

絨毛性疾患の新たな取り扱い

Revised Diagnosis and Treatment of Gestational Trophoblastic Diseases

絨毛性疾患取扱い規約(改訂第2版)を新たに改訂するに至った理由

絨毛性疾患は、病態の解釈が必ずしも国際的に統一されていないため、分類・定義なども各国独自の基準が設定されているのが現状である。本邦においては、日本産科婦人科学会ならびに日本病理学会が、絨毛性疾患の病態に対する本邦の見解ならびに蒐集された多数の症例の解析結果に基づいて、「絨毛性疾患取扱い規約」(以下、規約)として分類・定義・診断基準を定めてきた(1988年：初版，1995年：改訂第2版)。

しかし、改訂第2版(以下、旧規約)から10年以上経過し、その間の超音波断層をはじめとする画像検査機器の進歩と診断技術の向上、hCG測定法の進歩ならびに遺伝子診断法の発展などに伴って、臨床の実際とそぐわなくなってきたいくつかの点が指摘されてきた。加えて、表1に示す「FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease」(FIGO 2000 system)¹⁾が提言され、国際的な基準のもとで絨毛性疾患の診断・管理を行うことが求められてきた。さらに、類上皮性トロホプラス

(表1) FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia

FIGO staging				
stage I	Disease confined to the uterus			
II	GTN extends outside of the uterus, but is limited to the genital structures (adnexa, vagina, broad ligament)			
III	GTN extends to the lungs, with or without known genital tract involvement			
IV	All other metastatic sites			
FIGO scoring				
score	0	1	2	4
age(years)	<40	40≤		
antecedent pregnancy	mole	abortion	term	
interval months from index pregnancy	<4	4 ~ <7	7 ~ <13	13≤
pre-treatment serum hCG(IU/L)	<10 ³	10 ³ ~ <10 ⁴	10 ⁴ ~ <10 ⁵	10 ⁵ ≤
largest tumor size (cm) (including uterus)	<3	3 ~ <5	5≤	
site of metastases	lung	spleen, kidney	gastro-intestinal	liver, brain
number of metastases		1 ~ 4	5 ~ 8	8<
previous failed chemotherapy			single drug	two or more drugs

*FIGO 2000 systemは、FIGO anatomical stagingとmodified WHO risk factor scoring systemを組み合わせたものであり、gestational trophoblastic neoplasia(GTN)のリスクグループを分類して、化学療法レジメンを選択するための基準である。

*合計スコアが6点以下(low risk GTN)は単剤化学療法、7点以上(high risk GTN)は多剤化学療法を選択する。

ト腫瘍や quiescent gestational trophoblastic disease など、絨毛性疾患としての新しい疾患概念も提唱されてきた。

そのような理由から、数年をかけて旧規約の見直し作業が行われ、2011年7月に日本産科婦人科学会・日本病理学会編として改訂第3版(以下、新規約)が刊行されるに至った。

新規約における3つの重要な改定点

1. 絨毛性疾患の新しい分類

表2に示すように諸外国における絨毛性疾患の分類は多様であるが、本邦においては胎状奇胎(奇胎)、侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト腫瘍(PSTT)、類上皮性トロホプラスト腫瘍(ETT)、ならびに存続絨毛症の6つを絨毛性疾患として総称することとした。すなわち、旧規約にはなかった ETT を新しく絨毛性疾患の中の1つの疾患として分類した(表3)。

ETT は稀な疾患であるために現時点では病態や臨床的性格の全容は必ずしも明らかにされていないが、図1に示すように中間型トロホプラスト由来の腫瘍であることを鑑みて、国際的にも先駆けて絨毛性疾患の範疇に組み入れた。これにより、絨毛性疾患地域登録においても症例が集積され、ETT の病態解明が進展することが期待される。なお、病理学的分類では、ETT と PSTT を中間型トロホプラスト腫瘍としてまとめた。

また、単なる奇胎とは異なる臨床的態度を示すことから、新規約では侵入奇胎を臨床的分類の中で独立して分類した。そして、旧規約ではその他の病変として絨毛性疾患の中に分類されていた過大着床部と着床部結節/斑は、非腫瘍性トロホプラスト病変であることから絨毛性疾患の中から外した。さらに、臨床的に定められる疾患である存続絨毛症を病理

(表 2) 諸外国における絨毛性疾患の分類

FIGO	RCOG	modified WHO	NCI
1. invasive HM 2. choriocarcinoma 3. PSTT	1. HM 2. invasive HM 3. choriocarcinoma 4. PSTT	1. molar lesions 1) HM (1) complete (2) partial 2) invasive HM 2. non-molar lesions 1) choriocarcinoma 2) PSTT 3) ETT 4) miscellaneous trophoblastic lesions (1) EPS (2) PSN	1. non-metastatic GTD 2. metastatic GTD 1) good prognosis metastatic GTD 2) poor prognosis metastatic GTD

*FIGO staging and classification of gestational trophoblastic neoplasia(2003)¹⁾

RCOG(Royal College of Obstetricians and Gynecologists)classification of gestational trophoblastic disease(2010)

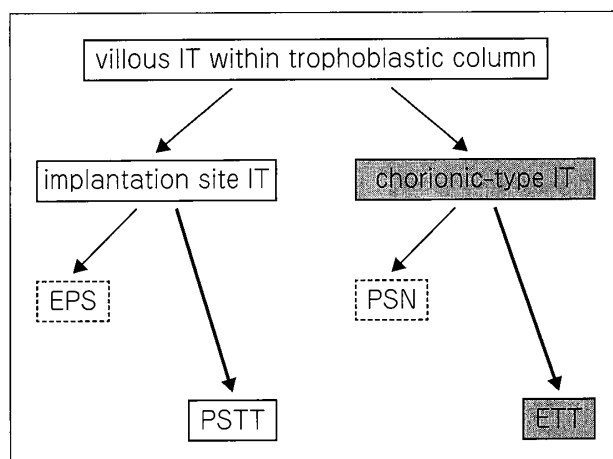
modified WHO classification of gestational trophoblastic diseases(2002)

NCI(National Cancer Institute, at the NIH)clinical classification of gestational trophoblastic disease(2010)

*GTD: gestational trophoblastic disease, HM: hydatidiform mole, PSTT: placental site trophoblastic tumor, ETT: epithelioid trophoblastic tumor. EPS: exaggerated placental site, PSN: placental site nodule.

(表 3) 本邦における絨毛性疾患の新しい分類

臨床的分類		病理学的分類	
旧規約(1995)	新規約(2011)	旧規約(1995)	新規約(2011)
1. 胞状奇胎 1)全胞状奇胎 (1)非侵入全奇胎 (2)侵入全奇胎 2)部分胞状奇胎 (1)非侵入部分奇胎 (2)侵入部分奇胎	1. 胞状奇胎 1)全胞状奇胎 2)部分胞状奇胎 2. 侵入胞状奇胎 3. 絨毛癌 4. 胎盤部トロホプラスト腫瘍 5. 類上皮性トロホプラスト腫瘍 6. 存続絨毛症 1)奇胎後hCG 存続症 2)臨床的侵入奇胎 3)臨床的絨毛癌	1. 胞状奇胎 1)全胞状奇胎 2)部分胞状奇胎 3)侵入胞状奇胎 2. 絨毛癌 3. 胎盤部トロホプラスト腫瘍 4. 存続絨毛症 5. その他の病変 1)過大着床部 2)着床部結節/斑	1. 胞状奇胎 1)全胞状奇胎 2)部分胞状奇胎 3)侵入胞状奇胎 2. 絨毛癌 3. 中間型トロホプラスト腫瘍 1)胎盤部トロホプラスト腫瘍 2)類上皮性トロホプラスト腫瘍
2. 絨毛癌 3. 胎盤部トロホプラスト腫瘍 4. 存続絨毛症 1)奇胎後hCG 存続症 2)臨床的侵入奇胎 3)臨床的絨毛癌			



(図 1) 中間型トロホプラストの分化と中間型トロホプラスト腫瘍

villous IT(中間型トロホプラスト)から, 絨毛膜無毛部に存在する chorionic-type IT と着床部に存在する implantation site IT の2種類が分化する。

そして, 前者の性格を持つ非腫瘍性病変が着床部結節 (PSN) であり, 腫瘍が類上皮性トロホプラスト腫瘍 (ETT) である。

一方, 後者の性格を持つ非腫瘍性病変が過大着床部/斑 (EPS) であり, 腫瘍が胎盤部トロホプラスト腫瘍 (PSTT) である。

*IT: intermediate trophoblast, EPS: exaggerated placental site, PSTT: placental site trophoblastic tumor, PSN: placental site nodule/plaque, ETT: epithelioid trophoblastic tumor

(表 4) 嚢胞化絨毛の肉眼的診断と DNA 診断の差異

旧規約による 肉眼的診断	検索 症例数	遺伝子診断	最終診断 症例数(%)
全奇胎	166	全奇胎(2 倍体, 雄核発生) 部分奇胎(3 倍体, 2 精子受精) 水腫様流産(2 倍体, 両親由来)	164 (99) 1 1
部分奇胎	42	全奇胎(2 倍体, 雄核発生) 部分奇胎(3 倍体, 2 精子受精) 水腫様流産(2 倍体, 両親由来)	30 (71) 12 (29) 0
顕微鏡的奇胎	59	全奇胎(2 倍体, 雄核発生) 部分奇胎(3 倍体, 2 精子受精) 水腫様流産(2 倍体, 両親由来)	38 (64) 7 (12) 14 (24)
合計	267	全奇胎(2 倍体, 雄核発生) 部分奇胎(3 倍体, 2 精子受精) 水腫様流産(2 倍体, 両親由来)	232 (87) 20 (8) 15 (6)

* 文献 2)より引用.

妊娠 6 ～ 39 週(平均: 10.2 週, 中央値: 9 週)の嚢胞化絨毛 267 例を対象とした解析.

学的分類の中から削除した.

このようにいくつかの点で改訂したが, この分類は国際的な分類を取り入れつつも本邦独自の観点に基づき, 絨毛性疾患を臨床的ならびに病理学的な2つの見地から別個に分類している点に特徴がある.

2. 胞状奇胎の診断基準

旧規約では, 嚢胞化絨毛の大きさが短径2mm 以上か・以下か, 嚢胞化が全絨毛に及ぶか・部分的かなど, 組織学的所見で確認することが望ましいとしつつも原則的には肉眼的所見に基づいて, 奇胎の診断, あるいは全奇胎と部分奇胎の鑑別診断がなされてきた. しかし, 奇胎嚢胞がこのような大きさとして肉眼的に認められるのは, 妊娠の2nd trimester 以降であることが多く, また近年では, 解像度の高い超音波断層機器の使用により異常妊娠の診断時期が早まっており, 大部分の奇胎はそれが疑われていても, 疑われていなくとも, おそらく妊娠8～9週頃までの1st trimester 早期には流産あるいは異常妊娠として捉えられ, 処置されている. したがって, 2nd trimester での所見に基づく肉眼的な診断基準はもはや適切ではなくなってきた.

加えて, 奇胎の遺伝子検査あるいは imprinting gene product(p57^{Kip2}, TSSC3)の免疫組織化学的検査により, 従来の肉眼的所見による基準で診断された全奇胎, 部分奇胎あるいは水腫様流産の中には誤りがあることも明らかになってきた.

Kaneki et al.²⁾は旧規約による嚢胞化絨毛の肉眼的診断と DNA 診断の差異を検討し, 嚢胞径2mm 以上で全奇胎と診断した症例は, DNA 診断によると99%(164/166)が全奇胎であったが, 部分奇胎と診断した症例のうち71%(30/42)は全奇胎であり, また, 嚢胞径2mm 未満の症例でも64%(38/59)が全奇胎であり, 12%(7/59)が部分奇胎であったとしている(表4). すなわち, 旧規約による肉眼的所見の正診率は, 全奇胎が71%(164/232), 部分奇胎は60%(12/20)であり, 肉眼的所見による診断の不確かさを指摘している.

そこで, 新規約では, 奇胎の診断は肉眼的所見ではなく組織学的所見に基づくこととした. しかし, 全奇胎, 部分奇胎, あるいは水腫様流産の組織学的診断は必ずしも容易ではなく, 病理医あるいは産婦人科医が検鏡してもその診断一致率は60～80%と報告されて

(表5) 全奇胎, 部分奇胎, 水腫様流産における p57^{Kip2} 免疫組織化学の染色性

	合胞体栄養膜細胞	細胞性栄養膜細胞	中間型栄養膜細胞	絨毛間質細胞
全奇胎	—	—	+	—
部分奇胎	—	+	+	+
水腫様流産	—	+	+	+

*全奇胎(雄核発生, 父方由来 haploid のみ)

部分奇胎(父方由来 2 haploid, 母方由来 1 haploid)

水腫様流産(父母双方由来の haploid)

(表6) 全奇胎, 部分奇胎, 水腫様流産の鑑別診断

		全奇胎	部分奇胎	水腫様流産
組織学的所見	胎児成分	(—)	(+)	(+)
	絨毛形態	大部分 八つ頭状	一部分 フィヨルド様	一部分 フットボール状
	水腫状変化 輪郭			
	絨毛間質	間質細胞の増生 毛細血管の増生 線維化 核崩壊像	(—) (—) (+) まれ	(—) (—) (+) まれ
	栄養膜細胞	増殖 異型性 間質への封入	広範囲 (+) (+)	局所的 (—) (+)
免疫組織化学的 所見	p57 ^{Kip2} , TSSC3 の染色性 (細胞性栄養膜細胞と間質細胞の核)	陰性	陽性	陽性
染色体核型		diploid (46, XX) (46, XY)	triploid diploid (まれ)	diploid aneuploid trisomy
遺伝子解析		父 haploid のみ (雄核発生)	父 2 haploid 母 1 haploid	父母双方の haploid

おり, 免疫組織化学的検査あるいは遺伝子検査で確認することが望ましいと付記した。なお, p57^{Kip2}あるいは TSSC3による免疫組織化学的検査では, 部分奇胎と水腫様流産の鑑別はできない(表5)。表6に, 各検査法によるそれらの鑑別診断をまとめた。

このように診断基準を改訂したことにより, 全奇胎と部分奇胎, あるいは水腫様流産を確実に鑑別することができ, ひいては適切な奇胎後の管理により続発性疾患発症の早期発見あるいは予防に繋がるものと考えられる。

3. 続発性疾患の診断基準

存続絨毛症の診断に際して使用される「胎状奇胎娩出後の hCG 値の減衰パターンの分類」にある判別線は, 本邦において蓄積された症例の解析結果から導き出されているが, hCG 値に関しては, その時代の検出感度によって決められてきた。すなわち, 初版では hCG 値が奇胎娩出後12週の時点で LH レベルをカットオフ値としたが, 旧規約では20週で検出感度の0.5mIU/mL に変更してきた。

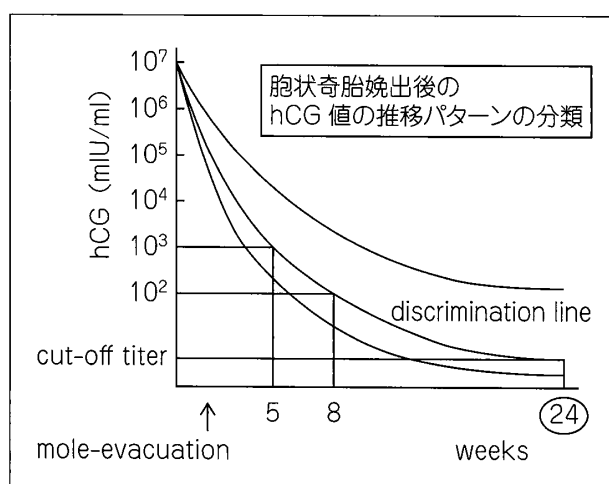
しかし近年, Matsui et al.³⁾は奇胎娩出後, 経過観察のみで続発性疾患(奇胎後 hCG 存続症, 侵入奇胎, 絨毛癌)を発症しなかった432例の hCG 値の推移を後方視的に検討した

(表 7) 続発性疾患の診断基準(FIGO 2000 system)

gestational trophoblastic neoplasia の定義と診断基準	
1.	hCG 値が, 少なくとも3週間にわたり4回以上プラトーを示す場合: day 1, 7, 14, 21.
2.	hCG 値が, 少なくとも2週間にわたり3回以上連続して増加を示す場合: day 1, 7, 14.
3.	組織学的検査で絨毛癌の場合.
4.	hCG が, 胎状奇胎娩出後6ヵ月以上持続して検出される場合.

*FIGO Oncology Committeeはgestational trophoblastic neoplasia(GTN)は化学療法や摘出手術などの治療を必要とする疾患の総称とし, gestational trophoblastic disease(GTD)は胎状奇胎とGTNの集成的名称としている.

なお, 胎盤部トロホプラスト腫瘍と類上皮性トロホプラスト使用はこの範疇に入っていない. 本邦分類と対比すると, GTNは侵入胎状奇胎, 絨毛癌, 存続絨毛症のすべてを包括している名称である.



(図 2) 続発性疾患の診断基準の変遷

* 胎状奇胎娩出後, 5週で1,000mIU/ml, 8週で100mIU/ml, 24週で血中hCG値カットオフ値(0.5mIU/ml)の3点を結ぶ線を判別線(中の線)とし, いずれの時期でもこのラインを下回る場合(下の線)を経過順調型とし, いずれか一つ以上の時期でこのラインを上回る場合(上の線)を経過非順調型と分類する.(改訂第3版:2011年)

* 胎状奇胎娩出後, 5週で1,000mIU/ml, 8週で100mIU/ml, 20週で血中hCG値カットオフ値(0.5mIU/ml)の3点を結ぶ線を判別線とし, 以下同上.(改訂第2版:1995年)

* 胎状奇胎娩出後, 5週で1,000IU/l, 8週で100IU/l, 12週でLHレベルの3点を結ぶ線を識別ラインとし, 以下同上.(初版:1988年)

結果, 旧規約の20週時点で判定した場合, hCG 値がカットオフ値以上の症例が14例(3.2%)認められたが, それを24週とした場合には5例(1.2%)に減じたと報告した. このことは, 旧規約の判定基準では, この14例に対して unnecessary 化学療法などが行われる危険

性があることを示している。そして、hCG がカットオフ値以下に下降したのは、奇胎娩出後 20.7 ± 4.2 週であったとしている。

このようなエビデンスと FIGO 2000 system¹⁾に示された続発性疾患の診断基準(表7)に基づき、新規約では最終の hCG 値のチェックポイント時点を24週とした(図2)。もとよりこれは、奇胎娩出後24週の時点で hCG 値のフォローアップを打ち切ってよいということの意味しているわけではない。この変更により、20週時点で従来の判別線を上回っていても(カットオフ値以上)治療が不要な症例を抽出することができるようになる。

おわりに～新規約の意義～

新規約は、近年の本邦ならびに国際的な研究結果に基づいて改定されている。それにより、国内はもとより、とくに国際的にも同じ基準のもとで診断・治療・管理がなされ、絨毛性疾患の発生状況や治療成績などの比較・評価が行えるようになる。また、新規約は臨床における診療指針としても有用なものとなるように改訂されており、絨毛性疾患の取り扱い方、化学療法などについては EBM に基づいた現時点における国際的にも標準的な管理・治療法を記してあり、さらに低単位の hCG 分泌が持続する症例など、臨床現場で苦慮するような症例の取り扱い方にも言及している。

日常診療で遭遇する機会が必ずしも多くない絨毛性疾患であるが、その診断・管理法を習熟し、絨毛性疾患の予後向上に繋げていただきたい。

《参考文献》

- 1) Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montruccoli GC, Pecorelli S: FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 2000 staging and classification. Int J Gynecol Obstet 2003; 83: 175—177
- 2) Kaneki E, Kobayashi H, Hirakawa T, Matsuda T, Kato H, Wake N. incidence of postmolar gestational trophoblastic disease in androgenetic moles and the morphological features associated with low risk postmolar gestational trophoblastic disease. Cancer Sci 2010; 101: 1717—1721
- 3) Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Criteria for initiating chemotherapy in patients after exacuation of hydatidiform mole. Tumor Biol 2003; 24: 140—146

〈田中 忠夫¹, 矢内原 臨², 柳田 聡³〉

Tadao TANAKA¹, Nozomu YANAIHARA², Satoshi YANAGIDA³

The Jikei University, School of Medicine. Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo

Key Words: Trophoblastic disease, Hydatidiform mole, Choriocarcinoma, Epithelioid trophoblastic tumor, FIGO staging and classification

索引語: 絨毛性疾患, 胞状奇胎, 絨毛癌, 類上皮性トロホプラスト腫瘍, FIGO 分類