

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

間葉性異形成胎盤の間葉性異形成胎盤の臨床的・病理学的解析

研究分担者：片淵秀隆

熊本大学大学院医学薬学研究部産婦人科学 教授

研究分担者：大場 隆

熊本大学大学院医学薬学研究部産婦人科学 准教授

研究要旨

間葉性異形成胎盤の臨床像を明らかにし、適切な周産期管理方針を模索するために国内症例を集積し検討した。PMD は女兒、および Beckwith-Wiedemann 症候群(BWS)との関連が強く、早産、胎児発育不全(FGR)や胎児死亡の危険が高かった。同一胎盤においても PMD の病変は均質ではなく、p57<sup>KIP2</sup> の発現異常は診断の十分条件ではなかった。PMD を評価するためには標本を採取する段階から何らかの基準を設ける必要があると考えられた。

A . 研究目的

間葉性異形成胎盤(placental mesenchymal dysplasia, PMD)は胎盤の嚢胞状変化を呈する胎盤の形態異常である。発症機序は不明だが、高齢妊娠や生殖補助医療技術との関連が指摘されてきた。臨床的診断基準は確立されておらず、誤って胞状奇胎と診断されると無用の人工流産を招く恐れがある。さらに妊娠継続例は胎児発育不全(FGR)や機能不全を高率に合併するハイリスク妊娠となる。このため、臨床診断基準の確立と分子遺伝学的診断法の確立は極めて重要なテーマである。

本分担研究では本邦における PMD の臨床像を明らかにするとともに、系統的臨床病理学的解析を行うことにより、臨床的診断と分子遺伝学的診断開発のための基盤確立を目的とする。本研究により、人工流産の回避と胎児発育のリスクを考慮した周産期管理が可能になり、PMD 合併妊娠の無病出生率を向上させることが期待できる。このことは少子高齢化社会において重要な社会的意義をもつ。

B . 研究方法

1 . 症例の集積

熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターあるいは協力医療機関で出産した症例で、巨大胎盤を呈した症例、あるいは児が Beckwith-Wiedemann症候群(BWS)を疑われた症例について患者の同意を得たうえで胎盤を提供していただき、肉眼的観察ならびに臨床病理学的検討を行ってPMD症例を抽出した。また論文発表あるいは各種関連学会で報告されたPMDあるいはBWS症例について情報提供ならびに組織標本の提供を依頼した。

2 . 臨床情報解析

PMD症例の妊娠経過、胎児発育経過、および新生児経過等を経時的に解析し、PMDの臨床的特徴を明らかにした。

3 . 病理学的解析

既報の候補因子および共同研究者によるゲノム・エピゲノム解析で同定あるいは推定された候補遺伝子の産物について免疫組織化学染色を行うとともに、個々の胎盤におけるPMD病変の組織学的分布を精査した。

(倫理面への配慮)

研究責任者・担当者、ならびに各主治医は、

強制の下での同意にならないよう留意し、研究対象者には自らの意志にて研究に参加する事ができる権利、同意した後でも参加を撤回できる権利があることを説明した。研究の目的、方法、個人の秘密厳守を文章および口頭で説明し十分に理解していただき、自由意思により同意した対象のみを研究対象者とした。

臨床病理学的解析は流産または出産によって得られた絨毛および胎盤のみを対象とするので研究対象者にとっての危険はない。生児を出産し、胎盤が PMD と診断された場合には引き続き児についての解析を予定しているが、解析のための検体は末梢血のみでよく最小限の侵襲でこと足りる。また解析は研究費を以て行い、患者家族に金銭的負担はない。この解析は児のインプリンティング異常について診断するためのもので児の診療上有用な情報を提供することができる。

個人情報ならびに出産症例における同意文書は紙データに記載し研究責任者が鍵のかかる保管庫で管理した。研究責任者は研究対象者を連結可能匿名化し、その後研究責任者・担当者が紙データの情報を電子化するので、電子媒体に研究対象者の名前、連絡先、カルテ番号等が登録されることはない。今回の検討で得られた情報は今回の研究目的以外には使用しない。研究成果を公表する場合には研究対象者はすべて匿名とする。

## C . 研究結果

### 1 . 症例収集ならびに臨床情報解析

今年度あらたに組織標本まで収集し得た症例は10例で、これまでに集積した31例の国内症例と併せて本邦における過去最大規模のPMDの症例集積となった。10例のうち、臨床情報のみの症例は3例、臨床情報に加えて組織標本の提供を受けたものは7例であった。10症例の平均年齢は $31.6 \pm 4.2$ 歳、中央値は30.5歳であった。生殖補助医療を受けた症例は1例で、タイミング法で妊娠成立していた。

1例が妊娠16週で人工流産を選択していた。10例中6例が女児であった。妊娠を継続した9例のうち1例が妊娠20週で子宮内胎児死亡に至り、2例がFGRを呈した。生児を得た8例のうち

75.0%(6/8)が低出生体重児で、うち2例が出生体重1500g未満の極低出生体重児であった。出生した8例中3例に新生児DIC、1例に肝腫大および低血糖、1例に低アルブミン血症および胸腹水、1例に肝過誤腫が認められた。2例はBWSと診断された。

胎盤重量は分娩週数に関わらず正常胎盤重量と比較して大きい傾向にあった。胎盤重量(胎盤/胎児重量比)が大きいことは、分娩週数、出生時体重、BWSの合併と相関していなかった。2 . PMD における  $p57^{KIP2}$  の発現と臨床像との関連

PMD では、cyclin-dependent kinase inhibitor の一種で父性インプリンティングを受ける  $p57^{KIP2}$  遺伝子の発現が絨毛内間質や血管を構築する細胞において消失することが報告されている。

準備的な検討により、同一胎盤における PMD の病変は肉眼的にも組織学的にも均一ではなく、また  $p57^{KIP2}$  の発現消失も同一胎盤内で正常発現と混在することが示唆されていた。このため提供された組織標本を 2 名の病理専門医により病理組織学的に再評価し、PMD の診断を確定し得た 16 例について PMD 病変の分布を検討した。

13 例は、複数の箇所から採取された検体全てについてヘマトキシリン-エオシン染色(HE)標本にて PMD と診断し得る領域が認められるとともに、正常胎盤の構築が様々な割合で混在していた。残る 3 例においては PMD の所見が全く認められず、正常胎盤と評価される標本があった。

HE 標本にて正常胎盤の構築を示す領域では、 $p57^{KIP2}$  の発現も正常であり、 $p57^{KIP2}$  発現の異常を認めた例はなかった。いっぽう HE 標本にて PMD の構築を示す領域では、 $p57^{KIP2}$  が正常発現を示す部位と、PMD 型の発現を示す部位が混在していた。病変の重症度と臨床像には関連がみられた。

## D . 考察

高度生殖補助医療によって出生した児ではインプリンティング異常症の危険が高まることが報告されており、その理由として培養操作

が胚DNAの異常なメチル化を惹起する可能性が示唆されている。PMDもまたその発症機序にインプリンティング異常が関与していることが示唆されているが、今回検討した国内症例では、PMDの発症と高齢妊娠、あるいは生殖補助医療との関連は見いだせなかった。

PMDは女兒に好発し、早産、FGRや胎児死亡の危険が高いことはこれまでの検討の通りであった。子宮内胎児死亡はBWSを合併しないPMD症例でのみ認められた。

本年度に集積した症例のうち、人工流産を選択された1例は妊娠15週で羊水穿刺を施行された数日後に破水したため、terminationが選択されており、胞状奇胎との鑑別を目的とした侵襲的な検査が流産の契機となった可能性は否定できない。

胎児死亡例の1例を含む4例においては、妊娠中からPMDが鑑別診断に挙がっており、子宮内胎児死亡および児の合併症の危険性について予め説明された上で、妊娠管理が継続されていた。

これまで集積した41症例における胎児死亡率は15.4%と、先行研究(Pham et al., Am J Clin Pathol. 2006, 126:67-78)の35.6%に比して低い値であったが、本年度は10.0%とさらに低い結果であり、22週以降に胎児死亡に至った症例はなかった。先行研究における胎児死亡は妊娠16週から36週で起こっていた。いっぽう本研究で集積した症例では、妊娠26-36週の間 termination が施行され、児の救命に至っていた。緊急帝王切開は3例で施行されており、適応はそれぞれ妊娠高血圧腎症の増悪、妊娠33週での前期破水、胎児機能不全であった。またPMDが妊娠中より疑われていた2例において計画的な誘導分娩が施行されていた。

胎盤におけるPMDの病変は肉眼的にも組織学的にも均質ではなく、病変の肉眼的、組織学的重症度と臨床像は相関していると推定された。絨毛内間質や血管を構築する細胞におけるp57<sup>KIP2</sup>遺伝子の発現消失は、PMD診断の十分条件ではあるが必要条件ではないことが示唆された。

## E . 結論

PMDの適切な周産期管理方針の確立は今後の課題だが、本邦の高次産科医療機関において高リスク妊娠に対して行われている周産期医療体制は、PMDの管理にも有効であると推定される。胎児死亡を回避すること、新生児合併症を予測することは今後の課題である。胎盤におけるPMDの病変は肉眼的にも組織学的にも均質ではなく、統一された評価方法の確立が必要であると考えられた。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Tashiro H, Motohara K, Ohba T, Katabuchi H. Primary strumal carcinoid tumor of the ovary: A pregnant patient exhibiting severe constipation and CEA elevation. *Gynecol Oncol*, 4:9-12, 2013
- 2) 大場 隆、坂口 勲、片淵秀隆 . 「プロメテウス 婦人科がん最新医療」 絨毛性疾患 3. 絨毛性疾患の診断 (2) 画像診断、産婦人科の実際、62(12):2027-2031, 2013

### 2 . 学会発表

- 1) 副島英伸、東元 健、八木ひとみ、青木早織、鮫島 梓、斉藤 滋、夫 律子、中山雅弘、坂口 勲、大場 隆、片淵秀隆 . 11p15 インプリントドメインのメチル化異常を認めた間葉性異形成胎盤の1例 . 第20回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 (2013.9.28) 鹿児島県医師会館、鹿児島市
- 2) 青木早織、大場 隆、岡島 翠、坂口 勲、東元 健、副島英伸、福永真治、片淵秀隆 . 本邦における間葉性異形成胎盤の臨床像 . 第21回日本胎盤学会学術集会 (2013.10.26) ウィンクあいち、名古屋市 (相馬賞受賞)
- 3) Ohba T, Miyoshi J, Fukunaga M, Katabuchi H. Clinical manifestations of early stage hydatidiform mole. The 3rd Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology / The 55th Meeting of Japan Society of Gynecologic Oncology. (2013.12.13-15) The Westin Miyako Kyoko, Japan

G．知的所有権の取得状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし