hCGの下降が非順調型であった肺転移を伴う侵入奇胎の1例

兼森 雅敏·久保光太郎·松岡 敬典·岡本 和浩·依田 尚之 春間 朋子·小川千加子·中村圭一郎·増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

Invasive mole with pulmonary metastasis and unsatisfactory reduction in human chorionic gonadotropin levels: A case report

Masatoshi Kanemori · Kotaro Kubo · Hirofumi Matsuoka · Kazuhiro Okamoto · Naoyuki Ida Tomoko Haruma · Chikako Ogawa · Keiichiro Nakamura · Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

【緒言】侵入奇胎は胞状奇胎絨毛が子宮筋層内へ浸潤したものであり,全胞状奇胎の10-20%に続発し,約1/3の症例に肺転移を認める。侵入奇胎はヒト絨毛性ゴナドトロピン(human chorionic gonadotropin:hCG)が特異的マーカーであり化学療法が著効するが,hCGの下降が非順調型をたどる症例も存在する。治療に難渋した侵入奇胎の1 例を報告する。【症例】43 歳 3 妊 1 産。妊娠反応陽性で前医を受診したが,超音波検査で絨毛性疾患を疑われた。血中hCG 178.800mIU/mlであり,前医で子宮内容除去術施行し全胞状奇胎の診断であった。再掻爬施行するもhCGの下降が不良であり精査加療目的に当院紹介受診した。当院で測定した血中hCG値は6.822mIU/mlであり,CTにて左肺に多発する結節影を認めた。絨毛癌診断スコア 3 点でありStageIIの侵入奇胎と診断し,MA療法(メトトレキサート+アクチノマイシンD)を開始した。9 コース施行時点で肺病変は縮小を認めていたが,hCG値は0.7mIU/ml, β -hCG値は0.9mIU/mlと陰性化しきらない状態であった。下垂体性hCGの確認のため,下肢静脈血栓の既往があるのでGnRH agonist療法を施行したところ,hCGは陰性化し,その後MA12コースまで施行し,現在外来フォロー中である。【考案】今回の症例では多発肺転移を認めMA療法で治療を開始したが,hCGの下降は非順調型であり長期間の治療を要した。hCG値が陰性化しきらず下垂体性hCGを疑ったが,血栓症の既往がありエストロゲン製剤が使用できなかったため,GnRH agonist製剤の投与によりhCGが低下することを確認した。【結論】侵入奇胎は化学療法が奏効する疾患であるが,hCGの低下が不良であるなど治療抵抗性の症例も存在する。低単位のhCG分泌が持続する症例では,偽陽性など判断に難渋する場面も少なくなく,そのような場合にはホルモン治療(ホルモン補充やGnRH agonist療法)を用いてhCGの低下を図ることが重要である。

A 43-year-old woman, gravida 3 para 1 visited her physician following a positive result on a pregnancy test. However, ultrasonography indicated possible chorionic disease. Based on the findings of dilation and curettage, the patient was diagnosed with a complete hydatidiform mole and was referred to our hospital for further evaluation and treatment.

The patient's human chorionic gonadotropin (hCG) level was 6822 mIU/mL at our hospital, and computed tomography revealed multiple nodular shadows in the left lung. She was diagnosed with an invasive mole, and chemotherapy was initiated.

The metastatic lung lesions reduced after nine courses of chemotherapy; however, the hCG level did not completely normalize. To exclude a false-positive hCG test result, we administered gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist therapy owing to a history of thrombosis. The patient's hCG level normalized subsequently.

Chemotherapy was terminated after 12 courses, and the patient was followed up at our hospital.

Approximately 33% of patients diagnosed with invasive moles develop lung metastases. Chemotherapy is effective for invasive moles; however, the reduction in hCG levels is not smooth in several patients. Hormone replacement or GnRH agonist therapy is known to effectively reduce hCG levels in such cases.

キーワード:侵入奇胎, 非順調型, GnRH agonist, 下垂体性hCG Key words: invasive mole, GnRH agonist, false-positive hCG

緒 言

侵入奇胎は胞状奇胎絨毛が子宮筋層内へ浸潤したものであり、全胞状奇胎の10-20%に続発し、約1/3の症

例に肺転移を認める¹⁾。確定診断は子宮摘出による組織学的検査であるが、外科的処置がなされず組織学的診断が得られない場合も多い。絨毛癌との鑑別として、絨毛癌診断スコアを用いて臨床的に診断される。侵入奇胎は

hCGが特異的マーカーであり、化学療法が著効するが、 hCGの下降が非順調型をたどる症例も存在し、今回、治療に難渋した侵入奇胎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者:44歳,3妊1産

妊娠分娩歴:

①29歳 卵管妊娠 腹腔鏡下卵管切除術

②32歳 自然経腟分娩 2490g

③43歳 全胞状奇胎

主訴:特になし

既往歴:32歳 深部静脈血栓症

現病歴:

妊娠反応陽性で前医を受診。超音波検査で絨毛性疾患 が疑われた。

血中hCG 178,000mIU/mlと高値であり,前医で子宮内容除去術施行し全胞状奇胎の診断であった。2週間後に再掻爬施行するも血中hCG 135,000mIU/mlと下降が不良

であり、精査加療目的に紹介受診となった。

初診時(day0)血中hCG 6,822mIU/ml,血中 β -hCG 7,131mIU/ml

胸部CT: 左肺に多発結節影が存在し、子宮の筋層内に 多血性の腫瘤を認めた(図1)。

骨盤造影MRI:子宮底部左側筋層内に絨毛性疾患と思われる多血性腫瘤を認め、造影早期相で不均一に強く増強されていた(図2)。

臨床経過:

FIGO risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia (以後FIGO scoring) は2点, 絨毛癌診断スコア0点, FIGO分類でStageⅢの侵入奇胎と診断した(1点:40歳以上, 転移巣 2個)(表1)。

本人と相談の上で、MA(メトトレキサート20mg/body/day (day1-4) +アクチノマイシンD 0.01mg/kg/day (day1-4)) 療法を開始した (day12)。

MA療法4コース終了後,造影CT撮影施行し,子宮 腫瘤は画像所見上消失し,肺転移においても縮小した。

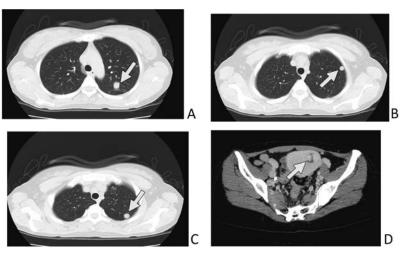
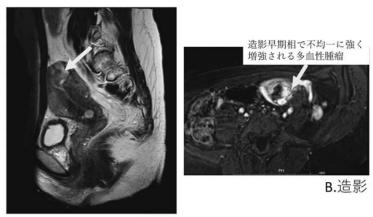


図1 A. B. C. CTにて肺野に多発結節影を認められる(矢印)。 D. 子宮底部筋層に多血性の腫瘤を認めた。



A.T2強調

図2 A. T2強調、B. 造影:造影MRIにて子宮底部左側筋層内に絨毛性疾患 と思われる多血性腫瘤あり。造影早期相で不均一に強く増強されていた。

	FIGO Staging		
Stage I	Disease confined to the uterus		
Stage II	GTN extends outside of the uterus, but is limited to the genital structures		
Stage III	GTN extender to the lunge, with or without known genital tract involvement		
Stage IV	All other metastatic sites		

表1

FIGO Scoring						
Score	0	1	2	4		
Age(years)	<40	€40				
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion	Term			
Interval months from index pregnancy	4	4~<7	7~<13	≧13		
Pre-treatment serum hCG(IU/I)	<103	103~<104	104~<105	≧105		
Largest tumor size(cm)		3~<5	≧5			
lite of metastases	Lung	Spleen, Kidnmey	Gastro-intestinal	Liver, Brain		
Number of metastases		1~4	5~8	>8		
Previous failed chemotherapy	-	,	Single drug	2 or more drugs		

表 1 A. FIGO Staging, B. FIGO Score

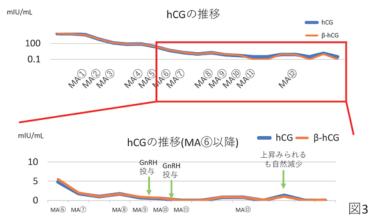


図3 治療経過と血中hCGの推移

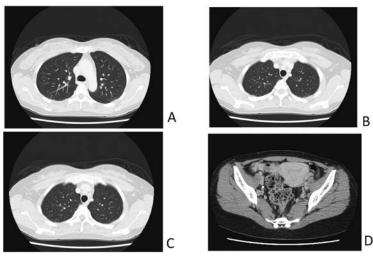


図4 治療後のCT画像。A.B.C. 肺野の結節影は目立たなくなる程度まで縮小した。D.子宮の多血性腫瘤も消失した。

84

Vol.70 No.1

MA療法 9 コース施行後(day137),血中hCG値 0.7mIU/ml,血中 β -hCG値 0.9mIU/mlまで低下するも 陰性化は認められなかった。血中LH,FSHを測定する と,それぞれLH 15.9mIU/mL,FSH 21.8mIU/mLと高値を認め,下垂体性hCGの存在による偽陽性の可能性を 示唆され,HRTも考慮されたが,下肢静脈血栓の既往 があるためにエストロゲンの補充療法は積極的には勧められず,GnRH agonist療法(リュープロレリン酢酸塩1.88mg)を開始した。GnRH agonist開始後25日後,hCGは陰性化した。その後,肝機能障害や好中球減少などを認めて治療を延期することもあったが,追加療法としてMA療法12コースまで施行(day200)した(図 3)。造影CT確認し,肺転移病巣のさらなる縮小を確認し,新規病変も認めなかった(図 4)。以降再発なく外来フォロー中である。

考 案

侵入奇胎は胞状奇胎絨毛が子宮筋層内へ浸潤したも のであり、全胞状奇胎の10-20%に続発し、約1/3 の症例に肺転移を認める1)。胞状奇胎娩出後は、一次 管理として1-2週間隔でhCGを測定して,5週で 1,000mIU/ml, 8週で100mIU/ml, 24週でカットオフ値 の3点を結ぶ線を判別線としてそれを上回っている場合 を経過非順調型としており¹⁾, hCGの減衰パターンが経 過非順調型を示す場合は侵入奇胎の可能性が高い。確定 診断は子宮摘出による組織学的検査であるが、外科的処 置がなされず組織学的診断が得られない場合も多く、絨 毛癌との鑑別としては絨毛癌診断スコアを用いて臨床的 に診断される。絨毛癌診断スコアの正診率は高く, 4点 以下であれば組織学的診断との一致率は約94%であると 報告されている²⁾。本症例では絨毛癌診断スコアとして は0点であり、臨床的侵入奇胎として治療を行った。ま たFIGO2000分類では、妊娠性絨毛性腫瘍(gestational trophoblastic neoplasia; GTN) として絨毛性疾患は包括 的にとらえられており、FIGO staging and risk factor scoring systemを用いて, 合計 6 点以下をlow risk, 7 点以上を high riskに分類している³⁾。本症例では肺転 移がありFIGO StageⅢであったが、FIGO Scoringとし てはlow risk GTNであった。

侵入奇胎(low risk GTN)に対する治療はメトトレキサートまたはアクチノマイシンDの単剤投与が基本であるとされる $^{4)5}$)。化学療法によりhCGが正常値に下降した後,1-3サイクル追加化学療法を行うことが一般的とされる。メトトレキサート,アクチノマイシンDはどちらも20-30%は薬剤抵抗性や有害事象のため治療の変更を必要とされるが,その場合にはもう1剤への変更や,薬剤抵抗性の場合には2剤併用療法やエトポシドの使用が考慮される 1)。また,low-risk GTNはMA療法で

確実そして速やかに治療され、毒性も許容されうるとされており⁶⁾、当院では、転移性病変を伴うような侵入奇胎に対しては初回治療から患者とも相談の上でメトトレキサートおよびアクチノマイシンDの併用療法を施行している。

hCGは、トロフォブラストに限って産生されるため、絨毛性疾患のモニタリングに有用なマーカーである。絨毛性腫瘍の治療効果判定にあたっては、他の固形腫瘍と異なり、画像診断より腫瘍マーカーである hCG 値が優先される。hCG測定系は高感度ではあるが、化学療法中にhCGがカットオフに到達した直後では、体内の絨毛(癌)細胞はゼロにはなっておらず、hCGがカットオフに入った後にも、追加化学療法が必要であるとされている 7 。このため、さらに高感度な測定系が臨床上有用な可能性がある 8)。

hCGは α -subunitおよび、 β -subunitの2量体からなる。そのうち α -subunitはLH、FSHのsubunitと同一のものとされており 9)、当院では絨毛性疾患のフォローアップ時にはhCGと β -hCGを同時に測定している。本症例では、hCGの低下が不良であった際に β -hCGも陰性化はしていなかったが、下垂体から分泌されるLH、FSHが高値であったため、下垂体hCGの影響を考慮してホルモン療法を施行し、結果としてhCGは陰性化した。

低単位hCG値が持続する症例に対して治癒可能な悪性疾患の拡散を防ぐために治療的介入が必要であると考えられ、手術や化学療法が行われていた。その後、falsepositive(phantom)hCG、下垂体性hCG、quiescent gestational trophoblastic diseaseなど、低単位hCG 値が持続する生理が明らかになり、治療が不要で経過観察でよい症例も存在することが明らかになった。しかしながら、画像検査では明らかな腫瘤性病変を認めない低単位hCGの持続が前浸潤性の絨毛性疾患の存在の可能性を示唆しており、1-4.5年の経過観察期間を経て急激にhCGが上昇し、浸潤性絨毛性疾患の発症を認めた報告もあることから、持続的な経過観察の重要性も言及されてきた 10^{10} 11^{10} 12^{10} 。

絨毛性疾患取り扱い規約では、胞状奇胎を含む全ての妊娠後あるいはGTN治療後に低単位のhCGが増加することなく持続するが、画像検査により病巣が確認されない症例ではまずは下垂体性hCGおよびfalse-positive hCGとの鑑別が必要であるとされている 1)。低単位hCGの鑑別としては、下垂体性hCGはregular hCGであり、男性や妊娠していない女性でも低濃度で認められる。性成熟期女性のLHピークなどで上昇し、通常は10mIU/ml以下のことが多い。エストロゲン・プロゲステロン配合剤を2-3週間投与することにより抑制され、GnRHagonistを投与することでも抑制される 13 140。本症例では血栓症の既往がありエストロゲン製剤が使用は適切で

ないと判断したため、GnRH agonist製剤の投与により hCGの低下を確認した。9コースで陰性化と考え、追加 化学療法3コースで治療終了とした。

子宮内に病巣があり、転移のない症例に関しては子宮 摘出により化学療法のサイクルを減少できる可能性もあ る¹⁵⁾。本症例においても初診時には子宮に病変があり、 化学療法が長期化していた折に患者本人も子宮摘出の治療を言及していた時期があったが、肺病変の存在もあり 手術療法は妥当ではないと判断したため施行されなかった。本症例では化学療法を9コース行い、ほとんど正常値までhCG値は低下を認めたが陰性化までは低下しなかった。このような症例の場合にはfalse-positive hCGや下垂体性hCGなどの可能性があり、それらを検索せずに 漫然と治療を行うと不必要な化学療法や子宮摘出などの治療を行ってしまうことになる。また今回の症例のように深部静脈血栓症の既往もありHRTが施行しにくい場合もある。そのような場合にはGnRH agonist療法を行うことで同様にhCGの偽陽性を検出できると考える。

結 語

侵入奇胎は十分な化学療法が必要であり、慎重なフォローアップが必要である。侵入奇胎は化学療法が奏効する疾患であるが、hCGの低下が不良であるなど治療抵抗性の症例も存在する。低単位のhCG分泌が持続する症例では、偽陽性など判断に難渋する場面も少なくない。そのような場合にはホルモン治療(ホルモン補充やGnRHagonist療法)を用いてhCGの低下を図ることが重要である。

油 文

- 1) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン 第4版. 東京:金原出版, 2018.
- 吉川史隆. 絨毛性疾患の治療と妊孕性. 日産婦誌 2013;65:1700-1706.
- 3) FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77: 285-287.
- 4) Theresa AL, Mo'iad A, John T, Barry WH, Raymond O. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 6: CD007102.
- 5) Raymond JO, Virginia F, Julian CS, Robert SM, Angeles AS, Joseph LK, Diane P, David SM, Allan LC, Janice ML. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology

- 2011; 29: 825-831.
- 6) Lua E, Tiffany W, Helen S, Alexandra S, Valerie C, Paul H, Judith P, Kenneth S. Combined methotrexate-dactinomycin: An effective therapy for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Gynecologic Oncology. 2012; 124: 553-557.
- 7) 碓井宏和, 片渕秀隆. 非順調型の臨床経過を辿る絨 毛性疾患: 低単位hCGの取扱いについて. 日産婦雑 誌2012;64: N290-294.
- 8) Masuzaki H, Miura K, Yamasaki K, Miura S. Clinical applications of plasma circulating mRNA analysis in cases of gestational trophoblastic disease. Clinical Chemistry 2005; 51: 1261-1263.
- 9) 絨毛性疾患取り扱い規約 第3版. 東京:金原出版, 2011.
- 10) Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. THE LANCET 2000; 355: 712-715.
- 11) Emest IK. Persistent low-level "real" human chorionic gonadotropin: a clinical challenge and a therapeutic dilemma. Gynecolic Oncology 2002; 85: 315–320.
- 12) Sarah AK, Harriet OS, Laurence AC. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. American Journal of Obstetrics Gynecology 2003; 188: 1254–1259.
- 13) Birken S, Maydelman Y, Gawinowicz MA, Pound A, Liu Y, Hartree AS. Isolation and characterization of human pituitary choionic gonadotropin. Endocrinology 1996; 137: 1402-1411.
- 14) Glenn DB. False-positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition. American Journal of Obstetrics Gynecology. 2002; 187: 217–224.
- 15) Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. Obstetrics and Gynecology 2001; 97: 431-434.

【連絡先】

兼森 雅敏

三豊総合病院産婦人科

〒 769-1695 香川県観音寺市豊浜町姫浜 708 番地電話:0875-52-3366 FAX:0875-52-4936

E-mail: ms.knmr.1922.0805@gmail.com