

主論文の要旨

**Gestational Trophoblastic Neoplasia and
Pregnancy Outcome After Routine Second
Curettage for Hydatidiform Mole
*A Retrospective Observational Study***

子宮内容掻爬術を2回施行した胞状奇胎における
絨毛性腫瘍発生と妊娠転帰
後方視的観察研究

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野
(指導：吉川 史隆 教授)

菅 もも

【緒言】

胞状奇胎は受精異常により引き起こされる異常な妊娠であり、組織学的に全胞状奇胎（CHM）と部分胞状奇胎（PHM）の 2 つに分類される。胞状奇胎後に発生する絨毛生腫瘍（GTN）の大部分は病理学的には侵入奇胎であり、CHM では 15-24%、PHM では 0.5-5%に GTN を発症する。胞状奇胎の初期管理としては子宮内容掻爬術（掻爬術）を行い、hCG 値をフォローする。過去の研究では hCG 値 >100,000mIU/ml、子宮の大きさが妊娠週数に比して大きいこと、卵巣黄体嚢胞 >6cm、年齢 >40 歳、全胞状奇胎、胞状奇胎の罹患歴、掻爬術 2 週間後における hCG 値の減少率などが GTN 発症予測因子として報告されている。

日本では掻爬術の約 1 週間後に 2 回目の掻爬術を施行することが標準治療とされてきた。諸外国では 2 回目の掻爬術は標準治療ではなく、超音波断層法で子宮内に胞状奇胎組織の遺残が認められた時にのみ施行されるため、2 回目の掻爬術を全症例に行った胞状奇胎に関する過去の研究はほとんど認めない。掻爬術によってアッシャーマン症候群や子宮内膜機能不全を発症する可能性もあるが、2 回の掻爬術後の妊娠転帰についてもこれまでに報告を認めない。

本研究では 2 回掻爬術を受けた胞状奇胎患者における GTN の発生率、GTN 発症の予測因子、治療後の妊娠と妊娠転帰について検討をした。

【対象及び方法】

2002 年～2011 年に胞状奇胎と診断され、当院を受診した 82 人の女性を対象とした。全ての患者は掻爬術を施行され、術後に組織学的に胞状奇胎を診断された。初回の掻爬術から約 7 日後に 2 回目の掻爬術を施行し、病理医により掻爬した組織の中に胞状奇胎絨毛細胞の有無を検索した。血清 hCG 値は初回と 2 回目の掻爬術の前に測定され、その後は 1-2 週間ごとにカットオフ値 (0.5mIU/ml) まで測定した。GTN は FIGO の GTN の診断基準によって診断した。GTN の病変を同定するために、超音波断層法のカラードップラーモードもしくは CT を施行した。GTN 患者は単剤もしくは多剤併用の化学療法が施行された。患者は胞状奇胎寛解後 6 か月もしくは GTN 治療後 12 か月で妊娠が許可された。その後の妊娠についての経過と転帰は患者のカルテから収集した。当院の倫理委員会の承認を得て本研究を実施した。

統計分析

hCG の数値のゆがみを減らすために対数変換を用いた。解析は独立性のテストのためにカイ 2 乗検定またはスチューデント t 検定を用いた。GTN 発症の予測因子を検討するための多変量解析はロジスティック回帰分析で行った。GTN 発症予測因子の最適値を決めるために ROC 曲線を用いた。IBM SPSS Statics for Windows, Version 21.0 software(IBM Corp., Armonk, New York)を解析に用い、P 値 < 0.05 で有意差ありとした。

【結果】

胞状奇胎 82 症例の平均年齢は 30.3 歳、妊娠週数の平均値は 9.8 週であった。臨床病理学的な項目について Table I にまとめた。14 人（17.1%）が GTN と診断され、2 回の搔爬術後の GTN 発生率は CHM で 22%、PHM で 4.3%であった。

年齢、経妊回数、経産回数、病理学的診断、妊娠週数、1 回目と 2 回目の搔爬術前の hCG 値、および 2 回目搔爬術時の胞状奇胎組織遺残の有無について、寛解群 (n=68) と GTN 群 (n=14) の 2 群間で比較した。GTN 群は寛解群に比べて、1 回目、2 回目ともに搔爬術前の hCG 値が有意に高値で、2 回目の搔爬術における胞状奇胎組織遺残が多かった。有意差は認めなかったが、GTN 群では組織学的分類で CHM が多い傾向が認められた。

1 回目搔爬術前の hCG 値、2 回目搔爬術前の hCG 値、組織学的分類、組織学的遺残の有無の 4 変数を用いた多変量解析を行ったところ、1 回目搔爬術前の hCG 値のみが独立した予測因子となることが判明した ($P=0.035$) (Table II)。これらのデータから算出した ROC 曲線を Figure1 に示す。カットオフポイントとして最適な 1 回目搔爬術前の hCG 値は 207,911 mIU/mL であり、AUC は 0.794 であった (感度 85.7%、特異度 66.7%)。

Table III に GTN 群 14 人の FIGO スコアと化学療法についてまとめた。FIGO 分類では 2 人が high-risk GTN、12 人が low-risk GTN に分類されたが、日本の診断分類ではすべて臨床的侵入奇胎であった。侵入奇胎に対する初回レジメンは、当院では 2010 年以前は MA 療法 (メトトレキサート+アクチノマイシン-D)、2011 年以降はメトトレキサート療法を用いていた。化学療法の平均コース数は 7.4 ± 1.6 回 (\pm SD)、13 人は化学療法後に再発を認めなかった。

観察期間の中央値は 45.5 か月であり、45 人が胞状奇胎や GTN の寛解後に妊娠を希望し (Table IV)、36 人 (80%) が妊娠し 28 人 (62.2%) が生児を得た。

41 人の患者で 62 妊娠が成立し (Table V)、転帰は正期産が 37 例、早産が 2 例、自然流産が 10 例であった。早産の原因は前置胎盤と早期破水で、32 週と 34 週で出産に至った。胞状奇胎、死産および先天性奇形は認めなかった。双胎妊娠が 4 例あり、1 例は不妊治療後妊娠であった。

【考察】

今回の研究では 3 つの重要な結果が得られた。1 つ目は、胞状奇胎後の GTN 発生率は搔爬術を 2 回施行することにより 1 回の場合と比較して低くはならず、CHM および PHM のどちらにおいても発生率に変化がなかった。2 回目の搔爬術で胞状奇胎絨毛細胞の遺残を減らしても GTN 発症のリスクを減らすこととは関連がないと示唆される。2 つ目は、1 回目の搔爬術前の hCG 値が、GTN 発症の独立した予測因子であり、特に 207,911 mIU/mL を超えるときには GTN を続発しやすいことが明らかとなった。治療前の hCG 高値は、絨毛細胞が、GTN 発症となる筋層内への侵潤潜在能力が高いことに関連しているのかもしれない。3 つ目は、2 回目の搔爬術は妊娠率に

影響を及ぼさず、治療後の妊娠において有害転帰リスクを増加させないことである。諸外国では 2 回目の掻爬術の必要性は超音波断層法で判断しているが、2 回行っている日本でも妊娠時合併症の発生率は高くない。

【結語】

今後は対象の患者数を増やすことと、遺残した胞状奇胎絨毛細胞の病理学的診断と子宮内腔の超音波画像との関連についての研究が必要であると考えられる。また、胞状奇胎後の GTN 発症を減少させるために 2 回目の掻爬術が有用かどうかは、今後さらに前方視的な研究が必要である。