

カレントレビュー

4. 腫瘍

b. 絨毛性疾患の現況

Current Opinion on Gestational Trophoblastic Disease

野村 誠二 水谷 栄彦

Seiji NOMURA and Shigehiko MIZUTANI

絨毛性疾患の分類

絨毛性疾患 trophoblastic disease とは、絨毛細胞の異常を伴う疾患の総称であり、日本産科婦人科学会・日本病理学会合同委員会により1995年に改訂された「絨毛性疾患取扱い規約」(1995年改訂第2版, 金原出版)では、絨毛性疾患の臨床的分類として表1のように①胞状奇胎, ②絨毛癌, ③ Placental site trophoblastic tumor (PSTT), ④存続絨毛症の4群に分類している。この改訂は WHO の組織学的分類が一部改められたことに基づいて PSTT を加えたことが大きな特徴である。

PSTT とは胎盤着床部の中間型栄養細胞 intermediate trophoblast の増殖により、子宮に腫瘍を形成する絨毛性腫瘍である。細胞性栄養膜細胞 cytotrophoblast と合胞体栄養膜細胞 syncytiotrophoblast の関与はないか、あっても少ない。絨毛癌との病理学的鑑別は細胞性栄養膜細胞と合胞体栄養膜細胞から成る two cell pat-

tern を欠くこと、出血壊死傾向が少ないことで行われる。免疫組織学的には cytokeratin, hPL, placental alkaline phosphatase が高率に陽性であり、hCG β の陽性細胞は一般に少ない。胞状奇胎を含めすべての妊娠を先行妊娠とするが正常妊娠が約半数を占め、臨床的には無月経、不正性器出血等を主訴とする。化学療法には無効な症例が多いが、転移巣を形成する一部の症例を除いて外科的療法により経過は一般に良好である。注意すべき点として、腫瘍が広汎に広がっている場合でも血中 hCG 値は比較的低く、病勢と一致しないことから hCG 値がよい腫瘍マーカーにはならない点である。

近年の有効な抗癌剤の導入や多剤併用レジメンの確立、腫瘍マーカーである hCG 検査法の進歩等に伴って、primary chemotherapy 症例、すなわち、臨床的に侵入奇胎や絨毛癌等の発症が疑われるも、病巣の組織所見が得られないまま化学療法を先行させる症例が増加してきている。臨床的に存続絨毛症に分類されるこれらの症例は、侵入奇胎と絨毛癌では予後が大きく異なることから治療法を区別する必要があるため、本邦では絨毛癌診断スコアによって治療開始前に奇胎後 hCG 存続症、臨床的侵入奇胎、臨床的絨毛癌に分類し、治療法を決定することが一般的である。絨毛癌診断スコアに関して、病

名古屋大学医学部産婦人科

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

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

Key words : Gestational trophoblastic disease · Hydatidiform mole · Choriocarcinoma · Chemotherapy

表1 絨毛性疾患の分類

1) 臨床的分類

I 胞状奇胎 hydatidiform mole

1. 全胞状奇胎(全奇胎) complete (total) hydatidiform mole

a. 非侵入全奇胎 non-invasive complete (total) mole

b. 侵入全奇胎 invasive complete (total) mole

2. 部分胞状奇胎(部分奇胎) partial hydatidiform mole

a. 非侵入部分奇胎 non-invasive partial mole

b. 侵入部分奇胎 invasive partial mole

II 絨毛癌 choriocarcinoma

1. 妊娠性絨毛癌 gestational choriocarcinoma

a. 子宮絨毛癌 uterine choriocarcinoma

b. 子宮外絨毛癌 extrauterine choriocarcinoma

c. 胎盤内絨毛癌 intraplacental choriocarcinoma

2. 非妊娠性絨毛癌 non-gestational choriocarcinoma

a. 胚細胞性絨毛癌 choriocarcinoma of germ cell origin

b. 他癌の分化異常によるもの choriocarcinoma derived from dedifferentiation of other carcinoma

III Placental site trophoblastic tumor

IV 存続絨毛症 persistent trophoblastic disease

(1) 奇胎後 hCG 存続症 post-molar persistent hCG

(2) 臨床的侵入奇胎あるいは転移性奇胎 clinical invasive mole or metastatic mole

(3) 臨床的絨毛癌 clinical choriocarcinoma

理学的診断で確認されている絨毛癌134例, 侵入奇胎155例を対象に行われた検討を表2に示すが, 絨毛癌症例のうち94%がスコア5点以上で臨床的絨毛癌と, 侵入奇胎症例のうち97%がスコア5点未満で臨床的侵入奇胎と診断され, 正診率は極めて高いことが改めて証明されている¹⁾. 一方, 外国では, 絨毛癌と侵入奇胎をまとめて妊娠性絨毛癌として扱い, WHO 予後判定スコアにより, low-risk, middle-risk, high-risk に分類して治療方針を決定することが多いが, このスコア表は本邦の絨毛癌診断スコアと類似点も多く, 絨毛癌診断スコア10点以上の症例は91%がWHO 予後判定 high-risk グループに属する¹⁾.

胞状奇胎発生に影響を与える因子

胞状奇胎が欧米に比し, アジア, 殊に東南アジアに多く発生すること, また, 母体が非常に若年あるいは高齢であるほうが発生率が高いこ

表2 絨毛癌診断スコアと病理学的診断の一致率 (Okamoto et al.¹⁾より改変)

絨毛癌診断スコア	侵入奇胎	絨毛癌
< 5	151 (97.4%)	8 (6.0%)
≥ 5	4 (2.6%)	126 (94.0%)

とが以前より報告されていた. 昭和60年前後の名古屋大学, あるいは絨毛性疾患地域登録センターの報告では, 1,000の出生数に対し2.85の胞状奇胎の発生がみられていたが, 平成6~9年の同センターからの報告²⁾では, 1.6~1.8と発生数が減少しており欧米あるいは北米の0.6~1.1といった数字に近づいている.

全胞状奇胎は細胞遺伝学的には雄核発生であり, すべての染色体は父親由来である. これは, 受精後, 卵子の前核は排出するか不活化し, 精子の核だけが卵子のなかで分割を繰り返すことによる. 一方, 部分胞状奇胎の核型は多くが2精子受精による3倍体, もしくはトリソミーで

あり80%以上が染色体異常を有するとされる。胞状奇胎妊娠の既往女性は再度胞状奇胎妊娠を繰り返す率が高いといった報告³⁾はこうした奇胎の発生機転と関係していると思われる。New England Trophoblastic Disease Center では、6名の女性はパートナーが異なっているにもかかわらず胞状奇胎を繰り返したことから、特にこれらの患者においては卵母細胞の異常が奇胎の発生に関与していると思察している⁴⁾。イギリスでは胞状奇胎を繰り返した35名の患者を対象にその特徴を解析しているが、これによれば血液型がB型、インド/パキスタン系の女性に奇胎の再発が多かったとしている⁵⁾。こういった胞状奇胎の再発を防止するために、近年のIVH技術の応用が試みられている。一般的なIVHだけでは依然として胞状奇胎の発生をみたこと、ICSIによっても2精子受精による部分奇胎の発生が防げるにすぎなかったことから、ICSIとDNAタイピングやFISH法を用いた胚移植前遺伝子診断の組み合わせが考えられている⁶⁾。

また、こうした胞状奇胎と染色体異常の関係から、例えば遺伝子の不安定性や妊娠前の細胞毒性が胞状奇胎の誘因になっているのならば、絨毛癌以外の癌も胞状奇胎既往者からは発生率が高くなるのではといった検討が行われている。しかしながら、デンマークで行われた調査では胞状奇胎の既往は癌の発生率やタイプと相関関係にないことを報告している⁷⁾。

胞状奇胎後の続発疾患発生に影響を与える因子

全胞状奇胎患者の10~20%がいわゆる存続絨毛症 persistent trophoblastic disease に発展する。奇胎妊娠中絶後、定期的に血中hCGを測定しカットオフ値まで低下することを確認することが胞状奇胎の一次管理となるが、特に低単位のhCGの測定に現在主に用いられているもの

はhCG β -RIAとhCG-CTP-EIAの二つである。後者はhCG β 鎖のなかのC末端ペプチドに対する抗体を用いており、測定感度を上げてLHとの交差反応性をほぼ無視できる。また、hCG β -RIAは標準物質にhCG β を用いているためng/mlという重量単位で表されるが、hCG-CTP-EIAは国際活性単位であるmIU/mlで表現され、それぞれの測定感度はhCG β -RIAが0.2ng/ml、hCG-CTP-EIAが0.2mIU/mlである。絨毛性疾患取扱い規約改訂第2版にある胞状奇胎除去後の経過を順調型と非順調型に分類する判別線(図1)はmIU/ml単位で表されているが、最近hCG β -RIAによるng/ml単位の標準hCG減衰カーブ⁸⁾(図2)も報告されている。1ng/mlは概ね10mIU/mlに相当すると考えられるが、両者を比較すると単純には換算できない場合もあると思われ、使用している測定系を充分理解し管理に用いる必要がある。これら標準的な奇胎除去後の減衰カーブから外れ、存続絨毛症が疑われた場合はhCG産生源の検索や治療が必要となる。この際、胞状奇胎娩出時に存続絨毛症に発展するリスクの高い患者を予知できれば、より厳重なhCG管理のような個別化を計れることからさまざまな検討が行われている。

年齢、子宮の大きさ、hCGレベル、これ以前の胞状奇胎既往等の臨床的側面及び絨毛細胞の増殖の程度、壊死出血巣の有無、核異型等の病理学的側面からの検討では、35歳以上、胞状奇

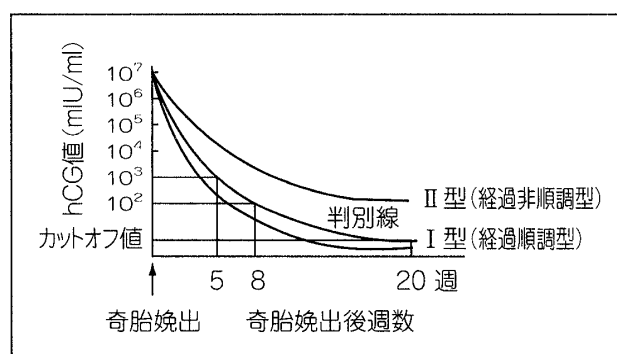


図1 奇胎娩出後のhCG値の推移パターン

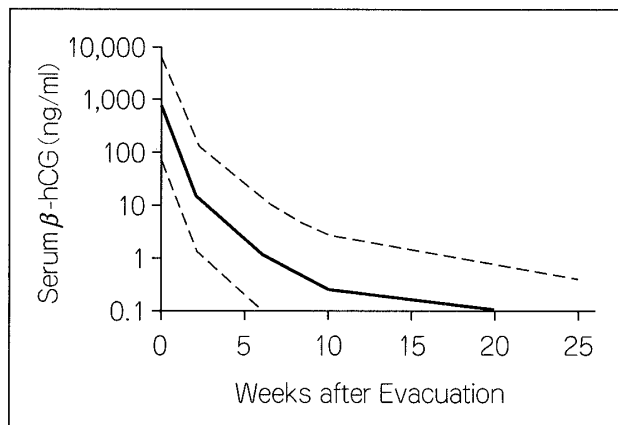


図2 胞状奇胎娩出後の β -hCG減衰カーブ
(Shigematsu et al.⁸⁾)

実線は平均値、破線は95%信頼限界値を示す。

胎既往あり、絨毛細胞の増殖が著しいことが存続絨毛症のハイリスクであるとした報告もあるが⁹⁾、特に病理学的なパラメーターでグレードを決めることに関しては反論も多く、一定の見解をみていない。

胞状奇胎から存続絨毛症に進行する場合、血流の豊富な腫瘍巣を形成すること、早期から血行性に転移していくことより、血管新生を促進する因子の代表である vascular endothelial growth factor (VEGF) が存続絨毛症の予知に有用ではないかといった可能性が考えられる。しかし図3に示すように血中 VEGF 値は胞状奇胎患者では同時期の正常妊婦に比べ高かったものの、続発の有無では差がなかった¹⁰⁾。また、胞状奇胎絨毛中の組織 VEGF mRNA の半定量でも差を認めず、VEGF は続発予知には有用ではないと思われる。

続発の予知に関して1999年に極めて興味深い報告があった。テロメアと呼ばれる染色体末端の構造は、TTAGGG の6塩基配列を1単位とした反復配列より成っている。細胞は分裂する際にテロメアの反復配列が完全には複製されず脱落していくが、200~400回のDNA複製の過程でテロメアがなくなると考えられており、テロメアの長さは細胞の寿命に深く関与している。

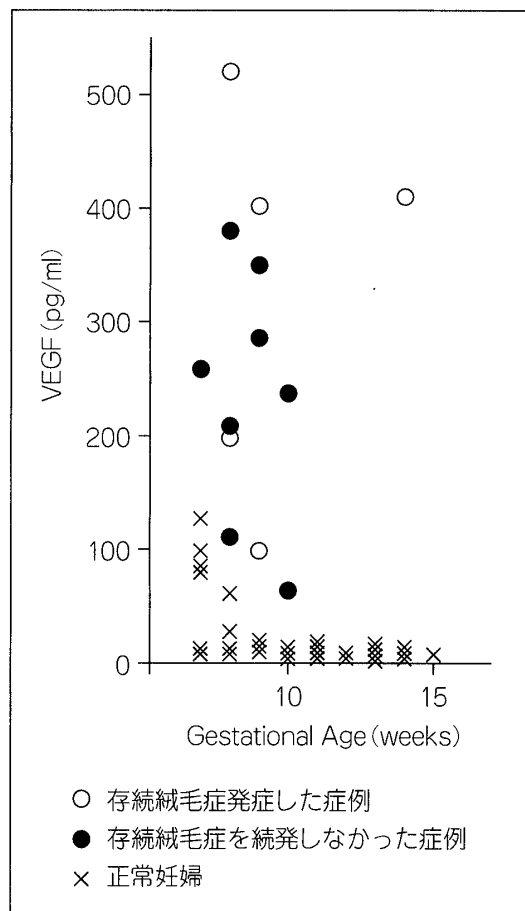


図3 胞状奇胎娩出時の血清 VEGF 値 (Nomura et al.¹⁰⁾より改変)

癌細胞の多くはテロメラーゼと呼ばれるテロメアの反復配列を伸長させる酵素を有しており、テロメアの長さを維持できることで長い寿命を獲得していると考えられている。報告では、除去された胞状奇胎組織中のテロメラーゼ活性が、後に存続絨毛症に進展したものでは15例中13例に陽性であった一方、進展しなかった群では16例中3例に陽性をみるのみであったことから、奇胎組織のテロメラーゼ活性が続発の予知因子であるとしている¹¹⁾。

こうした胞状奇胎個々の特性ではなく、胞状奇胎除去術の方法と続発の有無においても関連が指摘されている。奇胎内容除去には大きく、①吸引搔爬術、②鋭的搔爬術、③プロスタグランジン等の薬物による除去の3通りがあるが、薬物だけにより奇胎除去を行ったものはその後

に化学療法を受ける率が他二法に比べ有意に増加していたと報告されている¹²⁾。この理由として、薬物だけでは不完全な奇胎内容除去に終わることが原因であろうとしているが、さらに子宮収縮の際に奇胎絨毛による塞栓の可能性もあることから、やはり薬物のみによる奇胎除去術は望ましくないと思われる。また、鋭的搔爬術は続発疾患の発生率には吸引除去術と差がなかったものの、子宮壁の穿孔等の危険性があることから、奇胎内容除去法としては吸引搔爬術が最も推奨できるであろう。

前述のように全奇胎と部分奇胎は発生機転が大きく異なり、部分奇胎の多くは遺伝子の不均衡のため早期に排出される傾向にある妊娠であり、過去の統計においても全奇胎に比し部分奇胎後の続発疾患発症率はせいぜい数%であるうえ、絨毛癌には進展しないのではといった説もある。こうした背景から、部分奇胎の場合は早期にhCG管理を打ち切る、あるいは最初から行わないといった傾向が海外では見受けられていたことから、イギリスにおける過去20年間の3,000例といった多数の部分奇胎患者の続発疾患発症に関する解析結果が報告された¹³⁾。3,000人の部分奇胎患者のなかで化学療法を受けたものは15例に過ぎなかったが、そのうち3例は絨毛癌であったことから、部分奇胎も全奇胎同様のhCG管理が必要としている。日本での1994年から1997年における絨毛性疾患地域登録成績報告²⁾においても76例の絨毛癌群(臨床的絨毛癌含む)のなかに部分奇胎を先行妊娠とするものが2例含まれていた。

絨毛性疾患の化学療法

先行妊娠を問わず存続絨毛症と診断された場合や搔爬術による組織診で絨毛癌等と診断された場合、①妊孕性温存の希望、②早期より遠隔転移巣を形成、③化学療法がよく奏効する、④hCGという感度のよいマーカーの存在といっ

た理由から寛解導入化学療法がよく行われる。化学療法剤の選択にあたっては本邦では絨毛癌診断スコア、欧米ではWHO 予後判定スコアによってハイリスクの患者を選定しレジメンを決定することが最も重要である。

非絨毛癌群あるいはlow-riskの患者の多くはMethotrexate (MTX)あるいはActinomycin-D(Act-D)の単剤療法、時にMTX/Act-Dの併用療法で治療を開始することが一般的である。こういった症例にもEtoposideを最初から用い極めて有効であったとする報告があるが、一般的には推奨されない。最も大きな理由としてEtoposideは二次性発癌の危険因子であり、白血病、大腸癌、乳癌の発生率がEtoposide使用者では高くなることが報告されている¹⁴⁾。特に総量が2,000mg/m²を越えると白血病に極めて注意が必要となるが、2,000mg/m²以下の使用でも白血病の発症は起こっている。

この一方、high-risk絨毛性腫瘍の症例に対しては、最初からEtoposideを中心としたレジメンを採用する必要がある場合が多い。EMA/CO(Etoposide, MTX, Act-D, CPA, Vincristine), MEA(MTX, Etoposide, Act-D), EA(Etoposide, Act-D)がhigh-riskの症例にfirst lineとして用いられる一般的なレジメンである。また、MTX/Act-D等の治療への抵抗性を示す症例においてもこうしたレジメンへの変更が必要となる。

1997年にイギリスのCharing Cross HospitalからEMA/CO療法を行った272症例の解析結果が報告されている¹⁵⁾。これはWHO 予後判定スコア8点以上の初回治療high-riskグループ140例、他剤抵抗症例86例、寛解後再発症例35例を中心にした検討であり、かつては最も治療に苦慮した症例群であるが、全体で5年生存率が86.2%と極めてよい結果が示されている。また、121例の他剤抵抗症例あるいは再発症例だけを対象にしても、EMA/COに抵抗性を示しさら

に薬剤変更を余儀なくされたものは21%に過ぎなかった。このように EMA/CO 療法が強力な治療法であることから、EMA/CO に抵抗する症例を解析することにより絨毛性腫瘍の予後を左右する最も重要な因子を決定できるとも考えられる。こうした検討によれば、①治療開始までに12カ月以上経過していること、②転移臓器が2カ所以上であること、③適当でない手術や化学療法等の前治療があることの三点が挙げられており、この条件のうち、二つあるいは三つを有するものの死亡率は17.7%及び56.6%と高くなっている¹⁶⁾。

また、EMA/CO 療法のコース2に当たる CO (cyclophosphamide, vincristine) の個々の効果が明らかでないことから、CO を除いた EMA 療法も high risk 症例を中心に first-line として頻用されている。New England Trophoblastic Disease Center からの報告では、単剤療法に抵抗性であった22例中21例、middle-risk 症例初回治療の7例中5例が EMA 療法によって寛解に至っている¹⁷⁾。注意すべき点として、この療法は単に EMA/CO から CO を除いたものであり、現在本邦で行われている5日法 MEA 療法と異なることから、Matui et al. により5日法 MEA 療法の効果が検討されている¹⁸⁾。これによれば、39例の high-risk 絨毛性腫瘍の患者において29例(74.4%)に寛解導入でき、副作用は EMA/CO と同様であったことから、5日法 MEA 療法は EMA/CO にほぼ匹敵する治療法であると考えられる。

EA を3日間(本邦では一般的に4日間)連続投与する EA 療法の、特に low-risk MTX 抵抗症例における second-line 治療としての効果も検討されているが、寛解導入率は97%と極めて有効である¹⁹⁾。MTX は肝機能障害や口内炎のため長期継続投与がしばしば困難であることに加え、5日法 MEA 療法の休薬期間が14日間であるのに対し、EA 療法は骨髄所見がよければ10日

間の休薬期間でも治療可能なことから、high-risk 絨毛性腫瘍に対しても EA 療法が最適のレジメンとなる場合も多いと考えられる。

first-line として用いた EMA/CO に対し抵抗性を示した場合、CO を EP(etoposide, cisplatin) に置き換えた EMA/EP が最も一般的である。EMA/CO 療法に対して十分な効果を示さなくなった症例や EMA/CO によって寛解に至りながら再発した症例を集めた34例に対して EMA/EP は30例(88%)において寛解導入を果たしている²⁰⁾。この治療の問題点は骨髄抑制以外に腎毒性等の副作用がかなり強く出現することである。このため EMA/EP の代わりに high dose 5-FU/Act-D(FA)を second-line として用いている施設もある¹⁸⁾。

現在の最も大きな問題はこれら second-line までの治療で寛解に至らなかった症例、あるいはその後に再発に至った症例に対するレジメンをいかにするかである。taxol は in vitro 系においても絨毛癌細胞に対する増殖抑制効果を有したことから、EMA/CO や cisplatin が寛解導入できなかった症例において効果が検討されている²¹⁾。これまでの Case report によれば、ある程度の効果は期待できるものの治療中に新たな再発巣が出現したため taxol のみによって寛解に導入できた症例はわずかであり、今後より多数の難治例での評価が必要と考えられる。ifosfamide は単剤あるいは Etoposide, cisplatin と組み合わせた VIP 療法によって EMA/CO 抵抗性絨毛癌症例においても寛解例が報告されており、high risk 絨毛性腫瘍に対する効果が認められていた。1994年には、ifosfamide, carboplatin, Etoposide を組み合わせた ICE 療法の phase I / II 臨床成績が報告され、さまざまな他剤抵抗性の難治癌への効果が認められた。さて、MTX 等の代謝拮抗剤は薬剤濃度を一定以上に上げて殺細胞効果が余り上がらないのに対して、ICE 療法の三剤はいずれも急峻な容量反応関係

を有することから dose escalation によって抗腫瘍効果の増大が期待できる薬剤である。このため、ICE 療法には標準量の mini-ICE 療法と、mini-ICE に反応した症例に対して自己末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用した high-dose ICE 療法がある。mini-ICE 療法のプロトコルを図 4 に示すが、1日24時間のうち22時間 Etoposide に曝露されている。これは Etoposide が6時間という比較的短い半減期であり、持続的にトポイソメラーゼ II の活性を阻害することが抗腫瘍効果の増大につながるとの根拠による。EMA/CO, FA, 外科的切除など多くの治療によっても寛解し得なかった脳転移を有する絨毛性腫瘍患者に対し、mini-ICE, 2 コース後 PBSCT + ICE, 4 コースによって寛解に至った症例が報告されている²²⁾ことから、third-line として有力なレジメンと考える。注意すべき点として、PBSCT は研究が先行している血液腫瘍や肺癌、乳癌等でも必ずしもその位置付けが明らかでないこと、通常量化学療法で充分効果が期待できる絨毛性腫瘍は一般には当初からは PBSCT の適応にはならず、難治化してからでは幹細胞採

取が困難な場合もあることが挙げられる。但し PBSCT を用いなくとも 3 コース以上の mini-ICE によって寛解した melanoma や Hodgkin 病の症例があることから、絨毛性腫瘍治療においても PBSCT を併用しない mini-ICE のみでも有効性は期待でき、今後難治例に検討されるべきであろう。

化学療法においてはレジメンの選択と共にその休薬期間が延長しないよう心掛けることが極めて重要であり、一般には骨髓所見が許す範囲でより頻回に治療を繰り返すことになる。そのためには G-CSF の使用等が必須であり、in vitro の系においては絨毛癌細胞の増殖には G-CSF は影響を与えないことが報告されている。

絨毛性腫瘍の化学療法後の妊娠能や妊娠分娩経過、児への影響は数多く研究されているが、妊娠率や流早産率、死産率、帝王切開率、児の出生体重、先天異常率、遺伝子異常の頻度等でみる限り、現在の化学療法は影響がないと考えてよいというのが共通した見解である²³⁾。また、化学療法が卵巣に及ぼす長期的な影響として、絨毛性腫瘍のため化学療法を受けた場合に閉経年齢が早くなるのではといった可能性が考えられることから解析が行われているが、子宮摘出を受けずに化学療法のみを行った場合、その治療の時期にかかわらず 3 年閉経が早くなると報告されている²⁴⁾。この傾向は単剤治療、多剤治療いずれにも認められるが、多剤治療を受けた場合は有意に単剤治療よりも閉経年齢が早くなる。しかしながら、閉経後の骨粗鬆症の発生には大きな影響はなさそうである。薬剤としてはアルキル化剤である cyclophosphamide が特に早期の閉経に関与しているのではと考えられている。

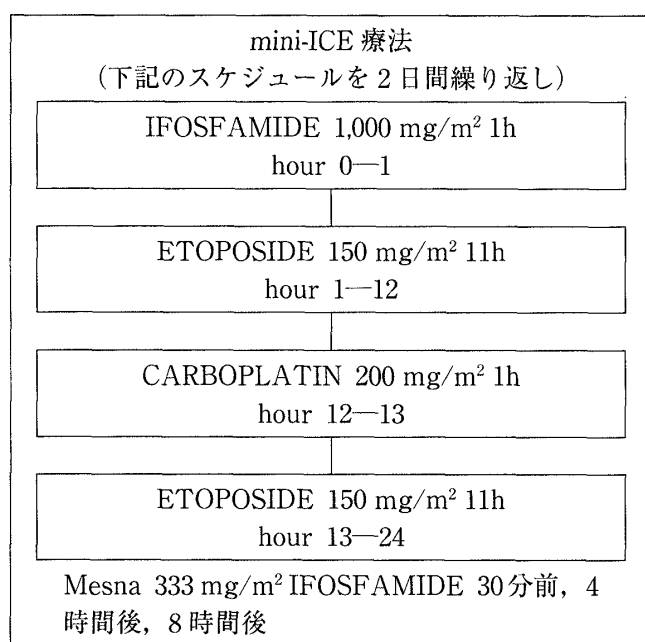


図 4 mini-ICE 療法のプロトコル

絨毛性疾患の生化学的解析

正常絨毛細胞と奇胎絨毛細胞あるいは絨毛癌細胞等が、いかなる生化学的相違を有するのか

は疾患の発生の原因究明からも極めて興味ある問題である。

Vegh et al. は cDNA 発現アレイと呼ばれる差次的に発現される遺伝子の同定のための手段を用い、正常絨毛細胞と絨毛癌細胞の遺伝子発現パターンの違いを解析し、特に heat shock protein-27 (HSP-27) が絨毛癌細胞で遺伝子発現が抑制していたことを報告している²⁵⁾。HSP-27 は細胞増殖分化と関係していると報告されており、絨毛癌組織の免疫染色においても HSP-27 の減少が確認できたことより、HSP-27 の減少は絨毛性腫瘍が化学療法に易反応性であることに関与しているのではと推察している。

p53 遺伝子は細胞増殖を抑制する遺伝子であるが、癌細胞では p53 遺伝子の欠失や点突然変異によってその機能が失われていることが明らかになっている。このメカニズムの一つとして、塩基特異的な DNA 結合能を有する正常型 p53 蛋白質は Waf1/Cip1/p21 と呼ばれるサイクリン依存性キナーゼの阻害物質を誘導し、細胞増殖を G1 期で停止させることができる反面、多くの変異型 p53 はこうした遺伝子誘導能が消失している。p53 遺伝子の異常は、臨床的には癌の悪性度、予後経過、転移等に相関があることが、多種多様の癌で報告されている。このような背景から絨毛性疾患において p53 遺伝子の変異が調べられているが、絨毛癌、侵入奇胎、胞状奇胎、正常胎盤いずれの組織においても、変異を認めなかったとする報告が多い²⁶⁾。一方、p53 の発現亢進は細胞を G1 期で止めるのに引き続き、アポトーシスを引き起こすことが証明されているが、正常絨毛と比べ胞状奇胎絨毛においては細胞性栄養膜細胞主体に p53 が過剰発現しており、同時にアポトーシスを起こしている細胞の数も胞状奇胎絨毛に有意に多いとされている²⁷⁾²⁸⁾。胞状奇胎における p53 の過剰発現とそれに伴うアポトーシスの誘導は、奇胎細胞の増殖を抑制する方向に働いているとも考えられる

が、細胞の異常増殖を反映しているにすぎないのかもしれない。p53 の下流で働く Waf1/Cip1/p21 と絨毛性疾患の関係も検討されるが、絨毛癌や胞状奇胎では Waf1/Cip1/p21 の発現は正常絨毛と比べ有意に増加しているものの p53 や細胞増殖の指標である Ki67 の発現量とは相関がなかったとされている²⁹⁾。Waf1/Cip1/p21 は絨毛性疾患においては p53 から独立した経路で誘導されており、Waf1/Cip1/p21 だけでは絨毛性疾患の悪性度の指標にはならないと考えられる。

Matrix metalloproteinases (MMPs) は細胞外マトリックスの破壊を介して細胞の浸潤に関与している金属酵素群であるが、正常絨毛細胞の浸潤では IV 型コラゲナーゼである MMP-2 や MMP-9 が関係していると報告がある³⁰⁾。絨毛性腫瘍は子宮筋層に浸潤しさらに転移巣を形成していく特徴を有していることから、MMPs の正常絨毛細胞との比較は興味あるところである。Vegh et al. の報告によれば絨毛癌細胞では MMP-1、MMP-2 とともに正常絨毛細胞や奇胎絨毛細胞より発現が亢進している³¹⁾ ことから、これらが絨毛癌の浸潤に関与しているとも考えられ、今後 MMPs のインヒビターが絨毛性腫瘍の治療に用いられるようになるかも知れない。

おわりに

絨毛性疾患に関する最近の知見を中心に概説した。薬剤や検査の進歩により絨毛性疾患はほぼ制圧された感があるものの、いまだ存在する難治症例に対する治療法の確立は現在最も望まれるものである。また、ゲノムインプリンティングと絨毛性疾患発症機転との関連等、生物学的に興味ある問題についても解明が進められている。

文 献

1. Okamoto T, Nomura S, Nakanishi T, Goto S, Tomoda Y, Mizutani S. Choriocarcinoma diagnosis-

- tic score : A scoring system to differentiate chorionic carcinoma from invasive mole. *Int J Gynecol Cancer* 1998 ; 8 : 128—132
2. 婦人科腫瘍委員会報告. 絨毛性疾患地域登録成績. *日産婦誌* 2000 ; 52 : 988—1007
 3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Recent advances in gestational trophoblastic disease. 1998 ; 10 : 61—64
 4. Tuncer ZS, Berstein MR, Wang J, Goldstein DP, Berkowitz RS. Repetitive hydatidiform mole with different male partners. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 224—226
 5. Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 288—292
 6. Reubinooff BE, Lewin A, Vener M, Safran A, Schenker JG, Abeliovich D. Intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation genetic diagnosis for the prevention of recurrent gestational trophoblastic disease. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 805—808
 7. Olsen JH, Mellekjaer L, Gridley G, Brinton L, Johansen C, Kjaer SK. Molar pregnancy and risk for cancer in women and their male partners. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 630—634
 8. Shigematsu T, Kamura T, Saito T, Kaku T, Nakano H, Kinugawa N. Identification of persistent trophoblastic disease based on a human chorionic gonadotropin regression curve by means of a stepwise piecewise linear regression analysis after the evacuation of uneventful moles. *Gynecol Oncol* 1998 ; 71 : 376—380
 9. Ayhan A, Tuncer ZS, Hatilzade H, Kucukali T. Predictors of persistent disease in women with complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 1996 ; 41 : 591—594
 10. Nomura S, Okamoto T, Matsuo K, Iwase K, Nakanishi T, Suzuki H, Mizutani S. Serum and tissue vascular endothelial growth factor levels in hydatidiform mole. 1998 ; 63 : 1793—1805
 11. Bae SN, Kim SJ. Telomerase activity in complete hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 328—333
 12. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radsrone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease : a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 309—312
 13. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000 ; 356 : 36—39
 14. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *New Engl J Med* 1996 ; 335 : 1740—1748
 15. Bower BM, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJS, Brigent RHJ, Bagshawe KD. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors : results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2636—2643
 16. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Jung JK. Risk factors for the prediction of treatment failure in gestational trophoblastic tumors treated with EMA/CO regimen. *Gynecol Oncol* 1998 ; 71 : 247—253
 17. Soto-Wright V, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. The management of gestational trophoblastic tumors with etoposide, methotrexate, and actinomycin D. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 156—159
 18. Matui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 28—31
 19. Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease : results of MEA (methotrexate, etoposide, and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide, and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 1547—1552
 20. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 854—859
 21. Jones WB, Schneider J, Shapiro F, Lewis JL Jr. Treatment of resistant gestational choriocarcinoma with taxol : A report of two cases. *Gynecol Oncol* 1996 ; 61 : 126—130
 22. Besien K, Verschraegen C, Mehra R, Giralt S, Kudelka AP, Edwards CL, Piamsonboon S, Termrungruanglert W, Champlin R, Kavanagh J. Complete remission of refractory gestational trophoblastic disease with brain metastases treated with multicycle ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) and stem cell rescue. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 366—369
 23. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease — subsequent

- pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998; 43: 81—86
24. Bower M, Rustin GJS, newlands ES, Holden L, Short D, Foskett M, Bagshawe KD. Chemotherapy for gestational trophoblastic tumors hastens menopause by 3 years. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1204—1207
 25. Vegh GL, Fulop V, Liu Y, Ng SW, Tuncer ZS, Genest DR, Paldi-Haris P, Foldi J, Mok SC, Berkowitz RS. Differential gene expression pattern between normal human trophoblast and choriocarcinoma cell lines: downregulation of heat shock protein-27 in choriocarcinoma in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 391—396
 26. Shi YF, Xie X, Zhao CL, Ye DF, Lu SM, Hor JJ, Pao CC. Lack of mutation in tumour suppressor gene p53 in gestational trophoblastic tumors. *Br J Cancer* 1996; 73: 1216—1219
 27. Qiao S, Nagasaka T, Harada T, Nakashima N. p53, Bax and Bcl-2 expression, and apoptosis in gestational trophoblast of complete hydatidiform mole. *Placenta* 1998; 19: 361—369
 28. Halperin R, Peller S, Sandbank J, Bukovsky I, Schneider D. Expression of the p53 gene and apoptosis in gestational trophoblast disease. *Placenta* 2000; 21: 58—62
 29. Cheung AN, Shen DH, Khoo US, Wong LC, Ngan HY. P21WAF1/CIP1 expression in gestational trophoblastic disease: correlation with clinicopathological parameters, and Ki67 and p53 gene expression. *J Clin Pathol* 1998; 51: 159—162
 30. Niu R, Okamoto T, Iwase K, Nomura S, Mizutani S. Quantitative analysis of matrix metalloproteinase-2 and -9, and their inhibitors-1 and -2 in human placenta throughout gestation. *Life Sci* 2000; 66: 1127—1137
 31. Vegh GL, Tuncer ZS, Fulop V, Genest DR, Mok SC, Berkowitz RS. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gestational trophoblast diseases and normal placenta. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 248—253

参考文献

絨毛性疾患取り扱い規約(1995年改訂第2版, 金原出版)
 Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS.
 Recent advances in gestational trophoblastic disease.
J Reprod Med 2000; 45: 692—700

Abstract

Gestational trophoblastic disease (GTD) consists of a group of an interrelated disease arising from the abnormal development of trophoblastic cells. GTD shares two characteristics, hCG production and good response to chemotherapy.

Regular evaluation of hCG in all the patients who have had a hydatidiform mole makes it possible to detect post-molar persistent trophoblastic disease, while the determination of predictors for persistent trophoblastic disease serves for the clinical management and the better understanding for tumorigenesis. It has been reported that one possible factor for this prediction is high telomerase activity in molar tissue.

The majority of the patients with gestational trophoblastic tumor (GTT), even in the presence of metastatic regions, could be salvaged by primary chemotherapy. Etoposide-containing regimens such as EMA/CO, MEA and EA are currently used as first-line chemotherapy for high-risk GTT patients. In those who are becoming resistant to the first-line chemotherapy, cisplatin is generally introduced in the second-line chemotherapy as EMA/EP. For the patients who are not curable by these chemotherapy, 5-FU, taxol and ifosfamide may be effective. It is of note that etoposide causes an increase in secondary tumors such as myeloid leukemia, breast cancer and colon cancer.

Biochemical analyses in GTD indicate the possible involvement of some proteins in the transformation from normal trophoblasts and in the development of abnormal trophoblasts. Although mutations in p53 seems to be rare events in GTD, overexpression of p53 can be observed more often in choriocarcinoma as compared with hydatidiform mole and normal trophoblasts. In addition, choriocarcinoma has more matrix metalloproteinase-1 and -2 expression than hydatidiform mole and normal trophoblasts.

The review highlights these recent advances in the management and understanding of GTD.