

正常妊娠後4年で発症した絨毛癌肺転移の1例

松崎 紗弥¹⁾ 山下 理子¹⁾ 藤井 義幸¹⁾
高嶋 美佳²⁾ 石倉 久嗣²⁾ 牛越賢治郎³⁾

1) 徳島赤十字病院 病理診断科

2) 徳島赤十字病院 呼吸器外科

3) 徳島赤十字病院 産婦人科

要 旨

患者は30歳代女性，4経妊4経産．健診の胸部レントゲンで異常を指摘されたことはなかったが，人間ドックのCTで右肺中葉腫瘍，右肺上葉空洞病変を指摘された．半年後のフォローCTで右中葉肺腫瘍に増大傾向を認めた．全身PET-CTや頭部MRIでは遠隔転移は指摘されなかった．右肺中葉の腫瘍に対して胸腔鏡下肺中葉切除術が施行され，術中迅速診断では非小細胞肺癌を疑った．永久標本では合胞体様細胞と異型の強い大型細胞がみられ，免疫染色を追加したところ，大型細胞はCK7陽性，p40弱陽性であり，肺原発の扁平上皮癌が鑑別にあがったが，合胞体様細胞はhCG陽性，inhibin陽性，PLAP陽性，SALL4陰性で，絨毛癌肺転移疑いと報告した．原発巣不明のままフォローしていたが，2ヶ月半後に突然の意識消失，けいれんにて救急搬送され，頭部CTで多発脳転移を疑われた．血清hCG-βsubunitは術後には正常上限であったが，来院時には上昇していた．intact hCGは著明な高値を認めた．肺の病理所見，intact hCGの上昇を考慮し絨毛癌と診断され，化学治療が行われた．

絨毛性疾患の診断は，画像検査と血清hCGの値が重要で，病理組織学的確認を必ずしも必要としない．出産歴のある若い女性の多発性病変をみた場合には，血清hCG測定を急ぐ必要がある．なお，血清hCGの測定を行う場合にはhCG-βsubunitのみでなくintact hCGやtotal hCGの測定が重要であり，total hCGが最も望ましい．

キーワード：絨毛癌，肺転移，hCG，total hCG，正常妊娠

はじめに

絨毛癌は絨毛細胞からなる悪性腫瘍で，通常は妊娠時の絨毛細胞から発生する妊娠性と，非妊娠性とに大別される．妊娠性絨毛癌の平均年齢は29－31歳，発症頻度は東南アジア諸国では比較的高く，0.4－2/1000妊娠とも報告される．近年では，奇胎妊娠・正常妊娠のいずれにも続発しうると考えられている．絨毛組織は血行性に転移しやすく出産後に消失するため，子宮に原発巣を認めず子宮以外の部位で転移性絨毛癌として発見されることもある^{1)～3)}．

今回われわれは正常妊娠後4年で発症した若年女性の絨毛癌肺転移の1例を経験したので報告する．

症 例

患 者：30歳代，女性．

主 訴：けいれん

既往歴：特になし

家族歴：糖尿病（祖母）

喫煙歴：なし

妊娠・出産歴：4経妊4経産（最終出産は3年9ヶ月，正常分娩）

現病歴：人間ドックのCTで右中葉肺腫瘍，右常用空洞病変を指摘され，当院呼吸器科を紹介された．血液検査では，腫瘍マーカー（AFP，CEA-S，SCC，ProGRP，CYFRA，NSE）の上昇はみられなかった．半年後にフォローの胸部単純CT（図1，2）を撮影したところ，右中葉肺腫瘍（図2）に増大傾向を認めた．遠隔転移検索のために全身PET-CT，頭部MRIが行

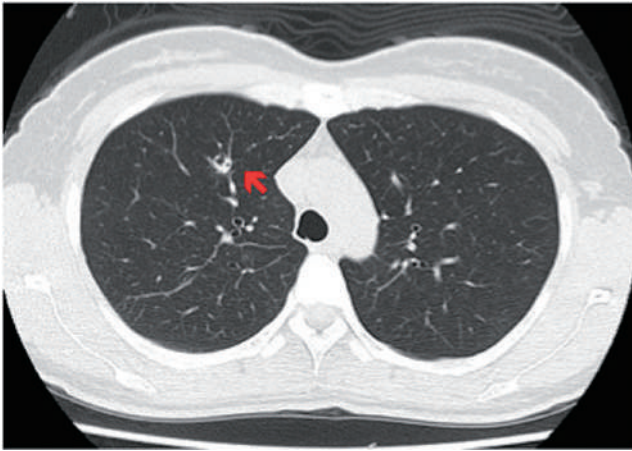


図1 半年後のフォロー胸部 CT. 右上葉に空洞を含む結節影(矢印)を認める.

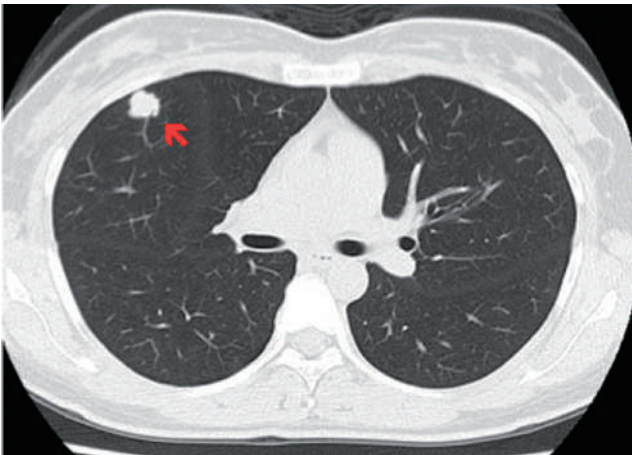


図2 半年後のフォロー胸部 CT. 右中葉に腫瘤影(矢印)を認める.

われたが遠隔転移は指摘されず、右中葉肺腫瘤に対して肺部分切除が行われた。術中所見では胸腔内に癒着、播種、胸水、気腫性変化を認めなかった。腫瘍部位は右中葉やや頭側に膨隆部として認められ、胸膜変化はなく、境界明瞭であった。肉眼的には過誤腫等が考えられたが、術中の迅速診断では扁平上皮癌疑いであり、肺部分切除に引き続き胸腔鏡下右肺中葉切除術が行われた。

病理組織所見：腫瘍は白色から褐色調で最大径1.5cmであり、病変の辺縁に小結節が多発していた(図3)。標本の中心部に広範な壊死を有する病変を認め、周囲には結節状の小病変も認めた(図4)。広範な壊死の辺縁にはリンパ球浸潤を伴う大型細胞がみられ、大型

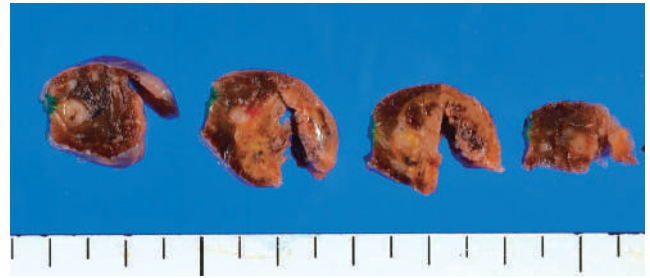


図3 部分切除材料固定後の割面.

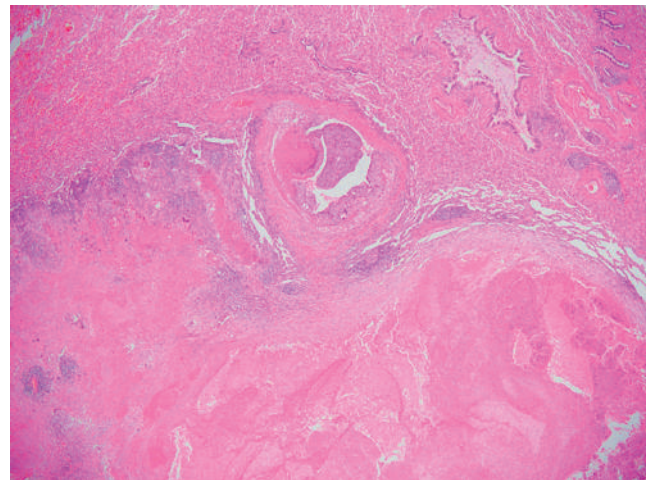


図4 部分切除標本 (HE 染色).

細胞には核分裂像も比較的多くみられた。大型細胞は異型性が強く多核のものもみられ、明らかな細胞間橋はみられなかった。広範な壊死巣周囲に認めた小結節の部分は弾性板(ビクトリアブルー HE 染色)を有しており、脈管内で腫瘍細胞が増殖していると考えられた。一部、角化、もしくは胎盤で見られる合胞体細胞に類似する部分も認めた(図5)。

肺に壊死を伴う結節性病変を有し、合胞体様あるいは角化様細胞、大型異型の強い充実性の細胞からなる腫瘍として、扁平上皮癌、絨毛癌、扁平上皮癌以外の原発性非小細胞癌が鑑別にあがる。扁平上皮様の細胞を認めており扁平上皮癌も疑われたが、血管内浸潤、壊死巣の散在、充実性蜂巣、合胞体様細胞を認めることから絨毛癌も疑われた。鑑別のため、免疫染色を追加した(表1)。hCG, inhibin, PLAP, hPL が陽性であり、絨毛癌が強く疑われた。外来にて全身精査をすすめていたが(表2)、術後約2ヶ月半後に突然の意識消失、けいれんで救急搬送された。

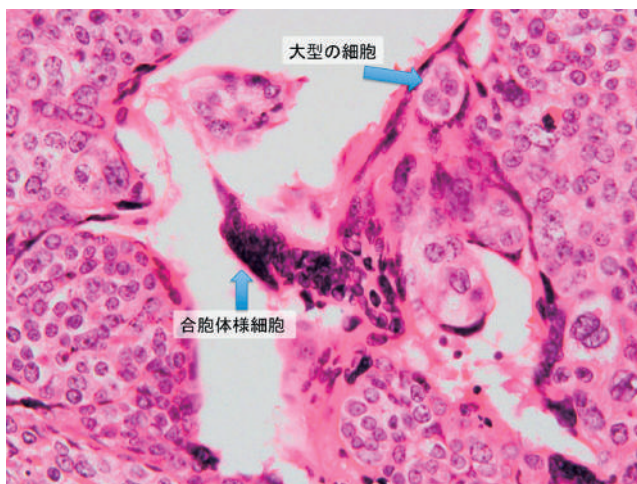


図5 部分切除標本 (HE 染色).

表1 免疫染色結果

合胞体様細胞	大型細胞
・陽性 CK20(細胞質), PLAP(細胞膜), hcG, inhibin,hPL	・陽性 CK7 (核), 34βE12 (細胞質), p40(核, 弱陽性), p63 (核, 弱陽性), p16 ^{INK4} (細胞質), hcG
・陰性 CK7, 34βE12, TTF-1, p40, ALK, p63, p16 ^{INK4} , CD146, SALL4, OCT4, AFP, GCDFP15	・陰性 CK 20, TTF-1, ALK, PLAP, inhibin, hPL, CD146, SALL4, OCT4, AFP, GCDFP15

表2 術後追加検査結果

婦人科診察	子宮に異常認めず
PET/CT	肺以外の転移巣を認めず
血清 hCG-βsubunit	0.31 ng/ml (基準値: 0.1 ng/ml 以下)

臨床経過：搬送時の頭部 CT (図 6) では左前頭葉，後頭葉に病変を認め，脳転移が疑われた．血液検査 (表 3) では hCG-βsubunit がさらに上昇しており，intact hCG を追加したところ高値であった．組織学的所見と臨床経過を総合し絨毛癌と診断され，加療目的に転院した．EMA/CO 療法 8 コース後も hCG-βsubunit は陰性化せず，EP-EMA 療法に変更し，5 コース終了後に total hCG が陰性化し，3 コース追加して終了している．その後は転移病変のフォローを行っているが，CT，頭部 MRI で再発を認めず，1 ヶ月ごとの total hCG のフォローでも陰性を維持している．

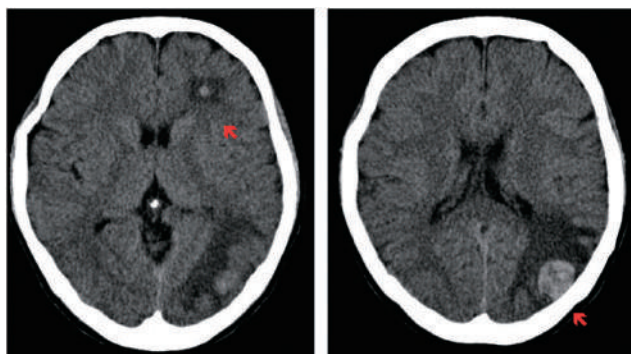


図6 搬送時頭部単純 CT. 左前頭葉，左後頭葉に病変 (矢印) を認める．

表3 腫瘍マーカー測定結果

血清 hCG-βsubunit	2.99 ng/ml (基準値: 0.1 ng/ml 以下)
血清 intact hCG	2,750 mIU/ml (基準値: 0.5 mIU/ml 未満)
血清 AFP	1.23 ng/ml (基準値: 0.89–8.78 ng/ml)

考 察

絨毛癌は細胞性栄養膜細胞と合胞体性栄養膜細胞からなり，絨毛を欠く悪性腫瘍である．大きく妊娠性絨毛癌と非妊娠性絨毛癌に分かれるが，非妊娠性のものはまれである．妊娠性絨毛癌の先行妊娠の約半数は正常妊娠であり，流産，奇胎と続く．正常妊娠に続発するために，進行するまで見落とされ致命的となることもある⁴⁾．

検査としては血清 hCG，胸部・骨盤内の画像検査を行う．転移巣としては肺，中枢神経系，肝臓が多い．画像検査で肺，膈への転移がなければ，他臓器への転移は極めてまれである．診断には血清 hCG の上昇が用いられ，治療前の病学的診断は必須ではないため⁴⁾，血液検査は極めて重要である．

hCG の検査項目としては，主に intact hCG, total hCG, hCG-βsubunit の 3 種類がある．

精巣腫瘍診療ガイドライン 2015 によると，intact hCG と total hCG のどちらが優れているかは現時点で不明であるが，total hCG の方が優れている可能性がある⁵⁾とされている．実臨床では，いずれか片方のみの測定ではなく，total hCG と intact hCG や，intact hCG と hCG-βsubunit など，複数項目の測定が望ましいとされる．

また絨毛性疾患取扱い規約第3版によると、変異体hCGを含むtotal hCGは低単位のhCG値も反映し、疾患の管理に有用であると言われている。注意すべきは、製造会社、hCGの種類、測定単位などにより、それぞれのhCG測定キットで基準値が異なることである。どの種類のhCGを測定するかを選択し、検査値の評価の際にも値や単位に注意が必要である。

なお、当院の検査ではintact hCGを測定していたが、絨毛性疾患取扱い規約規約で推奨されているtotal hCGへ変更されている。

絨毛癌の肉眼所見は比較的境界明瞭な腫瘍で、血管破壊傾向が強いため出血をきたしやすい。腫瘍の中央部は出血・壊死が著しく、周辺に腫瘍の実質を認める。組織所見では栄養膜細胞が主体をなし基本的に細胞異型は高度であるが、通常の初期妊娠時に類似し異型が乏しいこともある。腫瘍は固有の間質と栄養血管に乏しく腫瘍組織が直接血液に接する。免疫組織化学的に合胞体性栄養膜細胞はhCGβに強陽性であり、hPLとPLAPに陽性を示す場合もある。細胞性栄養膜細胞は少数がhCGβのみに陽性で、hPLとPLAPに陽性なのはごく少数である。サイトケラチンは栄養膜細胞の同定に優れたマーカーであり、すべての栄養膜細胞で強陽性となる。本症例では、絨毛癌の大型細胞においてp40免疫染色が陽性であった。扁平上皮癌との鑑別点は、腫瘍が主に血管内に存在し通常の扁平上皮癌よりp40の染色性が弱いこと、合胞体性細胞が存在しhCG免疫染色が強陽性となることが決め手となった。

妊娠性絨毛癌の予後予測スコアとしてFIGO/WHO grading system分類があり、年齢、先行妊娠、先行妊娠からの期間、治療前血中hCG、腫瘍最大径、転移部位、転移個数、前化学療法の8つの項目でスコアリングされる^{3),5)}。骨盤内・肺以外の臓器に転移を認めるとリスクが上がるため、病変が骨盤内・肺にとどまっているうちに速やかに化学療法を開始することが重要であり、そのためには早期に診断に至ることが必要である。

治療には大きく2つあり、化学療法と放射線療法である。化学療法ではメトトレキサート、アクチノマイシンDなどの多剤併用療法が行われる。放射線療法は脳転移に対して行われる。治療の効果判定は治療後の血中hCG値のモニタリングで可能である。

肺に原発・続発の絨毛癌が発生する原因としては、

原発巣の消退した生殖器原発絨毛癌からの転移、妊娠時の絨毛細胞の肺塞栓からの発癌、胎生期の胚細胞の迷入、通常原発性肺癌からの分化異常が挙げられる。最終妊娠から長期間経過して発症した絨毛癌も報告されており^{6),7)}、子宮などの原発巣が認められず初発症状が転移巣に起因することもある。本症例では4経妊4経産、流産歴や中絶歴はなく最終出産は3年9ヶ月前であった。

PET/CTでは肺以外に転移巣を認めず、子宮病変も確認できなかった。妊娠後の期間のみで妊娠性が非妊娠性を判別することは難しく、転移性絨毛癌か原発性絨毛癌かの分類は困難であったが、妊娠性絨毛癌であったとしても不思議はない。

また本症例は初診時の全身PET/CTや脳MRIで転移をみとめなかったが、2ヶ月半後に脳転移による症状で救急搬送されている。絨毛癌は進行が速く早期診断が予後へ与える影響は大きく、intact hCG測定が今回の診断の契機となった。hCG-βsubunitが微増にとどまっていたとしても、本症例のような転移に至っている絨毛癌の存在は否定できず、intact hCGやtotal hCGを測定し、絨毛性疾患に詳しい産婦人科医へ紹介することが必要である。

おわりに

絨毛癌は、血清total hCG高値であれば病理組織学的確認を必ずしも要さず、N分類がなく、予後予測スコアが存在する、非常に特殊な癌である。予後予測スコアが低い場合は化学療法が奏効するため、正しく診断した上で速やかに治療を開始する必要がある。絨毛癌の病理診断を行う際には、その病理組織とともに、これらの事項をよく理解しておく必要があると思われる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 高田昌彦, 眞庭謙昌: 原発性か転移性かの判断に

- 苦慮した肺絨毛癌の1例. 肺癌 2016 ; 56 : 268-72
- 2) 伊神修, 内田哲史, 山口哲朗, 他: 子宮に原発巣を検出し得なかった転移性絨毛癌の1症例. 癌の臨 1991 ; 37 : 1723-9
- 3) WHO Classification of Female Reproductive Organs, 4th edn, eds Kurman JR, Carcangiu ML, Herrington, et al, Lyon: IARC Press 2014 ; p155-61
- 4) Seckl MJ, Rustin GJ, Newlands ES, et al: Pulmonary embolism, pulmonary hypertension, and choriocarcinoma. Lancet 1991 ; 338 : 1313-5
- 5) 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3版」, 東京: 金原出版 2011
- 6) Desai NR, Gupta S, Said R, et al: Choriocarcinoma in a 73-year-old woman: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2010 ; 4 : 379
- 7) O'Neill CJ, Houghton F, Clarke J, et al: Uterine Gestational Choriocarcinoma Developing After a Long Latent Period in a Postmenopausal Woman: The Value of DNA Polymorphism Studies. Int J Surg Pathol 2008 ; 16 : 226-9

A case of choriocarcinoma developed four years after normal delivery

Saya MATSUZAKI¹⁾, Michiko YAMASHITA¹⁾, Yoshiyuki FUJII¹⁾,
Mika TAKASHIMA²⁾, Hisashi ISHIKURA²⁾, Kenjiro USHIGOE³⁾

1) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Thoracic Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Obstetrics and Gynecology, Tokushima Red Cross Hospital

A 39-year-old woman presented to us due to chest X-ray abnormal shadow. Chest computed tomography revealed a mass shadow and a cavitary lesion over the right upper and middle lobes. Six months later, follow-up chest computed tomography showed enlargement of the mass in the middle lobe. No metastatic lesion was found with positron emission tomography or with head magnetic resonance imaging.

A thoracoscopic right middle lobectomy was performed and the intraoperative frozen section analysis of the tumor suggested a squamous cell type of non-small cell carcinoma, but after fixation, the tumor consisted of syncytial cells and large cells. With additional immunostaining, the large cells showed positivity for CK 7 and weak positivity for p40. The syncytial cells showed positivity for hCG and PLAP, but tested negative for SALL 4. We suspected choriocarcinoma and therefore diagnosed the patient accordingly. Because of the aggressive nature of the choriocarcinoma, we requested for regular hCG check-ups.

Approximately 2.5 months after the operation, she was brought to the hospital by an emergency medical team because of a seizure and loss of consciousness. Head computed tomography suggested multiple brain metastases. Her serum hCG-beta subunit level at the post operative date had increased compared to her postoperative level 0.31ng/ml to 2.99ng/ml, while the intact hCG level was abnormally high at second admission.

In a suspected case of choriocarcinoma, not only serum hCG-beta subunit but also intact hCG levels must be tested. Assessing the patient's total hCG is the most optimal approach. Because of the pathological findings in addition to the high total or intact hCG level, this patient was diagnosed with choriocarcinoma and chemotherapy was initiated. Positive p40 immunoreactivity of the cytotrophoblasts should not be misdiagnosed as squamous differentiation.

Key words :choriocarcinoma, pulmonary metastasis, hCG

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 23:80–85, 2018
