

HCG 投与後の血中および尿中ホルモン動態について

— 非妊時および妊娠時の比較 —

The Change of Plasma and Urinary Levels of HCG, Estrogen,
Progesterone and HPL after the Subcutaneous
Administration of HCG
—In Comparison with Nonpregnant and Pregnant Women—

東京医科歯科大学医学部産科婦人科学教室

熊 坂 高 弘	Takahiro KUMASAKA	矢 追 良 正	Yoshimasa YAOI
大 蔵 健 義	Takeyoshi OHKURA	西 望	Nozomu NISHI
小 山 嵩 夫	Takao KOYAMA	木 戸 豊	Yutaka KIDO
下 地 祥 隆	Yoshitaka SHIMOZI	齊 藤 幹	Motoi SAITO

概要 非妊婦人および妊娠各時期の婦人にHCGを投与し、その前後の血中、尿中ホルモン変動を測定し、次のような結論を得た。steroidgenesis と云う観点からみると妊娠初期におけるHCGの target organ は妊娠黄体であり、その作用は主として progesterone 産生の促進である。しかし外因性HCGの作用時間は極めて短く1時間前後と推定される。HCG投与後、血中および尿中の immunological HCG の濃度が24時間以上高値を持続するにも拘らず steroidgenesis に影響を及ぼす時間が短いと云うことは、血中においてはHCGの biological activity が速やかに不活性化されるためか、または黄体細胞の中の receptor の性質などに関連するものと推測される。一方HCG投与後、血中の steroid hormone の変化が認められない場合でも、尿中測定では有意の差がみられることがある点より、体内の hormone の変動を理解するためには血中と尿中の測定を平行して行う必要があるものと考ええる。

妊娠15週以降にHCGを投与しても、今回の実験方法では血中、尿中 estrogen, progesterone, pregnanediolなどのレベルになんの変化も与えることはできなかつた。したがってこの時期以降の胎盤で行われる steroidgenic pathway に対してHCGは余り重要な役割を果たしているとは考えられない。妊娠初期黄体における steroidgenesis に対するHCG投与の直接的効果は極めて短時間であるので、1日1回の採血、測定では steroid hormone の微細な動態を把握することはできない。

緒 言

HCGは妊娠特有の hormone であり、研究の歴史も長いのに拘らず、その生物学的作用や臨床的意義に関しては未だ不明の点が少ない。HCGは下垂体性LHと類似した生物学的作用があり、その代表的なものとして排卵、顆粒膜細胞または内葉膜細胞の黄体化などがある。この他にHCG本来の性質としては luteotropic な作用、妊娠黄体あるいは胎盤の steroid hormone 生合成の

促進、絨毛の刺激作用、oxytocin による子宮筋の抑制作用、リンパ球との結合作用、受精卵をallo-graft と見做した場合の抗原抗体反応の抑制などの作用があげられている。現在われわれはHCGを臨床的に、非妊では排卵誘発、黄体機能の改善に、また妊娠の場合はその steroid hormone 産生刺激効果を期待して切迫流産の治療などに用いている。しかしこの理論的根拠は必ずしも明確ではない。今回われわれはHCGの臨床応用にあたっ

て最も基本的な問題、すなわち血中および尿中HCGの消長と、これに追従する steroid hormoneの変動について検討したので報告する。

実験方法

1. HCGを正常婦人の卵胞期および黄体期に1回大量皮下投与(5000—10,000iu)し、経時的に血漿中および尿中HCGを測定し、その消長を検討した。同時に血漿中 estrogen (E), progesterone (P) および尿中 E, Pregnanediol (Pd) を測定し、卵巣における steroidogenesis を推定した。

2. 妊娠初期、中期、末期にHCGを1回大量皮下投与(5000—50,000iu)し、その際の血漿中および尿中HCG、血漿中HPLの変動、さらにE, P, Pd を測定し、妊娠黄体あるいは絨毛組織の steroidogenesis に及ぼす影響を検討した。

3. 血中LH, FSH, HCG, E, Pの測定は radioimmunoassay (RIA) により、尿中HCGは hemagglutination (HAR: Hi-Gonavis), hemagglutination inhibition (HAIR: Gonavis) により、尿中Eは Brown (1955)の変法、Pdは Gas-liquid-chromatography によった。

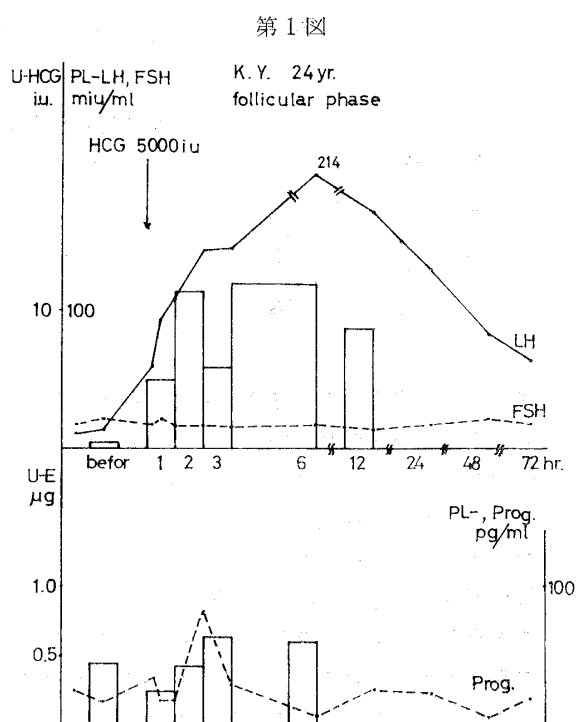
4. 血中LH, FSHのRIAはMidgley(1966)に準拠、標準品は LER-907を用いた。測定法の感度は、LH: 3.9ng/tube, FSH: 7.8ng/tube で偏位係数(CV)は intraassay でLH: 6%, FSH: 10%, interassay ではそれぞれ13%, 20%であった。血中HCG測定には CER-IRE SORINのHCG, RIA Kitを使用した。その測定可能範囲は1.25—160miu/mlで、CVは10%であった。血中Eは LH-20のcolumnによりE₁, E₂, E₃に分画して測定した。測定感度は15pg/mlであった。Pは牧野(1974)の方法により測定、20pg—500pg/mlの範囲で測定可能であった。尿中LH/HCGの測定に用いたHARの感度は5iu/lであり(熊坂他1973), HCGのみを測定したHAIRの感度は1000iu/lであった。なお後者2つはいずれも半定量法である。尿中EおよびPd測定法の感度はE: 1.5ug/day, Pd: 50ug/day CVはE: 4—5ug/day, で50%, Pd: 1mg/day 以下で30%であった。血中HPLの測定はHARによ

り、その感度は2ng/mlである(矢追他1974)。

対象例は正常周期は卵胞期、黄体期が各々2例、平常妊娠7週1例、8週2例、9週1例、12週1例、15週1例、16週1例、20週1例、27週1例、40週1例である。

成績

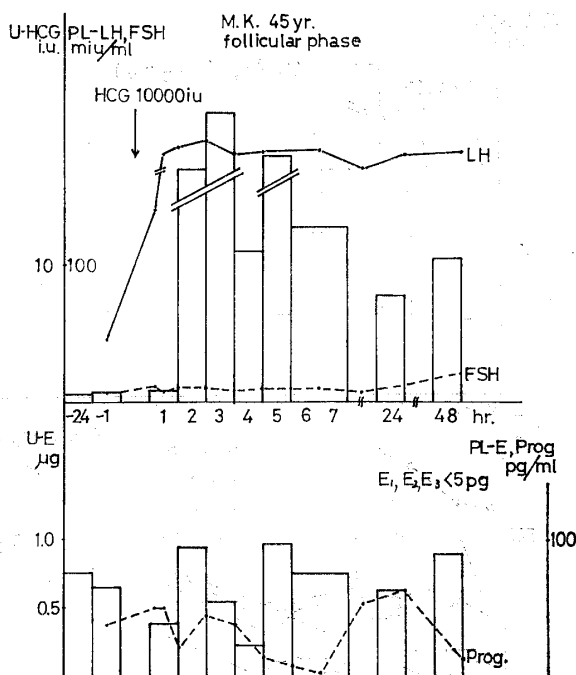
正常周期婦人(24歳)の卵胞期(周期8日)にHCG 5000iuを1回投与した結果を第1図に示



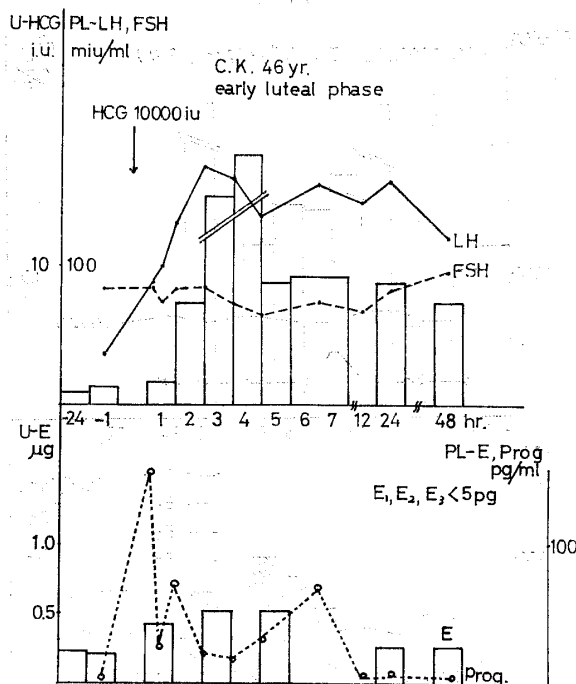
した。血中HCG/LHのピークは6時間後にみられ(214miu/ml), 1/2tは約36時間であった。尿中HCGへの排泄は投与後1時間ですでに開始がみられ、2時間後にはピーク(107iu/l)に達し、12時間後もなお94iu/lの高値を示した。血中FSHは変化は示さなかった。血中PはHCG投与後2時間で対照値の約4倍(84pg/ml)に達する一過性の上昇を示したが、尿中Eは1時間毎の排泄値では変化を示さなかった。

正常周期卵胞期の他の1例(45歳, 周期7日)1~HCG 10,000iuを1回筋注した場合の血中HCG/LH, FSH, P尿中HCG, Eの変動を第2図に示した。血中HCG/LHは15分ですでに著明な上昇を示し(225miu/ml), この値は48時間後で

第2図



第3図



もなお持続した。尿中HCGは2時間後に対照値の20倍以上の増加(12iu/l)を示し、48時間後でも10倍以上の高値を示した。血中FSHは全く変化を示さなかった。

一方血中Pは多少の変動を示したが有意の変化

は見られず、血中Eは15pg/ml以下であり、尿中Eにも有意の変化は見られなかった。

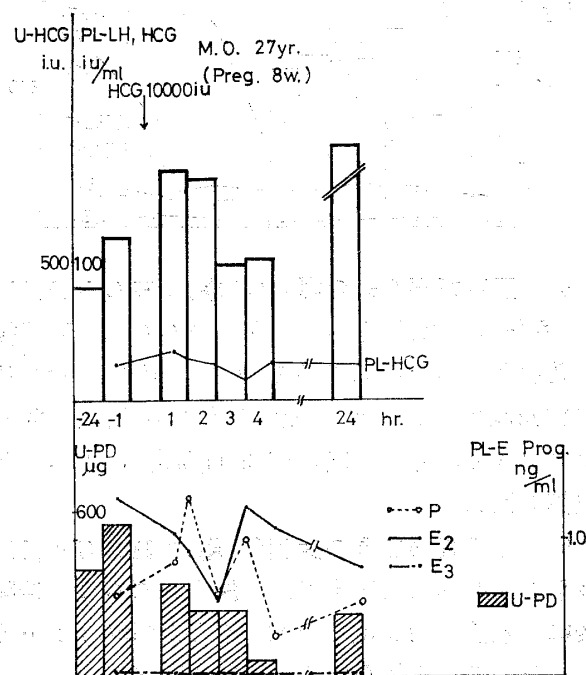
2. 正常周期黄体期(46歳周期18日、推定排卵後5日)にHCG 16,000iuを1回投与した成績を第3図に示した。血中HCG/LHは2時間で対照値の約6倍のピークに達し(173miu/l)、この値は以降約36時間にわたり持続した。尿中HCGは2時間後に増量し始め、4時間後にピークに達し(29.4iu/l、対照値の約9倍)48時間後も7.4/lと対照値の4倍の高値を示した。血中FSHは変化を示さなかった。血中Pは投与後15分で対照値の約30倍と著明に上昇した(219pg/ml)がその後急速に下降し、6時間後に再び小さなピークがみられた。

血中Eは15pg/ml以下で明らかな変動を示さなかったが、尿中Eは1時間で約2倍に上昇、これは5時間後また持続した。

また以上の症例で、HCG 1回投与により月経周期が移動したと考えられるものはなかった。

3. 正常妊娠8週の症例(27歳)にHCG 10,000iuを1回投与した成績を第4図に示した。血中HCGは対照値20iu/mlとほとんど変化なく推移

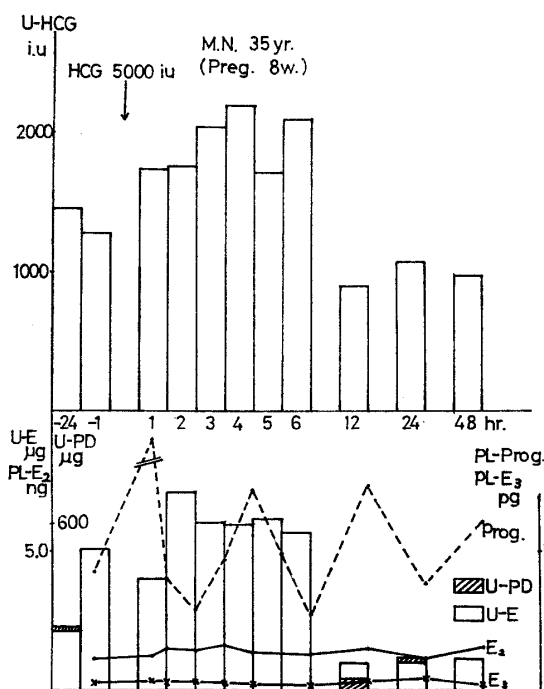
第4図



し、尿中HCGの経時的排泄値も著明な変化は認められなかつた。血中Pは1時間後に一過性の上昇（対照値の約2倍1.25ng/ml）がみられたにすぎず、血中E₂、E₃とも増加せず、尿中Pdの経時の上昇も認められなかつた。

他の妊娠8週例（35歳）にHCG5000iu投与した結果では、尿中HCG、Eは投与後6時間までわずかな上昇を示し、血中E₂、E₃、尿中Pdは変化はみられなかつたが血中Pは30分後に対照値の約5倍の一過性上昇を示し、（対照値：425ng/mlの約5倍：2250ng/ml）その後波動的に変動を示しながら推移した（第5図）。

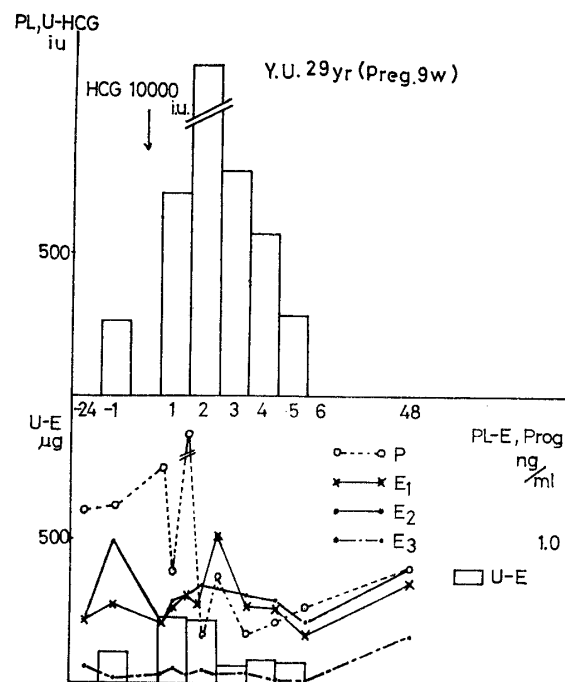
第5図



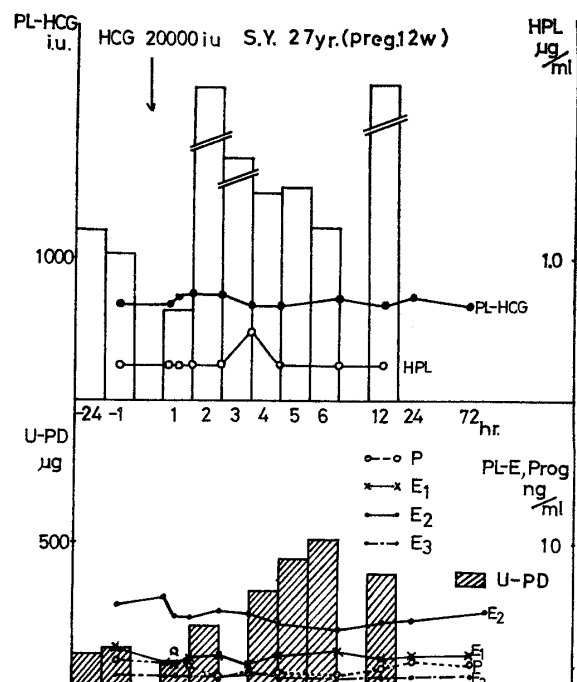
4. 正常妊娠9週の婦人(29歳)にHCG10,000iuを投与した成績では、尿中HCGは1時間後に著明な上昇を示し対照値（264iu/h）の約7倍（1792iu/h）に、また血中Pも1時間後に対照値（1.2ng/ml）の5倍（6.25ng/ml）に上昇した（第6図）。

5. 正常妊娠12週の症例(27歳)にHCG20,000iuを1回投与した結果では、尿中HCGは1時間後に対照値（1040iu/h）の3倍（3200iu/h）に上昇し、その後も高値を持続し、12時間後でなお1980

第6図

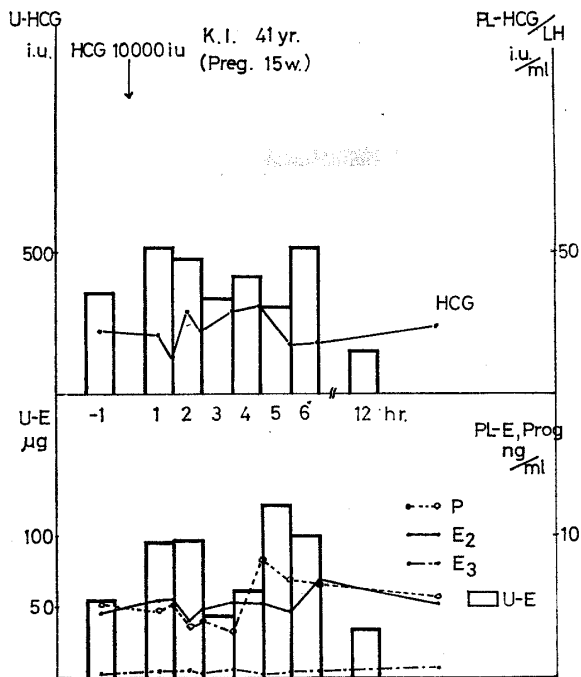


第7図

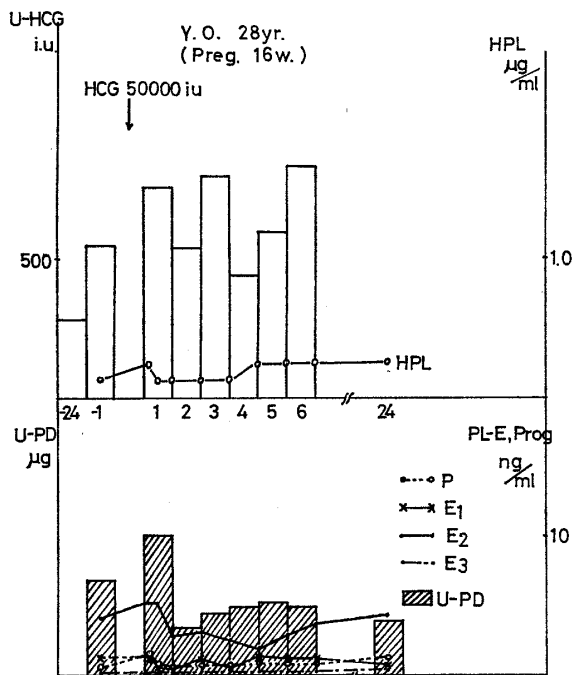


iu/hの高値を示した。尿中Pdは2時間後から増量し始め、6時間後には対照値（110μg/h）の約5倍（510μg/h）を示したが、血中Pには有意の変動が認められなかつた（第7図）。

第 8 図



第 9 図



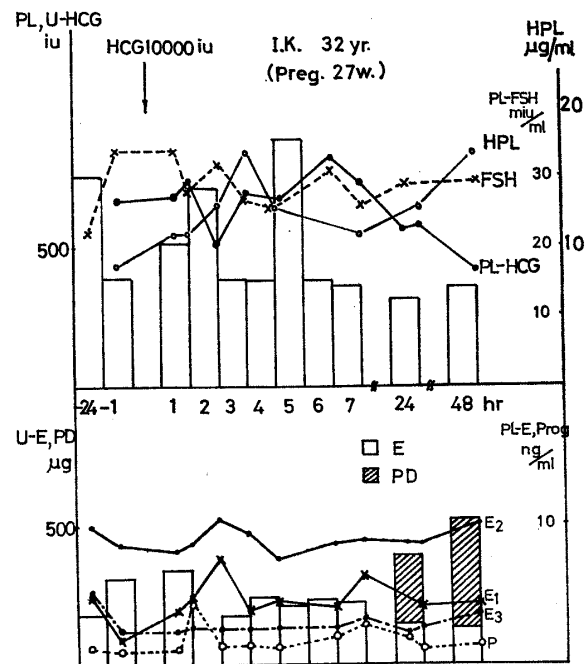
6. 正常妊娠15週(41歳)にHCG 10,000iuを1回投与した症例では第8図の如く, 血中, 尿中HCGともに上昇は見られず, 血中 E_2 , E_3 , P, 尿中Eのいずれにも変化はみられなかった。

7. 正常妊娠16週(28歳)にHCG 50,000iuを

1回投与した例(第9図)でもホルモン変動パターンは上述例と同様であつた。すなわち尿中HCG, 血中HPLに有意の増加はみられず, 血中 E_1 , E_2 , E_3 , P, 尿中Pdにも有意の変動はみられなかった。

8. 正常妊娠27週の症例(32歳)にHCG 10,000iuを1回投与した場合, 血中HCG, FSH, HPL, E, Pのいずれにも変化はみられず, また尿中HCG, E, Pdにも何ら変動はみられなかった(第10図)。

第10図



9. 正常妊娠40週(32歳)にHCG 10,000iuを投与した例では血中HCG, E, P尿中HCG, Pdに変化はみられなかった(第11図)。

ただ血中HPLのみが2時間後から約2倍の上昇を示した。

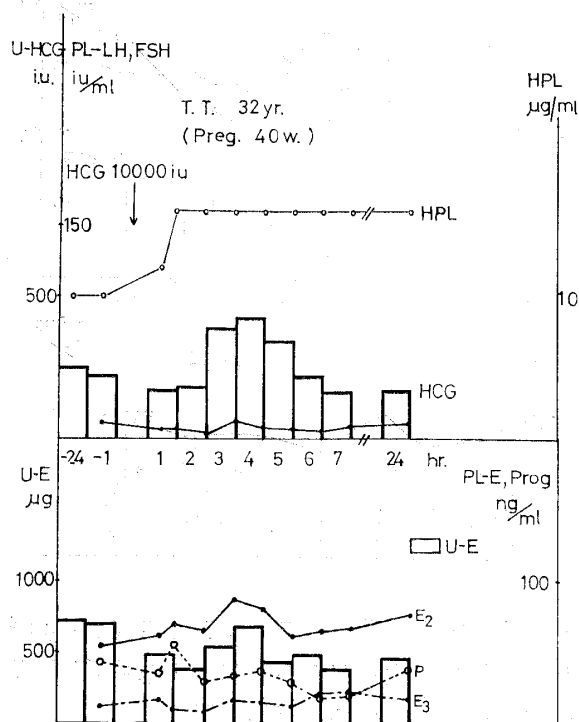
妊娠例に対するHCG投与結果を表にまとめると第1表の如くなる。すなわち妊娠9週まではHCGの投与により一過性に血中P尿中Eの上昇が, また12週では尿中Pdの増加が認められたが, 15週以降ではこれらのsteroidhormoneの変化は全く認められなかった。

なおHCGの投与対象例でのその後の妊娠経過

第1表 The change of the hormone levels after the HCG administration

pregnant.	administ.	HCG		Estrogen				Progesteron	
subject	HCG	Plasma	urine	Plasma			urine	Plasma	urine
				E ₁	E ₂	E ₃		P	Pd
7W	10000		→				↑		
8W	10000	→	→		→	→		↑	
8W	5000		↑		→	→	↑	↑	→
9W	10000		↑	→	→	→	↑	↑	
12W	20000		↑	→	→	→		→	↑
15W	10000	→	→		→	→	→	→	
16W	50000		→	→	→	→	→	→	→
27W	10000	→	→	→	→	→	→	→	
40W	10000	→	→		→	→	→	→	

第11図



に異常を認めたものはなかった。

考 案

HCGの具体的な生物学的作用を理解し、さらにHCGの妊娠時における意義を明らかにすることは、HCGを黄体機能不全、切迫流産などの治療に利用する場合の基本的問題である。

HCGとLHとは免疫学的にもまた生物学的にも非常に類似した物質であるが、HCGのhalf-lifeがLHに比べて非常に長いと云うことは一つの大きな相違点である。

この事実が示す生理的な意味を明らかにするために、endogenousにHCG産生のない正常月経周期婦人にHCG 5,000iuと10,000iuの皮下投与を試みた。10,000iu投与では血中、尿中ともにそのimmunologic activityは上昇、延長し、48時間後でも対照値に比べて約5倍以上の高値を持続した。最高血中濃度は、10,000iu, 5,000iu投与のいずれにおいてもほぼ同じであるが、持続時間は10,000iuの方がはるかに長い。

Rizkallah et al. (1973) はHCGを静脈内に投与した場合の推移を報告している。すなわち血中HCGのdisappearance patternはbiexponential componentから成り、first componentのhalf-lifeは5—6時間、second componentは23時間であり、筋肉内投与ではこのtail partが27—31時間に延長することを述べている。Johnson (1950) は生物活性のあるHCGとして尿中に排泄されるのは循環血中HCGの6—8%にすぎないと云っている。われわれが測定したHCG投与後のsteroid hormone動態から考えると、生物活性のあるHCGは体内で比較的速やかにbreak downされ、immunoactive HCGのみが長く血中に留ることも推定できる。正常妊娠8週、15週、16週にHCG 5,000—20,000iuそれぞれ1回皮下注した例では血中HCGには殆ど変化がみられなかった。このことは投与されたHCGが全身にdistributedされ薄められたためか、あるいはHCGが特定臓器の

receptor と結合するために血中濃度の増加は極めてわずかであり、われわれが用いた assay 感度では検出出来なかつたものと考えられる。しかし8週、9週、12週にそれぞれ 5,000, 10,000, 20,000iu を投与したものでは、尿中HCGの上昇がみられた。この様な結果の＜くいちがい＞の説明としては、勿論個体差を考慮しなくてはならないが、尿中では単位時間内にHCGが濃縮されて排泄されるためと考えられる。また steroid assay でも同様の現象がみられるので、尿中 hormone の定量はやはり重要な意義をもっているものと考ええる。

次にHCGと steroid 産生との関係について考察してみたい。HCGが妊娠成立後極めて早期から急激に増加の傾向を示すのに反し、血中性 steroid hormoneの動きは9週頃までは黄体期と余り変りがないことがわれわれの結果からも明らかである。すなわちHCGと血中性 steroid との相関関係は極めて低いといわざるを得ない。

最近HCGの分子構造の面から α および β -subunit が明らかにされ、それらと生物学的作用との関係が可成り詳細に検討されつつあるが、一方 steroidogenesis の面ではHCGの target organ の内分泌学的環境条件により生物学的效果も当然異なってくる事が考えられる。例えばHCGの卵巣に対する作用機序として、subcellular fraction にとり込まれ、adenyl cycle の活性を高め、cyclic AMP の産生を促進させることが知られている (Rao et al., 1971) が、このためにはHCGは特異的な receptor と結合しなくてはならない。事実この receptor は卵巣黄体にすでに証明されており、したがってHCGの向卵巣効果は receptor の数により異なり、またHCGの receptor には特異的なものと非特異的なものがあるが、特異的 receptor は月経周期の時期により異なることも知られている。すなわち target organ の内分泌条件によってもHCGの効果は異なってくる。

卵巣の luteinized tissue では Δ^4 -3 keto pathway が、nonluteinized tissue では Δ^5 -3 β -hydroxy pathway が特徴的であり (Kase 1964), granulosa

cell からは progesteron が, theca cell からは DHA が分泌される (Ryan et al., 1968). また LH/HCG が卵巣の stromal tissue で androstendione, DHA の産生を促す (Speroff et al. 1973) などの報告もみられる。われわれは正常月経黄体期にHCGを投与して一過性に血中P, Eが増加することを認めた。このことはHCGが黄体にとり込まれ, steroidogenesis に刺激を与えた結果と考えられる。しかしその作用時間は極めて短いことが判明した。すなわち血中または尿中のHCG濃度と血中あるいは尿中の steroid レベルとは平行して増減しているものではない。このことはHCGの luteotropic な作用を期待して臨床治療に用いる場合に極めて重要なことである。

正常妊娠8—9週の症例にHCG 5,000—10,000 iu を1回投与することにより、血中Pは一過性に上昇したが、Eには全然変化をみとめなかつた。この事実は、HCGが妊娠黄体中の receptor にとり込まれ Δ^5 -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase を賦活し、通常の progesterone 生合成過程である pregnenolone から Δ^4 -3-keto の pathway を経て progesterone 産生が刺激されたことを示すものと考えられる。

pregnenolone の17-hydroxylation による19-steroid すなわち androstendione への転換は、いわゆる estrogen precursor の産生経路とされているが、これはHCGにより余り影響されないものと推定される。最近、杉並 (1974) は妊娠9週のヒト黄体とHCGあるいは prostaglandin F₂ α との incubation の実験から progesterone が産生されることを報告している。

一方胎盤が完成したと考えられる15週以降の症例では、大量のHCGを投与しても steroidogenesis の影響はみられなかつたことは、この時期では黄体の receptor が減少してHCGに反応しなくなつたか、あるいは胎盤においてはHCGの target organ の存在が明らかでなく、従つて receptor の概念によつてはその作用機序を説明出来ないことを示している。もちろん胎盤と卵巣では steroid metabolism に関する酵素系が異なるので

当然 *steroidogenic pathway* が異なるのも一つの大きな要因であろう。

妊娠中の *steroidogenesis* を *control* している *factor* が何であるかは不明であるけれども、妊娠期間を一つの長い黄体期として考えれば妊娠初期のHCGピーク後の胎盤形成後も少量のHCGは必要であると言う推論も可能であるが、無脳児の場合にEの産生は減少しても(尿中Pdは減少しないが)、下垂体-卵巣系の場合にみられる様にそのLHに相当するHCGは増量して来ないと云う事実と、既述した妊娠時における種々のホルモンの動態から、HCGとEやPの産生とは直接関係はないと云う考えもある。

以上の結果から次の如く考えている。すなわち妊娠と云う同一現象の中で、胎盤完全以前と以後とでは内分泌環境は全く異質なものであることを理解する必要がある。妊娠12週以前では、妊娠成立あるいは継続のために内分泌環境は重要な役割を果たしており、そこでは妊娠黄体が主たる *hormone* 産生源であり、HCGの *control* の下に機能を営んでいる。この時期におけるHCGの妊娠黄体に対する主な作用は *progesterone* 産生であると考えられる。しかるに妊娠12週以降の内分泌環境は胎児-胎盤系でも行われ、*hormone* 間の支配関係は明らかでなくなる。それぞれの *hormone* は独立的に分泌され代謝されて行く。たとえばEとHPLのようにその消長が随伴しているものでも相互依存性はみられない。そしてこの時期以降では *hormone* 分泌の目的は胎児自身の発育と分娩のための準備となり、内分泌環境としては安定した時期に入ることになる。

又これらの *hormone* の動きが例えばEのように胎児-胎盤系のものと、HCG, HPL, Pのように母体-胎盤系のものと2つの系を分けて考

えることが出来るが、実際にはこれらの系の変化が一つの現象として観察されるためにその変化の内容を詳細に把握することが出来ない場合が多い。

母体-胎盤系と胎児-胎盤系との間に一体どのような *interaction system* があつて *control* されているのかは依然として不明である。胎盤完成後のHCGの作用の解明もこの問題の中に含まれるであろう。

稿を終るに臨み高単位HCGの提供及び *hormone assay* に御協力を戴いた帝国臓器に深謝致します。

文 献

- 熊坂高弘, 加藤広英, 矢追良正, 小山嵩夫, 西 望, 大蔵健義, 斎藤 幹 (1973): 日産婦誌, 25: 1237.
 牧野拓雄 (1974): 日本内分泌誌, 49: 629.
 斎藤 幹, 熊坂高弘, 西 望, 加藤広英, 矢追良正, 小山嵩夫, 大蔵健義, 古屋徳夫, 長岡成郎, 有村章, Schally, A.V. (1973): 日産婦誌, 25: 955.
 杉並 洋, 岡村 均, 宮本紀男, 青地秀樹, 余語郁夫 (1974): 日産婦誌, 26: 1135.
 矢追良正, 熊坂高弘, 加藤広英, 大蔵健義, 斎藤 幹, 名取 博, 天野和彦, 木戸 豊, 下地祥隆 (1974): 日本不妊学会総会講演集, 91.
 Brown, J.B. (1955): Biochem. J. 60: 185.
 Hanson, F.W., Powell, J.E. and Stevens, V.C. (1971): J. Clin. Endocr. Metab. 32: 211.
 Johnson, E.C., Albert, A. and Wilson, R.B. (1957): J. Clin. Endocr. Metab. 10: 371.
 Kase, N. (1964): Am. J. Obst. Gynecol. 90: 1268.
 Midgley, A.R. (1966): Endocr. 79: 10.
 Rao, C.H.V., Saxena, B.B. and Gangy, H.M. (1971): Gonadotropins, 261: Willey Interscience, New York. London. Sydney. Toronto.
 Rizkallah, T., Gurpide, E. and Vande Wiele, R.L. (1969): J. Clin. Endocr. Metab. 29: 92.
 Ryan, K.J., Petro, Z. and Kaiser, J. (1968): J. Clin. Endocr. Metab. 28: 355.
 Speroff, L., Glass, R. and Kase, N.G. (1973): Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 8, Williams and Wilkins. Baltimore.

(No. 2887 昭50・3・12受付)