

【臨床・研究】

絨毛の水腫化を認めた症例の取り扱い

こ ばやし まさ ゆき なか がわ たつ し¹⁾ なが さき ま こと²⁾
 小 林 正 幸¹⁾ 中 川 達 史¹⁾ 長 崎 真 琴²⁾
 いし だ かつ なり いし だ せき こ²⁾ み あけ まさ み²⁾
 石 田 克 成²⁾ 石 田 世紀子²⁾ 三 明 昌 美²⁾

キーワード：胞状奇胎，トロフォブラスト，免疫染色，P57，CD34

要 旨

microscopic mole と診断された症例の中には遺伝学的に解析すると全胞状奇胎，部分胞状奇胎，水腫性流産が混在することが知られている¹⁾。今回我々は組織学的に microscopic mole にあたる症例から続発性病変を来した2例を経験した。1例は侵入奇胎+肺転移巣を来した症例で，もう一例は侵入奇胎であり，双方とも化学療法等の治療により寛解した。これらの症例についてその後の免疫染色により全胞状奇胎であった可能性が高いと考えられた。

絨毛の水腫化を認める症例において胞状奇胎の high risk 群をスクリーニングするためには，胎嚢が不明瞭であること，トロフォブラストの極性を失った異常増殖などが要点であり，更に P-57 や CD-34 による免疫染色することで全胞状奇胎の診断の助けとなる。

それらの方法にて胞状奇胎が疑われた症例には，掻爬後早期（1ヶ月以内）からの HCG の定期的 follow up が必要であり，異常を認めた場合は早期からの診断治療が重要である。

はじめに

胞状奇胎の診断は本来遺伝学的解析が最も優れているが，現在はマクロにて腫大絨毛の短径 2 mm 以上という絨毛性疾患取り扱い規約にて診断がなされている²⁾。しかしマクロ的な診断と遺伝学的診断には不一致例が存在する事が判明して

きた¹⁾。特に microscopic mole を遺伝学的に解析すると全奇胎（雄性2倍体が66.6%），部分奇胎（3倍体）18.2%，正常2倍体が15.2%であったと報告されている¹⁾。このように microscopic mole の中には胞状奇胎が相当数あると考えられ，今回続発性変化を起こした2症例を検討し水腫性絨毛のみられる症例の取り扱い方について考察した。

Masayuki KOBAYASHI et al.

1) 浜田医療センター産婦人科 2) 同 病理（臨床研究部）

連絡先：〒698-8511 島根県浜田市黒川町3748

症例1 (図1)

症例は28歳1経妊2経産の女性で平成17年5月18日妊娠を疑い当科を受診した。初診時妊娠5週3日相当であり妊娠7週まで経過をみたが、いびつな胎嚢様の所見は認めるもの胎児を認めず(図2), 出血も起してきたため, 5月30日, 妊娠7

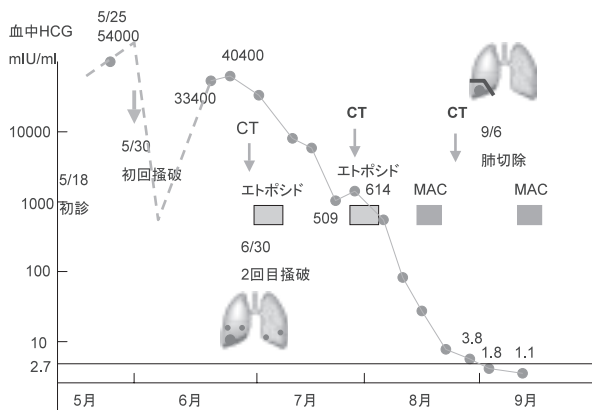


図1 症例1の臨床経過



5月25日 6w3d
血中HCG 54,000 mIU/ml



5月30日 7w1d 初回掻破当日

図2 症例1の初回掻破前の様子

週1日で初回子宮内掻破を行った。尚5月25日(6週3日)の血中HCG値は54,000 mIU/mlだった。

その際の組織所見では絨毛にトロフォブラストの増殖所見をともなった水腫性変化を認める部位があるが, 短径は2 mm弱であり, 判断に苦慮したが正常胎盤と診断された(図3)。

5月30日の初回掻破後3週間目頃より不正出血を訴え, 6月26日には子宮内に21×12 mmの陰影を認め, その際測定した血中HCG値が33,400 mIU/mlと異常高値であったため, 絨毛性疾患を疑った。6月29日には子宮内の陰影は23×12 mmに増大しHCG値も40,400 mIU/mlと上昇してきた(図4)。

6月29日に胸部CTをとったところ, 右の下肺野S10領域に20×20 mmの結節と, 両側肺野に5 mm大の小結節を計10数個認めた。

そこで6月30日, まず子宮内掻破を行った。内容物は肉眼的にも組織学的にも明らかな胞状奇胎様絨毛を認め, 子宮内掻破の組織の結果ではあるが子宮筋層への浸潤を認める部位もあり, 子宮内の異常所見は侵入奇胎と診断した(図5)。

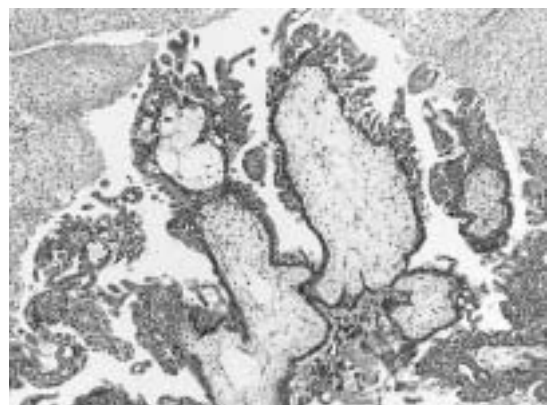


図3 症例1の初回掻破時の胎盤所見 ×40
絨毛の水腫化は部分的に認めるものの2 mm以下である。Trophoblastは極性を失った増生を認める部分もみられる。



6月26日 (27日後)
出血あり子宮内に 21 × 12 mm の陰影
HCG 33,400 mIU/ml



6月29日 (30日後)
子宮内の陰影は 23 × 12 mm に増大
HCG 40,400 mIU/ml

図4 症例1の初回搔破 (5/30) 後の状態

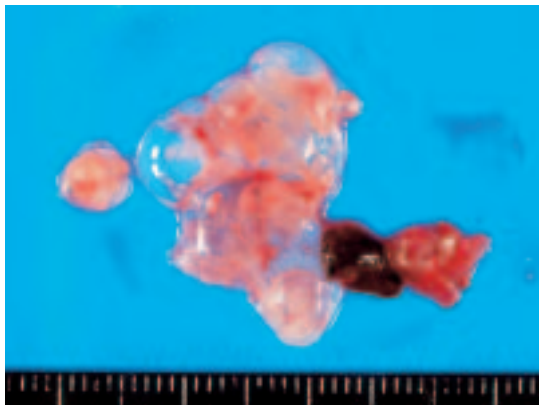


図5 症例1の6月30日の子宮内容除去術所見
ほとんどが肉眼的にも明らかな水腫性絨毛
(> 2 mm) から成る。一部子宮筋層浸潤部
位もみられ侵入奇胎と考えられた。

問題は肺の転移病巣であるが、絨毛癌診断スコアをつけると、肺の転移病巣の大きさ、大小不動性で7点となり、先行妊娠が流産であるとするともう3点足して10点となり、5点以上は臨床的絨毛癌とするという基準に合致する。しかし、子宮内の組織所見が侵入奇胎であり、同時に絨毛癌が転移しているとは考えにくく、また強い拳児希望があり、あまり強い抗癌剤の使用には抵抗があったため、まず転移性奇胎を対象としたVP-16 (エトポシド 130 mg/body 5日間) の単剤投与を選

択した。

6月30日再搔破の日よりエトポシドを投与し、HCGも順調に低下するように思われたが、次回エトポシド投与直前に509 mIU/mlから614 mIU/mlに上昇したことで、2回目のCTで右下葉の結節があまり変化無かったため、臨床的絨毛癌に準じた治療が必要と考え、3回目の化学療法はMAC療法 (MTX 20 mg/body 4日間, AcD 0.5 mg/body 4日間, Cyclophosphamide 100 mg/body 5日間) とした。その後HCGは順調に1.8 mIU/mlまで低下し、CTでも右肺下葉の結節以外の病巣はみとめられず、その病巣も縮小してきたため、9月6日に腹腔鏡補助右肺部分切除部分切除を行った。

切除標本では殆どどこかで壊死に陥っているが、一部に絨毛構造もみられ転移性奇胎と診断するとの結果であった。

肺部分切除時にはHCG値は基準値以下に低下しており、肺の組織結果も加味して手術後MAC療法を1回追加投与して治療は終了としその後現在まで約2年再発を認めていない。

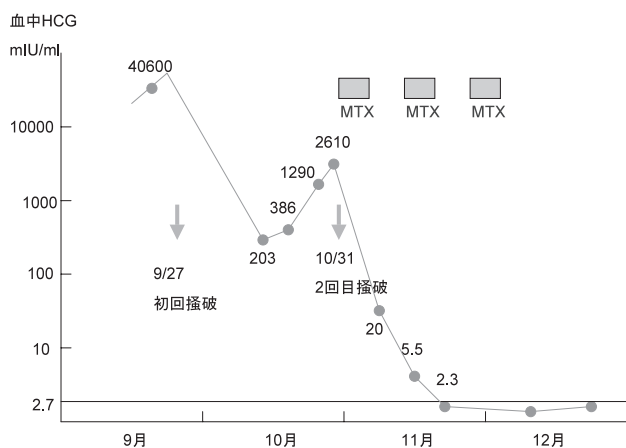


図6 症例2の臨床経過

症例2 (図6)

症例は33歳女性，2経妊1経産である。最終月経は平成18年7月17日であり，9月7日 妊娠7週3日相当で妊娠を疑い当科受診した。妊娠10週相当まで経過をみたが，不整な胎嚢様所見を認めただのみで胎児は確認できず (図7)，9月27日 (妊娠10週2日) 稽留流産として子宮内容清掃術を施行した。9月21日妊娠9週3日相当の血中HCG値は40,600 mIU/mlであった。

その際の組織所見は一部に絨毛の水腫様変化はあるも短径2 mm以下であり，殆どの部は正常であった。しかしトロフォブラストの増殖が目立つ部位があり症例1の経験を踏まえて明らかな異常とはいえないが要経過観察とのことだった (図8)。

10月13日初回搔破後17日目の血中HCG値は203 mIU/mlであり子宮内にも異常陰影は認めなかったが，10月20日の血中HCG値は386 mIU/ml，10月27日の血中HCG値は1,290 mIU/mlと上昇し子宮内にも異常陰影が見えたことより症例1と類似の侵入奇胎の可能性が高いと判断した。この症例では肺転移巣等は認めなかった。

10月31日に2回目の子宮内搔破を行った。内容



9月21日 (9週3日)
血中HCG 40,600 mIU/ml



9月26日 (10週1日)

図7 症例2の初回初回搔破までの経過



図8 症例2の初回搔破時の所見 ×40
水腫性絨毛の短径は2 mm以下だが，一部にはトロフォブラストの増生をみる。

物は肉眼的にも組織学的にも胞状奇胎様であり，侵入奇胎ないし，胞状奇胎の遺残と思われた。治療はMTX療法 (MTX 20 mg/body 5日間) を選択した。2クール終了後5日目 (11月22日) には血中HCG値は2.3 mIU/mlと基準値以下にな

り計3クールで治療は終了しその後血中HCG値はcut off以下に落ち着いている。

その後この2症例は胎状奇胎であった可能性が高いのではないかとこのことで免疫染色の追加検査が行われた。

第1はP57による免疫染色であり、これは細胞性栄養膜細胞層、合胞体栄養膜細胞では母親ゲノム由来のインプリンティング遺伝子であり、雄性発生の全胎状奇胎では発現せず、正常絨毛、部分胎状奇胎では母親由来の遺伝子が存在するため発現する。しかし全胎状奇胎でも絨毛外性発育を示す中間型栄養膜細胞ではP57は発現する。コントロールとして正常核型である水腫性流産のP57による免疫染色を示す。特に絨毛間質周囲の最内側の

細胞性栄養膜細胞層の核でP57は綺麗に染色されている(図9)。これに比して、今回の2症例をP57によって免疫染色した結果、これら2例では細胞性栄養膜細胞層、合胞体栄養膜細胞でP57の発現はなく全胎状奇胎である可能性が高いと考えられた(図10)(図11)。ただしこれらの標本でも絨毛外の中間型栄養膜細胞は染色されている。

次はCD34による染色でありこれは血管内皮を染色する。水腫性流産では多くの血管は内腔が開いている(図12)。それに対しこれら2例では絨毛間質に血管は存在するがすべてつぶれており(図13)(図14)全胎状奇胎の特徴と考えられた。

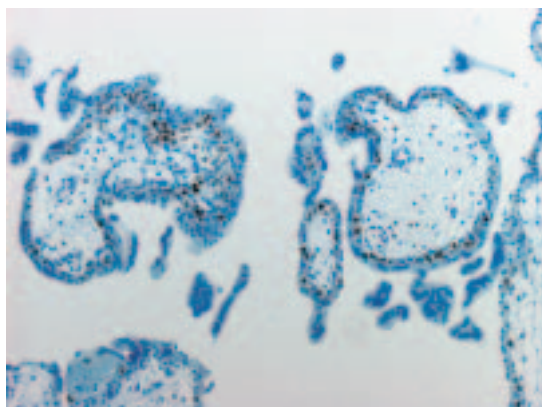


図9 水腫性流産(正常核型)の免疫染色(P57) ×100

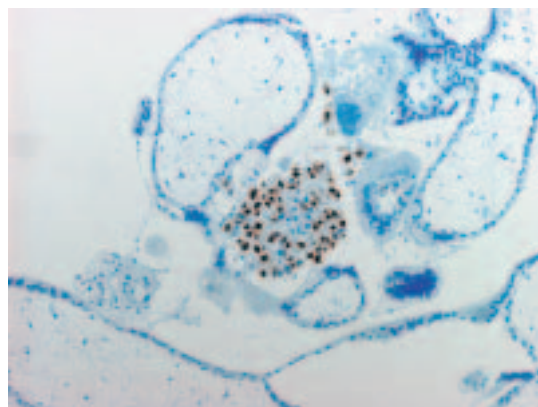


図11 症例2の免疫染色(P57) ×100

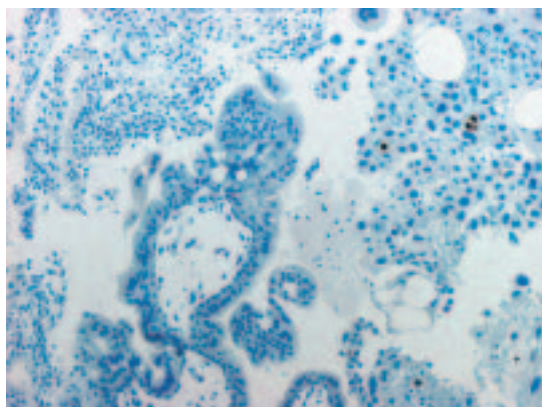


図10 症例1の免疫染色(P57) ×100

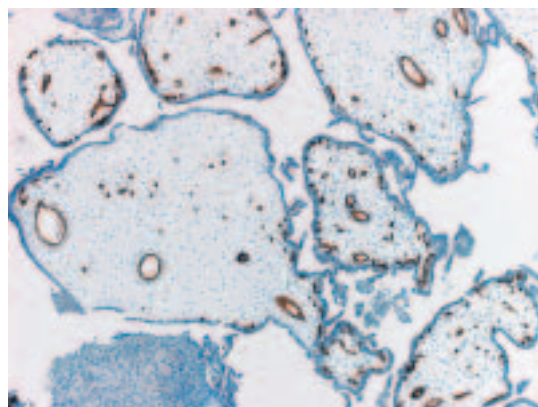


図12 水腫性流産の免疫染(CD34) ×40

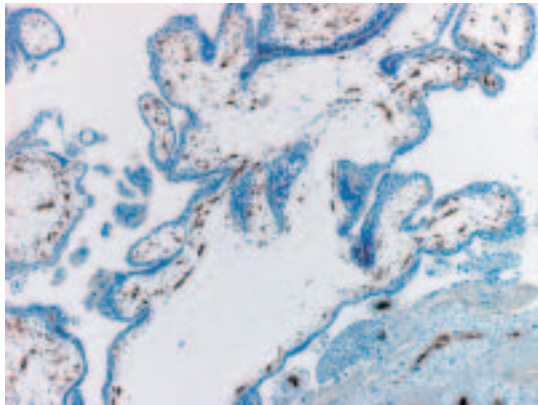


図13 症例1の免疫染色 (CD34) ×40

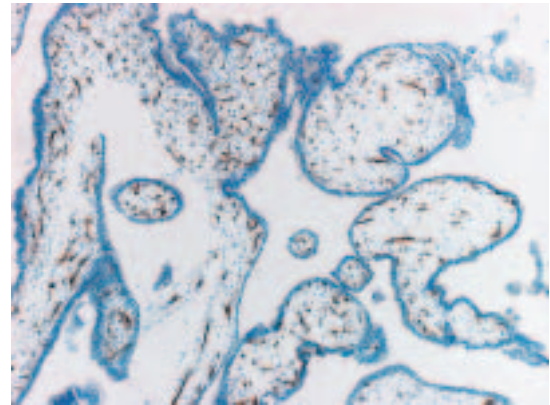


図14 症例2の免疫染色 (CD34) ×40

考 察

典型的な胞状奇胎の診断は容易であるが、絨毛の水腫性変化を疑う疾患の診断は困難な場合が多い。現在は水腫性絨毛を認めその短径が2 mm以下なら microscopic mole と診断することになっているが²⁾、軽度な水腫性変化を認めるのみ場合は microscopic mole とすべきか染色体の異常は認めないいわゆる水腫性絨毛として正常に近く取り扱うのが苦慮する症例がみられる。

全胞状奇胎はほぼ遺伝子も雄性2倍体であるが、部分奇胎では本来の部分奇胎である3倍体は47.4% (9/19)、雄性2倍体 (全胞状奇胎) が52.6% (10/19) にみられ、顕微鏡的奇胎とされた症例では全奇胎 (雄性2倍体) が66.6%、部分奇胎 (3倍体) が18.2%、正常2倍体が15.2%であったと報告されている¹⁾。

今回の2症例も当初は正常絨毛の可能性が高いとの診断であったが、その後続発性変化を起こしてきたこと、P57の染色性から全胞状奇胎である可能性が極めて高いと考えられた。

全胞状奇胎、部分胞状奇胎の診断は最終的には遺伝子診断が最も正確である。しかし一般の臨床病理では遺伝子診断までできる施設は限られてい

る。その点を考慮し一般的な臨床病理において可能な胞状奇胎の診断法について考察した。

今回の検討より、典型的な全胞状奇胎ではない絨毛の水腫性変化を認める症例ではまず胞状奇胎を疑う所見として、トロフォブラストの極性を失った異常増殖と典型的な胎嚢を認めないという所見が大変重要であることが判明した。

特に症例1ではトロフォブラストの極性を失った異常増殖部位がかなり強く、絨毛辺縁が指状に太く突出するいわゆる出芽像 (budding) を呈していると考えられる部位も見られ、また核破砕屑 (好酸性無構造物) も認められた (図3)。これらは初期の全胞状奇胎の特徴的所見であると報告されている³⁾。

症例2でも症例1程ではないがトロフォブラストの異常増殖増がみられた (図8)。

現在の胞状奇胎の診断基準には水腫絨毛の肉眼的な短径のみが示されトロフォブラストの所見は加味されていないがこの所見は大変重要であると思われた。

妊娠初期の子宮内超音波像も特徴的であり、両症例とも掻破の前の超音波所見では典型的な胎嚢像を認めず、いびつな胎嚢様の像を呈している (図2) (図7)。最近超音波の性能が良くなり、

典型的な胞状奇胎でも snow storm pattern ではなく small vesicle pattern としてとらえられるようになってきたが、今回の症例は small vesicle pattern もとっていない。しかし最近では妊娠早期に異常妊娠が判明するために稽留流産として処置した症例の中はかなり絨毛性疾患が含まれている可能性がある⁴⁾と報告されている⁴⁾。このような典型的でない胎嚢様の像をみたときには胎盤の病理組織学的検討をすることが大切である。

このような所見を見た症例は可能なら、P57、CD34の免疫染色をするのが今回非常に有効であることが分かった。

P57はインプリンティング遺伝子に関するものである。インプリンティング遺伝子とは遺伝子発現情報が母親あるいは父親のいずれかから行われるか先天的に決まっているものをいう。全奇胎は父親ゲノムのみからなり母親ゲノムは存在しない。P57は細胞性栄養膜細胞層、合胞体栄養膜細胞では母親ゲノム由来のインプリンティング遺伝子であり、雄性発生の全胞状奇胎では発現せず、正常絨毛、部分胞状奇胎では母親由来の遺伝子が存在するため発現する。しかし全胞状奇胎でも絨毛外性発育を示す中間型栄養膜細胞ではP57は発

現する³⁾。免疫染色の結果これら2例では細胞性栄養膜細胞層、合胞体栄養膜細胞でP57の発現はなく全胞状奇胎である可能性が高いと考えられた。全奇胎でも絨毛外性発育を示す中間型栄養膜細胞で陽性を示すことはかえって陽性コントロールとして使用できる点では良いことかもしれない。

CD34による染色であるが、これは血管内皮を染色する。染色結果ではこれら2例では絨毛間質に血管は存在するがすべてつぶれており、対象で行った水腫性流産(正常核形)では血管は開いていた。胞状奇胎では間質内に血管は欠如するかみられても血球は入れないといわれている²⁾、血管は欠如するのではなくHE染色では血管がつぶれているために確認できないだけかもしれない。

また胞状奇胎後の経過観察ポイントも現在では5週後に1,000 IU/ml、8週後に100 IU/ml以上を異常としてとらえることになっているが、症例1は初回掻爬後1ヶ月で肺転移巣まで起しており、症例2でも掻爬後24日目にはHCGの上昇を認めている。現在の術後経過の観察ポイントの基準は判断が遅すぎ、もっと早期からの頻回のHCGのチェックが必要である。

参 考 論 文

- 1) 加藤秀則, 松田貴雄, 平川俊夫, 和気徳夫: 胞状奇胎の遺伝子診断, 産婦の実際, 55: 607-612, 2006
- 2) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編: 絨毛性疾患取り扱い規約, 第2版. 金原出版, 東京, 1995
- 3) 平川俊夫, 和気徳夫: 胞状奇胎の病理診断, 産婦の実際, 55: 601-616, 2006
- 4) 磯崎太一, 竹下俊行: 胞状奇胎の管理方針, 産婦の実際, 55: 613-622, 2006