絨毛性腫瘍患者における血中progesterone, 17 α -OH-progesteroneおよびestrogensの分泌動態に関する研究

京都大学医学部婦人科学産科学教室

(主任: 西村敏雄教授)

宮 本 紀 男

Fluctuations of Plasma Progesterone, 17 α -OH-Progesterone and Estrogens in Trophoblastic Diseases

Toshio MIYAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology

Kyoto University School of Medicine

(Director: Prof. Toshio Nishimura)

Plasma progesterone (P), 17 α -OH-progesterone (17P), estrone (E₁), 17 β -estradiol (E₂), estriol (E₃) and hCG were measured simultaneously with competitive protein binding assay or radioimmunoassay. Thirty-one patients with trophoblastic diseases including twenty-one hydatidiform moles, two destructive moles, four chorioepitheliomas and four unestablished trophoblastic diseases were studied. Blood samples of these subjects were taken serially before, during and after treatments. The mean concentration of P in cases of unaborting hydatidiform moles was 40.0 ± 13.7 ng/ml (Mean $\pm$ S.D.) and those of 17P, E₁ and E₂ were 4.90 ± 6.08 , 0.71 ± 0.92 ng/ml and 2.30 ± 2.55 ng/ml respectively. Plasma 17P in cases of unaborting hydatidiform moles was significantly higher than those of normal pregnancies corresponding to gestation weeks, but the other steroids were not so high in comparison with normal pregnancy. E₃ values were not detectable in all patients studied even after the 15th week of gestation.

In cases of destructive moles, the mean concentration of P was 31.5 ± 0.71 ng/ml corresponding with 10th week of gestation, and the other steroids were rather low. Most of the patients with chorioepithelioma and unestablished trophoblastic disease showed low steroid levels. Although there was some correlation among each steroid level, there was no correlation between hCG and each steroid in trophoblastic diseases.

The levels of plasma steroids fell rapidly preceding the decrease in plasma hCG after the evacuation of hydatidiform moles. In the cases which developed to destructive moles, P, 17P and E₂ elevated together with hCG again and then fell rapidly after the hystrectomy. Daily fluctuation of each steroid was not recognized in a chorioepithelioma.

概 要

胞状奇胎(奇胎)21例, 破壊性胞状奇胎(破奇)2例, 絨毛上皮腫4例および組織学的診断未確定絨毛性腫瘍(未確定絨腫)4例, 計31例の絨毛性腫瘍(絨腫)につき経日的に採血し, 血中progesterone(P), 17 α -OH-progesterone(17P)はcompetitive protein binding assay(CPBA)によって, hCG estro-ne(E₁), 17 β -estradiol(E₂)およびestriol(E₃)はradioimmunoassay(RIA)によってそれぞれ測定した。

その結果治療前の奇胎17例のPの値は 40.0 ± 13.7 ng/ml (M $\pm$ S.D.)で, うち23.5%において正常妊娠の水準より高値を示し, 17Pは 4.90 ± 6.08 ng/mlで, うち41.2%において正常妊娠の水準より高値を示し, この中には20.0 ng/mlと著しい高値を示すものもみられた。E₁は 0.71 ± 0.92 ng/mlで, うち28.5%において正常妊娠の水準より高値を示し, E₂も 2.30 ± 2.55 ng/mlで, やはり23.5%において正常妊娠の水準より高値を示した。しかしE₃は正常妊娠15週相当以降でもすべて2.00 ng/ml以下の低値であった。

要するに以上の症例ではE₃を除き各ステロイドともに特に高値を示す傾向にあると云い切る所見は得られなかった。

治療前の破奇のPは 31.5 ± 0.70 ng/mlと正常妊娠10週に相当する値を示したが, 17P, E₂はそれぞれ 0.87 ± 0.02 ng/ml, 0.35 ± 0.25 ng/mlと低値を示し, E₁は測定可能範囲以下であった。一方治療前の絨毛上皮腫および未確定絨腫のPはそれぞれ 7.48 ± 4.43 ng/ml, 9.40 ± 3.24 ng/mlと低値を示し, 17Pもそれぞれ 0.72 ± 0.55 ng/ml, 0.88 ± 0.54 ng/mlと低値を示し, E₁, E₂は測定可能範囲以下のものが多かった。

経日的ホルモンレベルの変動に関しては, 奇胎では奇胎娩出後に各ステロイドの急激な消退がhCGの消退に先立っていることがみられた。しかし奇胎から移行した2例の破奇ではこの様なことはなく娩出後hCGおよび各ステロイドは共に一旦下降したが, hCGが再上昇すると共にP, 17PおよびE₂の上昇がみられ, 単純子宮全摘術後にはhCGと共に各ステロイドの下降がみられた。

絨毛上皮腫では化学療法や単純子宮全摘術を施行していても, 奇胎, 破奇に比して, hCGの変動とかわりあうようなステロイドレベルにおける著明な変動は認められなかった。

結 言

周知の如く, 妊娠中のsteroidgenesisはfeto-placental-maternal unitの概念のもとに把握されようとしているが, 胎児の存在しない胞状奇胎(奇胎)とか破壊性胞状奇胎(破奇)のステロイド分泌動態に近接することは興味深い。

従来, 絨毛性腫瘍(絨腫)のステロイド分泌に関しては尿中ステロイドの消長を取り上げたものが多く, またそれらの成績も報告者により様々であった。近年におけるcompetitive protein binding assay(CPBA), radioimmunoassay(RIA)などの開発によって, 絨腫患者の血中ステロイドレベルに関する報告も少数ながらみられるようになったが, それらのいずれもが絨腫治療前のホルモン値を測定したにもどまっている。

そこで著者は絨腫を奇胎, 破奇, 絨毛上皮腫などに区分し, それぞれについて治療前, 治療中, 治療後の臨床経過を経日的に追うとともに患者血中のprogesterone(P), 17 α -OH-progesterone(17P), estrone(E₁), estradiol(E₂), estriol(E₃)およびhCGを併行して測定し, 系統的な検討を加えたので, それらの成績を報告する。

なおこの際, 組織学的診断未確定絨毛性腫瘍(未確定絨腫)についても併せ検討した。

対象および方法

対象：対象として、奇胎21例（この中には奇胎が娩出されたほぼ確定してよい流産例4例を含む）、破奇2例、絨毛上皮腫4例、未確定絨腫4例計31例を選んだ。この内破奇2例、絨毛上皮腫1例および未確定絨腫2例は前記奇胎患者のうち奇胎娩出後より2～3カ月間の管理期間中に診断し得たものである。なお対照として、妊娠6週から20週までの正常妊婦を選んだ。

以上の対象からの血液検体の採取は化学療法開始前、施行中および施行後はもちろんのこと術前、術後にわたっても可及的頻回にヘパリン処理を施した注射器を用いて肘静脈よりおこない、得られた血液は約2,000 r.p.m. の遠心によって血漿に分離したのち、これを測定時まで -20°C のもので凍結保存した。

方法：本研究で用いたステロイドの測定方法はPはPichon and Milgrom⁽²¹⁾によるPBP (progesterone binding protein) を用いるCPBAを、17PはStone et al⁽²⁵⁾らによるCBG (corticosteroids binding globulin) を用いるCPBAを、またestrogensはErlanger⁽¹¹⁾らの E_1 -oxime BSAから得られた抗血清を用いたRIAを協同研究者杉並⁽²⁴⁾がそれぞれmodifyした方法によった。またhCGの測定方法は協同研究者青地によるRIA⁽³⁾によった。

Fig. 1. Extraction and purification of sex steroids from samples.

即ち

1). 各ステロイドの抽出および分離

ステロイドの抽出、分離はFig. 1に示す様な方法で行った。すなわち、回収率補正用の ^3H -labeled steroids (1,000 - 2,000dpm) を共栓試験管に入れ乾固したのち、検体 (plasma 1.0 ml) を入れ、これを0.1 ml の0.5M carbonate buffer, pH 10.0によってアルカリ性にした。次いで5ml のdiethyletherを加えて抽出し、ether層を蒸発乾固した。さらに残査をFig. 2に示す如く sephadex LH-20 microcoloumn I (benzene 85: methanol 15) によって分画1、分画2および分画3に分けた。これらのうち分画2および分画3はそれぞれ E_2 および E_3 に相当する。次いで分画1をFig 3に示す如く sephadex LH-20 microcolumn I (n-hexane 80: benzene 10: methanol 10) によってP、17Pおよび E_1 の3つの分画に分けた。なおそれぞれの一部を回収率補正用に用いた。

ここまでの回収率はP: $102.5 \pm 6.12\%$, 17P: $98.4 \pm 5.54\%$ E_1 : $78.2 \pm 6.30\%$, E_2 : $75.4 \pm 6.8\%$, E_3 : $64.4 \pm 7.56\%$ (いずれも Mean $\pm$ S.D.) であった。

Fig. 2. Chromatographic separation of steroids with sephadex LH-20 microcolumn I (benzene: methanol 85:15)

Fig. 3. Chromatographic separation of steroids with sephadex LH-20 microcolumn II (n-hexane: benzene: methanol 80:10:10)

2). Pおよび17Pの測定

^3H -progesterone (10,000-20,000dpm/tube) をバイアルに入れ乾固したのち, phosphate buffer saline (PBS) により1,000倍に希釈した妊娠モルモット血清を progesterone binding protein (PBP) として加え, 平衡状態にし, この PBP 溶液0.2ml を standard および抽出分離した P の検体に入れ, 4°C にて90分間振盪した. 次いで各チューブに 3 mg の florisol (mesh60-100) を入れ, 再度 4°C にて90分間振盪して, free と bound に分けた. bound に相当する上清はその0.1ml をバイアルにとり, Triton X-100 scintillator (POP 4g, POPOP 0.1g, Triton X-100 scintillator 500ml, toluene 1,000ml) を加えて, 液体 scintillation counter にて放射能を測定し, 標準曲線および補正回収率により求める値を算出した. P での測定可能範囲は0.1-5.0ng/tube であった.

Table 1. Clinical findings and plasma hormone concentrations in patients with hydatidiform mole, destructive moles and trophoblastic diseases before treatments (+, - with lutein cyst at rt ovary, without at lt ovary.)

Hydatidiform mole unaborted												
case No.	age	gesta- on weeks	uterine size	lutein cyst	P ng/ml	17P ng/ml	E ₁ ng/ml	E ₂ ng/ml	E ₃ ng/ml	hCG lu/ml	treatment & sequelae	
1. T. O.	42	11	child's head	—	512	055	037	057	n. d.	580	MTX204mg-OP(DM)— MTX315ACTD 7	
2. A. I.	28	16	man's fist	+ —	600	200	183	525	n. d.	800	no	
3. K. I.	26	12	level of navel	+ —	692	132	092	842	n. d.	100	MTX 250mg	
4. K. H.	26	17	3 qrb. from P X	—	585	155	124	642	n. d.	230	MTX 525 mg	
5. S. M.	30	16	newborn's head	—	426	082	n. d.	033	n. d.	40	MTX150 mg	
6. M. M.	37	10	woman's fist	—	307	038	014	072	n. d.	175	MTX 75mg—OP(DM)— MTX 250mg	
7. K. N.	20	13	goose egg	—	361	120	009	067	n. d.	145	MTX150mg	
8. H. T.	24	16	man's fist	—	184	138	015	063	n. d.	500	(MTX 225mg ACD 5mg)	
9. E. T.	30	15	normal size	—	307	139	040	090	n. d.	350	no	
10. C. N.	26	17	woman's fist	—	267	058	024	025	n. d.	160	MTX 150mg	
11. T. N.	33	14	newborn's head	—	248	080	021	071	n. d.	800	MTX160mgACTD10-OP (chorio)-MTX160ACTD4	
12. Y. T.	27	20	newborn's head	—	559	888	180	430	n. d.	280	MTX180mg	
13. Y. O.	29	16	over man's fist	—	388	68	022	093	n. d.	275	—UTD—MTX315 mg ACD 25mg	
14. S. H.	28	13	man's fist	—	326	199	025	079	n. d.	340	no	
15. M. A.	31	20	over man's fist	—	340	309	350	258	n. d.	500	no	
16. Y. N.	26	12	goose egg	+ —	349	736	056	484	n. d.	100	no	
17. T. O.	24	8	goose egg	—	350	543	011	083	n. d.	28	no	
					400±137	490±6.08	137±0.82	230±2.55				320±250 (M±S.D.)

17Pの測定はP測定同様のCPB法によって行った。すなわち、³H-17 α -OH-progesterone (10,000-20,000dpm/tube) に約3ヶ月間 estrogens を投与した去勢婦人の血清より得た corticosteroids binding globulin (CBG) をPBSで100倍希釈して加えた。これ以後の incubation, absorption, counting などの操作はPとまったく同様に行った。この方法による17Pの測定可能範囲は0.1-5.0ng/tube であった。

3). estrogens の測定

E₁, E₂, E₃はRIAにより測定した。Erlanger⁽¹¹⁾らの方法により E₁-17-oxime-BSA を家兎に免疫して得た抗血清を0.1M.PBSG (phosphate buffer saline 中, 0.1% gelatine 含有) によって, 10,000-20,000倍に希釈し, これを standard および抽出分離した検体に0.1ml 入れ, 平衡状態にせしめてから,³H-E₁(10,000-20,000dpm/tube) のPBSG溶液を0.1ml ずつ加えた。4℃にて6~12時間振盪した後, 3mgのflorisil(mesh 60-100)を入れ, 90分間の振盪によって, free と bound に分け, bound 部分の上清0.1ml をバイアルにとり, TritonX-100 scintillator を加えて, 液体 scintillation counter にて測定し, 標準曲線および補正回収率により求める値を算出した。E₂およびE₃も同じE₁-17-oxime-BSA より得られた抗血清の交叉反応

を利用して測定した。E₂はE₁と殆んど100%の交叉反応を示したが、E₃は弱い交叉反応で、抗血清のaffinityも弱く、満足すべき感度を得ることは出来ず、2.0ng/ml以上でのみ測定可能であった。E₁およびE₂のこの測定での測定可能範囲は10-1,000pg/tubeであった。

4). hCG の測定

標識 hCG の作製は Na ¹²⁵I を用いて chloramin 法によっておこなった。精製 hCG (12,000IU/mg) および抗家兎 hCG 血清は Serona 社より購入、標準 hCG は National Institutes for Medical Research, Mill Hill よりおくられた 2nd International Standard of hCG を使用した。また free と bound の分離は80% dioxane によって行った。

Table 2. Clinical findings and plasma hormone concentrations in patients with aborted hydatidiform mole, destructive moles, chorioepitheliomas and unestablished trophoblastic diseases

aborted											
1. U. F.	49	13	man's fist	—	312	0.46	n. d.	0.10	n. d.	125	no
2. M. S.	24	11	goose egg	—	7.44	214	1.36	0.65	n. d.	390	no
3. H. N.	29	12	goose egg	—	900	0.36	n. d.	0.59	n. d.	180	→UTD →MTX200 mgACTD 32
4. K. O.	24	17	normal size	—	910	1.13	0.11	0.90	n. d.	0.60	MTX 150mg
					717±230	102±140		0.56±0.33		146±158 (M±SD)	
Destructive mole (DM)											
case No	age	Gestation weeks	uterine size	lutein cyst	P ng/ml	17P ng/ml	E ₁ ng/ml	E ₂ ng/ml	E ₃ ng/ml	hCG IU/ml	treatment & sequelae
1 T. O.	42	15	normal size	—	308	0.85	n d	0.15	n d	102	mole-MTX 204mg-OP (MTX315, ACTD 7.0)
2 M. M.	37	16	normal size	—	322	0.89	n d	0.55	n d	180	mole-MTX 75mg- op -MTX 250
					315±0.70	0.87±0.02		0.35±0.20		600±420 (M±SD)	
Chorioepithelioma											
amenorrhea											
1. T. T.	43	55	normal size	—	4.23	0.32	n d	n d	n d	0.10	(MTX175 ACTD30mg)-OP-MTX210 ACTD 30)
2. T. N.	33	31	normal size	—	6.35	0.56	n d	n d	n d	4.00	mole-(MTX160 ACTD10)-OP(MTX160 ACTD4mg)
3. K. R.	33	30	normal size	—	4.35	0.33	n d	n d	n d	0.17	(MTX 520 ACTD 70 mg
4. M. S.	50	4 years	woman's fist	—	15.0	1.66	0.18	0.23	n d	290	(MTX390 mg-death ACTD 25
					74.8±44.3	0.72±0.55				832±120 (M±SD)	
Unestablished trophoblastic disease (UTD)											
1. H. N.	30	24	goose egg	—	517	0.35	n d	0.23	n d	320	(MTX 200 ACTD 32 mg
2. K. K.	21	17	normal size	—	913	1.51	n d	n d	n d	215	MTX 918mg
3. R. Y.	21	21	normal size	—	900	0.33	n d	n d	n d	180	(MTX 400 ACTD 10 mg
4. Y. O.	29	29	normal size	—	14.3	1.31	n d	n d	0.15	295	mole-UTD-(MTX315 ACTD 25
					940±324	0.88±0.54				471±734 (M±SD)	

実験成績

1). 治療前における progesterone 値

奇胎娩出前のPの値は $40.0 \pm 13.7 \text{ ng/ml}$ で、Fig. 4. に示す如く正常妊娠時のPより高値を示したものは17例中4例(23.5%)、正常妊娠範囲内は6例(35.3%)、正常妊娠範囲内以下7例(41.2%)、であった。すなわち奇胎では正常妊娠範囲以下のものがそれ以上のものより多いことがわかった。しかし正常妊娠範囲より高値を示した4例中3例ではいずれも妊娠週数に比し、子宮が異常に大きく、特にTab. 1. (症例4)に示す如く17週で子宮底が剣状突起下3横指もあるものもあったことは興味深い。

治療前における破奇のPはFig. 4. に示す如く $31.5 \pm 0.70 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠10週に相当する値を示したが、絨毛上皮腫、未確定絨腫ではいずれもPは 7.48 ± 4.43 , $9.40 \pm 3.24 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠、奇胎に比して低値を示した。

Fig. 4. Plasma progesterone in trophoblastic diseases before treatments
(The shaded area represents fluctuation in normal pregnancy.
● unaborted cases, ○ aborted cases. The same in Fig. 4-8.)

Fig. 5. Plasma $17\alpha\text{-OH-progesterone}$ in trophoblastic diseases before treatments

Fig. 6. Plasma estrone in trophoblastic diseases before treatments

Fig. 7. Plasma 17 β -estradiol in trophoblastic diseases before treatments

Fig. 8. Plasma estradiol in trophoblastic diseases before treatments

2). 治療前における 17 α -OH-progesterone 値

治療前の17Pの値はFig. 5. に示す如くで、奇胎では $4.90 \pm 6.08 \text{ ng/ml}$ で、正常妊娠時の17Pより高値を示したものは17例中7例(41.2%)、正常妊娠範囲内は8例(47.0%)、正常妊娠範囲内下2例(11.8%)であった。すなわち奇胎では正常妊娠範囲以上の値を示すものがそれ以下のものより明らかに多いことがわかる。17Pが正常妊娠範囲より高値を示した7例のうち妊娠週数に比し子宮が異常に大きいのは症例3、4の2例で、また lutein cyst と思われる腫瘍は症例2、3、16の3例に認められた。

破奇、絨毛上皮腫および未確定絨腫ではそれぞれ 0.87 ± 0.02 、 $0.72 \pm 0.55 \text{ ng/ml}$ および $0.88 \pm 0.54 \text{ ng/ml}$ と低値を示した。これらの症例では lutein cyst と思われる腫瘍は認められていない。

3). 治療前における estrogens

治療前の E_1 の値はFig. 6. に示す如くで、奇胎では $0.71 \pm 0.92 \text{ ng/ml}$ で、正常妊娠時の E_1 より高値を示したものは17例中5例(28.3%)、他のすべて12例(71.8%)は正常妊娠範囲内にあった。すなわち E_1 は正常妊娠範囲内に大半以上があり、それ以上のものも若干あるということになる。 E_1 の値では子宮の大きさと lutein cyst の有無などとの臨床症状との間に何らの関係を推定することは出来なかった。

破奇、絨毛上皮腫、未確定絨腫などでは極めて低値を示し測定可能範囲以下のものが多かった。

治療前の E_2 の値はFig. 7. に示す如くで、奇胎では $2.30 \pm 2.55 \text{ ng/ml}$ で、正常妊娠時の E_2 より高値を示したものは17例中4例(23.5%)、正常妊娠範囲内は3例(17.7%)、正常妊娠範囲以下10例(58.8%)であった。すなわち正常妊娠範囲以下のものが大半をしめることになる。しかし正常妊娠範囲より高値を示した4例中3例(症例2、3、4)はPも高値を示し、また4例中2例(症例3、4)は子宮も妊娠週数に比し異常に大きかった。また E_2 の高値を示した4例中3例(症例2、3、16)に lutein cyst の存在が推定された。

破奇では $0.35 \pm 0.25 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠、奇胎に比して低値を示した。絨毛上皮腫、未確定絨腫では今回の測定では測定可能範囲以下のものが多かった。

治療前の E_3 の値はFig. 8. に示す如くで、今回の測定ではすべての絨腫でいずれも測定感度(2.00 ng/ml)以下の値であった。

なお、臨床的に流産したと思われる奇胎の症例では、その後の諸処置以前においてもFig. 4～8に示すように正常妊娠範囲より各ステロイドは1例(E_1 が正常妊娠範囲より高い。)の例外を除き極めて低値であった。

4). 治療前における各ホルモンの相関関係

次に絨腫におけるP、17P、 E_1 、 E_2 およびhCGの各ホルモン値の相関関係の有無を検討してみる。奇胎ではPと E_2 の相関係数 $r_{p-E_2} = 0.77$ (Fig. 9. 参照)、Pと17Pは $r_{p-17p} = 0.76$ 、17Pと E_2 は $r_{17p-E_2} = 0.82$ であってPと E_2 、Pと17Pおよび17Pと E_2 の間にはかなりの相関関係が認められたが、Pと E_1 は $r_{p-E_1} = 0.56$ 、17Pと E_1 は $r_{17p-E_1} = 0.47$ 、 E_1 と E_2 は $r_{E_1-E_2} = 0.43$ であってPと E_1 、17Pと E_1 および E_1 と E_2 の間にはそれほど強い相関関係は認められなかった。一方ステロイドホルモンとhCG間の相関関係についてはPとhCGの相関係数 $r_{p-hCG} = -0.15$ (Fig. 10. 参照)であり、17PとhCGは $r_{17p-hCG} = -0.16$ 、 E_1 とhCGは $r_{E_1-hCG} = 0.24$ 、 E_2 とhCGは $r_{E_2-hCG} = -0.08$ であってステロイドホルモンとhCG間の相関関係は非常に弱かった。

2例の破奇では相関係数 r_{p-17p} 、 r_{p-E_2} 、 r_{17p-E_2} はいずれも1で各ステロイド間には相関関係が認められたが、 r_{p-hCG} 、 $r_{17p-hCG}$ 、 r_{E_2-hCG} ではいずれも-1で正の相関関係は認められなかった。絨毛上皮腫では r_{p-17p} 、 r_{p-hCG} 、 $r_{17p-hCG}$ はいずれも1でP、17P、hCG間には強い相関関係が認められた。未確定絨腫では $r_{p-17p} = 0.63$ 、 $r_{p-hCG} = -0.07$ 、 $r_{17p-hCG} = -0.61$ とPと17Pには弱い相関関係が認められたが、PとhCG、17PとhCGには殆んど相関関係は認められなかった。

5). 奇胎娩出後の各ホルモンの推移

hCGおよびステロイドの奇胎娩出後の動態の代表的症例は17例中Fig. 11. およびFig. 12. に示す如く2例である。これら両症例とも奇胎娩出前はhCG、P、17Pおよび E_2 は著しい高値を示しているが、奇胎娩出

Fig. 9. Correlation between plasma P and E₂ in hydatidiform mole before treatments

Fig. 10. Correlation between plasma P and hCG in hydatidiform mole before treatments

後 hCG の消退に比し P, 17P および E₂ ではその消退程度が急峻であって, しかもこれらのステロイドは娩出後 1 週間以内に一方 hCG は 2 ~ 3 週間後に非妊時の水準に達した。奇態では以後この低値を持続したが, 破奇や未確定絨腫に移行した症例では hCG およびステロイドとも低値の持続がみられなかった。

6). 破奇における各ホルモンの推移

破奇の hCG およびステロイド動態は Fig.13. および Fig.14. に示す 2 例であって, 症例 T.O. では奇胎娩出後 hCG の急峻なる下降に先立ち P, E₂ レベルにも同様な一時的下降域があったが, 以後これら低値の持続がなく, 再び hCG および P が上昇し, 17P および E₂ でも遅れて上昇の発現がみられた。症例 M.M. でもやはり奇胎娩出後 hCG に先立ち E₂ の下降がみられたが, 他の P, 17P のそれはあまり著明ではなく, 以降 hCG の上昇と共にこれらステロイドレベルも上昇した。両症例ではともに単純子宮全摘術施行後急激なステロイドレベルの下降に続く hCG の下降が認められているといってよく, この限りでは奇胎娩出後と相似ている。この両症例ともに肺転移, 腔転移などの所見は認められなかった。

Fig. 11. Fluctuations of plasma P, 17P, E₂ and hCG in hydatidiform mole (without lutein cyst)

Fig. 12. Fluctuations of plasma P, 17P, E₂ and hCG in hydatidiform mole (with lutein cyst)

7). 絨毛上皮腫における各ホルモンとの推移

絨毛上皮腫のhCGおよびステロイドの動態は症例T.T.およびK.R.ではほぼ軌を一にした動きを示したため、これをT.T.で表させ (Fig.16.), それ以外の2症例は Fig.15. と Fig.17. で示した。すなわちこれらの症例ではいずれもhCGが高値を示しているにもかかわらず、P, 17PおよびE₂は終始低値であるといってもよく、奇胎、破奇などとは大いに趣を異にしていることがわかる。症例M.S.は肺、脳など広範囲に転移が認められ、MTX, ACTD等の大量投与にも治療効果が認められず、この際血中P, 17PおよびE₂については低値であるといっても若干の一過性といつてよい程の上昇が認められていることは興味深い。症例T.T.およびT.N.では臨床的には子宮以外に転移は認められなかったが、単純子宮全摘術後hCGは Fig.16., Fig.17.の様に急速に下隆をみたにもかかわらず、P, 17PおよびE₂にはさしたる変動はなく、術前の低値を示していた。症例K.R.でも同様の傾向がみられた。

絨毛性腫瘍患者における血中progesterone, 17 α -OH-progesterone
およびestrogensの分泌動態に関する研究 (宮本)

Fig. 13. Fluctuations of P, 17P, E₂ and hCG in destructive mole (without lutein cyst)

Fig. 14. Fluctuations of P, 17P, E₂ and hCG in destructive mole (without lutein cyst)

Fig. 15. Fluctuations of plasma P, 17P, E₂ and hCG in chorioepithelioma

Fig. 16. Fluctuations of plasma P, 17P, E₂ and hCG in chorioepithelioma Fig. 17. Fluctuations of plasma P, 17P, E₂ and hCG in chorioepithelioma.

8). 未確定絨腫における各ホルモンの推移

4例の未確定絨腫におけるhCGおよびステロイドの動態に関して症例Y.O.だけはFig.18.の如くhCGの消長とステロイドの消長で軌を一にする傾向がみられたが、他の3例では症例K.K.(Fig.19.)にみられる如くステロイドレベルも低くhCGに比して著明な変動はみられなかった。

考 案

正常妊娠において、血中あるいは尿中の性ステロイドが非妊時に比して著しく増加することはよく知られている。⁽¹⁶⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³¹⁾ 妊娠時のステロイド分泌動態は妊娠初期と妊娠中期以降とは相違がみられ、これは妊娠8週頃までは妊娠黄体の関与が大きく、それ以降では絨毛の占める位置が断然と大きくなっていくからである。⁽³⁴⁾ しかしながら妊娠初期においても絨毛よりステロイドの分泌があることは明らかなことでありこれはとくにin vitroの成績によって確かめられている。⁽¹⁹⁾⁽³²⁾ 一方胎状奇胎において、ステロイドの分泌動態をみた成績としては従来とくに尿中pregnandiolあるいはestriolについての報告が多い、たとえばFrandsenとMac Naughton⁽¹⁸⁾によると治療前の胎状奇胎ではpregnandiolおよびestriolは非妊時より高いか、同時期の正常妊娠範囲を示すものが多いと報告されている。

Fig. 18. Fluctuations of plasma P, 17P, E₂ and hCG in unestablished trophoblastic disease Fig. 19. Fluctuations of plasma P, 17P, E₂ and hCG in unestablished trophoblastic disease

近年 CPBA あるいは RIA の発達によりステロイドの微量でしかも多数検体の測定が可能となり、正常月経周期あるいは正常妊娠における種々のホルモンの詳細な動きが明らかとなってきた。⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ 最近では奇胎についても同様に血中 P および E₂ を測定した報告がみられる。⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ それらによると奇胎では P は $109 \pm 11.3 \text{ ng/ml}^{(9)}$ および 106 ng/ml (range $17.8\text{--}263 \text{ ng/ml}$)⁽¹⁰⁾ と報告しており、一方 E₂ は $22.6 \pm 3.00 \text{ ng/ml}^{(8)}$ となっている。これらは今回の私の成績と比較すれば高値であるが、個々の症例によってホルモンレベルの絶対値に相当の差異がみられることもあろう。この様な相異は奇胎の病態像の違いにもよることが大きいと思われる。また尿中ステロイドの成績そのものとの不一致についてはステロイドの尿中への排泄代謝様式の相違が関与していると思われる。たとえば Mac Naughton⁽¹⁸⁾ は奇胎において progesterone から pregnandiol への転換が悪く、従って尿中ステロイドレベルが低いと報告している如くである。

奇胎における E₁ の動態についての報告は著者の知る限りでは皆無であるが、今回の成績では $0.71 \pm 0.92 \text{ ng/ml}$ となり、E₂ が $2.30 \pm 2.55 \text{ ng/ml}$ である点血中 E₁ と E₂ との関係は正常妊娠初期における場合と類似している。

また E_3 については今回の報告において、奇胎の全例に低値を認めたが、これは正常絨毛組織同様に奇胎組織においても 16α -hydroxylase 活性の低下が関与しているものと考えられる。事実著者らは奇胎患者に estrogens の precursor である dehydroepiandrosterone sulfate を静注し、その後24時間の経時的採血で E_1 および E_2 の上昇は認めたが、 E_3 の増加を認めることが出来なかった。

次に奇胎における血中 $17P$ についてみると、全体として相当高値であった。 $17P$ は正常妊娠5週間後にピークに達しそのち減少するが、このような動きは妊娠初期における妊娠黄体の活動性を反映していると考えられている。今回の奇胎の成績で妊娠期間からすると、正常妊娠の場合妊娠黄体の関与がより少くなると思われる妊娠11週以降においても $17P$ の高値のものが認められたことは注目に値する。これら大量の $17P$ の産出源については Teoh⁽²⁷⁾ らは lutein cyst に求めている。ところが Van Leusden⁽³⁰⁾ らによると奇胎嚢を pregnenolone の存在下で incubate すると、 17α -OH-pregnenolone および P とともに $17P$ が相当量基質および組織中に見出されたという。著者は臨床的に lutein cyst を認めた症例に特に高値の $17P$ を測定し得たが、しかし lutein cyst の有無にかかわらず相当量の $17P$ を認めた事実のあることからすると、奇胎における $17P$ の産生源は lutein cyst ばかりではなく奇胎組織自体にも求められるのではないかと推論される。

破奇における性ステロイドの分泌動態を検討した報告は現在のところ見当たらない。

今回の成績によると破奇では P が $31.5 \pm 0.70 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠10週に相当する値を示したが、 $17P$ および estrogens はともに低値であった。とくに奇胎娩出後、 P 、 $17P$ 、 E_2 および hCG の減少が共にみられたが、娩出10日目頃からこれらホルモンの上昇傾向が一樣に出て来た破奇症例 T.O. (Fig.13.参照)などは興味深い。

絨毛上皮腫についてもそのステロイドの分泌動態に関する報告は少ない。⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽²⁰⁾ とくに血中ホルモンについての詳細な検討を加えたものは著者の知る限りではみられない。今回の成績では相当量の hCG 分泌が認められた絨毛上皮腫においてもステロイドレベルは低値を示した。ただ非常に高値の hCG 分泌が認められ、種々の化学療法にも抵抗し、肺を始め広範囲に転移をきたし遂に死の転起をとった症例 M.S. では P 、 $17P$ とか E_2 が他の絨毛上皮腫例に較べやや高値を示した。in vitro の諸家の成績によると培養絨毛上皮細胞がステロイド分泌能をもつことが示唆されており、また Samaan⁽²²⁾ らによると絨毛上皮腫より分泌された hCG が患者の卵巣を刺激して卵巣からのステロイド分泌を高めるという。従って今回の著者の成績で大部分の絨毛上皮腫例で血中ステロイドの上昇が認められなかったのは、絨毛上皮腫そのものの組織量が少なく血中のホルモンレベルを上げるほどのステロイド分泌がたかったのか、あるいは腫瘍から分泌された hCG が量的に患者の卵巣から多量のステロイド分泌を促すのには十分でなかったか、あるいは、両者の総和においても不足していたかのいずれかが考えられる。広範囲な転移をきたした症例 M.S. などでは腫瘍組織の総和がかなり大きなものとなり、それらの組織から分泌されたステロイドがその血中のレベルをも幾分高め得るほどになったのではないかと推測される。しかしながら、絨毛上皮腫のステロイド分泌能は hCG 分泌能に比して相当低いことは確かなようである。

4例の未確定絨腫のうちステロイドレベルがやや高い例が一例(症例 Y.O.)あったが、 hCG 値がそれほど高くないにもかかわらずステロイドが高値を示す傾向にあることから、絨毛上皮腫より破奇であった可能性が否定できないように思われる。今回のように長期間にわたって絨毛性腫瘍患者の血中ステロイドを血中 hCG とともに経日的に追跡した報告は私の文献をみた限りではないようであるが、この様なホルモンの総合的な検討が破奇ないしは絨毛上皮腫の診断の一助となり、またそれらの病態の一端をうかがう上に重要な示唆を与えるのではないだろうか。すなわち、破奇ではもし破奇組織が残留するならば相当長期にわたって、 hCG とともにステロイド、とくに P および $17P$ の高値が持続し、組織の増殖に伴いさらにホルモンレベルの上昇傾向がみられる場合もあるであろう。破奇における P あるいは $17P$ はもちろん卵巣に由来するものもあるだろうが、奇胎と同様に腫瘍組織由来のものもあるものと推測される。しかしながら現在のところ破奇組織を用い in vitro でステロイド分泌能を検討した成績がみられないので破奇組織のステロイド分泌能の詳細に関しては明らかでない。

奇胎において奇胎娩出後48時間にわたって血中Pの消長を検討したDawood⁽¹⁰⁾らの報告によると両側卵巣が正常な症例では24時間以内に, lutein cystを認めた症例ではそれよりかなり遅れて血中Pは非妊時卵胞期のレベルに達するといっている. 著者の成績ではこれよりやや遅く娩出後3~5日でステロイドは正常非妊時のレベルに達し, hCGは2~3週間で消失している. またlutein cystを認めた症例でも認めない症例に比して経日的測定では著明な差違はみられなかった. 正常分娩後のP, 17P, estrogenあるいはhCGの推移は杉並, 青地によると24時間後で血中Pは分娩前の50%に17Pは30%に下降し, 2~3日後に非妊時卵胞期のレベルに, それに比してE₁, E₂, E₃は急激に下降し24時間後にはすでに非常時分泌期レベルに達し, hCGは24時間後に分娩前の10-20%に下降し4~5日で1,000mIU/ml以下に達するという. また一方, 妊娠初期黄体はin vitroでhCGに反応しPあるいはE₂の分泌増加を示す.⁽²⁵⁾ 以上のことから考えると, 一般に正常分娩後に比し奇胎娩出後のhCGの減衰は遅れるのでそれだけ長期間にわたって高値のhCGが卵巣を刺激してステロイド分泌を促すことになる. しかし他方, 奇胎患者では正常妊婦よりlutein cyst形成をみる 경우가多く, またステロイド値が高いがそれらはhCGの量的な違いとともに正常妊娠におけるhCGと絨腫から分泌されるhCGとの質的な差異による可能性も大いにあるであろう.⁽²¹⁾⁽¹³⁾⁽³³⁾

絨腫はpolypeptide hormoneとともにsteroid hormonesをも分泌し, ホルモン産生腫瘍としては特異なものと考えられる.

また絨毛性腫瘍というbroad spectrum diseaseにおいてはpolypeptide hormoneとsteroidsとをともに活発に分泌する奇胎からステロイドの分泌よりもhCG分泌が主役を演じていると思われる絨毛上皮腫に至るまでホルモン産生という生物学的性格においてはかなりの変遷をみることができる. この際腫瘍の生物学的活性の指標としてpolypeptide hormoneとsteroidsという二種類の性格の異ったホルモン分泌動態を分析し, これと腫瘍細胞の増殖性変化とを対比せしめることはホルモン産生腫瘍の病態を把握し, その診断治療法を追求する上に重要な手がかりを与えるものと信ずる. さらにこのような絨毛性腫瘍のもつホルモン分泌に関する二面性の存在は絨毛そのものの内分泌機能の解明に重要な示唆を与えるものと思う.

結 語

奇胎21例, 破奇2例, 絨毛上皮腫4例および未確定絨腫4例, 計31例の血中hCGおよびP, 17P, E₁, E₂, E₃の各ステロイドを測定した.

1), 奇胎ではE₃を除いて17Pは同時期の正常妊娠の水準以上を示すものが多く, P, E₂ではそれ以下であり, E₁では大半以上が正常妊娠範囲以内にあり, 従って特にこれらのステロイドで高値を示す傾向にあるとい切る所見は得られなかった. 一方奇胎以外の他の絨腫では破奇でPが正常妊娠10週に相当する値を示したに過ぎず, 他では各ステロイドとも正常妊娠の水準より低値を示すものが殆んどであった.

2), lutein cystを持つ症例では17Pに著しい高値を示すものが認められたが, lutein cystを持たない症例でも高値を示すものがみられ, これはこの症例の特徴的所見ではない.

3), 治療前の奇胎, 破奇, 絨毛上皮腫および未確定絨腫では各ステロイド間にある程度相関関係は認められたが, ステロイドホルモンとhCG間にはいずれの絨腫でも有意義な相関関係は認められなかった.

4), 奇胎娩出後3~5日でステロイドレベルは正常非妊時に達するものが多く, 一方hCGは2~3週間で消失するものが多かった. これは両者とも正常分娩後の消失に比してかなり遅れていることを示している.

5), 奇胎から破奇に移行した2例ではhCGとP, 17PおよびE₂らとの上昇下降が軌を一にする傾向が認められた.

6), 絨毛上皮腫では奇胎, 破奇に比してステロイドの著明な変動はなく終始低値であった.

従って高hCG状態にある絨腫での血中のステロイドは治療前では奇胎が他の絨腫より高値を示し, ステロイド動態は奇胎と破奇では臨床所見による変動がみられたが, 絨毛上皮腫ではかかる変動は認められな

ったと結論出来、これらの所見が絨腫の病態の解明の一助になりえたと信ずる。さらに今後絨腫の *in vitro* での研究をも合せ行い、特異なホルモン産生腫瘍である絨腫の病態を把握したいと思う。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った西村敏雄教授に深甚なる感謝の意を表します。また直接に御教示いただいた現、関西医科大学婦人科学教室、余語郁夫助教授ならびに御協力いただいた教室の各位に深謝致します。

なお、本論文の要旨は第26回日本産婦人科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Acevecl, H.F., Vela, B.A., Campbell, E.A. and Gilmore, J.: Urinary steroid profile in patients with hydatidiform mole. *Obstet. Gynec.* 35: 857-869, 1970.
- 2) Ashitaka, Y., Mochizuki, M. and Tojo, S.: Purification and properties of chorionic gonadotropin from trophoblastic tissue of hydatidiform mole. *Endocr.* 90: 609-617, 1972.
- 3) 青地秀樹 : 産婦進歩 in press.
- 4) Barlow, J.J., Goldstein, D.P. and Reid, D.E.: A study of *in vivo* estrogen biosynthesis and production rates in normal pregnancy, hydatidiform mole and choriocarcinoma. *J. clin. Endocr. Met.* 27: 1028-1034, 1967.
- 5) Campbell, D.G., Brown, J.B., Fortune, D.W., Pepperell, R. and Beischer, N.A.: Excretion of estrogens, pregnanediol and chorionic gonadotropin in patients with hydatidiform mole. *J. Obstet. Gynaec. Brit. comm.* 77: 410-419, 1970.
- 6) Chamberlain, J., Morris, N.F. and Smith, N.C.: Steroids of hydatidiform moles. *J. Endocr.* 41: 289-290, 1968.
- 7) Coutts, J.R.T., Macnaughton, M.C., Ross, P.E. and Walker, J.: Steroidogenesis in a case of hydatidiform mole. *J. Endocr.* 44: 335-348, 1969.
- 8) Dawood, M.Y., Ratnam, S.S. and Teoh, E.S.: Serum estradiol-17 β and serum human chorionic gonadotropin in patients with hydatidiform mole. *Am. J. Obstet. Gynec.* 119: 904-910, 1974.
- 9) Dawood, M.Y.: Progesterone concentrations in the sera of patients with intact and aborted hydatidiform moles. *Am. J. Obstet. Gynec.* 119: 911-918, 1974.
- 10) Dawood, M.Y. and Teoh, E.S.: Disappearance of serum progesterone after normal delivery and removal of hydatidiform mole. *Obstet. Gynec.* 45: 9-12, 1975.
- 11) Erlonger, B.F., Borex, F., Beiser, S.M. and Lieberman, S.: Steroid-protein conjugates. *J. Biol. chem.* 228: 713-727, 1958.
- 12) Fradsen, V.A. and Stakemann, G.: The excretion of hormones in cases of hydatidiform mole and chorioepithelioma. *Acta Endocr. suppl.* 90: 81-86, 1964.
- 13) Hobson, B.M.: Further observation on excretion of chorionic gonadotropin by women with hydatidiform mole. *J. obstet. Gynec. Brit. suppl.* 62: 354-363, 1969.
- 14) Huang, W.Y., Pattillo, R.A., Delfs, E. and Mattingly, R.F.: Progesterone synthesis in the pure trophoblasts. *Steroids.* 14: 755-763, 1969.
- 15) Ishizuka, N., Okamoto, M. and Tomoda, Y.: Gonadotropin and steroid hormone excretion in trophoblastic neoplasia. *Obstet. Gynec.* 42: 1-11, 1973.
- 16) Kloppe, A. and Billewicz, W.: Urinary excretion of oestriol and pregnanediol during normal pregnancy. *J. Obstet. Gynec. Brit. comm.* 70: 1024-1033, 1963.

- 17) Kloper, P.O., Bridson, W.E., Hommond, J.M., Weintraub, B., Krishner, M.A. and Van Thiel, D.H.: Clonal lines of human choriocarcinoma cells in culture. *Acta. Endocr. suppl.* 153: 137-153, 1971.
- 18) Macnaughton, M.C.: Urinary excretion of oestrogen and pregnandiol in hydatidiform mole. *J. Obstet. Gynec. Brit. comm.* 77: 249-252, 1965.
- 19) 宮本紀男: ヒト絨毛の steroidogenesis におよぼす prostaglandin F₂ α の作用について. 第52回近畿産婦人科学会抄録
- 20) Pattillo, R.A., Hussa, R.O., Huang, W.Y. and Delfs, E. and Mattingly, R.F.: Estrogen production by trophoblastic tumors in tissue culture. *J. clin. Endocr.* 34: 59-61, 1972.
- 21) Pichon, M.F., and Milgrom, E.: competitive protein binding assay of progesterone. *Steroids.* 21: 335-346, 1973.
- 22) Sammn, N.A., Smith, J.P., Rutledge, F.N. and Barcellona, J.M.: Plasma testosterone levels in trophoblastic disease and the effects of oophorectomy and chemotherapy. *J. clin. Endocr. Met.* 34: 558-561, 1972.
- 23) Stitch, S.R., Cevell, M.T., Oakey, R.E. and Scott, J.S.: Excretion of pregnanetriol in a case of hydatidiform mole associated with ovarian theca lutein cysts. *The Lancet* 7451: 1344-1345, 1966.
- 24) 杉並 洋, 宮本紀男, 麻生武志, 余語郁夫, 青地秀樹, 西村敏雄: われわれの教室で行なっている血中 sex steroids の微量測定. 産科と婦人科. 49: 68-73, 1974.
- 25) 杉並 洋, 岡村 均, 宮本紀男, 青地秀樹, 余語郁夫: ヒト初期妊娠黄体の progesterone 分泌に及ぼす hCG および prostaglandin F₂ α の作用. 26: 1135-1136, 1974.
- 26) Stone, S., Kharma, K.M., Nakamura, R.M. and Thorneycroft, I.H.: A technique for the assay of 17 α -OH-progesterone in serum using celite column chromatography and competitive protein binding. *Steroids*, 18: 161-173, 1971.
- 27) Teoh, E.S., Dawood, M.Y., Das, N.P. and Ratnam, S.S.: Serum progesterone and serum chorionic gonadotropin in hydatidiform mole and choriocarcinoma. 70: 791-800, 1974.
- 28) Tulchinsky, D., Hobel, C.J., Yeager, E. and Marshall, J.R.: Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17 α -OH-progesterone in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 112: 1095-1100, 1972.
- 29) Tulchinsky, D. and Hobel, C.J.: Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17 α -OH-progesterone in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 117: 884-893, 1973.
- 30) Van Leusden, H.A. and Siemerink, M.: Formation of 17 α -OH-pregnerone, 17 α -OH-progesterone and progesterone by hydatidiform mole in vitro. *Acta Endocr.* 61: 68-75, 1969.
- 31) Villev, D.B.: Development of endocrine function in the human placenta and fetus. *New Engl. J. Med.* 281: 533-540, 1969.
- 32) Villev, C.A. and Gobbe, S.G.: Gonadotropins edited by Saxena, B.B., Beling, C.G. and Gandy, H.M.: p. 309, 1972. Wiley-Interscience, N.Y.
- 33) Yogo, I.: Biological properties of human chorionic gonadotropin. *Endocr. Jap.* 16: 215-226, 1969.
- 34) Yoshimi, T., Strott, C.A., Marshall, J.R. and Lipsett, M.B.: Corpus luteum function in early pregnancy. *J. clin. Endocr. Met.* 29: 225-230, 1969.