

臨床および実験報告

子宮外妊娠における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比に関する検討

武内 務 峯 伸也 桑島 豊彦 高橋 肇 鈴木 俊治

東京臨海病院産婦人科

The Cul-de-sac Fluid to Serum hCG Ratio in Patients with Ectopic Pregnancy

Tsutomu Takeuchi, Nobuya Mine, Toyohiko Kuwajima, Hajime Takahashi and Shunji Suzuki

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Rinkai Hospital

Abstract

In this study, the cul-de-sac fluid to serum hCG ratios in patients with ectopic pregnancy were examined. The cul-de-sac fluid to serum hCG ratios were > 1 in 7 patients with ampullary pregnancy, while they were < 1 in 3 patients with unruptured isthmic pregnancy. The cul-de-sac fluid to serum hCG ratio may be dependent on the location of the gestational product.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 180-184)

Key words: human chorionic gonadotropin (hCG), cul-de-sac (Douglas pouch), ectopic pregnancy

緒言

子宮外妊娠は、受精卵が子宮腔内以外に着床するもので、婦人科領域の急性疾患の一つである。近年、経膈超音波断層法や低単位 human chorionic gonadotropin (以下 hCG) 検出薬等の補助診断の進歩によって子宮外妊娠の早期診断が可能となってきた。hCG の産生・分泌は絨毛表層のジンチチウム細胞にて行われ¹、通常胎盤組織以外の組織では産生されることがないため妊娠特異蛋白といわれ、その存在の有無は妊娠の診断に活用されている。また、絨毛組織に近い部位ほど hCG 濃度が高いことが推定されており²、これに基づいて子宮外妊娠診断の一助として、1979 年の Grudzinskis³ の報告以降、子宮外妊娠では腹腔 (Douglas 窩) 液中 hCG 濃度が血中 hCG 濃度に比較して高値を示すとした報告が散見されている³⁻¹¹。しかし、その診断基準等に関しては確立されていないのが現状であり、また、必ずしも高値を示さなかった症例についての報告例⁶ も散見される。今回わ

れわれは、Douglas 窩および血中 hCG 濃度測定を同日に施行しえた子宮外妊娠症例を retrospective に検討し、本検査法の診断への有用性につき若干の考察を行ったので報告する。

症例

対象は、東京臨海病院にて 2002 年 4 月から 2005 年 5 月までに術後病理組織検査によって子宮外妊娠と確定診断された 58 症例のうち Douglas 窩 (または腹腔内) および末梢血中 hCG 濃度測定を同日に施行しえた 11 例である。Douglas 窩 (または腹腔内) hCG 濃度測定に関しては、過去の文献におけるその有用性の可能性を患者に説明し、症例ごとに測定の許可を得た。その概要は表 1 に示したが、卵管膨大部妊娠 7 例、卵管峡部妊娠 4 例 (未破裂: 3 例, 破裂: 1 例) である。Douglas 窩 (腹腔内) 貯留液および末梢血中 hCG 濃度は enzyme immunoassay (EIA) 法にて測定した。

Correspondence to Shunji Suzuki, Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Rinkai Hospital, 1-4-2 Rinkai-cho, Edogawa-ku, Tokyo 134-0086, Japan

E-mail: czg83542@mopera.ne.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 子宮外妊娠自験例における末梢血中および Douglas 窩 (腹腔内) hCG 濃度

症例	妊娠週数	妊娠部位	Douglas 窩所見	貯留量 (ml)	血中 hCG 濃度 (IU/L)	Douglas 窩 hCG 濃度 (IU/L)
1	6	卵管膨大部	非凝固血	115	270	1,890
2	7	卵管膨大部	非凝固血	100	447	6,968
3	6	卵管膨大部	非凝固血	60	514	4,922
4	6	卵管膨大部	非凝固血	75	887	6,427
5	7	卵管膨大部	非凝固血	80	1,430	9,852
6	8	卵管膨大部	非凝固血	60	3,150	17,257
7	7	卵管膨大部 (?)	非凝固血	55	918	8,001
8	6	卵管峡部	淡黄色腹水	20	3,120	2,940
9	6	卵管峡部	淡血性腹水	< 10	5,257	3,809
10	8	卵管峡部	淡血性腹水	< 10	26,602	18,138
11	6	卵管峡部	血液 (凝血塊あり)	1,400	4,152	4,311

1. 卵管膨大部妊娠症例における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比 (7 例)

症例 1~7 はいずれも卵管膨大部妊娠である (症例 1~6 は卵管膨大部に絨毛組織を含む妊娠病巣が肉眼的に確認され, 症例 7 は Douglas 窩への完全流産例で他に妊娠部位が確認されなかったことから卵管膨大部妊娠と推定した)。末梢血中 hCG 濃度は 270~3,150 IU/L であった (平均: 1,088 IU/L)。いずれも Douglas 窩 (腹腔内) には非凝固血液が貯留し (出血量: 55~115 ml; 平均: 78 ml), その hCG 濃度は 1,890~17,257 IU/L (平均: 7,902/IU/L) であり, 全例で Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は 1 以上 (平均値: 7.26) であった。

2. 卵管峡部子宮外妊娠未破裂症例における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比 (3 例)

症例 8 は子宮外妊娠 (卵管摘出術施行) 既往例で, 末梢血中 hCG 濃度が 3,120 IU/L にもかかわらず子宮腔内に胎嚢が確認できなかった。卵管保存の希望が強いことから同日試験開腹術施行し未破裂の卵管峡部妊娠を確認した。術中 Douglas 窩から採取した淡黄色腹水 (約 20 ml) の hCG 濃度は 2,940 IU/L であった。

症例 9, 10 の末梢血中 hCG 濃度はそれぞれ 5,257 IU/L および 26,602 IU/L であった。Douglas 窩穿刺にて共に淡血性腹水が 3~4 ml 採取されたのみであったが, 子宮内試験掻爬にて絨毛組織が確認できなかったところから即日に腹腔内を検索し, 未破裂の卵管峡部妊娠と診断した。腹水中 hCG 濃度はそれぞれ 3,809 IU/L および 18,138 IU/L であった。

以上より, 卵管峡部未破裂例の Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比はいずれも 1 未満であった (平均: 0.71)。

3. 卵管峡部子宮外妊娠破裂症例における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比 (1 例)

症例 11 は, 急性腹症・出血性ショック (子宮外妊娠疑い) にて近医から紹介・搬送された卵管峡部妊娠破裂例で, 腹腔内出血量は 1,400 ml であった。末梢血中 hCG 濃度 4,152 IU/L であったのに対して腹腔内血中 hCG 濃度は 4,311 IU/L で, Douglas 窩 (腹腔内) hCG/血中 hCG 濃度比は 1.04 であった。

考 察

今回のわれわれの検討の結果は, 卵管膨大部妊娠では Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は有意に 1 以上で過去の報告を支持するものであったが, 卵管峡部妊娠未破裂症例では Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は全例 1 未満であった。また, 卵管峡部妊娠でも破裂症例では Douglas 窩 hCG および血中 hCG 濃度比はほぼ同レベルであった。

表 2 に過去に無作為に対象を選択したうえで検討された 5 報告における子宮外妊娠および子宮内妊娠 (流産例を含む) の Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比についてまとめた。われわれの 11 症例は最終月経後 6~8 週の症例であるが, 過去の報告例も最終月経後 5~9 週の症例が対象となっていることから, 自験例と比較検討できうるものであると考える。子宮内妊娠例 (流産症例含む) の約 98% の症例が Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比が 1 未満であったのに対して, 子宮外妊娠の約 94% の症例において Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は 1 以上であった。Douglas 窩穿刺による腹腔内出血の診断は, 後脛円蓋から Douglas 窩を穿刺し暗赤色で非凝固性の血液が採取されれば確定するもので, 以前は盲目的操作でもあったため超音波検

表2 過去の子宮外妊娠報告例における Douglas 窩 hCG 濃度 / 末梢血 hCG 濃度比

報告者 (年)	Douglas 窩 hCG 濃度 / 末梢血 hCG 濃度比 (例数)			
	子宮外妊娠		子宮内妊娠 (流産を含む)	
	1 以上	1 未満	1 以上	1 未満
Torneycroft ら (1988) ⁵	22	3		
Dericks-Tan ら (1988) ⁶	19	1	0	60
井原ら (1993) ⁸	13	0	0	7
Hinney ら (1995) ⁹	82	3	2	42
Bosteels ら (1998) ¹¹	11	2	1	14
合計 (%)	137 (94%)	9 (6%)	3 (2%)	123 (98%)

査にて Douglas 窩のエコーフリースペースの狭い症例に対しては実施不可能とされてきた。これに対して近年は経膈超音波ガイド下で穿刺針の位置を確認しながら実施できるようになり、Douglas 窩エコーフリースペースの狭い症例でも実施可能な検査となり、子宮外妊娠初期診断での活用報告例も散見されている^{9,10}。Hinney ら⁹の報告によると、子宮内妊娠症例での Douglas 窩穿刺内容液の性状は 73% が漿液性腹水、20% が淡血性漿液性腹水、9% が血性であったのに対して、子宮外妊娠症例では 5% が漿液性腹水、14% が淡血性漿液性腹水、81% が血性とその性状に有意差を認めるものの、必ずしも Douglas 窩穿刺内容液の性状が子宮外妊娠の診断の決め手にならないことを報告している。また、妊娠初期の卵巣出血が子宮外妊娠と術前診断された症例等も散見されている⁸。そのため、Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比を追加測定することによってより子宮外妊娠の早期診断を確実に実施する試みがなされ高評価されてきた¹⁰。これは子宮外妊娠では絨毛の存在部位が腹腔に極めて近く、絨毛と着床部位の接着も正常妊娠に比較してより不安定であるため、血中を経てから腹腔内へ到達する hCG 以外に着床部位から直接腹腔へ遊離する hCG があり、そのため Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比が 1 以上となると論じられている⁸。これに対して、正常妊娠や流産では絨毛で合成された hCG がまず血中に遊離され、次いで血中から腹腔内に関与に拡散していくと考えられている。しかし、この検討においても確定診断に至らない症例も存在し、例えば流産例で子宮内から卵管を通して Douglas 窩に逆流血が生じた場合は、Douglas 窩穿刺内容液は非凝固性血液となり Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比が 1 以上となる可能性があり、子宮外妊娠との鑑別が困難になることもありうる⁹。よって今回本診断方法の pitfalls 等について自験例をもとに若干の考察を試みた。

卵管膨大部妊娠症例における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比

卵管膨大部妊娠自験例は、膨大部肉眼所見にかかわらず全例において Douglas 窩には非凝固性血液を認め、Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は平均 7.26 (5.48 ~ 15.59) と有意に高かった。絨毛の存在部位がより腹腔に近い膨大部妊娠は子宮外妊娠の約 73% を占め (参考; 峡部妊娠: 23%)、妊卵と卵管の間の剝離出血により卵管血腫、卵管周囲血腫、子宮後血腫を形成し流産に至りやすい¹² ことが知られている。このことは腹腔内に遊離する hCG が多量にあることが推定され、卵管膨大部妊娠は本診断法が最も有用であると推定される病態であることが推定され、過去の報告例を支持するものである^{7,9}。

また、卵管膨大部妊娠例では末梢血 hCG 濃度がいずれも正常妊娠における hCG 濃度¹³ に比較して有意に低かったのに対して、Douglas 窩 hCG 濃度は正常妊娠における血中 hCG 濃度と有意差が認められなかった。これについては、流産例が含まれることや妊娠週数が全例最終月経から算出されていることも要因となりうるが、正常妊娠と (卵管膨大部) 子宮外妊娠では hCG の遊離されやすい部位に差があるという過去の仮説を支持するものと考え^{7,9}。

一方、Thorneycroft ら⁵ は、その報告のなかで子宮外妊娠病変部位に関して検討されていないが、末梢血中 hCG 濃度が 5,000 IU/L 以下の子宮外妊娠例では Douglas 窩 hCG 値は血中 hCG 値に比較して有意に高値を示すものの、末梢血中 hCG 濃度が 5,000 IU/L 以上では Douglas 窩 hCG 値は血中 hCG 値に比較して有意差を認めない傾向があったことを報告している。この結果に関しては疑問視した報告も散見される⁹ が、自験膨大部妊娠例の末梢血 hCG 濃度はいずれも 5,000 IU/L 未満であり、Thorneycroft らの報告⁵ を支持するとともに、前述のごとく Douglas 窩 (超音波検査) 所見が確認されやすい本症では末梢血 hCG 濃度 5,000

IU/L 未満で Douglas 窩穿刺等が実施されることが多いためであることも推定される。

卵管峡部子宮外妊娠未破裂症例における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比

これらに対して卵管峡部妊娠で未破裂であった3症例の Douglas 窩穿刺内容はいずれも淡黄色もしくは淡血性腹水であり, その Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比はいずれも1未満であった(平均:0.71)。Dericks-Tan⁶⁷ や Hinney⁹ は, 彼らの検討のなかで子宮外妊娠早期診断における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比の有用性について結論しているものの, 絨毛存在部位が腹膜腔から距離があり, また着床部位の強度もより強固であると推定される卵管間質部妊娠の2症例では Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は1未満であったことを報告している。

これまで卵管峡部妊娠においては破裂の有無や Douglas 窩穿刺内容液性状に関わらず Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は膨大部妊娠と同様に1以上となると報告されてきた⁸⁹。これらに対して, 自験例では非破裂卵管峡部妊娠3症例すべてにおいて Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比が有意に1未満を示したことは, 自覚症状のない卵管峡部妊娠における本診断法の有用性を疑問視するものである。その機序については卵管間質部妊娠と同様で, Douglas 窩穿刺内容液が黄色(淡血性)腹水であるような非破裂症例においては, 絨毛存在部位が腹膜腔から距離があることによって腹膜腔内への hCG の遊離がおこり難いことを示唆するものと推定する。

卵管峡部子宮外妊娠破裂症例における Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比

自験例において, 卵管峡部妊娠破裂によって腹腔内に多量出血をきたした症例では Douglas 窩(腹腔内) hCG/血中 hCG 濃度比は1.04と1以上を示したものの, 血中 hCG 濃度に比較した Douglas 窩(腹腔内) hCG 濃度が有意に高いとは確定できない結果であった。この機序については, このような症例では, 膨大部妊娠流産等による Douglas 窩非凝固性血液成分と異なる母体末梢循環血液が腹腔内に多量出血することから, 腹膜腔に遊離された hCG が希釈や偏在化が生じることによって Douglas 窩(腹腔内) hCG 濃度が低下するものと推定される。もちろんこのような症例は子宮外妊娠の確定診断に至らなくとも緊急手術の適応となるべき症例であろうが, 例えば妊娠初期の卵巣出血等の鑑別疾患の否定等に対する Douglas 窩(腹腔内)

hCG/血中 hCG 濃度比測定の有用性に対しても疑問視された。

結 論

Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比測定の子宮外妊娠診断に対する有用性について検討を行った。Douglas 窩 hCG/血中 hCG 濃度比は有意に高値を示した症例での卵管膨大部妊娠の診断に関しては有用性が推定されたが, 非破裂卵管峡部および間質部妊娠や腹腔内多量出血症例での有用性については疑問視される結果に至った。

謝辞: 本診断法の実際についてご指導いただきました日本医科大学産婦人科学教室明樂重夫助教授に謝辞申し上げます。

文 献

1. 浜中 信明: 酵素抗体法によるヒト絨毛性 gonadotropin (hCG) の局在部位に関する研究. 日産婦誌 1971; 23: 299-308.
2. Grudzinskas JG, Chard T: Why circulating levels of trophoblast-specific proteins may be normal in ectopic pregnancy. Lancet 1979; 1: 933-934.
3. Dericks-Tan JS, Schneller E, Bau O, Taubert HD: Inverse ratio of hCG in peritoneal fluid to that in serum in normal and tubal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985; 19: 375-382.
4. Steier JA, Sandvei R, Myking OL: Human chorionic gonadotropin in early normal and pathologic pregnancy. Discordant levels in peripheral maternal blood and blood from the uterine and abdominal cavities. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1091-1094.
5. Torneycroft IH, Watson D, Katz E, Wun WS: Beta human chorionic gonadotropin levels in cul-de-sac blood of patients with ectopic pregnancies. Fertil Steril 1988; 49: 166-167.
6. Dericks-Tan JS, Albrecht M, Taubert HD: HCG in serum and peritoneal fluid in suspected ectopic pregnancy (in German) Geburtshilfe Frauenheilkd 1988; 48: 109-112.
7. Dericks-Tan JS, Albrecht M, Theobald M, Taubert HD: Human chorionic gonadotropin levels in various compartments in disturbed early pregnancy. Fertil Steril 1989; 51: 351-353.
8. 井原由幸, 佐川典正, 伊東宏晃, 長谷川雅明, 稲森久美子, 上田博久, 小林史典, 北川京子, 清水 卓, 森 崇英: 子宮外妊娠における Douglas 窩 hCG 濃度/血中 hCG 濃度比および血中 progesterone 濃度. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1993; 3: 81-88.
9. Hinney B, Bertagonoli C, Tobler-Sommer M, Osmer R, Wuttke W, Kuhn W: Diagnosis of early ectopic pregnancy by measurement of the maternal serum to cul-de-sac fluid beta-hCG ratio. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 260-266.

- 10 . el Farra K, Grudzinskas JG: Ectopic pregnancy: what's new? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 295-296.
- 11 . Bosteels J, Delattin P, Van Boxelaer JP, De Bruyn M, Moerman J, De Vos P, Vermeylen P: Measurement of β -hCG in cul-de-sac fluid vs. serum in the rapid detection of ectopic pregnancy. *Gynecological Endoscopy* 1998; 7: 9-12.
- 12 . 千島史尚, 早川 智, 山本樹生: 子宮外妊娠. 周産期医学 2001; 31: 166-169.
- 13 . Osathanondh R, Tulchinsky D: Placental polypeptide hormones. *In* Tulchinsky & Ryan (ed) *Maternal-Fetal Endocrinology*, 1980; pp 17-26, W.B. Saunders, Philadelphia.

(受付 : 2005年 7 月 11 日)

(受理 : 2005年 8 月 8 日)
