

DNA 多型解析診断の普及が胞状奇胎と水腫様流産の

臨床的取り扱いに与える影響に関する研究

—本院で胞状奇胎又は水腫様流産の治療を受けられた患者さん・ご家族の皆様へ—

対象となる方

2006年7月1日から2016年6月30日の10年間に、妊娠初期の超音波断層法所見から胞状奇胎又は水腫様流産が疑われ、

A群：子宮内容物の病理組織学的検査及びDNA多型解析の両者が施行された全症例。

B群：子宮内容物の病理組織学的検査のみが施行された直近連続症例。

B群の症例数はA群症例数×0.5（整数切り捨て）。

研究の目的

胞状奇胎又は水腫様流産が疑われた全症例へのDNA多型解析が、患者に臨床的恩恵をもたらすか否かを検討すること。

研究の意義

既に分かっていること

胞状奇胎は受精過程における異常に基づき発生する異常妊娠であり、全奇胎と部分奇胎とに区別されます。全奇胎の遺伝子型には、二倍体雄核発生（ホモ全奇胎、46XX）と、ゲノム欠損卵に2精子受精した雄核発生（ヘテロ全奇胎、46XX又は46XY）の2種類が存在します。一方、部分奇胎のほとんどは、2精子受精三倍体（69XXX、69XYY又は69XXY）で、父方・母方双方の遺伝子を有します。現行の絨毛性疾患取り扱い規約第三版によると、胞状奇胎の定義及び診断は、胞状奇胎の細胞遺伝学的な発生機構が判明しているにもかかわらず、組織学的に絨毛における栄養膜細胞の異常増殖と間質の浮腫を特徴とする病変と規定されています。全奇胎（二倍体雄核発生）・部分奇胎（三倍体雌雄発生）・水腫様流産（二倍体雌雄発生）の鑑別に最も信頼性の高いDNA多型解析検査は、診断が困難な場合に実施することが望ましいとされる補助診断の位置づけです。今日まで胞状奇胎及び水腫様流産の診断に対するDNA多型解析は、結果の解釈や実施可能施設へのアクセスの点から普及しませんでした。

分かっていること・問題点

近年、鋭敏かつ簡便なhCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）測定法や高解像度経膈超音波断層法の普及によって、異常妊娠の診断は以前に比較して妊娠早期に行われるようになりました。妊娠早期の胞状奇胎は胞状化しておらず（非胞状化奇胎）、また、胎児成分もわずかであるため、全奇胎・部分奇胎・水腫様流産の病理組織学的診断は一層困難です。実際、Fukunagaらは、病理組織学的部分奇胎80例に対しDNA多型解析を行い、その正診率は5%（4例）であったとの報告し、Kanekiらは、肉眼的な水腫様流産59例に対しDNA多型解析を行い、その正診率は24%（14例）であったと報告しています。

これからの課題

先行する異常妊娠の診断は、以下の理由により、その後の臨床管理上重要です。第一に、胞状奇胎は続発する絨毛がんの前癌病変であり、全奇胎の 20%、部分奇胎の 5%に絨毛がんが発生します。一方、非胞状奇胎妊娠後の絨毛がんの発生率は 0.2%と極めて稀です。また、絨毛がんの診断は、病理組織学的所見ではなく、7 項目からなる絨毛がん診断スコアを用いて行われ、先行妊娠が胞状奇胎なら 0 点、流産なら 3 点が本スコアに付加されます。第二に、初回の奇胎除去から一週間後に胞状奇胎遺残が疑われれば、子宮内容再搔爬術が施行されます。第三に、水腫様流産に対する子宮内容除去術によって得られた検体が、胞状奇胎を否定できない病理所見を呈する場合があります。つまり、現在の妊娠早期における異常妊娠の病理学的診断精度では、①絨毛がんの発症リスク評価とその診断を誤り、②不要な子宮内容再搔爬術施行し、③不要な長期間のフォローアップと避妊期間を患者に強いる可能性があります。本研究グループは、西別府病院臨床研究部の協力によって約 10 年前から DNA 多型解析検査を臨床応用してきました。本研究の目的は、胞状奇胎及び水腫様流産が疑われた全症例に対し、DNA 多型解析検査を行うことが、患者様へ臨床的恩恵をもたらすか否かを検討することです。

使用させていただく診療録（カルテ）の内容について

子宮内容除去組織を調べた結果と診療情報（例えば治療効果がどうであったかなど）との関連性を調べるために、患者様の診療記録（カルテや血液検査結果など）を調べさせていただきます。なお患者様の組織（試料）及び診療記録（カルテ）を使用させていただくことは、本学医学部倫理委員会において外部委員も交えて厳正に審査され承認された後に行います。また、患者さまの試料および診療情報は、国の定めた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、匿名化して管理しますので、患者様のプライバシーは厳密に守られます。当然のことながら、個人情報保護法などの法律を遵守いたします。

患者さまの費用負担等について

本研究を実施するに当たって、患者さまの費用負担はありません。また、本研究の成果が将来新規検査機器などの開発につながり、利益が生まれる可能性があります。しかし、万が一、利益が生まれた場合でも、患者さまには金銭、特許などを請求することはできません。

研究資金について

本研究においては、公的な資金である大分大学産科婦人科講座の寄付金を用いて研究が行われるため、患者さんの費用負担はありません。

利益相反について

本研究は、上記の公的な資金を用いて行われ、特定の企業からの資金は一切使いません。「利益相反」とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の関係を含みますが、本研究ではこの「利益相反（資金提供者の意向が研究に影響すること）は発生しません。

研究への参加を希望しない方

本研究にご自身の記録を使用してほしくない方は、遠慮なくお知らせ下さい。すみやかに研究対象から除外いたします。また、ご協力いただけない場合でも、患者さまの不利益になることは一切ありません。なお、これらの研究成果は学術論文として発表することになりますが、発表後に参加拒否を表明された場合でも、すでに発表した論文は取り下げません。ご自身の診療情報を使用してほしくない場合、その他、本研究に関して質問などがありましたら、主治医または以下の研究責任者までお申し出下さい。

研究責任者

小山 尚子、堀 栄一

大分赤十字病院 産婦人科

〒870-0033 大分県大分市大字千代町3-2-37

TEL: 097-532-6181(代表)

FAX: 097-533-1207