

**Table 3. Comparison of Clinical Features in Patients of Nonhydropic Molar Pregnancy With Unfavorable and Favorable Outcomes**

	Early-Stage Molar Pregnancy		P
	PTD (n=8)	Spontaneous Remission (n=24)	
Maternal age (y)	35.0 (24.3–45.7)	29.3 (26.4–32.2)	.12*
Gestational age on evacuation (wk)	11.7 (9.3–14.1)	7.6 (7.1–8.1)	<.001*
Pre-evacuation hCG (milli-international units/mL) [median (range)]	391,505 (54,805–4,274,245)	96,999 (5,127–413,964)	<.01†

PTD, persistent trophoblastic disease; hCG, human chorionic gonadotropin.

Data are mean (95% confidence interval) unless otherwise specified.

\* Student *t* test.

† Mann-Whitney *U* test.

were found to have an elevation in serum hCG levels before the first postabortion menstruation. Serum hCG levels of all patients with persistent trophoblastic disease exceeded 25 milli-international units/mL before the fourth week after the first evacuation.

### DISCUSSION

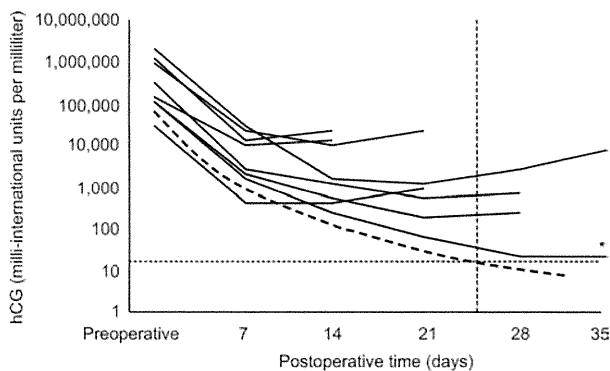
The aim of the present study was to elucidate the clinical characteristics of early-stage nonhydropic hydatidiform mole and to investigate the usefulness of regression of serum hCG levels as an aid in detecting subsequent persistent trophoblastic disease in overlooked early-stage hydatidiform mole.

The incidence of complete hydatidiform mole is approximately 1 in 1,500–2,000 pregnancies, whereas the estimated incidence of partial hydatidiform mole

is 1 in 700 pregnancies.<sup>9,10</sup> After uterine evacuation, 10%–20% of patients with complete hydatidiform mole have persistent trophoblastic disease develop.<sup>11</sup> The incidence of this complication after partial hydatidiform mole ranges between 0.5% and 11%. In Japan, complete hydatidiform mole and gestational choriocarcinoma occur in approximately 1 of 500 and in 20,000–40,000 pregnancies, respectively.<sup>12</sup> Approximately 1 in every 100 patients with hydatidiform mole has choriocarcinoma develop in the absence of adequate follow-up.<sup>6</sup> Choriocarcinoma also arises in other instances of conception, including normal pregnancy, stillbirth, abortion, and ectopic pregnancy. The incidence of hydatidiform mole has decreased in recent years in Japan; the common antecedent pregnancies of choriocarcinoma have shifted from molar pregnancy to other various pregnancies, and in three of four patients after other gestational events.<sup>6,12</sup>

It has been suggested that in recent years a number of molar pregnancies may be evacuated in the nonhydropic period and consequently misdiagnosed.<sup>10,13</sup> Rua et al<sup>14</sup> reported that DNA analysis in a series of 540 spontaneous abortions resulted in identification of 27 (5%) partial and 15 (2.8%) complete moles. Fukunaga<sup>15</sup> reported that partial hydatidiform mole was clinically diagnosed in only 5% of cases. We encountered 65 molar pregnancies in our university hospital during this study, 34 (52.3%) of which were nonhydropic (data are not shown here). Nonhydropic moles are commonly identified in developed countries where ultrasound diagnosis and sensitive hCG titers are widely used. The classical sonographic appearance of a complete mole in the second trimester has been described as a multivesicular appearance of the uterine contents or a uterus filled with echogenic tissue with a homogeneous distribution of cysts.<sup>2</sup>

In the present study, we encountered a spectrum of sonographic appearances of nonhydropic complete molar pregnancy. It has been suggested that a signif-



**Fig. 3.** Regression of human chorionic gonadotropin (hCG) levels per week after evacuation in molar pregnancy. The *dashed line* shows 50th percentile lines of serum hCG regression in the cases of spontaneous remission. Each *solid line* represents the serum hCG regression in each persistent trophoblastic disease patient. In the case indicated with an *asterisk*, serum hCG level increased again on postoperative day 43. The *horizontal dashed line* represents the serum hCG per 25 milli-international units per milliliter concentration. The *vertical dashed line* represents the day when serum hCG level began to increase again.

Miyoshi et al. *Early-Stage Nonhydropic Molar Pregnancy. Obstet Gynecol* 2011.



icant proportion of cases demonstrate minimal hydropic change in the first trimester and are likely to remain unidentifiable on ultrasound examination before evacuation.<sup>16</sup> Although these sonographic features are probable indications for the diagnosis of nonhydropic mole, it is difficult to attribute a spontaneous abortion to them.<sup>2,17-19</sup> It is also difficult to attribute spontaneous abortion to nonhydropic hydatidiform mole early in pregnancy based on pre-evacuation hCG levels. Therefore, histological examination of evacuated specimens is crucial for a correct diagnosis of a "classical" hydatidiform mole. However, it is currently controversial whether a histological approach is the conclusive diagnostic tool for nonhydropic hydatidiform mole, particularly partial moles,<sup>20</sup> because the histopathological features of hydatidiform mole early in pregnancy are somewhat different from those of classical hydatidiform mole. In early-stage molar pregnancy, villous edema is not fully developed, particularly in partial hydatidiform mole, and trophoblastic hyperplasia is usually focal and mild. Therefore, evaluation of trophoblastic hyperplasia is often difficult. In the present study, we limited the participants to complete hydatidiform mole confirmed by careful pathological review. Recent advances in epigenetic studies showed that immunohistochemical staining for p57<sup>KIP2</sup> can provide useful diagnostic information to differentiate between a complete mole and other types of pregnancy, even in its early stage.<sup>21</sup> An algorithmic approach using p57<sup>KIP2</sup> immunostaining to refine morphologic diagnosis of early-stage hydatidiform mole may be formulated in the near future.

According to our analysis of patients with nonhydropic molar pregnancies who had persistent trophoblastic disease develop, ultrasound examination of nonhydropic mole could not predict impending persistent trophoblastic disease. Pre-evacuation serum hCG levels in patients with persistent trophoblastic disease is relatively high. However, using pre-evacuation hCG levels, these participants could not be distinguished from those with spontaneous regression. Some patients who were found to have a serum hCG level in excess of  $1.0 \times 10^6$  milli-international units/mL on evacuation progressed to persistent trophoblastic disease. Patients with a pre-evacuation hCG level less than  $1.0 \times 10^5$  milli-international units/mL also are at risk for development of persistent trophoblastic disease, similar to those with classical moles. Persistent trophoblastic disease could not be completely predicted with pre-evacuation hCG levels or ultrasonographic findings before evacuation. Our results are consistent with a previous report that noted

that the evacuation of hydatidiform mole early in pregnancy did not decrease the incidence of persistent trophoblastic disease.<sup>1</sup> This finding suggests that all patients with nonhydropic hydatidiform mole, including partial moles,<sup>22</sup> should receive hCG follow-up for earlier detection of persistent trophoblastic disease, similar to patients with classical mole.<sup>23</sup>

Nonhydropic molar pregnancies may be missed when specimens for histopathological examination are not obtained from complete or incomplete abortions. It may be necessary to establish minimal benchmarks of hCG regression to suggest progression to persistent trophoblastic disease. The checkpoints must be minimal and easy to follow for patients to help them recognize the appropriate time to consult a physician. This confirmation method also would be useful for reducing the economic burden on patients as compared with traditional serial hCG follow-up.

In the present study, serum hCG levels were significantly higher each week in nonhydropic molar pregnancy patients with persistent trophoblastic disease when compared with patients with spontaneous regression. Serum hCG levels in all patient with persistent trophoblastic disease were more than 25 milli-international units/mL 4 weeks after evacuation. Serum hCG levels decreased gradually with each postabortion menstruation and were undetectable in all patients with spontaneous regression as well as nonmolar pregnancies after the third postabortion menstruation.

Batorfi et al<sup>24</sup> studied hCG levels corresponding to dates in patients with molar pregnancy and concluded that relapse is unlikely once undetectable serum hCG levels are attained. Other reports<sup>25-28</sup> suggested that the risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole is very low after serum hCG levels have spontaneously declined to an undetectable level. The present study suggests that the following parameters obtained after the third postabortion menstruation may be used as minimal checkpoints to rule out persistent trophoblastic disease in patients whose aborted tissue is not examined histopathologically: serum hCG level less than 25 milli-international units/mL 4 weeks after evacuation and less than 0.5 milli-international units/mL (cut-off points of commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits) after the third postabortion menstruation.

In conclusion, it is difficult to distinguish nonhydropic molar pregnancy from nonmolar pregnancy based on clinical presentation alone. As far as possible, histological confirmation should be conducted on all evacuated specimens to exclude molar pregnancy.



Follow-up of hCG levels, similar to the management of classical mole, is also required to detect any subsequent development of persistent trophoblastic disease after nonhydropic hydatidiform mole. Specific benchmark serum hCG levels are recommended as checkpoints to rule out persistent trophoblastic disease when histopathological confirmation is not conducted.

## REFERENCES

- Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775-9.
- Lanzarus E, Hulka C, Siewert B, Levine D. Sonographic appearance of early complete molar pregnancies. *J Ultrasound Med* 1999;18:589-93.
- Ngan HY. The FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, FIGO committee report. In *J Gynecol Obstet* 2002;77:2085-287.
- Shih I, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York (NY): Springer-Verlag; 2002. p. 1193-247.
- Fukunaga M, Onda T, Endo Y, Ushigome S. Is there a correlation between histology and karyotype in early spontaneous abortion? *Int J Surg Pathol* 1995;2:295-300.
- The Japan Society of Obstetrics and Gynecology and the Japanese Pathological Society. The general rules for clinical and pathological management of trophoblastic disease. 2nd ed. Tokyo (Japan): Igaku-shoin; 1988. p. 11-2.
- Lähteenmäki P. The disappearance of HCG and return of pituitary function after abortion. *Clin Endocrinol* 1978;9:101-112.
- Marrs RP, Kletzky OA, Howard WF, Mishell DR Jr. Disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:731-6.
- Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, Leader M, Gillan JE. Partial hydatidiform mole: a common but underdiagnosed condition. *Int J Gynecol Obstet* 1993;12:315-23.
- Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:677-81.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. The diagnosis of molar pregnancy by ultrasound: a continuing challenge. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:4-5.
- Ueki M, Kudou R, Yakushidou M. The committee report. *Acta Obstet Gynecol Japonica* 2000;52:988-99.
- Tasci Y, Dibaz S, Secilmis O, Dilbaz B, Ozfutu A, Haberal A. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. *J Obstet Gynecol Res* 2005;31:579-82.
- Ruá S, Comino A, Fruttero A, Abrate M. DNA flow cytometric analysis of abortion. A simple method for detection of triploidy and tetraploidy in the trophoblastic cells. *Pathologica* 1995;87:107-11.
- Fukunaga M. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. *Virchows Arch* 2000;437:180-4.
- Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Histomorphometric features of hydatidiform moles in early pregnancy: relationship to detectability by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:76-80.
- Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:662-5.
- Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:56-60.
- Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:493-7.
- Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minami-guchi S, Lage JM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol* 2005;29:942-7.
- Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57 (KIP2) expression in early hydatidiform moles. *Hum Pathol* 2002;33:1188-92.
- Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356:36-9.
- van Trommel NE, Ngo Duc H, Massuger LF, Schijf CP, Sweep CG, Thomas CM, et al. Early identification of persistent trophoblastic disease with serum hCG concentration ratios. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:318-23.
- Batorfi J, Vegh G, Szepesi J, Szigetvari I, Doszpod J, Fulop V. How long should patients be followed after molar pregnancy? Analysis of serum hCG follow-up data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:95-7.
- Wolfberg AJ, Growdon WB, Feltmate CM, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, Berkowitz RS, Lieberman ES. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:393-6.
- Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:548-52.
- Kerkmeijer LG, Wielsma S, Massuger LF, Sweep FC, Thomas CM. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2007;106:142-6.
- Wolfberg AJ, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS, Lieberman E. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:551-4.



【絨毛性疾患の病態・病因論 1】

## 胞状奇胎・侵入奇胎

■ 大場 隆 三好 潤也 片渕 秀隆

### はじめに

胞状奇胎をはじめて記載したのは紀元前 400 年のヒポクラテスとされる<sup>1)</sup>。ほとんど医学の歴史とともにあったこの疾患の臨床と基礎それぞれについて、ここ数十年の間に新しい知見が得られている。臨床面では、医学の発達に伴い、われわれ産婦人科医が遭遇する胞状奇胎の臨床像が変容し、診断を行ううえでこれまでの取り扱いでは対応できない問題点が生じてきた。また細胞遺伝学の発展により、胞状奇胎の発生にはインプリンティング異常がかかっていることがわかってきた。本稿では、胞状奇胎の病態・病因それぞれについて最近の知見を紹介する。

### 胞状奇胎の病態をめぐる新知見

#### 1. 妊娠早期胞状奇胎の臨床像

鋭敏かつ簡便な hCG 測定法と経膈超音波断層法の開発により、産婦人科医はより初期の妊娠、そして初期の胞状奇胎に遭遇するようになった。この時期の胞状奇胎(妊娠早期胞状奇胎)は、性器出血や妊娠悪阻などの典型的な臨床所見を欠いている。hCG の異常上昇は胞状奇胎を疑う有力な指標の 1 つであったが、妊娠早期の hCG 値は、正常絨毛の流産と比較して必ずしも高くない<sup>2)</sup>。このため経膈超音波断層法が早期胞状奇胎を疑う

契機となるが、早期の胞状奇胎ではまだ胞状化が始まっておらず、multivesicular pattern と呼ばれる胞状奇胎に典型的とされた画像所見は得られない。

妊娠 7 週に達し、hCG 値が十分高くても胎芽を認めなければ正常妊娠は否定されるが、胞状化が起きないうちに流産と診断され子宮内容除去術が行われた場合、その胞状奇胎は見過ごされることになる<sup>3-5)</sup>。実は病理組織学的評価によっても部分胞状奇胎と水腫様流産との鑑別は容易ではない。しかし部分胞状奇胎から絨毛癌が続発することはないと考えられており、病理組織診と hCG 定量によって、全胞状奇胎がそれ以外の妊娠と鑑別でき、絨毛存続症が否定できれば臨床上的問題は少ないものと思われる。このような妊娠早期胞状奇胎診断上の問題点を踏まえて、わが国における絨毛性疾患取り扱い規約の改訂作業が現在進められている。

#### 2. 妊娠早期胞状奇胎の超音波断層法診断

妊娠早期胞状奇胎の超音波断層法所見の特徴は、絨毛および脱落膜に相当する領域の不整な肥厚と子宮内のエコーフリースペースである。

全胞状奇胎は胎嚢を欠くため、正常妊娠でないことを診断するのは容易である。直径 2 mm には達しないものの、小さな vesicle が絨毛の全体にわたって散在する症例もあるが、むしろ vesicle は観察されず、子宮内の液体貯留像を伴って、肥厚した絨毛が子宮内腔に向けて不規則に膨隆した像(図 1a)を呈することが多い。卵黄嚢や羊膜、

おおば たかし, みよし じゅんや, かたぶち ひでたか :  
熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学分野  
(〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1)

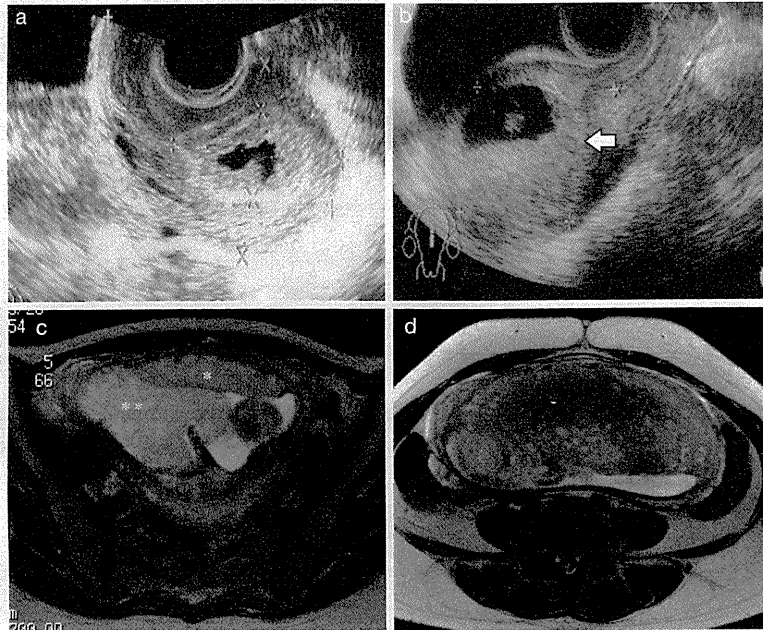


図1 妊娠早期胞状奇胎, および鑑別すべき疾患の画像所見

- a: 妊娠早期全胞状奇胎 (妊娠 8 週, 経腔超音波断層法). 肥厚した絨毛が子宮内腔に向けて不規則に膨隆し, 子宮内の液体貯留像がみられる. 卵黄嚢や胎児は観察されない.
- b: 妊娠早期部分胞状奇胎 (妊娠 7 週, 経腔超音波断層法). 胎芽の心拍は認められない. 絨毛膜内に小さな vesicle が散在する (矢印) が, この段階で部分胞状奇胎と診断することは困難である.
- c: 胎児共存全胞状奇胎. 妊娠 15 週, MRI (T2WI). 正常絨毛領域 (\*) と multivesicle な絨毛の領域 (\*\* ) が明瞭に区別される.
- d: 間葉性異形成胎盤. 妊娠 18 週, MRI (T2WI). 胎児とともに肥厚した胎盤が認められる. 胎盤は均質で実質内に大小不整な嚢胞や管腔様構造を認める.

そして double sac sign と呼ばれる正常の絨毛膜と脱落膜との境界を欠くことが鑑別の指標となる.

部分胞状奇胎は一部の絨毛が嚢胞化して認められる, または胎芽/胎児成分あるいは臍帯を認めるもの, と定義されている. しかしながら全胞状奇胎も発生の過程で絨毛の一部のみが嚢胞化している段階を経る可能性があるため, 早期の部分胞状奇胎に対して前者の定義は適切ではない. 後者, すなわち子宮内に胎嚢, 卵黄嚢, 次いで胎芽が観察され, 正常妊娠として経過観察が開始されたのちに絨毛の嚢胞化が観察され, 部分胞状奇胎を疑うに至るのが一般的な経過である. 部分胞状奇胎の胎芽は三倍体であるため妊娠初期に子宮内胎児死亡に至るが, その時点で絨毛が典型的な multivesicular pattern を呈していない場合は, 病理組織学的検討が行われない限り流産として扱われる

(図 1b).

妊娠早期全胞状奇胎については特徴的な超音波断層法所見についての知見が広まり正診率が向上してきている<sup>6-8)</sup>のに対して, 妊娠早期の部分胞状奇胎の超音波断層法所見は全胞状奇胎と比べて多彩であり, このため胞状奇胎全体としての正診率は 50% 程度に留まっている<sup>9)</sup>. 一方で妊娠早期の胞状奇胎についての情報が広まると, 今度は普通の流産や初期の正常妊娠を胞状奇胎と過剰診断してしまう危険が生じる. ここ 4 年間に, 妊娠早期に部分胞状奇胎が疑われてわれわれの施設を紹介された症例 12 例のうち, 3 例が部分胞状奇胎, 1 例が全胞状奇胎で, 8 例 (67%) が正常の妊娠であった. 上述した症例のうち正常な妊娠経過を辿ったものでは胎児頭臀長が 6 cm になるまでに嚢胞状構造が消失した. 後述するように胞状奇胎を早期発見しても侵入奇胎や絨毛存続症の予防効果

は乏しいようである。診断を早まるあまり過剰診断となって、妊婦に無用の負担を与えることのないよう注意しなければならない。

### 3. 妊娠中期以降の胞状奇胎の鑑別診断

妊娠中期以降も胎児が生存し、絨毛が multivesicular pattern を呈する場合には胎児共存奇胎や間葉性異形成胎盤 (placental mesenchymal dysplasia : PMD) との鑑別を要する。

胎児共存奇胎は正常な胚と全胞状奇胎の二卵性双胎であり、胎児は正常に発育するが妊娠を継続しても妊娠高血圧症候群を合併する危険が高く早産に至ることが多い。さらに約 50% の症例は絨毛性疾患を続発する<sup>10)</sup>ため、胎児共存奇胎の取り扱いには慎重な対応が求められる。画像診断、特に MRI によって正常絨毛領域と multivesicle な絨毛の領域が明瞭に区別されることが診断の手がかりとなる (図 1c)。

PMD は、超音波断層法にて胎盤の囊胞状変化を呈し、組織学的に胞状奇胎とは異なる胎盤の形態異常として報告された。PMD は 1990 年代に入って報告され始め、2007 年までの症例報告は約 70 例<sup>11)</sup>だが、実際の頻度は 4,000 ~ 5,000 妊娠に 1 例と推定される<sup>12)</sup>。超音波断層法では胎児とともに肥厚した胎盤が認められ、その実質内に大小不整な囊胞や管腔様構造を呈し、胎児共存奇胎や部分胞状奇胎との鑑別を要する (図 1d)。胎盤の肉眼所見も部分胞状奇胎に類似する場合があるが、水腫様の絨毛には血管がありトロホブラストの異常な増殖はない。蛇行した絨毛血管内に間葉系細胞の増生があり多発性の血栓がみられる<sup>13)</sup>。

## 胞状奇胎の病因をめぐる新知見

### 1. 全胞状奇胎

全胞状奇胎は雄核発生、すなわち父性片親ダイソミーである<sup>14)</sup>。全胞状奇胎の 75 ~ 80% は核のない、あるいは核が活性化されていない卵子に 23,X の単一精子が受精し、その後ゲノムが倍化したもので、染色体数は 46,XX である (図 2)。23,Y の単一精子による雄核発生は起きないと推定されている。残る 20 ~ 25% の全胞状奇胎は核のない卵子に二精子が受精することによって生

じ、染色体は 46,XX または 46,XY である<sup>15)</sup>。雄核発生は卵成熟が開始する時期に何らかの異常が生じて卵子の核が活性化されなかった卵に起こりやすいとされ、また多精子受精は透明体の脆弱さが発症の誘因となっていると考えられている。これは胞状奇胎の発生率が 20 歳未満および高齢の女性に 2 つのピークを持っている<sup>16)</sup> ことと符合する。

全胞状奇胎が父性片親ダイソミーであることは胞状奇胎の診断に応用されている。11 番染色体の短腕 (11p15) 上にはインプリンティング遺伝子のクラスターがあり、この領域内に存在する cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (*CDKN1C*) 遺伝子は、父親由来のアレルではメチル化により転写が抑制されている。正常の絨毛では、母由来のアレルから *CDKN1C* の転写産物である p57<sup>KIP2</sup> 蛋白が発現するため絨毛栄養膜細胞および間質細胞に対して免疫組織化学を行うと p57<sup>KIP2</sup> が陽性となるのに対して、雄核発生である全胞状奇胎の絨毛栄養膜細胞および間質細胞では p57<sup>KIP2</sup> 陰性となる。これは DNA 診断と同等の診断力をもつ有力な鑑別方法である。さらに DNA 多型解析を行えば父性片親ダイソミーの診断とともに、アレルの数により一精子受精か二精子受精かを判別することができる。和氣ら<sup>17)</sup> は、二精子受精による全胞状奇胎は単一精子に由来する全胞状奇胎に比較して絨毛癌を続発するリスクが高いことを報告したが、海外における追試では確認されていない。

p57<sup>KIP2</sup> 蛋白は細胞増殖抑制因子であり、この欠失が胞状奇胎の発生にかかわっていることが示唆されていた<sup>18)</sup> が、その機序は不明であった。近年になって、胞状奇胎の反復・家族内発症例、そして間葉性異形成胎盤の遺伝学的研究により、胞状化の機序についての新しい知見が得られつつある。

本来胞状奇胎は孤発性だが、約 2% の症例で反復発生がみられるほか、家族内集積を示す例も報告されている。1999 年に、組織学的に全胞状奇胎を反復しているにもかかわらず絨毛が両親由来のゲノムを持っている家系が報告された<sup>19)</sup>。このような家系は 2005 年までに 21 例が報告され、

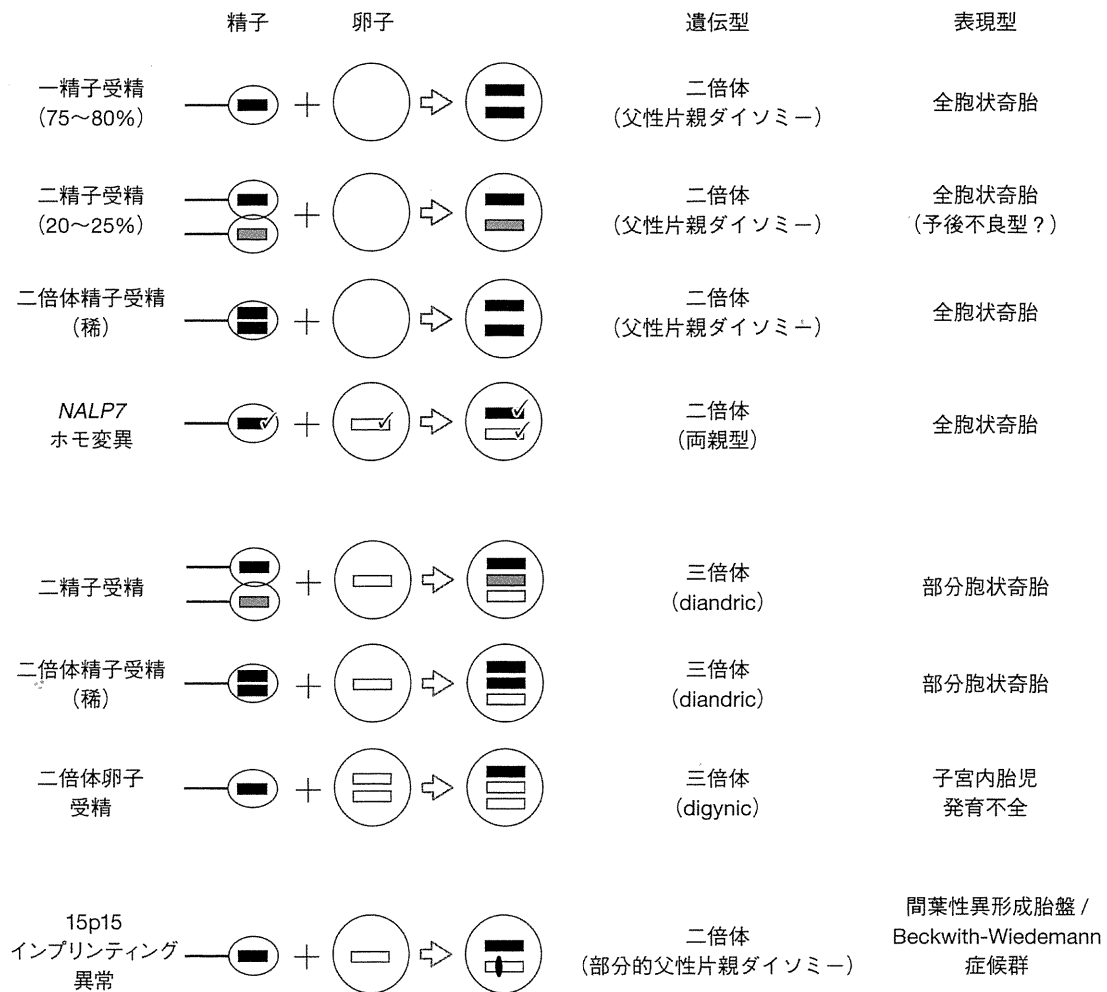


図2 胞状奇胎およびその関連疾患の発生

いずれも 19q13.4 上の 1.1Mb の領域に異常がみられた<sup>20)</sup>。2006 年になってこの領域の責任遺伝子が *NALP7* (NLR family, pyrin domain containing 7) であることが判明した<sup>21)</sup>。*NALP7* は感染による炎症やアポトーシスに関与する CATERPILLER 蛋白ファミリーに属する蛋白で、卵成熟や着床にも関与しており、*in vitro* では *IL-1β* の発現を抑制する。胞状奇胎を反復する家系では、*NALP7* の両方のアレルに変異がある<sup>21)</sup>。

*NALP7* は DNA 結合蛋白ではないため、両親型胞状奇胎において *NALP7* がゲノムのメチル化異常そして父性片親ダイソミーを直接に惹起しているとは考え難いが、*NALP7* の変異が *IL-1β* の過

剰発現を介して着床時における胚の血管新生の異常を引き起こし、これが胞状奇胎の発生を惹起する可能性が指摘されている<sup>22)</sup>。疫学的には *NALP7* 遺伝子変異の保因者に流産が多いという報告はないが、性感染症の合併あるいは既往、性的パートナーの人数が胞状奇胎発症の危険因子である<sup>16)</sup>ことは以前から知られており、着床時期に生じた異常な炎症が、*NALP7* 変異以外の、通常の胞状奇胎の発生にも何らかの影響を及ぼしているとの推測がある。

## 2. 部分胞状奇胎

部分胞状奇胎は三倍体で、69,XXY が約 2/3、XXX が約 1/3 を占め、XYY は数%とされる。部

分胞状奇胎は孤発性で遺伝的な要因はない<sup>23)</sup>。

三倍体は胚にとってありふれた異常で、流産絨毛の10%に観察される<sup>24)</sup>。多くの場合、過剰なゲノムは父性(diandric)で、正常の卵子に二精子受精をきたしたものが最も頻度が高く、1個の二倍体精子の受精によるものは稀である(図2)。母性のゲノムがダイソミーとなる(digynic)のは二倍体卵子への一精子受精によると推定され、三倍体の流産絨毛中に占める頻度は少ない。

このうち部分胞状奇胎を生じるのはdiandric、すなわち父由来のゲノムがダイソミーの場合のみである。Digynicの胎児は生存するが、頭囲が保たれたasymmetrical IUGRとなり、胎盤は小さく<sup>25)</sup>、その表現型は上述した11p15領域の*H19*が母性部分ダイソミーのため過剰発現して起こるSilver-Russell症候群に似ている。この知見は1986年にSuraniら<sup>26)</sup>が提唱した、父親由来のゲノムが胎盤を含めた胚体外組織の発生に、母親由来のゲノムが胚発生に重要な役割を果たしているとの説を裏付けている。

### 3. PMD

全胞状奇胎、部分胞状奇胎ともに、その発生には父性ゲノムの過剰が関連していた。この点で胞状奇胎は、画像上の鑑別疾患であったPMDと細胞遺伝学的にも関連していることになる。

PMDの絨毛は両親型の二倍体だが、前述した11p15領域の部分的父性片親ダイソミーの結果、*p57<sup>KIP2</sup>*、*IPL*、*H19*といった母由来で発現すべき遺伝子が発現せず、*IGF2*などの父性ゲノムから発現する遺伝子が過剰発現している。PMDでは*p57<sup>KIP2</sup>*蛋白は細胞性栄養膜細胞にのみ発現し、絨毛内の間質や血管は*p57<sup>KIP2</sup>*陰性である<sup>27)</sup>。PMDの30%は子宮内胎児死亡にいたるほか、20%で子宮内胎児発育不全(intrauterine growth restriction: IUGR)となる。また別の20%はBeckwith-Wiedemann症候群(Beckwith-Wiedemann syndrome: BWS)を呈する<sup>28)</sup>。詳細は割愛するがBWSは胎児期から始まる過成長/巨人症を主徴とし、低血糖、悪性腫瘍の合併など多彩な臨床症状を呈する疾患である。

近年、生殖補助医療(ART)がインプリンティ

ング異常症のリスクを増大させている可能性が指摘されている<sup>29,30)</sup>。これが最近PMDの症例報告が増加していることと関連しているのかもしれないが、昨年熊本市で開催された第18回日本胎盤学会のワークショップにおいて、PMDの発生にはARTよりもむしろ母体年齢が強く関与していることが示唆された。PMDの発症因子については今後の大規模な前向き調査で検討される必要がある。さらに同ワークショップでは、PMDの嚢胞や管腔様構造は妊娠経過とともに目立たなくなることが指摘された。妊娠中の超音波断層法スクリーニングがなく、PMDの疾患概念が普及していなかった時代には、原因不明の巨大胎盤としてPMDの診断に至らなかった症例が相当数あるのではないかと推定される。

### 侵入奇胎の病態と病因

侵入奇胎は全胞状奇胎または部分胞状奇胎の絨毛が子宮筋層あるいは筋層の血管への浸潤像を呈するものをいう。確定診断は組織学的診断によるが、近年では妊孕性を温存したまま化学療法がなされる場合が多く、このような場合は絨毛癌診断スコアを用いて臨床的に診断することになる。胞状奇胎の一次管理の間にhCGの減衰不良あるいは再上昇をきたした場合に侵入奇胎を疑う。カラドプラ法を併用した超音波断層法やMRIは子宮局所の病巣を観察するうえで有用である。侵入奇胎の1/3は肺転移を伴うので、全身検索も必要である。

いわば早期発見である妊娠早期胞状奇胎の段階で子宮内容除去術を行っても、古典的な胞状奇胎と同様に絨毛存続症が持続する可能性がある。われわれの検討では、胞状奇胎診断時の妊娠週数および術前hCG値は、存続絨毛症を続発する症例で有意に高いものの、子宮内容除去術前の臨床経過や超音波断層法所見から絨毛存続症を続発するか否かを予測するのは容易ではなかった<sup>2)</sup>。

過剰糖鎖hCG(hyperglycosylated hCG, hCG-H)の測定が胞状奇胎続発症の早期発見あるいは予知に有用といわれている<sup>31)</sup>。hCG-HはhCGの糖化変異体で、通常のhCGの分子量が約37,000



であるのに対し約 41,000 の分子量をもつ。hCG-H の生理的作用は hCG とは全く異なり、絨毛外栄養膜細胞から産生されて、着床期のトロホプラストの浸潤に伴って母体血中濃度が上昇する<sup>32)</sup>。胞状奇胎除去前の総 hCG 中に占める hCG-H の割合が高いことが存続絨毛症の予知因子となることが報告されている<sup>33)</sup>。

## おわりに

胞状奇胎の病因はインプリンティングの研究が進むのにつれて明らかになりつつある。そして胞状奇胎の画像上の鑑別診断として注目を集めるようになった間葉性異型性胎盤は、じつは父性片親ダイソミーをキーワードとして全および部分胞状奇胎と繋がっていた。今後この 3 つの病態の関連についての研究が、ヒトのインプリンティング機構そして胎盤形成の生理と病理を解き明かす鍵となることを期待している。

## 文 献

- 1) Ober WB, Fass RO : The early history of chorionic carcinoma. *J Hist Med Allied Sci* 16 : 49-73, 1961
- 2) 三好潤也, 大場 隆, 片渕秀隆 : 初期胞状奇胎の流産後管理. *産と婦* 76 : 282-287, 2009
- 3) Rua S, Comino A, Fruttero A, et al : DNA flow cytometric analysis of abortion. A simple method for detection of triploidy and tetraploidy in the trophoblastic cells. *Pathologica* 87 : 107-111, 1995
- 4) Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR : Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 66 : 677-681, 1985
- 5) 高石清美, 田代浩徳, 大竹秀幸, 他 : 妊娠初期絨毛における胞状奇胎の臨床診断と組織診断の相違. *日婦腫瘍会誌* 26 : 381-386, 2008
- 6) Johns J, Greenwold N, Buckley S, et al : A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25 : 493-497, 2005
- 7) Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, et al : The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29 : 70-75, 2007
- 8) Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, et al : Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole : experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27 : 56-60, 2006
- 9) Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, et al : The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 : 662-665, 2001
- 10) 松井英雄, 飯塚美徳, 関谷宗英, 他 : 胎児共存奇胎の管理 : 全国集計の結果と文献的考察. *日産婦誌* 51 : 1-8, 1999
- 11) Sebire NJ : Gestational trophoblastic neoplasia. In *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 5th ed (Callen PW, ed). pp951-967, Elsevier, Philadelphia, USA, 2008
- 12) Chen CP, Chern SR, Wang TY, et al : Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Hum Reprod* 12 : 2553-2556, 1997
- 13) 中山雅弘 : 目で見る胎盤病理. 医学書院, 東京, 2002
- 14) Kajii T, Ohama K : Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 268 : 633-634, 1977
- 15) Lawler SD, Fisher RA, Dent J : A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 164 : 1270-1277, 1991
- 16) Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al : Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases *Lancet Oncol* 4 : 670-678, 2003
- 17) Wake N, Seki T, Fujita H, et al : Malignant potential of homozygous and heterozygous complete moles. *Cancer Res* 44 : 1226-1230, 1984
- 18) Matsuoka S, Edwards MC, Bai C, et al : p57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* 9 : 650-662, 1995
- 19) Helwani MN, Seoud M, Zahed L, et al : A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution. *Hum Genet* 105 : 112-115, 1999
- 20) Moglabey YB, Kircheisen R, Seoud M, et al : Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles. *Hum Mol Genet* 8 : 667-671, 1999
- 21) Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, et al : Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet* 38 : 300-302, 2006
- 22) McInnes RR, Michaud JL : The genetics of hydatidiform moles : new lights on an ancient disease. *Clin Genet* 71 : 25-34, 2007
- 23) Devriendt K : Hydatidiform mole and triploidy : the role of genomic imprinting in placental development. *Hum Reprod Update* 11 : 137-142, 2005
- 24) Hassold T, Chen N, Funkhouser J, et al : A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 44 : 151-178, 1980
- 25) McFadden DE, Kalousek DK : Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy : correlation with parental origin of the extra haploid set. *Am J Med Genet* 38 : 535-538, 1991
- 26) Surani MA, Barton SC, Norris ML : Nuclear transplantation in the mouse : heritable differences between parental genomes after activation of the

- embryonic genome. Cell 45 : 127-136, 1986
- 27) Allias F, Lebreton F, Collardeau-Frachon S, et al : Immunohistochemical expression of p57 in placental vascular proliferative disorders of preterm and term placentas. Fetal Pediatr Pathol 28 : 9-23, 2009
- 28) Cohen MC, Roper EC, Sebire NJ, et al : Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy. Prenat Diagn 25 : 187-192, 2005
- 29) Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J : Imprinting disorders and assisted reproductive technology. Fertil Steril 91 : 305-315, 2009
- 30) 緒方 勤, 鏡 雅代 : 生殖補助医療とインプリンティング異常症. J Mamm Ova Res 23 : 158-162, 2006
- 31) Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, et al : Gestational trophoblastic diseases : 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. Gynecol Oncol 102 : 151-159, 2006
- 32) Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, et al : Hyperglycosylated hCG Is a Marker of Early Human Trophoblast Invasion. J Clin Endocrinol Metabol 95 : E240-E244, 2010
- 33) Thomas CM, Kerkmeijer LG, Ariaens HJ, et al : Pre-evacuation hCG glycoforms in uneventful complete hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease. Gynecol Oncol 117 : 47-52, 2010

○お知らせ

第29回日本産婦人科感染症研究会学術集会

会 長 : 下屋浩一郎 (川崎医科大学産婦人科学)

日 時 : 平成23年6月4日 (土) 9:00~17:00

場 所 : 倉敷市芸文館 (岡山県倉敷市中央1-18-1)

プログラム : 学術集会ホームページ (下記アドレス) にて公開しています。

<http://www.kawasaki-m.ac.jp/soc/obgyn-kansen29/>

一般演題募集

一般講演の演題を募集しております。本文1,000字以内の抄録 (Microsoft Office Wordで作成、ただし2007以前のversionで利用可能なデータ) を、電子メールの添付ファイルとしてお送り下さい。

締 切 : 平成23年4月末日

受信の確認メールをお送りしますが、送信後3日以内に確認メールが到着しない場合には、下記連絡先にご一報ください。

抄録送付先 : 川崎医科大学産婦人科学教室 (sgsg@med.kawasaki-m.ac.jp)

連絡先 : 川崎医科大学産婦人科学教室 (Tel : 086-462-1111) 担当 : 中井祐一郎

