

図3 11p15のインプリンティング領域とPMD胎盤のSNPアレイ解析 a: 11p15のインプリンティング領域。本領域には、複数のインプリント遺伝子が存在する(代表的な遺伝子のみ記す)。KvDMR1とH19DMRは、アレル間でDNAメチル化が異なる領域(DNA可変領域: DMR)である。KvDMR1は*CDKN1C*と*LIT1*の発現を調節し、H19DMRは*IGF2*と*H19*の発現を調節する。androgenetic/biparentalモザイクのandrogenetic細胞では、父性アレルが2コピーで母性アレルがゼロコピーとなるため、*p57^{KIP2}*の発現減少と*IGF2*の発現増加が生じる。cen: セントロメア側, tel: テロメア側。b: SNPアレイ解析。PMD胎盤よりDNAを抽出し、Genome-Wide Human SNP array 6.0(Affymetrix)で解析した。正常受精卵における母性ゲノムの複製不全でandrogenetic/biparentalモザイクが生じた場合は、isodisomyとなる。正常胎盤に比べhetero call (A/B)を示す信号が消失し、homo call (A/A, B/B)を示す信号が縦に幅広く検出される。本症例のモザイク率が低いため、homo callが幅広く検出されている。一方、二精子受精によるandrogenetic/biparentalモザイクあるいは2つの受精卵によるandrogenetic/biparentalキメラの場合は、heterodisomyとなる。heterodisomyの場合は、2つの精子のハプロタイプの違いを反映して、hetero callが消失しhomo callのみが検出される領域とhetero callとhomo callを検出する領域が混在する。

ら11p15領域も父性アレルが2コピー存在する(母性アレルはゼロコピー)。そのため、*IGF2*の発現増加と*p57^{KIP2}*の発現減少が生じ、PMD発生につながると考えられる。androgenetic細胞は、絨毛膜の胚外中胚葉extra-embryonic mesoderm, 脈管に分布し、trophoblastには存在しない¹¹⁾。胞状奇胎と異なりtrophoblastの異常増殖を認めないのはこのためと考えられる。androgenetic/biparentalモザイク・キメラはPMDの大半の症例で認められ、自験例でもSNP(single nucleotide polymorphism)アレイ解析により検出している(図3b)。しかし、ゲノム中には100個程度のインプリント遺伝子が存在するため、*IGF2*と*p57^{KIP2}*以外のインプリント遺伝子の発現異常も生じていると考えられる。また、androgenetic/biparentalモザイク・キメラを認めないPMD症例も存在することからも、他

のインプリント遺伝子(あるいは非インプリント遺伝子)が関与している可能性がある。

androgenetic/biparentalモザイク・キメラの発生機序については、以下の3つが考えられている¹²⁾(図4)。①正常受精における母性ゲノムの複製不全: 23,X精子が卵と受精した後、母性ゲノムが複製せず、父性ゲノムのみが複製し細胞分裂が生じる。複製しなかった母性ゲノムと父性ゲノムをもつ娘細胞は46,XXのbiparental細胞となる。他方の娘細胞は父性ゲノム(23,X)の1倍体となるが、核内倍加が起こりandrogenetic細胞となる。これにより、androgenetic(46,XX)/biparental(46,XX)モザイクが生じる。androgenetic細胞は1精子由来のゲノムの2倍体であるため、isodisomyである(図4a)。23,Y精子が受精した場合は、46,YY細胞が生存できないため、

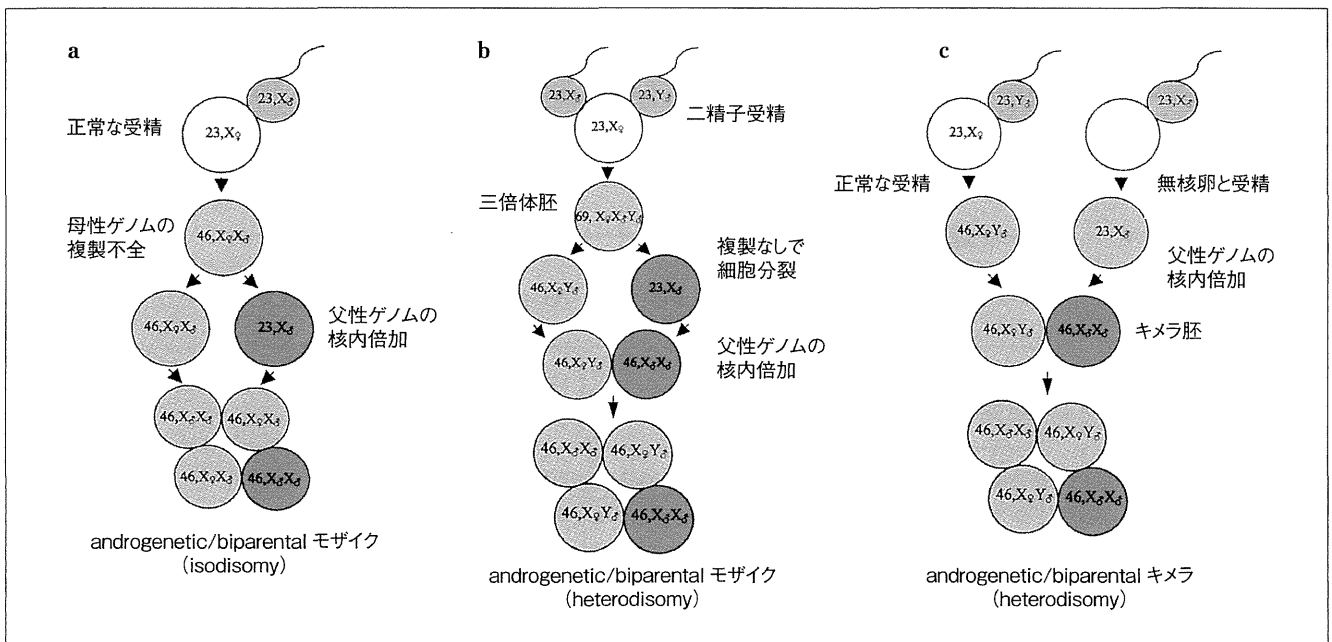


図4 androgenetic/biparental モザイク・キメラの発生機序 a: 正常受精における母性ゲノムの複製不全. b: 二精子受精. c: 2つの受精卵によるキメラ. 詳細は本文参照. (文献12より改変)

androgenetic/biparental モザイクにはならない. ②二精子受精: 2つの精子 (23, X と 23, Y) が卵と受精し 3倍体の受精卵となったあと, 複製なしに細胞分裂が生じ, 46, XY の biparental 細胞と 23, X (精子由来) の1倍体細胞が生じる. 1倍体細胞で核内倍加が起こり androgenetic 細胞となるため, androgenetic (46, XX) /biparental (46, XY) モザイクが生じる. 父性ゲノムは2つの精子に由来するため heterodisomy となる (図 4b). ③2つの受精卵によるキメラ: 無核卵に 23, X 精子が受精し, 核内倍加が起こり androgenetic 細胞となる. 一方で, 正常受精卵 (46, XY) も同時に生じた場合, 2つの受精卵からキメラが形成されるため, androgenetic (46, XX) /biparental (46, XY) キメラとなる. この場合も, 父性ゲノムは2つの精子に由来するため heterodisomy となる (図 4c). ②と③を識別することは困難である. 実際は①による androgenetic/biparental モザイクが大半を占める.

2. VEGF-D - VEGFR-3 シグナル伝達系

PMD は女兒に多く, 幹絨毛血管に異常を認めることから¹³⁾, X 染色体上 (Xp22.31) にマップされる vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) が候補遺伝子として考えられている. 1例ではあるが, PMD 胎盤の嚢胞で VEGF-D の発現が亢進している報告がある¹⁴⁾. また, VEGF-D の受容体である

VEGFR-3 が胎盤嚢胞や末端絨毛血管の内皮で発現していることも報告されていることから^{14,15)}, VEGF-D - VEGFR-3 シグナル伝達系が PMD 発生に関与している可能性が示唆されている.

おわりに

PMD は新しい疾患概念で, 頻度が極めて低いことから, 病態の認知度が低かった. しかし, 2007 年以降, 論文数・症例報告数が急増していることから, 国内外での認知が進んでいることが窺える. 今後, 未知の原遺伝子を同定し, 病態の理解が深まることが期待される. また, 散発的な研究ではなく, 大規模な前向き調査を行うことで, 遺伝子診断も含めた診断基準確立や診療ガイドラインを策定することが肝要と思われる.

謝辞: PMD の肉眼所見をご提供いただいた北海道大学産科・周産母子センター 山田崇弘博士に深謝申し上げます. 本稿で紹介した研究結果は, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「間葉性異形成胎盤の臨床的・分子遺伝学的診断法の開発を目指した基盤研究」によりサポートされたものです.

文 献

- 1) Moscoso, G., Jauniaux, E., Hustin, J. : Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinico-pathological entity? *Pathol Res Pract* 1991, **187** : 324-328
- 2) Lage, J.M. : Placentomegaly with massive hydrops of placental stem villi, diploid DNA content, and fetal omphaloceles : possible association with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Pathol* 1991, **22** : 591-597
- 3) Sebire, N.J. : Gestational trophoblastic neoplasia. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* (Callen, P. W. ed.), Elsevier, Philadelphia, 2008, 951-967
- 4) Chen, C.P., Chern, S.R., Wang, T.Y. et al. : Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Hum Reprod* 1997, **12** : 2553-2556
- 5) Cohen, M. C., Roper, E. C., Sebire, N. J. et al. : Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005, **25** : 187-192
- 6) Manipalviratn, S., DeCherney, A., Segars, J. : Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009, **91** : 305-315
- 7) 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* 2006, **23** : 158-162
- 8) 中山雅弘 : 目で見る胎盤病理, 医学書院, 東京, 2002
- 9) Allias, F., Lebreton, F., Collardeau-Frachon, S. et al. : Immunohistochemical expression of p57 in placental vascular proliferative disorders of pre-term and term placentas. *Fetal Pediatr Pathol* 2009, **28** : 9-23
- 10) Caspary, T., Cleary, M. A., Perlman, E. J. et al. : Oppositely imprinted genes *p57^{Kip2}* and *Igf2* interact in a mouse model for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Genes Dev* 1999, **13** : 3115-3124
- 11) Kaiser-Rogers, K.A., McFadden, D.E., Livasy, C.A. et al. : Androgenetic/biparental mosaicism causes placental mesenchymal dysplasia. *J Med Genet* 2006, **43** : 187-192
- 12) Morales, C., Soler, A., Badenas, C. et al. : Reproductive consequences of genome-wide paternal uniparental disomy mosaicism : description of two cases with different mechanisms of origin and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2009, **92** : 393.e5-9
- 13) Arizawa, M., Nakayama, M. : Suspected involvement of the X chromosome in placental mesenchymal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2002, **42** : 309-317
- 14) Kotani, T., Sumigama, S., Tsuda, H. et al. : A case report of placental mesenchymal dysplasia with an increased VEGF-D expression. *Placenta* 2012, **33** : 888-891
- 15) Heazell, A.E., Sahasrabudhe, N., Grossmith, A.K. et al. : A case of intrauterine growth restriction in association with placental mesenchymal dysplasia with abnormal placental lymphatic development. *Placenta* 2009, **30** : 654-657

3. エピジェネティクスが関連する先天異常

2) Beckwith-Wiedemann 症候群
と Silver-Russell 症候群佐賀大学医学部 分子生命科学講座
分子遺伝学・エピジェネティクス分野まえだとしゆき ひがしもと けん そえじまひでのぶ
前田寿幸, 東元 健, 副島英伸

KEY WORDS

Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS), Silver-Russell 症候群 (SRS),
ゲノム刷り込み遺伝子, 成長障害

はじめに

常染色体にある一对の対立遺伝子（アレル）は、原則としてその親由来にかかわらず両方のアレルが等しく発現している。しかし、遺伝子の中にはその親由来に従って片アレルのみ発現する遺伝子が存在する。このような遺伝子を刷り込み遺伝子という。刷り込み遺伝子は、個体の発生、発育、成長に重要な役割を担っており、一般的に、父性発現する遺伝子は成長を促進し、母性発現する遺伝子は成長を抑制する¹⁾。また、多くの刷り込み遺伝子はクラスターをなし、刷り込みドメインを形成しており、遺伝子発現はドメインレベルで制御されている。このドメインレベルでの制御に中枢的役割をする DNA 領域のことを刷り込み制御領域 (imprinting control region : ICR) という。この領域は、配偶子形成過程で性特異的（卵特異的あるいは精子特異的）に DNA メチル化を受け、メチル化の差異は受精後も維持されるため、両アレル間で DNA メチル化状態が異なるメチル

化可変領域 (differentially methylated region : DMR) を形成する。刷り込みドメインを含む領域のエピゲノム異常やゲノム異常は、Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS), Silver-Russell 症候群 (SRS), Prader-Willi 症候群, Angelman 症候群などの刷り込み疾患を引き起こすことが知られている。本稿では、BWS と SRS に焦点をあて解説する。

I. Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS)

BWS は、新生児期の過成長、巨舌、腹壁欠損（臍帯ヘルニア、臍ヘルニア）を 3 主徴とする刷り込み疾患である。その他に、耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩、新生児低血糖、腹腔内臓腫大、片側肥大などの多彩な症状を呈し、約 7.5% の患者に小児腫瘍（Wilms 腫瘍、肝芽腫、神経芽腫など）の合併がみられる²⁾³⁾。BWS の頻度は 13,700 人に 1 人で、性差はなく、孤発例が 85%、家族例が 15% を占める。統一された診断基準はないが、広く受け入れられている診断基準として、Weks-

表1 BWSの診断基準(文献4より, 改訂)

大基準	<ul style="list-style-type: none"> ・腹壁欠損(臍ヘルニア, 臍帯ヘルニア) ・巨舌 ・巨大児(身長と体重>97th percentile) ・耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩(両側あるいは片側) ・腹腔内臓腫大(肝臓, 腎臓, 脾臓など) ・小児期の胎児性腫瘍 ・片側肥大 ・胎児の副腎皮質巨大細胞(通常, びまん性で両側) ・腎奇形(腎髓質異形成, 腎石灰沈着症, 腎結石症を含む) ・BWSの家族歴 ・口蓋裂
小基準	<ul style="list-style-type: none"> ・羊水過多, 巨大な胎盤, 臍帯の肥厚, 早産 ・新生児低血糖 ・火焰状母斑 ・心肥大, 心奇形, 心筋症 ・特徴的顔貌 ・腹直筋離解 ・骨年齢の亢進
診断	大基準3つ以上, もしくは大基準2つと小基準1つ

bergらが報告したものがあ(表1)⁴⁾。鑑別診断としては, Simpson-Golabi-Behmel症候群, Costello症候群, Perlman症候群, Sotos症候群, ムコ多糖症VI型(Maroteaux-Lamy症候群)が挙げられる。BWSの原因遺伝子座11p15には, セントロメア側の*CDKNIC/KCNQ1OT1*ドメインとテロメア側の*IGF2/H19*ドメインという2つの刷り込みドメインが存在する。各ドメイン内の刷り込み遺伝子の発現は, それぞれのドメインのICR(セントロメア側はICR2, テロメア側はICR1)によって制御されており, ICRのエピジェネティックな異常, あるいはジェネティックな異常により発症する。具体的な異常は, ICR2の低メチル化(～50%), ICR1の高メチル化(2～7%), 父性片親性ダイソミー(patUPD)(～20%), *CDKNIC*の変異(～5%), 11番染色体構造異常(～2%)である^{4)～6)}。また, 11p15の領域に異常

を認めないBWSが約25%存在する。発症原因別に代表的な症状が異なる(表2)。

1. BWSの発症原因

1) *CDKNIC/KCNQ1OT1*ドメインの異常

健常人では, *CDKNIC*は母性優位に発現し, *KCNQ1OT1*は父性アレルより発現する。この刷り込み状態は, *KCNQ1*遺伝子のイントロン10に位置するICR2によって制御されている。ICR2は母性アレルがメチル化し, 父性アレルが非メチル化されている。ICR2は*KCNQ1OT1*のプロモーター領域に重なるように存在し, 非メチル化の父性アレルでは, *KCNQ1*の転写方向とは逆向きに*KCNQ1OT1*が発現する。また, *KCNQ1OT1*はlong non-coding RNAであり, シスにドメイン内の遺伝子発現を抑制する⁷⁾。その結果, 周囲の遺伝子は母性発現を示す(図1)。BWSでは, 母性アレルICR2の低メチ

表2 BWSの原因と臨床症状との関係

原因	頻度	代表的な臨床症状	腫瘍リスク	腫瘍の種類
H19DMR-GOM	2～7%	片側肥大	>25%	Wilms 腫瘍 肝芽腫
KvDMR1-LOM	～50%	臍帯ヘルニア 片側肥大	～5%	肝芽腫 横紋筋肉腫 性腺芽腫 (Wilms 腫瘍は認めない)
patUPD	～20%	片側肥大	>25%	Wilms 腫瘍 肝芽腫
CDKN1C 変異	～5%	臍帯ヘルニア 口蓋裂	<5%	神経芽細胞腫
染色体異常	<2%	発達遅滞 (重複例において)	不明	不明
上記の異常を認めない	～25%	不明	不明	不明

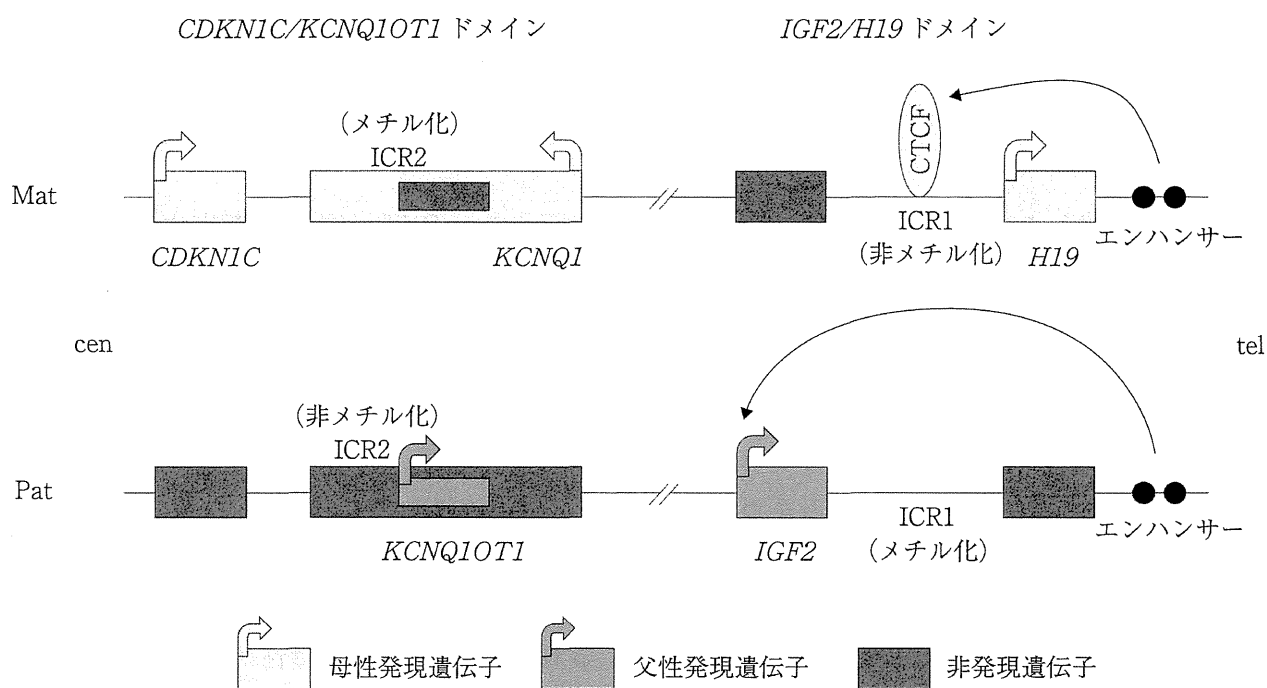


図1 11p15の刷り込みドメイン

11p15には、2つの刷り込みドメインが存在する。テロメア側のIGF2/H19ドメインはICR1、セントロメア側のCDKN1C/KCNQ1OT1ドメインはICR2により制御されている。ICR1は、父性アレルがメチル化されている。メチル化されていない母性アレルのICR1は、インシュレーターとして働き、CTCFタンパクが結合することでH19下流にあるエンハンサーを遮断する。ICR2では、母性アレルがメチル化されている。非メチル化父性ICR2よりnon-coding RNAであるKCNQ1OT1が転写される。KCNQ1OT1はシスに働き、周辺の遺伝子発現を抑制する。Mat: 母性アレル, Pat: 父性アレル, tel: テロメア側, cen: セントロメア側。

ル化が生じるため、母性アレルからもKCNQ1OT1が発現し、CDKN1Cを含む周辺遺伝子の母性発現を抑制する。CDKN1C

は、細胞周期の進行を阻害するCDKインヒビター (CKI) をコードしており、その発現低下がBWSを引き起こす (図2)。

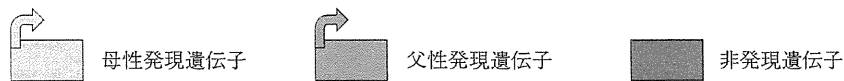
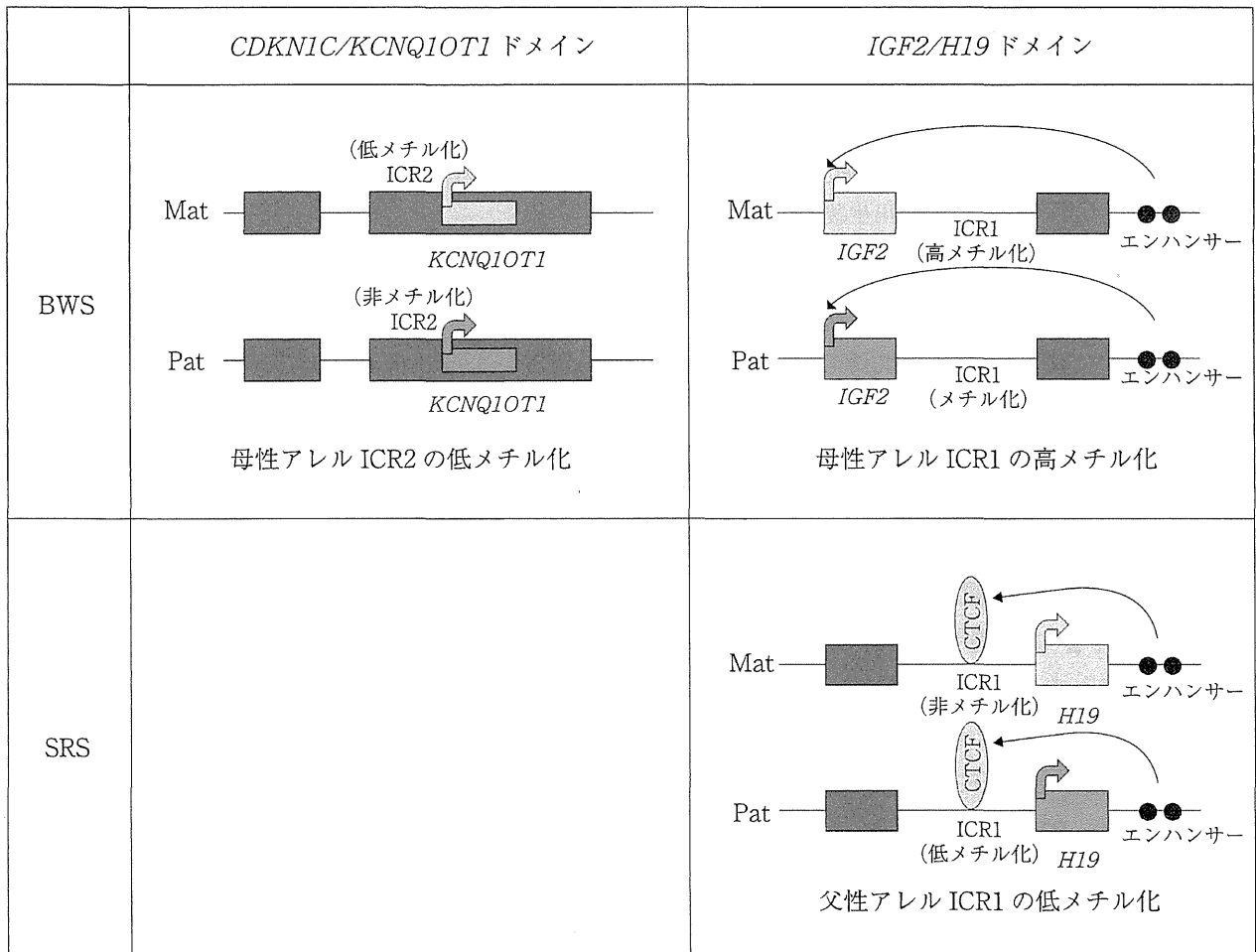


図2 BWSとSRSで見られるメチル化異常

BWSでは、*CDKN1C*/*KCNQ1OT1* ドメイン、もしくは *IGF2*/*H19* ドメインのメチル化異常を認める。母性アレル ICR2の低メチル化により *KCNQ1OT1* が発現し、*CDKN1C* の発現低下を来す。また、母性アレル ICR1の高メチル化が *IGF2* 発現増加と *H19* 発現低下を来す。逆に、SRSでは父性アレルの ICR1の低メチル化が *IGF2* 発現低下と *H19* 発現増加を来す。SRSでは ICR2単独のメチル化異常は報告されていない。

2) *IGF2*/*H19* ドメインの異常

健常人では、*IGF2* は父性発現、*H19* は母性発現を示す。この刷り込み状態は、*H19* の上流にある ICR1によって制御されている。ICR1は母性アレルが非メチル化し、父性アレルがメチル化されている。母性アレルの非メチル化 ICR1はインシュレーターとして機能し、zinc finger タンパクである CTCF が結合することで *H19* 下流にあるエンハンサーが *IGF2* プロモーターに作用することを阻害する。その結果、母性アレルの *IGF2* は転写されず、エンハンサーは *H19* に作用する

ため、母性発現を示す。一方、父性アレルの ICR1はメチル化されているため CTCF が結合できない。そのためインシュレーターとして機能せず、*H19* 下流のエンハンサーは *IGF2* プロモーターに作用し、*IGF2* が転写される⁸⁾⁹⁾。ICR1のメチル化は *H19* プロモーターにまで及ぶため、*H19* の発現は抑制される。BWSでは、母性アレルの ICR1が高メチル化の結果、*IGF2* の発現上昇と *H19* 発現低下を来す(図2)。*IGF2* は細胞増殖因子であり、その発現量増加が BWS を引き起こす。

表3 SRSの診断基準

必須基準	体重 and/or 身長が-2SD 以下
大基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出生時の相対的大頭 (頭囲のSDと体重 and/or 身長のSDの差が1.5を超える) ・ 出生後の発育遅延 (-2SD以下, 2歳時もしくは測定可能な年齢で) ・ 幼少期の前額突出 ・ 体の非対称性 ・ 乳幼児期の重度の哺乳・摂食障害 and/or 出生後のBMI -2SD未滿
診断	必須基準かつ大基準を3つ以上満たす

3) 父性片親性ダイソミー (patUPD)

ほとんどが11pに局限した部分UPDを示し、11p15の2つの刷り込みドメインがともに父親由来となる。そのため、ICR2は低メチル化、ICR1は高メチル化となり、*CDKN1C*の発現低下と*IGF2*の過剰発現が生じることによりBWSを引き起こす。また、patUPDは体細胞モザイクを示すことから、受精後の体細胞組み換えにより生ずると考えられている。

4) *CDKN1C*の変異

上述のように*CDKN1C*はCKIをコードしており、BWSでみられる変異はN末端のCKIドメインのミスセンス変異かC末端のQTドメインを失う機能喪失変異である。このため、細胞増殖を抑制できずBWSが発症する。変異は、孤発例では5%に認められるが、家族例の場合は40%に認める⁴⁾⁶⁾。*CDKN1C*は母性アレル優位の発現を示すため、その変異が母由来であるとき、BWSが発症する。最近、成長障害を示すIMAGe症候群の原因が*CDKN1C*の機能獲得変異であることが報告された¹⁰⁾。

5) 染色体構造異常

頻度としては低いが、母性アレルにおける*KCNQ1*遺伝子内の転座・逆位や、11p15における父性アレルの重複を認める場合がある¹¹⁾。

2. BWS 発症原因別の小児腫瘍の合併リスク

ICR1の高メチル化やpatUPDでは、腫瘍(Wilms腫瘍や肝芽腫)の合併リスクが25%以上と高いが、*CDKN1C*の発現低下を起こすICR2低メチル化や*CDKN1C*変異の腫瘍合併リスクは低く5%以下である(表2)¹²⁾。しかしながら、健常者と比べると腫瘍合併リスクは高く、特にICR2低メチル化ではWilms腫瘍以外の肝芽腫や横紋筋肉腫などが発症しやすい。したがって、発症原因にかかわらず、定期的な腫瘍スクリーニングは重要である。

II. Silver-Russell 症候群 (SRS)

SRSは、子宮内発育遅延、キャッチアップしない低身長、逆三角形の顔貌(前額突出、とがった顎)、相対的大頭、身体の左右非対称を特徴とする刷り込み疾患である。BWSと同様に臨床症状は多様であり、耳介低位、第5指彎指症、カフェオレ斑、性器異常、低血糖、過度の発汗、青色強膜、合指症、重度の摂食障害などが認められる¹⁾。多様な臨床症状を示すことから臨床診断が困難であったため、臨床スコアリングシステムが提唱された(表3)¹⁾。SRSの多くは孤発例だが、家族例の報告もある¹³⁾。SRSの発症原因としては、ICR1低メチル化(30~60%)

と7染色体母性片親性ダイソミー (matUPD7) (7~10%)がある¹⁾。ICR1低メチル化では左右非対称がよくみられ、matUPD7では言語の遅れがよくみられる¹⁴⁾¹⁵⁾。

1. SRSの発症原因

1) *IGF2/HI9*ドメインの異常

健康人ではメチル化されている父性アレルのICR1が低メチル化となり、その結果*HI9*の発現上昇、*IGF2*の発現低下によりSRSを引き起こす(図2)¹⁾。ICR1低メチル化はSRSの30~60%にみられるが、BWSで見られるICR1高メチル化と正反対の異常である。この相反する二種類のメチル化異常による*IGF2*の発現異常は、相反する表現型を示すBWSとSRSという二種類の疾患を引き起こすのである。BWSの原因としてはICR2の低メチル化もあるが、SRSではICR2単独の高メチル化を示した報告はない¹⁶⁾。しかし、11p15の母性アレル重複を認めたSRSの2症例では重複領域に2つの刷り込みドメインを含んでいること、さらに、*CDKN1C/KCNQ1OT1*ドメインに限局した母性アレルの重複を認めたSRS患者が報告されたことから、母性アレル重複による*CDKN1C*の過剰発現が関与している可能性がある¹⁷⁾¹⁸⁾。

2) 7染色体母性片親性ダイソミー (matUPD7)

SRSにおけるmatUPD7の多くは、7番染色体全体がUPDであることが多い。SRS発症機序として、増殖促進因子をコードする父性発現遺伝子の発現消失、あるいは増殖抑制因子をコードする母性発現遺伝子の発現増加が推測される。7p11.2-p13の母由来重複例と7q31-qterの部分的matUPD症例が報告され、両領域が責任座位として注目された¹⁹⁾²⁰⁾。7p11.2-p13には、*GRB10*が存在する。マウス*Grb10*は母性発現し、過剰発現で成長障害とインスリン抵抗性を示す。一

方、7q32には、父性発現する*MEST* (*PEG1*)、*MESTIT1*、*COPG2*、*CIT1/COPG2IT1*、母性発現する*CPA4*が存在する(このうち*MESTIT1*と*CIT1/COPG2IT1*はnon-coding RNAである)。しかし、matUPD7を示さないSRS患者において、これらの刷り込み遺伝子の変異やDNAメチル化異常は認められず、SRSの原因遺伝子同定までは至っていない²¹⁾²²⁾。

2. SRSに対する治療

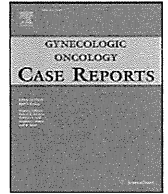
対症療法が中心となる。SGA (small-for-gestational age) 低身長症の基準を満たせば成長ホルモン治療を行うことができる。左右非対称に対する整形外科的な介入が必要となる場合がある。

文 献

- 1) Rossignol S, Netchine I, Le Bouc Y et al : Epigenetics in Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22(3) : 403~414, 2008
- 2) Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ : Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome : A review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 136(1) : 95~104, 2005
- 3) Lapunzina P : Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes : a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 137C(1) : 53~71, 2005
- 4) Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB : Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 18(1) : 8~14, 2010
- 5) Sasaki K, Soejima H, Higashimoto K et al : Japanese and North American/European patients with Beckwith-Wiedemann syndrome have different frequencies of some epigenetic and genetic alterations. *Eur J Hum Genet* 15(12) : 1205~1210, 2007
- 6) Choufani S, Shuman C, Weksberg R : Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C(3) : 343~354, 2010
- 7) Mancini-Dinardo D, Steele SJ, Levorse JM et al : Elongation of the *Kcnqlot1* transcript is required for genomic imprinting of neighboring genes. *Genes Dev* 20(10) : 1268~1282, 2006
- 8) Bell AC, Felsenfeld G : Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the *Igf2* gene. *Nature* 405

- (6785) : 482~485, 2000
- 9) Hark AT, Schoenherr CJ, Katz DJ et al : CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature* 405(6785) : 486~489, 2000
 - 10) Eggermann T, Meyer E, Obermann C et al : Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome?. *J Med Genet* 42 (5) : e26, 2005
 - 11) Waziri M, Patil SR, Hanson JW et al : Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 102(6) : 873~876, 1983
 - 12) Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O et al : Tumor development in the Beckwith-Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ1OT1. *Hum Mol Genet* 10(26) : 2989~3000, 2001
 - 13) Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR et al : Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet* 35 (2) : 245~250, 1990
 - 14) Wakeling EL, Amero SA, Alders M et al : Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 47(11) : 760~768, 2010
 - 15) Fuke T, Mizuno S, Nagai T et al : Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3) : e60105, 2013
 - 16) Meyer E, Eggermann T, Wollmann HA et al : Analysis of genomic variants in the KCNQ1OT1 transcript in Silver-Russell syndrome patients. *Mol Genet Metab* 84(4) : 376~377, 2005
 - 17) Schönherr N, Meyer E, Roos A et al : The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 44(1) : 59~63, 2007
 - 18) Eggermann T, Meyer E, Obermann C et al : Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome?. *J Med Genet* 42 (5) : e26, 2005
 - 19) Monk D, Wakeling EL, Proud V et al : Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russell syndrome. *Am J Hum Genet* 66 (1) : 36~46, 2000
 - 20) Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T et al : A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits a candidate gene region. *Am J Hum Genet* 68 (1) : 247~253, 2001
 - 21) Riegel M, Baumer A, Schinzel A : No evidence of submicroscopic deletion or segmental uniparental disomy within the candidate regions 7p11.2-p13 and 7q31-qter in a series of non-uniparental disomy Silver-Russell syndrome cases. *Clin Genet* 64 (3) : 252~254, 2003
 - 22) Kobayashi S, Uemura H, Kohda T et al : No evidence of PEG1/MEST gene mutations in Silver-Russell syndrome patients. *Am J Med Genet* 104(3) : 225~231, 2001





Case Report

Primary strumal carcinoid tumor of the ovary: A pregnant patient exhibiting severe constipation and CEA elevation

Munekage Yamaguchi ^{*}, Hironori Tashiro, Ken-ichi Motohara, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Chuo-Ku, Kumamoto-City, Kumamoto 860-8556, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 September 2012

Accepted 11 November 2012

Available online 17 November 2012

Keywords:

Ovarian strumal carcinoid

Peptide YY

Ovarian tumor during pregnancy

Severe constipation

CEA elevation

Introduction

Although the incidence of ovarian malignancy during pregnancy is extremely low (approximately 1 per 20,000 deliveries), the possibility of a borderline tumor or cancer must be considered when adnexal masses are detected during a prenatal ultrasound (Cunningham et al., 2005a). Moreover, it is generally much more difficult to diagnose and manage adnexal masses during pregnancy than in non-pregnant women because of the restriction of radiological examinations.

Carcinoid tumors are neuroendocrine tumors arising from the embryologic primitive gut derivation and typically derive from the intestine and the bronchopulmonary system. They represent an unusual and complex disease spectrum with protean clinical manifestations. Primary ovarian carcinoid tumors are of germ cell origin and account for 1% of all carcinoid tumors and less than 0.1% of ovarian malignancies. Of the primary ovarian carcinoid tumors, the insular type is the most commonly observed in Western countries. This type is of midgut derivation and associated with classical or typical carcinoid syndrome caused by serotonin and its precursors and derivatives secreted from the tumors. In contrast, trabecular and strumal carcinoid tumors are primarily reported in Japan. They are of foregut or hindgut origin and are related to severe constipation induced by the production of peptide YY (PYY), an inhibitor of intestinal mobility (Talerman and Vang, 2011; Motoyama

et al., 1992; Matsuda et al., 2002). Primary ovarian carcinoids present various findings on preoperative images. Therefore, the preoperative diagnosis of these tumors may be difficult, even in non-pregnant women.

Herein, we report a case of a primary ovarian strumal carcinoid tumor with small mucinous components accompanied by severe constipation and carcinoembryonic antigen (CEA) elevation during pregnancy.

Case

A 24-year-old Japanese woman gradually began to suffer from severe constipation since she had undergone an appendectomy for acute appendicitis at the age of 12. Although she passed a bowel movement once every 2 to 4 weeks despite using laxative agents, she had never had a physical examination for 12 years. Her menarche occurred at the age of 12, and periods were regular at 30-day intervals. The patient initially presented to a primary obstetrician because of amenorrhea and was diagnosed with pregnancy at 8 weeks of gestation. Transvaginal sonography also revealed a hypoechoic solid mass that is 10 cm in diameter in the cul-de-sac. The patient was referred to a general hospital. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a solid mass, 10×8 cm in size, with low intensity on both T2- and T1-weighted images with small and high intensity portions on T1-weighted images behind the uterus (Fig. 1). Metastatic ovarian tumors were considered in the differential diagnosis because of this characteristic MRI finding and serum CEA elevation (14.9 ng/ml, the cutoff values were <3.5 ng/ml). Upper gastrointestinal endoscopy for the exclusion of gastric cancer subsequently revealed no abnormalities. The patient was then referred to Kumamoto University Hospital because of a pelvic mass and a high serum CEA level at 10 weeks of gestation.

A pelvic examination revealed an irregular and elastic hard mass, the size of a newborn's head, behind the uterus. Lower intestinal tract endoscopy showed non-specific colitis and dolichocolon. After the patient was prompted to defecate by the administration of multiple laxative drugs over the normal dose range, the CEA level decreased (7.9 ng/ml). We suspected an ovarian tumor with benign or low malignant potential. As the mass would undergo torsion or be an obstruction to delivery, the patient underwent a laparotomy at 13 weeks of gestation.

The tumor arose from the right ovary with a small amount of straw-colored ascites. A cytologic examination revealed no malignant cells in the ascites. A right salpingo-oophorectomy was performed. Macroscopically, the tumor was rigid with a reddish

^{*} Corresponding author. Fax: +81 96 363 5164.

E-mail address: munekage@hotmail.co.jp (M. Yamaguchi).

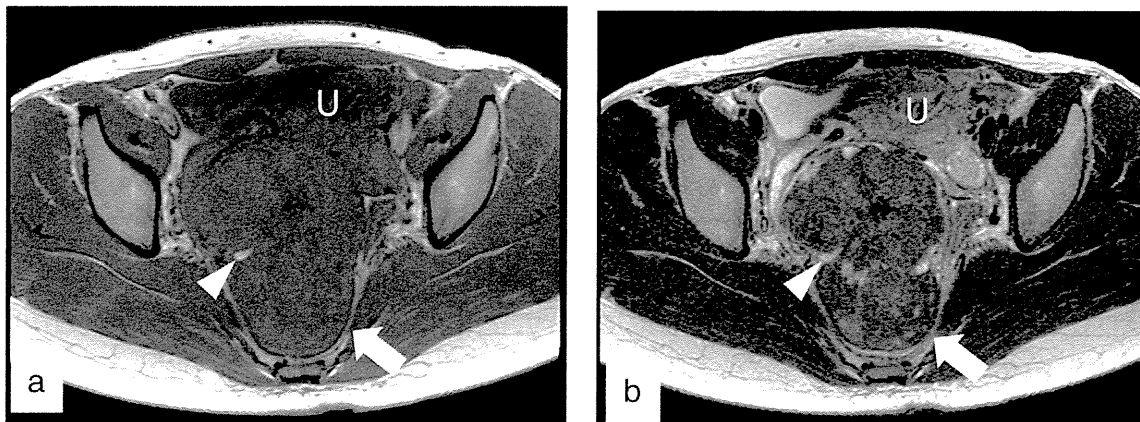


Fig. 1. MRI findings of the tumor. (a) An axial T1-weighted image showed the high signal intensity area without fat suppression in the tumor of low signal intensity (arrow head). (b) An axial T2-weighted image showed an area of high signal intensity that was consistent with the high signal intensity area on the T1-weighted image (arrow head). The arrows indicate the pelvic mass. U: uterus.

smooth surface. It was $8 \times 10 \times 12$ cm and weighed 350 g. Cut sections revealed a yellowish-white solid mass with a few cystic areas containing mucus (Fig. 2). A pathological examination confirmed the diagnosis of a strumal carcinoid tumor with mucinous cystadenoma (Fig. 3a, b). The neuroendocrine tumor cells showed immunoreactivity with chromogranin A, synaptophysin, CD56 and PYY (Fig. 3c). No immunoreactivity was observed with CEA. Because mitosis and necrosis were not observed and the Mib-1 labeling index was less than 2% by immunohistochemistry, we decided that the patient could continue the pregnancy under careful observation. A postoperative bowel movement was observed within 48 h, and thereafter the patient had a bowel movement every day without the use of laxative drugs following tumor removal. The CEA level had fallen under the limit within 3 weeks (1.6 ng/ml). Her prenatal course was uneventful. The patient delivered a 2960 g female newborn by cesarean section at 38 weeks of gestation because of cephalopelvic disproportion. Since contrast-enhanced whole-body computed tomography (CT) scanning showed no abnormalities 2 months after delivery, she was diagnosed as stage Ia. The patient is in good condition without any evidence of tumor recurrence 11 months after her operation.

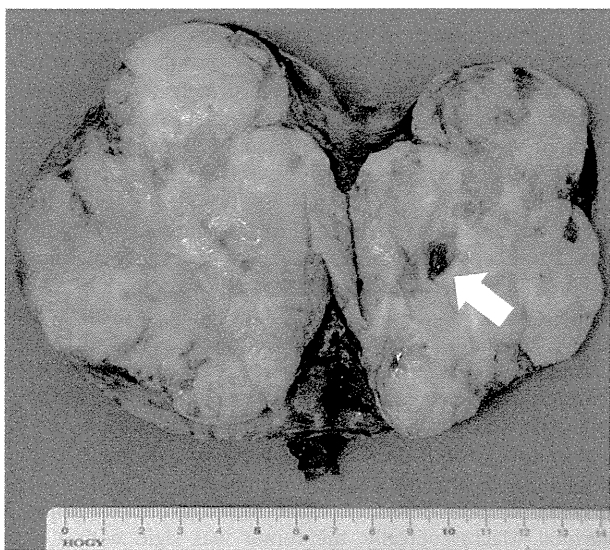


Fig. 2. The cut section of the tumor. The cut section revealed a yellowish-white solid mass with a few cystic areas containing mucus (arrow).

Discussion

Solid tumors of the ovary must be differentially diagnosed from malignant epithelial tumors, germ cell tumors, sex cord stromal tumors and metastatic tumors. The preoperative diagnosis of an ovarian solid mass, particularly during pregnancy, is more difficult because possible examinations are restricted and blood examinations, including tumor markers and hormone tests, are variable during pregnancy (Cunningham et al., 2005b). The treatment course of a pregnant woman should also be determined deliberately by the exclusion of a malignant tumor.

Although preoperative serum levels of CEA, CA125 or CA19-9 can be elevated in a non-pregnant case of PYY-positive ovarian carcinoid tumor, it is difficult to interpret their elevation during pregnancy. Among them, CEA is not influenced by pregnancy (Cheli et al., 1999). In the present case, the patient's serum CEA level was high at the first visit. The level was decreased by approximately half before the tumor removal due to the reduced constipation following the administration of laxative agents. Furthermore, CEA was not detected in the tumor cells by immunostaining. We speculate that the high serum CEA level may have been induced by the existence of nonspecific colitis due to static stool for approximately 1 month because an elevated circulating CEA level can be observed in a patient with inflammatory bowel disease (Loewenstein and Zamcheck, 1978). The elevation of serum tumor markers must be evaluated as not only direct products from a tumor but also a reflector of other clinical manifestations.

Primary ovarian carcinoids histologically present a variety of patterns, including insular, trabecular, strumal and mucinous. A mixed type has also been reported, which is composed of any combination of the pure types. Primary ovarian carcinoids also arise in association with mature cystic teratomas or mucinous tumors; therefore, a preoperative diagnosis is extremely difficult (Talerman and Vang, 2011). As such, most have been diagnosed based on postoperative pathology findings. Small parts of the solid tumor in this case showed high signal intensity on both T1- and T2-weighted images without fat suppression, which generally indicates the existence of mucus. The histopathological findings of the tumor subsequently showed a strumal carcinoid with a mucinous component. This finding may contribute to the preoperative differential diagnosis from other solid tumors of the ovary.

A PYY-positive ovarian carcinoid accompanied by severe constipation was first reported in Japan (Motoyama et al., 1992). Although similar cases were thereafter reported in Japan and other Asian countries, no cases have been reported during pregnancy. PYY is the gastrointestinal

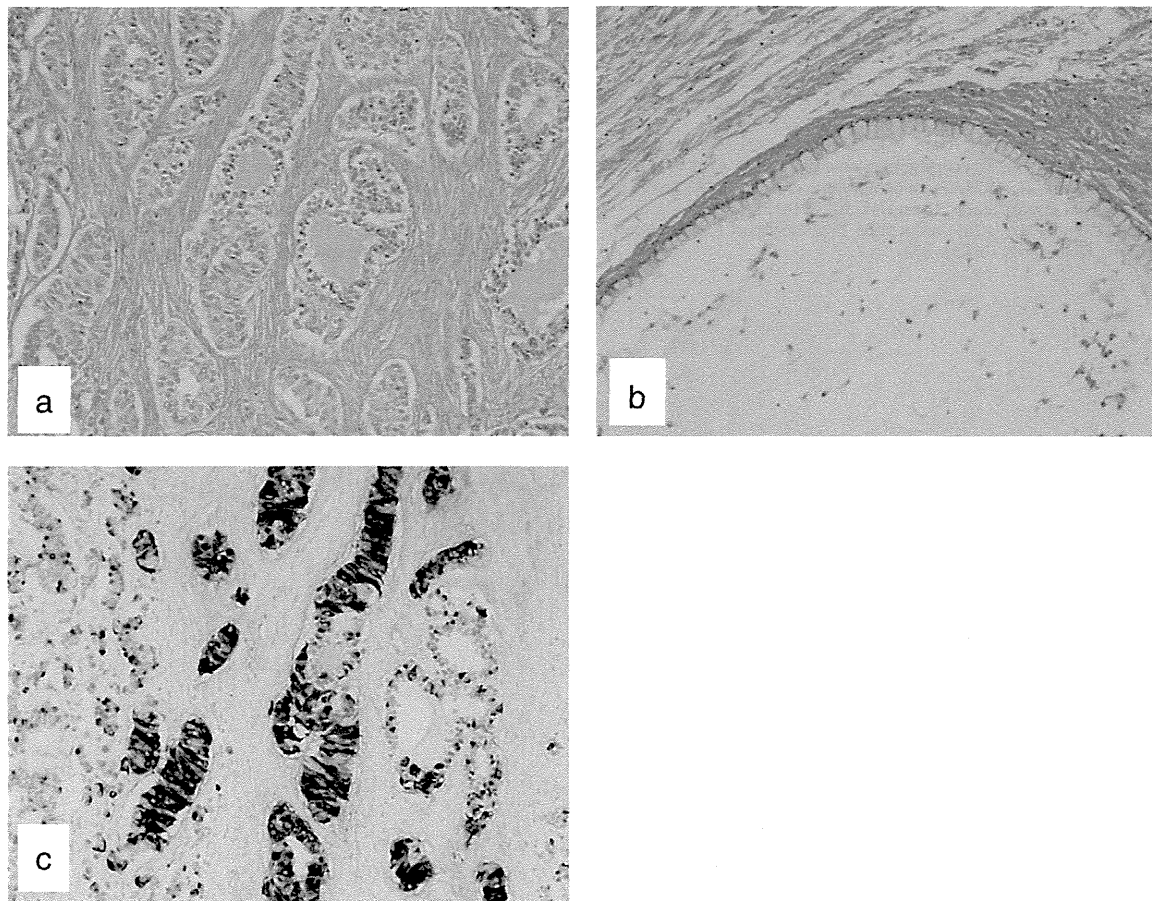


Fig. 3. Pathological and immunohistochemical findings of the tumor. (a) The solid parts of the tumor showed that thyroid follicles containing colloid merge with ribbons of neoplastic cells in dense fibrous tissue stroma. Hematoxylin–eosin staining. Original magnification 200 \times . (b) The cystic components in the tumor were composed of single-layered mucinous epithelial cells. Hematoxylin–eosin staining. Original magnification 200 \times . (c) Carcinoid tumor cells showed positive staining for PYY. Methyl green counter-staining. Original magnification 200 \times .

(GI) hormone released from the endocrine cells of the GI mucosa in response to oral nutrient ingestion. PYY physiologically inhibits many GI functions, including gastric acid secretion, gastric emptying, small bowel and colonic chloride secretion, mouth to cecum transit time, pancreatic exocrine secretion and pancreatic insulin secretion. PYY also inhibits jejunal and colonic motilities. PYY circulates in two active forms: PYY (1–36) and PYY (3–36). PYY (1–36) increases appetite and stimulates weight gain, and PYY (3–36), the truncated form of PYY, has effect opposite to PYY (1–36) (Ballantyne, 2006). The structure of PYY localized in the tumor could not be analyzed; however, its major function was estimated to inhibit intestinal mobility. In basic research, the chronic administration of PYY to pregnant mice or the transgenic overexpression of PYY to pregnant mice has been shown to induce a neural tube defect in embryos (Yuzuriha et al., 2007). Therefore, the fetus must be carefully observed in cases that occur during pregnancy. In the present case, no adverse effects on her offspring have been observed until the last follow-up. According to previous reports, the incidence of PYY-positive ovarian carcinoid must differ between Western countries and Asian countries including Japan. The patient's race will also be useful information for diagnosis. Almost all primary trabecular and stromal carcinoid tumors occur in women with stage I disease and have an excellent outcome (Lee et al., 2003). Nevertheless, a case of multiple metastases with a higher mitotic rate and focal necrosis has been reported (Kurabayashi et al., 2010). The presence of mitoses or necroses in the tumor will be useful for predicting a poor prognosis. In view of her pathological findings, she will have a good prognosis, and she is scheduled to be followed up by physical examinations, tumor

markers, ultrasounds, and CT scans. A redevelopment of severe constipation may be a predictive symptom during a follow-up period because a case of liver metastasis with reappearance of severe constipation of 10 months after surgery was reported (Matsuda et al., 2002).

In conclusion, it is necessary to know the clinical characteristics of primary ovarian stromal carcinoid tumors to ensure their appropriate diagnosis and management.

Conflict of interest statement

The authors of this manuscript declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgment

The authors would like to thank Dr. Ken-ichi Iyama (Department of Surgical Pathology, University Hospital, Kumamoto University) for technical assistance. This study was partially supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (24592521) from the Japan Society for the Promotion of Science (K. Motohara).

References

- Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III, L.C., Wenstrom, K.D., 2005a. Abnormalities of the reproductive tract, In: Rouse, D., Rainey, B., Spong, C., Wendel, G.D. (Eds.), *Williams Obstetrics*, 22nd ed. McGraw-Hill, New York, pp. 949–970.
- Talerman, A., Vang, R., 2011. Germ cell tumors of the ovary, In: Kurman, R.J., Ellenson, L.H., Ronnett, B.M. (Eds.), *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed. Springer, New York, pp. 847–907.
- Motoyama, T., Katayama, Y., Watanabe, H., Okazaki, E., Shibuya, H., 1992. Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. *Cancer* 70, 513–518.

- Matsuda, K., Maehama, T., Kanazawa, K., 2002. Strumal carcinoid tumor of the ovary: a case exhibiting severe constipation associated with PYY. *Gynecol. Oncol.* 87, 143–145.
- Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III, L.C., Wenstrom, K.D., 2005b. Neoplastic diseases. In: Rouse, D., Rainey, B., Spong, C., Wendel, G.D. (Eds.), *Williams Obstetrics*, 22nd ed. McGraw-Hill, New York, pp. 1257–1273.
- Cheli, C.D., Morris, D.L., Neaman, I.E., Dai, J., Allard, W.J., Yeung, K.K., 1999. Measurement of four tumor marker antigens in the sera of pregnant women. *J. Clin. Lab. Anal.* 13, 35–39.
- Loewenstein, M.S., Zamcheck, N., 1978. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. *Cancer* 42, 1412–1418.
- Ballantyne, G.H., 2006. Peptide YY(1–36) and peptide YY(3–36): part I. Distribution, release and actions. *Obes. Surg.* 16, 651–658.
- Yuzuriha, H., Inui, A., Asakawa, A., Ueno, N., Kasuga, M., Meguid, M.M., Miyazaki, J., Ninomiya, M., Herzog, H., Fujimiya, M., 2007. Gastrointestinal hormones (anorexigenic peptide YY and orexigenic ghrelin) influence neural tube development. *FASEB J.* 21, 2108–2112.
- Lee, K.R., Tavassoli, F.A., Prat, J., Dietel, M., Gersell, D.J., Karseladze, A.I., Hauptmann, S., Rutgers, J., 2003. Tumours of the ovary and peritoneum. In: Tavassoli, F.A., Devilee, P. (Eds.), *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon, pp. 113–202.
- Kurabayashi, T., Minamikawa, T., Nishijima, S., Tsuneki, I., Tamura, M., Yanase, T., Hashidate, H., Shibuya, H., Motoyama, T., 2010. Primary strumal carcinoid tumor of the ovary with multiple bone and breast metastases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 36, 567–571.

3. 絨毛性疾患の診断

(2) 画像診断

大場 隆* 坂口 勲* 片淵秀隆*

妊娠早期の胞状奇胎(妊娠早期胞状奇胎)は必ずしも胞状化していない。特に部分胞状奇胎の超音波断層法所見は全胞状奇胎より多彩で、枯死卵あるいは子宮内胎児死亡と臨床診断されていることが多い。妊娠中期になっても胎児が生存している場合にはMRIによる胎児共存奇胎、間葉性異形成胎盤などとの鑑別を要する。侵入奇胎や絨毛癌の診断にあたっては画像診断の重要性が高まっている。病巣周囲の豊富な血流を検出する方法は、従来の血管造影からカラードブラ法、dynamic MRIなどの非侵襲的な手技に移行しており、近年ではポジトロン断層法(FDG-PET)が新たな評価法として期待されている。

はじめに

わが国における胞状奇胎の発生は減少傾向にあり、さらに絨毛性疾患の登録管理システム¹⁾が普及した現在、胞状奇胎とそれに続発する絨毛性疾患の管理に難渋することは少なくなった。一方でわれわれが遭遇する絨毛性疾患の臨床像は変容している。本稿では胞状奇胎と、絨毛性疾患を代表する疾患である侵入奇胎ならびに絨毛癌について画像診断上の特徴を述べる。

1. 胞状奇胎

妊娠早期の胞状奇胎(妊娠早期胞状奇胎)は胞状化しておらず、胞状奇胎の典型的な超音波断層法所見とされた multivesicular pattern を呈さない。妊娠の経過とともに一部の絨毛が小さな嚢胞を形成するようになり、これが徐々に増加、増大して胞状奇胎の典型的な超音波断層法像を呈するに至る。胞状化が起こる前に子宮内容除去術が行われ、組織学的評価が省略された場合には、胞状奇胎として扱われず、続発する絨毛癌が見逃される恐れがある^{2)~4)}。

1 全胞状奇胎

全胞状奇胎は胎嚢を欠くため、hCG 定量法と組み合わせることにより、正常妊娠でないことを診断するのは容易である。妊娠早期から multivesicular pattern を呈する症例もあるが、多くの症例では嚢胞は目立たず、子宮内のエコーフリースペースを伴って、肥厚した絨毛が子宮内腔方向へ不規則に膨隆している(図 1a)⁵⁾。全胞状奇胎では卵黄嚢や羊膜、そして double sac sign と呼ばれる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が、一見すると胎嚢様の構造を伴うこともあり注意を要する。絨毛と筋層との境界は比較的明瞭である。超音波断層法による妊娠早期全胞状奇胎の診断の感度は近年になって9割近くに高まってきたが、正常二倍体の流産であっても妊娠早期胞状奇胎に類似した超音波断層法所見を呈することがあり(図 1b)、組織学的な確認は必須である。

2 部分胞状奇胎

子宮内に胎嚢、卵黄嚢、次いで胎芽が観察されたのちに絨毛の嚢胞化が認められることが多い(図 2a)。一般に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

* Takashi Ohba, Isao Sakaguchi, Hidetaka Katabuchi 熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学

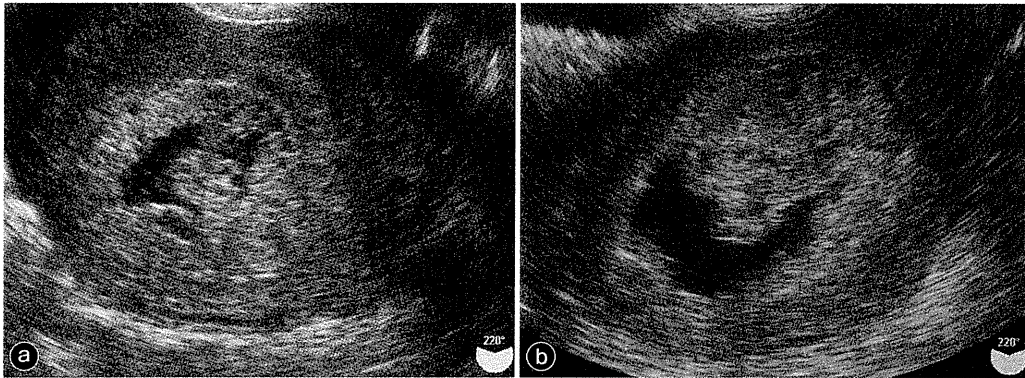


図1 妊娠早期胞状奇胎の超音波断層法所見

a: 妊娠早期胞状奇胎, 経膈超音波断層法(妊娠9週3日)。肥厚した絨毛が子宮内腔方向へ不規則に膨隆しており, 小さいが比較的大きさの揃った円形の嚢胞が散在する。卵黄嚢や胎児は認められない。b: 稽留流産, 経膈超音波断層法(妊娠6週6日)。胞状奇胎を疑われ当施設に紹介された。妊娠早期胞状奇胎を疑わせる肥厚した絨毛が子宮内腔方向へ不規則に膨隆している。絨毛内には嚢胞状の構造も認められるが, 妊娠早期胞状奇胎(a)で認められる嚢胞とは異なり, 形が扁平で不揃いである。絨毛の病理組織学的検査にて胞状奇胎の所見はなく, 細胞遺伝学検査では両親由来の二倍体絨毛であった。

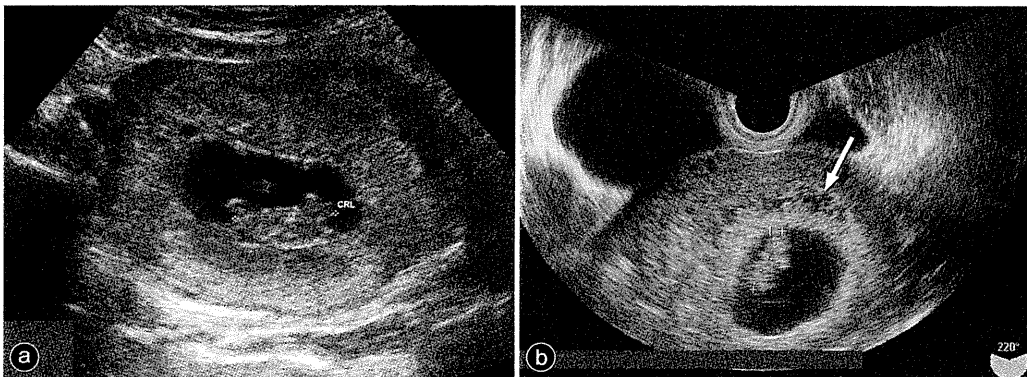


図2 妊娠早期部分胞状奇胎の超音波断層法所見

a: 部分胞状奇胎, 経腹超音波断層法(妊娠9週4日)。子宮内に週数相当の胎児が観察され, 心拍も認められた。絨毛は全体に肥厚しているが嚢胞化は明らかではない。b: 正常妊娠, 経膈超音波断層法(妊娠9週2日)。部分胞状奇胎を疑われ当施設に紹介された。aに比べると絨毛膜は比較的薄く, 嚢胞状の構造(↓)は增生絨毛膜の筋層側に局在していて, 互いに連続している部位がある。経過観察中に嚢胞状構造は消失し, 正常産で健児を得た。

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自然流産として扱われてしまう。

部分胞状奇胎の画像所見は全胞状奇胎より多彩で⁽⁶⁾⁷⁾, 依然として部分胞状奇胎の6~8割は枯死卵あるいは子宮内胎児死亡と臨床診断され

ている⁸⁾。部分胞状奇胎であっても胎芽や胎児を伴わず, 画像では全胞状奇胎との鑑別が困難な場合もある一方で, 正常妊娠の絨毛膜中に観察されるエコフリースペースを過剰診断するおそれもある(図2b)。胞状奇胎の早期診断, 早期介入は, 存続絨毛症のリスク軽減にはつながらないとされる⁵⁾。部分胞状奇胎を疑った場合

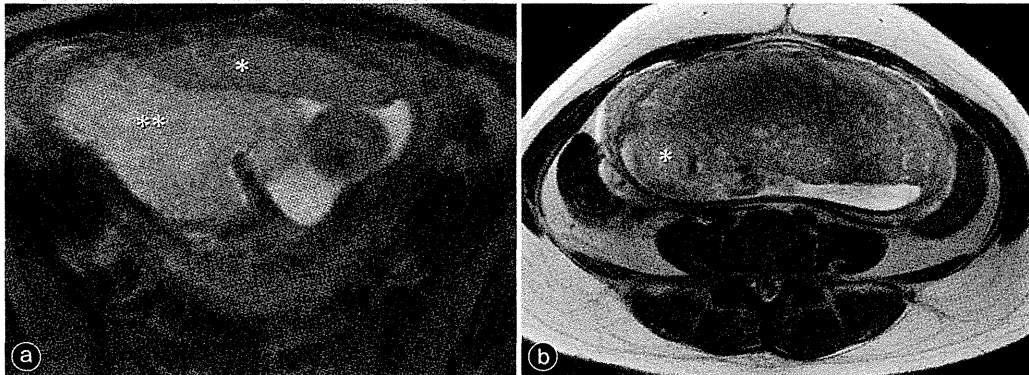


図3 妊娠中期以降の胞状奇胎の鑑別診断
 a: 胎児共存奇胎, MRI T2 強調像, 水平断像(妊娠 15 週 1 日)。正常絨毛(*)と胞状化した絨毛(**)が明瞭に区別される。b: 間葉性異形成胎盤, MRI T2WI, 水平断像(妊娠 18 週 0 日)。子宮前壁に付着した胎盤と胎児(*)を認める。胎盤は全体に肥厚し、嚢胞形成の強い領域と弱い領域が混在する。胎児共存奇胎とは異なり明瞭な境界はみられない。

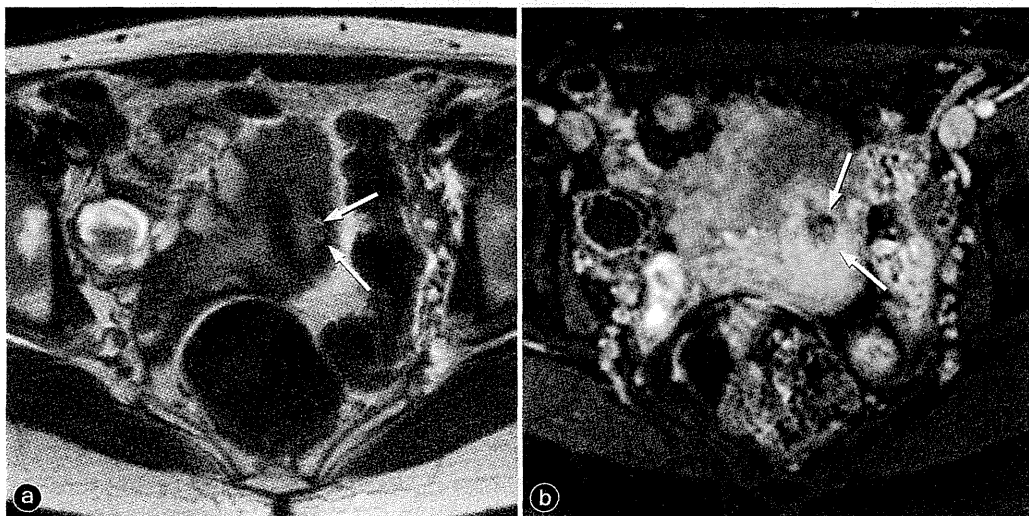


図4 侵入奇胎
 41 歳の女性。胞状奇胎の診断にて 2 回の子宮内容除去術を受けた後に血中 hCG 160 mIU/ml と再上昇がみられ、臨床的侵入奇胎が疑われた。超音波断層法では子宮内の病巣は明らかでなかったが、MRI T2 強調像(a)にて子宮体部左側壁頸部寄りに中心部が嚢胞状の高信号領域(←)を認め、dynamic MRI(b)にて周囲より弱く造影される。

絨毛性疾患

でも胎児が生存している場合には安易な説明は避け、超音波断層法と hCG 定量を行いながら慎重に経過観察する必要がある。

3 妊娠中期以降の胎児を伴う胞状奇胎の鑑別診断

妊娠中期になって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、間葉性異形成胎盤(placental mesenchymal dysplasia : PMD)、あるいは 2n/3n モザイクとの鑑別を要する。鑑別には MRI が有用で、胎児共存奇胎では正常絨毛と胞状化した絨毛が明瞭に区別される(図 3a)のに対して、間葉性異形成胎盤では胎盤の構築は必ずしも均質ではなく、嚢胞形成の強い領域と弱い領域が混在

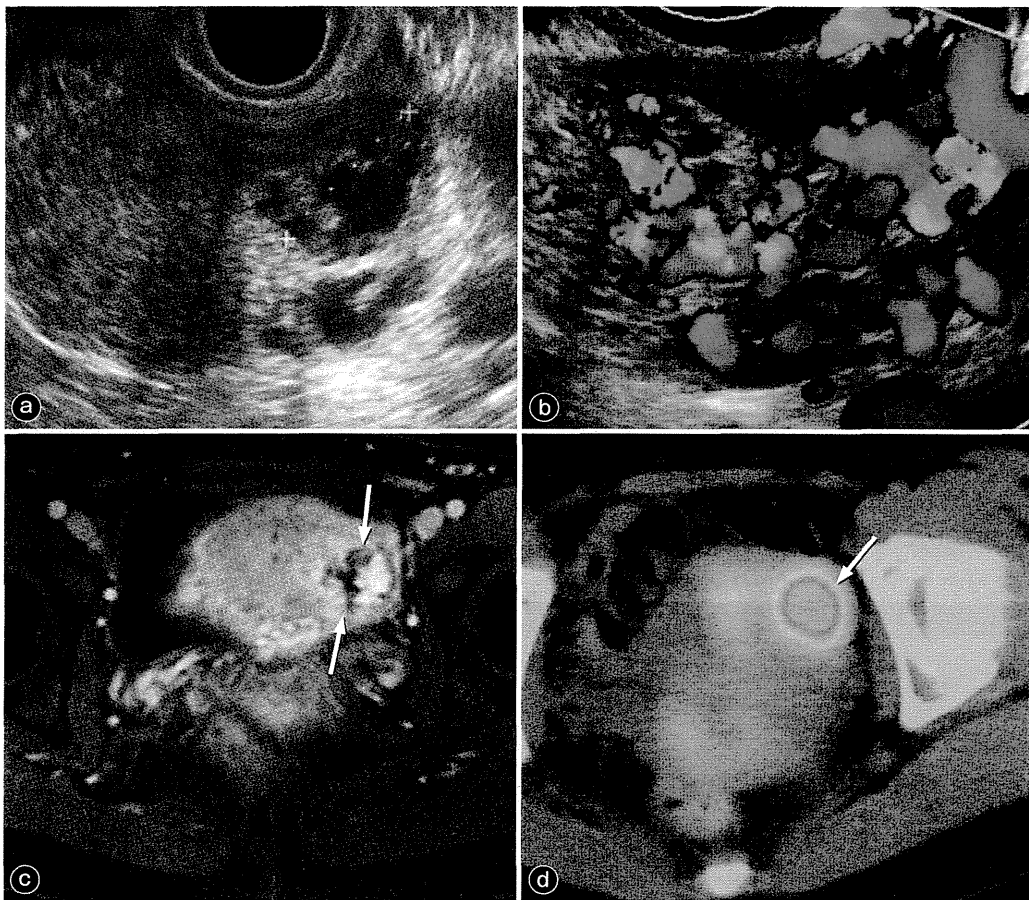


図5 絨毛癌

33歳，2回経妊1回経産女性。左側の卵管間質部妊娠を疑われ腹腔鏡下に摘出術が行われたが，摘出組織に絨毛は認められず，術後にhCGの再上昇をきたした。超音波断層法(a)では子宮左側壁筋層内に辺縁不整なエコーフリースペースを認め，カラードプラ法(b)にて内部および周辺に豊富な血流を伴っていることがわかる。MRIではT2強調像にて同部位に辺縁不整な高信号領域を認める。この領域はdynamic MRI(c)にて強い早期造影を示すが，一部に造影されない領域も混在している(⇩)。FDG-PET(d)では子宮左側壁に $SUV_{max}=7.3 \rightarrow 6.1$ の異常集積を呈する濃染性腫瘍(⇩)として描出される。

するが，胎児共存奇胎とは異なり，明瞭な境界はみられない(図3b)。

2n/3nモザイクは胎児が二倍体，絨毛が三倍体のモザイクを呈する⁹⁾もので，部分胞状奇胎の臨床像を呈しつつ妊娠中期以降も胎児が生存することがある。画像診断による部分胞状奇胎との鑑別は困難である。

2. 侵入奇胎・絨毛癌

われわれが古典的な絨毛癌の臨床像に遭遇する機会もまた少なくなった。本来，侵入奇胎と絨毛癌は病理組織学的所見により鑑別されるが，妊孕性温存を考慮して化学療法が第一選択とされることが多く，ほとんどの症例は絨毛癌診断スコアを用いて評価されるため，画像診断の重要性はますます高まっている。

侵入奇胎や絨毛癌では，病巣周囲の豊富な血

流を検出することが画像診断の契機となる。診断のための手段は、従来用いられてきた血管造影から非侵襲的なカラードプラ法、CT、dynamic MRI、そして¹⁸F-フルオロデオキシグルコースをトレーサーとしたポジトロン断層法(FDG-PET)へと発展している。

カラードプラ法では、子宮筋層内の辺縁不整なエコーフリースペースを伴う高エコー領域を認め、その周辺に及ぶ豊富な血流を認める。MRIでは侵入奇胎、絨毛癌ともにT1およびT2強調像で子宮筋層内に高信号と低信号が混在した像を呈するのが特徴である。カラードプラ法やdynamic MRIにて腫瘍内あるいは筋層内に豊富な血流を認める(図4)。画像所見のみで侵入奇胎と絨毛癌を鑑別するのは困難であるが、絨毛癌では病巣中心部に壊死や凝血塊を伴うことが多い(図5)。

侵入奇胎では約1/3の症例で肺転移を伴い、絨毛癌では早期より肺、脳、肝および脾臓などに血行性転移をきたす。転移巣の検索は、胸部X線撮影、全身CT、頭部MRIが基本的な組み合わせとされる¹⁰⁾が、わが国においては肺転移の評価にもCTが用いられていることが多い。脳や膣への転移についてはMRIが有用とされる。さらに近年ではFDG-PETを用いた潜在的病巣の検索が可能となった(図5)¹¹⁾¹²⁾。これまでの画像診断が血流量を指標としているのに対して、FDG-PETは局所における代謝活性を反映するため、新たな情報として期待されるが、過剰診断の危険性も含めて、FDG-PETの有用性については症例の蓄積を待つ必要がある。

おわりに

検体検査や画像技術の進歩によって、胞状奇胎や絨毛性疾患をより早い段階で診断することが可能となったが、同時にわれわれが遭遇する絨毛性疾患の臨床像もこれまでとは異なるものとなった。一方でわが国では胞状奇胎や絨毛癌が減少傾向にあり、単独の施設で新しい診断技術の信頼性を評価することは困難になりつつあ

る。各施設での経験を共有し、より信頼性の高い評価基準を確立することが期待される。

**** 文 献 ****

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会(編): 絨毛性疾患の地域登録. 絨毛性疾患取扱い規約, 第3版, p76-83, 金原出版, 2011
- 2) Rua S 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
- 3) Berkowitz RS et al : Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 66 : 677-681, 1985
- 4) 高石清美ほか : 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. *日婦腫瘍誌* 26 : 381-386, 2008
- 5) Miyoshi J et al : Clinical features of early-stage nonhydropic mole for diagnosis of persistent trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 118 : 847-853, 2011
- 6) Kirk E et al : The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29 : 70-75, 2007
- 7) Fowler DJ 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
- 8) Sebire NJ et al : The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 : 662-665, 2001
- 9) Ikeda Y et al : A partial hydatidiform mole with 2N/3N mosaicism identified by molecular analysis. *J Assist Reprod Genet* 13 : 739-744, 1996
- 10) Kani KK et al : Gestational trophoblastic disease : multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol* 41 : 1-10, 2012
- 11) Numnum TM et al : Occult choriocarcinoma discovered by positron emission tomography/computed tomography imaging following a successful pregnancy. *Gynecol Oncol* 97 : 713-715, 2005
- 12) Sironi S et al : [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a useful indicator of metastatic gestational trophoblastic tumor : preliminary results in three patients. *Gynecol Oncol* 91 : 226-230, 2003

