

懷孕初期血中Inhibin值 與懷孕預後之關係

趙宗冠

摘要

Inhibin在近年中才決定了化學構造，且以RIA法測定出在人類血清中濃度。並就正常懷孕、胞狀奇胎、體外受精法等分別測量其懷孕初期血中inhibin值，而漸漸能做為判定懷孕預後的指標。這種inhibin之研究，是今後生殖內分泌學的大課題。

前言

Inhibin之研究，始於1932年Mc Cullagh的論文，當初定義為「為出現於去勢rat的下垂體前葉，所謂由精巢分泌阻止去勢細胞之出現的水溶性Hormone」。

1976年De Jong等證明卵巢有inhibin存在起²，卵巢性inhibin的研究盛行起來，但其化學構造仍然不清楚。

1985至1986年，inhibin純化精製^{3,4}。同年決定了人類inhibin的化學構造^{5,6}。

1987年在東京舉行有關inhibin的Serono國際Symposium⁷，將inhibin定義為“inhibin為抑制下垂體前葉的gonadotropins，尤其是FSH的產生分泌，其分子量為31,000至32,000的糖蛋白激素， α 、 β -Subunit為S-S結合之物”。決定inhibin為豬、牛、人類等多種的構造。確認由精巢、卵泡、黃體、胎盤等分泌出來的。又如Activin是inhibin的相關物質也被發現，詳細如其他論文^{7,12}，在這兒討論的是懷孕中，尤其是懷孕初期的inhibin。

Inhibin的測定法

inhibin的生物活性的測定法一般使用rat下垂體前葉細胞單層培養法¹³，但此法要測量末梢血中的inhibin有困

中山附設醫院婦產科主治醫師
中山醫學院婦產科副教授
日本東邦大學醫學博士
日本慶應大學訪問教授

難。所以最近各國以感度精長的Radioimmunoassay法（RIA）來測量血中inhibin。

近年來，豬、牛的inhibin純化了^{3,4}，用這來製造高單位的特異性抗體^{14,15,16}，因此RIA的開發，急速地進步了^{7,8,16-19}。

關於人類的inhibin之RIA法，因無法得到抗原的純品，無法得到其特異性高的抗體，目前是利用與豬、牛等他們的inhibin所得到的抗體的Cross-activity而得到的。

我們也用精製的豬、牛inhibin使雄雞及去勢的兔子免疫而得到抗體，又認識 α 鎖、 β 鎖的monodono抗體之製造也成功了，可利用這個來測定rat、牛、豬、羊、人類等血中inhibin¹⁹⁻²⁴。

人類月經周期中血中Inhibin之動態

認識懷孕中inhibin之變化之前先簡單說明一下人類性週期中inhibin之動態。

卵巢性inhibin為由顆粒膜細胞產生而放出於卵泡液中，可由免疫組織學上證明之²⁵，其後inhibin放出於血中，在月經週期中的變化用RIA法調查²²，其結果如圖1，卵泡期FSH分泌亢進及卵泡發育，inhibin分泌增加。inhibin值增高時，FSH開始低下，estrogen peak之後的LH-FSH surge時inhibin也達到peak。其後下降進入黃體期，黃體形成時再創高峰，黃體退縮同時其值再下降。這是意味著inhibin由黃體產生。

又Mclachlan等所報告月經週期中inhibin值測定結果²⁶也和福田等的Data完全一致⁴²。

黃體中的Inhibin

如上述，正常月經週期看不到的體外受精的protocol時以gonadotropin的刺激週期的末梢血中inhibin在黃體期顯示高值的報告²⁷。

黃體細胞產生分泌inhibin之證明由人類黃體細胞中之inhibin遺傳因子存在就可以清楚²⁸，另由in vitro之實驗

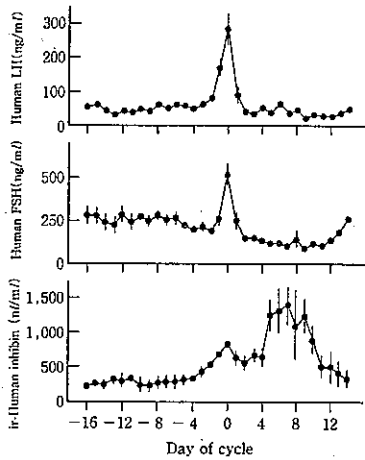


圖1. 月經周期中的血中inhibin之變動²³

而培養人類黃體化細胞中inhibin之生物活性可以知道inhibin是確實由黃體分泌的。

福田在開腹手術時將部分切除之黃體的抽出液中確認有很高濃度的inhibin存在²³。

懷孕成立後，黃體成為妊娠黃體。也就是說黃體期到懷孕初期，inhibin是持續亢進分泌狀態。

胎盤性Inhibin

懷孕繼續的話，維持懷孕主要是由胎盤分泌的妊娠黃體。同時從當時起inhibin也是由胎盤產生分泌而來。

胎盤中存有inhibin，有很多論文發表過，胎盤產生分泌inhibin。人類胎盤之抽出液中有inhibin的生物活性存在之事實由in vitro的下垂細胞培養實驗法³⁰或培養人類的胎盤實驗而確知。inhibin的產生部位免疫學化學的證明為cytotrophblast^{31,32}，人類胎盤中存在inhibin遺傳因子之mRNA也是由遺傳因子工程學的手法證明³³。

懷孕後期的inhibin並非由母體的卵巢分泌而是由胎盤產生，因為沒有卵巢的婦人做體外受精法（IVF-ET）而懷孕者之血中inhibin之測定，可得到證據³⁶。

胞狀奇胎與Inhibin

胞狀奇胎患者之血中inhibin值與胞狀奇胎組織中之inhibin測定之報告^{34,35}，顯示胞狀奇胎中inhibin值較正常黃體期或懷孕初期inhibin值高出數倍乃至10倍，胞狀奇胎娩出後，迅速地下降到正常卵胞期的inhibin值（圖2）。

胞狀奇胎娩出後2週以內沒有下降的話就是持續性絨毛疾病，所以inhibin可以做為胞狀奇胎有效的marker³⁴。

妊娠期間中的Inhibin之變動

妊娠中的inhibin在初期為由妊娠黃體，中期以後由

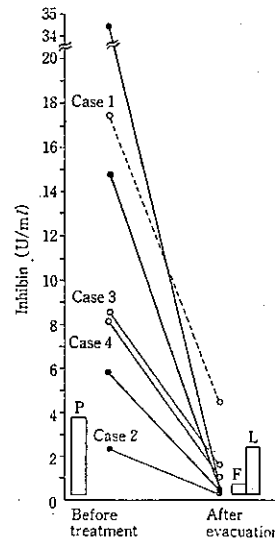


圖2. 胞狀奇胎之血中inhibin值³⁴

胎盤產生分泌。

以IVF-ET而懷孕的3個case之inhibin值，在妊娠期間中追蹤報告³⁵，inhibin值在懷孕初期最低，隨著懷孕週數之增加而徐徐上昇，到懷孕末期達到最高值（圖3）。

在懷孕各週數以RIA法測定血中inhibin值^{37,42}。如（圖4）所示。懷孕初期，黃體期之延續，末梢血中inhibin值上昇。懷孕10~12週形成一個peak，其後漸減到16~20週為最低值之後漸漸增加，至懷孕末期達到最高值^{38,42}。

原來我們對於懷孕期間，對腦下垂體前葉FSH分泌之抑制機構用妊娠黃體及胎盤分泌出來的estrogen及prog-

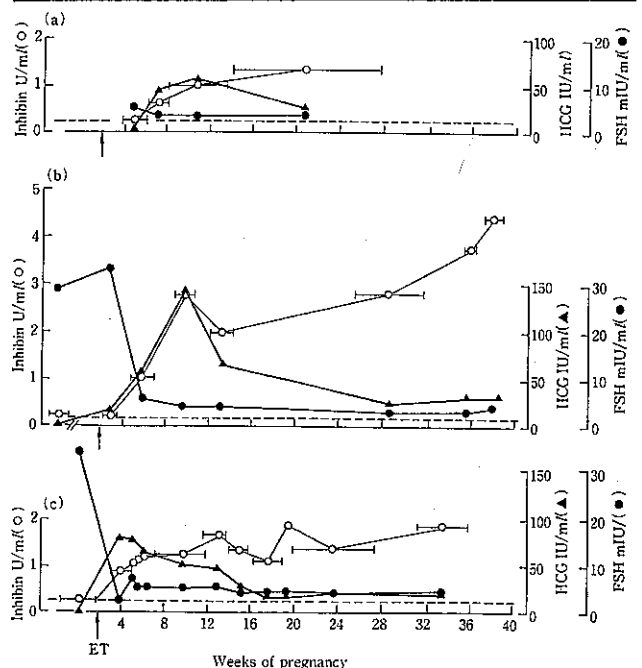


圖3. 體外授精懷孕成功者之血中inhibin值³⁶



terone之negative feedback作用來說明。但實際上此一機構我們初步瞭解為inhibin之作用^{37, 42}。

懷孕初期inhibin值之測定研究，通常以IVF-ET之婦人為研究對象^{35, 36, 39, 40, 41}，IVF-ET之program多數有卵巢過度刺激狀態，所以對於卵胞發育，Hormone動態等作詳細檢討，有關此事在下項詳述。

IVF-ET懷孕婦女，雙胞胎之inhibin較單胞胎為高，又枯渴卵之病例較懷孕成功例之inhibin值為低³⁵。

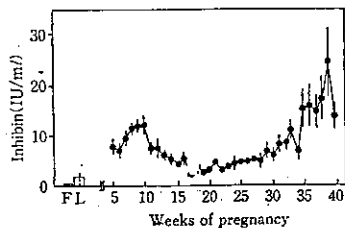


圖4. 妊娠期間血中inhibin值之推移³⁸

體外受精法之Inhibin

IVF-ET使用Clomiphene或hMG、hCG等而有卵巢過度刺激情形，使卵胞發育多個，良質的卵子盡量多採取。所以卵胞的成熟度血中Hormone值，尿中Hormone值，超音波斷層法等以正確判斷hCG授予時期及採卵時期。

這個program之血中inhibin之測定為卵胞成熟指標的有效方法之一。

血中inhibin當卵胞成熟時會增加，hMG投藥後，比estradiol提昇1~2天上昇。

福田等做IVF-ET時的血中inhibin測定的結果，卵巢刺激要開始前的月經週期第2天和第3天的血中inhibin值的平均（平均基礎值）與可採之卵的數目以及懷孕率皆成正比⁴²，同一天的血中estradiol值與採卵數無關³⁹。又血中inhibin對hMG刺激之反應直徑17mm以上之卵胞數，14mm以上的卵胞數之顯示高度的相關（圖5），hCG注射前之血

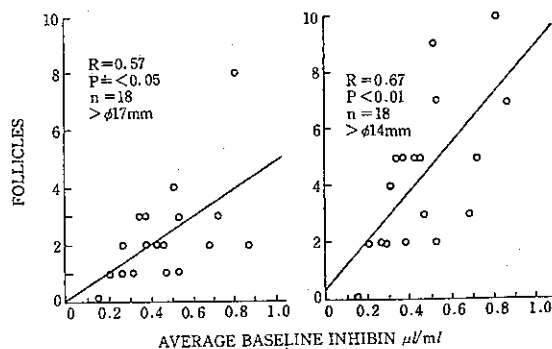


圖5. 基礎inhibin值與發育卵胞數之關係³⁹

中inhibin與採卵數之相關較同日的血中estradiol與採卵數之相關更為密切（圖6）。血中inhibin值較血中estradiol值對採卵數及妊娠率更為相關之理由是estradiol由莢膜細胞而來的androgen為材料從顆粒膜細胞產生，inhibin與莢膜細胞無關，只是反映顆粒膜細胞之機能而已³⁹（圖7）。

採卵後第6-9天及第14天之血中inhibin之值可以做為判定IVF-ET是否能懷孕成功之最佳指標^{35, 36, 40}也有人報告與母體之年齡有關⁴¹。

妊娠初期之Inhibin值及妊娠預後

血中Inhibin值當懷孕初期在一定值以下時可能成為

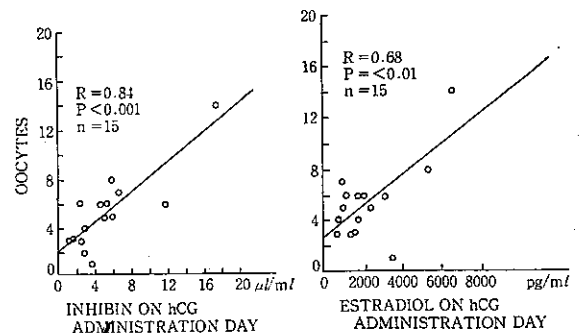


圖6. 血中inhibin值，estradiol值與採卵數之關係³⁹

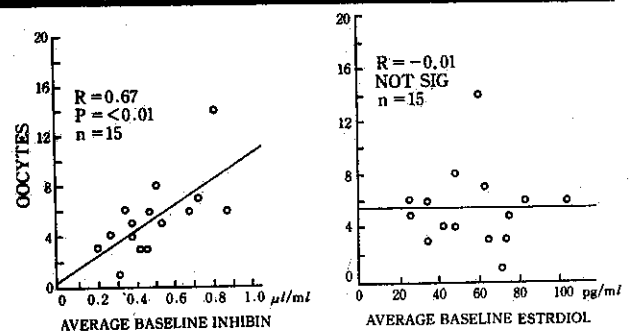


圖7. 體外受精的基礎inhibin值與採卵數之關係³⁹

枯渴卵或成為初期流產；在一定值以上時可能為正常懷孕之經過；若異常高值的時候，為胎狀奇胎（葡萄胎）的可能性很高。做體外受精時，HMG開始刺激前就可能藉以判定預後了，又當HMG刺激時做為卵胞成熟的指標，較血中estradiol之定量更為可靠。但如上述血中inhibin之定量需在持有精製inhibin及其抗體之大學研究室才能測定，目前仍然無法在一般醫院的臨床上普遍應用。

結論

inhibin之研究，近年來有極大的進展，其生理學之



意義也清楚了。最近的將來病態生理學弄清楚之後，inhibin的全貌就瞭解了。

有關人類懷孕期之inhibin是非常有興趣的研究課題，目前仍然沒有十分精進，其理由之一為人類inhibin之構造雖然決定了，但天然純粹的inhibin仍然沒有得到，因此現在開發的RIA法仍然沒有達到理想的程度。從研究室階段的研究，以至推廣到臨床上應用的話，就非將人類inhibin純化，而開發高感度RIA法及簡便EIA法不可。

參考資料

1. McCullag DR: Dual endocrine activity of the testes, *Science* 76: 19-20, 1932.
2. DeJong FH, Sharpe RM: Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid, *Nature* 263: 71-72, 1976.
3. Miyamoto K et al.: Isolation of porcine follicular fluid inhibin of 32K daltons, *Biochem Biophys Res Commun* 129: 396-403, 1985.
4. Fukuda M et al.: Isolation of bovine follicular fluid inhibin of about 32KDa, *Mol Cell Endocrinol* 44: 55-60, 1986.
5. Mason AJ et al.: Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor- β , *Nature* 318: 659, 1986.
6. Mason AJ et al.: Structure of two human ovarian inhibins, *Biochem Biophys Res Commun* 135: 957, 1986.
7. Burger HG et al.: Inhibin non-steroidal regulation of follicle stimulating hormone secretion.: *Serono Symposia Publications from Raven Press Vol. 42.: Raven Press: New York, 1987.*
8. Hodgen GD et al., eds: *Nonsteroidal Gonadal factors.*: Jones institute press. Norfolk: Virginia, 1988.
9. 五十嵐正雄: インヒビン, *産科と婦人科* 56: 2074-2086, 1989。
10. Ying SH: Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone, *Endocrine Revs* 9: 267-293, 1988.
11. Ling N et al.: Inhibins and activins, *Vitamins and Hormones* 44: 1-46, 1988.
12. Rivier C et al.: Studies of the inhibin family of hormones: A Review, *Hormon Res* 28: 104-118, 1987.
13. Yazaki C et al.: In vivo and in vitro bioassays for porcine ovarian inhibin and its partial purification, *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 8: 317-325, 1982.
14. Lee VWK et al.: Monoclonal antibody to rat ovarian inhibin, *J Endocrinol* 109: 379-383, 1986.
15. Saito S et al.: Synthetic peptide segments of inhibin α - and β -subunits: Preparation and characterization of polyclonal antibodies, *Endocrinology* 125: 898-905, 1989.
16. Hamada T et al.: Radioimmunoassay of inhibin in various mammals, *J Endocrinol* 122: 697-704, 1989.
17. McLachlan RI et al.: The radioimmunoassay of bovine and human follicular fluid and serum inhibin, *Mol Cell Endocrinol* 46: 175-185, 1986.
18. Fingscheidt U et al.: radioimmunoassay of inhibin in the serum of male monkeys, *J Endocrinol* 122: 477-483, 1989.
19. Hasegawa Y et al.: immunological study of ovarian inhibin, *Endocrinol Japon* 33: 645-654, 1986.
20. Hasegawa Y et al.: Changes in serum concentrations of inhibin in cyclic pigs, *J Endocrinol* 118: 211-219, 1988.
21. Hasegawa Y et al.: Changes in serum concentrations of immunoreactive inhibin during the oestrous cycle of the rat, *J Endocrinol* 121: 91-100, 1989.
22. Hasegawa Y et al.: Changes in serum concentrations of inhibin during the estrous cycle of the rat, pig and cow, in Burger HG et al. eds., *Inhibin non-steroidal regulation of follicle stimulating hormone secretion.: Serono Symposia Publications from Raven Press Vol. 42.: 119-133, Raven Press: New York, 1987.*
23. Hasegawa Y: Changes in the serum concentrations of inhibin in mammals.: in Hodgen GD et al., eds.: *Nonsteroidal Gonadal factors.: 91-124, Jones institute press: Norfolk. Virginia, 1988.*
24. 長谷川喜久: インヒビンの免疫学—Radioimmunoassayの開発と生体内における変動の解析—, *家畜繁殖学雑誌* 33(5): 40-53, 1988。
25. Rokukawa S et al.: Immunohistochemical localization of inhibin in porcine and bovine ovaries, *Archivum histologicum japonicum* 49: 603-611, 1986.
26. McLachlan RI et al.: circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle, *J Clin Endocrinol Metab* 65: 954-961, 1987.
27. McLachlan RI et al.: Plasma inhibin levels during gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation for IVF, *Lancet* I: 1223-1234, 1986.



28. Davis SR et al.: inhibin gene expression in the human corpus luteum, *J Endocrinol* 115: R21-R23, 1987.
29. Tonis CG et al.: Production of inhibin bioactivity by human granulosa-luteal cells: stimulation by LH and testosterone in vitro, *J Endocrinol* 112: R11-R14, 1987.
30. McLachlan RI et al.: The human placenta: A novel source of inhibin, *Biochem Biophys Res Commun* 140: 485-490, 1986.
31. Petraglia F et al.: Localization, secretion, and Action of inhibin in human placenta, *Science* 237: 187-189, 1987.
32. Merchenthaler I et al.: Immunocytochemical localization of inhibin in rat and human reproductive tissues, *Mol Cell Endocrinol* 54: 239-243, 1987.
33. Mayo KE et al.: Inhibin A-subunit cDNAs from porcine ovary and human placenta, *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 5849-5853, 1986.
34. Yohkaichiya T et al.: Inhibin: A new circulating marker of hydatidiform mole, *Br Med J* 298: 1684-1686, 1989.
35. Yohkaichiya T et al.: Serum inhibin levels in human pregnancy and hydatidiform mole.: 71th Annual meeting of the Endocrine Society (Seattle) Abstr. 1584, pp. 418, 1989.
36. McLachlan RI et al.: The maternal ovary is not the source of circulating inhibin levels during human pregnancy, *clinical Endocrinol* 27: 663-668, 1987.
37. 五十嵐正雄: FSHの分泌調節機序, *日産婦誌* 40: 973-978, 1988
38. Abe Y et al.: Serum inhibin levels in pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab* (in press) 1990.
39. Tsuchiya K et al.: Correlation of serum inhibin concentrations with results in an ovarian hyperstimulation program, *Fert Steril* 52: 88-94, 1989.
40. McLachlan RI et al.: Circulating immunoreactive inhibin in the luteal phase and easy gestation of women undergoing ovulation induction, *Fert Steril* 48: 1001-1005, 1987.
41. Hughes EG et al.: Inhibin and estradiol responses to ovarian hyper stimulation: Effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome, 45th Annual meeting of the American Fertility Society, (San Francisco) Abstr. P-063, s 87, 1989.
42. 福田正樹等: 妊娠初期の血中inhibin値測定と妊娠予後との関連。産科と婦人科。1990。4号(561-569)

趙宗冠醫師

作者簡介：

趙宗冠醫師為婦產科醫學博士，專攻不孕症。現任中山醫學院副教授、主治醫師，趙婦產科負責人，對國畫和油畫都有很深的功力，並於75年至77年間至東海大學旁聽林之助教授開的膠彩畫課程。

77年、42屆全省美展，以“和平與豐收”獲高雄縣政府獎。

78年、43屆全省美展，以“野趣一雉”獲教育廳獎（第二名）。

79年、44屆全省美展，以“懷思”獲優選。

80年、45屆全省美展，以“佳偶”獲省政府獎（第一名）。



膠彩畫「佳偶」/145×110 cm

這是一幅頗費時間的力作，以一丈紅花卉配合栩栩如生的雉雞，充分表露出鄉野的情趣，使人有很貼切的感覺，素描基礎非常紮實，無論構圖或設色都經過細膩的思考，色的層次效果頗佳，空間也留得適宜，花色變化也不錯，雉雞位置的安排恰當、穩定。整幅畫色彩鮮艷亮麗而不刺眼，會場的效果極佳，堪稱是一幅上乘之作，若花葉的「色」及「形」略加變化，將使畫面更為生動。本畫榮獲45屆全省美展的省政府獎。