

短 報

病理組織診断に苦慮した妊娠早期発生の奇胎の2症例

長岡中央総合病院、病理部；病理医<sup>1)</sup>、臨床検査技師<sup>2)</sup>

五十嵐俊彦<sup>1)</sup>、小杉 久良<sup>2)</sup>、長谷川秀浩<sup>2)</sup>、鈴木 利光<sup>1)</sup>

背景：妊娠早期における奇胎診断は困難とされる。今回、妊娠早期自然流産の子宮内容物病理組織学的検査で全奇胎と部分奇胎の合併が示唆された奇胎の1例と、正常流産絨毛の一部に部分奇胎の合併が示唆された奇胎の1例を経験したので、考察を加え症例報告した。

症例内容と考察：

1. 第1症例（全奇胎と部分奇胎の合併が示唆された奇胎例）：

妊婦は41才で、妊娠7週で自然流産となった。

子宮内容物検査において、大半の絨毛は短径が2 mm未満の正常絨毛または水腫様流産絨毛で、一部の絨毛の短径が2 mm以上の奇胎絨毛であった。組織検索上は以下の2病変が区別できた。(1)第1病変は大半の絨毛に共通して確認され、胞状化絨毛と非胞状化絨毛にかかわらず絨毛内血管と有核赤血球を欠き、絨毛内細胞性栄養膜細胞・間質細胞はp57Kip2免疫染色陰性で、性染色体を対象としたFISH (Fluorescent in situ hybridization) 検査上性染色体はXXであった(図1、2)。鑑別表より全奇胎と診断された(表)。(2)第2病変は一部の水腫様流産絨毛に限定して確認され、絨毛内に有核赤血球を含む血管が認められ、p57Kip2免疫染色上絨毛内細胞性栄養膜細胞は陰性で間質細胞は陽性であり、FISH 検査上性染色体はXXとXXXの両方が認められた(図3-5)。鑑別表より部分奇胎と診断された(表)。以上より、全奇胎と部分奇胎の合併した症例と考えられた。

本症例の組織学的2病変に関して、検査上の技術的エラーの可能性について以下のように推論した。

(イ)全奇胎+部分奇胎：全ての検査結果が正しいと判断した場合、(1)は全奇胎、(2)は部分奇胎と診断され、両者が合併したモザイク・2卵性と考えられる。

(ロ)水腫様流産+部分奇胎：(1)の有核赤血球消失は妊娠8週以前ではよくあることであり、更に、p57Kip2免疫染色陰性が技術的エラーであり本来は陽性であったと仮定した場合、(1)の全奇胎は水腫様流産と訂正され、両者が合併したモザイク・2卵性と考えられる。

(ハ)全奇胎+水腫様流産：(2)のFISH 検査XXXが技術的エラーであり本来はXXであったと仮定した場合、(2)の部分奇胎は水腫様流産と訂正され、両者が合併したモザイク・2卵性と考えられる。

(ニ)水腫様流産：(1)のp57Kip2免疫染色陰性及び(2)のFISH 検査XXXが技術的エラーであったと仮定した場合、両病変ともに水腫様流産と訂正され

る。以上の可能性は否定できないが、十分な精度管理下においてすべての組織検査が技術的エラーである(ニ)水腫様流産の可能性は低いと判断される。(イ)(ロ)(ハ)は奇胎合併例であり、全奇胎・部分奇胎の亜分類の断定は不可能としても、本症例は広義の奇胎と診断された。

肉眼的診断並びに Hematoxylin-Eosin 染色組織診断による従来の診断方法では、以下のように診断される可能性がある：(ホ)部分奇胎：有核赤血球含有囊胞化絨毛を診断根拠とする。(ヘ)水腫様流産：囊胞化絨毛が瀰漫性でないことを診断根拠とする。p57Kip2免疫染色やFISH 検査は妊娠早期における奇胎の確定診断に欠くことができないことを認識することが必要である。更に、妊娠早期の奇胎診断精度を上げる為にも、判定基準2 mm径にとらわれない基準と検査法が求められる。

2. 第2症例（正常流産絨毛の一部に部分奇胎の合併が示唆された奇胎例）：

妊婦は42才で、妊娠9週で自然流産となった。

子宮内容物検査において、大半の絨毛は短径が2 mm未満の正常絨毛で、一部の絨毛の短径が2 mm以上の奇胎絨毛であった。組織検索上、2病変が区別できた。(1)第1病変は大半の正常絨毛に共通し、絨毛内血管と有核赤血球を欠き、絨毛内細胞性栄養膜細胞・間質細胞はp57Kip2免疫染色陽性で、性染色体FISH 検査上性染色体はXYであった。鑑別表より正常流産と診断された(表)。(2)第2病変は一部の囊胞状絨毛で、絨毛内血管と有核赤血球を欠き、絨毛内細胞性栄養膜細胞・間質細胞はp57Kip2免疫染色陽性で、性染色体FISH 検査上性染色体はXXYであった(図6-8)。鑑別表より部分奇胎と診断された(表)。以上より、正常流産と部分奇胎の合併した症例と考えられた。

本症例の部分奇胎の組織学的検査上の技術的エラーの可能性について、性染色体FISH 検査上性染色体異常の妥当性の検証が必要である。しかし、第2病変の複数細胞において染色体異常が確認できたことより、このエラーの可能性も低いのではないかと考えている。

以前より流産原因として染色体異常における絨毛細胞のモザイクが指摘されており、奇胎絨毛が少ない症例が想定される。少数奇胎を見逃さない為には、肉眼的観察における腫大絨毛を検出することが重要である。更に、上記の特殊検査による水腫様流産との鑑別が必要である。診断手技に制限のある施設においては、暫定的に病理診断報告は所見記載型として、臨床への厳重な経過観察を喚起する警告す

ることが重要である。

キーワード：妊娠早期、顕微鏡的奇胎、胞状奇胎、p57Kip2、免疫病理組織学、性染色体、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション、fluorescence in situ hybridization, FISH、水腫様流産、鑑別

文 献

1. 五十嵐俊彦他. p57Kip2免疫病理組織学と性染色体蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (XY-fluorescence in situ hybridization, XY-FISH) による全胞状奇胎 (全奇胎) の病理学的診断方法の確立. 厚生連医誌 2011; 20 : 83-4.  
http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/20-1/top.htm
2. 五十嵐俊彦. 症例264絨毛性疾患. 鈴木利光他編. ダイナミック病理学365症例からのアプローチ. 東京: 西村書店, 2010. 749-51頁.
3. 五十嵐俊彦, 小杉久良, 長谷川秀浩. 診断に苦慮した妊娠早期発生の顕微鏡的奇胎. 厚生連医誌 2012; 21 : 76-9.  
http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/21-1/076-079.pdf
4. 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 絨毛性疾患取扱い規約, 第1, 2, 3版, 金原出版, 東京, 1988, 1995, 2011.
5. 長谷川秀浩, 五十嵐俊彦. Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による染色体特異的シグナルの検出—ホルマリン固定パラフィン包埋組織への応用—. 厚生連医誌 2004; 13 : 30-3.  
http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/13-1/top.htm
6. Ikarashi T, Hasegawa H. Two cases of pseudo-partial mole of placenta. Niigata-Ken Koseiren Med J 2004; 13 : 81-8.  
http://www.janiigata.sakura.ne.jp/JMNK/13-1/top.htm

英 文 抄 録

Brief report

Two cases of histologically troublesome mole

Nagaoka Central General Hospital, Department of pathology; Pathologist<sup>1</sup>, Medical technologist<sup>2</sup>  
Toshihiko Ikarashi<sup>1</sup>, Hisayoshi Kosugi<sup>2</sup>, Hidehiro Hasegawa<sup>2</sup>

Background: It was very difficult to diagnose hydatidiform moles histologically in early abortion. It was useful to distinguish total mole, partial mole, and hydropic abortion immunohistochemically and genetically, but we experienced two indistinguishable cases in spite of these examinations.

Case report: (1) Case 1. Abortive chorionic villi with molar changes in 7th week gestation were studied with routine histological analysis, immunohistochemical study, and genetic analysis. This case was finally diagnosed as mole of early phase, suggesting partial mole complicated by total mole. (2) Case 2. Abortive chorionic villi with molar changes in 9th week gestation were studied with same methods. This case was finally diagnosed as mole of early phase, suggesting normal abortion complicated by partial mole.

Conclusion: The diagnosis of mole depended on the examination precision with the importance of new examination methods. The development of a new diagnostic tool is expected with an improvement of these diagnosis precision.

Key words: early pregnancy, microscopic mole, hydatidiform mole, p57Kip2, immunohistochemistry, sex chromosome, fluorescence in situ hybridization, FISH, hydropic abortion, differential diagnosis

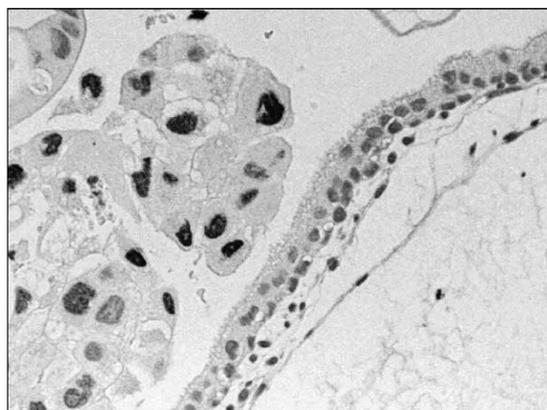


図1. 第1症例、第1病変、図左の絨毛外栄養膜細胞は陽性、図右絨毛は陰性 (p57Kip2免疫染色)

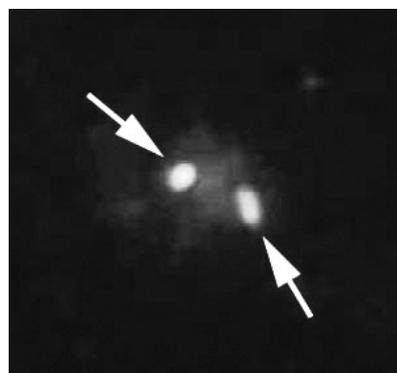


図2. 第1症例、第1病変、XX (性染色体 FISH 染色)



図3. 第1症例、第2病変、絨毛内に核赤血球を含有する血管が認められる (Hematoxylin-Eosin 染色)

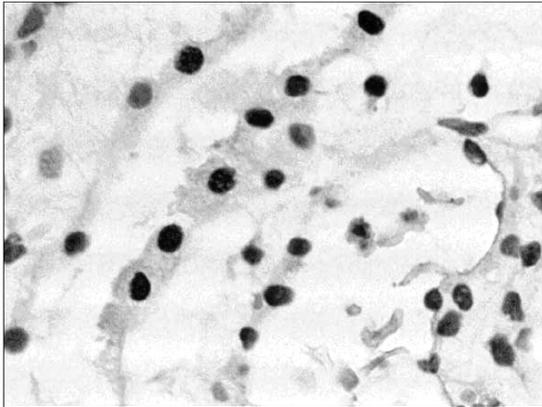


図4. 第1症例、第2病変、絨毛内間質細胞陽性 (p57Kip2免疫染色)

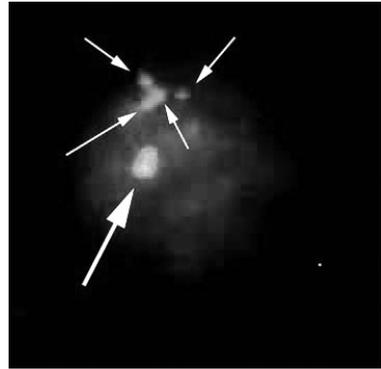


図5. 第1症例、第2病変、XXX (性染色体 FISH 染色)

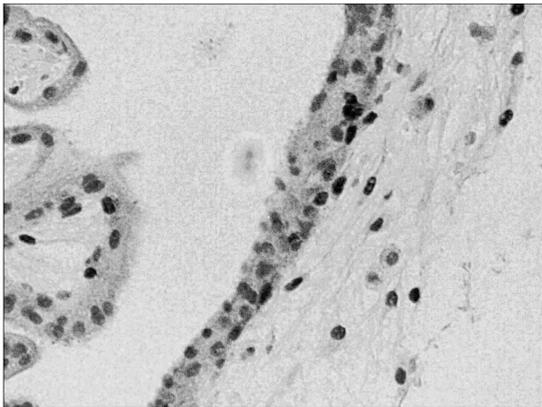


図6. 第2症例、第2病変、嚢胞状絨毛内細胞陽性 (p57Kip2免疫染色)

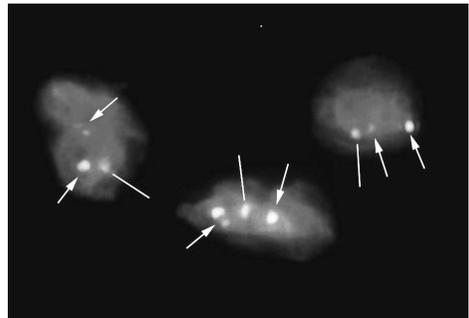


図7. 第2症例、第2病変、XXY、→X、-Y (性染色体 FISH 染色)

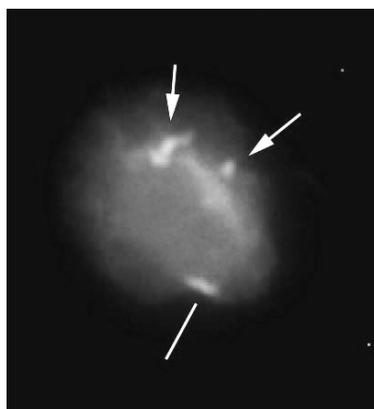


図8. 第2症例、第2病変、XXY、→X、  
→Y (性染色体 FISH 染色)

追記：絨毛性疾患取扱い規約（第1版第1刷、日本産科婦人科学会・日本病理学会編、規約作成委員会委員長竹内正七、金原出版、東京、昭和63年9月29日）における定義「胞状奇胎とは肉眼的に絨毛が嚢胞化して認められるものをいう。肉眼的嚢胞化絨毛の診断基準はその直径が2mm≦の絨毛とする。」はどのように決定されたかの逸話：

私が新潟婦人科大学院生で大学産直の日の出前頃（後述の小幡講師は日の出前に大学研究室に来て研究を始めるので時刻に間違いは無いはずです）に、産婦人科組織室において、膨大なホルマリン固定絨毛疾患保存瓶を前にして、小幡憲郎組織室長に唐突に質問された内容を、今でも奇胎標本を見る度に思い出し笑いをする。当時はまだ医局での上下関係が厳密で、先輩の何気ない悪戯心から出たのであろう問い掛けのその時の驚きで記憶が新鮮なことだけを憶えている。「竹内班で絨毛腫瘍の規約を作ることになり、教授の下請け原稿を書いているんだ

けど…胞状奇胎を見逃さない為の簡便な基準として、子宮内容物の生食洗浄浮遊物を肉眼的にその場で診断するとしたら、絨毛がどれ位の大きになれば奇胎と断定できる？」と質問された。「1cm位ですか？」と答えると、「最近老眼になって2mm位にならないと見分けがつかなくなった。だから2mmにしようと思うんだけど…教授も『2mm位なら老眼の私でも区別できる』と賛成してくれたよ。」の返事でした。若かりし私は『根拠も無くそんなに適当に決めていいんですか？』を飲み込んだ。そして、現在、私も今年還暦となり小幡先生の真意をようやく理解できるようになった。やはり産婦人科病理は老眼になるまでやらないと一人前にならないらしい。以上は新潟県内の絨毛疾患登録システムが確立した草創期で未だ全ての子宮内容物が病理組織検査されていない時代の話ですが、今考えても基準「2mm」の決定過程は大胆でした。

表. 流産と奇胎の鑑別

検査項目		疾患		水腫様(流産)	絨毛性疾患		本例	
					部分奇胎	全奇胎		
遺伝	遺伝様式			両親由来 biparental (父 haploid+母 haploid)	両親由来 biparental (父 haploidx2 2精子+母haploid)	父親由来 androgenetic (父haploidx2)		
	染色体&	一卵性	二倍体	+	((絨毛間質形成不全:妊娠中期,女児 BWS))((胎盤中隔嚢胞))	11%	91%: 46XX (1精子+卵胞体) 6%: 46XY (2精子+卵胞体)	
			三倍体	?		86%(50-	?	
			四倍体≤	?		?	2%	+
			trisomy	+		?	+	
			他	?		?	? 胎児共存奇	
二卵性	?		?	? 胎児共存奇				
組織	胎児			+	+	-	-	
	絨毛	肉眼	囊胞化絨毛短径≥ 2mm#	- (1mm≤φ <2mm)	+一部	+大半	- (1mm≤φ <2mm)	
			組織	水腫、槽¥	部分的	部分的	瀰漫性	部分的
			輪郭	平滑	鋸齒状	八頭状	鋸齒状	
		絨毛細胞 増生¥	増殖	-	+	+	+	+
			拡がり	-	部分的	全周性	部分的	
			異型性	-	?	+	+	
			間質内嵌	-	+	+	+	
			血管	有核RBC	+	+	-	-
	免疫組織化学	p57 Kip2*	絨毛内	絨毛細胞 ST	-	-	-	-
CT				+	+	-	- (絨毛上皮増殖部分に限局)	
			間質細胞	+	+	-	-	
絨毛外			絨毛細胞IT	+	+	+	+	
		脱落膜細胞	+	+	+	+		
Ki-67**		絨毛内	絨毛細胞CT	22%	70%<	70%<	90%	

略語：BWS：Beckwith-Wiedemann syndrome (臍ヘルニア、巨舌、内臓肥大)、CT：cyto-trophoblast 細胞性栄養膜細胞、IT：intermediate 中間型栄養膜細胞、IUFD：intrauterine fetal death、IUGR：intrauterine growth retardation、PMD：placental mesenchymal dysplasia、RBC：赤血球、ST：syncytio-合体栄養膜細胞、2mm≤肉眼短径(除stem villi)：妊娠早期8週未満では<2mmの場合が多く顕微鏡・免疫組織・遺伝子検査所見を重視する)故に、妊娠早期子宮内容物は全例顕微鏡検査が必須であり、免疫組織・遺伝子検査を加えて確定診断すべきである。

奇胎においては妊娠10週以降に2mm≤の典型的となり、それ以前の妊娠早期では正常大φ<1mmまたは顕微鏡的腫大1mm≤φ<2mmの状態であることが多い。その為、妊娠早期での奇胎診断は肉眼的には困難なことが多い。従来、絨毛性疾患取扱い規約第1、2版では、「奇胎は2mm≤短径」とし、「(絨毛細胞の増殖を伴う)1mm≤φ<2mmの絨毛水腫状態」を「(奇胎として登録しない)顕微鏡的奇胎」と呼称し、水腫様流産と早期奇胎が混在していた。絨毛性疾患取扱い規約第3版では、「短径<2mmの絨毛水腫状態=水腫様流産」と呼称された。(2-4)

正常妊娠でも6週までは同定不可のことが多い。一般的には、妊娠8~12週で同定可能。

p57 Kip2、clin-dependent kinase inhibitor (CDK 阻害因子)、細胞分裂抑制作用、paternally imprinted, maternally expressed (1)  
奇胎診断必須要件

(2012/11/19受付)