

腫瘍 症例に学ぶ

2)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

千葉大学
碓井 宏和座長：熊本大学
片淵 秀隆

はじめに

絨毛性疾患である胞状奇胎・侵入奇胎・絨毛癌はいずれも妊娠を起点とした疾患である。ヒト絨毛性ゴナドトロピン(human chorionic gonadotropin : hCG)は、通常生体内には存在せず、トロフォプ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理想的なマーカーである。

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には、体内の絨毛(癌)細胞はゼロにはなっていない。このため、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。さらに高感度な測定系が臨床上有用な可能性がある¹⁾。

一方、phantom hCG、下垂体性hCG、quiescent gestational trophoblastic disease、など、低単位hCG値が持続する場合には注意を要する病態が存在することも知られてきた^{2)~4)}。本稿では、我々の施設で経験をした症例を中心にこれらの病態について概説する。

Phantom hCG

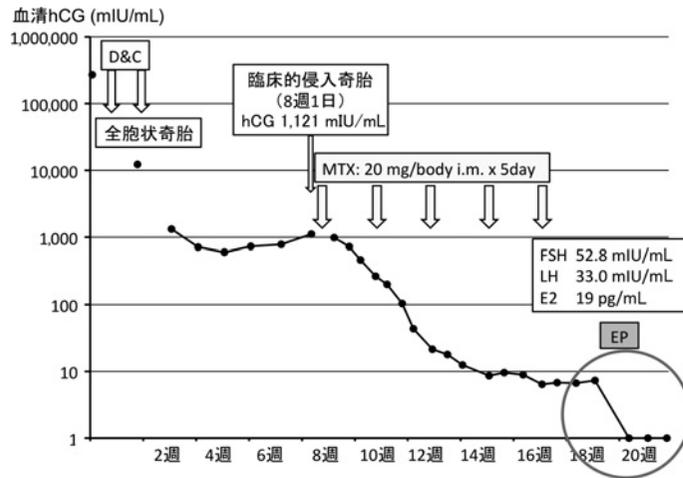
Phantom hCGは絨毛性腫瘍の誤診例として2000年にLancet誌に報告された²⁾。治療抵抗性の絨毛性腫瘍患者やhCGが持続している患者を詳細に検討した結果、体内にhCG分子が存在しないにもかかわらず、検査値としてはhCGが検出されていた。複数のhCG測定キットで結果が一致しないこと、尿中ではhCGが全く検出されないことから、他のELISA測定系でも報告のあるheterophilic antibodyによる疑陽性と考えられている。決して治療をしてはいけない病態であるが、現在までのところ、本邦からのphantom hCG例の報告はない。

Trophoblastic Disease with Unusual Clinical Courses : How should We Manage Low-level hCG?

Hirokazu USUI

*Department of Reproductive Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba***Key words** : Gestational trophoblastic neoplasia · hCG · Chemotherapy · Quiescent GTD

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



(図1) 症例1(下垂体性 hCG)の臨床経過

症例1：下垂体性 hCG

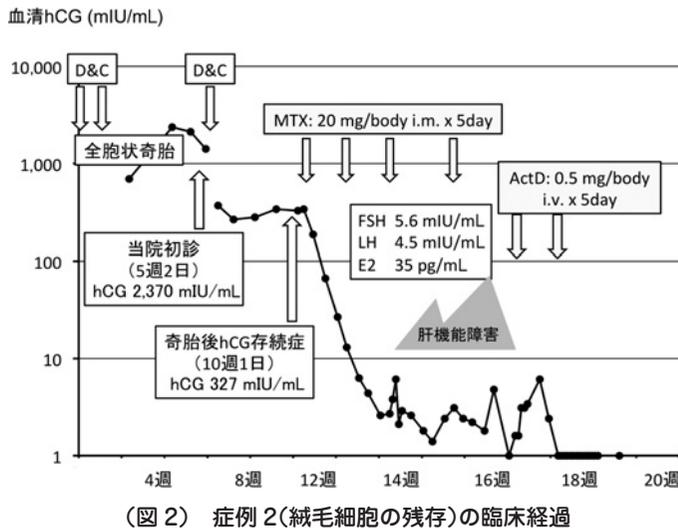
下垂体性 hCG は、内分泌学的閉経状態でしばしば出現する低単位 hCG である。絨毛性腫瘍の治療中には遭遇する機会が多い病態である。通常は10mIU/mL 以下であり、下垂体抑制を行うことで FSH や LH とともに抑制され、通常は感度以下に低下する⁵⁾。

症例1は46歳、3回経産(すべて自然分娩)、全胎状奇胎掻爬後に hCG 下降不良となった。掻爬後8週の時点で子宮筋層に病変を認めたため、臨床的侵入奇胎と診断し、MTX 単剤療法で治療を開始した(図1)。3コース目までは hCG は順調に低下したが、4~5コース目でプラトーとなった(hCG : 6.4~9.6mIU/mL)。薬剤抵抗性であると考え、薬剤変更も検討していたが、ホルモン検査を施行したところ FSH 52.8mIU/mL、LH 33.0mIU/mL と内分泌学的閉経状態であった。エストロゲン・プロゲステロン合剤(EP 合剤)による下垂体抑制により hCG はカットオフになり、既に寛解していると判断した。本症例でみられた低単位 hCG は下垂体性 hCG であり、治療を継続してはいけない病態と考えられた。

症例2：絨毛(癌)細胞の残存

症例2は36歳、全胎状奇胎掻爬後、hCG 下降不良となり当院に紹介された。掻爬後6週の時点で子宮内腔に病変を認めたため3回目の D&C を施行した。hCG は一時的に下降したが、プラトーとなり、奇胎後 hCG 存続症と診断し、MTX 単剤療法で治療を開始した(図2)。2コース目までは hCG は順調に低下したが、3~4コース目で hCG はカットオフに至らなかった(hCG : 1.4~6.1mIU/mL)。FSH は5.6mIU/mL であり内分泌学的閉経状態ではなく、薬剤抵抗性の可能性が高いと判断した。肝機能障害も出現したため、アクチノマイシン D に薬剤変更し治療を継続し寛解に至った。

侵入奇胎・絨毛癌の治療成績が向上したのは、有効な化学療法レジメンが確立したことに加えて、高感度 hCG 測定系により残存腫瘍をモニタリングしながら徹底的な治療を行ってきた成果である。本症例でみられた低単位 hCG は残存細胞から産生されていた hCG であり治療をしなければならない病態と考えられた。



症例3：Quiescent GTD

Quiescent GTDは、低単位のhCGが3カ月以上持続するが、病巣が検出されず、化学療法・手術を行ってもhCG値は変化しない病態として2003年に提唱された⁴⁾。10～25%が活動的な絨毛性腫瘍に進展する。治療はhCGが上昇してきたタイミングで開始するのが望ましいとされている。報告例も多くはなく、その病態は十分解明されていないが、pre-malignantな病態であり、hCGは少数の散在するslow growing non-invasive trophoblastsから持続的に分泌されていると推定されている。

症例3は、3経妊1経産、32歳で自然分娩、32歳で胎状奇胎、存続絨毛症となりMTX、MAC療法で寛解した。36歳で自然流産後、存続絨毛症となりMAC療法が行われた。子宮全摘が施行され摘出子宮の病理検査で絨毛癌と診断された。MAC6コース、EMACO2コース施行されたが、寛解しないため、当院に紹介された。当院初診時のhCGは84.9mIU/mLであった。当院ではMEA療法、FA療法を施行、初回投与後、hCGは下降したが、その後は、6～75mIU/mLまでの値で推移した。頭部MRI、胸部腹部CTなどの画像検索で病巣は同定できず、EP合剤で下垂体抑制を行っても低単位hCGは持続した。3コース目のFA療法が終了した時点で、副作用のため化学療法中断の強い希望があり経過観察とした。経過観察中にhCGは上昇せず、10カ月後にhCGはカットオフに至った。その後寛解を維持している。

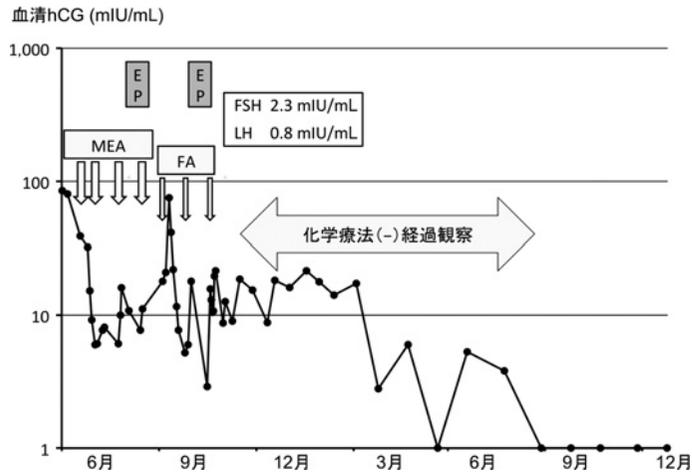
当初は薬剤抵抗性絨毛癌と診断していたが、自然にhCGがカットオフに入ったことから、この症例はQuiescent GTDに相当する病態と考えられた。

我々の施設で経験した、Quiescent GTDと考えられた症例は本症例を含めて最近12年間で2例であった(表1)。いずれも臨床的に病巣の同定できない症例であった。この期間の奇胎後管理例は414例、絨毛性腫瘍例は111例であり、臨床的病巣の同定なく治療した症例は20例であった。再発例や難治例で病巣が同定できない症例を治療する場合には、Quiescent GTDは特に忘れてはいけない病態と考えられた。

(表 1) Quiescent GTD の頻度

胞状奇胎後管理	414	
絨毛性腫瘍	111	
Quiescent GTD	2	
Quiescent GTD		
病巣が同定されなかった症例	20	(2)
奇胎後 hCG 存続症	15	(0)
再発例	3	(1)
難治例	2	(1)

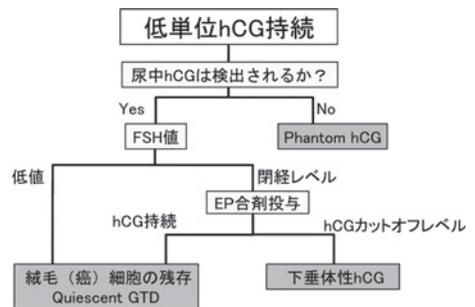
(千葉大学 2000-2011)



(図 3) 症例 3(Quiescent gestational trophoblastic disease) の臨床経過

低単位 hCG の鑑別法

低単位 hCG の臨床的鑑別法を図示する(図4)。臨床的には下垂体性 hCG である場合と絨毛性腫瘍が寛解していない場合が大部分を占める。このため、化学療法中に低単位 hCG が持続した場合はその時点で内分泌学的ステータスを確認することが大切である。Quiescent GTD と絨毛(癌)細胞の残存は、治療への反応を含めた臨床経過から鑑別する。



(図 4) 低単位 hCG の鑑別法

おわりに

自験例を中心に低単位 hCG が持続する病態を概説した。高感度 hCG 測定系は、絨毛性疾患の管理に有用である。一方低単位 hCG が持続する場合に、治療をしてはいけない病態があることに留意しなくてはならない。治療をすべき病態か、治療をしてはいけない病態かを的確に判断することが、絨毛性腫瘍患者の予後・QOL 向上に寄与する。

《参考文献》

1. Masuzaki H, Miura K, Yamasaki K, Miura S, Yoshiura K, Yoshimura S, Nakayama D, Mapendano CK, Niikawa N, Ishimaru T. Clinical applications of plasma circulating mRNA analysis in cases of gestational trophoblastic disease. *Clin Chem* 2005; 51: 1261—1263
2. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000; 355: 712—715
3. Kohorn EI. Persistent low-level “real” human chorionic gonadotropin: a clinical challenge and a therapeutic dilemma. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 315—320
4. Khanlian SA, Smith HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1254—1259
5. 日本産科婦人科学会, 日本病理学会. 絨毛性疾患取扱い規約—2011年改訂第3版—. 東京: 金原出版, 2011: 61