

クリニカルカンファレンス4 婦人科腫瘍の新たな診断法

3) 胞状奇胎診断の up-to-date

座長：新潟大学
田中 憲一熊本大学
大場 隆札幌医科大学
斎藤 豪

はじめに

胞状奇胎は侵入奇胎、絨毛癌の主要な原因である¹⁾。本邦では、1962年以来絨毛性疾患の登録管理システムが普及したことにより絨毛癌の発生が激減した。さらに胞状奇胎そのものの発生もまた減少傾向にある。しかしながら医学の発達に伴い、我々が遭遇する胞状奇胎の臨床像は変容している。本稿では現代の産婦人科医が胞状奇胎を診断するうえで遭遇する問題点について述べる。

妊娠早期における胞状奇胎診断の問題点

1) 早期胞状奇胎の臨床像

近年、妊娠の診断法は大きく変化した。鋭敏かつ簡便な hCG 測定法の開発、そして超音波断層法とくに経腔法の開発により、産婦人科医はより早期の妊娠そして早期の胞状奇胎に遭遇するようになった。

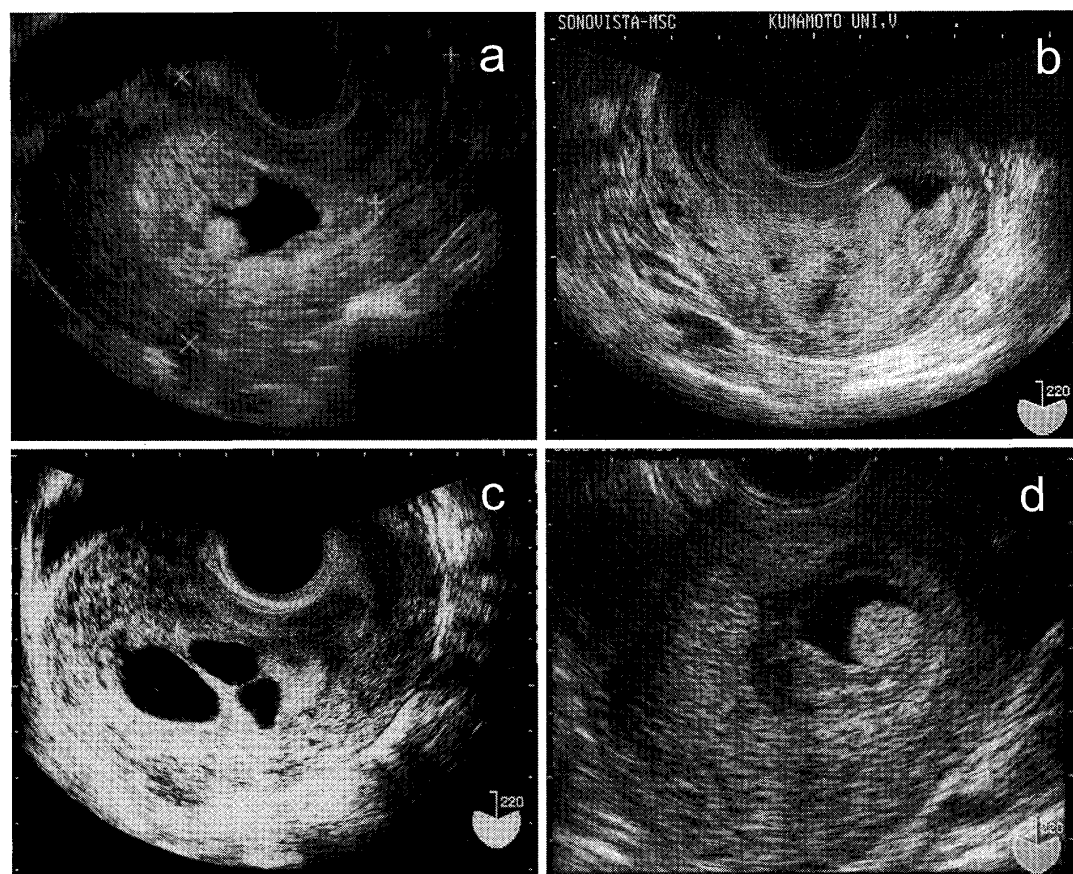
妊娠の早期に発見される胞状奇胎は、性器出血や妊娠悪阻などの典型的な臨床所見を欠き無月経のみを主訴とし、hCG の異常高値や multivesicular pattern と呼ばれる典型的な超音波断層法所見を認めないことも多い。早期の胞状奇胎は胞状化しておらず、妊娠の経過とともに一部の絨毛が小さな嚢胞を形成するようになり、これが増大して古典的な胞状奇胎の像を呈すると考えられている。胞状化しないまま異常妊娠と診断され娩出された胞状奇胎は胞状奇胎として扱われない危険性がある。

胞状化していない(“非胞状化”)奇胎が看過されているという指摘は20年以上前からあった^{2,3)}。本邦では福永が、病理組織学的に診断された部分胞状奇胎80例のうち正しく診断されていたのはわずか4例であったと報告している⁴⁾。部分胞状奇胎も絨毛癌の先行妊娠になりうる⁵⁾ことを考慮すると、これは無視できない数字である。熊本県内の産婦人

Up-to-date Diagnosis and Management of Hydatidiform Mole

Takashi OHBA

Department of Reproductive Medicine and Surgery, and Gynecology, Kumamoto University,
Kumamoto**Key words** : Hydatidiform mole · Ultrasonography · hCG · Placental mesenchymal
dysplasia



(図1) 早期胞状奇胎の経膣超音波断層法像

科診療施設から提出された妊娠初期絨毛組織1,325検体を検討したところ、42検体(3.2%)が組織学的に胞状奇胎であった。胞状奇胎の臨床診断と組織診断が一致したのは16例で、残る26例はいずれも自然流産として扱われていた⁶⁾。近年の本邦における絨毛癌の約7割は胞状奇胎以外の妊娠を先行妊娠として発症している⁷⁾が、これらの中に“非胞状化”奇胎を先行妊娠とする例が含まれている可能性がある。

2) “非胞状化”奇胎の診断

“非胞状化”奇胎の超音波断層法所見の特徴は、絨毛および脱落膜に相当する領域の異常な肥厚と子宮内の液体貯留である(図1a, b)。全胞状奇胎では胎嚢を欠くため、正常妊娠でないことの診断は容易であるはずだが、一見胎嚢のようにみえる大きなエコーフリースペース(図1c)や、胞状化していない絨毛の一部が高エコーを呈して浸軟した胎児(図1d)のようにみえることもある。この場合 double sac sign, あるいは卵黄嚢や羊膜を欠くことが鑑別の指標となる。胞状奇胎のもうひとつの有力な指標はhCGの異常上昇であるが、早期の胞状奇胎では、正常絨毛の流産と比較してhCG値は高くなく、奇胎除去術後の臨床経過にも大きな相違はない。そしてこのような時期の子宮内容物を現行の絨毛性疾患取り扱い規約に照らした場合、顕微鏡的奇胎と評価せざるを得ないのが現状である。“非胞状化”奇胎を確定診断するためには、流産絨毛の組織学的診断あるいはDNA多型解析などが必要であり、診断基準の統一と普及が求められる。

3) “非胞状化”奇胎の転帰

胞状化していない段階で子宮内容除去術を行っても、古典的な胞状奇胎と同様に絨毛存

続症が続発するおそれがある。我々の経験では、診断時の妊娠週数および術前 hCG 値は、存続絨毛症を続発する症例で有意に高いものの、子宮内容除去術前の臨床像や超音波断層法所見から絨毛存続症を続発するかどうかを推定するのは困難であった⁸⁾。ただし初診時の血中 hCG 値が100万 mIU/mL を超えた2症例はいずれも存続絨毛症を続発した。

4) “非胞状化” 奇胎をどう取り扱うか

“非胞状化” 奇胎は絨毛の病理組織学的検討(あるいは DNA 多型解析や P57/KIP2の免疫組織化学)が診断の鍵となる。組織学的に胞状奇胎であることが確認された症例については、古典的な胞状奇胎流産後の管理¹⁾に従うべきである。不全流産など検査すべき絨毛が得られなかった症例の取り扱いについては一定の見解はないが、全ての流産例に対して奇胎娩出後管理と同様に hCG 値を追跡することは現実的ではなく、必要最小限の指標が求められる。我々の検討では、流産後4週または初回月経後の血中(尿中)hCG が1,000 mIU/mL 以上の症例では絨毛存続症を疑う必要がある。一方、流産後4週または初回月経後の血中 hCG が25mIU/mL 未満、流産後8週までに月経が発来している、流産後10週以降または3回目の月経後に血中 hCG が陰性(<0.5mIU/mL)である、といった所見は、絨毛存続症を否定する所見であった。

妊娠中期における胞状奇胎診断の問題点

1990年代以降、超音波断層法にて胎盤の嚢胞状変化を呈するも、組織学的に胞状奇胎とは異なる胎盤の形態異常が報告されはじめ、現在では間葉性異形成胎盤(Placental mesenchymal dysplasia, PMD)の診断名にほぼ統一された⁹⁾。PMD の頻度は4,000～5,000妊娠に1例と推定されている。肉眼的に部分胞状奇胎に類似しているが、水腫様変化の絨毛には血管がありトロフォブラストの異常な増殖はない。血管の走行は蛇行している。絨毛血管内に間葉系細胞の増生があり多発性の血栓がみられる¹⁰⁾。

PMD もまた胞状奇胎と同様に妊娠初期には小嚢胞を認めず、妊娠中期に胎盤の肥厚と multivesicular pattern が観察されるようになり、胎児共存奇胎、部分胞状奇胎との鑑別を要する。娩出後に病理組織診断を行えば診断は容易であるが、PMD では胞状奇胎と異

(表1) PMD の鑑別診断

	胎児共存奇胎	部分胞状奇胎	PMD *1
核型	diploid(正常 / 雄核発生)	triploid	diploid
胎児	正常	triploidy IUGR, IUFD	BWS *2(20%), IUGR (20%), IUFD(30%)
母体血中 hCG	高値	高値	正常 / 軽度高値(40%)
母体血中 AFP	高値	高値	高値
USG/MRI 所見	正常絨毛領域と multivesicle 領域が明瞭に区別される	一様に multivesicle	vesicle と大小不整な管腔の混合
病理組織学所見	trophoblast の異常増殖	trophoblast の異常増殖	幹絨毛血管の動脈瘤様拡張
p57/KIP2 発現	cytotrophoblast に陰性	cytotrophoblast に陽性	絨毛内の間質・血管に陰性
母体続発症	絨毛存続症 / 絨毛癌	絨毛存続症 / 絨毛癌	なし

括弧内に頻度を示した。

*1: PMD: placental mesenchymal dysplasia

*2: BWS: Beckwith-Wiedemann syndrome

なり母児の無病生存が期待できるため慎重な対応が求められる(表1)。PMDではhCGは正常かあるいは軽度上昇に留まり、妊娠中期以降は下降する傾向がある。超音波断層法あるいはMRIにて胎盤が一様に multivesicular であることは部分胞状奇胎に似るが、PMDの場合は胞状奇胎に似た vesicle に加えて怒張蛇行した幹絨毛血管を反映した大小不整な管腔様構造が認められる。

おわりに

最近の画像診断によって発見される早期の胞状奇胎は胞状化しておらず、臨床経過、超音波断層法所見、絨毛の肉眼所見、あるいはhCG値を指標として確定診断することはできない。“非胞状化”奇胎からも絨毛存続症が発生するため、すべての流産絨毛は組織学的に評価されることが望ましいが、胞状奇胎の可能性が除外できない症例についてはhCGによる必要十分な追跡が求められる。妊娠中期においてはPMDが胞状奇胎に類似した画像所見を示す病態として注目されている。鑑別診断は今後の研究の課題であるが、重要なことは、担当医がPMDという病態の存在を知っている、ということであろう。

謝 辞

今回の報告にご協力いただいた下記の方々に改めて深謝いたします。

三好潤也、高石清美、坂口 勲、植賀さくら、宮原 陽、河村京子、内野貴久子、田代浩徳、片渕秀隆(熊本大学医学部附属病院)、水谷 洋(愛育会福田病院)、大山和之(大山産婦人科)、荒尾慎治(阿蘇温泉病院)(敬称略)。

《参考文献》

1. 絨毛性疾患取扱い規約. 日本産科婦人科学会, 日本病理学会(編), 東京: 金原出版, 1995; 7—51
2. Rua S, Comino A, Fruttero A, Abrate M. DNA flow cytometric analysis of abortion. A simple method for detection of triploidy and tetraploidy in the trophoblastic cells. *Pathologica* 1995; 87: 107—111
3. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 677—681
4. Fukunaga M. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. *Virchows Arch* 2000; 437: 180—184
5. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000; 356: 36—39
6. 高石清美, 田代浩徳, 大竹秀幸, 片渕秀隆. 妊娠初期絨毛における胞状奇胎の臨床診断と組織診断の相違. *日婦腫瘍雑誌* 2008; 26: 381—386
7. 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
8. 三好潤也, 大場 隆, 片渕秀隆. 初期胞状奇胎の流産後管理. *産と婦* 2009; 76: 282—287
9. Sebire NJ. Gestational trophoblastic neoplasia. In: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Callen PW (eds), PA: Elsevier, 2008; 951—967
10. 中山雅弘. 目で見る胎盤病理. 東京: 医学書院, 2002