

ISSN 0915-7204

# 東海産科婦人科学会雑誌

THE TOKAI JOURNAL OF  
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

第 54 卷  
平成 29 年

Vol. 54  
2017

東海産科婦人科学会

TOKAI SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

## 東海産科婦人科学会一般演題応募について

学会会員殿

東海産科婦人科学会の演題応募につきましては、裏面の演題申込規定に従って作成し、担当校の教室により指定されたメールアドレスまで E-mail を用いて添付して頂きますようお願いいたします。

平成 30 年 3 月

東海産科婦人科学会

## 東海産科婦人科学会雑誌掲載論文の募集について

学会会員殿

以下により東海産科婦人科学会雑誌 第 55 巻 掲載論文を募集いたしますので、巻末掲載の投稿規定にしたがい御投稿いただきますようお願い致します。

(平成 30 年 3 月改定)

※学会ホームページに「チェックリスト」「書式見本」を掲載しました。

URL : <http://tokaiobgy.org/>

1. 臨床的事項に関する原著論文を希望します。
2. 和文の論文に限ります。
3. 締め切り日：平成 30 年 10 月 31 日 必着
4. 投稿時の提出物
  - ・原稿、図表を保存した CD-R 3 枚 (ウイルスチェックをお願いします)
  - ・原稿、図表をプリントアウトしたもの 1 部
  - ・論文投稿時のチェックリスト (次ページ)
  - ・投稿料の振り込み明細書 (写)

平成 30 年 3 月

東海産科婦人科学会雑誌編集委員会



## 論文投稿時のチェックリスト

論文名： \_\_\_\_\_

A. 筆頭著者が以下の部分をチェック・記載してください。

• 投稿時に該当するものにチェックしてください。

- 投稿規定を熟読し、それに従って執筆しました。
- 投稿規定の著しい逸脱がある場合は、Editor Reject となることを了承しました。
- 筆頭著者は論文作成に当たり、共著者の中の責任者の校閲を受けています。
- 他誌に未発表であり、投稿中でもありません。
- 写真や図表は PowerPoint で見やすいように作成しました。
- 個人情報の保護に関して細心の注意を行い、本論文を執筆しました。
- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠しており、該当する場合には倫理委員会の承認あるいは患者の同意を得たことを本文中に記載しました。
- 利益相反の有無について、公益社団法人日本産科婦人科学会「利益相反に関する指針」に準拠して、文末に明記しました。

本論文に関して筆頭著者の  利益相反なし  利益相反あり

(開示すべき利益相反が‘有’の場合は雑誌編集部まで事前にご連絡ください)

私（筆頭著者名： \_\_\_\_\_）は上記の記載に間違いがないことを確認しました。

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 本人署名 \_\_\_\_\_

B. 共著者の中の責任著者 (Corresponding author) が以下の部分を記載してください。

• 投稿時に該当するものにチェックしてください。

- 投稿規定に従って執筆された論文であることを確認しました。
- 本論文における共著者の中の責任著者として校閲（てにをは、文脈）を行いました。
- 投稿規定の著しい逸脱がある場合は、Editor Reject となることを了承しました。
- 本論文は、個人情報の保護に関して細心の注意が払われていることを確認しました。
- 本論文内容は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠していることを確認しました。

私（共著者の中の責任著者名： \_\_\_\_\_）は投稿前に本論文を熟読し、指導したことを誓います。

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 本人署名 \_\_\_\_\_



## 巻 頭 言

産婦人科の専門医制度は日本専門医機構により紆余曲折はあったものの2017年よりスタートしております。専門医になるためには論文や学会発表が求められています。このことはサブスペシャリティー学会でも同様であり、若い産婦人科医師の大きなハードルともなっています。東海産科婦人科学会誌はその受け皿となるべく、論文掲載しております。しかしながら、論文の体裁が不十分な投稿も多くあり、レビューアの先生方に多大なご苦勞と心勞をお掛けしております。専攻医修練施設の指導医の先生におかれましては是非、専攻医の論文をチェックして頂きたいと思えます。

産婦人科医師数はまだまだ不十分であり、新専攻医の数は目標数には達していませんが、全国的には専攻医の数は増えてきております。東海地区でも増えてはきておりますが、地域偏在が解消されていません。しかしながら専攻医の習得すべき内容も高度化しており、一部の基幹施設に集中せざる得ない状況になっています。従って、スムーズな地域連携が益々重要になってくるものと思えます。

東海産科婦人科学会も従前の学術講演会から専門医制度に関わるレクチャーを数多く取り入れています。専攻医中心のプログラムだけでなく、専門医や指導医に必要な講習もあり、大きく様変わりしてまいりました。本雑誌は愛知、岐阜、三重の3県の唯一の機関誌であります。皆様からの貴重なご意見を賜りながら、今後は会員の皆様への情報発信の手段としても活用していこうと考えております。

第138回東海産科婦人科学会会長  
第54巻東海産科婦人科学会雑誌編集長  
名古屋大学 産科婦人科  
教授 吉川 史隆



# 目次

## 巻頭言

名古屋大学 産婦人科 吉川 史隆

## 総説

1. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する管理 – リスク低減卵管卵巣摘出術 – ..... 1  
名古屋市立大学 産婦人科 西川 隆太郎
2. 胎児診断された小児外科疾患に対する新生児低侵襲手術の現況：名古屋大学小児外科 ..... 7  
名古屋大学 小児外科学 内田 広夫

## 特集 第137回東海産科婦人科学会 専攻医教育プログラム

1. 専攻医が知っておきたい更年期女性に対する HRT – 最近の知見を踏まえて – ..... 17  
愛知医科大学 産婦人科 篠原 康一
2. 卵巣腫瘍の画像診断 ..... 21  
藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院 産婦人科 柴田 清住
3. 再発卵巣癌の化学療法について ..... 25  
岐阜大学 産婦人科 牧野 弘
4. 胎児発育不全 – 現状と展望 ..... 31  
三重大学 産婦人科 梅川 孝
5. 不育症と遺伝子多型 ..... 41  
名古屋市立大学 産婦人科 松川 泰

## 投稿論文

1. 胎盤遺残のため産褥搬送された4例の検討 ..... 47  
愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院 遠藤 理砂
2. 下肢の壊死性筋膜炎から劇症型レンサ球菌感染症分娩型へ進展したと考えられる1例 ..... 55  
江南厚生病院 高松 愛
3. 膀胱拡大術後妊娠に対して両側腎瘻造設を要した一例 ..... 61  
名古屋第二赤十字病院 白石 佳孝
4. 帝王切開術後に肺水腫を発症したこつば心筋症亜型と診断された一例 ..... 67  
名古屋市立西部医療センター 早川 明子
5. 異常血管を契機に術前に診断した常位癒着胎盤の一例 ..... 75  
名古屋第二赤十字病院 伊藤 聡
6. 帝王切開後のアセトアミノフェン静注剤定期投与による鎮痛効果の検討 ..... 81  
安城更生病院 横山 真之祐
7. 帝王切開術後に肺塞栓症から心肺停止に至ったが、救命し得た1例 ..... 87  
名古屋大学 中川 敦史

(次項へつづく)

8. 肺癌からの卵巣転移の1例 .....	93
	名古屋記念病院 高木 春 菜
9. 術後に初めて卵巣成熟嚢胞性奇形腫と診断された抗 NMDA 受容体脳炎の1例 .....	99
	一宮西病院 松原 寛 和
10. 卵巣成熟奇形腫を合併した抗 NMDA 受容体脳炎5例における後方視的検討 .....	105
	岐阜大学 早崎 容
11. 低悪性度子宮内膜間質肉腫9症例の臨床的検討 .....	111
	豊橋市民病院 北見 和久
12. 当院で経験した病期や治療経過の異なる子宮腺肉腫3例 .....	119
	豊橋市民病院 國島 温 志
13. 術後補助化学療法中に Ramsay Hunt 症候群を発症した子宮体癌の1例 .....	127
	伊勢赤十字病院 張 凌 雲
14. 早期に発見された子宮頸部明細胞癌の2症例 .....	135
	藤田保健衛生大学 奈倉 裕 子
15. 岡崎市における HPV 検査併用子宮頸がん検診の検討 .....	141
	岡崎市民病院 榊原 克 巳
16. 対策型子宮頸がん検診における細胞診 ASC-US に対する HPV 検査の意義 .....	149
	岡崎市民病院 榊原 克 巳
17. 細胞診 NILM に対するハイリスク HPV 検査の意義 .....	157
	岡崎市民病院 榊原 克 巳
18. 劇症型アメーバ症を併発し死亡に至った子宮頸癌の一例 .....	165
	名古屋第一赤十字病院 江崎 正 俊
19. 卵巣癌に対する化学療法中に発症した骨髄異形成症候群および治療関連白血病の4症例 .....	173
	春日井市民病院 前田 千花子
20. 長期経過観察中に再発を認めた卵巣顆粒膜細胞腫の1例 .....	181
	岡崎市民病院 今川 卓 哉
21. 胃癌術後11年目に顆粒膜細胞腫に再発・転移した胃原発印環細胞癌の1例 .....	187
	岐阜市民病院 桑山 太 郎
22. 分子標的治療薬ベバシズマブ治療中に小腸穿孔を発症した再発子宮頸癌の1例 .....	195
	伊勢赤十字病院 赤坂 美 季
23. 妊娠中に悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫と診断された一例 .....	201
	岐阜大学 大塚 かおり
24. 当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する取り組み .....	207
	名古屋大学 安井 啓 晃
25. MRSA 感染症により SIRS (全身性炎症反応症候群) および敗血症をきたした 骨盤内臓器脱、認知症合併の1例 .....	215
	蒲郡市民病院 大橋 正 宏

(次項へつづく)

26. 腸閉塞手術により診断された回腸子宮内膜症の1例 .....	223
	安城更生病院 廣 渡 平 輔
27. 当院での LNG-IUS 使用症例の検討 .....	229
	岡崎市民病院 水 谷 栄 介
28. 自己血回収装置を用いて治療した異所性妊娠7症例の後方視的検討 .....	237
	刈谷豊田総合病院 犬 飼 加 奈
29. 卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する薬物治療中に自然気胸を繰り返し、外科的治療を要した 胸腔内子宮内膜症の1例 .....	241
	名古屋第一赤十字病院 福 原 伸 彦
30. 当科におけるマイクロ波子宮内膜焼灼術10例の検討 .....	247
	名古屋市立大学 野 村 佳 美
31. Prader-Willi 症候群患者に認めた若年性早期子宮内膜癌に対し腹腔鏡手術を施行した一例 .....	255
	岐阜大学 菊 野 享 子
32. 巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術 — 定型化を目指して .....	261
	岐阜大学 菊 野 享 子
33. 腹腔鏡下子宮全摘術において術式変更と臓器損傷を来す要因 .....	267
	名古屋市立東部医療センター 関 宏 一 郎
34. 当院における腹腔鏡下子宮全摘術の後方視的検討 .....	275
	名古屋市立東部医療センター 倉 兼 さとみ
35. 既往帝王切開症例に対する腹腔鏡下子宮全摘術の検討 .....	281
	豊田厚生病院 村 上 真 由 子
36. 腹腔鏡下子宮筋腫腫核出術における適切な切開・縫合の提言 .....	287
	キャッスルベルクリニック 東 鉄 兵
37. 当院における月経異常を伴う不妊女性に対する letrozole の使用経験 .....	293
	成田病院 浅 野 美 幸

## 学 会 記 事

東海産科婦人科学会抄録（第137回） .....	301
愛知産科婦人科学会学術講演会（第103回、第104回） .....	340
岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会合同総会（平成28年度）【岐阜大学】 .....	344
三重県産婦人科医会学術講演会（平成28年度）【三重大学】 .....	346

## 平成28年度 各県研修会・講演一覧

愛知県研修会・講演一覧【名古屋大学】 .....	347
岐阜県研修会・講演一覧【岐阜大学】 .....	350
三重県研修会・講演一覧【三重大学】 .....	351

(次項へつづく)

## 学会庶務報告など

東海産科婦人科学会庶務報告【名古屋大学】 .....	354
東海産科婦人科学会平成 28 年度決算報告・平成 29 年度予算案【名古屋市立大学】 .....	356
東海産科婦人科学会役員【名古屋大学】 .....	358
会則（東海産科婦人科学会、愛知産科婦人科学会、岐阜産科婦人科学会、三重県産婦人科医会） 【名古屋大学・岐阜大学・三重大学】 .....	361
東海産科婦人科学会雑誌投稿規定 .....	386
査読者一覧 .....	389

---

**総 説**

---

**遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する管理  
－ リスク低減卵管卵巣摘出術 －**

Management of hereditary breast ovarian cancer syndrome:  
Risk reducing salpingo – oophorectomy

西川 隆太郎      荒川 敦志  
Ryutaro NISHIKAWA      Atsushi ARAKAWA

名古屋市立大学 産科婦人科  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

**【概要】** 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast Ovarian Cancer syndrome: HBOC) は *BRCA1* あるいは *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列変異が原因であり、乳癌と卵巣癌の生涯発症リスクがそれぞれ約 80% と約 40% で非常に高くなること言われている。発癌の有効な予防方法を確立することは重要な課題であり、欧米では HBOC や遺伝的要因が存在する可能性が高いと評価された場合には、家系内の既発症者および未発症高リスク者を対象とした検診サーベイランス以外にリスク低減乳房切除術 (Risk reducing mastectomy: RRM) やリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo – oophorectomy: RRSO)、薬物による化学予防などを行うことが標準治療の選択肢となりつつある。

欧米においては本邦より早い時期から RRSO が実施されており、HBOC 症例に対しては卵巣癌や卵管癌の発症リスクを約 80% 軽減することがメタアナリシスや大規模前向き研究で示されている。本邦では HBOC に対する情報も不十分であり、RRSO だけでなく遺伝カウンセリングや遺伝子診断子診断も自費診療であることも含め、HBOC の対応は充足してない。今後本邦でも HBOC に対する RRSO のあり方を評価し確立していく必要がある。

*Key Words* : HBOC, RRSO, BRCA

**1. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC)**

卵巣癌の約 10% は遺伝的要因が関与しているとされている。その多くは遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary breast ovarian cancer syndrome: HBOC) であると考えられ、その遺伝的要因として *BRCA1* あるいは *BRCA2* 遺

伝子の生殖細胞系列変異が知られている<sup>1-3)</sup>。これらの遺伝子変異陽性者は乳癌の生涯発症リスクが約 80%、卵巣癌は約 40% と非常に高くなることが報告されている<sup>4)</sup>。

こうした卵巣癌発症リスクの高い *BRCA1* あるいは *BRCA2* 遺伝子変異が明らかとなった女性に対し、有効な卵巣癌発症の予防方法を確立することは極めて重要な課題である。欧米では HBOC や遺伝性腫瘍と診断されたか、その可能性が高いと評価された場合には、家系内の既発症者および未発症高リスク者を対象とした検診サーベイランス、リスク低減乳房切除術

---

**連絡先 :**

西川 隆太郎  
名古屋市立大学 産科婦人科  
〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1  
TEL : 052-853-8241 FAX : 052-842-2269  
E-mail : ryu0717@med.nagoya-cu.ac.jp

(Risk reducing mastectomy:RRM) やリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO)、薬物による化学予防などを行うことは一般的な医療となりつつある。

本邦では癌の遺伝子検査や遺伝カウンセリングには保険適用がなく、リスク低減手術も自費診療として扱われる。また遺伝カウンセリングの体制が充分ではなく、さらに RRSO を実施している施設も限られていることから、日常診療の一つとして実施していく事は容易ではない。

## 2. 遺伝子検査

### (BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子)

現在、本邦においてもある程度の制約は受けるが、生殖細胞系列の BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子検査が可能である。我々の施設(名古屋市立大学病院)でも 2010 年より臨床遺伝医療部において遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査が可能となっている。遺伝性腫瘍を対象とした症例は当院通院中のみならず、他院からの紹介や本人希望による受診を含め、2017 年 10 月までに、144 名がカウンセリングを受診、71 人で遺伝子検査が実施されている。

## 3. HBOC に対する健診と予防的治療

開腹手術と腹腔鏡手術では取り扱う腫瘍サ BRCA 遺伝子変異陽性症例に対して行われるべき健診や予防についても NCCN ガイドラインに記載されている<sup>1)</sup>。そこで卵巣において推奨される予防方法は、リスク低減手術のみである。一般的な卵巣癌は診断時に約半数がⅢ期、Ⅳ期の進行癌である。しかしながら卵巣癌の早期発見が可能となる検診方法は様々な方法で試みられているものの現時点では有効なものはない<sup>5-7)</sup>。また NCCN ガイドラインには RRSO を選択しなかった場合、経膈超音波検査や CA125 を挙げているが有用性は限定的であるという立場である。婦人科の診療および遺伝カウンセリング外来の中で、これらの治療法・予防法の医学的意義および注意事項について対

象者本人が十分に理解できるような説明が必要である。

## 4. RRSO の現状

欧米において HBOC 症例に対し卵巣癌発症のリスクを低減する目的で化学予防(低容量ピル内服)が試みられている<sup>8) 9)</sup>。さらにこれまでの研究からは RRSO を行うことで卵巣癌または卵管癌発症リスクを約 80% 軽減することがメタアナリシスや大規模前向き研究で示されている<sup>10-13)</sup>。また RRSO は BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子変異陽性例での乳癌発症リスクも約 50% 低減することが報告されている<sup>14-17)</sup>。すなわち RRSO を受けることで HBOC 関連癌の発症を大幅に抑制することが証明されてきた。そのようなエビデンスをもとに、NCCN ガイドラインにおいてこの RRSO が、HBOC 患者に対する卵巣癌のリスク低減の目的で実施することが推奨されている<sup>1)</sup>。

このように海外においては RRSO の卵巣癌発症抑制効果についてのエビデンスの蓄積がなされており、HBOC に対する治療として RRSO は一般的となりつつある。

本邦でも日本婦人科腫瘍学会の卵巣癌治療ガイドライン 2015 年版の中でも BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子変異を持つ女性に対して、「遺伝カウンセリング体制ならびに病理医の協力体制が整っている施設において、倫理委員会による審査を受けた上で、日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医が臨床遺伝専門医と連携して RRSO を行う」ことがグレード B で推奨されるようになった<sup>18)</sup>。

しかし本邦では RRSO 実施の体制は未だ整備されておらず、実施可能な施設がごく限られており、また実施する場合でも HBOC に対する RRSO には保険適応はないことから、必然的に患者負担による自由診療/臨床試験としての実施となる。よって本邦における RRSO に対する大規模な臨床試験のデータは存在せず、本邦に特化した RRSO の意義に関するエビデンスは未だ不十分である。

5. 漿液性卵管上皮内癌 (STIC)

RRSOにより摘出された卵巣卵管検体の病理学的検索により、RRSO施行時には癌未発症臓器と考えられた卵管に微小な癌組織を認める漿液性卵管上皮内癌 (Serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC) の存在も報告されており<sup>19-21)</sup>、HBOCにおける卵管は、“未発症”ながら、潜在的な癌の存在のリスクを持った臓器であると認識すべきである。このような背景もあり本邦においてもRRSOの重要性が徐々に認識されつつあり、今後は需要の高まる手術となっていくことが予想される。

6. 我々施設におけるRRSO

①概要

前述の環境の中、名古屋市立大学病院と名古屋市立東部医療センターにおいて倫理委員会の承認のもと、BRCA 遺伝子変異陽性症例に対

象とし臨床試験としてRRSOを実施することとなった。2014年7月から開始し2017年8月までに6例にRRSOが施行された。対象の適格基準は表1に示す。主要評価項目は①安全性評価、②周術期合併症で、副次的評価項目は更年期症状およびそれに伴うQOLの評価である。QOL調査にはMenopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MEN-QOL 質問票) を用い<sup>22) 23)</sup>、Vasomotor、Psychosocial、Physical、Sexualの4項目について調査した。尚、本試験は産科婦人科専門医、婦人科腫瘍専門医、臨床遺伝専門医、婦人科内視鏡技術認定医、認定遺伝カウンセラーのもと慎重に個々の症例を検討した上で実施されている。

②現状

現在、調査は継続中であるため最終報告には至らないが、今まで得られた知見について紹

表1 リスク低減卵巣卵管切除術の適格基準

- 1) 年齢20歳以上の女性
- 2) 当院において遺伝カウンセリングを受けており、HBOC および RRSO について十分な理解をしている。
- 3) 遺伝子検査を実施しており、BRCA1/2 生殖細胞系列遺伝子変異を有することが証明されている。
- 4) 登録前検査に卵巣・卵管・腹膜に明らかな悪性を疑う所見を認めない。
- 5) リスク低減手術に対する理解が得られ、そのうえでリスク低減手術を希望している。
- 6) ECOG Performance Status (PS) が0である。
- 7) 主要臓器 (骨髄、心、肺、肝、腎など) の機能が保持されている。
- 8) 本試験の参加について、被験者本人から文書による同意が得られている。

表2 リスク低減卵巣卵管切除術施行症例

	年齢	変異遺伝子	乳癌既往	術式	MEN-QOL (術前)	MEN-QOL (6M 後)	内分泌環境
1	54	BRCA2	あり	Lap-BSO	19	25	閉経後
2	41	BRCA2	あり	Lap-BSO	4	3	化学療法による閉経、TAM
3	39	BRCA2	なし	Lap-BSO	9	8	術後 HRT
4	42	BRCA1	あり	Lap-BSO, TLH	12	12	化学療法による閉経
5	46	BRCA1	あり	Lap-BSO, TLH	65	69	化学療法による閉経
6	35	BRCA1	あり	Lap-BSO	-	-	TAM, LH-RH

MEN-QOL : Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL 質問票)

Lap-BSO : 腹腔鏡下両側付属器摘出術 TLH : 腹腔鏡下子宮全摘術 HRT : ホルモン補充療法

TAM : タモキシフェン投与中 LH-RH : LH-RH アゴニスト投与中

介する。2017年10月までの症例は表2に示す6例である。年齢は35から54歳（中央値41.5歳）だった。*BRCA1* 遺伝子変異陽性が3例、*BRCA2* 遺伝子変異陽性が3例であった。乳癌の既往が5例に見られ、未発症が1例であった。術式は原則的には内視鏡下手術で行い、表に示すように術前のカウンセリングの段階で希望があったため、2例においては子宮も同時に摘出した。

その結果、現在まで重篤な周術期合併症は発生しておらず、安全性の面からは試験継続が容認されると判断している。6例中RRSO後6ヶ月以上経過している5例について副次的評価項目であるQOLの変化を検討した。MEN-QOLはスコアの値が大きいほどQOLが低下していることを示しているが、RRSO前とRRSO後6ヶ月ではスコアの顕著な変化はなかった。評価内容項目別に検討すると Vasomotor、Psychosocial および Physical のQOLは悪化から改善までの症例があり、一定ではなかった。Sexual については変動がなかった（図1）。ま

た多くの症例は乳癌既往があり、RRSO 前の化学療法による閉経状態や、内分泌的環境に影響を及ぼすタモキシフェンやLH-RH アゴニストが投与されている症例が多かった。

## 7. まとめ

HBOC に対する管理体制は今後も充実させていく必要がある。今後は遺伝性腫瘍を疑う症例の抽出から始まり、遺伝カウンセリング、遺伝子診断、そして診断後のサーベイランスやRRSOなどの積極的治療行為の重要性が高まっていく事は必至であろう。現時点においてRRSOは保険診療の対象ではないこともあり、一般的な普及には困難な状況ではある。しかし手技としては日常的に行われる付属器摘出術であり、多くの症例では内視鏡下で対応することが可能と考えられ、手術侵襲は軽減されることから入院期間や体調の回復までの期間も短縮できる。少数例ではあるが我々のデータでは重篤な周術期合併症もなく、著しいQOL低下も見られていない。RRSOを受ける症例の多くは既

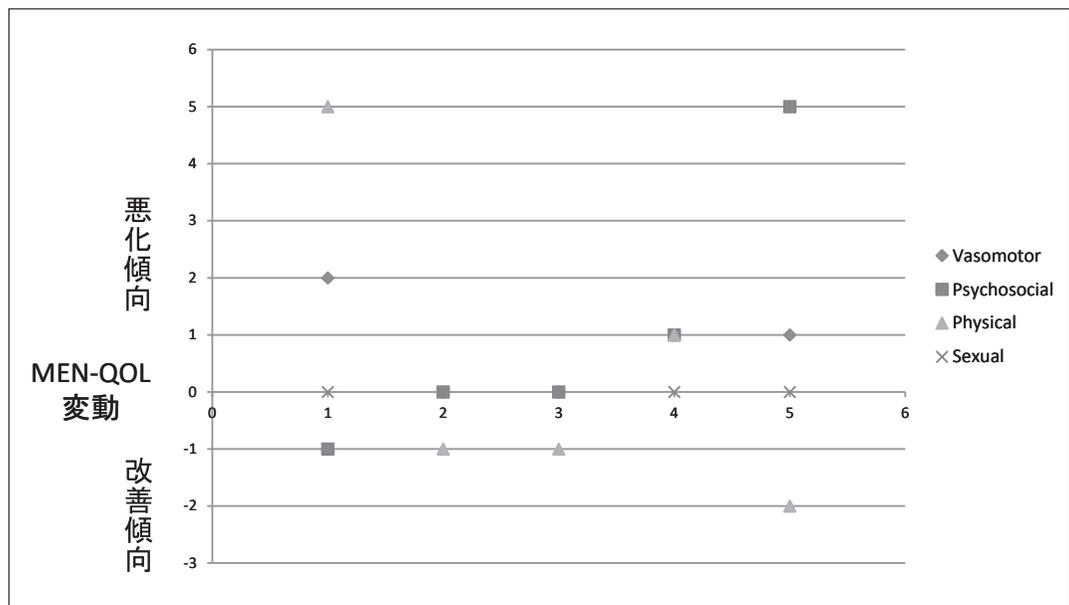


図1 RRSOによるMEN-QOLの項目毎の変動

症例毎でMEN-QOLの評価項目スコアを増加(QOL悪化)と低下(QOL改善)で示す。Vasomotor、Psychosocial および Physical のQOLは悪化から改善までの症例があり、一定ではなかった。Sexual については変動がなかった。

に乳癌を発症しており、その治療に関連して既に閉経状態になっていることが稀ではないことから、RRSOに伴う卵巣機能欠落による症状が顕在化しにくいのではないかと考えられる。

RRSO施行時に子宮も摘出するべきか否かについては容易に判断することできない。*BRCA1* 遺伝子変異陽性では子宮体癌や子宮頸癌の発症リスクが上昇するとの報告もあるが<sup>24)</sup>、見解は一定ではない。さらに子宮近傍の卵管や子宮内の卵管組織も完全切除可能となるが、卵管癌のほとんどは卵管中央部から卵管采まで集中している<sup>25)</sup>。我々も症例毎でメリットとデメリットについて十分に話し合いを重ねながら子宮摘出を追加していくかを決めるようにしている。

また当然ながらRRSOを施行しても原発性腹膜癌は一定の割合で発症することも避けられないため注意が必要である。

RRSOによって摘出された卵巣卵管には既に腫瘍性病変が存在する可能性があるため、病理医の理解と協力のもと、詳細に病理学的検索を行う必要がある。幸いにも今回示した6症例にはSTICは見つかっていない。

一方、HBOCをはじめ遺伝性腫瘍家系の拾い上げは容易ではなく、日常診療の範囲では見落とされている場合も少なくないことから症例の発掘にも工夫が必要である<sup>26)</sup>。RRSOの対象となり得る症例は乳癌の既往が契機となってHBOCと診断される場合が多いことから、婦人科だけではなく乳腺外科などの協力体制も不可欠である。

RRSOは低侵襲で卵巣癌発症のリスクを低減する効果が高い手技であるが、健康な臓器を予防的に摘出することに違いはなく、今後も慎重に症例を選択することが重要であり、本邦での限られた症例を蓄積していく事が大切である。

## 文 献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. version2. 2016.
- 2) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994; 266: 66-71.
- 3) Wooster R1, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995; 378: 789-792.
- 4) ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 957-966.
- 5) Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305:2295-2303.
- 6) ACOG Committee on Practice Bulletins: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol* 2009; 113:6-11.
- 7) van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, et al. Time to stop ovarian cancer screening in *BRCA1/2* mutation carriers? *Int J Cancer* 2009 15; 124; 919-923.
- 8) Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 424-428.
- 9) Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in *BRCA1/2* carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:2275-2284.
- 10) Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *JAMA* 2006; 296:185-92.
- 11) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304:967-975.
- 12) Rebbeck TR1, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 80-87.
- 13) Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian

- cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1072-1078.
- 14) Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331-1337.
  - 15) Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-1622.
  - 16) Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615.
  - 17) Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7491-7496.
  - 18) 日本婦人科腫瘍学会編, 卵巣がん治療ガイドライン2015年版, 金原出版.
  - 19) Hirasawa A, Masuda K, Akahane T, et al. Family history and BRCA1/BRCA2 status among Japanese ovarian cancer patients and occult cancer in a BRCA1 mutant case. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 49-56.
  - 20) Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 58-64.
  - 21) Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3985-3990.
  - 22) Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996; 24: 161-175.
  - 23) Sydora BC, Fast H, Campbell S, et al. Use of the Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) questionnaire in research and clinical practice: a comprehensive scoping review. *Menopause* 2016; 23: 1038-1051.
  - 24) Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358-65.
  - 25) Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 230-236.
  - 26) 大瀬戸久美子, 荒川敦志, 安藤茉衣子, 他. Lynch (リンチ) 症候群を念頭ににした問診票での家族歴の聴取の有用性. *東海産科婦人科学会雑誌* 2012 ; 49 : 303-307.

# 胎児診断された小児外科疾患に対する新生児低侵襲手術の現況： 名古屋大学小児外科

Minimally invasive surgery in Nagoya University Hospital for treatment of  
neonatal surgical diseases predicted by prenatal diagnosis

内田 広夫  
Hiroo UCHIDA

田中 裕次郎  
Yujiro TANAKA

田井中 貴久  
Takahisa TAINAKA

城田 千代栄  
Chiyoe SHIROTA

住田 互  
Wataru SUMIDA

加藤 充純  
Takazumi KATO

大島 一夫  
Kazuo OSHIMA

村瀬 成彦  
Naruhiko MURASE

横田 一樹  
Kazuki YOKOTA

白月 遼  
Ryo SHIROTSUKI

千馬 耕亮  
Kosaku CHIBA

檜 顕成  
Akinari HINOKI

名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学

Department of Pediatric Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

**【概要】** 新生児外科疾患の出生前診断の向上に伴い、生まれる前から治療スケジュールを組むことができるようになったことと新生児の周術期管理が進歩したために、新生児外科疾患の治療成績はかなり改善している。

その中で名古屋大学小児外科では、産科と新生児科のバックアップのもと、低侵襲手術を特に推し進めている。胎児診断される新生児外科疾患の多くは、低侵襲手術の対象となっている。新生児疾患に対する低侵襲手術とは内視鏡手術のみを指すのではなく、腹壁形成不全などに対する、sutureless abdominal wall closure や小腸閉鎖症に対する、臍上部孤状切開なども含まれるだろう。新生児は手術を受けた後も元気に成長する存在であるため、その成長を妨げないような低侵襲手術には大きな意義があると考えられる。また傷が小さいこともこれからの生活の上で大きなハンディキャップを負わないという意味で重要である。

我々が行っている、新生児に対する低侵襲手術に関して概説する。

**Key Words :** minimally invasive surgery, neonate, prenatal diagnosis, esophageal atresia, choledochal cyst

## はじめに

新生児疾患に対する低侵襲手術としては様々な疾患に対する内視鏡手術のみならず、腹壁破

裂に対する sutureless abdominal wall closure や臍部アプローチによる腸閉鎖手術などがあげられ、多くの手技、工夫が導入されてきている。特に内視鏡手術は手術器具の小型化、技術の進歩により多くの疾患に適応されるようになってきた。新生児外科疾患の出生前診断率は経時的に向上しており、出生前診断されることで胎児期から治療スケジュールを組むことができるため、児にとって多くのメリットがある。

## 連絡先：

内田 広夫  
名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学  
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65  
TEL : 052-744-2959 FAX : 052-744-2980  
E-mail : hiro2013@med.nagoya-u.ac.jp

また、胎児期に疾患がわかることで、治療経験が多い施設への母体搬送などが可能となり、出生後に迅速に外科治療が行いえる体制が確立されてきた。また、新生児の周術期管理が進歩したため、それぞれの疾患の治療成績も向上している。

この総説では、胎児診断された小児外科疾患に対する名古屋大学小児外科で行われている低侵襲治療を中心に概説する。

### 腹壁破裂

胎児診断率が84%と高い疾患の一つである。欧米では経膈分娩と帝王切開で治療成績が変わらないことが示されているが<sup>1)</sup>、日本では多くの施設で帝王切開が選択されており、当院でも

出生前診断された腹壁異常は基本的には帝王切開で予定出産を行っている。腹壁破裂は腹壁が一旦形成された後に臍帯の右側に欠損部ができる病態であるため、胎生早期の異常ではない。そのため、致死的な合併奇形は少なく、一般的には予後は良好である。以前は出生後緊急手術が行われ、腸管を腹腔内に環納ができる場合はそのまま腹壁を閉鎖し、環納できない場合はサイロを造設し、環納後に腹壁閉鎖を行っていた。そうするとほとんどの症例でおへそがない状態になってしまっていた。

現在当科では、出生後新生児病棟で落ち着いた時点で、鎮静下にサイロを造設している(図1-1)。その際腹腔内に臍帯の一部を戻すことで臍帯を温存している。1日に1回もしくは2回

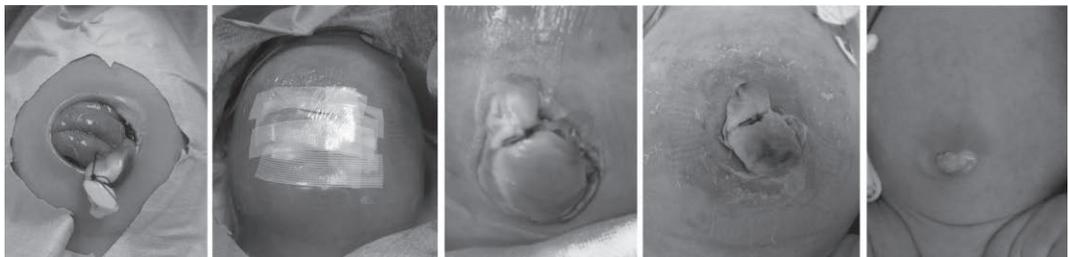


臍帯の右側に腹壁欠損があり、ほぼ腸管全体が腹壁外に脱出しているのが認められた。

出生直後にサイロ造設

飛び出していた腸管は徐々に腹腔内に環納される

図 1-1 腹壁破裂



日齢 4

日齢 8

日齢 14

日齢 30

腹壁欠損部を臍帯で覆って閉鎖療法

図 1-2

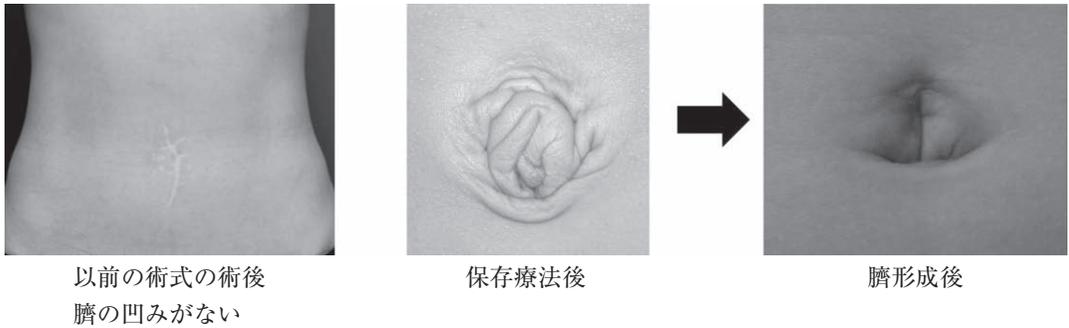


図 1-3

サイロを締め腹腔内に腸管を戻し、通常は3日程度でほとんどの腸管を腹腔内に環納できる。環納すると同時に、温存した臍帯を用いて、腹壁欠損孔を覆い、テープを用いて臍帯を腹壁に固定する(図1-2)。その後は3日毎にドレッシングを交換し、体重の増加を確認して退院となる<sup>2)</sup>。外来で経過を追っているとはほとんどの症例で一時的に臍ヘルニア状態となるが、1歳頃には通常のおへそとなる。臍ヘルニアが残る症例は、臍ヘルニア根治術を行うが、余剰皮膚が適度にあるため臍の形成は比較的容易である(図1-3)。

**臍帯ヘルニア**

腹壁破裂と同様に胎児診断率は72%とかなり高い。治療方針は腹壁破裂とほぼ同様であるが、胎生早期の異常によって起きる病態である

ため、染色体異常や心奇形などの合併奇形が多い。臍帯内に腸管や肝臓が飛び出しているため、脱出する臓器の大きさによって治療方針が異なる。小さな臍帯ヘルニアの場合、臍帯内ヘルニアと呼ばれ、簡単に臍帯を結紮することができることもあるが、そのような小さな臍帯内ヘルニアは高率に臍腸管を合併し、臍帯内に腸管が開口していることがある(図2-1)。その場合は臍腸管を切離する必要がある。肝臓の脱出がみられるような大きな臍帯ヘルニアの場合、腹腔内容積が小さいため、脱出臓器を腹腔内に一気に戻すことはできない。そのため当科では臍帯自体を結紮して徐々に縫縮していく(図2-2)。しかしそれでも脱出臓器を全て腹腔内に環納することができないため、臍帯が上皮化するのを待って、腹壁ヘルニアの状態であったん退院とする。3ヶ月もすると臍帯は上皮化

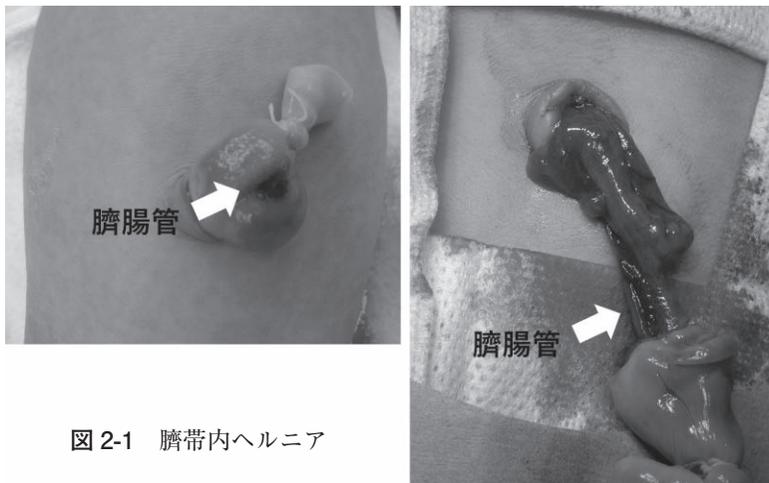


図 2-1 臍帯内ヘルニア

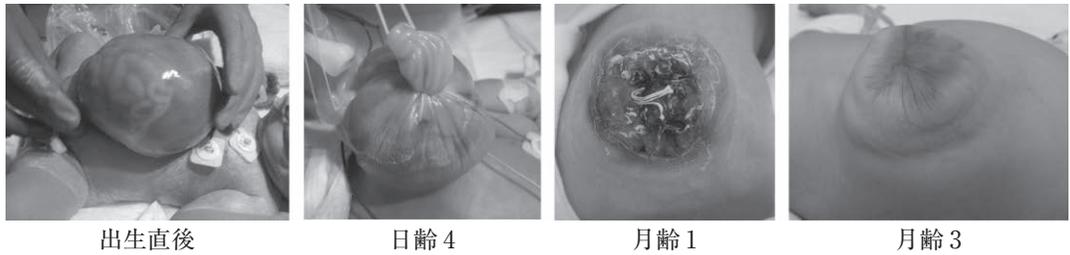


図 2-2 臍帯ヘルニア

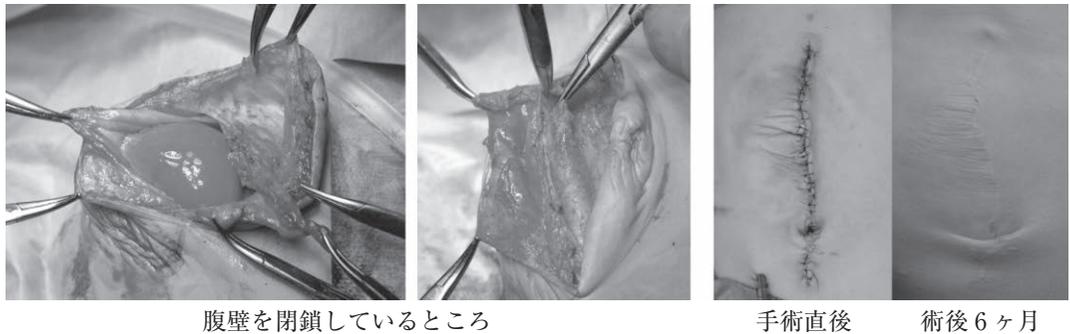


図 2-3 臍帯ヘルニアに対する腹壁閉鎖、臍形成術

し (図 2-2)、体重が 8kg 程度になったところで、腹壁の閉鎖と臍の形成を行う (図 2-3)。この時点ではほとんどの症例で腹壁をそのまま閉鎖することができる。臍の形成は、梶原 2 法を用いて、深い臍を作成することができる。

### 横隔膜ヘルニア

胎児診断率は 74% と上昇している。胎児期から北野分類、LT 比、LHR などから出生後の重症度を予想し、出生後の治療計画を立てる。出生後、循環作動薬および肺高血圧の治療を受けスタビライゼーションされた後、横隔膜形成が行われる。最近では軽症症例に対して内視鏡手術が行われるようになってきた。しかし、術中に CO<sub>2</sub> が上昇し、血中 pH が低下することが示唆されており<sup>3)</sup>、術後再発が有意に高いことも指摘されているため<sup>4)</sup>、当院では原則的に胸腔鏡下根治術は行っていない。現時点での当院での胸腔鏡下横隔膜ヘルニア根治術の適応は、NO を使用せずに呼吸状態が安定しているものか、遅発性のものとしている。今後、しっかりと前向きプロトコールのもと、胸腔鏡

下根治術を行っていくことで、どのような症例に安全に胸腔鏡下手術が行えるのかを明らかにする必要がある。

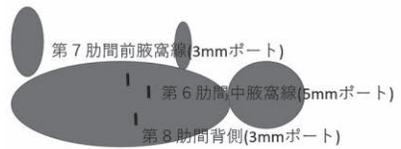
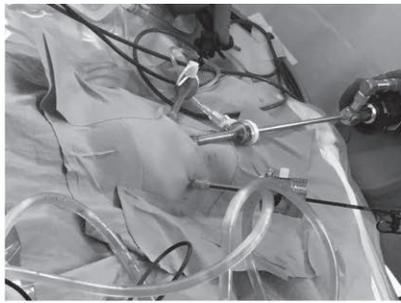
当院での胸腔鏡下根治術症例を提示する。患児は抜管することができないものの呼吸状態が落ち着いており、術前は横隔膜弛緩症が疑われていたため、新生児期に胸腔鏡下横隔膜 Patch 修復術を行った。

ポートは図のような配置に置いた (図 3)。胸腔鏡を挿入すると有嚢性横隔膜ヘルニアが認められ、欠損部が径 5cm と大きいため、ゴアテックスパッチを用いて修復を行った (図 3)。

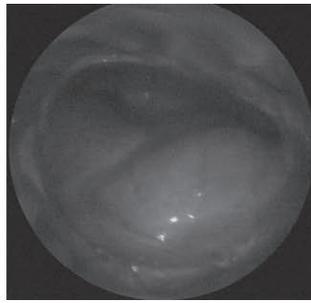
### 食道閉鎖症

胎児診断率は 43% と比較的診断が難しい疾患である。また 18 トリソミーなどの染色体異常がある症例の多くは、食道バンディングなどの姑息的手術がされている。

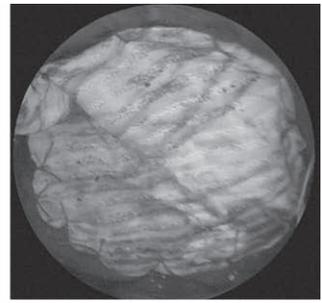
出生後、泡沫状唾液嘔吐などが認められ、胃管挿入ができないことから診断される。当科では口腔内から 16Fr ファイコンチューブを挿入し、口側食道を押しこめて食道盲端がどこまで



右側臥位



有嚢性横隔膜ヘルニア  
大きな横隔膜の欠損孔あり



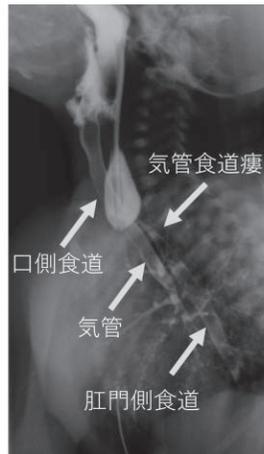
大きな欠損孔をゴアテック  
スパッチを用いて閉鎖

図3 横隔膜ヘルニアに対する胸腔鏡下根治術



B型食道閉鎖

B型は100万に出生に1人いない頻度でしか発生しない。術前に診断するためには造影以外では難しい。



C型食道閉鎖症

口側食道盲端、気管食道瘻が鎖骨より頭側にあるため、根治術式として胸腔鏡ではなく頸部アプローチを選択した。術前造影によってアプローチを変更することができた。

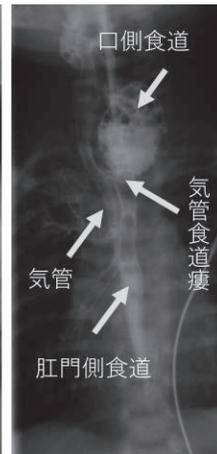


図4-1 横隔膜ヘルニアに対する胸腔鏡下根治術

伸ばせるのかを確認している。以前は食道造影は禁忌と考えられていたが、我々は気管造影剤を用いて上部食道の造影を行い、上部食道の位置や気管と交通があるのかなどを精査することで、後の根治術をより安全に行う工夫をしている(図4-1)。ほとんどの症例が胸腔鏡下根治

術の適応となるが、循環動態の安定していない患児、口側食道が頸部にある場合などは胸腔鏡の適応とはしていない。

胸腔鏡下食道閉鎖症根治術は図のように3ポートで行われる(図4-2)。最も頻度が高い肛門側食道と気管がつながっているC型食道

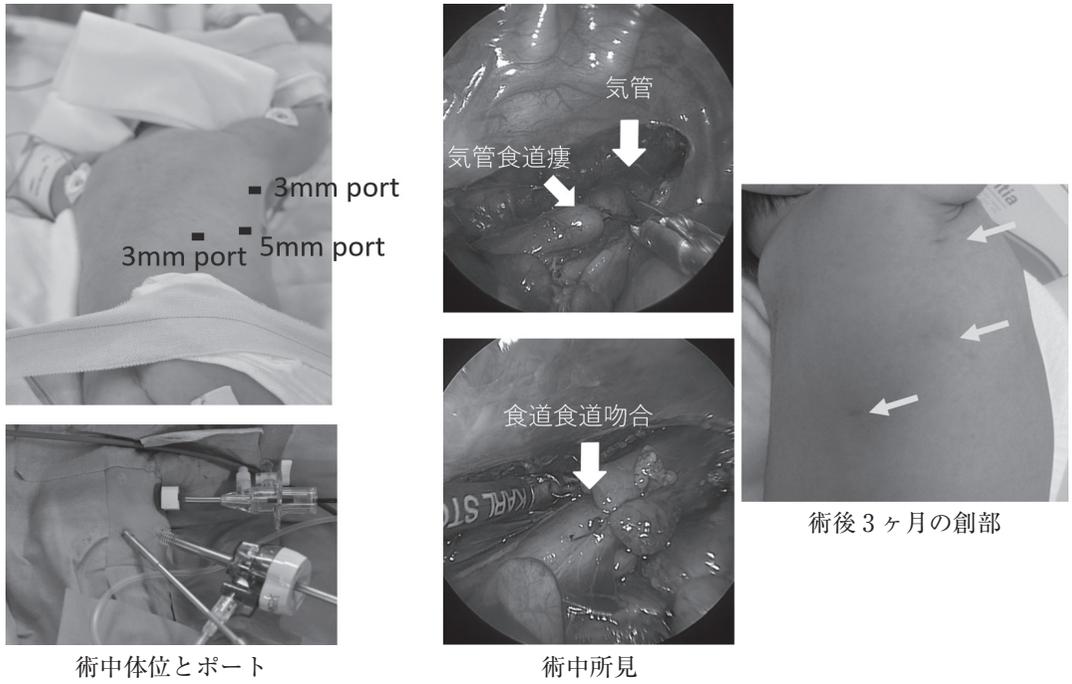


図 4-2

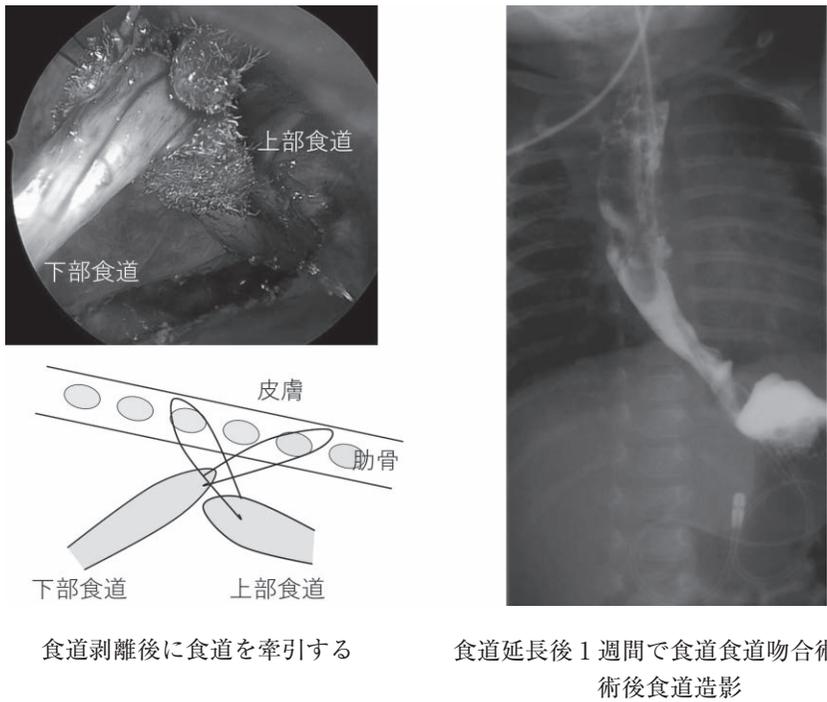


図 5

閉鎖症では、手術手技は開胸と同様で、気管食道瘻を結紮後（図4-2）、口側食道盲端を周囲から剥離し、肛門側食道と吻合する（図4-2）。肛門側食道は脆弱で、何も通過していなかったためかなり細いので吻合は慎重に行う必要がある。手術時間も2時間程度と開胸手術と何ら遜色はなく、創部は3ヵ所で1cm程度の傷のみであるため整容性に優れ、開胸手術後の胸郭変形の危険もない（図4-2）<sup>5) 6)</sup>。

肛門側も含めて気管と食道に交通がみられない、A型食道閉鎖症では多くの症例で口側および肛門側食道が遠く離れており、一期的に吻合できないことが多い。我々の施設では口側、肛門側食道を剥離して胸壁に伸ばすように固定し（図5）、約1週間後に吻合を行っている。そうすることでかなりのlong gap症例でも2期的に食道食道吻合術が行えるようになった（図5）<sup>7) 8)</sup>。しかしどうしても生来の食道が短いため、胃が胸腔に牽引され、胃食道逆流症が高率におきることがわかってきたため、術後の内科的治療が重要で必要に応じて逆流防止手術も考慮して経過を見ていく必要がある。

### 小腸閉鎖症

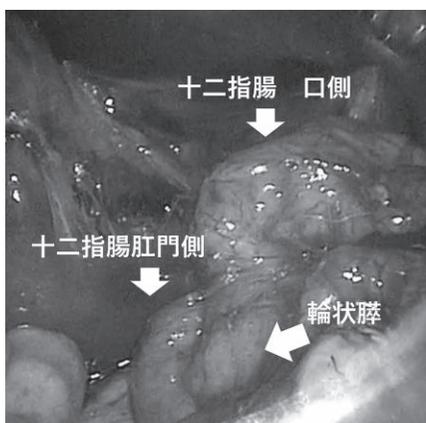
胎児診断率は71%と徐々に上昇している。十二指腸閉鎖症、狭窄症に対しては4ポートで腹腔鏡下根治術が行われ、十二指腸十二指腸吻

合術を行っている（図6）。

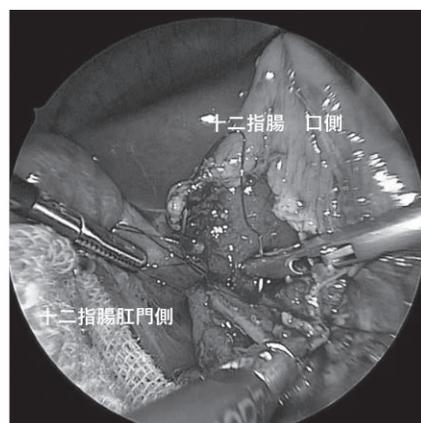
空腸閉鎖症、回腸閉鎖症に対して、以前は上腹部横切開で根治術が行われていたが、現在では臍上部弧状切開で手術は行われている（図7）。皮切後に臍輪に沿って開腹し、臍上部の筋層を正中で切開すると比較的大きな開腹創が得られる。そこから腸管を体外に誘導し、吻合を行うが当科では口径差が大きい吻合の場合自動縫合器を用いて機能的端々吻合を行っている（図7）<sup>9)</sup>。器械吻合は経口開始までの期間が早くなることが示されてきたが、新生児では腸管が細いため、器械による腸管の損傷などに気をつける必要がある。開腹創は臍のカーブに沿って皮切を行うために、術後ほとんど目立たなくなる（図7）。

### 先天性胆道拡張症

胎児診断率は59%となっているが、これは評価が難しい。多くの症例が先天性胆道拡張症と診断されるのは幼児期であるが、成人期に診断される症例もあり、もとの母数がわからないため正確な胎児診断率はわからない。肝門部の嚢胞で胎児診断がなされるが、出生後慎重に経過を診ていかなければならない。なぜなら胆道閉鎖症でも同様の所見を示すことがあり、胆道閉鎖症の場合は出生後早期に手術を行う必要があるからである。出生後、便色、TB/DB、



輪状臍による十二指腸閉鎖



腹腔鏡下十二指腸十二指腸吻合

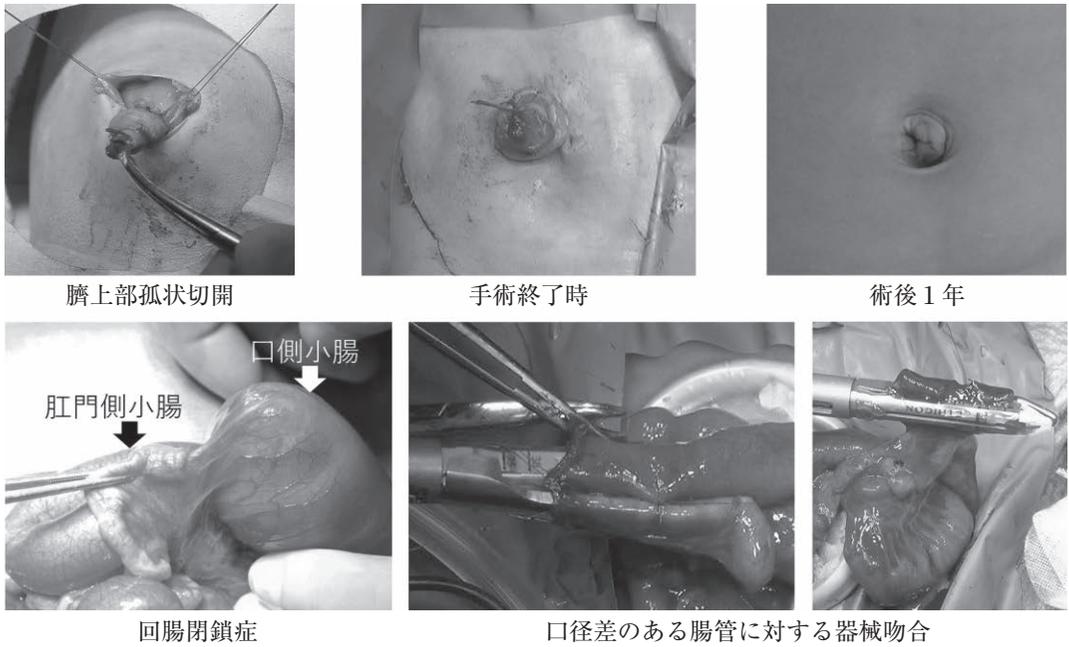


図7

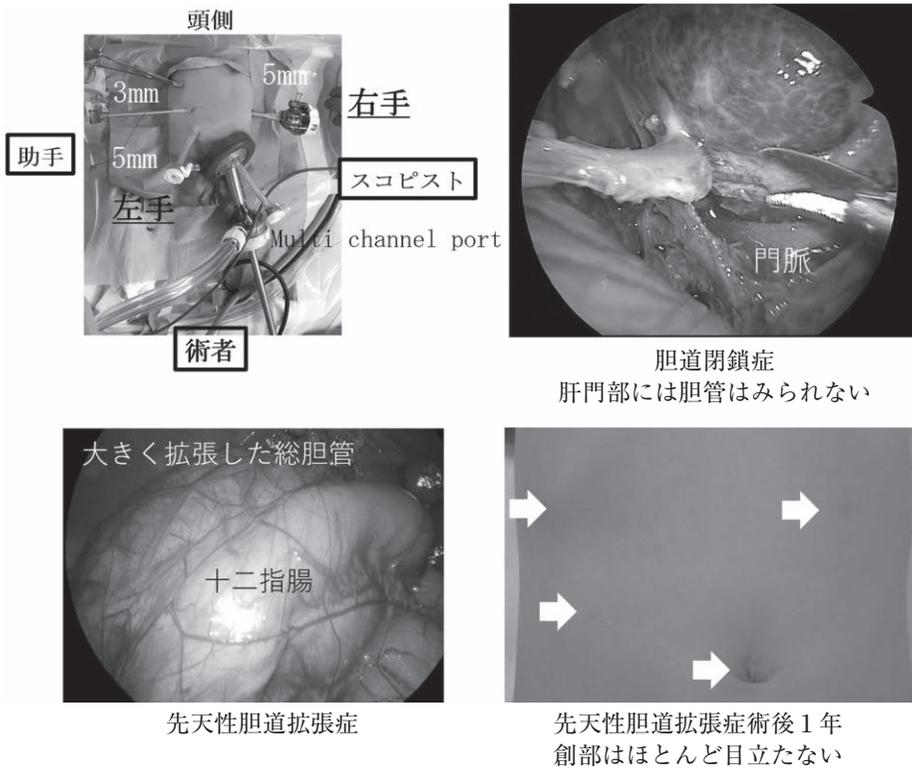


図8

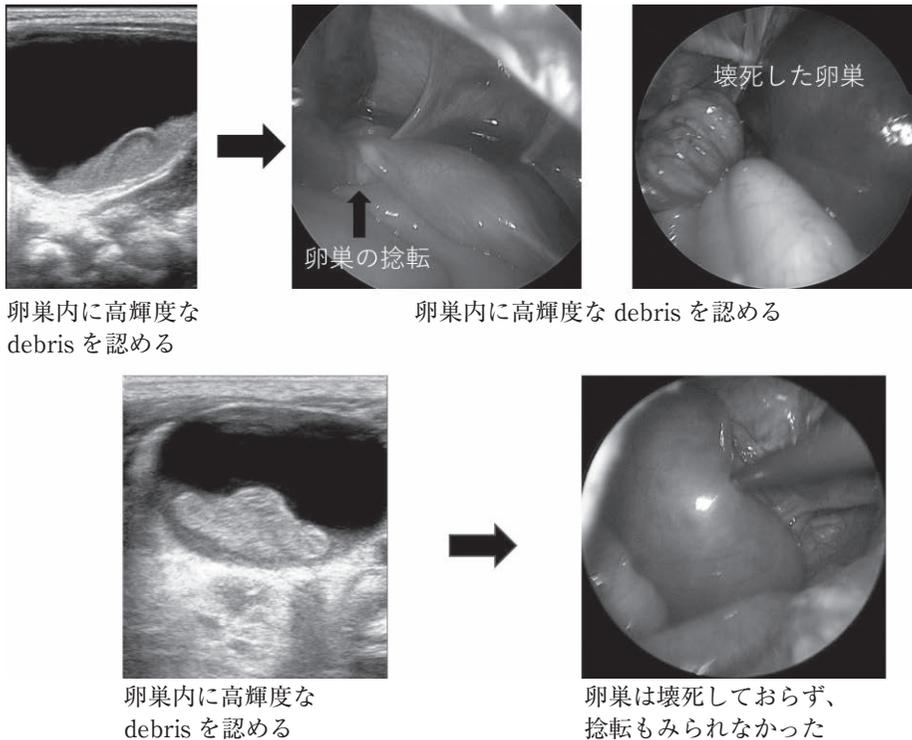
AST/ALTなどの値を慎重に確認しながら、確定診断をすすめる。先天性胆道拡張症で、特に閉黄を示さない場合は、根治術を行うまで、しばらく経過を観察することが可能である。胆道閉鎖症が疑われる場合は、生後2ヶ月以内に手術を行う。

いずれの手術も当科では腹腔鏡下で根治術を行っている。臍部にマルチチャンネルポート、右上腹部に3mmポート、右側腹部、左上腹部に5mmポートを挿入し手術を行っている(図8)。胆道拡張症に対する腹腔鏡下根治術はすでに保険収載されているが、腹腔鏡下胆道閉鎖症は保険収載されていないため、2017年現在では臨床研究として行っている。いずれの手術も現在まで40例程度行ってきたが開腹手術と比較して、手術時間は長いものの、出血量は少なく、治療成績、合併症も差は認められていない<sup>10) 11)</sup>。

### 卵巣のう腫

胎児診断率が98%と非常に高くなっている。かなり頻度の高い疾患であるが、いまだ治療方針は統一されていない。嚢胞は捻転、壊死する可能性があり、どの程度の大きさであればどのような確立で捻転壊死になるのかがわかっていないためである。

嚢胞内にdebrisなどが認められる場合は、捻転、出血、壊死の可能性が高い(図9)。しかしdebrisがあっても壊死していない場合もしばしばある(図9)ため、積極的に手術を行い、卵巣の状態を確認する必要がある。一方内部エコーが均一である場合は、その時点では卵巣に大きな問題はないと考えられる。しかし、3cm程度の大きさでも捻転壊死した症例の報告があるため、3cm以上の大きさが認められた場合は積極的に卵巣の状態を確認するため臍から単孔式内視鏡手術を行っている。臍上部弧状切開を行い、multi-channel portを挿入し、



卵巣内に高輝度な debris を認める

卵巣内に高輝度な debris を認める

卵巣内に高輝度な debris を認める

卵巣は壊死しておらず、捻転もみられなかった

図9

カメラ、3mm 鉗子を2本挿入する。卵巣が壊死していない場合は捻転解除、開窓を、壊死している場合は付属器切除を行っている。

### おわりに

これら疾患以外にも肺嚢胞性疾患など、胎児診断される多くの疾患に対して低侵襲手術を行っているが、胎便性腹膜炎のように腹腔鏡手術の適応とはならない疾患も一部存在する。いずれにしても新生児低侵襲手術は新生児症例が少なく、技術的に難しいこともあり受診する小児外科施設によって適応が大きく異なっている。それぞれの施設がもっとも慣れ親しんだ、得意な治療を行うことが大切であろう。新生児の手術はその結果が患児の一生を左右することを肝に銘じて、我々は今まで積み重ねてきた経験を元に、合併症を最小限にするような低侵襲手術を行わなければならないと考えている。

今後は胎児診断された児が、出生後受ける治療を幾つかの選択肢から選ぶことができる環境づくりも重要であろう。

### 文 献

- 1) O'Connell RV, Dotters-Katz SK, Kuller JA, et al. Gastroschisis: A Review of Management and Outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71: 537-44.
- 2) Bruzoni M, Jaramillo JD, Dunlap JL, et al. Sutureless vs Sutured Gastroschisis Closure: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg.* 2017; 224: 1091-6 e1.
- 3) Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2013; 258: 895-900.
- 4) Costerus S, Zahn K, van de Ven K, et al. Thoracoscopic versus open repair of CDH in cardiovascular stable neonates. *Surg Endosc.* 2016; 30: 2818-24.
- 5) Rothenberg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in neonates, first decade's experience. *Dis Esophagus.* 2013; 26: 359-64.
- 6) Tanaka Y, Tainaka T, Sumida W, et al. Comparison of outcomes of thoracoscopic primary repair of gross type C esophageal atresia performed by qualified and non-qualified surgeons. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33: 1081-6.
- 7) van der Zee DC, Gallo G, Tytgat SH. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg Endosc.* 2015; 29: 3324-30.
- 8) Tainaka T, Uchida H, Tanano A, et al. Two-Stage Thoracoscopic Repair of Long-Gap Esophageal Atresia Using Internal Traction Is Safe and Feasible. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017; 27: 71-5.
- 9) Sato K, Uchida H, Tanaka Y, et al. Stapled intestinal anastomosis is a simple and reliable method for management of intestinal caliber discrepancy in children. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28: 893-8.
- 10) Tanaka Y, Tainaka T, Sumida W, et al. The efficacy of resection of intrahepatic bile duct stenosis-causing membrane or septum for preventing hepatolithiasis after choledochal cyst excision. *J Pediatr Surg.* 2017; 52: 1930-3.
- 11) Murase N, Uchida H, Ono Y, et al. A New Era of Laparoscopic Revision of Kasai Portoenterostomy for the Treatment of Biliary Atresia. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 173014.

## 特集

### 第137回東海産科婦人科学会 専攻医教育プログラム 専攻医が知っておきたい更年期女性に対する HRT －最近の知見を踏まえて－

篠原 康一  
(愛知医科大学 産婦人科)

#### I. はじめに

HRT (Hormone replacement therapy) は更年期症状の改善のみならず、エストロゲン欠乏に伴う骨塩量低下や脂質異常などを改善し、閉経後女性の QOL の向上に有用である。しかし、乳がんや静脈血栓・塞栓症 (VTE) リスクを上昇させる有害事象もごくまれに認めるため、リスク・ベネフィットを考慮した治療薬選択が必要である。2002年の Women's Health Initiative (WHI) で、経口結合型エストロゲン (CEE) と酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を用いた HRT において VTE リスクが約2倍に上昇することが示された<sup>1)</sup>。しかし、その後の研究でエストロゲンの種類、投与経路、投与量の違いが、凝固・線溶系そして糖・脂質代謝にも異なる影響のあることがわかってきている。本稿では専攻医が知っておきたい更年期女性に対する HRT を最近の知見を踏まえて以下を中心に述べる。

- HRT と VTE リスク (エストロゲンの種類、投与経路の違いによる比較を肝臓刺激の観点から)
- HRT と低用量ピル (LEP 製剤は HRT に使

用できるか?)

- HRT と脂質および血管内皮機能 (エストロゲンに併用する黄体ホルモンによる影響)
- HRT と糖尿病
- HRT と肥満
- HRT と喫煙

について述べる

#### II. HRT と VTE リスク

2002年の Women's Health Initiative (WHI) で、経口結合型エストロゲン (CEE) と酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を用いた HRT において VTE リスクが約2倍に上昇することが示された<sup>1)</sup>。静脈血栓塞栓症でハザード比 (95%CI) は 2.06 (1.57-2.70) 深部静脈血栓症で 1.95 (1.43-2.67)、肺塞栓症で 2.13 (1.45-3.11)。しかし HRT と血栓症に関して、すべての HRT において VTE が増加するわけではなく、ESTHER 研究によると、Estrogen therapy (ET) による VTE リスクは、経口と経皮とで比較した OR は、非服用者を 1.0 とした場合、経口で 4.2、経皮で 0.9 であり、経皮吸収エストロゲン剤の使用では VTE リスクが増加しない可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。これは経皮では肝初回通過効果がなく凝固系蛋白産生を増加させないことが一因と考えられている。

#### III. HRT と低用量ピル

(LEP 製剤は HRT に使用できるか?)

この問題を DVT との関係より検討すると、OC・LEP による VTE の発症は、服用開始後 3ヶ月以内が 14.3人/10,000婦人・年と最も多

#### 連絡先:

篠原 康一  
愛知医科大学 産婦人科  
〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1  
TEL: 0561-62-3311 FAX: 0561-62-2991  
E-mail: sino0114@aichi-med-u.ac.jp

く、その後減少して2年目で7.3人/10,000婦人・年、3年目で6.3人/10,000婦人・年、4～5年目で4.5人/10,000婦人・年)一定のレベルに落ち着く。使用期間の長期化に伴ってVTEリスクの低下をみた症例対照研究では、OCの現在のユーザーのVTEのORはすべてのOCの非使用者と比較で、使用期間に影響され、1年未満:7.0(5.1～9.6)、1～5年:3.6(2.7～4.8)、そして5年以上:3.1(2.5～3.8)とORの低下を認めたが、OCの非使用者と比較ではいまだリスクが高い。

従って、VTEの発症は服用開始後3ヶ月以内が最も多く、その後減少するが、非服用者よりもいまだVTEリスクは高い<sup>3)</sup>。

HRTとDVTとの関係では、50才以上の女性に非経口のHRTをした場合のVTE発症のORは1.1(0.6～1.8)とリスク上昇はみないが、経口HRTの場合のORは1.7(1.1～2.5)と軽度上昇する。一方、50才以上の女性に投与したOCはHRTと比較して、ORが6.3(4.6～9.8)にまで急上昇する。OCを使用すれば毎月月経が発来し、閉経時期がわからないことが多い。

閉経後女性へのOC投与はVTEの高リスクと認識し、閉経が近づく年齢となれば、投与は慎重になるべきである<sup>4)</sup>。

#### IV. HRTと脂質および血管内皮機能(エストロゲンに併用する黄体ホルモンによる影響)

ホルモン補充療法(HRT)の際、併用する酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)がエストロゲンの内皮改善効果やHDLコレステロール(HDL-C)上昇作用に相殺的に作用することを我々はこれまで報告しているが、ジドロゲステロン(DGT)はMPAとは異なり、テストステロン作用がなく、これらの悪影響はない可能性がある。DGTの臨床応用への可能性を検討する目的で、脂質や内皮機能に及ぼす影響をMPAの場合と比較した我々の検討によると、自然閉経および外科的閉経した女性を対象とし、1)結合型エストロゲン(CEE)0.625mg/日投与するCEE群、2)

CEE 0.625mg/日連日+MPA 5mg/日を12日間周期的投与するCEE+MPA群、3)CEE 0.625mg/日連日+DGT 10mg/日を12日間周期的投与するCEE+DGT群に分別し、各群とも3ヶ月間投与し、投与前後で1)TC,TG,LDL-C,HDL-Cを測定した。2)前腕部を5分間駆血し、その前後の上腕動脈の血管拡張反応(FMD)を測定し、内皮機能の指標とした。

その結果、TC,LDL-Cは3群とも有意に低下した。TGはCEE群では有意に上昇したが、CEE+MPA群とCEE+DGT群では有意な変化は認めなかった。HDL-CはCEE群、CEE+DGT群とも有意に上昇したが、CEE+MPA群では変化がなかった。FMDはCEE群、CEE+DGT群とも有意に上昇したが、CEE+MPA群では変化がなかった。従ってDGTはエストロゲンの内皮機能改善効果やHDL-C上昇作用を温存することが明らかになり、MPAに代わる黄体ホルモン製剤になりうる可能性があることが示された。

#### V. HRTと糖尿病

糖尿病は重要なCVDのリスクであるが、ホルモン補充療法(HRT)がインスリン抵抗性を改善し、糖尿病発症リスクを低下させることが報告されている。

また、HRTにおいて、エストロゲンの経口投与は経皮投与と比較して、糖尿病リスクをより低下させることも報告されている<sup>5)</sup>。

経口HRT(エストロゲン+プロゲステン)による糖尿病の頻度は、プラセボと比較し、ハザード比(95%信頼区間):0.79(0.67-0.93)と有意に低下することが知られている<sup>6)</sup>。

閉経後のフランス女性の前向きコホート<sup>7)</sup>で新規糖尿病発症を、製剤および投与経路の違うホルモン療法(HRT)で影響を評価した研究では、HRTと新規糖尿病発症の関連を63624名で調査、観察期間中1,220人の新規発症の糖尿病症例が確認され、HRTを使用していた女性の新規発症糖尿病は、HRTを使用しなかった人たちと比較してより低いリスクであった(HR 0.82 [95% CI 0.72-0.93])。(フォローアップ間、

ベースラインのBMIによる調整なし)。

エストロゲン投与経路別の検討では、経口HR 0.68 [95% CI 0.55-0.85] vs 経皮HR 0.87 [95% CI 0.75-1.00]、 $p = 0.028$ )と経皮投与よりも経口投与で糖尿病リスクが大きく減少した。しかしエストロゲンの経口投与がなぜ経皮投与と比較し強い発症抑制効果があるのかの詳細は分かっていない。

従って、HRTの使用者の糖尿病新規発症の危険性は、HRTを使用していた女性では、HRTを使用しなかった人たちと比較してより低かった。

糖尿病女性はメタボリック症候群を合併していることが多く、肥満、脂質異常症、高血圧、動脈硬化などを伴う糖尿病女性のHRTでは、血栓症、脳卒中や心血管系疾患の高率な発症が危惧されるため、コントロール不良な糖尿病にHRTは慎重投与である。またコントロール不良の糖尿病がある症例では、糖尿病の治療や発症予防を目的とした適応はない。

非糖尿病閉経後女性へのMPAの併用投与により糖負荷に対するインスリン反応性が鈍化する傾向やインスリン感受性を低下させる報告があり、コントロール不良な糖尿病患者へのHRTは糖代謝を悪化させる可能性がある。コントロール不良な糖尿病患者へのHRTを行う場合、まず糖尿病専門医にコンサルトすべきである。

糖尿病を有する女性にHRTは可能か否かは、動脈硬化性疾患がなく、良好な血糖コントロールが成された状態では可能であると考えられる。

経口HRTでは、インスリン感受性を改善することで血糖コントロールに福音をもたらすのではないかという報告がある。したがって、糖尿病治療薬を用いて良好な血糖コントロールが得られた状態では、HRTを行うことで血糖コントロールの一助となる可能性がある。

ただし注意すべき点は、糖尿病患者には冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患を合併している場合もあることである。事前のスクリーニングとして、血糖コントロールに加えて、現時点での動脈硬化性疾患の有無およびその既往、喫煙歴、血糖値、血清脂質、腎機能などを評価しリ

スク&ベネフィットを勘案した上で、HRTを考慮すべきである。

## VI. HRTと肥満

BMIとVTEリスク：BMI：25-30および $>30\text{kg/m}^2$ のEPT群のVTEリスクHRはそれぞれ3.80 (2.08-6.94)、5.61 (3.12-10.11)でありVTEリスクの増加が肥満度に依存する。肥満者に対しての経口HRTはVTEのリスクを2から3倍に増加させるが、経口エストロゲン剤に比較し、経皮吸収エストロゲン剤によるVTEリスクの増加は明らかでない<sup>8)</sup>。EMAS (European Menopause and Andropause Society)では2011年にPosition statementの中で、「HRTが必要な肥満女性には、経皮吸収エストロゲン製剤を第一選択とすべきである。」と述べているとされている<sup>9)</sup>。

従って、肥満女性では脂質異常症、高血圧、動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病の合併率が高いため、HRTを実際に行う際には、そのリスクとベネフィットを十分に勘案して慎重に行うべきである。

## VII. HRTと喫煙

喫煙者に対する経口HRTでは血中エストロゲン濃度が減弱する一方、喫煙者に対する経皮HRT投与では血中エストロゲン濃度は減弱しない。また喫煙は、更年期症状、脂質代謝、骨粗鬆症、泌尿生殖器などに対する経口HRTの有益な効果を減少させる。これら効果の減少は主に肝クリアランスの上昇によって引き起こされることが証明されている<sup>10)</sup>。

喫煙者に対するHRTは、肝臓をバイパスしエストロゲンの有益な効果を失わない経皮エストロゲン製剤の投与が望ましいと考えられる<sup>10)</sup>。

フラミンガム研究では1,234人の閉経後女性を対象に経口CEEによる8年間の治療を行っているが、経口CEEは喫煙者において心血管保護を示さず、逆に50%以上のリスク上昇が認められたが、非喫煙者ではリスク増加を認めなかった<sup>11)</sup>。

エストロゲン欠落に伴う諸疾患のリスク低下

やヘルスケアを目的としてHRTを行う場合には、ホルモン補充療法の施行上の一般的注意点として、生活習慣（食事、喫煙、飲酒、運動など）の適正化を同時に考慮する。

HRTに関して、現在日本で使用できる使用頻度の高いホルモン剤は、E剤は3種類以上あり、P剤でも最低5種類以上あり、多数の処方パターンがあることになる。それぞれの組み合わせに、独特の“切れ味”がある。それぞれの薬剤の特色や、患者側の特性を理解し、最近の知見を踏まえて選択をできるよう心掛けたい。

### VIII. 謝辞

本総説の一部にJMWH Bayer Grantによって助成を受けた研究成果を含みます。

また発表の機会を与えてくださった、第137回 東海産婦人科学会学術集会会長杉浦真弓教授・事務局長の尾崎康彦先生に深謝します。

### 文 献

- 1) Writing Group for the Women's Health Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal result From Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333
- 2) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840-845
- 3) 低用量経口避妊薬，低用量エストロゲン・プロゲステルゲン配合薬：ガイドライン 2015年版 日本産科婦人科学会編（guideline）
- 4) Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al.: The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013; 1: 124-131 (III)
- 5) Kim E. Innes, Terry Kit Selfe, et al. Menopause, the metabolic syndrome, and mind-body therapies *Menopause*. 2008 ; 15 (5) : 1005-1013.
- 6) Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Women's Health Initiative Investigators; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47:1175-1187
- 7) de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2092-100.
- 8) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580
- 9) Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al.: EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas*. 2011; 69: 195-198
- 10) Geisler J, Omsjøl IH, Helle SI, et al. Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking. *J Endocrinol*. 1999 Aug;162 (2):265-70.
- 11) Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP: Postmenopausal estrogen use, cigarettesmoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1985;24;313:1038-1043

## 第137回東海産科婦人科学会 専攻医教育プログラム

## 卵巣腫瘍の画像診断

柴田 清住

(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 産婦人科)

**【概要】** 卵巣腫瘍の鑑別診断においては、第一に腫瘍が卵巣病変か否かが重要である。骨盤内には卵巣腫瘍と鑑別を要する疾患は多く、非卵巣病変の画像所見の知識も必要である。次に腫瘍が腫瘍性か否かも問題になる。卵巣には腫瘍に類似する非腫瘍性以上病変が認められることがあり鑑別が問題となる。以上より卵巣腫瘍である可能性が高い場合には腫瘍の良悪性の鑑別を行う。卵巣腫瘍の鑑別診断の基本に嚢胞性か充実性かに分類することがある。そして鑑別診断の最後には卵巣原発であるかどうかを再度確認する必要がある。つまり転移性腫瘍に特徴的な画像所見についても理解する必要がある。

**Key Words :** 鑑別診断, 嚢胞性, 充実性, MRI

## 1. 諸言

卵巣腫瘍の診断としてはまず超音波検査が行われるが、良悪性の鑑別における正診率は80-83%との報告がある。そしてMRIの正診率は83-93%とされており<sup>1) - 5)</sup>、両者を併用することによりかなりの確率で良悪性の診断は可能だと言える。しかしながら最終的な診断は手術による。画像診断ガイドラインの卵巣腫瘍に関する部分を引用すると、卵巣腫瘍の質的診断にMRIは有効かの問いには推奨グレードBであり、科学的根拠があり行うよう勧められるとある。卵巣腫瘍の良悪性の鑑別において、造影MRIにより正診率が向上するため推奨すると記載されている。次に卵巣癌の病期診断に画像診断は有用かの問いにはCTが推奨BでありMRIとPET-CTはC1であり、科学的根拠はないが行うよう勧められる。つまり、卵巣腫瘍の質

的診断、良悪性の診断にはMRIが有効であり、癌の進行期診断にはCTが推奨される<sup>6)</sup>。MRIは1980年代後半から普及した検査であり、禁忌としては心臓ペースメーカー、植込み型除細動器、人工内耳がある。造影剤はガドリニウムが用いられることが多い。妊娠中について13週前は避けるべきであり、撮影条件としては1.5テスラ以下が安全でありガドリニウムも安全性が確立しておらず使用しない方が良い。撮影法の基本としてはまずT2強調横断像と矢状断像が女性骨盤部で中心となるシーケンスである。T1強調横断像では出血および脂肪が高信号となるので鑑別として脂肪抑制併用T1強調像を撮影する。拡散強調横断像は組織の拡散能を反映したシーケンスで細胞密度の高い悪性腫瘍は拡散能の低下により高信号に描出される。また造影後T1強調像にダイナミック検査や脂肪抑制併用して良悪性の診断を行う。

## 連絡先 :

柴田 清住  
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 産婦人科  
〒454-8509 名古屋市中川区尾頭橋三丁目6番10号  
TEL : 052-321-8171 FAX : 052-321-1431  
E-mail : shiba@fujita-hu.ac.jp

## 2. 腫瘍以外の腫瘍、類腫瘍の画像診断

卵巣腫瘍との鑑別が難しい腫瘍以外の腫瘍、類腫瘍について述べる。出血性黄体嚢胞では腫瘍内容が血液であり、内膜症性嚢胞との鑑

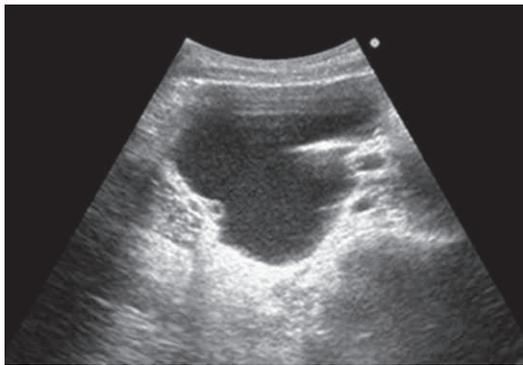
別が難しい場合があるが、複数回超音波検査をすることにより縮小を認め、診断可能となる。Peritoneal inclusion cyst (図1) はエコーやMRIで卵巣の周囲に液体が貯留し、不規則な形状の貯留嚢胞を形成している病態であり手術や骨盤内感染、子宮内膜症などにより腹膜の吸収能力が低下しているためおこり手術を施行しても高率に再発するため経過観察が基本となるが、ピルなどを投与して卵巣機能抑制する保存療法もある。

### 3. 卵巣腫瘍の画像診断

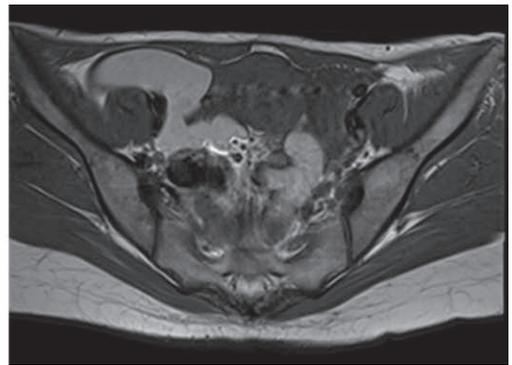
#### 3-1: 嚢胞性腫瘍

粘液性嚢胞腺腫と子宮内膜症性嚢胞について解説する。

粘液性嚢胞腺腫の画像所見としては超音波検査では隔壁を認めるが血流は認めず、充実性部分を認めない。MRIでは内部に隔壁構造を示す多房性の嚢胞性腫瘍で、T2強調像で多彩な信号を示し、ステンドグラスサインと呼ばれる。嚢胞内容の信号がさまざまであるのは、各

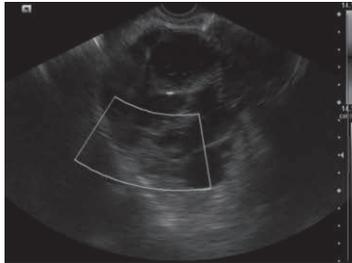


超音波



MRI T2

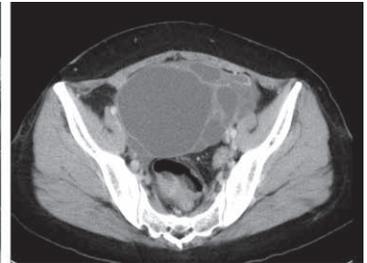
図1



超音波

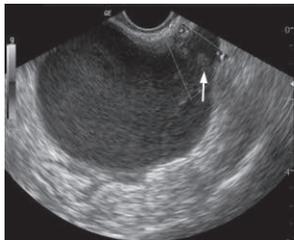


MRI T2



造影CT

図2



超音波



MRI T2



MRI T1



MRI 脂肪抑制

図3

房内の蛋白濃度が多彩であることに起因するとされている<sup>7)</sup>。壁在結節など充実成分は認めない。造影CTでも隔壁は淡く造影されているが明らかな充実部位は認めない(図2)。

次に子宮内膜症性嚢胞について解説する。超音波検査にて嚢胞内容は低輝度～中輝度のほぼ均一な点状エコー像を呈する。MRIではT1で高信号、T2でやや高信号、脂肪抑制条件では抑制されない(図3)。

3-2：充実成分を伴う嚢胞性腫瘍

この群には良性から境界悪性そして癌まで色々な腫瘍が含まれる。

奇形腫の中で良性の成熟奇形腫の画像を示す。超音波検査では高輝度点状、線状エコーを観察する。症例によっては腹腔内の腸管との境界が不明瞭でわかりにくい事があるので注意が必要である。MRI画像を図4に示す。子宮右側に卵巣腫瘍を認める。T1強調像・T2強調像で高信号を呈しており、内部にchemical shift artifact (CSA)を認める。これは脂肪成分と水成分が接する境界面では位置のずれを生じ、影がついたようにみえる現象である。また脂肪

抑制法では脂肪成分の信号低下をきたしている。またCTでも子宮右側に脂肪成分主体の腫瘍があり、辺縁には石灰化を認め右卵巣由来の成熟嚢胞奇形腫と考えられた。

次の症例では超音波にて腫瘍壁の不整な肥厚を認め充実成分を認め、MRIでは右付属器腫瘍はT1で高信号、T2で低信号であり、急性期血腫か陳旧性出血巣を疑う所見である。壁在結節を複数認め、乳頭状増殖の充実性成分を認め、充実成分は造影効果を認め、内部に出血を伴った悪性腫瘍が疑われる所見である。

CTでも内部は均一な高吸収域を呈することから血性成分を疑う。造影効果を有する壁在結節を認めた。類内膜癌であった。

3-3：充実性腫瘍

間質性や胚細胞性腫瘍が含まれる。線維腫は超音波で境界明瞭な充実性腫瘍を認め、内部に嚢胞形成する場合がある。MRIではT2で比較的低信号を示す境界明瞭な腫瘍であり変性、浮腫を伴うことも多く多彩な信号を示す。T1では低信号であり脂肪抑制効果は認めない。

次に未分化胚細胞腫の画像所見を示す(図5)。

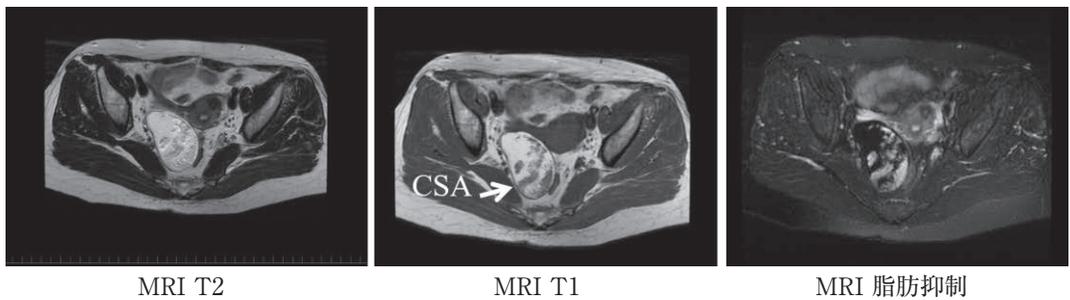


図4

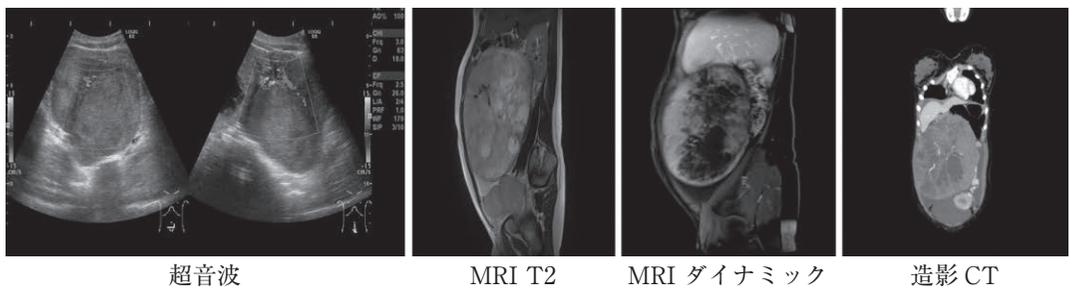


図5

超音波検査では豊富な血流を認める充実性腫瘍でMRIではT2では全体に低信号であるが一部高信号の嚢胞状部分を認め、ダイナミック造影検査で充実部位に造影効果を認める。造影CTでも造影効果を示す充実性腫瘍を認めた。この症例は両側性であったため妊孕性温存目的で左付属器のみとして、BEP3コース施行した。BEP3コース後の造影CTでは右卵巢腫瘍は造影効果を認めなかった。腫瘍残存の有無を確認する目的で手術を施行し複数箇所生検行ったところ線維化をみとめるのみで腫瘍の残存は認めなかった。

MRIの所見から疾患を整理する。

T1で高信号を示す疾患：成熟嚢胞奇形腫、内膜症性嚢胞、出血性卵巢嚢胞（黄体出血など）、内膜症性嚢胞に関連した悪性腫瘍、嚢胞内出血を伴う上皮性悪性腫瘍、顆粒膜細胞腫、子宮外妊娠など。

T2で低信号を示す疾患：内膜症性嚢胞のshadingが著しい場合。shadingとは血清と分離した血餅成分が重力で背側に貯留してみられる現象。

その他としては甲状腺腫、Brenner腫瘍、線維腫など。

### おわりに

卵巢腫瘍の画像診断について概説した。非腫瘍性病変や多臓器腫瘍も含め多彩な病変を含んでおり、画像診断に際しては系統的なアプロー

チが必要となる。詳細な画像所見の読影のみならず患者背景、臨床所見、腫瘍マーカーなど臨床症状などから総合的に診断することが重要である。

### 参考文献

- 1) Johnson W et al: The value of hyoscine butylbromide in pelvic MRI. *Clinical Radiology* 62:1087-1093, 2007.
- 2) Yamashita Y et al: Adnexal masses: accuracy of characterization with transvaginal US and precontrast and postcontrast MR imaging. *Radiology* 194:557-565, 1995.
- 3) Hamm B et al: MR imaging and CT of the female pelvis: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 9:3-15, 1999.
- 4) Hricak H et al: Complex adnexal masses: detection and characterization with MR-imaging-multivariate analysis. *Radiology* 214: 39-46, 2000.
- 5) Bazot M et al: MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumors; correlation with final histology. *Eur Radiol* 16:2687-2699, 2006.
- 6) 画像診断ガイドライン 2016年版 日本医学放射線学会編 金原出版
- 7) Tanaka Y et al: Differential diagnosis of gynaecological "stained glass" tumors on MRI. *Br J Radiol* 72: 414-420. 1999.

## 第137回東海産科婦人科学会 専攻医教育プログラム

## 再発卵巣癌の化学療法について

The chemotherapy of recurrent ovarian cancer

牧野 弘

Hiroshi MAKINO

岐阜大学 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University of Medicine

**【概要】** 再発卵巣癌における化学療法に用いることのできる薬剤は比較的多く、個々の症例の再発部位や前治療の副作用、患者のADLなど様々な要因を考慮の上、投与される薬剤が選択される。再発卵巣癌に対する化学療法において現在薬剤選択の最も大きな基準となるのがkey drugであるプラチナ製剤による治療からのTFI (treatment free interval) である。TFIが6か月以上12か月未満を部分感受性、12か月以上を感受性と判断し、6か月以上のTFIがあればプラチナ製剤の再投与が選択され、TFIが6か月未満であればプラチナ製剤抵抗性と判断し、プラチナ製剤以外の単剤による治療が基本になる。

また、新規薬剤はもちろん、更なる治療効果や副作用の抑制を求めて既存の薬剤を用いた臨床試験も国内外で広く行われている。

本稿では、最近の臨床試験を含めた動向や展望も一部ではあるが紹介、解説する。

*Key Words : recurrent ovarian cancer, platinum-resistant, platinum-sensitive*

## 諸 言

卵巣癌は他の癌腫と比べて、初期症状が乏しく、約半数の症例が進行した状態であることが特徴の一つである<sup>1)</sup>。そのため、初回治療で根治を得られたとしても再発をきたすことも多い。再発卵巣癌の治療には、手術、化学療法、放射線療法のいずれも選択肢にあがるが、手術や放射線が適応となる症例はごく限られており、再発症例のほとんどは化学療法が選択される。再発卵巣癌における化学療法に用いることのできる薬剤は比較的多く、個々の症例の再発部位や個数、前治療の副作用、患者のADLな

ど様々な要因を考慮の上、投与される薬剤が選択される。また、近年も新規の薬剤や臨床試験の結果などが公表され、治療の進歩も著しい。

本稿では、治療の現状に加え、最近の臨床試験を含めた動向や展望を紹介していきたい。

## 1. 治療の開始とエンドポイント

まず、再発卵巣癌に対して治療を開始するポイントであるが、卵巣癌ガイドライン2015年版<sup>2)</sup>でも記載されているように、腫瘍マーカーの上昇のみで再発を判断し治療を開始する優位性は認められていない。この問題については根拠となるMRC OV5/EOTEC55955試験<sup>3)</sup>が存在する。本試験は、卵巣癌初回治療後、完全奏功(CR)を得られた症例に対して、3か月毎の通院を指示し、CA125の上昇のみで治療を開始する早期治療群と、臨床症状の出現から治療を開始する待機治療群のランダム化比較試

## 連絡先:

牧野 弘

岐阜大学 産婦人科

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1

TEL : 058-230-6000 FAX : 058-230-6348

E-mail : hmakix@gifu-u.ac.jp

験である。本試験の結果から、早期治療介入の優位性は認められず、むしろ早期の化学療法が長期間の治療につながり、副作用などの面からQOL (Quality of life) が低下すると報告されている。本試験は海外の報告であり、化学療法が現在の標準とやや異なっていることなど問題点も指摘されている。今後、治療後外来受診を1か月から3か月毎の比較的短期間で定期的に受診させ、比較的定期的に画像検索も行われる日本での報告が待たれるところである。

治療のエンドポイントに関しては前述の試験においても他の報告と同様に再発治療開始からの5年生存率は20～30%であり、根治に至っては10%しかなく、根治を得られる可能性は低いことは明確である<sup>3)</sup>。このことは、治療開始時点で治療する側は熟知しておく必要があり、可能であれば患者自身にも説明しておくことが望ましいと思われる。

## 2. 手術の選択肢に関して

次に再発腫瘍に対する手術の選択肢であるが、決定には十分慎重に検討する必要がある。卵巣がんガイドライン2015年度版<sup>2)</sup>にも記載されているが、TFI (treatment free interval) が6か月以上であることはもとより完全切除可能であることが必須条件であるといえる。その上で、個々の症例において再発腫瘍の個数やサイズ、腹水の有無、患者の全身状態、さらには術者の技量や他科との連携体制なども考慮して判断することとなる。

## 3. プラチナ製剤感受性再発に対して

再発卵巣癌に対する化学療法において薬剤選択の最も大きな基準となるのがkey drugであるプラチナ製剤による治療からのTFIである。TFIが6か月以上12か月未満を部分感受性、12か月以上を感受性と判断し、6か月以上の再発例に対してはプラチナ製剤の再投与が勧められる。この考え方のもとになった報告はいくつか存在するがいずれもTFIが6か月以上であれば30%近く、またはそれ以上の奏効率が報告されている<sup>2) 4)</sup>。しかし、それでも根

治を得られることはほとんどなく、治療を繰り返すことでプラチナ抵抗性へ進行することが多い。また、いくつかの第Ⅲ相試験が報告されており、プラチナ製剤単剤よりも多剤併用療法の有効性が報告されている<sup>5) - 11)</sup>。さらに2012年に報告されたOCEANS試験の結果から分子標的薬であるベバシズマブの上乗せの有効性が示され、2013年には保険収載もされ使用が可能となった<sup>12)</sup>。統計的な解釈が必要になるが、2015年に全生存期間に有意差がみられなかったことが報告されており<sup>13)</sup>、また、CRを得られた場合の維持療法なども含めて今後の検討が必要である(表1)。

また、初回治療と違い、プラチナ製剤に併用する薬剤もタキサン製剤以外にもゲムシタピンやリポソーム化ドキシソルピシンも有効性が示されており、初回治療の副作用などを考慮して選択することができる(表2)。

## 4. プラチナ製剤抵抗性再発に対して

最終プラチナ製剤投与から6か月未満での再発はプラチナ製剤抵抗性と判断される。プラチナ製剤抵抗性再発に対しては、多剤併用療法が単剤に勝る報告はほとんどなく、副作用やQOLの観点から単剤による治療が基本になり、治療目標も延命であることが明確となる。表3にあるように多種多様な薬剤を選択することができるがいずれにおいても奏効率は10～20%程度(表4)と差はほとんどなく、前治療における副作用や投与間隔などを考慮して選択される<sup>14) - 16)</sup>。具体的には神経障害が強く残る症例ではリポソーム化ドキシソルピシンやゲムシタピンなどを選択したり、皮膚疾患を有する症例ではリポソーム化ドキシソルピシンは除外するなど、できる限りQOLの低下を回避したうえで継続できる治療を選択すべきである。

また、プラチナ製剤感受性再発と同様にプラチナ製剤抵抗性再発に対してもベバシズマブの上乗せ試験が存在し、有用性が示されているので、患者の全身状態が許容できるのであればベバシズマブを上乗せすることも考慮される<sup>17)</sup>(表1)。

表1 再発卵巣癌に対するベバシズマブの上乗せ試験

対象、試験名	例数	薬剤	結果
プラチナ感受性 OCEANS 12)	450	カルボプラチン AUC4 (day1) + ゲムシタビン 1000mg/m <sup>2</sup> (day1, 8) vs 上記にベバシズマブ 15mg/kg (day1) 上乗せ	Primary endpoint: PFS 8.4 ヶ月 vs 12.4 ヶ月 (HR=0.48, p<0.01) でベバシズマブ併用が良好
プラチナ抵抗性 AURELIA 17)	300	パクリタキセル or トポテカン or リボソーム化ドキシソルピシン vs 上記にベバシズマブ 15mg/kg (day1) 上乗せ	Primary endpoint: PFS 3.4 ヶ月 vs 6.7 ヶ月 (HR=0.48, p<0.01) でベバシズマブ併用が良好

表2 プラチナ感受性再発に対するレジメと根拠となった臨床試験  
(卵巣がん治療ガイドライン 2015 他)

対象、試験名	例数	薬剤	結果
Parmar ICON 4/ OVAR2.2 試験 7)	802	プラチナ+タキサンを含む化学療法 6 サイクル (80% : TC 療法, 10% : TP 療法) vs プラチナを含む古典的的化学療法 6 サイクル (71% : カルボプラチン単剤, 17% : CAP 療法)	Primary endpoint: OS OS 29 ヶ月 vs 24 ヶ月 (HR=0.82, p=0.02) プラチナ+タキサンを含む化学療法が良好
Gonzalez-Martin 8)	81	カルボプラチン AUC 5 + パクリタキセル 175mg/m <sup>2</sup> vs カルボプラチン AUC 5 (day1)	Primary endpoint: PFS 奏効率 75.6% vs 50% (HR=0.54, p=0.02) 併用療法で良好
Pfisterer OVAR 2.5 試験 10)	365	カルボプラチン AUC 4 (day 1) + ゲムシタビン 1000mg/m <sup>2</sup> day 1, 8 vs カルボプラチン AUC 5 (day1)	Primary endpoint: PFS 奏効率 47.2% vs 30.9% PFS 8.6 ヶ月 vs 5.8 ヶ月 (HR=0.72, p=0.003) 併用療法で良好
Pujade-Lauraine CALYPSO 試験 11)	976	カルボプラチン AUC 5 + リボソーム化ドキシソルピシン 30mg/m <sup>2</sup> vs カルボプラチン AUC 5 + パクリタキセル 175mg/m <sup>2</sup>	Primary endpoint: PFS PFS 11.3 ヶ月 vs 9.4 ヶ月 同等

## 5. 最近の臨床試験と今後の展望

再発卵巣癌に対する治療は今もなお進歩し続けている。新規薬剤はもちろん更なる治療効果や副作用の抑制を求めて、既存の薬剤を用いた臨床試験も国内外で広く行われている。

ここではその一部ではあるが紹介したいと思う。

まず国内では全国規模で行われる臨床試験グループとして JGOG (婦人科悪性腫瘍研究機構) があり、各地方が中心になって行われる臨床試

表3 プラチナ抵抗性再発に対する単剤のレジメ (卵巣がん治療ガイドライン 2015)

薬剤	投与量	投与スケジュール
イリノテカン	100mg/m <sup>2</sup>	day1, 8, 15, 4週毎
ゲムシタビン	800～1000mg/m <sup>2</sup>	day1, 8, 15, 4週毎
トポテカン	1.5mg/m <sup>2</sup>	day1-5, 3週毎
ドセタキセル	70mg/m <sup>2</sup>	day1 (1hr), 3週毎
パクリタキセル	180mg/m <sup>2</sup>	day1 (3hr), 3週毎
リポゾーム化ドキソルビシン	40～50mg/m <sup>2</sup>	day1 (1mg/min), 4週毎
エトポシド	50mg/m <sup>2</sup>	day1-21 (内服), 4週毎

表4 プラチナ抵抗性症例に対する単剤の比較試験の奏効率

著者	n	薬剤	奏効率 (%)
ten Bokkelet al <sup>(14)</sup>	114	パクリタキセル	7
	112	トポテカン	13
Gordon et al <sup>(15)</sup>	239	リポゾーム化ドキソルビシン	12
	235	トポテカン	7
Mutchet al <sup>(16)</sup>	96	リポゾーム化ドキソルビシン	8.3
	99	ゲムシタビン	6.1

験グループがある。JGOGにて再発卵巣癌に対する臨床試験は現在JGOG 3023試験が存在する。本試験は、詳細はJGOGのホームページなどで確認することができるので割愛するが、簡単にまとめると、通常の化学療法は抵抗性と判断した場合、交叉耐性のない薬剤が選択されるが、ベバシズマブを併用したままで前治療と交叉耐性のない薬剤との併用を試みる試験である。大腸癌や乳癌で同様の試験が行われ、有用性が確認されていることが背景にある。そのほか各地方グループや各大学単位でも再発卵巣癌に対する臨床試験はいくつか行われており、UMINなどで目を通すことで現在進められている臨床試験を知ることができる。

さらに、今後わが国でも使用可能となるかもしれない新規の薬剤もいくつかある。本稿ではその中の一つとして、PARP (poly ADP-ribosepolymerase) 阻害薬を少し紹介する。PARP阻害薬は正常な細胞では、PARPによるDNAの修復作業を阻止しても、他のDNA修

復機能であるBRCAタンパク質が存在するため、正常な細胞は生き残ることができる。しかし、BRCAタンパク質がない、あるいは異常のあるがん細胞の場合、修復ができなくなり、がん細胞は破壊される。このことから、PARP阻害薬はBRCA遺伝子に変異があるがんにおいて高い効果が期待され、海外では実際に有効性を示すデータもでてきており、近い将来使用が可能になると思われる<sup>18) - 20)</sup>。

このほかにも様々な新薬や他癌腫で使用されている薬剤が卵巣癌に対して有効であるという論文が随時発表されており、臨床試験の結果とあわせて、今後治療の選択がさらに増える、あるいは劇的に変化する可能性が充分にあることは治療を行う側として常に念頭に入れておく必要がある。

なお、本稿は第137回東海産婦人科学会の専攻医教育セミナーの講演内容を一部改編しております。

## 終わりに

再発卵巣癌における治療法は日々進歩しているため、情報を随時更新し目の前にいる患者に対し最善の治療を選択できるようにしておくことが重要である。

## 文 献

- 1) 腫瘍委員会報告. 2015年度患者年報. 日産婦誌 2017; 69: 1171-1216
- 2) 日本婦人科腫瘍学会: 卵巣がん治療ガイドライン 2015年度版 東京: 金原出版, 2015; 111-114
- 3) Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155-1163
- 4) Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 129-138
- 5) Bolis G, Scarfone G, Villa A, Parazzini F. Phase II trial of topotecan, carboplatin, and paclitaxel as front-line therapy in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001; 81: 331-3.
- 6) Cantu MG, Buda A, Parma G et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1232-7.
- 7) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003; 361: 2099-106.
- 8) Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol.* 2005; 16: 749-55.
- 9) Wagner U, Marth C, Largillier R et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 107: 588-91.
- 10) Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4699-707.
- 11) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 28: 3323-9
- 12) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012 30: 2039-45.
- 13) Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 10-16
- 14) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004; 15: 100-3.
- 15) Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 95: 1-8.
- 16) Mutch DG, Orlando M, Goss T et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal

- doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2811-8.
- 17) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302-8
- 18) De Vos M, Schreiber V, Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 137-146
- 19) Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly (ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2512-9
- 20) Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 87-97

## 第137回東海産科婦人科学会 専攻医教育プログラム

## 胎児発育不全－現状と展望

Fetal growth restriction: a review of the current status and prospects

梅川 孝  
Takashi UMEKAWA

三重大学大学院医学系研究科 産科婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Graduate School of Medicine

**【概要】** 胎児推定体重が、該当週数の一般的な胎児体重と比較して明らかに小さい場合に胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) と診断する。「産婦人科診療ガイドライン」(2017) では、胎児体重基準値の -1.5SD 以下を FGR 診断の目安としている。

現時点では FGR に対して子宮内で胎児発育を改善する治療法が確立されていないため、胎児 well-being を評価し、分娩時期を決定することが治療方針となる。そのため、胎児 well-being の悪化を示唆する所見が認められた場合には、児の未熟性に起因する合併症の発症が懸念されるにもかかわらず児の娩出に踏み切らざるを得ない症例が存在し、その取り扱いに苦慮することが少なくない。三重大学産婦人科ではホスホジエステラーゼ5阻害剤タダラフィルを使用した FGR に対する新規子宮内胎児治療法を考案し、その安全性および有効性について多施設共同研究 (TADAFER II for Fetus with Early-onset growth Restriction: TADAFER II 試験) を進めている。本稿では、我々がこれまでに行ってきた臨床試験および基礎検討について解説し、東海地方をはじめとして全国の施設と協力して取り組んでいる TADAFER II 試験についても紹介したい。

*Key Words* : Fetal growth restriction, fetal therapy, phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil

## 諸言

妊娠12週から18週に、胎盤床の子宮らせん動脈へ絨毛外栄養膜細胞が侵入することによって子宮らせん動脈が remodeling され、胎児胎盤循環への安定的な酸素や栄養の供給が確保される。しかし、この子宮らせん動脈の remodeling が障害され、絨毛外栄養膜細胞の侵入不全が生じると、子宮—胎盤—胎児循環の悪化および胎盤の虚血・低酸素状態が生じ、胎児の発育が障害され、児は胎児発育不全 (fetal

growth restriction: FGR) に陥る。これまで FGR に対して子宮内で胎児発育を促進する有効な治療手段は存在しなかった<sup>1)2)</sup>。そのため、児の未熟性が問題となる妊娠週数において子宮内で胎児発育が停滞し胎児 well-being の悪化を認めた場合にはその対応に苦慮することが多かった。近年、FGR や妊娠高血圧症候群など妊娠初期の胎盤形成不全に起因する疾患に対する新規胎児治療法としてホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬が注目されている。本稿では、FGR に対する管理の現状と PDE5 阻害剤を用いた新規胎児治療法について概説する。

## 連絡先:

梅川 孝

三重大学医学部 産婦人科

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

TEL: 059-232-1111 FAX: 059-231-5202

E-mail: umekawa.t@gmail.com

## 1. FGR はなぜ臨床的に重要か?

胎児推定体重が、該当週数の一般的な胎児体

重と比較して明らかに小さい場合に胎児発育不全 (Fetal growth restriction : FGR) と診断する。「産婦人科診療ガイドライン」(2017) では、出生時体重基準曲線ではなく、胎児体重基準値を用いて  $-1.5SD$  以下を FGR 診断の目安とするよう述べられている<sup>2)</sup>。

三重大学医学部産婦人科などが参加した small for gestational age (SGA) 児の予後についての全国多施設共同研究 (厚生労働科学研究「周産期医療の質と安全の向上のための研究」研究分担者 池田智明、研究代表者 楠田聡) によると、在胎 30 週未満、出生時体重 3 percentile 未満の SGA 児では NICU 死亡率が appropriate for gestational age (AGA) 児と比較して有意に高率であることが報告されており、FGR の合併が児の生命予後不良に深く関与していることが示唆されている (未発表データ)。また、Yamakawa らは、死亡率だけではなく新生児慢性肺疾患や壊死性腸炎、敗血症の罹患率も発育不全を合併した児において有意に高頻度であったことを報告している<sup>3)</sup>。

## 2. FGR に対する管理の現状

「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」(日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会編) では、FGR に関する項目として「CQ307-1 胎児発育不全 (FGR) のスクリーニングは？」と「CQ307-2 胎児発育不全 (FGR) の取り扱いは？」の 2 項目が設定されている。このうち、CQ307-2 に FGR に対する管理方法が述べられているが、その内容は FGR の原因検索、分娩のタイミングと管理に関するものであり、治療方法については述べられていない。これは我が国に限ったことではなく、米国产婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists) の PRACTICE BULLETIN においても、効果が証明された FGR の予防方法は存在しないことが述べられ、胎児治療については触れられていない<sup>1)</sup>。

## 3. ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤タダラフィルを用いた新規胎児治療法

### (1) PDE5 阻害剤

1986 年に選択的ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害剤シルデナフィルがファイザー社により製剤化され、1998 年に勃起不全治療薬 (商品名 バイアグラ<sup>®</sup>) として、2005 年に肺動脈性肺高血圧症治療薬 (商品名 レバチオ<sup>®</sup>) としてそれぞれ米国食品医薬品局 (FDA) に承認された<sup>4)</sup>。その一方で、シルデナフィルよりも作用持続時間が長い選択的 PDE5 阻害剤としてタダラフィルが 2003 年に勃起不全治療薬 (商品名 シアリス<sup>®</sup>) として<sup>5)</sup>、2009 年には肺動脈性肺高血圧症治療薬 (商品名 アドシルカ<sup>®</sup>) として FDA に承認された<sup>6)</sup>。PDE5 阻害剤は産科領域では肺高血圧症合併妊娠に対して使用されており、米国食品医薬品局 (FDA) の pregnancy category は class B (動物において催奇形性はない) に分類されていた<sup>7)</sup>。

タダラフィルはシルデナフィルと比較して半減期が長く効果発現までの時間が短いと報告されている<sup>8)</sup>。また、シルデナフィルでは高脂肪食とともに摂取した際に血中濃度への影響が指摘されているが、タダラフィルではそのような食事の影響は認められていない<sup>9)</sup>。さらに、PDE5 と PDE6 への選択性を比較した場合にシルデナフィルの選択性が約 10 倍であるのに対し、タダラフィルの選択性は 700 倍以上であると報告されており、タダラフィルでは PDE5 への選択性が低いことに起因する視野異常などの副作用が起りにくいのではないかと推測される<sup>10) 11) 12)</sup>。

### (2) シルデナフィルを用いた検討

シルデナフィルを用いた FGR に対するケーススタディが 2011 年に発表された<sup>13)</sup>。この報告では、早発型重症 FGR 症例に対してシルデナフィル 25mg を 1 日 3 回投与された 10 例と投与されなかった 17 例が比較され、シルデナフィル投与群で胎児の腹囲の発育速度が改善したと報告されている。しかし、この報告では、分娩週数 (中央値 : シルデナフィル投与群 27

週1日 vs. 非投与群 25週6日.  $P=0.28$ )、生産率(シルデナフィル投与群 70% vs. 非投与群 35%.  $P=0.12$ )に有意差を認められなかった。

シルデナフィルを用いて、イギリス、アイルランド、オランダ、ニュージーランド、オーストラリアによるFGRを対象とした多施設共同研究が行われており、このうちイギリスでリバプール大学を中心に行われたSTRIDER UKの結果が最近報告された<sup>14) 15)</sup>。この試験は、妊娠期間の延長を主要評価項目として妊娠22週以上妊娠30週未満のFGR症例をシルデナフィル25mg1日3回投与群とプラセボ群に無作為に割り付ける二重盲検試験として行われた。135例が登録され(シルデナフィル投与群70例、プラセボ群65例)、登録時の妊娠週数および胎児推定体重の中央値はそれぞれ25.4週、444.5gであった。また、登録された全例に臍帯動脈血流の途絶あるいは逆流が認められた。症例登録から分娩までの妊娠継続日数の中央値はシルデナフィル投与群15日、プラセボ群18日<sup>16)</sup>で有意差を認めなかった。

FGRと同様に胎盤形成不全がその病因である妊娠高血圧腎症に対し、シルデナフィル投与を行うプラセボ対象ランダム化二重盲検試験が35症例を対象に(シルデナフィル投与群17例、プラセボ群18例)英国で行われた<sup>16)</sup>。こ

の試験では治療開始からの妊娠継続期間が主要評価項目に設定されていたが、その中央値はシルデナフィル投与群4日、プラセボ群45日でプラセボ群とシルデナフィル群との間には有意差を認められなかった。この報告に対して、病状が進行してから介入が行われており治療の開始が遅すぎることが指摘されているほか、薬物動態の相違点からタダラフィルを使用すべきではないかとの指摘がなされている<sup>17)</sup>。近年、妊娠24週から33週の妊娠高血圧腎症に対するシルデナフィルによるプラセボ対照二重盲検比較試験の結果が報告された。この試験ではプラセボ群と比較してシルデナフィル群で4日間の妊娠期間継続延長効果が認められた(10.4days vs. 14.4days.  $P=0.008$ )<sup>18)</sup>。しかしながら、新生児の予後には両群間に有意差を認めず、その臨床的な有用性については疑問が呈されている<sup>19)</sup>。

(3) タダラフィルを用いた検討

1) 肺動脈性肺高血圧症合併妊娠の3症例

肺動脈性肺高血圧症合併妊娠では高頻度にFGRを合併することが報告されている<sup>20)</sup>。三重大学産婦人科の池田は、国立循環器病研究センター在籍時に肺高血圧症合併妊娠症例の解析を行い、母体へPDE5阻害剤投与が行われた肺動脈性肺高血圧症合併妊娠の3症例で

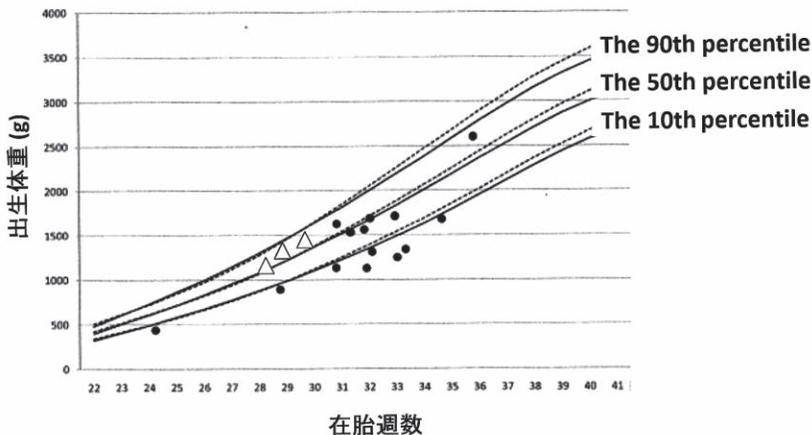


図1 肺動脈性肺高血圧症合併妊娠における児出生体重  
 白三角：PDE5内服症例 黒丸：非内服症例

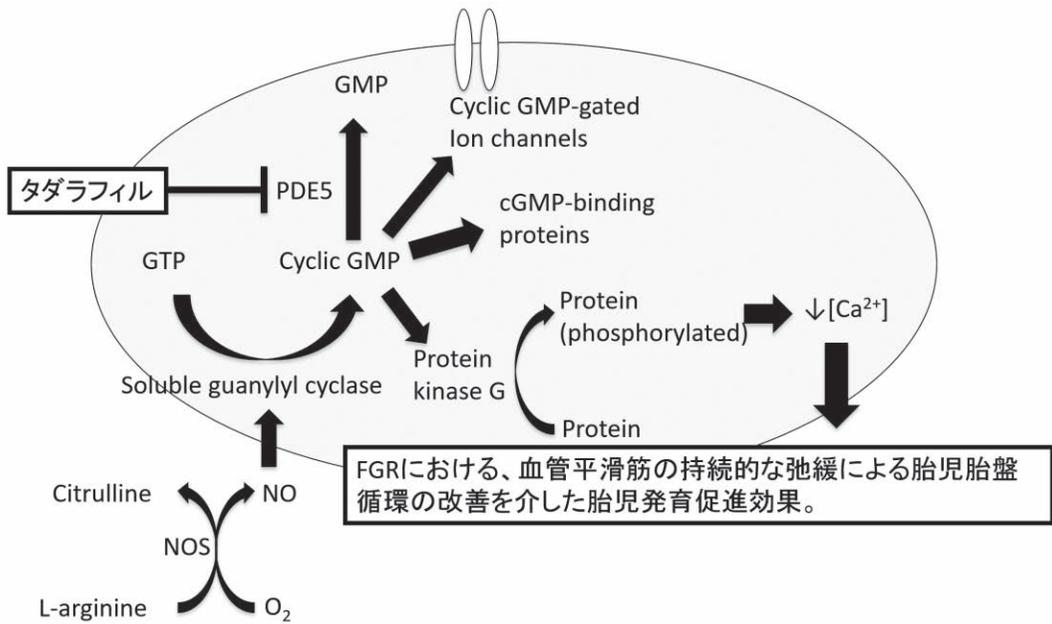


図2 FGRに対するPDE5阻害剤作用機序(仮説)

NOS : Nitric oxide synthase, NO : Nitric oxide, GTP : Guanosine triphosphate, GMP : Guanosine monophosphate.

児がAGAで出生したことから、PDE5阻害剤が胎児発育に有利に作用する可能性を見出した(図1)<sup>21)</sup>。

2) 早発型重症FGR症例に対しタダラフィル治療を行った1例

上記知見をもとに図2に示す作業仮説を立て、タダラフィルを用いたFGRに対する胎児治療法について検討を開始した。2015年7月に三重大学医療の質・倫理検討委員会承認のもと、FGRに対するタダラフィルによる第1例目の胎児治療を行った<sup>22)</sup>。本症例は、妊娠22週胎児推定体重309g(-2.6SD)、4週間の胎児発育停止、重度の羊水過少を認め、これまでの管理方法では近日中に分娩が必要となり児に重篤な合併症が発症することが予想された。文書による同意を得てタダラフィル20mg/日の投与を開始したところ、投与4日目にこれまで虚脱していた胎児膀胱に尿の貯留を認め、投与10日目には羊水量の増加が認められた。また、羊水量の増加とともに、約50-100g/週程度の

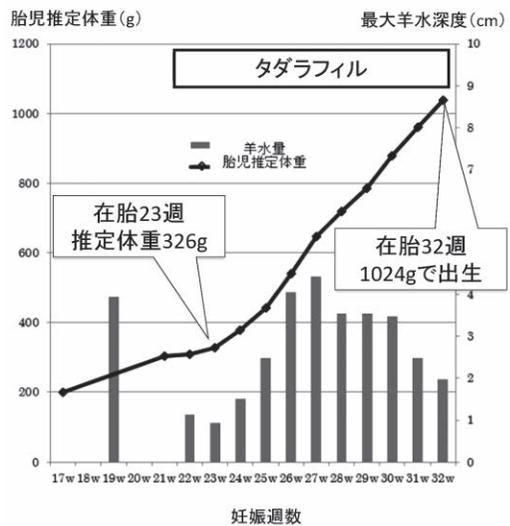


図3 早発型重症FGR症例に対しタダラフィル治療を行った症例の臨床経過

折れ線グラフ(左目もり):胎児推定体重(g).  
棒グラフ(右目もり):最大羊水深度(cm).

胎児推定体重の増加を認めた。タダラフィル投与による母体の副作用は認められなかった。妊娠 32 週の時点で再び羊水過少を来し、胎児心拍モニタリングにて変動一過性徐脈を認めたため、妊娠 32 週 2 日に帝王切開術で分娩となり児は 1024g で出生した (図 3)。

### 3) 後方視的検討

上述の症例の後、三重大学医療の質・倫理検討委員会承認のもと、FGR に対するタダラフィル投与症例を慎重に積み重ね、2015 年 7 月から 2016 年 2 月までにタダラフィルによる治療を受けた 11 例 (タダラフィル群) と、母体年齢、経産回数、治療 (管理) 開始時の妊娠週数および胎児推定体重をマッチさせた、2014 年に日本産婦人科診療ガイドラインに沿って FGR の管理をうけた 14 例 (従来治療群) の周産期予後について後方視的検討を行った<sup>23)</sup>。その結果、治療 (管理) 開始から出生までの胎児体重増加速度および出生体重は、従来治療群と比較してタダラフィル群で高かった (中央値 17.7g/日 vs. 12.8g/日、 $P<0.05$ 、1990g vs. 1384g、 $P<0.05$ )。さらに、興味深いことに帝王切開率が、タダラフィル群では従来治療群と比較して約半分減少し (12 例: 85.7% vs.

5 例: 45.5%、 $P<0.05$ )、non-reassuring fetal status による帝王切開を従来治療群において 7 例 (58.3%) に認めたのに対し、タダラフィル群では 1 例も認めなかった ( $P<0.05$ )。また、新生児呼吸窮迫症候群の発症がタダラフィル群で従来治療群と比較し低かった (7 例: 50.0% vs. 1 例: 9.1%、 $P<0.05$ )。

### 4) 第 1 相試験

次に、FGR に対するタダラフィル投与の第 1 相試験を行った<sup>24)</sup>。3 例コホート法 (Fibonacci scheme) を用いて、タダラフィル投与量を 10mg/日 内服より開始し、3 症例で重篤な有害事象を認めなければ 20mg/日に増量し 3 症例を登録、この 3 症例でも重篤な有害事象を認めなければ最高用量の 40mg/日で 6 症例を登録し、その安全性について検討を行った。対象となった 12 症例において、Grade1 (軽度) の頭痛、顔面潮紅を認めたが、Grade3 以上の重篤な有害事象の発症を認めなかったことから、FGR に対しタダラフィル投与が安全に行い得ることが確認された (表 1)。また、これまでにタダラフィル投与を受けた児 20 例と在胎週数、出生時体重をマッチした症例 20 例を用いて新生児合併症について検討した結果におい

表 1 FGR に対するタダラフィル投与の第 1 相試験における母体有害事象

症例 No.	タダラフィル投与量 (mg/日)	頭痛	胸部不快感	食思不振	動悸	顔面潮紅	鼻出血	めまい
1	10	-	-	-	-	-	-	-
2	10	-	-	-	-	-	-	-
3	10	-	-	-	-	-	-	-
4	20	-	-	-	-	-	-	-
5	20	Grade1	-	-	-	-	-	-
6	20	Grade1	-	-	-	-	-	-
7	40	-	Grade1	-	-	-	Grade1	-
8	40	Grade1	-	-	-	-	-	-
9	40	Grade1	-	-	-	Grade1	-	-
10	40	Grade1	-	-	-	-	-	-
11	40	Grade1	-	-	Grade1	Grade1	-	-
12	40	-	-	-	-	Grade1	-	-

有害事象の評価は、米国 National Cancer Institute の有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCEA) もしくは CTCEA 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて行った。-: なし。

て、両群間の合併症の発症に有意な差を認めない（未発表データ）。

5) 妊娠高血圧腎症に対する投与

妊娠高血圧症候群は、FGR と同様に、らせん動脈の remodeling 不全の結果、胎盤が虚

血・低酸素状態に陥り、絨毛細胞から soluble fms-like tyrosine kinase receptor (sFlt-1) や soluble Endoglin などの抗血管新生因子の産生が亢進し、全身の血管内皮障害が生じて、母体高血圧を呈する疾患であると考えられている<sup>25)</sup>。FGR に対するタダラフィルの有効性の

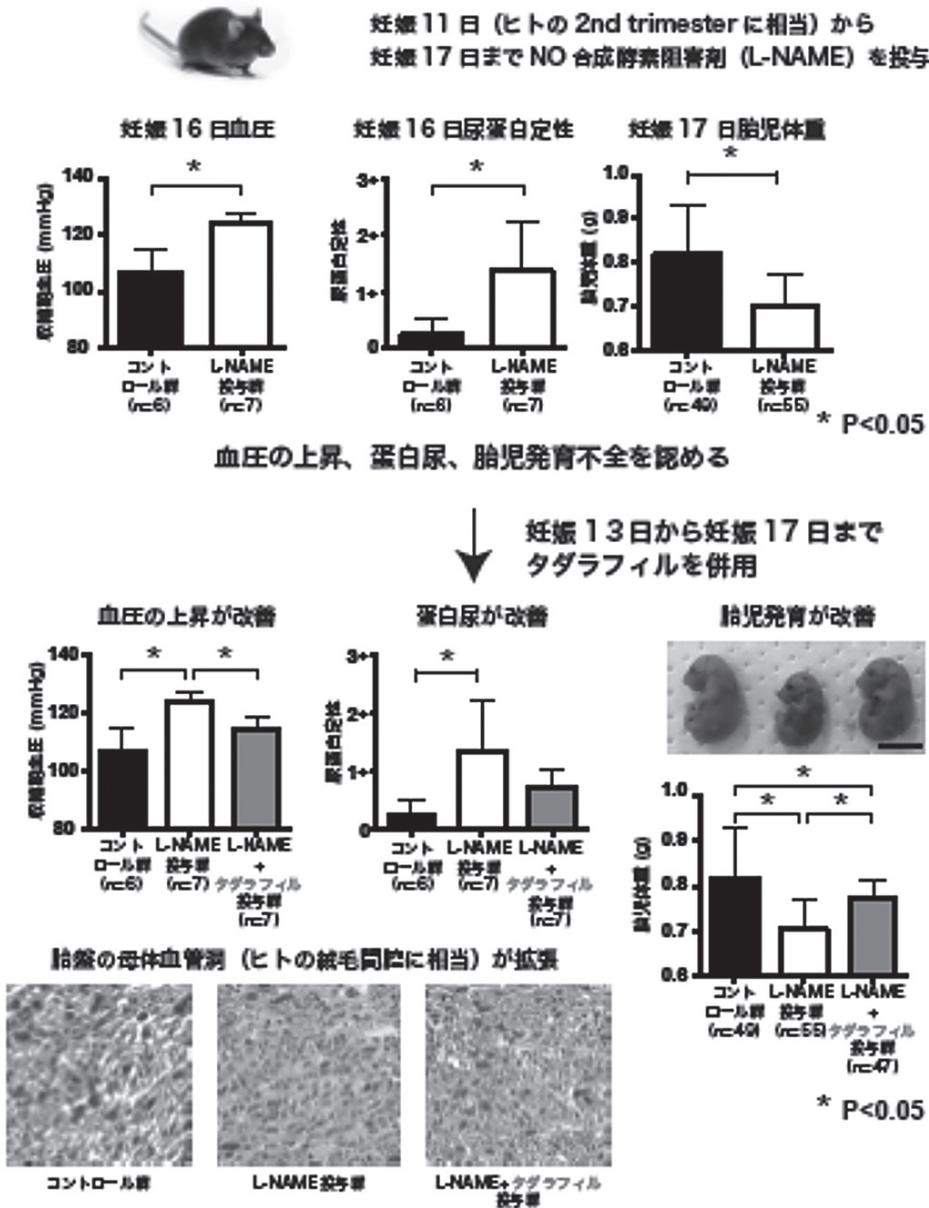


図4 FGRを伴う妊娠高血圧腎症モデルマウスを用いた基礎検討

検討を進めていく中で、重症妊娠高血圧腎症を合併した症例を経験した<sup>26)</sup>。症例は妊娠27週の重症妊娠高血圧腎症で、FGRの合併を認めた。三重大学医療の質・倫理検討委員会承認のもと、文書による同意を得たのちに、タダラフィルの投与を開始したところ、高血圧の改善に加え蛋白尿の減少を認めた。また、興味深いことに、タダラフィル開始後母体血清中のplacental growth factor (PIGF) 濃度の増加とsFlt-1濃度の減少を認めた。

#### 6) FGRを伴う妊娠高血圧腎症モデルマウスを用いた基礎検討

上述の興味深い知見を得て、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害剤であるL-NG-nitroarginine methyl ester (L-NAME) 投与によるFGRを伴う妊娠高血圧腎症モデルマウスを用いて、タダラフィルの作用機序について、三重大学医学部倫理委員会の承認のもと検討を行った<sup>27)</sup>。妊娠9日目のC57BL/6マウスを購入し、マウスにおいて子宮胎盤循環が確立した妊娠11日目にL-NAMEを給水中に溶解し(1mg/ml)経口投与する群と、溶媒のみの群(コントロール群)に分けた。妊娠13日目にL-NAME経口投与群を、L-NAME溶液にタダラフィルを加えた群(L-NAME+タダラフィル投与群)とL-NAMEのみを投与する群(L-NAME投与群)に分け、血圧、尿蛋白(定性)を検討し、妊娠17日目に犠牲剖検を行い、胎仔重量を測定し胎盤の検討を行った。妊娠マウスにL-NAMEを経口投与することによって血圧の上昇、蛋白尿の出現、胎児体重の減少が認められたが、妊娠13日からのタダラフィルの併用によりそれら症状の改善が認められた(図4)。胎盤の病理学的検討を行ったところ、L-NAME投与群で狭小化を認めた母体血管洞がタダラフィル投与群によりコントロール群と同等のレベルにまで拡張が認められた(図4)。また、胎盤組織中のPIGF濃度をELISA法で測定したところ、タダラフィル投与群で有意なPIGF濃度の増加を認め、胎盤におけるhypoxia inducible factor (HIF) -1  $\alpha$ 、HIF-2  $\alpha$ の発現について

免疫染色標本を用いて検討したところ、タダラフィル投与群で有意なHIF-1  $\alpha$ 、HIF-2  $\alpha$ 発現の抑制が認められた。最後に尿中のcGMP排出量を検討したところ、タダラフィル投与群でcGMP排出量の有意な増加を認めたことから、この妊娠高血圧腎症モデルマウスにおいて、タダラフィルは胎盤の低酸素状態を解除することによりPIGF産生を促し、母体高血圧、蛋白尿を改善するとともに、胎仔発育を促進していることが示唆された。

#### 7) 多施設共同第2相試験

これまでの検討結果を踏まえて、現在、全国40施設の協力を得て「胎児発育不全に対するタダラフィル母体経口投与の有効性・安

**1. 胎児発育不全に対する  
タダラフィル母体経口投与の  
有効性・安全性に関する臨床試験  
第II相多施設共同研究 (TADAFER II)**

対象

胎児発育不全(胎児体重基準値の-1.5SD以下)  
妊娠20週以降34週未満、単胎140例

主要エンドポイント

プロトコール治療開始後から出生までの胎児発育速度 (g/日)

**2. 妊娠高血圧症候群に対する  
タダラフィル母体経口投与の  
有効性・安全性に関する臨床試験  
第II相多施設共同研究 (MIE II)**

対象

妊娠高血圧症候群  
妊娠20週以降34週未満、単胎160例

主要エンドポイント

プロトコール治療開始後から出生までの妊娠期間の延長日数(日)

図5

「胎児発育不全に対するタダラフィル母体経口投与の有効性・安全性に関する臨床試験 第II相 多施設共同研究」(TADAFER II. UMIN000023778) および「妊娠高血圧症候群に対するタダラフィル母体経口投与の有効性・安全性に関する臨床試験 第II相 多施設共同研究」(MIE II. UMIN000024042)の試験内容。両試験において、登録症例は産婦人科診療ガイドラインに沿って管理が行われる「従来型治療群」もしくは従来型治療にタダラフィル20mg/日内服を行う「タダラフィル治療群」へ無作為に割り付けられる。

全性に関する臨床試験 第II相 多施設共同研究」(TADAFER II. UMIN000023778)<sup>28)</sup> および「妊娠高血圧症候群に対するタダラフィル母体経口投与の有効性・安全性に関する臨床試験 第II相 多施設共同研究」(MIE II. UMIN000024042)<sup>29)</sup> を展開している(図5)。2017年11月25日現在TADAFER IIには72症例(目標症例数140例)、MIE IIには25症例(目標症例数160例)が登録されている。

#### 4. おわりに

これまでFGRや妊娠高血圧症候群では、児や母体の状態を評価し分娩時期を決定することのみが管理方法であったが、PDE5阻害剤がFGRあるいは妊娠高血圧症候群の新規治療薬となり、母児の予後改善に寄与することが期待される。

#### 文 献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(5): 1122-1133.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン—産科編2017.; 2017.
- 3) Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S, Japan NRN of, others. Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev.* 2016; 92: 7-11.
- 4) Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(8):689-702. doi:10.1038/nrd2030.
- 5) Drug Approval Package: Cialis (tadalafil) NDA #021368. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/21-368\\_Cialis.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis.cfm). Accessed June 23, 2017.
- 6) Drug Approval Package: Adcirca NDA #022332. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022332\\_adcirca\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022332_adcirca_toc.cfm). Accessed June 23, 2017.
- 7) Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *CHEST J.* 2013; 143(5): 1330-1336.
- 8) Rotella DP. Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1(9): 674-682. doi:10.1038/nrd893.
- 9) Fogue ST, Patterson BE, Bedding AW, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61(3): 280-288. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02553.x.
- 10) Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2009; 361(19): 1864-1871. doi:10.1056/NEJMct0904473.
- 11) Viagra, INN-sildenafil - WC500049826. pdf. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000202/WC500049826.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000202/WC500049826.pdf). Accessed March 25, 2017.
- 12) ADCIRCA, INN - Tadalafil - WC500032789. pdf. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001021/WC500032789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001021/WC500032789.pdf). Accessed March 25, 2017.
- 13) von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011; 118(5): 624-628. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02879.x.
- 14) Ganzevoort W, Alfirevic Z, von Dadelszen P, et al. STRIDER: Sildenafil Therapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction—a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev.* 2014; 3(1): 23.
- 15) Sharp A, Comforth C, Jackson R, et al. OC01.05: STRIDER UK: a randomised controlled trial of sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50: 3-3.

- 16) Samangaya RA, Mires G, Shennan A, et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009; 28 (4) : 369-382.
- 17) Downing J. Sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29 (2) : 248-250; author reply 251-252.
- 18) Trapani A, Gonçalves LF, Trapani TF, et al. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (2) : 253-259.
- 19) Vigil-De Gracia P, Ludmir J. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (5) : 1181.
- 20) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012; 76 (9) : 2249-2254.
- 21) Daimon A, Kamiya CA, Iwanaga N, et al. Management of pulmonary vasodilator therapy in three pregnancies with pulmonary arterial hypertension. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43 (5) : 935-938.
- 22) Sakamoto M, Osato K, Kubo M, et al. Early-onset fetal growth restriction treated with the long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil: a case report. *J Med Case Reports*. 2016; 10: 317.
- 23) Kubo M, Umekawa T, Maekawa Y, et al. Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43 (2) : 291-297.
- 24) Kubo M, Tanaka H, Maki S, et al. Safety and dose-finding trial of tadalafil administered for fetal growth restriction: A phase-I clinical study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43 (7) : 1159-1168.
- 25) Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams Obstetrics*, 24e. McGraw-hill; 2014.
- 26) Tanaka H, Kubo M, Nii M, Maki S, Umekawa T, Ikeda T. Treatment using tadalafil for severe preeclampsia with fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43 (7) : 1205-1208.
- 27) Yoshikawa K, Umekawa T, Maki S, et al. Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice. *Am J Hypertens*. 2017; 31 (1) : 89-96.
- 28) 胎児発育不全に対するタダラフィル母体経口投与の有効性・安全性に関する臨床試験 第II相多施設共同研究. [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000027132](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000027132). Accessed June 27, 2017.
- 29) 妊娠高血症候群に対するタダラフィル母体経口投与の有効性・安全性に関する臨床試験 第II相多施設共同研究. [https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000027686](https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000027686). Accessed June 27, 2017.

※ご寄稿いただきました梅川 孝先生が、平成 30 年 2 月 24 日にご逝去されました。  
生前のご功績に敬意を表し、心よりご冥福をお祈り申し上げます。



## 第137回東海産科婦人科学会 専攻医教育プログラム

## 不育症と遺伝子多型

## Gene polymorphism in recurrent pregnancy loss

松川 泰

Yasushi MATSUKAWA

名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科学

Department of Obstetrics and Gynecology,

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

**【概要】** 不育症は流産を繰り返して生児が得られない状態と定義され、3回以上連続する習慣流産を含む。不育症の原因は抗リン脂質抗体約10%、子宮奇形3.2%、夫婦どちらかの染色体均衡型転座約6%であり、原因不明が70%を占める。夫婦染色体が正常でも胎児染色体異数性によって流産を繰り返す症例が41%存在することがわかってきた。しかし、胎児染色体G分染法は健康保険の適応が無く、実施施設が少ないため原因不明となることが多い。真の原因不明は25%に留まる。現在、原因不明不育症に関係する遺伝子多型が約187個報告されている。個々のrisk alleleの有無によって妊娠予後に差がないことも分かってきた。原因不明不育症はオッズ比の小さい易罹患性遺伝子が多数集積した多因子遺伝と加齢、喫煙など後天的要因によって起こる疾患と考えられる。現時点で臨床的影響の大きい習慣流産原因遺伝子は見つかっていないため、個々のrisk alleleを調べる意義は認められない。本稿では不育症の診断と治療など、不育症診療のエビデンスを追加し概説する。

*Key Words* : recurrent pregnancy loss, gene polymorphism, factor XII, protein S

## はじめに

不育症 Recurrent Pregnancy Loss (RPL) とは、流産を繰り返して生児が得られない状態であり（日本産科婦人科学会用語集2018）、3回以上連続する習慣流産を含む。初期流産が大多数を占める。不育症の原因は抗リン脂質抗体、子宮奇形、夫婦どちらかの染色体均衡型転座であり、原因不明が70%である<sup>1) 2)</sup>。夫婦染色体が正常でも胎児染色体異数性によって流産を繰り返す症例が41%存在することが分

かってきたが、胎児絨毛染色体検査は保険適応ではないため、臨床現場において胎児染色体核型分析が行われることは少なく原因不明に含まれる（図1）<sup>3)</sup>。胎児染色体正常の真の原因不明は25%にとどまる。

流産は妊娠最大の合併症であり、約15%に起こる。女性の加齢とともに増加し、40代では40%にもものぼるが、わが国の女性はこの知識を持っていない。本学が実施したわが国初の「岡崎コホート研究」によれば、習慣流産、不育症の頻度は0.9%、4.2%と欧米とほぼ同等であり、妊娠したことのある女性の38%が流産を経験していた<sup>4)</sup>。

欧州生殖医学会（ESHRE）は世界で初めてsystematic reviewによるguidelineを作成した<sup>5)</sup>。その中で、抗リン脂質抗体、夫婦染色

## 連絡先：

松川 泰

名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科学

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

TEL：052-853-8241 FAX：052-842-2269

E-mail：matsukawa.yasushi@gmail.com

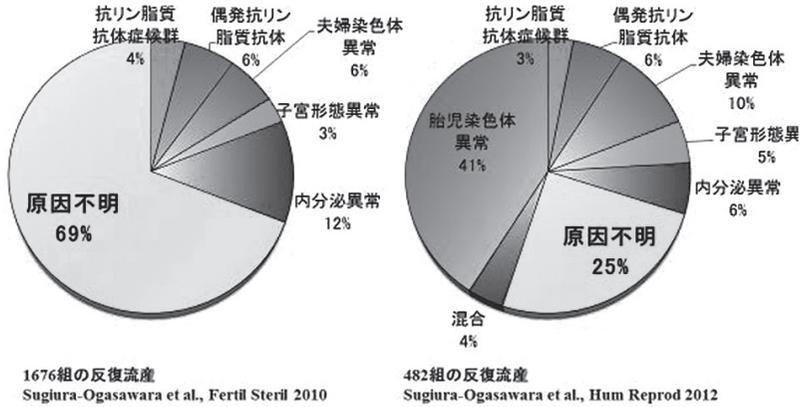


図1 不育症の原因

文献<sup>1)</sup>より引用

表1 不育症の標準的検査



不育症の原因	欧州・米国生殖医学会 国際抗リン脂質抗体学会	日産婦 CQ204	ESHRE guideline	治療の現状と問題点
抗リン脂質抗体	●ループスアンチコアグラント リン脂質中和法 APTT 希釈ラッセル蛇毒法 RVVT ●(β 2GPI)抗カルジオリピン抗体 ※いずれも12週間持続	A	推奨 Strong Two or more	■治療の有効性が唯一確立され ■治療により70-80%出産 ■測定が適切に行われていない
子宮奇形	3D超音波検査、SHG	A	推奨 strong	■手術によって出産率が改善するか？
夫婦染色体異常 (均衡型転座)	夫婦染色体検査	B	ルチン検査として 推奨しない strong	■着床前診断によって流産は減少するが、 出産率は改善しない
胎児染色体異常	絨毛染色体検査、aCGH	C	ルチン検査として 推奨しない strong	■着床前スクリーニングによって 出産率が改善するか？
血栓性素因			スクリーニングを しない	
甲状腺機能低下症	TSH, TPO抗体		推奨	

表2 APS 診断基準

<p><b>臨床所見</b>  動静脈血栓症  妊娠合併症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 妊娠 10 週未満の 3 回以上連続した原因不明習慣流産</li> <li>• 妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡</li> <li>• 妊娠 34 週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癇や胎盤循環不全による早産</li> </ul> <p><b>検査所見 (12 週間以上の間隔で 2 回以上陽性)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus anticoagulant 陽性</li> </ul> <p>国際血栓止血学会ガイドラインに準じた方法：リン脂質中和法 (aPTT) と希釈ラッセル蛇毒法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗カルジオリピン抗体 IgG もしくは IgM が中、高力価</li> <li>• 抗 <math>\beta</math>2glycoprotein I 抗体 IgG もしくは IgM が陽性</li> </ul> <p>臨床所見 1 つ以上、検査所見が 1 つ以上存在した場合、抗リン脂質抗体症候群と診断</p> <p style="text-align: right;">J Thromb Haemost 2006</p>
---

体、子宮奇形の検査は強く推奨しているが、夫婦染色体、胎児染色体の検査は原因であることは明らかだが、次回生産率改善につながらないため、ルチン検査としては推奨しない (表 1)。日本産科婦人科学会の産科診療ガイドライン CQ204 で胎児染色体検査は推奨レベル C となっているのは実施施設が少ないという理由である。

#### 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome:APS) とは、抗リン脂質抗体を有し、習慣流産、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全による早産などの産科合併症や動静脈血栓症を起こす疾患である (表 2)<sup>6)</sup>。

診断基準を満たし、APS と診断された場合はアスピリン・ヘパリンによる抗凝固療法が標準的治療である。標準的治療で 70-80% の成功率が得られるが、重症なものでは治療抵抗性を示すものもあり、慎重な管理を必要とする。重症な APS では肺梗塞や脳梗塞など若年に発症することもあり、非妊時にも治療が必要となる。

不育症患者においては約 10% に認められるが、12 週間以上あけて 2 回以上陽性が持続する国際抗リン脂質抗体学会診断基準を満たす APS は 4.5% である<sup>2)</sup>。

具体的な治療としては妊娠反応陽性となった

極初期から①、②を併用して開始する。

①低用量アスピリン内服、35 週 6 日まで

②未分画ヘパリン、1 回 5000 単位、1 日 2 回、分娩直前 (陣痛発来時) まで

副作用としてヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)、出血傾向、骨粗鬆症に注意する。分娩終了後、出血量減少を確認し血栓予防のため再開する。

#### 夫婦染色体均衡型転座

相互転座は減数分裂の際に、四価染色体を形成し、交互分離が起これば均衡型、隣接第一分離、隣接第二分離などが起これば不均衡な配偶子が発生する。そのために一定の確率で流産が生じるが、出産も可能である。

本学の世界初の妊娠婦結についての報告では、相互転座を持つ夫婦と染色体正常夫婦の診断後初回自然妊娠の出産率は 31.9% (15/47) と 71.7% (849/1184) であり、均衡型相互転座を持つ夫婦は流産率が有意に高かったが、累積生児獲得率は 68.1% であった<sup>7)</sup>。

1998 年に流産予防のための着床前診断が報告されたが、現在までに着床前診断による出産率改善は証明されていない。日本産婦人科学会は倫理的な理由から、症例ごとに審議をして重篤な遺伝性疾患に限って認める見解を示している。

### 子宮奇形

双角子宮、中隔子宮、単角子宮、重複子宮といった子宮大奇形は不育症の原因となる。不育症における子宮大奇形の頻度はChanらのシステマティックレビューによれば、一般女性の5.5% (95% CI, 3.5-8.5) に対して、流産歴のある女性では13.3% (95% CI, 8.9-20.0) と高頻度だった<sup>8)</sup>。

子宮奇形を手術した場合の出産率の報告はあるが、手術・非手術を比較した前方視的研究はなく、子宮奇形に対する手術によって出産率が上昇することは証明されていない。

本学の1676例の検討では双角子宮、中隔子宮、重複子宮は3.2%にみられ<sup>2)</sup>、弓状子宮は不育症の原因ではない。子宮奇形は初期流産、子宮内胎児死亡、早産と関与する。

非手術の前方視的検討では、子宮奇形(双角子宮、中隔子宮)を持つ人と正常子宮を持つ人の診断後初回妊娠における出産率は59.5% (25/42)、71.7% (1096/1528,  $p=0.084$ )、累積成功率は78%、85.5%であり、子宮奇形を持つ人の出産率が低い傾向がみられた<sup>2)</sup>。胎児染色体異常率はそれぞれ15.4% (2/13)、57.5% (134/233,  $p=0.006$ )であり、子宮奇形は胎児染色体正常流産の原因であった。また、欠損部が大きいほど有意に流産率が増加した。ただし、手術を施行しなくても累積的に78%の患者が出産に至った。

双角子宮に対する子宮形成術、中隔子宮に対する内視鏡下中隔切除術が実施され、手術後の出産率は54-66%と報告されている<sup>9)</sup>。しかし、対照の設定はなく、手術によって出産率が改善することは証明されていない。

### 胎児染色体異常流産

散発流産の50-80%に胎児染色体異常がみられ、女性の加齢によって頻度は上昇する。反復流産患者の1309妊娠について既往流産回数別流産率と胎児染色体異常率を調べたところ、既往流産回数が増えるにしたがって出産成功率と染色体異常率は減少した<sup>10)</sup>。胎児染色体異常がみられた時の次回妊娠の成功率は胎児染色体正

常であったときよりも有意に高率だった(62% vs 38%, オッズ比2.6)。つまり、胎児染色体数的異常は次回出産成功の予知因子であった。

欧米では原因不明習慣流産に対する着床前染色体異数性検査(preimplantation genetic testing for aneuploidy screening: PGT-S)が実施されている。Platteauらは4.5回流産歴のある25人の原因不明の習慣流産患者にPGT-Sを行い、妊娠継続は36%であり、有用性は認められないと述べた<sup>11)</sup>。既往流産5回の患者の51%が次回自然妊娠で出産に至っており、PGT-Sのほうが出産率は低い現状である<sup>10)</sup>。現在、日本産科婦人科学会が主導して本学が研究代表として、既往流産において胎児染色体異数性を認めた2回以上の不育症患者を対象としたPGT-Sの臨床研究を実施している。

### 原因不明不育症と遺伝子多型

原因不明不育症に対しては現在、血栓性素因や遺伝子多型に注目が集まっている。血栓性素因であるプロテインC (protein C: PC)、プロテインS (protein S: PS)、アンチトロンビン (antithrombin: AT) 欠乏症と不育症、特に子宮内胎児死亡の関係が報告されている。横断研究が多く、それらの測定を行って、抗凝固療法を行うと出産率が改善できるとする前方視的研究は限られている。

Prestonらは、凝固第V因子Leiden変異(FV Leiden)、PC欠乏症、PS欠乏症、AT欠乏症の女性患者の流産・死産率を男性患者の妻を対照として比較する横断研究を初めて報告した<sup>12)</sup>。28週以前の流産と28週を超える死産の頻度を比較し、FV LeidenとPC欠乏症はどちらも差はなく、AT欠乏症では流産、死産ともに増加し、PS欠乏症では流産は関係なく、死産の頻度は増加することが示された。しかし、この研究は反復例ではなく、28週以前の流産は胎盤形成後の子宮内胎児死亡も含まれており初期流産との区別はされていない。

血栓性素因が胎盤における血流障害によって子宮内胎児死亡を起こすという機序を考えるならば、10週未満の初期流産の原因とは考えに

くいだろう。不育症患者の約95%は初期流産を反復しており、反復初期流産と10週以降の胎児死亡を区別することが重要である。

PSを含めた血栓性素因に対する無作為割り付け試験が行われ、胎児死亡、妊娠高血圧腎症、子宮内胎児発育遅延、深部静脈血栓症の既往のある女性に低分子量ヘパリンを用いてもこれらの妊娠合併症を予防できなかった<sup>13)</sup>。現時点でPS、PC、ATなどの血栓性素因を測定、治療することの有用性は確立されていない。日本人にはPS徳島という遺伝子多型があり、健常人の頻度は1.8%と報告されている<sup>14)</sup>。Nekiらは、不育症におけるPS徳島の頻度は反復流産では1.7%、死産及び子宮内胎児発育遅延では1.8%と健常人の頻度と同等と報告した<sup>15)</sup>。我々は不育症患者におけるPS欠乏症とPS徳島について原因不明不育症患者355人と対照群101人で検討した。不育症におけるPS頻度は2.5% (9/355) であり、出産歴のある女性の頻度1% (1/101) との差を認めなかった<sup>16)</sup>。個々の症例数が少ないため既報告とまとめると健常人1.8%、不育症2.5%、反復初期流産2.1%、死産及び子宮内胎児発育遅延2.2%であり、PS徳島は不育症と関係ないと考えられる。また、PS抗原、活性は抗リン脂質抗体陽性例を除いた不育症199人と健常人101人の間に有意差はみられなかった。さらに次回妊娠の生児獲得率についてもPS抗原低下例、PS活性低下例ともに正常患者と比較して有意差を認めなかった。

凝固第XII因子は、活性測定にAPTTを用いるためループスアンチコアグラントLAが存在すると低下を示す。また、遺伝子型CC、CT、TTによって活性が低下すること、抗XII抗体が存在することが知られている。本学では、血液凝固第XII因子活性が39.0%以下の低下は次回流産の危険因子であること、遺伝子多型頻度は健常人と変わらないことを報告した<sup>17) 18)</sup>。しかし症例数が十分でないため更なる研究が必要であると結論づけた。そのため最近になり再度世界最大症例を用いて凝固第XII因子活性値と抗リン脂質抗体の関係、遺伝子多型と活性値、その

後の妊娠帰結について検討した<sup>19)</sup>。抗リン脂質抗体のなかで、特にLA-APTTが凝固第XII因子活性を約25%低下させることが明らかになった。XII遺伝子多型CTが不育症の危険因子であることが世界で初めて明らかになった。しかし遺伝子型によって次回の流産率に差は認められないことから、臨床的な影響は小さいと考えられた。また、凝固第XII因子活性低下も次回流産率とまったく関係がなかった。不育症において凝固第XII因子活性低下がみられるという過去の報告はLAの影響をみていたものと思われる。

#### まとめ

不育症の原因として最も多いのは胎児染色体異常である。原因不明不育症に対する確立された治療法はなく、胎児染色体異常も含めた原因不明の場合、既往流産2回80%、3回70%、4回60%、5回50%が薬剤投与なく出産に至る<sup>20)</sup>。累積出産率は85%である。胎児染色体異常はこれより少し良好で、胎児染色体正常だと少し悪いということになる。このことが患者にも産科医にも理解されていないために、エビデンスのない治療が自費診療として実施されるという問題がある。

原因不明不育症はオッズ比の小さい遺伝子多型が多数集積して流産しやすい体質を形成していると思われる。臨床的影響の大きい遺伝子変異は見つかっていないため、個々の遺伝子を臨床的に調べる必要性は乏しいと考えられる。原因不明不育症は多因子遺伝と加齢、喫煙など後天的要因によって起こる疾患と考えられる。現在報告されている遺伝子多型のなかで臨床的に測定して治療に結びつくものは報告されていない。

#### 謝 辞

今回、専攻医教育プログラムの発表の機会を賜りました、第137回東海産科婦人科学会学術集会会長 杉浦真弓教授に心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 杉浦真弓「エビデンスに基づいた不育症・習慣流産の診療」金芳堂. 2017.8.1
- 2) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, et al. Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010; 93: 1983-1988
- 3) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012; 27 (8) : 2297-2303
- 4) Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, et al. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: The Okazaki Cohort Study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39 (1) : 126-131
- 5) Eshre Early pregnancy guideline development group. Recurrent Pregnancy Loss. In press.
- 6) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2) : 295-306
- 7) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81 (2) : 367-373
- 8) Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in selected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (6) : 761-771
- 9) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Müllerian Anomalies and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25 (4) : 293-298
- 10) Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73 (2) : 300-304
- 11) Platteau P, Staessen C, Michiels A, et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005; 83 (2) : 393-397
- 12) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348 (9032) : 913-916
- 13) Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al; TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS) : a multinational open-label randomized trial. *Lancet* 2014; 384 (9955) : 1673-1683
- 14) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 2006; 104 (4) : 1737-1738
- 15) Neki R, Miyata T, Fujita T, et al. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res* 2014; 133 (5) : 914-918
- 16) Matsukawa Y, Asano E, Tsuda T, et al. Genotyping analysis of protein S-Tokushima (K196E) and the involvement of protein S antigen and activity in patients with recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 2017; 211: 90-97
- 17) Ogasawara MS, Inuma Y, Aoki K, et al. Factor XIII but not protein C, protein S, antithrombin III or factor X III as a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75 (5) : 916-919
- 18) Inuma Y, Sugiura-Ogasawara M, Makino A, et al. Coagulation factor XIII activity, but not an associated common genetic polymorphism (46C/T), is linked to recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2002; 77: 353-356
- 19) Asano E, Ebara T, Yamada-Namikawa C, et al. Genotyping analysis for the 46 C/T polymorphism of coagulation factor XIII and the involvement of factor XIII activity in patients with recurrent pregnancy loss. *PlosOne* 2014; 9 (12) : e114452
- 20) Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, et al. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril* 2013; 100 (6) : 1629-1634

## 原 著

## 胎盤遺残のため産褥搬送された4例の検討

4 cases of postpartum transfers due to retained placenta

遠藤 理砂  
Risa ENDO山田 里佳  
Rika YAMADA星野 沙樹  
Saki HOSHINO牧野 明香里  
Akari MAKINO北川 雅章  
Masaaki KITAGAWA和田 鉄也  
Tetsuya WADA鷺見 整  
Tadashi SUMI

愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation  
of Agricultural Cooperatives

**【概要】** 胎盤遺残 (retained placenta) は産後出血や感染の原因となるため子宮底マッサージや用手剥離で胎盤娩出を試みる。しかし、癒着胎盤の場合は無理な剥離が大量出血を引き起こす事になるため、全身状態が安定していれば待機的治療を選択することもある。

2015年4月から2016年3月までに胎盤遺残のため産褥搬送された4例を、妊娠歴、既往歴、分娩様式、出血量、治療、病理結果等を後方視的に検討した。4例とも体外受精・初産婦で子宮内容除去術の既往歴があった。4例のうち2例は到着時既にショックバイタルであったため早急な治療を要した。うち1例は子宮全摘術を行い、病理結果から癒着胎盤と診断された。もう1例は経腹エコー下で胎盤用手剥離を行い、病理結果から癒着胎盤の所見なしと診断された。全身状態が保たれていた2例は、造影MRI検査を施行し胎盤の評価を行った。1例は、癒着胎盤の可能性がありと診断し、内腸骨動脈バルーン留置下で子宮内容除去術を行った。もう1例は、癒着胎盤は否定的であったため経腹エコー下で子宮内容除去術を行った。以上より、出血コントロール良好で全身状態が保たれている症例では、時間的猶予があり治療の選択肢が広がることがわかった。

**Key Words :** *retained placenta, postpartum transport, placenta accreta, contrast-enhanced MRI, internal iliac arteries balloon occlusion*

## 緒 言

胎盤遺残の頻度は0.01%から3.3%<sup>1)</sup>、米国では、経陰分娩の2%から3%<sup>2)</sup>と様々な報告がある。好発部位は子宮底部側<sup>3)</sup>で、要因として中絶や帝王切開などの子宮内操作の既往・

微弱陣痛による分娩遷延があげられる<sup>2) 4)</sup>。産後出血や子宮内感染の原因となるため、一般的に胎盤用手剥離を試みるが、癒着胎盤の可能性も念頭におき、診断・治療方法を決定する<sup>5)</sup>。癒着胎盤は前置胎盤で発生率が1/2,500と高く、常位癒着胎盤は1/22,000で分娩前に診断するのは困難である<sup>5)</sup>。緊急を要する場合は超音波検査を施行し、時間的猶予がある場合は、造影MRIによる胎盤血流の確認やT2強調像で胎盤・筋層を確認する。T2強調像では、筋層は低信号、胎盤は高信号となるため穿通胎盤・嵌

## 連絡先:

遠藤 理砂

愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院 産婦人科  
〒498-8502 愛知県弥富市前ヶ須町南本田396

TEL : 0567-65-2511 FAX : 0567-67-3697

E-mail : 590096@kainan.jaaikosei.or.jp

入胎盤の診断が可能なが多いとの報告がある。しかし、絨毛が子宮筋層表面と癒着するが筋層内には侵入していない楔入胎盤は診断が困難である<sup>3)</sup>。今回、分娩後に胎盤遺残のため産褥搬送となった4症例を経験したので後方視的に検討した。

## 症 例

### 《症例1》

年 齢：35歳

妊娠分娩歴：1妊0産

既往歴：子宮内膜搔爬術（内膜ポリープ）

現病歴及び経過：体外受精で妊娠成立し、前医で妊娠41週3日、吸引分娩となった。胎盤用手剥離を試みるも約2/3遺残し、出血量約5,000ml、徐々に血圧低下したため補液・輸血を施行しながら当院に搬送された。救急車内でさらに約3,000mlの出血があり、来院時（分娩後約2時間30分）JCSⅢ、血圧70/50mmHg、心拍数115回/分、白血球18,100/μl、ヘモグロビン5.0g/dl、血小板数117,000/μl、血清FDP2.5μg/ml、血漿フィブリノーゲン81mg/dl、PT19.6秒、ATⅢ27%、ショックインデックス1.67、DICスコア14点で産科的DIC基準を満たしていた。腔内にはガーゼが大量に挿入され、非凝固性の性器出血を認めた。超音波検査にて子宮内に長径約90mmの胎盤遺残を認め、遺残による弛緩出血および出血性ショックと診断した。すぐにICU入室し大動脈閉塞バルーンカテーテル留置後、子宮全摘術を施行した。手術所見では、子宮は極度に弛緩し長径30cm程度、子宮頸管は血液貯留にて腔管との境界が不明慮なほど拡張していた。摘出子宮前面に割を入れると、筋層と胎盤が強固に癒着しており癒着胎盤の所見を認めた。術中出血量は5,000ml以上で分娩後からの全出血量は10L以上であった。全輸血量は、前医からの輸血量とあわせRCC23U、FFP17U、PC20Uとなった。術後、徐々に全身状態改善し翌日には一般病床に転棟、11病日には退院となった。

病理結果：一部、絨毛が脱落膜を介さずに

子宮筋層内に直接接しているが、絨毛が子宮筋層に陥入する像はなく、楔入胎盤（Placenta accreta）であった。

### 《症例2》

年 齢：30歳

妊娠分娩歴：2妊0産（自然流産歴1回）

既往歴：子宮内容除去術（流産後）

現病歴及び経過：体外受精にて妊娠成立し前医で妊娠40週2日、経陰分娩後に胎盤用手剥離を試みるも約1/3遺残した。オキシトシン点滴と腔内にガーゼが充填された状態で当院へ搬送された。前医での出血量は約2,000mlであった。来院時（分娩後約1時間30分）、意識状態清明、血圧79/63mmHg、心拍数150回/分、白血球26,200/μl、ヘモグロビン7.0g/dl、血小板233,000/μl、血清FDP9.8μg/ml、血漿フィブリノーゲン106mg/dl、PT18.8秒、ショックインデックス1.9、DICスコア13点で産科的DIC基準を満たし、腹部エコーで長径83mmの胎盤遺残を認めた。補液にて血圧90/55mmHgまで改善したが、術前検査施行中に再度急激な血圧低下あり昇圧薬を使用しながらICU入室した。手術準備及び輸血をしながら経腹エコー下で胎盤用手剥離を試み、癒着胎盤の所見なく剥離可能であった。全出血量は5,000ml以上で、RCC12U、FFP8Uの輸血を要した。胎盤娩出後、オキシトシン10U、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩0.2mg、子宮底マッサージ、クーリングにて止血良好であった。翌日には一般病床に転棟し、8病日に退院となった。1カ月後、超音波検査にて子宮内に径約3cmのhigh echo像を認めた。臨床的な癒着胎盤と診断し自然排出を期待し外来で超音波検査にて経過観察したところ、徐々に縮小し1年後に完全消失した。

病理結果：一部、絨毛間腔に血腫が形成され母体側の胎盤にフィブリンが析出している。絨毛組織に壊死巣はなく、子宮筋層は付着していない。癒着胎盤の所見は認めなかった。

## 《症例 3》

年齢：30歳

妊娠分娩歴：3妊0産（自然流産歴2回）

既往歴：子宮内容除去術（流産後）

現病歴及び経過：体外受精により妊娠成立し前医で妊娠37週6日、吸引分娩となった。胎盤は自然剥離しなかったため、経腹エコー下で胎盤の用手剥離を試みられた。約440g胎盤を摘出したが、出血が持続し強い抵抗があったため胎盤が遺残した状態で中断された。産後出血量は1,226ml、RCC4U施行された。その後、全身状態が落ち着いていたため、産褥3日目に患者の子宮温存希望もあり子宮動脈塞栓術を考慮され搬送となった。来院時、全身状態は良好で、白血球15,100/ $\mu$ l、ヘモグロビン8.5g/dl、血小板223,000/ $\mu$ lであった。経腔エコーでは子宮筋層と胎盤の辺縁が不鮮明であり、color dopplerで血流がやや豊富で癒着胎盤を否定できなかった（図1）。造影MRIでは、子宮体部から底部に長径85mmの胎盤遺残を認めた。

T2強調画像と造影MRIでは子宮底部・後壁の胎盤と筋層の境界が不明瞭で筋層の菲薄化を認めた。胎盤は子宮筋層より濃染されており血流が豊富で癒着の可能性が示唆された（図2-A、図2-B）。出血が落ち着いていたため子宮内感染に注意しながら、6病日（産褥9日）まで自然剥離を待ったが剥離せず、超音波検査で変化は見られなかった。7病日、出血コントロールできなければ子宮動脈塞栓・腹式子宮単純子宮全摘術への移行を考慮し、内腸骨動脈バルーン留置下で子宮内容除去術を施行した。出血はほとんど無く約200gの胎盤を除去し終了した。経過良好なため11病日に退院となった。1カ月後の超音波検査で明らかな遺残を認めず癒着はなかった。

病理結果：絨毛膜板直下に比較的境界明瞭な絨毛組織の壊死巣を認める。絨毛組織の子宮筋層内浸潤は明らかではない。変性した遺残胎盤（Degenerated remnants of Placental disc）であった。

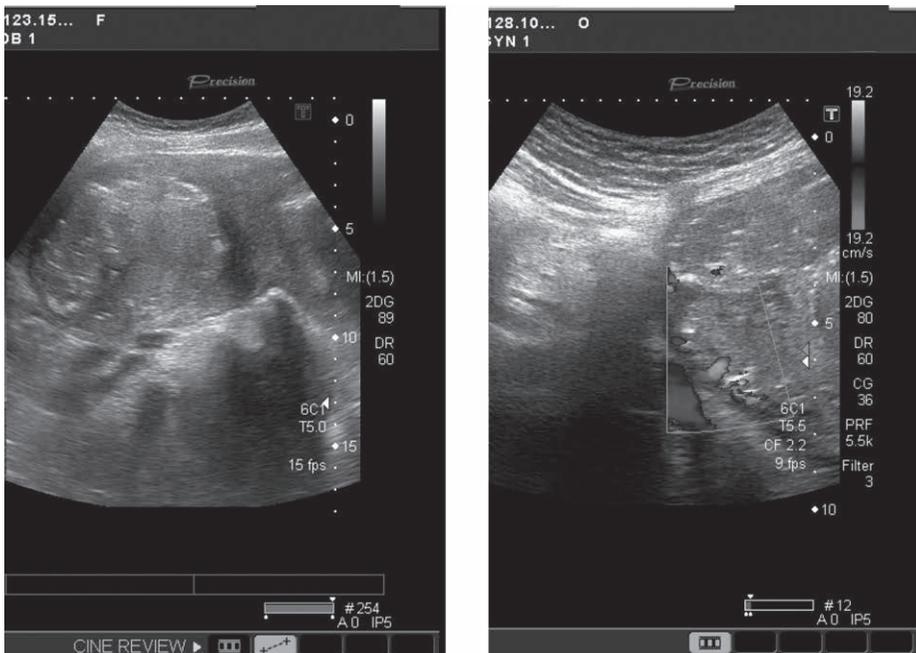
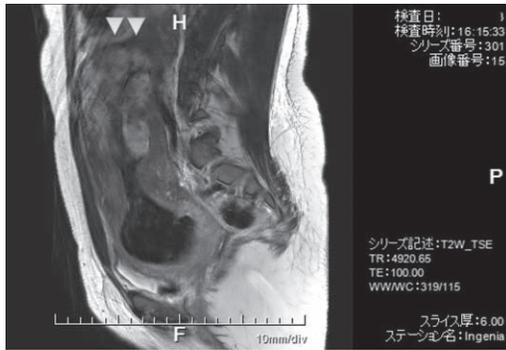
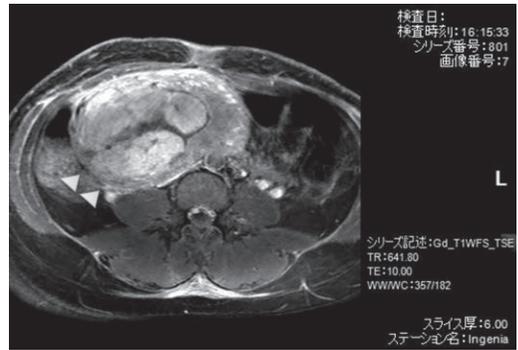


図1 経腹エコー下で胎盤と筋層の辺縁不鮮明  
color dopplerで胎盤辺縁の血流を認める。



A : T2 強調画像



B : 造影脂肪抑制 T1 強調画像

図 2

A : 子宮底部で筋層の非薄化を認める。

B : 境界が不明瞭で非薄化した筋層を認める。子宮筋層より胎盤が強く濃染されており、血流が予想される。筋層外までおよぶ変化は認められない。

#### 《症例 4》

年 齢 : 38 歳

妊娠分娩歴 : 2 妊 0 産

既往歴 : 人工妊娠中絶術

現病歴及び経過 : 体外受精にて妊娠成立し、前医で妊娠 40 週 5 日、児頭骨盤不均衡のため帝王切開術を施行した。術中に胎盤の用手剥離を試みたが、すべては娩出できず約 2/3 遺残しそのまま閉腹となった。娩出した胎盤は 185g であった。術中出血量は不明で輸血は施行せずに経過した。全身状態が落ち着いていたため産褥 8 日目まで自然剥離を待ったが娩出には至らず、癒着胎盤を考慮し当院へ搬送された。来院時、全身状態良好、白血球 10,200/ $\mu$ l、ヘモグロビン 9.1g/dl、血小板 375,000/ $\mu$ l、経膈エコーで癒着胎盤を強く疑う所見は無かった。造影 MRI では子宮底部・右側に長径 120mm の胎盤を確認したが、積極的に癒着を疑う所見を認めなかった (図 3)。放射線科医師とも相談し内腸骨動脈バルーン留置は不要と判断した。3 病日 (術後 11 日目)、腹部エコー下で子宮内容除去術を施行した。術中出血量は 935ml で、術後はメチルエルゴメトリンマレイン酸塩 0.2mg 静注し止血良好であり、8 病日で退院となった。1 カ月後の超音波検査では明らかな遺残を認めず癒着はなかったと診断した。

病理結果 : 絨毛組織にはフィブリン沈着や凝



図 3 T2 強調画像

筋層と胎盤の境界は明瞭である。

固壊死がみられ、平滑筋は認められない。変性した遺残胎盤 (Degenerated remnants of Placental disc) である。

#### 結 果

症例 1・2 では、産科的 DIC 基準を満たしており早急な治療が必要であった。症例 1 は、子宮全摘術を行い、病理診断で癒着胎盤と診断された。症例 2 は、用手剥離を施行したが、処置後も約 3cm の胎盤遺残を認めた。外来で経過観察し 1 年後には完全に自然消失した。症例 3・4 では、全身状態が保たれており、時間的余裕があった。症例 3 は、造影 MRI で癒着胎盤の可能性があると判断し、内腸骨動脈バル

表 1 症例背景

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢	35 歳	30 歳	30 歳	38 歳
妊娠分娩歴	1 妊 0 産	2 妊 0 産	3 妊 0 産	2 妊 0 産
妊娠方法	体外受精	体外受精	体外受精	体外受精
子宮手術既往	あり	あり	あり	あり
分娩形式	誘発・吸引	正常	吸引	帝王切開
分娩から搬送までの時間	150 分	90 分	産褥 3 日	産褥 8 日
意識状態 BP : mmHg SI Hb : g/dl	JCS : III 70/50 1.67 5.0	意識清明 79/63 1.9 7.0	意識清明 134/93 — 8.5	意識清明 111/61 — 9.1
前医出血量 (ml) 全出血量	5,000ml 以上 10L 以上	2,000ml 5,000ml 以上	1,200ml 1,400ml	不明 900ml (当院)
輸血量	RCC : 23U FFP : 17U PC : 20U	RCC : 12U FFP : 8U —	RCC : 4U — —	— — —
遺残胎盤長径	90mm	83mm	85mm	120mm
処置前評価方法	超音波検査	超音波検査	超音波検査 造影 MRI	超音波検査 造影 MRI
治療	子宮全的術	用手剥離	子宮内容除去術 (バルーン留置下)	子宮内容除去術
胎盤病理	癒着胎盤	癒着胎盤所見なし	癒着胎盤所見なし	癒着胎盤所見なし
最終診断	癒着胎盤	臨床的な癒着胎盤	癒着なし	癒着なし

ン留置下で子宮内容除去術を行った。症例 4 は、造影 MRI で癒着胎盤は否定的であった。2 例とも 1 カ月後の超音波検査で子宮内に胎盤遺残を認めなかった (表 1)。

### 考 察

胎盤遺残とは、胎児娩出後 30 分以上経過しても胎盤が完全に娩出されず子宮内に残った状態で、剥離胎盤が遺残する場合 (胎盤嵌頓あるいは剥離胎盤遺残) と剥離異常のため胎盤が遺残する場合 (付着胎盤あるいは癒着胎盤) があ

る。このうち付着胎盤は、胎盤の欠損なく剥離が可能であるが、癒着胎盤の場合は完全な胎盤の剥離は不可能で、胎盤の用手剥離は子宮穿孔の危険を伴う<sup>5)</sup>。

子宮内操作の既往・6 回以上の経産婦・35 歳以上の高齢出産・帝王切開歴等は、癒着胎盤のリスク因子となるが、今回経験した 4 例とも、子宮内操作の既往を認めた。体外受精は、前置胎盤のリスク因子として知られている<sup>6)</sup> が、癒着胎盤のリスクとなる可能性については、今後の検討課題である。

症例1・2のように、胎盤が遺残していて出血多量のため全身状態が維持出来ない場合は、癒着胎盤の評価を短時間で試行できる超音波検査で行い、早期に治療方針を立てなければならず、麻酔科医と共に全身状態を管理しながら子宮全摘術を想定した対応が必要である。症例1では、胎盤遺残を超音波検査で確認したが、全身状態が維持できないと判断したためすぐに子宮摘出術を施行した。症例2では、経腹エコー下で胎盤用手剥離を試みた際にスムーズに剥離できた。その後、全身状態が安定し退院した。1カ月後の超音波検査で遺残胎盤を認めたため臨床的な癒着胎盤と診断し1年外来で経過観察となった。

症例3・4のように、出血が落ち着き時間的余裕もある場合は、超音波検査に加え造影MRIを施行し評価することができる。保存的治療の選択肢として、methotrexate (MTX) 投与、子宮動脈塞栓術 (uterine arterial embolization : UAE)、経頸管的切除術 (transcervical resection:TCR)、などが試みられる<sup>1) 7) 8)</sup>。出血・DIC・感染といったリスクに考慮しつつ、最終的な治療決定は、子宮温存・妊孕性・授乳・早期育児復帰といった患者の希望によるところが大きくなる。症例3では、超音波検査・MRI検査ともに癒着胎盤の可能性が示唆され、子宮動脈塞栓・腹式単純子宮全的術を考慮し内腸骨バルーン留置下で子宮内容除去術を行った。今回、放射線科医師と十分に協議・準備する時間があったこと、さらに患者へのインフォームドコンセントの結果からなるべく早期に育児復帰したいという患者の希望に沿う治療法が選択された。バルーンによる閉鎖は、子宮動脈塞栓術と異なり阻血するまでのタイムラグや、バルーンのずれ・破損等により阻血効果が不十分になる可能性がある。しかし、植田らも示唆しているように、子宮動脈の阻血時間が塞栓術に比べ短いため、妊孕性温存の予後は優れていると考えられる<sup>9)</sup>。今回、内腸骨にバルーンを留置したが、日本IVR学会によると予防的IVRには両側大腿動脈からシースを挿入し、両側内腸骨動脈の前枝もしくは

は総腸骨動脈に留置したカテーテルを胎児の娩出後に膨らませて、血流を遮断して出血量の減少をはかるが、バルーンカテーテルの位置についてはコンセンサスが得られていない。内腸骨動脈バルーン閉鎖では完全に出血コントロールができない場合があり総腸骨動脈閉鎖を推奨する意見もあるが、この場合、下肢動脈の血栓症のリスクがあること、手技中にヘパリン等の抗凝固剤を使用することによる出血が懸念される<sup>10)</sup>。また当院では、総腸骨動脈の遮断には7Frのカテーテルを使用し、子宮動脈や内腸骨動脈の遮断には5Frのカテーテルが使用されており、より低侵襲で抗凝固剤を使用しない内腸骨動脈が選択された。実際はバルーンを膨らませず、胎盤のみを摘出することが可能であった。今回の症例では、胎盤付着部が子宮底部・後壁にあったため、経腹エコーで描出しにくく、子宮筋層と胎盤の辺縁が不鮮明に見えたことと、color dopplerで血流がやや豊富に見えたため癒着胎盤を否定できなかった。また、造影MRIで胎盤と筋層が不鮮明で菲薄化していたため癒着胎盤の可能性があると判断した。しかし、付着部では子宮筋層が菲薄化していることが多い<sup>3)</sup>、子宮筋層と胎盤辺縁の判断が超音波検査・造影MRIともに困難でover diagnosisとなったと考える。症例4では、超音波検査・造影MRIともに癒着胎盤は否定的であった。授乳・早期育児復帰の希望もあり、3病日に腹部エコー下で子宮内容除去術をおこなった。

胎盤遺残の予後としてTimmermansらは、遺残胎盤の総量が子宮温存の成功に関与する<sup>11)</sup>としている。後藤らは16例の胎盤遺残を検討しており、うち1例は分娩後に胎盤用手剥離が試みられ産科危機的出血のため搬送されたが、その後出血量は減少し全身状態が保たれ、待機的管理で6カ月後に遺残胎盤消失を認めている。また無症状の6例は、遺残胎盤が3cm以下で、10カ月以内の自然消失を認めている<sup>1)</sup>。Sentilhesらの癒着胎盤に対する保存的治療の成績報告では、116例中87例で胎盤の自然消失を認め、胎盤消失期間は平均13.5週(4～

60週)としている<sup>12)</sup>。さらに遺残胎盤が3cm未満の場合、大量出血や子宮内感染の有害事象が起こる可能性が低く保存的治療が、可能であるとの報告もある<sup>1)</sup>。

今回4例とも3cm以上と大きく、前医で全て用手剥離が試みられている。症例2では、退院1カ月後に3cmの遺残胎盤を認めた。無症状であったため超音波検査にて経過観察を行い1年後に完全自然消失した。症例3・4では処置後、全身状態が落ち着いたため経過を見ながら診断・治療が可能であった。このことから遺残胎盤が3cm以上と大きな場合でも急性期をしのげた場合には、待機的管理も選択肢となると考える。当院では、待機的管理となった場合は、出血・DIC・感染といった医学的側面と患者の早期育児復帰といった社会的面から、経験的に約1週間～10日で外科的処置を行うようにしているが、適切な時期については今後の検討課題である。

#### 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

#### 文 献

- 1) 後藤亮子, 小関真理子, 金沢誠司, ほか. 当院における胎盤遺残16例の検討. 東京産婦会誌 2014; 63(4): 599-603
- 2) Coviello EM, Grantz KL, Huang CC, et al. Risk factors for retained placenta. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2015; 213: 864.e1-864.e11
- 3) 田中優美子. 産婦人科の画像診断 東京: 金原出版株式会社 2014: 620-637
- 4) Ashwal E, Melamed E, Hirsch L, et al. The incidence and risk factors for retained placenta after vaginal delivery—a single center experience. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2014; volume 27: 1897-1900
- 5) 公益社団法人日本産科婦人科学会. 9) 癒着胎盤. 産婦人科研修の必修知識 2016-2018: 275-278
- 6) Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al: Placenta accrete, increta, and percreta. Williams obstetrics. 21th edition 2001: 640-642
- 7) 奥田靖彦, 小笠原英理子, 笠井真祐子, ほか. 特集知っておきたい重症産褥合併症4胎盤遺残, 胎盤ポリープ. 産科と婦人科 2012; 79(9): 1102-1108
- 8) 藤澤夏行, 戸草明日香, 長谷川純子, ほか. 癒着胎盤の5例: 子宮温存を目指した治療法の選択. 岩手県立病院医学会雑誌 2013; 53(1): 37-62
- 9) 植田多恵子, 荒牧聡, 卜部理恵, ほか. 内腸骨動脈バルーン閉塞法を併用して子宮鏡下に摘出した胎盤ポリープの一例. 日産婦内視鏡学会 2016; 31(2): 429-433
- 10) 中島康雄, 金澤 右, 大須賀慶吾, ほか. 産科危機的出血に対するIVR施行医のためのガイドライン2017. 日本IVR学会: 20-23, 49-58
- 11) Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ. Conservative management of abnormally invasive placentation. Obstet Gynecol Surv 2007; 62: 529-539
- 12) Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, et al. Fertility and pregnancy following pelvic arterial embolization for postpartum haemorrhage. BJOG 2010; 117: 84-93



## 下肢の壊死性筋膜炎から劇症型レンサ球菌感染症分娩型へ 進展したと考えられる1例

A case report of perinatal type streptococcal toxic shock syndrome caused  
by necrotizing fasciitis of the lower extremity

高松 愛  
Ai TAKAMATSU

水野 輝子  
Teruko MIZUNO

原 茉里  
Mari HARA

小笠原 桜  
Sakura OGASAWARA

小崎 章子  
Shoko KOZAKI

木村 直美  
Naomi KIMURA

樋口 和宏  
Kazuhiro HIGUCHI

池内 政弘  
Masahiro IKEUCHI

若山 伸行  
Nobuyuki WAKAYAMA

江南厚生病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Konan Kosei Hospital

**【概要】** 劇症型 A 群レンサ球菌 (GAS) 感染症は急速に全身状態が悪化し多臓器不全に至る。妊婦では「分娩型」と呼ばれ、非常に稀な疾患であるが一般的な劇症型よりも症状は激烈で母児ともに致死率が高い。GAS による下肢の壊死性筋膜炎を前駆症状とした劇症型 GAS 感染症分娩型と考えられる症例を経験したので報告する。患者は 32 歳、1 経産、妊娠 27 週 1 日より左下肢蜂窩織炎の診断で前医に入院となった。病変が拡大し、左下肢筋膜炎を疑われたため当院に転院搬送となった。壊死性筋膜炎の診断でデブリドマン施行後、陣痛発来し急速に経陰分娩に至った。いずれの培養からも GAS は検出されなかったが抗ストレプトリジン-O 抗体 (ASO) 上昇から溶連菌感染症と診断され、劇症型 GAS 感染症分娩型と推定された。母児ともに経過は良好であった。劇症型 GAS 感染症は上気道症状を前駆症状とした報告が多いが、軟部組織感染も前駆症状となる可能性が示された。妊婦の高熱、軟部組織感染を認めた場合、GAS 感染を鑑別疾患の 1 つとし、分娩型への移行も念頭に置いて治療を計画するべきである。

**Key Words :** group A streptococcus, pregnancy, necrotizing fasciitis

### 緒 言

劇症型 A 群レンサ球菌 (GAS) 感染症は上気道炎や軽度の外傷が契機となり発症し、患者は呼吸困難、悪心・嘔吐、筋痛および不安定感などの精神症状を訴える。壊死性軟部組織炎は本疾患の半数程度に合併する。急速に全身状

態が悪化し多臓器不全に至り、致死率は 40% に達する<sup>1) 2)</sup>。妊婦における劇症型 GAS 感染症は分娩型と呼ばれ、強い子宮収縮を特徴とする。母および児の予後は不良で、致死率は 80% との報告もある。溶連菌が原因菌と考えられる下肢の壊死性筋膜炎を発症し、27 週 3 日、早産となったが生児を獲得した症例を経験したので報告する。

### 連絡先 :

高松 愛

愛知県厚生農業協同組合連合会 江南厚生病院

〒483-8704 愛知県江南市高屋町大松原 137 番地

TEL : 0587-51-3333 FAX : 0587-51-3300

E-mail : aitamatsuu927@gmail.com

### 症 例

年 齢 : 32 歳

妊娠分娩歴 : 2 妊 1 産

既往歴：なし

現病歴：A 病院で妊婦健診を受けており経過は問題なかった。妊娠 27 週 1 日より左下腿の外果痲痺より発赤腫脹が出現した。B 病院に蜂窩織炎の診断で入院となりアンピシリン (ABPC) 1g × 2/日 で治療を開始された。翌日、左大腿部まで発赤腫脹が拡大し、筋膜炎を疑われ当院へ転院搬送となった。

入院時現症：妊娠 27 週 3 日、体温 38.3 度、血圧 103/64 mmHg、心拍数 136 回/分、意識清明。

血液検査所見：(表 1) 左下腿から大腿にかけて発赤、腫脹、多数の水疱形成を認めた (図 1, 2)。

表 1 血液検査所見

WBC	12,000	/μl	Na	131	mmol/l
Hb	10.8	g/dl	K	2.8	mmol/l
Ht	30.8	%	Cl	101	mmol/l
Plt	16,3000	/μl	CRP	28.21	mg/dl
Alb	2.5	g/dl	ASO	感度以下	
AST	141	IU/l	PT-INR	1.22	
ALT	61	IU/l	APTT	48.2	sec
Cre	0.54	mg/dl	Fib	531	mg/ml
BUN	9.3	mg/dl	FDP	26.3	μg/ml
Glu	134	mg/dl	D-dimer	13.5	μg/ml



A

整形外科医により左下腿壊死性筋膜炎と診断された。産科にコンサルトがあった。内診所見は子宮口閉鎖、胎児発育は週数相当、第一骨盤位で子宮収縮は認めなかった。妊娠週数を鑑み、妊娠継続したまま治療を行うこととした。ドリペネム (DRPM) 1g × 3/日、クリンダマイシン (CLDM) 600mg × 3/日 を投与開始し、緊急デブリドマンを行った。術後、経腹超音波にて児の生存を確認した。この時、子宮収縮はなかった。1 時間後、陣痛発来し、早産となった (27 週 3 日、分娩時出血量 370g)。整形外科病棟に入院し極めて急速に分娩が進行したため、CTG は記録できなかった。児は、1218g、男児、Apgar score 8/8、臍帯血 pH 7.096、PCO<sub>2</sub> 71.2mmHg、PO<sub>2</sub> 13.3mmHg、HCO<sub>3</sub> 21.4mmol/l と呼吸性アシドーシスを認めたがはっきりとした原因は不明だった。NICU に入院し、人工呼吸器管理となった。入院時血液検査では WBC 7,700/μl、CRP 0.02mg/dl であった。胎盤病理所見では絨毛膜羊膜炎の所見は認められなかった。

その後、患者は心拍数 100/分程度の頻脈が続いていたが第 4 病日には安定し、血圧は 100/60mmHg 程度で推移した。体温は第 1 病日に 39.2℃ まで上昇した後、37 ~ 38℃ 台で経過し、第 11 病日に 2 回目のデブリドマンを施行し第 12 病日より解熱した。

左下肢のデブリドマンを更に 1 回追加し、陰



B (拡大)

図 1 来院時下肢

左足部に多数の水疱形成があり、足背皮膚は一部壊死性変化あり。左下腿は緊満し、膝蓋骨頭側まで皮膚発赤と圧痛を認めた。

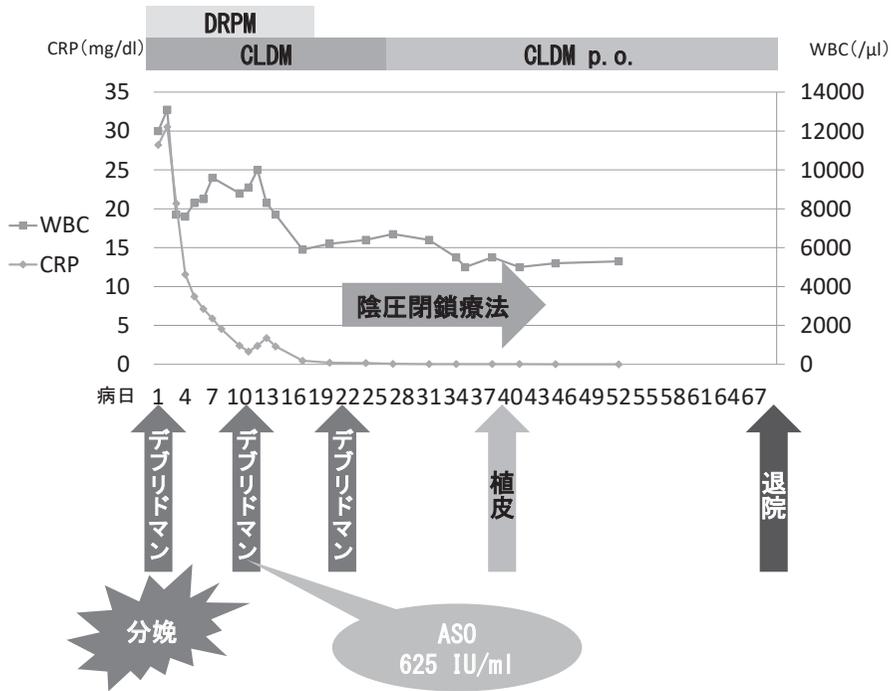


図2 入院後経過：WBC、CRPの推移

圧閉鎖療法後に植皮を行い、第69病日に独歩にて退院となった。児は両側未熟児網膜症のため、日齢45にレーザー治療をし日齢74、修正38週に2832gで退院となった。(図3)

前医で抗生剤治療が開始されていたため血液培養、患部の培養はいずれも陰性だったが、術後10日目のASOが625IU/mlと上昇が確認できたため、溶連菌による壊死性筋膜炎と考えられた。

考 察

劇症型 GAS 感染症は上気道炎や軽度の外傷が契機となり発症し、患者は呼吸困難、悪心・嘔吐、筋痛および不安定感などの精神症状を訴える。壊死性軟部組織炎は本疾患の半数程度に合併する。急速に全身状態が悪化し多臓器不全に至り、致死率は40%に達する<sup>1) 2)</sup>。

妊婦においては「分娩型」と呼ばれる。多くの場合、上気道から血行性に子宮筋層に感染を発症し、陣痛を誘発し、分娩に至ることもあ

る。また、子宮筋層内で増殖した菌が全身へと広がり敗血症性ショックを惹起する。急激に進行し、高率に胎児、母体の死亡の転機に至る極めて重篤な病態である<sup>3)</sup>。

本症例は下肢病巣の拡大の速さから劇症型溶連菌感染症を想定して治療開始した。いずれの培養、病理検査からも菌は検出されなかったがASOの上昇から溶連菌感染症であることが確定した。ASOはC群、G群でも上昇し、近年ではC、G群による劇症型感染症の報告も散見されるが、分娩型の報告はない。術後1時間という極めて短時間で分娩に至っていることから、GAS 感染症分娩型であったと推定した。

Yamadaらは妊娠中の劇症型 GAS 感染症の55例について検討し、83%が経産婦であり、90%が妊娠末期に発症していると報告している<sup>4)</sup>。妊娠末期の妊娠子宮は特に血流が豊富であり細菌感染を起こしやすく、体積も大きいため、爆発的に菌量が増えると推測されている<sup>5)</sup>。

発症に季節性があり、3月から5月の春が56%を占める。インフルエンザ様症状で発症し高熱(94%)や胃腸症状(49%)、呼吸器症状(40%)を呈し、その多くは早期にショック状態(91%)に至り、胎盤早期剥離にみられるような強い子宮収縮(73%)を認める。予後良好であった症例の因子として、ショックに至らなかったこと、腹膜炎や筋膜炎、髄膜炎、関節炎といった局所の感染巣の存在が挙げられている<sup>4)</sup>。局所の感染があると、単なる上気道炎としての対応ではなく早期に抗生剤が投与されることが予後を改善するのではないかと推測される。

本症例も頻脈ではあったがショック状態とはならず、壊死性筋膜炎という局所感染が存在した。前医ですでに抗生剤投与が開始されていたことで進行を遅らせることができたのではないかと考えられる。また、中期の発症であり、子宮の体積や血流も少なく全身状態が保たれていたと考えられる<sup>6)</sup>。

分娩型が軟部組織感染から発症したという報告はない<sup>2)</sup>。NikolaouらはEscherichia coli、Staphylococcus epidermidisなどを原因菌とする壊死性筋膜炎から子宮収縮が抑制できず、27週で死産となった症例を報告しているが、GASによる壊死性筋膜炎が先行した劇症分娩型は非常に稀なケースである<sup>7)</sup>。

本疾患の治療法については確立されたものはないが、速やかな抗菌剤治療と全身状態悪化に対する集中治療が基本となる。抗菌剤はアンピシリン2g×6回/日が推奨されている。外毒素の制御と組織への移行性を考慮しクリンダマイシンの併用も勧められている<sup>8)</sup>。他に、免疫グロブリンの投与も予後を改善させたとの報告がある<sup>4)</sup>。壊死性筋膜炎で原因菌が同定されていない場合、カルバペネムなどの広域抗菌薬を使用しなければならない<sup>9)</sup>。

本症例が早産に至った原因として手術そのものによる影響も否定できない。しかし、一般的に、妊娠中期は非産科手術による早産のリスクは低く<sup>10)</sup>、Balinskaiteらは、整形外科手術の相対危険度は高くないと報告している<sup>11)</sup>。

今回は早産となるまで、劇症型GAS感染症

分娩型を想定しておらず、術前から術後にかけて児および、子宮収縮のモニタリングが十分できていなかった。妊婦における軟部組織感染では劇症型GAS感染症分娩型の前駆症状となりうることを認識し、母体の抗菌剤治療、全身管理のみではなく、胎児心拍や子宮収縮の評価が重要であると考えられた。

## 結 語

妊娠中期に壊死性筋膜炎から発症した、GAS感染症劇症分娩型と推定される症例を経験した。軟部組織感染から進展する分娩型も念頭に置き、十分な母児の状態把握および早期からの抗菌剤治療が重要である。

## 利益相反について

本論分に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

## 参考文献

- 1) 清水可方. 劇症型A群レンサ球菌感染症. 総合臨床2007; 56: 931-937
- 2) 小林康祐, 宇田川秀雄. A群レンサ球菌. 産科と婦人科2008; 11: 1536-1542
- 3) 宇田川秀雄. 「産科型人食いバクテリア」(劇症型A群レンサ球菌感染症)の診断と治療のポイントとは?. Thrombosis Medicine. 2013; 3: 76-80
- 4) Yamada T, Yamada T, Yamamura MK, et al. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. J infect 2010; 60: 417-424
- 5) 毛山 薫, 平野浩紀, 中山 彩, 國見幸太郎. 劇症型A群レンサ球菌感染症(分娩型)にて母児ともに死亡に至った一例. 現代産婦人科 2010; 59: 175-179
- 6) 村上幸祐, 福原 健, 長谷川雅明. 妊娠中期に発症したA群レンサ球菌感染症の1例. 倉敷中病年報 平成25年; 76: 121-124
- 7) M Nikolaou, P Zampakis, V Vervita, et al. Necrotizing Fasciitis Complicating Pregnancy: A Case Report and Literature Review. Case Report in Obstetrics and Gynecology ;2014; 505410

- 8) Stevens DL, Bryant AM, Yan S. Invasive group A streptococcal infection : New concept in antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 297-301
- 9) 岩田健太郎, 宮入 烈. 抗菌薬の考え方, 使い方 ver2. 2006 ; 中外医学社 ; p99
- 10) 照井克生, 保科真由. 産科における麻酔. *Fetal&Neonatal Medicine* 2012 ; 4 : 26-31
- 11) Balinskaite V, Bottle A, Sodhi V, et al. The Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Following Nonobstetric Surgery During Pregnancy: Estimates From a Retrospective Cohort Study of 6.5 Million Pregnancies. *Ann Surg* 2017; 266: 260-266



## 膀胱拡大術後妊娠に対して両側腎瘻造設を要した一例

A Case of Bilateral Percutaneous Nephrostomy on Pregnancy with History of Augmentation Cystoplasty

白石 佳孝 Yoshitaka SHIRAI SIHI	加藤 紀子 Noriko KATO	服部 渉 Wataru HATTORI
大堀 友記子 Yukiko OHORI	小川 舞 Mai OGAWA	加賀 美帆 Miho KAGA
安田 裕香 Yuka YASUDA	伊藤 聡 Satoru ITO	大脇 太郎 Taro OWAKI
佐々木 裕子 Yuko SASAKI	波々伯部 隆紀 Takanori HOHOKABE	丸山 万理子 Mariko MARUYAMA
林 和正 Kazumasa HAYASHI	茶谷 順也 Junya CHAYA	山室 理 Osamu YAMAMURO

名古屋第二赤十字病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

**【概要】** 腸管利用膀胱拡大術後の妊娠に対して、尿路管理に苦慮し、帝王切開術で出産に至った一例を経験した。症例は24歳の初産婦で先天性二分脊椎症に伴う神経因性膀胱に対して7歳時にS状結腸による膀胱拡大術を施行されていた。妊娠26週1日に腎機能低下を認め、当科へ紹介受診となった。当科での精査では腎機能の低下に加えて、MRI検査で右側優位の両側水腎症と尿管の拡張・途絶を認めたことから、妊娠子宮の尿管圧迫による腎後性腎不全と診断し、入院管理とした。入院後double-J型の尿管ステントの挿入を試みたが、膀胱拡大術後の影響から留置できず、両側の腎瘻を造設した。腎瘻造設後は尿量も確保でき、腎機能も速やかに改善した。妊娠33週4日、規則的な子宮収縮と子宮頸管長の短縮を認め、切迫早産として入院管理とした。腹腔内は膀胱拡大術後による強度の癒着が疑われたため、妊娠34週0日より子宮収縮抑制剤を中止し、経膈分娩方針とした。しかし、子宮収縮に比して内診所見の進行を認めず、妊娠37週2日で選択的帝王切開術を施行した。開腹所見では子宮体部まで拡大膀胱が癒着しており、子宮体部縦切開で児を娩出した。術後6日目に両側腎瘻よりdouble-J型の尿管ステントを順行性に挿入し、術後3か月で両側の尿管ステントを抜去したが、腎機能の悪化なく経過した。分娩後、妊娠子宮の復古に伴って尿管の閉塞症状は改善したと考えられた。

膀胱拡大術後の妊娠では、泌尿器科的合併症に留意しつつ妊娠、分娩管理を行うことが重要である。

**Key Words :** *augmentation cystoplasty, pregnancy, percutaneous nephrostomy, renal fistula, urinary tract infection*

### 連絡先 :

白石 佳孝  
名古屋第二赤十字病院 産婦人科  
〒466-8650 愛知県名古屋市長和区妙見町2番地の9  
TEL : 052-832-1121 FAX : 052-832-1130  
E-mail : shiraishi@nagoya2.jrc.or.jp

### 緒 言

近年、二分脊椎症に伴う神経因性膀胱に対しては消化管を用いた膀胱拡大術が広く施行されてきた。手術方法及び管理が確立してきたことにより、二分脊椎患者の生命予後やQOL

(quality of life) は明らかに向上しており、その結果二分脊椎症患者でも妊娠・出産が可能となっている。膀胱拡大術後妊娠において、難治性の尿路感染の管理が重要とされている<sup>1) - 2)</sup>。

今回我々は、幼少期にS状結腸を利用した膀胱拡大術を施行された妊婦において、妊娠経過中に妊娠子宮の尿管圧迫による腎後性腎不全を来したが、double-J型の尿管ステントが挿入困難であり、両側の腎瘻造設によって妊娠継続が可能となった症例を経験したため報告する。

### 症 例

患者は24歳、0経妊0経産、既往歴として先天性二分脊椎症がある。生後3か月で脊髄脂肪腫に対して手術歴があり、7歳時に神経因性膀胱に対して、S状結腸利用膀胱拡大術及び膀胱尿管逆流防止術(Cohen法)を施行されており、当院小児科にて経過観察されていた。家族歴に特記事項はない。

自然周期にて妊娠成立後、近医産婦人科で妊娠管理を受けていた。妊娠経過は順調で、腎盂腎炎を3回発症していたものの、抗生剤治療で改善していたが、妊娠26週1日に当院小児科での血液検査で腎機能低下を認め、当科へ紹介受診となった。

患者は身長152cm、体重51kgであり、BMIは22であった。体温は36.8度と発熱を認めず、脈拍は88/minで血圧は収縮期128mmHg、拡張期80mmHgと正常値であった。また腹部痛や背部痛といった所見は認めなかった。

受診時の血液・尿検査所見を表1に示す。白血球は7400/ $\mu$ l、CRPも0.20mg/dl以下と正常値であり炎症所見は認めなかった。Cre 1.25mg/dl、eGFR 45.1%と腎機能異常を認めていたが、その他の凝固機能も正常であり、尿検査でも異常所見を認めなかった。

経腹超音波検査所見では、母体の両側腎臓においてgrade3-4の水腎症を認めた(図1)。胎

表1 来院時血液・尿検査所見

血算	白血球数：7400/ $\mu$ l(リンパ球：14.6%、単球：3.2%、好中球：80.8%、好酸球：1.1%、好塩基球：0.3%)、赤血球数：260 $\times$ 104/ $\mu$ l、血色素量：8.3g/dl、血小板数：26.5 $\times$ 104/ $\mu$ l
生化学	TP: 6.43g/dl、AST: 15IU/l、ALT: 12IU/l、LDH: 165IU/l、Cr: 1.25mg/dl、eGFR: 45.1、BUN: 19.0mg/dl、UA: 5.84mg/dl、T-Bil: 0.62mg/dl、Na: 139mEq/l、K: 4.4mEq/l、Cl: 112mEq/l、Ca: 9.3mg/dl、IP: 3.0mg/dl、CRP: 0.20mg/dl
凝固系	PT: 12.1秒、INR: 1.00、APTT: 25.2秒、fibrinogen: 378.0mg/dl
尿定性	潜血(-)、蛋白(-)、糖(-)、ケトン体(-)、尿混濁(-)、白血球定性(-)、亜硝酸塩(-)

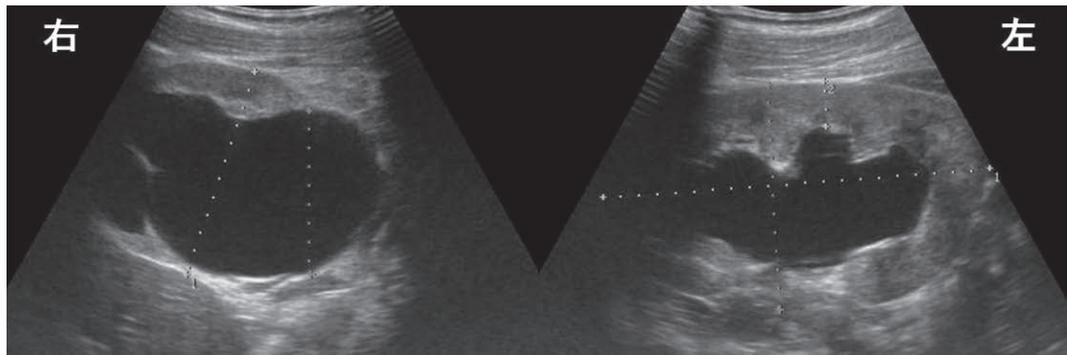


図1 経腹超音波検査所見

母体両側腎盂の拡張を認め、両側腎臓でgrade3-4の水腎症を認める。(右側：grade4、左側：grade3)

児超音波検査所見では推定体重 1006g (mean +0.8SD)、羊水量は正常であり胎児に異常を認めず、臍帯動脈血流も正常だった。

胎児心拍数陣痛図では reassuring fetal status であったが、不規則な子宮収縮を認めた (図 2)。また経膈超音波検査では子宮頸管長 14mm と短縮傾向を認めたため (図 3)、切迫早産と診断し、入院管理とした。

入院後、水腎症の精査目的で MRI 検査を施行した。MRI 検査所見では右側優位な両側水腎症に加えて (図 4)、両側尿管の拡張と途絶

を認め (図 5)、妊娠子宮による尿管圧迫から腎後性腎不全に至っていると判断した。

入院 2 日目に泌尿器科医師により、両腎ドレナージ目的で尿管に double-J 型の尿管ステントを留置しようと試みたところ、膀胱拡大術後の影響からか、膀胱鏡で尿管口を確認することができず、挿入困難であった。そのため、入院 3 日目に両側の腎瘻造設を施行した。腎瘻造設時には多量の希釈尿の流出を認めた。腎瘻造設後は尿量も確保され、速やかに腎機能の改善を確認できた。その後、切迫早産徴候も落ち着い

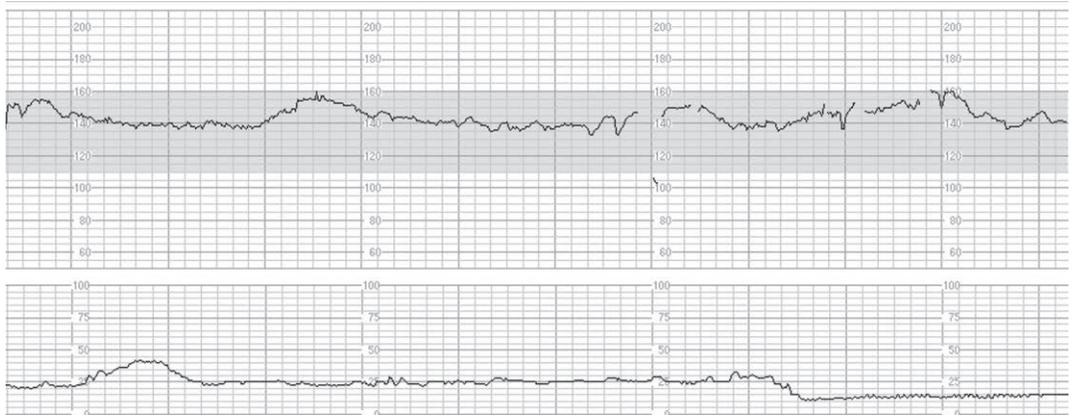


図 2 胎児心拍数陣痛図 (妊娠 26 週 1 日)

心拍数基線は 150bpm、細変動は中等度、一過性頻脈を認める。不規則な子宮収縮を認める。



図 3 経膈超音波検査所見 (妊娠 26 週 1 日)

頸管長は 14mm と短縮を認める。また子宮頸管が膀胱 (矢印) 側へ偏移している。

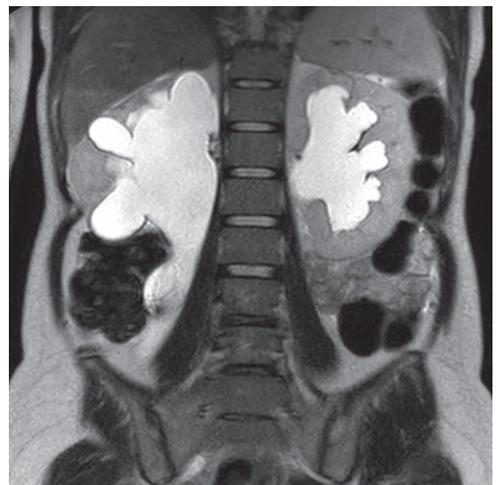


図 4 4MRI 画像検査 (T2 強調 冠状断面)

右側優位に両側水腎症を認める。

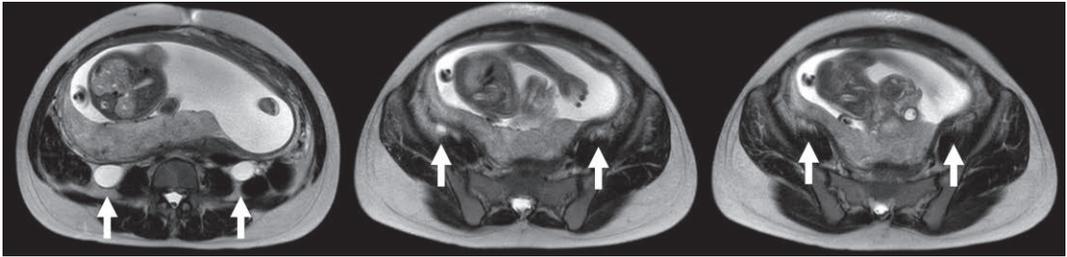


図5 MRI画像検査（T2強調 横断面）  
尿管の拡張（左図矢印）と途絶（右図矢印）を認める。

ていたため、妊娠31週6日に退院となった。

妊娠33週4日、外来受診時に胎児心拍数陣痛図で8分間隔の規則的な子宮収縮を認めため、再入院となり、塩酸リトドリン塩酸塩の点滴治療を開始した。膀胱拡大術後の影響により、腹腔内の癒着が強く疑われる状態であることから、帝王切開術による分娩は周辺臓器損傷の危険性が高いということを考慮し、34週時点で子宮収縮抑制剤を中止することで分娩が進行することを期待し、経膈分娩方針とした。

妊娠34週0日より子宮収縮抑制剤を中止したが、子宮収縮に比して内診所見の進行を認めず、また内診所見では子宮腔部を12時方向に触れ、前回入院時のMRI検査所見でも子宮頸管が腹側へ挙上しており（図6）、経膈分娩は困難と判断し、帝王切開での分娩方針へと変更した。

妊娠37週2日に外科医師・泌尿器科医師待機下のもとに、全身麻酔下で選択的帝王切開術を施行した。麻酔方法に関しては、既往の二分脊椎症を考慮し、全身麻酔となった。術中所見は、子宮体部付近まで膀胱の癒着を認め、子宮体部縦切開で児を娩出した。術中出血量は750ml（羊水込み）、出生児は在胎37週2日、出生体重は2750g、apgar score 1点（1分値）、5点（5分値）であり、sleeping babyであった。臍動脈血ガスはpH7.313、BE0.0mmol/lであった。呼吸障害を認めNICUへ入院管理となったが、その他に明らかな異常所見を認めず、日齢5日目にNICU退院となった。

母体の術後経過も問題なく経過し、術後6日目に両側腎瘻よりdouble-J型尿管ステントを

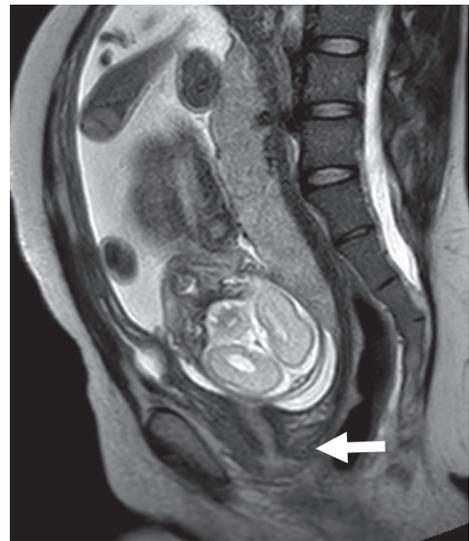


図6 MRI画像検査（T2強調 矢状断面）  
子宮頸管（矢印）が腹側へ挙上しており、子宮と膀胱の癒着を疑う所見を認める。

順行性に挿入して腎瘻を抜去した後に、術後7日目に退院となった。その後、泌尿器科外来で一度腎盂腎炎を発症したが、抗生剤治療と尿管ステント交換にて軽快し、術後3ヶ月時点で両側の尿管ステントを抜去したが、腎機能低下なく経過し、分娩後の子宮復古に伴って、尿管の閉塞症状は改善した。

## 考 察

近年、先天性二分脊椎症に伴う神経因性膀胱に対して、幼少期に腸管を利用した下部尿路再建術が施行されていることから、本邦でも膀胱拡大術後の妊娠についての報告が散見される。

膀胱拡大術後の妊娠経過で最も多い問題点とされているのは難治性の尿路感染症の管理であり、多くの文献で尿路感染の管理に関して検討されている<sup>1) - 3)</sup>。本症例でも妊娠経過で合計4回腎盂腎炎を繰り返していることから、尿路感染の管理は重要と考えられる。ただし、これらの報告の多くではdouble-J型の尿管ステント留置で尿路管理が行われているが、本症例では膀胱拡大術後の影響で膀胱から尿管口を確認できず、尿管ステントの挿入が困難であり、両側の腎瘻造設によって尿路管理を行った。谷口らによる報告では片側の水腎症に対して片側腎瘻造設を行っている<sup>4)</sup>。本症例では両側の水腎症を認めるものの、尿路管理としては片側の腎瘻造設での管理も可能ではないかと検討された。しかし、尿管閉塞の原因が妊娠子宮による尿管圧迫である可能性を考慮すると、分娩後には子宮復古に伴って尿管の閉塞は改善することが予想されるため、両側に腎瘻を造設することとなった。結果として、分娩後も妊娠前と同程度の腎機能を保てており、両側での腎瘻造設が奏功したと考えられる。

分娩方法については、膀胱拡大術後においても膀胱頸部形成を行っていない場合には経膈分娩も可能だと言われているが<sup>1)</sup>、本症例では他院での幼少期の手術だったため、膀胱頸部形成に関しては不明な状態であった。しかし、内診所見やMRI検査所見から、子宮腹側と膀胱に強固な癒着が疑われたため、37週時点での選択的帝王切開術とした。開腹時の腹腔内所見によっては、泌尿器科医師や消化器外科医師と合同での手術の可能性もあり、選択的帝王切開術が好ましいと判断した。

また本症例のように、幼少期に尿路再建が施行されている場合、再建術の詳細が不明であり、妊娠子宮による位置関係の変化も考慮しての術中操作は困難なことが予想される。本症例では膀胱を剥離することは肉眼的所見から困難であると判断し、子宮体部縦切開での児娩出となった。山崎らの報告でも、膀胱拡大術後1年での妊娠にも関わらず、子宮と膀胱の癒着は完全には剥離できず、子宮体下部での帝王切開は

不可能であったと報告している<sup>5)</sup>。このことから、膀胱拡大術後の妊娠における帝王切開では手術前より子宮体部切開の可能性を踏まえて本人、家族への手術説明も必要となってくると考えられる。

今回の妊娠に関して、本症例のように妊娠子宮による尿管圧迫で水腎症を来している場合、次回も同様に水腎症を呈する可能性が高いと考えられる。そのため、妊娠経過では母体の腎臓も常に超音波検査で確認しつつ、腎盂の拡張を認める際には早期に尿管ステントの留置を検討することが必要となる。本症例では膀胱拡大術後の影響により、膀胱から尿管口を確認できないことから、次回妊娠時にも尿管ステント留置を検討する必要はあるが、場合によっては腎瘻造設が必要となる可能性も考慮しなければならない。

膀胱拡大術後の妊娠においては、尿路管理や尿路感染に留意しながらの妊娠管理が必要となり、尿管ステントの留置や腎瘻造設といった泌尿器科的処置が必要となることも少なくない。また分娩方法に関しても十分に検討が必要であり、帝王切開での分娩となる際には腹腔内の癒着が強く疑われることから、周辺臓器の損傷に留意しつつ、他科と連携しながら慎重に手術を行うことが必要である。

#### 利益相反について

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。

#### 参考文献

- 1) Hill DE, Kramer SA. Management of pregnancy after augmentation cystoplasty. J Urol 1990; 144: 457-9
- 2) Fenn N, Conn IG, German KA, et al. Complication of Clam enterocystoplasty with particular reference to urinary tract infection. J Urol 1992; 69: 366-8.
- 3) Greenwell TJ, Venn SN, Creighton S, et al. Pregnancy after lower urinary tract reconstruction for congenital abnormalities.

- BJU Int 2003; 92: 773-7
- 4) 谷口明久, 柿崎秀宏, 村雲雅志ほか. 腸管利用膀胱拡大術後の妊娠・出産例の検討. 日泌尿会誌 2002; 93: 39-43
- 5) 山崎雄一郎, 家後理枝, 東間欽ほか. 膀胱拡大術後に出産した二分脊椎症例の1例. 日泌尿会誌 1997; 88: 632-635

## 帝王切開術後に肺水腫を発症したこつぼ心筋症亜型と 診断された一例

A case of Takotsubo cardiomyopathy with acute pulmonary edema  
after cesarean section

早川 明子 <sup>1)</sup> Akiko HAYAKAWA	西川 尚実 <sup>1)</sup> Naomi NISHIKAWA	柴田 春香 <sup>1)</sup> Haruka SHIBATA
十河 千恵 <sup>1)</sup> Chie SOGO	松浦 綾乃 <sup>1)</sup> Ayano MATSUURA	川端 俊一 <sup>1)</sup> Shun-ichi KAWABATA
中元 永理 <sup>1)</sup> Eri NAKAMOTO	加藤 智子 <sup>2)</sup> Satoko KATO	
尾崎 康彦 <sup>1)</sup> Yasuhiko OZAKI	柴田 金光 <sup>1)</sup> Kanemitsu SHIBATA	

名古屋市立西部医療センター 産婦人科<sup>1)</sup>, 南生協病院 産婦人科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City West Medical Center

<sup>2)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Minami Seikyo Hospital

**【概要】** たこつぼ心筋症は比較的新しい疾患概念で、突然の胸痛や胸部不快感、呼吸困難など急性冠症候群に似た症状を呈するが、冠動脈支配と一致しない左室壁運動異常を示す疾患である。発症誘因として身体的、精神的ストレスやカテコラミンの関与が考えられている。疾患が広く認知されるに伴い周産期発症のたこつぼ心筋症の報告もみられるようになってきた。また、近年周産期に発症する急性心不全の原因としてたこつぼ心筋症が注目されている。

今回我々は双胎妊娠で切迫早産のため塩酸リトドリンを長期使用したのち、予定帝王切開術後に肺水腫を発症し、たこつぼ心筋症亜型(逆たこつぼ型)と診断された症例を経験した。妊娠による心負荷、長期の塩酸リトドリン投与、周産期の身体的ストレス等がたこつぼ心筋症の発症に関与したと考えられた。本邦では切迫早産に対し塩酸リトドリンを長期使用する傾向があり、また、双胎妊娠や既往帝王切開術を適応とした帝王切開術例も増えている。妊娠に関連して心不全を起こす疾患として周産期心筋症、肺塞栓症などが知られるが、たこつぼ心筋症も鑑別疾患として考慮する必要がある。

**Key Words :** *acute pulmonary edema, cesarean section, peripartum cardiomyopathy, ritodrine hydrochloride, Takotsubo cardiomyopathy*

### 緒 言

たこつぼ心筋症は佐藤らが急性冠症候群の症候を示すが冠動脈病変がなく、左室造影で心尖部がバルーン状を示す症例に、その特徴的な造影像を「ツボ型」と形容して1990年に本邦から初めて報告された疾患である<sup>1)</sup>。精神的ストレスや身体的侵襲が誘因となることが指摘され

#### 連絡先 :

早川 明子  
名古屋市立西部医療センター 産婦人科  
〒462-8508 愛知県名古屋市北区平手町1丁目1番地1  
TEL : 052-991-8121 FAX : 052-916-2038  
E-mail : a.hayakawa.51@west-med.jp

表1 たこつぼ心筋症 診断基準

日本循環器学会による診断基準 <sup>3)</sup>
心尖部のバルーンリングを呈する原因不明の疾患で、左室は「たこつぼ」に類似する形態を呈する。多くの場合、一ヶ月以内に収縮異常は軽快する。左室が主に傷害されるが、右室に病変が及ぶこともある。左室流出路狭窄を呈することもある。脳血管疾患に伴いたこつぼ型心筋症類似の病態を呈することもあるが、特発性たこつぼ型心筋症とは別個に取り扱う。
〈除外項目〉
A. 冠動脈の優位狭窄病変の存在や冠攣縮（冠動脈造影検査が必要）
B. 脳血管疾患
C. 褐色細胞腫
D. 心筋炎
Mayo Clinic Diagnostic Criteria for apical ballooning syndrome / takotsubo cardiomyopathy <sup>4)</sup>

1. Transient hypokinesis, akinesis, or dyskinesis of the left ventricular mid-segments with or without apical involvement; the regional wall motion abnormalities extend beyond a single epicardial vascular distribution; a stressful trigger is often, but not always present.
2. Absence of obstructive coronary disease or angiographic evidence of acute plaque rupture.
3. New electrocardiographic abnormalities ( either ST-segment elevation and/or T-wave inversion) or modest elevation in cardiac troponin.
4. Absence of :
  - a. Pheochromocytoma
  - b. Myocarditis

ており、大規模災害の被災地で報告が急増して広く知られるようになった<sup>2)</sup>。2007年に日本循環器学会から診断ガイドラインが作成された(表1)<sup>3)</sup>。2000年以降は海外からの報告も増加し、国際的にはMayo Clinicの診断基準が汎用されている(表1)<sup>4)</sup>。

日本循環器学会の診断基準では左室心尖部のバルーン状拡張と定義されているが、広義の症候群としてとらえると4割で心室中部と心基部の壁運動異常を示す非典型例が見られる<sup>5)</sup>。典型例・非典型例で年齢や性差の有意差はないとする報告<sup>6)</sup>がある一方、若年に亜型が多いとする報告もある。病態は十分に解明されていないが心臓支配交感神経が発症に関わると考えられている。心尖部に高密度に $\beta$ 受容体が存在するため、急激な血中アドレナリン濃度上昇時に陰性変力作用が生じ心尖部に壁運動低下が起こるといふ仮説があり、典型例と非典型例での壁運動異常部位の違いは $\beta$ 受容体の分布の違いによるものと考えられている<sup>7)</sup>。

採血検査ではトロポニンやCPK (Creatine Phospho Kinase) などの心筋逸脱酵素の上昇を認めるが、心筋梗塞に比べるとたこつぼ心筋症

ではその上昇は軽微であることが多い。ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (Brain Natriuretic Peptide ; BNP)、血中カテコラミン濃度の上昇は比較的高度である。心電図では急性冠症候群に似て発症直後にST上昇がみられ、広範な誘導でT波が陰転し、次第に陰性部分が深くなりQT延長を伴う。これらの変化は徐々に回復する<sup>8)</sup>。多くの場合数日から数ヶ月で左室壁運動異常は正常化し予後は良好である一方、重篤な基礎疾患をもつ場合には死亡例もみられる。高齢の女性に多い傾向が知られておりエストロゲンが関与するといわれる<sup>9)</sup>。合併症として急性冠症候群と同様に心不全、不整脈、肺水腫やショックなどがみられる。治療として心不全に対しては利尿薬や $\alpha$ 1刺激薬が用いられ、フォスフォジエステラーゼ阻害剤も有用とされる。重篤な心不全を生じた場合は大動脈バルーンポンピングや経皮の心肺補助装置も用いられる。交感神経活性化による凝固能亢進に対してはヘパリンなどの抗凝固薬を用いることもある。

今回我々は双胎妊娠、切迫早産のため塩酸リトドリンを長期使用し、帝王切開術後に肺水腫を発症したたこつぼ心筋症亜型と診断された症例

を経験したので、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者は33歳の女性、2妊0産であった。既往歴、手術歴として1年前に異所性妊娠のため左卵管切除術を受けていた。自然妊娠の一絨毛膜二羊膜双胎妊娠成立であった。他院にて妊婦健診を受診し、当院での里帰り分娩を予定していた。

妊娠24週3日に双胎間輸血症候群と診断され、前医にて胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した。この時期から下腹部痛などの切迫早産症状があり、塩酸リトドリン持続点滴を開始した。前医での塩酸リトドリンの最大投与時は200 $\mu$ g/minであった。妊娠30週5日に塩酸リトドリン165 $\mu$ g/minで持続静注しながら当院に母体搬送となった。切迫早産症状は落ち着いていたため、塩酸リトドリンは105 $\mu$ g/minまで漸減した。双胎妊娠のため選択的帝王切開術を予定し、妊娠34週2日に術前検査を行い、異常は認めなかった(図1A, 図2A)。また妊娠中に高血圧、蛋白尿や浮腫などの異常は認めなかった。

妊娠37週1日に予定帝王切開術を施行し

た。塩酸リトドリン持続静注は手術5時間前に中止した。麻酔はL4/5から高比重マーカイン0.5% 2.6mgをくも膜下に注入した。術中の収縮期血圧は100から120mmHg、脈拍は60から80回/分であった。術中の出血は693g(羊水込み)、輸液は1950mLであった。術中にメチルエルゴメトリン0.2mg、ミダゾラム3mg、メトクロプラミド10mgを投与した。児は第1子が1968g、Apgar Score8/9(1分/5分)、臍帯動脈血ガスpH7.335、BE -6.1、第2子は2120g、Apgar Score8/8(1分/5分)、同pH7.278、BE -5.1であった。両児とも低出生体重児のためNICU入院となった。

帰室後から呼吸苦、不穏症状が生じ、心拍数40回/分の徐脈を認めた。酸素投与を開始し(経鼻2L/分)、アトロピン0.25mg静脈内投与したところ、心拍数は60回/分前後に回復し症状はやや改善した。血圧は110/70mmHg前後であった。術後5時間経過した頃に呼吸苦が増悪し、血中酸素飽和度が80%後半に低下した。経鼻酸素を5L/分に増量したが酸素化改善せず、両肺野の呼吸音低下、末梢チアノーゼを認めたため、肺塞栓症を疑い造影CTを施行した。造影CTにて肺動脈内に造影欠損

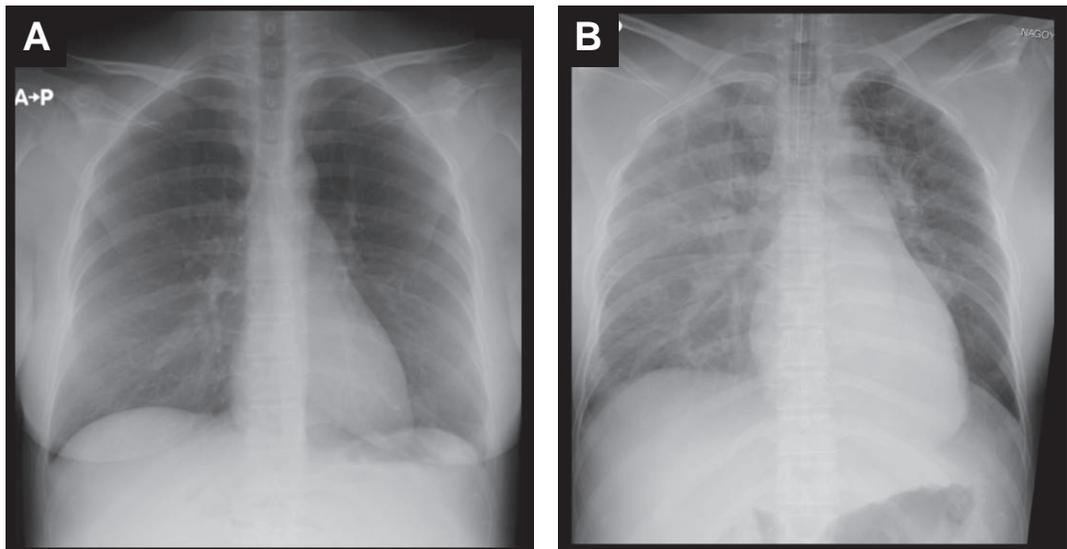
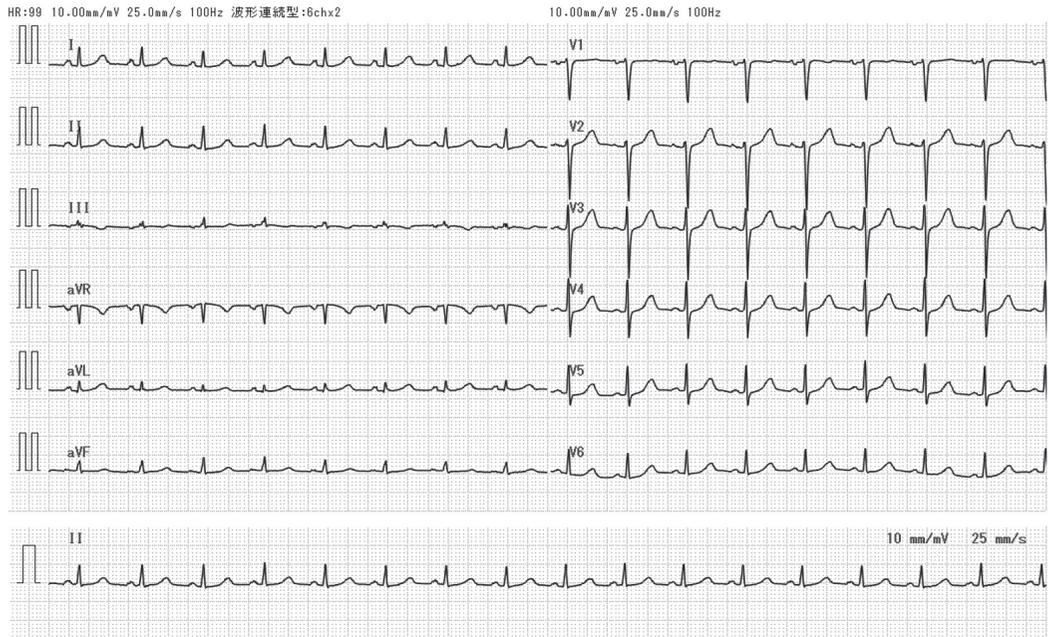


図1 胸部単純X線写真

A: 術前 異常なし B: 術後 CTR52% 心拡大、肺うっ血、air bronchogramがみられる。

A



B

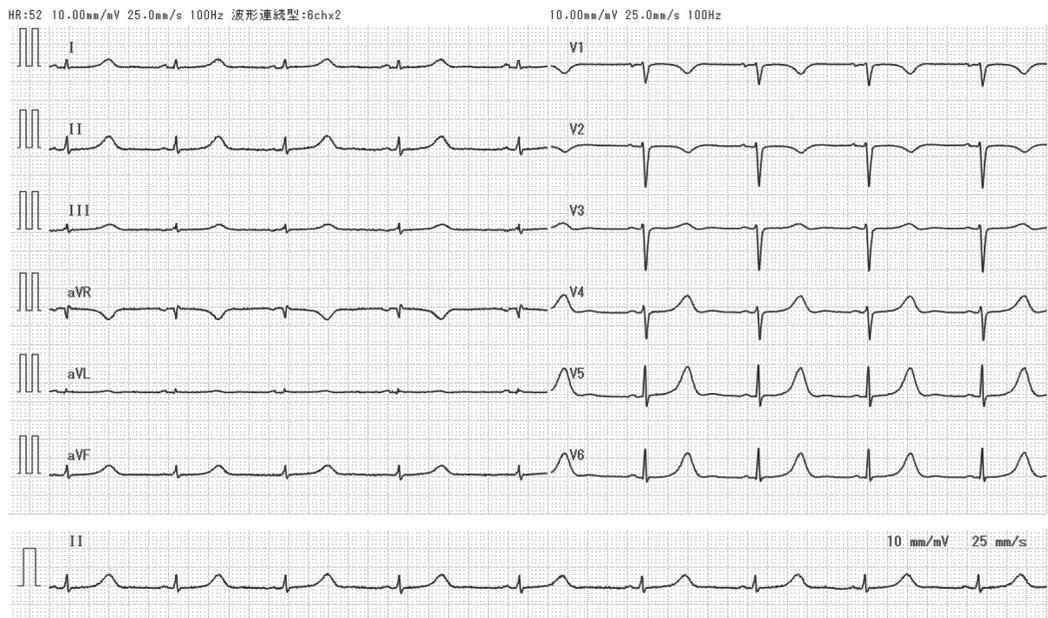


図2 標準12誘導心電図

A: 術前 ST異常なし QT正常 (QTc406ms) 洞性頻脈あり

B: 術後1日 V1-2に陰性T波、QT延長 (QTc535ms) を認める。

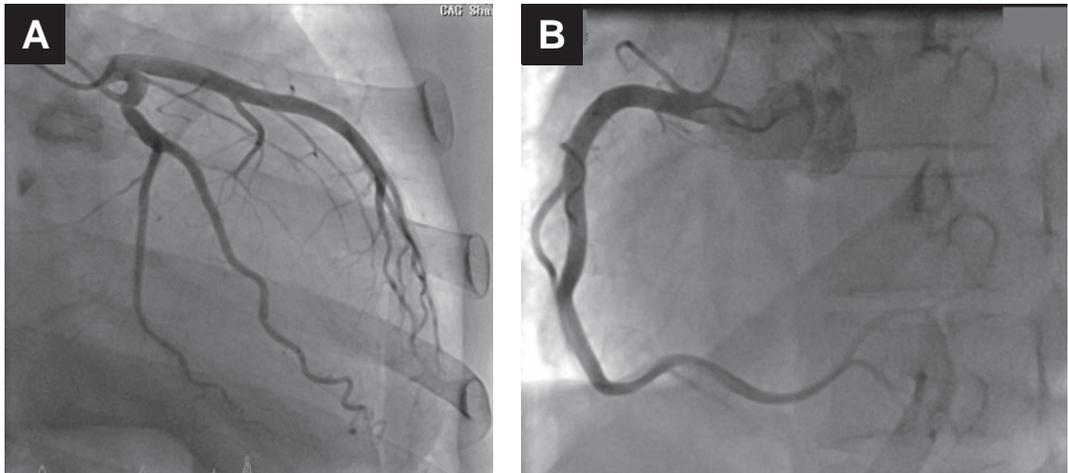


図3 冠動脈造影

A・B：冠動脈に有意な狭窄を認めない。

表2 心筋逸脱酵素とBNPの推移

	正常値	術後1日	術後52日
CK-MB (U/L)	0 - 12	58.4	—
トロポニンI (ng/mL)	0 - 0.029	2.295	—
BNP (pg/mL)	0 - 18.3	773.8	0.3310

域はみられず、両側胸水を認め、胸部X線写真にて心拡大、両肺野の透過性低下がみられ(図1B)、急性心不全による肺水腫と診断した。リザーバマスクによる10L/分での酸素投与下でも酸素飽和度が70%台に低下したため、ICUに入室して気管内挿管し、人工呼吸器管理を行った。フロセミド投与を行って呼吸状態は改善したため、翌日に抜管し一般病棟に転棟となった。状態が安定したところで心機能について精査を行った。

心電図ではV1-2に陰性T波、QTc535msとQT延長を認めた(図2B)。血液検査にてCK-MB、トロポニン、BNPが高値であった(表2)。心臓超音波断層検査では左室基部の壁運動低下を認め、左室駆出率(Ejection Fraction; EF)は36.6%、心拍出量(Cardiac output; CO)は2.0L/minと低値であった。以上の検査からたこつぼ心筋症が強く疑われた。

たこつぼ心筋症の診断に冠動脈造影検査が必要であり、状態が安定していたため、冠動脈・左室造影を施行した。造影検査において冠動脈の有意な狭窄はなく(図3A, B)、左室造影では収縮期に左室基部の収縮が低下して心尖部のみが収縮しており、「逆たこつぼ型」様であった(図4A, B)。以上よりたこつぼ心筋症亜型と診断した。

術後1日から5日目までカルペリチド80μg/h、9日目までフロセミド20mg/dayを投与した。術後9日目に心臓超音波検査を施行しEF=67.0% CO=5.4L/minと心機能改善を認めた(図5)。術後10日目からアズセミド30mg内服に変更。状態安定したため同13日に退院となった。術後52日目にはBNPは正常値近くまで改善し(表2)、アズセミド内服を終了した。以後経過は良好である。

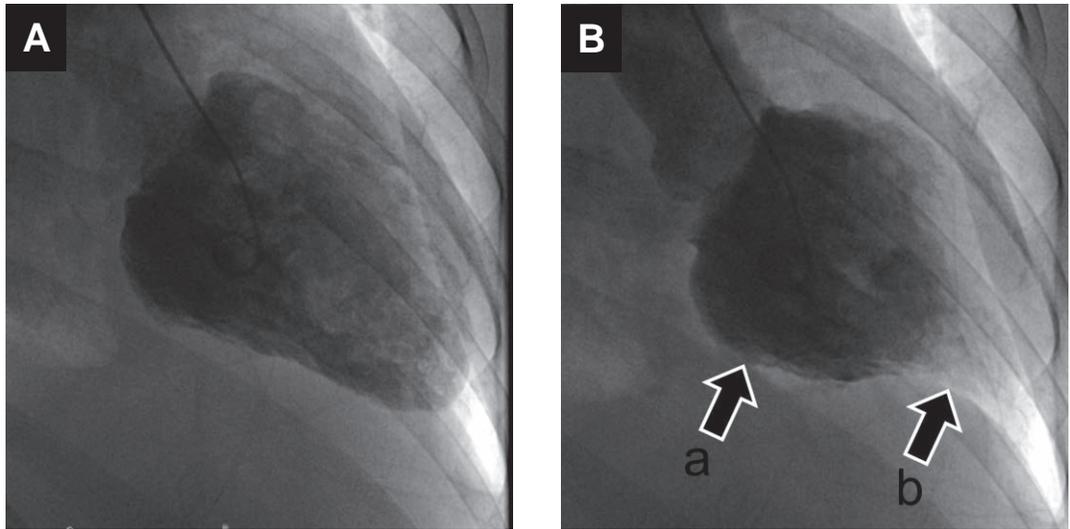


図4 左室造影

A：拡張期 左室全体が拡張している。

B：収縮期 正常であれば左室全体が収縮するべきだが、左室基部が収縮低下 (a)、心尖部のみ収縮 (b) しており、左室の収縮不全を認める。

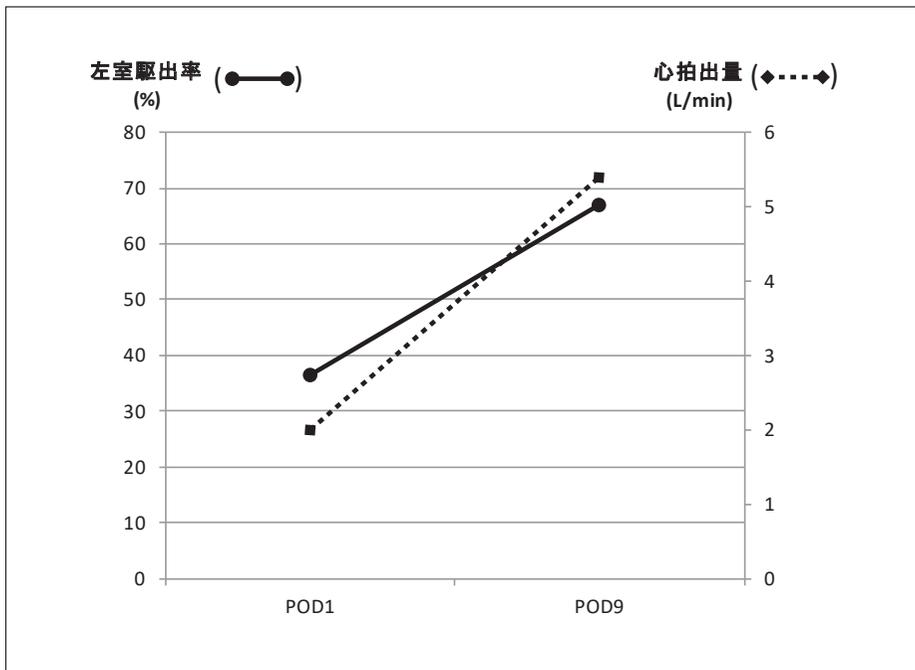


図5 左室駆出率と心拍出量の推移

## 考 察

周産期に発症する心不全、肺水腫の原因として妊娠高血圧症候群、塩酸リトドリンの投与、周産期心筋症などが考えられる。本症例では術前に高血圧、尿蛋白や浮腫などの症状はなく妊娠高血圧症は否定的であった。

塩酸リトドリンは $\beta$ 2刺激薬で子宮平滑筋および血管平滑筋の弛緩作用があり、本邦では子宮収縮抑制剤として広く用いられている。塩酸リトドリンは $\beta$ 1作用もわずかに併せ持つため頻脈、不整脈などの副作用が高頻度で生じる。長期使用では肺水腫などの副作用が報告されており、多胎妊娠であるほどその合併率は高いといわれる<sup>10)</sup>。塩酸リトドリンによる肺水腫の発症機序としてレニン-アンジオテンシン系の賦活化、抗利尿ホルモンの分泌促進による水やナトリウムの貯留作用、肺毛細血管圧の上昇と肺毛細血管透過性亢進作用などが考えられている。また塩酸リトドリンは微小冠動脈の攣縮を引き起こし直接的に心筋を傷害するとも考えられている。

本症例では約4ヶ月にわたり塩酸リトドリンを使用していた。たこつぼ心筋症の発症にはカテコラミン、交感神経の過剰亢進が関与しているといわれ、この症例では $\beta$ 2刺激薬である塩酸リトドリンの長期使用が関与していた可能性も否定できない。妊娠による循環血液量増加に伴う心負荷、塩酸リトドリンによる慢性的な心筋傷害や水分貯留などに加えて手術による身体的ストレスに対する内因性的カテコラミン作用、術中の過剰輸液による心負荷などが重なり手術直後にたこつぼ心筋症を発症し続発的に心不全、肺水腫を発症したと考えられる。

周産期に発症する心不全の原因としてはほかに周産期心筋症 (peripartum cardiomyopathy; 以下PCM) が知られている<sup>11)</sup>。PCMは分娩1ヶ月前から産褥5ヶ月に起こる原因不明の左室機能不全症による心不全を指し、Demakisらの診断基準では(1)分娩1ヶ月前から産褥5ヶ月に発症した心不全、(2)心不全の原因が不明、(3)心疾患の既往・徴候がない、と定義されており<sup>11)</sup>、本邦での発症率は2万分娩に1

例と推定されている<sup>12)</sup>。拡張型心筋症の一型とされ、半数で心機能は正常に回復、半数では心機能低下が残存し最重症例では心移植が必要となると言われる。発症原因としてはウイルス感染、自己免疫疾患、異型プロラクチンなどの関与が推察されている<sup>13)</sup>。本症例では明らかな感染はなく、免疫疾患もなかった。異型プロラクチンの測定は行っていない。PCMの危険因子として高齢妊娠、多胎妊娠、妊娠高血圧症や切迫早産治療などが挙げられる。

本症例は多胎妊娠で周産期心筋症のハイリスク群であり、Demakisらの診断基準にも当てはまるものの、冠動脈・心室造影を行ったことでたこつぼ心筋症亜型と診断することができた。周産期のたこつぼ心筋症については症例報告があるのみで<sup>13)</sup><sup>14)</sup>疫学的な頻度や発症時期は不明であるが<sup>15)</sup>、たこつぼ心筋症が身体的および精神的ストレスと強く関連していることから周術期の発症が多いと考えられる。

予後不良といわれる周産期心筋症と比較的予後良好なたこつぼ心筋症との鑑別は重要であるが、いずれの疾患も発症機序は十分に解明されておらず、今後の研究が待たれる。

## 結 語

今回子宮収縮抑制剤の長期投与後に帝王切開術を施行し、術後たこつぼ心筋症を発症した双胎妊娠の1例を経験した。周産期の心不全の原因として周産期心筋症、肺塞栓症などのほかにたこつぼ心筋症も鑑別疾患として考慮する必要があり、鑑別には心電図、心臓超音波検査、冠動脈および左室造影が有用であると考えられた。

## 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

## 文 献

- 1) 佐藤 光, 立石博信, 内田俊明, 他: 多枝spasmにより特異な左心室造影像「ツボ型」を示した stunned myocardium. 児玉和久, 土師一夫, 堀

- 章二編, 臨床から見た心筋細胞障害: 虚血から心不全まで. 東京: 科学評論社, 1990: 5-64.
- 2) Watanabe H. et al. : Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA*. 2005 ; 294 : 305-307.
  - 3) Kawai S. et al : Takotsubo Cardiomyopathy Group : Guidelines for diagnosis of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *Circ J*. 2007; 71 : 990-992.
  - 4) Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy) : a mimic acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008; 155 : 408-417.
  - 5) Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy) : frequency, mechanism, and prognosis. *Chest* 2007; 132 : 809-816.
  - 6) Sharkey SW, Maron BJ : Epidemiology and clinical profile of Takotsubo cardiomyopathy : *Circ J* 2014 ; 78 : 2119-2128.
  - 7) Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al : Stress (Takotsubo cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 ; 5 : 22-29.
  - 8) Tsuchihashi K, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis : a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction : Angina Pectoris – Myocardial Infarction Investigation in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001 ; 38: 11-18.
  - 9) Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. : Takotsubo cardiomyopathy : a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008 ; 118: 2754-2762.
  - 10) Armson BA, Samuels P, Miller F, et al. Evaluation of maternal fluid dynamics during tocolytic therapy with ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167: 758-765.
  - 11) Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44 : 964-968.
  - 12) Kamiya C, Kitakaze M, Ikeda T, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. *Circ J*. 2011; 75: 1975-1981.
  - 13) Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11: 364-370.
  - 14) Kraft K, Graf M, Karch M, Felberbaum R. Takotsubo syndrome after cardiopulmonary resuscitation during emergency cesarian delivery. *Obstet Gynecol*. 2017; 129 : 521-524.
  - 15) Bewzina P, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008; 122: 450-452.
  - 16) Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and Clinical Profile of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation J*. 2014; 78: 2119-2128.

## 異常血管を契機に術前に診断した常位癒着胎盤の一例

The case of placental accreta that diagnosed before an operation  
with abnormal blood vessel

伊藤 聡  
Satoru ITO

加藤 紀子  
Noriko KATO

白石 佳孝  
Yoshitaka SHIRAIISHI

服部 渉  
Wataru HATTORI

大堀 友記子  
Yukiko OHORI

小川 舞  
Mai OGAWA

加賀 美帆  
Miho KAGA

安田 裕香  
Yuka YASUDA

佐々木 裕子  
Yuko SASAKI

大脇 太郎  
Taro OWAKI

波々伯部 隆紀  
Takanori HOHOKABE

丸山 万理子  
Mariko MARUYAMA

林 和正  
Kazumasa HAYASI

茶谷 順也  
Junya CHAYA

山室 理  
Osamu YAMAMURO

名古屋第二赤十字病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

**【概要】** 今回我々は胎盤肥厚、異常血管を契機に術前に診断した常位癒着胎盤の一例を経験したので報告する。患者は31歳、1経妊1経産（経腔分娩）、既往歴、手術歴はなかった。顕微授精（ICSI-ET）にて妊娠成立した。里帰り分娩希望で前医受診するも胎児発育不全を指摘され妊娠35週1日、当院外来へ紹介受診となった。経腹超音波検査にて胎盤肥厚、また胎盤と子宮筋層の間に一部異常な血管エコー領域を認める部位があり、超音波パルスドプラ所見では動脈性の拍動を認めた。MRI検査を施行しT2スター画像で、胎盤と子宮筋層の間にflow voidが存在し、異常血管を疑う像を認め、癒着胎盤が疑われた。癒着胎盤での大量出血が危惧されたため、周術期出血減少目的で総腸骨動脈 balloon occlusion (CIABO) 併用下での帝王切開（妊娠36週0日）とした。児娩出後、胎盤の剥離徴候は無く、術前の予測通り、臨床的に癒着胎盤と診断し、子宮摘出を行った。出血量は910ml（羊水込）で無輸血で手術終了した。病理診断で子宮とともに摘出された胎盤はPlacenta accretaであった。適切な術前診断により、CIABO 併用下にて早期の妊娠子宮摘出術を行った。このため出血量の軽減、無輸血にて手術を終えることができた。これより子宮・胎盤間の異常血管像は癒着胎盤の可能性もあり、大量出血に対するの準備をして分娩を扱うことが必要だと考えられる。

**Key Words :** *lacenta accreta, cesarean hysterectomy, ICSI-ET, common iliac artery balloon occlusion (CIABO)*

## 緒 言

癒着胎盤は、産科危機的出血において極めて重要な疾患であり、前置胎盤や既往帝王切開後妊娠の場合には癒着胎盤の可能性を考慮して、大量出血に対するの準備をして分娩を扱うことが出来る。今回、これらのリスクがなく、また

### 連絡先：

伊藤 聡

名古屋第二赤十字病院 産婦人科

〒466-8650 愛知県名古屋市長和区妙見町2-9

TEL：052-832-1121 FAX：052-832-1130

E-mail：satoruito1123@nagoya2.jrc.or.jp

常位での癒着胎盤を術前に診断し、総腸骨動脈 balloon occlusion (CIABO) 併用下に帝王切開術、妊娠子宮摘出術を施行した1例を経験したため報告する。

### 症 例

患者は31歳、1経妊1経産（経膈分娩）、既往歴、手術歴はなかった。今回は顕微授精（ICSI-ET）にて妊娠成立した。里帰り分娩希望で前医受診するも胎児発育不全を指摘され妊娠35週1日、当院外来へ紹介受診となった。

胎児超音波検査ではBPD：8.37cm（-0.5SD）EFW：1646g（-2.6SD）とAsymmetrical FGRを認め、AFI：2.54cmと羊水過少を認めた。児に特記すべき奇形はなく、臍帯の血流異常も認めなかった。胎盤は前壁に付着しており、子宮付着面から6cmと著明に肥厚を認め（図1）、また胎盤と子宮筋層の間に一部異常な血管エコー領域を認める部位があった（図2）。胎児心拍数陣痛図ではreassuring fetal statusであり、子宮収縮を認めなかった。Asymmetrical FGR、羊水過少、胎盤肥厚の精査目的で同日入院となった。MRI検査を行いT2スター画像において胎盤と子宮筋層の間にflow voidが存在し、異常血管を疑う像を認めた（図3）。その部位での超音波パルスドプラ所見では動脈性の拍動を認める血管拡張した腫瘤像を、胎盤と子宮筋層の間に認め、癒着胎盤が疑われた。癒着胎盤での大量出血が危惧されるため、周術期出血減少目的で総腸骨動脈 balloon occlusion (CIABO) 併用下での帝王切開（妊娠36週0日）となった。児娩出後、癒着胎盤の場合に子宮を一期的に摘出するかどうか、あらかじめ本人、家族との話し合いを行った。本症例では1経産であり、その後の挙児希望はないことから、術中所見で癒着胎盤が確認された場合は、子宮摘出を希望された。

今回総腸骨動脈バルーンカテーテル留置時に、MRIで認められた異常血管の走行を確認する目的で帝王切開直前に血管造影検査をした。カテーテル挿入後、左総腸骨動脈より造影剤を流入すると、子宮体部まで上行したのち

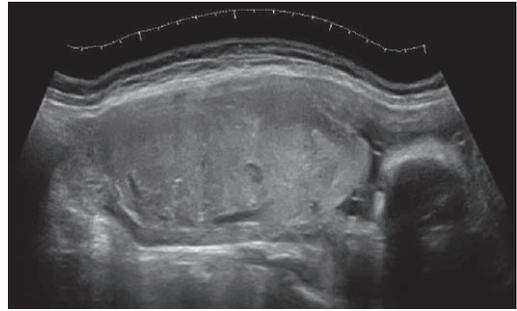


図1 経腹超音波検査所見（Bモード）

胎盤は前壁に付着しており、子宮付着面から6cmと著明に胎盤肥厚を認める。また胎盤付着部位の低輝度領域（sonolucent zone）の消失を認める。そのほか癒着胎盤を疑わせる超音波所見はみられなかった。

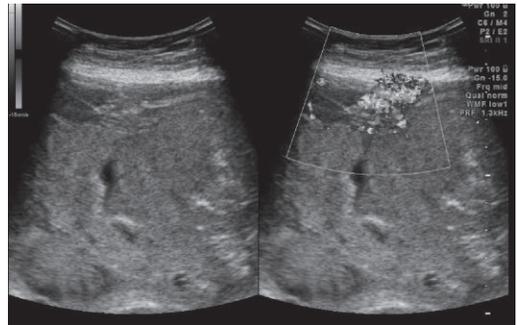


図2 経腹超音波検査所見（カラードプラ）

胎盤と子宮筋層の間にモザイク様の血管エコー領域を認める。



図3 MRI（T2スター 横断面）画像

胎盤付着直下の子宮前壁にflow voidを認め、異常血管を疑う像を認めた（矢印）。

に、子宮動脈上行枝より拡張したらせん動脈を認め、胎盤への流入部直前で動静脈奇形様の異常血管像を認めた(図4)。左右の総腸骨動脈に総腸骨動脈バルーンカテーテルを留置し終了とした。その後全身麻酔下で帝王切開を施行した。術中所見では子宮漿膜面は異常所見を認めなかった。術前に予測された部位に直接、超音波プローベを当てるとモザイク状の血管領域を認め、この血管は子宮動脈の方へ走行した。胎盤・異常血管部位を避ける様に、子宮体部を縦切開し、児を娩出した。児は1814g男児、Apgar scoreは1分後2点、5分後7点(全身麻酔の影響で児はsleeping baby)、臍帯動脈血液ガス分析は、pH7.277、BE-3.6 mmol/Lであった。児娩出後、子宮収縮に伴い胎盤は自然娩出されようとしたが、異常血管を認めた部位で子宮は陥凹して、胎盤剥離徴候を認めなかった(図5)。このため術前の予想通りの部位で、臨床的に癒着胎盤と診断し、引き続き妊娠子宮摘出の方針とした。また胎盤は臍帯結紮切断後から次第に浮腫状に腫大していき、子宮の切開創は閉じることが出来ず、そのまま子宮摘出を行った。出血量は910ml(羊水込)で無輸血で手術終了となった。病理組織検査では、子宮が陥凹した部位で、子宮筋層と絨毛が直接接しており、脱落膜組織の欠損がみられ、癒着胎盤(Placenta accreta)と診断された(図6)。胎

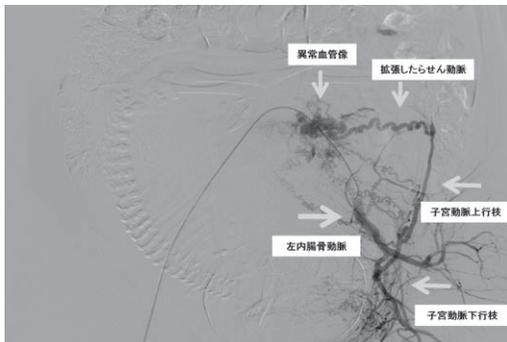


図4 血管造影所見

左総腸骨動脈より造影剤を流入、子宮動脈上行枝より拡張したらせん動脈を認め、胎盤への流入部直前で動静脈奇形様の異常血管像を認めた。



図5 帝王切開時の子宮所見

異常血管を認めた部位で子宮は陥凹し、胎盤剥離徴候を認め無かった(矢印)。

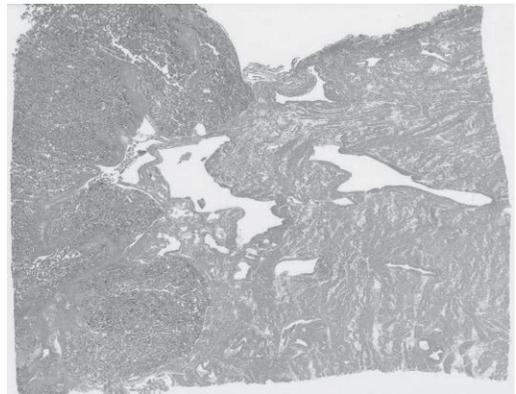


図6 摘出子宮・胎盤の病理組織像

病理組織検査では、子宮が陥凹した部位で、子宮筋層と絨毛が直接接しており、脱落膜組織の欠損がみられ、癒着胎盤(Placenta accreta)と診断された。

盤癒着部では、非癒着部に比較して、子宮壁内の脈管拡張が顕著であった。術前に動静脈奇形様に見られた異常血管像に関しては組織学的な判断は困難であった。

術後の経過は良好で術後7日目に退院した。1ヶ月検診でも異常なく、終診となった。児は出生直後より全身麻酔の影響で挿管下でNICU入院管理となったが、日齢1には抜管され、日齢18に退院となった。

## 考 察

癒着胎盤は全分娩の約 0.039% (1/2500)、前置胎盤の 5.6% に発生すると報告されている<sup>1)</sup>。リスク因子としては子宮内膜を損傷する可能性のある帝王切開術や筋腫核出術、子宮内搔爬術などがある。近年帝王切開の増加に伴い発症率も増加傾向にあり、発症すると大量出血をきたし、母体死亡の原因ともなり得る。

今回の症例は常位の癒着胎盤であり、発症頻度は 1/22,000 例であると報告されている<sup>2)</sup>。前置胎盤や帝王切開歴のない症例で癒着胎盤を予測することは難しい。しかし近年本症例のように IVF-ET や ICSI-ET などの生殖補助医療後の癒着胎盤の報告が散見され<sup>3) 4)</sup>、機序は明らかではないがリスク要因の一つとして考慮する必要がある<sup>5)</sup>。常位癒着胎盤はほぼ全ての症例で事前の診断がついていないので、分娩後に出血量によっては急遽、子宮動脈塞栓術 (UAE: Uterine artery embolization) や子宮摘出などを追加しなければならない。しかし分娩前に診断できれば、予定帝王切開とすることで予期せぬ大出血を防止するために重要と考えられる。

今回胎盤肥厚、子宮筋層・胎盤間の異常血管を契機に術前に癒着胎盤を診断した。現時点で癒着胎盤の存在を確実に診断する方法はないが、超音波検査や MRI 検査などから得られる特徴的な画像所見によって、ある程度のスクリーニングは可能である。今回、超音波所見において、胎盤と子宮筋層間のモザイク様の血管エコー領域、パルスドプラーでの動脈性の拍動、MRI ではその部位の flow void を手がかりに、癒着胎盤を強く疑った。今回の胎盤と子宮筋層間の異常血管像を示唆した flow void 像を認めた際は癒着胎盤の可能性も考慮し、大量出血に対しての準備をして分娩を扱うことが必要だと考えられる。以上の所見より癒着胎盤を強く疑い術前に十分にインフォームド・コンセントを行い、癒着時、一期的に子宮全摘術を行うか、二期的に保存療法を希望されるかを確認した。保存療法の具体的な方法としては UAE や methotrexate 療法、出血コントロールがつい

ている場合は経過観察による自然胎盤娩出などを提示した。しかしこれらの保存療法は高度の出血、感染、凝固異常などの危険性もあり、本症例では 1 経産であり、その後の挙児希望はなく、術中所見で癒着胎盤を疑った場合は、子宮摘出を希望されたため、術中の臨床診断で癒着胎盤と診断し、一期的に子宮摘出を行った。術後の病理診断でも Placenta accreta であった。

今回、胎児発育不全にて当科へ紹介になった症例で、胎盤肥厚や子宮・胎盤間の異常血管を認め、常位癒着胎盤の診断契機となった。今後このような所見を認めた場合は癒着胎盤も念頭におき、対応出来る施設に相談・紹介・搬送を考慮する必要がある。

## 結 語

今回我々は胎盤肥厚、異常血管を契機に術前に診断した癒着胎盤の一例を経験した。適切な術前診断により、CIABO 留置下にて早期の子宮摘出術を行った。このため出血量の軽減、無輸血にて手術を終えることができた。子宮・胎盤間の異常血管像は癒着胎盤の可能性もあり大量出血に備えて分娩を扱うことが必要だと考えられる。

## 利益相反について

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。

## 参考文献

- 1) Sumigama S, Itakura A, Ota T, et al. Placenta previa increta/percreta in Japan: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. THE Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2007 Oct; 33 (5): 606-611.
- 2) Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1997; 177 (1): 210-214
- 3) 黒田くみ子, 渡辺典芳, 杉林里佳, ほか. 癒着胎盤にて子宮摘出となった 3 症例. 関東連合産科婦人科学会誌, 2011; 48 (3): 321-321.

- 4) 花岡由里子, 村中 愛, 佐近善子, ほか. 癒着胎盤に対する子宮温存もしくは子宮摘出術における最適な治療方針の考察 3症例の報告. 日産婦関東連会誌 2007; 44: 389-394
- 5) 青木千津, 松江陽一, 宗 晶子, ほか. 生殖補助医療により妊娠し前置癒着胎盤となった1例. 産婦人科の実際 2010; 59: 1433-1436



# 帝王切開後のアセトアミノフェン静注剤定期投与による鎮痛効果の検討

Analgesic effect of scheduled intravenous acetaminophen after cesarean section

横山 真之祐  
Shinnosuke YOKOYAMA

戸田 繁  
Shigeru TODA

西野 翔吾  
Shogo NISHINO

廣渡 平輔  
Heisuke HIROWATARI

岩崎 綾  
Aya IWASAKI

藤木 宏美  
Hiromi FUJIKI

松尾 聖子  
Seiko MATSUO

臼井 香奈子  
Kanako USUI

菅 聡三郎  
Sozaburo KAN

深津 彰子  
Akiko FUKATSU

菅 沼 貴 康  
Takayasu SUGANUMA

鈴木 崇弘  
Takahiro SUZUKI

松 澤 克 治  
Katsuji MATSUZAWA

安城更生病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Anjo Kosei Hospital

**【概要】** [目的] 帝王切開後の鎮痛は、母体の早期離床と円滑な授乳や児のケア開始の観点から重要である。当院では大多数の帝王切開の麻酔を自科にて脊髄くも膜下麻酔で行い、硬膜外カテーテルによる局所麻酔薬の術後持続投与を原則としている。術後鎮痛薬の定期投与は従来行っていなかったが、2016年10月よりアセトアミノフェン静注剤の定期投与（閉腹時、入室6、12、18時間後に各1000mg。体重50kg未満の症例は各700mg）を行う方針とした。これにより術後疼痛管理が改善されたかを後方視的に検討した。[方法] 新方針導入に前後する2016年8～12月に帝王切開術を施行した症例を対象とした。全身麻酔症例は除外した。新方針導入前（従来群）と導入後（定期投与群）につき、入室24時間以内における疼痛スコア（numerical rating scale, NRS）の最大値、ならびに同期間の鎮痛薬（フルルビプロフェン、ペンタゾシン）臨時投与回数を後方視的に比較検討した。[成績] 従来群は98例、定期投与群は100例であった。初回帝王切開、皮膚縦切開、硬膜外麻酔併用例の割合には両群で有意差がなかった。入室24時間以内におけるNRS最大値は、従来群 $7.69 \pm 1.85$ 、定期投与群 $7.26 \pm 2.28$ と有意差がなかった。一方、術後24時間における鎮痛薬臨時投与回数は、従来群の $1.43 \pm 1.15$ 回に対し定期投与群では $0.62 \pm 0.96$ 回と有意に少なく、同期間に鎮痛薬臨時投与を要した症例は、従来群の76.5%に対し定期投与群では43.0%と有意に少なかった（いずれも $p < 0.001$ ）。[結論] 帝王切開後のアセトアミノフェン静注剤定期投与は、帝王切開後の鎮痛法として有用であると考えられた。

**Key Words :** acetaminophen, cesarean section, analgesia, intravenous administration

## 連絡先 :

横山 真之祐  
安城更生病院 産婦人科  
〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28  
TEL : 0566-75-2111 FAX : 0566-76-4335  
E-mail : shinnosukeyy@yahoo.co.jp

## 緒 言

わが国における帝王切開率は上昇の一途をたどり、2014年の厚生労働省医療施設調査によれば、同年の帝王切開率は診療所で13.6%、一般病院では24.8%に達した<sup>1)</sup>。総合周産期母子

医療センターである当院の帝王切開率はさらに高く、40%を超える。術後の鎮痛はすべての周術期管理において重要であるが、とりわけ帝王切開においては、母体が早期に離床して授乳や児のケアを円滑に開始するために重要である。

アセトアミノフェンは、解熱鎮痛薬の一つであり、海外ではその有効性と安全性から疼痛管理の基本的薬剤として広く使用されている<sup>2)</sup>。わが国では従来は経口剤および坐剤での使用に限られていたが、2013年より静注剤の使用が可能となった。腹腔鏡下胆のう摘出術、鼠径ヘルニア修復術、開胸術、腹式子宮全摘術など産婦人科領域を含む手術において、術後のアセトアミノフェンは術後鎮痛の第一選択薬の一つとして推奨されている<sup>3)</sup>。しかし、帝王切開術後における静脈内アセトアミノフェン投与の効果について検討した文献は乏しい。

当院では従来は帝王切開術後の鎮痛薬については臨時投与を原則とし、定期投与を行ってこなかったが、2016年10月から、閉腹時および術後にアセトアミノフェン静注剤の定期投与を行うとの方針を採用した。今回、この新方針によって術後疼痛管理が改善されたかどうかを、後方視的に検討した。

## 方 法

当院では、術中出血リスクが高い症例（前置胎盤等）や全身麻酔を要する症例の帝王切開については麻酔科に麻酔を依頼するが、大多数の帝王切開は自科にて麻酔を行っている。その際、0.5%ブピバカインによる脊髄くも膜下麻酔を行い、また可及的に硬膜外カテーテルを留置し局所麻酔薬（0.2%ロピバカイン、毎時4mL）を手術翌日まで持続投与している。術後疼痛に対しては、フルルビプロフェン（50mg）もしくはペンタゾシン（15mg）の臨時静脈内投与を行ってきた。2016年10月の新方針導入に伴い、閉腹時ならびに術後6時間、12時間、18時間の計4回、アセトアミノフェン静注剤（アセリオ<sup>®</sup>）1000mg（計4000mg）を投与することとした。分娩時母体体重が50kg未満の症例については、各回の投与量を700mg（計

2800mg）とした。

今回の研究の対象としたのは、2016年8月～12月に自科麻酔にて帝王切開を施行した198例である。新方針導入前の8月～9月に帝王切開を施行した症例を従来群、新方針導入後の10月～12月に帝王切開を施行した症例を定期投与群とし、術後24時間以内における疼痛スコア（NRS、numerical rating scale。0：全く痛みなし。10：考えらえる最悪の痛み）の最大値、ならびに術後24時間における鎮痛薬（フルルビプロフェン、ペンタゾシン）の臨時投与回数を後方視的に比較検討した。また、添付文書に記載のあるアセトアミノフェンの重篤な副作用（ショック・アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜炎症候群・急性汎発性発疹性膿疱症、喘息発作、劇症肝炎・肝機能障害・黄疸、顆粒球減少症、間質性肺炎、間質性腎炎）の発現の有無を検討した。

検定法はt検定およびカイ二乗検定を用い、 $p$ 値<0.05を以て有意とした。

## 結 果

対象症例の母体背景を表1に示す。従来群は98例、定期投与群は100例であった。初産婦の割合は従来群の36.7%に対し定期投与群は52.0%と有意に多かった（ $p$ <0.05）。その他、母体年齢、分娩時BMI、初回帝王切開例、皮膚縦切開症例には両群で有意差を認めなかった。術後硬膜外持続投与を実施した症例は、従来群84.7%、定期投与群76.0%と有意差がなかった。

術後疼痛管理の成績を表2に示す。各症例における術後24時間以内における疼痛スコアは、従来群で $7.69 \pm 1.85$ 、定期投与群で $7.26 \pm 2.28$ と、定期投与群で低い傾向にあったものの有意差は認めなかった。しかし、疼痛スコア3以下と良好な鎮痛が得られた症例は、従来群の2.0%（2/98）に対し定期投与群は10.0%（10/100）と有意に多かった（ $p$ <0.05）。術後24時間以内に鎮痛薬の臨時投与を行った症例の割合は、従来群の76.5%に対し定期投与群では43.0%と有意に低かった（ $p$ <0.001）。この期間におけ

表1 母体背景

	従来群 (n=98)	定期投与群 (n=100)	p 値
母体年齢*	33.7 ± 4.7	32.5 ± 5.5	0.084
初産婦	36 (36.7%)	52 (52.0%)	0.044
分娩時 BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	26.2 ± 4.1	26.0 ± 5.0	0.798
母体喫煙	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1
多胎	21 (21.4%)	12 (12.0%)	0.112
初回帝王切開	57 (58.2%)	68 (68.0%)	0.198
帝王切開時週数*	36.8 ± 2.8	36.7 ± 3.3	0.790
皮膚縦切開	30 (30.6%)	23 (23.0%)	0.294
術後硬膜外持続投与	83 (84.7%)	76 (76.0%)	0.174

(\*: mean ± SD)

表2 術後疼痛管理の成績

	従来群 (n=98)	定期投与群 (n=100)	p 値
術後疼痛スコア (NRS) *	7.69 ± 1.85	7.26 ± 2.28	0.142
フルビプロフェン臨時投与例	75 (76.5%)	43 (43.0%)	< 0.001
ペントゾシン臨時投与例	15 (15.3%)	3 (3.0%)	0.006
鎮痛薬臨時投与例	75 (76.5%)	43 (43.0%)	< 0.001
フルビプロフェン臨時投与回数*	1.26 ± 1.00	0.59 ± 0.77	< 0.001
ペントゾシン臨時投与回数*	0.17 ± 0.43	0.06 ± 0.34	0.042
鎮痛薬臨時投与回数*	1.43 ± 1.15	0.62 ± 0.96	< 0.001

(\*: mean ± SD)

表3 術後疼痛管理の成績：硬膜外持続投与の有無別での比較

硬膜外持続投与：あり (n=159)

	従来群 (n=83)	定期投与群 (n=76)	p 値
術後疼痛スコア (NRS) *	7.68 ± 1.79	7.34 ± 2.28	0.311
フルビプロフェン臨時投与例	62 (74.7%)	27 (35.5%)	< 0.001
ペントゾシン臨時投与例	9 (10.8%)	1 (1.3%)	0.032
鎮痛薬臨時投与例	62 (74.7%)	27 (35.5%)	< 0.001

硬膜外持続投与：なし (脊髄くも膜下麻酔のみ) (n=39)

	従来群 (n=15)	定期投与群 (n=24)	p 値
術後疼痛スコア (NRS) *	7.80 ± 2.21	7.00 ± 2.30	0.288
フルビプロフェン臨時投与例	13 (86.7%)	16 (66.7%)	0.310
ペントゾシン臨時投与例	6 (40.0%)	2 (8.3%)	0.048
鎮痛薬臨時投与例	13 (86.7%)	16 (66.7%)	0.310

(\*: mean ± SD)

る鎮痛薬臨時投与回数についても、従来群の  $1.43 \pm 1.15$  回に対し定期投与群では  $0.62 \pm 0.96$  回と有意に少なかった ( $p < 0.001$ )。

局所麻酔薬の硬膜外持続投与の有無に分けて同様の比較を行った結果を表3に示す。硬膜外持続投与を行った159例(従来群83例、定期投与群76例)において、疼痛スコアは従来群の  $7.68 \pm 1.79$  に対し定期投与群は  $7.34 \pm 2.28$  と差がなかったが、鎮痛薬臨時投与症例の割合は従来群の74.7%に対し定期投与群では35.5%と有意に少なかった ( $p < 0.001$ )。脊髄くも膜下麻酔のみで帝王切開を行い硬膜外持続投与を実施しなかった39例(従来群15例、定期投与群24例)については、疼痛スコアは従来群の  $7.80 \pm 2.21$  に対し定期投与群は  $7.00 \pm 2.30$  と低い傾向にあったが有意差はなかった。また、鎮痛薬臨時投与症例の割合についても、従来群の86.7%に対し定期投与群では66.7%と有意差がなかった。

アセトアミノフェンの重篤な副作用を発現した症例はみられなかった。

### 考 察

帝王切開においては、母体が術後早期から授乳や児のケアを開始する必要がある、術後の鎮痛は他の手術に増して肝要である。また、術後の急性痛は後の慢性痛を引き起こす危険があり、帝王切開後の患者の12%が術後3か月を経ても疼痛を感じ、6%の患者がほぼ毎日疼痛を感じるとの報告もある<sup>4)</sup>。帝王切開後の慢性痛への移行を防ぐには、術後の急性痛の予防が重要とされている<sup>5)</sup>。

アセトアミノフェンは、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)と比較して消化器障害、腎障害、出血傾向などの副作用が少なく、海外では標準的な鎮痛薬として使用されており<sup>2)</sup>、術後の鎮痛薬としても種々の手術において第一選択薬の一つとして推奨されている<sup>3)</sup>。また、投与方法に関しては、米国麻酔科学会の周術期急性疼痛管理ガイドラインにおいて、定期投与が推奨されている<sup>6)</sup>。我が国ではかつてはアセトアミノフェンの承認用量が少なかったが、

2011年に海外並みの用量(1回1000mg、1日4000mgまで)での使用が承認された<sup>2)</sup>。また従来は経口剤および坐剤での使用に限られていたが、2013年に静注剤が認可された。

今回の研究では、脊髄くも膜下麻酔による帝王切開において、術後のアセトアミノフェン定期静脈内投与が鎮痛薬の臨時投与回数を有意に減少させることが示された。鎮痛薬臨時投与を一度でも必要とした症例の割合は、従来群で76.5%におよんだが定期投与群では43.0%にとどまった。海外では、モルヒネ併用脊髄くも膜下麻酔による帝王切開の術後(NSAIDs定期投与)において、アセトアミノフェンの定期経口投与により、オピオイドの臨時投与回数が減少したとの報告がある<sup>7)</sup>。国内においても、モルヒネ併用脊髄くも膜下麻酔による帝王切開において、術後のアセトアミノフェン静注剤の定期投与が鎮痛薬臨時投与回数を減少させたとの報告がある<sup>8)</sup>。当院では、薬剤調達の煩雑さや副作用(呼吸抑制、搔痒感等)への懸念から、自科での脊髄くも膜下麻酔ならびに硬膜外麻酔においてはオピオイドを使用していないが、この条件下にあってもアセトアミノフェンの定期投与が鎮痛薬臨時投与回数を減少させることが示された。

わが国の中核的周産期施設を対象としたアンケート調査によると、帝王切開の約75%が脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔(combined spinal epidural anesthesia, CSEA)により行われている<sup>9)</sup>。当院でも原則としてCSEAでの帝王切開を行っているが、緊急例や術後抗凝固療法実施症例などでは脊髄くも膜下麻酔のみで手術を行っている。今回、局所麻酔薬の硬膜外持続投与の有無別にアセトアミノフェン定期投与の効果を検討したところ、それぞれ異なる結果が得られた。硬膜外持続投与ありの症例では、アセトアミノフェンの定期投与により、鎮痛薬臨時投与例の割合は74.7%から35.5%へと有意に改善した。一方、硬膜外持続投与なしの症例では、鎮痛薬臨時投与例の割合はアセトアミノフェンを定期投与しても86.7%から66.7%に減少したのみであり、3分の2の症例で依然とし

て鎮痛剤臨時投与を必要とした。以上より、硬膜外持続投与とアセトアミノフェンの定期投与を併用して、はじめて良好な術後鎮痛が得られるという結論となった。ただし、硬膜外持続投与なしの症例は今回検討した症例の20%に満たない39例であり、より多くの症例での検討が必要である。

今回の研究では、術後疼痛の評価尺度として、臨床でよく用いられているNRS<sup>10)</sup>を用いた。その結果、術後のアセトアミノフェン定期静脈内投与によって鎮痛薬の臨時投与回数は有意に減少したものの、NRSは有意に低下しなかった。鎮痛薬臨時投与回数に有意差がみられたにも関わらずNRSで有意差を認めなかった報告は他にもみられる<sup>8)</sup>。がん疼痛の薬物療法ガイドラインでは、NRS1～3を軽度、4～6を中等度、7～10を高度の疼痛と定めている<sup>11)</sup>。これにあてはめると、今回の成績(NRSが従来群で7.69、定期投与群で7.26)は両群ともに高度の疼痛ということになる。しかし一方では、定期投与群の57%において鎮痛剤の臨時投与を必要としなかった。さらに低いNRSを実現するような術後疼痛管理を行うべきか、あるいは、NRSに代わる、「疼痛管理に関する総合的満足度」といった別の指標を導入すべきなのか、今後の課題と思われた。

今回の研究においては、術後24時間で2800～4000mgと海外並みの用量のアセトアミノフェンを用いたが、重篤な副作用を認めた症例はなかった。しかし、添付文書にある重篤な副作用はそれぞれ患者の生命を脅かし得るものであり、これらの発現に十分留意しつつ使用すべきである。なお授乳に関しては、アセトアミノフェンはMedications and Mothers' Milk<sup>12)</sup>において、児に有害な影響が増加した報告のない、「最も安全」のカテゴリーに分類されており、添付文書上も授乳婦の服用を制限する記載はない。

今回の研究の限界として、後方視的検討であること、症例数が限られ、特に脊髄くも膜下麻酔単独で手術を施行した症例が少数であること、麻酔ならびに術後疼痛管理にオピオイドを

用いていないこと、疼痛管理に対する患者の満足度を検討していないこと、等が挙げられる。これらの制約のなかではあるが、帝王切開後のアセトアミノフェン静注剤定期投与が、鎮痛剤臨時投与回数を有意に減少させることが示された。また、100例に対する使用で重篤な合併症を認めなかった。アセトアミノフェンは、帝王切開後の疼痛管理の一端を担うものと考えられた。

(今回の論文に関して利益相反はありません。)

## 文 献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/14/dl/1-3.pdf>(最終アクセス日2017年10月12日)
- 2) 甲斐健太郎, 池田俊也, 武藤正樹. アセトアミノフェン鎮痛目的利用の国内外差およびその普及による薬剤費提言の可能性. 薬剤疫学 2012; 17: 75-86
- 3) White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues?. Anesthesiology 2010; 112: 220-225
- 4) Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, et al. Chronic pain following caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 111-116
- 5) Dahl JB, Mathiesen O, Kehlet H. An expert opinion on postoperative pain management, with special reference to new developments. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 2459-2470
- 6) Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology 2012; 116: 248-273
- 7) Valentine AR, Carvalho B, Lazo TA, et al. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-caesarean pain management. Int J Obstet Anesth 2015; 24: 201-216
- 8) 淀川祐紀. 分娩と麻酔 2015; 97: 72-79
- 9) 田中秀典, 川股知之, 日向俊輔ほか. 帝王切開術麻酔の現状に関する全国アンケート調査の結果報告. 日臨麻会誌 2013; 33: 411-420

- 10) 中村重敏, 森島 優, 佐々木嘉光ほか. 痛みの評価尺度. 理学療法 2006 ; 23 : 67-73
- 11) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版, 2014
- 12) Thomas TW, Rowe HE. Medications and Mothers' Milk 2017, New York: Springer, 2017; 24-26

# 帝王切開術後に肺塞栓症から心肺停止に至ったが、 救命し得た1例

Survival from cardiopulmonary arrest caused by acute massive pulmonary embolisms after cesarean section : a case report

中川 敦史<sup>1,2)</sup>                      伊藤 充彰<sup>2,3)</sup>                      高木 七奈<sup>2,4)</sup>  
Atsushi NAKAGAWA                      Mitsuaki ITO                      Nana TAKAGI

江坂 有希恵<sup>2)</sup>                      石井 美佳<sup>2)</sup>  
Yukie ESAKA                      Mika ISHII

古井 俊光<sup>2)</sup>                      木下 吉登<sup>2)</sup>  
Toshimitsu FURUI                      Yoshito KINOSHITA

名古屋大学医学部 産婦人科<sup>1)</sup>, 大垣市民病院 産婦人科<sup>2)</sup>, 春日井市民病院 産婦人科<sup>3)</sup>  
名古屋市立西部医療センター 産婦人科<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Ogaki Municipal Hospital

<sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kasugai Municipal Hospital

<sup>4)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City West Medical Center

**【概要】** 急性肺塞栓症は妊産婦死亡原因として代表的な疾患の1つである。我々は帝王切開術後に急性肺塞栓症を発症して心肺停止状態に至ったが、救命できた症例を経験したので報告する。

患者は38歳、2妊1産で骨盤位のため帝王切開術の既往があった。身長160cm、体重71kg（妊娠後期）でBMI 27.7と軽度肥満であった。妊娠経過は問題なかったが、妊娠37週2日に突然の呼吸苦を主訴に前医を受診し入院管理となった。入院翌日も呼吸苦が続いたために帝王切開術が施行された。術中より頻脈と低酸素血症を呈し、術後1日目にショック状態となり当院へ産褥搬送された。当院へ搬送後に心肺停止に至った。速やかな蘇生処置に加え、経皮的な心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support: PCPS）を導入し、ヘパリン持続点滴による血栓溶解療法を行った。血栓溶解療法は効果に乏しく、また血行動態が不安定でPCPSに依存した状態が改善されないため入院2日目に外科的血栓除去術を行った。治療経過は良好であり、徐々に回復して軽度腎障害以外に大きな合併症なく術後113日目に退院し、その後社会復帰を果たした。

本症例は比較的高齢で肥満の妊婦であり、肺塞栓症のリスクは高い。また、前医を受診した契機が突然生じた呼吸苦というエピソードからも、鑑別疾患の1つとして来院時より肺塞栓症を疑うべきであった。肺塞栓症の診療は臨床症状より疑うことから始まり、嚴重かつ迅速な対策を行う必要があることから、帝王切開術の施行前に高次医療機関へ搬送するなどの、適切な対策をとる必要があったと考えられる。

周産期血栓症のリスクについて認識し、肺塞栓症が疑われる症例では、速やかに高次医療センターやICUへ搬送し、循環器内科や胸部外科など他科と連携して集学的治療を行うことで妊産婦死亡の低下に繋がると考えられる。

## 連絡先：

中川 敦史  
名古屋大学医学部 産婦人科  
〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地  
TEL：052-744-2261 FAX：052-744-2268  
E-mail：an\_0912@hotmail.com

**Key Words :** pulmonary embolism, venous thromboembolism (VTE), cardiopulmonary arrest, cesarean section, percutaneous cardiopulmonary support (PCPS)

## 緒 言

急性肺塞栓症は妊産婦死亡原因として代表的な疾患の1つである。発症時期としては産褥期に多く、特に経膈分娩より帝王切開術後に多いとされる<sup>1) 2)</sup>。今回、我々は帝王切開術後に急性肺塞栓症により心肺停止に至ったが、経皮的な心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)を導入し、外科的血栓除去術を施行し、その後社会復帰を果たした症例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：38歳

妊娠分娩歴：2妊1産、第1子は骨盤位のため帝王切開術

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠成立し、近医産婦人科で妊婦健診を受けていた。身長160cm、体重71kg(非妊娠時体重64kg)、BMI27.7で、妊娠経過は特に問題はなかった。妊娠37週2日に突然呼吸苦が出現したため前医を受診し、入院管理となった。その後呼吸苦が改善せず、翌日37週3日に腰椎麻酔下に緊急帝王切開術(3084g、女児)が施行された。手術開始時のバイタルサインは血圧105/69mmHg、脈拍122/min、SpO<sub>2</sub>95%(room air)で、手術終了時のバイタルサインは血圧100/65mmHg、脈拍120/min、SpO<sub>2</sub>91%(room air)であり、頰脈に加えて低酸素血症を呈していた。酸素投与を開始したがSpO<sub>2</sub>90～94%(経鼻酸素3L/min)で改善しないもののそのまま経過観察され、術後約9時間より尿量が低下、収縮期血圧が60～80mmHgとショック状態に至ったため術後約22時間で当院へ産褥搬送となった。

来院後の経過：初期対応から救命救急医とともに診察を行った。当院到着時、意識レベルはGCS14点(E3V5M6)で、血圧は測定不可能(橈骨動脈は触知不可、頸動脈が触知可能)、脈拍135/min、呼吸数44/min、SpO<sub>2</sub>96-100%(リザーバーマスク酸素10L/min)であった。腹部超音波では明らかな血腫など出血性ショックとなる原因は指摘できなかった。心臓超音波

では両室とも虚脱傾向にあり、右室負荷の状態が示唆された。胸部X線写真では左第二弓と右第二弓が突出し、両側肺野の透過性が亢進していた(図1)。動脈血液ガス分析では著明なアシドーシスを呈していた(表1)。来院時の血液検査では血液濃縮や凝固・線溶系の亢進、肝機能・腎機能異常を認めた(表2)。胸腹部造影CTの施行を検討したが、初期対応中に眼

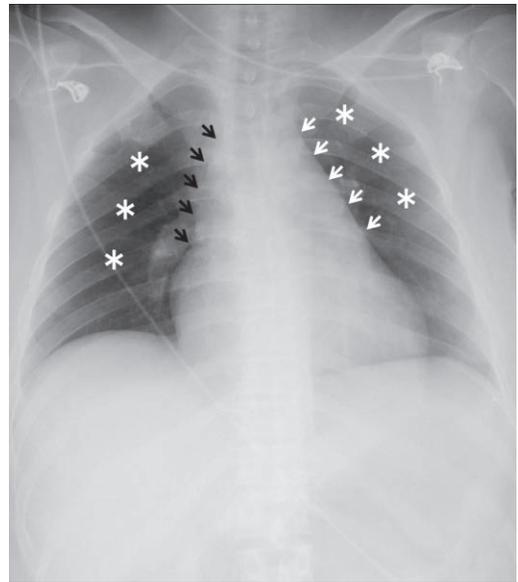


図1 来院時の胸部Xp

右第2弓と左第2弓の突出を認める。(黒矢頭および白矢頭)  
両肺野の血管陰影は乏しく、透過性は亢進している(\*)

表1 来院時の動脈血液ガス分析(酸素マスク10L投与下)

著名なアシドーシスを認めた。

	検査値	単位	基準値
pH	6.945		7.36～7.44
pCO <sub>2</sub>	43.6	mmHg	36.0～44.0
pO <sub>2</sub>	37.7	mmHg	85.0～95.0
Lac	147.0	mg/dL	4.5～14.4
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	9.5	mmol/L	20.0～26.0
ABE	-21.2	mmol/L	-2.0～2.0

表2 来院時の血液検査結果

	検査値	単位	基準値		検査値	単位	基準値
WBC	14760	/ $\mu$ L	3500 ~ 9900	AST	801	IU/L	5 ~ 40
Hb	13.1	g/dL	11.0 ~ 14.8	ALT	492	IU/L	3 ~ 35
Hct	42.0	%	31.4 ~ 43.1	UN	38.7	mg/dL	8.0 ~ 23.0
Plt	7.0	$\times 10^4$ / $\mu$ L	12 ~ 40	Cre	2.91	mg/dL	0.40 ~ 0.78
Fib	90	mg/dL	200 ~ 400	TP	5.8	g/dL	6.5 ~ 8.2
FDP	107.0	ug/mL	0.0 ~ 5.0	Alb	3.1	g/dL	3.5 ~ 5.0
D-Dimer	33.7	ug/mL	0.0 ~ 0.9	CRP	7.62	mg/dL	0.25 以下
AT <sub>3</sub>	59	%	75 ~ 125				

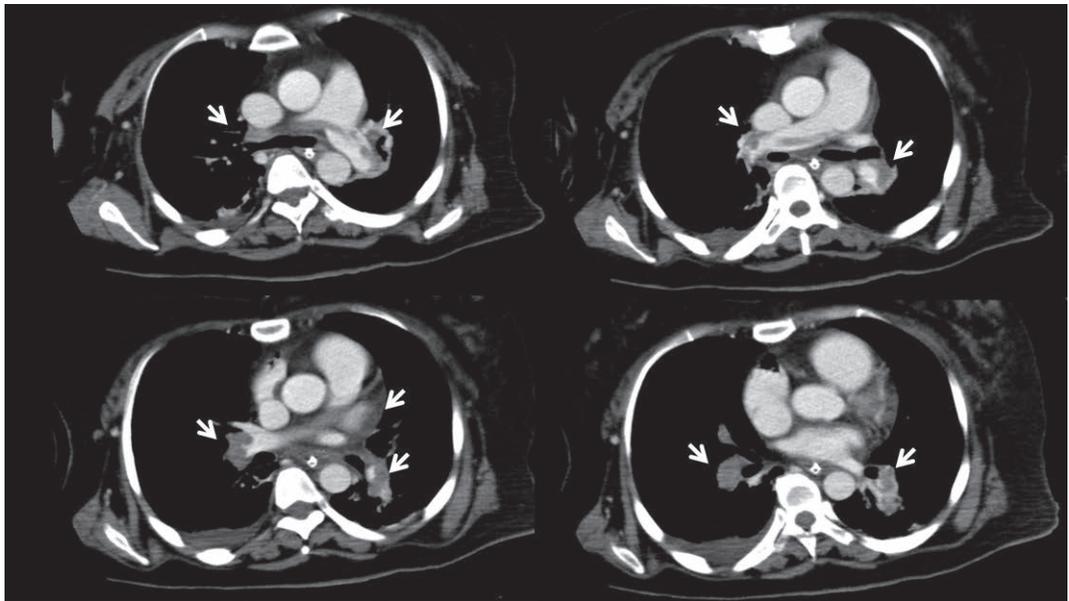


図2 胸部造影CT

主肺動脈が左右に分岐するレベルから肺動脈内に大量の血栓を認め、末梢まで続いていた。(白矢頭)

球上転してあえぎ呼吸となり、心肺停止となったため、直ちに胸骨圧迫とバックバブルマスク換気による一次蘇生処置を開始し、続けて気管挿管による換気を開始したにもかかわらず酸素化が不良であったため、循環器内科医に診療依頼して心肺停止から約23分で経皮の心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)が開始された。PCPSにより循環動態が安定したところで胸腹部造影CTを施行した

ところ、左右肺動脈主幹部から末梢に続く血栓を認めた(図2)。そのため、鎮静管理下にヘパリンナトリウム10000単位/日を用いた抗凝固療法を開始した。下肢静脈超音波では、右膝窩静脈から浅大腿静脈にかけて血栓が充満していたが、左下肢に血栓は指摘されなかった。

入院後経過: 治療の効果判定として入院後1日目にCTを再検したが血栓は全く改善せず、体循環もPCPSに依存した不安定な状態が続

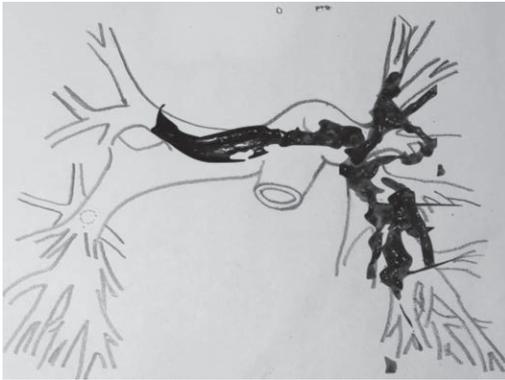


図3 摘出された血栓を肺動脈分岐に沿って模式的に並べたもの

いたため、入院2日目に肺動脈血栓除去術を行うこととなった。完全体外循環・心拍動下に肺動脈主幹部を横切開し、左肺動脈は上葉枝が分岐した先のA6入口部を確認できるまで、右肺動脈は上葉枝の分岐部までの血栓を取り除くことに成功し、術野から目視で確認できる範囲の血栓を取り除いた。摘出した血栓を肺動脈の分岐に沿って模式的に並べたものを示す(図3)。術中にPCPSは離脱でき、人工呼吸管理下に集中治療室(intensive care unit:ICU)管理とした。

術後経過: ICU入室時のバイタルサインは収縮期血圧80~90mmHg、FiO<sub>2</sub>1.0、SpO<sub>2</sub>98~99%、肺体収縮期圧比(Pp/Ps)0.6(正常0.1)で、酸素化は良好だが肺高血圧症を呈していた。これらは微小血栓の残存による影響が疑われ、体血圧調整と肺高血圧症の治療としてニトログリセリン、一酸化窒素(nitric oxide:NO)、エポプロステノールの投与を開始し、同時に活性化全血凝固時間(activating clotting time:ACT)を参考に、ヘパリン持続点滴を10000単位/日から再開した。また、術中より無尿状態が続き、ショックによる急性腎不全と診断して持続血液透析を開始した。以後の治療経過は良好で、術後4日目までに血栓が溶解しはじめ、体血圧は上昇し、Pp/Psが0.4程度まで改善したためNOを漸減して終了した。ヘパリン持続点滴は引き続きACTを参考に18000

単位/日まで増量した。血栓除去術後にIVCフィルターの留置についても検討されたが、鎮静から覚醒した際には右大腿遠位から末梢に器質化した血栓をわずかに指摘できた程度であったためIVCフィルターは不要と判断した。術後6日目には体血圧、肺血圧をはじめ循環動態はさらに改善傾向にあり、鎮静剤投与を終了し、覚醒を待った。しかし術後7日目に経管栄養を開始したところ呼吸状態の悪化があり、血液検査でWBC、CRP上昇を呈し、胸部X線写真で右下肺野に浸潤影が指摘された。喀痰吸引により黄色~鉄さび色の喀痰が引けたため、誤嚥性肺炎と判断して経管栄養を中止とした上で抗生剤の投与を開始した。鎮静剤の投与を終了してから3日が経過するも(術後9日)覚醒しないため脳波を施行したところ、刺激による筋電図波形が出現する程度で脳活動はほとんど確認できず、低酸素脳症による重度の全脳障害の可能性が高いと判断した。しかし術後11日目の口腔内吸引の際に開眼し、刺激に対して反応を示した。その後少しずつ意識レベル、全身状態とも改善し、術後13日目で従命可能となり、術後15日目に経管栄養を再開した。呼吸状態も安定し、術後16日目に気管切開を行った。術後19日目頃より発熱、下痢が続き、便培養から*Clostridium difficile*が検出され偽膜性腸炎の診断でメトロニダゾールの投与を必要としたが、10日程度で改善した。術後20日で透析は持続透析から間欠的透析へ移行し、術後33日目に経口摂取を再開した。運動リハビリ、呼吸リハビリを行い、術後64日目にICUを退室した。その後も全身状態は順調に改善し、術後79日目に人工呼吸器を離脱、術後90日目に血液透析を離脱し、術後113日目に退院した。

退院時右下腿に軽度の運動障害が残る程度でそれ以外の障害はなく、独歩が可能であった。また、ワーファリン内服による抗凝固療法を継続しており、肺血流シンチグラフィーで明らかな血流欠損部位はなく、右心カテーテル検査で右心負荷の改善が確認され、肺高血圧症は呈さなかった。腎機能については投薬や透析などの治療を必要とせず、経過観察のみ行っており、

Cre2mg/dl 程度で推移している。現在復職して社会復帰を果たしている。

### 考 察

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism : VTE）は、これまで本邦では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年増加し、その発症頻度は欧米に近づいている<sup>3)</sup>。

一方で、その死亡率は減少しているとの報告があり<sup>2) 4)</sup>、それはガイドラインの完成やその改訂<sup>5)</sup>、またエコノミッククラス症候群といった言葉や震災後の突然死などでメディアに頻繁に取り上げられるようになり、一般にも広く認識されるようになり、また予防対策が普及したことによるのではないかと推察される。

本症例では、前医を受診する契機となった呼吸苦が出現した時点で、すなわち妊娠中にすでに肺塞栓症が発症していた可能性があり、肺塞栓症のリスク因子でもある帝王切開術が施行され、その術後にさらに広範型肺血栓塞栓症を発症したのではないかと推測される。その結果、当院到着後に循環動態が破綻し、最終的に心肺停止に至ったと考えられる。

急性循環不全に対する補助循環法として PCPS が広く用いられるようになってきているが<sup>6)</sup>、心肺停止状態で緊急 PCPS を施行した症例の生存例、死亡例の臨床的特徴を比較検討した研究報告では、心停止が院内発生か院外発生かという点と心停止から PCPS 開始までの時間に統計学的有意差を認めている<sup>7)</sup>。この結果を踏まえると、本症例では、高次医療機関内で心肺停止となったため PCPS を早期に導入することができたことが救命の要因のひとつであることが示唆される。他方、搬送のタイミングが少しでも遅れていれば救命が困難であった危険性もある。今後、症状出現時に本症を疑って、高次医療機関の管理にすることは考慮されてもよいと考えられる。PCPS稼働時は回路閉鎖の予防の観点でも抗凝固療法を要する<sup>8)</sup>。また回路内で凝固因子や血小板が消費されるため、出血のリスクにも注意を要する<sup>8)</sup>。本症例では

ACT を指標にしながらヘパリン投与量を調整したため、出血や血栓形成などのトラブルは生じなかったと考えられる。

肺動脈幹あるいは左右主肺動脈が急速に閉塞する急性広範型肺血栓塞栓症では、ほとんどが発症数時間以内に死亡することが知られている<sup>5)</sup>。その一方で、血行動態が不安定な症例では、外科的治療により劇的な効果が得られることが知られており<sup>5)</sup>、本症例でも PCPS 導入 2 日目に肺動脈血栓除去術にふみきったことが、結果として救命につながった要因のひとつと考えている。

妊娠中は①血液凝固能亢進、線溶能低下、血小板活性化、プロテイン S 活性低下、②女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、③増大した妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫、④帝王切開などの手術操作による血管障害、術後の臥床による血流の停滞、などの理由により深部静脈血栓症が生じやすくなっている<sup>1)</sup>。

妊産婦における深部静脈血栓症のリスクは産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 に記載されている<sup>9)</sup>。妊娠中に肺塞栓を合併した場合は、基礎疾患としてのプロテイン C やプロテイン S の欠乏症、抗リン脂質抗体症候群なども検索しなければならない。本症例では、当院受診後以降は抗凝固療法を継続していたため、プロテイン S およびプロテイン C 欠乏症があったかは評価できていない。しかし本症例は、高齢（35 歳以上）と肥満（BMI25 以上）が該当し、分娩方法として帝王切開術であったことにより、さらにそのリスクが高くなったと考えられる。

日本産婦人科医学会では平成 16 年より偶発事例報告事業を行ってきたが、平成 21 年までの 6 年間で報告された 111 例の妊産婦死亡事例の原因疾患のうち、肺血栓塞栓症は 14 例（12.6%）であり羊水塞栓症（疑いを含む）、出血に次いで第 3 位であった<sup>10)</sup>。産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 に記載されているように、妊娠中・分娩後の VTE のリスクについて評価し<sup>9)</sup>、肺塞栓症が疑われる症例では、速やかに高次医療センターや ICU へ搬送し、循環器内科や胸部外科など他科と連携して集学的治療を行うこ

とで救命や社会復帰に繋がる可能性があると考えられた。

### 利益相反について

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。

### 文 献

- 1) 小林隆夫：血栓塞栓症・羊水塞栓症(産科的塞栓). 日産婦誌 61巻9号 2009年9月N-427-434
- 2) 小林隆夫, 中林正雄, 石川陸男, ほか：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症－1991年から2000年までの調査成績－ 日産婦新生児血会誌, 2005；14：1-24
- 3) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版. 小林隆夫(編) 東京：中外医学社 2010；1-252
- 4) 小林隆夫, 中林正雄, 石川陸男, ほか：産婦人科血栓症 調査結果2001-2005. 日産婦新生児血会誌 2008；18：S3-S4
- 5) 安藤太三, 伊藤正明, 應儀成二, ほか：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版). 日本循環器学会ホームページ ([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf))
- 6) 笠岡俊志：経皮的心肺補助法(PCPS)の進歩. 分子血管病 2006；7：21-26
- 7) 笠岡俊志, 金子 唯, 前川剛志, ほか：急性循環不全に対する経皮的心肺補助法(percutaneous cardiopulmonary support,PCPS)の効果と限界 日集中医誌 2009;16:309-310
- 8) 下新原尚子, 小尾口邦彦, ほか：帝王切開術中巨大肺塞栓症により心停止し大量気道・腹腔内出血、ヘパリン起因性血小板減少症を合併したが後遺症なく社会復帰した1例. 日集中医誌 2014；649-653
- 9) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン産科編 2017；10-25
- 10) 妊産褥婦死亡時の初期対応(平成23年3月). 社団法人日本産婦人科医会(編) 東京 2011；1-22

# 肺癌からの卵巣転移の1例

Ovarian metastasis from lung cancer: a case report

高木 春菜<sup>1)</sup>  
Haruna TAKAGI

神谷 典男<sup>1)</sup>  
Norio KAMIYA

佐藤 静香<sup>1)</sup>  
Shizuka SATO

小田川 寛子<sup>1)</sup>  
Hiroko ODAGAWA

廣中 昌恵<sup>1)</sup>  
Masae HIRONAKA

石川 尚武<sup>1)</sup>  
Hisatake ISHIKAWA

西尾 知子<sup>2)</sup>  
Tomoko NISHIO

名古屋記念病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 同 病院病理部<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Memorial Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Nagoya Memorial Hospital

**【概要】** 転移性卵巣癌の原発臓器は女性生殖器、乳腺、消化管がほとんどであり肺が原発であることは稀である。今回、肺腺癌の卵巣転移の1例を経験したので報告する。

症例は67歳、5妊3産（自然流産2回）、既往歴に特記すべきものなし。近医内科における経腹エコーにて卵巣腫瘍が疑われ当院産婦人科を紹介され受診した。下腹部正中に隔壁のある9×7cmほどの嚢胞性一部充実性病変を認めた。その後の全身検索にて、肺、脳、恥骨にも腫瘍が認められた。呼吸器内科にて肺病変に対する気管支鏡下生検を実施した結果、肺腺癌と診断された。その後、子宮全摘・両側付属器摘出・播種病変摘出を実施し、術後の病理検査で肺腺癌の卵巣転移と診断された。afatinibにて治療を開始したところ、原発巣の縮小と脳転移の消失を認めた。しかしながら副作用のため現在は gefitinib に変更して治療を継続している。近年、女性の肺癌罹患率が増加していることもあり、卵巣腫瘍が疑われた際には肺癌の卵巣転移も考慮すべきと考えられた。

**Key Words :** lung cancer, ovarian metastasis

## 緒言

転移性卵巣癌の原発臓器は女性生殖器、乳腺、消化管がほとんどであり、肺が原発である頻度は5%未満と稀である<sup>1) 2)</sup>。今回、我々は肺腺癌の卵巣転移の1例を経験し、子宮全摘・両側付属器摘出・播種病変摘出で得られた検体を用いて免疫染色を行うことで原発巣の確定に結びついた。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺

伝子の異常を認めたため分子標的薬にて治療を開始した。副作用により減量や休薬を余儀なくされているが、治療継続により比較的良好なコントロールを得ているため報告する。

## 症例

患者は67歳、5妊3産。特記すべき既往歴なし。近医内科における経腹エコーにて卵巣腫瘍が疑われ、当院産婦人科を紹介受診した。経腹エコーにて下腹部正中に隔壁のある9×7cmほどの嚢胞性一部充実性病変を認めた（図1）。MRIでは下腹部に長径10cmほどの隔壁を伴う嚢胞性病変として認められた（図2）。血液検査にてCEA:142.3ng/mlおよびCA125:

### 連絡先:

高木 春菜

名古屋記念病院 産婦人科

〒468-8520 愛知県名古屋市天白区平針4-305

TEL: 052-804-1111 FAX: 052-806-6257

E-mail: haruna04\_03@yahoo.co.jp

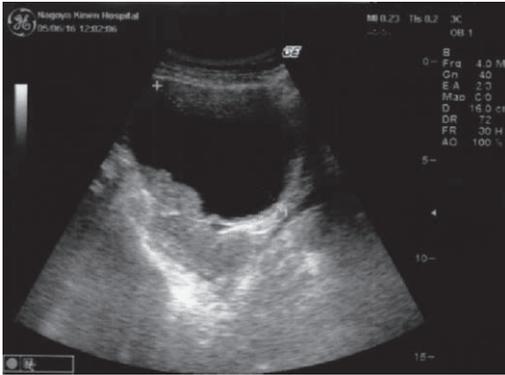


図1 来院時経腹エコー  
下腹部正中に9×7cmほどの嚢胞性一部充実性病変を認めた。

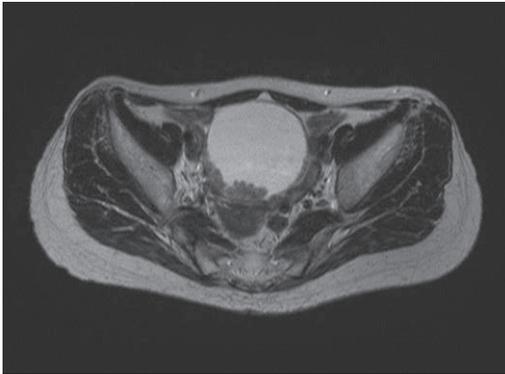


図2 来院時MRI画像 (T2強調画像)  
下腹部正中に長径10cmほどの隔壁を伴う嚢胞性病変を認めた。

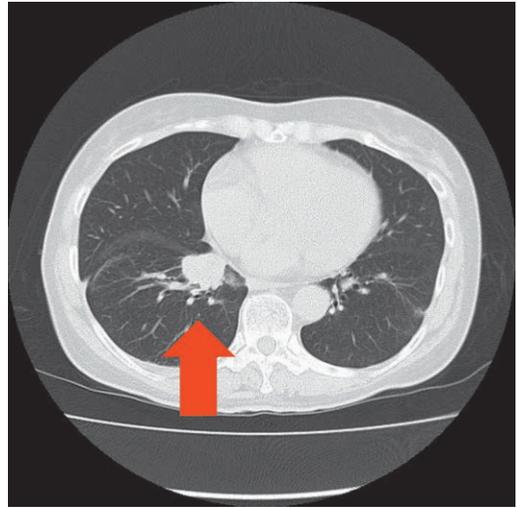


図3 胸部CT  
右肺下葉S7に3cm大の不整分葉形の充実性腫瘍(矢印)を認め、近傍に線状索状影を、また縦隔胸膜の軽度陥入を伴う所見を認めた。

69.6U/mlと腫瘍マーカーの高値を認めたが、それ以外の異常値は見られなかった。

全身検索にて胸部CTでは右肺下葉S7に3cm大の不整分葉形の充実性腫瘍を認め、近傍に線状索状影を、また縦隔胸膜の軽度陥入を伴う所見を認めた(図3)。縦隔には短径1cmを超えるリンパ節腫脹を認めた。自覚症状としては咳嗽があったが、胸部聴診では異常を認めなかった。

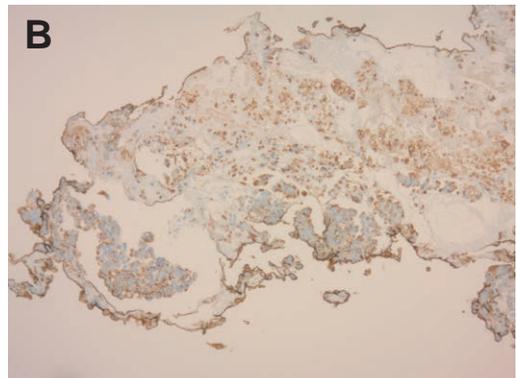
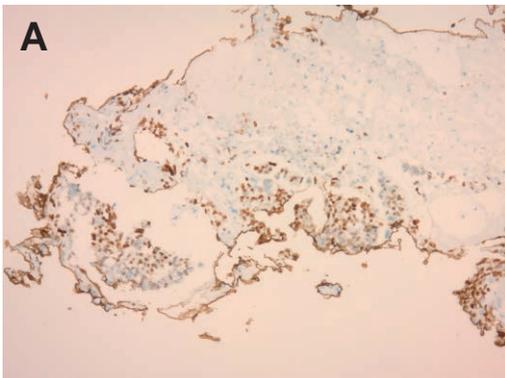


図4 肺組織病理所見 (AB)  
A: 肺の免疫染色 (TTF-1) × 100: 核が染色されている。  
B: 肺の免疫染色 (Napsin A) × 100: 細胞膜が染色されている。



図5 摘出標本肉眼所見  
右卵巣の内腔は隆起性であった。

呼吸器内科で肺病変に対する気管支鏡下生検が施行され、腺癌と診断された。免疫染色にて、肺原発腫瘍に特異性の高い TTF-1 が陽性 (図 4A)、肺腺癌マーカーである Napsin A が陽性 (図 4B)、ER が陰性の結果であり原発性肺癌 (肺腺癌) と診断した。遺伝子検査では EGFR 遺伝子に Exon 19 の欠失を認めた。そ

の後撮影された PET では右肺 S7 の腫瘍、右下部気管傍リンパ節、気管分岐下リンパ節、右卵巣、および左恥骨に結節状集積を認め、肺癌からの転移と考えられた。頭部 MRI も施行され、右頭頂葉の皮質下に 1cm 弱のリング状濃染、右小脳に 1cm 弱の結節状濃染、左前頭葉の皮質下にも微小な結節状濃染を認め多発脳転移と考えられた。

根治術の適応はなかったが、卵巣腫瘍が原発か転移性病変かの診断と腫瘍減量目的にて、子宮全摘、両側付属器摘出、播種病変摘出を行った。術中所見として、腫瘍は右卵巣から発生した手拳大サイズで、周囲との癒着はなかった (図 5)。子宮や左卵巣は正常大で肉眼的に転移を疑う所見はなかった。右仙骨子宮靭帯に転移を疑う隆起性病変を認め播種病変と考え切除した。その他腹腔内に播種病変を疑う所見はなかった。

病理所見は、分泌物を認め、断頭分泌している細胞もあり漿液性腺癌様の部位もあった

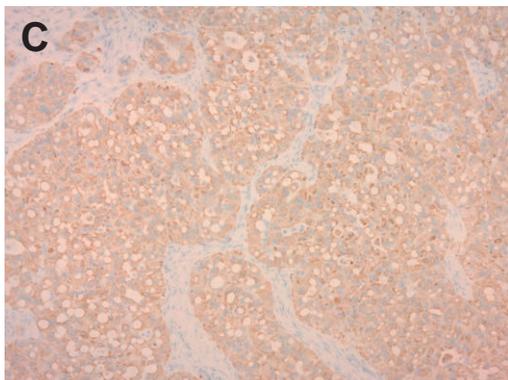
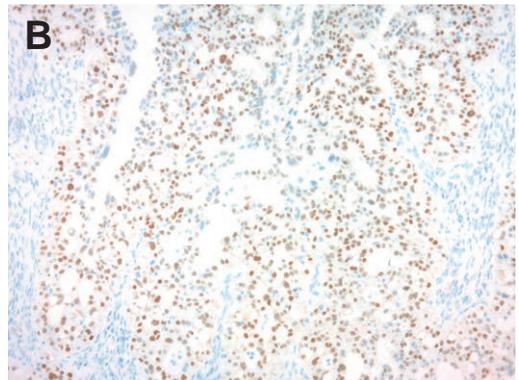
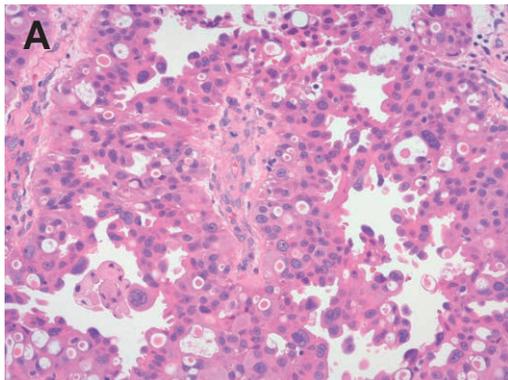


図6 摘出標本病理所見 (ABC)

- A : HE 染色 × 200:分泌物や断頭分泌している細胞も見られ漿液性腺癌様の部位もあった。  
B : 卵巣の免疫染色 (TTF-1) × 100:核が染色されている。  
C : 卵巣の免疫染色 (Napsin A) × 100 : 細胞膜が染色されている。

(図 6A)。免疫染色では ER は正常部位は染色されたが腫瘍部位は染色されず、TTF-1 は核で陽性の結果であり (図 6B)、Napsin A は細胞膜で陽性 (図 6C) だったため、肺腺癌からの転移性卵巣癌と診断した。左卵巣や子宮への転移病巣は認められなかった。

ファーストライン治療として EGFR-チロシinkinナーゼ阻害薬である afatinib の内服が開始されたが、爪囲炎が出現し歩行も困難となったため減量や休薬を余儀なくされた。そのため gefitinib に変更して治療が継続されたが、肝酵素上昇により休薬や隔日投与を要している。

治療開始前に上昇していた CEA は 142ng/ml から 16.8ng/ml へ低下、CA125 は 69U/ml から 9.1U/ml へと低下している。

治療効果は明らかであり、右肺腫瘍は縮小し、脳転移についても縮小もしくは消失を認めている。

## 考 察

転移性卵巣癌自体は稀ではなく、報告によって様々であるが、卵巣癌全体の 5～30% の範囲に入る<sup>1) - 3)</sup>。原発巣は、女性生殖器、乳腺、消化管が多く、骨盤内の新生物からの直接的な進展、血行性、リンパ行性転移のほか、癌性腹膜炎の一環として発生する<sup>4)</sup>。最も頻度の高い原発部位は地域によって異なるが、わが国では胃癌の罹患率が高いため、胃癌からの転移が 69.6～90.5% と高率である<sup>4)</sup>。一方欧米では乳癌からの転移が 24～40% と頻度が高い<sup>4)</sup>。隣国である韓国でも胃癌が多いとの報告がある<sup>5)</sup>。肺癌からの転移は、転移性卵巣癌全体の 0.3% という報告<sup>2)</sup>、2～4% という報告<sup>1)</sup> と差はあるもののいずれにしても稀である。

転移性卵巣癌の主な特徴は、両側性で多結節性であり、それは原発臓器に関わらない<sup>1)</sup>。両側性は 74.2% に認められ、肉眼的に全く正常と考えられていても、病理学的検索にて転移が判明した症例も報告されている<sup>4)</sup>。

肺癌の組織型別に見ると、小細胞癌と腺癌は他の組織型よりも卵巣転移を起し易いという

報告がある (小細胞癌: 45%、腺癌: 32.5%、大細胞癌: 12.5%、扁平上皮癌、非定型カルチノイド、細気管支肺胞癌、肺芽細胞腫: それぞれ 2.5%)<sup>1)</sup>。特に転移性肺腺癌は上皮性卵巣癌と肉眼的にも組織学的にも特徴を共有するため、免疫染色は新生物の組織学的評価において、更には治療決定の重要な補助になる可能性がある<sup>1) 6) - 7)</sup>。

この症例では、病理検体の免疫染色を行い、TTF-1 と Napsin A を用いた。TTF-1 は Thyroid Transcription Factor-1 で、甲状腺および末梢肺において上皮細胞の核に出現する核転写タンパクである。肺胞上皮や甲状腺濾胞上皮で特異的に発現し、用途として最も多いのは肺原発腫瘍であることの確認である。このため TTF-1 は肺原発癌と卵巣原発癌を鑑別するために使われることがあり、肺原発癌のおよそ 63% で陽性となる<sup>2)</sup>。Napsin A は肺サーファクタント成熟に関与するペプシン様アスパラギン酸プロテアーゼで、II 型肺胞上皮や肺胞腔内マクロファージ、近位尿細管で高頻度に発現し、腎細胞癌でも陽性にはなるが肺腺癌マーカーとして知られている。ほかの臓器原発癌や転移性腺癌と、原発肺腺癌を鑑別するのに有益であり<sup>8)</sup>、特に Napsin A と TTF-1 を組み合わせることは、転移性卵巣癌の中から肺原発癌を特定する感度と特異度を上昇させたという報告もある<sup>9)</sup>。

EGFR-チロシinkinナーゼ阻害薬の開発により、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の治療成績は飛躍的に向上した。gefitinib は可逆的阻害作用、afatinib は不可逆的阻害作用を示すという違いはあるが、両者共に EGFR のチロシinkinナーゼドメインの ATP 結合部位に共有結合して阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。ほとんどの症例で副作用が認められ、下痢、発疹、爪囲炎、口内炎は 50% 以上に出現する。重大な副作用としては、間質性肺炎、重度の下痢、重度の皮膚障害、肝不全、肝機能障害、心機能障害、皮膚粘膜眼症候群、消化管潰瘍、消化管出血も報告されている。この症例でも発疹や爪囲炎が出現したため、減量や中止を繰り返しながら

ら投与を継続している。

肺癌からの卵巣転移は稀であるが、臨床医は肺癌既往のある患者では特にその可能性について考えなければならない<sup>2)</sup>。また近年、女性における肺癌罹患率が増加しており、肺癌発生数が増えるにつれて、肺癌からの卵巣転移も同様に増加すると考えられる<sup>2) 7)</sup>。今後、転移性卵巣癌を疑う状況では、肺からの転移も考慮すべきと考えられ、その診断には免疫染色が有用であると考ええる。

### 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

### 参考文献

- 1) Nunzia Simona Losito, Cono Scaffa, Monica Cantile, et al. Lung cancer diagnosis on ovary mass: a case report. *J Ovarian Res.* 2013; 6: 34.
- 2) Young-Eun Jung, Jeong-Won Lee, Byoung-Gie Kim, et al. Ovarian metastasis from pulmonary adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Scj.* 2013 Sep; 56 (5) : 341-344.
- 3) 宮崎のどか, 岸上靖幸, 邨瀬智彦, ほか: 腹腔鏡下手術が診断に有用であった転移性卵巣腫瘍の1例. *日産婦内視鏡学会 第29巻第1号*, 2013
- 4) 今井久雄, 堀口昇男, 吉野麗子, ほか: 両側卵巣転移を認めた肺腺癌の一例. *Kitakanto Med J.* 2011; 61: 161~167
- 5) Kim WY, Kim TJ, Kim SE, et al. The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149: 97-101.
- 6) Huseyin Cengiz, Sükrü Yiliz, Cihan Kaya, et al. Ovarian Metastasis from Lung Cancer: A Rare Entity. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology.* 2013; 2013: 378438
- 7) Irving JA, Young RH. Lung carcinoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic study of 32 cases emphasizing their morphologic spectrum and problems in differential diagnosis. *American Journal of Surgical pathology.* 2005; 29 (8) : 997-1006.
- 8) Suzuki A, Shijubo N, Yamada G, et al. NapsinA is useful to distinguish primary lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Pathol Res Pract.* 2005; 201 (8-9) : 579-586.
- 9) Bishop JA, Sharma R, Illei PB. NapsinA and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2010; 41 (1) : 20-25



## 術後に初めて卵巣成熟嚢胞性奇形腫と診断された 抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例

A case of anti-NMDA receptor encephalitis associated with ovarian mature cystic teratoma first diagnosed after surgery

松原 寛和<sup>1)</sup>      水川 淳<sup>1)</sup>      福岡 浩一郎<sup>1)</sup>  
Hirokazu MATSUBARA      Jun MIZUKAWA      Kouichirou FUKUOKA  
岡田 弘明<sup>2)</sup>      山口 啓二<sup>2)</sup>  
Hiroaki OKADA      Keiji YAMAGUCHI

一宮西病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 一宮西病院 神経内科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiyanishi Hospital

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Ichinomiyanishi Hospital

**【概要】** 抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体脳炎は若年女性に好発し、高頻度に卵巣奇形腫に合併する自己免疫性脳炎である。今回卵巣成熟嚢胞性奇形腫に合併した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例を経験したので報告する。

症例は 31 歳、2 妊 2 産。7 日前から 38 度台の発熱と頭痛の増強があり、会話が成立しなくなったために当院神経内科受診し、入院となった。ウイルス性脳炎を疑いアシクロビル、ステロイドパルス療法を行ったが病状悪化し、入院 7 日目の骨盤部 CT 検査で左卵巣に 28mm 大の嚢胞性病変を認め当科紹介となり、同日の骨盤 MRI 検査で左卵巣に 28mm 大の腫瘤性病変を認めた。卵巣奇形腫を疑う所見に乏しかったが抗 NMDA 受容体脳炎を完全には否定できず、家族の強い希望もあり腹腔鏡下左付属器摘出術を施行した。病理組織学的所見は一部に皮膚組織、脂肪組織、神経組織、骨・軟骨組織などを認める卵巣成熟嚢胞性奇形腫であった。入院時に採取した髄液で抗 NMDA 受容体抗体陽性（抗体価 20 倍以上）であることが入院 29 日目に判明した。術後、免疫グロブリン大量療法、血漿交換、ステロイドパルス療法施行しても意識障害遷延していたが、術後 122 日目に歩行器による歩行、146 日目に気管チューブ抜去、151 日目に軽介助での歩行、術後 170 日目に指示と見守りによる日常生活がほぼ可能となり、術後 252 日目に記銘力障害と脱抑制の高次脳機能障害を残した状態で自宅退院となった。

卵巣奇形腫を疑う所見が乏しい際の脳炎に対する卵巣切除の適応判断は難しく、家族ともよく相談して慎重に対応する必要があると考えられた。

**Key Words :** anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, ovarian teratoma, laparoscopic surgery

### 緒 言

抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体脳

炎は、2007 年に Dalmau ら<sup>1)</sup> により提唱された疾患概念で、グルタミン酸受容体の 1 つである NMDA 受容体に対する自己抗体を生じる自己免疫性脳炎であり、発熱、頭痛などの非特異的感冒症状後に興奮、幻覚、妄想など統合失調症様症状が出現、さらに痙攣、嚥下障害、自発呼吸低下などの症状が加わるのが特徴である<sup>2)</sup>。若年女性に好発し、約半数に腫瘍を合併してそ

#### 連絡先 :

松原 寛和  
一宮西病院 産婦人科  
〒494-0001 愛知県一宮市開明字平 1 番地  
TEL : 0586-48-0077 FAX : 0586-48-0038  
E-mail : hirokunmatsu101263@yahoo.co.jp

のほとんどが卵巣奇形腫であったと報告されている<sup>3)</sup>。

意識障害、不随意運動などの症状は徐々に回復するが、認知機能障害は数ヶ月から数年かけて緩徐に改善し<sup>2)</sup>、約8割の症例で最終的にはほぼ回復する<sup>4)</sup>とされている。治療の第一選択はステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注、血漿交換であり<sup>5)</sup>、腫瘍合併例では早期の腫瘍切除が予後に関連するという報告<sup>6)</sup>もある。

今回、我々はMRI、CT検査で卵巣奇形腫を疑う所見に乏しかったが、抗NMDA受容体脳炎を完全には否定できずに手術を実施し、術後に卵巣成熟嚢胞性奇形腫と確定診断され症状改善を認めた症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例は31歳、2妊2産、家族歴と既往歴に特記事項はなかった。7日前から38度台の発熱と頭痛の増強があり、会話が成立しなくなったために当院神経内科を受診し、入院となった。入院時は興奮して過換気状態であり、適切なコミュニケーションがとれず、脳神経学的所見はうまくとれなかった。CT検査後に全身性の強直性痙攣、右共同偏視を1分間認め、その

40分後に再度痙攣発作を起こしたが、ジアゼパム投与で痙攣発作は消失した。

入院時検査所見では、血液検査で白血球数(21500/ $\mu$ l)が増多、髄液検査で初圧(300mmH<sub>2</sub>O)の上昇、単核球(92%)優位の細胞数増多、蛋白(111mg/dl)増加を認めしたが、頭部CT、MRI検査では明らかな異常所見を認めなかった。以上の所見より、脳炎を疑いアシクロビル、セフトリアキソン、ステロイドパルスで治療を開始した。入院6日目の頭部MRI検査では両側扁桃体から海馬および海馬傍回の高信号強度を認め(図1)、ヘルペス急性脳炎、非ヘルペス性脳炎、辺縁系脳炎を疑って治療を継続したものの病状悪化し、入院7日目に急激な意識レベル低下および舌根沈下をきたし、ICUに入室して人工呼吸管理となった。

入院7日目に抗NMDA受容体脳炎を鑑別に入れて腹部単純CT検査施行したところ、左卵巣に28mm大の嚢胞性病変があり(図2)当科に紹介された。経膈超音波検査で左卵巣に27mm大の嚢胞を認め(図3)、さらに同日の骨盤部造影MRI検査では左卵巣に28mm大の腫瘤性病変を認め、一部造影された(図4)。左卵巣に明らかな奇形腫を疑う所見は認めず、

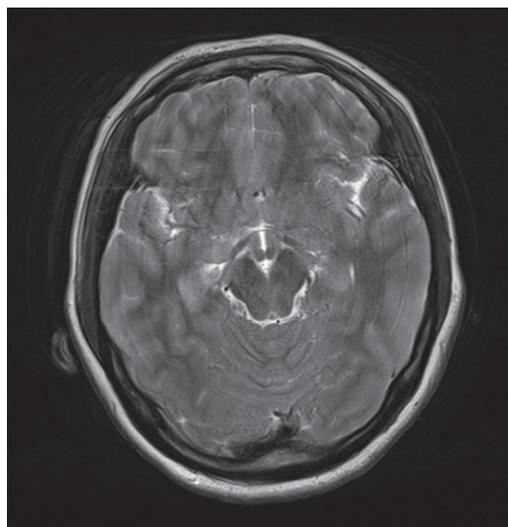
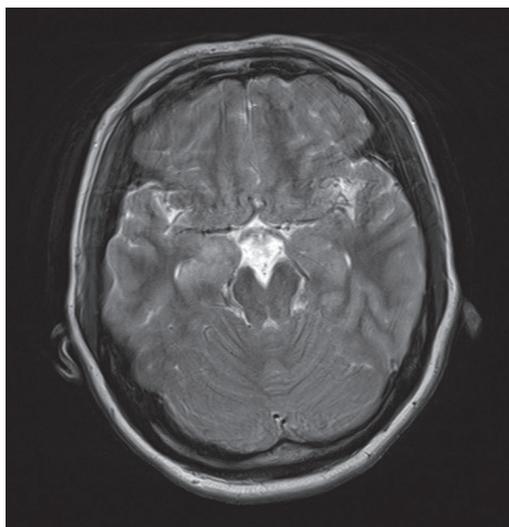


図1 頭部MRI画像(入院6日目)

両側扁桃体から海馬および海馬傍回の高信号強度を認め、ヘルペス急性脳炎、非ヘルペス性脳炎、辺縁系脳炎を疑った。

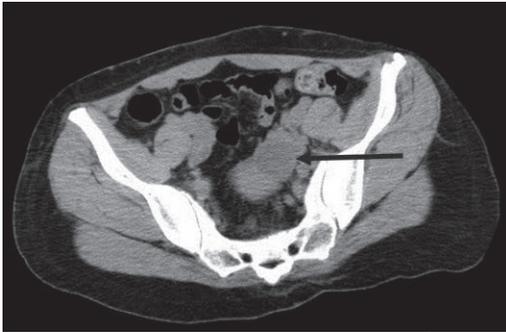


図2 腹部単純CT画像（入院7日目）  
左卵巣に28mmの嚢胞性病変（矢印）を認めた。

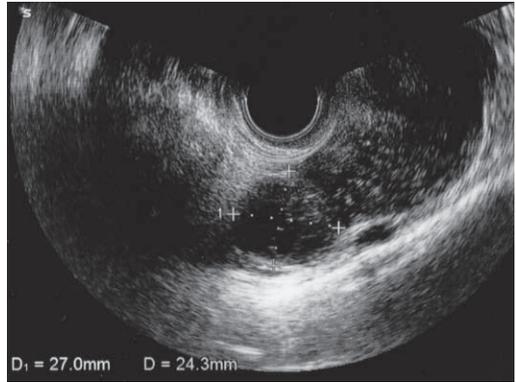


図3 経膈超音波画像（入院7日目）  
左卵巣に27mmの嚢胞性病変を認めた。

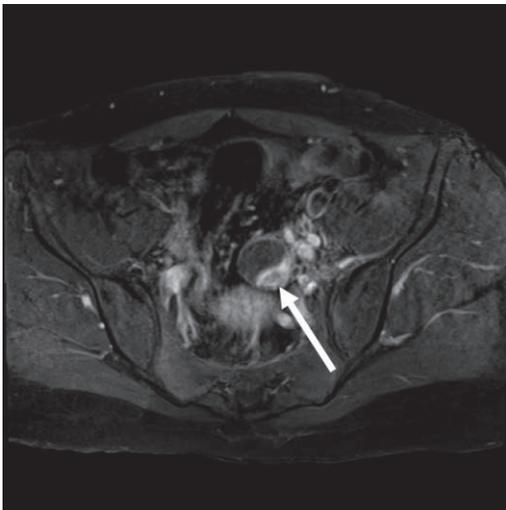


図4 骨盤部造影MRI画像（入院7日目）  
左卵巣に28mmの腫瘍性病変（矢印）、一部造影効果を認めた。



機能性嚢胞の可能性が高いと思われたが、神経内科主治医により卵巣奇形腫と関連した抗NMDA受容体脳炎である可能性を完全に否定できない旨、説明されたところ、家族が手術を強く希望され同日に手術を行う方針となった。

腹腔鏡下に骨盤内を観察すると左卵巣は軽度腫大（図5）していたが明らかな腫瘍を疑う所見を認めなかった。家族との術前IC通りに腹腔鏡下左付属器摘出術を施行したが、摘出標本切開にて肉眼的に皮脂、毛髪は観察できず、正常卵巣を摘出してしまったかという懸念があった。術後病理組織検査では皮膚組織、



図5 手術所見  
左卵巣は軽度腫大していた。

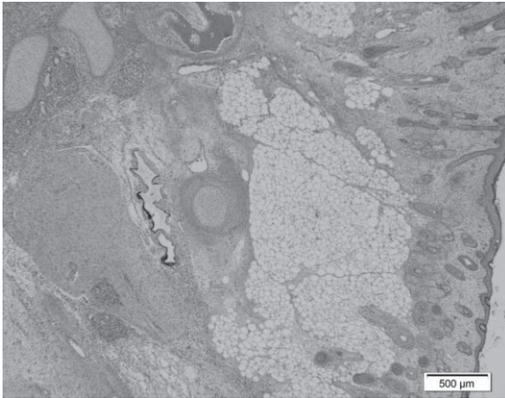


図6 病理組織検査

皮膚、脂肪織、神経、骨、軟骨組織が観察された。

脂肪組織、神経組織、骨・軟骨組織が観察され(図6)、卵巣成熟性嚢胞奇形腫と診断された。

術後は免疫グロブリン大量療法、血漿交換、ステロイドパルス療法施行しても意識障害は遷延し、不随意運動が持続した。入院時に採取した髄液で抗NMDA受容体抗体陽性(抗体価20倍以上)であることが入院29日目に判明し、抗NMDA受容体脳炎と診断が確定した。

術後36日目、92日目、175日目の髄液中抗NMDA受容体抗体価は20倍と不変であった。術後122日目に歩行器による歩行、146日目に気管チューブ抜去、151日目に軽介助での歩行、術後170日目に指示と見守りによる日常生活がほぼ可能となり、術後252日目に記銘力障害と脱抑制の高次脳機能障害を残した状態で自宅退院となった。

## 考 察

抗NMDA受容体脳炎は、2007年にDalmauら<sup>1)</sup>により提唱された自己免疫性脳炎で、典型例では前駆期(発熱、倦怠感、頭痛など非特異的な感冒様症状が平均5日間持続)、精神病期(無関心、無気力、抑うつなどの感情障害や強迫思考、妄想、幻覚などの統合失調症様症状が出現、急速に進行する)、無反応期(精神症状が極期になる頃に痙攣様発作を生じ、急速に無反応状態に陥り、自発呼吸低下

や嚥下障害が加わり人工呼吸管理が必要となる)、不随意運動期(口唇ジスキネジアや舞蹈病様運動、アテトーゼ、ミオクローヌスなどの多彩な不随意運動が出現)、緩徐回復期(不随意運動が落ち着き始めると緩徐に意識レベルが改善してくる。記銘障害なども数ヶ月から数年かけて回復してくる場合が多い)の順に病状が経過すると報告<sup>2)</sup>されている。本症例においても頭痛と発熱といった感冒様症状で発症し、1週間で統合失調症様症状を呈した後、無反応状態、急激な意識レベル低下を起し発症2週間で人工呼吸管理となり、不随意運動が出現したが徐々に自発呼吸が安定し、4ヶ月目で歩行可能となり、記銘力障害と脱抑制が回復していないが指示と見守りによる日常生活がほぼ可能となって退院となった経過はほぼ典型例であったと考えられる。

2013年の抗NMDA受容体抗体陽性577例の調査報告<sup>3)</sup>によると、発症年齢の中央値は21歳で女性が81%と多く、腫瘍合併例は女性に限定すると46%で、その94%で卵巣奇形腫であった。卵巣奇形腫合併例では1~4cm大の比較的小さな腫瘍径であった報告<sup>7)8)</sup>が多いが、ほとんどの症例において術前のCTかMRI検査で石灰化や脂肪成分を含む卵巣奇形腫と診断されており、本症例の様に術前のCT、MRI検査ともに奇形腫を疑う所見を認めなかった報告はほとんどない。さらに今回は機能性嚢胞である可能性が高かったが、経過から抗NMDA受容体脳炎を完全には否定できず、31歳ではあるものの今後の挙児希望もなく家族が手術を強く希望されたため、入院後7日目の比較的早期に手術を実施した。

手術に関しては、神経症状発現から4ヶ月以内の腫瘍摘出例では、4ヶ月以降の手術または未手術例に比べ予後が良いと報告<sup>6)</sup>されているが、発症直後の手術と抗NMDA受容体抗体の結果が判明する発症1ヶ月後の手術との間で予後の比較をした報告はない。もし本症例において術後病理組織検査で機能性嚢胞と診断された場合には、何故抗NMDA受容体抗体の結果が判明するまで手術を待たなかったのかと

批判されても仕方がないが、脳炎症状発現から10日以内の早期に手術を実施したことが今回の良好な経過に繋がっていることも否定できない。また、本症例での抗NMDA受容体抗体価は、発症時から半年後まで20倍以上と不変であったが、定量できない検査法であるために発症時に抗体価が高値で症状が改善するとともに下降してきた可能性も考えられる。今後、抗NMDA受容体抗体価の定量ができ、さらに早期に結果が判明する検査方法が普及すれば、手術を含めた早期の治療法選択が可能となり、疾患予後の改善に繋がることも期待できる。

腫瘍合併があり腫瘍を摘出した例では、非腫瘍合併例より有意に予後がよいと報告<sup>6)</sup>されているが、本症例のように画像上で卵巣奇形腫の所見を認めなくても術後に診断される場合や剖検で初めて7mm大の卵巣奇形腫が見つかった報告<sup>9)</sup>もあることから、画像上で腫瘍を認めない例でも微小な卵巣奇形腫が存在する可能性があり、挙児希望がない場合には十分なICによる家族の同意が得られれば両側卵巣を摘出する選択肢があってもよいのではないかとと思われる。

術式に関しては確立されたものはない。卵巣奇形腫合併例174例中35例(20%)が未熟奇形腫であった報告<sup>10)</sup>もあり、患者の年齢や妊娠分婭歴、挙児希望の有無、未熟奇形腫の可能性などを検討して術式(腫瘍摘出か付属器切除か、術中迅速病理検査を行うかどうか、患側のみか両側か、アプローチが開腹か腹腔鏡下かなど)を決める必要があると考えられる。

今回、我々はMRI、CT検査で卵巣奇形腫を疑う所見に乏しかったが、抗NMDA受容体脳炎を完全には否定できず手術を実施したところ、術後に卵巣奇形腫と確定診断され症状改善を認めた症例を経験した。卵巣奇形腫を疑う所見が乏しい際の脳炎に対する卵巣切除の適応判断は難しく、家族ともよく相談して慎重に対応する必要があると考えられた。

#### 利益相反について

この論文に関連して開示すべき利益相反状態にはありません。

#### 参考文献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36
- 2) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-511
- 3) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-165
- 4) Rosenfeld MR. Antibody-mediated central nervous system diseases: disease recognition and treatment challenges. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 30-32
- 5) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74
- 6) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098
- 7) 宋 淳澤, 高瀬健吉, 藤原 礼, ほか. 卵巣成熟奇形腫の切除が有効であった抗NMDAR脳炎の1例. *関東産婦誌* 2012; 49: 665-667
- 8) 堀井真理子, 真島 実, 秋谷 文, ほか. 抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体脳炎を合併する卵巣奇形腫に対する腹腔鏡下手術 術中迅速病理診断の意義について. *日産婦内視鏡学会誌* 2012; 28: 595-597
- 9) 飯塚高浩. 抗NMDA受容体脳炎の臨床と病態. *臨床神経* 2009; 49: 774-778
- 10) Pedro Acián1, Maribel Acián1, Eva Ruiz-Maciá1, et al. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases. *Orphanet Journal Rare Disease* 2014; 9: 157



# 卵巣成熟奇形腫を合併した抗 NMDA 受容体脳炎 5 例における後方視的検討

Five cases of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma

早崎 容  
Yoh HAYASAKI

小池 大我  
Taiga KOIKE

森 重 健一郎  
Ken-ichiro MORISHIGE

岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科  
Gifu University Hospital

**【概要】** 抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体脳炎は、自己免疫性の傍腫瘍性辺縁系脳炎であり、2007 年 Dalmau らによって提唱されて以降、諸施設から症例の報告が見受けられるようになった。抗 NMDA 受容体脳炎は、その約 60% で卵巣奇形腫の合併が報告されており、その臨床背景から複数の診療科における集学的医療が必要となり、婦人科領域においては卵巣奇形腫の診断および外科的治療が主体となる。

今回我々は、2009 年から 2017 年にかけて卵巣奇形腫を合併した抗 NMDA 受容体脳炎を 5 例経験し、診断から術式の決定にいたるまでの過程を含め後方視的に検討した。症例は 16 歳から 25 歳、腫瘍は片側性 3 例と両側性 2 例、術式は付属器切除が 2 例と腫瘍切除が 3 例、発症から外科的治療までの期間は第 6 病日から第 164 病日であった。いずれも外科的および内科的治療により脳炎症状は改善したが、うち 1 例において明確な神経学的後遺症を認めた。今回の検討より、特に小さな奇形腫の場合は早期診断と確実な腫瘍切除が重要であり、診断には chemical shift imaging (CSI) を併用した MRI 検査が有用であると考えられた。

**Key Words :** anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, ovarian teratoma, paraneoplastic encephalitis, chemical shift imaging

## 緒 言

抗 NMDA 受容体脳炎は、自己免疫性の傍腫瘍性辺縁系脳炎の一種であり、記憶障害、情動異常、行動異常等が出現する特徴的な脳炎である。本疾患は若年女性に好発し、約 60% に卵巣奇形腫を合併すると報告されている<sup>1)</sup>。

今回我々は、2009 年 4 月から 2017 年 4 月の 8 年間に当院で経験した卵巣奇形腫を合併した

抗 NMDA 受容体脳炎 5 症例について後方視的に検討し、その臨床像や選択すべき治療方針など文献的考察を含め報告する。

## 症 例

### 《症例 1》

患者：25 歳、未経妊。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：感冒症状出現から 2 週間後に痙攣発作を発症した。薬剤抵抗性の痙攣が持続し、第 7 病日より不随意運動を認めたため、第 9 病日当院神経内科に入院となった。

臨床経過：意識障害、発熱、不随意運動、頻脈発作、痙攣などの症状が繰り返され、第 22

### 連絡先：

早崎 容  
岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科  
〒501-1112 岐阜県岐阜市柳戸 1-1  
TEL : 058-230-6349 FAX : 058-230-6348  
E-mail : san@gifu-u.ac.jp

病日低換気呼吸となり人工呼吸管理となった。脳炎に対しステロイドパルス療法および大量免疫グロブリン療法が施行されたが、治療中にDIC、敗血症、深部静脈血栓症、カテーテル感染を繰り返した。入院時に全身検索のCT画像で左卵巣腫瘍を指摘され、MRIを施行したが脂肪抑制像を認めないことから奇形腫の確定診断に至らず婦人科的には経過観察となった。血液検査で抗NMDA受容体抗体陽性が判明し、その後定期的超音波検査で卵巣腫瘍の増大を認め、造影CTを施行した。卵巣腫大は出血によるものであったが、既存の嚢胞部位に微小な脂肪組織を認め、前回施行したMRIを再検証し卵巣奇形腫と診断した。ただし全身状態不良で早急な外科的治療が施行できず、既存合併症のコントロールを行った上で、第164病日に開腹左付属器切除術を施行した。病理結果は成熟嚢胞奇形腫であった。以後内科的治療を継続し脳炎症状は消失、第244病日に退院となった。退院時および以後の外来通院において神経学的後遺症は認められなかった。

#### 《症例2》

患者：16歳、未経妊。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：感冒症状に引き続いて奇異な言動が目立つようになり、興奮して暴れるようになったため総合病院内科から紹介された精神科病院に入院となった。精神疾患としては非特異的な症状もあり内科的精査も含め当院精神科に入院となった。

臨床経過：精神科入院後に意識障害、不随意運動、痙攣、中枢性低換気を発症し、臨床症状から抗NMDA受容体脳炎が考えられた。神経内科転科後にステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法および血漿交換療法が行われた。卵巣奇形腫検索目的で施行されたMRIで左卵巣に2cm大の腫瘍病変を認めたが脂肪抑制像を認めないことから奇形腫の確定診断に至らなかった。脳炎症状のコントロールがつかず、第67病日に骨盤MRIを再検し、微小な脂肪組織が確認され外科的治療の方針となり、同日腹

腔鏡下左付属器切除術を施行した。病理結果は成熟嚢胞奇形腫であった。入院時に施行した髄液中の抗NMDA受容体抗体の結果は陽性であった。以後内科的治療を継続し脳炎症状は消失し、第87病日に退院となった。退院時および以後の外来通院において神経学的後遺症は認められなかった。

#### 《症例3》

患者：16歳、未経妊。

既往歴：5歳時、血管性紫斑病。15歳時、本態性振戦。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：感冒症状を認め近医でインフルエンザA型と診断され、抗ウイルス治療を受けた。その後痙攣発作、幻覚などの統合失調症様症状が出現し前医入院となった。全身検索の画像検査で卵巣腫瘍が認められ、卵巣腫瘍に伴う脳炎が考えられたため第4病日当院神経内科に転院した。

臨床経過：第5病日にMRIを施行し両側卵巣に脂肪成分を含む腫瘍を認め外科的治療の方針となり、第6病日に腹腔鏡下両側付属器腫瘍切除術を施行した。病理結果は成熟嚢胞奇形腫であった。入院時に施行された髄液中の抗NMDA受容体抗体の結果は陽性であった。以後内科的治療の継続にて脳炎症状は消失し、第128病日に退院した。退院時には幼児性など軽度の神経症状が残存していたが、以後の外来通院において神経症状の改善傾向を認めた。

#### 《症例4》

患者：23歳、未経妊。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：感冒症状の増悪にて前医入院管理となり髄膜炎が考えられ、抗ウイルス薬や抗菌薬投与が施行された。その後見当識障害が出現し増悪傾向を認めたため、第5病日に当院神経内科に転院した。

臨床経過：前医の全身検索でCT上石灰化と脂肪成分を含む卵巣腫瘍が指摘されていたため、当院入院時にMRIを施行し奇形腫の診断

を確定した。入院時の臨床症状が意識障害、眼球運動障害、左小脳失調であり辺縁系脳炎の確定診断に至らず、卵巢腫瘍に関しては経過観察とした。同日からステロイドパルス療法を開始した。第9病日より不随意運動、中枢性低換気となり抗NMDA受容体脳炎に特徴的な症状と考えられたため外科的治療の方針となり、同日腹腔鏡下右附属器腫瘍切除術を施行した。病理結果は成熟嚢胞奇形腫であった。入院時に施行された髄液中の抗NMDA受容体抗体の結果は陽性であった。以後内科的治療が継続されたが、意識レベルの改善に時間を要した。第122病日（術後113日目）に意識レベルの改善を認めて以降、全身状態の回復は良好であったが、短期記憶障害や脱抑制（欲求に対する我慢が効かない）の症状が強く遺残した。相部屋で自慰を行うなど入院管理継続が困難となり、第182病日に退院した。退院後は神経内科の外来通院に加え、精神障害者向け作業所でリハビリテーションを行う方針となった。なお、第121病日に施行した画像検査において左右の卵巢に腫瘍病変は認められなかった。

#### 《症例5》

患者：17歳、未婚。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：海外留学中に友人を叩くなどの異常行動とその後に不随意運動が出現した。先行する感冒症状は不明であった。前医入院当日からステロイドパルス療法と大量免疫グロブリン療法が開始された。髄液検査で抗NMDA受容体抗体陽性が確認され、症状の改善が認められないことから第15病日にリツキシマブが投与された。第20病日、当院神経内科に転院した。

臨床経過：入院時にMRIを施行し、両側卵巢に奇形腫と考えられる腫瘍を認めたため外科的治療の方針とした。第21病日腹腔鏡下両側附属器腫瘍切除術を施行したが、術後3日目の超音波検査において左卵巢内に高輝度な腫瘍像を認め、再検査したMRIでは奇形腫の残存を認めた。全身状態に変化はなかったが、内科と協議の上再手術の方針となり、第41病日に腹

腔鏡下左附属器腫瘍切除術を施行した。いずれの手術においても病理結果は成熟嚢胞奇形腫であった。以後内科的治療の継続で脳炎症状は消失し、第78病日に退院した。退院時および以後の外来通院において神経学的後遺症は認められなかった。

#### 考 察

抗NMDA受容体脳炎は2007年にDalmauらによって提唱された傍腫瘍性脳炎であり<sup>1)</sup>、グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体のNR1/NR2ヘテロマー上にある細胞外エpiteopeに対する抗体（抗NMDA受容体抗体）を介して発症すると考えられている自己免疫性脳炎である。

本疾患は当初、卵巢奇形腫に関連する傍腫瘍性脳炎として報告されたが、その後症例数が増えるにつれ腫瘍非合併例や男性例も存在することがわかり、卵巢奇形腫を随伴しているとは限らないと考えられるようになった<sup>2)</sup>。しかしながら女性における腫瘍合併率は62%で、そのほとんどが卵巢奇形腫であるとの報告があり、本疾患における卵巢奇形腫の早期診断は重要であると考えられる。

本疾患は、感冒様前駆症状を呈した後、数日～2週間以内に抑うつ症状や統合失調症様症状で発症する。さらに進行すると、意識障害、痙攣、不随意運動、中枢性低換気などの症状が出現する。治療方法としては、第一段階の治療（ステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法、血漿交換療法）と併せて迅速な腫瘍の検索を行い、腫瘍確認後は大きさにかかわらず早期切除を行うことが推奨されている<sup>2)</sup>。治療反応不良な場合は、第二段階としてリツキシマブ、シクロホスファミドの使用が推奨されている<sup>2)3)</sup>。

本疾患の特徴として、回復は緩徐であるが比較的予後良好で可逆性を認める一方、重篤な後遺症を残す症例や死亡例の報告もある<sup>2)</sup>。完全回復あるいはほぼ回復した症例は75%で、社会復帰率は46%に過ぎず、在宅は37%、死亡は7%と報告されている<sup>3)</sup>。今回我々が経験し

	年齢	初発症状	症状/術前治療	奇形腫の画像診断	腫瘍サイズ	手術日/術式	術後治療
症例1	25歳	痙攣発作	意識障害 発熱 不随意運動 中枢性低換気	MRI (脂肪組織同定できず)	左 2cm	164病日	ステロイド
		感冒症状先行あり	ステロイド 免疫グロブリン	造影CT (脂肪組織同定)		LSO	免疫グロブリン
			合併症:敗血症 DIC DVT/PE				
症例2	16歳	異常行動	痙攣発作 意識障害 不随意運動 中枢性低換気	MR11回目(脂肪組織同定できず)	左 2cm	67病日	ステロイド
		感冒症状先行あり	ステロイド 免疫グロブリン 血漿交換	MR12回目(脂肪組織同定)		TL-LSO	
				*2回目でCSI併用			
症例3	16歳	痙攣発作	意識障害	MRI	右 2cm	6病日	ステロイド
		幻覚	ステロイド	*CSI併用	左 2.5cm	TL-BOC	免疫グロブリン
		感冒症状先行あり					血漿交換
症例4	23歳	見当識障害	痙攣発作 意識障害 不随意運動 中枢性低換気	MRI	右 3cm	9病日	ステロイド
		感冒症状先行あり	ステロイド 免疫グロブリン	*CSI併用		TL-BOC	免疫グロブリン
症例5	17歳	異常行動	不随意運動	MRI	右 1.8cm	21病日	ステロイド
		感冒症状先行は不明	ステロイド グロブリン リツキシマブ	*CSI併用	左 1.7cm/1cm	TL-BOC	
						41病日	
						TL-LOC	

発症時の年齢および症状、術前の経過および治療内容、画像評価、術式、術後治療、予後につき記載

L(R)SO: left(right) salpingo-oophorectomy TL: total laparoscopic- B(L,R)OC: bilateral(left,right) ovarian cystectomy  
I: chemical shift imaging

た5症例は、全症例において生命予後は良好であり社会復帰を果たしてはいるものの、IQ低下や脱抑制、認知能低下などの後遺症が存在した症例も認められた(表1)。その経過からは早期外科的介入が必ずしも神経学的症状の早期改善にはつながっておらず、今後も詳細な病態の解明や望ましい治療方法の確立が必要であると考えられた。しかしながら傍腫瘍性脳炎の性質上腫瘍摘出は不可欠であり、発病からの経過が長くなるにつれ全身状態の低下を来すため、周術期管理や免疫治療に伴う合併症の管理に難渋することを考慮すると、可及的早期の診断と腫瘍摘出が望ましいと考えられた。

症例1および症例2は発症日から婦人科手術までに期間を要した症例であった。2症例とも臨床症状から辺縁系脳炎と診断され、奇形腫検索目的の画像検索により卵巣腫瘍の存在は認められたものの、脂肪組織や石灰化像など奇形腫に典型的な所見を同定することができず手術方針を決定することができなかつた。その後の画像再検などを経て卵巣奇形腫の診断となり手術が施行された。症例2に関しては2回目の画像検

査においてMRI撮影時の条件にchemical shift imaging(CSI)を含めることで微量な脂肪組織を同定し奇形腫の診断に至ることができた。対して残りの3症例は、初回MRI撮影時の条件にCSIを含めることで、微量な脂肪組織を同定し卵巣奇形腫の早期診断につなげることができた(図1)。CSIは水と脂肪のプロトンが異なる周波数で共鳴することを利用した撮像法で脂肪組織の診断に有用であると言われている<sup>5)</sup>。ただし脂肪組織が高濃度な場合はCSIでの評価が困難となり、むしろ従来のT1脂肪抑制像が有用となる場合もみられ(図2)、T1脂肪抑制像とCSIの併用により高い診断精度が得られると考えられた。

5症例における施行術式は、附属器切除施行が2例、腫瘍切除施行が3例であった。微小な奇形腫組織が残存することで脳炎症状の遷延および治療が得られない可能性を考慮し症例1および症例2では附属器切除が選択された。症例3では両側性の卵巣奇形腫を認めたため、妊孕能温存を考慮し両側卵巣腫瘍切除が選択された。腫瘍切除のみでも経過に影響しないとの

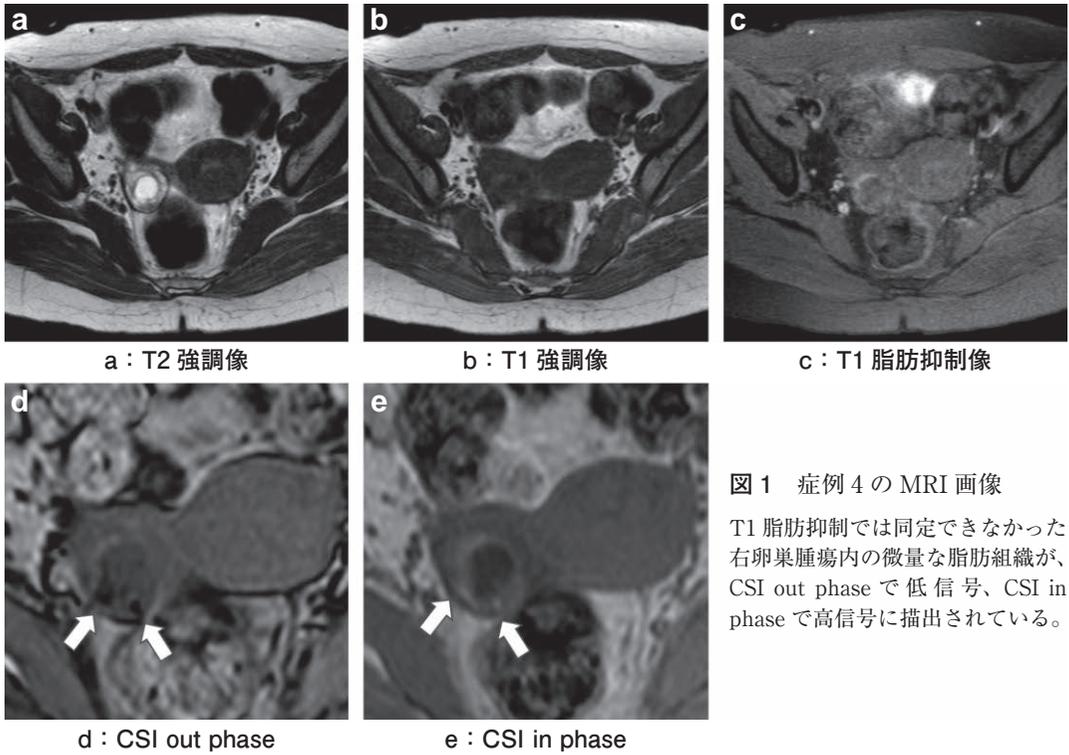


図1 症例4のMRI画像

T1 脂肪抑制では同定できなかった右卵巣腫瘍内の微量な脂肪組織が、CSI out phase で低信号、CSI in phase で高信号に描出されている。

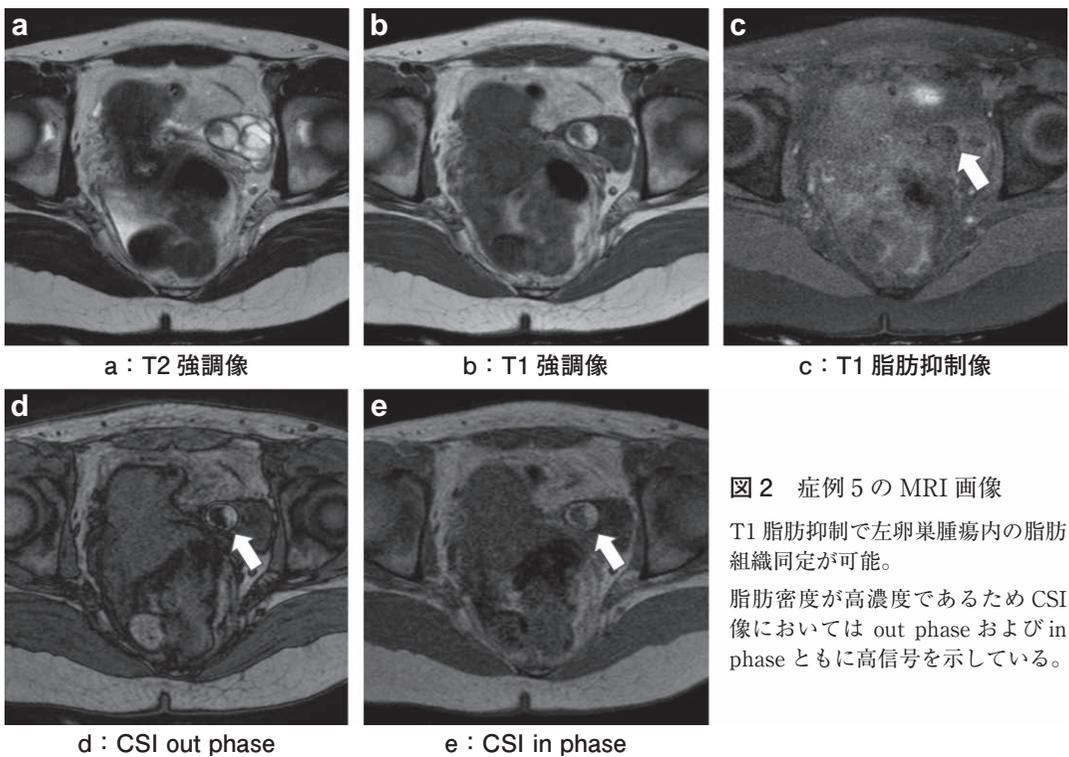


図2 症例5のMRI画像

T1 脂肪抑制で左卵巣腫瘍内の脂肪組織同定が可能。  
脂肪密度が高濃度であるため CSI 像においては out phase および in phase とともに高信号を示している。

報告<sup>4)</sup>や自施設での症例経験をふまえ、症例4では片側卵巢であったが腫瘍切除術を選択した。症例5は両側卵巢腫瘍であったため腫瘍切除を施行したが、術後の画像検索で奇形腫残存を認め、再度腫瘍切除術を行う方針とした。付属器切除術と腫瘍切除術における術後経過には明確な差は認めておらず、適切な画像診断と腫瘍切除が重要であると思われた。若年女性に好発する本疾患の特徴から、妊孕能温存は必須の課題であり、腫瘍切除術を念頭に置いた術式検討が望ましい。ただし、本疾患では未熟奇形腫が存在する確率が高いとの報告もあり<sup>2)</sup>、より慎重な術式の検討が必要であると考えられた。開腹と腹腔鏡下手術の比較において、確実な腫瘍切除が施行されているのであればアプローチ方法は問われないとの報告もある<sup>6)</sup>。しかしながら、本疾患はその臨床経過から手術時に全身状態が低下していることが多く、術後にも集学的な治療が必要となるため、開腹手術に比し低侵襲である腹腔鏡下手術が選択される機会が増えることが予想される。

### 結 語

今回我々は、卵巢奇形腫に合併した抗NMDA受容体脳炎の5症例を経験した。症例の経験を重ねることで、診断から治療方針の決定および治療の実施までのアルゴリズムが確立されてきた。疾患自体の認知度も高まり早期診断早期治療が開始される傾向にあるが、本疾患は神経内科、産婦人科を主体として複数の診療科が関わるものであり、より迅速な対応が取れ

るように今後も診療科を超えた啓蒙が必要であると考えられた。

### 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

### 参考文献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N Methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36
- 2) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effect of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098
- 3) 飯塚隆浩, 坂井文彦, 望月秀樹. 抗NMDA受容体脳炎に関する最新の知見. *Brain and Nerve* 2010; 62: 331-338
- 4) Asai S, Ishimoto H, Yabuno A, et al. Laparoscopic Cystectomy of Ovarian Teratoma in Anti-NMDAR Encephalitis: 2 Case Reports. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2011; 18: 135-137
- 5) Maureen N.Hood, Vincent B.HO, James G, et al. Chemical Shift: The Artifact and Clinical Tool Revisited. *Radio Graphics* 1999; 19: 357-371
- 6) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74

## 低悪性度子宮内膜間質肉腫 9 症例の臨床的検討

Clinical analysis in nine cases of low-grade endometrial stromal sarcoma

北見和久 <sup>1)</sup> Kazuhisa KITAMI	尾瀬武志 <sup>1)</sup> Takeshi OSE	窪川芽衣 <sup>1)</sup> Mei KUBOKAWA
嶋谷拓真 <sup>1)</sup> Takuma SHIMAYA	植草良輔 <sup>1)</sup> Ryosuke UEKUSA	國島温志 <sup>1)</sup> Atsushi KUNISHIMA
甲木聡 <sup>1)</sup> Satoru KATSUKI	長尾有佳里 <sup>1)</sup> Yukari NAGAO	藤田啓 <sup>1)</sup> Kei FUJITA
矢吹淳司 <sup>1)</sup> Atsushi YABUKI	河合要介 <sup>1)</sup> Yosuke KAWAI	高野みずき <sup>1)</sup> Mizuki TAKANO
梅村康太 <sup>2)</sup> Kota UMEMURA	岡田真由美 <sup>1)</sup> Mayumi OKADA	安藤寿夫 <sup>3)</sup> Hisao ANDO
前多松喜 <sup>4)</sup> Matsuyoshi MAEDA	河井通泰 <sup>1)</sup> Michiyasu KAWAI	

豊橋市民病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 同 女性内視鏡外科<sup>2)</sup>, 同 総合生殖医療センター<sup>2)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Department of the Women's Endoscopic Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>3)</sup>Center for Reproductive Medicine, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Toyohashi Municipal Hospital

**【概要】** 子宮内膜間質肉腫は子宮悪性腫瘍の1%、子宮間質系腫瘍の10%にも満たない稀な疾患である。術前診断が困難で、子宮筋腫疑いで手術を受け、術後病理検査により低悪性度子宮内膜間質肉腫 (LG-ESS) と診断されることも多い。また、病理診断も容易でない。今回、病理診断が困難であった2例を含む9例のLG-ESSについて臨床的検討を行ったので報告する。年齢中央値は47歳、4例が術前にESSまたは子宮肉腫疑いと診断され、診断方法は子宮内膜細胞診から作成したセルブロック、筋腫分塊腫瘍の病理、MRI画像であった。進行期 (FIGO2008) はIA期5例、IB期2例、IIB期1例、IVB期1例であった。4例に中央値25.5ヶ月で再発を認め、初回再発部位は筋腫核出後の子宮2例、後腹膜腫瘍1例、肺1例であった。観察期間 (中央値) は60ヶ月、無病生存期間 (中央値) は30ヶ月、原病死は2例であった。再発腫瘍の病理でLG-ESSと診断されたのは2/9例 (22%) であり、ともに初回手術は子宮筋腫核出術、初回術後病理診断は子宮筋腫であった。この2例の平均年齢は診断の遅れがなかった7例より17歳若かった。LG-ESSは若年発症することも多く子宮筋腫などの良性疾患と鑑別が困難であり、子宮筋腫再発の際にはLG-ESSの可能性を念頭に置く必要がある。術前診断を正確に行うことは現状では困難であるが、臨床経過や組織診所見、画像所見、病理所見を総合的に評価することが正確な診断に至るために必要であると考えられる。病理診断の進歩と多施設でのデータ集積、前方視的な検討による治療法の確立が望まれる。

### 連絡先:

北見 和久

豊橋市民病院 産婦人科

〒441-8570 愛知県豊橋市青竹町字八間西50番地

TEL: 0532-33-6111 FAX: 0532-33-6177

E-mail: kkitami@hotmail.co.jp

**Key Words:** uterine body, low-grade

endometrial stromal sarcoma,

diagnosis, recurrence,

myomectomy

## 諸 言

子宮内膜間質肉腫は子宮悪性腫瘍の1%、子宮間質系腫瘍の10%にも満たない稀な疾患である<sup>1)</sup>。NorrisとTaylorが報告し、1966年に独立した疾患として確立された<sup>2)</sup>。2014年のWHO分類では子宮内膜間質肉腫を臨床病理学的特徴や形態、免疫組織学的診断、分子学的特性から低悪性度子宮内膜間質肉腫 (low-grade endometrial stromal sarcoma; LG-ESS)、高悪性度子宮内膜間質肉腫 (high-grade endometrial stromal sarcoma; HG-ESS)、未分化子宮肉腫 (undifferentiated uterine sarcoma; UUS) の3つに分類された<sup>3)</sup>。

閉経前女性に好発し、進行は緩徐である。長期経過観察中、約半数に再発を認める。治療は手術療法が一般的であるが、再発時の治療は確立されておらず、予後因子は明らかにされていない。術前診断が困難であり、子宮筋腫疑いで手術を受け、術後病理検査によりLG-ESSと診断されることも多い。また病理診断も容易ではなく、近年の免疫組織学的、分子遺伝学的な病理診断学の進歩によりWHO分類が変更された。

当科でも術前診断や病理診断が困難であった症例を経験している。当科で経験したLG-ESS9例について臨床的検討を行ったので報告する。

## 対象と方法

当院において1990年から2014年までの25年間に病理組織学的にLG-ESSと診断された9例を診療録から後方視的に検討した。病理プレパレートは全例改めて検鏡した。

## 結 果

年齢中央値は47歳(22-60歳)、閉経前8例、閉経後1例であった。経産婦7例、未産婦2例であった。主訴は不正性器出血2例、過多月経5例、腫瘤増大1例、筋腫分娩1例であった。術前にLG-ESSまたは子宮肉腫疑いと診断された症例は4例であり、子宮内膜細胞診からセルブロックを作成しESSと診断した症例、筋腫分娩として経腔的に摘出した腫瘤の病理から

LG-ESSと診断した症例、MRI画像より子宮肉腫疑いと診断した2症例であった。他5例の術前診断はすべて子宮筋腫であった。子宮腔部細胞診を6例で施行し、すべて異常を認めなかった。子宮内膜細胞診を3例で施行し、1例のみ陽性(class V)であったためセルブロックを作成、ESSと術前診断した。子宮内膜組織診を3例で施行し、いずれも単純型子宮内膜増殖症であった。血清LDHの上昇を認めた症例はなかった。

初回手術は腹式単純子宮全摘術5例、腹式準広汎子宮全摘術1例、腹式広汎子宮全摘術1例、子宮腫瘍核出術2例(腹式1例、腔式1例)であった。準広汎子宮全摘術を施行した症例は腫瘤分娩によりLG-ESSと術前診断されていた症例であり、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清も施行した。広汎子宮全摘術を施行した症例は子宮筋腫の術前診断だったが、術中所見で腫瘍の子宮頸部、基靱帯への浸潤を認めたため広汎子宮全摘術を施行し両側付属器切除、骨盤リンパ節郭清も追加した。腔断端陽性であったため放射線治療(全骨盤照射50Gy)を追加した。初回手術で両側付属器切除を施行したのは6例、骨盤リンパ節郭清を施行したのは2例であり、いずれもリンパ節転移は認めなかった。

進行期(FIGO2008)はIA期5例、IB期2例、IIB期1例、IVB期1例であった。術後追加治療を行ったのは1例(放射線治療)のみで、4例に再発を認めた。初回再発部位は、筋腫核出後の子宮2例、後腹膜腫瘤(腸腰筋腹側)1例、肺1例であった。初回再発までの期間(中央値)は25.5ヶ月(19-55ヶ月)であった。観察期間(中央値)は74ヶ月(2-303ヶ月)、死亡例は3例であった(初発15ヶ月後原病死、初発22年後他病死、初発25年後原病死)(表1、表2)。

初回手術として子宮腫瘍核出術を施行した2例は術後病理検査で子宮筋腫と診断されていたため、再発時にLG-ESSの確定診断に至った。この2例について詳細を提示する。

症例2は39歳時、過多月経、粘膜下筋腫5cm大の術前診断でGnRH agonistによる偽閉

表1 LG-ESS9 症例の臨床所見

症例	分娩歴	閉経年齢	BMI	主訴	内膜細胞診	内膜組織診	術前診断	初回手術	最大径 (cm)	stage	初回術後治療	再発	DFI (mo)	転帰	観察期間 (mo)	
1	G5P3	未	50	24.8	不正出血	V(ESS疑い)	子宮内膜増殖症	LG-ESS	TAH+BSO	< 1	IA	なし	11	NED	11(lost)	
2	G3P3	未	39	23.4	過多月経	II	未	子宮筋腫	筋腫核出	6	IB	なし	19	AWD	73	
3	G5P5	未	56	22.3	筋腫増大	未	子宮内膜増殖症	子宮肉腫	TAH+BSO	8	IB	なし	31	NED	74	
4	G4P2	未	48	20.4	過多月経	未	未	子宮肉腫	TAH+BSO	13	IVB	化学療法	残存	0	DOD	15
5	G2P2	54	60	22.4	不正出血	未	子宮内膜増殖症	子宮内膜増殖症	TAH+BSO	4	IA	なし	2	NED	2(lost)	
6	G1P1	未	39	26.3	過多月経	未	未	子宮筋腫	TAH	2.5	IA	なし	99	NED	99(lost)	
7	G2P2	未	34	21	筋腫分娩	未	未	LG-ESS	mRH+BSO+PLN	2.5	IA	なし	227	NED	227	
8	G0P0	未	47	不明	過多月経	II	未	子宮筋腫	RH+BSO+PLN	12	IIIB	TAM+RT	あり	20	DOA	276
9	G0P0	未	22	18.0	過多月経	未	未	子宮筋腫	筋腫核出	不明	IA	なし	55	DOD	303	

TAH: total abdominal hysterectomy, BSO: bilateral salpingo-oophorectomy, mRH: modified radical hysterectomy, RH: radical hysterectomy, PLN: pelvic lymph node resection, TAM: tamoxifen, RT: radiation therapy, NED: no evidence of disease, AWD: alive with disease, DOA: dead of another cause, DOD: dead of disease, DFI: disease free interval, mo: month, stage: 2008 FIGO system, BMI: body mass index

表2 再発4 症例の臨床経過

症例	年齢	初回手術	stage	術後治療	初回再発			2回目再発			3回目再発			転帰	OS (mo)	
					DFI(mo)	再発部位	再発治療	RFI(mo)	再発部位	再発治療	RFI (mo)	再発部位	再発治療			
2	39	筋腫核出	IB	なし	19	子宮	TAH	17	小腸、肺 腹膜播種	腫瘍切除 MPAとRT	腫瘍残存	—	—	—	AWD	73
3	56	TAH+BSO	IB	なし	31	後腹膜腫瘍	腫瘍切除	—	—	—	—	—	—	—	NED	74
7	47	RH+BSO+PLN	IIIB	TAM+RT	20	肺	MPA	—	—	—	—	—	—	—	DOA	276
8	22	筋腫核出	IA	なし	55	子宮	TAH+BSO+OM	223	直腸	腫瘍切除	15	肝、腹膜播種	化学療法	—	DOD	303

TAH: total abdominal hysterectomy, BSO: bilateral salpingo-oophorectomy, OM: omentectomy, RH: radical hysterectomy, PLN: pelvic lymph node resection, TAM: tamoxifen, RT: radiation therapy, MPA: medroxyprogesterone acetate, NED: no evidence of disease, AWD: alive with disease, DOA: dead of another cause, DOD: dead of disease, DFI: disease free interval, RFI: recurrence free interval, OS: overall survival, mo: month, stage: 2008 FIGO system

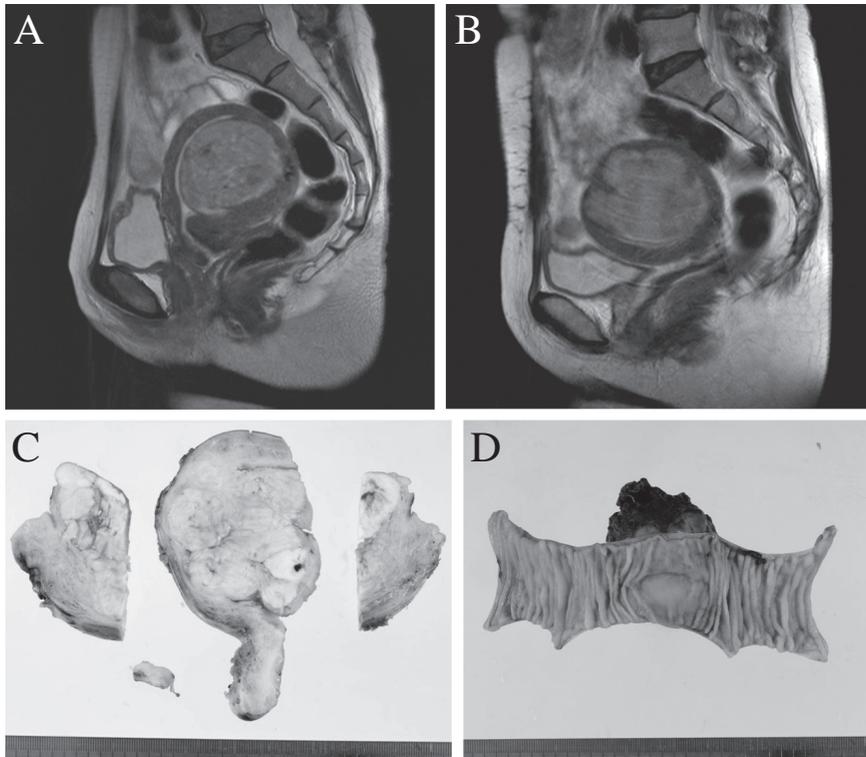


図1 症例2のMRIと肉眼的所見

A: 初回子宮筋腫核出時の T2 強調矢状断像。B: 子宮全摘時の T2 強調矢状断像。筋層浸潤を疑う worm like 所見を認める。C: 子宮全摘時のマクロ像。D: 小腸再発時のマクロ像。

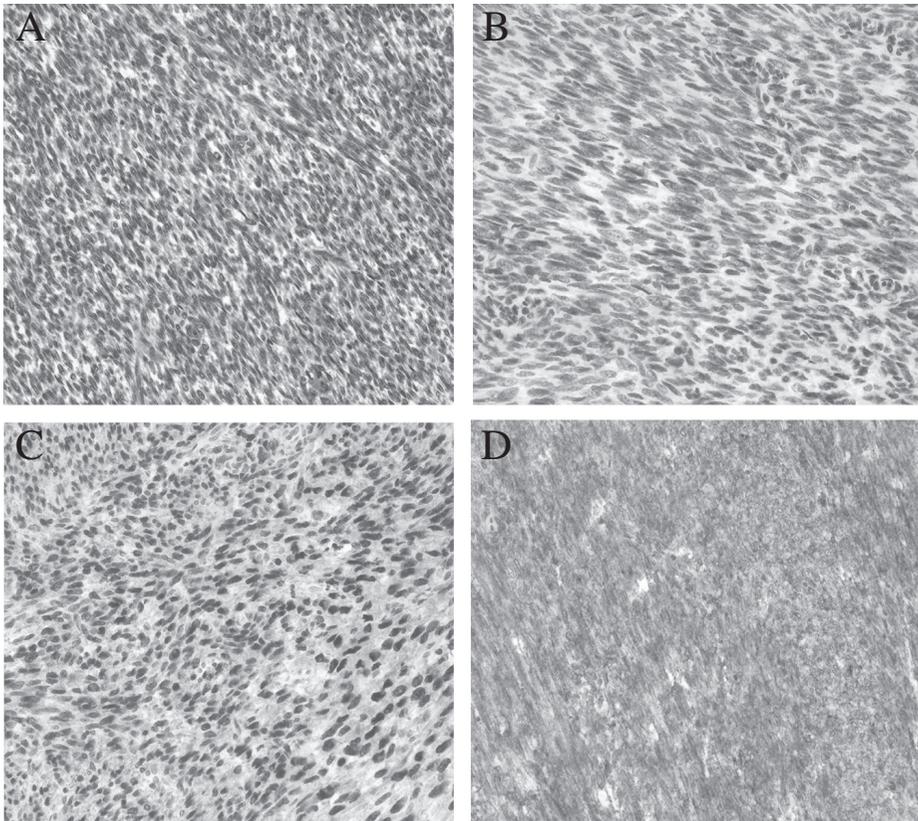


図2 症例2の子宮全摘時の病理所見

A: HE染色200倍。紡錘形腫瘍細胞が錯綜して密に増殖し核分裂像は少ない。免疫染色でER弱陽性(B)、PR陽性(C)、CD10陽性(D)。

経療法施行後に腹式子宮筋腫核出術を施行し、病理診断は子宮筋腫であった。その19ヶ月後に子宮筋腫が再発し腹式単純子宮全摘術を施行、病理診断は子宮筋腫であった。さらにその17ヶ月後（初回手術から36ヶ月後）に急性腹症で救急外来に受診し、小腸腫瘍と腹腔内出血を認めたため当院外科により緊急手術、小腸部分切除、腹膜播種切除を施行。病理診断はLG-ESSであった。CTで全身検索すると腹膜播種、多発肺転移を認めた。子宮筋腫核出時、子宮全摘時の病理を再検討したところLG-ESSを認めた。卵巣機能廃絶と骨盤内播種に対する照射目的に放射線治療（全骨盤照射50Gy）を施行後、MPA（medroxyprogesterone acetate）600mg/dayを投与し（投薬期間35ヶ月、現在

継続中）有病生存中である（図1、図2）。

症例8は22歳時に過多月経のため腔式子宮筋腫核出術を施行し、病理診断は子宮筋腫であった。55ヶ月後に粘膜下筋腫2.5cm大を疑う腫瘤認め腔式子宮筋腫核出術を施行、病理診断はLG-ESSであった。初回手術の病理標本を再検討するとLG-ESSを認めた。同月に腹式単純子宮全摘術、両側子宮付属器切除術、大網切除術を施行した。大網播種、子宮付属器播種を認め術後CAP6コース施行（C: cyclophosphamide, A: adriamycin, P: cisplatin）。その後タモキシフェン内服を20ヶ月施行、再発徴候認めず経過観察とした。さらに18年7ヶ月後（初回手術から23年2ヶ月後）に急性腹症で緊急開腹術を施行し、腔断端

から直腸前面にかけて腫瘍認め同部位から出血を認めた。腫瘍摘出するも3cm大腫瘍が残存となった。MPA400mg/day内服(3か月間)と化学療法を3コース施行するも腫瘍増大認めため直腸切除、腫瘍切除術を施行し、残存腫瘍なく経過観察とした。翌年、肝転移と腹膜播種にて再発、追加化学療法を4レジメン施行するも腫瘍増大のためBSCの方針となり、初発から25年3ヶ月で原病死した。

### 考 察

LG-ESSは周閉経期女性に好発するが、若年や思春期(16歳)発症の報告もある。主訴は性器出血や下腹部痛である。ほとんどが子宮内から発生するが、膣や肺、卵巣<sup>4)</sup>、外陰部、腹腔内などからも発生し、子宮内膜症との関連も示唆されている<sup>5)</sup>。LG-ESSは進行が緩徐で、遅発性に、また複数回にわたって再発するとい

う特徴がある。子宮全摘から20年経過して再発した症例報告もある<sup>6)</sup>。再発部位は局所(腔断端や骨盤内)、遠隔転移(腹腔内や肺)などである。再発率は高く、最大56%の再発率が報告されている。

LG-ESSの画像診断はMRI画像が有用である。MRI画像所見としては、正常子宮筋層を腫瘍内に介在させながら浸潤していることを示唆する所見(worm-like)、多結節状の腫瘍が筋層内や子宮外に芋虫様に進展する像<sup>7)</sup>、T2強調像において病変の内部に取り残された筋層が索状、網目状の低信号を呈する像が診断に有用な所見として知られている<sup>8)</sup>。MRI画像で比較的高信号を示す若年の子宮腫瘍、特に再発腫瘍においては、LG-ESSを鑑別診断に入れる必要がある。自験例のMRI画像を後方視的に確認すると、worm like所見を3例に認めた(図1)。

LG-ESSを通常の子宮内膜組織診で検出す

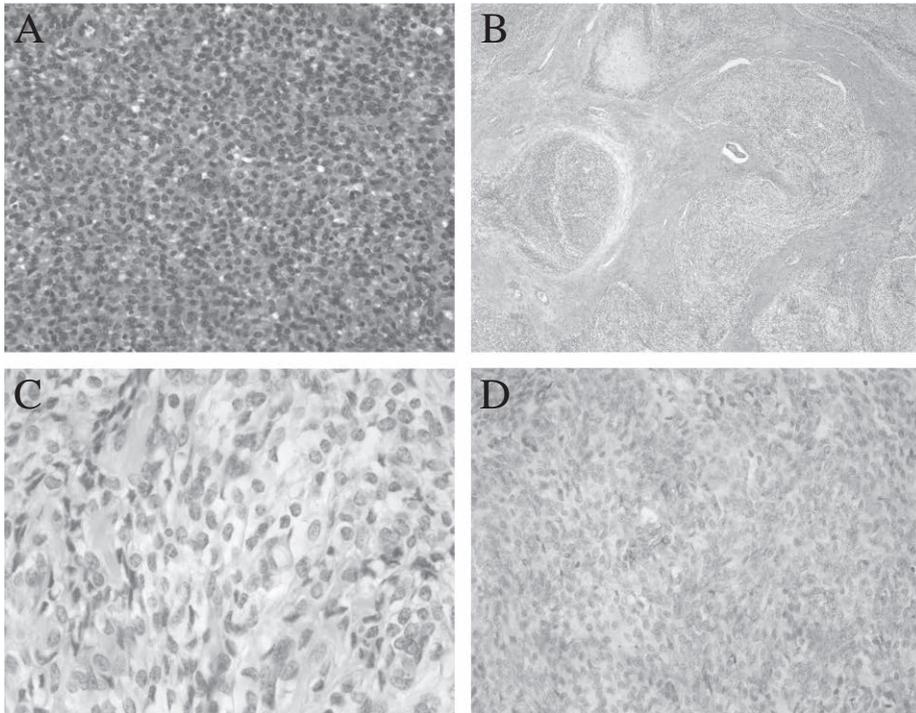


図3 症例8の病理所見

A: 初回筋腫核出時の病理、HE染色100倍。B, C, D: 子宮全摘時の病理。B: HE染色25倍、筋層内に浸潤する腫瘍細胞を認める。C: HE染色400倍、核分裂像は少ない。D: CD10陽性。

ることは困難である。Stemme, et al.<sup>9)</sup> は LG-ESS13 例のうち、初回の子宮内膜組織診で LG-ESS または悪性と診断されたのは 3 例のみであり、組織診標本を再評価すると LG-ESS または子宮内膜間質結節 (endometrial stromal nodule; ESN) では 5mm 以上の腺のない間質部分を認めることが多いと報告している。

病理像としては、肉眼的には粘膜下や筋層内に辺縁不明瞭な腫瘤を形成することが多い。また脈管内に芋虫様に進展する場合がある。典型的なミクロ像は、増殖期の子宮内膜間質細胞に類似した小型の類円型腫瘍細胞がシート状に配列し、異型は乏しく分裂像も少ない核 (< 5 個 / 強拡大 10 視野) を呈す<sup>3) 10)</sup>。

免疫組織学的には、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) を発現している。CD10 はほとんどの症例で陽性である<sup>10)</sup> が特異的ではない。CD10 の偽陰性を除外するため、CD10 以外に 2 つ以上の平滑筋マーカー (例えば desmin, h-caldesmon, smooth muscle heavy chain myosin, HDAC8) による染色を行うことが重要である<sup>11)</sup>。

再発腫瘍の病理検査で初めて診断に至った報告を医中誌では認めなかった。Pubmed で 2 文献、7 症例認めた。Bakker, et al. は 2 回再発後に LG-ESS の診断に至った一例を報告している<sup>12)</sup>。また Amant, et al. は LG-ESS 6/15 例 (40%) で診断が遅れたと報告している。この 6 例の初回病理診断の内訳は、平滑筋腫が 2 例、粘液性平滑筋腫 2 例、富細胞平滑筋腫 1 例、リンパ系疾患 1 例であった。この 6 例の平均年齢は、診断の遅れがなかった 9 例と比較して 12 歳若く、診断の遅れは平均 143 ヶ月 (24-408 ヶ月) であった<sup>13)</sup>。当施設の 9 症例においては、診断が遅れたのは 2 例 / 9 例 (22%) であり、初回病理診断はともに子宮筋腫であった。この 2 例の平均年齢は、診断の遅れがなかった 7 例と比較して 17 歳若く、診断の遅れは平均 45 ヶ月 (36、55 ヶ月) であった。

MRI 画像などの画像検査や分娩腫瘍などの病理検査から LG-ESS と術前診断できればよいが、困難な場合がある。さらに術後病理診断で

も確定診断が困難な場合がある。そのため臨床経過や MRI 画像などを総合的に捉え、LG-ESS を鑑別診断に挙げるのが重要である。また、初回病理診断が子宮筋腫であっても術後に再発した場合には、LG-ESS を鑑別に挙げるのが重要である。

診断の遅れは、患者にとって生命にも関わる非常に不利益な結果をもたらすことになる。今後このような遅れが生じないような診療が必要であると痛感させられた。

子宮内膜間質肉腫の治療は、子宮体癌ガイドライン 2013 年版<sup>14)</sup> によると腹式単純子宮全摘術と両側付属器切除術が基本である (CQ41)。NCCN ガイドライン 2017 年版では単純子宮全摘術後に LG-ESS と診断された場合には、両側付属器切除術 (BSO) の追加を考慮するとされている (カテゴリー 2A)<sup>15)</sup>。Shah, et al. の多施設後方視的研究によると、LG-ESS 384 人中、BSO 施行有無を確認できる 304 人のデータでは、15% (46 人、うち閉経前 42 人) で卵巣温存していた。閉経前女性の 18%、閉経後女性の 6% で卵巣温存していた。卵巣温存は生存率に影響しなかった (5 年生存率: 卵巣温存: 94% vs. BSO: 92%,  $p=0.267$ )<sup>16)</sup>。当施設の 9 例中 3 例において初回手術時に卵巣温存していた。3 例中 2 例は診断が遅れた症例 2 と症例 8 である。もう 1 例は 39 歳時に子宮筋腫の術前診断で腹式単純子宮全摘術を施行した症例 5 であるが、再発を認めていない。

LG-ESS は手術で完全摘出できれば術後補助療法は必要ないとされている。子宮体癌ガイドライン 2013 年版において、I・II 期症例では術後治療せずに経過観察することが推奨されている (グレード 2B)。一方、NCCN ガイドライン 2017 年版では、LG-ESS の I 期の場合は手術のみで経過観察 (閉経の場合または BSO 施行歴がある場合) またはホルモン療法追加 (カテゴリー 2B) が推奨されている。再発または切除不能 ESS にもホルモン療法が推奨される。

ホルモン治療を行う際には、LG-ESS では ER/PR を発現することが多く、MPA、GnRH agonist、レトロゾールなどが中心となる<sup>17)</sup>。

エストロゲン補充療法とタモキシフェンは腫瘍進展を助長するため禁忌とされており、タモキシフェンは2014年にNCCNガイドラインから削除された<sup>18) 19)</sup>。

本検討は単施設での25年間における9例という少数での後方視的検討である。最近の症例を多施設で短期間に集積し検討することが望ましいと考える。

### 結 語

LG-ESSを9例経験し、術前にLG-ESSまたは子宮肉腫疑いと診断されていた症例は4例であった。長期経過で4例に再発を認め、そのうち2例が再発病変の病理診断で初めてLG-ESSと診断された。LG-ESSは若年発症することも多く子宮筋腫などの良性疾患と鑑別が困難であり、子宮筋腫再発の際にはLG-ESSの可能性を念頭に置く必要がある。術前診断を正確に行うことは現状では困難であるが、臨床経過や組織診所見、画像所見、病理所見を総合的に評価することが正確な診断に至るために必要であると考えられる。

利益相反状態：すべての著者は開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Rauh-Hain JA, del Carmen. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2013; 122: 676-683
- 2) Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer*, 1966; 19: 755-766
- 3) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Geneva. WHO Press; 2014
- 4) Oliva E, Egger JF, Young RH. Primary endometrioid stromal sarcoma of the ovary: a clinicopathologic study of 27 cases with morphologic and behavioral features similar to those of uterine low-grade endometrial stromal sarcoma. *Am J Surg Pathol*, 2014; 38: 305-315
- 5) Usta TA, Sonmez SE, Oztarhan A, et al. Endometrial stromal sarcoma in the abdominal wall arising from scar endometriosis. *J Obstet Gynaecol*, 2014; 34: 541-542
- 6) Gloor E, Schnyder P, Cikes M, et al. Endolymphatic stromal myosis. Surgical and hormonal treatment of extensive abdominal recurrence 20 years after hysterectomy. *Cancer*, 1982; 50: 1888-1893
- 7) 田中優美子. 産婦人科の画像診断. 東京: 金原出版, 2014: 207-217
- 8) Koyama T, Togashi K, Konishi I, et al. MR imaging of endometrial stromal sarcoma: correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 1999; 173: 767-772
- 9) Tamura R, Kashima K, Asatani M, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of 63 uterine tumors having high signal intensity upon T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24: 1042-1047
- 10) Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol*, 2014; 21: 383-393
- 11) Oliva E, Young RH, Amin MB, et al. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol*, 2002; 26: 403-412
- 12) Bakker IS, Hoven-Gondrie ML, Moll FC, et al. A very late recurrence of a formerly misdiagnosed low grade endometrial stromal sarcoma metastasized to the colon. *Int J Surg Case Rep*, 2013; 4: 1113-1116
- 13) Amant F, Moerman P, Cadron I, et al. The diagnostic problem of endometrial stromal sarcoma: report on six cases. *Gynecol Oncol*, 2003; 90: 37-43
- 14) 日本婦人科腫瘍学会編: 子宮体がん治療ガイドライン2013年版 東京: 金原出版, 2013: 175-177
- 15) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines Version 2. 2017 (Uterine

- Neoplasms) Washington: National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017; MS22-MS24
- 16) Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol*, 2008; 112: 1102-1108
- 17) Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol*, 2009; 10: 1188-1198
- 18) Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 2006; 101: 464-469
- 19) Reich O, Regauer S. Estrogen replacement therapy and tamoxifen are contraindicated in patients with endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*, 2006; 102: 413-414

## 当院で経験した病期や治療経過の異なる子宮腺肉腫 3 例

Three cases of uterine adenosarcoma with different stage and treatment in our hospital

國島 温志 <sup>1)</sup> Atsushi KUNISHIMA	尾瀬 武志 <sup>1)</sup> Takeshi OSE	窪川 芽衣 <sup>1)</sup> Mei KUBOKAWA
嶋谷 拓真 <sup>1)</sup> Takuma SHIMAYA	植草 良輔 <sup>1)</sup> Ryosuke UEKUSA	甲木 聡 <sup>1)</sup> Satoru KATSUKI
長尾 有佳里 <sup>1)</sup> Yukari NAGAO	藤田 啓 <sup>1)</sup> Kei FUJITA	矢吹 淳司 <sup>1)</sup> Atsushi YABUKI
北見 和久 <sup>1)</sup> Kazuhisa KITAMI	高野 みずき <sup>1)</sup> Mizuki TAKANO	河合 要介 <sup>1)</sup> Yosuke KAWAI
梅村 康太 <sup>2)</sup> Kota UMEMURA	岡田 真由美 <sup>1)</sup> Mayumi OKADA	安藤 寿夫 <sup>3)</sup> Hisao ANDO
前多 松喜 <sup>4)</sup> Matsuyoshi MAEDA	河井 通泰 <sup>1)</sup> Michiyasu KAWAI	

豊橋市民病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 同 女性内視鏡外科<sup>2)</sup>, 同 総合生殖医療センター<sup>3)</sup>, 同 病理診断科<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>2)</sup> Department of the Women's Endoscopic Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>2)</sup> Center for Reproductive Medicine, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>3)</sup> Department of Pathological Diagnosis, Toyohashi Municipal Hospital

**【概要】** 子宮腺肉腫は子宮体部悪性腫瘍のうち約 0.6% を占める稀な疾患である。当院ではこれまでに子宮腺肉腫を 3 例経験したので、その臨床経過を報告する。**【症例 1】** 66 歳、未経妊。下腹部痛を主訴に当院を受診し、MRI にて子宮体部に充実・囊胞性成分が混在する腫瘍を認めた。子宮体部悪性腫瘍疑いで手術を施行し、術中病理組織検査で腺肉腫と診断され、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行した。術後臨床進行期は腺肉腫 IB 期であった。術後、追加治療なしで経過観察していたが、術後 8 年で腸骨転移をきたしたため、放射線治療を施行した。更に、1 年後に両肺転移をきたし、化学療法を開始するも徐々に腫瘍が増大した。患者希望のため best supportive care の方針となり、近医緩和ケア科に紹介したが、その 1 年後に癌死した。**【症例 2】** 38 歳、1 経妊 1 経産。筋腫分娩のため当院を紹介受診した。陰鏡診で子宮口より突出する 3cm の腫瘍を認めた。同部の生検病理は平滑筋腫であった。上記のため子宮筋腫疑いとして子宮鏡下で捻除を施行した。病理組織検査で腺肉腫の診断であったため、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行した。術後臨床進行期は腺肉腫 IA 期であった。術後追加治療なしで経過観察中であり、術後 3 年 10 か月間再発なく経過している。**【症例 3】** 73 歳、2 経妊 2 経産。不正性器出血を主訴に当院を受診した。経陰超音波で子宮内膜肥厚が認められた。子宮体部組織診で肉腫疑いであったため、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を施行した。術後病理診断は肉腫成分過剰増殖を伴う子宮腺肉腫であった。臨床進行期は IC 期であり、術後化学療法を 6 コース施行した。術後 2 年 1 ヶ月の CT で腹膜播種を認め腺肉腫の再発と診断した。エリブリン療法を施行し、一時的には腫瘍増大を抑えられたがその後増大し、術後 2 年 4 ヶ月で癌死した。**【結論】** 病期や治療経過の異なる腺肉腫を 3 例経験した。治療の第一選択は手術療法だが、術後の追加治療

についてはまだ十分なエビデンスがない。また、近年悪性軟部腫瘍に対して分子標的治療薬や抗悪性腫瘍剤が保険適用となり治療に使用され始めているところである。今後も症例の蓄積が必要であると考えられた。

### 連絡先：

國島 温志

豊橋市民病院 産婦人科

〒441-8570 愛知県豊橋市青竹町字八間西 50 番地

TEL : 0532-33-6111 FAX : 0532-33-6177

E-mail : kunishima-atsushi@toyohashi-mh.jp

**Key Words :** Uterine sarcoma, Adenosarcoma, Diagnosis, Chemotherapy

## 緒 言

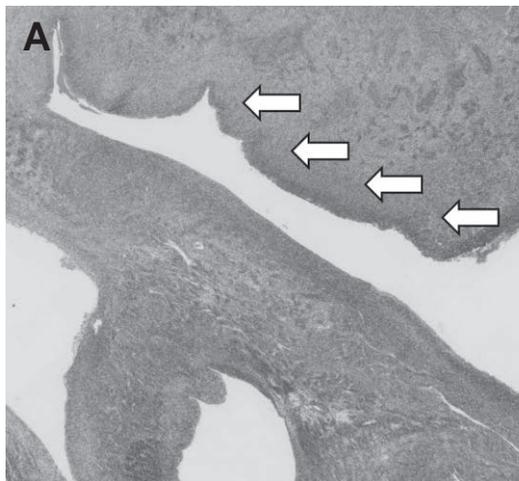
子宮腺肉腫は、組織学的に良性のミューラー管型の上皮と悪性間質成分から構成される上皮性・間質性混合腫瘍の一型である。子宮肉腫は子宮体部悪性腫瘍の7～9%にみられ、子宮腺肉腫は子宮肉腫のうち約8%を占める稀な疾患である<sup>1)</sup>。腫瘍の25%以上を肉腫成分が占める肉腫成分過剰増殖の存在が予後不良因子と言われている<sup>2)</sup>。治療法は手術療法が基本であるが、リンパ節郭清や術後治療については未だ定まった基準がない。当院ではこれまでに子宮腺肉腫を3例経験したので、その治療経過を文献的考察を交えて報告する。

## 症 例

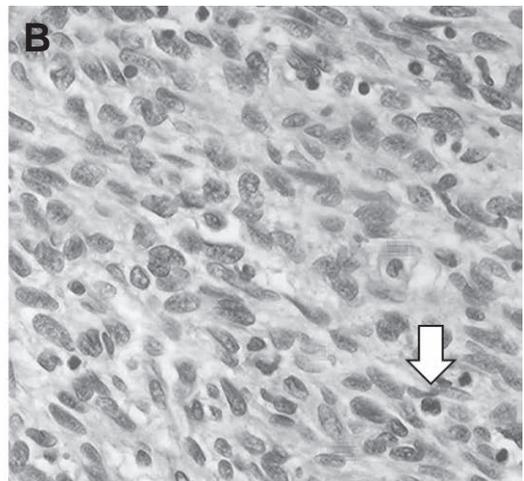
### 《症例1》

66歳、未妊妊。下腹部痛を主訴に当院内科を受診し、骨盤内腫瘤を指摘されたため当科に紹介された。子宮頸部細胞診はNILM、子宮内膜細胞診は陰性であった。MRIにて子宮体部に129×105×131mmの充実・嚢胞性成分が混在する腫瘍を認めた。血清CA19-9値は183U/mL、血清CA125値は263U/mL、血清LDH値

は249IU/Lであった。子宮体部悪性腫瘍が強く疑われたので手術を施行した。術中迅速病理検査で腺肉腫と診断され、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行した。大網は肉眼的に正常であったため温存した。術後病理検査で同所性腺肉腫(T1bNxM0)と診断した(図1)。腹水細胞診は陰性であった。術後追加治療なしで経過観察していたが、術後8年で腸骨転移をきたし(図2)、放射線治療を行った。治療後疼痛の改善を認め、MRIでも縮小を認めた(図3)。術後9年で両肺転移をきたしたため(図4)、DG(ドセタキセル70mg/m<sup>2</sup>, ゲムシタビン630mg/m<sup>2</sup>)療法を施行した。3コース施行後のCTで肺転移は不変であり、間質性肺炎により入院加療を要したため、TC(パクリタキセル150mg/m<sup>2</sup>, カルボプラチンAUC4)療法に変更した。3コース、6コース施行後のCTでは安定(SD)であり同レジメンを継続し、9コース施行後のCTでは進行(PD)となったが治療効果はあると判断し治療を継続した。12コース施行後のCTで腸骨転移と肺転移の増大傾向とそれに伴う骨折を認めたためレジメンをAP(ドキシソルビシン60mg/m<sup>2</sup>, シスプラチ



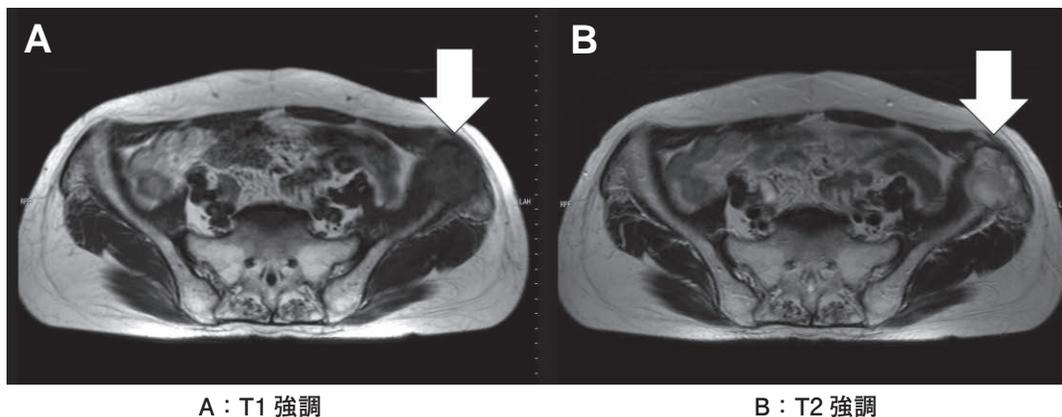
A : HE 染色 対物4倍



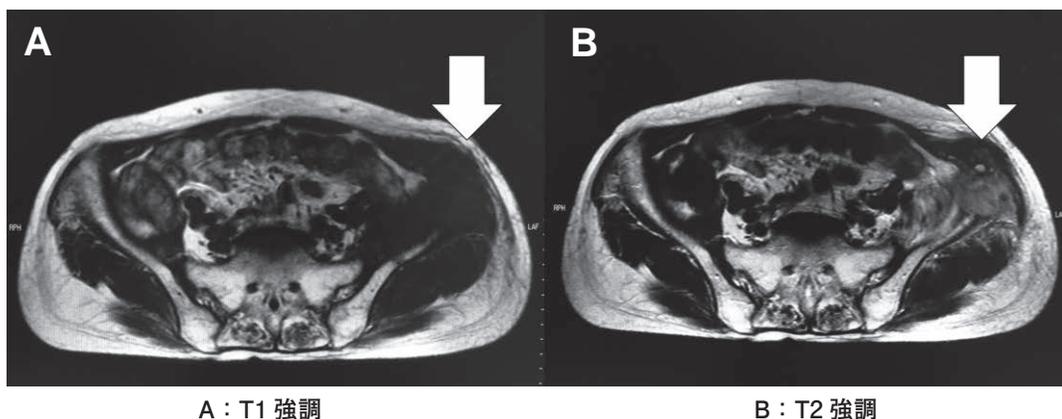
B : HE 染色 対物20倍

### 図1 摘出組織標本(症例1)

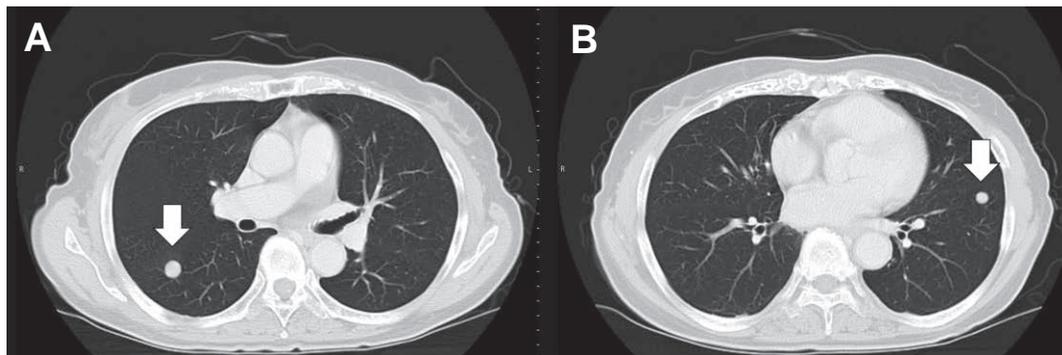
- A) 葉状・乳頭状パターンを示し、間隙を取り囲む上皮細胞層の周囲に間質が密に増生している像がみられる(白矢印)。  
 B) 子宮内膜間質肉腫の細胞には核分裂像がみられる(白矢印)。



**図2** 骨盤単純MRI (症例1)  
 左上前腸骨棘に41 × 40mmの不整形な腫瘍(白矢印)を認め、Aでは低信号、Bでは不均一な高信号を示し転移や軟骨肉腫等を疑う。



**図3** 骨盤単純MRI (症例1)  
 左上前腸骨棘の腫瘍(白矢印)は32 × 30mmに若干縮小しており、周囲の筋・脂肪などの浮腫性変化は放射線治療後による変化を疑う。



**図4** 胸部CT (症例1)  
 Aでは右肺野、Bでは左肺野に円形結節(白矢印)を認め、多発肺転移の所見を示す。

ン 50mg/m<sup>2</sup>) 療法に変更して6コース施行した。しかし腫瘍の増大傾向が続いたため、治療方針を患者と相談したところ患者希望で best supportive care となった。その後近医緩和ケア科へ転院し、術後13年で癌死した。

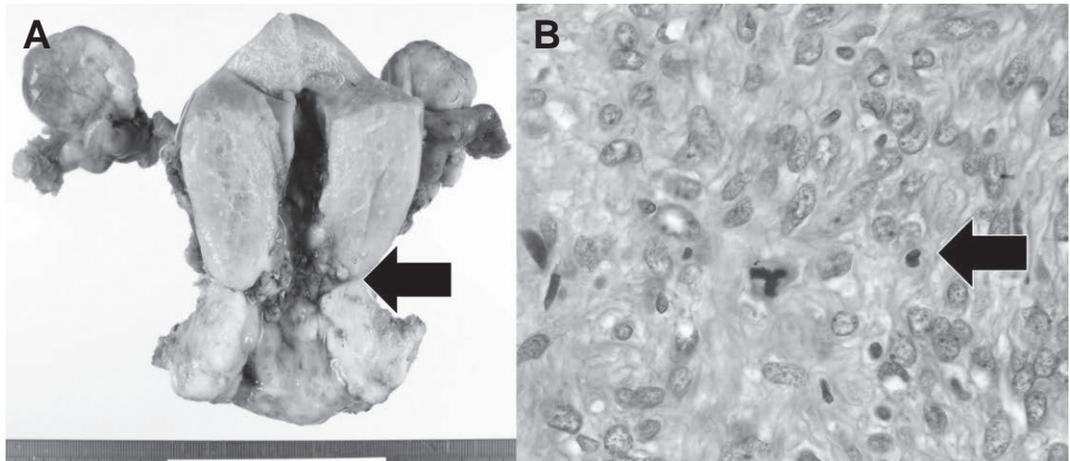
### 《症例2》

38歳、1経妊1経産。筋腫分娩のため近医より当院に紹介された。腔鏡診で子宮口より突出する3cmの腫瘍を認めた。子宮頸部細胞診はNILM、子宮内膜細胞診は陰性であった。腫瘍の生検病理は平滑筋腫であり、MRIでも粘膜下筋腫が疑われた(図5)。血清CA19-9値は13.2U/mL、血清CA125値は26.6U/mL、血清LDH値は113IU/Lであった。上記の検査所見から子宮筋腫疑いとして子宮鏡下で捻除を施行した。摘出物の病理組織検査で腺肉腫の診断であったため、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行した。術後病理検査で同所性腺肉腫(T1aNxM0)と診断した(図6)。術後追加治療なしで経過観察しており、術後3年10か月間再発なく経過している。



図5 骨盤造影MRI(症例2)

子宮体部後壁から頸管内にかけて7.5×5.0cmの腫瘍を認め、尾側では外子宮口に及んでおり、内部は不均一に造影される充実部分と嚢胞部分の領域が混在している。術前診断は子宮筋腫疑い。



A: 摘出肉眼所見

B: 摘出組織標本

### 図6(症例2)

A) 子宮頸部と体部の境界部の内腔に全周性に不整な隆起(黒矢印)を認める。

B) HE染色 対物40倍 間質に紡錘形の間質細胞の増生と異常核分裂像(黒矢印)がみられる。

## 《症例 3》

73歳、2経妊2経産。不正性器出血を主訴に当院を受診した。経膈超音波で子宮内膜肥厚を認めた。子宮頸部細胞診はNILM、子宮内膜細胞診は陽性であり、子宮内膜組織診で肉腫が疑われた。MRIでは90×53mmの内膜肥厚が認められ、漿膜浸潤が疑われたが、子宮周囲と膈への浸潤は認められなかった(図7)。血清CA19-9値は0.2U/mL、血清CA125値は14.2U/mL、血清LDH値は226IU/Lであった。上記の検査所見から子宮体部悪性腫瘍が疑われ、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を施行した。術後病理検査で子宮体部の肉腫成分過剰増殖を伴う異所性腺肉腫(T1cNxM0)と診断した(図8)。腹水細胞診は陰性であった。術後追加治療としてDG(ドセタキセル70mg/m<sup>2</sup>、ゲムシタビン720mg/m<sup>2</sup>)療法を6コース施行した。術後2年1カ月のCTで腹膜播種と腹水貯留を認め子宮腺肉腫の再発と診断した(図9A)。血清CA19-9値は0.1U/mL、血清CA125値は543.0U/mL、血清LDH値は775IU/Lであった。エリブリン療



図7 骨盤造影MRI(症例3)

子宮内膜が肥厚し、9.0×5.3cmの腫瘤を形成しており、体部後壁を中心に境界が不明瞭化しており筋層・漿膜浸潤を疑う。膈との境界は保たれている。

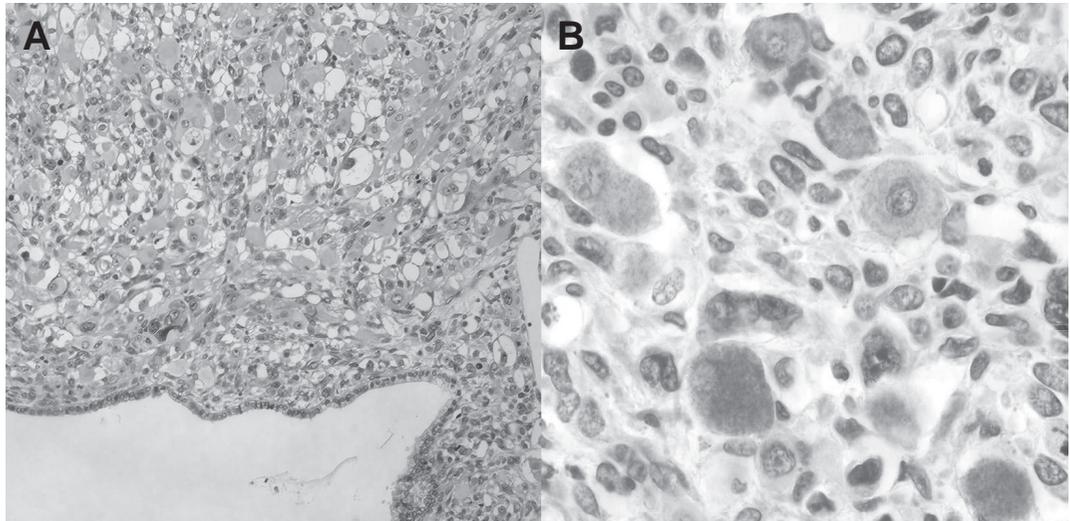


図8 摘出組織標本(症例3)

- A) HE染色 対物4倍 肉腫成分は高悪性度であり、腫瘍の主体を占めており肉腫成分過剰増殖の所見である。
- B) デスミン染色 対物40倍 デスミン染色で染まる細胞は横紋筋への分化を示しており、異所性腺肉腫の所見である。

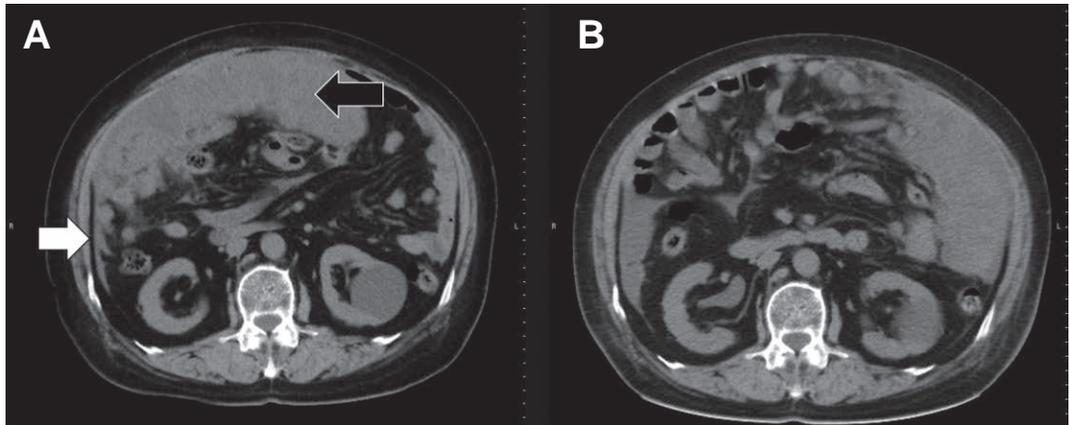


図9 腹部単純CT (症例3)

A) 再発時のCT 巨大な腹膜播種 (黒矢印) と腹水 (白矢印) を認めた。

B) エリブリン1コース施行後のCT 化学療法後、腹膜播種は横ばいからやや縮小を認めた。

法 ( $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ ) を1コース施行し、その後のCTで播種巣はやや縮小し (図9B)、腹部緊満症状も改善を認めた。その後、近医にてエリブリン療法を4コース追加したが、術後2年4ヵ月で癌死した。

### 考 察

子宮腺肉腫は、組織学的に良性のミューラー管型の上皮と悪性間質成分から構成される上皮性・間質性混合腫瘍の一種であり、1974年にClementらによって初めて報告された疾患である<sup>3)</sup>。子宮肉腫は子宮体部悪性腫瘍の7~9%にみられ、子宮腺肉腫は子宮肉腫全体の約8%であり、癌肉腫 (46%)、平滑筋肉腫 (36%)、子宮内膜間質肉腫 (13%) と比較すると稀な疾患である<sup>4)</sup>。発生部位は76%が子宮内膜、6%が子宮頸部、4%が子宮筋層であり、上皮部分は良性であるため、子宮内膜ポリープや子宮頸管ポリープと誤認されることもあり注意を要する<sup>4) 5)</sup>。

子宮腺肉腫は他の肉腫と比較して予後良好とされ、Arendらによると本症例のような術前I期と考えられる症例での5年生存率は79%と報告されている<sup>6)</sup>。子宮腺肉腫の予後不良因子としては、筋層浸潤、骨盤外への進展、脈管侵襲、リンパ管侵襲、横紋筋への分化、腫瘍

の25%以上を上皮成分を伴わない純粋な肉腫成分が占める肉腫成分過剰増殖の存在が挙げられ<sup>6) 7)</sup>、特に肉腫成分過剰増殖のあるものは急速に増大、進行することが多く、再発率44%、死亡率31%との報告がある<sup>6)</sup>。肉腫成分過剰増殖を伴った症例3では術後2年4ヵ月で癌死している。

子宮腺肉腫の治療は子宮肉腫に準じて手術療法が基本となり、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術が標準術式である。リンパ節転移率は低く<sup>6)</sup>、リンパ節郭清の有用性は明らかでない。化学療法や放射線治療に関しても標準治療は確立していないのが現状である。化学療法のレジメンは子宮肉腫に準じてAI (ドキシソルビシン、イホスファミド) 療法やDG療法を行った報告が多い<sup>2) 8)</sup>。今回の検討においても症例3は術後補助療法として、症例1は再発初回治療としてDG療法を行っている。

近年、悪性軟部腫瘍に対して分子標的治療薬 (パゾパニブ) や抗悪性腫瘍剤 (エリブリン、トラベクテジン) が新規に保険適用となり、子宮肉腫に対しても徐々に使用されるようになってきている<sup>9) -11)</sup>。パゾパニブが2012年に、トラベクテジンが2015年に、エリブリンが2016年に保険収載されている (表1)。

表1 悪性軟部腫瘍に対する新規分子標的治療薬と抗悪性腫瘍剤

	バゾパニブ	エリブリン	トラベクテジン
分類	チロシンキナーゼ阻害薬	微小管阻害薬	アルカロイド製剤
作用機序	血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、幹細胞因子受容体 (c-kit) に作用して血管新生を阻害する。	$\alpha$ 、 $\beta$ チューブリンの重合を阻害して細胞分裂を停止させることでアポトーシスによる細胞死を誘導し、癌細胞の増殖を抑制する。	DNAに結合、細胞分裂、遺伝子転写、DNA修復機構を妨げる。
投与方法	1日1回800mgを経口投与 連日投与	1日1回1.4mg/m <sup>2</sup> を2-5分間かけて day1,8で経静脈投与day15は休業	1日1回1.2mg/m <sup>2</sup> を24時間かけてCVポートから静注 20日間休業
保険収載	2012年11月	2016年2月	2015年12月

バゾパニブ、エリブリン、トラベクテジンそれぞれの薬剤情報のまとめを示す。

本症例では症例3の子宮腺肉腫再発に対しての治療にあたり、これら3種類の薬剤を検討した。患者本人の全身状態が不良であり、経口投与のバゾパニブや24時間かけてCVポート投与のトラベクテジンは負担が強く困難と考え、エリブリンを選択した。家族都合による転院のため治療期間が短くその効果は検討不十分ではあるが、CTと腹部所見からは治療効果を有する可能性は示唆された。

子宮腺肉腫はその頻度の少なさから標準治療が未だ確立されておらず、今後も症例を蓄積していくことが必要であると考えられた。

### 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

### 参考文献

- 1) 小西晴久, 竹原和宏, 野村清歌, ほか. 子宮頸管ポリープ切除で発見された子宮頸部腺肉腫の1例. 現代産婦人科 2011; 60: 383-387
- 2) Amy carroll, Pedro T Ramirez, Shannon N Westin, et al. Uterine adenocarcinoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. Gynecol Oncol 2014; 135: 455-461

- 3) Clement PB, Scully RE. Müllerian adenocarcinoma of the uterus. A clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of müllerian mixed tumor. Cancer 1974; 34: 1138-1149
- 4) 佐々木充, 占部 智, 勝部貴子, ほか. 当院で経験した子宮肉腫の3例. 現代産婦人科 2012; 61: 121-125
- 5) 青山幸平, 黒星春夫, 松島 洋, ほか. 術後早期に肝転移をきたし肝破裂に至った子宮腺肉腫の1例. 産婦の進歩 2017; 69: 138-144
- 6) Arend R, Baqaria M, Lewin SN, et al. Long-term outcome and natural history of uterine adenocarcinomas. Gynecol Oncol 2010; 119: 305-308
- 7) Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, et al. Adenocarcinoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. Int J Gynecol Pathol 1992; 11: 75-88
- 8) Tanner EJ, Toussaint T, Westin SN, et al. Management of uterine adenocarcinomas with and without sarcomatous overgrowth. Gynecol Oncol 2013; 129: 140-144
- 9) Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379: 1879-1886

- 10) Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387, 1629-1637
- 11) Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34; 786-793

# 術後補助化学療法中に Ramsay Hunt 症候群を発症した 子宮体癌の 1 例

Ramsay Hunt syndrome in a patient with uterine corpus cancer  
under adjuvant chemotherapy: A case report

張 凌雲<sup>1)</sup>      奥 川 利 治<sup>1)</sup>      平 田 徹<sup>2)</sup>  
Lingyun ZHANG      Toshiharu OKUGAWA      Toru HIRATA

阪 本 美 登<sup>1)</sup>      赤 坂 美 季<sup>1)</sup>  
Mito SAKAMOTO      Miki AKASAKA

紀 平 知 久<sup>1)</sup>      山 脇 孝 晴<sup>1)</sup>  
Tomohisa KIHIRA      Takaharu YAMAWAKI

伊勢赤十字病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 三重大学病院 産婦人科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Ise Red Cross Hospital

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Hospital

**【概要】** Ramsay Hunt 症候群（以下、ハント症候群）は、水痘・帯状疱疹ウイルス varicella-zoster virus（以下、VZV）の再活性化による耳介周囲の帯状疱疹、顔面神経麻痺、耳鳴・難聴・めまい等の第 8 脳神経症状を 3 主徴とする疾患である。細胞性免疫能の低下等が誘因となって神経節に潜伏感染したウイルスが再活性化し、神経の脱髄を起こして麻痺を発症させる。血液悪性腫瘍の化学療法時、VZV の再活性化は 30～50% と高率に観察されるが、固形癌化学療法時、VZV の再活性化はほとんどみられない<sup>1)</sup>。今回、我々は術後補助化学療法中にハント症候群を発症した子宮体癌の 1 例を経験したので報告する。

患者は 54 歳の閉経女性。不正性器出血があり当院を受診した。経膈超音波検査で子宮内腔に不整形腫瘍があり、子宮内膜組織診で類内膜腺癌が検出され子宮体癌と診断した。子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術および後腹膜リンパ節郭清術を施行した。子宮体癌術後再発リスク分類で中リスク群に含まれる因子があり、パクリタキセル＋カルボプラチンのレジメンで術後補助化学療法を行ったところ、3クール目の Day6 にめまいが出現、その後増悪し、外来受診となった。右眼瞼閉眼不全、右口角下垂、右顔面部感覚低下、右外耳道の水疱、右耳介の発赤・腫脹があり、精査・加療目的にて緊急入院となった。幼少時の水痘罹患歴があり、3 主徴が揃っていることから、VZV の日和見感染によるハント症候群と診断した。アシクロビルの点滴、プレドニゾロンの服用、ピダラビン軟膏の塗布を開始し、眼瞼閉眼不全に対して、ヒアルロン酸の点眼を行った。5 ヶ月にわたる治療により、軽度の顔面神経麻痺を残すのみとなった。

**Key Words :** Ramsay Hunt Syndrome, uterine corpus cancer, adjuvant chemotherapy

## 緒 言

水痘・帯状疱疹ウイルス varicella-zoster virus（以下、VZV）は初感染では水痘を引き起こし、治癒した後に知覚神経節に潜伏感染して、後に再活性化すると帯状疱疹を発症する。

Ramsay Hunt 症候群（以下、ハント症候

## 連絡先：

張 凌雲

伊勢赤十字病院 産婦人科

〒 516-8512 三重県伊勢市船江 1 丁目 471 番 2

TEL : 0596-28-2171 FAX : 0596-65-5304

E-mail : zhch7225@yahoo.co.jp

群)はVZVの再活性化により引き起こされる、1)耳介・外耳道の帯状疱疹、2)顔面神経麻痺、3)第8脳神経症状(めまい・耳鳴・難聴)を3主徴とする症候群である。細胞性免疫能の低下等が誘因となって神経節に潜伏感染したウイルスが再活性化し、神経の脱髄を起こして麻痺を発症させる。血液悪性腫瘍の化学療法時、VZVの再活性化は30～50%と高率に観察されるが、固形癌化学療法時、VZVの再活性化はほとんどみられない<sup>1)</sup>。

今回、我々は術後補助化学療法中にハント症候群を発症した子宮体癌の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患 者：54歳、女性。

妊娠出産月経歴：2経妊2経産。50歳で閉経。

主 訴：不正性器出血。

既往歴：幼少時 水痘罹患。48歳 子宮頸部高度異形成(子宮頸部切除)。

家族歴：特記事項なし

現病歴：多量的不正性器出血があり、当院受診となった。

初診時診察所見：内診すると血性帯下が多量にあり、経膈超音波検査にて、子宮内腔に39mm×27mm大の不整形腫瘍を認めた。

子宮内膜細胞診所見：炎症性背景に、不整重積性を示す小～中型集塊が多数出現していた。細胞は比較的小型で、クロマチンの増量、核形不整や核小体の腫大を認めた(図1)。

子宮内膜組織診所見：類内膜腺癌(G3)が検出された。

骨盤MRI検査所見：子宮内腔に53mm×29mm大の腫瘍を認め、筋層浸潤はないか、あっても極わずかと評価された(図2)。

CT検査所見：遠隔転移は認めなかった。

以上の検査結果から子宮体癌に対して手術を施行した。

手術所見：開腹にて、子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術および後腹膜リンパ節(骨盤内+大動脈周囲リンパ節)郭清術を施行した。なお、大動脈周囲リンパ節郭清に関して

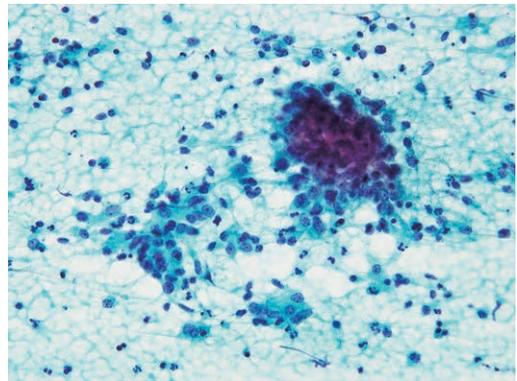


図1 子宮内膜細胞診(パパニコロウ染色×200倍)

炎症性背景に、不整重積性を示す小～中型集塊が多数出現していた。細胞は比較的小型で、クロマチンの増量、核形不整や核小体の腫大を認めた。

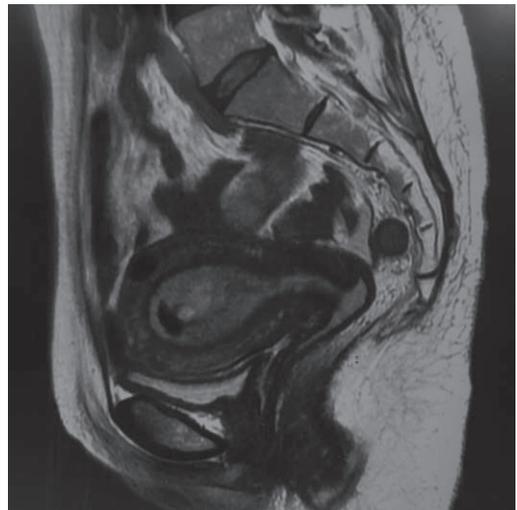


図2 骨盤MRI検査所見(T2強調画像、矢状断)

子宮内腔に不整形腫瘍がみられ、筋層への浸潤はないと考えられた。

は、腸間膜根部の位置が足側に非常に低く、視野が確保できなかったため、下腸間膜動脈以下のリンパ節(B2)を郭清した。

病理検査所見：肉眼所見では子宮内腔に外向性発育を示す6.5cm×6cm大の腫瘍が充満していた(図3)。組織所見では管状構造を呈す



図3 摘出標本

子宮内腔に外向性発育を示す 6.5cm × 6.0cm 大の腫瘍が充満していた。

る類内膜腺癌 (G3) で (図 4a)、細胞質がほとんどなく、低分化で充実性に増殖する腫瘍組織を認めた (図 4b)。筋層浸潤は 1/2 未満、脈管侵襲 (-)、リンパ管侵襲 (-)、リンパ節転移 (-) で、腹水細胞診は陽性であった。

術後経過：本症例は、術後再発リスク因子として類内膜腺癌 G3 (筋層浸潤 1/2 未満) があり、子宮体癌治療ガイドライン (2013 年版)<sup>2)</sup> 上、再発中リスク群に分類された。当院では複数個の再発中リスク因子または 1 個以上の再発

高リスク因子を有する場合、術後補助化学療法を行っているが (中リスク群で 3 コース、高リスク群で 6 コース)、本症例では腹水細胞診陽性であることを加味して化学療法を 3 コース行う方針とした。パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> + カルボプラチン AUC5 (3 週間隔) の first-line レジメン (TC 療法) で化学療法を行った。TC 療法 1 コース目の当日にパロノセトロン塩酸塩を投与したが嘔吐が持続し、Day4 からデキサメタゾンを 3 日間投与した。Day14、白血球数 1,700/μL、好中球数 430/μL とそれぞれ Grade3、Grade4 の血球減少を認め、レノグラスチムを 2 回投与した。Day21、血小板数 8.6 万 /μL (Grade1) のため、TC 療法 2 コース目を 1 週間延期した。TC 療法 2 コース目、パロノセトロン塩酸塩投与に加え、アプレピタントを服用したが、嘔気・嘔吐が 10 日間持続した。また、血球減少予防目的にて、ベグフィルグラスチムを投与した。TC 療法 3 コース目も 2 コース目と同様に止吐剤を投与したが、Grade3 の嘔吐があり、メトクロプラミド頓服で対応した。TC 療法 3 コース目の Day6 にめまいが出現、その後増悪し、さらに頭痛も加わり、翌日、外来受診となった。右眼瞼閉眼不

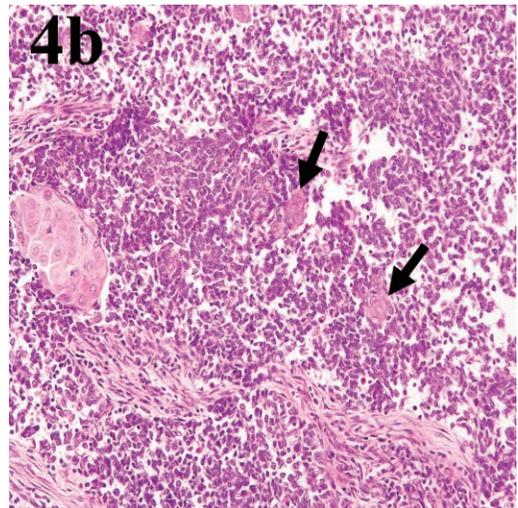
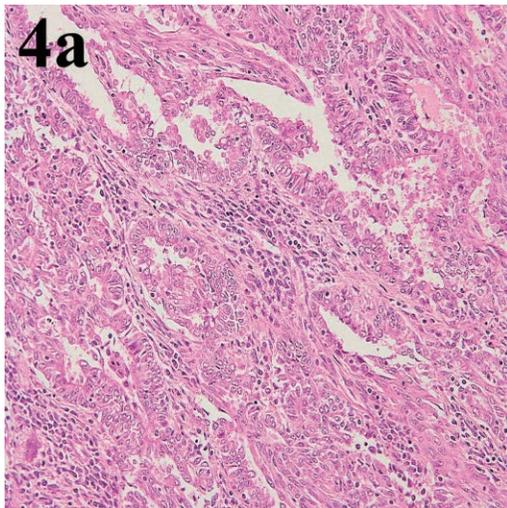


図4 子宮内膜癌の病理組織像 (HE 染色 × 100 倍)

4a. 管状構造を呈する類内膜腺癌。

4b. 細胞質がほとんどなく、低分化で充実性に増殖する腫瘍組織を認めた (grade 3)。また、扁平上皮化生細胞を認めた (矢印)。

全、右口角下垂、右顔面部感覚低下、右外耳道の水疱、右耳介の発赤・腫脹があり、精査・加療目的にて緊急入院となった。

入院時現症：身長 163cm、体重 51kg、血圧 135/88mmHg、脈拍 107 回/分、体温 37.6℃。

全身所見：右眼瞼閉眼不全、右口角下垂、右顔面部感覚低下、右外耳道の水疱、右耳介の発赤・腫脹を認めた。眼振および蝸牛症状はなかったが、立位でのふらつきがあった。顔面神経麻痺の程度は House-Brackmann 法<sup>3)</sup> (以下、H-B 法) では Grade V だった。

両肺呼吸音は清で、ラ音なし。心音リズムは整で、心雑音なし。腹部は平坦で下腹部手術痕があったが、圧痛はなかった。四肢に浮腫はなく、可動制限もなかった。また、表在リンパ節は触知できなかった。

入院時血液検査所見：WBC 8,700/ $\mu$ L、Hb 11.6g/dL、Plt 14.5 万/ $\mu$ L、NEUT% 88.6%。TP 8.0g/dL、AST 28U/L、ALT 30U/L、LDH 290U/L、ALP 389U/L  $\gamma$ -GTP 40U/L、T.Bil 1.2mg/dL、AMY 78U/L、Glu 102mg/dL、BUN 13mg/dL、Cre 0.28mg/dL、UA 3.2mg/dL、Na 132mEq/L、K 4.2mEq/L、CL 92mEq/L、Mg 1.8mg/dL、Ca 9.7mg/dL、CK 20U/L。

入院時頭部 CT 検査所見：頭蓋内腫瘍、頭蓋内出血および脳梗塞は認めなかった (図 5a) が、右外耳の腫脹を認めた (図 5b)。

入院後経過：頑固な嘔気および顔面神経麻痺が持続しており、神経内科にコンサルトしたところ、幼少時の水痘罹患歴があり、3 主徴が揃っていることから、VZV の日和見感染によるハント症候群と診断された。アシクロビル 750mg/日の点滴 (7 日間)、プレドニゾロン 30mg/日の服用、3%ピダラビン軟膏の右外耳塗布を開始し、眼瞼閉眼不全に対しては、眼帯およびヒアルロン酸の点眼で対応した。治療開始後、めまいおよび右耳の疼痛は徐々に改善し、右外耳道の水疱は痂皮化、右耳介の発赤・腫脹は消退し、プレドニゾロンを減量した。嘔気、嘔吐、めまい、ふらつきの改善と共に経口摂取良好となり、介助を必要としていた移動も介助不要となった。一方、右口角下垂、閉眼不全の改善は乏しかった (H-B 法 Grade V)。第 9 病日に退院となった。その後、カリジノゲナーゼ 100U/日の服用で経過観察していたところ、第 56 病日に力を入れれば右閉眼が可能となり、右口角下垂も軽減した (H-B 法 Grade III)。右外耳道の疼痛および搔痒感が一時的に再燃し、右耳の音聴違和感も出現したが、カリジノゲナーゼ 100U/日の服用を継続したところ、第 89 病日には右耳の違和感は消失し、顔面神経麻痺も注意して見ないとわからない程度にまで改善した (H-B 法 Grade II)。また、CT 検査上、右外耳の腫脹は消失していた (図 5c)。手術から 5 ヶ月経過したが、現在までの

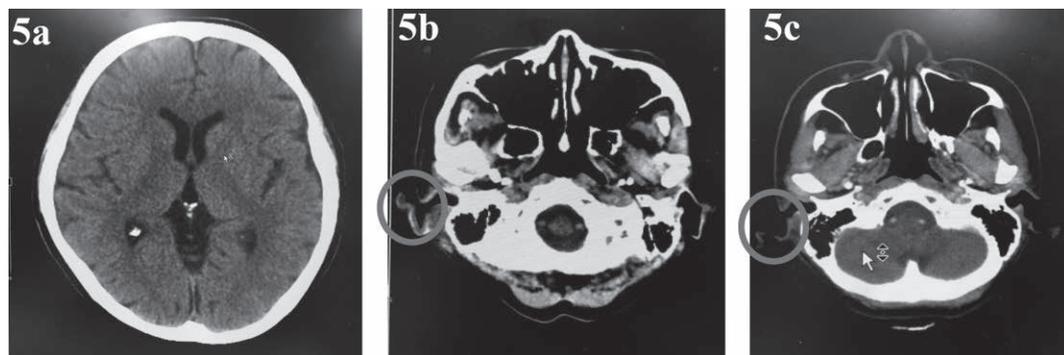


図 5 頭部 CT 検査

- 5a. 発症時 頭蓋内腫瘍・頭蓋内出血・脳梗塞などは認めなかった。
- 5b. 発症時 右外耳の腫脹を認めた。
- 5c. 89 病日目 右外耳の腫脹は軽快していた。

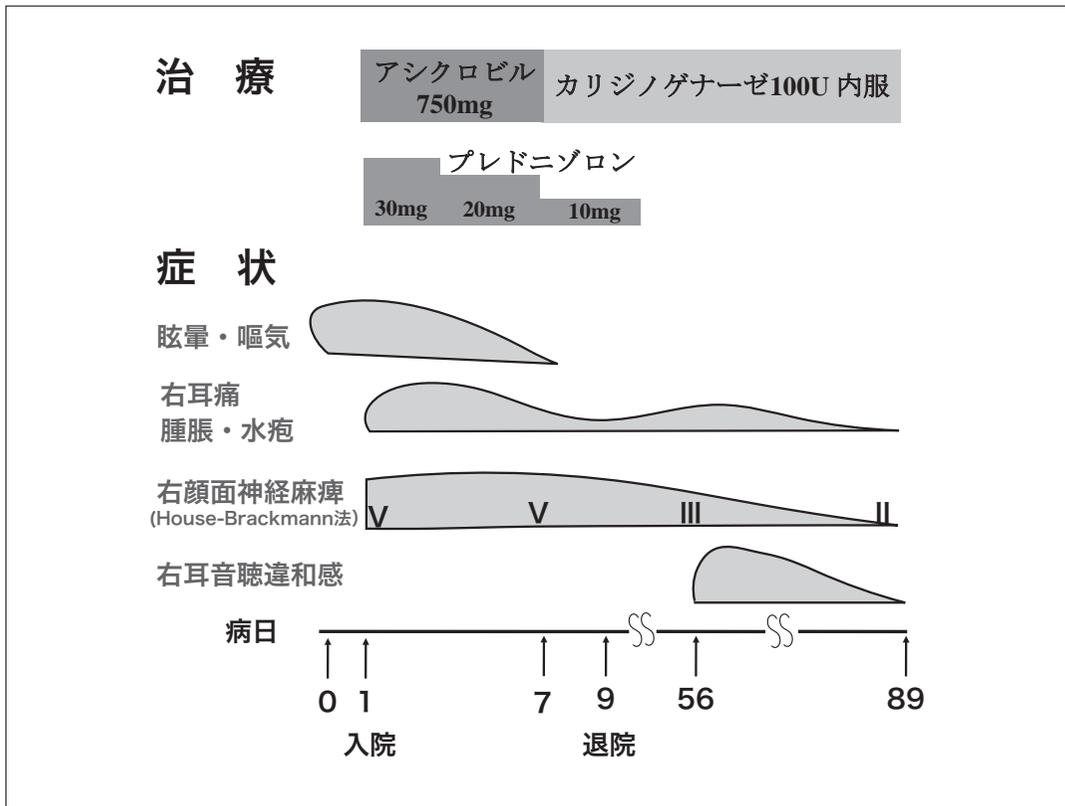


図6 治療経過

ところ子宮体癌の再発所見を認めていない。

**考 察**

水痘に罹患するとVZVは口腔粘膜疹から逆行性、あるいはウイルス血症によって顔面神経の膝神経節に到達し潜伏する。その後、何らかの契機によりVZVが再活性化することで神経炎が生じ、腫脹した神経が骨性顔面神経管の中で自己絞扼を生じ、顔面神経麻痺をきたす。さらには、周囲の脳神経に波及し、耳介の発赤、水疱形成や耳痛、難聴、めまいなどが起きる。VZVの再活性化により耳介周囲の帯状疱疹、顔面神経麻痺、耳鳴・難聴・めまい等の第8脳神経症状を呈する疾患がハント症候群である。VZVの日和見感染は、通常、知覚神経の走行に一致して有痛性の小水疱をきたすことが多く、運動神経にまで炎症が波及し麻痺を呈す

る頻度は0.5～5%と少ないが、その多くがハント症候群である<sup>4) - 6)</sup>。本症例では、めまいが先行し、その後、耳介の発赤・腫脹および耳痛を来した。

VZV再活性化の誘因としては加齢、ストレス、悪性腫瘍、重症感染症、免疫抑制剤や抗癌剤の投与などがあげられる<sup>7)</sup>。本症例では、抗癌剤投与、頑固な嘔吐による精神的ストレス、摂食不良での身体虚弱、骨髄抑制による免疫能の低下など多因子がVZVの再活性化と関連した誘因と考えられた。

ハント症候群の治療は、抗ヘルペスウイルス剤と炎症を抑えるステロイドが中心となるが、ハント症候群はBell麻痺よりも神経障害が強く、予後不良である。Bell麻痺は無治療でも70%が自然治癒するのに対し、ハント症候群の自然治癒率は30%でしかない。また、Bell

麻痺では治療によって95%が完治するのに対し、ハント症候群の完治率は約60%で、後遺症の残る比率が高い<sup>7)</sup>。また、ハント症候群に対する治療開始が、発症から3日以内では完治率が75%、4～6日では50%、7日以降では33%と、治療開始が遅くなるほど完治率が低下すると報告されている<sup>8)</sup>。すなわち、ハント症候群の治療においては、早期に診断して適切な治療を行うことが必要である。本症例では、めまい・嘔気が先行し、化学療法による有害事象との判断で、産婦人科受診となった。CT検査で頭蓋内に異常所見がなく、神経内科にコンサルトしたところ、3主徴が揃っていたことから、ハント症候群と速やかに診断された。早期にステロイド・抗ウイルス剤による治療を開始し、顔面神経麻痺もほぼ軽快した。

今後の課題としてハント症候群の発症予防が必要と考えられる。NCCNがん診療ガイドライン(2008年)によると、大部分の固形癌に対する標準的化学療法時、好中球減少期間が7日間未満であれば、感染症発症リスクが低く、抗菌剤の予防投与は必要ないとしている一方、ウイルスに関しては、単純ヘルペスウイルス感染の既往があれば、好中球減少期間中のアシクロビル投与を推奨している。しかしながら、VZV感染の既往に関しては何も推奨していない。我が国では、幼少時に水痘ワクチンの予防接種を行っているものの、水痘・帯状疱疹ウイルス抗体を有していない成人が10%おり<sup>9)</sup>、ハント症候群の発症を予防するには、VZV特異的な細胞性免疫能の強化が必要である。米国食品医薬品局は、化学療法を行う50歳以上の成人に対して带状疱疹弱毒生ワクチン接種を行うことを推奨しているものの検討すべき課題は多いと思われる。

本症例は予定の術後化学療法が終了しており、現在外来フォロー中であるが、今後再発した場合、その対応が問題となる。再発治療としては、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、あるいは分子標的治療薬などがあげられるが、どの治療法も全身状態の悪化、骨髄抑制、免疫抑制をきたす可能性があり、ハント症候群

再発をきたす危険性がある。ハント症候群では、低いVZV特異的細胞性免疫能がVZVの再活性化に関与する。IFN- $\gamma$  enzyme-linked immunospot法(ELISPOT法)<sup>10)</sup>を用いて、VZV特異的細胞性免疫能が評価できることから、再発治療が必要な場合は治療開始前にVZV特異的細胞性免疫能を評価する予定であり、VZV特異的細胞性免疫能が低ければ、好中球減少期間中にアシクロビルを予防的に投与する予定である。再発に対して化学療法を行う場合、どの抗癌剤を使用するか問題であるが、少なくともTC療法は回避すべきと考えた。

## 結 語

術後補助化学療法中にハント症候群を発症した子宮体癌の1例を経験した。早期に診断し治療を行ったところ、重篤な合併症や後遺症を回避しえた。

患者さんから本論文報告を行うことの同意を得た。

## 利益相反の有無

開示すべき利益相反はありません。

## 文 献

- 1) Kim ST, Park KH, Oh SC, et al. Varicella zoster virus infection during chemotherapy in solid cancer patients. *Oncology*. 2012; 82 (2) : 126-130
- 2) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン. 2013年版. 金原出版.
- 3) 池田 稔, 中里秀史, 安孫子讓, 他: 柳原法とHouse-Brackmann法による顔面神経麻痺の評価と患者の自覚的評価の比較検討. *日耳鼻* 2001; 104 : 735-743
- 4) Gupta Sk, Helal BH, Kiely P. The prognosis in zoster paralysis. *J Bone Joint Surg Br*. 1969; 51 (4) : 593-603
- 5) Akiyama N. Herpes zoster infection complicated by motor paralysis. *J Dermatol*. 2000; 27 (4) : 252-257
- 6) Thomas JE, Howard FM Jr. Segmental zoster paresis- a disease profile. *Neurology*. 1972; 22 (5) : 459-466

- 7) Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009; 301 (7) : 737-744
- 8) Straus SE. Clinical and biological differences between recurrent herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *JAMA*. 1989; 262 (24) : 3455-3458
- 9) 本田まりこ, 小松崎眞, 他 : 成人水痘. *臨と研* 1999 ; 76 : 42-46
- 10) 樺原崇宏, 荻森伸一, 森 京子, 他 : 顔面神経麻痺患者における水痘帯状疱疹ウイルス特異的細胞性免疫能. *Facial N Res Jpn*. 2013 ; 33 : 78-80



## 早期に発見された子宮頸部明細胞癌の2症例

Early stage of clear cell carcinoma of the uterine cervix:  
two case reports and literature review

奈倉 裕子  
Yuko NAKURA

鳥居 裕  
Yutaka TORII

藤井 多久磨  
Takuma FUJII

黒田 誠  
Makoto KURODA

藤田保健衛生大学医学部 産婦人科学<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University, School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University Hospital

**【概要】** 子宮頸部の原発性腺癌は子宮頸癌全体の約7-15%と言われており、中でも明細胞癌は約4%と稀な疾患である。唯一示唆されている危険因子はジエチルstilbestrol (diethylstilbestrol, 以下 DES と略す) および関連する非ステロイド剤の子宮内曝露であるが、本邦ではこれらの薬剤が臨床的に使用されておらず、報告例がなく発症機序は不明である。また、その予後は不良とされており、術後補助療法については確立されていないのが現状である。我々は2003年から2017年の間に子宮頸部明細胞癌を2例経験したので報告する。

症例1: 52才、3経妊3経産、既往歴は特記すべき事項なし、DESの暴露歴なし。FIGO IB1期の診断で広汎子宮全摘出術および両側付属器切除術を施行した。術後病理では子宮頸部に発生した多発子宮筋腫の表層を覆うように腫瘍を認めた。再発リスク因子を認めなかったため術後補助療法は施行しなかった。現在術後9年を経過したが再発所見なく無病生存中である。

症例2: 29才、0経妊0経産、既往歴は特記すべき事項なし、DES暴露歴なし。FIGO IB1期の診断で準広汎子宮全摘出術および右付属器摘出術を施行し左卵巣は温存した。再発リスク因子を認めなかったことから術後補助療法を施行せず経過観察を行い、現在術後4年を経過したが再発なく無病生存中である。

子宮頸部明細胞癌の2例を経験した。予後不良とされる中でも術後再発リスク因子を検討し、症例を選択すれば術後補助療法を施行せずとも慎重な経過観察で対応が可能であることが示唆された。

**Key Words :** cervical cancer, clear cell carcinoma

### 緒言

子宮頸部明細胞癌は子宮頸部腺癌の4%にみられる稀な疾患でありDESの子宮内曝露が発症に関連しているとされるが<sup>1)</sup>、近年では

DES暴露のない症例報告も増えている。また本邦では臨床的に用いられたことがない薬剤であるため、症例数が少なくその発症機序は不明である。

治療は外科的治療が第一選択肢となる。化学療法、放射線治療を併用した症例報告はあるが、本疾患の症例数が少なくその有用性については確立していない<sup>2)</sup>。予後については早期ならば他の子宮頸癌と比較し遜色ない経過を期待出来る可能性が症例報告によって示唆されてい

#### 連絡先:

奈倉 裕子

藤田保健衛生大学医学部 産婦人科学講座

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98

TEL: 0562-93-9294 FAX: 0562-95-1821

E-mail: y-nakura@fujita-hu.ac.jp

る<sup>3)</sup> - 7)。

我々は今回、子宮頸部明細胞癌であったが手術後の最終病理検査で再発リスク因子を認めなかったため、術後補助療法を施行せず寛解状態を維持している2例を経験したので報告する。

### 症 例

症例 1: 52 才。3 経妊 3 経産。既往歴は特記すべき事項なし、手術歴なし。妊娠中の DES の暴露歴なし。不正性器出血を主訴に近医産婦人科を受診したところ、子宮頸部に腫瘤を指摘され、子宮頸部細胞診で腺癌、組織診で明細胞癌が検出され、精査加療目的に当院を紹介され、受診となった。コルポスコピーで子宮頸部に 4cm 大の腫瘤を認め、微細血管を認めた。骨盤部造影 MRI 検査は施行されていなかった。胸部～骨盤部造影 CT 検査では明らかな遠隔転移を疑う所見を認めなかった。術前の腫瘍マーカー値は CEA : 2.3ng/ml、CA125 : 13.0U/ml と正常範囲内であった。以上より、子宮頸癌 FIGO IB1 期の診断で広汎子宮全摘出術および両側付属器摘出術を施行した。肉眼的には子宮内腔に多数の隆起性病変を認めた (図 1)。術後病理組織検査では、子宮内膜に腫瘍性変化は認めず、頸部の筋腫を覆うように腺腔構造を形成する癌腫瘍が増生していた (図 2, 図 3)。子宮体部への浸潤や脈管侵襲の所見はなく、術後の TNM 分類は pT1b1N0M0 であり再発低リスク群のため、術後補助療法は施行しない方針



図 1 症例 1 の摘出標本写真  
子宮内腔に多数の隆起性病変を認めた。

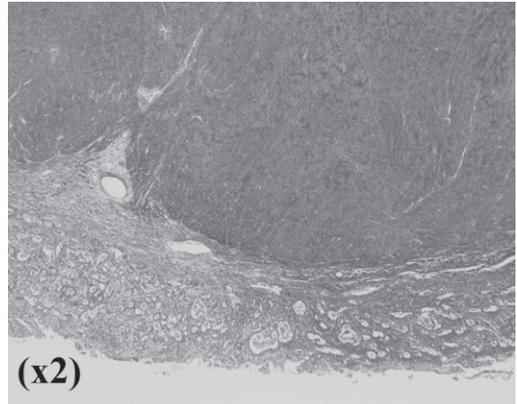


図 2 症例 1 の摘出標本の HE 染色  
子宮筋腫の表面を覆うように腫瘍が発育している。

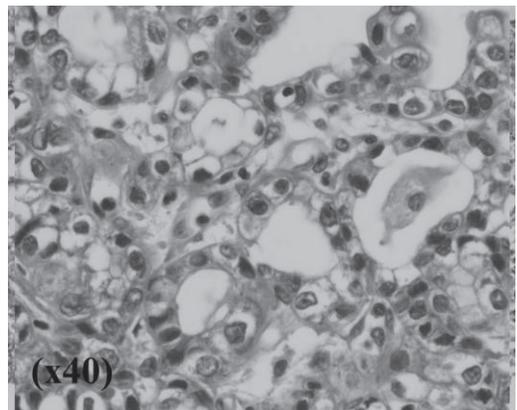


図 3 症例 1 の摘出標本の HE 染色  
淡明な細胞質を有する異型細胞が腺腔構造 (tubulocystic pattern) を形成し密に増生している。

となった。その後 8 年間再発徴候なく生存中である。

症例 2 : 29 才。0 経妊 0 経産。既往歴は特記すべき事項なし、手術歴なし。妊娠中の DES の暴露歴なし。不正性器出血を主訴に近医産婦人科を受診したところ子宮頸部細胞診で明細胞癌と推定診断され、精査加療目的に当院を紹介され、受診となった。コルポスコピーで子宮頸管 0 時方向を中心として外向性に発育する腫瘍を認め (図 4)、当院の子宮頸部組織診で明細胞癌が検出された。骨盤部造影 MRI 検査では

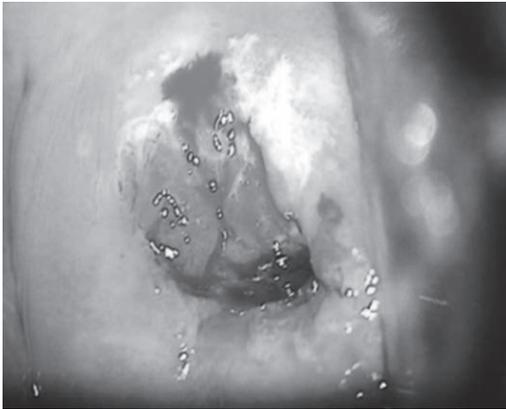


図4 症例2の術前の腔鏡診所見  
子宮頸管0時方向を中心として肉眼的に腫瘍組織を認める。



図5 症例2の術前MRI画像(T1造影画像)  
子宮頸部に低信号域を認めた(矢印)。

T1造影強調画像の矢状断像で子宮頸部に1cm大の低信号域を認め(図5)、胸部～骨盤部造影CT検査では明らかな遠隔転移を疑う所見を認めなかった。また術前の腫瘍マーカー値はCEA:1.0ng/ml、CA125:11.6U/ml、CA19-9:5.2U/mlと正常範囲内であった。以上より、子宮頸癌FIGOIB1期の診断であったが、腫瘍

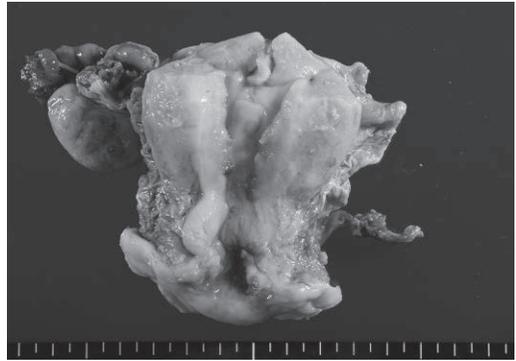


図6 症例2の摘出標本写真  
外子宮口から頸管内にかけて外向性に発育する小指頭大の腫瘍を認めた。

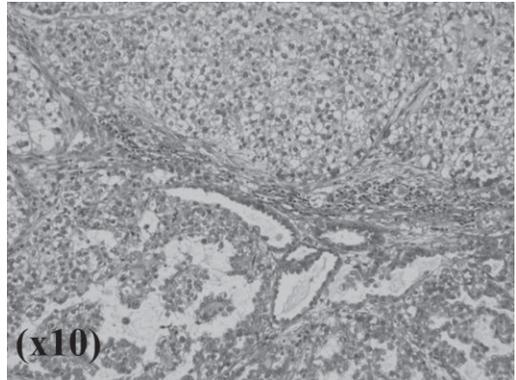


図7 症例2の摘出標本のHE染色  
hobnail型細胞と淡明な胞体を有する腫瘍細胞が充実性に増殖する部分が混在している。

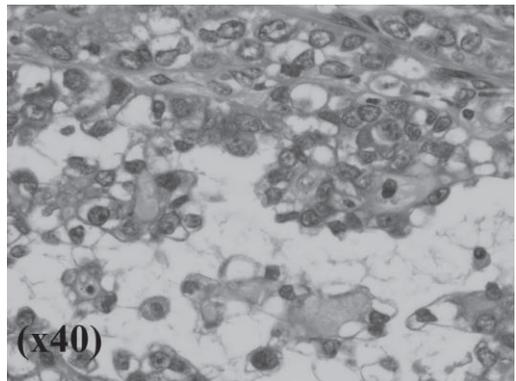


図8 症例2の摘出標本のHE染色  
hobnail型細胞を認める。

径の小さな外向性発育腫瘍であること、および年齢を考慮して準広汎子宮全摘出術および右付属器摘出術（左卵巣温存）を行った。肉眼的には外子宮口から頸管内にかけて外向性に発育する小指頭大の腫瘍を認めた（図6）。術後病理組織検査で、淡明な胞体を有する癌細胞が充実性に増殖している部分と、乳頭状に増殖している部分が混在していた。乳頭状部分では、一部 hobnail 状に増殖していた（図7, 8）。子宮頸部筋層浸潤を極軽度認めたが、明らかな脈管侵襲を疑う所見なく術後TNM分類はpT1b1N0M0と判断し、術後補助療法を施行せず経過観察を行う方針となった。その後4年10か月再発徴候なく生存している。

### 考 察

一般的に子宮頸部明細胞癌は扁平上皮癌と比較して予後は不良とされている。Hanselaarら

は子宮頸部明細胞癌の5年生存率は58%であると報告しており<sup>8)</sup>、Thomasらは統計学的に有意ではないとしているが、子宮頸部明細胞癌の5年生存率は67%、扁平上皮癌は80%、非明細胞腺癌は77%と報告している<sup>9)</sup>。

一方でJiangらは子宮頸部明細胞癌患者のI期-IV期までの5年無病生存率は72.2%であるが、I期またはIIA期の5年無病生存率は81.5%であり、早期の明細胞癌ならば他の組織型の子宮頸部腺癌と比較し予後は変わらないことを報告している<sup>10)</sup>。同様にReichらは子宮頸部明細胞癌IB-IIB期の外科的治療後の予後は、扁平上皮癌および非明細胞腺癌患者のものと同等であるものの、扁平上皮癌と比較して骨盤内リンパ節転移のリスクが高く（扁平上皮癌：37%、明細胞癌：47%）リンパ節転移の有無が予後に重要な影響をもたらすと示唆している<sup>11)</sup>。

表1 子宮頸部明細胞癌の症例報告

報告者 (年)	症例	筋層浸潤 の程度	再発リス ク因子	癌細胞 発育形態	治療	転帰
Ferrandina G <sup>3)</sup> (2014)	39歳 FIGO IB2	56%	筋層浸潤	solid	術前CCRT (5-FU+CDDP) →腫瘍径9cm→2cmへ縮小…RECIST: PR →RH+BSO+PAN, pT1b1N0M0 →術後補助療法なし	18か月 再発なし
Lacoponi S <sup>4)</sup> (2013)	28歳 FIGO IB1	4mm	なし	solid	腹腔鏡補助下広汎性子宮頸部摘出術 +センチネルリンパ節郭清, pT1b1N0M0 →術後補助療法なし	18か月 再発なし
Ashton E <sup>5)</sup> (2013)	18歳 FIGO IB1 妊娠中	2mm	なし	tubulocystic	妊娠12週に診断 →妊娠34週でRH+BSO+PAN, pT1b1N0M0 →術後補助療法なし	3年 再発なし
Yabushita H <sup>6)</sup> (2008)	17歳 FIGO IB1	約40%	脈管侵襲	mixed	RH+BSO, pT1b1N0M0 →術後補助療法なし	2年 再発なし
Seki H <sup>7)</sup> (2003)	18歳 FIGO IB2	全層	筋層浸潤	mixed	NAC (mitomycin+etoposide+carboplatin) →腫瘍径8cm→6cm…RECIST: SD →RH+RSO (左卵巣温存), pT2aN0M0 →術後補助療法なし (患者希望による)	3年6か月 再発なし
当施設	52歳 FIGO IB1	なし	なし	tubulocystic	RH+BSO →術後補助療法なし	8年 再発なし
当施設	29歳 FIGO IB1	0.2mm	なし	mixed	RH+RSO (左卵巣温存) →術後補助療法なし	2年10か月 再発なし

CCRT: concurrent chemoradiotherapy, RECIST: response evaluation criteria in solid tumors, PR: partial response, RH: radical hysterectomy, BSO: bilateral salpingo-oophorectomy, PAN: para-aortic lymph node adenectomy, NAC: neo adjuvant chemotherapy, SD: stable disease, RSO: right salpingo-oophorectomy

予後因子の検討も報告されており、Hanselaarらは進行期分類（5年生存率、I-II期：83%、III-IV期：57%）、腫瘍径（5年生存率、腫瘍径 $\leq 4\text{cm}$ ：93%、腫瘍径 $>4\text{cm}$ ：55%）が関係していると考察している<sup>8) 12)</sup>。Thomasらは早期であってもリンパ節転移の有無が予後に関与しており、I-IIA期において5年生存率はリンパ節転移陰性例が92%に対し陽性例は31%であると報告している。また、リンパ節転移は腫瘍径に比例して高頻度となり（腫瘍径 $<4\text{cm}$ ：21%、腫瘍径 $\geq 4\text{cm}$ ：29%）、リンパ節転移陽性例の平均腫瘍径は3.5cmであった<sup>9)</sup>。

病理組織学的特徴による予後の検討は他にも報告がある。子宮頸部明細胞癌はtubulocystic（管状嚢胞性）、solid（充実性）、papillary（乳頭状）、mix（混合型）patternの4タイプの病理組織学的な発育形態に分類されるとしており、tubulocystic patternが最も多くみられ（87%）<sup>13)</sup>、かつ予後が良好であると報告している（5年生存率 tubulocystic pattern：88%、solid pattern：72%、mix pattern：60%）<sup>8) 12) 14)</sup>。

子宮頸部明細胞癌の症例報告では、IB1期からIB2期で再発リスク因子または上述の予後不良因子を認めず、術後補助療法を行っていない2症例はともに再発を認めていなかった（表1）<sup>3) - 7)</sup>。また再発リスク因子を有する症例に関しても一部の例外を除いて一般的な治療が施行されており、早期の子宮頸部明細胞癌に対して標準治療が行われれば扁平上皮癌と同等の予後が期待できるかもしれない。しかしながら、病理組織学的な発育形態に関しては報告された症例数が少なく、予後因子として評価するのは困難であると思われる。

今回の2症例はI期、腫瘍径 $<4\text{cm}$ 、脈管侵襲なし、リンパ節転移なしであり、組織の特徴として症例1がtubulocystic、症例2はmix patternであるが予後因子としての意義は不明瞭であることから、ともに再発のリスクは低いものと考えられた。

以上のように一般的に子宮頸部明細胞癌は予後不良とされているが、前述したI - II期の症例ならば他の組織型の子宮頸癌と同様、慎重

に再発リスク因子の検討および評価を行えば術後補助療法なしで経過観察を行うことができる可能性が示唆された。

また、症例と病理組織所見を照らし合わせて予後の検証を行うことで、術後補助療法の有無を考慮する指標となる可能性があることから、今後更なる症例の蓄積が必要であると思われる。

### 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

### 参考文献

- 1) Noller KL, Decker DG, Dockerty MB, et al. Mesonephric (clear cell) carcinoma of the vagina and cervix. A retrospective analysis. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 640-644.
- 2) Chan KK, Ip P, Kwong P, et al. A combination of chemoradiation and chemotherapy for treatment of advanced clear cell adenocarcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 559-563.
- 3) Ferrandina G, Lucidi A, De Ninno M, et al. Successful Treatment of a young patient with locally advanced clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix undergoing chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 77: 64-67.
- 4) Iacoponi S, Diestro MD, Zapardiel I, et al. Vaginal laparoscopically assisted radical trachelectomy in cervical clear cell adenocarcinoma. See comment in PubMed Commons below *Ecancermedicallscience* 2013; 7: 373.
- 5) Ashton E, Brown A, Hoffman F, et al. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix in an 18 year-old pregnant female. *Gynecologic Oncology Case Reports* 2013, 5: 49-51.
- 6) Yabushita H, Kanyama K, Sekiya R, et al. Clear-cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a 17-year-old adolescent. *Int J Clin Oncol* 2008, 13: 552-554.
- 7) Seki H, Takada T, Sodemoto T, et al. A young

- woman with clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix *International Journal of Clinical Oncology* 2003; 8: 399-404.
- 8) Hanselaar A, vanLoosbroek M, Schuurbijs O, et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Cancer* 1997; 79: 2229-2236.
  - 9) Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: a multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 335-339.
  - 10) Jiang X, Jin Y, Li Y, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: clinical characteristics and feasibility of fertility-preserving treatment. *Onco Targets and Therapy* 2014; 7: 111-116.
  - 11) Reich O, Tamussino K, Lahousen M, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB-IIIB disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncology* 2000; 76: 331-335.
  - 12) Hanselaar AG, Van Leusen ND, De Wilde PC, et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. A report of the Central Netherlands Registry with emphasis on early detection and prognosis. *Cancer*. 1991; 67: 1971-8.
  - 13) Dickersin GR, Welch WR, Erlandson R, et al. Ultrastructure of 16 cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in young women. *Cancer* 1980; 45: 1615-24.
  - 14) Tantitamit T, Hamontri S, Rangiratanakul L, et al. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in second generation young women who are without maternal exposure to diethylstilbestrol: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2017; 20: 34-36.

## 岡崎市における HPV 検査併用子宮頸がん検診の検討

Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus (HPV) testing  
and Cytology in Okazaki City榊原 克巳  
Katsumi SAKAKIBARA千田 康敬  
Yasutaka SENDA水谷 栄介  
Hidesuke MIZUTANI今川 卓哉  
Takuya IMAGAWA内田 亜津紗  
Azusa UCHIDA田口 結加里  
Yukari TAGUCHI曾根原 玲菜  
Reina SONEHARA渡邊 絵里  
Eri WATANABE杉田 敦子  
Atsuko SUGITA阪田 由美  
Yumi SAKATA森田 剛文  
Takanori MORITA

岡崎市民病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki City Hospital

**【概要】** 岡崎市は平成 22 年度より 20 歳から 49 歳の希望者を対象に HPV 検査併用子宮頸がん検診 (HPV 併用検診) を対策型子宮頸がん検診に取り入れた。平成 28 年度までに 7 年が経過し多数の症例が集積されており、HPV 併用検診の有用性と問題点を retrospective に検討した。

7 年間の受診者は 68,566 人、HPV 併用検診受診者は 17,612 人であった。ベセスダ分類による主な細胞診別の人数と HPV 陽性率は NILM : 16,767 人、8.4%、ASC-US : 416 人、56.0%、ASC-H : 28 人、60.7%、LSIL : 250 人、82.8%、HSIL : 137 人、94.9%、AGC : 9 人、22.2% であり、全体の HPV 陽性率は 11.4% であった。

ASC-US・HPV 陽性 233 人のうち 179 人に精密検査がされていた。CIN1 以上が 60% 以上を占め、CIN3 は 7 例検出された。この結果は LSIL のそれぞれ CIN1 以上、CIN3・AIS 以上の割合とほぼ同等の結果となり、ASC-US の HPV 検査によるトリージの妥当性が示された。

年齢階層別 HPV 陽性率は 20-24 歳で 19.5% と最も高く、年齢の上昇につれて低下した。この影響をうけて若年層の要精密検査率は高い傾向を示し、20-24 歳では 5.1% と最も高率であった。一方で CIN3・AIS の陽性反応の中度は最も低率で、若年層特に 20-24 歳の偽陽性の多さを示す結果となった。以上の結果から HPV 併用検診の開始年齢は現行の 20 歳から 25 歳に引き上げ、20-24 歳は細胞診単独による検診が妥当と思われた。

**Key Words :** *atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), cervical cancer screening, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), human papillomavirus (HPV) testing*

## 緒 言

子宮頸部細胞診による子宮頸がん検診の一次スクリーニングは子宮頸がんの発生と死亡率の減少に貢献してきた<sup>1) 2)</sup>。しかし我が国では 20 歳代、30 歳代における子宮頸がんの罹患率と死亡率は増加しており<sup>3)</sup>、結婚年齢の高齢化に伴い、妊娠・出産する年齢層と重なり、こ

## 連絡先 :

榊原 克巳  
岡崎市民病院 産婦人科  
〒 444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町字五所合 3 番地 1  
TEL : 0564-21-8111 FAX : 0564-25-2913  
E-mail : gynecology@okazakihospital.jp

の世代をがんから守ることは喫緊の課題となっている。子宮頸がん検診の目的は、がんを早期に発見することではなく、前がん病変である CIN2-3 (cervical intraepithelial neoplasia grade2-3) の状態で発見し妊孕性を温存することにある。しかしながら子宮頸がん検診の受診率は低迷しており<sup>4)</sup>、検診の精度も改善すべき点が多い。HPV 検査は特異度で細胞診に劣るものの、感度は優れており、従来の細胞診に HPV 検査を併用することで、CIN の見逃しを減らし、結果として子宮頸がんの罹患率、死亡率の減少が期待される<sup>5)</sup>。現在全国の自治体の約 1 割が HPV 検査併用子宮頸がん検診 (HPV 併用検診) を採用し、成果も報告されているが、我が国における HPV 併用検診の死亡率、がん罹患率減少等の有用性に関する明らかな報告は未だ少ない<sup>6)</sup>。

岡崎市では平成 22 年度より HPV 併用検診を対策型子宮頸がん検診に採用した。HPV 併用検診の対象者は 20 歳 -49 歳の受診者のうち HPV 検査を希望した者である。昨年度 (平成 28 年度) までの 7 年間のデータを解析することによりその有用性と問題点を検討した。

### 研究方法

岡崎市 HPV 検査併用子宮頸がん検診の対象は 20 歳 -49 歳で、希望者にはハイリスク HPV 検査<sup>7) 8)</sup> [Hybrid Capture2 (HC-2)、キアゲン、検出対象 HPV 型 : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68] が行われ、希望しない場合は従来の細胞診単独検診が施行された。50 歳以上は全て細胞診単独検診が行われた。細胞診の採取はブラシあるいは綿棒で行われており、施設により採取器具は異なっていた。細胞診の検体は岡崎市医師会公衆衛生センターに集められ、細胞診専門医と細胞検査士により診断された。平成 22 年度の検体のうち 4,337 例は日母分類のみ、6,788 例はベセスダ分類 (ベセスダシステム 2001) と日母分類が併記されていた。平成 23 年度以降は全例、両者が併記されていた。また細胞診の際に HPV 検査結果の情報は知らされていない。

ベセスダ分類に従って分類された 64,229 例を対象とし、HPV 陽性率を比較検討した。細胞診陽性の群 (細胞診 LSIL 以上を細胞診陽性とした) に関しては要精密検査の結果を追跡調査し、CIN の割合を比較検討した。ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) に関しては、HPV 陽性群の組織結果を他の細胞診陽性群と比較検討した。また対象症例を 5 年ごとの年齢階層別に分類し、HPV 陽性率、CIN3-AIS (adenocarcinoma in situ) と浸潤がんの数、要精密検査率、CIN3-AIS 陽性反応的中度について比較検討し、若年層における HPV 併用検診の意義についても検討した。

検定には  $\chi^2$  を用い危険率 0.05 をもって有意差ありとした。要精密検査受診者は細胞診陽性者と細胞診 ASC-US・HPV 陽性者で、コルポスコピー下に組織検査が行われた。

なお今回の臨床研究に関しては、岡崎市民病院臨床研究審査委員会の承認を得た。

### 研究成績

平成 22 年度から 28 年度の受診者数は毎年 9,000 人 -10,000 人前後で推移しており合計 68,566 人 (20 歳 -93 歳)、受診率は 23.9% -25.6% であった。平成 22 年度の受診者のうち、4,337 人は日母分類のみで診断されていた。ベセスダ分類で診断された数は 64,229 人であった (図 1)。このうち HPV 併用検診対象者 (20 -49 歳) は 34,708 人、HPV 併用検診非対象者 (50 歳以上) は 29,521 人であった。HPV 併用検診対象者のうち、HPV 検査を希望した者は 17,612 人、希望しなかった者は 17,096 人であった。HPV 検査を希望した 17,612 人のうち、細胞診 NILM (negative for intraepithelial lesions or malignancy)・HPV 陰性は 15,354 人、細胞診 NILM・HPV 陽性は 1,413 人、細胞診 ASC-US・HPV 陰性は 183 人、細胞診 ASC-US・HPV 陽性は 233 人、細胞診陽性は 429 人であった。要精密検査該当者は 662 人、要精密検査率は 3.8% であった。

全受診者 64,229 人をベセスダ分類に従って

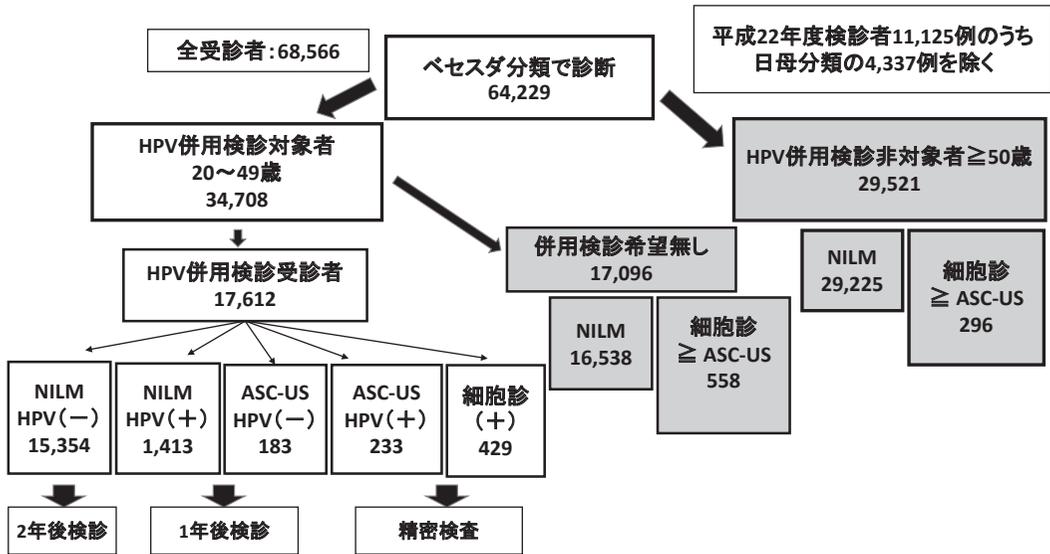


図1 岡崎市子宮がん検診受診者の内訳

表1 HPV 併用検診受診者の細胞診結果と HPV 陽性率

細胞診結果	細胞診別症例数	HPV 併用検診対象者 (20~49歳)	併用検診受診者	HPV 陽性者	陽性率 (%)
NILM	62,530	33,305	16,767	1,413	8.4
ASC-US	813	682	416	233	56.0
ASC-H	83	47	28	17	60.7
LSIL	449	384	250	207	82.8
HSIL	302	259	137	130	94.9
SCC	16	5	4	4	100
AGC	34	25	9	2	22.2
adenocarcinoma	1	1	1	0	0
others	1	0	0	0	0
総数	64,229	34,708	17,612	2,006	11.4

分類し、各細胞診の人数、割合と HPV 併用検診受診者の HPV 陽性率を調べた (表1)。NILM は 62,530 人、HPV 併用検診対象者 (20 歳 -49 歳) 33,305 人のうち HPV 検査に同意された者は 16,767 人であった。その中で HPV 陽性であった症例は 1,413 人、HPV 陽性率は 8.4% であった。以下 HPV 併用検診受診者数と HPV 陽性率を示す。ASC-US は 416 人、

56.0%。ASC-H は 28 人、60.7%。LSIL は 250 人、82.8%。HSIL は 137 人、94.9%。SCC は 4 人、100%。AGC は 9 人、22.2% であった。なお全症例の HPV 陽性率は 11.4% となった。

細胞診別の組織検査結果を示す (表2、図2)。HPV 併用検診受診者のうち ASC-US は 416 人、その中で HPV 陽性症例は 233 人であった。未受診・未把握、未確定 (細胞診のみの症

表2 ASC-US・HPV 陽性群と細胞診陽性群の組織検査結果

	浸潤がん	CIN3・AIS	CIN1-2	CIN無し	計	≥CIN1 (%)
ASC-US・HPV 陽性	0	7	112	60	179	66.5
LSIL*	2	19	162	96	279	65.6
ASC-H	2	16	22	15	55	72.7
HSIL*	5	88	91	19	203	90.6
SCC**	4	7	0	1	12	91.7
AGC**	2	7	3	9	21	57.1
計	15	144	390	200	749	73.3

\* 1 例の AIS を含む \*\* 2 例の AIS を含む

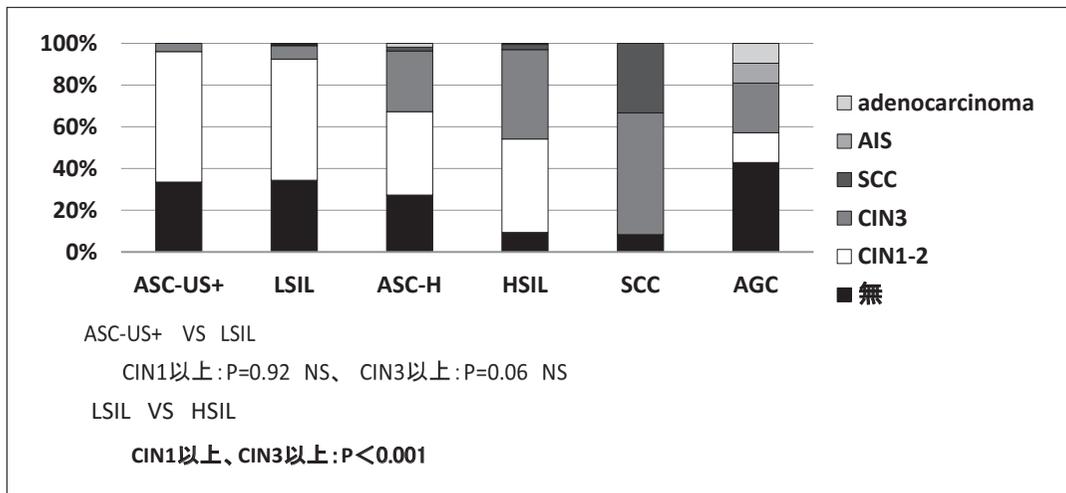


図2 細胞診陽性の精密検査結果

例)を除いた179人にコルポスコピー下の組織検査がされていた。結果は119例、66.5%にCINを認め、CIN3は7例検出された。LSILは449例中279例が組織検査を受けた。結果は2例の浸潤がん(SCC, adenocarcinoma各1例)、18例のCIN3、1例のAISを含み、65.6%がCIN1以上であった。ASC-Hと判定された症例は83人で、同様に55人がコルポスコピー下の組織検査を受けた。結果は2例の浸潤がん(SCC, adenosquamous各1例)、16例のCIN3を含み、72.7%がCIN1以上であった。HSILは302人中、203人が組織検査を受けた。結果は5例の浸潤がん(全てSCC)、87例のCIN3、

1例のAISを含み、全体の45.8%がCIN3・AIS以上、90.6%がCIN1以上であった。AGCは34例中21例が組織検査を受けた。結果は2例の腺がん、2例のAIS、5例のCIN3を含み、全体の57.1%がCIN1以上であった。

ASC-US・HPV陽性群はLSILと比較するとCIN1以上、CIN3・AIS以上の割合において両群間に有意差は認めなかった(各々P=0.92, 0.06)。HSILはLSILよりCIN1以上、CIN3以上の占める割合がいずれも有意に高かったが(各々90.6% vs. 65.6%, 45.8% vs. 7.5%: P<0.001)、ASC-HとはCIN3以上で有意差を認めなかった(32.7% vs. 45.8%、

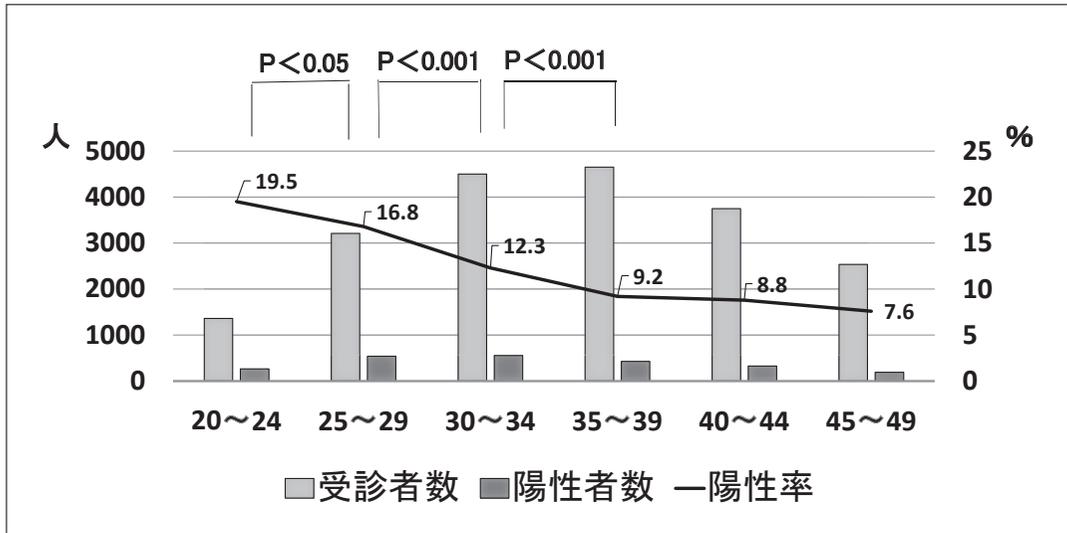


図3 年齢階層別 HPV 併用検診受診者と HPV 陽性率

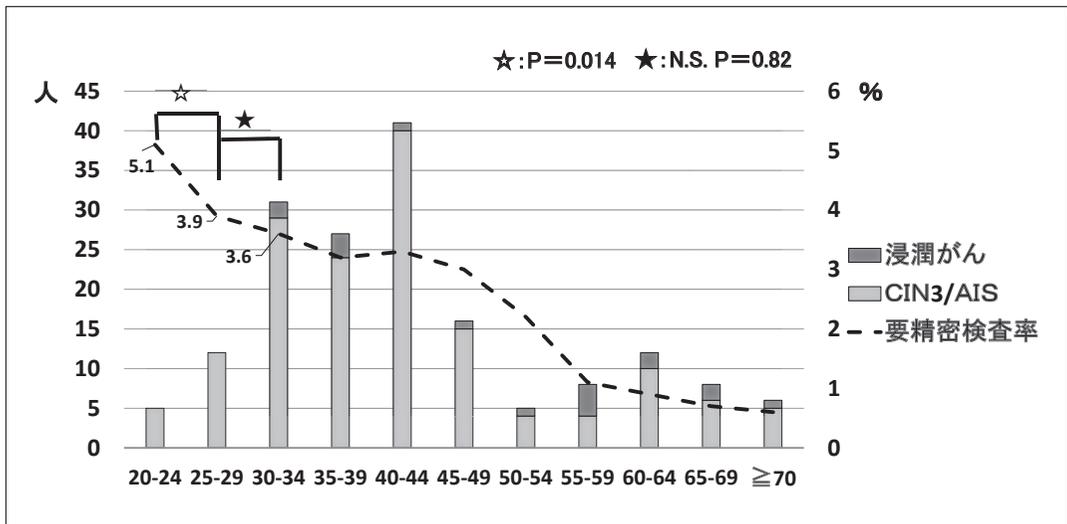


図4 年齢階層別要精密検査率と CIN3・AIS (154 例)・浸潤がん (17 例) の分布

P=0.08)。AGCは19%に腺がんAISが含まれていた(図2)。

各年齢階層別 HPV 併用検診受診者数と HPV 陽性率を示す(図3)。受診者数は30歳代が最多で40-44歳、25-29歳が続き、20-24歳は1,361人と最少であった。一方で HPV 陽性率は20-24歳が19.5%と最も高く、以下25-29歳16.8%、30-34歳12.3%と続き35-39歳以降

は10%未満となった。HPV 陽性率に関しては20-24歳と25-29歳、25-29歳と30-34歳、30-34歳と35-39歳の各年齢階層間で統計学的有意差を認めた。

年齢階層別 CIN3・AIS と浸潤がんの検出数、要精密検査率を示す(図4)。この CIN3・AIS と浸潤がんの検出数は平成22年度の日母分類で分類された4,337例を含めて解析した。

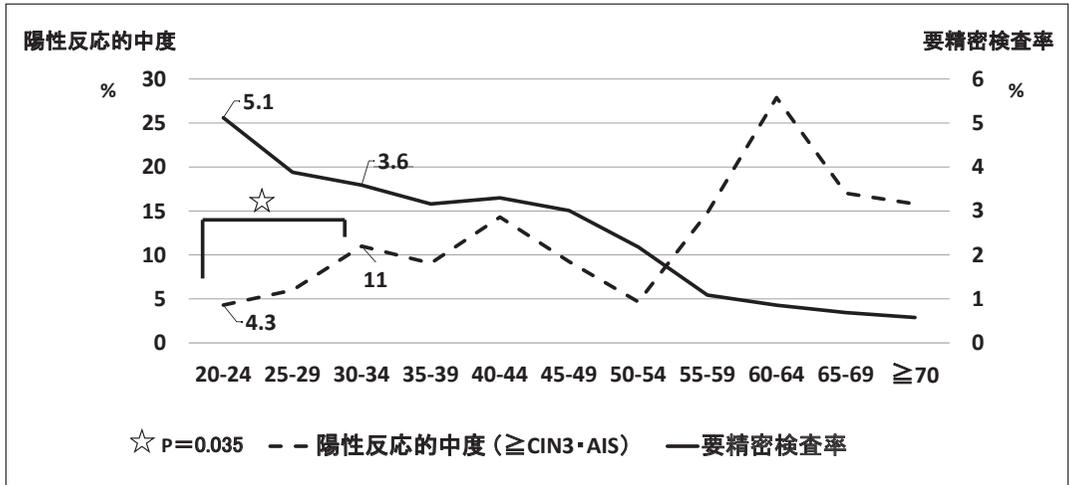


図5 年齢階層別要精密検査率と陽性反応的中度 (CIN3・AIS 以上)

CIN3・AIS は 154 例 (CIN3: 150 例、AIS: 4 例)、浸潤がんは 17 例であった。この全 171 例のうち 99 例 (57.9%) は 30 歳 -44 歳の年齢層に集中していた。20-24 歳からは 5 例の CIN3、25-29 歳からは 12 例の CIN3 を認めたが、浸潤がんは検出されなかった。

要精密検査率は全体では 2.4%、HPV 併用検診受診者では 3.8% であったが、20-24 歳は 5.1% と最も高く、次いで 25-29 歳の 3.9%、30-34 歳の 3.6% と続き、45-49 歳までは 3% 以上であった。また 20-24 歳と 25-29 歳の両群間の要精密検査率には統計学的有意差を認めた (P=0.014)。

一方 CIN3・AIS 以上の陽性反応的中度 (CIN3・AIS 以上の数/要精密検査数) は、全体では 10.5% であったが、20-24 歳 4.3%、25-29 歳 6.0%、30-34 歳 11.0%、35-39 歳 9.1%、40-44 歳 14.3%、45-49 歳 9.3% となっており、20 歳代前半では要精密検査率が高率である反面、陽性反応的中度は低い結果となった (図 5)。

### 考 察

日本の子宮頸がん検診の受診率は低迷しており<sup>4)</sup>、岡崎市でも 25% 前後である。無料クーポン券の導入など受診率の向上に努めている

が、期待した効果は認めていない。また子宮頸がん検診は対策型検診の他、職域検診、任意検診、更に妊婦健診においても行われており、日本人における真の受診率把握は非常に困難である。また精度管理も様々で、今後のがん対策を検討するためには、これらを一元的に管理する制度づくりが是非必要である。対策型検診に HPV 併用検診を導入している自治体は約 1 割であるが、精度管理は各自治体に委ねられており、また母集団が比較的小さいため日本における HPV 併用検診の有用性に関する結論は未だ出ていない。岡崎市は人口約 38 万 4 千人 (平成 29 年 4 月) で HPV 併用検診を実施している自治体の中では比較的大規模なうえ、平成 22 年度の開始から既に 7 年が経過しており retrospective ではあるが、HPV 併用検診の有用性の検討を行うことで、我が国に適した子宮がん検診のあり方を考える重要なデータを提供できると考える。

ASC-US は細胞診単独検診においては要精密検査対象となりトリアージとして HPV 検査が行われる。また HPV 検査が施行不可能な場合には細胞診での定期的な追跡あるいは直ちにコルポスコピー下に組織診が考慮されるが、いずれにしても管理が煩雑となる。一方 HPV 併用検診では HPV 陽性症例のみが精密検査施行

対象となる。その結果 ASC-US・HPV 陽性症例は CIN1 以上が 66.5% で LSIL とほぼ同等の CIN の検出率を示し、日本産婦人科医会が推奨する HPV によるトリアージの妥当性が示された<sup>9)</sup>。ASC-H は HPV 陽性率に関しては 60.7% で ASC-US の 56.0% とほぼ同等であったが、組織検査が行われた 55 例中 2 例の浸潤がん、16 例の CIN3 (計 18 例 32.7%) を検出しており、報告どおり多くの上皮内高度病変を含んでいた<sup>10)</sup>。このことより ASC-H は HPV 検査に関わらず直ちに精密検査を行うべき所見であることが示された。今回の研究で AGC の HPV 陽性率は 22.2% と低率であった。米国の大規模試験においても AGC のハイリスク HPV 陽性率は 25% 程度と報告されている<sup>11) - 13)</sup>。HPV 陽性の AGC に於いては AIS、腺がん、CIN の頻度が高く、HPV 陰性であれば低いとの報告がある<sup>11)</sup>。今回の研究では組織検査を受けた 21 例中 HPV 検査の結果が判明している症例は 7 例であった。この 7 症例の中で HPV 陰性であった 6 例は全て CIN 等の異常病変は認めなかった。しかし残りの HPV 陽性の 1 例は CIN3 であった。これらの症例数は少なく、AGC と HPV の関連性の評価は困難と考える。

若年者は HPV 陽性率が高い、この影響で要精密検査率も高率となった。特に 20-24 歳の年齢層は顕著である。諸外国の HPV 併用検診開始年齢は一般的に 30 歳以上とされており<sup>14) - 17)</sup>、日本でも諸外国のデータを参考に 30 歳以上が推奨されている<sup>9)</sup>。今回の検討でも 20 歳代の高い要精密検査率、特に 20 歳代前半は 5.1% と高率で、20 歳代後半の 3.9% とは有意差を認めた。一方で CIN3・AIS 以上の陽性反応的中度は低率でこの年齢層の偽陽性が多い結果となっており HPV 併用検診を若年層に適用する上で問題点となっている。CIN3・AIS の検出は 30-34 歳から急激に増加し、20 歳代では認めなかった浸潤がんも 30-34 歳から検出されるようになった。今回の研究においては CIN3・AIS と浸潤がんの検出数は 30 歳 -44 歳で 99 例、全体の 6 割近くを占めている。この年齢層は妊娠・出産する年齢層と正に重なっている。以

上の事柄に加え、日本での HPV ワクチン接種率の低迷、低い子宮頸がん検診率など海外とは異なる状況を考慮し、30 歳よりの CIN 発生を抑えるため HPV 併用検診は 25 歳開始とし、20-24 歳は細胞診による検診が妥当と判断する。日本では開始年齢を 25 歳が妥当とする報告もあるが未だ少数に留まっている<sup>18) 19)</sup>。今回は限られた数の retrospective な研究のため、今後の更なる研究の集積を待ちたい。

諸外国では 10 歳代前半よりの HPV ワクチン接種に加え、子宮頸がん検診の高受診率を背景とし、検診の一次スクリーニングに HPV 検査を単独で行い、HPV 陽性者を細胞診でトリアージする方式に転換した。一方日本は子宮頸がんの予防体制において大幅に遅れており、HPV ワクチンに関する有害事象の早期解決が望まれる。また同時に日本の現状に適した予防体制を整える上で、各所で行われている HPV 併用検診のデータを解析し評価することは非常に重要と思われる。

## 謝 辞

論文作成にあたり、様々な資料の提供、ご助言をいただきました、岡崎市保健所健康増進課健康増進班の皆様、岡崎産婦人科医会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

## 利益相反について

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。

## 文 献

- 1) Bergström R, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer*. 1999; 81:159-166
- 2) Cancer incidence in Sweden 2005. Stockholm: National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen), 2007
- 3) Ippei Takahashi, et al. Epidemiological Feature of Uterine Cancer in Japan. *JPFNI* 2011;21:130-137

- 4) Sauvaget C, Nishino Y, Konno R, et al. Challenge in breast and cervical cancer control in Japan. *Lancet Oncol.* 2016;17:e305-e312
- 5) Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet.* 2014;383: 524-532
- 6) Yuri Sasaki, Osamu Iwanari, et al. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. *Int J Gynecol cancer.* 2017;27: 523-529
- 7) Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007;104:232-246
- 8) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:1579-1588
- 9) 日本産婦人科医会がん対策委員会：子宮頸がん検診リコメンデーション－HPVワクチンの普及に向けて－. 2011
- 10) The ALTS group. Results of a randomized trial on management of cytology interpretation of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:1383-1392
- 11) Zhao C, Florea A, Austin RM, et al. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:103-108
- 12) Katki HA, Kinney WK, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011;12:663-672
- 13) Mulhem E, Amin M, Hunter S, et al. Type-specific human papillomavirus DNA detected in atypical glandular cell Pap test. *Acta Cytol.* 2012;56:155-159
- 14) Naucler P, Ryd W, Tömberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1589-1597
- 15) Rijkaat DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:78-88
- 16) Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:672-682
- 17) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:249-257
- 18) 岩 成治. 高精度で効率的な細胞診・HPV検査併用子宮頸がん住民検診. *千葉産婦誌.* 2014 ; 7 : 89-99
- 19) 軽部彰宏. 由利本荘地区におけるHPV併用検診の結果について. *日本農村医学会雑誌.* 2014 ; 63 : 1-8

## 対策型子宮頸がん検診における細胞診 ASC-US に対する HPV 検査の意義

Evaluation of High-Risk HPV testing for ASC-US in Cervical Cancer Screening

榊原 克巳  
Katsumi SAKAKIBARA

千田 康敬  
Yasutaka SENDA

水谷 栄介  
Hidesuke MIZUTANI

今川 卓哉  
Takuya IMAGAWA

内田 亜津紗  
Azusa UCHIDA

田口 結加里  
Yukari TAGUCHI

曾根原 玲菜  
Reina SONEHARA

渡邊 絵里  
Eri WATANABE

杉田 敦子  
Atsuko SUGITA

阪田 由美  
Yumi SAKATA

森田 剛文  
Takanori MORITA

岡崎市民病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki City Hospital

**【概要】** 岡崎市では2010年度より対策型子宮頸がん検診に20歳から49歳を対象に希望者には HPV 検査併用子宮頸がん検診を取り入れている。今回2016年度までの7年間のデータより細胞診 ASC-US に対する HPV 検査の意義につき検討した。ベセスダ分類に従って診断された64,229例のうちASC-USは813例(1.3%)であった。ASC-USと判定された813例のうち、HPV検査対象年齢である20歳から49歳は682例であった。その中でHPV検査に同意された対象は416例(HPV検査併用群)、この416例のうちHPV陽性例は233例、56.0%であった。HPV陽性症例の233例のうち、組織検査を施行された症例は179例であった。このASC-US・HPV陽性群のうち、CINは全体の60%以上、CIN2以上は20.1%を占めた。この割合は報告されているLSILと同等で、HPV検査のトリアージとしての有用性があらためて示唆された。更に20-49歳(HPV併用検診対象年齢)でHPV検査に同意を得られなかった群266例を細胞診単独群とし、HPV検査併用群416例との両群間でCINの検出数、未受診・未把握症例数、組織診実施症例数、追跡可能症例数を比較したところ、細胞診単独群に於いて精密検査としてHPV検査を施行する過程で脱落する症例が半数を占め、未受診・未把握症例数が有意に多い結果となった。一方で組織診実施症例数、追跡可能症例数はHPV検査併用群が有意に多く、結果的にCIN2-3の検出数はHPV検査併用群が有意に優れていた。以上の結果より対策型検診に於いてHPV検査併用検診の意義が示された。またASC-US・HPV陰性群86例の追跡結果に於いては細胞診異常の出現頻度は低く、組織検査でのCINの検出は1例のCIN3を含む3例のみであった。更にASC-US・HPV陰性群から発生したCINは全て追跡3年以上の症例であり、追跡2年以内でのCINの検出は無かった。以上より今回の研究ではASC-US・HPV陰性症例の検診間隔を1年から2年間に延長できる可能性が示唆された。

### 連絡先：

榊原 克巳  
岡崎市民病院 産婦人科  
〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町字五所合3番地1  
TEL：0564-21-8111 FAX：0564-25-2913  
E-mail：gynecology@okazakihospital.jp

**Key Words :** *atypical squamous cells of undetermined significance(ASC-US), cervical cancer screening, cervical intraepithelial neoplasia(CIN), human papillomavirus (HPV) testing*

## 緒 言

HPV 検査併用子宮頸がん検診 (HPV 併用検診) は従来の細胞診単独検診に比べ CIN2 以上の病変の見逃しが少ないこと、受診間隔の延長が期待できること、費用対効果などの理由により対策型子宮頸がん検診に採用する自治体が増えてきた。HPV 併用検診と細胞診単独検診との違いの一つは ASC-US の取り扱いである。ASC-US は LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) を疑うが、LSIL の診断基準を満たさないものとされている<sup>1)</sup>。HPV 併用検診はこの曖昧な範疇にある集団を要精密検査対象として改めて HPV 検査の施行や、HPV 検査が出来ない場合は全例コルポスコピー下の生検あるいは細胞診で追跡する必要がない。即ち HPV 陽性のものは直ちにコルポスコピー下の生検、HPV 陰性のものは1年後に再検することとなり効率よく CIN を拾い上げる<sup>2) 3)</sup>。このように ASC-US 症例を HPV 検査でトリアージすることの有用性は既に報告されている。しかしながら日本での対策型子宮頸がん検診に於いて ASC-US 症例に対する HPV 併用検診の意義についての大規模な研究報告は無い。

今回我々は ASC-US 症例を HPV 検査併用群と細胞診単独群に分け未受診・未把握症例数、組織診実施症例数、追跡可能症例数、CIN の検出数を比較検討することにより対策型子宮頸がん検診に於いて ASC-US 症例に対する HPV 併用検診の意義につき検討した。また ASC-US・HPV 陰性症例を追跡することにより CIN の発生状況を調べ、ASC-US・HPV 陰性症例の適正な検診間隔に関しても検討を加えた。

## 研究方法

2010 年度-2016 年度までの7年間に岡崎市子宮頸がん検診を受診した 68,566 例のうち 813 例が ASC-US と判定された。このうち HPV 検査 [Hybrid Capture2 (HC-2)、キアゲン<sup>4)</sup>]<sup>5)</sup>、検出対象 HPV 型: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68] 併用子宮頸がん検診対象年齢である 20 歳から 49 歳は 682 例であった。

その中で HPV 併用検診に同意された群 416 例 (HPV 検査併用群) と同意されなかった群 266 例 (細胞診単独群) に分け、両群間で未受診・未把握症例数、組織診実施数、追跡可能症例数、更に検出された CIN の数を比較検討することにより対策型子宮頸がん検診に於いて ASC-US に対する HPV 併用検診の意義につき検討した。また ASC-US・HPV 陰性症例を追跡し CIN の発生状況を調査することにより、ASC-US・HPV 陰性症例の適正な検診間隔に関しても検討を加えた。

なお細胞診で使用される採取器具はブラシあるいは綿棒で施設により異なっていた。また今回の検診に携わった医療機関のうち 1 か所で液状処理細胞診が行われていたが、他の施設は全て直接塗抹法であった。

細胞診の検体は岡崎市医師会公衆衛生センターに集められ、細胞診専門医と細胞検査士により診断された。

2010 年度の検体のうち 4,337 例は日母分類のみ、6,788 例はベセスダ分類 (ベセスダシステム 2001) と日母分類が併記されていた。2011 年度以降は全例、両者が併記されていた。また細胞診の際に HPV 検査結果の情報は知らされていない。

細胞診陽性とは扁平上皮系細胞異常の LSIL、ASC-H、HSIL、SCC と腺系細胞異常の AGC、AIS、adenocarcinoma を示す。

検定には  $\chi^2$  を用い危険率 0.05 をもって有意差ありとした。また HPV 併用検診で ASC-US・HPV 陽性の場合には要精密検査となりコルポスコピー下の生検、HPV 陰性の場合には1年後の検診とした。細胞診単独群で ASC-US と判定された場合は要精密検査となり HPV 検査を受けた。

なお今回の臨床研究に関しては、岡崎市民病院臨床研究審査委員会の承認を得た。

## 研究成績

ASC-US の頻度 (図 1): 岡崎市子宮頸がん検診を受けた 68,566 例のうち、2001 ベセスダ分類に従って診断された症例は 64,229 例であっ

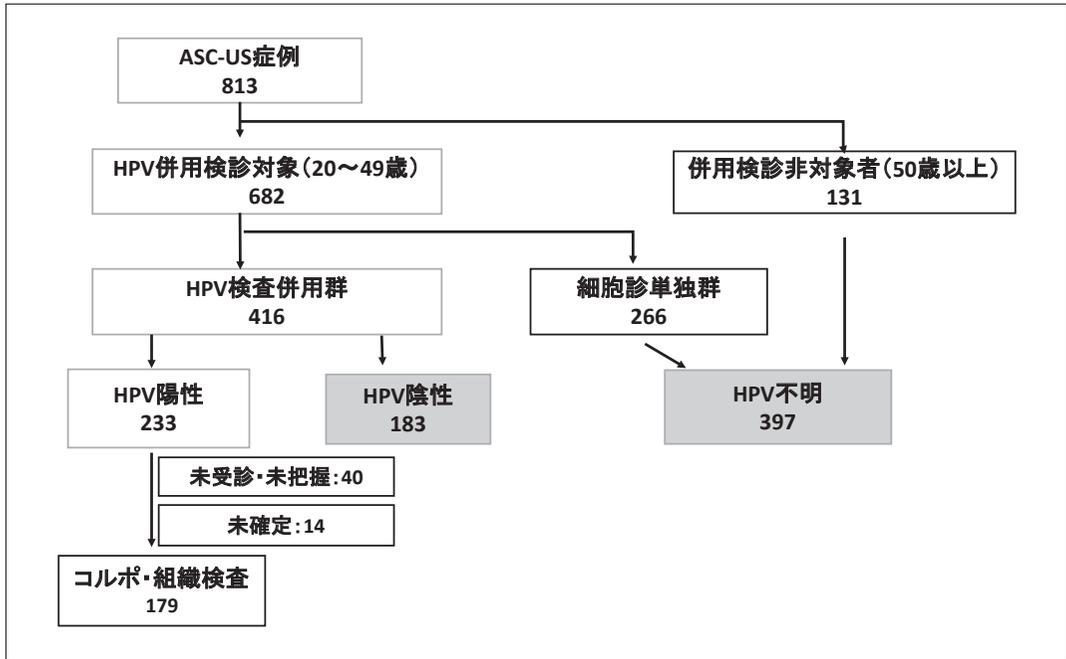


図1 ASC-US 症例の内訳

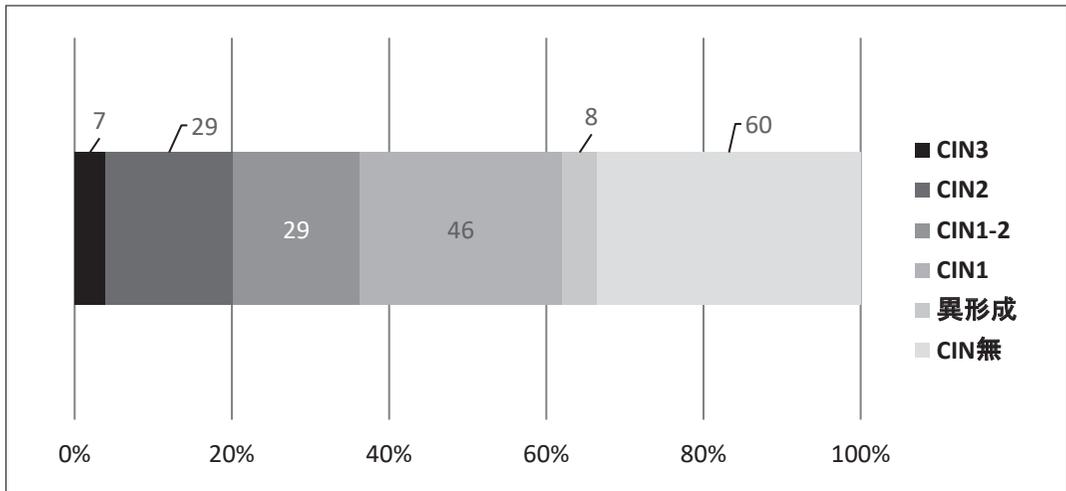


図2 HPV 検査併用群のうち HPV 陽性症例 179 例の組織検査結果

た。このうち ASC-US と判定された症例は 813 例、1.3%であった。その中で HPV 併用検診対象年齢である 20 歳から 49 歳の症例は 682 例であった。この 682 例のうち HPV 検査に同意された対象は 416 例であり、このうち HPV 陽性であった症例は 233 例、56.0%であった。

ASC-US・HPV 陽性症例の精密検査結果 (図 1, 2) : HPV 検査併用群 416 例のうち HPV 陽性であった症例は 233 例であった。このうち未受診・未把握症例は 40 例、未確定症例 (細胞診のみ施行されている症例) は 14 例であった。この結果 HPV 陽性であった 233 例のうちコル

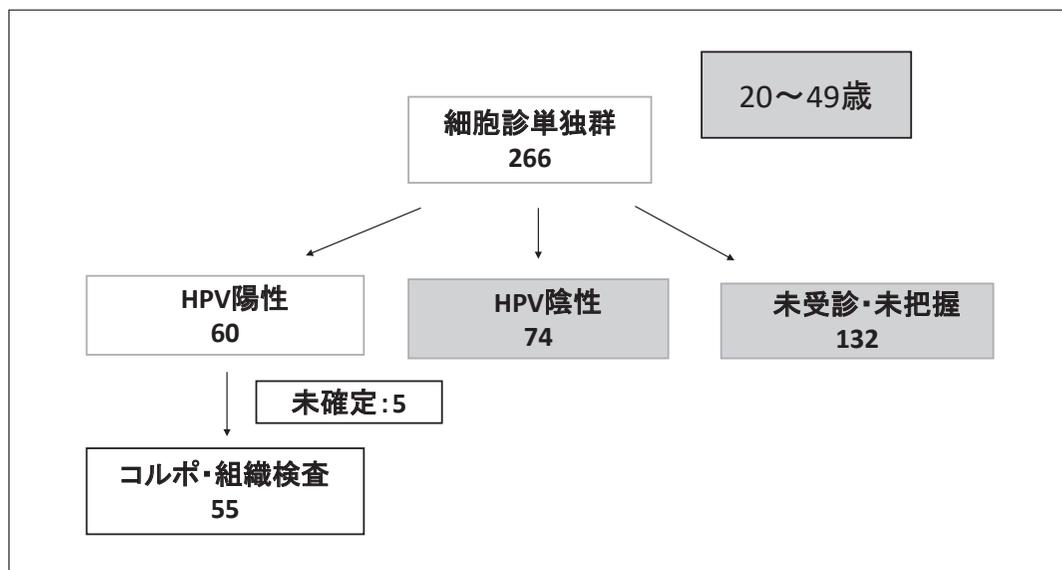


図3 細胞診単独群 266 例の内訳

ボスコピー下に生検が行われた症例は 179 例であった (図 1)。組織検査の結果、CIN3 は 7 例 (3.9%)、CIN2 は 29 例 (16.2%)、CIN1-2 (何れか不明) は 29 例、CIN1 は 46 例、異形成は 8 例、CIN を認めない症例は 60 例であった。以上より CIN は 66.5%、CIN2 以上は 20.1% を占めた (図 2)。

細胞診単独群の内訳 (図 3) : HPV 併用検診対象年齢である 20 歳から 49 歳で ASC-US と判定された 682 例のうち、HPV 検査に同意されなかった症例 (細胞診単独群) は 266 例であった。この 266 例のうち未受診・未把握症例は 132 例と半数を占めた。266 例のうち HPV 検査が陽性であった症例は 60 例であったが、この中で 5 例は未確定症例であった。以上によりコルポスコピー下に生検をされた症例は 55 例に留まった。この HPV 陽性であった 55 例からは 2 例の CIN3、6 例の CIN2 を含む 41 例の CIN を検出した (表 1)。

HPV 検査併用群と細胞診単独群からの組織診実施症例数、追跡可能症例数と CIN 検出数 (表 1) : HPV 検査併用群 416 例のうち組織診を実施した症例は 179 例であった。一方細胞診単独群 266 例のうち組織診を実施した症

例は 55 例に留まった。この両群間の組織診実施症例数 179 例と 55 例には統計学的有意差を認めなかった ( $P < 0.001$ )。更に検診年の CIN 検出数を調べた。CIN1 以上の症例数は HPV 検査併用群から 119 例、細胞診単独群から 41 例を検出した。また CIN2-3 の症例数は HPV 併用群から 36 例、細胞診単独群から 8 例を検出しており CIN の検出数に関しても両群間に統計学的有意差を認めなかった (CIN1 以上 :  $P < 0.001$ 、CIN2-3 :  $P < 0.01$ )。

また HPV 検査併用群、細胞診単独群を更に各々 HPV 陽性群と陰性群の 4 群に分け、各群の症例を追跡し、CIN の発生状況を調べた (表 1 ①~④)。

#### ① HPV 併用検診・HPV 陽性群 (表 1 ①) :

追跡可能症例は 88 例であった (追跡期間 1 年 - 6 年、平均 2.4 年)。追跡 2 年までに CIN3 を 4 例と微小浸潤がん 1 例を含む 18 例の CIN1 以上、11 例の CIN2-3 を認めた。3 年以上の追跡で更に 4 例の CIN3 を含む 6 例の CIN2 以上の症例が検出された。以上より検診年と追跡症例から 1 例の微小浸潤がん、15 例の CIN3 を含む CIN2 以上の症例 53 例を検出した。

表 1 HPV 検査併用群と細胞診単独群の組織診実施症例数、追跡可能症例数と CIN 検出数

		HPV 検査併用群 416 例			細胞診単独群 266 例			P 値	
		HPV 陽性群	HPV 陰性群	計	HPV 陽性群	HPV 陰性群	計		
組織診実施症例数		179	—	179	55	—	55	< 0.001	
検診年	≥ CIN1	119	—	119	41	—	41	< 0.001	
	CIN2-3	36 (7)	—	36 (7)	8 (2)	—	8 (2)	< 0.01	
追跡可能症例数		① 88	② 62	150	③ 19	④ 24	43	< 0.001	
追跡期間 ～ 2 年	≥ CIN1	18	0	18	4	0	4		
	CIN2-3	11 (5*)	0	11 (5*)	2 (2)	0	2 (2)		
追跡期間 3 ～ 6 年	≥ CIN1	8	2	10	3	1	4		
	CIN2-3	6 (4)	2 (1)	8 (5)	3 (3)	0	3 (3)		
総検出数	CIN2-3	53 (16*)	2 (1)	55 (17*)	13 (7)	0	13 (7)		< 0.001

\* 微小浸潤がん 1 例を含む ( ) CIN3 の症例数

② HPV 併用検診・HPV 陰性群 (表 1 ②) :

追跡可能症例は 62 例であった (追跡期間 1 年 - 6 年、平均 2.8 年)。追跡症例のうち細胞診の異常は追跡 1 年から ASC-US が 1 例、追跡 3 年から HSIL が 1 例、追跡 4 年から ASC-US が 2 例検出されたのみで他の症例は全て NILM であった。CIN は追跡 1 年の NILM・HPV 陽性例から CIN3 が 1 例 (1 年後 NILM・HPV 陽性、2 年後 LSIL、3 年後 HSIL、CIN2、HPV18 陽性、4 年後 HSIL、CIN3)、追跡 3 年の HSIL から CIN2 が 1 例発見されたのみであった。以上より追跡症例から CIN2 と CIN3 を各 1 例検出した。更に CIN の検出は追跡 2 年までには認めなかった。

③細胞診単独・HPV 陽性群 (表 1 ③) :

追跡可能症例は 19 例であった (追跡期間 1 年 - 5 年、平均 2.5 年)。追跡 2 年までに 2 例の CIN3、追跡 3 年以上で更に 3 例の CIN3 を検出した。以上より検診年と追跡症例から 7 例の CIN3 を含む CIN2 以上の症例 13 例を検出した。また細胞診単独・HPV 陽性群から CIN2-3 が検出される割合は HPV 併用検診・

HPV 陽性群と同等で統計学的有意差は認めなかった (53 例 vs. 13 例 P=0.39)。

④細胞診単独・HPV 陰性群 (表 1 ④) :

追跡可能症例は 24 例であった (追跡期間 1 年 - 5 年、平均 2.5 年)。細胞診陽性は追跡 2 年目の AGC1 例、4 年目の LSIL2 例のみであり、他の症例は全て NILM であった。これらの精密検査結果は 4 年目の LSIL から CIN1 を 1 例認めたのみで、他の 2 例からは CIN は検出されなかった。以上よりこの群の追跡症例からは CIN2 以上の症例は検出されなかった。

また HPV 検査併用群と細胞診単独群に於いて追跡可能症例数と CIN2-3 の総検出数に関する比較検討でも両群間には統計学的有意差を認めた (150 例 vs. 43 例、55 例 vs. 13 例、各々 P < 0.001)。

HPV 陰性群 (表 1 ②、④) の追跡結果は HPV 検査併用群、細胞診単独群何れも CIN の発生は HPV 陽性群に比較し有意に少なく、また 2 年以内に発生した CIN2 以上の症例は認めなかった。

## 考 察

ASC-US は子宮頸がん検診の精度の観点から 5%以内とされているが、今回の研究では全体の 1.3%と基準内であり、ASC-US の HPV 陽性率 56.0%もこれまでの報告と同等であった<sup>1)</sup>。

ASC-US を HPV 検査により精密検査のトリアージに使用した結果、HPV 陽性群 179 例からは 7 例の CIN3、29 例の CIN2 を検出し、CIN は全体の 60%以上、CIN2 以上は 20.1%を占めた。この割合は報告されている LSIL と同等で<sup>6) 7)</sup>、HPV 検査のトリアージとしての有用性があらためて示唆された。

HPV 併用検診と細胞診単独検診との大きな違いの一つは ASC-US の取り扱いである。ASC-US は LSIL を疑うが、LSIL の診断基準を満たさないものとされている。HPV 併用検診はこの曖昧な範疇にある集団を HPV 陽性のもは直ちにコルポスコピー下の生検、HPV 陰性のもは 1 年後に再検することとなり、効率よく CIN を拾い上げる<sup>2) 3)</sup>。一方細胞診単独検診では ASC-US と判定された症例は全例精密検査にて HPV 検査を行わなくてはならない。今回の研究では細胞診単独検診群 266 例のうち 132 例の未受診・未把握症例があり、精密検査実施の過程で半数が脱落した。結局細胞診単独群からの HPV 陽性症例で組織検査を行った症例は未確定 5 例を更に除いた 55 例にすぎなかった。それに対し HPV 併用検診群では HPV 陽性群 233 例のうち未受診・未把握症例は 40 例 (17.2%) であり許容値の 10%未満には及ばないものの未確定症例 14 例を除いた 179 例が組織検査を受けた。この HPV 併用検診群の 179 例と細胞診単独群の 55 例からの CIN 検出の割合は同等であったが、未受診・未把握症例数の相違のため、組織診実施症例数と CIN 検出数に関して両群間に有意差を認めた。また細胞診単独群の未受診・未把握症例数の多さは追跡症例数、追跡期間中の CIN の検出数にも影響し、CIN2-3 の総検出数に於いては HPV 併用検診群の 55 例に対し細胞診単独群は 13 例に留まり有意差をもって HPV 併用検診群が優れていた。

また ASC-US・HPV 陰性群 86 例の追跡結果においては ASC-US・HPV 陽性群と比較すると CIN の発生は有意に少なく、3 例検出したのみであった。更に今回の研究では ASC-US・HPV 陰性群からの CIN は全て追跡 3 年以上の症例であった。Safaeian らの報告でも ASC-US・HPV 陰性群の追跡で CIN3 以上の病変がみつかるリスクは非常に低く、細胞診陰性と同等と述べている。その上で、ASC-US・HPV 陰性群は 1 年後の再検としている<sup>8)</sup>。日本産婦人科医学会の子宮頸がん検診リコメンデーションにおいても同様の扱いである<sup>9)</sup>。この問題に関しては今回の研究では更に検診間隔を 2 年間に延長できる可能性を示唆するものであった。ASCCP ガイドライン (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) では ASC-US・HPV 陰性群は 3 年後の検診とされているが<sup>10)</sup>、母集団の異なる日本では、今後の更なる研究の成果が待たれる。

今回の研究で HPV 検査併用群と細胞診単独群を比較検討した結果、細胞診単独群に於いて、要精密検査症例に対し HPV 検査を行う過程で発生する未受診・未把握症例の多さが問題となった。日本では約 9 割の自治体が対策型子宮がん検診に細胞診単独検診を採用しており、同様の問題が発生している可能性がある。日本の対策型子宮がん検診の受診率が低迷している中で、要精密検査症例の未受診・未把握は無視できない問題である。この未受診・未把握を減らすためには検診方法の簡素化が図られる必要がある。日本では子宮頸がん検診の一次スクリーニングの主流は細胞診であるが、オーストラリア、欧州では HPV 単独検査が採用され、細胞診はトリアージとしての位置付けとなり、より簡素な様式になった。この検診の前提には一次予防として高率に接種されている HPV ワクチンがある。日本では子宮頸がん検診の受診率は未だ低迷しており、検診方法も精度管理も各自治体に委ねられている。更に一次予防としての HPV ワクチンに関しても厚生労働省からの定期接種の推奨は現在もまだ中止されており、前述の諸外国に大きく遅れをとっている。

このため日本では現状に即した検診体制の確立が喫緊の課題である。岡崎市のHPV検査併用子宮頸がん検診の7年間にわたる膨大なデータを解析し発表することはこれらに寄与できるものと考ええる。

### 謝 辞

論文作成にあたり、様々な資料の提供、ご助言をいただきました、岡崎市保健所健康増進課健康増進班の皆様、岡崎市医師会公衆衛生センター臨床検査課の皆様、岡崎産婦人科医学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

### 利益相反について

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。

### 参考文献

- 1) 日本産婦人科医学会編：ベセスダシステム2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために 2008, 12月
- 2) Arbyn M, et al. Clinical application of HPV testing a summary of meta-analysis. *Vaccine* 2006; 24 (suppl3) : S3/78-S3/89
- 3) Wright TC Jr, et al. 2006 consensus guideline for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355
- 4) Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 232-246
- 5) Mayrand MH, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.*2007; 357: 1579-1588
- 6) Cox JT, Schiffman M; ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406-1412
- 7) The ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group: A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1393-1400
- 8) Safaeian M, Solomon D, Castle P, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1325-1331
- 9) 日本産婦人科医学会がん対策委員会：子宮頸がん検診リコメンデーション－HPVワクチンの普及に向けて－. 2011
- 10) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 Updated consensus guidelines for management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829-846



## 細胞診 NILM に対するハイリスク HPV 検査の意義

Evaluation of High-Risk HPV testing for NILM Cytology

榊原 克巳  
Katsumi SAKAKIBARA

千田 康敬  
Yasutaka SENDA

水谷 栄介  
Hidesuke MIZUTANI

今川 卓哉  
Takuya IMAGAWA

内田 亜津紗  
Azusa UCHIDA

田口 結加里  
Yukari TAGUCHI

曾根原 玲菜  
Reina SONEHARA

渡邊 絵里  
Eri WATANABE

杉田 敦子  
Atsuko SUGITA

阪田 由美  
Yumi SAKATA

森田 剛文  
Takanori MORITA

岡崎市民病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki City Hospital

**【概要】** 岡崎市では2010年度から20歳-49歳の希望者を対象にHPV検査併用子宮頸がん検診(HPV併用検診)を行っている。2016年度までの7年間に68,566人が検診を受けた。ベセスダ分類に従って分類された細胞診のうちNILMは97.4%を占めた。またHPV検査を受けたNILMのHPV陽性率は8.4%であった。年齢階層別でみるとNILMの占める割合は20-24歳が最も低く、年齢が上昇するにつれて増加した。HPV併用検診を受けた16,767人をNILM・HPV陽性群1,413人とNILM・HPV陰性群15,354人に分け、追跡し各群より細胞診陽性の出現と精密検査結果を調査することにより、NILMからCINに進展するハイリスク症例を選別する上でのHPV検査の有用性を検討した。この結果、NILM・HPV陽性群は陰性群に比較し明らかに細胞診陽性の出現頻度が高く、CINも多く検出された。この結果よりHPV検査の有用性が示唆された。またHPV陰性群から2年後に2例のCIN3(CIS相当)が検出されており、細胞診NILM・HPV陰性症例の検診間隔を2年より延長することには慎重な検討を要すると思われた。

**Key Words :** cervical cancer screening, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), human papillomavirus (HPV) testing, negative for intraepithelial lesions or malignancy (NILM)

## 緒言

子宮頸がん検診は我が国では従来細胞診単独検診が行われており、がん検診により浸潤がんの減少が証明されている。しかしながら細胞診

は特異度においては優れているが感度は低く、CIN (cervical intraepithelial neoplasia) を見逃すケースもある<sup>1) 2)</sup>。子宮頸がん検診の目的は早期がんを発見し死亡率を減少させることではなく、前がん病変のうちに発見し子宮を温存することにある。日本では子宮頸がんの一次予防であるHPV (human papilloma virus) ワクチンは接種後の有害事象問題のため厚生労働省からの定期接種の推奨は現在もまだ中止されている。更に低い頸がん検診受診率のた

## 連絡先:

榊原 克巳  
岡崎市民病院 産婦人科  
〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町字五所合3番地1  
TEL: 0564-21-8111 FAX: 0564-25-2913  
E-mail: gynecology@okazakihospital.jp

め20歳代、30歳代のCIN、更に浸潤がんの罹患、死亡は増加しており<sup>3)</sup>、最近のデータでは年間10,520人が罹患(2013年)、2,800人が死亡(2015年)している(国立がん研究センターがん対策情報センター)。

CINはハイリスクHPVの持続感染が原因とされており、CIN症例には高頻度にHPVが検出される<sup>4) 5)</sup>。またHPV検査はCINに関して特異度では細胞診に劣るものの、感度では優れており、細胞診とHPV検査を併用することにより、より効率よくCINを検出することができる。またHPV検査をすることにより将来CINに進展するハイリスク症例を選別することが可能と報告されており、実際に従来細胞診のみでは区別できなかったNILM(negative for intraepithelial lesions or malignancy)の中で将来CINに進展するハイリスク症例の選別に用いられている<sup>6) - 9)</sup>。しかしながら日本では大規模集団で長期追跡し、検討した報告は未だ僅かである<sup>10)</sup>。

岡崎市は2010年度より対策型子宮頸がん検診に20歳-49歳を対象としてHPV検査併用子宮頸がん検診(HPV併用検診)を採用しており、今年で7年目を迎える。今回我々は岡崎市子宮頸がん検診を受診した症例からNILM・HPV陽性とNILM・HPV陰性症例を抽出し追跡することで、NILM症例のなかのハイリスク症例を選別するトリアージとしてのHPV検査の意義につきretrospectiveに検討した。またNILM・HPV陰性症例の検診間隔についても検討した。

### 研究方法

岡崎市では2010年度より対策型子宮頸がん検診にHPV検査併用子宮頸がん検診を採用している。HPV併用検診の対象は20歳-49歳で、併用検診の希望者にはHPV検査(Hybrid Capture2(HC-2)、キアゲン、検出対象HPV型:16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)が行われ<sup>11) 12)</sup>、希望しない場合には従来の細胞診単独検診がなされた。50歳以上は全て細胞診単独検診である。細胞診の採取はブラ

シあるいは綿棒で行われており、施設により採取器具は異なっていた。細胞診の検体は岡崎市医師会公衆衛生センターに集められ、細胞診専門医と細胞検査士により診断された。平成22年度の検体のうち4,337例は日母分類のみ、6,788例はベセスダ分類(ベセスダシステム2001)と日母分類が併記されていた。平成23年度以降は全例、両者が併記されていた。また細胞診の際にHPV検査結果の情報は知らされていない。

2010年度-2016年度までの7年間に岡崎市子宮頸がん検診を受診した68,566例のうちベセスダ分類に従って分類された64,229例を対象とし、NILMの頻度、HPV陽性率、年齢階層別NILMの割合、更にNILM・HPV陽性群とNILM・HPV陰性群を追跡し、各群から細胞診陽性の出現状況、細胞診陽性例の精密検査結果を比較(CIN、浸潤がんの出現頻度の比較検討)することによりNILMよりCINに進展するハイリスク症例の選別においてHPV検査の有用性を検討した。更に適正なNILM・HPV陰性例の検診間隔についても検討した。

検定には $\chi^2$ を用い危険率0.05をもって有意差ありとした。またHPV陽性群と陰性群からのCINあるいはCIN3以上への進展を比較検討するため、ロジスティック回帰分析を行った(Stat Mate IV)。現行の岡崎市の子宮頸がん検診においてはNILM・HPV陰性の場合には2年後の検診、NILM・HPV陽性の場合には1年後検診とされている。要精密検査対象は細胞診LSIL(Low-grade squamous intraepithelial lesion)以上と細胞診ASC-US(atypical squamous cells of undetermined significance)・HPV陽性症例で、これらの症例にはコルポスコピー下に組織検査が行われた。

なお今回の臨床研究に関しては、岡崎市民病院臨床研究審査委員会の承認を得た。

### 研究成績

- NILMの頻度(図1)

岡崎市HPV併用子宮頸がん検診の受診者

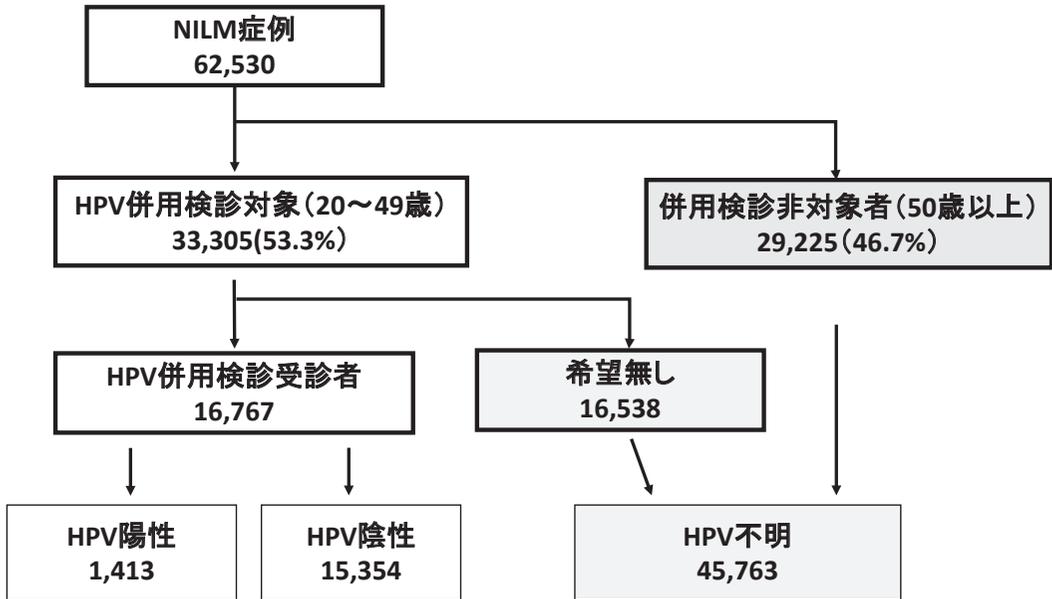


図1 NILM 症例の内訳

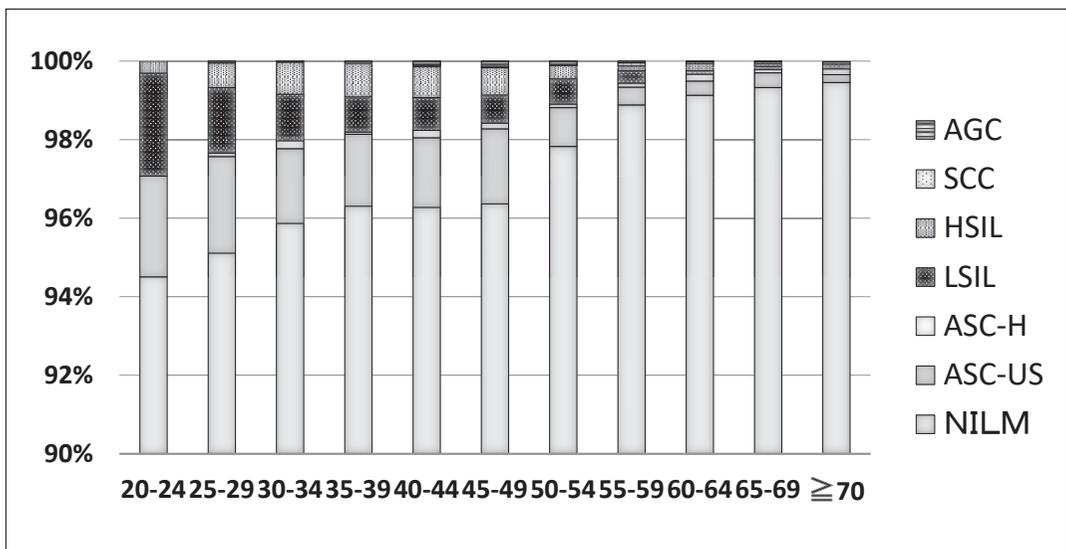


図2 年齢階層別細胞診結果の割合

は68,566人で、このうち2001ベセスタ分類に従って分類された症例は64,229人であった。このうちNILMと判定された症例は62,530人で全体の97.4%を占めた。HPV検診対象者(20-49歳)は33,305人、うちHPV併用検診

の希望者は16,767人、HPV陽性者は1,413人(8.4%)、HPV陰性者は15,354人(91.6%)であった。

また5年ごとの年齢階層別におけるNILMの割合は20-24歳で94.5%と最も低く、次の

で25-29歳95.1%、以下年齢とともにNILMの占める割合は上昇し、60歳以上では99%以上となった(図2)。一方で20歳代はASC-US、LSILの割合が高かった。

・NILM・HPV陽性症例の追跡(図3、4)

2010年度-2016年度のNILM・HPV陽性症例は1,413例、うち初回受診者は968例であった。1年以上追跡可能症例は425例、2年以上追跡可能症例は387例で平均追跡期間は2.97年であった。追跡した症例の細胞診結果をみる

と(図3)、1年後には64例中10例(15.6%)は細胞診ASC-US以上であった。6例(9.4%)は細胞診陽性で、HSIL3例が含まれていた。2年後には233例中37例(15.9%)が細胞診ASC-US以上であった。17例(7.3%)は細胞診陽性で、HSIL8例の他ASC-H、LSIL、AGCを含む結果となった。

追跡症例のうち細胞診陽性となり精密検査をうけた結果では(図4)、1年後に2例のCIN3を認めている。2年後には8例のCIN3と1例のAISを認めた。6年目ではCINは検出され

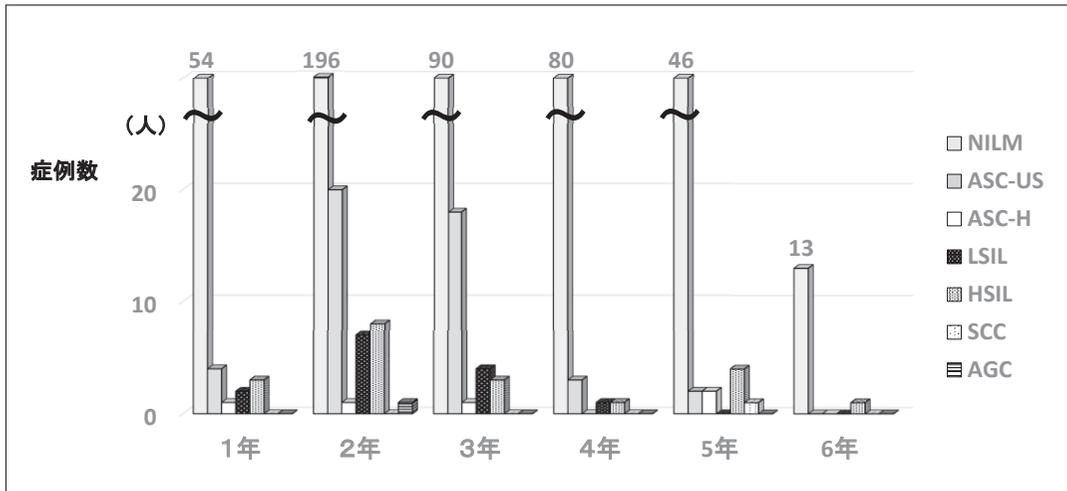


図3 NILM・HPV陽性群の追跡(425例)と細胞診結果

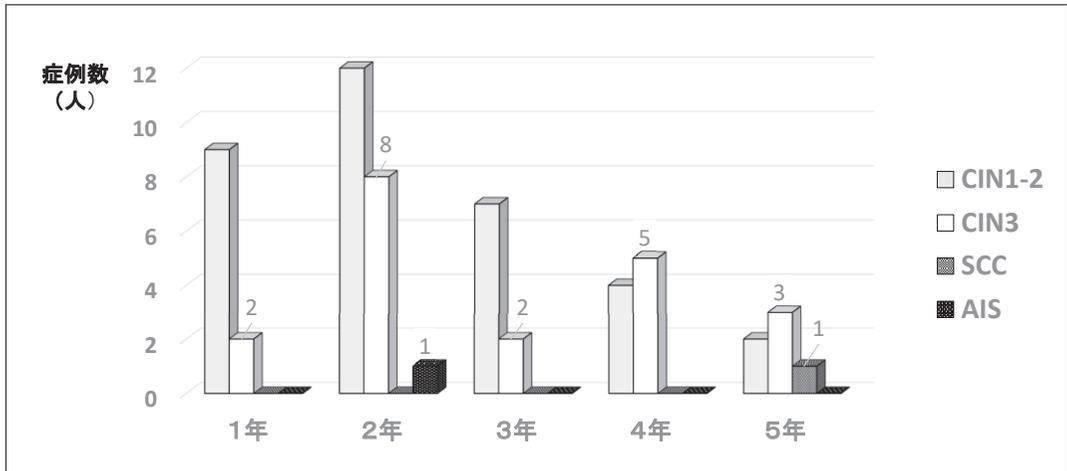


図4 NILM・HPV陽性群の追跡と組織検査結果

なかったが、5年後までに20例のCIN3、1例のAIS、1例のSCCが検出された。

・NILM・HPV陰性症例の追跡(図5、6)

2010年度-2016年度のNILM・HPV陰性症例は15,354例、うち初回受診者は10,158例であった。1年以上追跡可能症例は3,459例、2年以上追跡可能症例は3,255例で平均追跡期間は3.30年であった。追跡した症例の細胞診結果をみると(図5)、1年後に受診した405例中4例(1.0%)のみがASC-USと診断され、細胞診陽性例は検出されなかった。し

かし2年後には1,833例中59例(3.2%)がASC-US以上であった。細胞診陽性は22例(1.2%)でLSILの他、少数ながらASC-H、HSIL、AGCも認めた。3年後には958例中24例(2.5%)がASC-US以上であった。細胞診陽性は14例(1.5%)であった。なお3年目にadenocarcinomaを1例認めたが精密検査の結果、子宮内膜がんであった。

追跡症例のうち組織検査の結果みると(図6)、1年後はCINの検出は皆無であったが、2年後には2例のCIN3を認めた。1例は細胞診ASC-US・HPV陽性、他の1例はLSIL・HPV

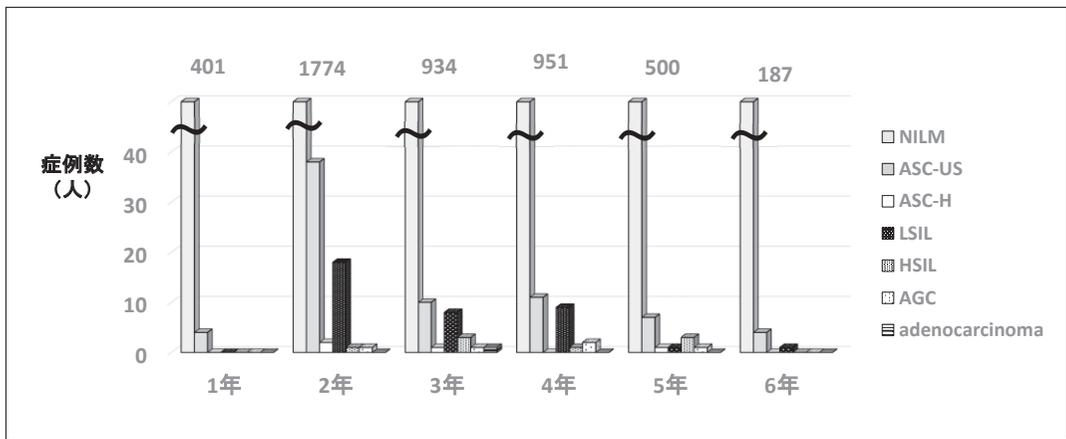


図5 NILM・HPV陰性群の追跡(3,459例)と細胞診結果

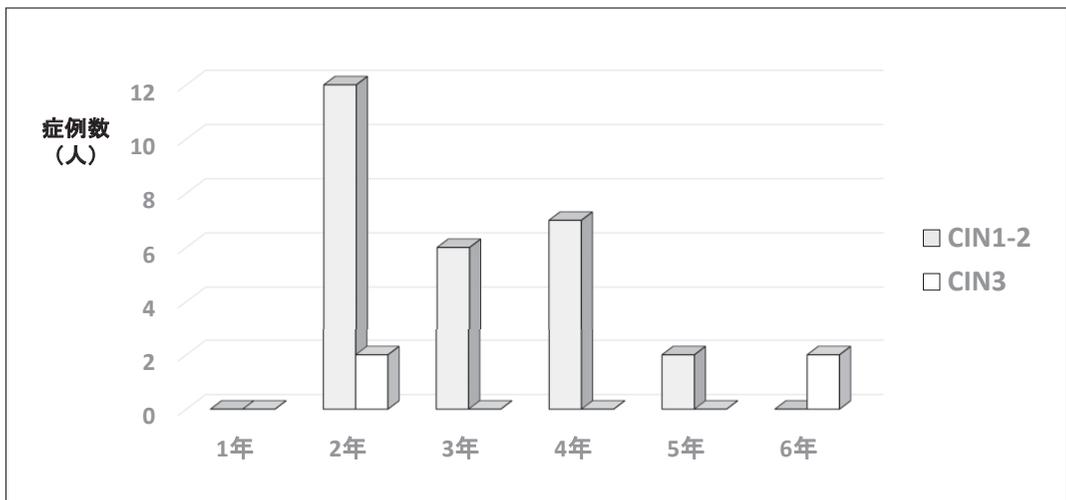


図6 NILM・HPV陰性群の追跡と組織検査結果

陽性であった。2例とも CIS 相当と診断され、その後子宮頸部円錐切除術を受けている。3年-5年の追跡では CIN3 は検出されなかったが、6年後に2例が検出された。このうち1例は LSIL・HPV 陽性、他の1例は5年後の細胞診 HSIL で追跡によりその1年後に CIN3 と診断された。その他の CIN 症例は CIN2 までに留まっていた。また浸潤がんの発生は認めなかった。

・NILM・HPV 陽性群と NILM・HPV 陰性群の追跡結果 (表1)

NILM・HPV 陽性群 425 例からは 34 例の CIN1-2、21 例の CIN3・AIS (CIN3:19 例、CIN3/AIS:1 例、AIS:1 例)、1 例の SCC が発生した。一方で NILM・HPV 陰性群 3,459 例からは 26 例の CIN1-2、4 例の CIN3 が発生したが、浸潤がんの発生は無かった。CIN1-2 以上、CIN3・AIS 以上の発生には、何れも両群間に有意差を認めた ( $P < 0.001$ )。また NILM・HPV 陽性群の CIN1-2 以上の OR (Odds Ratio) は 17.34 (95%CI: 10.99-27.38)、CIN3・AIS 以上の OR は 49.64 (95%CI: 17.09-144.20) であった。

表1 NILM・HPV 陽性、NILM・HPV 陰性群からの CIN・carcinoma の発生

	HPV 陽性 N=425	HPV 陰性 N=3459	P 値	OR+
CIN1-2	34	26	< 0.001*	17.34*
CIN3・AIS	21	4	< 0.001**	49.64**
浸潤がん*	1	0	N.S.	
計	56	30		

\*: CIN1-2 以上 \*\* : CIN3・AIS 以上

\*5 年後発生 OR + :Odds Ratio

## 考 察

子宮頸部細胞診の細胞形態の変化は多彩なためしばしば再現性を欠く点、また主観の関与など細胞診単独検診の問題が指摘されている。一

方で HPV 検査は客観的な検査のため、細胞診の低い感度を補完し、CIN2、3 の前がん病変を見逃すことなく、効率的に検出することが期待されている。しかしながら HPV 検査の高い感度の結果、要精密検査の増加、特に若年者は高い HPV 陽性率のため、偽陽性が増加することとなり、HPV 併用検診には適さないとされている<sup>13) - 16)</sup>。今回の研究では NILM の全体に占める割合は 97.4%であったが、年齢階層別にみると 20-24 歳 94.5%、25-29 歳 95.1%と 20 歳代では特に低率であった。一方この年齢層は ASC-US と LSIL が相対的に高率となっており、若年者の高い HPV 陽性率との関連性が示唆された<sup>19)</sup>。

NILM・HPV 陽性群のなかで追跡可能であった 425 例からは、1 年で 2 例の CIN3 を含む 11 例の CIN が発見された。2 年では 8 例の CIN3、1 例の AIS を含む 21 例の CIN を検出した。追跡 5 年間で 1 例の SCC、1 例の AIS、1 例の CIN3/AIS、19 例の CIN3 を含む 56 例の CIN を検出した。一方 HPV 陰性群 3,459 例の追跡では 1 年間は CIN を検出しなかったが、2 年後に 2 例の CIN3 を含む 14 例の CIN が発見された。その後 5 年目までは検出されなかった CIN3 が 6 年目に 2 例認めた。この 2 群を比較すると、HPV 陽性群は HPV 陰性群に比し統計学的有意差を持って高率に CIN の発生を認めた。以上の結果より今回の研究においても NILM から CIN に進展するハイリスク症例のトリアージに HPV 検査の有用性が示唆された。

現行では NILM・HPV 陰性の検診間隔は 3 年が推奨されている<sup>15) 16) 18)</sup>。実際日本の研究データでも追跡 2 年目までに CIN3 の発生はあまり報告されていない<sup>10) 17)</sup>。今回の研究では NILM・HPV 陰性群から 2 年目に 2 例の CIN3 を認めた。組織診は 2 例とも CIS 相当、細胞診は ASC-US と LSIL でいずれも HPV は陽性であった。対策型検診では費用対効果を重視する必要があるが、NILM・HPV 陰性群の検診間隔 3 年は慎重に検討する必要がある。現在 HPV 併用検診の有用性を検討する prospective study が進行中であり、データの集積を待ちたい。

今回の研究では20歳代の若年者ではNILMの割合が低く、一方でASC-US、LSILを比較的高率に認めHPV感染率の影響が示唆された。またNILM症例のCINに進展するハイリスク症例のトリージにはHPV検査が有用であることがあらためて示唆された。

### 謝 辞

論文作成にあたり、様々な資料の提供、ご助言をいただきました、岡崎市保健所、健康増進課健康増進班の皆様、岡崎産婦人科医会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

### 利益相反について

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。

### 文 献

- 1) Solomon D, Schiffman M. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl cancer Inst* 2001; 93 (12): 951-952
- 2) Clavel C, Masure M, Bory J-P, et al. Human papillomavirus testing in primary, screening for the detection of high-grade cervical lesion: a study of 7932 women. *Br J cancer* 2001; 84 (12): 1616-1623
- 3) Ippei Takahashi, et al. Epidemiological feature of uterine cancer in Japan. *JPFNI* 2011; 21: 130-137
- 4) Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1633-1638
- 5) Bosch FX, Lorincz A, Shah KV, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265
- 6) Bulkman NW, Rozendaal L, Meijer CJ, et al. Long-term protective effective of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005; 92: 1800-1802
- 7) Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 46-52
- 8) Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, et al. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting. *Int J Cancer* 2005; 116: 136-43
- 9) Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004; 90: 1803-1808
- 10) Yuri Sasaki, Osamu Iwanari, Ryo Konno, et al. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27; 3: 523-529
- 11) Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 232-246
- 12) Mayrand MH, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1579-1588
- 13) U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systemic Evidence Reviews. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Report No. 86. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011
- 14) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young woman. *N Engl J Med.* 1998; 338: 423-428
- 15) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Cervical cytology screening Number 109.

- December 2009. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1409-1420
- 16) Wright TC Jr, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304-309
- 17) 岩成 治, 林 由梨, 今野 良: 子宮がんのHPV検査・細胞診併用検診. *臨婦産* 2013; 67: 300-307
- 18) 岩成 治: 子宮頸がん検診受診率向上への取り組み - 日本初の細胞診・HPV検査併用検診で受診率向上・高精度化・効率化達成 -. *臨婦産* 2010; 64: 288-297
- 19) Stoler MH, Wright Jr TC, ATHENA Study Group, et al. The interplay of age stratification and HPV testing on the predictive value of ASC-US cytology: Results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137: 295-303

## 劇症型アメーバ症を併発し死亡に至った子宮頸癌の一例

Case of Cervical cancer that resulted in death by complication  
of fulminant ameba infection江崎 正俊  
Masatoshi ESAKI大西 和真  
Kazuma ONISHI三澤 研人  
Kento MISAWA坂田 慶子  
Keiko SAKATA三宅 菜月  
Natsuki MIYAKE手塚 敦子  
Atsuko TEZUKA津田 弘之  
Hiroyuki TSUDA坂堂 美央子  
Mioko HANDO村瀬 充香  
Michika MURASE福原 伸彦  
Nobuhiko FUKUHARA夫馬 和也  
Kazuya FUMA柵木 善旭  
Yoshiaki MASEKI齋藤 愛  
Ai SAITO安藤 智子  
Tomoko ANDO上田 真子  
Mako UEDA木村 晶子  
Akiko KIMURA猪飼 恵  
Megumi IKAI西子 裕規  
Yuki NISHIKO栗林 ももこ  
Momoko KURIBAYASHI廣村 勝彦  
Katsuhiko HIROMURA水野 公雄  
Kimio MIZUNO

名古屋第一赤十字病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

【概要】 劇症型アメーバ症は、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) による感染症が腸管外アメーバ症に発展し、急激に増悪する全身の病態である。今回、劇症型アメーバ感染症を併発し死亡に至った子宮頸癌の一例を経験したので報告する。症例は 39 歳、1 妊 1 産、既往歴は不詳、海外渡航歴はなし、風俗業従事歴有り。1 年前から不正性器出血、半年前から性器出血増量と異臭を自覚していた。約 1 ヶ月前から歩行困難となり、倒れて意識を失っているところを発見され、当院に搬送された。搬送時現症は、意識レベル JCS300 血圧 61/50mmHg 脈拍 105 回 / 分であった。クスコ腔鏡診にて悪臭を伴う出血まじりの米の研ぎ汁様液体貯留を認めた。子宮腔部は視診・内診にて同定できず、子宮頸部病理組織診では壊死組織しか採取できていなかった。搬送時血液検査では、CRP32.72mg/dl WBC125.7 × 10<sup>4</sup>/μl と炎症反応上昇、Na114mmol/l K7.4 mmol/l 随時血糖 29mg/dl と相対的副腎不全、Cre2.42mg/dl と腎機能障害をきたしていた。CT 画像にて子宮直腸瘻を認め、感染源と推定された。挿管管理・抗生剤投与・抗 DIC 治療により状態改善したが、骨盤単純 MRI により子宮直腸瘻と麻痺性イレウスを認めた。治療により一時状態改善したが、腸閉塞症状の増悪を機に、多発静脈血栓症・肺塞栓症を発症、再度敗血症性ショック・多臓器不全に至り、第 12 病日に死亡した。死因究明のために病理解剖を施行した結果、子宮頸部扁平上皮癌とともに子宮頸部・肝臓・大腸粘膜にアメーバ虫体、子宮頸部と両側付属器・肝臓・腸管にアメーバ性膿瘍を認め、劇症型播種性アメーバ敗血症による死亡と推察された。本症例では、アメーバ感染症を鑑別に入れていなかったが、初期治療により循環状態・血液検査所見の改善を認めていたことから、アメーバ感染症の治療介入をすれば救命の可能性もあったと考えられる。難治性の感染症症例に遭遇した場合、風俗業などの患者背景があれば、アメーバ感染症の可能性も考慮に入れる必要がある。

## 連絡先：

江崎 正俊

名古屋第一赤十字病院 産婦人科

〒 453-8511 愛知県名古屋市中村区道下町 3 丁目 35

TEL : 052-481-5111 FAX : 052-482-7733

E-mail : mastoshi0729@yahoo.co.jp

Key Words : Ameba, *Entamoeba histolytica*,  
cervical cancer, sex-worker

## 緒 言

劇症型アメーバ症は、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) による感染症が腸管外アメーバ症に発展し、急激に増悪する全身的病態である。赤痢アメーバによる感染症は近年増加傾向であり、2011年以前の報告数は年間約800例前後で推移していたが、2012年以降では900例以上が発症している。大半は男性において発症し、多くは軽症であるが、まれに致命的となり劇症型アメーバ症と呼ばれる<sup>1)</sup>。我々は、劇症型アメーバ感染症を併発し死亡に至った子宮頸癌の症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者は39歳、1妊1産、既往歴・家族歴は詳細不明であり、海外渡航歴はなし。24歳から風俗業に従事していた。

1年前から不正性器出血、半年前から性器出血増量と異臭を自覚していた。約1ヶ月前から歩行困難となり、倒れて意識を失っているとこ

ろを発見され、当院に救急搬送された。

来院時現症は、身長156.0cm、体重58.0kg、意識レベルはJCS-300、体温34.7度、血圧61/50mmHg、脈拍105回/分、呼吸数16回/分、酸素飽和濃度は測定不能(酸素マスク10L投与下)であった。陰鏡診では腔内に米のとき汁様の液体貯留・子宮腔部壊死性変化を認めた。血液生化学検査所見では、CRP 32.72mg/dl、TP 5.3g/dl、Alb 1.4g/dl、AST 44IU/l、ALT 14IU/l、CK 1006IU/l、Na 114mEq/l、K 7.4mEq/l、BUN 45mg/dl、Cre 2.42mg/dl、随時血糖 29mg/dl、CK-MB 17U/l、BNP 98.1 pg/ml、WBC  $125.7 \times 10^4/\mu\text{L}$  (Neut90.3% Lymph 4.7%)、Hb 3.8g/dl、PLT  $37.1 \times 10^4/\mu\text{L}$  CEA 4.7ng/ml、CA19-9 21.9 U/ml、CA125 419.1 U/ml、SCC 抗原 15.2 U/mlであり、炎症反応上昇、腎機能障害、相対的副腎不全、高K血症、腫瘍マーカー値の上昇を認めた。尿中薬物検査は陰性で、HIVも陰性であった。子宮頸部病理組織診を施行した。全身単純CTでは、子宮と

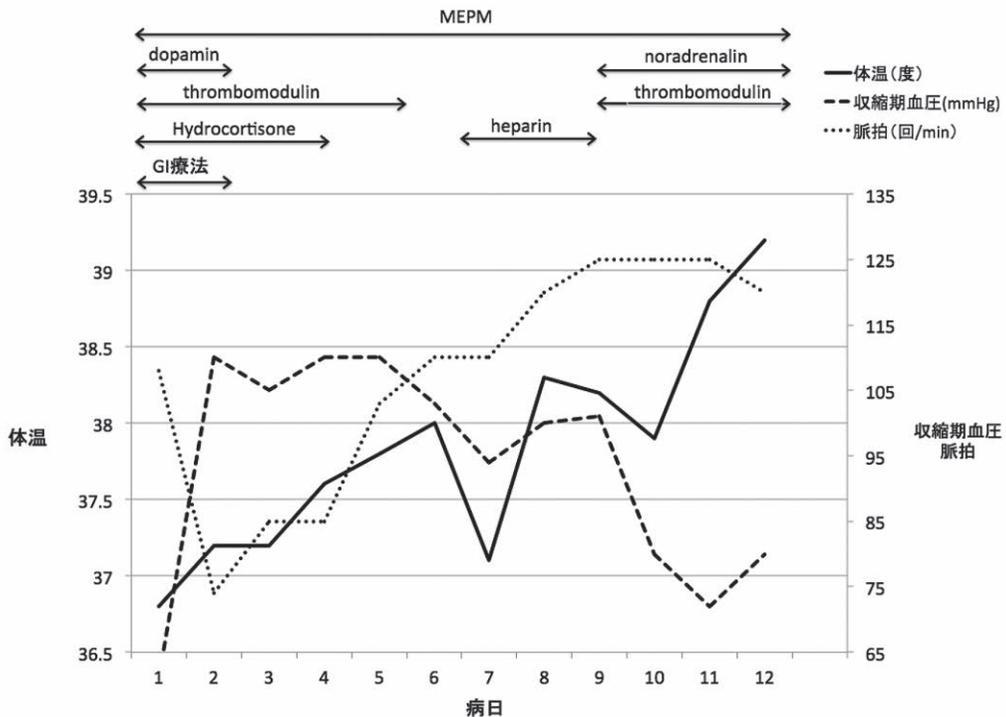


図1 入院後経過

S状結腸・直腸との瘻孔形成を認め、右水腎症、直腸右側に50mm大嚢胞性腫瘤を認めた。治療経過は以下の通りである(図1)。

第1病日、敗血症性ショックに対して、補液・挿管管理、および抗生剤加療をMeropenem(1g/day)で開始し、Dopaminでの血圧維持管理を必要とした。また高カリウム血症に対して、GI療法を施行、Hb3.8と重度の貧血も認めため、濃厚赤血球輸血を施行した。また血液検査結果より相対的副腎不全を認め、Hydrocortisone 100mgを投与した。第3病日、呼吸循環動態の改善に伴い抜管した。骨盤MRI(図2)にて、子宮直腸瘻・麻痺性イレウスを認め、絶食で経過観察とした。第4病日、入院搬送時に採取した血液培養からstreptococcus anginosusが検出されたが、子宮頸部病理組織診は壊死組織のみ採取されてお

り、子宮頸癌の確定診断には至らなかった。血液検査では、CRP20.52mg/dl WBC $11.4 \times 10^4/\mu\text{L}$  Cre0.83mg/dlと炎症反応と腎機能の改善



図2 骨盤MRI T2強調画像 矢状断  
子宮頸部内腔に空気を伴うT2強調で高信号の液貯留を認め、腸管との瘻孔形成を示唆する所見。また、子宮背側に長径65mm大の嚢胞性腫瘤を認めた。

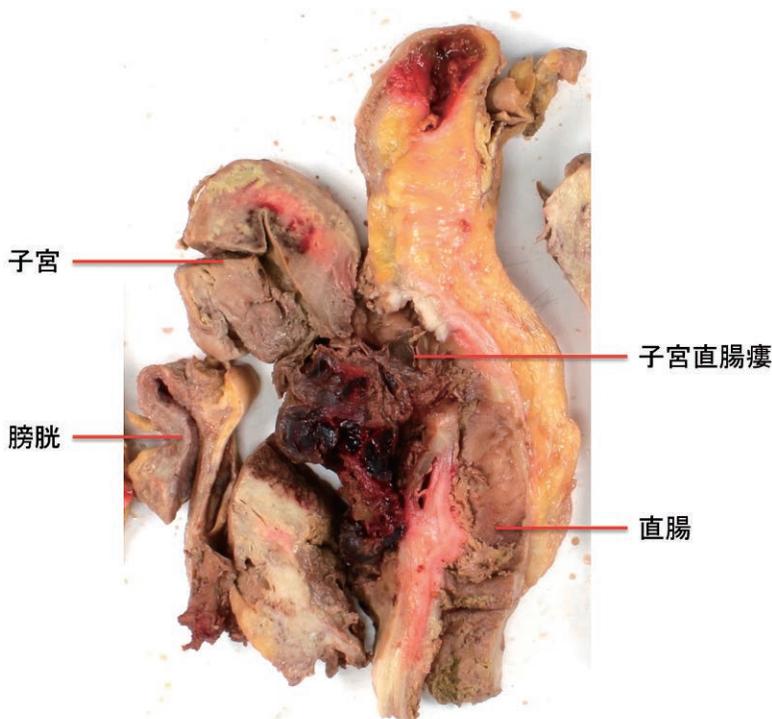


図3 剖検所見

骨盤内は、子宮・直腸・膀胱が癒着して一塊となっていた。子宮頸部から内子宮口は破壊され、壊死物と凝血塊に置換されており、子宮直腸瘻が形成されていた。扁平上皮癌は直腸壁に直接浸潤しており、子宮直腸瘻の原因と考えられた。

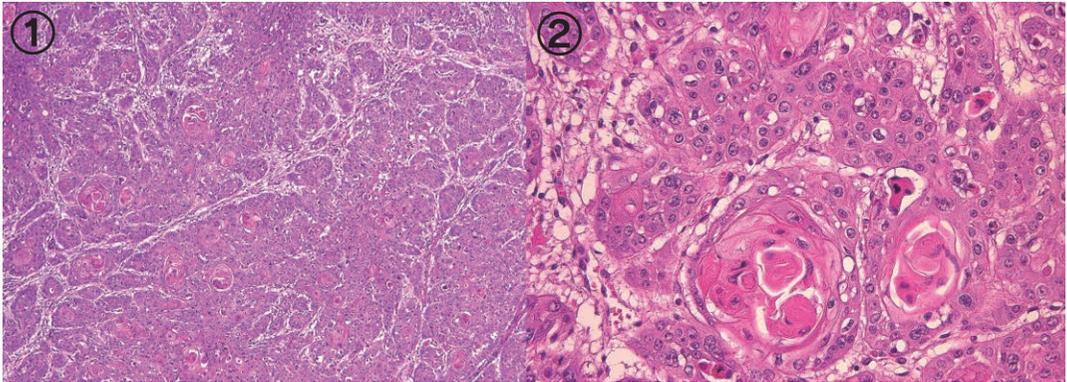


図4 HE染色 ①弱拡大(100倍) ②強拡大(400倍)

角化異型扁平上皮が胞巣状構造を形成して増殖するsquamous cell carcinomaが見られた。

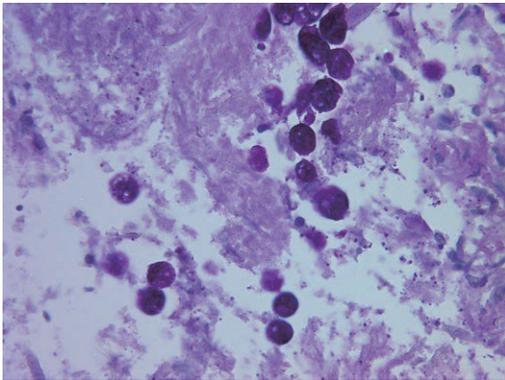


図5 子宮頸部細胞診のPAS染色(強拡大)  
壊死組織内にPAS染色陽性を示す多数のア  
メーバの虫体が認められた。

傾向が見られ、現行治療を継続することとした。第6病日、胸腹部造影CTで、子宮直腸瘻の他、多発静脈血栓・肺動脈塞栓両側胸水貯留の所見を認め、抗凝固療法を開始した。第7病日、イレウス症状が悪化し、経鼻・経肛門イレウス管を挿入。炎症反応も再度上昇し、感染の増悪を認めた。第8病日、子宮頸部組織を再度生検するも壊死組織のみ採取されただけであった。その後も感染コントロールは不良であり、第11病日多臓器不全となり、第12病日に死亡した。死因は子宮頸癌が原因の子宮直腸瘻による敗血症性ショック・播種性血管内凝固症候群(DIC)と考えられたが、

病理組織診で子宮頸癌の確定診断がなされておらず、死因究明のため剖検を施行した。剖検では、子宮・直腸・膀胱が癒着して一塊となっており、子宮直腸瘻を形成していた(図3)。組織学的には、子宮頸部から体部にかけて角化異型扁平上皮が蜂巢状構造を形成して増殖するsquamous cell carcinomaがみられた(図4)。腫瘍は直腸壁・膀胱壁に直接浸潤しており、腫瘍組織からはPCR法でHPV-16が検出された。またPAS染色でアメーバ虫体を認めた(図5)。両側卵巣は著明に腫大した膿瘍を形成しており、アメーバ感染の波及によるものと考えられた。肝臓には肉眼的に多発性膿瘍を認め、両側卵巣と同様、組織学的にアメーバ肝膿瘍の所見であった(図6)。大腸は偽膜形成を伴う出血性腸炎様の肉眼所見であり、組織学的に、アメーバ虫体を認め、アメーバ腸炎で典型的な粘膜の強い壊死・出血を伴っていた。(図6)。血管系には両側肺動脈血栓・下大静脈血栓を認めた。剖検結果を総括すると、子宮頸部の扁平上皮癌により子宮直腸瘻を形成し、アメーバ感染を合併。アメーバ肝膿瘍は、アメーバが血行性に波及したものと考えられた。下大静脈血栓と肺塞栓は、骨盤内病変による圧迫、および重症感染に伴う凝固異常により形成されたものと考えられた。

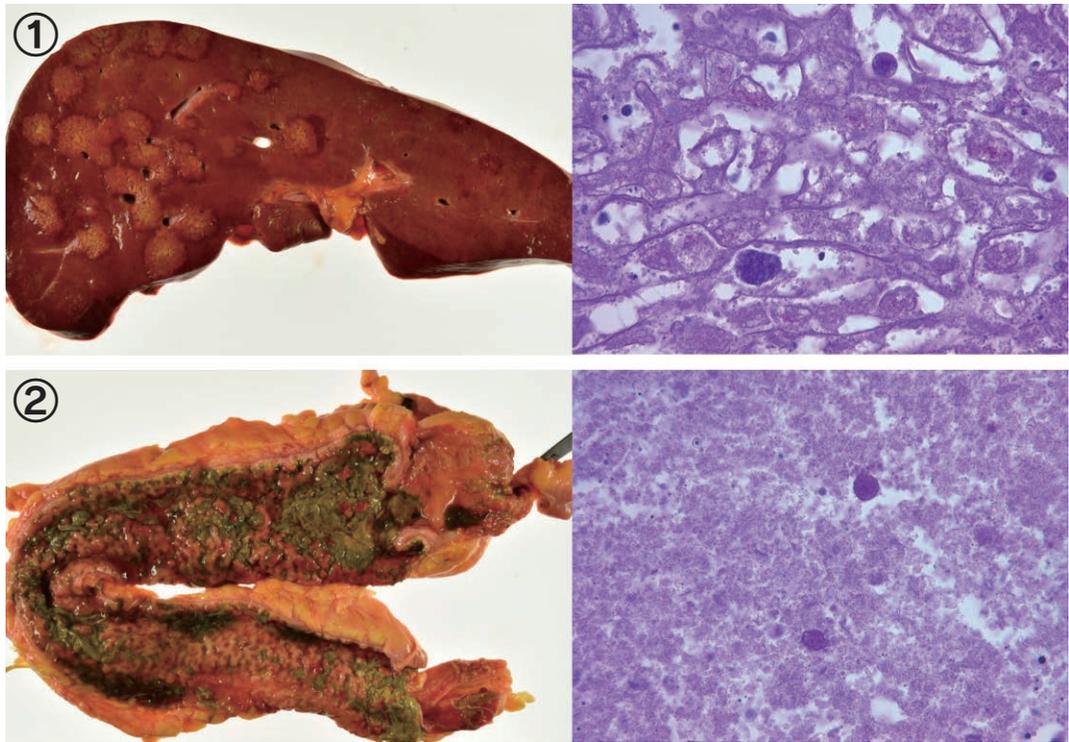


図6

- ①肝臓：肉眼的に多発性の膿瘍が見られた。組織学的には、膿瘍辺縁にアメーバ虫体が見られ、アメーバ性肝膿瘍の所見であった。
- ②大腸：横行結腸から直腸にかけて偽膜形成を伴う出血性腸炎様の肉眼所見であった。組織学的にアメーバ虫体が認められ、粘膜の強い壊死、出血を伴っており、アメーバ腸炎の所見であった。

### 考 察

本症例は、子宮直腸瘻が感染巣である敗血症性ショックで搬送され、抗菌薬により一時的な炎症反応・全身状態の改善を認めていたが、麻痺性腸閉塞を機に多発静脈血栓、肺動脈血栓を併発するとともに、再度敗血症性ショックに陥り死亡に至った。剖検所見ではアメーバ感染が血行性に全身に波及し、敗血症の原因となっていたと考えられた。また、肝膿瘍は第6病日の胸腹部CTでは存在していなかったものの、剖検時に認めたことを考慮すると、非常に短期間で劇症型アメーバ症に至ったものと考えられる。赤痢アメーバ感染症から劇症型アメーバ症に移行することは、3%程度と非常に稀であり<sup>2)</sup>、今回の症例が劇症化に至った原因を考察した。

アメーバ原虫の感染経路は、便中に排泄された囊子の経口摂取（汚染された食品や水を介した）もしくはoral anal sexなどにより消化管に入った囊子が大腸内で栄養型になることにより起こる。前者は発展途上国、後者は先進国での主たる感染経路と考えられている。赤痢アメーバ症は、特に発展途上国では致命的疾患として認識されており、世界で年間10万人が死亡しており、寄生虫疾患ではマラリアに次いで2番目に多い。以前は日本でも広く流行していたが、1960年代以降は減少した。しかし、1990年代から徐々に増加し、日本における赤痢アメーバの動向は5類感染症としての届出が年間800-900例を超え、増加傾向である<sup>3)</sup>。男性同性愛者の患者が多数だが、異性間性的接触によって感染している男性患者が増加してい

ること、風俗業で働く女性（commercial sex worker：CSW）に感染が広がっていることが最近の傾向である。感染経路不明患者を除けば、性行為に関連した感染経路が多く、アメーバ赤痢女性患者において同性・異性間問わず性行為が感染経路と推定される割合は、37.4%と報告されている<sup>3)</sup>。今回の症例も、風俗業従事歴があり、アメーバ原虫感染のリスクは非常に高かった。

また、アメーバ赤痢は虫体が大腸粘膜下に侵入して初めて感染が成立する。虫体が粘膜下に侵入しやすい環境は、①腸管バリアが崩壊する病態として、抗がん薬投与、腸管の長期無使用、敗血症、また、②虫体が長期間腸管内にとどまる病態として腸閉塞、止痢薬使用、が想定される<sup>4)</sup>。子宮直腸瘻が感染巣である重度の敗血症が存在していたこと、麻痺性腸閉塞を生じていたことから、アメーバの潜伏感染から顕性感染に移行したものと考えられる。

そして、肝膿瘍などの腸管外アメーバ症が急激に増悪する劇症型アメーバ症は免疫能低下に合併する病態である<sup>5)</sup>。報告されている危険因子としては、ステロイド、抗がん薬などの免疫抑制剤の投与時<sup>6)</sup>や糖尿病、アルコール依存症、HIV感染症<sup>7)</sup>、妊娠<sup>8)</sup>など免疫低下を来す疾患が併存する場合である。本症例では、アメーバ赤痢に対する精査をしておらず、診断および治療を失得なかったことも劇症化の原因と考えられた。アメーバ診断は以下の3つの方法が挙げられ、1つめは糞便・大腸粘膜から顕微鏡的・免疫学的（ELISA法）・遺伝子診断（PCR法）で*E. histolytica*を証明する。ただ、原虫数が少ない場合は検出感度が低いため、赤痢アメーバ性であることを否定するための糞便検査は最低でも3日間行うべきとされる。次に大腸内視鏡像でアメーバ病変を証明する方法、最後に血清中に赤痢アメーバ抗体を検出する方法である。本症例において、腸閉塞の治療として経肛門イレウス管を挿入した際行った下部内視鏡では、子宮直腸瘻に起因する炎症性変化が非常に強かったためにアメーバ性大腸炎を示唆する所見を

特定できなかったことも、診断を難しくした原因であろう。劇症型アメーバ感染症の治療としては、metronidazole投与が基本となる。Metronidazoleは消化管吸収が良好であり、小腸吸収過程に支障のない内服可能な症例では経口投与で治療可能である。肝膿瘍以外の腸管外赤痢アメーバ症に対しては投薬に加えて経皮的ドレナージなど外科的介入が望ましい場合がある。

今回の症例では治療開始より数日間は全身状態・検査所見が改善していたため、劇症型アメーバ症の感染コントロールにより救命の可能性があったが、生存中の生検組織（子宮頸部）や画像所見からはアメーバ症の診断には至らなかった。婦人科疾患のなかでは、敗血症の原因としてアメーバ症は鑑別にあがることがほとんどない。赤痢アメーバ症に特異的な徴候は腸管・腸管外赤痢アメーバ症ともに乏しく、一般的な問診と診察の他に、同性愛者やCSWなどの患者背景から赤痢アメーバ症を鑑別として考慮する必要があり、一般的な抗菌薬治療に難渋した際にはアメーバ感染症を鑑別にいれることが重要である。

#### 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

#### 参考文献

- 1) Aristizábal H, Acevedo J, Botero M. Fulminant amebic colitis. *World J Surg* 1991; 15: 216-221
- 2) 木下 満, 中山裕史, 片岡政人: HIV感染に合併した劇症型アメーバ性赤痢による直腸穿孔の1例. *日本大腸肛門病会誌* 2017; 70: 238-242
- 3) 国立感染症研究所 実地疫学専門家養成コース 同感染症疫学センター 同寄生物動物部 アメーバ赤痢報告数の増加 2010-2013年 *IASR* 2014; 35: 223-224
- 4) 竹内 勤. 赤痢アメーバ症. *臨と研* 2003; 80: 867-871
- 5) 小林正規, 柳川泰昭, 渡辺恒二: 劇症型アメーバ症の診断および治療日集中医誌. 2015; 22: 184-185

- 6) 速水 克, 藤井昭芳, 松本匡浩, 他: 穿孔をきたした劇症型アメーバ性大腸炎の1例. 日臨外会誌 2009; 70: 2408-2415
- 7) Takahashi T, Gamboa-Dominguez A, Gomez-Mendez TJ, et al. Fulminant amebic colitis: analysis of 55 cases. Dis Colon Rectum 1997; 40: 1362-1367
- 8) Amitava Goswami, Sunil Dadhich, Narendra Bhargava. Colonic involvement in amebic liver abscess: does site matter? Ann Gastroenterol. 2014; 27 (2): 156-161



## 卵巣癌に対する化学療法中に発症した骨髄異形成症候群 および治療関連白血病の4症例

Therapy-related myelodysplastic syndrome and therapy-related leukemia following chemotherapy in ovarian cancer: four cases report

前田 千花子  
Chikako MAEDA

奥村 敦子  
Atsuko OKUMURA

田中 秀明  
Hideaki TANAKA

佐藤 麻美子  
Mamiko SATO

高村 志麻  
Shima TAKAMURA

下村 裕司  
Yuji SHIMOMURA

伊藤 充彰  
Mitsuaki ITO

春日井市民病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Kasugai Municipal Hospital

**【概要】** 卵巣癌の治療において化学療法は必要不可欠である。その一方で、治療関連白血病あるいは治療関連骨髄異形成症候群の報告が増加している。今回我々は卵巣癌の治療中に TRL もしくは T-MDS を発症した 4 例を経験したので報告する。症例 1 は 63 歳の卵巣癌 IIIc 期の症例。手術および TC 療法を行った 7 年後に骨盤内再発を認めたため DC 療法、それに引き続き ETP 内服治療を行っていたところ、採血上急性骨髄性白血病が疑われ入院するも 6 日後に急性骨髄性白血病による多臓器不全のため死亡した。症例 2 は 61 歳の卵巣癌 IIIc 期の症例。手術および TC 療法を行った 4 年後に骨盤内再発を認め、DC・TC・GC 療法を順次行っていたところ、38 度台の発熱の持続および貧血による輸血依存をきっかけに MDS と診断された。MDS に対して化学療法を開始したが、MDS 発症後 5 か月後に脳転移悪化のため死亡した。症例 3 は 77 歳の卵巣癌 Ic 期の症例。切除不能胃癌に対して TS-1+CDDP 療法施行中に偶然発見された卵巣癌に対して原発巣の摘出手術後に TC 療法を行った。3 年後に骨盤内再発を認めたため、dose dense TC 療法・GEM 療法・CPT-11 療法・ETP 内服治療を順次行っていたところ、貧血が原因の輸血依存となったことから MDS と診断された。支持療法を行ったが MDS 診断から 5 か月後に転移巣悪化のため死亡した。症例 4 は 70 歳の卵巣癌 Ic 期の症例。手術および TC 療法を行った 2 年後に骨盤内再発・脳転移が認められたため TC 療法・GEM 療法・DXR 療法を順次行った。治療中に汎血球減少を認め MDS と診断された。支持療法を行ったが MDS 診断から 4 か月後に脳転移悪化のため死亡した。

**Key Words :** ovarian cancer, chemotherapy, therapy-related leukemia, therapy-related myelodysplastic syndrome

### 緒 言

卵巣癌治療における 2 本柱が手術療法と化学療法であることはよく知られている。中でも化学療法は手術と同等あるいはそれ以上に卵巣癌の治療において重要な役割を果たしている。近年の化学療法の進歩のおかげで、進行あるいは

#### 連絡先 :

前田 千花子  
春日井市民病院 産婦人科  
〒486-8510 愛知県春日井市鷹来町1丁目1番地1  
TEL : 0568-57-0057 FAX : 0568-57-0067  
E-mail : chikako.t914ex36@gmail.com

再発卵巣癌においても長期生存や完全治癒が望める症例も増えてきた。そのため、再発・寛解を繰り返す卵巣癌に対しても積極的にかつ繰り返し化学療法が行われるようになったため、化学療法の累積投与回数や投与量が増加している。それに伴って、卵巣癌の治療に用いられる抗癌剤に起因して発症する治療関連骨髄異形成症候群 (therapy-related myelodysplastic syndrome; T-MDS) あるいは治療関連白血病 (therapy-related leukemia; TRL) が新たな問題となってきた<sup>1) 2)</sup>。今回我々は上皮性卵巣癌に対して化学療法施行中に T-MDS あるいは TRL を発症した 4 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

2011 年 1 月から 2016 年 12 月までの 6 年間に、TRL あるいは T-MDS を発症した卵巣癌症例を 4 例経験した。いずれも卵巣癌に対して化学療法を行っている症例であった。以下に 4 症例の概要を報告する。

#### 《症例 1》：63 歳

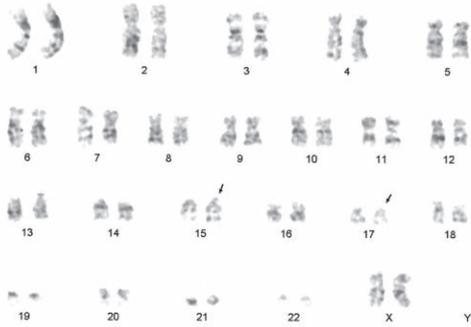
20xx 年 10 月、卵巣癌に対して腹式単純子宮全摘術・両側付属器切除術・大網切除術を施行した。術後の病理診断では high grade の serous papillary adenocarcinoma であり pT3cNxM0 の IIIc 期であった。術後の追加治療として TC 療法 (paclitaxel (PTX)、carboplatin (CBDCA)) を 8 コース行った。これらの治療により寛解導入が得られた。しかし、20xx+9 年 2 月に腹膜播種および肝転移を、20xx+10 年 8 月には左腎および脾門部に転移を認めたため、いずれも DC 療法 (docetaxel (DTX), CBDCA) を 3 コースずつ追加で行っている。ただ、この時期は認知症のため他院への入退院を繰り返していた時期と一致しており、卵巣癌に対する治療は中断・再開の繰り返しとなっていた。TC 療法、DC 療法は PTX、DTX は副作用の程度に合わせ 80% および 70% と段階的に減量して投与していた。また、CBDCA は全て AUC5 で投与した。こ

の間は卵巣癌の病勢は小康状態であったが、20xx+11 年 6 月には転移巣の増大を認めたため etoposide (ETP) 内服による治療に変更した。20xx+12 年 8 月、ETP 内服治療中であったが、定期の血液検査でこれまでグレード 1 に留まっていた骨髄抑制が白血球、好中球、ヘモグロビンの低下がグレード 3 まで進行し長期間回復を認めなかったため TRL もしくは T-MDS を疑って ETP 内服は中止とし、骨髄検査を施行した。しかし、この時の骨髄検査では軽度過形成ではあるが細胞異型は明らかではなく、化学療法による骨髄抑制からの回復期と判断されたため、ETP 内服を中止とした上で経過観察した。しかし 10 月に行った血液検査では白血球 50100/ $\mu$ L、赤血球 2.37  $\times$  106/ $\mu$ L、血小板 20  $\times$  103/ $\mu$ L と著明な白血球増加と血小板減少を認めたため、急性骨髄性白血病を強く疑い入院管理とした。高齢・認知症・担癌状態であることより積極的な治療は難しく、支持療法を行うこととなった。入院 4 日目には白血球 139300/ $\mu$ L まで増加、その 2 日後に白血病に伴う全身状態悪化のため死亡した。後に判明した骨髄液染色体検査 (図 1) では t (15;17) (q22;q21) [9] /46,XX [11] を認めたため、急性前骨髄性白血病 (M3) に罹患していたと診断された。

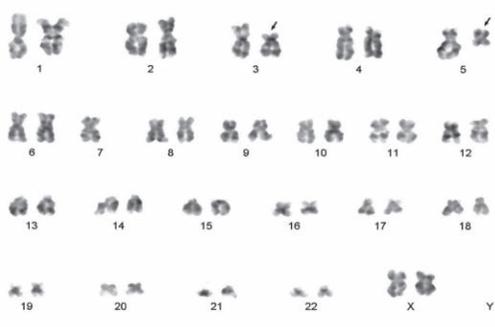
#### 《症例 2》：61 歳

20xx 年 10 月、卵巣癌に対して腹式単純子宮全摘術・両側付属器切除術・大網切除術を施行した。術後の病理診断では serous papillary adenocarcinoma であり pT3cNxM0 の IIIc 期であった。術後の追加治療として TC 療法を 6 コース行った。これらの治療により寛解導入が得られた。しかし、20xx+4 年 10 月、左内腸骨リンパ節に再発を認めたため、DC 療法を 6 コース、PTX 単剤を 12 コース行った。これらの治療で一旦は寛解が得られたものの、20xx+6 年 11 月には左骨盤壁に転移が認められた。そこで、再び TC 療法を 6 コース行ったが、その効果は PR であった。20xx+7 年 9 月には同部位の転移巣の増大を認めたため、GC

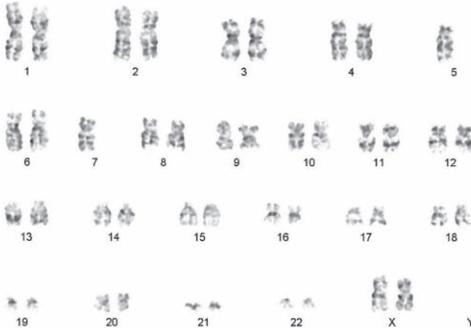
症例 1



症例 2



症例 3



症例 4

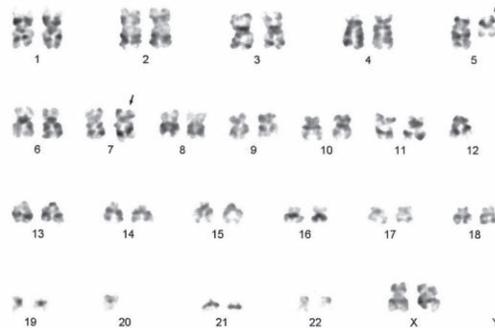


図 1 骨髓液染色体検査の結果

症例 1 : 46, XX, t (15;17) (q22;q21) [9] /46, XX [11]

症例 2 : 45, XX, del (3) (p21), del (5) (q13q33), -7 [18]

症例 3 : 45, XX, -5, -7, inv (9) (p12q13), +mar [3] /46, XX, inv (9) (p12q13) [17]

症例 4 : 44, XX, add (5) (q11.2), der (7) t (7;12) (q11.2;q13), -12, -20 [8] /45, XX, add (5) (q11.2), der (7) t (7;12) (q11.2;q13), -12, -20, +mar [7] /46, XX [5]

療法 (gemcitabin (GEM), CBDCA) に変更して治療を続行した。TC 療法、DC 療法、GC 療法は PTX、DTX、GEM は副作用の程度に合わせ 80% および 70% と段階的に減量して投与していた。また、CBDCA は全て AUC5 で投与した。GC 療法中の 20xx+8 年 4 月より微熱が持続し、時折 38℃ 台の発熱も伴うようになった。ヘモグロビン低下においても、これまで骨髓抑制としてはグレード 2 に留まっていたものが、同年 9 月にグレード 4 まで進行し、貧血による輸血依存も出てきたため、同年 10 月に骨髓検査を行った。結果は軽度の過形成状態であり赤芽球系の細胞は幼弱なものが散見され

芽球も 5.2% 程度認められたため、MDS-RAEB 相当と診断された。骨髓染色体検査 (図 1) では del (3) (p21), del (5) (q13q33), -7 [18] と複雑な核型異常が認められた。MDS 診断時には、再発巣は骨盤内に限局しており病勢は落ち着いていると判断した。そこで、同年 11 月に MDS 治療目的に血液内科の専門病院へ転院した。MDS に対して AZA 療法 (azacytidine) が 2 コース行われたが、治療中の CT 検査で脳転移・仙骨前部転移がみつかり卵巣癌の病勢進行と判断された。その後は AZA 療法を中止し、支持療法を行っていたが翌年 3 月死亡した。卵巣癌による原病死と判断された。

## 《症例3》：77歳

20xx年8月より手術適応のない胃癌に対してTS-1+CDDP療法が行われていた。9コース終了後の20xx+1年8月、卵巣腫瘍を指摘されたため診断と治療の目的で腹式単純子宮全摘術および両側付属器切除術を行った。術後の病理診断では、卵巣原発のendometrioid adenocarcinomaであり、pT1cNxM0のIc期であった。術後の追加治療としてTC療法を12コース行った。しかし、20xx+4年9月には大網に転移が見られた。そこで、dose dense TC療法を23コース・GEM療法3コース・dose dense TC療法6コース・TOP療法3コース(irinotecan (CPT-11))と様々な化学療法を行った。しかしいずれも奏効せず、20xx+8年4月よりETPの内服治療を開始した。この頃には大網転移の他に肺転移も認めていた。TC療法、dose dense TC療法は、PTXは副作用の程度に合わせ80%および70%と段階的に減量して投与していた。また、CBDCAは全てAUC5で投与した。GEM療法、TOP療法もGEM、CPT-11を副作用の程度に合わせ80%および70%と段階的に減量して投与していた。ETPの内服治療中、これまでグレード2に留まっていた骨髄抑制が同年10月に白血球、好中球、ヘモグロビンの低下においてグレード4まで進行し貧血による輸血依存が出てきたため同年11月に骨髄検査を行った。骨髄

検査では顆粒球系細胞に偽ベルゲル核異常や過分葉などの、赤芽球系細胞に巨赤芽球系様変化などの異型を認め、芽球も目立ったためMDS-RAEB相当と診断された(図2)。骨髄染色体検査(図1)では-5, -7, inv(9)(p12q13), +mar [3] /46, XX, inv(9)(p12q13) [17]を認めたが、これは正常変異であると考えられた。高齢・担癌状態であることからMDSに対する積極的な治療は行わずETPの内服も中止して支持療法のみを行った。その5か月後、転移巣悪化のため死亡した。卵巣癌による原病死と判断された。

## 《症例4》：70歳

20xx年2月、卵巣癌に対して右側付属器切除術・大網切除術・腹膜播種切除術を施行した。術後の病理診断ではclear cell carcinomaでありpT3cNxM0のIIIc期であった。術後の追加治療としてTC療法を6コース行った。これらの治療により寛解導入が得られた。20xx+2年8月、傍大動脈リンパ節転移を認めたためTC療法6コース行った。20xx+3年9月にはCTで小脳転移が確認されたため、開頭腫瘍摘出術および全脳照射を行った。その後、傍大動脈リンパ節転移巣の増大がみられTC療法を6コース追加したが、縮小は認められなかった。そこで、GEM療法を6コース、doxorubicin (DXR)療法を4コース順次行っ

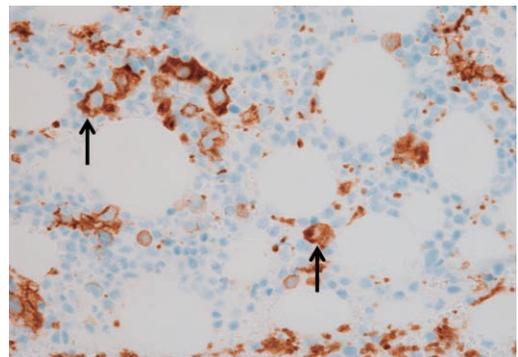
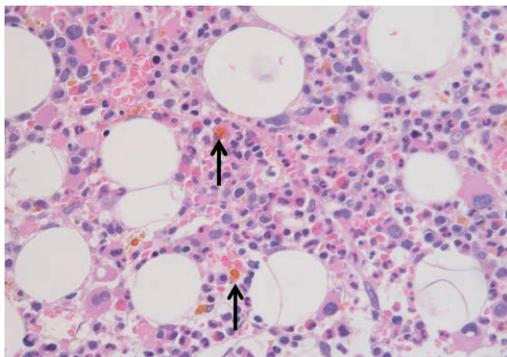


図2 症例3の骨髄組織像

- A : ×40 赤芽球島の形成が不明瞭で、ヘモジデリンを認める  
 B : ×40 CD42b免疫染色 小型巨核球で異型を認める

表1 抗癌剤の累積投与量・TRL or T-MDS 発症までの期間・病型・染色体異常・転帰

症例	年齢 (歳)	化学療法						発症までの 期間 (月)	病型	染色体 異常	転帰
		PTX (mg)	CBDCA (mg)	DTX (mg)	ETP (mg)	GEM (mg)	DXR (mg)				
1	63	1,920	8,950	900	6,300			132	TRL (M3)	t(15;17)	発症1か月後 死亡
2	61	7,680	14,740	540		10,950		96	TMDS	5,7番	発症5か月後 死亡
3	77	11,150	19,100		7,350	9,200		87	TMDS	9番	発症5か月後 死亡
4	70	3,690	6,750			15,700	207	61	TMDS	7番	発症4か月後 死亡

PTX: paclitaxel, CBDCA: carboplatin, DTX: docetaxel, ETP: etoposide, GEM: gemcitabine, DXR: doxorubicin

た。TC療法では、PTXは副作用の程度に合わせ80%および70%と段階的に減量して投与していた。また、CBDCAは全てAUC5で投与した。GEM療法、DXR療法も副作用に合わせて80%および70%と段階的に減量で投与した。DXR療法施行中の20xx+5年3月よりこれまでグレード2に留まっていた骨髄抑制が白血球、好中球においてグレード3まで進行したため、同年4月に骨髄検査を行った。骨髄検査では正形成であったが三系統すべての細胞に異型が認められた。N/C比の高い芽球が約5.6%認められ、赤芽球系の幼若細胞も散見されたため、MDS-RAEB相当と診断された。骨髄染色体検査ではadd(5)(q11.2), der(7)t(7;12)(q11.2;q13), -12, -20 [8]/45, XX, add(5)(q11.2), der(7)t(7;12)(q11.2;q13), -12, -20, +mar [7]/46, XX [5]と複雑な核型異常がみられた。高齢・担癌状態であったためMDSに対する積極的な治療は行わず対症療法のみを行ったが、脳転移の悪化のためMDSの診断から4か月後に死亡した。卵巣癌による原病死と判断された。

### 考 察

卵巣癌を含めた悪性腫瘍に対する化学療法・放射線治療後には、白血病あるいは骨髄異形成症候群が発症することがあり、治療関連骨髄異

形成症候群(T-MDS)あるいは治療関連白血病(TRL)と呼ばれている。急性骨髄性白血病(acute myelocytic leukemia; AML)におけるTRLの占める割合は10~30%と言われており、その発症頻度は悪性腫瘍に対して化学療法が行われる機会が多くなったこと、そしてその化学療法によって悪性腫瘍の予後が改善していることなどから、高くなりつつあると言われている<sup>1)2)</sup>。またTRLに先行する悪性腫瘍の中で婦人科系腫瘍の占める割合は約9%と報告されている<sup>3)</sup>。T-MDS・TRLは一次腫瘍に対する化学療法・放射線療法によりDNA切断・点突然変異・遺伝子欠失・遺伝子再構築などが誘発されることが原因とされている。その代表的な薬剤としては、cyclophosphamide (CPA)やmelphalanなどのアルキル化剤、ETPなどのtopoisomerase阻害剤などがあげられているが、最近では卵巣癌治療におけるタキサン製剤(PTXまたはDTX)および白金製剤(CBDCAまたはcisplatin)とT-MDS・TRLとの関係が報告されている<sup>4)~6)</sup>。

発症機序については、原因薬剤により大きく2つの型に分けられる。一つはアルキル化剤やタキサン製剤・プラチナ製剤によるもので、多くは骨髄異形成症候群(MDS)の時期を経て5~7年後に発症する型である。高齢者に多くみられ、非均衡型の染色体異常による欠失や増

幅を伴い、治療抵抗性で予後不良である。発症リスクは総投与量や投与期間に比例するといわれている<sup>7)8)</sup>。もう一つは topoisomeraseII 阻害剤に関連した二次性の白血病であり、ETP・DXRなどの薬剤により、MDSなどの前白血病状態を経ずに治療後2～3年で発症し、均衡型染色体異常を伴う型である。これらの症例の多くは白血病治療に対する感受性も良好であると言われている<sup>9)</sup>。

今回経験した4症例を振り返ってみると、症例1のみがTRLを発症し、残る症例2～4はT-MDSを発症していた。そして4例すべてで何らかの染色体異常が確認できた(図1)。5番・7番染色体の異常はT-MDSを経てTRLとなるタイプの特徴的な所見と言われているが、今回の症例でも症例2および4でこの異常が認められた。

また4症例いずれもが、初回治療として原発巣の摘出手術に引き続きPTXとCBDCAによる化学療法であるTC療法が行われており、一旦は完全寛解となっている症例であった。そして寛解導入後の再発に対してTC療法のみならず、DTXとCBDCAによるDC療法、GEMとCBDCAによるGC療法、ETP単剤、GEM単剤、CPT-11単剤など様々なレジメンによる化学療法が長期にわたって繰り返し行われていたという共通点があった。そのためT-MDS・TRLの誘因となる原因薬剤を特定することは困難であるが、症例1ではMDSを経由せずTRLで発症しておりETPが、症例2～4ではT-MDSで発症しており症例2ではタキサン製剤・白金製剤が、症例3ではタキサン製剤・白金製剤・ETPが、症例4ではタキサン製剤・白金製剤・DXRが、それぞれ可能性のある推測薬剤としてあげられるが、経過中に単一の薬剤のみが投与されていたわけではなく病態の詳細な解析は困難であった。

T-MDSおよびTRL発症のピークは初回化学療法開始後4～5年であり、終了後少なくとも8年までは発症の危険性があるため注意が必要であると言われている<sup>7)</sup>。今回の我々の症例においても初回化学療法開始からTRLない

しT-MDSと診断されるまでの期間は症例1で132ヶ月、症例2で96ヶ月、症例3で87ヶ月、症例4で61ヶ月であり、ほぼ報告されているリスク期間と一致していた。

また、白金製剤でのT-MDS・TRL発生率は累積投与量1000mg以上で7.6倍、投与期間が12か月以上で7倍になると言われている<sup>8)</sup>。当院での抗癌剤の投与状況については表1に示した。症例1においてはCBDCA累積投与量8950mg・投与期間10ヶ月、症例2においてはCBDCA累積投与量14740mg・投与期間29ヶ月、症例3においてはCBDCA累積投与量19100mg・投与期間31ヶ月、症例4においてはCBDCA累積投与量6750mg・投与期間10ヶ月であり、T-MDS・TRLのハイリスク因子を有していたと考えられる。

今回の症例1および3ではETPの内服治療を行った。ETPに関しては、静注総投与量が2000mg/m<sup>2</sup>を超えると、T-MDS・TRL発生率のリスクが上昇するとの報告がある<sup>10)</sup>。一方、内服による投与でも同等のリスクがあるのかどうかに関する詳細な記述は見当たらなかった。ただ、ETPの添付文書によると内服と点滴静注の一般的投与量による血中濃度の上昇は10倍近くの差があると記載されている。また、卵巣癌の2nd lineの治療としてETP内服が有効であったとの報告もみられた<sup>11)</sup>。この報告では平均4～5コースのETP内服治療が行われており、内服での総投与量は平均で6000～7500mgに及んでいるが、TRLの発症は99例中1例のみであったと報告されている。そしてこの1例ではETPの総投与量が16550mgであったと記載されている。そこで、内服であれば静注ほどのリスクはないと判断し、内服での総投与量が2000mg/m<sup>2</sup>を超えたあとも内服治療を続行していた。ただ、今回の症例1および3を振り返るとETP内服がTRLないしT-MDSの原因となった可能性は否定できない。そこで、ETP内服は静注ほどではないかもしれないが、やはりリスクはゼロではないと言うことを十分に念頭に置く必要性を痛感させられた。

TRL ないし T-MDS が発症した場合の実際の治療であるが、原疾患が寛解しており performance status がよければ多剤併用化学療法や造血幹細胞移植の適応となる症例もある。今回報告した症例中、症例 2 においては原疾患の再発治療中であったが、骨盤内に限局した再発であり病勢も落ち着いていたため、MDS に対して AZA 療法を行っている。しかし、T-MDS 治療中に原疾患の病勢の進行・悪化を認め、最終的には脳転移による原病死となっている。一方、残る 3 症例はいずれも再発治療中の発症であったこと、高齢で performance status もよくなかったことなどから TRL や T-MDS に対する積極的な治療は行わず、支持療法を行うにとどまった。急激な死への転帰をとった症例 1 は TRL による死亡であったが、症例 2～4 はいずれも最終的には原疾患の進行・悪化による原病死であった。5 番・7 番の染色体異常が同時に存在する T-MDS 症例は生存期間の中央値は 8 ヶ月で、他に比して有意に予後不良との報告があるが<sup>12)</sup>、自験例でも報告と同様に予後不良であった。

最後に、近年の化学療法の進歩による進行・再発卵巣癌に対する治療成績の向上を考慮すると、進行・再発卵巣癌症例における原疾患治療のために長期の化学療法を行わざるを得ないケースも少なくない。しかしその一方で、化学療法薬剤に起因する TRL や T-MDS 発症の危険もあるため、寛解症例に対して漫然と強力な維持化学療法を継続することは厳に慎まなければならない。そして、化学療法を行った長期生存例に対しては TRL や T-MDS 発症も念頭に置き、腫瘍マーカーの採血にあわせて末梢血検査を施行し、汎血球減少が出現し、それが遷延する場合には染色体検査も含めた骨髓検査を行う慎重さが求められる。

## 結 語

上皮性卵巣癌の再発治療中に化学療法が誘因と推測される TRL および T-MDS の 4 例を経験した。残念ながらいずれも死への転帰となった。原疾患としての卵巣癌にとっては極めて有

効な化学療法も、稀ながら TRL・T-MDS を誘発する可能性がある。そこで、化学療法に際しては常に TRL・T-MDS 発症の可能性を念頭におき、薬剤選択のみならず投与期間や投与量に関しても慎重かつ確に判断していく必要性がある。これは化学療法施行後のフォローアップにおいても同様に重要となる。

## 利益相反について

なお、本論文において開示すべき利益相反はありません。

## 参考文献

- 1) Ng A, Taylor GM, Eden OB. Treatment related leukaemia – a clinical and scientific challenge. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 377-91
- 2) Leone G, Mele L, Pulsoni A, et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84: 937-45
- 3) Takayama K, Seto M, Uike N, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *Int J Hematol* 2000; 71 (2): 144-152
- 4) 志村和穂, 島崎千尋, 岡野 晃, 他. 卵巣癌に対する白金製剤が原因と考えられた治療関連骨髄性白血病. *臨床血液* 2001; 42 (2): 99-103
- 5) Vanajakshi S, Prasad S.V.S.S, Amina S.S, et al. Therapy Related Myelodysplasia/ Myeloproliferative Neoplasia- Unclassified with Acute Leukemic Transformation Following Paclitaxel and Carboplatin Based Chemotherapy in an Ovarian Cancer Patient. *Indian J Hematol Transfus* 2014; 30: 258-263
- 6) Ishikawa M, Nakayama K, Rahman M.T, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) and radiation therapy in ovarian cancer: a case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2014; 35 (4): 443-448
- 7) Kaldor JM, Day NE, Pettersson F et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1-6

- 8) Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (5) : 351-357
- 9) Hedersen-Bjerggaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood* 1994; 83: 2780-2786
- 10) Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* 1985; 55: 2364-72
- 11) Peter GR, John AB, Allan RM, et al. Prolonged Oral Etoposide as Second-Line Therapy for Platinum-Resistant and Platinum-Sensitive Ovarian Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clinical Oncology* 1998; 16: 405-410
- 12) 名取一彦, 和泉春香, 石原 晋, 他. 固形癌治療後に発症した治療関連白血病/骨髄異形成症候群6例の経験. *日本化学療法学会雑誌* 2007 : 55 (3) : 225-229

## 長期経過観察中に再発を認めた卵巣顆粒膜細胞腫の1例

A case of late recurrence of the ovarian granulosa cell tumor

今川 卓哉  
Takuya IMAGAWA阪田 由美  
Yumi SAKATA千田 康敬  
Yasutaka SENDA水谷 栄介  
Hidesuke MIZUTANI内田 亜津紗  
Azusa UCHIDA田口 結加里  
Yukari TAGUCHI曾根原 玲菜  
Reina SONEHARA渡邊 絵里  
Eri WATANABE杉田 敦子  
Atsuko SUGITA森田 剛文  
Takanori MORITA榎原 克巳  
Katsumi SAKAKIBARA

岡崎市民病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki City Hospital

**【概要】** 卵巣顆粒膜細胞腫は比較的稀な腫瘍であるが、長期の寛解期間の後に再発を来すことがその臨床的特徴といわれている。我々は初回治療後32年の間に3回の再発を認めた症例を経験したため報告する。症例は60歳、2妊1産で、28歳時に左卵巣嚢腫に対し、左付属器切除術を施行された。組織学的に卵巣顆粒膜細胞腫と診断され、術後化学療法を施行されていた。47歳時にCTで後腹膜腫瘍を指摘され、他院にて摘出術を施行したところ、組織学的に卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断された。52歳時にCTで傍大動脈リンパ節の腫大を認め当院紹介受診となり、外科にて傍大動脈リンパ節摘出術を施行された。組織結果は卵巣顆粒膜細胞腫の再発であった。その後当科で管理していたところ、59歳時にCTで左総腸骨領域のリンパ節腫大を認めた。そのリンパ節腫大は徐々に増大しており、再発と判断し、摘出術を施行された。組織診断は卵巣顆粒膜細胞腫の再発であった。現在、外来経過観察中であるが、術後約2年の時点で再発は認めていない。初回治療後30年以上の経過で3回の再発を来した稀な症例を経験した。卵巣顆粒膜細胞腫の管理においては、晩期再発の可能性を十分念頭に置いた長期経過観察の必要性が示唆された。

**Key Words :** granulosa cell tumor; late recurrence

## 緒言

卵巣顆粒膜細胞腫は性索・間質系腫瘍に分類される比較的稀な腫瘍である。緩徐な経過をとり、10年以上の長期経過後に再発を繰り返すことがしばしば報告されている。しかし、20年以

上かけて再発を繰り返したという報告例は少ない<sup>1) - 5)</sup>。その術後や再発後の治療についてはいまだ十分なコンセンサスは得られていない<sup>6)</sup>。

今回、長期の経過観察することにより初回治療後32年の間に3回の再発を認めたにも関わらず良好な経緯をたどった症例を経験したので報告する。

## 症例(表1)

患者: 60歳、2妊1産

26歳、経膈分娩 30歳、流産1回

## 連絡先:

今川 卓哉

岡崎市民病院 産婦人科

〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町字五所合3番地1

TEL: 0564-21-8111 FAX: 0564-25-2913

E-mail: nowriverta9ya@gmail.com

表 1 症例の治療経過

26 歳	経産分娩
28 歳	卵巣嚢腫に対し左付属器切除術 卵巣顆粒膜細胞腫と診断 術後化学療法を施行
30 歳 (初回手術 から 2 年後)	流産
47 歳 (初回手術 から 19 年後)	左後腹膜腫瘍に対し摘出術 卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断
52 歳 (初回手術 から 24 年後)	傍大動脈リンパ節腫大に対し摘 出術 卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断
59 歳 (初回手術 から 31 年後)	左総腸骨リンパ節腫大に対し摘 出術 卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断

## 49 歳、閉経

既往歴：15 歳、虫垂炎に対し虫垂切除術。  
28 歳、卵巣嚢腫に対し左付属器切除術を施行  
された。組織学的検査により卵巣顆粒膜細胞腫  
と診断され、術後レジメンは不明であるが、化  
学療法を施行された。

現病歴：左付属器切除術を施行後 19 年経過  
した 47 歳時、左腰背部痛のため当院を受診し  
た。CT で後腹膜腔に出血を伴う腫瘍を指摘さ  
れた (図 1)。画像所見より神経原性あるいは  
筋原性腫瘍を疑われて摘出術を勧められた。主  
な腫瘍マーカーは以下の如く正常範囲内であっ

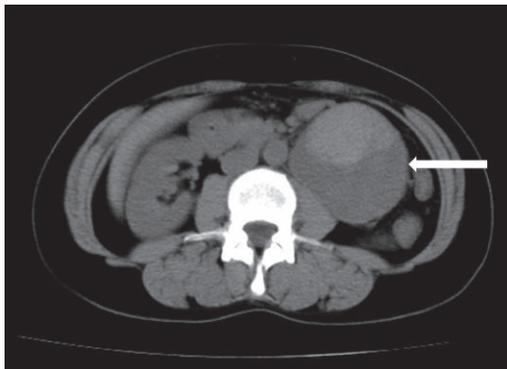


図 1 初回再発時の腹部単純 CT 画像  
左前腎傍腔に血腫を伴う 7cm 大の腫瘍を認  
める。(矢印)

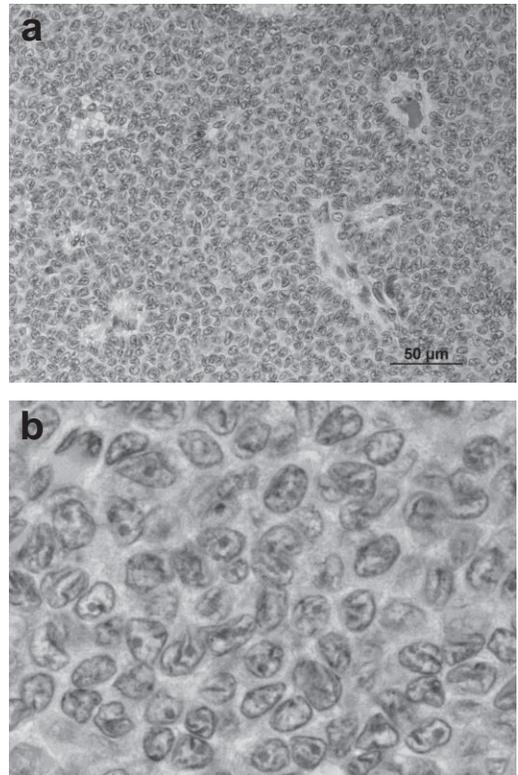


図 2 初回再発時の病理組織所見 (HE 染色)  
腫瘍細胞は類円形から紡錘形でコーヒー豆様  
の切れ込みを認める。

た。CA125 3U/mL、CA19-9 <6U/mL、sIL-2R  
404U/mL、AFP 5ng/mL、ALP 125U/mL。  
手術は他院で施行され、12 × 7 × 3cm 大の一  
部充実部分を伴う嚢胞性腫瘍が摘出された。組  
織学的検査による診断は卵巣顆粒膜細胞腫の再  
発であった (図 2a, b)。

初回手術を施行してから 24 年後の 52 歳時、  
前回手術から 5 年後に施行した CT で傍大動  
脈リンパ節腫大を認めた (図 3)。測定された  
腫瘍マーカーは以下の如く正常範囲内であっ  
た。CEA 0.5ng/mL、CA125 6U/mL、CA72-4  
<3.0U/mL。外科にて傍大動脈領域の腫大リン  
パ節が摘出された。骨盤内には腫大リンパ節を  
認めず、骨盤内リンパ節郭清は施行されなかつ  
た。切除断端は術中迅速病理検査には提出され  
なかったが、永久標本で切除断端は陰性であつ  
た。326b1 と 326b2 のリンパ節を 18 個摘出され、

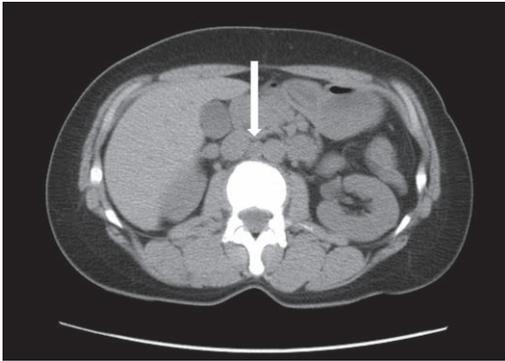


図3 2回目再発時の術前腹部単純CT画像  
下行大動脈と下大静脈の間にリンパ節の腫大を認める。(矢印)

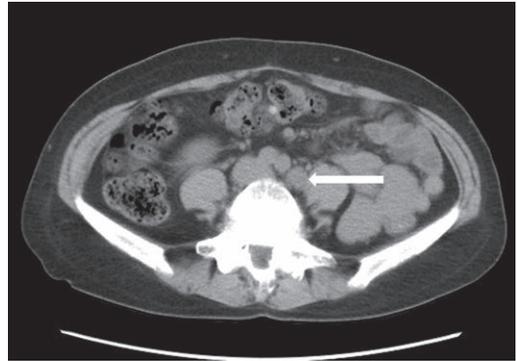


図5 3回目再発時の術前腹部単純CT画像  
左総腸骨動脈左側に腫大したリンパ節を認める。(矢印)

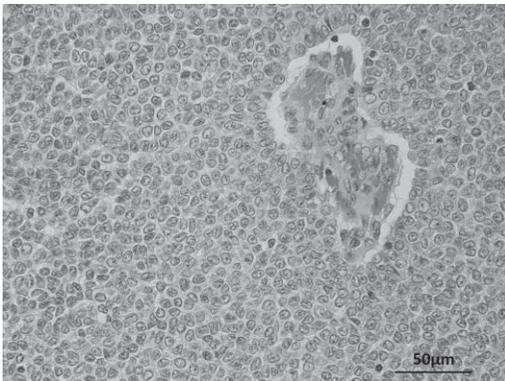


図4 2回目再発時の病理組織所見 (HE 染色)  
核に切れ込み明瞭な腫瘍細胞増生、ロゼット様構造を認め、前回同様の所見である。

うち4個の腫大リンパ節の組織学的検査結果で卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断された(図4)。

初回手術を施行してから31年後の59歳時、経過観察のため年1回行っているCTで左総腸骨リンパ節腫大を認めた(図5)。過去のCTと比較すると、腫大リンパ節は毎年緩徐に増大傾向であったため、再発と判断し、当科で摘出術を施行した。左総腸骨リンパ節を1個摘出した。切除断端は術中迅速病理検査には提出されなかったが、永久標本で切除断端は陰性であった。摘出された腫大リンパ節は術後の組織学的検査においても卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断された。また右卵巣腫大を認め、摘出したが、右卵巣には腫瘍は認めなかった。術後は当科で

経過観察しており、術後約2年経過したが再発は認めていない。

### 考 察

卵巣顆粒膜細胞腫は悪性卵巣腫瘍の2～5%、悪性性索間質性腫瘍の70%を占め、成人型が95%、若年型が5%である<sup>7)</sup>。本邦での頻度は、2000年～2011年の12年間における日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告によると、境界悪性腫瘍を含む悪性卵巣腫瘍49,295例中、顆粒膜細胞腫は907例で1.8%である<sup>6)</sup>。

顆粒膜細胞腫は、約半数にエストロゲン産生による不正性器出血や月経異常がみられ、腹痛、腹部膨満感や腫瘤感も比較的高頻度に認められる。腫瘍径は10数cm大が多いが、ミクロレベルから40cm大まで存在し、その肉眼的所見は充実性から嚢胞性まで多様である<sup>7)</sup>。

顆粒膜細胞腫の経過観察で用いるマーカーはエストラジオール、インヒビンB<sup>8)</sup>、抗ミュラー管ホルモン(anti-mullerian hormone: AMH)<sup>9)</sup>が挙げられる。エストラジオールの産生には夾膜細胞の存在が必要であり、エストラジオールは卵巣温存例を除いて、治療後の経過観察には有用でない可能性がある<sup>7)</sup>。今回の症例では、3回目の再発時はエストラジオールが測定されていたが、上昇はしていなかった。インヒビンBやAMHが治療経過の観察や治療後の経過観察に有効であるとの報告<sup>9)</sup>があ

るが、今回の症例では測定されておらず、評価は困難である。

顆粒膜細胞腫においては、再発までの期間の中央値が5年であり、10年以上経過してからの再発も多いと報告されている<sup>10)</sup>。しかし、本症例のように30年以上にわたる経過で再発を繰り返したという報告は稀である。

再発部位は骨盤腔内や後腹膜腔内が多いと報告されている<sup>11)</sup>。術前の臨床診断がしばしば困難な場合もあり、胃粘膜下腫瘍や肝腫瘍として手術を施行され、術後の組織学的検査により卵巢顆粒膜細胞腫の再発と診断された症例の報告もある<sup>1) 2) 5)</sup>。本症例においても、初回手術から19年後に後腹膜腫瘍を認めた時点では卵巢顆粒膜細胞腫の再発とは診断しておらず、神経原性腫瘍や筋原性腫瘍の疑いのもと、摘出術を施行された。2回目の再発以降は当科にて年1回定期的にフォローを行っていたため、CTにて再発を発見できた。

卵巢顆粒膜細胞腫の再発に対して確立された治療はないが、本人と相談の上、化学療法よりも摘出術を優先した。今回の症例は、発育が非常に緩徐で再発部位が後腹膜腔に限局しているため摘出術が可能と判断し、化学療法よりも手術を選択した。

28歳の初発時には、ガイドラインの存在しない年代であり、妊孕性温存を考慮し、術式は左付属器切除術とし、化学療法を行った。47歳の1回目の再発時には術前には卵巢顆粒膜細胞腫の再発を疑っていなかったため、子宮や付属器の摘出は考慮されなかった。52歳時の2回目の再発時には閉経後の状態で、子宮内膜は萎縮していたため、子宮や右付属器の摘出は行わなかった。術前のCT画像で骨盤内リンパ節腫大は認めておらず、術中の肉眼的所見でも骨盤内のリンパ節腫大は認めなかったため、骨盤内のリンパ節郭清も施行しなかった。59歳時の3回目の再発時も、エストラジオールの上昇はなく、子宮および子宮内膜は萎縮のため、子宮内膜細胞診を施行することは困難のため施行されていない。また子宮の摘出も行わなかった。

卵巢顆粒膜細胞腫に対して今まで報告され

ている化学療法のレジメンとしてはPVB療法（シスプラチン+ビンブラスチン+プレオマイシン）、BEP療法（プレオマイシン+エトポシド+シスプラチン）が挙げられる<sup>6)</sup>。いずれも報告例が少なく、確立されたものではなく、初回手術後に術後化学療法を施行したにも関わらず再発を来したことから化学療法の有効性は期待できないと判断し、さらに再発部位が後腹膜領域で限局しており摘出術が可能と判断したため、本症例では再発時に化学療法は選択しなかった。化学療法よりも手術を優先した結果、3回の再発を繰り返したにも関わらず、長期生存を得ている。卵巢顆粒膜細胞腫においては、晩期再発の可能性を念頭におき、患者にも十分な説明の上で診療にあたる必要がある。

## 結 語

初回治療後30年以上の経過で再発を繰り返した稀な症例を経験した。本症例の経験から、卵巢顆粒膜細胞腫の診療においては、治療後長期間の経過観察が肝要であり、晩期再発の可能性を十分念頭において診療にあたる必要性が示唆された。患者にも長期経過後に再発する可能性を十分説明しておくことが重要である。

## 利益相反について

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。

本論文を作成し投稿することに対し verbal consent を得た。

## 参考文献

- 1) 岡島明子, 河野 弘, 木村充志, 他: 初回治療後21年後に再発し、胃粘膜下腫瘍と鑑別困難であった卵巢顆粒膜細胞腫の1例. 日臨外会誌 2008; 69: 452-456
- 2) 柳田 毅, 田村良介, 谷口綾亮, 他: 希有な経過を辿った顆粒膜細胞腫の1例. 青森臨産婦誌 2011; 21: 66-71
- 3) 藤 浩明, 水野 礼, 森 友彦, 他: 20年間で2回の腹腔内再発をきたした卵巢顆粒膜細胞腫の1例. 日臨外会誌 2009; 70: 3689-3693

- 4) 宮崎のどか, 竹田善紀, 古株哲也他: 腹腔鏡下手術後に晩期再発した卵巣顆粒膜細胞腫の1例. 産婦の進歩 2015; 67: 86-94
- 5) Hasiakos D, Papakonstantinou K, Karvouni E, et al. Recurrence of granulosa cell tumor 25 years after initial diagnosis. Report of a case and review of the literature. Eur J Gynecol Oncol 2008; 29: 86-88
- 6) 卵巣がん治療ガイドライン2015年版 日本婦人科腫瘍学会編 181-187 東京: 金原出版, 2015
- 7) Colombo N, Parma G, Zanagnola V. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25: 2944-2951
- 8) Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. Gynecol Oncol 2007; 105: 365-372
- 9) Greets I, Vergote I, Neven P, et al. The role of serum inhibin B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 847-855
- 10) Lee YK, Park NH, Kim JW, et al. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 642-647
- 11) Abu-Restum NR, Restivo A, Ivy J, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2006; 103: 31-34



## 胃癌術後 11 年目に顆粒膜細胞腫に再発・転移した 胃原発印環細胞癌の 1 例

Tumor-to-tumor metastasis: A case report of the signet-ring cell carcinoma of the stomach which recurred and metastasized to ovarian granulosa cell tumor 11 years after the primary stomach surgery

桑山 太郎<sup>1)</sup>

Taro KUWAYAMA

谷垣 佳子<sup>1)</sup>

Keiko TANIGAKI

柴田 万祐子<sup>1)</sup>

Mayuko SHIBATA

山本 和重<sup>2)</sup>

Kazushige YAMAMOTO

佐藤 香月<sup>1)</sup>

Kazuki SATO

平工 由香<sup>1)</sup>

Yuka HIRAKU

豊木 廣<sup>1)</sup>

Hiroshi TOYOKI

加藤 雄一郎<sup>1)</sup>

Yuichiro KATO

田中 卓二<sup>2)</sup>

Takuji TANAKA

岐阜市民病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Gifu Municipal Hospital

**【概要】** 症例は 53 歳。2 妊 2 産。11 年前に胃癌の手術既往あり。不正性器出血を主訴に前医を受診し、CT、MRI を撮影したところ骨盤内に充実性の腫瘍性病変を認めた。また、血中エストラジオールが 49pg/ml と上昇を認めたため、ホルモン産生腫瘍が疑われ当院へ紹介された。MRI では右付属器領域に 84mm 大の T2 強調画像で高信号を呈する内部構造不整な充実性の腫瘍性病変を認め、左子宮付属器にも一部充実性の腫瘍性病変を認めた。開腹手術を施行、右子宮付属器を摘出し迅速病理組織診断に提出したところ、顆粒膜細胞腫を第一に考える所見であったため、単純子宮全摘術、対側子宮付属器切除術を行った。また左外腸骨リンパ節の腫大を認めたため生検を行った。病理組織診断では Call-Exner body を認め顆粒膜細胞腫を認める像の中に印環細胞癌の所見を認めた。免疫化学染色では AE1/AE3、PAS、Mib-1 染色で陽性を示す印環細胞癌を含む低分化腺癌の増殖巣を認め、顆粒膜細胞腫に転移した胃原発の印環細胞癌と考えられた。PET-CT による全身検索を行ったところ、多発骨転移の所見を認めた。当院消化器内科に転科し、化学療法、放射線治療を行ったが状態は徐々に悪化し、術後 8 ヶ月で永眠した。腫瘍—腫瘍間転移 (tumor-to-tumor metastasis: TTM) は稀な現象ではあるが、本症例のように悪性腫瘍の治療歴のある症例では TTM も考慮した管理が望まれる。

**Key Words :** tumor-to-tumor metastasis, granulosa cell tumor, signet-ring cell carcinoma

### 緒 言

一つの腫瘍から他の腫瘍に転移する現象を腫

瘍—腫瘍間転移 (tumor-to-tumor metastasis: TTM) と言い、婦人科領域のみならず各領域の腫瘍での稀な現象として報告されている。胃原発の印環細胞癌が正常の卵巣に転移したものは Krukenberg 腫瘍としてよく知られているが、卵巣腫瘍に転移することは非常に稀である。今回我々は顆粒膜細胞腫に胃原発の印環細胞癌が転移した一例を経験したので報告する。

#### 連絡先:

桑山 太郎

岐阜市民病院 産婦人科

〒466-8550 岐阜県岐阜市鹿島町 7-1

TEL : 058-251-1101 FAX : 058-252-1335

E-mail : dr.taro.0926@gmail.com

### 症 例

53歳。2妊2産。2年前より前医にて子宮内膜症性卵巣嚢胞のためフォローされていた。不正性器出血を主訴に前医を受診し、CT、MRIを撮影したところ骨盤内に充実性の腫瘍性病変を認めた。また、血中エストラジオールが49pg/mlと上昇を認めたため、ホルモン産生腫瘍が疑われ当院へ紹介された。既往歴として11年前に他院で胃癌のため手術を受けている。前医で撮影したMRIでは右子宮附属器領域に84mm大のT2強調画像で高信号を呈する内部構造不整な充実性の腫瘍性病変を認めた。左子宮附属器にも嚢胞様の構造物を認めたが、一部充実性の腫瘍を疑う所見も認められた。また、子宮内膜の肥厚は目立たなかった(図1)。画像からは卵巣悪性腫瘍が疑われたが、表層上皮性・間質性腫瘍よりも性索間質性腫瘍、もしくは胚細胞性腫瘍を疑う所見であった。子宮内膜

細胞診陰性であったが、血中エストラジオール45pg/ml、血中テストステロン1.63ng/mlと上昇を認めた。

まず、右子宮附属器切除術を行い迅速病理に提出した。肉眼的には右卵巣腫瘍は白黄色の充実性腫瘍であり、重量は620gであった(図2)。また、左卵巣にも術前MRIで指摘されていた一部充実性の腫瘍性病変を認めた。迅速病理組織診断の結果は核異型を伴った腫瘍細胞の充実性増殖を認め、顆粒膜細胞腫を第一に考える所見であったため、単純子宮全摘術、左子宮附属器切除術を施行した。また、後腹膜を展開したところ腫大した左外腸骨リンパ節を認めたため、生検を追加した。大網は前述の胃癌の手術時に摘出されたと思われる確認できなかった。手術時間は2時間8分、術中出血量は132mlであった。術後経過は良好であり術後7日目に退院となった。

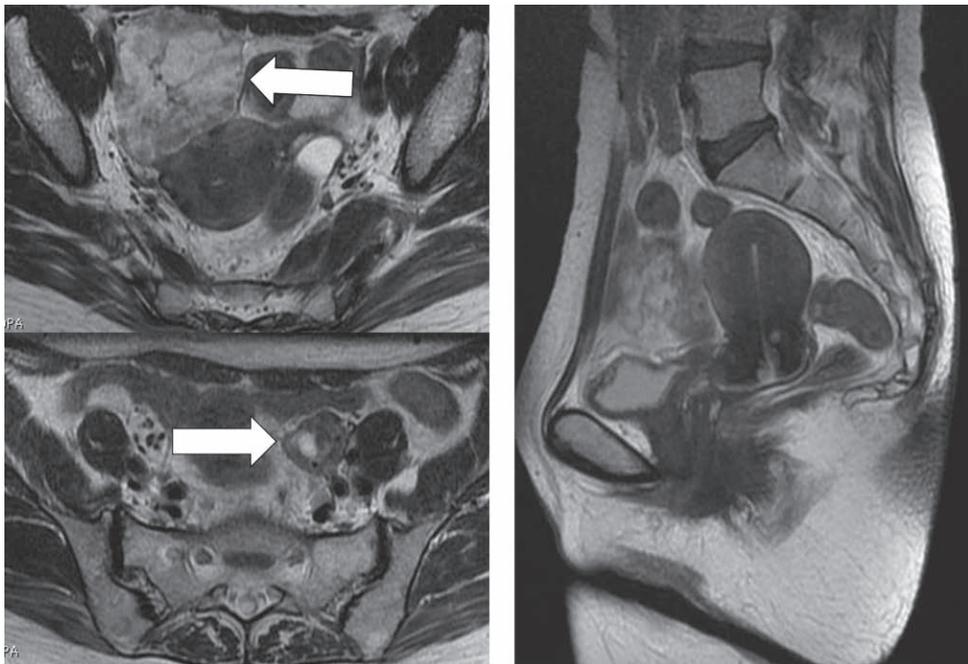


図1 術前MRI

- 左上：冠状断、T2強調画像。右附属器由来と思われる、充実性の腫瘍性病変。(矢印)
- 左下：冠状断、T2強調画像。左卵巣にも嚢胞構造を認めるが、充実部分も認められ転移を否定できない所見(矢印)
- 右：矢状断、T2強調画像。子宮内膜の肥厚は目立たない。



図2 摘出標本

右卵巢腫瘍は白黄色の充実性腫瘍であり、重量は620gであった。左卵巢にも一部充実部分を認めた。

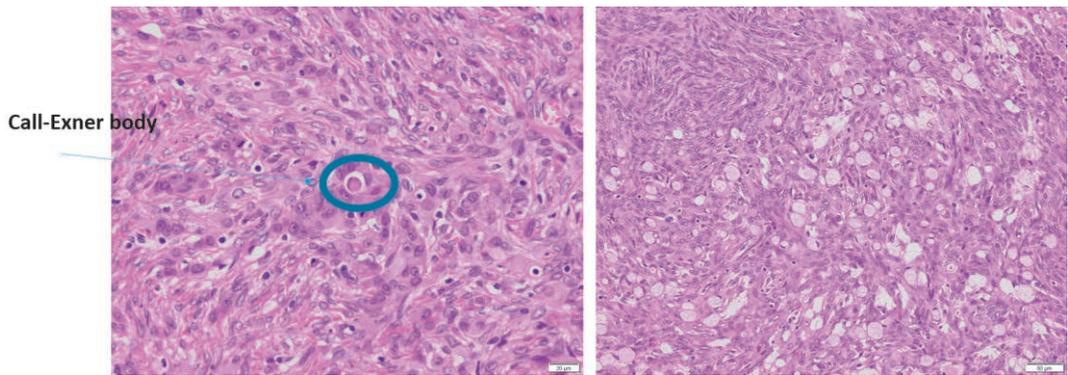


図3 病理組織所見（右卵巢、HE染色）

左：核異型を伴った腫瘍細胞の充実性増殖を背景に Call-Exner body を認め顆粒膜細胞腫を第一に考える像であった。

右：弱拡大では顆粒膜細胞腫の充実性増殖内に印環細胞散見した。

術後病理組織診断では迅速病理組織診断と同様に核異型を伴った腫瘍細胞の充実性増殖を背景に Call-Exner body を認め顆粒膜細胞腫を第一に考える像であったが、その中に印環細胞を散見した（図3）。さらにPAS染色が陽性であり顆粒膜細胞腫内に粘液を産生する細胞の存在が示唆された。免疫染色を追加したところ両側卵巢ともに inhibin- $\alpha$  に陽性であり顆粒膜細胞腫に矛盾しない所見であったが、その中に AE1/AE3 および Mib-1 に陽性であり、高い増殖能を有する上皮細胞由来の悪性腫瘍の存在が

疑われた。病理組織学的には低分化腺癌の卵巢転移を疑う像で、胃などの消化管由来の腫瘍が原発として考慮される像であった（図4）。また、生検したリンパ節に腫瘍の転移を認めた。子宮および腹水細胞診に悪性所見は認められなかった。顆粒膜細胞腫に転移した転移性印環細胞癌か卵巢原発の印環細胞間質性腫瘍を鑑別するため、まず術後に上部消化管内視鏡検査を行ったが、局所再発の所見は認めなかった。11年前の胃癌の病理組織標本を借用し再度検討したところ、低分化腺癌が胃の漿膜面まで達

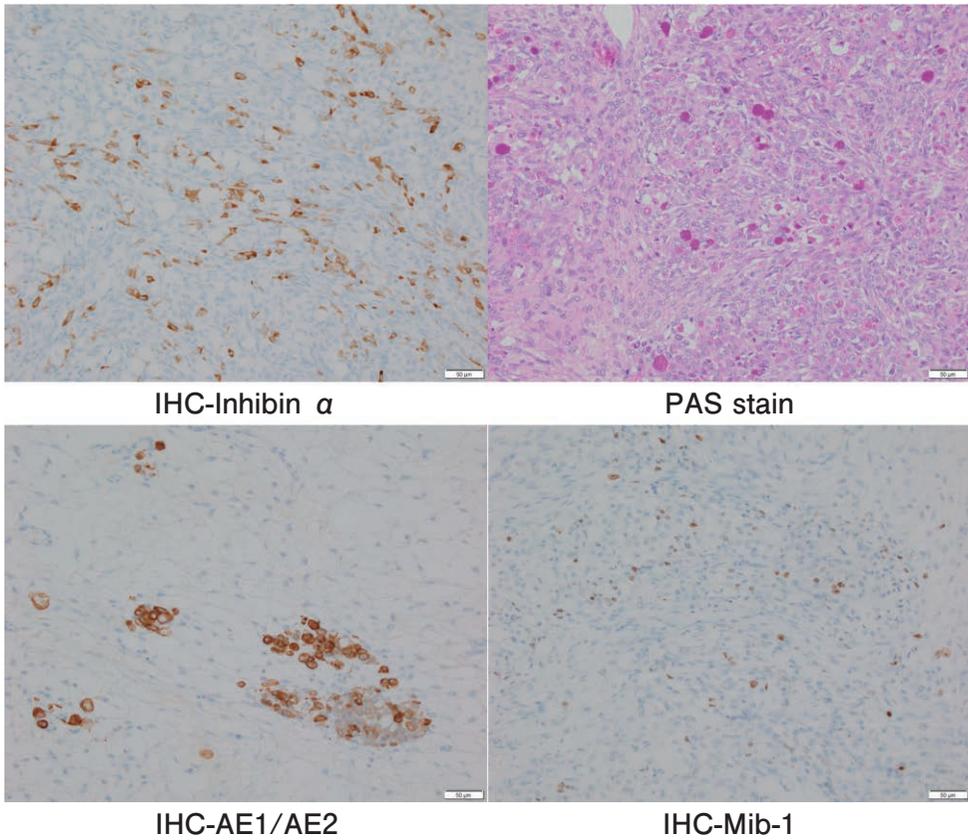


図4 病理組織所見（右卵巣、免疫組織化学染色）

AE1/AE3 (+) (右上)、Mib-1 (+) (左上)、PAS (+) (右下)、inhibin- $\alpha$  (+) (左下)

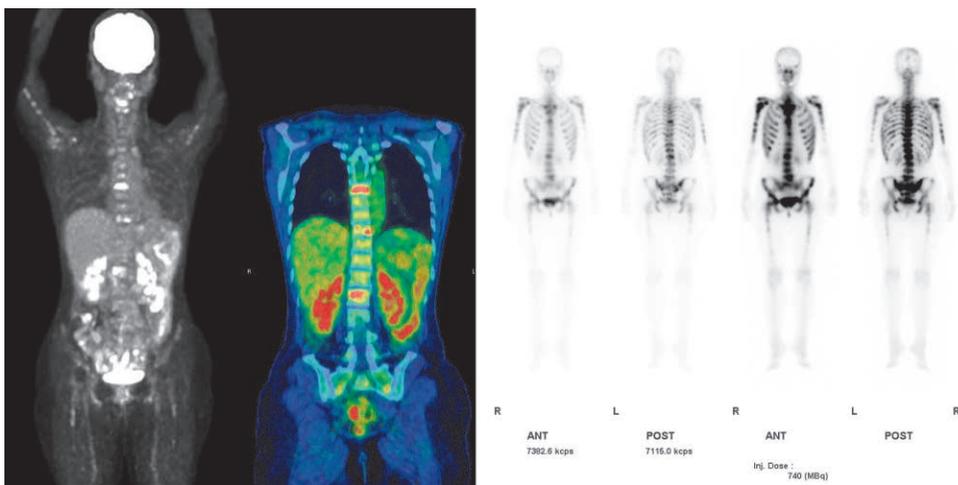


図5 術後の画像所見

左：全身のPET-CT 右：骨シンチグラフィー両側上腕骨や右肩甲骨、胸骨、椎体、骨盤骨、両側大腿骨など骨髄に高集積を認め多発骨転移を強く疑う所見であった。

し腹腔に露出し、腫瘍浸潤部の脈管侵襲が著明であった。以上より、本症例は顆粒膜細胞腫に11年前に切除した胃癌が転移したものと考えられた。

他臓器への遠隔転移評価目的に全身のPET-CT、骨シンチグラフィーを撮影したところ両側上腕骨や右肩甲骨、胸骨、椎体、骨盤骨、両側大腿骨など骨髄に高集積を認め多発骨転移を強く疑う所見であった(図5)。当院消化器内科に転科し、化学療法や骨転移薬に緩和照射を行ったが、効果に乏しく他院緩和ケア科に転院したが、状態は徐々に悪化し術後8ヶ月で永眠した。

### 考 察

TTMの概念は1902年にBerent<sup>1)</sup>により報告され、(1)一つ以上の原発腫瘍が存在する、(2)recipientとなる腫瘍も原発腫瘍でなければならない、(3)donorからrecipientへの転移は直接浸潤や腫瘍塞栓などではない真の腫瘍転移であること、の3項目を満たした場合、TTMと診断され<sup>2)</sup>、本症例は以上の3項目を満たしており、TTMと診断した。

TTMは非常に稀な現象であるため、その発生頻度についての報告は乏しいが、Petraki<sup>6)</sup>らの報告では1981年から2001年の間に

Evangelismos Hospitalで診断された75083例の悪性腫瘍症例のうち、TTMは2例に認められたのみであると報告している。また、TTMの典型例では悪性度の高い上皮性の悪性腫瘍が、良性もしくは悪性度の低い腫瘍に転移するとされている。これまで各診療科において200をこえるTTMの症例が報告されてきた。供腫瘍(donor)として臓器は肺、乳腺、消化管、前立腺、甲状腺の順に多い。一方、受腫瘍(recipient)は腎明細胞癌、肉腫、髄膜腫、甲状腺腫瘍の順に多いとされている<sup>3)</sup>。表1は婦人科腫瘍がdonorまたはrecipientとなったTTMの報告であり<sup>3)-9)</sup>、本症例以前に7例の報告がある。recipientとしては卵巣腫瘍が比較的多く、また7例中全てのdonorが上皮性悪性腫瘍であるのに対し、recipientは7例3例が悪性、3例が境界悪性、1例が良性であり一定の傾向を認めない。しかし腫瘍の発生頻度を考慮すると婦人科腫瘍では性索間質系の腫瘍もrecipientとなりうる可能性があると考えられる。

TTMの機序についても様々な可能性が論じられている。Sellaらによると病態生理学的に二つの大きな理論が存在するといわれている。一つ目が“mechanical theory”であり、recipientは血流が豊富であることや、その血

表1 婦人科領域におけるTTMの報告例

Author	Age	Donor	Recipient	Published Year
Kiyokoba R <sup>4)</sup>	62	胃癌	子宮平滑筋肉腫	2015
Shi L <sup>3)</sup>	41	胃印環細胞癌	卵巣顆粒膜細胞腫	2015
Wimmer JL <sup>5)</sup>	79	子宮内膜癌	外陰扁平上皮癌	2013
Petraki C <sup>6)</sup>	52	腎明細胞癌	子宮腔部腺扁平上皮癌	2003
Arnould L <sup>7)</sup>	63	乳癌	卵巣顆粒膜細胞腫	2002
Perry LJ <sup>8)</sup>	68	乳癌	卵巣繊維腫	1996
Rasmussen RB <sup>9)</sup>	54	子宮腔部扁平上皮癌	卵巣境界悪性腺腫	1992

管構造や解剖学的構造により転移しやすい形態を呈しているため recipient となりうるという理論である。卵巣は大血管より直接血流の支配を受けていること、腹腔内で腹膜に包まれているという解剖学的な特徴により recipient となりやすい臓器として矛盾しない。二つ目は”seed and soil theory”であり、新陳代謝率が低く繊維成分や脂質成分が高い腫瘍が転移先としての環境が良いため定着しやすいという理論である<sup>10)</sup>。顆粒膜細胞腫の間質が莢膜細胞や繊維芽細胞からなる為、recipient となりやすい可能性があると思われた。Peguero らは腎オンコサイトーマに腫瘍間転移した肺原発小細胞癌の症例を報告し、この例を通じてケモカインが重要な役割を果たしているとしている。彼らによれば、肺小細胞癌に受容体である stromal cell-derived factor-1 receptor; fusion (CXCR4) とリガンドである stromal cell-derived factor-1 ligand/SDF1 (CXCL12) が過剰に発現しており、これらが結合することにより様々な腫瘍増殖の経路を活性化し、他の腫瘍に定着するために重要な役割を担っている可能性があるとしている<sup>11)</sup>。今後 TTM の機序を解明するためには分子病理学的検索も重要になってくると考えている。

胃癌治療ガイドラインによると、胃癌術後は5年間のフォローアップを原則としており、5年以上は紹介医、連携医、基本検診、職場検診や人間ドックの有効利用を勧めている<sup>12)</sup>。しかし胃癌術後9年目に発症した Krukenberg 腫瘍の症例<sup>13)</sup>や胃癌術後14年目に発症した Krukenberg 腫瘍の症例<sup>14)</sup>など胃癌の手術後長期にわたり再発なく経過したが Krukenberg 腫瘍を発症する報告が散見されている。本症例では胃癌の術後から11年経過しての再発であったが、本症例は顆粒膜細胞腫の手術と病理組織診断により再発と多発骨転移の診断に至ることができた。稀ではあるものの、悪性腫瘍治療歴のある症例の中には、初回治療から5年以上経過後に婦人科腫瘍への転移・再発をきたす症例があることを念頭におくべきであると思われる。

## 結 語

今回我々は胃癌術後11年後に顆粒膜細胞腫に再発・転移した胃原発印環細胞癌の1例を経験した。婦人科に限らず悪性腫瘍の既往のある症例では、TTM を考慮した管理も必要であると思われた。

また、今後も症例の集積により TTM の機序の解明を試みたい。

## 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

## 参考文献

- 1) Berent W. Seltene metastasenbildung. Zentralbl Allg Pathol. 1902; 13: 406-410
- 2) Ro JY, Sahin AA, Ayala AG, et al. Lung carcinoma with metastasis to testicular seminoma. Cancer 1990; 66: 347-353
- 3) Shi L, Guo Z, Jia Y, et al. Gastric signet-ring cell carcinoma metastasis to bilateral ovarian granulosa cell tumors. Int J Gynecol Pathol. 2015; 34 (2): 126-131.
- 4) Ryo K, Hiroshi Y, Hideki Y, et al. Tumor-To-Tumor Metastasis of Poorly Differentiated Gastric Carcinoma to Uterine Lipoleiomyoma. Case Rep Obstet Gynecol. 2015: 352369.
- 5) Wimmer JL, Coffey DM, Kalpan AL, et al. Tumor-to-Tumor Metastasis With Endometrial Carcinoma Metastatic to Squamous Cell Carcinoma of Vulva. Arch Pathol Lab Med 2013; 137 (12): 1825-1828
- 6) Petraki C, Vaslamatzis M, Petraki K, et al. Tumor to Tumor Metastasis: Report of Two Cases and Review of the Literature. Int J Surg Pathol 2003; 11 (2): 127-135
- 7) Arnould L, Franco N, Soubeyrand MS, et al. Breast carcinoma metastasis within granulosa cell tumor of the ovary: morphologic, immunohistologic, and molecular analyses of the two different tumor cell populations. Hum Pathol 2002; 33 (4): 445-448.
- 8) Perry LJ, Lewis JC, Ball RY. Adenocarcinoma of the breast metastatic to benign ovarian

- fibroma. *Gynecol Oncol* 1996; 62 (3) : 408-410
- 9) Rasmussen RB, Rasmussen BB, Knudsen JB. Metastasis from squamous carcinoma of the cervix stage 1B to a borderline cystadenoma of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71 (1) : 69-71
- 10) Sella A, Ro JY. Renal cell cancer: best recipient of tumor-to-tumor metastasis. *Urology* 1987; 30: 35-38
- 11) Peguero JS, Camacho LH, Kemp B. Chemokine expression in tumor-to-tumor metastasis. *Oncol Lett* 2010; 1 (3) : 449-452
- 12) 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン 第4版 : 金原出版, 2014
- 13) 吉田 修, 西澤祐吏, 徳毛誠樹, 他. 胃癌術後9年目に発症したKrukenberg腫瘍の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2003 ; 36 (7) : 1011
- 14) 瀧川利幸, 赤星 良, 一志 毅, ほか. 胃癌手術後14年目に発症したKrukenberg腫瘍の1例. *外科診療* 1996 ; 38 (4) : 497-500



## 分子標的治療薬ベバシズマブ治療中に小腸穿孔を 発症した再発子宮頸癌の1例

A case of small bowel perforation in a patient with recurrent cervical cancer treated with the molecular targeted agent Bevacizumab.

赤坂美季<sup>1)</sup>  
Miki AKASAKA

平田 徹<sup>2)</sup>  
Toru HIRATA

阪本美登<sup>1)</sup>  
Mito SAKAMOTO

張 凌雲<sup>1)</sup>  
Lingyun ZHANG

紀平知久<sup>1)</sup>  
Tomohisa KIHIRA

奥川利治<sup>1)</sup>  
Toshiharu OKUGAWA

山脇孝晴<sup>1)</sup>  
Takaharu YAMAWAKI

伊勢赤十字病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 三重大学病院 産婦人科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Ise Red Cross Hospital

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Hospital

**【概要】** 再発進行子宮頸癌は化学療法にあまり反応せず、新たな治療法確立が急務となっていた。米国食品医薬品局は、2014年8月、子宮頸癌患者の一部に対する治療にベバシズマブ (Bevacizumab、以下 BEV) を用いることを認めた。日本でも2016年5月から進行再発子宮頸癌に対して BEV が使用可能となった。今回我々は、BEV 治療中に小腸穿孔を発症した再発子宮頸癌の1例を経験したので報告する。症例は72歳。不正性器出血および血便を主訴に当院を受診した。子宮頸部に7cm大の腫瘤があり、子宮頸管内組織診で扁平上皮癌が検出され、子宮頸癌と診断した。MRI 検査で骨盤内リンパ節腫大および直腸腫瘤を認めた。直腸腫瘤の生検にて扁平上皮癌が検出され、直腸転移を伴う子宮頸癌ⅣA期と診断した。イリノテカンとネグブラチンによる化学療法を開始したが、1クール目にGrade3の下痢が出現し、レジメンをパクリタキセルとカルボプラチンに変更した。同レジメンで化学療法を4クール施行したが、治療効果はPDであった。局所制御および上大静脈血栓症群発症予防目的で放射線療法を行ったところ、画像上、病変は消失した。その2ヵ月後、大腿前面リンパ節、頭皮への転移を認めた。パクリタキセルと BEV による化学療法を開始したが、1クール目に重度の骨髄抑制があり、レジメンを BEV 単剤へ変更した。BEV2クール後、下腹部痛と発熱があり受診となった。CT 検査で遊離ガスを認め、緊急開腹術を施行した。小腸漿膜面に約5mm大の腫瘍性病変が集簇して7個あり、その中央に約1cm大の穿孔を認めた。同部位を含む約25cmの小腸を切除した。腫瘍性病変および穿孔部に扁平上皮癌を認めた。術後経過良好で、術後12日目に退院となったが、その後病状が進行し、術後3ヵ月で死亡した。今回の検討では、BEV 関連消化管穿孔は発症時の症状は軽微であった。担癌、化学療法中であるが手術リスクが極めて高いとは言えず、外科的治療を迅速に行うべきと考えた。

**Key Words :** recurrent cervical cancer, Bevacizumab, small bowel perforation

### 連絡先 :

赤坂 美季  
伊勢赤十字病院 産婦人科  
〒516-8512 三重県伊勢市船江1丁目471番2  
TEL : 0596-28-2171 FAX : 0596-65-5304  
E-mail : akamiki517@yahoo.co.jp

### 緒 言

再発・進行子宮頸癌は、化学療法にあまり反応せず、これまでは治療選択肢がほとんどない状況であった。シスプラチン+パクリタキセルが標準的な化学療法として用いられているが、

全生存率の中央値は12カ月未満にとどまっている<sup>1)</sup>。また、1999年の米国国立癌研究所によるクリニカルアラート以降、局所進行疾患へのシスプラチンを加えた同時化学放射線療法が普及してきたことで、シスプラチン耐性の患者が増加しており、新たな治療法確立が急務となっていた。米国食品医薬品局は、2014年8月、子宮頸癌患者の一部に対する治療にベバシズマブ (Bevacizumab、以下 BEV) を用いることを認めた。日本でも2016年5月から進行再発子宮頸癌に対して BEV が使用可能となった<sup>2)</sup>。

今回我々は、BEV 治療中に小腸穿孔を発症した再発子宮頸癌の1例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：72歳、3経妊3経産。

既往歴：特記事項なし。

主 訴：不正性器出血および血便。

現病歴：上記主訴で当院を受診した。経膈超音波検査で子宮頸部に7cm大の腫瘤を認めたが、コルポスコプ上、子宮腔部に病変は認めなかった。子宮頸管内擦過細胞診はSCCで、子宮頸管内組織診で扁平上皮癌が検出され、子宮頸癌と診断した。腫瘍マーカーは、SCCが16.5ng/mlと上昇していた。MRI検査で子宮頸部に7cm大の腫瘤、直腸後壁に20mm大の腫瘤および骨盤内リンパ節腫大を認めた(図1)。下部消化管内視鏡検査を行ったところ、直腸後壁に20mm大の隆起性病変を認めた(図2)。同部位の生検で扁平上皮癌が検出され、直腸転移を伴う子宮頸癌ⅣA期と診断し、化学療法を勧めたところ家族のいる東京での治療を希望され、他院にてイリノテカンとネダプラチンによる化学療法が開始された。1クール目にGrade3の下痢が出現し、以後当院での治療を希望された。レジメンをパクリタキセルとカルボプラチンに変更し、当院で化学療法を4クール施行したが、治療効果はPDで局所の増大および新たに気管支周囲リンパ節転移をきたした。転移リンパ節

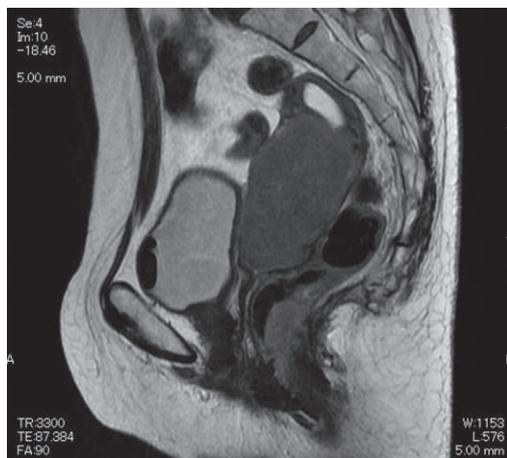


図1 MRI検査所見 (T2強調画像)  
子宮頸部に7cm大の腫瘤、直腸後壁に20mm大の腫瘤および骨盤内リンパ節腫大を認めた。

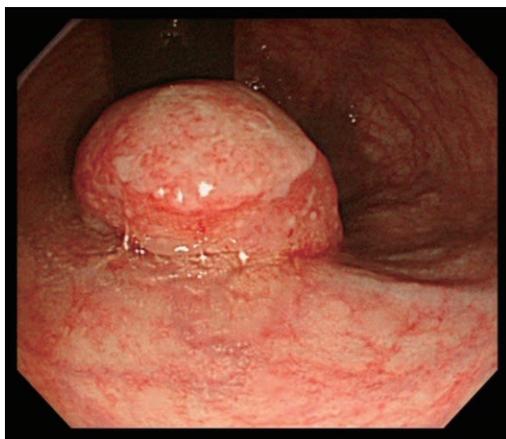


図2 下部消化管内視鏡検査所見  
直腸後壁に20mm大の腫瘤を認めた。

による上大静脈の閉塞があり、局所制御および上大静脈症候群発生子予防目的で放射線療法を行った。放射線療法は、外照射 (全骨盤+大動脈周囲リンパ節、ライナック X線、中央遮蔽なし、50.4Gy / 28fr)、腔内照射 (イリジウム、15Gy / 3fr)、腹腔内転移リンパ節へのブースト照射 (右骨盤内リンパ節 5.4Gy / 3fr、左骨盤内リンパ節 10Gy / 5fr、大動脈周囲リンパ節 5.4Gy / 3fr) および気管支周囲リンパ



図3 放射線療法後MRI検査所見（T2強調画像）  
子宮頸部腫瘍は縮小し、直腸腫瘍は消失していた。

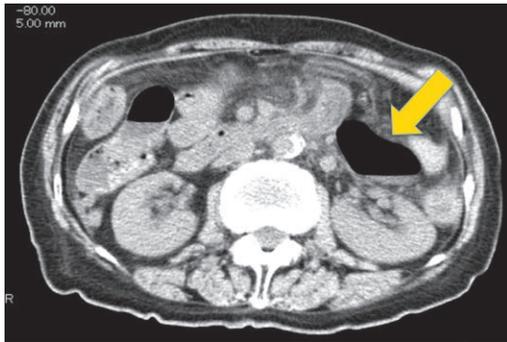


図4 造影CT検査所見  
遊離ガス（矢印）と腹水を認めた。

節への照射（60.0Gy / 30fr）を行った。治療により、子宮頸管内擦過細胞診はNILMとなり、CT/MRI検査上、腫大したリンパ節はみられなくなり、子宮頸部の病変は縮小したが（図3）、血清SCCは19.4ng/mlと高値であった。放射線療法後2ヵ月で、大腿前面リンパ節、頭皮への転移をきたした。この時点で今後の治療方針として、抗癌剤を変更した化学療法、緩

和治療、選択肢の1つとして分子標的治療薬に関する説明を行ったところ、患者が分子標的薬を含む化学療法を希望された。消化管穿孔等の副作用の危険性を含めた十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た上でBEVを含む化学療法を行う方針とした。パクリタキセルとBEV（15mg/kg）の3週毎投与を開始したところ、1クール目にgrade3の血小板減少が出現し、レジメンをBEV単剤へ変更した。BEV2クール後、3クール目のBEVはgrade3の食思不振のため実施できずに経過していた。BEV2クール投与後34日目に徐々に増悪する下腹部痛と37.7℃の発熱があり、救急外来受診となった。

受診時所見：体温37.6℃、血圧165/92mmHg、脈拍数123回/分で、左下腹部を中心に圧痛があったが、反跳痛は認めなかった。血液検査では、WBC 5,200/ $\mu$ l、CRP 2.68mg/dlと急性炎症反応の上昇を認めた。腹部X線検査、CT検査を行ったところ、遊離ガスを認めた（図4）。消化管穿孔の診断で、緊急開腹術を施行した。

手術所見：トライツ靭帯より35cm肛門側の小腸漿膜面に約5mm大の腫瘍性病変が集簇して7個あり、その中央に約1cm大の穿孔を認めた（図5-1）。同部位を含む約25cmの小腸を切除した。小腸粘膜に潰瘍性病変を4箇所認め、その一つに穿孔（1.3cm×1.7cm）を認めた（図5-2）。

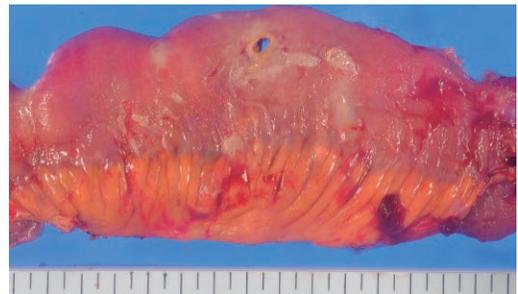


図5-1 摘出標本の肉眼所見（漿膜面）  
小腸漿膜面に約5mm大の腫瘍性病変が集簇して7個あり、その中央に約1cm大の穿孔を認めた。

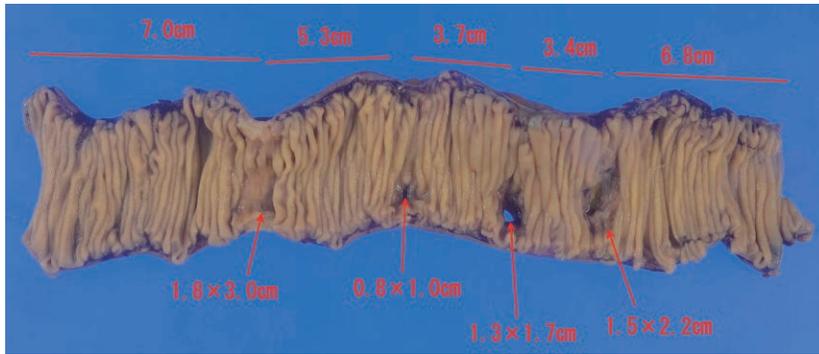


図 5-2 摘出標本の肉眼所見（粘膜面）

小腸粘膜に潰瘍性病変を4箇所認め、その一つに穿孔（1.3cm × 1.7cm）を認めた。

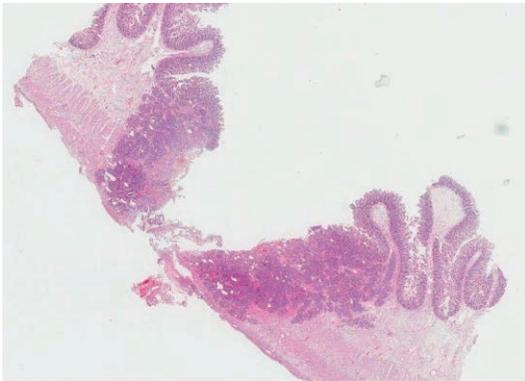


図 5-3 摘出標本の病理組織所見（HE 染色 × 40）  
粘膜下層から漿膜面にかけて連続する腫瘍病巣を認めた。

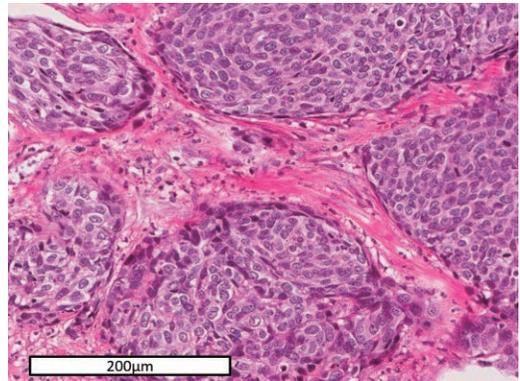


図 5-4 摘出標本病理所見（HE 染色 × 400）  
核腫大・大小不同を示す異型扁平上皮が胞巣状に浸潤増殖していた。

病理組織所見：弱拡大で、粘膜下層から漿膜面にかけて連続する腫瘍病巣を認めた（図 5-3）。強拡大では、核腫大・大小不同を示す異型扁平上皮が胞巣状に浸潤増殖していた（図 5-4）。

術後経過：術後経過良好で、術後 12 日目に退院となったが、その後病状が進行し、術後 3 ヶ月で癌死となった。

### 考 察

2013 年 6 月、米国臨床腫瘍学会において、GOG240 第 3 相試験の結果が発表された。化学療法に BEV を併用することで、これまで治療選択肢がほとんどなかった再発・進行子宮頸

癌の全生存期間、無増悪生存期間、奏効率を、いずれも有意に改善することが明らかにされた<sup>3)</sup>。これをもって米国食品医薬品局は、2014 年 8 月、子宮頸癌患者の一部に対する治療に BEV を用いることを承認するに至った。日本でも 2016 年 5 月から進行再発子宮頸癌に対して BEV が使用可能となった<sup>2)</sup>。

BEV の有害事象には、高血圧、蛋白尿、創傷治癒遅延、静脈血栓塞栓症などがあり、軽症であることが多いとされているが、重篤な副作用として、消化管穿孔を起こすことが指摘されている。卵巣癌に対する BEV 併用療法を検討した GOG 218 試験では BEV 併用療法による

消化管穿孔は1,215例中33例(2.7%)であった<sup>4)</sup>。また、進行再発子宮頸癌に対するBEV併用療法を検討したGOG 240試験では、消化管穿孔は218例中5例(2.3%)であり、卵巣癌における報告と同程度であった<sup>3)</sup>。本邦での再発・進行子宮頸癌に対するBEV併用療法の報告では、消化管穿孔は7例中0例であった<sup>2)</sup>。本邦での再発・進行子宮頸癌に対するBEV併用療法市販後調査では、消化管穿孔は1,020例中21例(2.05%)であり、GOG 240試験の結果とほぼ同等であった<sup>5)</sup>。

大腸癌に対するBEV併用療法を検討した報告では、BEV関連消化管穿孔の危険因子として、放射線照射の既往を指摘している<sup>6)</sup>。しかしながら、再発・進行子宮頸癌ではその大部分が放射線療法後でありながら、消化管穿孔の発生率は卵巣癌における消化管穿孔の発生率と変わりなく、放射線療法はBEV関連消化管穿孔の危険因子とは考えにくいと思われる。その理由として、BEV併用療法では、放射線単独療法後3週間未満、同時化学放射線療法後6週間未満の症例は除外しており、その間に組織の回復があるのではないかと考えられる。

BEVによる消化管穿孔の病理組織学的な機序は十分に解明されてはいないが、腸管壁へ浸潤した腫瘍の壊死によるもの他、癌性腹膜炎からの腸閉塞による穿孔、腸間膜血管の血栓や攣縮によるもの等が考えられている<sup>7)</sup>。本症例は、腸管壁に浸潤した腫瘍の壊死による穿孔であったと思われる。

今回我々は、再発子宮頸癌に対するBEV投与後に小腸穿孔を発症した症例を経験した。BEV関連消化管穿孔は発症時の症状は軽微であった。担癌、化学療法中であったが、手術リスクが極めて高いとは言えず、外科的治療を迅速に行うべきと考えた。BEV投与に際しては、特に、症例毎の背景を考慮し、治療合併症を十

分に理解・説明した上で投与することが肝要であると考えた。

#### 利益相反の有無

開示すべき利益相反はありません。

#### 文 献

- 1) David HM, John AB, Richard P, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 3113-311
- 2) Sugiyama T, Mizuno M, Aoki Y, et al. A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent Bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 47: 39-46
- 3) Krishnansu ST, Michael WS, Harry JL, III, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734-743
- 4) Robert AB, Mark FB, Michael AB, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483
- 5) アバスチン®点滴静注用100mg/4ml、400mg/16ml 1年間の副作用収集状況のご報告-進行又は再発の子宮頸癌- 報告書の対象期間 2016年5月23日～2017年5月22日。中外製薬株式会社
- 6) Saif M, Elfiky A, Salem R, et al. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1860-1869
- 7) Takano M, Kikuchi Y, Kato M, et al. Bowel perforation associated with bevacizumab therapy in recurrent ovarian cancers without bowel obstruction or bowel involvement. *Jpn J Cancer Chemother* 2008; 35: 1981-1984



# 妊娠中に悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫と診断された一例

A case of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary during pregnancy

大塚 かおり  
Kaori OTSUKA

竹中 基記  
Motoki TAKENAKA

菊野 享子  
Kyoko KIKUNO

尹 麗梅  
Rimei YIN

上田 陽子  
Yoko UEDA

山本 志緒理  
Shiori YAMAMOTO

志賀 友美  
Tomomi SHIGA

森重 健一郎  
Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine

**【概要】** 今回我々は術前評価で成熟嚢胞性奇形腫 (mature cystic teratoma; MCT) と診断した妊娠中の20代女性に対して腹腔鏡補助下右卵巢腫瘍摘出術を施行したところ、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫と診断された症例を経験したため報告する。

症例は28歳、初産。自然妊娠成立後6cm大の右卵巢腫瘍を指摘された。その後短期間で急激な増大傾向を認めたため精査目的に当科紹介となった。骨盤単純MRIでは画像上MCTと考えられた。腫瘍マーカーはCA19-9の上昇のみ認めた。妊娠15週時、腹腔鏡補助下右卵巢腫瘍摘出術を施行した。病理結果は右MCTの悪性転化(扁平上皮癌)であった。術後施行した全身評価で遠隔転移は無いと判断し、妊娠19週時、腹式右付属器摘出術を施行した。これらの結果よりFIGO I C1期と診断した。その後当科で周産期管理を行い妊娠41週2日に経陰分娩となった。産褥経過は良好で、産後4ヶ月経過した現在も再発や転移を疑う所見は認めず外来経過観察中である。悪性転化を伴うMCT、特に若年発症の症例は稀であり、診断・治療方針の決定に苦慮する。卵巢癌における妊孕性温存手術が許容出来る対象としては、IA期の非明細胞・grade1または2である。ただしIC期に関しては一定のエビデンスが得られておらず、本症例に関しては本人・家族と相談の上、今回は患側付属器摘出のみを追加で行い、妊娠継続する方針とした。分娩後4ヶ月が経過したが、画像上再発や転移の所見は認めていない。本症例の様なケースでは治療方針に関して議論の余地を残しているが、I期であれば慎重な経過観察も可能と考える。

**Key Words :** *mature cystic teratoma, malignant transformation, squamous cell carcinoma, laparoscopy, pregnancy*

## 緒言

成熟嚢胞性奇形腫 (mature cystic teratoma;

MCT) は若年女性で最も頻度の高い胚細胞腫瘍である。しかし悪性転化を伴うMCTはMCT全体の約2%を占め、この好発年齢は45-60歳である。

今回我々は、20代妊娠女性のMCTに対し、妊娠15週で腹腔鏡補助下右卵巢腫瘍摘出術を施行後、病理結果でMCTの悪性転化(扁平上皮癌)と診断された症例を経験した。

### 連絡先:

大塚 かおり

岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1番1

TEL: 058-230-6000 FAX: 058-230-6080

E-mail: kaori\_60@gifu-u.ac.jp

妊娠中に発見される付属器腫瘍は超音波検査の普及と共に増加している。重要なのは良悪性の判断であるが、悪性を疑う超音波所見としては、壁の肥厚や結節、内腔への乳頭状隆起、充実性部分の存在が重要な所見である。ただし実際には診断に迷う場合も多く、MRIを併用する事が望ましい。それらによって行われた診断を基に妊娠中の付属器腫瘍の取り扱いは、「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017」のCQ504「妊娠中に発見された付属器腫瘍の取り扱いは？」の頁に、以下の様に記載されている。良性腫瘍が疑われる場合には、原則的に非妊娠時の対応に準じて、手術療法か経過観察を選択する (C)、悪性または境界悪性腫瘍が疑われる場合、大きさや週数にかかわらず原則として手術を選択する (B)。

今回のような10cmを超える卵巣腫瘍に対しては破裂や分娩時障害の頻度、悪性腫瘍の可能性が高まるので手術を勧める報告が多い<sup>2)</sup>。

本症例の様に術後の永久病理検査でMCTの悪性転化と診断された症例に関する取り扱いであるが、症例数が限られておりコンセンサスの得られた方針はない。それ故今回の様に永久病理結果でMCTの悪性転化と診断される症例の場合、年齢や出産歴によっては初回手術が付属器腫瘍摘出術となる可能性が高い。本性例は妊娠中である事に加え、初産であることから治療方針を決定することに難渋しており、若干の文献的考察も加えて報告する。なお今回の症例報告にあたり本人からは書面での同意を取得している。

## 症 例

症例は28歳、初産。既往歴・家族歴に特記事項なし。自然妊娠成立後、妊娠9週で近医クリニックを受診し、CRLより予定日を決定された。その際6cm大の右卵巣腫瘍を認めた。その後も卵巣腫瘍は徐々に増大し、妊娠13週時には約10cm大まで増大したため精査目的に当科紹介となった。当科初診時の診察所見は、経陰エコーで骨盤右側に11×8cm大の腫瘍を認めた。胎児発育は週数相当、羊水量異常無く、胎動は活発であった。腫瘍マーカーはCA19-9 522.1 U/ml、CA125 31.0 U/ml、SCC 1.1 ng/mlとCA19-9が上昇していた。

骨盤部単純MRIでは、腫瘍内に脂肪抑制される部分が存在し、放射線科読影結果はMCTと考えられた。悪性所見の指摘はなかった(図1)。以上より、MCT合併妊娠として腹腔鏡補助下の腫瘍摘出術を予定した。妊娠15週、腹腔鏡補助下右卵巣腫瘍摘出術を行った。皮膚切開は臍下5mm、恥骨上3横指の高さで3cmの計2カ所で行った。ダグラス窩から膀胱子宮窩に腫瘍を持ち上げ手術を行った。右卵巣を体外搬出する際、腫瘍内容を吸引し、その過程で腫瘍内容の一部が腹腔内へ漏出した。左卵巣は肉眼的には正常卵巣と考えられた(図2)。摘出標本上明らかな悪性を疑う所見を認めなかったが、永久病理ではMCTを主体として2mmほどの扁平上皮癌の所見を指摘された(図3)。妊娠18週時、全身の造影CTを施行したところ明らかな局所再発や転移の所見を認めなかった。それらを踏まえ、当科からは以下の3つの方針を患者家族へ提示した。①妊娠継続は断念

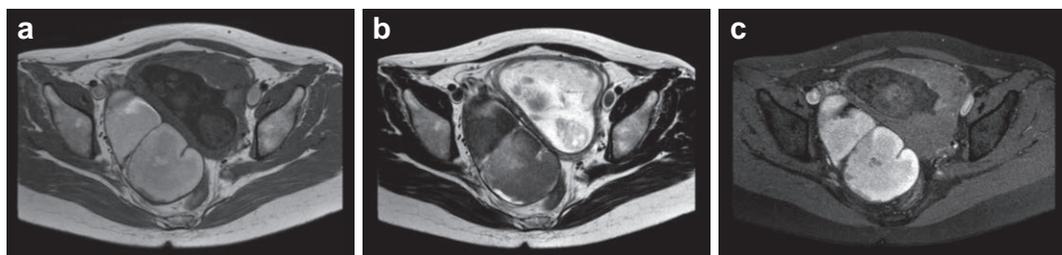


図1 (a) 術前のMRIT1強調像、(b) MRIT2強調像、(c) 脂肪抑制像  
腫瘍内に脂肪抑制される部位を認め画像上MCTと診断された。

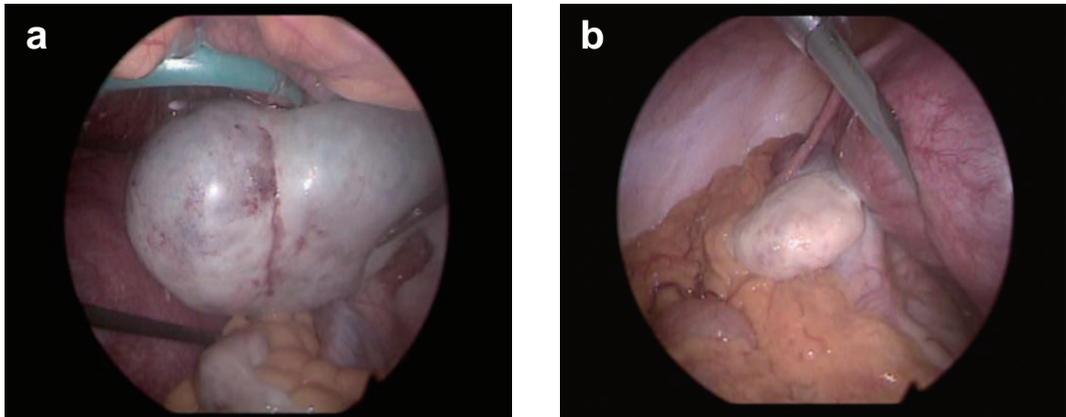


図2 (a) 摘出前の右卵巣腫瘍、(b) 左卵巣の腹腔鏡所見  
肉眼的な異常所見は認めない。

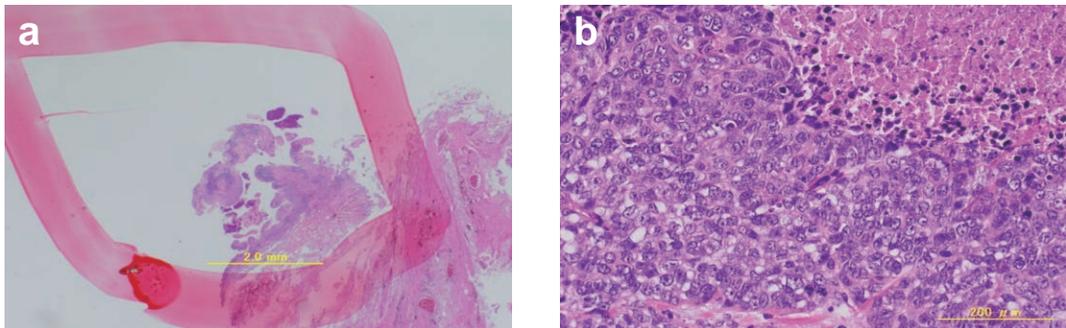


図3 (a) 摘出前の右卵巣腫瘍、(b) 強拡大像 (400倍)

- (a) MCT 主体であったが赤丸で囲った部位に SCC を指摘、病変部位は 2mm であった。  
(b) 重曹扁平上皮に異型細胞が増殖、壊死像あり、明らかな脈管侵襲は認めない。

し卵巣癌根治術に準じた手術治療を行う、②可及的速やかに開腹手術を行い腹腔内精査に加えて右付属器摘出を行う、③追加治療は行わずに経過観察をする。患者家族は②を選択されたため、妊娠 19 週で腹式右付属器摘出術を施行した。大網を含め腹腔内に明らかな播種や転移を疑う所見は認めなかった。永久病理では右付属器に残存病変は認めなかった。また腹水細胞診は陰性であった。以上より進行期分類は IC1 期 (FIGO 2014) と診断した。その後当科で周産期管理を継続した。妊娠 29 週時に単純 CT で全身評価を行ったが明らかな転移は認めなかった。予定日超過のため妊娠 41 週で入院となり、妊娠 41 週 2 日 3760g の女児を Ap8/10 で経陰分娩された。産褥経過は良好で、産後

2 ヶ月の時点で単純 CT を施行し明らかな再発や転移の所見が無いことを確認の上、現在外来で慎重に経過観察を行っている。

### 考 察

MCT の悪性転化は 0.17-2% の頻度で起こると言われている。その中の 80% は組織型が扁平上皮癌の症例であり最も頻度が高い<sup>3)</sup>。術前に MCT の悪性転化 (扁平上皮癌) を診断することは難しく、多くは術後の永久病理で診断が確定している。Kido らによると、MCT の悪性転化を MRI で疑う所見は、腫瘍内の充実部分や壁在結節、他臓器への浸潤が指摘されている<sup>4)</sup>。またその他の術前の予測因子として、年齢、腫瘍サイズ、腫瘍マーカーに関する報告

は多い。Park らは年齢が 50 歳以上、充実部分を伴う腫瘍で径が 10cm 以上であることをリスク因子であると報告しており<sup>5)</sup>、また Black らは同じく年齢が 50 歳を超えており、腫瘍径が 18cm 以上でリスクが上昇すると報告している<sup>6)</sup>。Mori らは MCT の悪性転化と診断された 39 名の解析から 45 歳以上かつ SCC 抗原が 2.5 ng/ml より上昇している場合、感度 77%、特異度 96% であったと報告している<sup>7)</sup>。腫瘍マーカーに関しては SCC や CA125 が有用という報告があるが、一定の見解は得られていない。しかしこれらの報告から、術前の MRI 所見に加え、年齢、腫瘍径、腫瘍マーカーを考慮することは、悪性転化のリスクが高いと考えられる症例に対して術式を検討する一助になると考えられる。

本症例と同様に、妊娠中に手術を行い術後 MCT の悪性転化（扁平上皮癌）と診断された症例を 4 例認めた。4 例中 2 例は患側付属器摘出術を施行され<sup>8) - 9)</sup>、残りの 2 例は本症例と同様に患側腫瘍摘出術が施行されていた。腫瘍摘出術を施行された 2 症例の経過であるが、1 例はその後追加で患側付属器摘出術を施行後、妊娠継続し分娩後も追加治療はせず経過観察されていた<sup>10)</sup>。もう 1 例は妊娠中の追加治療は行わず、妊娠 36 週で患側付属器摘出術を施行するために選択的帝王切開が行われたが、その時点で患側卵巣に局所再発を認め、術後 BEP 療法を 3 クール施行されていた<sup>11)</sup>。これらの 4 例はどれも治療後の再発は無く経過していた。

妊娠中でなくとも若年発症の場合には妊孕性温存について考慮する必要がある。悪性転化に関する診断精度を高めるものとして、FDG-PET の有用性を指摘するものがある<sup>12)</sup>。また子宮摘出を含め再手術・追加手術を施行しない場合には、化学療法を追加している報告が見られた<sup>13)</sup>。いずれも短期的には再発無く経過しているが、長期的な予後に関しては不明である。また成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化は悪性度が高く、二期的な手術までかなり進行していた報告もある<sup>14)</sup>。妊孕性温存を選択する場合

は、再発のリスクに関しても十分インフォームドコンセントを行う必要があると考えられた。

妊娠中ではないが I 期の悪性転化を伴う MCT（扁平上皮癌）50 例に施行されていた治療をみると、患側付属器摘出術のみ施行された症例から子宮全摘に両側付属器摘出、大網切除を追加した症例まで多様であった。しかし患側腫瘍摘出術のみの症例は 1 例もなく、少なくとも患側腫瘍摘出術にとどめず患側付属器摘出術までは施行する方が安全であると考えられた。

また MCT の悪性転化に対する術後補助療法に関しては、化学療法、放射線治療、放射線同時化学療法など報告は多岐に渡るが、一定の見解は得られていないのが現状である。本症例は 1 度目の手術時に腫瘍内容液が一部漏出したため IC1 期となったが、手術時の永久病理標本では扁平上皮癌の部位がわずかに 2mm であり、また明らかな脈管侵襲を認めなかった。また追加で施行した右付属器からは残存病変の指摘は無く、腹腔内にも肉眼的に確認できる病変は指摘されなかった。I 期の症例は II 期以上と比べ予後良好であること<sup>3)</sup>、現在産後 4 ヶ月が経過するが画像上の再発兆候が無いことから、本症例に対しては術後補助療法を施行せず慎重な経過観察を続けている。

Ia 期と Ic 期で予後に関する大きな差は指摘されていないものの、術前 MRI 所見に加え腫瘍径や腫瘍マーカーなども考慮し術式を検討することは重要と考えられた。

## 文 献

- 1) Mariam Naqvi, Anjali Kaimal. Et al. Adnexal masses in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2015; 56 (1): 93-101
- 2) de Haan J, Verheecke M, Amant F. Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn*.2015;7:25-31
- 3) A Hackethal, D Brueggmann, H-R Tinneberg, et al. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1173-80

- 4) A Kido, K Togashi, I Konishi, et al. (1999) Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation: MR appearance. *AJR American journal of roentgenology* 172: 445-449
- 5) An-Jen Chiang, Min-Yu Chen, Chia-Sui Weng, et al. Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma into squamous cell carcinoma: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Journal of Gynecol Oncol.* 2017 Sep; 28 (5) : e69
- 6) Black JD, Roque DM, Pasternak MC, et al. A series of malignant ovarian cancers arising from within a mature cystic teratoma: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 792-7
- 7) Y Mori, H Nishii, K Takabe, et al. (2003) Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 90: 338-341
- 8) Nae-Ri Yun, Jung-Woo Park, Min-Kyung Hyun, et al. Squamous cell carcinoma arising in an ovarian mature cystic teratoma complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2013; 56 (2) : 121-125
- 9) Helen Diana Budiman, Alexander Burges, Klaus Friese, et al. Squamous cell carcinoma arising in a dermoid cyst of the ovary in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* (2010) 281: 535-537
- 10) Keiko Mekar, Shigeru Kamiyama, Hitoshi Masamoto, et al. Squamous cell carcinoma arising in an ovarian mature cystic teratoma complicating pregnancy: a case report. *Arch Gynecol Obstet* (2008) 278: 287-290
- 11) Renu MISRA, Smriti AGARWAL, Lalit KUMAR, et al. Squamous cell carcinoma arising in a dermoid during pregnancy. 2009 *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists*; 49: 328-339
- 12) Takashi Ushiwaka, Yusuke Ujihara, Tammi Tuzuki, et al. Effectiveness of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in the diagnosis of mature cystic teratoma with malignant transformation: A case report. *Mod Trends in Obstet Gynecol* (2013) ; 62 No.2: 177-182
- 13) Hirotooshi Tanimoto, Takanori Yokoyama, Yuko Takao, et al. A case of juvenile mature cystic teratoma of the ovary with malignant transformation. *Mod Trends in Obstet Gynecol* (2012) ; 61 No.1: 55-58
- 14) Kuniko Utsugi, Hidetaka Nomura, Sanshiro Okamoto, et al. A 33-year-old patient with malignant transformation of a mature cystic teratoma that was diagnosed during laparoscopic cystectomy: The pitfalls of diagnosis. *Japanese journal of Gynecol Obstet endoscopy* (2016) ; 32: 309-313



# 当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する取り組み

Clinical efforts to hereditary breast and ovarian cancer in our hospital

安井 啓 晃 <sup>1)</sup> Hiroaki YASUI	内 海 史 <sup>1)</sup> Fumi UTSUMI	池 田 芳 紀 <sup>1)</sup> Yoshiki IKEDA
林 祥太郎 <sup>1)</sup> Shotaro HAYASHI	伊 藤 由美子 <sup>1)</sup> Yumiko ITO	森 山 佳 則 <sup>1)</sup> Yoshinori MORIYAMA
芳 川 修 久 <sup>1)</sup> Nobuhisa YOSHIKAWA	西 野 公 博 <sup>1)</sup> Kimihiro NISHINO	大 須 賀 智 子 <sup>1)</sup> Satoko OSUKA
新 美 薫 <sup>1)</sup> Kaoru NIIMI	鈴 木 史 朗 <sup>1)</sup> Shiro SUZUKI	後 藤 真 紀 <sup>1)</sup> Maki GOTO
小 谷 友 美 <sup>1)</sup> Tomomi KOTANI	岩 瀬 明 <sup>1)</sup> Akira IWASE	梶 山 広 明 <sup>1)</sup> Hiroaki KAJIYAMA
角 田 伸 行 <sup>2)</sup> Nobuyuki TSUNODA	菊 森 豊 根 <sup>3)</sup> Toyone KIKUMORI	
森 川 真 紀 <sup>4)</sup> Maki MORIKAWA	吉 川 史 隆 <sup>1)</sup> Fumitaka KIKKAWA	

名古屋大学医学部附属病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 同 腫瘍外科<sup>2)</sup>, 同 乳腺内分泌外科<sup>3)</sup>,  
同 遺伝カウンセリング室<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup> Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup> Division of Genetic Counseling, Nagoya University Graduate School of Medicine

**【概要】** [目的] 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) は癌抑制遺伝子である *BRCA1* 及び *BRCA2* の遺伝子変異が主に関与しており、上記遺伝子変異を持つ患者群では遺伝子変異をもたない群と比較し、乳癌及び卵巣癌の発生率が高い。リスク低減乳房切除術 (RRM) やリスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) は乳癌及び卵巣癌、卵管癌の発生率を低下させることが近年明らかとなってきており今後、施行症例の増加が予想される。HBOC に対する社会的注目度も高く、当院では 2014 年 8 月 27 日より HBOC 遺伝カウンセリングを開始した。一方で遺伝カウンセリング、及び遺伝学的検査についてはこれまで各施設が手探りの中で模索してきたのが現状である。本研究では遺伝カウンセリング開始後から現在に至るまでの当院における現状を報告する。[方法] 2014 年 8 月 27 日から 2017 年 7 月 31 日までに遺伝カウンセリングを実施した症例を後方視的に検討した。[結果] 遺伝カウンセリングを実施した件数は合計 23 件であった。クライアントは 30 代が 8 例 (34.8%) と最も多かった。癌未発症例は 2 件 (8.7%) であった。癌発症例では全例に乳癌を発症しており、乳癌卵巣癌との既発症は 5 件 (21.7%) であった。受診動機は術式選択が 6 件 (26.1%)、対側乳癌発症リスクおよび卵巣癌発症リスクを心配する、が 11 件 (47.8%) であった。両親から自身へと遺伝しているかどうか心配する、が 5 件 (21.7%) であり、娘への遺伝を心配する、が 1 件 (4.3%) であった。遺伝カウンセリングを実施した後、実際に遺伝学的検査を受検したのは 13 件 (56.5%) であり、そのうち *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性は 4 件 (30.8%) であった。うち 2 例は手術術式の選択のため実施した遺伝学的検査で変異陽性となり、検査が治療内容決定に重要な役割を果たしたと考えられた。

## 連絡先：

安井 啓 晃

名古屋大学医学部附属病院 産婦人科

〒466-8550 愛知県名古屋市中昭和区鶴舞町 65

TEL : 052-744-2261 FAX : 052-744-2268

E-mail : hiroaki-yasui3@med.nagoya-u.ac.jp

**Key Words :** *BRCA1, BRCA2, genetic*

*counseling, hereditary breast and ovarian cancer syndrome*

## 緒 言

HBOC は主に *BRCA1* 及び *BRCA2* の遺伝子変異が原因となり乳癌、卵巣癌を発症する。RRM や RRSO の有効性が報告されて以来<sup>1)</sup>、近年上記手術を導入する施設も増えてきている。また *BRCA1*、*BRCA2* 遺伝子変異を有する乳癌や卵巣癌に対し PARP 阻害剤が有効であるという報告も散見され、今後 *BRCA* 遺伝子変異を有する乳癌卵巣癌治療が変化する可能性がある。当院ではこのような状況を踏まえ、2014 年から遺伝カウンセリングを開始した。現在開始後約 3 年が経過し、現状の把握と今後の展望のため自験例につき後方視的検討を施行した。

## 方 法

2014 年 8 月 27 日から 2017 年 7 月 31 日までに遺伝カウンセリングを実施した 23 例について後方視的に検討し、*BRCA* 遺伝学的検査で陽性となった 4 例につき症例報告を行う。また NCCN Guidelines Version 2. 2017 を簡略化し、腫瘍遺伝専門医紹介の基準および、*BRCA* 遺伝学的検査の基準にどの程度該当するかの評価を施行した。

## 結 果

遺伝カウンセリングを実施した結果を表 1 に示す。検査実施年齢は 30 代が 8 件 (34.8%) と最も多かった。クライアントは 2 件の未発症症例を除き、全例に乳癌を発症しており、うち 5 例 (21.7%) は卵巣癌既発症であった。遺伝カウンセリングの受診動機は、対側乳癌発症及び卵巣癌発症リスクを心配する、が 11 件 (47.8%) と最も多く、健側乳房のリスク軽減乳房切除を含めた治療方法の選択、が 6 件 (26.1%)。また両親より自身への遺伝を心配する、が 5 件 (21.7%)、娘への遺伝を心配するが 1 件 (4.3%) であった。遺伝カウンセリングを経たのち *BRCA* 遺伝学的検査を施行した例は 13 件 (56.5%) であり、そのうち実際に *BRCA* 遺伝子変異陽性は 4 件 (30.8%) であった。*BRCA* 遺伝学的検査を実施した 13 件の

うち *BRCA1/2* 遺伝子全てのエクソン領域及び、エクソンとイントロンの境界領域の全塩基配列を解析する Sequence by Synthesis 法、及びエクソン領域の比較的大きな欠損を検出する MLPA 法を行う HBOC スクリーニング検査が 8 件 (61.5%)、HBOC スクリーニングと内容は同等であるが、検査結果が出るまでの時間が早く術式決定の際などに多く用いられるクイック HBOC 検査は 5 件 (38.5%) であった。血縁者への遺伝に関する受診動機の内訳としては、子供への遺伝を心配するが 10 件 (43.5%)、まだ挙示希望の段階であるが、生まれてくる子供への遺伝を心配するが 1 件 (4.3%)、双子の妹への遺伝を心配するが 1 件 (4.3%)、妹への遺伝を心配するが 1 件 (4.3%) であった。クライアントのうち乳癌発症年齢がもっとも若かった患者は 28 歳で発症、卵巣癌発症年齢がもっとも若かったものは 46 歳であった。

表 2 に乳癌卵巣癌の遺伝的評価基準 (NCCN ガイドライン簡略化)、表 3 に *BRCA1/2* 遺伝学的検査基準 (NCCN ガイドライン簡略化) を示す。表 4 に遺伝的評価基準にどの程度合致したか示す。本研究では全症例に NCCN の遺伝的評価基準を満たした。表 5 に *BRCA* 遺伝学的検査の基準にどの程度該当したかどうかを示す。癌未発症症例の検査は NCCN ガイドラインでは家系内の患者で検査を行えない場合のみ考慮するとのこともあり、未発症症例に関しては評価を行わなかった。1 件を除いた全例に NCCN の検査基準を満たした。その 1 件は父に膵臓癌の既往があり HBOC の可能性を心配されていたことと、*BRCA1/2* の変異がもし見つかった場合、両側乳房全摘術を希望されクイック HBOC 検査を実施したが結果は陰性であった。

次に *BRCA* 遺伝学的検査陽性例についての症例報告を行う。

### 《症例 1》

32 歳女性。既往に原発性アルドステロン症を認め当院糖尿病内分泌科に通院中。特記すべき家族歴なし。超音波検診にて乳癌疑いの指摘

表1 当院における遺伝カウンセリング全症例

症例	遺伝カウンセリング時の年齢	既往歴	家族歴	受動動機	対血縁者*	遺伝子検査	結果	遺伝カウンセリング日時
1	55歳	若年性左乳癌(44歳)、右若年性乳癌** (50歳)	異時両側乳癌(妹)	卵巣癌リスク	娘	HBOCスクリーニング	陰性	2014年8月
2	37歳	若年性右乳癌(36歳)	若年性乳癌(母)	自身への遺伝		未受検		2015年10月
3	32歳	若年性右乳癌(32歳)	なし	手術術式選択		クイックHBOC	<i>BRCA2</i>	2015年3月
4	53歳	同時若年性両側乳癌(49歳)	乳癌(父方叔母)	卵巣癌リスク	娘	HBOCスクリーニング	陰性	2015年3月
5	84歳	左乳癌(83歳)、卵巣癌(84歳)、下降結腸癌(83歳)	なし	自身への遺伝	娘	未受検		2015年3月
6	53歳	左乳癌(53歳)、卵巣癌(50歳)	乳癌(父方叔母)	手術術式選択		クイックHBOC	<i>BRCA1</i>	2015年4月
7	48歳	若年性左乳癌(47歳)、卵巣癌(46歳)	卵巣癌(父方叔母)、乳癌(母方祖母)、前立腺癌(母方叔父)	対側乳癌発症リスク		未受検		2015年6月
8	35歳	若年性左乳癌(35歳)	なし	手術術式選択	挙児希望で子への遺伝	クイックHBOC	陰性	2015年7月
9	47歳	未発症	乳癌(姉)、乳癌(母)、乳癌(母方叔母)	自身への遺伝		未受検		2015年8月
10	62歳	若年性左乳癌(50歳)、卵巣癌(57歳)	膵臓癌(母方伯母)、異時両側乳癌(母方いとこ)	娘への遺伝	娘	未受検		2015年9月
11	39歳	未発症	男性乳癌(父)	自身への遺伝		未受検		2015年10月
12	31歳	若年性左乳癌(31歳)	なし	手術術式選択		クイックHBOC	陰性	2015年11月
13	59歳	同時両側乳癌(59歳)	膵臓癌(父)、大腸癌(兄)、多発乳腺腫瘍(娘)	手術術式選択	娘	クイックHBOC	陰性	2015年12月
14	38歳	若年性右乳癌(38歳)	乳癌(父方叔母)、乳癌(父方祖母)、男性乳癌(父方祖父)	自身への遺伝	双子の妹	未受検		2016年10月
15	38歳	若年性右乳癌(38歳)	乳癌(母)	手術術式選択		未受検		2016年10月
16	50歳	若年性右側多発乳癌(49歳)	両側乳癌(母)、前立腺癌(父)	対側乳房リスク、卵巣癌リスク	娘	HBOCスクリーニング	陰性	2016年10月
17	76歳	左乳癌(76歳)、卵巣癌(71歳)	なし	対側乳癌発症リスク	娘	HBOCスクリーニング	陰性	2016年11月
18	40歳	若年性左乳癌(40歳)	卵巣癌(母)	対側乳房リスク、卵巣癌リスク	妹	HBOCスクリーニング	陰性	2016年12月
19	59歳	左乳癌(58歳)	乳癌(妹)、前立腺癌(父)	対側乳房リスク、卵巣癌リスク	娘	HBOCスクリーニング	陰性	2017年4月
20	61歳	若年性左乳癌(29歳) 右乳癌(52歳) 甲状腺乳頭癌(60歳)	乳癌(父方いとこ)、乳癌(母)	卵巣癌リスク	娘	HBOCスクリーニング	<i>BRCA2</i>	2017年6月
21	29歳	若年性右乳癌(28歳)	なし	対側乳癌リスク、卵巣癌リスク		未受検		2017年6月
22	42歳	若年性左乳癌(39歳)	長男脳腫瘍	対側乳癌リスク、卵巣癌リスク	娘	未受検		2017年6月
23	30歳	若年性左乳癌(29歳)	なし	対側乳癌リスク、卵巣癌リスク		HBOCスクリーニング	<i>BRCA1</i>	2017年6月

\* 発端者の遺伝学的検査の結果が影響する可能性が最も高い親族と定義した。

\*\* 若年性乳癌を50歳以下発症と定義した。

表2 乳癌・卵巣癌の遺伝的評価基準 (NCCN ガイドライン Version2.2017 を簡略化)

乳癌と診断をうけた場合	癌の既往がない場合
<ul style="list-style-type: none"> <li>家系内で癌遺伝子変異が判明</li> <li>若年性乳癌</li> <li>60歳以下のトリプルネガティブ乳癌</li> <li>2つの原発性乳癌</li> <li>年齢を問わず下記を満たす 近親者に50歳以下の乳癌患者がいる 近親者に年齢を問わず浸潤性卵巣癌患者がいる 近親者に年齢を問わず乳癌/膵臓癌患者が2名以上 高リスク集団</li> <li>男性乳癌</li> <li>卵巣癌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>近親者に以下に該当する患者がいる 家系内で既知の癌感受性遺伝子変異が判明している</li> <li>1個人で2つ以上の原発性乳癌がある</li> <li>一方の家系で原発性乳癌患者が2名以上おり、そのうち1名は少なくとも50歳以下で発症</li> <li>卵巣癌を有する</li> <li>男性乳癌を有する</li> <li>第一度または第二度近親者に45歳以下の乳癌発症患者がいる</li> <li>以下の家族歴が3つ以上 乳癌、膵臓癌、前立腺癌 (グリソンスコア7点以上)、黒色腫、肉腫</li> <li>副腎皮質癌、脳腫瘍、白血病、びまん性胃癌、結腸癌、子宮内膜癌</li> <li>甲状腺癌、腎癌、特記すべき皮膚症状、巨頭症、過誤腫性消化管ポリープ</li> </ul>

表3 乳癌・卵巣癌の遺伝的評価基準 (NCCN ガイドライン Version2.2017 を簡略化)

- BRCA1/BRCA2 遺伝子変異がある家系の血縁者
- 乳癌の既往で以下に該当
  - 45歳以下
  - 50歳以下で以下に該当  
さらなる原発性乳癌  
年齢を問わず近親者に乳癌  
近親者に膵癌  
近親者に前立腺癌 (グリソンスコア7点以上)  
家族歴が不明
  - 60歳以下での診断  
トリプルネガティブ乳癌
  - 診断年齢にかかわらず  
近親者に50歳以下で診断された乳癌患者  
近親者に年齢を問わず乳癌患者が2人以上いる  
近親者に卵巣癌患者がいる  
近親者に膵癌/前立腺癌 (グリソンスコア7点以上) が2人以上いる  
男性近親者に乳癌患者がいる
- 卵巣癌の既往
- 男性乳癌の既往

表4 乳癌・卵巣癌の遺伝学的評価基準（表2）と当患者の検討

症例	表2の基準に該当するかどうか	根拠
1	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌、2つの原発性乳癌
2	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
3	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
4	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌、2つの原発性乳癌
5	該当	本人が卵巣癌
6	該当	本人が卵巣癌
7	該当	本人が卵巣癌
8	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
9	該当	未発症であるが、1方の家系に原発性乳癌が2人以上で1人は50歳以下発症
10	該当	本人が卵巣癌
11	該当	未発症であるが、男性乳癌の家族歴
12	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
13	該当	本人が乳癌で、多発乳癌
14	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
15	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
16	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌、多発乳癌
17	該当	本人が卵巣癌
18	該当	本人が乳癌で、近親者に卵巣癌
19	該当	本人が乳癌で、50歳以下の乳癌患者（妹が40代発症）
20	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
21	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
22	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌
23	該当	本人が乳癌で、若年性乳癌

表5 BRCA1/2の検査基準（表3）と当患者の検討

症例	表3の基準に該当するかどうか	根拠
1	該当	45歳以下で乳癌を発症
2	該当	45歳以下で乳癌を発症
3	該当	45歳以下で乳癌を発症
4	該当	50歳以下で乳癌を発症しさらなる原発性乳癌
5	該当	卵巣癌既往
6	該当	卵巣癌既往
7	該当	卵巣癌既往
8	該当	45歳以下で乳癌を発症
9	家族歴のみで評価せず	
10	該当	卵巣癌既往
11	家族歴のみで評価せず	
12	該当	45歳以下で乳癌を発症
13	該当せず	60歳以下で乳癌を発症しているが基準を満たさず
14	該当	45歳以下で乳癌を発症
15	該当	45歳以下で乳癌を発症
16	該当	50歳以下で乳癌を発症しさらなる原発性乳癌
17	該当	卵巣癌既往
18	該当	45歳以下で乳癌を発症
19	該当	乳癌発症歴があり近親者に50歳以下で診断された乳癌患者
20	該当	45歳以下で乳癌を発症
21	該当	45歳以下で乳癌を発症
22	該当	45歳以下で乳癌を発症
23	該当	45歳以下で乳癌を発症

があり。cT2N0M0, stage II A にて近医より当院紹介受診となる。発症年齢が32歳と若年性乳癌であり、患側乳房全摘か、また対側のリスク低減手術を行うかどうか判断するために遺伝カウンセリングを希望された。遺伝カウンセリング後、クイックHBOC検査実施しBRCA2遺伝子変異陽性であった。対側のリスク低減乳房切除術を希望され他院へ紹介。患側胸筋温存乳房切除、センチネルリンパ節生検、組織拡張器による再建、健側リスク低減乳房切除術となった。

#### 《症例2》

53歳女性。既往に50歳時、卵巣癌（漿液性腺癌、G3、pT3bN1M0、術後化学療法施行し再発無し）を認めた。家族歴に父方叔母に乳癌を認めた。卵巣癌経過フォローのCTにて右乳癌を疑う像を認め、乳癌外科受診、右乳癌と診断を受ける。術式決定のためクイックHBOC検査を実施しBRCA1遺伝子変異陽性であった。対側のリスク低減乳房切除術を希望され、他院受診するも既往に卵巣癌を有しており、当時実施されていたRRM臨床研究では対象外と判断されたため、当院にて右乳房全摘術及びセンチネルリンパ節生検施行。現在も乳癌、卵巣癌について定期的に経過フォローしている。

#### 《症例3》

61歳女性、甲状腺乳頭癌の診断および手術目的で当院乳腺・内分泌外科を受診。他院にて29歳時に左乳癌、52歳時に右乳癌の手術を受けており、両側乳癌の既往あり。家族歴に母が60歳、妹が52歳で乳癌と診断されており、父方のいとこ（60代乳癌発症）も含め濃厚な家族歴あり。卵巣癌発症リスク及び娘への遺伝を動機に遺伝カウンセリングを実施。HBOCスクリーニング検査を希望され、結果はBRCA2遺伝子変異陽性であった。娘への遺伝を心配され今後娘の遺伝カウンセリング、遺伝学的検査を希望するかどうかは現時点では不確かであるが、今後希望された場合は当院乳癌外科にて担当医をつけ方針相談予定である。クライアント本人の卵巣癌発症リスクに関しては婦人科にてサーベイランスを実施している。

#### 《症例4》

30歳女性。29歳時、左乳癌の既往あり。特記すべき家族歴なし。若年性乳癌のため対側乳癌発症リスク、卵巣癌の発症リスクを心配され遺伝カウンセリングを希望された。HBOCスクリーニング検査を希望され、結果BRCA1遺伝子変異陽性。現在婦人科及び乳癌外科にて慎重に経過フォロー中である。

### 考 察

BRCA1遺伝子が1994年三木らにより報告されて以来、主にBRCA1及びBRCA2遺伝子の変異がHBOCの原因となることが同定された<sup>2)</sup>。BRCA1の遺伝子変異では若年性乳癌や両側乳癌の頻度が高く、また40歳以上では卵巣癌合併が多くなることが知られている。BRCA2遺伝子変異でも若年性乳癌を発症するが、BRCA1に比べてトリプルネガティブの乳癌が少なく、卵巣癌発症率も一般的にはBRCA1よりは少ないことが知られている。Gene reviewsによるとBRCA1の変異によって生涯癌化リスクは乳癌で46-87%、卵巣癌が39-63%、BRCA2の遺伝子変異によって癌化リスクは乳癌で38-84%、卵巣癌が16.5%-27%と報告されている。これは一般的なgeneral population riskが乳癌で約12%、卵巣癌で1-2%、日本人のデータでは乳癌が9%、卵巣癌が1%であることを鑑みるとHBOCでははるかに高率であることがわかる。またHBOCでは、その他の癌種においても癌発症リスクが増加することが報告されており、男性乳癌がBRCA1の変異で1.2%、BRCA2の変異で8.9%、前立腺癌がBRCA1の変異の場合65歳までで8.6%、BRCA2では15%、膵臓癌もBRCA1の変異で1-3%、BRCA2の変異で2-7%と高率である<sup>3)</sup>。

今後のBRCA遺伝学的検査はNCCNガイドラインを参考に、以下の群に対して主に行われると予想される。

1. 乳癌既発症で検査基準を満たす患者
2. 卵巣癌既発症患者
3. BRCA1/2と相関があるその他の癌の既発

症で検査基準を満たす患者

4. 痛未発症であるが、家系内で *BRCA1/2* の遺伝子変異が判明している場合
5. 家族歴のみの場合

上記のように HBOC の癌化リスクは乳癌の方が卵巣癌より高率であり、general population risk も乳癌の方が卵巣癌よりもはるかに高率であることを考えると、乳癌既発症で検査した結果、*BRCA* 遺伝子変異陽性となり婦人科受診に至るケースが多くなることが予想される。特に本研究においても未発症症例を除き全例に乳癌を発症しており、卵巣癌合併は5例 (21.7%) であった。

当院にて遺伝カウンセリングを希望したクライアントは、既往、家族歴から全て NCCN における遺伝的評価基準を満たした。家族歴のみの場合は NCCN ガイドラインでも家系内の患者で検査を行えない場合のみ考慮すべきとの記載があるが、結果として未発症症例の2例に対して *BRCA* 遺伝学的検査は施行されなかった。ただし、今後未発症のクライアントにおいて、*BRCA* 遺伝学的検査を希望する場合は、わが国では検査がそれほど普及していないことも鑑みたくクライアントの希望に十分沿った上で慎重に対応していくことが望ましいと判断される。

近年、*BRCA1* もしくは *BRCA2* の遺伝子変異を有する卵巣癌に対して合成致死を誘導する poly ADP-ribose polymerases (PARP) inhibitor の有用性が続々と報告されている。PARP inhibitor の一つである Olaparib の維持療法がプラチナ感受性卵巣癌に対し有意に無病生存期間 (PFS) を延長する phase2 study が報告され<sup>4)</sup>、引き続き近年 Olaparib の維持療法が *BRCA1/2* の遺伝子変異を有するプラチナ感受性再発卵巣癌に対し有意に PFS を延長するとの phase3 study が報告された<sup>5)</sup>。また *BRCA* の変異を有する乳癌に対し Olaparib が有意に PFS を延長するとの phase3 study も報告されている<sup>6)</sup>。以上より乳癌および卵巣癌において *BRCA* 遺伝子変異の有無で治療法が変わる可能性が高く、治療法選択の意味

で *BRCA* 遺伝学的検査が必須となる可能性が高い。したがって、我々は2.の患者群に対し *BRCA* 遺伝学的検査をどのように施行していくか対応を今後模索していく必要がある。

また未発症のクライアントに対し *BRCA* 遺伝子の変異が見つかった際に、現時点で卵巣癌の予防については RRSO もしくは OC 内服が挙げられる。RRSO にて発症リスクが0.21に減少することがメタアナリシスにて報告されており、またさらに RRSO によって乳癌関連死亡率、卵巣癌関連死亡率及び総死亡率をそれぞれ90%、95%、76%減少させたことが報告されている<sup>7)</sup>。しかし RRSO を施行しても1から4.5%に腹膜癌を発症する可能性があり100%の予防効果がないこと、妊孕性が消失することや、卵巣欠落症状を認める可能性があることに注意する必要がある。予防的経口避妊薬については *BRCA1/BRCA2* の遺伝子変異保有者で経口避妊薬を服薬すると卵巣癌リスクが低下することが報告されており<sup>8)</sup>、今後卵巣卵管温存希望例には有用な治療法になり得る可能性がある。

当院では2017年より *BRCA1/2* 遺伝子に変異を認める HBOC に対する RRSO が可能な体制となった。現時点では若年者で RRSO を希望した際、卵巣組織凍結は考慮していないが、今後の動向次第では適宜対応していく必要があるかもしれない。適合症例に対する RRSO と卵巣卵管温存希望に対する半年ごとの超音波断層法と腫瘍マーカー検査を併用するサーベイランスをまだ症例数は少ないながらも今後施行していく予定である。

#### 利益相反について

利益相反はありません。

#### 文 献

- 1) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304: 967-75
- 2) Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al.

- BRCA1* mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994; 266; 120-2
- 3) Nancie Petrucelli, Mary B Daly, Tuya Pal. *BRCA1* and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews* 2016
  - 4) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366; 1382-92
  - 5) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18; 1274-1284
  - 6) Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377;523-533
  - 7) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 80-7
  - 8) Lodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in *BRCA1/2* carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46; 2275-84

# MRSA 感染症により SIRS（全身性炎症反応症候群）および敗血疹をきたした骨盤内臓器脱、認知症合併の 1 例

Acase of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SIRS and septicemide coexisting pelvic organ prolapse and dementia

大橋 正宏<sup>1)</sup>  
Masahiro OHHASHI

奈倉 祐貴<sup>1)</sup>  
Yuki NAKURA

福江 千晴<sup>1)</sup>  
Chiharu FUKUE

石川 賀子<sup>1)</sup>  
Yoshiko ISIKAWA

久保 良二<sup>2)</sup>  
Ryouji KUBO

甚目 航太<sup>1)</sup>  
Kouta HADAME

蒲郡市民病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 同 皮膚科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Gamagori City Hospital

<sup>2)</sup>Department of Dermatology, Gamagori City Hospital

**【概要】** 骨盤内臓器脱に対して行われるリングペッサリー挿入は外来で行われる一般的な処置である。今回我々は骨盤内臓器脱に対してリングペッサリーを挿入していたが抜去後、MRSA 感染症により SIRS（全身性炎症反応症候群）に進展した症例を経験したので報告する。症例は 73 歳、3 経妊 3 経産。既往歴に認知症あり。71 歳時に陰部の異物感を主訴に来院、膀胱瘤と診断しリングペッサリーを挿入した。その後腔炎のため一度ペッサリーを抜去し、再挿入した。その後も再発を繰り返すため根治手術を予定した。リングペッサリーを抜去した後に尿閉状態となり、その後 MRSA 感染症による SIRS、敗血疹、眼内炎・結膜炎を発症し入院・加療となった。MRSA 感染症に対し DAP、RFP、CLDM を投与、その後 LZD に変更、眼内炎・結膜炎に対し F-FLCZ および ACV を投与治療した。感染徴候改善後に腔式子宮全摘出術および前後陰壁形成術を施行し、術後 10 日目に退院となった。今回の症例はリングペッサリー抜去後に発症した。そのリスク因子として、骨盤内臓器脱患者における排尿障害、萎縮性腔炎・細菌性腔炎等の存在、高齢者の MRSA 感染に対する危険性、認知症の存在が示唆された。

**Key Words :** *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), systemic inflammatory response syndrome (SIRS), septicemide, Pelvic organ prolapse, ringpessary, dementia*

## 緒言

敗血症の際に発症するとされる敗血疹は報告が少なく MRSA が原因菌の場合はさらに稀とされる。SIRS（全身性炎症反応症候群）は 1991 年に過剰な炎症反応による全身の臓

器障害が惹起された状態として診断基準が示された<sup>1)</sup>。また骨盤内臓器脱は Pelvic organ prolapse (POP) と称され、米国産婦人科学会では「骨盤臓器が腔管の内または外に突出すること」と定義している<sup>2)</sup>。今回我々は認知症合併の患者の骨盤内臓器脱に対してリングペッサリーを挿入していたが度重なる腔炎のためペッサリーを抜去した後に重症感染症に進展した症例を経験したので報告する。

### 連絡先 :

大橋 正宏  
蒲郡市民病院 産婦人科  
〒443-8501 愛知県蒲郡市平田町向田 1-1

TEL : 0533-66-2200 FAX : 0533-66-2295

E-mail : ohashi-masahiro@gamahp.jp

## 症 例

## 《症 例》

患 者：73 歳

主 訴：陰部の異物感

妊娠出産歴：3 経妊 3 経産

閉 経：52 歳

既往歴：認知症

合併症：なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成 27 年当院外来へ陰部の異物感を主訴に来院した。膀胱瘤と診断したが手術希望はなくペッサリーを挿入し、経過観察となった。平成 28 年定期外来受診時家族より帯下の悪臭、不正性器出血の訴えがあり視診上陰内に明らかな異常を認めなかったが細菌性膣炎と診断しペッサリーを抜去し LVFX 内服で治療開

始した、その際に行った子宮腔部および内膜細胞診に異常なく、腔分泌物細菌培養検査でも *a*-Streptococcus, Streptococcus anginosus を認めるのみであった。当時ペッサリー抜去後の排尿障害について家族より報告はなかった。症状改善後に再度ペッサリーを挿入するも、その後も膣炎を繰り返すため、平成 29 年膣炎治療の為ペッサリーを再度抜去し、子宮下垂と膀胱瘤に対して根治手術を計画した。入院 2 週間前の手術前採血検査において異常所見は認めなかった。膣炎の症状は改善し、発熱などの報告もなかった。その 2 週間後に手術目的で入院となった。

入院時現症：身長 153cm 体重 47.6kg 体温 38.5℃ 血圧 146/78mmHg 脈拍 82 回/分 整。意識清明。

表 1 入院時血液検査所見

血算		生化学	
WBC	10400/ $\mu$ l	Na	137mmol/l
RBC	372 $\times$ 104/ $\mu$ l	K	3.4mmol/l
Hb	10.2g/dl	Cl	98mmol/l
Ht	31.80%	BUN	20.5mg/dl
PLT	22.5 $\times$ 104/ $\mu$ l	CRN	0.85mg/dl
尿定量		eGFR	50.19mL/min/1
PH	6.5	AST	23U/l
比重	1.011	ALT	31U/l
タンパク	+-	LD	287U/l
糖	-	$\gamma$ GTP	17U/l
		CRP	18.9mg/dl
		プロカルシトニン	陰性

表 2 敗血症の定義

**定 義：感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害**

**診断基準：感染（疑い）により SOFA スコアが 2 点以上の上昇**

※ qSOFA スコア（非 ICU 患者）

（3 項目中 2 項目を満たせば積極的に敗血症を疑う）

呼吸回数  $\geq$  22 回/min

意識レベルの変化（GCS < 15）

収縮期血圧  $\leq$  100mmHg

表3 急性期 DIC 診断基準

点数	SIRS	血小板 ( $\times 10^4 / \mu\text{l}$ )	PT比	FDP ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0-2	$12 \leq$	$1.2 >$	$1.2 >$
1	$\geq 3$	$12 >$ あるいは24時間以内に30%以上の減少	$1.2 \leq$	$10 \leq 25$
2	—	—	—	—
Hb	—	$8 >$ あるいは24時間以内に50%以上の減少	—	$\leq 25$

DIC 4 点以上

表4 SIRS の定義

## SIRS(Systemic Inflammatory Response Syndrome)

以下の4項目中2項目以上が該当する場合はSIRSと診断する。

- (1) 体温  $> 38^{\circ}\text{C}$  または  $< 36^{\circ}\text{C}$
- (2) 心拍数  $> 90/\text{分}$
- (3) 呼吸数  $> 20/\text{分}$  または  $\text{PaCO}_2 < 32\text{Torr}$
- (4) 白血球数  $> 12000/\text{mm}^3$  または  $< 4000/\text{mm}^3$  あるいは未熟顆粒球  $> 10\%$

血液生化学検査所見：WBC $10,400/\mu\text{L}$ 、CRP 18.9mg/dl と上昇していた、プロカルシトニン は陰性であった。そのほかに異常所見は認めなかった(表1)。入院時の quick SOFA (qSOFA) スコアでは呼吸数は正常、意識レベルの低下なく、収縮期血圧は 140mmHg であり積極的に敗血症とは診断できなかった(表2)<sup>3)</sup>。また急性期 DIC 診断基準においても診断基準は満たさなかった(表3)。

入院経過：入院2週間前の術前検査時には症状、血液検査の異常は無かったが、入院までの2週間で炎症反応が著明に上昇し、発熱、倦怠感が顕著であり、早急な対応が必要と考えられ入院・加療となった。入院時のCT検査で両側腎周囲腔に脂肪織の濃度上昇を認め尿路感染症が疑われた(図1)。

入院後CTM(第2世代セフェム系) 1g  $\times$  2回/日およびABPC(ペニシリン系) 1g  $\times$  2回/日を投与開始した。入院時の腔分泌物細菌培養検査ではGardnerella vaginalisを検出したのみであった、尿細菌培養検査は陰性で

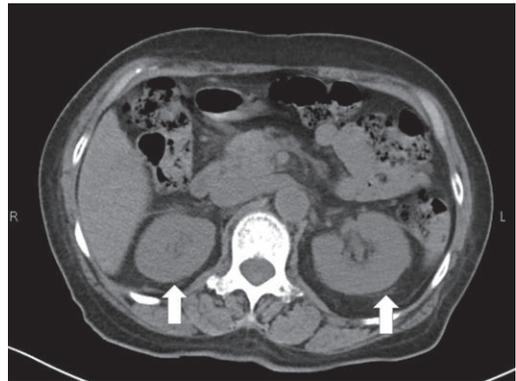


図1 CT画像

単純CTで両側腎周囲腔に脂肪織の濃度上昇を認める。

あった、血液細菌培養検査でMRSAが検出されたため、MRSA感染症によるSIRSと診断し(表4)手術を延期、MRSA感染治療のためDAP(リポペプチド系) 350mg/日の投与を開始した。入院2日後に右小指の疼痛を伴う発赤・腫脹を認める皮疹、左前腕の板状の皮下硬結が出現し、当院皮膚科診察にて敗血症お



図2 皮疹所見

右小指中心に発赤・腫脹、他手指にも一部紫斑を認めた。

左前腕は尺側を中心に板状の皮下硬結、表面は淡い発赤を認めた。

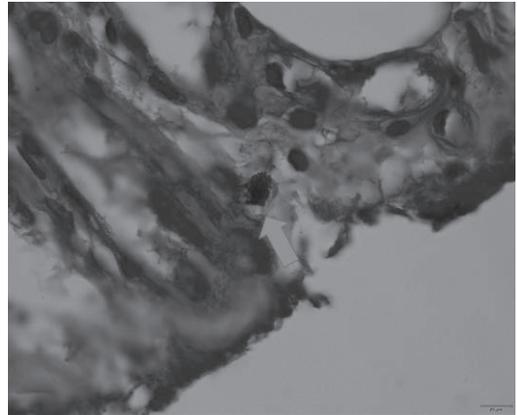


図3 生検標本のグラム染色

皮下脂肪層の脂肪中隔付近に黄色ブドウ球菌を示唆するグラム陽性球菌の集塊を認めた。

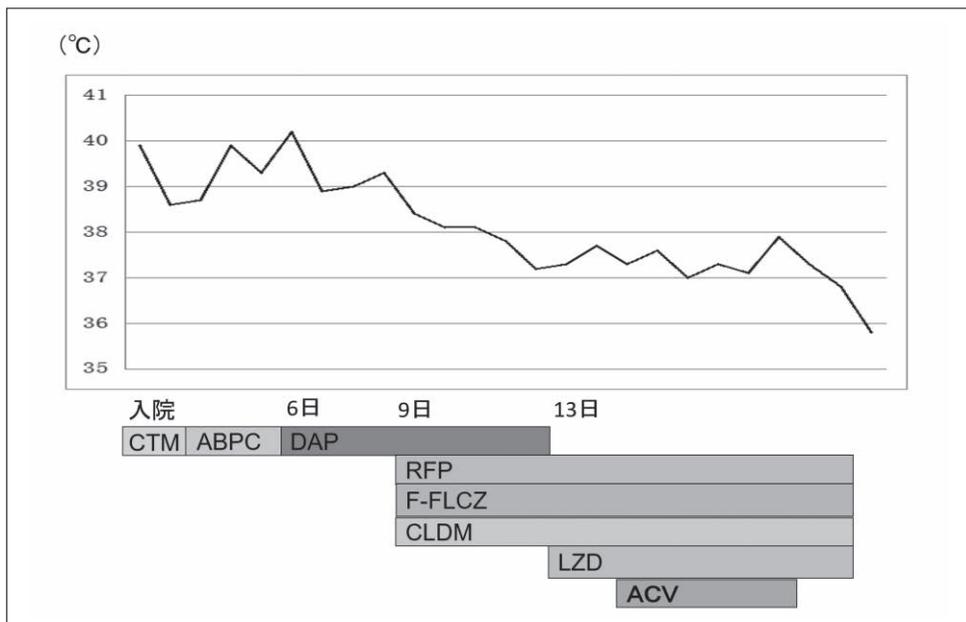


図4 症例の臨床経過

よび蜂窩織炎が疑われた (図2)、抗菌薬効果増強のため RFP (抗結核薬) 450mg/日を追加投与し、皮疹が菌毒素の影響であると推測し CLDM (リンコマイシン系) 450mg/日の併用を行った。皮下組織細菌培養検査にて MRSA が検出されたため抗菌薬を組織移行性の高い

LZD (オキサゾリジノン系) 600mg × 2回/日に変更した。また皮下組織の組織学的検査でも MRSA の存在が認められた (図3)。治療後血液細菌培養検査で MRSA 陰性を確認した。同時期に飛蚊症症状の悪化あり、眼科で眼底検査を行い、眼内炎と診断され、真菌性を疑い

F-FLCZ（トリアゾール系）200mg/日投与開始となったが $\beta$ -D-グルカンは陰性だった。その後症状が継続し眼痛が出現したため、再度眼底検査を行いウイルス性のぶどう膜炎、ヘルペス性結膜炎による急性網膜壊死を疑い、ACV（抗ヘルペスウイルス薬）500mg×3回/日による治療が開始となり、その後症状の改善を認めた（図4）。WBC、CRPは軽快し、全身状態が改善したため、治療開始後3週間で一時退院となり、その1週間後に再入院し腔式子宮全摘出術および前後腔壁形成術を施行、MRSA感染予防のため術前よりVCM（グリコペプチド系）500mg×2回/日を投与した。術後1週間で経過良好にて退院となった。術後の摘出物標本（子宮）において感染および悪性像は認めなかった。

### 考 察

MRSAは医療関連感染を起こす代表的な菌であり、院内で分離される耐性菌として最も分離頻度が高い。以前は入院患者から分離されている黄色ブドウ球菌の50～70%をMRSAが占めているとされてきたが、近年は減少傾向にある<sup>4)</sup>。また国内のMRSA感染症の罹患率は年間10万人あたり10と推定されている<sup>5)</sup>。MRSAは従来から院内感染型として知られているhospital-associated methicillin-resistant *S.aureus* (HA-MRSA)と別に市中感染型としてcommunity-acquired methicillin resistant *S.aureus* (CA-MRSA)および家畜関連MRSA (LA-MRSA:livestock-associated MRSA)が存在している。一般的にHA-MRSAは入院歴や透析、カテーテル挿入、抗菌薬の使用など院内感染に関連するリスクを有する人から分離される場合が多い。一方、CA-MRSAは主に小児や若年層の健康人が感染し、学校などで広がりやすい傾向がある<sup>6)</sup>。ただし最近では、入院患者からも細菌学的にCA-MRSAと判断される菌が分離されることも少なくなく、患者背景のみでHA-MRSAとCA-MRSAを明確に分けることは難しい<sup>7) 8)</sup>、これは近年市中にある老人保健施設等の増加の影響が考えられる。今回の

症例においては、型判定は行えなかった。また老人保健施設等の利用は無かったが日常的に排尿困難の訴えがあり家人による排尿介助がされていた。CA-MRSAによる主な疾患として、皮膚・軟部組織感染症が挙げられる。その予後は良好であるが、まれに肺炎を起こすと致死率が高い<sup>9)</sup>。敗血疹は、敗血症の際に血液中に入り込んだ細菌が皮膚に到達して生じる皮膚症状と定義されている。その発症機序は体内の感染病巣から血行性に細菌が全身播種し、皮膚に到達し血管内塞栓を形成、好中球も加担した血管壁の破壊と、細菌および赤血球の血管外漏出および組織の滲出性変化を来した結果と推察されている。またその診断において流血中と発疹の両方から同一の菌が証明される必要があるとされる、今回の症例においては血液細菌培養検査と皮疹部の皮下組織細菌培養検査の両方からMRSAが検出された。敗血疹の基礎疾患として白血病が知られている、また比較的特徴的な皮疹を呈すため敗血症の早期診断のみでなく起因菌の推定にも役立つとされている<sup>10) 11)</sup>。敗血疹の本邦報告例は少なく、原因菌がMRSAの場合、さらに報告例は少ない、その理由としてMRSA敗血症では予後不良であることが多く原因菌の検索が困難であったり、多種の抗菌薬使用により薬疹と診断されている例もあるのではないかと推察されている<sup>12)</sup>。また重症化する可能性も高く、死亡例の報告もある<sup>13)</sup>。高齢化社会を迎えた日本ではQOLを損なう骨盤臓器脱（POP）や尿失禁による症状で悩む女性が増加している。近年、人工素材を用いた手術が行われているが手術を希望しない患者や骨盤臓器脱手術までの一時的な治療方法として、保存的治療、すなわちリングペッサリーによる治療を望む患者も多数存在する。リングペッサリー挿入は外来診療において頻繁に行われている処置である。その適応は非観血的治療を望む場合、または手術する状態にない場合である。わが国で現在最も用いられているのはWallaceリングペッサリーであり、1～3ヵ月ごとに装着状況（分泌物の性状、ピラン、潰瘍の有無）を確認することが多い。し

かしリングベッサリーを用いた保存的治療における最大の欠点は感染の危険性である。当院ではこの2年間で102人のPOP患者に対しリングベッサリーを挿入していた。そのうち77人が現在も継続中であるが13人が中途抜去、11人が根治手術を施行していた。現在外来にてベッサリー留置管理を行っている患者はおよそ3～6ヶ月間隔で消毒を行っており、軽度の膣炎は認めるが重症感染症の発生は無かった。しかし今回同様にリングベッサリーを膣炎のため抜去し6ヵ月後に尿路感染から敗血症、DICとなり内科で治療を行っていた症例が認められた、原因菌は *protus mirabilis* であった、認知症の合併は無く、約2週間の入院・加療後無事退院となっていた。リングベッサリー挿入後の重症感染症例としては、リングベッサリー留置がリスクとなった子宮留膿腫<sup>14)</sup> や子宮脱に対してベッサリー挿入後、膣膿瘍から敗血症性肺塞栓に伸展し、膣癌と判明した例<sup>15)</sup> などが報告されている。またPOP関連の感染症としては根治術後にMRSA敗血症を発症した症例の報告が確認された<sup>16)</sup>。今回我々が経験した症例は子宮内感染やその他の悪性疾患の合併は認めなかった。

世界中で高齢化が進み、世界全体で現在では3秒に1人の認知症者が発生しているといわれる。現在4千7百万人とされる全世界の認知症者は2050年には1億3千万人となるとされている。少子高齢化が人類の歴史上類をみない速度で進行している本邦においてはより状況は深刻であり、厚生労働省の推計では団塊の世代が75歳以上となる2025年には認知症の数は700万人と予想されており、1000万人に到達するのも時間の問題とされている<sup>17)</sup>。本症例も認知症を合併しており、ベッサリー抜去後に重度排尿障害が発生したことが推測される。これが健常人であれば本人の訴えなどから早期の対処が行われ尿路感染に伸展することが避けられた可能性がある。

本症例は約2年間のPOPに対する保存的治療の後、根治手術のため一時的にリングベッサリーを抜去した。約2週間後に発熱等の症

状が出現し、血液検査でも炎症反応が高値で認められた。これはリングベッサリー抜去後、排尿障害が発生したが認知症のためその症状増悪が見落とされ、その後何らかの理由によりMRSA感染症によるSIRS（全身性炎症反応症候群）に至り、重症度の指標となる敗血症を発症し、眼内炎およびヘルペス性結膜炎を合併したと推測される。菌血症の原因について皮膚科医師とも協議したが皮膚に発症した部位の可能性も否定はできないとのことであった。今回の症例においては白血病などの合併症も無く入院時の敗血症スコアでは敗血症とは診断できなかったが敗血症を発症したことより菌血症の中でも重症と考えられた。そうなった理由として原因菌がMRSAであったこと、POPと認知症に伴う慢性的な排尿障害が基礎にあったことが考えられる。本症例においては外来で膀胱圧迫併用など排尿に対しての指導は行っていたが、高齢である配偶者が管理していた排尿指導が十分でなかったのではないかと推察された。また注意すべきこととしてリングベッサリーの抜去時期が挙げられる、合併症が多く、リスク因子の高い症例においてはリングベッサリー抜去後に発生する排尿障害を念頭におき注意深く管理する必要があると思われる。

今後訪れるであろう日本全体の高齢化のため、骨盤内臓器脱に対して行われるリングベッサリー挿入処置やそれに合併する認知症患者数は増加していくであろう。また日本社会のシステムの変化、すなわち老人保健施設への入所者数の増加により高齢者の薬剤耐性菌による感染症も増えることが危惧される。今後このように高齢者特有な症状が合併したケースが診療において増えていくことが憂慮される。我々はそれぞれの症例が重症化することを未然に防ぐよう努めることが必要であると考ええる。

#### 利益相反について

開示すべき利益相反はありません。

## 参考文献

- 1) Bone RC ,Balk RA,Carre PB,et al. Definitolosis for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapeutics.The ACCP/SCCM Consensus Conference Com mittee. Am erican College of Chest Physioians · Society of Critical Care Medicine,Chest. 1992; 101: 1644-1655
- 2) Lewicky-Gaup C. Fenner DE: Uterine and pelvic organ prolapse. In:Hillard PJA ed. The 5 Minute Obstetrics and Gynecology Consult. pp 194-195. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2008
- 3) Singer M. Deutschman CS, Seymour CW, et al. Thethird International Consensus Difinitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) . JAMA. 2016; 315: 801-810
- 4) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス検査部門公開情報(2014年報), 2015 [http://www.nih-janis.jp/report/2014/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201400.pdf](http://www.nih-janis.jp/report/2014/3/1/ken_Open_Report_201400.pdf)
- 5) Tanihara S, Suzuki S: Estimation of the incidence of MRSA patients: evaluation of a surveillance system using health insurance claim data. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 2260-7
- 6) Montravers P, Snauwaert A, Welsch C: Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 131-8
- 7) Yamaguchi T, Nakamura I, Chiba K, Matsumoto T: Epidemiological and microbiological analysis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a Japanese hospital. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 175-8
- 8) Inomata S, Yano H, Tokuda K, Kan-amori H, Endo S, Ishizawa C,et al: Microbiological and molecular epide-miological analyses of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in Japan. *J Infect Chemothe-r* 2015; 21: 729-36
- 9) Karampera I, Poulakou G, Dimopou-los G:Community acquired methicillinresistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. *Minerva Anesthesiol* 2012 78: 930-401
- 10) 昆 宰市, ほか：皮膚科Mook, No17, 荒田次郎, ほか編. 金原出版 1986, 176-182頁
- 11) 中條知孝：皮膚臨床, 29(11, 特27)：1123-1127, 1987
- 12) 三枝恵美, 古屋 勉, 大竹直人, ほか. 多彩な皮疹を呈したブドウ球菌(MRSA)性敗血症の一例. *皮膚臨床* 1997；39. 11：1641-1643
- 13) 竹内祐子, 池田美智子, 南光弘子. MRSAによる敗血症の1例. *臨皮* 2005；59. 12：1155-1157
- 14) 山本俊亮, 松浦良樹.リングベッサリー留置がリスクとなた子宮留膿腫の1例. *感染症学雑誌*. 2016；90：219-220.
- 15) 山中啓太郎, 丸尾伸之, 石原あゆみ, ほか. 子宮脱に対してベッサリー挿入後、膣膿瘍から敗血症性肺塞栓に伸展し、膣癌と判明した例. *産婦人科の進歩* 2017；69：231.
- 16) Susan M. Marzolf · BonnieJ. MarciaG. Ko, Methicilline-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis after elective vaginal prolapse surgery,*Int Urogynecol J* (2010) 21: 117-119
- 17) 岩田 淳. 認知症診療の進化と深化. *臨床雑誌内科* 2017；120：178-180.



## 腸閉塞手術により診断された回腸子宮内膜症の1例

A case of ileal endometriosis diagnosed by intestinal obstruction surgery

廣渡平輔  
Heisuke HIROWATARI菅沼貴康  
Takayasu SUGANUMA西野翔吾  
Shogo NISHINO岩崎綾  
Aya IWASAKI藤木宏美  
Hiromi FUJIKI松尾聖子  
Seiko ATSUO横山真之祐  
Shinnosuke YOKOYAMA臼井香奈子  
Kanao USUI菅聡三郎  
Sozaburo KAN深津彰子  
Akiko FUKATSU戸田繁  
Shigeru TODA鈴木崇弘  
Takahiro SUZUKI松澤克治  
Katsuji MATSUZAWA

安城更生病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Anjo Kosei Hospital

**【概要】** 子宮内膜組織が腸管壁内で異所性に増殖する疾患である腸管子宮内膜症の中でも、小腸子宮内膜症の頻度は比較的稀であるとされている。今回、回腸子宮内膜症により腸閉塞を来とし、外科的治療を要した1例を経験したため報告する。

症例は47歳の女性。5年前からの月経時の腹痛、消化管症状を有していた。2年前に左卵巣腫瘍にて腫瘍核出術を施行された既往があった。今回、月経時に繰り返す腸閉塞症状にて、精査の結果、回腸末端の術後癒着性イレウスの診断にて治療を開始されたが、保存的治療が奏功せず、外科的治療が選択された。開腹所見にて、回腸末端部に狭窄部位を認め、回腸部分切除が施行された。切除標本所見と病理学的所見より、回腸子宮内膜症の診断が得られた。月経時に繰り返す腹痛症状を有していた点からも、それに矛盾しない結果であった。術後は子宮内膜症の再燃予防の目的も含め、ジェノゲスト内服にて経過観察としているが、現在に至るまで再燃徴候を認めていない。

**Key Words :** ileal endometriosis, intestinal endometriosis, intestinal obstruction

## 緒言

腸閉塞は日常臨床でもよく遭遇する疾患であるが、その原因は多岐にわたる。その原因として、子宮内膜組織が腸管壁内で異所性に増殖する疾患である腸管子宮内膜症は、子宮内膜症の

3-37%に認められるとされる<sup>1)</sup>が、中でも小腸に発症するのは比較的稀であるため、術前診断は困難となることが多い。今回我々は、小腸子宮内膜症により腸閉塞を来とし、外科的治療を要した1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 連絡先:

廣渡平輔

安城更生病院 産婦人科

〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28

TEL: 0566-75-2111 FAX: 0566-76-4335

E-mail: heysuke55@gmail.com

## 症例

患者: 47歳

月経歴: 周期30日、整

妊娠・分娩歴: 2経妊2経産(経膈分娩)

既往歴：45歳 左卵巢漿液性嚢胞腺腫に対し嚢腫核出術

家族歴：特記事項なし

現病歴：5年前から軽度の月経痛、月経時の下痢症状を自覚していた。2年前に左下腹部痛にて当科受診し、8cm大の左卵巢単房性嚢胞性腫瘍指摘され、待機的に左卵巢嚢腫核出術が施行された。その際右付属器や骨盤内に肉眼的異常を認めなかった。術後2年経過の後、今回の入院の1ヶ月前に月経時の下腹部痛と腹部膨満感にて婦人科受診し、腹部造影CT検査の結果、回腸末端部に狭窄所見を認め（図1）、術後癒着性イレウスと診断され、絶食補液による保存的治療にて症状は改善し、入院12日目で軽快退院していた。今回、2日前から排便を認めず、下腹部痛が増悪し、嘔吐も認めため、救急外来受診。来院時、月経3日目であった。

入院時現症：身長158cm、体重46kg、体温36.5℃。腹部診察にて下腹部は軽度膨隆し、同部位に軽度の圧痛を認めたが、腹膜刺激徴候は認めなかった。聴診上、腸蠕動音は金属性有響音を呈していた。経膈超音波検査および内診にて5cm大の子宮筋腫を認めたが、両側卵巢腫大を認めなかった。内診痛は明らかではなかった。

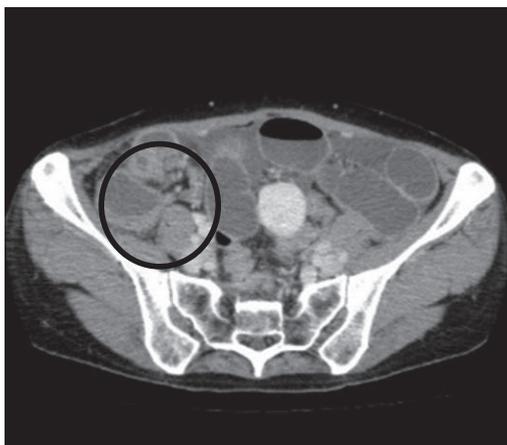


図1 前回入院時の腹部造影CT検査  
回腸末端部に狭窄部位を認め、それより口側の腸管拡張を認める。

腹部単純X線検査：拡張した小腸ガス像を認めた（図2）。

腹部造影CT検査：広範な小腸の拡張を認めた。回腸末端に狭窄部位を認め、それより口側の腸管拡張を認めた。腹水は認められなかった。以上より、回腸末端の閉塞を伴う術後癒着性イレウスと診断され、入院、絶食補液にて保存的治療を開始した。経過不良にてイレウス管挿入に至るも改善認めず、入院から17日後に開腹手術が施行された（図3）。



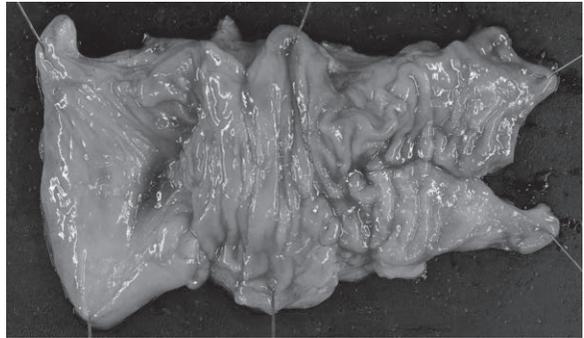
図2 腹部単純X線検査  
小腸ガス像とニボー形成を認める。



図3 腹部造影CT検査  
前回入院時と同様に、回腸末端に狭窄部位を認め、それより口側の腸管拡張を認める。



**図4 術中所見**  
回腸末端から20cm口側に腸管の屈曲、  
癒着化を認める。



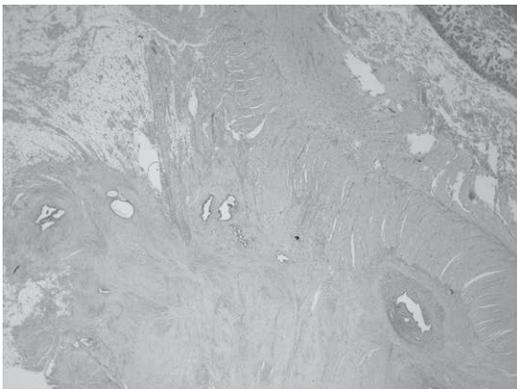
**図5 摘出検体所見**  
漿膜面には1カ所の癒着収縮を認めるが粘膜面の肉  
眼的変化は認めない。

術中所見：下腹部正中切開にて開腹した。淡黄色の腹水を200ml認めた。回腸末端より20cm口側の部位に1カ所の屈曲、癒着化を認め、高度に癒着していた(図4)。同部位より口側の腸管は著明に拡張していた。腹壁との癒着は認めず、また腹腔内の他部位に子宮内膜症を疑う所見を認めなかった。狭窄部位を含め約10cmの回腸部分切除が施行された。また、周囲のリンパ節腫大は認めなかったが、今回は外科医による術前画像評価にて、閉塞部位に一致した腫瘍性病変が確認され、GIST、カルチノイド、悪性リンパ腫、虫垂粘液嚢胞癌、腺腫などが鑑別として挙がっていたため、所属リンパ節も同時切除とした。

切除標本所見：漿膜面には1カ所の癒着収縮を認めたが、粘膜面の変化は認めなかった(図5)。

病理組織学的所見：回腸漿膜から粘膜下層に腺管構造と子宮内膜間質細胞を認め、回腸子宮内膜症と診断された。同時切除とした周囲のリンパ節に悪性所見を認めなかった。

術後経過：術後経過は良好であり、術後11日目に退院した。その後は、軽度の月経随伴症候群への症状緩和目的、および子宮内膜症再発予防目的の観点から、術後初回月経時よりジェノゲストの継続内服を開始している。その後は現在に至るまで、月経周期に一致した症状は自覚すること無く経過している(図6,7)。



**図6,7 病理組織学的所見**  
回腸漿膜から粘膜下層に腺管構造と子宮内膜間質細胞を認める。

## 結 果

初回治療方法別背景を表1に示す。NAC先行群42例、試験開腹後NAC群38例、手術先行群41例における年齢、進行期、化学療法回数に有意差を認めなかった。図1に示した初回治療方法別生存曲線では、3群の生存曲線間に有意差を認めなかった。

各群についての検討に関しては図2に示したように、NAC先行群42例では、化学療法後に37例(88%)で手術を行い、5例(12%)で手術を行わなかった。試験開腹後NAC群38例では、試験開腹に続く化学療法後に28例(74%)で2回目の手術を行ったが、10例(26%)では手術を行わなかった。図3に示したNAC先行群と試験開腹後NAC群において化学療法後に行った手術の術式は、両群間に明らかな差は認めなかった。図4に示した両群の化学療法後に行った手術における残存腫瘍径は、NAC先行群では残存腫瘍なしが70%を占め、試験開腹後NAC群より高率であった。次に、手術先行群についての検討を図5に示す。手術先行群41例において、初回手術では根治手術が9例で可能であったが、15例は基本手術、17例は不完全手術に止まった。基本手術または不完全手術であった32例において、化学療法後に2回目の手術を16例に行った(根治手術12例、基本手術2例、不完全手術2例)。一方で、残りの16例では再手術を行わなかった。手術先行群で化学療法前後に行った手術における残存腫瘍径を図6に示す。手術先行群で残存腫瘍を認めなかったものは初回手術では17%であったが、2回目手術では81%と高率になった。

初回治療において最終的に達成された手術の術式別背景を表2に示す。根治手術53例(44%)、基本手術37例(31%)、不完全手術16例(13%)であり、3群間の症例数、年齢、進行期に有意差は認めず、基本手術以上の手術が約75%で可能であった。3群間の年齢や進行期に有意差は認めないものの、年齢や既往症、手術時の全身状態などの理由ではじめから基本手術を目指した症例も含んでおり、全例に根治

手術を目指したわけではない。また、腹腔内の播種を全て摘出することが困難であり、明らかに腫瘍が残存する症例では、後腹膜リンパ節郭清術を除いた術式にとどめている。そして、残りは試験開腹のみ10例(8%)、手術施行せず5例(4%)であった。

初回治療として達成された手術における残存腫瘍の有無別生存曲線を図7に示す。残存腫瘍なし群とあり群の生存曲線間に有意差を認めた( $p<0.01$ )。

## 考 察

子宮内膜症の発生部位は、子宮、卵巣、腹膜、骨盤内など多岐にわたるが、なかでも、子宮内膜症が腸管に発生したものを腸管子宮内膜症という。その頻度は子宮内膜症の3-37%と報告されており<sup>1)</sup>、その好発部位は解剖学的に子宮に近いS状結腸や直腸が大半を占めるが、腸管子宮内膜症の頻度は比較的稀であり、7%程度とされている<sup>2)</sup>。今回経験した回腸末端の子宮内膜症は小腸子宮内膜症の好発部位である。腸管子宮内膜症の主症状は、腹痛、下血、排便時痛などだが、稀に本症例のように腸閉塞を来しうる。その頻度は20%と高くないが、その内の70%は小腸子宮内膜症によるものであると報告されている<sup>3)</sup>。主症状から初診では内科や外科にて診療を受けることが多いと考えられるが、症状が月経周期に一致している場合は腸管子宮内膜症も鑑別診断とする必要が高まる<sup>4)</sup>ため、本症の早期診断には初診時の詳細な問診が非常に重要となる。しかし、本症では病巣が腸管漿膜から筋層に発生するため、術前のCT画像検査や消化管内視鏡検査などでは本症に特徴的な所見を得ることは比較的困難である。本症例のように術後癒着性イレウスが疑われたり、原因不明のイレウスの診断にて試験開腹術が施行された結果、術中術後に本症と診断されることも多い。本症例においても、後方視的に検討すれば、月経周期に一致した消化管症状を呈する症例において腸閉塞所見を認めており、術前に本症を鑑別診断に挙げる必要があったと考える。その場合、術前画像評価とし

てMRI検査を施行すればより詳細な評価を得ることができた可能性を考慮する。MRIでは、病変部の線維化によるT1,T2強調画像での低信号所見や、腸管壁内の子宮内膜による出血成分に起因するT1強調画像での高信号所見を認めることがある<sup>5)</sup>。

術前確定診断が難しい本症であるが、術前に本症を強く疑うことができた場合、治療法は手術とホルモン療法に大別される。症状が強くない場合、手術侵襲の観点を踏まえるとまずはホルモン療法を選択することも考慮してもよいと考える。その場合、薬剤としてはジェノゲストや低用量ピル、GnRHアゴニスト等が選択される。ホルモン療法による保存的治療が奏功しない場合、腸閉塞の原因として、腸管子宮内膜症により繰り返された出血に起因する腸管の癒着による腸管癒着が存在する可能性を考慮すべきである。癒着を伴わず、粘膜下出血性の腫瘤性病変を形成し、消化管内腔閉塞を来している病態の場合、ホルモン療法が奏功する可能性が高まると思われる。また、術後治療としては、再発予防の観点からホルモン療法を検討すべきと考える。卵巣子宮内膜症性嚢胞術後のジェノゲスト使用に関しては、再発抑制効果が報告されている<sup>6)</sup>。本症例にても再発予防効果に期待し術後ジェノゲスト使用を施行し現在経過観察中である。臨床的には再発徴候を現在までは認めていないが、明確なエビデンスは報告されておらず、今後検討すべき点であると考え

## 結 語

外科的治療にて診断を得た小腸子宮内膜症の1例を経験した。術前に腸管子宮内膜症の確定診断を得ることは比較的困難であるが、閉経前女性の腸閉塞の原因として、腸管子宮内膜症を念頭に置いた診療を行っていくことが重要と考えられた。腸管子宮内膜症の再発予防として、術後ホルモン療法を行うべきかどうかは今後検討の余地があると考え

## 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

## 文 献

- 1) Albert M, et, al. : Multidisciplinary laparoscopic treatment for bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 51-67
- 2) 松隈 則人ら：腸管子宮内膜症の2例. *Gastroenterol Endoscopy* 1984 ; 31 : 1577-84
- 3) 石引佳郎ら：腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1例. *日臨外会誌* 2007 ; 68 : 99-102
- 4) Scarmato VJ, et al.: Stromal endometriosis : radiographic findings in five cases. *Radiology* 2000; 2014: 509-12
- 5) 藪野太一ら：術前診断にMRI評価が有用であった腸閉塞をきたした回腸子宮内膜症の1例. *日臨外会誌* 2004 ; 65 : 2930-2933
- 6) 重見大介ら：子宮内膜症の術後再発予防におけるジェノゲストの効果. *日エンドメトリオーシス会誌* 2013 ; 34 : 154-156



## 当院での LNG-IUS 使用症例の検討

Retrospective review of the use of Levonorgestrel-releasing  
Intrauterine System in our hospital

水谷 栄介  
Hidesuke MIZUTANI

阪田 由美  
Yumi SAKATA

千田 康敬  
Yasutaka SENDA

今川 卓哉  
Takuya IMAGAWA

内田 亜津紗  
Azusa UCHIDA

田口 結加里  
Yukari TAGUCHI

曾根原 玲菜  
Reina SONEHARA

渡邊 絵里  
Eri WATANABE

杉田 敦子  
Atsuko SUGITA

森田 剛文  
Takanori MORITA

榊原 克巳  
Katsumi SAKAKIBARA

岡崎市民病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki City Hospital

**【概要】** 過多月経や月経困難を伴う子宮内膜症、子宮筋腫などの婦人科器質的疾患に対する治療法として、ジェノゲストや低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤、GnRH アゴニストなどの薬物療法が選択されている。さらに2014年日本でも LNG-IUS (Levonorgestrel-releasing Intrauterine System) が過多月経、月経困難に対して保険適応となり、新たな治療手段として加わった。そこで今回我々は LNG-IUS で治療を行った16症例のうち、3ヶ月間以上の経過観察ができた14症例を対象に、LNG-IUS の有効性を検証する目的で、治療開始前後の過多月経、月経困難に対する効果と副作用に関して、後方視的に検討を行った。

14症例の平均年齢は43.8歳(30～49歳)で、すべての症例で使用前に過多月経または月経困難を認め、そのうち子宮筋腫、あるいは子宮腺筋症と診断されたものは11症例(78.5%)であった。使用後の平均経過観察期間は12.9ヶ月(3～26ヶ月)であった。治療効果に関しては14症例のうち13症例(92.8%)に過多月経、月経困難の改善を認めた。副作用に関しては、12症例(85.7%)で不正出血を認め、3症例(21.4%)で滑脱、1症例(7.1%)で持続的な下腹部痛を認めた。しかし、不正出血の頻度は高いものの治療開始後の出血量は減少する症例が多く、治療を継続することが可能であった。

以上より、LNG-IUS は子宮筋腫や子宮腺筋症に起因する過多月経、月経困難の治療に関して、ジェノゲスト、低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤、GnRH アゴニストなどの薬物療法とは異なる新しい有効な選択肢と考える。

**Key Words :** *adenomyosis, dysmenorrhea, hypermenorrhea, LNG-IUS (Levonorgestrel-releasing Intrauterine System), uterine myoma*

### 連絡先 :

水谷 栄介  
岡崎市民病院 産婦人科  
〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町五所合3番地1  
TEL : 0564-21-8111 FAX : 0564-25-2913  
E-mail : hidesukey@hotmail.co.jp

### 緒 言

LNG-IUS (Levonorgestrel-releasing Intrauterine System) は子宮内腔に挿入することによりレボノルゲストレルを局所に持続的に放出する。レボノルゲストレルの効果は最長

で5年にわたり持続し、過多月経・月経困難に際し有効性が認められ国内外のガイドラインにおいて薬物治療の選択肢として推奨されている<sup>1) - 3)</sup>。2014年に過多月経および月経困難に対して保険適応となり、治療法の選択肢が増えた。その一方で我が国では保険適応から3年経過したのみで、いまだ使用経験が充分ではなく、不正出血や滑脱といった副作用も認めている<sup>4) - 9)</sup>。今回我々は当科で治療を行った症例を対象にLNG-IUSの効果と副作用に関して後方視的に検討した。

## 研究方法

当院にて2015年4月から2017年6月までにLNG-IUSを使用した16例のうち、3ヶ月以上経過観察が可能であった14例を対象とし、その効果と副作用について後方視的に検討した。

検討項目として、患者年齢、妊娠出産回数、LNG-IUS使用前の器質的診断、過多月経・月経困難の有無、子宮底長、LNG-IUS使用後の症状改善の有無、副作用、挿入後の経過年月を検討した。

症状の改善の評価は診療録をもとに行った。すなわち過多月経の治療前後の症状の評価は患

表1 LNG-IUS使用症例の診断名と使用前後の治療経過

症例	妊娠歴	年齢	診断名	子宮底長 (mm)	過多月経		月経困難		副作用	滑脱	経過 (ヶ月)
					治療前	治療後	治療前	治療後			
1	G3P2	37	子宮腺筋症	53	あり	軽減	あり	軽減	不正出血	無 (抜去)	25
2	G2P1	30	子宮筋腫 子宮腺筋症	56	あり	軽減	あり	軽減	不正出血 過長月経	有	11
3	G2P2	47	月経過多症	65	あり	軽減	なし	不変	不正出血	無	26
4	G2P2	42	月経困難症	70	あり	不変	あり	軽減	不正出血	無	5
5	G4P4	44	子宮腺筋症	73	あり	軽減	なし	不変	不正出血 過長月経	無	8
6	G1P1	41	子宮腺筋症	76	あり	軽減	あり	軽減	不正出血 過長月経	無 (抜去)	21
7	G2P2	48	子宮腺筋症	77	あり	軽減	なし	不変	不正出血	無	9
8	G2P2	42	月経困難症	78	あり	軽減	あり	軽減	なし	無	6
9	G2P2	46	子宮腺筋症	88	あり	軽減	あり	軽減	不正出血 下腹部痛	無	21
10	G2P0	49	子宮筋腫 子宮腺筋症	89	あり	軽減	あり	軽減	不正出血	無	16
11	G1P0	43	子宮筋腫 子宮腺筋症	96	あり	不変	なし	不変	なし	無	3
12	G3P3	48	子宮筋腫 子宮腺筋症	96	あり	軽減	なし	不変	不正出血	有 (再挿入)	10
13	G3P1	46	子宮筋腫 子宮内膜症 性嚢胞	100	あり	軽減	あり	軽減	不正出血 過長月経	有	9
14	G2P2	49	子宮筋腫 子宮腺筋症	106	あり	軽減	なし	不変	不正出血	無	11

者本人の自覚症状を、月経困難症の評価については患者本人の自覚症状と鎮痛剤の使用頻度の変化を判断基準とした。

子宮底長に関しては超音波エコー矢状断面にて子宮体部と頸部の合計の最大長とした。

なお、この研究は岡崎市民病院臨床研究審査委員会の承認を得た。

### 研究成績

当院で LNG-IUS を挿入された 14 症例の一覧を表 1 に示す。患者の平均出産回数は 1.7 回 (0 ~ 4 回)、平均年齢は 43.8 歳 (30 ~ 49 歳)、器質的診断として子宮筋腫が 6 例、子宮腺筋症が 10 例、両者の合併症例が 5 例で他の 3 症例は器質的異常を認めなかった。過多月経は 14 例全例に、月経困難は 8 例に認められ、両者の合併した症例は 8 例 (57.1%) であった。

LNG-IUS の治療後の効果に関しては 12 例 (85.7%) で過多月経が軽減し、8 例 (57.1%) で月経困難が軽減した。両者の改善を認めたものは 7 例 (50.0%) であった。

副作用に関しては、14 例中 12 例 (85.7%) で不正出血や過長月経などの月経異常を認め、

下腹部痛を 1 例 (症例 no.9) で認めた (7.1%)。LNG-IUS の滑脱を認めたのは 3 例 (21.4%) で、それらの症例はいずれも器質的診断のなされている症例であり、円錐切除術の既往のある 1 例 (症例 no.2) を除く残りの 2 例 (症例 no.12, 13) は、子宮底長が 96mm、100mm と長い傾向が見られた。また 2 例 (症例 no.1.6) で不正出血の不快感から装置の抜去を希望された。LNG-IUS 挿入からの経過の平均は 12.9 ヶ月 (3 ~ 26 ヶ月) であった。

また、14 例中手術適応と診断された症例は 10 例であった。その概要を表 2 に示す。すべての例で器質的疾患を認め、そのうちの 4 例が他院から紹介された症例であった。手術適応とされた理由としては、子宮腺筋症の増大や貧血の進行、肝機能障害のため薬物治療が困難と判断されたことなどであった。手術の適応として紹介された例を含め、10 例いずれの症例も治療の選択肢として手術は希望されなかった。

ここで、手術適応とされたが LNG-IUS の使用により比較的長期間症状が安定し、経過良好な子宮腺筋症と多発子宮筋腫の 2 症例を提示する。

表 2 手術適応と診断された症例の転帰

症例	診断名	手術適応とされた主な理由	手術の希望	滑脱
1	子宮腺筋症	月経困難症	なし	無
2	子宮筋腫、子宮腺筋症	月経困難症	なし	有
6	子宮腺筋症	過多月経	なし	無
7	子宮腺筋症	子宮腺筋症の増大	なし	無
9	子宮腺筋症	肝機能障害	なし	無
10	子宮筋腫、子宮腺筋症	過多月経・月経困難症	なし	無
11	子宮筋腫、子宮腺筋症	貧血の進行	なし	無
12	子宮筋腫、子宮腺筋症	貧血の進行	なし	有
13	子宮筋腫、子宮内膜症性嚢胞	貧血の進行	なし	有
14	子宮筋腫、子宮腺筋症	貧血の進行	なし	無

## 症 例

## 《症例 9》

患者：46 歳

妊娠出産歴：2 妊 2 産

月経周期：23 ～ 37 日・不整

既往歴：アルコール依存症

家族歴：特記事項無し

現病歴：月経困難、過多月経を主訴に子宮腺筋症の診断で紹介受診された。肝機能障害 (AST60U/L) を認めるため薬物治療に制限があり、前医では手術適応と判断された。しかし、当院初診時には手術療法の希望はなく、相談の結果 LNG-IUS 挿入を選択された。

内診所見：子宮超鷲卵大、可動性良好、両側付属器は異常を認めなかった。

画像所見：MRI (T2 強調画像) にて子宮前壁主体の子宮腺筋症を認めた。(図 1 A, B)

治療経過：LNG-IUS 挿入後約 1 ヶ月程度不正出血が持続したが月経困難、過多月経は改善した。挿入後 21 ヶ月が経過しているが、軽度下腹部痛を認めるものの鎮痛剤は必要がなく、疼痛の程度は許容範囲内であり、LNG-IUS 使用を継続している。なお肝機能異常の悪化は認めていない。

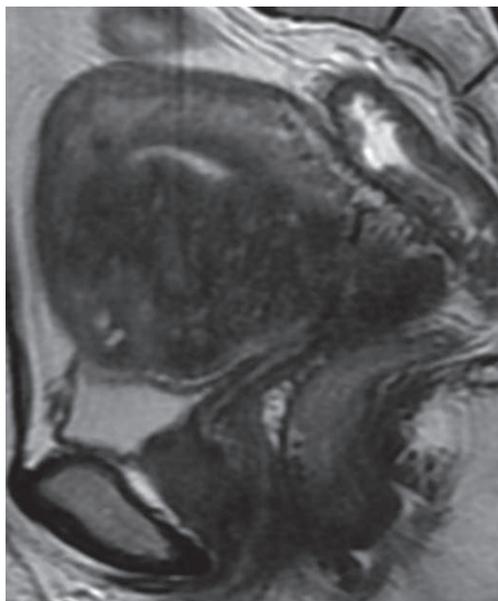


図 1 A) 矢状断面

## 《症例 10》

患者：49 歳

妊娠出産歴：2 妊 0 産

月経周期：25 ～ 28 日・整

既往歴：子宮筋腫核出術

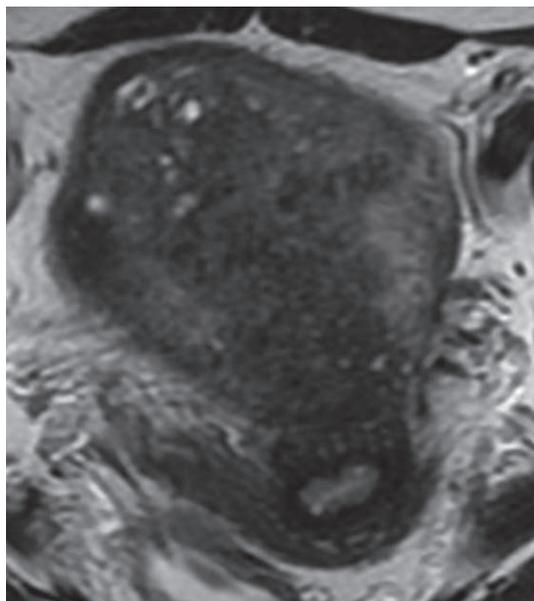
家族歴：特記事項無し

現病歴：過多月経、月経困難を理由に受診され、多発子宮筋腫、子宮腺筋症と診断された。手術の適応と判断されたが手術希望は無く、ジェノゲストの内服で経過を見ていたが症状に改善を認めなかったため、同意の上手術を念頭に GnRH アゴニスト療法 3 コースを施行した。しかしながらその治療後、再度手術を希望されないため、相談の結果 LNG-IUS 挿入となった。

内診所見：子宮新生児頭大、多発する筋層内筋腫と子宮腺筋症の合併を認めた。両側付属器は異常を認めなかった。

画像所見 (GnRH アゴニスト治療後)：MRI (T2 強調画像) で子宮筋層内に多発する子宮筋腫と子宮腺筋症を認めた。(図 2 A, B)

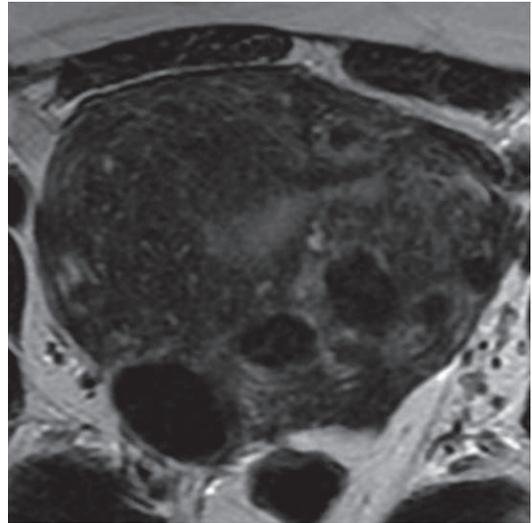
治療経過：LNG-IUS 挿入後 10 日間ほどの出血を認めたがその後出血は消失した。挿入後 16 ヶ月が経過したが、出血量は減少、月経困難も改善し現在使用継続中である。



B) 水平断面



図2 A) 矢状断面



B) 水平断面

### 考 察

本研究において効果に関してはLNG-IUSを使用した14症例のうち、過多月経の改善は12症例(85.7%)、月経困難の改善は8症例(57.1%)、両者の改善は7症例(50.0%)、いずれかの症状の改善は13症例(92.8%)であった。以上より、LNG-IUSは過多月経や月経困難症に対して改善効果が充分期待できる治療法であることを示している。

一方副作用として不正出血が12症例(85.7%)のみられ、そのうちの2症例は不快感から抜去を希望された。しかしながら使用後経時的に出血量は軽減する症例が多く、不正出血はあるものの使用を継続している例が多くを占めていた。

LNG-IUSの不正出血の出現率(48.3%：添付文書より)は低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤(4.6%：同上)や、GnRHアゴニスト(0.1～5%：同上)に比べ高い。しかし低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤は血栓症等のリスクを高めるため40歳以上では慎重投与とされている。また、GnRHアゴニストは6ヶ月以上の長期投与が困難である。そのため本研究の症例(平均年齢43.8歳)の子宮内膜症患者の継続的な治療には不向きだと考えられる。

なお、ジェノゲストは不正出血の割合はLNG-IUSよりも高い(60.6%：添付文書より)ものの年齢を問わず継続使用可能であるが、毎日薬を服用する必要がある。一方LNG-IUSは不正出血の頻度はジェノゲストに比較して低く、滑脱することなく使用を継続することができればコストベネフィットの面においてもジェノゲストよりも優れている。

本研究では3症例(21.4%)でLNG-IUSの滑脱を認めた。滑脱率については報告によって9.8%～38.1%と様々であり<sup>5) - 9)</sup>当院の滑脱率と同程度であった。しかしながら国内臨床試験において報告された滑脱率(1.7%)と比較して高い結果となった。この理由の一つとして、当院に来院する患者の多くが手術適応と判断された比較的重症例であったにも関わらず(14例中10例：71.4%)、受診時には手術回避の希望が強く、相談の結果LNG-IUSを選択した症例が含まれているためであると考えられる。

当院での滑脱例のうち2例は子宮底長が長い(96mm、100mm)傾向があり、そのうち1例では粘膜下筋腫の指摘もあった。LNG-IUS使用にあたり適応の判断が不十分であった可能性がある。子宮底長に関して9cm以上の症

例でのみ滑脱が認められたとの報告があり、子宮底長も症例適応の判断材料となりうる<sup>9)</sup>。また、滑脱した残りの1例の子宮底長は56mmであった。粘膜下筋腫など子宮腔の変形は認めなかったが円錐切除術の既往があり、滑脱の誘因の一つとなった可能性が考えられる。症例の適応については粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ等子宮内病変の有無や、子宮底長、手術歴など十分な検討が必要であると考えられる。また、今回の研究では感染、穿孔などの副作用は認めなかったが、LNG-IUSの使用にあたっては不正出血や滑脱などの副作用や、頻度として稀ではあるが、穿孔など重篤な合併症について十分なインフォームドコンセントをとることが重要であり、子宮内に留置されたまま放置されない様、挿入後の継続的なフォローアップも必要である。

LNG-IUSが日本に比べ早期に導入された海外の研究では、LNG-IUS挿入症例数の増加に伴って、子宮摘出率が約40%減少したことが報告されている<sup>10) - 12)</sup>。今回の研究においても、14症例中10例(71.4%)が手術適応とされたものであったが、これらのうち7症例は現在もLNG-IUSにて治療を継続しており手術には至っていない。LNG-IUSの使用により手術を回避できた症例だといえる。

このように従来手術の適応とされた症例の子宮温存が可能となり、患者にとって治療の選択肢が増えることは非常に好ましいことである。

治療法としてのLNG-IUSの選択に関して、今後症例を蓄積していくことにより、不正出血や、滑脱といった副作用を生じやすい特徴との関連性がより明確に示されることが望ましい。

今回の研究より、LNG-IUSは不正出血や滑脱といった副作用はあるものの、過多月経や月経困難症に対して有効な手段であり、ジェノゲストや低用量エストロゲン・プロゲステン配合剤、GnRHアゴニスト、マイクロ波子宮内膜アブレーションなどとともに、有効な治療法であることが示唆された。

## 利益相反について

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

## 文 献

- 1) National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management Clinical guideline 2007: 7-10
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017: 143-146
- 3) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Management of women with endometriosis 2013: 31-33
- 4) Parks DS, Kim ML, Song T, et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54: 412-415
- 5) Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009; 79: 189-193
- 6) Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116: 35-38
- 7) 荒木裕之, 河野通晴, 藤下晃ほか. 当科におけるレボノルゲストレル放出子宮内避妊システム(LNG-IUS)使用例の検討(第2報). *日本エンドメトリオーシス会誌* 2015; 36: 120-125
- 8) Simonatto Pula, Bahamondes Maria Valeria, Fernandes Arlete, et al. Comparison of two cohorts of women who expelled either a copper-intrauterine device or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 554-559
- 9) 鈴木靖子, 趙 現, 荒堀憲二, ほか. レボノルゲストレル放出子宮内システムの子宮外脱出率の検討. *産婦人科の実際* 2016; 10: 1567-1672
- 10) Oskari Heikinheimo, Ian Fraser. The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet*

- Gynaecol 2017; 40: 111-120
- 11) Parazzini F, Ricci E, Bulfoni G, et al. Hysterectomy rates for benign conditions are declining in Lombardy, Italy: 1996-2010. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 178: 107-113.
- 12) Yusuf F, Leeder S, Wilson A. Recent estimates of the incidence of hysterectomy in New South Wales and trends over the past 30 years. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2016; 56: 420-425



# 自己血回収装置を用いて治療した異所性妊娠7症例の後方視的検討

Ectopic pregnancy managed by surgery with intraoperative autologous blood transfusion: a retrospective analysis of 7 cases

犬飼 加奈  
Kana INUKAI

梅津 朋和  
Tomokazu UMEZU

服部 恵  
Kei HATTORI

小林 祐子  
Yuko KOBAYASHI

茂木 一将  
Kazumasa MOGI

青木 智英子  
Chieko AOKI

松井 純子  
Junko MATSUI

長船 綾子  
Ayako OSAFUNE

山本 真一  
Shinichi YAMAMOTO

医療法人豊田会 刈谷豊田総合病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Kariya Toyota General Hospital

**【概要】** 超音波機器の発達、HCG値の測定により、異所性妊娠は早期に診断されるケースが増えている。しかし、未だに腹腔内出血を起こし、ショック状態で来院されるケースも見られる。重症貧血をきたしている症例では同種血輸血が行われることが多いが、輸血後移植片対宿主疾患やウイルス感染といった問題もある。自己血回収装置を使用した自己血輸血ではこのような問題点はない。今回我々は自己血回収装置を使用した異所性妊娠7症例の検討をおこなったので報告する。

2006年1月から2016年12月までの間に当院で手術を施行した異所性妊娠132例中自己血回収装置を使用した7症例の検討を行った。手術方法、出血量、同種血輸血の有無、自己血回収量、入院期間、副作用の検討を行った。

自己血回収装置を使用した7症例すべて腹腔鏡下手術であった。年齢の中央値は34歳(19-40歳)、術中平均出血量は893ml(600-1530ml)、術中平均回収量は519ml(250-950ml)で回収率の56%(41-68%)であった。入院期間は3-6日で2症例は術後ICU入室となった。全症例ともその後の同種血輸血は必要とせず、自己血輸血の副作用も認めなかった。自己血回収装置導入以前は9例同種血輸血を施行していた。自己血回収装置導入後は同種血輸血を施行した異所性妊娠症例はなかった。自己血回収装置を使用することで同種血輸血を回避することができた。多量の腹腔内出血が疑われる異所性妊娠症例では自己血回収装置使用が同種血輸血を避ける有効な手段であることが示唆された。

**Key Words :** ectopic pregnancy, autologous blood transfusion, laparoscopic surgery

## 緒言

異所性妊娠は婦人科領域の急性腹症としては

しばしば認める疾患である。近年では超音波機器の発達、HCG値の測定により、早期に発見されることが多い。しかしながら、未だ破裂を起こし、腹腔内出血を来し、ショック状態で搬送されるケースもみられる。重症貧血を起こしているような症例では、早期の輸血が考慮されるが、同種血輸血であれば、交差試験を行うため、すぐに輸血開始できないことがしばしばある。

### 連絡先:

犬飼 加奈  
刈谷豊田総合病院 産婦人科  
〒448-8505 愛知県刈谷市住吉町5丁目15番地  
TEL: 0566-21-2450 FAX: 0566-22-2493  
E-mail: kanakana.51007060@gmail.com

またウイルス感染や輸血後移植片対宿主疾患、アレルギー反応といった副作用の懸念がある。

術中自己血回収装置を使用した自己血輸血では交差試験が不要なため、早期に輸血を行うことが可能である。また同種血輸血で起こり得る合併症も回避することが可能である。現在では心臓血管外科や整形外科で汎用されている。

今回我々は、自己血回収装置を使用し、手術を施行した異所性妊娠7症例の後方視的検討を行ったので報告する。

## 方 法

2006年1月から2016年12月まで当院で治療された異所性妊娠131例中自己血回収装置を使用した7例を対象とした。年齢、診断名、手術方法、出血量、回収量、来院時Hb値、退院時Hb値、入院期間、同種血輸血の有無を検討した。また自己血輸血が原因と思われる合併症についても検討した。

使用した自己血回収装置はCell Saver Elite (Haemonetics Corporation)であった。

## 結 果

自己血回収装置を使用した7症例を表1に示した。年齢の中央値は34歳(19-40歳)、術中平均出血量は893ml(600-1530mL)、術中平均回収量は519ml(250-950mL)で回収率の56%(41-68%)であった。全例腹腔鏡下手術であった。入院日数はICU入室した症例2、3はそれぞれ5日間、6日間であったが、そのほかは3-4日間の入院期間であった。全例同種血輸血

は行われなかった。来院時Hbの平均値は9.3g/dL(7.9-10.8)、退院時Hbの平均値は10.2g/dL(7.9-12.7g/dL)であった。全例で術後鉄剤補充を行った。発熱や凝固異常といった自己血輸血が原因と思われる合併症は全例で認めなかった。ここで症例2に関して報告する。

## 症 例

40歳女性。2経妊1経産。最終月経は201X年1月17日であった。妊娠検査薬陽性であったが放置していた。2月28日19時30分頃下腹痛のため当院救急外来を受診した。経膈超音波検査では子宮内に胎嚢は確認できず、ダグラス窩は血腫を認めた(図1)。下腹部正中に自発痛・圧痛あり、反跳痛を認めた。来院約1時間後には意識消失発作も認めた。血中HCG値は11305IU/mLと高値であった。来院直後のHbは10.2g/dLだったが、来院約2時間後には8.7g/dLまで低下した。異所性妊娠と診断し、同日緊急腹腔鏡下手術を施行した。来院約3時間後の22時20分に手術室に入室し、麻酔導入後血圧低下し測定不能となった。補液、昇圧剤で対応し、22時47分より執刀開始した。手術所見は腹腔内に活動性出血あり、右卵管は破裂後の状態であった(図2,3)ため、腹腔鏡下右卵管切除術を施行した。術中採血ではHb4.2g/dLまで低下した。手術時間は65分、総出血量は1530mLであった。自己血回収装置を使用し、翌日0時15分より自己血950mlを返血し、術後Hb7.4g/dLであった。術後ICU入室し、アルブミン補充が行われた。翌日には

表1 LNG-IUS使用症例の診断名と使用前後の治療経過

	年齢	経妊	経産	診断	術式	出血量 (mL)	返血量 (mL)	返血率 (%)	来院時Hb値 (g/dL)	退院時Hb値 (g/dL)	入院期間 (日)	同種血 輸血	回収血 副作用	来院時 shock index
1	30	2	1	右卵管妊娠	腹腔鏡下右卵管切除術	750	353	47	10.8	9.8	3	無	無	0.7
2	40	2	1	右卵管妊娠	腹腔鏡下右卵管切除術	1530	950	62	10.2	7.9	6	無	無	0.7
3	36	1	0	左卵管妊娠	腹腔鏡下左卵管切除術	1300	892	69	7.7	9.8	5	無	無	1.2
4	37	3	1	左卵管妊娠	腹腔鏡下左卵管切除術	767	442	58	9.3	12.7	4	無	無	1.3
5	30	1	1	右卵管妊娠	腹腔鏡下右卵管切除術	710	430	61	10.3	12.3	3	無	無	0.6
6	19	0	0	右卵巣妊娠	腹腔鏡下右卵巣部分切除術	600	250	42	7.9	9.7	4	無	無	0.7
7	35	3	3	右卵管妊娠	腹腔鏡下右卵管切除術	600	315	53	9.0	9.5	4	無	無	0.9

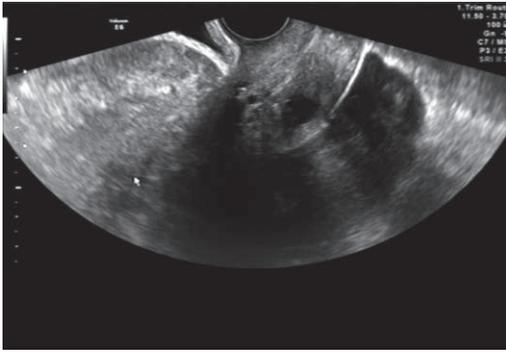


図1 来院時経膈超音波所見  
ダグラス窩に腹水の貯留を認めた。血腫が疑われた。

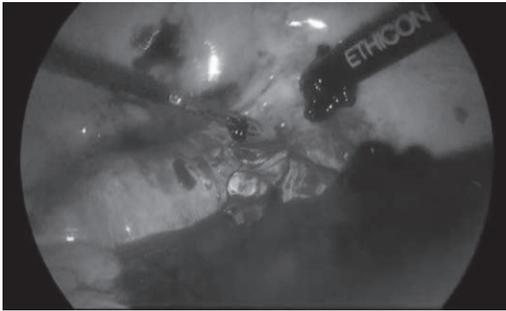


図2  
腹腔内には多量の出血を認めた。

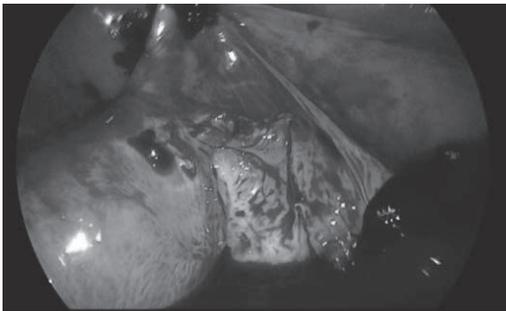


図3  
破裂した右卵管には血腫の付着を認めた。

ICU 退室し、3月5日に退院となった。鉄剤内服を追加し、退院時のHb値は7.9g/dLまで回復した。病理結果では、右卵管に trophoblast の侵入がみられ、血液とともに絨毛が認められた。

## 考 察

自己血輸血には術前貯血式、術中回収式、希釈式の3種類がある。大量出血が予測される手術であれば術前貯血式が行われるが、緊急の大量出血に対しては術中回収式が行われることが多い。心臓血管外科や整形外科手術ではしばしば使用される。術前貯血式では手術日までの時間的猶予が必要であるが、術中回収式では交差試験は不要であり、迅速に対応できるメリットがある。600ml以上の出血では保険適応として4,500点の算定が認められている。医療経済的にも、自己血回収装置を使用し、2単位（日本における4単位）以上返血する症例で cost effective とされている<sup>1)</sup>。

超音波検査で左横隔膜下までの腹腔内出血を認める場合は600mL以上の出血が予測される。またCT検査では傍結腸溝に血液貯留の厚みが1-2cmの場合は2L未満の出血が予測される<sup>2)</sup>。当科では画像検査で600mL以上の出血が予測される場合は自己血回収装置を準備して手術に臨むこととしている。術前Hbが10g/dL台の症例は2例あり、術前に重症貧血を来していない症例もあったが、術後の早期回復が期待できるため、積極的に自己血回収装置を使用している。また、腹腔内出血が凝固していると細径の吸引管では回収が困難となる。当院ではシャフト外径10mmの吸引管を使用することで凝血塊も効率よく回収し、より多く変血できるように努めている。

当科では2013年から多量の腹腔内出血を伴う異所性妊娠には自己血回収装置を使用している。自己血回収装置導入以前は9例の同種血輸血が施行されていたが、自己血回収装置導入後には同種血輸血は行われていなかった。今回報告した症例2は来院時Hb10g/dL台であったが2時間後の再検にてHb低下を認めており、意識消失発作を起こしていたことから、活動性の腹腔内出血が強く疑われた。本患者は過去に当院で血液型検査を行っており、輸血製剤の確保は比較的速やかに可能であったが、来院後迅速に対応し短時間で執刀開始したため、回収血輸血のみで対応可能となった。しかしなが

ら、対応が遅れていれば同種血輸血を余儀なくされたと思われる。肝炎ウイルス、HIV 感染のリスク、輸血後移植片対宿主疾患の回避という点で自己血回収装置による自己血輸血は優れている。

異所性妊娠に対する自己血回収装置による自己血では絨毛組織の混入や羊水塞栓といったリスクが懸念される。Jingxian らは異所性妊娠に対して自己血回収装置を使用した 116 例の検討を行っているが凝固異常や羊水塞栓を来した症例は無かった<sup>3)</sup>。また Morikawa らも 50 例の検討を行っているが、羊水塞栓を起こした症例は無かった<sup>4)</sup>。Thornhill らは 24 サンプルを用いて、回収した血液内の AFP、胎児成分の検討を行ったところ、AFP、胎児成分は自己血回収装置により取り除かれていることが分かった<sup>5)</sup>。当院でも絨毛組織の混入によると思われる合併症はなかった。当院では微小凝集塊除去フィルターを使用して自己血回収を行い、絨毛組織の混入を予防している。絨毛細胞の完全除去には白血球除去フィルターを使用することが有用であるとの報告も認めるが<sup>6)</sup>、白血球を除去することによる易感染性も懸念される。また、遠心分離洗浄処理によりほとんどの血漿成分が破棄されるため、大量の血液を処理すると低蛋白血症を来す。症例 2 でも結果としてアルブミン製剤が必要となった。しかし、特定生物由来製剤の中でもアルブミン製剤は、輸血関連急性肺障害や輸血後移植片対宿主疾患を来さず、感染症のリスクが低い。赤血球製剤や血漿製剤の使用を避けることで、重篤な副作用がおこる可能性を回避できたと思われる。回収血輸血後の低蛋白血症に対する対策は今後の課題である。

術中での自己血回収装置の使用には手術医師、麻酔科医師、手術看護スタッフ以外に臨床工学技士のサポートも必要であり、多くのメンバーが必要である。当院では臨床工学技士だけでなく手術室看護スタッフも自己血回収装置を使用することができるように指導をおこなっている。そのおかげで、当直帯でも比較的容易

に自己血回収装置を使用することができる。

自己血回収装置は大量腹腔内出血を伴う異所性妊娠において同種血輸血を回避することに有用であった。同種血輸血を避けることは輸血後ウイルス感染や輸血後移植片対宿主疾患のリスクを回避することができる。また同種血は不足しがちであり、限られた医療資源を使用しないで済む。しかしながら、自己血回収装置の使用にあたっては、専門的な知識が必要であるため、緊急時でも使用できるように病院の体制を整えることが重要であると思われる。

### 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

### 参考文献

- 1) Rebarber A, Lnsner R, Jackson S, et al. The safety of intraoperative autologous blood collection and autotransfusion during cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 715-720
- 2) 寺井親則, 金子直之, 山崎良兼. 腹部外傷 腹腔内臓器損傷. *救急医学* 1997; 21 卷: 1387-1395
- 3) Huang J, Qin D, Gu C, et al. Autologous and Nonautologous Blood Transfusion in Patients with Ruptured Ectopic Pregnancy and Severe Blood Loss. *BioMed Res Int.* Epub 2017 Jun 14
- 4) Morikawa M, Kuramoto M, Nakayama M, et al. Intraoperative red cell salvage during obstetrics surgery in 50 Japanese women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2015; 128: 256-259
- 5) Thornhill ML, O' Leary AJ, Lussos SA, et al. An in vitro assessment of amniotic fluid removal from human blood through cell saver processing. *Anesthesiology* 1991; 75: 830
- 6) Ymada T, Imoto H, Saeki M, et al. Removal of trophoblastic and endometrial cells in blood by leukocyte reduction filter during intraoperative autologous blood transfusion. *J Gynecol Tech* 1998; 8: 25-27

# 卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する薬物治療中に自然気胸を繰り返し、 外科的治療を要した胸腔内子宮内膜症の1例

Thoracic endometriosis treated by surgical operation, recurring spontaneous pneumothorax during hormonal therapy for endometrial cyst: a case report

福原伸彦 <sup>1)</sup> Nobuhiko FUKUHARA	安藤智子 <sup>1)</sup> Tomoko ANDO	上田真子 <sup>1)</sup> Mako UEDA
大西主真 <sup>1)</sup> Kazuma ONISHI	江崎正俊 <sup>1)</sup> Masatoshi ESAKI	木村晶子 <sup>1)</sup> Akiko KIMURA
三澤研人 <sup>1)</sup> Kento MISAWA	坂田慶子 <sup>1)</sup> Keiko SAKATA	夫馬和也 <sup>1)</sup> Kazuya FUMA
猪飼恵 <sup>1)</sup> Megumi IKAI	三宅菜月 <sup>1)</sup> Natsuki MIYAKE	西子裕規 <sup>1)</sup> Yuki NISHIKO
柵木善旭 <sup>1)</sup> Yoshiaki MASEKI	栗林ももこ <sup>1)</sup> Momoko KURIBAYASHI	手塚敦子 <sup>1)</sup> Atsuko TEZUKA
坂堂美央子 <sup>1)</sup> Mioko HANDO	齋藤愛 <sup>1)</sup> Ai SAITO	廣村勝彦 <sup>1)</sup> Katsuhiko HIROMURA
津田弘之 <sup>1)</sup> Hiroyuki TSUDA	森正一 <sup>2)</sup> Shoishi MORI	水野公雄 <sup>1)</sup> Kimio MIZUNO

名古屋第一赤十字病院 産婦人科<sup>1)</sup>, 同 呼吸器外科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

<sup>2)</sup> Department of respiratory surgery, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

**【概要】** 胸腔内子宮内膜症は月経に伴い気胸を発症する月経随伴性気胸の原因となり、稀少部位子宮内膜症のひとつとされている。今回子宮内膜症性嚢胞の薬物治療中に気胸を繰り返し、胸腔鏡下手術で胸腔内子宮内膜症の診断に至った症例を経験したので報告する。

症例は41歳、2回経産婦でX年2月に月経困難症で前医を受診した際に9cm大の卵巣腫瘍を指摘、当院に紹介された。骨盤MRIで左卵巣子宮内膜症性嚢胞と診断し、6月に腹腔鏡下手術予定とした。待機期間中、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬（Low dose estrogen-progestin：LEP製剤）内服後の消退出血時とその後の自然月経発来時に右自然気胸を発症し、胸腔ドレナージを行い、当科手術は延期となった。6月からリュープロレリン酢酸塩1.88mgの使用を開始したが、8月に2回、10月に1回気胸が再発し、胸腔鏡下手術を施行した。病理診断で切除した肺および生検した横隔膜組織より子宮内膜症病変を認めた。12月に腹腔鏡下左付属器摘出術を行い、病理診断は内膜症性嚢胞で、r-ASRMスコアは22点であった。術後はLEP製剤を使用し、気胸・内膜症性嚢胞の再発なく、経過良好である。

胸腔内子宮内膜症の治療は薬物治療が中心となるが、本症例の様に薬物治療中に気胸を繰り返す場合もあり、診断を兼ねた外科的治療が必要となることもある。

## 連絡先：

福原 伸彦

名古屋第一赤十字病院 産婦人科

〒453-8511 愛知県名古屋市中村区道下町3丁目35

TEL：052-481-5111 FAX：052-482-3518

E-mail：m06087nf@jichi.ac.jp

**Key Words** : thoracic endometriosis, catamenial pneumothorax, endometriosis

緒 言

胸腔内子宮内膜症は稀少部位子宮内膜症のひとつで、性成熟期女性の月経随伴性気胸の原因となりうる疾患である。今回われわれは薬物治療抵抗性で治療に胸腔鏡手術を要した胸腔内子宮内膜症の1例を経験したので報告する。

症 例

初診時41歳の2回経産婦で特記すべき既往なく、気胸の診断、治療歴はなかった。

X年2月に月経困難症を主訴に近医産婦人科クリニックを受診し、経膈超音波検査で9cm

大の卵巣腫瘍を指摘され、当院紹介初診となった。初診時内診所見上子宮に圧痛なく、経膈超音波検査では子宮は正常大、9cm大の卵巣腫大を認めた。CA125は56.3 U/mLと軽度高値であった。骨盤MRIでは子宮腹側に9cm大のT1強調画像で低信号と高信号、T2強調画像で高信号の2房性の嚢胞性腫瘤を認め、T1強調画像で高信号の房は脂肪抑制がかからず、左卵巢の子宮内膜症性嚢胞と診断した(図1)。

月経困難症を伴っていたためLEP製剤(エチニルエストラジオール0.035mg・ノルエチステロン1mg配合製剤)を内服しつつ6月に腹

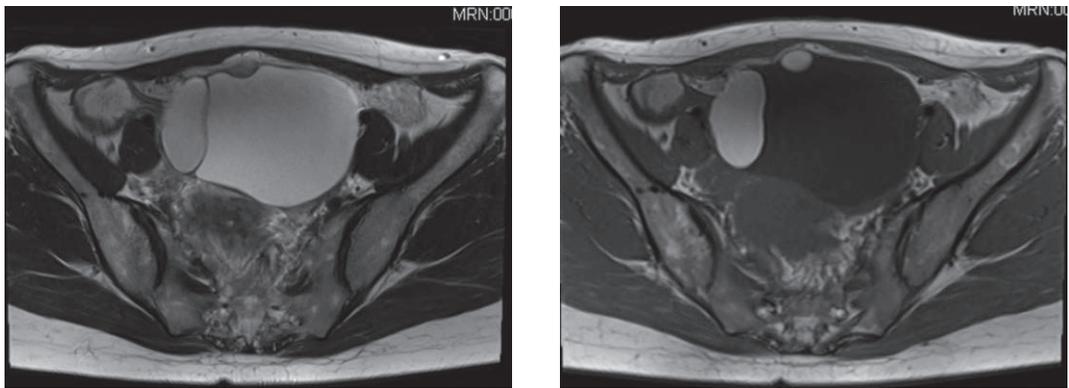


図1 骨盤MRI画像

- a) T2強調画像：高信号を示す2房性腫瘤
- b) T1強調画像：高信号(右側)と低信号(左側)を示す2房性腫瘤。

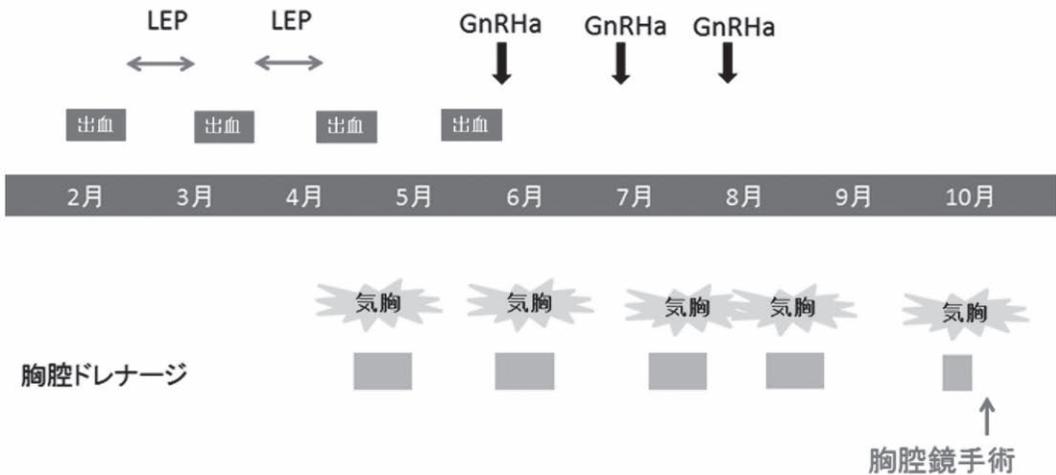


図2 治療経過

腔鏡下手術を行う予定となった。

同年4月にLEP製剤休業期間の消退出血中に右の自然気胸を発症した。胸腔ドレナージを行い、持続吸引で改善した。この時点で手術に向けてLEP製剤は休業となった。

5月末の自然月経中に右自然気胸が再発し、再度胸腔ドレナージを行い持続吸引で改善した。

腹腔鏡下手術は延期となり、月経随伴性気胸の可能性を考え6月よりGnRHアゴニスト(リュープロレリン酢酸塩1.88mg皮下注射)を開始した。しかしGnRHアゴニスト使用により無月経となっている際にも8月に2回、10月に1回と計3回の右自然気胸を繰り返したため、10月に胸腔ドレナージ施行しつつ胸腔鏡下手術を行った(図2)。

胸腔鏡下手術では右肺中葉に2mm大のブラを認め、部分切除施行した。また横隔膜上にブルーベリースポット様の結節病変が数ヶ所みられたため同部位から生検を行った(図3)。

病理検査で右中葉、横隔膜上の結節病変のいずれにも子宮内膜様の構造がみられ、免疫組織

学的に子宮内膜で陽性となるCD10、ERが共に陽性であり、胸腔内子宮内膜症と診断した(図4)。

12月に、延期となっていた子宮内膜症性嚢胞に対して腹腔鏡下左付属器摘出術を行った。骨盤腹膜の病変は軽度であり、子宮内膜症性嚢胞の他、腹膜に1cm未満の病変と右卵管の1cm未満のフィルム様癒着を認めるのみでRe-ASRM分類スコアは22点であった。腹腔内か

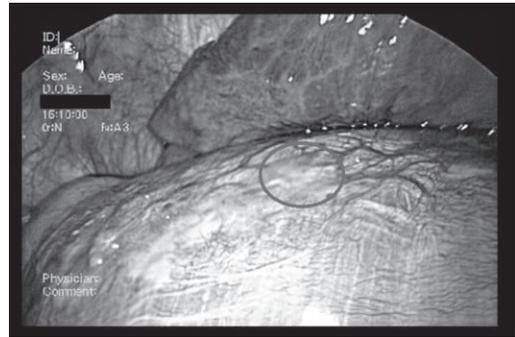


図3 手術時の胸腔鏡所見  
横隔膜に○で示すブルーベリースポットあり。右上に右肺がみられる。

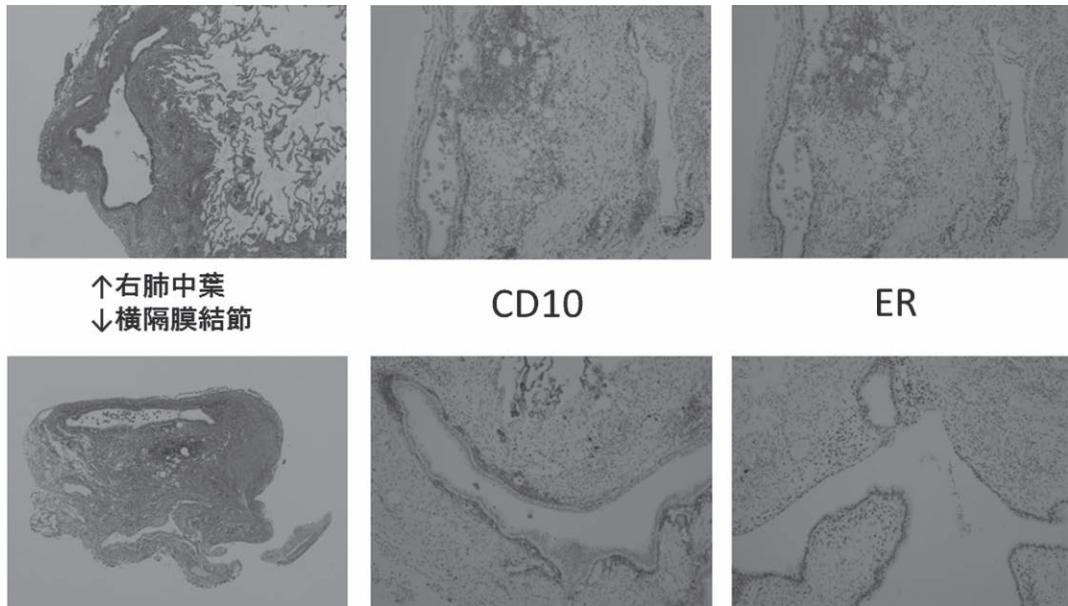


図4 病理所見  
子宮内膜様の構造を認める。免疫染色では右肺中葉、横隔膜結節ともにCD10陽性、ER陽性(左からそれぞれHE染色、CD10免疫染色、ER免疫染色、上段が右肺中葉、下段が横隔膜結節)

ら観察する限りは腹腔側の横隔膜に内膜症性病変は認めなかった。

病理検査で左卵巣嚢胞壁にヘモジデリン沈着を伴う内膜様の上皮と間質が増生しており、子宮内膜症性嚢胞であった。

術後 LEP 製剤内服を再開し、気胸・内膜症性嚢胞共に再発なく、経過は良好である。

### 考 察

月経随伴性気胸は月経に伴って繰り返し発症する気胸であり、診断基準として①月経開始3日前～5日後の間に発症する、②2ヶ月に1回以上で3回以上繰り返す、③頻度が②の基準よりも少ない場合でも横隔膜の小孔、あるいは胸腔内子宮内膜症が証明される、という3点が提唱されている<sup>1)</sup>。

気胸の男女比は6対1と女性の気胸は一般的に少ないとされており、そのうち3-6%が月経随伴性気胸と言われている<sup>2) 3)</sup>。

月経随伴性気胸に骨盤内の子宮内膜症がみられるのは20%-70%<sup>3) -5)</sup>とされており、月経随伴性気胸は右肺に発症する率が高く、87.5%-100%が右肺に発症するとされている<sup>6)</sup>。

子宮内膜症の増加に伴いその症例数は増加している推定されるが、依然稀少疾患であり、治療に関しての明確なガイドラインはなく、胸部子宮内膜症関連気胸、胸腔内子宮内膜症候群など新しい名称で呼ばれることもある<sup>7)</sup>。

胸腔内に子宮内膜症が発症する機序としては①腹腔内遊走説：子宮内膜組織が卵管を通じて腹腔内に遊走し、横隔膜下に生着し増殖、胸腔側に播種する、②血行性転移説：子宮内膜組織が子宮または子宮付属器より静脈系に侵入し、動脈系に入り各臓器に転移する、③中皮化生説：胸膜や腹膜の中皮細胞が化生して子宮内膜組織となり、胸腔内で増殖する、などの説があるが、①の遊走説が有力とされている<sup>8)</sup>。

ただし本症例の様に腹腔側の横隔膜に病変がみられない場合や胸腔側の横隔膜に病変が存在しない症例もあり、①の遊走説のみで説明のつかない症例もある。

本症例においては気胸を発症したのはLEP製剤の休薬期間中の消退出血中に1回、LEP製剤の中止により再開した月経中に1回、GnRH アゴニストを使用し無月経となっている期間に3回と厳密な月経に随伴した気胸は1回のみであったが、胸腔鏡手術で部分切除した右中葉ならびに生検した横隔膜組織から子宮内膜症が病理学的に証明されており、胸腔内子宮内膜症と診断した。

月経随伴性気胸の治療は大別してホルモン療法、外科的治療に分けられるがホルモン療法を第一選択に用いることが多い。しかしホルモン治療に抵抗性である場合、ホルモン治療の副作用により継続使用できない場合などは外科的治療の適応となる<sup>7)</sup>。

また本症例の様に外科的治療を行う事で胸腔内子宮内膜症の組織学的な診断を得られる可能性がある。

本症例ではホルモン療法中にも関わらず、気胸が発症しており、同様の報告は散見される<sup>9) 10)</sup>。今回、腹腔側の横隔膜には肉眼的な病変を認めておらず、骨盤腹膜の病変も軽微であった一方で、胸腔側の横隔膜には肉眼的、組織学的に病変を認めている。胸腔内子宮内膜症の発症機序として遊走説が正しいとすれば、ホルモン療法が腹腔内の病変には効果があり、骨盤腹膜、腹腔側横隔膜の病変が消失したのに対し、胸腔内の病変には効果が弱かったためこの様な所見となった可能性がある。

また胸腔内の病変にもある程度効果はあり、子宮内膜症の病変が縮小、あるいは消失したが器質化し、小孔を形成した横隔膜組織やプラとなった肺組織の脆弱性により気胸を繰り返すようになった可能性も考えられる。

ホルモン療法としてはLEP製剤、GnRH アゴニスト、ジェノゲストが選択肢となるがいずれの製剤の効果がどうか、比較検討された報告はなく、ガイドラインも定められていない。

今回月経随伴性気胸を疑いGnRH アゴニストに変更したものの、無月経中にも気胸を発症した。GnRH アゴニストの副作用や投与終了後の再発率の高さから、ジェノゲストが最も使用

しやすいという報告もあるが<sup>11) 12)</sup>、当科ではジェノゲストを長期使用した無月経中に気胸が再発した例も経験しており（未発表）、いずれにおいてもコントロール不良であれば外科治療を考慮せざるを得ない。

外科的治療では手術単独の再発率は40-70%と高く、散在する胸腔内病変をくまなく摘出または切除することが重要とされるが、一般的には再発予防に薬物療法が必要とされる<sup>6) 7) 13)</sup>。

しかし骨盤内の子宮内膜症の場合は、疼痛コントロールや内膜症性嚢胞の大きさなどが治療の目安になるのに対して、胸腔内子宮内膜症では薬物治療の効果判定は気胸の再発の有無でしか判定できない。そのため気胸の発症をコントロールできても、治療をいつまで続行するか判断が難しい。

今後大規模な症例の集積により効果的な治療方針が定められるのを期待したい。

## 結 語

ホルモン療法中に再発を繰り返し、外科的治療を要した胸腔内子宮内膜症の1例を経験した。本症例のように骨盤内病変に比べて薬物療法の効果が認められないこともあり、必要に応じて外科的治療を組み合わせる行うことが重要と考えられた。

## 利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態はありません。

## 文 献

- 1) 伴場次郎, 友安 弘, 谷村繁雄, 他. 月経随伴性気胸の分類と診断基準. 日胸疾患会誌 1983 ; 21 : 1196-1200
- 2) 藤原愛子, 増田幸蔵, 東久登他, 他. 月経随伴性気胸の2例. 日臨外会誌 2011 ; 72 : 1725-1728
- 3) Ghigna MR, Mercier O, Mussot S et al. Thoracic endometriosis: clinicopathologic updates and issues about 18 cases from a tertiary referring center. Ann Diagn Pathol. 2015; 19: 320-325
- 4) Ottolina J, De Stefano F, Viganò P et al. Thoracic Endometriosis Syndrome: Association With Pelvic Endometriosis and Fertility Status. J Minim Invasive Gynecol. 2017; 24: 461-465
- 5) Tettey M, Edwin F, Aniteye E, et al. Thoracic endometriosis syndrome. West Afr J Med. 2013; 32: 302-306
- 6) Visouli AN, Zarogoulidis K, Kougioumtzi I et al. Catamenial pneumothorax. J Thorac Dis. 2014; 6: 448-460
- 7) 近藤晴彦. 月経随伴性気胸の確定診断と手術適応・術式. 日本医事新報 2015 ; 4776 : 61
- 8) 栗原正利. 稀少部位子宮内膜症－月経随伴性気胸－. 産婦人科の実際 2015 ; 64 : 925-932
- 9) 岡本知久, 田代康正, 坂本安見子, 他. 再発を繰り返し胸腔鏡下に横隔膜病変を確認し得た月経随伴性気胸の1例. 日胸臨 2016 ; 75 : 573-577
- 10) 長谷川徹, 三輪正彦, 関 功二, 他. 内分泌療法中に再発した月経随伴性気胸の一例. 北海道産婦会誌 2015 ; 59 : 180
- 11) 渡辺 正, 渡邊 善, 稲沢慶太郎, 他. 月経随伴性気胸に対するジェノゲスト療法の検討. 日本エンドメトリオーシス会誌 2011 ; 32 : 153-156
- 12) Lalani S, Black A, Hodge MC et al. Dienogest Therapy as a Treatment for Catamenial Pneumothorax: Case Report and Review of Hormonal Options. J Obstet Gynaecol Can. 2017; 39 (9) : 764-768
- 13) 熊切 順. 月経随伴性気胸. 産科と婦人科 2010 ; 12 (89) : 1475-1479



## 当科におけるマイクロ波子宮内膜焼灼術 10 例の検討

The evaluation of 10 cases with microwave endometrial ablation (MEA)  
for the patients of menorrhagia

野村佳美 Yoshimi NOMURA	尾崎康彦 Yasuhiko OZAKI	森亮介 Ryosuke MORI
吉原紘行 Hiroyuki YOSHIHARA	千田智子 Satoko SENDA	伴野千尋 Chihiro BANNO
松本洋介 Yosuke MATSUMOTO	片野衣江 Kinue KATANO	杉浦真弓 Mayumi SUGIURA

名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University,  
Graduate School of Medical Sciences

**【概要】** 過多月経の治療法の選択肢の1つとして、マイクロ波子宮内膜焼灼術 (microwave endometrial ablation; MEA) がある。MEA は、マイクロ波により子宮内膜を壊死させる治療法で 1995 年にイギリスで初めて紹介された。妊孕性は温存できないが、子宮全摘の代替療法となる侵襲性の低い治療であり、わが国でも 2012 年 4 月から保険適応となり実施ガイドラインも作成されている。今回我々は、2013 年 8 月から 2017 年 3 月までの期間に過多月経を主訴とし MEA を行った 10 症例に対し、その治療成績や予後について後方視的に検討した。平均年齢 43.1 歳、臨床的診断は子宮筋腫 7 例、子宮腺筋症 3 例であった。術前の Hb 値は平均 9.4g/dl で、8.0g/dl 未満の貧血が 4 例に見られ、1 例には同種血輸血を実施した。術前治療として、9 例に GnRHa 療法を実施し、平均回数は 4.8 回であった。手術時間は平均 29.8 分、焼灼回数は平均 8.4 回、経過観察期間は平均 20.5 か月 (範囲 6-50 か月) であった。全例に過多月経の改善が見られ、無月経は 6 例であった。術後過多月経は改善したが、過長月経となった 1 例には、追加治療として術後 18 か月でレボノルゲストレル放出子宮内システムを使用した。重篤な合併症は認められず、術後貧血は 2 例のみとなり改善した。本検討においても、過多月経に対する MEA は有効であると思われる。尚、本論文内容に関しまして申告すべき利益相反はありません。

**Key Words :** adenomyosis, menorrhagia, Microwave endometrial ablation, myoma, post operative amenorrhea

### 緒言

過多月経とは、一定以上の月経出血がある場合をいう。出血量は 37 ~ 43ml が正常であ

り、80ml 以上の月経出血があると 60% の女性が貧血となる<sup>1)</sup>。日本では出血量 140ml の場合としている<sup>2)</sup>。過多月経の原因は、子宮筋腫や子宮腺筋症、子宮内膜ポリープ、血液疾患、抗凝固薬投与などの器質性過多月経と、器質性疾患のない機能性過多月経に分類される。過多月経は貧血症状を呈し、QOL を低下させるが、わが国の患者数は 600 万人と推定されている。2004 年に実施された厚生労働省の大

#### 連絡先 :

野村 佳美  
名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科  
〒467-8602 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1番地  
TEL : 052-853-8241 FAX : 052-842-2269  
E-mail : ogikyoku@med.nagoya-cu.ac.jp

規模調査では、月経過多を主訴とした初診患者のうち、47%が子宮筋腫、19%が子宮腺筋症と診断された<sup>3)</sup>。

過多月経の治療には、薬物療法と外科的治療がある。薬物療法にはエストロゲン・プロゲステン配合薬やGnRHa療法、抗線溶薬、レボノルゲストレル放出子宮内システムなどがある。これらの薬物療法が無効な場合や困難な場合には、子宮内膜搔爬術や子宮筋腫核出術、子宮動脈塞栓術、MEA、子宮摘出術などの外科的治療が考慮される。根治治療である子宮摘出術は侵襲が大きく、合併症によっては手術リスクが高く困難である。子宮動脈塞栓術(UAE)は、過多月経の改善や子宮筋腫の縮小に効果がある。治療後5年の経過と健康関連QOLを比較したランダム試験(RCT)では、UAE群の82.7%で治療後に過多月経が改善したが、28.4%で子宮摘出術を要した<sup>4)</sup>。UAE後の妊孕性の成績は低いと報告されている<sup>5)</sup>。2014年より子宮筋腫に対して血管塞栓用マイクロスフィアが保険適用になったが、施術可能な施設が限定されているという問題がある。MEAは1995年に初めてイギリスで発表され<sup>6)</sup>、妊孕性の温存はできないが子宮全摘の代替療法となる侵襲性の低い治療である。重篤な合併症が少なく短時間の手術、短期間の入院で実施できる。わが国では2012年4月から保険適応となり、当科では2013年からMEAを導入した。今回我々は、2017年3月までに経験した過多月経を主訴としMEAを実施した10症例についての治療成績や予後について後方視的に検討した。

## 方 法

2013年8月から2017年3月までの間で、過多月経を主訴とし妊孕性温存希望のない12症例にMEAを施行した。計画的にTCRを併用した1例と、術後1か月で通院を自己中断し経過観察不能となった1例を除く10例について、後方視的に検討した。

貧血はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version4.0<sup>7)</sup>の定

義に準じた。経過観察期間は少なくとも術後6か月以上とした。

MEAは「2.45GHzマイクロ波で行うマイクロ波子宮内膜アブレーション実施ガイドライン(2012年4月1日改訂)」<sup>8)</sup>に準じて実施した。当科では2泊3日の入院とし、術前2時間前よりダイラパンS<sup>®</sup>を使用し頸管拡張術を行った。全身麻酔下に碎石位で軟性子宮鏡による子宮内腔観察を行った後、経腹超音波下にサウンディングアプリーケーターを子宮内腔に挿入し、先端位置を確認しながらマイクロ波で子宮内膜を全周性に焼灼した。焼灼は出力70W、通電時間は1か所あたり50秒で行った。施術後にも子宮鏡で子宮内腔を観察し、全周性に焼灼されたことを確認して手術終了とした。子宮内感染予防として、手術開始前にセフェム系抗菌薬を経静脈投与、術後にセフェム系経口投与に変更した。

## 結 果

対象10症例の背景を表1に示した。年齢は40～47歳で平均値は43.1歳であった。臨床的診断は子宮筋腫7例、子宮腺筋症3例であった。術前のHb値は平均9.4g/dlであり、6例が10.0g/dl未満、1例は同種血輸血を行ったが術前治療として、9例にGnRHa療法を実施し、平均回数は4.8回であった。1例はうつ病を合併しており、GnRHa療法を希望されなかった。

手術時間は平均29.8分で、焼灼回数は平均8.4回、出血量は全例ごく少量であった。経過観察期間中央値は14か月で、全例で過多月経が改善、術後無月経は60%、月経量軽減の改善は40%であった。追加治療を1例に実施した。右椎骨動脈瘤を合併し、アスピリンを内服している患者で、術後9か月より過長月経となり、18か月でレボノルゲストレル放出子宮内システムを導入した。術後のHb値は13.0g/dlであり、軽度の貧血が2例のみで著明に改善した(表2)。

以下に症例を2例示す。

表 1 症例背景

		症例数	n	%
年齢 (歳)	平均	44.5	10	
	(範囲)	(40-47)		
BMI	平均	24.4	10	60
	(範囲)	(19.4-31.9)		
経妊回数	0	1	10	10
	≥ 1	9		
経産回数	0	2	10	20
	≥ 1	8		
貧血 (CTCAE version4.0 <sup>7)</sup> )	G1 (10-11.6g/dL)	1	10	10
	G2 (8.0-10.0g/dL)	2		
	G3 (6.5-8.0g/dL)	3		
	G4 (<6.5g/dL)	1		
子宮内膜細胞診	陰性	10	10	100
CA125	≤ 35.0U/ml	8	8	100
LDH	≤ 229U/ml	10	10	100
子宮筋腫	あり	7	10	70
子宮腺筋症	あり	3	10	30
GnRHa 療法施行例		9	10	90
GnRHa 療法回数	中央値 (範囲)	6 (1-9)	9	

表 2 治療内容と術後経過

			n	%
焼灼回数	平均	8.4	10	
	(範囲)	(6-12)		
手術時間 (分)	平均	29.8	10	
	(範囲)	(24-40)		
術後貧血 (CTCAE version4.0 <sup>7)</sup> )	G0	8	10	80
	G1	2		
合併症	なし	10	10	100
経過観察期間 (月)	中央値 (範囲)	14 (6-50)	10	
効果	無月経	6	10	60
	過多月経の改善	4		
追加治療	あり	1	10	10
	なし	9		

## 症例 1

患者は46歳、3妊2産、挙児希望なし、既往歴なし。過長月経、過多月経のため前医を受診、Hb8.3g/dlの貧血あり、鉄剤、止血剤、ジェノゲストなどを使用し治療していた。骨盤部MRIでは子宮腺筋症の所見であった。その後

悪性リンパ腫と診断され、化学療法を行っていたが、性器出血が多く、Hb5.0g/dlの貧血となり同種血輸血を行った。当科にMEA目的で紹介受診され、化学療法終了後5ヵ月でMEAを施行した。術前にGnRHa療法を6回行った。手術開始2時間前に頸管拡張を行った。手術時

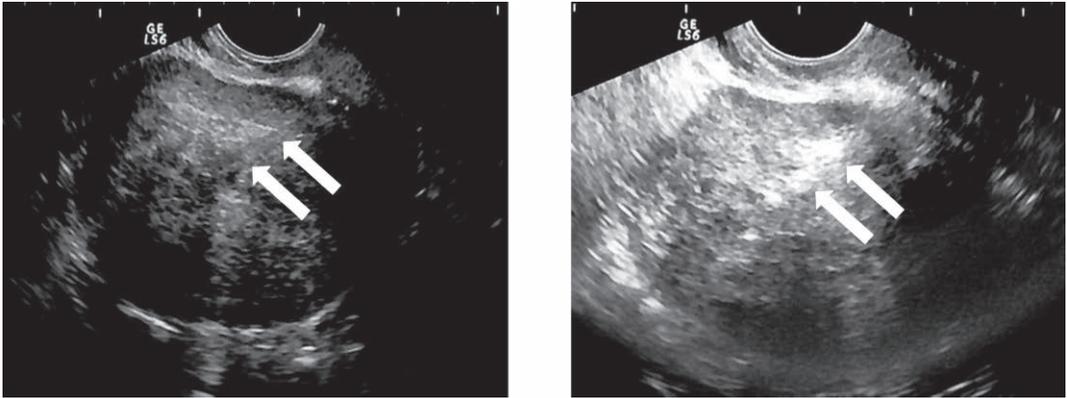


図1 症例1のMEA施行前後の経膈超音波検査所見(左:焼灼前、右:焼灼後)

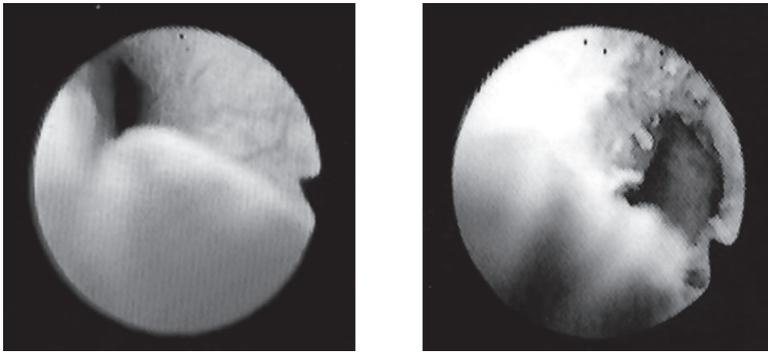


図2 症例1のMEA施行前後の子宮底近傍の子宮鏡検査所見(左:焼灼前、右:焼灼後)

間は29分、焼灼を8回行った。子宮鏡で子宮内膜を観察すると、ピンク色から白色に焼灼された(図1)。経膈超音波検査を行うと、焼灼前はGnRHa療法により子宮内膜が菲薄化しており、焼灼後は熱変性により高輝度に描出された(図2)。術中出血はごく少量であった。入院期間はMEAの前日から術後1日目までの2泊3日であった。術後1年3ヵ月経過後も月経再開はなく、Hb値は15.2g/dlと改善し、終診となった。無月経については、血液検査でE226.4pg/ml、FSH29.3mIU/mlであり、子宮性無月経と判断した。

### 症例2

患者は47歳、0妊、挙児希望なし。一過性脳虚血発作の既往があり、2型糖尿病、高脂血症、右中大脳動脈狭窄症を合併している。過多

月経、子宮腺筋症のため、前医で腹腔鏡下子宮全摘術を予定していたが、合併症により手術リスクが高く、手術中止となった。

MEAを希望され、当科紹介となった。術前にGnRHa療法を5回を行い、手術の2週間前から内服中の抗血小板薬を中止した。手術時間は25分、焼灼を8回行った。手術中、収縮期血圧が200mmHgまで上昇したが、帰室後には安定し、術後1日目から抗血小板薬を再開した。入院期間は2泊3日であった。術後はE272.8pg/ml、FSH2.0mIU/mlの子宮性無月経となり、Hb14.1g/dlと貧血の改善がみられ、術後1年で終診となった。

### 考察

当科での10症例を検討すると、無月経が6例、月経量軽減が4例と全例で過多月経の改善

が認められ、他施設の報告と同様、過多月経に対する MEA の有効性が示された。

MEA による治療目標は、過多月経の改善であるため、無月経を目標とはしていないが、結果として無月経になることがある。わが国における MEA での無月経率は 32-88.9%<sup>9) - 12)</sup> であり、また、5cm 以上の筋腫を認めない症例は無月経になりやすい<sup>9)</sup> との報告がある。

MEA の有効性を高める上で子宮内膜が低形成であることは、子宮内膜を基底層まで焼灼するのに有利である<sup>8)</sup>。当科では、9 例に術前 GnRHa 療法を施行した。当院は手術待機時間がおよそ半年であることから、その間に、GnRHa 療法を平均 4.8 回行った。手術待機時間が長い施設では、待機時間の間の過多月経による不快な症状や貧血の改善につながる。しかし、手術待機時間の短い施設においては、GnRHa 療法による骨密度の低下や血栓症などの副作用を考慮すると、黄体期に MEA を実施する場合には、内膜搔爬術の後に MEA を施行する方法が有用であると思われる。内膜搔爬術後に MEA を実施する方法での安全性、有効性は報告されている<sup>13)</sup>。

術後評価について、MEA 実施ガイドライン<sup>8)</sup>では、経過観察期間を最低 6 か月以上とし、Hb 値や、Visual Analog Scale (VAS) を用いた月経関連症状の改善度の評価が推奨されている。当科では、術後の評価として VAS を用いておらず、今後 VAS を使った評価を検討している。また、無月経についての評価は、LH、FSH、E2、progesterone を計測することにより判定した。MEA は妊孕性温存希望のない過多月経に適応があることより、平均実施年齢が 40 歳代であることが多い。そのため、無月経が MEA の治療効果によるのか閉経であるのかを鑑別することが必要である。当科における無月経の症例では全例、閉経ではなく治療効果による子宮性無月経であることを確認した。

過多月経の治療方法には、前述のように薬物療法や子宮全摘などの外科治療がある。MEA は子宮摘出術の代替療法となるが、子宮摘出術に比較して MEA は合併症があり手

術リスクの高い女性にも施行しやすく、子宮温存可能、疼痛が少なく短い入院期間、少ない合併症で施行可能であるなどの利点がある。これらの利点をさらに活かすために、様々な検討が行われている。

麻酔方法については当院では MEA 導入開始以来、全例全身麻酔で施行している。全身麻酔と腰椎麻酔を比較した報告では腰椎麻酔の患者受容率が高い<sup>14)</sup>。また津田<sup>15)</sup>の報告のように、全身への影響が少ない静脈麻酔を取り入れることが当科での今後の検討課題である。また、手術時間は当院では平均 29.8 分であったが、子宮鏡での観察時間が含まれているため実際にマイクロ波で焼灼している時間は 10 分に満たない。MEA の手技は簡便であるため、経験数の増加に伴い手術時間をさらに短縮させることは可能であると考えられる。手術時間が短縮し、腰椎麻酔や静脈麻酔を導入することで患者の負担は軽減される。また、術後の疼痛は軽度で半日から 1 日程度の短時間で改善し、重篤な合併症が少ないことより入院日数は短い。当科では、2 泊 3 日の入院としているが、施設により入院期間は異なる。施設の状況や症例によっては、日帰り手術が可能であり、実際に日帰り手術を行っている施設では、帰宅後の対応について患者指導を徹底しており、日帰り手術でも治療効果、合併症率、患者満足度は変わらなかった<sup>12)</sup>。

MEA は重篤な合併症が少ないことが特徴の一つである。子宮穿孔や子宮外臓器の熱傷などの報告が海外であったが、米国 MEA System 承認の際に、子宮壁の厚みが 10mm 以上との評価項目が適応条件に追加された後は、子宮外臓器損傷は認められなかった<sup>16)</sup>。重篤な合併症を防ぎ、MEA の治療効果を高めるためには、実施ガイドラインの適応を遵守することが必要である。

過多月経に対する MEA の有効性は高いが、MEA 後の過多月経再発率は 5.5%<sup>9)</sup> である。過多月経が再発した場合の治療について明確な基準はなく、子宮摘出や 2 回目の MEA 実施に至った報告がある。MEA の実施回数について

の制限について基準となるものはなく、過多月経再発例に対する治療法についても今後検討が必要である。

MEAは過多月経のみならず、子宮出血に対する緊急止血や子宮内膜癌に対する治療効果の報告もある。以下2例を示す。1例は、多発子宮筋腫における大量出血に対しMEAを実施、子宮内膜細胞診は陰性であったが施術前の内膜搔爬の組織より内膜細胞癌と判定され、子宮全摘及び両側付属器切除を行ったところ、子宮筋腫層表面からは内膜癌細胞が貪食された所見を認めたが、他の標本からは悪性病変は見られなかった<sup>17)</sup>。また別の1例は、89歳女性の子宮内膜癌に対する止血目的でMEAを実施し、その後の子宮全摘における組織標本から内膜癌組織が検出されなかった<sup>18)</sup>。この2例からは子宮内膜癌における治療効果が示されているが、偶発的またはやむを得ずMEA実施に至った症例であり、MEAの長期成績が不明である現時点では、子宮内膜癌に対する治療効果を検討するにはまだ慎重である必要がある。しかし、このように過多月経のみならず、MEAの適応疾患が今後拡大されていく可能性は十分にある。

MEAが保険適応となった2012年4月から、MEAの症例数は増加しているとはいえ、実施している施設は限られている。県外から当院へMEA目的に紹介されることもしばしばある。MEAの適応拡大のためには、MEAが広く普及し症例が蓄積され、適応の選択や術前治療の必要性についての検討が必要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Hallberg L, et al.: Menstrual blood loss - a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet gynecol Scand* 1966; 45: 320-351
- 2) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版 日本産婦人科学会編, 2014
- 3) 厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)「女性の各ライフステージに応じた健康支援システムの確立に向けた総合研究(主任研究者 寺川直樹)」平成16年度研究報告書
- 4) Van der Kooij SM, hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA: Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 105. e1-e13
- 5) Torre A, Pailusson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A: Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod* 2014; 29: 490-501
- 6) Sharp NC, Cronin N, Feldberg I, Evans M, Hodgson D, Ellis S. Microwaves for menorrhagia: a new fast technique for endometrial ablation. *Lancet* 1995 346: 1003-1004
- 7) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Published: May 28, 2009
- 8) 金岡 靖, 石川雅彦, 浅川恭行, 中山健太郎. 2.45GHzマイクロ波で行うマイクロ波子宮内膜アブレーション実施ガイドライン <http://www.alfresa-pharma.co.jp/microtaze/MEAguideline2012.pdf>
- 9) 中山健太郎, 石原朋佳, 石川雅子, 片桐敦子, 片桐 浩, 宮崎康二: 過多月経に対するマイクロ波子宮内膜アブレーション(MEA: microwave endometrial ablation)の有効性、再発、合併症の検討. *J Microwave Surg*, 2013; 31: 11-16
- 10) 金岡 靖: マイクロ波子宮内膜アブレーションによる過多月経の治療. *J Microwave Surg*, 2005; 23: 79-83
- 11) 山口裕之, 猪木千春, 荘園ヘキ子, 竹原幹雄, 亀谷英輝, 植田政嗣, 植木 實: 過多月経に対するマイクロ波子宮内膜凝固変性法の成績. *J Microwave Surg*, 2005; 23: 85-88
- 12) 津田 晃: Office gynecologyにおけるマイクロ波子宮内膜アブレーションによる過多月経の治療. *J Microwave Surg*, 2012; 30: 71-75
- 13) Husang MC, et al.: The safety and efficacy of microwave endometrial ablation after endometrial curettage without hormonal pretreatment. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 152-156

- 14) Wallage S, Cooper KG, Graham WJ, Parkin DE: A randomised trial comparing local versus general anaesthesia for microwave endometrial ablation. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 799-807
- 15) 津田 晃: Office gynecologyにおけるマイクロ波子宮内膜アブレーションによる粘膜下筋腫の治療. *J Microwave Surg*, 2013;31:27-31
- 16) PMA P20031 Summary of safety and effectiveness data Microwave Endometrial Ablation System (MEA). Food and Drug Administration. USA 2003
- 17) 辻 芳之, 伊藤宏一, 野坂舞子, 久保田陽子, 加藤浩志, 伊田昌功: 偶発的にMEA治療を行った子宮内膜癌の症例. *J Microwave Surg*, 2014; 32: 19-23
- 18) Sharp N, Ellard M, Hirschowitz L, Malthouse S, Johnson N. Successful microwave ablation of endometrial carcinoma. *BJOG* 2002. 109 (12): 1410-1412



# Prader-Willi 症候群患者に認めた若年性早期子宮内膜癌に対し 腹腔鏡手術を施行した一例

A case of laparoscopic surgery for juvenile early stage endometrial cancer found  
in patients with Prader-Willi syndrome

菊野 享子<sup>1)</sup>  
Kyoko KIKUNO

大塚 かおり<sup>1)</sup>  
Kaori OTSUKA

村瀬 紗姫<sup>1)</sup>  
Saki MURASE

上田 陽子<sup>1)</sup>  
Yoko UEDA

竹中 基記<sup>1)</sup>  
Motoki TAKENAKA

矢野 竜一郎<sup>2)</sup>  
Ryuichiro YANO

森重 健一郎<sup>1)</sup>  
Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学 成育女性科<sup>1)</sup>, 高山赤十字病院 産婦人科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Takayama Hospital

**【概要】** 子宮内膜癌は、一般的に発症平均年齢が閉経前後となっている。しかし近年、40歳未満の若年子宮内膜癌患者が、増加傾向にあると報告されている。

今回我々は、25歳のPrader-Willi症候群患者で、術前に子宮内膜癌I A期と診断し、腹腔鏡下準広汎子宮全摘術と骨盤内リンパ節郭清を行った症例を経験した。腹腔鏡手術は、患者の低身長や肥満の影響でworking spaceが少なく、術中操作が困難であったが、合併症なく手術を施行した。術後病理診断では、Endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation.G2の診断であった。現在までに再発は認めていない。

PWS患者において、悪性疾患を認めた報告がいくつかされているが、子宮内膜癌の報告はない。今回の症例では、若年で子宮内膜癌を発症したリスク因子には、肥満やunopposed-estrogen状態であった可能性が考えられた。またPWS患者では、Necdinによる癌抑制機能が、消失している可能性があり、今後、PWS患者の生命予後が改善すれば、子宮体癌も増加する可能性がある。その場合、腹腔鏡を利用した低侵襲な治療は有用であると考ええる。

**Key Words :** uterine corpus cancer, laparoscopic surgery, Prader-Willi syndrome, Necdin

## 緒言

子宮内膜癌は、一般的に発症年齢が閉経前後の50～60歳台くらいであり、多くはunopposed-estrogen状態による子宮内膜増殖

症を背景とする発症である<sup>1)</sup>。

近年、晩婚化や少子化、食生活の欧米化による肥満率の増加などで、日産婦の腫瘍委員会登録調査によると40歳未満の若年子宮内膜癌患者は1994年の109例から2011年では401例の5.5%、2015年では471例4.6%と増加傾向にある<sup>2)</sup>。

子宮内膜癌の若年発症リスクには、肥満、インスリン抵抗性・糖代謝異常、不妊、多嚢胞性卵巣症候群（以下PCOS）などが指摘さ

### 連絡先：

菊野 享子

岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科

〒501-1112 岐阜県岐阜市柳戸1-1

TEL : 058-230-6349 FAX : 058-230-6348

E-mail : d6627@gifu-u.ac.jp

れている<sup>3)</sup>。

今回我々は、25歳のPrader-Willi症候群（以下PWS）患者に、I A期の子宮内膜癌を認め根治手術をおこなった症例を経験した。

PWSは、特異な顔貌、肥満、発達遅延、性腺機能低下、低身長などを特徴とする奇形症候群であり、原因は父から受け継いだ15番染色体上のインプリンティング遺伝子群の欠失または不活化による機能不全とされる。現在までに、PWS患者において悪性疾患を認めた報告がいくつかされているが、子宮内膜癌の報告はない。またPWS患者の若年発症癌に関して、癌抑制遺伝子を含む15番染色体上の遺伝子欠失との関連も示唆されている。今回経験した症例に関して、文献的考察を含めて報告する。

### 症 例

患 者：25歳 未経妊 初経16歳

身 長：127cm

体 重：47.9kg

B M I：29.7kg/m<sup>2</sup>

家族歴：なし

既往歴：2歳 化膿性髄膜炎

現病歴：PWSのため初経時まで5年間、成長ホルモン補充療法を行っていた。初経後しば

らく月経異常はなかったが、その後に半年から1年周期の希発月経になった。

初診時の4カ月前からは、月に1回月経が定期的にみられ、過多月経の訴えで前医を受診した。貧血（Hb 5.4g/dl）を指摘され鉄剤投与が行われ、精査目的に当科紹介となった。

知的障害があり、病状の理解が得られず内診は困難であり、細胞診検査は施行できなかった。経腹エコーを行ったが子宮内膜は不明瞭であった。細胞診検査が困難であったため、MRI検査を行ったところ子宮体癌が疑われた。

MRI所見では、子宮内膜の肥厚とT2強調画像で低信号、拡散強調画像でADC値の低下を認めた。明らかな筋層浸潤は認めずJunctional zoneは保たれていた（図1）。

血液検査では、CEA, CA19-9, CA125ともに異常なく正常範囲内であった。また貧血は改善しており、腎機能、肝機能などは異常を認めていない。

またホルモン測定も行っているが、LH,FSH,エストロゲンは低めであった（表1）。

### 経 過

MRI検査にて子宮内膜癌を疑ったため、全身麻酔下に子宮内膜全面搔把術を施行した。病

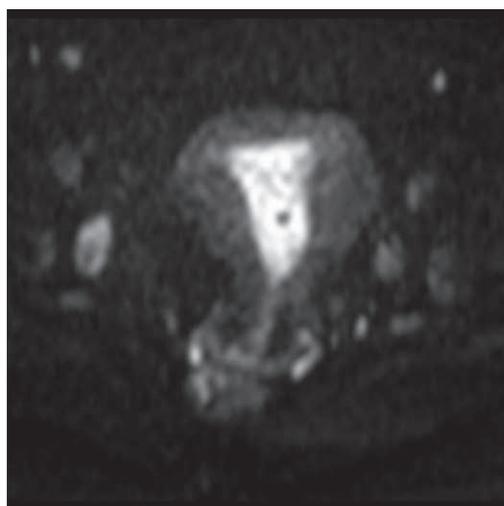
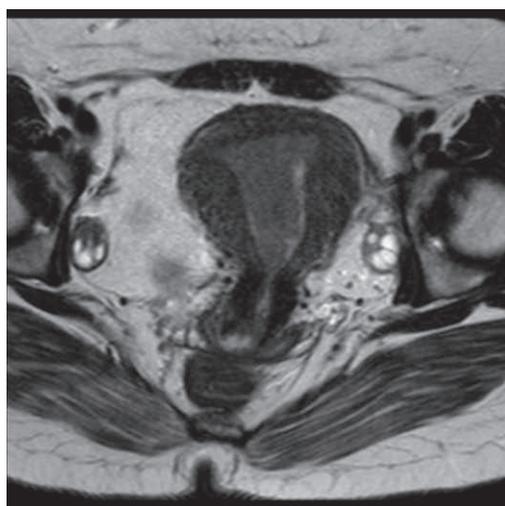


図1 術前の骨盤単純MRI画像（左：T2強調画像、右：拡散強調画像）

子宮内膜の肥厚を認め、T2強調画像で低信号、拡散強調画像でADC値の低下がみられた。

表1 血液検査結果（血算、生化学、ホルモン値、腫瘍マーカー）

WBC	6430	/ $\mu$ L
HGB	10	g/dL
PLT	$36.4 \times 10^4$	/ $\mu$ L
AST	15	IU/L
ALT	13	IU/L
CRE	0.33	mg/dL
BUN	13.2	mg/dL
ALB	2.8	g/dL
Na	138	mEq/L
K	4.3	mEq/L
CRP	102	mEq/L
その他	10.6	mg/dL

E2	20.1	pg/ml
LH	2.76	mIU/mL
FSH	1.94	mIU/mL
テストステロン	< 0.03	ng/ml

CEA	3.1	ng/ml
CA19-9	18.0	U/ml
CA125	26.7	U/ml

理組織診にて endometrioid adenocarcinoma grade2 と診断し、画像所見と合わせて子宮体癌 I A 期の診断で腹腔鏡下手術を行った。

手術：全身麻酔下で臍部と下腹部に5mm トロッカーを挿入し、4孔法で、腹腔鏡下準広汎子宮全摘術、両側付属器切除術、骨盤内リンパ節郭清術を行った。

腹腔内所見では、子宮は年齢相当の大きさであり、両側卵巣に肉眼的にはPCO様所見は見られなかった。その他、播種性病変、転移性病変を疑わせる所見は認めなかった。

明らかな腹水は認めなかったため、洗浄腹水を吸引して細胞診へ提出した。

始めに、エンシール® (G2 Articulating エ

チコン) で卵管をシーリングし、広間膜を側方アプローチにて展開し、準広汎子宮全摘術をおこなった。子宮を経膈的に回収した後に、骨盤内リンパ節郭清を施行した。リンパ節の腫大は認めなかった。

手術時間は273分で術中出血量は20mlであった(図2)。



図3

術後経過は良好で、第3病日に退院し、その後も問題なく経過した。

術後病理結果は、Endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation. G2 pT1a N0M0 ly/v (-) の診断であり、筋層浸潤は1/2以内であった。

術後病理結果より再発低リスク群であったため追加治療は行わず、現在まで経過観察しているが、今のところ再発は認めていない。

## 考 察

PWSは、特異な顔貌、肥満、発達遅延、性腺機能低下、低身長、筋緊張低下などを特徴とする奇形症候群であり、原因遺伝子は70～75%が父性15q11-q13領域の欠失、25～30%が母性染色体の重複(ダイソミー)によって起こる<sup>4)</sup>。

今回の症例では初経を認めたが、性腺刺激ホルモン分泌異常のため性腺機能低下がおこり、無月経などの第二次性徴の欠落を認める場合が多い。

近年、成長ホルモン投与、肥満、糖尿病など

の合併症のコントロールがよくなったことから生命予後は延長傾向にあり、そのため今まで報告されなかった悪性疾患の顕在化の可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。

今回の症例での子宮内膜癌の発生要因について考察を行う。

三橋らは、若年子宮内膜癌のリスク因子として、肥満、インスリン抵抗性・糖代謝異常、PCOSを指摘しており、45歳以下の若年性子宮内膜癌・子宮内膜異型増殖症の73%が肥満、インスリン抵抗性、糖代謝異常のいずれかを有していたと報告している<sup>3)</sup>。

本症例では、糖代謝異常やインスリン抵抗性の既往や検査異常は認められなかったが、PWSに伴う肥満を認めた。BMIと癌との相関に関する1966～2007年の報告のメタアナリシスによれば、BMIの増加は子宮内膜癌との強い相関を認めたとしている<sup>6)</sup>。

子宮体癌のリスクが増加する原因としては、脂肪組織に含まれるアロマトーゼによりアンドロステジオンがエストロンに、テストステロンがエストラジオールに変換され、エストロゲンが分泌過剰となる。また肥満による高インスリン血症は肝臓での性ホルモン結合グロブリン値を低下させ、遊離エストロゲンが高値となり、子宮内膜細胞への増殖刺激が持続する<sup>7)</sup><sup>8)</sup>。と同時に、高インスリン血症は子宮内膜間質細胞に対して直接的なmitogenic effectを起こす<sup>9)</sup>。

またインスリンは、insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) 1の発現を抑制することにより、IGF-1の子宮内膜に対するmitogenic effectを間接的に増強する作用をもつ可能性がある<sup>10)</sup>。

本症例でも継続する肥満状態が子宮体癌の要因となった可能性が考えられる。

さらに、初経後に希発月経の時期があり、その間にunopposed estrogen状態となっていた可能性もある。

本症例が初経後から10年弱の期間、どのような月経状態で肥満がどの程度であったか正確な情報がなく断定することは困難であるが、上

記のように肥満とunopposed estrogen状態による内膜刺激が起こっていた可能性があり、子宮内膜癌を発症するリスクは高いと思われた。

PWSの多くでは、父親由来の染色体15q11-q12領域の欠損がみられる。Necdinはこの領域に存在し、PWS患者ではその発現も消失している<sup>11) - 13)</sup>。

Necdinの機能は、癌抑制遺伝子のRb蛋白に似て細胞周期を抑制すると同時に、p53の転写活性を促進することによって、発癌抑制機能を持つ可能性を示唆する報告が相次いでいる<sup>14) 15)</sup>。例えば、膀胱癌<sup>15)</sup>やメラノーマ<sup>17)</sup>でNecdinの発現抑制が示されている。

以上のことからPWS患者のNecdin発現消失による癌抑制機能の消失が、若年での発癌を引き起こす可能性を示唆される。本症例は、臨床症状のみから診断をうけていたためNecdin発現消失については確定されていないが可能性はある。

PWSの診断指針は1993年までなく、遺伝子診断ができるようになったのは最近のことであり、中年以降のPWS患者はまれである。Daviesらは、今後さらにPWS患者の平均寿命が延長することで、癌の発生に関しての報告も増加する可能性を指摘している<sup>18)</sup>。

産婦人科領域でPWS患者に遭遇する確率はそれほど高くはないと思われるが、肥満が原疾患の症状にあり、月経発来がある患者では子宮内膜増殖症、子宮内膜癌のリスクは高いと考えられ、若年でも注意が必要であると思われた。

PWS患者の腹腔鏡手術に関して、肥満がベースにあり、気腹を行っても腹壁の進展不良により視野確保が極めて困難であった。また低身長のためworking spaceが狭かった。

しかし、身体へは低侵襲であるため、患者本人の病状理解が困難な状況では、入院期間の短縮、創部痛の軽減などは、本人のストレスを緩和でき、患者家族への周術期の負担を減らすことができると思われた。今後他疾患であっても、PWS患者への腹腔鏡手術は可能であれば積極的に取り入れてもよいと考えられた。

## 結 語

25歳のPWS患者の子宮内膜癌の症例を経験した。

今後PWS患者においては、予後が伸びることによって若年での子宮内膜癌の発生が増加する可能性があり、その治療において早期子宮体癌の場合には、腹腔鏡による低侵襲手術は有用であると考ええる。

## 利益相反について

今回の論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

患者と患者保護者に本論文の主旨と目的、個人情報保護に努めること、協力しなくても不利益が生じないことを説明し同意を得ております。

## 参考文献

- 1) 水口剛雄. 子宮体がんリスクにかかわる環境因子. 産科と婦人科 2010; 1: 39-44
- 2) 日産婦腫瘍委員会 子宮体癌登録数
- 3) 三橋 暁, 河西十九三, 生水真紀夫. 子宮体がん検診の若年者への適応拡大の検討と制度改善のための工夫. 調査研究ジャーナル 2015; Vol.4: No.2
- 4) 吉川和明. プラダー・ウィリー症候群と病因遺伝子. Adiposcience 2004; Vol.1: No.4
- 5) Whittington JE, Holland AJ, Webb T, et al. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK health region. J Med Genet 2001; 38: 792-798.
- 6) Renehan AG, Tyson M, Egger E, et al: Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; 371: 569-578.
- 7) Kaaks R, Lukonova A, Kurzer MS, et al: Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk. A synthetic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002; 11: 1531-1543.
- 8) 藤田みずき, 前原 都, 植田多恵子, 他. 両側付属器摘出後に発症した高度肥満を伴う若年発症の子宮体癌の1例. 福岡産科婦人科学会雑誌 2015; 39: 3-6
- 9) Nagamani M, Stuart CA: Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 6-12.
- 10) Irwin JC, de las Fuentes L, Dsupin BA, et al: Insulin-like growth factor regulation of human endometrial stromal cell function: coordinate effects on insulin-like growth factor binding protein-1, cell proliferation and prolactin secretion. Regul Pept 1993; 48: 165-177.
- 11) Jay P, Rougeulle C, Massacrier A, et al. The human necdin gene, NDN, is maternally imprinted and located in the Prader-Willi Syndrome chromosomal region. Nat Genet 1997; 17: 357-61.
- 12) MacDonald HR, Wevrick R. The necdin gene is deleted in Prader-Willi syndrome and is imprinted in human and mouse. Hum Mol Genet 1997; 6: 1873-8.
- 13) 吉川和明. インプリント遺伝子Necdinによるニューロン発達の制御. 脳と発達 2009; 41: 214-218
- 14) Chapman EJ, Kelly G, Knowles MA. Genes involved in differentiation, stem cell renewal, and tumorigenesis are modulated in telomerase-immortalized human urothelial cells. Mol Cancer Res 2008; 6: 1154-1168.
- 15) Chapman EJ, Knowles MA. Necdin: a multifunctional protein with potential tumor suppressor role? Mol Carcinog 2009; 48: 975-981.
- 16) Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Lozano J, et al. Defining molecular profiles of poor outcome inpatients with invasive bladder cancer using oligonucleotide microarrays. J Clin Oncol 2006; 24: 778-789.
- 17) Talantov D, Mazumder A, Yu JX, et al. Novel genes associated with malignant melanoma but not benign melanocytic lesions. Clin Cancer Res 2005; 11: 7234-7242.
- 18) Davies HD, Leusink GL, McConnell A, et al. Myeloid leukemia in Prader-Willi syndrome. J Pediatr 2003; 142: 174-178.



# 巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術 — 定型化を目指して

Laparoscopic surgery for giant ovarian benign tumor.  
— Aiming at standardization.

菊野 享子  
Kyoko KIKUNO

矢野 竜一郎  
Ryuichiro YANO

山本 志緒理  
Shiori YAMAMOTO

大塚 かおり  
Kaori OTSUKA

志賀 友美  
Tomomi SHIGA

森 重 健一郎  
Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital

**【概要】** 臍上に達するような巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術は、術野および操作スペースの確保が難しく、そのために、ある程度の腫瘍内容の穿刺・吸引が必要となる。しかし、周辺臓器損傷のリスクがあり、また、内容液の腹腔内漏出は悪性病変が検出された場合、腹膜播種のリスク因子となる可能性があり、極力回避すべきであると考えられる。今回、我々は臍上に達する巨大卵巣腫瘍4例に対して、術式の定型化を試みながら腹腔鏡手術を行った。全例において、合併症なく終了し、術後病理結果は、全例良性腫瘍の診断であった。これらの結果を踏まえて、巨大卵巣腫瘍に対する術前診断や、術式の決定に関して、また、腹腔鏡手術の有効性について考察した。

*Key Words : Ovarian benign tumor, Laparoscopic surgery, Standardization*

## 緒 言

臍上に達するような巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術は、術野および操作スペースの確保が難しく、そのために、ある程度の腫瘍内容の穿刺・吸引が必要である。しかし、周辺臓器損傷のリスクがあり、また、内容液の腹腔内漏出は悪性病変が検出された場合、腹膜播種のリスク因子となる可能性があることから、極力、腹腔内に漏出させないような術式で行うことが必要と考える。今回、我々は、臍上に達する巨大卵巣腫瘍4例に対して、術式の定型化を試み

ながら腹腔鏡手術を行ったのでその成績につき報告する。

## 症 例

2015年9月より2016年8月までに、卵巣腫瘍のため、当科外来を紹介受診され術前検査にて良性と診断した巨大卵巣腫瘍全4症例に対して腹腔鏡手術を予定した(表1)。

症例は、20歳から46歳の女性。卵巣腫瘍の長径は、27-34cmであった。超音波断層法やMRI、CTでの画像精査では悪性を疑わせるような腫瘍内の充実部分、転移性病変などは認めず、腫瘍マーカー(CA125、CA19-9)は、表1に示す結果であった。良性腫瘍の可能性が高いと診断し(図1)、腹腔鏡手術を予定したが、巨大卵巣腫瘍であるため、術後に悪性と診断された時のことを考慮し、また、正常卵巣機能の

### 連絡先:

菊野 享子  
岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科  
〒501-1112 岐阜県岐阜市柳戸1-1  
TEL: 058-230-6349 FAX: 058-230-6348  
E-mail: d6627@gifu-u.ac.jp

表1 各症例の背景

症例	年齢	腫瘍部位	腫瘍長径 cm	MRI 診断	治療	転帰
1	42	右	28	mucinous cyst adenoma	51	18.4
2	46	左	34	mucinous cyst adenoma	14.8	384.7
3	22	右	27	mucinous cyst adenoma	25	16.5
4	20	右	30	mucinous cyst adenoma	33.6	5.4

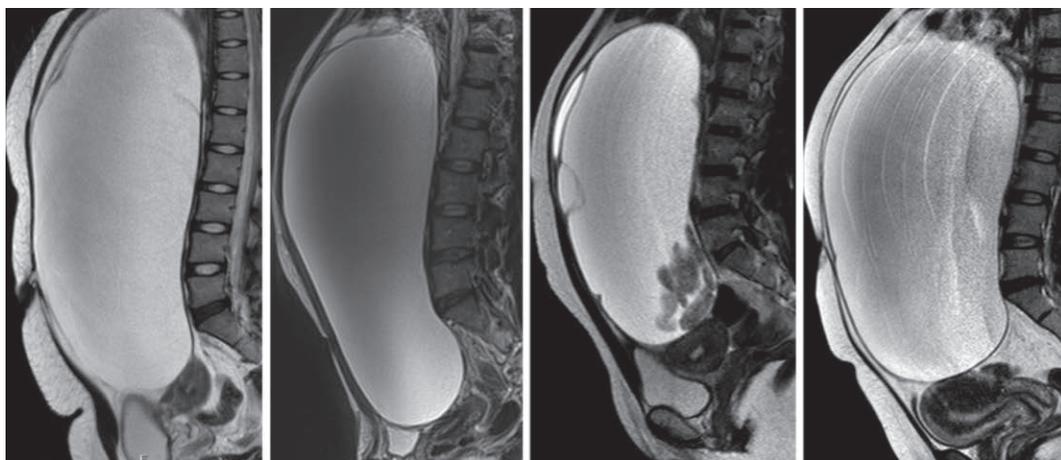


図1 各症例のMRI画像 (T2強調像)  
全例画像診断で良性腫瘍の診断であった。

温存が困難であると推測されたこと、腫瘍核出術を行った場合の再発のリスクを考慮して、全例付属器切除を予定した。妊孕性温存が必要な症例には、付属器切除の必要性を十分説明し、同意を得たうえで手術を行った。

腹腔鏡手術は全身麻酔下に多孔式、気腹法で5mm スコープを用いて行った。

まず、臍部にオープン法で、25mmの縦切開を加え、Alexis®ラパロスコピックシステム (メディカルリーダーズ) を装着した。直下に腫瘍壁が確認できるため、直視下にサンドバルーンカテーテル® (八光) を使用して腫瘍穿刺を行い、十分内容液を吸引後に穿刺部位を直視下に3-0吸収糸でZ縫合した。最初に吸引穿刺を行うことで腹腔内の視野が確保できたため、気腹を行い、その後、右下腹部に8mmの皮膚切開を行い、5mmのトロッカーを挿入、左下腹部に2mmの皮膚切開を加え、Endo

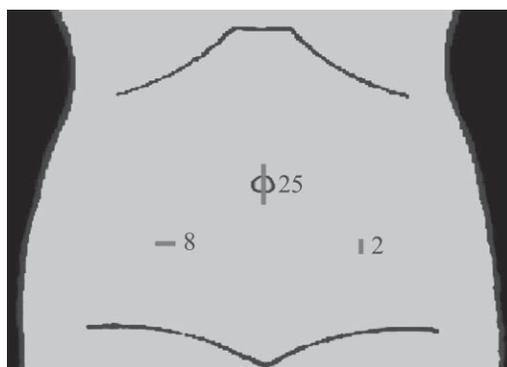


図2 皮膚切開サイズと Endo Relief® の位置  
臍部は25mm皮膚切開、右下腹部に8mmの皮膚切開を行った。左下腹部に2mmの皮膚切開を加え Endo Relief® を配置した。

Relief® (ホープ電子) を処置孔に追加する当科オリジナルの方法で行った (図2)。

Endo Relief® は組み立て式の鉗子であり、

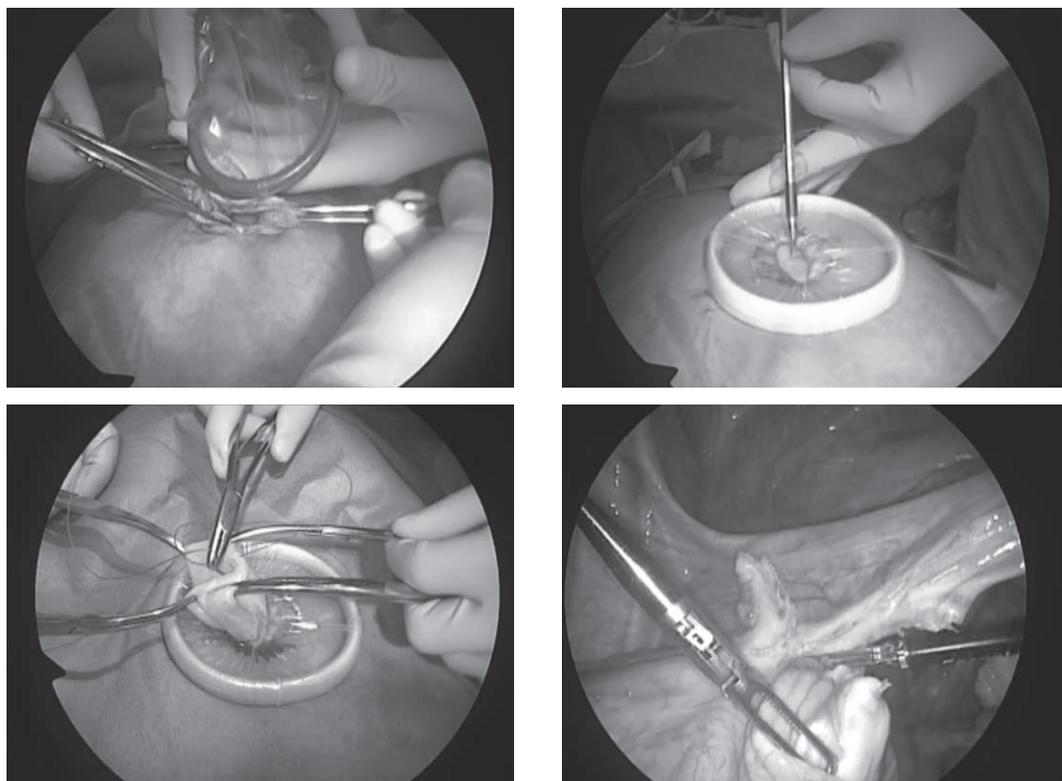


図3 手術画像

- ① Alexis®ラバロスコピックシステムを装着した。
- ② 直視下にサンドバルーンカテーテル®)を使用して腫瘍を穿刺し内容を吸引した。
- ③ 穿刺部位を直視下に3-0吸収糸でZ縫合した。
- ④ 左下腹部からの鉗子は、Endo Relief®を使用した。

表2 各症例の手術

症例	手術時間(分)	出血量(ml)	腫瘍内容(ml)	術後病理	合併症
1	58	40	5750	struma ovarii	なし
2	69	3	6000	mucinous cystadenoma	なし
3	83	10	6000	mucinous cystadenoma	なし
4	68	5	7300	struma ovarii	なし
中央値	68 (58-83)	10 (3-40)	6000 (5750-7300)		

直接腹部に挿入した。皮膚切開創部は2mmであり、皮膚縫合は必要ないことから、創部の整容性に優れている。

その後、エンシール®(エチコン)を用い、付属器切除を施行した。臍部よりエンドキャッ

チ®(コヴィディエン)を挿入し、腫瘍を回収、腹腔内を洗浄し閉創した。全例において同一の術式での手術施行を試み、術式の定型化を目指した(図3)。

## 結 果

全例において、合併症無く予定通りの手術を完遂した。手術時間、出血量、腫瘍内容吸引量は、それぞれ中央値（最小—最大）で68（58-83）分、10（3-40）ml、6000（5750-7300）mlであった（表2）。

腫瘍は左側1例、右側が3例であったが、手術操作性に左右差は無い印象であった。穿刺後、腫瘍を腹腔内に返納した際、腫瘍内容の腹腔内漏出は、肉眼的に確認できる範囲においては全例で認められなかった。全例経過良好で術後2～6病日目に退院となった。また術後1か月検診時も異常を認めず、創部の整容性も良好であった。

術後病理結果は、各2例で、卵巣甲状腺腫と粘液性嚢胞腺腫であった。

## 考 察

今回の症例検討では、術前に良性腫瘍の可能性が高いと診断されている巨大卵巣腫瘍に限って、腹腔鏡手術を行っているが、腫瘍径が10cmを超えるものでは、境界悪性腫瘍や悪性腫瘍の頻度が増すとされており、術前に良性腫瘍の診断が得られた腹腔鏡手術での、予期しない悪性腫瘍の術後診断の割合は0～2.5%との報告もある<sup>1) - 3)</sup>。巨大卵巣腫瘍に対する術前診断の精度は術式決定に際して重要である。

今回検討した症例では、超音波検査やMRIによる画像検査や腫瘍マーカーの測定を行い、巨大卵巣腫瘍の良悪性の可能性を術前に検討した。

術前検査での悪性所見の診断率、診断法の評価に関して、以下の報告がある。

Medeirosらは、境界悪性と悪性腫瘍の診断で、MRIによる検査が92%の感度と85%の特異度であるとし、MRIで悪性所見があれば癌である確率は、34%～77%まで増加するとしている<sup>4)</sup>。また、超音波検査に関しては、Kaijserらが、術前の卵巣腫瘍に対する良悪性の診断に関して、IOTA（international ovarian tumour analysis）<sup>5)</sup>とSimple Rules<sup>6)</sup>が最もよい診断アルゴリズムであるとしている<sup>7)</sup>。しかし、超音波所見で腫瘍内に充実部分がなく単房性の嚢

胞でも17%に境界悪性腫瘍を認めたとの報告もある<sup>8)</sup>。腫瘍マーカーのCA125に関しては、月経周期や内膜症の有無、年齢などにも影響を受け、木村らは悪性卵巣腫瘍Ia期、境界悪性腫瘍、内膜症性嚢胞におけるCA125の平均値がいずれも有意差なく、これらの疾患を鑑別することは困難であるとしている<sup>9)</sup>。以上の報告をまとめると、それぞれ個々の検査では、良悪性の鑑別は限界があるため組み合わせて総合的な判断が必要と思われる。

Umemotoら<sup>10)</sup>は、卵巣腫瘍の術前評価に超音波検査、CTやMRI検査を行い、腫瘍の充実部分の有無から検査手法の有用性を評価している。その結果から充実部分が5mm以下と小さくても、悪性の卵巣腫瘍の可能性があること、MRIに加えてCTや超音波検査を組み合わせることで高い感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を得られることを報告している。また、Parkらは、境界悪性腫瘍と良性卵巣腫瘍の鑑別を、5cm以上の卵巣腫瘍において、MRIと腫瘍マーカーの所見を組み合わせで検討している。MRI単独より、腫瘍マーカーのCA125と組み合わせで検討することにより、より有意に境界悪性腫瘍と良性卵巣腫瘍を鑑別することができる<sup>11)</sup>。このように単独では術前の良悪性の評価は困難であるが、MRI、超音波検査などの画像検査や腫瘍マーカーを組み合わせで総合的に判断することで鑑別の精度は上昇すると考えられる。このことから術前のMRI、それに加えて超音波検査、CT、腫瘍マーカー所見で少しでも悪性所見のみられるものは、悪性の可能性を疑って開腹手術を選択する。それ以外の時のみ腹腔鏡手術が可能と考える。

卵巣癌ガイドライン<sup>12)</sup>上では、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍の術式は開腹術が推奨されている。内視鏡手術ガイドライン<sup>13)</sup>によると、卵巣境界悪性腫瘍の場合、腹腔鏡手術は、開腹手術に代わる選択肢となりうると記載されており、グレードC1となっている。開腹手術と比較して、腹腔鏡手術は、腫瘍破綻の危険性が高いとされ、卵巣癌であった場合、腫瘍破綻は予

後因子の一つとなる可能性があるため、十分な注意が必要である。

しかし、最近の報告では、妊孕性温存手術をおこなった早期卵巣癌の患者において、術中破綻は、無再発生存期間に影響しないとするものもある<sup>14)</sup>。また、境界悪性腫瘍においては、後方視的検討において、再発率は開腹術と腹腔鏡手術で比較したところ、無増悪生存期間および全生存期間に差はない結果であったため、腹腔鏡下手術は根治性を保てる可能性があるとしている<sup>13)</sup>。西尾らは、境界悪性腫瘍に対しては、術中に被膜破綻なく付属器切除を行い、port siteに接触しないように、プラスチック回収袋などを用いて、腫瘍を回収する方法であれば、腹腔鏡手術もまた選択肢の一つとなりえると考えられている<sup>15)</sup>。以上のことから術後に、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍と判明した場合にも、腹腔鏡手術は、付属器切除を前提に、術式の工夫によっては、腹腔鏡手術によって再発率や予後が変わることはない可能性があると考ええる。

当然のことながら、可及的に術中破綻を避け、腹腔鏡手術の際に発生する可能性のある腫瘍の破綻による腫瘍転移の可能性を極力回避する工夫が必要である。

今回の我々の術式では、腫瘍を先に直視下に穿刺吸引することで良好な視野で吸引手技を行うことができ、また、腫瘍穿刺部位も体外で安定した状態で縫合できるため、腹腔内に返納した際の内容液漏出を防ぐことが可能である。さらに、Alexis<sup>®</sup> ラパロスコピックシステムと回収袋を使用することで、腫瘍成分を撒布させることなく体外搬出でき port site metastasis を回避できると考える。一方、今回の術式は、腫瘍サイズが臍上に達していないと適応できず、腫瘍が多房性であったり、充実性のものである時も適応できないため、限られた条件の時しか適用できない。条件さえ整えば本術式は有効であると思われる。4症例とも皮膚切開の方法や腫瘍回収方法、手術順序などすべて同様の術式、順序でおこなった。どの症例においても1時間前後の手術時間で合併症なく終了している。術式を定型化することで、執刀医によらず

同じ条件での手術が可能となり、手術の質の均一化が図れると思われる。また何度も同じ手技を行うことで手技が習得しやすくなり、手術時間の短縮、完成度の高い手術、合併症の少ない安全な手術が可能になると思われる。

今回の検討では、症例数が少なく、巨大卵巣腫瘍に対する腹腔鏡手術の安全性については、更なる検討が必要と思われる。

## 結 語

巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術は、今回の術式で十分対応可能であった。また術式の定型化を目指すことは、安全面・手術合併症回避の観点から有用な可能性があると思われた。

## 利益相反について

今回の論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

## 参考文献

- 1) CanisM, MageG, PoulyJL, et al. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: a 12-year experience with long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 707-712.
- 2) van Herendael B, BerettaP, Slangen T, et al. Management of adnexal masses by operative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2: 273-277.
- 3) MuziiL, AngioliR, ZulloM, et al. The unexpected ovarian malignancy found during operative laparoscopy: incidence, management, and implications for prognosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005; 12: 81-89.
- 4) Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 67. e1-10
- 5) Van Holsbeke C, Van Calster B, Testa AC, et al. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results from the international ovarian tumor analysis study. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 684-691.

- 6) Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681-690.
- 7) Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 449-462.
- 8) Matteo M, Menada MV, Gillott DJ, et al. The preoperative diagnosis of borderline ovarian tumors: a review of current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1103-1112
- 9) 木村英三：卵巣癌スクリーニングにおける腫瘍マーカーの有用性と問題点。 *日産婦誌* 2003； 55：983-995
- 10) Umemoto M, Shiota M, Shimono T et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors, focusing on the solid area based on diagnostic imaging. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 195-201
- 11) Park SY, Oh YT, Jung DC et al. Differentiation between borderline and benign ovarian tumors: combined analysis of MRI with tumor markers for large cystic masses ( $\geq 5\text{cm}$ ). *Acta Radiol.* 2016 May; 57 (5) : 633-9
- 12) 卵巣癌ガイドライン 治療ガイドライン 2015年版 日本腫瘍学会
- 13) 産婦人科内視鏡手術ガイドライン 2013年版 日本産科婦人科内視鏡学会
- 14) Matsushita H, Watanabe K, Yokoi T, et al. Unexpected ovarian malignancy following laparoscopic excision of adnexal masses. *Human Reprod.* 2014; 29: 1912-1917
- 15) 西尾 浩, 藤井多久磨, 奥田茂男, 他：卵巣腫瘍で腹腔鏡下手術を施行し、境界悪性腫瘍と診断された症例の術前MRI評価について。 *日産婦内視鏡学会誌* 2009； 25：246-251

# 腹腔鏡下子宮全摘術において術式変更と臓器損傷を来す要因

The risk factors of significant complications and conversion to open surgery  
in total laparoscopic hysterectomy

関 宏一郎

Koichiro SEKI

倉 兼 さとみ

Satomi KURAKANE

神 谷 将 臣

Masaomi KAMIYA

村 上 勇

Isamu MURAKAMI

名古屋市立東部医療センター 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City East Medical Center

**【概要】** 近年腹腔鏡下手術は増加しているが、腹腔内の癒着は、手術遂行における阻害要因と考えられており、腹部手術既往歴は癒着を生じるリスクだとされている。今回我々は、当科で2012年から2016年に行われた腹腔鏡下子宮全摘術433例のうち腹部手術既往歴症例(98例)が、患者負担となる術式変更率や、修復を要する臓器損傷率を主要評価項目とし、それらに対し影響があるかどうかを調査した。腹部手術既往歴全体では、術式変更率において単変量解析、多変量解析でも有意なリスクとはならなかった。修復を要した臓器損傷率においては、単変量解析で有意差を生じたが、多変量解析では有意なリスク因子とはいえなかった。腹部手術歴のなかで子宮筋腫核出術既往に関しては、多変量解析で術式変更率のオッズ比9.01(P値0.0046)となり有意なリスク因子であることが示唆された。また臓器損傷率においてもオッズ比19(p値0.016)となり有意なリスク因子であることが示唆された。子宮筋腫核出術既往例における腹腔鏡下子宮全摘術の計画では、手術時間の確保や患者説明など手術に対して十分な準備が必要であると考えられた。

**Key Words :** total laparoscopic hysterectomy, history of operation, adhesion, conversion, organ damage

## 緒 言

近年婦人科で腹腔鏡下手術の割合は増加しており<sup>1)</sup>、腹腔鏡下手術は開腹術と比べて整容性や低侵襲性、癒着の軽減などに優れているが、手術の遂行にあたって障害となる要因が存在する。一般的に手技の困難性、肥満、腹腔内の癒着は阻害要因と考えられており<sup>2)</sup>、その中で腹部手術既往歴は癒着の頻度を増加させる因子と

認識されている<sup>3)</sup>。

今回我々は、当院で腹腔鏡下子宮全摘術を受けた患者において、腹部手術既往歴の有無で患者の負担となる術式の変更率(開腹への変更を含む)、修復を要する臓器の損傷率に差が生じるかを検討した。

## 対象及び方法

対象とした症例は、2012年1月から2016年12月までの5年間に腹腔鏡下子宮全摘術を計画した全患者433症例で、そのうち腹部手術既往歴有りは98例(23.6%)であった。

手術適応疾患は子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮頸部異形成であった。

## 連絡先 :

関 宏一郎

名古屋市立東部医療センター 産婦人科

〒464-8547 愛知県名古屋市千種区若水1-2-23

TEL : 053-721-7171 FAX : 052-721-1308

E-mail : koichiroseki@nifty.com

手術方法は体位を碎石位とし、滑落防止の肩当てを設置したのち皮下鋼線釣り上げを行う。ファーストロッカーは、臍部直上にオープン法またはオープン法を用い12mm トロッカーを留置し、その後左右側腹部にそれぞれ12mm トロッカーを留置する。マニピュレーターはルミⅡコルポトマイザーシステムを使用し、腔内には金属製または樹脂製のディリニエーターカップを装着する。術中体位は、10度から15度の骨盤高位とし、円靭帯を凝固切断し広間膜を展開、側方アプローチで子宮動脈を単離同定結紮し血流遮断する。残りの上部靭帯を切断してから膀胱の剥離を行い、後壁、前壁の順に腔壁切開を先行したのち左右靭帯をアドバンスバイポーラで処理し切断、超音波メスまたはモノポーラを使用し腔側壁切開し子宮を摘出する。摘出子宮は経腔回収を原則とするが、腔拡張困難な症例や搬出困難な大きめの症例は、モルセレーターを使用し細切縮小した後、腔より子宮頸部を誘導回収する。腔断端は経腔的または体腔内より0号合成吸収糸で、連続縫合または単結紮縫合を行う。骨盤腹膜は2-0号合成吸収糸を用い連続縫合した後12mm トロッカー孔を腹膜、筋膜の縫合閉鎖を行う。

対象術式として腹腔鏡下腔式子宮全摘術を選択した理由は、腹腔鏡下手術特有の手技的困難性が一定程度存在する術式であり、かつ手順が定型的なこと、当院で一定の症例数を確保できることを根拠とした。

大きさはMRI矢状断で縦径10cm以上の大きさを持つものは開腹手術も検討するが、初診時10cm以上であってもGnRHアナログ投与後、縮小した子宮を担当医が再評価し腹腔鏡の適応とするか判断している。

腹部手術既往歴の有無により、患者に影響のある合併症があるかどうかを比較するための主要評価項目を、術式の変更率（開腹への変更を含む）と修復を要する臓器損傷の発症率とした。

副次評価項目は、年齢、経産歴、経腔分娩歴、BMI、既往術式（帝王切開術、子宮筋腫核出術、腹腔鏡下手術、その他）、手術時間、出

血量、子宮重量、術者の内視鏡技術認定医資格の有無とした。

子宮内膜症の有無は、手術の障害となる要因と思われたが、子宮内膜症の有無、重症度を過去カルテより定量的評価することが困難と判断し、今回の検討項目から除外した。

統計処理ソフトはEZRを用いた<sup>4)</sup>。2群間の比較には、フィッシャーの正確検定、Mann-Whitney U検定、多変量解析にはロジスティック回帰分析を行った。P値は5%以下を有意水準とした。

### 研究成績

全手術患者433例の年次ごとの推移を図1に示す。腹部手術既往歴の有無によって分類した臨床的背景において年齢は、腹部手術既往歴有り中央値46歳、無し中央値45歳で、BMIはともに21であった。腹部手術歴の無しのうち経腔分娩無しの患者は34%（114/335）で、腹部手術既往歴有りの患者のうち経腔分娩歴無しの患者は49%（48/98）であった（表1）。

全症例の中で腹部手術既往歴有りの患者は、22.6%（98/433例）、術式変更となった症例が1.2%（5/433例）、修復を要した臓器損傷例が1.8%（8/433例）であった（表2）。

腹部手術既往歴無しで術式変更の起こった割

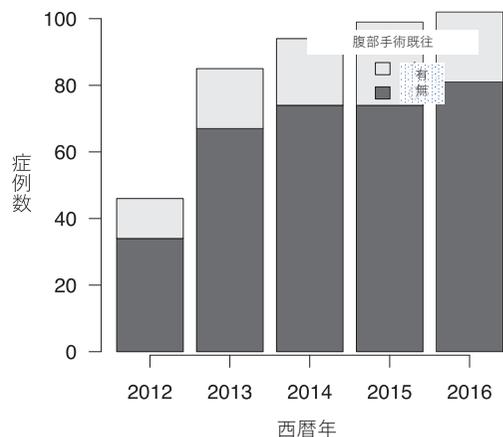


図1 当科における腹腔鏡下子宮全摘術の年次推移

表1 臨床的背景

		腹部手術既往無し n=335	有り n=98	p.value
年齢	中央値 (四分位点)	46 (43, 48)	45 (42, 48)	0.264
BMI	中央値 (四分位点)	21.5 (20, 24)	21.2 (19, 24)	0.757
経膈分娩歴無	症例数	114	48	0.009
出血量 (g)	中央値	97	100	0.011
手術時間 (min)	中央値	138	157	<0.001
子宮重量 (g)	中央値	259	252	0.085

表2 術式変更と臓器損傷

術式変更 (95% 信頼区間)	1.2% (5/433) (0.4%-2.7%)
臓器損傷 (95% 信頼区間)	1.8% (8/433) (0.8%-3.6%)

表3 腹部手術既往と術式変更、臓器損傷の割合

	腹部手術既往		p.value
	無 (%) n=335	有 (%) n=98	
術式変更	3例 (0.9%)	2例 (2%)	0.317
臓器損傷	3例 (0.9%)	5例 (5%)	0.0169

合は0.9% (3/335例)、腹部手術既往歴有りでの術式変更率は2% (2/98例)であり、有意差を認めなかった(表3)。また腹部手術既往歴無しで修復を要する臓器損傷の起こった割合は0.9% (3/335例)、腹部手術既往歴有りでの臓器損傷率は5% (5/98例)で、有意差を認めた(表3)。

開腹術および術式変更となった症例5例、および修復を要した臓器損傷症例の8例を示す(表4)。術式変更は以下①開腹子宮筋腫核出術2回の既往歴有り、腹腔鏡下で子宮後壁に高度癒着を認め開腹術に変更したが、開腹術でも子宮の癒着剥離困難のため両付属器切除に終わった症例。小腸漿膜の損傷が有りその修復も要しBMI:31であった。②子宮筋腫核出術既往歴有りS状結腸と、子宮後壁癒着剥離の際S状結腸筋層の露出を認め、開腹術に変更し子宮全摘とS状結腸の修復を行った症例、BMI:30であった。③腹部手術既往歴、性交渉歴ともに

なしの症例で、直腸後面が子宮後面と癒着しており剥離困難のため腹腔鏡下膈上部切断術に変更した症例。⑩摘出子宮重量1180gの筋腫症例で、基韧带処理の際把持した鉗子部からの強出血が止血困難で、開腹子宮全摘に変更した症例。⑪癒着が子宮後面から側方において、癒着強固で剥離困難のため、開腹子宮全摘術に変更した症例。①②の症例に腹部手術既往歴が有りその他の症例にはなかった。⑨以外の症例は入院期間の延長が必要であった。

次に修復を要した臓器損傷症例の8例の詳細は以下(表4)①②は術式変更と同一症例。③子宮内膜症と子宮筋腫核出術の既往あり、S状結腸の癒着剥離操作を行った際結腸の漿膜損傷有り腹腔鏡下に修復行った症例。④膀胱と子宮の剥離に難渋し膀胱筋層が露出、腹腔鏡下に修復を行った症例。2回の帝王切開術既往有りその際に子宮筋腫核出術を行ったエピソードがあった。⑤右上行結腸が癒着しており剥離の

表4 術式変更例と臓器損傷例の詳細

症例	詳細	手術既往	術式変更	臓器損傷
①	筋腫核出術既往2回 開腹術へ移行するも付属器切除小腸漿膜を腹腔鏡下に修復	有	有	有
②	筋腫核出術歴有り S状結腸筋膜損傷 開腹子宮全摘	有	有	有
③	内膜症合併、S状結腸漿膜損傷、腹腔鏡下に修復	有	無	有
④	膀胱筋層損傷、2回目帝王切開時に筋腫核出術、腹腔鏡下に修復	有	無	有
⑤	上行結腸漿膜損傷、腹腔鏡下に修復	有	無	有
⑥	経膈搬出時尿管離断、腹腔鏡下に修復、尿管吻合	無	無	有
⑦	膀胱筋層損傷、腹腔鏡下に修復	無	無	有
⑧	膀胱筋層損傷、腹腔鏡下に修復	無	無	有
⑨	高度直腸癒着、腹腔鏡下膈上部切断術	無	有	無
⑩	摘出子宮 1180g、基靱帯処理で強出血、直腸癒着	無	有	無
⑪	癒着高度剥離困難	無	有	無

表5 腹部手術既往の種類による術式変更

	術式変更	p.value
帝王切開術既往	無 (n=390)	5
	有 (43)	0
腹腔鏡手術既往	無 (417)	5
	有 (16)	0
子宮筋腫核出術既往 (開腹のみ)	無 (418)	3
	有 (15)	2
		0.0106

表6 腹部手術既往の種類による臓器損傷

	臓器損傷有 (n=8)	p.value
帝王切開術既往	無 (n=390)	7
	有 (43)	1
腹腔鏡手術既往	無 (417)	8
	有 (16)	0
子宮筋腫核出術既往	無 (418)	4
	有 (15)	4
		0.00006

際、漿膜損傷おこし腹腔鏡下に修復を行った症例で、卵巣腫瘍の開腹手術歴の既往あった。⑥子宮の経膈搬出時に尿管を切断し、泌尿器科医により腹腔鏡下に修復、吻合を行った症例。⑦膀胱剥離時に膀胱筋層を損傷し腹腔鏡下に修復を行った症例。⑧膀胱剥離時筋層を損傷し腹腔鏡下に修復を行った症例。①から⑤の症例に腹部手術既往歴が有り、①②⑤の症例で入院期間の延長を要した。

次に既往手術の種類による術式変更率を帝王切開術既往、子宮筋腫核出術既往 (開腹、腹腔鏡下含む)、全ての腹腔鏡手術既往 (外科手術

も含む) の3つで比較した。子宮筋腫核出術既往全15例中11例が開腹手術既往、残りの4例が腹腔鏡下子宮筋腫核出術既往であった。子宮筋腫核出術既往有りのうち13% (2/15例)、無し0.7% (3/418例) とくらべて有意差を認めた。帝王切開術、腹腔鏡下手術既往では有意差を認めなかった (表5)。

同様に既往手術の種類による臓器損傷率においても子宮筋腫核出術既往例において有り26.7% (4/15例)、無し0.9% (4/418例) で有意差を認めた。帝王切開術、腹腔鏡下手術既往では有意差を認めなかった (表6)。

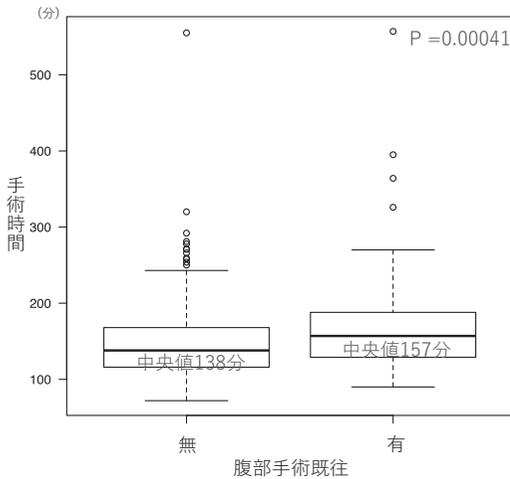


図2 腹部手術既往歴の有無と手術時間の比較

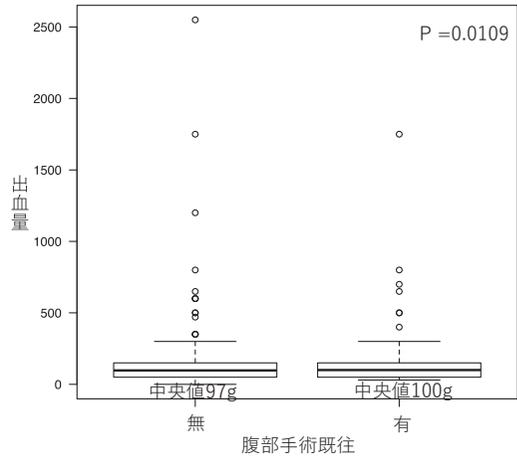


図3 腹部手術既往歴の有無と出血量の比較

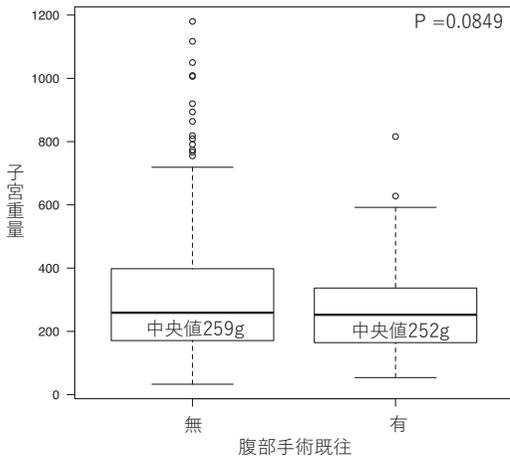


図4 腹部手術既往歴の有無と子宮重量の比較

副次評価項目の手術時間、出血量、子宮重量と腹部手術既往歴の有無を比較した。結果臨床的、統計学的に差が生じたのは、手術時間で有意な延長を認めた(図2, 図3, 図4)。

術式変更において術前に把握できる各因子が、どの程度寄与しているか調べるためにBMI: 30以上を境界とした上下2群(表中BMI 30以上)と、帝王切開術既往、腹腔鏡下手術既往、子宮筋腫核出術既往、腹部手術既往歴(帝王切開術既往、子宮筋腫核出術既往、腹

腔鏡手術既往とその他の外科手術の合計)、経膈分娩歴、術者の内視鏡技術認定資格の有無にわけて各因子の単変量解析を行った(表7)。

それぞれの因子でP値<0.15を満たすBMI: 30以上、子宮筋腫核出術既往、経膈分娩歴を説明変数として多変量解析をおこなった。BMI: 30以上でオッズ比13.30(p=0.014)、子宮筋腫核出術既往でオッズ比9.01(p=0.046)と有意に高いオッズ比をしめした(表8)。

臓器損傷においても単変量解析で術前把握可能な各因子の寄与率を調べた(表9)。

P値<0.15を満たすBMI: 30以上、子宮筋腫核出術既往、腹部手術既往歴、経膈分娩歴を説明変数として多変量解析を行った。子宮筋腫核出術既往が、有意差をもって高いオッズ比19.1(p=0.016)を示し臓器損傷との関連が認められた(表10)。

### 考 察

検討した症例のなかで腹部手術既往歴を有する患者の割合は、毎年おおよそ一定の割合であった。既往手術の種類は様々であったが、今回は特に子宮に切開が加わる帝王切開術既往例と子宮筋腫核出術既往例を中心に分析を行った。

術式変更においては開腹術に変更になった症例が中心であったが、開腹変更しても子宮の癒

表7 術式変更と各因子の比較 (単変量解析)

		術式変更		p.value
		無	有	
BMI30 以上	無	415	3	0.0106
	有	13	2	
帝王切開術既往	無	385	5	1
	有	43	0	
腹腔鏡手術既往	無	412	5	1
	有	16	0	
子宮筋腫核出術既往	無	415	3	0.0106
	有	13	2	
腹部手術既往	無	332	3	0.317
	有	96	2	
経膈分娩歴	無	158	4	0.0675
	有	270	1	
内視鏡技術認定	無	129	0	0.328
	有	299	5	

表8 術式変更に対する各因子のオッズ比 (多変量解析)

	オッズ比 (95%信頼区間)	p.value
BMI 30 以上	13.30 (1.70-104)	0.014
子宮筋腫核出術既往	9.01 (1.04-78)	0.046
経膈分娩歴有	0.28 (0.03-3.04)	0.3

表10 臓器損傷と各因子のオッズ比 (多変量解析)

	オッズ比 (95%信頼区間)	p.value
BMI 30 以上	6.41 (0.83-49.7)	0.075
子宮筋腫核出術既往	19.1 (1.73-211)	0.016
腹部手術既往	1.27 (0.13-12.5)	0.84
経膈分娩歴有	0.46 (0.07-2.88)	0.41

表9 臓器損傷発症と各因子 (単変量解析)

		術式変更		p.value
		無	有	
BMI30 以上	無	412	6	0.0278
	有	13	2	
帝王切開術既往	無	383	7	0.57
	有	42	1	
腹腔鏡手術既往	無	409	8	1
	有	16	0	
子宮筋腫核出術既往	無	414	4	0.0000609
	有	11	4	
腹部手術既往	無	332	3	0.0169
	有	93	5	
経膈分娩歴	無	156	6	0.0569
	有	269	2	
内視鏡技術認定	無	128	1	0.445
	有	297	7	

着剥離困難で付属器摘出に変更した症例や、腹腔鏡下で膈上部切断術に変更になった症例も存在した。開腹術に変更になった症例は、入院期間が延長する傾向にあった。

今回単変量の解析でも、多変量解析においても腹部手術既往歴全体では、術式変更率において有意なリスク因子とはならなかった。しかし子宮筋腫核出術既往は多変量解析において高いオッズ比となり、有意なリスク因子であることが明らかとなった。

臓器損傷率では、腹部手術既往歴全体の単変量解析において有意に発症率が高かったが、多変量解析では有意なリスク因子ではなかった。術式別で検討すると子宮筋腫核出術既往は、多変量解析にて高オッズ比となり、臓器損傷の有意なリスク因子であることが判明した。臓器損傷で重篤な合併症だったのは、摘出子宮経膈搬出時に尿管を切断した⑥の症例のみで腹部手術既往歴はなかった。またファーストロッカー挿入方法は、オプティカル法とオープン法が混在していたが、今回の調査ではファーストロッカー挿入での修復を要した臓器損傷はなかった。当院では皮下鋼線釣り上げ法を併用しており、腹壁と腹腔内臓器の距離が離れることで、オプティカル法でのファーストロッカー刺入のリスク回避に有用であると考えている。

一般的に開腹術より腹腔鏡下手術のほうが、手術操作の減少、外界異物との接触の減少により癒着が少なくとされる<sup>5)</sup>。

子宮筋腫核出術においても、腹腔鏡下筋腫核出術が開腹筋腫核出術に比して癒着の軽減に有用であるとの報告がある<sup>6)</sup>。しかし子宮筋腫核出術において、摘出筋腫の個数や大きさ、位置にバラエティが多く多発である場合、筋腫径が大きい場合に開腹術が選択されることが多く、子宮への侵襲も大きくなりがちである<sup>7)</sup>。Dubuissonらは腹腔鏡下子宮筋腫核出術後45例にsecond look laparoscopyを実施し、36%に癒着を認めたと報告した<sup>8)</sup>。特に後壁付着の子宮筋腫核出術既往、縫合箇所が存在、先行する癒着病変、同時卵巣腫瘍摘出が癒着の高リスクであった。手術侵襲が大きく

なることと術後癒着の頻度が増大することには一定の関連が有り<sup>9)</sup>、今回の解析結果につながっている。今回の検討では腹腔鏡下筋腫核出術既往例が4例しかなく開腹筋腫核出術との比較は行えていない。

また癒着予防が重要な課題であるが、術後癒着の次回手術への予防策としてバリア素材型の癒着防止材貼付が有益であると報告されており<sup>10)</sup>、癒着回避に有用な選択肢のひとつであると考えられる。

## 結 語

腹腔鏡手術において手技の困難性、肥満、癒着など一定の阻害要因は存在する。しかし腹腔鏡手術の普及、様々なデバイスの出現、手術方法の確立で安全に手術が遂行できるようになった。開腹子宮全摘と比べて腹腔鏡下子宮全摘が行われることにより患者の術後のQOLが高くなるとされている<sup>11)</sup>。今回の調査で腹部手術既往歴を有する患者もほとんどの症例で、腹腔鏡下に治療を完遂できることが明らかになったが、子宮筋腫核出術の既往は、術式変更、臓器損傷発症において有意なリスク因子であることが示唆された。子宮筋腫核出術既往例における腹腔鏡下子宮全摘術の計画では、手術時間の確保や患者へのリスク説明など手術に対して十分な準備が必要であると考えられた。

## 利益相反について

当研究は院内IRBの審査を経て承認を得た研究である。

本論文に関して筆頭著者の利益相反はない。

## 参考文献

- 1) 増山 寿, 寺尾泰久, 藤井琢磨: 開腹手術、腹腔鏡下手術およびロボット支援下手術の割合に関する全国調査(2012年). 産婦人科手術 2014; 25: 135-141
- 2) 片岡恵子, 山田陽子, 江頭活子: 一施設において16年間に経験した腹腔鏡下手術4069例の合併症の検討. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2008; 24: 331-335

- 3) Akmedv F. THE FREQUENCY OF FACTORS CONTRIBUTING TO THE FORMATION OF ADHESIONS IN THE ABDOMINAL CAVITY IN WOMEN. Georgian Med News 2017; 94-98.
- 4) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software EZR (Easy R) for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 452-458
- 5) Hull TL, Joyce MR, Geisler DP. Adhesions after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis surgery for ulcerative colitis. Br J Surg. 2012; 99 (2) : 270-275
- 6) Mettler L. Pelvic adhesions: laparoscopic approach. Ann N Y Acad Sci. 2003; 997: 255-268.
- 7) 武内裕之, 島貫洋人, 菊池 盤. 腹腔鏡下子宮筋腫核出術の適応とその限界 同一術者による多数例の経験から. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2003 ; 19 (2) : 113-117
- 8) Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C. Second look after laparoscopic myomectomy. Hum Reprod. 1998; 13 (8) : 2102-2106
- 9) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. Fertil Steril. 2007; 88 (1) : 21-26
- 10) Keckstein J, Ulrich U, Sasse V. Reduction of postoperative adhesion formation after laparoscopic ovarian cystectomy. Hum Reprod. 1996; 11 (3) : 579-582
- 11) Kluivers KB, Hendriks JC, Mol BW. Quality of life and surgical outcome after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for benign disease: randomized, controlled trial. J Minim Invasive Gynecology 2007; 14 (2) : 145-152

# 当院における腹腔鏡下子宮全摘術の後方視的検討

A retrospective study of laparoscopic hysterectomy

倉 兼 さとみ  
Satomi KURAKANE

村 上 勇  
Isamu MURAKAMI

神 谷 将 臣  
Masaomi KAMIYA

関 宏一郎  
Koichiro SEKI

名古屋市立東部医療センター 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City East Medical Center

**【概要】** 当院では腹腔鏡下子宮全摘術（LH：Laparoscopic Hysterectomy）から全腹腔鏡下子宮全摘術（TLH：Total Laparoscopic Hysterectomy）に術式を移行しており、これらの術式の手術成績、安全性、妥当性に関して後方視的に検討した。2015年1月から2017年5月の期間に当院で同一術者が執刀した腹腔鏡下子宮全摘術160症例のうち、開腹移行の1症例を除く159例を対象とした。LH群が115症例、TLH群が44症例であり、患者背景、手術時間、出血量に統計学的有意差は認めなかったが、子宮重量はLH群で多かった（ $p = 0.029$ ）。手術時間と出血量、子宮重量は正の相関を認めた。術後腔断端トラブルはLH群に多い傾向にあった。LHとTLHの手術成績は概ね同等であったが、LHでは手術時間が短い可能性があり、術後出血は多い傾向であることがわかった。

*Key Words : Laparoscopic Hysterectomy, Total Laparoscopic Hysterectomy, surgical outcome*

## 緒 言

近年、手術技術の向上や手術機器の発達により腹腔鏡下手術は年々増加しており<sup>1)</sup>、腹腔鏡下子宮全摘術も一般的な手術となりつつあるが、施設間で適応や術式等の差違があることも現状である。

当院は2000年に腹腔鏡下子宮全摘術を開始したが、当初から子宮切除までを腹腔鏡下に行い、腔式に腔壁を縫合する術式を行っていた。当院では、この術式を腹腔鏡下子宮全摘術（LH：Laparoscopic Hysterectomy）としている。2012年にすべての操作を腹腔鏡下

に行う全腹腔鏡下子宮全摘術（TLH：Total Laparoscopic Hysterectomy）を導入し、2016年からは全症例にTLHを行なっている。この背景には内視鏡技術認定医の受審や、LHの術後に腔断端出血が続いたことがあった。今回、当院でのLHとTLHの2つの術式における安全性、妥当性に関して手術成績を後方視的に検討した。

## 対象と方法

2015年1月から2017年5月の期間に、当院で同一術者が執刀した腹腔鏡下子宮全摘術160症例を対象とした。このうち開腹移行になった1症例は検討から除外し、LH115症例とTLH44症例を比較検討した。検討項目は、年齢、BMI、経腔分娩歴、腹部手術歴、適応疾患、手術時間、出血量、子宮重量、術中術後合併症とし、当院の臨床研究審査委員会の承認を得て診

## 連絡先：

倉兼 さとみ

名古屋市立東部医療センター 産婦人科

〒464-8547 名古屋市千種区若水1-2-23

TEL：052-721-7171 FAX：052-721-1308

E-mail：stmkrkn@gmail.com

療記録から抽出した。症例はいずれも子宮が小骨盤腔に留まるもので、執刀術者は日本産科婦人科内視鏡学会技術認定医である。

当院における LH の術式は以下のように統一されている。側方アプローチで子宮動脈本幹を同定しクリッピング、後腹膜から尿管の走行を透視し上部靭帯を切断、膀胱子宮窩腹膜を切開し膀胱を剥離する。腔前後壁を切開後、基靭帯を切断して子宮を摘出する。子宮の回収は可能な限り経腔的に行なうが、症例によっては同意を得てモルセレーターを使用する。その後、腔式に腔壁を 1-0 吸収糸で連続または単結節縫合し、インジゴカルミン色素を静注後に膀胱鏡で尿の流出を確認する。後腹膜は腹腔鏡下に 2-0 吸収糸で連続縫合する。TLH における術式は、子宮動脈本幹を 2-0 吸収糸で結紮し、腔断端は腹腔鏡下に 1-0 吸収糸で単結節縫合するが、その他は LH と同様に行う。

いずれの術式でも、腔が狭小である症例を除いて KOH Colpotomizer System を用いたマニピュレーターを使用し、上部靭帯および基靭帯はシーリングデバイスで切断、腔壁切開は超音波切開装置を用いた。KOH Colpotomizer System を用いたマニピュレーターは、子宮を頭側に押し上げることにより尿管が尾側に位置し、KOH cup によって腔壁切開線が明瞭となり安全に子宮を摘出することができる<sup>2)</sup>。尿管の剥離を行うことなく安全な視野展開ができるため、当院では子宮内膜症などによる高度癒着を伴う場合をのぞき、尿管の剥離操作は行っていない。術中合併症を除くすべての症例でクリニカルパスを適応し、術後 5 日目に退院した。

すべての統計解析には EZR (Ver. 1.35) を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、無償配布されている<sup>3)</sup>。すべてのパラメータは Shapiro-Wilk 検定を行い、Mann-Whitney U 検定、Kruskal-Wallis 検定、post-hoc 検定 (Steel-Dwass 法)、Fisher の正確検定、Spearman の順位相関係数を用いて解析した。いずれも有意水準は  $p = 0.05$  とした。

## 結 果

全対象症例は 159 例で、LH 群が 115 例、TLH 群が 44 例だった。LH 群、TLH 群の患者背景を表 1 に示す。年齢、BMI、経腔分娩歴、腹部手術歴に統計学的有意差はなかった。適応疾患は子宮筋腫、子宮内膜症 (子宮腺筋症および卵巣内膜症性嚢胞、子宮筋腫との合併を含む)、子宮頸部異形成の 3 群に大別でき、LH 群と TLH 群で比率に有意差はなかった (表 2)。

表 1 患者背景

	LH (n=115)	TLH (n=44)	p value
年齢* <sup>1</sup>	46 (35-72)	46 (37-67)	0.588
BMI* <sup>1</sup>	21.5 (16.9-36.4)	20.8 (17.1-35.2)	0.402
経腔分娩歴* <sup>2</sup>	74 (65)	21 (48)	<b>0.071</b>
腹部手術歴* <sup>2</sup>	27 (23)	17 (39)	<b>0.074</b>
帝王切開歴* <sup>2</sup>	7 (6)	6 (14)	0.191

\*<sup>1</sup>. 中央値 (最小値-最大値)

\*<sup>2</sup>. n (%)

表 2 適応疾患

	LH (n=115)	TLH (n=44)	p value
子宮筋腫*	81 (70)	24 (55)	
子宮内膜症*			
子宮腺筋症	31 (27)	17 (39)	0.113
卵巣内膜症性嚢胞			
CIN 他*	3 (3)	3 (7)	

\* n (%)

表 3 手術成績

	LH (n=115)	TLH (n=44)	p value
手術時間 (分)* <sup>1</sup>	133 (69-395)	140 (74-320)	0.147
出血量 (ml)* <sup>1</sup>	80 (10-1200)	90 (10-500)	0.953
子宮重量 (g)* <sup>1</sup>	278 (41-1117)	219 (50-875)	<b>0.029</b>
術中合併症* <sup>2</sup>	2 (2)	2 (5)	0.307

\*<sup>1</sup>. 中央値 (最小値-最大値)

\*<sup>2</sup>. n (%)

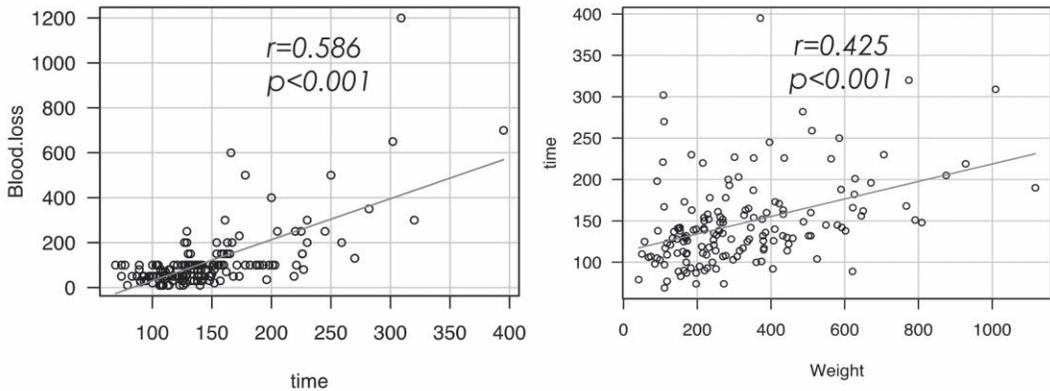


図1 手術時間と出血量、子宮重量の相関

表4 腔断端合併症の有無

	LH (n=114)	TLH (n=44)	p value
腔断端出血なし*	35 (31)	21 (48)	<b>0.063</b>
腔断端出血あり*	71 (62)	21 (48)	0.108
腔断端炎*	4 (4)	2 (5)	0.727
再縫合*	4 (4)	0	

\* n (%)

手術成績は、手術時間、出血量、術中合併症に統計学的有意差はなかったが、摘出子宮重量はLH群（中央値278g）がTLH群（中央値219g）より有意に多かった（ $p = 0.029$ ）（表3）。手術時間と出血量、子宮重量の相関関係は、手術時間と出血量の相関係数が $r=0.586$ （ $p<0.001$ ）、手術時間と子宮重量の相関係数が $r=0.425$ （ $p<0.001$ ）と、いずれも正の相関を認めた（図1）。また、対象期間中にLHからTLHに術式を移行しており、手術時間におけるlearning curveを検討したが、いずれの術式でもlearning curveは安定していた。

腔断端離開はいずれの群でもなかったが、腔断端出血のため再入院、縫合を要した4症例はすべてLHだった。また術後3週間後の外来診察時まで腔断端出血がなかった症例はTLH群で多く、処置を要さない出血を伴う症例はLH群に多い傾向だった（表4）。

表5 患者背景と手術成績

腹部手術歴	手術時間が長い (148 vs 143, $p=0.014$ ) 合併症が多い (3/41 vs 1/114, $p=0.064$ )
BMI 25以上	手術時間が長い (159 vs 132, $p=0.001$ ) 出血量が多い (100 vs 80, $p=0.052$ )
経腔分娩歴	手術時間が短い (130 vs 145, $p=0.003$ )
年齢、 帝王切開既往	関連なし

また、術中合併症はいずれも腸管損傷でLH群、TLH群に2例ずつ認めた。LH群の2症例は内膜症性癒着剥離に伴うS状結腸漿膜損傷であり、TLH群の1例は腔断端縫合時の針によるS状結腸誤穿孔と1例が上行結腸の腹壁癒着剥離に伴う漿膜損傷で、いずれも術後は順調に経過した。

さらに、患者背景と手術成績の関連を検討した。患者背景は年齢、BMI、経腔分娩歴、帝王切開術を含む腹部手術歴、帝王切開術歴を、手術成績は出血量、手術時間、術中術後合併症を検討項目とした。LH群、TLH群の各々で比較したが、TLHでは症例数が少ないことから偏りが生じ、統計学的に検討できなかった。そのため、これらに関してはLH、TLHの全症例を対象に検討した（表5）。帝王切開術を含む腹部手術歴がある症例では腹部手術歴がない症例と比較して手術時間が有意に長く（ $p$

= 0.014)、合併症が多い傾向にあった ( $p = 0.064$ )。BMIが25以上の症例では、25未満の症例と比較して、手術時間が長く ( $p = 0.001$ )、出血量が多かった ( $p = 0.052$ )。経腔分娩歴がある症例ではない症例と比較して手術時間が短い結果であった ( $p = 0.003$ )。年齢、帝王切開術既往と手術成績との関連はなかった。

### 考 察

腹腔鏡を用いた単純子宮全摘術にはさまざまな方法が報告されているが、一般的には、子宮動脈の処理を腔式に行う腹腔鏡補助下腔式子宮全摘術 (LAVH: Laparoscopically Assisted Vaginal Hysterectomy)、子宮動脈の処理までを腹腔鏡下に行う腹腔鏡下子宮全摘術 (LH)、すべての処理を腹腔鏡下に行う全腹腔鏡下子宮全摘術 (TLH) に分類される<sup>4)</sup>。

腹腔鏡下子宮全摘術は、腔式子宮全摘術からLAVHを行うことで適応が拡大し、さらに腔からのアクセスが困難である症例やダグラス窩閉鎖を伴う症例でも可能な全腹腔鏡下子宮全摘術 (TLH: Total Laparoscopic Hysterectomy) へと発展した。

当院では腔壁切開までを腹腔鏡下に行う術式をLHとし、これを経てすべての操作を腹腔鏡下に行なうTLHを導入した。LHはLAVHとTLHの間に位置する術式であり、腹腔鏡下の腔断端縫合技術は容易とは言えないことから、腹腔鏡下手術導入時に有用な術式であると考えられる。近年経腔分娩歴のない症例は増えており、また、手術適応を拡大していくためにはTLHの技術は必須であるが、腹腔鏡下子宮全摘術が一般的な術式になる過程において、LHは腹腔鏡下手術導入の閾値をいくらか下げる可能性がある。

今回の検討で、LH群とTLH群は手術時間、出血量、術中合併症において同等の手術成績であったが、LH群では子宮重量が多かった。子宮重量と手術時間や出血量が相関しており、過去にも同様の結果が報告されている<sup>5) 6)</sup>。LH群では子宮重量が多いにも関わらず手術時間と出血量はTLH群と同等であったことから、今

回の検討結果からは推測の域を出ないが、子宮重量が同程度と仮定するとLHはTLHと比較して手術時間が短い可能性がある。これは腔断端の縫合は腔式に縫合する方が短時間で終了することを示唆するものと考えている。

腔断端出血がLH群で多い傾向にあったことに関して、当院の術式は基嚢帯をシーリングデバイスのみで切断しTLHでは腔断端縫合時に補強縫合するのに対して、LHでは腔式に縫合するため、基嚢帯を含めた腔管断端の縫合が不十分になりやすいことが原因ではないかと推測している。また、腔式操作によって感染を生じ、治癒遅延により出血した可能性も考えられるが、再縫合を要した腔断端出血の4症例はいずれも発熱や膿瘍形成などの腔断端炎を示す所見はなかった。

腔断端離開の頻度は、開腹手術 (0.10%) と比較して腹腔鏡下手術 (1.14%) で高く、その多くは術後3か月以内の性交渉を契機に発症することが報告されている<sup>7) 8)</sup>。幸い、当院では2000年に腹腔鏡下子宮全摘術を開始して以来、腔断端離開は経験していない。すべての症例で腔壁縫合に腹膜縫合を加えた2層縫合を行い、術後3か月は性交渉を控えるよう指導している。

安全な腹腔鏡下子宮全摘術を行うためには、術者の修練はもちろんのことだが、適切な術式選択や症例選択も重要である。今回の検討の結果から、腹腔鏡下子宮全摘術導入時に、LHはその術式の簡便さから有用である一方で術後腔断端出血等のトラブルに留意する必要がある。また、腹部手術歴や肥満がなく経腔分娩歴がある症例が推奨される。

### 結 論

LHは手術手技が定型化されており、複雑な腹腔鏡下縫合技術を要さない術式である。今回、TLHと比較して手術成績は同等であることが示され、腹腔鏡下手術導入時に有用な術式であると言えるが、術後腔断端出血が多い可能性がある。

### 利益相反について

本論文の要旨は第18回東海産婦人科内視鏡手術研究会で発表した。開示すべき利益相反はない。

### 参考文献

- 1) 日本産科婦人科内視鏡学会. 症例登録及び合併症調査の結果報告. 日産婦内視鏡学会誌 2017; 33: 24-39
- 2) Romen K, Mazed Z. The RUMI manipulator and koh colpotomizer system for total laparoscopic hysterectomy. BJOG 2000; 107(2): 274-277
- 3) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013; 48: 452-458
- 4) 日本産科婦人科内視鏡学会. 産婦人科内視鏡手術ガイドライン 2013年版: 78-82
- 5) 山川義寛, 山崎悠紀, 牛島倫世, ほか. 子宮筋腫及び子宮腺筋症に対して施行した子宮全摘術293例における後方視的検討(過去6年間). 日産婦内視鏡学会誌 2014; 30: 106-111
- 6) 河合要介, 梅村康太, 国嶋温志, ほか. 術前MRIを用いた全腹腔鏡下子宮全摘術の難易度予測. 日産婦内視鏡学会誌 2016; 32: 121-128
- 7) Agdi M, Al-Ghafri W, Antolin R, et al. Vaginal vault dehiscence after hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol 2009; 16(3): 313-317
- 8) 羽田智則, 安藤正明, 金尾祐之, ほか. 全腹腔鏡下腔式子宮全摘術(TLH: Total Laparoscopic Hysterectomy)後の腔断端離開. 日産婦内視鏡学会誌 2010; 26: 275-280



## 既往帝王切開症例に対する腹腔鏡下子宮全摘出術の検討

Study of Total laparoscopic hysterectomy in patients with prior Cesarean Section

村上 真由子  
Mayuko MURAKAMI南 洋 佑  
Yosuke MINAMI溝 口 真 以  
Mai MIZOGUCHI山 本 靖 子  
Yasuko YAMAMOTO新 城 加 奈 子  
Kanakano SHINJO針 山 由 美  
Yumi HARIYAMA

豊田厚生病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyota Kosei Hospital

【概要】 当院では腹腔鏡補助下腔式子宮全摘出術（以下 LAVH）から段階的に腹腔鏡下子宮全摘出術（以下 TLH）を導入してきた経緯から、当初、TLH の適応を経陰分娩（以下 VD）の既往のある症例としていたが、技術の習熟とともに適応の拡大を図り、2013 年頃から分娩歴による制限を緩和してきた。緩和後の 3 年間に症例が蓄積されたので、今後、より安全に適応の拡大を図っていくため、当院での、帝王切開（以下 CS）の既往がある症例に対する TLH を後方視的に検討した。

2013 年 4 月から 2016 年 4 月までに、当科で施行された TLH131 例のうち、電子カルテ、手術 DVD から必要な情報を収集できた 127 例を対象とした。分娩歴や子宮の大きさや手術時間、出血量等に関して統計学的に解析した。

TLH127 例中既往 CS 症例は 20 例（15.7%）であり、VD 歴のない症例は 28 例（22.0%）であった。CS 歴および VD 歴の有無は、全手術時間、出血量に影響を与えてはなかった。CS 既往のある症例では CS 既往のない症例と比較して膀胱剥離に要した時間は有意に長かった（ $P<0.05$ ）ものの、手術時間全体では有意差は認められなかった（ $P=0.21$ ）。

既往 CS 症例では膀胱の癒着や解剖学的偏位により、手術の難度や膀胱損傷のリスクが上昇すると考えられるが、当科ではこれまでのところ分娩歴による大きな差はなく TLH が実施されていた。今後も安全に手術操作が行えるよう技術を習得し、今回の検討結果を踏まえ、さらなる適応の拡大に努めていきたい。

*Key Words* : Total laparoscopic hysterectomy (TLH), Cesarean section

## 緒 言

当院産婦人科では、2007 年より本格的に腹腔鏡手術を導入し、技術および習熟度の進歩に従い術式を変遷してきた。子宮全摘出術に関しては、腔式操作の比率の高い腹腔鏡補助下腔式

子宮全摘出術（以下 LAVH）からスタートしており、基本的に帝王切開（以下 CS）の既往がなく経陰分娩（以下 VD）の既往のある症例のみを適応としていた。2012 年には腹腔鏡下の子宮全摘出術は全腹腔鏡下子宮全摘出術（以下 TLH）に術式を統一したが、当初その適応は LAVH に対するものを踏襲していた。2013 年ころから分娩歴による制限を緩和し、現在では VD 歴のない症例や、CS 歴のある症例も TLH の適応としている。こうした適応の変遷の背景には、CS の既往が TLH の手術時間の

## 連絡先：

村上 真由子

豊田厚生病院 産婦人科

〒 470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原 500-1

TEL : 0565-43-5000 FAX : 0565-43-5100

E-mail : mayuko26oct@gmail.com

延長や開腹移行、膀胱損傷のリスクとなるという報告が散見されること<sup>1) - 3)</sup>、また一般的に術後の癒着、特にCS後では子宮体下部の切開創周囲に膀胱が癒着している等の状況から操作が困難となるとの臨床経験に基づく認識があったことが挙げられる。

今回、当院で行ったTLH症例において、CS歴の有無が手術手技に及ぼす影響を調査し、手術適応決定に考慮すべきかを検討した。

### 研究方法

2013年4月から2016年4月までに、当科で施行されたTLHは131例あった。そのうち、電子カルテの記録から、病歴、MRI等術前の画像評価、手術記録等の情報を収集し、術前の画像所見が確認できなかった1例を除外した。画像所見から子宮の縦径（底部から外子宮口）、前後径、横径のうちで最大となる値をその症例の子宮の大きさとし、8, 9, 10, 11, 12cmを超えるか否かでわけて検討した。GnRHaを使用している症例はできる限り手術直近のMRIまたはエコーのデータを用いた。また、手術記録から全体の手術時間、出血量を抽出した。さらに、手術DVDから、癒着等の腹腔内所見、手術の時間経過等の情報を収集し、カメラの挿入からポート抜去までの映像が確認できなかった3例を除外し、127例で検討を行った。当院ではTLHには同一技術認定医が術者または助手として必ず参加しており、手術操作は以下の手順に統一されている。

1. トロッカーはダイヤモンド法で配置 2. 円靭帯を切断し広間膜内を展開、子宮動脈と尿管を同定し、子宮動脈本幹を凝固 3. 上部靭帯を処理 4. 膀胱子宮窩腹膜を切開 5. 子宮動脈上行枝を含む子宮傍結合織を結紮し、切離 6. 陰管を切開し子宮摘出 7. 子宮を経腔的に回収し、腔断端を縫合

手術の時間経過に関しては、以下の過程に分けて検討し、①は概ね手術全体の時間として扱った。

①カメラの腹腔内挿入からポート抜去までの時間、②両側子宮動脈の同定・凝固までに要し

た時間、③膀胱子宮窩の処理（膀胱子宮窩腹膜の切開・剥離）に要した時間、④陰管切断・子宮摘出までに要した時間、⑤摘出子宮の回収に要した時間

必要なデータの確認できた127例を統計的に解析した。有意差の検定にはMann-Whitney U検定を用いて、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。相関に関してはSpearmanの順位相関係数を用い、 $r = 0$  相関なし、 $0 < |r| \leq 0.2$  ほとんど相関なし、 $0.2 < |r| \leq 0.4$  低い相関あり、 $0.4 < |r| \leq 0.7$  相関あり、 $0.7 < |r| < 1.0$  高い相関あり、 $1.0$  または  $-1.0$  完全な相関とした。

また、本研究に際し、院内治験倫理審査委員会の承認を得た（承認番号2017-ST29）。

### 研究成績

TLH127例中に合併症を認めた症例はなかった。手術時間は中央値で2時間12分、出血量は63ml、平均年齢は45.2歳であった。TLHの適応となった疾患としては子宮筋腫が最も多く、続いて、子宮腺筋症を含め子宮内膜症症例であった。CS既往例は20例（15.7%）であった。これは、VD後の第2子以降でCSを行った4例とCS後の妊娠でVDに成功した4例を含んでいる。VD歴のない症例は28例（22.0%）

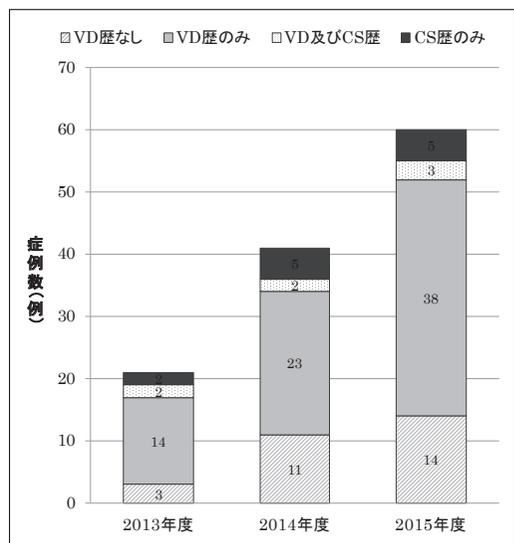


図1 分娩歴別症例数の推移

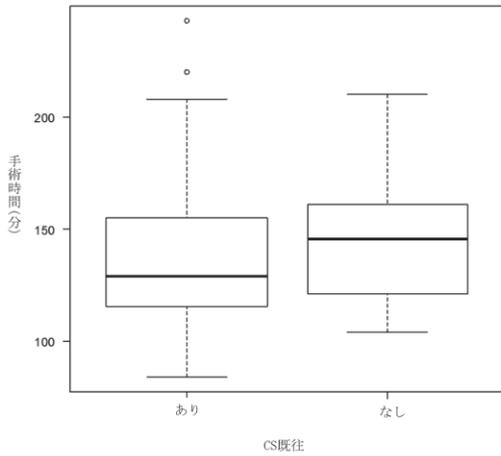


図2 CS既往の有無と手術時間

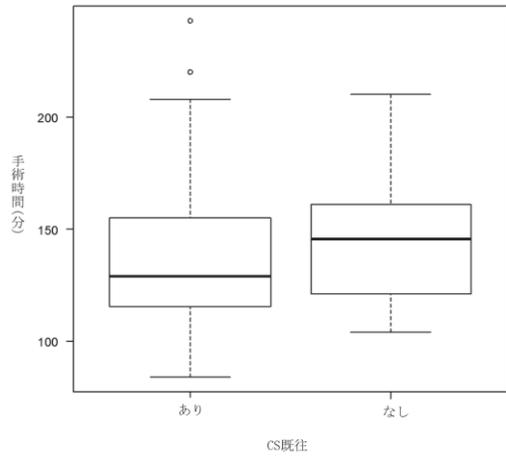


図4 CS既往の有無と膀胱子宮窩の処理に要した時間

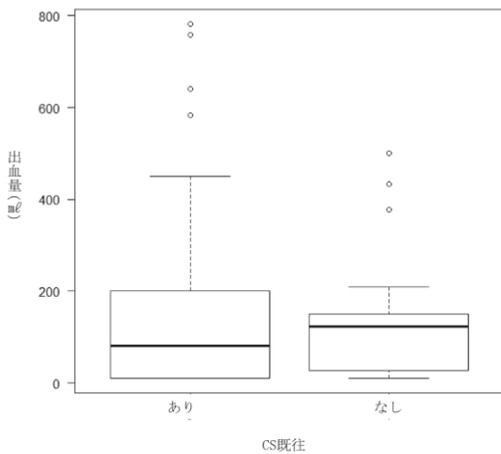


図3 CS既往の有無と出血量

であった。TLH全体の症例数は、2013年度21例、2014年度41例、2015年度60例と年度ごとに増加している。症例数の推移を分娩歴とあわせて図1に示す。既往CS回数は1回の症例が最も多く14例、2回5例、3回1例であった。

CS既往のない症例とある症例で手術時間、出血量に有意差は認めなかった ( $P=0.18$ ,  $P=0.52$ ) (図2, 3)。VD歴のある症例とない症例での比較も、手術時間・出血量に有意差は認められなかった ( $P=0.33$ ,  $P=0.46$ )。CS既

往のない症例とある症例とで、癒着の有無について比較した。CS既往のある症例では、頭側に挙上した膀胱と子宮の癒着、腹壁と子宮や大網の癒着等、癒着のある割合が高かった (57.1% VS 16.8%)。このような癒着の有無で、手術時間、出血量に有意差は認められなかった ( $P=0.23$ ,  $P=0.68$ )。

手術の各過程に要した時間について、CS既往のある症例とない症例を比較検討した。膀胱剥離に要した時間は、CS既往のある症例で有意に長かった ( $P<0.05$ ) (図4)。その他の過程では有意差はみられなかった。

次に、全体の手術時間とそれぞれの過程に要する時間の関係を、全症例で検討した。③膀胱剥離に要する時間では相関は低く (相関係数0.36)、④陰管切断までに要した時間では高い相関 (相関係数0.92) がみられた (表1)。

また、CS既往のある症例について、各過程に要する時間を子宮の大きさと分類し比較した (表2)。左端は区切った子宮の大きさを示しており、例えば子宮の大きさが8cm以上の症例と8cm未満の症例で摘出子宮の回収に要した時間は  $P=0.25$  で有意差はない。子宮の大きさが10cmを超えるものは、摘出子宮の回収に要する時間が有意に長く、全体の手術時間も長い

表 1

①～⑤の各手術過程に要した時間、及び①と各過程の相関

	①	②	③	④	⑤
平均時間 (分)	122	31	6	81	7
中央値 (分)	116	29	6	78	3
相関係数 (r)	-	0.66	0.36	0.92	0.40

表 2

CS 既往のある症例において、手術過程毎に要した時間を子宮の大きさに区切って比較した p 値

	①	②	③	④	⑤
8cm	0.70	0.20	0.96	0.48	0.25
9cm	0.44	0.16	0.44	0.32	0.10
10cm	<0.05	0.28	0.88	0.16	<0.05
11cm	<0.05	0.41	0.79	0.30	<0.05
12cm	0.07	0.36	0.86	0.24	<0.05

表 3

分娩歴ごとに、①に要した時間を子宮の大きさに区切って比較した p 値

	全症例	CS 歴あり	CS 歴なし	VD 歴あり	VD 歴なし
8cm	0.08	0.70	0.18	<0.05	0.45
9cm	<0.05	0.44	<0.05	<0.05	0.86
10cm	<0.05	<0.05	0.13	<0.05	0.60
11cm	<0.05	<0.05	0.22	<0.05	1
12cm	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

傾向にあった。全体の手術時間について、全症例、CS 既往のない症例、VD 既往のある症例では、子宮の大きさによる明らかな差はなかった。VD 歴のない症例では子宮サイズが 12cm を超える症例で有意に長かった (表 3)。

### 考 察

CS の既往が TLH の手術時間の延長や開腹移行、膀胱損傷のリスクとなるという報告<sup>1) - 3)</sup>がみられるが、今回の検討で当院では CS 歴の有無による手術時間の延長や合併症増加は認めなかった。一方、開腹歴、分娩歴は手術時間に

影響を与えないという報告もあり<sup>5)</sup>、これは今回の結果と一致している。

一般的に術後の癒着、特に CS 後では子宮体下部の切開創周囲に膀胱が癒着している等の状況から操作が困難となるとの認識があり、手術手技の工夫に関する報告もみられる<sup>4)</sup>。今回の検討で、手術全体の時間からするとその過程の時間が短いために、与える影響が少なく、全手術時間の延長にはつながらなかったと考えるが、CS 既往症例では膀胱子宮窩腹膜の処理に要する時間は有意に長いという結果であった。膀胱と子宮の境界が不明となっているよう

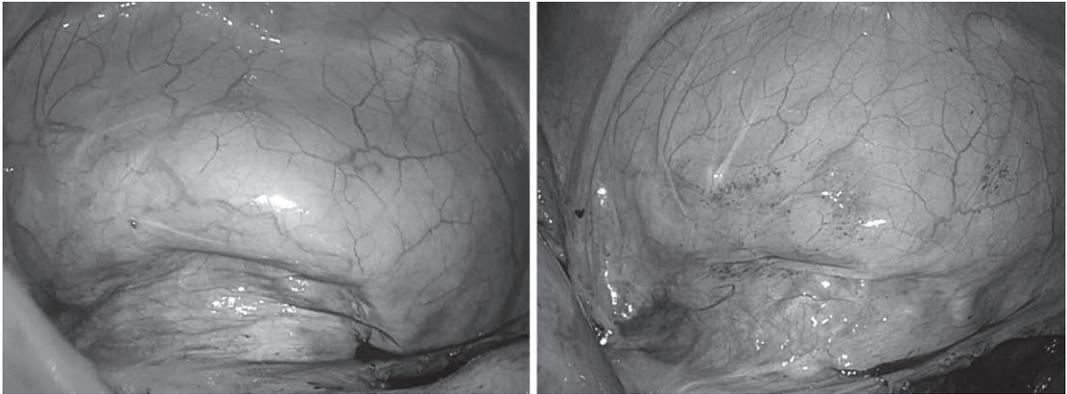


図5 CS既往症例のTLHにおける膀胱剥離操作前の様子

(左)膀胱内に生理食塩水100ccを注入、(右)膀胱内に空気100ccを注入

な癒着の強い症例では、当院では以前より膀胱内に留置したカテーテルより生理食塩水を注入した状態でクランプするなどの工夫を行っているが、現在は空気を注入する方法に変更している。膀胱識別の効果は同等であり、利点として、生理食塩水では注入にともない膀胱壁が剥離部位に「のしかかってくる」状態となるが、空気注入では膀胱壁の重みを感じることなく剥離操作を行うことができる(図5)。また物品もシリンジのみでよく、クランプを解除した際に膀胱内が再び空虚になる時間も空気の方がかなり早いという印象を持っている。膀胱内に空気を注入することに起因する術後の合併症は認めていない。

また、手術時間は子宮重量との間に優位な相関を認めるという報告もみられる<sup>6) - 8)</sup>。今回の検討では、全症例では子宮の大きさによる手術時間の差はみられなかったが、CS歴のある症例では10cmを超える子宮で摘出子宮の回収時間および全手術時間に有意差を認めている。

今回の検討から、CS歴によりTLHの適応を考慮する根拠がないことが明らかになった。ただし、CS既往症例に限った検討で、子宮の大きさは全手術時間に影響を与える因子となっており、手術時間を予測するには考慮すべき事項であると考えられた。また、CS既往のある症例では、腹腔内に癒着を認める症

例も多く、特に膀胱子宮窩の処理においては通常よりも子宮の頭側方向へ膀胱が吊り上った状態となっていることもあり、そうした解剖学的偏位の可能性を念頭に置きつつ操作することが合併症の予防につながる。当科ではカンファレンスにて翌週の手術症例の既往歴やMRI画像を検討した上で、手術に入るメンバーを決定し、必ず主治医以外も症例のリスク等を確認した状態で手術を行っている。また、骨盤解剖の知識や正確な手技のみならず、二次元視野において正しい剥離部位を把握するための工夫も必要である。今回の検討結果を踏まえ、今後も安全に手術操作が行えるよう技術を習得しつつ、術者の技量に応じた適応の拡大に努めていきたい。

開示すべき利益相反状態はありません。

#### 参考文献

- 1) Hobson DTG, Imudia AN, Awonuga AO, et al. Previous Cesarean Operation and Concomitant Adhesiolysis Are Associated with Increased Risk of Conversion to Laparotomy during Laparoscopic Hysterectomy, *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17: S77
- 2) Moria A, Papillon-Smith J, Krishnamurthy S, et al. Total Laparoscopic Hysterectomy and Laparoscopic Assisted Vaginal Hysterectomy

- after Cesarean Delivery, *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: S97-98
- 3) Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, et al. : FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and the risk factors. *Human Reproduction* 2011; 26: 1741-1751
- 4) 平田 豪, 祐森明日菜, 成毛友希, 他 : 全腹腔鏡下単純子宮全摘術 (Total Laparoscopic Hysterectomy: TLH) 276 例の後方視的検討. 日産婦内視鏡学会 2014 ; 29 : 408-412
- 5) 幅田周太郎, 松浦基樹, 明石祐史, 他 : 腹腔鏡下子宮全摘術 (TLH) における手術難易度の術前予測 - 手術時間に影響を与える因子の検討 -. 日産婦内視鏡学会 2016 ; 31 : 376-381
- 6) 山川義寛, 山崎悠紀, 牛島倫世, 他 : 子宮筋腫および子宮腺筋症に対して施行した子宮全摘術 293 例における後方視的検討 (過去 6 年間). 日産婦内視鏡学会 2014 ; 30 : 106-111
- 7) 松浦俊明, 児島信子, 濱崎洋一郎, 他 : 初期子宮動脈結紮を伴う腹腔鏡下子宮全摘術のラーニングカーブに関する検討. 産婦人科の実際 2010 ; 59 : 1269-1275
- 8) 高松士朗, 松原慕慶, 大沼利通, 他 : 500g を超える大型子宮に対する全腹腔鏡下子宮全摘術の検討. 日産婦内視鏡学会 2014 ; 30 : 169-176-111
- 9) 安藤正明, 山中章義, 小玉敬亮, 他 : 強度癒着に対する腹腔鏡手術のコツ. 産科と婦人科 2015 ; 82 : 1223-1234

# 腹腔鏡下子宮筋腫核出術における適切な切開・縫合の提言

Ideal incision and suture for laparoscopic myomectomy

東 鉄 兵  
Tepei HIGASHI

上 野 有 生  
Tomonari UENO

埜 村 朝 子  
Tomoko TAOMURA

キャッスルベルクリニック  
Castle Bell Clinic

**【概要】** 子宮筋腫に対する腹腔鏡下子宮筋腫核出術 (LM) は多くの施設で行われているが、術後合併症として LM 後妊娠における子宮破裂の報告が散見され、問題となっている。こうした術後合併症を減らすためには子宮筋層創部の治癒を妨げないよう正常筋層の損傷を最小限とし、適切な縫合を行う必要がある。切開時には、筋腫核と正常筋層の境界を正しく把握することや、熱損傷を防ぐためパワースourceによる止血を最小限にしなければならない。一方、縫合では、切開により分断された筋層同士を正しい面で接合させ、さらには十分な強度が維持できるよう適切な運針を行わなければならないが、腹腔鏡下手術ではトロッカーにより鉗子の動きが大きく制約される。開腹手術と腹腔鏡下手術とのギャップを解決し、開腹手術に劣らない手術を行わなければならない。当院で行っている腹腔鏡下子宮筋腫核出術とその手術操作の工夫について報告する。

*Key Words : laparoscopic surgery, uterine myomectomy, suturing technique*

## 緒 言

近年、子宮筋腫に対する腹腔鏡下子宮筋腫核出術 (以下、LM) は広く普及し、多くの施設で行われている術式となっている。それに伴って、LM 後妊娠の子宮破裂の報告が散見されている<sup>1) - 3)</sup>。妊娠週数が比較的早い子宮破裂の報告もあり<sup>4) 5)</sup>、妊孕性や機能温存を考慮した手術を行うことが求められている。筋腫核出後の筋層治癒に影響を与える因子として、切開と核出の操作や筋層の縫合操作が重要であると考えている。今回、当院で行っている腹腔鏡下子宮筋腫核出術とその手術操作の工夫について報告する。

## 手術手技

トロッカー配置：当院ではパラレル型トロッカー配置にて手術を行っている。臍部に 12mm トロッカー、左右の上前腸骨棘から 2～3cm 内側に 5mm トロッカーと、臍部左側約 5cm に 12mm トロッカーを配置している。同じ左パラレル法でも 12mm トロッカーを左下部に配置している施設も多いが、大きな筋腫では 10mm 径のミオームボーラーを頭側の広い空間へ、長い距離を牽引する必要があるため、このようなトロッカー配置としている。術者は患者の左側に立ち 2 本の鉗子で手術操作を行い、助手は患者の右側からスコープ操作と右手鉗子で補助を行う。

腹腔内の観察：手術を開始するにあたり、筋腫核の大きさ、位置、数を確認し、手術計画を立てる。

バソプレシン注入：長針穿刺針 24G にて、100 倍希釈バソプレシンを子宮壁に局所注入する。筋腫核の大きさによっては数カ所に分けて

### 連絡先：

東 鉄兵

キャッスルベルクリニック

〒451-0021 愛知県名古屋市区天塚町 2-7

TEL : 052-529-1333 FAX : 052-529-1332

E-mail : tepei-higashi@kishokai.or.jp

分注する。なお、バソプレシンは適応外使用であるため、施設の基準に従って患者に説明し、同意を得る事が勧められる。

子宮壁の切開：フック型の超音波メスを用いて、子宮筋層を切開する。超音波メスはモノポーラ電気メスに比べて煙の発生が少なく視野を妨げにくい利点がある。一方で、切開部にテンションがかかりにくい小さな筋腫に対してはモノポーラ電気メスの方が切開しやすいため、状況によって両者を使い分けている。切開はできるだけ横切開で核出を行うが、筋腫の位置によっては核出後の縫合を考慮して切開している。筋層の切開は筋腫核に切り込まないように切開を行う。この方法により、筋腫核を覆う正常筋層が切開された時点で、内部の圧力が開放され筋腫核が膨隆し、正しい層まで到達したことがわかる。切開が筋腫核まで達すると切開した筋層を鉗子で把持することができる。筋層を把持する事で子宮をコントロールし、過不足のないように切開創を左右に延長する。

筋腫核の剥離、核出：筋腫を核出できるころまで筋層を切開した後、12mm トロッカーよりミオームポラーを挿入し、筋腫核に刺入する。前後の筋層を術者と助手で把持し、カウンターアクションをかけながらゆっくりとミオームポラーを牽引する。この時、筋腫核周囲の被膜も引っ張られてくるため、筋腫核と周囲被膜の境界を認識でき、正しい切開層を把握することができる（図1）。半分ほど筋腫核を引き抜いたところでミオームポラーを抜去し、筋腫核を左下部トロッカーより挿入した単孔鉗子で把持する。筋腫核を牽引し、その周囲組織を超音波メスで剥離していく。この時重要な点は、把持部位を細かく持ちかえ、常に適切な方向へ筋腫核を牽引して切開部に緊張をかけることである。

子宮壁の縫合：筋層への熱損傷を防ぐため、バイポラーなどのパワースourceによる止血は極力行わず、開腹手術と同様に縫合による止血を主としている。縫合を始める前に、筋腫核出後の切開創を観察し、筋腫が埋没していた層と正常筋層を区別し、把握する（図2）。縫合

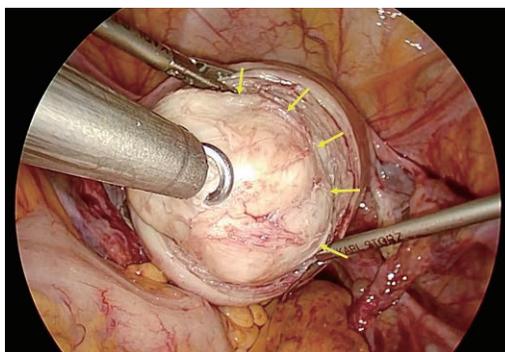


図1 ミオームポラーによる筋腫の牽引  
牽引により筋腫核と周囲被膜の境界を認識することができる（矢印）。パラレル型ポート配置では頭側に筋腫を牽引するため、ダイヤモンド型ポート配置に比して空間的余裕があり大きな筋腫にも有利である。

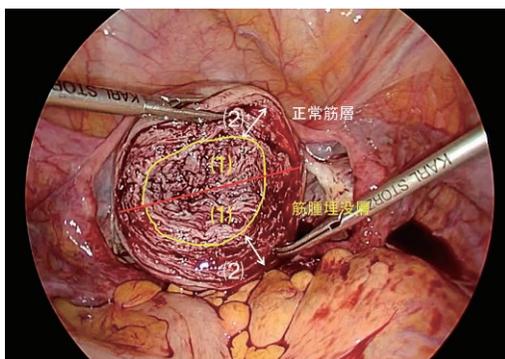


図2 子宮筋腫核出術の切開創

筋腫核出後の切開創を観察し、筋腫が埋没していた層（1）、正常筋層を把握する（2）。それぞれの層を合わせるように縫合する。

は2-0 吸収性ブレイド縫合糸にて層ごとに連続縫合を行なっている。筋腫核の埋没層は確実な止血と死腔ができないように縫合するが、接合力を高めるためには横方向の接着力が重要なため、横楕円形になるよう運針する。漿膜面の縫合では創の外反や針穴からの出血を防ぐように運針軌道を配慮する。

筋腫核の細切、搬出：電動モルセレーターの使用に対する注意喚起がされて以来、当院では腹腔内で筋腫核を回収袋に収納し、いわゆるインバッグモルセレーションを行っている。筋腫の搬出後は腹腔内を洗浄し、縫合部の止血を確

認する。縫合の緩みによる出血が認められる際には、縫合を追加し止血を行なう。

## 考 察

### 筋腫切開

子宮壁の切開は筋腫核出後の縫合を考慮して行っている。筋層の切開方向については血管走行や筋線維を考慮して横切開を行うべきとの考えや、縦切開でも違いはないとの意見もあり議論されるところではあるが、腹腔鏡手術ではポートによる鉗子操作の制限があるため、ポート配置と筋腫の位置によって切開方向を決定している。当院では平行法のため、持針器の軸と切開創が平行となるよう横切開を行うが、同じ筋腫の位置でもダイヤモンド法では縦切開となることがある。

### 筋腫核出方法

筋腫を核出する際に重要なことは、正しい切開ラインを把握すること、切開部に適切な緊張をかけることである。

超音波メスで子宮筋層を切開する際、切開を筋腫まで深く切り込むような報告があるが<sup>6)</sup>、当院では筋腫に切り込まないよう切開しており、この方法の方が正常筋層と筋腫核との境界が把握しやすいと考えている。その理由は次の2点にある。一つ目は、前述の通り筋腫核を覆う正常筋層が切開された時点で、内部の圧力が開放され筋腫核が膨隆し、正しい層まで到達したことがわかることを利用している。二つ目は、最初から筋腫核まで深く切り込むと、切開創で正常筋層と筋腫核が熱損傷により接着され、腹腔鏡下手術ではこするような操作が難しいことから、正常筋層と筋腫核を分離することが困難となることがあるからである。このような切開をするためには、超音波メスを筋腫に強く押し当てないで、乗せるくらいの圧力で切開する必要があり、やや経験を要する。適切な圧力で切開すると、正常筋層がゆっくり分かれていき、筋腫核が膨隆してくる様子が認められる。また、正しい境界層には鉗子を挿入することができるため、正常筋層を鉗子で把持するこ

とでも切開層が正しいか否かを確認している。このように目と手の両方で確認することで、誤認を減少させるよう努めている。

ミオームボーラーである程度筋腫を牽引した後、単孔鉗子で筋腫核を牽引し超音波メスで筋腫被膜を切開する際は、筋腫核の把持部を切開の近傍に細かく持ち替え、適切な緊張が切開部にかかるように意識している。この時、助手が正常筋層を把持し切開部にカウンタートラクションをかけるが術者と同様、常に切開部の近くを把持する必要がある。切開部に適切な緊張がかかっていたら被膜の切開も最小限で行うことができ、余分な筋層の切開を避けることができる。粘膜下筋腫のように内膜に近い筋腫でも内膜と筋腫核との境界を剥離し、内膜穿破を防ぐことができる。また、筋腫が大きい場合、切開部に緊張をかけるのが困難となるが、トロッカー配置を利用し筋腫を骨盤外へ挙上するなど、牽引する方向を工夫している。

### 縫合操作

LM 後妊娠の子宮破裂の危険因子として、縫合不全、無縫合、過度の電気凝固、術後創部感染、術後血腫、術後から妊娠するまでの期間が短いことなどが考えられている<sup>7)</sup>。このような負の要因を極力減らすための工夫として、バイポーラーなどのパワーソースによる止血は極力行わず、縫合による止血を主としている。どのような手術手技が理想的なのか、あるいは合併症の原因となっているのかを解明することは極めて困難であるが、腹腔鏡下手術で特有の術後合併症を回避するためには、開腹手術で行っていない手技を避けることは一つの解決法だと考えている。縫合操作で大切な点は、死腔やズレを作らないこと、層と層を合わせること、組織をしっかりと寄せることなどが挙げられる。腹腔鏡下手術での縫合が困難な理由は、トロッカーによる鉗子操作の制限や運針原理の理解不足、誤認である。

理想的な縫合を行うためには、持針器と切開創が平行になる必要がある。腹腔鏡手術ではトロッカーによる鉗子操作の制限があるため、持

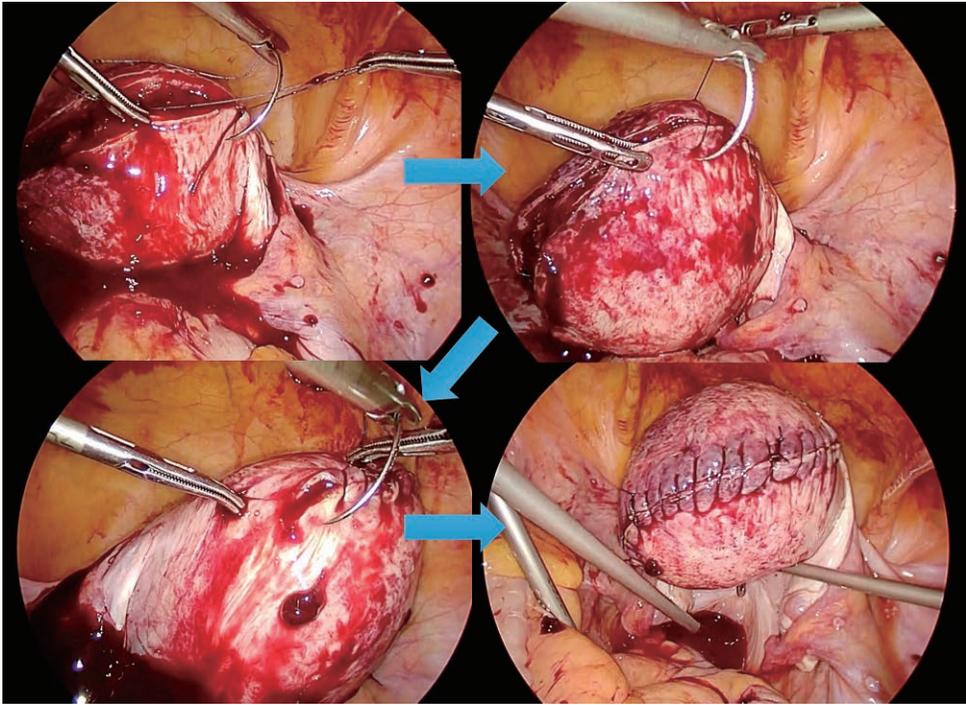


図3 子宮筋層の連続縫合

理想的な縫合場所を維持するため、術者と助手が協調して子宮を動かし、持針器と切開創が平行となるようにすることが重要である。

針器の挿入角度に合わせた子宮の展開が重要となる。前壁筋腫や、後壁筋腫など、筋腫核の部位によって切開創が変わるため、これらの切開創をいかに持針器の軸と平行にできるかを考える必要がある。また、切開創の右端から左端に向かって連続縫合を行なっていく場合、平行型ポート配置では左側へ縫合を進めるに従って持針器と切開創の角度が大きくなるため縫合が困難になる。つまり、一つの切開創でも理想的な縫合場所を維持するためには、術者と助手が協調して子宮を動かす必要がある(図3)。

また、組織を十分寄せせることも重要であるが、そのためには、針を組織に深く挿入し、大きな運針を行う必要がある。理想的な運針をするためには針の可動域を広げる必要があり、手首のみならず肘や肩を使って針を創面に対して垂直に刺入できるように意識をする。また、針を組織に刺入した後、すぐに持針器を回してしまうと軌道が浅い縫合になってしまうため、横

楕円軌道で針を押すような運針を心がける。死腔をなくす際に、深さばかりを意識すると横方向の縫合量が少なくなり、組織の接着強度が落ちるため、横楕円軌道の縫合は重要なポイントである(図4)。また、核出した筋腫が大きく、創面が広がっている場合、理想的な横楕円軌道で縫合するためには一度の運針ではなく、二度に分けて運針する必要がある(図5)。このような点に注意しながら持針器の操作を行うが、その際に運針に合わせた場の展開を行うために、左手鉗子でしっかり子宮をコントロールできなければならない。

漿膜面の縫合は止血や緩み防止のためベースボール縫合を行う施設も多いが、当院では連続縫合を行なっている。ベースボール縫合は止血には有利であるが、漿膜面が内反し非生理的である。組織同士がズレないように、元通りに縫合することを意識して連続縫合を行なっている。また、深層の縫合で層と層を十分寄せ、漿膜面

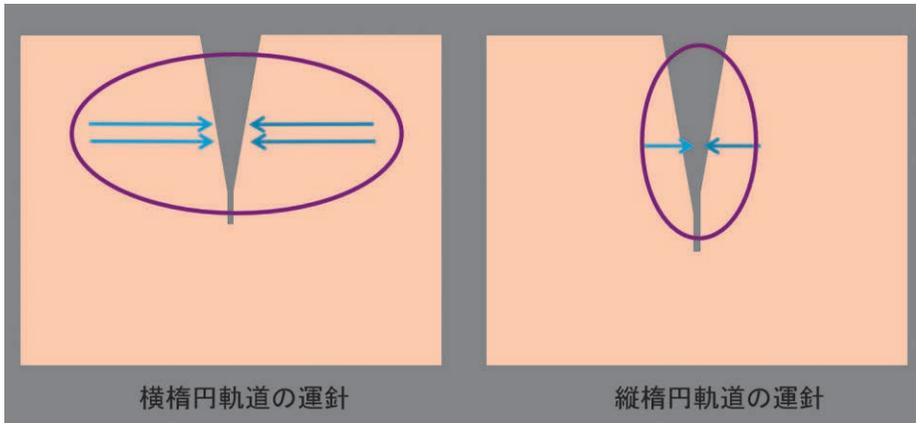


図4 横楕円軌道を意識した運針  
 針を深く挿入し、大きな運針を行うことで横楕円軌道の運針となり、組織をしっかりと寄せることが重要である。

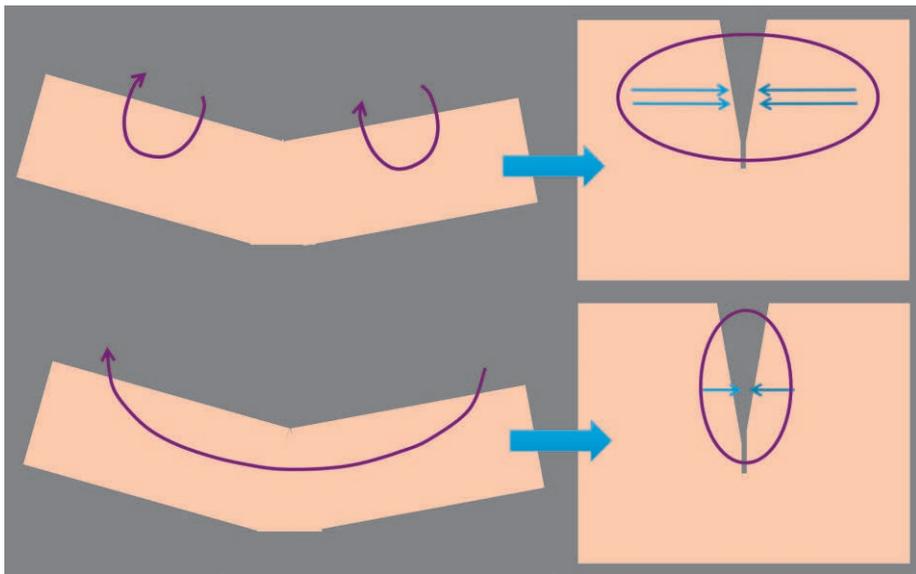


図5 理想的な運針  
 広がっている創は2回に分けて運針することで理想的な横楕円軌道の運針となる。

の縫合時にはすでに緊張がかかっていない状態が理想である。漿膜面の連続縫合では針の刺入、刺出角度に注意しなければならない。浅い運針では針の刺出方向と糸を手繰る方向が異なるため、糸を縮める際に組織が損傷し針穴からの出血や糸が緩む原因となる（図6）。ここでも子宮壁に対して垂直に針を運針することが大

切である。

最近の子宮筋腫核出後妊娠についてのレビューによると、子宮破裂のリスクはLM後妊娠では0.99%、開腹子宮筋腫核出術後妊娠では0.67%で差がないと報告されている<sup>8)</sup>。しかし、LM後の子宮破裂が開腹子宮筋腫核出術に

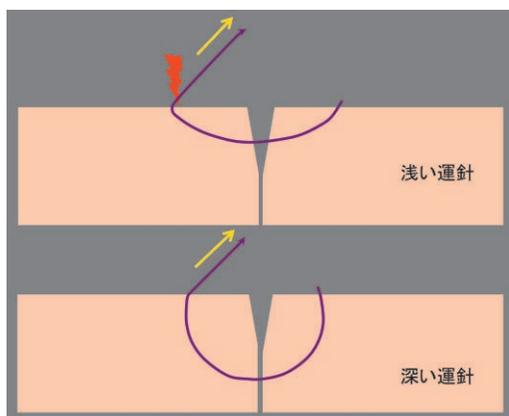


図6 漿膜面の連続縫合

浅い運針では、糸を手繰った際に筋層が裂けて出血するため注意が必要である。

比べて妊娠週数が早い時期に多いとの報告があり<sup>1)</sup>、開腹術に劣らない核出や縫合の手術手技が求められている。子宮破裂の因子としても様々なリスクが挙げられているが、多発筋腫や大きな筋腫が必ずしも原因となるわけではなく、筋腫の位置、数が症例ごとに異なるためリスクの評価も困難なことが多い。筋腫核出術後癒着胎盤に生じた癒着胎盤が原因となったとの報告があり<sup>9)</sup>、内膜が開放された症例では確実に内膜を縫合し修復することも重要である。術後の避妊期間についても決められた意見はないが、当院では術後3か月で経膈超音波検査を行い子宮筋層の評価を行なっている。挙児希望のある女性の高齢化と腹腔鏡手術の普及に伴って、LMやLM後妊娠の増加が予想される。従って、長期予後を意識した手術手技が大切である。

## 結 語

子宮筋腫核出術は機能温存手術であり、術後の合併症を起こさない手術が求められる。開腹手術では当たり前の手技が腹腔鏡でも同様に行えるようにするためには、腹腔鏡手術ゆえの制約を理解することと、それを補う手術手技を工

夫することが必要である。歴史の浅い腹腔鏡下手術であるがゆえ、開腹手術を基本とした手術が重要である。

## 文 献

- 1) Parker WH, Jon Einarsson, Olav Istre et al.: Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010; 17: 551-554
- 2) Pistofidis G, Makrakis E, Balinakos P et al.: Report of 7 uterine rupture cases after laparoscopic myomectomy: update of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19: 762-767
- 3) Koo YJ, Lee JK, Lee YK et al.: Pregnancy Outcomes and Risk Factors for Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy: A Single-Center Experience and Literature Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 1022-1028
- 4) Seiner P, Farina C, Todros T.: Laparoscopic myomectomy and subsequent pregnancy: results in 54 patients. *Human Reproduction.* 2000; 15: 1993-1996
- 5) Oktem O, Gokaslan H, Durmsoglu F.: Spontaneous uterine rupture in pregnancy 8 years after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001; 8: 618-621
- 6) 松本 貴, 伴真由子, 久保光太郎ほか.: 妊娠分娩を想定した腹腔鏡下子宮筋腫核出術. *産婦人科手術* 2016; 27: 63-67
- 7) 木村秀崇, 藤井俊策, 福井淳史ほか.: 腹腔鏡下筋腫核出術後の妊産婦管理. *産婦人科治療* 2006; 92: 276-279
- 8) Ganbacorti-Passerini Z, Gimovsky AC, Locatelli A et al: Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95: 724-734
- 9) 郷戸千賀子, 市川 希, 永田 寛ほか.: 筋腫核出後癒着胎盤に生じた癒着胎盤が原因と考えられた, 妊娠22週子宮破裂の一例. *新潟産科婦人科学会誌* 2016; 109: 8-11

## 当院における月経異常を伴う不妊女性に対する letrozole の使用経験

Experience of letrozole for ovulation induction in anovulatory infertility in our hospital

浅野 美幸<sup>1)</sup>  
Miyuki ASANO

松川 泰<sup>1)</sup>  
Yasushi MATSUKAWA

水谷 栄太<sup>1)</sup>  
Eita MIZUTANI

小澤 明日香<sup>1)</sup>  
Asuka KOZAWA

辰己 佳史<sup>1)</sup>  
Yoshihumi TATSUMI

阿部 晴美<sup>1)</sup>  
Harumi ABE

佐藤 真知子<sup>1)</sup>  
Machiko Sato

都築 知代<sup>1)</sup>  
Tomoyo TSUZUKI

山田 礼子<sup>1)</sup>  
Reiko YAMADA

伊藤 知華子<sup>2)</sup>  
Chikako ITO

大沢 政己<sup>1)</sup>  
Masami OSAWA

成田 収<sup>1)</sup>  
Osamu NARITA

成田病院 産婦人科<sup>1)</sup>, セントソフィアクリニック婦人科<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Narita Hospital

<sup>2)</sup> Department of Gynecology, St. Sophia Clinic

**【概要】** 月経異常を伴う不妊女性（WHO 性機能障害分類 group2）に対して、clomiphene citrate が第一選択として使用され、良好な排卵率が報告されている。しかし、その妊娠率については必ずしも満足すべき成績が得られていない。その原因として、内膜の菲薄化や頸管粘液の減少などが関係しているのではないかとされている。

一方アロマトーゼ阻害薬である letrozole は、clomiphene citrate と同等の排卵率があることに加え、内膜の菲薄化や頸管粘液の減少などは比較的少ないとされている。

そこで、今回、clomiphene citrate で妊娠に至らなかった症例に対し、患者の同意を得た上でアロマトーゼ阻害薬である letrozole を投与し、その排卵率、妊娠率などを後方視的に検討した。

対象は、2016 年に当院で letrozole を投与した症例 91 例において、letrozole の投与周期 349 周期の結果を検討した。また、同一症例における clomiphene citrate の投与周期 331 周期の結果も比較検討した。91 例中 26 例が letrozole 投与で妊娠し、内 22 例が妊娠を継続することができた。排卵率は clomiphene citrate 投与周期で 79.8%、letrozole 投与周期 88.5% と letrozole で高く、多発卵胞発育率は clomiphene citrate 7.2%、letrozole 0.6% と letrozole が低い結果であった。

今後、副作用や胎児への影響などの更なる検討を深めていけば、letrozole は clomiphene citrate の second line として候補となりうる薬剤と考えられた。

**Key Words :** letrozole, clomiphene citrate, ovulation induction

### 緒 言

月経異常を伴う不妊女性（WHO 性機能障害分類 group2）の排卵誘発は、日本産科婦人科学会のガイドラインからも clomiphene citrate 内服が第一選択である<sup>1)</sup>。それは、ゴナドトロピン療法や PCOS に対する腹腔鏡下卵巣多孔術

#### 連絡先：

浅野 美幸

成田病院 産婦人科

〒466-0011 愛知県名古屋市中区大須1-20-30

TEL : 052-221-1595 FAX : 052-221-1968

E-mail : info@narita-hospital.or.jp

に比べ、安全で費用対効果も良く、比較的良好的な排卵率が得られるからである。しかし、排卵率に比べその妊娠率は必ずしも満足すべき成績とは言えない。その一因として、頸管粘液減少や子宮内膜の菲薄化などが指摘されている<sup>2) 3)</sup>。

一方、アロマターゼ阻害薬である letrozole は、clomiphene citrate と同等の排卵率が報告されているが、内膜の菲薄化や頸管粘液の減少は比較的少なく、多胎妊娠の発生リスクは低いと考えられている<sup>4) 5)</sup>。

海外では clomiphene citrate と letrozole の大規模前方視試験が行われ、letrozole の良好的な治療効果が報告されている<sup>6) - 9)</sup>。

そこで、当院における letrozole の治療効果、副作用を検討し、同一症例における clomiphene citrate 投与周期の結果も比較して考察を加えることにより、letrozole が clomiphene citrate の second line の候補になりうるか、後方視的な検討を行った。

#### 対象と方法

月経異常を伴う不妊女性（WHO 性機能障害分類 group2）に対して、当院あるいは前医で clomiphene citrate を投与（clomiphene

citrate 50mg ~ 100mg/日 × 5日間）し、タイミング指導あるいは人工授精を施行したが妊娠に至らなかった症例、及び第1子が当院にて letrozole で妊娠した症例を対象とした。letrozole 投与に際してはアロマターゼ阻害薬である letrozole の適応外使用について患者に説明し、書面で同意を得た上で、当院倫理委員会の承認のもとに letrozole 2.5mg/日 × 5日間投与し、タイミング指導あるいは人工授精を行った（図1）。

両治療周期において、月経周期14日前後で卵胞を計測し、内服単独での卵胞発育が不良の場合には、hMG 製剤を追加投与した（図2）。

対象は、2016年に成田病院およびセントソフィアクリニックで letrozole を投与した患者91例とした。letrozole 投与の349周期（単独214周期、hMG 併用135周期）について、排卵率、多発卵胞発育率、内膜の菲薄化、妊娠率、流産率などについて検討した。それらの患者の clomiphene citrate 投与の331周期（単独229周期、hMG 併用102周期）について同様の検討を行い、結果の比較も加えた。

男性因子、卵管因子、子宮内膜症進行例は除外した。開示すべき利益相反はない。

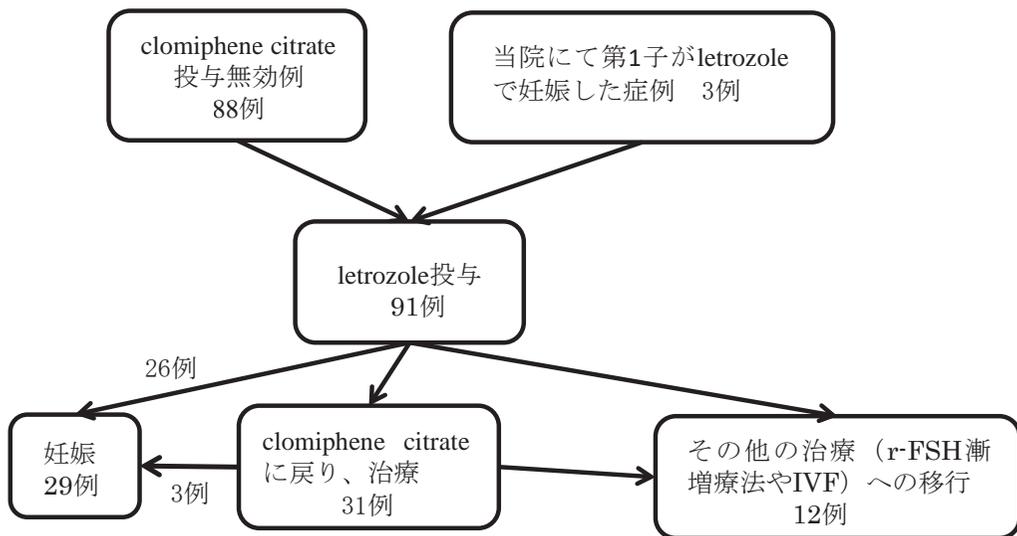


図1 治療の流れ

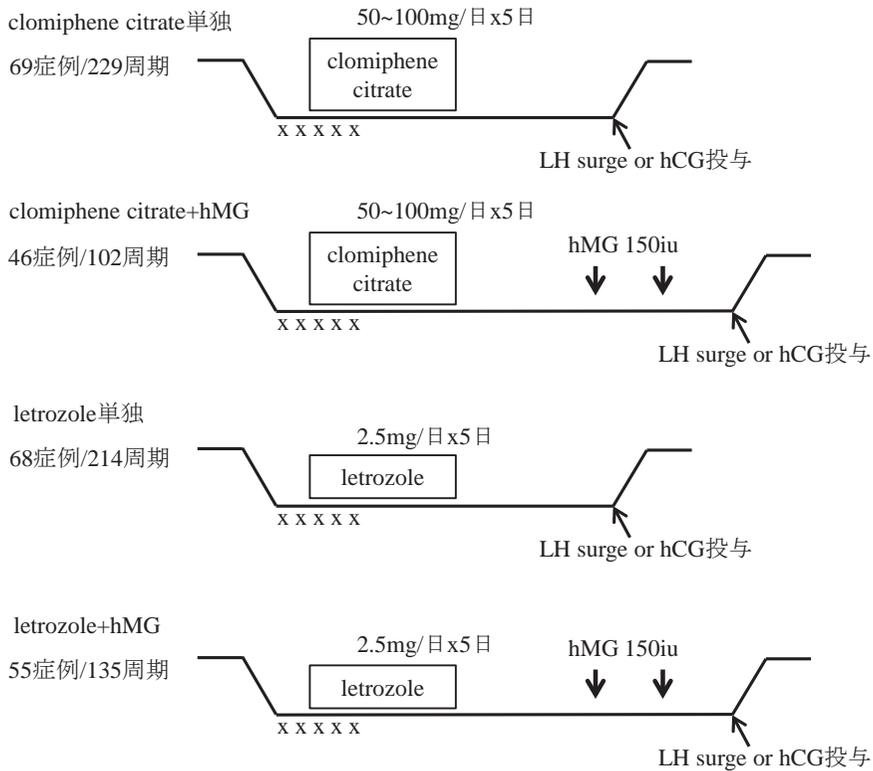


図2 排卵誘発のプロトコール

結果

患者背景を表1に示す。

clomiphene citrate から letrozole に変更するまでの周期数は、4周期までが全体の約2/3を占めた。

clomiphene citrate から letrozole へ変更した

理由は、妊娠が成立しなかった35例、排卵を認めなかった32例、内膜の菲薄化を認めた29例、多数の卵胞発育を認めた11例、その他3例（フナー不良、遅発卵胞発育）（重複あり）という結果だった（表2）。

排卵率は letrozole 単独で93.9%、hMG併用で

表1 症例概要

症例	91例
年齢	32 ± 3.3 歳
不妊期間	27 ± 21.4 ヶ月
BMI	21.5 ± 3.7
LH	9.4 ± 5.4 mIU/ml
FSH	6.5 ± 1.4 mIU/ml
AMH*	7.3 ± 5.0 ng/ml

\*測定は39症例のみ

表2 clomiphene citrate から letrozole への変更理由

clomiphene citrate から letrozole へ変更理由	91例 (重複あり)
①妊娠せず	35
②排卵せず	32 ☆
③多発卵胞発育	11
④内膜菲薄化	29
⑤その他	3

☆内22例は周期によっては排卵あり

表3 letrozole と clomiphene citrate の子宮内膜・排卵率・多発卵胞発育率の検討

	letrozole 周期	clomiphene citrate 周期
投与症例数/投与周期数	91 例/349 周期	91 例/331 周期
内膜厚 (mm)	9.29 ± 2.20	9.33 ± 2.72
内膜菲薄症例数/周期数*	16 例/21 周期 (7.1%)	22 例/42 周期 (18.3%)

\* 18mm 以上の卵胞の発育時に、子宮内膜 7mm を下回る場合に菲薄と判断。  
卵胞径 18mm 以下でも 7mm を超えたものは菲薄化なしと判断。  
子宮内膜測定周期は letrozole 294 周期、clomiphene citrate 229 周期。

	letrozole	letrozole + hMG	clomiphene citrate	clomiphene citrate + hMG
投与症例数/周期数	68 例/214 周期	55 例/135 周期	69 例/229 周期	46 例/102 周期
排卵症例数/周期数 (率)	62 例/201 周期 (93.9%)	47 例/108 周期 (80.0%)	61 例/196 周期 (85.5%)	35 例/68 周期 (66.7%)
	83 例/309 周期 (88.5%)		71 例/264 周期 (79.8%)	
多発発育症例数/周期数 (率)	0 例/0 周期 (0%)	2 例/2 周期 (1.5%)	10 例/13 周期 (5.7%)	6 例/6 周期 (5.9%)

80.0% であり、良好な排卵率が得られた。同一症例における clomiphene citrate 単独で 85.5%、hMG 併用で 66.7% であった。また、排卵率が 100% であった症例数は、clomiphene citrate 38 例 (42.7%)、letrozole 64 例 (70.3%) と、letrozole で多数認められ、clomiphene citrate で卵胞が発育しにくい症例でも letrozole の投与で発育している症例が多数見られた。症例ごとの投与周期数が異なるため、排卵率の有意差を単純に比較することはできないが、今回 letrozole の排卵率は clomiphene citrate と同等かそれ以上であると思われた。内膜厚の平均値は、clomiphene citrate 9.33 ± 2.71mm、letrozole 9.23 ± 2.20mm と同等であり、諸報告のような差は見られなかった。子宮内膜厚が 7mm を下回る周期数は clomiphene citrate 42 周期 (18.3%) 22 症例、letrozole 21 周期 (7.1%) 16 症例で、clomiphene citrate 周期で菲薄化してくる症例でも、letrozole 周期では菲薄化する頻度が減る症例がいくつか見られた。多発卵胞発育は、clomiphene citrate で 19 周期 (単独 13 周期、hMG 併用 6 周期)、letrozole で 2 周期 (単独 0 周期、hMG 併用 2 周期) と

clomiphene citrate で多く見られた (表 3)。

妊娠とその経過については letrozole 妊娠 26 例 29 周期、流産 7 例 7 周期 (内 1 例異所性妊娠) との結果であり、clomiphene citrate で妊娠の成立に至らなかった症例でも、letrozole に変更して妊娠継続できた症例を多数認めることができた (表 4)。

表4 letrozole および clomiphene citrate 投与周期での妊娠率・流産率

letrozole 周期	
妊娠	26 例 29 周期
妊娠率 (症例あたり)	28.6%
流産	7 例 7 周期*
* 異所性妊娠 1 例を含む	
clomiphene citrate 周期	
妊娠	10 例 12 周期
妊娠率 (症例あたり)	11.1%
流産	7 例 7 周期

## 考 察

排卵障害は、不妊女性の原因として日常診療の中で頻繁に扱う疾患である。治療としての clomiphene citrate は、内服薬である簡便さもあり、副作用も少なく、費用対効果も十分に期待でき、非常に投薬しやすい薬剤である。clomiphene citrate は視床下部でエストロゲン受容体を阻害し、その作用で Gn-RH が放出され、下垂体性性腺刺激ホルモンが分泌されてその刺激が卵巣に働いて卵胞の成長を促していく<sup>10)</sup>。一方、その作用機序により、子宮内膜や子宮頸管においてもエストロゲンを阻害することで、内膜菲薄化や頸管粘液の減少が起きることがある<sup>3)</sup>。その結果、妊娠率の低下を招いていると考えられている。当院における過去のデータでは clomiphene citrate の排卵率は 88.5% を示すにも拘らず、妊娠率は 24.1% であり、決して良好な妊娠率とは言えないと思われた。

日本産科婦人科学会ガイドラインでは、第二選択として、リコンビナント FSH の低用量漸増療法と PCOS に対する腹腔鏡下卵巣多孔術が示されている<sup>1)</sup>が、費用対効果、安全性、侵襲性を考慮すると、必ずしも日常診療の中で適応する簡便な治療とは言いがたい。また、これらの治療が有効でなかった場合には、体外受精に進むことになり、負担はさらに増していく。

海外では、clomiphene citrate と letrozole の前方視試験が複数行われた。2005 年にアメリカの学会で letrozole の心奇形のリスクについての報告がされたが、その後の研究によって否定的な報告が出ており、先天奇形と染色体異常の発現率は、letrozoleの方が clomiphene citrate より低いとの結果が報告された<sup>11)</sup>。また、いくつかの研究では、clomiphene citrate と letrozole の治療効果は同等である<sup>6) 7)</sup>との結果や letrozole が良好である<sup>8)</sup>との報告などが出ている。

letrozole の作用機序は、アンドロゲンからエストロゲンに変換する際に必要なアロマターゼを阻害することで、血中及び局所のエストロゲン濃度を低下させ、ネガティブフィードバックによって FSH 分泌が上昇して卵胞刺激が増強さ

れる<sup>10)</sup>。clomiphene citrate については長期間蓄積作用があり、反復投与をした際の頸管粘液の減少及び内膜に対する影響が危惧される。一方、letrozole の半減期は 45 時間と短く、clomiphene citrate で見られる内膜の菲薄化や頸管粘液の減少は比較的少ないと考えられている<sup>12)</sup>。

今回、clomiphene citrate で妊娠に至らない、あるいは内膜が菲薄、卵胞発育を認めない、多発卵胞発育となるなどの症例に対して letrozole を投与し、その結果をまとめ、検討した。その結果、88.5% の高い排卵率と 28.6% の妊娠率を得られたことは、letrozole の有効性を示しているものと考えられる。

内膜に関しては、内膜厚の値に差を認めなかったが、clomiphene citrate 投与中に内膜が明らかに菲薄化してくる症例があり、letrozole 周期ではその率の低下が見られた。

以上の結果より、letrozole は clomiphene citrate で結果が得られなかった症例への妊孕性の向上に寄与すると考えられる。

今後、胎児への影響や副作用、さらなる有効性の検証を深めていけば、letrozole が clomiphene citrate の second line の候補になりうる薬剤だと思われた。

## 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2017: CQ303, CQ319
- 2) Usadi, R, Fritz, M, Induction of Ovulation with Clomiphene Citrate. Glob. libr. women's med., (ISSN:1756-2228) 2008;
- 3) Sovino H, Sir-Petermann T, Devote L, Clomiphene citrate and ovulation induction. Reprod Biomed Online. 2002 May-Jun; 4 (3): 303-10
- 4) Seyedshohadaei F, Tangestani L, Zandvakili F, et al. Comparison of the Effect of Clomiphene-Estradiol Valerate vs Letrozole on Endometrial Thickness, Abortion and Pregnancy Rate in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome, J Clin Diagn Res. 2016 Aug; 10 (8): QC10-3

- 5) Franik S, Kremer JA, Nelen WL, et al. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Feb 24; (2) : CD010287
- 6) Ataollah Ghahiri, Neda Mogharehabed, Mahboobeh Mamourian, Letrozole as the first-line treatment of infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) compared with clomiphene citrate: A clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2016; 5: 6
- 7) Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M, Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2009 Sep; 92 (3) : 849-52
- 8) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Jul 10; 371 (2) : 119-29
- 9) Kamath MS, George K, Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21; 9: 86
- 10) Stefano Palomba, Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2015, 10 (5) : 1742-1747
- 11) Casper RF, Mitwally MF, A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Fertil Steril.* 2012 Dec; 98 (6) : 1352-1355
- 12) Mitwally MF, Casper RF, Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2001 Feb; 75 (2) : 305-9

## 第 137 回東海産科婦人科学会

日 時 平成 29 年 3 月 11 日 (土)・12 日 (日)

会 場 名古屋市立大学病院

会 長 杉 浦 真 弓

(名古屋市立大学産科婦人科学教室教授)



## 第 1 群

### 1. Letrozole による排卵誘発と Clomiphene Citrate との比較検討

<sup>1</sup>医療法人成田育成会 成田病院、  
<sup>2</sup>セントソフィアクリニック 婦人科

浅野美幸<sup>1</sup>、水谷栄太<sup>1</sup>、森由紀子<sup>1</sup>、小澤明日香<sup>1</sup>、  
辰己佳史<sup>1</sup>、阿部晴美<sup>1</sup>、佐藤真知子<sup>1</sup>、都築知代<sup>1</sup>、  
篠原正典<sup>1</sup>、山田礼子<sup>1</sup>、伊藤知華子<sup>2</sup>、大沢政巳<sup>1</sup>、  
成田収<sup>1</sup>

【目的】Clomiphene Citrate (以下 CC) は、月経異常を示す不妊女性の排卵誘発の選択として広く用いられている。しかし、排卵率に比べ妊娠率は必ずしも高くない。その一因として、子宮頸管粘液が減少し、子宮内膜が菲薄化することが考えられる。そこで、CC 投与で排卵が起こらない患者あるいは妊娠に至らない症例に対し、Letrozole (以下 Let) を患者の同意を得た上で投与し、両者の排卵率・妊娠率・流産率などを後方視的に比較検討した。【方法】2016 年に受診した不妊女性に対し、CC (50mg) 1~2 錠/日、あるいは Let (2.5mg) 1 錠/日を月経周期 5 日目から 5 日間経口投与した。男性因子・卵管因子あるいは子宮内膜症の進行症例は除外した。【成績と結論】月経異常のある患者にまず CC を投与し、その後内膜の菲薄化、排卵しない、妊娠に至らないなどの理由で Let へ変更した症例を対象とした。症例は 70 例であり、CC 周期と Let 周期は全例異なる周期で投与した。症例群は WHO 分類の Group II に属していた。その排卵率、妊娠率、流産率、多発排卵率 (3 個以上)、内膜 7mm 以下率などについて、CC と Let を比較検討した。排卵率に有意差を認めなかったが、多発排卵は Let で一例も認めなかったのに対し、CC では多発を理由にキャンセルとなる症例が数例あり、有意差を認めた。妊娠率に関しては、CC で結果が得られないために Let に変更をしており、Let の方が高い傾向にあった。流産率に関しても、CC の方が高い傾向にあった。内膜の菲薄化については、Let で低い傾向にあり、CC で内膜が薄くなった症例でも改善傾向を認めた。以上のことにより Let は CC に比べ妊孕性に対してより有効であると考えられた。

### 2. チョコレート嚢胞摘出術において 卵管間膜を含む高度癒着は術後卵巣予 備能低下のリスクファクターである

<sup>1</sup>名古屋大学、<sup>2</sup>名古屋第一赤十字病院

岩瀬 明<sup>1</sup>、斎藤 愛<sup>2</sup>、仲西菜月<sup>1</sup>、笠原幸代<sup>1</sup>、  
永井 孝<sup>1</sup>、清水 顕<sup>1</sup>、邨瀬智彦<sup>1</sup>、加藤奈緒<sup>1</sup>、  
石田千晴<sup>1</sup>、大須賀智子<sup>1</sup>、中村智子<sup>1</sup>、滝川幸子<sup>1</sup>、  
後藤真紀<sup>1</sup>、吉川史隆<sup>1</sup>

【目的】我々はこれまで、血清抗ミュラー管ホルモン (AMH) 値を用いて、チョコレート嚢胞摘出術後の卵巣予備能低下とそのリスクファクターを報告してきた。チョコレート嚢胞摘出術後の血清 AMH 値には回復するものとそうでないものがあり、卵巣への良好な血流温存による発育卵胞コホートの回復が関与していると推測した。【方法】本研究では卵巣への血流供給に重要な卵管間膜周囲の癒着に注目し、手術時所見と術前後の血清 AMH 値の変化について解析した。【成績】2009 年から 2015 年までに当科で腹腔鏡下チョコレート嚢胞摘出術を受け、手術ビデオでの検証が可能であった 53 症例を対象とした。左右いずれかもしくは両方の卵管間膜を含む高度癒着をみとめた症例が 14 症例、両側の卵管間膜に癒着所見が無かった症例が 39 症例であった。卵管間膜癒着群 vs. 正常群で、術前、術後 1 か月、術後 12 か月の血清 AMH 値 (中央値) は、それぞれ、1.92 vs. 2.98, 0.59 vs. 1.99, 0.48 vs. 2.37 ng/mL であった。【結論】本結果より、卵管間膜癒着への手術介入は術後卵巣予備能低下のリスクファクターとなる可能性が示唆された。

### 3. MTX 全身投与と子宮鏡下妊卵除去術の併用療法により子宮を温存し得た頸管妊娠の2症例

愛知医科大学病院 産婦人科

大脇佑樹、森稔高、野口靖之、篠原康一、若槻明彦

子宮頸管妊娠は、稀な疾患のひとつであるが、安易な処置を行うと制御困難な出血を伴い、時に子宮全摘術を余儀なされることがあるため慎重な対応が必要である。一方で、間質部妊娠や子宮頸管妊娠など妊卵の摘出が困難な症例に対して、メトトレキサート(MTX)を用いた非観血的治療法が一般的に行われるようになったが、長期間にわたる治療期間が問題となっている。今回、子宮頸管妊娠症例に対し、MTXの全身投与と子宮鏡下妊卵除去術を併用し、子宮を温存し治療期間を短縮できた2症例を経験した。症例①は帝王切開の既往をもつ23歳の経産婦。妊娠9週に経腔的超音波断層法により子宮頸部の癥痕部に胎嚢と胎児心拍を認め、子宮頸管妊娠と診断した。胎嚢周囲に著明な血流を確認したためMTX全身投与を行い、胎児心拍の消失を確認後に子宮鏡下妊卵除去術を行った。術後は、出血を認めず、約1ヶ月後に月経発来した。

症例②は31歳の初妊婦。経腔的超音波断層法により妊娠6週の頸管妊娠と診断される。胎児心拍を認めなかったが、画像診断により胎嚢周囲に血流増加を認めたためMTX全身投与を行った。その後、血中hCG値は、12.9mIU/mlまで低下し、血流が消失したため子宮鏡下妊卵除去術を行った。術後病理診断により摘出された胎嚢組織には絨毛成分を認め、血中hCG値は速やかに陰性化した。

子宮頸管妊娠に対するMTX療法は、化学療法中または終了後に大量出血をおこすことがあり、長期入院と出血に対する慎重な経過観察が必要とされるが、子宮鏡下妊卵除去術を併用することで、経過観察期間を含めた治療期間を短縮できると考えられた。

### 4. 当院における母体血胎児染色体検査(NIPT)について

名古屋市立大学

大塚早紀、鈴木伸宏、浅野智子、伴野千尋、小川紫野、澤田祐季、松本洋介、大瀬戸久美子、北折珠央、熊谷恭子、尾崎康彦、杉浦真弓

【目的】近年、出産年齢の上昇により35歳以上の高齢妊娠は27.5% (2014年 全国) を占めている。2013年4月より国内で母体血胎児染色体検査(NIPT)が開始され、出生前検査を希望する妊婦は漸増傾向にある。これまでに全国で3万件以上NIPTが実施され、当科では年間約1200件実施している。

【方法】2013年4月から2016年10月までに当科で遺伝カウンセリングを施行され、NIPTを実施した症例について、患者背景、検査結果、妊娠転帰について検討を行った。

【結果】期間内のNIPT実施数は4416例(単胎は4336例、双胎は80例)であった。単胎妊娠については、母体平均年齢は38.2(±2.6SD)歳、夫の平均年齢は39.2(±4.8)歳、母体平均BMIは21.0(±4.0)であった。NIPT実施平均週数は13週3日(±2週2.2日)であった。NIPT陽性は62例(1.4%)(21トリソミー39例、18トリソミー18例、13トリソミー5例)であり、判定保留は13例(0.3%)であった。21トリソミー陽性では、35例羊水検査を施行し、33例は確定診断(陽性的中率94.3%)、偽陽性は2例であった。18トリソミー陽性では、確定診断9例(陽性的中率81.8%)、偽陽性2例であった。13トリソミー陽性では、確定診断2例(陽性的中率40%)、偽陽性3例であった。なお、出産後アンケート調査では偽陰性の報告はなかった。

【考察】NIPTでは、21トリソミーは18・13トリソミーよりも陽性的中率は高く、偽陰性は国内で0.01%以下である。海外では性染色体や染色体微小欠失も対象となってきており、Whole genome解析が進んでいく中で、今後NIPTをどのような体制で実施していくか、国内で議論を深めていく必要がある。

## 第 2 群

### 5. 不妊治療後の早期流産の 背景因子についての検討 -自然妊娠例との比較検討-

<sup>1</sup>医療法人成田育成会 成田病院、  
<sup>2</sup>セントソフィアクリニック 婦人科

佐藤真知子<sup>1</sup>、水谷栄太<sup>1</sup>、森由紀子<sup>1</sup>、小澤明日香<sup>1</sup>、  
浅野美幸<sup>1</sup>、辰己佳史<sup>1</sup>、阿部晴美<sup>2</sup>、伊藤知華子<sup>2</sup>、  
都築知代<sup>1</sup>、篠原正典<sup>1</sup>、山田礼子<sup>1</sup>、大沢政巳<sup>1</sup>、  
成田収<sup>1</sup>

【目的】自然妊娠あるいは、不妊治療によって妊娠し、その後流産に至った症例についてその背景因子を検討した。

【方法】2015年1月から12月までの1年間に当院外来を受診し、胎嚢を確認し得た臨床妊娠1543例のうち、その後12週未満で早期流産した276例を対象とした。各症例の既往妊娠・流産歴、流産時の妊娠週数、母体年齢、BMIの他、①PCOS②子宮筋腫③子宮内膜炎④甲状腺疾患⑤先天性子宮奇形などの合併症の有無についても検討した。また検査が可能であった症例で流産時の絨毛組織より染色体検査を施行した。

【成績】外来を受診した自然妊娠症例467例中82例(18%)、排卵誘発剤投与後の妊娠症例72例中12例(17%)、人工授精妊娠症例141例中32例(23%)、ART妊娠症例863例中149例(17%)が12週未満で早期流産した。

流産の時期は8週が最も多く、初回到流産した症例は全妊娠症例1543例中198例(13%)で、2回以上は全妊娠症例中78例(5%)であった。年齢も30歳代後半特に37歳から著明に増加した。ART妊娠例では体外受精よりICSI妊娠で流産率が高かった。BMIには有意差は認められなかった。染色体の検査可能であった症例は20例で、そのうち16例に異常が認められ高率であった。

【まとめ】早期流産は年齢因子関与が極めて高く、染色体異常も高率に認められた。少子化、晩婚化を迎えている現在の日本では、妊孕性についての意識改革と挙児希望の女性については早期の不妊治療開始が望ましいと考えられた。

### 6. 不育症におけるプロテインS欠乏症と プロテインS徳島

名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科学

松川 泰、北折珠央、鈴木伸宏、片野衣江、  
尾崎康彦、杉浦真弓

【目的】プロテインS (PS) 欠乏症は、後期流産・死産の危険因子であることが明らかとなっている。また、PS 徳島は日本人に特有の遺伝子変異であり、静脈血栓症の危険因子であることが示唆されている。今回我々は不育症患者におけるPS 欠乏症とPS 徳島について検討した。【方法】倫理委員会の承認と患者の同意を得て、原因不明不育症患者355人と出産歴があり流産歴のない女性101人を対照として、PS 欠乏症とPS 徳島の頻度を比較した。さらにPS 抗原、活性、比活性(活性/抗原)低下(PS 欠乏症)とPS 徳島が次回流産の予知因子であるかを調べた。ダイレクトシーケンス法を行いPS 徳島の判別を行った。PS 活性は比色法、抗原量はラテックス凝集法を用いた。【成績】10人の患者が抗リン脂質抗体陽性であり検討から除外した。PS 徳島は患者群9人(2.5%)、対照群1人(1.0%)であり有意差は認められなかった。PS 活性は患者群(21.08±4.34 μg/ml 当量)と対照群(21.59±3.97)の間に有意差は認められなかった。また、次回妊娠成功率はヘパリン療法なしでPS 徳島8人を含むPS 欠乏症で100%(8/8)だった。絨毛染色体異常を除外して多変量解析した結果、PS 活性低下群で89.7%(26/29)と正常群73.1%(106/145)より有意に良好だった。【結論】PS 徳島、PS 欠乏症は不育症の危険因子ではないと考えられた。我が国の多くの施設でPS 測定、PS 欠乏症に対する抗凝固療法が行われており、本研究を早急に周知する必要がある。

## 7. 不育症患者の流産治療における 手動真空吸引法 (MVA) の 有用性の検討

名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学  
名古屋市立大学病院不育症研究センター

森亮介、尾崎康彦、浅野智子、後藤志信、北折珠央、  
片野衣江、杉浦真弓

**目的：**現在我が国では流産の外科的治療法において子宮内容除去術 (D&C) が一般的に行われているが、海外では実施すべきではないと勧告されている。

不育症患者が流産した場合は、絨毛染色体検査を行うことが流産原因検索や治療方法の評価のみならずその後の治療方針決定のために有用であり、そのためには組織を清潔で採取する必要がある。今回我々は不育症患者における手動真空吸引法 (MVA) の有用性に関して検討した。

**方法：**稽留流産と診断された不育症患者にインフォームドコンセントを得てMVAを用いて流産手術を施行した。術中の所要時間、出血量、使用麻酔薬の量、疼痛の程度、遺残の有無、再掻爬術の有無、染色体検査結果について比較検討した。

**成績：**症例(n=29)の平均年齢36.5(27-46)歳、既往流産回数2.3(1-7)回、術中の所要時間は5.9(2-12)分、静脈麻酔はペンタゾシン1A、ジアゼパム1A、局所麻酔として1%キシロカイン10mlを使用した。追加薬剤は1例(ジアゼパム0.5A追加)を除いて不要であった。術中出血量は極少量で出血多量症例はなく、再掻爬術を要した例はなかった。絨毛染色体検査は全例で施行し結果を得た。

**結論：**MVAキットの使用によって不育症患者において特に問題がなく流産手術が施行された。従来のD&C法に比較して極めて低侵襲的であり同等のスペックを持つMVAキットは、今後不育症患者に対してのみならず人工妊娠中絶法を含む全ての流産治療の主流となっていく可能性が示唆された。

## 8. おめでた報道された芸能人の42%が 高齢出産：報道内容調査

<sup>1</sup>名古屋市立大学 医学部、<sup>2</sup>同大学院医学研究科、  
<sup>3</sup>同産婦人科、<sup>4</sup>名古屋市立大学病院不妊症研究センター

古川由己<sup>1</sup>、湯田恵美<sup>2</sup>、杉浦真弓<sup>3,4</sup>、尾崎康彦<sup>3,4</sup>

**[目的]** 晩婚化晩産化に伴い、不妊症や流産に悩む人が増えている。一方、未婚女性の36%が自分は45から60歳まで妊娠可能と過信している。本研究では、未婚女性の生殖知識の主な入手源であるメディアにおける、芸能人の妊娠出産報道の現状調査を目的とした。

**[方法]** Yahoo! JAPAN ニュース「芸能人おめでた」コーナーに分類された2015年、2016年の記事を集計した。母親の年齢が明らかなものを対象とし、記事の日付時の年齢を調べた。妊娠、出産のいずれも対象とし、両方あった場合は出産時の年齢を採用した。

**[成績]** 125件の報道が見つかった。平均年齢は33.7歳 (SD 4.0歳) であり、35歳以上の出産は52件 (41.6%)、40歳以上の出産は15件 (12.0%)だった。これは2015年の日本における出産全体に占める割合に比べて、それぞれ1.5倍 ( $\chi^2$ 検定  $p=0.001$ )、2.2倍 (同  $p=0.002$ ) 多い。5歳毎の年齢階級別に芸能人の出産報道中の割合/日本の出産全体中の割合の比を求めたところ、高齢ほど報道が多くなる傾向が見られた ( $\text{cor}=0.96, p=0.003$ )。

**[結論]** 芸能人の妊娠出産報道は、日本の出産全体と比較して高齢の事例が多い。このことで、妊孕性に関して誤った印象を与えている可能性がある。未婚女性の生殖知識の主な入手源がメディアであることを鑑みると、高齢出産の現状を知った上で、人生の意思決定を可能にする情報提供のあり方が求められる。

## 第 3 群

### 9. 慢性的な経過を示す 付属器捻転症例の検討

岐阜県立多治見病院産婦人科

柘植志織、林祥太郎、井本早苗、寺西佳枝、中村浩美、  
竹田明宏

【はじめに】子宮付属器捻転は、婦人科救急疾患の一つであり、一般的には、急性の経過を示すと考えられている。しかしながら、症状が自然軽快した時や明確な症状が出ない非定型的な例では、慢性的な経過を示す可能性があるが、その様な症例に着目した報告は見られない。今回、当科で経験した慢性付属器捻転の症例について、後方視的に検討したので報告する。【材料と方法】2006年から2016年5月までに経験した付属器疾患手術2344件中、腹腔鏡下手術あるいは開腹手術により、確定出来た付属器捻転あるいは卵管単独捻転症例数は、109例(4.7%)であった。それらの症例を、症状発現から手術開始までの時間により、24時間以内を急性捻転、2日を亜急性捻転、3日以上あるいは全く無症状の例を慢性捻転と定義し、分類後に解析した。【結果】急性捻転症例は49例、亜急性捻転症例は15例、慢性捻転症例は45例であった。更に、急性捻転症例と慢性捻転症例の患者背景や手術成績について、比較検討したところ、慢性捻転症例では、急性捻転症例に比べて、卵管単独捻転の割合が高かった。また、反復捻転を来した1例も認めた。高度癒着のため、開腹移行となった2例と妊娠中期以降で腫大した子宮により、視野確保が困難なため、最初から開腹手術を施行した2例以外は、全て、腹腔鏡下手術により対応可能であった。慢性捻転症例の手術術式としては、若年者で捻転解除を試み、成功した例もあったが、壊死の進行等により、患側の付属器摘出術、あるいは、卵管捻転に対しては卵管摘出術を要した例が多かった。【考案と結語】慢性付属器捻転は、通常、考えられているより、高い割合で発症していることが判明した。しかしながら、その症状は、捻転の程度や期間により、様々であり、全く無症状の例では、画像診断によっても、術前診断が困難な例が多かった。

### 10. 骨盤腹膜炎を繰り返し、 汎発性腹膜炎に至った 成熟嚢胞性奇形腫の一例

刈谷豊田総合病院

松井 純子、長船 綾子、小林 祐子、犬飼 加奈、  
茂木 一将、青木 智英子、梅津 朋和、山本 真一

【症例】46歳女性。2週間前からの下腹部痛を主訴に当院救急外来を受診した。来院時、39.5度の発熱あり。WBC8400/ $\mu$ L, CRP29.52mg/dlと高値であり、CT上右付属器に成熟嚢胞性奇形腫と腹膜炎に炎症性変化を認め、骨盤腹膜炎として入院管理とした。AZM内服とFMOX点滴を施行し、入院5日目にWBC4500/ $\mu$ L, CRP16.85mg/dlと改善、本人の強い希望により外来経過観察となった。退院後も炎症反応は改善傾向にあったが、退院5日目にWBC10600/ $\mu$ L, CRP20.16mg/dlと上昇あり、CT上腹膜炎所見の増悪と少量腹水を認め、再入院とした。CTR点滴にて炎症反応は改善し、再入院後5日目にはWBC8500/ $\mu$ L, CRP5.73mg/dlまで改善し、退院となった。退院後4日目、WBC8900/ $\mu$ L, CRP1.25mg/dlと改善あり、腹腔鏡下手術を数ヶ月後に予定していた。11日後腹痛を主訴に再度来院され、WBC8000/ $\mu$ L, CRP13.20mg/dlと上昇あり、CT上腹膜炎の増悪と腹水の増加を認め、再々入院とした。CTRとMNZ点滴を行うも改善は認めず、入院4日目に腹腔鏡下手術を施行した。汎発性腹膜炎の状態であり、卵巣とダグラス窩腹膜には強固な癒着を認め、右付属器摘出と癒着剥離、洗浄ドレナージを行った。術後はCMZ点滴にて炎症反応は改善し、術後7日目に退院、その後再発は認めず、術後21日目の採血でCRPは陰性化した。各種培養検査は全て陰性であった。

【考察】骨盤内に癒着があったことから卵巣腫瘍の微小破裂の可能性は否定できない。骨盤腹膜炎は抗生剤治療で治癒可能なことが多いが、卵巣奇形腫のある骨盤腹膜炎に対しては本症例のような経過をたどる事もあり、早期の外科的介入も考慮される。

## 11. 当院における卵巣出血の臨床的検討

名古屋掖済会病院 産婦人科

橋本悠平、高橋典子、松川哲也、服部論美、石橋由妃、三澤俊哉

【目的】卵巣出血は、主に生殖可能年齢の婦人に生じる得る急性腹症の原因のひとつである。激しい腹痛に加えて腹腔内出血を生じるが、保存的に軽快することも多く、入院・手術適応に苦慮することが少なくない。当院での症例を調査し、その特徴や対処方法について検討した。【方法】対象は2008年4月1日から2016年3月31日までの8年間で、電子カルテを用いて症例を抽出し後方視的に調査した。調査項目は年齢、初診時に受診した診療科、発症の契機、身体所見、最終月経開始日からの日数、超音波・CT検査結果、手術・入院の有無とした。【成績】全症例は92例。初診時の受診科は救急科が66例(71.7%)と大半を占めていた。20歳代が50例(54.3%)で最も多く、性交が起因するものが25例あり、最終月経開始日から発症までの日数は平均22.8日で黄体期が好発であった。発症部位は右卵巣の方が多かった。入院は40例(43.5%)、手術は7例(7.6%)であった。手術となった7例のうち術前診断が卵巣出血だったのは2例で、他の5例は卵巣萎縮または異所性妊娠として手術開始され、術中所見で卵巣出血と診断された。妊娠反応陽性の3例のうち2例に手術施行された。腹腔内出血の検出感度はCT・経膈超音波と比較し経腹超音波で劣っていた。CTを施行した68例のうちで肝表面まで出血が及んでいたのは22例だった。造影CTは59例に施行されており、造影剤の血管外漏出所見は6例に認め、2例は手術施行され、他の4例は保存的に軽快に至った。【結論】卵巣出血は、ほとんどが保存的に軽快するため、他の疾患との鑑別が重要である。多量の腹腔内出血量や造影剤の血管外漏出所見を認めても絶対的手術適応とはならないことが示唆され、バイタルサインや腹痛の程度など他の項目を踏まえて総合的に判断すべきであると考えられる。

## 12. 内膜炎性嚢胞感染からサルモネラ敗血症となった1例

小牧市民病院

藤井詩子、森川重彦、佐野美保、松川哲、大西千夏

【目的】内膜炎性嚢胞は骨盤内腹膜炎、付属器膿瘍のリスクとなりうる。骨盤内腹膜炎に対する治療は抗生剤投与、膿瘍を伴う場合は手術によるドレナージを要する。また起炎菌の多くは大腸菌や嫌気性菌であるがサルモネラ菌は稀である。今回内膜炎性嚢胞感染、骨盤内腹膜炎からサルモネラ菌による敗血症性ショックを発症し、全身集中治療を要した1例を経験したので報告する。【症例】40歳未経産。既往、内服歴なし。2週間前より激しい下痢を認めており、1週間で軽快したが、受診2日前より発熱、右下腹部痛認めためたため当院受診。内診では帯下白色、右付属器に圧痛認められた。超音波検査では内部エコーがスリガラス状を呈する7cm大の両側卵巣腫瘍を認め、両側とも内部に隆起性病変を示す像は認めなかった。炎症反応上昇あり、CT、MRIからも両側内膜炎性嚢胞感染が疑われた。入院後CMZ点滴開始し、一旦解熱、自覚症状も改善した。しかし第3病日39℃台の発熱ありTAZ/PIPCへ変更するも改善なく、さらに突然の悪寒・戦慄、ショックバイタル、酸素化不良を認めた。内膜炎性嚢胞感染による敗血症性ショックと考え緊急開腹手術施行。両側卵巣とも7cm大に腫大しダグラス窩で癒着していた。右側は膿性で悪臭の内容液、左側は茶色の内容液認め膿瘍を疑う所見であり、両側付属器摘出術施行した。ICU管理下で昇圧剤使用しつつ大量輸液、MEPN点滴、トロンボモジュリン投与による抗DIC治療を行った。術後1日目には循環動態は安定した。術後2日目に嚢胞内容液、血液培養液よりサルモネラ菌が検出されたためCTR×へdeescalationし術後15日目に退院した。【結論】内膜炎性嚢胞は、膿瘍化し重篤な感染症を発症することを念頭におくこと、さらに詳細な病歴聴取と各種培養検査は感染経路の特定にも寄与し重要であることを再認識した。

## 第 4 群

## 13. 卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する薬物療法の有用性

トヨタ記念病院 産婦人科

伊吉祥平、上野琢史、清水一紀、中尾一貴、安藤万恵、山田拓馬、竹田健彦、宇野 枢、田野 翔、眞山学徳、鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【緒言】卵巣子宮内膜症性嚢胞の手術療法では卵巣機能の低下が危惧されており、長期の薬物療法で子宮内膜症の進行を抑制し、適切な時期に手術療法を行うことが理想的である。今回、我々は薬物療法の有用性と安全性を検討する目的で、薬物療法を行った卵巣子宮内膜症性嚢胞症例で腫瘍サイズの変化と悪性化について検討した。【対象と方法】2008年8月から2016年10月までの期間に当院で卵巣子宮内膜症性嚢胞に対して薬物療法を2年以上行った症例を対象とした。薬物療法群はジェノゲスト投与群が20例、ノルエチステロン群が78例であった。対照として、無治療で経過観察を行った患者を閉経前群(9例)と閉経後群(4例)に分けて検討を行った。腫瘍サイズは経膈超音波断層法を用いて長径×短径にて近似し、1年毎の腫瘍サイズを経時的変化を検討した。【結果】治療前の腫瘍サイズはジェノゲスト群が24.6 cm<sup>2</sup>、ノルエチステロン群が21.3 cm<sup>2</sup>、経過観察群(閉経前)が6.7 cm<sup>2</sup>、経過観察群(閉経後)が10.7 cm<sup>2</sup>であった。ジェノゲスト群では投与1年後に腫瘍サイズは治療前の52.6%まで縮小し、4年後に23.2%まで縮小した。ノルエチステロン群では1年後に61.7%まで縮小し、4年後に32.3%まで縮小した。ジェノゲスト群とノルエチステロン群の腫瘍サイズの変化に有意差はなかった。経過観察群(閉経前)では1年後に治療前から56.7%増大し、4年後に93.0%増大した。経過観察群(閉経後)では1年後に78.2%まで縮小し、4年後に39.5%まで縮小した。観察期間中に癌化した症例は2例あり、49歳(ジェノゲスト群)と52歳(経過観察群、閉経後)の症例であった。【結論】長期間の薬物療法に卵巣子宮内膜症性嚢胞の縮小効果があることが示されたが、悪性化する症例もあり、慎重な経過観察が必要である。

## 14. 子宮摘出術後に後腹膜に発生したSTUMP(Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential)の1例

<sup>1</sup>豊橋市民病院、<sup>2</sup>女性内視鏡外科、  
<sup>3</sup>総合生殖医療センター

嶋谷拓真<sup>1</sup>、河合要介<sup>1</sup>、植草良輔<sup>1</sup>、國島温志<sup>1</sup>、松尾聖子<sup>1</sup>、甲木聡<sup>1</sup>、藤田啓<sup>1</sup>、矢吹淳司<sup>1</sup>、北見和久<sup>1</sup>、池田芳紀<sup>1</sup>、高野みずき<sup>1</sup>、梅村康太<sup>2</sup>、岡田真由美<sup>1</sup>、安藤寿夫<sup>3</sup>、河井通泰<sup>1</sup>

## 【緒言】

平滑筋腫瘍は平滑筋への分化を示す細胞よりなる腫瘍と定義され、悪性度より平滑筋腫、平滑筋肉腫、悪性度不明な平滑筋腫瘍(STUMP)の3つに分類される。子宮に発生するSTUMPは良性の経過をとることが多いが、稀に再発、転移する場合がある。子宮摘出術を施行し6年後に後腹膜に発生したSTUMPの1例を経験したので報告する。

## 【症例】

53歳、2経妊2経産。47歳時に当院にて子宮筋腫で腹式単純子宮全摘術が施行されていた。51歳時に乳癌で手術、術後ホルモン療法中に経過観察のため施行したCTで骨盤内に充実性腫瘍を認めた。MRIでは骨盤内に直径70mm大の境界明瞭で内部信号均一な腫瘍が確認された。既往歴、画像所見より、腹膜播種(子宮筋腫のimplantation、乳癌転移)、腹膜腫瘍、膀胱粘膜下腫瘍、卵巣腫瘍など鑑別疾患に挙げ、確定診断目的で手術方針とした。開腹所見では両側卵巣は正常所見であり、腫瘍は腹膜で被われており腔断端や右より発生していた。周囲との癒着は無く、骨盤底や膀胱への浸潤も認めなかった。術後病理組織診断にて、紡錘形の腫瘍細胞が錯綜状に配列し密に増殖する所見が見られ、核の腫大、濃染も観察された。核分裂像も0-5/10HPF確認されたが、出血や壊死像は無かった。6年前の子宮摘出標本の病理組織像を再検討したところ、核分裂像が散見されSTUMPの範疇に相当する病変であった。以上の経過より最終的にはSTUMPの後腹膜再発例と診断した。

## 【考察】

子宮摘出術後に後腹膜に発生する平滑筋腫瘍は稀であり、さらにSTUMPの報告は極めて少ない。本症例では術前の画像診断では診断がつかず、確定診断には開腹手術が必要であった。病理組織診断で子宮平滑筋腫とSTUMPとの鑑別が困難な場合があることに留意し、子宮平滑筋腫の診断であってもSTUMPの可能性を念頭において長期的な経過観察を行い、再発がないか確認する必要がある。

## 15. 子宮動脈塞栓術後に増大し 開腹手術にいたった 変性子宮筋腫の一例

三重大学産婦人科

榎本尚助、手石方康宏、真木晋太郎、久保倫子、  
小林良幸、近藤英司、奥川利治、田畑務、池田智明

【緒言】子宮筋腫の治療法には手術、薬物療法、子宮動脈塞栓術などがあり、症状や筋腫の大きさや部位、家族計画など個々の症例に応じて選択される。2014年に子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術(Uterine artery embolization; UAE)が保険適応となり、更なるUAEの普及が予想される。UAEは手術に比べて出血や術後癒着のリスクが低く、入院期間が短縮できるが、しばしば複数回の再塞栓術を要することがある。塞栓が不十分であれば子宮筋腫が増大しうることが知られており、臍上におよぶ筋腫、有茎性筋腫、頸管内筋腫、乏血性(変性)筋腫、子宮動脈以外に栄養血管を持つ筋腫などの場合は、追加治療を必要とする可能性が高い。今回我々はUAE後に子宮筋腫が増大した症例を経験したので、これを報告する。

【症例】49歳女性、0経妊、閉経前。26歳時に近医で腹式子宮筋腫核出術を受けた。44歳時に月経時の腹部膨満感を主訴に当院を受診し、小児頭大の多発子宮筋腫を指摘され、腹式子宮全摘術を勧められたが希望しなかった。経過観察中、子宮が成人頭大にまで増大し、UAEを受けた。UAE直後に子宮筋腫の軟化と腹部膨満感の改善が認められたが、5ヶ月後には子宮筋腫がUAE前よりも増大し、MRIでは液状変性部分の増大が認められた。悪性化の可能性も考慮され、腹式子宮全摘術および両側付属器切除術が行われた。子宮は臍上3cmにまで腫大し、多結節状であった。摘出子宮の重量は3.9kgで、16.7cm大の液状変性した筋層内筋腫が認められた。顕微鏡学的には液状変性した腫瘍の大部分は粘液様の変性であり、細胞成分は乏しかった。その中に異型の乏しい紡錘形細胞が束状に増殖しており、変性平滑筋種と診断した。

【結語】UAEにより変性筋腫が増大した原因について文献的考察を加えて報告する。

## 16. 子宮筋腫の診断で子宮摘出後に 骨盤内に再発した2例

名古屋市立西部医療センター 産婦人科

加藤智子、六鹿正文、早川明子、小泉誠司、十河千恵、  
松浦綾乃、川端俊一、中元永理、西川尚実、柴田金光

今回、子宮筋腫の診断で子宮摘出後に骨盤内に再発した症例を経験したので報告する。

【症例1】39歳 2経妊1経産 31歳時に子宮筋腫のため子宮全摘出術を行った。病理結果は平滑筋腫であった。手術1か月後、膣断端直上に6cm大の充実性腫瘍が出現した。次第に増大、2年後には16cm大となった。MRIでは子宮肉腫が疑われ、手術目的で他院を受診した。他院で開腹手術を施行されたが、癒着が著明であり、剥離に伴う出血が多く摘出は困難と判断し生検のみを行った。病理結果は平滑筋腫であった。異所性平滑筋腫の診断でGnRH agonistを6回投与されたが増大、経カテーテル動脈塞栓術(TAE)の目的で当院に再度受診した。骨盤内腫瘍は22cm大であり、TAEを2回施行した上で腫瘍摘出術と両側付属器摘出術を行った。摘出物重量2012g、術中出血量6685mlであった。病理結果は平滑筋腫であった。現在、術後4年経過しているが再発は認めていない。

【症例2】71歳 3経妊3経産 56歳時に子宮筋腫のため子宮全摘出術、両側付属器摘出術を行った。子宮には8cm大、15cm大の腫瘍がみられ、病理結果は富細胞平滑筋腫であった。手術5年後、CTで膣断端直上に10cm大の腫瘍を認め、61歳時に骨盤内腫瘍摘出術を行った。術後1ヶ月後より骨盤内に5cm大の腫瘍が出現し増大してきたため、62歳の時に骨盤内腫瘍摘出術を行った。しかし、術後3ヶ月後より骨盤内に4cm大の腫瘍を認め、3年後には8cm大に増大していた。計5回のTAEを行ったが効果はなく、67歳時に骨盤内腫瘍摘出術を行った。摘出物重量650g、術中出血量3670mlであった。病理結果はいずれも平滑筋腫であった。現在、術後3年9か月経過しているが再発は認めていない。

## 第 5 群

17. 当科におけるマイクロ波  
子宮内膜焼灼術 (MEA) 症例の検討

名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学

野村佳美、尾崎康彦、森亮介、浅野智子、北折珠央、  
片野衣江、杉浦真弓

【目的】子宮筋腫等の原因で過多月経を有する症例に対して、低侵襲性で子宮温存が可能であり保険適応の認められているマイクロ波子宮内膜焼灼術 (Microwave Endometrial Ablation: MEA) を行い、その有効性を検討した。

【方法】子宮筋腫が原因と思われる月経困難症や過多月経によって貧血症を認める、妊孕性の温存を希望しない症例 (11 例) に対してインフォームドコンセントを得て MEA を施行した。計画的に TCR を併用した 1 例を除く 10 例に関して検討した。全ての症例で術前に子宮頸部及び内膜細胞診にて悪性疾患を除外し GnRHa 療法を行った。術前約 2 時間前より子宮頸管拡張を行い、全身麻酔下で既製品のサウンディングアプリーターを使用し、経腹超音波ガイド下に 1 回 70W で 50 秒間を 1 サイクルとして焼灼した。施術前後に子宮鏡で子宮内腔を観察した。

【成績】症例の平均年齢は 43.5 歳、焼灼回数は約 8 回であった。手術所要時間は平均 28.6 分であった。術中出血量は極少量で大量出血症例はなかった。入院期間は 3 日間であった。術後 6 ヶ月以上の経過観察において、抗凝固療法を内服している出血傾向を持つ 1 例を除いた 9 例に貧血の改善が認められ、手術に対する満足感を得た。1 例は月経が再開したが術前に訴えていた月経随伴症状は認められなかった。8 例が FSH の高値を伴わない無月経となった。

【結論】当施設においても過多月経を有する子宮筋腫患者の治療法として MEA が有効であることが認められた。今後 MEA を治療法の第 1 選択とするための適応の検討が必要であると考えられた。

18. 腹腔鏡下手術導入期における  
レベルアップを目指して  
～当院における術後経過の検討～

中部労災病院 産婦人科

藤原多子、大岩絢子、井上明子、菅もも、渡部百合子

【目的】近年婦人科領域において腹腔鏡下手術の占める割合は増加している。術後疼痛の減少や入院日数短縮などの術後 QOL の高さの一方で、開腹手術への移行や予想外の出血の対応など緊急事態を引き起こす可能性もあり、その適応症例は十分な検討を要する。当院では 2014 年より良性疾患に対する腹腔鏡下手術を導入し、5 名の産婦人科医で偏ることなく術者を担当している。さらなるレベルアップのために必要な評価項目を抽出するため、開腹手術および腹腔鏡下手術の術後経過を比較検討した。

【方法】当院において 2016 年 1 月から 10 月までに施行した開腹手術および腹腔鏡下手術につき、年齢、手術時間、出血量、術後歩行可能までの日数、排便再開までの日数、尿道カテーテル抜去までの日数、術後鎮痛剤を使用した日数、入院期間について比較検討した。さらに子宮摘出群と付属器手術群に分けての検討も追加した。術式は症例の難易度と技量に応じて検討し決定した。

【成績】術後鎮痛剤を使用した日数、入院期間、出血量および歩行可能までの日数は腹腔鏡下手術で有意に少なかった。子宮摘出群の検討では手術時間は腹腔鏡下手術で有意に延長した。付属器手術群の検討では尿道カテーテル抜去までの日数は有意に短縮した。術者における有意差は認めなかった。

【結論】手術時間は腹腔鏡下子宮摘出術において時間短縮を目指す必要がある。症例の検討を十分に行い技術水準の向上に努めることで、腹腔鏡下手術の適応拡大が可能であると思われる。

## 19. 巨大卵巣良性腫瘍に対する 腹腔鏡手術 ルーティン化を目指してー

岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科

菊野 享子、矢野竜一朗、山本 志緒理、森重健一郎

【緒言】巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術の際には、術野および操作スペース確保の為ある程度の腫瘍内容穿刺・吸引が必要であるが、臓器損傷あるいは内容液の腹腔内漏出は極力回避すべきと考える。今回我々は臍上に達する巨大卵巣腫瘍4例に対して、ルーティン化を目指した腹腔鏡手術を試みたので報告する。

【方法】2015年9月より2016年8月までに当科外来受診されMRIにて良性の診断が得られた巨大卵巣腫瘍全4症例に対して腹腔鏡手術を予定した。皮切は臍部25mm、右下腹部5mm、左下腹部2mm(Endo Relief 使用)の3箇所で行い、臍部にはAlexis<sup>®</sup>ラパロスコピックシステム(S)を装着、全例において同一の術式(①臍部より直視下に腫瘍穿刺・内容吸引施行②穿刺孔を直視下に縫合③体内法で付属器切除施行④標本を回収袋に挿入し臍部より回収)での手術施行を試みた。

【結果】全例合併症無く予定通りの手術を完遂した。手術時間、出血量、腫瘍径、腫瘍内容吸引量はそれぞれ中央値で68.5分(58-83)、6.5ml(1-40)、20.5cm(17-23)、6000ml(5750-7300)であった。腫瘍は左側1例、右側が3例であったが、手術操作性に左右差はない印象であった。腫瘍内容の腹腔内漏出は全例において認められなかった。全例経過良好で術後2~6病日目に退院となった。

【結語】巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術は、今回の術式で十分対応可能であった。また術式のルーティン化を目指すことは、安全面・手術合併症回避の観点から有用なのではと思われる。

## 20. 当科における高度肥満症例に対する 腹腔鏡下子宮体癌根治術の検討

岐阜大学医学部附属病院 成育医療・女性科

尹 麗梅、矢野竜一朗、竹中 基記、山本 志緒理、森重健一郎

【緒言】高度肥満症例に対する開腹手術では創部治癒不全、血栓症発症など重篤な合併症リスクを伴う。一方で腹腔鏡手術においては術野確保困難などの悪条件が想定される。今回我々は当科における高度肥満症例に対する腹腔鏡下子宮体癌根治術につき検討したので報告する。

【方法】保険収載後(2014年4月~2016年9月)に当科で腹腔鏡下手術(TLmRH+PLND)を施行した早期子宮体癌症例(類内膜腺癌で高分化かつ筋層浸潤1/2未満を認める症例)全45例をBMI35以上(高度肥満群)および35未満(非高度肥満群)の両群に分け後方視的に検討した。手術は全例5mmスコープを使用、4孔法で、トロッカーは5mm径のみを使用した。全例摘出標本は全て経腔的に回収、腔断端は0バイクリル糸で連続縫合を行い、骨盤腹膜は無縫合とした。

【結果】高度肥満群は6例、非高度肥満群は39例であった。各群間における術中出血量(46.7±42.8ml vs. 37.2±30.1ml)、摘出リンパ節個数(29.3±7.7個 vs. 26.9±6.8個)、術後退院までの日数(4.3±2.2日 vs. 4.0±1.5日)に有意差は認められなかった。手術時間は高度肥満群が有意に長かった(299±18min. vs. 253±28min.)。高度肥満群においては気腹圧を12~15mmHgと上昇させ、全例5mm径ロングトロッカーを併用することで手術操作性を向上させた。その他両群において重大な周術期合併症は認められなかった。

【結語】早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は、高度肥満症例でも安全に遂行し得ると思われる。

## 21. 悪性卵巣腫瘍に対する 腹腔鏡下大網切除術の導入

トヨタ記念病院 産婦人科

安藤万恵、中尾一貴、上野琢史、清水一紀、伊吉祥平、山田拓馬、竹田健彦、宇野 枢、田野 翔、眞山学徳、鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【目的】大網切除術は境界悪性卵巣腫瘍、悪性卵巣腫瘍の基本術式の一部であるが、開腹手術の場合、皮膚切開を臍上まで延長する必要がある、患者の負担が大きい。当院では腹膜播種のない境界悪性及び悪性卵巣腫瘍に対して腹腔鏡下大網切除術を2016年より導入した。今回我々は、腹腔鏡下大網切除術の有用性について検討した。【方法】2016年1月から7月の間に、当院で境界悪性及び悪性卵巣腫瘍に対し、腹腔鏡下大網切除術を施行した9例を対象とし、腹腔鏡下大網切除術の手術時間、出血量、合併症について検討した。【成績】平均年齢は54.8±16.2歳で、BMIは24.3±4.1であった。組織型は漿液性境界悪性腫瘍が3例、類内臓腺癌が2例、粘液性境界悪性腫瘍が1例、粘液性腺癌が1例、明細胞癌が1例、腺癌が1例であった。腹腔鏡下大網切除術は全て亜全摘出術で、併用術式は腹腔鏡下子宮全摘出術+両側付属器摘出術が5例、腹式単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術+骨盤リンパ節郭清が1例、腹式単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術+骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節郭清が1例であった。腹腔鏡下大網切除術の手術時間は43分±14分で、手術件数に比例して短縮傾向を認めた。大網の重量は224.2±137.9gであった。いずれも出血はごく少量で、肝彎曲部、脾彎曲部の視野は開腹術より優れていた。明らかな術中、術後合併症は認めなかった。病理組織診断では1例に漿液性境界悪性腫瘍の腹膜インプラントを認めた。術後の経過は良好で術後8.7±6.2日に退院となった。【結論】腹腔鏡下大網切除術は低侵襲で、全例で比較的安全に亜全摘出術が可能であった。明らかな術中や術後の合併症も認めず、術後の回復も早いと、腹腔鏡下大網切除術は有用な治療法の一つとなる可能性が示唆された。

## 22. 腹腔鏡下広汎子宮全摘出術の導入

トヨタ記念病院 産婦人科

鶴飼真由、上野琢史、清水一紀、中尾一貴、安藤万恵、伊吉祥平、山田拓馬、竹田健彦、宇野 枢、田野 翔、眞山学徳、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【目的】従来、婦人科悪性腫瘍では開腹術が行われてきたが、近年、比較的早期(stage I A2、I B1、II A1)の子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術の有用性が報告されつつあり、2014年12月より一部の施設で先進医療の取り扱いとなった。また、広汎子宮全摘出術では術後の排尿障害が問題となっており、特に早期の子宮頸癌では、神経温存手術が望ましいとされる。当科では2016年9月より2例の神経温存腹腔鏡下広汎子宮全摘出術の症例を経験したので報告する。【方法】2016年9月と10月に当院で施行したstage I B1子宮頸部腺癌に対する神経温存腹腔鏡下広汎子宮全摘出術を施行した2例を対象とし、出血量、手術時間、術後の排尿機能、合併症の有無に関して検討を行った。【成績】対象患者2例の手術時の平均年齢は39歳で、平均出血量は608mL、平均手術時間は8時間31分であった。創部は、臍底部、両側側腹部および下腹部正中にトロッカーを配置した4孔法で行った。術中、下腹神経と骨盤内臓神経を同定し、膀胱に向かう神経を温存した。術後1日目には離床し独歩可能で、尿道バルーンは術後平均4日目に抜去した。両者ともに抜去後1日で、尿意を感じ、残尿量が50mL未満となり、自排尿が可能であった。術後、明らかな合併症はなく、術後6日目に退院となった。術後の病理組織診断は、両者ともにStage I B1 adenocarcinoma of the uterine cervix (pT1bN0M0)で、断端は陰性であった。術後追加治療は施行せず、現在再発なく、外来で経過観察中である。【結論】腹腔鏡下手術は低侵襲で、鏡視下の拡大視野による詳細な解剖が把握できるため、広汎子宮全摘出術においても、安全でradicality、根治性の高い、神経温存手術が可能であった。今後、更なる症例を集積し、予後や合併症について開腹術との比較検討を行うことが望まれる。

## 第 6 群

23. Paclitaxel, Cisplatin, Bevacizumab  
併用療法が著効した子宮頸癌の 1 例

トヨタ記念病院 産婦人科

上野 琢史、清水一紀、中尾一貴、安藤万恵、伊吉祥平、山田拓馬、竹田健彦、宇野 枢、田野 翔、吉原雅人、眞山学徳、鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【緒言】進行、再発子宮頸癌の予後は極めて不良であり、これらの症例における予後の改善が課題である。分子標的治療薬の Bevacizumab は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり、2016 年 5 月に進行、再発の子宮頸癌に対する保険適応の追加が承認された。今回我々は、Paclitaxel, Cisplatin, Bevacizumab 併用療法が著効した 1 例を経験したので報告する。【症例】61 歳、2 経妊 2 経産。不正性器出血を主訴に近医を受診し、子宮頸部腫瘍を指摘され、当院紹介受診となった。内診では腔壁浸潤を伴う 5 cm 大の子宮頸部腫瘍を認めた。直腸診にて両側の子宮傍結合織への浸潤はなく、内診所見からは臨床進行期は Stage II A2 と考えられた。病理組織診断は Squamous cell carcinoma (SCC)、non-keratinizing type であった。MRI では子宮頸部に 5cm 大の腫瘍を認め、PET/CT では骨盤リンパ節に加え、腹膜播種や傍大動脈リンパ節にも FDG の異常集積を認めた。Stage IVB SCC of the Uterine Cervix と診断した。Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)、Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>)、Beverizumab (15 mg/m<sup>2</sup>) にて治療を開始した。3 コース施行後の内診、MRI では子宮頸部の腫瘍は消失し、PET/CT でも骨盤リンパ節、腹膜播種、傍大動脈リンパ節の FDG の異常集積は消失していた。3 コース施行後の現在、Beverizumab による副作用は認めず、今後、手術療法を計画している。【結論】Paclitaxel、Cisplatin、Beverizumab 併用療法が著効した進行子宮頸癌の 1 例を経験した。Beverizumab の併用により、これまで治療が困難であった進行、再発子宮頸癌の予後改善が期待できる可能性が示唆された。

24. 子宮体癌と盲腸癌を合併した  
重複癌の 1 例

名古屋第二赤十字病院

加賀 美帆、山室 理、大堀 友記子、小川 舞、安田 裕香、伊藤 聡、波々伯部 隆紀、田中 秀明、大脇 太郎、丸山 万理子、水谷 輝也、林 和正、茶谷 順也、加藤 紀子

【緒言】遺伝性腫瘍の疾患は多数あるが、婦人科が関わる疾患の代表として遺伝性乳がん・卵巣がん症候群とリンチ症候群があげられる。今回我々は子宮体癌と盲腸癌の重複癌が発見され、その既往歴及び家族歴からリンチ症候群が疑わしい症例を経験したため報告する。

【症例】46 歳女性、4 経妊 0 経産、26 歳の時に直腸腫瘍の手術歴あり。2 年前より子宮腺筋症と診断されていた。不正性器出血を主訴に前医を受診し、採血で CA125 の上昇、内膜細胞診で疑陽性を指摘され当院紹介受診となった。当院の内膜組織診で Endometrioid adenocarcinoma, Grade3 と診断され、CT で骨盤内及び傍大動脈リンパ節腫大、両側多発肺腫瘍、盲腸に腫瘤を認め大腸内視鏡検査で生検の結果大腸癌と診断された。子宮全摘、両側付属器摘出術及び、回盲部切除術を予定したが、術中の所見で癒着が強く回盲部切除のみ行った。その後、性器出血増大を認め、貧血のため入院し、輸血および放射線治療を行った。その際詳細な家族歴を聴取し、実の姉や従兄弟、実父の兄弟は全員大腸癌及び子宮体癌等に罹患しており、リンチ症候群が強く疑われた。

【結語】子宮体癌と盲腸癌を合併し、その既往歴や家族歴からリンチ症候群を強く疑う症例を経験した。患者は家系に若い世代で発症する癌患者が多いことを自覚していながら大腸内視鏡検査や婦人科受診による定期的な検診を行っておらず、自身も子宮体癌と盲腸癌を発症した。医療者として遺伝性腫瘍の可能性を疑った際には家系内での癌の早期発見、予後改善のためにも適切なサーベイランスを提案することが必要と考える。

## 25. 腫瘍分娩を来した 子宮体部腺肉腫の一例

津島市民病院

岩田愛美、榎原貴恵、丹羽優莉、柴田大二郎

〔緒言〕子宮腺肉腫は上皮性間葉性混合腫瘍の一つで、ミューラー管由来の上皮と悪性の所見を示す間質からなる比較的稀な腫瘍である。我々は腫瘍分娩を来した子宮体部腺肉腫の一例を経験したので報告する。

〔症例〕患者は63歳、2経妊1経産。残尿感、下腹部痛を主訴に近医内科受診し、膀胱炎の診断で抗菌薬治療を開始した。その後残尿感は改善するも下腹部痛が続き、不正出血も疑われたため当科紹介受診となった。経膈超音波にて子宮内腔に約7cm大の内部不均一な充実性腫瘍を認め、膣鏡診では子宮頸管内に腫瘍の一部が確認できた。子宮頸管内の腫瘍を生検したところ、癌肉腫または癌線維腫と診断された。MRI T2強調像では不均一な信号を示す比較的境界明瞭な腫瘍であり、癌肉腫が疑われた。その後出血量増加、腹痛増強、排尿困難が出現して受診すると、膣内に鶏卵大の腫瘍を認め、腫瘍分娩を来していた。子宮癌肉腫の診断で、膣内の腫瘍を経膈的に摘出した後、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、骨盤リンパ節生検を施行した。病理組織検査では子宮腺肉腫IB期pT1bN0M0、脈管侵襲なしの診断であった。追加治療は行わず、術後7か月経過して、再発、転移は認めていない。

〔考察〕子宮腺肉腫は稀な疾患であり、他の子宮肉腫と比較して予後良好な疾患と言われる。腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術が基本術式とされているが、骨盤リンパ節郭清や術後療法の有効性は明らかにされていない。しかしながら急激な経過を辿り死亡した症例の報告もあり、注意が必要である。今後さらなる症例の集積と検討が期待される。

## 26. 子宮原発退形成性上衣腫の一例

三重県立総合医療センター

秋山登、田中浩彦、徳山智和、小田日東美、中野譲子、小林良成、井澤美徳、朝倉徹夫、谷口晴記

〔症例報告〕退形成性上衣腫は通常中枢神経組織に発生し、脳以外の部位への転移や異所性発生はまれである。今回我々は子宮原発退形成性上衣腫の一例を経験した。症例は38歳女性。3経産婦。発熱(39℃前後)が続くため、発症2日後に内科(前医)を受診したところ、胸腹部CTで骨盤内に10cm大の腫瘍を指摘された。婦人科疾患が疑われたため、同日、精査加療目的に当科へ紹介された。当科初診時、膣鏡診で子宮口より膣内へ脱出した腫瘍を認めた。帯下は黄色膿瘍様で強い臭気があった。血液検査結果は、白血球 12400/ $\mu$ l、好中球 81.3%、CRP 22.04mg/dlであった。MRI検査結果も含め、子宮内腔より下垂する腫瘍に感染を併発したものと考え、抗菌薬を投与して全身状態を安定させてから、腹式単純子宮全摘術を施行した。この際、腹腔内に播種、転移を疑う所見は見られなかった。病理組織検査上、N/C比の高い異型細胞の充実性増殖からなり、血管周囲性偽ロゼット形成を認め、退形成性上衣腫と診断された。術後、PET-CTを施行して転移巢のないことを確認した。現在術後化学療法施行中である。これまでに子宮広間膜や腹膜原発の上衣腫は報告されているが、子宮体下部に発生し腫瘍分娩の形で発見されたものの報告は検索しえなかった。若干の文献的考察をふまえてこれを報告する。

## 27. 尿路生殖器への広範な pagetoid spread を認めた 子宮頸部腺癌の一例

愛知県がんセンター中央病院 婦人科部

宇野あす香、清水裕介、森正彦、近藤伸司、水野美香

【緒言】直腸・肛門癌や膀胱癌が表皮内進展し、paget 病様の組織像を呈すること (pagetoid spread) が報告されている。今回、当院で経験した pagetoid spread を伴う子宮頸癌の一例を文献的考察を加え報告する。

【症例】50 代歳女性。4 年前に乳癌手術、術後 tamoxifen 内服中。子宮頸部細胞診 AGC で当院紹介受診。初診時、半年前からの難治性の外陰部掻痒感の訴えがあった。外陰部広汎に発赤と皮膚の肥厚を認めた。内診では膣は狭小、膣壁は萎縮していたため、子宮は頸管細胞診のみ施行した。外陰部は細胞診と組織診を施行した。子宮頸管細胞診は、腺癌か非角化型扁平上皮癌か判定困難で、外陰部の細胞診・組織診では浸潤を伴う外陰部 Paget 病が疑われた。隣接する尿路生殖器への進展、上下部消化管、遠隔転移、乳癌の再発の検索を行った。MRI 検査では子宮頸部に明らかな腫瘍はみられず、PET-CT では、外陰、膣、子宮頸部、左の鼠径リンパ節に集積を認めた。膀胱・直腸・外陰部・子宮内膜、頸管内を生検し、膀胱壁・尿道口・子宮内膜・膣壁・小陰唇・外陰部に悪性所見を認めた。病理診断では乳癌転移の可能性があげられたが、Paget 病の進展と判断し、前方骨盤内蔵全摘、骨盤内・鼠径リンパ節廓清、会陰大腿皮弁、一時人工肛門造設を施行した。

【病理組織像】子宮頸部・膣・外陰部・尿道・膀胱に広範囲に腫瘍の進展を認めたが、尿管侵襲を伴う腺癌の浸潤巣は子宮峽部のみに求めた。浸潤巣および上皮内腫瘍の免疫染色は ER(+), PgR(-), MGB1(±), GATA3(focal+), p40(focal+), HER2(2+), PAX8(-)であった。摘出標本による最終病理組織診断は子宮頸部腺癌 pT1bN0M0 および尿路生殖器の上皮に進展する paget 病変となった。

【考察】今回調査した限りでは、本邦での pagetoid spread を伴った子宮頸部腺癌の報告は無かった。本症例の確定診断には議論の余地があるが、外陰部 Paget 病を疑った際には隣接臓器の浸潤癌を考慮し精査することの必要が示唆された。

## 28. 85 歳で発症した非妊娠性絨毛癌の 1 例

刈谷豊田総合病院

小林祐子、梅津朋和、青木智英子、犬飼加奈、茂木一将、松井純子、長船綾子、山本真一

【緒言】非妊娠性絨毛癌は、きわめて稀でその予後は不良である。発生機序として併存癌からの分化異常が考えられている。今回、我々は子宮体部漿液性腺癌の診断にて手術を施行後、病理学的検討の結果、絨毛癌と診断された 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。【症例】85 歳、2 経妊 2 経産、閉経 55 歳。膣からの排膿、出血を主訴に近医内科より紹介となった。内診にて血性帯下を認め、外子宮口から腫瘍が露出していた。膣部細胞診、内膜細胞診は Adenocarcinoma、内膜組織診は Serous adenocarcinoma であった。MRI にて子宮内腔から筋層 1/2 以上に浸潤する腫瘍を認めたが、他臓器への明らかな浸潤は認めなかった。PET-CT でも明らかな遠隔転移やリンパ節転移を認めなかったため、年齢、PS を考慮し、単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術を施行した。術後病理結果は、多形性に富む大型異型細胞や充実胞巣性増殖を示す異型上皮が優位であった。退形成性の漿液性腺癌とも考えられたが、絨毛癌の可能性も含めて免疫組織化学的染色を追加した。結果、HCG 陽性であり、子宮体部の腺系腫瘍の一部に非妊娠性の絨毛癌が発生したと考えられた。術後 3 週間の時点での血中 HCG 採血は 63.4mIU/ml と上昇を認めた。術後化学療法を提案したが希望されず、以降経過観察とした。術後 2 ヶ月で HCG は 671.1mIU/ml と上昇を認め、術後 5 ヶ月には多発肺転移、大動脈周囲リンパ節腫大、両側腸骨動脈周囲リンパ節腫大、腹膜播種を認めた。この時点で再度、インフォームドコンセントを施行したが、積極的治療を希望されず、BSC の方針となった。呼吸不全のため、術後 6 ヶ月で死亡した。

【考察】妊娠性絨毛癌は化学療法で寛解が得られる例が多く、5 年生存率は 86-91% と言われている。一方、非妊娠性絨毛癌の場合には従来の化学療法を施行しても予後不良であることが多く、今後のさらなる症例の蓄積および検討が望まれる。

## 第 7 群

### 29. 肺癌卵巣転移の 1 例

<sup>1</sup>名古屋記念病院、<sup>2</sup>同病理

高木春菜<sup>1</sup>、神谷典男<sup>1</sup>、廣中昌恵<sup>1</sup>、小田川寛子<sup>1</sup>、石川尚武<sup>1</sup>、西尾知子<sup>2</sup>

転移性卵巣癌の原発組織は子宮癌や消化器癌がほとんどであり肺癌が原発であることは稀である。今回、肺腺癌卵巣転移の 1 例を経験したので報告する。

症例は 67 歳、5 経妊 3 経産(自然流産 2 回)、既往歴に特記すべきものなし。近医内科より経腹エコーにて卵巣腫瘍が疑われ当院産婦人科を紹介受診。隔壁のある 9×7cm ほどの充実囊胞性病変であった。

その後の全身検索にて、肺、脳、恥骨にも腫瘍が認められた。卵巣もしくは肺原発と考えられ、呼吸器内科にて気管支鏡を実施。組織診にて肺腺癌が疑われた。その後、子宮全摘・両側付属器切除・播種病変摘出を実施。

術後の病理検査で最終的に肺腺癌の卵巣転移と診断された。現在 Afatinib にて治療中で、原発巣の縮小と脳転移の消失を認めている。

近年肺癌罹患率が増加していることもあり、卵巣癌が疑われた際には肺原発の卵巣転移も考慮すべきと考えられた。

### 30. 妊娠反応陽性で紹介された Krukenberg 腫瘍の 1 例

名古屋大学 産婦人科

加藤彬人、梶山広明、吉原雅人、坂田 純、内海 史、関谷龍一郎、鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆

【緒言】hCG は産婦人科領域では妊娠反応の定性検査として頻用されているマーカーであるが、時として悪性腫瘍に関連して高値を示すことがある。今回我々は、hCG 高値を示した Krukenberg 腫瘍の 1 例を経験したので報告する。

【症例】症例は 40 歳、1 経妊 1 経産。既往歴に特記すべき事項なし。1 ヶ月前からの心窩部不快感、倦怠感、抑うつを主訴に当院内科を受診した。前年 9 月に施行した上部消化管内視鏡検査で異常なく、スルピリド内服で症状は改善し、経過観察となっていた。2 ヶ月後、倦怠感が持続するため当院内科を再度受診し、貧血および hCG 陽性のため当科へ紹介となった。経膈超音波では子宮は正常大で胎嚢を認めなかったが、ダグラス窩の腹水貯留と両側卵巣の不整形な軽度腫大を認めた(右卵巣:56mm 左卵巣:40mm)。これらの所見から異所性妊娠あるいは悪性卵巣腫瘍の可能性が疑われた。腫瘍マーカーは、CA125 171.1 U/mL、CA19-9 26,440 U/mL、CA72-4 155.3 U/mL、CEA 6.6 ng/mL、AFP 17 ng/mL、β HCG 26.1 IU/L であった。造影 CT では、胃壁肥厚や腹膜播種、多発リンパ節転移、肝転移、脾転移の他、両側卵巣転移を認めたため、胃癌原発の Krukenberg 腫瘍を疑った。さらに、上部消化管内視鏡検査では胃大弯を中心に潰瘍形成と壁肥厚を認め、IV型胃癌の所見であった。生検の病理診断は adenocarcinoma であった。主治療として化学療法を選択し、現在経過観察中である。

【結語】hCG 高値を示した Krukenberg 腫瘍の 1 例を経験した。生殖年齢の女性では、hCG 陽性の場合は妊娠を第一に考えるが、胚細胞腫瘍や胃癌などの hCG 産生性の悪性腫瘍を鑑別として挙げる必要がある。

### 31. 卵巣原発として治療し、 剖検により胃病変が判明した 印環細胞癌の1例

公立西知多総合病院

齋藤理、川地史高、関谷陽子

[緒言] 卵巣原発の印環細胞癌は組織学的分類に含まれないが、稀に報告例を認める。今回我々は進行癌で発見され、数度の消化管検索で病変認めず卵巣原発IVB期として治療行い、剖検にて胃にび慢性の病変認めた印環細胞癌の1例を経験したので報告する。[症例] 26歳 未経妊未経産。急激に進行する腹部膨満、熱発、左側腹部痛にて近医受診し、腹部腫瘍認め当院紹介された。初診時、下腹部に臍上に至る弾性硬の腫瘍を触れ、CTで右側胸水、両側卵巣腫瘍と腹水、鼠径リンパ節腫大認め、胸水細胞診は陰性、子宮頸部細胞診はNILM、上下部消化管検索では異常認めず、両側鼠径リンパ節から印環細胞癌を認めた。試験開腹施行。腹水細胞診陽性で両側卵巣は充実性腫瘍を呈し、両側付属器切除、大網切除施行。術後11日目に胸水は消失。術後3週目からweeklyTC療法6コース施行。3コース終了後から腫瘍マーカー増加し、再度上部消化管検査施行するも病変を認めず、PET-CTでも異常集積認めなかった。術後7か月からTS-1+CDDP療法開始。2コース終了後、胸水増加を示し、化学療法中断し保存的治療施行していたところ術後10か月に腰椎転移圧迫骨折で入院。その後状態悪化し術後1年17日で永眠された。剖検で胃に粘膜を含め全層に散在する印環細胞癌を認めた。[結語] 原発不明の卵巣腫瘍は婦人科が治療にあたることが多い。印環細胞癌では、今症例のように、通常と異なる経過を示し、治療についても特異性を考慮すべきであると考えられた。

### 32. 子宮内膜症に合併した 腔原発類内膜腺癌の一例

岡崎市民病院

渡邊 絵里、今川 卓哉、内田 亜津紗、田口 結加里、石原 恒夫、山田 玲菜、吉田 沙矢子、杉田 敦子、阪田 由美、森田 剛文、榊原 克巳

腔癌は全婦人科悪性腫瘍の1-2%を占める比較的稀な腫瘍である。そのほとんどは扁平上皮癌であり、腺癌は20%未満とされる。しかし、標準治療は定まっておらず、発生部位により所属リンパ節が異なることや、放射線治療のみを行った症例では、扁平上皮癌と比較し腺癌では有意に再発率が高く、全生存率が低いとする報告などから、治療方法の決定は、腫瘍の局在や組織型を踏まえ、慎重に行う必要があると考えられる。今回我々は、腔に生じた子宮内膜症を背景として発生したと考えられる腔原発類内膜腺癌の一例を経験したため、文献的考察をふまえ、報告する。

症例は、65歳、2経妊2経産。閉経55歳。胎児期のdiethylstilbestrol(DES)曝露、及びホルモン補充療法施行歴なし。血性帯下を主訴に当院紹介受診。腔鏡診で外子宮口に接し、腔後壁に中心部に自壊を伴う表在性腫瘍を認めた。同部位からの生検の結果はhigh-gradeのcarcinomaであった。腫瘍マーカーには上昇を認めなかった。MRI検査では子宮頸部背側に、T2WI、DWIとともに高信号を示す16×25mmの腫瘍性病変を認めた。造影CT検査では、他臓器への転移やリンパ節腫大を疑う所見はみられなかった。子宮頸部腺癌と診断し、広汎子宮全摘、両側付属器切除、骨盤内リンパ節郭清術を行った。術後病理検査の結果、腫瘍はGrade3相当の類内膜腺癌で、腫瘍の主座は腔壁上部にあり、深部で腔壁周囲脂肪織に達していた。また腫瘍の内部、辺縁及び周囲組織に子宮内膜症を認め、これに合併した腫瘍と考えられた。腔壁の切除断端は陰性であり、子宮・付属器・郭清リンパ節には悪性所見を認めず、pT2N0M0、FIGO分類II期と診断した。組織型、進行期より後療法が望ましいと考え、現在TC療法施行中である。

腔原発類内膜腺癌の既報では、手術療法を先行させているものが多い。術後の補助療法の必要性を含め、さらなる症例の蓄積、検討が必要である。

### 33. 異なる転機をたどった 外陰部類上皮肉腫の2例

<sup>1</sup>愛知県がんセンター中央病院、<sup>2</sup>同遺伝子病理診断部

森 正彦<sup>1</sup>、宇野あす香<sup>1</sup>、清水裕介<sup>1</sup>、近藤紳司<sup>1</sup>、  
水野美香<sup>1</sup>、谷田部恭<sup>2</sup>

【緒言】類上皮肉腫は1970年にEnzingerにより提唱された悪性軟部腫瘍である。悪性軟部腫瘍の0.9%と稀な疾患であり、骨盤部や四肢近位、外陰に発生する近位型類上皮肉腫は予後不良と言われている。当院で経験した外陰部類上皮肉腫2例について、症例報告をする。

【症例1】40代女性、2経妊2経産。既往歴として子宮内膜症のため子宮全摘術施行。前医にて、外陰部腫瘍に対し異所性子宮内膜症の疑いで腫瘍摘出術を施行。病理組織診にて類上皮肉腫と診断、一部残存腫瘍を認め、当院へ紹介となった。初診時に1.4cm大の結節を認め、根治手術を予定したが、急速に局所5.5cmに増大、続いて外陰部・鼠径リンパ節が増大し、繰り返し摘出術を行った。術後放射線治療を提示したが、拒否。その後6週間で、急激に増大する鼠径部6cmの再発腫瘍を認め、疼痛と下肢浮腫認め、左骨盤内リンパ節郭清、左総腸骨動脈-浅大腿動脈バイパス術、右腹直筋皮弁・大腿筋膜移植術を施行した。術後放射線治療を開始したが、照射開始2週間で左胸水貯留、多発肺転移、鼠径部照射部再発を認め、その2週間後永眠となった。

【症例2】40歳、3経妊1経産。近医皮膚科にて左外陰部腫瘍の切除後、平滑筋肉腫の診断で、当院へ紹介受診された。病理組織診断にて類上皮肉腫と診断され、左外陰部腫瘍摘出術、左鼠径リンパ節郭清術を施行。術後追加治療なく経過観察し、現在術後7ヶ月、再発を認めていない。

【考察】報告によると、手術を行った外陰部類上皮肉腫の42%が再発し、局所23%、リンパ節23%、肺転移26%、その他、腹壁・腎・頭皮再発がそれぞれ3%であった。術後追加治療の有用性や再発時の治療選択については明らかでない。増大傾向のある外陰腫瘍の診断、切除においては、稀な悪性疾患も含め留意したい。

### 34. 16歳に発症した 卵巣粘液性悪性腫瘍の1例

藤田保健衛生大学 医学部 産婦人科

塚本 和加、市川 亮子、高須 清香、高田 恭平、  
吉澤 ひかり、坂部 慶子、大谷 清香、鳥居 裕、  
宮村 浩徳、関谷 隆夫、廣田 穰、藤井 多久磨

【緒言】若年について、胚細胞性悪性腫瘍はしばしば経験するが、上皮性悪性腫瘍の発症は極めて稀である。我々は、16歳に発症した卵巣粘液性悪性腫瘍の一例を経験したので報告する。【症例】16歳、初経13歳。腹部膨満を主訴に近医を受診し、卵巣腫瘍が疑われたため当院紹介受診となった。造影CT検査では、骨盤から横隔膜下にわたる40cm大の腫瘍性病変を認め、腫瘍の内部に脂肪や石灰化を疑うdensityは認めなかった。造影MRI検査では腫瘍に多数の隔壁を認め、一部に隔壁が集簇し、壁肥厚を伴っていた。腫瘍マーカーはAFP 3.2ng/ml、hCG 2.0mU/ml以下、CEA 23.1ng/ml、CA125 291.3U/mlで、胚細胞性腫瘍は否定的であった。術前検査より右卵巣粘液性悪性腫瘍を疑い、妊孕能温存手術として腹式右付属器切除術および大網部分切除術を行った。腹腔内は右卵巣由来の表面平滑な巨大腫瘍が腹腔内を占拠しており、腹腔内には転移を疑う所見は無かった。摘出腫瘍は褐色や黄色の粘液を多量に含んでおり、一部隔壁が密に集簇する部分を認めた。病理組織学所見は、粘液を伴う円柱上皮が不規則に乳頭状増殖を認め、腫瘍の一部は粘液性境界悪性腫瘍であったが、それと連続して圧排性浸潤と高度な核異型を認める粘液性癌の部分を認めた。大網に腫瘍は認めず、腹水細胞診陰性であったため、右卵巣粘液性癌FIGO stage 1A、pT1ANXMOと診断した。現在術後8ヶ月、再発なく外来経過観察中である。【結語】若年の巨大卵巣腫瘍であったため、術前の全身管理と組織型の予測、妊孕能温存の考慮、術後の病理組織学的検討が重要な症例であった。

## 第 8 群

### 35. 婦人科がん術後の 下肢リンパ浮腫治療における 予後因子

トヨタ記念病院 産婦人科

清水一紀、上野 琢史、中尾一貴、安藤万恵、伊吉祥平、山田拓馬、竹田健彦、宇野 枢、田野 翔、吉原雅人、眞山学徳、鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【目的】続発性上肢リンパ浮腫の治療予後に関する因子に関しては、ランダム化比較試験を含め、様々な報告がなされているが、下肢に関する治療予後因子の検討は現在までほとんどされていない。今回我々は、婦人科がん治療に関連して発症した続発性下肢リンパ浮腫の治療効果に寄与する因子を検討するため、後方視的検討を行った。【方法】国際推奨 135 時限を履修した医師・看護師・理学療法士・作業療法士による診療を実施している 7 施設で、2002 年から 2015 年の間に婦人科がん治療に関連して下肢リンパ浮腫を発症した 1,034 例を対象とした。初診時、治療開始後早期（約 2 ヶ月）、治療維持期（約 6 ヶ月）における足関節、下腿、大腿、鼠径の周囲径を測定し、下肢周囲径の変化に寄与する因子を検討した。治療は、包帯や弾性着衣などによる圧迫療法を基本とし、施術者の判断で、適宜手動的リンパドレナージ (MLD) や集中治療を施行した。【成績】平均年齢は 58.0 歳、平均 BMI は 22.7 kg/m<sup>2</sup> であり、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんが 48.9、32.3、18.8% を占めていた。重回帰分析の結果、年齢（標準化係数：-0.111、 $P=0.007$ ）、BMI（0.477、 $P<0.001$ ）、放射線療法（0.447、 $P=0.012$ ）、初診時の下肢周囲径（-0.828、 $P<0.001$ ）が独立した周囲径改善に寄与する予後因子であった。下肢周囲径を共変量とした共分散分析の結果、MLD は下肢周囲径改善の相乗効果を認めなかったが、早期集中治療に関しては下肢周囲径の改善に有意に寄与していた（ $P<0.001$ ）。【結論】婦人科がんに関連して発症した続発性下肢リンパ浮腫に対して、治療や体格といった患者背景が治療予後に寄与することが判明した。

### 36. 精神疾患の存在は婦人科癌治療に 影響するか？～当院で初回治療を 行った 56 人の後方視的検討から～

名古屋大学医学部附属病院 産婦人科

玉内 学志、梶山 広明、坂田 純、内海 史、新美 薫、関谷 龍一郎、鈴木 史朗、柴田 清住、吉川 史隆

【背景と目的】精神疾患を有する癌患者の診療において、専門の入院病床を持たない施設では、精神科医の随時対応が困難であるため、癌治療そのものに影響がでる場合が多い。一方、精神疾患を合併した癌患者の治療経験に関するまとまった報告は乏しいのが現状である。今回、当院で精神疾患を合併した婦人科癌患者について、臨床的検討を行ったため報告する。

【方法】2005 年 1 月以降、婦人科癌の診断以前から精神疾患を有し、精神科併診の下で癌診療を行った患者を抽出した。年齢、癌種、病期、治療完遂率、無病再発期間、および生存率などについて、後方視的に検討を行った。本研究では、癌の告知によって精神的な不調を来した症例を除外した。

【結果】計 56 名の患者が抽出された。癌種の内訳は子宮頸癌 17 例、子宮体癌 26 例、卵巣癌 11 例、および外陰癌 2 例であった。合併した精神疾患は、統合失調症 26 例、うつ病 15 例、双極性障害 4 例、その他 11 例であった。5 年生存率に関して、子宮頸癌はその他の癌種と比較して、有意に予後不良であった（ $P<0.01$ ）。しかしながら、進行症例が有意に多かったため（ $P<0.05$ ）、進行期との交絡影響が考えられた。推奨される初回治療が完遂できなかった例は 14 例あり、特に化学療法を含む初回治療が推奨された 33 例中で治療が完遂できたのは 21 例（63.6%）にとどまった。一方で、化学療法を含まない初回治療が推奨された 23 例中では 21 例（91.3%）で治療が完遂された。

【結論】精神疾患を有する患者では、子宮頸癌の割合が多く、進行例を反映して予後不良であった。さらに化学療法の完遂率が低かったことから、代替可能なら手術や放射線治療に変更することで、完遂率が高まる可能性が示唆された。

### 37. 2人で施行する傍大動脈リンパ節郭清における術野展開の工夫 -リトラクターの有効活用-

<sup>1</sup>豊橋市民病院、<sup>2</sup>女性内視鏡外科、  
<sup>3</sup>総合生殖医療センター

河合要介<sup>1</sup>、嶋谷拓真<sup>1</sup>、植草良輔<sup>1</sup>、國島温志<sup>1</sup>、  
松尾聖子<sup>1</sup>、甲木聡<sup>1</sup>、藤田啓<sup>1</sup>、矢吹淳司<sup>1</sup>、北見和久<sup>1</sup>、  
池田芳紀<sup>1</sup>、高野みずき<sup>1</sup>、梅村康太<sup>2</sup>、岡田真由美<sup>1</sup>、  
安藤寿夫<sup>3</sup>、河井通泰<sup>1</sup>

#### 【目的】

安全で的確な手術を行うには解剖の理解に加えて良好な術野確保が重要である。手術が少人数によって短時間で施行できればメリットは大きい。傍大動脈リンパ節郭清を2人で施行するためのリトラクターの有効活用と手術時間短縮のためのパワーソース導入について検討した。

#### 【方法】

傍大動脈リンパ節郭清においてBooklerテーブルマウント式リトラクターシステムを用いた。上行結腸外側の傍結腸溝腹膜を回盲部外側より腎臓内側にに向けた切開と右総腸骨動脈前面で腸間膜根部の腹膜をトライツ靭帯に向けた切開を行い後腹膜腔を展開。この操作を十分に行うことで十二指腸、小腸、上行結腸を完全に授動することができる。これらを isolation bag に挿入し腹腔外に脱出させ、ブレードで右上方へ固定し傍大動脈リンパ節郭清に必要な視野の展開を行う。まず腹部大動脈周囲を郭清し、次いで下大静脈側周囲を施行。血管損傷時の対応に備えて大血管に血管テープを通してある。血管テープを大血管に適度なテンションをかけ腹腔外のリングに固定すると腰動脈を確認しやすくなり、大血管の背側に存在するリンパ組織も完全に郭清することができる。チルトラジェットを用いて角度をつけ、長く幅の広いブレードを用いることで肥満症例にも対応可能である。リンパ節組織を遺残無く完全に郭清するために、en bloc resection を心掛けている。従来はリンパ管の断端は吸収糸で結紮していたが、パワーソースで同様の処理を施行した。リンパ節郭清後は後腹膜切開創を閉創している。

#### 【結果】

リトラクターの有効活用により後腹膜腔の良好な展開と十分な術野確保が得られた。さらに助手による鉤と比較し安定した術野が継続できた。リンパ管の処理をパワーソースで施行したが乳糜腹水など合併症を認めず、手術時間短縮につながり効率的な手術が施行できた。

### 38. 子宮体癌の血流評価における Superb Microvasclar Imaging の有用性

トヨタ記念病院 産婦人科

山田拓馬、上野琢史、清水一紀、中尾一貴、伊吉祥平、  
安藤万恵、竹田健彦、宇野 枢、田野 翔、眞山学徳、  
鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【緒言】子宮体癌の超音波像として、子宮内膜厚の増大や内膜の血流増加が特徴とされ、超音波による血流表示にはいくつかの方法が開発されてきたが、その検出には限界があった。Superb Microvascular Imaging (SMI) は低流速の血流を明瞭に可視化する優れた血流表示法であり、モノクロの表示である monochrome SMI (mSMI) とカラー表示である color-coded SMI (cSMI) がある。前者は低流速に対しより鋭敏であるが残存するモーションアーチファクトも表示される可能性があり、後者はより血流の可能性の高い信号のみを表示する方法である。子宮体部腫瘍の鑑別診断における SMI の有用性について検討された報告はない。【目的】今回我々は子宮内膜およびその周囲の子宮筋層の血流を SMI で微細に可視化できるかを検討した。【対象と方法】2015年9月から2016年8月までの間に診断、治療した子宮体癌16例を対象に経腔超音波断層法で子宮内膜厚を測定し、子宮内膜とその周囲の子宮筋層の血流を描出し、血流の有無と血流画像の比較を行った。血流の評価は Toshiba Aplio 500 の CDI、Advanced Dynamic Flow (ADF)、Power Doppler Imaging (PDI)、mSMI、cSMI で測定した。

【成績】対象症例の平均年齢は 57.7 歳で、平均子宮内膜厚は 16.3 mm であった。CDI、ADF、PDI、mSMI、cSMI における血流の描出率はそれぞれ、56.2%、81.2%、100%、100%、100%であった。SMI では PDI に比較して血管のにじみ現象が極端に少なく、微細な血管走行がリアルタイムに描出できた。【結論】子宮体癌における SMI は、従来の方法では描出できなかった子宮内膜やその周囲の筋層の血流がより詳細に描出でき、腫瘍や腫瘍周囲に低流速の血管が存在することが示唆された。

## 第 9 群

### 39. 卵巣胚細胞腫瘍への妊孕性温存手術 施行患者における予後因子の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学教室

吉原雅人、梶山広明、坂田 純、内海 史、関谷龍一郎、  
鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆

【目的】胚細胞腫瘍は全悪性腫瘍の 5%程度を占める稀な疾患であるが、若年層に好発し、片側性が多く化学療法感受性を有するなど、臨床的に重要な腫瘍群である。子宮及び健側卵巣を温存する妊孕性温存手術も希望がある場合には選択肢として考慮されるが、妊孕性温存手術施行患者の予後因子についての報告は限られている。今回我々は、妊孕性温存手術を施行した卵巣胚細胞腫瘍患者の予後因子を後方視的に検討したため報告する。【方法】1986年から2015年の間に、妊孕性温存手術を施行した卵巣胚細胞腫瘍患者を対象とした。集積例の患者背景や手術所見、検査結果や治療等の因子の予後へ与える影響を、それぞれにcox回帰分析で評価した。【成績】対象患者は100例で、平均年齢は24.3歳であった。組織型は未熟奇形腫が39例、卵黄嚢腫瘍が28例、未分化杯細胞腫瘍が33例であった。追跡期間の中央値は75.8ヵ月で、10年再発率及び生存率は、それぞれ90.0%、94.0%であった。単変量解析では、臨床進行期[I期 vs. IV期; HR 18.5 (p = 0.012)], 卵黄嚢腫瘍[vs. 未熟奇形腫; HR 7.5 (p = 0.065)]が予後不良因子となり得る可能性が示唆された。【結論】胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存手術では、臨床進行期や組織型が予後因子となり得ることが判明した。

### 40. 可逆性脳血管攣縮症候群における 硫酸マグネシウムの有効性

三重大学

高倉奈津子、田中博明、武田和哉、手石方康宏、  
久保倫子、田中佳世、西岡美喜子、小林良幸、村林奈緒、  
大里和広、神元有紀、池田智明

【目的】可逆性脳血管攣縮症候群(Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome; RCVS)は、可逆性、多発性、分節状の脳血管攣縮を特徴とする症候群の総称である。一般的に可逆性ではあるが、約10%は脳梗塞を合併し予後不良となることがある。本邦におけるRCVSに対する明確な治療指針はないのが現状である。RCVS5症例を検討し、施行された硫酸マグネシウムの有効性を検討することを目的とした。

【方法】当院と関連施設でRCVSと診断・治療された5症例の臨床経過・画像所見・治療方法について検討した。

【成績】発症年齢は平均31.6歳で、全例で産褥に雷鳴様頭痛を認めた。1例で痙攣を伴った。MRAでの血管攣縮像が全例で確認され、発症12週以内に脳血管攣縮の消失が確認された。治療方法は、硫酸マグネシウムは3例に投与され、投与後に頭痛は速やかに改善を認めた。また、Ca拮抗薬は4例で使用され、発症から約3ヶ月内服を継続した。1例で可逆性白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES) を合併したが、全例で脳卒中の合併は認めなかった。

【結論】硫酸マグネシウムにより速やかな雷鳴様頭痛の消失が確認され、RCVSに対して有効である可能性が示唆された。

#### 41. 産褥0日目にPRESにより、 くも膜下出血をきたした1例

名古屋市立西部医療センター

十河千恵、西川尚実、小泉誠司、早川明子、松浦綾乃、川端俊一、中元永理、加藤智子、六鹿正文、柴田金光

【諸言】可逆性後部白質脳症症候群 (PRES; posterior reversible encephalopathy syndrome) 患者のうち10-25%に頭蓋内出血を合併するとの報告がある。今回我々は、産褥0日目にPRESに引き続くくも膜下出血をきたした1例を経験した。文献的考察を加え報告する。

【症例】31歳、1経妊1経産。家族歴：父母とも高血圧あり。既往歴なし。妊娠33週より当院にて健診受診。妊娠中は特記すべき高血圧認めず。妊娠39週1日、陣痛発来にて入院し、同日経陰分娩となった(3194g、男児、Ap9-9)。弛緩出血(出血量1116g)を認めたため、オキシトシンとメチルエルゴメトリンマレイン酸塩を投与しモニタ管理したところ、分娩直後に150/90mmHg台の軽度高血圧を認めた。その後は130-140/80-90mmHg台で経過していたが、分娩後8時間30分ほどで名前が言えないなどJCS3の意識障害および構語障害を認めたため頭部CT施行したところ、PRESを指摘されたため、硫酸マグネシウムの持続投与を開始した。産褥1日目、頭部MRIにてくも膜下出血認めたため、当院脳神経外科、神経内科とも協議・検討の上、さらなる高次施設の脳神経外科へ搬送となった。転院当初はJCS100程度の意識障害を認めたが補液と血圧管理にて搬送後10日ほどでJCS2程度まで改善を認め、搬送後22日で退院、当院にて育児練習のための産褥入院を経て自宅復帰となった。現在四肢麻痺は認めず、計算ができないなどの高次機能障害を認めるものの、育児や日常生活は可能である。

【結語】今回、我々は産褥0日目にPRESに引き続き、くも膜下出血を発症した1例を経験した。本症例では妊娠中は高血圧や蛋白尿を認めず、妊娠高血圧症候群の診断はされていないが、分娩直後からの血圧上昇によりPRESを発症したと考えられる。

#### 42. 妊娠末期に極度の 低フィブリノゲン血症を呈した1例

<sup>1</sup>名古屋大学医学部附属病院、<sup>2</sup>同血液内科

伊藤由美子<sup>1</sup>、津田弘之<sup>1</sup>、今井健史<sup>1</sup>、中野知子<sup>1</sup>、小谷友美<sup>1</sup>、岸本磨由子<sup>2</sup>、鈴木伸明<sup>2</sup>、松下正<sup>2</sup>、吉川史隆<sup>1</sup>

【緒言】今回我々は、術前検査を契機に極度の低フィブリノゲン血症を発見した1例を経験したので報告する。

【症例】45歳、0経妊0経産。既往歴・家族歴に出血傾向の特記事項なし。自然妊娠成立し近医で妊婦健診施行。高齢初産のため予定帝王切開による分娩を計画されていたが、32週時の術前検査でフィブリノゲン137mg/dlと低値指摘、35週時の再検で85mg/dlとさらに低下を認めたため、高次医療機関での分娩目的に35週4日紹介となった。当院初診時フィブリノゲンは25mg/dl以下(トロンビン時間法)であったが、免疫比濁法による抗原量測定では636mg/dlであり、APTT28.7秒と正常値を示したことから、分子構造異常によるフィブリノゲン異常症が疑われた。事前にin vitroシミュレーションを行い、フィブリノゲン製剤添加にてPT短縮効果およびフィブリノゲン上昇が確認できたため、術前にフィブリノゲン製剤5gを予防投与したうえで37週4日に全身麻酔下帝王切開術を施行した。術中出血量1069g(羊水込み)、術後4日目にフィブリノゲン25mg/dlと術前値に戻っていたが出血傾向は認めず、術後7日目に定例退院となった。現在血液内科にて経過フォロー中である。

【結語】通常分娩において予期せぬ多量出血をしばしば経験するが、その中に無症状のフィブリノゲン異常症が潜在している可能性も考えられる。現在、妊娠中の凝固系スクリーニングは全例に施行されていないが、今後の安全な妊娠分娩管理を行う上でその必要性について考えさせられる症例であった。

## 43. 当院で管理した透析施行妊娠の3例

名古屋第二赤十字病院

小川 舞、加藤 紀子、大堀 友記子、加賀 美帆、安田 裕香、伊藤 聡、波々伯部 隆紀、田中秀明、大脇 太郎、丸山 万理子、水谷 輝之、林 和正、茶谷 順也、山室 理。

【緒言】透析患者には原則として妊娠は勧められないが、今回我々は維持血液透析中の妊娠に対して厳重な管理を行うことで生児を得た3例を経験したので報告する。【症例1】40歳。3経妊0経産。30歳時にIgA腎症と診断され、36歳時に透析導入となった。前医でのIVF-ETにて妊娠成立、週4回の透析を行い、妊娠19週6日羊水過多にて入院となり、透析を週5回とした。適宜、羊水除去を行い、妊娠28週からは透析を週6回とした。児の発育は良好で、腎臓内科、小児科と協議し、妊娠34週3日帝王切開術にて1884gの児を分娩した。【症例2】27歳。0経妊。1歳時にネフローゼ症候群を発症、20歳時より透析導入となった。自然妊娠し、透析を週4回とし、妊娠18週からは透析を週5回に増やし、入院管理とした。妊娠29週からは透析を週6回とし、妊娠38週6日から誘発分娩を開始、妊娠39週1日2488gの児を経膈分娩した。【症例3】38歳。4経妊1経産（帝王切開、在胎27週新生児死亡）。11歳時に紫斑病性腎炎の診断、19歳時に透析導入、20歳時に生体腎移植施行、36歳時妊娠中に腎機能悪化し血液透析再導入となっていた。自然妊娠後、週4回の透析にて管理、妊娠18週より入院管理とし、透析を週5回、妊娠28週からは週6回とした。羊水量は正常上限で児の発育は良好、妊娠37週3日帝王切開にて2530gの児を分娩した。

【結語】今回、我々は維持血液透析中の妊娠3例を経験した。原則的には透析患者の妊娠は勧められない。妊娠継続には厳しい全身管理が必要となり、患者や医療スタッフへの負担は大きい。妊娠の可能性のある慢性腎不全患者には腎移植を含めた将来の治療計画を立てる必要がある。

## 44. 造血細胞移植後の妊娠・分娩管理の経験

名古屋第一赤十字病院

三澤研人、宇佐美欽通、江崎正俊、猪飼恵、坂田慶子、福原伸彦、長尾有佳里、西子裕規、三宅菜月、柵木善旭、池田沙矢子、栗林ももこ、手塚敦子、坂堂美央子、齋藤愛、安藤智子、水野公雄、古橋円

＜目的＞近年、悪性腫瘍の治療における妊孕性の温存に高い関心が寄せられるようになってきている。とくに造血細胞移植 hematopoietic stem cell transplant (HSCT) が必要となる場合には、大量化学療法と放射線治療により多くの症例で卵巣機能不全を生じるため、HSCT前に卵子や卵巣凍結により、妊孕性温存を試みる症例の報告が増加してきている。

一方、HSCT後の妊娠・分娩に関する報告はまだ少ないが、周産期リスクの上昇が指摘されている。当院で経験したHSCT施行後の妊娠・分娩症例について報告する。

＜方法＞HSCT施行後の妊娠例を対象とし、HSCTの治療内容、不妊治療の有無、周産期経過と合併症、児の予後に関して後方視的に検討した。

＜成績＞当科で周産期経過を把握したHSCT後妊娠症例は6例で、妊娠時の年齢の中央値は27.5歳(24-33歳)であった。6例の内訳は、HSCT後に自然妊娠した症例が3例、体外受精胚移植による妊娠が1例、治療前に凍結した卵子での妊娠が1例、国外での卵子提供妊娠が1例であった。自然妊娠の内1例、体外受精胚移植の1例、卵子提供の1例は、母体の腎機能低下やPIHの発症により、27から32週で帝王切開を施行した。凍結卵子の1例は、前期破水から33週で早産に至った。満期産の2例はともに自然妊娠で、1例は強度減弱処置によるHSCTを受けており、もう1例は前処置で放射線照射を施行していなかった。出生児にはいずれも先天異常を認めていない。

＜結論＞HSCT後に妊娠・分娩に至る症例を6例経験した。HSCT後の妊娠では、自然妊娠や治療前の凍結卵子、提供卵子といった卵子の由来に関わらず、母体の腎機能障害やPIH、早産など、周産期リスクが高い可能性がある。さらにHSCT前処置の強度が周産期リスクに影響を及ぼす可能性が示唆された。HSCT後の妊娠・分娩の予後に関しては、今後も症例を重ねて検討する必要がある。

## 第10群

45. 胎盤病理で児の  
ムコリピドーシスⅡ型が  
示唆された1例

岡崎市民病院, 産婦人科

内田亜津紗、今川卓哉、田口結加里、石原恒夫、  
西尾沙矢子、山田玲菜、渡邊絵里、杉田敦子、  
阪田由美、森田剛文、榊原克巳

【緒言】ムコリピドーシスⅡ型は特異な顔貌、多発性骨形成不全や精神運動発達遅滞などを呈する常染色体劣性遺伝性の疾患である。診断は、血漿中のライソゾーム酵素活性の上昇をみるか遺伝子診断による。今回我々は、胎盤病理でムコリピドーシスの可能性が示唆され、外表奇形や採血結果、Xp 所見よりライソゾーム病を疑い診断に至った症例を経験したため報告する。

【症例】36歳、3経妊1経産。前医にて40週4日の検診時に羊水過少を認め分娩誘発を開始したが、変動一過性徐脈を認めたため当院に母体搬送となった。

搬送時、AFI2.8cmと羊水過少を認めたが、NSTや血液検査では明らかな異常を認めなかった。40週6日の誘発時に50bpmまでの遷延一過性徐脈を5分程認めたため、帝王切開術を施行した。

児は体重2242g、身長47cm、Apgar Score8/8点で呼吸障害を認め、低出生体重児のためNICU入院となった。児には特徴的な顔貌と胸部形成異常を認めた。胎児心音異常、子宮内胎児発育遅延、外表奇形の原因精査のため胎盤病理を提出した。

胎盤病理では、胎盤実質の絨毛、特に合体性栄養膜と絨毛外栄養膜に微細な空胞状変化を一様に認め、児のムコリピドーシスの可能性が示唆された。また児には鼻根部平坦化、ばち指などの外表奇形や、ALP高値、Xpでの全身骨の骨密度低下などムコリピドーシスに一致する所見を認めた。遺伝子検査を提出し、GNPTABの遺伝子変異を認め、ムコリピドーシスⅡ型と診断した。

児は生後3週目より心機能悪化を認め、ジギタリス製剤内服を開始された。その後全身状態が安定したため外来でのフォローとなった。

【考察】羊水過少、胎児心音異常、子宮内胎児発育遅延と児の外表奇形を認めたことから、胎盤の病理学的検査を行い、ムコリピドーシスⅡ型が示唆されたことで早期診断に繋げることができた。胎盤の病理学的検査は診断の一助となったと考えられる。

46. 再生不良性貧血・  
発作性夜間血色素尿症合併妊娠の1例

三重大学

前川剛輝、二井理文、田中佳世、鳥谷部邦明、田中博明、  
村林奈緒、大里和広、神元有紀、池田智明

## 【目的】

再生不良性貧血は、病型によって発作性夜間血色素尿症(PNH)を合併する。PNHは、妊娠による補体の活性化により、病態が悪化することがある。PNH有した再生不良性貧血合併妊娠について報告する。

## 【症例】

28歳、初産。18歳時に、再生不良性貧血を発症し、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン/シクロスポリン(CyA)療法後、CyA内服で経過観察されていた。22歳時にPNHへの移行を診断され、溶血発作は輸血のみで回復していた。27歳時に、自然妊娠し周産期管理目的で当院紹介となった。血液内科と併診し管理した。CyA内服は継続し、再生不良性貧血による血球減少は輸血で対応した。妊娠40週、血小板減少が進行したため、濃厚血小板輸血後の誘発分娩を計画した。40週3日、経陰分娩。出生児は、2706g、Apgar score 8点(1分値)/9点(5分値)であった。産褥は、溶血発作もなく経過した。

## 【結論】

PNHは、妊娠によって増悪する可能性が報告されているが、本症例は明らかな増悪は認めなかった。妊娠中は、CyA内服と輸血によって管理し得た。再生不良性貧血による血球減少に対して、輸血を準備し計画的に誘発分娩による良好な分娩経過を得た。PNHを合併した再生不良性貧血は、妊娠中に様々な問題を呈するため、厳重な管理を要する。

## 47. 妊娠中に髄膜炎を発症した1例

済生会松阪総合病院

位田瑞貴、張凌雲、竹内茂人、菅谷健、高倉哲司

[はじめに]妊娠中に髄膜炎の発症は非常に稀である。ほとんどが症例報告であり、臨床現場で母体と胎児の管理に苦慮する。今回、妊娠36週目に発熱と頭痛にて発症した髄膜炎の1例を経験したので、若干の文献的考察を踏まえて報告する。[症例]27歳女性、1経妊1経産、自然妊娠成立、近医で妊婦健診を受け、経過は良好であった。妊娠36週5日、発熱と頭部全体に非拍動性頭痛が持続したため、当院に救急搬送された。診察所見では後部硬直などの髄膜刺激症状は明らかでなかった。血液検査では白血球  $11300/\mu\text{l}$ 、髄液検査では細胞数  $996/\mu\text{l}$ 、糖  $63\text{mg/dl}$  を認め細菌性髄膜炎疑いで当日入院となり、メロペネムおよびデカドロンの投与を開始した。第2病日、デカドロンをプレドニンへ変更し第3病日に終了とした。第1病日の髄液培養結果で細菌の検出を認めなかった。第5病日には頭痛の軽減、第6病日には解熱を得られた。第7病日、高度変動一過性徐脈を認めたため、脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔下で緊急帝王切開術を実施した。男児は  $3250\text{g}$ 、Apgar score 9/10 と問題はなく、母体も頭痛・発熱が再燃なく経過した。第13病日の髄液検査で細胞数  $22/\mu\text{l}$  を認め、メロペネムの投与を終了し、第16病日に退院した。[考察]髄膜炎の三徴である発熱、項部硬直、意識障害が全て呈するのは髄膜炎患者全体の  $2/3$  以下とされている。本例は発熱と非常に強い頭痛から髄膜炎を否定できず、髄液検査を速やかに行い発症当日に診断に至った。また、発症36時間以内の分娩は母児共に予後不良との報告あり、胎児心拍モニタリングを行いながら母体治療を優先し、速やかに治療を開始した。産科的適応がなければ妊娠終結を考慮せず、分娩待機の方針となった。本症例では母体の安定化を早期に図り、胎児要因で緊急帝王切開術を行い、母児の良好な予後が得られたと考えられる。

## 48. 破水後に呼吸障害、意識障害を呈した臨床的羊水塞栓症の1例

名古屋第二赤十字病院

大堀友記子、加藤紀子、加賀美帆、小川舞、安田裕香、伊藤聡、波々伯部隆紀、田中秀明、大脇太郎、丸山万理子、水谷輝之、林和正、茶谷順也、山室理

[緒言]羊水塞栓症は羊水成分の母体血中への流入によって引き起こされる急性呼吸循環不全ならびに播種性血管内凝固症候群(DIC)を呈する病態である。頻度は稀だが致死率は約  $60\sim 80\%$  と極めて予後不良である。今回我々は破水直後に呼吸障害、意識消失で救急搬送され、臨床的羊水塞栓と診断し救命し得た一例を経験したので報告する。[症例]42歳4経妊1経産。自然流産2回人工妊娠中絶1回。IVF-ETにて妊娠成立。妊娠38週3日、自宅で破水した直後に呼吸障害と意識消失を認め救急要請された。到着時、意識レベルはGCSでE1V1M1、血圧  $120/80\text{mmHg}$ 、心拍  $110/\text{回}$ 、呼吸数  $30/\text{回}$ 、 $\text{SpO}_2$   $98\%$ (リザーバーマスク  $10\text{L}$ )であり酸素化不良を認め人工呼吸器管理のもと精査を行った。頭蓋内病変はなく、採血ではフィブリノゲン  $25.0\text{mg/dl}$  未満、血中  $\text{FDP}800.0\mu\text{g/ml}$  超過、 $\text{D}$   $\text{ダイマー}300.0\mu\text{g/ml}$  超過、 $\text{AT-III}69.0\%$  と検査可能範囲を超え著名なDICを認めた。NSTは児の持続性頻脈を呈し、全身麻酔下で緊急帝王切開術を施行した。術中、血性羊水だったが胎盤後血腫は認めなかった。術中出血量は約  $8000\text{ml}$  で総輸血量は  $\text{RCC}20$  単位、 $\text{FFP}30$  単位、濃厚血小板  $20$  単位、フィブリノゲン製剤  $5\text{g}$  となりICUへ入室した。出生児は  $3425\text{g}$ 、Apgar scoreは1分値2点、5分値4点で臍動脈血ガス  $\text{pH}7.164$ 、 $\text{BE}-7.0$  でありNICUへ入院した。母体は術後2日にはDICを離脱し意識障害も改善した。術後経過は良好で術後24日に母児共に退院となった。浜松医科大学産婦人科へ提出した母体血中STN濃度及びZn-CPI濃度を測定した結果は陰性であった。[考察]破水直後に呼吸障害と意識障害及び、著明な凝固障害を認め、羊水塞栓症を疑い、早期に全身管理を行い救命し得た一例を経験した。母体の急激な呼吸障害、DICを認める症例においては常に本疾患を鑑別に挙げ早期から積極的に循環動態を安定させ酸素化、DIC治療を行うことが重要である。

#### 49. MRSA による敗血症性ショックから急性呼吸促拍症候群、多臓器不全を引き起こした前期破水の一例

<sup>1</sup> 聖霊病院、<sup>2</sup> 名古屋第二赤十字病院

足立 学<sup>1</sup>、荒木雅子<sup>1</sup>、吉田誠哉<sup>1</sup>、千原 啓<sup>1</sup>、加藤紀子<sup>2</sup>

【緒言】MRSA の感染は妊産婦に少なく、絨毛膜炎の報告はさらに稀である。加えて、敗血症が合併することは非常に稀である。敗血症は、感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群(SIRS)で、約5%がショックに至るとされている。敗血症性ショックが遷延すると、多臓器不全(MOF)や急性呼吸促拍症候群(ARDS)に進展する可能性がある。今回、我々は、前期破水後、感染が悪化し、MRSAによる敗血症性ショックからARDSとなり、MOFにまで至った症例を経験したので報告する。

【症例】38歳、0経妊0経産。子宮頸部高度異形成で円錐切除術、適応障害の既往あり。前医にて7回目のAIHで妊娠。13週に性器出血あり。31週に頸管長短縮を認め、リトドリン内服開始したが、33週1日破水し当院へ母体搬送となった。抗生剤(PIPIC)とリトドリンの点滴、胎児肺成熟目的のステロイド注射を行った。33週5日リトドリン減量中、陣痛発来するも、母体39度に熱発、CTGで胎児頻脈とサイナソイダルパターンを認めたため、緊急帝王切開術を施行した。術後12時間に呼吸苦出現、術後18時間より軟便～水様便多量排出、術後24時間に呼吸苦、気道閉塞感あり、SpO<sub>2</sub>低下と血圧低下あり、腹満認め、DIC、敗血症ショック疑いで、高次病院へ搬送となった。搬送先では、多臓器不全で生命の危機であったが、集中治療により一命をとりとめた。原因菌として、MRSAが膣分泌物、帝王切開創部から検出され、当院での血液培養、児の胃液培養からも同様にMRSAが検出された。

【結語】前期破水は日常診療で遭遇する機会の多い病態であるが、その背景に絨毛膜炎が存在することを忘れてはならない。そして敗血症のサインを見落とさず、場合によっては機を逸せず高次病院へ速やかに搬送し集中治療を行うことを念頭に日々の診療を行う必要がある。

#### 50. 分娩後に胎盤遺残のため当院に産褥搬送された4例の検討

JA 愛知厚生連 海南病院 産婦人科

遠藤理砂、星野沙樹、牧野明香里、北川雅章、山田里佳、和田鉄也、鷺見整

【緒言】胎盤遺残は産後出血や感染の原因となるため子宮底マッサージや用手剥離で胎盤娩出を試みる。しかし、癒着胎盤の無理な剥離は大量出血を引き起こす事があるので、全身状態が安定していれば待機的治療を選択することもある。今回、胎盤遺残のため2年間に産褥搬送された4例を後方視的検討した。[症例1]34歳0経妊0経産、内膜ポリープのため内膜搔爬術歴あり。41週5日吸引分娩、胎盤用手剥離施行するも約2/3遺残し出血5000ml、血圧低下あり補液輸血しながら搬送となる。ICU入室し大動脈バルーンカテーテル留置、子宮全摘術施行した。術後11日目に退院し病理は癒着胎盤であった。[症例2]30歳1経妊0経産、子宮内容除去術歴あり。40週2日経膈分娩、用手剥離施行するも約1/3遺残し出血2000ml以上、持続出血あり搬送となる。到着後、昇圧薬使用しながらICU入室し、用手剥離にて胎盤娩出した。術後8日目に退院し病理で癒着胎盤の可能性を示唆された。[症例3]30歳3経妊1経産、子宮内容除去術歴あり。37週6日経膈分娩、胎盤用手剥離するも約1/2遺残し出血1200ml、RCC4U施行しバイタル安定したため、産褥3日目に子宮動脈塞栓術依頼あり搬送となる。画像で癒着胎盤疑い、産褥10日目に子宮動脈塞栓術下子宮内容除去術施行した。術後4日目に退院し、病理は遺残胎盤であった。[症例4]38歳1経妊0経産、子宮内容除去術歴あり。40週5日児頭骨盤不均衡で帝王切開術施行。術中、胎盤用手剥離施行も娩出できず約2/3遺残しそのまま閉腹、産褥8日目で搬送となる。画像で癒着胎盤は否定的であり産褥10日目に子宮内容除去術施行し術後5日目に退院した。病理は遺残胎盤であった。【結論】出血コントロール良好な症例では、治療方針決定までに猶予があり治療の選択肢が広がる。

## 第11群

51. 当院における総腸骨動脈  
balloon occlusion併用  
cesarean hysterectomyの検討

安城更生病院

廣渡平輔、戸田 繁、岩崎 綾、藤木宏美、臼井香奈子、  
横山真之祐、坪内寛文、安井啓晃、菅聡三郎、  
深津彰子、菅沼貴康、鈴木崇弘、松澤克治

【目的】総腸骨動脈 balloon occlusion (CIABO) は、前置癒着胎盤等に対する cesarean hysterectomy (CH) に併用することにより、術中出血を軽減させることが報告されている。今回、当院で CIABO 併用 CH を施行した症例につき、後方視的検討を行った。【方法】2010年8月に CIABO 併用 CH を導入して以来、2016年3月までの期間に当院で同手術を施行した8例につき、母体背景、手術の実際、手術成績を検討した。また、2007年以降に CIABO を併用せずに CH を施行した12例との間で、手術時間、出血量、輸血の有無を比較した。【成績】8例における既往帝切回数は、0回が1例（腺筋症核出術既往）、1回が5例、2回が3例であった。胎盤位置は、全前置胎盤が4例、辺縁前置胎盤が2例、低置胎盤が2例であった。手術実施週数は、24週、34週が各1例、36週が4例、37週が2例であり、6例において予定通りの時期に手術が行われた。麻酔法は、全身麻酔が5例、脊椎・硬膜外麻酔から全身麻酔の移行例が3例であった。7例にバルーンの inflation が行われ、inflation 時間は中央値 20 分 (15-24) であった。CIABO 併用群と非併用群における、手術時間、出血量、4000g 以上の大量出血例、同種血輸血例は、それぞれ中央値 132 分 (102-151) /107 分 (67-202)、中央値 2213g (683-3953) /2247g (1344-5500)、0例/2例 (13%)、2例 (25%) /6例 (50%) であり、いずれも有意差はなかった。CIABO 併用 CH の合併症は4例に生じ、カテーテル穿刺部皮下血腫が2例、術中膀胱損傷が1例、腹壁下血腫が1例であった。胎盤の病理診断は、癒着なしが1例、楔入胎盤が6例、陥入胎盤が1例であった。【結論】CIABO 併用 CH は、非併用 CH と比較して、手術時間が長く、出血量に有意差を認めなかったが、超大量出血症例はなく、同種血輸血例も少ない傾向にあった。

52. CHAOS に VACTAL 連合を合併し、  
全前置胎盤を伴った双胎妊娠の1例

市立四日市病院 産婦人科

辻誠、三宅良明、岡本幸太、島田京子、本橋卓、  
長尾賢治、谷田耕治

【緒言】CHAOS (Congenital high airway obstruction syndrome) とは、気道の完全閉塞もしくは高度狭窄により、二次性に肺および気道の拡張を来す稀かつ致死的な病態である。一方、VACTERL 連合とは、V: 椎体異常、A: 肛門奇形、C: 心奇形、TE: 気管食道瘻、R: 腎奇形および橈骨側奇形、L: 四肢奇形の6項目の形態異常のうち、3項目以上を認める多発奇形の概念である。しばしば合併例の報告があるが、今回 MD 双胎の1児奇形、かつ全前置胎盤を伴う症例を経験したので報告する。

【症例】23歳初産婦。自然妊娠成立し、MD 双胎と膜性診断された。妊娠15週、1児奇形が疑われ、妊娠17週に羊水検査を施行した。エコーでは1児に頭部浮腫、上気道閉鎖、腹水、心奇形、下肢の形成不全を認め、CHAOS 及び VACTERL 連合が疑われた。羊水検査では染色体は46XYの正常核型で異常を認めなかった。全前置胎盤も伴い、妊娠24週より入院管理とした。入院後の詳細なエコー及び28週での胎児MRIにて、VACTAL 連合の6項目すべてを満たす多発奇形と上気の狭窄が指摘された。健児の well-being は良好であったが、病児は心奇形や静脈管の欠損があり well-being の評価に苦慮した。30週頃より少量の警告出血と経管長の短縮を認め、1児胎児死亡の可能性や大量出血の可能性を考慮して、自己血採取とステロイド投与を行った後に、妊娠33週1日に選択的帝王切開術を施行した。健児は軽度呼吸障害を認めるのみで NICU 管理となったが、病児は第1啼泣なく死産となった。

【結語】今回、全前置胎盤の合併や双胎1児多発奇形のため、娩出のタイミングに苦慮した。文献的考察を交え、報告する。

### 53. 重症三尖弁逆流を認める MD 双胎受血児の羊水 BNP を 測定した一例

国立病院機構 長良医療センター

森崇宏、高橋雄一郎、岩垣重紀、千秋里香、浅井一彦、  
松井雅子、竹川哲史

【緒言】胎児の心不全は定義が明確に定まっておらず、心負荷を伴う児の娩出時期は、超音波所見や胎児心拍モニターにて判断されることが多い。近年、新たな指標として、臍帯血 BNP や羊水 BNP を用いる研究が進められている。今回、心負荷を伴う MD 双胎受血児の娩出時期を、超音波所見と羊水 BNP を参考に判断した一例を経験したのでこれを報告する。

【症例】MD 双胎の初産婦であり、妊娠 22 週より羊水量較差（受血児・供血児 MVP：12cm・4cm）にて管理入院となった。妊娠 24 週より受血児に三尖弁逆流（TR）が指摘されていた。27 週になり、供血児の羊水減少（MVP：2.8）と受血児の心負荷の増悪（胎児腹水、心嚢液出現、TR 増悪：128cm/sec）を認めた。進行性羊水過多に対して、妊娠 28 週に受血児側の羊水除去を施行し、その際に羊水 BNP を計測した。また、妊娠 30 週には心負荷評価のために羊水穿刺を施行した。その際の羊水 BNP：57.1 pg/dl であり、文献報告にある基準値（36pg/dl）を上回るものであった。超音波所見では静脈管の PI 高値（PI：0.90、95%tile）や左室 MPI の上昇（左室 MPI：0.53、文献の平均値 0.33±0.05）を認めたため、総合的に判断し娩出方針とした。妊娠 31 週 2 日に帝王切開を施行し、受血児 2067g・供血児 1523g の男児を出産した。この際に臍帯血 BNP と羊水 BNP を計測しており、受血児の臍帯血 BNP：430.7pg/dl、羊水 BNP：39.8pg/dl であった。受血児は、生後の心不全に対し、カテコラミンを使用されたが、生後 4 日目に離脱している。現在は心不全兆候なく経過しており、TR は弁性によるものを指摘されているが、加療は要さず超音波での経過観察となっている。

【結語】胎児の心負荷を評価する際に、従来の超音波所見に加えて BNP を計測することは娩出時期の判断に有用な可能性がある。特に羊水 BNP は臍帯血に比べて検体採取が容易で、羊水除去の際にも検体を得ることが出来るメリットがある。今後は症例の蓄積により、娩出のための cut-off 値を定める研究が必要と考えられる。

### 54. 母子間輸血症候群の 1 例

社会医療法人 大雄会 大雄会第一病院

嶋津光真、今永弓子、南谷智之、岡 京子、坂井啓造、  
中北武男、白石弘章

母子間輸血症候群は、分娩前または分娩中に胎児血が母体循環に流入することで発症する。

母子間輸血による胎児貧血は、神経学的後遺症、死産、新生児死亡などの重大な結果をもたらす。今回、妊娠中の経過良好であったが、分娩監視装置の胎児心拍モニタリングと。新生児重症貧血で診断した母子間輸血症候群の 1 症例を報告します。

症例：33 歳 女性、2 妊 1 産 自然妊娠し、かかりつけ病院にて妊娠経過は問題なく、当院へ妊娠 3 2 週里帰り分娩のため受診となった。胎児の発育など妊娠経過異常なく経過した。第 1 子は帝王切開術であったため、予定選択的帝王切開術のため入院となった。分娩監視装置、胎児モニタリングにて、徐脈のない、細変動を認めるサイナソイダルパターンを認めた。妊娠 3 7 週にて帝王切開術、4320g 女児、AP3/4 臍帯血 PH7.340 であった。胎児採血にて Hb2.2 重度貧血と新生児仮死にて、高次の周産期施設へ搬送となった。母体 Hb-F：5.5 AFP：12743 であった。母子高次の周産期施設へ搬送となった。母体 Hb-F：5.5 AFP：12743 であった。母子間輸血症候群と診断した。手術後 7 日目に母体は経過良好にて退院した。新生児は、重症貧血であったが、輸血後に快方へ向かい、無事退院した。

今回は、産婦人科ガイドラインにて、胎児心拍数波形の判読に基づく胎児機能不全の診断、対応と処置が記載されています。日常診療上で分娩監視装置の評価はさらに重要視されたいと考えます。今回、妊娠中は経過異常なく分娩監視装置モニタリングと新生児貧血にて母子間輸血症候群 1 例を報告する。

## 55. 妊娠 22 週未満の前期破水例に対し、 羊水注入療法後、異なる転帰を たどった 2 例

国立病院機構 長良医療センター

竹川哲史、高橋雄一郎、岩垣重紀、千秋里香、浅井一彦、森崇宏

【緒言】当院では、22 週未満の破水例に対し、1) 羊水腔 2) 臨床的絨毛膜羊膜炎 (clinicalCAM) 3) 羊水穿刺による羊水感染評価 4) 妊娠継続の意思などを総合的に評価し、継続の場合、羊水注入療法を行っている。今回異なる転帰をたどった典型的な 2 例を報告し、羊水注入療法の可能性を検討した。

【症例】①26 歳、1G0P。妊娠 18 週に前医より羊水過少にて紹介。妊娠 19 週、羊水穿刺・注入を施行。破水の診断となったが羊水感染は否定的で継続の方針となった。妊娠 25 週まで計 8 回の羊水注入を施行し、羊水腔を少ないながらももち経過した。妊娠 34 週 5 日自然経膈分娩となった。病理では胎盤・臍帯に感染所見は認められなかった。児は dry lung syndrome にて呼吸管理を要したが、PVL などは認めず、生後 29 日目退院となった。現在も大きな後遺症なく経過している。②36 歳、2G1P。妊娠 10 週頃から持続的性器出血あり。妊娠 19 週 3 日より水溶性帯下を認めるようになった。妊娠 20 週 5 日、羊水注入療法を希望され、当院へ紹介。同日、羊水穿刺・注入を施行。経過からは CAM の可能性も考慮されたが継続の意思が強く、計 3 回の羊水注入を施行した。妊娠 22 週 5 日、子宮収縮抑制困難となり、死産となった。胎盤病理では stage1 の CAM が認められた。

【結論】妊娠初期からの感染所見の重症度が、転帰を分けた可能性がある。妊娠 22 週未満の破水例であっても、適切な症例の選別を行うことで、後遺症なく救命できうる症例が存在する可能性がある。一方で、救命に至らなかった症例に関しては、早い時期からの介入を検討する必要性が示唆される。

## 56. 胎動減少と胎児中大脳動脈の 収縮期最大速度(MCA-PSV)により 胎児中等度貧血を示唆した一例

三重大学

榎本紗也子、高倉奈津子、北村亜紗、二井理文、田中佳世、鳥谷部邦明、田中博明、村林奈緒、大里和広、神元有紀、池田智明

### 【目的】

胎動減少をきっかけに胎児中大脳動脈の収縮期最大速度(MCA-PSV)の上昇と胎児心拍数パターンの異常を認め急速墜娩となり、出生後に中等度の母児間輸血と診断された症例を報告する。

### 【症例】

40 歳代の自然妊娠、3 経妊 0 経産、初産婦。妊娠 36 週、胎動減少を主訴として来院した。胎児心拍数モニタリングで、高度変動一過性徐脈を認めたため緊急入院となった。胎児の (MCA-PSV) は 1.29MoM であった。入院後、外来と同様に胎児心拍数モニタリングで高度変動一過性徐脈を繰り返したため、緊急帝王切開術を施行した。児の出生体重は 2374g、男児、Apgar score は 1 分値：8 点、5 分値：9 点であった。臍帯動脈血液ガス所見は pH：7.331、pCO<sub>2</sub>：40.1、HCO<sub>3</sub>：21.4、BE：-3.4、Lac：2.6 であった。

新生児に中等度の貧血 (Hb7.0g/dl Ht22.3%) を認めたため、赤血球濃厚液 30ml (12ml/kg) を投与された。貧血の原因精査を行い、母体血で HbF：4.3%、AFP：1917ng/dl であったため、母児間輸血症候と診断された。

### 【結論】

母児間輸血症候群の早期発見は困難であるが、しばしば初期症状として胎動減少を訴えることがある。胎動減少時は、母児間輸血症候群を原因疾患の一つとして鑑別するため、MCA-PSV の計測を行うことが重要である。

## 第12群

## 57. 正期産における Appropriate for gestational age 児の分娩時期予測に対する胎児血流ドプラ変化の有用性の検討

<sup>1</sup>岐阜大学医学部付属病院、<sup>2</sup>岐阜県総合医療センター、<sup>3</sup>高山赤十字病院

島岡竜一<sup>1</sup>、志賀友美<sup>1</sup>、山田新尚<sup>2</sup>、脇田勝次<sup>3</sup>、森重健一郎<sup>1</sup>

【目的】胎児超音波血流ドプラの週数における変化と、超音波計測時から分娩に至るまでの期間を比較し分娩時期予測に対する有用性を検討した。

【方法】対象は妊娠 37 週以降に出生した Appropriate for gestational age 児。妊婦健診時に計測した中大脳動脈 PI (MCA-PI)、臍帯動脈 PI を用いて Cerebro-placental ratio (CPR) を算出した。MCA-PI および CPR の最終計測値と、7 日以内の前回計測値との変化比率を算出し、初産婦・経産婦のそれぞれにおいて最終超音波計測時から分娩まで 24 時間以内の群と、24 時間以上経過した群とで比較した。

【結果】対象は 209 例あり、初産婦 108 例と経産婦 101 例であった。分娩に至るまでの 24 時間以内に超音波計測ができた症例が初産婦で 13 例、経産婦で 33 例あった。週数毎の胎児血流ドプラの変化は、初産婦・経産婦とも MCA-PI、CPR は 30～33 週で最大となり、34 週以降は低下傾向を認めた。37 週以降の MCA-PI と CPR は、経産婦では初産婦と比較し高値で推移する傾向を認めた。計測から分娩まで 24 時間以内の群と 24 時間以上経過した群とでは、初産婦では MCA-PI 変化比率 ( $97.5 \pm 27.1\%$  vs  $96.7 \pm 27.3\%$ ,  $p=0.929$ )、CPR 変化比率 ( $1.04 \pm 0.40\%$  vs  $1.00 \pm 0.41$ ,  $p=0.728$ ) とも差がなかった。経産婦では MCA-PI 変化比率 ( $88.2 \pm 17.6\%$  vs  $102.3 \pm 29.7\%$ ,  $p=0.051$ )、CPR 変化比率 ( $84.9 \pm 21.1\%$  vs  $101.1 \pm 37.1$ ,  $p=0.068$ ) で有意差は認めないが変化比率が大きい傾向を認めた。

【結論】経産婦では分娩時期が近い場合に MCA-PI、CPR が低下する可能性がある。

## 58. 正常妊娠における母体 Brain Natriuretic Peptide 値の検討

トヨタ記念病院 周産期母子医療センター 産科

中尾一貴、上野琢史、清水一紀、安藤万恵、伊吉祥平、山田拓馬、竹田健彦、宇野 枢、田野 翔、眞山学徳、鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【目的】正常妊産婦においても循環血漿量は妊娠後期には非妊娠時と比べ、40 - 50%増加するとされている。Brain Natriuretic Peptide (BNP) は心不全の評価に有用であるが、循環動態が大きく変化する分娩前後における BNP の正常値に関する報告はない。今回我々は正常妊産婦における分娩前後の BNP 値の変化について検討を行った。

【方法】2013 年 1 月から 2015 年 7 月の間に当院で妊娠、分娩管理を行った正常妊産婦 773 例を対象とし、妊娠 36 週、分娩後 4 日目、分娩後 1 ヶ月に BNP を測定した。36 週未満の早産、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、子癇、常位胎盤早期剥離、子宮内胎児死亡、双胎妊娠、腎疾患、心疾患の既往のある妊婦を除外した。また、同時期に健診にて BNP を測定した非妊娠女性 58 名を比較対照とした。

【結果】平均年齢は非妊娠女性で 35.6 歳、正常妊産婦で 34.1 歳であり、わずかに非妊娠女性で高かった ( $p=0.014$ )。BNP の平均(95%信頼区間)は非妊娠女性で 11.0 (0 - 27.5) pg/mL であったのに対し、妊娠 36 週で 17.9 (0 - 44.7) pg/mL、 $p<0.001$ 、分娩後 4 日目で 42.5 (0 - 112.6) pg/mL、 $p<0.001$ 、分娩後 1 ヶ月で 16.1 (0 - 43.9) pg/mL、 $p=0.001$  であり、すべての時期で非妊娠女性と比し、有意に高値を示した。

【結論】正常妊産婦においても、BNP は非妊娠時と比し、分娩後 1 ヶ月の時点でも高値を示した。正常妊産婦における分娩 4 日目の BNP の 95%信頼区間は日本心不全学会で心不全の精査あるいは専門医への紹介が推奨されるカットオフ値となる 100 pg/mL 以上となり、BNP を母体の心機能評価の指標にする場合は注意が必要である。

## 59. 妊娠中に胎児発育不全と小頭症を認め、 分娩後に診断に至った コケイン症候群の一例

名古屋第一赤十字病院

宇佐美欽通、三澤研人、福原伸彦、三宅菜月、西子裕規、  
柵木善旭、栗林ももこ、手塚敦子、古橋円

コケイン症候群(Cockayne syndrome)は 100 万出生に 2.7 例とされる稀な疾患で常染色体劣性遺伝、早老様形質を伴う光線過敏症である。臨床的には特異的な老人様顔貌、著明な発育障害(低身長、低体重、小頭症)、悪液質様変化、重度の視力障害、感音性難聴などの所見を呈する。今回我々は、妊娠中に胎児発育不全と小頭症、脳室内石灰化を認め分娩後にコケイン症候群と診断された一例を経験したので若干の文献的な考察を加え報告する。本症例は初産、26 歳女性、ブラジル人同士の近親婚にて自然妊娠された。妊娠初期より胎児発育不全傾向であり小頭症や羊水過小を指摘されていた。妊娠 27 週に当院紹介となり、入院管理を行った。当院での超音波検査にて脳室内に石灰化を認め先天性感染を疑い TORCH 検査を行うも全て陰性であった。発育停止となり 33 週で娩出を考慮し、OCT を行うも陽性であったため帝王切開術により娩出となった。児は体重 978g(-3.5SD)、Apgar score は 5 点/8 点(1 分値/5 分値)であり、NICU 入院となった。入院後に小頭症、脳室内石灰化、成長不良、難聴、関節拘縮などの症状より遺伝子診断は陰性であったが、臨床的にコケイン症候群 II 型と診断された。その他様々な合併症を認めたが、日齢 20 週で退院となった。現在医療連携を通して多数の病院でフォローアップとなったが、1 歳 5 ヶ月で心不全にて永眠された。FGR、小頭症、脳室内石灰化を認め TORCH 検査陰性の際は本疾患も鑑別の一つになると考えられた。

## 60. 帝王切開後に心不全となった バセドウ病合併覚醒剤常習妊婦の 1 例

岐阜市民病院

加藤雄一郎、細江美和、桑山太郎、谷垣佳子、  
柴田万祐子、平工由香、豊木廣、山本和重

[諸言] 覚醒剤の乱用は、広く社会問題となっている。覚醒剤乱用により精神依存や、心、血管系の障害など様々な症状を呈する事が知られている。今回我々は、覚醒剤常習者で未治療バセドウ病を合併した妊婦に対し緊急帝王切開術を行い、術後心不全を呈した症例を経験したので報告する。

[症例] 32 歳、1 経妊 1 経産、既往歴：16 歳 C 型肝炎、30 歳よりバセドウ病。手術歴なし。妊娠判明後当院初診、25 週 6 日と診断した。妊娠判明後はメルカゾールを自己判断で内服中絶していた。バセドウ病にて通院中であった前医に問い合わせ、覚醒剤常習者である事が判明した。その後は妊婦健診を受診されず、37 週 3 日前期破水にて入院となった。入院時より興奮状態であり、CTG で細変動の減少を認めた。分娩進行停止の適応で同日緊急帝王切開術を行った。児は 3188g、アプガールスコアは 1 分 9 点/10 分 10 点であった。母体は術後 HCU にて心不全とバセドウ病に対して治療を行った。本人の同意を得て術直後の母体尿、児尿をトライエージにて検査したところ、いずれも amphetamine が陽性であった。覚醒剤の使用について問い合わせると、最終使用日時は入院当日朝であり、使用頻度は月に数回程度とのことであった。直ちに当院の虐待防止委員会へ相談し、児童相談所と警察へ連絡がなされた。術後 7 日目に一般病棟に転棟し、10 日目に無断外出されそのまま自主退院、逮捕となった。児については、母体の無治療バセドウ病の影響や、覚醒剤による新生児薬物離脱症候群が心配されたが、無治療で経過し 13 日目に退院した。

[結論] 覚醒剤乱用者は多彩な症状を呈するため注意が必要であり、診断にはトリエージが有用であった。守秘義務や児童虐待防止法の観点からも対応に苦慮する可能性があり、注意が必要であると考えられた。

## 61. 合併症を有した無痛分娩症例の検討

<sup>1</sup>名古屋掖済会病院産婦人科、<sup>2</sup>同麻酔科

松川哲也<sup>1</sup>、高橋典子<sup>1</sup>、橋本悠平<sup>1</sup>、服部諭美<sup>1</sup>、  
石橋由妃<sup>1</sup>、柵木善多<sup>2</sup>、三澤俊哉<sup>1</sup>

[目的]当院では平成 21 年以来希望のある妊婦に対し、分娩誘発による計画分娩を前提とし、産婦人科、麻酔科が協同して硬膜外麻酔による無痛分娩を行っている。基礎疾患を有する患者や妊娠高血圧発症例では、無痛分娩によって分娩が合併症に与える影響を減弱すると考えられた際に無痛分娩を勧めており、その分娩経過を検討した。[方法]過去の診療録から、無痛分娩により合併症への影響を減弱させ得ると考えられた症例を抽出し、分娩経過を検討した。[結果]無痛分娩は 78 例あり、無痛分娩により合併症への影響を減弱させ得ると考えられた 11 例を検討した。胎児徐脈のため緊急帝王切開となった症例は 1 例あり、吸引分娩となった症例は 7 例あった。妊婦の平均年齢は 31.3 歳、経膈分娩となった症例のみでは平均出血量は 556g、分娩第一期平均時間は 428 分、分娩第二期平均時間は 72 分であった。脳動静脈奇形など脳疾患が 2 例、妊娠高血圧が 3 例、洞不全症候群が 1 例、統合失調症、パニック障害をはじめとした精神疾患が 5 例であった。分娩中から降圧薬の投与開始を要した症例、あるいはけいれん、脳出血を来した症例は無かった。洞不全症候群を有した症例では、陣痛による徐脈発作が出現し硫酸アトロピンの投薬が必要となった。精神疾患を有した患者では、処方薬の変更、錯乱などを認めなかった。計画分娩を予定していたが、陣痛発来にて入院となった症例は 1 例であった。[考察]疼痛による血圧上昇を避けたい症例での分娩様式は、帝王切開が選択されることが多いが、これまでの報告と同様に無痛分娩も有用であると考えられた。無痛分娩は精神疾患合併妊娠においても有用であると考えられた。また、無痛分娩を行う際の診療体制についても課題があると思われる。

## 62. 当院における精神疾患合併妊娠のイベントに関連した因子の検討

三重大学

赤坂美季、田中佳世、田中博明、久保倫子、村林奈緒、大里和広、神元有紀、池田智明

[目的]精神疾患合併妊娠は周産期の自殺と関連しており、妊娠・産褥におけるイベント発生の予測は重要である。今回当院における精神科合併妊娠について検討した。

[方法]2013 年から 2015 年までの 3 年間に於ける、当院で妊娠分娩管理を行った 56 例を対象とし、診療録より後方視的に検討した。精神疾患に関連するイベント(入院や内服薬など加療を要する精神状態の悪化および自殺企図)の有無により 2 群にわけた。因子として、精神科かかりつけ医の変更、精神科内服薬の中止減量、うつ病の有無、希死念慮、不眠、早産、家庭不和、経済的困窮、胎児新生児合併症、産科合併症、長期入院、母児分離の有無を検討した。

[成績] イベント群、非イベント群はそれぞれ 24 例、32 例であった。イベント群の母体年齢の中央値は 33 歳(23-42 歳)、分娩週数の中央値は 38 週(33-39 週)、非イベント群の母体年齢の中央値は 33 歳(24-43 歳)、分娩週数の中央値は 37 週(33-40 週)であった。検討した因子のうち、2 群間で有意差を認めたのは希死念慮のみであった ( $p=0.03$ )。その他の因子では、有意差は認めなかった。

[結論] 精神疾患合併妊娠において、希死念慮の有無は妊娠・産褥期の精神疾患のイベント発生に関連している可能性が示唆された。

## 第13群

## 63. 当院における精神疾患合併妊娠に対する多職種連携

<sup>1</sup>名古屋大学、<sup>2</sup>両親と子どもの心療科

中野 知子<sup>1</sup>、野元 正崇<sup>1</sup>、飯谷 友佳子<sup>1</sup>、  
三浦 麻世<sup>1</sup>、伊藤 由美子<sup>1</sup>、森山 佳則<sup>1</sup>、  
平光 志麻<sup>1</sup>、澤田 雅子<sup>1</sup>、今井 健史<sup>1</sup>、津田 弘之<sup>1</sup>、  
小谷 友美<sup>1</sup>、岡田 俊<sup>2</sup>、吉川 史隆<sup>1</sup>

【緒言】精神疾患罹患患者数の増加により、精神疾患合併妊娠の数は増加している。母親のメンタルヘルスは、子供のこころの成長や発達に大きく影響することも知られおり、妊娠中から母親のケアの充実が重要とされている。そこで、当院では精神疾患合併妊娠に対し、産科、新生児科、精神科、助産師、臨床心理士によるリエゾンカンファを定期的に行い、またソーシャルワーカーの介入により円滑に地域育児支援へ引き継ぎできるようにしている。当院で多職種連携を要した症例を報告する。

【症例】症例1：34歳、GPO、17歳時に双極性障害と診断。32歳時飛び降りの既往あり。妊娠31週0日躁症状悪化したため当院精神科に医療保護入院、当科併診となった。37週3日全身麻酔下帝王切開術施行。術後7日目より再び躁状態となり精神科入院継続、術後30日目他院精神科へ転院となった。家族による育児支援あり児は実家へ退院となった。症例2：29歳、GPO、統合失調症と強迫神経症にて近医加療中。妊娠20週3日当院紹介。精神状態落ち着いており、40週5日経陰分娩となった。しかし産後3日目より幻覚、不眠出現。産褥5日目退院となったが、児は児童相談所に保護となった。症例3：24歳、GPO、統合失調症にて近医通院中。妊娠14週5日当院紹介、初診時から不穏状態あり精神科コンサルト。分娩前までは近医通院とした。しかし35週から精神症状悪化あり当院精神科再度コンサルト。37週3日病棟で挿管して手術室移動、帝王切開術施行。術後1日目まで点滴など自己抜去のおそれあり挿管したままICU管理。術後7日目に退院。児は両親の同意のもと、児童相談所に保護となった。

【結語】精神疾患合併妊娠には多職種連携が必要で、“絶え間ない支援”を確立していくことが重要であると考えられた。

## 64. 全前脳胞症の1例

<sup>1</sup>名古屋掖済会病院 臨床研修センター、  
<sup>2</sup>産婦人科、<sup>3</sup>名古屋大学附属病院 産婦人科

野崎雄揮<sup>1</sup>、高橋典子<sup>2</sup>、橋本悠平<sup>2</sup>、松川哲也<sup>2</sup>、  
服部諭美<sup>2</sup>、石橋由妃<sup>2</sup>、三澤俊哉<sup>2</sup>、中野知子<sup>3</sup>

【緒言】全前脳胞症は胎児の前脳胞の欠失または不完全な分割により生じる脳と顔面の奇形を来す疾患である。我々は全前脳胞症の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。【症例】症例は24才の初妊婦で、妊娠14週1日に近医より喘息合併妊娠にて当院に紹介された。身長160cm、体重46kgで他の既往なく、喘息発作時に $\beta_2$ 刺激薬吸入を行った以外の薬剤投与歴なし。アレルギー・喫煙なし。夫に先天的な左第2・3趾欠損あるがその他に家族歴なし。妊娠16週1日の胎児超音波検査にて、大脳がなく、口唇裂があり鼻は確認できず、両眼は中心に偏位している所見を認めた。全前脳胞症を疑い、高次施設に精密検査を依頼し、結果として同様の診断を得た。子宮内胎児死亡や胎外生存困難の可能性の高いことより本人は人工妊娠中絶を選択され、妊娠20週1日に270gの男児を死産された。児は正中口唇裂あり、鼻低形成あり、眼間の狭小を認めたが、他は明らかな外表奇形は認めなかった。【考察】全前脳胞症はおよそ1万例に1.2例認め、41%に染色体異常があり、そのうち75%が13トリソミーと言われている。糖尿病では発症のリスクは200倍となる。他の因子として遺伝的因子、サイトメガロウイルス感染、抗てんかん薬、アルコール、喫煙などがある。重症なものから順に無頭葉型・半頭葉型・頭葉型・中央半球変異に分類されており、当症例は無頭葉型であった。周産期死亡率は89%とされ、子宮内胎児死亡となりやすいため妊娠22週以前に診断された場合には人工妊娠中絶が考慮されるが、染色体異常や脳顔面奇形のない軽症な症例では長期生存が可能なることもある。今後の妊娠に関して、胎児染色体検査と慎重な胎児超音波検査が必要であると考えられる。

## 65. 脊髄髄膜瘤の1例

<sup>1</sup>名古屋掖済会病院 臨床研修センター、  
<sup>2</sup>産婦人科、<sup>3</sup>名古屋大学附属病院 産婦人科

篠田真実<sup>1</sup>、高橋典子<sup>2</sup>、橋本悠平<sup>2</sup>、松川哲也<sup>2</sup>、  
服部論美<sup>2</sup>、石橋由妃<sup>2</sup>、三澤俊哉<sup>2</sup>、小谷友美<sup>3</sup>

【緒言】妊娠 19 週に発見した胎児の水頭症を伴う脊髄髄膜瘤を経験したので報告する。【症例】症例は 25 才、3 経妊 1 経産の婦人で妊娠 11 週 2 日に近医より当院分娩希望にて紹介された。身長 150cm、体重 70kg で、前回妊娠時は妊娠高血圧で 2 ヶ月間入院後に正常分娩した。妊娠判明まで喫煙あり。初診時に動悸があり、甲状腺ホルモンは高値だが抗 TSH 受容体抗体は陰性で、甲状腺に病変を認めず、妊娠性一過性甲状腺機能亢進症として投薬なく経過観察していた。妊娠 19 週 1 日に施行した胎児超音波検査で、両側の側脳室が 14mm に拡張 (BPD:46mm, +0.3SD) と、大脳皮質は菲薄化があり水頭症の所見を認め、腰仙部に二分脊椎とそこから生じる 18×10mm の嚢胞性腫瘍を認めた。脊髄髄膜瘤の疑いとして高次施設へ紹介とした。胎児 MRI 検査を施行され、頭部に側脳室の拡大と小脳扁桃の下垂を認め、腰仙部背側の脊柱管が開放し、同部位より嚢胞性病変を認めることから、脊髄髄膜瘤・水頭症・Chiari II 型奇形と診断された。脳神経外科医師より水頭症は重症であり、子宮内胎児死亡となる可能性があること、生存できても知的障害は避けられず下肢と直腸機能の廃絶が予測されることを本人に説明したところ、人工妊娠中絶を選択され妊娠 20 週 5 日に 313g の女児を死産した。児は腰仙部の髄膜瘤の他に明らかな外表奇形はなかった。【考察】脊髄髄膜瘤は本邦では 1 万分娩に 5.7 例で、40 年で約 3 倍に増加している。神経管閉鎖障害として多因子的な要因が考えられ、葉酸不足、遺伝的因子、母体の糖尿病、抗癌薬などがリスクとなる。予後は脊髄奇形の高位と合併奇形の重症度に関連している。合併奇形としては水頭症と小脳・脳幹が脊椎内に脱出する Chiari II 型奇形が重要であることから、脊髄髄膜瘤の予後を評価するために胎児 MRI 検査は有用だと考えられた。

## 66. 胎児発育不全に対する ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (タダラフィル) 投与の安全性に 関する研究

三重大学産科婦人科学教室

真木晋太郎、久保倫子、二井理文、田中佳世、  
鳥谷部邦明、田中博明、村林奈緒、梅川孝、大里和広、  
神元有紀、池田智明

【目的】胎児発育不全(FGR) に対する有効な治療は確立されていない。ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬；タダラフィルは、細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度を低下させ、血管平滑筋を弛緩させることによる、胎児胎盤循環の改善を介した胎児発育促進効果が期待されている。FGR に対するタダラフィル療法に関する第 I 相試験の結果について報告する。

【方法】対象は妊娠 22 週以降 34 週未満、胎児体重基準値の-1.5SD 以下の FGR、単胎とした。FGR 診断後より 3 例コホート Fibonacci 法で、タダラフィルの経口投与を開始した (投与量；10-40mg/日)。投与は分娩または 37 週まで継続した。安全性は、有害事象についてタダラフィルとの関連性を評価し、有効性は、投与前後 2 週間での胎児推定体重の増加について比較した。本研究は、当院倫理委員会の承認を得ている。

【成績】登録症例は 14 例で、開始週数は中央値 30 週 (24 週-33 週)、推定体重標準偏差は、中央値 -2.0 SD(-1.6SD～ -2.5SD)であった。有害事象は、母体では主に頭痛で、3 日以内に消失し軽症と判断された。投与濃度が 40mg となると有害事象が増加する傾向が認められたため、至適投与濃度は 20mg であると考えられた。児は、新生児一過性多呼吸、呼吸窮迫症候群などがみられたが、在胎週数と関連していた。胎児推定体重増加量は、投与前：8.5±5.0g/日、投与後：19.5±4.0g/日であった (P=0.011)。母体拡張期血圧は投与後、有意に低下した。薬剤血中濃度は、母体に比べ、臍帯血中濃度が約 1/3 と低値であった。また NRFS (non reassuring fetal states) により帝王切開となった症例はなかった。

【結論】母体、胎児におけるタダラフィル投与の安全性が確認された。タダラフィルに関連する重篤な有害事象はなく、至適投与濃度は 20mg であると判断した。現在、タダラフィルの FGR に対する有効性および安全性における第 II 相試験 (多施設共同) が進行中である。

## 67. 胎児発育不全に対する タダラフィルの効果予測と PIGF

三重大学 産科婦人科

久保倫子、真木晋太郎、二井理文、田中佳世、  
鳥谷部邦明、田中博明、村林奈緒、梅川孝、大里和広、  
神元有紀、池田智明

### 【目的】

我々は、胎児発育不全(FGR)に対する PDE5 阻害剤タダラフィルの臨床研究を行っている。FGR におけるタダラフィルの効果予測因子を探索することを目的とした

### 【方法】

平成 27 年 7 月～平成 28 年 10 月、胎児発育不全に対して、タダラフィルを投与した FGR16 例を対象とした。効果予測因子として PIGF を測定し、胎児発育増加速度との相関関係について評価した。

### 【成績】

対象は、治療開始週数の中央値 27 週(24 - 33 週)、推定体重標準偏差の中央値は-2.1SD(-2.9 - -1.7SD)であった。治療前の PIGF 値の中央値は 121.5pg/ml(40.1 - 595.0pg/ml)、治療後 PIGF の測定週数中央値は 33 週(26 - 34 週)、PIGF の中央値は 118.3pg/ml(29.7 - 795.0pg/ml)であった。治療開始から出生までの胎児体重増加速度の中央値は 18.0g(3.2 - 22.4g)であった。治療前後での PIGF 増加率と胎児体重増加速度は相関していなかった。全体では、治療開始前 PIGF 値と胎児体重増加速度の相関係数  $R^2=0.17$  であった。30 週未満の 11 症例では、 $R^2=0.75$  であった。

### 【結論】

30 週未満の FGR において、PIGF が胎児体重増加速度と有意な相関関係があることが示唆された。現在進行中の第 II 相前向きランダム化並行群間比較試験において、さらなる検討が必要である。

## 68. 妊娠高血圧症候群における sFlt-1/PIGF の有用性

トヨタ記念病院 周産期母子医療センター 産科

竹田健彦、上野 琢史、清水一紀、中尾一貴、安藤万恵、  
伊吉祥平、山田拓馬、宇野 枢、田野 翔、眞山学徳、  
鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【目的】従来妊娠高血圧腎症の発症予測は極めて困難であった。近年、短期的な妊娠高血圧腎症の発症予測に血清中の soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) と placental growth factor (PIGF) の比が有用であると報告されている。sFlt-1/PIGF が 38 以下の場合、1 週間以内の妊娠高血圧腎症を除外でき、85 以上の場合は妊娠高血圧腎症により、早期に分娩となる可能性が高いとされ、欧州を中心に臨床応用されているが、本邦での sFlt-1/PIGF の有用性を示した報告は少ない。【対象と方法】2016 年 4 月より 11 月までの期間に血圧上昇、蛋白尿の出現、FGR などの妊娠高血圧症候群やその続発を疑う妊産婦に対して、sFlt-1 と PIGF の測定を行った 16 例を対象とした。平均年齢、sFlt-1、PIGF、sFlt-1/PIGF、妊娠高血圧症候群の発症および合併症について検討した。【結果】平均年齢は 32.8 歳、sFlt-1 の平均値は 7580.8 pg/mL、PIGF の平均値は 182.2 pg/mL、sFlt-1/PIGF の平均値は 156.4 であった。妊娠高血圧腎症を発症したのは 16 例中 13 例であり、妊娠高血圧腎症を発症した 13 例中 4 例は産褥発症、子癇発作および HELLP 症候群による緊急帝王切開術後のため、分娩後の測定であった。妊娠高血圧腎症を発症しなかった 3 例の sFlt-1/PIGF の平均は 55.1 であり、妊娠高血圧腎症を発症した患者のうち、妊娠中に測定した 9 例の sFlt-1/PIGF の平均は 326.4、分娩後に測定した 4 例の sFlt-1/PIGF の平均は 34.6 であった。【結論】妊娠高血圧腎症を発症した患者では sFlt-1/PIGF が著明に高値を示し、妊娠高血圧腎症の短期的な発症予測に sFlt-1/PIGF は有用であると考えられた。ただし、分娩後に測定した症例では sFlt-1/PIGF は低値であり、分娩後は急速に低下する可能性が示唆された。

## 第14群

69. 妊娠24週未満に発症した  
重症妊娠高血圧腎症の一例

愛知医科大学 産婦人科

守田 紀子、鈴木 佳克、二井 章太、橘 理香、  
山本 珠生、松下 宏、若槻 明彦

重症妊娠高血圧腎症(SPE)の治療は妊娠の終了である。しかし、妊娠24~34週における待機的管理群(34週まで分娩を待機し、症状増悪があれば娩出)と積極的介入群(MgSO<sup>4</sup>、ステロイド、降圧薬投与後24~48時間で分娩)のメタアナリシスでは、母体合併症に差を認めず、早期娩出群の児では呼吸窮迫症候群、壊死性腸炎が有意に増加したと報告されている。今回、我々は24週以前に発症したSPEにおいて待機的管理を行い、低アルブミン(Alb)血症に対してネフローゼ疾患に準じてステロイド治療を行った症例を経験したので報告する。

症例は25歳、未経妊。自然妊娠で妊娠成立した。てんかんの既往があり、当院紹介予定となっていた。23週2日、自宅血圧の上昇を認め当院救急外来受診した。血圧175/101mmHg、尿蛋白4+、下肢に浮腫を認めた。児推定体重350g(-2.4SD)のため、待機的管理を選択した。経口降圧薬投与で血圧は安定した。しかし、尿蛋白は5~7g/日を持続し、血清Albは1g/dl台まで低下した。腎臓内科にコンサルトし、Alb補充はせず、ネフローゼ疾患の治療に準じて24週4日からステロイド治療(プレドニン30mg/日)を開始した。母体腹水の貯留や臍帯血流波形の途絶などを認めたため、バタメサゾン使用後、25週5日に選択的帝王切開術となった。男児、454g(-3.0SD)、Apl/4。腹水は1,000ml以上貯留。胎盤は白色梗塞を多数認めた。

母体はフロセミド・カルペルチド投与で尿量増加(約3,900ml/日)し、浮腫・胸腹水も改善した。尿蛋白は術後2日で1g/日台に減少した。降圧剤内服で110/70mmHg程度に安定した。産後30日、降圧剤内服終了。尿蛋白1+まで減少した。産後3ヶ月、腎臓内科でフォロー中である。

児は肺サーファクタント投与と呼吸管理、鼠径ヘルニア手術など様々な治療介入を行った。日齢156に自宅呼吸管理指導と経腸栄養継続の状態での退院となった。SPEにおいて、ステロイド療法を行いながら待機治療をした結果、母体の分娩後の順調な血圧・蛋白尿の改善や、児の重篤な合併症を回避できたと考えられる。

70. 子宮内胎児発育遅延を伴う  
妊娠高血圧腎症に対する  
タダラフィル療法(症例報告)

三重大学

田中博明、久保倫子、真木晋太郎、二井理文、田中佳世、  
村林奈緒、大里和広、梅川孝、神元有紀、池田智明

【目的】子宮内胎児発育遅延(FGR)を伴う妊娠高血圧腎症(PE)は、現時点において胎盤の娩出が唯一の治療法である。FGRを伴うPEに対して、Phosphodiesterase 5阻害薬(PDE 5阻害薬)の一つであるタダラフィルを用いた1例を報告する。

【症例】35歳、初産婦。27週7日、FGR、PEと診断し、タダラフィル(40mg/day)の投与を開始した。血圧は160/95mmHg、蛋白尿は7.67g・g/crであった。投与後、血圧(収縮期、拡張期)と蛋白尿は、投与7日目をピークに減少したが(血圧:120/76mmHg、蛋白尿:2.26g・g/cr)、徐々に血圧と蛋白尿は再上昇し、投与14日目、血圧と蛋白尿が重症域となりため、妊娠を終了した(帝王切開)。タダラフィル投与中の胎児のWell-beingは良好で、出生体重は、874gであった。また、血圧と蛋白尿の減少と平行してsFlt-1は減少を示し、悪化と平行して上昇を示した。

【結論】タダラフィルは、PEに対して妊娠延長するための新しい治療法となる可能性が示唆された。

## 71. 妊娠高血圧症候群と正常妊婦における心機能評価

トヨタ記念病院 周産期母子医療センター 産科

宇野 枢、上野琢史、清水一紀、中尾一貴、安藤万恵、伊吉祥平、山田拓馬、竹田健彦、田野 翔、眞山学徳、鶴飼真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【目的】妊娠高血圧症候群(Hypertensive Disorder of Pregnancy: HDP)は、拡張機能障害を主体とする心機能障害を呈するとされる。これまでHDPの重症度における心機能の低下を調べた報告は少なく、正常妊婦の分娩前後の心機能の報告も少ない。今回我々は、重症度によるHDP患者の心機能および正常妊婦の心機能評価を行った。【方法】当院で周産期管理を行ったHDP患者138人を対象とした。また、HDPのない正常妊婦18人を正常群とした。妊娠経過中に収縮期血圧160 mmHg以上、または拡張期血圧110 mmHg以上を2回以上示した群を重症群、それ以外を軽症群と定義した。心機能評価として心臓超音波検査を、妊娠後期と分娩後早期、分娩後1カ月の3回行った。心臓超音波検査では、器質的变化の項目として、心室中隔壁厚、左室径を測定し、収縮能の指標としてleft ventricular ejection fraction (LVEF)、前負荷の指標として左房径、拡張能の指標としてearly transmitral velocity/early diastolic velocity of the mitral annulus (E/e')を用いた。【結果】各群のうちわけは、重症群87人、軽症群51人、正常群18人であった。妊娠前のBMIは各群間で有意差を認めなかった。重症群は軽症群と比較して、LVEF以外の全項目で妊娠後期に有意に心機能の低下がみられた。また分娩後早期、分娩後1カ月でも有意な心拡大が認められた。軽症群は正常群と比較して、妊娠後期に心室中隔の有意な肥厚を認めたが、それ以外には有意差を認めなかった。LVEFはどの群の比較でも有意差を認めなかった。【考察】軽症HDPでは、妊娠後期にみられた変化は分娩後数日以内に改善したが、重症HDPでは、分娩1カ月後でも心機能低下の残存がみられた。HDP患者の診察においては、重症度による分類も重要になる可能性があり、また心肥大などの器質的な変化の影響は将来の循環器疾患の要因に繋がる可能性が考えられた。

## 72. 当院における妊娠高血圧腎症と妊娠高血圧の臨床的検討

江南厚生病院

小崎章子、小笠原桜、高松愛、神谷将臣、水野輝子、熊谷恭子、若山伸行、木村直美、樋口和宏、池内政弘

【目的】妊娠高血圧症候群(PIH)において、妊娠高血圧腎症と妊娠高血圧の定義は諸外国によって若干違いがみられるが、これまでの報告から妊娠高血圧腎症は妊娠高血圧と比較して母児予後が不良であるといわれている。今回我々は、当院のPIH症例について、妊娠高血圧腎症と妊娠高血圧の病型分類別の妊娠経過及び妊娠帰結について臨床的検討を行なった。

【方法】2014年4月～2016年3月までの間にPIHと診断され当院で分娩した72例について、妊娠高血圧腎症群(n=39)と妊娠高血圧群(n=33)とし、妊娠初期の血圧、分娩前の血圧、妊娠中の体重増加、分娩週数、分娩様式、児の出生体重、Apgar score 1 分值等について検討を行った。

【成績】緊急帝王切開は妊娠高血圧腎症群で27例(69%)、妊娠高血圧群で13例(39%)と妊娠高血圧腎症群で有意に多かった。分娩週数は妊娠高血圧腎症群で35.2±2.6週、妊娠高血圧群で37.6±3.0週と妊娠高血圧腎症群の方が有意に分娩週数が早かった。児の出生体重は妊娠高血圧腎症群で2014±610g、妊娠高血圧群で2725±765gで、妊娠高血圧腎症群で有意に少なかった。Apgar score 1 分值は妊娠高血圧腎症群で7.0±1.9点、妊娠高血圧群で7.9±1.8点と妊娠高血圧腎症群で低い傾向が見られた。妊娠初期、分娩前の血圧及び妊娠中の体重増加については有意な差は見られなかった。

【結論】妊娠高血圧腎症では妊娠高血圧と比較して早産、低出生体重児となりやすいため、発症を早期に発見し、慎重に周産期管理をすることが重要であると考えられる。

### 73. 分娩時重症高血圧に対する 降圧スライディングスケールに関する 後方視的検討

愛知医科大学、産婦人科

鈴木佳克、山本珠生、松下宏、渡辺員支、若槻明彦

【目的】分娩時の高血圧は、①妊娠高血圧腎症(PE)、妊娠高血圧(GH)、高血圧合併妊婦 (CHT) などに伴うものと②陣痛の開始後に血圧が上昇する分娩時高血圧 (LOH、多くは GH に分類される) がある。日本妊娠高血圧学会による診療指針では、分娩時の降圧管理は注射薬を用い、ニカルジピンのスライディングスケールを用いることを推奨している。今回、我々は分娩時の降圧スライディングスケールの有用性を後方視的に検討した。

【方法】対象は分娩時重症高血圧( $\geq 160/110\text{mm}$ )にて血圧管理をした 10 例 (PE 3、GH 5、CHT 2) とした。PE 2 例が軽症高血圧、1 例は降圧薬を内服していた。GH 4 例が LOH で、1 例が降圧薬を内服していた。CHT 1 例が経口降圧剤内服していた。陣痛開始後の血圧の上昇に対して、スライディングスケールに従ってニカルジピン原液 (1mg/ml) を 0.5mg/hr から開始、最大 2.5mg/hr とし、降圧目標を軽症高血圧とした。血圧を少なくとも 30 分毎に評価し、 $\geq 160/110\text{mmHg}$  であれば、ニカルジピンを 0.5mg/hr ずつ増量した。

【成績】ニカルジピン投与量は  $1.1 \pm 0.60 \text{ mg}$  であった。投与開始から分娩までの時間は  $109 \pm 155$  分で、分娩までに降圧目標に達したものは 4 例であった。ニカルジピン注射にもかかわらず、高血圧緊急症 ( $\geq 180/120\text{mm}$ ) を認めたものは 3 例であった。GH は、LOH が多くみられ、分娩後に血圧が速やかに正常化 ( $<140/90\text{mmHg}$ ) した。一方、経口薬にて降圧を行っていた GH や CHT、また PE は降圧剤投与の有無に関係なく、分娩中から分娩後も高血圧が持続した。なお、分娩時の血圧上昇は収縮期血圧 (SBP) の上昇を特徴とした。

【結論】後方視的検討において、LOH では、血圧上昇が陣痛と関与しており、分娩後急速に血圧が正常化した。PE は血圧調節が難しく、分娩後も高血圧が持続した。ニカルジピンスライディングスケールでは、分娩までに適度な降圧が得られたものが多くなかった。降圧開始の時期や高血圧の程度 (SBP level I 160-179mmHg、Level II 180mmHg 以上) に応じた開始量や増量の見直しが必要と考えられた。

## ○指導医講習会 / 座長 杉浦真弓教授

EBMの構築と疫学研究・臨床疫学研究

名古屋市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野 / 鈴木貞夫

## 【プロジェクト Plus One】

## ○ハンズオンセミナー 1

ファシリテーター：田嶋 敦

アシスタント：尾崎康彦

温故知新 鉗子分娩を極める～匠の技シリーズ～

共催：アトムメディカル株式会社

## ○ハンズオンセミナー 2

ファシリテーター：中山健太郎

アシスタント：尾崎康彦

過多月経に対するマイクロ波子宮内膜アブレーションの留意点は？

共催：アルフレッサファーマ株式会社

## ○共通講習（感染対策） / 座長 若槻明彦教授

医療施設における感染対策

名古屋市立大学病院 感染制御室 / 中村 敦

## ○専攻医教育プログラム 1

1-1. 専攻医が知っておきたい更年期女性に対する HRT - 最近の知見を踏まえて -

愛知医科大学 / 篠原康一

1-2. コルポスコピー検査

藤田保健衛生大学 / 藤井多久磨

## ○専攻医教育プログラム 2

2-1. 卵巣腫瘍の画像診断

名古屋大学 / 柴田清住

2-2. 再発卵巣がんの化学療法

岐阜大学 / 牧野 弘

## ○専攻医教育プログラム 3

3-1. 胎児発育不全 - 現状と展望

三重大学 / 梅川 孝

3-2. 不育症と遺伝子多型

名古屋市立大学 / 松川 泰・他

- ランチョンセミナー1 /座長 池田智明教授  
低ホスファターゼ症の出生前診断と周産期管理

宮城県立こども病院/室月 淳  
共催：アレクシオンファーマ合同会社

- ランチョンセミナー2 /座長 吉川史隆教授  
新しい流産治療法の紹介 “Why not MVA”

～不育症診断における手動真空吸引器（MVA キット）の有益性の検討～

名古屋市立大学/尾崎康彦  
共催：ヴォーパル・ウィメンズヘルス株式会社

## 第 103 回愛知産科婦人科学会学術集会

日 時 平成 28 年 7 月 2 日 (土)

会 場 興和紡績 (株) 本社ビル 11 階ホール

学術講演会会長 若槻 明彦 (愛知医科大学教授)

- |  |            |       |
|--|------------|-------|
| ① 既往帝王切開症例に関する TLH の検討                 | 豊田厚生病院     | 村上真由子 |
| ② 腹膜炎を発症した卵巣子宮内膜症性嚢胞症例の後方視的検討          | 刈谷豊田総合病院   | 茂木 一将 |
| ③ 腹腔鏡下手術で確定診断した結核性腹膜炎の 1 例             | トヨタ記念病院    | 清水 一紀 |
| ④ 抗 NMDAR 脳炎に対し腹腔鏡下卵巣嚢腫核出術を施行し軽快した 1 例 | 愛知医科大学     | 吉田 敦美 |
| ⑤ 原発不明癌の治療中に腹腔鏡で確定診断した卵巣癌の 1 例         | トヨタ記念病院    | 中尾 一貴 |
| ⑥ 子宮体癌の傍大動脈リンパ節再発に対してサイバーナイフが奏効した 1 例  | トヨタ記念病院    | 竹田 健彦 |
| ⑦ 広汎子宮全摘術後に孤立性副腎転移をきたした子宮頸部小細胞癌の 1 例   | 豊橋市民病院     | 河合 要介 |
| ⑧ 子宮内腔に腫瘤形成をみとめた乳癌子宮転移の 1 例            | 西知多総合病院    | 齋藤 理  |
| ⑨ 当院で経験した多発性高分化乳頭状中皮腫の 1 例             | 名古屋第一赤十字病院 | 福原 伸彦 |
| ⑩ がん生殖医療におけるランダムスタート法についての検討           | 名古屋大学      | 邨瀬 智彦 |
| ⑪ エストロゲン産生性を示した卵巣線維肉腫の一例               | 名古屋大学      | 三浦 麻世 |
| ⑫ 子宮摘出が必要であった子宮腺筋症感染の 1 例              | 名古屋第二赤十字病院 | 伊藤 聡  |
| ⑬ 当院における IUS 治療の経験と今後の方向性              | 中部労災病院     | 大岩 絢子 |

- ⑭ 当院における子宮頸部細胞診異常症例の検討  
江南厚生病院 小笠原 桜
- ⑮ 胎児人魚体シーケンスの1例  
名古屋市立大学 犬塚 早紀
- ⑯ 母体ステロイド投与後に縮小した先天性肺嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) の1例  
藤田保健衛生大学 高田 恭平
- ⑰ 抗HPA-3a抗体による胎児新生児同種免疫性血小板減少症に対し、母体に大量 $\gamma$ グロブリン療法を施行した一例  
JA 愛知厚生連海南病院 星野 沙樹
- ⑱ 早期の治療介入で救命できた臨床的羊水塞栓症の1例  
名古屋掖済会病院 橋本 悠平
- ⑲ 帝王切開後の後腹膜血腫に対しIVR (Interventional radiology) を行った一例  
名古屋市立西部医療センター 早川 明子
- ⑳ 産褥期に可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS) を発症し皮質性くも膜下出血を併発した一例  
名古屋第二赤十字病院 大堀友記子
- ㉑ 妊娠中の深部静脈血栓症に合併した大腿骨頭萎縮症の1例  
トヨタ記念病院 山田 拓馬
- ㉒ 遺伝性血管性浮腫合併妊娠の一例  
愛知医科大学 山本 珠生
- ㉓ 妊娠中に術前化学療法を行ったIB2期子宮頸癌の経験から  
名古屋大学 梶山 広明
- ㉔ 原発性乳癌に対する術後補助化学療法、放射線療法中に妊娠が判明した1例  
トヨタ記念病院 上野 琢史

## 第 104 回愛知産科婦人科学会学術集会

日 時 平成 28 年 10 月 28 日 (土)

会 場 名古屋大学医学部基礎研究棟 4F 第 4 講義室

学術講演会会長 松澤 克治 (安城更生病院産婦人科部長)

- |   |               |       |
|---|---------------|-------|
| ① Weekly Paclitaxel が奏効した転移性腔血管肉腫の 1 例            | 名古屋第二赤十字病院    | 安田 裕香 |
| ② 長期経過観察中に再発を認めた卵巣顆粒膜細胞腫の 1 例                     | 岡崎市民病院        | 今川 卓哉 |
| ③ 化学療法中に ARDS を発症した子宮頸部漿液性腺癌の 1 例                 | 豊田厚生病院        | 溝口 真以 |
| ④ 晩期再発卵巣癌症例の検討                                    | 名古屋市立大学       | 浅野 智子 |
| ⑤ 難渋した症例経験を通じて、改めて腔上皮内腫瘍 (VAIN) を考える              | 名古屋大学         | 梶山 広明 |
| ⑥ 産科出血に対して子宮動脈塞栓術 (UAE) を施行した 26 例の臨床的検討          | 豊橋市民病院        | 河合 要介 |
| ⑦ 経陰分娩後の大量出血に対し IABO 併用子宮全摘術のより救命できた子宮型羊水塞栓症の 1 例 | 名古屋掖済会病院      | 橋本 悠平 |
| ⑧ 妊娠中に深部静脈血栓症のため下大静脈フィルターを留置した 1 例                | 名古屋市立西部医療センター | 川端 俊一 |
| ⑨ ヘパリン療法中に後腹膜出血を発症した SLE・抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の 1 例      | 江南厚生病院        | 高松 愛  |
| ⑩ 妊娠 18 週で腹腔内出血をきたしたが子宮温存可能であった穿通胎盤の 1 例          | 安城更生病院        | 藤木 宏美 |
| ⑪ 陥入胎盤を合併した子宮角部妊娠の 1 例                            | 藤田保健衛生大学      | 吉澤ひかり |
| ⑫ 帝王切開施行後の腎後性腎不全をきたし子宮全摘となった巨大頸部筋腫合併妊娠の 1 例       | 安城更生病院        | 横山真之祐 |
| ⑬ 妊娠に合併した子宮捻転の 1 例                                | JCHO 中京病院     | 加藤 彬人 |

- ⑭ HELLP 症候群後に判明した産褥心筋症の一例  
JCHO 中京病院 堀川 麻衣
- ⑮ 妊娠後期に発症した周産期心筋症の一例  
名古屋第二赤十字病院 小川 舞
- ⑯ 双胎妊娠に合併した産褥期の漿液性網膜剥離の1例  
愛知医科大学 守田 紀子
- ⑰ 自然羊膜破綻による臍帯相互巻絡を呈した一絨毛膜二羊膜双胎の1例  
豊橋市民病院 松尾 聖子
- ⑱ 予後の異なる胎児骨系統疾患の2例  
名古屋第二赤十字病院 大脇 太郎
- ⑲ 羊水過多症を繰り返して疑った遺伝性胎児筋疾患の1症例  
愛知医科大学 橘 理香
- ⑳ 重症胎児先天性横隔膜ヘルニアに対して異なる管理・新生児転帰をとった3例  
名古屋大学 波々伯部隆紀
- ㉑ 多のう胞性卵巢症候群を伴う不妊女性における抗ミューラー管ホルモン分泌と排卵誘発成績  
成田育成会 成田病院 辰己 佳史

## 岐阜県学会記録

### 岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会合同総会

- 平成 28 年度岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会合同定時総会・  
学術研修会

平成 28 年 6 月 5 日 (日)

会場：じゅうろくプラザ

講演「産科医療へのアクセスと体制

－プライマリケア；不妊・避妊・中絶と高次医療－

大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学 教授 木村 正 先生

- 平成 28 年度岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会合同研修会

平成 28 年 12 月 11 日 (日)

会場：じゅうろくプラザ

講演「地域分娩環境確保の方策について」

北里大学医学部産科学 教授 海野 信也 先生

- 2017 年岐阜県女性の健康週間講習会

平成 29 年 3 月 5 日 (日)

会場：岐阜都ホテル

講演「女性アスリート診療のための講習会」

聖路加国際病院 副院長、女性総合診療部 部長 百枝 幹雄 先生

## 岐阜産科婦人科学会学術集会

## ●平成 28 年度岐阜産科婦人科学会学術集会

平成 28 年 12 月 11 日 (日)

会場：じゅうろくプラザ

1. 子宮体部腺肉腫の 2 例  
岐阜県総合医療センター 高橋 麗奈, 他
2. 腔断端部腫瘍の生検にて診断に至った肝内胆管癌再発の 1 例  
岐阜県総合医療センター 小池 大我, 他
3. 診断に苦慮した妊娠合併子宮頸部大細胞神経内分泌癌の 1 例  
高山赤十字病院 高原万友香, 他
4. 当院で行っているレゼクトスコープを併用した MEA について  
岐阜市民病院 細江 美和, 他
5. Reduced port surgery における 5mm トロッカー経由の  
セプラフィルム腸鉗子 1 層巻き挿入法の有用性について  
岐阜市民病院 桑山 太郎, 他
6. 巨大卵巣良性腫瘍に対する腹腔鏡手術 -ルーティン化を目指して-  
岐阜大学医学部附属病院 矢野竜一郎, 他
7. 子宮頸部筋腫に対して子宮動脈塞栓術を施行し保存的に治療した 2 例  
県立多治見病院 林 祥太郎, 他
8. 19 歳女性に発症した若年型顆粒膜細胞成分を含むギナンドロブラストーマ  
の 1 例  
県立多治見病院 柘植 志織, 他
9. 産婦人科医による乳がん検診への取り組み  
中濃厚生病院 加藤 順子, 他
10. Mycoplasma hominis 検出例の後方視的検討  
愛知医科大学 三嶋 廣繁, 他

## 三重県学会記録

### 平成 28 年度三重県産婦人科医会総会・学術講演会

#### ●三重県産婦人科医会総会並びに特別講演会 母体保護法指定医師研修会

平成 28 年 4 月 29 日（金・祝）

会場：三重県医師会館

特別講演：“最近の造血細胞移植－医療安全の観点も含めて－”

三重大学大学院医学系研究科 小児科学 教授 平山 雅浩 先生

#### 母体保護法指定医師研修会

##### ①母体保護法の趣旨と適正な運用に関するもの

母体保護法指定医師審査委員会 委員長 森川 文博 先生

##### ②生命倫理に関するもの

母体保護法指定医師審査委員会委員 池田 智明 先生

##### ③医療安全・救急処置に関するもの

母体保護法指定医師審査委員会委員 西村 公宏 先生

#### ●平成 28 年度三重県産婦人科医会臨時総会並びに特別講演会

平成 29 年 1 月 29 日（日）

会場：三重県医師会館

特別講演：“乳がんの診断と治療”

三重大学医学部附属病院 乳腺外科 教授 小川 朋子 先生

## 愛知県研修会・講演会一覧

下記に平成28年度の研修会・講演一覧を記しました。今後とも多くの先生方が参加、演題申込みされますようお願い申し上げます。

開催日	研修会・講演会名	場所
平成28年		
4月9日	◎第24回愛知県産婦人科臨床懇話会	○中日パレス
5月8日	◎第32回心臓病胎児診断症例報告会	○江南厚生病院
5月15日	◎第2回母と子のメンタルヘルスフォーラム	○ウェスティンナゴヤ キャッスル
6月4日	◎第1回学術研修会	○中日パレス
6月11日	◎第2回学術研修会（三河地区）	○ホテルアソシア豊橋
6月25・26日	◎第7回産婦人科超音波セミナー	○TKP名古屋駅前 カンファレンスセンター
7月2日	◎第103回愛知産科婦人科学会	○興和紡績（株） 本社ビル
	◎第17回愛知分娩監視研究会	○興和紡績（株） 本社ビル
7月23日	◎第1回母体保護法指定医師講習会	○愛知県医師会館
	◎平成28年度日産婦医会研修会	
	◎愛知県産婦人科医会第3回学術研修会	
7月24日	◎第63回神奈川胎児エコー研究会スペシャル講座	○遠隔配信会場： 名古屋市立大学

(次頁につづく)

開催日	研修会・講演会名	場所
8月20日	◎平成28年度日本医師会生涯教育講座	○愛知県医師会館
	◎愛知県産婦人科医会第4回学術研修会	
	◎平成28年度母体保護法指定医師講習会	
8月26日	◎第14回愛知子宮筋腫塞栓療法検討会	○愛知医科大学医学部本館
8月27日	◎第5回学術研修会（三河地区）	○岡崎市竜美丘会館
9月3日	◎救急医療研修会	○愛知県医師会館
	◎第33回心臓病胎児診断症例報告会	○江南厚生病院
	◎平成28年度春日井市産婦人科医会講演会	○ホテルプラザ勝川
9月23日	◎名古屋第一赤十字病院 総合医局学術講演会	○名古屋第一赤十字病院
9月25日	◎第6回愛知産婦人科臨床フォーラム	○名鉄グランドホテル11階
	◎第7回東海STI研究会	○WINK あいち
10月1日	◎第17回東海産婦人科内視鏡手術研究会	○ミッドランドホール
10月8日	◎第12回医師のための母乳育児支援セミナー	○名古屋大学
10月9・10日	◎第16回東海産婦人科内視鏡手術研究会	○ウインク愛知
10月29日	◎西尾張産婦人科医会講演会	○アパホテル 尾張一宮駅前
11月5日	◎第6回学術研修会	○中日パレス
11月19日	◎東海地区プロゲスチン研究会	○ウェスティンナゴヤ キャッスル
11月26日	◎第7回学術研修会	○中日パレス

(次頁につづく)

開催日	研修会・講演会名	場所
12月18日	◎日本胎児心臓病学会主催 第1回「レベルⅡ胎児心エコー講演会」	○遠隔会場：江南厚生病院
平成29年		
1月28・29日	◎第10回日本性差医学・医療学会学術集会	○ウインクあいち
2月4日	◎第18回愛知分娩監視研究会	○名古屋市立大学病院
2月4・5日	◎第65回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座	○名古屋大学医学部附属病院
2月5日	◎第8回学術研修会 第13回産婦人科MEセミナー	○名古屋国際センタービル
2月19日	◎第14回日本生殖心理学会・学術集会	○ウインクあいち
	◎岐阜県医師会主催	○ウインクあいち
2月25日	◎ベーシックサイエンスセミナー	○名古屋マリオット アソシアホテル
2月26日	◎第13回東海 ART カンファレンス	○名鉄ニューグランド ホテル
3月11・12日	◎第137回東海産科婦人科学会	○名古屋市立大学病院 臨床シュミレーション センター
3月12日	◎第35回心臓病胎児診断症例報告会	○江南厚生病院
3月16日	◎プログեսチン講演会 in 名古屋	○東京第一ホテル錦
3月18日	◎第24回名古屋第二赤十字病院周産期カンファレンス	○名古屋第二赤十字病院
	◎愛知県周産期医療協議会平成28年度専門相談事業研修会	
3月25日	◎東海女性医療フォーラム2017	○名古屋マリオット アソシアホテル

## 平成 28 年度岐阜県研修会・講演会一覧

岐阜県では平成 28 年度研修会を 45 回実施しました。下記に大規模研修会をまとめました。

開催日	研修会・講演会名	場所
平成 28 年		
4 月 16 日	岐阜産科婦人科研究会	○岐阜都ホテル
5 月 7 日	岐阜産科婦人科研究会	○岐阜都ホテル
9 月 8 日	岐阜産科婦人科研究会 《生殖医学》	○岐阜都ホテル
10 月 13 日	岐阜産科婦人科研究会	○グランヴェール岐山
11 月 24 日	岐阜産科婦人科研究会～生殖医学～	○岐阜都ホテル
平成 29 年		
1 月 19 日	岐阜産科婦人科研究会～腫瘍～	○岐阜都ホテル
2 月 16 日	女性の骨粗鬆症を考える会（平成 28 年度岐阜産科婦人科研究会）	○岐阜都ホテル
2 月 25 日	平成 28 年度岐阜県医師会母体保護法指定医師研修会	○岐阜県医師会館
3 月 18 日	第 22 回日本女性医学学会ワークショップ	○じゅうろくプラザ
3 月 25 日	岐阜産科婦人科研究会	○グランヴェール岐山

## 平成 28 年度三重県研修会・講演会一覧

平成 28 年度に三重県で実施された研修会・講演会は大規模研修会が 29 回、小規模研修会が 5 回でした。下記に平成 28 年度の大規模研修会の一覧を記します。

開催日	研修会・講演会名	場所
平成 28 年		
4 月 9 日 (木)	三重県産婦人科医会特別研修会	○プラザ洞津
4 月 29 日 (金・祝)	平成 28 年度三重県産婦人科医会総会並びに特別講演会・ 平成 28 年度母体保護法指定医師研修会 母体保護法指定医師研修会	○江南厚生病院
5 月 19 日 (木)	第 18 回三重県産婦人科疾患治療研究会	○ホテルグリーンパーク津
6 月 1 日 (水)	第 43 回三重県生涯教育特別研修セミナー	○ホテルグリーンパーク津
6 月 18 日 (土)	第 38 回中部生殖医学会学術集会	○アスト津
6 月 23 日 (木)	第 44 回三重県生涯教育特別研修セミナー	○三重大学医学部附属病院
6 月 30 日 (木)	第 45 回三重県生涯教育特別研修セミナー	○三重大学医学部附属病院
7 月 7 日 (木)	第 5 回三重県生殖・内分泌研究会	○三重大学医学部附属病院
7 月 21 日 (木)	第 25 回三重県産婦人科腫瘍研究会	○ベイシスカ
7 月 24 日 (日)	第 63 回神奈川県胎児エコー研究会スペシャル講座	○桑名東医療センター
7 月 31 日 (日)	第 24 回三重県胎児・新生児研究会	○アスト津
8 月 4 日 (木)	第 46 回三重県生涯教育特別研修セミナー	○三重大学医学部附属病院

(次頁につづく)

開催日	研修会・講演会名	場所
9月30日(金)・10月1日(土)	第13回日本婦人科がん会議	○志摩観光ホテル
10月6日(木)	第9回三重県産婦人科内分泌研究会	○ホテルグリーンパーク津
10月13日(木)	三重県産婦人科医会特別研修会	○プラザ洞津
10月16日(日)	平成28年度新生児聴覚スクリーニングに関する講習会	○三重県医師会館
10月27日(木)	伊勢志摩産婦人科医会学術講演会	○伊勢シティホテル
11月20日(日)	平成28年度三重県医師会乳幼児保健講習会	○三重県医師会館
11月20日(日)	第31回三重母性衛生学会総会・学術総会	○三重県総合文化センター
11月23日(水・祝)	平成28年度みえ出産前後からの親子支援講習会	○三重県医師会館
12月18日(日)	日本胎児心臓病学会主催第1回「レベルⅡ胎児新エコー講習会」	○桑名東医療センター ○三重大学医学部附属病院
平成29年		
1月14・15日(土・日)	第19回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会	○ホテルグリーンパーク津
1月29日(日)	平成28年度三重県産婦人科医会臨時総会・特別講演会	○三重県医師会館
2月2日(木)	第6回三重県生殖・内分泌研究会	○三重大学医学部附属病院
2月4・5日(土・日)	第65回神奈川胎児エコー研究会 アドバンス講座	○三重大学
2月11日(土・祝)	平成28年度思春期保健指導セミナー	○三重県医師会館

開催日	研究会・講演会名	場所
3月8日(水)	成人先天性心疾患学術講演会 in 三重	○津都ホテル
3月9日(木)	第2回女性アスリートの育成・支援プロジェクト講演会	○四日市都ホテル
3月16日(木)	第1回三重県産婦人科緩和ケアセミナー	○三重大学医学部附属病院

## 東海産科婦人科学会庶務報告

(平成 29 年 3 月 11 日現在)

●会 員 数	愛知	913 名	} 合計 1,317 名
	岐阜	212 名	
	三重	192 名	

## 会 員 動 向

(平成 28 年 2 月 13 日～平成 29 年 3 月 11 日)

## ●新入会員 (愛知 33 名、岐阜 3 名、三重 12 名、合計 48 名)

愛 知	荒 木 ひろみ	池 田 桂 子	稲 嶺 真紀子
	今 川 卓 哉	宇佐美 欽 通	江 崎 正 俊
	大 谷 清 香	大 堀 友記子	加 藤 彬 人
	児 玉 秀 夫	後 藤 崇 人	小 林 祐 子
	志 田 多果夫	鈴 木 孝 太	小 高 木 春 菜
	高 須 清 香	高 田 恭 平	橋 理 香
	津 野 晃 寿	西 子 裕 規	橋 本 悠 平
	長谷部 敏 朗	早 川 滋 彦	廣 渡 平 輔
	前 山 朝 子	前 山 哲 朗	溝 口 真 以
	南 谷 智 之	宮 本 圭 輔	村 瀬 充 香
	安 永 耕 介	吉 岡 陽 子	吉 澤 ひかり
	岐 阜	柘 植 志 織	西 村 俊 哉
三 重	赤 坂 美 季	榎 本 紗也子	榎 本 尚 助
	川 村 賢 吾	小 林 奈津子	近 藤 英 司
	武 田 和 哉	手石方 康 宏	二 村 涼 貴
	細 谷 満	前 川 剛 輝	脇 坂 太 貴

## ●退会会員 (愛知 31 名、岐阜 3 名、三重 7 名、合計 41 名)

愛 知	石 川 晃	石 原 豊	出 原 麻 里
	川 口 涉	小 島 龍 司	後 藤 志 信
	志 田 多果夫	柴 田 真 由	鈴 木 一 弘
	須 田 梨 沙	滝 口 修 司	竹 内 真 三
	長 江 裕 康	中 川 友 恵	中 西 勉

	中 西 透	中 西 正 美	中 村 智 子
	中 山 みどり	早 川 将 史	林 裕 子
	原 田 由里子	原 田 龍 介	堀 文 衛
	本 多 真 澄	松 永 有 里	松 永 要 一
	松 本 一 彦	宮 本 圭 輔	山 田 千 恵
	吉 田 光 紗		
岐 阜	澤 田 健	三 島 健 吉	渡 邊 健 司
三 重	上 田 倭 雄	河 村 卓 弥	志 村 真 由子
	千 田 時 弘	中 尾 真 大	二 村 涼
	前 川 徹		

●物故会員（愛知5名、岐阜0名、三重1名、合計6名）

愛 知	山 口 貞 雄	(平成 28 年 3 月 1 日)
	東 野 福 雄	(平成 28 年 3 月 7 日)
	鷺 見 敏	(平成 28 年 12 月 13 日)
	花 澤 勇	(平成 29 年 1 月 25 日)
	加 藤 博 実	(平成 29 年 1 月 30 日)
三 重	福 井 汪 二	(平成 29 年 1 月 27 日)

## 平成 28 年度決算報告

(平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日)

## 収入の部

平成 27 年度繰越金		9,195,987
会費 (1 名 3,500 円)		
平成 28 年度		
愛知県 (867 名)	3,034,500	
岐阜県 (179 名)	626,500	
三重県 (182 名)	637,000	
	小 計	4,298,000
平成 27 年度		
岐阜県 (3 名)	10,500	
	小 計	10,500
NPO 医学中央財団		20,304
銀行利息		534
会誌広告代 (10 社)		500,000
別冊代 (医会送料込)		73,020
カラー印刷代		280,000
第 53 巻投稿料 (10,000 × 50 名)		500,000
第 136 回東海産科婦人科学会残金		869,165
	計	15,747,510

## 支出の部

医会事務費		172,340
第 137 回東海産科婦人科学会補助費		1,000,000
学会通信費		3,456
雑誌編集費		
第 52 巻学会誌印刷費 (1,335 部) (カラー印刷代を含む)	2,747,000	
別冊印刷代	69,984	
第 53 巻査読料 (2,000 × 50 名 × 2)	200,000	
ラベル作成費	30,000	
事務補助費	1,019,392	
会議費	9,490	
総説原稿料	50,000	
文具代	99,482	
通信費	251,642	
残金	0	
	小 計	4,476,990
平成 29 年度東海ブロック理事候補者選挙		12,740
	計	5,665,526

残 高

10,081,984

## 平成 29 年度予算案

## 収入の部

平成 28 年度繰越金		10,081,984
会費 (1 名 3,500 円)		
愛知県 (881 名)	3,083,500	
岐阜県 (195 名)	682,500	
三重県 (185 名)	647,500	
	小計	4,413,500
会誌広告代 (16 社)		800,000
別冊代		50,000
カラー印刷代		100,000
第 54 巻投稿料 (10,000 × 45 名)		450,000
	計	15,895,484

## 支出の部

医会事務費		176,540
第 138 回東海産科婦人科学会補助費		1,000,000
学会通信費		20,000
雑誌編集費		
第 53 巻学会誌印刷費 (カラー印刷代を含む)	3,000,000	
別冊印刷代	85,000	
第 54 巻査読料 (2,000 × 45 名 × 2)	180,000	
ラベル作成費	30,000	
事務補助費	1,000,000	
会議費	20,000	
総説原稿料	50,000	
文具代	80,000	
通信費	300,000	
	小計	4,745,000
予備費		9,953,944
	計	15,895,484

## 東海産科婦人科学会役員

(平成 29 年 3 月 11 日現在)

## 名誉会員

愛知	可世木 成 明 小林 巖 友田 豊 福島 穰	風戸 貞之 米谷 国男 成田 收彦 水谷 栄彦	小崎 誠三 近藤 東臣 蛭川 映巳 水野 金一郎	後藤 節子 鈴森 薫 野口 昌良 余語 郁夫
岐阜	野田 克巳	井 篁 重彦		
三重	佐川 典正	杉山 陽一	豊田 長康	二井 栄

## 功労会員

愛知	石川 純夫 佐原 金吾 竹内 忠倫 真野 文雄	伊藤 暁二 鈴木 正利 戸谷 良造	大野 義彦 高木 孝治 花田 征治	久保田 和朗 田口 清雄 日比 勝
岐阜	石原 恒明 野尻 擴 山際 三郎	岩砂 眞一 伏屋 道夫 脇田 勝次	太田 和夫 堀 永昌	高木 良樹 山岸 敏浩
三重	小川 統久 本橋 亨	西山 幸男 与那覇 尚	松本 隆史	南 仁人

## 理事

愛知	生田 克夫 藤井 多久磨	加納 武夫 原 孝子	吉川 史隆 松澤 克治	杉浦 真弓 若槻 明彦
岐阜	宮崎 千恵	森 重 健一郎		
三重	池田 智明	森川 文博		

監 事

愛 知 足 立 昌 彦 堀 好 博

岐 阜 山 田 新 尚

議 長

愛 知 大 沢 政 巳

副 議 長

愛 知 尾 崎 康 彦

三 重 紀 平 正 道

幹 事

愛 知 尾 崎 康 彦 柴 田 清 住 鈴 森 謙 次 廣 田 穰  
水 野 美 香 村 上 勇 藪 下 廣 光

岐 阜 古 井 辰 郎

三 重 田 畑 務

評 議 員

愛 知 青 木 耕 治 浅 井 光 興 浅 田 義 正 荒 川 敦 志  
岩 瀬 田 明 大 沢 井 政 巳 大 嶋 廣 勉 大 野 泰 正  
岡 田 節 通 尾 崎 康 和 彦 梶 山 廣 明 加 藤 千 豐  
河 井 通 富 葛 谷 和 康 夫 榊 原 田 克 金 佐 藤 清 剛  
澤 田 富 洋 篠 原 康 謙 一 柴 関 柴 関 柴 関 中 廣 村 上  
下 須 賀 洋 鈴 玉 野 真 山 井 沢 光 興 大 嶋 義 正 荒 川 敦 志  
多 田 春 伸 紀 夫 野 真 山 井 沢 光 興 大 嶋 義 正 荒 川 敦 志  
西 澤 春 伸 紀 夫 野 真 山 井 沢 光 興 大 嶋 義 正 荒 川 敦 志  
正 橋 夫 光 野 真 山 井 沢 光 興 大 嶋 義 正 荒 川 敦 志  
藪 下 廣 野 真 山 井 沢 光 興 大 嶋 義 正 荒 川 敦 志

岐 阜	伊 藤 直 樹 高 橋 雄一郎 藤 本 次 良 山 本 和 重	今 井 篤 志 竹 田 明 宏 古 井 憲 司 横 山 康 宏	木 下 吉 登 中 野 隆 郎 古 井 辰 郎	久 保 真 丹 羽 憲 司 松 波 和 寿
三 重	伊 東 雅 純 須 藤 眞 人 西 村 公 宏 宮 村 吉 磨	河 合 美 良 高 倉 哲 司 能 勢 義 正 村 田 和 平	紀 平 正 道 田 畑 務 眞 前 田 眞 二 矢 納 研 二	小 塚 良 允 谷 口 晴 記 三 宅 良 明 吉 村 良 公 一

## 東海産科婦人科学会会則

(昭和48年4月1日改訂)

(平成4年3月15日一部改訂)

(平成22年3月14日一部改訂)

(平成26年2月16日一部改訂)

### 第1条 (名 称)

本会は東海産科婦人科学会（以下本学会）と称する。

### 第2条 (事 務 所)

本学会は事務所を“名古屋市昭和区鶴舞町65番地 名古屋大学医学部産科婦人科学教室”内に置く。

### 第3条 (構 造)

本学会は愛知・岐阜・三重各県の産科婦人科学術団体会員をもって構成する。

### 第4条 (目 的)

本学会は愛知・岐阜・三重各県の産科学及び婦人科学の進歩・発展を図り、もって地域社会に貢献することまた会員相互の親睦を図ることを目的とする。

### 第5条 (事 業)

本学会は前条の目的達成のため、次の事業を行なう。

1. 本学術集会の開催
2. 機関誌の刊行
3. 学術的調査研究
4. その他本学会の目的達成に必要な事業

### 第6条 (会 費)

1. 本学会会員は所定の会費を納入しなければならない。
2. 既納の会費はいかなる理由があっても返還しない。
3. 年齢77歳以上の会員に対しては会費を免除することができる。

### 第7条 (名誉会員および功勞会員)

本学会会員にして本学会に功勞のあつた者には評議員会の承認を経て、東海産科婦人科学会名誉会員または功勞会員の称号を授与することができる。

### 第8条 (役 員)

本学会に次の役員を置く。

1. 会 長 1名  
次期会長 1名  
理 事 若干名  
監 事 2名
2. 会長および次期会長は理事とする。
3. 役員は評議員を兼ねることができない。

### 第9条 (役員 の 職 務)

1. 会長は本学会を代表して会務を総理し、学術集会の運営にあたる。会長事故ある時は次期会長これにあたる。

2. 理事は理事会を組織し、会務を執行する。
3. 監事は会務を監査する。

第10条 (役員 の 選出)

1. 会長、次期会長、監事の選出は評議員会において行なうものとする。
2. 理事は各県の産科婦人科学術団体毎に選出し、その数は各県の産科婦人科学術団体会員100名について1名とする。但し端数が50名を超える時は1名を加えるものとする。

第11条 (役員 の 任期)

会長、次期会長の任期は1年とする。その他の役員の任期は2年とし再任を妨げない。補充ならびに増員により就任した役員の任期は、次期改選期までとする。役員は任期満了後であっても、後任者が決定するまでは、その職務を行なわなければならない。

第12条 (評 議 員)

本学会に評議員若干名を置く。

第13条 (評議員の職務)

評議員は評議員会を組織し、重要な事項を審議する。

第14条 (評議員の選出)

1. 評議員は各県の産科婦人科学術団体において選出し、その数は会員20名に対し、1名とする。但し端数が10名を超えるときは1名を加えるものとする。
2. 前項の評議員の他に若干名の評議員を各県の産科婦人科学術団体毎に推薦することができる。
3. 評議員の選出は12月31日現在の会員数で各県の産科婦人科学術団体毎に行ない、翌年2月1日までにその氏名を本会事務所に届出ねばならない。

第15条 (評議員の任期)

評議員の任期は2年とし再任を妨げない。補充ならびに増員により就任した評議員の任期は次期改選期までとする。

第16条 (議長・副議長)

評議員会は評議員の中から議長1名、副議長1名を選出する。その任期はこれを選出した評議員の任期による。

第17条 (幹 事)

1. 本学会に幹事若干名を置く。
2. 幹事は理事会の承認を経て会長が委嘱する。
3. 幹事は会長および理事の命により会務に従事する。
4. 幹事の任期は2年とし再任を妨げない。補充ならびに増員により新任した幹事の任期は次期改選期までとする。
5. 幹事は必要あるときに幹事会を開催することができる。

第18条 (会 議)

1. 本学会の会議は総会、評議員会、理事会とする。
2. 定例総会は毎年1回会長がこれを招集し、評議員会における決議事項を報告する。臨時総会は会長が必要と認めた場合に招集する。会長が議長となる。
3. 定例評議員会は学会開催地において会長が招集する。臨時評議員会は、理事会の承認を経て会長が招集する。なお、5分の1以上の評議員から請求があった場合には30日以内にこれを招集せねばならない。臨時評議員会の開催地および開催日時は理事会において決定する。

4. 評議員会の議決または承認事項。
  - (1) 事業計画および予算
  - (2) 事業報告および決算
  - (3) 会則の変更
  - (4) 会費の変更
  - (5) その他の重要事項
5. 本学会の名誉会員、功労会員は理事会および評議員会に出席し意見を述べるができる。但し、議決に参加することはできない。
6. 理事会は年1回会長が招集する。なお、理事現在数の3分の1以上から会議に付議すべき事項を示して要求があった場合には会長は30日以内に臨時理事会を招集しなければならない。
7. 理事会は緊急を要するときには通信により議決することができる。

第19条 (会議の成立および議決承認)

理事会および評議員会は過半数が出席しなければ会議を開くことができない。その議決は出席者の3分の2以上による。

第20条 (学術集会、その他)

1. 学術集会は年1回開催し、その運営は会長これにあたる。
2. 本学会は会報を発行し、会員に無料で配布する。その他の希望者には実費で頒布する。

第21条 (会計)

1. 本学会の経費は会費、寄附金、その他の収入をもって充てる。
2. 本学会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

附 則

1. 本学会則は日本産科婦人科学会が公益法人に移行した時点より施行する。
2. 本学会の会費は年額3,500円とする。

申し合わせ事項

1. 名誉会員、功労会員の推薦基準は公益社団法人日本産科婦人科学会施行細則を適用する。
2. 大学産婦人科主任教授は理事とする。
3. 学会の開催地は三県の適宜持廻りとする。
4. 議長、副議長は次期の会の県から選出する。

# 日本産科婦人科学会東海ブロックにおける公益社団法人 日本産科婦人科学会理事候補者選出に関する細則(規約)

## 第1章 総 則

第1条 本細則(規約)は、日本産科婦人科学会役員および代議員選任規定にもとづき、公益社団法人日本産科婦人科学会の理事候補者(以後理事と略す)を選出するための方法を定めたものである。

第2条 本東海ブロック(愛知、岐阜、三重)は割り当てられた数の理事候補者を原則として本ブロック選出の日本産科婦人科学会代議員の直接選挙によって選出するものとする。

## 第2章 理事の任期

第3条

1. 本細則(規約)で選出された理事の任期は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款に定められた任期とする。
2. 選出された理事が何らかの理由で理事でなくなった場合には、次点を順次繰り上げるが、その任期は前任者の残存期間とする。
3. 次点者がいない場合には、理事を補充する必要が生じた時点での日本産科婦人科学会東海ブロック代議員により、補充する理事の候補者を本細則(規約)に定められた方法で選出する。

## 第3章 選挙権・被選挙権

第4条 本ブロックの公益社団法人日本産科婦人科学会の新代議員就任予定者が選挙権を有する。

第5条

1. 被選挙権の有権者は、本ブロックの公益社団法人日本産科婦人科学会の新代議員就任予定者とする。

2. 理事候補者は産婦人科医師としての臨床・研究等の豊富な経験及び十分な見識を必要とする。
3. 理事候補者は原則として就任する前年の12月31日に65歳未満であることが望ましい。

## 第4章 選挙管理委員会

第6条 選挙の管理は選挙管理委員会が行い、ブロック代表者が支援する。

第7条

1. 選挙管理委員会の委員は、ブロック代表者が本ブロックの公益社団法人日本産科婦人科学会会員の中から10名以内で委嘱する。
2. 選挙管理委員会の委員長は、委員のなかから互選する。
3. 委員の委嘱並びに委員長の選出は、選挙の行われる年の1月末日までに行われなければならない。
4. 委員および委員長の任期は2年とする。但し再任は妨げない。
5. 選挙管理委員会は、選挙の公示、立候補者の募集、候補者と選挙方法および選挙期日の通知、開票を行う。

## 第5章 選挙方法

第8条 選挙は本ブロックを一区として行う。

第9条 選挙は立候補制とし、被選挙権を有する有権者へ書面で立候補を募るものとする。

第10条

1. 立候補する会員は、定められた期日までに候補者となる旨を所定の書式により選挙管理委員会委員長あてに文書で申し出るものとする。

2. 選挙管理委員会委員は立候補することが出来ない。

#### 第11条

1. 投票は立候補者より1名を無記名で行う。
2. 投票は投票用紙に自書し、投票期日までに到着するよう郵送しなければならない。
3. 立候補者が理事定数を超えない場合は、投票は行わない。

#### 第12条

1. 得票数の多い順に当選とする。同数の場合には年長者順とする。同一誕生日の場合にはくじ引きとする。
2. 第11条3項の規定により投票を行わない場合は、新代議員就任予定者による東海ブロック代議員会もしくは、東海ブロックメール代議員会において半数以上の承認をもって当選人と定める。
3. 無効票の取扱は選挙管理委員会が決定する。

### 第6章 選挙管理業務

#### 第13条

1. 選挙管理委員会は、公益社団法人日本産科婦人科学会から理事候補者の選任依頼を受けた場合には速やかに選出作業を開始しなければならない。
2. 選挙管理委員会は有権者に対して、文書により選挙を実施することを公示した後、立候補用紙を送付する。さらに立候補者確定後、投票方法と投票期日および開票日とその場所を通知する。
3. 投票は郵便によって行う。
4. 選挙管理委員会は、投票が終了したのち速やかに開票を行わなければならない。
5. 開票作業は公開とし、希望する本ブロックの公益社団法人日本産科婦人科学会の会員は立ち合うことができる。

#### 第14条

1. 選挙管理委員会は開票終了後直ちにその結果を確認し、ブロック代表者に結果を通知する。
2. ブロック代表者は選挙結果を公益社団法人日本産科婦人科学会に速やかに報告する。

第15条 選挙管理委員会は選出作業の経緯と選挙結果を記録し、その記録を少なくとも2年間は保存する。

### 第7章 細則の変更

第16条 本細則（規約）は東海ブロック代議員会もしくは、東海ブロックメール代議員会において参加者の過半数の賛成をえて変更することができる。

### 第8章 附 則

#### 第17条

1. 本細則（規約）に定められていない事項、予測できなかった事態が発生した場合の取扱は選挙管理委員会が協議して決定する。
2. 前項の決定は直後に開催される東海ブロック代議員会に報告し承認をえるものとする。

#### 第18条

1. 本細則（規約）は平成23年2月10日より実施する。

改定 平成24年3月25日  
平成27年2月21日

## 愛知産科婦人科学会会則

### 第1章 総 則

#### 名 称

第1条 この団体は、愛知産科婦人科学会（以下本学会）と称する。

#### 事 務 所

第2条 本学会は、事務所を愛知県産婦人科医会事務所に置く。

### 第2章 目的及び事業

#### 目 的

第3条 本学会は、愛知県の産科学及び婦人科学の進歩・発展を図り、もって地域社会の福祉に貢献することまた会員相互の親睦を図ることを目的とする。

#### 事 業

第4条 本学会は、前条の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 学術集会の開催
- (2) 公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度に関する事業
- (3) 会員相互の親睦に関する事項
- (4) その他本学会の目的を達するために必要な事業

### 第3章 会 員

#### 資 格

第5条 本学会の会員は、本県内に勤務又は居住し、本学会の目的に賛同する医師又はその他の自然科学者とする。

#### 入 退 会

第6条 1. 本学会に入会しようとする者は、入会届を会長に提出して承認を得なければならない。  
2. 会員が退会しようとするときは、退会届を会長に提出しなければならない。  
3. 会員が他都道府県に移動する場合、所属機関が存在又は居住する都道府県の産科婦人科学会学術団体に入会する。

#### 移 動

第7条 住所又は所属機関に変更がある場合、その旨を本学会へ連絡する。

#### 会 費

第8条 1. 会員は附則に定める会費を完納しなければならない。  
2. 既納の会費は、いかなる事由があっても返還しない。  
3. 会費は附則の定めるところにより免除することができる。

#### 会員の義務

第9条 会員は、本学会の会則を遵守するとともに、所定の会費を納入する義務を負う。

#### 会員の権利

第10条 会員は次の権利を有する。

- (1) 本学会の総会に出席すること。
- (2) 本学会の主催する学術集会、講演会などに参加すること。
- (3) 公益社団法人日本産科婦人科学会への入会に際し、会長の推薦を得ることができる。

### 会員の資格喪失

第11条 会員は次の事由によってその資格を喪失する。

- (1) 退会したとき
- (2) 死亡し若しくは失踪宣告を受けたとき
- (3) 除名されたとき
- (4) 会費を2年以上滞納したとき

### 除名

第12条 会員が次の各号の一に該当するときは、会長が評議員会に諮りその会員を除名することができる。

- (1) この会則その他の規則に違反したとき。
- (2) 本学会の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき

## 第4章 役員

### 役員の設定

第13条 本学会に、次の役員を置く。

- |           |   |      |
|-----------|---|------|
| (1) 会     | 長 | 1名   |
| (2) 学術講演会 | 長 | 1名   |
| (3) 理     | 事 | 若干名  |
| (4) 監     | 事 | 2名以内 |
| (5) 幹     | 事 | 若干名  |

1. 役員は評議員を兼ねることができない。但し、学術講演会長および幹事はこの限りではない。
2. 理事の数は会員100名について1名とする。但し、端数が50名を超えるときは1名加えるものとする。

### 役員を選任

- 第14条
1. 新会長は理事の中から理事会において選出し、評議員会の承認を得る。
  2. 新理事及び新監事は、会員の中から理事会において選出し評議員会の承認を得る。
  3. 学術講演会長は理事会において選出し、評議員会の承認を得る。
  4. 幹事は理事会の承認を経て会長が委嘱する。

### 役員職務

- 第15条
1. 会長は本会を代表し会務を統理する
  2. 理事は理事会を構成し、職務を執行する。
  3. 専門医担当理事、総務担当理事、財務担当理事、学術担当理事を置く。
  4. 監事は理事の職務の執行及び本学会の財産の状況を監査する。
  5. 学術講演会長は学術講演会を担当する。
  6. 幹事は会長および理事の命により会務に従事する。
  7. 幹事は必要があるときに幹事会を開催することができる。
  8. 幹事は理事会に出席し意見を述べることができる。

### 役員任期

- 第16条 本学会の役員任期は2年とし、再任を妨げない。補充ならびに増員により就任した役員任期は次期改選期までとする。役員は任期満了後であっても後任者が決定するまではその職務を行なわなければならない。
- 但し、学術講演会長の任期は、前期学術講演会終了後より担当学術講演会終了までとする。

## 第5章 評議員

### 設置

- 第17条 1. 評議員の数は会員20名について1名とする。但し、端数を生じた際は1名加えるものとする。  
2. 会員数は選出年3月31日現在数に基づく。

### 選出

- 第18条 1. 評議員は会員中から選出し、奇数年の7月末日までに行うものとする。  
2. 新評議員は理事会において選出し、評議員会の承認を得る。

### 職務

- 第19条 評議員は評議員会を組織し重要事項を審議する。

### 任期

- 第20条 評議員の任期は2年とし再任を妨げない。補充ならびに増員により就任した評議員の任期は次期改選期までとする。

### 議長および副議長

- 第21条 1. 評議員会は評議員の中から議長1名、副議長1名を選出する。  
2. その任期は、これを選出した評議員の任期とする。  
3. 評議員会の議長および副議長は理事会に出席して意見を述べることができる。

## 第6章 総会

### 開催と招集

- 第22条 1. 総会は、定例総会として毎年1回以上開催する。  
2. 評議員会における決議事項を報告する。  
3. 総会の議長は会長とする。  
4. 臨時総会は理事会が必要と認めたとき、会長が招集する。  
5. 前項の他、会員の3分の1以上の請求がある場合、会長は臨時総会を2ヶ月以内に招集する。

### 定足数

- 第23条 総会は、会員現在数の過半数以上の者が出席しなければ、その議事を決議することができない。但し、当核議事につき書面をもってあらかじめ意思を表示した者及び他の会員を代理人として表決を委任した者は出席者と見做す。

## 第7章 評議員会・理事会

### 評議員会

- 第24条 1. 評議員会は定例評議員会として毎年1回以上開催するほか、理事会が必要と認めたとき、会長が招集する。  
2. 評議員会は半数以上の出席をもって成立し、議事は出席議員の半数以上の賛同をもって決する。  
3. 評議員の3分の1以上から附議すべき事項を示して評議員会招集の請求があった場合、会長は2ヶ月以内にこれを招集せねばならない。  
4. 評議員会の決議または承認事項  
(1) 事業計画  
(2) 予算ならびに決算  
(3) 会費の変更  
(4) 会員の除名

- (5) 理事及び監事の選任又は解任
- (6) 会則の変更
- (7) その他本会の運営に関する重要事項

## 理 事 会

- 第25条
1. 理事会は定例理事会として毎年1回以上開催するほか、会長が必要と認めるとき開催する。
  2. 理事会の議事は参加理事の半数以上の賛同をもって決する。
  3. 理事の2分の1以上から会議に附議すべき事項を示し、理事会の招集を請求された時に会長は2ヶ月以内にこれを招集しなければならない。
  4. 理事会の議長は会長とする。
  5. 監事および学術講演会長は理事会に出席することができる。
  6. 名誉会員、功労会員は理事会に出席することができる。

## 第8章 委 員 会

### 委 員 会

- 第26条
1. 各委員会に関する規定は必要に応じ別に定める。
  2. 地方専門医制度委員会：専門医制度の運営に関する業務その他を行うものとする。
  3. 地方専門医制度委員会の構成その他については公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度規約ならびに同施行細則に準じて行う。
  4. 学術委員会：本学会学術講演会における優秀演題賞、学術奨励賞などの選出やその他の学術に関する業務を行う。
  5. 本学会は必要に応じ委員会を置くことができる。

## 第9章 会 計

### 事 業 年 度

- 第27条
1. 本学会の事業年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。
  2. 本学会の経費は会費、寄付金その他の収入をもって当てる。

### 事業計画・報告及び収支予算・決算

- 第28条
1. 本学会の事計画書及び収支予算書については、毎事業年度の開始の日の前日までに、会長が作成し、理事会および評議員会の承認を得なければならない。
  2. 本学会の事業報告及び収支計算書等については、毎事業年度終了後に、会長が作成し、監事の監査を受けた上で、理事会および評議員会の承認を受けなければならない。

## 第10章 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員

### 選 出 方 法

- 第29条
1. 公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員を選出するために、会員による選挙を行う。
  2. 会員は、前項の代議員選挙に立候補することができる。
  3. 1項及び2項の会員とは、公益社団法人日本産科婦人科学会の会員であることを要する。
  4. その方法については別に定める本学会における代議員選出に関する細則に則り選出する。

### 職 務

- 第30条
1. 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員に選出された会員は、公益社団法人日本産科婦人科学会総会に出席し、議決権を行使する。

2. 公益社団法人日本産科婦人科学会東海ブロックの理事選出の議決権を行使する。

## 第 11 章 公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会

### 委員の推薦

第31条 本学会は、公益社団法人日本産科婦人科学会に設置されている地方連絡委員会の委員として本学会会長を推薦する。

### 職 務

第32条 公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会委員は、公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会に出席する。また、その職務は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款施行細則、専門医制度の規約および同施行細則に準ずる。

## 第 12 章 学術講演会

### 学術講演会

- 第33条
1. 本学会は学術講演会を年1回以上開催する。
  2. その運営は学術講演会長があたる。

## 第 13 章 補 則

### 会則の変更

第34条 この会則は、評議員会において、評議員の半数以上賛同の決議によって変更することができる。

### 細 則

第35条 本会則の施行に必要な細則は別に定める。

### 附 則

1. 年令 75 才以上の会員に対しては会費を免除することができる。
2. 東海産科婦人科学会の理事および評議員は本会の理事および評議員がこれにあたる。
3. 各大学産婦人科主任教授は理事とする。
4. 名誉会員・功労会員の推薦基準は日産婦学会施行細則を適用する。
5. 本学会発足時の役員および評議員は、日本産科婦人科学会愛知地方部会の役員および評議員を以ってあてる。
6. 本会則は日本産科婦人科学会が公益法人に移行した時点より施行する。

改定

昭和 48 年 6 月 2 日

昭和 57 年 1 月 23 日

平成 12 年 7 月 8 日

平成 20 年 9 月 7 日

平成 22 年 7 月 3 日

平成 23 年 1 月 29 日

平成 28 年 7 月 2 日

# 愛知産科婦人科学会における 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員候補者選出に関する細則

(平成 23 年 1 月 29 日改定)

## 第 1 章 総 則

第 1 条 本細則は、愛知産科婦人科学会会則第 29 条 4 項にもとづき、本学会における公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員（以後代議員と略す）を選出するための方法を定めたものである。

第 2 条 本学会は割り当てられた数の代議員を原則として会員の直接選挙によって選出するものとする。

## 第 2 章 代議員の任期

第 3 条

1. 本細則で選出された代議員の任期は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款に定められた任期とする。
2. 選出された代議員が何らかの理由で代議員でなくなった場合には、次点を順次繰り上げるが、その任期は前任者の残存期間とする。

## 第 3 章 選挙権・被選挙権

第 4 条 原則として前年の 10 月 31 日までに、その年度の日本産科婦人科学会・東海産科婦人科学会・本学会の会費を完納した会員は、選挙権を有する。但し本学会会則第 8 条及び東海産科婦人科学会会則第 6 条により会費を免除されている会員は選挙権を有する。

第 5 条

1. 被選挙権の有権者は選挙が行われる前年の 3 月 31 日において 5 年以上の公益社団法人日本産科婦人科学会会員で

あって、かつ原則として前年の 10 月 31 日までに会費が本学会の会計に入金された者とする。

2. 代議員は産婦人科医師としての臨床・研究等の豊富な経験及び十分な見識を必要とする。
3. 代議員は原則として就任する前年の 12 月 31 日に 65 歳未満であることが望ましい。

## 第 4 章 選挙管理委員会

第 6 条 選挙の管理は選挙管理委員会が行い、会長が支援する。

第 7 条

1. 選挙管理委員会の委員は、会長が会員の中から 10 名以内で委嘱する。
2. 選挙管理委員会の委員長は、委員のなかから互選する。
3. 委員の委嘱並びに委員長の選出は、選挙の行われる年の 5 月末日までに行われなければならない。ただし平成 20 年度は第 19 条 2 項による。
4. 委員および委員長の任期は 2 年とする。但し再任は妨げない。
5. 選挙管理委員会は、選挙の公示、立候補者の募集、候補者と選挙方法および選挙期日の通知、開票を行う。

## 第 5 章 選挙方法

第 8 条 選挙は愛知県を一区として行う。

第 9 条 選挙は立候補制とし、被選挙権を有する有権者へ書面で立候補を募るものとする。

## 第10条

1. 立候補する会員は、定められた期日までに候補者となる旨を所定の書式により本学会会長あてに文書で申し出るものとする。
2. 選挙管理委員会委員は立候補することが出来ない。

## 第11条

1. 投票は立候補者より2名以下を無記名で行う。
2. 投票は投票用紙に自書し、投票期日までに到着するよう郵送しなければならない。

## 第12条

1. 得票数の多い順に当選とする。同数の場合には年長者順とする。同一誕生日の場合にはくじ引きとする。
2. 無効票の取扱は選挙管理委員会が決定する。

### 第6章 選挙管理業務

## 第13条

1. 選挙管理委員会は、公益社団法人日本産科婦人科学会から代議員選任依頼を受けた場合には速やかに選出作業を開始しなければならない。
2. 選挙管理委員会は有権者に対して、文書により選挙を実施することを公示した後、候補者の記された投票用紙を送付し、さらに投票方法と投票期日および開票日とその場所を通知する。
3. 投票は郵便によって行う。
4. 選挙管理委員会は、投票が終了したのち速やかに開票を行わなければならない。
5. 開票作業は公開し、希望する会員はたち合うことができる。

## 第14条

1. 選挙管理委員会は開票終了後直ちにその結果を確認し、学会長に結果を通知する。
2. 学会長は選挙結果を承認し地方連絡委員会委員に速やかに報告する。

第15条 学会長は選挙の結果、選任された代議員候補者の氏名を公示する。

第16条 選挙管理委員会は選出作業の経緯と選挙結果を記録し、その記録を少なくとも2年間は保存する。

### 第7章 細則の変更

第17条 本細則は本学会評議員会において出席者の過半数の賛成をえて変更することができる。

### 第8章 附 則

## 第18条

1. 本細則に定められていない事項、予測できなかった事態が発生した場合の取扱は選挙管理委員会が協議して決定する。
2. 前項の決定は直後に開催される評議員会に報告し承認をえるものとする。

## 第19条

1. 本細則は平成20年9月7日より実施する。
2. 平成20年度は選挙管理委員会の委員の委嘱および委員長を選出は9月末日までに行う。

第20条 第4条、第5条に定められた被選挙権および選挙権の資格は日本産科婦人科学会の規定にあわせて随時変更する。

# 岐阜産科婦人科学会会則

## 第1章 総 則

### 名 称

第1条 この団体は、岐阜産科婦人科学会（以下本学会）と称する。

### 事 務 所

第2条 本学会は、事務所を岐阜大学医学部産科婦人科学医局に置く。

## 第2章 目的及び事業

### 目 的

第3条 本学会は、岐阜県の産科学及び婦人科学の進歩・発展を図り、もって地域社会の福祉に貢献することを目的とする。

### 事 業

第4条 本学会は、前条の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 学術集会・研究会の開催
- (2) 機関誌などの刊行
- (3) 本学会会員の研修
- (4) 公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度に関する事業
- (5) 各種の学術的調査研究
- (6) その他本学会の目的を達成するために必要な事業

## 第3章 会 員

### 資 格

第5条 本学会の会員は、本県内に勤務又は居住し、本学会の目的に賛同する医師又はその他の自然科学者とする。

### 入 退 会

第6条 本学会に入会しようとする者は、別に定めるところによりその旨を申し出て会長の承認を得なければならない。

- 2 会員が退会しようとするときは、別に定めるところにより退会届を会長に提出しなければならない。
- 3 会員が他の都道府県に移動する場合、所属機関が存在又は居住する都道府県の産科婦人科学術団体に加入する。

### 異 動

第7条 住所又は所属機関に変更がある場合、その旨本学会へ連絡する。

### 会 費

第8条 会員は別に定める会費を完納しなければならない。

- 2 既納の会費は、いかなる事由があっても返還しない。
- 3 会費は別に定めるところにより免除することができる。

## 会員の義務

第9条 会員は、本学会の会則を遵守するとともに、所定の会費を納入する義務を負う。

## 会員の権利

第10条 会員は次の権利を有する。

- (1) 本学会の総会に出席し、議決権を行使すること。
- (2) 本学会の主催する学術集会、講演会などに参加すること。
- (3) 公益社団法人日本産科婦人科学会への入会に際し、会長の推薦を得ることができる。

## 会員の称号

第11条 本学会に功労のあった者は別に定めるところにより名誉会員又は功労会員の称号を授与することができる。

## 会員の資格喪失

第12条 会員は次の事由によってその資格を喪失する。

- (1) 退会したとき
- (2) 死亡し若しくは失踪宣言を受けたとき
- (3) 除名されたとき
- (4) 会費を2年以上滞納したとき

## 除名

第13条 会員が次の各号の一に該当するときは、総会において会員現在数の3分の2以上の決議を経て、除名することができる。

- (1) この会則その他の規則に違反したとき
- (2) 本学会の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき

## 第4章 役員及び評議員

### 役員設置

第14条 本学会に、次の役員を置く。

- (1) 理事 5名（うち1名を会長とする）
- (2) 監事 2名

### 役員選任

第15条 理事及び監事は、総会の決議により本学会会員中から選任する。

- 2 会長は、理事会の決議によって理事の中から選出する。
- 3 役員を選出については別に定める。
- 4 理事及び監事は相互に兼ねることができない。

### 役員職務及び権限

第16条 会長は、本学会の業務を総理し、本学会を代表する。

- 2 理事は理事会を構成し、職務を執行する。
- 3 監事は、理事の職務の執行及び本学会の財産の状況を監査する。

### 役員任期

第17条 本学会の役員任期は総会の翌日より翌々年の総会開催日までとし、再任を妨げない。補充により就任した役員任期は前任者の残存期間とする。

## 評 議 員

第18条 本学会に評議員を置く。

- (1) 評議員の選出は別に定める。
- (2) 評議員は評議員会を組織し、重要事項を審議する。
- (3) 評議員の任期は2年とし、再任は妨げない。補充により就任した評議員の任期は前任者の残存期間とする。

## 第5章 総 会

### 開 催

第19条 総会は、定時総会として毎年1回開催するほか、必要がある場合に開催する。

### 招 集

第20条 総会は理事会の決議に基づき会長が招集する。

- 2 臨時総会は理事会が必要と認めたとき、会長が招集する。
- 3 前項の他、会員の3分の1以上の請求がある場合、理事会の決議を経て会長は臨時総会を招集する。

### 定 足 数

第21条 総会は、会員現在数の過半数以上の者が出席しなければ、その議事を開き決議することができない。但し、当該議事につき書面をもってあらかじめ意思を表示した者及び他の会員を代理人として表決を委任した者は出席者と見做す。

- 2 評議員会は、評議員の半数以上の者が出席しなければ、開催することができない。但し、委任状をもって出席者と見做すことができる。

### 権限及び決議

第22条 総会は、次の事項について決議する。決議は出席した会員の過半数をもって行う。但し、(2)号、(3)号のうち理事及び監事の解任及び(6)号については出席した会員の3分の2以上をもって決議する。

- (1) 会員となる資格並びに入会金及び会費の額
- (2) 会員の除名
- (3) 理事及び監事の選任又は解任
- (4) 事業報告、収支決算の承認
- (5) 事業計画、収支予算の承認
- (6) 会則の変更
- (7) その他総会で決議するものとしてこの会則で定められた事項

## 第6章 委 員 会

### 委 員 会

第23条 委員会を次の如く定める。

- (1) 地方専門医制度委員会：専門医制度の運営に関する業務その他を行うものとする。
- (2) 地方専門医制度委員会の構成その他については公益社団法人日本産科婦人科学会専門医制度規約ならびに同施行細則に準じて行う。

## 第7章 会 計

### 事業年度

第24条 本学会の事業年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

### 事業報告及び収支決算

第25条 本学会の事業報告及び収支決算については、毎事業年度終了後、会長が作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、総会の承認を受けねばならない。

### 事業計画及び収支予算

第26条 本学会の事業計画及び収支予算書については、毎事業年度の開始の前日までに、会長が作成し、理事会の承認を経て、総会の承認を受けなければならない。

## 第8章 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員

### 選出方法

第27条 公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員を選出するため、会員による選挙を行う。

- 2 会員は、前項の代議員選挙に立候補することができる。
- 3 1項及び2項の会員とは、公益社団法人日本産科婦人科学会の会員であることを要する。
- 4 その方法については別に定める。

### 職 務

第28条 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員に選出された会員は、公益社団法人日本産科婦人科学会総会に出席し、議決権を行使する。

## 第9章 公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会

### 委員の推薦

第29条 本学会は、公益社団法人日本産科婦人科学会に設置されている地方連絡委員会の委員として本学会会長を推薦する。

### 職 務

第30条 公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会委員は、公益社団法人日本産科婦人科学会地方連絡委員会に出席する。また、その職務は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款施行細則、専門医制度規約及び同施行細則に準ずる。

## 第10章 補 則

### 会則の変更

第31条 この会則は、総会において、会員現在数の3分の2以上の決議によって変更することができる。

### 細 則

第32条 本会則の施行に必要な細則は別に定める。

### 附 則

本会則は公益社団法人日本産科婦人科学会設立の登記の日、平成23年4月1日より施行する。

# 岐阜産科婦人科学会における 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員選出に関する細則

## 第1章 総 則

第1条 本細則は、岐阜産科婦人科学会会則第8章にもとづき、本会における公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員（以後代議員と略す）を選出するための方法を定めたものである。

第2条 本会は割り当てられた数の代議員を原則とし会員の直接選挙によって選出するものとする。

## 第2章 代議員の任期

第3条 本細則で選出された代議員の任期は社団法人日本産科婦人科学会の定款に定められた任期とする。

2. 選出された代議員が何らかの理由で代議員でなくなった場合には、次点を順次繰り上げるが、その任期は前任者の残存期間とする。

## 第3章 選挙権・被選挙権

第4条 公益社団法人日本産科婦人科学会が代議員定数を確定する期日までに、その年度の日本産科婦人科学会・東海産科婦人科学会・本会の会費を完納した会員は、選挙権を有する。

- 第5条 被選挙権の有権者は選挙が行われる前年3月31日において原則として満15年以上の公益社団法人日本産科婦人科学会会員であってかつ選挙が行われる前年の9月30日（必着）までに会費が岐阜産科婦人科学会の会計に入金されたものとする。
2. 代議員は原則として就任する前年の12月31日に65歳未満であることが望ましい。

## 第4章 選挙管理委員会

第6条 選挙の管理は選挙管理委員が行い、

会長が支援する。

- 第7条 選挙管理委員会の委員は、会員の中から、会長が、各地区（飛騨、東濃、中濃、岐阜及び西濃）より、委嘱する。
2. 選挙管理委員会の委員長は、委員のなかから互選する。
  3. 委員の委嘱並びに委員長の選出は、選挙の行われる年の前年の10月末日までに行われなければならない。
  4. 委員および委員長の任期は2年とする。但し再任は妨げない。

## 第5章 選挙方法

第8条 選挙は岐阜県を全県一区として行う。

第9条 選挙は立候補制とし、被選挙権を有する有権者へ書面で立候補を募るものとする。

第10条 立候補する会員は、定められた期日までに候補者となる旨を所定の書式により本会会長あてに文書で申し出るものとする。

第11条 投票は選挙管理委員会によって定められた数を連記し、無記名で行う。

2. 投票は投票用紙に自書し、投票期日までに到着するよう郵送しなければならない。

第12条 得票数の多い順に当選とする。同数の場合には年長者順とする。

2. 有効票の取扱は選挙管理委員会の内規に定める。

## 第6章 選挙管理業務

第13条 選挙管理委員会は、公益社団法人日本産科婦人科学会から代議員選任依頼を受けた場合には速やかに選出作業を開始しなければならない。

2. 選挙管理委員会は有権者に対して、文書により選挙を実施することを公示し、同時に候補者の一覧と投票用紙を送付し、さらに投票方法と投票期日および開票日とその場所を通知する。
  3. 投票は郵便によって行う。
  4. 選挙管理委員会は、投票が終了したのち速やかに開票を行わなければならない。
  5. 開票作業は公開し、希望する会員は立ち合うことができる。
- 第14条 選挙管理委員会は開票終了後直ちにその結果を確認し、会長に結果を通知する。
2. 会長は結果を公益社団法人日本産科婦人科学会に速やかに報告する。
- 第15条 会長は選挙の結果、選任された代議員の氏名を本会機関誌等を通じて公示する。
- 第16条 選挙管理委員会は選出作業の経緯と選挙結果を記録し、その記録を少なくとも2年間は保存する。

## 第7章 細則の変更

- 第17条 本細則は本会評議員会において出席者の過半数の賛成と総会での承認をえて変更することができる。

## 第8章 附 則

- 第18条 本細則に定められていない事項、予測できなかった事態が発生した場合の取扱は選挙管理委員会が協議して決定する。
- 第19条 本細則は平成20年9月16日より実施する。
2. 本細則の一部改訂は平成23年4月1日より実施する。

## 三重県産婦人科医会定款

### 第1章 名称及び事務所

第1条 この団体は三重県産婦人科医会（以下本会）と称し、事務局を津市桜橋2丁目191番4号三重県医師会館内に置く

### 第2章 目的及び事業

第2条 本会は産婦人科の医学技術の進歩発展を図り、会員相互の親睦を増進し、母子の生命健康を保持向上し国民の福祉に貢献することを目標として次の事業を行う。

- (1) 学術集会の開催
- (2) 機関誌などの発行
- (3) 女性とくに母子の保健に関する法（母体保護法、母子保健法）の適正な運営と実施の推進
- (4) 会員の学術研修の計画実施
- (5) 会員相互の親睦並びに福祉の増進
- (6) 医業経営の改善、勤務医の環境改善の推進
- (7) 日本産科婦人科学会からの委託業務、東海産科婦人科学会三重県支部の事業を併せ行う
- (8) 日本産婦人科医会が当県に設置している地域代表と緊密なる連絡調整を行い、連携・協力することにより業務執行の適正なる運営を図る
- (9) その他本会の目的を達成するために必要な事項

### 第3章 構成

第3条 本会は三重県に在籍する日本産科婦人科学会専門医と母体保護法指定医師、東海産科婦人科学会会員及びその他の産婦人科医師をもって構成する。

### 第4章 会員

(種別)

第4条 本会の会員は正会員、準会員、卒後臨床研修医に種別する。

2. 正会員は、本県に勤務または居住する産婦人科医師（母体保護法指定医師及び日本産科婦人科学会専門医を含む）及び本会の目的趣旨に賛同する産婦人科医師。
3. 準会員は、母体保護法指定医師の資格及び日本産科婦人科学会の専門医の資格を取得するため産婦人科研修中の医師とし、5年を経過すれば正会員とする。
4. 卒後臨床研修医で本会入会希望の者は、理事会の了承を得て会員となることことができる。

(入退会および移動)

第5条 本会に入会しようとする者は、別に定めるところによりその旨を申し出て会長ならびに理事会の承認を得なければならない。

2. 会員が退会しようとするときは、別に定めるところにより退会届を会長に提出しなければならない。
3. 会員の住所または所属機関に変更があるときは、その旨を本会に連絡する。

**(会 費)**

第6条 会員は別に定めるところにより会費を完納しなければならない。

2. 既納の会費は、いかなる理由があっても返還しない。
3. 会費は別に定めるところにより免除することができる。

**(会員の義務)**

第7条 会員は本会の定款を遵守するとともに、所定の会費を納入する義務を負う。

**(会員の権利)**

第8条 会員は次の権利を有する。

- (1) 本会の総会に出席し、議決権を行使すること。
- (2) 本会の主催する学術集会、講演会、研修会などに参加すること。
- (3) 本会の発行する機関誌に学術論文を投稿し、且つその頒布を受けること。
- (4) 公益社団法人日本産科婦人科学会への入会に際し、会長の推薦を得ること。

**(会員の資格喪失)**

第9条 会員は次の事由によってその資格を喪失する。

- (1) 退会したとき。
- (2) 死亡もしくは失踪宣告を受けたとき。
- (3) 除名されたとき。
- (4) 会費を2年以上滞納したとき。

**(除 名)**

第10条 会員が次の各号のひとつに該当するときは、総会において会員現在数の3分の2以上の決議を経て、除名することができる。

- (1) 本会の定款その他の規則に違反したとき。
- (2) 本会の名誉を傷つけ、または目的に反する行為をしたとき。
- (3) この処分不服の会員は総会において異議を申し立てることができる。

**第5章 役 員**

第11条 本会に次の役員を置く。その任期は2年とし再任は妨げない。

- (1) 会 長 (1名)
  - (2) 副会長 (2～3名)
  - (3) 理 事 (7～8名)
  - (4) 代議員 (若干名)
  - (5) 監 事 (2名)
2. 会長、副会長、理事、監事及び代議員の選出は別に定める。
  3. 会長、副会長及び日本産科婦人科学会三重県地方連絡委員は理事とする。

第12条 会長は本会を代表し会務を総理する。副会長は会長を補佐し、会長事故あるときはその職務を代行する。

第13条 理事は会務を処理する。

第14条 監事は会務を監査する。

第15条 代議員は代議員会を組織し定款で決められている事項を審議する。

## 第6章 会 議

第16条 会議は総会、代議員会及び理事会とする。  
(総 会)

第17条 定例総会は毎年1回会長がこれを招集し、臨時総会は会長が必要と認めた場合に招集する。

第18条 会員の4分の1以上または代議員会の決議により臨時総会招集の請求があった場合には、会長はすみやかに臨時総会を招集しなければならない。

第19条 次の事項は総会の承認を経るものとする。

- (1) 収支決算
- (2) 定款の変更
- (3) すべての役員の設定
- (4) 会員の除名

2. 次の事項は総会に報告するものとする。

- (1) 庶務及び会計報告
- (2) 事業報告
- (3) 理事会及び代議員会における決議事項

第20条 総会は会員の2分の1以上（委任状を含む）の出席を以て成立する。

2. 総会の承認及び決議は出席会員の2分の1以上の賛成を以て決する。賛否同数の場合は議長が決める。
3. 総会の議長は、代議員会の議長がこれにあたる。
4. 副議長は、議長事故あるときはその職務を代行する。

### (代 議 員 会)

第21条 定例代議員会は毎年1回春期に会長がこれを招集し、臨時代議員会は役員改選年の冬期に開催するが、その他会長が認めた場合に招集する。

2. 3分の1以上の代議員が臨時代議員会の招集の請求をしたときは、会長はできるだけ早くこれを招集しなければならない。

第22条 会長、副会長、理事及び監事、名誉会員は代議員会に出席して意見を述べることができる。但し議決権はない。

第23条 次の事項は代議員会の承認または決議を得なければならない。緊急を要する場合はこの限りでない。但し次期総会で報告し承認を求める。

- (1) 収支決算
- (2) 収支予算
- (3) 事業計画
- (4) 定款の変更

2. 会長は次の事項を代議員会に報告するものとする。

- (1) 庶務報告及び会計報告
- (2) 事業報告

第24条 代議員会は代議員の2分の1以上が出席しなければ会議を開くことはできない。(但し委任状を含める)

第25条 代議員会の議長及び副議長は会長が必要と認めた場合は理事会に出席し意見を述べるることができる。但し議決権はない。

**(理 事 会)**

第26条 理事会は理事を以て構成し、月1回の定例理事会及び会長が必要とする場合臨時理事会を招集し会長がその議長となる。

2. 理事の過半数から理事会の招集の請求があった場合には、会長はできるだけ早くこれを招集しなければならない。

第27条 次の事項は理事会の決議を得るものとする。

- (1) 総会の招集及び提案すべき事項
- (2) 代議員会の招集及び提案すべき事項
- (3) 会務運営の関する事項
- (4) 日本産科婦人科学会からの委託業務に関わる事項
- (5) 日本産婦人科医会からの委託業務に関する事項
- (6) その他本会の運営に関わる重要な事項

第28条 監事は理事会の求めがあれば会に出席し意見を述べることができる。但し議決権はない。

**(委 員 会)**

第29条 会長は規定にもとづき委員会を設置することができる。

2. 委員会の構成は別に定める。
3. 各委員長は必要に応じ委員会を開催し、その結果を会長に報告する。
4. 各委員長は日本産婦人科医会その他の会議に出席した場合は、その議事内容を会長に報告するものとする。

**(連絡部長会議)**

第30条 本会の運営を円滑に遂行するため各地区の会員の互選により、代議員の中から連絡部長を選出する。

2. 連絡部長は所属地区の本会の代表者となり、地区内会員間の連絡を密に図るものとする。
3. 会長が会務に関して協議の必要を生じた場合は、連絡部長会議を開催する。

**第7章 学 術 集 会**

第31条 三重県産婦人科医会の主催する学術集会は年1回以上開催するものとする。

第32条 その他の学術集会及び研修会の開催は日本産科婦人科学会、東海産科婦人科学会、日本産婦人科医会の主催するものの他、三重県産婦人科医会、日本産科婦人科学会専門医制度三重地方委員会の承認を得たものとする。

2. 研修シール発行については別に定める。

**第8章 関連の委員会**

第33条 日本産科婦人科学会専門医制度三重地方委員会は、毎月1回専門医制度委員会を開催し、専門医及び研修指導施設の資格審査、研修会の申請、認定等の審査を行う。

2. 専門医制度委員会の委員長は三重大医学部産婦人科学教室教授とする。
3. 委員長は若干名の委員を推薦し理事会、代議員会、総会の承認を得て選任する。

第34条 三重県産婦人科医会研修会の申請、認定については専門医制度委員会で審議する。

2. 三重県産婦人科医報に投稿された学術論文は、2名以上の編集委員により査読が行われ、編集委員会において採否を決定する。

第35条 母体保護法指定医師審査委員会は、月1回県医師会の諮問にもとづき審査会を開催し、母体保護法指定医師の新規申請、更新の申請、母体保護法に基づく人工妊娠中絶届出に

対する審査を行う。

2. 委員は県医師会の委託により会長が指名し、理事会、代議員会、総会の承認を得て推薦する。また、委員長は会長が推薦し、県医師会の承認を得るものとする。

第36条 その他の委員会は別に定める。

### 第9章 関連学会の役員選出

第37条 日本産婦人科医学会の地域代表及び理事は本会会長が推薦または兼任し、総会に報告する。

2. 日本産婦人科医学会代議員、予備代議員は本会が日本産婦人科医学会の委託を受けて、選挙により選出する。その他すべての規定は日本産婦人科医学会の定款に基づく。

第38条 日本産科婦人科学会三重県地方連絡委員は本会会長が三重大学医学部産科婦人科学教室教授と協議の上推薦し、総会に報告する。

第39条 日本産科婦人科学会代議員は、本会が日本産科婦人科学会の委託を受けて、別に定めるところにより選出する。その他すべての規定は、日本産科婦人科学会の定款に基づく。

第40条 東海産科婦人科学会理事、評議員、監事は東海産科婦人科学会の定款に基づき、理事会で推薦し、日本産科婦人科学会三重県地方連絡委員と相談し決定する。

### 第10章 会 計

第41条 本会の経費は会費、各種寄付金及びその他の収入をもってこれに充てる。

第42条 会費の納入期限は毎年6月末日とする。

第43条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日で終わる。

第44条 本会の会費は、総会において2分の1以上の賛成を得て変更することが出来る。

### 第11章 名 誉 会 員

第45条 日本産科婦人科学会名誉会員及び功労会員と、日本産婦人科医学会名誉会員及び特別会員は、本会の名誉会員とする。

第46条 65歳以上で本会に特に功労があった会員は、代議員会で推薦し総会の承認を得て本会の名誉会員になることが出来る。

第47条 名誉会員は理事会に出席して発言することができる。但し議決権はない。

### 第12章 会則施行及び変更

第48条 本定款は平成13年1月1日より施行する。

2. 本定款の一部変更は平成20年5月25日から施行する。
3. 本定款の一部変更は平成22年5月30日から施行する。(ただし、日本産科婦人科学会公益法人化に関する事項は、日本産科婦人科学会が公益法人に認定された後に施行するものとする。)
4. 本定款の一部変更は平成23年5月23日から施行する。
5. 本定款の一部変更は平成24年4月23日から施行する。

第49条 定款の変更は総会で2分の1以上の同意を得て変更することができる。

## 三重県産婦人科医会における 公益社団法人日本産科婦人科学会代議員選出に関する細則

### 第1章 総 則

---

- 第1条 本細則は、公益社団法人日本産科婦人科学会の代議員（以後、代議員と略す）を選出するための方法を定めたものである。
- 第2条 本会は割り当てられた数の代議員を原則として会員の直接選挙によって選出するものとする。

### 第2章 代議員の任期

---

- 第3条 本細則で選出された代議員の任期は公益社団法人日本産科婦人科学会の定款に定められた任期とする。
2. 選出された代議員が何らかの理由で代議員でなくなった場合には、次点を順次繰り上げるが、その任期は前任者の残存期間とする。

### 第3章 会 員

---

- 第4条 公益社団法人日本産科婦人科学会が代議員定数を確定する期日までに、その年度の日本産科婦人科学会の会費を完納した会員は、選挙権を有する。
- 第5条 被選挙権の有権者は選挙が行われる前年3月31日において原則として15年以上の公益社団法人日本産科婦人科学会会員とする。
2. 代議員は原則として就任する前年の12月31日に65歳未満であることが望ましい。

### 第4章 選挙管理委員会

---

- 第6条 選挙の管理は選挙管理委員会が行い、会長が支援する。
- 第7条 選挙管理委員会の委員は、会員の中から、会長が、若干名の会員に委嘱する。
2. 選挙管理委員会の委員長は、委員の中から互選する。
3. 委員の委嘱並びに委員長の選出は、選挙の行われる年の前年の10月末日までに行われなければならない。
4. 委員および委員長の任期は2年とする。ただし再任は妨げない。
5. 選挙管理委員会の業務に関する事項は、別に定める。

### 第5章 選 挙 方 法

---

- 第8条 選挙は三重県を全県一区として行う。
- 第9条 選挙は立候補制とし、被選挙権を有する有権者へ書面で立候補を募るものとする。
- 第10条 立候補する会員は、定められた期日までに候補者となる旨を所定の書式により本会会長あてに文章で申し出るものとする。
2. 選挙管理委員会委員は立候補することができない。

第11条 投票は無記名単記投票とする。

2. 投票は投票用紙に自書し、投票期日までに到着するよう郵送しなければならない。

第12条 得票数の多い順に当選とする。同数の場合には年長者順とする。

2. 第10条による届け出のあった候補者がその選挙の定数を超えないときは、投票によらないで当選人を決定する。ただし、この場合には総会において承認を得なければならない。
3. 選挙により次点候補者を決することができない場合には、総会にて補欠候補者を選出する。

## 第6章 選挙管理業務

---

第13条 選挙管理委員会は、公益社団法人日本産科婦人科学会から代議員選任依頼を受けた場合には速やかに選出作業を開始しなければならない。

2. 選挙管理委員会は有権者に対して、文書により選挙を実施することを公示し、同時に候補者の一覧と投票用紙を送付し、さらに投票方法と投票期日および開票日とその場所を通知する。
3. 投票は郵便によって行う。
4. 選挙管理委員会は、投票が終了したのち速やかに開票を行わなければならない。
5. 開票作業は公開し、希望する会員は立ち会うことができる。

第14条 選挙管理委員会は開票終了後直ちにその結果を確認し、会長に結果を通知する。

2. 会長は結果を公益社団法人日本産科婦人科学会に速やかに報告する。

第15条 会長は選挙の結果、選任された代議員の氏名を本会会員に公示する。

第16条 選挙管理委員会は選出作業の経緯と選挙結果を記録し、その記録を少なくとも2年間は保存する。

## 第7章 細則の変更

---

第17条 本細則の変更は総会で2分の1以上の同意をえて変更することができる。

## 第8章 附 則

---

第18条 本細則に定められていない事項、予測できなかった事態が発生した場合の取り扱い選挙管理委員会が協議して決定する。

第19条 本細則は平成20年11月21日より実施する。

2. 本細則の一部改訂は、平成22年5月30日より実施する。

## 東海産科婦人科学会雑誌投稿規定

(平成30年3月10日改定)

### 1. 投稿資格

原則として本会会員に限ります。ただし会員以外のもので、編集委員会で承認されたものは受け付けます。

### 2. 掲載された論文の著作権は本学会に帰属します。

### 3. 論文の受理

他誌に未発表の学術論文で、その原稿は以下に述べる投稿規定を満足するものに限り、

### 4. 論文の種類

原著、診療、総説と分類して、表紙にその種目を明記してください。

#### 1) 論文の記述の順序は、以下のごとくです。

表紙、概要(800字以内)、5語以内のキーワード(英語で、Medical Subject Headings (MESH, Index Medicus)を参考にしてください)、緒言、研究(実験)方法、研究(実験)成績、考察、利益相反状態の有無、文献、図表、図の説明文として、それぞれは新たな頁から始めてください。表紙には種目、表題、英語タイトル、著者名(英語表記も)、所属(英語表記も)、および著者連絡先(氏名、連絡先住所、電話、FAX、E-mail)を明記してください。

#### 2) 診療は、極めて稀な症例、新しい診断法および治療法など、今後の実施臨床において有益となる論文を掲載するものです。

### 5. 臨床試験や治験等に関する論文はインフォームド・コンセントを得たことや、倫理委員会・臨床受託研究審査委員会の承認を得た研究であることを明記してください。症例について記載する時には、プライバシーの保護の観点から、必要最小限の情報のみ記載してください(例えば、来院日や手術日などは具体的に月日までは記載せずに年号のみを記載してください)

### 6. 論文の長さ

刷り上りで10頁以内とする。1頁はおおよそ1500字に相当します。ただし、図、表および写真は原則として600字として換算します。

### 7. 統計解析を行う場合は、統計処理法を必ず明記してください。

### 8. 原稿の記載

原則として常用漢字と現代かなづかいを使用してください。学術用語は、日本産科婦人科学会および日本医学会の所定に従ってください。なお、ワープロを使用してA4版用紙を縦に、印字は横打ち12ポイントの文字で(MS明朝など)、横20文字、縦20行(行間は1行あける)としてください。薬品名などの科学用語は必ず原語を用いてください。なお薬品名は商品名ではなく、一般名を用いてください。表紙から文献まで右上に通しの頁を入れてください。

- 1) 図、表および写真は、本文中ではなく、別紙に1点ずつ分けて添付してください。図1、表1、のごとく順番を付し、挿入位置を本文中に明示してください。写真は図として通し番号をつけてください。
- 2) 表は、A4版の用紙を用いてください。表の上方に表の番号・タイトル（例：表1 対象の臨床的背景）をつけ、必要に応じて表の下方に略号や統計結果、などの説明を脚注の形で記載してください。
- 3) 図はパワーポイントで作成し、図の番号がわかるようにしてください。画像データは仕上がり寸法で解像度350pixel/inch以上で作成してください。図の説明文にそのタイトルと解説を記載してください。（図や写真にタイトルなどは直接書き込まないでください）。すでに刊行されている雑誌や著者から図表を引用する場合には、著作権を有する出版社あるいは学会、著者などから了承を得た上、図表に文献の記載順序に従って出典を明らかにしてください。

#### 9. 単位、記号

m, cm, mm,  $\mu$  m, mg,  $\mu$  g,  $\ell$ , ml,  $^{\circ}$ C, pH, N, mEq/, Sv, Gy, Bq など基本的にはSI単位を使用してください。数字は算用数字を用いてください。

#### 10. 英語のつづり

米国式とし（例：center, estrogen, gynecology）、半角タイプ（Times New Roman）してください。

#### 11. 文献の引用

論文に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に並べて、文献番号を1, 2, 3……とつけてください。本邦の雑誌名は各雑誌により決められている略称を用い、欧文誌はIndex Medicusに従ってください。著者名は3名までを明記し、それ以上は「・・ほか」あるいは「・・*et al.*」と略してください。本文中では引用部位の右肩に文献番号1) 2) …をつけてください。複数の文献番号をつける場合、1) 2)、あるいは1)～3)、あるいは1) 2)～5)のようになっています。

(例)

1. Hammond CB, Weed JC Jr, Currie JL. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 844-858
2. 岡本三郎, 谷村二郎. 月経異常の臨床的研究. 日産婦誌 1976; 28: 86-90
3. 新井太郎, 加藤和夫, 高橋 誠. 子宮頸癌の手術. 塚本 治. 山下清臣編 現代産婦人科学II 東京: 神田書店, 1976; 162-168
4. Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia in Japan. In Hematology. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977; 73-77

#### 12. 論文の採否

論文の採否は査読を経て編集会議で決定します。

#### 13. 印刷の初校

著者が行います。ただし、原則として校正は誤字・脱字以外の変更は認められません。

## 14. 投稿料

投稿料として10,000円を銀行振り込みの上、振り込み利用明細(写)を原稿とともに郵送してください。

※振込先

銀行名：ゆうちょ銀行

記号・番号：12080・5230671

口座名：東海産科婦人科学会雑誌編集部

ゆうちょ以外から振り込みの場合

店名・店番：二〇八(読み ニゼロハチ)・208

預金種目：普通預金

口座番号：0523067

## 15. 別冊

別冊の希望部数は著者校正の際に、校正印刷に朱書してください。別冊代およびその郵送料は著者負担とし、論文が掲載されたときに徴収します。

カラー写真・図はその印刷に要する費用は全額著者負担となります。

## 16. 論文原稿送付について

- 原稿、図表を保存したCD-R 3枚  
(ディスクラベルには著者名および使用したソフト名・バージョンを明記し、ウイルスチェックをお願いします。)
- 原稿、図表をプリントアウトしたもの 1部
- 論文投稿時のチェックリスト
- 投稿料振り込み明細書(写)

※原稿送付先：原稿は書留郵便で

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学

東海産科婦人科学会 雑誌編集部

宛に送付してください。

## 17. 投稿規定の変更はそのつど編集委員会によって行い、学会評議員会の承認をうけます。

※備考

磁気ディスク、印刷済みの原稿、図表、写真は返還しません。

## 査読者一覽

青	木	耕	治	浅	井	光	興	浅	田	義	正	荒	川	敦	志	安	藤	智	子
生	田	克	夫	伊	藤	直	樹	岩	垣	重	紀	岩	瀬	明	梅	津	朋	和	
梅	村	康	太	大	沢	政	巳	大	野	泰	正	岡	田	節	岡	田	真	由	
岡	本	知	光	奥	川	利	治	尾	崎	康	彦	梶	山	広	明	片	野	衣	
加	藤	紀	子	神	元	有	紀	河	井	通	泰	小	谷	友	美	後	藤	真	
近	藤	英	司	榊	原	克	巳	佐	藤	清	剛	澤	田	富	夫	志	賀	友	
篠	原	康	一	柴	田	金	光	柴	田	隆	住	鈴	木	史	朗	鈴	木	佳	
鈴	森	伸	宏	炭	竈	誠	二	関	谷	隆	夫	高	橋	雄	一郎	竹	田	明	
竹	中	基	記	谷	口	晴	記	田	畑	務	司	玉	腰	浩	司	津	田	弘	
戸	田	繁	司	豊	木	廣	之	西	尾	永	生	西	川	隆	太郎	西	澤	春	
丹	羽	憲	郎	野	口	靖	憲	早	川	博	司	早	崎	容	真	藤	本	次	
古	井	辰	宏	古	井	憲	和	古	橋	公	雄	前	田	真	香	牧	野	弘	
松	下	浩	德	松	波	和	寿	水	野	公	重	水	野	美	香	三	宅	明	
宮	村	廣	光	村	上	勇	理	森	川	重	彦	矢	野	竜	一	矢	納	二	
藪	下	孝	晴	山	室	理	一	山	本	英	子	山	本	和	重	山	本	真	
山	脇			吉	村	公	一	渡	辺	員	支							一	

(五十音順 敬称略)

\*\*\*\*\*

**第54巻編集長**

吉川 史隆

**幹 事**

尾崎 康彦, 小谷 友美, 高橋雄一郎, 田畑 務,  
藪下 廣光

**編集委員**

岩瀬 明, 近藤 英司, 鈴木 伸宏, 関谷 隆夫,  
西澤 春紀, 野口 靖之, 牧野 弘, 鈴木 史朗

\*\*\*\*\*

**東海産科婦人科学会雑誌 第54巻**

平成30年3月10日 発行

発 行 (〒466-8550) 名古屋市昭和区鶴舞町65  
名古屋大学大学院医学系研究科  
産婦人科学教室内  
東海産科婦人科学会雑誌編集部  
印 刷 名古屋大学消費生活協同組合 印刷部