

絨毛上皮の病態に関する内分泌学的研究

Endocrinological Studies on Chorionic Lesions

東京大学医学部産科婦人科学教室 (主任 小林 隆教授)

新 谷 昇 治 Shoji SHINTANI

内 容 目 次

序言及び研究目的

第1章 トロホプラスト (Tr) の腫瘍的性格

第2章 絨毛上皮の種々な病態に於ける性ホルモンの排泄状態とその特徴

第3章 絨毛上皮腫の性ステロイド療法とその作用機序

第4章 全章の総括並びに結論

主要文献

序言及び研究目的

絨毛組織は40週にして500瓦に達する程の増殖力を有しかつ子宮壁浸潤及び子宮外播種のpotencyをもち、一方浸潤、播種した絨毛組織は大多数例に於いて自然に退縮消失するものであるが、時には長期間に亘つて生存潜伏し稀には増殖して自律性を獲得するという多分に腫瘍的な性格を具備している。然し一方に於てはchorionic gonadotrophin (Ch.G)をはじめその他のホルモンを分泌するというホルモン活性をもつ点で一般腫瘍とは異つた特性を有している。

余はこゝに先づ絨毛上皮腫 (Ch) の成因に関連して絨毛組織の腫瘍的性格につき主として内分泌の立場から探究し、次に本症患者の性ホルモンの生体内代謝が如何なる異常を呈するか的一端を知るべく尿中、血中の性ホルモン量とその変動を調べ、終りに性ステロイド療法の有効性とその作用機序の解明に就て一連の研究を行つた。

第1章 トロホプラストの腫瘍的性格

第1節 緒言

trophoblast (Tr) はそれが所謂良性でも悪性でもその組織融解作用により、子宮壁に浸潤するpotencyをもち (Hunt¹⁾, 他), 妊娠の中絶後も数日間Ch.Gが証明されるのはこのためと解釈されており, Hinglais²⁾ によれば胎状奇胎 (M) に於てはこのような子宮壁浸潤は更に強いという。また既にGottschalk³⁾ が指摘せる如く

Trは血管内を通つて子宮外に播種する性格を有し, Schmorl⁴⁾ は妊娠中及び産褥時に他の原因で死亡した患者についてこのことを実証した。臨床的にも正常妊娠 (Stahmann⁵⁾, 他), M (Hughes⁶⁾, 他) で肺または膈壁に播種を発見された例も多い。然しこれらの播種は普通はX線写真では写らない位の大きさであり, (Peigh-tal⁷⁾, 他) 従つて播種の証明はCh.Gの定量で推定する以外は、膈等の体表面でない限り生体ではその存在を確認することは困難である。Hinglais²⁾ はM, Ch患者で外見上転移がなくて子宮を剔出したものを時期を追つて、Ch.Gの定量を行い16例全例にこれを証明し、結局Mでは全例に播種があることを覚悟すべきでしかもそれが比較的長期に存在する可能性を強調している。M娩出後のCh.G長期陽性の報告例は極めて多い (Payne⁸⁾, 他)。また絨毛組織の肺及び脳栓塞で急死した症例も屢々みられるところである (Trotter⁹⁾, Acosta-Sison¹⁰⁾, 他)。Trの潜伏とはそれが浸潤乃至播種した場所で急速に増殖もせず、消滅もせずに長期間生存している現象であり、そのことは実証もされている (後述)。然し浸潤乃至播種したTrは殆ど全例に於て次第に消滅してゆくのが常であるが (Bardawil¹¹⁾, 他), それのみではなく子宮の原発巣が組織学的に悪性と診断されたものの浸潤又は播種に於てさえも自然退縮の起ることが知られている (Johnson¹²⁾, 他)。余はTrの浸潤、播種、潜伏、退縮につきこれを先づ組織学的に次いで内分泌学的に検索を試みた。

第2節 Trの子宮壁浸潤の組織学的証明

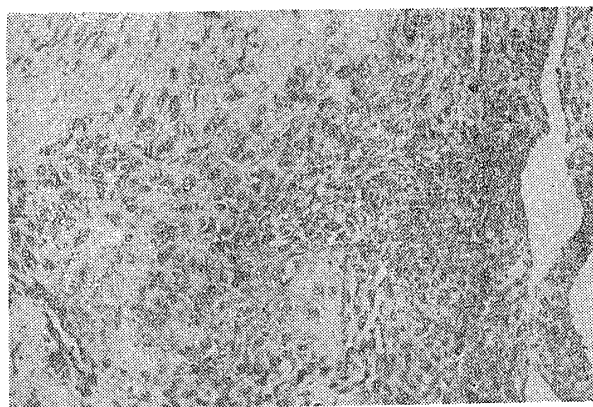
実験方法：正常妊娠の前半期に子宮を剔出した症例及びMでその娩出前或いは娩出後に子宮剔出を行つた症例夫々7例の剔出子宮について組織学的にTrの子宮壁浸潤の有無を検した。

実験成績：正常妊娠子宮の筋層内Tr浸潤はChorion frondosumに接した筋層では各所にみられ (第1図), Mに於ても同様の浸潤がみられた (第2図)。殊にM娩

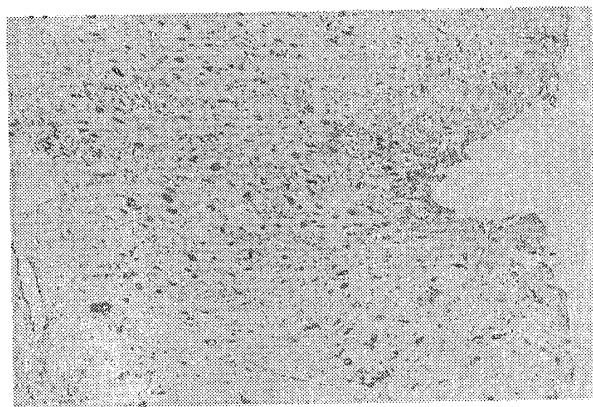
第1図 正常妊娠におけるトロホプラストの子宮壁浸潤



第2図 胎状奇胎妊娠におけるトロホプラストの子宮壁浸潤



第3図 胎状奇胎娩出後3回再掻爬し、71日目に剔出した子宮の筋層に浸潤せるトロホプラスト



出後掻爬を3回繰返して71日後にも尿中 Ch. G が容易に陰性化しないために遂に剔出した子宮では(第3図)、掻爬のため露出した筋層の各所に著明な Tr の浸潤がみられた。これらの結果を全例まとめると第1表の如くで、正常妊娠及びMとも全例に Tr の浸潤を証明し得た。

小括：以上のように正常妊娠、Mとも全例に Tr の浸潤を証明し得たが、いづれも掻爬によつては到達し得ない

第1表 トロホプラスト子宮壁浸潤の組織学的証明

正常妊娠			胎状奇胎		
患者	妊娠月数	子宮壁浸潤	患者	妊娠月数	子宮壁浸潤
三〇	才3ヵ月	+	曾〇	才6ヵ月	+
永〇	才	+	高〇	才2才	+
館〇	才	+	春〇	才4才	+
栗〇	才	+	佐〇	才3才	+
辻〇	才	+	水〇	才4才	+
鈴〇	才	+	群〇	才4才	+
橋〇	才	+	小〇	才3才	+

子宮壁深部にまで浸潤し、殊に再掻爬を数回行うも尿中Ch. G の消失しない症例で子宮壁浸潤を証明し得た

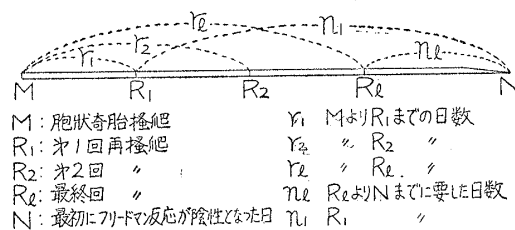
ことはMの場合は勿論、正常妊娠 Tr に於ても子宮内膜を越えて浸潤する性質のあることを一層よく裏書したものであり、従つて妊娠を中絶した場合未だ内分泌活性のあるTr が残留することは疑いのないところである。

第3節 Tr の子宮壁浸潤、子宮外播種、潜伏、

自然退縮の臨床内分泌学的証明

実験方法：最近約4年間に我教室にて Trophoblast-rest と診断された患者45名についてその尿中 Ch. G の消長を Friedman 反応 (Fr. R) によつて系統的に追及し、〔第1群〕M娩出後数回再掻爬せるも尚長期間 100 KE (家兎単位) 陽性を示したが結局は自然に陰性化するもの14例、〔第2群〕正常妊娠またはMの中絶後、Fr. R 陽性のために或いは再掻爬を繰返せるも陰性化しないため、子宮を剔出して後急速に陰性化するもの9例について検討した。尚 Fr. R は陽性が続く間は約2週間毎に、陰性化する後は約1ヵ月毎に検査を繰返した。

第2表 トロホプラストの浸潤、播種、潜伏、退縮の臨床内分泌学的観察



No	患者	才	既往	既往	再掻爬	Y ₁	Y ₂	Y ₃	n ₁	n ₂
2	伊〇	27	1X	0X	1X	30	-	-	68	68
4	フ〇	28	1X	0X	1X	63	-	-	171	171
22	春〇	26	0X	1X	1X	32	-	-	54	54
27	大〇	20	1X	2X	1X	26	-	-	28	28
37	細〇	27	1X	0X	3X	31	65	86	53	108
38	坂〇	29	2X	3X	3X	31	36	50	15	35
46	相〇	32	4X	2X	2X	2	25	-	23	46
50	吉〇	32	1X	2X	1X	7	-	-	94	94
54	梅〇	32	0X	2X	1X	7	-	-	94	94
56	篠〇	26	0X	0X	1X	10	-	-	191	191
57	春〇	28	0X	0X	2X	2	6	-	143	147
60	宇〇	26	1X	2X	1X	2	-	-	23	23
65	山〇	30	0X	2X	3X	40	103	160	32	152
74	萩〇	25	1X	2X	3X	79	153	164	5	90

昭和35年2月1日

新 谷

387—105

実験成績：第1群（第2表）ではいずれも n_1 （最終回掻爬から Fr.R 陰性化までの期間）は長く、著しいものでは半年以上を要しており、 n_1 の短いものでも n_1 （第1回再掻爬から Fr.R 陰性化までの期間）をみれば長期日を要していることがわかる。第2群（第3表）では子宮剔出まで（u）比較的長期間 Ch.G が陽性でありながら剔出後（n）急速に陰性化している。

第3表 トロホプラトの子宮壁浸潤、潜伏の臨床内分泌学的観察

No	患者	組織診断	既往分娩回数	先行妊娠経過	再掻爬回数	γ_1	γ_2	γ_3	u	n_1
1	伊○41	トロホプラト浸潤、血腫形成、エンドメトリオシス	7x	1x	0x	-	-	-	23	9
3	勝○33	トロホプラト浸潤、血腫形成	4x	2x	0x	-	-	-	24	7
5	卯○31	トロホプラト浸潤、血腫形成、エンドメトリオシス	1x	1x	2x	15	42	-	207	12
7	佐○21	"	0x	0x	"	3x	10	20	55	88
8	武○42	奇胎残留	4x	0x	"	0x	-	-	5	11
10	朝○40	前置胎盤残留	0x	0x	1x	15	-	-	24	7
18	細○43	奇胎残留	4x	4x	0x	-	-	-	37	13
20	鈴○45	トロホプラト浸潤、血腫形成、エンドメトリオシス	7x	3x	1x	9	-	-	197	8
62	小○32	奇胎残留	2x	3x	3x	29	51	67	71	11

小括：第1群は再掻爬後も Ch.G が長期間証明されたものであるが、この場合実際に再掻爬を行ってみると2回目殊に3回目となると、肉眼的にも組織学的にも Tr の発見は困難な位に掻爬された子宮内容の乏しいことを経験するが、それはこれらの症例に於ては Tr の浸潤乃至播種が子宮壁の深部又は子宮外に存在するからである。一方最終掻爬後何ら処置をしなくとも経過を観察しているうちに結局 Fr.R が陰性化するのは Tr の自然退縮を物語るものである。また 100日以上も Fr.R が陽性で Tr の存在が推定されるが、特別な臨床症状を呈しないような症例は Tr の潜伏という状態と解される。

次に第2群の如く長期間陽性の Ch.G が子宮剔出によつて急速に陰性化せる症例は、Tr の浸潤が殆ど子宮壁にのみ限局して潜伏的に存在していたことを示すものであろう。

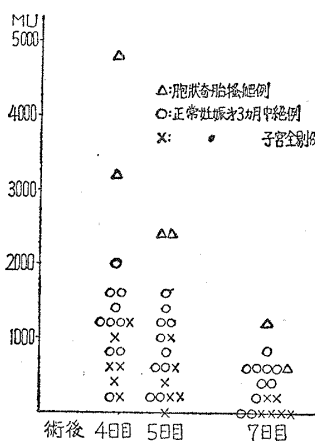
第4節 Tr の子宮壁浸潤、子宮外播種の臨床実験的証明

実験方法：以上述べたような妊娠時の正常 Tr の子宮壁浸潤の事実から、1) M 掻爬、2) 正常妊娠第3カ月中絶、3) 正常妊娠第3カ月子宮剔出の夫々の患者につ

いて、その術後 4, 5, 7 日目の Ch.G の尿中排泄量を Aschheim-Zondek 反応 (A-Z.R) により定量し、これら3群の値を比較検討した。尿は全て一日畜尿を用い、Ch.G 値は一日総排泄量として表わし、正常妊娠では術前の Ch.G 値が 1 万～5 万 KE の間にあることを確かめ殊に M では術前 Ch.G 値が 1 万～5 万 KE で術後再掻爬することなく数週後に完全に陰性化せる2例を厳選した。

実験成績：定量結果は第4図に示す如くであり、M 掻爬例では何れも他の2群に比して術後の Ch.G 値が著しく高く、一方正常妊娠子宮剔出例では逆に最も低くかつ

第4図 Ch.G 定量によるトロホプラト子宮壁浸潤、播種の証明



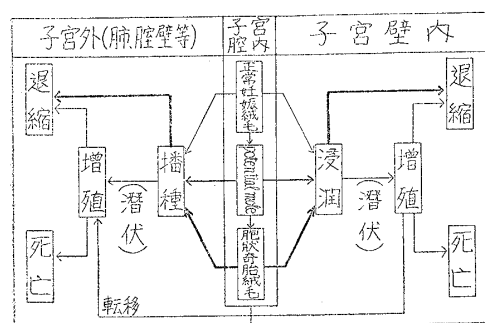
が陰性化した。正常妊娠の中絶掻爬例は両者の中間に位する。

小括：この実験結果から正常妊娠でも Tr の子宮壁浸潤の存在すること、及び M では浸潤乃至播種せる Tr はその組織量又は活性に於て殊に著明であることを臨床内分泌の立場から推定し得たものといえよう。

第5節 本章の総括並びに考按——正常妊娠、胎状奇胎、絨毛上皮腫の相互関係についての考察

以上 Tr の浸潤、播種、潜伏及び退縮について組織学的、臨床内分泌学的及び臨床実験的に検索を試みこれらの現象の存在を明らかにした。尚これらの諸現象を含めて正常妊娠、M、Ch の相互関係を著者が有機的に図式化したものが第5図である。従来 potential mole (或いは transitional mole などとも呼ばれる) は所謂原因不明の自然流産中に屢々みられる絨毛の奇胎様変化を呈するもののうち特に Tr が増殖の potency をもつものをいう。従つてこのものは正常妊娠と M との中間的な位置を占め、その成因は M に似たものと考えられている。Tr の浸潤乃至播種は正常妊娠から M に至る何れの状態からも起り得る現象で、殊に M からは屢々みられるものである。Hinglais²⁾ が Ch.G の定量によつて M 患者の全例に播種を証明した実験は本章の実験結果とよく一致する。かく浸潤乃至播種した Tr は殆どの場合自然に退縮するものであるが、時に生存増殖し或いは潜伏し、稀に所謂

第5図 正常妊娠, 胎状奇胎, 絨毛上皮腫の相互関係模式図



悪性化して患者を死に至らしめる。Trの潜伏についてはBrown¹³⁾はMを娩出して2年後に子宮全切除術を行いその後6年経つてからChを発生し死亡した1例を, Krösing¹⁴⁾, Cary¹⁵⁾もほぼ同様の症例を報告しているが, これらは最も確実にTr潜伏という現象を実証するものであろう。一方組織学的に明らかに悪性像と実証した肺転移(河合)又は臨床的に多分悪性であろうと判定された患者の肺転移(Johnson¹²⁾, 他)が無処置のまま退縮する事実があり, このことは形態学的に悪性度を定義することが困難なことによるもので現在も未だ解決されていない課題であり, 本症の分類がまだ確立していない所以でもある。このことから逆に本症はその組織像が悪くても必ずしも絶望することなく治療を継続すべき特殊な腫瘍ともいえよう。ここで興味あるのはChと実験腫瘍との移植後に於ける態度の類似性である(Schuster¹⁷⁾, 他)。即ち移植された実験腫瘍は移植後の過程に於て丁度Chにみられるような着床, 潜伏, 増殖或いは退縮, 壊死等の各時期の存在することで, 換言すれば同一の悪性腫瘍を移植しても或るものは成功し或るものは不成功に終る点でChが自らの組織学的悪性度に或る程度無関係に種々の経過をとるのと一脈相通ずるものがある。SchusterもChはSpontantumorというよりもImpftumorというべきであるとしている。このことは換言すればChの場合或る程度母体の防禦機構(Novak¹⁸⁾, 他)を考慮せざるを得ないことを意味している。

第2章 絨毛上皮の種々の病態に於ける性ホルモンの排泄状態とその特徴

第1節 緒言

周知の如くTrは本来ホルモン活性を有しそれから化したChに於ては殊にCh.Gの産出が著明で, 診断面でもこれが多く利用されGenell¹⁹⁾によれば11例のChでCh.Gの尿中排泄は1000~5万MUに達するという。然し一方に於てCh.Gの低いまたは陰性の報告例も少

くない(Hunter²⁰⁾, 他)。本症に於けるCh.G以外のホルモンに関しては比較的知見が少く, estrogen(E)の排泄は少いといわれこれを重視する人もいる(Hohlweg²¹⁾, 他)。pregnanediol(Preg)の排泄はPigeaud²²⁾によればその多いもの程Trの活性が高くまた黄体囊腫を伴ったものに多いという。森²³⁾は黄体囊腫とPreg値との間には関係はないという。Chの尿中17-ketosteroid(17KS)値についてはPannan²⁴⁾は種々の結果を得たが正常範囲内であるといふ, Hsu²⁵⁾は低いものが多いと述べている。以上の如く大体本症は稀な疾患に属するためこの方面の系統的な研究に乏しい。余は先づ本症患者につきそのCh.G及び性ステロイド排泄状態を調べその特徴を検討し, 術後に於けるそれらの変動をみてその特徴と遠隔成績による患者の予後との関係を追求した。

第2節 性ホルモンの排泄状態とその変動

実験方法: 最近約4年間我教室で診療せる絨毛上皮の種々な病態の症例21例について術前術後数回に亘り尿中血中の性ホルモンの定量を試みた。尿は全て一日蓄尿を用いCh.GはFriedman反応, EはStimmelの変法,

Pregは液クロマト法, 17KSはRobbie Gibson氏法, 血中Eは生物学的検出による小林, 中山氏法を用いて夫々定量した。尚病態の分類はEwing, Novakの分類に沿いその内容はchoriocarcinoma(Ch-ca)10例, chorioadenoma destruens(Ch-ad)4例, Molenrest(M-rest)7例であり, また手術術式は前二者は単純子宮全切除術, 後者は子宮内容除去術である。

実験成績: 1) Ch.G: 第4表に示す如くCh-caでは1万KE以上のもの, Ch-adでは1万KE以下のもの, M-restでは1000KE以下のものが多く, 術前値の高いものに死亡者が多い。また術後の変動と患者の遠隔成績との関係をみるとCh-ca及びCh-adでは上記のような治療によつて急激に単位の降下せる例では生存者が多く, あまり降下しないか又は却つて上昇せるものに死亡例が多い。但し著明に降下しても再び上昇したものには死亡した例がある。M-restに於ける陰性化に要する日数は必ずしも術前値の高低とは関係なく, 第1章にも述べた如くTrの浸潤, 播種の程度に関係するものの如くである。

2) E: Ch-ca, Ch-adともに術前の尿中Eは低く唯Ch-adで時に高い値が得られ, M-restでは低いか又は正常範囲内であつた。術後変動としてはCh-ca, Ch-ad

昭和35年2月1日

新谷

389—107

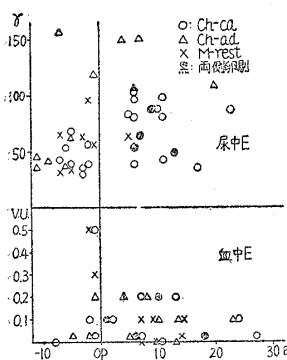
第4表 性ホルモン定量の患者一覧——遠隔成績と術前術後における尿中 Ch. G 排泄量の変動

No	患者名	術前性ホルモン定量	術時卵巣別出の有無	卵巣別出の時期	遠隔成績 (術後年月)	術前 Ch. G (KE)	術後 Ch. G (KE)		
							1週後	2週後	3週後
21	長○47	—	—	—	死(2ヵ月)	10000-50000	—	5000-10000	5000-10000
24	黒○25	+	+	—	生(3年2ヵ月)	"	1000-5000	1000-5000	100-1000
26	羽○28	+	+	—	死(5ヵ月)	"	—	10000-50000	50000-100000
31	小○25	+	+	—	生(2年5ヵ月)	"	—	100-1000	100(-)
34	石○44	+	—	—	生(2年4ヵ月)	1000-5000	100(-)	—	"
35	森○50	+	—	—	死(8ヵ月)	100000~	1000-10000	1000-10000	—
51	石○37	+	—	—	生(2年1ヵ月)	10000-50000	—	100-1000	100(-)
63	長○25	+	—	—	死(2ヵ月)	"	10000-50000	10000-50000	—
75	小○27	+	+	+	死(1ヵ月)	100000~	80000-100000	未療法開始	—
76	猪○27	+	+	—	生(3ヵ月)	"	—	50000-100000	50000-80000
40	庄○26	—	—	—	生(2年6ヵ月)	8000-10000	100-1000	100-1000	100(-)
42	会○27	+	—	—	"(2年6ヵ月)	2000-5000	100(-)	—	"
43	遠○51	+	+	—	"(2年6ヵ月)	1000-5000	1000-5000	5000-10000	1000-5000
48	河○26	+	—	—	"(1年8ヵ月)	10000-20000	—	1000-5000	"
15	増○24	+	+	+	"(2年1ヵ月)	1000-5000	陰性化に要する日数: 13日		
22	香○26	+	—	—	"(2年8ヵ月)	10000-50000	"	"	54"
37	細○27	+	—	—	"(2年4ヵ月)	100-1000	"	"	53"
49	山○32	+	—	—	"(2年5ヵ月)	"	"	"	11"
50	吉○32	+	—	—	"(1年8ヵ月)	1000-5000	"	"	64"
65	山○30	+	—	—	"(5ヵ月)	100-1000	"	"	32"
68	奈○28	+	—	—	"(4ヵ月)	"	"	"	14"

では増加してほぼ正常範囲にまで上昇する傾向をもち、しかも両側の卵巣別出の有無によつて影響されないようである。血中 E は術前術後を通じて低くその変動は少い。

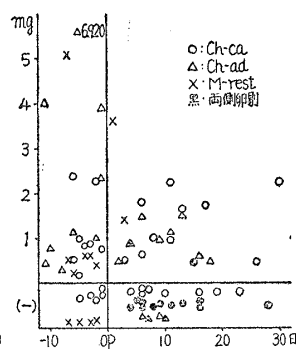
第6図

術前術後における尿中血中 E 排泄量の変動



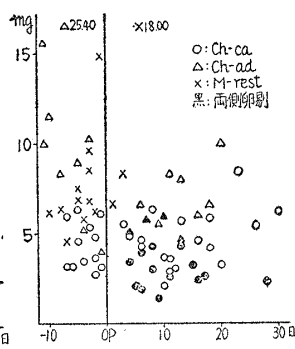
第7図

術前術後における尿中 Preg 排泄量の変動



第8図

術前術後における尿中 17 KS 排泄量の変動



3) Preg: 黄体嚢腫のみられた2例では比較的高い値であつたが、それらを除けば何れも高いものではなく、Ch. G が常に著明に高いのとは対蹠的に E の場合と同様に著しく低い。術後の変動は術時両側卵巣別出を行つた例の大多数のものが陰性化した、残りの例では或いは降下し或いは不変であつた。

4) 17KS: 上記黄体嚢腫を有する2例では著明に高値を示したがそれ以外の Ch-ad, M-rest では正常範囲内か或いは低く、Ch-ca では明らかに低値を示した。術後は

Ch-ad ではほぼ正常範囲内で変動し Ch-ca ではやや増加する傾向にあるが尚正常値に比べれば低く、両側卵巣別出を行つたものでは更に低い値を示す。黄体嚢腫を合併した1例の M-rest では術後も著明に高い値のものがあつた。尚上記 E, Preg, 17KS の術前値及びその変動と患者の遠隔成績との間には残念乍ら明らかな関係を窺うことが出来なかつた。

第3節 本章の総括並びに考按

Ch. G は Ch-ca では術前値が1万~5万KE のものが多いが、これを以てはつきり Ch-ca の特徴とすることは出来ない。しかし術前値の高いものに死亡者が多いことはそれだけ Tr の活性が高いか又はその組織量が多いものと考えられる。又本成績では術後に2~3回定量し

て知る Ch. G の変動は患者の予後と関係が深いようである。即ち手術によつてその値が急激に降下せるものには生存例が多く、あまり降下しないものや却つて上昇した

ものには死亡例が多いことが明らかとなつた。このことは即ち患者の予後が手術後に残つた Tr の活性及びその組織量に関係のあることを示すものである。Ch-ad では術前値は1万KE 以下のもの即ち Ch-ca よりは低いものが多かつたが、この場合も又それを直ちに Ch-ad の特徴とはいへ得ないであろう。Ch. G の値は Tr の組織量にも関係するから腫瘍の大きさや数が異れば当然 Ch. G 値も変化してくるからである。M-rest の Ch. G 値は低いものが多いが、こ

の場合術前値の高低よりも再播種しても容易に陰性化しないこと、即ち Tr の浸潤乃至播種の存在の多寡及び期間の方がより重要であると思われる。

E は Ch-ca, Ch-ad とともに低いものが圧倒的に多くこの結果は諸文献に一致する。Preg も一部の例外を除いて Ch. G の著しく高いのとは対蹠的に極めて低い。これらのことから Ch や M の Tr は Ch. G 分泌能の高かつ E や progesterone (P) 分泌能の乏しい Tr 群がこれを占めると推定され、それは丁度正常妊娠の極く早期の Tr

のホルモン分泌態度(Lyon²⁶)に相当することになり、ChやMのTrは少くともホルモン分泌の態度に関する限り妊娠早期のごく若く活性の高い状態を保持したまま増殖発育したものと考え得る。Nijhoffは絨毛血管と胎児血行とは胎生第21日目迄は連絡がないというが一方Mが血管欠除をその特徴とすることを考える時、妊娠早期の即ち胎盤形成以前のTrの細胞学的条件乃至状態のまゝ発育増殖することがMやChの発生にかなり重要な鍵を握っていることが推察出来る。

一方Kushner²⁷は腹腔内妊娠で偶然に胎盤が全面脾臓に着床した興味ある1例を報じその胎盤は正常であつたというが、このような例では胎盤の産生するEやPは早くから門脈を通つて肝臓で大部分が破壊されるため、これらホルモンの妊娠時に於ける生理的なレベルは著しく減少することが考えられるが、それにもかゝらず胎盤組織が全く正常であつたことは胎盤の産生するEやPの欠乏は必ずしも胎盤Trの細胞学的性格に著しい影響を及ぼし得ないことを示した臨床実験的症例としての意味が大きい。かくてMやChに於けるEやPの低値であることはtumorigenesis的には大して関連のないことを物語るものであろう。

次に術後の変動についてはEは漸増し、Pregは不変又は漸減するものが多く、17KSは漸増した。術後両側卵巢を剔除せるものではPregは殆ど全例に陰性化し、17KSも術後の値が更に低くなるがこのことは絨毛の他に卵巢に由来するPreg及び17KSの存在を暗示するものであり、2例の黄体嚢腫を合併せる症例でPreg、17KSが異常に高かつたことの理由も卵巢に由来するものを含むとすれば充分肯ける。但し黄体嚢腫を有する他の2例では同じような高値を示さなかつたことから上記のような説明で足りるとは云えない。

次に本症に於けるE、Preg、17KSの変動と患者の予後との関係に一定の傾向を見出すことは出来なかつた。その理由はこれらホルモンが、Ch、Gと異り一元的に胎盤に由来するとは限らず、卵巢、副腎等の状態によつて異ってくるからであらう。その意味に於ても本症に於けるCh、Gの意義は大きい。

第3章 絨毛上皮腫の性ステロイド療法とその作用機序

第1節 緒言

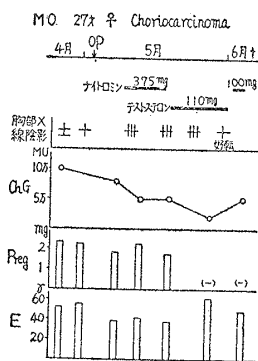
Kullander²⁸が最初に2例の絶望的なCh患者にEを投与して1例に転移巣の縮小と症状の好転を経験し、以来Eが有効であつたという報告例も少なくない(Stearns²⁹、他)が一方では無効であつたとする報告例も多い。testosterone(T)(夏目³⁰、他)やP(大橋³¹、他)も使用され有効例が報告されている。これら性ステロイド療法によつて転移巣の縮小、Ch、Gの低下、症状の好転をみたという多数の報告例のあることからその有効性を頭から否定するわけには行かないと思われるが、一方では結局一時的な軽快に終るに過ぎないものが多い点からそれに多くを期待出来ないことは云うまでもない。それはとにかくとして性ステロイドの本症に対する作用機序については従来あまり検討されていないようである。余は臨床的並びに臨床実験的にその有効性について検討した。

第2節 効果の臨床的検討

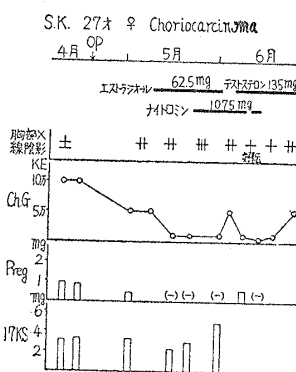
実験方法：性ステロイド療法を施行せるCh-caの3例即ちtestosteroneを毎日5～10mgずつ14日間投与せる第1例、estradiolを毎日2.5mgずつ25日間投与し次にtestosteroneを毎日5～10mgずつ21日間投与せる第2例、Testoluton(testosterone propionate 25mg+progesterone 10mg)を連日13日間投与せる第3例の各々についてその効果の有無をCh、Gの排泄量及び胸部X線写真陰影の変化を示標としてかなり系統的に追及し、併せて治療の前後に於ける性ステロイド排泄量の変動をみた。但し第1例は術時両側の卵巢剔除を行い、第2例はこれ

性ステロイド療法の症例

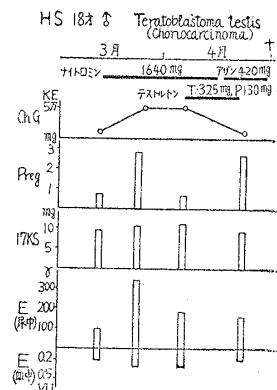
第9図 第1例



第10図 第2例



第11図 第3例



昭和35年2月1日

新 谷

391—109

行わず、第3例は男子に発生せる Ch-ca である。

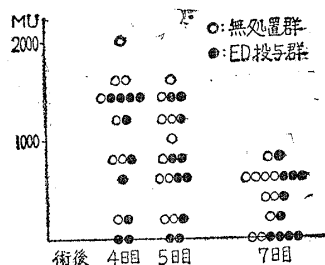
実験成績：夫々の結果は第9, 10, 11図に示す如くであり、Ch.G 排泄量は各例とも夫々の性ステロイド療法施行後に降下し、胸部X線陰影は第1例ではT投与後著しく好転し、第2例ではE投与時は不変であつたがT投与後著明に好転した。尚第3例では Testoluton 療法によつてその女性乳房症 (gynecomasty) が著明に退縮した。又第1例、第2例に於て Preg が陰性化し、E と 17KS はやゝ増加した。

小括：以上僅か3例ではあるが Ch.G 値の低下及び胸部X線陰影の縮少の面からこのような性ステロイド療法の有効性を一概に否定し得ないような成績を得た。ただこれら症例では化学療法も併用したため直ちにホルモンの効果と断定し難い点はあるが、一応注目してよいと思われる。しかし遠隔成績の立場からは各例とも一時的な効果に終つていることも留意すべきである。

第3節 子宮壁に浸潤せる正常妊娠 Tr に対する estradiol の影響

実験方法：前述の如く正常妊娠時にも Tr の子宮壁浸潤が全例に存在することから、このような壁内 Tr に対するE投与の影響をみるため正常妊娠第3カ月で中絶手術を行つた患者10例につき、手術当日に1回、翌日に2回、翌々日に1回と夫々 estradiol (ED) 5mg (効果の発現乃至持続時間を考慮して特に非エステル型を使用した) を計20mg 筋注し、術後4, 5, 7日目の尿中 Ch.G を A-Z.R により定量した。一方同様の中絶患者 10例につき無処置のまま同様に Ch.G を定量しこれを対照として両者の Ch.G 値を比較検討した。尚尿は一日蓄尿を使用し、Ch.G 値は一日総排泄量として表わした。

第12図 浸潤トロホプラストに対するEDの影響



実験成績：第12図に示す如く ED 投与群と非投与群との間に大差はみられなかつた。

小括：結局本実験からは、Eは残留 Tr の Ch.G 分泌能に対しては著変を来さしめないことを知つた。

第4節 絨毛上皮腫に対する性ステロイド療法の作用機序についての考察

本症に対する性ステロイド療法はもともと理論から出発したものではなく、寧ろ偶然の経験からに過ぎない。性

ステロイドの長期投与は下垂体前葉を抑制し gonadotrophin の分泌を低下させるが、同じく gonadotrophin を産出する Tr に対しても下垂体に対すると同じような抑制効果を期待して (Herold³²), 他) これまで治療に使用されて来たのみで、作用機序の本体については勿論、効果の有無についても殆どわかつていない。従来乳癌に対する性ステロイド療法の作用機序として、卵巢、副腎、下垂体等の調節機構の改変即ち内分泌バランスの変調を重視する説と、非特異的直接作用に帰せしめる説とに大別されているが (藤森³³), Ch に対する性ステロイドの作用を考える場合もこのような二つの機転が充分推定し得る。

前説については、Schmaus³⁴ は性ステロイドは腫瘍細胞には直接作用しないが下垂体を介してその成長を抑制すると、下垂体を重視している。かつて下垂体抑制剤と見做された para-hydroxypropiophenone (PHP) の投与による有効例の存在も下垂体の関与を思わせないことはない。下垂体は周知の如くホルモンバランスに於て上位的調節の立場を占めることからバランスの変調を論ずる場合これを論外におくことは出来ない。尚 Schöber³⁵ は内分泌変調によつて癌病巣周囲が線維性に被包されそれによつて治効を示すという。

次に非特異的直接作用について、その組織呼吸の面からの検討考察は次節に述べる。尚 Levy³⁶, 他は性ステロイドの長期投与は全般的な組織の物質代謝の低下を来すと述べ、Herz³⁷ は Ca, K 等の鉍質代謝の低下をあげているが、これら非特異的な生体内部環境の変化が、

Tr の生存に何等かの影響を及ぼすことはあり得ることである。一方 Breitner³⁸ は生体に於ける全身抵抗増進説を述べ、Emerson³⁹ は自然修復過程の亢進を説き、Mueller⁴⁰, 他は蛋白の合成促進作用を重視している。

以上の如く Ch-ca に対する性ステロイド療法の作用機序についてはいづれの説もそれを以て一元的に説明することは出来ないが、夫々一理はあるようである。

第5節 性ステロイドの Tr の組織呼吸に及ぼす影響

実験方法：ラットの妊娠前期胎盤を使用しその Tr に対する性ステロイドの直接的な作用の有無を胎盤の組織呼吸の面から in vitro 及び in vivo で検索した。

組織呼吸計測法：1) 実験材料：妊娠前期ラットを断頭屠殺し胎盤を採取、その細片 (約200mg又は約50mg) の組織呼吸を Warburg 検圧計により測定した。2) 反

応液組成: Krebs-Ringer 氏液 2.0cc (又は1.8cc又は1.0cc), 5mg/ml ブドウ糖 0.1cc, 15% KOH 0.3cc, 全量2.4cc. 3) 反応条件: 温度 37.5°C, PH 7.4, 振盪数 100回/分, 気相は胎盤 200mg 使用のときは空気とし 50mg 使用のときは O_2 とす. 4) Q_{O_2} : 酸素消費量 (Q_{O_2}) は細片の乾燥重量を測定し組織の mg 当りについて算出した.

in vitro 実験: 1) ラット妊娠前期胎盤約 200mg に対し estradiol (ED), testosterone (T), progesterone (P) の夫々200 γ 及び500 γ (propylene glycol = P-G溶液として 0.2cc 中に 200 γ 及び 500 γ を溶解せるものを使用)を添加し, 空気を気相として Q_{O_2} を測定, 一方対照として P-G 0.2ccのみを添加して同様に Q_{O_2} を測定しこれら性ステロイドの in vitro に於ける直接阻害作用を検した.

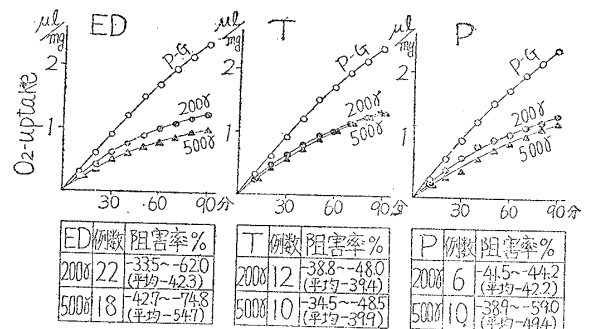
2) 負荷した性ステロイド又はそのメタボライトを可及的大量含有せる血清を得るため成熟雌ラットに毎日夫々 ED 1mg, T 10mg, P 10mg を一週間皮下注射し最後の注射後約5時間して夫々 1mgの ED, T, Pを頸静脈に静注, その後約5分して採血し血清をとる. 一方妊娠前期ラットより胎盤を採取しその約 50mg に対し上記血清を 1.0cc 添加し O_2 を気相として Q_{O_2} を測定し, 又対照として成熟無処置雌ラットの血清 1.0cc を添加し同様に Q_{O_2} を測定, 両者の比較により性ステロイド又はそのメタボライトを可及的大量含む血清による Tr の Q_{O_2} に対する阻害の有無を検討した.

in vivo 実験: 妊娠前期ラットの妊娠子宮の一角を切断, 胎盤を採取し次いで頸静脈より夫々 3mgの ED, T, P を静注, 静注後第1群は約10分, 第2群は約40分経つて妊娠子宮の他角を切断, 胎盤を採取し各々の約200mg をとり, 空気を気相として夫々の Q_{O_2} を比較して in vivo に於ける Tr の Q_{O_2} に対する阻害作用の有無を検討した.

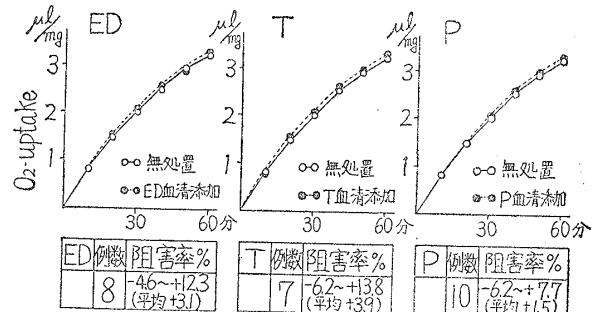
実験成績: in vitro: 1) 性ステロイドを直接添加した実験の結果は第13図に示す如くで ED, T, Pとも相当の阻害作用を有することを知った. 即ち ED は 200 γ 及び 500 γ について夫々平均 42.3% 及び 54.7%, T は 39.4% 及び 39.9%, P は 42.2% 及び 49.4% の阻害率 (1時間)を示した.

2) 性ステロイドを負荷した動物の血清を用いる in vitro の実験結果は第14図に示す如くで ED, T, Pとも阻害作用は殆ど認められなかつた.

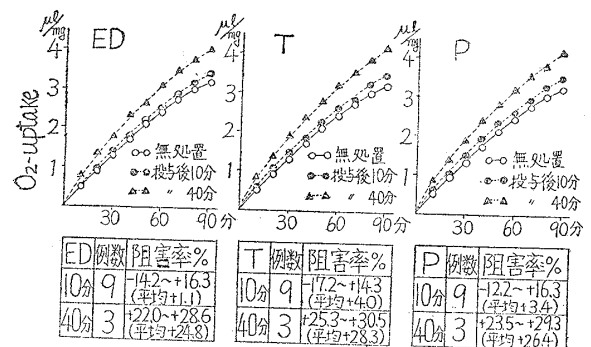
第13図 ラット妊娠前期胎盤の組織呼吸に及ぼす性ステロイドの影響 (in vitro 実験その1)



第14図 ラット妊娠前期胎盤の組織呼吸に及ぼす性ステロイドの影響 (in vitro 実験その2)



第15図 ラット妊娠前期胎盤の組織呼吸に及ぼす性ステロイドの影響 (in vivo 実験)



in vivo: 3) 妊娠ラットに性ステロイドを負荷した実験結果は第15図に示す如くで寧ろこれらステロイドの投与によつて Q_{O_2} の昂進を来した. 即ち投与10分後に測定した第1群では ED は平均1.1%, T は4.0%, P は3.4% の昂進を来したが推計学的には有意の差とは云えない. 投与40分後に測定した第2群では Q_{O_2} の明らかな昂進をみた. 即ち ED では 24.8%, T では 28.3%, P では 26.4% の増加を来し推計学的にも有意である.

小括: 性ステロイドが Tr に対して如何なる影響を及ぼすかを組織呼吸の面から窺うと, in vitro では Q_{O_2} の

抑制著明なるも *in vivo* では却つて昇進する如き結果を得た。このことから性ステロイドによる著明な阻害作用の存在は推定し難い。

第6節 本章の総括並びに考按

Ch-ca の3例に実際に性ステロイドを連続投与した治療では、主として Ch.G の排泄量の低下及び胸部X線写真陰影縮少の面からみて一時的ではあるが従来の報告に一致して性ステロイド療法の有効性をむげに否定し得ないことを知った。一方子宮壁内に浸潤した Tr に対する性ステロイドの影響の検討では陽性成績を得なかつたが、これはCh-caの場合に行われるような ED の長期投与が實際上不可能なためとも考えられる。また組織呼吸の面から直接作用を検討したがほぼ否定し得るような結果を得た。内分泌環境の変化及び母体の全身状態の如何が Ch-ca に及ぼす影響についても第4節に考察した如く種々の可能性は考えられるがその実証に乏しい憾みがある。結局 Ch-ca に対する性ステロイド療法の実際の効果及び作用機序については今後更に深く追及すべき問題が残されている。また他の腫瘍とは著しく趣きを異にし、本腫瘍は自然に退縮することもあるという特異性から、治療効果を一義的に結論し得ないことにもなり問題は簡単ではない。

第4章 全章の総括並びに結論

余は第1章に於て著明な内分泌活性をもつ trophoblast (Tr) の腫瘍的な性格の究明に努め、第2章では広く絨毛上皮の病態に於ける特徴を生体の内分泌環境の面から検索し、第3章ではそのような内分泌環境を参考にして、本症に対する性ステロイド療法とその作用機序について考察し、全章を通じて次の如き結論を得た。

1) Tr に腫瘍的な性格のあることを組織学的、臨床内分泌学的及び臨床実験的に追及し、Tr には子宮壁への浸潤、子宮外への播種、潜伏及び自然退縮なる現象のみられることを明らかにし、Tr は如何なる妊娠に於ても *in situ* 以外の生体内に残留する可能性をもつ事を知った。

2) 胞状奇胎妊娠では浸潤乃至播種せる Tr は、組織量或いは活性に於て殊に著明であることを臨床実験的に明らかにした。

3) 上記の如き Tr の腫瘍的な性格から種々なる絨毛上皮の病態について第5図の如き相互の関連性を推定した。

4) 絨毛上皮の種々なる病態の症例に於ける性ホルモン排泄状態を調べると chorionic gonadotrophin (Ch.G)

の著明に高いのとは対蹠的に大多数例で estrogen (E), pregnanediol (Preg), 17-ketosteroid (17KS) が低いことを知った。然し choriocarcinoma (Ch-ca), chorioadenoma destruens (Ch-ad), Molenrest (M-rest) の鑑別にこれらの性ホルモン排泄値を利用することは困難であるが、Ch-ca では他のものに比し 17KS の低いことは一つの特徴をなすようである。本症の予後とこれらホルモンとの関係を求めると、Ch.G 排泄量の多いものに死亡者が多いが、E, Preg, 17KS の値との間には著明な関係を見出すことは出来ない。

5) 上記症例の術後に於ける性ホルモン排泄量の変動を検討すると、Ch-ca のうち Ch.G の値が術後も高い患者の予後は悪い。一方 E, 17KS は術後増加し、Preg は減少するものが多いがこのこと、患者の予後とは必ずしも関連しないようである。

6) 上記4)に述べた本症患者の内分泌所見から、本症を構成する Tr は Ch.G 分泌活性の高くかつ性ステロイド分泌活性の低い Tr 群からなることが推定される。

7) 本症に性ステロイドを投与するホルモン療法によつて臨床的には Ch.G の低下、胸部X線陰影の縮少がみられることから、その有効性を必ずしも否定し得ない。しかしその効果は一時的であり著しくないことから、少くとも現在の段階では補助的な手段にとどまる。

8) 上記の性ステロイド療法の裏付けとして Tr の組織呼吸に及ぼす影響を観察したところ性ステロイドの抑制作用を証明する成績は得られなかつた。然しその他の非特異的抑制作用については否定し得ず更に検討する必要がある。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師小林教授、長谷川前教授に深甚なる謝意を表し、常に有益なる御指導、御助言を与えられた河合講師、教室員各位並びに実験補手の諸氏に衷心より感謝いたします。尙帝國臓器株式会社の一方ならぬ御援助にも衷心より感謝いたします。

主 要 文 献

- 1) Hunt, W., Dockerty, M. B. & Randall, L. M. : Obst. & Gyn. 1 : 593, 1953
- 2) Hinglais, H. & Hinglais, M. : Presse med. 60 : 1359, 1952.
- 3) Gottschalk, S. : Arch. Gyn. 46 : 1, 1894.
- 4) Schmorl, G. : Zbl. Gyn. 29 : 129, 1905.
- 5) Stahmann, F. S. : Obst. & Gyn. 10 : 689, 1957.
- 6) Hughes, J. E. : Proc. Roy. Soc. Med. 23 : 1151, 1929.
- 7)

- Peightal, T. C.* : Am. J. Obst. Gyn. 28 : 435, 1934.
- 8) *Payne, F. L.* : Surg. Gyn. & Obst. 73 : 86, 1941.
- 9) *Trotter, R. T. & Tieche, H. L.* : Am. J. Obst. Gyn. 71 : 1114, 1956. 10) *Acosta-Sison, H.* : Am. J. Obst. Gyn. 71 : 1119, 1956. 11) *Bardawil, W. A., Hertig, A. T. & Velardo, J. T.* : Obst. & Gyn. 10 : 614, 1957. 12) *Johnson, W. R.* : Am. J. Obst. Gyn. 61 : 701, 1951. 13) *Brown, A. F., Snodgrass, W. & Pratt, O. B.* : Am. J. Cancer. 38 : 564, 1940. 14) *Krösing, E.* : Arch. Gyn. 88 : 469, 1909. 15) *Cary, E.* : Surg. Gyn. & Obst. 16 : 362, 1913. 16) 長谷川敏雄 : 胞状奇胎と絨毛上皮腫 1957. 17) *Schuster, A.* : Arch. Gyn. 181 : 477, 1952. 18) *Novak, E. & Seah, C. S.* : Am. J. Obst. Gyn. 67 : 933, 1954. 19) *Genell, S.* : Acta Obst. Gyn. Scand. 26 : 555, 1946. 20) *Hunter, J. S. & Dockerty, M. B.* : Obst. & Gyn. 5 : 598, 1955. 21) *Hohlweg, W., Hahn, H. & Brown, G.* : Arch. Gyn. 181 : 139, 1952. 22) *Pigeaud, H. & Burthiault, R.* : Year Book of Obst. Gyn. p66, 1952. 23) 森 滋 : 日産婦誌. 9 : 81, 1957. 24) *Pannan, A.* : Arch. Obst. Gyn. 58 : 252, 1953. in Exc. med. S. III. 1089, 1954. 25) *Hsu, C. T.* : アジア学会講演集より 1957. 26) *Lyon, R. A., Simpson, M. E & Evans, H. M.* : Endocr. 53 : 674, 1953. 27) *Kushner, D. H. & Dobrzynski, F. A.* : Am. J. Obst. Gyn. 52 : 160, 1946. 28) *Kullander, S.* : Lancet 254 : 944, 1948. 29) *Stearns, H. C.* : Am. J. Obst. Gyn. 67 : 960, 1954. 30) 夏目操他 : 日産婦誌. 10 : 1507, 1958. 41) 大橋敏郎他 : 産婦の実際. 7 : 781, 1958. 32) *Herold, J.* : Gynaecologia 140 : 19, 1955. 33) 藤森正雄 他 : 最新医学 13 : 2556, 1958. 34) *Schmaus, A. K.* : Arch. Geschwulstforsch. 7 : 201, 1954. 35) *Schober, R.* : Z. Krebsforsch. 59 : 28, 1953. 36) *Levy, J. & Levy, J. A.* : Am. Pract. Digest. Treat. 2 : 522, 1951. 37) *Herz, R.* : Cancer Res. 17 : 423, 1957. 38) *Breitner, B.* : Langenb. Arch. Klin. Chir. 271 : 199, 1952. 39) *Emerson, W. J.* : Cancer. 6 : 641, 1953. 40) *Mueller, G. C.* : Cancer Res. 17 : 490, 1957. 41) 河合信秀 : 産婦の世界 6 : 1200, 1954. 42) 河合信秀 他 : 医学のあゆみ. 30 : 141, 1959.

(No. 1130 昭34・9・4 受付)