

Microscopic mole の形態学的検討

近畿大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 野田起一郎教授)

伊 藤 耕 造

Morphological Investigation in Microscopic Mole

Kozo ITO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine, Osaka**(Director : Prof. Kiichiro Noda)*

概要 日本産科婦人科学会と日本病理学会が協力して作成した絨毛性疾患取扱い規約¹⁾によれば、絨毛の短径が $2,000\mu\text{m}$ 未満であつて顕微鏡的に絨毛間質の水腫化が認められるものは microscopic mole とすると定義している。しかしこの microscopic mole は絨毛性疾患取扱い規約では絨毛性疾患から除外されて取扱われている。絨毛性疾患取扱い規約が作成されたにもかかわらず microscopic mole の診断基準およびその biological behavior は必ずしも明確には記載されていない。

今回私は自然流産例より得た流産絨毛と正常絨毛、全胎状奇胎 (以下全奇胎) 絨毛との間に存在する種々の絨毛形態の変化を観察し、いわゆる microscopic mole の有する問題点について検討した。検討した症例は人工妊娠中絶40例、自然流産60例、全奇胎5例である。これらの症例について実体顕微鏡下に終末絨毛の短径と HE-染色標本による終末絨毛短径と終末絨毛の中心液化、絨毛血管の消失、絨毛細胞の増殖所見等に関して検討した。その結果、①流産例のみならず正常絨毛の中にも絨毛血管の消失、中心液化および絨毛細胞の増殖の所見は低頻度ながら認められた。②短径が $1,000\mu\text{m}$ 未満のみの場合は絨毛血管の消失、中心液化および絨毛細胞の増殖の所見が著明な症例はなかつた。③肉眼的に嚢胞形成が認められない場合でも絨毛の短径が $1,000\mu\text{m}$ 以上を示す症例には形態学的に全奇胎と全く区別し得ない症例があることが判明した。そして③の所見を呈する群からのみ2例の続発腫瘍の発生をみた。④そこで私はこの成績から絨毛性疾患取扱い規約が絨毛性疾患より除外した microscopic mole を臨床的な取扱いとの関連で以下のごとく二つに分けることを提案したい。全奇胎との関連を否定できないという意味で前記の③の criteria を満す症例を狭義の microscopic mole として分離し、それ以外のものは仮に hydropic degeneration として区別して取扱つた方がよいのではないかと提案する。

Synopsis Although regulations for treating trophoblastic disease have been established, the diagnostic standards and biological behavior of the microscopic mole are not always described distinctly.

I observed morphological changes in the various villi existing between abortion villi and normal villi or total mole and investigated problems related to the microscopic mole. As a result, (1) the disappearance of the villous vessels, central liquefaction and proliferation of the villous cells were observed, though at a low incidence, not only in patients with abortion but also in those with normal villi; (2) When the short axis of the villi was $1,000\mu\text{m}$ or less, there were no patients in which villus vessels disappeared, or central liquefaction or proliferation of the villous cells occurred; (3) Among patients with villi having a short axis of $1,000\mu\text{m}$ or more, there were patients in whom trophoblastic disease could not be completely distinguished from total mole. A successive tumor developed in 2 patients in the group with (3) findings; (4), I propose that patients who satisfy the criteria in (3), above, should be regarded as those with microscopic mole while others should be regarded as those with hydropic degeneration in a narrow sense.

Key words: Microscopic mole • Hhydatidiform mole • Spontaneous abortion • Stereoscopic microscope

緒 言

流産は産婦人科臨床医にとって妊娠初期にしばしば遭遇する現象であり、その組織学的検討で絨毛に水腫様変化を認めることが多い。絨毛の水腫

様変化が顕微鏡的に認められた場合は、日本産科婦人科学会と日本病理学会が協力して作成した絨毛性疾患取扱い規約¹⁾によれば microscopic mole に該当する。しかし絨毛性疾患取扱い規約ではこ

の microscopic mole は絨毛性疾患から除外されて取扱われている。このように絨毛性疾患取扱い規約が作成されたにもかかわらず microscopic mole の診断基準およびその biological behavior は必ずしも明確には記載されていない。そこで私は流産例より得た流産絨毛と正常絨毛、全胎状奇胎絨毛との間に存在する種々の絨毛形態の変化を観察し、いわゆる microscopic mole の有する問題点について検討した。

研究方法

検討に用いた症例は妊娠初期(妊娠 6 週～11 週)人工妊娠中絶40例、自然流産(妊娠 6 週～15 週)60例、全胎状奇胎(以下全奇胎)5例で、それらの患者から得られた子宮内容物を生理食塩水で洗浄し凝血を除いたのち実体顕微鏡で観察し、その後10%ホルマリン液に固定し HE-染色標本を作製した。これらの内容搔爬物は実体顕微鏡下に終末絨毛の形態や分枝状況、色調を観察したのち短径を測定した。また HE-染色標本では同様に標本

上に出現したすべての終末絨毛の短径および長径を測定し、更に中心液化、絨毛血管の消失、絨毛細胞の増殖形態等について検討した。

成績

人工妊娠中絶40例、自然流産60例、全奇胎 5 例について実体顕微鏡下に末梢絨毛の絨毛短径を測定した結果を図 1 に示した。中絶例、自然流産例および全奇胎例の絨毛短径の平均値と標準誤差はそれぞれ $322.4 \pm 13.4 \mu\text{m}$ 、 $356.8 \pm 19.5 \mu\text{m}$ と $969.4 \pm 97.9 \mu\text{m}$ で、中絶例と自然流産例では有意差は認められなかったが、全奇胎例と中絶例および自然流産例とは各々 1% の危険率で有意差を認めた。

一方 HE-染色標本による絨毛短径について示したのが図 2 である。中絶例、自然流産例および全奇胎例の絨毛短径の平均値と標準誤差はそれぞれ $268.8 \pm 12.2 \mu\text{m}$ 、 $298.0 \pm 12.5 \mu\text{m}$ と $788.1 \pm 65.3 \mu\text{m}$ であつた。流産例においては実体顕微鏡での観察結果と同様多少短径の大きなものが増加

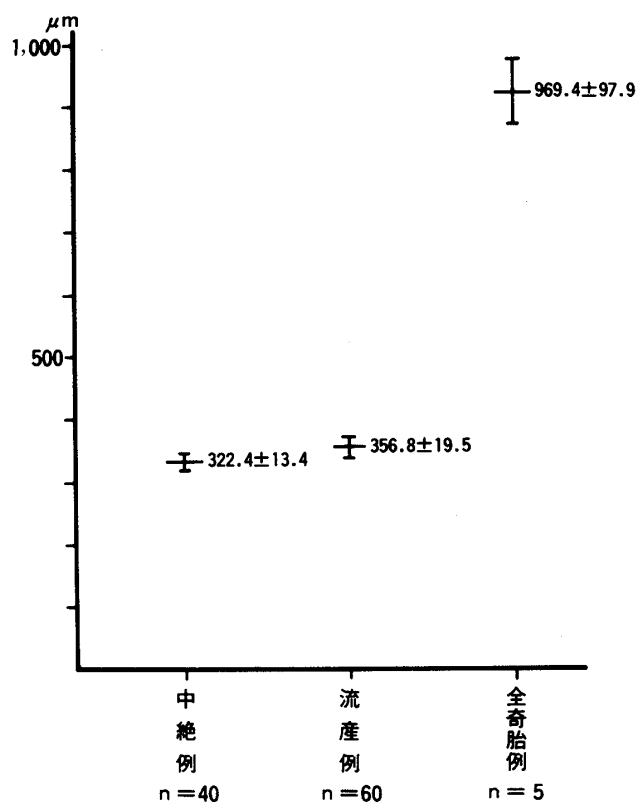


図 1 実体顕微鏡にみる絨毛短径の大きさ(平均値と標準誤差).全奇胎例と中絶例および自然流産例とはそれぞれ 1% の危険率で有意差を認めた。

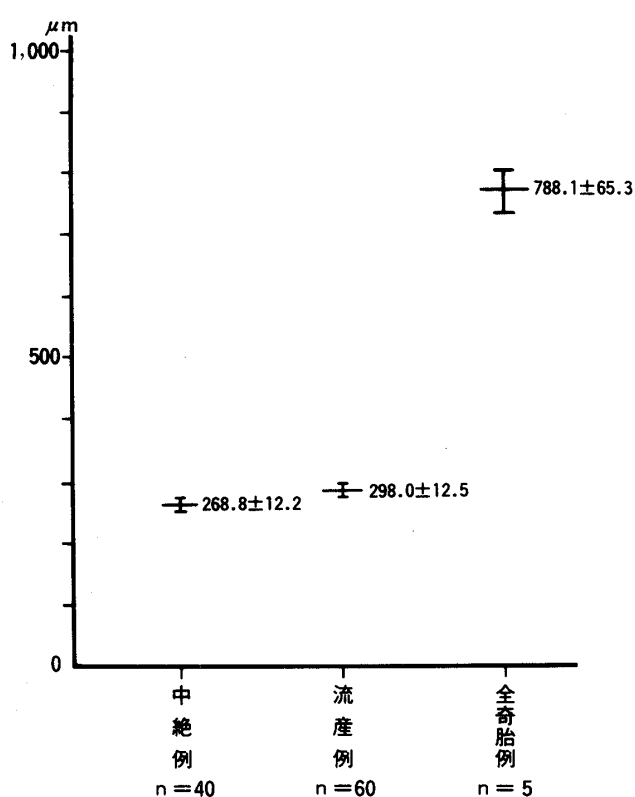


図 2 HE-染色標本にみる絨毛短径の大きさ(平均値と標準誤差).全奇胎例と中絶例および自然流産例の間には 1% の危険率で有意差を認めた。

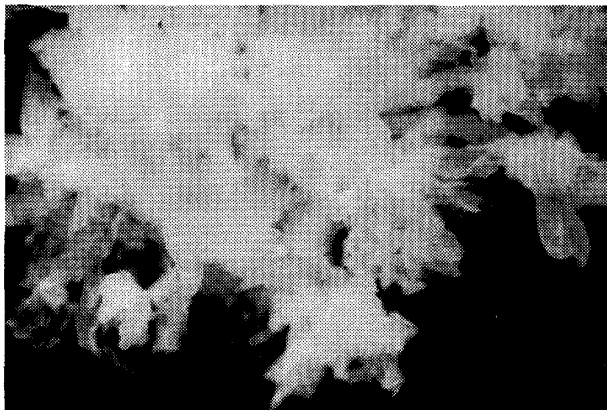


写真1 実体顕微鏡の写真, 正常絨毛(×10). いわゆる正常絨毛所見で比較的形の整った末梢絨毛が多数認められるが, 少数ながら水腫様変化をおこしている絨毛も認められる。



写真2 実体顕微鏡の写真, 流産絨毛(×10). かなりはつきりした嚢胞を示すものも少数ながら認められるが多くは正常絨毛と同様の所見を呈する。

したが, 中絶例と自然流産例との間には有意差はなく, 全奇胎例と中絶例および自然流産例との間には1%の危険率で有意差を認めた。次に実体顕微鏡の写真を写真1から3に提示する。写真1は人工妊娠中絶施行時のいわゆる正常絨毛と思われるものの写真である。比較的形の整った末梢絨毛が認められるが, 部分的に水腫様の变化をおこしている絨毛も認められる。写真2は自然流産例より採取した絨毛でかなり多くの絨毛が嚢胞化しているのが認められるが, それらの短径は $1,000\mu\text{m}$ 以下で絨毛壁は比較的透明である。写真3は全奇胎例より得られたもので $2,000\mu\text{m}$ 以上の短径を有する奇胎絨毛で嚢胞化と共に表面は肥厚し粗造



写真3 実体顕微鏡の写真, 全奇胎絨毛(×10). 典型的な奇胎絨毛で嚢胞化と共に表面は肥厚し粗造なものが多い。

なものが多く認められた。

次にこれらの症例の絨毛血管の消失, 中心液化および絨毛細胞の増殖の3点に関してその有無および頻度を検討した。図3は標本上のすべての末梢絨毛のうち絨毛血管が消失しているものの頻度を症例ごとにplotしたものである。中絶例は0%から8.7%で平均4.3%と極めて低く, 逆に全奇胎例では85.0%から100%で平均95.7%とそのほとんどの絨毛において絨毛血管が消失していた。自然流産60例のうち短径の大きさが $1,000\mu\text{m}$ 未満の54例の平均は33.9%であつたが, $1,000\mu\text{m}$ 以上の大きさを有する6例のうち3例は全奇胎例にみるのと同様高い値を示した。次に中心液化について検討した成績を図4に示した。中心液化についても自然流産例のうち特異所見を示した3例を含め同様の傾向を示した。更に絨毛細胞の増殖に関して検討したのが図5である。中絶例は平均10.5%, $1,000\mu\text{m}$ 未満の絨毛のみである自然流産例54例の平均は20.4%であつた。一方絨毛短径の大きさが $1,500\mu\text{m}$ 以下のみのもの(以下◎群とす)と $2,000\mu\text{m}$ 以下のみのもの(以下⑩群とす)に属する6例のうち3例は全奇胎症例と同様高値を示した。このように絨毛短径の検討結果から自然流産例を $1,000\mu\text{m}$ 以下のみの群とそれを超えるものを有する群とに分けて各所見を検討した結果, 後者の群のいくつかは全奇胎例と類似の所見を呈することが判明した。ちなみにその後の fol-

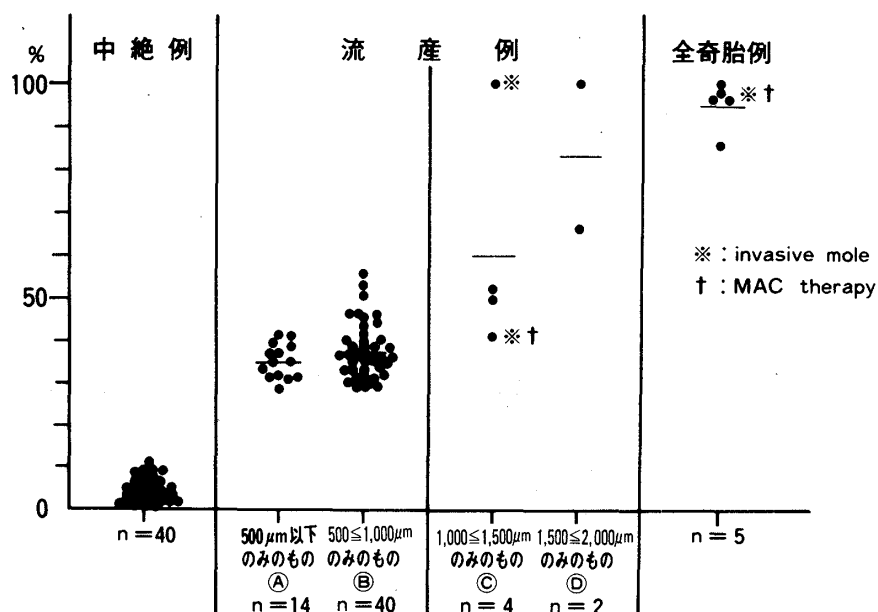


図3 絨毛血管の消失. 中絶例は平均4.3%と極めて低かったが, 全奇胎例では平均95.7%とそのほとんどの絨毛において絨毛血管が消失していた. 自然流産60例のうち短径の大きさが $1,000\mu\text{m}$ 以上の大きさを有する6症例中3例は全奇胎例にみるのと同様高い値を示した.

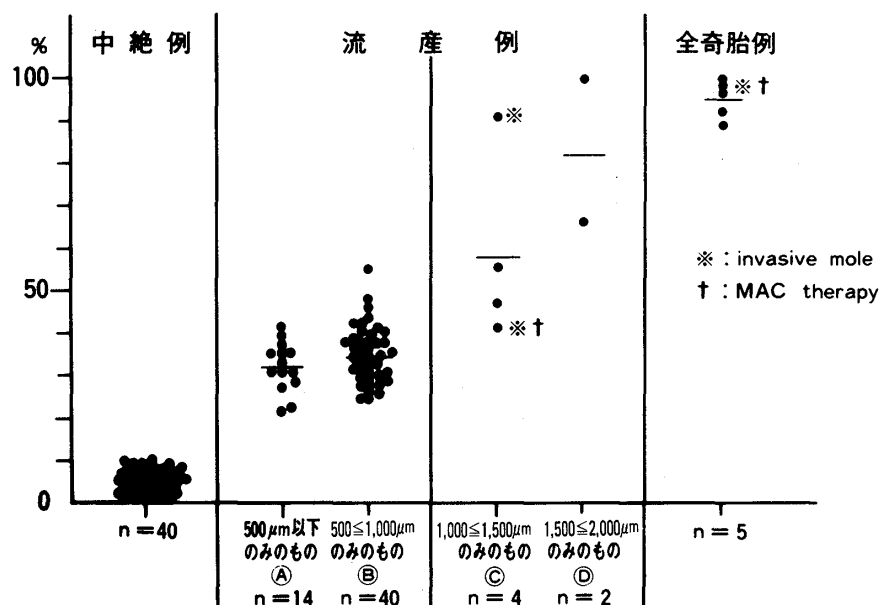


図4 中心液化. 自然流産例のうち特異所見を示した3例を含め同様の傾向を示した.

low upにより③, ④群のうち2例はinvasive moleとしての臨床経過をたどった. その2例の臨床経過を図6に示した.

考 察

日本産科婦人科学会と日本病理学会が協力して作成した絨毛性疾患取扱い規約¹⁾によれば, 肉眼

的にすべて(あるいは一部)の絨毛が嚢胞化して認められるものを全(あるいは部分)奇胎と定義したうえで, その奇胎絨毛の嚢胞化を肉眼的に明確に認識しうる最小径はおよそ $2,000\mu\text{m}$ 程度とし, 顕微鏡的にのみ嚢胞を認めるものはすべて一括してmicroscopic moleとし, このmicroscopic

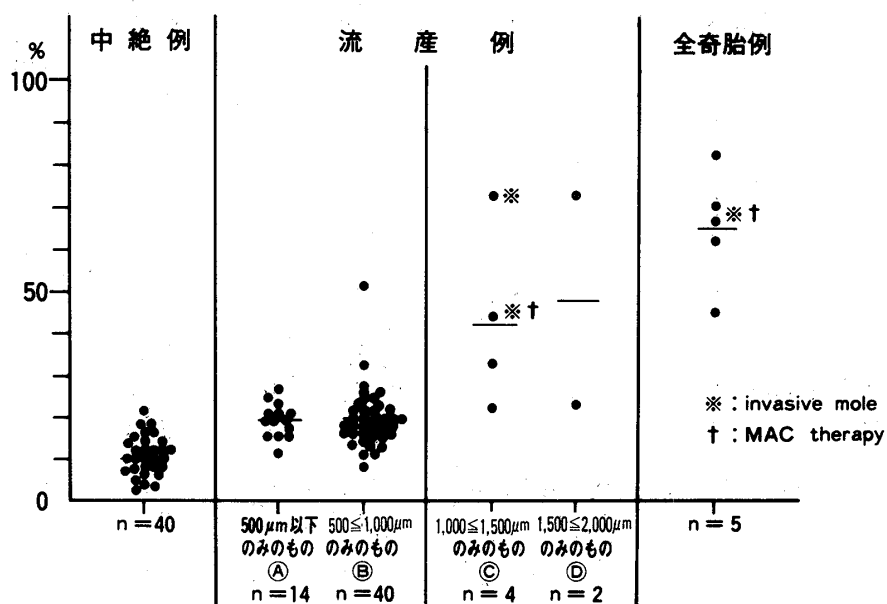


図5 絨毛細胞の増殖。中絶例は平均10.5%, 1,000 μ m以下の絨毛のみである自然流産例54例の平均は20.4%であった。一方①, ②群に属する6例のうち3例は全奇胎例と同様高値を示した。

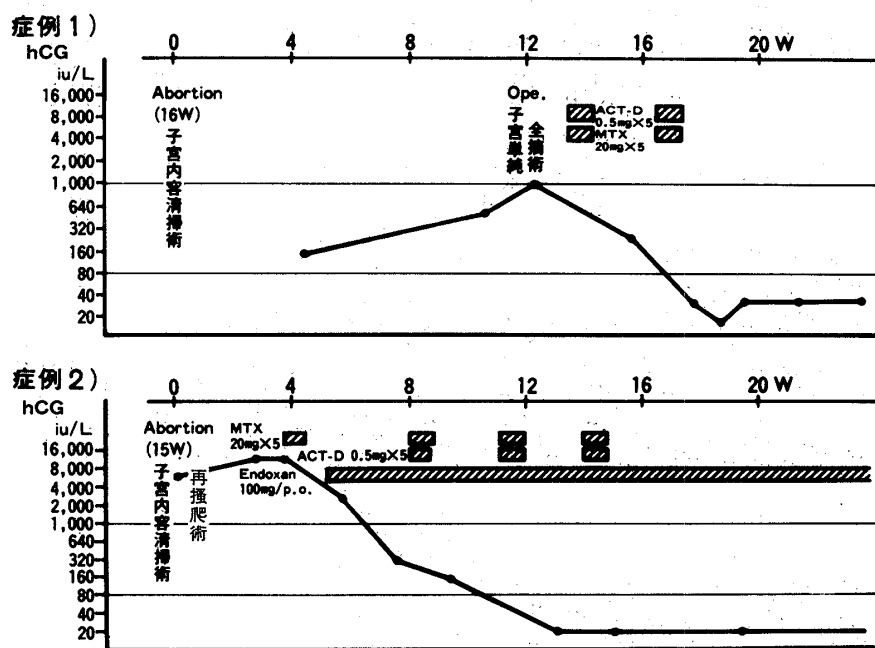


図6 臨床経過表。自然流産例の①, ②群の中から follow up 中に2例の invasive mole が続発して、その2例の臨床経過を示したものである。

moleは絨毛性疾患より除外して別に取扱うことを提唱している。しかし microscopic mole に関しては先にも述べたごとく, microscopic mole の biological behavior はもとよりその診断基準すら必ずしも明確ではない。そこで本研究の目的は、

種々の病態のものが混在することが推定される絨毛の形態変化を詳細に検討し、この microscopic mole の診断基準をより明確にして、臨床的な取扱い上の指標を求めようとして本研究を行った。

正常絨毛、流産絨毛および奇胎絨毛に関して渡

辺²⁾は組織学的観察を行い、正常絨毛の絨毛径計測の平均値は妊娠6週から14週までは約140 μ mで、最大絨毛径に関しては妊娠第4週で280 μ m、第6週で470 μ m、第9週614 μ m、第10週910 μ m、第5ヵ月で2,700 μ mであつたと報告している。一方我々の成績も同様で今回検討した妊娠11週までの中絶例ではそのほとんどが500 μ m以下であつた。更に渡辺²⁾は流産絨毛に関して病理組織学的に、1) 生活絨毛、2) 初期退行絨毛、3) 水腫様絨毛、4) 退行絨毛、5) 陳旧絨毛、6) 奇胎様絨毛、7) 胞状奇胎および一部奇胎の7種の絨毛に分類しその絨毛の形態、基質、空胞化、血管異常等に関して報告している。

次にMarchand³⁾が胞状奇胎の病理学的変化として提唱した、1) trophoblastic proliferation, 2) hydropic degeneration of the villous stroma, 3) scantiness of blood vessels に関しても私は同様の比較検討を行つた。その結果、①自然流産例のみならず正常絨毛の中にも絨毛血管の消失、中心液化および絨毛細胞の増殖の所見は低頻度ながら認められた。②短径が1,000 μ m未満のみの場合は絨毛血管の消失、中心液化および絨毛細胞の増殖の所見が著明な症例はなかつた。③肉眼的に嚢胞形成が認められない場合でも絨毛の短径が1,000 μ m以上を示す症例には形態学的に全奇胎と全く区別し得ない症例があることが判明した。そして③の所見を呈する群からのみ2例の続発腫瘍の発生をみた。④日本産科婦人科学会と日本病理学会が協同作成した絨毛性疾患取り扱い規約によれば嚢胞の直径が2,000 μ m以上あれば肉眼的嚢胞化絨毛と定義している。一方絨毛の短径が2,000 μ m未満であつて顕微鏡的にのみ絨毛間質の水腫化(villous hydrops)が認められるものをmicroscopic moleとよぶと定義している。microscopic

moleの基準を設けその分類を客観化しようとしたこの努力は評価できるが、長径の大小とも関連してなおその判定には主観に頼らざるを得ない面が多い。そこで私は今回の成績から絨毛性疾患取り扱い規約が提唱するmicroscopic moleを臨床的な取扱いとの関連で以下のごとく二つに分けることを提案したい。全奇胎との関連を否定できないという意味で前記の③のcriteriaを満す症例を狭義のmicroscopic moleとして分離し、それ以外のものは仮にhydropic degenerationとして区別して取扱つた方がよいのではないかと考える。本研究においては染色体分析を行つていないのでこれらの例を全奇胎であると同定すべくもないが、絨毛径が2,000 μ mに達しない全奇胎の存在を全く否定し去ることは危険であると思う。絨毛性疾患取り扱い規約¹⁾に分類されているmicroscopic moleはこのように種々の性格をもつものを包含しているので、今後はこれに対する染色体検査やDNA検査等を含めた詳細な検討を行うことによつてmicroscopic moleの病態を整理し、その生物学的性格を明確にしていくことが必要であると考え。

稿を終るに臨み、御校閲いただいた近畿大学医学部産科婦人科学教室野田起一郎教授に感謝します。なお、本論文の要旨は第70回近畿産科婦人科学会総会、第22回日本癌治療学会総会、第37回日本産科婦人科学会学術講演会と4th International Conference of Placentaで発表した。

文 献

1. 日本産科婦人科学会、日本病理学会：絨毛性疾患取り扱い規約。金原出版、東京、1990.
2. 渡辺行正：人胎盤の病理学的研究。日産婦誌、7：619, 1955.
3. Marchand, F.: Über den Bau der Blasen mole. Z. Geburt. Gynak, 32: 405, 1985.

(No. 7202 平4・4・17受付)