

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).

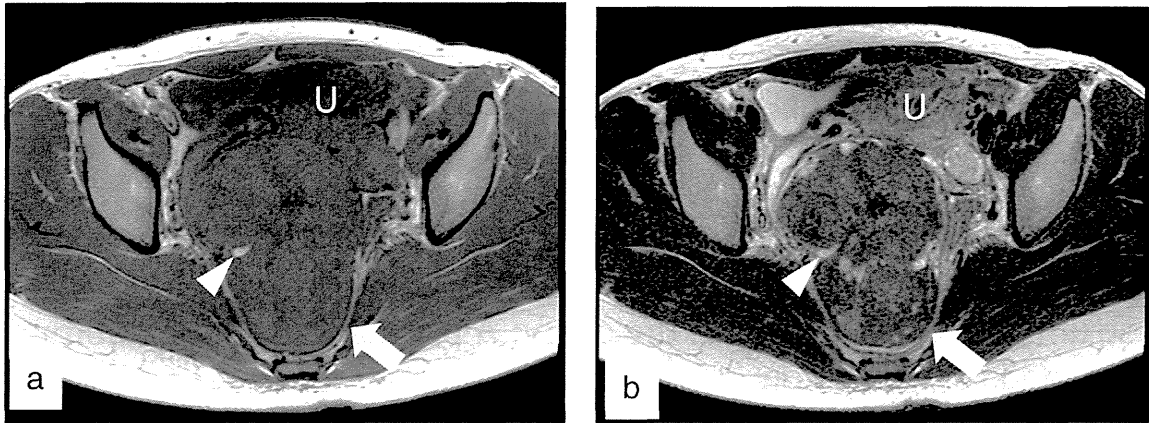


Fig. 1. MRI findings of the tumor. (a) An axial T1-weighted image showed the high signal intensity area without fat suppression in the tumor of low signal intensity (arrow head). (b) An axial T2-weighted image showed an area of high signal intensity that was consistent with the high signal intensity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

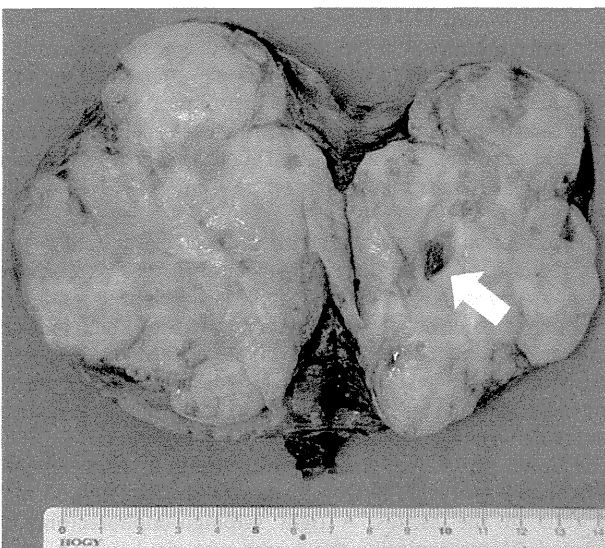


Fig. 2. The cut section of the tumor. The cut section revealed a yellowish-white solid mass with a few cystic areas containing mucus (arrow).

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

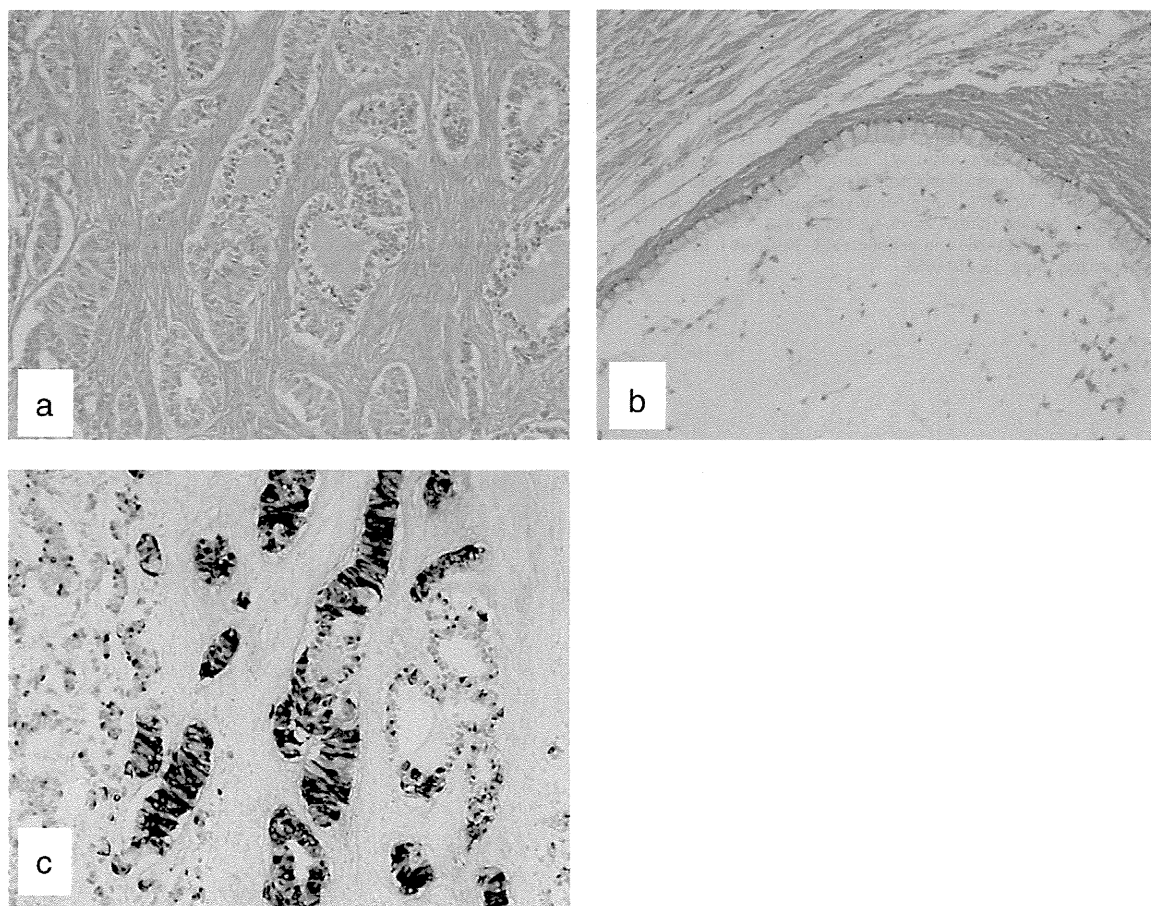


Fig. 3. Pathological and immunohistochemical findings of the tumor. (a) The solid parts of the tumor showed that thyroid follicles containing colloid merge with ribbons of neoplastic cells in dense fibrous tissue stroma. Hematoxylin–eosin staining. Original magnification 200 \times . (b) The cystic components 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 strumal 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 strumal 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プラ法、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

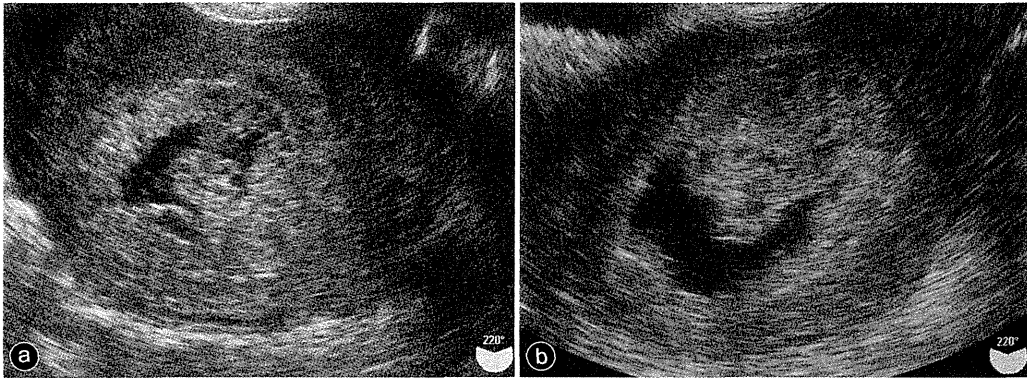


図1 妊娠早期胞状奇胎の超音波断層法所見

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。

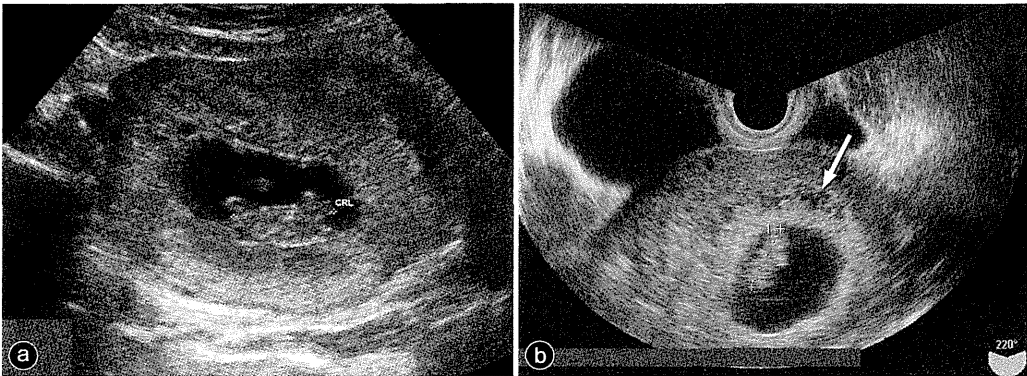


図2 妊娠早期部分胞状奇胎の超音波断層法所見

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薄く, 嚢胞状の構造(↓)は繁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うえに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ー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

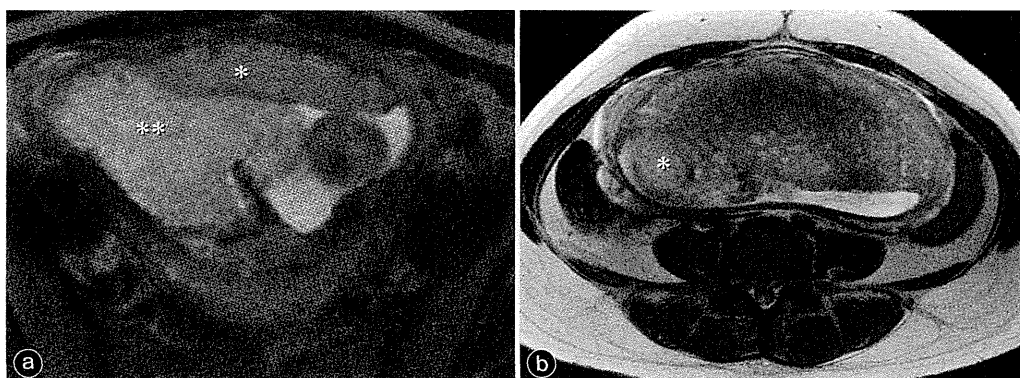


図3 妊娠中期以降の胞状奇胎の鑑別診断
 a: 胎児共存奇胎, MRI T2 強調像, 水平断像(妊娠 15 週 1 日)。正常絨毛(*)と胞状化した絨毛(**)が明瞭に区別される。b: 間葉性異形成胎盤, MRI T2WI, 水平断像(妊娠 18 週 0 日)。子宮前壁に付着した胎盤と胎児(*)を認める。胎盤は全体に肥厚し、嚢胞形成の強い領域と弱い領域が混在する。胎児共存奇胎とは異なり明瞭な境界はみられない。

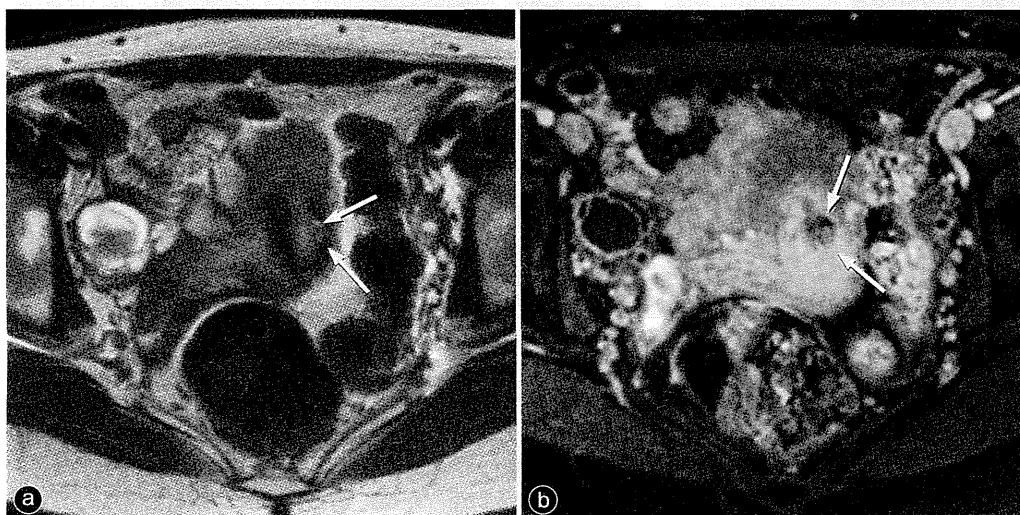


図4 侵入奇胎
 41 歳の女性。胞状奇胎の診断にて 2 回の子宮内容除去術を受けた後に血中 hCG 160 mIU/ml と再上昇がみられ、臨床的侵入奇胎が疑われた。超音波断層法では子宮内の病巣は明らかでなかったが、MRI T2 強調像(a)にて子宮体部左側壁頸部寄りに中心部が嚢胞状の高信号領域(⇐)を認め、dynamic MRI(b)にて周囲より弱く造影される。

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

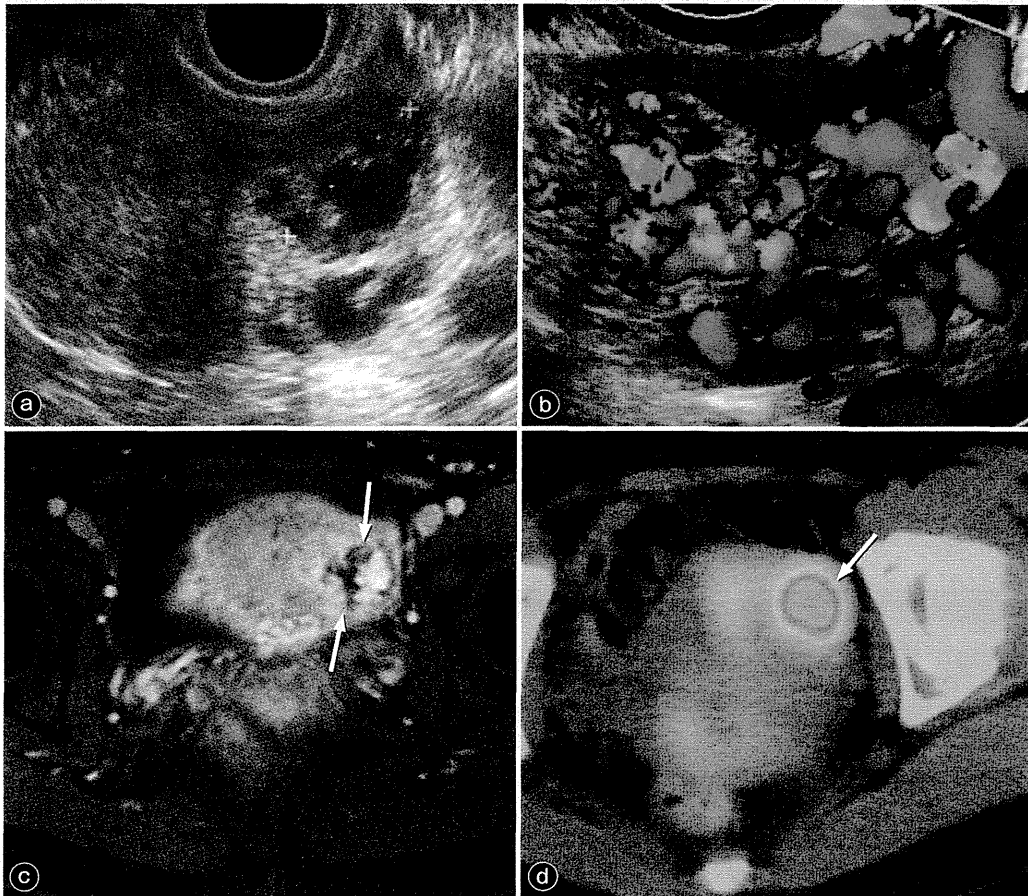


図5 絨毛癌

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，カラードブラ法(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(分)。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瘤(⇩)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

胞状奇胎の画像診断

Ultrasonographic findings of early-stage hydatidiform mole

大場 隆¹ 三好潤也² 片瀨秀隆¹

Key words : 胞状奇胎, 超音波断層法, 妊娠早期胞状奇胎, 間葉性異形成胎盤

はじめに

現在, 胞状奇胎を画像診断するうえでの問題点は2つある。一つは妊娠早期における胞状奇胎の診断, もう一つは妊娠中期以降も生存している胎児を伴った胞状奇胎の鑑別診断である。

1 妊娠早期胞状奇胎の画像診断

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, 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囊胞を形成するようになり, これが徐々に増大して胞状奇胎の典型的な像を呈すると考えられている。胞状化が起こる前に子宮内容除去術が行われた場合, その症例は胞状奇胎として扱われず, 続発する絨毛がんが見逃される恐れがある。妊娠早期の胞状奇胎が看過されているという指摘は以前からあり^{1,2)}, 著者らが行った検討でも, 民間医療機関で経験された胞状奇胎の62%は自然流産として扱われていた³⁾。

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, 多くの症例では囊胞は観察されず, 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1-a)⁴⁾。

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着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る(図1-b)。絨毛と筋層との境界は比較的明瞭である。

2) 部分胞状奇胎

子宮内に胎嚢, 卵黄嚢, ついで胎芽が観察されたのちに絨毛の囊胞化が認められることが多い(図2-a)。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うちに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ある^{5,6)}。妊娠早期全胞状奇胎の正診率は近年になって9割近くに高まってきたが, 依然として部分胞状奇胎の6-8割は枯死卵あるいは稽留流産と臨床診断されており⁷⁾, 逆に胎芽や胎児を伴わず, 画像所見だけでは全胞状奇胎と鑑別できない場合もある。一方で正常妊娠が過剰診断される恐れもある(図2-b)。胎児が生存している場合には部分胞状奇胎を疑っても安易な説明は避け, 超音波断層法とhCG定量による慎重な経過観察が望ましい。

¹Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University 熊本大学大学院生命科学研究部 産科婦人科学分野 ²Junya Miyoshi: Department of Obstetrics and Gynecology, Amakusa Chuo General Hospital Health Insurance 天草中央総合病院 産婦人科

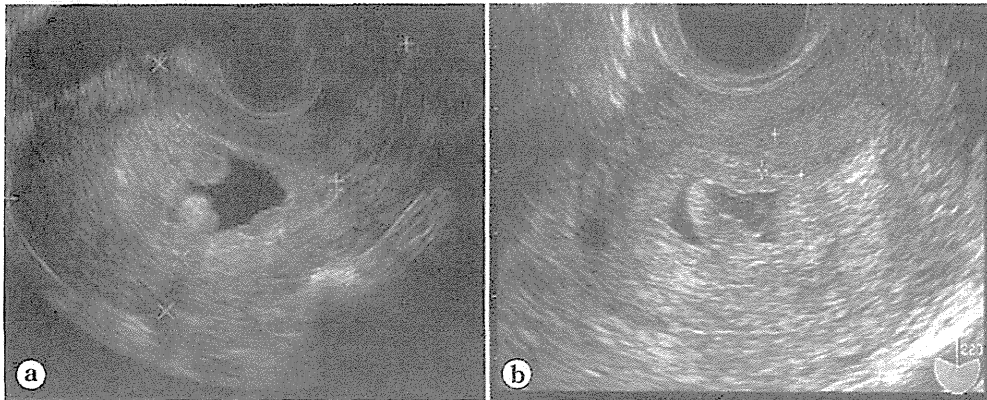


図1 妊娠早期胞状奇胎の経膣超音波断層法所見：全胞状奇胎

- a. vesicleは観察されず、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に向けて不規則に膨隆している。
- b. 子宮内に胎嚢様の構造を認めるが、壁が厚く不整で、卵黄嚢や胎芽は観察されない。

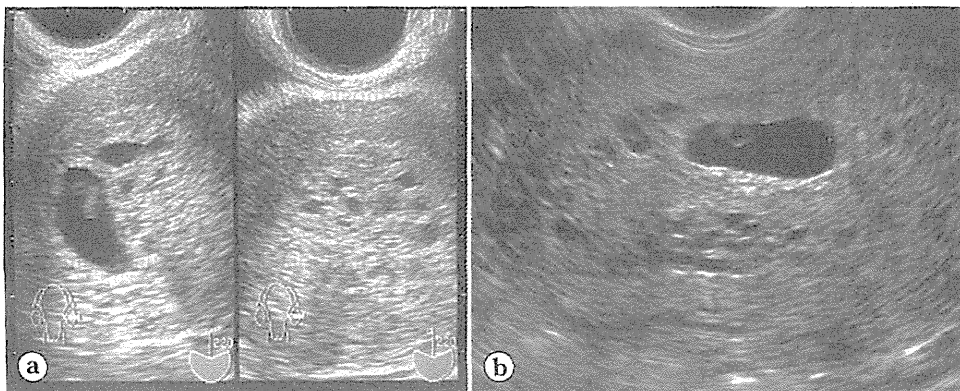


図2 妊娠早期胞状奇胎の経膣超音波断層法所見：部分胞状奇胎

- a. 部分胞状奇胎(妊娠10週)：胎芽の心拍は認められない。
- b. 正常妊娠(妊娠6週)：絨毛膜の外周に沿って胎嚢構造を認めたが、正常妊娠であり生児を得た。

2 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や間葉性異形成胎盤(placental mesenchymal dysplasia: PMD)などとの鑑別を要する。

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。更に約50%の症例は絨毛性疾患を続発する⁹⁾ため慎重な対

応が求められる。hCGが異常高値で、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。

PMDもまた胞状奇胎の診断を行ううえで留意を要する病態である。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1990年代になって報告され始めた。2010年までの我が国における症例報告は30余例だが、実際の頻度は4,000-5,000妊娠に1例と推定される⁹⁾。超音波断層法では妊娠中期以降に胎児とともに

肥厚した胎盤が認められ、その実質内に大小不整な嚢胞や管腔様構造を呈して胎児共存奇胎や部分胞状奇胎との鑑別を要する。PMD の自然史は今後明らかにされるべき課題である。

おわりに

近年の超音波断層法によって発見される妊娠

早期の胞状奇胎は胞状化しておらず、超音波断層法所見も多彩である。最近改訂された絨毛性疾患取扱い規約¹⁰⁾において、胞状奇胎の診断は組織学的所見に基づくことが明記された。すべての流産絨毛に対して、全胞状奇胎を鑑別診断するための組織学的診断あるいは遺伝学的解析が求められる。

文 献

- 1) 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.
- 2) Berkowitz RS, et al: Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* **66**: 677-681, 1985.
- 3) 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. *日婦腫瘍会誌* **26**: 381-386, 2008.
- 4) Miyoshi J, et al: Clinical features of early-stage nonhydropic mole for diagnosis of persistent trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* **118**: 847-853, 2011.
- 5) Kirk E, et al: The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol* **29**: 70-75, 2007.
- 6) 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.
- 7) Sebire NJ, et al: The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**: 662-665, 2001.
- 8) 松井英雄ほか: 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.
- 9) Chen CP, et al: Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Hum Reprod* **12**: 2553-2556, 1997.
- 10) 絨毛性疾患の分類・定義・診断基準. 絨毛性疾患取扱い規約(日本産科婦人科学会・日本病理学会編), p10-15. 金原出版, 2011.

