

妊婦血中 total ならびに unconjugated estriol の動態

著者	豊田 長康, 村田 和平, 藤本 和子, 佐々木 正志, 沢木 泰仁, 松本 隆史, 杉山 陽一
雑誌名	産婦人科の世界
巻	32
号	11
ページ	1181-1186
発行年	1980-11-01
URL	http://hdl.handle.net/10076/2656

I. 内 分 泌

妊婦血中 total ならびに unconjugated estriol の動態

豊田 長康* 村田 和平* 藤本 和子*
佐々木 正志* 沢木 泰仁* 松本 隆史*
杉山 陽一*

はじめに

妊婦における estriol (以下 E_3) 測定は、今日、胎児胎盤機能検査法のなかでもっとも信頼しうるものの一つとされている。とくに HAIR 法などの尿中 estrogen 簡易測定法が開発されて以来、周産期管理上欠かすことのできない日常検査となった感を受ける。

血中 E_3 測定は、Tulchinsky et al. (1971年)¹⁾、Gurpide et al. (1971年)²⁾らの報告以来、現在まで主として RIA 法により行われているが、測定操作に簡易性を欠くなどの理由で日常臨床上、尿中 E_3 測定ほど広く利用されるにいたっていない。また、血中 E_3 の評価については、尿中 E_3 より優れた、もしくは同等の胎児胎盤機能検査であるとする報告の多い反面、血中 E_3 は E_3 産生能の一断面しか反映していないとする意見もあり³⁾、unconjugated E_3 と conjugated E_3 の意義の相違や⁴⁾、尿中 E_3 値との解離など^{5,6)}、検討を要する問題点も残されている。

私どもは、先に妊婦における血中 unconjugated E_3 の RIA 法について検討した⁷⁾、今回血中 total E_3 (以下 T- E_3) と unconjugated E_3 (以下 U- E_3) を同時に測定し、妊婦における両者の動態について若干の知見を得たので報告する。

1. 研究方法および対象

T- E_3 、U- E_3 の測定に用いた RIA キットは、それぞれトータル E_3 リアパック[®] およびフリー E_3

リアパック[®] (イギリス Radiochemical Centre 製、科研化学取り扱い) である。フリー E_3 リアパックは先に報告したように⁷⁾、特異性の高い抗体を用い direct に U- E_3 を測定できる RIA キットで、トータル E_3 リアパックは conjugated E_3 を酵素法により加水分解し、遊離型としたうえで前者と同じ direct RIA 法で T- E_3 を測定するものである。

研究対象は、三重大学医学部付属病院の産婦人科外来ならびに入院中の妊産婦の母体肘静脈血ならびに臍帯血である。採血後すみやかに血清分離し、測定まで -20°C に凍結保存した。なおキットの測定範囲をこえる検体については、男子血清で希釈し測定した。

2. 研究成績

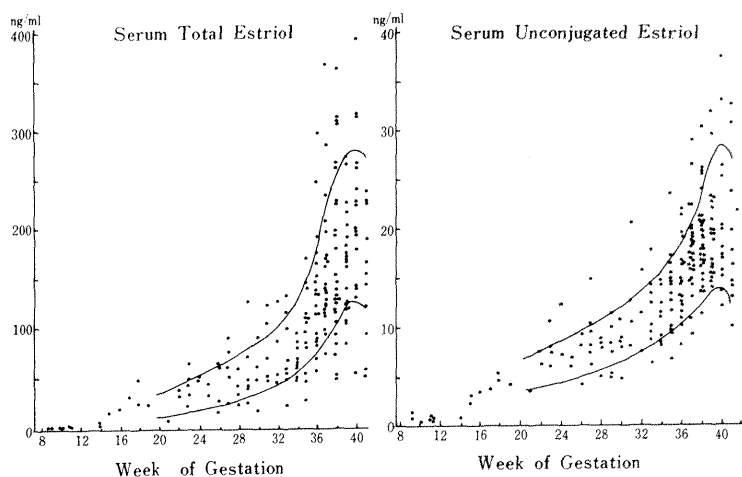
1) 測定に使用したキットの精度

duplicate 測定値のバラツキより算出した intra-assay variation は、トータル E_3 リアパックが 4.1%、フリー E_3 リアパックが 5.1% となった。また -20°C で保存した基準血清の 5 カ月間にわたる 8 回の assay における interassay variation は、トータル E_3 リアパックが 7.3%、フリー E_3 リアパックが 7.8% となった。

2) 正常妊娠経過における T- E_3 および U- E_3 値の推移

図1は正常妊娠と考えられる 9~41 週までの妊婦 120 例より得られた 210 検体につき、妊娠週数ごとに T- E_3 および U- E_3 値をプロットしたものである。両者とも妊娠週数を経るにしたがい次第に高値となり、40 週において頂値、T- E_3 は $212 \pm 82 \text{ ng/ml}$ 、U- E_3 は $21.2 \pm 7.2 \text{ ng/ml}$ となった。

* 三重大学医学部産科婦人科学教室

図1 正常妊娠経過における血中 E_3 値

3) $T-E_3$ と $U-E_3$ の相関関係

同一検体における $T-E_3$ と $U-E_3$ の相関関係を妊娠各時期ごとに検討したところ、表に示すように、相関係数 r は、35週までは0.71~0.79と高値を示しているが、36~37週に入ると0.45と急激な低下を認めた。回帰直線の傾き a も35週までの0.071~0.085より36~39週では0.032~0.034と低値となった。

4) 個体間のバラツキ

表に示すように、標準偏差 SD を平均値 m で除した CV は、妊娠各時期において常に $U-E_3$ の方が $T-E_3$ よりも低値となった。統計学的には、32~35週、36~37週、38~39週の各時期において有意差を認めた ($P < 0.01$)。

5) $U-E_3$ の $T-E_3$ にしめる割合

$U-E_3/T-E_3$ ratio を妊娠各時期において検討したところ、35週までの14.9~17.2%に比し、36週以降は11.5~12.1%と統計学的に有意に低下した (36~37週 $P < 0.01$, 38~39週 $P < 0.02$, 40~41週 $P < 0.05$)。

次に、その $U-E_3/T-E_3$ ratio の低下が主に $U-E_3$ の低下によるものか、 $T-E_3$ の上昇によるものかを検討するために、36~41週の116例について $U-E_3/T-E_3$ ratio と $T-E_3$ および $U-E_3$ との間の相関関係をそれぞれについて検討した。 $U-E_3/T-E_3$ ratio と $T-E_3$ との間には $r = -0.672$ ($P < 0.001$) は高度な負の相関を認めたが、 $U-E_3/T-E_3$ ratio と $U-E_3$ との間には、 $r = 0.0385$ ($P > 0.6$) と有意の

相関は認めなかった。また $T-E_3$ が150ng/ml以上の群 ($n=54$) とそれ以下の群 ($n=62$) にかけて、 $U-E_3/T-E_3$ ratio を求めたところ、前者では 9.16 ± 2.32 、後者では 14.2 ± 3.84 となり、後者の $U-E_3/T-E_3$ ratio は35週以前の値と有意差を認めなかった。

6) 日内変動

図2は6症例における日内変動を示したものである。変動係数は $T-E_3$ が7.8~37.9%、平均 $21.2 \pm 12.2\%$ 、 $U-E_3$ が7.2~13.0%、平均 $11.3 \pm 2.1\%$ となった。

7) 分娩時の変動

入院時と児娩出時に採血しえた9例の経産婦例について検討したところ、 $T-E_3$ は入院時 176 ± 74 ng/ml、娩出時 246 ± 110 ng/ml となり、 $U-E_3$ は入院時 18.4 ± 6.7 ng/ml、娩出時 27.1 ± 14.7 ng/ml と、いずれも児娩出時に高値傾向を示した。そのうち連続的に採血しえた5例の変動を図3に示す。両者とも娩出直前に急上昇する例が多いが、必ずしも上昇しない例も認められる。

8) 生物学的半減期

図4は児娩出後2時間の減衰を検討したものであるが、片対数座標において $T-E_3$ はほぼ直線となり、その半減期は平均 81 ± 25 分となった。一方 $U-E_3$ は直線とはならず、初期の急峻な減衰とそれ以後の比較的緩徐な減衰の二相性を示した。半減期は初相 11 ± 4 分、第二相は 94 ± 19 分となった。

9) 臍帯血における検討

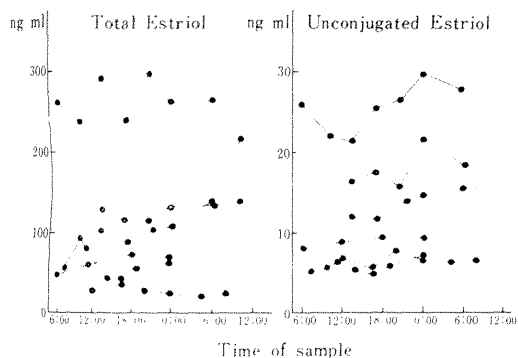
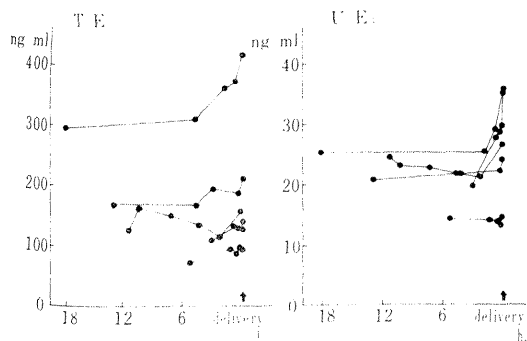
5例において、臍帯血と母体血における E_3 値を検討した。 $T-E_3$ では、臍動脈血 1823 ± 428 ng/ml、臍静脈血 1489 ± 380 ng/ml、母体静脈血 110 ± 51 ng/ml となり、臍動脈血 > 臍静脈血 > 母体静脈血の順となった。ただし臍動脈血と臍静脈血の間には統計学的な有意差はなかった。 $U-E_3$ では、臍動脈血 98.6 ± 24.1 ng/ml、臍静脈血 162.6 ± 45.6 ng/ml、母体静脈血 20.6 ± 12.0 ng/ml となり、 $T-E_3$ とは異なり、臍静脈血 > 臍動脈血 > 母体静脈血の順となった。臍静脈血と臍動脈血の差は統計学的に有意であった ($P < 0.05$)。

表 T-E₃ と U-E₃ の妊娠各時期における相関関係

weeks		16~27	28~31	32~33	34~35	36~37	38~39	40~41
	n	26	21	12	23	43	46	27
T-E ₃	mean±SD(ng/ml)	46±22	62±31	78±36	90±36	150±63	173±73	188±80
	CV	0.48	0.50	0.46	0.41	0.42	0.42	0.43
U-E ₃	mean±SD(ng/ml)	7.1±2.8	8.6±3.4	11.6±3.4	12.3±3.6	15.9±4.2	18.5±4.3	20.3±7.1
	CV	0.39	0.39	0.29	0.29	0.26	0.24	0.35
	r	0.75	0.79	0.71	0.75	0.45	0.54	0.68
	a	0.085	0.086	0.068	0.074	0.034	0.032	0.060
	b	3.4	3.3	6.3	5.7	10.5	12.9	9.1
U-E ₃ /T-E ₃		17.2±6.4	15.5±4.3	16.8±5.9	14.9±4.0	11.5±3.6	12.1±4.4	12.1±4.7

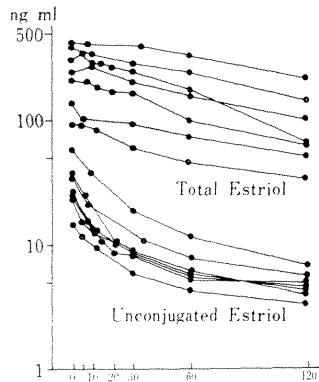
n: 症例数, r: 相関係数, 回帰直線 $y=ax+b$, x: T-E₃, y: U-E₃

$$CV = \frac{SD}{mean}$$

図2 血中 E₃ 値の日内変動図3 分娩時の血中 E₃ 値の変動

10) DHA-S 負荷時の変動

DHA-S 100mg 静注後24時間の T-E₃ ならびに U-E₃ の変動を図5に示す。図中の破線で示した症例は class R の糖尿病で妊娠36週に自然陣痛発来し、著明な fetal distress のため帝王切開となり、

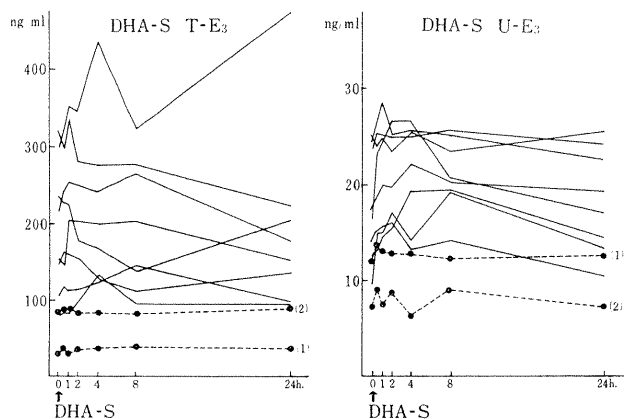
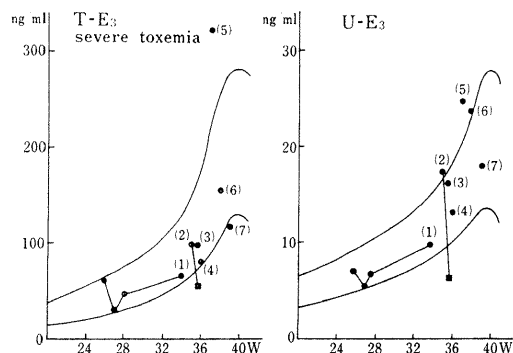
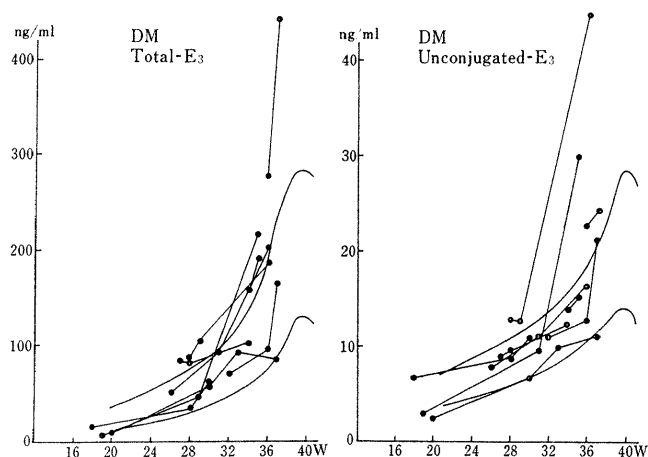
図4 児娩出後の血中 E₃ 値の減衰

た症例である。破線(1)は妊娠28週、破線(2)は36週における値である。児体重は2430g, Apgar 6点であった。

11) 異常妊娠例における検討

妊娠中毒症重症7例の T-E₃ および U-E₃ 値を図6に示す。図中の番号に従い各症例の詳細を次に示す。

- (1) 妊娠35週にて早産, 児体重2120g, Apgar 9点, 胎盤重量365g.
- (2) 妊娠35週にて子宮内胎児死亡, 児体重2220g, 胎盤重量430g.
- (3) 妊娠35週にて帝切, 児体重1500g, Apgar 2点, 胎盤重量410g, 児は頭蓋内出血のため死亡.
- (4) 妊娠36週にて分娩誘発, 児体重2270g, Apgar 8点, 胎盤重量540g.
- (5) 妊娠37週にて帝切, BUN 44mg/dl, Crea-

図5 DHA-S 負荷後の血中 E_3 値の変動図6 妊娠中毒症重症例における血中 E_3 値図7 糖尿病症例における血中 E_3 値

tinine 3.7mg/dl, 児体重1940g, Apgar 7点, 胎盤重量315g.

(6) 妊娠38週にて帝切, 児体重2420g, Apgar 6点, 胎盤重量450g.

(7) 妊娠39週にて分娩誘発, 児体重3000g, Apgar 10点, 胎盤重量500g.

子宮内胎児死亡をおこした症例(2)では児心音消失確認直後の値で, T- E_3 , U- E_3 とも急激な低下が認められた. 図7は糖尿病症例を示したものである.

3. 考 案

今回の血中 E_3 測定に用いたトータル E_3 リアパックおよびフリー E_3 リアパックは, 両キットとも同程度の intraassay variation ならびに interassay variation を示し, 両者の測定値を同列に比較検討しうるものと考えられる. 本邦においていずれかのキットを用いた検討は数カ所の施設で行われており^{4,8-13)}, トータル E_3 リアパックにおける conjugated E_3 の酵素法による加水分解についても完全であることが確認されている^{4,11)}.

正常妊娠経過における推移では, T- E_3 , U- E_3 とも諸家の報告とほぼ同様に, 妊娠週数を経るにしたがい次第に上昇し, 妊娠末期に急上昇が認められ, 40週に頂値をとった. 両者はほぼ平行した変動を呈しているが, 詳細に検討すると若干の相違が認められる.

村口¹⁴⁾らは諸家の成績を検討し, 妊娠末期における T- E_3 の上昇率が U- E_3 のそれを凌駕するとのべているが, ほとんどの成績でも35~36週にかけて, T- E_3 の U- E_3 を上まわる急上昇を認めた.

T- E_3 と U- E_3 の相関関係についての詳細な報告はあまり見られない. T- E_3 と U- E_3 は概ね良好な相関を示しているが, その程度は妊娠時期により異なり, 36~37週に入ると急激に相

関の程度が低下した。この時期はちょうど $T-E_3$ が急上昇する時期と一致しており、 $T-E_3$ のバラツキが大きくなることによると考えられる。

Klopper¹⁵⁾ らの個体間のバラツキについて検討した報告によると、 $T-E_3$ と $U-E_3$ の間に差を認めていないが、私どもの成績では、妊娠各時期をつうじて常に $T-E_3$ の方が $U-E_3$ よりもバラツキが大きくなった。

$U-E_3$ の $T-E_3$ にしめる割合 ($U-E_3/T-E_3$ ratio) が妊娠経過により変化し、妊娠末期に低下することは市丸¹²⁾ からも報告している。しかし、今回さらに詳細に検討してみると、妊娠末期の正常妊娠例でも、 $T-E_3$ 値が比較的低値 (150ng/ml 以下) の症例では $U-E_3/T-E_3$ ratio が低下せず、 $T-E_3$ が高値となった症例においてのみ $U-E_3/T-E_3$ ratio の低下が認められることがわかった。 $T-E_3$ と $U-E_3/T-E_3$ ratio には高度な負の相関が認められ、 $U-E_3$ との間にはほとんど相関を認めず、 $U-E_3/T-E_3$ ratio は主に $T-E_3$ 値に依存していることが明らかとなった。したがって、 $U-E_3/T-E_3$ ratio の正常値を論じる場合には、この事実に対する配慮が必要と考えられる。

日内変動については、 $T-E_3$ に関しては一定の変動パターンを認めるという報告¹⁶⁾ と、認めないという報告¹⁷⁾ があり、結論を出し難いが、 $U-E_3$ については近年詳細な検討が加えられ^{16,18-20)}、夜間高値、昼間低値の circadian rhythm をとることはほぼ確実と考えられる。私どもも6症例において日内変動を検討したが、症例数が少ないため、 $U-E_3$ で夜間高値の印象を受けるも、統計学的に有意な変動パターンは認められなかった。 $T-E_3$ の変動は個人差が大きいという印象を受けたが、 $T-E_3$ と $U-E_3$ の変動係数にF検定にて $P < 0.01$ の有意差を認めた。

分娩時に血中 E_3 値が高値傾向をとることは蜷川⁹⁾ からも報告しているが、分娩時に経時的に血中 E_3 値を追跡した報告は少ない。私どもは少数例ではあるが、分娩時の血中 E_3 の変動を経時的に検討し、とくに児娩出直前に急上昇する例の多いことを見出した。ただし、ほとんど上昇しない例もあり、今後さらに検討を要する問題と思われる。

$U-E_3$ の半減期がきわめて短時間であることは

諸家の報告と一致している。私どもの児娩出後2時間の検討では、 $U-E_3$ は二相性の減衰曲線を描き、 $T-E_3$ のそれは直線となり、両者の代謝、排泄過程の相違を明瞭に反映する結果となった。ただし、Tulchinsky¹¹⁾ らの成績では、 $U-E_3$ の初相の半減期が 22 ± 5 分、第二相が 9 ± 1 時間となっており、第二相の半減期について私どもの成績と大きく異なったが、検討時間の相違がその一因であろう。

臍帯血の E_3 値は、諸家の報告と同様高値を示した。 $U-E_3$ については臍静脈血において臍動脈血よりも有意の高値が認められたが、これは市丸¹²⁾ らの報告と一致する。

DHA-S 負荷試験の指標としては、近年血中 E_2 の動きで判定する方向にある¹⁴⁾ とされているが、私どもの成績²¹⁾ でも、 E_1 , E_2 , E_3 のうちでもっとも著明なピークを呈したものは E_2 であった。 $T-E_3$ は DHA-S 投与後4~8時間になだらかなピークを認める例が多いが、下降傾向を示す例も認められる。 $U-E_3$ については、DHA-S 投与前より20ng/ml 以上を示している症例では著明な変動を認めないが、それ以下の症例では投与後2~4時間にピークを認める例が多かった。class Rの糖尿病で著明な fetal distress をきたした症例では、 $T-E_3$, $U-E_3$ とも上昇傾向がほとんど認められなかった。DHA-S を100mg 負荷する場合の指標としては、 $U-E_3$ の方が $T-E_3$ に比し不規則な変動を示す症例が少ない点でより優れているのではないかと思われる。

妊娠中毒症重症では、 $T-E_3$, $U-E_3$ とも低値傾向をとるという報告が多い^{15,22,24)}。しかし、一部の症例、とくに腎機能障害のある例では高値傾向を認めたとする報告もある^{24,25)}。私どもの成績では、まず $T-E_3$ については、7例中6例が正常範囲にはあるものの低値傾向を示した。ただし統計学的には有意差はなかった。明らかな腎機能障害の認められた1例では、1940g の SFD 児を出産しているにもかかわらず異常な高値を示した。次に、 $U-E_3$ ではとくに低値傾向は認められず、子宮内胎児死亡を併発した例、1500g の SFD 児を出産した例においても、むしろ高値傾向を示し、諸家の報告と一致しなかった。この点については今後さら

に症例数を増し検討する必要があると思われる。

糖尿病症例では、概して正常範囲に入るという報告が多い^{23,24,26)}。私どもの成績でも、インスリン投与により良くコントロールされた症例は正常範囲に入り、インスリンを投与していない軽症例ではやや高値傾向を示す症例が多いとの印象を受けた。前述の class R で、fetal distress をきたした症例では、T-E₃ 値は28週で32ng/ml、35週で85 ng/ml、U-E₃ 値は28週で12.1ng/ml、35週で7.3 ng/ml となり、35週での U-E₃ の明らかな低値が認められた。

おわりに

T-E₃ と U-E₃ のどちらが胎児胎盤機能の指標として有用か、という点については、T-E₃ が有用であるとする Klopper¹⁵⁾ らの報告もあるが、最近の大勢としては U-E₃ に向かっているようである³⁾。今回の私どもの成績では、U-E₃ は T-E₃ に比し、①半減期が短い、②個体間のバラツキが少ない、③不規則な変動が少ない、などの利点を持っていることが明らかとなった。

血中 E₃ の評価に関し、必ずしも児の予後を改善するうえには役立たない、とする報告が散見されるが^{23,27)}、私どもの成績でも、妊娠中毒症重症例において、児の予後と一致しない例が認められた。したがって、血中 E₃ の one point assay で判断することには、きわめて慎重でなければならないと思われる。Whittle²⁸⁾ らは、U-E₃ の連日測定と antepartum fetal heart rate testing を組み合わせることにより、糖尿病合併妊婦の適切な周産期管理が可能であったと報告しているが、やはりこのような、他の胎児胎盤機能検査と組み合わせたうえでの連続的な E₃ の測定が、high risk pregnancy の周産期管理には必要と思われる。

(キットを提供された科研化学株式会社に深謝します)

文 献

- 1) Tulchinsky, D. et al.: J. Clin. Endocr., 33: 775, 1971.
- 2) Gurside, E. et al.: Am. J. Obstet. Gynec., 109: 897, 1971.
- 3) 神保利春: 現代産科婦人科学大系, 年刊選集 '77-D (小林隆ら監修), 143, 中山書店, 東京, 1977.
- 4) 蛭川映己, 他: 日産婦誌, 31: 656, 1979.
- 5) 本庄英雄, 他: 日産婦誌, 31: 1209, 1979.
- 6) 村口喜代, 他: 日産婦誌, 31: 1246, 1979.
- 7) 豊田長康, 他: ホと臨床, 27: 1435, 1979.
- 8) 酒井純孝, 他: 産婦の世界, 29: 987, 1977.
- 9) 柳沼恣, 他: 産婦の世界, 30: 289, 1978.
- 10) 山地建二, 他: 産と婦, 45: 949, 1978.
- 11) 吉田信隆, 他: 日産婦誌, 30: 6, 1978.
- 12) 市丸俊三, 他: 日産婦誌, 30: 439, 1978.
- 13) 赤堀周一郎, 他: 産婦の世界, 31: 115, 1979.
- 14) 村口喜代, 他: 産婦治療, 36: 591, 1978.
- 15) Klopper, A. et al.: J. Steroid. Biochem., 6: 651, 1975.
- 16) Katagiri, H. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 124: 272, 1976.
- 17) Levitz, M. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 38: 698, 1974.
- 18) Goebel, R. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 39: 696, 1974.
- 19) Hull, M. G. R. et al.: Br. J. Obstet. Gynecol., 85: 645, 1978.
- 20) Patrick, J. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 135: 791, 1979.
- 21) 紀平正幸, 他: 第16回日本新生児学会総会総講演会抄録集.
- 22) 岡戸孝雄: 日産婦誌, 28: 65, 1976.
- 23) Bashore, R. A. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 128: 371, 1977.
- 24) Masson, G. M. et al.: J. Obstet. Gynecol. Br. Comm., 206: 80, 1973.
- 25) Mathur, R. S. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 117: 210, 1973.
- 26) Nachtigall, L. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 101: 638, 1968.
- 27) Duenhoelter, J. H. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 125: 889, 1976.
- 28) Whittle, M. J. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 135: 764, 1979.