

## 胞状奇胎の組織分類に関する研究

佐賀医科大学産科婦人科学教室

杉 森 甫

九州大学医学部産科婦人科学教室

柏村 賀子 塚本 直樹 滝 一郎

## Histological Grading of Hydatidiform Mole

Hajime SUGIMORI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Saga Medical School, Saga*

Yoshiko KASHIMURA, Naoki TSUKAMOTO and Ichiro TAKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka*

**概要** 1970年より1976年までの胞状奇胎の症例について、奇胎娩出時標本83例に組織分類を試み、それと予後との相関について検討した。組織の Grading は Hertig and Mansell や Elston and Bagshawe の分類に従って行い、さらに Syncytium 型細胞と Langhans 型細胞との比、Fibrin の量などについて検討した。

1. Grade I 36例 (43%), Grade II a 16例 (19%), Grade II b 23例 (28%), Grade III 8例 (10%) であった。

2. 破奇発生は Grade I で36例中2例 (6%), Grade II a で16例中0, II b で23例中3例 (13%), Grade II を合わせると39例中3例 (8%), Grade III で8例中2例 (25%) にみられ、Grade の高い程続発性絨毛疾患の発生率が高い傾向がみられた。

3. 組織分類と年齢および妊娠週数との間には特別な関係は認められなかった。

4. S細胞とL細胞との比については、妊娠15週以前の症例はS細胞が少なく、L細胞優位で、また16週以降ではS細胞の比率が増加した。またL細胞の比率が高いものに Grade II b, III が多く、S細胞の比率が多いものは Grade I が多かった。

5. 末梢血リンパ球数を宿主側因子の一つの指標として検討した。続発変化には単一の因子のみが左右するのではなく、多数の因子を総合的に解析する必要があると考えられた。

**Synopsis** This study was performed to seek possibility of selecting the high risk group in the patients with hydatidiform mole at its delivery. The histologic specimens from 83 patients with hydatidiform mole were reviewed and classified by modified Hertig's grading. Lymphocyte count of peripheral blood was also studied as an immunological index.

I. There were 36 Grade I cases, 16 Grade IIa, 23 Grade IIb, and 8 Grade III cases. Two subsequent destructive moles were found from the patients with Grade I, three from Grade IIb, and two from Grade III respectively. The incidence of developing subsequent destructive mole was 6% in Grade I, 8% in Grade II, and 25% in Grade III.

II. There was no correlation between histological grading and patients age nor weeks in gestation. When the ratio of syncytiotrophoblast and cytotrophoblast was considered, most of Grade II or III cases were obtained from those in whom the cytotrophoblast prevailed over syncytiotrophoblast.

III. The patients with lymphocyte less than 1500/mm<sup>3</sup> in their peripheral blood were apt to take abnormal clinical course comparing to those with lymphocyte more than 1501/mm<sup>3</sup>.

The more accurate prediction of clinical course was suggested by combination of histological grading and lymphocyte count.

**Key words:** Hydatidiform mole • Histology

## 緒 言

胞状奇胎除去術後の管理は低単位 HCG 値の

測定法の普及にともない、絨毛癌の予防や破壊性奇胎(破奇)の早期発見に目覚ましい効果をあげ

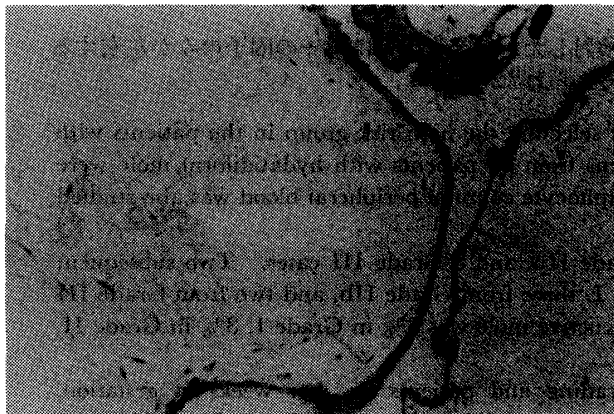
つつあるが、奇胎娩出時に二次性変化を生じやすいいわゆる high risk 群を選別することができれば、その管理を一層効率的に行うことができる。我々はこれらの high risk 群を選別するために種々の因子を検討しているが、その一つとして奇胎の組織分類を試みている。奇胎の組織分類と予後との関連については Hertig & Sheldon の発表以来賛否両論があるが、これまでの我々の成績をまとめ、今後の研究課題を検討してみたい。

#### 研究材料と方法

1970～1976年の間に九州大学産婦人科学教室において、胞状奇胎娩出時あるいはその直後から管理していて、娩出時の病理組織標本が入手できている患者83例を対象とした。組織標本はすべて再検鏡し、Grading を行うほか Syncytium 型細胞（S細胞）と Langhans 型細胞（L細胞）との比、Fibrin の量などを検索した。

Grading は Hertig and Mansell<sup>6)</sup> や Elston and Bagshawe<sup>5)</sup> の分類にしたがって Grade I-III におけたが、Grade II を細胞の異型性の弱い II a とかなり強い異型度を示す II b とに細分類してみた。

図1 Grade I



Grade I : cystic villi の周囲を栄養細胞が二層構造を保ちながら覆っている。ごく一部に軽度の栄養細胞増生を認めることがある（図1）。

Grade II : a. 栄養細胞が諸々に増生している（1ヶ位/40倍1視野）が異型性はほとんどない（図2）。

b. 栄養細胞の増生があり、異型性が明らかに認

図2 Grade II a

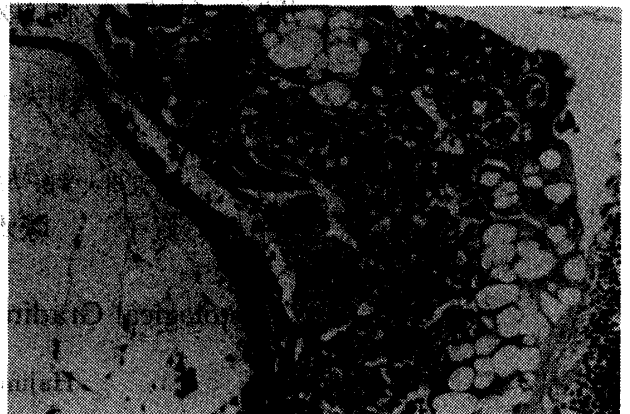


図3 Grade II b

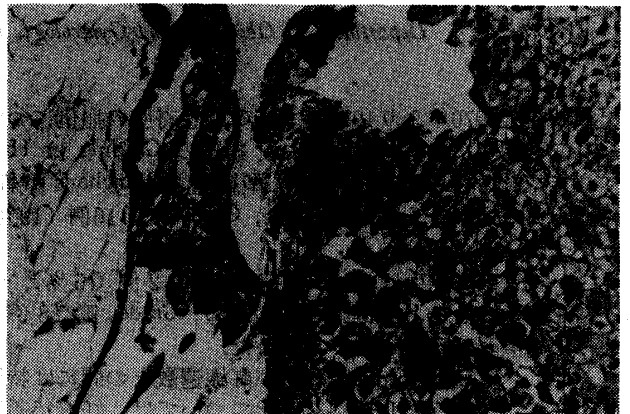
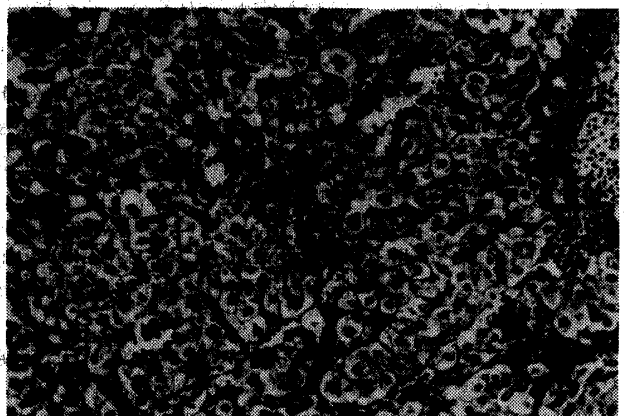


図4 Grade III

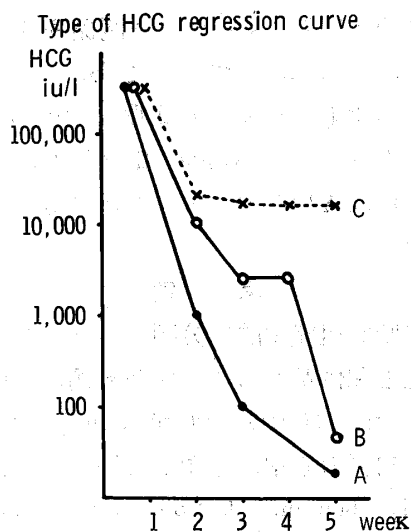


められる部分がある（図3）。

Grade III : 栄養細胞の増生が著明で異型細胞もまた著明である。内膜への栄養細胞の浸潤性増殖がある。S細胞かL細胞か区別のつかない細胞がある（図4）。

奇胎後の尿中 HCG 値は Gonavislide および

図5 HCG 値下降パターンの分類



Hi-Gonavisを用いて半定量を行つているが、その下降パターンをA：娩出後急速にLHレベルに下降するもの、B：同じくLHレベルまで下降するがやや時間を要するもの、C：途中で横這いあるいは再上昇を示すものの3種に分類した(図5)。観察期間中に7例の破壊性奇胎を発見したが、これらはいずれもC型を示したものである。なお、今回の検索対象例から絨毛癌は発症していない。

### 研究成績

#### 1. 組織分類に関する検討

組織分類の結果はGrade I 36例(43%)、Grade IIa 16例(19%)、Grade IIb 23例(28%)、Grade III 8例(10%)であつた。臨床経過との関係は表1に示す通りであり、Grade Iでは

表1 組織分類とHCG値下降パターン

組織分類	HCG 下降パターン			計	破奇 続発例
	A	B	C		
I	29	4	3	36	2
IIa	9	7		16	
IIb	13	6	4	23	3
III	2	3	3	8	2
計	53	20	10	83	7

HCG 下降パターンA型が、Grade II, IIIではB, C型がそれぞれ多いという全体的な傾向は認められる。しかし、Grade Iにも、C型3例がみられ、これより破奇2例が発症した。

破奇症例の発生はGrade Iで36例中2例(6%)、Grade IIaで16例中0、IIbで23例中3例(13%)、IIを合すると39例中3例(8%)、Grade IIIで8例中2例(25%)にみられた。

奇胎後の続発変化率は若年者より高年者の方に多いことが知られているが、組織分類と年齢との間には相関はみられず、また妊娠週数との間にも特別な関係は認められなかつた。

#### 2. その他の組織所見に関する検討

栄養細胞はS細胞とL細胞とに分けられるので、この両者の比を検討した。表2に示すように、妊娠15週までの初期のものではS細胞の方が少なくL細胞優位であるものが多いが、16週以降ではS細胞の比率が増加してくる。S細胞/L細胞の比と組織分類との関連をみると、表3のよ

表2 妊娠週数による組織学的所見の変化

妊娠週数	栄養細胞の比			フィブリン沈着		
	ST<CT	ST=CT	ST>CT	±	+	#
~11	17	6	2	15	3	2
~15	10	2	2	3	9	2
~19	6	5	5	3	10	3
~23	2	4	2	3	2	3
~27		2			2	

表3 組織分類と栄養細胞の比

比	組織分類				計	破奇 続発例
	I	IIa	IIb	III		
ST>CT	8	1	1		10	
ST=CT	13	1	3	2	19	3
ST<CT	2	10	17	6	35	4

うにL細胞の比率が高いものにGrade IIb, IIIが多く、S細胞の比率が多いものはほとんどGrade Iであつた。これは栄養細胞の増殖はほとんどがL細胞によるものであることを考えるならば当然ともいえることであろう。S細胞優位のものからは破奇の発生はみられなかつた。

絨毛間腔にはしばしばFibrinの沈着がみられるが、これは妊娠週数が進むにつれて増える傾向がみられる。しかし、Fibrinの沈着度と組織分類との間には特別な関係を認め得なかつた。

#### 3. 末梢血リンパ球数に関する検討

表4 リンパ球数とHCG下降パターン (I)

リンパ球数	HCG下降パターン		
	A	B	C
~1,000	3	6	2
~1,500	9	8	3
~2,000	8	1	1
2,001~	7	2	1

表5 リンパ球数とHCG下降パターン (II)

組織分類	リンパ球数	HCG下降パターン		
		A	B	C
I	~1,500	4	3	2
	1,501~	9		
III	~1,500		1	1
	1,501~	2	1	1

絨毛細胞の浸潤性増殖やその残存に関しては栄養細胞自体の活動性(ないしは悪性度)と同時に宿主側の抵抗性も重要な意義を有すると考えられる。宿主側因子の一つの指標としてリンパ球数を検討してみた。

奇胎娩出時の末梢血リンパ球数  $1,000/\text{mm}^3$  未満のもの11例,  $1,001\sim 1,500$ のもの20例,  $1,501\sim 2,000$ のもの10例,  $2,000/\text{mm}^3$  以上のもの10例であった。リンパ球数と組織分類との間には特定の関係は認められなかつたが, HCG 値下降パターンとの関係を見るとリンパ球数  $1,500/\text{mm}^3$  未満のものに B, C 型のものが多い傾向がみられる(表4)。

組織分類 Grade I および III についてリンパ球数, HCG 値下降パターンとの関係を見ると, 表5のように, Grade I であつて B, C 型の下降パターンを示すものはリンパ球数  $1,500/\text{mm}^3$  以下のものであり, また Grade III でもリンパ球数の多いものには A 型のパターンを示すものがみられた。

### 考 察

胞状奇胎を組織学的に分類し, それがその後の続発変化と関係があることを多数例について初めて示したのは Hertig and Sheldon<sup>7)</sup> である。彼らは I~VI 群の6型に分類したが, その後, I: apparently benign, II: potentially malignant, III: apparently malignant の3型に集約した。200例についての検討では I 型22例から0, II 型122例から16例(13%), III 型56例から37例(66%)の続発変化を認めてその有用性を主張した。しかしながら, その後多くの追試の結果は必ずしも肯定的な成績ばかりではない。表6にこれらの成績を一括して示したが, Douglas<sup>9)</sup>, Goldstein<sup>6)</sup>, Schiffer et al.<sup>13)</sup> は組織型と続発変化発生との間に相関関係ありとしている一方, Curry et al.<sup>1)</sup>, Hunt et al.<sup>9)</sup>, Logan et al.<sup>10)</sup>, Tow et al.<sup>16)</sup> らは関係なしと述べている。Park<sup>12)</sup> は栄養細胞軽度増殖例の悪性化率は1%, 中等度増殖例では5%, 高度増殖例では10%であると述べている。我々の例では絨毛癌の発生を認めなかつたため破奇の発生

表6 奇胎組織分類と予後

報告者	年度	症例数	I			II			III			組織型と予後との相関
			数	続発	%	数	続発	%	数	続発	%	
Hunt et al.	1953	41(100)	20(59)	0	0	11(27)	1	9	6(15)	3	5	否定
Logan & Motyloff	1958	64	31(48)	1	3	14(22)	2	14	19(30)	5	26	"
Tow & Yung	1967	220	12(5)	2	16	127(58)	14	11	81(37)	20	25	"
Curry et al.	1975	194	66(34)	9	14	93(48)			35(18)			"
Elston & Bagshawe*	1972	70	31	26	84	26	24	91	13	11	84	"
Hertig & Mansell	1956	200	22(11)	0	0	122(61)	16	13	56(28)	37	66	肯定
Schiffer et al.	1960	59	12(20)	1	8	18(31)	2	11	29(49)	7	24	"
Douglas	1962	206	36(18)	0	0	117(56)	8	7	53(26)	12	23	"
Goldstein	1971	176	7(4)	0	0	134(76)	8	6	35(20)	21	60	"
著者	1980	83	36(43)	2	6	39(47)	3	8	8(10)	2	25	"

\* 異常経過例についての retrospective study

ならびに HCG 値下降パターンとの相関をみたが、いずれも組織型とかなりの相関を示した。各報告者の成績を通覧してみると全体の傾向としては相関があるといえよう。しかしながら組織分類にあたつていくつかの困難があることもまた否定できない。まず、組織分類の基準が Hertig and Mansell<sup>9)</sup> のものは抽象的に過ぎることである。今回は Elston and Bagshawe の分類を参考にして前述の基準を設定した。Grade II を異型性の程度に応じて a, b に細分類してみたが、これはもう少し症例を追加してみれば一つにまとめ得るものと考えている。次に Tow et al. が指摘しているように採取部位によつて同一症例でも組織型が異なることがあり、同一視野内でも異型性のある部位とそうでない部位とがある。Hertig et al. は 8~10 個の標本によつて判定する必要があると述べているが、他院で奇胎娩出後に送られてきた症例については 1~2 個の標本しか得られないことが多く、この点で多少の不正確さをまぬがれ得ない面がある。次に、L 細胞の異型がやや変性していると思われる部分に出現している場合の解釈に問題がある。Hertig and Mansell<sup>9)</sup> も Fibrinoid 変性に接して、著明な異型性を示した栄養細胞を有していたにもかかわらずその後正常の経過をたどつた症例を図示しており、これらを厳密に区別するのはかなりの困難をとまなうと思われる。内膜への浸潤にしても、脱落膜への孤在性の栄養細胞様細胞の浸潤は Wandering trophoblast と呼ばれ、胎盤附着部位反応として正常の所見とされている。検索症例の内 9 例にこのような所見を認めたが、これは栄養細胞の悪性変化における場合の浸潤とは当然区別されるべきであろう。しかし、栄養細胞自身は浸潤性格を持つているわけであるから、内膜への集団としての浸潤という項目が判定基準として妥当か否かは大きな問題である。脱落膜と栄養細胞との接点における組織像は栄養細胞の発育態度およびこれに対する宿主側の反応等を直接に示す部位であり、最も重要な部分と考えられ、今後もう少し詳細な解析を必要とするものと考えている。

さらに分類の基準となる栄養細胞の増殖度に関しては比較的均一であるにしても、異型性の程度に関してはかなり恣意的な判定になりがちである。我々は栄養細胞の核 DNA 量を定量し、その分布パターンより I・II 型の 2 種に分類しているが、異型性の判定は多くが核の大小不同や染色質の多寡によつていることを考えると、本法は客観的判定をなしうる手段であると期待している。

我々の成績では奇胎の組織分類のみでは完全に予後と一致させることはできなかつた。これは標本数の不足による判定の誤りなども考慮に入れねばならないが、一方、胎児組織由来である絨毛組織の浸潤や母体組織内での残存生育といったことに関しては、絨毛組織の活性のみでなく、宿主側の抵抗力とのバランスの上で考える必要がある。今回は過去の症例についての検討であるため、比較的検査成績の残されていたリンパ球数を免疫能の指標の一つとして取り上げてみたが、組織分類と組み合わせた場合、その後の臨床経過にきわめて興味深い成績を示した。未だ少数例であるし指標としては必ずしも適当ではないかも知れないが、続発変化は単一の因子のみで左右されるのではなく、多数の因子を総合的に解析する要があることを示唆しているとはいえよう。奇胎娩出時における high risk 群の選別を目的として今後さらに症例を増し、種々の因子について検討を加える予定である。

本研究は厚生省研究助成金によつた。

## 文 献

1. Curry, S.L., Hammond, C.B., Tyrey, L., Creasman, W.T. and Parker, R.T.: Hydatidiform mole. *Obstet. Gynecol.*, 45: 1, 1975.
2. Deligdisch, L., Driscoll, S.G. and Goldstein, D.P.: Gestational trophoblastic neoplasms: Morphologic correlates of therapeutic response. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 130: 801, 1978.
3. Douglas, G.W.: Malignant change in trophoblastic tumors. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 84: 884, 1962.
4. Elston, C.W. and Bagshawe, K.D.: The value of histological grading in the management of hydatidiform mole. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 79: 717, 1972.

5. *Elston, C.W. and Bagshawe, K.D.*: The diagnosis of trophoblastic tumours from uterine curettings. *J. Clin. Path.*, 25: 111, 1972.
6. *Goldstein, D.P.*: Prophylactic chemotherapy of patients with molar pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 38: 817, 1971.
7. *Hertig, A.T. and Sheldon, W.G.*: Hydatidiform mole—a pathologicoclinical correlation of 200 cases. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 53: 1, 1947.
8. *Hertig, A.T. and Mansell, H.*: Hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Atlas of Tumor Pathology IX-33*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1956.
9. *Hunt, W., Dockerty, M.B. and Randall, L.M.*: Hydatidiform mole. *Obstet. Gynecol.*, 1: 593, 1953.
10. *Logan, B.J. and Motylloff, L.*: Hydatidiform mole. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 75: 1134, 1958.
11. *Novak, E. and Seah, C.S.*: Benign trophoblastic lesions in Mathieu chorionepithelioma registry. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 68: 376, 1954.
12. *Park, W.W.*: Choriocarcinoma. Heinemann, London, 1971.
13. *Schiffer, M.A., Pomerance, W. and Mackles, A.*: Hydatidiform mole in relation to malignant disease of the trophoblast. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 80: 516, 1960.
14. *Smalbraak, J.*: Problems in the classification of hydatidiform moles. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 80: 105, 1959.
15. *Sugimori, H., Kashimura, Y., Kashimura, M. and Taki, I.*: Nuclear DNA content of trophoblastic tumors. *Acta Cytol.*, 22: 542, 1978.
16. *Tow, W.S.H. and Yung, R.H.*: The value of histological grading in the prognostication of hydatidiform mole. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Comm.*, 74: 292, 1967.

(No. 4710 昭和55・5・6 受付)