

卵管妊娠における子宮内膜ならびに 血中ホルモン値に関する研究

昭和大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 中山徹也教授)

荒井 秀二 齊藤 静雄 中山 徹也

三井記念病院産婦人科

河 合 信 秀

Studies on the Endometrium and Serum Levels of Chorionic Gonadotropin, Progesterone and Estrogen in Tubal Pregnancy

Shuji ARAI, Shizuo SAITO and Tetsuya NAKAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. Tetsuya Nakayama)

Nobuhide KAWAI

Mitsui Memorial Hospital, Tokyo

概要 卵管妊娠における絨毛性内分泌機能を検査するために Radioimmunoassay (RIA) 法によつて、血中 Estrogen (E), Progesterone (P), HCG を測定し同時に子宮内膜組織の検索を行い、本症例の妊娠中絶時期並びに中絶様式との関係を検討し、次の成績を得た。なお子宮内膜像は脱落膜様変化を示す群 (D群), 分泌期像群 (S群), 及び増殖期像群 (P群) に分類した。

1) 本症例の血中 E, P, 及び HCG 値は正常妊娠に比べていずれも極めて低値を示し、妊娠週数による増加傾向も明らかでない。

D群では3ホルモンとも他の2群に比べて有意差の高値を示し、ついでS群が高くP群では、3ホルモンとも最低値であつた。なお、D群の妊娠持続日数は最も長く (平均41.6日), P群では有意差をもつて最も短く (平均24.8日), S群はその中間であつた。

2) 卵管破裂例の血中 E, P, HCG 値はいずれも卵管流産例に比べ高値を示し、子宮内膜像では破裂例10例中P像例は1例もなく6例はD像を示した。なお中絶症状発現後手術までの平均時間は卵管破裂例では5日で明らかに短く、卵管流産例では16日で比較的長い。中絶後5日以内の手術例ではD像を示す例が多く、中絶後手術迄の日数はD群が最も短く (10.6日), P群は長かつた (36.0日), なお中絶症状発生後の血中ホルモン値はEについては経時的に減少することが認められたが、P及びHCG値にはほとんど変化がなかつた。

以上の如く、卵管妊娠例の絨毛性ホルモン値は正常妊娠例に比べれば、E, P, HCG の3者とも著しい低値を示すが、破裂例では、妊娠持続期間が長い程又妊娠中絶後早期である程、絨毛の内分泌機能は比較的よく保たれている。又妊娠中絶後は絨毛の内分泌機能は漸次低下し、これに伴つて間質の脱落膜細胞は消失し、腺上皮細胞の機能も低下して増殖期像を示すに至ることが示唆された。

Synopsis Serum estradiol (E), progesterone (P), HCG levels measured by RIA and endometrial histological examinations were studied for 62 tubal pregnancies to find out the relationship between endocrine function and clinical appearance of the termination. Endometrial findings were classified as decidual (D), secretory (S) and proliferative (P) groups.

1) Serum E, P, HCG levels were all extremely lower than normal pregnancy. Increase trends with weeks of pregnancy were indistinct. The three hormone levels in Group D were significantly higher than in the two other groups, Group P being lowest.

2) Serum hormone levels in Fallopian ruptures were all higher than in Fallopian abortions. No ruptured was found in case Group P, but six in Group D.

3) After occurrence of abortion symptoms, E was recognized to decrease with time, but no change was seen for P and HCG.

Although the levels of E, P and HCG were lower in tubal pregnancy than normal, the endocrine

functions in tubal pregnancy were maintained fairly well the longer the pregnancy advanced, but after interruption the functions.

The functions gradually declined accompanying which interstitial decidual cells disappeared.

Key words: Ectopic Pregnancy・Endometrium・Hormone

緒 言

卵管妊娠(外妊)では、脱落膜形成不全による胎盤形成不全のため、妊卵の発育環境は子宮内妊娠に比べて著しく悪く、妊娠早期に中絶をおこすことは周知の事実であり、その中絶の様式には卵管流産と卵管破裂の形式をとるものがある。本症の内分泌環境が主要なホルモン産生源である胎盤形成不全のため正常妊娠に比べて異常であることは十分に予想でき、中絶形式によつても中絶前後の絨毛機能、従つて内分泌像も異なるであろうと考えられる。本症の内分泌像と関連した問題として、その子宮内膜組織像(内膜像)に就いての研究は古くから多くなされ、主として外妊の補助診断法としての価値が論じられてきたが内膜像の背景にあるホルモン動態に関する研究は少なく、わずかにラットにホルモンを投与した Arias Stella⁹⁾¹⁰⁾の実験的研究、及び中後⁴⁾の本症における血中、Gonadotropin 尿中、Estrogen 及び Pregnanediol と子宮内膜組織の変化に関する研究を散見するのみで、今日なお不明な点が多々ある。

本研究の目的は、外妊臨床像と内膜像並びに血中 Estrogen (E), Progesterone (P), Human chorionic-Gonadotropin (HCG) で代表される内分泌環境との相互関係を検討し、外妊病態の一端を究明することである。

研究方法

1) 研究対象

昭和大学病院、国立国府台病院、埼玉県丸山病院で外妊と診断され、開腹手術を行い組織学的に外妊と確認し得た62例を研究の対象とした。手術直前に採血して各ホルモン測定を試料とし、同時に子宮内膜試験掻爬により採取した内膜片を組織学的検索の試料とした。

2) 内膜標本の作製と内膜像の分類

採取した内膜片は直ちに10%中性ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋し、切片を作製、ヘマ

トキシリン・エオジン染色を施して、検鏡に供した。

内膜像の分類：外妊時の内膜所見に関しては多くの見解があるが、本研究では次のように分類した¹⁾。(1) 脱落膜＋分泌期像(D像)：妊娠腺が明瞭であり間質には脱落膜細胞を認めるが、一部変性を生じているもの及び完全な脱落膜細胞を有するもの、(2) 分泌期像(S像)：腺上皮細胞は分泌機能を有するが、間質には脱落膜細胞を認めないもの、(3) 増殖期像(P像)：腺上皮細胞は著明であるが分泌機能がなく、間質は疎であり妊娠の徴候が認められないもの。

写真(1, 2, 3)

写真1 増殖期像

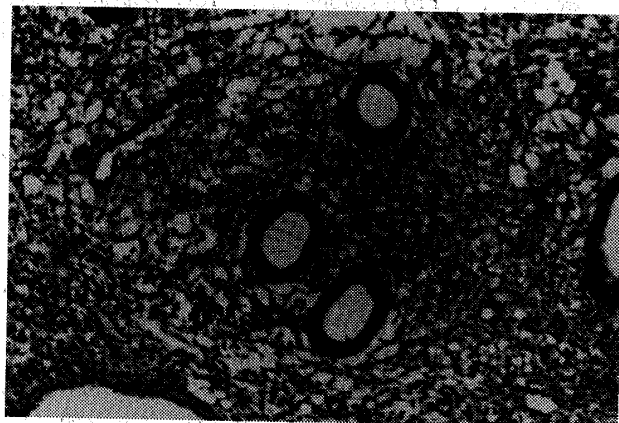


写真2 分泌期像



写真3 脱落膜＋分泌期像



3) 血中 E, P, HCG 測定材料

i) 採血: 採血後直ちに血清を分離して -20°C で凍結保存した。

ii) 放射性ステロイド及び放射性 HCG: Estradiol- 17β -6, $7\text{-}^3\text{H}$ (S.A. 48Ci/mM), Progesterone-1, $2\text{-}^3\text{H}$ (S.A. 50.3Ci/mM) は NENC 製を入手し, 使用前に薄層クロマトグラフィで純化した。HCG は Chloramine T 法によりヨード化を行い Sephadex G 75で純化して使用した。

iii) 放射能測定法: E, P は Aloka Liquid-Scintillation Counter (LSC-65型), HCG は, Aloka Auto-well Gamma System (JDC-250型) で測定した。

2. 測定法

i) 血中 E 測定法: Estrone- $17\text{-O-Carboxymethyl-Oxime-BSA}$ を抗原として得られた抗血清を用いた RIA によつた⁸⁾。 $^3\text{H-Estriol}$ (E_3) を tracer として用い, Estrogen は抽出後 LH-20 column にて分離し E_3 equivalent-total estrogen として表した。

ii) 血中 P 測定法: 大沢らの妊娠ホルモット血清中の Progesterone Binding Protein (P, B, P) を用いた Competitive Protein Binding Assay によつて測定した⁹⁾。

iii) 血中 HCG 測定法: HCG HCG standard (1mg, 3,900IU), 1,500倍稀釈 Latex-Anti-HCG (Gonavislide) 及び $^{125}\text{I-HCG}$ (0.1ml/1,500cpm) を用いた。玉田⁷⁾の方法によつて測定した。

研究成績

外妊62例のうち中絶症状発現時期の明確なものは45例, 開腹手術時に明らかに卵管流産と認められたものは36例, 卵管破裂と認められたものは18例であり, かつ子宮内腹組織診を施行したものは47例であつた。これらのうち25例の血中 E 値を48例の血中 P 及び HCG を測定した。

I) 本症の妊娠期間と内膜像及び血中ホルモン値

1) 妊娠週数と子宮内膜像

本症の妊娠週数と子宮内膜像との関係を表1-1に示した。妊娠日数の比較的長い50日以上6例では, D像群の頻度が明らかに多く(5例), 逆に妊娠日数の短い28日以内の13例では S 像群のものが最も多く(6例), P 像群のものが4例, D 像群を示したものは3例であつた。

表1-1 子宮内膜像と最終月経より症状発現までの日数

内膜 日数	脱落膜＋分泌期像	分泌期像	増殖期像
0～28	3	6	4
29～35	5	2	
36～42	4	2	
43～49	1	2	
50～	5	1	

$$\chi^2 = 3.897 \quad P < 0.05$$

表1-2 子宮内膜像と最終月経より症状発現までの日数

内膜 日数	平均 (最短日数～最長日数)
脱落膜＋分泌期像	41.6 ± 14.12 日 (23～78) $n = 18$
分泌期像	35.3 ± 11.36 日 (20～55) $n = 13$
増殖期像	24.8 ± 2.36 日 (23～28) $n = 4$

内膜像群別に妊娠日数の平均値を検すると, 表1-2の如く, P群では最も短く(24.8 ± 2.4 日), S群は(35.3 ± 11.4 日)やや長く, D群では(41.6 ± 14.12 日)最も長い。推計学的に後二者の間には有意差はないが, 後二者とP群との間にはそれぞれ有意差があり ($P > 0.01$), P群の妊娠日数が

図1 血中 Estrogen

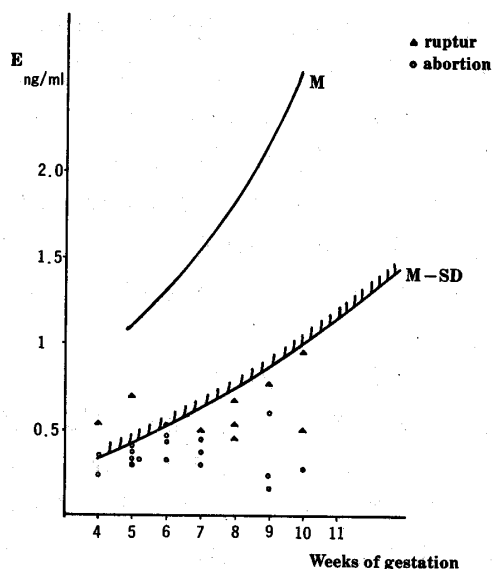
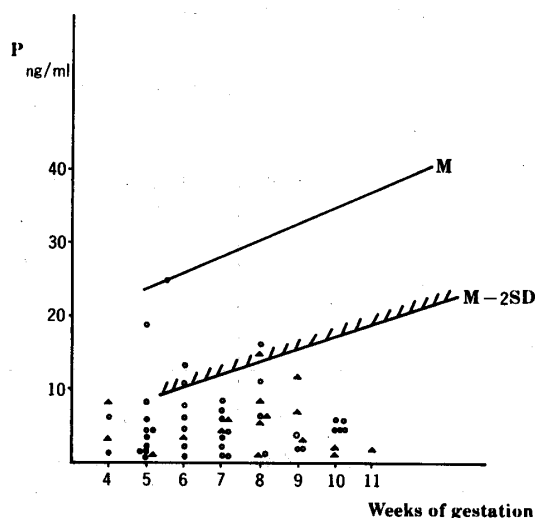


図2 血中 Progesterone



明らかに短いことが示された。

2) 妊娠日数と血中ホルモン値

本症の妊娠日数と血中ホルモン E, P 及び HCG 値との関係を図1～3に示したが、正常妊娠例に比べていずれも極めて低値を示し、かつ妊娠週数による増加も明らかでない。

血中 E 値 (図1) は2例をのぞいて対照の正常妊娠例の各週数における平均値-SD 以下であった。血中 P 値 (図2) も正常妊娠の各週数に対する平均値-2SD 以下のものが大部分であった。血中 HCG 値 (図3) は正常妊娠初期の値に比べ著しく低く、かつ妊娠週数による増加もみられ

図3 血中 HCG

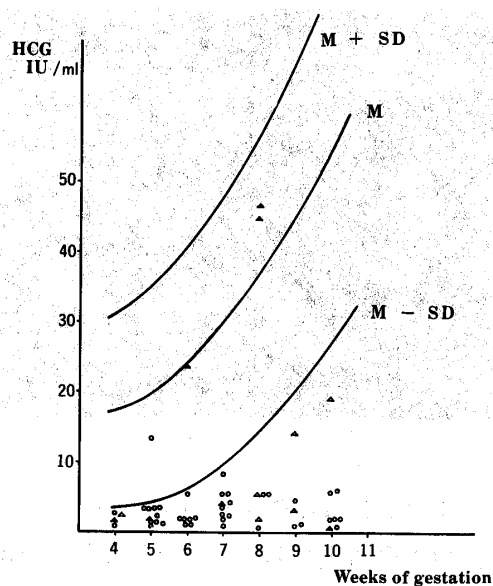


表2 子宮内膜像と血中ホルモン値

	E ng/ml	P ng/ml	HCG IU/ml
脱落膜+分泌期像	0.511 ± 0.203 n = 11	7.145 ± 5.029 n = 22	6.420 ± 8.981 n = 24
分泌期像	0.412 ± 0.111 n = 9	3.822 ± 1.999 n = 18	2.311 ± 1.242 n = 18
増殖期像	0.250 ± 0.060 n = 3	1.680 ± 0.192 n = 5	0.640 ± 0.167 n = 5

ないものが多い。

3) 子宮内膜像と血中ホルモン値との関係

子宮内膜が性ホルモンの標的臓器であり、従って性ホルモン分泌状態をよく反映することはよく知られているが、本症の子宮内膜像の3型と血中ホルモン値との関係を検すると表2の如くである。

血中 E 値 D+S 群では3群中最も高く、($0.51 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$)、P 像群 ($0.25 \pm 0.06 \text{ ng/ml}$) に比べれば有意に高い ($p < 0.01$)。S 像群の E 値も P 像群のそれより有意差で高かった。 ($p < 0.01$) 血中 P 値も D+S 群では3群中最も高く ($7.14 \pm 5.02 \text{ ng/ml}$)、S 像群が之につき (3.822 ± 1.99)、P 像群では最も低い。 ($1.68 \pm 0.19 \text{ ng/ml}$) D 群と S 群、D 群と P 群及び P 群と S 群間にそれぞれ有意差がある ($p < 0.01$)。血中 HCG 値も D+S 像群では最も高く次いで S 像群、P 像群の順位で

あり, それぞれ有意差が認められた ($p < 0.01$).

即ち脱落膜変化を示すD群では E, P, HCG, いずれも最も高く, P群はいずれのホルモン値も最も低値であることが解つた.

II) 臨床経過と内膜像及び血中ホルモン値

1) 中絶形式と内膜像

中絶形式が明確に診断できた41例についての成績を表3で示した. 子宮内膜像の D, S, 及びP像の分布を卵管流産群と卵管破裂群とについて比較したが有意の相関々係はみられなかつたが, 破裂群ではP像群を示したものは1例もない. このことは破裂群では中絶症状までの時期と内膜像と

表3 子宮内膜像と中絶形式

中絶	脱落膜+分泌期像	分泌期像	増殖期像
卵管流産	15(48.4%)	11(35.5%)	5(16.1%)
卵管破裂	6(60%)	4(40%)	

$$\chi^2 = 1.821 \quad \text{NS}$$

表4 中絶形式と血中ホルモン値

	E ng/ml	P ng/ml	HCG IU/ml
卵管流産	0.354 ± 0.103 n = 19	4.683 ± 3.647 n = 31	3.251 ± 2.801 n = 34
卵管破裂	0.627 ± 0.173 n = 9	5.505 ± 3.979 n = 17	12.485 ± 15.909 n = 14
t 検定	3.644**	0.704	2.158*

$$** P < 0.01 \quad * P < 0.05$$

の関係を考慮すると(表1-1)妊娠29日以前の早期のものが少ないことを示唆している. 一方中絶形式と血中ホルモン値に関しては表4の如く, 破裂群ではE値及びHCG値が流産群に比べて有意差の高値を示したが, P値には有意の差が認められなかつた. この成績は破裂群では卵管流産群に比べて妊娠中絶を起す時期がやや遅く, 従つてすべてが脱落膜~分泌期変化を示すとの成績と一致しており, 絨毛の内分泌機能が流産群に比べて比較的保たれていることを意味する.

2) 中絶症状発現日数との関係

中絶症状発現より開腹手術までの期間と手術時の子宮腹像との関係を表5に示した. D+S像を示した例では中絶症状発現より手術までの日数が

5日以内の短いものが50%の多数にみられる. S像群を示した13例では5~15日迄の間が大多数を示したが, P像群は中絶日数が著しく長く平均 36.0 ± 14.02 日であつた. 一方中絶症状発現より開腹手術までの期間の日数と血中ホルモン値との関係を図4~6に示した. 妊娠中絶症状発現後は

表5 子宮内膜像と症状発現後経過日数

内膜 日数	脱落膜+分泌期像	分泌期像	増殖期像
~ 5	9	4	
6~15	5	7	1
16~30	3	1	
31~	1	1	3
平均	10.6 ± 11.32 日 (最短1~最長47日)	11.6 ± 12.50 日 (1~49日)	36.0 ± 14.02 日 (15~42日)

$$\chi^2 = 13.924 \quad P < 0.05$$

図4 中絶症状発現後経過と血中 Estrogen

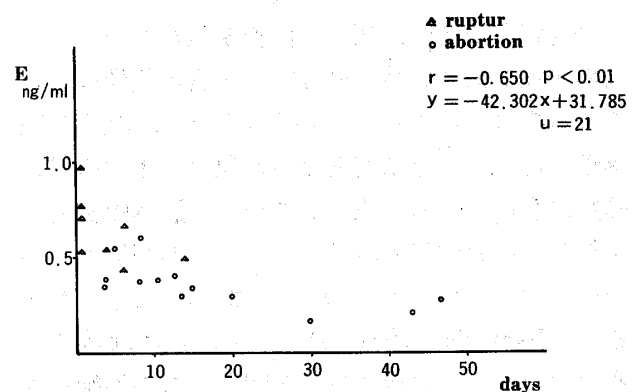


図5 中絶症状発現後経過と血中 Progesterone

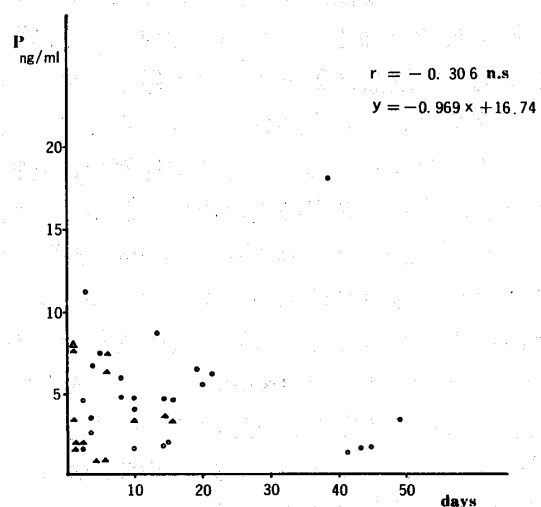
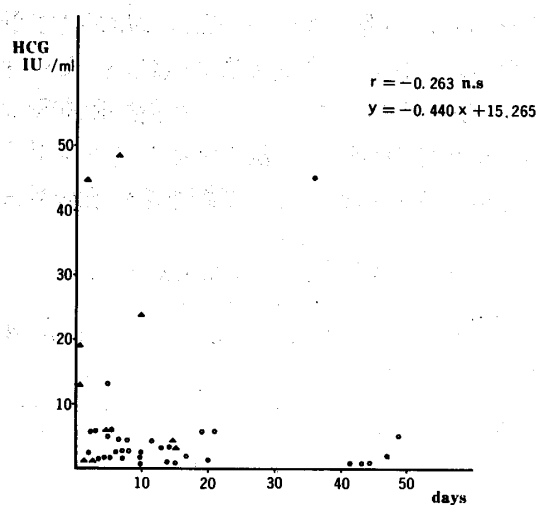


図6 中絶症状発現後経過と血中 HCG



E, P, HCG とも漸次に減少する傾向がみられるが特に E 値で症状発現よりの日数と E 値との間に $r=0.65$ と有意の相関がみられた。

考 察

卵管妊娠の成因, 病理, 内膜組織については多数の研究があり, 特に外妊時の子宮内膜像についての報告は少なくない. 河合・鈴木¹⁾は内膜の脱落膜以前に特異な初期変化像が現れ, 本症の早期診断に利用しようと報告している. 脱落膜様変化を起した後の内膜組織像としては正常妊娠と差がないとするものと⁶⁾, 特殊な像を示すものがある¹¹⁾. Baniechi (1951) は, この時期には機能を有する腺上皮と退行萎縮した間質との不均衡がみられるのが特徴であり, 間質部にみられる再生遅延による高度の萎縮像は中絶を起した外妊子宮内膜の特殊像であるとしている. 鈴木 (1951)⁶⁾はこの時期の内膜像は萎縮像と再生像とに分けられるが萎縮像は必ずしも外妊に特異なものでないとしている. Arias-Stella (1954) は本症例では内膜上皮腺細胞に特異な異型細胞の認められることを報告し, その変化を Arias-Stella reaction と称した. 更にこの腺細胞の異型化の出現は性ホルモンの過剰刺激によるものと考えて動物実験を行い, ラットに Chorionic Gonadotropin (CG) と E とを最大投与した場合⁹⁾及び去勢動物に E を投与した場合¹⁰⁾にもみられたことから, 外妊時のかかる異型核細胞出現は CG と E の作用によるものである

うと推察した. 中後 (1963)⁴⁾は同様の動物実験の結果, 腺細胞の変化出現のために CG よりもむしろ E が重大な役割を演じていると推測している. 三宅・丸山²⁾は Arias-Stella reaction は間質に脱落膜細胞のない例に多くみられることから, その背景としてホルモン不均衡の状態を考え, 恐らくは Gonadotropin 存在, 且つ Gestagen の減少の場合に出現するのではないかと推測している.

以上の如く, 本症例での子宮内膜像から絨毛性ホルモン分泌が正常妊娠例とはかなり異なるものと推測されるが, 本症における内分泌動態と子宮内膜像との関連について検索した報告は極めて乏しい. 我々は本症における内膜像を D 像, P 像, S 像に分類し臨床像と血中絨毛ホルモン値との関連を検討した. 従来の報告でも, 中後 (1963)⁴⁾は本症における子宮内膜を増殖型異型核細胞と退行型異型核細胞とに分け, それらと血中 CG, 尿中 E, 及び Pd との関連を検討し血中 CG が高い場合, 増殖型異型核細胞が出現し, ステロイドホルモン減少時に退行型異型核細胞が高率に認められると報告している. 本研究結果より D 像を示す例では, 妊娠持続時間がやや長くて絨毛ホルモン値も比較的高く, 中絶症状発現が最も遅れており, 且つ中絶症状出現後は早期に手術を行っている新鮮例が多いことが示され, 一方 P 像例は中絶症状が最も早く出現した例で, 且つ中絶後手術までの経過日数が長く陳旧例にみられた内膜像であることが示された. S 像例では妊娠経過並びに絨毛ホルモン値は前二者の間にあることが解つた. Kossa¹²⁾ (1973) は本症における血中 HCG- β を RIA で測定したがいずれも極めて低値を示したと報告しているが, 本研究より中絶形式によつてホルモン値が異なることが示された. 即ち卵管破裂では流産例に比べて血中ホルモン値は E, P, 及び HCG のいずれも高く, 且つ中絶症状発現後手術までの日数が破裂例では明らかに短いことが示された. これらの成績は卵管破裂では絨毛内分泌機能は正常妊娠例に比べれば明らかに低下し, E, P, HCG の産生は著明に減少しているが妊娠持続日数が長い例ほど, また妊娠中絶直後で

あるほど絨毛の内分泌機能は比較的良好に保持され、子宮内膜像もこれを反映して妊娠性変化を保っていることが解つた。妊娠中絶後は絨毛の内分泌機能は漸次低下し、特にE値の時間的低下には有意の相関が認められ、これに伴って子宮内膜も退行性変化を起こして間質の脱落膜細胞は消失し、腺上皮細胞の機能も低下して増殖期像へと移行することが示唆された。これら血中ホルモンのうちE、及びPは妊娠黄体からも分泌されており本実験結果からはホルモン産生のもととして、卵巣の関与がどれだけあるかについては不明である。しかし妊娠中絶後の各ホルモン値の時間的経過動向が必ずしも一致しないことから、この妊娠初期におけるステロイドホルモンの産生源に関して新しい問題解釈の方向づけが示唆されたものと考えられる。本研究により子宮外妊娠の内分泌動態がある程度明らかにされ、妊娠持続時間、中絶形式、並びに中絶後の臨床経過と血中ホルモン値との関連及び子宮内腹像の推移が極めて密接な関係を有することが示された。

稿を終るに臨み、御指導を賜わった荒木日出之助教授、矢内原 巧助教授に深甚なる謝意を表すると共に御協力いただいた橋野正史氏並びに教室諸兄姉に感謝いたします。

文 献

1. 河合信秀, 鈴木重男: 卵管妊娠の子宮内膜像. 特にいわゆる初期変化群について. 産婦の世界, 8: 778, 1956.

2. 三宅秀郎, 丸山正義: 外妊の子宮内膜 その2. 産と婦, 36: 904, 1969.
3. 目時信之: 外妊時の血中 Cortisol 及び Progesterone の動態, 特に日内変動及び Episodic Secretion について. 日産婦誌, 25: 588, 1973.
4. 中後 勝: 子宮外妊娠時に於ける子宮内膜の組織学的研究. 特に Arias-Stella reaction について. 日産婦誌, 15: 967, 1963.
5. 中山徹也, 斉藤静雄: 産科的内分泌学序説(新しい産婦人科診療指針, 樋口一成ら編), 4, 金原出版, 東京, 1973.
6. 鈴木重雄: 卵管妊娠時に於ける子宮内膜の組織学的研究. 日産婦誌, 9: 291, 1957.
7. 玉田太朗, 津久井芳三: 新しい Solid Phase Radioimmunoassay による尿中 LH の測定. 日本内分泌誌, 47: 174, 1971.
8. 上原一浩: Radioimmunoassay による妊娠時血中 Estrone, Estradiol 及び Estriol の動態の研究. 日産婦誌, 25: 575, 1973.
9. Arias-Stella, J.: Abnormal endometrial changes induced in the rat. The effects of chorionic hormone and estrogen. A.M.A. Arch. Path., 60: 49, 1955.
10. Arias-Stella, J.: Endometrial changes in the rat. The effects of estrogen when administered after an interval following castration. A.M.A. Arch. Path., 60: 59, 1955.
11. Baniecki, H.: Das schleimhautbild des uterus bei abgestorbener extrauterin gravidität. Zbl. Gynäk., 73: 349, 1951.
12. Kosasa, T.S., Taymor, M.L., Goldstein, D.P. and Levesque, L.A.: Use of a radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin in diagnosis of early ectopic pregnancy. Obstet. & Gynecol., 42: 868, 1973.

(No. 4441 昭53・11・13受付)