

陣痛発来と羊水中各種 steroid 動態

昭和大学医学部産科婦人科学教室

鈴木 利昭 平戸久美子 小川 公一
矢内原 巧 中山 徹也Changes in Steroids in Amniotic Fluid in Relation
to the Initiation of LaborToshiaki SUZUKI, Kumiko HIRATO, Koichi OGAWA,
Takumi YANAIHARA and Tetsuya NAKAYAMA*Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo*

概要 羊水中各種 steroid (S) 値の分娩発来機序における意義を検討するために下の実験を行った。妊娠38～41週の正常妊婦を対象とし、I) まず選択的帝王切開[陣痛(－)群](9例)と経膈分娩例[陣痛(＋)群](13例)とについて羊水中のS値を比較し、II) 次いで人工破膜による分娩誘発例(12例)について、陣痛発来前より発来直後、更に分娩まで連続的に羊水中S動態を検討した。

測定Sはcortisol (F), progesterone (P_4), 20α -dihydroprogesterone ($20P_4$), 並びに遊離型 (f) 及び抱合型 (c) のpregnenolone (P_5), dehydroepiandrosterone (DHA), estradiol (E_2) 及び estriol (E_3) の11種でRIAで検した。

I) 陣痛(＋)群(経膈分娩例)が陣痛(－)群(選択的帝王切開)より有意に高値を示したSは、F, c- E_2 , f 及び c- E_3 及び DHA で、特に E_3 の増加が著しい。他のSも増加傾向にある。

II) 人工破膜による分娩誘発例については、A(陣痛発来前の破膜時)、B(陣痛発来直後)及びC(分娩時)の3点での羊水中S値を比較し、i) P_4 はAB間で減少傾向があるが、他のSは概ね分娩経過に従って漸増の傾向を示す。有意差の増加が見られたのはFのAC間及びf-DHAのBC間であり、Fは特に陣発後のBC間での増加が著しい。ii) ABC 3点における変化率(A点を100%)で有意差の変化のあったのは、F及びc-DHAはAC間で、f-DHAはBC間及びAC間で各々有意に増加した。陣痛開始前後のAB間ではf- E_2 が有意に増加し、一方 P_4 は有意に減少し、従って E_2/P_4 比もAB間で有意に増加した。その他のSも分娩時には増加傾向があるが有意差はなかつた。

以上の結果より、Fは主に陣痛のstressにより増加すると思われ、一方陣痛発来直後にはf- E_2 の増加及び P_4 の減少、即ち E_2/P_4 比の増加が起こることからこれらのSの変化が陣痛発来に関与している可能性が示唆された。尚、実験Iで陣痛(＋)群で増加する E_3 、及び実験IIで分娩時増加するDHA及び P_5 の陣痛発来に関する意義については更に検討を要する。

Synopsis To study the changes in steroid concentrations in amniotic fluid(AF) in relation to the initiation of parturition, eleven steroids in AF which included cortisol(F), progesterone(P_4), 20α -dihydroprogesterone, free(f-) and conjugated(c-) pregnenolone, DHA, estradiol(E_2) and estriol(E_3) were measured by RIA. Experiment 1: Samples were obtained at I) elective cesarean section (not in labor, n=9), II) vaginal delivery after the spontaneous onset of labor (in labor, n=13). Experiment 2: AF were collected serially from each individual at A) the artificial rupture of the membrane before the onset of labor, B) the initiation of labor and C) second stage of delivery. Samples of B and C were obtained with a catheter which was placed in the uterine cavity at the rupture of the membrane.

The mean concentrations of F, c- E_2 , f- and c- E_3 , DHA in I were significantly higher than those in II. In experiment 2, except for P_4 , all steroid concentrations tended to increase during the course of labor. The levels of F increased significantly from A to C but not from A to B. Free DHA increased from B to C. The percentage increase in steroid levels was also calculated and it was found that the steroid increase from A to B was f- E_2 while P_4 decreased. E_2/P_4 ratio increased significantly from A to B.

These results suggested that the increase in F and DHA may be due to the fetal response to the stress of labor. A possible role of increased E_2 and decreased P_4 , and subsequently increased E_2/P_4 ratio, in AF on the onset of labor is suggested.

Key words: Amniotic fluid • Onset of labor • Steroid hormone

緒 言

羊水の分泌機序や動態に関しては不明な点が多いが、羊水は胎児発育及び妊娠維持に欠くことのできない生活環境であることから、これが母児間の物質の代謝、移行に関しても特異な役割を果たしていることが推測されている。妊娠中には母体血中の胎児胎盤系の各種 steroid 値の著増することが知られているが、羊水中にも種々の steroid が大量に存在することが明らかにされつつある。更に羊水中 steroid 値測定による出生前胎児診断などの臨床応用面で胎児の肺成熟に対する cortisol 等の corticosteroid の関与¹⁰⁾、胎児胎盤機能の指標としての羊水中 estriol 値²⁹⁾や胎児の性別による androgen や estrogen 値²⁸⁾の相違などに関しても多くの報告がある。

一方、分娩発来及び経過に関連して母児血中の steroid 値の変化が最近注目されるようになったが、羊水が羊膜を介して子宮筋と隣接していること及び羊水中の steroid は主に胎児に由来していると考えられていることから、羊水中 steroid 値の変化が分娩発来に何らかの役割を持つ可能性が

考えられる。そこで、まず陣痛の有無の違いによる羊水中 steroid 値の比較をし、次いで同一人における陣痛開始前より開始後の分娩経過に伴う羊水中 steroid 動態を検することにより、分娩発来機序における羊水中 steroid の意義について考察を加えた。

実験方法

1. 実験対象

① 実験—I

妊娠38～41週の経腔正常分娩例13例〔陣痛(+)群〕と陣痛発来前の選択的帝切例9例〔陣痛(-)群〕との2群につき、分娩時に羊水を採取して検した。

② 実験—II

妊娠38～41週の陣痛未発来で子宮口2～3指開大している妊婦12例につき、人工破膜による分娩誘発を施行し、同一例の破膜時及び破水後は陣発に続いて分娩に至るまで経子宮口的に留置したバルーンカテーテルにより連続的に羊水を約10ml ずつ採取した。全例とも破水後2時間10分以内に陣痛が発来し、分娩時間は平均4時間7分(40分

表 1

Steroids	Anti-serum	³ H-labeled steroids
Cortisol (F)	F-21-hemisucc-BSA	[1, 2- ³ H(N)]-F (40Ci/mmole)
Progesterone (P4)	P4-3-oxim-BSA	[1, 2, 6, 7- ³ H(N)]-P4 (90Ci/mmole)
20 α -dihydroprogesterone (20P4)	Pregnanediol-3-G-BSA	[1, 2- ³ H(N)]-20P4 (55.7Ci/mmole)
Pregnenolone (P5)	P5-3-succ-BSA	[7- ³ H(N)]-P5 (19.3Ci/mmole)
Dehydroepiandrosterone (DHA)	DHA-11 α -succ-BSA	[7- ³ H(N)]-DHA (16.6Ci/mmole)
Estradiol (E2)	E3-16, 17-dihemisucc-BSA	[2, 4, 6, 7- ³ H(N)]-E2 (98.5Ci/mmole)
Estriol (E3)	E3-16, 17-dihemisucc-BSA	[2, 4, 6, 7- ³ H(N)]-E3 (85Ci/mmole)

表2 Cross reaction

Steroids	Anti-serum (%)						
	F	P4	20P4	P5	DHA	E2	E3
Cortisol (F)	100	<0.10	3.82	<0.10	<0.10	0	0
Progesterone (P4)	2.42	100	1.50	1.46	<0.10	2.80	2.80
20 α -dihydroprogesterone (20P4)	3.82	6.73	100	<0.10	<0.10	—	—
Pregnenolone (P5)	<0.10	<0.10	<0.10	100	0.88	—	—
Dehydroepiandrosterone (DHA)	0.21	<0.10	<0.10	1.03	100	4.00	4.00
Estradiol (E2)	0.40	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	100	100
Estriol (E3)	1.25	<0.10	—	<0.10	<0.10	100	100

～8時間)であつた。羊水は、陣痛発来前(破膜時)のもの(A), 陣痛発来直後のもの(B)及び分娩時のもの(C)の3者について比較した。尚、臨床的に羊水過多・過少を疑わせる症例は含まず、又全例の羊水量の測定は行なっていない。12例の分娩時平均妊娠週数は 39.1 ± 0.3 週, 児体重は $3,126 \pm 93$ g, 胎盤重量は 556.7 ± 49.1 gであつた。

2. 測定法

① 標準物質及び抗体(表1, 2)

表1に示す放射性steroidはあらかじめ, Sephadex LH-20 column chromatography によつて純化して使用した。また測定に使用した抗体の他steroidとの交差反応を表2に示した。

② 羊水中steroidの抽出・分離・測定

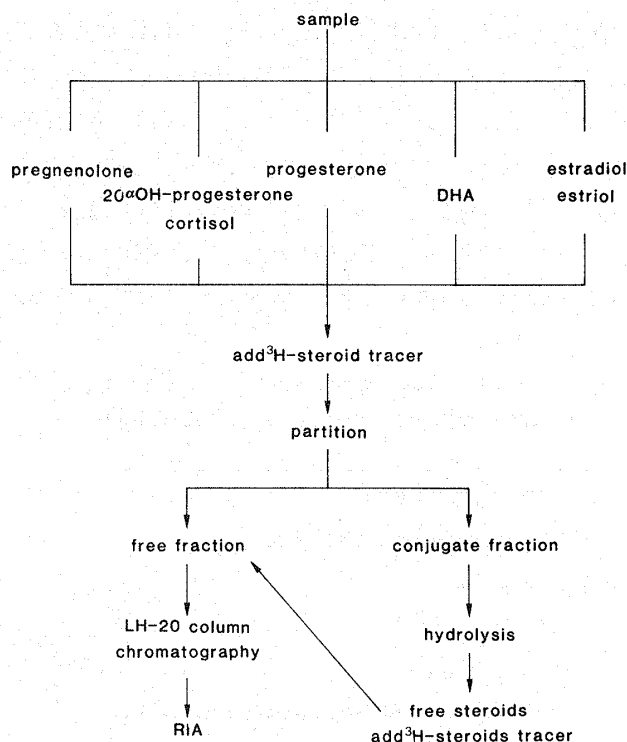
採取した羊水は遠心分離により上清を分離し, 図1のごとく5分し, 各々に回収率補正用の H^3 steroid 1,000cpmを加え, 飽和ethyl etherと水との分配でまず遊離型steroidを, 更に抱合型steroidはethanolにて除蛋白後 solvolysis を行ない遊離型steroidとして抽出した。

次いでbenzen: methanolを液相としたSephadex LH-20 column chromatography により各steroid(S)を分離し, RIA(牧野の変法)²⁾に供した。測定Sはcortisol(F), progesterone(P_4), 20α -dihydroprogesterone($20P_4$)並びに遊離型(f)及び抱合型(c)のpregnenolone(P_5), dehydroepiandrosterone(DHA), estradiol(E_2)及びestriol(E_3)の11種である。

実験成績

(1) 実験—I 陣痛の有無による分娩時羊水中

図1 Procedure for simultaneous measurement of steroids



S値の比較—経腔正常分娩例と陣痛発来前の選択的帝切例について(表3, 図2, 3)

i) estrogen: 陣痛(+)群が陣痛(-)群より有意に高値を示したのは, c- E_2 並びにf及びcの E_3 であり, 特に E_3 はfは3.6倍, cは2.7倍と著増していた。

ii) androgen: f及びc-DHAが共に陣痛(+)群で有意に高値であつた。

iii) C_{21} steroid: Fは陣痛(+)群の方が有意に高い。他の C_{21} Sの P_4 及び $20P_4$ も陣痛(+)群

表3 Steroid concentrations in amniotic fluid of normal pregnancy in labor and not in labor

Steroids	Not in labor (n=9)	In labor (n=13)	Statistically significant
Cortisol	15.14 ± 2.05	25.81 ± 3.89	p < 0.05
Progesterone	37.00 ± 6.64	43.92 ± 4.42	NS
20α -dihydroprogesterone	4.64 ± 0.84	8.14 ± 1.74	NS
DHA	1.36 ± 0.22	2.39 ± 0.35	p < 0.05
C-DHA	94.31 ± 12.76	166.10 ± 25.87	p < 0.05
Estradiol	7.31 ± 3.75	15.75 ± 4.23	NS
C-estradiol	36.80 ± 8.48	79.26 ± 14.40	p < 0.05
Estriol	24.22 ± 6.88	86.74 ± 16.49	p < 0.01
C-estriol	556.17 ± 109.24	1,495.65 ± 300.56	p < 0.05

mean ± SE ng/ml C: conjugated NS: not significant

の方が高値の傾向があつたが有意差はなかつた。

以上のごとく、陣痛(+)群では分娩時の steroid は高値を示し、特に、c-E₂, f-cE₃, f-cDHA 及び F は有意に高いがこれらの S 値の変化には、① 分娩発来までに既に変化していたのか、或は、② 陣痛という stress に伴う変化であるか、の 2 つが考えられるが、本実験結果のみからは明らかではない。そこで分娩発来の直前及び直後から分娩にかけての羊水中 S 値の変化を同一例について連続的に検

図2 Steroid concentrations in amniotic fluid of normal pregnancy in labor and not in labor

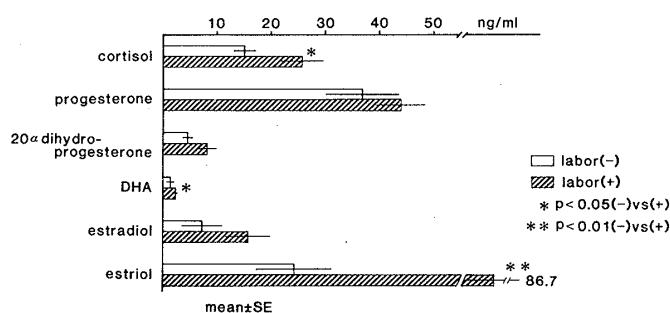
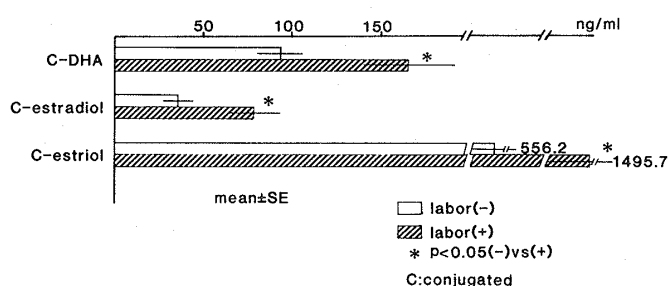


図3 Steroid concentrations in amniotic fluid of normal pregnancy in labor and not in labor



討した。

(2) 実験—II 陣痛発来前後より分娩時までの羊水中 S 動態—人工破膜による陣痛誘発経陰分娩例について (表 4, 図 4, 5, 6, 7)

① ABC 3 点における各 S 値の増減

図 4, 5 に各症例についての A (陣痛発来以前の破膜時), B (陣痛発来直後) 及び C (分娩時) の 3 点での各 S 値の変化像を実線で、その平均値をバーで示した。F の平均値は漸増し、陣発前と分娩時の A ($18.1 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$) と C ($29.6 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$) 間において有意の増加を示したが AB 間ではほとんど変化しない。f-DHA の平均値も陣発

図4 Individual changes in amniotic steroid levels at artificial rupture of membrane (A), at onset of labor (B) and at delivery (C).

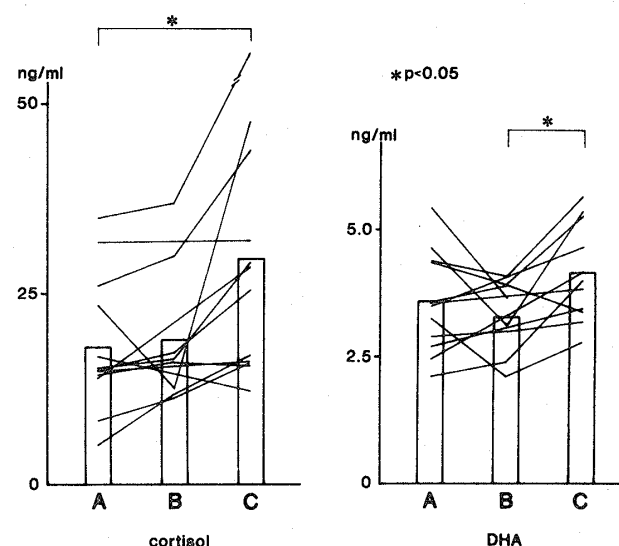


表 4 Steroid levels in amniotic fluid during parturition

Steroids	A (n=12)	B (n=8)	C (n=12)	Statistically significant
Cortisol	18.1 ± 2.5	19.1 ± 3.3	29.6 ± 5.0	A vs C $p < 0.05$
Progesterone	48.0 ± 4.8	39.9 ± 8.1	56.7 ± 5.7	NS
20 α -dihydroprogesterone	4.1 ± 0.7	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.6	NS
Pregnenolone	2.2 ± 0.3	2.0 ± 0.2	4.1 ± 2.0	NS
C-pregnenolone	18.6 ± 3.0	19.4 ± 3.3	19.9 ± 2.8	NS
DHA	3.6 ± 0.3	3.3 ± 0.3	4.2 ± 0.3	B vs C $p < 0.05$
C-DHA	52.7 ± 5.4	56.8 ± 6.8	59.9 ± 5.9	NS
Estradiol	11.1 ± 2.7	13.0 ± 4.7	12.5 ± 3.5	NS
C-estradiol	72.1 ± 13.9	70.9 ± 18.0	88.0 ± 18.2	NS
Estriol	91.4 ± 29.0	78.9 ± 41.6	105.5 ± 41.9	NS
C-estriol	965.1 ± 213.1	$1,017.0 \pm 379.4$	$1,054.7 \pm 269.4$	NS

mean $\pm$ SE ng/ml C: conjugated NS: not significant

図5 Individual changes in amniotic steroid levels at artificial rupture of membrane (A), at onset of labor (B) and at delivery (C).

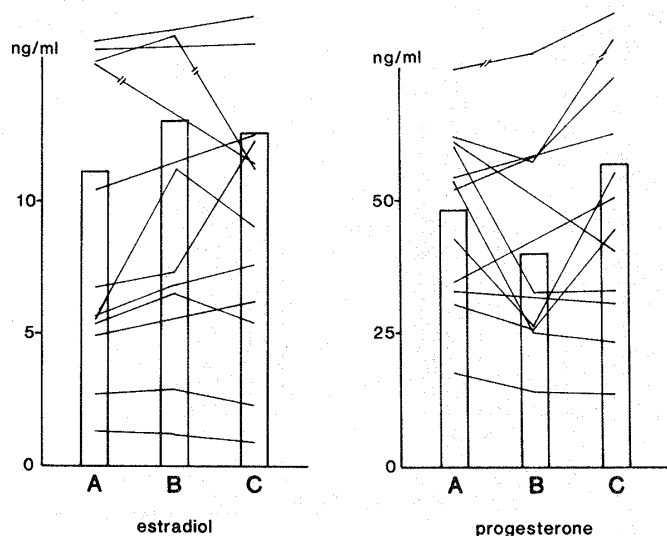
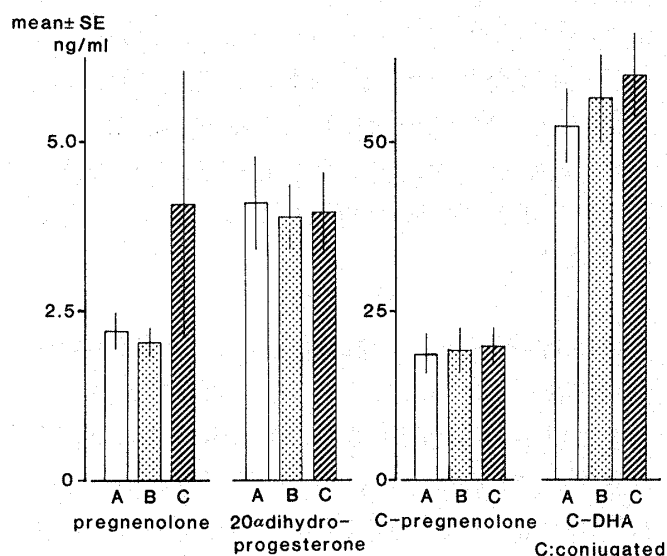


図6 Changes in steroid levels in amniotic fluid during labor



後の B ($3.3 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$), C ($4.2 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$) 値間で有意な増加を示したが, c-DHA は A ($52.7 \pm 5.4 \text{ ng/ml}$) から C ($59.9 \pm 5.9 \text{ ng/ml}$) まで漸増し, 有意差はないが分娩時には最高値を示した. f-E₂ (図5) の平均値は AB 間では増加し, P₄ は逆に AB 間で減少しているがいずれも有意差はなく, その他の平均値のみを示した (図6, 7) 20P₄, f-cP₅, c-E₂ 及び f-cE₃ にも有意差の変化はない.

② ABC 3点における各S値の変化率

破膜時の値 (A) を100%とした時の B, C 時点

図7 Changes in steroid levels in amniotic fluid during labor

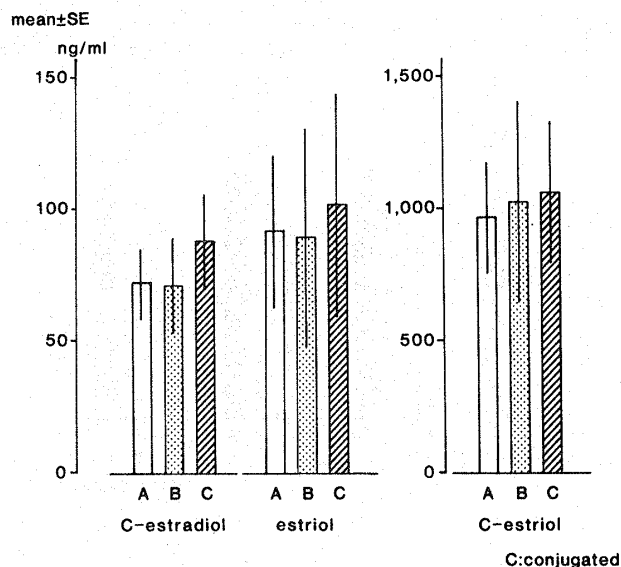
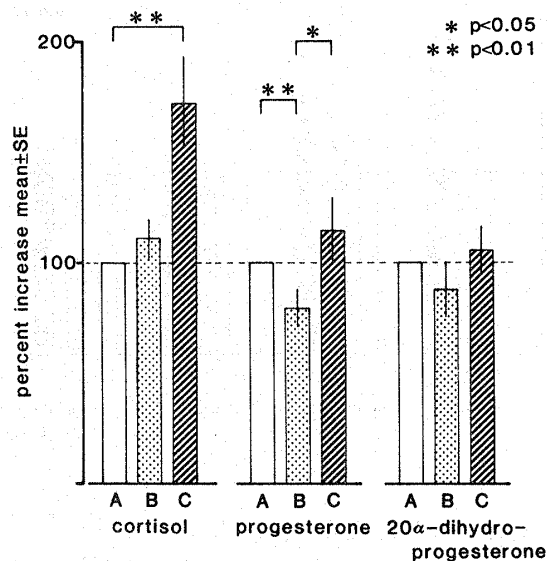


図8 The percentage increase in steroid levels in amniotic fluid during labor



における変化率を図8, 9, 10に示した.

いずれの S も C 点即ち分娩時の percent increase は最高値を示し, F, c-DHA, c-P₅ 並びに f-cE₂ は時間と共に常に漸増した. 次に有意差のあるものを挙げた.

i) 陣発前と分娩時の AC 間に有意の増大を認めたのは F 及び c-DHA (各々 172%, 116%) である.

ii) 陣発直後と分娩時の BC 間に有意な増大を認めたのは f-DHA (142%) で, AC 間 (126%)

図9 The percentage increase in steroid levels in amniotic fluid during labor

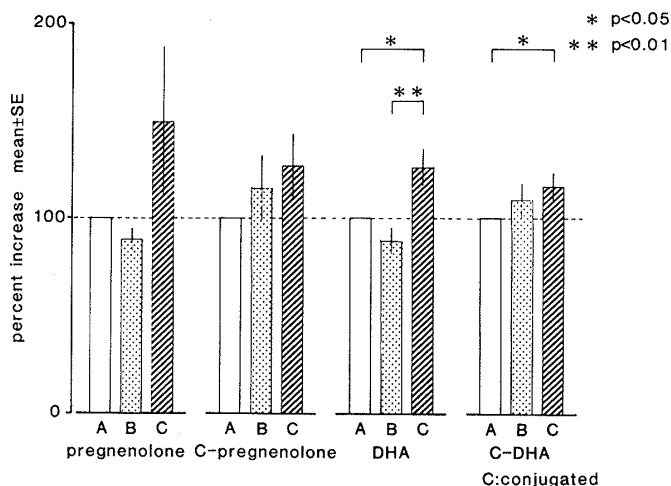


図11 The percentage increase in steroid levels in amniotic fluid during labor

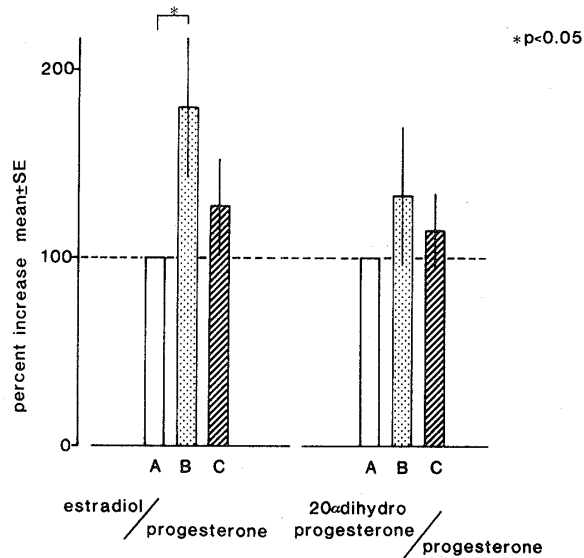
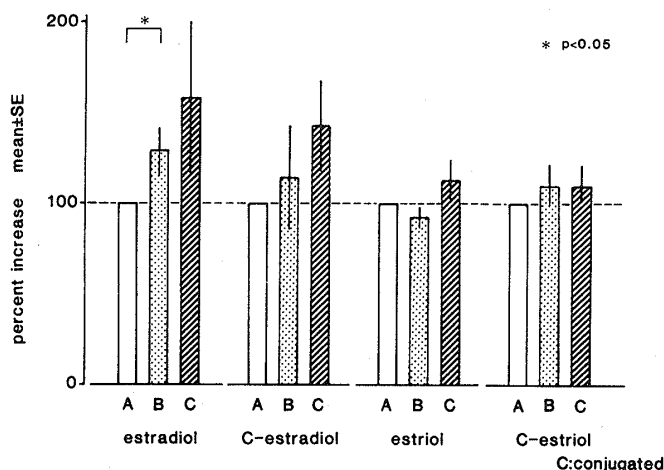


図10 The percentage increase in steroid levels in amniotic fluid during labor



にも有意な増大を認めた。

iii) 陣発前後 (AB 間) に有意差のあつたのは、 P_4 と $f-E_2$ で、前者は陣発直後に有意に減少 (80%) し、後者は有意な増大 (129%) を示した。なお P_4 は、その後分娩時には有意の増大 (BC 間で 144%) がある。

iv) E_2/P_4 比: AB 間で生物学的活性の拮抗する E_2 及び P_4 値の変化が著明であつたことから両者の比の変化を検すると (図11), 陣痛発来前に比べ直後には E_2/P_4 比は有意に増大した。なお $20 P_4/P_4$ 比も同様に陣発後には増大の傾向を示したが有意差はなかつた。

小括: 以上有意差の変化を示したものをまとめると、① 陣痛発来時点即ち AB 間で増加を示したのは $f-E_2$ であり、それに反し P_4 は減少し、 E_2/P_4 比は増大した。② 破膜時点 (陣発前) から分娩時即ち AC 間で増加したのは F , 並びに f 及び $c-DHA$ であつた。③ 陣痛発来後より分娩時にかけて、即ち BC 間で増加したのは $f-DHA$ 及び P_4 である。

考 案

陣痛発来直前における母体血中 S の増減が陣痛発来に関与していることを示唆する報告が多く、胎児の重要な環境因子である羊水中の S 値の変化も陣痛発来に関与している可能性があるが、その報告は少ない。以下陣痛発来をめぐる各種 S の動態に関する諸報告を文献的に考案し、今回の我々の研究成績について考察を加えたい。

1) cortisol (F) について

陣痛発来における F の役割に関する報告は以前よりあり、Nwosu et al.²³⁾²⁴⁾ は予定日超過妊娠の分娩後の新生児は血中 F 値が低値であることにより、胎児副腎機能低下と陣痛発来時期の遷延との関係を論じ、陣痛発来における胎児副腎の役割の関与が示唆されるとした後、予定日超過妊娠の妊婦の羊水中に F を投与した場合の分娩までの時間を対照群と比較すると、 F 投与群が有意に短縮し

たと報告し、母体血中F値の増加と共に羊水中F値の増加が陣痛発来に関連している可能性を推測した。

これに関連して、陣痛の有無による母児血中F値の変化を検じた報告は多く、母体血中F値は経腔分娩例〔陣痛（+）群〕が選択的帝切例〔陣痛（-）群〕より高値¹⁾³⁾を示し、胎児血（臍帯血）中値も同様に経腔分娩例で高値となることが知られている³⁰⁾。一方、Murphy²²⁾は誘発例と自然陣発例について分娩時の胎児血（臍帯血）中F値を比較して、自然陣発例の方が高値であるとしており、他に母体血についても誘発例に比べ自然陣発例のF値が有意に増加しておるとの報告があることは³⁾²⁵⁾、分娩時にみられる母児血中F値の高値は陣痛による母児のstressによるものだけではなく、Fが自然陣痛発来になんらかのtrigger的役割を果している可能性を示唆している。尚、Ohrlander et al.²⁵⁾は分娩経過に伴う胎児血中のF値を児頭採血により検じ、分娩経過と共に有意に増加するとし、Arai et al.⁴⁾も同様の傾向があることを報告している。しかし自然陣痛発来時点での胎児血F値についての報告はない。

羊水中について、陣痛の有無によるF値の変化を検じた報告は少ないが、Ohrlander et al.²⁵⁾によれば、子宮口2cm開大時の破膜時点での陣痛有無の2群の比較では陣痛群の方が有意にFが高値であるとし、巽ら¹⁾は陣痛の有無に拘らず破膜時に比べ分娩時には羊水中F値が有意に増加したと報告している。

今回の同一人の追跡実験では、羊水中F値は陣痛発来前の破膜時に比べ娩出時には有意に上昇しているが、特に陣発後から娩出時にかけて増加が著しい。既述のごとく、羊水中F投与による陣痛誘発実験により人でも羊水中F増加が陣痛発来のtriggerになつていることが示唆されるとの報告があるが、今回の実験成績での陣発後のF値の上昇は主に母児副腎の陣痛によるstressの結果によるものと考えられ、羊水中F値の上昇と陣痛発来機序との直接の関係はないことが示唆された。

2) Δ_4 系 C_{21} steroid について

i) 妊娠経過による変化：母体血中 P_4 に関して

Csapo et al.⁸⁾は妊娠週数と共に増加して36週でpeakとなり、その後陣痛発来まで減少するが、この P_4 減少が陣痛発来に関連していると報告し、更に Turnbull et al.³¹⁾は33例の初産婦を対象として妊娠20週より陣痛発来まで測定し、陣痛発来前5週より陣痛発来時にかけて減少するという同様の報告をした。一方、血中 P_4 は陣痛発来まで漸増するという報告⁵⁾¹⁵⁾もあり、それ以外にも母体血中 P_4 が分娩前に減少することには否定的な報告が多い。血中 $20P_4$ に関しては、Florensa et al.¹²⁾によれば母体血中値は妊娠週数と共に漸増し、 $20P_4/P_4$ 比は25週より妊娠末期まで増加するとし、我々³⁾も $20P_4/P_4$ 比は分娩2週間前より分娩前日にかけて更に増加することを認めており、更に Milewich et al.²¹⁾は胎盤における 20α -hydroxysteroid oxidoreductase (20α -HSD) 活性が妊娠12~20週に比べ末期では約5倍亢進していると報告している。

ii) 陣痛の有無による変化：Llauró et al.¹⁸⁾によれば母体血中 P_4 は陣痛発来時から分娩にかけて有意差はないが減少するとし、Pokoly et al.²⁷⁾も陣痛群では減少傾向があると報告している。Haskins et al.¹³⁾は胎盤組織中の P_4 値が陣痛（+）群では陣痛（-）群に比べ1/2に減少していることを示し、Diaz-Zagoya et al.⁹⁾も同様の結果を得、更に、この理由として胎盤における 20α HSD 活性の亢進を挙げている。我々も³⁾母体血及び臍帯血中の P_4 及び $20P_4$ 値は陣痛の有無では有意の変化がなかったが、 $20P_4/P_4$ 比は有意に増加していること、並びに in vitro の incubation 実験で胎盤の 20α HSD 活性は自然陣痛群では陣痛のない群に比べ有意に亢進していることを報じた。

iii) 羊水中 $\Delta_4 C_{21}$ steroid 値について：Johansson et al.¹⁵⁾によると、羊水中 P_4 は13~14週でpeakとなりその後妊娠週数と共に減少するとし、Younglai et al.³²⁾も同様の報告をしている。しかし羊水中 P_4 値を陣痛発来の前後で比較測定したものはなく、更に羊水中の $20P_4$ 値に関する報告は全くない。

本実験では、羊水中 P_4 値は陣痛発来直後には破膜時の陣痛（-）時に比べて有意に減少するこ

とから、羊水中 P_4 値の減少と陣痛発来との関係が示唆されたが、その後分娩時には増加している。一方、 $20P_4$ 値は陣痛発来前後から分娩にかけて著変がなく、血中で認められた $20P_4/P_4$ 比の変化は羊水中では認められなかった。

3) Δ_5 系 C_{21} 及び C_{19} steroid について

母体血中本 S 値の陣痛の有無による変化に関し、Mathur et al.¹⁹⁾は陣痛発来前に比べ分娩第2期では f-c P_5 、並びに f-c DHA が有意に増加すると報じ、また Lefèbvre et al.¹⁷⁾は陣痛のない選択的帝切例に比べ自然分娩の分娩時には c-DHA が有意に増加し、誘発例でも分娩の経過に伴って漸増し分娩時には有意に増加していると報告している。

胎児血中値については、Chang et al.⁷⁾は f-c P_5 、並びに f-c DHA のうち、陣痛(+)群では陣痛(-)群に比べて臍帯動脈血中の c-DHA のみが有意に増加し、c- P_5 には有意差はないが増加したとし、一方、Laatikainen et al.¹⁶⁾は陣痛発来後には臍帯動脈 c-DHA は有意に低下していると報じ、また Lefèbvre et al.¹⁷⁾は陣痛の有無により血中 c-DHA 値には有意の差はないと報告しているなど、 Δ_5 steroid 値と陣痛発来との関係については未だ定説はない。Arai et al.⁴⁾も胎児血中 total P_5 及び DHA 値は分娩進行に伴って増加の傾向があり、分娩時には有意に増加したことを報告しているが、この増加は分娩中の stress によるものとしている。

羊水中のこれら S 値に関し、陣痛の有無により比較した報告は従来はない。本実験によつて、羊水中の f-DHA が陣痛経過に伴い有意に増加すること、c-DHA は破膜時以後に漸増し分娩時には有意の高値となること、並びに f 及び c- P_5 も DHA と同様の傾向を示すことが示された。即ちこれらの羊水中 Δ_5 S 値には陣痛開始後の分娩経過に従つての上昇傾向は認められたが、陣発前と陣痛直後では有意差の増加は認められなかったもので、これらの Δ_5 系 S の変化が陣痛発来機序そのものに参与しているかどうかは明らかでない。

4) estrogen について

i) 妊娠中の変化：Turnbull et al.³¹⁾は母体血中

の f- E_2 は陣痛発来前 1 週間では 5 週前に比べ有意に増加し、この時期での P_4 の減少と共に陣痛発来に参与している可能性を示唆している。しかし Mathur et al.²⁰⁾によると E_2 は陣痛発来 1～3 週間前で peak となるが、その後陣痛発来時と 1 週間前とでは有意の変化はみられないこと、一方、 E_3 は陣痛発来時まで増加していると報じ、Batra et al.⁵⁾も妊娠末期では E_2 は変化しないと報告している。

羊水中については、Younglai et al.³²⁾は f- E_2 が Fencel et al.¹¹⁾は total E_3 が妊娠週数と共に増加し、36週より急増するとしている。

ii) 陣痛の有無による変化：Patten et al.²⁶⁾は母体血中及び臍帯血中の f- E_2 を陣痛有無(選択的帝切例と経膈分娩例)の 2 群に分けて比較して有意の変化はなかったとし、Pokoly et al.²⁷⁾も陣痛(+)群に増加傾向はあるが有意差がないことを報告し、我々³⁾も母体血中で選択的帝切例[陣痛(-)群]と経膈分娩例[陣痛(+)]とは f- E_2 、並びに f 及び c- E_3 値にはほとんど差がないこと、更に母体血 f 及び c- E_3 値を同一人の分娩経過中に連続測定したが有意の変化を認めなかった。一方、胎児血中については、Haukkamaa et al.¹⁴⁾は陣痛発来直後帝切症例の臍帯血中 f- E_2 は陣痛未発来群に比べて差がなかったが、経膈分娩例[陣痛(+)]の分娩時では陣痛(-)群に比べ有意に増加しているとし、Arai et al.⁴⁾は胎児血中 total E_3 値の陣痛経過に伴う変化を測定し、分娩第1期に比べ分娩時に有意に増加していると報じている。

羊水中については、Biggs et al.⁶⁾は妊娠末期の症例に人工破膜による誘発を行ない、子宮内挿入のカテーテルにより経時的に破膜後 8 時間まで採取し、total E_3 値を測定してほとんど変動がなかったとしているが、この報告は我々の E_3 値に関する結果と一致する。一方、今回測定した羊水中の f 及び c- E_2 値については、陣痛のない破膜時、陣痛発来時及び分娩時にかけて漸増するが、f- E_2 は陣痛(-)時よりも陣痛発来時に特に増加しており、母体血及び臍帯血中では陣痛発来により f- E_2 の変化はなかったとの既報の成績と異なっている。なお羊水中 P_4 は陣痛発来時に有意に減少

することから(既述), この時期には E_2/P_4 比は有意に増大する。

陣痛発来直後に羊水中の E_2 の上昇及び P_4 の減少が見られるとの今回の成績は, Turnbull et al.³¹⁾ 及び Csapo et al.⁸⁾ が母体血中 E_2 及び P_4 値に関して妊娠末期の陣痛発来直前に認めた変化と同様であるが, 羊水中と母体血中とで時期的なずれがあることが注目され, 且つ羊水中のこれらの S の変化が陣痛発来に関与している可能性を示唆している。

羊水中の E_3 値については, 母体血中と同様, 陣痛発来前及び後から分娩時にかけてほとんど変動がなかった。本実験Ⅰで羊水中 f 及び c- E_3 が共に選択的帝切例〔陣痛(一)群〕に比べ経陰分娩例〔陣痛(+)群〕で各々3.6倍及び2.7倍と著増しているのに対し, 実験Ⅱの人工破膜誘発例の陣痛開始→分娩時での値にはほとんど変化がなかったことの説明としては, 実験Ⅰでの陣痛(+)群にみられた分娩時の E_3 値の高値は自然陣痛発来前に既に発生していた変化であることが推察される。

小括: 以上, 選択的帝切例と経陰分娩例との比較及び陣痛発来前例についての人工破膜時より分娩時に至る羊水中 S を連続的に測定することにより, 陣痛発来と羊水中 S 動態との関係について検討した結果, 羊水中 S 値の変化は従来報告されている血中 S 値の変化の成績とは必ずしも一致してはいないが, ① 羊水中では F が陣痛という stress により増加すると考えられること, ② f- E_2 の増加及び P_4 の減少, 即ち E_2/P_4 比の有意の増加が陣痛発来時に起こることから, 羊水中のこれらの S 値の変化が陣痛発来に関与していることが示唆されたこと, ③ DHA 及び P_5 は破膜時の陣痛(一)時より陣痛発来後分娩時まで増加するが, これらの Δ_5S の変化が陣痛発来に関与した変化であるのか, 或は陣痛の stress による母児 S 産生の変化によるものなのかは明らかではないことが示された。なお DHAS に関しては, これが羊膜における prostaglandin 産生に関与³⁾するとの成績もあつて, この胎児源と考えられる Δ_5S の羊水中の変化は分娩発来に関係する一つの因子である可能

性があり, 今後の興味ある課題として残っている。

尚本実験Ⅱでの対象は子宮口がすでに2指以上開大している症例であり, かつ人工破膜により人工的に誘発された陣痛発来モデルについての研究であつて自然の陣痛発来例についての研究ではないことを銘記しておく必要がある。

文 献

1. 巽 英樹, 西島正博, 望月愛郎, 蔵本玲子, 島田信宏, 新井正夫, 長内国臣: 分娩周産期の母児血中・羊水中 cortisol の動態. 北里医学, 12: 23, 1982.
2. 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay. 日内分泌誌, 49: 629, 1973.
3. 矢内原巧: 分娩発来時期の胎児・胎盤・母体系ホルモンの動態. 日産婦誌, 34: 1138, 1982.
4. Arai, K. and Yanaihara, T.: Steroid hormone changes in fetal blood during labor. Am. J. Obstet. Gynecol., 127: 879, 1977.
5. Batra, S., Bengtsson, L.P., Grundsell, H. and Sjöberg, N.-O.: Levels of free and protein-bound progesterone in plasma during late pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 1041, 1976.
6. Biggs, J. and Kloppe, A.: The variability of oestriol concentration in amniotic fluid. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., 76: 999, 1969.
7. Chang, R.J., Buster, J.E., Blakely, J.L., Okada, D.M., Hobel, C.J., Abraham, G.E. and Marshall, J.R.: Simultaneous comparison of $\Delta_5-3\beta$ -hydroxysteroid levels in the fetoplacental circulation of normal pregnancy in labor and not in labor. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 744, 1976.
8. Csapo, A.I., Knobil, E., Molen, H.J. and Wiest, W.G.: Peripheral plasma progesterone levels during human pregnancy and labor. Am. J. Obstet. Gynecol., 110: 630, 1971.
9. Diaz-Zagoya, J.C., Wiest, W.G. and Arias, F.: 20α -hydroxysteroid oxidoreductase activity and 20α -dihydroprogesterone concentration in human placenta before and after parturition. Am. J. Obstet. Gynecol., 133: 673, 1979.
10. Doran, T.A., Ford, J.A., Allen, L.C., Wong, P. Y. and Benzie, R.J.: Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio, palmitic acid, palmitic acid/stearic acid ratio, total cortisol, creatinine, and percentage of lipid-positive cells in assessment of fetal maturity and fetal pulmonary maturity: A comparison. Am. J. Obstet. Gynecol., 133: 302, 1979.
11. Fencl, M.D., Alonso, C. and Alba, M.:

- Estriol values in amniotic fluid in the course of normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113: 367, 1972.
12. *Florensa, E., Harrison, R., Johnson, M. and Youssefnejadian, E.*: Plasma 20α -dihydroprogesterone, progesterone and 17-hydroxyprogesterone in normal human pregnancy. *Acta Endocrinol.*, 86: 634, 1977.
 13. *Haskins, A.L. and Louis, S.*: The progesterone content of human placentas before and after the onset of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 67: 330, 1954.
 14. *Haukkamaa, M. and Lähteenmäki, P.*: Steroids in human myometrium and maternal and umbilical cord plasma before and during labor. *Obstet. & Gynecol.*, 53: 617, 1979.
 15. *Johansson, E.D.B. and Jonasson, L.-E.*: Progesterone levels in amniotic fluid and plasma from women. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 50: 339, 1971.
 16. *Laatikainen, T., Pelkonen, J., Apter, D. and Ranta, T.*: Fetal and maternal serum levels of steroid sulfates, unconjugated steroids, and prolactin at term pregnancy and in early spontaneous labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 489, 1980.
 17. *Lefebvre, Y., Chapdelaine, A. and Bolté, E.*: Effects of labor on plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol. *Gynec. Invest.*, 1: 57, 1970.
 18. *Llauró, J.L., Runnebaum, B. and Zander, J.*: Progesterone in human peripheral blood before, during, and after labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 101: 867, 1968.
 19. *Mathur, R.S., Landgrebe, S., Moody, L.O., Powell, S. and Williamson, H.O.*: Plasma steroid concentrations in maternal and umbilical circulation after spontaneous onset of labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 1235, 1980.
 20. *Mathur, R.S., Landgrebe, S. and Williamson, H.O.*: Progesterone, 17-hydroxyprogesterone, estradiol, and estriol in late pregnancy and labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136: 25, 1980.
 21. *Milewich, L., Gant, N.F., Schwarz, B.E., Chen, G.T. and MacDonald, P.C.*: Initiation of human parturition. IX. Progesterone metabolism by placentas of early and late human Gestation. *Obstet. & Gynecol.*, 51: 278, 1978.
 22. *Murphy, B.E.P.*: Does the human fetal adrenal play a role in parturition? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 115: 521, 1973.
 23. *Nwous, U.C., Wallach, E.E. and Bolognese, R.J.*: Initiation of labor by intraamniotic cortisol instillation in prolonged human pregnancy. *Obstet. & Gynecol.*, 47: 137, 1976.
 24. *Nwosu, U.C., Wallach, E.E., Boggs, T.R. and Bongiovanni, A.M.*: Possible adrenocortical insufficiency in postmature neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 122: 969, 1975.
 25. *Ohrlander, S., Gennser, G. and Eneroth, P.*: Plasma cortisol levels in human fetus during parturition. *Obstet. & Gynecol.*, 48: 381, 1976.
 26. *Patten, P.T., Anderson, A.B.M. and Turnbull, A.C.*: Human fetal and maternal plasma oestrogens and the onset of labour. *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.*, 80: 952, 1973.
 27. *Pokoly, T.B. and Jordan, V.C.*: Relation of steroids and prostaglandin at vaginal delivery and cesarean section. *Obstet. & Gynecol.*, 46: 577, 1975.
 28. *Robinson, J.D., Judd, H.L., Young, P.E., Jones, O.W. and Yen, S.S.C.*: Amniotic fluid androgens and estrogens in midgestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 755, 1977.
 29. *Schindler, A.E. and Ratanasopa, V.*: Profile of steroids in amniotic fluid of normal and complicated pregnancies. *Acta Endocrinol.*, 59: 239, 1968.
 30. *Sybulski, S. and Maughan, G.B.*: Cortisol levels in umbilical cord plasma in relation to labor and delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 125: 236, 1976.
 31. *Turnbull, A.C., Patten, P.T., Flint, A.P.F., Keirse, M.J.N.C., Jeremy, J.Y. and Anderson, A.B.M.*: Significant fall in progesterone and rise in oestradiol levels in human peripheral plasma before onset of labour. *Lancet*, 1: 101, 1974.
 32. *Younglai, E.V., Effer, S.B. and Pelletier, C.*: Amniotic fluid progestins and estrogens in relation to length of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111: 833, 1971.

(No. 5430 昭58・12・22受付)