

症例報告 異所性妊娠後に発症した存続絨毛症の1例

昭和大学藤が丘病院産婦人科

吉泉 絵理* 佐々木 康 濱田 尚子
岡田あかね 丸山 大介 竹中 慎
中林 裕貴 福谷 梨穂 村元 勤
岡崎美寿歩 山下 有加 中山 健
森岡 幹 小川 公一

昭和大学藤が丘病院臨床病理診断科

磯邊 友秀 大池 信之

昭和大学江東豊洲病院臨床病理診断科

九島 巳樹

抄録：存続絨毛症はあらゆる妊娠の終了後に起こり得る疾患である。今回、異所性妊娠終了後に血中 hCG の再上昇を認め、存続絨毛症の診断に至った症例を経験したので報告する。症例は 35 歳女性、1 妊 1 産。下腹部痛を主訴に受診した。妊娠反応陽性、最終月経より妊娠 6 週であるが、経陰超音波検査では子宮内に明らかな胎嚢を認めず、右付属器領域に不整形の胎嚢様腫瘍と Douglas 窩に腹腔内出血を示唆する echo free space を認めた。血中 hCG 値は 13,453 mIU/ml であった。異所性妊娠破裂の疑いと診断し試験開腹術を施行した。右卵管角より活動性出血を認め、右卵管角の楔状切除、右卵管切除術を施行した。術中肉眼所見、病理学的所見より腹膜妊娠の破裂と診断した。絨毛成分を認めたが胎状奇胎は認めなかった。血中 hCG 値は術後 5 日目に 568 mIU/ml まで低下した。経過良好にて退院した。術後 3 週間目の検診時、血中 hCG 値は 3,093 mIU/ml と再上昇しており、絨毛性疾患の続発症を疑い造影 MRI・CT により全身を検索した。画像上明らかな病巣は確認できなかった。存続絨毛症と診断し、MTX 療法 (20 mg/day, 5 日間筋注) により治療した。合計 4 コース施行後に血中 hCG 値は cut off 値以下となった。以後、現在まで順調な経過をたどっている。存続絨毛症は、先行妊娠が胎状奇胎の場合には、管理指針に則り hCG の再上昇から診断できるが、非胎状奇胎妊娠の場合にはその発症を疑うことは容易ではない。本症例では、組織学的に胎芽成分の一部を認めており全胎状奇胎は否定されたが、部分胎状奇胎と正常妊娠の判別を行うためにマイクロサテライトマーカーを用いた DNA 多型解析を施行した。その結果、正常 2 倍体妊娠であると推定された。一般に流産後の管理において、hCG を測定するか否かの指針はない。存続絨毛症発症の可能性を念頭に置き、少なくとも異常妊娠後は血中 hCG 値が陰性化するまでフォローすることが異常の早期発見につながると考えられた。

キーワード：異所性妊娠、存続絨毛症、DNA 多型解析、MTX 療法

緒 言

胎状奇胎をはじめあらゆる妊娠の終了後、血中 hCG (human Chorionic Gonadotropin, ヒト絨毛性ゴナドトロピン) 値の測定や画像検査などにより、侵入奇胎など絨毛性疾患の続発が疑われるが、病巣

の組織学的確認が得られないために診断を確定し得ないものを存続絨毛症という¹⁾。今回われわれは、異所性妊娠術後に hCG の再上昇を認め存続絨毛症と診断し、全身化学療法を要した症例を経験したため報告する。

*責任著者

症 例

症例：32歳，女性。

妊娠分娩歴：1妊1産。

月経歴：28日型，整順。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：20XX年5月，続発性無月経と下腹部痛を主訴に近医を受診した。近医にて妊娠反応が陽性であり，最終月経より妊娠6週であった。経膈超音波検査では子宮内に胎嚢を認めず，異所性妊娠が疑われたため当院へ紹介となった。

初診時診察所見：血圧84/60 mmHg，心拍数80回/分，体温36.4℃。腹部は平坦・軟であったが，下腹部中心に圧痛を認めた。内診上，子宮は前傾前屈，鶯卵大，可動性良好であり，子宮に軽度の圧痛を認めた。経膈超音波検査では子宮内に明らかな胎

嚢を認めず，右付属器領域に不整形の胎嚢様腫瘤と，Douglas窩に腹腔内出血を示唆するecho free spaceを認めた(図1)。血液・生化学検査では，ヘモグロビン10.0 g/dl，血小板 $10.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，D-ダイマー1.9 $\mu\text{g/ml}$ ，フィブリノーゲン251 mg/dl，血中hCG13,453 mIU/mlであった。

以上から異所性妊娠破裂の疑いと診断し試験開腹術の方針とした。

手術所見：下腹部横切開にて開腹した。腹腔内は凝血塊で占拠され，除去すると右卵管角より活動性出血を認めた(図2)。肉眼的に右卵管には異常所見を認めなかった。右卵管角の楔状切除，並びに右卵管切除術を施行し，腹腔内の凝血塊も全て用手的に回収した。また，十分量の生理食塩水で腹腔内の

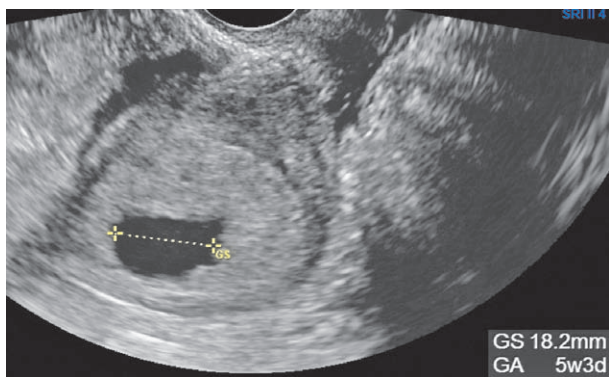


図1 経膈超音波検査画像

子宮内に明らかな胎嚢を認めず，右付属器領域に約18 mm (妊娠5週4日相当)の不整形胎嚢様腫瘤を認めた。

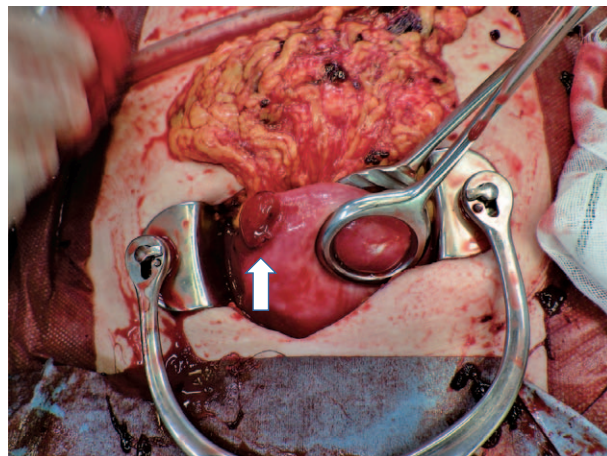


図2 開腹時所見

足側より撮影。右卵管角より活動性出血(↑)を認めた。

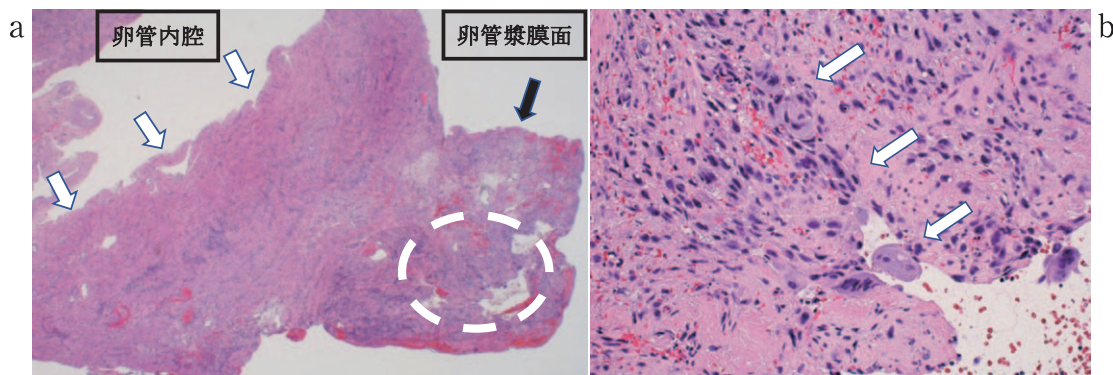


図3 病理組織学的所見

a：HE染色(2×10倍)．卵管筋層部(↑)から突出する病変(↑)を認めた。

b：HE染色(20×10倍)．図3aの点線で囲んだ部位の強拡大．卵管漿膜面突出部に脱落膜病変と栄養膜細胞(↑)を認めた。

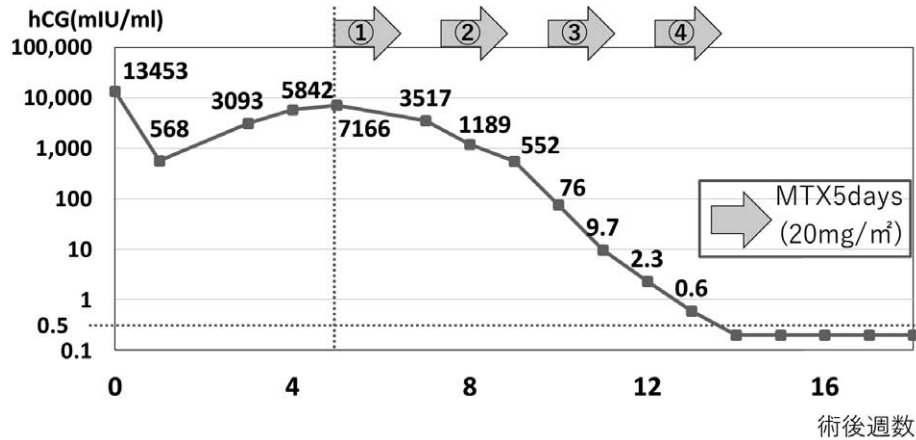


図 4 血中 hCG 値の推移

洗浄を行った。最後に子宮内容除去術を施行したが、肉眼的に脱落膜組織のみで明らかな絨毛組織を認めなかった。腹腔内出血量は凝血塊を含め 780 g であった。摘出した右卵管、右卵管角、腹腔内凝血塊、子宮内容物全てを病理検査に提出した。

病理学的所見：右卵管内に異常所見を認めず、右卵管・卵管角に絨毛成分は認められなかった。卵管角外側面（筋層あるいは漿膜面）に栄養膜細胞がみられ、同漿膜側に着床部の変化を認めた（図 3a, b）。また、腹腔内凝血塊より絨毛成分と胎芽の一部と考えられる組織を認めた。子宮内容物は脱落膜成分のみであった。いずれの部位にも胎状奇胎や悪性所見は認めなかった。

術後経過：術中所見並びに病理学的所見より、腹膜妊娠の破裂と診断した。血中 hCG 値は術後 5 日目に 568 mIU/ml まで低下し、術後 7 日目に退院した（図 4）。肉眼診断では腹膜妊娠の破裂を考えたが、病理組織学的検査結果が判明するまで念のため hCG のフォローを行う方針とした。術後 3 週間目の検診時、自覚症状を認めないにもかかわらず、血中 hCG 値は 3,093 mIU/ml と再上昇しており、絨毛性疾患の続発症を疑い造影 MRI・CT により全身を検索した。画像上明らかな病巣は確認出来なかった。経膈超音波検査では子宮内膜が 10 mm 程度と軽度肥厚を認めたため、子宮内絨毛遺残を否定するために子宮内膜組織診を施行したが、明らかな絨毛成分を認めなかった。今回の異所性妊娠が胎状奇胎妊娠であるかどうかを検討するためにマイクロサテライトマーカーを用いた DNA 多型解析検査を施行

したところ、正常 2 倍体妊娠であることが確認された。妊娠終了後、一旦は hCG が低下したがその後再上昇したため、臨床的に絨毛性疾患の続発症が疑われた。しかしながら、画像所見や病理組織学的に明らかな病巣が確認できず、存続絨毛症と診断した。絨毛性疾患取扱い規約に則り、全身化学療法として MTX 療法（20 mg/day, 5 日間筋注）を選択し治療した。合計 4 コース施行後に血中 hCG 値は cut off 値以下となった。以後、現在まで hCG は陰性のまま順調な経過をたどっている。

考 察

絨毛性疾患は、そのほとんどが挙児希望のある生殖年齢に発症する。全胎状奇胎（全奇胎）の約 10～20%、部分胎状奇胎（部分奇胎）の 2～4% に侵入奇胎の続発が認められる^{1,2)}。管理方法として、胎状奇胎娩出後は定期的に血中 hCG 値を測定し、測定感度以下に至るまで観察をすることが必要であり、娩出後 24 週までの期間に行われる管理を一次管理と呼ぶ¹⁾。この期間に hCG の再上昇が認められた場合には、画像検査などにより全身検索を行って、hCG を産生し得る病巣の検出に努める。本来、病理学的検査に基づき続発症の診断がなされるが、生殖年齢にある患者においては子宮摘出を含め病巣摘出が困難なことが多く、臨床所見から存続絨毛症と診断し治療が行われる症例が大部分である。

存続絨毛症はあらゆる妊娠の終了後に起こり得る疾患であり、先行妊娠が胎状奇胎であれば一次管理中に hCG の再上昇から存続絨毛症の発症が疑われ

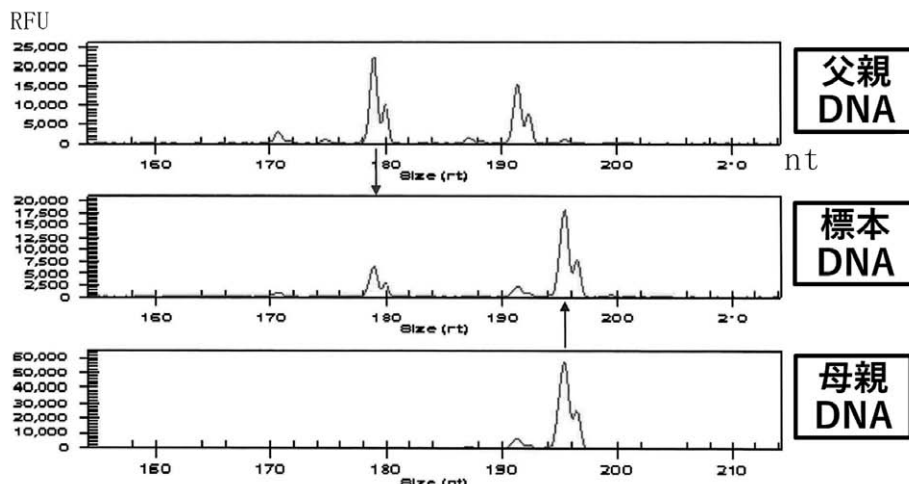


図5 マイクロサテライトマーカーを用いたDNA多型解析結果
 グラフ単位 縦軸：RFU (relative fluorescence units), 横軸：nt (nucleotide)
 4番染色体上のマイクロサテライトマーカー (FGA) を標的とした解析結果を示す。
 中央 (組織標本) の低分子側 (左側) ピークは父親ゲノム由来, 高分子側 (右側) ピークは母親ゲノム由来に相当し, 両親由来と考えられた。他4つのマイクロサテライトマーカー (D18S51, D20S471, D22S684, vWA) でも同様の結果であった。

るが、非胎状奇胎妊娠からの続発症を疑うことは必ずしも容易ではない^{3,4)}。通常、その多くは胎状奇胎妊娠後に続発する。

近年、超音波診断装置の発展により、妊娠早期の段階で流産の診断が行えるようになったため、典型的な絨毛変化を有する胎状奇胎が少なくなっている。病理組織学的にも診断が困難な症例が認められ、胎状奇胎が見逃されてしまう危険性も指摘されている。そこで、胎状奇胎の診断精度を高める検査手段として、p57^{Kip2}あるいはTSSC3を用いた免疫組織化学的検査やマイクロサテライトマーカーを用いたDNA多型解析が有用であるとされる^{1,5)}。雄核発生である全奇胎において、これら免疫組織化学的検査では栄養膜細胞が染色されず、部分奇胎あるいは正常妊娠流産 (ともに染色される) との鑑別が可能であるが、免疫組織化学的検査では部分奇胎を除外することは不可能である。本症例では病理組織学的に胎児成分を認めており全胎状奇胎は否定されたが、存続絨毛症を続発したと考えられたため、部分奇胎の鑑別診断を行う必要があると考えた。そこで、マイクロサテライトマーカーを用いたDNA多型解析を施行した。この検査では、妊娠組織と両親の血液から個人識別に用いられるマーカー (Short Tandem Repeat [STR] Marker) を抽出し比較す

ることで、2倍体 (両親由来あるいは雄核発生である全奇胎) もしくは3倍体 (部分奇胎) かを判別することが可能である。本症例では、5種類の識別マーカーを調べた結果、両親由来の正常2倍体妊娠であると判別された (図5)。

本症例は異所性妊娠の中でも稀である腹膜妊娠であることから、hCG再上昇の原因として腹腔内の残存絨毛細胞が再生着した可能性も排除できない。しかし手術時には可能な限り腹腔内出血を回収し、また十分量の生理食塩水で洗浄しており、その可能性は非常に低いと考えている。実際に自覚症状なく、理学所見、超音波検査、造影MRI・CT検査でも明らかな異常を検出できなかった。

通常、流産後の管理において、hCGを測定するかどうかについて決まりはなく、症例ごとにその担当医の方針に委ねられる。当院では異所性妊娠術後は血中hCG値の陰性化を確認するまで経過観察を行う方針としており、幸い存続絨毛症の発症に気付くことが出来た。理想的には全ての妊娠終了後にhCGを測定し、陰性化するまで経過観察することが望ましいが、本症例の経験から、少なくとも異所性妊娠終了後にはhCGを測定し、陰性化を確認すべきであると考えられる。

今回われわれは、異所性妊娠後に発症した存続絨

毛症の1例を経験した。存続絨毛症はあらゆる妊娠の終了後に発症し得る疾患であり、常に存続絨毛症発症の可能性を念頭に置き、hCGを経時的に測定することが早期発見につながると考えられた。

利益相反

本論文投稿に際して、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編. 絨毛性疾患取扱い規約. 第3版. 東京: 金原出版; 2011.
- 2) 井篁一彦, 野村誠二, 山本英子, ほか. 本邦における絨毛性疾患の発生動向. 産婦の実際. 2006;55:595-600.
- 3) Kaneki E, Kobayashi H, Hirakawa T, *et al.* 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.
- 4) Sasaki S, Sasaki Y. Japanese trial for classification of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2008;53:583-586.
- 5) 佐々木康, 前田雄岳, 遠武孝祐, ほか. p57kip2の免疫組織化学染色法が診断に有用であった全胞状奇胎の1例. 日産婦神奈川会誌. 2011;48:22-25.

A CASE OF PERSISTENT TROPHOBLASTIC DISEASE AFTER TREATMENT
OF ECTOPIC PREGNANCY

Eri YOSHIIZUMI, Yasushi SASAKI, Shoko HAMADA,
Akane OKADA, Daisuke MARUYAMA, Shin TAKENAKA,
Hiroki NAKABAYASHI, Riho FUKUTANI, Tsutomu MURAMOTO,
Mizuho OKAZAKI, Yuka YAMASHITA, Ken NAKAYAMA,
Miki MORIOKA and Koichi OGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University Fujigaoka Hospital

Tomohide ISONABE and Nobuyuki OOIKE

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital

Miki KUSHIMA

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Showa University Koto Toyosu Hospital

Abstract — Persistent trophoblastic disease (PTD) is known to develop after molar pregnancy in general, but there is a possibility for development in any kind of gestation. We report a case of PTD after treatment of ectopic pregnancy. A 35-year-old woman, G1P1, was underwent salpingectomy and wedge resection of right side uterine cornea, due to the rupture and continuous hemorrhaging in the abdomen. Chorionic villi were obtained from the bleeding mass in the abdominal cavity microscopically, and no abnormality was seen, such as a hydatidiform mole. Serum human chorionic gonadotropin (hCG) was once decreased to 568 mIU/ml at 5 days after surgery, but it was elevated to 3,093 mIU/ml within 3 weeks. Pelvic MRI and whole body CT scan were performed to determine a focus of abnormality because continuously elevated hCG was indicated. No abnormal findings were found, and PTD was finally diagnosed. We also performed DNA polymorphism analysis and confirmed biparental diploid. Single agent chemotherapy with methotrexate was administrated and hCG was decreased week by week. The levels of hCG became negative after 4 cycles of chemotherapy, and were maintained below the cut-off level thereafter. PTD has a possibility to develop from any type of gestation. It might be more important to examine serial serum hCG in order to detect development of PTD in patients with not only hydatidiform mole but also miscarriage and ectopic pregnancy.

Key words: Persistent trophoblastic disease (PTD), ectopic pregnancy, DNA polymorphism analysis, methotrexate (MTX)

[受付：3月12日，受理：3月29日，2018]