

胞状奇胎後の管理期間について

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

半 藤 保 丸山 晋司 渡辺 重博
広神 俊彦 小幡 憲郎 金沢 浩二
竹内 正七

On the Follow up Period of Postmolar Patient

Tamotsu HANDO, Shinji MARUYAMA, Shigehiro WATANABE, Toshihiko HIROGAMI,

Norio OBATA, Koji KANAZAWA and Shoshichi TAKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Director: Prof. Shoshichi Takeuchi)

概要 昭和46年から54年までの9年間に、新潟大学産婦人科で診断、治療された胞状奇胎後のいわゆる続発症といわれる破壊胞状奇胎44例、絨毛癌14例の分析から、奇胎後管理をどの時点まで続けるべきか検討した。

尿中hCG値のLHレベルを確認する一次管理の間に、破奇は全例検出され、奇胎後5カ月以内に全て破奇と診断された。奇胎後絨毛癌14例中5カ月以内に検出されたものは僅か2例であり、残りの12例は全て6カ月以降に絨毛癌と診断された。そのうち最も長いものは、奇胎後7年2カ月目であった。したがって、奇胎後管理は少なくとも7年2カ月間は続けた方がよいといえよう、なお、LHレベルを確認する奇胎後管理を施行した群では、この期間は1年から4年1カ月に亘り、非管理群では2月から7年2カ月までの間に分布していた。

このように、一次管理の間に発見されるいわゆる奇胎後の続発変化は、大部分が破奇であり、絨毛癌は例外的(2例/46例=4.4%)にしか過ぎない。これに対し、二次管理で発見される奇胎後続発症は全て絨毛癌であり、対照的であった。

Synopsis We discussed how long should postmole patients be followed up by the analysis of 44 cases of postmolar invasive mole and 14 cases of postmolar choriocarcinoma treated in our hospital between 1971 and 1979.

All of the invasive mole have been detected before their urinary hCG titer fell below normal pituitary LH level and by the 5th month after the termination of molar pregnancy. While only 2 cases out of 14 cases of postmolar choriocarcinoma have been detected before their urinary hCG titer fell below LH level and by the 5th postmole month. The other 12 cases of choriocarcinoma were diagnosed later than the 6th postmole month. The longest interval between termination of mole and diagnosis of postmolar choriocarcinoma was 7 years and 2 months, the interval of which was also the longest among all of the postmolar choriocarcinoma registered to the Committee of Registration for Trophoblastic Disease in Japan Society of Obstetrics and Gynecology in 1974 through 1978. Therefore from the empirical point of view, the postmole patient should be followed up 7 years and 2 months at the shotest.

Besides almost all of the secondary sequelae after mole which were detected before urinary hCG titer fell below LH level were actually invasive mole (44 cases). Choriocarcinoma (2 cases) in this stage was exceptional (2 cases/46 cases=4.4%). On the other hand, once the molar patient showed normal LH level in their urinary hCG determination, the secondary sequela was invariably choriocarcinoma. This way of discriminating invasive mole from choriocarcinoma is the key in the management of postmolar patient.

Key words: Hydatidiform mole • Follow up period • Choriocarcinoma • hCG

緒 言

妊娠性絨毛癌は、あらゆる種類の妊娠を契機に

発生し得る。それらのうち胞状奇胎(奇胎)は、流産や分娩に比して最もriskが高く、Park⁹⁾は満

期妊娠のriskを1とした時、奇胎はおおよそ2,000~4,000であると推定し、またわれわれは、5年間の新潟県における絨毛性疾患の登録管理成績から、分娩を1とした時人工流産1, 自然流産2.5~7.5, 胞状奇胎153, 破壊胞状奇胎(破奇)650(奇胎+破奇195)と計算した¹⁾。

このように、絨毛癌へのriskが高い奇胎に対しては、竹内ら⁶⁾の方法を初めとして多くの管理方式³⁾が提案され、実地臨床にも応用されている。竹内らの奇胎後管理方式の主要点は、奇胎妊娠終了後週単位に尿中hCG値を測定し、臨床上の奇胎絨毛細胞消失の指標となるLHレベルを確認する一次管理と、一度LHレベルに低下した尿中hCG値が再上昇することをいち早く検出することによって、続発絨毛癌を早期発見しようとする二次管理とから成る。

従来より絨毛癌発生の要因として、種々の因子が考慮されてきたが、奇胎絨毛細胞レベルの癌化(発癌のinitiation)要因として、先ず絨毛細胞が存続すること、第2に、奇胎絨毛細胞の有する癌化し易さ、第3に存続した絨毛細胞に生物学的、物理学的、あるいは化学的などの発癌物質が作用すること、などが考えられている⁷⁾。このうち、絨毛細胞の存続を完全になくすことができれば絨毛癌

の発生を予防できるし、その時点で奇胎後管理は不要となる。奇胎後の一次管理において、最後の一絨毛細胞まで消滅することを確認できないために、二次管理の必要性がでてくる。そこで、現在のような尿中hCG値のLHレベルを確認する方法を中心とした奇胎管理方式⁴⁾を、どの時点まで続けるのが適当であるか、これまで報告がないのでわれわれの症例を分析し、この問題にアプローチを試みた。

対象と方法

昭和46年1月1日から、昭和54年12月31日までの9年間に、新潟大学産婦人科に入院し、治療を受けた40例の絨毛癌患者、44例の破壊胞状奇胎患者を対象とした。これらの症例は、いずれも組織学的に診断が確認されている。絨毛癌患者の先行妊娠は満期産10例、流産16例、胞状奇胎14例である。

なお、昭和49年から53年までの5年間ににおける日産婦絨毛性疾患登録委員会加盟108機関中70機関から寄せられた131絨毛癌の内容⁵⁾を参考にした。

成 績

われわれの経験した奇胎後絨毛癌14症例における発症までの期間と、症状とを表1に列挙した。

表1 奇胎後絨毛癌の発症までの期間
(新潟大学 昭和46—54年)

症例	年齢	先行妊娠	先妊～絨毛癌 診断までの期間	初発症状	奇胎後絨毛癌 発症までの介在 妊娠の可能性	予後	奇胎後 尿中hCG 値のLH 確認
1. ○池	47	奇胎	3年	性器出血	(+)	死亡	(-)
2. ○田	29	奇胎	1年3ヵ月	性器出血	(-)	死亡	(-)
3. ○賀	51	奇胎	2ヵ月	奇胎後妊反 持続陽性	(-)	健	(-)
4. ○柳	23	奇胎	2年2ヵ月	性器出血	(+)	健	(-)
5. ○辺	36	破奇	7年2ヵ月	咳 嗽	(-)	健	(-)
6. ○藤	28	奇胎	4ヵ月	奇胎後妊反 持続陽性	(-)	健	(-)
7. ○山	53	奇胎	7年	性器出血	(+)	健	(-)
8. ○野	27	奇胎	8ヵ月	性器出血	(-)	健	(-)
9. ○川	47	破奇	4年1ヵ月	咳 嗽	(-)	健	(+)
10. ○嵐	51	破奇	4年5ヵ月	胸部XP(+)	(-)	健	(+)
11. ○村	43	奇胎	1年6ヵ月	尿中hCG 再上昇	(-)	死亡	(+)
12. ○達	48	破奇	2年6ヵ月	胸部XP(+)	(-)	健	(+)
13. ○井	27	破奇	1年	性器出血	(-)	健	(+)
14. ○田	28	破奇	1年5ヵ月	尿中hCG 再上昇	(-)	健	(+)

表2 先行妊娠の種類と先妊終了後絨毛癌
発症までの期間
(新潟大学 昭46—54年)

先行妊娠	症例数	先妊～絨毛癌発症までの期間 ($M \pm S.D.$)
分 娩	10 (4)	28.3 ± 24.6 カ月 (4.8 ± 3.7 カ月)
流 産	16 (10)	64.7 ± 90.7 カ月 (5.4 ± 2.7 カ月)
奇 胎	14 (11)	34.2 ± 24.6 カ月 (29.5 ± 23.8 カ月)

()内は、先妊終了後絨毛癌発症までの間に、
他の妊娠存在をほぼ否定できる症例

期間は、最短2カ月から最長7年2カ月に亘っていた。これらのうち、LH レベルを確認する奇胎後管理を施行した群では、1年から4年1カ月に亘り、非管理群では2カ月から7年2カ月に亘っていた。

14例中2例は、奇胎後妊娠反応が陰転化しないため、また他の2例は一度尿中hCG値のLH レベルを確認したが、その後hCG値が再上昇したため自覚症状はないが精査、加療されて絨毛癌と判明したものである。

絨毛癌の先行妊娠種類別にみた妊娠終了後絨毛癌発症までの期間を、まとめて表2に示す。この期間を平均値でみると、流産は最も長く、次いで奇胎、分娩の順であった。

奇胎後絨毛癌は、上述のように奇胎後発症まで2カ月から7年2カ月に亘っていた。そこで、奇胎あるいは破奇の処置に際して子宮を摘出したもの、奇胎掻爬後間もなく閉経になったもの、あるいは子宮摘出や閉経はみなくても奇胎後の管理が行き届いているもの、BBTと月経周期の整調なことから奇胎後の新妊娠をほぼ否定し得るもの、すなわち奇胎妊娠を絨毛癌の責任妊娠と考えてほぼさしつかえないもののみを選んでみると、症例数は11例となり、先行妊娠(奇胎)～絨毛癌発症までの期間は 29.5 ± 23.8 カ月となつた。同様のことを、先行妊娠が分娩、流産の症例にあてはめてみると、それぞれ上述の期間は 4.8 ± 3.7 カ月、 5.4 ± 2.7 カ月となり、奇胎妊娠よりも分娩や流産の方が先行妊娠～絨毛癌発症までの期間が短縮した。この差の解釈に際しては、奇胎では妊娠終了の目的で子宮摘出をすることがあること、また妊娠終了後比較的 management が行き届いており、そのようなことの

表3 先行妊娠終了後絨毛癌発症までの期間
(組織学的確認例のみ)
(昭和49—53年 全国登録集計より)

先行妊娠	症例数	先妊～絨毛癌発症までの期間 ($M \pm S.D.$)
分 娩	34	2.7 ± 5.0 カ月
流 産	39	3.1 ± 4.1 カ月
奇 胎	58	4.0 ± 8.7 カ月

表4 奇胎後経過期間といわゆる続発性変化の
発見頻度
(新潟大 昭46—54年)

奇胎後の 経過期間	奇胎後に発見される いわゆる続発性変化		合計
	破 奇	絨毛癌	
0～3カ月	41例	1例	42例
4～6カ月	3例	1例	4例
7～12カ月		1例	1例
1～2年		4例	4例
2～3年		3例	3例
3～8年		4例	4例
合 計	44例	14例	58例

ない、あるいは少ない分娩、流産例と対照的であることを考慮する必要がある。

全国登録成績⁵⁾について、先行妊娠から絨毛癌診断までの期間をみると、表3の如くであった。奇胎のみならず、分娩、流産後の絨毛癌の何れをみても、この期間はわれわれの成績より短かい傾向を示した。このうち、奇胎後絨毛癌発症までの期間は、われわれの経験した4年以上の3症例を除くと、他機関からの症例のそれは長くても3年以内であった。

因みに、同じ調査期間内における組織学的に確認された破奇の奇胎後診断までの期間は、新潟大学の44症例では奇胎後3カ月以内41例(93.2%)、5カ月以内3例(6.8%)であつて、全例が5カ月以内に破奇と診断され、それ以後に発見された症例は1例もなく、絨毛癌と対照的であつた(表4)。また全国集計では、破奇54例中奇胎後3カ月以内44例(81.5%)、6カ月以内5例(9.3%)、3年以内1例(1.9%)、不明、その他4例(7.4%)で、破奇症例の90%以上は奇胎後半年以内に診断されるが、一部症例はそれ以後に検出される可能性のあることを示した。なお全国集計では、破奇と同様、

奇胎後絨毛癌の72.1%は奇胎後6カ月以内に診断されており、破奇と絨毛癌の診断時期がオーバーラップしていて、両者の鑑別診断に少なからず困難を伴うと考えられる。この点は、われわれの破奇、絨毛癌症例と異なるところで、奇胎後管理の有無がこの差をもたらすといえよう。

考 案

胞状奇胎は絨毛癌に対する high risk lesion であり、しかもトロホプラストの産生する hCG によつて、われわれは奇胎トロホプラストの消長を monitor できることから、奇胎後の管理方式が種々考案されてきた³⁾。これは近年における簡便、迅速で信頼性の高い hCG 測定法の開発と相俟つて、奇胎後管理が広く普及する主な理由となつた。われわれの行う一次管理の主たる目標は、奇胎トロホプラストの臨床的消滅を確認すると同時に、primary に存在する疾患と考えられる破奇を早期に発見し、いわゆる奇胎後の続発病変から破奇を除外することによつて、破奇と鑑別困難な絨毛癌の検出を容易にしようとするものである²⁴⁾。このようにすると、二次管理で hCG 値が再上昇した場合はほぼ絨毛癌と診断できるので、治療目標の設定が容易となる。ところで、このような管理方式による奇胎後の二次管理をどの時点まで続ければよいかについて、明らかにした研究はまだみられない。

絨毛癌発生の要因、あるいは risk を考慮する時、一般に、絨毛癌への発癌母細胞となるトロホプラスト細胞を、より多数体内に遺残すればより高率に、かつより早期に絨毛癌を発生する機会を増すと考えられる。この時、hCG 測定感度はとりもなおさずどのオーダーのトロホプラスト細胞数まで管理できるかを意味することになる。Aschheim-Zondek test, Mainini frog test, Friedman test などの測定法を利用していた時代に比べ、現在のように RIA や、HAR 法を応用すれば、より少ないオーダーの細胞数までチェックできる。しかしそれでもなお one cell level まで確認することはできない⁹⁾。

その他、奇胎細胞自身のもつ癌化し易さ、これには絨毛細胞の増殖の程度や、染色体レベルの問

題がからむであろう。

さらに宿主側の因子として、年齢とこれに関連した immune surveillance の問題、及び絨毛細胞が宿主のどの部位に定着、転移をしたか、糖尿病その他絨毛細胞の環境にかかわる宿主の全身性合併症の問題、などが関与すると考えられる⁷⁾。

しかし、今回は多くの risk 因子はさておき、われわれの行う管理法によつた場合、どの時点まで奇胎後管理を続けるべきか検討した。全国集計では、奇胎後絨毛癌の大部分は、奇胎後6カ月以内に診断されるのに対し、われわれの症例では、14例中奇胎後6カ月以内の発症は僅か2例、1年以内1例、残り11例はいずれも1年以上経過してから診断されたものであり、その期間の最長は7年2カ月であつた。われわれの症例のうち、病歴から先行妊娠終了後絨毛癌発症までの間に、介在する新妊娠をほぼ否定し得る症例のみに限つてまとめても、先行妊娠後管理のない分娩、流産の場合と異なり、奇胎ではその期間はほとんど変化しないことが判つた。

今回の成績から、奇胎後絨毛癌発症までの期間は、管理されているものではむしろ6カ月以内の症例は少なく、1年以降に多いこと。これに対し、管理されなかつた奇胎症例では、1年以内の早発群が少なくなく、また一方最長期間は7年2カ月であつた。したがつて、この程度までは管理を続けることが望ましいといえよう。

奇胎後管理を徹底すれば、一次管理において一部の例外的な絨毛癌の混入を避けることはできないが、破奇を早期に、かつ高い確率をもつて検出できるとともに、二次管理で発見される続発症は、ほぼ全例絨毛癌と断定し得る可能性を見出すことができた。

文 献

1. 半藤 保, 新井 繁, 広神俊彦, 竹内正七: 絨毛上皮腫発生の Risk 比. 日産婦誌, 29: 1701, 1977.
2. 半藤 保, 広神俊彦, 小幡憲郎, 金沢浩二, 竹内正七: 奇胎の二次管理における問題点. 第15回日本癌治療学会, 昭和52年10月6日, 福岡市.
3. 半藤 保, 新井 繁: 絨毛性腫瘍の地域登録管理. 図説臨床産婦人科講座 (坂元正一ら編), 第7巻, 186, メヂカルビュー, 東京, 1978.
4. 金沢浩二, 竹内正七: 胞状奇胎の管理. 胞状奇胎

- のすべて。産婦人科シリーズ No. 20 (竹内正七編), 116, 南江堂, 東京, 1978.
5. 日本産科婦人科学会絨毛性疾患登録委員会資料: 破奇・絨毛癌の全国調査成績 (昭49~53年). 昭和55年 8 月.
 6. 竹内正七, 泉 陸一, 松沢眞澄, 金子 実: 胞状奇胎の術後管理における手術療法のあり方の検討. 産婦の世界, 19: 615, 1967.
 7. 竹内正七, 半藤 保: 絨毛性腫瘍の発症と予後
一われわれの提唱する本体論の立場から. 日産婦誌, 26: 749, 1974.
 8. *Bagshawe, K.D.*: Choriocarcinoma. The clinical biology of the trophoblasts and its tumours. 152. Edward Arnold Ltd., London, 1969.
 9. *Park, W.W.*: Choriocarcinoma. A study of its pathology, 138. William Heinemann Medical Books Limited, London, 1971.

(No. 4962 昭56・9・7 受付)