

絨毛性疾患患者の血清 hCG と脳脊髄液

hCG 値の動態について

東京医科大学産婦人科学教室 (指導: 藤原幸郎教授, 相馬広明教授)

所 和 夫

The Concentration of Human Chorionic Gonadotropin in the Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Trophoblastic Disease

Kazuo TOKORO

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical College, Tokyo

(Director: Prof. Yukio Fujiwara and Prof. Hiroaki Soma)

概要 早期発見が難しく、致命的となる確率の高い絨毛上皮腫の脳転移の早期診断の一助のために、正常と異常妊娠時、および絨毛性疾患患者血清と脳脊髄液についての hCG 値を hCG- β -subunit RIA 系により測定した結果は次の通りである。1) 先ず正常月経周期婦人 5 例について尿中 hCG (LH) レベルを HAR により測定したが、ことに排卵期に 80IU/l-120IU/l とピークを示した。しかし血清 hCG 値は 8mIU/ml 以下となり全周期を通じて検出不能であった。すなわち hCG- β -subunit RIA 系の測定では LH レベルでの交叉反応を否定出来る。2) 次に正常妊娠 157 例の妊娠月数別の血清 hCG 値を測定したが妊娠第 2 月で 49.6 ± 11.0 IU/ml とピークを示し、妊娠第 4 月で下降し、妊娠末期に向つてやや増量傾向を示した。これに対し脳脊髄液 hCG 値は血清値より低いが妊娠第 4 月で 600.7 ± 149.7 mIU/ml とピークに達し以後次第に下降し、妊娠末期にやや増量した。3) そのため正常妊娠時の血清および脳脊髄液 hCG 値の比は、妊娠第 2 月で $128.52 \pm 13.22:1$ とピークを示し、以後中期迄次第に下降し、妊娠第 10 月で $54.5 \pm 3.59:1$ となる。4) 次に子宮外妊娠 11 例の血清および脳脊髄液 hCG 値は正常妊娠時に比してはるかに低く、ことにその両者の比は $60.3 \pm 4.1:1$ を示した。5) 胎状奇胎 9 例の血清 hCG 値は極めて高値を示したが脳脊髄液 hCG 値もまた高値を示し、従つて両者の hCG 値比は約 $380.0:1$ となる。しかし部分奇胎例ではその比は $41.0:1$ と低値を示した。これに対し奇胎後 follow-up 中の 8 例の血清および脳脊髄液 hCG 値も低く、その両者比は $46.9:1$ を示した。6) 破壊奇胎進展の 4 例では、血清 hCG 値および脳脊髄液値も上昇しその比は $147.6:1$ を示した。7) 絨毛上皮腫 5 例の血清および脳脊髄液 hCG 値の比は、非転移例では $313.8:1$ を示したのに対し脳転移の 2 例は $23.0:1$, $20.9:1$ を示し、血清と脳脊髄液 hCG 値比が非常に近接する。以上から絨腫脳転移の早期診断には血清と脳脊髄液の hCG- β -subunit RIA 系測定による hCG 値比が有用であると考ええる。

Synopsis It seems difficult to find out early cerebral metastasis of chorion-epithelioma before focal neurological signs and cerebral involvement develop. In order to establish early diagnosis of cerebral metastasis of trophoblastic disease, in this paper the author compared the concentration of HCG in the serum and cerebrospinal fluid of patients with normal pregnancy and trophoblastic disease using a double-antibody radioimmunoassay.

The mean serum (S) HCG: cerebrospinal fluid (CSF) HCG ratio in 91 females during normal pregnancy and 26 patients with trophoblastic disease are as follows;

The highest S: CSF ratio showed $128.52 \pm 13.22:1$ at 2 months of gestation and it gradually decreased toward term with a ratio of $54.5 \pm 3.52:1$. The ratio of S: CSF in patients with hydatidiform mole presented $380.0:1$, whereas a ratio of S: CSF in patients after hydatidiform mole decreased $46.9:1$, and the ratio in cases with desructive mole measured $147.6:1$. On the other hand, the ratio of S: CSF in two patients with cerebral metastases was $23.0:1$ and $20.9:1$ respectively, compared with that of $313.8:1$ in chorionepithelioma patients without metastases. Accordingly, the ratio of concentration of HCG in the serum and cerebrospinal fluid will be closer, provided the brain metastasis of trophoblastic disease is suspected.

Key words: Trophoblastic disease • Cerebral metastasis • HCG • Pregnancy • Cerebrospinal fluid

緒 言

絨毛性疾患時における Trophoblast 細胞から産生分泌されるヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の診断価値については、今更のべるまでもないが、ことに胞状奇胎後の追跡や絨毛性腫瘍の化学療法施行時の効果判定、あるいはその後の follow-up について、転移発見のための marker として、hCG の微量定量は不可欠の診断測定法とされている。既に免疫学的微量定量法の HAIR や HAR、あるいは RIA を利用しての低単位レベルでの測定法が開発され教室でもその成績の一部は近田¹⁾によつて報告された。しかしその場合 hCG 値の低単位レベルでの LH との強い免疫学的交叉の問題に対しては hCG- β -subunit RIA 系で測定することによりその鑑別が可能となつて来ている^{3) 4) 10) 12) 17) 20)}。このような測定法により絨毛性腫瘍(絨腫)の転移の早期発見の可能性も生じて来ているが、その転移のうちで肺について転移しやすく、しかもその発現が突発的であり、またしばしば致命的な経過をたどるのは脳転移である。その転移診断には、脳動脈血管撮影や脳シンチグラムに加えて、最近の CT スキャンニングの応用が有効となつて来ているが、しかし微少転移巣の発見にはまだ難がある。又脳脊髄液 hCG 値を測定することにより脳転移を診断しようとする試みがわずかながらとられて来た^{13) 18)}。そしていずれもその診断価値を推定している。その後 RIA 法の開発による脳脊髄液 hCG 値の測定と血清 hCG 値の測定の比較から絨腫脳転移の推定診断が報告された^{8) 16)}。本研究は hCG- β -subunit RIA 系により hCG 値の測定を妊婦、子宮外妊娠および絨毛性疾患患者血清と脳脊髄液において行い、その比較測定値から脳転移の早期診断が可能かどうかを見出すために企図した。

研究方法

まず対照として正常月経周期をもつ婦人(5例)の肘静脈血液と尿を採取し、次に正常妊婦および異常妊娠患者、それに絨毛性腫瘍患者(194例)から肘静脈血液と腰椎穿刺により得た脳脊髄液とをほぼ同時期に採取した。そして血液は3000

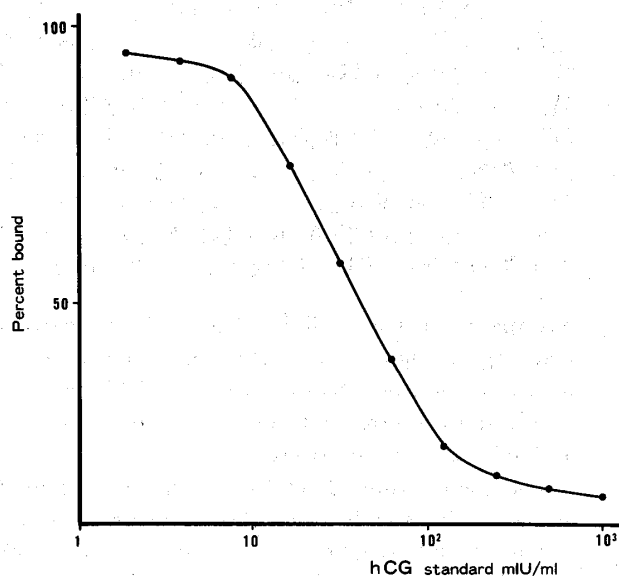
rpm で10分間遠沈して得た血清と血液の混入のない脳脊髄液とともに測定日まで -20°C にて冷凍保存した。血清および脳脊髄液の hCG の測定には Serono 社の β -subunit と N.E.N.C. の $\text{Na-}^{125}\text{I}$ を酵素法による Ashitaka et al.⁷⁾の方法に準じてラクトベルオキシダーゼを用いてラベルして ^{125}I - β -subunit を作り、それに N.I.A.M. (USA) より提供された抗 β -subunit 血清を用い Vaitukaitis et al.¹⁹⁾の方法に準ずる二抗体法により測定した。標準 hCG は Serono 社のを使用した。また尿中 hCG の定量には高単位測定は HAIR による UCG titration を、低単位測定には Hi-gonavis を用いた。そしてまず正常月経周期婦人血清 hCG 値と尿中 hCG (LH) 値との比較を行い、ついで正常妊娠、外妊患者の血清と脳脊髄液 hCG 値の比較、そして絨毛性腫瘍患者の両者の測定比較を行つた。

研究成績

1. 標準曲線及び精度

標準 hCG を希釈して RIA で測定すると図1の如く満足すべき標準曲線が得られ、測定感度は

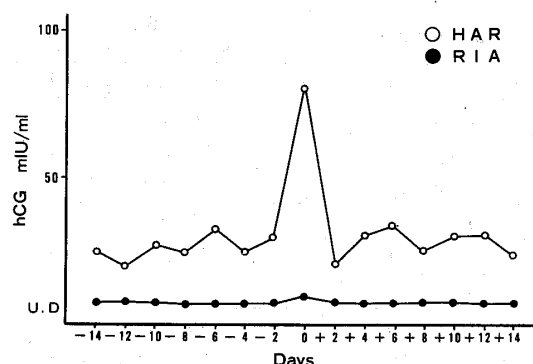
図1 標準曲線



8mIU/ml 以上であつた。又本法においては within assay variance 8%, between assay variance 12% (N=10) であつた。

2. 正常月経周期婦人における血清および尿中

図2 正常月経周期での尿中 hCG (LH) 値 (HAR 法) と血清 hCG 値 (RIA 法)



hCG 動態

まず基礎実験として低単位レベルでの hCG と LH の交叉を判別するために、正常月経周期婦人 5 例について血清および尿中 hCG の測定を行い比較することにした。尿中 hCG (LH) の測定には HAR による Hi-gonavis (持田) を用いて測定し血清 hCG の測定には抗 β -subunit 血清による RIA 法を行つた。その結果図 2 のように HAR による正常月経周期での hCG パターンは排卵時 80IU/l-120IU/l とピークを示したのに対し、RIA による血清 hCG 値は月経周期を通じて 8mIU/ml 以下であり検出不能とみなされる。このことは月経周期での HAR による尿中 hCG は免疫学的に LH と強い交叉を示すのに対し、RIA による hCG 動態には LH は含まれていないことを示す。この成績は東條ら³⁾、友田ら⁴⁾、Vaitukaitis et al.¹⁹⁾ の報告と一致する。

3. 正常および異常妊娠時における血清 hCG 値と脳脊髄液 hCG 値の動態

1) 正常妊娠月数別の血清 hCG 値の変動

妊娠時の尿中および血清 hCG 値については HAIR 法を用いて既に報告されており (近田)¹⁾ 尿中 hCG 値の方が血清値より高いことが示されている。本研究では妊娠各月の妊婦 157 例の血清 hCG 値を測定してみた (表 1)。その結果妊娠初期に高値を示し、即ち妊娠第 2 月では平均 49.6 ± 11.0 IU/ml (M $\pm$ SE) 第 3 月では平均 48.8 ± 5.6 IU/ml, 第 4 月では平均 29.5 ± 5.9 IU/ml, 第 5 月では平均 17.1 ± 3.1 IU/ml, 第 6 月では平均

表 1 正常妊娠月数別の血清 (Serum) hCG 値

Gestational months	Serum (M $\pm$ SE) IU/ml
2 (n=21)	49.6 $\pm$ 11.0
3 (n=18)	48.8 $\pm$ 5.6
4 (n=14)	29.5 $\pm$ 5.9
5 (n=16)	17.1 $\pm$ 3.1
6 (n=13)	10.6 $\pm$ 1.9
7 (n=13)	8.2 $\pm$ 1.0
8 (n=19)	9.8 $\pm$ 1.3
9 (n=13)	9.9 $\pm$ 1.6
10 (n=30)	12.3 $\pm$ 2.7

10.6 ± 1.9 IU/ml, 第 7 月では平均 8.2 ± 1.0 IU/ml と下降し、以後第 8 月で平均 9.8 ± 1.3 IU/ml, 第 9 月で平均 9.9 ± 1.6 IU/ml, 第 10 月では平均 12.3 ± 2.7 IU/ml とやや上昇を示した。

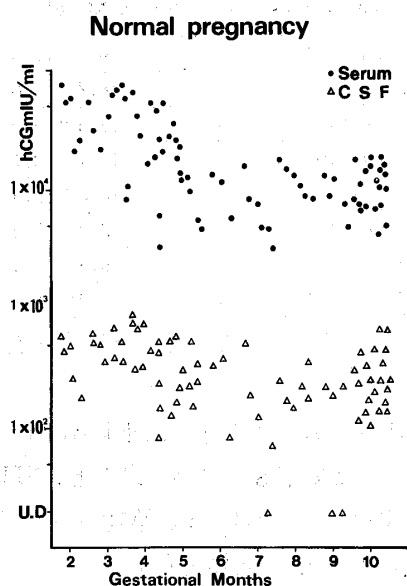
2) 正常妊娠月数別の脳脊髄液 hCG 値の変動次に妊娠各期における脳脊髄液 (CSF) の hCG 動態についての報告はほとんどなされていない。そのため正常妊婦 91 例について妊娠月数別の CSF の hCG 値を測定した。その結果では血清 hCG 値に比して低値であるが妊娠期間を通じて CSF 内に hCG を検出することが出来た。表 2 のよう

表 2 正常妊娠月数別の脳脊髄液 (CSF) hCG 値

Gestational months	CSF (M $\pm$ SE) mIU/ml
2 (n= 5)	380.0 $\pm$ 67.5
3 (n=11)	486.8 $\pm$ 54.0
4 (n=14)	600.7 $\pm$ 149.7
5 (n=11)	291.8 $\pm$ 49.9
6 (n= 3)	193.3 $\pm$ 56.7
7 (n= 4)	227.0 $\pm$ 100.7
8 (n= 6)	226.6 $\pm$ 32.1
9 (n= 3)	216.7 $\pm$ 8.8
10 (n=34)	314.7 $\pm$ 36.6

に妊娠月数別の CSF hCG 値は、妊娠第 2 月では平均 380.0 ± 67.5 mIU/ml (M $\pm$ SE), 第 3 月では平均 486.8 ± 54.0 mIU/ml, 第 4 月では平均 600.7 ± 149.7 mIU/ml と最高値を示し、第 5 月では平均 291.8 ± 49.9 mIU/ml, 第 6 月では平均 193.3 ± 56.7 mIU/ml と下降し、以後第 7 月では平均 227.0 ± 100.7 mIU/ml, 第 8 月では平均 $226.7 \pm$

図3 正常妊娠月数別の血清 Serum と脳脊髄液 (CSF) hCG 値との比較



32.1mIU/ml,第9月では平均 216.7 ± 8.8 mIU/ml, 第10月では平均 314.7 ± 36.6 mIU/ml とやや上昇を示した。

3) 正常妊娠時における血清 hCG 値と脳脊髄液値の比較

図3に示すように CSF hCG 値は血清値に比してはるかに低値を示すが, 妊娠期間中の動態は血清 hCG 値とよく平行する. そこで正常妊娠74例の妊娠各期における血清 hCG 値と CSF hCG 値との平均比をとってみると, 妊娠第2月では 128.52 ± 13.22 (M $\pm$ SE): 1 とピークを示し以後妊娠中期迄は次第に減少する. 即ち妊娠第3月で 98.26 ± 1.46 : 1, 第4月で 52.81 ± 4.03 : 1, 第5月で 57.72 ± 5.73 : 1, 第6月で 61.96 ± 12.40 : 1, 第7月で 45.5 ± 6.0 : 1, 第8月で 59.10 ± 10.12 : 1, 第9月で 48.2 ± 7.35 : 1, 第10月で 54.5 ± 3.59 : 1となる(表3).

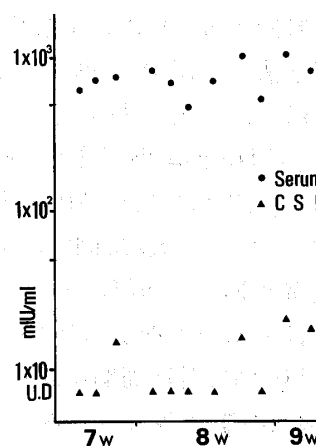
4) 子宮外妊娠時の血清 hCG 値と脳脊髄液値の比較

子宮外妊娠では定性妊娠反応が出ないことが多い. そのため迅速な感受性の高い血清 hCG 値の測定が望まれる¹⁴⁾¹⁵⁾. そこで外妊患者11例について手術時に脳脊髄液と血液をほぼ同時に採取し hCG 値を測定した. その結果図4のように血清

表3 正常妊娠月数別の血清 (Serum) と脳脊髄液 (CSF) hCG 値の平均比

Gestational months	Ratio Serum (M $\pm$ SE) : CSF
2 (n = 5)	128.52 ± 13.22 : 1
3 (n = 8)	98.62 ± 1.46 : 1
4 (n = 14)	52.81 ± 4.03 : 1
5 (n = 11)	57.72 ± 5.73 : 1
6 (n = 3)	61.96 ± 12.4 : 1
7 (n = 4)	45.5 ± 6.0 : 1
8 (n = 6)	59.1 ± 10.12 : 1
9 (n = 3)	48.2 ± 7.35 : 1
10 (n = 20)	54.5 ± 3.59 : 1

図4 子宮外妊娠時の血清 (Serum) と脳脊髄液 (CSF) hCG 値の比較



hCG 値は正常妊娠例に比していずれも低く, 妊娠8週と9週のそれぞれ1例を除いていずれも1,000mIU/ml 以下を示した. 一方 CSF hCG 値は極めて低値を示し4例のみに10mIU/ml 以上, 残り7例の値はそれ以下であり検出不能であった. そして血清と CSF hCG 値の平均比は妊娠第2月で 60.3 ± 4.1 : 1, 妊娠第3月で 58.7 : 1となり, 正常妊娠月数比よりその平均比は低い.

4. 絨毛性疾患患者の血清 hCG 値と脳脊髄液 hCG 値の動態

1) 胎状奇胎患者の血清 hCG 値と脳脊髄液 hCG 値の比較

胎状奇胎時の血清 hCG 値は尿中 hCG 値同様高値を示すことが知られている¹⁰⁾²⁰⁾. そこで胎状奇胎患者9例について, その奇胎除去時に血液と脳脊髄液を採取し, その hCG 値を測定してみ

表4 絨毛性疾患患者の血清 (Serum) と脳脊髄液 (CSF) hCG 値の比較

Trophoblastic disease		Case	hCG value (mIU/ml)	Ratio
			Serum : CSF	Serum : CSF
Mole	M. K.	1,333,200 : 4,380	304.4 : 1	
	K. I.	1,000,000 : 2,400	416.7 : 1	
	T. I.	1,000,000 : 2,700	370.4 : 1	
	K. S.	800,000 : 1,800	444.1 : 1	
	T. K.	2,435,000 : 6,300	386.5 : 1	
	N. T.	1,960,000 : 4,300	455.8 : 1	
	K. N.	950,000 : 2,400	395.8 : 1	
	T. K.	425,000 : 1,600	265.6 : 1	
	M. W.	41,000 : 1,000	41.0 : 1	
After mole	H. I.	33,600 : 750	44.8 : 1	
	F. I.	2,300 : 50	46.0 : 1	
	R. S.	1,000 : U.D.		
	M. T.	9,600 : U.D.		
	I. S.	1,500 : U.D.		
	M. F.	330 : U.D.		
	F. M.	U.D. : U.D.		
	T. S.	1,200 : 24	50 : 1	
Destructive mole	H. N.	13,020 : 250	52.1 : 1	
	S. Y.	7,750 : 140	55.3 : 1	
	R. M.	34,100 : 110	310.0 : 1	
	A. Y.	62,300 : 360	173.1 : 1	
Chorio-epitherioma	*no	A. A.	70,400 : 120	586.7 : 1
	no	I. K.	39,200 : 380	103.2 : 1
	no	T. A.	1,255,000 : 5,000	251.6 : 1
	yes	S. N.	5,300 : 230	23.0 : 1
	yes	F. F.	9,600 : 460	20.9 : 1

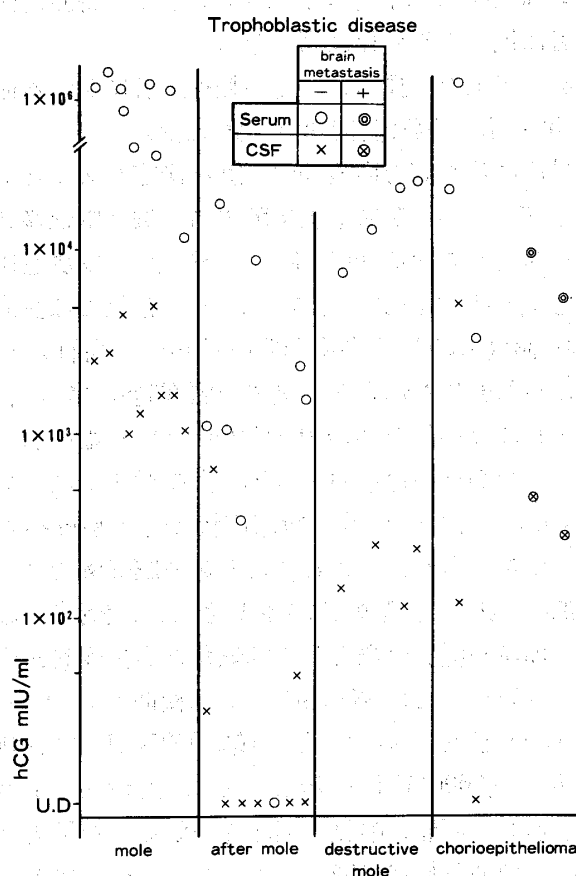
* brain metastasis (yes or no)

た。その結果表4の通り、両者とも全胎状奇胎例では正常妊娠に比してはるかに高値を示し、血清値1,000,000mIU/ml から2,435,000mIU/ml を示すのが多く、脳脊髄液値も1,000mIU/ml から6,300mIU/ml 台と異常高値を示した (表4) (図5)。その中で部分奇胎例では血清値41,000 mIU/ml 脳脊髄液値1,000mIU/ml と正常妊娠時に類似する値を示したものもある。そこで全胎状奇胎の両者値を対比してみると、その平均比は380.0 : 1を示したのに対し部分奇胎例では41.0 : 1と低比率を示した。

2) 胎状奇胎術後管理における血清 hCG 値と脳脊髄液 hCG 値の比較

次に胎状奇胎術後管理における hCG の低単位レベルでの追跡は最も重要な marker であるが、ことに続発絨腫の早期発見に hCG- β -subunit RIA 系の測定意義がある⁶⁾¹⁷⁾。そこで奇胎後患者8例

図5 絨毛性疾患患者の血清 (Serum) と脳脊髄液 (CSF) hCG の動態比較



の follow-up 中にその血液と脳脊髄液についての hCG 値を測定してみた (表4)。その結果、脳脊髄液で hCG 値の測定出来たのは僅か3例のみで、その他は血清 hCG 値は9,600mIU/ml からそれ以下の値を示した症例においても CSF 値はいずれも低値を示し検出不能であつた (図5)。従つて両者を対比すると、血清値と CSF 値の対比は平均46.9 : 1となり、胎状奇胎含有時の平均比よりはるかに低くなる。

3) 破壊奇胎患者の血清 hCG 値と脳脊髄液 hCG 値の比較

次に胎状奇胎除去後 follow-up 中に一旦低下した尿中 hCG が再上昇し、PAG にて破壊奇胎と疑われた4例の患者の血清 hCG 値と脳脊髄液値とを測定してみた (表4) (図5)。その結果いずれも血清 hCG 値は7,750~62,300mIU/ml と上昇を示しており、脳脊髄液もそれに伴つて110~

360mIU/ml と検出出来た。そのため血清値と CSF 値の対比は、平均147.6:1 となり奇胎術後患者に比してその比は高くなる。

4) 絨毛上皮腫およびその転移患者における血清 hCG 値と脳脊髄液 hCG 値の比較

最後に最も脳脊髄液 hCG 値の測定を必要とすると考えられる絨毛上皮腫患者5例(脳転移2例を含む)の血清 hCG 値と CSF 値との測定比較を行った(表4)(図5)。その結果では血清 hCG 値は5,300~1,255,000mIU/ml と高値を示したが脳転移を示さない例での脳脊髄液 hCG 値はそれに伴い120~5,000mIU/ml という幅を示した。その場合の血清値と CSF 値の対比では平均313.8:1 となつたが、臨床症状からも脳転移の疑いは否定された。これに対し絨腫脳転例では、1例は剖検にて脳転移が発見された症例であるが、卵巣絨腫を原発として肺転移と右腸腰筋転移があり死亡した。昭和49年5月入院時には UCG titration 法では血中 hCG 値2,000IU/l, 脳脊髄液 hCG 値600IU/l を示し、その比は3.5:1 の値を示し、頭痛、嘔気、嘔吐等の脳症状を訴えたので、絨腫脳転移が疑われた。しかし種々検査をしたが、脳転移巣は発見されなかつた。その後再び尿中 hCG 値が上昇を示し、その際の hCG- β -subunit RIA 系の測定では血清値5,300mIU/ml, CSF 値230mIU/ml となりその比は23:1 という割合を示した。その頃から強度の頭痛と下肢疼痛を訴えており、昭和50年3月死亡した。剖検の結果右前頭葉に小さな脳転移巣を認めた。他の脳転移の1例においても、血清 hCG 値9,600mIU/ml, CSF 値460mIU/ml を示し、その比は20.9:1 という割合を示した。すなわち図5のように絨腫患者の非脳転移例と脳転移例における血清 hCG 値と CSF 値との対比は、非脳転移例では奇胎や破奇患者と変らないが、脳転移例ではその比は極めて接近してくる。

考案および総括

絨腫脳転移は早期発見が極めて難しい上致命的となる確率が高い。多くは、脳転移神経症状が出現してから脳転移を疑うことになる。現在絨腫脳

転移の局在診断方法として、脳動脈血管撮影やアイソトープスキャンニング、エコー脳写法、脳波、眼底検査などの他、最近では CT スキャンニングの応用が重要視されている²⁾。その他頭蓋内圧亢進には腰椎穿刺は危険といわれるが脳脊髄液 hCG 値の測定もあげられている。ことに妊娠時や絨毛性疾患時の血液や尿中に高濃度の hCG 値を有する場合の脳脊髄液中に hCG が検出されることが古くから認められて来た^{11) 13) 22)}。これらの測定には生物学的な方法が用いられていたが、当時は髄液中にこれを検出出来なかつたという報告もある²¹⁾。この脳脊髄液中の hCG 出現は、血液-脳関門の閾値を越えたのであろうと推定されている。そして絨腫脳転移例の髄液中に hCG を検出したのは Tashima et al.¹⁸⁾ の報告例である。その後 hCG 測定に RIA 法が用いられ hCG の微量定量が可能となつた。そのため妊娠時や絨毛性腫瘍時の脳脊髄液 hCG 値が RIA 法で証明され検出されその診断価値が提唱された^{8) 9) 16)}。この際の髄液中の hCG 濃度が血液値と完全に平行関係にあるか、あるいは血管損傷から血液が脊髄液に漏出したためであるか、それとも脳転移巣から直接髄液中に hCG が分泌されているのかという問題が残るとともに、その診断的価値の検討が必要となる。最近 hCG の純化精製が可能となり分子構造の解明がなされ、hCG は α と β の2つの subunit からなることが見出された。 α -subunit は他の LH FSH と共通性が強いが、 β -subunit は個々のホルモン特異性を持つていたことが解つて来た。そのため従来 LH と hCG が生物学的、免疫学的に共通性をもっており両者の分離定量が困難であり、hCG の微量定量が必要な場合、LH との交叉反応を考えねばならなかつた。その点 hCG- β -subunit RIA 系を用いての測定では LH と交叉反応が少なく低単位レベルでの定量には有効である。本研究では血清および脳脊髄液中の hCG 値の測定に hCG- β -subunit RIA 系を用いた。すなわち hCG は視床下部の正中隆起中に蓄積するといわれ⁵⁾、従つて hCG が脳組織から脳脊髄液中に移行する可能性が考えられるので、脳転移

の存在下では脳脊髄液中に hCG が増量するのではないかと推定される。そのため本研究では血清と脳脊髄液 hCG 値の比較を行つた。

1) 妊娠時の血清と脳脊髄液 hCG 値の比較

先ず基礎実験として半定量の HAR により測定した月経周期の LH 分泌動態と RIA 法による血清 hCG 動態を比較した結果、LH は排卵時にピークを示すのに対し、血清 hCG 値は月経周期を通じて極めて低く、LH との交叉を示さず hCG 依存性が強いことを知つたが、これは諸家の報告と一致した³⁾⁴⁾¹⁹⁾。次に正常妊娠月数別の血清 hCG 値と脳脊髄液 hCG 値とを測定し、その比較を行つた。その結果からも、血清 hCG 動態は妊娠 8～12週でピークを示しその後次第に下降し維持されるパターンを示すのに対し、脳脊髄液 hCG 値は血清値よりはるかに低い。その動態は妊娠第 4 月でピークを示すが、一旦中期で下降し末期でやや上昇するという血清レベルと並行したパターンを示すことが判明した。しかもその両者の hCG 値の平均比から妊娠第 2、3 月での比がことに大きくそれが妊娠第 7 月でややその比は縮小するが、あとは妊娠末期まではほぼ同様の対比を示した。このような妊娠期間中の血清 hCG 値と CSF 値とはほぼ同様の動態を示すことから血清 hCG の血液—脳関門を経ての髄液への移行が考えられる。このことはとくに外妊時のような hCG レベルの比較的低濃度を示すことが多い症例においてもいえることであつて、その早期診断には迅速 hCG 測定の応用が提唱されている¹⁴⁾¹⁵⁾。すなわち外妊例の血清と脳脊髄液 hCG 値は正常妊娠時に比していずれも低濃度を示し、しかも CSF 値は検出不能例が多く、その両者の対比も正常妊娠初期比に比して低かつた。

2) 絨毛性疾患時の血清と脳脊髄液 hCG 値の比較

絨毛性疾患時の hCG の測定には高単位と低単位レベルの両面からの測定が必要である。とくに胞状奇胎時の高単位レベルから奇胎後の follow-up に際しての低単位レベルでの hCG の追跡、また続発性絨腫の早期発見のための測定や破奇や

絨腫に対する化学療法施行中の hCG のモニターとしての価値、さらに転移発見のための測定など重要な診断意義を有する。本研究では胞状奇胎時の血清 hCG 値は極めて高値を示したが脳脊髄液値もまた高値を示し、その両者比は 380:1 という対比を示したのに対し、部分奇胎では血清 hCG 値も CSF 値も低く、その比は 41:1 でありほぼ正常妊娠時のそれに近い値を示した。それに対し奇胎後管理中の症例では血清 hCG 値は低下し脳脊髄液値も検出不能を示す低値が多くなつた。従つて両者比も 46.9:1 と低くなる。しかし破奇進展例では血清 hCG 値は上昇を示し、再び脳脊髄液値も低値ながら出現してまいり、その両者比は 147.6:1 となつた。それが絨毛上皮腫の非転移例では、その両者比は 313.8:1 とさらに上昇した。しかし病巣が微少であつても脳転移例においては血清 hCG 値と CSF 値との比が近接してまいり、23.0:1、20.9:1 というような興味深い対比を示すに至つた。このことは Rushworth et al.¹⁶⁾ や Bagshawe et al.⁸⁾ によつて血清と CSF との hCG 値の比が近接してくれば絨腫脳転移の診断根拠となるという報告と相似し、ことに hCG- β -subunit RIA 系を用いての本研究での測定成績は一層その診断価値を深めたといつてよい。以上の成績からは血清 hCG 値が増量すれば脳脊髄液 hCG 値も増量するというような妊娠、胞状奇胎例にみられる血液—脳関門を通過しての移行のための髄液内の濃度上昇ということが考えられるだけでなく、脳転移巣が微少でも存在すれば、その転移細胞から hCG が髄液内に直接分泌され、そのため血液と髄液との濃度差が近接するものと考え、本法による測定が今後の脳転移の早期診断に有用な価値をもつものと考えたい。

おわりに本研究に対して御指導、御校閲を賜つた藤原幸郎教授ならびに相馬広明教授に対し深甚の謝意を表すとともに放射線医学村山弘泰助教授の御指導、御協力にも厚く感謝いたします。また、本研究に際し直接終始多大の御助言、御教示を頂いた高山雅臣講師に感謝すると共に、本教室絨腫研究班諸兄に厚く感謝します。なお本論文の要旨は第28回日本産科婦人科学会と第14回癌

治療学会において発表した。また本研究は厚生省絨毛がん研究助成によったことを付記する。

文 献

1. 近田利啓：絨毛性腫瘍患者管理における HCG 動態に関する知見。東医大誌, 34: 209, 1976.
2. 相馬広明：絨毛上皮腫の脳転移の診断と治療法ならびにその予後について。産婦人科診療, 1486, 六法出版, 1977.
3. 東條伸平, 足高善彦, 丸尾 猛, 西村隆一郎：hCG 測定と絨毛性疾患の管理。産婦治療, 31: 27, 1975.
4. 友田 豊, 浅井保正, 三輪忠人, 佐伯明彦, 石塚直隆, 青木孝充：抗 β -subunit hCG 血清を用いた尿中および血清中 hCG の Radioimmunoassay. ホと臨床, 24: 75, 1976.
5. 柳沼 志, 小林拓郎：HCG の標的器官。ホと臨床, 22: 5, 1974.
6. 谷沢 修, 三宅 侃, 杉田長敏, 山田隆子, 大槻芳朗, 藤田正和, 久 靖男, 山地建二, 倉智敬一：hCG 微量定量とその臨床応用。産婦治療, 37: 184, 1978.
7. Ashitaka, Y. and Koide, S.S.: Inter action of human chorionic gonadotropin with rat gonard. Fertil. Steril., 25: 177, 1974.
8. Bagshawe, K.D. and Harland, S.: Immunodiagnosis and monitoring of gonadotropin-producing metastases in the central nervous system. Cancer, 38: 112, 1976.
9. Bagshawe, K.D., Orr, A.H. and Rushworth, A.G.J.: Relationship between concentration of human chorionic gonadotropin in plasma and cerebrospinal fluid. Nature, 217: 950, 1968.
10. Dawood, M.Y., Saxena, B.B. and Landesman, R.: Human chorionic gonadotropin and its subunits in hydatidiform mole and choriocarcinoma. Obstet. Gynecol., 50: 172, 1977.
11. Ehrhardt, K.: Blazenmole and schwangerschaftsreaktion. Med. Klin., 27: 426, 1931.
12. Jones, W.B., Lewis, J.L. and Lehr, M.: Monitor of chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasm by radioimmunoassay of the β -subunit of human chorionic gonadotropin. Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 669, 1975.
13. McCormick, J.B.: Gonadotropin in urine and spinal fluid. Obstet. Gynecol., 3: 58, 1954.
14. Milwidsky, A., Adoni, A., Polti, A., Stark, M. and Segal, S.: The significance of human chorionic gonadotropin in blood serum for the easy diagnosis of ectopic pregnancy. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 56: 19, 1977.
15. Rasor, J.L. and Braunstein, G.D.: A rapid modification of the Beta-hCG radioimmunoassay. Use as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet. Gynecol., 50: 553, 1977.
16. Rushworth, A.G.J., Orr, A.H. and Bagshawe, K.D.: The concentration of HCG in the plasma and spinal fluid patients with throphoblastic tumor in the central nervous system. Br. J. Cancer, 22: 253, 1968.
17. Salmon, J.A., Peh, K.L. and Ratnam, S.S.: Comparison of the methods for measuring human chorionic gonadotropin after hydatidiform mole. Acta. Endocr., 81: 605, 1976.
18. Tashima, C.K., Timberger, R., Burdick, R., Leavy, M. and Rawson, R.W.: Cerebrospinal fluid titer of chorionic gonadotropin in patients with intracranial metastatic choriocarcinoma. J. Clin. Endocr. Metab., 25: 1493, 1965.
19. Vaitukaitis, J.L., Braunstein, G.D. and Rass, G.T.: A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Am. J. Obstet. Gynecol., 113: 751, 1972.
20. Vaitukaitis, J.L. and Ebersole, E.R.: Evidence for altered synthesis of human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic tumors. J. Clin. Endocr. Metab., 42: 1048, 1976.
21. Vessell, M.K. and Goldman, S.: Friedman test on spinal fluid in cases of hydatidiform mole and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 42: 272, 1941.
22. Zondek, B.: Gonadotropic hormone in diagnosis of chorioepithelioma. J.A.M.A., 108: 607, 1937.

(No. 4518 昭54・3・6 受付)