

# 絨毛性腫瘍患者における尿中 Pregnanediol, Pregnanetriol および Human chorionic gonadotropin 各値相互の変動について

金沢大学大学院医学研究科産科婦人科学講座(指導 赤須文男教授)

原 忠 男

(昭和42年1月14日受付)

胎盤組織の異常増殖によっておこる胞状奇胎(以下胞奇と略)、破壊奇胎(以下破奇と略)、および絨毛上皮腫(以下絨腫と略記)などの一連の疾患は、腫瘍細胞が Human chorionic gonadotropin (以下 HCG と略記)を分泌するという特異性を有するために、その診断はもとより治療あるいは予後判定にあたり HCG の生物学的、免疫学的の定性、定量が行なわれていることは周知のところである。

この HCG の分泌細胞に関しては近時種々の異論が現われてきているが、従来は絨毛上皮の Cytotrophoblast 即ち Langhans' cell から分泌され、Syncytiotrophoblast 即ち Syncytium cell からは Estrogen (以下 E と略) や Progesterone (以下 P と略) 等の steroid 類が分泌されるといわれてきている。

現在、絨毛性腫瘍の臨床においては Hormone assay は前述のように HCG に関してもっぱら行なわれているが、同位に考えられるべき Syncytium cell 由来の steroid 類との関連についてはあまり追求されておらず、もっともそれは P や E が絨毛性腫瘍以外の場合にも分泌されているからである。

さて、絨腫以外の絨毛性疾患では、Langhans' cell と Syncytium cell とが並列する組織像、いわゆる絨毛構造 Villous pattern がみられるが、この意義について赤須<sup>1)</sup>は、Langhans' cell 層より HCG が分泌され Syncytium cell 層へ移行し、いわゆる tropic hormone として作用し steroid hormone を分泌するのではないかと述べ、絨毛性腫瘍においては Langhans' cell と Syncytium cell が入り乱れて増殖する一方、組織の破壊がしばしばおこり、Langhans, cell の増殖の著しいときには HCG の分泌が多くなり、また、Syncytium cell の発育が盛ん

で Langhans' cell の増殖が一時衰えたときは P などの分泌が増加するのではなかろうかと推定し、更に Villous pattern の全くみられない絨腫においてはこの調節が完全に破壊され、あたかも頸癌において層組織が完全な乱れを示すことと同様に考えられると推定し、絨毛性腫瘍の経過観察、予後判定にその尿中 Pregnanediol 値(以下 Pd 値と略)の測定がもっと重要視されるべきものであらうと強調している。

石塚<sup>3)</sup>、前山<sup>4)</sup>らも胞奇、破奇の予後判定に、また、絨腫の早期発見のために HCG 値の追求と併せて Pd 値の測定を行なうべきであると述べている。

しかし西村ら<sup>5)</sup>は絨毛性腫瘍患者の腫瘍組織自体および卵巣について、組織学的、組織化学的検索を加え、腫瘍組織自体から産生分泌される P は正常絨毛組織に比べて極めて少ないとし、このような患者の尿中 Pd 値は主として卵巣の黄体化に依存すると述べ、Lajos et al<sup>6)</sup>も奇胎の場合、その尿中 Pd 値が正常妊娠時よりも高値を示すとし、これを卵巣の Lutein cyste と関連づけている。著者は前報において、去勢婦人の尿中 Pd 値につき検討したが、今回、奇胎患者 5 名、子宮と共に卵巣を摘除した絨腫患者 3 名につき、長期間にわたりその尿中 Pd 値、Pregnanetriol 値(以下 Pt 値と略記)、並びに HCG 値を平行して測定し、それぞれの値につき比較検討を行なったので以下その成績について報告する。

## 実験方法並びに実験材料

尿中 Pd 値、Pt 値の測定は Klopffer- 神戸川法<sup>7)</sup>に準じて行なった。即ち採取した 24 時間尿を  $\beta$ -glucuronidase で水解後、Chloroform で抽出してから column chromatography によって Pd fraction,

Studies on the Changes of Urinary Pregnanediol, Pregnanetriol and Human Chorionic Gonadotropin Excretions in Cases of Trophoblastic Tumors. Tadao Hara Department of Obstetrics and gynecology, (Director: Prof. F. Akasu) school of medicine, Kanazawa University.

Pt fraction, を分離して, 更に Pd fraction は神戸川の Kloppe 変法<sup>9)</sup>にしてがって acetylate して再び columnchromatography にかけて精製した. このようにして得た Pd, Pt 各 fraction を濃硫酸で発色させ, 比色して定量した. この測定方法についての詳細は第1報<sup>9)</sup>に報告したので省略する.

次に HCG の定量は免疫学的妊娠反応即ち羊赤血球凝集阻止反応によったが, 必要に応じて生物学的妊娠反応 (Friedman 法) も用いた.

前者においては被検尿の倍数稀釈系列を作り, その赤血球凝集阻止反応を惹起する限界稀釈点を求めて HCG の定量を行なった.

実験材料として当科入院中の奇胎患者 5 名並びに絨腫患者 3 名, 計 8 名の 24 時間尿を採取して, それぞれ 50 ml を用いた.

(症例 1) S. M. 47 歳, 絨腫 (肺転移)

家族歴: 特記するものはない.

既往歴: 初潮は 17 歳で以後順調, 25 歳のとき結婚し現在までに 6 回の正常分娩と, 人工, 自然流産をそれぞれ 1 回ずつ経験している.

現病歴: 1965 年 12 月初旬, 不正性器出血があったが治療により止血した. 1966 年 3 月 22 日, 凝血を混えた強度の性器出血があり某医により不全流産の診断で子宮内容除去術を受けた. 1966 年 4 月 18 日, 再び強度の性器出血があり 2 度目の子宮内膜搔爬術を受けたがこの際, 尿の免疫学的妊娠反応 (以下免妊と略) は陰性であったという. しかしその後も止血せず, 4 月 27 日, 両側卵巣と共に子宮腔上部切断術を受け, 術後診断では子宮体部癌であったという. 1966 年 5 月頃より悪心, 嘔吐, 胸内苦悶, 喀痰の増量を自覚するようになり, また, 免妊は陽性を呈し, 6 月中旬には再び性器出血があつて 7 月に入ると血痰が出るようになり 7 月 9 日, 当科外来を訪れ絨腫の肺転移疑いで入院した.

入院時所見: 体格中等, 栄養不良, 内診所見では子宮体部は欠損し, 左側付属器領域に弱鶏卵大の腫瘤を認め, 子宮腔部は浮腫状を呈し腔分泌物は膿性血性であった. 肝機能, 腎機能には異常なく, 胸部レントゲン像では両側中肺野に米粒大から小指頭大に至る多数の転移らしい陰影が認められた.

入院後の HCG 値, Pd 値, Pt 値は第 1 表, 第 1 図に示す通りである. 即ち, HCG 値は 8 月 11 日から 8 月 26 日までの期間に 3 回定量した結果, 3 回とも 25,000

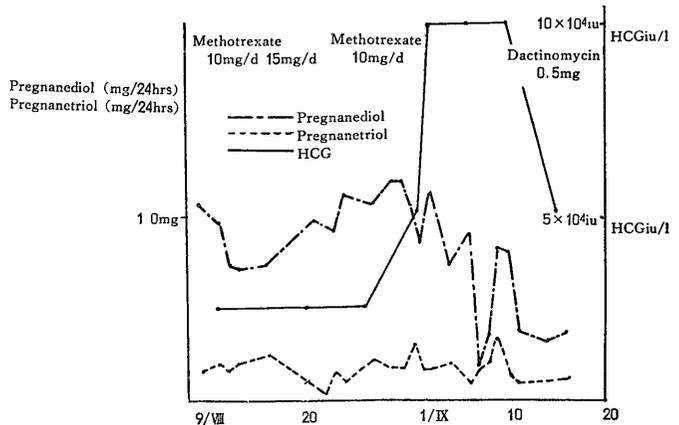
I. U. で変化はなかったが, 8 月 31 日は 50,000 I. U., 9 月 2 日は 100,000 I. U. 9 月 6 日は 100,000 I. U., 9 月 10 日は 100,000 I. U. 9 月 16 日は 50,000 I. U. の

Table 1.

S. M. 47 yrs.				
Chorionepithelioma				
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG I.u./l	
VIII	9	1.05	0.17	25,000
	11	0.96	0.20	
	12	0.74	0.18	
	13	0.72	0.21	
	17	0.74	0.25	
	20	0.97	0.03	
	23	0.91	0.15	
	24	1.10	0.10	
	26	1.06	0.22	
	29	1.18	0.17	
	31	1.02	0.30	
IX	1	0.84	0.15	100,000
	2	1.10	0.16	
	4	0.71	0.19	
	6	0.88	0.09	
	7	0.18	0.16	
	8	0.32	0.20	
	9	0.80	0.33	
	10	0.79	0.12	
	11	0.36	0.10	
	14	0.31	0.31	
16	0.34	0.12	50,000	
M	0.78	0.18		

\*castrated female subject.

Fig. 1 S. M. (47yrs) Chorionepithelioma



ように、後に述べる Pd 値の漸減傾向に反して一時的に増加して、その後、急激に減少した。このことは HCG 分泌細胞の機能の亢進から急低下が推定される。一方、尿中 Pd 値は 8 月 9 日から 9 月 2 日までの期間は 0.7~1.2 mg/day の間にあり、前報で検討した去勢婦人の尿中 Pd 値と比較すると明らかに高値を示した。しかし 9 月 2 日以降は次第に減少して 9 月 10 日には去勢婦人平均値にほぼ近づいた。Pt 値については約 40 日にわたる全期間を通じて著変は認められず、平均値も 0.18 mg/day とほぼ去勢婦人の Pt 値を示した。

本症例においてみられるような Pd 値と HCG 値との相反的な増減現象は、HCG 分泌細胞と P 分泌細胞の増殖と破壊過程において、相反的現象が存在するのではないかとの推定根拠ともなり得よう。また、もし、最近の一部の学説のように、何れのホルモンも同一細胞から分泌されるとすれば、そのそれぞれのホルモン代謝に相反的な機能状態が起っていたものと考えられる。

(症例 2) T. T. 36 歳 絨腫 (肺転移)

家族歴：特記するものはない。

既往歴：初潮は 14 歳、以後順調で持続は 5~6 日、24 歳のとき結婚して 26 歳、28 歳のときに正常分娩、34 歳のとき妊娠中毒症から子癇を起した。

現病歴：1965 年 11 月、奇胎除去後某医により両側卵巣と共に子宮全摘除術を受けた。1966 年 1 月頃から胸部絞扼感と咳嗽を自覚するようになり、2 月、pleuritis haemorrhagica sinistra の診断で治療を受け胸腔穿刺によって血性の浸出液を証明したという。2 月 18 日、精査を希望して当科外来を訪れ直ちに入院した。

入院時所見：体格少、栄養不可、貧血著明で、心尖部に第 1 期縮期雑音著明、肺臓聴診上第 5 肋間部に乾性ラ音が聴取され、肺肝境界は上方に転移していたが外診上、その他には特記するものはない。内診所見では腔断端は閉鎖して柔らかく、子宮、付属器等を触れない。胸部レ線所見では両側肺野に小豆大の転移像が認められた。肝機能、腎機能には異常は認められず、また、入院時の HCG 値は 50,000 I.U./l であった。本症例は 2 月 23 日から 2 月 26 日までと 3 月 14 日から 3 月 20 日までの 2 期間に抗腫瘍剤である抗葉酸剤 (Methotrexate) 20mg/day の投与を受けている。入院後の HCG 値、Pd 値、

Pt 値の関係は第 2 表・第 2 図に示すごとくである。

即ち、HCG 値の推移は図のように漸減傾向を示した。

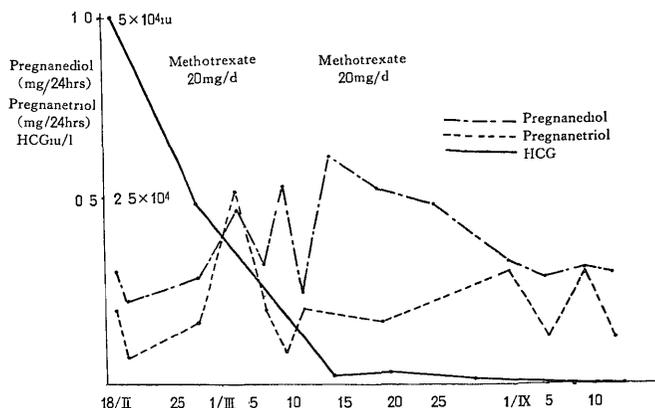
一方、Pd 値は 2 月 19 日、0.32 mg/day、2 月 20 日、0.24 mg/day、2 月 28 日、0.30 mg/day とほぼ去勢婦人の平均値に近い値を示したが、3 月 9 日、0.54 mg/day、3 月 13 日、0.62 mg/day、3 月 18 日、0.53 mg/day と比較的高い値を示し、4 月に入り再び 4 月 2 日、0.33 mg/day、4 月 6 日、0.29 mg/day、4 月 10 日、0.31 mg/day、4 月 12 日、0.30 mg/day と、も

Table 2.

T. T. 36 yrs.			
Chorionepithelioma			
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG I.u./l
II 19	0.32	0.21	50,000
20	0.24	0.09	
28	0.30	0.18	6,250
III 4	0.48	0.53	
6	0.33	0.10	
9	0.54	0.21	
11	0.25	0.01	
12	0.62	0.18	1,560
18	0.53	0.34	2,000
24	0.49	0.23	
28	0.28	0.12	1,000
IV 2	0.33	0.13	
6	0.29	0.13	0
10	0.31	0.30	
21	0.30	0.12	0
M	0.37	0.19	

\*castrated female subject.

Fig. 2 T. T. (36yrs) Chorionepithelioma



との値にもどるとい経過をとっている。また、Pt 値は2月28日に1回だけ 0.53 mg/day という比較的高値を示したのみで、あとの期間は去勢婦人平均値の範囲にとどまり著変は認められなかった。

本症例における HCG 値は、Methotrexate の使用によるものと考えられるが、Methotrexate 使用後急激な減少を示した後は漸減して0に近づいたが、pd 値は Methotrexate 使用後から HCG 値と相反的に漸増的傾向を呈し、去勢婦人としてはその上限に近い値を一時とり、その後は去勢婦人値を維持して行く傾向が認められた。この症例も HCG 分泌細胞と P 分泌細胞の相反的増減傾向を推定する根拠となり得よう。

(症例3) M.T. 40歳, 絨腫(腔転移)

家族歴: 特記するものはない。

既往歴: 初潮は13歳で以後順調であった。23歳のとき結婚し、26歳と28歳のとき正常分娩で2児をもうけている。

現病歴: 1965年6月5日、奇胎を除去したがその後止血せず、悪心、嘔吐、食欲不振等を自覚し、7月2日、某医により絨毛上皮腫の疑いで両側卵巢と共に子宮全摘除術を受けた。その際、摘出子宮の組織像に明確な絨腫の像は認められず、破奇を疑わせるものがあったという。このため、8月2日より Methotrexate を1日 15 mg ずつ5日間投与され、その後8月9日、当科外来を訪れた。

現症: 体格中等、栄養不可、貧血が著明で顔貌苦悶様を呈し、心尖部に収縮期雑音を聴取し得るが、その他外診上特記するものはない。内診所見では腔断端部は一指開大して粗造、凝血塊を認め、子宮、付属器などは触れない。免妊反応は陽性を示し、絨腫(腔転移)の疑いで入院した。入院後肝機能、腎機能、胸部レントゲン像等に異常を認めなかった。入院期間の HCG 値、Pd 値、Pt 値は第3表、第3図に示すように、まず HCG 値は8月15日、1000 I. U. 8月20日、1000 I. U. でその後の検査では陰性であった。Pd 値については8月11日から9月24日までの期間中の16回の測定において、0.34~0.80 mg/day の間を動揺し、平均値は 0.57 mg/day であり前報に述べた去勢婦人の Pd 値と比べると高値を示した。同期間における Pt 値の平均値は 0.19 mg/day であり、ほぼ去勢婦人群と等しい値を示した。

本症例は HCG 値が陰性になってからも、また、去勢婦人にもかかわらず比較的高 Pd 排泄量が多かった。一般に奇胎、絨腫においては Pd 値が低いことが特異的であるとされているが、この症例の場合の

ように長期間にわたる観察においては、Pd 値が比較的高い場合もある。

この症例は HCG 分泌細胞と P 分泌細胞の増殖過程と破壊過程において、HCG 分泌細胞の破壊過程が優位を占めているのではないかと推定根拠となる。

(症例4) A.N. 21歳, 破壊性胎状奇胎

家族歴: 特記するものはない。

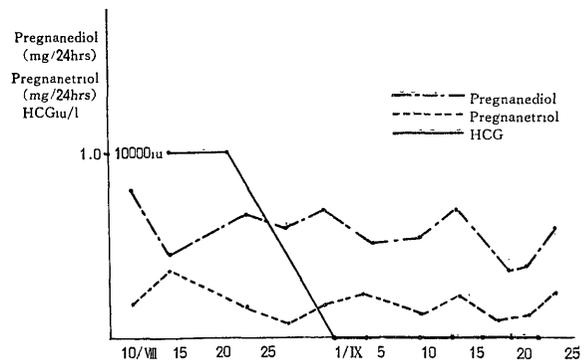
既往歴: 初潮14歳で以後順調、周期は30日で持続

Table 3.

M. T. 40 yrs.				
Chorionepithelioma				
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG I.u./l	
VIII	11	0.80	0.21	
	15	0.47	0.38	1,000
	20			1,000
	23	0.67	0.19	
	27	0.60	0.09	
	31	0.68	0.18	
IX	1			0
	4	0.51	0.24	0
	7			0
	9	0.53	0.13	0
	12			0
	14	0.68	0.21	
	16			0
	19	0.34	0.09	0
	21	0.37	0.11	0
24	0.57	0.23		
M	0.57	0.19		

\*castrated female subject

Fig. 3 M. T. (40yrs) Chorionepithelioma



は7日間、20歳で結婚、未産婦である。

現病歴：最終月経が10月20日から7日間で以後無月経、10月初旬から悪阻症状が強くなり、1月7日から性器出血を訴えて1月8日外来を訪れた。

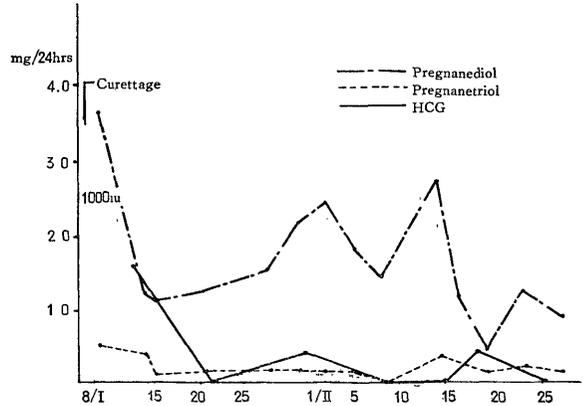
現症：体格中等、栄養良好で外診上特記する所見は認められない。内診所見で子宮は妊娠月数に比して大きく、超小児頭大で、硬度は柔軟、両側付属器は触れず、外子宮口は1指開大していた。よって異常妊娠の疑いで子宮内容除去術を施行したところ奇胎妊娠であった。

この症例におけるHCG値、Pd値、Pt値の推移は表4、図4に示す通りである。

即ち、HCG値は術後5日目の1月13日には6250 I.U.で、1月22日には陰性となり2月2日、1560 I.U. 2月8日、陰性、2月16日、陰性、2月19日には再び1560 I.U. 2月26日には陰性となっている。即ち、この症例においてHCG値は一時的に尿中から消失して、再び陽性になるという型をくり返している。

一方、Pd値は内容除去後急激な減少を示したが、再び2月27日頃から増加している。Pt値については全期を通じて変動は認められなかった。この症例は後にHCG値の持続的増加があり、子宮全摘除を施行し

Fig. 4 A.N.(21yrs) Hydatidiform mole



破奇と診断された。また、本症例は卵巣を保有しているため、その尿中Pd値は卵巣性、胎盤性、副腎性の3者に由来するPにもとづくものと考えられ、その変動が何れにもとづくものかは判然としない。しかし、HCG値とPd値の推移を比較してみると、第4図に示すように内容除去後のHCG値とPd値の急速な減少に続きPd値は次第に増加し、少なくとも非妊正常婦人の増殖期以上の分泌量を示して推移している。このようなHCG分泌とP分泌の不均衡は、HCG分泌細胞とP分泌細胞の不均衡な増殖、破壊にもとづくのではないかと考えられるが、また、卵巣性Pの変動に依存していないことを否定する根拠はない。

(症例5) K.A. 27歳、胞状奇胎

家族歴：特記するものはない。

既往歴：初潮15歳で以後順調、22歳で結婚、22歳、23歳、25歳のときにそれぞれ正常分娩をしているが、その他特記するものはない。

現病歴：最終月経が1966年4月6日から5日間で以後無月経が続いている。4月下旬から7月下旬まで強い悪阻症例が続いていたが、8月15日から性器出血と右下腹痛を自覚して8月16日、当科外来に受診した。

現症：外診上、腹部は膨隆しているが胎児部分を触知し得なかった。内診所見で外子宮口は1指開大し、子宮は鶯卵大、硬度正常で両側付属器は手拳大に腫張し、分泌物は暗血性、中等量であった。このさい免妊反応は400倍(624,000 I.U./l)まで陽性を示した。よって、異常妊娠の疑いで入院し、子宮内容除去術を施行して胞状奇胎の排出をみた。その後8月24日、9月7日の2回にわたり子宮内膜搔爬を受けたが、次第に下腹痛が増強して、9月24日両側卵巣腫

Table 4.

A.N. 21 yrs.				
destructive mole				
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG I.u./l	
I 11	3.62	0.52	6.250	
13	1.43	0.38		
16	1.15	0.14		
20	1.25	0.17		
22				0
27	1.50	0.32		
30	2.15	0.31		
II 2	2.43	0.33	1,560	
5	1.83	0.29		
8	1.43	0.04	0	
14	2.69	0.35		
16	1.27	0.12	0	
19	0.38	0.06	1,560	
23	1.24	0.38		
26			0	
27	0.87	0.16		
M	1.66	0.24		

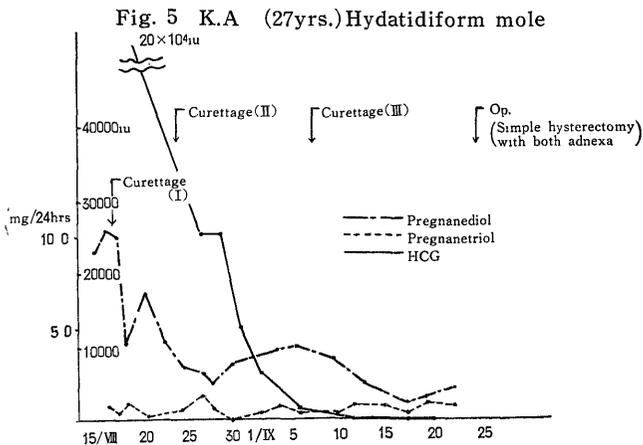
と共に子宮全摘除術が行なわれた。

入院期間における HCG 値, Pd 値, Pt 値の変動は第5表, 第5図に示す通りである。

まず HCG 値についてみると, 8月20日, 200,000 I.U. 8月27日, 25,000 I.U. 8月28日, 25,000 I.U. 8月30日, 12,500 I.U. 9月2日, 6,250 I.U. 9月6日, 1,560 I.U., 9月11日以降は陰性というように最初は急激に, その後は緩やかに減少している。Pd の

Table 5.

K. A. 27 yrs.				
Hydatidiform mole				
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG I.u./l	
VIII	16	9.32	0.41	200,000
	17	10.11	0.23	
	18	10.02	0.45	
	19	4.10	0.12	
	20	6.93	0.21	
	23	4.33	0.31	
	25	2.85	0.62	
IX	27	2.50	0.31	25,000
	28	1.98	0.09	25,000
	30	2.95	0.06	12,500
	2	3.43	0.21	6,250
	4	3.76	0.37	1,560
	6	3.96	0.22	
	10	3.32	0.18	
	11	2.48	0.20	
	15	1.54	0.39	
	18	0.94	0.19	0
	20	1.25	0.46	0
	23	1.73	0.37	0
	M	4.08	0.22	



方は, 初めの HCG 値の急激な減少期にはこれに平行してやはり急激に減少したが, その後の HCG 値の緩慢な減少期には一時軽度の増加を示してから緩やかに減少した。Pt 値については全期間を通じて認めるべき変化はなかった。

本症例も卵巣を保有するために, その P 分泌は卵巣性, 胎盤性, 副腎性の3者に由来するものと考えられるが, 摘出した両側卵巣の所見は, 両側ともに著明な嚢胞性変性におちいり卵巣実質の存在は殆んど認められなかった。すると, この HCG 値の漸減に反して一時的に増加を示した Pd 値は, 絨毛性の P 分泌細胞に負うところが大きいと考えられ, しかも比較的分泌量の多い期間の平均値は 3.48 mg/day と非妊正常婦人の分泌期にほぼ相当する多量の Pd 値を示した。この症例も HCG 分泌細胞の破壊に反して, steroid 分泌細胞の一時的増殖をうかがわせる例といえよう。

(症例6) H.T. 30歳, 破壊性奇胎

家族歴: 特記するものはない。

既往歴: 初潮は18歳で以後順調, 21歳のときに結婚して22歳に正常分娩を行なっており, その後3回人工妊娠中絶を受けている。

現病歴: 最終月経が10月31日から6日間で, 妊娠3カ月半ばに性器出血, 下腹痛を訴えて来院したが切迫流産の診断で入院し, 安静, 黄体ホルモンの投与を行なって経過を観察した。入院時において, 外診上特記するものなく, 内診所見で子宮は前傾前屈, 大きさ超鷲卵大で柔らかく, 両側付属器は超手拳大に腫脹し, 頸管分泌物は血性で中等量, 外子宮口は閉鎖していた。入院後約20日間加療を続けたが止血せず, 悪阻症状も次第に増強して来た。ために, 異常妊娠の疑いで1月27日, 第1回目の子宮内容除去術を行ない胎状奇胎を除去した。その後1月29日, 第2回目の子宮内

膜搔爬を行ない, 搔爬した内膜の組織診では絨腫を完全に否定できなかったのので, 1月31日から Thio-TEPA (Tespamin) を1日 5mg ずつ2月18日まで継続して使用した。その後2月19日, 両側の超手拳大卵巣嚢腫と共に子宮全摘除術を施行し, このさい摘出子宮の病理組織診は破奇であった。

この間の HCG 値, Pd 値および Pt 値の変動は, 第6表, 第6図に示すとおりである。

HCG 値は1月22日, 62,400 I.U., 1月31日, 62,400 I.U. 2月8日, 2月14

日、2月11日は15,60 I.U.を示し、3月4日から陰性となっており、奇胎除去後約8日を経てから急激な減少傾向を示し、その後約15日間、低単位ではあるが消失せず、2月19日に両側卵巣と共に子宮を摘除してからもしばらく持続し、漸く消失した。一方、Pd

Table 6.

H. T. 30 yrs.				
Destructive mole				
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG I.u./l	
I	20	7.69	0.14	62,400
	21	8.05	0.18	
	22	8.34	0.03	
	23	4.21	0.42	
	24	3.00	0.31	
	25	2.15	0.45	
	26	1.83	0.04	
II	31	2.11		1,560
	8	2.43	0.38	
	14	1.47	0.12	
	16	1.84	0.20	
	24			
	26	2.34	1.83	
	28	1.99	0.15	
III	4	1.54	0.23	0
	5	1.03	0.18	
	9	0.66	0.31	
	10	0.35	0.20	
	15	0.42	0.09	
	16	0.38	0.13	
	21	0.44	0.47	
22	0.52	0.23		
M	2.51	0.26		

値は奇胎除去以前の3回の測定において、それぞれ1月20日、7.69 mg/day、1月21日、8.05 mg/day、1月22日、8.34 mg/day であり妊娠前期の値を示したが、奇胎除去後急激に減少して3日後に1.83 mg/dayとなり、2月19日、両側付属器と共に単純子宮全摘除施行後1週間は同様の尿中レベルを保ち続け、その後更に減少を示してほぼ去勢婦人のレベルに至った。Pd値は全期間を通じて、手術侵襲による一時的増加を除いて著変は認められなかった。本症例においてPd値は、各症例と同様に奇胎除去後直ちに減少を示したが、HCG値は約8日を経て Tespamin の使用開始と時を同じくして急激な減少を示し、約20日後に1560 I.U.となった。Pd値は急激な減少に引き続き再び増加傾向を示し、平均2.6 mg/day と非妊正常婦人の増殖期に相当する分泌量を維持しながら、両側卵巣と共に子宮を摘除してからも約8日間同様の尿中排泄量を続け、その後次第に去勢婦人値に近づいた。この症例のPd値も術前は卵巣性、胎盤性、副腎性の3者に由来するPと考えられるが、術後の摘出卵巣の組織所見では卵巣は超手拳大に嚢胞性変性を呈し、卵巣実質組織は消失しており、このように高度の変性に陥った卵巣から果してP分泌があるかは疑わしいので、やはり胎盤由来Pに負うところが大きいと考えられる。

本症例もHCG分泌細胞とSteroid分泌細胞の増殖と破壊過程に不均衡が存在することを示すように考えられた。

(症例7) S.I. 26歳、胞状奇胎

家族歴：既往歴等には特記するものはない。

現病歴：最終月経は1965年11月13日から5日間以後無月経、12月初旬から悪心、嘔吐等の悪阻症状がかなり強かったという。1966年1月12日より少量の性器出血と下腹痛、下腹部緊張感を自覚して直ちに来院した。

現症：外診上特記するものはない。内診所見で子宮は鷲卵大、硬度正常、両側付属器は触れず、外子宮口は閉鎖し、分泌物は血清で少量、子宮腔部のリビード色著明、疑切迫流産の診断のもとに入院しProgesterone (Proluton) 20mgずつを1月20日まで連用したが、この間に出血が著しく増量し、1月20日、子宮内容除去術を施行したところ胞奇であった。

入院期間のHCG値、Pd値およびPt値の変動は第7表、第7図に示すごとく

Fig. 6 H. T. (30 yrs.) Destructive mole

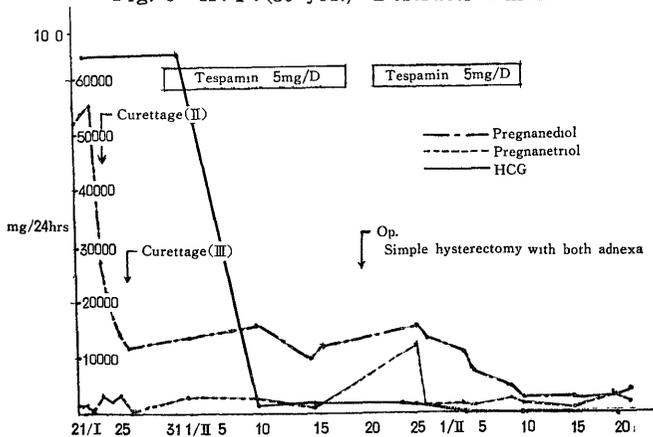
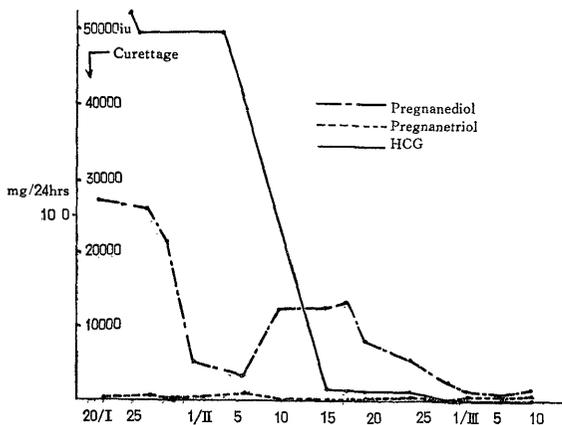


Table 7.

S. I. 26 yrs.			
Hydatidiform mole			
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG I.u./l
I 18			200,000
22	10.73	0.13	50,000
26	10.45	0.24	
28	8.62	0.06	
31	2.12	0.16	50,000
II 3			50,000
6	1.34	0.32	50,000
9	4.86	0.10	
14	5.00	0.09	1,560
17	5.23	0.04	1,560
18	3.30	0.17	1,560
24	2.33	0.21	1,560
27	1.09	0.03	0
III 2	0.63	0.11	0
6	0.42	0.16	1,560
8	0.57	0.16	0
M	4.05	0.14	

Fig. 7 S. I. (26yrs) Hydatidiform mole



である。即ち、HCG 値は1月18日、200,000 I.U. 術後の1月26日には、50,000 I.U. 1月31日、50,000 I.U. 2月3日、50,000 I.U. 2月6日、50,000 I.U. 2月14日、1560 I.U., 2月17日、1560 I.U., 2月18日、1560 I.U., 2月24日、1560 I.U., 2月27日以後は陰性となった。Pd 値については術後の1月22日、10.73 mg/day, 1月26日、10.45 mg/day, 1月28日、8.62 mg/day と漸減したが1月31日には 2.13 mg/day, 2月6日、1.34 mg/day と激減した。しかし、2月9日には 4.86 mg/day 2月14日、5.00 mg/day 2

月17日、5.23 mg/day と再び増加し、その後は2月18日、3.30 mg/day, 2月24日、2.33 mg/day 2月27日、1.09 mg/day 3月2日、0.63 mg/day, 3月6日、0.42 mg/day, 3月8日、0.57 mg/day とゆるやかな減少傾向が認められた。Pt 値に著変は認められなかった。本症例においては Pd 値の一時的増加が認められ、Steroid 分泌細胞の一時的活性化、あるいは増殖が存在したのではないかと推定されるが、しかし卵巣性 P の動態について推定する根拠はない。

(症例8) M.S. 32歳, 胞状奇胎

家族歴には特記するものはない。

既往歴：初潮は13歳で以後順調に経過し、26歳のとき結婚、29歳のとき正常分娩、32歳に人工妊娠中絶を受けている。

現病歴：1966年4月13日から性器出血があり、5月16日、某医に異常妊娠の疑いで人工妊娠中絶を受け奇胎を排出した。その後出血が持続して4月24日と6月2日の2回にわたり子宮内膜搔爬を受けたがやはり止血せず、7月26日、当科に受診した。

現症：体格中等、栄養可良でその他外診上特記する所見は認められず、内診所見で子宮はやや肥大し、

硬度は正常で外子宮口は閉鎖し、両側付属器は触知し得ず、分泌物は褐色で、前腔円蓋部に軽度の糜爛が認められた。

免妊反応は尿尿で陽性であり化学療法施行のため入院したが、臨床検査で肝機能、腎機能、胸部レントゲン所見等に異常は認められなかった。本症例の HCG 値、Pd 値および Pt 値の変動は第8表、第8図に示すごとくである。HCG 値についてみると、7月27日、100 Rab. U. 8月6日、1560 I.U., 8月16日、1560 I.U. 8月24日、1560 I.U., 8月28日、25,000 I.U., 8月31日、25,000 I.U. と急激に増加して、再び激減し9月2日、100 Rab. U., その後は陰性になった。

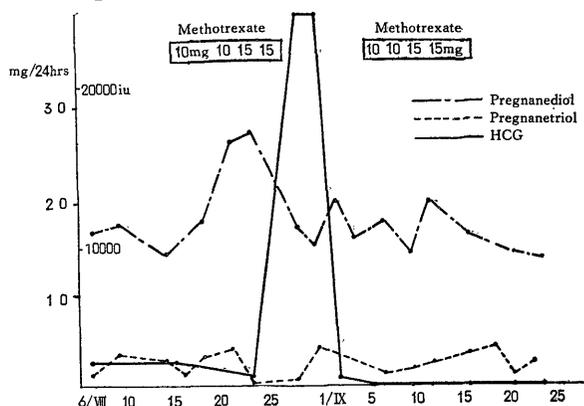
Pd 値は全期間を通じて 1.37~2.37 (mg/day) の間を動揺し、HCG 値の変化に対応する Pd 値の変動は認められなかった。また、Pt 値についても全期間を通じて著明な変動は認められなかった。この症例も両側卵巣の健在する例であり、尿中 Pd 値は正常非妊婦人の増殖期に相当する分泌量であった。本症例においては、HCG 値の一時的増加が認められ、HCG 分泌細胞の一時的活性化がうかがえるが、Pd 値との関連性については判然としない。

第9表は、当院入院中の19名の安定した状態下にあ

Table 8

M. S. 32 yrs.			
Hydatidiform mole			
Date	Pd mg/d	Pt mg/d	HCG / I.u.
VII 27			1,000
VIII 6	1.67	0.15	1,560
10	1.74	0.37	
14	1.43	0.29	
16	1.60	0.14	1,560
19	1.78	0.32	
22	2.64	0.41	
28	1.73	0.07	25,000
31	1.53	0.41	25,000
IX 2	2.02	0.33	1,000
4	1.60	0.25	
7	1.78	0.13	0
9	1.43	0.18	
10			0
12	2.00	0.24	0
16	1.62	0.37	0
19	1.51	0.41	
21	1.41	0.10	0
24	1.37	0.22	0
M	1.76	0.25	

Fig. 8 M. S. (32yrs) Hydatidiform mole



る去勢婦人について、Pd 値および Pt 値を測定した結果である。

考 察

絨毛性腫瘍における尿中 Pd ついて、Lajos et al,<sup>6)</sup> Watteville<sup>10)</sup> らは胎奇の場合、正常妊娠時の Pd 量以上の排泄を報告しており、また、絨腫の場合、Stern<sup>11)</sup>、Kaufmann et al<sup>12)</sup> らは比較的高値を示すと報告している。他方、Cope<sup>13)</sup>、Sweyer<sup>14)</sup>、Plotz<sup>15)</sup>、Hinglais & Hinglais<sup>16)</sup>、Smith & Werth-

Table 9. THE URINARY PREGNANEDIOL AND PREGNANETRIOL EXCRETION LEVELS OF THE CASTRATED FEMALE SUBJECTS.

No.	Name	Age	Diagnosis	Pregnanediol	Pregnanetriol
1	S.M.	64	Carc. colli st. 1.	0.24	0.19
2	T.A.	52	Myoma ut.	0.28	0.16
3	H.H.	38	Carc. colli st. 2.	0.30	0.15
4	O.H.	55	Carc. colli st. 1.	0.46	0.09
5	T.K.	37	Carc. colli st. 2.	0.51	0.20
6	K.D.	61	Carc. colli st. 1.	0.28	0.10
7	K.T.	64	Carc. colli st. 2.	0.33	0.08
8	M.I.	34	Myoma ut.	0.57	0.17
9	M.K.	70	Primary vaginal cancer	0.38	0.09
10	M.Y.	50	Myoma ut.	0.49	0.15
11	T.H.	67	Carc. in situ.	0.20	0.24
12	H.M.	48	Carc. in situ.	0.30	0.28
13	M.S.	50	Adenomyosis	0.38	0.10
14	Y.N.	57	Carc. colli st. 2.	0.32	0.33
15	K.S.	31	Andexitis chronica	0.48	0.23
16	T.H.	55	Carc. colli st. 3.	0.27	0.10
17	M.T.	40	Adnexitis chronica	0.27	0.31
18	K.Y.	44	Carc. in situ	0.43	0.11
19	T.O.	37	Carc. colli st. 3.	0.33	0.15
M ± m				0.36±0.058	0.15±0.038

essen<sup>17)</sup>, McCormack<sup>18)</sup>, 石塚<sup>19)</sup> 20), 前山<sup>4)</sup>, 大橋<sup>21)</sup>, 沢崎<sup>22)</sup> らはその排泄量は極めて低いことを報告している。また、絨毛性腫瘍における尿中 Pd 値と HCG 値との関連については、石塚 は生物学的妊娠反応の強弱と Pd 排泄値との間に関連性は認められなかったと述べ、Cope<sup>13)</sup> も胎奇後に発生した絨腫で、尿中 Pd 値と HCG 値との間に平行関係は認められなかったと述べている。しかし、Thifalt de Beaurgard<sup>24)</sup> は胎奇後に発生した絨腫において、尿中 Pd 値と HCG 値との間に平行関係が認められたとし、森<sup>25)</sup> も同様の報告をしている。また、有沢<sup>26)</sup> は例数は少ないが、尿中 Pd 値と Friedman 反応が平行関係を示す場合と、逆比例的な関係を示す場合があったと報告している。

また、西村ら<sup>5)</sup> はこの関係について、絨毛性腫瘍は、ホルモン産生面で Gonadotropin 分泌のみの方向へ偏位しており、分泌された HCG とその一方的支配のもとに担体側の反応臓器から産生分泌される Sexsteroids とは相互に分離してゆき、しかもこれら Sexsteroids の産生は、最終的には低下すると述べている。しかし、絨毛性腫瘍における尿中 pd 値と HCG 値との関連性についての報告は極めて少ない。

更に、絨毛組織からの HCG 分泌と Steroids 分泌に関しても、従来は Langhans' cell から HCG が分泌され、Syncytium cell からは Steroids が分泌されるといわれていたが、近時は緒論に述べたような見解も提示され、各学者とも最終的な結論を下していない。

著者の得た実験成績は次のように要約される。即ち、症例 1 は Pd 値と HCG 値との間に一時逆比例的な増減現象がみられたが、これは HCG 分泌細胞と P 分泌細胞の増殖と破壊過程において、相反的現象が存在するのではないかと考えられ、症例 2 も同様に一時的ではあるが、HCG 値の減少が認められた時期に Pd 値の増加傾向が認められる期間が存在した。症例 3 は HCG の陰性になった期間においても、Pd 排泄量が去勢婦人としては比較的多かった例であり、P 分泌細胞と HCG 分泌細胞の増殖と破壊過程において、HCG 分泌細胞の破壊過程が優位を占めているのではないかと考えられた。症例 4 は卵巣を保有するために、その尿中 Pd 値は卵巣性、胎盤性、副腎性（副腎性は極めて少ない）の三者に由来する P にもとづくものと考えられるので、尿中 Pd 値と HCG 値との間に一時的に比例関係、逆比例関係が存在したが、それを直ちに絨毛組織における HCG 分泌細胞と Steroid 分泌細胞の消長に関連づけることはできな

かった。症例 5 も卵巣を保有しているが、この症例の摘出卵巣の組織像は両側に嚢胞性変性におちいり卵巣実質組織は殆んど消失していた。このように嚢胞性変性をきたした卵巣からの P 分泌は考えられず、実験期間中の Pd 値の変動は絨毛組織に負うところが大きいと考えられ、本症例も HCG の減少に反して HCG 値の一時的増加傾向が認められ、HCG 分泌細胞の消退に対して Steroid 分泌細胞の優勢化が推定される。症例 6 もやはり高度に嚢胞性におちいった両側の卵巣が認められた症例であって、HCG の急激な減少に対する Pd 値の緩やかな増加傾向と、HCG の低分泌期に対する Pd 値の比較的多量の分泌期が認められ、絨毛組織の HCG 分泌細胞と P (Steroids) 分泌細胞との間に逆比例的な関係が存在するのではなからうかと推定された。症例 7 も卵巣保有例であるが、HCG 値の急激な減少期に一致して、Pd 値の明らかな増加傾向が認められたが、それが胎盤性 P によるものか、卵巣性のものかの区別はつけ難かった。症例 8 もやはり卵巣保有例であるが、Pd 値は全期間を通じて、正常非妊婦人の増殖期の分泌レベルを維持し、HCG 値の変化に対応する変動は認められなかった。しかし、HCG 値は一時的に急激な変動を示して増減した。Pd 値の変動は全症例を通じて認めるべきものはなかった。

免妊反応はその下限界を決定するのに適していないことは周知のところである。したがって極めて低い単位の HCG 値を測定するためには Bioassay (Friedman 法) によらねばならず著者らも絨毛性腫瘍の完全治癒を決定する場合には Friedman 法を応用している。それ故、免妊反応の陰性化が HCG の体内消失を意味するものではないが、HCG 分泌の減量を示すものであることは否定し得ない。著者の検した絨腫 3 例で HCG 値と Pd 値とが相反する増減値を示す時期のあるのを知った。このことは、これらを分泌する細胞が一種類でないことを示唆するものであり、且つ、その機能において Imbalance のあることを推知せしめるものである。もとより絨毛性腫瘍の特徴的なホルモンは HCG であるが、HCG のみによって本腫瘍の動向を決定するには無理があるように考えられる。著者は HCG 値と Pd 値との間に平行関係のないときにはむしろ逆比例関係のあるところに絨腫の特徴があると考えたい。Villous pattern のない所以でもあるかと思う。

## 結 語

両側卵巣と共に単純子宮全摘を施行された絨毛上皮腫患者3名, 胎状奇胎患者1名, 並びに卵巣を保有する胎状奇胎患者3名, 破壊性奇胎患者1名の総計8症例につき, その尿中 Pd 値, HCG 値並びに Pd 値を長期間測定し, それぞれの関連性を追求した. その結果, 絨毛上皮腫2例に HCG 値と Pd 値の逆比例的現象が認められ, また, 別の1例においては HCG 値の陰性期間にも Pd 値の比較的高値を示す期間が認められた. 胎状奇胎1名, 破壊性奇胎1例に高度に嚢胞性変化をきたした両側の Lutein cyste が認められ, この2例においても, HCG 値の減少に反して Pd 値の一時的増加が認められたがそれは顕原ではなくまた, 胎状奇胎患者2名に HCG 値と Pd 値の逆比例的関係が認められたが, 卵巣を保有するためその Pd 値の変動が, 卵巣性 Progesterone によるものかまた, 胎盤性 Progesterone によるものか不明であるので絨腫の場合と同様に断定し得ない. 胎状奇胎患者1名においては, Pd 値, HCG 値の間に何らの関連性も認められなかった.

Pt 値は全症例を通じて, Pd 値, HCG 値に関連した変動を示さなかった.

概筆に当り御懇篤な御指導, 御校閲を戴いた恩師赤須文男教授に深く謝意を表すると共に貴重な御助言, 御支援を下さった西田助教ははじめ教室員各位に感謝します.

## 文 献

- 1) 赤須文男 : 北陸産婦, 5, 1 (1963). 2)
- 赤須文男 : 「ホ」と臨, 11, 10 (1966). 3)
- 石塚直隆・前山昌男・河田優 : 産科と婦人科, 27, 292 (1960). 4) 前山昌道 : 日産婦誌, 5, 12, 1243 (1953). 5) 西村敏雄・東条伸

- 平・森 崇英・山田兵衛・金森修吾・小紫寿弥・猪原照夫 : 産と婦, 33, 3, 327 (1961). 6)
- Lajos, L. & F. E. Szont'agh : Zbl, Gyn. 72, 1035 (1950). 7) 神戸川明 : 「ホ」と臨, 8, 11, 964 (1960). 8) 神戸川明 : 「ホ」と臨, 9, 2, 151 (1961). 9) 原 忠男 : 十全医学会雑誌, 74, 3 掲載予定. 10)
- Brown, J. S. L., J. S. Henry & F. H. Vening : The corpus luteum hormone in Pregnancy, A. S. Physiogy. 123, 26 (1938).
- 11) Stern, P. : J. obst. Gyn, Brit. Emp. 58, 821 (1951). 12) Kaufmann, C. & J. Zander : Acta endocr, 17, 261 (1954).
- 13) Cope, E. : Brit. Med. J., 2, 545 (1940).
- 14) Swyer, G. L. : Brit. Med. J. 2, 545 (1940). 15) Plotz, E. J. : Z. Geburtsh. Gynäk., 130, 316 (1949). 16) Hinglais, H. et M. Hinglais : C. R. Soc. Biol. 143, 183 (1949). 17) Smith, J. T. & N. T. Werthessen : Am. J. Obst. Gyn., 41, 153 (1941). 18) Mc Cormack, G. : Am. J. Obst. Gyn., 15, 722 (1946). 19) 石塚直隆 : 産科と婦人科, 19, 292 (1952). 20) 石塚直隆 : 日産婦誌, 9, 907 (1957).
- 21) 大橋敏郎・高島 浩・近藤一郎・東条伸平・真鍋英夫 : 産婦人科の実際, 7, 781 (1958).
- 22) 沢崎千秋・徳田源市 : 産科と婦人科, 23, 1012 (1956). 23) 石塚直隆 : 「ホ」と臨, 10, 77 (1962). 24) H. Pigeaud & R. Burthault : J. obst. & Gyn. Brit. Emp. Lix. No. 4, 580 (1952). 25) 森 滋 : 日産婦誌, 9, 81 (1957). 26) 有沢信雄 : 十全医学会雑誌, 70, 3, 657 (1964).

## Abstract

Trophoblastic neoplasms, including hydatidiform mole, destructive mole and chorionepithelioma are arising from atypical proliferation of trophoblast, having a characteristic of human chorionic gonadotropin (HCG) excretion from the tumor cell itself. The biological or immunological assay of HCG is generally used in clinical practice.

A variety of the urinary Pregnanediol (Pd) levels of trophoblastic tumors have been reported, and almost all the reports indicate that the Pd excretions are small in amount.

But few works, concerning the correlation between the HCG levels and the Pd values in these tumors, have been published. In this experiment the above-mentioned correlation was followed up to clarify the meaning of the so-called villous

pattern, which is not observed in malignant trophoblastic tumor (chorionepithelioma), and to detect the HCG-elaborated cells. The urines of three cases of chorionepithelioma, one case of hydatidiform mole bilaterally ovariectomised with simple hysterectomy and three cases of hydatidiform mole, one case of destructive mole not castrated, were collected as materials and the urinary Pd, Pregnanetriol (Pt) and HCG excretions were determined for a relatively long period. The results were summaried as follows :

1) In two cases of chorionepithelioma, inverse proportion was observed between HCG and Pd excretions.

2) One case of hydatidiform mole and another of destructive mole with marked cystic degenerated ovaries showed inverse proportion between HCG and Pd excretions, in which decreased HCG excretions with transient, not evident, increasing Pd excretions were observed.

3) In the two cases of hydatidiforme mole with ovaries preserved, similar inverse proportion between HCG and Pd excretions was observed, but because of the indistinct origin of progesterone (ovaries or placenta) the changes of Pd excretions might not be elucidated as the cases of chorionepithelioma.

4) In one case of hydatidiforme mole, no relationship was found between HCG and Pd excretions.

5) No correlations were found in all the specimens of Pt, HCG and Pd excretions.