

全奇胎と部分奇胎

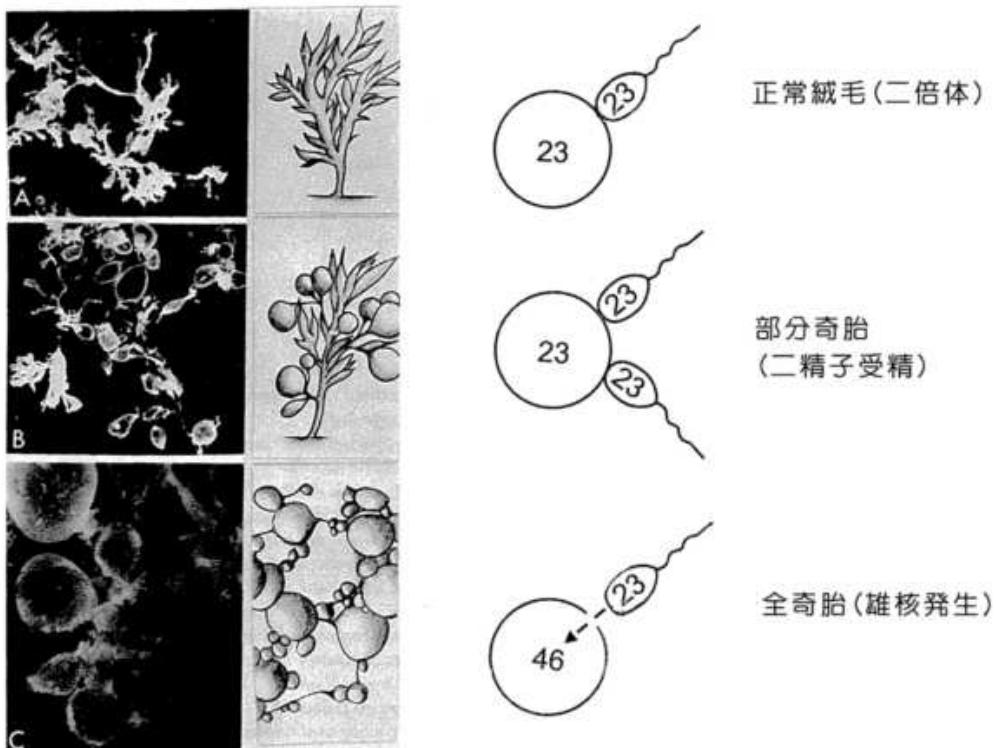


図1. 上から正常絨毛、部分奇胎、全奇胎。左から絨毛、その模式図、受精の模式図。

1. 全奇胎 (complete mole)

全奇胎は全胞状奇胎 (complete hydatidiform mole) とも呼び、腫脹した絨毛 (chorionic villi) が子宫腔を満たし、胎児・臍帯はありません (McInnes et al., 2007)。嚢胞は円形にふくらみ、その縁は多量の栄養膜細胞の増殖を伴い、嚢胞内部にはしばしば中心液状化、槽形成を認めます。

精子が卵に侵入後に二倍化する二倍性雄核発生 (diploid androgenesis) が大部分で、二精子受精 (dispermy) でも生じます。前核が排出されてなくなった卵に精子が侵入して二倍化するとする説と、精子の侵入後に卵の前核が不活性化するか排出されて精子が二倍化するとする説とがあります。核型は大部分が 46,XX で、10%が 46,XY、稀に 48,XXYY、その他のことがあります。

全奇胎は胎児が無く内細胞塊由来の成分は無いとされていましたが、超音波診断法が普及して妊娠

早期に全奇胎と診断されて中絶される例が増えるについて、羊膜・卵黄嚢・絨毛血管・有核赤血球・実質のマクロファージなどの内細胞塊由来の成分がみつかる例が出てきました。絨毛性疾患取り扱い規約では腫脹した奇胎絨毛の直径は 2 mm 以上とされていますが、妊娠早期の全奇胎では 2 mm 以下のことも、正常絨毛の生理的水腫と区別のつかないこともあります。

全奇胎は雄核発生が本態なので、奇胎組織から抽出した DNA と母の DNA の多型を比較して奇胎が母由来の DNA を含まないことを証明すれば、全奇胎であることを証明したことになります。免疫組織染色で父由来の遺伝子ではインプリンティングを受けているタンパク質が発現していないことを証明することもできます。p57^{KIP2} (Chilosi et al., 1998)、TSSC3 (Kato et al., 2005) などがそれです。

表1. 全奇胎と部分奇胎の差異、

	全奇胎	部分奇胎
起源	雄核発生	三倍体は二精子受精
核型	二倍体 (46,XX が 90%; 46,XY が 10%)	三倍体 (ときにトリソミー16・18、四倍体、正常核型)
肉眼的所見		
絨毛の腫脹	全部の絨毛が腫脹	腫脹した絨毛と正常な絨毛が混在
胎児、臍帯	—	+ (ときに—)
病理組織学的所見		
トロホblast過形成	+++	軽度または—
トロホblast異形成	++	軽度または—
絨毛内の血管形成	— (ときに低形成)	+ (ときに—)
有核 (胎児由来) 赤血球	— (ときに+)	+ または—
絨毛実質の水腫	囊状	部分的
臨床経過		
妊娠血清 (尿) の hCG	高度上昇	軽度上昇
郭清後の hCG 値低下遷延	17%~20%	0.5%~4%

表2. 二雄核性三倍体と二雌核性三倍体^a

	二雄核性三倍体 (diandry)	二雌核性三倍体 (digyny)
起源	大部分が二精子受精 (dispermy)	大部分が第二減数分裂の不分離
流産	11.9±3.3 週 (発達>8.5 週)	9.9±2.3 週 (発達<8.5 週); または妊娠後半～周産期～生産
部分奇胎	半数が部分奇胎	絨毛の腫脹はない
胎児の発達	早期に停止	良い

^a Zaragoza et al., 2000.

表3. リプロダクションの異常と *NLRP7* 変異^a

	全奇胎 2 回以上	全奇胎 1 回	自然流産 3 回以上
例数	45 例	64 例	26 例
<i>NLRP7</i> の変異	60%	13%	8%
<i>NLRP7</i> の NSV ^b	16%	51%	57%
<i>NLRP7</i> 正常	24%	36%	35%

^a Messaed et al., 2011.

^b 正常集団にもみつかるアミノ酸の置換を伴う変異 (nonsynonymous variants)

2. 部分奇胎 (partial mole)

部分奇胎は腫脹した絨毛と腫脹していない絨毛が混在し、胎児・臍帯・羊膜はあることが多く、病理組織標本で栄養膜細胞の軽度の過形成、異形性を認め、絨毛内の血管、胎児由来の有核赤血球を認め

ることが多いとされています (表1)。

自然流産のほぼ 6%を占め、核型は大部分が三倍体で一部は正常核型 (46,XX; 46,XY)、種々のトリソミー、稀に四倍体です。わが国では 1982 年に絨毛性疾患登録委員会が分類に採用してから部分奇

胎の登録が増えましたが、1984年以降はほぼ横這いです。

部分奇胎を伴う三倍体の大部分は二精子受精 (dispermy) により生じ、一部は二倍体精子による受精で、両者を併せて二雄核性受精 (diandry) と呼びます。二雄核性受精による三倍体の半数が部分奇胎を伴います (Zaragoza et al., 2000)。二雌核性受精 (digyny) による三倍体は早期の流産、死産、または生産に分かれ、胎児の発達は良く、部分奇胎は伴いません (表2)。

3. 紺毛癌

全奇胎のほぼ 15%が侵入奇胎 (invasive mole) になりますが、部分奇胎が悪性化し得るか否かは分かっていませんでした。これに決着をつけたのは Seckl et al. (2000) の論文です。3,000 例の部分奇胎の妊娠を追跡して 15 例 (0.5%) に紺毛存続症 (persistent trophoblastic disease) を認め、そのうちの二精子受精による三倍体部分奇胎の 3 例 (0.1%) で続発性紺毛癌が生じたことを証明したものです。このことは、部分奇胎の郭清後も定期的に尿中 hCG を測定して追跡する必要があることを意味します。

4. 実態顕微鏡による奇胎紺毛の観察

全奇胎と部分奇胎の鑑別には新鮮な標本の実態顕微鏡による観察が大切です。新鮮標本で全奇胎と部分奇胎を分け、さらに固定標本を実態顕微鏡で観察して確認します。固定組織切片の染色による観察では得られない三次元構造を広い視野で観察できます。Ringer 氏液または生理的食塩水の入った Petri 皿数個を用意し、紺毛の一束を切り取って、洗いながら Petri 皿から Petri 皿に移して血液を除き、実態顕微鏡の下で観察します。大きい標本を扱うには蓋付きの料理用 Pyrex トレイに Ringer 氏液を入れ、Ringer 氏液を注ぎながらサクションで吸引します。顕微鏡下で病理組織標本を観察することの重要性は言うまでもなく、実態顕微鏡での観察と併せて判定すべきです。

5. 奇胎の頻度

欧米の全奇胎の頻度は出生 1,500 に対して 1 ですが、メキシコ、インドや東南アジアではこれより遙かに多いとされています。わが国では 1972 年～1990 年には全奇胎と部分奇胎を併せて 1/400 でした。千葉県では 1975 年以降は全奇胎と部分奇胎を分けて統計をとっていますが、全奇胎は 1980 年代末に 1/600 前後であったものが、2000 年には 1/2,000 に減りました (Matsui et al., 2003)。部分奇胎はやや増える傾向にあります。全奇胎の急激な減少の理由は不明です。全奇胎は母年齢と共に増えますが、上記の期間のわが国の母年齢は上昇しています。短期間に頻度が減ったのに、その原因が分からるのは残念です。

6. 家族性反復性胞状奇胎

1) *NALP7* 遺伝子変異

家族性反復性胞状奇胎 (familial recurrent hydatidiform mole) は 19q13.4 にある *NALP7* 遺伝子のホモ接合 (または複合ヘテロ接合) 変異により生じ、hydatidiform mole, recurrent, 1 (HYDM1) と呼びます (OMIM 231090)。通常の全奇胎が雄核発生により生じゲノムが父由来であるのに反して両親由来なので、両親性奇胎 (biparental mole) とも呼びます。近親婚が多く、2008 年現在で 20 家系あまりが知られているに過ぎません。同じ家系の姉妹が繰り返して奇胎を妊娠します (McInnes and Michaud, 2007)。受精卵 (接合子) は発生の早期に母由来の RNA の支配を受けますが、母が *NALP7* のホモ接合 (または複合ヘテロ接合) 変異を持つと、接合子のゲノムの多数の母型インプリンティング座位が父型になることによって全奇胎になると推定されています。*NALP7* ホモ接合変異を持つ女性は全奇胎を妊娠することが多い (74%) けれども、自然流産 (17%)、部分奇胎 (4%)、正常妊娠 (5%) のこともあります (Fisher et al., 2004)。

① 家族性でない全奇胎の妊娠が 2 回以上 (45 例)、② 同じく全奇胎の妊娠が 1 回 (64 例)、③ 自然流産が 3 回以上 (26 例) の 3 群について *NLRP7* の変異を比較した結果を表 3 に示します (Messaed et al., 2011)。*NLRP7* の変異の頻度は①から③に 60%、13%、8% で、アミノ酸置換を伴う変位は 16%、51%、

57%です。*NLRP7*の変異が家族性奇胎のみならず、リプロダクションの種々の異常にも関係することを示すものです。

2) *C6orf221*変異

6q13にある*C6orf221*遺伝子がホモ接合変異を持つとゲノムの多数の座位で母型インプリンティングが父型になり、全奇胎を生じます(Parry et al., 2011)。家族性反復性胞状奇胎の原因としては*NALP7*遺伝子変異より少なく、hydatidiform mole, recurrent, 2 (HYDM2)と呼びます(OMIM 614293)。

文献

- Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES: Familial recurrent hydatidiform mole: A review. *J Reprod Med* 49:595–601, 2004.
- Kato H, Matsuda T, Hirakawa T, Ueda K, Inoue T, Miyanari Y, Asanoma K, Nakano H, Wake N: Differential diagnosis between complete and partial mole by TSSC3 antibody completely correlates to DNA diagnosis. *Diagn Mol Pathol* 14:164–169, 2005.
- Slim R, Mehio A: The genetics of hydatidiform moles: New lights on an ancient disease. *Clin Genet* 71:25–34, 2007.
- Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Seki K, Sekiya S: Changes in the incidence of

molar pregnancies. A population-based study in Chiba prefecture and Japan between 1974 and 2000. *Hum Reprod* 18:172–175, 2003.

Messaed C, Chebaro W, Di Roberto RB, et al.: *NLRP7* in the spectrum of reproductive wastage: Rare non-synonymous variants confer genetic susceptibility to recurrent reproductive wastage. *J Med Genet* 48:540–548, 2011.

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、第二版。金原出版、東京、1995。

Parry DA, Logan CV, Hayward BE, et al.: Mutations causing familial biparental hydatidiform mole implicate *C6orf221* as a possible regulator of genomic imprinting in the human oocyte. *Am J Hum Genet* 89:451–458, 2011.

Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newland ES: Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 356:36–39, 2000.

Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ: Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions.: Preponderance of diandry and association with partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet* 66:1807–1820, 2000.

梶井 [2011年10月7日]