

症例報告

診断および治療に苦慮した部分胞状奇胎の1例

前田 和則*¹, 北岡 由衣²

¹フラワーベルクリニック

²京都山城総合医療センター産婦人科

A Case of Partial Hydatidiform Mole with Difficult Diagnosis and Treatment

Kazunori Maeda¹ and Yui Kitaoka²

¹Flowerbell Clinic

²Department of Obstetrics & Gynecology, Kyoto Yamashiro General Medical Center

抄 録

重症妊娠悪阻によって判明し妊娠中期まで生育した胎児共存奇胎 (complete hydatidiform mole coexistent with a fetus) および間葉性異形成胎盤 (placental mesenchymal dysplasia) との鑑別を要した部分胞状奇胎を経験した。症例は35歳, 2妊1産, 体外受精により妊娠, 悪阻症状の増悪および甲状腺機能亢進, 肝酵素上昇を認め当総合病院へ紹介となった。初診時 (妊娠12週6日) 血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (血中human chorionic gonadotropin, hCG) の上昇と, 胎児超音波断層法 (胎児エコー) で全身の皮下浮腫を認め, 胎児染色体検査を実施した。胎児エコーでは頸部皮下浮腫 (nuchal translucency, NT) 5.6 mmの全身の浮腫, 鼻骨低形成および三尖弁逆流を認めた。胎盤は全域にわたって嚢胞を認め, 内子宮口を覆うように存在した。絨毛検査 (chorionic villus sampling, CVS) を実施し, 染色体G分染法では三倍体 (triploidy) であり部分胞状奇胎と診断した。母体の健康を考慮し, 妊娠15週4日で人工妊娠中絶術を実施, その際に多量の出血と輸血を要した。奇胎娩出, 後甲状腺機能, 肝機能は軽快し, 血中hCGも順調に低下, 絨毛性疾患も続発していない。適切な治療方針決定のために, 部分胞状奇胎, 間葉性異形成胎盤および胎児共存奇胎との鑑別は重要でありCVSおよび超音波断層法による胎盤の詳細な観察が早期診断に有用と考えられた。

キーワード: 胎児共存奇胎, 部分胞状奇胎, 間葉性異形成胎盤, 絨毛検査。

Abstract

We present a case of partial hydatidiform mole that was differentiated from complete hydatidiform mole co-existing with a fetus (CHMCF) and placental mesenchymal dysplasia (PMD). The patient was a 35-year-old woman who had conceived by in vitro fertilization. She presented to the hospital with worsening of hyper-

令和3年11月26日受付 令和4年2月3日受理

*連絡先 前田和則 〒599-8125 大阪府堺市東区西野461-1

kazunori-maeda-kihankai-iph@i.softbank.jp

doi:10.32206/jkpum.131.03.221

emesis, hyperthyroidism, and increased liver function. At the initial consultation (12 weeks and 6 days), her blood human chorionic gonadotropin (hCG) level was elevated. Fetal ultrasonography showed subcutaneous edema of the whole body, nuchal translucency thickening, nasal bone hypoplasia, and tricuspid regurgitation. The placenta, which was fully covered with cysts, was covering the internal os of the cervix. Chorionic villus sampling (CVS) was performed, and triploidy was diagnosed by G-banded chromosome analysis. A diagnosis of partial hydatidiform mole was made. Considering the mother's health, termination of pregnancy was performed at 15 weeks and 4 days. The patient required a blood transfusion due to excessive bleeding. After termination, her thyroid and liver function improved, hCG decreased steadily, and chorionic disease did not occur. This suggests that observing the placenta by CVS and ultrasonography is useful in differentiating between partial hydatidiform mole, PMD, and CHMCF.

Key Words: CHMCF, Placental mesenchymal dysplasia (PMD), Partial hydatidiform mole, Chorionic villus sampling (CVS).

緒 言

胎児と、嚢胞状変化が認められる胎盤が存在する病態は3つあり、1つは、正常胎児・全胎状奇胎の双胎 (complete hydatidiform mole coexistent with a fetus, CHMCF) であり、発生頻度は1万~10万妊娠に1例とされ胎状奇胎の1.1%を占める¹⁾。もう一つは、間葉性異形成胎盤 (placental mesenchymal dysplasia, PMD) であり、超音波断層法では胎盤の嚢胞状変化を呈するが、組織学的に胎状奇胎とは異なる胎盤の形態異常である。正確な診断がなされないと、誤って人工妊娠中絶を招く可能性があること、高率に妊娠高血圧症候群・早産・胎児発育不全・子宮内胎児死亡を合併することが問題である¹⁾²⁾。3つ目は、胎児が共存する部分胎状奇胎であるが、妊娠初期に稽留流産の転帰となることが多く、中期まで生存することは稀である²⁾。

今回われわれは、甲状腺機能亢進症を伴い、重症妊娠悪阻のため近医より紹介され、胎児の全身の皮下浮腫を伴い、PMDとの鑑別を要した部分胎状奇胎を経験したので報告する。

症 例

35歳、2妊1産、不妊専門施設で体外受精 (conventional in vitro fertilization, 凍結胚盤胞移植) にて妊娠され、妊娠9週5日に近医産科クリニックを受診した。受診日より悪阻症状が強

く、症状の増悪および甲状腺機能の高度亢進 (TSH: 0.01 μ IU/ml以下, FreeT3: 23.4 pg/ml, FreeT4: 7.78 ng/dl以上), 肝酵素上昇 (AST: 42 U/L, ALT: 77 U/L) を認め、妊娠12週6日に当総合病院へ紹介された。初診時、胎児エコーでは児頭大横径 (BPD): 22.2 mm (0.0SD), 頸部浮腫 (nuchal translucency, NT) > 5 mm, 全身の皮下浮腫および内子宮口を全体に覆う嚢胞状の巨大胎盤を認めた。

甲状腺機能亢進症の精査のために、内分泌内科に対診した。内科初診時、非妊時に比し8 kgの体重減少、および強い動悸を認めた。血液検査所見 (表1) では、肝酵素および甲状腺機能は、AST: 105 U/L, ALT: 137 U/L, TSH: 0.01 μ IU/ml以下, FreeT3: 22.6 pg/ml, FreeT4: 7.55 ng/dlと上昇していた。血中絨毛性ゴナドトロピン (血中hCG) は671,462.4 mIU/mlと高度上昇を認め、胎状奇胎を疑った。Basedow病、無痛性甲状腺炎との鑑別を要すると考えられたが、TRAb: 0.4 IU/L, 抗TPO抗体: 9 IU/mlと陰性を示した。甲状腺エコー所見では、全体的に均一でエコーレベルも大きさも正常であり、典型的なBasedow病の所見は認めなかった。また、無痛性甲状腺炎も、妊娠中に発症することはまれであるため、血中hCGの上昇による一過性甲状腺機能亢進症を疑い、ポピドンヨード (ルゴール液 30 ml/日) の投与により外来治療を開始した。

さらに、胎児染色体異常を強く疑い、胎児診断専門クリニックへ紹介した。

妊娠13週4日に胎児診断専門クリニックを受診、超音波断層法による胎児スクリーニングを実施した。全身の浮腫を伴う頸部浮腫 (NT: 5.6 mm)、鼻骨低形成 (図1.a)、三尖弁逆流、胸水貯留を認め、胎盤は内子宮口を全体に覆い、全域にわたっての嚢胞構造を認め、明らかな境界を有する正常胎盤は確認できなかった (図1.b,c)。カラードップラーでは、拡張・蛇行する血管は

認めず、嚢胞内の血流も確認できなかった (図1.d)。超音波断層法による、FMF (Fetal Medicine Foundation)³⁾ のfirst trimester screeningでの評価では、染色体の異数性が強く疑われた (表2)。しかし、妊娠13週4日と比較的高い週数まで生育し、巨大胎盤を認める事を考慮し、PMDとの鑑別が必要と考えられた。

疾患についての十分な遺伝カウンセリングを実施、部分胞状奇胎が疑われ、診断を確定するために、絨毛検査 (chorionic villus sampling,

表1 入院時血液検査所見

WBC: 6,420 / μ l	RBC: 426 万 / μ l	CRP: 0.05以下
TSH: 0.01 μ IU/ml以下 (0.54~4.54)		AST: 105 U/L (8~36)
FreeT3: 22.6 pg/ml (2.1~4.2)		ALT: 137 U/L (4~43)
FreeT4: 7.55 ng/dl以上 (0.97~1.72)		γ -GT: 76 U/L (48以下)
サイログロブリン: 152 ng/ml (33.7以下)		
抗TPO抗体: 9 IU/ml (16未満)		
TSHレセプター抗体 (TRAb) 0.4 IU/L (1.0未満)		
血中HCG: 671,462.4 mIU/ml $\uparrow\uparrow$		

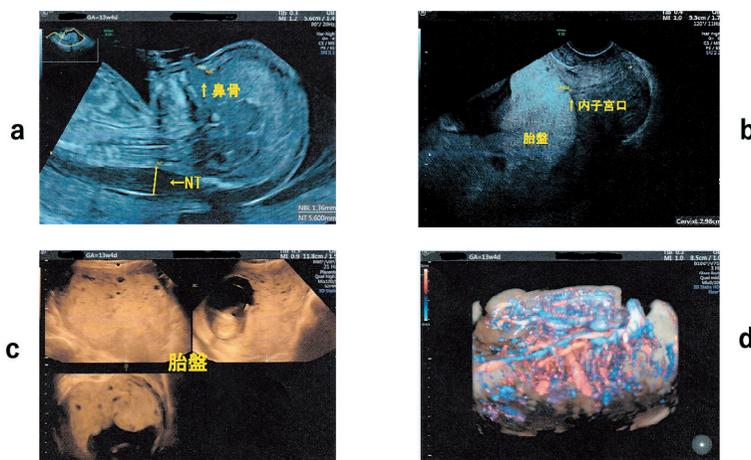


図1 a. NTの肥厚 (5.6 mm) と鼻骨の低形成 (NBL: 1.4 mm) を認めた
 b. 内子宮口を全体に覆う嚢胞状の巨大胎盤 (絨毛) を認めた。
 c. 胎盤全体に一樣に嚢胞を認め、明らかな境界された正常胎盤は認めない
 d. カラードップラーでは、拡張・蛇行する血管は認めず、嚢胞内の血流も確認できなかった。

CVS) が有用である事を説明した。

妊娠13週時には、性器出血を認め、子宮頸管長が短縮していた。CVSにより、流産リスクが高まる可能性を考慮し、妊娠14週になり、性器出血消失を確認した後、CVSを実施した。生検組織のQF-PCR検査の結果では、13, 18, 21番のすべての染色体でtrisomyが疑われた。染色体G分染法でも、核型69,XXY[48]/70,XXXY[2]と三倍体 (triploidy) であった (図2)。超音波検査で胎盤の全領域に、一様に嚢胞像が認められたため (図1.b,c), CHMCFではなく部分胞状奇

胎と診断した。

妊娠15週0日に嘔気・嘔吐・脱水症状が増悪し、発熱も認めた為入院となった。胎児の胸水および浮腫は軽快し、心拍も正常であったが、患者と家族に、胎児の存続は極めて難しい事、また、侵入奇胎および絨毛癌が続発する可能性がある事について説明した。熟考の後、母体の健康を考慮し、人工妊娠中絶術が選択された。

胎盤が内子宮口を全体に覆っていたため、手術時の出血に備え、赤血球濃厚液 (red cell concentrate, RCC) 6単位を準備し、子宮動脈塞栓

表2 FMF (Fetal Medicine Foundation) first trimester screening による評価表

CRL	71.0mm	-0.5SD	AC	78.2mm	-1.0SD
BPD	23.4mm	-0.5SD	Humerus	9.8mm	-1.75SD
NT	5.6mm		Femur	9.0mm	+0.5SD
Nasal bone length (NBL)	1.4mm		FHR (胎児心拍数)	161bpm	

Risk at time of screening	Trisomy21 (Down syndrome)	trisomy18	trisomy13
Background risk (年齢に基づくリスク)	1/414	1/1046	1/3271
Ajusted risk (測定結果により修正されたリスク)	> 1/4	1/8	1/69

頸部浮腫 (NT: 5.6 mm, 基準値 < 3.5 mm), および鼻骨低形成 (NBL: 1.4 mm, 基準値 ≥ 1.5 mm), 三尖弁逆流 (+) を認め、胎児染色体の異数性の確率は, Trisomy 21 (Down syndrome); > 1/4, Trisomy 18 ; 1/8, Trisomy 13 ; 1/69 と示された。

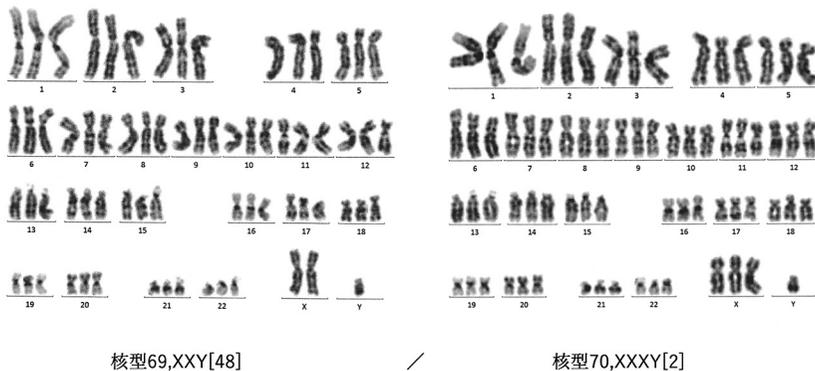


図2 絨毛組織の染色体G分染法
核型69,XXY[48]/70,XXXY[2], 三倍体 (triploidy) が確認された

術や、子宮摘出等の外科的止血処置が必要となる可能性を考慮し、準備した。説明・同意の後、妊娠15週4日に人工妊娠中絶術を実施した。多量の出血を認め、RCC 2単位の輸血を要したが、同日娩出した。娩出された児は身長13.5 cm、体重70 gで浮腫は認められず、明らかな外表奇形は確認できなかった。胎盤は重量505 gと週数に比し非常に大きく、全体に嚢胞を認めた。病理組織検査では、水疱状の絨毛を確認(図3.a)、血管や間質細胞が増生しchorangioma様に見える

部分や八頭状絨毛に見える部分など、多彩な組織像を示したが、免疫組織化学染色ではp57^{kip2}陽性であり(図3.b)、全胞状奇胎は否定された。

術後1日目に退院し、外来管理となった。児娩出2週間後に子宮内膜の再掻爬を実施、絨毛組織の遺残が無いことを確認した。その後、絨毛性疾患の1次管理を継続、血中hCGも術前の1,035,400 mIU/mlから、奇胎娩出1週後1,976 mIU/ml、5週後8.8 mIU/mlと順調に低下、8週後には2.9 mIU/mlと基準値以下となった(図

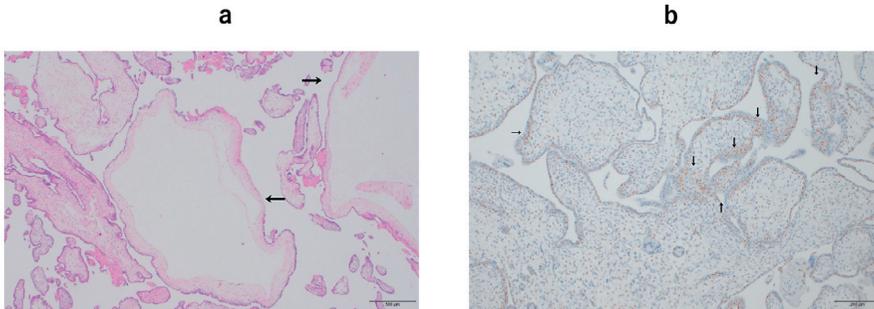


図3 a. HE染色 水疱状の絨毛を認める(矢印)
b. p57^{kip2}免疫組織化学染色 cytotrophoblastに陽性所見を認める(矢印)

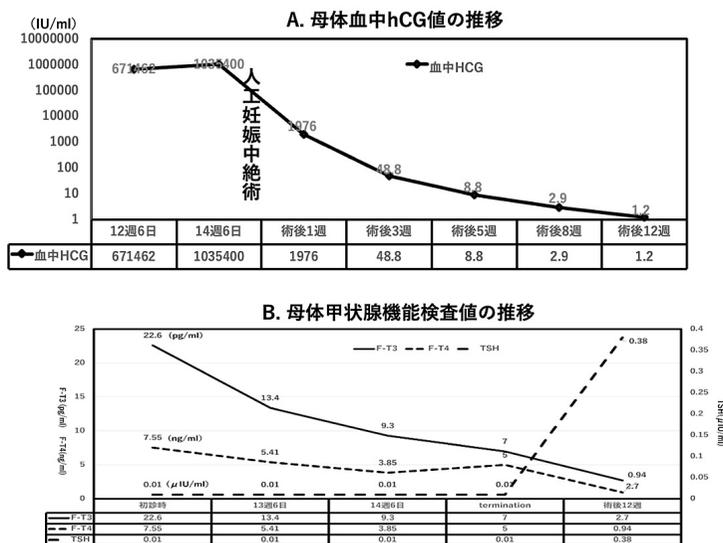


図4 (A) 母体血中hCG値の推移 (B) 母体甲状腺機能検査値の推移

4.A). 12週後には、甲状腺機能および肝機能も TSH: 0.38 μ IU/ml, FreeT3: 2.7 pg/ml, FreeT4: 0.94 ng/dl, AST: 22 U/L, ALT: 44 U/Lと正常化した (図4.B). その後、6ヵ月間血中hCGの再上昇は認めていない (図4.A).

考 察

部分胞状奇胎, CHMCFおよびPMDでは、妊娠管理の方法や周産期予後がそれぞれ異なる。部分胞状奇胎では人工妊娠中絶術の適応となるが、CHMCFおよびPMDでは胎児染色体は正常であり、生児を得ることは可能である。それぞれの、症例を適切に管理し、周産期予後の改善をはかるために、妊娠早期に、部分胞状奇胎, CHMCFおよびPMDを鑑別することは重要だと考えられる。

CHMCFは、二卵性双胎に由来する。胞状奇胎では、特徴的なエコー像 (multivesicular pattern) を呈するが、これとは明らかに分離された、正常形態胎盤の存在を認めた場合、特にその両者間に絨毛膜の存在を認めた場合には、CHMCFが示唆される。胎児染色体は正常であり、生児を得ることは可能であるが、妊娠中に異常出血・妊娠高血圧症候群などの合併症を発症する頻度が高く、児の生存可能時期まで妊娠を継続できるのは約40%である¹⁴⁾⁵⁾。妊娠が継続されたとしても、早産がほとんどであり、先天性疾患の頻度もやや高いとされている。さらに、分娩後の侵入奇胎や絨毛癌などの発症率は、40%前後と報告されており¹⁵⁾⁶⁾、単胎の全奇胎に比べて高い。妊娠を継続するか否かをよく検討することが必要となる¹⁴⁾⁵⁾⁷⁾。

PMDは、超音波断層法では胎児と共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、血管の拡張・蛇行が特徴的である⁸⁾。カラードップラーで内部に血流を認めるが、胞状奇胎では血流は認めない⁸⁾。30%は胎児が子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death, IUFD) にいたるほか、20%で胎児発育不全 (fetal growth restriction, FGR) となり早産の危険性も増大する⁹⁾。母体には妊娠高血圧症候群を合併することがある⁸⁾⁹⁾。

部分胞状奇胎の多くは2精子受精に基づく3倍体で構成される¹⁰⁾。部分胞状奇胎は、細胞遺伝学的には、父方由来2/母方由来1ハプロイドの三倍体である。胎児が両親由来の二倍体で、胎盤が父2母1の三倍体である、極めて例外的なモザイク例などを除き¹¹⁾¹²⁾、発育不全や大奇形のない正常な児が発育する例はほとんど無く、妊娠中期までにIUFDとなる¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。また、部分胞状奇胎およびCHMCFでは、異常増殖したtrophoblastにより、母体血中hCG値は、妊娠週数に比し高値を示すが、PMDではtrophoblastの増殖を伴わず、血中hCG値は、妊娠週数相当または軽度高値にとどまる⁸⁾。

診断には、超音波検査や母体血中hCG値と共に、遺伝学的検査が有用である。CHMCFが疑われた場合は、絨毛検査または羊水染色体検査を行い、胎児が正常核型であれば、CHMCFもしくはPMDであり、3倍体であれば部分胞状奇胎が疑われ、妊娠継続の可否についての判断材料となる¹⁵⁾。絨毛検査は、妊娠9~11週と、羊水検査に比べて妊娠早期に実施できる。胎盤絨毛では、培養の必要もなく、十分量の核酸が抽出でき、数時間で核型解析が可能である¹⁶⁾。出来るだけ早期に確定診断を実施し、治療方針を決定するためには、絨毛検査は有用だと考えられた。

最終的に、部分胞状奇胎, CHMCFおよびPMDおよびの診断は、病理組織検査に基づいて行われるが、組織学的検査だけでは、それらの鑑別が困難な場合があり、免疫組織化学的検査が有用である。免疫組織化学的検査としては、11番染色体 (11p15.5) の、インプリンティング遺伝子クラスター状に存在する遺伝子の産物である、p57^{kip2} に対する抗体を用いる¹⁷⁾¹⁸⁾。p57^{kip2} は、父性インプリンティングを受けるため、母方アレルを有する場合のみ陽性となる。したがって、細胞性栄養膜細胞と絨毛の間質細胞において、雄核発生の全胞状奇胎では陰性となり、母方アレルを有する部分胞状奇胎・正常妊娠では陽性となる¹⁸⁾。今回の症例でも、免疫組織化学染色でp57^{kip2}が陽性であり、CHMCFは否定された (図3.b)。

胞状奇胎では血中hCG上昇に起因して、一過性甲状腺機能亢進症を伴った重症妊娠悪阻を発症することがある¹⁹⁾²⁰⁾。今回の症例では、甲状腺および肝機能の異常を伴う、重症妊娠悪阻の発症により紹介され、血中hCGの上昇および超音波検査により、胞状奇胎と診断された。重症妊娠悪阻を伴う場合、甲状腺機能および血中hCGの測定と、胎児および胎盤の注意深い観察が重要である。また、甲状腺機能亢進症によって、母体の健康を著しく損なう可能性があり、早期に内科的治療を始めることが必要である。

CHMCFでは、胞状奇胎が内子宮口を覆う確率が高く、周産期予後を悪化させることが知られている²¹⁾。今症例も、胎盤重量が妊娠15週で500 gと、妊娠満期程度の大きさがあり、胞状

奇胎が内子宮口を覆っていたため、人工妊娠中絶術時に多量の出血を認め、輸血を要した。胎盤の大きさや位置に注意し、十分な準備の上、加療することが重要である。

結 語

妊娠中期まで継続した、部分胞状奇胎の症例を経験した。部分胞状奇胎、PMDおよびCHMCFの鑑別は重要であり、早期に診断を確定するためには、超音波検査による胎盤の詳細な観察、およびCVSによる遺伝学的検査が有用と考えられた。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 絨毛性疾患取り扱い規約 第3版, 金原出版, 2011.
- 2) 大場隆. 胞状奇胎診断のup-to-date. 日産婦誌, 61: 321-324, 2009.
- 3) <https://fetalmedicine.org/> (2021年11月26日)
- 4) Sebire NJ, Foscett M, Paradinis FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, Newlands ES, Seckl M. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet*, 359: 2165-2166, 2002.
- 5) 松井英雄, 飯塚美徳, 関谷宗英, 和氣徳夫, 半藤保, 岡本知光, 友田豊. 胎児共存奇胎の管理—全国集計の結果と文献的考察—. 日本産科婦人科学会雑誌, 51: 1-8, 1999.
- 6) 尾本暁子, 碓井宏和, 生水真紀夫. 胎児共存奇胎. 周産期医学, 49: 50-55, 2019.
- 7) 小笠原英理子, 小室真祐子, 須波玲, 笠井翔, 端晶彦, 平井修司, 星和彦, 奥田靖彦, 島崇. クリニカルカンファレンス腫瘍, 妊娠34週に肺, 肝転移を診断した胎児共存奇胎の1例. 日産婦関東連合会報, 42: 79-87, 2005.
- 8) 城道久, 太田菜美, 実森昇子, 井篁一彦. 胎盤腫瘍 (間葉性異形成胎盤・絨毛血管腫). 周産期医学, 49: 56-59, 2019.
- 9) Moscoso G, Jauniaux E, Huston J. Placental Vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinico-pathological entity?. *Pathol Res Pract*, 187: 324-328, 1991.
- 10) 仲谷美沙子, 田島浩子, 川西智子, 高橋慎治, 内田季之, 鈴木一有, 古田直美, 伊東宏晃, 徳永直樹, 金山尚裕. 胎児共存部分胞状奇胎の3症例. 静岡産科婦人科学会雑誌, 3: 50-57, 2014.
- 11) Yoneda N, Shiozaki A, Miura K, R Yonezaki, Takemura K, Yoneda S, Masuzaki H, Saito S. A triploid partial mole placenta from paternal isodisomy with a diploid fetus derived from one sperm and one oocyte may have caused angiogenic imbalance leading to preeclampsia-like symptoms at 19 weeks of gestation. *Placenta*, 34: 631-634, 2013.
- 12) Kawasaki K, Kondoh E, Minamiguchi S, Matsuda F, Higasa K, Fujita K, Mogami H, Chigusa Y, Konoshi I. Live-born diploid fetus complicated with partial molar pregnancy presenting with pre-eclampsia, maternal anemia, and seemingly huge placenta : A rare case of confined placental mosaicism and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*, 42: 911-917, 2016.
- 13) Beischer NA, Fortune DW, Fitzgerald MG. Hydatidiform Mole and Coexistent Foetus, both with Triploid Chromosome Constitution. *Br Med J*, 3: 476-478, 1967.
- 14) Paterson WG, Hobson BM, Smart GE, Brain AD. Two cases of hydatidiform degeneration of the placenta with fetal abnormality and triploid chromosome constitution. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 78: 136-142, 1971.

- 15) 小松央憲, 鈴木円香, 栗原務. 不妊治療後発症した胎児共存奇胎の診断にp57KIP2免疫染色が有効であった1例. 関東産婦誌, 50: 91-97, 2013.
- 16) 鈴森伸宏. 産婦人科検査法19. 羊水検査・絨毛検査. 日産婦誌, 59: N224-N228, 2007.
- 17) Banet N, DeScipio C, Murphy KM, Beieri K, Adams E, Vang R, Ronnett BM. Characteristics of hydatidiform moles : analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol*, 27: 238-254, 2014.
- 18) Jitsumori S, Shiro M, Kojima F, Ota N, Minami S, Ino K. Placental mesenchymal dysplasia with severe fetal growth restriction in one placenta of a dichorionic diamniotic twin pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 44: 51-954, 2018.
- 19) Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol*, 40: 32-44, 1997.
- 20) 古谷元樹, 岡田武規, 中野貴之, 井出尚美, 大橋紀彦, 加世田俊一. 胞状奇胎に伴う異常hCG高値により心不全をきたした1例. 心臓, 50: 1034-1040, 2018.
- 21) 八代憲司, 折坂誠, 川村裕士, 玉村千代, 高橋仁, 吉田好雄. 胎児共存奇胎において胞状奇胎の局在が周産期予後に及ぼす影響. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 55: 958-963, 2019.