

胎児共存部分胞状奇胎の3症例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2014-12-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 仲谷, 美沙子, 田島, 浩子, 川西, 智子, 高橋, 慎治, 内田, 季之, 鈴木, 一有, 古田, 直美, 伊東, 宏晃, 徳永, 直樹, 金山, 尚裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2748

胎児共存部分胞状奇胎の 3 症例

Three cases of partial hydatidiform mole coexistent with a fetus

磐田市立総合病院¹⁾ 浜松医科大学²⁾ 産婦人科

仲谷美沙子¹⁾、田島浩子¹⁾、川西智子¹⁾、高橋慎治¹⁾、内田季之²⁾、鈴木一有²⁾、
古田直美²⁾、伊東宏晃²⁾、徳永直樹¹⁾、金山尚裕²⁾

Department of Obstetrics & Gynecology, Iwata City Hospital,

Hamamatsu University School of medicine

Misako NAKAYA, Hiroko TAJIMA, Tomoko KAWANISHI, Shinji TAKAHASHI,

Toshiyuki UCHIDA, Kazunao SUZUKI, Naomi FURUTA, Hiroaki ITOH, Naoki

TOKUNAGA and Naohiro KANAYAMA

キーワード : hydatidiform mole coexistent with a fetus、partial hydatidiform mole、hyperreactio luteinalis、placental mesenchymal dysplasia

〈概要〉

胎児と胞状奇胎が認められる病態には、胎児が存在する部分胞状奇胎の場合と、正常胎児・全奇胎の双胎の場合がある。

今回、我々は胎児が共存する部分胞状奇胎と診断された 3 例を経験した。3 症例とも妊娠初期に稽留流産となり、子宮内容除去術が施行された。そのうち 2 症例では、施術前に胎盤の超音波断層法像に異常を指摘されておらず、子宮内容除去術後に診断された。胞状奇胎の超音波像は多彩であり、必ずしも典型的な囊胞状所見を示さないこともある。胎芽 (児) を超音波で描出する稽留流産の場合、稀ではあるが胎児共存奇胎の可能性を念頭に置き、慎重に超音波検査を行い、胎盤・絨毛組織の病理検査を怠らないことが重要と考えられた。

〈緒言〉

胎児と胞状奇胎が認められる病態は 2 つあり、多くは胎児が共存する部分胞状奇胎である。

まれに正常胎児・全奇胎の双胎 (complete hydatidiform mole coexistent with a fetus: CHMCF) である場合があり、発生頻度は 1 万～10 万妊娠に 1 例とされ、胞状奇胎の 1.1% を占めると報告されている¹⁾。今回、我々は胎児が共存する部分胞状奇胎と診断された 3 例を経験したため報告する。

〈症例〉

【症例 1】

24 歳 妊娠歴 : 1 経妊 1 経産 (22 歳:正常経膈分娩) 既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 無月経のため近医受診し妊娠 8 週と診断された。妊娠 12 週時に胎児心拍の消失と胎児の全身浮腫を認め、稽留流産の診断にて当院へ紹介された。当院入院時の超音波断層法所見でも胎児心拍を認めず、胎児像・絨毛像に異常を指摘されなかった(図 1)。子宮内容除去術を施行し、病理検索を行った。肉眼的所見(図 2)では部分的な絨毛の囊胞化(径 1mm～1cm 程

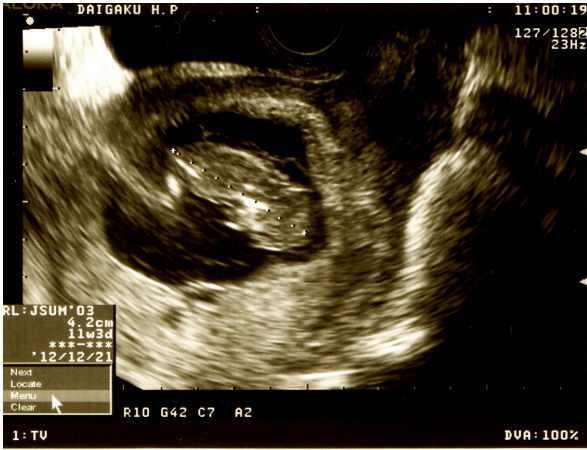


図 1 : 症例 1 妊娠 12 週の超音波像



図 3 : 症例 1 再掻爬前の MRI 像(T2WI 造影)
明らかな造影腫瘍を認めなかった

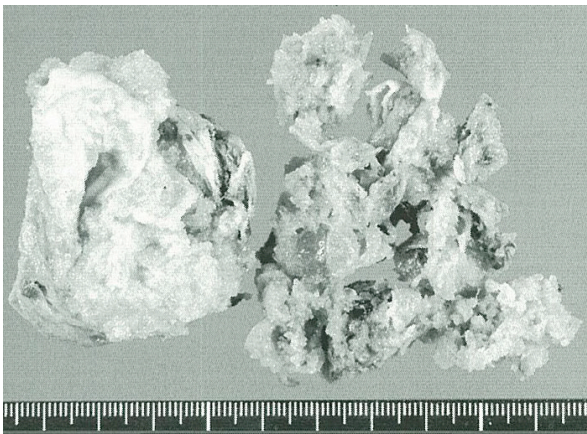


図 2 : 症例 1 初回掻爬の子宮内容物

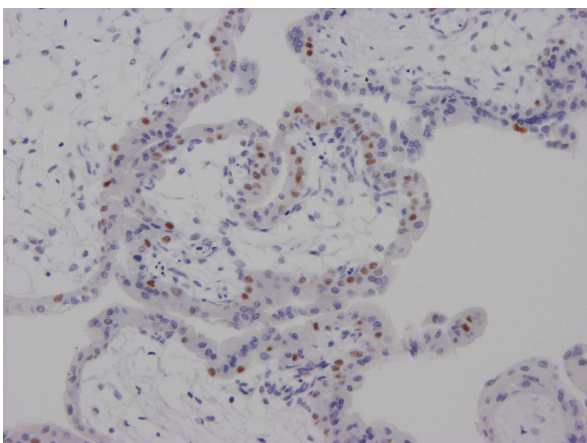


図 4 : p57^{kip2} 免疫染色

cytotrophoblast と絨毛間質細胞の核に陽性
所見を認める

度)を認めた。組織学的所見でも絨毛の水腫状変化と栄養膜細胞(trophoblast)の増生・陥入像がみられた。免疫染色で母方アレルを含む場合に陽性となる p57^{kip2} を調べたところ、細胞性栄養膜細胞(cytotrophoblast)と絨毛間質細胞の核に陽性所見が認められたため、胎児が共存する部分胞状奇胎と診断された。奇胎娩出後 14 日目の血中 hCG 値は 100 mIU/ml であった。20 日目に多量の性器出血を認めて来院した。血中 hCG 値は 7.4 mIU/ml と低下していたが、経陰超音波では子宮内に血流豊富な腫瘍性病変を認め絨毛組織の遺残を疑った。造影 MRI(図 3)では子宮内に T2 強調画像で高信号の液体貯留を認めたが、明らかな造影される腫瘍性病変は認めなかった。再度の子宮内容除去術を施行した。摘出標本の病理検索では部分胞状奇胎であり、細胞性栄養膜細胞の一部に p57^{kip2} 陽性所見を認めた(図 4)。その後、血中 hCG 値は奇胎娩出後 6 週に 3.3mIU/ml まで低下した。

【症例 2】

18 歳 妊娠歴 : 0 経妊 0 経産
既往歴 : 極低出生体重児として出生。

現病歴：無月経となり妊娠 8 週に当院を受診した。経膈超音波像では胎芽と共に、絨毛の multivesicular pattern を認め(図 5)、胎児共存奇胎が疑われた。血中 hCG 値は 10 万 mIU/ml であった。妊娠 10 週時に胎児心拍の消失を認めた。妊娠 11 週時点の血中 hCG 値は 6.5 万 mIU/ml であり、1 回目の子宮内容除去術を施行した。病理検索では、絨毛の水腫状変化・貝殻模様の輪郭 (scalloping) ・槽 (cistern) 形成・豊富な間質細胞など、全奇胎と共通した所見もある一方で、栄養膜細胞の増生が部分的であること・胎児や胎児赤血球が観察されることから、胎児が共存する部分胞状奇胎として矛盾しない所見であった。1 週間後に再度の子宮内容除去術を施行したところ、組織学的に胞状奇胎の所見は認めなかった。以降は外来経過観察としているが、血中 hCG 値は順調に低下を続け、奇胎娩出後 25 週よりカットオフ値以下のまま推移している。

【症例 3】

25 歳 妊娠歴：0 経妊 0 経産

既往歴：SLE (PSL 5mg/day 内服)

自然妊娠成立後、SLE 合併妊娠の妊娠管理目的に当院受診となった。妊娠 6 週時の超音波断層法所見にて、胎芽心拍が確認され(図 6)、両側の卵巣ともに多嚢胞性に 4~6cm 程度まで腫大していた。

hyperreactio luteinalis (黄体化過剰反応) を疑う一方で、片側の嚢胞内には隔壁様の超音波像も認めため、卵巣嚢腫合併妊娠も鑑別疾患として考えられた。血中 hCG 値は 2.3 万 mIU/ml であった。妊娠 8 週時に胎児心拍消失し稽留流産と診断された。子宮内容除去術にて肉眼的に 1-2mm 大の水腫状の絨毛を認めた。病理検索では間質の槽形成・栄養膜細胞の封入

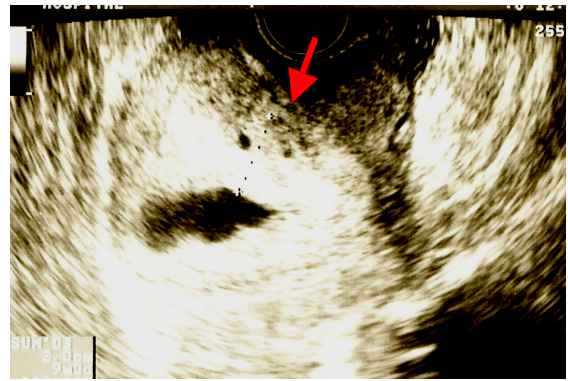


図 5：症例 2 妊娠 8 週の超音波像
multivesicular pattern(→)を認める

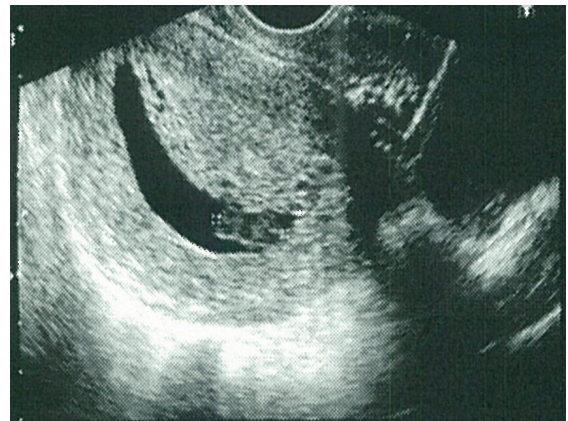


図 6：症例 3 妊娠 6 週の超音波像

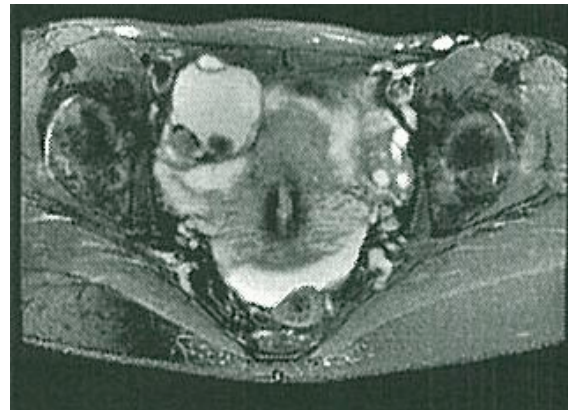


図 7：症例 3 分娩後MRI I 像 (T2WI)

像の他に、栄養膜細胞の局所的な増生・胎児赤血球を認め、胎児が共存する部分胞状奇胎と診断された。施術後に卵巣径は急速に縮小したが、右卵巣のみ超音波像では 3.5cm と腫大していた。MRI 検査を施行したところ成熟嚢胞性奇

形腫の診断であった(図 7)。左卵巣は卵胞様構造を複数認めたが正常大であった。以降は右卵巣嚢腫と血中 hCG 値を外來経過観察の方針とした。血中 hCG 値は奇胎娩出後 24 週目にはカットオフ値まで順調に低下し、以降外來経過観察中である。

〈考察〉

胎児共存奇胎は、近年は ART の普及に伴う多胎妊娠の増加の影響で、発症頻度も増加しているとの指摘がある¹⁾²⁾。

胎児共存奇胎には、胎児が共存する部分胞状奇胎の場合と、正常胎児・全奇胎の双胎の場合がある¹⁾。胎児が共存する部分胞状奇胎の多くは 2 精子受精に基づく 3 倍体で構成され、大部分は妊娠中期に至らず胎内死亡となる。続発率は全奇胎に比べ低率である。正常胎児・全奇胎の双胎の場合、胎児染色体は正常であり生児を得ることは可能であるが、後述するように妊娠中・分娩後・児の合併症が起こりうる。今回の 3 症例は、いずれも胎児が共存する部分胞状奇胎であった。多くの報告で胎児共存奇胎と報告されているものは CHMCF であり、発生頻度は 1~10 万妊娠に 1 例、胞状奇胎の 1.1%とされている。胎児が共存する部分胞状奇胎は明確に診断されていない場合も多く、正確な発生率を把握することは困難である。

診断の第 1 歩は超音波検査である。

超音波検査で全奇胎は特徴的なエコー像 (multivesicular pattern) を呈する。これとは明らかに分離された正常形態胎盤の存在を認めた場合、特にその両者の間に絨毛膜の存在を認めた場合には二卵性双胎に由来する胎児共存奇胎が示唆されるが、超音波検査だけで診断を確定することはできない。超音波検査あるいは MRI 検査などにより胎児共存奇胎が疑われた

場合は、羊水染色体検査を行うことにより、胎児が正常核型であれば胎児共存全奇胎など、3 倍体であれば胎児が存在する部分奇胎が疑われ、妊娠継続の可否についての判断材料になる³⁾。

最終的に全胞状奇胎・部分胞状奇胎の診断は主に組織学的所見に基づいて行われるが、組織学的検査だけではそれらの鑑別が困難な場合がある。そのような場合、免疫組織化学的検査あるいは DNA 多型解析による検査が有用である。

絨毛のゲノム構成の違いを DNA 多型解析などで証明する方法は、胎児共存全奇胎と部分胞状奇胎とを鑑別するうえで最も信頼のおける方法である。しかし、DNA 診断のための組織採取にあたって、正常絨毛・奇胎絨毛・脱落膜を厳密に分離する必要があり、流産例などでは正常絨毛と奇胎絨毛が混在して解析が困難なこともある。さらに DNA 分析は一部の施設を除いて実施が困難である¹⁾³⁾⁶⁾。

免疫組織化学的検査としては、11 番染色体 (11p 15.5) のインプリント遺伝子クラスター状に存在する遺伝子の産物である p57^{kip2} や TSSC3 (tumor suppressing subtransferrable candidate 3) に対する抗体を用いる。

そのうち、p57^{kip2} は父性インプリンティングを受けるため、母方アレルを有する場合のみ陽性となる。したがって、細胞性栄養膜細胞と絨毛の間質細胞において、雄核発生の全奇胎では陰性となり、母方アレルを有する部分奇胎・流産・正常妊娠では陽性となる。

小松ら³⁾は、CHMCF で正常妊娠の絨毛と全奇胎の絨毛が混在して採取された場合は DNA 診断が困難となる一方で、p57^{kip2} 免疫染色では逆に同一切片状に正常絨毛 (染色陽性) と全奇胎絨毛 (染色陰性) が混在しているほうが診断がしやすく、組織形態との対比を同時に行

	CHMCF	胎児が共存する部分胞状奇胎	間葉性異形成胎盤
核型	diploid(正常/雄核発生)	triploid	diploid
胎児	正常	triplicity IUGR, IUFD	BWS, IUGR, IUFD
母体血中 hCG	高値	高値	正常/ 軽度高値
超音波 MRI 所見	正常絨毛領域 multivesicle 領域が明確に区別	一様に multivesicule	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}	trophoblast に陰性	trophoblast に陽性	絨毛内の間質・血管に陰性
母体の主な続発疾患	存続絨毛症/ 絨毛癌	存続絨毛症/ 絨毛癌	—

表 1：胎児と嚢胞化絨毛が共存する場合の鑑別疾患

BWS:Beckwith-Wiedemann syndrome

IUGR:intrauterine growth restriction

IUFD:intrauterine fetal death

うことができるとしている。また包埋から数年経過した検体であっても十分に診断が可能としている。子宮内容除去術により挫滅した検体で、通常の病理組織学的検査では診断が困難な場合、免疫染色は有用と考えられる。

症例	1	2	3
年齢	24	18	25
妊娠歴	G	1	0
	P	1	0
既往歴	なし	極低出生体重児	SLE
妊娠初期 hCG 値 (mIU/ml)	—	10 万 [妊娠 8 週]	11 万 [妊娠 8 週]
初期診断	稽留流産 12 週	胎児共存奇胎	妊娠 8 週 黄体化 過剰反応
妊娠の転帰	稽留流産 12 週	稽留流産 10 週	稽留流産 8 週
加療内容	D&C 2 回	D&C 2 回	D&C
加療後の経過	経過順調型	経過順調型	経過順調型 HL の治癒
確定診断	胎児共存奇胎(部分胞状奇胎)		
診断根拠	病理	超音波	病理

表 2：3 症例の比較

妊娠初期に、胎児と嚢胞化絨毛が同時に観察された場合の鑑別疾患を表 1 に示す¹⁾⁴⁾⁵⁾。

胎児共存奇胎と似たような超音波所見を示す疾患として、間葉性異形成胎盤(placental mesenchymal dysplasia:PMD)がある。肉眼的には、胎盤の胎児面には怒張し蛇行する血管が、母体面には水腫状に腫大した絨毛が認められ、超音波像ではしばしば部分奇胎と誤って診断される。組織学的には栄養膜細胞の増殖が欠如していることから鑑別できる。形態学的な異常所見を示さないこともあるが、約 20%の児で胎児発育遅延をきたすことや、約 30%の児で子宮内胎児死亡となることもある。また、約

20% の児で Beckwith-Wiedemann 症候群 (BMS) の特徴 (臍ヘルニア, 巨舌症, 内臓巨大症) を示すことがある。いずれにしても、胎状奇胎と診断され無用の人工妊娠中絶がなされないよう、鑑別診断として考慮する必要がある¹⁵⁾。

今回の 3 症例は、いずれも妊娠 8 週から 12 週の間で胎児心拍が消失し、子宮内容除去術を施行した。症例 2,3 では組織学的所見により部分胎状奇胎の診断がなされ、症例 1 では加えて p57^{kip2} 陽性所見が確認された。ただし、子宮内容除去術より以前に胎児共存奇胎と診断できていたのは症例 2 のみであり、症例 1・症例 3 では施術後の病理検索によって初めて胎児が共存する部分胎状奇胎の診断がなされた。前述したように超音波所見にて特徴的な奇胎像が得られれば、鑑別疾患として胎児共存奇胎があげられる。しかし、妊娠初期の胎児(芽)が微小であり、胎状奇胎が胎状化していない段階では、症例 1,3 のように特徴的な超音波所見が得られないままに稽留流産と診断してしまう可能性も考えられる。胎児が共存する部分胎状奇胎の明らかな発症頻度は不明だが、実際の臨床の場では見過ごされている症例もある可能性があり、医療者の認識以上に発症頻度は高い可能性もある。

特に近年の超音波検査の進歩に伴い、より初期の妊娠および初期の胎状奇胎の診断を求められるようになってきている。胎状奇胎における超音波検査の精度について報告した Sebire⁷⁾ によれば、155 例の胎状奇胎症例(部分胎状奇胎・全奇胎を含む)のうち超音波検査にて診断できたのは 53 例(34%)、そのうち部分胎状奇胎に限れば 91 例中 16 例(18%)のみであったとしている。

胎状奇胎を見逃したまま子宮内容除去術を行った場合、病理組織学的検討が行われな限り自然流産として扱われる。そのまま通常の流産後として管理の手を離れば、存続絨毛症・絨毛癌などの続発症を見逃す可能性もある⁸⁾。超音波像にて胎児(芽)の描出を得ても、胎児共存奇胎の可能性も念頭におき、画像所見・病理所見を検索する姿勢が必要であると思われる。また、CHMCF と部分胎状奇胎では続発率が大きく変わるため、組織学的所見にて鑑別が困難な場合は、免疫組織化学的検査や遺伝子解析による鑑別まで行うことが望ましい⁹⁾。

胎児共存奇胎の管理法は、胎児が共存する部分胎状奇胎か CHMCF かで異なる。妊娠初期に超音波所見などから胎児共存奇胎の診断ができていたとしても、妊娠中に胎児が共存する部分胎状奇胎か CHMCF かの鑑別をする方法については現状では羊水検査が必要である。検査可能週数になるまでは母体・胎児(芽)共に定期的にフォローしていく必要がある。

CHMCF と診断することができた場合は、生児を得る可能性もある。しかし、妊娠中に異常出血・妊娠高血圧症候群などの合併症を発生する頻度が高く、児の生存可能時期まで妊娠を継続できるのは約 40% である。妊娠が継続されたとしても早産がほとんどであり、奇形の頻度もやや高いとされている。分娩後にも侵入奇胎や絨毛癌などの続発症を発症するおそれがあることから、妊娠を継続するか否かよく検討することが必要となる¹⁴⁾¹⁰⁾。

症例 3 において妊娠初期より両側卵巣の多嚢胞性腫大を呈し、子宮内容除去術後に急速に縮小した。経過より、黄体化過剰反応 (hyperreactio luteinalis:HL) を強く疑った。

HL は、妊娠中発症する両側卵巣の多嚢胞性

		OHSS	HL	悪性腫瘍
排卵誘発		○	—	—
E ₂		↑↑	↑	△
hCG		↑	↑	△
テストステロン		↑	↑	△
超音波所見	両側	○	○	△
	片側	—	—	○
	充実成分	—	—	◎
	多嚢胞性	◎	◎	△
	非妊時の腫大	—	—	○

表 3 : HL の鑑別疾患

↑↑ : 著明に上昇 ↑ : 上昇

◎高頻度に認める ○認める △認めることもある —認めない

病変であり、OHSS に類似した症状を呈する。

超音波所見の特徴として、多くは両側性・多嚢胞性であり、卵巣の腫大を引き起こす。嚢胞内の出血や、部分的な梗塞壊死を伴うこともあるが、充実部分は認めない。病理学的には内茨膜細胞の黄体化・間質浮腫が特徴的である。

HL は胎状奇胎・絨毛癌・胎児水腫などに関連して発生することが多い。しかし、血中 hCG 値が通常程度である正常妊娠でも発症し、かつ血中 hCG 高値の女性すべてに発症するわけではないため、単純に血中 hCG 高値のみが発症に関与するわけではないと考えられている。発症機序として明らかなものは不明だが、FSH レセプターの異常や血中 hCG に対する卵巣の感受性が増加することによるものと考えられている。HL 患者ではテストステロンやエストラジオールも高値になることが多いため、これらのホルモンの関与も考えられている 11)・15)。

HL の一般的な治療法は、基本的に OHSS

に準じて補液・アルブミン投与・低分子量ヘパリン療法・低用量ドパミン療法・利尿剤投与などの保存的治療が第一選択となる。合併症として卵巣萎縮を起こした場合や、腹水・卵巣による圧迫症状が強い場合には手術療法も考慮される。また、超音波所見などから悪性腫瘍を否定できない場合は、試験開腹を行い、迅速病理検査により術式(付属器摘出の是非)を決定することがすすめられる。

今回、症例 3 では妊娠初期の超音波所見から HL を疑い、実際、子宮内容除去術後の血中 hCG 値の低下に伴って卵巣径の縮小を認めた。片側は卵巣嚢腫であったが、妊娠が継続されていた場合でも安易に手術療法(付属器切除術)にふみきらず、妊孕性の温存を心がけることが必要である。また、HL の治癒を得た後にも、卵巣腫瘍の合併の有無を再度検索することも必要と考えられた。

〈結論〉

今回、我々は胎児が共存する部分胎状奇胎の 3 例を経験した。胎児(芽)が超音波で描出される稽留流産の場合、稀ではあるが胎児共存奇胎の可能性を念頭に置き、慎重に超音波検査を行い、胎盤・絨毛組織の組織学的検査を怠らないことが重要と考えられた。

本論文の内容は第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) 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 3 版 金原出版 2011
- 2) 松井英雄, 木原真紀, 碓井宏和, 他. 胎児共存奇胎の診断, 管理と治療の問題点. 産婦の実

- 際 2006 ; 55 : 633-636,
- 3)小松央憲, 鈴木円香, 栗原務, 他. 不妊治療後発症した胎児共存奇胎の診断に P57KIP2 免疫染色が有効であった 1 例. 関東産婦誌 2013 ; 50 : 91-97,
- 4)木原真紀, 松井英雄, 碓井宏和, 他. 胎児共存全奇胎と部分奇胎. 産科と婦人科 2009 ; 3 : 289-293
- 5)大場隆. 胞状奇胎診断の up-to date. 日産婦誌 2009 ; 61 : 321-324
- 6)小林正幸, 中川達史, 平野開土, 他. 初期胞状奇胎の診断法について. 産科と婦人科 2009 ; 3 : 277-281
- 7)N.J.Seibre,H.Rees,F.Paradinas,et al. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18 : 662-665
- 8)大場隆, 三好潤也, 片渕秀隆. 早期胞状奇胎の診断. 産婦人科治療 2009 ; 10 ; 419-424
- 9)伊藤嵩博, 川北かおり, 小菊愛, 他. 生児を得た胎児共存奇胎の 1 例 産婦の進歩 2013 ; 65 : 75-82
- 10)小笠原英理子, 奥田靖彦, 島崇, 他. クリニカルカンファレンス腫瘍. 妊娠 34 週に肺, 肝転移を診断した胎児共存奇胎の 1 例. 日産婦関東連合会報 2005 ; 42 : 79-87
- 11)Robert.J.Kurman :Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract Fifth edition 690-691
- 12) F.Gary Cunningham,MD,et al. Williams OBSTETRICS 23rd Edition
- 13)Awatif Al-Nafussi Tumor Diagnosis 2Ed:Practical approach and pattern analysis
- 14)Haleema A.Hashmi,Amber Tufail. Hyperreactio Luteinalis in Association with Molar Pregnancy. Pakistan Journal of surgery Volume24, Issue2, 2008
- 15)Gloria Chiang,BA,Deborah Levine,MD Imaging of Adnexal Masses in Pregnancy. J Ultrasound Med 2004 ; 23 : 805-819