

診療 (依頼稿)

周産期における prostaglandin の意義

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

教授 佐藤 和雄

同愛記念病院産婦人科

関 博之

The Significance of Prostaglandins in Perinatal Period

Kazuo SATOH

Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama

Hiroyuki SEKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Doh-ai Memorial Hospital, Tokyo

Key words: Prostaglandins • Perinatal period

はじめに

prostaglandin (以下 PG) は人工受精時に精液が子宮を収縮させることから、精液中の子宮収縮物質として発見された物質で、その当時前立腺 (prostate) から分泌されると考えられていたため、prostaglandin と名付けられた。その後、精囊腺で分泌されることが確かめられ、Bergstrom や Samuelsson によつて PGE, F 系の構造決定がなされ、本格的に研究が始められた。現在に至るまで約20数種類の PG が発見され、その多彩な薬理作用が解明されている。特に産婦人科領域では、PG 発見の端緒となつたように精液中に多量に含まれていること、Karim et al.によつて分娩の誘発、促進のため、はじめて PG の臨床応用がなされたこと、さらに排卵、受精、着床、分娩発来、胎児胎盤循環系に重要な役割を果たしていることなどから、PG との関連の強いことをうかがわせる。本稿では、周産期領域における PG の役割、動態などについて述べてゆく。

1. 受精・着床

1) 受精と PG 代謝

着床に PG が関与することを示唆するものとして、ラットやマウスでは PG の合成阻害剤である indomethacin で着床時の特徴的な子宮内膜所見である血管透過性の亢進や分泌期内膜の脱落膜化¹⁾が抑制されるだけでなく、着床そのものも抑

制されることが知られている。妊娠マウスに indomethacin を投与すると day 4 に投与した時に着床数の減少が見られ (図 1)、その効果は量依存性である。しかも、同時に PGE₂ を投与すると着床数の回復が見られることから、day 4 における PG 代謝が着床に重要であり、その主要な作用はハッチングに参与している²⁾。

2) ヒト子宮内膜の PG 合成能

ヒト子宮内膜で産生される PG は主に PGE₂ と PGF_{2α} である。アラキドン酸から PG への湿重量当たりの転換率で各時期の PG 産生能を比較すると、PGF_{2α} の産生は、増殖期では少ないが、分泌期で最も増加する。しかし、PGE₂ は着床前の分泌期中期で最も多い。一方、妊娠 6～8 週の脱落膜における PG 産生は増殖期内膜と同程度に著明に

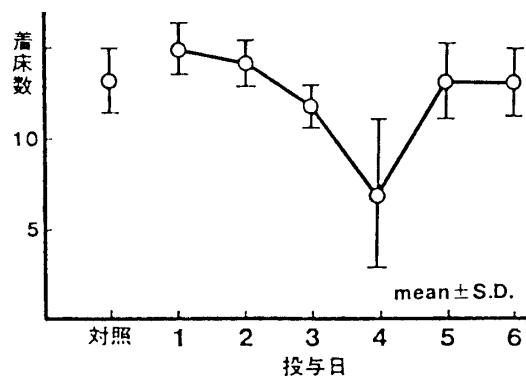


図1 インドメサシン投与による着床数の変化

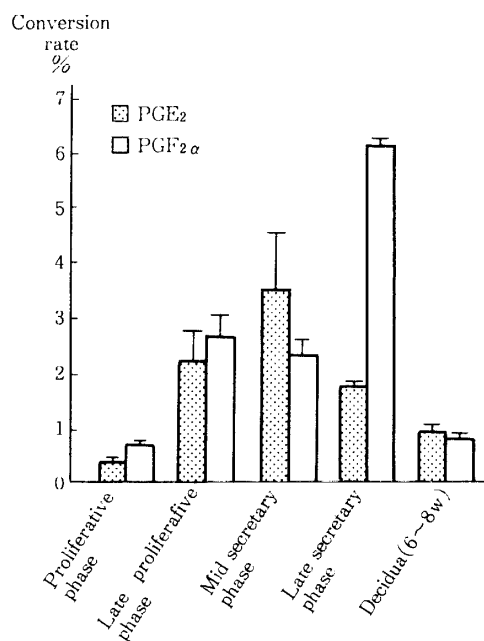


図2 ヒト子宮内膜と脱落膜におけるPGE₂およびPGF_{2α}の産生

抑制されている²⁾ (図2)。さらに、増殖期と分泌期中期の子宮内膜を組織培養し、medium中に放出されたPGをRIAで測定しても、子宮内膜がPGE、PGFを産生し、estradiol-17β添加でPGFが増加し、分泌期ではPGFの産生が増加することが確かめられ²⁶⁾、これらPGの産生部位は腺上皮細胞ではなく、間質細胞であることが示された¹¹⁾。すなわち、月経前で最も多くなるPGF_{2α}は月経時の子宮収縮による疼痛への関与、着床の頃に最も増加するPGE₂は着床への関与が示唆されている。さらに、妊娠による分泌期内膜の脱落膜化に伴う著明なPG合成抑制は、脱落膜がPGの主要な産生部位である間質細胞の増生による変化でできるためと考えられている。

3) アラキドン酸のリン脂質、中性脂質への取り込み

¹⁴C-アラキドン酸の子宮内膜リン脂質への取り込みを見ると、分泌期は増殖期に比較して、phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylcholine (PC), lyso-PE, lyso-phosphatidylinositolへの取り込みが著明になる。一方、triglycerideへの取り込みは、逆に分泌期は増殖期に比較して有意に低下する²⁾。すなわち、ヒト分泌期内膜でのリン脂質の代謝回転は亢進し、またこの時期で産生が増加するPGの前駆物質であるアラキドン酸が

中性脂質に由来すると考えられている¹⁹⁾。

4) 妊娠マウスの子宮内膜PG合成能

マウス内膜ではPGE₂、PGF_{2α}、6-keto PGF_{1α}が同定され、それらの産生量は着床前日のday 4で最も多く、着床後のday 7では産生量が著明に減少していた。また、これらPGsは組織学的に脱落膜化が著明な着床部の子宮内膜では脱落膜化が軽度の非着床部と比較して低下していた。さらに、day 4でindomethacinを投与すると有意に着床が阻害された²⁾。これらマウスの結果はヒト子宮内膜の結果と一致するものが多く、これらの結果を考え併せると着床にPG、特にPGE₂が重要な役割を担っていることだけは確実といえる。しかし、このPGE₂が内膜由来のものだけの作用か、胎胚由来のものも関与しているかは現在のところ不明である。

2. 分娩

1) ヒト妊娠・分娩におけるPGE、Fの動態

primary PGと呼ばれるPGE、Fの主要な作用に平滑筋への作用であり、特に妊娠子宮に対する作用は強力である。このため、ヒト分娩経過中の血中、尿中、羊水中のPGE、F濃度や子宮、胎盤組織のPGE、Fの産生量について数多くの報告が見られる。図3に示されるように、羊水中のPGF_{2α}濃度は分娩の進行とともに増加することは諸家のほぼ一致するところである¹⁶⁾が、PGF_{2α}の末梢血中濃度⁷⁾やPGE₂の末梢血中¹⁴⁾、羊水中濃度は上昇するという報告が多いが、差がないとするものもあり、必ずしも一致を見ていない。その理由として、PGE、Fの体内での代謝が速いこと、PGE、Fは局所で産生されと考えられているため、これらの値が末梢血に反映されにくいことなどが挙げられる。このため、PGE、Fの血中安定代謝物で、血中に蓄積される傾向があり、血小板や血球で産生されない13,14-dihydro-15-keto PGE、FやPGFの尿中主要代謝物であるPGF_{2α}-MUM(5α, 7α-dihydroxy-11-keto-tetranorprosta-1,16-dioic acid)を測定することにより、生体内でのPGE、F産生量を正確に反映すると考えられる。安永らは分娩前後の血中13,14-dihydro-15-keto PGF_{2α}を測定し、妊娠中は変動を認めないが、陣痛発来とともに上昇し、分娩前後で最高となり、分娩後低下すること、さらに同時に測定した尿中の

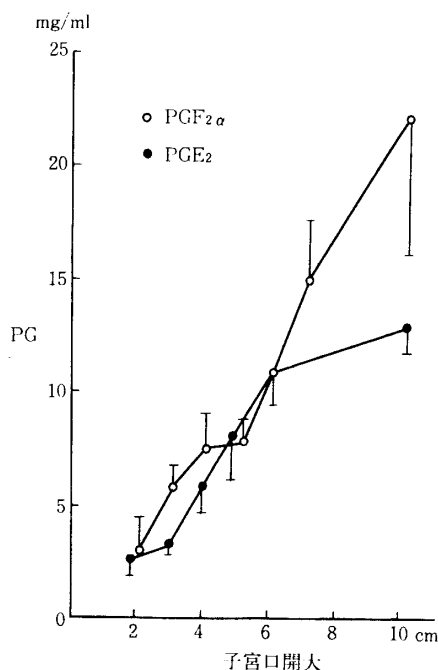


図3 分娩時羊水中の PGE₂, F₂α の変化

PGF₂α-MUM 値も同様の傾向にあることを示した⁶⁾. すなわち, PGF は分娩時その産生量が増加していることがほぼ確認されているが, PGE は測定手技上の問題もあり一定の見解が得られていない.

2) PGE, F の妊娠子宮収縮作用

一般的に PGE は非妊時は弛緩, 妊娠時は収縮作用を持ち, PGF₂α は非妊時, 妊娠時ともに収縮作用を持つとされている. ところが, PGE は *in vitro* では妊娠子宮に対しても一部, 収縮を抑制する場合があります, *in vivo* と *in vitro* の成績が PGE 系では必ずしも一致しない⁸⁾. これに対し, PGF₂α は非妊時, 妊娠時ともに収縮作用を持ち, *in vivo* と *in vitro* の成績がほぼ一致する. このようなデータの相違はヒト子宮筋の複雑な解剖学的構築に起因すると考えられている. すなわち, 子宮体部と峡部, 頸部とでは筋線維の走行, 結合組織と筋線維の組織内比率などが大きく異なり, 分娩時には児娩出の原動力となる子宮体部と児の通過管となる子宮峡部, 頸部とは全く異なる働きをするためと考えられている. 詳細については不明な点もあるが, PGE, F が複雑に作用して円滑な分娩をもたらすことは確かである.

3) 分娩発来機序

分娩発来機序に関しては, 胎児副腎からのステ

ロイド説, また胎盤でのプロゲステロン減少説やその他多くの仮説があるが, 未だに結論は得られていない. しかし, PG がなんらかの役割を担っていることは確かである.

卵膜に高濃度に含まれているアラキドン酸が陣痛開始後有意に減少し, アラキドン酸遊離作用を有する phospholipase A₂, C 活性が妊娠末期の卵膜組織で高く, これが妊娠末期で見られる PG 産生量の増加をもたらす, 分娩発来の律速段階である可能性を指摘する報告²⁵⁾や羊水中に PG 合成促進作用と PG 合成阻害作用を有する物質が含まれており, PG 合成阻害作用を有する物質が妊娠末期, 陣痛発来直前に低下し, PG 合成促進作用を有する物質の増加とあいまって PG 産生が亢進し, これが分娩発来の重要な因子であるとの報告¹⁰⁾も見られ, これらは PG の分娩発来機序への重要な関与を示唆するものである.

いずれにせよ, 分娩発来機序を考える上で PG をぬきにすることはできず, PG が primary に動いているか secondary に動いているかは不明であるが, きわめて重要な役割を担っていることは確かであろう.

4) 子宮頸管熟化

オキシトシンには頸管熟化作用はないが, PGE₂にはその作用があることがわかっている. ところが, 熟化した頸管は浮腫状を呈し, 組織学的にはきわめて炎症像に類似していることが示され, 血管透過性の亢進作用など炎症と密接な関連を有する PGI₂が頸管熟化に関与している可能性が強く示唆され, 現在は PGE₂にかわって PGI₂がその主要因子と考えられるようになってきた.

コラーゲン分解の指標となるヒドロキシプロリンの放出がアラキドン酸によつて促進され, その時のアラキドン酸代謝産物が PGI₂であること¹³⁾が指摘され, ヒト熟化頸管組織での PGI₂産生能が非妊時のそれと比べきわめて高いとの報告¹⁾(図4)や頸管熟化促進の目的で臨床的に応用されている DHA-S の効果も PGI₂産生の増加を介したものであるとの報告もあり, PGI₂が重要な頸管熟化因子の一つであることは確かなようである.

3. 妊娠中毒症と胎児胎盤循環

妊娠中毒症(以下中毒症)の原因は未だ不明であるが, vasoconstriction と hemoconcentration

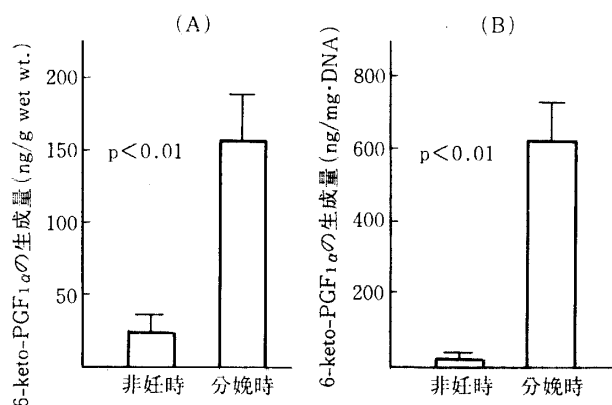


図4 ヒト子宮頸部における(A)湿重量当たり、(B) DNA 当たりのPGI₂の合成活性

による胎児胎盤循環不全がその病態の本質であるといわれ、胎児胎盤循環不全の臨床症状として中毒症があると考えられている。妊娠すると、胎盤からのestrogen産生が増加し、それによりrenin-angiotensin-aldosterone系の亢進が起こり、妊娠中の循環血液量も30~40%増加する。さらに、分娩時の出血に備えるため、凝固系の亢進も見られる。通常、循環血液量が増加し、さらに凝固系が亢進すると、血圧が上昇するだけでなく、微小循環系においては血栓などができやすく、循環不全に陥りやすい。ところが、正常妊婦では血圧の上昇も見られず、胎児胎盤循環不全なども起きない。この理由として、PG-kinin-kallikrein系をはじめとする降圧系、さらに線溶系も亢進して、昇圧系、凝固系の亢進に拮抗し、homeostasisを保つように働いている。一般的に中毒症が重症化するに従って、昇圧系も抑制されてくるので、中毒症の病態形成には降圧系の機能低下が主要な原因と考えられている。

PGが血管平滑筋に作用することは以前より知られていることであるが、特にPGI₂は強力な血管平滑筋弛緩作用と血小板凝集抑制作用を持つため、降圧系の因子であるだけでなく、線溶系の主要因子でもあり、重要な局所循環調節因子と考えられている。中毒症とPGの関係についてはSperoffの仮説²⁷⁾があり、彼はその中で胎児胎盤循環系でのPGAの産生低下ないしその作用機構の異常のため、循環不全となり、中毒症が発症すると仮定した。その後、PGAはartifactで生体内には存在しないことがわかったが、それに変わつ

て多彩な薬理作用のためPGI₂が注目されるようになってきた。

Bussolino et al.は中毒症妊婦の皮下静脈や子宮静脈、さらに胎盤内静脈は正常妊婦や非妊婦と比較して、PGI₂産生能が有意に低いことを報告⁷⁾している。また、臍帯静脈血中³⁰⁾のPGI₂濃度も低値であり、胎盤組織²⁹⁾や臍帯血管組織²¹⁾でのPGI₂産生能も中毒症で低下が見られ、血管系におけるPGI₂の産生能の低下が中毒症の病態形成に重要な役割を担っていることは諸家のほぼ一致するところである。

このようなPGI₂産生低下のメカニズムに関しては不明な点が多く、Lewis et al.はこれを酵素学的に検討した。彼らによれば、中毒症ではcyclooxygenase, PGI₂ synthetaseなどのPGI₂合成酵素活性が中毒症で低下しているため、PGI₂産生量が低下するという¹²⁾。著者らも同様の検討を行い、PGI₂合成酵素のうち、特にcyclooxygenase活性の低下がPGI₂産生低下に大きな影響を与え、さらにアラキドン酸の遊離作用を有するphospholipase A₂活性もPGI₂産生に影響しているという結果³⁴⁾(図5)を得た。これらPGI₂の酵素量は正常妊娠と中毒症との間では差がなく¹⁷⁾、妊娠によつてcyclooxygenaseが誘導されてくるという報告¹⁸⁾と考え併せると、cyclooxygenaseが中毒症におけるPGI₂産生低下のkey enzymeであるといえる。さらに、妊娠中にこの酵素が誘導されることを考慮すると、酵素誘導という遺伝的な素因がその病態形成に関与している可能性が大きく、中毒症の発症因子の一つに高血圧素因があるとする臨床成績⁵⁾とも一致する。すなわち、胎児胎盤循環不全状態である中毒症は、cyclooxygenaseを中心とするPGI₂合成酵素活性の低下によりPGI₂産生低下が起こり、その原因のPGI₂合成酵素活性の低下は遺伝的に規定されている可能性がある。

4. 胎児循環系、特に動脈管

胎児循環の特徴は成長に必要な栄養素や酸素の全てを胎盤を経由して母体より供給されていることであり、さらに胎内生活では肺呼吸をしていないが、分娩直後より肺呼吸を開始するため、胎内生活では開存している動脈管が胎外生活に移行すると同時に閉鎖するというダイナミックな変化を

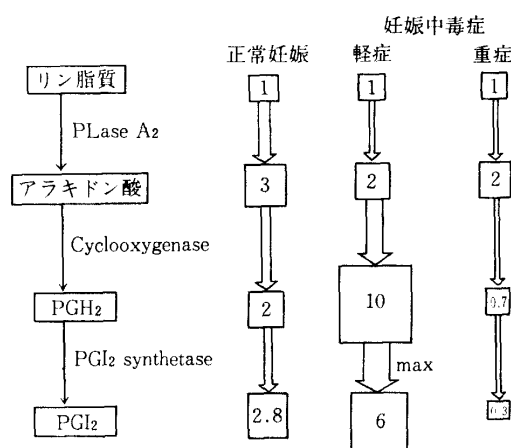


図5 妊娠中毒症におけるPGI₂産生酵素系の活性
注：リン脂質を基質量として0.1μMとしたときのPGI₂およびその中間生成物の生成量をin vitroの酵素活性より計算してある。

遂げることである。したがって、胎児循環は成人以上に循環動態の安定が大切であり、low peripheral resistance, high cardiac output の状態にあると同時に、動脈管は瞬時にダイナミックな変化を遂げねばならず、その調節機構にPG、特にPGE₂やPGI₂が重要な働きを行っている。

胎児の血液循環の特徴はhematocrit値の上昇などhyperviscosityの状態にあるにもかかわらず、凝固系因子の活性は低下し、血小板もその数が母体血のそれと変わらないにもかかわらず、その機能は著しく低下している。このような循環動態の特殊性の維持因子としてPGsの中でも、強力な血管平滑筋弛緩作用と血小板凝集抑制作用を有するPGI₂が考えられている。事実、胎児血管系は母体血管系と比較して、PGI₂の合成能が高く²⁸⁾、また臍帯血流量と臍帯動脈のPGI₂産生量との間には正の相関が見られる²⁰⁾ことは、胎児循環系でのPGI₂の重要性を示唆している。

動脈管の開存因子としてPGが考えられたのは、その阻害剤であるindomethacinを大量に投与すると、胎内で動脈管が閉鎖することによる。動脈管ではPGI₂の産生量が最も多いがPGI₂は動脈管への血小板の凝集を抑制するなど2次的に作用しているにすぎず、PGE₂が主要な動脈管開存因子であるといわれている⁹⁾。動脈管は出生第1日目にすでに機能的には閉鎖し、解剖学的にも出生後2～3週目に閉鎖する。この動脈管の閉鎖は血中の酸素分圧の上昇によつて起こるが、この作

用はPGを介して起こる。このことは、PGE₂、PGI₂の産生が低下するだけでなく、血管平滑筋の収縮作用を有するTXA₂、PGF_{2α}の循環系での産生増加が起こるため¹⁵⁾で、さらに血中酸素分圧が上昇するとhydroxy fatty acidの産生が増加し、これがPGI₂の産生を低下させる²²⁾ことも間接的に作用して動脈管閉鎖が起こつてくると考えられている。

5. 周産期領域におけるPGの臨床応用

生殖生理に密接な関与をしているPGを治療の目的で臨床応用しようとする試みは他の領域よりも盛んに行われている。分娩の誘発、増強さらに中絶へのPGE₂やPGF_{2α}の応用や動脈管閉存症へのindomethacinの投与、逆に先天性心疾患のため動脈管閉存を維持する目的でのPGE₂投与などはいまや確立した治療法である。現在のところは試験段階であるが、妊娠中毒症や胎児胎盤循環不全による子宮内胎児発育遅延に対する、PGI₂製剤やTXA₂合成阻害剤の投与も試みられ、ある程度の効果が得られている。さらに、その薬理作用を理論的に考えると、受精、着床障害の治療薬やpostcoital contraception typeの避妊薬として、PGが臨床応用できる可能性があり、PGが人類に多大の貢献をもたらす可能性を有している。今後の研究の成果が期待される次第である。

おわりに

PGは発見の端緒から臨床応用に至るまで周産期領域と密接な関連を有し、しかも重要な働きをしている。しかし、詳細は不明な点が多く、今後これらの問題が解明されることにより、排卵、受精・着床、妊娠・分娩、胎児胎盤循環・妊娠中毒症などの生理機構や病態の解明が可能となり、さらにPGの治療への応用が可能となる。

文 献

1. 平川 舜, 油田啓一, 伊東 晃: 妊娠家兎子宮頸部の dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS) 結合蛋白. 日産婦誌, 35: 1351, 1983.
2. 佐藤和雄, 木下勝之, 堤 治, 石原 理, 矢野 哲, 坂元正一: 受精・着床とPG: 生殖生理とプロスタグランディン, 113p, 現代医療社, 東京, 1985.
3. 関 博之, 水野正彦, 佐藤和雄, 中林正雄: 妊娠中毒症の母体, 胎児血管系におけるPGI₂産生能の酵素的考察. 日産婦誌, 39: 905, 1987.
4. 関 博之, 佐藤和雄, 神保利春: 妊娠中毒症臍帯血管内皮細胞のphospholipase活性. 血液と脈管, 掲載予定.

5. 関 博之, 中林正雄, 小島俊行, 佐藤和雄, 水野正彦, 坂元正一: 妊娠中毒症と中・高年令層の高血圧発症に関する統計的考察. 産婦の世界, 36: 133, 1984.
6. 安永洗彦: ヒト妊娠・分娩時における prostaglandin (PG) の動態と関与に関する研究. 日産婦誌, 33: 1, 1981.
7. Bussolino, F., Benedetto, C., Massobio, M. and Camussi, G.: Maternal vascular prostacyclin activity in preeclampsia. Lancet, 2: 702, 1980.
8. Bygdeman, M.: In Nobel Symposium 2: Prostaglandins (eds. S. Bergstrom and B. Samuelsson), 71. Almqvist & Wiksell, Stockholm, 1967.
9. Cocceani, F. and Olley, P.M.: Prostaglandins and the circulation at birth. In Herman, A.G. and Vanhoutte, P.M., Cardiovascular Pharmacology of the Prostaglandins (eds. H. Denolin and A. Goossens), 303. Raven Press, New York, 1982.
10. Cohen, D.K., Craig, D.A., Strickland, D.M., McCubbin, J.H. and Mitchell, M.D.: Prostaglandin biosynthesis stimulatory and inhibitory substances in human amniotic fluid during pregnancy and labor. Prostaglandins, 30: 13, 1985.
11. David, G.M., Casey, L., Johnston, J.M. and MacDonald, P.C.: Mesenchyme-epithelial interaction in human endometrium. J. Clin. Invest., 70: 798, 1982.
12. Downing, I., Shepherd, G. and Lewis, P.: Kinetics of prostacyclin synthetase in umbilical artery microsomes from normal and preeclamptic pregnancies. Br. J. Pharmac., 13: 195, 1986.
13. Hiller, K. and Wallis, R.M.: The cervix in pregnancy and labor, Churchill Livingstone, 144. 1981.
14. Jubiz, W.: Physiologic role of prostaglandins of the E(PGE), F(PGF) and AB(PGAB) groups. Estimation by radioimmunoassay in unexpected human plasma. Prostaglandins, 2: 471, 1972.
15. Kaapa, P.: Prostanoids in neonatology. Ann. Clin. Res., 16: 330, 1984.
16. Keirse, M.J.N.C. and Turnbull, A.C.: Metabolism of prostaglandins within the pregnant uterus. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 82: 887, 1975.
17. Keirse, M.J.N.C., Moonen, P. and Klok, G.: Control of prostacyclin synthesis in pregnancy-induced hypertension. Prostaglandins, 29: 643, 1985.
18. Keirse, M.J.N.C., Erwich, J.J.H.M. and Klok, G.: Not prostacyclin synthase but prostaglandin endoperoxide synthase increases with human placental development. Prostaglandins, 31: 527, 1986.
19. Klauskorte, K.J., MacDonald, P.C., Johnston, J.M., Okita, J.R. and Casey, M.L.: Biochim. Biophys. Acta, 752: 423, 1983.
20. Makila, U.-M., Jouppila, P., Kirkinen, P., Viinikka, L. and Ylikorkala, O.: Relation between umbilical prostacyclin production and blood-flow in the fetus. Lancet, 1: 728, 1983.
21. Misiani, R., Remuzzi, G. and Mecca, G.: Prostacyclin generation by human umbilical and placental vessels in normal and hypertensive pregnancy. Clin. Pharmacol. Prostacyclin (eds. P.J. Lewis and J. O'Grady), 137. Raven Press, New York, 1981.
22. Needleman, P., Holmberg, S. and Mandelbaum, B.: Ductus arteriosus closure may result from suppression of prostacyclin synthetase by an intrinsic hydroperoxy fatty acid. Prostaglandins, 22: 675, 1981.
23. Psychoyos, A.: Endocrine control of egg implantation. In Handbook of Physiology (eds. R. O. Greep, E.B. Astwood and S.R. Geiger), Sect. 7, Vol. 2, Part 2, 187. American Physiological Society, Bethesda, M.D., 1973.
24. Salmon, J.A. and Amy, J.J.: Levels of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in amniotic fluid during pregnancy and labour. Prostaglandins, 4: 523, 1973.
25. Schwarz, B.E., Schultz, F.M., MacDonald, P.C. and Johnston, J.M.: Initiation of human parturition. Am. J. Obst. Gynec., 125: 1089, 1976.
26. Singh, E.J., Baccarini, I.M. and Zuspan, F.P.: Levels of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and E_2 in human endometrium during the menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 1003, 1975.
27. Speroff, L.: Physiologic and pharmacologic roles for prostaglandins in obstetrics. Clin. Obstet. Gynecol., 16: 109, 1973.
28. Terragno, N.A. and Terragno, A.: Prostaglandin metabolism in the fetal and maternal vasculature. Federation Proc., 38: 75, 1979.
29. Walsh, S.W., Behr, M.J. and Allen, N.H.: Placental prostacyclin production in normal and toxemic pregnancies. Am. J. Obst. Gynec., 151: 110, 1985.
30. Yamaguchi, M. and Mori, N.: 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$ thromboxane B_2 and 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F concentration of normotensive and preeclamptic patients during pregnancy, delivery and the postpartum period. Am. J. Obst. Gynec., 151: 121, 1985.