

D. 産科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Therapy and Management of Obstetrics Disease

6. 異常妊娠

Abnormal Pregnancy

6) 胞状奇胎とその娩出後管理

はじめに

胞状奇胎はアジア地域に多くみられ、我が国においても欧米に比して発生頻度が高い。1997年の絨毛性疾患の地域登録成績によると、出生数1,000に対して全奇胎は0.71、部分奇胎は0.89であった。しかし部分奇胎として登録されている症例の中には、後述のように全奇胎と正常妊娠の双胎が含まれていると推測される。胞状奇胎は悪性新生物ではないと考えられているものの、続発症として侵入奇胎や絨毛癌を発生する頻度が正常妊娠に比して高い。これらの発生を早期に発見、予防するために奇胎の正確な診断と娩出後の厳格な管理が必要とされる。

1. 胞状奇胎の分類

絨毛性疾患取扱い規約では胞状奇胎を臨床的分類(表 D-6-6)-1)のように分類し、この

(表 D-6-6)-1) 臨床的分類 (絨毛性疾患取扱い規約 1995 年改訂第 2 版より抜粋)

- | |
|---|
| <p>1. 絨毛性疾患の分類</p> <p>1) 臨床的分類</p> <p>I 胞状奇胎 hydatidiform mole</p> <p>1. 全胞状奇胎 (全奇胎) complete (total) hydatidiform mole</p> <p>a. 非侵入全奇胎 non-invasive complete (total) mole</p> <p>b. 侵入全奇胎 invasive complete (total) mole</p> <p>2. 部分胞状奇胎 (部分奇胎) partial hydatidiform mole</p> <p>a. 非侵入部分奇胎 non-invasive partial mole</p> <p>b. 侵入部分奇胎 invasive partial mole</p> <p>II 絨毛癌 choriocarcinoma</p> <p>1. 妊娠性絨毛癌 gestational choriocarcinoma</p> <p>a. 子宮絨毛癌 uterine choriocarcinoma</p> <p>b. 子宮外絨毛癌 extrauterinechoriocarcinoma</p> <p>c. 胎盤内絨毛癌 intraplacental choriocarcinoma</p> <p>2. 非妊娠性絨毛癌 non-gestational choriocarcinoma</p> <p>a. 胚細胞性絨毛癌 choriocarcinoma of germ cell origin</p> <p>b. 他癌の分化異常によるもの choriocarcinoma derived from dedifferentiation of other carcinoma</p> <p>III Placental site trophoblastic tumor</p> <p>IV 存続絨毛症 persistent trophoblastic disease</p> <p>(1) 奇胎後 hCG 存続症 post-molar persistent hCG</p> <p>(2) 臨床的侵入奇胎あるいは転移性奇胎 clinical invasive mole or metastatic mole</p> <p>(3) 臨床的絨毛癌 clinical choriocarcinoma</p> |
|---|

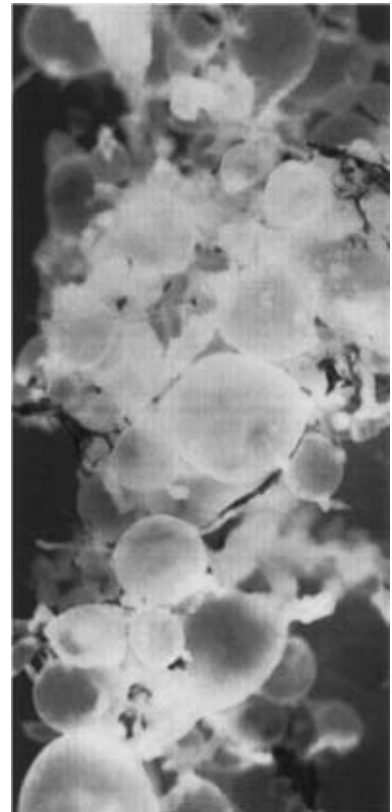
ほかに病理学的分類も設けている¹⁾。

全奇胎は肉眼的にほぼすべての絨毛が嚢胞化して認められ(写真 D-6-6)-1), 胎芽ないし胎児あるいは臍帯の存在しないものをいう。ここでの絨毛の嚢胞化とは腫大した絨毛の短径が2 mm を超えるものとしている。短径が2mm 未満で、組織学的に絨毛間質の水腫化が認められるものは顕微鏡的奇胎(microscopic mole)とし、胞状奇胎とはしない。しかしながら嚢胞化した絨毛の病理組織像は妊娠週数により異なる。近年の診断法の進歩により早期の妊娠週数で得られた組織では絨毛の嚢胞径の小さいものもしばしばみられ、診断に苦慮することも多々ある。細胞遺伝学的・分子生物学的検索が診断を助けることがある。

部分奇胎は一部の絨毛が嚢胞化して認められるものをいう。胎芽ないし胎児あるいは臍帯を認める場合は肉眼的にすべての絨毛が嚢胞化していても部分奇胎とする。全奇胎、部分奇胎ともに子宮筋層への侵入の有無により侵入(全/部分)奇胎と非侵入(全/部分)奇胎に分類するが、侵入奇胎の確定診断は組織学的に行う。部分奇胎は全奇胎に比べ、侵入奇胎あるいは転移性奇胎や絨毛癌といった続発変化の発生率が比較的低いことが知られている。

2. 胞状奇胎の発生

細胞遺伝学的研究により胞状奇胎は栄養膜細胞(トロホプラスト)の腫瘍性増殖ではなく、精子と卵の受精の際の異常に起因する絨毛間質の水腫化であると考えられるようになった。全奇胎は雄核発生(androgenesis)で、部分奇胎とは基本的に発生機構が異なることが示されている²⁾。染色体核型は全奇胎ではほとんどすべてが46XXの2倍体とされているのに対し、部分奇胎の多くは69XXXまたは69XXYの3倍体であると報告されている。全奇胎の発生機構として、1倍体の精子(23X)が雌性前核の不活性あるいは欠如した卵に受精し、その後雄性前核が2倍体化すると考えられている。癌抑制遺伝子は一般に、対立遺伝子に2つの突然変異や欠失が生じると不活化されると考えられる(Knudsonの2ヒット説)。これに対して雄核発生の場合は対立遺伝子がホモ接合であることから、受精前に1回のヒットがあるだけで両対立遺伝子の異常をきたすこととなる。これが、全奇胎に高率に続発変化のみられる要因であると考えられる。一方、部分奇胎の発生機構として1倍体卵に2倍体精子または2個の精子が受精する場合と2倍体卵に1個の精子が受精する場合があり、どのケースでも精子だけでなく卵由来の遺伝子を有すると考えられる。しかし、従来の絨毛性疾患取扱い規約による定義では肉眼的に部分奇胎と判断されたが、細胞遺伝学的解析により正常の2倍体妊娠と雄核発生による全奇胎との双胎であることが示された症例の報告が相次いでいる。これらは臨床的には続発変化のハイリスク群として厳重な管理が求められる。稀な例ではあるが、細胞遺伝学的解析が診断・管理上重要な意義を持つと考えられる³⁾。



(写真 D-6-6)-1) 水腫化した絨毛

3. 胞状奇胎の診断

1) 症状

奇胎の典型的な自覚症状は不正性器出血、重症妊娠悪阻、妊娠早期より生じる妊娠高血圧症候群様症状である。しかし近年の診断法の進歩により従来より早い時期に診断されることが多くなり、上記の自覚症状を伴わない症例が増えている。

2) 画像診断法

a. 超音波断層法

超音波断層法は患者への侵襲が軽微で反復して施行できることから妊娠の診断時に第一に行われる検査である。近年の機器の進歩により解像度が向上し、特に経腔プローブの普及に伴い早期妊娠週数に診断されることが多くなった。超音波 Doppler 法を併用すれば腫瘍の性状や血流の情報も得ることができる。典型的な症例では子宮内腔に多数の嚢胞が観察される。部分奇胎では特徴的な像が得られないことも多く、必ずしも診断は容易ではない。付属器領域に壁の薄い嚢胞、ルテイン嚢胞(lutein cyst)を認めることもあるが、多くは奇胎娩出後に次第に縮小・消失するので茎捻転が起こらない限り経過観察とする。

b. MRI(magnetic resonance imaging)

MRI は任意の多断面の撮影が可能で、病巣を立体的にイメージすることができる。T1 強調像で中〜低信号、T2 強調像で不均一な高信号を示す。病巣の子宮筋層への浸透度の判定に有用で、特に造影剤を用いての dynamic MRI では血流などの情報を得ることもできる。

c. 骨盤血管造影法(PAG, pelvic angiography)

大動脈分岐部から造影剤を注入して連続撮影することで血管増生、動静脈短路、腫瘍濃染、貯留像などの所見を得る。侵入奇胎や絨毛癌の診断に従来用いられていたが、侵襲的な検査であり、得られる所見では侵入奇胎と絨毛癌の鑑別ができないことなどからほとんど必要とされなくなった。

d. 胸部 X 線撮影

肺転移の有無を検索する。

3) 生化学検査(腫瘍マーカー)

絨毛性疾患で最も信頼度が高い必須のマーカーは hCG(human chorionic gonadotropin ヒト絨毛性ゴナドトロピン)である。絨毛細胞20万個が10,000mIU/day の hCG を産生するとされており、奇胎娩出後の残存絨毛細胞数の指標となることから胞状奇胎が疑われた場合治療開始前に必ず測定しておく。

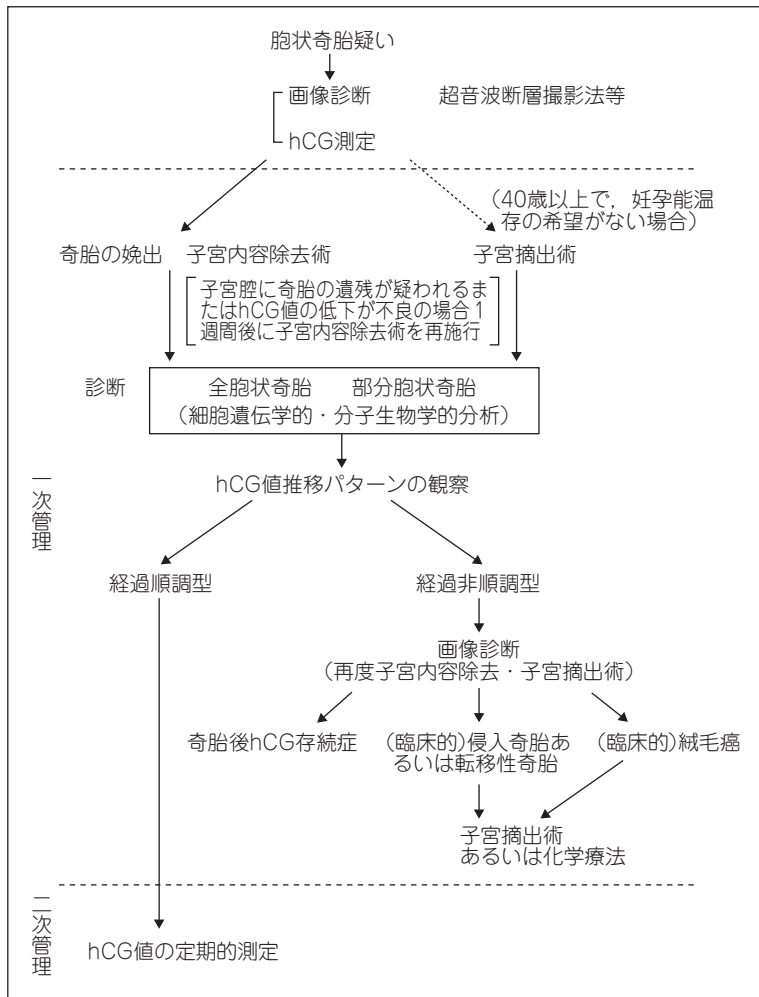
a. 尿中 hCG 測定 24時間蓄尿を用いて測定することを原則とする。

b. 血中 hCG 測定 全 hCG が生物活性を有するので、これを測定することを原則とする。hCG は α -subunit と β -subunit から成る二量体であり、 α -subunit は hLH(human luteinizing hormone)とアミノ酸組成が似ていることから hLH との交差反応が生じることがある。高齢女性や卵巣機能の抑制された女性では脳下垂体から hCG-like substance が分泌されると考えられ、それが本測定系に影響を及ぼすことが知られている。hCG-like substance の実体はまだ明らかではないが、これにより測定値が20~40mIU/ml 程度の高値を呈することがある。血中 LH、FSH 値を測定して高値を確認することや、エストロゲン・プロゲステロン合剤や GnRHa を投与して下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制した状態で hCG 値の低下を確認することで真の hCG 高値との鑑別を行うことができる。 β -hCG は上記の交差反応は少ないが、hCG の生物活性を正確にあらわすものではないといった問題点がある。

4. 治療法

1) 奇胎の娩出

胞状奇胎の診断、管理方法をフローチャートに示す(図 D-6-6)-1)。奇胎の娩出により



(図 D-6-6)-1) 管理フローチャート

診断を確定する。一般に患者が高齢であるほど妊娠に占める胞状奇胎の比率が高いが、奇胎娩出後の続発性変化を生じる割合も高いため、40歳以上で妊娠能保存の希望がない場合には子宮内奇胎(mole in utero)状態での子宮摘出術を選択することもある。

子宮内容除去術で得られた材料は、その全部を生理食塩水などの等張液で十分に洗浄して、血液成分などを除去した後観察する。胞状奇胎の分類の項で述べたようにその診断には肉眼的所見が重要なので十分に観察し、所見を記録する。

2) 化学療法

侵入奇胎あるいは転移性奇胎やhCG値高値をとる奇胎後hCG存続症に対してはメトトレキサート(MTX)、アクチノマイシンD(ACT-D)あるいはエトポシド(VP-16)の単剤化学療法を原則とする。侵入奇胎では通常薬剤耐性は認めない。したがって遺残絨毛組織が消滅するまで確実に治療を行うことで、絨毛細胞の癌化を防ぐことができると考えられる。絨毛癌に対しては強力な多剤化学療法を施行する。

5. 胞状奇胎娩出後管理

絨毛癌の20～30%は胞状奇胎妊娠に続発している。先行妊娠からの絨毛癌続発のリスクは胞状奇胎妊娠が他の妊娠に比して著しく高く、特に40歳以上の症例・侵入奇胎・転移性奇胎が高リスク群であるとされる。絨毛癌の続発を防ぐことが胞状奇胎娩出後管理の目的である。

1) 一次管理

胞状奇胎妊娠後体内に遺残する絨毛組織を早期に発見し、これを除去してhCGゼロの完全寛解に至るまでの管理である。管理の要点は1. 胞状奇胎娩出による子宮腔の空虚化 2. hCG値推移パターンの観察 3. 絨毛組織遺残病巣の発見 4. 遺残絨毛組織の除去などである。

子宮内容除去術による胞状奇胎娩出後に再掻爬術は必ずしも必要ではないが、子宮腔に奇胎の遺残が疑われる場合やhCG値の低下が不良の場合、1週間後に再掻爬術を施行して絨毛組織の遺残がないことを確認する。

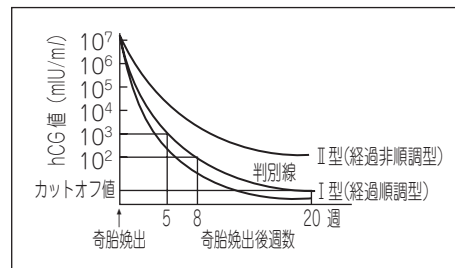
hCG値推移パターンは胞状奇胎娩出日を第0日として、図D-6-6)-2に従って観察する。hCG値は充分低下するまで毎週測定する。尿中hCG値は尿量の過多による影響を受けやすいので、1,000mIU/mlまで下降した後は血中hCG値を測定する。奇胎娩出後5週で1,000mIU/ml、8週で100mIU/ml、20週でカットオフ値の3点を結ぶ線を判別線とする。いずれの時期でもこの線を下回る場合を経過順調型とし、いずれかひとつ以上の時期でこの線を上回る場合を経過非順調型と分類する。

経過非順調型を示す病態を存続絨毛症という。その多くは侵入奇胎あるいは転移性奇胎で、この段階で絨毛癌であることはきわめて稀である。しかしhCGを産生する絨毛組織の遺残の有無を再掻爬術や超音波断層撮影法・MRIなどの画像診断法で検索することが必要である。病巣が確認できれば表D-6-6)-2の絨毛癌診断スコアにより臨床的侵入奇胎あるいは転移性奇胎(clinical invasive mole or metastatic mole)、臨床的絨毛癌(clinical choriocarcinoma)と診断する。転移性奇胎とは転移病巣を有する胞状奇胎を指す。臨床的に病巣が確認されないものを奇胎後hCG存続症(post-molar persistent hCG)と診断し、その後のhCG値の推移に注意する必要がある。

一次管理の終了時に基礎体温の測定を指示する。hCG値の低下とともに月経周期が回復するが、続発変化をとった場合に診断の助けとなることがある。侵入奇胎では基礎体温が二相性周期に回復しない場合が多い。それに対して絨毛癌では二相性周期に回復した後、不規則パターンまたは高温相の延長となることが多い。

2) 二次管理

胞状奇胎妊娠の一次管理終了後、絨毛癌の続発を早期に発見するための管理である。管理の要点は1. hCG値の定期的測定 2. 絨毛癌病巣の発見 などである。続発変化は胞状奇胎妊娠1年以内の比較的短い期間に多いが、数年後に絨毛癌を発症する例もあるので二次管理には期限を設けない。



(図D-6-6)-2) 奇胎娩出後のhCG値の推移パターンの分類

(絨毛性疾患取扱い規約1995年改訂第2版) 奇胎娩出後5週で1,000mIU/ml、8週で100mIU/ml、20週で血中hCG値カットオフ値の3点を結ぶ線を判別線(discrimination line)とし、いずれの時期でもこの線を下回る場合を経過順調型(I型)とし、いずれかひとつ以上の時期でこの線を上回る場合を経過非順調型(II型)と分類する。

(表 D-6-6)-2) 絨毛癌診断スコア表(絨毛性疾患取扱い規約 1995年改訂第2版)

スコア (絨毛癌である 可能性)		0 (~ 50%)	1 (~ 60%)	2 (~ 70%)	3 (~ 80%)	4 (~ 90%)	5 (~ 100%)
先行妊娠*1		胎状奇胎	—	—	流産	—	満期産
潜伏期*2		~ 6 カ月	—	—	—	6 カ月~ 3 年	3 年~
原発病巣		子宮体部 子宮傍結合織 腔	—	—	卵管 卵巢	子宮頸部	骨盤外
転移部位		なし・肺 骨盤内	—	—	—	—	骨盤外 (肺を除く)
肺 転 移 巣	直径	~ 20mm	—	—	20 ~ 30mm	—	30mm ~
	大小不同性*3	なし	—	—	—	あり	—
	個数	~ 20	—	—	—	—	20 ~
尿中 hCG 値		~ 10 ⁶ mlU/m/	10 ⁶ ~10 ⁷ mlU/m/	—	10 ⁷ mlU/m/ ~	—	—
BBT *4 (月経周期)		不規則・一相性 (不規則)	—	—	—	—	二相性 (整調)

[適用] 絨毛性疾患（侵入奇胎または絨毛癌）で病巣が確認された症例。病巣の確認は骨盤内血管造影法（PAG）、胸部 X 線写真、CT、USG などによる。

[採点法] 合計スコアが 4 点以下なら臨床的侵入奇胎あるいは転移性奇胎、5 点以上なら臨床的絨毛癌と判定する。

[注] *1 直前の妊娠とする。

*2 先行妊娠の終了から診断までの期間とする。

*3 肺陰影の大小に直径 1cm 以上の差がある場合に大小不同とする。

*4 先行妊娠の終了から診断までの期間に少なくとも数カ月以上続いて BBT が二相性を示すか、あるいは規則正しく月経が発来する場合に整調とする。なお、整調でなくともこの間に血中 hCG 値がカットオフ値以下であることが数回にわたって確認されれば 5 点を与える。

《参考文献》

1. 絨毛性疾患取扱い規約 改訂第 2 版 東京：金原出版 1995年
2. Kajii T, Oohama K. Androgenic origin of hydatidiform mole. Nature 1977 ; 268 ; 633—634
3. Matsuda T, Wake N. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2003 ; 17 : 827—836
(上岡 陽亮*, 和氣 徳夫*)

*Yousuke UEOKA, *Norio WAKE

*Department of Gynecology and Obstetrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

Key words : Hydatydiform mole · Androgenesis · hCG

索引語：胎状奇胎，雄核発生，絨毛性疾患