ISSN 0915–7204

東海産科婦人科学会雑誌

THE TOKAI JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

第 57 巻
令和 2 年

Vol. 57
2020

東海産科婦人科学会

TOKAI SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

東海産婦誌

Tokai J. Obstet. Gynecol.

第 142 回東海産科婦人科学会学術集会
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、下記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けますようお願いいたします。

2021 年 3 月

東海産科婦人科学会

見　　本（10.5 ポイント明朝体）

演題名：　ヒト胎盤オキシトシン様物質の妊娠期別動態の研究
所属機関名：東西大学[1)]，南北中央病院[2)]，同　病理[3)]
演者名：　大川和美[1)]，吉野俊夫[1)]，中野文夫[1)]，森　優三[1)]，山田一郎[2)]，和泉雄一[3)]
本　文：　［目的］本研究では妊娠初期，中期，末期胎盤より酸抽出にて得られたオキシトシン様物質について RIA 法にて測定，その動態について検討することを目的とした．［方法］各妊娠期胎盤別を ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

※記載上の注意

1）見本のようにフォントは黒，10.5 ポイントの明朝体で，使用するワープロソフトは Windows Word または Macintosh Word を使用してください．手書きのものは受理されません．抄録は E-mail に添付して担当校へ提出して下さい．
2）機関名は本誌の規定に基づき略式に記入して下さい．産婦人科などの場合は部科名を略し，それ以外の場合は部科名まで記入して下さい．演題名および演者名の下は 1 行空けて下さい．
3）本文は，［目的］，［方法］，［成績］，［結論］に分けて，この順に 760 文字（1 行 40 文字，19 行）以内にまとめて下さい．（但し，完全症例はこの項目に分ける必要はありません．）数字および欧単語のアルファベット，記号などはすべて半角（漢字 1/2 文字として数える）を使用して下さい．
4）講演要旨中に図表，もしくは具体的な所属機関名，演者名を示唆する文章がある場合，あるいは本文が規定文字数を超えるものは失格となります．
5）倫理上の配慮が必要な場合には，本文中に明記して下さい．

第 58 巻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 58 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従い、ご投稿いただきますようお願いいたします。

（2021 年 3 月改定）

1．臨床的事項に関する原著・症例報告の論文を募集します。
2．和文の論文に限ります。
3．締め切り日：令和 3 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）

※学会ホームページに「投稿規定」「チェックリスト」「書式見本」を掲載しています。

URL：http://tokaiobgy.org/

2021 年 3 月

東海産科婦人科学会雑誌編集委員会

東海産科婦人科学会雑誌
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 となることがある旨を了承しました。

□ 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。

□ **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）

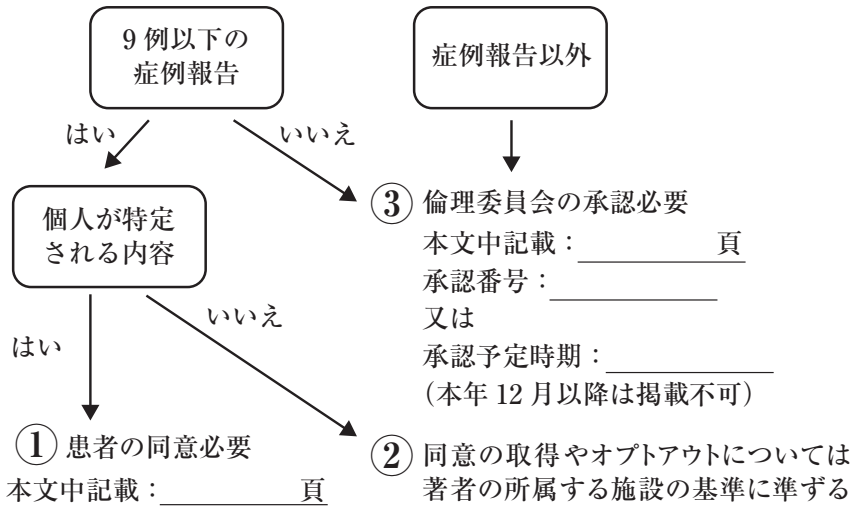
□ **個人情報の保護**に関して細心の注意を行い、本論文を執筆しました。

＊ 掲載論文は**「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠**し、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する必要があります。症例報告は『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』において概ね「研究」の対象外となります。ただし、その場合には『改正個人情報保護法』が適用されるため、個人が特定されないよう配慮するとともに、稀な症例報告である場合や匿名化が困難な場合には患者の同意が必須です。**同意を得たことについて本文中に記載が必要になります。**通常の診療以外の目的を有する場合は『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』の規定する「研究」に該当します。そのため、『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』に基づき、当該施設での**倫理委員会の承認を取得してください。**

9 例までのケース・シリーズの記述的研究は、原則として症例報告と同様に扱います。ただし、後ろ向きに診療録を調べるような内容でも、対象群と比較するものや通常の診療行為を超えるもの等は「研究」の範疇に入ります。**報告の内容に合わせて、対象患者の同意を得るか、倫理委員会の承認を受けてオプトアウトの機会を提供するなどの対応が必要です。**

次頁のアルゴリズムに沿って上記を確認、必要事項を記載し、①〜③の該当する番号を下に記載してください。 ①〜③にあてはまらない場合は「その他」と記載し、内容を追記してください。

該当番号：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿



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。

西暦　　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 となることがある旨を了承しました。

□ 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。

西暦　　年　　月　　日　　本人署名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

巻　頭　言

2019 年 12 月に発生したと思われる新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は我が国では 2020 年 1 月に最初の症例が報告されました。2020 年 12 月 11 日現在の国内感染者は 171,542 例、死亡者は 2502 名と報告されています（厚生労働省ホームページ）。現在、第 3 波による感染急増が全国から報告されています。特に旭川や大阪では医療崩壊寸前とのことで自衛隊の派遣が決まりました。本日もテレビやネット上では GOTO キャンペーンの中止の是非が議論されているところです。一方、イギリスでは新規に開発されたワクチンの接種が開始され、今後のワクチンによる予防効果が期待されています。

さて、2020 年はまさに激動の 1 年でした。外ではマスクをすることが普通のことになりました。手洗い励行、アルコール消毒も常識となりつつあります。COVID-19 により PCR という用語が社会に認知されました。新幹線の車内は GOTO キャンペーンが始まる前まではガラガラで、飛行機に乗る人もほとんどいません。海外出張は中止、海外に駐在している人は帰国が難しくなりました。自宅勤務といういままでにない新しい勤務体系が生まれ、学校もリモート学習となり、社会の変容がみられています。飲食店や観光業界は自粛を与儀なくされ、経営が難しくなっています。強いものが生き残るのでなく社会に適応したものだけが生き残るというダーウィンの教えが改めて注目を集めました。

一方、産婦人科に関連する社会的な話題だけでもたくさんのことがありました。たとえば、出生前診断にかかわる倫理的な問題、不妊治療の保険適用、配偶子提供を受けて生まれた子供の法律上の母親の決定などです。今後も子供が出自を知る権利等、さまざまな問題に議論が波及していくのかと思われます。COVID-19 感染の第 1 波の時点ではがん検診を受診する人が極端に少なくなりました。がん検診受診者が減少するということは結果的にがんの発見が遅れる患者もいる可能性があり、心配しています。さらに、医師にとってもがん検診パートがなくなるという想定外の事件？も起こり、びっくりした次第です。また、COVID-19 感染（疑いを含む）

の妊婦の取り扱いも大いに議論を呼びました。いまだ解決していない問題です。最近では感染しても症状のない若年者も多いことから、その対応に苦慮しています。

学術的な議論をする場としての学術集会開催についても大きな変化がありました。COVID-19により、2020年の日本産婦人科学会総会はウェブ開催となりました。その結果、ウェブ開催の良い点も明らかとなり、以後ウェブ開催に弾みがついたように思います。会議もほとんどがウェブ会議となり、移動する時間の節約になりました。これは便利な一面、やはり対面での情報量にはかなり劣ることもわかってきています。昨年の東海産婦人科学会においては、急遽ウェブ開催がきまり、一般演題は中止となってしまいました。来る東海産婦人科学会においても現地開催を計画したのですが、現在の状況を鑑み、最終的にはウェブ開催とさせていただきました。しかし、一般演題においては、なんとか演者と聴衆のコミュニケーションができるようにとチャット機能を生かしたプレゼン方法を企画していますので、積極的な双方向の参加をどうぞよろしくお願い申し上げます。

第141回東海産科婦人科学会会長
藤田医科大学　産婦人科学講座
教授　藤井多久磨

― 目　　次 ―

巻　頭　言　　藤田医科大学　産婦人科学講座　藤　井　多久磨

総　　説

1. 妊娠合併子宮頸癌の取り扱い 1
名古屋大学　産婦人科　池　田　芳　紀

2. 周産期麻酔における安全確保 9
名古屋市立大学　麻酔科学・集中治療医学分野 周産期麻酔部門　田　中　　基

特　　集　第 140 回東海産科婦人科学会

1. 内視鏡で解き明かす臨床の謎 ― Fascia の美しい構造とその崩壊 ― 19
富山県立中央病院　産婦人科　谷　村　　悟

2. 進行卵巣がんに対する骨盤・傍大動脈リンパ節郭清の意義 25
三重大学　産婦人科　近　藤　英　司

投 稿 論 文

1. 間葉性異形成胎盤に児の Beckwith-Wiedemann 症候群を合併した 1 例 31
南生協病院　栗　林　ももこ

2. 診断に苦慮した総排泄腔遺残の 1 例 39
あいち小児保健医療総合センター　仲　川　裕　子

3. 娩出困難な肩甲難産に関連する因子の検討 45
安城更生病院　松　尾　聖　子

4. クリニックにおける早産予防頸管ペッサリー療法の意義の検討 51
岡村産科婦人科　柴　野　あゆみ

5. 非妊娠時 BMI 40 以上の高度肥満妊婦の妊娠・分娩管理 57
安城更生病院　松　井　真　実

6. 当院の羊水注入・持続灌流の近況 65
名古屋第一赤十字病院　朝比奈　録　央

7. 胎児期に 9 番環状染色体と診断した 1 例 75
名古屋第二赤十字病院　近　藤　友香里

8. 第 1 子が鎖骨頭蓋骨異形成症であった妊婦の周産期管理 81
江南厚生病院　田　中　幸　余

9. 当院で経験した腎移植後双胎妊娠の 3 例について 89
名古屋第二赤十字病院　河　井　啓一郎

（次項へつづく）

10. 膀胱タンポナーデで発症し血管塞栓術により治療を行った腎動静脈瘻合併妊娠の1例 95
豊橋市民病院　篠　田　真　実

11. 胆嚢炎との鑑別が困難であった急性大動脈解離合併妊娠の1例 101
春日井市民病院　玉　木　修　作

12. 分娩後異常出血（PPH）に対して子宮内バルーンタンポナーデを行った上で
母体搬送された症例の検討 109
安城更生病院　板　東　眞有子

13. 筋腫合併妊娠において子宮捻転を引き起こした2症例 115
小牧市民病院　関　　友　望

14. 単頸双角子宮の両側子宮体部における双胎妊娠で経腟分娩に成功した1例 123
名古屋市立西部医療センター　野々部　　恵

15. 当院における HIV 感染妊娠 51 例の臨床的検討 129
名古屋医療センター　熊　澤　詔　子

16. 周産期型低ホスファターゼ症との鑑別が問題になった胎児骨系統疾患の2症例 137
豊橋市民病院　野　崎　雄　揮

17. 当院での外国人妊婦の後方視的検討 143
八千代病院　岡　本　治　美

18. NT6.5mm 以上の高度な肥厚を認めた症例の臨床経過と予後についての検討 149
あいち小児保健医療総合センター　野　坂　麗　奈

19. 遺伝性水頭症が疑われた先天性水頭症の3例 157
名古屋大学　三　宅　菜　月

20. 帝王切開瘢痕部妊娠に対し子宮温存治療後に妊娠分娩に至った2例 165
名古屋第一赤十字病院　黒　柳　雅　文

21. 卵巣癌に伴う播種性骨髄癌腫症の1例 173
三重中央医療センター　矢　嶋　秀　彬

22. pseudo-Meigs 症候群に類似する大量腹水を伴った卵巣成熟嚢胞性奇形腫の1例 179
一宮市立市民病院　矢　野　好　隆

23. 子宮体癌術後に上腸間膜動脈症候群（SMA 症候群）を発症した1例 187
江南厚生病院　亀　谷　美　聡

24. 子宮体部原発脱分化癌の1例 193
高山赤十字病院　林　　佳　奈

25. 卵巣腫瘍茎捻転による緊急手術を行った3カ月後に卵黄嚢腫瘍と診断された症例 201
名古屋市立大学　近　藤　恵　美

26. 生検しかし得なかった卵巣小細胞癌肺型に対してイリノテカン（CPT-11）、
シスプラチン（CDDP）療法を施行し著効した長期生存の1例 209
刈谷豊田総合病院　黒　田　啓　太

（次項へつづく）

27. マイクロ波子宮内膜アブレーション手術後に子宮体癌が判明した１例 …… 219
豊川市民病院　近　藤　好　美

28. 癌性髄膜炎として再発した卵巣粘液性癌の１例 …… 225
安城更生病院　齋　藤　　舞

29. 術後化学療法中に薬剤性大動脈炎を発症した子宮体癌の１例 …… 233
藤田医科大学　三　谷　武　司

30. PIK3CA 変異を認めた子宮体部原発 Mesonephric-like carcinoma の１例 …… 239
岐阜大学　早　崎　　容

31. 当施設における初回再発卵巣癌に対するプラチナ感受性再発の治療成績
― オラパリブ適応を見据え― …… 247
藤田医科大学　高　橋　龍之介

32. 子宮血管周囲性類上皮細胞腫瘍（PEComa）を術前に推定したため子宮温存が可能であった１例 …… 253
豊橋市民病院　鈴　木　邦　昭

33. 診断に難渋した肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫の１例 …… 259
名古屋市立西部医療センター　粟　生　晃　司

34. 同時性重複癌を認めた遺伝性乳癌卵巣癌症候群の３症例 …… 265
岐阜大学　村　瀬　紗　姫

35. 子宮頸癌同時化学放射線治療後に発症した子宮体部癌肉腫の１例 …… 271
藤田医科大学ばんたね病院　秋　田　寛　佳

36. 当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）患者に対する腹腔鏡下リスク低減卵管卵
巣摘出術（RRSO）の取り組み　～令和２年度診療報酬改定をふまえて～ …… 277
愛知県がんセンター　西　野　翔　吾

37. 二次性膜性腎症を合併した進行子宮頸癌に対し同時化学放射線療法を行った１例 …… 285
藤田医科大学　等々力　　彩

38. 白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣がんに対するオラパリブ維持療法の検討
－ A multi-institutional study of Mie Gynecologic Oncology group －…… 291
三重大学　綿　重　直　樹

39. Ⅲ／Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する診断的腹腔鏡の効果 …… 299
蒲郡市民病院　大久保　大　孝

40. 浸潤癌として再発した微小浸潤を伴う粘液性境界悪性卵巣腫瘍の２例 …… 307
伊勢赤十字病院　張　　凌　雲

41. 急性呼吸窮迫症候群をきたした胞状奇胎の１例 …… 321
稲沢厚生病院　加　藤　綾　美

42. パゾパニブ塩酸塩による治療効果ががん遺伝子パネル検査により裏付けられた
再発高異型度子宮内膜間質肉腫の１例 …… 327
岐阜大学　林　　佳　奈

（次項へつづく）

43. 卵巣癌再発との鑑別に苦慮したデスモイド腫瘍の 1 例 333
名古屋第一赤十字病院　荒　木　　甫

44. 子宮筋腫に対して GnRH アゴニストの反復投与後に椎体骨折をおこした 1 例 341
岐阜大学　波多野　香代子

45. 当院で経験した Retained products of conception の臨床的検討 349
藤田医科大学　溝　上　和　加

46. 羊水染色体検査で正常核型であったが、出生後に 1q43q44 欠失症候群と診断された 1 例 359
名古屋第二赤十字病院　梶　　健太郎

47. 卵巣の広汎性浮腫の 1 例 367
名古屋市立西部医療センター　川　村　祐　司

48. 病理組織検査より成熟嚢胞性奇形腫の微小破裂と確定診断された化学性腹膜炎の 1 例 371
刈谷豊田総合病院　可世木　　聡

49. 当院で最近経験した巨大粘膜下筋腫分娩 4 例の検討 379
豊川市民病院　近　藤　好　美

50. OHVIRA 症候群に対して内視鏡的診断治療を施行し妊孕性温存しえた 1 例 385
名古屋市立大学　塩　澤　文　子

51. 経腟超音波ガイド下採卵術により直腸穿通から卵巣膿瘍となった 1 例 391
豊田厚生病院　河　井　啓一郎

52. 副角子宮・OHVIRA 症候群に対し腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した 4 症例についての検討 397
名古屋大学　吉　田　沙矢子

53. 当院における単孔式・減孔式腹腔鏡下子宮全摘術 (TLH) の後方視的検討 405
藤田医科大学ばんたね病院　酒　向　隆　博

54. 全腹腔鏡下子宮全摘術における子宮回収方法の検討　～経腟分娩歴の有無に着目して～ 415
豊田厚生病院　安　井　裕　子

55. 腹腔鏡下付属器腫瘍摘出術後に未熟奇形腫と判明した 3 例 423
名古屋市立大学　平　野　喜　子

56. 子宮摘出術後の骨盤臓器脱に対して腹腔鏡下仙骨膣固定術を施行した 6 例 433
豊橋市民病院　國　島　温　志

57. 腹部ヘルニア術後患者に対し全腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した 2 例
～腹壁メッシュ修復術後症例に対するトロッカー留置の工夫～ 439
刈谷豊田総合病院　服　部　　惠

58. 腹腔鏡下に摘出し得た異所性子宮腺筋症の 1 例 445
高山赤十字病院　齋　竹　健　彰

（次項へつづく）

学 会 記 事

東海産科婦人科学会（第 140 回）……453
愛知産科婦人科学会学術講演会（第 109 回、第 110 回）……455
岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会合同総会（令和元年度）【岐阜大学】……459
三重県産婦人科医会総会・学術講演会（令和元年度）【三重大学】……463

令和元年度　各県研修会・講演一覧

愛知県研修会・講演一覧 【名古屋大学】……464
岐阜県研修会・講演一覧 【岐阜大学】……467
三重県研修会・講演一覧 【三重大学】……468

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】……470
東海産科婦人科学会令和元年度決算報告・令和 2 年度予算案 【名古屋市立大学】……472
東海産科婦人科学会役員 【名古屋大学】……474
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】……477
東海産科婦人科学会雑誌投稿規定……502
査読者一覧……505

※第 58 巻（令和 3 年度）の原稿締切は、原著論文につきましては査読をしていますので 10 月 31 日（日）、その他の原稿は 11 月 15 日（月）とさせていただきます。

よろしくお願い致します。（編集部）

総　説

妊娠合併子宮頸癌の取り扱い

Management of cervical cancer in pregnancy

池田芳紀　新美薫　梶山広明
Yoshiki IKEDA　Kaoru NIIMI　Hiroaki KAJIYAMA

名古屋大学大学院医学系研究科　産婦人科学
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine

【概要】 妊娠に合併した悪性腫瘍のうち、本邦において最も頻度が高いのが子宮頸癌である。近年の晩婚化、出産年齢の上昇、子宮頸癌発症の低年齢化等により、子宮頸癌を併発した妊婦に遭遇する機会は今後さらに増加することが予想される。本邦のガイドラインには進行期ごとに管理・治療方針が挙げられており、妊娠中にIB期以上の浸潤癌を認めた場合、非妊娠時と同様の治療を行うのが原則で、早期に妊娠を終結して治療を開始する。しかし、胎児の胎外生存が不可能な妊娠週数で診断された場合には非常に難しい判断を迫られる。特に妊娠継続を強く希望された場合には、「進行期」、「腫瘍サイズ」、「リンパ節転移の有無」、「組織型」、「妊娠週数」、「患者および家族の意向」等を考慮して症例ごとに個別の対応が必要になる。関連各科と連携して母体予後と胎児予後の両面について十分に検討し、チームとして方針を決定し、十分なインフォームド・コンセントに基づいて集学的治療を行う。

Key Words **:** *uterine cervical neoplasms, pregnancy, gestational age, surgery, neoadjuvant therapy*

1. はじめに

近年の晩婚化、妊娠・出産年齢の高年齢化、および子宮頸癌発症の低年齢化により、妊婦はがん好発年齢に近づく傾向にあると考えられる。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会2018年患者年報によると、子宮頸癌（I～IV期）症例のうち20～29歳が1.7%、30～39歳が16.5%、40～49歳が26.0%を占めている[1]。したがって、子宮頸癌を併発した妊婦に遭遇する機会は決して珍しいことではない。妊娠中の子宮頸癌の治療方針は、「進行期」、「腫瘍サイズ」、「リンパ節転移の有無」、「組織型」、「妊娠週数」、「患者および家族の意向」等を踏まえ、症例ごとに個別化され、十分なインフォームド・コンセントが必要となる。母体と胎児の両面において、特別な配慮と集学的な治療を要する。本稿では、妊娠中の子宮頸癌の管理、治療について概説する。子宮頸癌の臨床進行期分類は、日産婦2011、FIGO 2008に準じた。

連絡先：
池田　芳紀
名古屋大学医学部附属病院　産科婦人科
〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町65番地
医系研究棟1号館5階
TEL：052-744-2261　FAX：052-744-2268
E-mail：ikeda-yoshiki@med.nagoya-u.ac.jp

2. 疫学

海外からの報告では、1,000妊婦に1人の割合で悪性腫瘍を併発しており[2]、乳がん、子宮頸がん、悪性リンパ腫の順に頻度が高い[3]。妊娠中に診断される子宮頸癌患者は10万妊娠につき1.4～4.6人であり[4]、その予後は非妊娠時と変わらないと報告されている[5][6]。また、進行期としてはI期以下の早期症例が多いとされている[7][8]。本邦における妊娠に関連す

る悪性腫瘍の調査 2008（N = 227）によると、子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia; CIN）のうち CIN3 を含めた子宮頸がんが 162 例（71%）と最多であり、続いて卵巣がん 16 例（7%）、乳がん 14 例（7%）の順に多かった[9]。子宮頸がんの進行期の内訳は、CIN3 102 例（63%）、Ia 期 16 例（10%）、Ib 期 33 例（20%）、II 期 5 例（3%）、IV 期 2 例（1%）、不明 4 例（3%）で、I 期までの症例が大半であった。2014 年に行われた調査によると総分娩数 215,372 例のうち悪性腫瘍合併妊娠は 189 例（0.1%）で、本邦でも 1,000 妊婦に 1 人の割合で悪性腫瘍を合併しており海外の報告と同等であった[10]。このうち 157 例の二次解析結果によると、I 期以上の子宮頸がんが 56 例（36%）と最多、以下乳がん 37 例（24%）、卵巣がん 24 例（15%）の順に多かった。この調査における子宮頸がんの患者背景は、年齢の中央値 33 歳（25 ～ 42 歳）、診断に至った妊娠週数の中央値 17 週（5 ～ 34 週）であった。

3. 子宮頸部前癌病変、IA 期

本邦のガイドラインにおける妊娠合併子宮頸癌（IA 期以下）の管理方針の概要を示す。

産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020[11]（2017 年版から変更・追記された部分には下線を付した。）

1）ハイリスク human papilloma virus（HPV）検査、コルポスコピー、生検組織診は非妊娠時と同様に行う。（B）
2）ただし、ASC-US、LSIL の場合、コルポスコピーの実施時期は分娩後でも許容されていると説明する。（C）
3）生検組織診が CIN で、細胞診・コルポスコピー共に浸潤癌を疑う所見がない場合は、円錐切除等の治療は分娩後に延期する。（B）
4）生検組織診が CIN2、CIN3 の場合は定期的に細胞診を施行する。（A）
5）以下の場合は診断的円錐切除術（coin biopsy）を施行する。（A）
　i．生検組織診は CIN だが、細胞診またはコルポスコピーで浸潤癌を疑う
　ii．生検組織診が上皮内腺癌（adenocarcinoma in situ; AIS）
　iii．生検組織診が微小浸潤癌
　円錐切除の時期は妊娠 14 ～ 15 週前後が望ましい。
6）円錐切除の結果、AIS あるいは IA1 期の扁平上皮癌（ただし脈管侵襲（－）、断端に浸潤癌（－））の場合は、妊娠を継続し、分娩様式は産科適応により決定してよいと説明する。（B）
7）6）以外の浸潤癌は子宮頸癌の標準治療を原則とするが、進行期や妊娠週数、妊婦や家族の希望を考慮し患者ごとに治療方針を決定する。（C）
8）分娩 3 か月以内に再評価を行う（ハイリスク HPV 陰性の ASC-US は不要）。（B）

子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版[12]

1）細胞診で CIN を疑う判定が認められた場合は、コルポスコピーで慎重に評価し必要に応じて組織診を行う。頸管内掻爬は行わない。
2）組織診が CIN3 であり、細胞診とコルポスコピー所見が一致している場合は、分娩後まで円錐切除術を延期することが推奨される（グレード B）。
3）組織診が AIS の場合は、妊娠中に診断を目的とした円錐切除術が考慮される（グレード C1）。
4）IA 期が疑われる場合は、診断確定のために妊娠中に円錐切除術（coin-biopsy）が推奨される（グレード B）。
5）円錐切除術の結果、IA1 期の扁平上皮癌で脈管侵襲がなく摘出標本断端に少なくとも浸潤性の病変がない場合は妊娠継続が可能である。摘出標本断端に病変がない場合は円錐切除術を最終治療とするが、摘出標本断端に CIN2 もしくは CIN3 の病変がある場合は、産後 4 ～ 8 週の間に再評価する。
6）摘出標本断端に微小浸潤癌が認められ子宮側に遺残がある場合、脈管侵襲が認められる場合、IA2 期の扁平上皮癌の場合、IA1

期ならびにIA2期の腺癌の場合は、子宮温存の可否について個別に取り扱う。

妊娠中の子宮頸部初期病変の管理について、American Society for Colposcopy and Cervical Pathology（ASCCP）よりガイドラインが示されている[13) 14)]。本邦の産婦人科診療ガイドライン 産科編2017との主な違いは、初回のコルポスコピーを産後まで延期することも

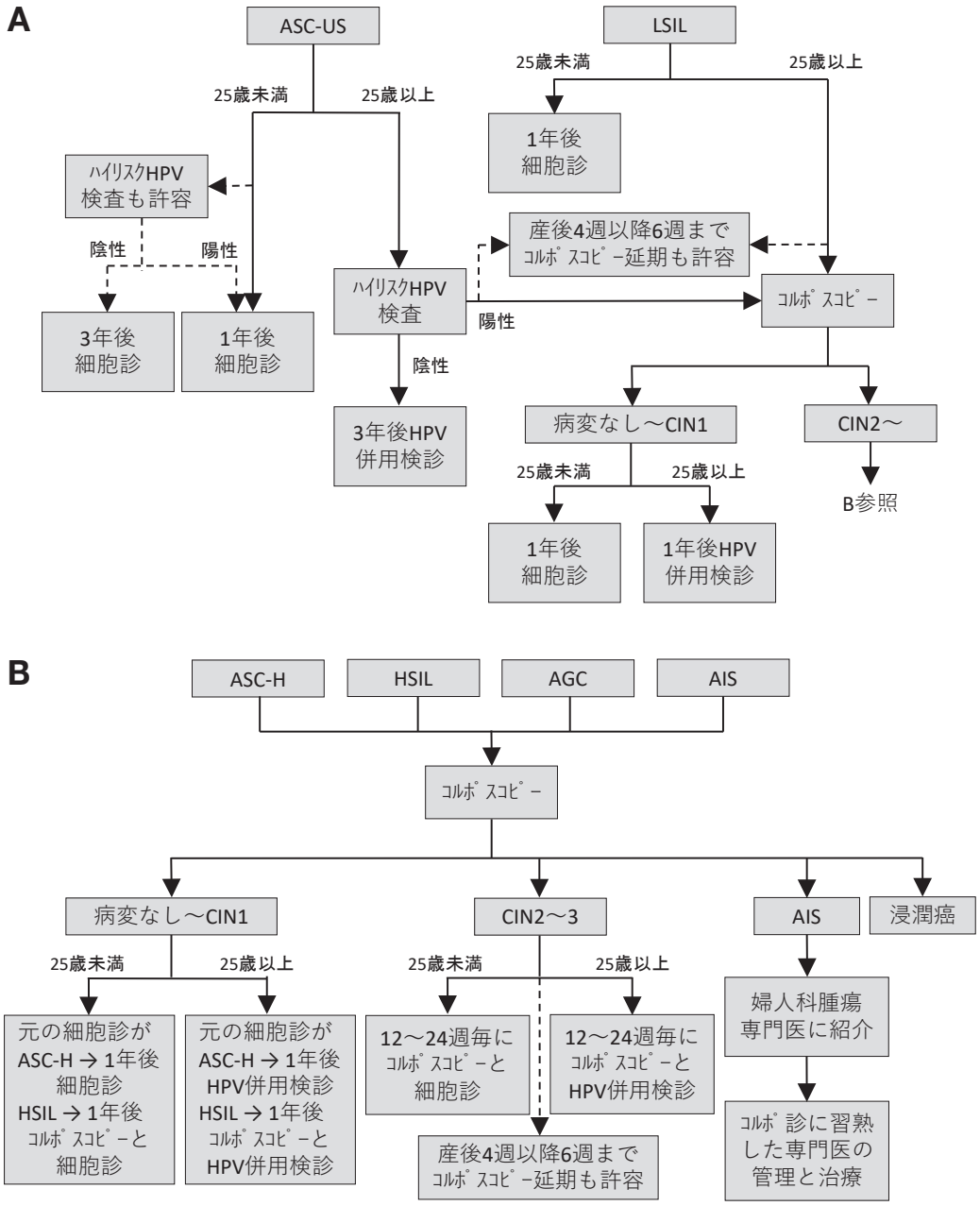


図1 妊娠中の子宮頸部細胞診異常と子宮頸部異形成の管理アルゴリズム
（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCCP）[13) – 15)]

許容されている点（図 1）[13) – 15)] であったが、産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 には前記 2）の通り記載された [11)]。European Society for Medical Oncology（ESMO）のガイドライン [4)] では、円錐切除のタイミングは安全性の面から妊娠 12 ～ 20 週が最適とされており、本邦と同様に脈管侵襲がない IA1 期であれば妊娠継続が可能である。本邦との違いは、腺癌が扁平上皮癌と同様に扱われている点である。また、脈管侵襲がある IA1 期、および IA2 期に関しては、骨盤リンパ節郭清（腹腔鏡下または開腹）が最初のステップとなる。安全性の面から妊娠 14 ～ 16 週を過ぎてから 22 週までが推奨されている。リンパ節転移が陰性の場合は、単純子宮頸部摘出術や待機療法が選択される。妊娠 22 週を超える場合は待機療法が選択されるが、無治療待機がはばかられる症例において病勢のコントロール目的に妊娠中の化学療法も選択肢となる（図 2）。

これらのガイドラインを基に作成した、妊娠中の子宮頸部細胞診異常の取り扱いに関するアルゴリズムを示す（図 3）。本邦のガイドラインにおける妊娠合併子宮頸癌（IA 期以下）の管理方針は比較的明確であり、これに準じている。妊娠中の円錐切除術では、扁平円柱上皮境界が外方に移動することや、流早産および出血の危険性を考慮すると、一定のマージンを確保して病変を摘出することが難しくなる傾向にあり、切除後の断端病巣遺残のリスクが高くなる [11)]。また、妊娠合併 AIS の場合は、円錐切除時に頸管内の skip lesion の評価が困難であるため、摘出標本断端に CIN2 もしくは CIN3 の病変遺残がある場合と同様に分娩まで慎重に経過観察を行い、産後 4 ～ 8 週で再評価を行う。

4. IB 期以上の浸潤癌

妊娠時の浸潤癌の取り扱いは、非妊娠時と同様とするのが一般的である。胎児の子宮外生存が不可能な時期に診断された場合、様々な治療選択が考えられるが、いずれも明確な有効性・安全性は示されていない。妊娠を継続する場合、胎児が成熟するまで治療を延期する必要があるが、治療をどのくらいの期間延期しても許容されるかという一定の見解はない。一般的に初診から治療までにかかる期間（3 ～ 6 週間程度）を超える延期には慎重を要す [16)]。

子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版 [12)]

1）胎児の子宮外生存が可能な妊娠週数に診断された場合には、胎児娩出後に標準治療を行うことが考慮される（グレード C1）。
2）胎児の子宮外生存が不可能な妊娠週数に診断された場合には、進行期・妊娠週数等を加味した上で、患者や家族の意向を踏まえて症例ごとに検討する（グレード C1）。
　ⅰ．妊娠を継続しないで治療

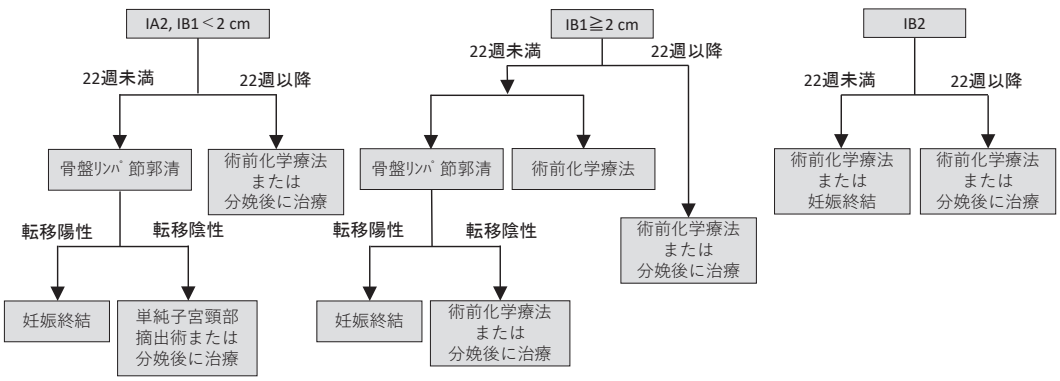


図 2　妊娠中の子宮頸癌管理フローチャート

（European Society for Medical Oncology; ESMO）[4)]

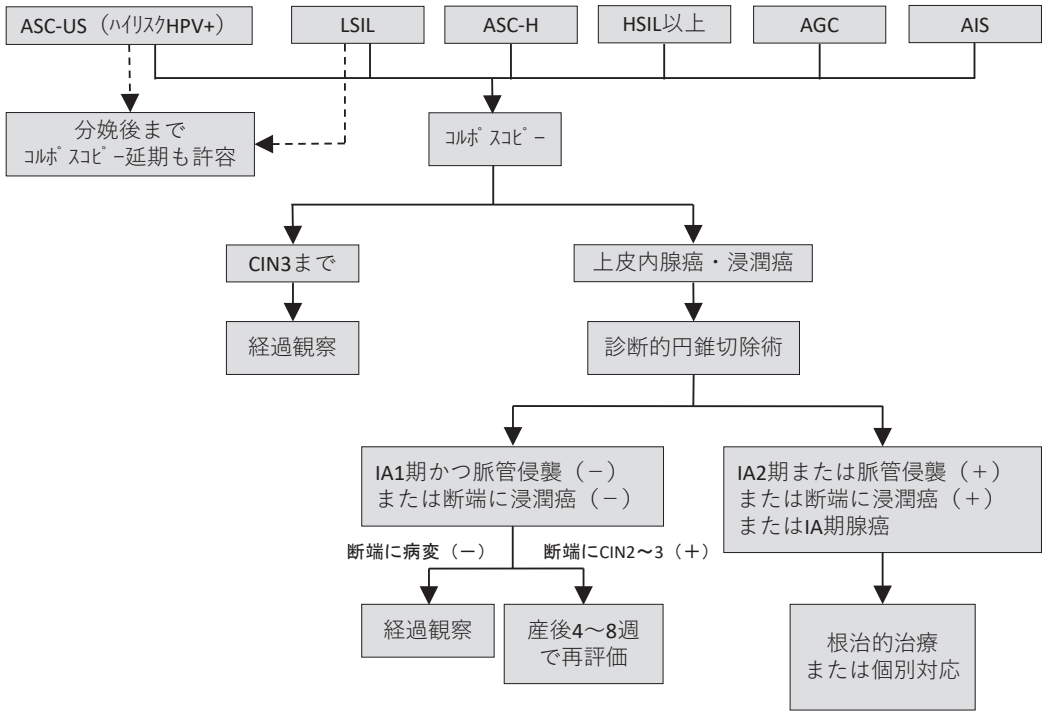


図3　妊娠中の子宮頸部細胞診異常の取り扱い

ii．子宮外生存可能な時期まで胎児発育を待ってから児娩出後に治療
iii．妊娠を継続したまま治療
の3つのアプローチが考慮される。

3）リンパ節転移陽性例やII期以上の進行症例では速やかに妊娠を終了し標準治療を行うことが考慮される（グレードC1）。
4）抗悪性腫瘍薬は胎盤を通過するため、1st trimesterでの投与は奨められない（グレードD）。

ESMOガイドライン[4]では、妊娠22週以前に診断された2 cm未満のIB1期の場合は、前述した脈管侵襲があるIA1期、およびIA2期と同様の取り扱いである。すなわち、骨盤リンパ節郭清（腹腔鏡下または開腹）を行い、リンパ節転移が陰性であれば単純子宮頸部摘出術や待機療法が選択される。リンパ節転移が陽性であれば妊娠を終結し治療する。妊娠22週を超えて診断された2 cm未満のIB1期の場合は、待機療法または症例により妊娠中の化学療法が選択される。妊娠22週以前に診断された2 cm以上4 cm未満のIB1期の場合は、同様に骨盤リンパ節郭清を行い、リンパ節転移が陰性であれば妊娠中の化学療法または待機療法、リンパ節転移が陽性であれば妊娠を終結し治療する。あるいは、骨盤リンパ節郭清を行わずに妊娠中の化学療法の選択肢も与えられている。妊娠中の広汎子宮頸部摘出術は推奨されていない。妊娠22週を超えて診断された2 cm以上4 cm未満のIB1期の場合は、妊娠中の化学療法が唯一の妊娠継続可能な選択肢である。妊娠22週以前に診断されたIB2期の場合は、妊娠中の化学療法または妊娠を終結し治療する。妊娠22週を超えて診断されたIB2期の場合は、妊娠中の化学療法が選択される。ただし、IB2期に対する妊娠中の化学療法は有効性を示すデータが乏しく、今後の検証が必要である（図2）。

これらのガイドラインを基に、胎児の胎外生存が不可能な妊娠週数で診断された場合のIB

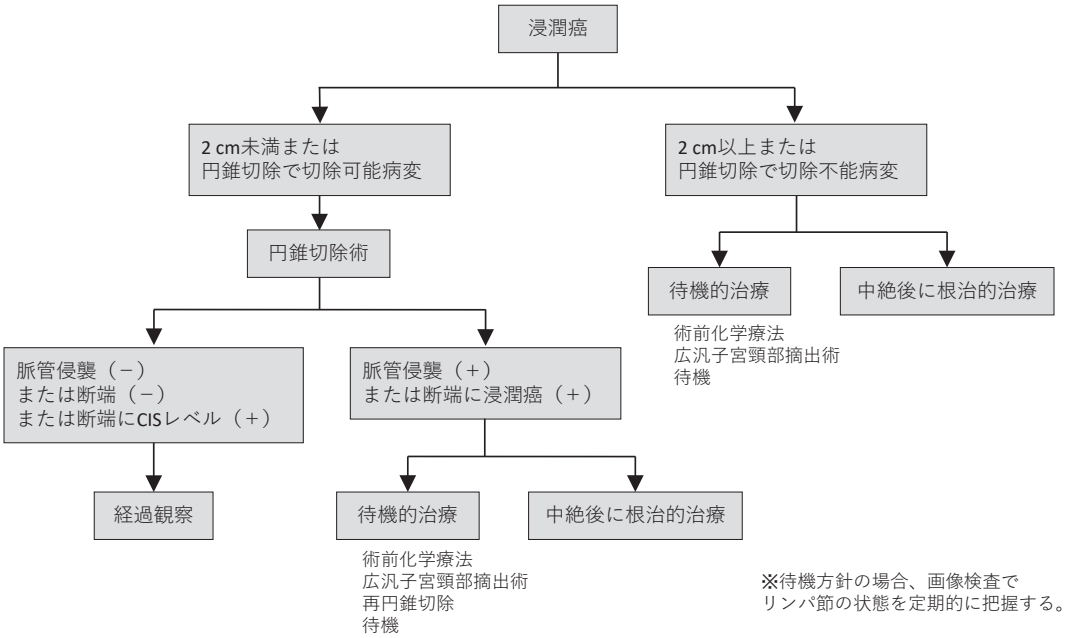


図 4　IB 期以上の妊娠合併子宮頸癌の取り扱い
（胎児の胎外生存が不可能な妊娠週数で診断された場合）

期以上の妊娠合併子宮頸癌の取り扱いに関するアルゴリズムを作成した（図 4）。妊娠中に IB 期以上の浸潤癌を認めた場合、母体の生命を第一に考えるべきであり、早期に妊娠を終了して治療を開始するのが望ましい。しかし、妊娠継続を希望される場合も多く、「進行期」、「腫瘍サイズ」、「リンパ節転移の有無」、「組織型」、「妊娠週数」、「患者および家族の意向」等を考慮して症例ごとに個別の対応が必要になる。妊娠継続の方針とするならば、胎児が胎外生存できると想定される週数に、帝王切開分娩の直後に広汎子宮全摘術等の根治的治療を行う。European Society of Gynaecological Oncology（ESGO）、European Society for Radiotherapy and Oncology（ESTRO）、European Society of Pathology（ESP）合同で作成されたガイドライン [17] では、可能であれば 32 週以降の帝王切開分娩を推奨している。胎児娩出後に同時に行う広汎子宮全摘術は、子宮周囲結合織が妊娠による浮腫性変化によって剥離しやすくなるため、比較的安全に行うことができる。妊娠中の化学療法のレジメンとしては、シスプラチン単剤やパクリタキセルとの併用療法が奨められている [12]。ESMO のガイドラインでは、weekly または triweekly パクリタキセル／カルボプラチン併用療法が望ましいとされている [4]。いずれも有効性・安全性は明確に示されていないため、妊娠継続に関する強い意志と希望があり、不確定な臨床的状況に患者・家族ともに十分な理解が得られる場合には、妊娠中の化学療法により妊娠期間の延長を図ることは一つのオプションとなり得ると考えられる。

5. おわりに

子宮頸癌を併発した妊婦に遭遇する機会が今後さらに増加してくると考えられる。本邦の子宮頸癌治療ガイドラインには、診断された妊娠週数別の管理方針や妊娠継続のための治療方針に関して明確な記載はなく、施設ごとに方針も異なる [18]。この点に関して本稿は明確な方針を打ち出せていないが、個別対応と繰り返し述べてきたように管理方針・治療方針は画一的で

はなく、「進行期」、「腫瘍サイズ」、「リンパ節転移の有無」、「組織型」、「妊娠週数」、「患者および家族の意向」等を考慮して、症例ごとに個別化された方針と十分なインフォームド・コンセントが望まれる。母体予後と胎児予後の双方において難しい判断を下すことになるため、婦人科腫瘍医、周産期・新生児科医、麻酔科医、放射線科医等と連携の上、チームで集学的な治療にあたる必要がある。

利益相反状態の有無

開示すべき利益相反状態にはありません。

参考文献

1) 婦人科腫瘍委員会報告．2018年患者年報．日産婦会誌 2020; 72: 800-856
2) Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1128-1135
3) de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol 2018; 19: 337-346
4) Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol 2019; 30: 1601-1612
5) Morice P, Uzan C, Gouy S, et al. Gynaecological cancers in pregnancy. Lancet 2012; 379: 558-569
6) Stensheim H, Møller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol 2009; 27: 45-51
7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer and Pregnancy in Cervical Cancer（Version 1.2021）. National Comprehensive Cancer Network 2020; MS-20, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
8) Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005; 19: 611-630
9) Sekine M, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Malignancy during pregnancy in Japan: an exceptional opportunity for early diagnosis. BMC Pregnancy Childbirth 2018; 18: 50
10) Kobayashi Y, Tabata T, Omori M, et al. A Japanese survey of malignant disease in pregnancy. Int J Clin Oncol 2019; 24: 328-333
11) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会（編・監）．CQ502 妊娠中の子宮頸部細胞診がNILM以外の場合の取り扱いは？ 産婦人科診療ガイドライン産科編2020，東京：日本産科婦人科学会，2020；281-283
12) 日本婦人科腫瘍学会（編）．第7章 妊娠合併子宮頸癌の治療．子宮頸癌治療ガイドライン2017年版，東京：金原出版，2017；168-177
13) Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 2020; 24: 102-131
14) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol 2013; 121: 829-846
15) Korenaga TK, Tewari KS. Gynecologic cancer in pregnancy. Gynecol Oncol 2020; 157: 799-809
16) Yang KY. Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2012; 55: 838-848
17) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer 2018; 28: 641-655
18) 小林良幸，田畑 務，池田智明．妊娠中の婦人科がん治療．日本臨牀76巻 増刊号2，婦人科がん（第2版），大阪：日本臨牀社，2018；129-134

周産期麻酔における安全確保

Patient Safety in Obstetric Anesthesia

田 中 基
Motoshi TANAKA

名古屋市立大学大学院医学研究科 麻酔科学・集中治療医学分野
Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine,
Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences

【概要】 麻酔科診療は本来、麻酔科専門医が行うべきである。しかし、わが国では麻酔科専門医のマンパワーが不足しており、産科医にも周産期医療に関連する麻酔科診療を担って頂いているのが現状である。本項では、周産期麻酔（特に脊髄幹麻酔と全身麻酔）を安全に行うポイントについて概説した。脊髄幹麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔）の重大な合併症として①低血圧②高位脊麻③局所麻酔薬中毒（LAST; local anesthetic systemic toxicity）がある。①低血圧の治療には、子宮左方移動、細胞外液の急速輸液、昇圧剤の投与がある。②高位脊麻の治療には気道確保・人工呼吸が必要となる。③ LAST の治療には対症療法（抗けいれん薬、強心剤等）に加えて、近年では脂肪乳剤投与（Lipid Rescue）が注目されている。全身麻酔において致命的な合併症には気道確保困難（CVCI; cannot ventilate cannot intubate）と、誤嚥性肺炎（Mendelson 症候群）がある。妊産婦は非妊婦と比較して、気道確保が難しく、低酸素に御陥るスピードも速い。気管挿管を含む気道確保は、全身麻酔のみならず脊髄幹麻酔の合併症に対する処置にも必要なため、気道管理アルゴリズムを理解し、CVCI に備えておくことは重要である。近年盛んになってきた妊産婦の急変時対応コースは、周産期麻酔に関連する緊急事態の迅速な対応にも有用である。更に麻酔科的な考え方や技術をしっかり身につけたい産科医には、2 年間のトレーニングによる麻酔科標榜医の取得をお勧めしたい。産科医、助産・看護スタッフ、小児科医に麻酔科医も加わった「周産期医療チーム」は、患者の安全確保のみならず、周産期管理の質向上に貢献できる。

Key Words **:** *anesthetic complication, Mendelson's syndrome, LAST (local anesthetic systemic toxicity), CVCI (cannot ventilate cannot intubate), Lipid Rescue*

わが国における周産期麻酔の現状

周産期麻酔とは、分娩時の麻酔（例：帝王切開の麻酔や経膣分娩の麻酔）のみならず、妊娠前の麻酔（例：不妊治療における採卵の麻酔）から分娩後の麻酔（例：産科危機的出血における処置の麻酔）に至るまで産科麻酔を拡大させた概念である。産科医が治療に専念できるよう、麻酔科専門医としては麻酔のお手伝いを出来るだけさせて頂きたいと考えている。

わが国における周産期医療の特徴として、小規模な分娩施設が多数あることが挙げられる。このように分娩施設が分散していることは、患者から分娩施設へのアクセスは良くなる利点はあるが、医療資源が分散してしまう欠点がある。2017 年に行われた日本産婦人科医会の「分娩に関する調査」によると、わが国の分娩の半数近くは病床数 20 床未満の診療所で行われて

連絡先：
田中 基
名古屋市立大学大学院医学研究科
麻酔科学・集中治療医学分野
〒 467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1
TEL：052-851-5511（代表） FAX：052-852-1148
E-mail：motanaka@med.nagoya-cu.ac.jp

いるが、大多数の診療所に麻酔科医は常勤していなかった。また帝王切開や硬膜外分娩（いわゆる無痛分娩）の麻酔に関しては、病床数20以上の病院においては麻酔科医が約8割を担当していたが、診療所においては2割未満に留まっていた[1)]。別の調査によると、わが国における帝王切開の麻酔のうち、麻酔科医が担当していた割合は42.1%に過ぎなかった[2)]。このように産科医にも麻酔科診療を担って頂いているのが現状であり、麻酔を担当する産科医にも周産期麻酔（特に脊髄幹麻酔と全身麻酔）を安全に行うポイントについて確認して頂くことが本論文の目的である。

周産期麻酔の安全性

妊産婦死亡症例検討委員会の調査よると、2010年の調査開始から2015年までは麻酔が直接的な原因となった母体死亡症例は報告されていなかった。わが国の妊産婦は諸外国と比較して病的肥満等の麻酔困難症例は少なかったためか、当時は周産期麻酔における患者の安全についての関心は高くなかった。しかし、2016年に初めて硬膜外分娩に関連した死亡例が報告された[3)]。それ以降、複数の麻酔関連の妊産婦死亡症例や重篤な後遺症を残した症例の報告および報道があり、社会問題にも発展した。2016年から2019年までに計5例の麻酔関連の妊産婦死亡症例が集計されている[4)]。死亡には至らなかったものの重篤な麻酔に関連する後遺症を残した症例も含めると症例数は更に多くなると推察される。

米国における257,000件の周産期麻酔（うち全身麻酔5,000件）の解析によると、重大な麻酔合併症が85件発生し、発生率は1/3,000と報告されている[5)]。麻酔合併症のうち頻度が高かったものは、高位脊麻（58件）、呼吸停止（16件）、硬膜外カテーテルのくも膜下腔への迷入（14件）、気管挿管不成功（10件）であった。この報告で特筆すべきは母体死亡例が無かったことである。米国の周産期麻酔を担当する医療従事者は、麻酔合併症に適切な対応を行っていることが伺える。

愛知県には最近まで「愛産婦救急治療グループ」という産科緊急事態への対応を支援する制度があった。本制度では、愛知県産婦人科医会の登録施設において緊急事態が発生した場合に名古屋市立大学の麻酔科医師がタクシーで現場へ出動し、初期対応を行うというものであった。2000年から2019年までの20年間の統計によると27回の出動があったが、その内訳は、気管挿管困難10例、産科危機的出血8例、母体肺水腫2例、母体頻脈性不整脈2例、その他5例であり、27例のうち母体死亡が3例あった。なお本制度は、タクシーで出動するのでは急変に間に合わないことや、到着した医療施設の医療資源が不十分なこと等の不都合があり、2019年に発展的解消となった。現在は、産科一次施設の医療従事者に母体急変時対応等の講習会を受講してもらい、自施設で初期対応をしつつ、救急車で高次施設に搬送してもらう方針となった。

脊髄幹麻酔の合併症と対策

周産期麻酔に用いられる麻酔には、主に脊髄幹麻酔（neuraxial anesthesia）と全身麻酔がある。脊髄幹麻酔には、脊髄くも膜下麻酔（脊麻）、硬膜外麻酔、およびその双方を併用する脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔（脊硬麻 CSEA; combined spinal epidural anesthesia）に分類される。

脊髄くも膜下麻酔は、脊髄くも膜下腔まで穿刺針をすすめ、脳脊髄液の流出を確認した時点で麻酔薬を注入する。かつては腰椎麻酔、脊椎麻酔などの名称も用いられてきたが、日本麻酔科学会用語集では2002年に「脊髄くも膜下麻酔」および、その略語は「脊麻」に統一された。脊髄くも膜下麻酔は、簡便かつ麻酔効果の発現が早く確実なため、帝王切開の麻酔に用いられることが多い。

硬膜外麻酔は、抵抗消失法により硬膜外腔を同定し、直接、硬膜外腔に麻酔薬を注入するか、カテーテルを留置してカテーテルを使って麻酔薬を投与する。持続投与や追加投与が可能なため、硬膜外分娩（いわゆる無痛分娩）や帝

王切開の術後鎮痛に用いることが多い。硬膜外麻酔の注意点としては、脊髄くも膜下麻酔と同等の効果を得るには薬剤量が10倍必要なため、麻酔薬の投与量が多くなってしまうことが挙げられる。脊髄くも膜下腔に硬膜外カテーテルが迷入してしまうと高位脊麻、血管内に硬膜外カテーテルが迷入してしまうと局所麻酔薬中毒（LAST; local anesthetic systemic toxicity）になるリスクがある。

以下に脊髄幹麻酔の重要な合併症として、低血圧、高位脊麻、LASTについて述べる。

●低血圧

脊髄幹麻酔による低血圧は麻酔開始直後に起こりやすく、硬膜外麻酔より脊髄くも膜下麻酔において急激に発生する。母体の症状としては、気分不快、悪心・嘔吐に始まり、意識障害や心停止も発生しうる。胎児の症状としては、胎児心拍異常や胎児心停止も来しうる。帝王切開における脊髄くも膜下麻酔を開始した直後は、胎児心拍数のチェックをお勧めする。

低血圧の原因は仰臥位低血圧症候群と交感神経ブロックである。多胎、羊水過多、巨大児等は仰臥位低血圧症候群が重篤化しやすい。交感神経ブロックに関しては、T10程度の麻酔範囲を目指す硬膜外分娩や子宮頸管縫縮術と比較して、T4～T6までの広範囲なブロックが必要な帝王切開術の方が低血圧は発生しやすく重篤化しやすい。低血圧への対処法は①子宮左方移動②急速輸液③昇圧剤である。

①子宮左方移動

子宮左方移動は、薬剤を必要とせず、最も簡便な仰臥位低血圧症候群の予防と治療である。過去には15°の左側傾斜でよいとされていたが、近年のMRIによる検討では、下大静脈の圧迫を解除するには30°の左側傾斜が望ましいとされている[6]。体を傾斜させる以外に、用手的に子宮を左側へ寄せる方法もある。筆者が周産期麻酔の研修を行った北米の周産期センターでは、帝王切開の脊髄くも膜下麻酔を開始した直後から児娩出まで子宮左方移動の体位を継続することが一般的であった。ところが、わが国では手術執刀時に子宮左方移動の体位を水平に戻すよう要請されることが多い。しかし、水平に戻してみると昇圧剤の追加投与や輸液負荷を必要とすることが多く、子宮左方移動の効果を実感している。名古屋市立大学病院では、児娩出まで子宮左方移動の体位を継続させて頂くよう産科医にお願いしている。

②急速輸液

急速輸液は、糖を含まない細胞外液製剤が推奨されてきた。5%糖液の急速輸液は高血糖や低ナトリウム血症を引き起こすため行わない。細胞外液製剤の問題点として、血管内に留まる輸液量は1/3程度のみとされ、残り2/3は間質の浮腫になってしまうことが挙げられる。そのため我々は、膠質浸透圧が高いHES製剤（ボルベン™）500～1,000mL程度を投与している[7]。HES製剤の代わりに細胞外液製剤を使用するのであれば、輸液製剤を加圧バック等で加圧し、麻酔開始直後から急速に輸液負荷する方法（co-load）が低血圧の予防に有用とされている[8]。一方、輸液負荷を行なうべきではない症例もある。妊娠高血圧症候群やリトドリン長期使用といった術後肺水腫のリスク症例では輸液負荷を避け、子宮左方移動と昇圧剤のみで低血圧の予防と治療を行う。

③昇圧剤

周産期麻酔に用いる昇圧剤は、1970年代よりエフェドリンが第一選択とされてきた。エフェドリンはαおよびβ作用をもつ交感神経作動薬であるため、フェニレフリン（ネオシネジン™）等のα作用単独の交感神経作動薬と比較して母体心拍数が多くなるため子宮胎盤循環を保つのに有利と考えてられていた。しかし、2000年頃からフェニレフリンを使用した場合よりもエフェドリンを使用した場合に臍帯血pHが低くなることが知られるようになった[9]。そのため、現在ではフェニレフリン100～150μg/doseが周産期麻酔における昇圧剤の第一選択となった[10]。エフェドリンで臍帯

血 pH が低くなる原因としては、フェニレフリンよりエフェドリンは胎盤移行が多く、胎児移行したエフェドリンが胎児の酸素消費量を増やしていることが考えられている[11]。フェニレフリンの問題点は、母体徐脈による子宮胎盤循環の悪化である。そのため、現在では母体心拍数に応じてフェニレフリンとエフェドリンを使い分けることが一般的になっている。更に近年では、フェニレフリンによる母体徐脈を避けるため、α作用が中心ではあるが、β作用も有するノルアドレナリンが周産期麻酔の昇圧剤として有用とする論文が増加している。文献によるノルアドレナリン投与量は、間欠投与なら 5 ～ 7 μg/dose か[12]、持続投与なら 0.05 ～ 0.075 μg/kg/min 程度が有用と報告されている[13]。

●高位脊麻

高位脊麻は、脊髄くも膜下麻酔による麻酔範囲の頭側への過度の広がりだけでなく、硬膜外カテーテルのくも膜下腔への迷入によっても発生する。脊髄幹麻酔により胸椎レベルがブロックされると肋間筋の動きが遮断されて患者は息苦しさを感じる。この段階では横隔神経は遮断されていないので呼吸は可能である。しかし、横隔膜の動きを支配する C3 ～ C5（頸部）まで脊髄幹麻酔が広がってしまうと呼吸は停止する。これが高位脊麻である。

高位脊麻への呼吸補助として、酸素マスクにより酸素を投与するだけでは不十分である。呼吸停止しているので、人工呼吸により酸素を肺に届けなければならない。妊産婦死亡症例の中にも、高位脊麻により呼吸停止しているにも関わらず、酸素マスクの装着のみで人工呼吸を行わなかったために、母体死亡に至った症例が報告されている[4]。また、高位脊麻では交感神経ブロックも広範囲となるため、前述した低血圧の予防と治療も同時に行う。高位脊麻は、低血圧を治療して麻酔レベルが下がるまで人工呼吸を続けば、後遺症なく回復させることが可能である。

●局所麻酔薬中毒（LAST; local anesthetic systemic toxicity）

LAST は、硬膜外麻酔における麻酔薬の過量投与や、硬膜外カテーテルの血管内迷入により発生する。LAST の症状は、局所麻酔薬の血中濃度が高くなるにつれ重篤化する。初期には舌のしびれ、耳鳴り、頭のふらつき等の非特異的な症状から発症し、血中濃度が高くなるにつれ痙攣や意識消失、更には呼吸停止・心停止に至る。LAST による心停止は治療抵抗性で、人工心肺による治療が必要となることもある。

これまで LAST の治療には、抗けいれん薬や心肺蘇生等の対症療法しかないと考えられてきたが、最近では “Lipid Rescue” と呼ばれる脂肪乳剤の急速大量静注療法が注目されている[14]。脂肪乳剤が LAST の治療に有用な理由として、血管内に投与した脂肪乳剤が局所麻酔薬を中枢神経細胞や心筋細胞から筋肉や脂肪組織へ移動させる “Lipid shuttle” と呼ばれる機序が考えられている（図 1）。脂肪乳剤の投与方法を（図 2）に示したが、詳細は日本麻酔科学会が作成した「局所麻酔薬中毒への対応プラクティカルガイド」を参照して頂きたい[15]。

なお、硬膜外カテーテルのくも膜下迷入による高位脊麻や血管内迷入に LAST を早期に発見するには、薬剤投与前の「吸引テスト」や、「少量分割注入」は基本である。局所麻酔薬のくも膜下腔や血管内の誤投与は数分で発見できるため、数 mL ずつ、数分間隔で投与する。

全身麻酔の合併症と対策

●気道確保困難（CVCI; cannot ventilate cannot intubate）

妊産婦は上気道の浮腫等により、気道確保（マスク換気・気管挿管）の難易度は高くなる。気管挿管不能の発生頻度は、妊産婦は非妊婦の 8 倍とされている[16]。また妊産婦は気管挿管操作中に SpO2 低下しやすく気管挿管のために許される時間が短い。選択的帝王切開と非妊娠女性婦人科手術の全身麻酔導入において、十分酸素化してから SpO2 が 90% まで下がるまでの時間を測定したところ、婦人科手術では 7.5 分

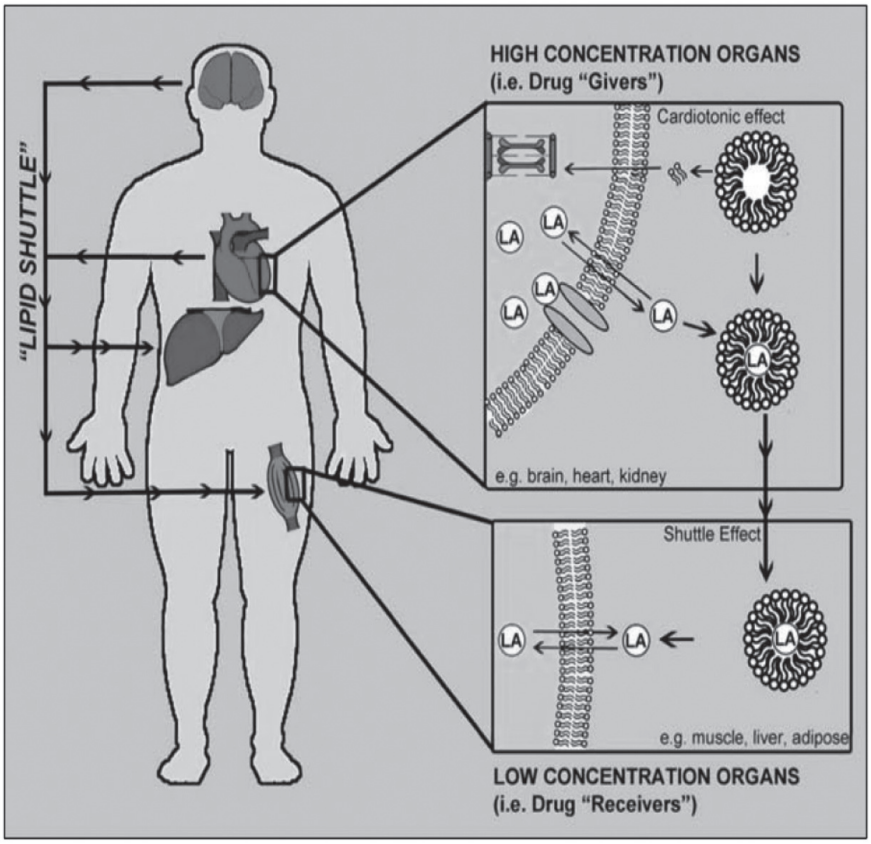


図 1 脂肪乳剤は、"Lipid shuttle" により LAST の治療となる （文献 12 より引用）

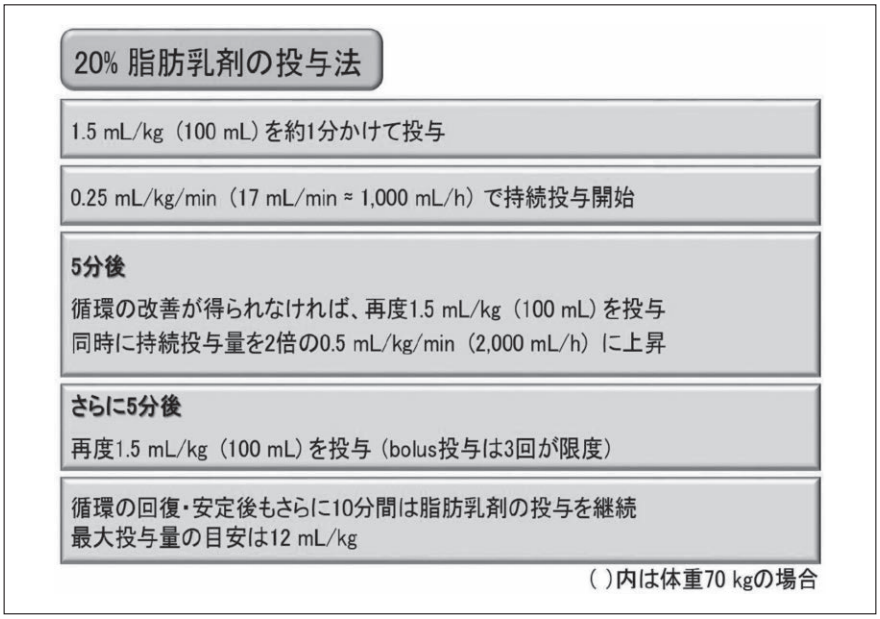
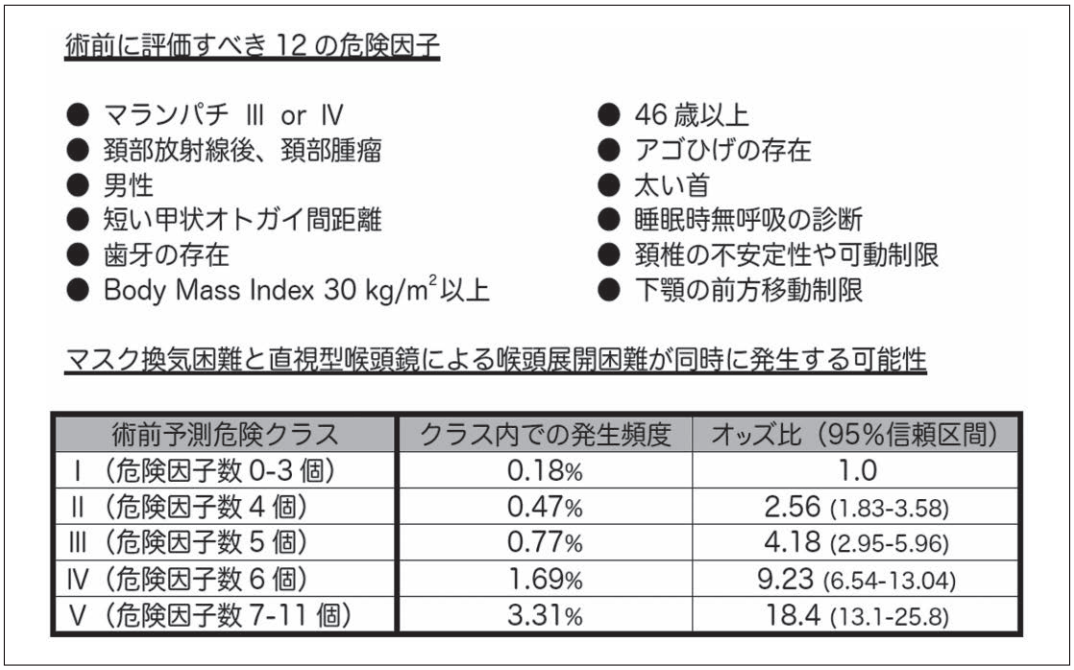


図 2 "Lipid rescue" の方法 （文献 15 より引用）



術前予測危険クラス	クラス内での発生頻度	オッズ比（95%信頼区間）
I（危険因子数 0-3 個）	0.18%	1.0
II（危険因子数 4 個）	0.47%	2.56 (1.83-3.58)
III（危険因子数 5 個）	0.77%	4.18 (2.95-5.96)
IV（危険因子数 6 個）	1.69%	9.23 (6.54-13.04)
V（危険因子数 7-11 個）	3.31%	18.4 (13.1-25.8)

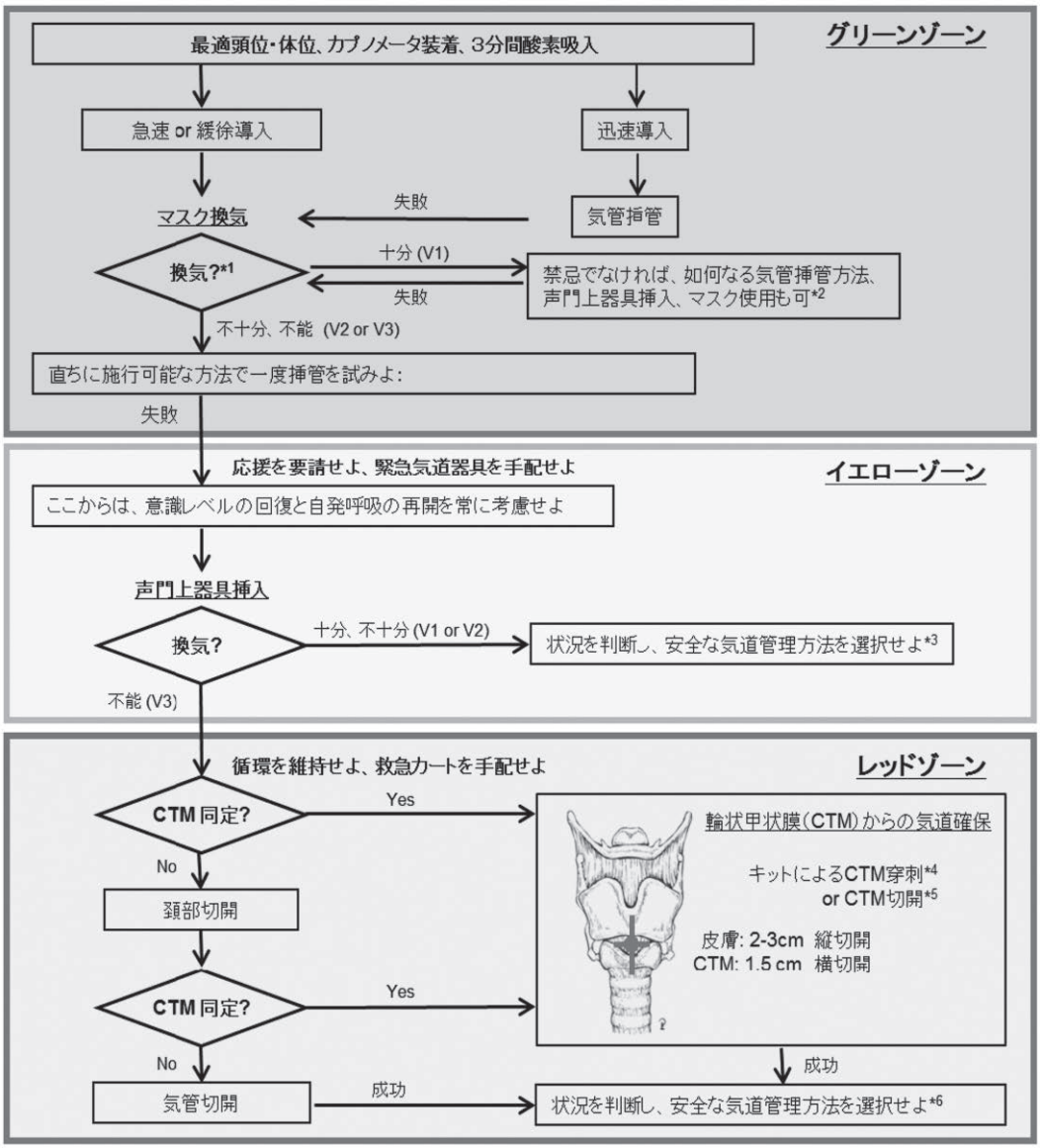
図 3　12 の術前評価項目を用いて、マスク換気困難と気管挿管困難が同時に発生する可能性を予測するモデル（非妊婦）（文献 18 より引用）

であったのに対し帝王切開は 3.6 分と半減していた[17]。妊産婦が低酸素に陥りやすい理由として、非妊婦と比較して酸素消費量が多いことや、横隔膜挙上による肺の機能的残気量（FRC: functional residual capacity）が低下していることが挙げられる。全身麻酔だけでなく脊髄幹麻酔が予定されている帝王切開症例であっても、突然の全身麻酔変更に備え、麻酔を開始する前には気道確保困難のリスクを評価し、その対策を立てておく必要がある。

日本麻酔科学会が作成した「気道管理ガイドライン」は、妊婦に特化したガイドラインではないが参考になる[18]。本ガイドラインでは（図 3）に示す 12 の因子を「術前に評価すべき気道確保困難の危険因子」として挙げており、リスクに応じて麻酔方法や麻酔準備を検討する。更に妊婦においては、分娩前よりも分娩後に気道管理が困難になることや[19]、妊娠高血圧腎症等の上気道に浮腫を来す病態にも注意する。

全身麻酔導入後、気道確保困難に遭遇した場合は、落ち着いて「麻酔導入時の日本麻酔科学会気道管理アルゴリズム（図 4）」に従って対応する。

マスク換気困難な場合には、口咽頭（経口）エアウエイや鼻咽頭（経鼻）エアウエイや、二人法による用手換気等を駆使してマスク換気を試みる。気管挿管が不可能であってもマスク換気が可能であれば「グリーンゾーン」である。落ち着いて患者の酸素化を保ちながら次の手を考える。気管挿管には、これまで直視型（マッキントッシュ型）喉頭鏡が使われてきたが、近年、より視野の得やすいビデオ喉頭鏡（例：エアウエイスコープ™（日本光電社製）、McGrath™（コヴィディエンジャパン社製））が普及しており、気管挿管が難しいと考えられる場合だけでなく、妊産婦は最初からビデオ喉頭鏡により気管挿管を試みることが一般的になりつつある。気管挿管が困難な場合に注意すべき点としては、声帯を目視できないのに盲目的に気管挿管操作を繰り返さないことである。盲目的操作により上気道の浮腫や出血を悪化させてしまうと、ますます気管挿管は困難になる。



CTM(cricothyroid membrane)：輪状甲状膜

*1：図5に列挙された方法を使ってマスク換気を改善するよう試みる。（図5は文献18を参照のこと）
*2：同一施行者による操作あるいは同一器具を用いた操作を、特に直視型喉頭鏡またはビデオ喉頭鏡で3回以上繰り返すことは避けるべきである。迅速導入においては誤嚥リスクを考慮する。
*3：(1)意識と自発呼吸を回復させる、(2)ファイバースコープの援助あるいはなしで声門上器具を通しての挿管、(3)声門上器具のサイズやタイプの変更、(4)外科的気道確保、(5)その他の適切な方法　などの戦略が考えられる。
*4：大口径の静脈留置針による穿刺や緊急ジェット換気は避けるべきである。
*5：より小口径の気管チューブを挿入する。
*6：(1)意識と自発呼吸を回復させる、(2)気管切開、及び(3)気管挿管を試みる　などの戦略が考えられる

図4 麻酔導入時の日本麻酔科学会気道管理アルゴリズム（文献18より引用）

本アルゴリズムでは、同一施行者あるいは同一器具を用いた気管挿管手技は「2回まで」としている。

フェイスマスクによる気道確保も不可能または不十分であれば「イエローゾーン」である。気道確保に精通した麻酔科医や救命救急士の応援が必要となる。産科一次施設において、救命救急士は強力なサポーターとなりうる。彼らは麻酔科医の指導のもと、手術室で30例の気管挿管実習を済ませている。応援が到着するまでの間、声門上器具による気道確保か、麻酔薬や筋弛緩薬を拮抗して自発呼吸を再開させることも選択肢となる。筋弛緩薬（ロクロニウム）の拮抗薬はスガマデクス（ブリディオン™）であり、筋弛緩薬投与直後の緊急リバースに必要な投与量は16mg/kg（約1,000mg）である。

気管挿管不可能、声門上器具による気道確保不可能、自発呼吸の再開もできない場合は「レッドゾーン」である。輪状甲状間膜切開を試みる。輪状間膜切開による気道確保のキットは数社より販売されているが、妊婦は頸部の浮腫もあり気道確保は容易ではない。レッドゾーンとなる前に麻酔科医や救急隊の応援を要請しておくことが賢明であろう。

●誤嚥性肺炎

全身麻酔において致命的な合併症には誤嚥性肺炎（Mendelson症候群）がある。歴史的に、欧米では誤嚥性肺炎は周産期麻酔関連の死亡原因の上位を占めてきた[20]。一般に、麻酔に関連する誤嚥性肺炎のことをMendelson症候群と呼ぶが、そのMendelsonは産科医である[21]。それほど周産期麻酔と誤嚥は関連が深い。そのような背景のため、欧米では帝王切開となるリスクが低い経膣分娩であっても、分娩中は絶飲食にすることが一般的である。一方、わが国では緊急帝王切開に全身麻酔を行うことが一般的ではなかったこともあり、誤嚥性肺炎への警戒心が低いように感じる。経膣分娩であっても、緊急帝王切開になった場合に誤嚥を避けられるような経口摂取指示をお願いしたい。

産婦人科医に対する麻酔トレーニング

これまで周産期麻酔を安全に行うポイントについて概説してきた。安全な麻酔に必要な体制・機材・物品・薬剤等は、「無痛分娩の安全な提供体制の構築に関する提言」にも記載されているので参考にして頂きたい[22]。かつて初期研修制度が始まる前の時代は、若手の産科医が麻酔科を一定期間研修することは一般的であった。しかし、初期研修制度の開始以降、多くの診療科をローテーションすることになったため、産科医の麻酔科研修の期間は短くなっており、若手産科医が麻酔管理・全身管理をトレーニングする機会は減少しているように感じる。それを補うものが母体急変時対応等の講習会やシミュレーションコースである。現在、日本母体救命システム普及協議会（J-CIMELS）が主催する母体急変時対応講習会（ベーシックコース）や、無痛分娩関係学会・団体協議会（JALA; Japanese Association for Labor Analgesia）が主催する講習会、その他にも一次救命処置コース（BLS; Basic Life Support）や、成人二次救命処置（ACLS; Advanced Cardiac Life Support）等の様々なコースがある。これらのコースは教育上有用であるが、あくまでもシミュレーションであり、実地教育ではない。更に麻酔科的な考え方や技術をしっかり身につけたい産科医には、2年間の麻酔トレーニングによる「麻酔科標榜医の取得」をお勧めしたい。みっちり学んだ麻酔技術は、麻酔管理のみならず重症妊産婦の集中治療や産科救急での全身管理にも役立つであろう。なお麻酔科標榜医には更新制度はないため、定期的な麻酔の知識や技術のアップデイトは必要である。

周産期麻酔から発展する「チーム医療」

名古屋市立大学病院では2019年の「無痛分娩センター」開設に伴い、麻酔科内に「周産期麻酔チーム」が結成された。「周産期麻酔チーム」の麻酔科医は、硬膜外分娩（いわゆる無痛分娩）の麻酔管理を通じて、産科医や助産・看護スタッフとの「チーム医療」を開始し、現在ではチーム医療の効果が周産期医療全体に広

がっている。例えばハイリスク分娩症例の情報共有、超緊急帝王切開グループ電話網（コードピンク）の整備、緊急帝王切開時の誤嚥を防ぐための「分娩管理食（軽食）」の導入、帝王切開術後のERAS（Enhanced Recovery after Surgery）導入などがある。ERASとは、早期離床・早期経口摂取再開等による術後管理強化プログラムである[23]。ERASの成功には下肢の運動神経遮断がなく、嘔気嘔吐の少ない術後鎮痛が必要である。当院ではくも膜下モルヒネをベースにアセトアミノフェンとNSAIDsの定時投与により、下肢運動神経遮断の原因となる硬膜外鎮痛や嘔気嘔吐の原因となる麻薬系鎮痛剤に頼らない術後鎮痛管理を導入した。このような管理により、術当日からの歩行開始や食事開始を試みることができるようになり、帝王切開術後の入院期間を一日短縮することに成功している。産科医、助産・看護師、小児科医で構成されている「周産期医療チーム」に麻酔科医が加わることにより、周産期麻酔の安全を確保に留まらず、更に質の高い周産期管理が可能になりつつある。

おわりに

周産期麻酔を安全に行うポイントについて概説した。産婦人科医が麻酔管理を行う場合であっても、各種ガイドラインや講習会により麻酔の知識および技術をアップデイトしていただくようお願いしたい。麻酔科医が「周産期医療チーム」に加われば、患者の安全確保に留まらず、周産期管理の質の向上に貢献することができる。

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）日本産婦人科医会医療安全部会，分娩に関する調査，日本産婦人科医会 2017. http:// www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/12/20171213_2.pdf（令和3年2月1日アクセス）
2）照井克生，上山博史，大西佳彦ら．全国の分娩取り扱い施設における麻酔科診療実態調査．母体安全への提言 2016, Vol.7：日本産婦人科医会，2017
3）妊産婦死亡症例検討委員会．母体安全への提言2016．Vol.7：日本産婦人科医会，2017
4）妊産婦死亡症例検討委員会．母体安全への提言2019．Vol.10：日本産婦人科医会，2020
5）D'Angelo R, Smiley RM, Riley ET, et al. Serious complications related to obstetric anesthesia. The serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. Anesthesiology 2014; 120: 1505-12
6）Higuchi H, Takagi S, Zhang K, et al. Effect of lateral tilt angle on the volume of the abdominal aorta and inferior vena cava in pregnant and nonpregnant women determined by magnetic resonance imaging. Anesthesiology 2015; 122: 286-293
7）Ueyama H, He YL, Tanigami H, et al. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 1999; 91: 1571-1576
8）Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, et al. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. Anaesth Intensive Care 2004; 32: 351-357
9）Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systemic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 2002; 94: 920-926
10）Tanaka M, Balki M, Parkes RK, et al. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. Int J Obstet Anesth 2009; 18: 125-130
11）Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, et al. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology 2009; 111: 506-512

12) Sharkey AM, Siddiqui N, Downey K, et al. Comparison of intermittent intravenous boluses of phenylephrine and norepinephrine to prevent and treat spinal-induced hypotension in cesarean deliveries: Randomized controlled trial. Anesth Analg 2019; 129: 1312-1318
13) Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, et al. Norepinephrine infusion for preventing postspinal anesthesia hypotension during cesarean delivery: A randomized dose finding trial. Anesthesiology 2019; 130: 55-62
14) Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on local anesthetic systemic toxicity: Executive summary 2017. Reg Anesth Pain Med 2018; 43: 113-123
15) 日本麻酔科学会，局所麻酔薬中毒への対応プラクティカルガイド，2017. https://anesth.or.jp/files/pdf/practical_localanesthesia.pdf（令和3年2月1日アクセス）
16) Samsoon GL, JR Young. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. Anesthesia 1987; 42: 487-490
17) Cheun JK, Choi KT. Arterial oxygen desaturation rate following obstructive apnea in parturients. J Korean Med Sci 1992; 7: 6-10
18) 日本麻酔科学会，日本麻酔科学会気道管理ガイドライン2014（日本語訳）より安全な麻酔導入のために，2014. https://anesth.or.jp/files/pdf/20150427-2guidelin.pdf（令和3年2月1日アクセス）
19) Kodali BS, Chandrasekhar S, Bulich LN, et al. Airway changes during labor and delivery. Anesthesiology 2008; 108: 357-362.
20) Farber MK. Aspiration: risk, prophylaxis, and treatment. Chestnut' s Obstetric Anesthesia: Principles and Practice 6th ed. Elsevier, 2020; 671-691
21) Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am J Obstet Gynecol 1946; 52: 191-205
22) 無痛分娩の実態把握及び安全管理体制の構築についての研究（研究代表者　海野信也）無痛分娩の安全な提供体制の構築に関する提言，平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）　2018年
23) Macones GA, Caughey AB, Wood SL, et al. Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). Am J Obstet Gynecol 2019; 221: 227. e1-9

特　集

第 140 回東海産科婦人科学会

内視鏡で解き明かす臨床の謎
― Fascia の美しい構造とその崩壊 ―

Clinical mystery unraveled with an endoscope
–Beautiful structure of Fascia and its collapse–

谷　村　　悟
Satoshi TANIMURA

富山県立中央病院　産婦人科
Toyama prefectural central hospital, Obstetrics & Gynecology, Tanimura Satoshi

【概要】 高解像度化した内視鏡により新たな臨床的知見が得られるようになった。私たちは帝王切開瘢痕症候群の原因が瘢痕部からの出血であることを示し、瘢痕の境界を視認できるようなった。腹腔鏡下仙骨膣固定術においても神経の同定により安全な手技が可能になった。
また臓器間には fascia と呼ばれるあわあわな構造が存在し、その多彩な機能と美しい構造が注目されている。手術における剥離の際の目印となるが、私たちはその構造が膀胱膣間で変化し剥離困難例になることを見つけた。また子宮内膜症においても fascia は変化していた。原因は明らかでないがこのような fascia の変化が病的であるとすれば「崩壊」かもしれない。Fascia の構造や動的変化はホルマリン固定の組織では確認できす、高解像度の内視鏡による観察がその解明に有用であり、「内視鏡生体解剖学」とも呼ぶべき分野が新たに始まろうとしている。

Key Words **:** *Fascia, Endoscopy, Cesarean scar syndrome, Endometoriosis*

はじめに

ガリレオ・ガリレイは自作の天体望遠鏡で木星の衛星を発見し、「見えないと始まらない。見ようとしないと始まらない」という言葉を残した。また同じく 17 世紀にロバート・フックは顕微鏡でセルを発見した。時を経て 20 世紀に開発された腹腔鏡・子宮鏡は 21 世紀に入りさらに進化を続け、4K の高解像度機器も日常臨床で使用可能になってきた。私たちはこの内視鏡で生体を精緻に観察することで、かつて謎とされてきた病態に少しずつ迫ることができるようになった。

また fascia と呼ばれ臓器間に観察されるあわあわの構造に多彩な機能があることが報告されるようになった[1)]。この fascia の構造は従来のホルマリン固定の組織学では観察できず、生体で構造や変化を見ることが機能解明に重要である。

当院での症例から経験し、見えて分かってきたものについて「内視鏡生体解剖学」の観点から記す。

連絡先：
谷村　悟
富山県立中央病院　産婦人科
〒 930-8550　富山県富山市西長江 2 丁目 2 番 78 号
TEL：076-424-1531（代表）　FAX：076-422-0667
E-mail：tnmr2002@yahoo.co.jp

帝王切開瘢痕症候群
(cesarean scar syndrome: CSS)

1995 年に Morris らにより、帝王切開子宮創部の陥凹性瘢痕が原因で月経異常や月経困難症が起こると報告されてきた[2)]。2000 年代に入り続発性不妊症を引きおこすことも分かりはじ

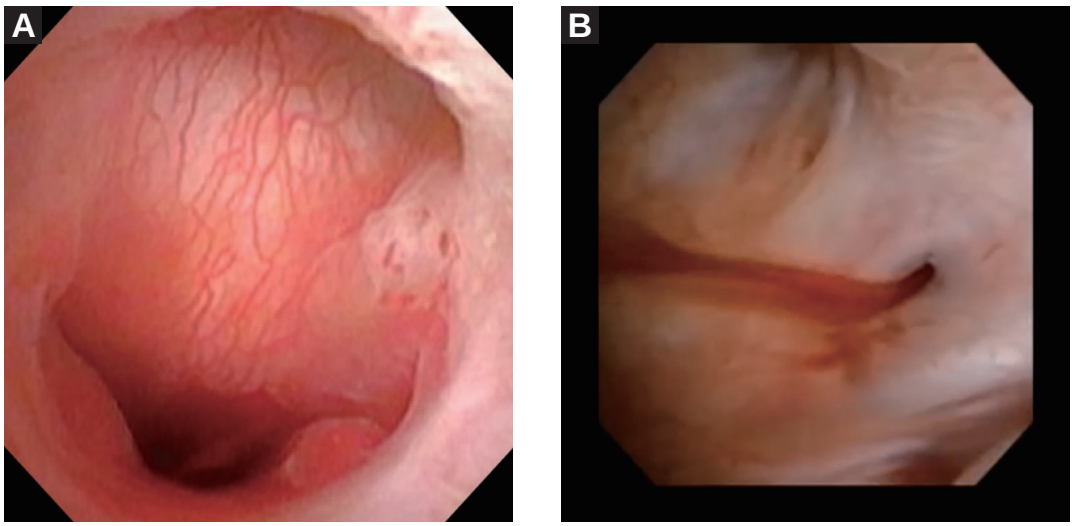


図 1　帝王切開瘢痕症候群の子宮鏡所見
A：帝王切子宮創部の新生血管　　B：出血は A の血管でなく、腺開口部から流出している。

めてきたが、その原因・病態は明らかでなく月経血が陥凹部に貯留すると推測されてきた。

私たちは瘢痕部からの異常出血が原因と推測し[3]、その画像の撮影に初めて成功した[4]（図 1）。瘢痕部の直径数 mm の腺開口から黒褐色の血液が流出していることを示した。これは外来軟性子宮鏡で CCD を搭載したビデオシステムの精緻な画質により可能になったことである。組織学的には瘢痕深部に内膜腺を認めたことから、子宮腺筋症類似の疾患と考えている。

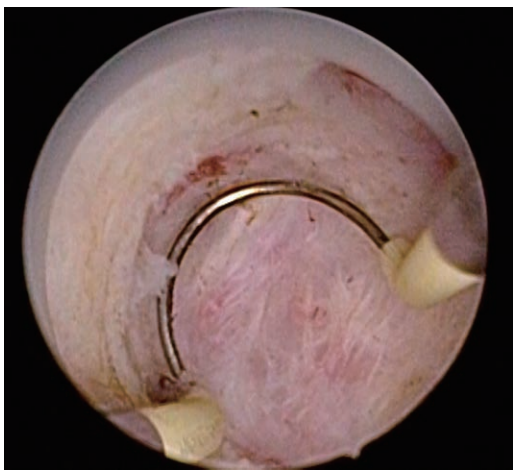


図 2　帝王切開瘢痕症候群の子宮鏡手術時創部所見
子宮鏡で切除しているところ。左上は正常筋層、中央は網目状の瘢痕組織である。

CSS は腺筋症類似疾患であり病変部と正常筋層の境界は明らかでなく、手術でどこまで削ればいいのか不明であった。しかし、子宮鏡・腹腔鏡での 4K 画像では正常筋層と瘢痕化した筋層との構造の違いを認識できることが分かった。子宮鏡でも腹腔鏡用の 4K ビデオヘッドを装着することで精緻な画像が得られるようになった。

従来の開腹腺筋症手術では触感による固さの違いと認識していた構造の違いを視認できるようになった（図 2）。

卵巣癌腹膜播種

4K カメラでは 10 μ m の構造まで認識可能である。直径 5mm の卵巣癌の腹膜播種病変を拡大してみると、組織型による構造の違いは明らかであった（図 3）。肉眼では high grade に比べ low grade では脆い、粗造と感じていた構造の違いを視覚で認識できるようになった。将来的には術中迅速病理が不要になるかもしれない。

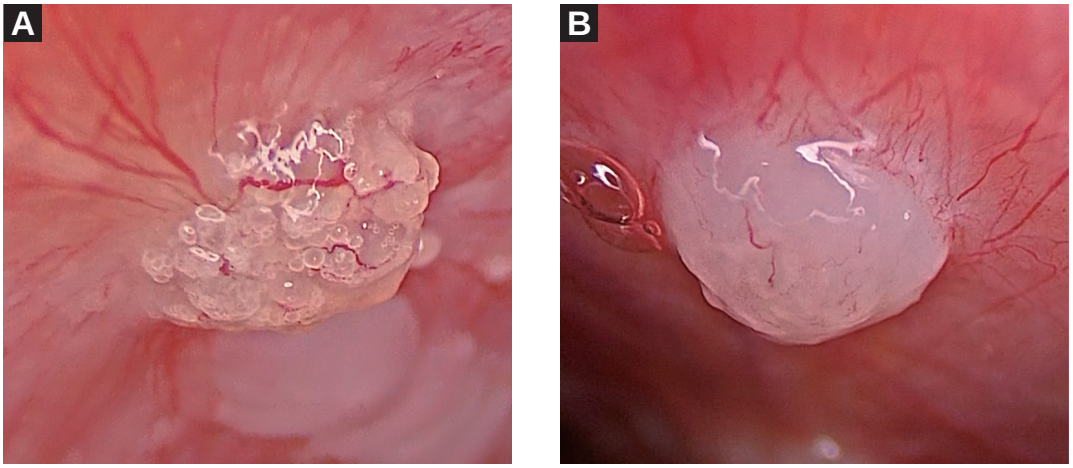


図 3 卵巣癌腹膜播種の拡大像
A：Low-grade serous carcinoma
B：High-grade serous carcinoma、A に比べ表面は平滑で新生血管は細い。

腹腔鏡下仙骨膣固定術における神経同定

腹腔鏡下仙骨膣固定術（laparoscopic sacrocolpopexy: LSC）は膀胱・直腸を深部まで剥離する。術後に新規便秘が発生することがあり、それは後膣壁の剥離・縫縮・メッシュ留置とは無関係で、上下腹神経叢の損傷と関係があると報告されるようになった。また直腸右側の剥離で仙骨前腔への侵入は大出血の原因となる。安全な LSC には上下腹神経叢・下腹神経の同定が必要になった。第 5 腰椎前面で上下腹神経叢、その尾側で下腹神経、さらに骨盤神経叢へと追うことができる[5]。開腹の広汎子宮全摘などでは索状として触感で認識されていた神経を視認することができる。神経はわずかに赤みを帯びた白い帯状の構造で、血管を伴っていることが多い。出血は視野の妨げとなるため、繊細な剥離と観察が神経同定を可能にした（図 4）。

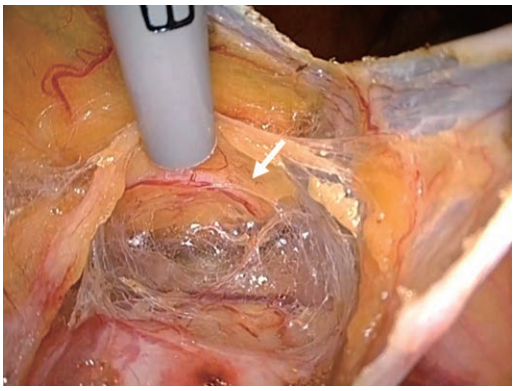


図 4 第 5 腰椎前面での下腹神経
第 5 腰椎前面で背側から見た右下腹神経（白矢印）

Fascia

ここで述べる fascia は筋膜（myofascia）とは異なり、コラーゲンとエラスチンからなる立体網目構造をとり、間質液であるプロテオグリカンに満たされている（図 5）。日本整形内科

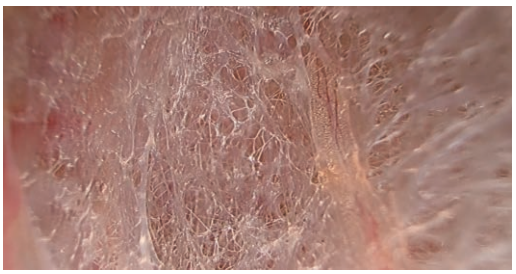


図 5 膀胱膣間 fascia
Fascia はプロテオグリカンからなる間質液で満たされており、牽引により立体網目構造となる。右の毛細血管周囲には脂肪細胞が見える。

学研究会では fascia を＜ネットワーク機能を有する目視可能な線維構成体＞と定義し、生体機能に大きな役割を果たす臓器の一つである。私たちは普段主に臓器間のあわあわとして認識している。

脈管や神経は fascia の立体網目構造の中に配置されている。血管やリンパ管などの脈管周囲には脂肪細胞がある。手術で fascia に緊張をかけ、脈管や神経とその周囲の脂肪が少ない疎な網目構造の部位を切断すると、立体網目構造は収縮し「膜」と呼ばれる密な構造になる。

Fascia は通常美しい構造をとるが、私たちはいくつかの症例で fascia が変化していることに気づいた。手術時の観察では「膜が厚い」や「剥離しにくい」と表現されるが、病的な変化であるとすればそれを「崩壊」と呼ぶこともできる。骨盤鬱血症候群（Pelvic congestion syndrome: PCS）に伴い膀胱子宮間の静脈が怒張して周囲の fascia は伸展性が乏しく瘢痕化も出現してくる。そのため疎なあわあわが乏しく膀胱剥離が困難になり、出血しやすい症例となる。また子宮内膜症では腹膜の背側の fascia が瘢痕化して剥離し難くなる。このような私たちが初めて報告した fascia の変化[6]は痛みなどの症状と関連するかもしれない。

ホルマリン固定の解剖学では fascia の間質液は失われ、その動的変化も見ることはできなかった。生体を精緻に観察して得られる内視鏡生体解剖学とも言うべき新たな分野から fascia の研究が進みつつある。臓器や脈管の正常や破格について学ぶように、fascia の構造とその変化について学ぶことは手術手技の向上に寄与する。

膀胱剥離

開腹手術では膀胱剥離は腹膜切開後にクーパーの先端で剥離してきたが、出血する場合も多かった。LSC では単純子宮全摘に比べはるかに尾側へ、内尿道口の高さまで出血させずに剥離しなければならなかった。

微細な構造を見ながら剥離していくと、膀胱と子宮頸部・腟間の脈管に注目することが必要になった。この脈管は個人により多寡の差が多く、その差が剥離のし難さの原因であった。

脈管は脂肪を伴い、さらに周囲の fascia を変化させ、膀胱脚や腟上部中隔と呼ばれる構造になる。脈管周囲の脂肪細胞（数十μm）を視認することも可能であり、その脂肪細胞は立体網目構造に囲まれている。膀胱を腹側に牽引することでこの膜構造（私たちは膀胱腟筋膜と呼称）は明らかとなり、鈍的でなく鋭的な操作で穿破することで膀胱の背側に到達できる。

膀胱の背側に脈管はほぼなく疎な fascia が内尿道口の高さまで存在している。

しかし LSC を数多く実施していくうちに膀胱背側の fascia が瘢痕化している症例があることに気づいた（図 6）。それまでは技術的な問題で剥離層の間違いと認識していたが、そうではなかった。加齢、ペッサリーの使用など推測されるが、明らかでない。このような症例では膀胱と腟間の可動性は制限されおり、排尿痛などの疾患の関連が示唆される。

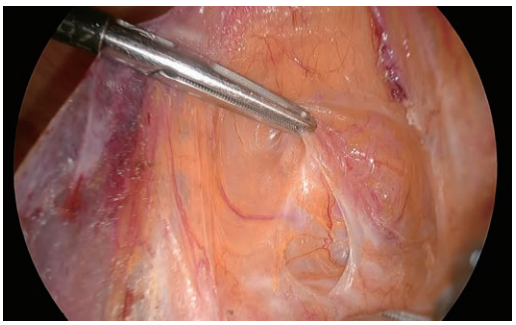


図 6　膀胱腟間 fascia の変化
膀胱腟間 fascia の立体網目構造が消失し、膜化した構造が見られる。

子宮内膜症

4K などで精緻な画像を得られるようになり、1㎜に満たない子宮内膜症腹膜病変も観察可能になった。円形の腺構造と思われる所見は子宮表面にも観察できた（図 7）。詳細な観察により、従来思われているより遥かに子宮内膜症の頻度が高いことが明らかにされていくと思われる。

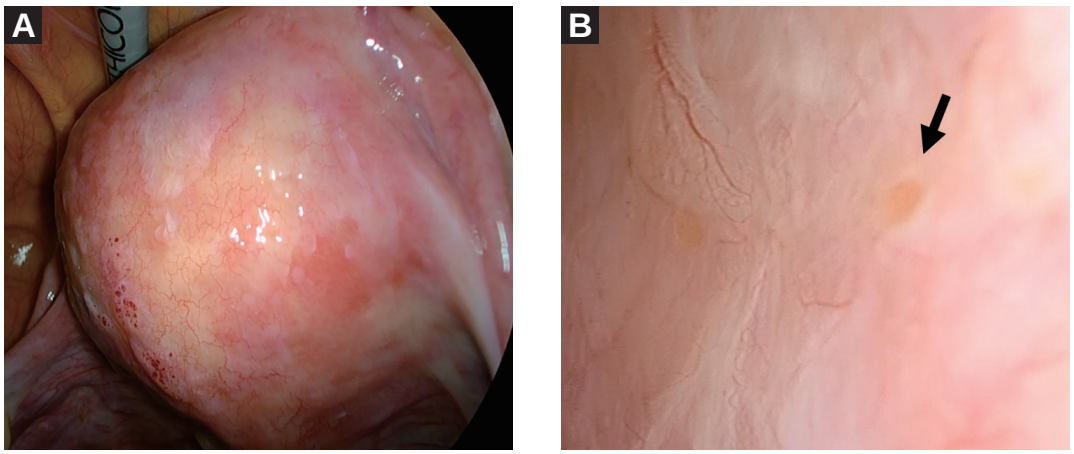


図7 子宮表面の内膜症病変
A：子宮内膜症例の子宮
B：子宮表面の内膜症病変。腺らしき構造が見え（白矢印）、周囲に新生血管もある。

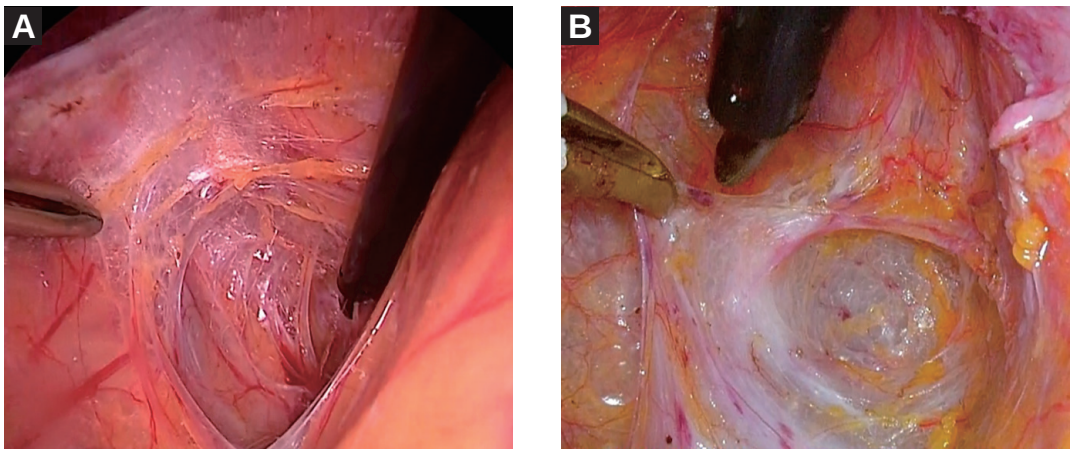


図8 骨盤内臓神経周囲の fascia 変化
AB 共に子宮内膜症例。A では骨盤内臓神経周囲の fascia に変化はないが、B では fascia の構造が失われ「膜」化している。

深部子宮内膜症

LSC により神経を視認し、下腹神経から骨盤神経叢・骨盤内臓神経への連続性を追えるようになり、いわゆる深部子宮内膜症への手術も変化してきた。主病変と考えられる直腸子宮靱帯の拘縮・結節化により、骨盤内臓神経は腹側に牽引され変位する[7]。この変位が深部子宮内膜症病変手術後に起こる排尿障害の要因と思われる。解剖学的変位を理解し、神経を視認し分離することにより神経温存をはかることが可能になる。

また、MRI の Diffusion Tensor Imaging で深部子宮内膜症例では仙骨神経周囲に炎症性変化を 66％に認めると報告された[8]。そして私たちはその fascia 変化を画像で示すことができた（図 8）。

血管と細胞

大腸と腹壁間の膜状の癒着の拡大像を示す（図 9）。背側からも光が反射して入るため構造

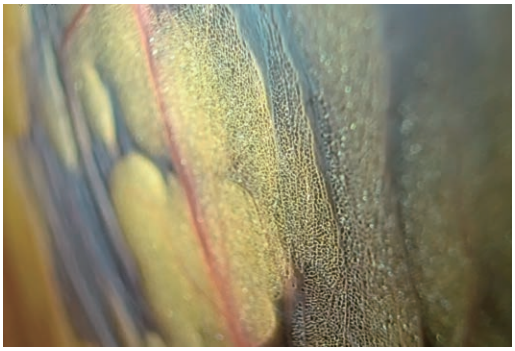


図 9 毛細血管と周囲の網目構造内の脂肪細胞
大腸と腹壁の膜状癒着。毛細血管と周囲の網目構造内に脂肪細胞が確認できる。

が透見され、毛細血管と周囲に脂肪細胞が見える。脂肪細胞の大きさは 50 μ m 程度であり、網目構造の中に一つ一つの細胞が配置されている。毛細血管は太くなると脂肪細胞を纏い始める。

おわりに

17 世紀にロバート・フックは顕微鏡でセルを発見したが、それは細胞そのものでなく格子状の枠組みを見たものであった。セルは小部屋という意味であったが、細胞そのものを示す言葉に変化していった。21 世紀になり私たちはセルの枠組みを日常的に腹腔鏡で観察できるようになった。同じく 17 世紀にガリレオ・ガリレイが天体望遠鏡で見つけた木星の衛星は 4 個で、21 世紀までに新たに 72 個確認されている。しかし理論上衛星は 200 以上あるとされており、その視認はこれからである。

私たちが手にいれた内視鏡の精密な画質は「内視鏡生体解剖学」という新たな分野の始まりであり、今後も臨床の謎解明に寄与していくであろう。

参考文献

1) Benias PC, Wells RG, Sackey-Aboagye B,et al. Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues. Sci Rep. 2018 27; 8 (1) : 4947. doi: 10.1038/s41598-018-23062-6
2) Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? Int J Gynecol Pathol 1995; 14: 16-20
3) Tanimura S, et al: New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect. J Obstet Gynaecol Res 2015; 41: 1363-1369
4) Tanimura S, et al: Hemorrhage From a Cesarean Scar Is a Cause of Cesarean Scar Syndrome. J Minim Invasive Gynecol 2016; 24: 340-341
5) 谷村 悟.【エキスパートに学ぶ　女性骨盤底疾患のすべて】骨盤底の解剖学　骨盤底手術のための内視鏡解剖学：臨床婦人科産科. 2019；73：14-22
6) 谷村 悟, 曽根原健太, 吉越信一, 他. Fasciaの構造とその変化－内視鏡生体解剖学－　産婦人科手術2020；31：189
7) 谷村 悟, 曽根原健太, 浅井 暁ら. 深部子宮内膜症手術では直腸子宮靱帯を切除する－側方靱帯・神経との位置関係－. 日本エンドメトリオーシス学会会誌. 2020；41：103-111
8) Porpora MG: The Role of Magnetic Resonance Imaging-Diffusion Tensor Imaging in Predicting Pain Related to Endometriosis: A Preliminary Study. J Minim Invasive Gynecol 2018; 25: 661-669

特　集

第 140 回東海産科婦人科学会

進行卵巣がんに対する骨盤・傍大動脈リンパ節郭清の意義

Role of pelvic and para-aortic lymph node dissection for advanced ovarian cancer

近　藤　英　司
Eiji KONDO

三重大学　産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Graduate School of Medicine

【概要】 本邦における卵巣がん患者は年々増加しており、2014 年の厚生労働省の発表によると、罹患数は 10,011 人と調査以来、初めて 1 万人を超え、死亡数は 4,840 人であった。卵巣がんの生涯がん罹患リスクは 1%、78 人に 1 人と報告されている。卵巣がんは早期発見が難しく、診断時に約 50%がⅢ・Ⅳ期の進行がんで発見される。治療法としては手術療法と化学療法を組み合わせた集学的治療が必要である。近年、進行卵巣がん（FIGO 分類 1988 Ⅱ B ～Ⅳ期）に対して、肉眼的完全切除を受け、術前・術中共にリンパ節腫大を認めなかった患者をリンパ節郭清非施行群と施行群に無作為に割り付けた Randomized Trial ; LION trial（Harter P, et al. N Eng J Med, 2019）の結果が報告された。その結果では、リンパ節郭清非施行群と郭清群の全生存期間はそれぞれ 69.2 カ月と 65.5 カ月（HR1.06, 95%CI 0.83–1.34, p=0.65）であり、無増悪生存期間も両者 25.5 カ月（HR 1.11, 95%CI 0.92–1.34, p=0.29）であり、術前・術中共にリンパ節腫大を認めず、肉眼的に腫瘍が完全切除された進行卵巣がん患者の後腹膜リンパ節郭清を含めた staging laparotomy は必要ないと結論付けている。しかし、この結果は卵巣がん患者の中で high grade serous carcinoma が多数を占める海外と、clear cell carcinoma が 25%以上をしめる本邦とでは、患者背景が違うことを考慮して慎重に対応しなければならない。今回の研究では術前・術中にリンパ節腫大を認めない群での報告であり、術前にリンパ節が腫大している患者に対する後腹膜リンパ節郭清の意義はまだ不明である。我々は、肉眼的に完全切除が可能な進行卵巣がん症例に対して、後腹膜リンパ節郭清を施行してきた。LION trial では重篤な術後合併症が増加すると報告があるが、適切なエネルギーデバイスを用いて施行することにより、出血量や術後合併症は軽減できる。
今回初回治療前から傍大動脈リンパ節腫大が指摘され、術前化学療法 Paclitaxel/ Carboplatin（TC）療法を施行後、後腹膜リンパ節郭清も施行した Interval debulking surgery 卵巣がん進行期Ⅲ B（ypT3bN1bM0）の手術動画を供覧し、術式の注意点、エネルギーデバイスの使用法などを説明する。

Key Words **:** *ovarian cancer, lymph nodes, complications*

連絡先：
近藤　英司
三重大学　産婦人科
〒 514-8507　三重県津市江戸橋二丁目 174
TEL：059-232-1111
E-mail：eijikon@clin.medic.mie-u.ac.jp

緒　言

1．進行卵巣がんのリンパ節郭清の意義について　ー Lion trial についてー

LION trial[1] が発表される以前は、卵巣癌手術は完全切除が困難であっても可能な限り R0 にするために、staging laparotomy として子宮全摘術・両側付属器切除術・骨盤・傍大動脈リ

ンパ節郭清術・大網切除術・播種巣切除術が重要であった。（腸管合併切除・横隔膜下ストリッピング・脾臓切除・膵臓切除・肝切除なども含む）しかし、最近、進行卵巣がん（FIGO分類 1988 ⅡB～Ⅳ期）に対して、肉眼的完全切除を受け、術前・術中共にリンパ節腫大を認めなかった患者をリンパ節郭清非施行群と施行群に無作為に割り付けた Randomized Trial ; LION trial1）の結果が報告された。その結果では、リンパ節郭清非施行群と郭清群の全生存期間はそれぞれ 69.2 カ月と 65.5 カ月（HR1.06, 95%CI 0.83–1.34, p=0.65）であり、無増悪生存期間も両者とも 25.5 カ月（HR 1.11, 95%CI 0.92–1.34, p=0.29）であり、術前・術中共にリンパ節腫大を認めず、肉眼的に腫瘍が完全切除された進行卵巣がん患者の後腹膜リンパ節郭清を含めた staging laparotomy は必要ないと結論付けている。本邦における卵巣がん患者は年々増加しており、2014 年の厚生労働省の発表によると、罹患数は 10,011 人と調査以来、初めて 1 万人を超え、死亡数は 4,840 人であった。卵巣がんの生涯がん罹患リスクは 1%、78 人に 1 人と報告されている。卵巣がんは早期発見が難しく、診断時に約 50% がⅢ・Ⅳ期の進行がんで発見される。治療法としては手術療法と化学療法を組み合わせた集学的治療が必要である。

卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版[2] において病巣が卵巣に限局していると予想される卵巣癌に対して推奨される手術術式は？の Clinical question（CQ）01 では①両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術に加え＋腹腔細胞診＋骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）＋腹腔内各所の生検が奨められる。グレード B ②腹腔内各所の生検は、ダグラス窩、壁側腹膜、横隔膜表面、腸管や腸間膜表面および疑わしい病変部の生検が考慮される。グレード C1。一方、術前にⅡ期以上と考えられる進行卵巣癌に対して推奨される手術術式は？の CQ02 に対しては肉眼的残存腫瘍がない状態（complete surgery）を目指した最大限の主要減量術（debulking surgery）が強く奨められる。（グレード A）。しかし、後腹膜リンパ節の郭清や生検の治療的意義は確立されていないとされている。CQ02 に対して、LION trial の結果を考えると、OS/PFS の予後が後腹膜リンパ節郭清によって変わらないとの報告の上に、リンパ節郭清群においては非郭清群よりも①手術時間の延長（+60 分）②出血量の増加（+150ml）③ICU 入院の頻度の増加（+8.6%）も併せて報告されている。（p<0.05）この結果を踏まえて、卵巣がん患者の中で漿液性癌が多数を占める海外と、明細胞癌が 25% 以上をしめる本邦とでは、患者背景が違うことを考慮しなければならない。当院では、これまでは肉眼的に完全切除が可能な進行卵巣がん症例に対して、積極的に後腹膜リンパ節郭清を施行してきた。LION trial では重篤な術後合併症が増加すると報告があるが、適切なエネルギーデバイスを用いて施行することにより、出血量や術後合併症は軽減できれば郭清の意義はあるか？そこで LION trial のデータが実臨床ではどうかを三重大学医学部付属病院産婦人科の症例を後方視的に検討した。併せて三重大学産科婦人科学教室の関連病院で卵巣がんの予後調査を行った。

2．三重県内の進行卵巣がんの治療成績（Mie Gynecologic Oncology Survey）

我々は三重大学関連病院で卵巣癌・卵管癌・腹膜癌と診断された症例から、臨床背景を抽出し、三重県全体の治療成績を評価することを目的とし調査を行った。各関連病院で術式が統一されていないため、進行上皮性卵巣癌における術前化学療法後のリンパ節郭清の意義については三重大学医学部附属病院の単施設で検討した。対象は 2012 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の期間に、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌と診断された患者 541 名とした。評価項目は以下の項目である。診療録から臨床背景、全生存期間、無増悪生存期間を後方視的に検討した。治療効果は、RECIST ver1.1 を使用した。統計ソフトは GraphPad Prism, version 7.03 を使用した。カイ二乗検定、カプランマイヤー曲線を使用し、ログランク検定を行った。P<0.05 を

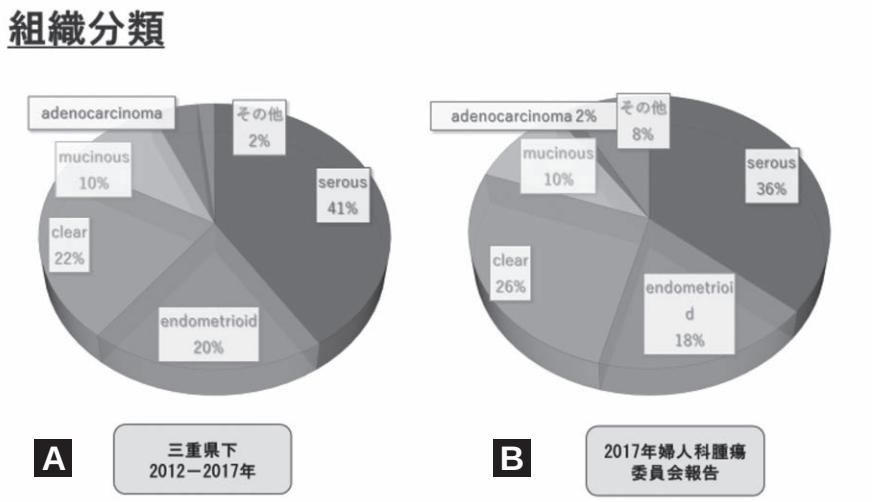


図 1　卵巣癌の各組織型別の割合

A：三重県下 541 例　　B：全国 7005 例

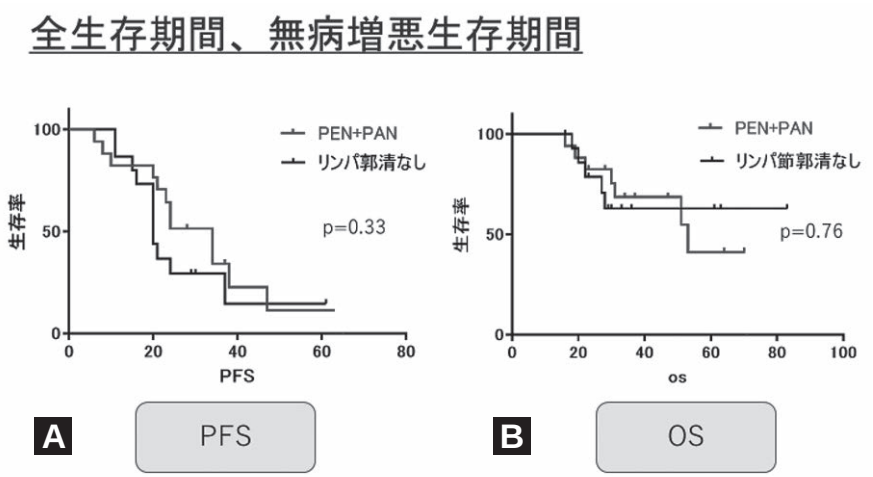


図 2

A：リンパ節郭清群とリンパ節非郭清群の PFS カプランマイヤー図
B：リンパ節郭清群とリンパ節非郭清群の OS カプランマイヤー図

有意差ありとした。本研究は三重県婦人科悪性疾患の登録事業として、三重大学医学部倫理委員会承認取得している。また各関連病院の倫理委員会承認済みである。個人情報の保護、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を準拠している。また論文報告に対して患者の同意を得ている。

結　果

卵巣癌の各組織型別の割合を図 1A に示す。漿液性癌 41％、類内膜癌 20％、明細胞癌 22%、粘液性癌 10%、その他 7% であった。これは 2017 年の日本婦人科腫瘍委員会報告（図 1B）[3] と比較し、組織型の割合はほぼ同じであった。2012 年から 2017 年の三重県関連施

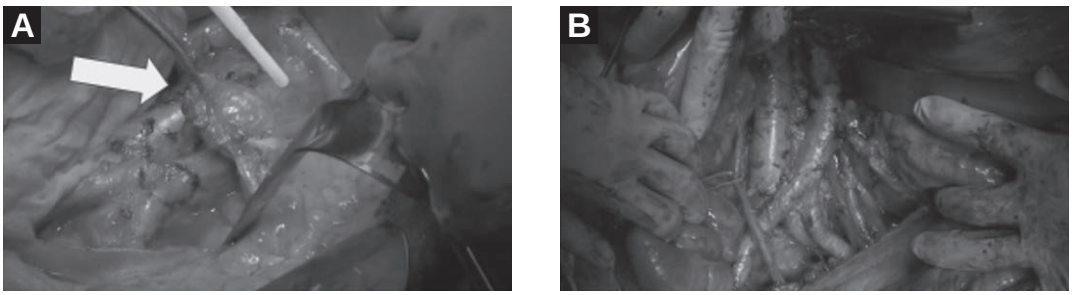


図 2
A：矢印：腫大した傍大動脈リンパ節
B：骨盤・傍大動脈リンパ節郭清終了後

表 1 患者背景

	リンパ節郭清群（n=17）	リンパ節非郭清群（n=15）	P 値
年齢	55（35-74）	59（48-77）	NS
進行期　FIGO			NS
Ⅱ B	1	1	
Ⅲ C	9	9	
Ⅳ A	0	1	
Ⅳ B	7	4	
組織型			NS
漿液性癌	15	14	
類内膜癌	2	1	
術前化学療法コース数	6（5-8）	6（4-12）	NS
術前リンパ節腫大	4	4	NS

設における卵巣癌進行期別 5 年生存率はⅠ期 89%、Ⅱ期 81%、Ⅲ期 45%、Ⅳ期 25%であり、全国の報告と同等の治療成績であった。進行上皮性卵巣癌における術前化学療法後のリンパ節郭清の意義については三重大学医学部附属病院の単施設で検討するとリンパ節郭清群が 17 例、リンパ節非郭清群が 15 例であった。患者背景を表 1 に示す。郭清群 / 非郭清群それぞれの患者の年齢の中央値・進行期・組織型に有意差はなかった。高度異型漿液性癌 high grade serous carcinoma（HGSC）が郭清群 17 例中 15 例、非郭清群 15 例中 14 例とほとんどを占めた。術前の CT 画像検査にてリンパ節腫大を認め転移を疑われた症例はそれぞれ郭清群 23.5%（4/17）と非郭清群 26.7%（4/15）で有意差を認めなかった。手術手技としては子宮全摘術・両側付属器切除術・大網切除をほとんどの症例に施行しリンパ節郭清群のリンパ節摘出個数の中央値は骨盤内リンパ節個数 32 個（23-35）、傍大動脈リンパ節個数 25 個（15-39）であった。またリンパ節転移陽性は全体で 7 例（41%）に認めた。転移部位としては骨盤内リンパ節 5 例、傍大動脈リンパ節 5 例、両方認めた症例は 4 例であった。術後肉眼的に残存腫瘍なしを残存なし群 , 肉眼的に残存腫瘍有を残存あり群とすると、リンパ節郭清群は 16 例（94%）が残存なしであったが、リンパ節非郭清群は 15 例中 7 例が残存なしであり、5 例（33%）が残存あり（P=0.04）となった。各群の全生存期間 5 年生存率 5-y overall survival（5-y OS）と無病増悪生存期間 progression free survival（PFS）のカプランマイヤー曲線を用い、ログランク検定を行った。図 2A/2B に PFS/OS を示す。リンパ節郭清群・非郭

清群とそれぞれ HR;0.69: 95%CI;0.3027–1.588; p=0.33, HR;1.185:95%CI;0.3945–3.557;p=0.76 であった。つまり当院の成績も残存腫瘍ありにもかかわらず、リンパ節郭清群と非郭清群の PFS/OS とも予後は変わらなかった。漿液性癌が大多数を占める場合は LION trial と同様の結果となった。さらに郭清群と非郭清群の合併症の頻度を比較検討した。これも LION trial 同様に手術時間の延長（+ 112 分、p<0.01）出血量の増加（+ 300ml,p<0.01）同種血輸血施行率の増加（p<0.01）が非郭清群と比較して有意に郭清群で増加した。

3．実際の症例（エネルギーデバイスを用いて）

最後に実際の症例を提示する。症例は 54 歳、3 妊 3 産。身長 160cm、体重 46kg、BMI18。審査腹腔鏡で卵巣癌 stage Ⅲ B 高悪性度漿液性癌と診断した。術前化学療法 Neo adjuvant chemotherapy（NAC）、paclitaxel plus carboplatin（TC）を 6 サイクル施行後 Interval debulking surgery（IDS）を施行した。術式は子宮全摘・両側付属器切除・骨盤・傍大動脈リンパ節郭清・大網切除術を施行した。手術時間は 6 時間 31 分、出血量は 515ml であった。治療開始前から高位傍大動脈リンパ節腫大を認めた。図 3A は術中の高位傍大動脈リンパ節腫大であり、最終病理でも高位傍大動脈リンパ節転移を 4 個認めた。骨盤および低位傍大動脈リンパ節に転移は認めなかった。図 3B に術後の傍大動脈リンパ節郭清終了時を示す。

術後経過は良好で術後 10 日目退院となった。

考　察

以前までは進行癌に対しては早期がん以上にリンパ節転移率は高いと報告されており、リンパ節郭清により予後が改善されるとの報告もある [4]。しかし、前述のように LACC trial でリンパ節郭清の意義はないとされている。海外でのガイドラインからは、ESMO は系統的な骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を実施しない。Bulky リンパ節 >1cm は摘出を考慮する。NCCN ガイドラインは可能であれば疑わしい・腫大したリンパ節は切除すべきであり、臨床的に陰性のリンパ節の切除は必要ないとしている。本症例は、腫大したリンパ節であり、実際に転移も病理学的に確認した。しかし、予後に関連があるかは今後の検討課題であろう。Harter ら進行卵巣癌（FIGO Ⅱ－Ⅳ期）のリンパ節郭清のアルゴリズム [5] においても residual tumor R0 に制御可能であれば腫大リンパ節の切除を推奨している。明細胞癌が 25％を占める進行卵巣癌が多い本邦独自の臨床研究を施行することが重要と思われる。

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) Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. N Engl J Med. 2019; 380: 822-832.
2) 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．東京金原出版
3) 日本婦人科腫瘍委員会報告 2017 年度患者年報 日本産婦人科学会 http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=71/5/071050669.pdf
4) Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Nat Cancer Inst. 2005; 97: 560-566.
5) Harter P, Heitz F, Ataseven B, et al. How to manage lymph nodes in ovarian cancer. Cancer. 2019; 125: 4573-4577.

原 著

間葉性異形成胎盤に児の Beckwith-Wiedemann 症候群を合併した１例

A case of placental mesenchymal dysplasia with Beckwith-Wiedemann syndrome fetus

栗林 ももこ[1)] 安藤 智子[2)] 上田 真子[2)]
Momoko KURIBAYASHI Tomoko ANDO Mako UEDA
大西 主真[2)] 奥原 充香[2)] 西子 裕規[2)]
Kazuma OONISHI Michika OKUHARA Yuki NISHIKO
手塚 敦子[2)] 坂堂 美央子[2)] 斉藤 愛[2)]
Atsuko TEDUKA Mioko HANDO Ai SAITO
廣村 勝彦[2)] 津田 弘之[2)] 水野 公雄[2)]
Katsuhiko HIROMURA Hiroyuki TSUDA Kimio MIZUNO

南生協病院 産婦人科[1)]，名古屋第一赤十字病院 産婦人科[3)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Minamiseikyou Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

【概要】 間葉性異形成胎盤（placental mesenchymal dysplasia：PMD）は胎盤の嚢胞状変化を特徴とした稀な胎盤疾患である。妊娠中の超音波所見は部分胞状奇胎や胎児共存全胞状奇胎（complete hydatidiform mole coexistent with twin fetus：CHMCF）に類似するとされ、その鑑別が問題となる。子宮内胎児発育不全（FGR）・子宮内胎児死（IUFD）や Beckwith-Wiedemann syndrome（BWS）等の胎児異常を伴うことも少なくないと言われ、妊娠経過を慎重に見ていく必要がある。今回、妊娠初期に PMD を疑い、出生後に児が BWS と診断された一例を経験したので報告する。症例は 39 歳、5 妊 1 産。自然妊娠成立後、妊娠 7 週に当院初診外来を受診。超音波検査にて胎芽と絨毛内の多発嚢胞状のエコー像を認めた。その後も所見が変わらないため PMD・部分胞状奇胎・CHMCF が疑われた。妊娠 11 週の血中 hCG 値は 184,600mIU/ml と軽度高値にとどまり、他院で施行した NIPT では全常染色体について「陰性」であった。妊娠 13 週頃から臍帯ヘルニアの所見が認められたことから、BWS を伴う PMD の可能性が高いと考えた。妊娠 34 週 5 日、前期破水で来院し、緊急帝王切開術を行った。出生児は 2922g の女児で Apgar score は 7 点（1 分値）/8 点（5 分値）であった。巨大児・巨舌・臍帯ヘルニア等の所見から臨床的に BWS と考えられ、遺伝学的解析にて 11p15.5 における kvDMR の低メチル化を認めたことで確定診断された。胎盤は 970g と腫大しており、病理学的検査において間葉系細胞の増殖や幹絨毛の水腫様腫大を認め、PMD と診断された。PMD は鑑別診断を慎重に行うことや、その後の妊娠管理を厳重に行う必要があると考えられた。

Key Words **:** *placental mesenchymal dysplasia, Beckwith-Wiedemann syndrome, partial hydatidiform mole, complete hydatidiform mole coexistent with twin fetus*

連絡先：
栗林 ももこ
南生協病院 産婦人科
〒 459-8540 愛知県名古屋市緑区南大高 2 丁目 204
TEL：052-625-0373 FAX：052-625-0534
E-mail：momokuri0811@outlook.jp

緒 言

PMD は 1991 年 に Moscoso et al. に よ っ て巨大な胎盤と水腫状の絨毛を特徴とする Diffusemesenchymal hyperplasia of placental stem villi として報告された[1)]。頻度は 4000-

5000 妊娠に 1 例（0.02%）ほどと推定されているが、妊娠中の超音波検査が広まるにつれ徐々にこの病態の認識も広がってきており、本邦での報告例も増えてきている[2]。また妊娠中の超音波検査所見は部分胞状奇胎や CHMCF と類似するとされ[3]、しばしば鑑別診断が問題となる。

PMD には児の合併症も高率に認めることも知られている。大場らは本邦で出産に至った PMD 31 症例中早産 83.8%、極低出生体重児出生 38.7%、IUFD 16.1% であったと報告している[2]。また Pham et al. の報告では 50% が FGR、36% が IUFD、20% が BWS であった[4]。

BWS はその 5 ～ 10% に胎児性腫瘍を合併することのある先天性過成長症候群であり、臨床症状は多彩である[5]。胎児期からの過成長・巨舌・臍帯ヘルニアの他、新生児期の低血糖・耳垂の線状溝・片側肥大・火焔状母斑・腎奇形などを呈する[5]。合併する胎児性腫瘍は Wilms 腫瘍・肝芽腫・神経芽腫などであるが、分子的サブタイプによりその発症リスクは異なるとされている[5) 6]。

今回我々は児の BWS を合併する PMD 症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症　例

39 歳、5 妊 1 産（第 1 子健児・分娩後血圧上昇があり、産褥 10 日目に心筋梗塞発症、3 回自然流産）、職業は医療関係であった。今回は自然妊娠で、妊娠 7 週に当院分娩希望にて初診外来を受診した。妊娠 9 週の診察時に胎嚢内の絨毛の腫大と高輝度な多嚢胞状エコー像を認めた（図 1）。その後も絨毛内の多発小嚢胞状のエコー像が増加した。PMD、部分胞状奇胎または CHMCF を疑った。

血中 hCG 値は、妊娠 9 週 154,300mIU/mL、妊娠 11 週で 184,600mIU/mL と軽度高値の範囲であった。染色体検査はご本人が日本医学会による認定外施設での NIPT 検査を受検され、全常染色体において陰性という結果であった。妊娠 13 週頃から胎児の臍部の腫瘤が同定され、腫瘤内に腸管様エコー像を伴っていたことから、臍帯ヘルニアと診断した。臍帯ヘルニアは

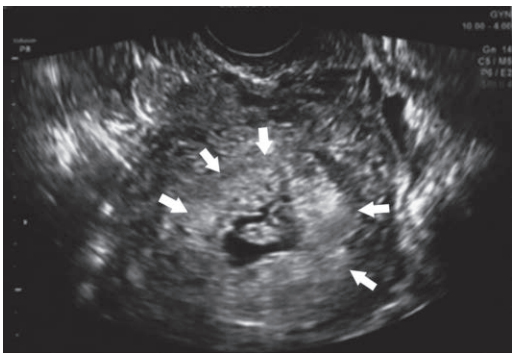


図 1　妊娠 9 週の超音波像
絨毛の腫大と内部の多発嚢胞状エコー像を認める（矢印白）。

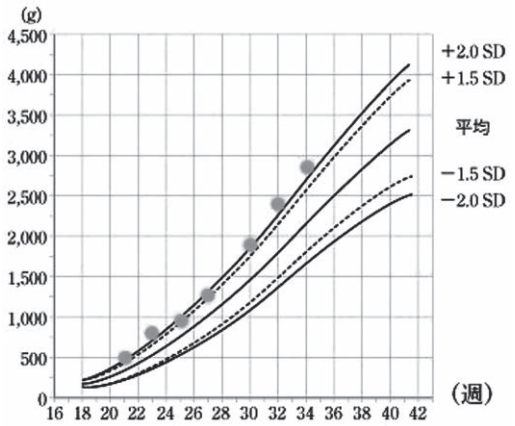


図 2　推定体重の推移

BWS の三徴の一つであり、PMD には BWS の合併をしばしば認めることから、CHMCF よりも児の BWS を合併する PMD の可能性を考えた。

児は徐々に過成長が目立つようになった（図 2）。BWS の可能性をさらに強く疑ったが、典型的な所見の一つと言われる巨舌は複数回確認するも認めなかった。胎盤の嚢胞像は徐々に目立たなくなったが、全体的に肥厚して大きい像であった（図 3）。腹囲増大が著しく、それに伴い妊娠 30 週頃からの頚管長短縮を認めたため、自宅安静の方針となった。また、前回妊娠において産褥妊娠高血圧症から心筋梗塞を発症したため自宅血圧測定も行っていたが、正常範

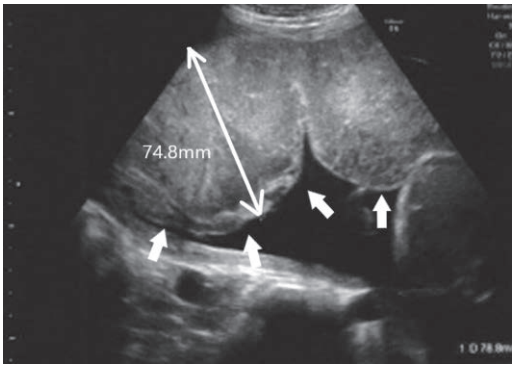
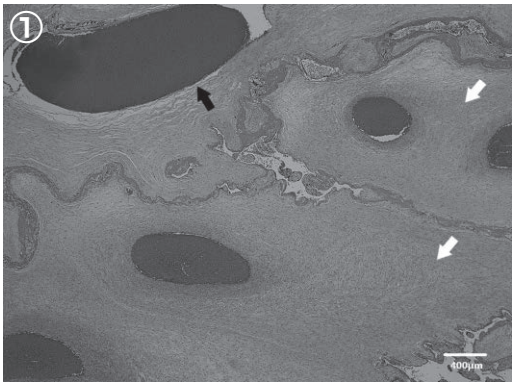
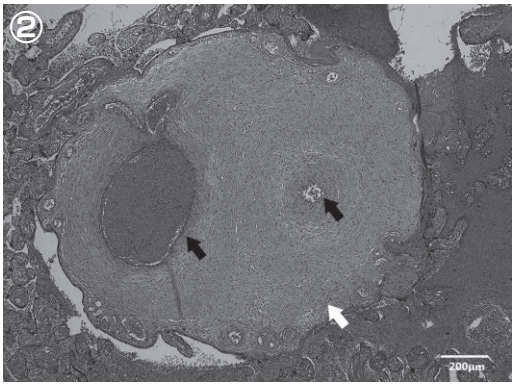
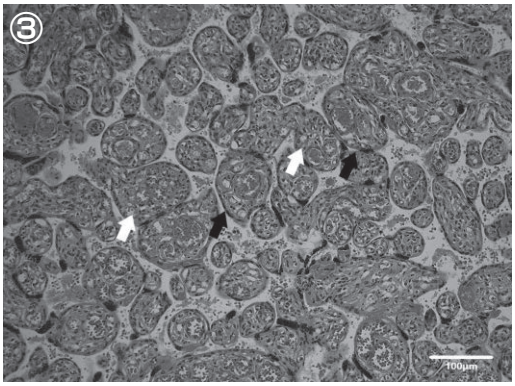


図 3　妊娠 27 週における胎盤像
嚢胞像は目立たないが、全体的に著明な肥厚が認められる（矢印白）。

図 4　胎盤母体面
胎盤は全体的に腫大しているが、肉眼的に嚢胞状変化は目立たなかった。







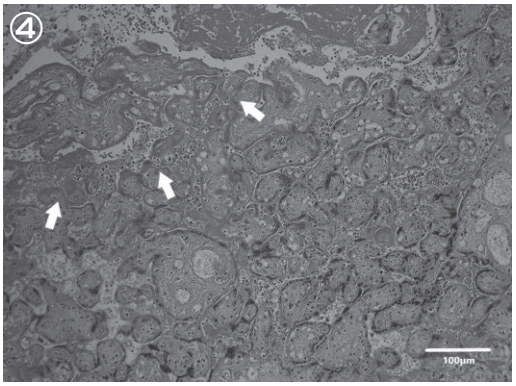


図 5　胎盤病理像
① 幹絨毛の水腫状腫大（矢印白）と血管の拡張と蛇行（矢印黒）。
② 幹絨毛の間質の増生（矢印白）と血管の大小不同（矢印黒）。
③ 末梢絨毛では間質の増生や血管の拡張・蛇行はなし（矢印白）、Trophoblast の増生も認められない（矢印黒）。
④ 胎盤辺縁には梗塞像が目立った（矢印白）。

囲内の血圧で推移していた。妊娠 34 週 5 日、完全破水のために入院となり、児の臍帯ヘルニア径が約 7cm と大きかったため、同日緊急帝王切開術による分娩となった。児は 2922g・女児・Apgar score 1 分値 7 点・5 分値 8 点で NICU へ入院となり、過成長・巨舌・臍帯ヘルニア・耳垂の線状溝などが認められた。胎盤は 970g と大きく、肉眼的には嚢胞状変化は目立たなかった（胎盤重量出生体重比 =0.33）（図 4）。母体経過は血圧も落ち着いており良好で、術後 8 日目に退院となった。

胎盤病理所見では、trophoblast の異常増殖を伴わない幹絨毛の水腫状腫大や間葉系細胞の増生を認め、PMD の診断であった（図 5 ①～④）。

児は、生後 2 日目にヘルニア根治術が施行された。その後黄疸や低血糖の治療を行い、生後 41 日目に退院となった。過成長・巨舌・臍帯ヘルニアといった所見から、臨床的に BWS と考えられた。さらに、BWS は原因となる変異の違いによって腫瘍化のリスクが異なる可能性があることなどから、両親が遺伝学的解析を希望された。遺伝カウンセリングを経て、東京医療センター・臨床遺伝センターの研究的検査に同意する形でメチル化解析が行われた。その結果、BWS の疾患座位である 11p15.5 のインプリンティング制御領域 2（imprinting control region2: ICR2）のメチル化可変領域である、kvDMR の低メチル化を認め、遺伝学的にも BWS と確定診断された。

考　察

PMD は巨大な胎盤と水腫状の絨毛を特徴とする。超音波検査における所見の特徴としては、胎児が認められること、胎盤は肥厚して実質内に大小不整な嚢胞や管腔様構造を呈することとされるが[2]、本症例でも正常発育の胎児と絨毛内の多嚢胞状エコー像を認めた。大場らは本邦における PMD 32 症例のうち、妊娠初期の超音波断層法で胞状奇胎様の構造を指摘されたものは 20 症例（62.5%）にとどまっていること、嚢胞や管腔様構造は妊娠経過とともに目立たなくなることもあるため、超音波検査所見のみでの PMD の診断は難しいとしている[2]。鑑別のために行う検査としては、血中 hCG 濃度測定や MRI 検査、染色体検査などが報告されている[2) 7) – 9)]。本症例では部分胞状奇胎との鑑別として、確定検査である羊水染色体分析を行うことを提案したが、ご本人は最終的に無認可施設において全常染色体についての NIPT を受検した。結果は全常染色体陰性で、部分胞状奇胎の可能性が低いと考えられたが、NIPT はあくまでも非確定検査であり、現状では認可施設における 13、18、21 トリソミーについての検査のみが認められているという問題があった。NIPT の実施件数は年々増加しているが、2016 年頃から無認可施設による NIPT 実施が確認され、その施設数と実施件数は増加傾向である[10]。また、検査項目の適応拡大には遺伝カウンセリングの複雑化や偽陽性率の上昇といった問題が伴うといわれている[11]。今の日本での NIPT における課題であり、厚労省や関連学会において、指針が検討されているところである。

PMD と CHMCF とは血中 hCG 濃度が 1 つの鑑別点といわれており、典型的には CHMCF では高値となるのに対し、PMD では正常～軽度高値にとどまるとされている[2]。本症例では妊娠 9、11 週にのみ血中 hCG 濃度を測定し、その後超音波検査で臍帯ヘルニアを認めたため、児の BWS を伴う PMD の可能性が高いと考えた。しかし、胞状奇胎であればその後の週数で更に血中 hCG 濃度が上昇することが多いため、11 週以降もその推移を確認していくことで、より鑑別の精度を高めることができた可能性がある。ただし、近藤らが胞状奇胎であっても正常範囲内で経過することもあるため注意が必要と述べているように[9]、血中 hCG 濃度での鑑別が困難な場合もある。その他の鑑別方法として、MRI 検査が挙げられる。伊野らは妊娠 18 週に施行した MRI 検査で胎盤に multivesicular pattern に加えて大小不同の管腔様構造を伴う所見を認め、この構造は病理所見における幹絨毛の腫大や嚢胞・槽形成を捉えた画像所見として矛盾しないとしている[8]。

近藤らはMRIにおいて、妊娠第2三半期初期でこのような所見をも捉えることが可能と報告している[9]。また、吉澤らはCHMCFの3症例において13～18週でMRI検査を行い、正常胎盤とmultivesicular patternを示す絨毛部分が認められ、その境界が明瞭であると報告している[12]。従って、MRIを早期に施行することは鑑別診断に有用と考えられる。

CHMCFは2～10万妊娠あたり1例とPMD以上に稀な疾患であるが、IUFD、出血、重症妊娠悪阻、妊娠高血圧腎症などの合併症を併発しやすい[12) 13)]。また、続発性絨毛疾患の発症頻度も約4割と高率である[12) 13)]。生児を獲得した報告もあるものの[13)]、妊娠継続の可否には慎重な判断が必要となる。本症例は前回妊娠で産褥心筋梗塞を発症しており、CHMCFであった場合は母体の心血管系へのリスクが非常に高かった可能性がある。そのため、多方面からのアプローチで鑑別診断を行うべきであったということが、1つの反省点である。

PMDの確定診断は、最終的には病理学的検査によって行われる。胎盤の肉眼的所見としては著明な肥厚、嚢胞状構造、太く蛇行した絨毛血管などが特徴とされている[14)]。また、大場らは胎児/胎盤重量比が中央値0.48（0.23–1.92）と高い値を示すことも、PMDを疑う指標として重要としている[2)]。病理組織学的所見としては幹絨毛の水腫化や嚢胞・槽形成、絨毛血管の拡張・蛇行と多発性の血栓（末梢には正常絨毛も存在する）などが特徴である[2) 14)]。

胞状奇胎との病理学的な鑑別点は、trophoblastの異常増殖を伴わないことや免疫染色において細胞性栄養膜細胞p57kip2陽性、増殖を示す絨毛間質細胞と水腫様に腫大した幹絨毛では陰性となることなどとされている[2) 14)]。我々p57kip2の免疫染色は行えなかったが、前述した所見より、PMDと診断した。

PMDには早産やBWS、FGR、IUFDなどの児の合併症も高率に認めることが知られている[2)]。その他にも、Isikawa et al.は胎児貧血を認めた症例を[15)]、野口らは児の脳梗塞を認めた症例を報告している[16)]。母体合併症については研究班からは特にないとされているが[3)]、前置胎盤やHDPなどを合併したという報告[7) 17)]もある。本症例でも児のBWSを合併し、母体の著しい腹囲増大が一因と考えられる頚管長短縮を認め、最終的には早産となった。PMDを疑われる症例では、慎重な周産期管理が必要である。

胎児異常が疑われることを両親へ告知する場合は細心の注意を払う必要があるが、本症例においても児の臍帯ヘルニアおよびBWSが疑われることを伝えると、本人の妊娠継続への不安が生じた。告知とその後の診療においては、BWSは一般的に知的障害がなく、胎児性腫瘍の合併リスクによるが生命予後も良好であるといった医学的な情報提供と共に、その気持ちに寄り添ったこまめな診療を行って精神面のフォローを行うことも心がけた。自身でも他院での胎児スクリーニング超音波検査を受検するなどされるなかで、最終的には妊娠継続の意思決定をされた。室月は出生前診断の告知に当たって、両親と医療者の間の信頼関係がその後のケアへも含めて第一に重要であると述べている[18)]。また、最初の面談告知のときに受けた両親の感じ方が児の受け止め方やこの障害を長期的に受容できるかどうかに大きく左右すること、告知の内容の理解と受容には時間がかかる場合が多く、両親の受容を援助するためには理解度や環境に合わせて何度かに分けて話をしていく必要があることも指摘している[18)]。本症例ではもともと第1子の妊娠・出産の際にも関わりがあり、ある程度の信頼関係が築けていたこと、本人も医療関係者であり疾患への理解が比較的良好であったという個別の事情もあったが、両親が児を受容して分娩を迎えるためのサポートができたのではないかと考えている。

BWSはその5～10%に胎児性腫瘍を合併することのある先天性過成長症候群であるが、ゲノムインプリンティング異常を原因とすることも広く知られている[5)]。疾患座位は複数のインプリント遺伝子が存在する、11p15.5である[5)]。診断は基本的に臨床症状から行われており[19)]、遺伝学的解析は今のところ研究としてのみ行

われている。本症例も臨床症状からBWSの診断はなされたが、両親からは今後の児の健康管理のために、遺伝学的解析の希望が出された。BWSは原因となる遺伝学的変異の違いによって、臨床症状、腫瘍発生頻度、発生する腫瘍の種類が異なるとされている[5]。本症例の原因はICR2におけるkvDMR1の低メチル化によるCDKN1C遺伝子の発現減少であり、BWSの約50%を占める変化であるが、腫瘍の発生率は約2.5%で低いとされている[5]。一方、H19DMRの高メチル化はBWSの原因のうち5–10%であるが、腫瘍発生のリスクは約28%と高い[5]。BWS患者の腫瘍に対するサーベイランスは一般的に、8歳頃まで3ヶ月ごとの腹部エコーを施行することや、AFPの定期的な血液検査などが推奨されている[20]。原因となる変異の違いによってサーベイランスの方法を変えるとする報告もあるが[6) 20]、現状ではBWSに対する遺伝学的解析は一部の症例に対する研究的検査としてのみ行われていることから、その結果によりサーベイランスを変えることは難しい。本症例で両親はその点も遺伝カウンセリングにおいて説明を受け、理解された上で遺伝学的解析が行われた。BWSの治療・健康管理において現状で遺伝学的情報が必須ではないが、解析を行うかどうかについては個々の症例での検討が必要と考えられた。

BWSとPMDの関連については明らかになっていないが、BWSの原因遺伝子である11p15.5染色体上のIGF2とCDKN1C（$p57^{kip2}$、KIP2）が、PMDと関連すると考えられている[2]。

結　語

児のBWSを合併するPMDの一症例を経験した。PMDでは鑑別診断を慎重に行うことや、BWSをはじめとする児への合併症に対しての厳重な周産期管理が、妊娠継続において肝要であると考えられた。

利益相反について

今回の論文について開示すべき利益相反状態はありません。

なお、本論文の投稿にあたって、ご本人からの同意を頂きました。

参考文献

1) Moscoso G, Jauniaux E, Hustin J. placenta vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia. A new clinic-prhological entity? pathol Res pract 1991; 187 (2-3) : 324-328
2) 大場 隆，片渕秀隆，副島英伸．間葉性異形成胎盤placental mesenchymal dysplasia（PMD）の診断と原因遺伝子．病理と臨．東京：文光堂 2014；32（5）：535-540
3) 副島英伸．間葉性異形成胎盤の臨床的・分子遺伝学的診断法の開発を目指した基盤研究班．難治性疾患研究班情報2011（http://www.nanbyou.or.jp/entry/2236）
4) Pham T, Steele J, Stayboldt C, et al. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fatal demise. Am J Pathol 2006; 126: 67-78
5) 副島英伸．婦人科医が注意すべき悪性腫瘍関連の新知識－他科エキスパートに聞く10．Beckwith-Wiedemann症候群．産と婦．東京：診断と治療社 2018; 6（51）: 667-672
6) ウィルムス腫瘍とその他の小児腎腫瘍の治療（PDQ®）．がん情報サイトCancer Information Japan：http://cancerinfo.trikobe.org/pdq/summary/japanese.jsp?Pdq_ID=CDR0000415235
7) 城 道久，太田菜美，実森昇子ら．胎盤腫瘍（間葉性異形成胎盤・絨毛血管腫）．周産期医．東京：東京医学社 2019；49（1）：56-59
8) 伊野善彦，石岡伸一，足立英文．MRIにて診断し得た間葉性異形成胎盤の一例．北産婦誌 2017；61（1）：44-48
9) 近藤理絵，岡 賢二，近藤 荘．胞状奇胎との鑑別が困難な病態placental mesenchymal dysplasia．産婦の実際．東京：金原出版 2006；55（10）：1577-1783
10) 関沢明彦．NIPT: noninvasive prenatal testing 無侵襲的出生前遺伝学的検査．第1回母体血を用いた出生前遺伝学的検査（NIPT）の調査等に関するワーキンググループ資料3（https://www.mhlw.go.jp/content/11908000/000559098.pdf）

11) 佐合治彦．いま求められる周産期生命倫理の知識 各論 NIPT 検査の問題点．周産期医 東京：東京医学社 2020；50(6)：908-912
12) 吉澤ひかり，蝦名康彦，今福仁美ほか．正常胎児と全奇胎の双胎(complete hydatidiform mole coexistent with a fetus)の3症例．産婦の進歩．京都：近畿産科婦人科学会 2019；71(1)：30-36
13) 尾本暁子，碓井宏和，生水真紀夫．胎盤・臍帯・羊水を再び考える 各論 周産期合併症との関連：胎盤異常 胎児共存奇胎．周産期医．東京：東京医学社 2019；49(1)：50-55
14) 南口早智子．間葉性異形成胎盤．病理と臨．東京：文光堂 2019；37：360-362
15) Ishikawa S, Morikawa M, Yamada T, et al. Prospective risk of still birth in women with placental mesenchymal dysplasia. J Obstet Gynecol Res 2015; 41(10): 1562-1568
16) 野口聡子，石川 淑，浅沼秀臣ほか．間葉性異形成胎盤との関連が疑われた新生児脳梗塞の1例．日周産期・新生児会誌 2014；50(3)：1115-1120
17) 細野可奈子，滝 真奈，稲田収俊ほか．出生児に貧血および血小板減少を認めた間葉性異形成胎盤の1例．産婦の進歩．京都：近畿産科婦人科学会 2011；63(3)：313-318
18) 室月 淳．二分脊椎の出生前診断の告知および妊娠分娩ケアの現状と報告－胎児超音波異常のカウンセリング－．日遺伝カウンセリング会誌 2009；29：33-37
19) 日本小児遺伝学会．診断の手引き ベックウィズ・ウィーデマン(Beckwith-Wiedemann)症候群(http://www.shouman.jp/disease/instructions/13_01_008)
20) Shuman C, Beckwith JB, Weskberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. GeneReviews®(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394)

診断に苦慮した総排泄腔遺残の１例

A difficult diagnostic case of the persistent cloaca

仲川 裕子 Yuko NAKAGAWA
早川 博生 Hiromi HAYAKAWA
野坂 麗奈 Rena NOSAKA

あいち小児保健医療総合センター 産科
Department of Obstetrics, Aichi Children's Health and Medical Center

【概要】 総排泄腔遺残は、尿道、腟、直腸が遺残した総排泄腔である共通管に合流し、これが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。発生頻度は 10 万出生に 1 人で、ヒトでの詳細な発症機序は不明である。症例は 29 歳女性、2 妊 1 産。妊娠 32 週の妊婦健診で胎児腹水、単一臍帯動脈を指摘され、同日当センターへ紹介された。児の推定体重は 2305 g（+1.9SD）、腹囲（AC）303 mm（+2.2SD）、羊水腔（AFI）14 cm、胎児腹水と、腸管拡張を認め、胎便性腹膜炎を疑い慎重に経過観察とした。妊娠 35 週の経腹超音波検査では、腹水なし、腸管部分に嚢胞像を 1 個確認できるのみであった。新たに両側腎盂拡張所見が出現したが、羊水量は正常で腎機能は保たれていると判断した。妊娠 36 週の経腹超音波検査で、腎盂拡張所見が顕著となり、羊水腔が検出されず、腎機能低下が予測された為、早期娩出を決定した。陣痛誘発にて 37 週 1 日で分娩に至り、児は 3226g、女児、Apgar score 1 点（1 分後）6 点（5 分後）であった。出生前に腸管と判断した嚢胞像は著明に拡張した水腟と考えられ、総排泄腔遺残と診断した。水腟をドレナージすると膀胱カテーテルの留置が可能となり、日齢 1 に人工肛門造設術と膀胱鏡下に総排泄腔 cut back 術を施行した。生後 10 ヶ月現在、清潔間欠自己導尿（CIC）と抗コリン薬の内服を継続している。本疾患では、出生前に腟内に貯留した尿や胎便が逆行性に腹腔内に流入して腹水や腸管拡張などをきたす場合があり、胎便性腹膜炎との鑑別に注意して管理する必要があると考えられた。

Key Words **:** *persistent cloaca, meconium peritonitis, MRI*

緒　言

総排泄腔遺残は、尿道、腟、直腸が遺残した総排泄腔である共通管に合流し、これが会陰部に開口する特殊稀少難治性疾患である。総排泄腔遺残の約 30％に水腟症が発症するとされ、出生後早期に排便障害、排尿障害の緩和のため緊急手術を要する場合がある。今回我々は出生直後より治療を要する総排泄腔遺残の症例を経験したので報告する。

連絡先：
仲川　裕子
あいち小児保健医療総合センター　産科
〒 474-8710　愛知県大府市森岡町七丁目 426 番地
TEL：0562-43-0500　FAX：0562-43-0513
E-mail：yu.178sbrother@gmail.com

症　例

患　者：29 歳
妊娠分娩歴：2 妊 1 産
身　長：161cm、体重：95kg
既往歴：なし
服薬歴：なし
喫煙歴：なし
アレルギー歴：なし

現病歴：妊娠 32 週 3 日、前医における妊婦健診時に胎児腹水と単一臍帯動脈を指摘され、同日に当施設へ紹介となった。

臨床経過：初診時、経腹超音波検査にて、胎児推定体重 2305g（+1.9SD）、児頭大横径（BPD）83.3 mm（+0.8SD）、腹囲（AC）303.1 mm（+2.2SD）、大腿骨長（FL）61.2 mm

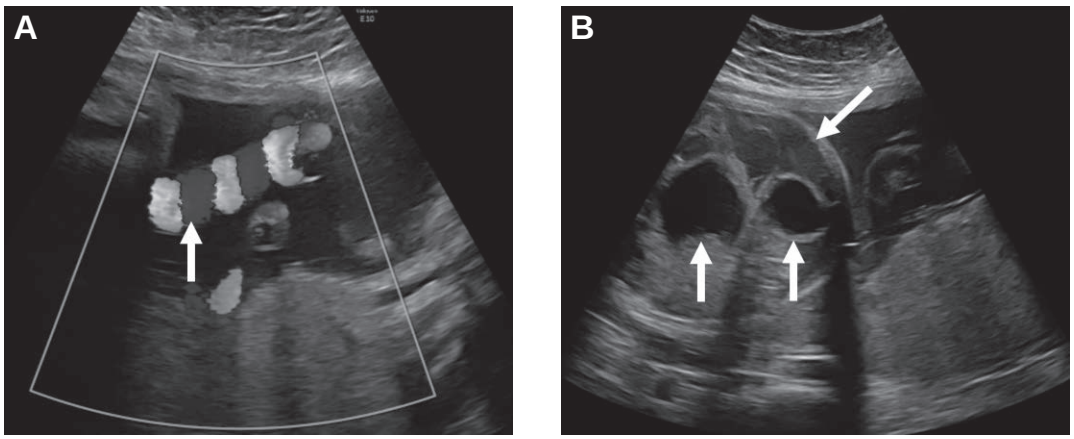


図 1 超音波画像（妊娠 32 週 3 日）
A）臍帯の血管は 2 本で互いに血流方向が逆で、単一臍帯動脈であることがわかる。
B）腹水が貯留し、腸管拡張を疑う嚢胞像を認める。

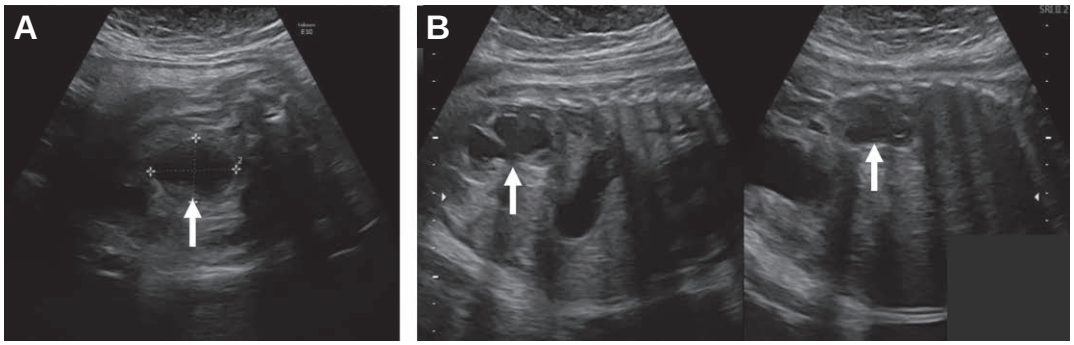


図 2 超音波画像（妊娠 35 週 4 日）
A）腹水は検出されず、腹部には単一の嚢胞像を認める。
B）両側腎盂拡張の拡張所見を認める。

（+0.8SD）、AFI 14 cm で、頭部・胸部・四肢に形態異常なし。中大脳動脈最高血流速度（MCA-PSV）は 37 cm/s（0.83MoM）、単一臍帯動脈あり、胎児腹水と腸管拡張を認めた（図 1A、B）。外性器は女児と判断した。血液検査では、血液型は B 型 Rh（+）、不規則抗体（−）、ヒトパルボウイルス B19 IgM（−）、サイトメガロウイルス IgG（+）・IgM（−）と、サイトメガロウイルスの既感染を認めた。経腹超音波所見より胎便性腹膜炎を疑い、慎重に経過観察とした。妊娠 33 週 4 日では胎児腹水と腸管拡張に著変はみられなかったが、妊娠 35 週 4 日、胎児推定体重 3125 g（+2.5SD）、AFI 8 cm、胎児腹水は検出されなくなり、腸管由来と思われる嚢胞が 1 つと（図 2A）、新たに両側腎盂の拡張が出現した（図 2B）。本嚢胞像については、腸管の圧排あるいは胎便性腹膜炎の増悪による癒着の影響と考えたが、羊水減少所見はなく腎機能は保たれていると判断した。妊娠 36 週 4 日、胎児推定体重 3308 g（+1.3SD）で、胎児腹水と腸管の嚢胞像に変化はなかったが、腎盂は著明に拡張して羊水腔が検出されなくなった（図 3A、B）。NST 所見は reassuring fetal status であったが、腎機能の悪化が予測されたため、早期の娩出を要すると判断した。妊娠 37 週 0 日よりオキシトシン点滴静注によ

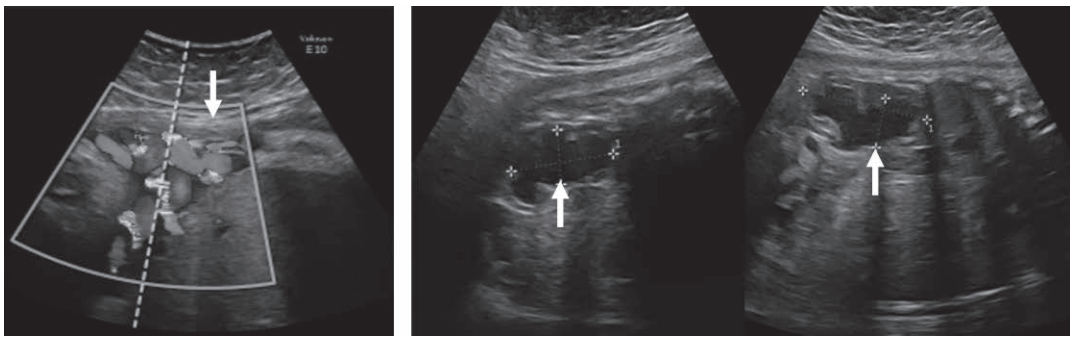


図 3 超音波画像（妊娠 36 週 4 日）
A）羊膜腔内部は胎児と臍帯のみが占め、羊水は検出できない。
B）両側腎盂は 1 週間前より拡張している。

る陣痛誘発を開始し、妊娠 37 週 1 日、経腟分娩に至った。出生児は、体重 3226 g、身長 48 cm、頭囲 33.5 cm、胸囲 33.3 cm、Apgar score 1 点（1 分後）6 点（5 分後）。臍帯血液ガス pH 7.270、pCO2 53.0 mmHg、pO2 17.7 mmHg、BE −3.1 mmol/l。身体所見は、腹部緊満、左下腹部に手拳大の腫瘤を蝕知した。会陰部は陰核背側にヒダ状の突起があり、陰核と突起の間に開口部が 1 か所存在し、陰茎様の尿道がみられた。陰唇は正常で、肛門はなく、くぼみが観察された。腹部超音波検査にて重複腟があることが判明し、右腟が著明に拡張し臍上部に至り、内部に胎便貯留がみられた。腹水はなく、Grade4 の両側水腎あり、尿管に目立った拡張はなかった。腹部 X 線検査で腰椎の形成不全を疑った。また心臓超音波検査で心房中隔欠損症（ASD）と心室中隔欠損症（VSD）を認めた。以上の所見より、胎児期に腸管と判断した嚢胞は、著明に拡張した水腟であり、最終診断は総排泄腔遺残とした。

そこで、外陰部の開口部より腟内をドレナージすると、多量の尿と少量の胎便が排出された。ドレナージ後は、膀胱に少量の尿の貯留を認め、膀胱カテーテルも留置可能であったが、両側の腎盂拡張所見は改善しなかった。引き続き、日齢 1 に人工肛門造設術と膀胱鏡下に総排泄腔 cut back 術を施行した。その際の膀胱鏡検査で、膀胱壁は肉柱を形成しており拡張が不良であったため、術後から抗コリン薬の内服を開始した。日齢 1 では血清クレアチン（Cre）1.04 mg/dl であったが、日齢 2 日目には尿の流出は増加し Cre 0.78 mg/dl と低下した。さらに、日齢 6 には右水腎 Grade2 〜 3、左水腎 Grade2、Cre 0.43 mg/dl、日齢 11 に Cre 0.29 mg/dl と順調に低下し、腎機能は概ね正常化した。ただし、その後も水腎が残存するため、尿路感染予防にセファクロルの内服投与を継続し、日齢 33 に退院となった。その後の小児科による外来フォローでは、生後 2 ヶ月半で VSD と ASD は自然閉鎖した。また、脊椎については、生後 5 ヶ月に MRI を施行し、L1 円錐形成不全と L3 以下仙椎までの脊椎形成不全と診断されたが、これらは目立った症状を呈する可能性が低く、1 年後に MRI 再検予定としている。一方、両側水腎については生後 7 ヶ月で Grade1 に改善し、生後 10 ヶ月現在、腟への清潔間欠自己導尿（CIC）と抗コリン薬の内服投与を継続している。今後は、1 歳過ぎを目安に本症に対する根治術（total urogenital mobilization（TUM））を予定している。

考　察

総排泄腔遺残は、総排泄腔の分離障害によって女児に起こる疾患で、頻度は 6 万〜 10 万出生に 1 人であり、ヒトにおける発生機序は不明とされている[1) 2)]。解剖学的には、遺残した総排泄腔の部分を共通管と呼び、その長さにより様々な症状を呈する。全体の約 8 割で泌尿器疾

患を合併し、その内訳は、単腎（13 ～ 26%）、腎異形成（13 ～ 27%）、異所性腎（8 ～ 14%）、重複腎（4 ～ 9%）、水腎症（16 ～ 58%）、腎盂尿管移行部閉鎖（5 ～ 8%）とされている[3) 4)]。また、約 3 割で水腟症が発症し、腟内に貯留した尿や胎便が逆行性に卵管を通して腹腔内に流入すると、腹水や腸管拡張などをきたす場合もある[5)]。本症例では、出生前に腹水と腸管拡張所見を認め、胎便性腹膜炎との鑑別に苦慮した。また、水腟による下部尿路障害に伴って、膀胱内圧の上昇と膀胱壁の肥厚をきたし、膀胱尿管移行部の通過障害を発症したため、腎盂拡張の改善に時間を要したと考えられる。実際に総排泄腔遺残を伴う胎児が、胎便逆流により胎便性腹膜炎と同様に炎症をきたして、腹腔内癒着や嚢胞を発生する例も報告されている[5)]。

総排泄腔遺残の胎児診断について、Bischoff らの報告では、胎児期に経腹超音波検査で本疾患と診断された症例は 6%であった[6)]。ただし、50%以上の症例は経腹超音波検査で疑われていた。後方視的にみると、62%の症例で 3 つの共通した所見、すなわち、骨盤腔内の嚢胞像、尿管の形態異常と腸管の拡張を認めた。また、両側水腎や羊水過少、脊椎異常、外性器奇形などの所見を合併する症例も散見された[7)]。本症例では、初診時から妊娠 33 週までは、胎児腹水と腸管の拡張を認め、腎尿管の拡張所見はなかったが、妊娠 35 週の経腹超音波検査では腹水の減少と嚢胞像の出現を認めた。こうした胎児腹腔内の変化の明らかな原因は不明であるが、胎便性腹膜炎にみられる一連の経過と矛盾はなく、さらに腎盂の拡張も腸管の圧排や癒着によるものと推測して MRI は実施しなかった。しかし、前述したように、総排泄腔遺残を超音波検査で診断することは難しく、胎児腹腔内嚢胞の精査や超音波検査で診断に迷う場合には、胎児への影響が少ない MRI による精査も有用と考えられる[7)]。また、出生後に総排泄腔遺残と診断された症例で、性分化異常症は 570 例のうち 1 例もなかったとの報告があり、陰茎様の突起を有する症例では、MRI で子宮の有無を確認することで性別や生殖器疾患の診断に繋がる場合もある[7) 8)]。

胎児腹腔内嚢胞性腫瘤は鑑別疾患が多彩で、総排泄腔遺残や胎便性腹膜炎の他に、卵巣嚢腫、尿路奇形、仙骨奇形、ヒルシュスプルング病などが挙げられる。このうち、最も頻度の高い卵巣嚢腫では、超音波検査や MRI で嚢胞内に出血を伴っている場合がある。さらに卵巣嚢腫は付属器由来であることから、総排泄腔遺残症例でしばしばみられる腸管と尿路の交通を疑う所見がなく、通常は嚢胞が正中より側方に位置することが多い。一方、正中に嚢胞が位置する場合には、腸管由来の可能性もあるが、その特徴は壁が厚くて多層で、しばしば腸蠕動を認めることから鑑別は容易である。

腎機能の長期予後については、総排泄腔遺残患者の半数以上で GFR が 80 ml/min 以下であったとの報告があり、楽観視できるものではない[9) 10)]。また、28 ～ 46% の症例で CIC が長期的に必要となったとの報告があり、排泄機能の経過観察が必要ある[10)]。本症例でも、Cre 値は日齢 1 に最も高く、出生後早期に腟をドレナージし、膀胱カテーテルを留置したことでその後は低下している。しかし cut back 術後、CIC の手技は容易になったが、腟内に貯留する尿量は著明に減少しておらず、今後も CIC の継続が必要と推測される。

総排泄腔遺残の治療については、胎児期に下部尿路障害を認める例に対して、腎機能障害や肺低形成を予防する為に、様々な胎児治療が試みられているが、現時点で確立したものはなく、出生後の治療が一般的である。根治術である TUM は、総排泄腔長が 3.0 cm 以下の症例に対して施行可能で、合併症が少なくほぼ正常に近い外観が得られる[11)]。しかし、総排泄腔が 3cm を超える場合には、腟が低形成であることが多いことから、空腸や直腸を用いた代用腟の形成術を同時に行い、腟孔狭窄の予防の為に継続した腟ブジーの挿入が必要となる。

結　語

今回我々は出生直後より治療を要する総排泄腔遺残を経験した。胎便性腹膜炎との鑑別に苦

慮したように、胎児腹腔内嚢胞性腫瘤は多彩で、超音波検査のみで正確に診断することは困難である。超音波検査による経時的な観察にMRIを併用することで、より適切な娩出時期の決定や新生児治療に繋がると考えられる。

個人情報保護について

この論文の投稿に関して本人より文書による同意を得た。

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) Lee M, Bass and Barry K, et al. Anatomy, Histology, Embryology, and Developmental Anomalies of the Small and Large Intestine. Gastrointestinal and Liver Disease 2015; Chapter 98: 1649-1678
2) Hendren WH. Cloacal malformations, experience with 105 cases. J Pediatr Surg 1992; 27: 890-901
3) Pena A. The surgical management of persistent cloaca: results in 54 patients treated with a posterior sagittal approach. J Pediatr Surg 1989; 24: 590-598,
4) Brian T, Caldwell MD, et al. Long-term urological outcomes in cloacal anomalies. Pediatr Surg 2016; 25: 108-111
5) Hamada T, Hirose R, et al. Giant cystic meconium peritonitis associated with a cloacal anomaly: case report. Pediatr Surg 2008; 43: 21-23
6) Bicoff A, Lavitt MA, et al. Prenatal diagnosis of cloacal malformations. Pediatr Surg 2010; 26 (11) : 1071-1075
7) Jose L. Peiro, MD, PhD, MBA, et al. Pernatal diagnosis of cloacal malformation. Pediatr Surg 2016; 25: 71-75
8) Luis H P. Kaitlyn Whelan, et al. Newborn with persistent cloaca presenting with accessory phallic urethra and ambiguous genitalia. Urology 2011; 78 (3) : : 680-683
9) Warne SA, Wilcox DT, et al. Renal outcome in patients with cloaca. J Urol 2002; 167 (6) : 2548-2551
10) Braga LHP, Lorenzo AJ, et al. Long term renal function and continence status in patients with cloacal malformation. Can Urol Accoc J 2007; 1 (4) : 371-376
11) PENA A. J. Total urogenital mobilization : An easier way to repair cloacas, Pediatr Surg 1997; 32: 263-268

娩出困難な肩甲難産に関連する因子の検討

Factors associated with severe shoulder dystocia

松尾聖子[1)] 戸田繁[2)] 廣渡平輔[2)]
Seiko MATSUO Shigeru TODA Heisuke HIROWATARI
傍島綾[2)] 藤木宏美[2)] 深津彰子[2)]
Aya SOBAJIMA Hiromi FUJIKI Akiko FUKATSU
菅沼貴康[2)] 鈴木崇弘[2)]
Takayasu SUGANUMA Takahiro SUZUKI

名古屋大学医学部附属病院 産婦人科[1)]，安城更生病院 産婦人科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Anjo Kosei Hospital

【概要】 肩甲難産は産科医が直面する分娩時の緊急事態であるが、比較的容易に児を娩出できる場合と、児の娩出に難渋し母体や児の予後に影響する場合とがある。今回我々は、娩出困難な肩甲難産に関連する因子について後方視的に検討した。2006年4月～2017年3月に安城更生病院で分娩し、肩甲難産となった176例を対象とした。うち、McRoberts法以外の手技を必要とするかまたは児に損傷を生じたものを娩出困難群（K群）、それ以外の症例を娩出容易群（Y群）とした。母体背景、分娩時の因子、ならびに児の予後を両群で比較検討した。K群は70例、Y群は106例であった。母体の年齢、初産・経産の別、身長、BMI、糖尿病の有無、児推定体重、子宮底長、分娩誘発の有無、分娩所要時間は両群で有意差がなかったが、器械分娩はK群（24例、34.3%）がY群（19例、17.9%）より有意に多かった（p=0.02）。器械分娩は、娩出に難渋する肩甲難産との関連が認められたが、これを除いては、難度の高い肩甲難産を児娩出前に予測することは困難と考えられた。

Key Words **:** *shoulder dystocia, operative delivery*

緒　言

肩甲難産は全分娩の0.2～3%に発生する産科的緊急事態である[1)]。肩甲難産の合併症として、児には腕神経叢損傷、鎖骨・上腕骨骨折、低酸素性虚血性脳症、周産期死亡などが、母体には分娩後出血、腟壁裂傷、肛門括約筋損傷、子宮破裂、心身へのストレスなどがある[2)]。

連絡先：
松尾　聖子
名古屋大学大学院医学系研究科　産婦人科教室
〒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：matsuo.seiko@med.nagoya-u.ac.jp

肩甲難産のリスク因子として、巨大児、過期産、母体糖尿病、母体肥満、肩甲難産既往、分娩誘発、分娩遷延、分娩停止、器械分娩などが挙げられる[1) 3) - 9)]。しかし、これらの因子が陽性であっても肩甲難産にならない可能性が高いこと、これらの因子すべてが陰性であっても肩甲難産となる症例もあることから、予測や予防は困難といわれている[4)]。

肩甲難産の中でも、比較的容易に児を娩出できる場合と、児の娩出に難渋し母体や児の予後に影響する場合とがある。娩出困難な肩甲難産と関連する因子に関する報告は少ないため、今回我々は自験例につき後方視的検討を行ったの

で報告する。

方　法

2006年4月から2017年3月の11年間に安城更生病院（以下当院）で分娩し、肩甲難産となった176例を対象とした。当院では肩甲難産に対してはまずMcRoberts法による肩甲娩出を試みるため、児頭娩出後1分程度肩甲が娩出されず、McRoberts法を施行したものを肩甲難産と定義した。このうち、McRoberts法以外の肩甲娩出手技を必要とするかまたは児の損傷を生じた症例を娩出困難群（K群）、それ以外の症例を娩出容易群（Y群）とした。

両群間で、母体背景（母体年齢、初産・経産の別、日本人・外国人の別、既往帝王切開、糖尿病または妊娠糖尿病、分娩直近の子宮底長、児推定体重、身長、分娩時BMI、分娩週数）、分娩時の因子（分娩誘発・促進、器械分娩、所要時間、出生体重）、ならびに新生児の短期予後（Apgarスコア、NICUへの入院）を比較検討した。また器械分娩を施行した症例について、適応（胎児機能不全の有無）、器械分娩の種別、牽引回数を両群で比較検討した。検定法はt検定、Fisherの正確確率検定を使用し、$p < 0.05$をもって有意とした。

本研究は当院の倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号R17-079）。

結　果

対象期間における全分娩数は16,100例であった。肩甲難産176例（全分娩の1.1％）のうち、K群は70例（39.8％）、Y群は106例（60.2％）であった。K群ではMcRoberts法以外の手技は67例（95.7％）に施行された。McRoberts法以外の最終的な娩出手技の内訳は、Rubin法27例（40.3％）、Woods' screw法19例（28.3％）、恥骨結合上縁部圧迫法17例（25.4％）、後在肩甲上肢解出法3例（4.5％）、Reverse Woods' screw法1例（1.5％）であった。また、K群において児の損傷は6例（8.6％）にみられた。うち、鎖骨骨折が5例に生じ、他の1例では上腕骨骨折・腕神経叢損傷（神経移行術を要した）・低酸素性虚血性脳症が生じた。児に損傷が生じた症例の最終的な娩出手技は、McRoberts法3例、恥骨結合上縁部圧迫法1例、Rubin法1例、後在肩甲上肢解出法1例であった。上腕骨骨折・腕神経叢損傷・低酸素性虚血性脳症をきたした症例は、McRoberts法、恥骨結合上縁部圧迫法、Woods' screw法、Reverse Woods' screwがすべて無効で最終的に後在肩甲上肢解出法にて娩出された症例であった。

母体背景では、外国人はK群の6例（8.6％）に対してY群が2例（1.9％）、また分娩時BMIが30以上の症例がK群の14例（20.0％）に対してY群が11例（10.4％）と、ともにK群に多い傾向にあったが有意差はなかった。その他、母体年齢、分娩歴、帝王切開既往の有無、妊娠糖尿病または糖尿病の有無、最終妊婦健診時の子宮底長および児推定体重、身長、分娩週数に有意差は認めなかった（表1）。

分娩時の因子として、分娩誘発・促進の有無、分娩第1期・第2期の時間、出生体重、出生体重4,000g以上の巨大児の率に有意差は認めなかった。一方、器械分娩はK群が24例（34.3％）、Y群が19例（17.9％）であり、K群で有意に多かった（p=0.02）（表2）。器械分娩に引き続いて肩甲難産となった43例のうち、24例（55.8％）がK群に分類された。器械分娩を施行した症例について、適応（胎児機能不全の有無）、器械分娩の種別（吸引分娩のみか、鉗子分娩を単独または併用で実施か）、牽引回数は両群で有意差を認めなかった（表3）。胎児機能不全のない症例での器械分娩の適応は、分娩停止や分娩第2期遷延であった。

新生児の短期予後としては、Apgarスコア（1分値、5分値）がK群で低い傾向がみられたが有意差はなかった。NICU入院率についても有意差を認めなかった（表4）。

考　察

本研究における肩甲難産の発生率は1.1％で過去の報告[1]と同程度であった。肩甲難産の合併症として、母体には分娩後出血、腟壁裂

表 1 母体背景

	K 群（n=70）	Y 群（n=106）	p 値
母体年齢	31.4 ± 6.0	31.9 ± 5.4	0.57
未産婦	30（42.9%）	42（39.6%）	0.75
外国人	6（8.6%）	2（1.9%）	0.06
既往帝王切開	3（4.3%）	3（2.8%）	0.68
身長（cm）	156.7 ± 6.1	157.5 ± 4.9	0.98
糖尿病または妊娠糖尿病	6（8.6%）	7（6.6%）	0.77
子宮底長（cm）	33.7 ± 2.5	34.0 ± 2.3	0.45
推定体重（g）	3121 ± 255	3136 ± 312	0.74
推定体重≧ 3,500g	5（7.1%）	12（11.3%）	0.44
分娩時 BMI	26.5 ± 4.6	25.7 ± 3.6	0.20
分娩時 BMI ≧ 30	14（20.0%）	11（10.4%）	0.08
分娩週数	39.2 ± 1.0	39.4 ± 1.1	0.33

＊平均± SD または n（%）

表 2 分娩時の因子

	K 群（n=70）	Y 群（n=106）	p 値
分娩誘発・促進	35（50.0%）	53（50.0%）	1
器械分娩	24（34.3%）	19（17.9%）	0.02
分娩第 1 期（分）	572 ± 485	549 ± 453	0.75
分娩第 2 期（分）	62.5 ± 64.0	57.0 ± 62.0	0.58
出生体重（g）	3479 ± 339	3429 ± 359	0.35
出生体重≧ 3,500g	35（50.0%）	41（38.7%）	0.16
出生体重≧ 4,000g	4（5.7%）	7（6.6%）	1

＊平均± SD または n（%）

表 3 器械分娩症例の検討

	K 群（n=24）	Y 群（n=19）	p 値
胎児機能不全	15（62.5%）	11（57.9%）	1
吸引分娩のみ	19（79.1%）	18（94.7%）	0.2
牽引回数	1.9 ± 1.3	1.7 ± 0.9	0.5
出生体重≧ 4,000g	4（5.7%）	7（6.6%）	1

＊平均± SD または n（%）

表 4 新生児の短期予後

	K 群（n=70）	Y 群（n=106）	p 値
Apgar スコア（1 分）	7.4 ± 1.9	8.0 ± 1.6	0.06
Apgar スコア（5 分）	8.6 ± 1.4	8.9 ± 0.9	0.07
Apgar スコア（1 分）< 7	14（20.0%）	13（12.3%）	0.20
Apgar スコア（5 分）< 7	3（4.3%）	2（1.9%）	0.39
NICU 入院	17（24.3%）	28（26.4%）	0.86

＊平均± SD または n（%）

傷、肛門括約筋損傷、子宮破裂、心身ストレスがある[2]。児の合併症として、腕神経叢損傷は4～40%（うち改善しないものが10%弱）、上腕骨・鎖骨骨折が10.6%、低酸素性虚血性脳症が0.5～23%、周産期死亡が0.4%と報告されている[2]。今回の検討では、児に損傷を生じた症例は6例（肩甲難産症例の3.4%）と上記の報告よりは少なかったものの、肩甲難産が児にとってリスクとなることがあらためて示された。

肩甲難産の娩出方法としては、McRoberts法、恥骨結合上縁部圧迫法、腟内手技（Rubin法、Woods' screw法、Reverse Woods' screw法）、後在肩甲上肢解出法、Zavanelli法、恥骨結合切開がある[10]。第1選択はMcRoberts法であり、これで娩出されなければ恥骨結合上縁部圧迫法が行われることが多い。McRoberts法単独の成功率は42%、McRoberts法と恥骨結合上縁部圧迫法の成功率は25.8～57.9%といわれている[11)－13)]。

今回の検討では、McRoberts法のみで娩出した症例（Y群）は60.2%であり、上記の報告より高かった。これらの方法でも娩出に至らない場合は、腟内手技や後在肩甲上肢解出法が試みられるが、これらは母児の合併症を有意に増加させるという報告がある[14]。当院ではMcRoberts法、恥骨結合上縁部圧迫法以外では、Rubin法、Woods' screw法がよく用いられる傾向にあったが、後在肩甲上肢解出法が肩甲難産に対し最も有効であったという報告があり[15]、今後はより積極的に試みてよいものと思われる。

今回の検討において、娩出困難な肩甲難産と関連する唯一の因子は器械分娩であった。Lokらは、恥骨結合上縁部圧迫法併用の有無にかかわらず、McRoberts法の成功率は自然経腟分娩の47.7%に対し器械分娩で15.0%と有意に低いと報告している[11]。今回の検討では器械分娩におけるMcRoberts法の成功率は44.2%でありLokらの報告より高かったが、自然分娩における成功率（65.4%）より低いという点では同様であった。自然経腟分娩では前在肩甲は陣痛により児頭に追従して緩徐に下降するのに対し、器械分娩では児頭のみが牽引されるため前在肩甲が追従せず恥骨結合下縁より高い位置にとどまり、これが娩出困難の原因として考えられる。器械分娩は肩甲難産のリスク因子であるが、吸引分娩と鉗子分娩では有意差がないというメタアナリシスがある[16]。本研究でもK群、Y群において器械分娩の種別で有意差は認めず、器械分娩の適応、牽引回数も有意差は認めなかった。器械分娩の際には、肩甲難産とそれに続発する新生児仮死の可能性を念頭に置いた対応が望ましい。器械分娩に際し、経産婦、糖尿病、絨毛膜羊膜炎、分娩停止、推定体重＞4kgが肩甲難産の危険因子である[17]と報告されており、これらの因子を有する症例に器械分娩を行う場合は細心の注意が必要である。また、巨大児かつ分娩第2期遷延で児頭下降度がSp+2より高い場合は帝王切開が推奨される[18]という文献もあり、分娩第2期遷延時の器械分娩の適応は慎重に判断する必要がある。

本研究の限界として、児頭娩出から児娩出までの所要時間がほとんどの症例で得られなかったことが挙げられる。Lernerらの報告では、肩甲難産症例について、児頭娩出から肩甲娩出までの所要時間の中央値は、児に合併症のない症例で1.0分、持続する腕神経叢損傷はあるが他に合併症のない症例で2.0分、持続する腕神経叢損傷および他の合併症もある症例で5.3分であり、児に合併症のない肩甲難産はすべて4分までに生まれていた[19]。今回は娩出困難群をMcRoberts法以外の肩甲娩出手技を要した症例としたが、McRoberts法でも容易に娩出できなかった症例や、逆にMcRoberts法と恥骨結合上縁部圧迫法の併用で比較的容易に娩出できた症例も存在した。肩甲難産の難易度を客観的に判断するためには児頭娩出から児娩出までの時間測定を用いることも有用と考えられた。また、今回の研究では非肩甲難産症例は検討に入れておらず、本対象症例での肩甲難産のリスク因子は検討できていないことも限界として挙げられる。

本研究より、器械分娩を除いては、娩出困難

な肩甲難産を母体・胎児の背景や分娩経過から予測することは困難であることが示された。娩出困難な肩甲難産の大多数は予測不能であり、これらに遭遇しても所定の手順に則り冷静に娩出をはかることができるよう、日頃からのシミュレーションやトレーニングが重要と考えられた。

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) 林 優. 肩甲難産. ペリネイタルケア. 2015；34：873-877
2) Dajani NK, Magann EF. Complications of shoulder dystocia. Semin Perinatol 2014; 38: 201-204
3) Zhang C, Wu Y, Li S, et al. Maternal prepregnancy obesity and the risk of shoulder dystocia: a meta-analysis. BJOG 2018; 125: 407-413
4) Revicky V, Mukhopadhyay S, Morris EP, et al. Can we predict shoulder dystocia? Arch Gynecol Obstet 2012; 285: 291-295
5) Mazouni C, Porcu G, Cohen-Solal E, et al. Maternal and anthropomorphic risk factors for shoulder dystocia. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85: 567-570
6) Geary M, McParland P, Johnson H, et al. Shoulder dystocia − is it predictable? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 62: 15-18
7) Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 476-480
8) Acker DS, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. Obstet Gynecol 1985; 66: 762-768
9) Gherman RB. Shoulder dystocia: an evidence-based evaluation of the obstetrical nightmare. Clinical Obstet Gynecol 2002; 45: 345-362
10) Stitely ML, Gherman RB. Shoulder dystocia: Management and documentation. Semin Perinatol 2014; 38: 194-200
11) Lok ZL, Cheng YK, Leung TY. Predictive factors for the success of McRoberts' manoeuvre and suprapubic pressure in relieving shoulder dystocia: a cross-sectional study. BMC Pregnancy Childbirth 2016; 16: 334
12) Gherman RB, Goodwin TM, Souter I, et al. The McRoberts' maneuver for the alleviation of shoulder dystocia: how successful is it? Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 656-661
13) Spain JE, Frey HA, Tuuli MG, et al. Neonatal morbidity associated with shoulder dystocia maneuvers. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 353.e1-5
14) Michelotti F, Flatley C, Kumar S. Impact of shoulder dystocia, stratified by type of manoeuvre, on severe neonatal outcome and maternal morbidity. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2018; 58: 298-305
15) Hoffman MK, Bailit JL, Branch DW, et al. A comparison of obstetric maneuvers for the acute management of shoulder dystocia. Obstet Gynecol 2011; 117: 1272-1278
16) Dall' Asta A, Ghi T, Pedrazzi G, et al. Does vacuum delivery carry a higher risk of shoulder dystocia? Review and meta-analysis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 204: 62-68
17) Palatnik A, Grobman WA, Hellendag MG, et al. Predictors of shoulder dystocia at the time of operative vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 624.e1-5
18) Sentilhes L, Senat MV, Boulogne AI, et al. Shoulder dystocia: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 203: 156-161
19) Lerner H, Durlacher K, Smith S, et al. Relationship between head-to-body delivery interval in shoulder dystocia and neonatal depression. Obstet Gynecol 2011; 118: 318-322

クリニックにおける早産予防頸管ペッサリー療法の意義の検討

Advantages of Cervical Pessary to Reduce Preterm Birth at Private Clinic.

柴野 あゆみ[1)] 尾崎 康彦[2)] 水野 涼子[1)]
Ayumi SHIBANO Yasuhiko OZAKI Ryoko MIZUNO
岡村 尚子[1)] 岡村 誠[1)]
Naoko OKAMURA Makoto OKAMURA
松澤 克治[3)] 杉浦 真弓[4)]
Katsuji MATSUZAWA Mayumi SUGIURA

岡村産科婦人科[1)]，名古屋市立西部医療センター 産婦人科[2)]，安城更生病院 産婦人科[3)]
名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科[4)]

[1)] Okamura Obstetrics and Gynecology Clinic
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City West Medical Center
[3)] Department of Obstetrics and Gynecology, Anjo Kosei Hospital
[4)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

【概要】 早産数を減らすためには早産ハイリスク症例に予防的に介入する必要があり、子宮頸管長が短縮した症例に頸管ペッサリーを挿入する方針が報告されている[1) 2)]。低侵襲で入院管理の必要がない頸管ペッサリー療法は産科一次施設にも適した治療法と考えられ、2019年3月より当クリニックでも導入したためその使用効果を報告する。

子宮頸管長が妊娠25週未満で30㎜以下、妊娠25週以上35週未満で25㎜以下に短縮し、規則的な子宮収縮がなく前置胎盤でない単胎の妊婦を頸管ペッサリー療法の院内適応基準とした。1年間に妊娠管理した1122例中115例が適応基準に該当、外来担当医が文書で説明し同意された方に頸管ペッサリーを挿入した。頸管ペッサリー療法を行った46例を挿入群、それ以外を非挿入群として検討した。

挿入群、非挿入群間で母体搬送数、入院数、入院期間、早産率に有意差はなく、診断時妊娠週数は挿入群で有意に早かった。そこで診断時妊娠週数毎に検討したところ、妊娠27週以下で子宮頸管長が短縮した症例では挿入群で有意に入院症例数が少なかった。

頸管ペッサリー挿入時の子宮頸管長は平均23.0mm（13.0-29.5mm）、妊娠週数平均28週3日（19週2日-34週2日）であり、挿入前後に自院入院管理した6例と母体搬送した3例以外の37例は出産まで外来管理できた。早産が6例あり、うち4例が妊娠36週での早産であった。本治療法導入前後それぞれ1年間の切迫早産による入院および母体搬送、分娩週数、児の出生体重を比較したが有意差はなかった。

今回の検討で、当院においても子宮頸管長短縮症例に対し頸管ペッサリー療法が有用である可能性が示唆された。しかし、頸管ペッサリーを挿入した状態で頸管長短縮が進んだ症例や破水した症例があったことから、頸管ペッサリーのみでは切迫早産を治療できない可能性があり、他の治療法の併用が必要と思われた。

連絡先：
柴野 あゆみ
医療法人清風会 岡村産科婦人科
〒447-0879 愛知県碧南市沢渡町29
TEL：0566-41-2726 FAX：0566-48-4859
E-mail：shibano@okamura-clinic.or.jp

Key Words **:** *cervical pessary, preterm birth prevention, short cervical length, singleton pregnancy, tocolysis*

緒　言

NICU を持たない産婦人科単科の一次施設では、早産が予測される症例は周産期センターへ母体搬送する必要があるため、早産リスクのある症例に対する慎重な管理が必要とされる。産婦人科診療ガイドライン産科編 2020[3]によると、頸管無力症と診断されたあるいは強く疑われた場合には、慎重な経過観察もしくは予防的頸管縫縮術を行うことが求められるが、頸管縫縮術には前期破水などの合併症があることから適応症例は限定される。また、子宮収縮抑制薬の長期投与には慎重であるべきともされており[4) 5)]、早産リスクがあれば全例周産期センターへ搬送するという方針では限られた病床を有効利用する上で好ましくない。そこで頸管長短縮症例[6) 7)]に対し、極力侵襲が少なく効果の高い治療法が求められ、黄体ホルモン腟錠やペッサリー療法が日本国内でも検討されている[8) 9)]。しかし、海外では Augustin らが 2020 年に 12 研究のメタ解析で、無症状の子宮頸管長短縮症例に対する頸管ペッサリーは 34 週未満の早産予防や児の予後改善に寄与しないと報告した[10)]。また、スペインの Pratcorona らにより、切迫早産の症状が落ち着いた後頸管長が短い症例を対象としたペッサリー療法は、妊娠 34 週未満の早産率は改善しないが妊娠 37 週未満の早産や pPROM リスクを減らし、切迫早産治療のための再入院率を減少させたと報告されている[11) 12)]。低侵襲で症例を選べば有用と期待されるこの治療法について、日本国内での有用性の検討を進めていく必要がある[13)]。

年間約 1100 件の分娩を担う当クリニックにおいて、妊娠経過中に子宮頸管長が短縮した症例に対し、頸管ペッサリー療法を選択肢の一つに加えて 1 年が経過したため、同治療を行った症例について使用効果を検討した。

方　法

2019 年 3 月から 1 年間に当クリニックで妊娠管理を行った妊婦のうち、院内適応基準に該当した症例に文書で説明し、希望された患者に図 1 のように頸管ペッサリーを挿入した。頸管

図 1　頸管ペッサリー　経腟超音波検査写真
頸管長が短縮した症例に頸管ペッサリーを挿入した後、経腟超音波検査で位置を確認する。ペッサリー（白矢印）で頸管を支えている部分まで funneling がみられるが、39 週 0 日まで妊娠継続できた。

ペッサリー挿入の院内適応基準は以下の通りとした。適応：単胎妊娠で、妊娠 25 週未満で子宮頸管長が 30㎜以下、妊娠 25 週以上 35 週未満で子宮頸管長が 25㎜以下。要約：破水や絨毛膜羊膜炎、子宮頸管炎がないこと、子宮頸部悪性腫瘍がないこと、有痛性の規則的な子宮収縮を伴わないこと、子宮手術の既往がないこと（円錐切除は除く）、前置胎盤でないこと、当院へ定期的な通院が可能であること、胎児が生存していること、患者が文書で同意していること。

有効性を評価する目的で、頸管ペッサリー導入後 1 年間に外来診療で測定した子宮頸管長が短かった 115 例を頸管ペッサリー挿入群、非挿入群に分けて母体搬送、早産、児の出生体重、診断時妊娠週数について後方視的に検討した。また、有意差のみられた診断時妊娠週数について再検討した。同期間と治療導入前の 2018 年 3 月から 2019 年 2 月それぞれ 1 年間の切迫早産による母体搬送例、入院症例を後方視的に抽出し、一部の検討項目に関して比較検討した。ペッサリー挿入に伴う有害事象や患者満足度を評価する目的で後にアンケート調査を実施した。

統計学的処理は Welch-T 検定、Fisher 検定またはカイ二乗検定を用い、$P<0.05$ をもって有意差ありとした。なお、本研究は院内倫理委

員会より承認を得ている。

結　果

検討期間の症例（1122 例）のうち、頸管長短縮を認めたものが 115 例、そのうち頸管ペッサリーを挿入した 46 例を挿入群、それ以外を非挿入群として検討した。頸管長短縮の基準は院内ペッサリー適応基準と同様で、妊娠 25 週未満で 30㎜以下、妊娠 25 週から 35 週未満で 25mm 以下とした。表 1 に示した通り、頸管ペッサリー挿入時の子宮頸管長は 22.0（13–29.5）㎜、妊娠週数は平均 28 週 3 日（19 週 1 日–34 週 1 日）、平均入院期間は 2.1（0–31）日間であった。経産婦は 28 例 60.9％で、非挿入群の 31 例 44.9％と比較すると頸管ペッサリー療法を希望する頻度が高かった。挿入群に早産既往者はいなかったが、切迫早産治療を受けた既往が 16 例にあった。分娩週数は平均妊娠 38 週 3 日で、頸管ペッサリー抜去後分娩までは平均 12 日間、出生体重平均 2975（1665–3562）g であった。ほぼ全例に塩酸リトドリンの内服を併用し、入院管理とした症例は塩酸リトドリン点滴も行った。ペッサリーを挿入した 46 例中早産は 6 例で、うち 36 週未満の早産は 2 例であった。母体搬送数、入院数、平均入院期間、早産率、妊娠 34 週未満の早産率については有意差が認められなかったが、診断時妊娠週数は頸管ペッサリー群で有意に早かった。そこで頸管長短縮を確認した週数毎に再検討したところ、表 2 の通り、妊娠 27 週以下で短縮した 27 例において、頸管ペッサリー群で有意に入院数が少なく、母体搬送についても少ない傾向がみられた。

また、対象期間中に妊娠高血圧症候群や子宮内胎児発育遅延など医原的早産を除いた切迫早産後の早産が 31 例あり、頸管ペッサリーの有無で比較すると、治療を行った症例は児の出生体重や分娩週数が大きいという傾向があった（表 3）。

治療による有害事象は帯下増加のみで、挿入後の強い疼痛や子宮破裂、強出血などはみられなかったが、ペッサリー抜去前に妊娠 36 週で破水した症例が 2 例あった。また、後にペッサ

表 1　頸管長短縮症例の比較

ペッサリー使用	あり	なし	検定
症例数	46	69	
平均年齢	30.9	29.8	N.S.
経産婦	28（60.9％）	31（44.9％）	P＜0.05
母体搬送数	3（6.5％）	8（11.6％）	N.S.
入院症例数	9（19.6％）	11（15.9％）	N.S.
平均入院期間（日）	2.1	2.1	N.S.
早産数	6（13.0％）	9（13.0％）	N.S.
36 週未満の早産数	2（4.3％）	6（8.7％）	N.S.
34 週未満の早産数	1（2.2％）	3（4.3％）	N.S.
平均出生体重（g）	2939	2927	N.S.
頸管長（mm）	22	22.7	N.S.
診断時週数	28 週 1 日	31 週 0 日	p<0.05

表 2　頸管長短縮症例の比較（妊娠 27 週以下）

ペッサリー使用	あり	なし	検定
症例数	16	11	
平均年齢	31.2	30	N.S.
母体搬送数	2（12.5％）	5（45.4％）	N.S.
入院症例数	2（12.5％）	6（54.5％）	p＜0.05
平均入院期間（日）	2.0	6.6	N.S.
早産数	3（18.8％）	2（18.2％）	N.S.
36 週未満の早産数	1（4.3％）	2（18.2％）	N.S.
34 週未満の早産数	0	0	―
平均出生体重（g）	2974	2888	N.S.
頸管長（mm）	25	25.7	N.S.
診断時週数	23 週 4 日	24 週 1 日	N.S.

表 3 切迫早産や前期破水後に早産となった症例の比較（中央値）

	ペッサリーあり	ペッサリーなし	検定
	5 例	27 例	
年齢	30–38（32）	23–38（30.5）	N.S.
分娩時週数	32 週 3 日 –36 週 4 日（36 週 3 日）	25 週 1 日 –36 週 6 日（36 週 3 日）	N.S.
出生体重（g）	1665–3010（2479）	734–2986（2518）	N.S.
36 週未満	1 例（25%）	14 例（55.5%）	N.S.
母体搬送	1 例（25%）	15 例（56%）	N.S.
帝王切開	1 例（25%）	8 例（31%）	N.S.

※周産期センターに母体搬送となった症例を含む

リー療法を受けた患者に行ったアンケートでは、全例が「次回妊娠時に頸管長が短縮した場合、頸管ペッサリー療法を受けたいか」「子宮頸管長が短縮した方にペッサリー療法を勧めたいか」という項目に「そう思う」と回答した。

2018 年 3 月から 2019 年 2 月の頸管ペッサリー導入前 1 年間と 2019 年 3 月から 2020 年 2 月ペッサリー導入後 1 年間の比較を表 4 に示す。妊娠管理数は 1084 例と 1122 例、分娩件数は 1046 例と 1044 例。母体年齢、分娩時週数、出生体重に有意差はなかった。同期間の切迫早産による母体搬送および入院症例を表 5、表 6 に示す。頸管ペッサリー導入後の切迫早産による母体搬送数は 22 件であり、導入前の 1 年間の 25 件及び 2014 年から 2019 年の年間平均 24（19–29）件と比較し、頸管ペッサリー導入により母体搬送を有意に減少させたとは言えなかった。搬送した児の出生体重および分娩週数に有意差はなかった。また、切迫早産で入院となった症例は導入前 25 例、導入後は 33 例であった。入院日数の中央値はそれぞれ 6 日間、出生体重は 2926g と 2942g であり、それぞれに有意差は認めなかった。

表 4 頸管ペッサリー療法導入前後 1 年間の比較

観察期間	2018 年 3 月～2019 年 2 月	2019 年 3 月～2020 年 2 月	検定
妊娠管理数	1084	1122	
分娩件数	1046	1044	
年齢	29.6（18–46）	30.5（18–47）	N.S.
経産回数	1.71（0–6）	1.75（0–6）	N.S.
分娩時週数	39 週 3 日（36 週 0 日 –41 週 6 日）	39 週 1 日（36 週 0 日 –41 週 4 日）	N.S.
出生体重（g）	3016（2042–4214）	3015（1956–4042g）	N.S.

表 5 切迫早産による母体搬送症例（中央値）

観察期間	2018 年 3 月～2019 年 2 月	2019 年 3 月～2020 年 2 月	検定
母体搬送	26	22	N.S.
搬送時週数	21 週 5 日 –35 週 3 日（31 週 6 日）	23 週 0 日 –35 週 6 日（32 週 5 日）	N.S.
分娩時週数	25 週 1 日 –40 週 0 日（35 週 3 日）	23 週 6 日 –40 週 3 日（35 週 1 日）	N.S.
出生体重（g）	763–3650（2223）	586–3490（2111）	N.S.
ペッサリー挿入	0	2	

表 6 切迫早産による入院症例（中央値）

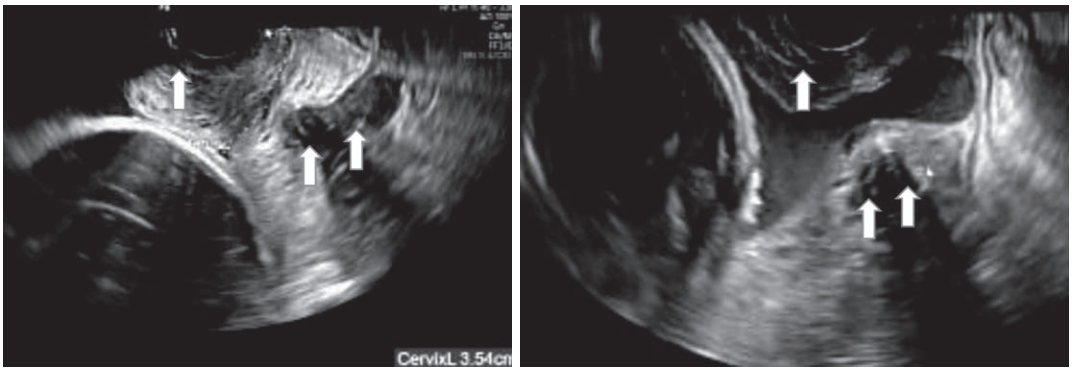
観察期間	2018 年 3 月～2019 年 2 月	2019 年 3 月～2020 年 2 月	検定
入院	25	33	N.S.
年齢	19 – 37（29.0）	20 – 39（30.0）	N.S.
入院時週数	23 週 3 日 –36 週 5 日（33 週 0 日）	22 週 5 日 –36 週 0 日（31 週 2 日）	N.S.
入院日数（日）	1–31（6）	2–39（6）	N.S.
分娩時週数	35 週 1 日 –40 週 5 日（38 週 4 日）	26 週 0 日 –40 週 3 日（38 週 1 日）	N.S.
出生体重（g）	2028–3398（2926）	737–3698（2942）	N.S.
ペッサリー挿入	0	9	

考　察

今回の検討により、子宮頸管長短縮症例を早い妊娠週数で見つけ、予防的に頸管ペッサリーを挿入することにより、入院管理する切迫早産症例を減らすことができる可能性が示唆された。産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 に、全妊婦を対象として妊娠 18 ～ 24 週頃に経腟超音波検査にて子宮頸管長を測定する（推奨度 C）と明記されており、早産ハイリスク症例[14]を抽出し、必要な症例に頸管ペッサリーを挿入して早産を予防する方針は妥当と考えられる。しかし、頸管ペッサリー療法について説明する上で、同治療が保険適応外であることは患者さんが方針を選択する上で少なからず障壁となっていた。患者さんに治療開始後不安なく過ごしてもらうためにも、今後検討を重ね日本で早産を予防する上で適切な治療法[15]であるのかどうか効果判定を行っていく必要がある。

検討を始めた当初は早産や母体搬送数の減少を目的としていたが、検討内では頸管ペッサリー療法が早産や母体搬送を有意に減らすという結果は得られなかった。その理由として、症例数が少ないことや患者が希望しない場合は他の治療方針を選択できるという条件がバイアスとなっている可能性がある。同期間に切迫早産により母体搬送し妊娠 36 週未満の早産になった 15 例中頸管ペッサリー挿入症例は 1 例のみであったことや、早い週数から頸管長が短縮した症例では頸管ペッサリー群で入院数が有意に少なく、母体搬送も少ない傾向がみられたことから、頸管長短縮症例に頸管ペッサリーを挿入することで、クリニックで分娩管理可能な週数まで妊娠継続できた症例が複数あったと考えられた。個々の症例については、ペッサリー挿入後に腟内や外陰部の違和感等を訴えたケースはなく、有害事象は帯下増加のみであった。また切迫早産で入院した 2 日後に結婚式を挙げられた例や、切迫早産で長期入院をした既往があっても今回妊娠中は子供の世話をしながら自宅で過ごすことができた症例が複数あり、産後入院中のアンケートで同治療を受けて大変良かったという感想が多くあった。アンケート調査の詳細な検討は今後の課題ではあるが、患者満足度が高く不利益が少ない治療法であると言える。

クリニックでは患者側、医療者側双方より正常妊娠、正常分娩が求められることから、頸管ペッサリー療法のように手技が容易で有害事象が少なく、患者満足度の高い治療法は大変有用である。しかし、ペッサリーを挿入した状態で胎胞形成した症例（図 2）や妊娠 36 週に破水



妊娠25週5日　頸管ペッサリー挿入後6週間　　妊娠29週4日　妊婦健診で胎胞形成を確認

※　⇧　部分がペッサリー

図 2　ペッサリー挿入中に胎胞を形成した症例

23 歳初産、妊娠 20 週 3 日に頸管長 24.2㎜で頸管ペッサリー（白矢印）を挿入、以後外来管理し妊娠 29 週 4 日妊婦健診でクスコ診にて胎胞を確認し周産期センターへ母体搬送。胎胞が頸管内にある状態で妊娠 33 週 6 日退院、妊娠 39 週クリニックで出産した。

した症例があったことから、子宮収縮が増強すれば分娩進行を止められない可能性があり、塩酸リトドリンや酸化マグネシウム製剤などの子宮収縮抑制剤やプロゲステロン製剤など、他の治療法の併用が必要だと思われた。

結　語

頸管ペッサリー療法は低侵襲で治療中の有害事象も少なく、クリニックにおける早産予防の選択肢として適すると考えられた。しかし頸管ペッサリーのみでは早産を予防するに不十分である場合があり、挿入後の慎重な頸管長の観察や他の治療法との併用の選択が必要となることが示唆された。

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。

参考文献

1) 尾崎康彦．子宮頸管ペッサリーによる切迫早産治療法．日産誌　2018；70(11)：2213-2217
2) Gabriele S, Giuseppe M M, Antonia G, et al. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length. A randomized clinical trial JAMA 2017; 318: 2317-2324
3) 産婦人科診療ガイドライン産科編2020．日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会(編)．2020；CQ301，302：132-141
4) 大槻克文．切迫早産の薬物療法．産科と婦人科 2020；1(87)：61-67
5) James PN, Helen MW, Therese D. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014 Feb5;(2)
6) Bohiltea RE, Munteanu O, Turcan N, et al. A debate about ultrasound and anatomic aspects of the cervix in spontaneous preterm birth. J Mes Life 2016; 9(4): 342-347
7) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fatal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567-572
8) 中井章人，桑原慶充．切迫早産と黄体ホルモン．最新女性医療　2019；6(1)：18-23
9) 最上晴太，近藤英治．子宮頸管無力症の管理．産科と婦人科　2020；1(87)：17-22
10) Augustin C, Roberto R, Kypros H. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020(2)
11) Pratcorona L, Goya M, Merced C, et al. Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized control trial. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jul; 219(1): 99.e1-99.e16
12) Merced C，Goya M，Pratcorona L，et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2019 Jul; 221(1): 55.e1-55.e14
13) 熊谷恭子，杉浦真弓，尾崎康彦．切迫早産のペッサリー療法．産科と婦人科　2020；1(87)：68-73
14) Shiozaki A, Satoshi Y, Masao N, et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. J Obstet Gynecol Res 2014; 40: 53-61
15) 大槻克文．早産予防管理の動向．日周産期・新生児会誌　2020；56(1)：1-22

非妊娠時 BMI 40 以上の高度肥満妊婦の妊娠・分娩管理

Obstetrical management of severely obese pregnant women

松井 真実 Mami MATSUI
戸田 繁 Shigeru TODA
藤倉 舞 Mai FUJIKURA
黒田 啓太 Keita KURODA
板東 眞有子 Mayuko BANDO
花谷 茉也 Maya HANATANI
中村 拓斗 Takuto NAKAMURA
廣渡 平輔 Heisuke HIROWATARI
傍島 綾 Aya SOBAJIMA
藤木 宏美 Hiromi FUJIKI
深津 彰子 Akiko FUKATSU
菅沼 貴康 Takayasu SUGANUMA
鈴木 崇弘 Takahiro SUZUKI

安城更生病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Anjo Kosei Hospital

【概要】 ［目的］一般に非妊娠時 body mass index（BMI）35 以上を高度肥満とすることが多いが、これを大きく上回る高度肥満妊婦の管理にはしばしば難渋する。非妊娠時 BMI ≧ 40 の高度肥満妊婦につき、妊娠・分娩管理上の特色を明らかにするべく本研究を行った。［方法］2015 年 1 月から 2019 年 3 月に当院で分娩となった、非妊娠時 BMI ≧ 40 の高度肥満妊婦（超高度肥満群）22 例につき、母体背景および妊娠・分娩経過を後方視的に検討した。またこの 22 例を、同時期に分娩となった非妊娠時 BMI 35 以上 40 未満の症例（高度肥満群）56 例と比較した。［成績］対象 22 例のうち、15 例（68%）が内科疾患を合併し、11 例（50%）が社会経済的リスクを有していた。15 例（68%）に栄養指導が行われ、妊娠中の体重が減少または 5kg 未満の増加にとどまった症例は 16 例（73%）であった。分娩方式は 14 例（64%）が帝王切開であった。3 例で脊髄くも膜下麻酔不能のため全身麻酔に変更となった。帝切症例全例に術後抗凝固療法を行い、11 例（79%）に皮下ドレーンを留置した。産褥期合併症は皮下感染の 1 例のみであった。出生児 23 児のうち、出生体重が 1.5SD 以上の児は 5 例（22%）、NICU 入院は 8 例（35%）であった。超高度肥満群と高度肥満群との間に有意差のあった項目は、年齢（29.6 歳対 33.1 歳）、内科疾患合併（68%対 23%）、高血圧合併（64%対 23%）、社会経済的リスク（50%対 18%）、経腟分娩における初産婦の割合（0%対 44%）、麻酔科医による麻酔実施（64%対 16%）であった。［結論］非妊娠時 BMI ≧ 40 の高度肥満妊婦は、より軽度の肥満妊婦と比較しても、医学的、社会的リスクを抱える症例が有意に多かった。その妊娠・分娩においては、他科との連携ならびに多職種の関与により、きめ細かい管理が必要であると考えられた。

Key Words **:** *pregnancy, obesity, cesarean delivery, postoperative complication*

連絡先：
松井 真実
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：m.mami.omh@gmail.com

緒 言

日本における肥満女性は、近年減少傾向にあるものの、20 歳以上では年齢が上がるにつれてその率は増加傾向にある [1]。妊娠年齢の上昇

にともない、今後肥満妊婦が増加していくと考えられる[2]。肥満妊婦には妊娠期間中の重篤な合併症が起こりやすく、児の長期的な合併症や死亡率も上昇する[3]。一般に非妊娠時 body mass index（BMI）≧ 35 kg/m^2 を高度肥満とすることが多いが[4]、日常診療上、これを大きく超える高度肥満妊婦の管理には難渋することがある。しかし、高度肥満妊婦の周産期管理に関する報告は多くみられるものの、その中でもさらに肥満度の高い妊婦に限定して検討した報告は少ない。

今回我々は、非妊娠時 BMI ≧ 40 の高度肥満妊婦につき、妊娠・分娩管理上の特徴を明らかにするべく、自験例につき後方視的検討を行ったので報告する。

方　法

2015 年 1 月から 2019 年 3 月に当院で分娩となった症例は 5,605 例であった。このうち、非妊娠時 BMI ≧ 40 の高度肥満妊婦（超高度肥満群）は 22 例（0.4％）、BMI 35 以上 40 未満の症例（高度肥満群）は 56 例（1.0%）であった。超高度肥満群 22 例を対象に母体背景、妊娠経過・管理、分娩経過・管理、児の転帰を診療録から後方視的に検討した。母体背景のうち、社会経済的リスクについては、妊娠中に医療ソーシャルワーカーによる介入が行われた症例とした。なお当院では、妊娠初期における質問票で、未婚、不妊治療、育児支援者なし、経済的問題、精神疾患のうち該当項目が 1 項目以上あった場合に、看護師による面談を行い、その上で医療ソーシャルワーカーの介入を判断している。帝王切開症例については、麻酔実施科、麻酔方法、麻酔導入時間、執刀から児娩出までの時間、手術時間、術後合併症の有無を検討した。また、高度肥満群 56 例を対照として同様の検討を行い、超高度肥満群との比較検討も行った。

検定法は Fisher の直接確率検定および Student の t 検定を用い、p 値< 0.05 を以て有意とした。なお、今回の臨床研究にあたっては、安城更生病院治験審査委員会の承認を得て実施した。

成　績

両群の母体背景を表 1 に示す。平均年齢は超高度肥満群が 29.6 歳、高度肥満群が 33.1 歳であり、前者で有意に低かった。初産婦の割合、妊娠成立経過、多胎の割合は両群で差がなかった。内科疾患合併例は、超高度肥満群（15 例、68％）が高度肥満群（13 例、23％）より有意に多かった。特に超高度肥満妊婦において、高血圧合併率が有意に高かった。超高度肥満群の半数が医療ソーシャルワーカーの介入が必要な社会経済的リスクを抱えており、高度肥満群の 18％より有意に高かった。

妊娠経過・管理の比較を表 2 に示す。両群ともに高率に栄養指導の介入が行われていた。妊娠中の体重増加の平均値は、高度肥満群の 4.1kg に対し、超高度肥満群では 1.6kg であったが、有意差はなかった。超高度肥満群の 73％の症例において、妊娠中の体重増加は 5kg 未満もしくは減少であった。妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群の合併は両群間で有意差はなかった。

分娩経過・管理の比較を表 3 に示す。早産は超高度肥満群の 5 例（23％）にみられ、高度肥満群（4 例、7％）より高い傾向にあったが、有意差はなかった。超高度肥満群の早産例の分娩週数は 32–36 週で、理由は妊娠高血圧症候群が 3 例、陣痛発来および前期破水が 1 例ずつであった。研究期間内の当院の帝王切開率が 46％であったのに対し、それぞれの帝王切開率は超高度肥満群で 64％、高度肥満群で 68％とともに高値であった。分娩時出血量、同種血輸血、止血処置に有意差はなかった。クリニカルパスの期間を超える入院や再入院のあった症例は超高度肥満群で 1 例、高度肥満群で 3 例であり、理由はいずれも術後合併症であった。

経腟分娩の管理を表 4 に示す。超高度肥満群は 8 例全例経産婦であり、うち 3 例はオキシトシン点滴にて分娩誘発・促進されていた。高度肥満群では、18 例中初産婦は 8 例であり、誘発・促進した 4 例はすべて初産婦であった。また、吸引・鉗子分娩となった 3 例のいずれも初産婦であった。超高度肥満群の 8 例のうち 2 例において、外測法での胎児心拍モニタリングが

表 1 母体背景

	超高度肥満群（n=22）	高度肥満群（n=56）	P 値
年齢（歳）	29.6 ± 4.9	33.1 ± 5.2	0.008
非妊娠時 BMI（kg/m2）	44.0 ± 4.5	36.5 ± 1.4	—
初産婦	10（45%）	23（41%）	0.922
帝王切開歴	4（18%）	17（30%）	0.397
妊娠成立経過			
自然妊娠	20（91%）	47（84%）	0.719
一般不妊治療	2（9%）	8（14%）	0.716
ART 妊娠	0（0%）	1（2%）	1
多胎	1（5%）	1（2%）	0.487
内科疾患合併	15（68%）	13（23%）	＜ 0.001
高血圧 *	14（64%）	13（23%）	0.001
糖尿病 *	3（14%）	6（11%）	0.706
気管支喘息 *	1（5%）	4（7%）	1
精神疾患合併	2（9%）	4（7%）	1
社会経済的リスク	11（50%）	10（18%）	0.009
外国人	6（27%）	10（18%）	0.365

平均±標準偏差または症例数（%） * 重複あり

表 2 妊娠経過・管理

	超高度肥満群（n=22）	高度肥満群（n=56）	P 値
栄養指導	15（68%）	32（57%）	0.446
妊娠中の体重増加（kg）	1.6 ± 7.2	4.1 ± 5.5	0.154
体重増＜ 5kg or 体重減少	16（73%）	34（61%）	0.433
妊娠糖尿病	7（32%）	13（23%）	0.565
妊娠高血圧症候群	3（14%）	7（13%）	1

平均±標準偏差または症例数（%）

表 3 分娩経過・管理

	超高度肥満群（n=22）	高度肥満群（n=56）	P 値
分娩週数	37.1 ± 2.0	37.8 ± 2.3	0.146
早産	5（23%）	4（7%）	0.108
分娩方法			
自然経腟	8（36%）	15（27%）	0.295
吸引・鉗子	0（0%）	3（5%）	0.555
帝王切開	14（64%）	38（68%）	0.792
うち緊急帝王切開	3（14%）	13（23%）	0.535
分娩時出血量（mL）	787 ± 564	871 ± 544	0.555
同種血輸血	0（0%）	0（0%）	1
特殊な止血処置 *	0（0%）	1（2%）	1
入院延長、再入院	1（5%）	3（5%）	1

平均±標準偏差または症例数（%） * 子宮全摘

表 4　経腟分娩の管理

	超高度肥満群（n=8）	高度肥満群（n=18）	P 値
分娩週数	37.6 ± 2.6	38.2 ± 3.4	0.633
初産婦	0（0%）	8（44%）	0.031
分娩誘発・促進 *	3（38%）	4（22%）	0.635
吸引・鉗子分娩	0（0%）	3（17%）	0.529
児頭電極装着	2（25%）	0（0%）	0.086
肩甲難産	0（0%）	3（17%）	0.529
分娩時出血量（mL）	300 ± 85	516 ± 450	0.064

平均±標準偏差または症例数（%）　* オキシトシン点滴使用

表 5　帝王切開の管理

	超高度肥満群（n=14）	高度肥満群（n=38）	P 値
分娩週数	36.9 ± 1.6	37.6 ± 1.6	0.142
麻酔科医による麻酔	9（64%）	6（16%）	0.007
麻酔方法			
脊髄くも膜下麻酔	10（71%）	30（79%）	0.713
硬膜外＋脊髄くも膜下麻酔	1（7%）	7（18%）	0.423
全身麻酔	3（21%）	1（3%）	0.055
入室～麻酔導入までの時間（分）	19.4 ± 10.7	15.2 ± 11.3	0.223
≧ 30 分	2（14%）	3（8%）	0.602
執刀～児娩出までの時間（分）	9.0 ± 4.8	8.1 ± 5.2	0.584
手術時間（分）	52.3 ± 16.3	51.5 ± 29.4	0.126
分娩時出血量（mL）	1065 ± 530	1038 ± 507	0.164
術後抗凝固療法	14（100%）	29（76%）	0.092
皮下ドレーン留置	11（79%）	28（74%）	1
術後合併症	1（7%）	4（11%）	1

平均±標準偏差または症例数（%）

困難であり、児頭電極装着を要した。また肩甲難産については、高度肥満群の 3 例に生じたのに対し超高度肥満群では全例経産婦であり、発生例はなかった。

帝王切開は超高度肥満群が 14 例、高度肥満群が 38 例であった。その管理の比較を表 5 に示す。当院では帝王切開の麻酔は原則として自科麻酔で行っているが、麻酔の難易度や周術期リスクを考慮して麻酔科に麻酔を依頼した症例が、超高度肥満群では 9 例（64%）におよび、高度肥満群の 6 例（16%）より有意に多かった（p=0.007）。脊髄くも膜下麻酔困難のため全身麻酔に変更しての帝王切開となった症例は、超高度肥満群のうち 3 例（21%）、高度肥満群のうち 1 例（3%）であり、前者に多い傾向にあったが、有意差はなかった。入室から麻酔導入までの時間、執刀から児娩出までの時間、手術時間、分娩時出血量は両群間に有意差はなかった。超高度肥満群全例に術後抗凝固療法が実施され、11 例（79%）に皮下ドレーンが留置された。術後合併症は、超高度肥満群では皮下膿瘍の 1 例のみであったのに対し、高度肥満群では 4 例（皮下血腫 3 例、骨盤内感染症 1 例）であった。

児の転帰の比較を表 6 に示す。2 群間で出生体重、臍帯動脈血 pH、NICU 入院率には有意

表6 児の転帰

	超高度肥満群（n=23）	高度肥満群（n=57）	P 値
出生体重（g）	2881 ± 722	3150 ± 646	0.130
≧ 3500g	3（13%）	13（23%）	0.375
出生体重（SD）	0.47 ± 1.69	0.88 ± 1.27	0.307
≧ 1.5SD	5（22%）	14（25%）	1
臍帯動脈血 pH	7.315 ± 0.061	7.293 ± 0.073	0.231
NICU 入院	8（35%）	19（33%）	1
NICU 入院理由 *			
早産	3（13%）	3（5%）	0.347
呼吸障害	2（9%）	11（19%）	0.328
sleeping baby	2（9%）	0（0%）	0.080
低血糖	1（4%）	4（7%）	1
黄疸	1（4%）	1（2%）	0.494
新生児死亡、神経学的後遺症	0（0%）	0（0%）	1

平均±標準偏差または症例数（%） * 重複あり

差はなかった。超高度肥満群における NICU 入院理由の内訳は、早産が 3 例、呼吸障害・sleeping baby が各 2 例、低血糖・黄疸が各 1 例であった。新生児死亡に至った症例や神経学的後遺症が残った症例は、両群ともになかった。

考 察

日本肥満学会では、BMI 18.5 未満を「やせ」、18.5 以上 25 未満を「普通」、25 以上 35 未満を「肥満」、35 以上を「高度肥満」と定義している[4]。肥満妊婦は、自己申告による妊娠前体重を用いて算出した非妊娠時 BMI から上記基準と同様に定義される[5]。また、世界保健機関（WHO）は、BMI 30 以上を肥満と定義し、30 以上 35 未満を肥満 class I、35 以上 40 未満を class II、40 以上を class III と細分類している[6]。今回我々が比較検討したのは、WHO 分類の肥満 class II と class III に相当する。

肥満は糖尿病や高血圧、脂質異常症を合併することが多く、心筋梗塞や心不全などの心血管疾患とも関連する[3]。今回の検討で、超高度肥満群の妊婦の 68%が内科疾患を合併し、その率は高度肥満群より有意に高かった。合併していた内科疾患としては、高血圧、次いで糖尿病が多かった。また、超高度肥満群のうち 50%が社会経済的リスクを抱えており、これも高度肥満妊婦より有意に多かった。内科疾患担当科の医師はもとより、助産師・看護師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士、行政など多職種が周産期管理に関わることの重要性が示唆された。

妊娠中の体重増加の目標値については、厚生労働省の「健やか親子 21」、日本肥満学会の肥満症診断基準ともに、BMI ＞ 25 の肥満妊婦に関しては「個別対応（5kg 程度が一応の目安）」となっている[4][7]。しかし、肥満妊婦は正常体重妊婦と比較して妊娠中は推奨される体重増加よりも体重が増えやすいとされる[8]。今回の検討では、超高度肥満妊婦の 68%に栄養指導が行われ、妊婦健診と合わせ、積極的な体重管理が行われていた。妊娠初期に外来担当医より妊娠中の体重管理の重要性につき説明し、さらに栄養においては普段の食生活を詳細に聴取し、問題点を抽出したうえで食習慣の改善や献立の工夫等を栄養士より指導した。その結果、超高度肥満群における妊娠中の体重増加の平均値は 1.6kg であり、高度肥満群よりもむしろ少ない傾向にあった。超高度肥満群において、妊娠中の体重増加は 5kg 未満もしくは減少となっ

た症例が73％を占めた。妊娠早期からの積極的な介入・指導が行われ、妊婦も十分な自覚をもってこれに応えたことが、良好な体重管理につながったものと考えられた。今回の検討では体重増5kg未満の症例で分娩転帰が有意に改善したことを示すことはできなかったが、野口らは高度肥満妊婦の妊娠中の体重増加を7kg未満にコントロールすることで妊娠高血圧症候群の発症率や分娩時出血量を有意に低下させると報告しており[9]、体重増加を抑えることは意味があると考えられる。

高度肥満妊婦においては母体合併症や新生児合併症が増加するとされ、妊娠高血圧腎症が6.3％、妊娠糖尿病が9.5％、巨大児（出生体重＞4000g）が14.6％、満期での死産が25％と報告されている[3) 10) 11)]。今回の我々の検討では、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病の合併率は上記の報告よりも高かった一方、巨大児の割合は低く、死産や新生児死亡もなかった。また、母体・新生児の合併症に関し高度肥満群と超高度肥満群との間に有意差のある項目は認められなかった。高度肥満妊婦に対して十分な注意を以て妊娠・分娩管理を行えば肥満度の増加は母児の合併症を増加させないかどうかにつき、より多数の症例での検討が必要と思われる。

肥満妊婦は正常体重の妊婦に比べて、妊娠満期に自然陣痛発来する率が約50％と低く、分娩誘発を必要とする割合が約2倍と高いが[12)]、分娩誘発が失敗する率も約2倍高く、失敗率は肥満の程度が上がるほど上昇する[13)]。そのため帝王切開率は肥満の程度につれて上昇する[14)]。今回の検討において、帝王切開率は64％と高値であり、海外の61.4％という報告[10)]と同程度であったが、超高度肥満群と高度肥満群で帝王切開率に差を認めなかった。麻酔については、麻酔科に麻酔を依頼した症例が対照群より有意に多かった。これには、手術に先立って麻酔科に依頼した症例と、自科での脊髄くも膜下麻酔が不能のため急遽麻酔科に依頼した症例とが含まれる。また、麻酔科医にても脊髄くも膜下麻酔が困難であるため全身麻酔での手術となった症例もあった。肥満妊婦の帝王切開時には、麻酔関連の合併症が起こりやすい[3)]。麻酔科医数などの条件は各施設で異なるであろうが、超高度肥満妊婦の帝王切開については可能な限り麻酔科医による麻酔が望ましいと思われた。

肥満妊婦の術後の創部合併症の率はBMIの上昇につれて高くなることが報告されている[15) 16)]。また、分娩後の静脈血栓塞栓症のリスクも上昇するため、抗凝固療法や間欠的空気圧迫法が推奨されている[17)]。超高度肥満妊婦の帝王切開においては静脈血栓塞栓症の注意が必要であるが、今回の検討においては、術後の抗凝固療法と早期離床により、発症例はなかった。また、抗凝固療法による皮下出血への懸念から皮下ドレーンを多くの症例で留置した。これらの管理により、術後の合併症を皮下膿瘍の1例（ドレーン留置なし）のみにおさえることができた。

本研究において、非妊娠時BMI≧40の超高度肥満妊婦は、より軽度の肥満妊婦と比較しても、医学的、社会的リスクを抱える症例が多く認められ、また、自科麻酔による帝王切開が困難な症例が多かった。超高度肥満妊婦の妊娠・分娩管理にあたっては、他科との連携ならびに多職種の関与により、きめ細かい管理を行うことが肝要と考えられた。

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）厚生労働省健康局健康課．平成28年国民健康・栄養調査結果の概要．厚生労働省，2017
2）杉山 隆．肥満の女性について－妊娠に向けて．臨床栄養 2015；127（4）：532-535
3）Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. Mcgraw-Hill Education 2018; 936-947
4）肥満症診療ガイドライン作成委員会．肥満症診療ガイドライン2016．日本肥満学会 編：ライフサイエンス出版，2016
5）ガイドライン産科編2020作成委員会．CQ010 妊娠前の体格や妊娠中の体重増加量については？

日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会 編　産婦人科診療ガイドライン産科編2020　東京：日本産科婦人科学会事務局，2020；45-48
6) World Health Organization. Body mass index. https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi（2020年06月16日アクセス）
7)「健やか親子21」推進検討会．妊産婦のための食生活指針－「健やか親子21」推進検討会報告書．厚生労働省，2006
8) Endres LK, Straub H, McKinney C, et al. Postpartum weight retention risk factors and relationship to obesity at one year. Obstet Gynecol 2015; 125: 144–152
9) 野口聡一，菊池敬子，中田高公．非妊時BMI（body mass index）35以上の高度肥満妊婦の周産期予後．現代産婦人科　2015；64：81-84
10) Marshall NE, Guild C, Cheng YW, et al. The effect of maternal body mass index on perinatal outcomes in women with diabetes. Am J Perinatol 2014; 31: 249–256
11) Smid MC, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, et al. Maternal super obesity and neonatal morbidity after term cesarean delivery. Am J Perinatol 2016; 33: 1198-1204
12) Denison FC, Price J, Graham C, et al. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. BJOG 2008; 115: 720–725
13) Wolfe KB, Rssi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 128.e1-7
14) Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. Obstet Gynecol 2015; 125: 133–143
15) Conner SN, Verticchio JC, Tuuli MG, et al. Maternal obesity and risk of postcesarean wound complications. Am J Perinatol 2014; 31: 299–304
16) Smid MC, Kearney MS, Stamilio DM. Extreme obesity and postcesarean wound complications in the Maternal-Fetal Medicine Unit Cesarean Registry. Am J Perinatol 2015; 32: 1336-1341
17) ガイドライン産科編2020作成委員会．CQ004-2 分娩後の静脈血栓症（VTE）の予防は？　日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会 編　産婦人科診療ガイドライン産科編2020　東京：日本産科婦人科学会事務局，2020；13-17

当院の羊水注入・持続灌流の近況

Results of amnioinfusion and continuous perfusion at Nagoya 1st Red Cross.

朝比奈 録央 Rokuhiro ASAHINA
津田 弘之 Hiroyuki TSUDA
浅野 早織 Saori ASANO
荒木 甫 Hazjime ARAKI
黒柳 雅文 Masahumi KUROYANAGI
正橋 佳樹 Yoshiki MASAHASHI
江崎 正俊 Masatoshi ESAKI
奥原 充香 Michika OKUHARA
溝口 真以 Mai MIZOGUCHI
木村 晶子 Akiko KIMURA
夫馬 和也 Kazuya HUMA
西子 裕規 Yuki NISHIKO
栗林 ももこ Momoko KURIBAYASHI
手塚 敦子 Atsuko TEZUKA
齋藤 愛 Ai SAITOU
坂堂 美央子 Mioko HANDOU
廣村 勝彦 Katsuhiko HIROMURA
安藤 智子 Tomoko ANDOU
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 ,Nagoya 1st Red Cross

【概要】［緒言］当院では、流産・超早産期の前期破水（PROM）や、慢性早剥羊水過少症候群（CAOS）などの胎盤機能不全により、羊水過少となった患者に対し羊水注入・持続灌流を実施している。羊水過少により臍帯圧迫・四肢拘縮・肺低形成などの合併症が広く知られている。羊水注入・持続灌流を実施することで、羊水過少に伴う合併症の軽減が期待される。更に PROM 症例では、羊水持続灌流により子宮内のバクテリアや炎症性サイトカインが洗い流され、妊娠期間の延長に寄与する可能性があるという報告がある。本研究では、当院で実施した羊水注入・持続灌流の近況について検討した。［方法］2017 年 7 月 1 日 –2019 年 11 月 30 日に羊水過少となり、当院で羊水注入・持続灌流の実施を検討した妊娠 20–24 週の患者のデータを診療録より抽出した。その内、羊水注入・持続灌流を実施した症例を PROM 群と、CAOS・絨毛膜下血腫（SCH）群（以下 CAOS 群）にわけて検討した。［成績］上記期間に羊水注入・持続灌流を実施した患者は 12 例であり、PROM 群が 9 例、CAOS 群が 3 例だった。PROM 群の多くは、羊水検査所見より子宮内感染が示唆されていた。PROM/CAOS 発症から分娩までの日数は PROM 群では中央値 13 日（4–24 日）であり、CAOS 群では中央値 2 日（0–4 日）だった。また、CAOS 群は、全例が穿刺当日に緊満増強し分娩に至った。PROM 群の娩出理由は抑制困難な緊満が 5 例、臨床的絨毛膜羊膜炎が 3 例、胎児機能不全が 1 例だった。PROM を発症し羊水過少となったが、羊水注入・持続灌流を実施しなかった症例を 2 例認めた。どちらも PROM 発症から分娩までの期間は 5 日だった。新生児転帰は、新生児死亡 1 例、乳児死亡 2 例を認めた。慢性肺疾患は全例に認めた。関節拘縮となった症例は認めなかった。［結論］PROM 症例に対して羊水注入・持続灌流を実施することで、妊娠期間が延長する可能性が示唆された。SCH・CAOS などの子宮内に血腫を伴う症例では、羊水注入は妊娠期間の延長に有効ではなかった。

連絡先：
朝比奈 録央
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：rei11236364@gmail.com

Key Words **:** *Pregnancy, Amnio infusion, Amnio continuous perfusion, Premature rupture of the membranes (PROM), Chronic abruption oligohydramnions sequence (CAOS)*

緒　言

羊水過少の原因として前期破水（PROM）、胎盤機能不全（CAOS、妊娠高血圧症候群など）、胎児疾患（Potter 症候群、尿路奇形など）などがある。羊水過少により、臍帯圧迫・四肢拘縮・肺低形成といった合併症が起こる[1]。特に 16–26 週で羊水過少となると肺低形成のリスクが上昇する[2]。羊水過少例に羊水注入・持続灌流を実施することで、羊水過少に伴う合併症（臍帯圧迫、四肢拘縮、肺低形成など）のリスクが減少する可能性がある。

PROM を発症した妊娠女性のうち 40–50% が 1 週間で分娩に至り、80% が 14 日以内に分娩に至ったという報告がある[3][4]。そして、羊水過少を伴う PROM では、分娩までの期間が更に短く、臨床的絨毛膜羊膜炎の割合が高く、Apgar スコアの 1 分値が低値である[5]。羊水過少となった PROM 症例に羊水持続灌流を実施することで、子宮内のサイトカイン・バクテリアが洗い流され、子宮内感染の改善・予防をし、妊娠期間の延長に寄与する可能性があるという報告がある[6]–[9]。妊娠 22–25 週では新生児死亡率・合併症が多く、良い胎内環境で 1 週でも長く妊娠期間を延長することが新生児予後に大きく影響すると言われている[10][11]。

本研究では、近年当院で実施した羊水過少に対する羊水注入・持続灌流の成績ついて検討した。

方　法

当院では妊娠 18–24 週の羊水過少例に対して羊水注入・持続灌流を実施している。羊水過少の定義は、羊水最大深度（MVP）<2cm もしくは羊水指数（AFI）<5cm とした。羊水過少を確認後、経腹エコー下で 21G PTCD 針を用いて穿刺し、羊水注入もしくはカテーテル留置を行った。PROM 症例のみに羊水持続灌流を実施した。羊水注入・持続灌流には生理食塩水を用いた。

羊水注入量はエコーで確認しつつ処置中に決定し、200–300ml の生理食塩水の注入を行った。

羊水持続灌流の管理は以下のように実施した。

自然滴下で、子宮内に留置したカテーテルより生理食塩水を 70ml/hr で注入し、1hr 毎に in/out 量をそれぞれ計測し、（in）−（out）≧ 300ml となった場合に注入を中断した。再度、差が 300ml 以下になった時に注入を再開した。out の量はパッド重量を計測することにより確認した。

この目的はカテーテルが腹腔内や膣内に脱出しているケースを早期に発見するためである。

PROM の診断は、羊水流出所見とブロモチモールブルー（BTB）溶液を用いて判断した。PROM の診断が明らかではない症例では、羊水注入時にインジゴカルミンを注入し、膣内に留置したガーゼが変色することで PROM と診断した。

PROM と診断された症例にはセフメタゾールナトリウム 1g × 2 回 / 日を 1 週間点滴投与し、アジスロマイシン 1000mg を 1 回内服投与した。

CAOS は、①7 日以上続く出血源不明な性器出血　②出血出現時は羊水量正常　③破水を伴わない羊水過少、の 3 徴を満たすものとした。

臨床的絨毛膜羊膜炎の診断、胎児機能不全（NRFS）の所見、抑制困難な緊満増強を認めた場合に、治療を中止し分娩方向に切り替えた。

分娩方法は、早い週数であることや早期の娩出が望ましいことを考慮し帝王切開術（CS）を選択した。しかし、著しい分娩進行を認めた場合や患者が強い希望を訴えた場合には、経腟分娩（VD）を選択した。

処置を実施する前に、全症例から同意書を取得した。治療の概略、効果が完全に証明されていないが羊水過少に伴う合併症（臍帯圧迫・肺低形成など）の軽減・妊娠延長効果をもたらす可能性があることを説明した。特に妊娠 22 週未満の症例では、生存可能な 22 週まで妊娠延長をはかれる可能性が十分ではないこと、妊娠 22,23 週の新生児予後が良好ではないことを十分に伝えた。

今回 2017 年 7 月 1 日 –2019 年 11 月 30 日に羊水過少となり、羊水注入・灌流の実施を検討した妊娠 20–24 週の患者のデータを診療録より抽出し検討した。

本研究は名古屋第一赤十字病院倫理委員会の承認を得ている。(整理番号：2020・365)

成　績

上記期間中に羊水注入・持続灌流を実施した患者は12例であった。PROMが9例、SCH合併PROMが1例、CAOSが2例だった。SCH合併PROMとCAOSをまとめてCAOS群とし、PROM群と分けて検討とした。

各症例の詳細を表1に示す。PROM/CAOS発症から分娩までの日数はPROM群が中央値13日（4-24日）であり、CAOS群は中央値2日（0-4日）であった。CAOS群では、全例が穿刺同日に緊満増強し分娩に至った。PROM群の娩出理由は抑制困難な緊満が5例（症例1, 2, 4, 5, 9)、臨床的絨毛膜羊膜炎が3例（症例6-8)、胎児機能不全が1例（症例3）だった。

PROM群では入院時CRP、WBC、羊水中エラスターゼが高値なケースが多かった。

CRP、WBCの各症例の推移を図1・2に示す。CRPは症例ごとに共通する一定の変化を認めなかった。WBCは、多くの症例で処置後に値の低下を認め、分娩直前には上昇を認めた。

新生時転帰を表2に示す。PROM群では2例の新生児・乳児死亡を認め、CAOS群では1例乳児死亡を認めた。新生児・乳児死亡例は22,3週と早い週数であった。慢性肺疾患(CLD)は全例に認められた。しかし、酸素投与を必要としている症例はPROM群では7例中4例、CAOS群では2例中1例であった。関節拘縮を認めた症例はなかった。PROM群の3例、CAOS群の1例は後遺症を認めなかった。

続いて、PROMを発症し羊水過少となったが羊水注入・持続灌流を実施しなかった症例の詳細・新生児結果を表3・4に示す。症例Aは処置実施を検討中に緊満増強し分娩に至り、

表1　羊水注入・持続灌流実施症例の詳細

	PROM/CAOS発症週数	穿刺週数	羊水中エラスターゼ（μg/ml）	CRP［入院時］（mg/dl）	WBC［入院時］（/μl）	分娩週数	PROM/CAOS発症～分娩（日）	分娩方法	胎盤病理 CAM/臍帯炎（ステージ）
1	20週3日	20週3日	未検	3.76	12,500	22週2日	13	CS	2月3日
2	22週1日	22週2日	5.52	0.09	15,100	23週2日	8	CS	3月2日
3	21週5日	22週0日	39	1.4	11,700	23週2日	11	CS	1/0
4	21週2日	21週3日	25.3	1.13	11,700	23週2日	14	CS	0/0
5	23週0日	23週3日	未検	4.51	12,600	23週4日	4	VD	3月3日
6	21週4日	22週1日	未検	1.57	12,600	23週5日	15	CS	2月3日
7	21週4日	22週4日	未検	0.52	9,900	24週4日	21	CS	0/0
8	24週2日	24週2日	11.4	0.7	11,800	25週0日	5	CS	3月3日
9	22週4日	23週0日	91.9	4.25	14,800	26週0日	24	CS	3月3日
10	22週2日	22週2日	未検	5.53	15,800	22週2日	0	VD	3月3日
11	22週0日	22週4日	未検	2.94	19,800	22週4日	4	VD	3月2日
12	23週3日	23週5日	15.5	0.95	10,900	23週5日	2	VD	2/0

症例1-9：PROM群　症例10-12：CAOS群（症例10：SCH合併PROM　症例11-12：CAOS）
絨毛膜羊膜炎（CAM）の診断：Blanc分類　　臍帯炎の診断：中山分類

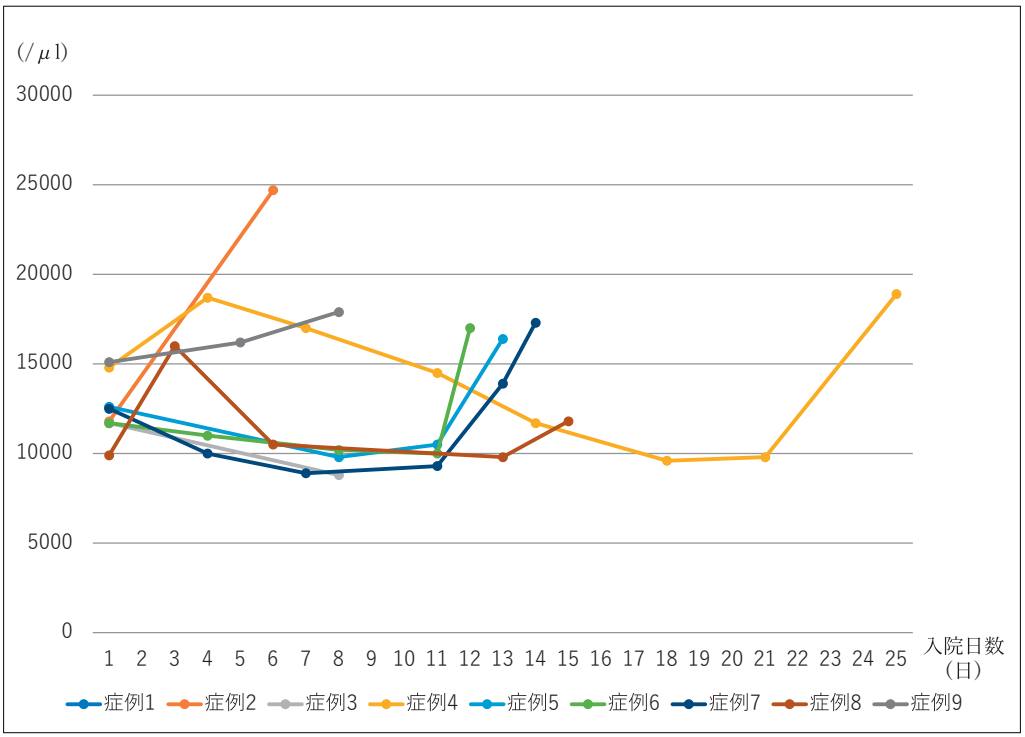


図 1　PROM 症例　WBC 推移

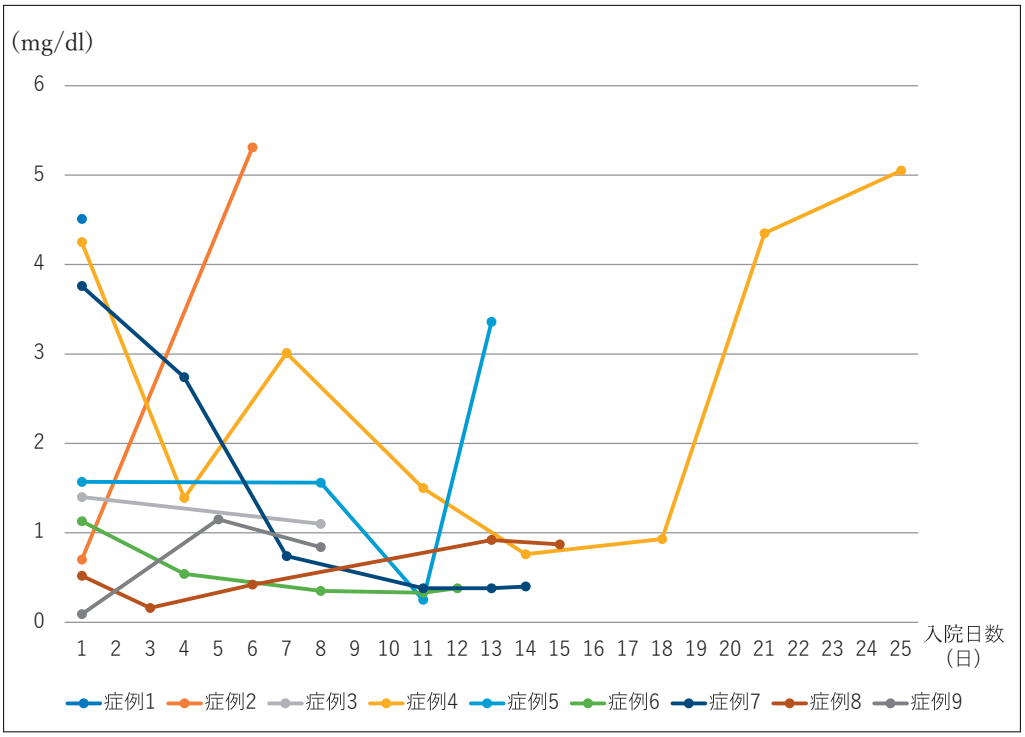


図 2　PROM 症例　CRP 推移

表 2 羊水注入・持続灌流実施症例の新生児結果

	性別	児体重（g）	Apgar score（1/5 分値）	臍帯動脈血ガス pH	転帰
1	女	460	0/2	7.359	分娩同日死亡
2	女	520	2 月 6 日	7.28	HOT 実施中（生後 27 ヶ月時点）
3	男	450	3 月 7 日	不測	生後 1 ヶ月未満死亡
4	男	520	4 月 6 日	7.373	後遺症無し（生後 11 ヶ月時点）
5	女	603	3 月 4 日	7.405	後遺症無し（生後 32 ヶ月時点）
6	女	600	4 月 7 日	不測	CPAP 実施中（生後 4 ヶ月時点）
7	女	495	2 月 6 日	7.34	後遺症無し（生後 16 ヶ月時点）
8	男	640	4 月 7 日	7.433	HOT 実施中（生後 17 ヶ月時点）
9	男	920	3 月 8 日	7.424	HOT 実施中（生後 7 ヶ月時点）
10	男	530	1 月 5 日	7.361	生後 6 ヶ月死亡
11	男	510	3 月 6 日	7.301	後遺症なし（生後 13 ヶ月時点）
12	男	700	1 月 2 日	7.379	HOT 実施中（生後 15 ヶ月時点）

症例 1–9：PROM 群　　症例 10–12：CAOS 群（症例 10：SCH 合併 PROM　症例 11–12：CAOS）
HOT：在宅酸素療法　　CPAP：持続的陽圧呼吸療法
慢性肺疾患は全例にあり。関節拘縮例はなし。

表 3 羊水注入・持続灌流非実施症例の詳細

	PROM 発症週数	羊水中エラスターゼ（μg/ml）	CRP［入院時］（mg/dl）	WBC［入院時］（/μl）	分娩週数	PROM 発症～分娩（日）	分娩方法	胎盤病理 CAM/ 臍帯炎（ステージ）
A	22 週 3 日	未検	0.21	9,900	23 週 1 日	5	CS	2/0
B	22 週 1 日	未検	0.27	6,200	22 週 6 日	5	VD	0/0

表 4 羊水注入・持続灌流非実施症例の新生児結果

	性別	児体重（g）	Apgar score（1/5 分値）	臍帯動脈血ガス pH	転帰
A	女	490	4 月 6 日	不測	後遺症なし（生後 23 ヶ月時点）
B	女	486	1 月 1 日	不測	HOT 実施中（生後 24 ヶ月時点）

慢性肺疾患は A・B 共にあり。関節拘縮例はなし。

図3 羊水灌流イメージ図

症例Bはカテーテル挿入を試みたが実施できず、再挿入を検討中に緊満増強し分娩に至った。PROM発症～分娩までの日数は、どちらも5日だった。両症例で慢性肺疾患は認めているが、在宅酸素療法を実施しているのは症例Aのみであった。

考　察

PROM、胎盤機能不全、胎児要因により羊水過少が引き起こされることがあり、それにより臍帯圧迫、四肢拘縮、肺低形成といった合併症が起こることが知られている[1)]。また、肺低形成は特に16–26週で羊水過少となると発症リスクが増加する[2)]。

羊水過少に対して、羊水注入・持続灌流を実施することで各種合併症のリスクの低下が期待される。更に、PROM症例に羊水持続灌流を実施することで、子宮内のサイトカイン・バクテリアを洗い流し、子宮内感染の改善・予防をし、妊娠期間の延長に寄与する可能性があるという報告がある[6)－9)]。

当院では18–24週の羊水過少例を対象として羊水注入・持続灌流を実施している。

当院の羊水注入・持続灌流の方法は上記に記載している通りである。パッド重量を定期的に計測しoutを測定する方法は、カテーテルに関連する問題を早期に発見するために行っている。カテーテルの先端が子宮内から抜去され腹腔内にとどまっているケースでは、注入水が腹腔内に貯留するためoutが0になる。また、膣内までカテーテルの先端が突出しているケースでは、注入水がそのまま膣外に排出されるためinとoutが一致する。このように、トラブルを早期に発見できるという利点がある。

他施設の羊水灌流方法は様々である。Tchirikovらは定期的にエコーで確認しながら100ml/hrで持続的に羊水灌流をしており[6)－9)]、TranquilliらやLocateliらはカテーテルを留置した後に24時間おきにエコーで確認し、羊水過少を認めた場合に生理食塩水を注入している[12) 13)]。パッド計測をすることでoutの量を計測する管理方法は当院独自の方法である。持続的に羊水灌流を実施しつつ、早期にカテーテルに関連する問題を発見できる点で優れていると考えられる。しかし、夜間も1時間おきにパッド計測をする必要があるため患者の負担が大きいという欠点がある。

妊娠中期のPROMは全妊娠の0.1–0.6%程度に発症する[14)－16)]。PROMを発症した妊娠女性のうち40–50%が1週間で分娩に至り、80%が14日以内に分娩に至ったという報告がある[3) 4)]。そして、羊水過少を伴うPROM症例は分娩までの期間が更に短いとEkinらは報告している[5)]。

当院において、妊娠20–24週で羊水過少となったPROM症例に対し羊水注入・持続灌流を実施したところ、PROM発症から分娩までの日数は中央値13日（4–24日）であった。PROMを発症し羊水過少となったが羊水注入・持続灌流を実施しなかった群では、PROM発症から分娩までの日数は5日だった。症例数は少数であるが、羊水注入・持続灌流を実施したPROM症例の9例中7例が、羊水注入・持続灌流非実施群よりPROM発症から分娩までの期間が長かった。また、エラスターゼが0.19μg/mlを超えるケースでは約70%が7日以内に娩出に至ったというデータがあるが[17)]、

PROM 群においてエラスターゼが高値であっても 7 日以上の妊娠期間の存続がはかれている症例がある。羊水注入・持続灌流が、PROM 症例の妊娠期間の延長に寄与した可能性が示唆される。

他施設での PROM に対する羊水注入・持続灌流に関する報告では、処置により PROM 発症から分娩までの日数が平均では 2 週間弱延長し、長期に及ぶものでは中央値 21 日に及ぶ妊娠期間の延長を認めたという報告がある。加えて、処置により PROM 発症 7 日以内に分娩となった患者が減少したとの報告もある[9) 13) 20) – 22)]。羊水注入・持続灌流の妊娠延長効果の信憑性を高める報告と考えられる。

羊水持続灌流により妊娠期間が延長する理由として、子宮内のサイトカイン・バクテリアを洗い流す効果を述べている論文がある[6) – 9)]。我々の研究での妊娠期間の延長も同様の理由が考えられる。CRP の推移に一定の変化を認めなかったが、WBC は多くの症例で羊水注入・持続灌流により減少を認めている。羊水持続灌流により子宮内のサイトカイン・バクテリアが洗い流され、炎症反応が改善した可能性が考えられる。しかし、分娩直前（緊満増強・臨床的絨毛膜羊膜炎の診断時）には WBC の上昇を認めており、羊水持続灌流を中止し分娩方針に切り替える時期の推測に WBC が有用である可能性がある。

CAOS は慢性的な出血に引き続き羊水過少となる疾患であり、1988 年に Elliot らによって報告された。一般に周産期予後は不良で初回出血の週数が早いほど予後が悪い。初回出血を 20 週未満に認めた場合、周産期死亡率は 43% に至り、20 週以降の発症の場合でも周産期死亡率は 10% との報告がある。SCH は CAM や破水の原因となり、長期化すると慢性早剥となる症例が存在する[23)]。そして、慢性早剥のうち 60% 程度が CAOS に移行すると報告されている[24)]。Harris は慢性早剥の病態として、静脈性出血により羊膜、絨毛膜と脱落膜の間が剥離し血腫が形成され、剥離面が拡大せずに胎盤の辺縁に血腫が限局すると言及し、急速墜娩を必要とする動脈性出血による急性の胎盤早期剥離とは異なるとしている[25)]。急性の胎盤早期剥離の場合では緊急帝王切開術が対処方法となるが、CAOS に関してはこれまでに有効な治療方法は報告されていない。

今回、当院で CAOS、SCH 合併 PROM に対し羊水注入実施したところ、全例が同日に緊満増強し娩出に至っている。CAOS に対して羊水注入を実施した報告は、PubMed を検索した限りでは過去に認めていない。CAOS、もしくは血腫存在下で羊水穿刺を実施することが刺激となり、緊満増強を引き起こす可能性が示唆される。この事は、羊水注入・持続灌流を実施する際に、事前に有効もしくは不適切な症例を判断する上で重要な指針となりうる可能性がある。

本研究では新生児結果を検討するには症例数が十分ではなかった。

妊娠中期では 1 週間でも妊娠期間を延長することが新生児予後の改善に大きく影響する[18) 19)]。羊水灌流により妊娠期間を延長することで新生児転帰が改善したという報告もある[12)]。今後症例数を増やし、当院でも羊水注入・持続灌流が新生児予後に及ぼす影響について検討する必要がある。

結論であるが、羊水注入・持続灌流を実施した PROM 群では PROM 発症～分娩までの日数の中央値が 13 日（4–24 日）であった。羊水注入・持続灌流が妊娠期間の延長に寄与した可能性がある。SCH・CAOS といった子宮内に血腫を伴う症例では、羊水注入は妊娠期間の延長に有効ではなかった。

利益相反について

今研究に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

1）Winn HN,Chen M,Amon E,Leet TL,et al.Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtremester rupture of amniotic

membranes-A critical analysis.Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1638-44.
2) van Teeffelen AS,van der Ham DP,Oei SG,et al.The accuracy of clinical parameters in the prediction of perinatal pulmonary hypoplasia secondary to midtrimester prelabour rupture of fetal membranes :a meta-analysis.European Journal of Obstetrics,Gynecology,and Reproductive Biology 2010; 148 (1) : 3-12.
3) Muris C,Girard B,Creveuil C,et al.Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bilo. 2007; 131 (2) : 163-168
4) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.ACOG practice bulletin no.172: premature rupture of membranes.Obstet Gynecol. 2016; 128 (4) : e165-e177
5) Ekin A,Gezer C,Taner CE,Ozeren M.Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes.J Mtern Fetal Neonatal Med. 2015; 28: 1918-22.
6) Tchirikov M,Zhumadilov Z,Winarno AS,et al. Treatment of preterm premature rupture of membranes with oligo-/anhydramnion colonized by multiresistant bacteria with continuous amnioinfusion and antibiotic administrations through a subcutaneously implanted intrauterine port system :a case report. Fetal Diagn her. 2017; 42 (1) : 71-76.
7) Tchirikov M,Steetskamp J,Hohmann M,et al. Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPROM in humans.Eur J Obstet Gynecol Reprod Bilo. 2010; 152 (1) : 30-33.
8) Tchirikov M,Bapayeva G,Zhumadliov Zsh,et al. Treatment of PPROM with anhydramnion in humans :first experience with different amniotic fluid substitutes for continuous amnioinfusion through a subcutaneously implanted port system.J Perinat Med. 2013; 41 (6) : 657-663.
9) Tchirikov M,Schlabritz-Loutsevitch N,Maher J,et al.Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PROM) :e tiology,diagnosis,classification,international recommendations of treatment options and outcome.J Perinat.Med. 2018; 46 (5) : 465-488
10) Stoll BJ,Hansen NI,Bell EF,et al.Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010; 126 (3)
11) Shim JW,Jin HS,BaeCW.Changes in survival rate for very-low-birth-weight infants in Korea:comparison with other countries.J Korean Med Sci. 2015; 30: S25-S34
12) Locateli A,Ghidini A,Verderio M,et al.Predictors of perinatal survival in a cohort of pregnancies with severe oligohydramnios due to premature rupture of membranes at < 26 weeks managed with serial amnioinfusions.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 128: 97-102
13) Tranquilli AL,Giannubilo SR,Bezzeccheri V,Scagnoli C.Transabdominal amnioinfusion in preterm premature ruptre of membranes:arandomised controlled trial.Br J Obstet Gynaecol. 2005; 112: 759-63
14) Linehan LA,Walsh J,Morris A,et al. Neonatal and material outcomes following
midtrimester preterm premature rupture of the membranes :a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2016, 16: 25.
15) Parry S,Strauss JF.Premature rupture of the fetal membranes. N Engl J Med. 1998, 338: 66-70
16) Waters TP,Mercer BM.The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability.AM J Obstet Gynecol. 2009, 201: 230-40
Mercer BM.Pretermpremature rupture of the membranes .Obstet Gynecol.2003; 101: 178-93
17) 上田真子，津田弘之，et al. 切迫早産における妊娠延長期間の予測～羊水中エラスターゼの有用性～．日本周産期・新生児学会雑誌 2020；56巻1号：71-77.
18) Manuck TA,Ellere AG,Esplin MS,et al.Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring

before 24 weeks of gestation.Obstet Gynecol. 2009, 114 (1) : 29-37
19) Kibel M,Asztalos E,Barrett J,et al.Outcomes of pregnancies complicated by preterm rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation.Obstet Gynecol. 2016; 128 (2) : 313-320.
20) Hofmeyr GF,Essilfie-Appiah G,Lawrie TA.amnioinfusion for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 12 (12) : CD000942
21) Porat S,Amsalem H,Shah PS,et al.Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes:a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies.Am J Obstet Gynecol. 2012; 207 (5) : 393.e1-393.e11.
22) Van Teeffelen S,Pajkrt E,Willekes C,et al.Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks.Cochrane Database Syst Rev. 2013; 8 (8) : CD009952.
23) Elliot JP,Gilpin B,Strong TH Jr,et al.Chronic abruption olighydramnios sequence.J Reprod Med. 1998; 43: 418-422
24) Kobayashi A,Minami S,Tanizaki Y,et al.Adverse perinatal and neonatal outcomes in patients with chronic abruption-oligohydramnios sequenece.J Obstet Gynecol Res. 2014; 40: 1618-1624.
25) Harris BA Jr.Peripheral Placental Separation A Review.Obstet Gynecol Sur. 1988; 43: 577-581.

胎児期に9番環状染色体と診断した1例

Neonatal diagnosis of ring chromosome 9.

近藤 友香里 Yukari KONDO
加藤 紀子 Noriko KATO
鈴木 智太郎 Tomotaro SUZUKI
梶 健太郎 Kentaro KAJI
白石 佳孝 Yoshitaka SHIRAISIHI
服部 渉 Wataru HATTORI
小川 舞 Mai OGAWA
鈴木 美帆 Miho SUZUKI
髙木 春菜 Haruna TAKAGI
丸山 万理子 Mariko MARUYAMA
新保 暁子 Akiko SHINBO
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】 9番環状染色体は、特定の症候群として表現されていない、極めて頻度の少ない染色体異常である。9番環状染色体の症例報告は世界でも30例程度であり、いずれも特定の臨床所見を示しておらず、生命予後に関しても確立された見解はない。

今回我々は胎児発育不全（fetal growth restriction；FGR）の精査において、妊娠29週時の羊水染色体検査で9番環状染色体と診断し、生児を得た1例を経験したので児の出生後経過も合わせて報告する。

症例は33歳、2妊1産、妊娠28週頃からのSymmetrical FGRと単一臍帯動脈を指摘され、当院へ紹介、精査目的のため入院管理とした。

妊娠29週時に羊水染色体検査を施行し、9番環状染色体に9モノソミーを伴うモザイクと診断した。児は-2.0～-2.5SDで発育を認め、妊娠40週6日に2826gの男児を経腟分娩した。

出生児は体重2826g（-1.4SD）、身長46.5cm（-1.8SD）、頭囲31.0cm（-2.0SD）、Apgar Score 1分値8点、5分値9点であった。臍帯動脈血液ガス分析はpH7.341、BE-2.8mmol/Lであった。児は外表奇形として多毛、眼間開離、鼻根部の平坦化、魔歯、高口蓋、両側単一手掌屈曲線を認めた。染色体異常、新生児低血糖のためNICU入院となり、日齢1に児の末梢血よりG-Banding染色体検査を施行し、9番環状染色体と診断した。

児は現在4歳1ヶ月で、成長障害や運動精神発達遅延を認める。筋力低下に伴う呼吸機能低下や胸郭変形のため、肺実質障害を伴う慢性呼吸機能障害を生じており、誤嚥性の気道感染による入退院を繰り返している。

出生前に9番環状染色体と診断し、生児を得た報告は稀であり、さらなる症例の蓄積により臨床所見や予後に関する指標が確立されることが望まれる。

連絡先：
近藤 友香里
名古屋第二赤十字病院 産婦人科
〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9
TEL：052-832-1121 FAX：052-832-1130
E-mail：yukarikondo@nagoya2.jrc.or.jp

Key Words **:** *ring chromosome 9, prenatal diagnosis, chromosomal aberrations, fetal growth restriction, single umbilical artery*

緒　言

9番環状染色体は特定の症候群として表現されていない、極めて頻度の少ない染色体異常である。これまでに報告されている9番環状染色の症例はいずれも特定の臨床所見を示しておらず、生命予後に関しても症例によって差を認める。

今回我々は、妊娠29週に施行した羊水検査によって9番環状染色体と診断し、生児を得た1例を経験したため、児の出生後経過と合わせて報告する。

症　例

患者は33歳、2妊1産、既往歴は22歳時に扁桃腺切除を受けており、家族歴に特記事項はなかった。

自然妊娠成立後、前医で妊婦健診を受けていた。妊娠27週4日の健診時にFGRと単一臍帯動脈を指摘され、妊娠28週0日に当院を紹介受診し、妊娠28週3日に精査目的で入院となった。

入院時、患者は身長158.4cm、体重53.7kg（非妊娠時50.2kg、BMI 20）、バイタルサインは血圧103/58mmHg、脈拍85回/分・整、体温36.8度であった。

血液検査所見では、炎症反応、血糖値、肝機能、腎機能、甲状腺機能、感染症検査に関して特記すべき所見は認めず、TORCH症候群や自己免疫性疾患、抗リン脂質抗体症候群は否定的と考えられた。

ノンストレステストで基線140回/分程度であり、明らかな子宮収縮は認めずReassuring Fetal Statusを確認した。

経腹超音波検査では、Symmetrical FGR（BPD −1.6SD、EFBW −1.7SD）と単一臍帯動脈を認めた。また、臍帯動脈血流の途絶の所見も時々認め、臍帯静脈Preload Indexは0.69と高値であった。羊水量はAFI17cmであった。また、胎児心臓超音波検査では大動脈縮窄が疑われた。

胎盤や臍帯付着部の精査目的に行われたMRI検査では、単一臍帯動脈以外の異常所見は認めなかった。

心奇形を伴うFGRを認めたため、胎児染色体異常の可能性を考慮し、遺伝カウンセリングをした後、妊娠29週0日に羊水染色体検査を施行した。G-Banding染色体検査にて合計18コロニーを分析した結果、mos 46, XY, r（9）（p24q34.3）[13]/46, XY, dic r（9）（p24q34.3）[3]/45, XY, −9 [2]、つまり13コロニーで46, XY, r（9）（p24q34.3）であり9番環状染色体、3コロニーで46, XY, dic r（9）（p24q34.3）であり9番の二重動原体環状染色体、2コロニーで45, XY, −9より9モノソミーという結果であった（図1）。この結果から、9番環状染色体に9モノソミーを伴うモザイクと診断した。

羊水染色体検査実施後、妊娠29週3日に退院とした。羊水検査の結果を踏まえて、妊娠36週5日に夫婦へ分娩の方法及び出生後の治療方針に関する相談の場を設けた。9番環状染色体という非常に稀な疾患であり、症候群として表現されず、児の生命予後の予測が困難であることを説明した。出生直後から全身状態不良となる可能性も含め、産科医、新生児科医、助産師などの多職種で、夫婦との話し合いを重ねた。結果として、夫婦とも児の積極的な蘇生処置は希望されず、出生児の治療は、酸素投与のみ行うこととした。

退院後、外来診療にて妊娠管理していたところ、児は−2.0 〜 −2.5SDの発育不全を認めるものの、成長を認めていた。児の成長に伴い大動脈縮窄は改善傾向にあり、臍帯動脈血流の途絶所見は認めなくなった。40週5日より、予定日超過のためオキシトシンでの誘発分娩を開始した。誘発開始後2日目に経腟分娩に至った。

出生児は40週6日の男児で、体重2826g（−1.4SD）、身長46.5cm（−1.7SD）、頭囲31.0cm（−2.0SD）、Apgar Score 1分値8点、5分値9点であった。臍帯動脈血液ガス分析はpH7.341、BE−2.8mmol/Lであった。

出生時、頸部に臍帯巻絡が1回あり、羊水混濁はなかった。出生直後に弱いながらも第一啼泣があり、陥没呼吸や呻吟といった呼吸障害は

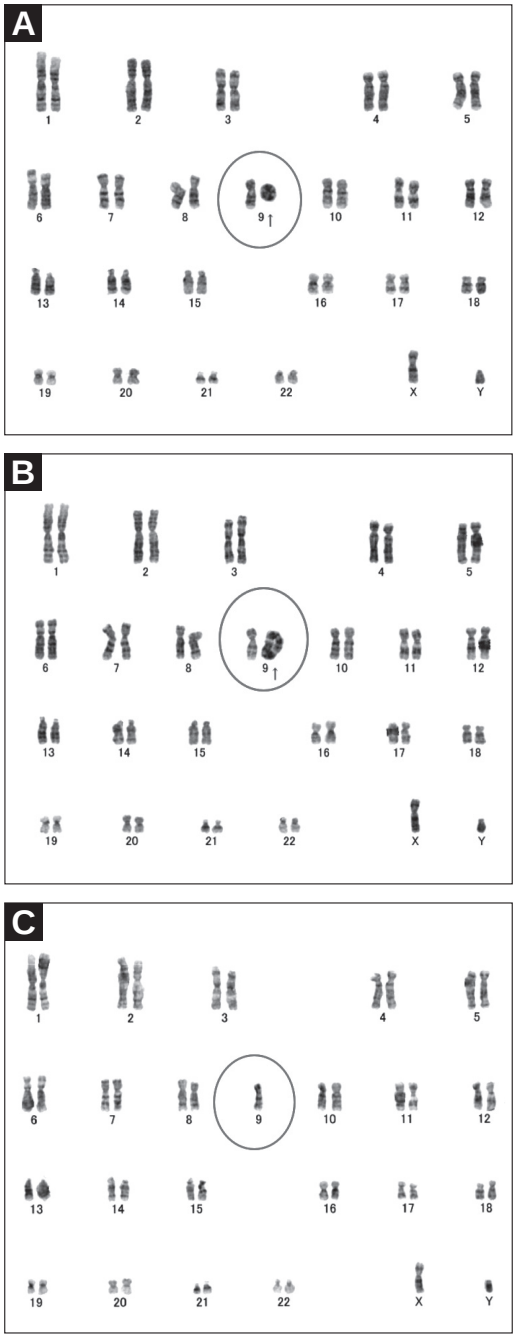


図 1 羊水染色体検査（妊娠 29 週 0 日）
mos 46, XY, r（9）（p24q34.3）［13］/46, XY, dic r（9）（p24q34.3）［3］/45, XY, -9［2］
A：46, XY, r（9）（p24q34.3）［13 コロニー］
B：46, XY, dic r（9）（p24q34.3）［3 コロニー］
C：45, XY, -9［2 コロニー］

図 2 出生児
多毛、眼間開離、鼻根部の平坦化、魔歯、高口蓋、両側単一手掌屈曲線、停留精巣を認めた。

認めなかった。挿管・人工呼吸器管理は行わず新生児集中治療室（Neonatal intensive care unit; NICU）へ入院となった。

児は外表奇形として多毛、眼間開離、鼻根部平坦化、魔歯、高口蓋、両側単一手掌屈曲線、停留精巣を認めた（図 2）。超音波検査では卵円孔と動脈管の開存を認めた。小頭症を認めたが、日齢 7 の MRI 検査では頭蓋内に明らかな異常所見は認めなかった。

胎盤は、重量 620g、臍帯長は 52cm で側方付着、胎盤病理にて全長性の単一臍帯動脈を認めたが、その他に明らかな異常所見は認めなかった。

NICU 入院後、日齢 1 に児の末梢血液より G-Banding 染色体検査を施行した（図 3）。染色体検査の結果は、核型：46, XY, der（9；?）r（9）（p24q34.3；?）であり、9 番染色体短腕 p24 と長腕 q34.3 を切断点とし、q34.3 に由来不明な断片の付加を有する環状染色体を認

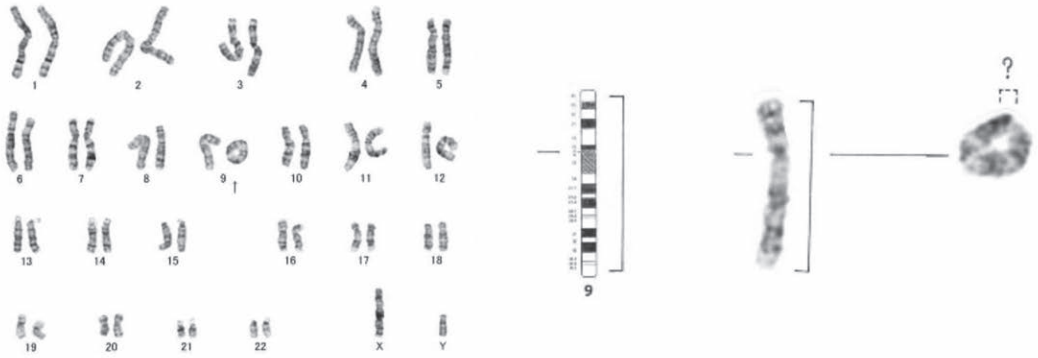


図 3 G-Banding 染色体検査
核型 46，XY，der（9;?）r（9）（p24q34.3;?）（20 細胞 /20 細胞中）：9 番環状染色体
9 番染色体短腕 p24 と長腕 q34.3 を切断点とし、q34.3 に由来不明な断片の付加を有する環状染色体と診断した。

め、9 番環状染色体と診断した。由来不明な断端の付加に関しては、マルチカラー FISH 法の 1 つである spectral karyotyping；SKY 法にて詳細検索が可能であることを夫婦に説明した。しかし、夫婦とも、児の成長過程で検査が必要になるのであれば行いたいが、出生直後の時点では希望しないとのことであったため、詳細検索は行わなかった。

日齢 13 に鼻閉による陥没呼吸を認め、吸入や加湿で管理した。日齢 33 に呼吸状態も安定し、全量経口哺乳可能であったため経管栄養指導も行った上で NICU 退院となった。

NICU 退院後、生後 4 ヶ月時に急性上気道炎で当院小児科へ入院、酸素化不良で人工呼吸器を使用して集中治療室にて治療を受け、抗生剤治療とステロイド投与にて徐々に改善した。その後経口摂取を開始すると再度呼吸状態の悪化を認めたため、誤嚥予防のために在宅酸素療法と経管栄養を行いつつ退院となった。その後も上気道炎を繰り返し発症し、入院加療を繰り返している。児は現在 4 歳 1 ヶ月で、−2SD 程度の成長障害や運動精神発達遅延を認める。また染色体異常を原因とする筋緊張低下や筋力低下に伴う呼吸機能低下や胸郭変形に加えて、誤嚥性の上・下気道炎を繰り返すことにより肺実質障害を伴い、慢性呼吸機能障害を生じている。現在、持続陽圧呼吸療法（Continuous Positive Airway Pressure; CPAP）や経管栄養が必要な状態である。

考　察

今回我々は、妊娠 29 週に施行した羊水染色体検査で 9 番環状染色体と診断し、妊娠 40 週で経腟分娩にて生児を得た 1 例を経験した。環状染色体は、50000 人に 1 人の確率で発生する、極めて稀な染色体異常である [1]。9 番環状染色体は 1970 年に Kistenmacher らによって初めて報告され [2]、症例報告は世界でも 30 例程度である [1]。環状染色体を生じる原因は未だに明らかになっていないが、環状染色体は短腕長腕における末端の切断とそれに続く切断末端の結合または 1 箇所の切断端と反対側のテロメア領域との結合から生じ、遺伝物質の欠失をもたらすとされている [3]。

9 番環状染色体は特定の症候群として表現されておらず、症例によって様々な臨床経過をたどり、出生児の生命予後を予測することが困難である。症例報告単位ではあるが各症例に共通している特徴としては、精神運動発達遅滞、顔面奇形、小頭症、性器異常、心奇形、筋骨格系異常、感染症合併などがあげられている [4]。このような様々な表現型は 9 番染色体の欠

失部位に応じたものと考えられる。9番染色体の短腕の欠失は9p−症候群（9p23−p22.3の欠失）を引き起こし、長腕、特に9q34.3の欠失はKleefstra症候群を引き起こす[1]が、9番環状染色体の特徴はそれらの症候群の特徴に類似した点が多くみられる。また、9p22を含む9pの付加を含む環状染色体であった場合は、9pトリソミーの特徴を持つ可能性がある[5]。また、報告では9番染色体短腕p22から24の間と長腕q33から34の間を切断点とし粘着末端を形成することが多いとされているが、両側のテロメア同士の融合で環状形成した報告もあり[1]、サブテロメアの欠失がない場合には発育は正常またはほぼ正常であるといわれている[6]。

本症例では短腕p24と長腕q34.3を切断点とし、q34.3に由来不明な断片の付加を有する環状染色体を認めている。p24の欠失で引き起こされる9p−症候群と共通して認める所見として高口蓋、q34.3の欠失で引き起こされるKleefstra症候群と共通して認める所見として単一臍帯動脈や単一手掌屈曲線、両症候群に共通して認める所見として精神発達遅滞や鼻根部平坦化、小頭症がある。このように、両症候群に共通する表現型を複数認めている。本疾患は症候群として定義されておらず、臨床症状や予後についての予測が困難ではあるが、9番環状染色体の欠失部位や付加部位が明らかになれば、その部位の欠失・付加に応じた表現型をもちうるため、臨床症状や予後の予測に役立つ可能性がある。

本症例の児は現在4歳1ヶ月時点で、上述の通り染色体異常に起因する呼吸機能障害に加え、繰り返す誤嚥による呼吸器感染症による肺実質障害から在宅医療でのCPAPの使用が必要な状態である。現在、状態は安定しているが、今後も呼吸器感染症を繰り返すことで呼吸状態が悪化する可能性は高い。

過去の症例報告では成長障害や精神運動発達遅滞の精査目的で施行した染色体検査や、出生直後に特徴的顔貌を認め、染色体異常を疑い施行した染色体検査によって9番環状染色体と診断されるものが多くを占めている。本症例と同様に胎児期に9番環状染色体と診断された症例報告は確認できるもので3例のみであり、出生に至った症例は1例[7]（他は20週[8]、23週[9]での中絶）である。本症例は羊水検査施行時、既に妊娠29週であったことからも、両親へのカウンセリングが重要な役割を果たしたと考えられる。特定の臨床像を出生前に同定するのが困難な染色体異常であるが、妊娠中に9番環状染色体と診断された際には、染色体検査で染色体の欠失・付加部位の同定を行うことで、出生後に起こりうる臨床症状や予後について予測できる可能性がある。また、予想される症候に対する遺伝カウンセリングが今後も重要な位置づけとなると考えられる。

結　語

9番環状染色体は非常に稀な疾患であり、現時点では生命予後に関しての情報が不十分である。そのため、出生前診断で9番環状染色体と診断された際の妊娠・分娩管理や児の予後の予測が困難である。今後、染色体の切断点を含めた症例の蓄積によって、臨床症状や予後に関する指標が確立されることに期待したい。

本論文に使用した診療情報や画像の掲載にあたり、家族に説明し同意を得ています。

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) Else la Cour Sibbesen, Cathrine Jespersgaard, Daniela Alosi, et al : Ring chromosome 9 in a girl with developmental delay and dysmorphic features: case report and review of the literature. Am J Med Genet 2013; 161A: 1447-1452.
2) Kistenmacher M L, H H Punnett: Comparative behavior of ring chromosomes. Amer j Hum Genet 1970; 22: 304-308.
3) Guilherme RS, Bragagnolo R, Pellegrino R,

et al: Clinical, cytogenetic, and fluorescence in situ hybridization findings in two cases of "complete ring" syndrome. Am J Med Genet 1999; 87: 384-390

4) Purandare SM, Lee J, Hassed S, et al: Ring chromosome 9［r（9）（p24;q34）］: a report of two cases. Am J Med Genet 2005; 138A: 229–235.

5. L. Seghezzi, P. Maraschio, M. Bozzola, et al. Ring chromosome 9 with a 9p22.3-p24.3 duplication. European Journal of Pediatrics 1999; 158: 791-793.

6) Smita M.Purandare, Jiyun Lee, Susan Hassed, et al:Ring Chromosome 9［r（9）（p24q34）］:A Report of Two Cases. American Journal of Medical Genetics 2005; 138A: 229-235.

7) Chih-Ping Chen, Ming Chen, Liang-Kai Wang, et al:Detection of paternal uniparental disomy 9 in a neonate with prenatally detected mosaicism for a small supernumerary marker chromosome 9 and a supernumerary ring chromosome 9. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 2017; 56: 527-533.

8) Vanessa Penacho, Francisco Galán, Tina-A. Martin-Bayon, et al: Prenatal Diagnosis of a Female Fetus with Ring Chromosome 9, 46, XX, r（9）（p24q34）, and a de novo Interstitial 9p Deletion. Cytogenet Genome Res 2014; 144: 275–279.

9) Chin-Ping Chen, Chen-Li Lin, Li-Lu Chen, et al: Prenatal diagnosis of mosaic ring chromosome 9. Prenat Diagn 2006; 26: 866-877

第１子が鎖骨頭蓋骨異形成症であった妊婦の周産期管理

Perinatal management of the woman whose first child was diagnosed as cleidocranial dysplasia

田中 幸余[1)] Yukiyo TANAKA
亀谷 美聡[1)] Misato KAMEGAI
近藤 恵美[1)] Emi KONDO
小笠原 桜[2)] Sakura OGASAWARA
高松 愛[3)] Ai TAKAMATSU
小﨑 章子[1)] Shoko KOSAKI
水野 輝子[1)] Teruko MIZUNO
松川 泰[1)] Yasushi MATSUKAWA
熊谷 恭子[1)] Kyoko KUMAGAI
木村 直美[1)] Naomi KIMURA
池内 政弘[1)] Masahiro IKEUCHI
樋口 和宏[1)] Kazuhiro HIGUCHI

江南厚生病院 産婦人科[1)]，名古屋市立大学病院 産婦人科[2)]，
新百合ヶ丘総合病院 産婦人科[3)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology Konan Kosei Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology Nagoya City University Hospital
[3)] Department of Obstetrics and Gynecology SHIN-YURIGAOKA General Hospital

【概要】 鎖骨頭蓋骨異形成症は、鎖骨低形成、頭蓋骨縫合骨化遅延、歯牙萌出遅延、低身長を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。RUNX2 遺伝子変異が本症の原因であり、発症頻度は 10 万人に 0.5 人と比較的まれな疾患である。今回、第１子が本症であり、経膣分娩時に脳出血を発症したため、第２子の分娩方法の選択に注意を要した１例を経験したので報告する。患者は 36 歳（第２子妊娠時）、２妊１産。第１子の妊娠経過に問題はなく、経腟分娩で出生後、出生した第１子に広範な頭蓋骨欠損、鎖骨低形成を認め、第１子に遺伝子検査を施行し RUNX2 遺伝子変異を認め、本症と診断された。患者に遺伝子異常はなく、患者の夫が本症であることが、第１子出生後に患者の夫の両親からの申告で判明した。経腟分娩の影響で出生した第１子は脳出血を発症し、生後６ヵ月で West 症候群を発症した。副腎皮質刺激ホルモン療法施行後、現在もクロナゼパム内服継続中である。患者は、第１子の出産から約１年後に第２子を妊娠した。第１子の経過を踏まえ、妊娠中に第２子が本症であるかどうかを判断し、分娩方法の選択を行う方針とした。初期から中期に軽度発育不全を認めたが、その後は明らかな異常は認めなかった。妊娠 32 週で施行した羊水検査で遺伝子異常はなく、妊娠 35 週で X 線骨盤計測法を施行し、頭蓋骨を確認できたため本症の可能性は低いと判断し、経腟分娩の方針とした。妊娠 39 週６日、自然頭位分娩し、出生後の診察でも出生した第２子に異常は見られなかった。家族歴などから鎖骨頭蓋骨異形成症など骨系統疾患の発症が疑われる場合には、出生前に可能な検査を行い、慎重な周産期管理方針の決定や分娩方法の選択を行う必要がある。

Key Words **:** *cleidocranial dysplasia, pregnancy, Prenatal Diagnosis*

連絡先：
田中 幸余
一宮市立市民病院
〒 491-8558 愛知県一宮市文京 2-2-22
TEL：0586-71-1911 FAX：0586-71-1921
E-mail：yukiyo1019@gmail.com

緒 言

鎖骨頭蓋骨異形成症（Cleidocranial dysplasia: CCD）は、全身の膜性骨化遅延を基本病態とし、鎖骨低形成、頭蓋骨縫合骨化遅延、歯牙萌

出遅延、低身長を特徴とする先天性の骨系統疾患である。発症率は 10 万人に 0.5 人と比較的まれな疾患であり、遺伝形式は常染色体優性遺伝、1/3 は新生児突然変異による[1)]。6p21 に存在する runt ドメイン遺伝子ファミリーに属する RUNX2 遺伝子は Hedgehog、Fgf、Wnt、Pthlh シグナル分子を発言誘導することにより、頭蓋縫合部の間葉系細胞の増殖を誘導する。RUNX2 遺伝子ヘテロ変異では、これらの誘導は低下し、CCD の頭蓋縫合・泉門閉鎖不全が起こる[2)]。本症の児を経腟分娩した後に児に頭蓋内出血や呼吸不全といった合併症をきたしている報告は認められているが、分娩方法の選択について明確な見解は示されていない。第 1 子が出生後に CCD と判明し、分娩時の影響で頭蓋内出血、その後 West 症候群を発症したため、第 2 子の周産期管理を慎重に行った症例を経験したため報告する。

図 1　第 1 子妊娠 38 週 5 日時の X 線骨盤計測
後方視的に慎重に観察すると、児の頭蓋骨の全周を追うことはできない。

症　例

年　齢：36 歳（第 2 子妊娠時）

妊娠出産歴：2 妊 1 産

既往歴：腹腔鏡下右卵巣嚢腫核出術（25 歳）

現病歴：＜第 1 子周産期経過＞自然妊娠で妊娠成立後、妊娠 36 週まで近医クリニックで妊婦健診を受けていた。妊娠 20 週ごろより大腿骨長、上腕骨長に −2.3 〜 −0.7SD の発育遅延を認めたが、児頭大横径、腹囲の発育は週数相当だった。妊婦健診中には頭蓋骨欠損を含む、明らかな胎児奇形は指摘されなかった。妊娠 37 週 5 日、分娩目的に当院へ紹介となった。このとき、児頭大横径は 94.0mm（+0.6SD）、大腿骨長は 63.8mm（−1.3SD）、推定体重は 2760g（−0.4SD）であった。妊娠 38 週 3 日、前期破水で入院した。妊娠 38 週 5 日、有効陣痛を認めず、X 線骨盤計測法（図 1）で児頭骨盤不均衡のないことを確認した後、オキシトシン点滴による陣痛促進を開始し、約 6 時間後、経腟分娩で児を出産した。児は男児、出生体重 2765g（−0.4SD）、身長 47.4㎝、頭囲 32.5㎝、アプガースコア 9 点（1 分値）/9 点（5 分値）、臍帯動脈血液ガス pH7.274 であった。出生直後の経過は問題なく、産科管理となった。日齢 1 で出生した児に後頭部腫瘤を認め、日齢 2 で改善を認めず、小児科医に診察を依頼した。頭部単純 X 線写真で頭蓋骨欠損、両側鎖骨低形成を認め、CCD の疑いで小児科入院となった。このとき患者の夫も生まれつき鎖骨と頭蓋骨の一部欠損があることが患者の夫の両親からの申告で判明し、後に患者の夫に遺伝子検査で RUNX2 遺伝子の変異が同定された。日齢 3 に撮影した頭部 MRI では T2 強調像で左後頭葉に低信号域を認め、日齢 4 に撮影した頭部単純 CT の所見と合わせ、左後頭葉皮質下出血と診断された。発症時期は、出血からある程度時間が経っていることが推察され、出生時もしくは胎内で発症した可能性がある。また、前頭部、後頭部の一部と除く広範な頭蓋骨骨欠損、鎖骨低形成、過剰歯を認め（図 2）、臨床的に CCD と診断された。日齢 7 で実施した脳波検査では軽度急性期異常を示したが、神経学的異常所見はなく、痙攣発作を認めなかった。日齢 11 で頭部 CT を再検し、新規出血を認めず、皮下出血の軽減を認め、日齢 15 で退院となった。

その後、5 ヵ月頃より無熱性痙攣を繰り返し、

図2 日齢3で施行した頭部単純CT写真
両側前頭葉、後頭葉の一部を除く広範な頭蓋骨欠損、左後頭葉皮質下出血、過剰歯を認めた。

脳波検査でヒプスアリスミアを認め、West症候群と診断された。出生時の皮質下出血の影響が考えられた。副腎皮質刺激ホルモン療法とクロナゼパムで発作は抑制され、治療反応性は良好であった。また、遺伝子検査でRUNX2遺伝子の変異が同定された。

第一子出生後に行った詳細な情報収集により、患児の父親の病歴、家族歴が判明した。患者の夫は、経腟分娩で出生後、特に経過は問題なかったが、生まれつき鎖骨と頭蓋骨の一部欠損しており、幼少期に低身長に対する成長ホルモン投与治療を行い、その他に治療は受けていない。現在も鎖骨は欠損しているが、頭蓋骨は次第にふさがり、患者自身も夫に対してやや低身長と感じた以外、違和感を抱くことはなかった。患者や患者の夫の両親には、明らかな頭蓋骨欠損や鎖骨低形成などの臨床的にCCDを疑わせる表現型はなく、遺伝子検査を実施していない。(図3)

＜第2子周産期経過＞患者は、第1子出産後約1年半後、第2子を自然妊娠した。患者の夫、第1子がRUNX2遺伝子変異を有することから、第2子にもCCDが発症する可能性を考え、小児科と連携し、出生前診断、分娩方法の選択を慎重に行った。妊娠初期より2週間ごとに経過フォローを行い、妊娠19週から29週まで推定体重が−1.6SD ～ −1.0SDとやや発育不全を認めたが、その後は正常範囲内で推移した(図4)。当院では、遺伝子検査を実施しておらず、妊娠13週で出生前に実施できる遺伝子検査として羊水検査を行うため、総合周産期母子医療センターに紹介した。分娩様式の決定を目的とし、羊水穿刺による合併症が生じても問題にならない時期となる、妊娠32週で羊水検査を行う方針となった。遺伝子検査結果は正常であった。また、新生児突然変異によるCCD発症を考慮して頭蓋骨形成不全の有無の確認、および児頭骨盤不均衡の確認のため、妊娠35週

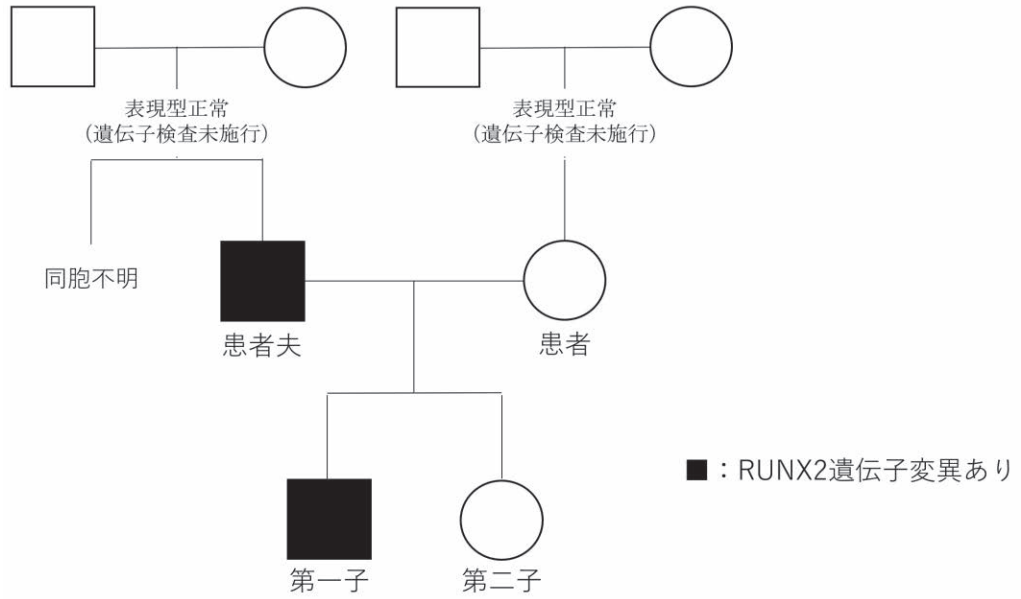


図 3 本症例における家系図

第一子、患者の夫に RUNX2 遺伝子変異を認めたが、その他の家族の表現型は正常であり、遺伝子検査は実施していない。

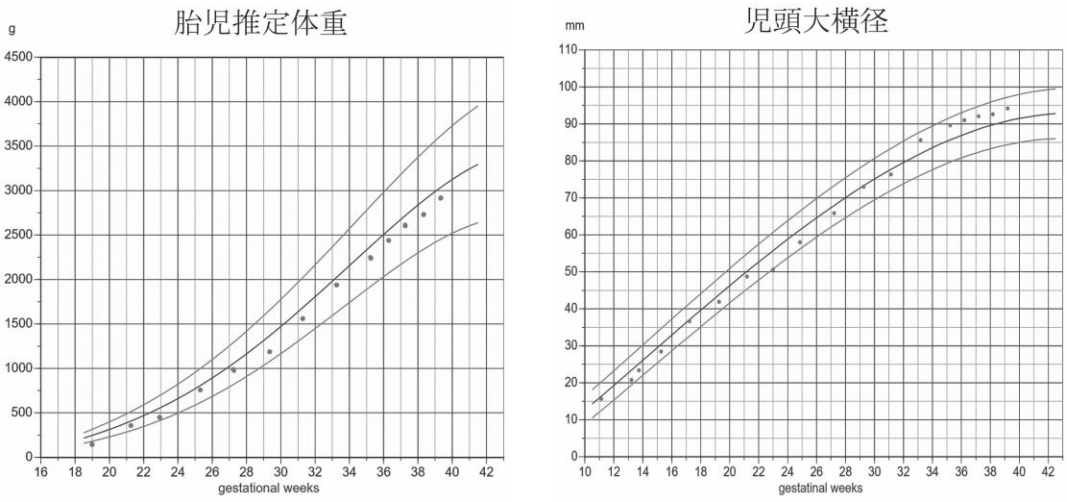


図 4 第 2 子の胎児推定体重と児頭大横径の成長曲線

妊娠 19 週から 29 週まで推定体重が -1.6SD ～ -1.0SD とやや発育不全を認めたが、その後は正常範囲内で推移した。児頭大横径はおおむね正常範囲内を推移した。

引用：篠塚憲男，升田春夫，香川秀之，武谷雄二．超音波胎児計測による基準値の作成．超音波医学 1996；23（12）：877-888

図 5 第 2 子妊娠 35 週 3 日時の X 線骨盤計測
児の頭蓋骨の全周を追うことができ、経腟分娩の方針とした。

で X 線骨盤計測法を施行し、頭蓋骨を全周に確認できた（図 5）。これらの検査より、CCD である可能性は低いと判断し、経腟分娩の方針とした。妊娠 39 週 6 日に自然頭位分娩された。児は女児、体重 2945g（−0.45SD）、身長 48㎝、頭囲 32cm、アプガースコア 9 点（1 分値）/10 点（5 分値）、臍帯動脈血液ガス pH7.379、大泉門開大は 1 横指、小泉門開大は 0 横指と頭蓋骨欠損はなく、口腔内異常はなく、左右の鎖骨触知し、顔貌は正常で明らかな外表奇形は認めなかった。臨床所見より第 2 子の CCD の可能性は低いと考えられた。

考　察

骨系統疾患とは骨や軟骨の発生・発達の過程に問題が生じ、骨格の形態の構造に異常をきたす疾患の総称であり、その中でも出生前に胎児期に診断される可能性のある骨系統疾患を胎児骨系統疾患と呼ぶ[3]。骨系統疾患は、2019 年の国際分類で 42 グループ、461 種類の疾患に分類されるほど種類が多く[4]、診断は非常に困難であるが、周産期死亡をきたす生命予後不良な疾患も含まれており、出生前診断は重要である。CCD も胎児骨系統疾患の一部であり、全身の膜性骨化遅延を基本病態とし、鎖骨低形成、頭蓋骨縫合骨化遅延、歯牙萌出遅延、低身長といった特徴を持つが[1]、その表現型は多岐に渡る。

日常の妊婦健診で胎児異常を認めた場合は、既往歴や家族歴の聴取、画像検査や遺伝子検査を組み合わせて出生前診断を行うことが基本である[5]。四肢の観察で一見して短い場合（−3 〜 −4SD）は骨系統疾患を疑い、長管骨の湾曲や変形所見や、胸郭低形成や羊水過多などの有無を確認し、頭蓋骨の骨化不良を伴う疾患では深触子による圧迫で頭蓋骨が平坦に変形すること（pressure test）などの特徴的な所見を観察する[6]。胎児超音波の普及に伴い、胎児骨系統疾患の発見頻度は増加したが、1 万分娩に 2 例程度と頻度は低い[7]。診断の精度を向上するための画像診断として超音波断層法以外に、胎児ヘリカル CT 検査が施行されるようになってきており[5] [8]、施行数の上昇に伴い、骨系統疾患の出生前診断の正診率は向上が認められた[9]。また胎児 MRI も胎児期の精査で用いられることが多く、その適応は動きの少ない脳の報告から脊髄、頸部、顔面、胸部、腹部、骨盤、骨軟部にまで拡大しているが[10]、骨疾患に対する評価では CT には劣る。確定診断には遺伝子検査が必要であるが、遺伝子診断の実施には疾患の絞り込みが重要であり、画像検査の役割が重要となっている。

家族歴から CCD の可能性が考えられた症例で、妊娠中期から超音波断層法を用いて CCD の特徴である鎖骨低形成や頭蓋骨骨化遅延といった所見を検出し、診断をつけることができた報告や[11] [12]、超音波断層法の所見から CCD が疑われた症例で、胎児 CT 検査を用いることで診断に至った報告があり[13] [14]、日常の診療から精査、出生前診断へつなげることが可能であると考えられる。

本症例の第 1 子において、出生前診断ができなかった原因として、骨系統疾患を疑っていなかった点があげられる。−2SD 程度と大腿骨長の極端な短縮は認めていないものの、広範な頭

蓋骨欠損を有しており、pressure test を実施していれば頭蓋骨の変形は認めていた可能性が考えられる。またX線骨盤計測法でも、後方視的に慎重に読影すると頭蓋骨を全周に追うことが難しいと指摘できるが、本疾患を疑っていない場合に頭蓋骨欠損を指摘することは困難であったと推測される。日々の健診において胎児異常を疑った場合は、看過せず、家族歴の聴取や他の異常所見の有無の確認など原因検索に努めることが重要である。

本症例の第2子では、家系内に特定の遺伝性骨系統疾患を有することが分かっており、画像診断は通常の妊婦健診時に行う超音波断層法のみとし、適切な時期に遺伝子検査を行い、分娩前に確定診断をつけることが可能であった。

本症における分娩外傷は、1998年に初めて報告された[15]。経腟分娩の影響で脳室内出血を発症したと推察され、児はその後死亡している。同様に経腟分娩後に右側頭葉皮質下出血を発症した例や[16]、後頭蓋窩硬膜下血腫を発症した例[17][18]の報告があり、いずれも頭蓋骨欠損部に頭蓋内出血を発症しており、経腟分娩の影響で発症した可能性が高い。周産期合併症は、頭蓋内病変にとどまらず、胸郭低形成が原因と考えられる呼吸障害などの報告[19][20]も散見され、出生前診断の重要性を後押ししている。

本症例の第1子は、前頭葉、後頭葉の一部を除き広範に頭蓋骨欠損を認めており、経腟分娩後に皮質下出血を認めた。正確にどの時点で発症したか不明であるが、経腟分娩による分娩外傷で発症した可能性は否定できない。

一方で、CCDと出生前診断されていたが、経腟分娩で出生し、合併症なく経過した症例[12]もあり、胎児にCCDなど頭蓋骨形成不全を認める場合の分娩方法について明確な見解は示されていない。しかしながら、周産期合併症を少しでも減少させるため、出生前に診断されていた場合においては、経腟分娩を避け、予定帝王切開を行うなど分娩方法を慎重に判断し、頭部圧迫を可能な限り軽減することが望ましいと考えられる。

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。

本論文を作成し投稿することに対しては、本人より同意を得ている。なお、患者本人より同意を取得した症例報告であるため、倫理委員会の規定により審査は実施していない。また、個人情報については患者情報プライバシー保護に関する指針を遵守した。

参考文献

1) 小松博史．鎖骨頭蓋異形成．小児科診療，2009；72（suppl）：477-477
2) 小守壽文．3骨芽細胞に関する最新のトピック（1）-骨芽細胞と骨形成に関する最新のトピック-．THE BONE，2019；vol.33 No.1：39-43
3) 室月淳．胎児の骨系統疾患．産と婦，2014；81（8）：919-926
4) Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A. 2019 Dec; 179（12）: 2393-2419
5) 澤井英明．胎児骨系統疾患の診断と遺伝的背景．Jpn J Genet Counsel，2012；33：25-28
6) 市塚清健．［レベル2］産婦人科専門医向けスクリーニング法 C. 18～20週 b. 発見に至る可能性のある疾患 6）四肢．馬場一憲，市塚清健編 超音波胎児形態異常スクリーニング：文光堂，2015；69
7) Deborah Krakow, Ralph S. Lachman、David L. Rimoin. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. NIH Public Access, 2009; 11（2）: 127-133
8) S Sohda，H Hamada, A Oki, et al. Diagnosis of fetal anomalies by three-dimensional imaging using helical computed tomography. Prenat Diagn, 1997 Jul; 17（7）: 670-4
9) 室月淳．出生前診断は周産期医療をどのように変えたか－骨系統疾患を例として．日周産期・新生児会誌，2016；53（2）：634-634
10) 桑島成子．胎児MRIの適応と安全．日磁医誌，2019；39（2）：39-47
11) Hermann NV, Hove HD, Jørgensen C, et al. Prenatal 3D ultrasound diagnostics in

cleidocranial dysplasia. Fetal Diagn Ther, 2009; 25 (1) : 36-9

12) Stewart PA, Wallerstein R, Moran E, et al. Early prenatal ultrasound diagnosis of cleidocranial dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000 Feb;15 (2) :154-6.

13) A Montoya Filardi, M Guasp Vizcaíno, J Gómez Fernández-Montes, et al. Low-dose computed tomography to diagnose fetal bone dysplasias. Radiologia, Nov-Dec 2016;58 (6) :496-500

14) 立花 崇，上妻友隆，朴 鐘明，他．出生前診断した鎖骨頭蓋異形成症（Cleidocranial Dysplasia）の一例．日産婦福岡会誌 2018；41 (2)：44-44

15) Oyer CE, Tatevosyants NG, Cortez SC, et al. Cleidocranial dysplasia with neonatal death due to central nervous system injury in utero. Pediatr Dev Pathol, Jul-Aug 1998;1 (4) : 314-8

16) Marisa A Gardner 1, Ben C Li, Yvonne W Wu, et al. Intraparenchymal hemorrhage in a neonate with cleidocranial dysostosis. Pediatr Neurol, 2012 Dec; 47 (6) : 455-7.

17) 田中健太郎，多久佳祐，菅秀太郎．経腟分娩により硬膜下血腫を生じた鎖骨頭蓋異形症の一例．日周産期・新生児会誌 2018；54 (2)：744-744

18) Shohei Nagasaka, Kohei Suzuki, Takeshi Saito, Kentaro Tanaka, Junkoh Yamamoto. Posterior fossa subdural hematoma in a neonate with cleidocranial dysostosis after a spontaneous vaginal delivery. Childs Nerv Syst, 2020 Jun 5.

19) 駒井円香，北瀬悠磨，山本ひかる．出生時からの呼吸障害が遷延した鎖骨頭蓋異形成症の1例．日周産期・新生児会誌，2016；52 (4)：1121 - 1124

20) Ringe KI, Schirg E, Galanski M. Cleidocranial dysplasia (CCD) causing respiratory distress syndrome in a newborn infant. J Radiol Case Rep. 2010; 4 (4) : 9-12.

当院で経験した腎移植後双胎妊娠の3例について

Three cases of Twin Pregnancy in a Renal Transplant Recipient

河井 啓一郎 Keiichiro KAWAI
加藤 紀子 Noriko KATO
近藤 友香里 Yukari KONDO
鈴木 智太郎 Tomotaro SUZUKI
梶 健太郎 Kentaro KAJI
白石 佳孝 Yoshitaka SHIRAISHI
服部 渉 Wataru HATTORI
小川 舞 Mai OGAWA
鈴木 美帆 Miho SUZUKI
髙木 春菜 Haruna TAKAGI
丸山 万理子 Mariko MARUYAMA
新保 暁子 Akiko SHIMBO
林 和正 Kazumasa HAYASHI
茶谷 順也 Jyunya 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】 近年の腎移植数の増加[1]に伴い、腎移植後妊娠希望者の増加が予想され、中でも腎移植後双胎妊娠はより早産率の高い妊娠であると予想される。今回いずれも2絨毛膜2羊膜の腎移植後双胎妊娠の3症例を経験したため報告する。【症例1】35歳、1妊0産、12歳時にⅠ型糖尿病と診断され、腎機能悪化のため33歳時に腎移植を施行した。移植後1年3か月に妊娠許可とし、クロミフェンを用いた排卵誘発剤により移植後1年6か月に妊娠成立した。妊娠24週に加重型妊娠高血圧腎症を発症し妊娠27週に帝王切開術を施行した。児は5歳現在、第1子は明らかな異常を認めず、第2子は知的障害および自閉症スペクトラム障害を指摘されている。【症例2】32歳、1妊0産、多発性嚢胞腎による腎機能悪化のため25歳時に腎移植を施行した。移植後6年4か月に妊娠許可とし、人工授精により移植後7年0か月に妊娠成立した。腎機能の悪化のため妊娠34週に帝王切開術を施行した。両児とも月齢3か月において明らかな異常を認めず現在もフォローアップ中である。【症例3】35歳、4妊0産。Ⅰ型糖尿病による腎機能悪化のため33歳時に腎移植を施行した。移植後1年3か月に妊娠許可とし、体外受精により移植後1年10か月に妊娠成立した。妊娠22週に頚管長短縮を認め、子宮収縮抑制困難となったため妊娠26週に帝王切開術を施行した。第1子は動脈管開存症を認め生後5か月時点でSpO2維持のために哺乳時に酸素投与を要している。第2子は日齢97に肺膿瘍手術を施行し、さらに先天性肺気道奇形と気管軟化症を認めたため気管支切開し人工呼吸器管理を常時要している。腎移植後妊娠は、胎児発育不全が多い傾向があり、妊娠を契機とした腎機能低下や妊娠高血圧症候群の併発により、妊娠週数の早い時期に分娩となる可能性がある。したがって、腎移植後の妊娠は周産期予後悪化のリスクを増加させないために、多胎妊娠を極力避ける治療法の検討が必要である。

Key Words : *renal transplantation, twin pregnancy, neonatal complications, preterm birth, renal failure*

連絡先：
河井 啓一郎
名古屋第二赤十字病院 産婦人科
〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9
TEL：052-832-1121 FAX：052-832-1130
E-mail：keiichiro@nagoya2.jrc.or.jp

緒　言

近年の腎移植成績の向上はめざましく、腎移植数は増加している。これに伴い腎移植後妊娠希望者が増加することが予想される。しかし、腎移植後妊娠は腎機能悪化や妊娠高血圧症候群などの合併症が多く、早産リスクが高い妊娠である。双胎妊娠となれば早産のリスクがさらに上がることが予想され、また妊娠を契機に腎機能が悪化し、限られた期間で妊娠、分娩を終了させなければならない場合がある。今回われわれは腎移植後双胎妊娠の3症例を経験したため報告する。

症　例

妊娠管理として、当院では毎日家庭血圧を測定、記録するように指導した。さらに妊娠期間中は2-4週毎に血算、腎機能検査、尿一般検査および免疫抑制剤の血中濃度測定を施行した。妊娠経過中に蛋白尿の増加、高血圧の悪化、移植腎機能の低下、FGR（fetal growth restriction）を認めた場合は入院管理とした。妊娠中のtocolysisは塩酸リトドリン点滴で管理とした。マグネシウム製剤は、腎機能障害の排泄障害により高マグネシウム血症を惹起する可能性があるため投与しなかった。

《症例1》

患　者：35歳、1妊0産。

家族歴：祖父が腎不全、兄が2型糖尿病。

既往歴：元来小児喘息あり。12歳時にI型糖尿病を発症した。19歳時に糖尿病性網膜症、白内障を発症した。30歳時に高血圧症を発症した。

現病歴：30歳ごろより徐々に腎機能が悪化した。挙児希望が強かったため透析を施行することなく、33歳時に腎移植を施行した。移植後6ヵ月の移植腎生検で糖尿病性腎症の再発を認めた。移植後1年3ヶ月となった34歳時に妊娠許可とし、不妊治療専門病院に紹介した。クロミフェンを用いた排卵誘発剤により移植後1年6か月に妊娠成立、当院産婦人科受診となった。

初診時検査所見：採血検査はHb 11.8g/dL、Cr 0.92mg/dL、eGFR 57.1、BUN 10.1 mg/dL UA 5.03mg/dLで、電解質など他は正常範囲内であった。尿検査では蛋白、糖、潜血反応は認めなかった。

妊娠経過：2絨毛膜2羊膜の双胎妊娠であった。受診時の免疫抑制薬はタクロリムス（TAC）2.4mg/day、プレドニゾロン（PSL）5.0mg/day、アザチオプリン（AZ）100mg/day、降圧薬はメチルドパ500mg/dayであった。妊娠15週にタクロリムスが有効血中濃度に達しなかったため、3.0mg/dayに増量した。妊娠24週に頸管長19mmと短縮を認め、血圧が165/104mmHg、尿蛋白（+）となったため切迫早産および加重型妊娠高血圧腎症と診断し入院管理とした。胎児は妊娠23週ごろよりFGR傾向を認めていたが、妊娠26週に推定体重は両児ともに-2.5SD以下となった。リンデロン投与は血糖コントロール不良に伴う腎機能増悪の可能性を考え施行しなかった。急速な腎機能障害を認めたことから妊娠継続困難と判断し、妊娠27週で帝王切開術を施行した。分娩後には腎機能は改善傾向を示した。

出生児：第1子は男児、出生体重609g（-2.8SD）、身長32.0cm（-1.3SD）、頭位22.0cm（-1.4SD）、Apgar Score 4/8、臍帯動脈血ガスpH 7.264であった。第2子は男児、出生体重638g（-2.6SD）、身長33.0cm（-0.9SD）、頭位22.4cm（-1.2SD）、Apgar Score 5/7、臍帯動脈血ガスpH 7.174であった。両児共にLight-for-datesで明らかな外表奇形は認めなかった。両児共に大きな合併症無く生後119日目に退院となった。3歳時の新版K式発達検査結果は全領域で第1子が94、第2子が71であり第2子は精神発達遅滞であった。5歳現在、第1子は発達に問題を認めていないが、第2子は知的障害および自閉症スペクトラム障害を指摘されている（図1）。

《症例2》

患　者：32歳、1妊0産。

家族歴：特記事項なし。

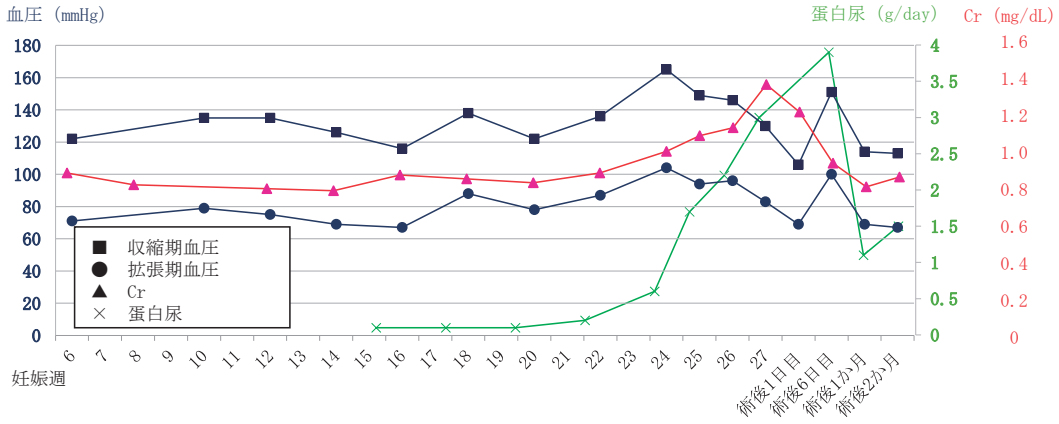


図 1 症例 1 の妊娠中における血圧および腎機能の推移

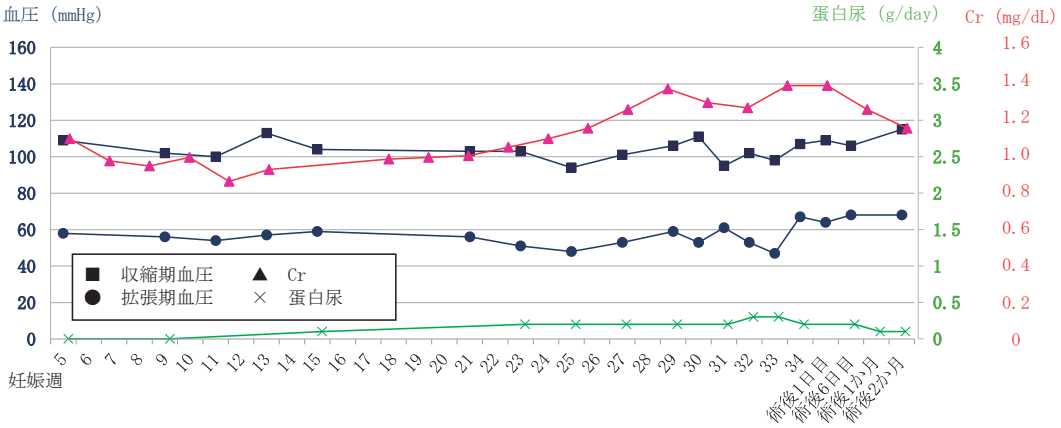


図 2 症例 2 の妊娠中における血圧および腎機能の推移

既往歴：特記事項なし。

現病歴：多発性嚢胞腎による腎不全のため 25 歳時に腎移植を施行した。結婚にともない挙児希望あり、腎移植から 6 年 4 か月後に妊娠許可とし、不妊治療専門病院に紹介した。人工授精により移植後 7 年 0 か月に妊娠成立、当院産婦人科受診となった。

初診時検査所見：採血検査は Hb 12.5g/dL、Cr 1.08mg/dL、eGFR 48.7、BUN 14.5 mg/dL、UA 4.51mg/dL で、電解質など他は正常範囲内であった。尿検査では蛋白、糖、潜血反応は認めなかった。

妊娠経過：2 絨毛膜 2 羊膜の双胎妊娠であった。受診時の免疫抑制薬は TAC 3.0 mg/day、PSL 5.0mg/day であった。AZ はアレルギー出現のため内服中止していた。腎機能の悪化のため妊娠 34 週で帝王切開術を施行した。分娩後にも Cr は 1.06 ～ 1.36 の間で推移し続け、腎機能の改善及び増悪は認めなかった。出生児：第 1 子は男児、出生体重 1955g（−0.9SD）、身長 43.5cm（−0.5SD）、頭位 30.8cm（−0.2SD）、Apgar Score 8/9、臍帯動脈血ガス pH 7.254 であった。第 2 子は女児、出生体重 2188g（+0.27SD）、身長 44.0cm（−0.3SD）、頭位 31.0cm（−0.21SD）、Apgar Score 8/8、臍帯動脈血ガス pH 7.288 であった。両児とも月齢 3 か月において明らかな異常を認めずフォローアップ中である（図 2）。

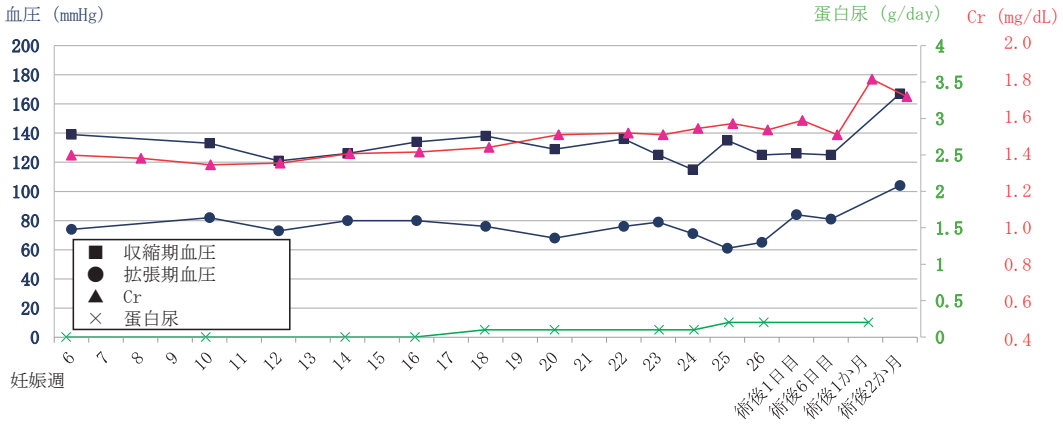


図 3　症例 3 の妊娠中における血圧および腎機能の推移

《症例 3》

患　者：35 歳、4 妊 0 産、自然流産 1 回、人工妊娠中絶 2 回。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：Ⅰ型糖尿病による腎機能悪化のため 33 歳時に腎移植を施行した。腎移植から 1 年 3 か月に妊娠許可とし、不妊治療専門病院に紹介した。体外受精により移植後 1 年 10 か月に妊娠成立、当院産婦人科受診となった。

初診時検査所見：採血検査は Hb 12.4g/dL、Cr 1.40mg/dL、eGFR 35.8、BUN 14.2 mg/dL、UA 5.15mg/dL で、電解質など他は正常範囲内であった。尿検査では蛋白、糖、潜血反応は認めなかった。

妊娠経過：2 絨毛膜 2 羊膜の双胎妊娠であった。受診時の免疫抑制薬は TAC 1.0mg/day、PSL 5.0mg/day、AZ 100mg/day であった。妊娠 22 週に頚管長短縮のため入院管理を開始したが、子宮収縮抑制困難となったため妊娠 26 週に帝王切開術を施行した。リンデロン投与は血糖コントロール不良に伴う腎機能増悪の可能性を考え施行しなかった。妊娠中も分娩後も腎機能は増悪なく推移した。

出生児：第 1 子は女児、出生体重 721g（−1.4SD）、身長 30.0cm（−1.9SD）、頭位 22.5cm（−0.9SD）、Apgar Score 6/9、臍帯動脈血ガス pH 7.305 であった。第 2 子は女児、出生体重 973g（+0.5SD）、身長 33.2cm（−0.5SD）、頭位 25.0cm（−0.7SD）、Apgar Score 8/9、臍帯動脈血ガス pH 7.288 であった。第 1 子は生後 5 か月時において、動脈管開存症を合併しており SpO2 維持のために哺乳時に酸素投与を要している。第 2 子は日齢 97 に肺膿瘍手術を施行した。先天性肺気道奇形と気管軟化症を認めたために気管支切開し、生後 5 か月時は人工呼吸器管理を常時必要としている（図 3）。

考　察

単胎妊娠と双胎妊娠を比較した場合、双胎妊娠の方が早産、妊娠高血圧症候群、周産期死亡などのリスクが高い[2) 3)]。また、Wyld ML らはオーストラリア及びニュージーランドの一般人の出生体重に対して腎移植後の妊婦から出生した児は分娩週数によらず有意に低出生体重であったと報告した[4)]。本邦においても、腎移植後妊娠 194 件をまとめた東間ら[5)]の報告と同様、当院のデータ[6)]からも腎移植後妊娠は早産率が高く、妊娠中の腎機能悪化、前期破水、高血圧などを来しやすいハイリスク妊娠であると思われる。そのため、腎移植後の妊娠の中でも双胎妊娠の場合は、単胎妊娠と比較すると早産などのリスクがさらに高く、出生後に定期的な経過観察および医療介入が必要となる可能性が高いと考えられる。

腎移植後の妊娠では、一般妊娠に比較し母児

ともに健康状態への影響が懸念される。妊娠が母体に及ぼす影響として、移植腎機能低下、易感染性、免疫抑制薬の副作用増強、産科的合併症の発生（妊娠高血圧症候群、帝王切開率の上昇）などが挙げられ、胎児への影響では免疫抑制薬の影響、FGR、早産などが危惧される[7)－11)]。そのために、腎移植後の妊娠は、妊娠あるいはその継続に関して医学的な判断基準の設定が必要である。当院ではMc Kayらの腎移植後妊娠許可条件を採用している[10)]（表1）。腎移植後1年で妊娠許可を出しているが、妊娠出産が長期の移植腎機能に影響するかどうかはっきりわかっていない。妊娠出産後15年までの腎喪失率、生存率はコントロールと比べて変わりがないとする報告[13)]があるが、さらなる症例の研究が必要と思われる。また現在頻用されているミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤は児への催奇形性の可能性があるため、中止するかアザチオプリンに変更してから妊娠を許可している。原疾患次第では免疫抑制剤の変更により移植腎に負担がかかると考えられ、現在のところ妊娠許可の期間を2年間としている。

不妊治療は身体への負担や経済面などから、タイミング法、排卵誘発、人工授精、体外受精、顕微授精を順にステップアップして行うことが一般的である。まずは、タイミング法で妊娠成立をめざすが、妊娠にいたらない場合には、排卵誘発法や排卵誘発と併用して行われる人工授精に変更する。しかしこの方法だと、受精卵数をコントロールすることが困難のため多胎妊娠に至る可能性がある。体外受精における卵巣刺激は、多数の成熟卵を採取する目的であり、子宮へ戻す受精卵を1つにコントロールできる。

腎移植後の妊娠希望者は、当院では妊娠許可の期間を2年間としているため、この期間での妊娠成立を目指すことになる。一般女性と比べて早期のステップアップを行い、多胎妊娠となりやすい妊娠方法を避け、体外受精を優先する。このとき、不妊治療専門医、産科医、移植医などで連携しながら、治療法を選択していくことが重要である。

結　語

腎移植後双胎妊娠では、双胎そのもの、および腎機能悪化による早産リスクが高いことから、児の発育が不良となる可能性が高い。腎移植後では妊娠許可期間が限られていることから不妊治療を希望するケースも多いが、治療は多胎妊娠を極力避けるような方法が良いと考えられる。腎移植した患者に挙児希望がある場合には、不妊治療専門医、産科医、移植医などで連携しながら診療を行うことが重要である。

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) 日本臨床腎移植学会・日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告（2019）．移植；54：61-80
2) 厚生労働省：平成7年－平成27年度出生に関する統計（人口動態統計特殊報告）出生数，単産―複産・妊娠期間別，平成29年（2017）人口動態統計（確定数）の概況
3) 妊娠高血圧症候群の診療指針2015
4) Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, et al. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. Am J Transplant 2013; 13: 3173-3182
5) 東間 紘．腎移植患者の妊娠と出産．今日の移植 2005；18：673-678.
6) 丹羽優莉，加藤紀子，伊藤 聡，ほか．当院における腎移植後妊娠60例の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌 2015；51：1142-1149
7) Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Transplant 2011; 11: 2388-2404
8) Gill JS, Zalunardo N, Rose C, et al. The Pregnancy Rate and Live Birth Rate in Kidney Transplant Recipients. AM J Transplant 2009; 9: 1541-1549
9) Levidiotis V, Chang S, McDonald S, et al. Pregnancy and Maternal Outcomes among Kidney Transplant Recipients. J AM Soc Nephrol 2009; 20: 2433-2440

10) Mc Kay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. Am J Transplant 2005; 5: 1592-1599

11) Bramham K, Neison-Piercy C, Gao H, et al. Pregnancy in Renal Transplant Recipients: A UK National Cohort Study. Clin J AM Soc Nephrol 2005; 8: 290-298

12) 後藤憲彦. CKDと妊娠出産. 日臨腎移植会誌 2014；2(2)：160-8

膀胱タンポナーデで発症し血管塞栓術により治療を行った腎動静脈瘻合併妊娠の１例

A case of renal arteriovenous fistula treated by vascular embolization during pregnancy

篠田真実[1)] Mami SHINODA
岡田真由美[1)] Mayumi OKADA
宮本絵美里[1)] Emiri MIYAMOTO
古井憲作[1)] Kensaku FURUI
鈴木邦昭[1)] Kuniaki SUZUKI
尾瀬武志[1)] Takeshi OSE
窪川芽衣[1)] Mei KUBOKAWA
嶋谷拓真[1)] Takuma SHIMAYA
諸井條太郎[1)] Jyotaro MOROI
植草良輔[1)] Ryosuke UEKUSA
國島温志[1)] Atsushi KUNISHIMA
河合要介[1)] Yosuke KAWAI
町田弘子[1)] Hiroko MACHIDA
梅村康太[1)] Kota UMEMURA
安藤寿夫[2)] Hisao ANDO
高田章[3)] Akira TAKADA
河井通泰[1)] Michiyasu KAWAI

豊橋市民病院 産婦人科[1)]，同 総合生殖医療センター[2)]，同 放射線科[3)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital
[2)] Center for Reproductive Medicine, Toyohashi Municipal Hospital
[3)] Department of Radiology, Toyohashi Municipal Hospital

【概要】 妊娠時に肉眼的血尿による膀胱タンポナーデを発症し、腎動静脈瘻合併妊娠の診断となった１例を経験したので報告する。症例は 41 歳、自然妊娠の初産婦。24 歳時に腎盂腎炎の既往を認めた。妊娠 18 週で血尿、膀胱タンポナーデの診断となり輸血を施行。超音波検査にて右腎洞内にドプラ信号を有する無エコー域を認め腎動静脈瘻が疑われた。その後妊娠 21 週にも血尿と貧血の進行があり輸血を施行した。MRI 検査で右腎洞内に不整な信号欠損を認め腎動静脈瘻として矛盾しない所見であった。血管塞栓術が治療の候補となったが、放射線被曝の胎児への影響を考慮し妊娠 28 週以降まで待機することとした。その後妊娠 23 週で尿路感染、妊娠 24 週で再度輸血を要する血尿を認めた。妊娠 29 週に左上腕動脈を穿刺しマイクロコイルおよび NBCA（n-butyl-2-cianoacrylate）にて塞栓術を行った。術後 6 日、左肘部より末梢の軽度の疼痛と冷感が出現し上腕動脈肘部より中枢の血管閉塞と診断、外科的に血栓除去を行った。以降は血尿のエピソードなく妊娠経過に異常を認めず経過した。高年初産および分娩時の血圧変動による再出血のリスクを回避するため全身麻酔で選択的帝王切開術を行った。術後は抗凝固療法を施行し退院となった。産後４カ月時に、腎動脈造影検査施行しわずかな腎動静脈瘻を認めたが血流が緩やかであったため追加塞栓は施行せず、その後も再発や増悪なく経過している。

連絡先：
篠田 真実
豊橋市民病院 産婦人科
〒 441-8570 愛知県豊橋市青竹町八間西 50
TEL：0532-33-6111 FAX：0532-33-6177
E-mail：mami.shinoda313@gmail.com

Key Words **:** *pregnancy, renal arteriovenous fistula ,bladder tamponade, vascular embolization*

緒　言

腎動静脈瘻による腎出血は比較的まれな疾患とされるが近年血管内治療を行った症例報告が散見される。妊娠中の治療経験については海外のものを含めても限られている。今回我々は妊娠18週で血尿、膀胱タンポナーデで発症し、29週で動脈塞栓術にて治療を行った症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症　例

年　齢：41歳
妊娠分娩歴：1妊0産
既　往：24歳　腎盂腎炎
家族歴：叔母　乳癌
現病歴：飲酒、喫煙歴なし

自然妊娠にて前医受診し、高年妊娠のため妊娠12週3日に当院紹介受診となった。

妊娠経過：

妊娠18週0日で肉眼的血尿、排尿困難を自覚し、他院救急外来を受診した。超音波検査にて膀胱内に凝血塊と右水腎を軽度認めた。出血性膀胱炎による膀胱タンポナーデとの診断となり膀胱洗浄を施行後帰宅となり、翌日妊娠18週1日に当院泌尿器科紹介受診となった。繰り返す肉眼的血尿と膀胱タンポナーデにより血腫除去術、膀胱灌流施行し入院管理となった。妊娠18週3日、Hb 6.9g/dlまで低下を認めたため、赤血球液（RBC）輸血2単位施行。超音波検査にて右腎洞内にドプラ信号を有する無エコー域を認め（図1）腎動静脈瘻が疑われたが、確定診断、治療には血管造影検査を要するため胎児被曝のリスクを考慮し経過観察の方針となり、妊娠19週2日に退院となった。しかし、その後妊娠21週0日にも再度肉眼的血

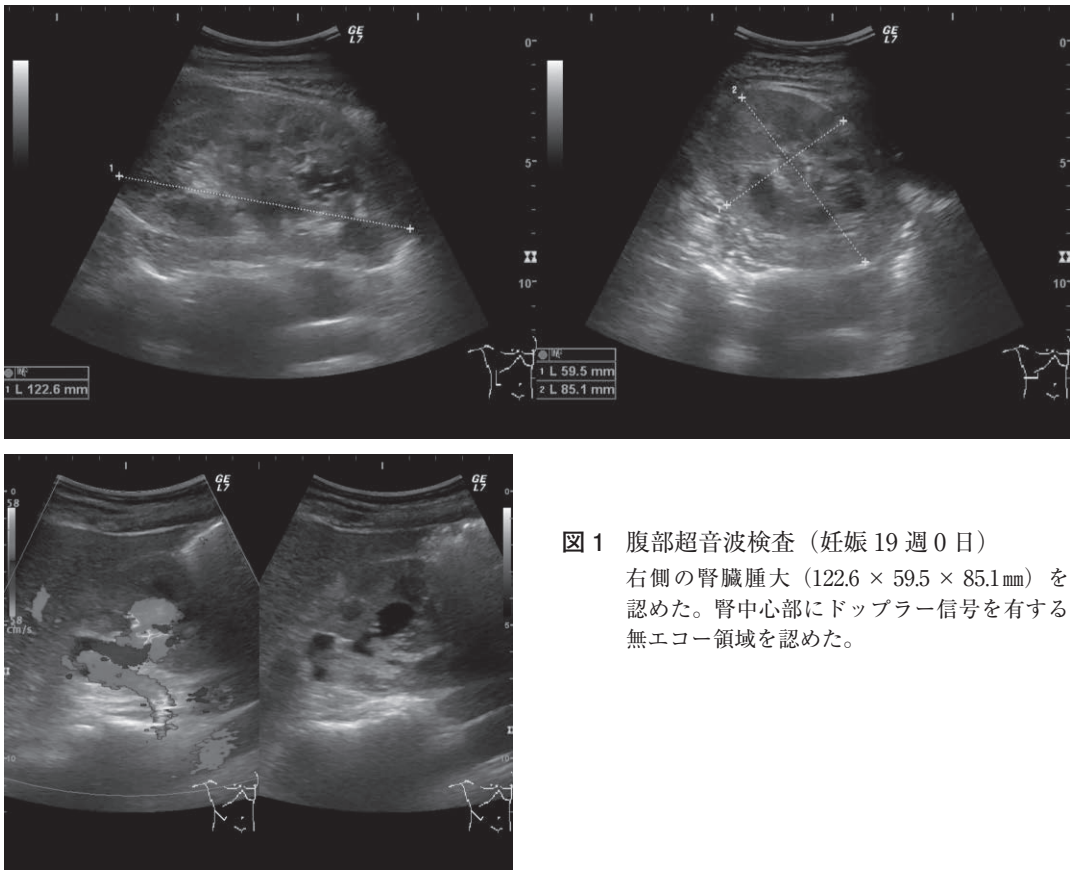


図1　腹部超音波検査（妊娠19週0日）
右側の腎臓腫大（122.6 × 59.5 × 85.1㎜）を認めた。腎中心部にドップラー信号を有する無エコー領域を認めた。

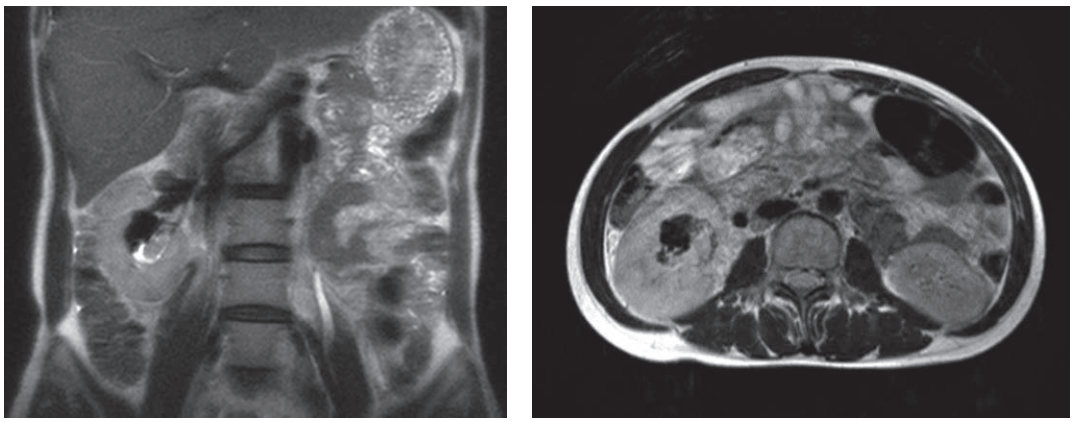


図2 MRI 検査（妊娠 21 週 6 日）
右腎洞内に粗大な不整形の信号欠損を認め、その尾側には細かい信号欠損が集簇しており、動静脈瘻として矛盾しない所見であった。

図3 腎動脈血管造影検査（妊娠 29 週 4 日）
1）塞栓前：右腎臓尾側に拡張、蛇行した異常血管があり、瘤状に拡張した静脈に連続し動静脈瘻の所見を認めた。
2）塞栓後：右腎臓下極の血流は欠損し、動静脈瘻の多くの異常血管は消失した。

尿を認め、妊娠 21 週 4 日、肉眼的血尿により Hb 7.3g/dl と貧血の進行を認め、RBC 4 単位輸血した。妊娠 21 週 6 日、MRI 検査で右腎洞内に不正な信号欠損を認め、その尾側には細かい信号欠損が集簇しており、腎動静脈瘻として矛盾しない所見であった（図 2）。頻回の輸血を要しており、血管塞栓術が治療の候補となったが、放射線被曝の胎児への影響を考慮し妊娠 28 週以降まで待機することとした。その後妊娠 23 週で尿路感染、妊娠 24 週で再度輸血を要する血尿を認めた。妊娠 29 週 4 日に左上腕動脈を穿刺しマイクロコイルおよび NBCA にて塞栓術を行い（図 3）、妊娠 30 週 0 日（術後 3 日目）に退院となった。妊娠 30 週 3 日（術後 6 日目）左肘部より末梢の軽度の疼痛と冷感が出現し血管超音波検査により、穿刺部 3㎝程度中枢側の左上腕動脈から穿刺部より 5㎝程度末梢の尺骨動脈にかけての血流閉塞と診断、妊娠

図 4 腎動脈血管造影検査（分娩後 142 日）
わずかに蛇行した不正な血管が認められ残存する腎動静脈瘻と考えられた。

30 週 4 日（術後 7 日目）に外科的に血栓除去術を行い、術後 4 日目に退院となった。術後もわずかに異常血管が残存したが胎児の被曝を考慮して追加塞栓治療せず経過をみていたが、以降は肉眼的血尿の症状なく妊娠経過に異常を認めなかった。

分娩・分娩後経過：

高年初産および分娩時の血圧変動による再出血のリスクを回避するため妊娠 37 週 5 日、全身麻酔で選択的帝王切開術を行った。児は男児、2808g、Apgar score 8/9 点、術中出血は 430ml であった。手術中は弾力ストッキング + 間歇的空気圧迫法、術後は抗凝固療法を施行し、経過良好のため術後 6 日目に退院となった。分娩後 142 日目、右腎動脈造影検査施行し、右腎臓下極にわずかに腎動静脈瘻の残存を認めたが、血流は緩やかであり少量のため追加治療は不要と判断し経過観察となった。その後 1 年毎に尿検査、CT を施行しているが、塞栓術後 4 年経過するも腎動静脈瘻増大や肉眼的血尿も認めず経過している。

考　察

腎動静脈瘻とは、何らかの原因により毛細血管を経ずに拡張、屈曲、蛇行した異常血管を介して動脈と静脈が短絡を腎組織に形成している病態である。腎動静脈瘻はまれな疾患であり、先天性、後天性、特発性のものに分類され、後天性のものが 75％を占めるとされる [1]。腎動静脈瘻は血管造影の所見により、cirsoid type と aneurysmal type の 2 つに分類される [2]。cirsoid type は腎動静脈瘻を形成する血管が腎内動脈枝以下の太さで蛇行、屈曲した小血管が集合し多数の瘻孔を有するもの、aneurysmal type は瘻を形成する血管が太く、大きな嚢状拡張をきたすものである [2]。

先天性の腎動静脈瘻は、cirsoid type が多く [4]、20 ～ 40 歳代の女性で右側に多い [2]。後天性の腎動静脈瘻は aneurysmal type が多く、40 ～ 60 歳代の女性で右側に多い [2]。後天性の原因には、腎生検、腎手術、腎外傷や腎悪性腫瘍や炎症が報告されており、腎生検が最も頻度が高いとされている。また、特発性とはあらかじめ存在していた腎動静脈瘤が近接の静脈とシャントを形成してできたものである [2] [3]。

症状としては、cirsoid type では腎盂粘膜下に異常血管が発達することにより、肉眼的血尿を主訴とするものが 62％と過半数を占めるの

に対し、aneurysmal type では、肉眼的血尿は19％であった[2]。一方、aneurysmal type では高血圧や心不全、腎部血管雑音等の循環器症状を主症状とするものが46％とほぼ半数を占めた[2]。治療としては、腎静脈部分結紮術、腎部分切除術、腎摘出術といった外科治療と、血管内治療がある[5]。aneurysmal type では流入血管が太く血流も早いため塞栓が困難とされているが、cirsoid type では血管造影技術、塞栓術の進歩によって非観血的に止血が試みられるようになった[6]。

妊娠中期では、腎血漿流量が非妊時と比べ30 ～ 50％増加するとされている[7]。本症例では、妊娠中に増加するエストロゲンやエラスターゼの影響により動静脈瘻の血管壁がより脆弱になったことに加え、拡大した妊娠子宮による圧迫と妊娠に伴う循環血液量の増加や腎血漿流量が増加する事から腎盂内圧の上昇を引き起こし破綻したと考えられた。

診断には血管造影が確定的であり、本症例では aneurysmal type に cirsoid type が混在しているタイプと考えられた。また、血管造影以外に超音波、MRI も有用であった。

近年では血管塞栓術による治療報告がなされているが、妊娠中の治療では胎児の放射線被曝が不可避である。産婦人科診療ガイドラインでは、妊娠 9 ～ 16 週の胎児中枢神経系は、細胞分裂が旺盛で放射線被曝の影響を受けやすく、被曝は精神発達遅滞の頻度を上昇させる可能性がある。妊娠 17 ～ 26 週では中枢神経系の放射線への感受性は低下するが影響は多少残る。妊娠 9 ～ 26 週では中枢神経障害を起こす可能性がある一方で、100mGy 未満では影響しないとされているが[8]、治療前にあらかじめ胎児の被曝量を推定することは困難ではある。本症例では、塞栓術前に血管造影検査は未施行で MRI 検査のみであったため異常血管が指摘できず、塞栓の処置が容易ではない可能性や複数個所の塞栓を要する可能性を考慮すると被曝量は増加し、少なくとも 1-2Gy、場合によっては 3Gy になると予想されたため、当初は治療を待機した。しかし、輸血を要する出血を繰り返したため、中枢神経系に悪影響を与えないとされる妊娠 27 週以降に治療を行う方針とし、血尿減少を目的に 1 回の治療で完治を目指さず、透視時間を短縮する事および臀部をプロテクターで遮蔽する事により胎児の被曝を最低限にする努力を行った。術中リアルタイムでの被曝量測定は困難であったが、患者背部の皮膚にポケット線量計を設置し測定したところ 123mGy であり、胎児の被曝はこれより少なかったものと考えられた。また、NBCA の血管内投与は適応外使用となっているが、金属コイルでは非常に細い血管を塞栓する場合にコイルが血管内に入っていかないことがあり十分な塞栓効果が得られない場合がある。液状塞栓物質である NBCA を使用する事により、非常に細い血管を塞栓することが可能となり、本症例では十分なインフォームドコンセントのもとにマイクロコイル及び NBCA による塞栓術を施行した。

塞栓術後のカテーテル刺入部の血栓症発症の報告は文献上認められなかったが、妊娠中の血液凝固能の亢進に加えて治療による血管内皮の障害、術後止血のための圧迫は血栓の誘因になったと考えられ、留意すべき合併症と考えられた。分娩方法については血管塞栓治療後の正常分娩の報告も認めたが[4]、本症例では残存動静脈瘻を考慮し血圧変動による再出血を避けるべく全身麻酔下帝王切開を選択した。腎動静脈瘻による血尿、貧血での頻回の輸血や、腎動静脈瘻が増悪することでシャント量の増加に伴い心不全を発症する危険性もあるが、妊娠中では胎児への被曝量を最小限にするべく、本症例のように症状緩和として塞栓術を施行することも選択肢として考えられた。

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) Edward M, Robert K, Patrick B, et al. Renal arteriovenous fistulas. Urology. 1976; 8: 101-107

2) 高羽 津，園田孝夫，打田日出夫，ほか．Vascular Malformationによる先天性腎動静脈瘻の3例．日泌尿会誌．1972；63：539-555
3) Omoloja AA, Racadio JM, McEnery PT. Postbiopsy renal alteriovenous fistula. PediatricTransplantation 2002; 6:82-85
4) Yakes WF, Haas DK, Parker SH, et al. Symptomatic vascular malformations：ethanol embolotherapy. Radiology 1989; 170: 1059-1066
5) 木内 寛，宮川 康，新井康之，ほか．妊娠を契機に膀胱血液タンポナーデをきたした先天性腎動静脈奇形の1例．泌尿器外科．2007；20：159-162
6) 宮村研二，廣田佳子，水島 明，ほか．妊娠中期に血尿で発症した腎動静脈奇形の1例．医療．1997；51：532-535
7) 小泉久志，平野章治，近沢秀幸．妊娠時に認められた腎動静脈瘻の1例．西日泌尿．1984；46：465-468
8) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会：妊娠中の放射線被曝の胎児への影響について尋ねられたら？産婦人科診療ガイドライン－産科編2020 杏林舎 2020；103：57-59

胆嚢炎との鑑別が困難であった急性大動脈解離合併妊娠の１例

A difficult case of diagnosing acute aortic dissection during pregnancy.

玉木 修作 Shusaku TAMAKI
佐藤 麻美子 Mamiko SATO
藤本 裕基 Hiroki FUJIMOTO
内田 亜津紗 Azusa UCHIDA
前田 千花子 Chikako MAEDA
大塚 かおり Kaori OTSUKA
高村 志麻 Shima TAKAMURA
伊藤 充彰 Mitsuaki ITO

春日井市民病院
Kasugai Municipal Hospital

【概要】 若年女性における大動脈解離の発症は妊娠中に多いと言われるが、Marfan 症候群などの基礎疾患がない女性での発症は極めて稀である。今回、胆嚢炎の診断で入院し、経過観察中に心肺停止状態となり、急性大動脈解離と診断された妊娠 37 週の１例を経験した。37 歳、4 妊 2 産、既往歴・家族歴に特記事項なし。心窩部痛を主訴に当院を受診した。血圧は正常で、心電図・心臓超音波検査・下肢血管超音波検査では異常はなかった。経腹超音波検査では胎児・胎盤に異常はなかった。血液検査では D-dimer がやや高値だったこと以外には異常はなかった。NST では reassuring pattern であった。腹部単純 CT 検査では右尿管拡張と胆泥、胆石を認めた。妊娠後期であったこともあり疼痛管理および経過観察目的に当科での入院となった。入院後も心窩部痛は持続し、経時的には白血球および D-dimer も軽度上昇した。消化器内科医の診察で胆嚢炎と診断され、消化器内科に転科となり絶食管理および抗生剤治療を行った。翌朝、心窩部痛は胸痛へと訴えが変化したが、妊娠子宮による胆嚢圧迫が原因とされ、鎮痛剤を繰り返し使用されていた。最後の鎮痛剤使用後、看護師が訪室すると心肺停止の状態であった。直ちに心肺蘇生を開始したが反応はなく、蘇生開始 6 分後、母体救命のため死戦期帝王切開を行うこととした。宣言 6 分後に手術室に到着し、宣言 12 分後に児を娩出した。常位胎盤早期剥離の所見はなかった。腹腔内にも心肺停止の原因となりうる所見はみられなかった。合計 57 分間蘇生を続けたが、母体心拍は再開しなかった。術後、Ai を施行し、急性大動脈解離に伴う心タンポナーデが原因と推定された。児は蘇生に反応せず、死産と判断した。本症例では妊娠後期の心窩部痛のため産科疾患および胆道系疾患を疑い、大動脈解離は念頭になかった。既往歴のない若年女性でも妊娠中に心窩部痛を訴える場合には心血管病変は見逃してはならないことを痛感させられた１例であった。

Key Words **:** *aortic dissection, perinatal mortality, pregnancy without medical history, perimortem cesarean delivery*

連絡先：
玉木 修作
春日井市民病院
〒 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：ssktamaki@gmail.com

緒 言

上行大動脈に解離腔が及ぶ Stanford A 型急性大動脈解離は診断や治療が遅れると死に至る可能性が高い疾患である [1)]。その多くは高血圧や心疾患などの既往歴をもつ高齢者や Marfan 症候群などの既往歴・家族歴を有する者で発症

している[1]。40歳以下の若年女性での本疾患の発症は非常に稀であるが、その中では妊娠中・分娩時の発症が多いと言われており、妊娠と本疾患との因果関係についても報告されている[2]。

今回、我々は特記すべき既往歴・家族歴がなく、胆嚢炎の診断で入院経過観察中に心タンポナーデを併発して死への転帰をたどった急性大動脈解離合併妊娠の1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

患　者：37歳、4妊2産

身体所見：身長160 cm、体重81.1 kg、明らかな骨格異常なし

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠成立後、近医で妊婦健診を受けており、妊娠経過は良好であった。ただし、当院受診の約1カ月前に突然の心窩部痛が出現し、20分ほどで自然消失したというエピソードがあった。その際には、かかりつけ産婦人科クリニックを受診し、心電図検査を行って異常がなかったため経過観察となっていた経緯がある。

妊娠37週2日の15時頃、特に誘因なく突然心窩部痛が出現したため、救急車で当院救命救急センターへ搬送された。

来院時現症：血圧 120/59 mmHg、脈拍91回/分、意識レベル清明、SpO2 100%（room air）、呼吸数23回/分。心窩部痛の訴えがあったが、下腹部痛や性器出血の訴えはなかった。他覚的にも圧痛を認めるのは心窩部のみで子宮周囲には圧痛は認められなかった。またCVA叩打痛も認められなかった。疼痛の程度に関しては症状出現時よりは軽快傾向であった。心音・呼吸音には異常はなく、腹部は妊娠子宮により週数相当に膨隆していたが、腹膜炎や常位胎盤早期剝離で見られる板状硬の所見は見られなかった。内診およびクスコ診では子宮口の開大はなく、性器出血も認めなかった。

来院後の経過：心電図（図1）および心臓超音波検査では明らかな異常所見は見られなかった。腹部超音波検査では胎盤や羊水量に特記すべき異常所見はなく、胎児や臍帯にも明らかな異常所見は見られなかった。胎児は週数相当の大きさで心拍数も正常範囲内であった。来院後の血圧は120～130 mmHgで推移して

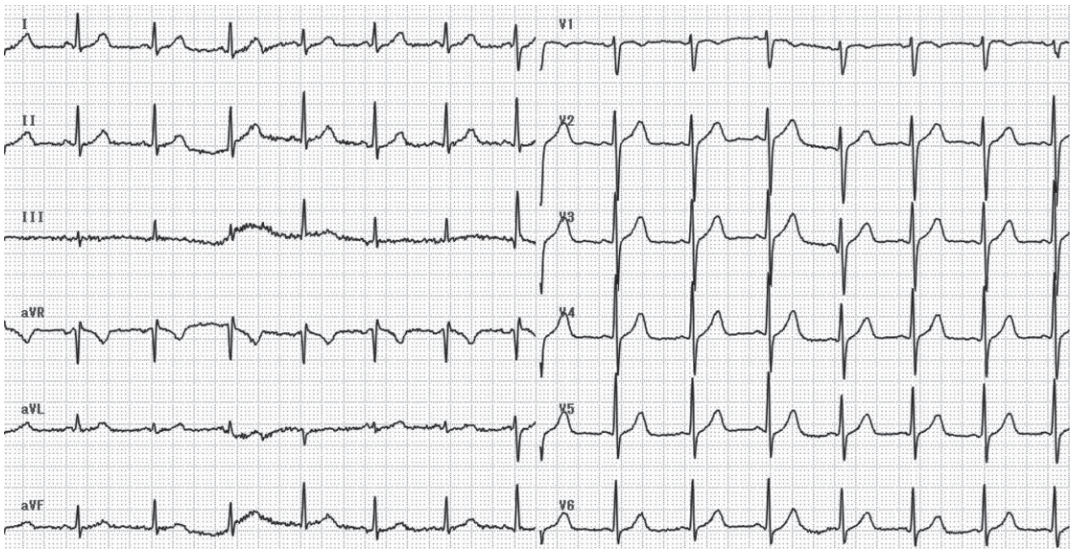


図1　救急外来受診時の心電図
心拍数87回/分、洞調律、明らかな異常所見はなかった。

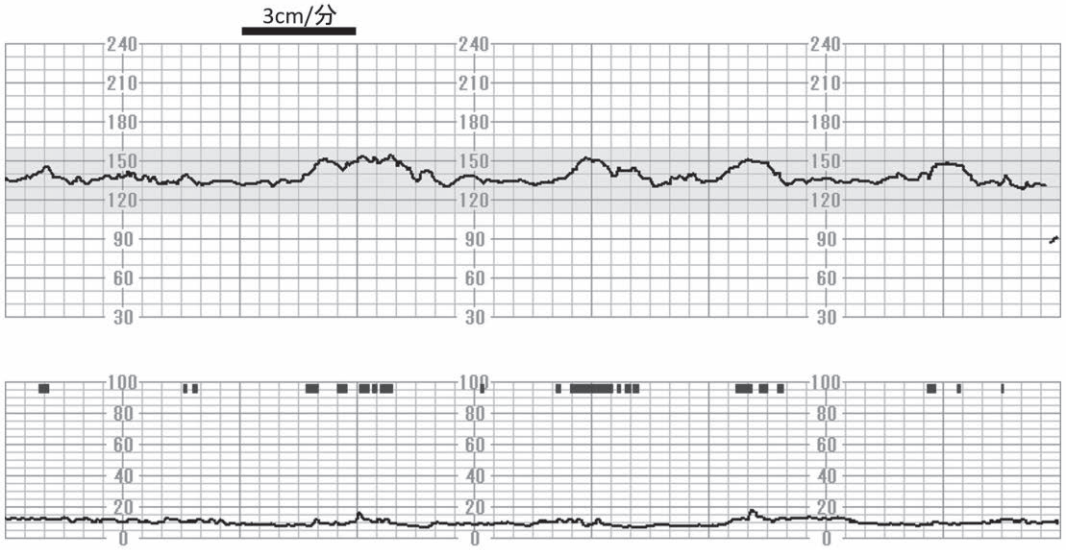


図2 ノンストレステスト
胎児心拍は 140 bpm で、基線細変動を認めた。一過性頻脈を認め児は reassuring pattern であった。子宮収縮はなかった。

いた。血液検査では WBC 8.8 x10^3/μL、RBC 3.91 x10^6/μL、Hb 10.9 g/dL、Plt 206 x10^3/μL、AST 14 U/L、ALT 14 U/L、CRP 0.20 mg/dL、TnI（心筋トロポニン I）0.01 ng/mL 以下、PT 11.1s、APTT 28.5s、D-dimer 6.6 μg/ml であった。D-dimer はやや高値であったが、肝機能異常はなく、DIC を示唆する所見もなかった。ノンストレステスト（NST）では reassuring pattern であった（図 2）。以上の所見より、常位胎盤早期剝離・子宮破裂・HELLP 症候群などの緊急性の高い産科疾患は否定的と判断した。そこで、内科疾患が原因の可能性が高いと考え消化器内科医に診察を依頼した。腹部単純 CT 検査では右尿管の拡張と胆石の所見を認めた（図 3）が、CVA 叩打痛がないことおよびマーフィー徴候がないことなどから、これらの所見を疼痛の直接的な原因と判断することはできなかった。そのため心窩部痛の原因は不明のままであった。なお、この時の撮像範囲内では大動脈解離の所見は見られなかった。妊娠 37 週ということ考慮して疼痛コントロール目的と経過観察目的で産婦人科入院となった。

入院 2 時間後、再度血液検査を施行した。WBC 17.4 x10^3/μL、RBC 3.74 x10^6/μL、Hb 10.6 g/dL、Hct 31.6 %、Plt 193 x10^3/μL、AST 13 U/L、ALT 14 U/L、CRP 0.44 mg/dL、D-dimer 9.7 μg/ml であった。D-dimer は若干上昇していたため、さらに 2 時間後に再検査した。入院 4 時間後の D-dimer は 10.2 μg/ml で、2 時間前の値と比べても著変はなかった。入院後も血圧や身体所見に変化はなく、適宜行っていた経腹超音波検査でも異常所見は見られなかった。連続的に NST で評価していたが、reassuring pattern であった。入院後は鎮痛剤を使用していたこともあって、心窩部痛は改善傾向であった。

D-dimer が高値であったため、血栓症の有無を評価する目的で下肢血管超音波検査を施行したが、下肢の動脈・静脈に明らかな血栓はなかった。入院後の経過も含め産科的疾患はほぼ否定的であった。そこで持続する心窩部痛の精査目的で、入院翌日に再度消化器内科医に精査を依頼した。炎症反応は若干高値であり、腹部超音波検査および腹部単純 CT 検査で胆嚢腫大を認めたこともあり、胆嚢炎の診断で消化器内

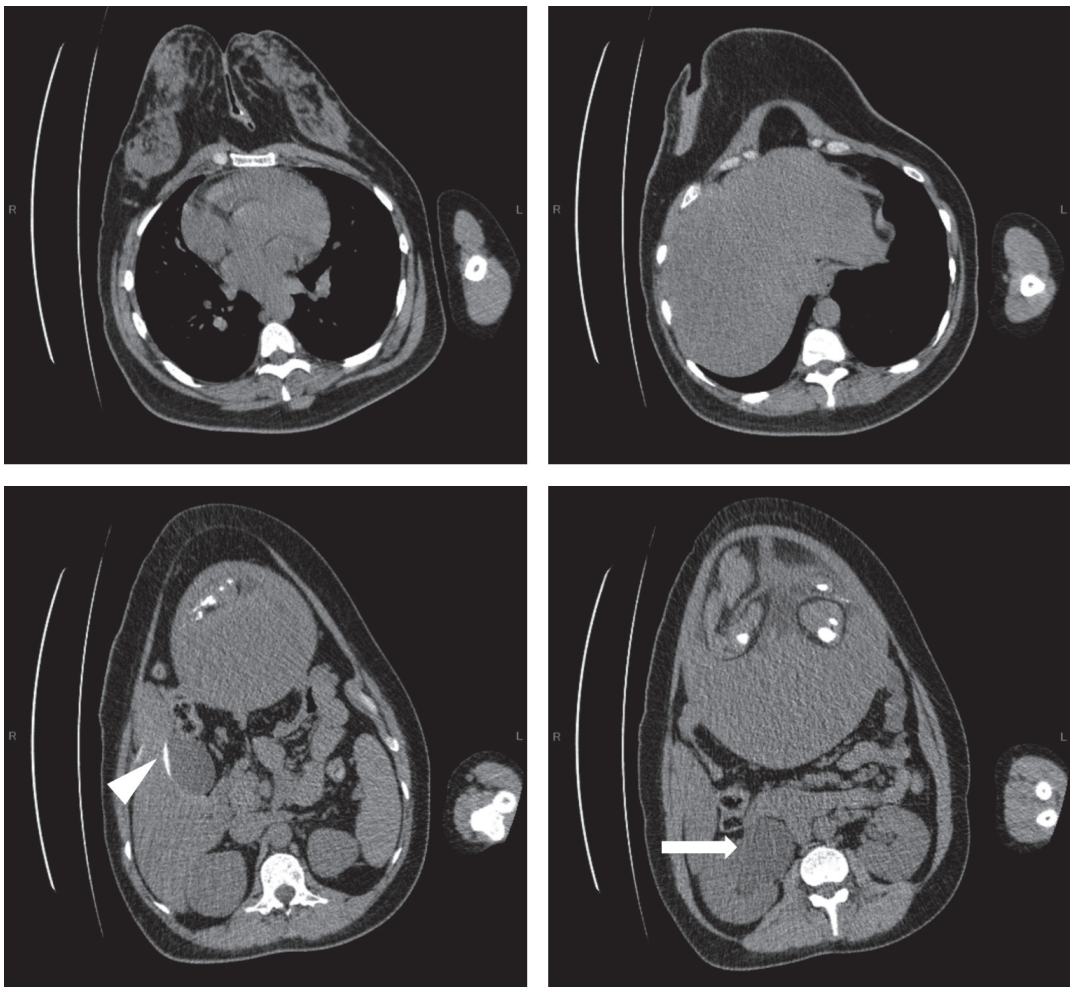


図3 受診時の上腹骨盤部単純 CT

右側臥位のものを臥位に修正して掲載した。胎児には明らかな異常所見を認めなかった。胆嚢に胆石を認めた（矢頭：▶）。子宮の圧排により右腎盂尿管拡張は軽度腫大していた（矢印：➡）。撮影範囲内の胸部では心嚢水はなく、大動脈解離を示唆する所見はなかった。胎児に明らかな所見はなかった。

科に転科となった。絶食管理およびセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム（SBT/CPZ）による抗生剤治療が行われた。その後症状は改善傾向にある印象であった。

入院3日目の朝には、心窩部から胸部に広がる痛みへと訴えが変化していた。腫大した子宮による胆嚢の圧迫が疼痛の原因と判断され、ペンタゾシンおよびアセトアミノフェンが繰り返し投与されていた。最後に鎮痛剤を投与した1時間半後に担当看護師が訪室したところ、すでに呼名に応答はなく心肺停止の状態であった。直ちにスタッフコールが発せられた。医師到着時、全身チアノーゼは著明で橈骨動脈は触知しなかった。自発呼吸も確認できなかった。直ちに心肺蘇生処置を開始した。心肺蘇生中には、胎児心拍はドップラーで確認しており徐脈ながら聴取可能であったため、心肺停止からの時間経過は長くないと判断した。通常の心肺蘇生処置では心拍の再開が得られないと判断したため、蘇生開始6分後、母体救命のために死戦期

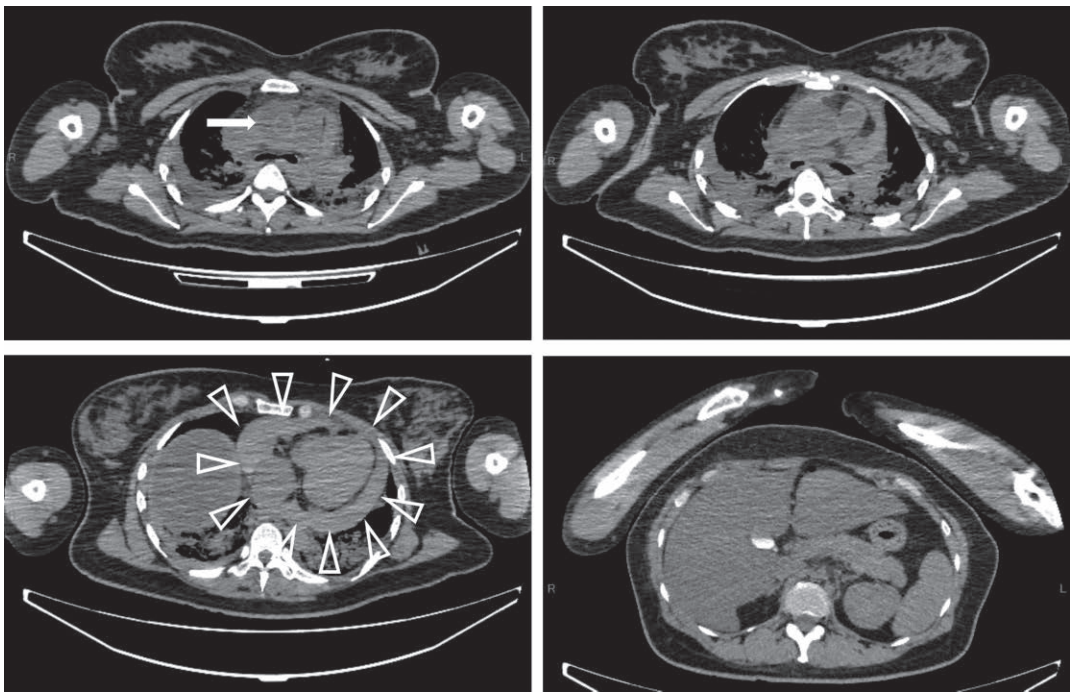


図 4 単純 CT による死亡時画像診断
Stanford A 型急性大動脈解離（矢印：➡）に伴う心タンポナーデを認めた（矢頭：▶）。

帝王切開を行う方針とした。

心肺蘇生を続けながら宣言 6 分後に手術室に到着し、宣言 11 分後に手術を開始した。宣言 12 分後には児を娩出した。児は心肺停止状態であったため、あらかじめ立ち会っていた小児科医に蘇生を依頼した。しかしながら蘇生に反応することはなく死産と判断された。肉眼的には児に明らかな奇形や異常を認めなかった。子宮は虚血のため暗赤色であったが、明らかな異常所見はなかった。胎盤には常位胎盤早期剥離を示唆する所見を含め、明らかな異常所見はなかった。術前、胆嚢炎の診断となっていたため、上腹部も含め腹腔内を検索したが、胆嚢の腫大は軽度で破裂の所見はなかった。腹水は漿液性で少量であり腹膜炎を示唆する所見ではなかった。腹腔内には心肺停止の原因となりうる所見は見当たらなかった。蘇生処置は合計 57 分間行ったが母体心拍は一度も再開することがなかった。家族の同意を得て心肺蘇生を中止し閉腹した。病室で死の三徴をもって死亡確認した。

死因検索のため、病理解剖を強く勧めたが、病理解剖の同意は得られなかった。そこで CT による死亡時画像診断（Ai）を提案し同意を得た。Ai では Stanford A 型急性大動脈解離に伴う心タンポナーデを認めた（図 4）。より詳細な死因検索のため再度解剖を強く提案したが、家族が拒否したため施行できなかった。そこで Stanford A 型急性大動脈解離に伴う心タンポナーデを直接死因と推定した。後日判明した胎盤病理所見では、炎症や奇形はなく羊膜・絨毛膜および胎盤絨毛のいずれにも特記すべき所見はなかった。

考　察

今回我々は妊娠中の Stanford A 型急性大動脈解離発症による死亡例を経験した。妊産婦死亡の原因の多くは産科危機的出血であり、心血管疾患が原因となることは多くない[3]。実際わが国では 2010 年から 2017 年の 8 年間に心血管疾患による妊産婦死亡は全体の約 9% にあたる

31 例が報告されており、そのうち約半数の 15 例では大動脈解離が原因であった[3) 4)]。急性大動脈解離は診断や治療が遅れると生命を脅かす可能性がある重篤な疾患であり、妊産婦での発症では母体の約 30%、胎児の約 50% がそれぞれ死亡への転帰をたどり[2)]、文字通り致命率が高い疾患の一つといってよい。

周産期における大動脈解離の発症は 10 万人に 0.4 人と報告されており非常に稀である[5)]。一方で若年女性での本疾患の発症は非常に稀であるが、妊娠女性の大動脈解離の発症率は非妊娠女性に比して 7 倍であるとの報告もある[6) 7)]。しかし、そのほとんどは高血圧・Marfan 症候群などの先天性結合組織疾患、先天性心疾患などの基礎疾患を有する妊産婦での発症例であり、若年女性における急性大動脈解離の診断には既往歴および家族歴が重要な因子であることが報告されている[8) – 10)]。逆に特記すべき既往歴・家族歴がない妊産婦での発症は極めて稀であることは確かであり、本症例のように既往歴・家族歴という重要な因子が外れるとその診断は非常に困難となる。また大動脈解離の多くは激しい胸背部痛で発症する[1)]が、本症例では胸背部痛の訴えは当初はなく心窩部痛および同部位の圧痛が主訴であったことも診断を困難にした一因と考えられる。

本症例では当初は激しい心窩部痛を訴えていたことから HELLP 症候群を、来院時の血液検査で D-dimer が軽度ではあるが高値であったことから常位胎盤性早期剥離などの DIC を来す疾患を疑っていたが結局はいずれも否定された。D-dimer の軽度上昇に関しても入院後に経時的な増加を認めなかったことから妊娠そのものによる影響ではないかと判断していた。しかし、後方視的に考えると D-dimer の推移は急性大動脈解離の始まりを示唆する所見であった可能性も否定できない。一般に D-dimer の上昇は急性大動脈解離を示唆する所見の一つであると言われている[1)]。しかし、妊娠そのものでも D-dimer は上昇しうるので妊娠中の経時的増加を伴わない D-dimer の軽度上昇はその解釈が難しいという現実もある。実際当院での血液検査データでは正常経過の妊産婦であっても D-dimer が 10 程度まで上昇していた症例は少なくなかった。そのため妊娠中の D-dimer の cut off 値を決めることは今後の課題として挙げられるであろうが現実的には困難なのかもしれない。

さらに本症例では、心窩部に圧痛が認められたこと、経腹超音波検査で胆泥や胆石を認められたこと、入院翌日には炎症反応の増大および胆嚢腫大が認められたことから胆嚢炎の診断となった。しかし後方視的に見れば胆嚢炎としても典型的な経過・所見ではなかった。急性大動脈解離という疾患が念頭になかったため除外診断的に胆嚢炎が一番考えやすいという流れでの診断であった。さらに、当院では圧痛を伴う心窩部痛で受診した場合、伝統的に CT 検査を上腹部までしか行わない傾向があった。これもまた大動脈解離という胸部疾患を診断出来なかった原因の一つとなった可能性は否定できない。当院では本症例を教訓として、圧痛を伴う心窩部痛に対しては胸部上腹部単純 CT 検査を施行するように啓蒙していくこととなった。

妊娠と大動脈解離との間に明確な関連性を示す報告はないが、エストロゲンや循環血漿量の増加が寄与している可能性は示唆されている[11)]。エストロゲンの増加により大動脈中膜のリモデリングをもたらし、Marfan 症候群などに観察されるような大動脈壁の脆弱性をもたらすことが報告されている[12) 13)]。脆弱化した大動脈壁では循環血漿量や心拍出量の増加により大動脈解離が引き起こされる可能性があることが報告されており、実際妊娠中に発症した大動脈解離の 55~78% は妊娠第 3 半期に発症している[14)]。本症例でも妊娠 37 週での発症であり、この傾向と矛盾しない展開であった。

死戦期帝王切開に関しては AHA ガイドラインでは、心肺停止から 4 分以内に手術を開始し 5 分以内に児を娩出すべきとされ[15)]、心肺停止後 10 分以内に手術を開始できた症例では母体予後が良いとの報告もある[16) 17)]。本症例では心肺停止状態での発見から 17 分後に手術開始となり、その 1 分後に児を娩出した。現実的に

は推奨されている5分といった時間はかなり厳しいものと考えられる。その一方で、母体の心肺停止24分後に児を娩出し、その後母体の心拍再開を得たという報告もある[18]。本症例では心肺停止が起こった正確な時刻は不明であるが、スタッフの訪室時には胎児心拍が確認できたと判断していた。母体の心肺停止後の胎児心拍との関連についての報告は乏しいが、母体の心肺停止後18分後に、胎児心拍を徐脈ながらも確認できたという報告はある[18]。本症例では徐脈ながらも胎児心拍を確認できたと判断していたため、心肺停止からそれほど時間が経過していない可能性が高いと判断して死戦期帝王切開を行うこととした。実際には心肺蘇生処置開始12分後に児を娩出したが、児はすでに心肺停止であり死後硬直と思われる所見もあって心肺蘇生に反応することはなかった。後方視的に振り返ってみるとスタッフ接触時にドップラーで確認したと思われた胎児心拍は胸骨圧迫に伴うartifactである可能性も考えられた。本症例では母児共に一度も心肺蘇生に反応することなく死亡への転帰をとっていることから、心肺停止から心肺蘇生開始までの間にはある程度の時間（最大で1.5時間まで）が経過していた可能性は否定できない。

結　語

既往歴や家族歴のない健康な若年女性であっても、稀ながら急性大動脈解離という生命を脅かす重篤な疾患を発症することがある。そして妊娠時・分娩時にはそのリスクは上昇する。今回我々は母児ともに死亡という最悪の転帰をきたした急性大動脈解離合併妊娠の1例を経験したが、既往歴や家族歴の因子を外されるとその診断は容易ではないことを思い知らされることとなった。いついかなる場面でも生命を脅かしうる急性大動脈解離と言う疾患は念頭におかなければならないと痛感させられた1例であった。

利益相反について

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) 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン2020改訂版．16-46
2) Su-Wei Chen, Yong-Liang Zhong, Yi-Peng Ge, et al. Successful repair of acute type A aortic dissection during pregnancy at 16th gestational week with maternal and fetal survival: A case report and review of the literature. World Journal of Clinical Cases 2019; 7(18): 2843-2850
3) 田中博明．わが国の妊産婦死亡の現状．産婦人科の実際 2019; 68: 1411-1416
4) 母体安全への提言2015 妊産婦死亡症例検討評価委員会 日本産婦人科医会．8-25
5) 安田尚美，伊藤寿朗，川原田修義，ほか．妊娠31週目に発症した急性A型大動脈解離の1例．日臨外会誌 2013；74(6)：1458-1461
6) Siobhan E. King and David A. Gabbott. Maternal cardiac arrest-Rarely occurs, rarely researched. Resuscitation 2011; 82: 795-796
7) Tabitha A Campbell and Tracy G Sanson. Cardiac arrest and pregnancy. Journal of Emergencies, Trauma, and Shock 2009; 2: 34-42
8) 吉松 淳．解離性大動脈瘤．周産期医学 2013；43：65-67
9) 小田智昭，松本雅子，原 信，ほか．産褥6日目にStanford B型大動脈解離を発症した1例．静岡産科婦人科学会雑誌 2013；2(1)：44-49
10) 常見泰平，佐々木義和，重光愛子，ほか．病理解剖により診断し得た大動脈解離による母体死亡の1例．日本産婦人科・新生児血液学会誌 2016；26(1)：10-11
11) 桂木真司，森崎裕子，吉松 淳，ほか．大動脈解離と結合組織異常．産婦人科の実際 2018；67(1)：41-49
12) 嶋田浩志，遠藤俊明，山本雅恵，ほか．治療方針に苦慮した急性Stanford A型大動脈解離合併妊娠．北海道産科婦人科学会会誌 59；1：22-26
13) 福永千佳子，渡邊栄子，森川好香，ほか．帝王切開後にA型大動脈解離と診断された1症例．日臨麻会誌 2018；38(3)：296-300
14) S. Rajagopalan N. Nwazota, S.Chandrasekhar. Outcomes in pregnant women with acute aortic dissections: a review of the literature

from 2003 to 2013. International Journal of Obstetric Anesthesia 2014; 23: 348-356
15) ハイライト2020 アメリカ心臓協会(American Heart Association) CPRおよびECCのガイドライン. 1-32
16) 大浦由香子, 田中 基, 清水昌宏, ほか. 死戦期帝王切開術(PCS)により母児ともに救命し得た重症妊娠高血圧腎症を合併した双胎妊婦の1例. 日臨麻会誌 2014;34(1):90-94
17) Sharon Einav, Nechama Kaufman, Hen Y. Sela. Maternal cardiac arrest and perimortem caesarean delivery: Evidence or expert-based? Resuscitation 2012; 83: 1191-1200
18) 渡邊 灯, 長谷川ゆり, 永田典子, ほか. 心肺停止し搬送された妊婦に死戦期帝王切開術を施行した1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2019;29(1):39-40

分娩後異常出血（PPH）に対して子宮内バルーンタンポナーデを行った上で母体搬送された症例の検討

Maternal transport with intrauterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage

板東 眞有子 Mayuko BANDO
戸田 繁 Shigeru TODA
藤倉 舞 Mai FUJIKURA
黒田 啓太 Keita KURODA
松井 真実 Mami MATSUI
花谷 茉也 Maya HANATANI
中村 拓斗 Takuto NAKAMURA
廣渡 平輔 Heisuke HIROWATARI
傍島 綾 Aya SOBAJIMA
藤木 宏美 Hiromi FUJIKI
深津 彰子 Akiko FUKATSU
菅沼 貴康 Takayasu SUGANUMA
鈴木 崇弘 Takahiro SUZUKI

安城更生病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Anjo Kosei Hospital

【概要】［目的］分娩後異常出血（postpartum hemorrhage, PPH）による母体搬送では、搬送先施設への到着時にすでに母体の全身状態が不良であることが多い。近年、搬送元施設で子宮内バルーンタンポナーデ（intrauterine balloon tamponade, BT）を施行したうえでの母体搬送例が増加傾向にある。BT を行ったうえでの母体搬送の有用性を評価する目的で本研究を行った。［方法］2015 年 4 月～ 2019 年 3 月の 4 年間に PPH で当院に搬送された 52 症例のうち、搬送元で BT 施行後に搬送された 9 例（BT 群）の母体背景、分娩経過、当院での管理を検討した。また搬送元で BT を施行されなかった 43 例（BT なし群）と、搬送後の母体の状態や転帰を比較した。［成績］BT 群 9 例のうち、当院到着時の shock index ≧ 1.0 が 2 例、Hb ＜ 7.0g/dL が 3 例、フィブリノゲン＜ 150mg/dL が 3 例にみられた。3 例に対し当院搬送後に子宮内バルーンの再挿入を行った。輸血は 6 例に施行され、うち大量輸血例（いずれかの血液製剤を 10 単位以上輸血）は 3 例であった。追加的な止血処置を行ったのは子宮動脈塞栓術の 1 例のみであり、BT の成功率は 89％であった。BT 群と BT なし群との比較では、来院時意識障害、来院時 shock index ≧ 1.0、来院時 Hb ＜ 7.0g/dL の症例の割合は BT 群が BT 群なし群よりも少なかったが、統計学的有意差はなかった。総出血量＞ 7500mL、入院期間＞ 14 日となった症例は BT 群では認めなかった。［結論］PPH に対し搬送元施設で BT を行ったうえで母体搬送することにより、搬送先への到着まで全身状態の悪化を遅らせ、搬送後の治療侵襲の軽減ならびに予後の向上につながる可能性があると考えられた。今後のさらなる症例の蓄積が望まれる。

Key Words **:** *postpartum hemorrhage, maternal transport, intrauterine balloon tamponade*

連絡先：
板東 眞有子
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：mayuko.70342@gmail.com

緒　言

分娩後異常出血（postpartum hemorrhage、PPH）は母体搬送の主要な理由のひとつである[1)]。当院総合周産期母子医療センターにおいても、母体搬送全体の約 8%、産褥搬送の約半数が、PPH による搬送である。PPH による産褥搬送では、搬送先施設への到着時にすでに母体の全身状態が不良であり、かつ侵襲的治療を要する場合が多い。当院の過去の成績では、当院到着の時点で 10%の症例が shock index ≧ 1.5、14%が意識障害を伴い、65%で輸血、14%で開腹手術が必要であった[2)]。

子宮内バルーンタンポナーデ（BT）は、PPH の治療法として安全かつ有効であることが明らかになってきており[3)]、「産科危機的出血への対応指針 2017」でも対応法の一つとして記載されている[4)]。当院においても、搬送元で BT を施行されたうえで母体搬送される症例が近年増加傾向にある。BT を行ったうえでの母体搬送の有用性を評価するために、自験例につき後方視的検討を行った。

方　法

当院では 2015 年度より BT 施行後の産褥搬送症例がみられるようになった。そこで、2015 年 4 月～ 2019 年 3 月の 4 年間に PPH により当院へ母体搬送となった 52 症例のうち、搬送元で BT を施行された後に搬送された 9 例（BT 群）について、母体背景、分娩経過、当院到着時の状態、搬送後の治療、転帰を検討した。また、同時期に搬送元で BT を施行されずに当院に搬送された 43 例（BT なし群）との間で、当院到着時の状態や治療、転帰を比較した。全身状態の指標としては、shock index ≧ 1.0、Hb ＜ 7.0g/dL、フィブリノゲン＜ 150mg/dL 等を用いた。また、侵襲的治療として、輸血や子宮動脈塞栓術等の有無を検討した。なお、子宮内反症や後腹膜血腫等、観血的治療を前提として搬送された症例は除外した。

検定法は Fisher の直接確率検定および Student の t 検定を用い、p 値＜ 0.05 を以て有意差ありとした。なお、今回の臨床研究にあたっては、安城更生病院治験審査委員会の承認を得た。

結　果

各症例の概要を表 1 に示す。症例番号 1 は重篤な子宮型羊水塞栓症の症例であり、意識障害や高度のショックを伴った。その他の 8 症例は弛緩出血の症例であり、当院到着時の全身状態は概ね良好であった。

主要項目の集計値を表 2 に示す。分娩方式は帝王切開が 6 例、経腟分娩が 3 例であった。来院時に意識障害を認めた症例は 1 例であった。来院時の収縮期血圧、脈拍数、shock index の中央値は、それぞれ 122mmHg、90/ 分、0.67 であった。また来院時の血中 Hb、血小板、フィブリノゲンの中央値はそれぞれ 7.6g/dL、13.0 万 / μ L、170mg/dL であった。Shock index ≧ 1.0、Hb ＜ 7.0g/dL、フィブリノゲン＜ 150mg/dL の症例はそれぞれ 2 例、3 例、3 例であった。3 例に対し搬送後に再度の BT が施行された。輸血は 6 例で施行され、うち 3 例がいずれかの血液製剤 10 単位以上の大量輸血を要した。観血的治療を必要としなかった症例を BT 成功例とすると、BT の成功率は 89%（8/9）であった。開腹手術を要した症例はなかった。前医での出血量と搬送後の出血量を合計した総出血量の中央値は 3219mL であった。

搬送元で BT 施行後に搬送された 9 例（BT 群）と、搬送元で BT を施行されなかった 43 例（BT なし群）との比較を表 3 に示す。Shock index ≧ 1.0 の症例の割合は BT なし群の 26%に対し、BT 群は 11%と少なかったが、有意差は認めなかった。来院時の Hb 値、フィブリノゲン値は 2 群間で差がなかった。意識障害なし、shock index ＜ 1.0、Hb ≧ 7.0g/dL、フィブリノゲン≧ 150mg/dL のすべてを満たす症例を「来院時全身状態良好例」とすると、該当例は BT 群で 5 例（56%）、BT なし群で 17 例（40%）と前者のほうが多かったが有意差はなかった。輸血施行例は両群とも 60%台、大量輸血例は BT 群で 33%、BT なし群では 16%であり、2 群間で有意差がなかった。子宮

表1 9症例の概要

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
分娩週数	40	41	38	41	38	39	38	39	40
分娩方式	帝切	経腟	帝切	帝切	帝切	経腟	帝切	経腟	帝切
疾患	子宮型羊水塞栓症	弛緩出血	弛緩出血	弛緩出血	弛緩出血	弛緩出血	弛緩出血	弛緩出血	弛緩出血
到着時の状態									
意識レベル（JCS）	100	0	0	0	0	0	0	0	0
収縮期血圧（mmHg）	100	122	134	130	142	150	120	120	120
脈拍（/分）	150	95	80	98	72	90	80	140	80
Shock index	1.5	0.78	0.6	0.75	0.51	0.6	0.67	1.17	0.67
Hb（g/dL）	3.5	7.2	7.6	9.6	9.2	9.9	9.1	6.1	6.7
Plt（万/μL）	0.9	10.4	29.4	28.4	9.7	13	17.2	17	13.5
Fig（mg/dL）	25	55	344	311	170	166	225	230	132
搬送後の治療									
BT再施行	(−)	(−)	(+)	(−)	(−)	(−)	(−)	(+)	(+)
輸血	(+)	(+)	(+)	(−)	(+)	(−)	(−)	(+)	(+)
RBC（単位）	24	4	6	0	4	0	0	10	20
FFP（単位）	28	8	0	0	0	0	0	10	20
PC（単位）	0	0	0	0	0	0	0	0	25
観血的治療*	(−)	(−)	UAE	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)
総出血量（mL）	4390	3219	2000	1700	2000	1350	3500	4100	5000
入院日数	10	7	7	2	3	2	3	5	10

（RBC：赤血球液、FFP：新鮮凍結血漿、PC：濃厚血小板、UAE：子宮動脈塞栓術）
*：開腹手術・子宮動脈塞栓術

表2 9症例の要約

分娩週数	39（38–41）
分娩方式	帝切6、経腟3
来院時意識障害	1
来院時 Shock index	0.67（0.51–1.50）
≧1.0	2
来院時 Hb（g/dL）	7.6（3.5–9.9）
＜7.0g/dL	3
来院時血小板（万/μL）	13.0（0.9–29.4）
来院時 Fig（mg/dL）	170（25–344）
＜150mg/dL	3
搬送後の再 BT	3
搬送後の輸血	6
大量輸血*	3
観血的治療**	1
搬送後の総出血量（mL）	3219（1350–5000）
入院日数	5（2–10）

中央値（範囲）または症例数
*：RBC10単位以上またはFFP10単位以上の輸血
**：開腹手術・子宮動脈塞栓術

動脈塞栓術を要した例がBT群では11%、BTなし群では2%であった。開腹手術を要した症例は両群とも認めなかった。総出血量の平均値はBT群のほうがやや多かったが、総出血量が7500mlを超えた症例はBTなし群の2例に対しBT群では0例であった。入院日数が14日を超えた症例も、BTなし群では4例あったがBT群では0例であった。母体死亡は両群とも0例であった。

考　察

PPHは母体の生命を脅かす重篤な産科合併症である。2010～2017年における我が国の妊産婦死亡279例のうち、PPHによるものは23%を占め、最も多い死亡原因であった[5]。国内の報告では産褥搬送の事由の半分以上をPPHが占めており[6)–8)]、産褥搬送においても最も重要な疾患である。また、PPHによる産

表 3 搬送元での BT 実施の有無による比較

	BT 群（n=9）	BT なし群（n=43）	p 値
来院時意識障害	1（11%）	6（14%）	1
来院時 Shock index	0.81 ± 0.32	0.92 ± 0.33	0.342
≧ 1.0	1（11%）	11（26%）	0.666
来院時 Hb（g/dL）	7.7 ± 2.1	7.4 ± 2.0	0.763
＜ 7.0g/dL	3（33%）	19（44%）	0.717
来院時 Fig（mg/dL）	184 ± 106	214 ± 98	0.453
＜ 150mg/dL	3（33%）	10（23%）	0.674
輸血	6（67%）	26（60%）	1
大量輸血 *	3（33%）	7（16%）	0.35
子宮動脈塞栓術	1（11%）	1（2%）	0.319
総出血量（mL）	3029 ± 1316	2604 ± 2361	0.464
＞ 7500mL	0	2（5%）	1
入院日数	5.4 ± 3.2	6.7 ± 4.0	0.31
＞ 14 日	0	4（9%）	1

平均 ± 標準偏差 または 症例数（%）
*：RBC10 単位以上または FFP10 単位以上の輸血

褥搬送では輸血や外科的治療が必要になることが多い[9]。過去の当院における検討でも、産褥搬送の 72%が PPH によるものであり、またこれらの症例では当院到着時にすでに母体の全身状態が不良であり、65%で輸血、14%で開腹手術等の侵襲的治療が必要であった[2]。

BT は PPH に対する有効な治療法の一つである。PPH の初期対応では、まずは十分な補液を行いながらの子宮収縮薬投与や子宮マッサージ、双手圧迫が推奨されているが[4) 10)]、BT はそれら初期対応に続く止血法として考慮される[11) 12)]。Suarez らのメタアナリシスによると、PPH に対する BT の成功率（外科的・放射線医学的介入なく止血に至った症例の率）は 86%であり、PPH の治療に BT を導入することで侵襲的治療が有意に減少するとされる[13)]。他の報告でも、PPH に対する BT の成功率は 80 ～ 99%と高い[14) – 17)]。今回の研究において、BT 群での成功率は 89%であり、これらの報告と一致するものであった。BT 挿入前の多量出血や凝固障害は BT の不成功のリスク因子であり、（それぞれオッズ比 3.2、5.6）[18)]、したがって PPH の診断後、早期に BT を行うことが総出血量の抑制や侵襲的治療の回避のために重要と考えられる。

PPH による産褥搬送における搬送元での BT は、搬送先到着までの全身状態の悪化を防ぐことができれば有用と言える。BT は挿入が容易であり、挿入後も出血量をモニターでき、非侵襲的かつ合併症の少ない止血手段である[19) 20)]。Georgiou らによると、BT は出血量を一時的に抑えることにより、輸血製剤が乏しい状況における高次施設への搬送や、DIC が存在する場合に侵襲的治療に先立つ凝固異常の是正をより容易にする[21)]。発展途上国など医療資源が限られる状況では、BT は高次施設での治療までのつなぎの手段として考慮すべきとされる[22)]。

今回の検討では、BT を母体搬送前に施行した 9 例において、当院到着時に全身状態が明らかに不良であった症例は重篤な子宮型羊水塞栓症の 1 例のみであった。到着時に意識障害や shock index 高値、Hb・フィブリノゲン値の高度低下を伴わない全身状態良好例は、BT 群の 56%を占めた。輸血は 3 分の 2 の症例で必要であったものの、止血のための観血的治療を要した症例は子宮動脈塞栓術の 1 例のみであった。総出血量が 7500mL を超えた症例や入院日数が 14 日を超えた症例は BT 群では認めなかった。

ただし、BT 群で母体予後が改善したことを統計学的に示すことはできなかった。これには分娩方式の違いが影響している可能性がある。帝王切開は BT 不成功のリスク因子（オッズ比 3.5）であるとされるが[18]、分娩方式が帝王切開であった例は BT 群の 6 例（66%）であるのに対し BT なし群では 9 例（21%）のみであった。また搬送元で重症 PPH のみに BT が施行され、軽症 PPH の多くが BT なし群に含まれている可能性も考えられた。

本研究の限界として、何よりも BT 群の症例数が 9 例と少なかったことが挙げられる。また、重篤な転帰をとることが多い子宮型羊水塞栓症を対象に含めたことが、解析結果に影響した可能性が挙げられる。BT 群において、子宮型羊水塞栓症の 1 例は、到着時の全身状態が突出して不良であった。子宮型羊水塞栓症の症例は BT なし群にも 1 例あり、これらを両群から除外したうえで比較検討したところ、到着時の shock index は p 値 = 0.059 と BT 群が境界有意に低かった。しかし、子宮型羊水塞栓症は到着時には弛緩出血との鑑別が困難であることから、あえてこれを対象に含めて検討した。BT を搬送元施設で施行することによって搬送中の出血が抑えられ、高次施設への到着までの全身状態の悪化を食い止められるのではないか、という仮説を、今回の検討で統計学的に証明することはできなかった。

他方、PPH の初期対応における BT の有用性についてはすでに多くのエビデンスが存在する。また、BT は低侵襲・迅速・簡便で、一次施設において実施しやすい止血手技である。発展途上国における母体の搬送に BT が有用であるという知見は、周産期センター以外の分娩が多数を占めるわが国の周産期医療体制にも準用できる可能性がある。今後、近隣の周産期医療施設とも連携し、BT を施行したうえでの母体搬送の有用性につき、引き続き経験を蓄積していきたい。

利益相反について

今回の論文に関して利益相反はありません。

参考文献

1) 古橋 円，左高敦子，宮崎 顕，ほか．当院での母体救命産褥搬送の検討．周産期新生児誌 2009；45：1140-1142
2) 岩崎 綾，戸田 繁，廣渡平輔，ほか．当院における後産期出血による産褥搬送の検討．東海産婦会誌 2017；53：153-157
3) Brown H, Okeyo S, Mabeya H et al. The Bakri tamponade balloon as an adjunct treatment for refractory postpartum hemorrhage. Int J Gynecol Obstet 2016; 135: 276-280
4) 日本産婦人科学会，日本産婦人科医会，日本周産期・新生児医学会ほか．産科危機的出血への対応指針 2017.
5) 妊産婦死亡症例検討評価委員会，日本産婦人科医会．母体安全への提言 2016，2017；8-11
6) 左高敦子，斉藤 愛，南宏呂二，ほか．母体救命産褥搬送127例について．周産期新生児誌 2009；45：436
7) 森 正彦，井本早苗，中野知子，ほか．当院における緊急産褥搬送症例の検討．東海産婦会誌 2009；46：169-174
8) 大西千夏，森川重彦．当院における産褥母体搬送についての検討．周産期新生児誌 2011；47：458
9) 井上誠司，延本悦子，早田 桂，ほか．当院における緊急産褥搬送の現状．現代産婦人科 2012；61：223-226
10) World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage 2012; 4-27
11) 杉山 隆．子宮内バルーンタンポナーデ．産と婦 2017；84：557-562
12) 田嶋 敦．産科手技を継承する 産褥期バルーンタンポナーデ．周産期医学 2019；49：1452-1454
13) Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2020; 222: 293.e1-52
14) 倉員正光，村田将春，宮本新吾．Bakriバルーンタンポナーデは，薬物療法抵抗性分娩時異常出血に対し効果的である．産婦児血液誌 2019；29：25-26

15) 清水真央子，三輪一知郎，清水奈都子，ほか．産後の過多出血に対する止血手技の検討．現代産婦人科 2018；67：269-273
16) Lim CK. Uterine tamponade in management of postpartum hemorrhage Malaysian experience. Hypertens Res 2015; 3: 47-58
17) Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. BJOG 2013; 120: 5–14
18) Revert M, Cottenet J, Raynal P et al. Intrauterine balloon tamponade for management of severe postpartum haemorrhage in a perinatal network: a prospective cohort study. BJOG 2017; 124: 1255–1262
19) Nagai S, Kobayashi H, Nagata T et al. Clinical Usefulness of Bakri Balloon Tamponade in the Treatment of Massive Postpartum Uterine Hemorrhage. Kurume Med J 2015; 62: 17-21
20) Gronvall M, Tikkanen M, Tallberg et al. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92: 433-438
21) Georgiou C. A review of current practice in using Balloon Tamponade Technology in the management of postpartum haemorrhage. Hypertens Res 2014; 2: 1-10
22) Fawcus S. Practical approaches to managing postpartum haemorrhage with limited resources. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2019; 61: 143-155

筋腫合併妊娠において子宮捻転を引き起こした2症例

Two cases of uterine torsion during pregnancy with myoma

関 友望[1)] 伊藤 由美子[2)] 藤井 詩子[1)]
Tomomi SEKI Yumiko ITO Utako FUJII
池田 沙矢子[1)] 藤原 多子[1)]
Sayako IKEDA Sawako FUJIWARA
佐野 美保[1)] 森川 重彦[1)]
Miho SANO Shigehiko MORIKAWA

小牧市民病院 産婦人科[1)]，名古屋第一赤十字病院 産婦人科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Komaki City Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

【概要】 子宮捻転は、子宮が長軸に沿って45度以上回転した状態と定義される稀な疾患である。帝王切開時に判明した筋腫合併妊娠の子宮捻転の症例を2例経験したため報告する。
症例1：36歳、1妊0産。体外受精－胚移植法で妊娠が成立した。帰省分娩のため妊娠19週で当院を受診し、経腹超音波検査で左底部に10cm大の筋腫を認めた。児頭骨盤不均衡のため妊娠41週0日に帝王切開術を施行した。開腹後に約135度の子宮捻転が発覚し、子宮体下部右後壁を逆J字型に切開し児を娩出した。
症例2：34歳、1妊0産。妊娠初期に11cm大の筋腫を認めた。骨盤位のため妊娠38週4日に帝王切開術を施行した。開腹後に約180度の子宮捻転が発覚、子宮体下部後壁を横切開し児を娩出した。分娩から2年3ヶ月後、妊娠反応陽性で当院を受診した。子宮前壁に7cm大の筋腫を認めた。既往帝王切開後妊娠のため、妊娠37週0日に帝王切開術を施行した。子宮捻転は認めなかった。どちらの症例とも特異的な自覚症状を認めず、術前の子宮捻転の予測は困難であった。大きな筋腫合併妊娠の場合は、筋腫と子宮との位置関係を丁寧に把握し妊娠経過を追っていくことが重要と考えられる。

Key Words **:** *uterine torsion, pregnancy with myoma, cesarean section*

緒 言

子宮捻転は、子宮が長軸に沿って45度以上回転した状態と定義される。初めての報告は1863年に行われ、これまでには60度から720度までの捻転の報告がなされている。子宮捻転には特徴的な症状がなく、また産婦人科医が一生に一度遭遇するかどうかと評されるほど稀な病態であるため術前に診断を下すことが難しいとされている。今回、我々は妊娠中の子宮捻転症例を2症例経験したため報告する。

連絡先：
関 友望
小牧市民病院 産婦人科
〒485-8520 愛知県小牧市常普請1-20
TEL：0568-76-4131 FAX：0568-76-4145
E-mail：pebble.tomo123@gmail.com

症 例

《症例1》

患 者：36歳 1妊0産 体外受精－胚移植法で妊娠成立

既往歴：なし

アレルギー歴：なし

家族歴：なし

現病歴：妊娠 19 週時に帰省分娩目的に当院へ紹介となった。初診時の経腹超音波検査で左底部に 10 × 8cm 大の筋腫を認めた。その後は前医での妊婦健診となり、妊娠 33 週に当院を再診した。その際には左側壁に 8cm 大の筋腫を認めた。自然分娩可能と判断し経過を診ていたが児頭が下降せず、X 線骨盤計測により児頭骨盤不均衡と診断した。妊娠 41 週 0 日、帝王切開術を施行した。

手術記録：硬膜外麻酔仰臥位で手術を開始した。Pfannenstiel 切開で開腹をすると腹側左寄りに卵巣、卵管を認めた。左上方から右下方に卵巣動静脈が伸びていることが確認でき、右付属器と判断（図 1）、子宮が 90 度以上左回りに捻転していることが発覚した。周囲との癒着は認めなかった。子宮を回転させ前壁を露出することは困難であり、視野が確保できる範囲で子宮体下部右後壁を逆 J 字型に切開し児を頭位で娩出した。子宮筋層の 1 層目縫合後に子宮捻転を解除し、正常位置で子宮筋層 2 層目の縫合を行った（図 2）。子宮前壁底部寄りに新生児頭大の筋層内筋腫を認めた。胎盤は容易に娩出され、出血量は羊水込みで 825g だった。児は 3458g の男児で、羊水混濁、臍帯巻絡ともに認めなかった。Apgar score は 1 分後 8 点、5 分後 9 点、臍帯動脈血ガス分析は pH 7.292、BE 0.1 だった。手術時間は 1 時間 9 分であった。

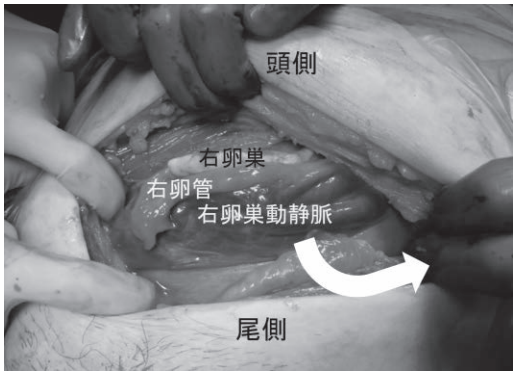


図 1　症例 1：開腹時の腹腔内の状況
開腹時、卵巣と卵管、卵巣動静脈が正面に位置していた。卵巣動静脈の走行から右付属器と判断。子宮は左回りに回転（白矢印）していた。

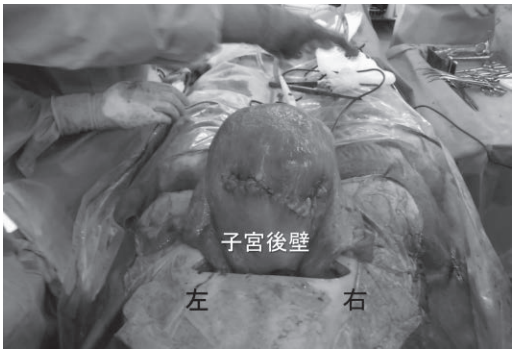


図 2　症例 1：子宮筋層 2 層縫合後
子宮後壁筋層を切開し縫合した。子宮筋腫は子宮前壁底部寄りの筋層内に位置していた。

術後経過：術後経過は良好で、術後 5 日目の経腟超音波検査で子宮底部付近に 9cm 大の筋層内筋腫、子宮前壁体下部に 3 × 4cm 大の筋層内筋腫を認めた。術後 6 日目、自宅退院した。術後 2 週間、産後 1 ヶ月健診、術後 4 ヶ月で診察をしたが、子宮底部筋腫は 7cm 大を維持し増大は認めなかった。術後 4 ヶ月時の診察では子宮筋層切開部位は同定困難であった。次子妊娠前の筋腫核出術を勧めたがその時点での手術や次回妊娠は考えられないとのことであり、筋腫は検診でのフォローとした。

《症例 2》

患　者：34 歳　1 妊 0 産　自然妊娠
既往歴：なし
アレルギー歴：なし
家族歴：なし

現病歴：妊娠 6 週頃に少量の性器出血を主訴に当院を初めて受診、同日切迫流産として入院となった。入院時診察で子宮底部に 11cm 大の筋層内筋腫を認めた。妊娠 31 週以降骨盤位であったため、妊娠 38 週 4 日に予定帝王切開術を施行した。

手術記録：硬膜外麻酔仰臥位で手術を開始した。下腹部正中切開で開腹したところ、子宮前面中央右寄りに卵巣とそこから左下方にかけ斜めに走る怒張血管が確認できた。筋腫は右底部

上方、もう一方の卵巣は左後方中央に位置していた。子宮体下部を横切開し、児を第1骨盤位で娩出した。子宮収縮後に腹腔内を観察したところ、子宮が右回りに約180度捻転していることが確認できた。捻転解除後、再度解剖を確認すると子宮筋層切開部位は子宮後壁であり、開腹時に認めた怒張血管は左卵巣提索であった。子宮筋腫は左底部から発生していた。子宮筋層の血流が豊富で筋層切開時に出血が多くなり、出血量は羊水込みで2850gとなった。胎盤は娩出容易であった。児は2944gの男児で、羊水混濁は認めず、臍帯巻絡は頸部に2回だった。Apgar scoreは1分後8点、5分後9点、臍帯動脈血ガス分析はpH 7.40、BE 2.3だった。手術時間は1時間12分であった。

術後経過：術直後のヘモグロビン値が7.8g/dLであり、術後1日目には6.8g/dLまで低下した。静注用鉄剤を使用し術後3日目には7.1g/dLに上昇、術後6日目には経口鉄剤を処方のうえ自宅退院となった。産後1ヶ月健診時にはヘモグロビン値は10.8g/dLまで上昇した。術後2ヶ月時、子宮筋腫の評価目的に骨盤単純MRI検査を実施し最大12cm大の多発子宮筋腫を認めた。子宮筋層の切開創は子宮の後壁に認めた（図3）。その後外来での経過観察方針としたが受診しなかった。

分娩から2年3ヶ月後、36歳時に妊娠反応陽性で当院を受診した。受診時、子宮前壁に7cm大の筋層内筋腫を認めた。妊娠経過中、筋腫は左底部に位置していた。妊娠37週0日、既往帝王切開後妊娠のため予定帝王切開術を施行した。

手術記録：硬膜外麻酔仰臥位で手術を開始した。前回の手術創瘢痕部を切除し下腹部正中切開で開腹した。腹腔内には癒着は認めなかった。子宮筋腫は子宮の左側壁に位置しており捻転は認めなかった。前回と同様に子宮筋層の血流が豊富で出血が多くなり、羊水込みで2200gであった。胎盤は容易に娩出された。児は2800gの女児で、羊水混濁、臍帯巻絡ともに認めなかった。Apgar scoreは1分後8点、5分後8点、臍帯動脈血ガス分析はpH 7.39、BE 0.0だった。手術時間は54分であった。

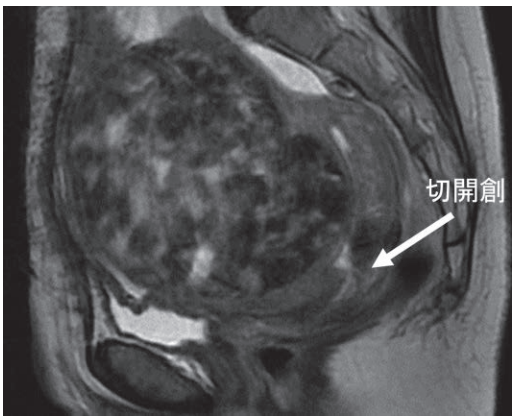


図3 症例2：術後2ヶ月時骨盤単純MRI画像（T2強調矢状断画像）
最大12cmの多発子宮筋腫を認めた。子宮後壁に子宮筋層切開部位（白矢印）を認めた。

術後経過：術直後のヘモグロビン値が9.7g/dLであり静注用鉄剤を使用した。術後3日目は8.1g/dLであった。術後6日目、経過良好で経口鉄剤処方となり自宅退院した。産後1ヶ月健診ではヘモグロビン値は11.5g/dLまで上昇し筋腫は7cm大であった。術後7ヶ月時には筋腫は6cm大、術後3年時には5.5cm大と徐々に縮小を認めた。内科的または外科的な治療を提案したが希望されずフォロー目的の外来も受診しなかった。

考　察

子宮捻転は子宮が長軸に沿って45度以上回転した状態と定義される。妊娠子宮の捻転は稀であり、日本国内では13例の報告がある[1)－12)]（表1）。国内外では200例を超え、捻転度数は60度から最大で720度までであり、最も多い捻転度数は180度、それ以上のものが9%という報告がある[13)]。また、子宮捻転症例の3分の2は右回転、3分の1は左回転といわれる。牛や猫には子宮捻転が多いが、人間は子宮周囲の靱帯がバランスを保っているため子宮自体が捻転することは困難とされる[14)]。

妊娠子宮が捻転を引き起こす原因や機序はい

表 1　国内の症例報告一覧

症例番号	年齢	出産歴	診断時週数	症状	帝王切開となった契機	診断時期	捻転角度	子宮切開法	新生児仮死	
1 [1]	24	P2	38 週	なし	児頭下降不良 2 回の死産既往	開腹時	45 度	記載なし	なし	双角単頸子宮で右側妊娠角子宮の 45 度捻転 + 左側非妊角子宮の小骨盤内嵌頓
2 [2]	31	P1	38 週	下腹部痛（側臥位で消失）	双胎 既往帝切後	帝王切開時	180 度	子宮頸部後壁中央部	なし	
3 [3]	30	P0	36 週	なし	前期破水	胎児胎盤娩出後	180 度前屈 + 軸方向に 90 度回旋	逆 T 字切開	なし	右腎欠損　腟中隔　双角子宮 / 中隔子宮 8cm と 7cm 筋腫 20 週頃から子宮頸部触知できず子宮口不明
4 [4]	36	P0	38 週	妊娠 16–19 週で腹痛その後症状なし	健診時の高度変動一過性徐脈	胎児娩出前、筋腫の癒着剥離時	90 度	整復後、前壁下部横切開 筋腫核出も施行	なし	6cm と 13cm 漿膜下筋腫
5 [5]	40	P1	35 週	急激な下腹部痛	胎児心拍停止みとめ子宮破裂疑い	開腹時子宮の色調悪く判明	180 度	整復後、前壁下部横切開	胎児死亡	弛緩出血のため B-Lynch 縫合
6 [6]	34	P0	37 週	なし	分娩遷延、筋腫による回旋異常疑い	開腹時	180 度	詳細不明 児娩出後整復、筋腫核出	記載なし	10cm 漿膜下筋腫
7 [7]	35	P2	38 週	なし	既往帝切後	胎児娩出後	180 度	後壁下部横切開	なし	8cm 漿膜下筋腫 双角単頸子宮
8 [8]	39	P1	40 週	なし	分娩停止	開腹時	90 度	整復後、前壁下部横切開 筋腫核出も施行	なし	28 週時変性筋腫痛あり 8cm 変性筋腫含む 5 個の筋腫核出
9 [9]	39	P0	32 週	腹痛	筋腫変性痛	筋腫変性痛のため開腹筋腫核出術施行時	90 度	子宮底部横切開	あり（Apgar score1 分後 2 点 5 分後 3 点）sleeping baby	筋腫変性痛疑いで筋腫核出術の際に子宮捻転発覚、同時に帝王切開術の施行を決定（全身麻酔下で施行）
10 [10]	28	P0	23 週	多量の破水感	急激な胎児機能不全進行 常位胎盤早期剥離や臍帯圧迫疑い	胎児胎盤娩出後	150 度	子宮後壁	記載なし	15cm 筋腫 巨大筋腫による子宮捻転発症、胎盤早期剥離、破水が引き起こされた
11 [11]	37	P0	37 週	なし	血圧上昇	開腹時	90 度	整復後、前壁下部横切開	あり（Apgar score1 分後 3 点 5 分後 9 点）	器質的疾患なし
12 [11]	40	P1	40 週	なし	既往帝切後	開腹時	90 度	体部後壁縦切開	なし	上記症例第 2 子
13 [12]	39	P0	32 週	子宮収縮増強 性器出血	胎児心音低下	26–32 週入院中の DCH *診断目的の MRI	不明	J 字子宮下部横切開	なし	常位胎盤早期剥離（5% 程の血腫付着）術後病理で DCH 確定

＊びまん性絨毛膜羊膜ヘモジデローシス（diffuse chorioamniotic hemosiderosis; DCH）

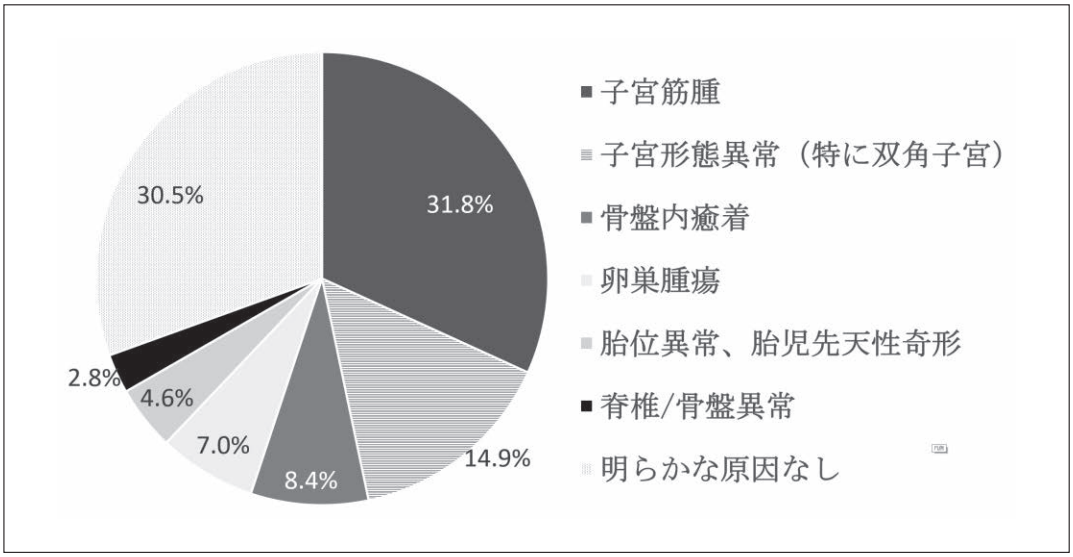


図 4 子宮捻転を引き起こす原因
文献 15 を改変

まだ不明なことが多いが、最多の原因は子宮筋腫であり 31.8% を占める。その次に子宮形態異常があげられ、14.9% を占める。その他原因としては、骨盤内癒着、卵巣腫瘍、胎位異常、脊椎・骨盤の異常があり、明らかな原因が同定できなかった症例も 30.5% 存在する[15]（図 4）。今回の報告も加えた国内 15 例では、筋腫によるものが 8 例[4) 6) – 10)]、子宮形態異常が 3 例[1) 3) 7)]（筋腫との重複[7)] を含む）であり、その他は双胎が 1 例[2)]、原因不明が 4 例[5) 11) 12)] である。珍しい原因として、外回転術[16)] や交通外傷[17)] によるものの報告もある。妊娠週数がすすむにつれ、子宮頸管や下部靱帯は徐々に発達し軟らかくなり周囲の組織も複雑になり緩みがでてくる。この頃に子宮が動く原因が起きると捻転が引き起こされると考えられている。さらに、妊娠後期に起こる子宮捻転は胎位異常や母体高齢、子宮周囲靱帯の緩みとの関連があるとの報告もある[14)]。

子宮捻転時は無症状のことが多いが、激しい腹痛、性器出血、ショック、消化管や泌尿器症状、分娩停止、胎児機能不全を生じることもある[13)]。子宮捻転による子宮静脈と場合により卵巣静脈の圧迫で、急激な疼痛や胎児機能不全が引き起こされると考えられている。報告されている妊娠子宮の捻転症例では、激しい腹痛と胎児徐脈のため胎盤早期剥離の疑いで緊急帝王切開術となっているものが多い[10) 18) – 22)]。また、子宮捻転により常位胎盤早期剥離が引き起こされた症例もある[10) 22)]。母体死亡報告は稀であるが[23)]、胎児死亡率は約 12% という報告もなされている[13)]。国内報告では母体死亡例はなく、児死亡例が 1 例[5)]、新生児仮死例は 2 例[9) 11)] であった。

子宮捻転は無症状のことが多く事前の診断が困難とされ、開腹時に診断されることがほとんどである。しかしながら子宮捻転を術前に診断できたという症例報告があり、その症例では MRI 画像による診断が行われた[24)]。子宮は 120 度捻転しており、上部腟管レベルでの横断面で上部腟管が X 型にねじれていることが確認され、子宮捻転の診断に至っている。胎児機能不全をきたしているような緊急症例では MRI 画像を撮影する余裕はないが、巨大筋腫合併妊娠や子宮奇形が判明している症例では、妊娠後期での MRI 画像撮影により子宮捻転の術前診断が可能になるかもしれない。その他、術前の超音波検査時に子宮表面を観察するこ

とで異常陰影を発見し、カラードプラ検査を併用することで子宮前面の卵巣動静脈の存在が示唆されうる[25]。そしてそれが子宮捻転を疑う契機となる可能性がある。また、超音波検査を使用した胎盤位置や筋腫位置の経時的な変化から子宮捻転が予測できる可能性もあると考える[26]。

妊娠子宮の捻転に遭遇した場合の対応としては、帝王切開前に捻転の解除が可能であれば解除のうえで通常通り子宮体下部を切開する。妊娠中期であれば開腹し子宮捻転を解除できる可能性があるとされ、再捻転を防ぐために捻転原因となりうる骨盤内の病変の切除（筋腫核出、卵巣腫瘍核出）、円靱帯の縫縮を提唱する説も存在する。しかしながら正期産近くでの捻転解除は現実的ではなく、困難と判断すれば子宮後壁の縦切開が選択肢となる。子宮後壁の縦切開がすすめられる理由は、後壁の体下部を横切開することでねじられている子宮卵巣の血管を傷つける可能性があるためである[27]。その他、子宮底部の縦切開や膀胱を避けつつ行う子宮前壁上部の横切開があげられる[18]。いずれにせよ、解剖を正確に理解し手術を行うことが重要と考えられる。

子宮捻転の予防として、妊娠中の健康管理が重要になる。妊娠中期から後期にかけての重労働や性交渉は避けることが望ましい。また、筋腫合併妊娠の場合は早期発見のためにも超音波検査を実施し筋腫の大きさや場所を正確に把握していくことが重要となる[14]。

本症例は、2症例とも無症候性であり術前の診断は困難であった。ともに子宮筋腫合併妊娠であることは把握していたが、症例1では帰省分娩希望であったため経時的な筋腫の位置変化を把握できておらず、症例2では妊娠初期以外の健診時の筋腫の位置の記載が確認できなかった。幸いなことにどちらの症例も子宮捻転による胎児機能不全や常位胎盤早期剥離を引き起こさなかったが、胎児死亡率が高い疾患であることもあり、筋腫合併妊娠と判明している症例では筋腫の位置の確認や記載といった慎重なフォローが重要であり、状況に応じて画像検査も考慮していく必要があると考えられる。また、捻転の原因と考えられる器質的な疾患が認められた場合には、次子妊娠までに原因を除去するための治療を行うことも重要である。

結　語

帝王切開術開腹時に子宮捻転が発覚した稀な症例を経験したため報告した。術前に子宮捻転を疑うことは難しいが、子宮底部付近の大きな子宮筋腫を合併している妊婦では、子宮捻転の可能性を考慮し、筋腫の位置を丁寧に追っていく必要がある。児頭下降不良や、内診での子宮口触知不能などの子宮捻転を疑いうる所見を認めた場合はMRI画像検査を考慮するのも一法である。術中に子宮捻転と判明した場合は、解剖を丁寧に把握した上での子宮筋層切開部位の選択が必要である。

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) 小山鉄男．妊娠10ヶ月の双角単頸子宮の捻転を起こせし1例．臨婦産　1964年6月
2) 野口 浩，横西清次，森 篤，ほか．妊娠子宮捻転の1例．産婦の実際　1992；(0558-4728) 41 (8)：1293-1296
3) 松岡美穂，冨岡尚徳．妊娠子宮捻転の一例．日産婦中国四国　1998；46 (2)：283-284
4) 延原一郎，原田直哉．子宮捻転を来した子宮筋腫合併妊娠の1症例．日周産期・新生児会誌　2007；43 (2)：P-006
5) 佐藤孝洋，濱田裕貴，斉藤昌利，ほか．妊娠子宮捻転の一例．日周産期・新生児会誌　2013；49 (2)：P-392
6) 平野仁嗣，大野澄美玲，小宮慎之介，ほか．筋腫合併のため子宮捻転をきたし帝王切開時に子宮後壁より字を娩出した1例．産婦人科の進歩　2013；65 (4)：583
7) 川端英恵，杉田洋佑，原田寛子，ほか．子宮後壁切開となった妊娠子宮捻転の1例．日医大医会誌　2015；11 (4)：P26

8) 佐藤彩恵子，横田有紀，本多啓輔，ほか．帝王切開術の際に診断された子宮捻転の一例．日産婦新潟会誌 2016；111(1)
9) 寺田周平，小林康祐，辰巳賢多，ほか．変性子宮筋腫に伴う腹腔内癒着と子宮捻転のために腹痛が継続した子宮筋腫合併妊娠の一例．朝中病医報 2016；(0285-9017) 38：24-27
10) 小池 洋，設樂理恵子，佐山晴亮，ほか．妊娠23週に子宮捻転による胎盤早期剥離を生じて早産となった子宮筋腫合併妊娠の1例．日産婦関東連会誌 2016；53(2)：277
11) 加藤彬人，竹内智子，桐ヶ谷奈生，ほか．繰り返された無症候性妊娠子宮捻転：産婦の実際2018；67：1805-1809
12) 遠藤 俊，佐々木恵，田上可桜，ほか．単頸双角子宮の右角がDouglas窩に捻転・嵌頓し常位胎盤早期剥離を来した一例．石巻赤十字病院誌 2019；(1346-0730) 22：33-36
13) Jensen JG. Uterine torsion in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 260-265
14) Yin FL, Huang HX, Zhang M, et al. Clinical analysis of uterine torsion and fibroids in full-term pregnancy: A case report and review of the literature. J Int Med Res 2020; 48(5): 1-7
15) Deshpande G, Kaul R and Manjuladevi P. A case of Torsion of Gravid Uterus Caused by Leiomyoma: case rep Obstet Gynecol 2011; 2011: 206418
16) Salani R, Theiler RN and Lindsay M. Uterine torsion and fetal bradycardia associated with external cephalic version. Obstet Gynecol 2006; 108(3Pt2): 820-2
17) Duplantier N, Begneaud W, Wood R, et al. Torsion of a gravid uterus associated with maternal trauma. A case report. J Reprod Med 2002; 47(8): 683-5
18) Kilicci C, Sanverdi I, Bostanci E, et al. Uterine torsion of 720 degrees in the third trimester of pregnancy and accompanying bladder torsion: a case report. PanAfr Med J 2018; 29: 175
19) Wilson D, Mahalingham A, Ross S. Third Trimester Uterine Torsion: Case Report. J Obstet Gynaecol Can 2006; 28(6): 531-535
20) Fatih FF, Gowri V, Rao K. Uterine torsion in second trimester of pregnancy followed by a successful-term pregnancy. BMJ Case Rep 2012; bcr2012006359
21) Choi YH, Lee G. Uterine torsion in third trimester pregnancy. Korean J Perinatol 2016; 27(1): 67-69
22) Ulu I, Gunes MS, Kiran G, et al. A rare cause of placental abruption: Uterine Torsion. J Clin Diagn Res 2016; 10(1): QD06-7
23) Guie P, Adjobi R, Nguessan E, et al. Uterine torsion with maternal death: our experience and literature review. Clin Exp Obstet Gynecol 2005; 32(4): 245-6
24) Nicholson WK, Coulson CC, McCoy MC, et al. Pelvic magnetic resonance imaging in the evaluation of uterine torsion. Obstet Gynecol 1995; 85: 888-90
25) 竹田 省，平松祐司，小西郁夫ほか．OGS10産科大出血 危機的出血への対応と確実な止血戦略．Medical view 2012；148-151
26) Kremer JAM, van Dongen PWJ. Torsion of the pregnant uterus with a change in placental localization on ultrasound; a case report. EJOG 1989; 31: 273-27
27) Albayrak M, Benian A, Ozdemir I,et al. Deliberate posterior low transverse incision at cesarean section of gravid uterus in 180 degrees of torsion: a case report. J Reprod Med 2011; 56(3-4): 181-3

単頸双角子宮の両側子宮体部における双胎妊娠で経腟分娩に成功した１例

A successful vaginal delivery of twin pregnancy at each bicorporeal septate uterus

野々部 恵 Megumi NONOBE
田尻 佐和子 Sawako TAJIRI
加藤 尚希 Naoki KATO
粟生 晃司 Koji AO
川村 祐司 Yuji KAWAMURA
早川 明子 Akiko HAYAKAWA
中元 永理 Eri NAKAMOTO
青山 和史 Kazufumi AOYAMA
西川 尚実 Naomi NISHIKAWA
尾崎 康彦 Yasuhiko OZAKI
荒川 敦志 Atsushi ARAKAWA

名古屋市立西部医療センター 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City West Medical Center

【概要】 我々は単頸双角子宮の両側子宮体部にそれぞれ同時に自然妊娠が成立した双胎に対し、経腟分娩を試みて成功した１例を経験したので報告する。患者は 26 才、3 妊 0 産で 2 回の子宮内容除去術の既往があり、その時に指摘された単頸双角子宮以外に特記すべき既往歴はなかった。月経遅延を主訴に近医を受診し、双角子宮の両側子宮体部での双胎妊娠の診断で妊娠 15 週 5 日に当院に紹介受診した。以降他院で妊婦健診を行い妊娠 27 週 1 日で当院に再診した。妊娠 29 週 1 日より切迫早産の診断で入院管理となった。妊娠 33 週より妊娠高血圧症候群の診断でニフェジピンの内服を開始したところ、以降は非重症域で経過した。胎児発育不全は認めなかった。妊娠 37 週 1 日に帝王切開を予定したところ、同日未明に陣痛発来した。診察時すでに子宮口全開大、St+1 と進行しており、両児ともに頭位であったため経腟分娩を試みた。第１子が分娩に至り、続いて第１子の胎盤が自然剥離し娩出された。次いで第２子も娩出され、第１子同様に胎盤も娩出された。第１子は低出生体重のため、第２子は低出生体重および一過性多呼吸のため NICU 入院となった。双角子宮の両側体部への双胎妊娠の症例報告は稀であり、その妊娠および分娩の管理方法については一定のコンセンサスが得られていない。多くの症例が帝王切開術を施行されているが、今回の経験により、同様の症例に対して経腟分娩を選択することも考慮されうる可能性が示唆された。

Key Words **:** *bicornuate uterus, bicorporeal septate uterus, uterus bicornis unicollis, twin pregnancy, vaginal delivery*

連絡先：
野々部 恵
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 1-1
TEL：052-991-8121 FAX：052-916-2038
E-mail：m.nonobe.51@west-med.jp

緒 言

双角子宮において双胎妊娠が成立することは稀であり、症例報告レベルで散見されるのみである。子宮形態異常合併妊娠は流早産などの周産期合併症の発生リスクが高いといわれており[1]、双胎妊娠に関しても同様にハイリスク妊娠として取り扱われる。ハイリスクでありなが

ら、その症例数の少なさから管理や分娩方法に関して一定の見解が得られておらず、過去の報告を参照すると経験的に帝王切開を選択する例が多いようである[2)－8)]。

今回我々は、満期で2児ともに経腟分娩に成功した単頸双角子宮の両側体部への双胎妊娠の1例を経験したので報告する。

症　例

患者は26才、3妊0産、以前より2D超音波検査および内診・腟鏡診で指摘されていた単頸双角子宮以外に特筆すべき既往歴や開腹手術歴はなかった。人工妊娠中絶のため2回の子宮内容除去術歴があった。2回目の妊娠初期の経腟超音波検査画像を示す（図1-A）。

月経遅延を主訴に近医を受診した。最終月経より妊娠7週3日相当であったが、双角子宮の両側体部にそれぞれ1つずつ妊娠5週相当の胎嚢を認めた。その後妊娠11週頃に頭殿長より予定日を決定した。妊娠15週5日の時点で当院を紹介受診し両側子宮体部に存在する児はいずれも15週相当の発育であることを確認した（図1-B）。分娩は当院で予定し、他院で妊婦健診を行った。妊娠27週1日、当院を再診し、第1子953g（-0.9SD）、第2子1009g（-0.5SD）、頸管長19mmであった。妊娠29週1日、頸管長は14mmに短縮しており、切迫早産の診断で入院管理とした。子宮収縮抑制薬の投与は行わずに管理可能であった。妊娠33週2日、血圧が161/100mmHgと持続的に重症域となり、妊娠高血圧症候群（重症妊娠高血圧）の診断でニフェジピン1回20mg1日2回の内服を開始した。薬物療法にて血圧は非重症域で安定し、母体臓器障害や子宮胎盤機能不全の発症を認めなかった。頸管長も10mm前後で維持され、妊娠継続することができた。児の推定体重の推移をグラフに示す（図2）。週数相当の成長がみられ胎児発育不全を認めず経過した。過去の症例報告[2)－8)]を参考に、妊娠37週1日に帝王切開術を予定した。

妊娠37週1日、手術予定日の未明に陣痛発来した。分娩に至るまでの時系列を表に示す（表1）。診察時すでに子宮口全開大で胎胞膨隆を認め、児頭はSt+1と下降していた。先進する第1子は右側子宮で頭位、第2子も左側子宮で頭位であることを確認した。緊急帝王切開術は間に合わないと判断し、経腟分娩を試みる方針とした。第1子娩出前後の胎児心拍数陣痛図を示す（図3）。第1子自然破水後、順調に分娩進行し児娩出に至った。第1子娩出後、第2子の頭位と胎児心拍数波形がレベル1であることを確認した。その後陣痛が消失したため、続

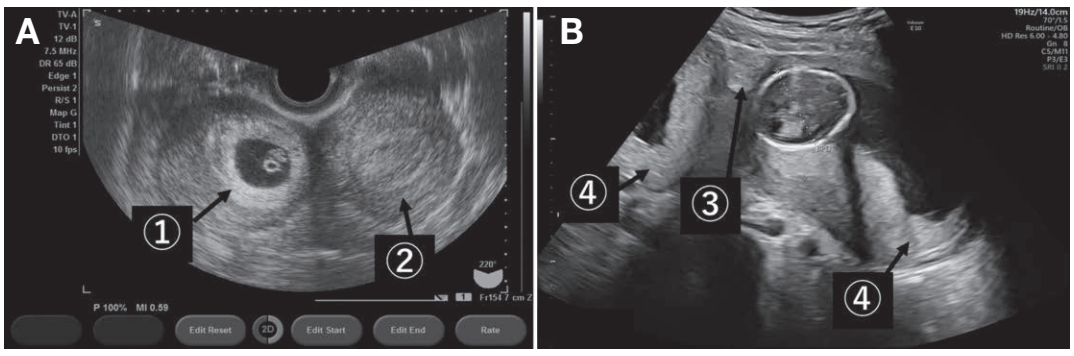


図1　超音波検査所見

（A）前回単胎妊娠時初期の経腟超音波の横断面像。双角子宮を示す横8の字型の子宮体部の片側（①右側子宮）に胎嚢と、心拍動を伴う胎芽および卵黄嚢を認める。対側（②左側子宮）に脱落膜像を観察する。

（B）今回妊娠初期の経腹超音波検査。筋層（③）に隔たれた2つの胎嚢にそれぞれ独立した胎盤（④）を認める。片側に児頭が観察される。

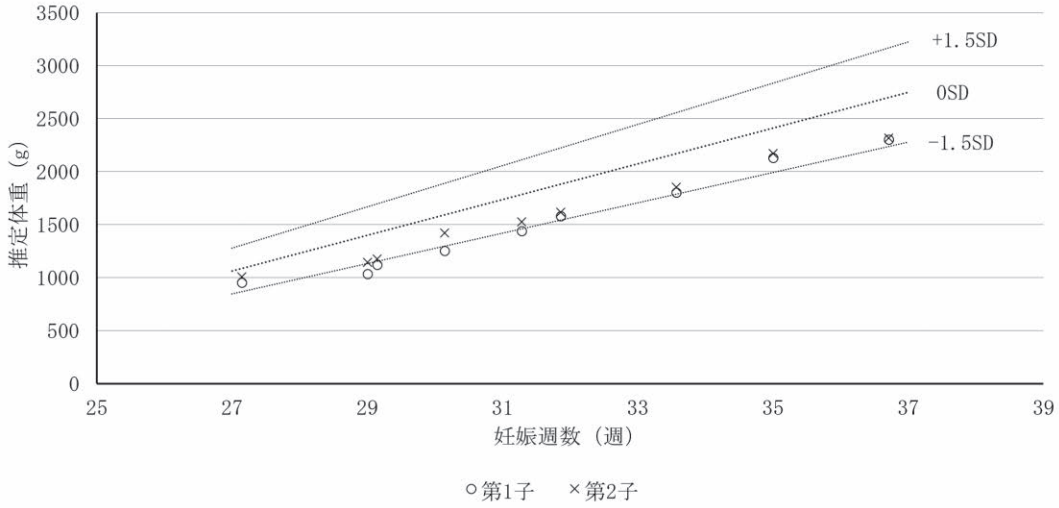


図2 児の推定体重の推移

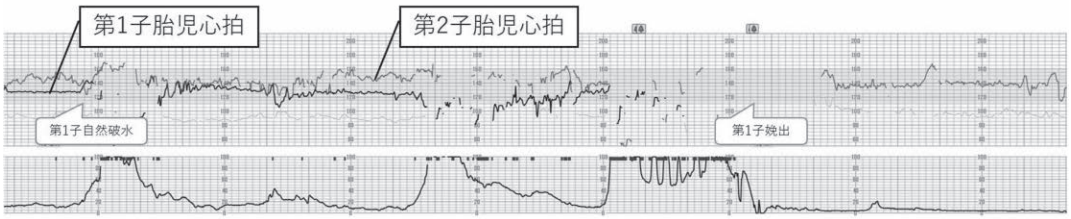


図3 第1子娩出前後の胎児心拍陣痛図
第1子が娩出した後、第2子の胎児心拍数波形がレベル1であることが確認された。陣痛計の波形においては、子宮収縮が減弱している。

表1 分娩経過

時 間	
1：30	陣痛発来
3：00	子宮口全開大
3：55	第1子自然破水
4：12	第1子娩出
4：25	オキシトシン投与開始
4：50	第1子胎盤娩出
4：50	第2子人工破水
4：58	第2子娩出
5：06	第2子胎盤娩出

発性微弱陣痛の診断でオキシトシン投与による陣痛促進を行った。内診を行うと第1子胎盤が膣内にあり、娩出した。その後第2子が下降してきたため人工破膜を行うと第2子の分娩が急速に進行し、第1子の46分後に第2子娩出に至った。第2子胎盤が娩出され、最後に両側子宮体部の収縮と胎盤および卵膜の遺残がないことを経腹超音波検査で確認した。分娩後は降圧薬を継続し、産褥4日目には終了できた。経過は良好であり、産褥6日目に退院となった。

第1子は出生体重2184g女児、Apgar score9/9/9点（1/5/10分）、臍帯動脈血液ガスpH7.30、Base excess（BE）−2.8であり、低出生体重児のためNICUに入室した。体重増

加を待ち、日齢18で退院となった。第2子は出生体重2356g男児、Apgar score8/9/9点(1/5/10分)、臍帯動脈血液ガスpH7.26、BE −3.1であった。低出生体重および新生児一過性多呼吸の診断でNICUに入室した。日齢1までネーザルハイフローによる呼吸補助を要したが以降安定し日齢8で退院となった。両児とも現在に至るまでに身体的及び神経学的発達に問題を認めていない。

考　察

子宮形態異常は、先天性のものと、癒着や腫瘍による続発性のものに大別される。胎生8週頃に発生したミュラー管の分化が障害される時期によって重複子宮、双角子宮、中隔子宮など様々な先天性形態異常が生じる[9]。先天性の形態異常は、月経モリミナなどの症状を呈するタイプがある一方で、無症状のまま経過し妊娠前や妊娠期に初めて指摘される例も多い。未治療の子宮形態異常は不妊症や不育症[10)−13)]、自然流産[1)]、子宮内胎児発育遅延[1)]、切迫早産および早産[1) 14) 15)]など様々な周産期合併症との関連が指摘されている。単胎に関する報告で、子宮奇形の中でも弓状子宮に関しては正常子宮の妊娠と比較的近い結果を得られているが[16)]、双角子宮および中隔子宮での妊娠で満期の出産を迎えられる率は約40%であるという報告や[14)]、双角子宮では39%、中隔子宮では48%のみが満期での出産に至った[15)]という報告もあり、いずれもよりハイリスクな基礎疾患として対応する必要がある。

本症例は以前より単頸双角子宮が指摘されていた。子宮頸部と腟は1つであったことから、2013年の欧州ヒト生殖医学会(Europian Society of Human Reproduction; ESHRE)／欧州婦人科内視鏡学会(Europian Society of Gynaecological Endoscopy; ESGE)の分類[17)]に則ると、U3C0V0(双角子宮−双角中隔型、正常子宮頸部、正常腟)に相当するものであると考えられた。今回は妊娠前にMRIや3D/4D超音波を施行されていないものの過去の妊娠時の所見より双角子宮として管理可能であったが、子宮形態異常が疑われた際には可能な限り画像診断を併用し形態を把握することで妊娠におけるリスクを評価できるものと考える。

双角子宮での双胎妊娠例は少数の報告が散見されるのみで、稀である。1979年から今日までにおいて文献的に検索し、双角子宮の両側体部に双胎が妊娠成立し、流産・死産を除き分娩に至った報告で転帰が判明しているものについて、その分娩様式・娩出時期を表に示す(表2)。経験的に帝王切開術を選択している

表2　双角子宮の両側体部への双胎妊娠の報告例

	報告者	報告年	分娩様式	娩出時期
1	Ahram et al[19)]	1984	経腟分娩	35週
2	Tanaka et al[20)]	1988	経腟分娩	36週
3	Kuczynski et al[2)]	1998	帝王切開	正期
4	Arora et al[3)]	2007	帝王切開	正期
5	Cruceyra et al[4)]	2011	帝王切開	正期38週
6	Osazuwa et al[5)]	2012	帝王切開	正期37週
7	Doruk et al[6)]	2013	帝王切開	35週
8	Li et al[7)]	2016	帝王切開	正期
9	Elias et al[18)]	2020	経腟分娩 ＋帝王切開	約34週
10	Tsukuda et al[8)]	2020	帝王切開	正期38週
11	自験例	2020	経腟分娩	正期37週

報告が多く、自験例を除く10件の報告のうち第1子は経腟分娩となるも第2子が帝王切開となった報告が1例[18]、両児とも経腟分娩となった報告は2件のみ[19][20]であった。症例1[19]は妊娠35週で自然破水した後に陣痛発来し経腟分娩に至っており、症例2[20]は妊娠33週より切迫早産となり、妊娠35週で自然破水後分娩に至っている。いずれも自然早産で、満期での経腟分娩例の報告はなかった。

双胎妊娠の分娩方法については、妊娠32週0日から妊娠38週6日において先進児が頭位であれば選択的帝王切開が計画的経腟分娩誘発と比べて新生児予後に関して差がないという大規模無作為試験[21]や、妊娠32週以降で先進児が頭位である場合帝王切開に比べて経腟分娩のほうが不良な新生児予後のリスクが低いというコホート研究[22]が報告されている。それらに基づき、本邦においても産婦人科診療ガイドライン － 産科編2020では第1子が頭位であれば経腟分娩が可能と結論付けている[23]。子宮形態異常合併妊娠の分娩方法に関しては個々の症例ごとに検討されており、産道の通過障害となりうるような異常でなければ帝王切開の適応は通常と同様に扱うことが多い。また、前述のとおり子宮形態異常は様々な周産期合併症発生のリスクとなりうるとされているにも関わらず、双胎妊娠においては満期に近い時期での児娩出に成功している例が散見される（表2）。24週以降の双胎妊娠において、子宮形態異常の合併は周産期合併症の発生率に影響を及ぼさないという報告もあり[24]、これらを踏まえると一般的な双胎妊娠の経腟分娩同様、施設要件等を満たせば、必ずしも帝王切開を予定しなければならないわけではないと考えられる。

また、本症例では胎盤娩出のタイミングにインパクトがあった。双胎経腟分娩においては2児とも娩出した後に両児の胎盤が娩出する経過を経験してきたが、本症例および表2症例1[19]においては第1子、第1子胎盤、第2子、第2子胎盤の順で分娩が進行した。なお、症例2[20]は2児とも娩出した後に両児の胎盤が娩出している。ESHRE/ESGE（2013）による分類[17]における子宮形態異常でClass3bもしくは3cに相当するような隔壁に隔たれた双胎妊娠では、本症例のように、第1子の胎盤が娩出し片側子宮の分娩が完結してから第2子の分娩が進行するという、それぞれ独立した分娩が2回連続するような経過をとる可能性があることがわかった。

双角子宮における双胎妊娠は未だ報告の少ない症例であるが、不妊治療に伴う双胎妊娠例の増加に伴い今後も報告されることが予想される。その分娩管理方法として経腟分娩を試みる選択肢を提示できた1例であった。

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) Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. Reprod Biomed Online 2014; 29: 665-683
2) Kuczynski AW, Szcześniak W, Szczygielski A. A case of successful twin pregnancy placed in separate horns of bicornuate, unicollis uterus. Acta Genet Med Gemellol (Roma) 1998; 47: 201-204
3) Arora M, Gupta N, Neelam, et al. Unique case of successful twin pregnancy after spontaneous conception in a patient with uterus bicornis unicollis. Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 193-195
4) Cruceyra M, Iglesias C, De La Calle M, et al. Successful delivery of a twin pregnancy in a bicornuate uterus (uterus bicornis unicollis) by bilateral Caesarean section. J Obstet Gynaecol Can 2011; 33: 142-144
5) Osazuwa H, Ejenobo D. Twin gestation in a septate bicornuate uterus. Case Rep Obstet Gynecol 2012; 2012: 563085
6) Doruk A, Gozukara I, Burkaş G, et al. Spontaneous twin pregnancy in uterus bicornis

unicollis. Case Rep Obstet Gynecol 2013; 2013: 834952
7) Li Y, Yang L, Tian Y, et al. Successful term delivery of spontaneous twin pregnancy in a woman with bicorporeal septate uterus: A case report. J Obstet Gynaecol Res 2016; 42: 1029-1033
8) Tsukuda LK, Lorenzon AR, Bonetti TC, et al. Two successful spontaneous pregnancies, single and twin, in uterus bicornis unicollis after deep infiltration endometriosis surgery. JBRA Assist Reprod 2020; 24: 387-390
9) トマス・W・サドラー, (訳) 安田峯生, 沢野十蔵. ラングマン人体発生学第7版. メディカル・サイエンス・インターナショナル 1996；265-268
10) Vaz SA, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Diagnosis and Management of Congenital Uterine Anomalies in Pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2017; 72: 194-201
11) Harger JH, Archer DF, Marchese SG, et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. Obstet Gynecol 1983; 62: 574-581
12) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Müllerian anomalies and recurrent miscarriage. Curr Opin Obstet Gynecol 2013; 25: 293-298
13) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2011; 29: 514-521
14) Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update 2001; 7: 161-174
15) Ludmir J, Samuels P, Brooks S, et al. Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. Obstet Gynecol 1990; 75: 906-910
16) Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. J Womens Health (Larchmt) 2004; 13: 33-39
17) ASRM@asrm.org PCotASfRMEa, Medicine PCotASfR. Uterine septum: a guideline. Fertil Steril 2016; 106: 530-540
18) Elias HE, Amisi JA. Twin pregnancy in a bicornuate uterus in rural Kenya: A case report for accidental discovery and successful delivery. Afr J Prim Health Care Fam Med 2020; 12: e1-e4
19) Ahram JA, Toaff ME, Chandra P, et al. Successful outcome of a twin gestation in both horns of a bicornuate uterus. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 323-324
20) Tanaka T, Fujimoto S, Matsuzaki N, et al. Twin gestation induced with hMG-hCG in a patient with a bicornuate uterus: report of a successful delivery. Int J Fertil 1988; 33: 33-35
21) Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. N Engl J Med 2013; 369: 1295-1305
22) Schmitz T, Prunet C, Azria E, et al. Association Between Planned Cesarean Delivery and Neonatal Mortality and Morbidity in Twin Pregnancies. Obstet Gynecol 2017; 129: 986-995
23) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会：CQ705双胎の基本的な管理・分娩の方法は？ 産婦人科診療ガイドライン － 産科編2020 杏林舎 2020；348-349
24) Shim S, Hur YM, Kim DH, et al. Evidence for No Significant Impact of Müllerian Anomalies on Reproductive Outcomes of Twin Pregnancy in Korean Women. Twin Res Hum Genet 2016;19:146-153

当院における HIV 感染妊娠 51 例の臨床的検討

51cases of HIV infected pregnant women in our hospital: A clinical analysis

熊澤 詔子 Shoko KUMAZAWA
東 真規子 Makiko HIGASHI
稲葉 智子 Tomoko INABA
中西 豊 Yutaka NAKANISHI

国立病院機構名古屋医療センター 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Medical Center

【概要】 本邦の HIV/AIDS 年間報告数は、2013 年の 1590 件をピークに横這いからやや減少傾向だが、依然として 2006 年以降 1200 件を超えている。感染者の大半は男性だが、女性の感染も認められ、HIV 感染妊娠、母子感染予防が重要な問題となっている。HIV/AIDS 東海ブロック拠点病院である当院では 2006 年から 2018 年に 51 例の HIV 感染妊娠を経験し、今回後方視的に臨床的検討を行った。複数回妊娠 14 名 33 妊娠を含む 32 名、延べ 51 例だった。32 名のうち日本人が 15 名で最多だった。当院分娩が 28 例、妊婦健診のみ又は母体搬送が 7 例、流産・人工妊娠中絶が 16 例だった。以前の妊娠で HIV 感染が判明した 2 例を含め、献血や母国などで予め HIV 感染を診断されていた症例が 18 例、今回の妊娠で初めて HIV 感染が判明した症例が 14 例で、妊娠によって HIV が判明した症例を多く認めた。当院分娩例は全例で帝王切開を施行した。妊娠 36 週に前期破水となり緊急帝王切開となった 1 例を除き、選択的帝王切開にて分娩した。全例で妊娠中に cART（combination anti-retroviral therapy）を施行し、ほとんどの症例で分娩前の血中 HIV RNA 量は検出感度以下となった。ガイドラインが変更された 2018 年以前は、分娩直前に AZT（ジドブシン）経静脈投与を施行されていた。全例で、児への AZT 投与、断乳を施行し、母児感染例は認めなかった。当院分娩児に心房心室中隔欠損症、高位鎖肛、搬送例に多発奇形を各 1 例ずつ認めた。また、切迫早産入院 5 例、前期破水 1 例、絨毛膜羊膜炎による搬送例 1 例を認めた。当院での経験例では母児感染は認めなかったが、多様な国際情勢もあり、今後も HIV 感染妊娠は減ることはなく、母児感染予防対策を継続していく必要がある。

Key Words **:** *HIV, HIV pregnancy, cART, AIDS, maternal-fetal transmission*

緒 言

後天性免疫不全症候群（AIDS）が、1981 年にアメリカで初めて報告されて約 40 年が経過している。その後の疫学調査の結果、1984 年に HIV（Human Immunodeficiency Virus；ヒト免疫不全ウイルス）が引き起こす感染症であることが明らかとなった[1)]。本邦では 1985 年 3 月に初めて血友病患者 2 名の感染が新聞報道されて以来、HIV 検査のスクリーニングの浸透と治療薬の進歩により、HIV 感染者と AIDS 患者の年間報告数は、2013 年の 1590 件をピークに横這いからやや減少傾向であるが、依然として 1200 人を超えており、2019 年の新規 HIV 感染者は 903 人、新規 AIDS 患者数は 333 人、合計 1236 人と報告されている[2)]。HIV は血液、精液、腟分泌液、母乳に存在し、主な感

連絡先：
熊澤 詔子
国立病院機構名古屋医療センター 産婦人科
〒 460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4 丁目 1-1
TEL：052-951-1111 FAX：052-951-0664
E-mail：kumazawa.shoko.cg@mail.hosp.go.jp

染経路は性行為感染、血液感染、母子感染である。感染者の大半は男性だが、女性の感染も認められ、HIV 感染妊娠、母子感染予防が重要な問題となっている。当院は HIV/AIDS 東海ブロック拠点病院として HIV 感染妊娠の周産期管理を行ってきた。今回、当院で経験した HIV 感染妊娠についての概略を報告する。

方　法

2006 年から 2018 年に当院で経験した HIV 感染妊娠 51 例について後方視的に臨床的検討を行った。

成　績

複数回妊娠 14 名 33 妊娠を含む 32 名、延べ 51 例だった。32 名のうち日本人が 15 名で最多だった。次いで、ブラジル 6 名、インドネシア 3 名、タイ 3 名、他ペルー、フィリピン、中国、ウクライナ、ケニアが各 1 名ずつであり、外国籍はアジア・南米が多くを占めた。32 名の妊娠回数は 1 回が 18 名、2 回妊娠が 9 名、3 回妊娠が 5 名だった。32 名中、14 名と半数近くが複数回妊娠していた。2 回妊娠した症例のうち、2 回とも自然流産が 1 名、2 回とも人工妊娠中絶を選択したのが 1 名ずつ含まれた。3 回妊娠した症例では、3 回とも分娩に至ったのは 1 名のみであり、他の 4 名は自然流産や人工妊娠中絶が含まれた。年次別の内訳を表 1 に示す。ほぼ毎年 HIV 妊娠の周産期管理を行っており、2019 年以降も複数の周産期管理を行っている。51 例のうち、当院分娩が 28 例、妊婦健診のみ又は母体搬送が 7 例、流産・人工妊娠中絶が 16 例だった。

当院分娩例 28 例の患者背景を表 2 に示す。20 ～ 30 歳台が大半を占め、感染経路が判明している症例では全例性交渉による感染だった。妊娠によって HIV が発覚した症例も多く認めた。パートナーが外国籍や HIV 感染者が多く、初産・経産婦は偏りなかった。HCV 混合感染、糖尿病や甲状腺機能亢進症などの内分泌疾患、精神疾患のような既往も認めたが、多くは特記すべき既往歴は認めなかった。

表 1　年次別経過

	当院分娩	健診のみ・母体搬送	流産・人工中絶	計（例）
2006 年	3	0	4	7
2007 年	3	0	0	3
2008 年	2	0	2	4
2009 年	0	0	0	0
2010 年	1	0	0	1
2011 年	1	1	3	5
2012 年	3	0	1	4
2013 年	2	1	0	3
2014 年	3	0	2	5
2015 年	4	1	2	7
2016 年	2	2	1	5
2017 年	1	2	0	3
2018 年	3	0	1	4
計（例）	28	7	16	51

妊娠方法及び初診時週数に関して検討した（表 3）。当院感染症内科でもともと通院していた症例は、妊娠初期の早い時期に受診しており、感染症内科との連携が示唆された。他方、紹介による受診の場合、10 週台での初診が最も多く、初期検査で HIV が判明した後に受診していると考えられた。遅い症例では妊娠 24 ～ 31 週と、既に中絶を選択出来ない時期であり、また早急な治療開始を必要とする状況であった。これらの症例のうち、3 例は未受診またはそれに等しい不定期受診、1 例は検診施設を転々とした結果、本来妊娠初期に行われるべき HIV スクリーニング検査時期が遅くなり、当院初診時には既に妊娠中後期であった。

当院で分娩管理を行った 28 例の治療経過を表 4 に示す。抗 HIV 薬は作用機序より核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）、侵入阻害剤に分類される。これらの抗ウイルス薬を組み合わせて治療する抗レトロウイルス療法（cART: combination anti-retroviral therapy）を標準的治療法としている [3]。当院でも不明の 1 例を除き、全例で妊娠中に cART が施行さ

表2 当院分娩例の妊娠経過

	年齢	国籍	経妊経産数	感染経路	感染契機	既往歴	パートナー国籍
1	34	日本	G3P2（VD）	性交渉	今回妊娠時	HCV	インドネシア（HIV）
2	19	ブラジル	G1P0	不明	もともと判明も未治療	なし	インド
3	22	ブラジル	G1P0	不明	今回妊娠時	不明	不明
4	23	日本	G3P1AA1（CS）	不明	初回妊娠時	なし	ウガンダ
5	33	日本	G3P2（CS）	性交渉	初回妊娠時	糖尿病	日本（血友病 HIV）
6	22	インドネシア	G2P1（VD）	不明	今回妊娠時	なし	日本
7	27	インドネシア	G2P0AA1	不明	今回妊娠時	なし	インドネシア（HIV）
8	27	ブラジル	G1P0	不明	2003 年献血	なし	不明
9	35	ペルー	G3P1SA1（CS）	不明	ペルーで	なし	ペルー（HIV）
10	33	日本	G1P0	性交渉	今回妊娠時	なし	日本
11	38	日本	G4P3（CS）	*	*	*	*
12	35	日本	G3P1SA1（CS）	性交渉	2002 年 HIV 脳症	甲状腺機能亢進症	日本
13	37	ペルー	G4P2SA1（CS）	*	*	*	*
14	26	ブラジル	G2P1（CS）	*	*	*	インド→日本
15	35	日本	G2P0AA1	性交渉	2004 年 6 月 PC 肺炎	Rh−	日本（感染はタイ人）
16	28	インドネシア	G1P0	不明	2012 年トキソプラズマ脳症	なし	インドネシア
17	40	フィリピン	G4P3（VD,CS）	性交渉	今回妊娠時	なし	タンザニア又はパキスタン
18	25	ブラジル	G1P0	性交渉	今回妊娠時	なし	イラン
19	33	日本	G1P0	性交渉	今回妊娠時	子宮筋腫	日本（感染はトリニダードトバコ人）
20	37	日本	G4P2SA1（CS）	*	*	*	*
21	37	タイ	G4P0AA2	不明	2008 年保健所	子宮外妊娠	日本
22	37	日本	G3P1AA1（CS）	*	*	*	*
23	24	タイ	G1P0	不明	今回妊娠時	なし	日本
24	29	ブラジル	G3P2（CS）	*	*	*	*
25	35	日本	G2P1（CS）	*	*	*	*
26	37	日本	G3P0AA2	性交渉	24 歳	統合失調症	日本（HIV）
27	36	タイ	G3P2（CS）	性交渉	今回妊娠時	なし	日本（感染はトルコ人）
28	36	日本	G1P0	性交渉	2015 年マラウイから帰国時急性感染	筋腫核出、マラリア、淋菌	マラウイ（HIV）

＊は重複例

表3 受診までの経緯

	妊娠方法	紹介の有無＊	初診時週数
1	自然妊娠	不明	31 週
2	自然妊娠	不明	6 週
3	不明	不明	25 週
4	自然妊娠	無	7 週
5	自然妊娠	無	9 週
6	自然妊娠	有	13 週
7	自然妊娠	有	24 週
8	自然妊娠	無	初期
9	自然妊娠	有	16 週
10	自然妊娠	有	15 週
11	自然妊娠	無	7 週
12	自然妊娠	無	7 週
13	自然妊娠	無	6 週
14	自然妊娠	無	6 週
15	自然妊娠	無	6 週
16	自然妊娠	有	9 週
17	自然妊娠	有	21 週
18	自然妊娠	有	15 週
19	自然妊娠	有	13 週
20	自然妊娠	無	8 週
21	自然妊娠	無	6 週
22	自然妊娠	無	5 週
23	自然妊娠	有	14 週
24	自然妊娠	無	6 週
25	自然妊娠	無	12 週
26	自然妊娠	有	9 週
27	自然妊娠	有	26 週
28	自然妊娠	無	7 週

＊ 紹介無は当院感染症内科通院症例

表 4　治療経過

	妊娠前	妊娠中	分娩後
1	なし	AZT+3TC+SQV + rtv	AZT+3TC+SQV + rtv
2	HIV 判明も未治療	AZT+3TC+NFV	一旦中止
3	なし	AZT+3TC+NFV → AZT+3TC+SQV+rtv → AZT+3TC+SQV+rtv+NVP	一旦中止、その後再開勧めるも内服せず
4	AZT+3TC+NFV	AZT+3TC+NFV	AZT+3TC+LPV/r
5	LPV/r+ddI+TDF	LPV/r+ddI+TDF	LPV/r+ddI+TDF
6	なし	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r
7	なし	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r
8	CD4 量あり未治療	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r
9	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r	他院処方のため不明
10	なし	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r
11	LPV/r+ddI+TDF	LPV/r+ddI+TDF	DRV+ETR+MVC+RTV
12	AZT+3TC+SQV	AZT+3TC+SQV	TDF/FTC+DRV+rtv
13	AZT+3TC+LPV/r	AZT+3TC+LPV/r	他院処方のため不明
14	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
15	ABC/3TC+ATV+rtv	ABC/3TC+ATV+rtv	ABC/3TC+ATV+rtv
16	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
17	なし	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
18	なし	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
19	なし	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
20	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
21	ABC/3TC+ATV+rtv	ABC/3TC+ATV+rtv	ABC/3TC+ATV+rtv
22	ABC/3TC+ATV+rtv	ABC/3TC+ATV+rtv	ABC/3TC+DTG
23	なし	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
24	TDF/FTC+DTG	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv
25	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv	TAF/FTC+DRV/c
26	RAL+ABC/3TC	RAL+ABC/3TC	RAL+ABC/3TC
27	なし	TDF/FTC+RAL	一旦中止
28	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DRV+rtv	TAF/FTC+DRV/c

AZT：ジドブジン　3TC：ラミブジン　SQV：サキナビルメシル　RTV：リトナビル　NFV：ネルフィナビル
NVP：ネビラピン　LPV/r：ロピナビル　ddI：ジダノシン　TDF：テノホビル　DRV：ダルナビル　ETR：エトラビリン
MVC：マラビロク TDF/FTC：エムトリシタビン / テノホビル　ABC/3TC：アバカビル / ラミブジン　ATV：アタザナビル
DTG：ドルテグラビル　TAF/FTC：エムトリシタビン / テノホビルアラフェナミド　DRV/c：ダルナビル / コビスタット
RAL：ラルテグラビル　ATV：アタザナビル

れ、ほとんどの症例で分娩前の血中 HIV RNA 量は検出感度以下となった。前述の妊娠中期初診の症例では、分娩直前の HIV RNA 量は検出感度未満～ 5300、CD4 値は 150 ～ 470 と治療効果を認めた。妊娠前より HIV 治療を行っている症例では、妊娠発覚後もそのまま現行薬を継続しており、分娩後に新規採用薬に変更した症例もみられた。当院分娩症例の分娩経過を表 5 に示す。

全例で帝王切開による出産を選択しており、妊娠 36 週で前期破水となり、翌日緊急帝王切開となった 1 例以外は 36 週から 37 週始めに選択的帝王切開が施行された。全身麻酔か脊椎硬膜外麻酔かの麻酔方法は、母児の状況や希望に応じて選択されていた。ガイドラインが変更になった 2018 年より前は、分娩直前に AZT（ジドブジン）の経静脈投与が施行されていた。全例で児への AZT 投与、断乳を施行した。母児感染例は認めなかった。当院分娩児に心房心室中隔欠損症、高位鎖肛を各 1 例ずつ認めた。また、切迫早産入院 5 例、前期破水 1 例、分娩時羊水塞栓疑いを各 1 例ずつ認めた。

次に当院から紹介・搬送された 7 例を表 6 に示す。帰省分娩が多いが、胎児発育不全を認

表5 分娩経過

	分娩方法	分娩週数	麻酔方法	妊娠合併症	児性別	出生体重(g)	Apgar score	児合併症	AZT投与	母児感染
1	選択的帝王切開	37週2日	不明		男	2550	9*10		有	無
2	選択的帝王切開	37週3日	脊麻		女	2954	7*8		有	無
3	選択的帝王切開	37週1日	不明		男	2550	10*10		有	無
4	選択的帝王切開	37週0日	不明		女	2712	8*9		有	無
5	選択的帝王切開	37週3日	全硬麻	31週切迫早産入院	女	2378	5*6		有	無
6	選択的帝王切開	37週3日	脊麻		男	2818	9*9		有	無
7	選択的帝王切開	36週4日	脊麻		女	2364	8*9		有	無
8	緊急帝王切開	36週6日	脊麻	36週5日破水	女	3078	9*10	児高位鎖肛	有	無
9	選択的帝王切開	36週2日	全麻		男	3087	9*9		有	無
10	選択的帝王切開	37週1日	全麻		男	2546	8*9		有	無
11	選択的帝王切開	36週0日	全麻	34週切迫早産入院、分娩時羊水塞栓疑い	女	2920	8*9		有	無
12	選択的帝王切開	36週1日	硬脊麻		女	2532	8*9		有	無
13	選択的帝王切開	36週3日	硬脊麻		女	3176	9*9		有	無
14	選択的帝王切開	36週5日	硬脊麻		男	2400	9*9		有	無
15	選択的帝王切開	36週3日	硬脊麻		男	2825	7*9		有	無
16	選択的帝王切開	36週0日	硬脊麻	34週切迫早産入院	女	2872	9*9		有	無
17	選択的帝王切開	36週4日	全麻	30週より通院中断、33～35週内服中断	男	2394	6*9		有	無
18	選択的帝王切開	37週0日	全麻	33週切迫早産入院	女	2492	9*9		有	無
19	選択的帝王切開	37週1日	全麻		女	2535	8*9		有	無
20	選択的帝王切開	36週2日	全麻		男	2730	8*9		有	無
21	選択的帝王切開	36週6日	全麻		女	2306	8*9	骨盤位	有	無
22	選択的帝王切開	36週5日	脊麻	Rh−	男	2774	8*9		有	無
23	選択的帝王切開	37週1日	硬脊麻		女	2828	8*10		有	無
24	選択的帝王切開	36週6日	硬脊麻		女	2810	8*9		有	無
25	選択的帝王切開	36週3日	硬脊麻		女	2492	8*9		有	無
26	選択的帝王切開	36週3日	全麻	34週切迫早産入院	男	2514	9*10		有	無
27	選択的帝王切開	37週1日	全麻		男	2880	6*9		無	無
28	選択的帝王切開	36週6日	硬脊麻		女	1910	8*9	ASD VSD 軽度PS	無	無

表6 紹介・搬送例

	年齢	国籍	経妊経産数	転院理由	分娩方法	分娩週数	児性別	出生体重(g)	Apgar score	AZT投与	母児感染
1	36	日本	G3P0SA1AA1	不明	選択的帝王切開	37週3日	男	3388	8*9	不明	不明
2	38	日本	G4P1SA1AA1	胎児発育不全にて23週紹介	選択的帝王切開	34週3日	不明	1584	不明	不明	不明
3	21	日本	G1P0	帰省分娩	選択的帝王切開	不明	女	2764	不明	不明	不明
4	39	日本	G1	アメリカで帰省分娩	経腟分娩	39週2日	男	3240	不明	不明	無
5	34	日本	G1	絨毛膜羊膜炎にて母体搬送	緊急帝王切開	33週4日	女	1650	2*2	有	無
6	23	日本	G2P1	帰省分娩	選択的帝王切開	37週0日	男	2818	9*10	有	不明
7	38	日本	G2P1SA1	帰省分娩	選択的帝王切開	37週6日	男	不明	不明	不明	不明

表7　流産・人工妊娠中絶例

	年齢	国籍	経妊経産	初診時週数	HIV 治療の有無	転機	転機週数
1	30	ウクライナ	不明	不明	無	人工妊娠中絶	不明
2	41	日本	G7P3SA1AA2	10 週	無	人工妊娠中絶	10 週
3	23	ブラジル	G2P1CS	14 週	有（自己中断）	人工妊娠中絶	14 週
4	33	日本	G2AA1	不明	不明	人工妊娠中絶	11 週
5	29	ブラジル	G4P3	不明	有	人工妊娠中絶	17 週
6	33	日本	G1P0	不明	有	人工妊娠中絶	21 週
7	26	インドネシア	G3P2	8 週	有	人工妊娠中絶	9 週
8	33	ブラジル	G3P2	5 週	有	人工妊娠中絶	7 週
9	34	日本	G2P1	7 週	有	自然流産	10 週
10	33	日本	G1P0	5 週	有	自然流産	9 週
11	35	ブラジル	G5P3AA1	6 週	有	人工妊娠中絶	8 週
12	28	中国	G5P1AA3	5 週	無	人工妊娠中絶	7 週
13	31	インドネシア	G4P2AA1	6 週	有	人工妊娠中絶	11 週
14	35	ケニア	G4P3	7 週	有	自然流産	8 週
15	36	ケニア	G5P3SA1	5 週	有	自然流産	5 週
16	28	ブラジル	G2P1	16 週	有（自己中断）	人工妊娠中絶	17 週

めた症例や絨毛膜羊膜炎にて母体搬送で NICU のある高次医療機関に紹介した症例も認めた。

当院で経験した流産・中絶例を表 7 に示す。妊娠で初めて HIV が発覚した症例や治療の自己中断、社会的背景が原因で人工妊娠中絶を選択した症例が多く認めた。受診時期や中絶を決定した時期が遅く、中期中絶になった症例が散見された。

考　察

HIV 感染合併妊娠の報告数は毎年 40 例前後で推移していたが、2016 年は 30 例、2017 年は 32 例まで減少した。近年 HIV 感染判明後の妊娠が増加傾向にあるが、初回の妊娠で HIV 感染が判明する例も一定数存在するため、今後も明らかな減少は認めず 30 ～ 40 例で推移する可能性が高いと、HIV 母子感染全国調査研究報告書で指摘している。

母子感染例は 2000 年以降減少傾向にあるが、近年もほぼ毎年発生し続けている。2019 年度は母子感染による新規 HIV 感染者はいなかったが、新規 AIDS 感染者は 1 件報告されている[2]。

母子感染での感染経路は①子宮内感染、②産道感染、③母乳感染の 3 つがあり、垂直感染予防措置をとらないと HIV 感染率は 30% に上昇する[4]。母子感染予防措置をとることによって、現在国内の母子感染率は 0.6% まで抑制可能となり，複数回の妊娠の報告も多くみられるようになった[5) 6)]。

日本の HIV 母子感染予防対策は、①妊娠早期の HIV 検査②妊娠中の抗 HIV 多剤併用療法③陣痛発来前の帝王切開による分娩④出生児の抗 HIV 療法（AZT 投与）⑤止乳（人工栄養）の 5 項目である[7]。

我が国では、2010 年 4 月 1 日から妊婦健診に 14 回の公費負担がなされることになり、初期検査項目に HIV 検査が導入された。その結果、現在では妊婦健診の HIV 検査実施率は地域間で多少ばらつきがあるものの 100% 近くに達している[6]。その一方で、スクリーニング検査は感度が高い反面、0.3% 程度の偽陽性が発生する。スクリーニング検査陽性者のうち、真の HIV 陽性は 1% であり、99% は偽陽性であり、スクリーニング検査で陽性が出たとしても大半は偽陽性であることを説明し、患者の精神的負担に十分配慮しながら確定検査を行うのが望ましい。

治療は妊娠第 1 期も含め、HIV 感染が判

明した時点で速やかに開始することが勧められる。現在では薬剤耐性の観点より原則的にcART が施行されている。治療前に抗 HIV 薬に対する薬剤耐性遺伝子型検査を施行することが望ましいが，妊娠後期に HIV 感染が判明した場合は，耐性検査に時間がかかるため，検査結果が判明する前に cART を開始してもよい。母体の CD4 値や HIVRNA 量に関わらず、母子感染予防の観点から cART を施行する必要があり、全妊娠期間中を通して HIV RNA 量を検出感度未満に維持することが重要である[7)－11)]。

日本では HIV RNA 量に関わらず、診療体制や地域的な事情を考慮し、陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨してきた。近年諸外国で、一定条件を満たした場合、経腟分娩を行う場合が出てきている。日本でも下記の条件を満たせば経腟分娩を選択することも可能である[8)]。

施設基準として、①原則としてエイズ治療拠点病院あるいは周産期母子医療センターである。②産科、小児科、HIV 担当医、手術部および助産師、薬剤科、検査科などの協力体制ができており、分娩前後の母児の管理が十分に行える施設である。

また症例基準として、①妊娠 36 週までに HIV RNA 量が検出感度未満である。②内科受診、産科受診が定期的にできて協力的である。③本人とパートナーに強い経腟分娩の希望がある。④緊急帝王切開のリスクなども理解し、誘発のタイミング、破水時の対応、帝王切開のタイミング等については施設の方針に従える。⑤以上をふまえ、本人とパートナーが説明を受け、同意書を提出していることである。

当院分娩例においても症例基準①②④を満たす症例を認めたが、当科医師や助産師のスタッフ不足、NICU がなく当科、小児科医師、手術部は夜間待機体制であるため、夜間の分娩や緊時に速やかに対応出来ない場合も多く、より確実な HIV 母児感染予防のため選択帝王切開を施行している。

全国的にも選択的帝王切開が多く、経腟分娩の選択肢を検討するには、まず当院を含む受け入れ施設など医療体制の整備を進めていく必要がある。

また分娩時期は母子感染や児の未熟性の回避出来やすい妊娠 37 週頃が推奨されている[7)]。

以前は分娩中の血液暴露からの母子感染を予防するため、分娩中に AZT の静脈投与が行われていた。しかし近年 cART が施行されるようになり、HIV RNA 量が検出感度未満の場合、分娩時の AZT 投与は母子感染予防の効果に有意差がないとの報告が相次いだ。そのため日本でも妊娠 36 週時に HIV RNA 量が検出感度未満の場合は、分娩時の AZT 投与は省略されることになった[8)]。

出生児は母子感染を予防するため、抗 HIV 薬の投与を出生後 6 ～ 12 時間以内に行う。母体の HIV RNA 量が検出感度未満の場合は AZT 単剤、HIV 感染リスクが高い場合は AZT を含む多剤を各々 6 週間投与する[8)]。

また母乳中には多量の HIV が含まれているため、止乳を行い、人工乳を与える[6)－8)]。

当院でも HIV 母子感染予防対策に準じて HIV 感染妊娠の周産期管理を行ってきた。社会的背景、治療法、分娩方法、母児感染率など全国統計と同様な傾向を示した[6)]。妊娠初期の HIV 検査で判明した症例もあり、妊娠初期検査の実施率の高さから早期に HIV 感染を発見し、早期治療を開始することができる重要性がうかがえた。既往歴のない 20 ～ 30 歳台の女性が多く、どこにでもいる若い元気な女性がパートナーとの性交渉によって HIV に感染したと推測された。予め感染が判明している場合は、当院感染症内科と連携し妊娠を見据えた cART を施行し、速やかに妊娠分娩管理に移行することが出来ているため、当院で経験した妊娠のうち、半数近くが複数回妊娠の症例だった。感染判明後にも妊娠を繰り返しており、非感染者同様の妊娠に対する環境が提供されていた場合が多かったことが示唆される。また日本以外の多国籍の妊娠も多く認め、当院では日本語理解者や通訳を介し周産期管理を行うように努めているが、妊娠中だけでなく、退院後の育児支援や通院の必要性など言語や文化の問題が課題となる。

妊娠中の抗 HIV 療法は感染症内科を中心に行い、妊娠末期には全例 HIV RNA は検出感度未満または極低量となっており、観察期間中では母児感染は認めなった。当院経験例では母児感染は認めなかったが、多様な国際情勢もあり、今後も HIV 感染妊娠は減ることはなく、母児感染予防対策の充実と周知徹底をし、母子感染の阻止をしていく必要がある。

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。『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』に基づき、2020 年 11 月当院倫理委員会で承認を受けた。

参考文献

1) Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS, Safe IP, Lacerda MV. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis : Autoimmun Rev. 2015 May; 14 (5) : 396-400.
2) 第155回エイズ動向委員会委員長コメント
3) 令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班（研究代表者：四本美保子）抗HIV治療ガイドライン，2020
4) 木内英　HIV感染　周産期医学 Vol.44 No.9：2014-9，1243-1248
5) 平成22年度厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業：平成22年度HIV母子感染予防対策マニュアル第6版
6) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業（研究代表者：喜多恒和）「HIV感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」平成28年度総括・分担研究報告書，2017
7) 平成30年度厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業（研究代表者：喜多恒和）HIV母子感染予防対策マニュアル第8版，2019
8) 平成29年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」班（研究代表者：喜多恒和）HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン初版，2018
9) Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al：No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. Clin Infect Dis 61: 1715-1725, 2015
10) Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, et al：Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy. Clin Infect Dis 61:996-1003, 2015
11) Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al：Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS 22: 289-299, 2008

周産期型低ホスファターゼ症との鑑別が問題になった胎児骨系統疾患の2症例

2 cases of skeletal dysplasia suspected hypophosphatasia prenatally

野崎雄揮[1, 3] Yuki NOZAKI
岡田真由美[1] Mayumi OKADA
古井憲作[1] Kensaku FURUI
宮本絵美里[1] Emiri MIYAMOTO
篠田真実[1] Mami SHINODA
鈴木邦昭[1] Kuniaki SUZUKI
尾瀬武志[1] Takeshi OSE
窪川芽衣[1] Mei KUBOKAWA
嶋谷拓真[1] Takuma SHIMAYA
諸井條太郎[1] Jotaro MOROI
植草良輔[1] Ryosuke UEKUSA
國島温志[1] Atsushi KUNISHIMA
河合要介[1] Yosuke KAWAI
町田弘子[1] Hiroko MACHIDA
梅村康太[1] Kota UMEMURA
安藤寿夫[2] Hisao ANDO
三澤俊哉[3] Toshiya MISAWA
河井通泰[1] Michiyasu KAWAI

豊橋市民病院 産婦人科[1]，同 総合生殖医療センター[2]，名古屋掖済会病院 産婦人科[3]
[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital
[2] Center for Reproductive Medicine, Toyohashi Municipal Hospital
[3] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Ekisaikai Hospital

【概要】 低ホスファターゼ症（Hypophosphatasia:HPP）はALP活性低下により全身の骨石灰化障害をきたす遺伝性代謝疾患であり、周産期型では特に重篤な予後をきたす。2015年から日本で承認されたALP酵素補充療法は生存率を劇的に改善することが報告されており、出生後早期からの治療導入を考える上で、出生前に骨系統疾患の中からHPPを鑑別することが重要である。今回、出生前からHPPを疑い出生後に治療を開始した2症例を報告する。症例①は出生前に大腿骨短縮を認め、出生後に形態的変化と児の血清ALP値からHPPと診断し治療を開始したが、遺伝子解析で骨形成不全症（Osteogenesis Imperfecta:OI）と確定診断し、治療方針が変更となった症例である。症例②は経腹超音波検査にて大腿骨短縮と弯曲、頭蓋骨のプローベ圧排による変形を認めた。胎児3D-CTにてHPPを強く疑い、出生直後から治療開始し、遺伝子解析でHPPと確定診断した症例である。骨系統疾患は大腿骨長短縮を契機に疑われることが多いが、疾患は非常に多岐にわたり個々の頻度は低く鑑別診断が困難である。出生後の治療を行うのは新生児科医となるが、産科医が出生前に疑うことで早期診断、治療開始につながる。そのため、出生前に骨系統疾患の中からHPPを鑑別することが重要である。HPPの胎児診断には、超音波検査に加えて胎児CT検査や児または両親のALP値測定が診断の補助となり、総合的に判断することが必要である。

連絡先：
野崎 雄揮
名古屋掖済会病院 産婦人科
〒454-8502 愛知県名古屋市中川区松年町4-66
TEL：052-652-7711 FAX：052-652-7783
E-mail：n012o678z@gmail.com

Key Words **:** *Hypophosphatasia, Osteogenesis Imperfecta, prenatal diagnosis, asfotase alfa*

緒　言

低ホスファターゼ症（Hypophosphatasia: HPP）はALP活性低下により全身の骨石灰化障害をきたす遺伝性代謝疾患である。発症時期と症状により、6つの臨床型に分類される[1)]。周産期重症型の症例では、胸郭の形成不全に起因する呼吸障害をきたし、生命予後不良とされてきた。2015年から日本で承認されたALP酵素（アスホターゼアルファ）補充療法は生存率を劇的に改善することが報告されている[2)]。出生後早期からの治療導入を考える上で、出生前に骨系統疾患の中からHPPを鑑別することが重要である。今回、出生前からHPPを疑い出生後に治療を開始した2症例を報告する。

症　例

《症例①》

患者は30代前半、1妊0産、夫も30代前半、骨系統疾患を含めて既往歴や家族歴に特記事項なし。自然妊娠成立後、近医にて管理中、妊娠28週に胎児大腿骨長（FL）短縮を指摘され、当院紹介受診となった。当院初診時31週6日、両側の胎児大腿骨に−2.8 〜 −3.0SDの短縮と弯曲を認めた。（図1）頭蓋骨菲薄化や胸郭異常は認めなかった。母体血清ALP値は247 IU/L（基準値 115−359 IU/L）であった。

在胎39週0日、骨盤位のために選択的帝王切開術施行し2884gの男児Apgar Score 8点（1分）、9点（5分）を娩出。出生後、呼吸障害なく蘇生処置を必要とせず、一般病棟での管理となった。児採血結果：ALP 302 U/L（基準値 530−1620 U/L）。大腿骨は弯曲、レントゲン検査にて大腿骨の骨折ではなく変形（図2）を認め、血清ALP低値も認めたことから周産期型HPPと診断した。日齢6よりALP酵素補充療法とビタミンB6の投与を開始し、経過は良好で日齢19に退院とした。遺伝子解析にて、COL1A2遺伝子にc.2774G>A（p.Gly925Asp）の病的変異を認め、骨形成不全症（Osteogenesis Imperfecta:OI）の診断となったため、酵素補充療法は中止した。両親からは上記遺伝子変異は認めず、de novo発症と考えられた。3歳の現在、生活制限もなく身長含め発育、発達は良好である。

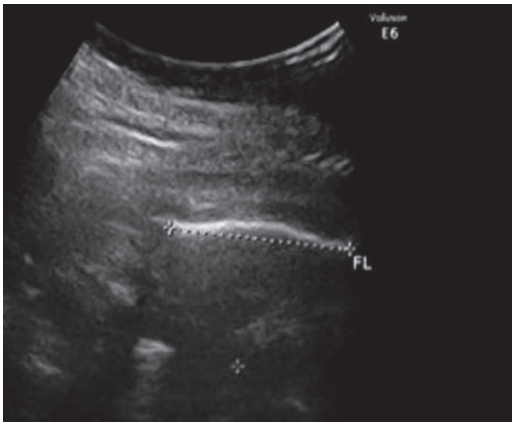


図1　症例①　胎児超音波検査所見　31週
胎児大腿骨に-3.0SDの短縮と弯曲が認められる。

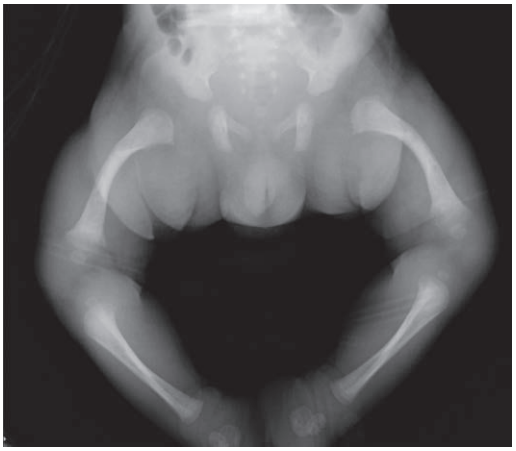


図2　症例①　出生時X線検査
大腿骨の弯曲が認められる。

《症例②》

患者は30代前半、2妊1産、夫は40代前半、第1子は健康。家族歴に骨系統疾患を認めない。自然妊娠成立後、近医にて管理中妊娠30週目にFL短縮を指摘され、当院紹介受診となった。初診時30週5日、超音波検査で−3.6SDのFL短縮を認め、胎児頭蓋は超音波プローブの圧排により変形（図3）を認め骨化不良が疑われた。超音波所見および33週5日

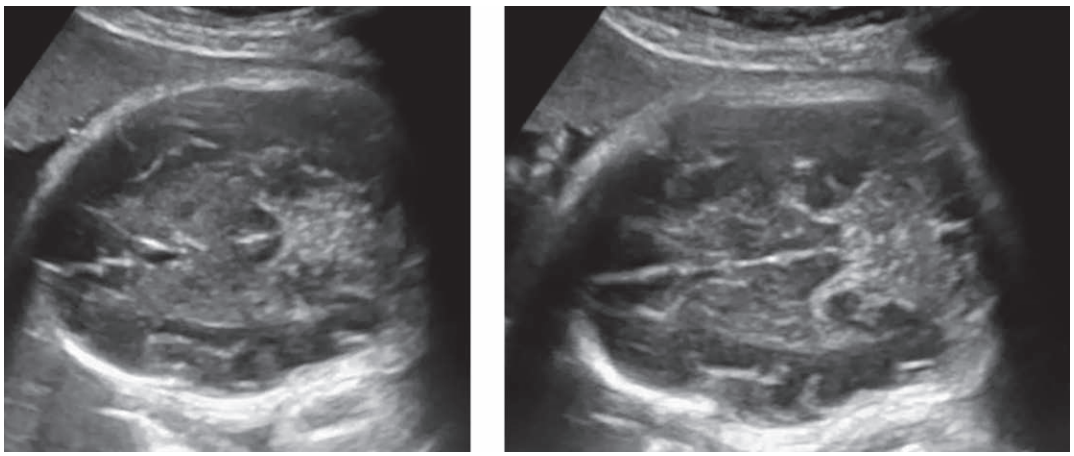


図 3 症例② 胎児超音波検査所見 妊娠 30 週
頭蓋骨を超音波プローブで圧迫すると扁平化が認められる。

図 4 症例② 胎児 3D-CT 画像検査 妊娠 34 週
頭蓋骨の骨化不良、大腿骨骨端の cupping が認められる。

に行った胎児 3D-CT（図 4）にて頭蓋骨の骨化不良、大腿骨骨端の cupping を認め、周産期型の HPP が考慮される状態であった。母体血清 ALP 値は 165IU/L、夫は 145IU/L と両者とも正常低値であった。以降も長幹骨の発育は停滞し四肢すべての長幹骨で -5 ～ 6SD の短縮を認めた。頭蓋骨の脆弱化が予測されたため妊娠 38 週 3 日に選択的帝王切開にて女児、2760g、Apgar Score 6 点（1 分）、9 点（5 分）を娩出した。第一啼泣を認めたが継続せず、挿管管理とした。出生後の採血で ALP 値 10IU/L、レントゲン検査にて胸郭低形成、全身骨の低形成～消失を認め HPP と診断した。出生当日より ALP 酵素補充療法およびビタミン B6 の投与を開始した。日齢 7 に抜管、非侵襲的人工換気にて呼吸管理、全身の骨化も徐々に認められ、日齢 99 に在宅呼吸器を導入し退院した。遺伝子解析では TNSALP をコードする ALPL 遺伝子エクソン 9 において c.978_980delCTT（p.Phe327del）、エクソン 12 において c.1559delT（p.Leu520Argfs*86）のヘテロ接合体を認め、HPP と診断が確定した。生後 5 ヶ月で在宅呼吸器離脱し、2 歳 3 ヶ月の現在、酵素補充療法を継続しつつ問題なく成長している。

考　察

HPP は組織非特異型アルカリホスファターゼ（tissue-nonspecific alkaline phosphatase; TNSALP）の欠損により引き起こされる遺伝性骨疾患である。骨 X 線検査で骨の低石灰化やくる病様変化を呈し、血清 ALP 値の低下を認めることが本疾患の特徴である。常染色体劣性遺伝を呈する家系が多いが、常染色体優性遺伝を示す家系も存在する。発症時期により 6 つの臨床病型（周産期重症型、周産期良性型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型）に分類されている[1]。発生頻度は欧米では 1 ～ 3/300000 出生、国内では 1/62500 出生と報告されており、欧米よりも日本人に多い傾向がある[3]。

2019 年、日本小児内分泌学会が「低ホスファターゼ症診療ガイドライン」[4] を同学会ホームページにて公開している。その中に診断基準の記載はあるが、出生後の臨床症状、放射線学的所見、生化学検査所見から診断されるものとしており、確定診断のためには TNSALP 遺伝子検査を行うことを推奨している。胎児診断については胎児超音波検査が HPP の早期診断につながると考えられ、推奨されるとの記載にとどまっている。従来、周産期重症型の 1 年死亡率はほぼ 100％であったが、2015 年に遺伝子組み換え製剤（アスホターゼアルファ）が認可され、予後は劇的に改善している[2]。そのため、産科医としての胎児診断の重要性が増しており、他の骨系統疾患との鑑別が重要となる。骨系統疾患は妊婦健診での FL 短縮を契機に疑われることが多い。今回の 2 症例とも、FL 短縮にて近医から紹介受診となっている。

胎児超音波検査で認められる所見としては、頭蓋骨の骨化不良により、頭蓋骨の菲薄化（児頭の圧迫で容易に変形）、大脳鎌の明瞭化、四肢の短縮、弯曲、狭胸郭、およびそれに伴う肺低形成、妊娠後期には羊水過多がある[5]。これらの所見は OI でも認めることがあり、超音波検査では全身の骨格評価や骨の形態および骨化の程度の評価が確実に行えず、重症度での違いも含め鑑別できないことがある[6]。そのため、超音波検査にて HPP を含む骨系統疾患が疑わしく、胎児診断が生後の治療方針に影響し、被曝のリスクよりも有益と判断した場合に、胎児 CT 検査による精査が選択肢として考慮される。胎児 CT 検査は骨化の程度の評価に優れており、全身骨の骨化不良、骨幹端の舌状（tongue）変化などを認めやすい[7]。骨幹端の所見は OI との鑑別に役立つとされている[8]。胎児 MRI や母体の腹部、骨盤レントゲン検査は、いずれも詳細な骨格評価は難しく診断的価値は低い[9]。

両親の血清 ALP 値測定も HPP の診断の補助になりうる[10]。診断カットオフ値として、胎児の画像所見から骨系統疾患が疑われる対象において、全妊娠期間を通して母親 ALP 値 123IU/L 未満、父親 165IU/L 未満（JSCC 法）のどちらか少なくとも一方が低値を示す場合は感度 82.4%、特異度 93.3%、陽性的中率 77.8% との報告がある[11]。また、他の骨系統疾患との鑑別にも両親の血清 ALP 値が参考になり、HPP と OI、タナトフォリック骨異形成症の 3 疾患において、HPP が最も母親、父親の平均 ALP 値が低いとの報告がある[11]。実際に、HPP であった今回の症例②でも父親の ALP 値が低値であった。胎児診断には、超音波検査に加えて胎児 CT 検査や両親の ALP 値測定などを用いて総合的に判断することが必要である。

症例①では、超音波所見で胸郭低形成なく出生直後の治療介入を必要とする可能性が低かったため胎児 CT 検査までは施行しなかった。周産期良性型の HPP と OI は鑑別が難しく、今回は新生児レントゲン所見と、血清 ALP 値低値から HPP と診断してしまった。もちろん血清 ALP 値の低下は重要な所見ではあるが、年齢、性別に応じた基準値と比較しなければいけない。また、ALP 値の低下は HPP 以外にも他の骨系統疾患、栄養障害、亜鉛欠乏、クッシング症候群など様々な病態でも認められるため、それらを除外することも重要である[12]。今回の症例は基準値以下ではあったものの、過去の HPP 症例報告では、基準値の半分以下、もしくは感度以下の異常低値を示しているものを散見し、診断補助となる数値は一般的な基準値よ

りもさらに低値である可能性がある。ALP 酵素補充療法の適応の基準は HPP に罹患していることが確実で、かつ、予後不良であることが予測される場合となる。また、予後良好な病型であっても、骨症状や筋力低下など HPP に基づく症状が存在する場合、治療の相対的な適応になりえる。今回の症例では呼吸状態も安定していたので、治療介入を確定診断まで待つことが可能であったかもしれない。周産期良性型の HPP に対する ALP 酵素補充療法の有効性については、現時点では十分な検討がなされておらず、今後の症例の蓄積と解析が必要とされている[4)]。

症例②では、超音波所見、両親 ALP 値低値から HPP を強く疑ったために胎児 CT まで施行した。2008 年、難しい胎児骨系統疾患の出生前診断の精度向上を目的として、胎児骨系統疾患フォーラムが結成されている[13)]。胎児期にみつかる骨系統疾患を医学的にどのように診断、評価し、ケアをしたらいいのかについて取り組んでいる医師、医学研究者による横断的なネットワークである。産科医が中心となり全国から出生前の相談症例を受け、その診断にかかわっている。今回我々も胎児 CT 画像を診ていただき HPP の診断でほぼ確定であるとの確証を得たため、出生前より小児科医との連携や治療薬の確保などに努めることができ、出生当日からの早期治療開始に役立った。骨系統疾患の診断に苦慮した際には、相談先として検討できる。

確定診断のためには TNSALP 遺伝子検査を行うことになるが、遺伝子解析は実施できる施設も限られる。また、次子のリスク算定も含まれるため十分な遺伝カウンセリングができる体制で実施されることが必要である。今回の症例②に関しては、出生前から強く HPP を疑うことにより、妊娠中よりご夫婦に対して児の出生後の経過を予測してカウンセリングを行うことができた。また、再発も十分考慮されるため、次子妊娠の際にも慎重な対応が必要と考える。

結　語

HPP の出生後の治療を行うのは新生児科医となるが、産科医が出生前に疑うことで早期診断、治療開始につながる。超音波所見のみではなく胎児 CT 画像検査、両親の ALP 値含め、総合的に判断することが必要である。また、確定診断に加え次子のリスク算定のためにも遺伝子解析を実施することが考慮される。

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) Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. Bone 2015; 75: 229-239
2) Whyte MP,Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 334-342
3) 佐藤尚明，室月 淳，澤井英明：出生前診断　胎児期に発見される骨系統疾患のわが国における発症頻度．日本周産期・新生児医学会雑誌　2009；45：1005-7
4) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構　難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班．“低ホスファターゼ症診療ガイドライン ”2019-1-11（http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20190111.pdf）
5) Guguloth A, Aswani Y, Anandpara KM, et al. Prenatal diagnosis of hypophosphatasia congenita using ultrasonography. Ultrasonography 2016; 35: 83-86
6) Pauli RM, Modaff P, Sipes, et al. Mild hypohosphatasia mimicking severe osteogenesis imperfecta in utero: bent but not broken. Am J Med Genet 1999: 86: 434-8
7) Ulla M, Aiello H, Cobos MP, et al. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias : contribution of three-dimensional computed tomography.

Fetal Diagn Ther 2011; 29: 238-247
8) 西村玄他：骨系統疾患 出生前診断と周産期管理. メジカルビュー社 2011；138-139
9) Krakow D et al . Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. Genet Med 11: 2009: 127-133
10) Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, et al. Prevalence of c.1559 delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozugous carriers. J Hum Genet 2011; 56: 166-168
11) Takahashi Y et al. Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. Prenat Diagn 2017; 37: 491-496
12) Whyte MP. Hypophosphatasia-aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2016; 12: 233-246
13) 胎児骨系統疾患フォーラム (http://plaza.umin.ac.jp/~fskel/cgi-bin/wiki/wiki.cgi?page=FrontPage (参照2020-09-26))

当院での外国人妊婦の後方視的検討

Retrospective analysis of foreign pregnant women at our hospital

岡 本 治 美　　高 橋 龍之介　　吉 村 俊 和
Harumi OKAMOTO　Ryunosuke TAKAHASHI　Toshikazu YOSHIMURA

八千代病院　産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Yachiyo Hospital

【概要】《緒言》近年、全国的に在留外国人は増加傾向にある。当院のある愛知県安城市は自動車関連工業が盛んであり、愛知県内でも特に外国人労働者が多い地域として知られている。その結果、当院外来はブラジル、フィリピン、中国などを母国とする外国人妊婦が他地域に比して多い特徴を持っている。今回、母体背景、分娩転帰、合併症を比較することで、周産期における外国人妊婦のリスクを日本人と比較し明らかにした。《方法》2014 年から 2019 年の過去 5 年の当院で分娩となった外国人妊婦 276 人を対象とした。国籍、分娩方法、体型、分娩転帰、新生児予後、合併症およびコミュニケーション方法につき検討した。《結果》総分娩数 2382 件で外国人妊婦は 276 件で 11.6％であった。国籍はブラジル 115 件、フィリピン 51 件、中国 42 件、ベトナム 19 件、スリランカ 16 件、他 33 件であった。分娩方法は、経腟分娩 166 件（自然 119 件、吸引 47 件）、帝王切開術 110 件（予定 68 件、緊急 42 件）で外国人妊婦では帝王切開術が有意に多く（外国人 40％ vs 日本人 28％ , p<0.01）、ブラジル人で顕著であった（ブラジル人 46％ vs 日本人 28％ , p<0.01）。妊娠中の体重増加も多く（外国人 11.8 ± 5.6Kg　vs 日本人 9.6 ± 3.7Kg, p<0.01）、中国人で最も顕著であった（中国人 14.4 ± 4.5Kg vs 日本人 9.6 ± 3.7Kg, p<0.01）。また、新生児出生体重も外国人妊婦は高かった（外国人 3166 ± 406g vs 日本人 2980 ± 391g, p<0.01）。外国人妊婦では耐糖能異常の頻度も高く（外国人 11.2％ vs 日本人 5.6％ , p<0.01）、妊娠高血圧症候群と早産には有意差はなかった。《考察・結語》外国人妊婦では、特にブラジル人で帝王切開率が高く、文化的背景の影響が示唆された。外国人妊婦において、妊娠中の体重増加及び出生体重は明らかに高く、中国人でその傾向が顕著であった。文化的背景を考慮しながらの妊婦指導の必要性が示唆された。

Key Words **:** *Pregnancy, Racial Factor, Ethnicity, Communication*

緒　言

近年、日本国内の少子化と高齢化が進み、労働人口の不足を補う形で外国人労働者の受け入れ政策が進んできた。それに伴い、全国的に在留外国人は増加傾向であり、法務省 2019 年末の統計によると、在留外国人は約 293 万人であり、10 年前より約 75 万人（約 34％）増加している。在留外国人全国 1 位は約 59 万人の東京であるが、愛知県は全国 2 位で約 28 万人である。全国的には、国籍順に、中国、韓国、ベトナム、フィリピン、ブラジルと続き、アジア圏の在留外国人が多い傾向にあるが、愛知県については製造業が多いため、労働者としてのブラジル、中国が多く、フィリピン、ベトナム、韓国と続いている [1)]。

当院の位置する愛知県安城市は豊田市に隣接し、自動車関連工業に従事する外国人が多く、外国人妊婦が多数受診される [2)]。外国人妊婦は、

連絡先：
岡本　治美
八千代病院　産婦人科
〒 446-8510　愛知県安城市住吉町 2-2-7
TEL：0566-97-8111　FAX：0566-98-6191
E-mail：oharumi5688@gmail.com

人種、文化、言語、経済的環境などが日本人とは大きく異なり、心理的にも自国以外で妊娠時期を過ごす不安・心配が強くある。また、医療従事者にとっても、言語や文化の違いによる問題が経験される[3]。

今回我々は当院で分娩となった外国人妊婦について、母体背景、分娩転帰、新生児予後、合併症などを後方視的に比較し、国籍による周産期の差異やリスクの有無について検討することにより、問題点を明確にすることで、今後より良い医療が提供できるのではないかと考えた。

本結果の注意点として、当院は二次医療機関である特性上、ハイリスク妊婦は、妊娠中に高次病院へ紹介しており、合併症として統計を取った耐糖能異常・妊娠高血圧症候群・早産については、比較的軽症のものが対象になるという選択バイアスがある事を注意願いたい。

研究方法

2014年3月から2019年7月の過去5年の当院での分娩を検討した。患者情報は分娩台帳、診療録、看護記録、事務の記録等を用いて収集した。検討項目として、国籍、母体背景（年齢、経産数、分娩時BMI、妊娠中の体重増加）、分娩転帰（分娩週数、出血量、分娩方法）、新生児予後（出生体重、Apgarスコア1分値、5分値）、合併症（耐糖能異常、妊娠高血圧症候群、早産）、安産教室・助産師外来への参加有無、言語コミュニケーション方法を抽出し、後方視的検討を行った。

統計学的検討として、①日本人と全外国人群との2群間比較と、②日本人と上位3カ国及びその他の各国間の多重比較（Bonferroni法）を行った。連続変数について2群間はt検定を、多重比較はone-way ANOVA検定を行い、名義変数についてはFisher検定を用いて検討した。P値は<0.05を有意差ありとした。

なお、本研究は当院倫理委員会より審査・承認を得ている。

結　果（表1）

当院での総分娩数2382件に対し、外国人妊婦は276件で全妊婦の11.6%を占めていた。国籍は多い順に、ブラジル115件、フィリピン

表1　日本人と外国人妊婦との比較（背景・分娩転帰・合併症）

	日本人 n=2106	全外国人 n=276	P値	ブラジル n=115	P値	フィリピン n=51	P値	中国 n=42	P値
母体年齢（才）	32.7 ± 4.9	30.2 ± 5.3	＜0.01	30.8 ± 5.5	＜0.01	29.9 ± 5. 9	＜0.01	31.3 ± 4.2	0.35
経産数	1.6 ± 0.7	2.1 ± 1.1	＜0.01	2.4 ± 1.1	＜0.01	2.1 ± 1.2	＜0.01	1.5 ± 0.7	1
分娩時BMI（Kg/m^2）	25.1 ± 3.6	28.9 ± 5.2	＜0.01	31.0 ± 5.6	＜0.01	28.0 ± 3.6	＜0.01	26.5 ± 3.2	0.21
妊娠中の体重増加（Kg）	9.6 ± 3.7	11.8 ± 5.6	＜0.01	10.9 ± 6.0	＜0.01	12.8 ± 5.6	＜0.01	14.4 ± 4.5	＜0.01
分娩週数（週）	38.4 ± 1.3	38.5 ± 1.4	0.56	38.1 ± 1.4	0.06	38.5 ± 1.3	1	38.9 ± 1.4	0.34
出生体重(g)	2980 ± 391	3166 ± 406	＜0.01	3154 ± 420	＜0.01	3142 ± 376	0.04	3242 ± 444	＜0.01
Apgar スコア1分値	8.8 ± 0.9	8.7 ± 0.9	0.06	8.5 ± 1.2	0.06	8.8 ± 0.6	1	8.7 ± 0.6	1
Apgarスコア 5分値	9.7 ± 0.6	9.7 ± 0.7	0.15	9.6 ± 0.9	1	9.7 ± 0.5	1	9.8 ± 0.5	1
分娩時出血量（g）	541.6 ± 475.2	582.1 ± 550.3	0.16	554.9 ± 446.3	1	512.4 ± 371.1	1	658.1 ± 488.7	1
帝王切開	594（28%）	110（40%）	＜0.01	54（46%）	＜0.01	16（31%）	1	14（33%）	1
耐糖能異常	118（5.6%）	31（11.2%）	＜0.01	13（11.3%）	0.35	9（17.6%）	0.02	3（7.10%）	1
妊娠高血圧症候群	35（1.7%）	1（0.4%）	0.116	1（0.9%）	1	0	1	0	1
早産	84（4.0%）	13（4.7%）	0.52	9（7.8%）	0.48	0	1	3（7.1%）	1

51 件、中国 42 件、ベトナム 19 件、スリランカ 16 件・他 33 件であった。

《母体背景》

母体背景を表 1 に示す。母体年齢は日本人（32.7 ± 4.9）と比較し、全外国人群（30.2 ± 5.3, p<0.01）は有意に若かった。経産数は、日本人（1.6 ± 0.7）と中国人（1.5 ± 0.7）は相違ないが、ブラジル人（2.4 ± 1.1, p<0.01）、フィリピン人（2.1 ± 1.2, p<0.01）は有意に多かった。

《妊婦体重》

分娩時 BMI は日本人（25.1 ± 3.6）に対し、全外国人群で有意に高く（28.9 ± 5.2, p<0.01）、特にブラジル人で顕著であった（31.0 ± 5.6, p<0.01）。妊娠中の体重増加に関しては、日本人（9.6 ± 3.7Kg）に比較し、全外国人群で有意に多く（11.8 ± 5.6Kg, p<0.01）、中国人（14.4 ± 4.5Kg, p<0.01）、フィリピン人（12.8 ± 5.6Kg, p<0.01）ブラジル人（10.9 ± 6.0Kg, p<0.01）と各国間でも全て日本人より多く、妊娠中の体重増加が著明であった（p<0.01）。

《分娩転帰》

児の出生体重は日本人（2980 ± 391g）に比し、全外国人群（3166 ± 406g, p<0.01）で有意に大きく、特に中国人は（3242 ± 444g, p<0.01）と特に大きかった。出生時の Apgar スコア及び分娩時出血量についての有意差はなかった。

《分娩方法》

全外国人群（276 件）のうち、経腟分娩 166 件（自然 119 件、吸引 47 件）、帝王切開術 110 件（予定 68 件、緊急 42 件）で、帝王切開術が 40％と日本人に比較して有意に高かった（p<0.01）。特にブラジル人が 46％と有意に高く（p<0.01）、フィリピン人・中国人では有意差は無かった。

ブラジル人の帝王切開 54 件のうち、予定は 37 件、緊急は 17 件であった。予定帝王切開の適応は、既往帝王切開術が 27 件、骨盤位 5 件、児頭骨盤不均衡 2 件、筋腫合併 1 件、その他 2 件であった。一方、緊急帝王切開術の適応は、分娩停止が 11 件、Non-reassuring fetal status 2 件、既往帝王切開の陣痛発来 2 件、常位胎盤早期剥離 1 件、骨盤位 1 件の適応であった。

《妊娠合併症》

耐糖能異常合併は、日本人（5.6%）に比して、全外国人群（11.2%, p<0.01）で高く、各国間ではフィリピン人（17.6％, p=0.02）で、有意に高かった。一方で、妊娠高血圧症候群・早産については有意差がなかった。

《患者教育》

安産教室や助産師外来への参加状況については、安産教室は日本人が出席率 83％に対して、外国人妊婦では 47％、助産師外来については日本人 76％、外国人妊婦では 58％で、全く無参加の外国人妊婦が 22％程度いた（図 1）。

《コミュニケーション》

コミュニケーション方法として、日本語、家族による通訳、病院通訳の利用、翻訳アプリが利用されていた。日本語のみで会話が可能、一部通訳が必要な割合は妊婦が 30％及び 27% であり、夫は 38% 及び 22％であった。日本語が不可能で、通訳や翻訳アプリを使ってのコミュニケーションだったのは妊婦が 39%、夫が 20% であった（図 2）

考　察

近年在留外国人の増加もあり、普段の診療でも外国人妊婦の診察を行うことが多い。今回我々は、日本人と外国人妊婦の差異について臨床的･社会的側面から後方視的検討を行なった。

母体背景について、今回の母体年齢は初産・経産婦の区別なく平均値を計算した。平成 30 年（2018 年）版「少子化社会対策白書」によると、日本での出産平均年齢は第 1 子が 30.7 歳、第 2 子 32.6 歳、第 3 子 33.6 歳と、昭和 40 年に比較すると第 1 子で 4.0 歳、第 2 子で 3.5 歳、第 3 子で 2.2 歳ずつそれぞれ上昇してお

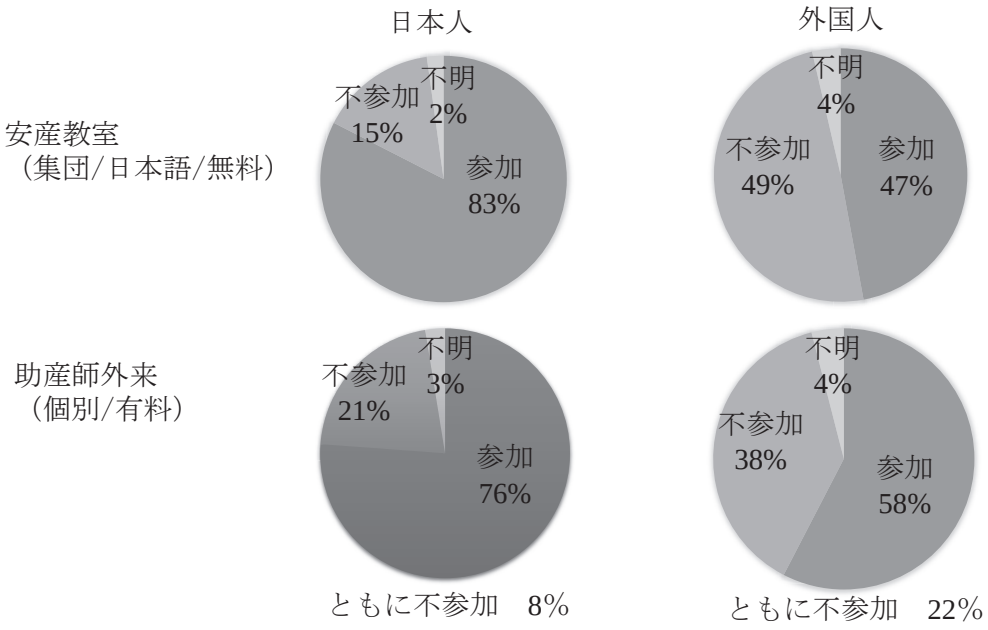


図 1　各種教室への参加状況

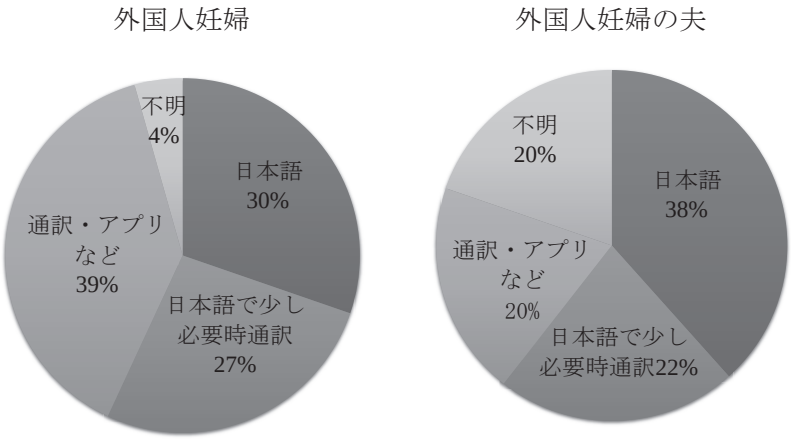


図 2　外国人妊婦・夫と医療従事者間のコミュニケーション方法

り、母親の出産平均年齢は上昇傾向が続いている[4]。フィリピン母国では、第 1 子出産平均年齢は 22.8 歳と日本人に比較して若く[5]、母国の統計と比較して当院での出産年齢が高いことは、日本の文化の影響や労働者として在留していることが一因と思われる。

経産数については、各母国での合計特殊出生率（一人の女性が出産可能と思われる 15 歳から 49 歳までに産む子供数の平均）は、日本 1.4、ブラジル 1.7、中国 1.7、フィリピン 2.6 であり、全世界的に出生率は低下傾向にある。女性の社会進出や結婚や出産に対する価値観の変化、経

済的問題、避妊法の普及などが理由に挙げられている[6) 7)]。しかし、当院で分娩したブラジル人妊婦の経産数は 2.4 ± 1.1 と多く、また、日本のブラジル人の合計特殊出生率は 2005 年で 1.18 と低い報告もあり[8)]、愛知県の工業地帯特有の社会的背景がある可能性が示唆された。

分娩時 BMI についてはブラジル人を筆頭に、外国人妊婦では日本人に比較して BMI が高かった。WHO の統計によると、BMI25 以上の成人の肥満率は日本 27.2%、ブラジル 56.5%、フィリピン 27.6%、中国 3.23%であり、BMI30 以上は、日本 4.3%、ブラジル 22.1%、フィリピン 6.4%、中国 6.2%と、ブラジル人の肥満率は特に高いことが知られている[9)]。妊娠前 BMI の高い妊婦では、巨大児・帝王切開率の頻度が多くなり、また、妊娠高血圧や妊娠糖尿病の発症との関連性も指摘されているため[10)]、BMI の高い妊婦では人種間の体格差も考慮しつつ、妊娠経過に注意が必要である。

妊娠中の体重増加については、全外国人群で日本人に比較して多かったが、体重増加に比例して、児の出生体重が大きくなり、特に中国人妊婦が顕著であった。ただ、日本人の推奨値を基準にすると外国人妊婦の妊娠中の体重増加は推奨値より逸脱するが、米国 Institute of Medicine（IOM）2009 年の推奨値からは、多くが正常範囲内の体重増加に収まっていた[11)]。体重増加は米国 IOM が多くの国で用いられているため、日本人の推奨値を基準にすると、外国人妊婦は体重増加を過大評価している可能性が示唆された。妊婦体重の増加や児体重の増加に伴い、帝王切開率が増えると推察したが、体重増加の顕著であった中国人との間に有意差はでなかった。米国 IOM は、対象が米国の白人・黒人が主体となっており、アジア人に適応可能かは検討中である[12)]。明らかなガイドラインが示されるまでは、中国人・フィリピン人含むアジア人妊婦については、日本と米国 IOM の双方の指標を参考にしながら評価を行う必要ある。

また、帝王切開率は、ブラジル人の帝王切開率が顕著に高かった。ブラジル国内における帝王切開率も 55.5%と、日本の平均 19.7%に比して著明に高いことが知られている[9)]。ブラジル国内での帝王切開率が高いことについては、経腟分娩の痛みの回避や経腟分娩によって会陰部・性生活の変化が起こる不安、高額医療費の請求目的に医学的適応以外の帝王切開術を医師から勧められるといったことが要因として報告されている。日本国内でのブラジル人妊婦の帝王切開術に言及した文献は少ないが、過去の報告では、①痛みの感受性が強い、②パニックを起こしやすい、③分娩のコントロールの困難さ（言語コミュニケーションの問題など）などが挙げられている[13) 14)]。母国での帝王切開率を背景に、ブラジル人においては、帝王切開に対しての抵抗が低いことが予測される。文化的な側面が強いため日本の基準で評価するのは難しいが、WHO の報告[15)] や Ana Pilar Betran らのメタ解析[16)] からは帝王切開率は 10 ～ 15%が適切な割合として掲げられており、何らかの介入が必要であると考えられる。本研究からは、帝王切開率が高い要因として、安産教室、助産師外来の参加率の低さや、自然分娩や帝王切開のリスクの理解が不十分であることが示唆されたため、安産教室・助産師外来への参加率の向上や、分娩前からの積極的な分娩指導が必要と考えられる。しかし、言語の壁が非常に大きく、より簡便かつ効率的な通訳機器の導入やコメディカルを含めた体制の協力が急務であると思われた。

結　語

外国人妊婦ではブラジル人で帝王切開率が高く、一因に文化的背景の影響が示唆された。外国人妊婦においては、妊娠中の体重増加及び出生体重が明らかに大きく、特に中国人でその傾向が顕著であった。各国の文化的背景を考慮しながら、積極的な妊婦指導の必要性が示唆された。

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) 在留外国人統計　法務省　2019
2) 安城市の外国人市民の状況　安城市　2017
3) 松尾博哉．在日外国人母子保健医療の現状と課題．周産期医学　2004；34（2）：261-264
4) 少子化社会対策白書　内閣府　2018
5) World Factbook 2017-Central Intelligence Agency（https://www.cia.gov/library/publications/ the-world-factbook）
6) OECD（2020）, Fertility rates（https://data.oecd.org/pop/fertility-rates.htm）
7) The world bank -Date Indicators（https://data.worldbank.org/indicator）
8) 山内昌和．近年の日本における外国人女性の出生数と出生率．人口問題研究2010;66-4:41-59
9) WHO（https://www.who.int/data/gho/data/indicators）
10) Weiss JL, Malone FD, Emig D,et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol 2004; 190（4）: 1091-7
11) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編．産婦人科診療ガイドライン　産科編2020．2020；45-48
12) Rebecca F. Goldstein, Sally K. Abell, Sanjeeva Ranasinha,et al. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. BMC Medicine 2018; 16, 153
13) 新實房子，山田満尚，道上晋也．当院で出産した在日ブラジル人の周産期における実態調査．愛知母性衛生学会誌　2004；22：33-38
14) 高橋里亥，古川洋子，正木紀代子ほか．滋賀県における在日ブラジル人女性の妊娠・出産・産後のケアに対する調査．人間看護学研究　2007；5：57-71
15) Appropriate technology for birth. Lancet 1985; 2（8452）: 436–7.
16) Ana Pilar Betran,Maria Regina Torloni,Jun Zhang,,et al. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. Reproductive Health 2015; 12: 57

NT6.5mm 以上の高度な肥厚を認めた症例の臨床経過と予後についての検討

Retrospective analysis of fetuses with increased nuchal translucency in first-trimester and pregnancy outcome

野坂麗奈[1,2] 仲川裕子[1] 早川博生[1]
Rena NOSAKA Yuko NAKAGAWA Hiromi HAYAKAWA

あいち小児保健医療総合センター 産科[1]，名古屋大学 産婦人科[2]
[1] Department of Obstetrics, Aichi Children's Health and Medical Center
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine

【概要】 NT（Nuchal translucency）肥厚は胎児染色体異常や形態異常との関連が明らかとなっており、2020 年の産科診療ガイドラインにおいては、正確な NT 計測の重要性と、出生前遺伝学的検査の側面から、遺伝カウンセリングの必要性が示されている[1]。当院では FMF（The Fetal Medicine Foundation）が認定する NT 測定の有資格者の産科医が超音波検査を実施した上で遺伝カウンセリングを行っている。予測される経過については、FMF の採用している海外データを用いて遺伝カウンセリングを行っているが、重症例では特に、当院での臨床経過や経験を尋ねられることがある。そこで今回我々は、通常の妊婦健診などで見つかるような明らかな NT 肥厚症例として、NT 6.5mm 以上ある症例の臨床経過について検討した。対象は 2016 年 11 月から 2020 年 5 月に当院で超音波検査を実施し、NT 6.5mm 以上を認めた症例である。全部で 34 例あり、染色体検査を実施し、染色体異常と診断した症例が 66.7%（16/24 例）、正常核型だが形態異常を認めた症例が 28.6%（2/7 例）、重大な合併症を持たず生まれた症例が全体の 14.7%（5/34 例）、IUFD となった症例が 41%（14/34 例）であった。
今回検討した NT 6.5mm 以上の症例において、正常核型であった場合、重大な合併症を持たず 14.7%（5/34 例）において生児を得ることができたことは非常に重要であり、高度な NT 肥厚を認めたとしても、胎児の将来に全く希望がないわけではないことは両親へ伝えるべき内容だと思われる。その一方で、出生前には診断が困難な遺伝子疾患などへの不安要素は拭いきれない面もあることも伝えなければならない。情報提供を行った際の受け止め方は様々であり、夫婦の意向を尊重し、支援し、多様化する遺伝学的検査に適応していく必要があり、遺伝カウセリングの重要性はますます強調されると考えられる。

Key Words **:** *NT, nuchal translucency, prenatal testing, chromosome disease*

緒　言

NT（Nuchal translucency）肥厚は胎児染色体異常や形態異常との関連が明らかとなっており、2020 年の産科診療ガイドラインにおいては、正確な NT 計測の重要性と、出生前遺伝学的検査の側面から、遺伝カウンセリングの必要性が示されている[1]。

近年では、超音波検査装置や技術の発展などから妊娠初期に胎児形態異常が見つかることが多くなっている。妊娠初期に見つかる胎児形態異常としては、中枢神経異常、嚢胞性ヒグローマ、胎児水腫、腹壁破裂、臍帯ヘルニアなどが

連絡先：
野坂　麗奈
名古屋大学　産婦人科
〒 466-8550　愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL：052-744-2261　FAX：052-744-2268
E-mail：nosaka.rena@med.nagoya-u.ac.jp

ある[2]。妊娠初期に形態異常を有する胎児は、染色体異常や単一遺伝子疾患を有する可能性が中期以降で見つかった場合より高くなるが、この時期の疾患の診断は妊娠中絶の選択肢につながる可能性があり、正確な検査と慎重な遺伝カウンセリングが必要である。

当院で行っている出生前検査は、確定検査である羊水染色体検査と、非確定検査であるNIPT（母体血胎児染色体検査）、コンバインド検査、初期超音波検査、クアトロ検査であり、出生前検査を希望し受診した妊婦に対して、全例に超音波検査と遺伝カウンセリングを行っている。NT 測定の際は FMF（The Fetal Medicine Foundation）が認定する NT 測定の有資格者が超音波検査を実施した上で遺伝カウンセリングを行い、NT 肥厚が認められた場合、予測される経過について FMF が採用している海外データを用いて遺伝カウンセリングを行っている（図 1）[3)－5)]。今回我々は、NT 6.5mm 以上という、通常の妊婦健診などで見つかるような明らかな NT 肥厚がある症例について検討するとにした。これらの症例は、予後不良例が多数を占めるが、少なからず正常児を得られる可能性があるため非常に慎重な管理と評価が必要と考えられる。当院での臨床経過や予後について検討し報告する。

対象・方法

当院に 2016 年 11 月から 2020 年 5 月の 3 年 7 ヶ月の間に出生前検査を希望して受診した妊婦は 1042 人おり、その中で、11 週 0 日から 13 週 6 日に当院で超音波検査を行い、NT が 6.5mm 以上に肥厚した妊婦を対象とした。高度な NT 肥厚と Cystic hygroma を明確に区別することは困難であり、Cystic hygroma 様の一部隔壁を認める症例も、NT の基準で測定し、6.5mm 以上あれば対象とした。

妊婦全例に FMF 有資格者の産科医師が、超音波検査と遺伝カウンセリングを含め 1 時間の診療時間を確保して行った。NT 6.5mm 以上の症例では、染色体異常率が 65％、染色体異常がなく、その他の先天異常を合併するリスクが

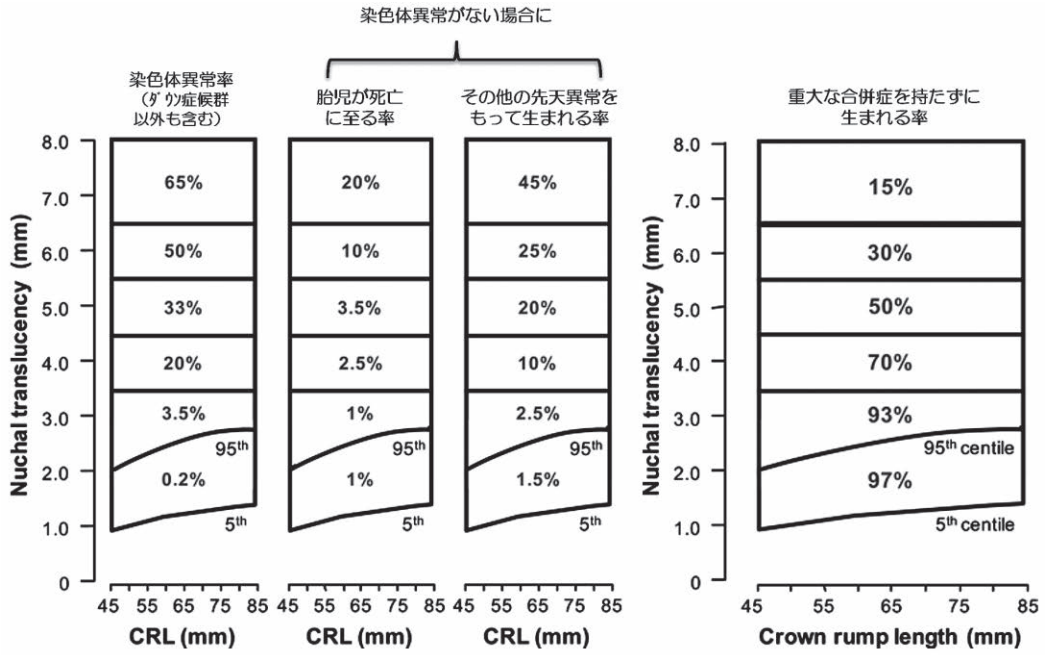


図 1　CRL と NT 値を用いた、胎児染色体異常やその他のリスク割合

表 1 NT6.5mm 以上認めた症例に対して、初回受診時に行った基本的な遺伝カウンセリング内容

- FMF 資料（図 1 ）と当院での過去のデータを提示
- NT が6.5mm 以上の場合、染色体異常の可能性が65％、染色体が正常であった場合に、胎児死亡のリスクが20％とその他の合併症を持って生まれる率が45％、重大な合併症を持たず生まれる率が全体の15％程度と考えられる。
- 染色体検査は、確定検査として羊水検査と絨毛検査がある。
- 当院では羊水検査（G-band 法もしくはG － band 法 + FISH 法）を妊娠16週前後に行うが、絨毛検査を希望される場合は他施設を紹介する。
- 検査を受けるか、検査はせずに自然経過を見るかは、必要な情報を提示した上で、遺伝カウンセリングによりご夫婦の意思を尊重して決定する。
- 妊娠19–20週と妊娠28–30週前後で、胎児全体の形態評価を産科医にて行い、必要と判断する場合は胎児心臓の評価を新生児医で行う。
- 一般的な出生前検査では検出が困難な、Noonan 症候群やその他の遺伝子疾患等が存在する。

表 2 NT6.5mm 以上認めた症例の当院での管理

11週0日～13週6日

初期超音波検査：
NT、頭臀長、鼻骨、静脈管血流、胎児心拍数、三尖弁逆流
頭蓋内構造、臍帯ヘルニア、四肢、 4 chamber view、3 vessel trachea view、心軸、胃泡・膀胱位置、臍帯血管本数など

16週前後

検査を希望した妊婦に対する羊水検査(G-band 法もしくはG-band 法 + FISH 法）

19～20週 **28～30週**

産科医による、胎児全身の形態評価のための超音波検査
新生児科医による、胎児心臓超音波検査

妊婦健診は、見つかった疾患やご夫婦の希望により、当院もしくは、紹介元の病院で行うが、20週、30週の超音波検査は原則当院で検査を実施
分娩施設も同様に、症例ごとにご夫婦と相談

45％、全体の 15％は重大な合併症を持たず生まれてくる可能性があることを FMF の資料を示して説明した。また、当院の過去のデータも患者の要望に応じて提示している。基本的なカウンセリング内容は、表 1 に示したが、考え方や受け止め方は様々であり、夫婦の意思を尊重することに留意した。客観的なデータ、情報を提供し、遺伝カウンセリングを行った上で、染色体検査（G-band 法 or G-band 法 + FISH 法）を行うかどうかは夫婦の意思決定に従った。当院では絨毛染色体検査を行っていないため、希望があれば他院で行う事ができることを提示した。妊娠 19 ～ 20 週、妊娠 28 ～ 30 週に、系統的な胎児形態評価と、胎児心エコー認証医の小児循環器医師による胎児心臓超音波検査を行った。妊婦健診や分娩は、それぞれの症例に応じ

て、紹介元病院もしくは当院で行った（表2）。妊娠中と、出生後の経過を後方視的に検討した。

今回の臨床研究にあたっては、あいち小児保健医療総合センターの倫理委員会の承認を得た。

結　果

NT 6.5mm 以上の症例は合計 34 例であった。妊婦の平均年齢は 33.6 歳、NT を測定した週数は中央値 12 週 3 日（11 週 2 日 -13 週 3 日）、NT 値の中央値は 8.7mm（6.5-14mm）であった。そのうち 24 例に染色体検査を実施した。24 例のうち 20 例は当院で羊水染色体検査を 2 例は他院で絨毛染色体検査を施行し、2 例は流産絨毛染色体検査を施行した。妊娠継続中に染色体検査を施行した 22 例の結果は、正常核型 6 例（重大な異常なく出生 5 例、左心低形成症候群認め中期中絶 1 例）、21 トリソミー 7 例（IUFD3 例、中期中絶 4 例）、18 トリソミー 5 例（IUFD2 例、中期中絶 3 例）、13 トリソミー 1 例（中期中絶）、45,X 2 例（IUFD2 例）、1 例に 46,XX,inv（9）（p11q13）を認め、正常変異と判断した。その他の染色体検査を行っていない症例のうち、1 例は超音波検査のみで妊娠を継続後、正常分娩し、生後 11 ヶ月現在、心室中隔欠損症以外の異常を認めていない。羊水検査までに IUFD となった症例が 7 例（流産絨毛検査にて 18 トリソミー 1 例）、検査なく中期中絶を希望した症例が 4 例（流産絨毛検査で正常核型 1 例）であった（図 2）（表 1）。

正常核型で出生した 5 例は出生後、重大な先天性疾患を認めていない。表 3 の症例 20 では NT 10.1mm と高度な肥厚があったが、妊娠中に肥厚は消失し、正常分娩後、1 歳 2 ヶ月現在、特に異常は認めてない。46,XX,inv（9）（p11q13）の染色体正常変異と考えられる染色体変化を認めた表 3 の症例 17 では、妊娠 20 週の胎児超音波検査では明らかな異常は認めず、妊娠 28 週の胎児超音波検査で心室中隔欠損の疑いと羊水過多が指摘され、切迫早産のため、

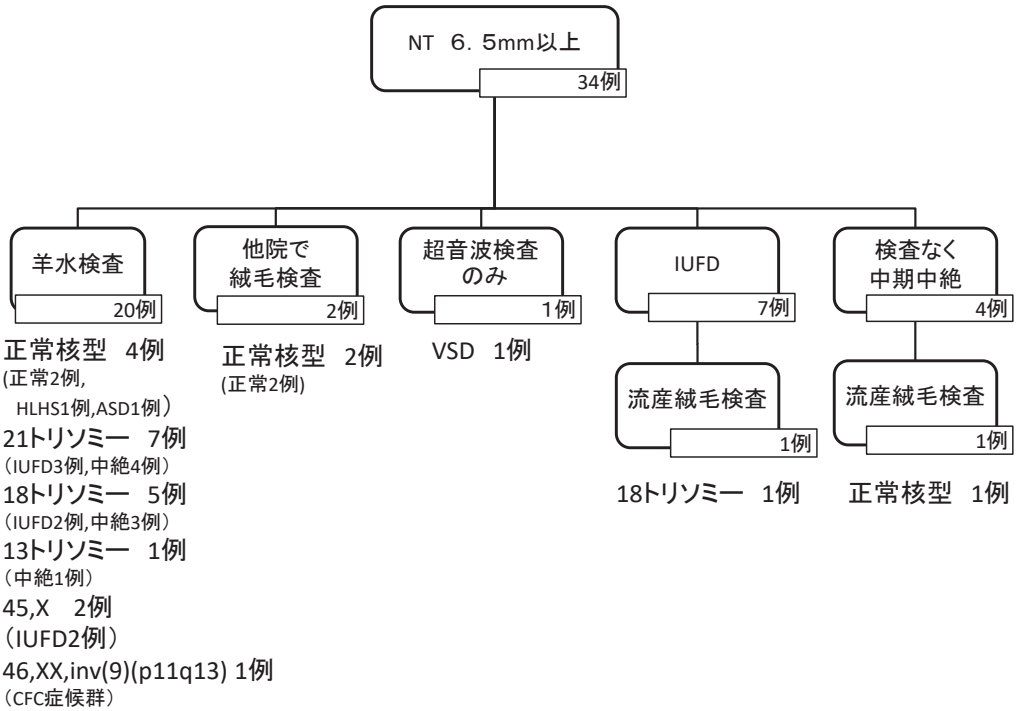


図 2　NT 6.5mm 以上の 34 症例

表 3 NT 6.5mm 以上の 34 症例

症例番号	妊婦年齢	NT測定週数	NT値 (mm)	検査	染色体検査	転帰	その他の所見
1	36	12週6日	7.4	羊水検査	47,XX,+13	中期中絶	
2	42	13週2日	8.9	羊水検査	47,XX,+21	中期中絶	
3	45	13週1日	9.1	羊水検査	47,XY,+21	中期中絶	
4	37	12週3日	10	羊水検査	47,XX,+21	IUFD (18週)	
5	37	11週2日	8.5	羊水検査	47,XX,+21	IUFD (18週)	
6	43	12週3日	9.2	羊水検査	47,XX,+21	IUFD (17週)	
7	40	12週1日	7.2	羊水検査	47,XY,+21	中期中絶	
8	37	13週2日	6.5	羊水検査	47,XY,+21	中期中絶	
9	27	11週5日	10	羊水検査	47,XY,+18	中期中絶	臍帯ヘルニア
10	39	11週6日	7.5	羊水検査	47,XY,+18	中期中絶	臍帯ヘルニア
11	38	12週4日	10.2	流産絨毛検査	47,XY,+18	IUFD (16週)	臍帯ヘルニア
12	39	12週3日	13.4	羊水検査	47,XX,+18	中期中絶	
13	42	13週0日	9.5	羊水検査	47,XY,+18	IUFD (21週)	
14	28	13週0日	7.2	羊水検査	47,XX,+18	IUFD (19週)	
15	30	11週4日	7.5	羊水検査	45,X	IUFD (16週)	
16	42	13週2日	10.9	羊水検査	45,X	IUFD (18週)	
17	28	13週3日	10.5	羊水検査	46,XX,inv (9) (p11q13)	帝王切開 (32週)	CFC症候群
18	35	12週4日	8.4	絨毛検査	46,XY	帝王切開 (38週)	異常なし
19	32	13週1日	8.9	羊水検査	46,XX	正常分娩 (38週)	異常なし
20	30	13週1日	10.1	羊水検査	46,XY	正常分娩 (38週)	異常なし
21	34	11週6日	7.4	絨毛検査	46,XY	帝王切開 (38週)	異常なし
22	37	13週0日	9.2	羊水検査	46,XX	正常分娩 (41週)	心房中隔欠損
23	32	12週6日	12	羊水検査	46,XX	中期中絶	左心低形成
24	30	13週2日	14㎜参考	流産絨毛検査	46,XY	中期中絶	
25	38	12週0日	6.8			帝王切開 (39週)	心室中隔欠損
26	35	12週0日	7.5			IUFD (16週)	
27	39	12週1日	8.9			IUFD (13週)	
28	29	11週2日	7.7			IUFD (13週)	
29	35	12週4日	8.4			IUFD (13週)	
30	41	11週3日	6.5			IUFD (13週)	パルボウイルス感染
31	33	13週2日	7.4			IUFD (14週)	AVSDの疑い
32	34	12週3日	8.2			中期中絶	
33	27	11週2日	7			中期中絶	
34	29	12週1日	9.9			中期中絶	

他院へ紹介した。妊娠 32 週 4 日に破水後、常位胎盤早期剝離と胎児機能不全のため緊急帝王切開術となった。1954g の女児で , 眼瞼開離、翼状頸、心室中隔欠損を認め、小児科にて遺伝学的検査を行い、BRAF 遺伝子変異を認め、Cardio-Facio-Cutaneous（CFC）症候群と診断された。

以上より、染色体検査を実施し、染色体異常と診断した症例が 66.7%（16/24 例）、正常核型だが形態異常を認めた症例が 28.6％（2/7 例）

（症例 17、23）、重大な合併症を持たず生まれてきたのは全体の 14.7％（5/34 例）（症例 18–22、症例 22 は心室中隔欠損症あり）、IUFD となった症例が全体の 41％（14/34 例）であった。

考　察

今回、当院で NT 6.5mm 以上の高度な肥厚を認めた 34 症例の臨床経過を検討した。FMF で用いられているデータでは、染色体異常が 65％であり、当院では 66.7％と条件は異なるものの、近い数値となった。重大な合併症を持たず生まれてきた症例は 14.7％と、FMF の 15％と近い数値となった。さらに、染色体正常変異と判定し、重大な合併症を想定していなかったが、出生後に遺伝子疾患が見つかった症例を経験した。NT 肥厚を認めた場合は、染色体異常以外にも心疾患を含めた形態異常や遺伝子疾患の可能性も念頭に置く必要がある（表 4）[6) 7)]。米国ではマイクロアレイ染色体検査は超音波検査で 1 つ以上の主要な形態異常が確認され、侵襲的な出生前検査を受けている症例に推奨されており[8)]、日本でも実施施設においては、そのような症例において実施することが多い。当院では、数年前よりマイクロアレイ染色体検査を提示して施行する例もあるが、提示する基準などは確立しておらず、今回の 34 症例は施行していない。マイクロアレイ染色体検査を行うと、形態異常の種類にも依存するが、概ね 10％（6 ～ 17％）程度の病的コピー数バリアント（pathogenic CNV）が追加で検出されると考えられる[9)]。NT 肥厚にマイクロアレイ染色体検査が行われている報告では、NT 3.5mm 以上の症例で 13.8％の病的コピー数バリアントが認められたという報告がある[10)]。さらに、非免疫学的胎児水腫に対してエクソーム解析を行った場合、29％に診断的遺伝的変異が特定されるという報告がある[11)]。単一遺伝子疾患の検査においては、Eurofins Genoma 社の GeneSafe test™ は cell-free DNA 中の遺伝子検査をして、胎児の単一遺伝子疾患の検査を行っている。胎

表 4　NT 肥厚と関連が報告されている症候群

軟骨無形成	Fowler 症候群	骨形成不全症Ⅱ型
軟骨形成不全	Fryn 症候群	Perlman 症候群
副腎過形成	GM1 ガングリオシドーシス	Roberts 症候群
窒息性胸郭異形成	Hydrolethalus 症候群	Robinow 症候群
Beckwith–Wiedemann 症候群	軟骨低形成症	短肋骨・多指症候群
Blackfan – Diamond 貧血	低ホスファターゼ血症	Smith–Lemli–Opits 症候群
Biomstrand 型軟骨異形成症	幼児型多発性嚢胞腎	脊髄筋委縮症 1 型
弯曲肢異形成症	Jarcho–Levin 症候群	Stickler 症候群
CHARGE 連合	ジュベール症候群	αサラセミア
鎖骨頭蓋骨異形成症	LCHAD 欠損症	タナトフォリック骨異形成症
コルネリア・デ・ランゲ症候群	リンパ浮腫	Treacher Collons 症候群
Di George 症候群	Meckel–Gruber 症候群	Trigonocephaly'C' 症候群
赤血球異形成貧血	ムコ多糖症Ⅶ型	VACTER 連合
欠指・口蓋裂症候群	筋緊張ジストロフィー	ビタミン D 抵抗性くる病
骨髄性ポルフィリン症	Nance–Sweeney 症候群	Zellweger 症候群
Fanconi 貧血	先天性腎炎症候群	
筋緊張低下および奇形を伴う症候群	ヌーナン症候群	

児の骨系統疾患、神経筋疾患、奇形症候群などを引き起こす25の遺伝子を調べ、44の重篤な遺伝的疾患を対象とした検査を行っており[12]、この中には今回出生後に診断された、BRAF遺伝子変異を認める、CFC症候群も含まれる。

今回検討した、NT 6.5mm以上の症例において、正常核型であった場合、重大な合併症を持たずに14.7%（5/34）例が生児を得ることができたことは非常に重要と考える。当院へは前医の配慮もあり、胎児浮腫があるという事実と染色体疾患などの可能性があるという事実を伝えられ受診する妊婦が多く、当院での出生前遺伝カウンセリングで詳細を理解いただているが、中には絶望しかないと考え来院する妊婦も少なからずいる。現状を客観的に認識してもらい、順を追って羊水検査や超音波検査をしていくことで、一つ一つ胎児に考え得る懸念材料を取り除き、精神的なケアも行いながら、最終的に無事出産を迎えた症例を経験した。よって胎児の将来に全く希望がないわけではないことは両親へ伝えるべき内容だと思われる。

今後は、超音波検査でNT肥厚を含む胎児形態異常を認めた場合、検査の選択肢や方法が多彩であり、事前の理解や、検査後の解釈が難しい可能性があり、ますます遺伝カウンセリングの必要性と臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーの責務は重大となってくると考えられる。

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）日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会：産婦人科資料ガイドライン産科編2020
2）福嶋義光（監訳）：トンプソン＆トンプソン遺伝医学第2版，メディカル・サイエンス・インターナショナル，2017.
3）Snijders RJ, Noble P,Sebire A, et al .UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group . Lancet 1998; 352（9125）: 343-6
4）Souka AP, Krampl E, Bakalis S, et al . Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester . Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18: 9-17
5）The Fetal Medicine Foudation. Available from URL:（https://www.fetalmedicine.org）
6）Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, et al . Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 391-400
7）The Fetal Medicine Foudation. Available from URL:（https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/160?locale=en）
8）Committee on Genetics, the Society for Maternal-Fetal Medicine: Practice Bulletin No.162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. Obstet Gynecol 2016; 127: e108–22.
9）佐々木愛子，左合治彦．マイクロアレイを用いた出生前遺伝学的検査の結果開示の問題点とその具体的な対応：遺伝子医学．2019；9（2）：44-49
10）Maya I, S Yacobson, S Kahana et al . Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis . Ultrasoud Obstet Gynecol 2017; 50（3）: 332-335
11）T.N.Sparks, B.R.Lianoglou, R.R.adami,et al. Exome Sequencing for Prenatal Diagnosis in Nonimmune Hydrops Fetalis . N Engl J Med 2020; 383（18）: 1746-1756.
12）GeneSafe™ Available from URL:（https://www.genesafe.co.uk/genesafe-de-novo/）

遺伝性水頭症が疑われた先天性水頭症の3例

Three cases of congenital hydrocephalus suggesting inherited hydrocephalus

三宅 菜月[1)] Natsuki MIYAKE
大須賀 智子[1)] Satoko OSUKA
森田 真未[2)] Mami MORITA
畠山 未来[2)] Miki HATAKEYAMA
森川 真紀[2)] Maki MORIKAWA
林 祥太郎[1)] Shotaro HAYASHI
大野 真由[1)] Mayu ONO
渡邉 絵里[1)] Eri WATANABE
中村 紀友喜[1)] Noriyuki NAKAMURA
仲西 菜月[1)] Natsuki NAKANISHI
伊藤 由美子[3)] Yumiko ITO
村松 友佳子[4)] Yukako MURAMATSU
小林 知子[1)] Tomoko KOBAYASHI
後藤 真紀[1)] Maki GOTO
小谷 友美[1)] Tomomi KOTANI
梶山 広明[1)] Hiroaki KAJIYAMA

名古屋大学 産婦人科[1)]，名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療センター遺伝カウンセリング部門[2)]，
名古屋第一赤十字病院 産婦人科[3)]，名古屋大学 小児科[4)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine
[2)] Genetic Counseling Section, Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital
[3)] Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital
[4)] Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine

【概要】 X連鎖性遺伝性水頭症（X-linked hydrocephalus：XLH）は先天性水頭症の一つであり、主にL1CAM（L1 cell adhesion molecule）遺伝子の変異が原因となる。今回XLHを疑い遺伝カウンセリングを実施した3例（保因者確定例2例、疑い例1例）を経験したため報告する。症例1は1妊0産、胎児水頭症にて紹介され、出生後に遺伝子検査にてL1CAM遺伝子に変異を認めXLHと診断した。両親の遺伝子検査も施行したところ、本人（児の母）にも同様の変異を認め、保因者であることが判明したが、本変異は疾患データベースに登録のない新規のものであった。2回目の妊娠でも出生前診断にて同一変異を認め、人工妊娠中絶を施行したが、3回目の妊娠の際には妊娠中より男児の水頭症を認めたものの、出生前診断は希望されず、罹患児を出産した。症例2は1妊0産、男児の水頭症で紹介となった。本人の兄と弟が先天性水頭症であり、家族歴が確認された。出産後にL1CAM遺伝子のトリオ解析を行ったところ、本人および児に既知の変異を認めた。症例3は4妊1産、初回妊娠時に先天性水頭症のため人工妊娠中絶を施行しており、児は男児であった。4回目の妊娠で胎児脳室拡大が認められ、当院を紹介受診し、児が男児であることと家族歴からXLHを疑った。人工妊娠中絶を希望され、中絶後に遺伝カウンセリングを行ったが遺伝学的検査は希望されなかった。本疾患の妊娠22週未満での診断は容易ではないが、超音波所見が有用であり、男児で重症水頭症をみた場合には、母指の内転屈曲といった随伴所見の検索や家族歴の入念な聴取が必要である。また、本疾患を疑った場合には、他科との連携および遺伝カウンセリングによる適切な情報提供が重要であり、次回妊娠に向けた遺伝子検査も考慮すべきである。

Key Words : *congenital hydrocephalus, X-linked hydrocephalus, L1CAM, prenatal diagnosis, genetic counseling*

連絡先：
三宅 菜月
名古屋大学 産婦人科
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL：052-744-2261 FAX：052-744-2268
E-mail：natsukimiyake@med.nagoya-u.ac.jp

緒　言

X連鎖性遺伝性水頭症（X-linked hydrocephalus : XLH）は先天性水頭症の一つであり、その原因としてX染色体q28座位に存在するL1CAM（L1 cell adhesion molecule）遺伝子の変異が知られている。水頭症の他に神経運動発達遅滞、下肢の痙性麻痺、母指の内転屈曲、脳梁欠損などの 多彩な臨床的特徴を示す。今回、出生前からXLHを疑い分娩後に遺伝カウンセリング（genetic counseling : GC）を実施した3例を経験したため報告する。本症例報告に関して患者から文書による同意を得た。

症　例

《症例1》

患　者：21歳、1妊0産

既往歴：気管支喘息、椎間板ヘルニア手術（16歳）

家族歴：なし

現病歴：自然妊娠後に前医にて妊婦健診を受診していたが、妊娠21週に胎児水頭症を指摘され、妊娠22週で当院を紹介受診した。

経　過：当院初診時より超音波検査によって児は男児であり、両側脳室拡大を認めた（図1A）。妊娠25週で撮影したMRI（magnetic resonance imaging）（図1B）でも両側側脳室の著明な拡大と両側大脳の菲薄化を認め、胎児水頭症と診断したが、腫瘤等による明らかな閉塞機転は認めなかった。妊娠37週1日で骨盤位の適応で帝王切開分娩とした。児は男児で体重2888g（+0.7SD）、頭囲42.5cm（+7.8SD）、Apgar Score 7点（1分）/9点（5分）であった。母指の内転拘縮を認めた（図2）。生後3か月に児のL1CAM遺伝子検査を行い、Exon8にp.Glu298X（c.892 C>T）バリアント（ナンセンス変異）を認め、XLHと診断したが、本バリアントは疾患の公開データベース[1]に登録のない新規バリアントであった。生後6か月で初回GCを実施し、その際の家系図を示す（図3）。その結果、母が保因者である可能性と児の新規発生の可能性が考えられ、希望により母のL1CAM遺伝子検査を実施したところ、患児と同様のL1CAM遺伝子変異を認めた。出産後11か月で2回目の妊娠が判明し、出生前診断を希望されて他院を紹介受診した。絨毛検査にて正常男児核型、L1CAM遺伝子変異が確認され、妊娠16週で人工妊娠中絶となった。さらに第一子出産から2年4か月後に3回目の妊娠が判明したが、その際には出生前検査は希望されなかった。妊娠20週に前医で胎児の脳室拡大を指摘されて当院を紹介受診し、男児であることからXLHを疑ったが、妊

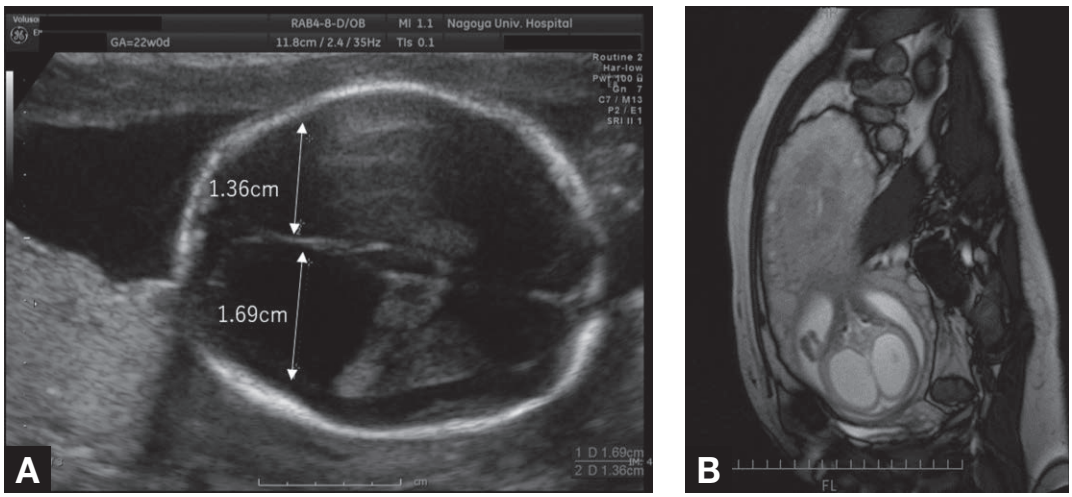


図1　症例1．妊娠22週0日腹部超音波画像（A）と妊娠25週1日胎児MRI　T2強調画像（B）
両側側脳室の拡大および大脳の菲薄化を認める。

図 2 症例 1. 出生直後の児
頭位の拡大、母指の内転拘縮（→）を認める。

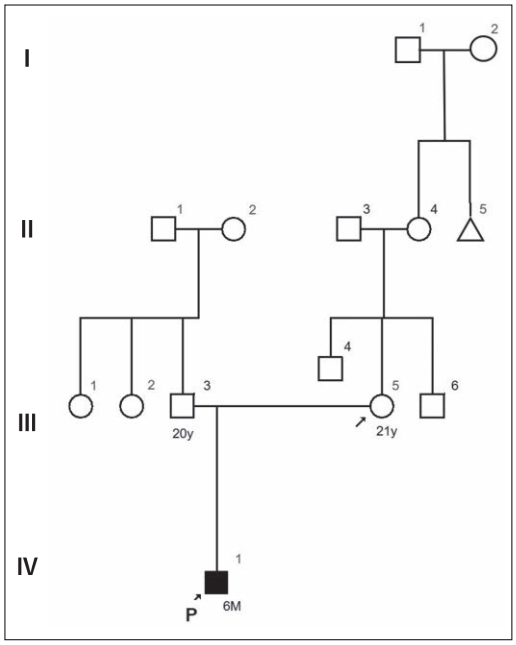


図 3 症例 1. 第一回遺伝カウンセリング時点での家系図

娠継続を希望され、妊娠 37 週 2 日に帝王切開で出産した。児は男児で体重 3096g（+0.9SD）、頭囲 39.7cm（+5.4SD）、Apgar Score 8 点（1 分）/9 点（5 分）であった。児はいずれも出生直後から NICU（neonatal intensive care unit）に入室し、脳室―腹腔シャント（ventriculo-peritoneal shunt：VP シャント）術後に自宅退院した。第一子は 4 歳 11 か月時点で身長 100cm（−1.4SD）、体重 12.6kg（−2.0SD）、頭囲 46cm（−2.6SD）、寝返りやずり這いは可能だが座位は不可であった。

《症例 2》

患　者：28 歳、1 妊 0 産

既往歴：卵巣子宮内膜症性嚢胞

家族歴：兄と弟が先天性水頭症

現病歴：自然妊娠し、前医で妊婦健診を受けていたが、胎児水頭症の疑いで妊娠 25 週に当院を紹介受診した。初診時の超音波検査にて児は男児であり、両側側脳室の拡大と頭囲の著明な拡大を認め、その後の超音波検査にて母指の内転屈曲を認めた（図 4）。妊娠 32 週時に撮影した MRI でも両側脳室の拡大を認めた（図 5）。これらの画像所見と家族歴より X 連鎖性水頭症を疑った。妊娠 34 週に切迫早産のため入院し、36 週 2 日で帝王切開分娩とした。児は男児で体重 3705g（+4.0SD）、頭囲 40.6cm（6.4SD）、Apgar Score 7 点（1 分 ）/8 点（5 分）であった。NICU に入室し、VP シャント

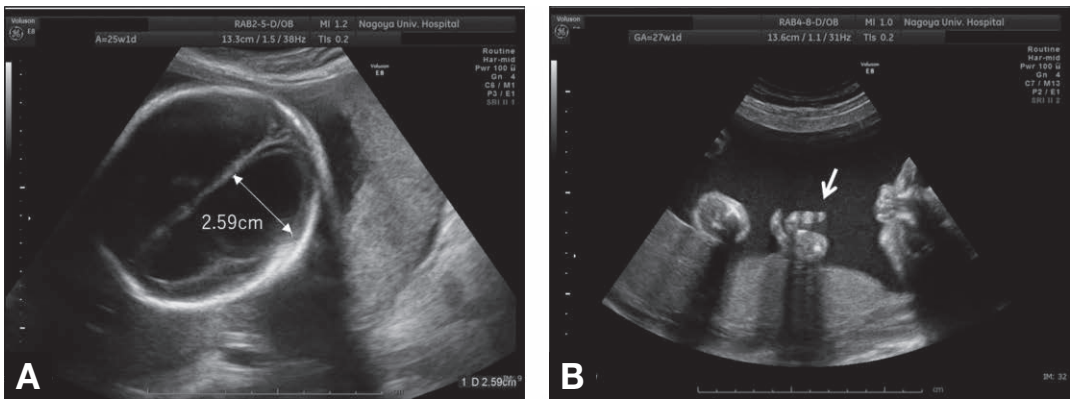


図 4　症例 2.　妊娠 25 週 1 日（A）と妊娠 27 週 1 日（B）腹部超音波画像
A）両側側脳室の拡大を認める。　B）母指の屈曲を認める（→）。

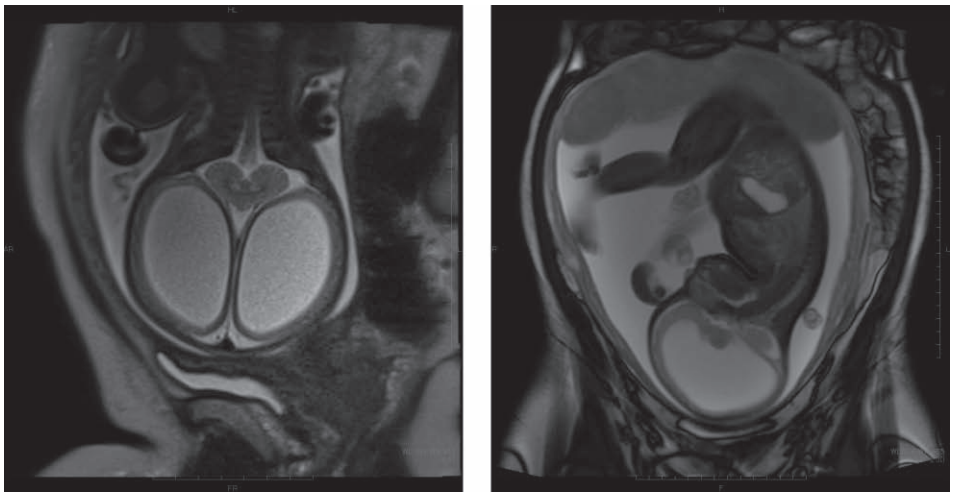


図 5　症例 2.　胎児 MRI　T2 強調画像
両側側脳室の拡大を認める。

術後に自宅退院した。生後 4 か月で GC を行い、その際の家系図を示す（図 6）。希望にて児および両親の L1CAM 遺伝子検査を行ったところ、L1CAM 遺伝子の Exon8 に既知のミスセンス変異である p.Glu309Lys（c.925G>A）バリアント（dbSNP：rs367665974）を認めたため XLH と診断した。児は生後 4 歳 6 か月時点で身長 97cm（−1.6SD）、体重 15.8kg（−0.4SD）、つかまり立ち、伝い歩き可、有意語の表出がみられた。

《症例 3》

患　者：22 歳、4 妊 1 産（自然流産 1 回、人工妊娠中絶 1 回）

既往歴：腎盂腎炎、扁桃摘出術

家族歴：実母が突然死（原因不明）

現病歴：201X 年、1 回目の妊娠中に前医にて妊娠 20 週に胎児水頭症を指摘されて当院を紹介受診し、妊娠 21 週で人工妊娠中絶となり、児は男児であった。その後、2 回目の妊娠をするも初期に自然流産し、201X 年 +14 か月、3 回目の妊娠で健常女児を自然経腟分娩した。

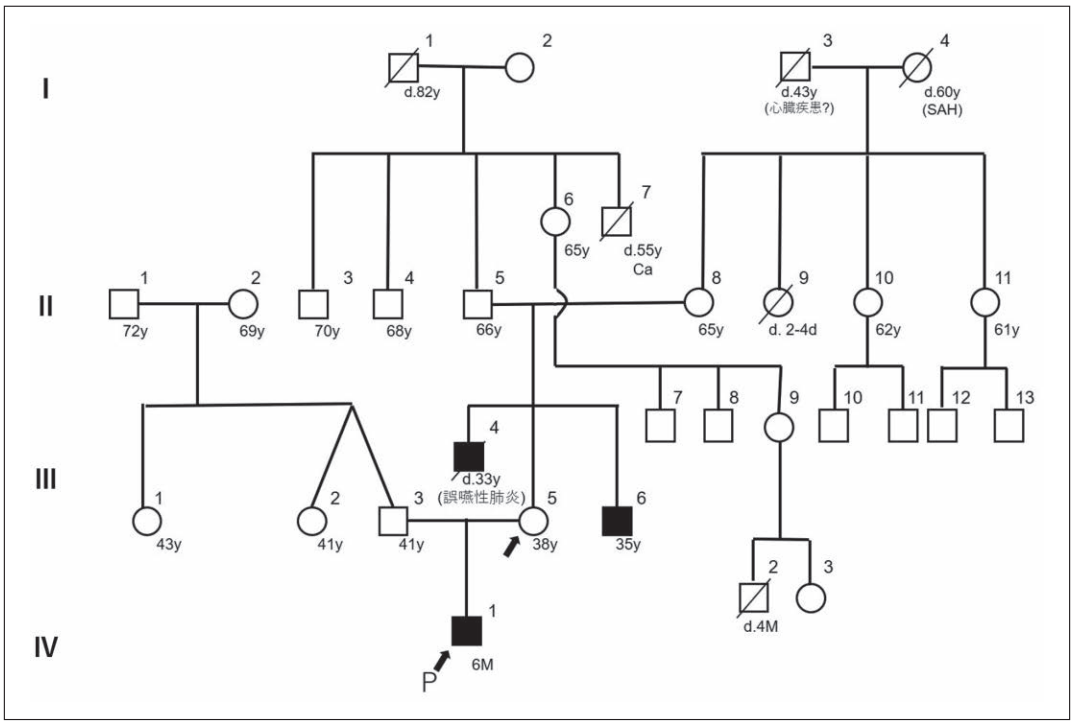


図6 症例2. 遺伝カウンセリング時点での家系図

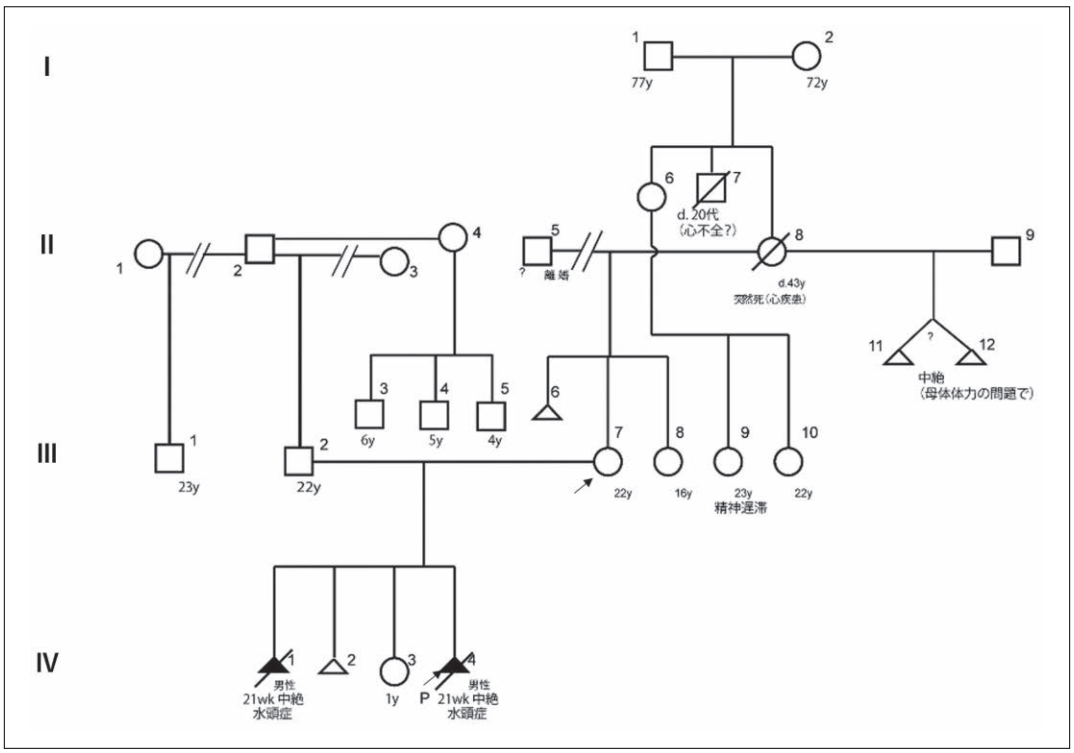


図7 症例3. 遺伝カウンセリング時点での家系図

201X 年 +31 か月、4 回目の妊娠中、妊娠 21 週に前医で胎児水頭症と男児であることを指摘され、当院を紹介受診した。超音波にて児は男児で、両側の脳室拡大を認めた。予想されうる予後などの情報提供を行ったところ、妊娠を継続しない選択となった。遺伝学的検査の希望があり、分娩当日に GC を施行し、その際の家系図を示す（図 7）が、経済的な負担から検査は希望されなかった。その後、5 回目の妊娠に至り、201X 年 +56 か月、妊娠 18 週にこれまでの既往と胎児が男児であることから当院を紹介受診した。妊娠経過中、児の脳室拡大はみられず、妊娠 38 週 4 日、自然経腟分娩で出産した。児は男児で出生体重 3422g（+1.1SD）、頭囲 34cm（0.7SD）、Apgar Score 8 点（1 分）/9 点（5 分）であった。分娩後の経過は母児ともに良好で、GC および遺伝学的検査は希望されなかった。

考　察

水頭症とは、何らかの原因により頭蓋内に過剰な髄液が貯留した状態を指す。このうち先天性水頭症は、胎児期に発症して胎児期または出生後早期に診断された水頭症で、他の先天性疾患や症候群に伴ったものと、遺伝性水頭症や染色体異常に伴うものなどの特発性水頭症が含まれ、我が国における発生頻度は 10,000 出生あたり 3 人前後と推測されている。

XLH は遺伝性水頭症の一つで、先天性水頭症、神経運動発達遅滞、下肢の痙性麻痺および母指の内転屈曲を特徴とする疾患として 1949 年に報告された[2]。本疾患は X 染色体 q28 座位に存在する L1CAM 遺伝子の変異が原因として確立されており[3]、X 連鎖劣性遺伝であるため、保因者の母親から生まれた男児の 50％に発症し、女児では発症せず 50％が保因者となるが、約半数は孤発例である[4]。また、X 連鎖劣性遺伝疾患に罹患している男性から生まれる男児は、父親の X 染色体は男児には受け継がれないために正常である。発生頻度は男児 30,000 出生に対して 1 人で[5]、男児の非症候性先天性水頭症の 5–10％を占めるとされている[6][7]。しかし臨床所見などから XLH を疑っても、44％の例で L1CAM 遺伝子に異常がないとの報告[8]もあり、コーディング領域以外の異常や他の遺伝子異常の可能性も示唆されている[9]。

L1CAM 遺伝子は 28 のエクソンで構成され、神経系の発生および発達に重要な役割を担っているとされている[10]。L1CAM 遺伝子変異に起因する遺伝性疾患は L1 症候群と総称され、XLH 以外に MASA 症候群〔精神発達遅滞（Mental retardation）、失語症（Aphasia）、引きずり歩行（Suhffling gait）、母指の内転拘縮（Adducted thumbs）〕、X 連鎖性劣性痙性麻痺 1 型および X 連鎖性劣性脳梁欠損症が含まれ、L1CAM 分子の残存機能の程度により、児の重症度が規定される[7]。こうした L1 症候群のうち、XLH は出生前診断されうる表現型の中では最重症で[8]、死産や早期新生児死亡に至ることもあり、生存例でも重度の知的障害や痙攣をきたす一方で MASA 症候群では知的障害は軽度～中等度である[11]。出生後の児は水頭症に対して脳神経外科による VP シャント、下肢の痙性麻痺や母指の内転屈曲等に対してリハビリテーションや必要に応じた整形外科的手術、神経運動発達遅滞に対して小児神経科による経過観察などといった他科にわたる治療、フォローアップを要する[11]。また、L1CAM 遺伝子にホットスポットは存在せず、Groningen 大学によって公開されている database of L1 gene mutations[1] によると、200 種類以上の変異が報告されている。今回経験した症例では、症例 1 はデータベースに登録のない新規の変異であり、症例 2 は既知の変異であった。

胎児超音波検査において男児の重症水頭症と母指の内転屈曲を認めた際には本疾患を疑うことが可能であるが、妊娠 22 週以前に診断することは困難で、これ以前に本疾患と診断できたのは 21.7％とする報告もある[12]。また本疾患を疑った際には家族歴の入念な聴取が重要で、GC の際には、本疾患の臨床症状に加えて、遺伝形式や次回妊娠への影響、女児の場合は発症しないが保因者となる可能性があることを伝える必要がある。さらに遺伝学的検査に関する情報として、1）研究レベルの検査である点、2）

出生前診断を行っても児の予後は改善されない点、3）家系でのL1CAM遺伝子の変異が特定されていることと超音波または絨毛/羊水染色体検査によって性別が確定していることが必要であり、女児の場合の胎児保因者診断は対象とならない点が重要である。

今回報告した3症例のうち、症例3では人工妊娠中絶後にGCを行った際に遺伝学的検査は希望されなかったが、家族歴からはXLHを含む遺伝性水頭症が強く疑われる。遺伝学的検査実施の有無に関わらず、本症例のように家族歴などから遺伝性水頭症が疑われる場合には、保因者である可能性を鑑みて妊娠中のスクリーニングを行うことが重要であり、特に初診の場合には詳細な家族歴の聴取が必要となる。

さらに本疾患の保因者の女性が妊娠を希望する場合、妊娠中に児が本疾患と診断され、人工妊娠中絶を選択する可能性もある。その際の母体の精神的・身体的負担を考慮すると着床前診断も選択肢の一つとなり得る。実際に2015年には日本産科婦人科学会によってXLHの着床前診断が認可されている[13]。また家族歴や、妊娠中の超音波異常の不安を抱える妊婦には、小児科、脳神経外科、遺伝診療科など他科と十分に連携し、可能な限り適切で必要な情報提供に努め、妊婦およびパートナーの選択を支援することが重要であると考えられる。

結　語

X連鎖性水頭症と診断された2家系と、本疾患を疑う1家系の妊娠・出産例を経験した。妊娠中から出産後にかけての母児への適切な治療や精神・社会的サポートや、人工妊娠中絶を反復する負担を軽減するためには、遺伝性疾患の特徴的な超音波所見を確実に検出し、遺伝性疾患が疑われる際には、徹底した家族歴の聴取とともに遺伝カウンセリングによる適切な情報提供を行う必要がある。

利益相反について

本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) L1CAM Mutation Database, the Department of Genetics, University Medical Center Groningen, http://www.l1cammutationdatabase.info/
2) Bickers DS, Adams RD. Hereditary stenosis of a1ueduct of Sylvius as cause of congenital hydrocephalus. Brain 1949; 72: 246-262
3) Yamasaki M, Arita N, Hiraga S, et al. A clinical and neuroradiological study of X-linked hydrocephalus in Japan. J Neurosurg 1995; 83: 50–55
4) 山崎麻美．脳室拡大を主な所見とする水頭症．胎児期水頭症ガイドライン編集委員会 編　胎児期水頭症　診断と治療ガイドライン　改訂第2版：金芳堂，2010；95-103
5) Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, et al. X-linked spastic paraplegia（SPG1）, MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. Nat Genet 1994; 7: 402–407
6) Schrander-Stumpel C, Fryns JP. Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. Eur J Pediatr 1998; 157: 355–362
7) Finckh U, Schröder J, Ressler B, et al. Spectrum and detection rate of L1CAM mutations in isolated and familial cases with clinically suspected L1-disease. Am J Med Genet 2000; 92: 40-46
8) Adle-Biassette H, Saugier-Veber P, Fallet-Bianco C. et al. Neuropathological review of 138 cases genetically tested for X-linked hydrocephalus: evidence for closely related clinical entities of unknown molecular bases. Acta Neuropathol 2013; 126: 427-442
9) Vos YJ, Walle HEK, Bos KK, et al. Genotype-phenotype correlations in L1 syndrome: a guide for genetic counselling and mutation analysis. J Med Genet 2010; 47: 169-175
10) Rosenthal A, Jouet M, Kenwrick S. Aberrant splicing of neural cell adhesion molecule L1 mRNA in a family with X-linked hydrocephalus. Nat Genet 1992; 2:107–112
11) Stumpel C and Vos YJ. L1 Syndrome. Gene Reviews®. Seattle: University of Washington, 2015

12) Kanemura Y, Okamoto N, Sakamoto H, et al. Molecular mechanisms and neuroimaging criteria for severe L1 syndrome with X-linked hydrocephalus. J Neurosurg 2006; 105: 403–412

13) 榊原秀也，久具宏司，黒澤健司ほか．倫理委員会着床前診断に関する審査小委員会報告（1999年～2015年度分の着床前診断の認可状況および実施成績）．日産婦誌 2017；69：1916-1920

帝王切開瘢痕部妊娠に対し子宮温存治療後に妊娠分娩に至った2例

Two cases of pregnancy and delivery after uterine sparing treatment for a cesarean scar pregnancy

黒柳雅文 Masafumi KUROYANAGI
齋藤愛 Ai SAITO
告野絵里 Eri TUGENO
中村侑実 Yumi NAKAMURA
荒木甫 Hajime ARAKI
浅野早織 Saori ASANO
朝比奈録央 Rokuhiro ASAHINA
正橋佳樹 Yoshiki MASAHASHI
上田真子 Mako UEDA
大西主真 Kazuma ONISHI
江﨑正俊 Masatoshi ESAKI
奥原充香 Michika OKUHARA
西子裕規 Yuki NISHIKO
伊藤由美子 Yumiko ITO
手塚敦子 Atsuko TEZUKA
坂堂美央子 Mioko HANDO
廣村勝彦 Katsuhiko HIROMURA
津田弘之 Hiroyuki TSUDA
安藤智子 Tomoko ANDO
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, Nagoya Daiichi Red Cross Hospital

【概要】 帝王切開瘢痕部妊娠（cesarian scar pregnancy: 以下 CSP）は稀な疾患であるが、近年、帝王切開率の上昇に伴い報告例が増えている 1)。CSP に対する子宮温存治療後の妊娠・分娩に関する報告は少ないが、子宮破裂や癒着胎盤を合併した症例も報告されている。今回 CSP に対し異なる子宮温存治療後に妊娠分娩に至った 2 例を経験したので報告する。症例 1：4 回目の妊娠 10 週時に CSP と診断し、緊急で両側子宮動脈塞栓術を施行した。治療から半年後に自然妊娠。胎嚢が菲薄化した瘢痕部に接しており、MRI を併用しながら経時的に瘢痕部筋層の評価を行った。妊娠 26 週から管理入院を開始し、妊娠 36 週に予定帝王切開を施行した。症例 2：2 回目の妊娠 7 週時に CSP と診断。経腟超音波ガイド下に胎芽の穿刺吸引とメソトレキセート 50mg/㎡を局所注射した。day8 に同量のメソトレキセートを全身投与した。治療から 1 年後に自然妊娠。順調な経過で妊娠 38 週に予定帝王切開を施行した。症例 1 では妊娠経過中に切迫子宮破裂が疑われたが、MRI を併用した妊娠初期からの瘢痕部評価と慎重な妊娠管理により生児を得ることができた。妊孕性温存の観点から、帝王切開瘢痕部妊娠時の子宮温存治療として両側子宮動脈塞栓術とメソトレキセート治療は許容できる治療選択肢であると考える。

Key Words **:** *Cesarian scar pregnancy, Methotrexate, Umbilical artery embolism*

連絡先：
黒柳 雅文
名古屋第一赤十字病院 産婦人科
〒 453-8511 名古屋市中村区道下町 3 丁目 35 番地
TEL：052-481-5111 FAX：052-482-7733
E-mail：ma.sakuro1121@gmail.com

緒　言

CSP の発生頻度は、帝王切開 10,000 件に対して 15.0 ～ 19.0 件程度と稀な疾患であるが、帝王切開率の上昇により報告例が増加してきている。治療法に関する多数の報告が見受けられるが、子宮温存治療後の妊娠・分娩に関する報告は少ない。CSP 治療後の妊娠では、子宮破裂や癒着胎盤の可能性がありハイリスク妊娠として厳重な管理が求められる。今回、異なる子宮温存治療後に生産児を得た 2 例を経験したので文献的考察を含めて報告する。なお、本報告は患者本人からの承認を得た。

症　例

【症例 1】

患　者：37 歳、女性

妊娠分娩歴：1 回目の妊娠は骨盤位のため帝王切開で分娩。2 回目は妊娠 24 週子宮内胎児死亡の診断で当院に紹介された。TOLAC（trial of labor after cesarian delivery）で児を娩出後、胎盤は剥離困難であった。帝王切開瘢痕部を含めた癒着が疑われ、胎盤の娩出に子宮内掻爬術を要した。3 回目は他院にて帝王切開で分娩に至った。

既往歴：4 回目の妊娠時、妊娠 10 週 0 日に CSP の疑いで当院に紹介となるも、超音波検査で 15mm の胎嚢を認めたが、瘢痕部妊娠と断定できなかった。血中 hCG は 3350mIU/ml と低値で胎児を認めず、少量の性器出血を伴っていたことからメチルエルゴメトリンを処方し経過観察とした。妊娠 10 週 4 日、血中 hCG は 2000mIU/ml に低下するも、超音波カラードプラ検査で子宮内の Echo free space を取り囲むように豊富な血流（図 1）を認めた。MRI では帝王切開瘢痕部の子宮筋層の菲薄化と同部に胎嚢を認め（図 2）CSP と診断し、緊急で両側子宮動脈塞栓術（umbilical artery embolism: 以下 UAE）を施行した（塞栓物質 : セレスキュー）。以降順調に血中 hCG 値は下降したが、治療 1 ヶ月後に瘢痕部筋層付近に子宮動脈再開通による血腫の拡大を認めた。月経による子宮への血流増加の抑制を期待して GnRHa

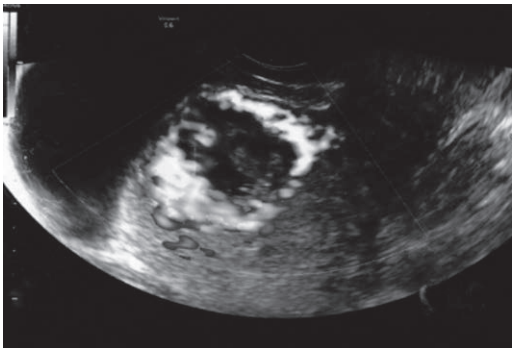


図 1　妊娠 10 週 4 日経腟超音波カラードプラ画像
子宮内の Echo free space を取り囲むように豊富な血流を認めた。

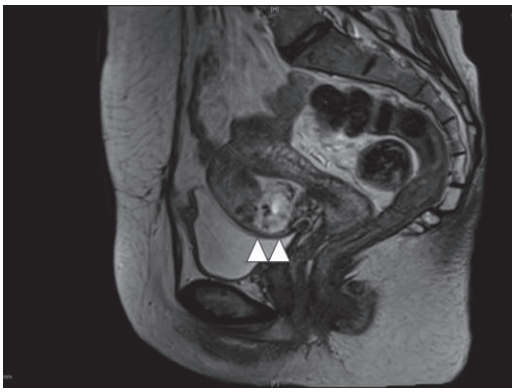
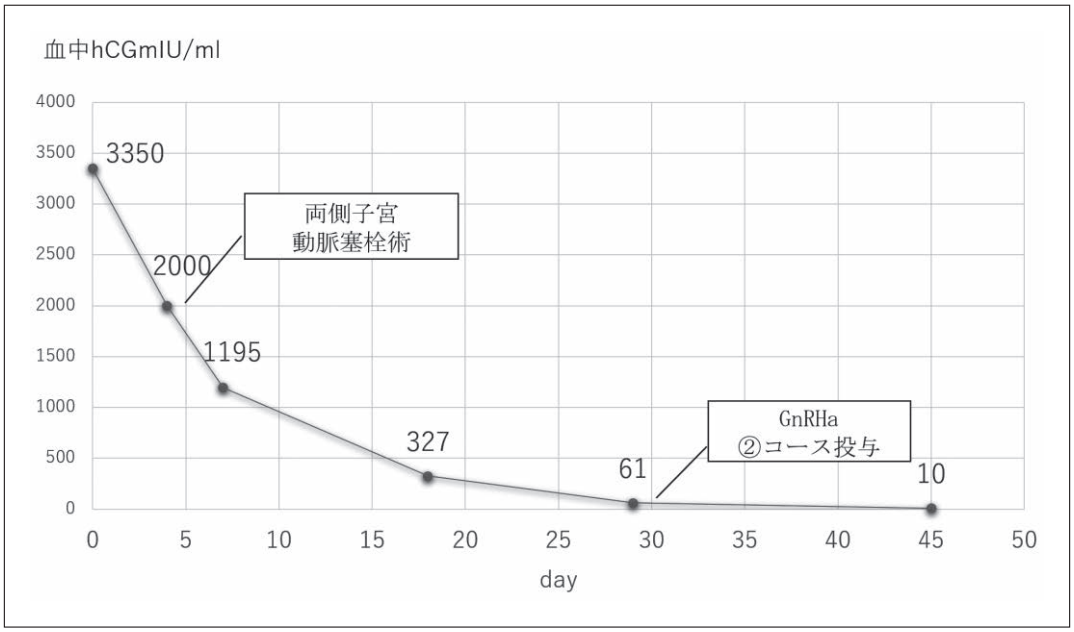


図 2　骨盤単純 MRI 画像
T2 強調像：帝王切開瘢痕部の子宮筋層の菲薄化と、同部に胎嚢を認めた。

（Gonadotropin releasing hormone agonist）を 2 コース施行したところ、血腫の消失と血中 hCG の陰性化を確認し、UAE 治療後 day75 にフォロー終了とした（表 1）。

UAE 治療から半年後に自然妊娠。妊娠 6 週時の超音波検査では、子宮内膜に連続した胎嚢を認め子宮内妊娠と判断したが、瘢痕部筋層の菲薄化を認めた。妊娠 9 週、瘢痕部筋層の連続性を認め、胎嚢は子宮体部に確認できたが、子宮峡部前壁に接していた（図 3）ことから、子宮破裂のリスクについて十分にインフォームド・コンセントを行った上で妊娠継続とした。妊娠 13 週、筋層評価目的に MRI を施行したと

表 1 CSP 治療後の hCG 値推移（症例 1）



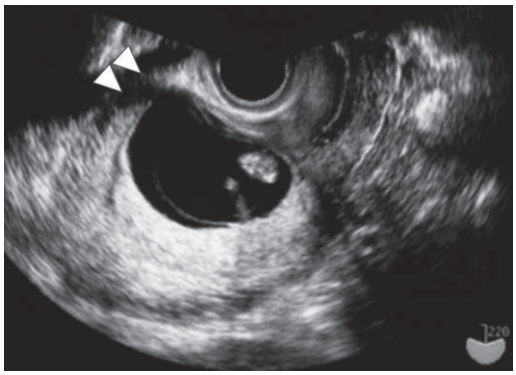


図 3 妊娠 9 週経腟超音波画像
瘢痕部筋層は菲薄化しているも筋層連続性は確認できた。胎嚢の辺縁は子宮峡部前壁と接していた。

図 4 妊娠 13 週骨盤単純 MRI 画像
菲薄化により瘢痕部筋層の連続性が明確には確認できなかった。

ころ、瘢痕部筋層は菲薄化により連続性が明確には確認できなかった（図 4）。妊娠 26 週、無症状で経過していたが、子宮破裂の危険性が高いことから管理入院を開始した。妊娠 28 週、MRI で瘢痕部筋層の筋膜連続性が保たれており、また胎盤位置が瘢痕部筋層に接していないことを確認した。妊娠 36 週に予定帝王切開を施行し、術中所見で瘢痕部は膜様に菲薄化していた。胎盤用手剥離後に剥離面からの強出血を来したため、Vertical compression suture を施行した。術中出血量 :1870ml（羊水込み）

分娩記録：在胎 36 週 3 日、出生体重 3300g、Apgar score 8/9（1/5 分値）、臍帯動脈血ガス pH7.377、BE0.1mmol/L

【症例 2】

患　者：34 歳、女性

妊娠分娩歴：1 回目の妊娠は分娩停止のため帝王切開で分娩。

既往歴：なし

現病歴：2 回目の妊娠 7 週時に頸管妊娠の疑いで当院に紹介となった。血中 hCG77,100mIU/ml と高値であり、超音波検査で瘢痕部付近に FHB 陽性の胎嚢を認めた。同日の MRI（図 5）からも菲薄化した瘢痕部筋層に食い込んだ胎嚢を認め CSP と診断した。経腟超音波ガイド下に胎芽の穿刺吸引とメソトレキセート（以下 MTX）50mg/㎡を局所注射した。day3 に胎嚢の消失を確認。day8 の血中 hCG は 77,200mIU/ml であり、同量の MTX を全身投与した。順調に hCG 値は下降し day50 に陰性化を確認、有害事象なく day110 にフォロー終了とした（表 2）。

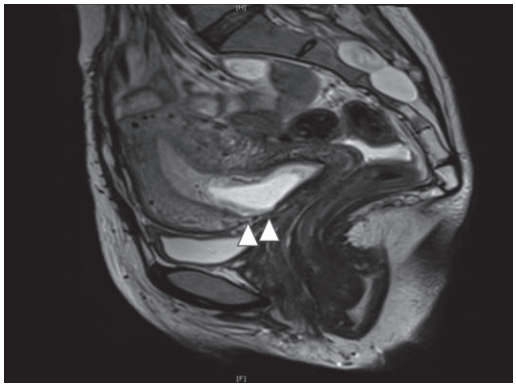


図 5　妊娠 7 週骨盤単純 MRI 画像
菲薄化した瘢痕部筋層に食い込んだ胎嚢を認め CSP と診断した。

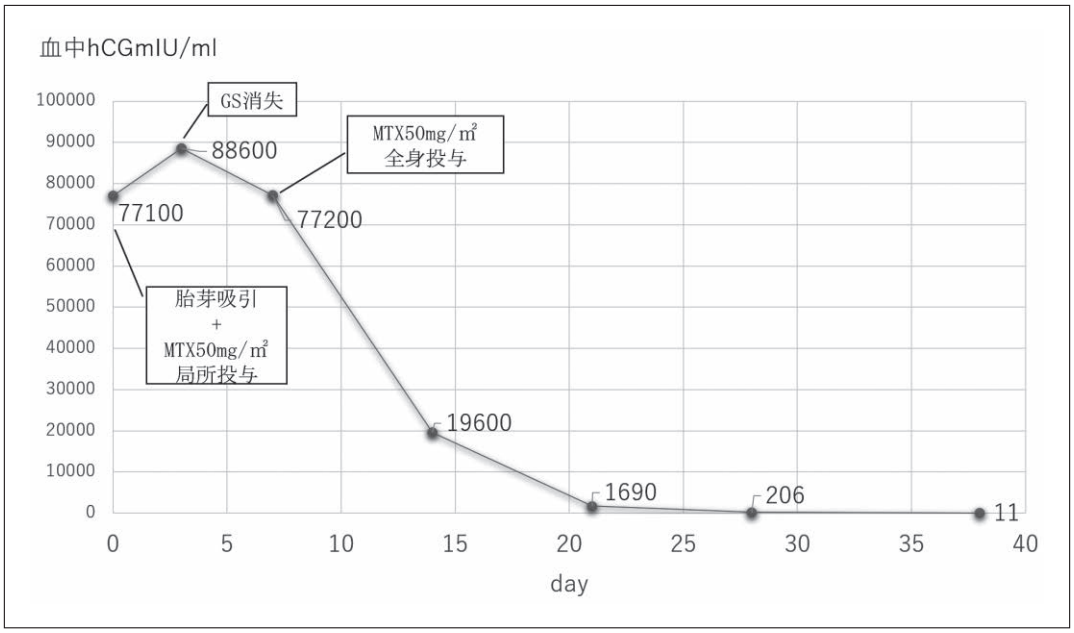
MTX 治療から 1 年後に自然妊娠。妊娠 10 週時の超音波検査で、瘢痕部筋層に菲薄化がないことを確認した。順調な経過で妊娠 38 週に予定帝王切開を施行した。術中所見では、胎盤は後壁付着で瘢痕部筋層に目立った異常は認めなかった。術中出血量 1120ml（羊水込み）。

分娩記録：在胎 38 週 4 日、出生体重 3660g、Apgar score 8/9（1/5 分値）、臍帯動脈血ガス pH7.353、BE−0.1mmol/L。

考　察

CSP は、近年の帝王切開術の増加とともに、現在増加傾向にあるとされる[1)]。CSP の発生頻度は、分娩 10,000 件に対して 2.7 ～ 4.5 例、帝

表 2　CSP 治療後の hCG 値推移（症例 2）



王切開 10,000 件に対して 15.0 ～ 19.0 例と報告されている[2]。CSP は妊娠を継続すると、子宮破裂や癒着胎盤を招き大量出血をきたしうる疾患であるが、本症例のように頸管妊娠や進行流産と鑑別が難しく、妊娠初期の超音波評価には注意が必要とされる。これら異常妊娠との鑑別には、頸管妊娠で観察されることの多い子宮頸管の ballooning の有無や、進行流産の場合に認めることの多い胎嚢の変形の有無が参考になる[3]。また超音波カラードプラ検査で，絨毛膜周囲や胎嚢への流入血流を観察することで、CSP であれば血流の流入部位が確認され、流産中の胎嚢とも鑑別できる。CSP の診断には経腟超音波検査が有用であり[4]、診断所見としては①子宮体部、頸部に胎嚢を認めない②胎嚢が子宮峡部の前壁に存在する③膀胱と胎嚢間の筋層が欠損または菲薄化している④超音波カラードプラで胎嚢周囲の血流像を認めるなどがある[1) 4)]。

CSP の治療法について定まった見解は無いが、MTX 等の薬物の超音波ガイドによる局所投与あるいは全身投与、子宮鏡、子宮内掻爬術（以下：D & C）による経腟的な切除、開腹術がある。近年では腹腔鏡下による手術療法も試みられている。

MTX 治療は手術療法と比較して低侵襲かつ簡便であるため、薬物療法を選択する場合の主流となりつつある。比較的報告も多く安全性の高い治療方法であるが、hCG 値の低下に時間がかかり経過観察中の出血リスクがあることや、瘢痕部位の憩室が残るため次回妊娠への影響が懸念される。投与方法では KCL 併用 MTX 局所投与の方が CSP 部位の MTX 濃度が上昇するため、奏効率は 84.5％と全身投与の 75.2％に比して高い効果が得られやすいという報告がある[5]。局所投与の場合、投与後 7 日前後で hCG 値の低下不良があれば MTX の全身投与が推奨される。

UAE は低侵襲で病巣への栄養血管を選択的に塞栓できるため、止血効果も高く大量出血時の緊急対応に有用とされる[6]。93.6％と高い奏効率[5]であるが、副作用として血流障害により発生した組織壊死による子宮内感染[7]や妊孕性低下、次回妊娠時の癒着胎盤や子宮破裂の可能性などが指摘されている。妊孕性温存の報告として、D & C 後に子宮動静脈奇形を認め UAE で治療された際の次回妊娠率は 29％（17/59 例）で、うち 16 例は出産したとする報告[8]がある。

CSP 治療後の妊娠転帰に関して、Seow らは、CSP 治療後 14 例中 7 例が 3 年以内に妊娠したと報告している。D & C を施行した 1 例は妊娠 38 週で子宮破裂となり母体・胎児死亡に至り、MTX 治療を施行した 2 例で癒着胎盤を認め、うち 1 例は子宮摘出が必要であった[9]。Wang らの報告では、次回妊娠希望のある 10 例に UAE 併用下で D & C を行い、うち 6 例が妊娠しいずれも正期産での分娩に至った[10]。箕輪らは 3 例に MTX 局注併用腹腔鏡下 CSP 除去術を行い、うち 2 例は妊娠・正期産での分娩となり帝王切開時に瘢痕部除去部位の菲薄化を認めなかったと報告しており、次回妊娠時の瘢痕部菲薄化の予防的効果もふまえ外科的切除を推奨している[11]。いずれも少数の報告にとどまり、次回妊孕性を考慮した最も望ましい治療法はまだ一致していない。

症例 1 では、瘢痕部筋層の菲薄化が著明であり、Echo free space 周辺に豊富な血流を認め、短期間での多量出血リスクが高いと判断し緊急での UAE を選択した。すでに hCG 値は低く低下傾向でもあったことから、D & C や TCR（trans cervical resection）を追加せず UAE 単独にて経過観察を行い治療完遂することができた。UAE 治療後であったが、感染を伴うこともなく半年後に自然妊娠に至り妊孕性を保つことができた。ただし、瘢痕部の菲薄化は残存し、瘢痕部に近い位置で着床したために子宮破裂のリスクを踏まえた管理が必要であった。

症例 2 では MTX 治療が選択された。当施設では UAE 治療を行える専門医が常駐していないため、出血コントロールがついている患者には MTX 治療を提案している。自験例として別の 6 例の CSP 症例に対しても MTX を標

表 3 当院の CSP 症例の治療転帰

年齢	妊娠分娩歴	妊娠週数	治療法	転帰
41 歳	G4P1 CS 1 回	6 週	MTX 全身投与	治癒
27 歳	G3P2 CS 1 回	6 週	MTX 局所注射 +MTX 全身投与	治癒
34 歳	G5P1 CS 1 回	5 週	MTX 局所注射 +MTX 全身投与	治癒
40 歳	G3P2 CS 2 回	6 週	MTX 局所注射 +MTX 全身投与	治癒
37 歳	G5P2 CS 2 回	7 週	MTX 局所注射 +TCR	治癒
31 歳	G2P1 CS 1 回	7 週	MTX 局所注射 +MTX 全身投与 +TCR	治癒

準とした治療が為され良好な成績を収めている（表 3）。MTX 治療の有効性が高いとされるのは、妊娠週数が 9 週以下であり、胎芽の大きさが 10mm 以下、胎児心拍を認めず、血中β -hCG 値が 10,000mIU/ml 以下とされている[12]。本症例では、初期治療として胎芽吸引（KCL 投与の代替）と MTX 局所投与を行い、day8 に血中 hCG 値の低下不良を認め全身投与を追加した。比較的血中 hCG 値は高値であったが、絨毛が瘢痕部に深く侵入する以前の妊娠 7 週相当であり治療が奏功したものと考えられた。治療後は自然妊娠に至り、妊娠 10 週時の MRI で瘢痕部筋層に菲薄化がないことが確認された。我々が今回経験した 2 症例において、妊孕性温存の観点からは、CSP の子宮温存治療として UAE、MTX 治療は許容できる治療選択肢であると考える。

CSP 治療後の妊娠管理について定まった方法はないが、子宮破裂や癒着胎盤のリスクがあり慎重な管理が求められる。症例 1 では子宮峡部前壁に接する位置に胎嚢が確認され、瘢痕部筋層の菲薄化も認められた。妊娠初期から経時的に MRI 評価を行い筋層菲薄化の程度を評価することで、子宮破裂リスクを推察し入院管理に切り替えることができた。また MRI 検査で胎盤位置に異常がないことを確認できたが、胎盤位置が瘢痕部筋層に近ければ癒着胎盤の可能性を考慮し、帝王切開の際には大量出血や子宮全摘術に備えた準備が必要である。

CSP 治療後の次回妊娠において、妊娠終結の時期については現時点で一定の見解はないものの、子宮破裂を回避するため、児の良好な予後が見込める 32 ～ 34 週頃に選択的反復帝王切開術を行うことを勧める報告[2]がある。症例 1 において 34 週頃に帝王切開を予定していたが、患者の強い希望があり 36 週での帝王切開となった。MRI 所見、超音波所見、児の成長などを総合的に評価し、妊娠終結の時期を決定する必要がある。

結　語

CSP に対し異なる子宮温存治療後に妊娠分娩に至った 2 例を経験した。帝王切開瘢痕部妊娠時の治療として UAE、あるいは MTX 治療は妊孕性温存を希望する場合に許容される治療選択肢であると考える。CSP 治療後の妊娠では、MRI を併用した瘢痕部筋層の評価、子宮破裂、癒着胎盤等の危険性を考慮した慎重な妊娠管理と妊娠終結の時期決定が重要である。

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はありません。

参考文献

1) Ash A, Smith A, Maxwell D, et al. Caesarean scar pregnancy. BJOG An international journal of obstetrics and gynaecology. 2007; 114: 253–63

2) Seow K, Huang L, Lin Y, et al. Cesarean scar pregnancy: Issues in management. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23: 247–253
3) Shih J.-C, Cesarean scar pregnancy: diagnosis with three-dimensional (3D) ultrasound and 3D power Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23: 306–307
4) Rotas M. A, Haberman S, Levgur M, et al. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology,diagnosis,and management. Obstet Gynecol. 2006; 107: 1373–81
5) Birch Petersen K, Hoffmann E, Rifbjerg Larsen C, et al. Cesarean scar pregnancy: A systematic review of treatment studies.Fertil Steril. 2016; 105: 958–967
6) Barnhart K, Hummel C, Sammel D, et al. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy.Fertil Steril. 2007; 87: 250–256
7) 佐藤安南，梅原永能，廣瀬宗ほか．帝王切開瘢痕部妊娠において異なる転帰をたどった2例．東京産科婦人科学会誌．2013
8) Peitsidis P, Manolakos E, Tsekoura V, et al. Uterine arteriovenous malformations induced after diagnostic curettage: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284: 1137–1151
9) Seow K, Hwang J, Tsai Y, et al. Subsequent pregnancy outcome after conservative treatment of a previous cesarean scar pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 1167–1172
10) Wang Q, Peng H, Zhao X, et al. Reproductive outcomes after previous cesarean scar pregnancy: Follow up of 189 women. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015; 54: 551–553
11) Minowa K, Wada S, Fukushi Y, et al. 帝王切開瘢痕部妊娠に対して,メトトレキセート局注併用腹腔鏡下瘢痕部妊娠除去術を行い，治癒した3症例の検討．北産婦誌：57巻1号：86–92
12) AJ de Vaate, HA Brölmann, JW van der Slikke, et al. Therapeutic options of caesarean scar pregnancy: case series and literature review. J Clin Ultrasound. 2010; 75–84

卵巣癌に伴う播種性骨髄癌腫症の１例

A case of disseminated carcinomatosis of the bone marrow from ovarian cancer

矢嶋 秀彬 Hideaki YAJIMA
吉村 公一 Koichi YOSHIMURA
加藤 麻耶 Maya KATO
柏原 優花 Yuka KASHIHARA
道端 肇 Hajime MICHIBATA
山口 恭平 Kyohei YAMAGUCHI
神元 有紀 Yuki KAMIMOTO
前川 有香 Yuka MAEGAWA

三重中央医療センター 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology,Mie Chuo Medical Center

【概要】 播種性骨髄癌腫症（disseminated carcinomatosis of the bone marrow : DCBM）は、固形癌の骨転移、骨髄転移によって播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation :DIC）等の血液学的異常に至る予後不良な病態で、効果的な治療法は確立されていない。婦人科癌での報告は稀であるが、今回、卵巣癌の骨髄転移と診断し、その後 DCBM に至った卵巣癌の症例を経験したので報告する。症例は 58 歳、未婚未経妊。体重減少、発熱を主訴に来院し、画像検査で右卵巣由来の一部充実部分を伴う約 15cm 大の嚢胞性腫瘍が認められた。緊急手術として右付属器切除術を施行し、術後の病理組織診断で明細胞癌の診断となった。術後経過としては良好であったが、LDH、ALP の上昇が認められたため、画像検査を含めた原因精査を行ったが、明らかな消化器臓器異常や骨転移所見は認められなかった。骨髄転移の可能性を考え、左腸骨より骨髄生検を施行したところ、卵巣癌の骨髄転移が認められた。骨シンチグラフィで肋骨、胸腰椎、骨盤骨等に集積増加域が存在し、多発骨転移、DCBM の診断となった。初回のパクリタキセル＋カルボプラチン＋ベバシズマブ療法（TCB 療法）を施行したが、投与後から著明な貧血、血小板減少が出現した。以後血小板値が回復しないため、その後の化学療法は行うことができず、Best Supportive Care の方針となった。主に輸血、鎮痛補助薬やオピオイドを含めた疼痛コントロール、ビスホスホネート製剤による骨転移治療を行っていたが、DCBM の発症から約２ヶ月で原病死となった。DCBM は急激に予後不良な経過に至ることが多いため、早期治療介入が重要になってくる。卵巣癌において、DCBM を疑う所見がある場合には骨髄生検を積極的に考慮し、早期治療に繋げる必要があると考えられた。

Key Words **:** *ovarian cancer, bone marrow biopsy, disseminated carcinomatosis of the bone marrow*

緒 言

播種性骨髄癌腫症（disseminated carcinomatosis of the bone marrow: DCBM）は、固形癌の骨転移や骨髄転移がさらに進行した転移癌の特殊な病型であり、血液学的異常をきたす予後不良な病態とされている。卵巣癌の骨転移、骨髄転移は一般的には稀であり、DCBM の診断には骨髄生検が必要になる。今回、卵巣癌の骨髄転移と診断し、その後 DCBM に至った症例を経験したので報告する。

連絡先：
矢嶋 秀彬
三重中央医療センター 産婦人科
〒 514-1101 三重県津市久居明神町 2158-5
TEL：059-259-1211 FAX：059-256-2651
E-mail：hide.yjm0119@gmail.com

症　例

患　者：58 歳、未婚未経妊。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父、母に高血圧症。

現病歴：患者は 1 年前からの体重減少、発熱を主訴に近医内科を受診し、CT 検査で骨盤内腫瘤を指摘された。右卵巣腫瘍が疑われたため、精査加療目的に当科に紹介となった。

初診時現症：意識清明、身長 157cm、体重 45kg、血圧 134/68mmHg、脈拍 106 回 / 分。腟鏡診、内診は疼痛を伴うため施行できなかった。直腸診では骨盤内に超手拳大の腫瘤を触知し、可動性は良好であった。経直腸超音波検査では子宮の右側方に一部充実部分を伴う約 15cm 大の嚢胞性腫瘍を認めた。

検査所見：〈血液検査（表 1)〉正球性貧血、高 LDH 血症、高 ALP 血症、軽度肝酵素上昇、炎症反応上昇を認めた。〈腫瘍マーカー（表 1)〉CA125、CA19-9 の上昇を認めた。〈子宮頸部細胞診〉NILM。〈骨盤 MRI 検査（図 1)〉骨盤内を占拠するように嚢胞構造と一部充実部分からなる約 15cm 大の腫瘍を認め、充実部分に不均一な造影効果を伴い、拡散制限を認めた。〈胸腹部造影 CT 検査〉明らかな遠隔転移、リンパ節転移、胸腹水貯留を認めなかった。

表 1　初診時の血液検査、腫瘍マーカー

<Complete blood count date>		<Blood biochemistry date>	
WBC	10920 / μ L	ALB	2.3 g/dL
RBC	355 × 10^4 / μ L	T-Bil	0.3 mg/dL
Hb	8.1 g/dL	AST	42 U/L
MCV	81.7 fL	ALT	51 U/L
Plt	82.1 × 10^4 / μ L	LDH	373 U/L
<Blood coagulation date>		γ GTP	123　U/L
APTT	32.5 sec	ALP	1056 U/L
PT	15 sec	BUN	9.6 mg/dL
DD	2 μ g/mL	Cre	0.52 mg/dL
<Tumor markers>		Na	138 mmol/L
CA125	88.3 U/ml	K	4.6 mmol/L
CA19-9	60.3 U/ml	Cl	102 mmol/L
CEA	1.2 ng/mL	Ca	9.3 mg/dL
		CRP	20.06 mg/dL

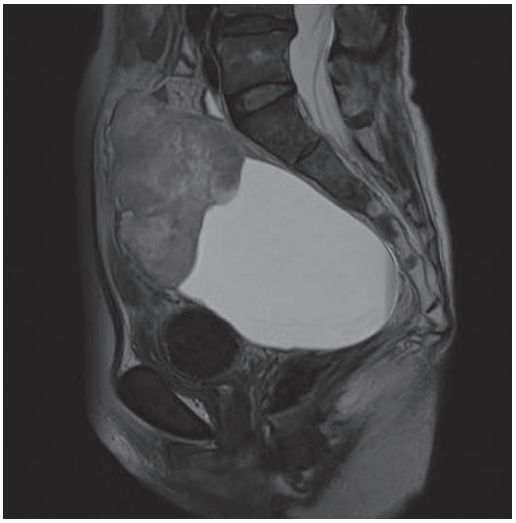


図 1　骨盤 MRI 画像（T2 強調画像）
骨盤内に不均一な造影効果を伴う充実部分をもつ約 15cm 大の右卵巣腫瘍を認める。

治療経過（図 2)：以上の所見から右卵巣癌が疑われ開腹手術を予定していたが、強い下腹部痛と腰痛が出現したため、緊急手術として右付属器切除術を行った。開腹所見では膀胱子宮窩に淡黄色腹水が少量貯留しており、右卵巣は超新生児頭大で一部充実部をもつ嚢胞性腫瘍であった。右広間膜内に発育し、ダグラス窩にはまり込んでいる状態で、破綻が認められた。明らかな茎捻転所見は認められなかった。子宮、左付属器は正常所見で、明らかな腹腔内播種は認められなかった。手術時間は 2 時間 8 分、出血量は 230g であった。腹水細胞診は陽性であった。

腫瘍は長径 10cm 程度の嚢胞性病変の内部に 8cm 程度の充実性結節を認め、組織学的病理診断では、明細胞癌であった（図 3)。手術進行期分類は I C3 期（FIGO 2014)、TNM 分類は pT1c3NXM0（UICC 第 8 版）と診断した。術後経過としては全身状態は良好で、術後 8 日目に退院した。その後の血液検査で AST 59U/l、ALT 52U/L と肝酵素が微増し、LDH

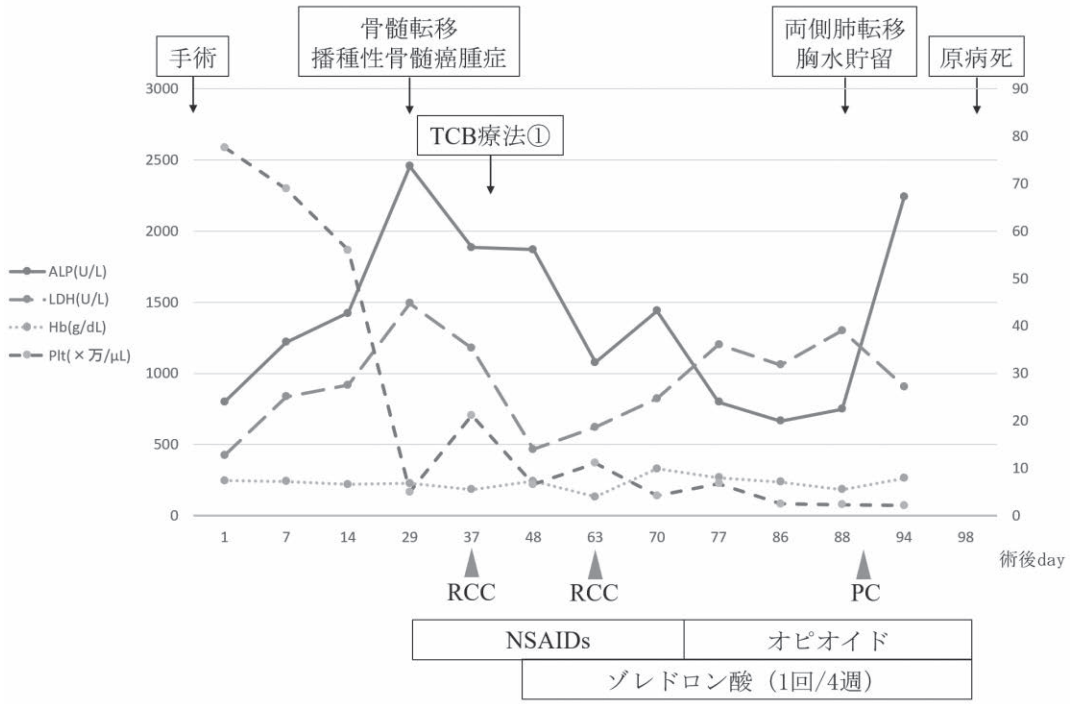


図 2 血液検査推移と治療経過

術後 29 日目に骨髄生検を行い、骨髄転移、DCBM の診断となった。初回の TCB 療法を行ったが、急激な血小板減少を認め、治療を継続することは困難であった。DCBM の発症から約 2 ヶ月で原病死となった。

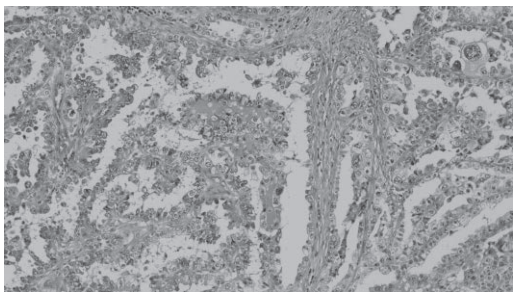


図 3 卵巣病理組織

核小体が明瞭化した高 N/C 比異型細胞が不整管状、充実状、小胞巣状、索状に浸潤増殖し、細胞質は好酸性～淡明で、hobnail 状の核が多数認められた。

837U/L、ALP 1220U/L と上昇を認めた。原因検索のために腹部超音波検査、胸腹部 CT 検査、肝生検を行ったが、明らかな異常は認められなかった。術後 29 日目に末梢血液像に骨髄芽球が出現し、LDH 1492U/L、ALP 2456 U/L とさらに上昇を認めた。追加の CT 検査では明らかな骨転移の所見は認められなかったが、血液疾患、骨髄転移を鑑別に挙げ、骨髄穿刺を施行した。左腸骨からの骨髄穿刺では drytap のため骨髄液の吸引採取ができず、次いで骨髄生検を施行した。骨髄生検結果は、骨梁間に広範な壊死が認められ、造血能は低く、高 N/C 比異型細胞が小胞巣状、索状に浸潤増殖しており、卵巣癌の骨髄転移と診断された（図 4）。その後に行った骨シンチグラフィで肋骨、胸腰椎、骨盤骨等の骨髄分布に一致したびまん性の集積増加域があり（図 5）、多発骨転移、DCBM の診断となった。術後 37 日目に Hb 5.5g/dL と著明な貧血が認められ、輸血により貧血を是正した後に、術後 39 日目に初回のパクリタキセル＋カルボプラチン＋ベバシズマブ療法（TCB 療法 :175mg/㎡、AUC5、15mg/

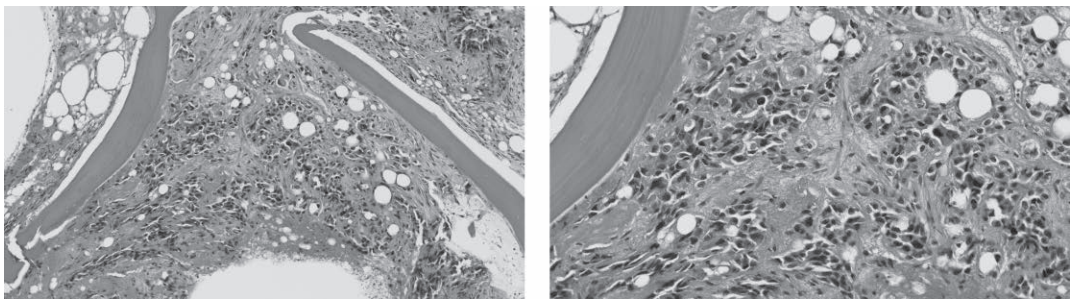


図 4 骨髄病理組織
骨梁間に広範な壊死が認められ、高 N/C 比異型細胞が小胞巣状、索状に浸潤増殖していた。

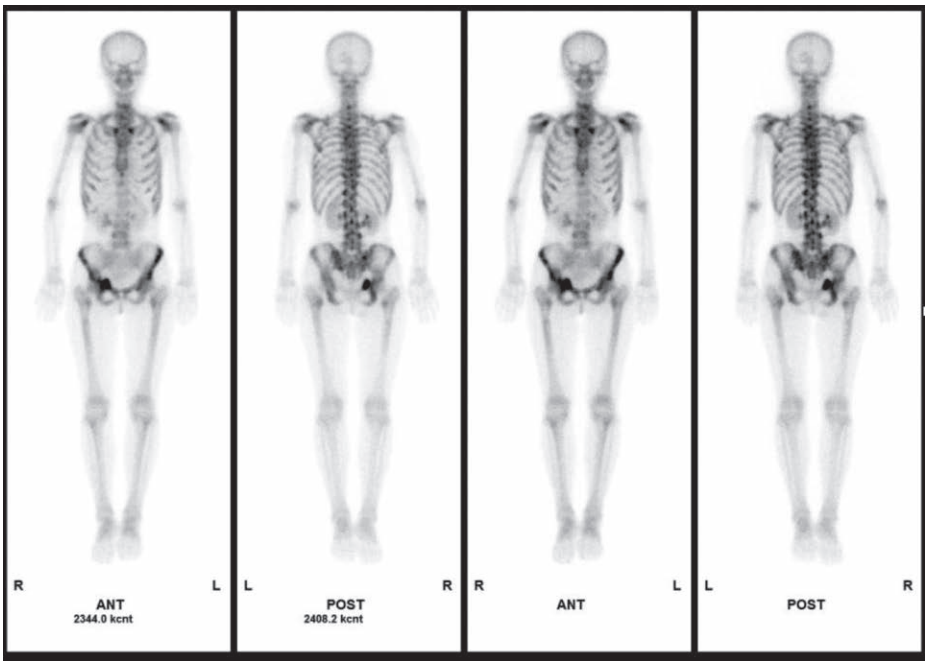


図 5 骨シンチグラフィ
肋骨、胸腰椎、骨盤骨等の骨髄分布に一致してびまん性の集積増加域が認められた。

kg）を行った。骨転移に対しては NSAIDs、オピオイドによる疼痛コントロールを図り、追加でゾレドロン酸を 4 週ごとに投与する方針とした。その後 2 回目の TCB 療法を予定したが、血小板 5.9 × 10^4IU/L と急激な減少を認めたため、化学療法は中止となった。その後も血小板値は回復せず、積極的な治療を行うことが困難となり、ご本人、ご家族との相談の上、Best Supportive Care の方針となった。著明な貧血、血小板減少に対しては輸血で対応していたが、術後 88 日目に意識レベルが低下し、胸腹部 CT で両側肺転移、胸水貯留を認め、胸腔ドレナージを行った。術後 91 日目には PT 16.4sec、APTT 42.5sec と凝固異常が認められ、DIC の進行が示唆された。その後も全身状態は改善せず、DCBM の発症から約 2 ヶ月で原病死となった。

考　察

DCBMとは、悪性腫瘍の骨転移や骨髄転移がさらに進行した転移癌の特殊な病型である。1936年にJarchoらにより報告されたdiffusely infiltrative carcinomaの概念[1]から、林らが固形癌のびまん性骨髄転移症例40例を検討し、固形癌の一般的な転移形態である結節形成性に乏しく、びまん性浸潤性の傾向をもつ病態として提唱した[2]。また、井口らによって、固形癌における広範な骨転移と播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC）等の血液学的異常を合併した病態と定義し、臨床的特徴が明らかになった[3]。DCBMの特徴として、(1) 年齢が30台と50台の二峰性分布を示す。(2) 原発巣として胃癌が大半であり、低分化型、ムチン産生型が多い。(3) 臨床症状として出血傾向、貧血、腰背部痛の三主徴の頻度が高い。(4) 血液検査で貧血、末梢血への幼若顆粒球や赤芽球の出現、高LDH血症、高ALP血症、DIC、最小血管障害性溶血性貧血を多くの症例で認める。一方で高Ca血症の合併は少ない。(5) 予後不良で、平均生存期間が発症後2、3ヶ月であることなどが挙げられる[2]。DCBM発症のメカニズムについては未だ明らかにはなっていないが、広範に血行性に骨髄へ癌細胞が散布されることでDICなどの血液学的異常が発症すると考えられている[2]。効果的な治療に関しては現時点で確立されていないが、予後に関与するとされるDIC等が進行する前からの化学療法、抗凝固療法、骨吸収抑制作用のあるビスホスホネート製剤による骨転移治療が求められる[3]。そのため、DCBMの確定診断はなるべく早期に行うべきであると考えられる。

DCBMの原発巣としては胃癌が多数を占めており、それ以外に乳癌、前立腺癌が次いで報告があり[4][5]、少数では膵臓癌、口腔癌、直腸癌の報告もある[6]－[8]。DCBMの診断に至った婦人科癌による報告は、子宮体癌、子宮頸癌で認められるが[9][10]、卵巣癌での症例報告は認められなかった。DCBMの診断に至るためには骨髄生検が必要になるため、全身状態不良などが原因で積極的な精査ができない場合が多いことが予想される。そのため卵巣癌におけるDCBMの発症については、実際には診断されずに報告されていない例が多く存在すると考えられる。

一般的に卵巣癌はリンパ行性、直接浸潤、腹膜播種で進行することが多い一方で、血行性転移である骨転移は頻度としては少なく、発症する時期としても比較的遅いとされ、多くは剖検例で骨転移が発見される[11]。しかし、骨転移発症からDCBMに至る場合は、急激に全身状態が悪化することが予想されるため、骨髄生検を積極的に行うことで、DCBMに至る早期段階で治療介入することができる可能性があると考えられた。

原発腫瘍からの骨髄転移にも血行性転移が関与しており、大循環を経由する経路と椎骨静脈系を介する経路が提唱されている[12]。また、骨髄生検は貧血や血小板減少の患者において、骨髄転移の診断に有用であることが示されている[13]。当初は血液疾患が疑われたが、骨髄生検が発端となりDCBMの診断に至った報告も認められる[5][14]。本症例でも血液検査で貧血、血小板減少、肝胆道系酵素上昇、高ALP血症、高LDH血症などの異常が認められたため、消化器や血液疾患を疑うとともに骨転移、骨髄転移も鑑別として挙げた。CT検査では明らかな骨転移所見は認められなかったが、骨髄生検を実施することにより骨髄転移、DCBMを比較的早期に診断することができた。よって画像検索で明らかな骨転移所見が得られない場合でも、DCBMを疑う血液学的所見が認められた場合には、臨床所見を加味して骨髄生検を考慮し、早期の治療介入に繋げることが重要である。

DCBM発症後に化学療法やDICに対する治療などで予後の改善が期待できた報告はあるが[15][16]、一方でDCBM発症時には全身状態不良で、化学療法が遂行できない例も多いとされている[17]。また、化学療法により、治療前からのDCBMによる血液学的異常を悪化させてしまう可能性がある。本症例でも輸血等の支持

療法を行いつつ化学療法を行い、一時的に回復が認められたが、治療後も貧血、血小板減少は持続した。そのため骨髄転移診断の初期から化学療法を行うことができたが、DCBM 発症後の予後改善に必ずしも寄与したとは言い難い。早期診断のために骨髄生検を積極的に行うことが発症後の予後改善に繋がる可能性があるため、今後も症例を蓄積していき、検討していくことが必要であると考えられる。

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) Jarcho S. Diffusely infiltrative carcinoma. A hitherto underscribed correlation of several varieties of tumor metastasis. Arch Pathol 1936; 22: 674-696
2) 林 英夫，春山春枝，江村芳文ほか．播種性骨髄癌症-転移癌の一病型としての考察ならびにmicroangiopathic hemolytic anemiaまたはdisseminated intravascular coagulationとの関連について．癌の臨床 1979；25：329-343
3) 井口東郎，松久哲章．骨髄癌腫症における骨病変．日本臨床 2007；65：550-554
4) 関 奈紀，横山 正，丸山 弘ほか．乳癌術後半年で骨髄癌症を呈し急速な転帰で死亡に至った1例．日医大医会誌 2019；15：182-186
5) 柴原弘明，橋本良博，高木雄介ほか．貧血と白血球減少が発見契機となった骨髄癌腫症を伴う前立腺癌の1例．癌と化学療法 2019；46：479-483
6) Namikawa H, Takemoto Y, Makuuchi A, et al. Disseminated carcinomatosis of the bone marrow from pancreatic cancer: a case report. BMC Cancer 2016; 16: 801
7) Sato K, Suzuki T, Sanjo Y, et al. Squamous Cell Carcinoma of Maxillary Gingiva Progressing to Disseminated Carcinomatosis of Bone Marrow. Bull Tokyo Dent Coll 2018; 59: 291-297
8) Ehara T, Kitazawa M, Hondo N, et al. Treatment of Rectal Cancer-Induced Disseminated Carcinomatosis of the Bone Marrow with FOLFOX plus Cetuximab and Panitumumab. Case Rep Oncol 2020; 13: 145-152
9) 山下暢子，近田恵里，竹内康人ほか．播種性骨髄癌腫症を呈した子宮体癌の1例．産婦人科の進歩 2017；69：3-20
10) 寺澤晃司，近藤 肇，長町典夫．DICを併発した子宮頸癌による骨髄癌腫症の1例．日本産科婦人科学会雑誌 1993；45：1155-1157
11) 多賀茂樹，徳毛敬三，山本暖ほか．卵巣癌骨転移の1症例．現代産婦人科 2012；61：9-12
12) 森脇昭介，万代光一．剖検例からみた椎骨静脈系骨髄転移の病理学的検討．癌の臨床 2002；48：409-508
13) Kucukzeybek BB, Calli AO, Kucukzeybek Y, et al. The prognostic significance of bone marrow metastases: Evaluation of 58 cases. Indian J Pathol Microbiol 2014; 57: 396-399
14) 湯石晃一，古沢由美，新保 敬ほか．骨髄穿刺を契機に診断された骨髄癌腫症の1例．臨床検査栃木 2011；6：68-71
15) 妹尾 賢，万波智彦，田村朋季ほか．S-1/Trastuzumab併用療法が著効した胃癌骨髄癌腫症の1例．癌と化学療法 2015；42：2471-2475
16) 藤井雄介，平原典幸，梶 俊介ほか．化学療法によりDIC改善と予後延長を得た食道胃接合部腺癌による骨髄癌腫症の1例．癌と化学療法 2017；44：1949-1951
17) 加藤琢磨，山本譲仁，松岡祐貴ほか．播種性骨髄癌腫症を呈した前立腺癌の2例．日泌尿会誌 2011；102：28-33

pseudo-Meigs 症候群に類似する大量腹水を伴った卵巣成熟嚢胞性奇形腫の 1 例

Mature Cystic Teratoma Accompanied by Massive Ascites Similar to Pseudo-Meigs Syndrome : a case report

矢野好隆[1)] Yoshitaka YANO
矢田裕子[1)] Yuko YATA
平野喜子[2)] Yukiko HIRANO
田中幸余[1)] Yukiyo TANAKA
塩澤文子[2)] Fumiko SHIOZAWA
水野克彦[1)] Katsuhiko MIZUNO
林萌[1)] Moe HAYASHI
神谷将臣[1)] Masaomi KAMIYA
川端俊一[1)] Syunichi KAWABATA
竹下奨[1)] Syo TAKESHITA
佐々治紀[1)] Haruki SASSA

一宮市立市民病院 産婦人科[1)]，名古屋市立大学 産婦人科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiya Municipal Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Hospital

【概要】 Pseudo-Meigs 症候群とは原発腫瘍が線維腫、顆粒膜細胞腫、莢膜細胞腫、Brenner 腫瘍以外で胸水や腹水を伴い、原発腫瘍摘出により速やかに胸腹水が消失し再貯留しないものと定義されている。Pseudo-Meigs 症候群をきたす症例は多数報告があるが、成熟嚢胞性奇形腫によるものはほとんど報告がなく非常に稀である。今回我々は左卵巣成熟嚢胞性奇形腫による pseudo-Meigs 症候群に類似した 1 例を経験した。症例は 55 歳、1 妊 1 産。1 ヶ月前より急激な腹部膨満感を認め当院に受診した。CT および MRI にて多量腹水および 80mm 大の左卵巣成熟嚢胞性奇形腫を疑う所見を認め、腫瘍マーカーは CA125 が 889.7U/ml と高値であった。腹水細胞診で悪性所見は認めず、卵巣成熟嚢胞性奇形腫による pseudo-Meigs 症候群と診断した。初診から 10 日後に腹腔鏡下両側付属器摘出術施行、術中腹水は 5,900ml 吸引し、肉眼的に明らかな播種は認めなかった。術後病理にて左卵巣は成熟嚢胞性奇形腫の所見であり、悪性所見は認めなかった。術後腹水は再貯留することなく、CA125 も陰性化したため、本症例の腹水貯留は pseudo-Meigs 症候群に類似した病態として矛盾しなかった。本症例のように腹水貯留著明かつ CA125 上昇を伴った卵巣腫瘍では鑑別としてまず卵巣悪性腫瘍による癌性腹膜炎および癌性腹水が鑑別に挙がるが、Meigs 症候群や pseudo-Meigs 症候群も念頭に入れる必要がある。また肝不全、心不全、ネフローゼ症候群、結核性腹膜炎といった非腫瘍性病変でも同様の症状をきたすことがあり、様々な病態を鑑別に入れて症例と向き合うことが重要である。

Key Words **:** *Meigs syndrome, pseudo-Meigs syndrome, Mature Cystic Teratoma, Massive Ascites, Cancer Antigen 125*

連絡先：
矢野 好隆
一宮市立市民病院 産婦人科
〒 491-0062 愛知県一宮市文京 2 丁目 2-22
TEL：0586-71-1911 FAX：0586-71-1922
E-mail：yy0814o@yahoo.co.jp

緒 言

Meigs 症候群とは①原発腫瘍が線維腫、顆粒膜細胞腫、莢膜細胞腫、Brenner 腫瘍である、②腹水を伴う，③胸水を伴う、④腫瘍の摘出により胸腹水が消失し、再貯留しないものと定

義され、線維腫、顆粒膜細胞腫、莢膜細胞腫、Brenner 腫瘍以外で胸腹水貯留をきたすものを pseudo-Meigs 症候群と定義された。今回我々は腹水貯留をきたした pseudo-Meigs 症候群に類似した病態と考えられる成熟嚢胞性奇形腫の 1 例を経験したため報告する。

症　例

患　者：55 歳　1 妊 1 産
主　訴：腹部膨満感
既往歴：高血圧
手術歴：なし
家族歴：特記すべき事項なし
月経歴：閉経（50 歳）
生活歴：飲酒なし、喫煙なし、アレルギーなし
現病歴：1 か月程前より急激に腹部膨満感を感じるようになったため当院消化器内科受診。CT で左卵巣腫瘍および大量腹水を指摘され当科紹介となった。
入院時現症：経腹超音波で腹水貯留著明、肝表面まで達していた。経腟超音波で子宮には 10-20mm 程の筋腫を散見、左卵巣は 70mm 程に腫大し内部には均一な充実成分を認めた。右卵巣は同定できなかった。
骨盤造影 MRI 所見（図 1、2）：骨盤内に左卵巣静脈との連続性がある 74 × 72mm 大の腫瘤を認め、内部は T1 強調像で高信号、脂肪抑

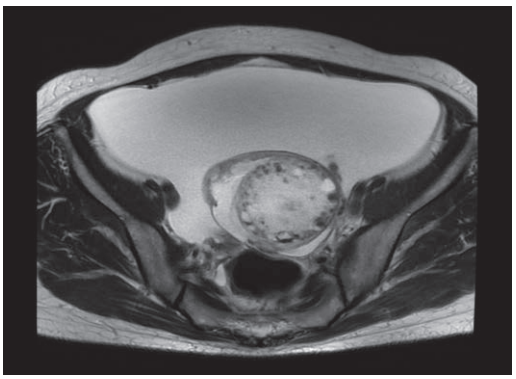


図 1
骨盤内に左卵巣静脈と連続性が疑われる 74 × 72mm 大の腫瘤を認める。

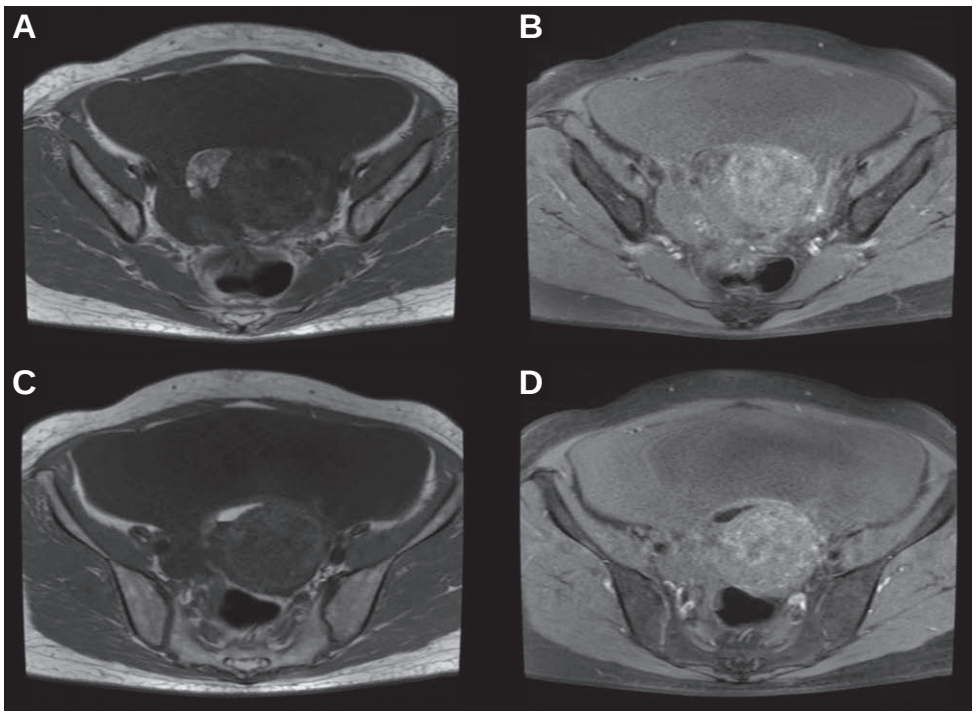


図 2
内部に T1 強調像で高信号（A、B）、脂肪抑制 T1 強調像で信号抑制される粗大な領域（C、D）を認める。

制 T1 強調像で信号抑制される粗大な領域が散見され、左成熟嚢胞性奇形腫と考えられた。鑑別としては左卵巣癌および腹膜播種による腹水貯留が挙げられた。その他の所見として、左卵巣腫瘍は子宮や直腸との癒着が疑われた。子宮は多発筋層内筋腫を認め、右卵巣は正常大であった。

胸腹部造影 CT 所見（図 3）：骨盤内左側に約 85 × 70 × 頭尾 65mm 大の腫瘤性病変を認め、不均一な造影効果を認める領域および脂肪吸収域を呈する領域で構成されており、左卵巣静脈と連続性があり、左卵巣由来と考えられ成熟嚢胞性奇形腫と考えられた。その他悪性としてリンパ節転移、遠隔転移、播種を疑う所見は認めず、著明な腹水は成熟嚢胞性奇形腫に伴う pseudo-Meigs 症候群と類似した病態である可能性が高いと考えられた。

血液検査：ALP 150U/l, AST 16U/l, ALT 15U/l, LDH 199U/l, CPK 176U/l, γ-GTP 15U/l, CHE 276U/l, AMY 66U/l, T-CHO 200mg/dl, Na 142mmol/l, K 3.3mmol/l, Cl 106mmol/l, Cre 0.64mg/dl, eGFR 74.4ml/min/1.73m^{2}, BUN 15.0mg/dl, UA 4.2mg/dl, GLU 107mg/dl, TP 7.0g/dl, Alb 3.6g/dl, T-BiL 0.70mg/dl, CRP 0.50mg/dl, WBC 8.4 × 103/μl, RBC 4.94 × 106/μl, Hb 14.9g/dl, Hct 44.2%, Plt 272 × 103/μl, PT 94%

特記事項は認めなかった。

腫瘍マーカー：CEA 0.9ng/ml, CA19-9 19.0U/ml, CA125 889.7U/ml と CA125 のみ著明な上昇がみられた。

上部消化管検査：胃底腺ポリープ、逆流性食道炎

下部消化管検査：S 状結腸ポリープ

いずれも明らかな悪性所見は認めなかった。

子宮膣部細胞診：NILM

子宮体部細胞診：陰性

子宮に関しても細胞診および画像検査で悪性所見は認めなかった。また初診時に経腹超音波下で腹水穿刺施行し , 淡黄色の腹水 20ml を採取した。病理では明らかな悪性所見を認めなかった。

入院後経過：腹水貯留や CA125 上昇をきたす非腫瘍性疾患として心不全、肝不全、ネフローゼ症候群、クローン病、全身性エリテマトーデスなどがあるが上記検査より否定的であり、その他鑑別として腹水細胞診は陰性であることから卵巣癌の可能性は低く、奇形腫の悪性転化も否定はできないものの、まずは左成熟嚢胞性奇形腫に伴う pseudo-Meigs 症候群に類似した病態を考え、腹腔鏡下手術を選択した。腹部膨満感が強く早期の手術を希望されたため、診断から 3 日後に手術とした。

術中所見（図 4、5）：手術は全身麻酔下に気腹法で行った。臍部を縦方向に 30mm 切開しラッププロテクター® ミニセミロングタイプ（株式会社八光）および E・Z アクセス®（株式会社八光）を装着し、同部に E・Z トロッカースマートインサーション®（ショートシングルガスポート 5mm）（株式会社八光）を 2 本留置、両側腹部に同ポートをそれぞれ留置し、子宮マニュピレーター（アトムメディカル）を挿入した。ラッププロテクター装着前に腹水を 5,900ml 除去した。

左卵巣は 70mm 大に腫大し表面平滑であり、子宮背側と癒着していた。右卵巣は正常大であったが同様に子宮背側と癒着していた。子宮

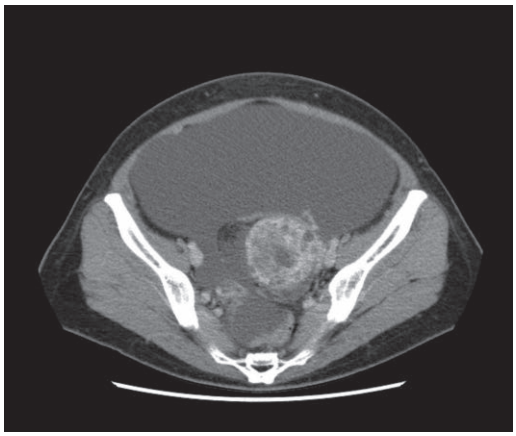


図 3

骨盤内左側に 85 × 70 × 頭尾 65mm 大の腫瘤性病変を認める。不均一な造影効果を伴う領域、水吸収値を呈する領域、脂肪吸収値を呈する領域で構成されている。

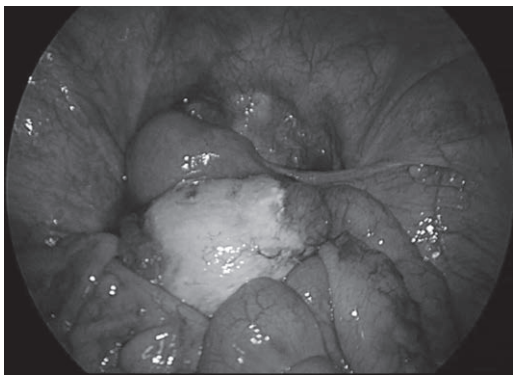


図 4
術中所見 : 左卵巣は 70mm 大に腫大し、子宮背側と癒着していた。

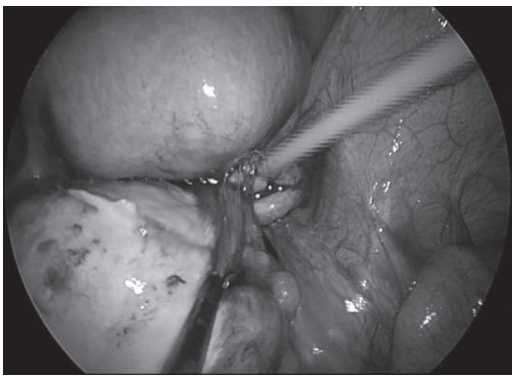


図 5
術中所見 : 右卵巣は正常大であったが、左卵巣と同様に子宮背側と癒着していた。

は数個の小筋腫を散見、両側卵管は異常所見を認めなかった。癒着は鉗子による鈍的剥離や電気メス、バイポーラを使用し慎重に剥離し、両側付属器摘出術を施行した。左付属器摘出時に一部術中破綻あり、脂肪組織と思われる腫瘍内容液の漏出を認めた。腹腔内には播種を疑う所見は認めなかった。

術中腹水細胞診も術前と同様悪性所見は認めなかった。摘出した左卵巣は肉眼的には内部は分割された嚢胞病変で毛髪や脂肪組織がみられ、組織学的には嚢胞壁と思われる部分に皮膚・付属器を認め、内容部分はほとんどが甲状腺組織からなり、その他少量の筋組織、神経組織、骨組織、色素組織を認め、Immature な成分は認めなかった。右卵巣は肉眼的にはやや腫大し内部に腔を認め、組織学的には子宮内膜の組織を認め内膜症性嚢胞の所見だった。術後 4 日目に経腟超音波にて腹水消失したことを確認し退院した。

退院後経過：術後 2 週間および術後 1 ヶ月で再診察するも腹水は認めなかった。また術後 1 ヶ月で腫瘍マーカー再検を行い、CEA 0.9ng/ml、CA19-9 2.0U/ml、CA125 14.1U/ml と 全て陰性であることを確認し終診とした。

考　察

1937 年に Meigs と Cass が腹水と胸水を伴った卵巣線維腫患者で卵巣腫瘍を摘出したところ、術後自然に腹水ならびに胸水が急速に消失したため、卵巣繊維腫に伴う特異的な症候群として 7 例報告した[1]。また Rhoads がさらに 1 例追加し報告し、本症例を Meigs 症候群と命名した[2]。1954 年に Meigs によって、①原発腫瘍が線維腫、顆粒膜細胞腫、莢膜細胞腫、Brenner 腫瘍である、②腹水を伴う、③胸水を伴う、④腫瘍の摘出により速やかに胸腹水が消失し再貯留しない、の 4 項目を満たすものと定義した。また上記②～④を満たす①以外の症例を pseudo-Meigs 症候群と定義した[3]。これらの定義によると、今回我々が経験した症例は③を満たさないため、成熟嚢胞性奇形腫による pseudo-Meigs 症候群に類似した 1 例いうことになる。

Meigs 症候群および pseudo-Meigs 症候群の腹水発生機序に関してはこれまでに様々な説が報告されている。骨盤炎症説、低蛋白血症説、腫瘍圧迫説、腹膜刺激説 , などが提唱されているが、現在は腫瘍自体が腹水を産生するという説が主流であるものの成因はいまだ明らかではない。Rubin ら[4] の報告によると、腫瘍もしくは腫瘍茎が間欠的な捻転などによりリンパ管、血管に圧力が加わることで充血またはリンパ流のうっ滞を引き起こし腫瘍表面からその組織液が腹腔へ漏出されるとしている。また腫瘍の炎症性変化による腫瘍表面または腹膜からの浸出液の貯留も腹水産生に関与していると考

えられている[5]。他に Okuchi[6] らは卵管上皮細胞からの vascular endothelial growth factor（VEGF）の分泌亢進が腹水産生に関与している可能性があることを報告している。本症例では胸水は認められなかったが、Meigs 症候群および pseudo-Meigs 症候群の報告では腹水のみでなく胸水も合併する症例報告があり、胸水発生機序についても諸説ある。現在では胸水と腹水の性状が同様かつ腫瘍摘出によって腹水と共に胸水も急速に消失することなどから、腹水が横隔膜に存在する間隙孔を通して胸腔内に達する説が主流である[7]。しかし腹水と同様胸水の発生機序に関しても説明することは困難であり、いまだ定説は存在しない。

本症例では画像上は卵巣癌の腹膜播種や癌性腹膜炎による腹水貯留も鑑別には挙げられたものの , 術前に腹水細胞診施行し悪性細胞は認めなかった。奇形腫の悪性転化の可能性も否定できないものの、成熟嚢胞性奇形腫による pseudo-Meigs 症候群の可能性が高いため腹腔鏡下手術による卵巣腫瘍摘出を選択した。結果として術後病理診断でも左卵巣は成熟嚢胞性奇形腫であり、腹水も速やかに消失し再貯留することはなかったため、pseudo-Meigs 症候群と類似した病態であったとの診断で矛盾しなかった。

これまでに pseudo-Meigs 症候群は多数報告されているものの , 成熟嚢胞性奇形腫によるものは非常に稀である。過去の報告としては胚細胞腫瘍（未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍、成熟あるいは未熟奇形腫、卵巣甲状腺腫、カルチノイド腫瘍）、漿液性または粘液性嚢胞腺腫、漿液性嚢胞腺癌、類内膜癌、繊維肉腫、Krukenberg 腫瘍、明細胞腺癌、転移性卵巣癌、ディスジャーミノーマ、毛細血管腫、傍卵巣線維腫、乳頭状腺腫、子宮筋腫などの報告があった[8]－[17]。本症例の病理結果では充実成分のほとんどが甲状腺腫であったが、甲状腺腫は成熟した甲状腺組織を含む奇形腫の一つであり、奇形腫全体の 1.5-2.7% を占め、pseudo-Meigs 症候群のうち卵巣甲状腺腫によるものは約 1.4% と報告されている[14]。その他 Meigs 症候群および pseudo-Meigs 症候群の原発腫瘍として線維腫が 55.8%、卵巣癌が 11.6%、莢膜細胞腫が 5.9% といった報告がある[18]。

CA125 は 1981 年に Bast ら[19] によって作成された卵巣漿液性嚢胞腺癌の培養細胞株を用いて作成されたモノクローナル抗体が認識する抗原で、高分子量の糖蛋白である。CA125 は婦人科腫瘍の中でも特に卵巣癌で高い陽性率を示す腫瘍マーカーとして知られており、卵巣癌全体で 70 ～ 80% の陽性率を示すと言われている。CA125 産生はエストロゲンで亢進するため、加齢、性周期および妊娠などでも影響を受ける。Bast ら[20] のカットオフ値は健常女性で 35U/ml で、閉経後は 10 ～ 15U/ml、良悪性疾患を鑑別する際に 100U/ml、卵巣癌と他臓器癌を鑑別する際に 500U/ml が目安とされている。膵癌、肝癌 , といった消化器癌でも 20 ～ 30% の陽性率を示すが比較的低い値の場合が多く、CA125 が高値である場合は腹膜播種を予測する上で重要といわれている。

しかし良性疾患での上昇例の報告も散見[21] され、Kabawat ら[22] は成人の胸膜、腹膜、心膜の特に炎症や癒着のある部位に証明されると報告しており、その他子宮や卵管内膜でも産生されるため、良性卵巣腫瘍や月経中、妊娠初期、子宮内膜症、子宮筋腫、腸閉塞、腹膜炎や胸膜炎、膵炎、胆嚢炎などの良性疾患や炎症性疾患でも上昇する。また胸水や腹水を有する患者では良性、悪性を問わず高値を示したとする報告[23][24] があり、腹膜や胸膜への非特異的刺激による腹水や胸水貯留により CA125 は増加すると考えられる。他にも CA125 が高値を示すものとして非腫瘍性疾患があり、例として肝硬変、クローン病、肝不全、甲状腺機能低下症、心不全、ネフローゼ症候群、全身性エリテマトーデス、結核性腹膜炎などがあり、中には CA125 が 1,000U/ml 以上を示すこともあり、多量の腹水を伴うことから卵巣癌などの婦人科悪性腫瘍や原発不明癌が鑑別として挙げられる[25]。これらの症例では腹水が減少あるいは消失した症例では CA125 が低下している。

本症例でも術前腹水細胞診が陰性であった

が、腹水が消失してCA125が正常値まで低下するまでは原発不明癌の可能性も否定できなかった。左卵巣腫瘍摘出後に腹水消失と共にCA125が陰性化していることから、炎症及び腹水貯留という病態がCA125の産生機序に何らかの関与をし,主に腹膜で産生されていたことが強く示唆される[26)－28)]。肝疾患などの基礎疾患を指摘されていない腹水を伴った症例では卵巣癌や原発不明癌に対するスクリーニング目的でCA125を測定するが、鑑別として非腫瘍性疾患でもCA125が上昇しうることを考慮して診断を進めていく必要がある。

結　語

今回我々が経験したpseudo-Meigs症候群に類似した大量腹水を伴う成熟嚢胞性奇形腫は非常に稀な症例と思われる。本症例のように腹水貯留著明かつCA125上昇を伴った卵巣腫瘍では鑑別としてまず卵巣悪性腫瘍による癌性腹膜炎および癌性腹水が鑑別に挙がるが、Meigs症候群やpseudo-Meigs症候群も念頭に入れる必要がある。また肝不全、心不全、ネフローゼ症候群、全身性エリテマトーデス、結核性腹膜炎といった非腫瘍性病変でも同様の症状をきたすことがあり、様々な病態を鑑別に入れて症例と向き合うことが重要である。

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) Meigs JV, Cass JW:Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax with a report of seven cases. Am J Obstet Gynecol 1937; 33: 249-267
2) Rhoads JE, Terrel AW: Ovarian fibroma with ascites and hydrothorax (Meigs`syndorome). JAMA 1937; 109: 1684-1687
3) Meigs JV: Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax-Meigs`syndrome. Am J Obstet Gynecol 1954; 67: 962-987
4) Rubin IC, Novak J, Squire JJ: Ovarian fibromas and theca-cell tumors: report of 78 cases with special reference to production of ascites and hydrothorax. Am J Obstet Gynecol 1944; 48: 601-661
5) 木下勝之：Meigs症候群. 呼吸 1988；7：1231-1232
6) Okuchi Y, Nagayama S, Mori Y, et al. VEGF Hypersection as a Plausible Mechanism for Pseudo-Meigs Syndrome in Advanced Colorectal Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010;40 (5):476-481
7) 奥田邦雄，谷川久一，田中幹夫，他：Meigs症候群の1症例，とくに胸水発生機序に関して．内科 1967; 20: 569-573
8) El-Safadi S. Case Reports in Oncology. 2010; 3 (3) : 451-7
9) Krenke R. Medicine. 2015; 94 (49) : e2114
10) McCluggage WG. The American journal of surgical pathology. 2008; 32 (9) : 1373-9
11) Terada T. Medical oncology (Northwood, London, England) . 2012;29 (4) :2866-9
12) 福澤太一，風間理郎，山本聡史，他．Gliomatosis peritoneiとpseudo-Meigs症候群を合併した卵巣未熟奇形腫の1例．第60回日本小児血液・がん学会学術集会 2018；胚細胞腫瘍：P10-1-8
13) 三原賢子，今村利朗，稲葉智子，他．Pseudo-Meigs症候群を呈した子宮筋腫の1例．関東連合産科婦人科学会誌 2012；49 (1)：55-62
14) 羽生裕二，木村博昭，秋山秀文，他．Pseudo-Meigs症候群を合併した卵巣甲状腺腫の1例．関東連合産科婦人科学会誌 2013；50 (3)：523-523
15) 清水谷尚宏，仙波征太郎，小宮山学，他．卵巣明細胞腺癌によるpseudo-Meigs症候群の1例．日本呼吸器学会雑誌 2005；43 (4)：236-240
16) 渡邉のぞみ，李泰文，稲田収俊，他．胸水貯留を主徴としたディスジャーミノーマによるpseudo-Meigs症候群の1例．和歌山医学 2014；65 (1)：8-10
17) 村上英嗣，緒方裕，内田信治，他．Pseudo-Meigs症候群を呈した直腸癌異時性卵巣転移の1例．日本臨床外科学会雑誌 2010；71 (2)：527-532
18) 中村弘治，森田豊，熊耳敦子．悪性疾患との鑑

別を要したMeigs syndromeの1例．産科と婦人科 2005；72：115-118
19) Bast RC Jr,Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981; 68: 1331-1337
20) Bast RC Jr,Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1983; 309: 883-887
21) Rubial A, Encabo G, Martines-Miralles C, et al. CA125 seric levels in non malignant pathologies. Bull Cancer 1984; 71: 145-148
22) Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan WR, et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. Int J Gynecol Pathol 1983; 2: 275-285
23) 川辺隆夫，平野正憲，毛利昌史，他．胸水患者におけるCA125の検討－腹水患者との比較－．臨床病理 1987；35：905-909
24) Bergmann JF, Bidart J, George M, et al. Elevation of CA125 in patients with benign and malignant ascites. Cancer 1987; 56: 213-217
25) 定 免渉，奥津恵里，増田友之．CA125高値と腹水と不正出血を契機に診断された自己免疫性肝炎の一例．The Japan Society of Hepatology－肝臓－ 2018；59：41-46
26) 廣瀬 敬，太田 斉，佐藤郁世，他．両側胸水と腹水が貯留し，血清および胸水中のCA125高値を示した結核性胸腹膜炎の1例．日本胸部疾患学会雑誌 1997；35巻2号：196-200
27) Durak-Nalbantic A, Resic N, Kulic M, et al. Serum level of tumor marker carbohydrate antigen-CA125 in heart failure. Med Arch 2013; 67: 241-244
28) Kaya H, Kurt R, Beton O, et al. Cancer Antigen 125 is Associated with Length of Stay in Patients with Acute Heart Failure. Tex Heart Inst J 2017; 44: 22-28

子宮体癌術後に上腸間膜動脈症候群（SMA 症候群）を発症した１例

Superior mesenteric artery syndrome after the surgery for Endometrial cancer: a case report

亀谷美聡 Misato Kamegai
小﨑章子 Shoko Kozaki
近藤恵美 Emi Kondo
水野輝子 Teruko Mizuno
松川泰 Yasushi Matsukawa
熊谷恭子 Kyoko Kumagai
木村直美 Naomi Kimura
池内政弘 Masahiro Ikeuchi
樋口和宏 Kazuhiro Higuchi

江南厚生病院　産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Konan Kosei Hospital

【概要】 十二指腸水平脚が上腸間膜動脈（SMA）と腹部大動脈の間で圧迫され通過障害を来すことがあり、SMA 症候群と呼ばれている。SMA 症候群は大腸癌術後で多く、婦人科手術での発症は稀であるが、子宮体癌術後に SMA 症候群を来した症例を経験したので報告する。
症例は 59 歳、1 妊 1 産。不正性器出血を主訴に受診し、画像・病理診断で子宮体癌ⅠＢ期（類内膜腺癌 G2）疑いとして単純子宮全摘術、両付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。術後 3 日目に排便があり、食事摂取可能であり術後 7 日目に退院となった。術後 12 日目に腹痛、頻回の嘔吐を主訴に受診し、癒着性イレウス疑いで再入院となり胃管挿入、絶飲食にて治療開始した。胃管からの多量の排液が持続し、術後 16 日目透視下上部消化管内視鏡にて SMA 症候群と診断された。胃管留置継続し、合計 14 日間と長期間にわたる欠食、狭窄部を超える経腸栄養チューブを挿入し経腸栄養により保存的に治療を行い、胃管からの排液量が徐々に減少した。術後 26 日目少量からの食事摂取可能となり、術後 30 日には上部消化管造影にて十二指腸水平脚を越えて造影剤が流出し、術後 35 日目退院となった。（図 4）
術後に発症した SMA 症候群では開腹手術が必要となることもあるが、今回の症例では保存的治療で軽快し経過良好であった。傍大動脈リンパ節郭清術など上腹部に及ぶ手術を行った症例では SMA 症候群の発症の可能性を念頭におく必要がある。

Key Words **:** *Superior mesenteric artery syndrome, Endometrial cancer, ileus*

緒　言

SMA 症候群は、十二指腸水平脚が上腸間膜動脈と腹部大動脈に圧迫され通過障害を来す症候群である。原因として、多くはるいそうにより上腸間膜動脈周辺の脂肪組織が菲薄化することで腸管が前後の血管に圧迫されることで発症するが、腹部手術後にも発症することがある。腹部手術後に発症する SMA 症候群は婦人科術後での報告はまれであるが、今回子宮体癌ⅠＢ期に対して開腹手術（単純子宮全摘術、両付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術）を行い、術後に SMA 症候群を来した症例

連絡先：
亀谷　美聡
江南厚生病院　産婦人科
〒 483-8704　愛知県江南市高屋町大松原 137
TEL：0587-51-3333　FAX：0587-51-3300
E-mail：k_misato1019@yahoo.co.jp

を経験したので報告する。

症　例

患　者：59 歳、1 妊 1 産、閉経 50 歳、身長 146cm、体重 45.8kg、BMI 21

既往歴：高血圧、糖尿病、脂質異常症

現病歴：不正性器出血を主訴に当科受診、子宮内膜組織診を施行し類内膜癌 G2 であった。MRI では子宮体部背側に T2 強調像で淡い高信号を示す腫瘤性病変があり、筋層 1/2 以上浸潤、子宮外への明らかな浸潤はなかった。造影 CT では左腸骨リンパ節が軽度腫大していたが PET-CT では集積なく、子宮体癌ⅠB 期またはⅢC 期が疑われた。CA125 をはじめとする腫瘍マーカーはすべて正常範囲であった。単純子宮全摘術、両付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を予定した。

入院下で予定通り単純子宮全摘術、両付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。手術時間は 5 時間 34 分、出血量は 423ml であり、左付属器と S 状結腸の間にわずかな癒着があったが、それ以外腹腔内癒着はなかった。術後 1 日目から水分・少量食事摂取開始し、術後 2 日目には排ガスがあり、術後 3 日目には排便もあった。その後も通常の 5 割程度は食事摂取可能であり、術後 7 日目に退院となった。

術後 12 日目に腹痛・頻回嘔吐を主訴に受診、単純 CT では胃から空腸にかけて拡張・壁肥厚があり、癒着性イレウス疑いとして絶飲食・胃管留置で治療開始した（図 1）。入院後 3 日経過するも胃管からの排液は改善無く、造影 CT では上腸間膜動脈と腹部大動脈に挟まれた十二指腸水平脚で拡張が途絶している所見があった（図 2）。上部消化管内視鏡では、水平脚で腸管が壁外から圧排される所見があり、腸管が狭窄していたが粘膜面は異常なかった（図 3A）。上部消化管造影検査を行ったところ水平脚から肛門側への造影剤の流出はなく（図 3B）、SMA 症候群と診断された。狭窄部より肛門側に経腸栄養チューブを挿入し、胃管留置・絶飲食継続にて治療継続し、胃管からの排液量は徐々に減少した。術後 19 日目に体重測定したところ 41.3kg（BMI 19）まで減少していた。術後 23 日目の上部消化管造影検査では十二指腸水平脚を越えて造影剤が流出し、術後 25 日目には胃管抜去し経口摂取開始した。流動食から段階的に食事形態をあげていき、術後 29 日目に施行した上部消化管造影検査では腫瘍から肛門側への造影剤の流出は良好であり経腸栄養チューブを抜去し、術後 34 日目に退院となった。

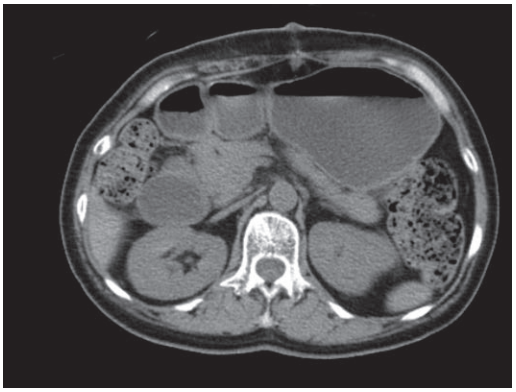


図 1　発症時の単純 CT 画像
胃から空腸にかけて拡張・壁肥厚を認めた。

図 2　発症時の造影 CT 画像
上腸間膜動脈（白矢印）と大動脈（黒矢印）の間で十二指腸水平脚が狭窄している所見を認めた。

術後病理診断は類内膜癌 G3 で進行期分類はⅠB（pT1bN0M0）であり、静脈浸潤・リンパ管浸潤を認め再発高リスク群であった。腹

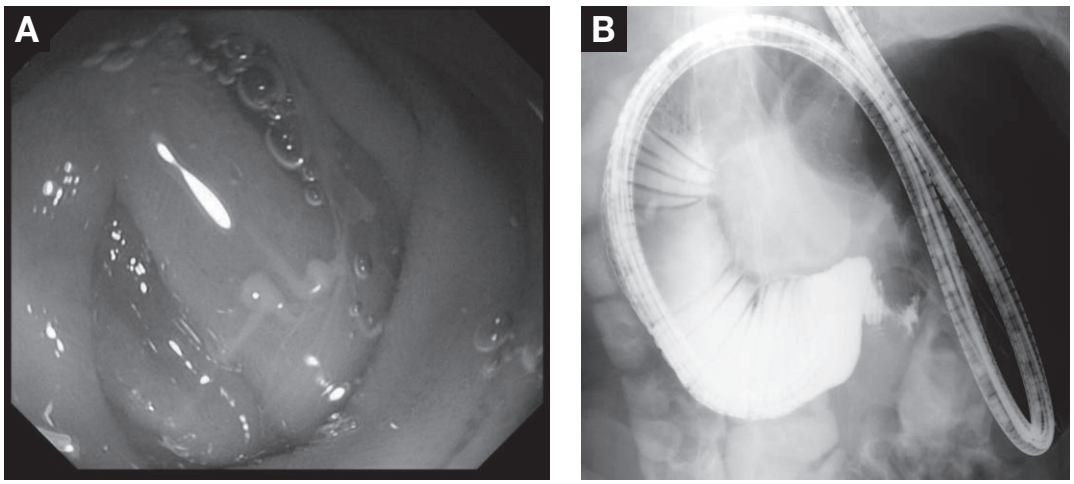


図3 発症時の透視下上部消化管内視鏡
A）胃外から胃壁が圧排されている所見を認めた。
B）十二指腸水平脚まで内視鏡挿入し、造影剤流出させたが、十二指腸水平脚から肛門側への流出は蠕動で少量あるのみであった。

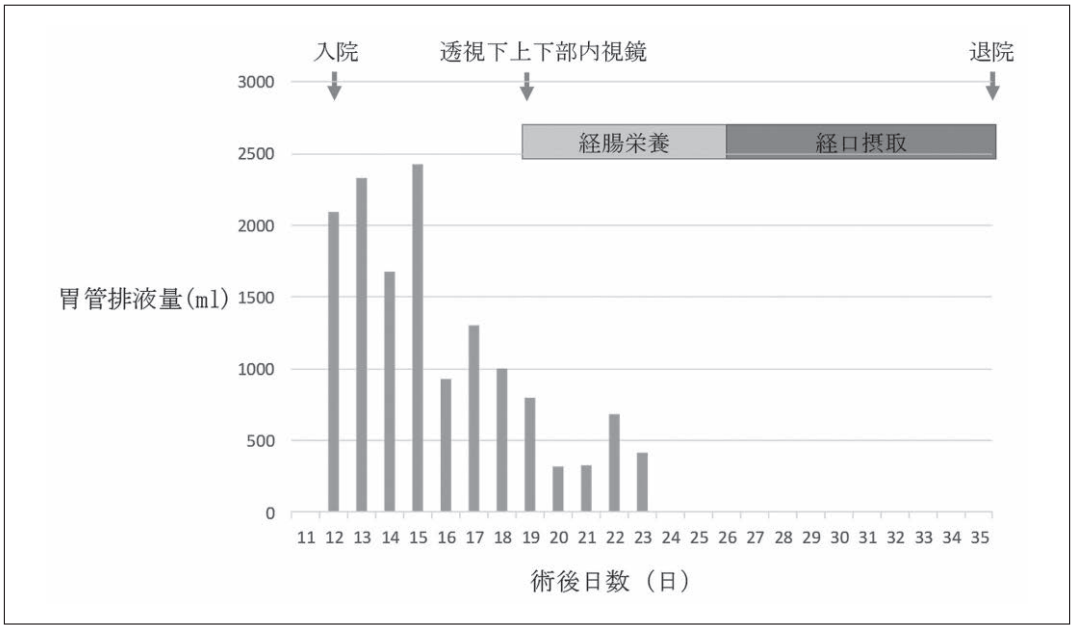


図4 術後日数と胃管排液量
再入院後胃管排液は減少した。

水細胞診は陰性であった。退院後も経口摂取・排便は良好で、術後化学療法として triweekly TC 療法を導入した。現在体重 50.6kg であり、以後イレウス症状なく経過している。

考　察

SMA 症候群は上腸間膜動脈周辺の脂肪組織が菲薄化することで腸管が前後の血管に圧迫されて発症し、長期臥床の高齢者や神経性食思不振症などによる急激なやせが原因となることが

多いが、腹部手術が発症の原因となることもある。手術前後の絶食による体重減少や、リンパ節郭清などによる手術操作、十二指腸付近を剝離することによる十二指腸の一過性浮腫・蠕動低下、術後の癒着により上腸間膜動脈が尾側に牽引され、上腸間膜動脈と腹部大動脈が形成する角度が狭小化することなどが原因として考えられる[1)]。今回の症例でも手術前から約1ヶ月間で4kgの体重減少があったため、SMA症候群を引き起こす一因となったと考えられる。また、手術操作などにより上腸間膜動脈が回旋することも原因となり得ることも示唆されている[2)]。SMA症候群は大腸癌術後で報告が多く、婦人科疾患手術後によるものは稀であり、婦人科疾患手術後に発症したと報告されたものは2例であった[3) 4)]。傍大動脈リンパ節郭清時には上腸間膜動脈直下まで操作が及ぶことがあることに加え、腸管の牽引の圧力による腸管の虚血、上腸間膜動脈の回旋、長時間腸管が体外に露出されることによる腸の浮腫や乾燥によりSMA症候群が引き起こされる可能性がある。診断には腹部CTが有用であり、今回の症例のように胃～十二指腸までの拡張や、上腸間膜動脈と大動脈の間の十二指腸水平脚が狭窄している所見で診断される。上腸間膜動脈起始部が鋭角であると補助診断に役立つが[2)]、今回の症例のようにSMA部分で腸管の狭窄が明確であれば必ずしも診断には必要ないとされている。また、今回の症例では、上部消化管造影検査で十二指腸水平脚の上腸間膜動脈に一致する部位での造影剤の排出の直接的な途絶がみられたが、十二指腸内容のto and fro peristalsisを認める場合もある[2)]。今回の症例では術後2日目には排ガスがあり、術後3日目には排便もあった。退院後の術後12日目の救急外来受診時にも排便・排ガスがあり、再入院後は排便はないものの排ガスはあった。理由としては体位変換などによりSMAの角度の変化がおこると一時的に減圧される可能性が考えられる。排ガス・排便が一日以上無い症例を完全イレウス、そうでない症例を不完全イレウスとすると、術後に発症したSMA症候群の例は全例不完全イレウスだったとの報告もあり[5)]、通常のイレウスとの鑑別にもなり得ると考えられる。

術後のSMA症候群の治療は保存的治療と手術治療がある。大腸癌術後によるSMA症候群においては最近では保存的治療を施行する症例が多くなっている[6)]。滝口らは術後早期にSMA症候群を発症していた例では、手術療法により腸間膜浮腫を再燃させることで通過障害を遷延させる可能性があると指摘しており、保存的治療より手術治療の方が退院まで時間を要していたと報告している[2)]。術後2週間以内と早期の発症であれば、発症の原因は癒着よりも手術操作や術後の一過性急性変化によるものが大きく、腸管の浮腫が改善する2～3週間ほどの減圧による保存的治療で経過観察し改善する可能性が高いと考えられる。今回の症例は術後12日目と比較的早期発症であり、術後の癒着によるものより周術期の一過性浮腫によって発症したため保存的治療で軽快した可能性がある。保存的治療としては経口摂取を中止し、胃内の減圧をしつつ中心静脈栄養や経腸栄養によって腸間膜の脂肪組織を増加させることも有効と考えられている。今回は使用しなかったが、それに加えてH2blockerによる胃液分泌の抑制や体位による減圧（左側臥位、腹臥位、膝胸位をすすんで取り、立位、坐位、仰臥位の時間を極力少なくする）ことも治療法として挙げられている。平均食止め期間が18.0日と開腹術後の癒着性イレウス（7.1日）と比較して長かったとの報告もあり[5)]、通常のイレウスと比較して治癒までには長期間を要すると考えられる。今回の症例でも食止め期間は14日間と長期間であり、治療の精神的負担も大きかったと考えられるため、ストレスに対応するためにも、胃酸分泌の予防は効果的であったかもしれない。栄養法については狭窄部を通過させた経腸栄養で良好であった症例の報告があり[1) 7)]、今回も胃管留置の上、狭窄部を超えて経腸栄養チューブを挿入し経腸栄養を行った。食止め期間が長くなる可能性があることを考慮すると、絶食に

よってさらなる飢餓状態を防ぐためにも通常のイレウスと比較して十分な栄養を補給することが必要であると考えられる。絶食期間が長いとやせにより脂肪織減少が起こる可能性があるため、絶食期間中も十分な栄養補給をすることが重要である。

どの時点で改善なければ手術かという明確な基準はないが、沢田らは大腸癌術後の SMA 症候群 88.9%が保存的治療可能であり、再手術までの平均期間は 22.1 日であったと報告している[5]。このため、約 3 週間を目安に患者の全身状態を観察しながら検討するのが良いとの考えもある[8]。保存的治療では改善なく、経過が長い症例は癒着が原因と考えられ手術を必要とすることがあるため、体位変換によって通過状態の改善が乏しいか否かが手術の必要性の判断材料となると考えられる。今回の症例では SMA 症候群発症後から経口摂取開始までの期間は 14 日であり、あと 1 週間ほど症状が長引けば手術も選択肢となった可能性がある。手術の難易度や再発予防を考慮し、最も多く行われている術式は十二指腸空腸吻合術であり、近年では腹腔鏡下手術も試みられている[9]。

SMA 症候群発症の予防として周術期の一過性変化によるものを防ぐためには、術後の絶食期間を短くすること、手術時には腸管に圧力がかからないように保持することなどが必要である。また、術中は定期的に腸管の圧力を開放し、生理食塩水に浸すことで腸管の乾燥を防ぎ、術後イレウスの発症を防ぐことができるとの報告もあり[10]、癒着防止と共に本症の発症を予防できる可能性がある。また癒着防止剤の使用も有効であると考えられる。悪性腫瘍術後は、一般に 6 週間以内に術後補助化学療法を開始することが推奨されており、腸閉塞などの合併症が起こると化学療法の開始が遅れてしまうため、周術期合併症予防は重要である。

以上から、傍大動脈リンパ節郭清術など、上腹部に及ぶ手術を行った症例では SMA 症候群の発症の可能性を念頭におき、術後慎重に観察することが重要であると考えられる。通常のイレウスと比較すると食事開始までの期間が長期間に及ぶと予測されるため、静脈栄養よりは経腸栄養が良好な経過となることも多いが、症例によっては手術が必要となる可能性があると考えられた。今回の症例では、周術期の浮腫や体重減少により SMA 症候群が発症したと考えられる。現在の体重は 50.6kg と術前より増加しており、イレウスが起こることなく経過しているが、今後も体重減少が見られた際には SMA 症候群発症に注意する必要があると考えられる。

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) 齋藤 亮，滝口光一，木嶋泰興．腹腔鏡下回盲部切除術後に上腸間膜動脈症候群を発症し、W-ED チューブを用いて保存的に治療した 1 例．日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017；882-885.

2) 滝口光一，森 義之，飯野 弥，ほか．MDCT で経時的に経過観察した横行結腸癌術後上腸間膜動脈症候群の 1 例．日臨外会誌 2015；76：1429-1433

3) 祐森明日菜，北川雅一，小嶋朋之，ほか．子宮体癌傍大動脈リンパ節郭清術後に上腸間膜動脈（SMA）症候群を来した 1 例．日本婦人科腫瘍学会雑誌 2017；35：1347-8559

4) 杉山将樹，関谷文武，吉泉絵里，ほか．子宮体癌術後化学療法後に上腸間膜動脈症候群（SMA 症候群）を発症した 1 例．日本産科婦人科学会雑誌 2017；69：0300-9165

5) 沢田寿仁，早川 健，堤謙二，ほか．大腸癌術後合併症としての早期イレウスについて．日本大腸肛門病会誌 1996；49：347-378

6) 清水喜徳．腹腔鏡下結腸右半切除術後に発症し保存的加療が奏効した上腸間膜動脈症候群の 1 例．日本大腸肛門病会誌 2019；72：191-197

7) 高橋俊介，明石哲郎，淀江賢太郎，ほか．上腸間膜動脈症候群に胃瘻的空腸内経腸栄養チューブ留置術（Jett PEG）が有用であった 1 例．Gastroenterological Endoscopy 2011；53：3542-3547

8) 佐藤拓也，梁 英樹，吉田一成，ほか．上腸間膜動脈症候群の2例．日臨外会誌 2010；71：2439-2443
9) 二宮繁生，折本大樹，小川 聡，ほか．腹腔鏡下十二指腸空腸吻合術を行った上腸間膜動脈症候群の1例．外科 2018；80：1387-1390
10) Yoshito Terai, Hiroshi Sasaki, Satoshi Tsunetoh,et al.Novel para-aortic lymphadenectomy technique for gynecological malignancies prevents postooerative bowel obstruction.J.Obstet.Gynaecal.Res 2013; 39: 849-854

子宮体部原発脱分化癌の１例

Dedifferentiated endometrioid carcinoma of the uterus: a case report

林 佳奈[1)] 矢野 竜一朗[1)] 桑山 太郎[1)]
Kana HAYASHI Ryuichiro YANO Taro KUWAYAMA
細江 美和[1)] 岡本 清尚[2)]
Miwa HOSOE Kiyohisa OKAMOTO

高山赤十字病院 産婦人科[1)]，同 病理診断科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Takayama Red Cross Hospital
[2)] Department of Pathology, Takayama Red Cross Hospital

【概要】 子宮体部原発脱分化癌は、類内膜癌が一部で脱分化をきたし未分化癌へ転じたものであり、類内膜癌 G3 よりも悪性度が高く予後不良とされている。しかしながら症例数が少なく、標準的な治療が確立されていない稀な疾患である。今回我々は術後病理診断にて子宮体部原発脱分化癌と診断された１例を経験したので報告する。症例は 64 歳、不正性器出血を主訴に前医より当科紹介受診となった。MRI では子宮癌肉腫を疑う腫瘤を認め、子宮内膜組織診では壊死組織を認めるのみであった。子宮悪性腫瘍として手術を予定していたが、待機期間中に性器出血が増悪したため緊急腹式単純子宮全摘術・両側子宮付属器摘出術を施行した。子宮は超手拳大で、右前側壁から発育した境界明瞭な有茎性腫瘍が内腔を占めていた。術後病理診断にて子宮体部脱分化癌、臨床進行期ⅠA期（pT1aNxMx）と診断された。術後補助化学療法としてパクリタキセル＋カルボプラチンの併用療法を６コース施行した後２年経過し、現在までのところ再発兆候は認められていない。

Key Words **:** *Dedifferentiated endometrioid carcinoma, endometrioid carcinoma, undifferentiated carcinoma*

緒 言

子宮体部原発の脱分化癌は、2006 年に Silva らが提言した組織型で、分化部分（類内膜癌）と未分化部分（未分化癌）が境界明瞭に併存しているものと定義されている[1)]。

WHO 分類で 2014 年新たに分類され、本邦での子宮体癌取扱規約には 2017 年発行の病理編第４版において取り扱われることになった比較的新しい概念である。稀な組織型のため転化の起源などの解明には至っておらず、予後不良であることが知られている[1)]。今回我々は比較的早期発見できた子宮体部原発脱分化癌を経験したので、文献的考察と共に報告する。

連絡先：
林 佳奈
高山赤十字病院 産婦人科
〒 506-8550 岐阜県高山市天満町３丁目 11 番地
TEL：0577-32-1111 FAX：0577-34-4155
E-mail：morinokumao001@gmail.com

症 例

患 者：64 歳、２経妊２経産、閉経 52 歳

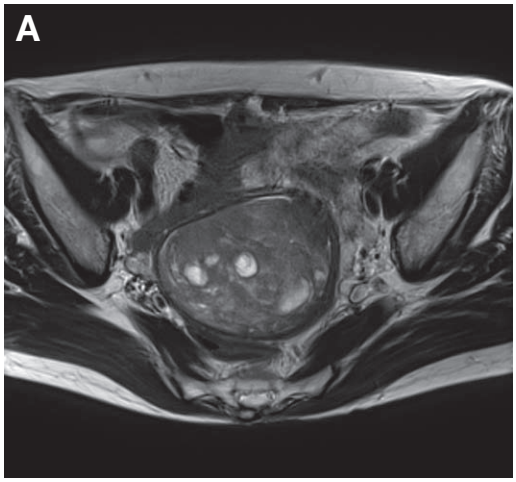
既往歴：なし

生活歴：機会飲酒、喫煙 10 本／日 × 40 年

現病歴：数日前からの少量の不正性器出血を認め近医を受診、子宮内腫瘍性病変を指摘され近医より紹介受診となった。

内診・超音波所見：子宮可動性は良好、子宮内腔に腫瘍性病変を認めた。

血液検査所見：CEA 3.7 ng/mL、CA19-9 5.6



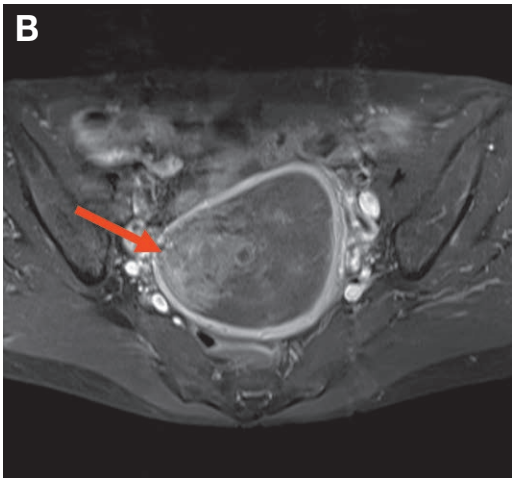


図 1　A：T2 強調像　　B：造影 T1 強調像
A）中等度信号域から嚢胞状の高信号域を含む
B）子宮右側壁からポリープ状に発育。起始部の筋層との境界は不明瞭。矢印はポリープ起始部を示す。

U/mL、CA125 12.2 U/mL いずれも上昇は認めなかった。

子宮内膜細胞診・組織診：悪性像認めず、内膜部分掻爬を行ったが壊死組織のみの検出であった。再受診の際に再び内膜部分掻爬を行ったが、2 回目も同様の結果であった。

画像検査所見：全身 CT にて子宮内腫瘍性病変の他、明らかな遠隔転移・リンパ節転移は認めなかった。骨盤部造影 MRI では、T2WI で高信号な嚢胞を持った低信号ポリープ状腫瘍を認め、T1WI ではポリープ病変は低信号～中等度信号を呈していた。そして造影効果を右側に認め、子宮内部で一部外向性進展を疑う部分があり、癌肉腫を疑う所見であった。また造影にてポリープ病変起始部の右底部側壁の子宮筋層に浸潤が疑われたが、リンパ節転移は認めなかった。画像所見からは子宮肉腫疑いと診断した（図 1）。

経　過：内膜全面掻爬など更なる精査の後根治手術を計画していたが、その前に性器出血が増悪し、コントロールが困難と判断、緊急手術を行った。術式は緊急であったこともあり、腹式単純子宮全摘術、両側子宮付属器摘出術のみを行った。子宮は超手拳大に腫大し、両側子宮付属器は正常大で外観に異常は認められず、腹

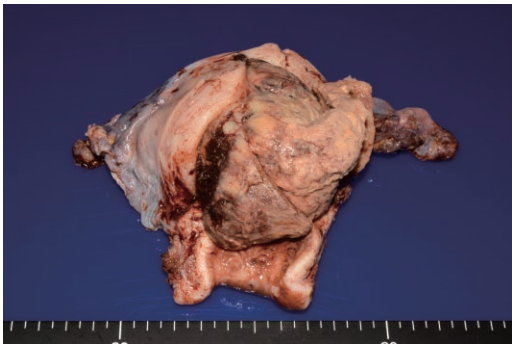


図 2　摘出標本
子宮内腔は右側壁から発育する弾性軟のポリープ様腫瘍で充満

腔内に明らかな腹膜播種ならびに転移巣は認められなかった。摘出標本は子宮付属器を含め 300g、子宮腔内には右側壁から充実性に発育した弾性軟の腫瘍が充満していた（図 2）。術後経過は良好で、第 7 病日に退院となった。

術後病理診断では、ポリープ病変の起始部筋層側に Grade2 相当の類内膜癌を認め、正常組織を介して、隆起したポリープ内にシート状に多数分裂像が非定型に並ぶ未分化癌が確認できた。筋層浸潤は 1/2 以下であり、pT1a 相当であった。免疫染色では、CK7、E-カドヘリンが内膜と腺癌に一致して陽性であるのに対

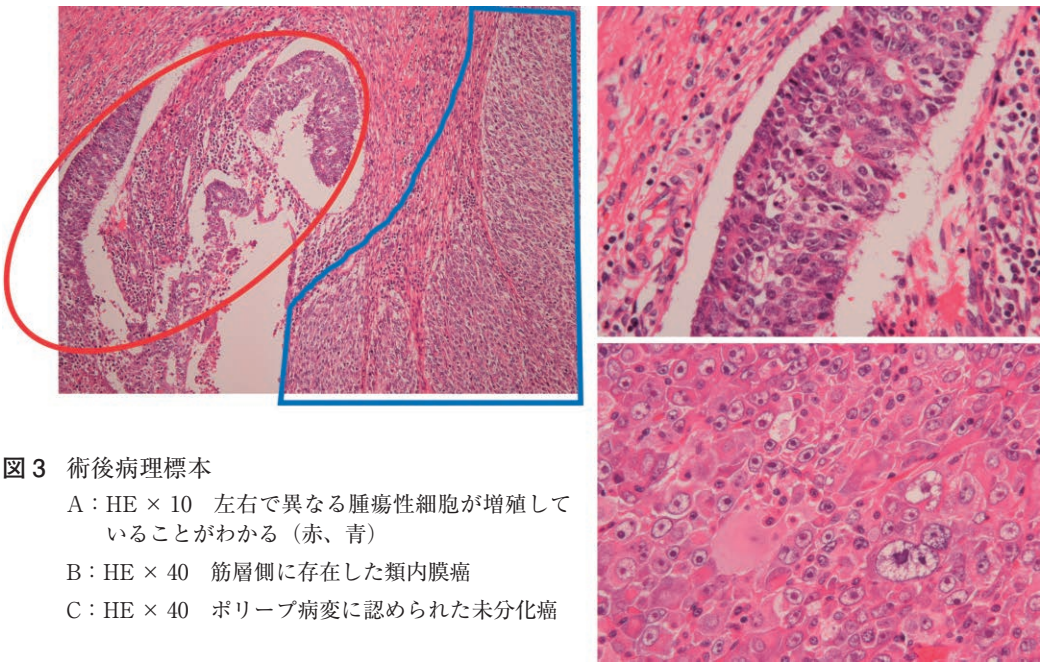


図3 術後病理標本

A：HE × 10　左右で異なる腫瘍性細胞が増殖していることがわかる（赤、青）

B：HE × 40　筋層側に存在した類内膜癌

C：HE × 40　ポリープ病変に認められた未分化癌

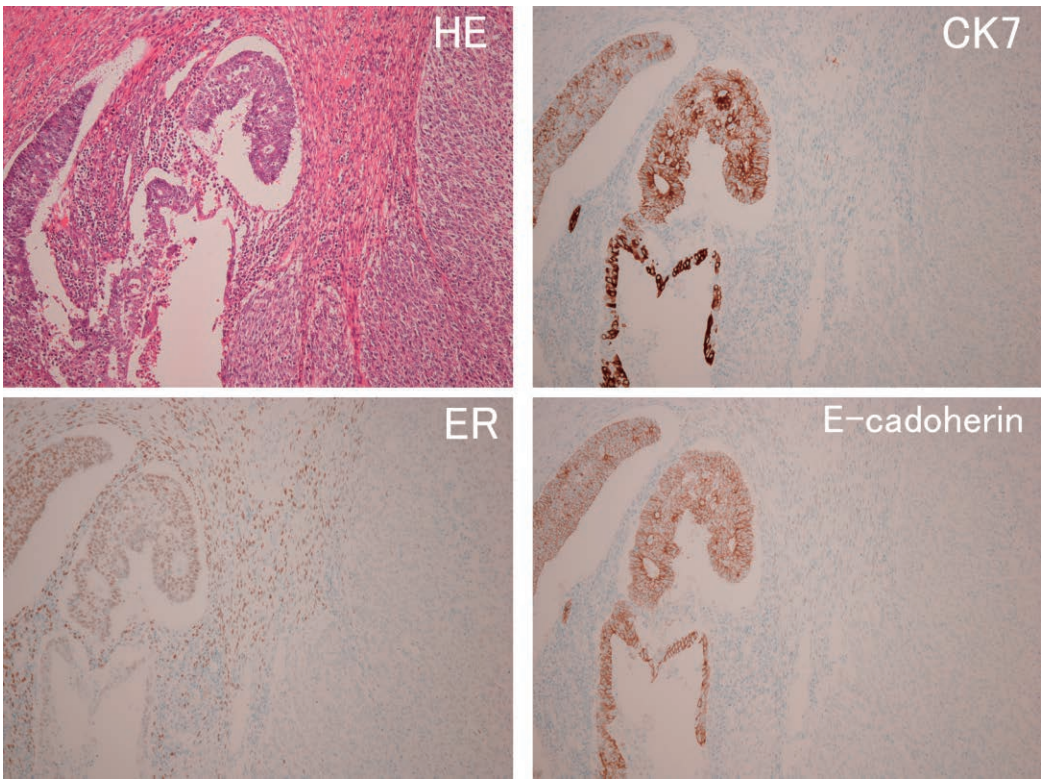


図4 免疫染色

各物質とも類内膜癌には発現されているのに対し、未分化癌にはほとんど発現されていない。

して、未分化癌領域には陰性となった。またエストロゲンレセプターが正常子宮と腺癌部分に淡く陽性を示し、未分化癌領域には陰性となっており、低分化な腺癌ではなく、未分化癌であるとの判断に矛盾しなかった（図3・4）。以上の病理結果に加え、術後撮影したCTにて、再度リンパ節腫大がないことを確認し、術後進行期分類（FIGO）は子宮内膜脱分化癌 Stage ⅠA期（pT1aNxMx）と診断した。十分なインフォームド・コンセントのもと、大網切除・リンパ節郭清術の追加は行わず、術後補助化学療法（パクリタキセル175mg/body+ カルボプラチン AUC6）を6コース施行した。現在治療後2年が経過､明らかな再発所見は認めていない。

考　察

子宮体部原発の脱分化癌は本邦では2014年頃より症例報告され始め、2017年の子宮体癌取扱規約病理編第4版において類内膜癌Grade3よりも予後が不良であること[1]から類内膜癌とは別の新たな分類として取り扱われることとなった。

当初子宮体癌の中でも1-2%と比較的まれな組織系であることが報告されていたが[2]、Silvaらは子宮体癌のうち9%に未分化癌を認め、さらにそのうち70%が脱分化癌であったと続けて報告している[1]。脱分化癌は腺癌の一部が全く分化を呈さない未分化癌へ転じて発生すると言われており、腺癌部分と未分化癌部分の割合は症例によって様々で、統計によればそれぞれ20-90%と幅広い割合を示していた[3]。腫瘍はポリープ状のものである事が多く、その隆起病変の表層に未分化癌を認めないことも多いと過去の文献において指摘されている[4]。こうした特徴から、術前の子宮内膜細胞診あるいは組織診において類内膜癌と診断されたものが術後に脱分化癌と診断される場合があり、また術後病理診断においても部分的な組織評価のみでは診断を誤ってしまう可能性も否定できない。

本症例においては、最終的な病理結果にて類内膜癌部分は筋層のごく一部に浸潤し腫瘍全体の数%を占めるのみで、ポリープ様に増殖していたのは未分化癌部分であった。これは過去の報告においてポリープ表層に未分化癌部分を認めないことが多いとの報告とは異なる点であった。しかしポリープ病変の表層は壊死組織に置き換わっており、術前の内膜部分掻爬で壊死組織のみの検出となったのも頷ける結果であった。初診時に不正性器出血が続いたことも、ポリープ病変が増殖能の強さにより急速に増大し、それに伴った壊死組織からの出血が原因であると推測された。また本症例では、異なる組織型が隣り合っていることがHE染色においても一見して確認できたが、脱分化癌の確定診断のため免疫染色を行った。その結果、類内膜癌領域ではサイトケラチン（CK）-7（上皮性マーカー）、E-カドヘリン（細胞接着マーカー）が陽性、エストロゲン受容体（ER：中皮性マーカー）が弱陽性、一方未分化癌領域ではいずれも陰性で、子宮体部原発脱分化癌の診断に合致した。

2006年に提唱された脱分化癌は、類内膜癌と比較してその予後の悪さが指摘されている。そして2016年にGrade 3の類内膜癌と脱分化癌との症例比較がLiらにより発表された。13例ずつの比較で、脱分化癌はStage Ⅲ・Ⅳ期の進行癌が多く無病期間も短いという結果であった[6]。

そこで我々は、2019年までに報告された子宮体部原発脱分化癌についての論文を医中誌およびPubmedにて検索し、病期および脱分化癌の割合などの詳細が論述されているものについて検討を行った（表1）[8)-16)]。比較的早期に発見された症例では、長期予後を得られている症例もある。MoriokaらおよびYiğitらの症例では、ⅠA期の症例報告がなされており、中には100ヶ月にわたる無病期間を得られている症例もあった。一方で進行癌の報告では、1ヶ月で死亡に至った症例などもあり、比較的予後不良であることが伺える。またMaibaraらは、周術期に感染を起こし多臓器不全となった急性の経過が症例報告されている。その原因として、今症例のようにポリープ病変が虚血を伴って急速に増大し、壊死に陥っていたため重

表 1 現在までに報告された子宮体部脱分化癌の 16 例

Stage	研究	年齢	術式	UC%	術後治療	予後
Ⅰa	Morioka.S (2018)	68	TAH+BSO + PLND+PAN	80%	化学療法（TC）	15M disease free
Ⅰa	Yiğit.S (2018)	61	TAH+BSO+PLND	80%	放射線治療	100M disease free
Ⅰa	Yiğit.S (2018)	60	TAH+BSO+PLND	80%	化学療法 ＋放射線治療	39M disease free
Ⅰa	Yiğit.S (2018)	56	TAH+BSO+PLND	80%	化学療法 ＋放射線治療	42M disease free
Ⅰa	Han.J (2017)	54	TAH+BSO +PLND+PAN	30%	なし	19M DOD
Ⅰb	Park.SY (2014)	55	TAH+BSO+PLND	60%	放射線治療 + 化学療法 (PTX+CDDP+DOXO)	7M DOD
Ⅱ	Han.J (2017)	77	TAH+BSO+PLND	20%	なし（拒否）	7w DOD
Ⅱ	Han. J (2017)	55	TAH+BSO +PLND+PAN	60%	放射線治療	39M DOD
Ⅱ	Shen Y (2012)	51	TAH+BSO+PLND	20%	化学療法 (taxnes+CDDP+DOXO) + 放射線治療	11M disease free
Ⅲa	Kato M (2019)	41	TAH+BSO	85%	なし	急な転機で死亡
Ⅲa	Lee SE (2017)	58	TAH+BSO +PLND+PAN	?	化学療法（TC）	治療中
Ⅲb	Han J (2017)	60	TAH+BSO	90%	化学療法 (CDDP+ADR+CTX) ＋放射線治療	10M DOD
Ⅲb	Maibara R –2014	70	TAH+BSO	?	化学療法（TC）	治療中
Ⅲc2	Yiğit S –2018	54	TAH+BSO+PLND	50%	化学療法 + 放射線治療	50M disease free
Ⅳ	Berreta R –2013	67	TAH+BSO	20%	化学療法（TC）	4M disease free
Ⅳ	Yiğit S –2018	58	TAH+BSO+PLND	90%	化学療法	1.3M DOD

TAH 単純子宮全摘術、BSO 両側付属器摘出術、PLND 骨盤リンパ節郭清、PAN 傍大動脈リンパ節郭清、TC カルボプラチン・パクリタキセル、PTX パクリタキセル、CDDP シスプラチン、DOXO ドキソルビシン、ADR アドリアマイシン、CTX シクロフォスファミド、DOD 腫瘍死

症感染を誘発しやすい状態であったこと、あるいは壊死・虚血に伴う血管増生のため血行性の転移を起こしやすかったことなどが予後不良の原因として推測される。そしてこれまでに報告された報告においても、進行癌では急激な経過を辿るとされており、進行癌で発覚した際には感染や多臓器不全、急速に増大する多発転移などに注意が必要である。また未分化癌部分の割合は過去の報告でも 20–90％と様々であり、その割合が予後に影響しているかは判断できないと報告されている[10]。治療法に関しては症例数が少なく、標準術式あるいは術後追加治療に関しては各医療機関で異なっているため、今後更なる検討が必要である。

また類内膜癌から脱分化した癌腫では、未分化癌領域の DNA ミスマッチ修復蛋白発現が欠損を認めている報告もあり、リンチ症候群との関連が疑われている[7]。このため今後の治療の選択肢として、遺伝子学的なアプローチの可能性も示唆され、将来的に脱分化癌に対する治療の更なる飛躍に期待したい。

結　語

今回我々は、比較的予後不良と言われる子宮体癌原発の脱分化癌を経験した。脱分化癌はその腫瘍の特殊性から術前診断や確定診断が困難であり、発症時には既に進行していることが多い。エビデンスのある治療法はいまだ確立されておらず、今後さらなる検討が必要と考えられる。近年行われている遺伝学的な検討により、さらなる治療法が開発されることが期待される。

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) Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC et al ; Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma?：Int J of Gynecol Pathology. 2006; 25（1）: 52–58

2) Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW.；Architectural（FIGO）grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups.: Cancer. 1988 Feb 1; 61（3）: 538-45.

3) Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd. et al ; FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology.：Int J Gynecol Obstet. 2000 Aug; 70（2）: 209-62.

4) Morioka S, Tanase Y, Kawaguchi R. et al; Case Report Two Cases of Dedifferentiated Endometrioid Carcinoma: Case Presentation and Brief Review of the Literature: Case Rep Obstet Gynecol. 2018; 2018: 7624785

5) Joseph T. Rabban, C. Blake Gilks, Anais M. et al; Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists: Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan; 38（Iss 1 Suppl 1）: S25–S39

6) Li Z, Zhao C.; Clinicopathologic and Immunohistochemical Characterization of Dedifferentiated Endometrioid Adenocarcinoma.: Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: September 2016 - Volume 24 - Issue 8 -562–568

7) Yokomizo R, Yamada K, Iida Y, et al; Dedifferentiated endometrial carcinoma: A report of three cases and review of the literature: Mol Clin Oncol. 2017 Dec; 7（6）: 1008-1012

8) Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND, et al；Selection of Endometrial Carcinomas for DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry Using Patient Age and Tumor Morphology Enhances Detection of Mismatch Repair Abnormalities：The

American Journal of Surgical Pathology. 33(6): 925-933, JUN 2009

9) Seyran Y, Neşe E, Leyla H. et al; Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma; clinicopathologic and immunohistochemical features of five cases : J Turk Ger Gynecol Assoc. 2018 Sep; 19(3): 132–136.

10) Han J, Ki EY, Rha SE. et al ; Dedifferentiated endometrioid carcinoma of the uterus : report of four cases and review of literature: World J Surg Oncol. 2017; 15: 17.

11) Shen Y, Wang Y, Shi Y. et al ; Case Report Clinicopathologic study of endometrial dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma: a case report: Int J Clin Exp Pathol 2012; 5(1): 77-82

12) Park SY, Park MH, Ko HS. Et al ; Dedifferentiated Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterus: Highly Aggressive and Poor Prognostic Tumor: Korean J Pathol. 2014 Aug; 48(4): 327-30.

13) Kato M, IchikawaY, Kurihara M. et al ; Dedifferentiated endometorioid adenocarcinoma of the uterus with abdominal abscess: Clinicopathological feature of a case：静岡産科婦人科学会雑誌(ISSN 2187-1914) 2019年；第8巻 第1号：74頁

14) Lee SE., Park HY, Shim SH. et al; Case Report Dedifferentiated carcinoma with clear cell carcinoma of the endometrium: A case report: Pathology International 2017; 67: 472–476

15) Maibara R, Yamaguchi T, Tateno M. et al；子宮内膜の脱分化癌の1例：臨床病理 2014；31(4)：326-328

16) Berretta R, Patrelli TS, Faioli R. et al ; Dedifferentiated endometrial cancer: an atypical case diagnosed from cerebellar and adrenal metastasis: case presentation and review of literature：Int J Clin Exp Pathol. 2013 Jul 15; 6(8)

卵巣腫瘍茎捻転による緊急手術を行った3カ月後に卵黄嚢腫瘍と診断された症例

A case of yolk sac tumor diagnosed three months after emergency surgery for torsion of ovarian tumor.

近藤 恵美[1) Emi KONDO　小島 龍司[2) Ryuji KOJIMA　小川 紫野[2) Shino OGAWA
澤田 祐季[2) Yuki SAWADA　松本 洋介[2) Yosuke MATSUMOTO　間瀬 聖子[2) Shoko MASE
西川 隆太郎[2) Ryutaro NISHIKAWA　佐藤 剛[2) Takeshi SATO
荒川 敦志[3) Atsushi ARAKAWA　杉浦 真弓[2) Mayumi SUGIURA

江南厚生病院 産婦人科[1)，名古屋市立大学病院 産婦人科[2)，
名古屋市立西部医療センター 産婦人科[3)
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Konan Kosei Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University
[3)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City West Medical Center

【概要】 卵巣腫瘍茎捻転の緊急手術を施行し成熟嚢胞性奇形腫の診断となったが、3カ月後に卵黄嚢腫瘍を発症した症例を経験したので報告する。21歳0妊、突然の下腹部痛にて救急外来を受診した。CTにて左卵巣腫瘍12cm、右卵巣腫瘍8cmを認め、卵巣腫瘍茎捻転の診断で緊急腹腔鏡下両側卵巣腫瘍摘出術を施行した。術後病理結果で両側成熟嚢胞性奇形腫であったが、術後3カ月で癌性腹膜炎となり、卵黄嚢腫瘍の腹膜播種と診断された。

Key Words **:** *dermoid cyst, yolk sac tumor, immature teratoma, laparoscopy, torsion*

緒　言

卵黄嚢腫瘍は悪性卵巣腫瘍の約1%を占め、急速に転移を起こす悪性度の高い腫瘍である。10代から20代の若年層に好発し、腫瘤触知や腹部膨満感、茎捻転や破裂による急性腹症を初発症状として発見されることが多い。今回、卵巣腫瘍茎捻転の緊急手術を施行し、病理学的検査にて成熟嚢胞性奇形腫と診断された3カ月後、下腹部痛及び発熱を呈したことなどから骨盤内膿瘍の診断にて再手術を行い、最終的に卵黄嚢腫瘍の腹膜播種及び癌性腹膜炎と診断された症例を経験したので報告する。

連絡先：
近藤　恵美
江南厚生病院　産婦人科
〒483-8704　愛知県江南市高屋町大松原137
TEL：0587-51-3333
E-mail：e-kondo@konan.jaaikosei.or.jp

症　例

患　者：21歳女性
妊娠出産歴：0妊0産
既往歴・家族歴：特記事項なし
現病歴：201X年7月　夜間、突然の間欠的腹痛にて当院救急外来を受診した。腹部CTにて両側卵巣腫瘍を認め、卵巣腫瘍茎捻転の疑い

で産婦人科へ紹介された。

初診時現症：血圧 123/77mmHg、脈拍 60 回 / 分、体温 36.8 度。下腹部左側優位に強い自発痛と圧痛あり。経腟超音波検査にて卵巣腫瘍と思われる嚢胞性腫瘤を 2 つ認めたが、全体像を確認できずサイズや性状は不詳であった。ダグラス窩には少量の腹水を認めた。腹部単純 CT にて、左卵巣 12cm、右卵巣 8cm に腫大していた。両側ともに脂肪吸収値領域を認め、内部に小さな石灰化成分を含んでいた。左卵巣腫瘍の左側にねじれた索状病変を認め、腫瘍内部に一部出血を疑う高吸収値を呈していた。明らかな播種性病変やリンパ節腫大を認めなかった（図 1）。左卵巣腫瘍茎捻転の疑いで緊急腹腔鏡補助下卵巣腫瘍摘出術を施行した。

手術所見：左卵巣は時計回転方向に 540 度捻転しており、捻転を解除したが一部に虚血壊死を認めた。両側卵巣腫瘍を穿刺、内容物を吸引し、下腹部の小切開創より腫瘍摘出を行った。左卵巣は虚血壊死していると思われる変色した部分を一部切除した。また、少量の淡黄色腹水を認め、術中に採取した。腫瘍穿刺時に腫瘍内容物が腹腔内に漏出したため、手術終了時に生理食塩水 3L で腹腔内を洗浄した。

病理組織学的所見：両側ともに成熟嚢胞性奇形腫であり、悪性所見を認めなかった。左卵巣腫瘍は部分的に変性壊死や出血を伴っており、茎捻転として矛盾ない所見であった（図 2）。腹水細胞診は陰性であった。術後経過は良好であり、5 日目に退院となった。2 週間後に外来を受診し、経過に問題なかったため、1 年後に外来フォローを予定していた。 術後 3 カ月、1 週間ほど続く下腹部痛があり近医婦人科を受診したが、経腟超音波検査で異常を認めず経過観察となっていた。翌日より 38 度前後の発熱を繰り返し、1 週間後に前医を再受診した。経腟超音波検査にて骨盤内に腫瘤を認め、骨盤内膿瘍の疑いで当院紹介となった。

受診時身体所見：血圧 99/56mmHg、脈拍 95 回 / 分、体温 37.1 度。下腹部全体に圧痛、腹膜刺激兆候を認めた。左下腹部に疼痛最強点があり、腹壁直下に 7cm 大の腫瘤を触知した。

経腟超音波検査所見：ダグラス窩と子宮右側に 4cm 大の血流豊富な腫瘤と、周囲に複数の嚢胞と少量の腹水を認めた。

腹部造影 CT：子宮周囲に不均一な増強効果を呈する 1 ～ 4cm の充実性腫瘤や嚢胞性腫瘤が複数あり、腹腔内や肝表面にも 1 ～ 2cm の増強効果のある充実性腫瘤を複数認めた。左下腹部に約 7cm の壁不整な嚢胞性病変と、腹膜炎の所見あり（図 3）。

骨盤部 MRI：骨盤内の多房性嚢胞性病変は T2 強調像で高信号を呈し、周囲に膿瘍を疑う DWI 高信号の所見あり。左下腹部の 7cm 大の

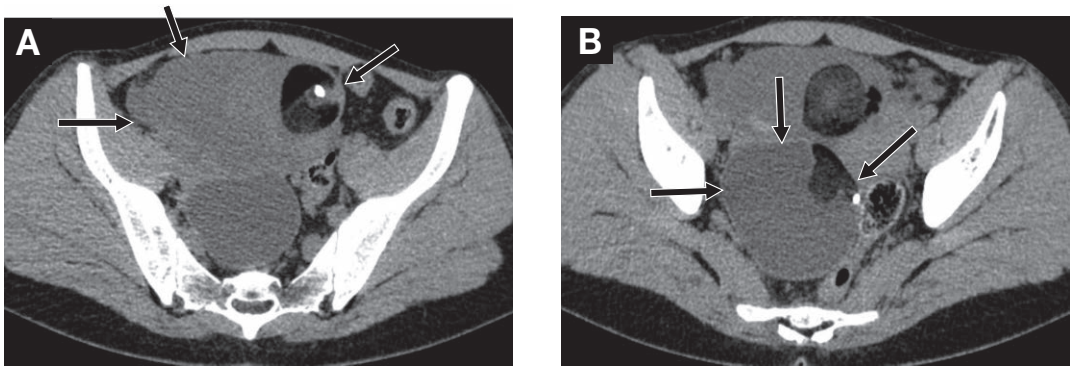


図 1　図 1 初診時腹部単純 CT 画像

両側卵巣ともに腫瘍内部に脂肪成分と石灰化成分を認める。左卵巣腫瘍は内部に充実成分と血性成分、腫瘍左側に捻転を疑う索状物あり、左卵巣腫瘍茎捻転の診断。

A）左卵巣腫瘍　12cm　　B）右卵巣腫瘍　8cm

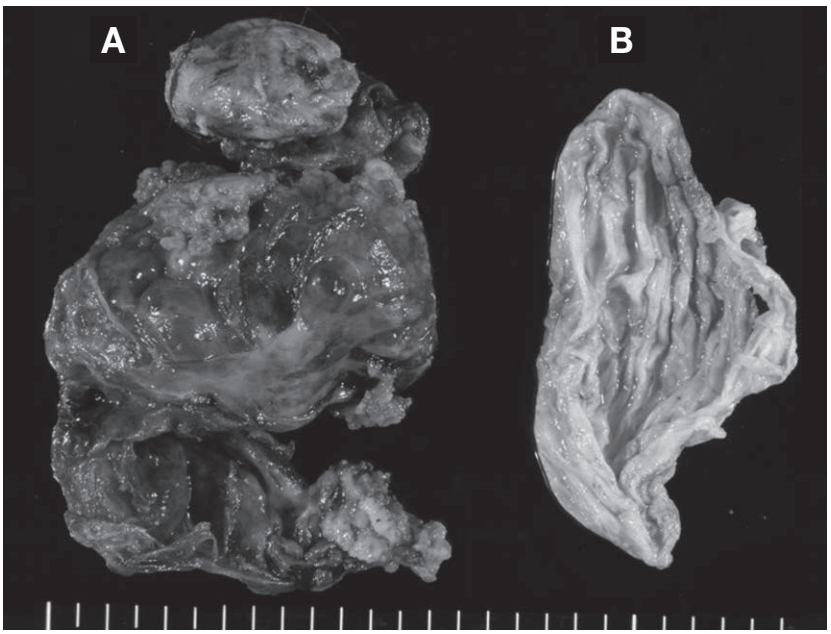


図 2 初回手術標本
A）左卵巣腫瘍：出血壊死、小嚢胞の集簇、充実部分を認める。
B）右卵巣腫瘍：単房嚢胞性腫瘍、成熟嚢胞性奇形腫。

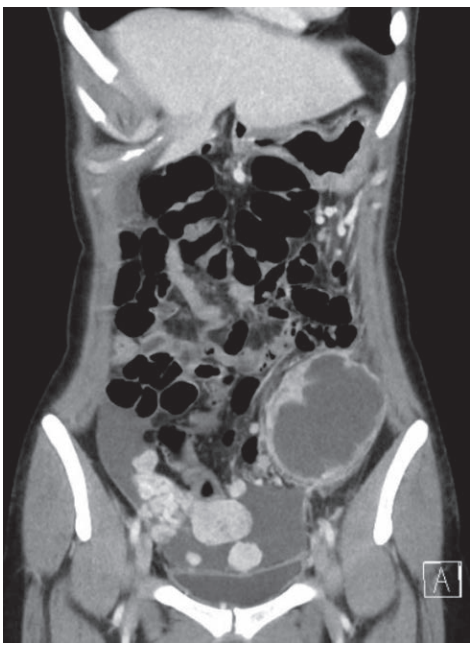
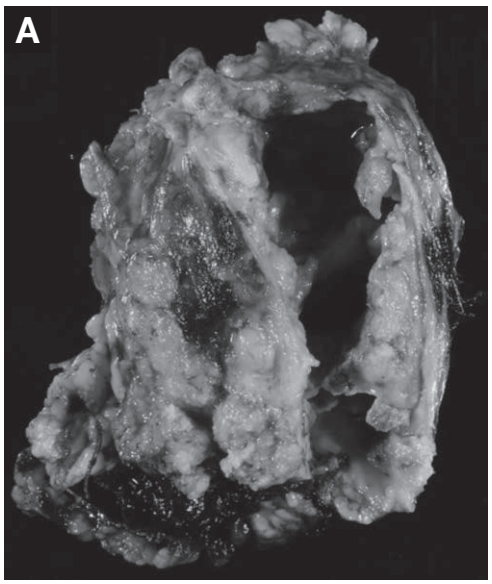


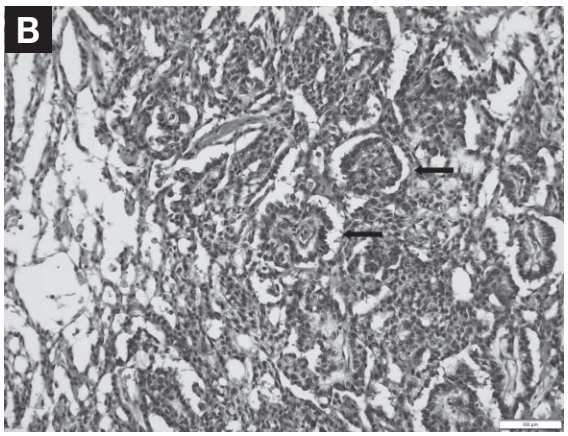
図 3 再発時腹部造影 CT 画像
左下腹部に 7㎝大、増強効果のある壁不整の嚢胞性腫瘍あり。子宮周囲、腹腔内に多発する増強効果のある腫瘤を認める。

腫瘤は T1 強調像で軽度低信号、T2 強調像で高信号を呈し、内部に血腫を伴う嚢胞性病変であった。いずれの病変も脂肪成分は認めなかった。

血液生化学的検査所見：WBC 13800/μl、CRP 14.3mg/dl と炎症反応の上昇を認め、腹腔内膿瘍と腹膜炎が考えられた。卵巣成熟嚢胞性奇形腫の手術後 3 カ月で、急速に腹腔内に多発する播種病変が出現したことから悪性胚細胞腫瘍を疑った。血中 AFP、CA125 の検査をしたところ、AFP：111260.2ng/ml、CA125：125.7U/ml と、AFP の異常高値を認めたことから卵黄嚢腫瘍を疑った。骨盤内膿瘍及び悪性胚細胞腫瘍の腹膜播種と癌性腹膜炎の疑いで、症状緩和と腫瘍減量のため手術を施行した。

手術所見：腹腔鏡下に腹腔内を観察したところ、左下腹部の腫瘍表面に大網が広範囲に癒着しており、開腹術へ切り替えた。肝表面、腸間膜、大網、骨盤内に 3cm 大の腫瘍が散在していた。疼痛の原因と考えられる左下腹部の腫瘍は 7cm 大で腹壁に付着していた。腫瘍の一部





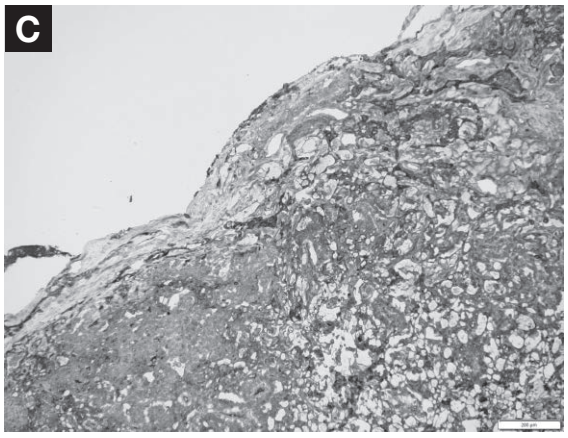


図 4 播種病変の摘出標本

A）肉眼的所見：出血壊死を伴う厚い壁をもつ嚢胞性腫瘤 7㎝大

B）病理組織像：未熟な内皮様細胞と、Schiller-Duval body（←）を認める。卵黄嚢腫瘍の像。（100 倍率）

C）病理組織像：AFP 免疫染色で染色される。（100 倍率）

を術中迅速病理診断に提出し、卵黄嚢腫瘍と診断された。右卵巣は正常大であった。左卵巣は周囲の播種病変と一塊となってダグラス窩へ癒着しており、摘出は不可能であった。腹腔内の腫瘍は可能な限り摘出したが、最大 3cm の残存腫瘍が複数存在した。少量の血性腹水を認め、細胞診へ提出した。

術後病理学的診断：摘出された腫瘍はすべて同様の組織像を呈しており、未熟な内皮様細胞の増生と Schiller-Duval body を認める卵黄嚢腫瘍の組織像であった。免疫染色では AFP 陽性であり、卵黄嚢腫瘍として矛盾しない所見であった。奇形腫成分は見られなかった。（図 4）腹水細胞診は陰性であった。

初回手術時の病理組織の再検査を依頼したところ、左卵巣腫瘍の出血壊死した部分に、未熟な内皮様細胞が網目状に増生し、多数の硝子体が散在している卵黄嚢腫瘍の像と、未熟な腺管構造をもつ未熟奇形腫の像を認めたことから、卵黄嚢腫瘍と未熟奇形腫（Grade1）で構成される混合型胚細胞腫瘍であったことが判明した（図 5）。術後 8 日目より BEP 療法（Bleomycin, Etoposide, Cisplatin）を開始した。BEP3 コース投与後の AFP 値は 25.3ng/ml（＞ 10ng/ml）であり、化学療法を 3 コース追加した。4 コース投与後、AFP 値は 7.6ng/ml と正常範囲内（≦ 10ng/ml）になった。4 コース投与時点で Bleomycin の総投与量が 300mg を超え、間質性肺炎や肺線維症の合併症リスクが上がることから、5・6 コース目は Etoposide, Cisplatin のみ投与した。計 6 コース終了し、腫瘍は縮小、AFP 値は正常範囲内を維持していた。また、BEP 療法開始後から無月経となっていたが、投与終了後 5 か月から通常月経が再開した。術

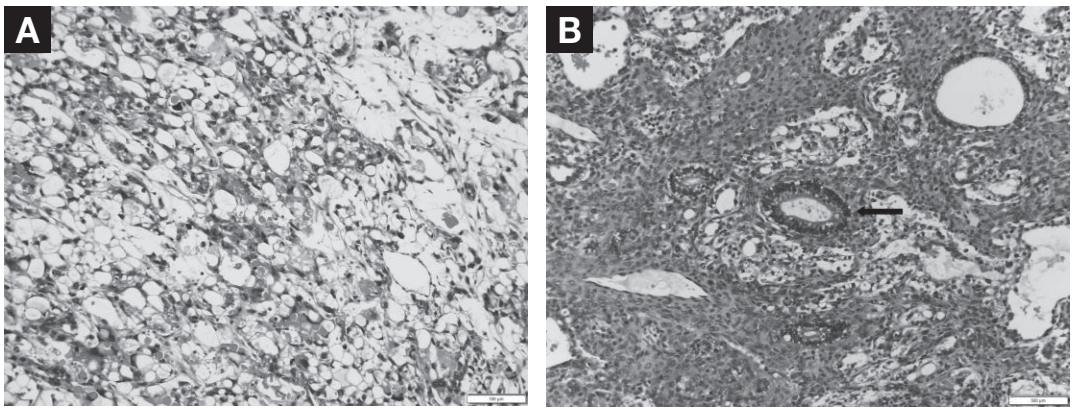


図5 初回手術時の左卵巣腫瘍の病理組織像

A）未熟な内皮様細胞が網目状に増生し、多数の硝子体が散在している。卵黄嚢腫瘍の像。（200 倍率）
B）未熟な腺管構造（←）を認める。未熟奇形腫の像。（100 倍率）

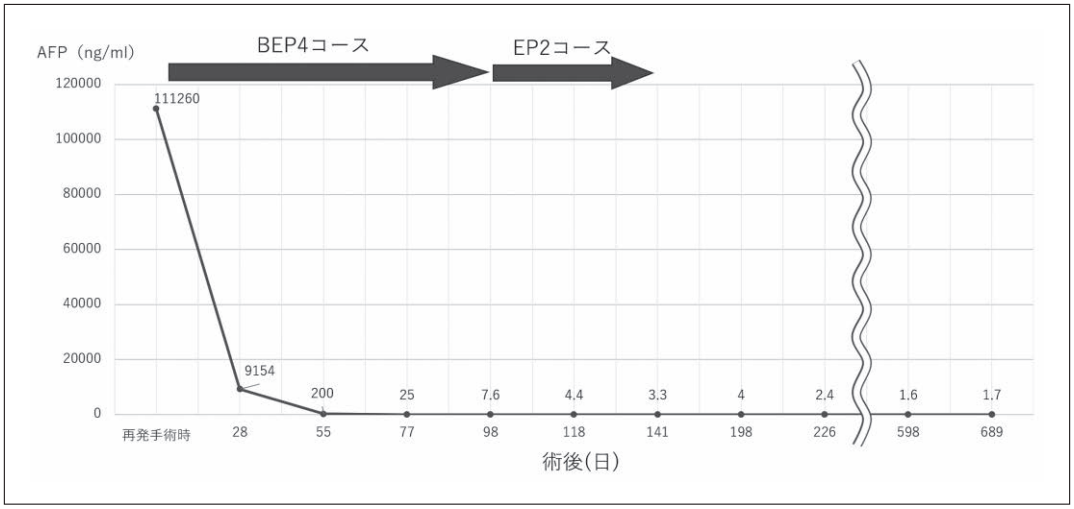


図6 血中 AFP 値推移

BEP 療法 4 コース終了時に血中 AFP 値は正常範囲内に減少。術後 2 年 3 カ月、血中 AFP 値の再上昇なし。

後 2 年 3 カ月が経過し、腫瘍マーカーの再上昇や再発を認めず、現在も経過観察中である（図 6）。

考　察

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍学会年報によると、2018 年度の悪性卵巣腫瘍 6265 例のうち、卵黄嚢腫瘍は 37 例（0.6％）、混合型胚細胞腫瘍（卵黄嚢腫瘍＋未熟奇形腫）は 7 例（0.1％）と、稀な悪性卵巣腫瘍である。混合型胚細胞腫瘍は、2 種類以上の悪性胚細胞腫瘍から成る悪性腫瘍であり、腫瘍径や組織型が予後因子とされる。構成成分の 3 分の 1 以上が卵黄嚢腫瘍、胚芽性癌、未熟奇形腫 Grade3 で構成されていること、腫瘍径が 10cm 以上である場合には予後不良とされている[1)]。

また、構成される優位な組織型により特徴や画像所見が異なるため、未分化胚細胞腫、卵黄

嚢腫瘍、未熟奇形腫など、それぞれの特徴を認識しておく事が重要である。

卵黄嚢腫瘍の特徴的画像所見は、充実性で豊富な血流を有するために造影 CT で腫瘍内血管の拡張を認めることである。そのため腫瘍内出血、壊死、嚢胞性変化により腫瘍内の不均一性がみられる。CT で検出できないような小さな出血性病変や亜急性期や慢性期の腫瘍内出血に対しては MRI による画像診断が必要になる[2]。未熟奇形腫では、充実部分が大小の嚢胞の集簇から成り、微小で粗雑な石灰化、細かく散在した脂肪成分、ときに内部に出血を含むことが特徴的であり、三胚葉由来の成熟した奇形腫成分も必ず混在している[3][4]。未熟奇形腫、卵黄嚢腫瘍ともに、成熟嚢胞性奇形腫（平均 7cm）より比較的大きいことが多い[2][3]。

良性腫瘍の茎捻転でも虚血による壊死や腫瘍内出血が起きることもあり、画像所見のみで良悪性を判断することは困難である。そのため腫瘍マーカーや病理検査での判断が重要である。腫瘍マーカーについては、卵黄嚢腫瘍で AFP が上昇することが特徴である。純粋な未熟奇形腫でも AFP の上昇がみられることがあるが、卵黄嚢腫瘍と比べて著明な上昇は見られず、1000ng/ml 以上となることは稀である[5]。病理検査では、標本作成の基本として、嚢胞あるいは腫瘍の最大割面から長径あたり 1cm あたり 1 ブロックずつ標本を作製、悪性の可能性がある壁の肥厚部、乳頭部、結節上の部分、充実性の部分を優先して標本作成することとなっている[6]が、切り出し標本の断片によっては悪性の組織が検出されない場合もある。本症例においても初回の病理検査では、成熟嚢胞性奇形腫の捻転による壊死と出血性変化との診断であったが、追加切り出しを行った断片から混合型胚細胞腫瘍であったことが判明している。

本症例では、夜間受診で MRI や腫瘍マーカー測定による十分な腫瘍学的評価が行えず、緊急手術が必要であった。初回病理検査で成熟嚢胞性奇形腫の結果であったため、良性腫瘍として術後経過を見ていたが、術前の CT の所見として左卵巣の腫瘍径が 10cm 以上と大きいことや、腫瘍内に充実部や出血成分を認めていたことからは、悪性胚細胞腫瘍の可能性が十分考慮される症例であった。卵巣胚細胞腫瘍における術中腫瘍破綻は、再発リスクを上昇させるとの見解がある一方で、再発の危険因子や予後不良と関連しないとの報告があり[7][8]、一定の見解は得られていていない。しかし本症例で初回手術後 3 カ月という早さで腹膜播種を起こした原因として、腫瘍内容物の腹腔内への漏出が要因となった可能性は否定できない。また、再発時にすでに Stage Ⅲ C 期と進行期であったが、初回手術後に改めて腫瘍学的評価として腫瘍マーカー測定や、病理検査においては壊死所見が悪性腫瘍による変化も含まれていないかなど、病理医と綿密な連携を行うことで早期の追加治療を行うことができた可能性が考えられる。

卵黄嚢腫瘍は比較的悪性度の高い腫瘍であるが、BEP 療法の登場により飛躍的に予後が改善した。術後 BEP 療法を行った場合、混合型胚細胞腫瘍を含む卵黄嚢腫瘍の 5 年生存率は、Ⅰ～Ⅱ期で 100%、Ⅲ～Ⅳ期で 72%との報告があり[9]、早期発見によりかなりの予後改善が見込める。その他の卵黄嚢腫瘍の予後因子として、腫瘍径、術後残存腫瘍（≧ 1or2cm）、術前の腫瘍マーカー高値、術後腫瘍マーカー半減期、腹水量（≧ 100ml）、BEP 療法の有無が関係するとされている[9]－[12]。化学療法開始早期の AFP の低下や、42 日以内に AFP が正常値となった場合は 5 年生存率 100%と予後良好であるとの報告や[11]、寛解導入後に 1 年以上、AFP が陰性であった場合にはその後再発がみられなかったとの報告がある[5]。また、予後因子のうち、残存腫瘍径については術者により変更可能な因子であり、可能な限りの腫瘍減量を行うべきである。

卵巣胚細胞腫瘍は妊孕性温存を必要とする若年女性に好発することから、治療による卵巣機能への影響が懸念される。BEP 療法の場合、治療中に無月経となることが多いが、80–90%で月経が再開しているとの報告があり[13]、本症例においても治療後 5 カ月で月経が再開して

いる。

現在術後２年３カ月が経過し、腫瘍マーカーの上昇や画像所見上も再発を認めていないが、予後不良因子を複数有することから、今後も慎重な経過観察が必要である。

結　語

卵巣腫瘍茎捻転に対する緊急手術にて卵巣成熟嚢胞性奇形腫と診断された３カ月後、卵黄嚢腫瘍の腹膜播種を起こした症例を経験した。術前の腫瘍学的評価が不十分である場合は悪性腫瘍の可能性を念頭に置き、病理医との綿密な連携も重要である。

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) Kurman RJ, Norris HJ, et al. Malignant mixed germ cell tumors of ovary. A clinical and pathologic analysis of 30 cases. Obstetrics Gynecology. 1976; 48 (5) : 579-89
2) Yang-Kang Li, et al. CT imaging of ovarian yolk sac tumor with emphasis on differential diagnosis. Scientific Reports, 2015; 5: 11000
3) Luca Saba et al. Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. European Journal of Radiology 2009; 72 (3) : 454-463
4) 鳴海善文. 症例から学ぶ婦人科疾患の画像診断. メディカル・サイエンス・インターナショナル
5) Michiyasu Kawai, Yoshihito Furuhashi, Takeo Kano, et al. α -Fetoprotein in malignant germ cell tumors of ovary. Gynecologic Oncology. 1990; 39 (1) : 160-166
6) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会編. 婦人科がん取扱い規約　抜粋（第3版）, 金原出版, 2018；179-180.
7) Yasmine Yousef, Valentina Pucci, Sherif Emil. The relationship between intraoperative rupture and recurrence of pediatric ovarian neoplasms: Preliminary observations. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2016; 29 (2) : 111-116
8) Gilles Palenzuela, Elvira Martin, Anne Meunier, et al. Comprehensive staging allows for excellent outcome in patients with localized malignant germ cell tumor of the ovary. Annuls of Surgery. 2008; 248 (5) : 836-841
9) Takanobu Kojimahara, Kenji Nakahara, Tadao Nakano, et al. Yolk sac tumor of the ovary: A retrospective multicenter study of 33 Japanese woman by Tohoku gynecologic center unit (TGCU) . Tohoku Journal Experimental Medicine. 2013; 230 (4) : 211-217
10) Irfan Cicin, Pinar Saip, Nese Guney, et al. Yolk sac tumors of the ovary: Evaluation of clinicopathological features and prognostic factors. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 146 (2009) 210-214.
11) Thibault de la Motte Rouge, Patricia Pautier, Catherine Genestie, et al. Prognostic significance of early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. Gynecologic Oncology. 2016; 142 (2) : 452-457
12) Tomokazu Umezu, Hiroaki Kajiyama, Mikio Terauchi, et al. Long-term outcome and prognostic factors for yolk sac tumor of the ovary. Nagoya journal of medical science. 2008; 70 (1-2) :29-34
13) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. Cancer 2000; 89: 391-298

生検しかし得なかった卵巣小細胞癌肺型に対して イリノテカン（CPT-11)、シスプラチン（CDDP）療法を 施行し著効した長期生存の１例

Irinotecan (CPT-11) /cisplatin (CDDP) therapy offered a long-term survival for small cell carcinoma of the ovary only a biopsy was performed – a case report and review of literature

黒田 啓太 Keita KURODA
長船 綾子 Ayako OSAFUNE
呉 尚郁 Naoka GO
春原 友海 Yumi SUNOHARA
服部 惠 Kei HATTORI
山田 友梨花 Yurika YAMADA
鈴木 祐子 Yuko SUZUKI
可世木 聡 Satoshi KASEKI
松井 純子 Junko MATSUI
山本 真一 Shinichi YAMAMOTO
梅津 朋和 Tomokazu UMEZU

医療法人豊田会 刈谷豊田総合病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, TOYOTA-KAI Medical Corporation KARIYA TOYOTA General Hospital

【概要】 卵巣小細胞癌は稀な疾患であり、若年者に多い高カルシウム血症型と閉経後に多い肺型に大別され、両者ともに確立された治療法はなく、予後不良とされる。今回我々は、イリノテカン（CPT-11)、シスプラチン（CDDP）療法が奏効した卵巣小細胞癌肺型の１例を経験したので報告する。症例は 72 歳、3 妊 3 産で閉経は 50 歳、近医で高 LDH 血症を指摘されたため当院内科を受診した。造影 CT で骨盤内腫瘍を認めたため当科受診となった。画像検査で 17 × 16cm 大の骨盤内の充実性腫瘍と多発腹膜播種を認め、血液検査では LDH:1486IU/L、CA125:283U/mL と上昇を認めた。卵巣癌が疑われ、試験開腹術を施行した。術中所見で腫瘍は小児頭大で組織は脆く易出血性であった。腫瘍の尾側は周囲腹膜と強く癒着していたため、組織採取のみ施行した。病理診断から卵巣小細胞癌肺型 stage IIIC と診断した。腹水増量による腹部膨満を認めたため、術後 9 日目から CPT-11、CDDP 療法を開始した。6 コース施行後に腫瘍マーカーは陰性化、単純 CT で腫瘍径は 4㎝に縮小し、PR と判断し抗がん剤治療を終了した。治療開始後 36 ヶ月で腫瘍径 17mm まで縮小し、48 ヶ月では索状となり、現在 69 ヶ月経過するが再発兆候を認めていない。卵巣小細胞癌肺型に対して CPT-11、CDDP 療法が有効である可能性が示唆された。

Key Words **:** *small cell carcinoma, ovary, pulmonary type, irinotecan, cisplatin*

連絡先：
黒田 啓太
医療法人豊田会 刈谷豊田総合病院 産婦人科
〒 448-8000 愛知県刈谷市住吉町 5-15
TEL：0566-21-2450 FAX：0566-22-2493
E-mail：tkykris276@yahoo.co.jp

緒 言

卵巣小細胞癌は稀な疾患であり、頻度は卵巣癌の 1% 以下とされている。若年者に多く約 60%の症例に高カルシウム血症を伴う高カルシウム血症型と、閉経後に多く肺原発小細胞癌と同様の組織像を持つ肺型に大別される。両者と

もに確立された治療法はなく予後不良とされており、肺型は高カルシウム血症型と比べても報告数が少ない。今回、我々はCPT-11、CDDP療法が著効した卵巣小細胞癌肺型の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症　例

症例は72歳、3妊3産、閉経は50歳で既往歴は糖尿病、脂肪肝であった。近医にてLDH:1309U/Lと高LDH血症を指摘され、当院内科受診した。原因検索目的で造影CTを施行したところ骨盤内巨大腫瘤性病変を指摘されたため、当科受診となった。婦人科診察にて、

図1　造影CT
骨盤部に部分的に造影される15cmを超える巨大腫瘍性病変を認める。

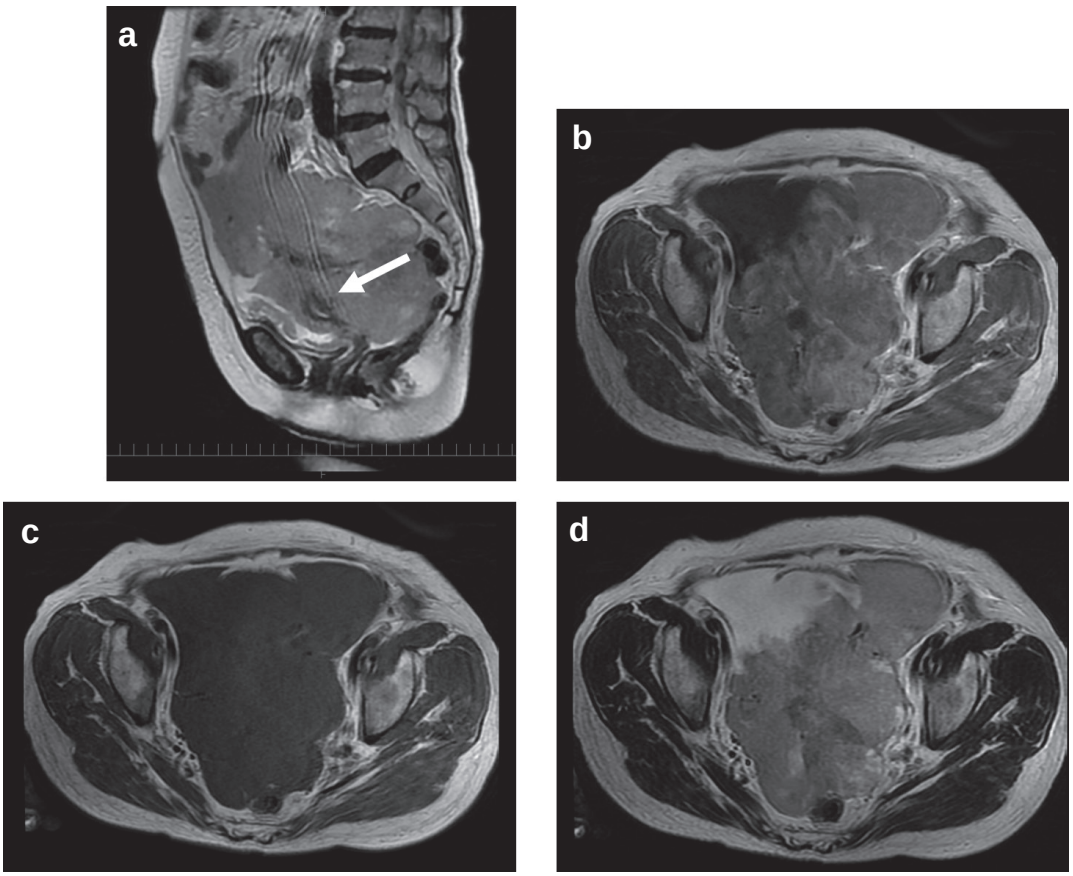


図2　MRI画像
a）T2強調画像　矢状断断　　b）T2強調画像　水平断　　c）T1強調画像　水平断
d）T1強調画像　造影　水平断
17 × 11 × 16cm大の軟部腫瘤を認める。萎縮した子宮（矢印）を認める。腫瘍はT1強調画像で低信号、T2強調画像で等信号であり、造影すると不均一に増強される。

内診では可動性不良な小児頭大の腫瘤を触れ、経腟超音波では等輝度で12㎝大の充実性腫瘤を認めた。子宮腟部細胞診はNILMであり、子宮内膜細胞診は正常であった。腫瘍マーカーはCA19-9が3U/mL、CEAが1.5ng/mLと正常範囲内であったが、CA125は283U/mLと高値であった。血液生化学検査では血清Caは9.5mg/dLと正常であり、LDHが1449U/Lと上昇していた。造影CT検査で骨盤内に15cm大の部分的に造影される腫瘤性病変を認めた(図1)。下行結腸からS状結腸への移行部は腫瘍に巻き込まれており、中等量の腹水を認め、腫瘤への左卵巣動静脈の流入を認めた。注腸造影では腫瘍によるS状結腸の圧排を認め、浸潤も否定できない所見であった。造影MRIでは萎縮した子宮およびT1強調画像で低信号、T2強調画像で等信号な17 × 11 × 16㎝大の腫瘤を認めた。造影すると腫瘍は不均一に増強された(図2)。造影CTの所見と合わせて左卵巣原発が疑われた。以上より左卵巣癌疑いとして、試験開腹術を行うこととなった。

手術所見では、淡血性の腹水が3950ml存在し、腹腔内の腫瘍は小児頭大であり、組織は脆く易出血性であった(図3)。腫瘍の尾側は腹膜と強く癒着しており、骨盤部の術中検索は腫瘍からの出血を助長する可能性が高い為行わず、組織採取のみ行い手術を終了した。

腹水細胞診の結果は悪性であり、病理所見で、腫瘍は濃染性で裸核状の異型細胞の密な増殖で占められ、豊富な核分裂像やアポトーシスを認め、小細胞癌の組織像であった(図4)。高カルシウム血症を伴わないため小細胞癌肺型と診断し、免疫組織化学的検索を行ったところ、cytokeratin 7、cytokeratin 20、chromogranin Aは陰性でsynpatophysinは限局性に陽性を示し、CD56は陽性、TTF-1は斑状に陽性であり、MIB-1 labeling indexはほぼ100%であった(図5)。原発巣特定のためにPET-CTを施行したところ、骨盤内の巨大腫瘤性病変及び腹腔内の最大21mm大の多発

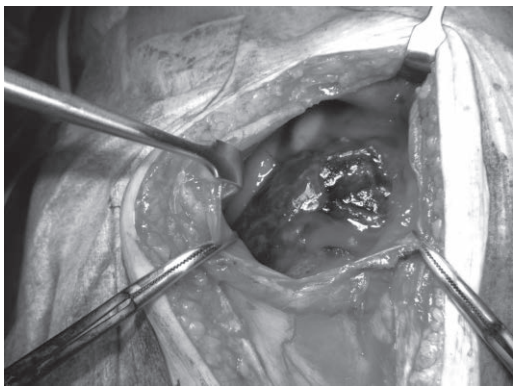


図3 術中写真
腫瘍は小児頭大で、組織は脆く易出血性であった。周囲との癒着が強く組織のみ採取した。

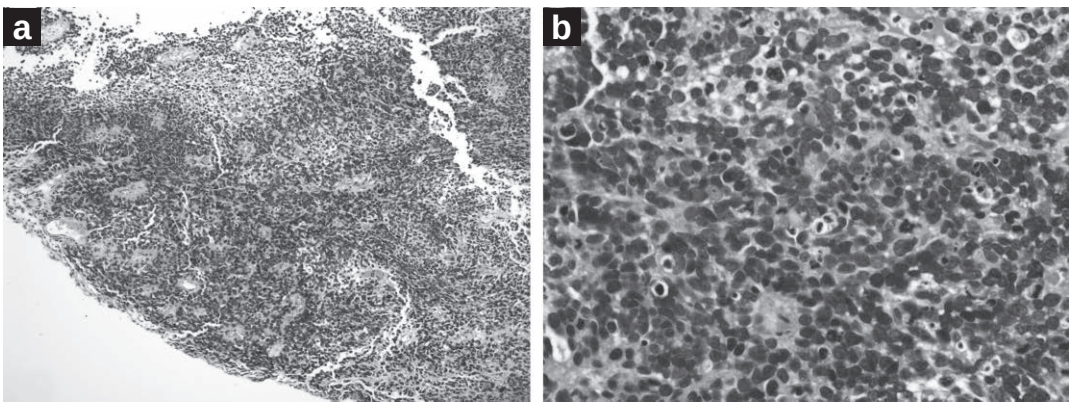


図4 病理組織所見
a) HE染色(× 100) b) HE染色(× 400)
濃染性で裸核状の異型細胞の密な増殖で占められ、豊富な核分裂像やアポトーシスが認められる。

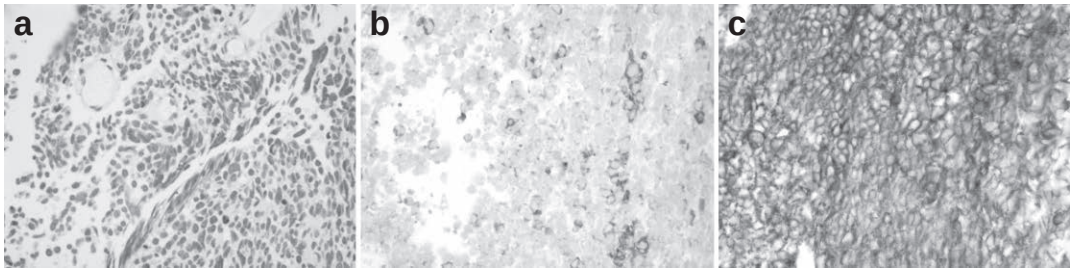


図5　免疫染色

a）chromograninA（× 400）　b）synpatophysin（× 400）　c）CD56（× 400）
chromogranin A は陰性で synpatophysin は限局性の陽性を示し、CD56 は陽性であった。

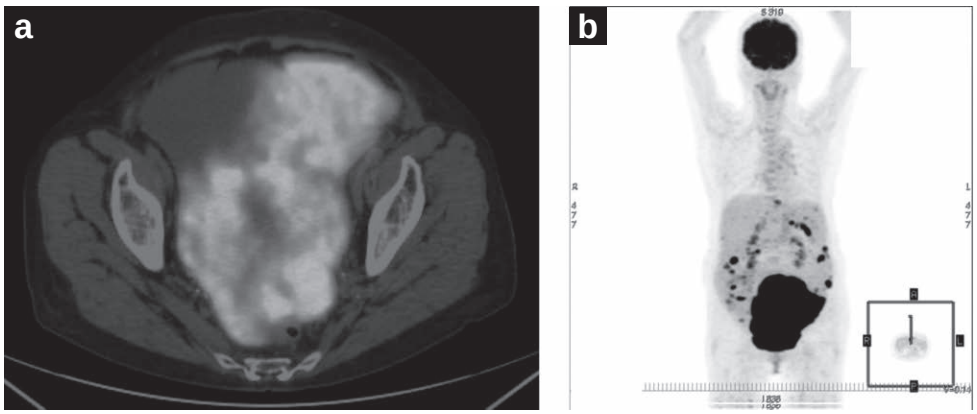


図6　PET-CT

a）水平断　　b）冠状断
骨盤内の巨大腫瘤性病変及び腹腔内の多数の結節に FDG 集積を認める。

結節に FDG 異常集積を認めたが、遠隔転移は認めなかった（図 6）。

以上から卵巣小細胞癌肺型 stage IIIC と診断した。術後に計測した血清 NSE は 36.0㎎ /mL（正常値 :16.3ng/mL 未満）と高値であった。

手術直後より腹部膨満および下腿浮腫が増悪し、創部から腹水の漏出も見られたため、早期に化学療法が必要と判断した。卵巣小細胞癌肺型は確立された化学療法レジメンがないため、肺原発小細胞癌を参考に CPT-11：60mg/m^2 と CDDP：60mg/m^2 による化学療法を術後 9 日目から 4 週毎に計 6 コース施行した。1 コース目で grade4 の好中球減少を認めたため、2 コース目以降は 20% 減量し投与した。2 コース目には LDH が正常化した。6 コース終了時には CA125、NSE も正常化し（図 7）、測定可能病変は 17cm 径であったものが 38mm 径と著明に縮小したため、PR と判断し、骨髄抑制も認めていたため治療を終了した。治療開始後 36 ヶ月で腫瘍径 17mm まで縮小し、48 ヶ月では索状となり（図 8）、現在 69 ヶ月経過するが再発兆候を認めていない。

考　　察

卵巣小細胞癌は卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取り扱い規約　病理編　第 1 版では「その他の腫瘍」に分類され、高カルシウム血症型、肺型、分類不能型に細分類されている [1]。高カルシウム血症型と肺型はいずれも稀で予後不良であるが、異なる臨床像を呈する [2]。

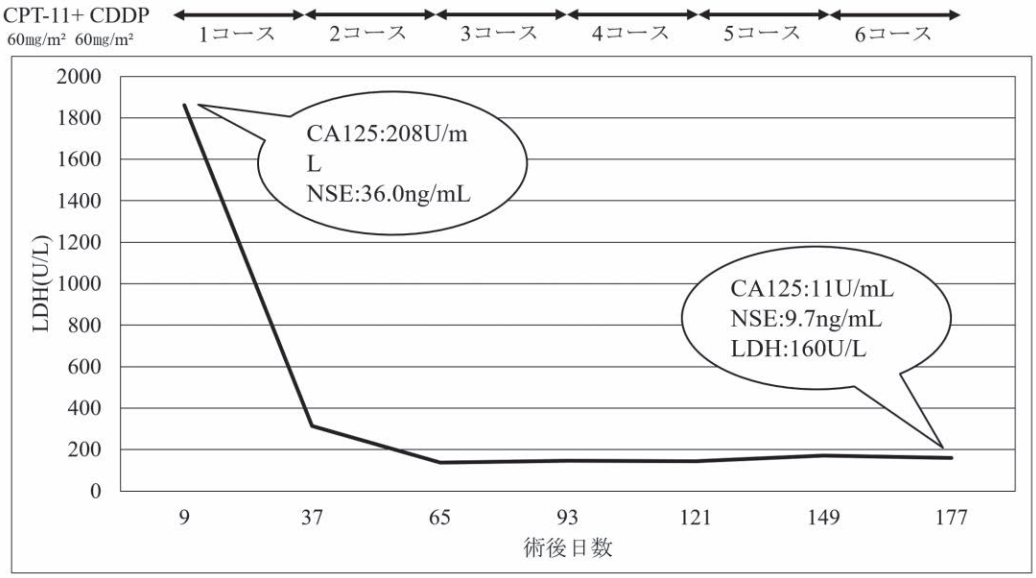


図7 臨床経過と腫瘍マーカーの推移

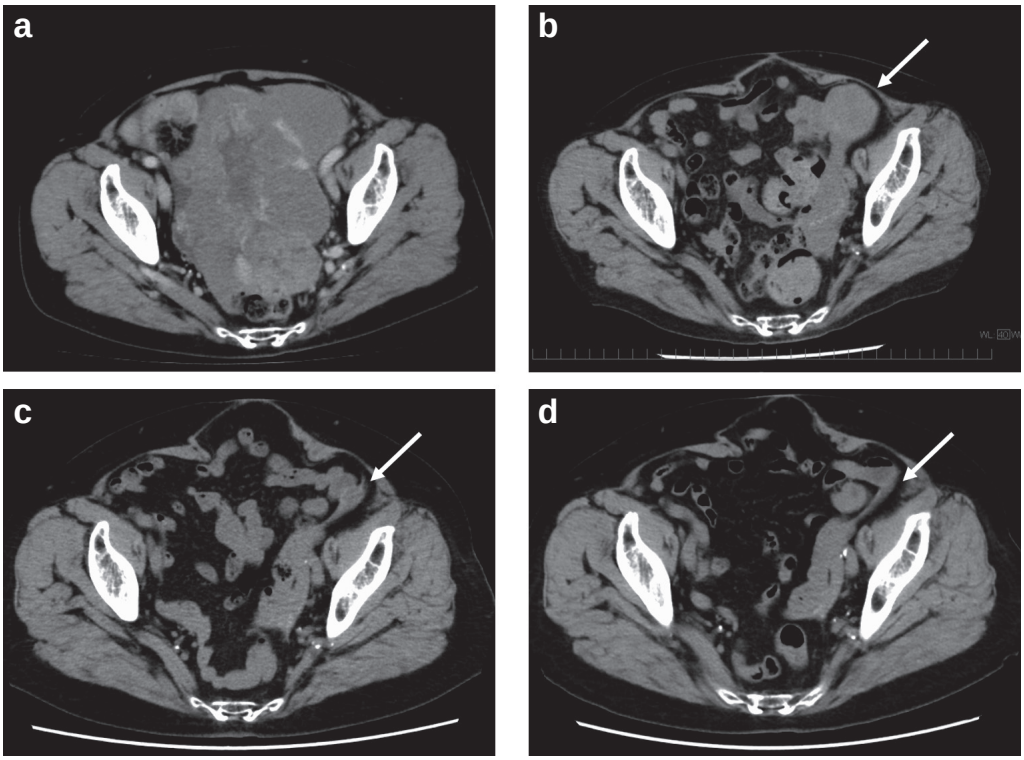


図8 造影 CT

a）初診時　b）6 コース終了時　c）初回治療 36 ヶ月　d）初回治療 48 ヶ月
6 コース終了時には腫瘍（矢印）は 38㎜まで縮小したため終了し、化学療法後 36 ヶ月で腫瘍（矢印）は 17㎜大に縮小し、48 ヶ月では索状となった。腫瘍マーカーの上昇は認めていない。

高カルシウム血症型は平均年齢が 24 歳と若年者に多く、通常は片側性であり、約 60％の症例において高カルシウム血症を伴うとされている[3]。報告数も多く、胚細胞性腫瘍に準じた化学療法が行われている[4][5]。一方、肺型は平均年齢が 59 歳と比較的高齢者に発症し、半数は両側性である[6]。報告例は少なく確立された治療法はない。

外科的治療においては、肺型と高カルシウム型の区別はされていないが、手術の範囲によっては予後が変わらないとの報告もいくつかある[7][8]。

卵巣小細胞癌の遺伝子変異の研究も行われており、Yaghmour らの報告ではまだ actionable mutation は見つかっていないが、遺伝子変異に対する治療の可能性が期待されている[9]。

卵巣小細胞癌肺型の組織像は肺原発小細胞癌と同様であり、細胞質に乏しい小型で円形から紡錘形の細胞が胞巣状ないし索状に配列する。核クロマチンは高度に増加し、核小体は不明瞭で、核の木目込み像が特徴とされる[6]。

小細胞癌の多くは肺原発小細胞癌であり、卵巣では転移性小細胞癌の可能性を考慮する必要がある[10]。肺と卵巣以外では子宮頸部、小腸、胸腺、皮膚由来が報告されており[11]、卵巣原発の診断には画像診断等での鑑別が必要である。また肺原発小細胞癌の免疫染色では TTF-1（thyroid transcription factor-1）が高率に陽性となるという報告もある[12]。本症例では TTF-1 は斑状に陽性であったが、PET-CT などの画像診断で肺や子宮頸部などの他臓器には原発巣がないことを確認し、卵巣原発小細胞癌と診断した。

卵巣小細胞癌肺型は稀な疾患であるため、治療法は確立されていない。医中誌で「卵巣小細胞癌肺型」を 2010-2020 年の期間で検索したところ 9 本のみであった。同期間において pubmed で「small cell carcinoma of the ovary pulmonary type」または「neuroendocrine small cell carcinoma of the ovary」を検索したところ 5 本の症例報告があり、それら 14 本の症例を表 1 にまとめた[13]－[25]。外科的治療については、治療前に死亡した症例および本症例を除いては、上皮性卵巣癌に準じて卵巣癌標準術式、あるいは staging laparotomy や播種切除術、消化管切除術など腫瘍減量術を行った報告が多かった。

化学療法の標準的なレジメンは決められておらず、表 1 の論文でも様々なレジメンが用いられている。上皮性卵巣癌に準じてパクリタキセル、カルボプラチン療法（TC 療法）やドセタキセル、カルボプラチン療法（DC 療法）を行い、著効したという報告も散見される[13]-[15]。また肺小細胞癌に準じてエトポシド（ETP）、CDDP 療法や CPT-11、CDDP 療法を行い有効であったとの報告もみられる[16][17]。ベバシズマブ（BEV）が有効であったという報告もある[13][14][23]。化学療法後に残存腫瘤を認めた例や再発に対しては追加治療として放射線療法を選択したという報告もある[18][19][23]。長期生存例としては、Yoshida らの報告がある。32 歳の stage IIIA1（ii）に対して卵巣癌標準術式施行後に ETP、CDDP 療法実施したが術後 2 年で骨盤内再発し、secondary debulking surgery（SDS）を行い、術後 TC、BEV 療法を実施した。その後 1 年で骨盤内再発および脳転移を認め、開頭術と定位放射線治療後に化学療法を行っているが初回治療後より 6 年生存している[23]。海外の文献においては上記の治療に加えて、シクロホスファミドやイソホスファミドのアルキル化剤、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンカアルカロイドを用いた報告もある。Munstedt らのレビューでは 31 例中 26 例（83.9%）で CDDP またはカルボプラチンを用いており、31 例中 13 例（41.9%）で ETP を使用していた。パクリタキセルは 31 例中 6 例（19.4%）で用いられており、CPT-11 は 31 例中 2 例（6.5%）で用いられていた。この報告では ETP とドキソルビシンの使用で予後改善の傾向があるとされている[7]。本症例では肺型であることから呼吸器内科と協議し、肺原発小細胞癌の治療に準じて治療を行う方針とした。進行肺原発小細胞癌の化学療法は Performance Status（PS）0-2 の 70 歳以下では CPT-11、

表 1 2010 − 2020 年に報告された卵巣小細胞癌肺型の症例

筆者	年齢	Stage	術式	レジメン	放射線治療	初回治療からの経過
高柳ら[13]	55	IIIB	ATH, BSO, OM, 播種切除術	PTX, CBDCA, BEV	無	6ヶ月再発なし
高橋ら[14]	44	IIIA1 (ii)	ATH, BSO, OM, PEN, PAN, S状結腸切除術	PTX, CBDCA, BEV	無	15ヶ月再発なし
西田ら[15]	75	Ia	ATH, BSO, OM, PEN	PTX, CBDCA	無	18ヶ月再発なし
熊坂ら[16]	48	Ic	ATH, BSO, OM, PEN, PAN	CPT−11, CDDP	無	21ヶ月再発なし
今村ら[17]	30代	IIIc	ATH, BSO, OM, PEN	ETP, CDDP	無	8ヶ月再発なし
山本ら[18]	58	IV	ATH, BSO, OM, 播種切除術	CBDCA, ETP,PLD	有	28ヶ月で死亡
荻野[19]	53	III	ATH, BSO, OM	PTX, CBDCA	有	11ヶ月で死亡
池田ら[20]	49	IV	なし	なし	無	治療前に死亡
Kawasaki et al [21]	30	IB	ATH, BSO, OM, PEN, PAN, 虫垂切除術	TP, PVP, CBDCA	有	18ヶ月で死亡
Yin et al [22]	46	IIIC	ATH, BSO, OM	TC, ETP	無	7ヶ月で死亡
Ashrafganjoei et al [22]	77	IA	ATH, BSO	ETP, CDDP	無	2ヶ月で再発
Yoshida et al [23]	32	IIIA1 (ii)	ATH, BSO, OM, PEN, PAN, SDS	ETP, CDDP, CBDCA, PTX, BEV	有	24ヶ月で再発
Terada et al [24]	45	IIIC	ATH, BSO, OM	ETP, CDDP	有	4ヶ月で死亡
Rubio et al 25)	37	IIIC	ATH, BSO, OM, リンパ節生検	ETP, CDDP	無	1か月で再発
本症例	72	IIIC	組織採取のみ	CPT−11, CDDP	無	69ヶ月再発なし

CDDP 療法が、PS0−2 の 71 歳以上では ETP、CDDP 療法が推奨されている[26]。本症例は PS2 の 72 歳であったため ETP、CDDP 療法が推奨となっている。海外の文献からも ETP が有効である可能性は考えられたが、本邦では ETP が胚細胞性の卵巣癌にしか適応が認められておらず、倫理委員会の承認を得る時間的余裕もなかったこと、CPT−11、CDDP はいずれも卵巣癌に対して保険適応であること、PS0−2 の進行肺原発小細胞癌においては CPT−11、CDDP 療法が ETP、CDDP 療法に比べ優位に生存期間が延長すること[27]、CPT−11、CDDP 療法は婦人科においては年齢での制限はなく使用されていることから、CPT−11、CDDP 療法を選択し、毒性に注意しつつ施行した。本症例では手術による減量を行うことができなかったにも関わらず、初回治療から 6 クール施行後に腫瘍マーカーは陰性化し、腫瘍も縮小した。治療終了後も残存腫瘍は縮小傾向となり、初回治療開始から 69 ヶ月経過後も明らかな再発所見なく経過しており、CPT−11、CDDP 療法が卵巣小細胞癌肺型に対して有効である可能性が示唆された。

結　語

本症例では初回手術としては組織採取しか実施できなかったが、卵巣小細胞癌肺型の診断が得られたため、肺原発小細胞癌に準じて CPT−

11 と CDDP を選択し化学療法を行った。初回治療 69 ヶ月経過したが無増悪生存となっている。CPT-11、CDDP 療法が卵巣小細胞癌肺型に対して有効である可能性が示唆された。卵巣小細胞癌肺型は稀な疾患であるので、今後の症例の蓄積が期待される。

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) 日本産婦人科学会，日本病理学会．卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取り扱い規約　病理編　第1版．2016；53-54.
2) Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract. Semin Oncol 2007; 34: 57-63.
3) Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. Am J Surg Pathol 1994; 18: 1102-1106.
4) Senekjian EK, Weiser PA, Talerman A, et al. Vinblastine, cisplatin, cyclophosphamide, bleomycin, and etoposide in the treatment of small cell carcinoma of the ovary. Cancer 1989; 64: 1183-1187.
5) Harrison ML, Hoskins P, du Bois A, et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type-analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIG study. Gynecol Oncol 2006; 100: 233-238.
6) Eichhorn JH, Young RH, Scully RE. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. Am J Surg Pathol 1992; 16: 926-938.
7) K. Munstedt, R. Estel, T.Dreyer, et al. Small cell ovarian carcinomas – characterization of two rare tumor entities. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 698-704.
8) Omer Jamy, George Yaghmour, Felica Hare, et al. Population-based analysis of the clinical features of primary small cell carcinoma of the ovary. Anticancer Res 2015; 35: 3091-3096.
9) George Yaghmour, Philippe Prouet, Eric Wiedower, et al. Genomic alterations in neuroendocrine cancers of the ovary. 2016; 9 (1) : 52.
10) Van der Heijden HF, Heijdra YF. Extrapulmonary small cell carcinoma. South Med J 2005; 98 345-349.
11) Eichhorn JH, Young RH, Scully RE. Nonpulmonary small cell carcinomas of extragenital origin metastatic to the ovary. Cancer 1993; 71: 177-186.
12) Frazier SR, Kaplan PA, Loy TS. The pathology of extrapulmonary small cell carcinoma. Semin Oncol 2007; 34: 30-38.
13) 高柳裕子，金杉 優，仙波宏史ほか．高悪性度漿液性癌の成分を伴う卵巣小細胞癌肺型の1例．東海産婦誌　2018；67：535-540.
14) 高橋知昭，片山英人，市川英俊ほか．Pseudo-Meigs症候群を呈した卵巣小細胞癌肺型の1例．日婦腫瘍雑誌　2018；36：338-345.
15) 西田友美，水谷靖司，柏原麻子ほか．Ovarian fibromatosisに肺型卵巣小細胞癌を合併した1例．産婦の実際　2014；63：605-610.
16) 熊坂諒大，淵之上康平，谷口綾亮ほか．発生初期より観察された肺型卵巣小細胞癌の一例．青森臨産婦誌　2014；29：30-34.
17) 今村紘子，大石善丈，矢幡秀昭ほか．卵巣原発肺型小細胞癌の1例．診断病理　2013；30：158-162.
18) 山本真一，斎藤 理，長船綾子ほか．卵巣小細胞癌肺型の1例．臨婦産　2014；68：599-603.
19) 荻野大輔，梅澤幸一，椎橋文子ほか．SIADHを発症した卵巣小細胞癌の1例．長野赤十字病院誌　2005；19：35-39.
20) 池田芳紀，塚本裕久，勅使河原利哉ほか．卵巣小細胞がんに子宮類内膜癌を合併した重複癌の1例．東海産婦誌　2011; 48: 99-104.
21) Lei Yin, Jianning Li, Yunhai Wei, et al. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type with coexisting endometrial carcinoma in a breast cancer patient receiving tamoxifen. Medicine 2018; 97: 23.
22) Tahereh Ashrafganjoei, Ainaz Sourati, Mahdiss Mohamadianamiri. Neuroendocrine carcinoma

of the ovotestis: a case report and review of literatures. Int J Reprod Biomed 2016; 14(12): 783-786.

23) Yu Yoshida, Eisuke Kaneki, Masako Kijima et al. Two types of small cell carcinoma of the ovary: two typical case reports. Gynecol Oncol Rep. 2018; 25: 125-130.

24) Shuhei Terada, Takashi Suzuki, Akihiro Hasegawa, et al. The dytoreductive effect of radiotherapy for small cell ovarian carcinoma of the pulmonary type: a case report and review of the literature. Case Rep Obstet Gynecol 2018; 4383216.

25) Alejandro Rubio, Maolly Schuldt, Clara Chamorro et al. Ovarian small cell carcinoma of pulmonary type arising in mature cystic teratomas with metastases to the contralateral ovary. Int J Surg Pathol 2015; 23(5): 388-392.

26) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2018年版 第5版 2018；251-254.

27) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002; 346: 85-91.

マイクロ波子宮内膜アブレーション手術後に子宮体癌が判明した１例

A case of Endometrial Carcinoma found after microwave endometrial ablation

近藤好美 Yoshimi KONDO　小川慧子 Satoko OGAWA　倉本泰葉 Yasuha KURAMOTO
森亮介 Ryosuke MORI　保條説彦 Tatsuhiko HOJO

豊川市民病院　産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Toyokawa City Hospital

【概要】 マイクロ波子宮内膜アブレーション（microwave endometrial ablation:MEA）は、機能性過多月経や器質性過多月経に対して低侵襲で施行できる治療法である[1)]。MEA は子宮内膜を基底層に至るまで焼灼することができ、子宮出血に対して妊孕性温存が不要な場合の緊急止血としても施行される。今回我々は急性子宮出血に対して MEA を施行し、出血のコントロールはし得たものの術後に子宮体癌が判明した症例を経験した。症例は、48 歳女性、1 妊 1 産。過多月経、貧血で当院に紹介された。診察時多量の子宮出血を認め、術前に行った内膜組織診で悪性が否定されたため子宮出血に対して MEA を施行した。術中に行われた子宮内膜全面掻爬による病理組織診で子宮内膜癌と診断されたため、後日悪性腫瘍根治術を行い、子宮体癌ⅠA 期の診断に至った。

Key Words **:** *Endometrial Carcinoma, metrorrhagia, microwave endometrial ablation*

緒　言

機能性過多月経、あるいは器質性過多月経を改善するために子宮内膜をマイクロ波で破壊する処置が MEA である。MEA は子宮摘出術の代替治療法であり、適応を表 1 に示した[2)]。妊孕性温存の必要のない女性で、過多月経に対して保存療法が無効であり、外科的処置が必要であること、可及的に悪性腫瘍が否定されていること、子宮内腔の変形があったとしてもアプリケーターがすべての子宮内膜に容易に到達できると考えられること、筋層が 10mm 以上保たれていることなどがある。今回、急性の子宮出血に対して可及的に悪性腫瘍が否定されたため MEA を行い止血し得たが、術中に施行した子宮内膜全面掻爬による組織において類内膜癌を認め、子宮悪性腫瘍根治術を施行するに至った症例について報告する。

連絡先：
近藤　好美
豊川市民病院　産婦人科
〒 442-8561　愛知県豊川市八幡町野路 23 番地
TEL：0533-86-1111　FAX：0533-84-1111
E-mail：yoshimi.ko312@gmail.com

症　例

患　者：48 歳　女性　1 妊 1 産
主　訴：貧血、過多月経、
　　持続する不正性器出血
既往歴：小リンパ球性リンパ腫（寛解状態）
家族歴：特記すべき事項なし
現病歴：受診 1 年前より過多月経、過長月経を指摘されていた。3 か月前より貧血症状が出現し、前医受診し血液検査を施行され血色素量 5.0g/dl と高度の貧血を認め、当院に紹介された。

表1 MEA の適応

1. 過多月経のために子宮摘出術その他の外科的治療を考慮される女性。
2. 過多月経の制御のための保存的治療が無効な女性。
3. 妊孕性を温存する必要がない女性。
4. 妊孕性を温存する必要はないが、子宮摘出は回避したい女性。
5. 可及的に子宮内膜悪性腫瘍病変が除外できていること。
6. 子宮筋腫・子宮腺筋症のために子宮内腔が拡大・変形しているが、卵管角部、子宮底部を含めてすべての子宮内膜にアプリケーターが容易に到達できること。
7. 筋層の厚さが 10mm 未満の部分がないこと。
8. 子宮摘出術などの外科的治療のリスクが合併症などの諸条件により相当高いと考えられる女性。具体的には血液凝固不全あるいは血小板減少による過多月経・慢性腎不全による透析治療中の過多月経・抗凝固療法を行っており過多月経のために高度の貧血状態に陥っている女性・高齢女性で原因不明の子宮出血を制御できない場合などに MEA は適応できる。

治療および経過：経腟超音波エコー（図 1）で 27mm の不整のない子宮内膜肥厚を認めた。両側付属器に異常を認めずダグラス窩に少量の液体貯留を認めた。腟鏡診で外子宮口から多量の持続出血を認めたため、子宮内膜掻爬術を行った。子宮内腔 4 方向を掻爬し、凝血塊と内膜組織を得たため病理検査に提出した。掻爬後性器出血は減少したが中等量持続しており、連日鉄剤を投与し鉄欠乏性貧血に対する治療を

図1 経腟超音波エコー
子宮内膜は 27mm に肥厚していた。不整はみられなかった。

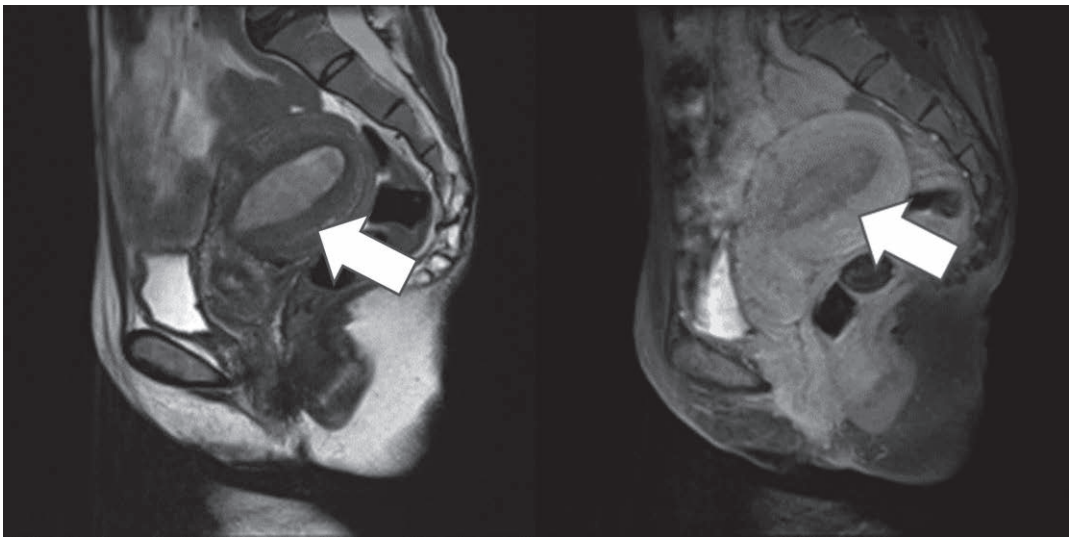


図2 骨盤 MRI 画像（左：T2 強調像　右：造影脂肪抑制 T1 強調像）
子宮内膜の肥厚を認めた（矢印）。子宮筋層は正常に保たれていた。

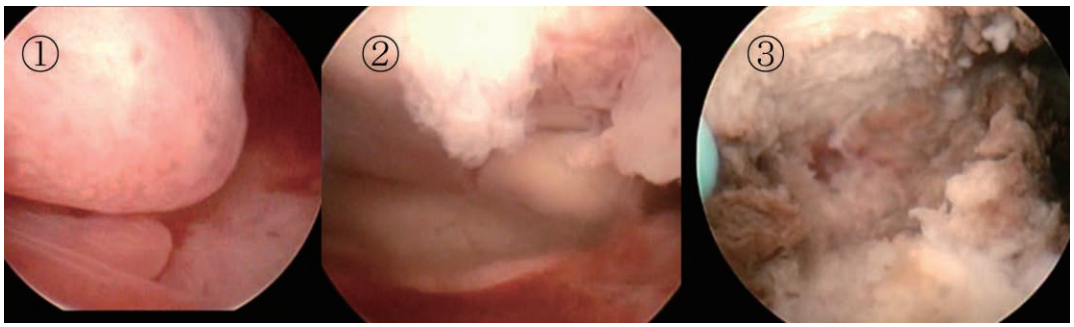


図 3 術中所見（子宮鏡）
子宮内膜増殖所見は認めたが、粘膜下病変は認めなかった（①,②）。焼灼後、子宮内腔は平坦になっていた（③）。

行った。なお、血液検査では凝固異常を認めなかった。骨盤 MRI（図 2）では T2 強調像で正常子宮内膜よりもやや低信号の内膜肥厚を認め、脂肪抑制造影 T1 強調像で内膜の増強効果は正常筋層に比べ低かった。子宮内膜肥厚に加え体部から頸部にかけて血腫を疑う所見を認めたが、子宮筋層は正常に保たれていた。拡散強調像では、子宮内腔は高信号を示しており、同部位は ADC で低信号であった。MRI 上は子宮内膜増殖症以上を疑う所見であったが、病理組織診の結果は異型のない子宮内膜増殖症であったため、子宮内膜アブレーション手術を予定した。

手術所見：砕石位で手術を開始した。ヘガール頸管拡張器 13 号まで頸管拡張を行った後、子宮鏡で子宮内を観察した。子宮内は、肥厚した内膜皺壁を認めたのみで粘膜下病変や腫瘤性病変は見られなかった（図 3）。次に内膜を経腹超音波ガイド下に全面掻爬し病理検査に提出した。掻爬後、2.45GHz マイクロターゼ電極を用いて、出力 70W、1 か所あたり 50 秒で計 6 箇所子宮内膜を焼灼した。焼灼後、子宮鏡で子宮内を観察し、子宮内腔全壁が均一に焼灼されているのを確認し手術終了とした。

術後、1 週間目の診察にて明らかに子宮出血は減少し、血性帯下程度の持続にとどまる程度であった。全面掻爬による子宮内膜の病理組織診の結果は、類内膜腺癌（grade2: G2）であった。MEA 前に撮影した造影 MRI の所見も併せ子宮体癌（推定ⅠA 期）と診断し追加検査を行った。造影 CT を施行したところ遠隔転移を疑う所見は認めなかったが、所属リンパ節を含む全身のリンパ節に多数の腫大を認めた。腫大したリンパ節に関しては、悪性リンパ腫を診断された 2 年前の画像所見と変化なく、既往にある悪性リンパ腫の影響が疑われた。患者の同意が得られたため子宮体がんに対し再手術を施行した。手術は、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術および骨盤リンパ節郭清を行った。

術後病理結果（図 4）：子宮内膜は大部分が基底層まで変性、壊死に陥っていた。子宮体部内腔の隆起性病変は大部分が変性・壊死に陥っていたが、一部に腫大核、淡好酸性胞体を有する円柱異型上皮細胞の不整管状、小乳頭状、癒合腺管状増殖が観察された。充実成分はほとん

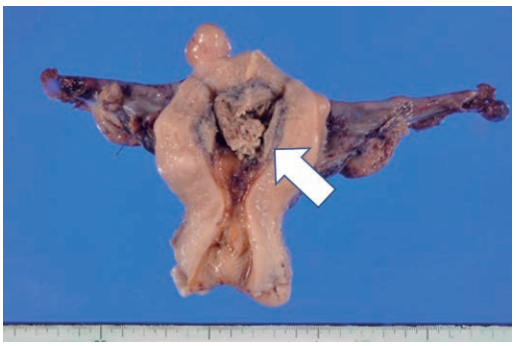


図 4 摘出標本（子宮、両側付属器）
MEA 施行時には見られなかった子宮内腔に隆起性病変を認めた（矢印）。

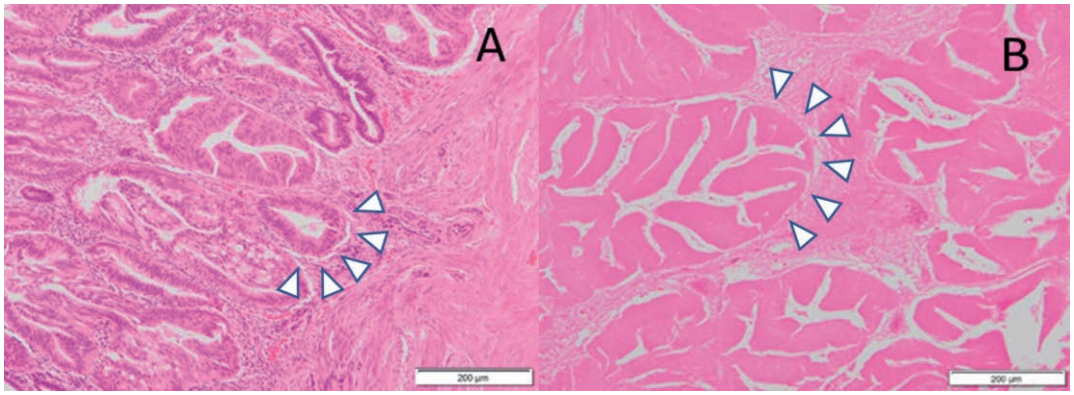


図 5　病理組織画像（HE 染色　scale bar=200 μ m）
A 隆起性病変部の筋層付近。筋層浸潤 1/2 以下の G2 相当の類内膜癌を認める（矢印）。B 隆起性病変部分。大部分が変性、壊死に陥っている。腫瘍腺管と思われる構造が見られ（矢印）、焼灼された腫瘍であると考えられる。

ど見られなかったが、部分的に核異型が目立ち、G2 相当の類内膜癌が考えられた。癌浸潤は筋層 1/2 未満であり、頸部間質浸潤はなく、リンパ管、静脈侵襲は明らかではなかった。領域リンパ節にがん転移はみられず、リンパ球、マクロファージなどを認め反応性による腫大と考えられた。卵巣・卵管には悪性はみられなかった。腹水洗浄細胞診は陽性であった。

術後経過良好で、術後 7 日目に退院となった。術後病期Ⅰ A 期で、再発リスク因子はすべて再発低リスク群に含まれており、術後は化学療法を行わずに経過観察をしているが現在再発や転移は認めていない。

考　察

今回、高度貧血をきたすほどの急性多量子宮出血に対して MEA にて止血を試みた一例を経験した。術前の子宮内膜組織診では内膜癌は否定的であったが、MEA 施行時に同時に施行した全身麻酔下での子宮内膜全面掻爬により子宮体癌の診断に至った。子宮内膜細胞診は偽陰性率が 13% との報告[3]があり精度は高くなく、子宮内膜組織診を行ったとしても全面掻爬は困難であるため小さな病変は見逃されやすく一般的な正診率は約 70 ～ 80% とされている。細胞診や組織診に加えて画像診断などを併用し、繰り返し検査を行うことで診断の精度は 90% 近くまで上昇するといわれているが、本症例のような緊急を要する症例に対しては繰り返し検査を行う猶予はない。緊急止血のため MEA を予定する場合、術前検査で内膜癌が可及的に否定されていても、小さな病変を見逃している可能性があるため MEA 施行前に子宮内膜全面掻爬による組織診断を行うことは肝要である。

Sharp N[4]らは、89 歳女性の子宮体癌による子宮出血に対して MEA を施行し、止血し得た例を報告している。また、辻[5]らは、子宮筋腫による子宮出血に対し MEA を行い、子宮出血は止血し得たが術後内膜癌が認められたという報告をしており、内膜癌存在下での MEA 施行例は少なからず報告されている[6]。

本症例は、子宮体癌を背景とする子宮出血に対して MEA を施行し、出血のコントロールが得られた一例である。術後摘出標本の病理結果では、大部分の子宮内膜がアブレーションによると推察される変性を示していたが、一部分は変性せず残っていた。金岡らの基礎研究で、70W50 秒であれば子宮内膜 7 ～ 8mm は十分焼灼されることが証明されているため、今回アブレーション不良があったのは一部の子宮内膜が過度に肥厚していたことに加え、同部位が子宮底部にあったことが原因のうちの一つであると

考えられる。Sharp N[7] らの報告では、MEA後に子宮摘出した23例中11例において卵管角部や子宮底部に子宮内膜が残存しており、アプリケーターが到達しにくい部分でのアブレーション不足が示唆される。内膜癌の治療としてMEAが有用であったとする報告もあるが、本症例においてはMEAが治療としてではなく内膜癌による出血のコントロールに有用である可能性が示唆された。病理診断においても、焼灼され変性した組織の上に癌細胞が増殖する像が見られ、MEAによる焼灼後に内膜癌が増殖した可能性が示唆され、本症例ではMEAは止血には有用であっても癌の治療としては十分でなかったと考えられた。現在、悪性疾患による子宮出血に対してMEAの適応はないが、今後悪性腫瘍による大量出血に対する緊急止血術として症例を限定すればMEAの適応を広げられる可能性があると考えられた。ただし、本症例では術後病期ⅠA期であるにも関わらず腹水細胞診陽性であり、MEA施行前後に子宮内を観察する際にウロマチックを還流させたことで、経卵管的に腹腔内にがん細胞が散布されてしまった可能性がある。また、本症例では脈管侵襲を認めなかったが、悪性腫瘍に対するMEAの使用により、子宮内膜や腫瘍血管の破綻に加え腫瘍の熱膨張により腫瘍細胞が脈管へ浸潤し転移を促進させてしまう可能性もあり得る。従って、術前に悪性が完全に否定できていない症例に対してMEAを施行する際、子宮内の観察時に頸管拡張を十分行うなどして灌流圧が上がりすぎないように工夫することや、子宮ファイバースコープの使用について検討の余地がある。本症例において、子宮出血に対する緊急止血の方法としてMEAが有用である可能性が示唆されたが、悪性腫瘍への適応拡大に関しては現時点では極めて慎重な検討が必要である。

結　語

高度の貧血を伴う子宮出血に対してMEAを施行し止血効果が得られ貧血が改善された。子宮内膜組織診により術後内膜癌であることが判明した。MEA施行の時は、可能な限り同時に子宮内膜全面掻爬を併せて行うことが肝要である。また、MEAは悪性腫瘍による子宮出血に対する緊急止血術として有用である可能性が示唆された。

参考文献

1) 後藤崇人，完山紘平，保條説彦，他．当院におけるマイクロ波子宮内膜アブレーションの検討（月経発来症例からみた治療の留意点） 東海産婦人科学会誌 2018；55：253-257
2) 金岡 靖，石川雅彦，浅川恭行，他．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（http//www.alfresa-pharma.co.jp/microtaze/MEAguideline2012.pdf）
3) 篠原道興．子宮体癌検診の精度管理に関する研究－細胞診と組織診併用の成績から－．J.jpn.Soc. Cytol. 1994；33（3）：489-494
4) Sharp N et al. Successful microwave ablation of endometrial carcinoma. BJOG. 2002; 109（12）: 1410-1412
5) 辻 義之，伊藤宏一，野坂舞子，他．偶発的にMEA治療を行った子宮内膜癌の症例. J.Microwave Surg. 2014；32（2）：19-23
6) 柿沼 薫，柿沼敏行，田川実紀，他．マイクロ波子宮内膜アブレーション（MEA）治療を行った際に偶発的に発見された子宮悪性腫瘍症例．日本女性医学学会雑誌 2017；25：171
7) Sharp N et al.：Microwave endometrial ablation: prospective study covering 4 years' experience of over 300 patients. Alternative to Hysterectomy: Proceeding of the World Congress on Alternative to Hysterectomy 2000: 183-186

癌性髄膜炎として再発した卵巣粘液性癌の１例

A case of ovarian mucinous adenocarcinoma recurred as carcinomatous meningitis

齋藤 舞 Mai SAITO
菅沼貴康 Takayasu SUGANUMA
板東眞有子 Mayuko BANDO
黒田啓太 Keita KURODA
松井真実 Mami MATSUI
花谷茉也 Maya HANATANI
片山高明 Komei KATAYAMA
中村拓斗 Takuto NAKAMURA
廣渡平輔 Heisuke HIROWATARI
傍島綾 Aya SOBAJIMA
藤木宏美 Hiromi FUJIKI
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】 癌性髄膜炎の発生頻度は、転移性脳腫瘍の 2.8 ～ 5% に認められると報告されている[1) 2)]。なかでも、卵巣癌による癌性髄膜炎は、きわめて稀である。今回、我々は癌性髄膜炎として再発した卵巣癌の１例を経験したため報告する。

症例は 39 歳の女性。0 妊。既往歴に特筆すべきことなし。骨盤内腫瘍にて紹介受診。X 年 3 月に左付属器切除施行。病理組織診断は Mucinous adenocarcinoma で、X 年 4 月に子宮全摘術、右付属器切除術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術、大網切除術、虫垂切除術が施行された。病理組織所見で傍大動脈リンパ節等に転移認め、病期は FIGO3c 期（pT3aN1M0）と診断された。術後化学療法を 6 コース施行された後、X 年 9 月に CR と判断され、以後は維持化学療法のみが施行されていた。その後の CT で再発所見は認められなかったが X ＋ 1 年 4 月より頭痛を訴えられるようになり、X ＋ 1 年 7 月に激しい嘔吐、頭痛の悪化を訴えられたため、入院管理となった。入院時の頭部 MRI で髄膜炎を疑う所見が認められたため髄液検査施行。髄液検査で頭蓋内圧の著名な亢進認め、2 回目の髄液細胞診で陽性となり、癌性髄膜炎と診断された。SIADH を併発し、全身状態も急速に悪化したため、化学療法は選択せず、全脳、全脊髄照射（30Gy）が施行された。嘔吐、頭痛は放射線治療中に改善し、以後 JCS Ⅱ -10 程度の意識状態のまま、現在まで約 12 週間経過している。

癌性髄膜炎の予後は極めて不良とされるが、卵巣癌での報告例は非常に少なく、若干の文献的考察をふまえ報告する。

Key Words **:** *Ovarian cancer, carcinomatous meningitis*

連絡先：
齋藤 舞
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：mai.mai.5123.5123@gmail.com

緒 言

日本における転移性脳腫瘍の原発巣として多いのは肺 , 乳腺 , 胃などであり , 卵巣原発は 1% 以下とされている[3)]。癌性髄膜炎では頭蓋内転移の 2.8 ～ 5% 程度の頻度であり、卵巣原発の

転移性癌性髄膜炎はよりいっそう稀なものである[1) 2)]。わが国でも全身状態や脳神経症状の悪化によって治療が不可能という症例報告が多く、予後は極めて不良である[4) – 6)]。今回われわれは、手術、化学療法にて一旦寛解となるも、癌性髄膜炎にて再発した卵巣粘液性癌の症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症　例

年　齢：39 歳
月経歴：周期 28 日、整
妊娠・分娩歴：なし
既往歴：なし
内服歴：特記事項なし
主　訴：腹部膨満感　下腿浮腫

現病歴：X 年 3 月、腹部膨満感および下腿浮腫にて近医受診。腹部超音波検査で骨盤内腫瘍認め、当院産婦人科へ紹介となった。CT（図 1）および MRI（図 2）にて左卵巣腫瘍が認められた。腫瘍マーカーは、CA125 が 92.8IU/ml、CA19–9 が 4597IU/ml と高値であったがその他

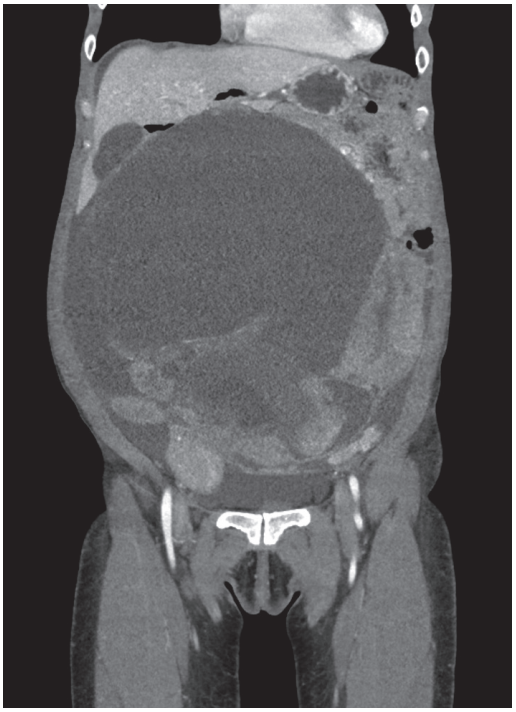


図 1　初診時の腹部造影 CT
25cm 大の内部不均一な左卵巣腫瘍を認める。

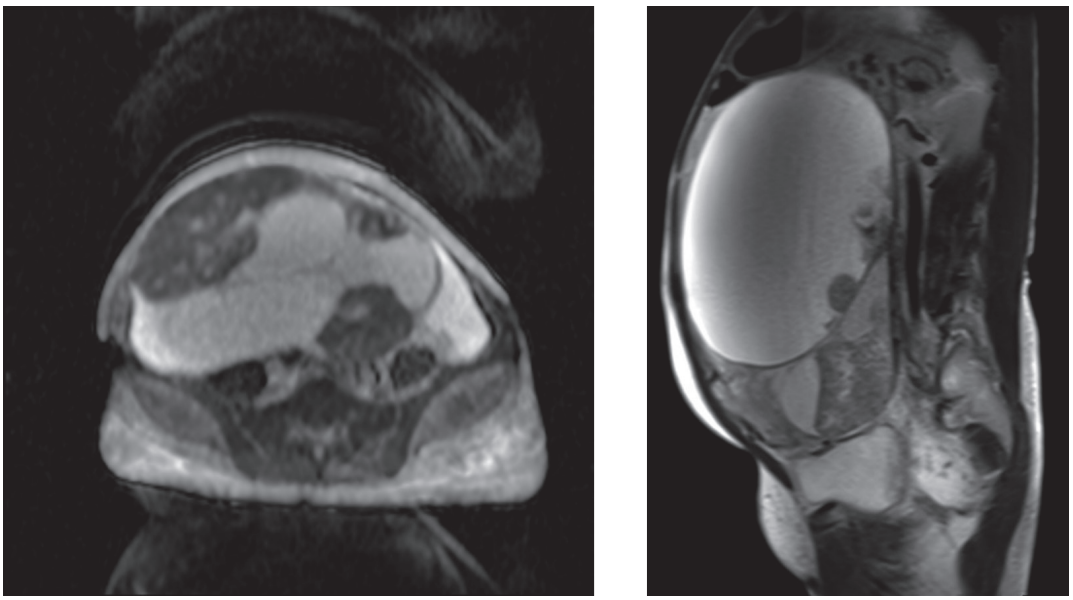


図 2　初診時の子宮卵巣 MRI（左：拡散強調像　右：T2 強調像）
25cm 大の多房性嚢胞性腫瘤を認める。T2 強調像で中等度高信号を示し、拡散強調像で拡散制限を示す部分もみられる。

の検査では異常は認められなかった。

入院後の経過：X 年 3 月、腹部膨満が強く、先に左付属器切除のみ施行された。病理組織診断は Mucinous adenocarcinoma であったため、X 年 4 月に再度開腹し腹式単純子宮全摘術、右附属器摘出術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術、大網切除および虫垂切除術が施行された。術後の病理組織学的検査では、右付属器、子宮、大網、虫垂には腺癌は認めず、左傍大動脈リンパ節及び左仙骨リンパ節に粘液性癌の転移が認め、卵巣粘液性癌 FIGO Ⅲ c 期（pT3aN1M0）と診断された。

1 回目の術中所見：下腹部正中切開にて開腹。腹水は中等量認められた。左卵巣は 25cm 程度に腫大し、一部表面の破綻も確認された。（図 3）

病理組織学的所見（図 4）：左卵巣には、嚢胞状成分と充実性領域の一部で、含粘液円柱状異形上皮が嚢胞を形成して増殖する境界悪性粘液性腫瘍～粘液性癌像を認めた。また粘液性腫瘍を構成する嚢胞間の間質と充実性領域の大部分で、印環細胞型の腫瘍細胞増殖が混在する低分化な粘液性癌による充実胞巣状あるいはびまん性増殖像を認めた。

図 3 左卵巣腫瘍
25cm の腫瘍内には嚢胞部分と充実部分を認める。

2 回目の術中所見：再度下腹部正中切開にて開腹。右卵巣の腫大はなかったが虫垂との癒着が認められた。腹腔内に明らかな播種は認めず、優位に腫大したリンパ節も認められなかった。

術後経過：パクリタキセル＋カルボプラチン＋ベバシズマブ（TC ＋ Bev）療法（パクリタキセル 240mg、カルボプラチン 580mg　ベバシズマブ 740mg）が施行され、6 コース終了時点で CT 上明らかな再発徴候がなく、CA125、CA19–9 はともに正常値を維持していたため、X ＋ 1 年 1 月以後は Bev での維持化学療法を継続、同年 4 月の CT でも再発所見は認められなかった。

X ＋ 1 年 6 月より軽度頭痛出現、頭部 MRI で異常所見なく、NSAIDs 投与で経過観察として維持化学療法が継続された。X ＋ 1 年 7 月に悪心、食欲不振が出現したが、胸腹部 CT にて異常は認められなかった。しかし 1 週間後に強い頭痛及び吐き気が出現したため、再度頭部 MRI（図 5）を施行した結果、髄膜の異常造影像が認められ、髄膜炎を疑い入院管理となった。画像上脳実質内への転移は明らかではな

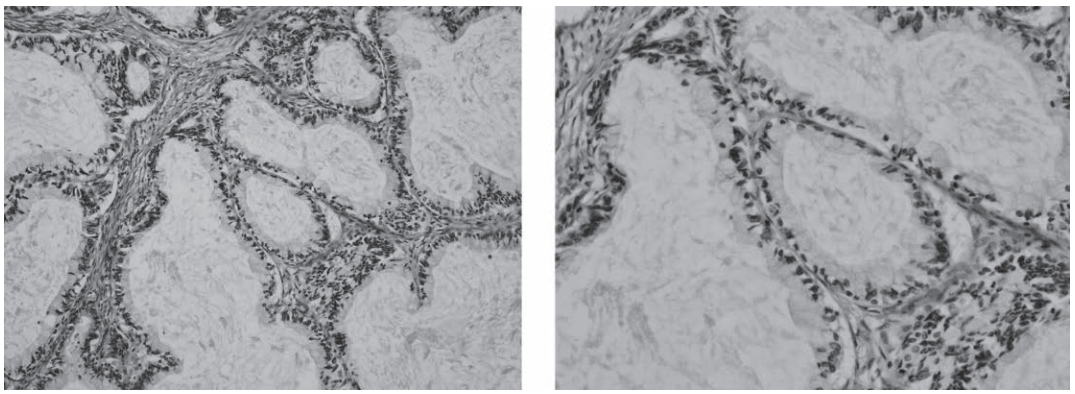


図 4 左付属器切除時の病理所見（HE 染色　左 100 ×、右 400 ×）
粘液円柱状異形上皮が大小の嚢胞を形成して増殖する粘液性癌を認める。

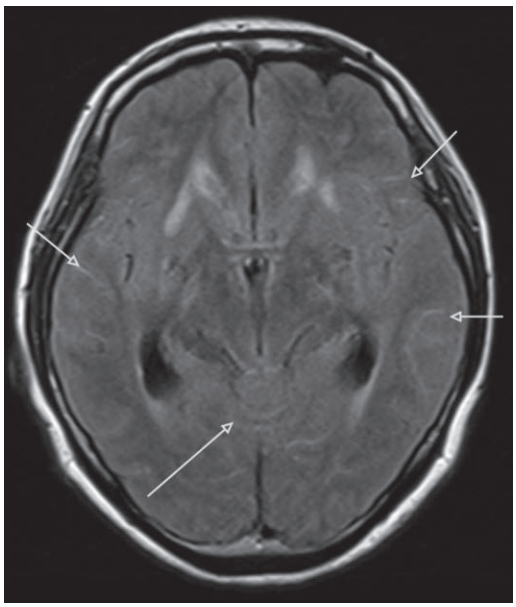


図5　頭部 MRI
flair にて脳溝を中心とするびまん性の高信号域（矢印）を認める。

く、アセリオ及びノバミンで症状コントロールしながら各種髄膜炎の原因検索が行われた。腰椎穿刺を行なったところ、脳脊髄液圧の著明な上昇（260mmH20 以上）・グルコース濃度の低下（33mg/dL）を認めたが髄液細胞診にて明らかな癌細胞は確認されなかった。2 回目の髄液細胞診にて腺癌細胞を認め、癌性髄膜炎と診断された。入院後 1 週間すると視力低下に続いて、意識消失を伴う痙攣発作が出現し、検査所見で低ナトリウム血症、低浸透圧血症、高張尿、ナトリウム利尿（表 1）が認められた。SIADH の診断で電解質補正および抗痙攣剤（イーケプラ）を投与開始された。頭痛、吐き気の改善目的で放射線科に放射線治療を依頼し X ＋ 1 年 8 月より全脳・全脊髄照射を開始、X ＋ 1 年 9 月まで 30Gy/20fr で照射が施行された。

表 1　SIADH 発症時の血液検査所見

血清ナトリウム濃度（ mEq/L）	129
血漿浸透圧　（mOsm/kg）	266
尿浸透圧　（mOsm/kg）	931
尿中ナトリウム濃度	103
血清クレアチニン　（mg/dl）	0.34

髄液細胞診所見（図 6）：顆粒状の核クロマチン構造を容れる類円形偏在腫大核とライトグリーン好染の細胞質からなる異形細胞を認めた。

放射線治療後の経過：NSAIDs、制吐剤、抗痙攣剤は中止としたが、痙攣発作および吐き気

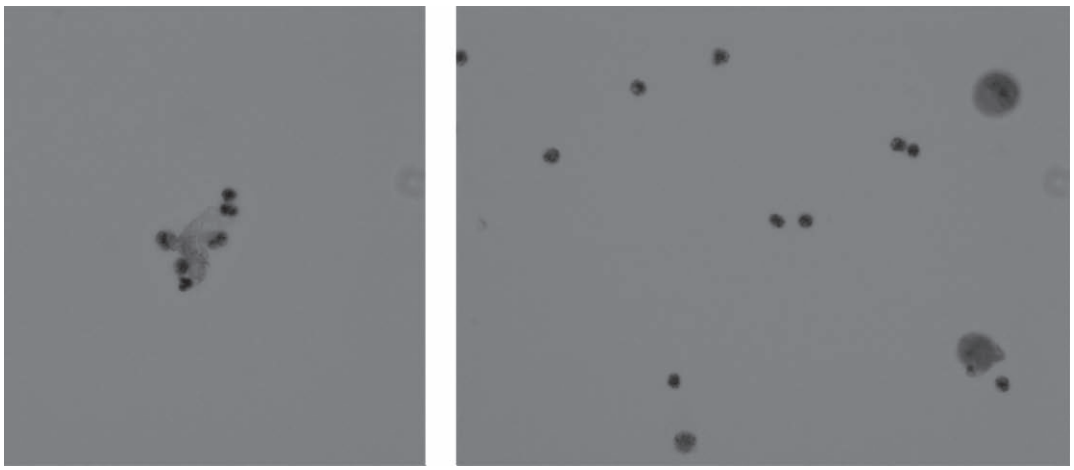


図6　髄液細胞診所見（パパニコロウ染色　400 ×）
パパニコロウ染色にて顆粒状の核クロマチン構造を容れる類円形偏在腫大核とライトグリーンの細胞質からなる異形細胞を認める。

は再発しなかった。JCS Ⅱ -10 程度の意識状態ではあったが、全身状態としては安定していたため放射線治療終了より 2 週間後に療養型病院に転院となった。現在放射線治療終了から 12 週間となるが、頭痛、吐き気は再燃していない。

考　察

癌性髄膜炎は、脳に腫瘍を形成することなく、髄液内あるいは軟髄膜に癌細胞のび慢性の増殖を認める状態を表すが、これは脳実質への腫瘤を形成する転移と合併することも多い。そして癌性髄膜炎は全転移性脳腫瘍の 2.8 ～ 5% に認められると報告されている[1) 2)]。症状は非常に多様であり、髄膜に播種した腫瘍細胞が髄膜を直接刺激して生じる症状以外にも、脳室の壁である脳室上や、脳内血管周囲を通じて腫瘍細胞が脳実質内に浸潤するために出現する症状、及び腫瘍細胞が髄膜腔を通る脳神経へ浸潤して出現する脳神経症状などが報告されている[7)]。癌性髄膜炎を起こす固形癌の頻度は、胃癌 35 ～ 55%、肺癌 25 ～ 30%、乳癌 10 ～ 35% と報告されている[1)]。CT、MRI 等の放射線画像や髄液穿刺を実施することにより診断をつけるという診断方法が一般的とされる[7)]。画像上の特徴は、(1) 脳溝 - 脳槽、脳質上衣 - 上衣下、不整なテントの増強効果 (2) 脳槽、脳溝の閉塞、(3) くも膜や脳室周囲の結節性の造影効果、(4) 交通性水頭症などがあるが[8)]、頭部造影 MRI 検査でも初回の細胞診でも異常を認めず診断に難渋するという報告も散見される[9) 10)]。

頭蓋内転移性腫瘍の原発巣は肺、乳腺、胃の順に多く、卵巣原発は 1% 以下であるが、中枢神経系への転移の中でも脳実質への転移がほとんどであり、本例のような癌性髄膜炎併発の卵巣癌症例は非常に稀である。組織型は adenocarcinoma が多いとされる[11)]。

卵巣癌の中枢神経系への転移は 1970 年代の報告では 1% 程度であったが[12)]、現在では 5 - 10% 程度に増加しており、これは化学療法の進歩により生存期間も延長したためではないかという意見が散見される[13) 14)]、今後は本症例のような報告も徐々に増え、情報の蓄積も期待できると考える。

癌性髄膜炎の症状としては、一般的には脳圧亢進や発熱による頭痛、悪心嘔吐、項部硬直や Kernig 徴候などの髄膜刺激症状、脳神経症状から始まり、脳炎などの重度の脳障害合併例では、けいれん、意識障害などを認めるが[15) - 17)]、初発症状が食欲不振のみという典型的ではない症状を呈する例もあり、例えば化学療法の副作用などと鑑別困難という報告もある[18)]。

本症例は 1 か月間の不定期な頭痛に続いて悪心を呈するという経過であったが、本邦では神経症状により癌性髄膜炎が発見されるという報告が散見された[4) 19) 21)]。

今回、頭部 MRI では flair において脳溝を中心に高信号域を示し、目立った変化があった（図 5）が、癌性髄膜炎の診断において画像診断のみでは不十分で、髄液細胞診が重要な位置を占めている。髄液細胞診で癌細胞を認めることで確定診断とされる。腰椎穿刺の特異度は 100% であるが、陽性率はそれほど高くない。1 回の穿刺での髄液細胞診陽性率は 50~70% と言われており、2 回の穿刺で 80%、3 回の穿刺では 90% と上昇する[21)] ため、少なくとも 2 回以上の穿刺を推奨する報告もあり[22)]、本症例でも 1 回目が陰性であったため 2 回の穿刺を行った。髄液細胞診中に癌細胞が検出されない場合、髄液所見が診断の補助として有用であると言われており、①髄腔内圧 150mmHg 以上、②髄液内白血球細胞数 5 個 /μl 以上、③髄液内タンパク量 50mg/dl 以上、④髄液内糖質量 40mg/dl 未満、といった髄液所見が認められれば癌性髄膜炎の可能性が高いと言われている[23)]。

本症例の髄液細胞のパパニコロウ染色像では、核の大小不同、核形の不正、核内に著明な核小体がみられ、ライトグリーン好染の細胞質からなる異型細胞、及び腺癌に特徴的な類円形偏在腫大核が認められた。一般的に髄液細胞診では細胞数は少ないが腺癌細胞はその大きさと上皮性結合性の存在によって鑑別可能であった。今回の腺癌細胞は開腹手術時に得られた腹水細胞診における所見ときわめて類似していることから卵巣癌からの癌性髄膜炎が強く疑われた。

癌性髄膜炎の治療としては、抗癌剤の髄腔内注入、全脳全脊髄照射、除圧目的の脳室ドレナージ術、脳圧亢進や神経症状の改善目的でのステロイド投与などが行われている。髄腔内注入に使用できる抗癌剤は methotrexate（MTX）、cytosine arabinoside（Ara-C）、thiophospheramide（thio-TEPA）の3種が本邦の保険適応であるが、卵巣癌を含め固形癌に対しては信頼度の高いエビデンスに乏しく、注入する場合も白質脳症や感染といった合併症も起こりえることを念頭に置かなければならない。全身化学療法に関しては、プラチナ製剤は脳血液関門があるため髄液中には血清中の4%以下しか移行しない[5]とされており、さらに本症例のように癌性髄膜炎発症時にはPS低下となっていることが多く、報告は少ない。しかし化学療法により4ヶ月生存した例の報告もある[24]。水頭症への外科的ドレナージは頭痛や悪心といった脳圧亢進症状を緩和できる可能性があり、症状によっては検討すべき治療である。全身状態不良の症例ではステロイド、グリセオールなどで脳圧降下し、緩和的治療を行う場合も多く、症状や患者の全身状態に応じて各治療を検討すべきと考える。

本症例では診断がついた時点での全身状態が不良であり、全脳全脊髄照射のみを行なった。卵巣癌に限らず、固形癌の中枢神経系への転移例の予後はきわめて悪く、経過が比較的急速で、今回確認できたほとんどの報告でも発症からおおよそ4-8週間以内で死亡している。本症例も入院翌日にはコントロール困難な頭痛と吐き気で、会話も困難な状態となり、1週間後には視覚障害が出て、入院10日目には痙攣発作を発症した。しかし放射線治療が半ばを過ぎるころには頭痛、吐き気は改善傾向となり、放射線治療終了時点には軽度の意識障害と視覚障害は残ったものの、頭痛と吐き気の症状はほぼ消失した。放射線治療により完全緩解をみた症例報告もあり[8]、QOLの向上含め、全脳全脊髄照射は一定の効果を認める場合があり、全身状態によっては数ヶ月の生存も可能であると考えられた。

本症例から、卵巣癌による癌性髄膜炎では、PS不良であっても診断がついた時点から積極的に早期治療を開始することによりQOLを維持し、一定期間の効果が期待できる症例が存在することが示された。

結　語

癌性髄膜炎として再発した卵巣癌の1例を経験した。腫瘍マーカーや画像検査だけでは診断困難であり、髄液細胞診行い診断がついた。診断後は患者のPSが低下していると積極的治療は困難となる．神経症状の進行やPSの低下を認める前に早期診断、早期治療を行うことが望まれるため、進行癌での長期治療過程などでは、臨床神経症状の変化から本疾患が疑われる場合は造影MRI、髄液検査、髄液細胞診を積極的に施行し、可能な限り早期診断が必要と考える。また、今回強い頭痛、吐き気等の症状のコントロールに苦慮したが、放射線治療は症状緩和に大変有効であった。

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) 野村和弘．転移性脳腫瘍の疫学．脳神経外科ジャーナル　2003；12：323-329
2) Dauplat, J., Nieberg, R.K., Hacker, N.F. Central nervous system metastasis in epithelial ovarian carcinoma. Cancer 1987; 60: 2559-2562
3) 佐野圭司．脳腫瘍．日本臨床　1983；41：1260-1272
4) 松尾 環．癌性髄膜炎に至った卵巣癌Ⅳ期の1例．現代産婦人科　2007；56：119-121
5) Toru Hasegawa. Carcinomatous Meningitis Associated with Ovarian Cancer Complicated by SIADH. Jpn J Cancer Chemother 2010; 37; 739-742
6) 加藤慶子．癌性髄膜炎を発症した卵巣癌の1症例．産科と婦人科　2004；113：385
7) 堀田勝幸．がん性髄膜炎．癌と化学療法　2011；38：515-517

8) Chamberlain, M.C., Sandy, A.D., Press, G.A. Leptomeningeal metastasis: A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. Neurology 1990; 40: 435-438
9) 渡辺恭孝．頭痛・精神症状で発症し，診断に苦慮した肺腺癌原発癌性髄膜炎の1剖検例．THE LUNG perspectives 2012；20：106-111
10) Delord, J.P., Fizazi, K., el Hajj, et al. Isolated leptomeningeal metastasis from ovarian carcinoma: an unusual eve. Eur J Cancer. 1998; 34: 758-9
11) Dauplat, J., Nieberg, R.K., Hacker, N.F. Central nervous system metastasis in epithelial ovarian carcinoma. Cancer 1987; 60: 2559-2562
12) Mayer, R.J., Berkowitz, R.S., Griffiths. C.T. Central nervous system involvement by ovarian carcinoma: a complication of prolonged survival with metastatic disease. Cancer 1978; 41:776-783
13) Ross, W.M., Carmichael, J.A., Shelley, W.E. Advanced carcinoma of the ovary with central nervous system relapse. Gynecol. Oncol. 1988; 30: 398-406
14) Stein, M., Steiner, M., Ben-Schachar, M., et al. Leptomeningeal involvement by epithelial ovarian carcinoma: A case report. Gynecol. Oncol. 1987; 27: 241-245
15) 中川秀光，村澤 明，中島 伸ほか．癌性髄膜炎の検討．脳外 1992；20：31-37
16) Rubins JB, Guzman-Paz MJ. Prostatic meningeal carcinomatosis presenting as delirium tremens. Postgrad Med J 1997; 73: 802-810
17) Matsui H, Terahata N, Kanamori M. Diffuse spinal leptomeningeal metastases from prostatic cancer : a case report. Int Orthop 1995; 19: 315-318
18) 須藤淳子，本村泰雄，栗本太嗣ほか．肺癌における癌性髄膜炎の検討．日呼吸会誌 2006；44：795-799
19) 吉野百合子，山下真紀子，中山真人ほか．神経症状により癌性髄膜炎が発見された卵巣癌の1例．産婦埼玉会誌 2003；33：69-74
20) 廣田佳子，村田博久，穴井孝信ほか．癌性髄膜炎を併発した卵巣癌の1症例．産婦会誌1992；44：373-375
21) Cante D, Franco P, Sciacero P, et al. Leptomeningeal metastasis from prostate cancer. Tumori 2013; 99: 6-10
22) Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer : minimizing false-negative results. Cancer 1998; 82: 733-739
23) Orphanos G, Ardavanis A. Leptomeningeal metastases from prostate cancer : an emerging clinical conundrum. Clin Exp Metastasis 2010; 27: 19-23
24) Watanabe A. The benefit of chemotherapy in a patient with multiple brain metastasis and meningitis carcinomatosis from ovarian cancer. Lnt J Clin Oncol 2005; 10: 69-7

術後化学療法中に薬剤性大動脈炎を発症した子宮体癌の１例

Uterine corpus cancer with drug-induced arteritis emerged during adjuvant chemotherapy: a case report

三谷 武司[1)] Takeji MITANI
鳥居 裕[1)] Yutaka TORII
芦原 このみ[2)] Konomi ASHIHARA
溝上 和加[1)] Waka MIZOKAMI
大谷 清香[1)] Sayaka OTANI
市川 亮子[1)] Ryoko ICHIKAWA
野村 弘行[1)] Hiroyuki NOMURA
藤井 多久磨[1)] Takuma FUJII

藤田医科大学医学部 産婦人科[1)]，同 リウマチ感染症内科[2)]
[1)] Depatment of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University School of Medicine
[2)] Section of Rheumatology and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine

【概要】 薬剤性大動脈炎は G-CSF（granulocyte-colony stimulating factor）製剤や抗悪性腫瘍剤などの投与後に発症することがあるが、その報告は少ない。今回我々は G-CSF 製剤またはプラチナ製剤に起因すると思われる薬剤性大動脈炎の一例を経験したので報告する。
症例は 64 歳、2 妊 2 産、特記すべき既往歴なし。子宮体癌 FIGO Ⅱ期の術前診断で腹式拡大子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術、大網部分切除術を行った。術後の病理診断は類内膜癌 Grade2、pT2N1M0 であったため、術後補助化学療法として adriamycin+cisplatin 療法（G-CSF として pegfilgrastim 併用）を行った。1 サイクル目投与後 18 日目より感冒症状を伴わない 39 度台の発熱が持続し、CRP の上昇を認めたため熱源検索として胸腹部造影 CT 検査を行ったところ、遠位大動脈弓部から右鎖骨下動脈に動脈壁に沿った軟部影を認めた。また血管炎マーカーである Pentraxin3 が 37ng/ml（0.7-5.4ng/ml）と上昇を認めたことから大動脈炎の発症を疑った。血液検査で血液培養は陰性で結核や梅毒、真菌およびウイルスなどの感染症を積極的に疑う所見は認めず、また特異的な自己抗体の上昇所見なく自己免疫疾患も原因として否定的であり、頭部 MRI 検査や頚部超音波検査でも血管奇形は認めなかったことから、薬剤性大動脈炎が最も疑われた。化学療法を中止し入院管理で慎重に経過観察を行っていたところ自然に解熱し、ステロイド剤などの治療を行うことなく CRP も徐々に低下、陰性化した。初回化学療法から 6 週間後の造影 CT 検査で動脈壁に沿った軟部影は縮小を認め、患者と家族へ相談の上、その後の化学療法は行わず経過観察とした。
G-CSF 製剤または cisplatin が原因と考えられる薬剤性大動脈炎の一例を経験した。薬剤性大動脈炎は解離性大動脈瘤などの致死的病態を呈することもあるため、その対応には十分な注意が必要である。

連絡先：
三谷 武司
藤田医科大学医学部 産婦人科
〒 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：takeji.mitani@fujita-hu.ac.jp

Key Words **:** *arteritis, uterine corpus cancer, G-CSF, cisplatin, adjuvant chemotherapy*

緒　言

薬剤性大動脈炎は G-CSF 製剤や抗悪性腫瘍剤の投与が誘因になると考えられているが、非常に稀な病態であり症例報告数は少ない。我々は G-CSF 製剤または抗悪性腫瘍剤によって引き起こされたと思われる薬剤性大動脈炎の一例を経験したので報告する。

症　例

症例は 64 歳、2 妊 2 産、特記すべき既往歴、家族歴、アレルギー歴なし。褐色帯下を主訴に前医を受診し、子宮留膿症を認め子宮内膜細胞診で腺癌と判定されたため精査加療目的に当院へ紹介受診となった。当院での精査の結果、子宮体癌Ⅱ期、類内膜癌 Grade1 の術前診断で腹式拡大子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術、大網部分切除術を施行した（図 1）。術後病理検査で類内膜癌 Grade2、体部筋層浸潤全層、頸部間質浸潤あり、右総腸骨、右外腸骨、両側閉鎖リンパ節に転移を認め、FIGO Ⅲ C1 期、pT2N1M0 と診断した。術後再発高リスク群のため、adriamycin+cisplatin 併用化学療法（ADM50mg/m^2+CDDP50mg/m^2, d1, q3wks）を行う方針とした。術後 33 日目に 1 サイクル目を施行し、G-CSF として pegfilgrastim を使用した後、重篤な有害事象なく経過していたが、2 サイクル目投与のために入院した際に 39 度台の発熱と白血球数および CRP の上昇を認めた（表 1）。臨床症状に乏しく熱源検索のために胸腹部造影 CT 検査を撮影したところ、遠位大動脈弓部から右鎖骨下動脈近位にかけて動脈壁の軟部影増強を認めた（図 2）。PET-CT 検査で

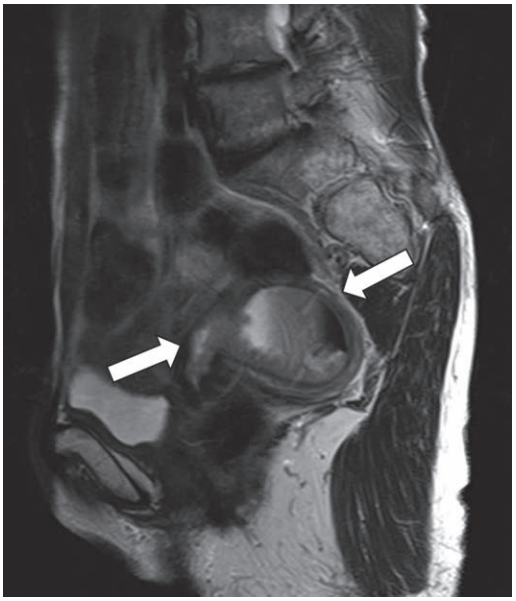


図 1　骨盤部造影 MRI 検査　T2 強調矢状断像
子宮腔内に子宮体部筋層 1/2 以上、かつ頸部筋層浸潤を伴う腫瘍を認める（矢印）。

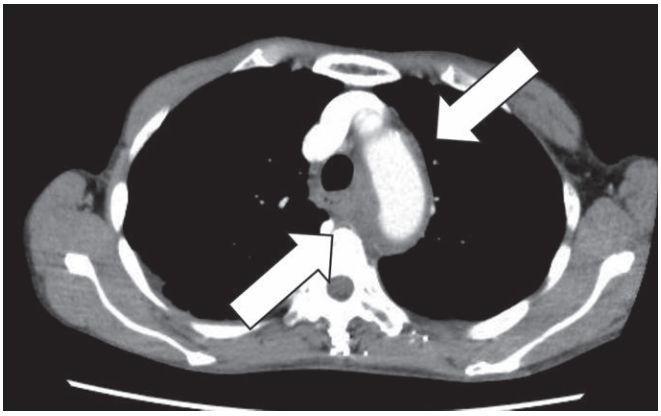


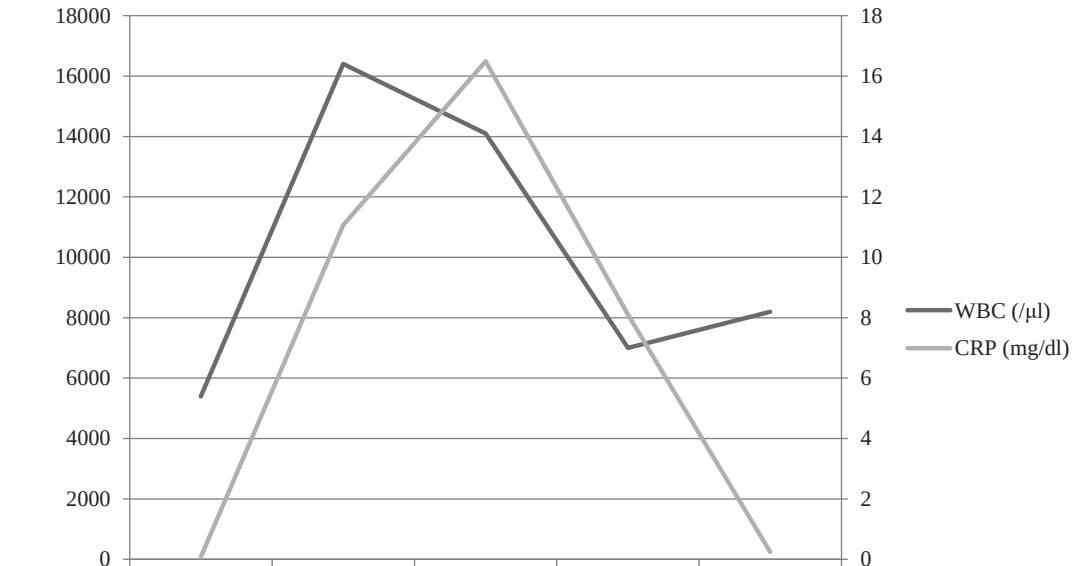
図 2　発症時の胸腹部造影 CT 画像（左）および PET-CT 画像（右）
遠位大動脈弓部の動脈壁に軟部影増強所見を認めた（矢印）。

同部位に軽度の集積を認め（SUVmax=3.40）、リウマチ・感染症内科にコンサルトし原因検索を行った。血液検査では血管炎マーカーであるPentraxin3 が 34ng/ml（0.7–5.4ng/ml）と上昇を認め血管炎を裏付ける結果となった。血液培養を行い T–spot や TP 抗体価、β–D グルカン、サイトメガロウイルス抗体価を測定したがいずれも陰性であり、感染症に伴う血管炎は否定的であった。また、高安病や巨細胞性血管炎、ANCA 関連血管炎などの鑑別のために自己抗体や ANCA などを測定したが特異的な抗体の上昇は認めず、免疫学的疾患が原因である可能性も低いと考えられた（表 1）。このような原因検索を行っている間、感染症併発の可能性があったことからステロイド治療は行わず慎重に経過観察をしていたが、その後自然に解熱傾向を認め、白血球数および CRP は徐々に低下し発熱出現時より 16 日目に陰性化した（表 2）。また、6 週間後の胸腹部造影 CT 検査で大動脈壁の軟部影は縮小を認め改善傾向であると考えられた（図 3）。

表 1 血液検査所見

WBC	16,400 / μ L	(3,300-8,600)
CRP	11.07 mg/dL	(0.00-0.14)
β -D グルカン	<6.0 pg/mL	(0.0-11.0)
T-SPOT	(–)	
CMV 抗原	(–)	
CH50	60 /mL	(28.0-38.0)
PR3-ANCA	<0.5 IU/mL	(2.0 未満)
MPO-ANCA	<0.5 IU/mL	(3.5 未満)
抗 RNP 抗体	1.4 U/mL	(3.5 未満)
IgG4	9.9 mg/dL	(4.5-117)
IgG	793 mg/dL	(870-1700)
IgA	182 mg/dL	(110-410)
IgM	56 mg/dL	(35-220)
IgE	3.7 IU/mL	(0.0-100.0)
クリオグロブリン	(–)	
抗 DNA 抗体	<2.0	(6.0 以下)
抗核抗体	(±)	
IL-2R	873 U/mL	(142-500)

表 2 発症前後の白血球数（WBC）および CRP の推移



	14 Days ago	Onset	Day3	Day7	Day16
WBC (/μl)	5400	16400	14100	7000	8200
CRP (mg/dl)	0.08	11.07	16.49	8.1	0.25

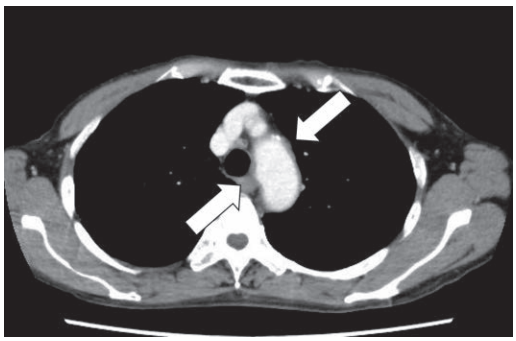


図 3 発症 6 週間後の胸腹部造影 CT 画像
大動脈壁の軟部影は縮小を認めた（矢印）。

以上の検査結果と経過より、G-CSF 製剤または抗悪性腫瘍剤が原因と考えられる薬剤性大動脈炎と診断し、患者および家族へ化学療法を再開する危険性と子宮体癌再発の可能性を伝え相談した上で、化学療法を行わずに経過観察の方針とした。しかしながら術後 4 ヶ月で右鎖骨上窩リンパ節と右上部気管傍リンパ節に PET-CT 検査で FDG 集積を認めたため再発と診断した。再発治療として抗悪性腫瘍剤の投与、およびそれに伴う G-CSF 製剤使用による薬剤性大動脈炎の再燃を懸念したことから、放射線局所照射治療を実施し現在まで再発リンパ節の縮小を維持できている。

考　察

薬剤性大動脈炎の原因薬剤としては、G-CSF 製剤と抗悪性腫瘍剤の報告がいくつか散見される。G-CSF 製剤が原因と考えられる症例では発熱以外の症状を認めないことや、感染症および免疫学的検査が陰性であると報告されている[1) - 5)]が明確な診断基準はない。いずれの症例でもステロイド治療を行うことで重篤な合併症なく経過している。本症例では治療開始前に、感染症の除外診断を行なっている間に速やかな解熱と炎症反応の陰性化を認めた。感染症や自己免疫疾患に伴うような通常の大動脈炎では自然に軽快することは稀であることや、感染・免疫学的検査で特記すべき異常所見を認めず、原因薬剤として報告が散見される G-CSF 製剤および cisplatin を使用していたことから、本症例は薬剤性大動脈炎と診断した。

薬剤性大動脈炎の頻度は非常に稀とされ、Oshima らは悪性腫瘍 102,014 症例のうち 25 例（0.024%）で大動脈炎を認めたと報告している[6)]。特に G-CSF 製剤の使用した症例で 0.47%（16/3, 409 例）と、G-CSF 製剤不使用症例の 0.01%（9/98, 630 例）と比較して大動脈炎の発症頻度が高いと述べている（OR 45.87, 95%CI; 19.15-109.8, p<0.001）。さらに G-CSF 製剤を使用後に大動脈炎を発症した 16 例のうち、pegfilgrastim を使用した症例の大動脈炎発症頻度は 1.58%であり、lenograstim や filgrastim の 0.24-0.25% と比較して高率であったと報告している。G-CSF 製剤による大動脈炎の発症機序を示した報告はなく、G-CSF 投与により T 細胞が活性化され、自己免疫疾患が惹起されることは報告されているが[7)]、大動脈炎の発症に関与しているかは不明である。また大動脈炎を引き起こす抗悪性腫瘍剤としては、gemcitabine や cisplatin、bevacizumab などが報告されている[2) 3) 8) - 12)]。これらの報告から本症例は pegfilgrastim または cisplatin による薬剤性大動脈炎が最も疑われた。

今回、稀な合併症である薬剤性大動脈炎の症例を経験した。頻度としては決して多くはないが、大動脈解離などの致命的な合併症を引き起こす可能性もあるため[1)]、薬剤性大動脈炎の早期発見と早期治療が特に肝要であると考えられた。

参考文献

1) Sato Y, Kaji S, Ueda H, et al. Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 52: 993–4
2) Hiranuma K, Kusunoki S,Fujino K, et al. Drug-induced aortitis in a patient with ovarian cancer treated with bevacizumab combination therapy. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 2018; 57: 750-752
3) Murakami S, Saito H, Ohe M, et al. Periaortitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic

antibodies induced by bevacizumab combination therapy. Intern Med 2013; 52: 589-591
4) Adiga GU, Elkadi D, Malik SK, et al. Abdominal aortitis after use of granulocyte colony-stimulating factor. Clin Drug Investig 2009; 29: 821–825
5) Vidarsson B, Geirrson A, Önundarson P. Reactivation of rheumatoid arthritis and development of leukocyto clastic vasculitis in a patient receiving granulocyte colony-stimulating factor for Felty' s syndrome. The American Journal of Medicine 1995; 98: 589-591
6) Oshima Y, Takahashi S, Tani K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese adverse drug event report database. Cytokine 2019; 119: 47-51
7) Anke F, Wenji P, Jörg L, et al. G-CSF as immune regulator in T cells expressing the G-CSF receptor:implications for transplantation and autoimmune diseases. Blood 2003; 102; 734-739
8) Eyre TA, Gooding S, Patel I, et al. Gemcitabine-induced large vessel vasculitis demonstrated by PET CT: a rare, important side effect. Int J Hematol 2014; 99: 798–800
9) Bendix N, Glodny B, Bernathova M, et al. Sonography and CT of vasculitis during gemcitabine therapy. American Journal of Roentgenology 2005; 184: S14-S15
10) Chan A, Song M, Langit M, et al. Carotid artery inflammation associated with gemcitabine-based therapy: a special report. Future Oncology 2015; 11 (14)
11) Webb K, Prakash V, Kirresh O, et al. A case of aortitis during cisplatin-based chemotherapy for cervical cancer. BJR Case Rep 2019; 5: 20180054
12) Tanaka H, Kondo E, Kawato H, et al. Aortitis during intraarterial chemotherapy for cervical cancer. Int J Clin Oncol 2002; 7: 62-65

PIK3CA 変異を認めた子宮体部原発 Mesonephric-like carcinoma の 1 例

Mesonephric-like carcinoma of the uterine corpus with PIK3CA mutation: A case report

早崎 容[1)] Yoh HAYASAKI
村瀬沙姫[1)] Saki MURASE
坊本佳優[1)] Yoshimasa BOMOTO
森 美奈子[1)] Minako MORI
菊野享子[1)] Kyoko KIKUNO
波多野 裕一郎[2)] Yuichiro HATANO
森重 健一郎[1)] Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学医学部付属病院 産婦人科[1)]，岐阜大学医学部 腫瘍病理[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital
[2)] Department of Tumor Pathology, Gifu University Graduate School of Medicine

【概要】 中腎癌（Mesonephric carcinoma）は、胎生期の中腎管遺残から生じるとされているまれな腫瘍である。通常子宮頸部側壁や後壁に発生するが、腟壁や卵巣、子宮体部など子宮頸部以外での発生例も少数報告されている。近年子宮体部原発の悪性腫瘍において形態学的、免疫組織化学的に中腎癌と類似した Mesonephric-like carcinoma の報告がある。
今回我々は子宮肉腫の術前診断にて子宮摘出を行い、術後病理検査にて Mesonephric-like carcinoma と診断された症例を経験した。症例は 69 歳、腫瘍マーカー高値の精査において子宮に腫瘍病変を認め精査目的で紹介受診した。子宮頸部細胞診および子宮内膜細胞診では異常所見を認めず、MRI にて子宮体部後壁筋層内に長径 5㎝の腫瘍を認め、出血壊死を疑う所見や拡散強調像にて異常高信号を伴うことから子宮肉腫など間葉系悪性腫瘍が考えられた。CT では傍大動脈リンパ節転移を疑う所見を認め、子宮全摘、両側附属器切除、腫大リンパ節切除の方針となった。開腹所見にて子宮後壁の腫瘍が直腸表面に浸潤していたため、直腸高位前方切除も行った。病理所見では子宮体部を中心に腫瘍細胞が乳頭管状、癒合管状、嚢胞状に増殖、浸潤していた。免疫染色では、ER、TTF-1 は陰性、GATA-3、CD10 は陽性、p53 は一部陽性であった。以上より子宮体部から発生した Mesonephric-like carcinoma と診断した。腫瘍浸潤は直腸固有筋層に達し、摘出した傍大動脈リンパ節、右外腸骨リンパ節、仙骨節に転移を認め、子宮体癌Ⅲ C2 期と診断した。術後化学療法施行後の経過観察期間において、初回治療から 1 年 4 カ月で肺転移を発症した。再発後に施行したがん遺伝子パネル検査において、KRAS および PIK3CA の変異が認められた。

Key Words **:** *uterine corpus, mesonephric-like carcinoma, PIK3CA*

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：yohkun@gifu-u.ac.jp

緒 言

中腎癌（Mesonephric carcinoma）は胎生期の中腎管遺残から発生するとされている稀な腫瘍である。通常子宮頸部側壁、後壁に発生し、子宮頸癌においての報告が多いが、腟壁や卵

巣、子宮体部などからの発生例も少数報告されている。近年，子宮体部原発の Mesonephric carcinoma において、発生起源に関して議論が残ることなどから、Mesonephric-like carcinoma と呼称することが提唱されているが、腫瘍学的な予後も含め臨床像は不明な点が多い。今回我々は子宮体部から発生した Mesonephric-like carcinoma の一例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症　例

患　者：69 歳、1 妊 1 産、閉経 54 歳。
現存症：高血圧
既往歴：腎結石症、肝血管腫、
　　縦郭腫瘍（50 歳）
家族歴：特記事項なし
主　訴：自覚症状なし
現病歴：クリニックの検診にて CA19-9 高値を認め、精査加療目的で前医内科を紹介受診となった。造影 CT を施行し子宮腫瘍が疑われたため、前医婦人科紹介受診となった。経腟超音波上、子宮筋層内に 5㎝大の内部不整な腫瘤を認めた。子宮腟部細胞診は NILM、子宮内膜細胞診は陰性であった。造影 MRI にて子宮肉腫が疑われ、当科紹介受診となった。
内診所見：子宮腟部　肉眼的に異常なし。

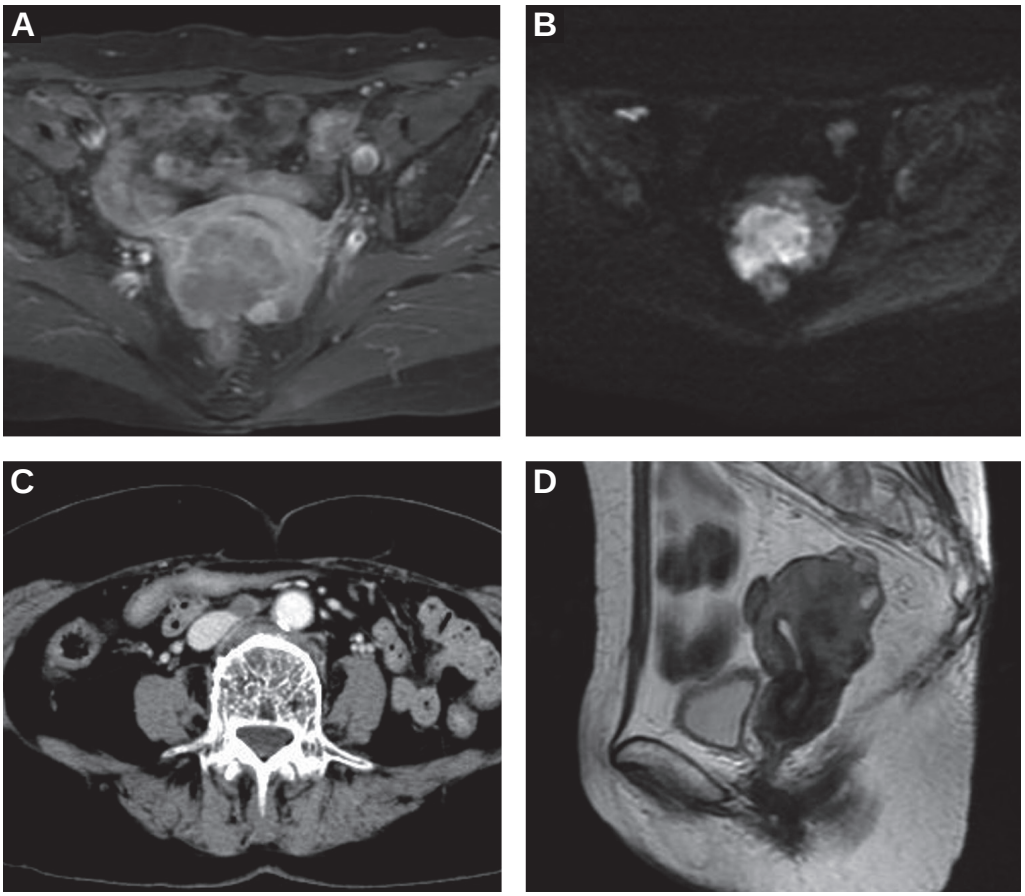


図 1　画像所見
A）MRI　T1FS 造影　水平断：子宮筋層後壁に長径 5㎝の腫瘍を認める
B）MRI　拡散強調像：腫瘍内に異常高信号を認める
C）MRI　T2　矢状断：子宮内腔への浸潤は認めない
D）造影 CT：傍大動脈リンパ節腫大

帯下　なし。

血液検査所見：CA19-9 166.6 U/ml
CA125 25.4 U/ml
その他異常値なし

画像検査：骨盤造影 MRI にて子宮体部後壁筋層内に長径 5㎝の腫瘍を認め、出血壊死を疑う所見や拡散強調像にて異常高信号を伴うことから子宮肉腫など間葉系悪性腫瘍が考えられた。胸腹部骨盤造影 CT では傍大動脈リンパ節転移を疑う所見を認めた（図 1）。

手術所見：術前の画像検査および組織学的所見から子宮肉腫と診断し、子宮全摘、両側附属器切除、腫大リンパ節切除の方針となった。開腹所見で子宮後壁の腫瘍が漿膜を越え直腸表面に浸潤していたため直腸高位前方切除を行い、子宮および両側附属器と直腸を一塊として摘出した。術前画像検査で腫大を指摘された動静脈間傍大動脈リンパ節に加え、画像検査では短径 10㎜以下であったが術中の触診で腫大を認めた外腸骨リンパ節、仙骨節を切除した。手術時間は 5 時間 59 分、出血量は 320ml、輸血は施行しなかった。

摘出標本肉眼所見：子宮体部後壁から底部にかけて筋層内に 5cm 大の腫瘍を認めた。腫瘍の割面は乳白色を呈し、弾性軟であった。子宮内膜への浸潤は肉眼的には確認できなかった。子宮頸部には明らかな病変を認めなかった。両側卵巣は委縮し特記すべき所見は認めなかった。子宮体部腫瘍が浸潤した直腸の粘膜面には腫瘍病変を認めなかった（図 2）。

摘出標本病理所見：子宮体部を中心に、腫瘍細胞が乳頭管状、癒合管状、嚢胞状に増殖、浸潤を認めた（図 3）。腫瘍の浸潤は子宮を越えて直腸固有筋層に達したが直腸粘膜には及んでいなかった。子宮頸部や両側附属器に悪性像を認めなかった。背景の子宮筋層に子宮腺筋症が散見された。傍大動脈リンパ節、右外腸骨リンパ節、仙骨節に転移を認めた。免疫染色では、ER、TTF-1 は陰性、GATA-3 は陽性、p16、p53 は一部陽性であった。管腔構造内腔に線状に CD10 陽性を認めた（図 4）。子宮体部、子宮頸部に中腎管遺残所見を認めなかった。また KRAS 遺伝子変異解析において KRAS（G12A）変異を認めた。

術後経過：病理検査の結果をふまえ所属リンパ節の系統的郭清および大網切除を含む追加手術の選択肢を IC したが、患者の希望にて術後補助化学療法の方針となり、TC 療法

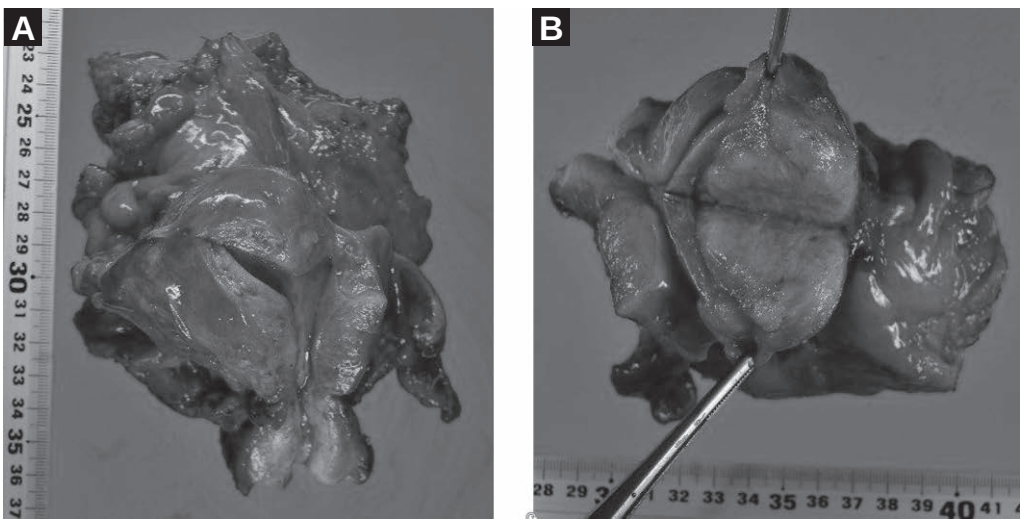


図 2　摘出標本の肉眼所見
A）子宮内腔に明らかな腫瘍浸潤を認めない
B）腫瘍の割面　腫瘍の背側で直腸への浸潤を認める

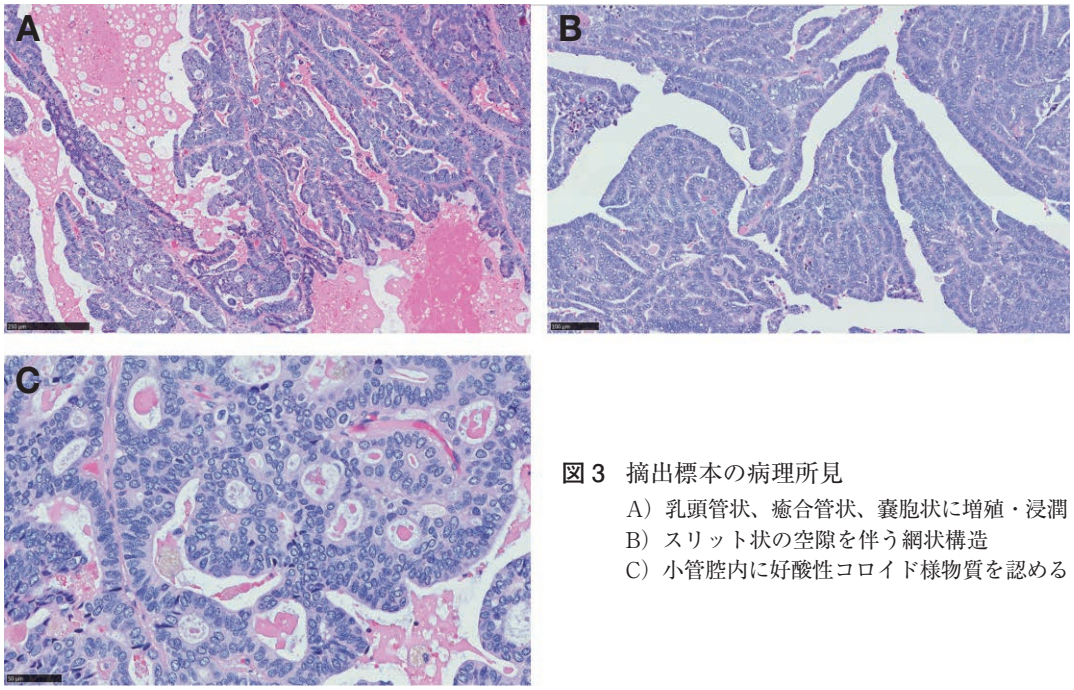


図 3　摘出標本の病理所見
A）乳頭管状、癒合管状、嚢胞状に増殖・浸潤
B）スリット状の空隙を伴う網状構造
C）小管腔内に好酸性コロイド様物質を認める

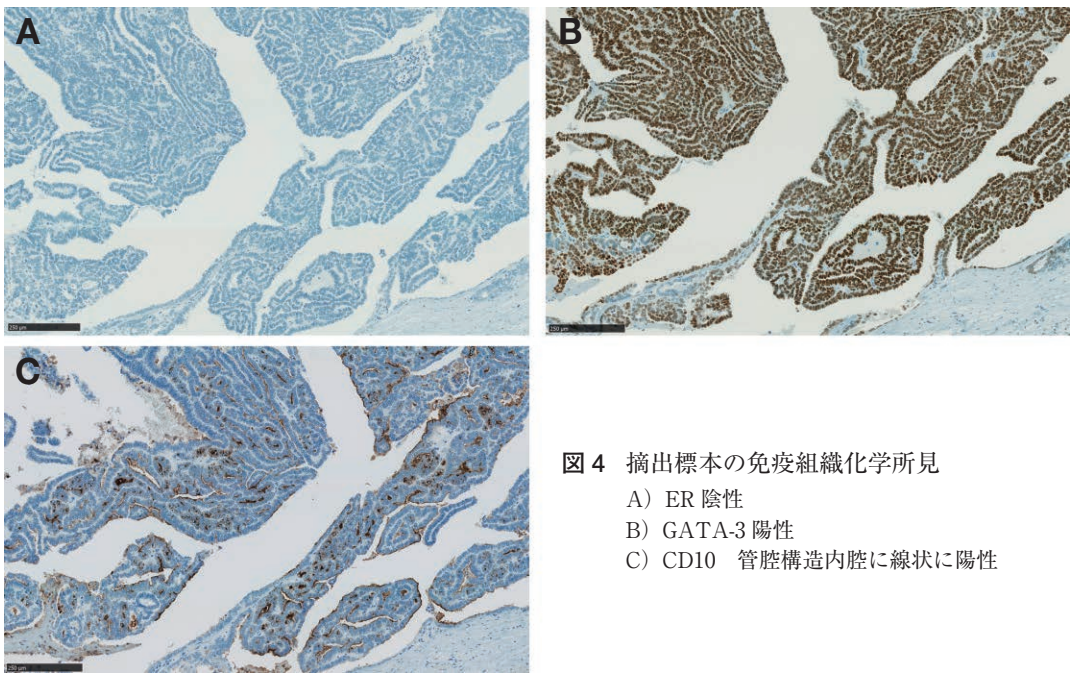


図 4　摘出標本の免疫組織化学所見
A）ER 陰性
B）GATA-3 陽性
C）CD10　管腔構造内腔に線状に陽性

（PTX175mg/m^2, CBDCA AUC6, triweekly）6コースを施行した。術後CA19-9は漸減傾向となったが、50～60U/mlを推移し正常域までは改善せず、短い間隔で画像検査等を行ったが明らかな再発所見を認めなかった。CA125は正常域を推移し上昇傾向を認めなかった。初回治療から1年4カ月、術後補助化学療法終了から1年の時点でCA19-9が120U/mlと再度高値を示し、CTにて両側肺野に複数の結節像出現を認め多発肺転移と診断した。全身化学療法の方針となり、TC療法を開始した。現在治療継続中だが、CA19-9は再度減少傾向にある。

肺転移の診断がついた時点で初回手術時の組織からがん遺伝子パネル検査（FoundationOne®）を施行し、KRAS（G12A）およびPIK3CA（P104L）変異を認めた。KRAS変異に対してSelumetinib、PIK3CA変異に対してEverolims、Ipatasertib、Alperisibが提唱されたが、いずれも薬剤到達性に問題があり、推奨薬剤なしの結果になった。

考　察

中腎管（ウォルフ管）は、女性においてテストステロンの欠如により萎縮し、一部の痕跡を除いて消失する。それらの痕跡は卵巣間膜や子宮頸部側壁、腟付近に中腎管遺残として認められる。中腎管遺残から発生すると考えられている中腎癌（Mesonephric carcinoma）は、子宮頸部、腟の側壁、広間膜、卵管間膜に発生することが知られている[1]。

近年、子宮体部の中腎癌においては、子宮頸部原発のものと重複した遺伝子異常に加え、ミュラー管由来の癌と同じ異常も認められたことから、中腎管遺残由来の腫瘍ではなくミュラー管由来の腫瘍であるとしてMesonephric-like carcinomaと呼称することが提唱されている[2][3]。

前田ら[2]によれば、子宮体部を主座とする中腎癌（Mesonephric-like carcinomaを含む）19例において、患者年齢は33歳から81歳、腫瘍の大きさは2㎝大から14㎝大、多くは子宮筋層を主座とし、多くは内膜面への露出を認めていたと報告されている。そのため不正性器出血が診療の契機となることが多いが、内膜面に腫瘍露出がなく子宮筋層内に限局した症例も4例認められている。本症例は無症状であり、検診で認めた腫瘍マーカー高値が診療の契機となっている。MRI画像所見において病変は子宮筋層内を主座としており内腔への腫瘍浸潤は見られず、結果として子宮内膜細胞診にて悪性像を認めなかったと考えられた。

組織学的には、子宮頸部原発の中腎癌とほぼ同様の多彩な組織像が混在していることが特徴である。好酸性のコロイド様物質を内腔にいれた小型管状構造、乳頭状構造や充実性増生、また紡錘形細胞の肉腫様部分などが混在して認められる。スリット状の空隙のみられる網状構造や、高円柱状細胞が管状に増生した類内膜癌に類似した構造も認める。扁平上皮化生や粘液成分は観察されない。核クロマチンは淡明・小空砲状、核溝がみられ、核小体が目立たないことが多く、核が重責して認められるなど甲状腺乳頭癌に類似した核所見を呈する[1][3]。また多くの症例において中腎管遺残が観察されないことも組織学的特徴として重要であると報告されている[3]。

免疫組織化学的には、報告されているほぼすべての症例でER、PgRが陰性であること、p53の発現が野生型であることは重要な所見である[2]－[4]。中腎管マーカーとしてはCD10、カルレチニンおよびGATA3が挙げられるが、肺腺癌や甲状腺癌のマーカーとして用いられているTTF-1がMesonephric-like carcinomaで高い陽性率を示すことも報告されている[3][4]。

腫瘍遺伝子検索において中腎癌はKRAS遺伝子の変異を認めるが、ミュラー管由来の腫瘍で見られるPIK3CA変異は認めないことが知られている[10]。Mirkovicらが子宮頸部原発の中腎癌と、それ以外の部位に発生したMesonephric-like carcinomaと考えられる腫瘍に関し遺伝子検索を施行したところ、両者ではほとんどの症例においてKRAS遺伝子変異を有したが、一部の子宮体部もしくは卵巣発生のMesonephric-like carcinomaにおいてPIK3CA

の変異を認めたと報告している[7]。一方で子宮体部の中腎癌11例中全例がPIK3CA変異陰性であったとの報告もあり、PIK3CA変異の有無が中腎癌とMesonephric-like carcinomaの鑑別につながる可能性も考えられた。

本症例においても、中腎癌と類似した組織像を認め、TTF-1は陰性であったが、ER陰性、GATA-3陽性と免疫学的にも中腎癌の特徴が認められた。中腎管遺残が観察されなかったためMesonephric-like carcinomaの診断となった。また再発診断後に施行した遺伝子パネル検査において、K-RASおよびPIK3CAの変異が認められた。このことは本症例が本来の中腎癌とは発生機序が異なる可能性、ミュラー管由来の腫瘍である可能性が推察された。

Naらの報告によれば、子宮体部に発生した中腎癌の11例（ⅠA期3例、ⅠB期3例、ⅢB期2例、ⅢC期2例、ⅣB期1例）において、ⅣB期の症例では肺転移と所属リンパ節転移を認め、ⅠA期の1例およびⅢ期の3例で肺転移の再発を認めている[6]。McFarlandの報告では、7例の子宮体部Mesonephric-like carcinoma（ⅠA期2例、ⅠB期2例、Ⅱ期2例、ⅢC期1例、ⅣB期1例）では、ⅢC期症例が肺転移で再発を認めている[3]。上原らも初回治療時に肺転移を認めた子宮体部Mesonephric-like carcinomaの症例を報告している[8]。全症例において子宮全摘と附属器切除が施行され、ほぼすべての症例でリンパ節郭清もしくは切除が施行されている。術後補助療法もしくは再発後の治療においても全例で化学療法が施行されており、使用薬剤はほぼTC療法が選択されている。

本症例も初回治療時に骨盤内と傍大動脈領域にリンパ節転移を認め、初回治療後1年4カ月で肺転移を認めている。子宮頸部の中腎癌40症例を検討した報告では[9]、再発11例のうち、肺転移は1例（残りは骨転移1例、膣断端を含む骨盤内もしくは腹腔内の再発9例）であることから、リンパ節転移や肺転移を来しやすいことは子宮体部Mesonephric-like carcinomaの臨床的特徴と言えるかもしれない。肺転移が生じやすい理由は不明であるが、しばしば認められる腫瘍周囲の脈管侵襲所見が血行性、リンパ行性の広がりを裏付けるものとして考えられている[8]。また多くの症例は筋層内の病変を主座としており、子宮内膜もしくは子宮漿膜へ浸潤し有症状となるまでの時間経過が長くなることが、初療時に遠隔転移を生じる頻度が増す要因とも考えられる。

しかしながらMcFarlandが検討したⅣ期を含む7症例は報告の段階ですべて生存しており、最長で56ヶ月の担癌生存症例も報告されている[3]。上原らの症例では二期的に転移性肺腫瘍の外科的切除を施行した後、TC療法を行い無再発生存期間の延長を認めている[8]。これらの報告から子宮体部Mesonephric-like carcinomaは手術と化学療法により腫瘍制御が得られやすいことが推察される。

子宮体部Mesonephric-like carcinomaは現時点で組織分類に記載されているいずれの腺癌とも異なっている。形態や免疫学的側面では子宮頸部発生の中腎癌と非常に類似した像を呈していることは明らかであるが、PIK3CA変異の存在は本来の中腎癌と発生機序が異なる可能性を示している。本症例においてはPIK3CA変異の存在がその後の治療に結びつく結果とはならなかったが、臨床的特徴も含め、いまだ不明な点は多く、病理学的ならびに臨床的にも今後さらなる症例の蓄積と検討が必要である。

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) Wu H, Zhang L, Cao W, et al. Mesonephric adenocarcinoma of uterine corpus. Int J Clin Exp Pathol. 2014; 7: 7012-7019
2) 前田紘奈，石原美佐，勝嶌浩紀ほか．子宮体部に発生したMesonephric-like carcinomaの1例．診断病理．2018；35(3)：176-184
3) McFarland M, Quick CM, McCluggage WG. Hormone Receptor-negative, thyroid

transcription factor l-positive uterine and ovarian adenocarcinomas : report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. Histopathology. 2016; 68: 1013-1020.

4) Jennifer Pors, Angela Cheng, Joyce M.Leo, et al. A Comparison of GATA3, TTF1, CD10, and Calretinin in Identifying Mesonephric and Mesonephric-like Carcinomas of the Gynecologic Tract. Am J Surg Pathol. 2018; 42: 1596-1606

5) David L. Kolin, Danielle C. Costigan, Fei Dong, et al. A Combined Morphologic and Molecular Approach to Retrospectively Identify KRAS-Mutated Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Endometrium. Am J Surg Pathol. 2019; 43: 389-398

6) Na K, Kim HS. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Mesonephric Adenocarcinoma Arising From the Uterine Body. Am J Surg Pathol. 2019; 43: 12-25

7) Mirkovic J, McFarland M, Garcia E, et al. Targeted Genomic Profiling Reveals Recurrent KRAS Mutations in Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Female Genital Tract. Am J Surg Pathol. 2018; 42: 227-233

8) 上原有貴，竹下 奨，林 萌，ほか．子宮体部から発生したMesonephric-like carcinomaの1例．日婦腫瘍雑誌 2019；37(4)：741-747.

9) Dierickx A, Goker M, Braems G, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the cervix : Case report and literature review. Gynecol Oncol. 2016; 17: 7-11.

10) Kandoth C, Schultz N, Cherniak AD, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013; 497: 67-73.

当施設における初回再発卵巣癌に対するプラチナ感受性再発の治療成績 ―オラパリブ適応を見据え―

A clinical analysis of platinum-sensitive recurrence for first recurrent ovarian cancer in a single-center institution –anticipation of olaparib adaptation–

高橋 龍之介 Ryunosuke TAKAHASHI
市川 亮子 Ryoko ICHIKAWA
川原 莉奈 Rina KAWAHARA
金尾 世里香 Serika KANAO
鳥居 裕 Yutaka TORII
三木 通保 Michiyasu MIKI
宮村 浩徳 Hironori MIYAMURA
野村 弘行 Hiroyuki NOMURA
西澤 春紀 Haruki NISHIZAWA
藤井 多久磨 Takuma FUJII

藤田医科大学医学部 産婦人科学講座
Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University, School of Medicine

【概要】 poly（ADP-ribose）polymerase（PARP）阻害薬であるオラパリブは、プラチナ感受性再発卵巣癌に対して化学療法奏効後の維持療法として用いることで無増悪生存期間の有意な延長が示されている。本研究では、再発時にオラパリブ維持療法の適応となりうる卵巣癌患者の割合および背景を後方視的に検討した。

2011年1月から2015年12月に藤田医科大学病院にて標準的な初回治療が施行された上皮性卵巣癌（卵管癌、原発性腹膜癌を含む）患者105例を対象とした。プラチナ感受性再発患者およびオラパリブ維持療法の適応となる患者の割合、背景、治療転帰につき後方視的に解析した。

対象とした105例のうち再発を認めた患者は35例（33%）であり、プラチナ抵抗性再発は14例（13%）、プラチナ感受性再発は21例（20%）であった。プラチナ感受性再発患者21例に対する二次化学療法レジメンはパクリタキセル＋カルボプラチン（TC）療法が最も多く、ベバシズマブ併用は6例（29%）であった。二次化学療法の奏効は、complete response（CR）が10例（48%）、Partial response（PR）が2例（10%）であった。再発治療でのオラパリブ維持療法の適応となりうる患者は上記の12例であり、再発患者の34%（12/35）、プラチナ感受性再発患者の57%（12/21）であった。プラチナ感受性再発に対する二次化学療法後のdisease-free interval（DFI）中央値は7ヵ月（3-18ヵ月）であった。

プラチナ感受性再発患者の半数以上でオラパリブ維持療法の適応となることが示された。現行治療では再増悪時にプラチナ抵抗性となる可能性があり、オラパリブ維持療法によるDFIの延長が期待される。

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

連絡先：
高橋 龍之介
藤田医科大学医学部 産婦人科学講座
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98
TEL：0562-93-9294 FAX：0562-95-1821
E-mail：ryu-t@fujita-hu.ac.jp

緒 言

上皮性卵巣癌（卵管癌、原発性腹膜癌を含む）に対しては、系統的なステージング手術ならびに可及的な腫瘍減量手術に加え、一次治療としてタキサン／プラチナ併用療法が行われて

きた。しかしながら、卵巣癌は再発率が高く、依然として予後不良な疾患である[1]。

再発卵巣癌は、前治療の最終プラチナ投与から再発または増悪確認までの期間に応じ、プラチナ抵抗性再発、プラチナ感受性再発に分類される[2][3]。ただし、再発に対する二次化学療法の奏効期間は初回化学療法の奏効期間を超えることはなく[4]、治療の目的は生存期間の延長、生活の質の改善や症状の緩和となる。

DNA 修復酵素である poly（ADP-ribose）polymerase（PARP）の作用を選択的に阻害するオラパリブは、プラチナ感受性再発に対する4サイクル以上のプラチナ併用化学療法の奏効後に維持療法として投与することで無増悪生存期間の有意な延長が示され、長期の病巣コントロール症例も報告されている[5][6]。再発治療では従来の化学療法に分子標的治療を併用することで、可及的に病勢維持を図る治療戦略にシフトしつつある。

オラパリブは、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」として2018年1月に本邦において保険収載がなされたが、再発時のプラチナを用いた二次化学療法で奏効が維持されている患者が対象とされている[7]。2020年4月時点では実臨床におけるオラパリブの使用経験が少ないため、再発時の二次化学療法の治療奏効予測が困難である。また、本邦における再発患者のうちオラパリブ維持療法の対象となる患者の背景は明らかではない。

本研究では、当施設にて初回治療が行われた卵巣癌患者のうち、再発時にオラパリブ維持療法の適応となりうる患者背景を後方視的に検討することを目的とした。

方　法

2011年1月から2015年12月までの期間に、藤田医科大学病院にて標準的な初回治療（ステージング手術ならびに腫瘍減量術、およびプラチナ製剤を含む化学療法）が施行された上皮性卵巣癌（卵管癌、原発性腹膜癌を含む）患者105例を対象とした。上記の患者を対象として、プラチナ感受性再発患者の割合および背景、オラパリブ維持療法の適応となる患者の割合および治療転帰につき、診療録を用いて後方視的に解析した。本研究におけるオラパリブ維持療法の適応となる卵巣癌患者は、プラチナ感受性再発かつ再発後のプラチナ製剤を含む直近の化学療法で奏効が得られた患者とした。腫瘍奏効判定は RECIST ガイドライン ver1.1 を参考とし[8]、一時点での最良効果を用いた。治療終了時を起点とし、臨床的に再発または増悪が確認された時点までの期間を disease-free interval（DFI）とし、治療転帰としての DFI はカプランマイヤー法を用いて算出した。

成　績

調査対象とした5年間に初回治療が開始された上皮性卵巣癌105例の患者背景を表1に示す（表1）。年齢中央値は53歳（幅：14 − 84歳）、手術進行期（FIGO2014）はⅠ期が54例（51%）、Ⅱ期以上が51例（49%）であった。病理組織型は類内膜癌が28例（27%）、漿液性癌、明細胞癌がそれぞれ27例（26%）であった。初回手術は PDS（primary debulking surgery）が84例（80%）、IDS（interval debulking surgery）が19例（18%）、手術なしが2例（2%）であった。手術において optimal 以上の腫瘍減量（肉眼的残存腫瘍最大径1cm以下）が達成された患者は91例（87%）、初回化学療法においてベバシズマブを併用した患者は4例（4%）であった。

対象患者のうち、初回治療にて臨床的寛解が得られなかった患者は9例（9%）、再発を認めた患者は35例（33%）であり、うちプラチナ抵抗性再発は14例（13%）、プラチナ感受性再発は21例（20%）であった。

プラチナ感受性再発患者21例の内訳を表2に示す（表2）。初回の手術において optimal 以上の腫瘍減量が達成されていた患者は17例（81%）、初回化学療法にベバシズマブ併用がされた患者は1例（5%）であった。病理組織型では漿液性癌が9例（43%）、非漿液性癌が12例（57%）であった。再発部位は腹膜播種、リンパ節が最も多くそれぞれ10例（48%）で

表 1 患者背景（N=105）

		N（%）
年齢	中央値［幅］	53［14-84］
	≦ 40	14（13）
	40 － 60	60（57）
	61 ≦	31（30）
手術進行期（FIGO2014）	Ⅰ	54（51）
	Ⅱ	8（8）
	Ⅲ	38（36）
	Ⅳ	5（5）
病理組織型	漿液性癌	27（26）
	High Grade	18（17）
	不明	9（9）
	類内膜癌	28（27）
	Grade 1	12（11）
	2	10（10）
	3	4（4）
	不明	2（2）
	明細胞癌	27（26）
	粘液性癌	6（6）
	その他	11（10）
	不明	6（6）
初回手術完遂度	Complete	72（68）
	Optimal	21（20）
	Suboptimal	10（10）
ベバシズマブ併用	なし	80（76）
	あり	4（4）
初回治療の転帰	臨床的寛解得られず	9（9）
	再発あり	35（33）
	再発無し	61（58）

表 2 プラチナ感受性再発症例の内訳（N=21）

		N（%）
初回手術完遂度	Complete	12（57）
	Optimal	5（24）
	Suboptimal	4（19）
手術進行期（FIGO2014）	Ⅰ	4（19）
	Ⅱ	0（）
	Ⅲ	15（71）
	Ⅳ	2（10）
病理組織型	漿液性癌	9（43）
	High Grade	5（24）
	不明	4（19）
	類内膜癌	5（24）
	Grade 1	2（10）
	2	2（10）
	3	1（5）
	明細胞癌	3（14）
	粘液性癌	0（0）
	その他	4（19）
初回化学療法のベバシズマブ併用	なし	20（95）
	あり	1（5）
再発部位（重複あり）	腹膜播種	10（48）
	リンパ節	10（48）
	肝	1（5）
	肺	1（5）
	その他の部位	2（10）
再発治療レジメン	パクリタキセル＋カルボプラチン	10（48）
	ゲムシタビン＋カルボプラチン	8（38）
	その他	3（14）
	上記のうちベバシズマブ併用あり	6（29）
奏効	Complete response（CR）	10（48）
	Partial response（PR）	2（10）
	Stable disease（SD）	5（24）
	Progressive disease（PD）	4（19）

あった。SDS（secondary debulking surgery）の実施は 1 例（1%）であった。二次化学療法レジメンはパクリタキセル＋カルボプラチン（TC）療法が最も多く、ベバシズマブが併用された患者は 6 例（29%）であった。

プラチナ感受性再発患者に対する再発後のプラチナ製剤を含む二次化学療法の奏効は、complete response（CR） が 10 例（48%）、Partial response（PR）が 2 例（10%）であった。うち、漿液性癌は 7 例（58%）、4 サイクル以上の二次化学療法が施行された患者は 11 例（92%）であった。7 例（58%）はベバシズマブが併用されていなかった。再発治療でのオラパリブ維持療法の適応となりうる患者は上記の 12 例であり、対象期間の上皮性卵巣癌患者全体の 11%（12/105）、再発患者のうちの

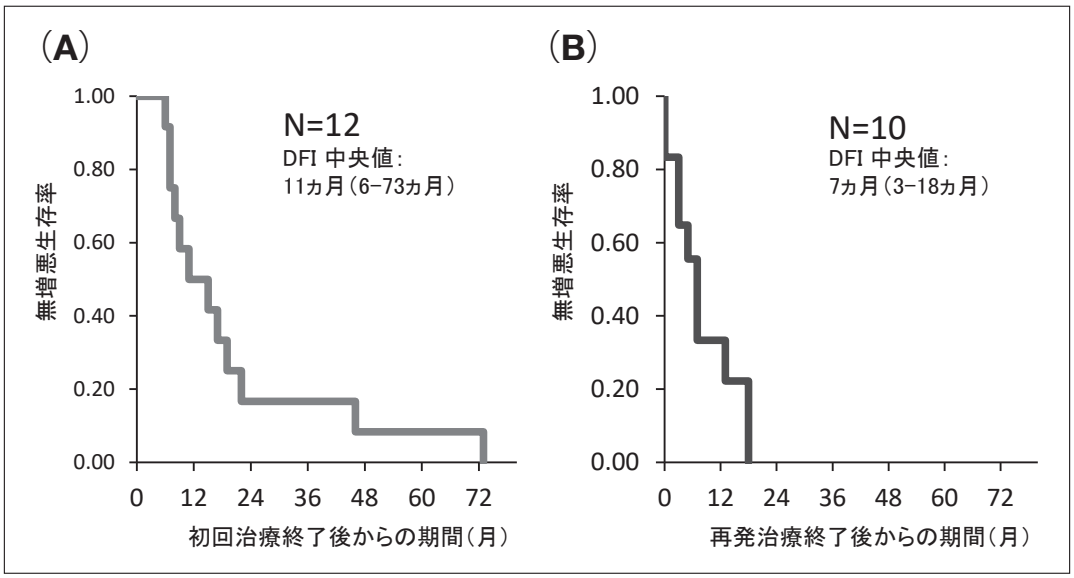


図 1　初回治療と再発治療の disease-free interval（DFI）の比較
（A）初回治療後の DFI　（B）再発治療後の DFI

34%（12/35）、プラチナ感受性再発患者のうちの 57%（12/21）であった。

DFI 中央値は、初回化学療法後が 11 ヵ月（幅：6–73 ヵ月）、プラチナ感受性再発に対する二次化学療法後が 7 ヵ月（3–18 ヵ月）であった（図 1）。

考　察

本研究は、当施設における再発時にオラパリブ維持療法の適応となりうる卵巣癌患者の割合および背景を明らかとした。

日本産科婦人科学会腫瘍委員会報告（2017 年治療開始症例）では、進行期Ⅰ期 43.9%、Ⅱ期以上 36.8%、漿液性癌 39.0%、類内膜癌 15.2%、明細胞癌 21.9% の割合であった[9]。対象とした 105 例の患者背景は上記報告と比較し、Ⅰ期症例と類内膜癌の占める割合が多い傾向がみられたが、おおむね一般集団における患者背景を反映していた。また、初回治療後の DFI は 11 ヵ月であったが、治療期間を加えた初回化学療法開始時点からの起算では約 16 ヶ月程度と見積もられる。TC 療法施行後の無増悪生存期間は、ハイリスクⅠ期以上を対象とした ICON7 試験では 17.4 ヶ月[10]、Ⅱ期以上を対象とした JGOG3016 試験では 17.2 ヶ月であることから[11]、治療転帰についても標準的な経過を反映していると考えられた。再発症例におけるプラチナ抵抗性と感受性の比率については、初回手術の手術完遂度や初回化学療法でのベバシズマブ併用の有無の影響を考慮する必要がある。

本研究におけるプラチナ感受性再発患者の DFI は 7 カ月であり、二次化学療法の奏効率 57% は再発治療でオラパリブ維持療法の適応となりうる患者の割合に該当した。そのうち漿液性癌の占める割合は 58% であった。再発治療でのオラパリブ維持療法の有効性を示した Study19 では DFI が 8.4 ヶ月[5]、SOLO–2 試験では 19.1 ヶ月であった[6]。対象が Study19 では高異型度漿液性癌に限られていたこと、SOLO–2 試験では BRCA1/2 変異のある高異型度漿液性癌または類内膜癌に限られていたことから、これらの試験が示した治療効果を単純に外挿することはできない。しかしながら、Study19 では BRCA1/2 変異の有無によらずオラパリブの効果が示されたこと[5]、日本人を対

象としたCHARLOTTE試験では非漿液性癌においてもBRCA1/2変異を認めたことから[12]、二次化学療法の奏効に基づき選別された患者群では過去の報告に近い効果が得られるものと予想される。

一方、プラチナ感受性再発患者における二次化学療法の実際の奏効予測は困難である。本研究でも43%の患者では奏効が得られていない。プラチナ感受性再発卵巣癌に対するTC療法とTC+ベバシズマブ療法とを比較したGOG213試験では、奏効率はそれぞれ59%、78%と報告されている[13]。本研究でのベバシズマブ併用は29%であったが、奏効率はGOG213試験のTC療法群と同程度であった。ベバシズマブを付加することで奏効を上げることができるが、Study19やSOLO-2試験ではベバシズマブの併用はされていなかった。ESMO-ESGO consensus conferenceでは腹水貯留等の有症状患者にはベバシズマブの併用の選択が推奨されており[14]、二次化学開始の時点で個々の病態に応じた治療選択がより重要となる。

現在、初回化学療法においてⅢ期以上は化学療法とのベバシズマブ併用および維持療法[15]、生殖細胞系列のBRCA1/2遺伝子変異陽性であれば化学療法後のオラパリブ維持療法が推奨治療とされた[16]。現時点では初回治療から分子標的治療薬が導入され、さらに今後は使用される分子標的治療薬の選択肢も増えることにより、患者背景が本研究の対象とは異なってくる可能性がある。オラパリブ維持療法後のプラチナ感受性や再度のオラパリブ投与の有効性を検討するためにも、第3相試験であるOReO/ENGOT Ov-38試験の結果が待たれるところである。

本研究から、プラチナ感受性再発患者の半数以上でオラパリブ維持療法の適応となることが示された。現行治療では再増悪時にプラチナ抵抗性となりうるため、適切な症例選択によるオラパリブ維持療法の導入で、DFIを延長しそれによるプラチナ感受性を維持できる治療戦略が求められる。

利益相反について

本論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

個人情報保護や倫理指針の準拠に関する記述

本研究は、ヘルシンキ宣言に準拠して行われ、藤田医科大学医学研究倫理審査委員会により承認された（承認番号HM19 − 186）。

参考文献

1) Ito Y, Miyashiro I, Ito H, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. 2014; 105: 1480-1486
2) Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991; 9: 389-393
3) Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. Lancet Oncol 2002; 3: 537-545
4) Markman M, Markman J, Webster K, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004; 22: 3120-3125
5) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 852-861
6) 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
7) リムパーザ錠100mg／リムパーザ錠150mg薬剤添付文書

8) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247
9) 日本産科婦人科学会. 婦人科腫瘍委員会報告 2017年患者年報. 日産婦誌 2019;71:669-806
10) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-2496
11) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1331-1338
12) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer 2019; 29: 1043-1049
13) Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 779-791
14) Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol 2019; 30: 672-705
15) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483
16) Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2495-2505

子宮血管周囲性類上皮細胞腫瘍（PEComa）を術前に推定したため子宮温存が可能であった１例

A case of perivascular epithelioid cell tumor of the uterus, preserved uterus by predicting it before surgery.

鈴木 邦昭[1)] Kuniaki SUZUKI
永井 智之[1, 4)] Tomoyuki NAGAI
古井 憲作[1)] Kensaku FURUI
宮本 絵美里[1)] Emiri MIYAMOTO
篠田 真美[1)] Mami SHINODA
尾瀬 武志[1)] Takeshi OSE
窪川 芽衣[1)] Mei KUBOKAWA
嶋谷 拓真[1)] Takuma SHIMAYA
諸井 條太郎[1)] Jotaro MOROI
植草 良輔[1)] Ryosuke UEKUSA
國島 温志[1)] Atsushi KUNISHIMA
河合 要介[1)] Yosuke KAWAI
町田 弘子[1)] Hiroko MACHIDA
前多 松喜[2)] Matsuyoshi MAEDA
梅村 康太[1)] Kota UMEMURA
岡田 真由美[1)] Mayumi OKADA
安藤 寿夫[3)] Hisao ANDO
河井 通泰[1)] Michiyasu KAWAI

豊橋市民病院 産婦人科[1)]，同 病理診断科[2)]，同 総合生殖医療センター[3)]，東北大学病院 婦人科[4)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital
[2)] Department of Pathology, Toyohashi Municipal Hospital
[3)] Department of Reproductive, Toyohashi Municipal Hospital
[4)] Department of Gynecology, Tohoku University Hospital

【概要】 血管周囲性類上皮細胞腫瘍（Perivascular epithelioid cell tumor）は多分化能を有するPerivascular epithelioid cell由来の腫瘍の一群である。子宮PEComaは稀であり特異的な画像所見もないため術前診断に苦慮する疾患である。閉経前から高齢の女性に好発するため治療法として子宮全摘術が選択されることが多い。今回腹腔内血腫に対して術前に子宮PEComaの腫瘍内出血を推定することが出来たため子宮温存が可能であった1例を経験した。症例は29歳、未経妊の女性で併存症に結節性硬化症があった。腹痛を主訴に当院救急外来を受診し長径10cm程度の血腫が子宮前壁に接して存在するのを認めた。子宮PEComaの腫瘍内出血の疑いのため腫瘍摘出術を行い、術後病理診断にてPEComaの確定診断に至った。結節性硬化症を併存した患者の子宮腫瘍に対してはPEComaの可能性を考慮し治療法を検討することが望ましい。

Key Words : *perivascular epithelioid cell tumor, PEComa, uterus, fertility preservation, tuberous sclerosis*

連絡先：
鈴木 邦昭
豊橋市民病院 産婦人科
〒441-8570 愛知県豊橋市青竹町八間西50
TEL：0532-33-6111 FAX：0532-33-6177
E-mail：suzuki-kuniaki@toyohashi-mh.jp

緒　言

血管周囲性類上皮細胞腫瘍（Perivascular epithelioid cell tumor）は多分化能を有する Perivascular epithelioid cell 由来の腫瘍の一群である。子宮 PEComa は閉経前や高齢者を好発年齢とし、生殖器以外の PEComa に比べて頻度は少ない[1)]。結節性硬化症を伴う例では、肺リンパ管筋腫症や腎血管筋脂肪腫といった PEComa family とともに全身疾患の一部として子宮に PEComa が認められることがある[1)]。今回結節性硬化症を併存した若年女性の腹腔内血腫に対して子宮 PEComa の腫瘍内出血を術前に推定することができたため子宮温存が可能であった症例を経験したため報告する。

症　例

患者は 29 才、未経妊、併存症に結節性硬化症があり、既往歴に腎血管筋脂肪腫に対するコイル塞栓術がある。悪性腫瘍の家族歴はない。腹痛を主訴に当院救急外来を受診した。

触診上、下腹部正中を最強点とした腹膜刺激徴候を認めた。採血検査では白血球数 13,720/μL、血色素量 8.3g/dL、血小板数 335,000/μL、CRP2.15mg/dL であった。腹部造影 CT にて骨盤内に 12.6cm × 10.8cm の境界明瞭な嚢胞性の腫瘍を認めた。腫瘍は子宮に接しており、両側卵巣、膀胱との連続性は認められなかった。内部は不均一な軽度高吸収を示し、血性の液体の貯留が疑われた（図 1）。

画像所見から腹腔内腫瘍及び腫瘍出血に伴う血色素低値と診断した。CT 上明らかな造影剤の血管外漏出を認めなかったが経過観察目的に入院となった。放射線診断科に腹部造影 CT の読影を依頼したところ、結節性硬化症を併存している事から内部に出血を伴う子宮 PEComa の可能性を指摘された。造影 MRI では子宮に連続した境界明瞭な腫瘍を認め、内部に脂肪抑制 T1 強調像で高信号を示す領域と T2 強調像で軽度低信号を示す領域が混在しており新旧の出血成分が疑われた。腫瘍壁は出血成分により菲薄化しており拡散強調像や apparent diffusion coefficient map（ADCmap）による評価は困難であった。また脂肪抑制 T1 強調像で軽度高信号を示す結節状領域を子宮後壁筋層内で複数個、仙骨腹側に 1 個認めた（図 2）。これらは一連の病変であると考えられた。結節性硬化症を併存しているため子宮 PEComa の腫瘍出血が最も考えられた。子宮内膜間質肉腫や子宮平滑筋肉腫も鑑別疾患として検討したが、腫瘍実質の量が乏しい点で非典型的であった。以上より子宮 PEComa の腫瘍内出血と推定されたが悪性腫瘍の可能性が完全には否定できなかった事、及び腹部症状の改善も乏しかった事から外科的治療を検討した。治療法の決定に際し患者本人及び御家族に十分なインフォームドコンセントを行い手術療法で同意を得た。未経妊で今後の挙児希望もあるため血腫を形成した腫瘍のみを切除する方針とした。

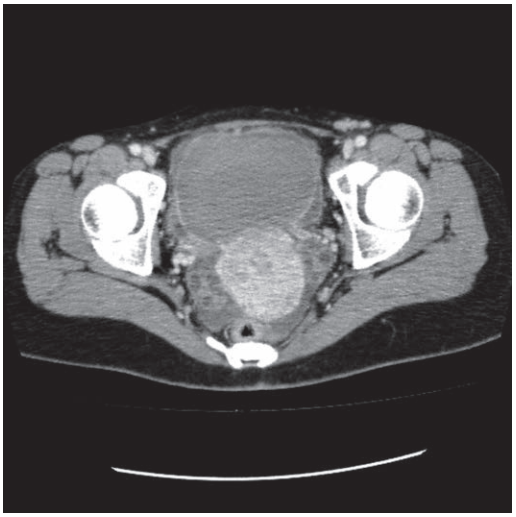


図 1　手術前の骨盤造影 CT 画像
子宮に接する 12.6cm × 10.8cm の境界明瞭な嚢胞性の腫瘍を認め、内部に血性の液体が貯留していると考えられた。

術中所見では腫瘍は子宮前壁底部に付着しており、内部に黒褐色の凝血塊を 550g 含んでいた（図 3）。腫瘍は膀胱子宮窩腹膜を中心に広範囲に癒着していた。両側卵巣は正常大であった。小腸腸間膜内の複数のリンパ節は小豆大に腫大していた。明らかな播種性病変は認めなかった。腫瘍と肉眼的な正常子宮との境界を切

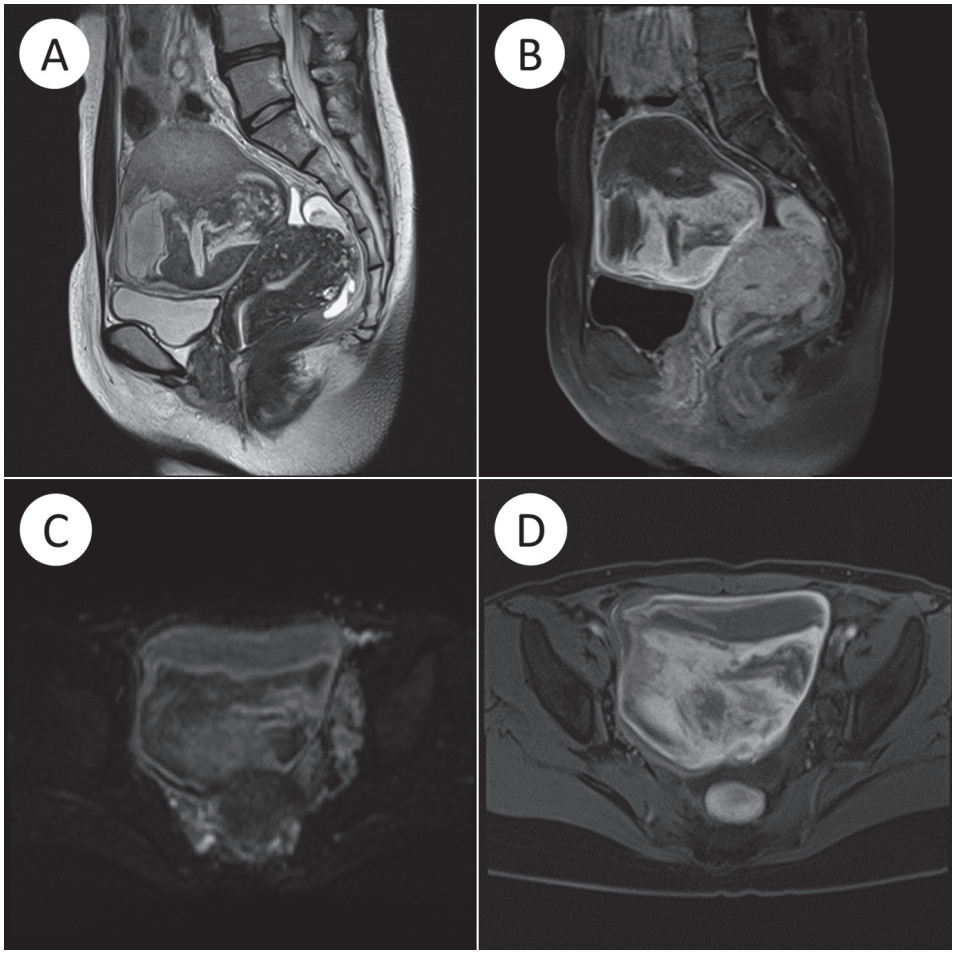


図 2 手術前の骨盤 MRI 画像

（A、B）T2 強調像、造影 T1 強調像にて子宮に連続した境界明瞭な腫瘍を認め、内部に高信号と低信号を示す領域が混在しており新旧の出血成分が疑われた。（C）拡散強調像での腫瘍に対する評価は困難であった。（D）脂肪抑制 T1 強調像にて軽度高信号を示す結節状領域を仙骨腹側に 1 個認めた。

図 3 腹腔内の写真

腫瘍（矢印）は子宮前壁底部に付着しており、内部に黒褐色の凝血塊を 550g 含んでいた。

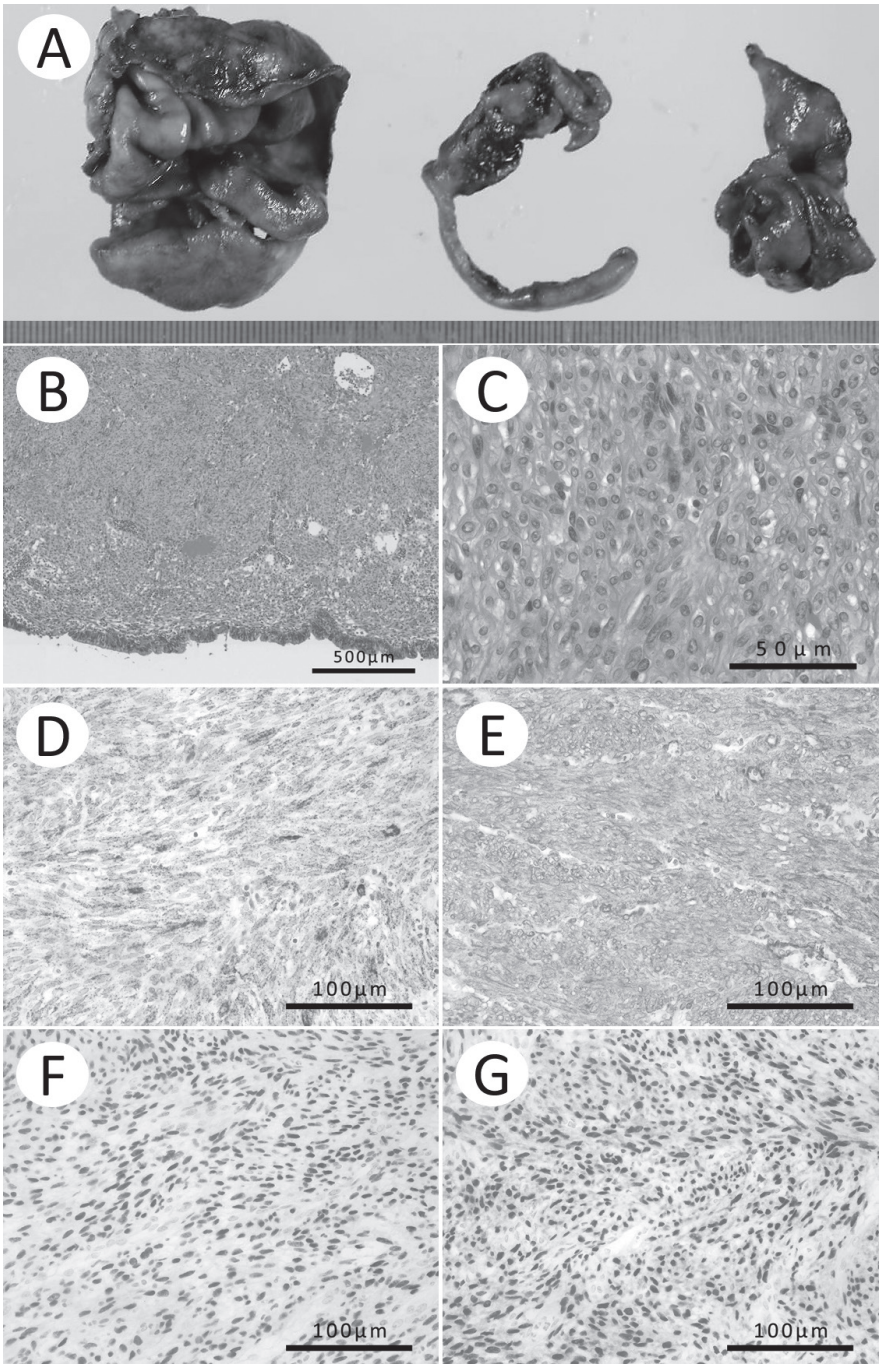


図 4 摘出標本の病理写真

（A）摘出標本は嚢胞壁状の組織であり（B）内部には円柱上皮の被覆が見られた（H & E 染色　X4）。（C）壁には紡錘形細胞が錯綜状に密に増生し、血管周囲性の集簇傾向が見られた（H & E 染色　X40）。（D）HMB-45（+）（HMB-45 免疫染色　X20）、（E）α -smooth muscle actin（+）（α -smooth muscle actin 免疫染色　X20）、（F）ER（+）（ER 免疫染色　X20）、（G）PgR（+）（PgR 免疫染色　X20）であり PEComa と診断した。

開し腫瘍を摘出した。他に出血源となり得る所見がない事を確認し手術を修了した。

摘出標本はH & E染色にて嚢胞壁状の組織であり内部には円柱上皮の被覆が見られた。壁には紡錘形細胞が錯綜状に密に増生し、血管周囲性の集簇傾向が見られた。紡錘形細胞は免疫染色でkeratin（−）、vimentin（+）、desmin（+）、α-smooth muscle actin（+）、HMB-45（+）、Melan-A（+−）、CD10（円柱上皮直下の紡錘形細胞のみ+）、ER（+）、PgR（+）であった（図4）。PEComaと考えられ、悪性所見は認めなかった。

術後経過は特に問題なく退院となった。外来診察時に経腟超音波検査にて子宮後壁に26mm大の低輝度病変を認め残存するPEComa病変と考えられたが、無症状で腫瘍は増大傾向にないため経過観察を行っている。

考　察

血管周囲性類上皮細胞の概念は1992年にBonettiらにより提唱されたものである[2]。血管周囲性類上皮細胞腫瘍は1996年にZamboniらにより稀有な間葉系腫瘍として提唱され[3]、2002年にWHOはPEComaを組織学的、免疫組織学的に稀有な血管周囲性類上皮細胞により構成される間葉系腫瘍と定義した。PEComa familyはangiomylipoma（AML）、clear cell “sugar” tumor of the lung（CCST）、lymphangioleiomyomatosis（LAM）などからなる[4]。

結節性硬化症を併存する患者の子宮PEComaの発症率は、子宮PEComaと筋腫や腺筋症との鑑別が困難であるため不明である[4]。しかしながら、子宮PEComaの9%に結節性硬化症との関連を認めたとの報告があり[5]、結節性硬化症を併存する患者の子宮腫瘤に対しては子宮PEComaを鑑別に挙げる必要がある。

Jenniferらは子宮PEComaの32症例からHMB-45およびcathepsinKが全ての症例に、Melan-AとMiTFがそれぞれ77%（22/30）、79%（22/28）に認められており、またactin（90%（26/29））、desmin（76%（22/29））、h-caldesmon（75%（21/28））の少なくとも1つが認められたことを報告している[6]。本症例ではHMB-45（+）、Melan-A（+−）であり、またα-smooth muscle actin（+）、desmin（+）であることからPEComaに矛盾しないと考えられた。PEComaの病理診断は子宮内膜間質肉腫との鑑別を要することがある[1]が、HMB-45が陽性であり子宮内膜間質肉腫としては否定的と考えられた。

本症例では術中迅速病理診断は行っていない。その理由としては術前及び術中に積極的に悪性腫瘍を疑う所見を認めず、また病理学的に難解な症例と推定され術中迅速病理診断での悪性の評価は永久標本での評価と異なる可能性が一般的な症例より高いと思われ、術中迅速病理診断を根拠に子宮全摘を含む追加切除を行う事は適切ではないと考えたためである。

子宮PEComaは確立された特異的な画像所見や腫瘍マーカーは存在しないため術前診断は必ずしも容易ではないが、MRIでのT2強調像にて腫瘍内の血管構造のため吹雪状の高信号像を認めた[7]との報告があり同疾患の推定に有用である可能性がある。本症例では腫瘍内の血腫のため腫瘍実質は進展しており同様の画像所見は認めなかったが、症例の集積により子宮PEComaを術前に推定できるようになれば子宮温存を検討する際の一助となることが期待される。

Jenniferらの報告では子宮PEComa30症例に対する治療として単純子宮全摘が24例（80%）、腫瘍摘出が2例、ポリープ切除が2例、経頸管的切除が1例、トラケレクトミーが1例選択された[8]。子宮全摘術が選択されることが多かった理由として、平均年齢が51歳（32歳から77歳）であり妊孕性温存の必要がない症例が多数を占めていたためと考えられる。本症例のように子宮温存を検討する場合には術前の評価をより慎重に行う必要がある。本症例は結節性硬化症を併存している事を初診時の問診で把握していた事から放射線診断科への情報提供が適切に行われ、結果として子宮PEComaを推定することが可能となった。また若年の

未経妊女性で挙児希望もあったことから子宮温存手術として腫瘍摘出術を選択した。子宮PEComa は稀に局所再発や遠隔転移といった悪性疾患に類似した経過を辿ることがあるが、リスク因子として腫瘍径 5cm 以上、高核異型、浸潤像、脈管侵襲、高い細胞密度、分裂中の細胞が >1/50HPF、壊死が認められることとされている[9]。本症例は病理組織診断上は上記に該当する所見は認められなかったが、腫瘍径に関しては出血の影響もあり正確な評価が困難であったため今後慎重な経過観察が必要と判断している。

以上、術前の問診により子宮 PEComa の可能性を想定し、子宮温存が可能であった 1 例を経験した。稀少疾患で診断が困難な症例であるが、適切な病歴聴取と術前の画像診断を詳細に行う事により、個々の病状や社会的背景に応じた適切な術式を選択する事が可能になると考えられた。

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) 日本産科婦人科学会・日本病理学会(編):子宮体癌取扱い規約　病理編　東京：金原出版：2017. 第4版
2) Bonetti F, Pea M, Martignoni G. PEC and sugar. Am J Surg Pathol 1992; 16(3): 307-8
3) Zamboni G, Pea M, Martigoni G, et al. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. Am J Surg Pathol 1996; 20(6): 722-30
4) 難病情報センター：https://www.nanbyou.or.jp/entry/4384：2021年1月2日
5) Angela M, Francesca F, Kyriacos K, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus: A systematic review. International Journal of Surgery 2015; 19: 1-5
6) Folpe AL. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas), in: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Gentetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002.
7) Verbeeck N, Toukouki A, Weis R, et al. PEComa of the Uterus: A Rare Mesenchymal Tumor Displaying a ≪Snowstorm≫ Pattern at Magnetic Resonance Imaging. Journal of the Belgian Society of Radiology 2016; 100(1): 5,pp. 1-4
8) Jennifer A, Ana C, Andre P, et al. Uterine PEComas: A Morphological, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 32 Tumors. Am J Surg Pathol 2018; 42(10): 1370-1383
9) Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin; a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 2005; 29(12): 1558-1575

診断に難渋した肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫の１例

Adenosarcoma with sarcomatous overgrowth: a case report

粟生晃司[1)] Koji AO
中元永理[1)] Eri NAKAMOTO
加藤尚希[1)] Naoki KATO
川村祐司[1)] Yuji KAWAMURA
野々部恵[1)] Megumi NONOBE
早川明子[1)] Akiko HAYAKAWA
田尻佐和子[1)] Sawako TAZIRI
青山和史[1)] Kazuhumi AOYAMA
西川尚実[1)] Naomi NISHIKAWA
尾崎康彦[1)] Yasuhiko OZAKI
小林瑞穂[2)] Mizuho KOBAYASHI
高橋智[3)] Satoru TAKAHASHI
荒川敦志[1)] Atsushi ARAKAWA

名古屋市立西部医療センター　産婦人科[1)]，同　病理診断科[2)]，
名古屋市立大学大学院医学研究科　実験病態病理学[3)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City West Medical Center
[2)] Department of Pathology, Nagoya City West Medical Center
[3)] Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

【概要】 我々は稀な疾患である肉腫成分過剰増殖を伴う腺肉腫を経験したので報告する。症例は52歳女性で、48歳で閉経した。近医に子宮がん検診目的に受診し、子宮内膜の肥厚が指摘された。子宮頸部および内膜の細胞診では異型細胞を認めなかったが、子宮内膜肥厚の精査目的で当院紹介となった。子宮内膜掻爬術を行ったが、病理検査では異型内膜を示唆する所見を認めなかった。その後３ヶ月毎に子宮内膜細胞診を行ったが異型細胞は認めなかった。当院初診から８ヶ月後、不正性器出血と会陰部違和感があり受診。子宮口からポリープ様に排出される腫瘤を認め、排出された組織と子宮内膜組織の組織検査を行った結果、N/C比の高い腫大核を有する異型細胞の増殖を認め、組織型の確定診断はできなかったが子宮体部悪性腫瘍と診断した。骨盤MRI検査で子宮体部内膜に10.8cm × 5.2cm × 3.7cm大の腫瘤性病変を認めた。さらにPET-CT検査で左結腸傍溝の腹壁に13mm × 10mm大の播種性病変を疑った。測定した腫瘍マーカーのうち、CA125のみ高値だった。初診から９ヶ月後、子宮体部悪性腫瘍の診断で単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、左結腸傍溝腹壁腫瘤切除、および骨盤リンパ節生検を行った。摘出子宮を用いても病理診断は難渋したが、最終的に肉腫成分過剰増殖を伴う腺肉腫と診断された。生検したリンパ節への転移を認めなかったが、左結腸傍溝の腹壁病変は転移巣と確認された。以上より子宮腺肉腫FIGO Ⅲ A期（pT3aN0M0）と診断し、術後補助化学療法を行った。化学療法終了時点では明らかな再発を認めていない。腺肉腫は稀な疾患であり、診断が困難なこともあるが、原因が特定できない子宮内膜肥厚が認められた場合には、適宜検索を継続するべきである。

Key Words **:** *adenosarcoma with sarcomatous overgrowth*

連絡先：
粟生　晃司
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1-1
TEL：052-991-8121　FAX：052-916-2038
E-mail：aoukoji484@yahoo.co.jp

緒　言

子宮肉腫は婦人科腫瘍の中でも予後不良の腫瘍であり、標準的治療法が確立していない。腺肉腫は子宮肉腫のうちのひとつの病型であり、上皮性・間葉性混合腫瘍に分類される。腺肉腫は良性または異型のある上皮性成分と、低異型度から高異型度までの肉腫性成分からなる[1)]。その頻度はまれで癌肉腫の 1/9 に過ぎない[2)]。多くは閉経後にみられるが、約 30% は若年者を含めた閉経前にも認める。性器出血、帯下異常、膣へ突出する腫瘤などの症状がみられる[1)]。肉腫成分の異型は必ずしも明瞭でなく、内膜ポリープあるいは頸管ポリープと診断され、再発を繰り返すことがある。その中で、肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫（adenosarcoma with sarcomatous overgrowth）は予後不良とされている[3) 4)]。我々は今回、肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫の一例を経験したため報告する。

症　例

患　者：52 歳。2 経産 2 経産（帝王切開 2 回）。閉経 48 歳で、合併症・既往症・手術歴に特記すべきものはなかった。15 本 / 日の喫煙歴があった。

現病歴：子宮がん検診目的で近医に受診したところ、子宮内膜が 15mm と肥厚を認めたため、子宮頸部細胞診に加えて子宮内膜細胞診も施行された。それらの細胞診では異型細胞を認めなかったが、子宮内膜肥厚の精査目的で当院紹介となった。子宮内膜掻爬術を行い、得られた内膜組織を病理組織検査に提出したが、異型内膜を示唆する所見を認めなかった。その後経過観察のため 3 ヶ月毎に子宮内膜細胞診を行ったが異型細胞は認めなかった。当院初診から 8 ヶ月後、不正性器出血と外陰部違和感のため時間外受診した。診察で子宮内腔からポリープ様に排出された直径約 3cm 大の球状腫瘤を認めた。子宮内腔から排出された組織と追加採取した子宮内膜組織の病理組織検査を行った結果、N/C 比の高い腫大核を有する異型細胞が索状に増殖しており（図 1）、組織型は確定できなかったが子宮体部悪性腫瘍と診断した。

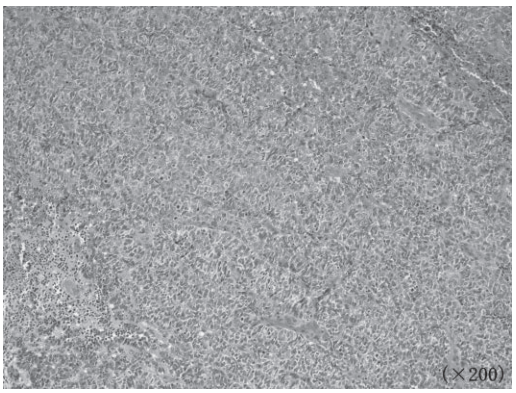


図 1　子宮内腔から排出された子宮内膜組織の病理組織標本（HE 染色 , × 200）

N/C 比の高い腫大核を有する異型細胞が索状に増殖していた。

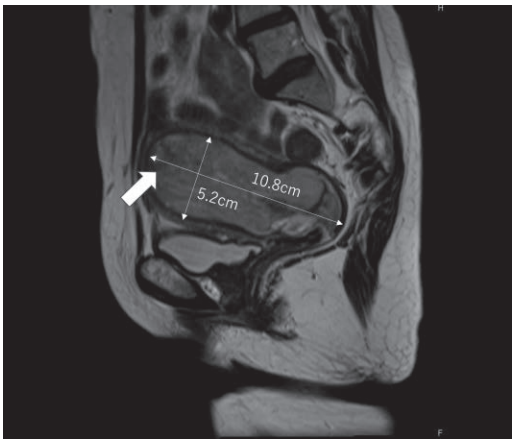


図 2　手術前の骨盤単純 MRI 画像（T2 強調画像）

子宮体部内膜に 10.8cm × 5.2cm × 3.7cm 大の腫瘤性病変を認めた。（白矢印）

画像所見：骨盤単純 MRIT2 強調画像で子宮体部内膜に 10.8cm × 5.2cm × 3.7cm 大の腫瘤性病変を認めた（図 2）。胸腹骨盤 CT でも同様の所見が見られたが、骨盤内や傍大動脈を含めリンパ節転移を疑う所見はなかった。しかし、PET-CT 検査で左結腸傍溝の腹壁に播種を疑う 13mm × 10mm 大の結節を認めた（図 3）。

腫瘍マーカー：CA125 のみ上昇傾向を認めたが、その他の項目では上昇を認めなかった（表 1）。

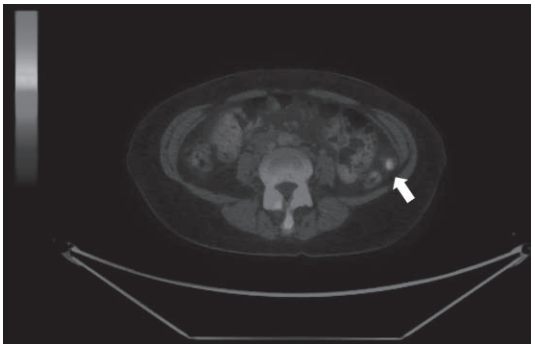


図 3 手術前の PET-CT 画像
左結腸傍溝の腹壁に 13mm × 10mm 大の高輝度の結節（白矢印）を認め、播種を疑った。

表 1 手術前の各腫瘍マーカーの値

腫瘍マーカー	
CEA	1.7ng/mL
CA19–9	18.8U/mL
SCC 抗原	1.5ng/mL
CA125	53.0U/mL ↑ H
NSE	8.6ng/mL
LDH	216U/L

手術所見：初診から 9 か月後、子宮体部悪性腫瘍の診断で開腹術を施行した。子宮は体部下方を中心に腫大し、左結腸傍溝腹壁には示指頭大の結節を認めたが、子宮両側付属器には異常所見はなく、骨盤内・傍大動脈リンパ節腫大も触知しなかった。腹水は黄白色でほぼ生理的量であった。以上の所見より腹膜播種を伴う子宮体部悪性腫瘍の診断で単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、左結腸傍溝腹壁腫瘤切除、および骨盤リンパ節生検を行った。手術終了時には肉眼的残存腫瘍はなかった。

病理所見：摘出された子宮の内腔には内子宮口近傍から発生したポリープ様の腫瘤が充満していた（図 4）。主病変の病理組織検査の結果、N/C 比の高い異型細胞がびまん性、胞巣状、シート状に増生しており、一部に低異型度の部分が混在していた。肉腫成分の増殖が極めて強く、その他の成分がほとんど見当たらず、子宮

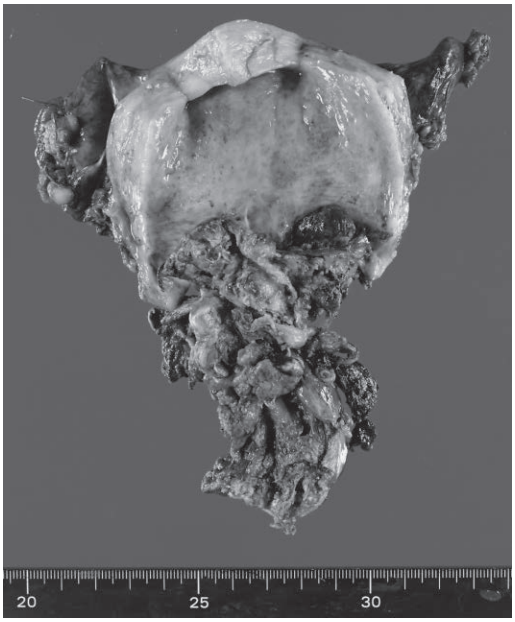


図 4 摘出された子宮
内子宮口近傍から発生したポリープ様の腫瘤が子宮の内腔に充満していた。

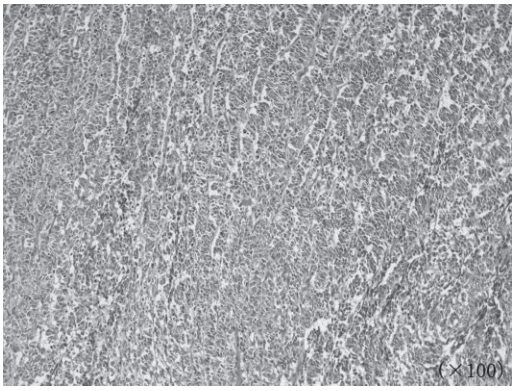


図 5 摘出検体の病理組織標本（HE 染色，× 100）
N/C 比の高い異型細胞がびまん性、胞巣状、シート状に増生しており、一部に低異型度の部分が混在していた。肉腫成分の増殖が極めて強く、その他の成分がほとんど見当たらなかった。

内膜間質に類する所見にも乏しく、特定の細胞分化がみられないことからこの時点では未分化子宮肉腫と診断された（図 5）。明らかな脈管侵襲を認めなかった。生検したリンパ節には転

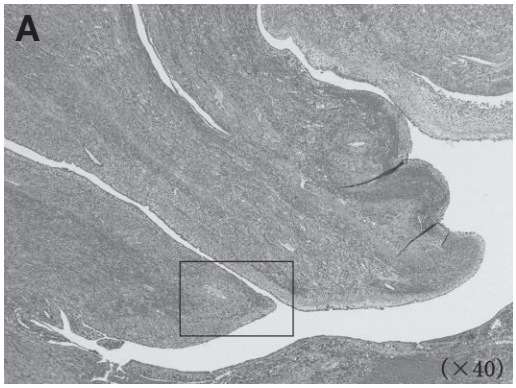


図 6A　診断の修正にいたるきっかけとなった摘出検体の病理組織標本（HE 染色 , × 40）
肉腫成分の増殖が極めて強く、上皮成分がほとんど駆逐されてしまっているが、所々良性の上皮成分に被覆された複数のポリープ状突出の片鱗がみられる。

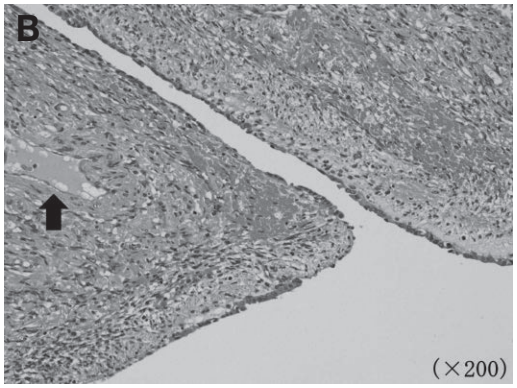


図 6B　図 6A の強拡大画像（× 200）
ポリープ状突出した片鱗の中に腺管上皮を認める（黒矢印）。

移を認めなかったが、左結腸傍溝の腹壁病変は転移巣と診断された。腹水細胞診は好中球主体の炎症性所見のみで異型細胞は確認できなかった。

経　過：CA125 は手術後、16.3U/mL と速やかに正常範囲内に低下した。未分化子宮肉腫に対する術後補助化学療法としてドキソルビシンおよびシスプラチン併用による治療を開始した。未分化子宮肉腫と診断されたものの病理診断を継続した所、化学療法継続中に、病理診断の修正がなされた。肉腫成分の増殖が極めて強く、上皮成分がほとんど駆逐されてしまっているが、所々良性の上皮成分に被覆された複数のポリープ状突出の片鱗が確認された（図 6A, 6B）。これらの所見より、肉腫成分過剰増殖を伴う腺肉腫（adenosarcoma with sarcomatous overgrowth）に修正され、子宮腺肉腫 FIGO Ⅲ A 期（pT3aN0M0）と診断した。診断修正後もドキソルビシンおよびシスプラチン併用による化学療法を続行した。定期的に全身の造影 CT を撮影し、腫瘍の再発がないか確認しているが、化学療法終了時点で明らかな再発を認めていない。

考　察

肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫（adenosarcoma with sarcomatous overgrowth）は、腺肉腫の中でも腫瘍全体の 25% を高悪性度肉腫が占めるものとされ、腺肉腫全体の 10% を占める稀な疾患である [5]。不正性器出血、子宮の腫大、子宮口からの組織の突出などが代表的な症状である [6]。今回病理診断に難渋した。その理由として肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫が非常に稀な疾患であること、および当初得られた子宮内腔から突出するポリープ様組織は、組織学的検査において高異型度の肉腫成分の増殖で埋め尽くされており、駆逐された上皮成分の腺管構造を同定することが困難であったことが挙げられる。

臨床的にも特に自覚症状もなく、子宮体部悪性腫瘍と診断されるまでに時間を要している。その臨床経過をみると、子宮内膜細胞診で異常が出なかった時期が続いており、経過観察開始から 8 ヶ月も経ってから、不正性器出血と子宮内腔から排出される子宮内膜ポリープ様の腫瘤を認め、組織診で異型の強い悪性腫瘍と診断された。手術で摘出された病変の肉腫成分には低異型度と高異型度の成分が混在していることから、当初は低異型度の肉腫成分が、ある時点か

ら高異型度の肉腫に転換した可能性も否定できない。

腺肉腫の治療は他の肉腫と同様に腹式単純子宮全摘術と両側付属器摘出術による手術が基本と考えられているが、リンパ節郭清の有効性は明らかでない[2]。Carroll et al.[3]の報告では、74例中72例（97%）の患者で子宮全摘が行われており、深部静脈血栓症のため手術ができなかった1例と15歳で妊孕性温存を希望した1例のみでは子宮摘出がされていない。同じくCarrol et al.[3]の報告では、60例（81%）の患者が両側付属器摘出術を受けており、そのうち10例（17%）で付属器への浸潤を認めていた。両側付属器摘出術を受けなかった14例のうち、4例（29%）で再発を認めたが、卵巣に孤発した再発巣を認めた例はなかった。また22例（30%）がリンパ節郭清を受けているが、うちリンパ節への微小浸潤が認められたのは1例（4%）のみであった。以上より外科的治療方針として、例外を除き単純子宮全摘術が推奨され、両側付属器摘出術は基本的には行うことが多いが議論の余地はあり、さらにリンパ節郭清の有用性は明らかではない。今回の症例では組織型不明の子宮体部悪性腫瘍の診断で手術に臨み、術後最終的に肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫と診断された。結果的に単純子宮全摘術は妥当な選択となり、閉経後で腹膜播種もあったことを考慮すると両側付属器摘出術も妥当と考える。本症例ではリンパ節郭清は行わず骨盤リンパ節生検に止めた。結果的に付属器とリンパ節には転移を認めなかった。

肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫を対象とした術後補助療法としての化学療法には確立したレジメンはない。本症例は補助化学療法開始時には未分化子宮肉腫と報告されていたため、Peters et al.[7]を参考とし、ドキソルビシンおよびシスプラチン併用による化学療法を選択した。補助化学療法追加中に肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫へと病理診断の修正がなされた。Carroll et al.[3]の報告では腺肉腫の初回治療時の補助化学療法として最もよく行われたのがドキソルビシンおよびイホスファミド併用療法であり、その他ビンクリスチン、ダクチノマイシン、およびシクロホスファミド3剤併用療法や、ゲムシタビンおよびドセタキセル併用療法、シスプラチン単剤、リポソーマルドキソルビシン単剤の使用例がある。初回治療時の化学療法としてシスプラチンが使用される例があり、また再発時の治療として同じくプラチナ製剤であるカルボプラチンも投与され腫瘍縮小が得られている症例もあることから[3]、薬剤変更は行わなかった。

腺肉腫には特異的な腫瘍マーカーがなく症例ごとに個別に選ぶ必要がある。堤ら[8]はLDH、井奥ら[9]はIAP、長谷川ら[10]および小笹ら[11]はCA125の数値が上昇しており、術後急速に低下した。本症例はCA125が該当し、手術を機に明らかに低下しており、経過観察の手段として継続して測定する予定である。

一般的に腺肉腫は悪性度が低い腫瘍であるが、肉腫成分の過剰増殖を伴うと再発率、予後ともに悪化することが示唆されている。Carroll et al.[3]によると、腺肉腫Ⅰ期症例のうち、肉腫成分の過剰増殖を伴う場合、再発率が17/22（77%）、伴わない場合8/37（22%）であり、肉腫成分の過剰増殖を伴う場合再発率は有意に高い。また、同様に腺肉腫に対する初回手術からの生存期間の中央値は肉腫成分の過剰増殖を伴う場合55.4ヶ月、伴わない場合112.4ヶ月であり、肉腫成分の過剰増殖を伴う場合、予後が悪い可能性が示唆されている[3]。再発を起こす部位に関して、Zaloudek et al.[12]によると、腺肉腫25例のうち、10例（40%）に再発を認め、6例は膣または骨盤に発生し、うち2例は膣、骨盤両方に再発を認めた。また、1例は肺転移、1例は肺および脳転移、1例は縦隔、1例は小腸漿膜に再発を認めた。再発時遠隔転移を認める例もあり、術後経過観察においては全身の画像検索が望ましいと考える。今回の症例では肉腫成分の過剰増殖を伴っており、再発のリスクが高く、定期的にCT撮影やCA125などの腫瘍マーカー測定を行うなど慎重な管理を行っていくことになる。腺肉腫において補助化学療法が患者の予後を改善するかどうかにつ

いては結論が出ておらず3)、同様に再発への早期治療介入が予後に与える影響も明確ではない。

今回我々は確定診断に苦慮した肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫の一例を経験した。本症例は稀な疾患ではあるが、原因が特定できていない子宮内膜肥厚等は画像検査で子宮内膜ポリープのように見えても悪性腫瘍の可能性を完全には排除せずに病変の増大の有無などを確認し、所見の変化に応じて組織診を繰り返し行うことで少しでも早い時点での診断ができるように努めるべきであろう。

謝　辞

今回、肉腫成分の過剰増殖を伴う腺肉腫の診断において、滋賀医科大学医学部付属病院病理部准教授、森谷鈴子先生に深謝いたします。

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はありません。

参考文献

1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会：子宮体癌取扱い規約　病理編　第4版. 東京：金原出版；2017；41-43
2) Arend R, Bagaria M, Lewin SN, et al. Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. Gynecol Oncol 2010; 119: 305-308
3) Carroll AR, Ramirez PT, Westin SN, et al. Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. Gynecol Oncol 2014; 135 (3) : 455-461
4) Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM Jr, et al. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. Gynecol Oncol 2013; 129: 140-144
5) Zaloudek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA, et al. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds) : "Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed", Springer, New York 2011; 455-527
6) Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of 100 Cases with a review of the literature. Hum Pathol. 1990; 363-381
7) Peters WA 3rd, Rivkin SE, Smith MR, et al. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. Gynecol Oncol 1989; 34: 323-327
8) 堤 治，国府田きよ子，水野正彦．子宮Mullerian adenosarcomaの1例．日産婦誌　1991；43：1363-1366
9) 井奥研爾，細川 隆，大野秀夫，ほか．若年子宮体部adenosarcomaの1例．埼玉医会誌　1995；30：597-601
10) 長谷川寿彦，木口一成，筒井章夫，ほか．子宮体部に発生したMullerian adenosarcomaの1例．産婦人科の実際　1988；37：965-968
11) 小笹皓雍，遠藤聡子，大頭敏文，ほか．乳癌術後のtamoxifen長期服用患者の子宮に発生したadenosarcoma with sarcomatous overgrowthの1例．日産婦誌　1998；1024-1028
12) Zaloudek CJ, Norris HJ. Adenofibroma and adenosarcoma of the uterus; a clinicopathologic study of 35 cases. Cancer 1981; 48: 354-366

同時性重複癌を認めた遺伝性乳癌卵巣癌症候群の3症例

Three cases of Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome with synchronous cancers.

村瀬紗姫[1,2] Saki MURASE
坊本佳優[1,2] Yoshimasa BOMOTO
島岡竜一[1] Ryuichi SHIMAOKA
菊野享子[1] Kyoko KIKUNO
森美奈子[1] Minako MORI
志賀友美[1,2] Tomomi SHIGA
竹中基記[1] Motoki TAKENAKA
早崎容[1] Yoh HAYASAKI
古井辰郎[1,2] Tatsuro FURUI
仲間美奈[2] Mina NAKAMA
森重健一郎[1,2] Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学医学部附属病院 産婦人科[1]，ゲノム疾患・遺伝子診療センター[2]
[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital
[2] Clinical Genetics Center, Gifu University Hospital

【概要】 卵巣癌のうち約10%は遺伝性乳癌卵巣癌症候群と言われている。遺伝性腫瘍ではしばしば多発癌や重複癌が発生するが、遺伝性乳癌卵巣癌症候群において、同時性重複癌として発見される頻度は報告されていない。今回我々は、生殖細胞系列で*BRCA*遺伝子病的バリアントを持つ、同時性重複癌を3例経験したので報告する。いずれも卵巣癌疑いにて精査加療目的に、当科を紹介受診した。症例1は54歳女性、卵巣癌と膵癌の重複癌であり、卵巣腫瘍判明後の全身検索目的CTで膵腫瘍を指摘された。症例2は50歳女性、人間ドックで卵巣腫瘍及び乳腺腫瘍を指摘され、精査の結果いずれも悪性腫瘍と臨床診断され、手術加療により重複癌と診断された。症例3は39歳女性、卵巣癌判明後の全身検索目的CTで乳癌を指摘され、同時手術を行い、重複癌と診断された。3症例とも後に*BRCA1/2*遺伝子検査を行い、*BRCA1*遺伝子病的バリアントを認め、ご家族を含めた遺伝カウンセリングを行った。重複癌の要因の一つとして遺伝学的要因が挙げられるが、今回の経験を通して、遺伝性腫瘍を疑う契機として、スクリーニング検査で偶発的に発見される重複癌の存在が考えられた。同時性重複癌の診断および治療は、多診療科間で慎重な検討が必要であり、加えて遺伝性腫瘍への対応についても多診療部門との連携が重要であると考えられた。

Key Words **:** *HBOC, BRCA, synchronous cancer, multiple primary cancer*

緒　言

遺伝性乳癌卵巣癌症候群は、*BRCA*の生殖細胞系列の病的バリアントに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群であり、常染色体優性遺伝形式を示す[1]。

最近ではPARP阻害薬のコンパニオン診断としても、*BRCA*遺伝子検査を行うようになり、遺伝性乳癌卵巣癌と診断される機会が増加してきている。また、画像診断技術の向上により、重複癌の頻度も増えてきており、同時性重複癌では治療優先度や再発時の治療で判断が困難なことも多く、症例毎に検討される必要があ

連絡先：
村瀬　紗姫
岐阜大学医学部　産婦人科
〒501-1194　岐阜県岐阜市柳戸1-1
TEL：058-230-6345　FAX：058-230-6348
E-mail：s_murase@gifu-u.ac.jp

る。*BRCA* 遺伝子病的バリアントを持つ、同時性重複癌を 3 例経験したので報告する。

症　例

症例 1–3 の概要を表 1 に示す。

症例 1 は、前医で経過観察されていた子宮筋腫の増大傾向、過多月経による貧血を認め、手術希望にて当科紹介となった。MRI で多発子宮筋腫の所見に加え、長径 60mm 大で壁在結節を伴う左卵巣腫瘍を認め、境界悪性腫瘍が疑われた（図 1）。全身検索目的の造影 CT で、膵体部に 13mm 大の乏血性腫瘤を指摘され、浸潤性膵管癌や ITPN（itraductal tubulopapilary neoplasm）、NET（neuroendocrine tumor）等の膵管内進展を示す腫瘍が鑑別に挙げられた。（図 2）消化器内科にて EUS–FNA を施行し、中分化～低分化相当主体の tubular adenocarcinoma の結果であり、膵癌と診断された。同時手術では侵襲が大きくなるため、既に計画されていた卵巣腫瘍

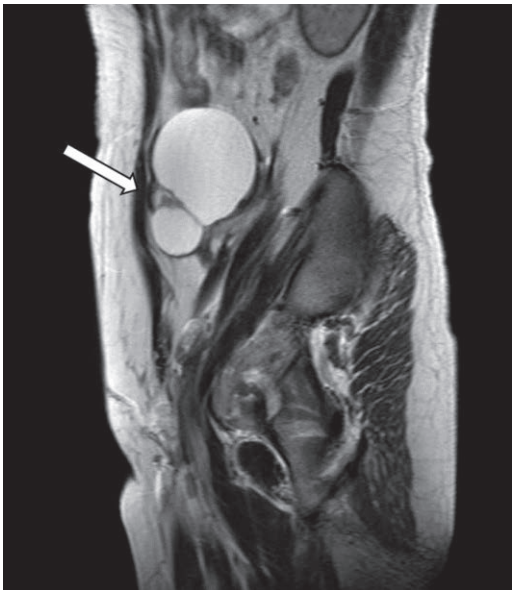


図 1　【症例 1】骨盤単純 MRI 画像（T2 強調画像）
左卵巣は 61mm 大の嚢胞性に腫大しており、隔壁の一部に壁在結節（白矢印）を認め、Borderline lesion の可能性を指摘された。

表 1　症例 1 ～ 3 の概要

	症例 1	症例 2	症例 3
初診時年齢	54	50	39
妊娠分娩歴	G4P3SA1	G6P3AA2SA1	G2P2
癌腫、進行期	卵巣癌　Stage Ⅰ A（FIGO2014） 膵　癌　Stage Ⅰ A（UICC 第 8 版）	卵巣癌　Stage Ⅲ A1（ⅱ）（FIGO2014） 乳　癌　Stage 0（UICC 第 8 版）	卵巣癌　Stage Ⅲ C（FIGO2014） 乳　癌　Stage Ⅰ（UICC 第 8 版）
重複癌発見の契機	卵巣癌の精査 CT	人間ドック	卵巣癌の精査 CT
組織型　• 卵巣癌 • 膵癌 • 乳癌	• 類内膜癌 , G3 • 中分化型管状腺癌	• 高異型度漿液性癌 • 非浸潤性乳管癌 ER+ PgR + HER2 –（0）	• 高異型度漿液性癌 • 浸潤性乳管癌 ER+ PgR + HER2 –（1）
家族歴	母　乳癌	母　卵巣癌、母方叔母　乳癌	父方叔母　乳癌、卵巣癌
遺伝子検査	OncoPrime → *BRCA* シングルサイト検査	Japan CHAROTTE study	Japan CHAROTTE study
遺伝子バリアント※	*BRCA1*	*BRCA1*	*BRCA1*
	c.3403C ＞ T（p.Gln1135*）	c.2389_2390del（p.Glu797Thrfs*3）	c.4065_4068del（p.Asn1355Lysfs*10）
再発	有（膵癌）	無	有（卵巣癌）
転帰	死亡	生存	死亡

※ * は終止コドン、fs はフレームシフトを示す。

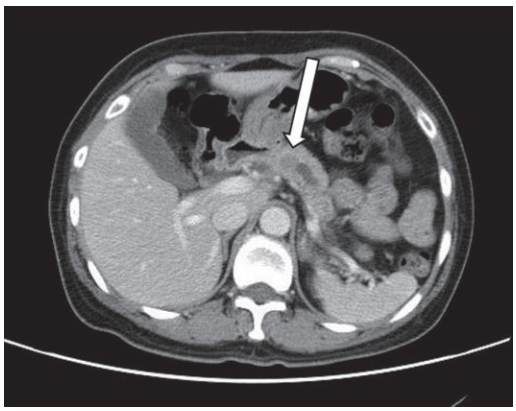


図2 【症例1】腹部造影CT画像
膵体部に13mm大の乏血性腫瘤を認める。

に対する手術（腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術）を先行した結果、卵巣癌の診断となった。手術から約1か月後、卵巣癌のStaging laparotomyとして骨盤・傍大動脈リンパ節郭清、並びに消化器外科医師により膵体尾部・脾合併切除術を施行した。卵巣癌はStage ⅠA で組織型は類内膜癌G3、膵癌はStage ⅠA、組織型は中分化型管状腺癌と診断された。消化器外科医師と相談の上、予後を考慮し膵癌治療が優先されるとの判断で、膵癌としての術後補助療法（S-1療法）を行った。術後1年3か月で腹腔動脈周囲、S状結腸周囲に腹膜播種での再発きたした。容易に生検可能な部位ではなく、原発巣の確定はできなかったが、手術時の所見で膵腫瘍の露出はなく、播種を来しやすい病変ではなかったことから、卵巣癌の転移と臨床判断し、化学療法を開始した。Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumabで開始したが、Bevacizumabでの薬疹を認め、以降Bevacizumabは併用しなかった。計15クール施行し、PETCTでFDG集積が消退した。病歴や家族歴から、遺伝カウンセリングを希望され、*BRCA1/2*遺伝子検査について情報提供を行ったが、その時点では検査を希望されなかった。初回手術から約2年3か月後、腹腔動脈近傍の再発巣が再増大し幽門部狭窄をきたし、さらにS状結腸周囲の播種も再増大し、肝転移の出現も認めた。胃空腸バイパス術及びS状結腸切除を施行した際の、病理結果より膵癌からの転移と判明した。術後放射線や化学療法を追加したが、治療効果は乏しかった。がん遺伝子パネル検査の希望があったが、当院ではがん遺伝子パネル検査導入前であり、他施設で、膵癌再発腫瘍を用いて、がん遺伝子パネル検査（OncoPrime）を受け、体細胞*BRCA1*病的バリアントが判明した。当院での遺伝カウンセリングを経て、子どもへの遺伝の心配もあり、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の診断を希望され、*BRCA*シングルサイト検査に提出し、生殖細胞系列での*BRCA1*病的バリアントを認めた。プラチナ抵抗性、膵癌再発であることよりOlaparibの適応とはならず、治療に結びつくことはなかった。その後も膵癌に対する化学療法を継続したが、治療効果乏しく初回手術から4年6か月後に逝去された。

症例2は、人間ドックで卵巣腫瘍及び右乳腺腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科紹介となった。卵巣腫瘍は精査の結果、傍大動脈リンパ節転移を伴い、卵巣癌Ⅲ A1（ⅱ）期と判断された。（図3）乳腺腫瘍はマンモグラフィーで淡く不明瞭な石灰化を認めカテゴリー3の所見（図4）で、生検でDCIS ER + PgR + HER2（0）cStage0と診断された。乳腺外科医師と協議の上、卵巣癌治療を優先することが望ましいと考え、まず卵巣癌根治術（単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清）を行い、complete surgeryであった。術後病理結果により、卵巣癌Stage Ⅲ A1（ⅱ）で組織型は高異型度漿液性癌と診断された。卵巣癌に対する術後補助療法として、Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumabを6クール施行した。卵巣癌術後6か月後に右乳房切除、センチネルリンパ節生検を施行し、pCR ypT0との結果であった。重複癌を疑われた時点から、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の情報提供を行っていた。卵巣癌に対する臨床研究（Japan CHAROTTE study[2)]）に参加し、*BRCA1*病的バリアントが判明した。ご家族を含めた遺伝カウンセリングを行い、長女、次女に*BRCA*シングルサイト検査を施行

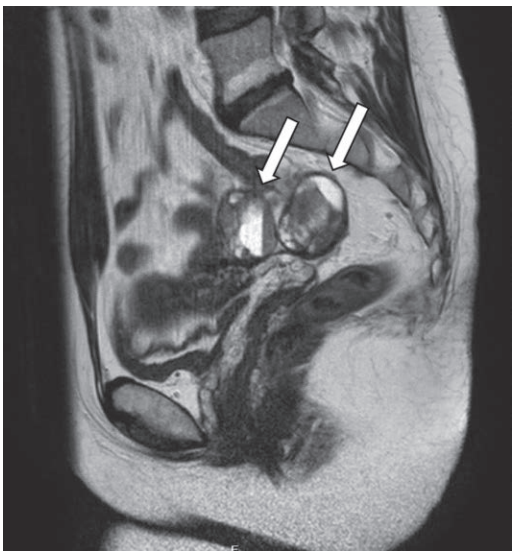


図3 【症例2】骨盤造影MRI画像（T2強調画像）
内膜症性嚢胞を基盤とした右卵巣悪性腫瘍を疑う所見で卵管拡張も伴う（白矢印）。

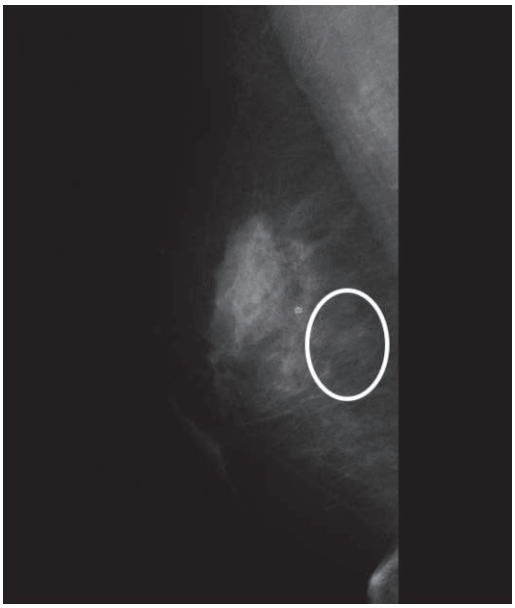


図4 【症例2】マンモグラフィー
右乳房A領域に微小円形石灰華の集簇が見られる（白丸）。

し、同一の*BRCA1*病的バリアントを認めた。サーベイランスの情報提供を行っている。初回治療から現在まで卵巣癌、乳癌ともに再発せず、3年間無病生存である。

図5 【症例3】骨盤造影MRI画像（T2強調画像）
両側卵巣は多房性に腫大し、不正な充実部分を有し（白矢印）、骨盤内播種が多発しており、腹水貯留も見られる。

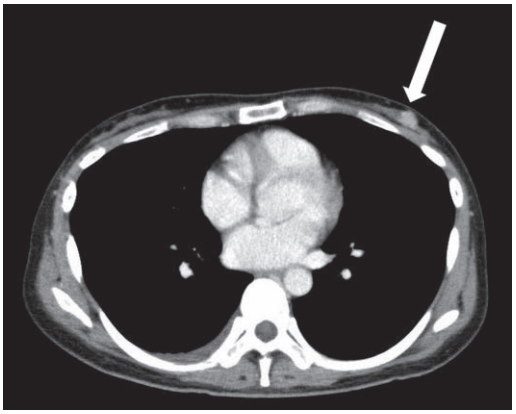


図6 【症例3】胸部造影CT画像
左乳腺D領域に13mm大の辺縁不正な腫瘤を認める。

症例3は、腹部膨満を主訴に前医を受診され、卵巣癌の疑いにて精査加療目的に当科紹介となる。両側卵巣腫大、骨盤内リンパ節腫大、腹膜播種、腹水貯留を認めた。（図5）全身検索目的の造影CTで左乳癌を指摘された。（図6）乳腺外科医師に相談の上、卵巣癌治療を優先する方針とした。腹水細胞診でadenocarcinomaの所見を確認した後、術

前化学療法として、Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab 3クール行った後、卵巣癌根治術（準広汎子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清、腹腔内播種切除のため、直腸低位前方切除）を行い、同時に左乳房切除術も施行した。術後病理結果より、卵巣癌はStage ⅢCで組織型は高異型度漿液性癌であった。乳癌はStage Ⅰの診断であった。卵巣癌に対する術後補助療法として、Paclitaxel, Carboplatin 3クール施行後経過観察としていた。術後腸管吻合不全のためBevacizumabの使用は行わなかった。遺伝性腫瘍の可能性を情報提供した上で、症例2と同様に臨床研究（Japan CHAROTTE study）への参加により、*BRCA1*病的バリアントが判明し、遺伝カウンセリングを行った。化学療法終了から6か月後に、右内外腸骨リンパ節転移を認め、プラチナ感受性再発としてPaclitaxel, Carboplatinを3クール行った。画像上Complete Responseとなり、Olaparibによる維持療法を約5か月半行ったが、次第に腫瘍マーカーの上昇傾向を認め、多発腹膜播種、肝転移の所見を認めた。プラチナ抵抗性再発と判断しPegylate liposomal doxorubicinでの化学療法を行ったが、治療効果乏しく、腹膜播種による腸閉塞をきたし、腸管バイパス術を行った。その際に切除した播種巣組織をがん遺伝子パネル検査（OncoGuideTM NCCオンコパネルシステム）に提出したが、推奨薬剤の提案には至らなかった。その後も単剤による化学療法を継続したが、治療効果は乏しく、初回治療から2年9か月後に逝去された。

考　察

重複癌の定義は、WarrenとGatesの基準[3]により、①腫瘍は一定の悪性像を示すこと、②各腫瘍は離れた位置に存在すること、③一方が他方の転移ではないことの①～③を満たすものとされている。同時性・異時性の定義は様々あるが、診断時期が1年以内を同時性とすることが多い。近年、画像診断技術の向上により、重複癌の頻度は増えてきており、2～6か月以内の同時期に診断される重複癌の頻度は2–17%と報告される[4]。

癌の原因には喫煙やアルコール等の生活習慣、感染等の環境因子、遺伝的要因があげられる。

遺伝性腫瘍ではしばしば重複癌が認められ、特徴的な癌腫の組み合わせを示す。最近は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の開発、がん遺伝子パネル検査の保険承認により、遺伝子検査を行うことが増えてきており、その結果遺伝性腫瘍が判明することも多い。遺伝性腫瘍が判明することのメリットとして、他臓器癌の予防や親族へのリスク評価、癌予防に役立つことが考えられるが、一方で癌闘病中に癌治療に加えて遺伝性腫瘍について考えさせられることは、患者にとって少なからず不安や負担があると考えられる。2019年の東京大学の報告[5]では、がん遺伝子パネル検査におけるアンケートで、遺伝性腫瘍についての情報について、「（結果に関わらず）知りたい」と答えた患者は68%、患者の家族では82%であった。当院でがん遺伝子パネル検査を受ける患者に行っているアンケートでは、遺伝性腫瘍の情報提供を「希望する」と答えたのは、75%（33例中25例）であった。多くの患者やその家族が遺伝性腫瘍の情報提供を希望する中で、遺伝性腫瘍の情報を正しく理解するために、遺伝カウンセリングは重要であると考える。今回の経験を通して、癌闘病中の遺伝カウンセリングのタイミングについて配慮が必要であること、また、患者の家族への遺伝子検査についても症例毎に検討が必要であると考えられた。遺伝性乳癌卵巣癌症候群は発端者の年齢が若いことも多く、その子供が未成年であることも多い。*BRCA1/2*遺伝子検査は成人されてから、本人の希望に応じて行うこととしており、実際に症例3では患者の子供への検査希望もあったが、未成年であったため遺伝子検査は見送り、情報提供のみとしている。患者が生存されていれば、子供が成長した際のフォローアップについての声掛けも可能になるかもしれないが、逝去された場合にこちらからのコンタクトは困難になるため、十分なフォローアップが受けられるかどうかは懸念

される。

Chen らの報告[6]では、乳癌と卵巣癌の重複癌患者の臨床的特徴と生存転帰を調査しており、2010 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの、114 人の患者を対象としている。2 種類の癌の診断の平均間隔時間は、卵巣癌を先行した患者（32 人）で 79.4 か月（中央値 37.5 ヶ月、範囲 0 ～ 336 か月）、乳癌を先行した患者（82 人）で 115.9 か月（中央値 84 ヶ月、範囲 5 ～ 480 か月）であった。予後は、2 種類の癌の発生間隔時間と正の相関がある可能性を示唆した。未だ遺伝性乳癌卵巣癌症候群における重複癌の頻度や臨床的特徴、予後についての報告はされておらず、重複癌の増加が予測される中で、このようなデータは貴重であり、今後も検討される事項と考えられた。2020 年 9 月までに卵巣癌発症後に、当院で生殖細胞系列での *BRCA* 遺伝子検査を施行した 41 例（Japan CHAROTTE study 18 例、Olaparib のコンパニオン診断 21 例、その他 2 例）のうち、*BRCA* 病的バリアント陽性は 6 例で、重複癌は 4 例、同時性重複癌は 3 例であった。今後も症例の蓄積とともに、臨床的特徴を検討していきたい。

遺伝性乳癌卵巣癌症候群では乳癌、卵巣癌の他に、前立腺癌や膵癌のリスクも上昇することが知られている。*BRCA* 病的バリアント保持者における膵癌罹患リスクは、一般集団と比較して 2.4–6 倍とされている[1]。5 年生存率は *BRCA1* 病的バリアント膵癌で 6.1%、*BRCA*2 病的バリアント膵癌で 3.6%、平均生存期間は 1.07 年と報告されている[7]。今回の経験症例では偶発的に初期膵癌が見つかり、生存期間は約 4 年半であったことから、早期発見により平均生存期間よりも長い予後が得られた。

癌治療において早期発見が予後改善に重要であることは言うまでもなく、初診時からの問診を丁寧に行い、病歴や家族歴から遺伝性腫瘍の可能性を考慮することや、スクリーニング検査で無症状の癌が検出される可能性があることを念頭に置いておくことが、早期発見につながる可能性があると考えられた。また、遺伝性腫瘍では十分な説明やカウンセリングを行い、情報提供することが患者やその家族にとって、有益であると考えられた。

結　語

卵巣癌における治療前検査で偶発的に重複癌を同時期に認めた、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 3 症例を経験した。同時性重複癌や遺伝性腫瘍への対応は多方面からの検討や配慮が必要であり、またその臨床的特徴は今後の症例蓄積とともに検討されるべきである。

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) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き 2017年版

2) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al . The first Japanese nationwide multicenter study of *BRCA* mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of *BRCA* （CHARLOTTE）Int J Gynecol Cancer. 2019 Jul; 29（6）: 1043-1049

3) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. Survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16: 1932; 1358-1414

4) Vogt A, Schmid S, Heinimann K, et al . Multiple primary tumors: challenges and approaches, a review: ESMO Open. 2017 May 2; 2（2）

5) Nagai A, Ri I, Muto K. Attitudes toward genomic tumor profiling tests in Japan:patients, family members, and the public. J Hum Genet. 2019 May; 64（5）: 481-485

6) Chang C, MD, Yali Xu, MD, XIN Huang, et al. Clinical characteristics and survival outcomes of patients with both primary breast cancer and primary ovary cancer. Medicine 2020; 99: 32

7) Mersch J, Jackson MA, Park M, et al . Cancers associated with *BRCA1* and *BRCA*2 mutations other than breast and ovarian. Cancer. 2015; 121（2）: 269-75

子宮頸癌同時化学放射線治療後に発症した子宮体部癌肉腫の１例

A case of uterine carcinosarcoma occurring after concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer

秋田 寛佳[1)] Hiroka AKITA　内海 史[1)] Fumi UTSUMI　南 洋佑[1)] Yosuke MINAMI
松川 哲也[1)] Tetsuya MATSUKAWA　小川 千沙[1)] Chisa OGAWA　酒向 隆博[1)] Takahiro SAKO
稲田 健一[2)] Kenichi INADA　柴田 清住[1)] Kiyosumi SHIBATA

藤田医科大学ばんたね病院 産婦人科[1)]，同 病理診断科[2)]
[1)] Deparment of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University Bantane Hospital
[2)] Deparment of Pathogy, Fujita Health University Bantane Hospital

【概要】 子宮頸癌に対する治療は手術療法をはじめ、根治的放射線療法や同時化学放射線療法が推奨されている。近年では悪性腫瘍に対する放射線療法や化学療法の治療成績の向上により照射後の生存期間が延長したために、原発腫瘍が治癒したあとから長い潜伏期間をおいて発症する二次癌、すなわち放射線誘発癌の報告が増加している。

今回、子宮頸癌に対する同時化学放射線療法（CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy）から５年後に発症した子宮体部癌肉腫の１例を経験したので報告する。

患者は 75 歳、2 経妊 2 経産。70 歳時に前医にて子宮頸癌ⅡB 期の診断で同時化学放射線療法を施行し寛解に至った。72 歳時に転居に伴い当院紹介受診され、その後も再発なく経過していたが、治療後５年目の外来受診時に経腟超音波検査にて子宮内膜の肥厚を確認。骨盤部単純 MRI 検査を施行したところ、子宮体癌 IB 期の疑いの診断となった。子宮内膜組織は放射線治療後による頸管狭窄により採取困難であったため術中迅速病理組織診断を予定した。迅速診断で類内膜癌 G1-2 の診断であったが骨盤内の癒着が強固であったため単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節生検のみに留まった。術後病理組織診結果は癌肉腫であり、進行期 pT3bN0M0 から子宮体癌ⅢB 期の診断となった。現在、術後化学療法として AP 療法（Adriamycin + Cisplatin）を 3 コースまで施行しており再発は認めていない。

子宮頸癌に対する放射線治療の有用性は高く、生存期間も長くなっている。放射線治療後の子宮体癌の発症率は 0.5 ～ 0.8％とわずかではあるが、発症した場合には予後は悪く、５年生存率は 21％という報告がある。子宮頸癌の放射線治療後の放射線誘発癌発症までの中央値は 15 年（5 － 35 年）と長期であることや、50 歳以前の子宮頸癌発症の場合に誘発癌発症の可能性が高くなるという報告もある。

したがって放射線治療後は放射線誘発癌発症の可能性も十分念頭におきながら発症年齢を考慮しつつ、症例に応じて経過観察を行うことが必要である。

Key Words : *radiation induced cancer, cervical cancer, uterine carcinosarcoma*

連絡先：
秋田 寛佳
藤田医科大学ばんたね病院 産婦人科
〒 454-8509 愛知県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：aiko_kittychan_h1024@yahoo.co.jp

緒　言

近年では悪性腫瘍に対する放射線療法や化学療法での治療の進歩により、照射後の生存期間が延長したために、原発腫瘍が治癒したあとから長い潜伏期間をおいて発症する二次癌、すなわち放射線誘発癌の報告が増加している。放射線誘発癌とは放射線治療によって原発腫瘍が治癒した後に5年以上の長い潜伏期間をおいて生じる癌である[1)]。

今回、子宮頸癌に対する同時化学放射線療法（CCRT）から5年後に発症した子宮体部癌肉腫の1例を経験したので報告する。

症　例

患　者：75歳

妊娠分娩歴：2経妊2経産

既往歴：虫垂炎手術（19歳）、右足関節複雑骨折手術（38歳）、腰椎圧迫骨折、高血圧

家族歴：特になし

現病歴：70歳時に子宮頸癌ⅡB期（扁平上皮癌、高分化）に対しCCRT（Cisplatin 40㎎/m^2 6コース＋全骨盤照射50.4Gy＋腔内照射×2）を施行した。CCRT施行前は子宮頸部に42mm大の腫瘤を認めていたが、施行後は頸部腫瘤の消失を認め、以降は再発なく定期的に前医外来で経過観察していた。72歳時に転居のため当院に紹介受診され、その後も再発なく経過していた。治療終了5年後の外来受診時に経腟超音波検査で子宮内膜が16mmに肥厚していたため、子宮内膜組織を採取しようと試みたが、放射線治療後の頸管狭窄のため施行することができなかった。子宮頸部細胞診は異常を認めなかった。血液検査では、腫瘍マーカーはSCC：1.3ng/ml、CA125：20.3U/ml、CA19-9：9.3U/ml、CEA：7.2㎎/mlとCEAの上昇を認めた。不正性器出血の症状もなく、骨盤単純MRI検査ではわずかな子宮内膜肥厚のみで明らかな腫瘤は認めなかったため、一旦経過観察とした（図1）。

その3か月後の外来受診時に経腟超音波検査で子宮内膜の不整な肥厚と周囲への血液貯留を確認したため再度骨盤単純MRI検査を施行したところ、子宮内膜の肥厚を認め子宮体癌IB期の疑いの診断となった（図2）。この際も腫瘍マーカーはCEA：7.9㎎/mlとCEAのみが軽度上昇を認めた。胸腹部CT検査では後腹膜リンパ節腫大や遠隔転移は認めなかった。子宮内膜組織は頸管狭窄のため採取困難であった

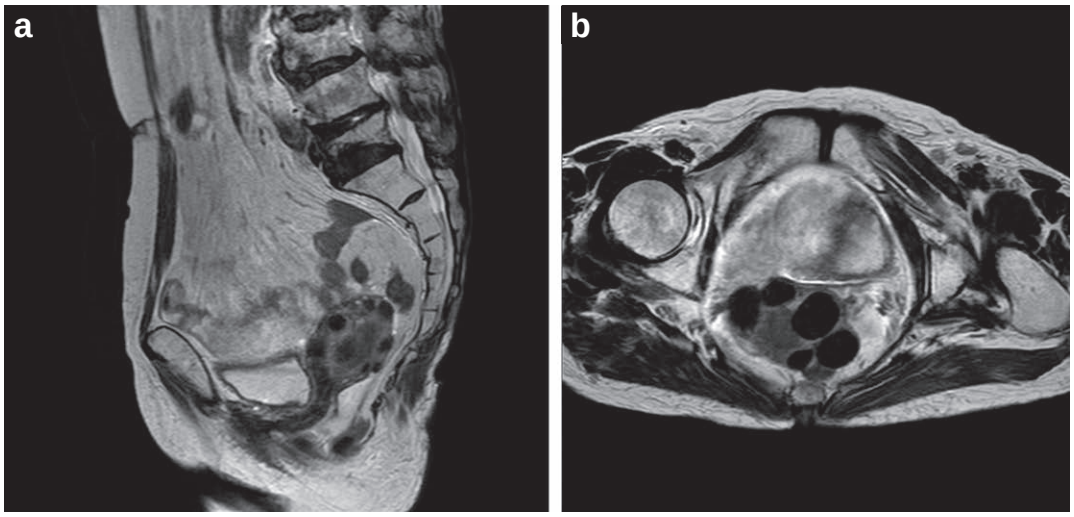


図1　骨盤単純MRI検査（T2強調画像　a：矢状断面　b：横断面）
子宮は年齢相応に委縮しており、筋腫が多発している。わずかな子宮内膜の肥厚を認めるのみで明らかな腫瘤は認めなかった。

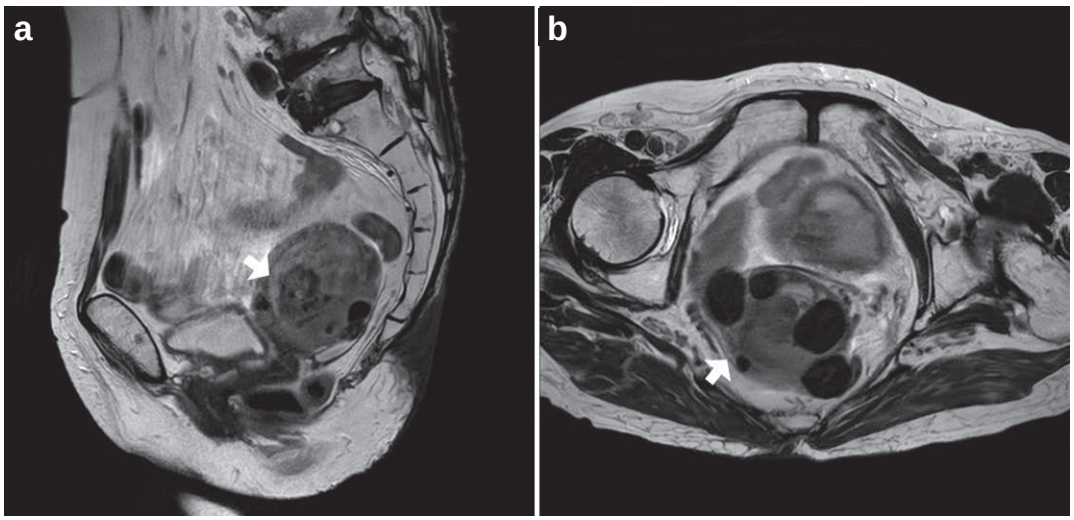


図 2 骨盤単純 MRI 検査（T2 強調画像 a：矢状断面 b：横断面）
子宮右側壁を主体に内向性発育の腫瘤性病変を認め、筋層浸潤を呈し、IB 期相当の子宮体癌を認めた（矢印）。

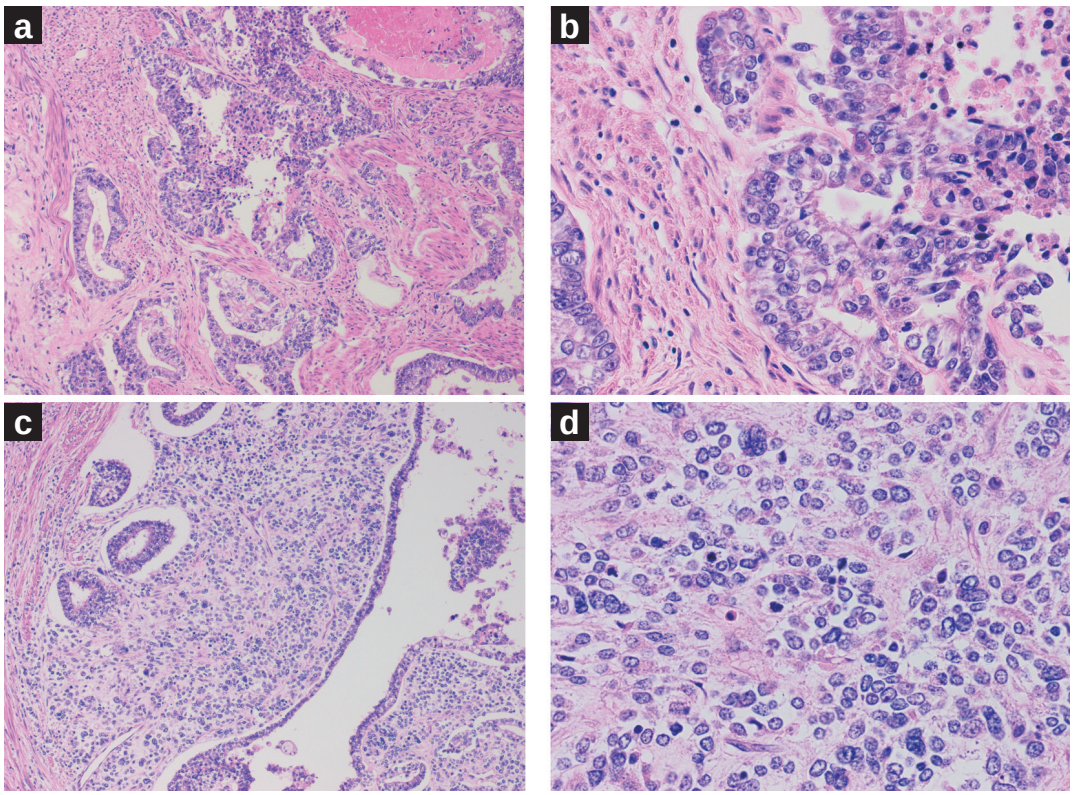


図 3 病理組織学検査（HE 染色）
a.（× 40）、b.（× 400）：核異型が目立つ高円柱状異形細胞が不規則腺管構造を伴って浸潤、増生した G1 相当の類内膜癌成分を認める。c.（× 100）、d（× 400）：核の腫大と不整が目立つ異型細胞が増生し、分化傾向不明の肉腫成分を認める

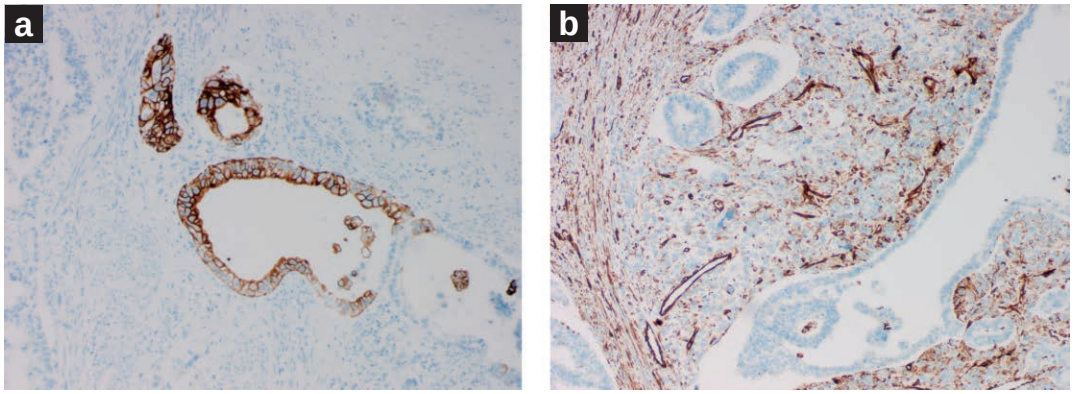


図 1　免疫組織化学染色（× 100）
a：CK7 陽性　類内膜癌成分　b：vimentin 陽性　肉腫成分

ため術中迅速病理組織診断を施行することとし、子宮体癌 IB 期の疑いの診断で単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清術の予定とした。腹腔内には乳白色の腹水を認めたが播種は認めなかった。迅速病理診断では、類内膜癌 G1–2 の診断であった。骨盤内リンパ節郭清を試みたが、放射線治療後の影響もあり癒着が強固であったため後腹膜の展開が困難であり、両側外腸骨リンパ節の生検のみに留まった。最終病理組織診断は、核異型が目立つ高円柱状異形細胞が不規則腺管構造を伴って浸潤、増生した G1 相当の類内膜癌成分（図 3ab）と核の腫大と不整が目立つ異型細胞の増生を認める分化傾向不明の肉腫成分（図 3cd）が混在しており、子宮体部癌肉腫と診断した。免疫組織化学染色では、癌成分に一致して CK7、肉腫成分に一致して vimentin が陽性であった（図 4ab）。腹水細胞診結果は陰性であり、癌の両側付属器転移、子宮漿膜・頸部間質への浸潤、脈管侵襲（静脈、リンパ管ともに）を認めたが、生検したリンパ節に転移は認めなかったことから子宮体癌 Stage Ⅲ B 期（pT3bN0M0）と診断した。術後は麻痺性イレウスを発症したが保存的加療にて順調に改善を認め、術後 15 日目に退院となった。手術中に採取した腹水の培養検査で白血球と Gram-positive bacilli が検出されたことから、腹膜炎により生じた麻痺性イレウスと考えられた。術後は AP 療法（Adriamycin：60㎎ /m^2、Cisplatin：50㎎ / m^2）を 6 コース施行する予定であるが、現段階で 3 コースまで施行しており再発は認めていない。

考　察

近年では悪性腫瘍に対する放射線療法や化学療法での治療の進歩により、照射後の生存期間が延長したために、原発腫瘍が治癒したあとから長い潜伏期間をおいて発症する放射線誘発癌の報告が増加している[1)]。原発腫瘍としては子宮癌、乳癌が多く、誘発癌の種類は軟部組織肉腫が最も多く、白血病、大腸癌、皮膚癌、膀胱癌がこれに続くとの報告がある[2)]。放射線誘発癌の遺伝子解析も徐々に行われるようになってきており、放射線照射に伴う遅発性の DNA 損傷の蓄積や p53 遺伝子の変異、KIT タンパク質の過剰発現によって腫瘍が発症する可能性があるという報告を認める[3) 4) 5)]が、臨床的には放射線誘発癌の特異的な病理学的所見や臨床症状は存在しないため、再発癌や重複癌との鑑別が難しい。現在本邦で広く用いられている基準は酒井らにより報告された放射線誘発癌の確信度分類である[6)]。A 群から C 群に分けられ、A 群は放射線誘発癌の可能性が最も高く、C 群は放射線誘発癌よりも再発癌の可能性が高くなる（表 1）。本症例は放射線誘発癌の A–2 群であった。

表 1 放射線治療後における放射線誘発癌の確信度分類（文献 6 より引用）を行った症例の内訳

確信度		組織像	発生臓器	潜伏期	照射野との関係
A	1	異なる	異なる	5年以上	照射野内
	2	異なる	同じ	5年以上	照射野内
B	1	同じ	異なる（非連続）	5年以上	照射野内
	2	同じ	異なる（連続）	5年以上	照射野内
C	1	同じ	同じ（非連続）	5年以上	
	2	同じ	同じ（連続）	5年以上	照射野内

子宮頸癌放射線治療後の放射線誘発性子宮体癌についての報告は散見されるが、Bhavana らは、発症率は 0.5 ～ 0.8％とわずかであるがこれらの癌を発症した患者の 5 年生存率は 21％と非常に予後不良であると報告している。さらに原発性の子宮体癌の場合は漿液性癌・明細胞癌は全体の 15％未満、癌肉腫においては 4％未満とわずかな発症率であるのに対し、放射線誘発性子宮体癌の場合は癌肉腫が 35％、続いて漿液性癌・明細胞癌が 30％と誘発癌の悪性度が非常に高いことも示している[7]。Wakayama らの報告においても子宮頸癌放射線治療後の放射線誘発性子宮体癌の発症率は 0.96％とわずかではあるが、そのすべての症例で組織型が癌肉腫であり、生存期間は中央値 4 カ月（2 ～ 20 か月）と予後不良であることが報告されている[8]。

放射線誘発癌は長い潜伏期間をおいて発症するとされているが、Arai らの報告では子宮頸癌の放射線治療後に誘発癌を発症までの期間の中央値は 15 年（5 － 35 年）であり、発症するまでの期間が長いことが示されている[9]。ここで重要になるのが経過観察期間であるが、Bhavana らは治療後 1 ～ 2 年は 3 か月毎、3 ～ 5 年は 6 か月毎、6 年目以降は 1 年毎の観察を推奨しており[7]、一方子宮頸癌ガイドライン 2017 年度版では治療後 1 ～ 2 年目は 1 ～ 3 か月毎、3 年目は 3 ～ 6 カ月毎、4 ～ 5 年目は 6 カ月毎、6 年目以降は 1 年毎とより綿密な経過観察間隔を推奨している[10]。また Chaturvedi らは、50 歳以降に子宮頸癌を発症した患者の放射線誘発癌発症の可能性が 16.4% であるのに対し、50 歳以前では 22.2％と上昇することから、50 歳以前に子宮頸癌を発症した場合の方がより誘発癌発症の危険性が高まると報告している[11]。子宮頸癌に対し放射線治療を行ったすべての症例に対して長期にわたり経過観察を継続することは適切ではなく、発症年齢を考慮しつつ症例ごとにいつまで観察の必要性があるのか考えていくことも今後の課題である。

結　語

今回、子宮頸癌に対する同時化学放射線療法（CCRT）から 5 年後に発症した子宮体部癌肉腫の 1 例を経験した。長期の潜伏期間を経て放射線誘発癌を発症する可能性があるため、放射線治療後は放射線誘発癌発症の可能性も十分念頭におきながら発症年齢を考慮しつつ症例に応じて経過観察を行うことが必要である。

利益相反について

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

1）荒居竜雄，福久健二郎，武田栄子ほか．子宮頸癌放射線治療における二次癌の検討．癌と化療 1986；13：1506-1513
2）酒井邦夫，北村達夫，日向浩ほか．悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん．日本医放会誌 1986；46（6）：811-818
3）Singh GK, Yadav V, Singh P, et al. Radiation-induced malignancies making radiotherapy

a“two-edged sword”：A review of literature. World J Oncol 2017；8：1-6
4）Nakanishi H, Tomita Y, Myoui A, et al. Mutations of the p53 gene in post radiation sarcoma. Lab. Investig. 1998; 78: 727–733
5）Komdeur R, Hoekstra H.J, Molenaar W.M, et al. Clinicopathologic assessment of postradiation sarcomas: KIT as a potential treatment target. Clin. Cancer Res. 2003; 9: 2926–2932
6）酒井邦夫，日向浩，北村達夫ほか．放射線治療後の発がんに関する全国調査成績．日本医放会誌 1980；41：24-32
7）Bhavana Pothuri, Lois Ramondetta, Martin Martino, et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma: Obstet Gynecol 2003; 101: 941-945
8）Akihiko Wakayama, Wataru Kudaka, Tadaharu Nakane,et al. Secondary uterine carcinosarcoma after concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: Case reports: Obstet Gynecol Rep 2017; 21: 81-83
9）Arai T, Nakano K, Fukuhisa K, et al. Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix：Cancer 1991; 67: 398-405
10）日本産婦人科腫瘍学会編 子宮頸癌治療ガイドライン2017年版 東京：金原出版 2017；178-183
11）Chaturvedi A.K, Engels E.A, Gilbert E.S et al. Second cancers among 104, 760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk：J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 1634–1643

当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）患者に対する腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）の取り組み ～令和２年度診療報酬改定をふまえて～

Laparoscopic risk reduction salpingo-oophorectomy for patients with hereditary breast and ovarian cancer syndrome

西野翔吾 Shogo NISHINO　坪内寛文 Hirofumi TSUBOUCHI　坂田純 Jun SAKATA
森正彦 Masahiko MORI　鈴木史朗 Shiro SUZUKI

愛知県がんセンター　婦人科部
Department of Gynecologic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital

【概要】 当院では、2017年より臨床研究として遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome: HBOC）患者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術（Risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO）を実施してきた。2020年度からはHBOC診療の一部が保険診療となりRRSOを希望または考慮する症例が増加している傾向にある。これまでの症例を振り返り課題を検討する。

2017年11月から2020年10月までに計14例でRRSOを施行した。*BRCA1/2*病的バリアントの内訳は*BRCA1*が6例、*BRCA2*が8例であった。このうち7例は臨床研究として自費診療によるRRSOを実施した。保険診療として実施した7例は、院内のHBOCカンファレンスにて適応判定や術式を検討した上でRRSOを行った。全症例を腹腔鏡下で行い、8例で腹腔鏡下子宮全摘出術を同時に施行した。

これまで乳癌患者においては、HER2陰性進行再発乳癌患者を対象にPARP阻害薬の適応を決めるためのコンパニオン診断として*BRCA*遺伝学的検査が保険診療として実施されてきたが、2020年4月より*BRCA*遺伝学的検査の保険適応の大幅な拡大に伴い当院でもHBOC確定診断例が増加し、今後RRSOを希望する卵巣癌未発症の乳癌患者の増加は明らかである。RRSO自体の適応や時期の判断に加え、乳癌患者が乳癌関連手術との合同手術を希望した場合の対応、子宮全摘出術併施希望時の適応判断など症例ごとに検討すべき事項は多岐に渡る。そのため、乳腺科や遺伝部門等と連携して評価した上で適切なRRSOを実施していく体制がより一層重要である。

Key Words **:** *Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome (HBOC), risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO), BRCA1, BRCA2*

連絡先：
西野　翔吾
愛知県がんセンター　婦人科部
〒464-8681　愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号
TEL：052-762-6111　FAX：052-764-2963
E-mail：c091062@yahoo.co.jp

緒　言

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）は*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子の生殖細胞系列の病的バリアントが原因で乳癌や卵巣癌を高いリスクで発症する遺伝性腫瘍の1つである。80歳までに乳癌を発症する累積リスクは*BRCA1*で72%、*BRCA2*で69%、また卵巣癌を発症

表 1　HBOC における保険収載項目（2020 年 4 月～）

① *BRCA1/2* 遺伝学的検査（*BRCA1/2* 遺伝子検査）の必要性を説明するための指導管理料
② 血液検体による *BRCA1/2* 遺伝学的検査
③ *BRCA1/2* 遺伝学的検査の結果についての遺伝カウンセリング
④ 乳癌患者のうち HBOC と診断されたものに対するリスク低減　卵管卵巣摘出術（RRSO）、および体側の乳房切除術（CRRM）
⑤ 卵巣癌患者のうち HBOC と診断されたものに対する両側リスク低減乳房切除術（BRRM）
⑥ HBOC と診断された患者に対するサーベイランス

CRRM：Contralateral Risk-Reducing Mastectomy
BRRM：Bilateral Risk-Reducing Mastectomy

表 2　保険診療下での HBOC に係る手術に必要な算定要件と施設基準

◆算定要件
✓ 術前カンファレンスで遺伝カウンセリング等の結果を踏まえた治療方針の検討を行う
　臨床遺伝学に関わる専門的な知識及び技能を有する医師
　乳腺外科又は産婦人科の医師
✓ カンファレンスでの検討内容を踏まえ、手術の目的、手術の実施によって生じうる利益及び不利益について当該患者に説明を行う

◆施設基準
① 遺伝カウンセリング加算の施設基準にかかる届け出を行っている
② 産婦人科及び婦人科腫瘍の専門的な経験を合わせて 6 年以上有する常勤医師が 1 名以上配置されている
③ 臨床遺伝学の診療に係る経験を 3 年以上有する常勤の医師が 1 名以上配置されている

令和 2 年度診療報酬改定の概要　厚生労働省保険局医療課より引用

する累積リスクは *BRCA1* で 44%、*BRCA2* で 17% とされている[1]。また、卵巣癌患者における *BRCA* 病的バリアント保持率は日本のデータにおいて 14.7％であり、乳癌の 4.2% というデータと比較するとより高いことが報告されている[2) 3)]。RRSO は HBOC 患者の卵巣癌発症予防への最も有効な対策であり、卵巣癌で約 80%・乳癌で約 50% の発症リスク低減効果を認めただけでなく、総死亡リスクも低下させることが知られている[4) – 6)]。令和 2 年度の診療報酬改定により 2020 年 4 月から HBOC 診療の一部が保険収載された。具体的な保険収載項目を表 1 に示した。現在、乳癌未発症の HBOC 患者の RRSO は保険適応になっていない。保険診療下での HBOC に係る手術を遂行するには、厚生労働省の定める算定要件と施設基準を満たすことが必要となる（表 2)。保険診療下に RRSO を実施するための施設基準としては、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届け出を行っており、産婦人科及び婦人科腫瘍の専門的な経験を有する医師や臨床遺伝学の専門的な経験を有する医師を常勤医として配置することが必要となる。さらに保険診療下に RRSO を実施するための算定要件として手術の実施前に臨床遺伝に係る専門的な医師、並びに乳腺外科又は産婦人科の医師による術前カンファレンスで遺伝カウンセリング等の結果を踏まえた治療方針の検討を行うことが必要である。

対象と方法

当院では 2017 年 11 月より臨床研究「遺伝性乳癌卵巣癌症候群（*BRCA* 病的バリアントを有する乳癌患者および未発症者）に対するリスク低減手術（予防的両側卵管卵巣切除手術）の検討」（倫理委員会承認番号：2016-1-146）として自費診療による RRSO を実施してきた。対

表 3 NCCN ガイドラインに基づく RRSO の術式の特徴

① 腹腔鏡手術を施行する。
② 異常な腹膜所見すべての部位に生検を行う。
③ 骨盤内洗浄液を採取する。
④ 卵巣近位部の血管系 / 卵巣提策を 2cm、子宮角までのすべての卵管、卵巣および卵管を覆うすべての腹膜を切除する。
⑤ 回収袋を使用する。
⑥ SEE-FIM プロトコルに従って病理診断を行う。

象は *BRCA1/2* 病的バリアント保持者、35 歳以上、挙児希望がない、十分な遺伝カウンセリングを受けている、未発症変異保有者の場合悪性腫瘍が未発症である、乳癌発症者の場合治癒が期待される、その他コントロール不良な重篤な合併症がない患者とした。また、2020 年 4 月からは自費診療の RRSO を継続しながら、保険適応となる一部の HBOC 患者に対して保険診療の RRSO を実施している。前述の保険診療下に RRSO を実施するための算定要件を満たすために、院内において「HBOC カンファレンス」と名付けた会議を月 1 回の頻度で開催している。参加メンバーはリスク評価センターという当院の遺伝診療部門のスタッフや乳腺科、形成外科、婦人科の医師らにより構成されており、この HBOC カンファレンスにより各々の症例につき手術の適応や術式を検討している。

RRSO の術式に関しては、手術内容と手術侵襲を考慮すると腹腔鏡手術が望ましく、当院では原則腹腔鏡下に実施している。さらに子宮摘出希望の患者の場合は、子宮筋腫や子宮腺筋症などの子宮摘出術の保険適応となる疾患を認めれば、RRSO と同時に腹腔鏡下子宮全摘出術を併せて実施している。RRSO の術式に関しては、通常の付属器切除術とは異なり、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドライン[7] に基づいた術式を採用している。通常の術式と異なる点として、腹腔内の観察を行うこと、異常な腹膜病変すべての部位に生検を行うこと、腹水の洗浄細胞診を実施すること、卵巣・卵管から少なくとも 2cm 以上離れた位置で卵巣提索を処理し、子宮角までのすべての卵管を切断すること、卵巣および卵管を覆うすべての腹膜を切除し、特に卵管および / または卵巣と骨盤側壁との間にできた癒着の下の腹膜も切除すること、回収袋を使用すること、が主な特徴として挙げられる。摘出標本の病理診断に際しては、米国病理学会が示している SEE-FIM protocol（Protocol for Sectioning and Extensively Examining of the Fimbriated End of the Fallopian Tube）[8) 9)] に基づいて病理学的評価を行った（表 3）。

本研究は愛知県がんセンターの倫理審査委員会の承認を得ている。

結　果

当院で 2017 年 11 月から 2020 年 10 月の間に合計 14 件の RRSO を実施した。患者背景を表 4 に示す。自費診療で実施した症例が 7 例、保険診療として 7 例実施した。年齢の範囲は 35 ～ 60 歳で中央値は 46.0 歳、*BRCA1* が 6 例、*BRCA2* が 8 例であった。保険診療の 7 例に限ると、*BRCA1* は 2 例、*BRCA2* は 5 例であった。乳癌歴を認めた症例は 13 例、乳癌家族歴を認めた症例は 12 例、卵巣癌家族歴を認めた症例は 7 例であった。未経産が 2 例、1 経産が 6 例、2 経産が 4 例、3 経産が 2 例であった。

手術および周術期、病理結果の詳細を表 5 に示す。当院ではこれまで全症例において腹腔鏡下手術で施行している。腹腔鏡下子宮全摘出術を同時に行った症例は 8 例であった。自費診療の症例に関しては 6 例で子宮摘出を併せて実施した。子宮筋腫、子宮腺筋症などの器質的疾患を有する人だけでなく、子宮に明らかな器質的疾患がないも含まれている。保険診療の症例に関しては、子宮に病変を認めない場合には子宮

表 4　当院での RRSO 患者背景
2017 年 11 月～ 2020 年 10 月　n=14

診療形態	自費診療	7
	保険診療	7
年齢（歳）	中央値	46.0（46.0）
変異遺伝子	*BRCA1*	6（2）
	BRCA2	8（5）
乳癌歴	あり	13（7）
	なし	1（0）
乳癌家族歴	あり	12（6）
	なし	2（1）
卵巣癌家族歴	あり	7（2）
	なし	7（5）

※（　）内は保険診療症例　n=7

表 5　当院での RRSO 手術背景
2017 年 11 月～ 2020 年 10 月　n=14

腹腔鏡下子宮全摘出術	あり	8
	なし	6
乳腺科や形成外科との合同手術	あり	4
	なし	10
手術時間（分）	中央値（範囲）	112.0（60-194）
出血量（ml）	中央値（範囲）	25.0（0-340）
術後入院期間（日）	中央値（範囲）	4.5（2-5）
合併症	全例なし	
組織学的検索	オカルト癌、卵管上皮内癌（STIC）なし	

※全例腹腔鏡下手術で施行
※手術時間・出血量には子宮摘出も含む（合同手術の場合は婦人科担当部分のみ）

摘出術が保険適応とならないため、当院では子宮筋腫や子宮腺筋症などの良性疾患を認める場合に限り、患者と相談の上適応を慎重に判断した上で子宮摘出術の併施を考慮している。合同手術の内訳としては、片側のリスク低減乳房切除術（Risk reducing mastectomy：RRM）が 1 例、乳癌の初回手術としての片側の乳房切除術が 1 例、片側の乳癌手術と対側の RRM が 1 例、片側の乳房切除後の再建術（形成外科）が 1 例であった。手術時間は中央値で 112 分、出血量は 25ml であった。手術時間および出血量には子宮摘出も含むが、合同手術の場合は婦人科担当部分のみでデータを集計した。術後入院期間の中央値は 4.5 日で、全例で特記すべき合併症は認めなかった。摘出検体の組織学的検索においては、オカルト浸潤癌や、卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma：STIC）の所見は全例で認めなかった。RRSO 時に施行した腹水洗浄細胞診は全例で陰性であった。

考　察

●診療報酬改定に伴う卵巣癌未発症の HBOC 乳癌患者の増加

令和 2 年度診療報酬改定により乳癌患者における *BRCA* 遺伝学的検査の保険適応が大幅に拡大された。これまで乳癌患者においては、HER2 陰性進行再発乳癌患者を対象に PARP 阻害薬の適応を決めるためのコンパニオン診断として *BRCA* 遺伝学的検査が保険診療として実施されてきた。そして 2020 年 4 月からは乳癌患者のうち、45 歳以下の乳癌発症、60 歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症、2 個以上の原発性乳癌発症、第 3 度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者が 1 名以上いる患者に *BRCA* 遺伝学的検査の保険適用が追加された。日本人女性のうちがん罹患数第 1 位は乳癌であり、年間約 9 万 5 千人が罹患する。乳癌における *BRCA1/2* 病的バリアント保持率が 4.2%[3] とすると単純計算で 3800 人程度が HBOC 患者である事が推定される。国立がん研究センターのがん統計によると 2017 年の卵巣癌の年間罹患数は年間 13345 人であり、HBOC 乳癌の患者数は年間の卵巣癌罹患者数の約 30% の割合で生じている計算になる。当然、HBOC 乳癌患者が全員 RRSO を希望するわけではなく、乳癌

より先に卵巣癌を発症する場合もあるため、あくまでも概算ではある。しかしながら、将来的にこれに近い値の卵巣癌未発症の HBOC 患者に関して、今後乳腺科から婦人科にコンサルテーションが入る可能性があるという事である。実際に当院で RRSO を実施している患者のほとんどが当院乳腺科から婦人科へのコンサルテーションを経ている。他の窓口としては他院の乳腺科で HBOC の診断が確定し、当院の遺伝診療部門を経由して婦人科に紹介となるパターンがある。また、当院でも実際に乳腺科における *BRCA* 遺伝学的検査の実施件数は次第に増加傾向であり（2020 年 9 月までに合計 328 例実施し陽性率 8.8%）、今後卵巣癌未発症で HBOC と診断される乳癌患者が増加することは明白である。

●術前および術後のサーベイランス

NCCN ガイドライン [10] によると、基本的には HBOC に対する卵巣癌対策としては RRSO を推奨すると言及されている。RRSO のタイミングに関しては理想的には 35 ～ 40 歳、家系内で卵巣癌を発症した最も若い年齢を考慮するが、*BRCA2* 病的バリアント保持者では卵巣癌の発症年齢が *BRCA1* 病的バリアント保持者より平均で 8 ～ 10 年高いため、40 ～ 45 歳まで延期することは妥当であるとされている [10]。卵巣癌未発症の HBOC 患者において RRSO を希望しない場合のサーベイランスや、RRSO 術後のサーベイランスについての必要性や具体的な方法に関しては現在明確な指針は存在しない。NCCN ガイドラインでは、RRSO を選択しない女性では、担当医の判断により 30 ～ 35 歳から経腟超音波検査と血清 CA125 値の測定を考慮してもよいと言及されている [10]。HBOC 診療の手引きにおいても、定期的な経腟超音波検査および血清 CA125 値の測定によるサーベイランスを考慮する（推奨グレード C1）、と記載されている [11]。経腟超音波検査と血清 CA125 値の測定を組み合わせたサーベイランスが予後を改善するとする報告も存在はする [12] が、これらのサーベイランス法が RRSO の代替法として妥当であることを示すエビデンスはなく、実際は各施設の判断に委ねられているのが現状である。当院の場合は半年に一回の頻度で経腟超音波および血清 CA125 値の測定を施行する方針をとっている。

また、RRSO 術後に腹膜癌と診断される累積リスクは 5 年で 2.5%、10 年で 3.5% と報告されている [13]。術後のサーベイランスに関しては術前にも増してエビデンスの乏しい領域である。当院では術後も患者の希望に応じて半年おきに経腟超音波検査と血清 CA125 値の測定を行えるフォローアップ体制を整えている。

卵巣癌未発症の HBOC 乳癌患者が今後増加していくにつれ、RRSO のみでなく術前 / 術後のサーベイランスを必要とする患者も年々増加していく事は明らかである。サーベイランスが保険適応となった今、今後増加していくことが確実な RRSO 症例に対して、本邦として、もしくは地域としてどういう体制を構築していくのが望ましいか、各科間および病院間で情報共有・連携していく必要がある。

● RRSO と同時に子宮摘出をすべきかどうか

RRSO と同時に子宮摘出が必要か否かについては現状明確なエビデンスは得られていない。当院では RRSO 時に子宮摘出希望の患者において子宮筋腫や子宮腺筋症などの良性疾患を認めれば RRSO と子宮摘出術を併施している。*BRCA1* 病的バリアント保持者では子宮体癌および頸癌のリスクがそれぞれ 2.65 倍（$p<0.01$）、3.72 倍（$p<0.01$）に上昇するという報告や、RRSO 時に子宮全摘出術を行わなかった症例では serous/serous-like endometrial carcinoma を発症する頻度が *BRCA1* 病的バリアント保持者で有意に高かったという報告もある [14] [15]。また、乳癌既往でタモキシフェンを内服している患者においては不正性器出血の出現や子宮体癌のリスク上昇も認め、HBOC 患者においてはタモキシフェン使用群で 4.14 倍、非使用群でも 1.67 倍の子宮体癌のリスクの上昇を認める [16] ことからも子宮摘出が考慮される。実際に米国では RRSO 時の子宮摘出をガイドライ

ンで規定されていないにもかかわらず 339 例中 189 例（55.8%）と高率で子宮摘出を併施しているという報告もみられる[17]。

RRSO と同時に子宮摘出すべきかどうかの判断に関しては更なるデータの蓄積が必要であり、現段階では摘出は症例に応じて考慮されるものの、推奨するとまでは言えない。子宮体癌および頸癌リスクの上昇やタモキシフェンなどのホルモン剤によるリスク、また周術期合併症や費用等を考慮して症例ごとに相談して決定していく体制が重要である。

●乳癌患者が乳癌関連手術と同時に RRSO を希望した場合の適応の判断

令和 2 年度の診療報酬改定では、これまで議論にあげてきた HBOC 乳癌患者に対する RRSO だけでなく、HBOC 乳癌患者における対側のリスク低減乳房切除術（Contralateral Risk-Reducing Mastectomy：CRRM） や HBOC 卵巣癌患者における両側のリスク低減乳房切除術（Bilateral Risk-Reducing Mastectomy：BRRM）も同様に保険適応となった。RRSO の適応の対象が HBOC 乳癌患者であるため、場合によっては乳癌に対する乳房切除術、CRRM、乳癌術後の乳房再建術と同時に RRSO の実施を考慮する必要性がある。実際に当院において同時手術症例を 4 例経験した。同時手術症例の手術適応に関しても院内の HBOC カンファレンスで事前に検討を行っている。問題点としては、患者への手術侵襲が増大すること、院内での合同手術枠の確保や麻酔科や手術室との調整が必要となることなどが挙げられる。また RRSO だけでなく子宮全摘出術を実施する場合はさらに侵襲が大きくなる。しかしながら実臨床上では、仮に 1 回あたりの手術侵襲が大きくなったとしても、できるだけ手術回数を減らしたいという患者希望はしばしば認められる。乳癌関連手術（乳癌手術・CRRM・乳房再建）の侵襲度や子宮病変の程度、患者希望、各診療科の考え方などを総合的に評価し、症例ごとに検討していく対応が重要である。

●術後にオカルト浸潤癌や STIC が診断された場合の対応

RRSO 術後の病理組織学的検査ではオカルト浸潤癌が 4.4 ～ 17%、卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma：STIC）が 5 ～ 8% の頻度で認めるとする報告がある[18)－22)]。これまで当院で実施した RRSO14 例の摘出標本の病理組織学的検査ではオカルト浸潤癌や STIC は全例で検出されなかった。術後補助治療に関しては、当院では STIC を認めた場合は経過観察、オカルト浸潤癌を認めた場合は腹水細胞診の結果などもふまえて症例に応じて個別に対応するという方針としている。

おわりに

当院で自費診療および保険診療下に RRSO を実施した 14 症例における臨床的特徴をまとめた。令和 2 年度の診療報酬改定により乳癌患者における *BRCA* 遺伝学的検査の保険適応が拡大したため HBOC 確定診断例が増加し、今後 RRSO を希望する卵巣癌未発症の乳癌患者が増加する事は明らかである。RRSO を実施する症例においては、その実施のタイミングや子宮摘出の併施、乳癌関連手術との同時手術などにおけるマネジメントが問題となっている。また RRSO を実施しない場合のサーベイランスや RRSO 実施後のサーベイランスに関しても、今後症例が右肩上がりに増加していくにつれ病院間および地域間での連携が課題となるだろう。国内や海外の動向にも目を向けながら、引き続き症例を蓄積し検討していく事が重要である。

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) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. JAMA 2017; 317(23):

2402-2416
2) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Lapanese nationwide multicenter study of *BRCA* mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of *BRCA* (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer 2019; 29: 1043-1049
3) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer gene in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls, Nat Commun 2018 Oct 4; 9 (1): 4083
4) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carries with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304 (9): 967-975
5) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM, et al. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009; 101 (2): 80-87
6) Marchetti C, Felice FD, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. BMC Womens Health 2014; 14: 150
7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Ovarian Cancer, 2020
8) Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19: 3-9
9) Mingels MJ, Ham M, Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014; 27: 1002-1013
10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2020
11) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き 2017年度版 金原出版
12) Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. Lancet 2016; 387 (10022): 945-956
13) Casey MJ, Synder C, Bewtra C, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. Gynecol Oncol 2005; 97 (2): 457-467
14) Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in *BRCA1* mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002
15) Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With *BRCA* Mutations. JAMA Oncol. 2016; 2 (11): 1434-1440
16) Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations: an international prospective cohort study. Gynecol Oncol 2013; 130 (1):127-131
17) Nair N, Schwartz M, Guzzardi L, et al. Hysterectomy at the time of risk-reducing surgery in *BRCA* carriers. Gynecol Oncol 2018; 26: 71-74
18) Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. J Clin Oncol 2005; 23: 127-132
19) 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
20) Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in *BRCA* mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 846-851

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) Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of *BRCA1*/2 mutation carriers. Mod Pathol 2009; 22(9): 1133-1138

二次性膜性腎症を合併した進行子宮頸癌に対し同時化学放射線療法を行った１例

A case of advanced cervical cancer with membranous nephropathy treated with concurrent chemoradiotherapy

等々力 彩 Aya TODOROKI
市川 亮子 Ryoko ICHIKAWA
三谷 武司 Takeji MITANI
成宮 由貴 Yuki NARUMIYA
山田 芙由美 Fuyumi YAMADA
川原 莉奈 Rina KAWAHARA
三木 通保 Michiyasu MIKI
金尾 世里加 Serika KANAO
鳥居 裕 Yutaka TORII
宮村 浩徳 Hironori MIYAMURA
野村 弘行 Hiroyuki NOMURA
藤井 多久磨 Takuma FUJII

藤田医科大学医学部 産婦人科
Fujita Health University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology

【概要】 症例は 65 歳女性、ネフローゼ症候群の精査加療目的のため当院腎臓内科に入院管理となった。腎生検で膜性腎症と診断されたが、ステロイド治療に抵抗性であったため、二次性膜性腎症が疑われた。原因検索として行った CT 検査で子宮頸部に腫瘤性病変を認めたため、当科に紹介となった。子宮頸部腫瘍の病理診断は扁平上皮癌であり、MRI 検査で長径 96mm の腫瘍を認め、腟および膀胱への浸潤と坐骨転移を認めた。以上より、二次性膜性腎症を合併した子宮頸癌 FIGO stage Ⅳ B 期（TNM; T4N1M1）と診断し、シスプラチンを用いた同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy; 以下 CCRT）を行った。CCRT 施行後、子宮頸部腫瘤は消失し病理学的完全奏効となり、同時に膜性腎症も改善した。現在治療開始後 30 ヶ月が経過し、再発なく経過観察中である。悪性腫瘍に起因した二次性膜性腎症においては、腎機能を含めた全身状態を考慮した上で積極的な抗腫瘍治療が重要と考えられた。

Key Words **:** *cervical cancer, secondary membranous nephropathy, concurrent chemoradiotherapy, squamous cell carcinoma*

緒 言

膜性腎症には一次性（特発性）と二次性があり、二次性の原因としては、自己免疫疾患、感染症、薬剤、悪性腫瘍などが考えられる。二次性膜性腎症に合併する原因となる悪性腫瘍としては消化器癌や肺癌が多く、子宮頸癌の報告は少ない[1)]。今回われわれは二次性膜性腎症を合併した進行子宮頸癌に対し、CCRT を中心とした集学的治療を施行し、子宮頸癌は完全奏効が得られ、同時に膜性腎症も改善した症例を経験したので報告する。

連絡先：
等々力 彩
藤田医科大学医学部 産婦人科
〒 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：aya.okamoto@fujita-hu.ac.jp

症 例

症例は 65 歳女性、3 妊 2 産、52 歳閉経。既

往歴は高血圧、脂質異常症、アレルギー歴はなし、33 歳から 5 本 / 日× 32 年間の喫煙歴あり。家族歴は、母がリウマチ性関節炎、父が糖尿病であった。

下腿浮腫と 4kgの体重増加を認めたため近医を受診した。尿蛋白 6g/day、血清アルブミン値 1.2g/dL であったためネフローゼ症候群と診断され、精査治療目的で当院腎臓内科に入院管理となった。入院後の採血で低アルブミン血症（血清アルブミン値 1.2g/dL）と脂質異常症（中性脂肪値 378mg/dL、総コレステロール値 472mg/dL、HDL コレステロール 71mg/dL、LDL コレステロール 343mg/dL）を認め、また尿中蛋白定量は 6.54g/day であった。ネフローゼ症候群の原因精査目的で腎生検を施行され、光学顕微鏡下では腎臓の基底膜に明らかな異常所見は認めなかったが（図 1）、電子顕微鏡でビーズのような高吸収のデポジットを基底膜上に認め、膜性腎症と診断した（図 2）。また、免疫組織化学で、IgG の 1 から 4 のサブクラス全てが陽性であった。

胸骨盤部単純 CT 検査で下腹部から大腿部の浮腫、腹水貯留と子宮頸部に腫瘤性病変を認めた。これらの所見から二次性膜性腎症を疑い、原因となる悪性腫瘍の精査目的に当科へ紹介となった。

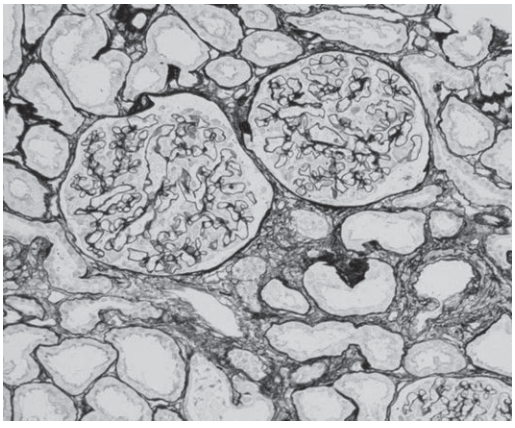


図 1　腎糸球体光学顕微鏡 PAM 染色所見
本症例は光学顕微鏡で明らかな異常所見を認めなかった。

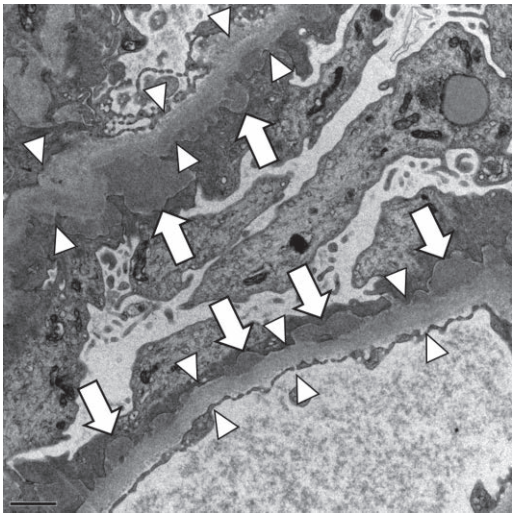


図 2　腎糸球体電子顕微鏡写真
基底膜（矢頭）上にデポジットと呼ばれる沈着物（矢印）を認めた。

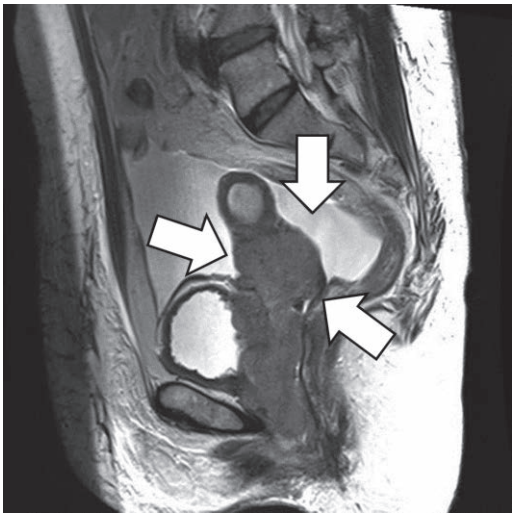


図 3　骨盤 MRI 矢状断 T2 強調画像（治療前）
96mm の子宮頸部腫瘤（矢印）、腟壁浸潤、膀胱浸潤を認めた。

腟鏡診で易出血性の子宮頸部腫瘤性病変を認め、腫瘤は腟壁浸潤を伴っており、また直腸診で骨盤壁に及ぶ両側子宮傍結合織浸潤を硬く触れた。

骨盤部造影 MRI 検査で 96mm の子宮頸部腫瘍（図 3）と腟壁浸潤、膀胱浸潤、右坐骨の骨

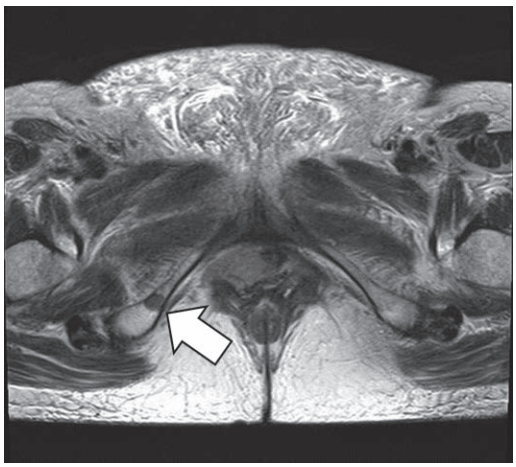


図4 骨盤 MRI 水平断 T2 強調画像
右坐骨に骨転移を疑う低信号領域（矢印）を認めた。

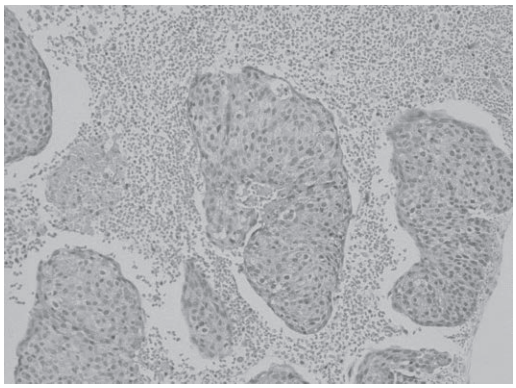


図5 子宮頸部組織 HE 染色所見
異型上皮細胞がシート状に増殖して大小の胞巣を呈し、一部の腫瘍細胞には角化を認め、扁平上皮癌の所見であった。

転移を認めた（図 4）。造影 CT 検査で両側骨盤リンパ節腫大を認めた。

腫瘍マーカーは CEA 6.7ng/mL（基準値：0–5.0ng/mL）、SCC 33.8ng/mL（基準値：0–1.5ng/mL）、CA19–9<2.0U/mL、CA125 201.7U/mL（基準値 :0–35U/mL）であった。子宮頸部の組織診断は異型上皮細胞がシート状に増殖して大小の胞巣を呈し、一部の腫瘍細胞には角化を認め、扁平上皮癌の所見であった（図 5）。

これらの所見から子宮頸癌 FIGO Ⅳ B 期、（TNM 分類；T4N1M1）と診断し、二次性膜性腎症の原因疾患と考えられた。

子宮頸癌に対する治療として、シスプラチンを併用した CCRT を施行した。放射線療法は坐骨転移を照射範囲に含むように拡大した全骨盤照射 50.4Gy/28fr（IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy）と、高容量小線源療法 12Gy/2fr を実施した。また、骨転移に対してはデノスマブの投与を併用した。シスプラチン（weekly）は腎機能（eGFR30.2ml/min/1.73m^2）を考慮し、50％用量（20mg/m^2）で 6 サイクル投与を行った。CCRT 治療中に腎機能の悪化を認めたが、さらなるシスプラチン減量はせずに治療を継続した。下腿浮腫と高血圧を認めていたため、化学療法施行時の補液やフロセミドの投与は、尿量や体重を考慮して調整を行った。また、腎保護目的および電解質補正の目的で硫酸マグネシウム、塩化カリウムを適宜追加投与した。

CCRT 施行 3 ヶ月後の画像評価で子宮頸部腫瘍は消失したが（図 6）、坐骨転移の残存が疑われたため、全身化学療法としてパクリタキセル（135mg/m^2）24 時間投与およびシスプラチン（50mg/m^2）併用療法を 5 サイクル追加

図6 MRI 矢状断 T2 強調画像（治療後）
子宮頸部腫瘤の不明瞭化を認めた。

図 7 子宮頸癌治療中の尿蛋白推移
縦軸：尿蛋白 / クレアチニン比（尿蛋白量（mg/dL）/ 尿中クレアチニン濃度（mg/dL））
横軸：診断からの経過（月）
① CCRT 治療開始　② CCRT 治療終了　③ TP 療法終了
子宮頸癌に対し CCRT を中心とした集学的治療を施行すると、同時性に尿蛋白も減少を認めた。

投与した。投与後、坐骨転移は不明瞭化し、子宮頸癌は完全奏効が得られ、同時に尿蛋白も改善を認めた（図 7）。子宮頸部細胞診判定は NILM、腫瘍マーカーは CEA 1.2ng/mL、SCC 1.0ng/mL であった。現在治療開始から 30 ヶ月が経過し、再発所見なく経過観察中である。

考　察

Lefaucheur らの報告では、膜性腎症の 10% は悪性腫瘍を合併しており、年齢が 65 歳以上であること、および喫煙歴がリスク因子であると述べている [2]。ネフローゼ症候群に合併する悪性腫瘍は上皮性の固形癌が多く、胃癌 25%、肺癌 15%、悪性リンパ腫 10% であり、その大部分が膜性腎症であったと報告がある [1]。Ito らも本症例と類似した子宮頸癌に合併した二次性膜性腎症について報告しており、子宮頸癌に対する放射線療法により、尿蛋白と浮腫が著明に改善したと述べている [3]。このように悪性腫瘍の治療やコントロールにより、膜性腎症の治癒や改善を認めた症例報告が散見されている。

悪性疾患に合併するネフローゼ症候群の発生機序は 1. 偶然に発症　2. 転移による腎への直接侵襲　3. 二次性アミロイド腎　4. 腫瘍の腎静脈ないし下大静脈の直接的な圧迫ないし腎静脈血栓形成　5. 腫瘍に関連して発生した toxin による腎傷害　6. 腫瘍に関連した抗原に起因する免疫複合体による糸球体腎炎の発生などの可能性が指摘されている [4]。今回の症例では腎組織の免疫組織化学で IgG1 から 4 まで全てのサブクラスで陽性であり、典型的な二次性膜性腎症の所見を認めた。一般的に膜性腎症では、糸球体基底膜に spike を認め、糸球体基底膜は二重化を示すことがあるが、本症例は光学顕微鏡で明らかな異常所見を認めなかった。また、電子顕微鏡写真で基底膜上にデポジットを認めており、免疫複合体の沈着と考えられた。

また、吉村らは、糸球体基底膜に沈着した免疫複合体が分解されるのには 2-3 ヶ月を要し、悪性腫瘍の治療が奏効してもネフローゼ症候群の尿蛋白が減少するには 6-18 ヶ月、陰性化するにはさらに数ヶ月から数年を要すると報告し

ている[5]。今回の症例では、治療後1ヶ月から尿蛋白の減少を認め、18ヶ月で陰性化した。

白金製剤は腎排泄型であり、腎毒性を有するが、シスプラチンは特に腎毒性が強いため、1日3L以上の補液を推奨されている[6]。しかしながら本症例では二次性膜性腎症による低アルブミン血症、蛋白尿、浮腫を認めていたため、hydrationによる体重増加など補液が困難な状態であった。そのため腎臓内科医師と連携し、hydrationは可能な限り最小限で行った。シスプラチン投与時は腎排泄の亢進と消化管毒性により低マグネシウム血症が引き起こされるため、本症例でも化学療法時には硫酸マグネシウムの予防投与を行い、腎障害の予防に努めた。

今回の症例では、シスプラチン投与により一時的な腎機能悪化を認めたが、厳格な電解質調整を行いながらCCRTを継続することで結果的に二次性膜性腎症によるネフローゼ症候群が改善した。

このような症例から治療抵抗性膜性腎症を合併した悪性腫瘍に対しては、全身状態を考慮した上で、積極的な抗腫瘍治療を検討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) 松本 博，長岡由女．二次性ネフローゼ症候群：原因病鑑別考察．日本臨床，2004；62：1915-1918
2) Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D ,et al. Membranous nephropathy and cancer. Kidney International, 2006; 1510-1517
3) Ito C, Akimoto T, Nakazawa E, et al.A Case of Cervical Cancer-related Membranous Nephropathy Treated with Radiation Therapy. Intern Med, 2011; 50: 47-51
4) 東条静夫，若新政史，若新洋子，ほか．悪性疾患とネフローゼ症候群．内科，1976；38：244-249
5) 吉村光弘．二次性ネフローゼ症候群の治療－悪性腫瘍に伴うネフローゼ症候群．内科，2004；94：119-123
6) 日本腎臓学会．がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016．ライフサイエンス出版株式会社．2016；18-29

白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣がんに対するオラパリブ維持療法の検討
− A multi-institutional study of Mie Gynecologic Oncology group −

Olaparib as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer in Mie: A multi-institutional study of Mie Gynecologic Oncology group

綿重直樹[1,2] Naoki WATASHIGE
金田倫子[1] Michiko KANEDA
二村涼[1] Ryo NIMURA
近藤英司[1] Eiji KONDO
小高紗季[2] Saki KOTAKA
高倉哲司[2] Tetsuji TAKAKURA
矢嶋秀彬[3] Hideaki YAJIMA
吉村公一[3] Kouichi YOSHIMURA
田中浩彦[4] Hirohiko TANAKA
谷口晴記[4] Haruki TANIGUCHI
脇坂太貴[5] Hiroki WAKISAKA
長尾賢治[5] Kenji NAGAO
奥川利治[6] Toshiharu OKUGAWA
山脇孝晴[6] Takaharu YAMAWAKI
松本剛史[7] Tsuyoshi MATSUMOTO
平田徹[7] Toru HIRATA
池田智明[1] Tomoaki IKEDA

三重大学附属病院 産科婦人科[1]，済生会松阪総合病院 産婦人科[2]，三重中央医療センター 産婦人科[3]，三重県立総合医療センター 産婦人科[4]，市立四日市病院 産婦人科[5]，伊勢赤十字病院 産婦人科[6]，桑名市総合医療センター 産婦人科[7]

[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Hospital
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Matsusaka General Hospital
[3] Department of Obstetrics and Gynecology, Mie Central Medical Center
[4] Department of Obstetrics and Gynecology, Mie Prefectural General Medical Center
[5] Department of Obstetrics and Gynecology, Yokkaichi Municipal Hospital
[6] Department of Obstetrics and Gynecology, Ise Red Cross Hospital
[7] Department of Obstetrics and Gynecology, Kuwana City Medical Center

【概要】 卵巣がんの新しい分子標的薬として、poly ADP-ribose polymerase（PARP）阻害剤（一般名：オラパリブ）が、本邦で 2018 年 1 月に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法」として承認された。今回、三重県下でオラパリブを投与した再発卵巣がん症例において、本邦のオラパリブの有害事象、治療効果を明らかとし、オラパリブ投与の無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）に関与する臨床的因子について検討した。

対象は 52 例で原発卵巣がん 50 例、原発卵管がん 2 例であり、年齢は中央値 57.5 歳（35-84 歳）であった。観察期間は中央値 47.5 か月（3-124 か月）、内服期間は中央値 7.5 か月（1-21 か月）であった。進行期はⅢ・Ⅳ期が 46 例（88.5 %）を占め、組織型は high grade serous carcinoma が 39 例（75.0 %）と多かった。オラパリブ前治療レジメンは TC（Paclitaxel +Carboplatin）± Bev（Bevacizumab）が 32 例（61.5 %）と多かった。

主な有害事象は、全 Grade では貧血、悪心、倦怠感が多く、初回発現時期は 3 か月以内のものが全体の 80 % を占めていた。Grade 3 以上の有害事象は全患者の 26.9 % を占めていた。有害事象に

よる減量は13例、休薬は16例、中止は3例で、血液毒性による減量、休薬、および中止が多かった。オラパリブ内服開始6か月の病勢制御率は88.1 %、全奏効率は50.0 %であった。オラパリブ前治療白金系抗悪性腫瘍剤終了後からのPFSの中央値は、11か月（1–22か月）であった。年齢、Bev投与既往、Platinum free interval（PFI）、CA125、オラパリブ治療前ライン数、オラパリブ前治療効果を、オラパリブ投与のPFSと関連する臨床的因子として多変量解析を用いて検討した結果、オラパリブ前々治療終了から前治療の白金系抗悪性腫瘍剤投与開始までのPFIとオラパリブ前治療効果が関連していた。
本研究では、Study19とSOLO2と比較して、本邦特有の有害事象はなく、オラパリブ投与のPFSはStudy19と同等で、安全で十分な効果が期待できると考えられた。また、オラパリブ前々治療終了から前治療の白金系抗悪性腫瘍剤投与開始までのPFIとオラパリブ前治療効果がオラパリブ投与のPFSに関連する可能性が示唆された。

連絡先：
綿重　直樹
済生会松阪総合病院　産婦人科
〒515–8557　三重県松阪市朝日町1区15番6
TEL：0598–51–2626　FAX：0598–51–6557
E–mail：sunw4.1922@gmail.com

Key Words **：** *ovarian cancer, high grade serous carcinoma, PARP inhibitor, olaparib, BRCA1/2*

緒　言

近年、がん細胞に特異的に生じている遺伝子変異を標的とした分子標的薬の開発、臨床試験が婦人科領域でも行われてきた。卵巣がんでは約30 %の症例でhomologous recombination deficiency（HRD）関連遺伝子の変異があり、このうち75 %がBRCA1/2遺伝子変異があるとされている[1)]。最も頻度が高い高悪性度漿液性がん（high grade serous carcinoma: HGSC）においては約50 %にHRDが認められ[1)]、BRCA1/2遺伝子変異は30 %（生殖細胞変異が14 %、体細胞変異が6 %、エピジェネティックが10 %）と報告されている[2)]。また、HRDを有する腫瘍では卵巣がん治療のkey drugである白金製剤への感受性が高いことが知られている[1)]。HRDに対して効果を有する、経口ポリアデノシン5’二リン酸リボースポリメラーゼ（poly ADP–ribose polymerase: PARP）阻害剤[2)–7)]が卵巣がんの新しい分子標的薬として注目された。白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発HGSCを対象とした第Ⅱ相試験Study19[8)]とBRCA遺伝子変異を有する白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発HGSC、類内膜がんを対象とした第Ⅲ相試験SOLO2[9)]では、無病増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）が有意に改善した。その結果を受け本邦では、2018年1月、「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法」として、PARP阻害剤（商品名：リムパーザ錠、一般名：オラパリブ）が承認された。保険収載後2年が経過し、本邦における卵巣がんに対するオラパリブの有害事象、効果の検討が必要であるが、現在オラパリブ使用の報告は少ない。今回、三重県下でオラパリブを投与した再発卵巣がん症例において、本邦のオラパリブの有害事象、治療効果をStudy 19、SOLO2と比較し、オラパリブ投与のPFSに関連する臨床的因子について検討することを目的とした。

研究対象・方法

対象は2018年4月1日から2020年5月31日の期間に、三重県下の関連病院7施設で管理したオラパリブ維持療法を行った白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣がん・卵管がん患者52例である。これらの症例の診療録から臨床背景、投与期間、有害事象、治療効果を後方視的に検討した。有害事象はCTCAE ver4.0に従って評価した。オラパリブ内服開始から3か月ごとのCT画像で、RECIST ver1.1に従って病変を評価した。なお、本研究は三重県婦人科悪性

疾患の登録事業として、三重大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て、また各関連病院の倫理委員会承認済みである。また「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言を遵守して実施した。統計はIBM SPSS Statistics ver 24.0を使用し、COX回帰分析で多変量解析を行った。$p<0.05$を有意差ありとした。

結　果

対象となった52症例は原発卵巣がんが50例、原発卵管がん2例であり、年齢は中央値57.5歳（35–84歳）、performance status（PS）は中央値0（0–2）であった。観察期間は中央値47.5か月（3–124か月）、内服期間が中央値7.5か月（1–21か月）であった。

進行期はⅠC期が1例（1.9 %）、ⅡA期が1例（1.9 %）、ⅡB期が4例（7.7 %）、ⅢA期が2例（3.8 %）、ⅢB期が5例（9.6 %）、ⅢC期が33例（63.5 %）、ⅣA期が1例（1.9 %）、ⅣB期が5例（9.6 %）であった（図1A）。組織型はHGSCが39例（75.0 %）、endometrioid carcinomaが4例（7.7 %）、clear cell carcinomaが3例（5.8 %）、low grade serous carcinomaが3例（5.8 %）、adenocarcinomaが2例（3.8 %）、carcinosarcomaが1例（1.9 %）であった（図1B）。

オラパリブ前治療レジメンはTC（Paclitaxel +Carboplatin）が17例（32.6 %）、TC +Bev（Bevacizumab）が15例（28.8 %）、PLDC（Pegylated liposomal doxorubicin +Carboplatin）が6例（11.5 %）、dose-dense TCが5例（9.6 %）、TP（Paclitaxel +Cisplatin）が3例（5.8 %）、その他6例（11.5 %）であった（表1A）。Bev投与既往例は34例（65.4 %）であった。オラパリブ治療前ライン数は2ラインが36例（69.2 %）、3ラインが10例（19.2 %）、4ラインが2例（3.8 %）、5ラインが4例（7.7 %）であった（表1B）。

また、前治療の治療効果がcomplete response（CR）は24例（46.2 %）で、partial response（PR）が28例（53.8 %）であった。治療前CA125は中央値12.2 U/ml（4.8–3530 U/ml）であった。

主な有害事象として、全Gradeでは貧血11例（21.2 %）、悪心15例（28.8 %）、倦怠感13例（25.0 %）、味覚障害6例（11.5 %）、嘔吐2例（3.8 %）、血小板減少2例（3.8 %）、下痢・

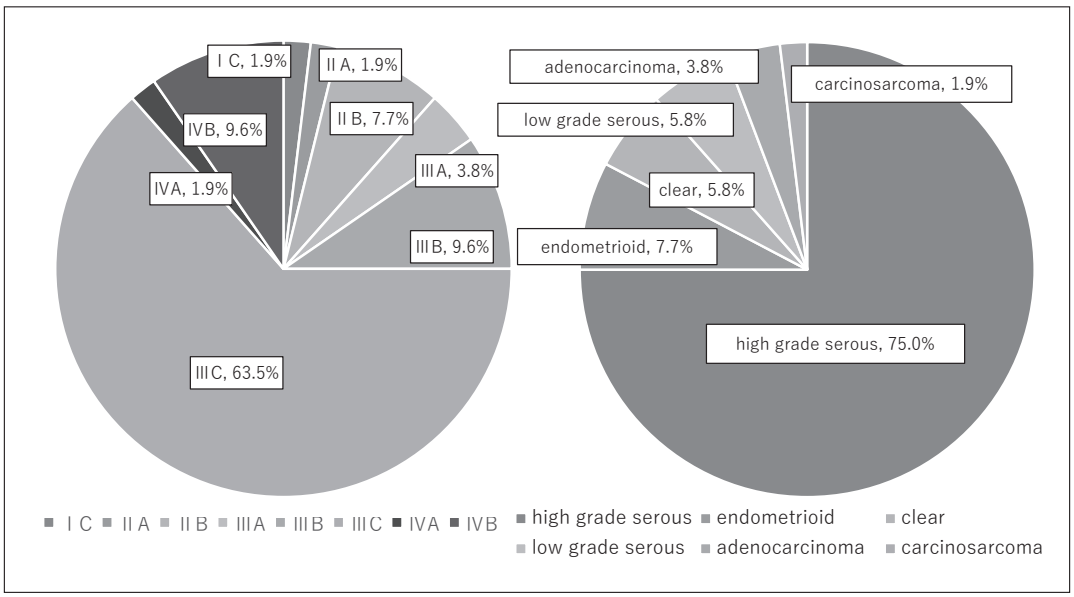


図1　A：進行期　B：組織型

表1 A：前治療レジメン B：ライン数

前治療レジメン	
TC（Paclitaxel+Carboplatin）	17（32.6%）
TC（Paclitaxel+Carboplatin）+Bev（Bevacizumab）	15（28.8%）
PLDC（Pegylated liposomal doxorubicin+Carboplatin）	6（11.5%）
dose-dense TC（Paclitaxel+Carboplatin）	5（ 9.6%）
TP（Paclitaxel+Cisplatin）	3（ 5.8%）
T（Paclitaxel）	2（ 3.8%）
TP（Paclitaxel+Cisplatin）+Bev（Bevacizumab）	1（ 1.9%）
GP（Gemcitabine+Cisplatin）	1（ 1.9%）
P（Cisplatin）	1（ 1.9%）
C（Carboplatin）	1（ 1.9%）

前治療ライン数	
2ライン	36（69.2%）
3ライン	10（19.2%）
4ライン	2（ 3.8%）
5ライン	4（ 7.7%）

表2 有害事象

	Grade 1-2	Grade≧3	全Grade発現率
好中球減少	—	2	3.8%
貧血	2	9	21.2%
血小板減少	—	2	3.8%
悪心	15	—	28.8%
嘔吐	1	1	3.8%
倦怠感	13	—	25.0%
下痢/便秘	5	—	9.6%
味覚障害	6	—	11.5%
腎機能障害	1	—	1.9%
めまい	3	—	5.8%
口内炎	3	—	5.8%

便秘5例（9.6％）が認められた。また、Grade 3以上の有害事象は全患者の26.9％を占め、貧血9例（17.3％）、血小板減少2例（3.8％）、好中球減少2例（3.8％）、嘔吐1例（1.9％）であった（表2）。有害事象の初回発現時期は、30日以内が全体の48.4％、30-60日以内が22.7％、60-90日以内が10.6％であった（図2）。有害事象による減量は13例（25.0％）で、内訳は貧血7例（13.5％）、血小板減少2例（3.8％）、嘔気2例（3.8％）、腎機能障害1例（1.9％）、倦怠感1例（1.9％）、休薬は16例（30.8％）で、内訳は貧血10例（19.2％）、血小板減少2例（3.8％）、好中球減少1例（1.9％）、嘔気2例（3.8％）、倦怠感1例（1.9％）であり、中止は3例（5.8％）、内訳は嘔吐2例（3.8％）、貧血1例（1.9％）であった。

オラパリブ内服開始から3か月、6か月時のCT画像で病変を評価した。有害事象での中止例および内服期間が3か月、6か月未満のPD以外の症例は除外した。オラパリブ開始3か月

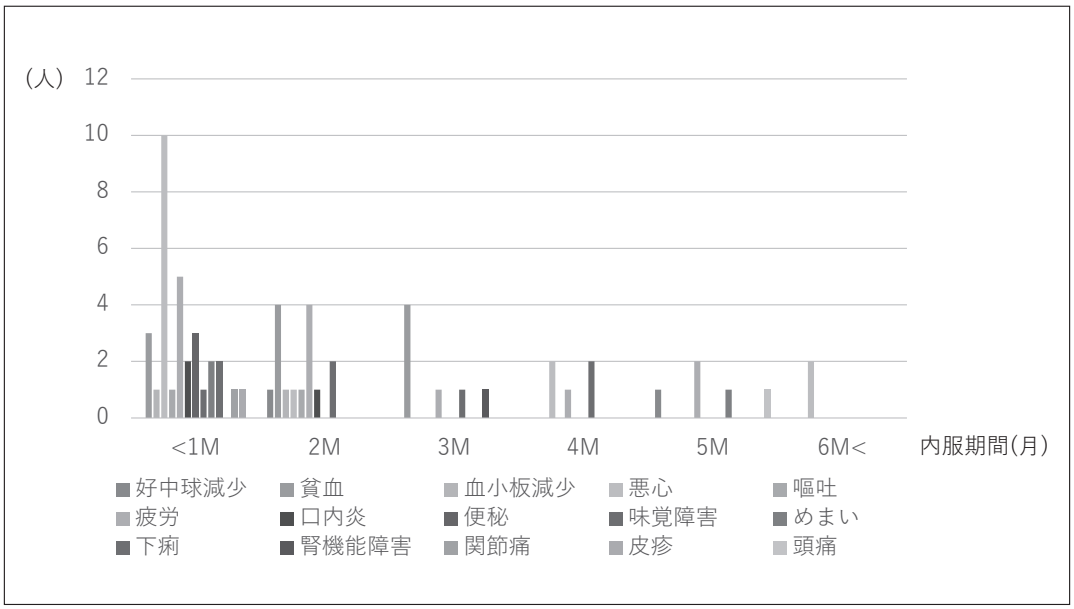


図 2 有害事象の初回発現時期

の評価では、有害事象での中止 2 例、内服期間 3 か月未満の 6 例を除外した 44 例中、CR が 13 例（29.5 %）、PR が 10 例（22.7 %）、stable disease（SD）が 18 例（40.9 %）、progression disease（PD）が 3 例（6.8 %）で、病勢制御率（Disease control rate: DCR,CR+PR+SD）が 93.2 %、全奏効率（Overall response rate: ORR,CR+PR）が 52.3 % であった。オラパリブ開始 6 か月の評価では、有害事象での中止 3 例、内服期間 3 か月未満の 7 例を除外した 42 例中、CR が 13 例（30.9 %）、PR が 8 例（19.0 %）、SD が 16 例（38.1 %）、PD が 5 例（11.9 %）で、DCR が 88.1 %、ORR が 50.0 % であった。

また、上記 42 例おけるオラパリブ前治療白金系抗悪性腫瘍剤終了後からの PFS は中央値 11 か月（1–22 か月）で、その間に PD は 5 例であった。年齢（65 歳未満、65 歳以上）、Bev 投与既往（あり、なし）、初回の再発までの Platinum free interval: PFI（12 か月以上、12 ヶ月未満）、オラパリブ前々治療終了から前治療の白金系抗悪性腫瘍剤投与開始までの PFI（12 か月以上、12 ヶ月未満）、オラパリブ治療前 CA125（35 U/ml 未満、35 U/ml 以上）、オラパリブ治療前ライン数（3 ライン未満、3 ライン以上）、オラパリブ前治療効果（CR、PR）をオラパリブ投与の PFS と関連する臨床的因子として多変量解析を用いて検討した。オラパリブ前々治療終了から前治療の白金系抗悪性腫瘍剤投与開始までの PFI で、PFI 12 ヶ月未満の群が PFI 12 ヶ月以上の群に対してハザード比は 23.687（95％信頼区間 Confidence interval :CI、1.873–299.618; p = 0.015）とオラパリブ投与の PFS が有意に短かった。また、オラパリブ前治療効果で、PR 群が CR 群に対してハザード比は 5.195（95% 信頼区間 Confidence interval: CI、1.465– 18.426; p = 0.011）とオラパリブ投与の PFS が有意に短かった。年齢、Bev 投与既往、初回の再発までの PFI、オラパリブ治療前 CA125、オラパリブ治療前ライン数は、有意差を認めなかった（表 3）。

考　察

本邦では Study19、SOLO2 の結果から、PARP 阻害薬オラパリブが保険承認されたが、Study19 には日本人は含まれておらず、SOLO2 においても、日本人はわずか 14 名と少

表 3 オラパリブ投与の PFS に関連する臨床的因子の多変量解析

	hazard ratio	95%CI	P value	
年齢 >65 歳 (n=12), <65 歳 (n=30)	3.202	0.661 − 15.526	0.148	NS
Bevacizumab 既往 Yes (n=27), No (n=15)	1.816	0.231 − 14.276	0.571	NS
PFI (初回の再発まで) <12 か月 (n=16), >12 か月 (n=26)	0.084	0.006 − 1.233	0.071	NS
PFI (オラパリブ前治療開始時) <12 か月 (n=14), >12 か月 (n=28)	23.687	1.873 − 299.618	0.015	
CA125 >35U/ml (n=7), <35U/ml (n=35)	3.491	0.741 − 16.445	0.114	NS
レジメン数 <3 ライン (n=27), ≧3 ライン (n=15)	0.655	0.143 − 3.004	0.586	NS
オラパリブ前治療効果 CR (n=21), PR (n=21)	5.195	1.465 − 18.426	0.011	

ない。本研究では、本邦における PARP 阻害薬の治療効果、有害事象を明らかにすべく、三重県下でのオラパリブ投与例を検討した。

患者背景においては、年齢は Study19 では 58 歳 (21–89) 歳、SOLO2 は中央値 56 歳 (51–63 歳) で、本検討では年齢の中央値は 57.5 歳と変わりなかった。組織型は、Study19 では全例 HGSC、SOLO2 は HGSC が 93 %、類内膜癌は 5 % で、本検討は HGSC は 75.0 %、類内膜癌 7.7 % と HGSC 以外の組織型が多く含まれていた。本邦では、白金系抗悪性腫瘍剤感受性再発卵巣がんであれば全組織型に投与可能であり、また欧米と比較して、明細胞癌の割合が多い[10) 11)]ことが、組織型の相異に関連すると思われた。オラパリブ治療前ライン数は、SOLO2 では 2 ラインが 56 %、3 ライン以上が 44 %、Study19 では 2 ラインが 43 %、3 ライン以上は 57 % であり、本検討では、2 ラインが 69.2 %、3 ライン以上は 30.8 % と 3 ライン未満が多く、初回再発後のオラパリブの使用が多かった。オラパリブ前治療の治療効果については、Study19 では CR が 42 %、PR が 58 %、SOLO2 では CR が 46 %、PR が 54 % で、本検討では CR が 46.2 %、PR が 53.8 % と同様の割合であった。以上、背景では、組織型、オラパリブ治療前ライン数において Study19 や SOLO2 と相違があり、その点を踏まえて、慎重に検討する必要がある。

有害事象の検討では、Grade 3 以上の有害事象を示したのは全患者の 26.9 % を占め、初回発現時期は 3 か月以内のものが全体の約 80 % を占めていた。また、血液毒性による減量、休薬、中止が多い結果となった。SOLO2 では Grade 3 以上の有害事象の発現率は 36.9 %、うち Grade 3 以上の貧血は 19.4 % であり、初回発現時期は 3 か月以内が多く、今回の検討と同様の結果を示していた。

オラパリブの DCR においては、Study19 で DCR はオラパリブ群で 53 % と報告された[12)]が、本研究では、オラパリブ内服 6 か月時の DCR が 88.1 %、ORR が 50.0 % であった。本研究と Study19 は、背景の相異のため正確に比較はできないが、高い病巣制御率を示していた。

オラパリブ投与の PFS においては、Study19 でのオラパリブ群の PFS の中央値は 8.4 か

月、SOLO2では19.1か月と報告され、本研究でのオラパリブ投与のPFSは中央値11か月とStudy 19の結果と同等の結果であった。今回、観察期間が短く、過去の報告との比較はできないが、1年以上の観察期間がある26例のうち15例（57.7 %）が、1年以上内服を継続していた。SOLO2の報告では、1年以上の内服率は62 %と、本研究とほぼ同等であった。ASCO2020のSOLO2の報告[10]では、5年以上の内服率は22 %と高く、さらに内服期間の延長が見込まれると考えられる。

また、オラパリブ投与のPFSに関連する臨床的因子として、年齢、Bev投与既往、PFI、CA125、オラパリブ治療前ライン数、オラパリブ前治療効果において、多変量解析を用いて検討した結果、オラパリブ前々治療終了から前治療の白金系抗悪性腫瘍剤投与開始までのPFIとオラパリブ前治療効果が関連していた。PFI、オラパリブ前治療効果ともに、Study19、SOLO2で層別化割付けの因子とされている。プラチナ感受性、プラチナ抵抗性、プラチナ不応性症例に対するオラパリブの検討では、PFIとオラパリブの有効性は相関すると報告されており[13]、本検討も同様の結果となった。また、オラパリブ前治療効果に関しても、Study19でCR群はPR群と比較して、オラパリブ群、プラセボ群のいずれにも関わらず、オラパリブ投与のPFSにおいて有意な予後良好因子であると報告され[12]、本検討と同様であった。

本研究では、Study19、SOLO2と比較して、本邦特有の有害事象はなく、オラパリブ投与のPFSは中央値11ヶ月とStudy19と同等であり、安全で十分な効果が期待できると考えられた。また、オラパリブ前々治療終了から前治療の白金系抗悪性腫瘍剤投与開始までのPFIとオラパリブ前治療効果がオラパリブ投与のPFSに関与する可能性が示唆された。

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) Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014; 20: 764-775
2) Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. Cancer Discov. 2015; 5: 1137-1154
3) 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
4) Helleday T, Bryant HE, Schultz N. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) in homologous recombination and as a target for cancer therapy. Cell Cycle. 2005; 4: 1176-1178
5) Dantzer F, Schreiber V, Niedergang C, et al. Involvement of poly (ADP-ribose) polymerase in base excision repair. Biochimie. 1999; 81: 69-75
6) Ashworth A, Lord CJ. synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15: 564-576
7) Pommier Y, O' Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cell: PARP inhibitors and their mechanisms of action. Sci Transl Med. 2016; 8: 362ps17
8) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 852-861
9) 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
10) Coburn SB, Bray F, Sherman ME, et al.

International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. Int J Cancer. 2017; 140: 2451-2460.
11) Machida H, Matsuo K, Yamagami W, et al. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSOG joint study. Gynecol Oncol. 2019; 153: 589-596.
12) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012; 366 (15) : 1382-92.
13) Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. J Clin Oncol. 2020; 38 (suppl; abstr 6002)
14) 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-

Ⅲ / Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対する診断的腹腔鏡の効果

Effect of diagnostic laparoscopy on stage III / IV ovarian cancer, fallopian tube cancer, and peritoneal cancer

大久保 大孝 Daikou OOKUBO
柴野 あゆみ Ayumi SHIBANO
藤井 裕子 Hiroko FUJII
石川 賀子 Yoshiko ISIKAWA
田村 栄男 Hideo TAMURA

蒲郡市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Gamagori Municipal Hospital

【概要】 卵巣癌、卵管癌、腹膜癌は診断時には既にⅢ / Ⅳ期であることが多い疾患であり、治療法選択に悩むケースも少なくない。我々は、初回手術で optimal surgery が困難と予想される症例に対し、まず腹腔鏡下での所見にて診断評価し、それをもとに治療方法を決定している。2018 年から 2020 年まで、婦人科原発が疑われる癌性腹膜炎の 9 症例に対して、診断的腹腔鏡手術を行った。なかでも診断的腹腔鏡手術が有効であった、組織型が希少癌にあたる大細胞神経内分泌癌であった腹膜癌、確定診断が困難であった卵巣癌と膵臓癌の重複癌、画像的には診断しえなかった卵管癌の 3 症例を提示し、治療開始前の診断的腹腔鏡手術の安全性、有効性について検討を行った。
結論として、有効な初回減量手術が困難と予想される症例には、NAC + IDS は妥当な治療法として考慮される。

Key Words **:** *ovarian cancer, peritoneal cancer, diagnostic laparoscopic surgery, neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery*

緒 言

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌は自覚症状に乏しく、約 50％の症例が予後不良なⅢ / Ⅳ期で発見される。Ⅲ / Ⅳ期症例に対して、従来であれば診断、組織型検索及び腫瘍減量目的にまず開腹手術が行われてきたが、optimal surgery は困難で adjuvant chemotherapy に期待せざるを得なかった。実際、良好な予後が期待できる最大残存腫瘍径が 1cm 未満となる optimal surgery の達成率は 30–40% 程度で、Ⅲ / Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の 5 年生存割合は 20–30% 程度と予後不良であった。また optimal surgery 困難と予測される進行卵巣癌では、画像所見と腹水細胞診のみで診断をし、初回化学療法を行うことも少なくないことも想定される。その場合には組織型や腹腔内所見を確認せずに治療開始することになるため、現在癌ゲノム医療として取り組みが行われている遺伝子検査用の検体も得られないという事にも繋がりかねない。今回我々は、初回 complete surgery が困難と予想されるⅢ / Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例の中で、本人、家族の同意を得られた 9 症例に対して、治療開始前に診断的腹腔鏡手術を行った。また、今回特徴的であった、組

連絡先：
大久保 大孝
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：090-795-27211
E-mail：seeser029@i.softbank.jp

織型が希少癌にあたる大細胞神経内分泌癌であった腹膜癌、確定診断が困難であった卵巣癌と膵臓癌の重複癌、初診時の画像では診断しえなかった卵管癌の3症例を提示し、治療開始前の診断的腹腔鏡手術の安全性、有効性について検討を行った。

方　法

2018年から2020年まで、画像的にⅢ/Ⅳ期卵巣癌、卵管癌、腹膜癌の疑いにてcomplete surgeryが困難と想定された9症例に対し、治療開始前に診断的腹腔鏡手術を行い、原発巣、その組織型診断を始めとする詳細な病態評価を行った。

術式は5mmフレキシブルカメラを用い、臍部よりopen法で腹腔内に入り、12mmポート留置。左側腹部に5mmトロッカー2本配置、3孔式にて手術を行った。腹腔内全体を詳細に観察後、検体は原発巣及び腹膜播種を数か所採取し、回収袋に入れて12mmポートより体外に搬出した。術後平均4日目にNAC（neoadjuvant chemotherapy）開始、TC（paclitaxel + carboplatin）療法3-4クール終了時点で、PR（partial response）以上の症例に対してIDS（interval debulking surgery）方針とした。（表1）

成　績

今回の症例において、診断的腹腔鏡手術時とIDS終了後の診断で、病期及び組織診断それぞれにおいて変更はなかった。全例周術期の合併症は認めず。平均術後4日目に化学療法開始したが、治療に伴う有害事象は確認できなかった。TC3-4クール終了時点でPR以上の症例に対してIDS方針とした。重複癌で内科が主科となった症例を除き、NACにてPR以上の達成率は8症例中症例で87.5%。IDSに到達できなかったのは患者番号①の卵巣癌ⅣB期症例であり、NACとしてTC療法1クール施行したが、PD（progressive disease）にて治療継続不能と判断し、緩和ケアに移行となった。またNAC + IDSにより最大腫瘍径が1cm未満となるoptimal surgeryの達成率も8症例中症例で87.5%であった。さらに、今回の9症例の中でも、特徴的な3症例を提示する。

《症例A》

患　者：48歳

妊娠出産歴：2妊1産

既往歴：帝王切開手術2回

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：腹部膨満主訴に当院内科を受診した。大量の腹水貯留認め、CT上腹水及び多数

表1　症例の内訳

患者番号	年齢	PS	診断	病期	最終病理診断	化学療法	注
①	38	3	卵巣癌	ⅣB	明細胞癌	TC	腸管浸潤にてⅣB期
②	67	1	卵管癌	ⅣB	癌高異形度漿液性癌	TC	症例C
③	41	1	腹膜癌	ⅣA	癌高異形度漿液性癌	TC+BEV	胸水細胞診陽性にてⅣA期
④	77	0	卵巣癌	ⅢC	癌高異形度漿液性癌	GEM	症例B
⑤	82	1	卵巣癌	ⅢC	粘液性腺癌	TC+BEV	
⑥	76	0	卵巣癌	ⅢC	明細胞癌	TC+BEV	
⑦	77	2	卵管癌	ⅢC	癌高異形度漿液性癌	TC+BEV	
⑧	76	1	腹膜癌	ⅢC	大細胞神経内分泌癌	TC+BEV	症例A
⑨	87	1	腹膜癌	ⅢC	癌高異形度漿液性癌	TC+BEV	

PS：Performance Status　TC：Paclitaxel + carboplatin　BEV：Bevacizumab　GEM：Gemcitabine

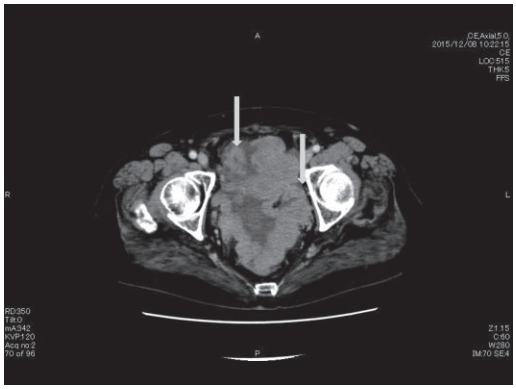


図 1 症例 A の、治療前の骨盤内造影 CT
骨盤内の CT 所見。矢印部分に多数の播種を認める。

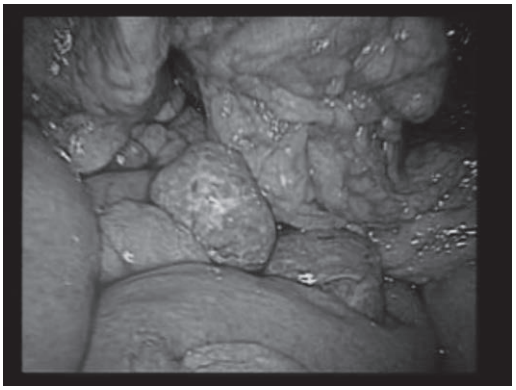


図 2 症例 A の診断的腹腔鏡手術の所見
大網周辺の播種を認める。

の腹腔内播種を伴う癌性腹膜炎の所見があったが、明らかな原発巣は不明であった（図 1）。上下消化管には異常を認めなかった。婦人科疾患の精査加療目的に当科紹介受診となった。

身体所見：身長：149cm、体重：52kg、BMI：23.4、PS：1。

診察所見：超音波上、子宮及び両側付属器に異常なかった。子宮頚部及び体部細胞診に異常なかった。腹水穿刺細胞診施行したところ adenocarcinoma の診断であった。

血液検査：WBC：4800、Hb：11.1、PLT：36 万、AST：23、ALT：12、LDH：282、TP：7.6、ALB：3.9、TB：0.6、Cr：0.80、Na：138、K：3.6、Cl：105 と、LDH の軽度上昇がみられた。凝固異常はなかった。腫瘍マーカーは CA125：1260、CA19-9：4.7、CEA：2.0 と CA125 が著明に上昇していた。

治療経過：腹膜癌疑いにて、診断的腹腔鏡手術施行した（図 2）。腹腔内には最大径 2㎝の播種をはじめとする多数の腫瘤を認めたが、子宮及び両側付属器には播種病変の固着以外の異常は認めなかった。播種組織の病理診断は、希少癌である大細胞神経内分泌癌であった。腹膜癌Ⅲ C 期の診断にて、術後 4 日目より TC + Bevacizumab 療法開始した。 3 コース終了時 CR（complete response）となり子宮及び両側付属器切除 + 大網全摘術施行した。NAC により腹膜播種は消失しており、complete surgery であった。術後 TC + Bevacizumab 療法 4 コース追加し、維持療法である Bevacizmab 単剤療法に移行した。しかし、維持療法移行後 6 か月で脳転移を認めた。脳腫瘍摘出 + ガンマナイフにて転移巣は治療を行った。その後 13 か月、再発なく経過している。

《症例 B》

患　者：77 歳

妊娠出産歴：2 妊 2 産

既往歴：なし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：腹痛にて近位内科受診した。そこで卵巣腫瘍指摘され、精査加療目的に当科受診となった。

身体所見：身長：148cm、体重：40kg、BMI：18.2、PS：0。

診察所見：超音波上、子宮は鶏卵大、右付属器に充実性成分を含む 6㎝の嚢胞性腫瘍を認めた。子宮頚部及び体部細胞診に異常なかった。CT 施行したところ、悪性を疑う右付属器腫瘍、腹腔内に多数の播種、肝臓への転移、さらには膵体部に 1.5㎝の充実性腫瘍の所見があった（図 3）。腹水ほとんどなく、穿刺細胞診は施行できなかった。

血液検査：WBC：6300、Hb：13.9、PLT：20.9 万、AST：39、ALT：40、ALT：366、LDH：228、TP：7.1、ALB：3.3、TB：0.3、

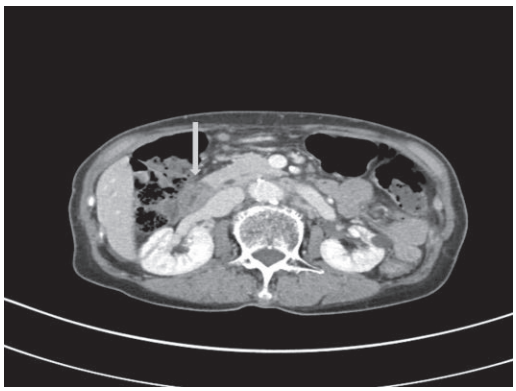


図3 症例B、初診時の上腹部造影CT画像
膵臓の矢印部分に悪性を疑う充実性腫瘍を認める。

図4 症例Bの診断的腹腔鏡手術の所見
右卵巣の原発巣。被膜破綻を起こしている。

Cr：1.00、Na：141、K：4.6、Cl：105と肝機能異常、LDHの軽度上昇が認められた。凝固異常はなかった。腫瘍マーカーはCA125：306、CA19-9：9690、CEA：5.0、AFP：1.6とCA125、CA19-9の著明な上昇がみられた。

治療経過：ⅣB期卵巣癌または卵巣癌＋膵臓癌の重複癌疑いにて、診断的腹腔鏡手術（図4）＋内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ERCP：endoscopic retrograde cholangiopancreatography）＋肝生検施行した。腹腔内には多数の播種を認め、右卵巣に6㎝のカリフラワー様腫瘤認めた。卵巣及び腹膜播種部分は高異型度漿液性癌、膵臓からは、卵巣とは組織型の異なる腺癌が検出され、肝転移は膵臓癌からの転移成分であった。組織免疫染色の結果、膵臓癌成分CK7（+）、CK20（−）、CA19-9（+）、CA125（−）、Calretinin（−）、Inhibin（−）。卵巣癌成分CK7（+）、CK20（−）、CA19-9（−）、CA125（+/−）、Calretinin（−）、Inhibin（−）であった。最終診断は卵巣癌ⅢC期、膵臓癌Ⅳ期の診断であった。内科が主科となりGemcitabine療法を行ったが、PDにて半年後死亡となった。

《症例C》

患　者：67歳
妊娠出産歴：3妊3産
既往歴：なし

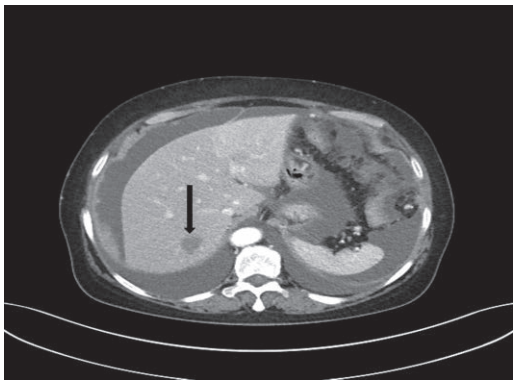


図5 症例C、初診時の造影CT画像
肝臓の矢印部分に転移を認める。

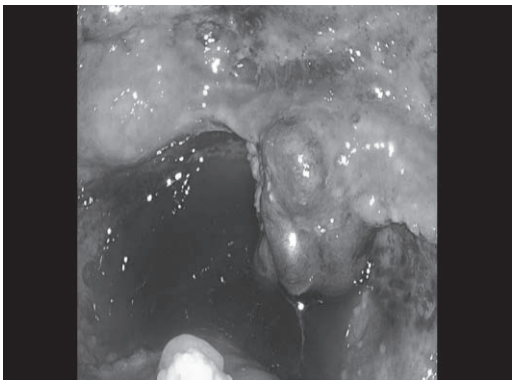


図6 症例Cの診断的腹腔鏡手術の所見
右卵管の原発巣。ソーセージ様に腫大し、被膜破綻を起こしている。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：検診にて胸腹水指摘され、精査加療目的に当院内科を受診した。CT にて、両側付属器の腫大及び癌性胸腹膜炎を疑う大量の胸腹水貯留、さらに肝転移の所見があった（図 5）。上下消化管には異常を認めなかった。卵巣癌疑いにて当科紹介受診となった。

身体所見：身長：153cm、体重：55kg、BMI：23.5、PS：1。

診察所見：超音波上、子宮は鶏卵大、右付属器に 5㎝の充実性腫瘍を認めた。左付属器は軽度腫大していた。胸水細胞診陰性。腹水細胞診で adenocarcinoma の診断であった。子宮頚部及び体部細胞診に異常はなかった。

血液検査：WBC：6600、Hb：12.4、PLT：47.1 万 AST：16、ALT：13、LDH：349、TP：5.9、ALB：2.6、TB：0.4、Cr：0.72、Na：138、K：5.1、Cl：102 と LDH の上昇がみられた。凝固異常はなかった。腫瘍マーカーは、CA125：2250、CA19-9：2、CEA：0.6 と CA125 が著明に上昇していた。

治療経過：卵巣癌Ⅳ B 期疑いにて診断的腹腔鏡手術施行した（図 6）。腹腔内には多数の播種を認め、原発巣は 5㎝の右卵管腫瘍であり、高異型度漿液性癌の診断であった。卵管癌Ⅳ B 期の診断にて、術後 4 日目より化学療法開始した。dose dense TC 3 コース終了後 PR となり、子宮及び両側付属器切除＋大網全摘＋残存腫瘍摘出術施行した。complete surgery であった。現在 adjuvant chemotherapy 継続中である。

考　察

今回行った診断的腹腔鏡手術により、原発巣及び組織学的診断を含めた正確な確定診断をなしえた。特に症例 A の大細胞癌神経内分泌腹膜癌は非常に稀な組織型であり、NAC により腹膜播種を含む腹腔内腫瘍は完全消失していたことから、治療開始前の診断的腹腔鏡手術が非常に有効であった。また、症例 B に関してだが、卵巣癌、膵臓癌が同時に疑われるケースで、腹水細胞診を採取することも不可能であり、診断的腹腔鏡手術が正確な診断のために不可欠であったと考える。さらに、当院での 9 症例の中で、初診時の画像所見と診断的腹腔鏡手術の結果で診断病名変更となったのが 2 例あり、それは症例 C を含む卵巣癌から卵管癌への変更であった。画像所見のみで、卵管癌と卵巣癌を見分け、確定診断を行う困難さを再確認した。

Ⅲ / Ⅳ卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例に対する基本治療として、初回手術時に最大限の腫瘍減量手術（primary debulking surgery：PDS）を行い、その後化学療法を行う方法が一般的であり、その手術時の残存腫瘍径が予後を左右する重要な因子であることは理解されている。PDS の目的は、原発巣、組織型、進行期の診断、子宮、付属器、大網の切除に加えて転移巣の可及的切除、肝、脾、腸管合併切除、後腹膜リンパ節郭清など、侵襲の大きな手術を要するため、進行癌で広汎な腹膜播種や転移巣を伴うために完全摘出が不可能と予想される症例、高齢または合併症による全身状態不良症例に対しては、NAC 施行後の IDS も考慮される。今回のどの症例も、初診時に腹膜播種を伴う癌性腹膜炎を起こしており、平均年齢約 70 歳であることからも、PDS は相当のリスクを伴い、さらには良好な予後が期待できる最大腫瘍径が 1 ㎝未満となる optimal surgery の達成率は、診断的腹腔鏡手術の所見から困難であったことが予想された。

続いて安全性についてだが、JCOG06021）にて手術侵襲の比較、有害事象（手術中、術後、化学療法後の有害事象）の比較が行われている。手術侵襲の比較では、NAC + IDS 群では、PDS 群と比較して 1 名あたり総手術回数の減少（NAC + IDS 群 vs PDS 群：0.86 回 vs.1.32 回、p<0.0001）、総手術時間の短縮（273 分 vs.341 分、p<0.0001）、手術時出血 + 腹水排液量の減少（619.5mLvs.3,447mL、p<0.0001）、周囲臓器合併切除割合の減少（23.7% vs.37.6%、p=0.0121）、遠隔転移巣切除割合の減少（3.9%vs.10.7%、p=0.0272）、赤血球輸血割合の減少（52.7%vs.66.0%、p=0.0247）、新鮮凍結血漿輸血割合の減少（16.7%vs.28.6%、p=0.0180）が認められ、手術の安全性に寄与していると

思われる[2)－6)]。有害事象の検討では、治療関連死はPDS群2例（周術期死亡1例、化学療法後1例）、NAC + IDS群1例（化学療法後1例）に認め、両群間に差は認めなかった（p=0.62）。有効性に関しても、PDS群の生存期間中央値49.0か月（95%CI：38.7–56.2か月）、NAC + IDS群の生存期間中央値44.3か月（95%CI：35.8–52.5か月）で、NAC + IDS群の全生存期間における非劣性は示されなかった。無増悪生存期間の比較では、PDS群の無増悪生存期間中央値15.1か月（95%CI：13.4–18.1か月）、NAC + IDS群の無増悪生存期間中央値16.4か月（95%CI：15.0–18.8か月）。また、完全腫瘍消失割合は、PDS群43.0%（64/149、95%CI：34.9–51.3%）、NAC+IDS群49.3%（75/152、95%CI：41.2–57.6%）で、両群間に明らかな差は認めなかった[6)－9)]。以上より、初回完全手術が困難と予想される症例にはNAC + IDSは安全な治療法として考慮される。当院では、NAC3–4クール終了時点でPR以上の症例に対してIDSとしたが、IDSに到達できなかったのは卵巣癌Ⅳb期でNACを行うもPDとなった1例、卵巣癌と膵臓癌の重複癌の1例であった。診断的腹腔鏡手術後は平均4日、IDS後平均14日で化学療法再開したが、周術期の合併症を認めず、治療に伴う有害事象が確認できなかったことより、診断的腹腔鏡手術及びNAC + IDSが治療開始時期の遅れにつながる可能性も低いと考えられた。

また、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌は比較的化学療法に感受性が高い症例が多い事は知られており、その柱はTC療法となる。これに代わる新規化学療法レジメンの開発のために様々な臨床試験が行われているが、現時点ではTC療法に代わる新しい組み合わせによる標準化学療法レジメンの開発は難しい状況である。近年このTC療法にBevacizumabが組み込まれたレジメン、及び維持療法にBevacizumab単独投与が推奨されている[10)]。Bevacizumabの合併症として、消化管穿孔、血栓塞栓症、出血傾向、骨髄抑制、高血圧、蛋白尿等が報告されているが、その中でも致死的合併症として注意を要する消化管穿孔は、リスク因子として、腸閉塞、放射線治療、腸管病変の有無、1か月以内の侵襲的外科的手術や開腹手術の既往、3レジメン以上の前治療歴が挙げられるため、使用前には厳重な病変の評価が必要である。診断的腹腔鏡により腸管病変の有無を評価し、Bevacizumab使用の是非を推し量ることも可能であった。診断的腹腔鏡手術でイレウスや腸管浸潤を認めた患者番号①は、初回からBevacizumabの使用を中止している。外来dose dense TC療法を導入した症例C以外は、初回からBevacizumabを使用しているが、現時点まで合併症を認めていない。さらに近年、悪性腫瘍の病理組織・細胞検体を用いた体細胞遺伝子検査が普及してきており、今後は次世代シークエンサー等の新規技術を用いた癌ゲノム医療が展開される段階となっている。婦人科領域では、2020年4月からHBOC（Hereditary Breast and Ovarian Cancer）の診断、治療が保険適応になり、癌ゲノム医療が一般的にも認知されつつある。HBOCは血液から診断可能であるが、今後も卵巣癌、卵管癌、腹膜癌に対して、病理検体を用いた新たな癌ゲノム医療が展開される可能性もある。来るその時のため、治療開始時の病理組織の適切な採取及び保全が必要となるであろう。診断的腹腔鏡手術による原発巣の組織採取は、この癌ゲノム医療に不可欠となる点においても、安全に採取できる診断方法と考える[11)]。

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）T Onda, T Satoh, T Saito, et al.: Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. Eur

J Cancer. 2016; 64: 22-31
2) Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage Ⅲc or Ⅳ ovarian cancer. N Engl J Med 2010; 363: 943-953
3) Lee SJ, Kim BG, Lee JW, et al. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who are inadequate for optimum primary surgery. J Obstet Gynaecol Res 2006; 32: 99-106
4) Hegazy MA, Hegazi RA, Elshafei MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. World J Surg Oncol 2005; 3: 57
5) Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N,et al. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27: 25-28
6) Chan YM, Ng TY, Ngan HY, et al. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer：a prospective longitudinal study. Gynecol Oncol 2003; 88: 9-16
7) Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer：a meta-analysis. Gynecol Oncol 2006; 103: 1070-1076
8) Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer？ Meta-analysis of 21 studies. Ann Surg Oncol 2009; 16: 2315-2320
v9) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer：results from the MRC CHORUS trial. J Clin Oncol 2013; 31（supple:abstr 5500）
10) 卵巣癌治療ガイドライン．卵巣癌・卵管癌・腹膜癌．金原出版 2020；第2章：68-117
11) 一般社団法人日本病理学会．ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程．羊土社 2018；2-43

浸潤癌として再発した微小浸潤を伴う粘液性境界悪性卵巣腫瘍の2例

Mucinous borderline ovarian tumor with microinvasion recurred to invasive carcinoma: 2 cases report

張 凌雲 Lingyun ZHANG
奥川利治 Toshiharu OKUGAWA
玉石雄也 Yuya TAMAISHI
紀平知久 Tomohisa KIHIRA
日下秀人 Hideto KUSAKA
山脇孝晴 Takaharu YAMAWAKI

伊勢赤十字病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Ise Red Cross Hospital

【概要】 Ⅰ期の粘液性境界悪性卵巣腫瘍の予後は極めて良好であるが、浸潤癌として再発し、死亡にいたった症例が報告されている。今回、浸潤癌として再発した微小浸潤を伴うⅠ期の粘液性境界悪性卵巣腫瘍2例を経験したので報告する。

症例1：28歳、未妊。26歳時、左卵巣腫瘍に対して腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を行ったところ、病理組織診断は上皮内癌を伴う粘液性境界悪性腫瘍であった。14ヵ月後、残存左卵巣が嚢胞性に腫大し、腹式左付属器摘出術を施行した。摘出した左卵巣の上皮には良性、境界悪性、悪性成分が混在しており、5mm未満の間質浸潤も認めた。腹水細胞診は陽性であった。根治手術を勧めたが、3つの医療機関でのセカンドオピニオンを希望され、再手術は3ヶ月後になった。開腹したところ多数の腹膜播種があり、腹式単純子宮全摘出術、右付属器摘出術および大網切除術を行った。摘出した右卵巣の上皮には境界悪性および悪性成分が混在していた。現在、化学療法を行っているが、コントロールは不良である。

症例2：66歳、2妊2産。60歳時、右卵巣粘液性腺腫破裂に対して腹式右付属器摘出術を行った。その4年後、左卵巣が嚢胞性に腫大し、腹式単純子宮全摘出術、左付属器摘出術および大網切除術を行った。病理組織検査は、3mm程度の間質浸潤を伴う粘液性境界悪性腫瘍との結果であり、腹水細胞診陽性であった。その12ヶ月後、フォローCT検査で腹腔内に多発する結節を認め試験開腹したところ、多数の播種病変を認めた。播種病変の病理組織診断は、粘液性癌であった。術後化学療法を行うも全身状態が悪化し、緩和ケアの方針とした。試験開腹術後5ヶ月で死亡した。境界悪性卵巣腫瘍の予後は極めて良好とされているが、微小浸潤を伴う場合は再発リスクが高く、さらに腹水細胞診陽性や、粘液性腫瘍の場合には浸潤癌として再発するリスクが高く、予後不良因子であり、より慎重な管理が必要であると考えた。

Key Words **:** *mucinous borderline ovarian tumor, microinvasion, invasive carcinoma, recurrence*

緒 言

境界悪性卵巣腫瘍は94.4%がⅠ期であり[1]、その予後については良好な報告が多く、5年生存率はⅠ期97%、Ⅱ期90%、Ⅲ期84.3%とされる一方[2]、浸潤癌として再発し、死亡にいたった症例が報告されている[3)－5)]。今回我々は、Ⅰ期の微小浸潤を伴う粘液性境界悪性卵巣

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471-2
TEL：0596-28-2171 FAX：0596-28-5304
E-mail：zhch7225@yahoo.co.jp

腫瘍が1年以内に浸潤癌として再発した症例を2例経験したので報告する。

症　例

【症例1】

患　者：28歳、既婚。

主　訴：下腹部膨満感、頻尿。

妊娠・分娩歴：未妊。

家族歴：特記項目なし。

既往歴：特記項目なし。

現病歴：下腹部膨満感および頻尿があり、近医産婦人科を受診したところ、超音波検査で16cm大の下腹部腫瘤を指摘された。精査加療目的にて紹介され、当院を受診した。

診察所見：下腹部に小児頭大で、弾性軟の腫瘤を触知した。

超音波検査所見：16cm大の単房性嚢胞性腫瘤を認めたが嚢胞内に充実部分はなかった（図1a）。

腫瘍マーカー：CA125 33.3U/mL、CA19-9 <0.5U/mL、CEA 1.4ng/mLと全て正常範囲内であった。

CT検査所見：骨盤内に嚢胞性腫瘤があったが、嚢胞壁に造影効果は認めなかった（図1b）。

MRI検査所見：下腹部に18cm大のT2強調画像で高信号（図1c）、T1強調画像で低信号（図1d）を呈する単房性嚢胞性腫瘤があり、壁在結節や充実部分はなく、造影される部位も認めなかった（図1e）。

臨床術前診断：左卵巣漿液性嚢胞腺腫。

治療方針：腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術。

手術所見：腹腔鏡下にSANDバルーンカテーテル（八光）で腫瘍内容液1,900ml（白濁粘液性）を吸引してから摘出術を施行した。摘出物は回収袋を使用して臍のポート孔から体外に搬出した（腹水細胞診および術中迅速病理検査は行わなかった）。

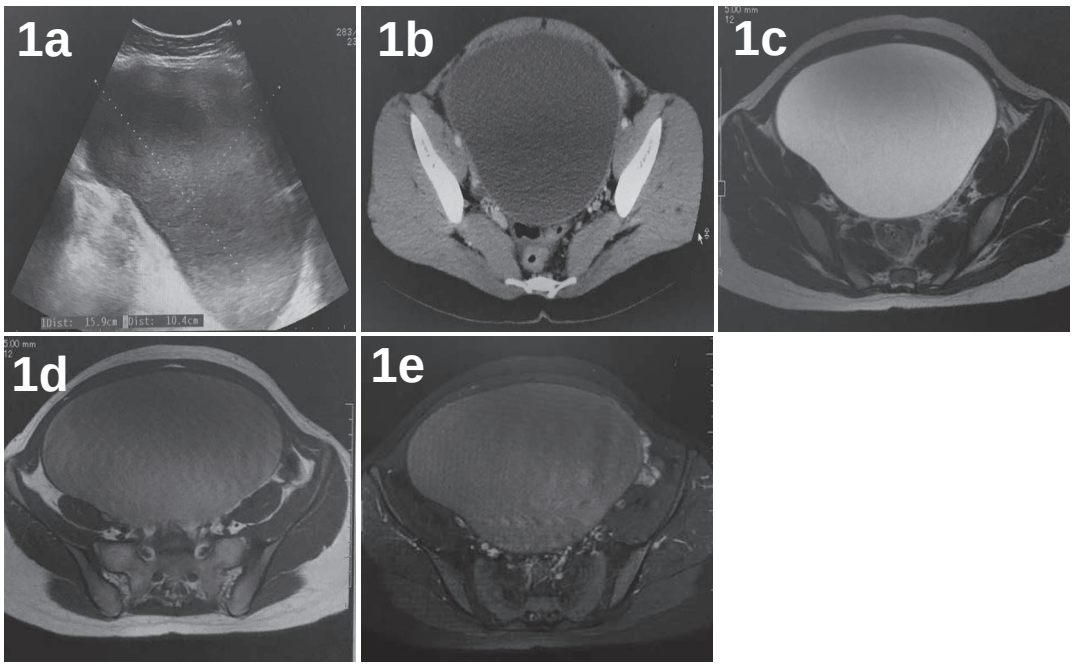


図1　画像所見

a：腹部超音波所見　　b：CT所見　　c～e：MRI所見　　c：T2強調横断面　　d：T1強調横断面　　e：造影横断面

左卵巣由来の単房性嚢胞性病変、18cm、T2強調画像高信号、T1強調画像低信号、充実性部分を指摘されず、Gd-DTPAにて造影されなかった。

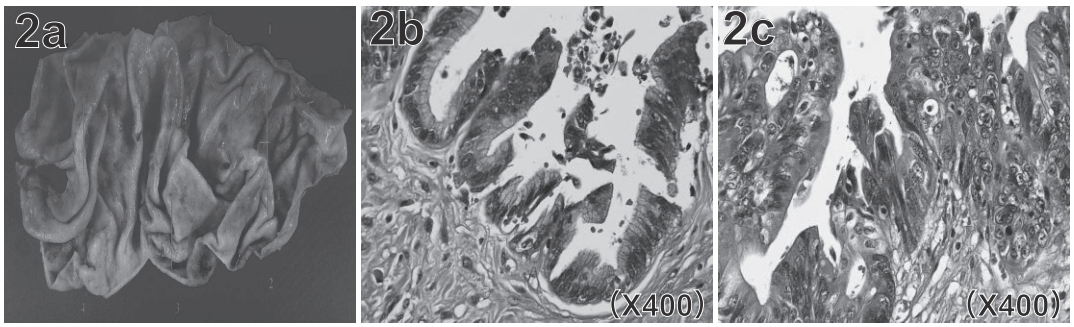


図2 病理検査所見

a：摘出標本（左卵巣）。b：左卵巣腫瘍組織（HE 染色　X400 倍）円柱上皮が覆い、増殖細胞は類円形～楕円形核、軽度～中等度の核腫大、大小不同、重積を示す。c：左卵巣腫瘍組織（HE 染色　X400 倍）核腫大、クロマチン増量、極性の乱れ、核小体腫大、分裂像を呈する異型上皮がみられる。

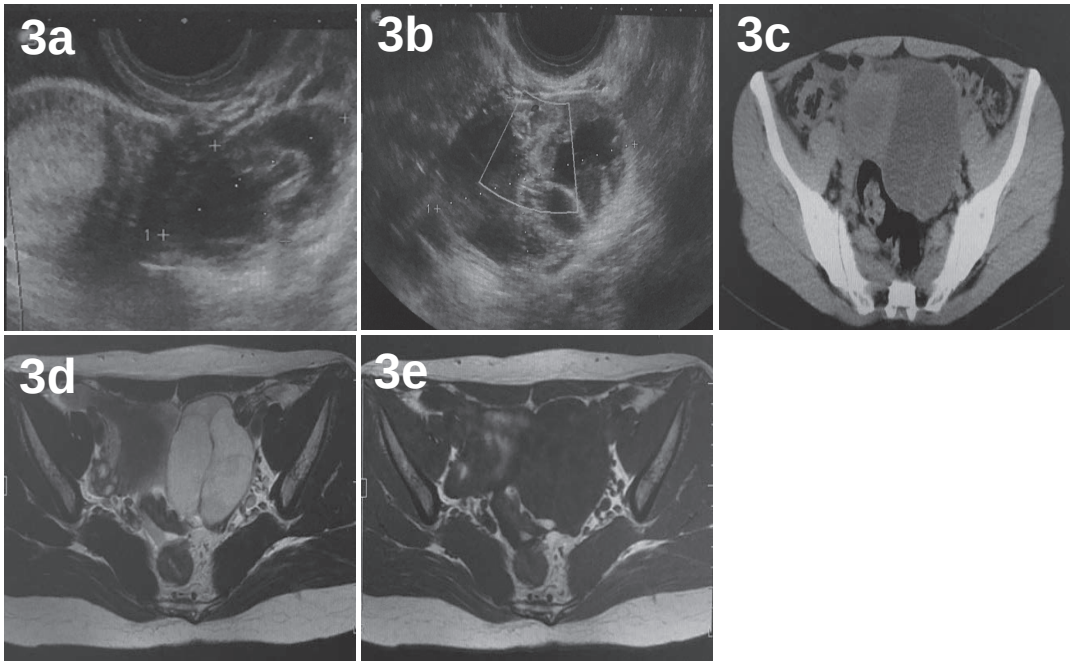


図3 左卵巣再発時の画像所見

a：経腟超音波所見：49.0mm × 27.7mm 嚢胞性腫大。b：経腟超音波所見（1 ヶ月後）：67.7mm × 44.0mm まで増大、厚い隔壁を伴う多房性嚢胞。c：CT 所見：多房性嚢胞性腫大、造影されなかった。d ～ e：MRI 所見（d：T2 強調横断面 e：T1 強調横断面）：左卵巣由来の多房性嚢胞性病変、T2 強調画像高信号、T1 強調画像低信号、充実性部分を指摘されなかったが、隔壁はやや厚い。

病理所見：肉眼的には腫瘍の内面は平滑で、隆起部は認めなかった（図 2a）。組織学的には HE 染色による標本においてヘモジデリン沈着を伴う嚢胞性病変で、嚢胞壁の一部を一層の円柱上皮が覆い、小乳頭状増生もみられた（図 2b）。増殖細胞の大部分は類円形～楕円形核を有し、クロマチンは細顆粒状で核小体は目立たなかったが、一部に核腫大、クロマチン増量、極性の乱れ、核小体腫大、分裂像を呈する異型上皮がみられた（図 2c）。間質浸潤は認めな

かった。

病理組織診断：上皮内癌を伴う粘液性境界悪性卵巣腫瘍（stage 1C1）。

術後経過：卵巣がん治療ガイドライン（2015版）[6] に従い、再手術（患側付属器摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診＋腹膜生検）を勧めたが追加手術に同意されず、患者の希望に従って外来で3ヶ月毎の経過観察とした。手術14ヶ月後に左卵巣が多房性嚢胞性に腫大し（図3a）、その後さらに増大し、隔壁の肥厚もみられた（図3b）。

腫瘍マーカー：CA125 44.8U/mL、CA19-9 <0.5U/mL 、CEA 3.0ng/mL で CA125 が軽度上昇していた。

CT 検査所見（術後16ヶ月）：骨盤内に多房性嚢胞性腫瘤があったが、嚢胞壁および隔壁に造影効果は認めなかった（図3c）。

MRI 検査所見（術後16ヶ月）：左付属器

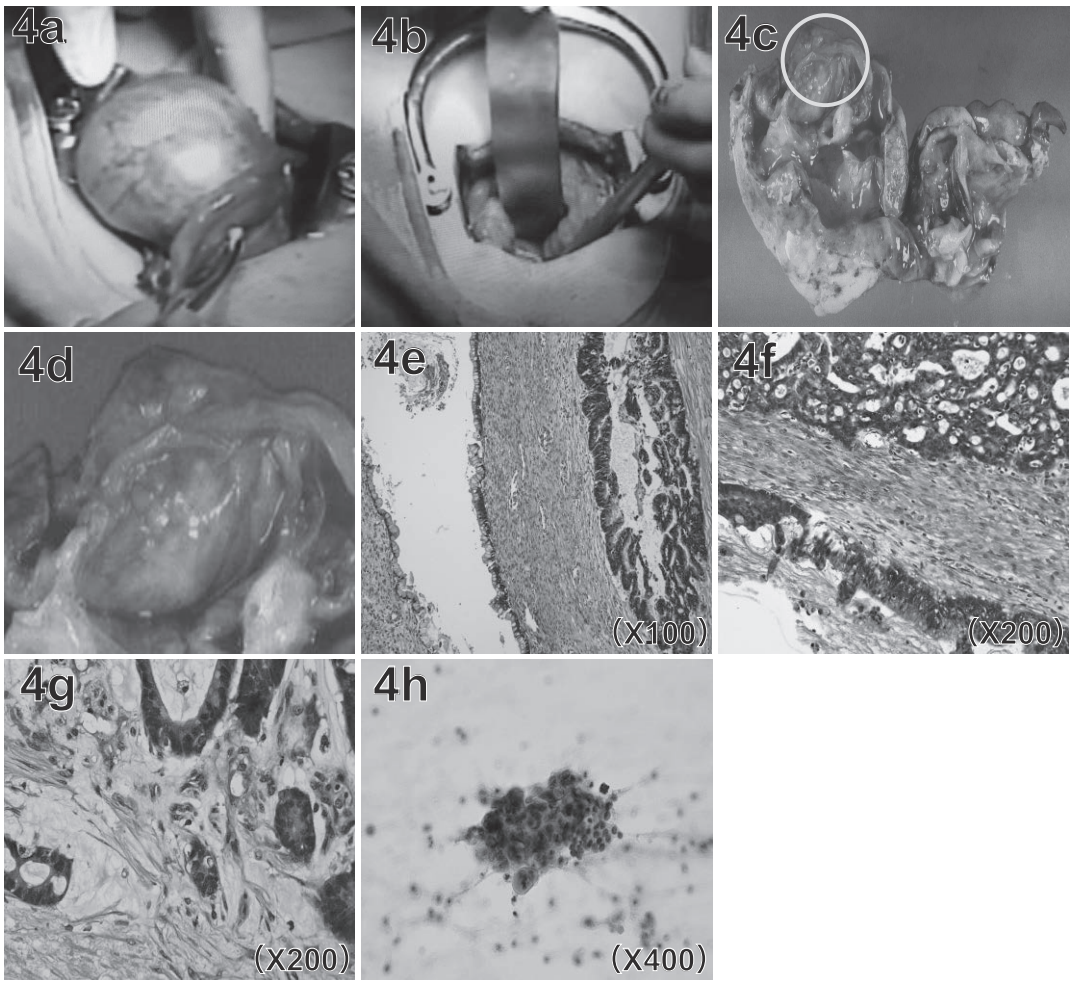


図4　左卵巣再発時の術中及び病理検査所見

a：左卵巣腫瘍の術中所見：成人手拳大。b：右卵巣の術中所見：外観正常。c ～ d：摘出した左卵巣腫瘍の剖面：多房性嚢胞。e ～ g：左卵巣腫瘍の病理組織所見（HE 染色）：粘液産生を伴う円柱上皮が平坦状、乳頭状、樹状構造で、内部に粘液を容れた大小の嚢胞を形成している。e（X100 倍）：腺腫～境界悪性、f（X200 倍）：境界悪性～腺癌、g（X200 倍）：5mm 以下の浸潤巣。h：腹水細胞診（Pap. 染色 X400 倍）：比較的きれいな背景に重積性著明な腫瘍細胞集塊を認めた。細胞質は比較的厚く、核は類円形、やや偏在、N/C 比は大、クロマチンは細顆粒状増量を呈する。

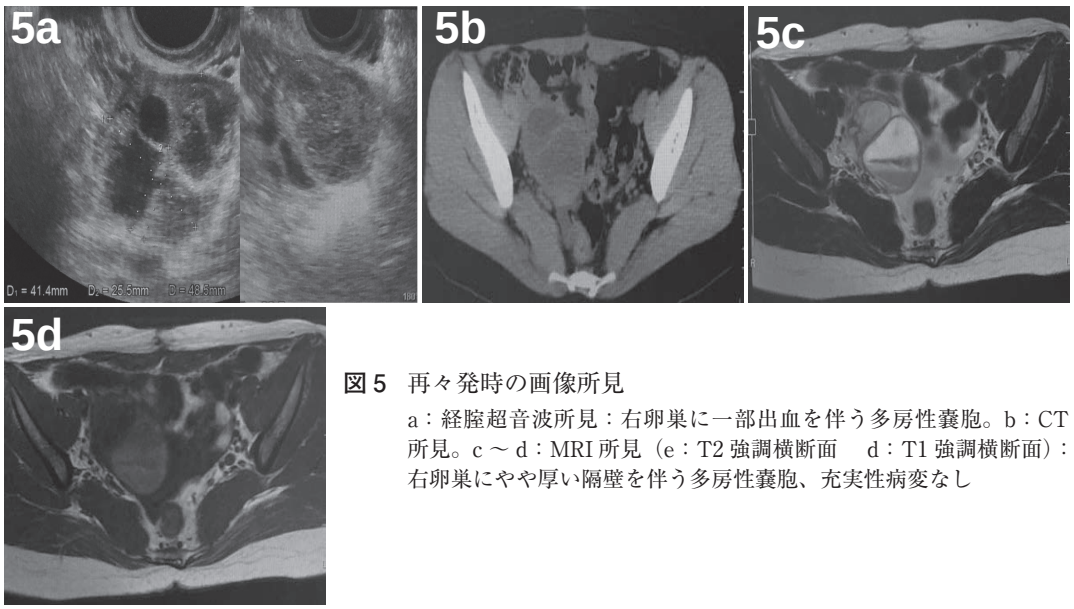


図 5 再々発時の画像所見
a：経腟超音波所見：右卵巣に一部出血を伴う多房性嚢胞。b：CT 所見。c ～ d：MRI 所見（e：T2 強調横断面　d：T1 強調横断面）：右卵巣にやや厚い隔壁を伴う多房性嚢胞、充実性病変なし

領域に 6.5cm 大の T2 強調画像で高信号（図 3d）、T1 強調画像で低信号（図 3e）を呈する多房性嚢胞性腫瘤があったが、充実部分はなく、造影される部位も認めなかった。上記より再発を疑い、術後 17 ヶ月目に試験開腹術を施行した。

手術所見：淡黄色腹水が約 50ml 貯留しており、腹水細胞診に提出した後、左付属器を摘出した（図 4a）。右卵巣の外観は正常であり（図 4b）、播種病変は認めなかった。

病理所見：肉眼的には腫瘍は多房性で嚢胞内腔に乳頭状増殖部がみられた（図 4c、4d）。組織学的には HE 染色にて、粘液産生を伴う円柱上皮が平坦状、乳頭状、櫛状構造をとりながら、内部に粘液を容れた大小の嚢胞を形成していた。上皮が多彩で、良性の粘液性腫瘍相当のものから、腺癌相当のものまで混在しており、5mm 未満の浸潤巣がみられた（図 4e ～ g）。腹水細胞診は、陽性であった（図 4h）。

病理組織診断：微小浸潤を伴う粘液性境界悪性卵巣腫瘍。

術後経過：卵巣がん治療ガイドライン（2015 版）[6] に従い、追加手術（右付属器摘出術＋単純子宮全摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診＋腹膜生検）を提案したが手術に同意されず、セカンドオピニオンを希望された。3 ヶ月かけて 3 つの医療機関でセカンドオピニオンを受けたところ、そのすべてで追加手術を勧められた。経過中（再手術後 1 ヶ月）、経腟超音波検査で右付属器領域に多房性嚢胞性腫瘤を認め（図 5a）、画像検査を行った。

腫瘍マーカー（再手術後 2 ヶ月）：CA125 60.8U/mL、CA19-9 <0.5U/mL 、CEA 7.4ng/mL でさらに上昇していた。

CT 検査所見（再手術後 2 ヶ月）：骨盤内に多房性嚢胞性腫瘤を認めたが、播種病変、リンパ節腫大および遠隔転移は認めなかった（図 5b）。

MRI 検査所見（再手術後 2 ヶ月）：右付属器領域に 6cm 大の多房性嚢胞性腫瘤があり、一部の嚢胞内容液は T2 強調画像（図 5c）および T1 強調画像（図 5d）で高信号を呈し血性と思われ、小嚢胞がやや密に存在する部位があったが充実部分は認めなかった。後日、手術に同意され、再手術から 3 か月後に手術を行った。

手術所見：黄色腹水が約 50ml 貯留し、右卵巣が 8cm 大に腫大し（図 6a）、後腹膜と癒着していた。また、膀胱子宮窩腹膜に 3 ～ 8mm 大、大網に 3 ～ 15mm 大、上腹部の腹膜に 2 ～ 5mm 大の播種病変を認めた。腫大したリン

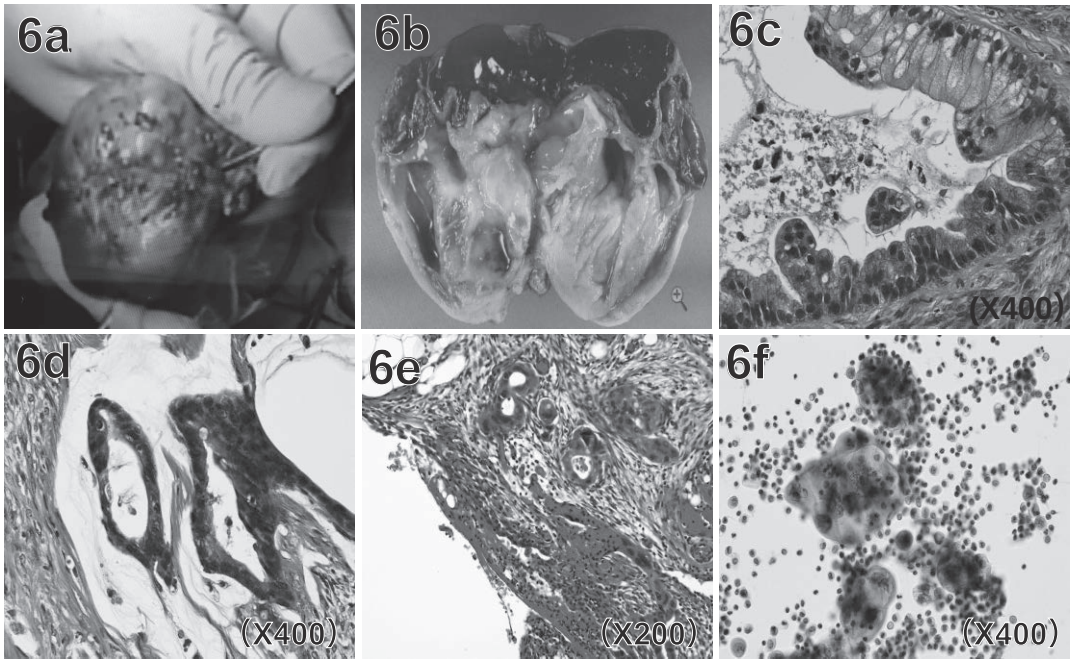


図6 再々発時の術中及び病理検査所見

a：右卵巣腫瘍の術中所見：成人手拳大。b：摘出した右卵巣腫瘍の剖面：多房性嚢胞、一部出血。c～d：右卵巣腫瘍の病理組織所見（HE 染色 X400 倍）：c：境界悪性。d：粘液性癌異型の弱い腺腫上皮から異型の目立つ腺癌像を呈する。不整管状～小集団で浸潤性増殖する部分も認められる。e：大網組織の病理組織所見（HE 染色 X200 倍）：同様な所見で粘液性癌と考えられる。f：腹水細胞診（Pap. 染色 X400 倍）：比較的きれいな背景に重積性著明な腫瘍細胞集塊を認めた。細胞質は比較的厚く、核は腫大、やや偏在、N/C 比は大、クロマチンは細顆粒状増量を呈する。

パ節は触知しなかった。上記所見より基本術式（腹式単純子宮全摘出術＋右付属器摘出術＋大網切除術＋播種病変切除術）を追加施行したが、上腹部腹膜の播種病変が残存した。

病理所見：腫瘍の割面において大小不同で多房性の嚢胞と黄色調からゼラチン状の充実部分を認めた（図 6b）。嚢胞の内容液は粘稠性の高い粘液および血液であった。組織学的には HE 染色にて、粘液性境界悪性腫瘍（図 6c）、粘液性癌（図 6d）が混在し、大網の播種巣にも腺癌を認めた（図 6e）。また、腹水細胞診は陽性であった（図 6f）。

術後経過：粘液性境界悪性腫瘍が浸潤癌として再発したと考え、パクリタキセル、カルボプラチン（TC 療法）1 コース、ベバシズマブ併用（TCB 療法）5 コース施行したところ、CA125、CEA は正常値となり、CT 上、播種病変も認めなかった。ベバシズマブによる維持療法を 2 コース施行したところ、CA125、CEA が再度上昇し、CT 上播種病変および少量腹水を認め、PD と判断した。TCB 療法を 2 コース追加投与しても、腫瘍マーカーは低下せず、プラチナ製剤抵抗性と判断し、イリノテカン、ベバシズマブとレジメンを変更し、現在投薬中である。

【症例 2】

患　者：66 歳、既婚。

主　訴：下腹部痛。

妊娠・分娩歴：2 妊 2 産。

家族歴：姉胃癌。

既往歴：特記項目なし。

現病歴：下腹部痛があり、当院救急外来を受診した。CT 検査で卵巣腫瘍が疑われ、当科に

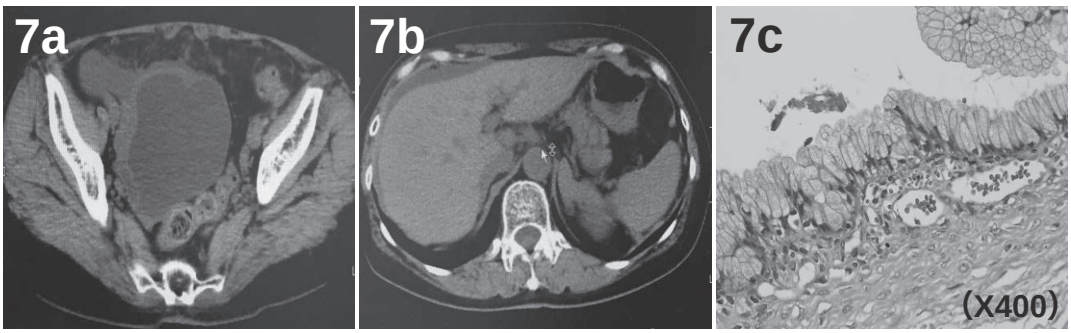


図 7 右卵巣腫瘍の CT 所見及び病理検査所見

a ～ b：CT 所見：a：右卵巣に由来の嚢胞性病変が萎んでいる。b：肝臓表面に液体貯留がある。
c：右卵巣腫瘍の病理組織所見（HE 染色）：c（X400 倍）：右卵巣の嚢胞性病変で、内腔は平滑で、一層の粘液産生円柱上皮が覆う。

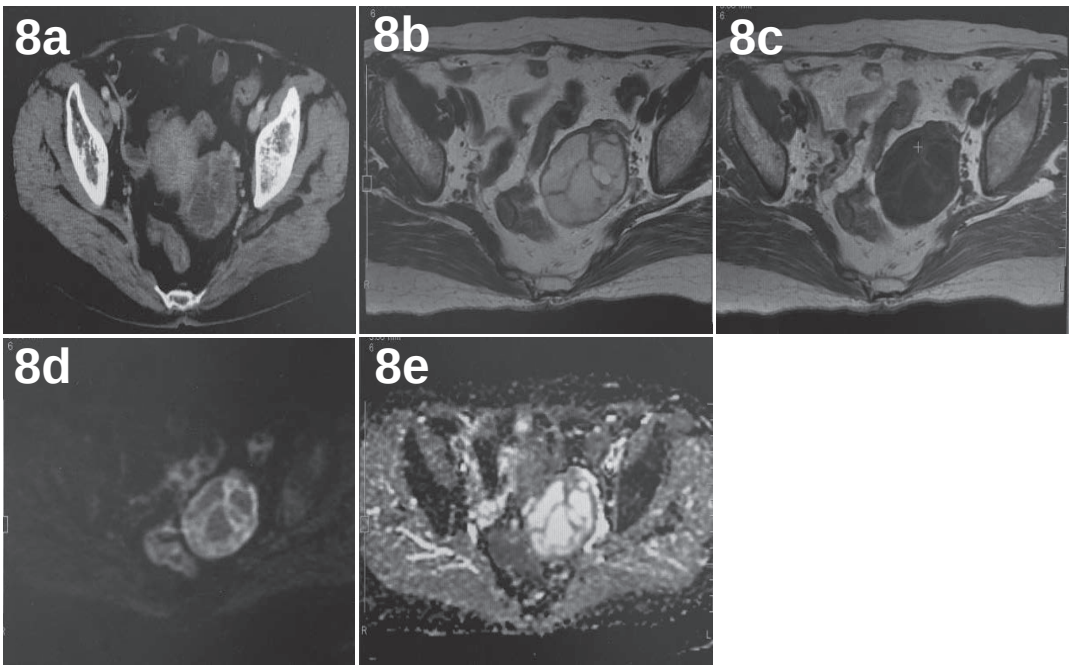


図 8 左卵巣腫瘍の画像所見

a ～ b：MRI 所見：左卵巣由来の 5cm 大の多房性嚢胞性病変、全体に壁やや肥厚、隔壁構造がやや目立つ。c ～ d：CT 所見：a：肝臓表面に液体貯留あり、b：左卵巣に 6cm 大、多房性嚢胞性病変。e ～ f：造影 CT 所見：a：肝臓表面の液体貯留が消失した、b：左卵巣に 6cm 大、多房性嚢胞性病変。g ～ j：MRI 所見：g：T2 強調横断面高信号、h：T1 強調横断面低信号、i：拡散強調横断面では嚢胞隔壁やや高信号、j：ADC マップでは嚢胞隔壁やや低信号。k：PET-CT 所見：左卵巣に SUV max 3.8 の軽度集積を認めた。

紹介された。

CT 検査所見：骨盤内に長径 10cm 大の単房性嚢胞性腫瘤を認めた。腫瘤壁は弛みがあり、やや厚めの部位があったが充実部分はなかった（図 7a）。また、肝周囲に高吸収な液体貯留を認めた（図 7b）。

腫瘍マーカー：CA125 49.2U/mL、CA19-9 743U/mL 、CEA 3.7ng/mL で CA125 および

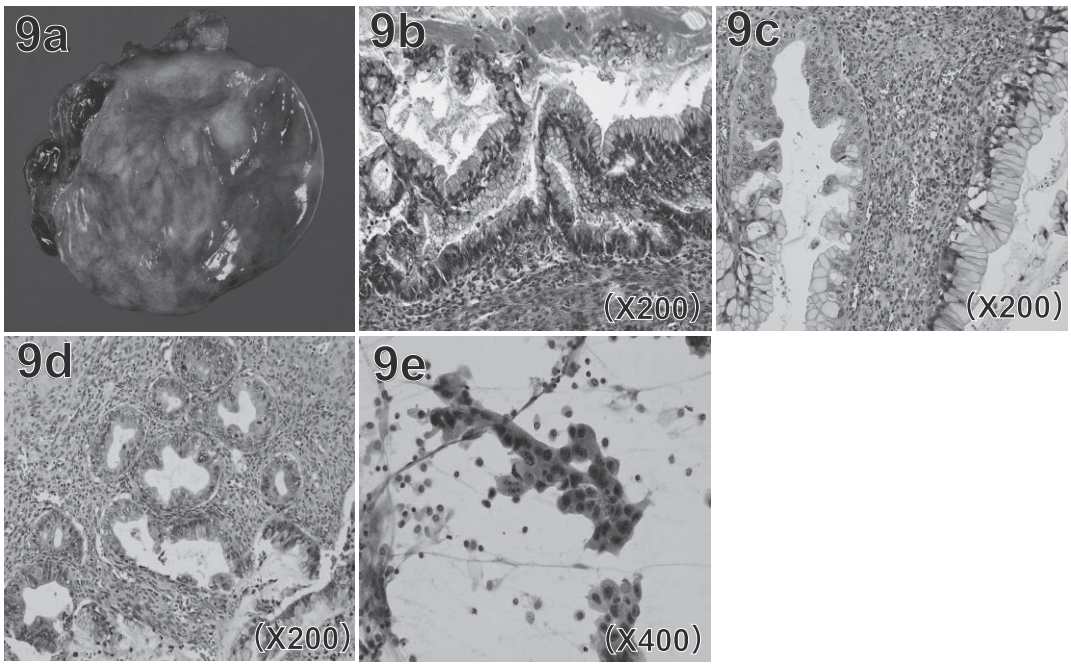


図 9 左卵巣腫瘍の病理組織所見

a：摘出した左卵巣腫瘍。b ～ d：左卵巣腫瘍の病理組織所見（HE 染色 X200 倍）。b：境界悪性：嚢胞壁には軽度～中等度の異型を示す粘液性上皮の管状、乳頭状増殖がみられる。c：上皮内癌：極性の乱れを伴う上皮内癌相当の異型上皮もみられる。d：微小浸潤：3mm の範囲で核の大小不同を示す異型上皮の胞巣が認められる浸潤。e：腹水細胞診（Pap. 染色 X400 倍）：比較的きれいな背景に重積性著明な細胞集塊を認めた。クロマチンの増量、N/C 比は高く、核は腫大、核形不整、核小体の目立つ細胞集塊が出現する。

CA19-9 が上昇していた。

臨床術前診断：右卵巣粘液性嚢胞腺腫破裂。

治療方針：腹式右付属器摘出術。

手術所見：右卵巣が新生児頭大に腫大しており、被膜が破綻していた。また、腹腔内には血性腹水が約 250ml 貯留していた。右付属器摘出を行った。

病理所見：肉眼的には腫瘍の内面は平滑で、隆起部は認めなかった。組織学的には HE 染色による標本において、一層の粘液産生円柱上皮が覆っていた（図 7c）。

病理組織診断：粘液性嚢胞腺腫。

術後経過：経過良好で、終診とした。手術から 4 年 4 ヶ月後、下腹部痛が出現し、当院救急外来を受診した。

CT 検査所見：左付属器領域に 6cm 大の多房性嚢胞性腫瘤を認めた（図 8a）。

MRI 検査所見：左付属器領域に 6cm 大の多房性嚢胞性腫瘤があり、嚢胞内容液は T2 強調画像で高信号（図 8b）、T1 強調画像で低信号（図 8c）であった。腫瘤の隔壁は肥厚し、拡散強調像で高信号（図 8d）、ADC map で低信号（図 8e）を呈していた。充実部分は認めなかった。

腫瘍マーカー：CA125 10.4U/mL、CA19-9 76.1U/mL、CEA 2ng/mL で CA19-9 が上昇していた。境界悪性以上の左卵巣腫瘍を疑い、開腹手術を施行した。手術所見：左卵巣が鶏卵大に腫大しており、被膜が破綻していた（図 9a）。また、腹腔内には粘稠な淡血性腹水が貯留していた。播種病変はなく、腫大したリンパ節も触知しなかった。左卵巣腫瘍は術中迅速組織診で粘液性境界悪性腫瘍と診断され、後腹膜リンパ節を郭清せず、腹式単純子宮全摘出術＋

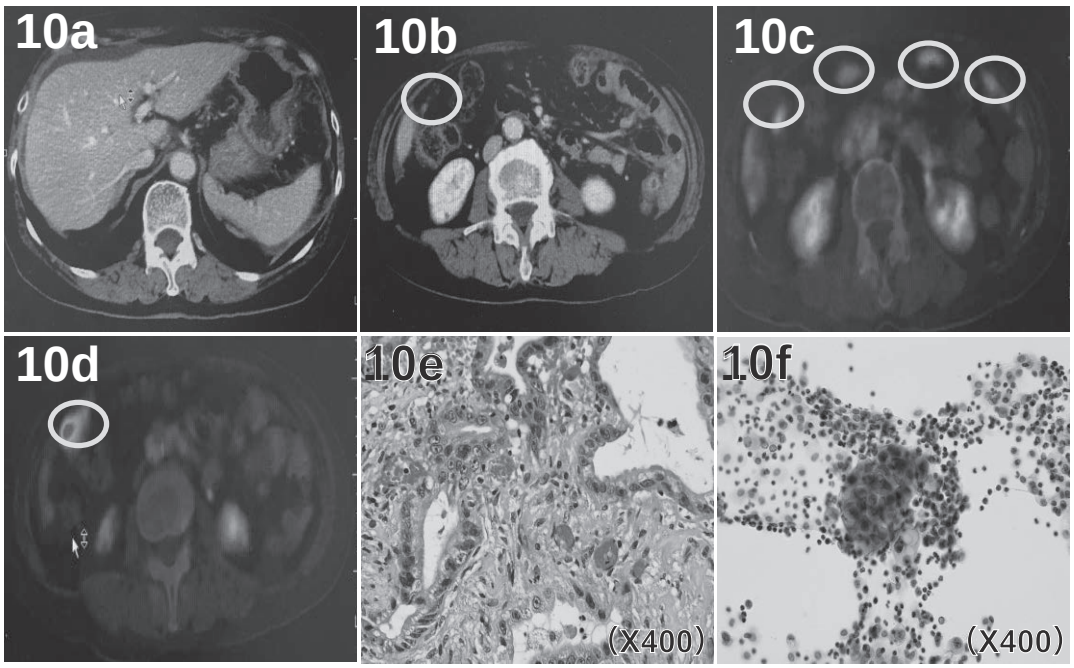


図 10 再発時の画像所見及び病理組織所見

a ～ b：CT 所見：a：肝臓表面に腹水貯留、b：播種病変疑い。c ～ d：PET-CT 所見：数箇所の SUV max 9.0 の集積病変。e：大網組織の病理組織所見（HE 染色 X400 倍）：管状～小乳頭状構造を呈する増殖する腺上皮がみられ、核及び核小体の腫大がみられ、粘液性癌と考えられる。f：腹水細胞診（Pap. 染色 X400 倍）：乳頭状集塊がみられる。細胞は核腫大、核形不整、小型核小体を認めた。細胞質内に粘液空胞がみられる。

左付属器摘出術＋大網切除術を行った。

病理検査：肉眼的には腫瘍は多房性嚢胞性で隔壁が肥厚していた。組織学的には、嚢胞壁に軽度～中等度の異型を示す粘液性上皮の管状、乳頭状増殖がみられた（図 9b）。小範囲で極性の乱れを伴う上皮内癌相当の異型上皮もみられた（図 9c）。また、間質に 3mm の範囲で核の大小不同を示す異型上皮の胞巣を認めた（図 9d）。腹水細胞診は、陽性であった（図 9e）。

病理組織診断：上皮内癌と微小浸潤を伴う粘液性境界悪性卵巣腫瘍（stage 1C3）。

術後経過：患者および家族と相談の上、追加治療なしで 1 ヶ月毎に外来で経過を観察した。手術から 12 ヶ月目のフォロー CT 検査で腹水貯留を認め、さらに、腹膜播種を疑う軟部腫瘤が出現していた（図 10a、10b）。PET-CT 検査上、軟部腫瘤には FDG の有意な集積を認めた（図 10c、10d）。上記より再発を疑い、術後 14 ヶ月目に試験開腹術を施行した。

術中所見：淡血性腹水が中等量貯留しており、腹膜および腸間膜に 10mm ～ 20mm 大の播種病変を多数認め、さらに、残存大網に 50mm 大の播種病変を認めた。腹水を採取し、播種巣の生検を行い、手術を終了した。

病理所見：播種巣に粘液性癌を認め（図 10e）、腹水細胞診は陽性であった（図 10f）。

術後経過：粘液性境界悪性腫瘍が浸潤癌として再発したと考え、パクリタキセルおよびカルボプラチンによる化学療法を 1 コース施行した。その後、腹水が増加し、癌性腹膜炎の進行により小腸腸閉塞を来した。繰り返し腹水を除去したが、全身状態が悪化し、緩和ケアの方針とした。試験開腹術後 5 ヶ月で現病死した。全経過は 6 年間 0 ヶ月であった。

考　察

上皮性境界悪性卵巣腫瘍は全上皮性卵巣腫瘍の 10 ～ 15％程度を占め、日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告によると 2017 年度には 2,164 例が報告されている[1]。組織学的に 90％以上を粘液性腫瘍と漿液性腫瘍が占め、欧米では、粘液性 50%、漿液性 44%、類内膜、明細胞、ブレンナーなどが約 6% と報告されている[7]。本邦では、粘液性腫瘍が 75.2% と報告され[8]、欧米と比べて圧倒的に多い。

卵巣腫瘍における良悪性の術前診断は、超音波検査、MRI 検査、腫瘍マーカー値などから総合的に判断されるが、粘液性境界悪性腫瘍を術前に診断することは困難である。一般的に卵巣腫瘍における良悪性の鑑別に際して MRI の果たす役割は大きく、大きな腫瘍、4cm 以上で両側性、充実部を主体とし、乳頭状の壁在結節を伴って増強効果がみられるなどの場合に悪性腫瘍が示唆される。一方、粘液性腫瘍では良性であっても巨大化することが多く、大きさは良悪性の鑑別にあまり役立たない。また悪性であっても明らかな充実部分を形成することは比較的まれである。悪性腫瘍と境界悪性腫瘍の鑑別点として、拡散強調画像で得られる ADC（apparent diffusion coefficient）値の最小値と最大腫瘍径の組み合わせ[9]や、充実部分のサイズと隔壁の厚さ[10][11]が鑑別のポイントとして報告されている。また、良性腫瘍との鑑別には、悪性腫瘍リスク指数（malignant tumor risk index: MRI）があり、超音波所見、閉経しているかどうか、CA125 の値および腫瘍サイズを用いて MRI を計算したところ、診断の感度および特異度が 90% であったと報告されているものの[12] – [15]、本症例で MRI を計算したところ、良性の可能性が高いとの結果であった。このような指標を用いても術前に境界悪性腫瘍を診断することは難しく、一般的に患者は良性卵巣腫瘍という診断で手術を受け、生殖年齢であることより腹腔鏡下に妊孕性温存手術を施行され、術後病理組織診断で本腫瘍と判明することが多い。その割合は 0.4–2.2％と報告されている。今回提示した症例 1 は患側健常卵巣の温存を希望しており、良性卵巣腫瘍（漿液性嚢胞腺腫）の診断で嚢胞摘出を予定して腹腔鏡下手術を行った。明らかな腹腔内病変がなく、迅速病理検査は行わなかった。

境界悪性卵巣腫瘍の予後については良好な報告が多く、5 年生存率は 97％で[16]、また再発については 8.6 ～ 16.8% と報告され[17][18]、再発するまでの期間は、2 年以内 37%、2 ～ 5 年 31%、5 年以上が 32% と報告されている[19]。妊孕性温存手術が独立した再発リスク因子であると報告されており[17][20]、Guvenal らは根治手術での再発率 3% に対して、温存手術は 8.3% と報告している[21]。同様に、Boran らは根治手術の再発率 0% に対して、温存手術は 6.5% と報告している[22]。一方、Gokcu ら[23]は 733 例の境界悪性卵巣腫瘍（漿液性 72.9%、粘液性 21.8%）のうち、345 例に温存手術を施行したところ、根治手術の 8.7% に対して、温存手術の再発率が 10.5% で、2 群間に有意差はなかったと報告している。さらに温存手術術式別の検討が報告されているが、Poncelet ら[24]の 313 例 I 期境界悪性腫瘍に対する術式別の再発率は、卵巣腫瘍核出術 vs 患側付属器切除術 vs 両側付属器切除術は 30.3% vs 11% vs 1.7% で、また、De Iaco ら[25]の 168 例の報告では、患側卵巣腫瘍核出術 vs 患側付属器切除術 vs 根治術の再発率は 34.3% vs 20% vs 6% であった。これらのデータより、腫瘍核出後に本腫瘍が判明しても卵巣がん治療ガイドライン（2020 版）[19]に示されているような患側付属器摘出術や staging laparotomy を積極的に勧めない場合もある。本症例も患者の意思、再手術による妊孕性への影響および本腫瘍による患者の予後を比較し、最終的に患者の希望に従って外来での経過観察とした。

従来、漿液性腫瘍に限定されていた微小浸潤（5mm 未満の浸潤）の概念は 2014 年以降、粘液性腫瘍および類内膜腫瘍にも適応となった。微小浸潤の頻度は漿液性境界悪性腫瘍の 2％で[26]、微小浸潤の有無は予後に影響しないと考えられていたが、近年、再発や癌への進展リスクが増加すること、死亡例が多いことが報

告されている[27]。これまで微小浸潤を検討した代表的な文献はほとんどが漿液性腫瘍を対象としており、本邦に多く発症する粘液性境界悪性卵巣腫瘍における微小浸潤の頻度は不明である。Khunamornpong ら[28]は 171 例の粘液性境界悪性卵巣腫瘍を検討し、微小浸潤（従来の 10mm^2 未満）は再発リスクが有意に高い（P=0.013）と報告した。

境界悪性卵巣腫瘍の浸潤癌への再発に関し、Hannibal ら[29]は 946 例の漿液性境界悪性卵巣腫瘍を検討したところ、再発率は 5.3%、浸潤癌としての再発率は 3.6% であったと報告している。その内訳は、5 年以内の再発率が 0.9%、20 年以内の再発率が 3.7% であった。そのうち微小乳頭状パターンを伴う 80 例の検討では、浸潤癌としての再発率は 5 年以内 5.0%、20 年以内 13.9% と非微小乳頭状パターンより有意に増加した。浸潤癌への再発因子としては、進行期（HR=10.9 Ⅱ vs Ⅰ）、非浸潤性インプラントの有無（HR=9.3）、浸潤性インプラント（HR=115.9）、両側病変（HR=7.7）、卵巣被膜浸潤（HR=4.8）、術後残存病変（HR=3.8）が指摘された[29]。妊孕性温存手術を行い、浸潤性インプラントあるいは残存腫瘍を認める場合には、2 ～ 3% が浸潤癌として再発し、死亡例も報告されている[3)－5)]。Uzan ら[30]は 191 例の境界悪性卵巣腫瘍に対して妊孕性温存手術を行ったところ、43 例（22.5%）が再発したと報告している。内訳は漿液性 26 例、粘液性 17 例で、漿液性の再発率が高いが、浸潤癌として再発したのは、漿液性が 3 例（11.5%）、粘液性は 9 例（52.9%）であり、浸潤癌としての再発は粘液性が高く、特に腫瘍核出術後が多く観察されたと報告している[30]。

補助化学療法の有効性に関してはさまざまな議論がある。進行症例では有効である[31]のに対して、無病生存率、全生存率への影響はないとされている[23]。しかし、2020 年版の卵巣がん治療ガイドライン[19]では、残存腫瘍がある場合には、タキサン製剤＋プラチナ製剤による併用化学療法が推奨されている。今回 2 例とも浸潤癌として再発し、再発手術時に残存腫瘍を認めたため、化学療法を施行した。しかし、症例 1 はプラチナ製剤抵抗性であり、イリノテカン併用ベバシズマブに変更した。今後、病勢コントロールが困難であると推測する。症例 2 は現病死した。

今回、浸潤癌として再発した粘液性境界悪性卵巣腫瘍を 2 例経験した。2 例の共通点は、微小浸潤を認めたこと、さらに、腹水細胞診陽性であったことである。1 例目は、上皮内癌から微小浸潤まで 14 カ月を要したが、微小浸潤から浸潤癌までわずか 3 ヶ月であった。2 例目は、微小浸潤から浸潤癌まで 12 ヶ月であった。粘液性境界悪性腫瘍では良性、境界悪性、悪性成分が混在することが多く、腺腫－癌シークエンス説が成り立つと考えられている。従って、十分かつ適切な標本採取と厳密な診断基準に基づいた診断が重要であり、術中迅速診断時に認めた病変が境界悪性腫瘍であっても、術後の詳細な切出しにより粘液性癌が見つかる可能性が高いとされている。今回の検討では、標本の切り出しの際に浸潤癌を見逃してしまっている可能性、すなわち、過小評価してしまった可能性があると考えられたが、摘出標本に対してさらに詳細な切り出しをして病理評価を行ったところ、同じ結果であった。また、術中の視診・触診にて播種病変を認めない場合には、迅速の腹水細胞診および盲目的に複数個所の腹膜生検をすべきと思われた。

結　語

境界悪性卵巣腫瘍の予後は極めて良好とされているが、微小浸潤を伴う場合は再発リスクが高く、さらに腹水細胞診陽性や、粘液性腫瘍の場合には浸潤癌として再発するリスクが高く、予後不良因子であり、より慎重な管理が必要であると考えた。

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) 榎本隆之．日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告．2017年度卵巣腫瘍患者年報．日産婦誌 2019；71：702-719
2) 榎本隆之．日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告．2016年度卵巣腫瘍患者年報．日産婦誌 2018；70：1372-444
3) Trillsch F, Mahner S,Vettorazzi E, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT) : a subanalysis of the AGO ROBOT study. Br J cancer 2015; 112: 660-666
4) du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgmeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. Eur J Cancer 2013; 49: 1905–1914
5) Morice P, Uzan C, Fauvet R, et al. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. Lancet Oncol 2012; 13: e103-115
6) 卵巣がん治療ガイドライン．日本婦人科腫瘍学会編．東京，2015
7) Hannibal CG, Huusom LD, Kjaerbye-Thygesen A, et al. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2006. Acta Obstet Gynecol Scand 2011; 90 (4) : 305-312
8) Yokoyama Y, Moriya T, Takano T, et al. Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. Br J Cancer 2006 Jun 5; 94 (11) : 1586-91
9) Denewar FA, Takeuchi M, Urano M, et al. Multiparametric MRI for differentiation of borderline ovarian tumors from stage I malignant epithelial ovarian tumors using multivariante logistic regression analysis. Eur J Radio 2017; 91: 116-123
10) Yang S, Tang H, Xiao F, et al. Differentiation of borderline tumors from type I ovarian epithelial cancers on CT and MR imaging. Abdom Radiol (NY) 2020; 45 (10) : 3230-3238
11) Shin KH, Kim HH, Kwon BS, et al. Clinical usefulness of cancer antigen (CA) 125, human epididymis 4, and CA72-4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm values for diagnosing ovarian tumors in korean patients with and without endometriosis. Ann Lab Med 2020; 40 (1) : 40–47
12) Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97 (10) : 922–929
13) Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103 (8) : 826–831
14) Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. Obstet Gynecol 1999; 93 (3) : 448–452
15) Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 144 (2) : 163–167
16) Huang Z, Li L, Li CC, et al. Diagnostic accuracy of frozen section analysis of borderline ovarian tumors: a meta-analysis with emphasis on misdiagnosis factors. J Cancer 2018; 9 (16) : 2817–2824
17) Shih KK, Zhou Q, Huh J, et al. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. Gynecol Oncol 2011; 120 (3) : 480–484
18) Lazarou A, Fotopoulou C, Coumbos A, et al. Long-term follow-up of borderline ovarian tumors clinical outcome and prognostic factors. Anticancer Res 2014; 34: 6725-6730
19) 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン．日本婦人科腫瘍学会編．東京，2020
20) Demirkiran F, Sal V, Bese T, et al. Risk factors for recurrence of borderline ovarian tumours: a tertiary centre experience. J Obstet Gynaecol 2016; 36 (8) : 1036–1040
21) Guvenal T, Dursun P,Hasdemir PS, et al. Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: a Turkish

Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2013; 131: 546-550

22) Boran N, Cil AP, Tulunay G, et al. Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 2005; 97: 845

23) Gokcu M, Gungorduk K, Aşıcıoğlu O, et al. Borderline ovarian tumors: clinical characteristics, management, and outcomes - a multicenter study. J Ovarian Res 2016; 9: 66

24) Poncelet C, Fauvet R, Boccara J, et al. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. Ann Surg Oncol 2006; 13 (4) : 565–571

25) De Iaco P, Ferrero A, Rosati F, et al. Behaviour of ovarian tumors of low malignant potential treated with conservative surgery. Eur J Surg Oncol 2009; 35 (6) : 643–648

26) Vang R, Hannibal CG, Junge J, et al. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: a population-based clinicopathologic study of 942 cases. Am J Surg Pathol 2017; 41: 725-737

27) Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors) : outcome-based study of 276 patients with long-term (>or=5-year) follow-up. Am J Surg Pathol 2005; 29: 707-723

28) Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, et al. Mucinous tumor of low malignant potential ("borderline" or "atypical proliferative" tumor) of the ovary: a study of 171 cases with the assessment of intraepithelial carcinoma and microinvasion. Int J Gynecol Pathol 2011; 30 (3) :218–230

29) Hannibal CG, Vang R, Junge J. A nationwide study of ovarian borderline tumors in Denmark 1978-2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. Gynecol Oncol 2017; 144: 174-180

30) Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. Ann Oncol 2014; 25 (7) : 1312–1319

31) Leary A, Petrella MC, Pautier P, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous tumors with invasive implants. Gynecol Oncol 2014; 132: 23-27

急性呼吸窮迫症候群をきたした胞状奇胎の１例

Acute respiratory distress syndrome induced by hydatidiform mole: a case report

加藤 綾美[1)] 渡辺 修[1)] 上原 有貴[2)]
Ayami KATO Osamu WATANABE Yuki KAMIHARA
水野 克彦[3)] 林 萌[3)]
Katsuhiko MIZUNO Moe HAYASHI
竹下 奨[3)] 佐々治紀[3)]
Sho TAKESHITA Haruki SASSA

JA 愛知厚生連稲沢厚生病院 産婦人科[1)]，国立成育医療センター 産科[2)]，
一宮市立市民病院 産婦人科[3)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Inazawa Kosei Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives
[2)] Department of Obstetrics, National Center for Child Health and Development
[3)] Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiya Municipal Hospital

【概要】 今回我々は、胞状奇胎による血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）の異常高値に伴い血管透過性が亢進した結果、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）を発症した症例を経験したので報告する。症例は 51 歳、3 妊 3 産。1 ヶ月以上続く不正性器出血のため当院紹介初診となった。その 2 日後、大量の性器出血とともに、末梢動脈血酸素飽和度の低下と肺水腫を認め入院となった。自然排出された子宮内容物は肉眼的に 2 ～ 6mm 大の嚢胞を多数認めたため、胞状奇胎を疑い、血中 hCG 値を測定したところ、225,000mIU/ml 以上と異常高値を認めた。臨床的に胞状奇胎と診断し、さらに ARDS を併発していると考えた。第 2 病日に胞状奇胎除去術を施行した。自然排出された子宮内容物および胞状奇胎除去術での摘出検体の病理組織診断は胞状奇胎であった。胞状奇胎除去術後も呼吸状態は徐々に悪化し、第 4 病日に非侵襲的陽圧換気（non-invasive positive pressure ventilation：NPPV）を装着し集中治療室管理となった。その後呼吸状態は安定し、第 5 病日に NPPV を離脱し、第 11 病日には酸素投与を終了した。胞状奇胎除去術後、血中 hCG 値は著減したが、術後 36 日目に血中 hCG 値の再上昇を認め、術後 42 日目に単純子宮全摘術を施行した。摘出子宮の最終病理診断は侵入奇胎であった。その後血中 hCG 値は順調に低下し、子宮全摘術後 11 週（胞状奇胎除去術後 17 週）にはカットオフ値未満となった。子宮全摘術後 1 年以上経過した後も血中 hCG 値の再上昇は認めていない。ARDS の発症原因に絨毛性疾患が挙がることを呈示した。

Key Words **:** *Acute respiratory distress syndrome, Hydatidiform mole, Invasive mole, Hysterectomy*

連絡先：
加藤 綾美
JA 愛知厚生連稲沢厚生病院 産婦人科
〒 495-8531 愛知県稲沢市祖父江町本甲拾町野 7 番地
TEL：0587-97-2131 FAX：0587-97-3633
E-mail：ayami_katoh@outlook.com

緒 言

急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）は血管透過性亢進による肺水腫であり、様々な原因疾患をもとに発症する。一方、絨毛性疾患においては、高ゴナドトロピン血症による血管透過性の

亢進を認めることが知られている。今回我々は、胞状奇胎のため異常高値となった血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin：hCG）により血管透過性が異常亢進した結果、ARDSを発症した症例を経験したので報告する。

症　例

患　者：51歳

妊娠分娩歴：3妊3産（流産歴なし）

月経歴：周期30日型、整順

既往歴：心疾患や喘息等の特記事項なし

現病歴：1ヶ月以上続く不正性器出血のため、近医を受診した。黄体ホルモン製剤を処方されたが止血せず、当院紹介となった。来院時、経腟超音波検査で子宮内腔は9㎝以上に肥厚しており、内部に嚢胞性病変を認めた。その2日後、大量の性器出血を認め当院の救急外来を受診し、末梢動脈血酸素飽和度（oxygen saturation of peripheral artery：SpO_2）の低下と胸水貯留を認め入院となった。

入院時現症：来院時、身長160cm、体重60kg、体温38.5℃、血圧186/90mmHg、脈拍110/分、SpO_2 93%（室内気）。胸部に明らかな肺雑音や心雑音は聴取しなかった。腹部は軽度膨隆し、右下腹部に軽度の圧痛を認めた。下腿に軽度の圧痕性浮腫を認めた。

入院時検査所見：WBC 10,800/μl、Hb 10.4g/dl、Plt 198,000/μl、TP 5.3g/dl、Alb 2.9g/dl、AST 28IU/l、ALT 29IU/l、BUN 21.7mg/dl、Cre 0.55mg/dl、Na 136mmol/l、K 4.3 mmol/l、Cl 110 mmol/l、CRP 1.24mg/dl、脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain nautriuretic peptide：BNP）324.3pg/mlと軽度の炎症反応上昇とBNP上昇を認めた。胸部X線写真では肺門部を中心とする浸潤影と両側胸水貯留を認めた。胸腹骨盤部CT検査では左肺上区や右肺上葉の中枢側優位のすりガラス状濃度上昇域と、両側胸水の貯留を認めた。子宮内腔には12 × 8 × 14㎝大の腫瘤性病変を認めた。両側卵巣は腫大しておらず、腹水は認めなかった（図1）。骨盤部MRI検査では水信号を呈する多房性腫瘤性病変が子宮内の大部分を占め、明らかな充実成分は認めなかった（図2）。

入院後経過：黄体ホルモン製剤による体液貯留を疑いフロセミド20mg/日の内服を開始した。入院第2病日に大量の子宮内容物が自然排出された。自然排出された子宮内容物は肉眼的に2～6mm大の嚢胞を多数認めたため、胞状奇胎を疑い、血中hCG値を測定したところ225,000mIU/ml以上と異常高値を示した。臨床的に胞状奇胎と診断し、第3病日に胞状奇胎除去術を施行した。自然排出された子宮内容物および胞状奇胎除去術での摘出検体の病理組

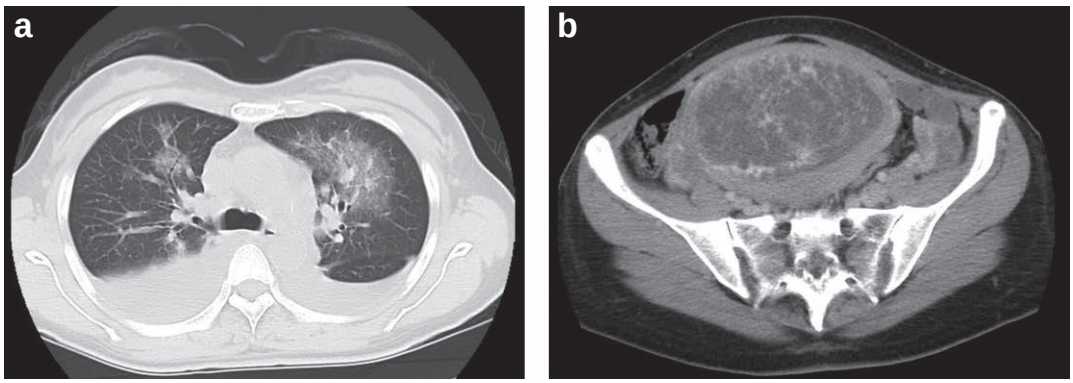


図1　胸腹骨盤部単純CT所見

a）両肺に中枢側優位な気管支拡張像を伴うすりガラス状の濃度上昇域と胸水貯留を認めた。

b）子宮内腔に12 × 8 × 14㎝大の腫瘤性病変を認めた。

図 2 骨盤部単純 MRI 画像
（T2 強調画像　矢状断）
子宮内腔は水信号を呈する多房性腫瘤性病変が大部分を占め、明らかな充実成分を認めなかった。

織診断は胞状奇胎であった。胞状奇胎除去術後翌日の第 4 病日に発熱とともに呼吸状態が悪化した。胸部 X 線写真で両肺浸潤影の拡大と胸水の増加を認め、動脈血酸素分圧 / 吸入気酸素濃度が 102mmHg と低下したため、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）と診断した。非侵襲的陽圧換気法（non-ivasive Positive Pressure Ventilation：NPPV）を装着し、集中治療室（intensive care unit：ICU）に入室した。同日、胸腔穿刺を施行し胸水 500ml を除去し、メロペネム 1g × 3/ 日を開始した。NPPV 装着後呼吸状態の改善を認め、第 5 病日には NPPV を離脱し、ICU を退室した。第 11 病日には酸素投与を終了し（図 3）、第 13 病日に退院となった。胞状奇胎除去術後、血中 hCG 値は著減し、術後 8 日目の経腟超音波検査では子宮腔内に明らかな遺残のないことを確認した。退院後は約 2 週間ごとに血中 hCG を測定しながら外来通院を継続していた。術後 22 日目では血中 hCG 値は 1,685mIU/ml であったが、術後 36 日目に 8,676 mIU/ml に上昇した。経腟超音波検査では子宮に明らかな病変は検出されなかった。侵入奇胎の可能性を考えたが、CT や MRI 検査は施行されなかった。術後 42 日目に単純子宮全摘術を施行した。摘出子宮の病理組織診断結果は侵入奇胎であった（図 4）。子宮全摘術後、血中 hCG は順調に低下し、子宮全摘術後 11 週（胞状奇胎除去術後 17 週）にはカットオフ値未満となった（図 5）。子宮全摘術後 1 年以上が経過した現在も血中 hCG 値の再上昇は認めていない。

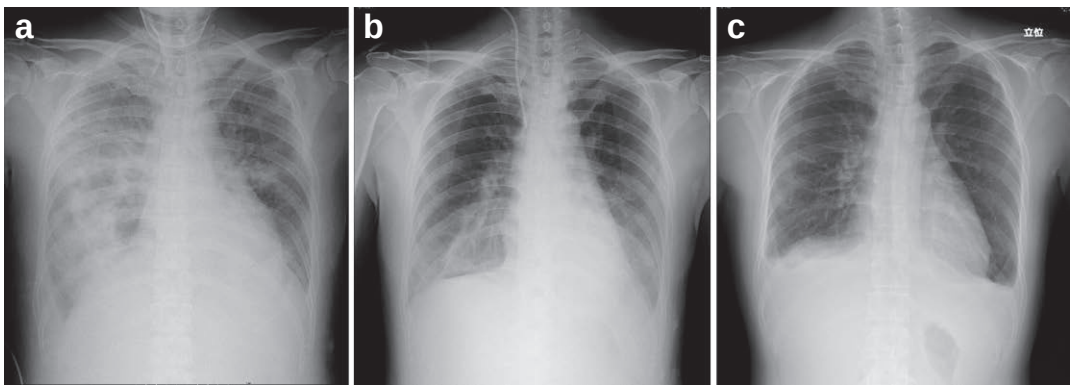


図 3 胸部 X 線写真　a）第 4 病日　b）第 5 病日　c）第 11 病日
両側性のすりガラス状陰影が経時的に改善している。

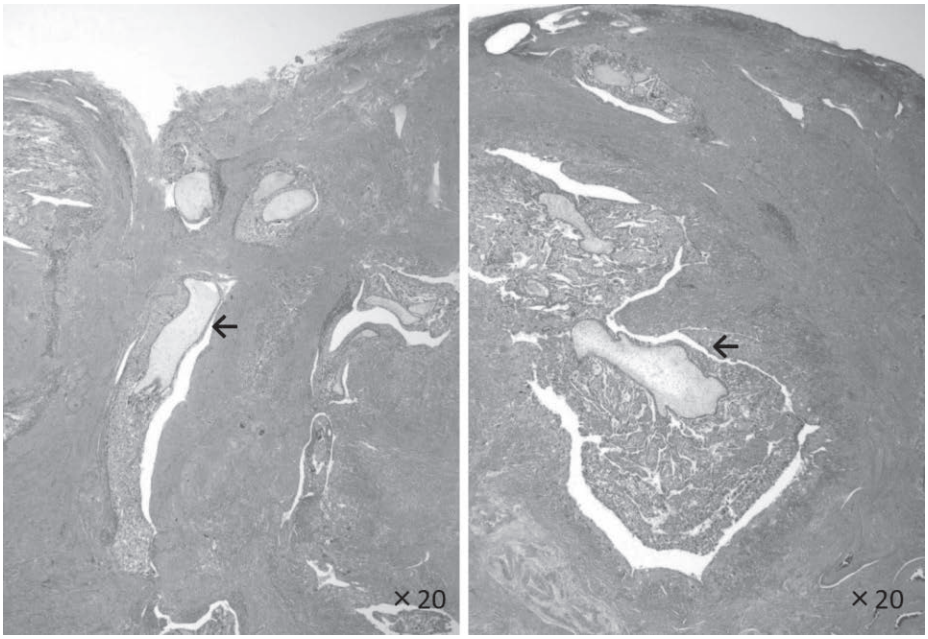


図 4 摘出子宮の病理組織所見（HE 染色× 20）
traphoblast の増生を伴う絨毛（←）が筋層に侵入している。

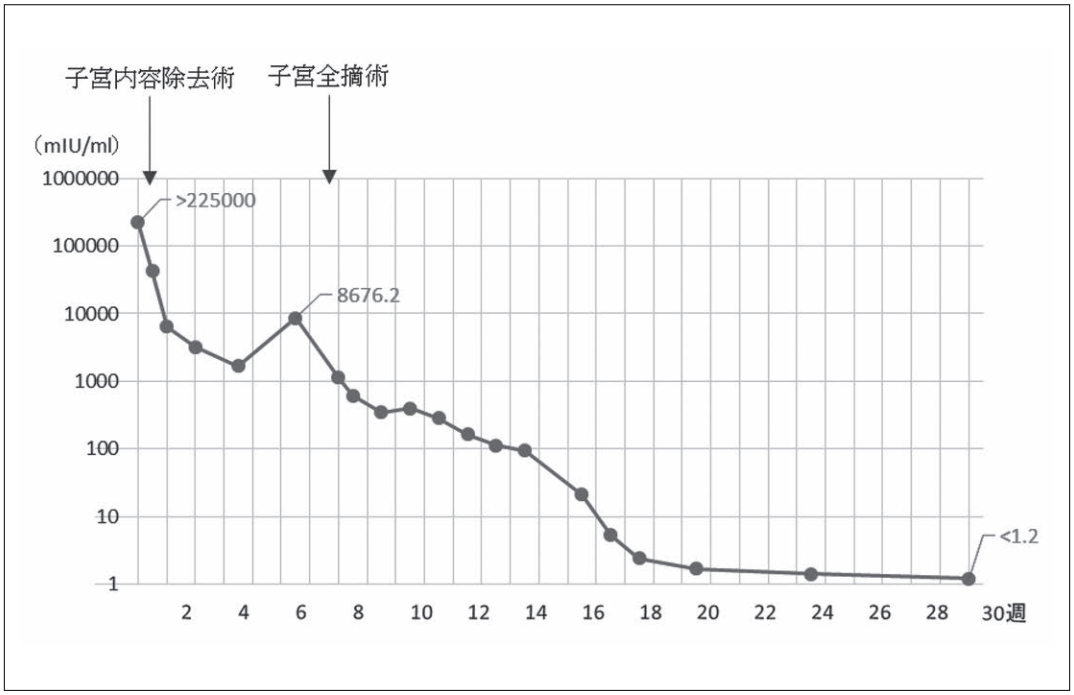


図 5 血中 hCG 値の推移

考　察

急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）は先行する基礎疾患・外傷をもち、急性に発症した低酸素血症で、胸部X線写真では両側性の肺浸潤影を認め、かつその原因が心不全、腎不全、血管内水分過剰のみでは説明できない病態の総称と定義される[1]。その発症率は施設の規模や所在する地域によって大きく異なるが、米国－欧州コンセンサス会議の定義に基づく研究ではおおよそ5～80人/10万人/年と報告されている[2]。また死亡率は近年改善傾向にあるものの30～58%と依然として高い値が報告されている[1]。ARDSは主に肺内に集積した活性化好中球から放出される活性酸素や蛋白分解酵素などにより、血管内皮と肺胞上皮の透過性が亢進することで生じる非心原性肺水腫であり、炎症反応を引き起こす様々な病態をもとに発症する。発症原因となる病態は、重症肺炎や誤嚥などの肺の直接損傷と、敗血症などの間接損傷の2つに大別される[1]。本症例では、肺炎を引き起こす病原体は同定されず、その他ARDSの原因となるような基礎疾患も認めなかったことから、胞状奇胎による血中hCG異常高値による血管透過性亢進が肺への間接損傷としてARDSの発症に寄与したと考えた。

絨毛性疾患によるARDSの報告は少ないが、妊娠に関連して血管透過性の異常亢進を伴う病態として卵巣過剰刺激症候群（Ovarian hyper stimulation syndrome：OHSS）が挙げられる。重症OHSSの合併症のひとつとしてARDSが含まれることは知られており、ARDSは重症OHSS患者の2.4%に発症するとの報告がある[3]。OHSSは排卵誘発に伴って発症することが一般的で、自然妊娠におけるOHSSは稀である。しかし、双胎妊娠や胞状奇胎など特定の条件下ではいくつかの症例報告がある[4-6]。また、OHSSは患者の卵巣予備能に依存するため、発症する患者は若いことが知られている。多くの研究ではOHSSを発症する女性の平均年齢が約30歳以下であることを示唆している[7-9]。本症例における患者は51歳であり、卵巣予備能の低下からOHSSの発症には至らなかったと考えられる。しかし、胞状奇胎による内因性のhCGの刺激下において、血管内皮細胞増殖因子をはじめとした炎症性サイトカインが過剰に産生され、血管透過性亢進を惹起し、ARDSの発症に至ったと推察される。

絨毛性疾患もまた生殖年齢女性に好発する。本邦では、胞状奇胎は1,000出生あたり2例程度、侵入奇胎群は100,000出生あたり20例程度の発症率である[10]。しかし高齢に発症する例においては侵入奇胎や絨毛癌などの頻度が高くなることが知られている[11]。本症例においては、初診時には絨毛性疾患を疑わなかったため、診断までに時間を要した。更年期の女性が不正性器出血を呈した場合には、子宮悪性腫瘍を第一に考えがちであるが、鑑別診断の1つとして絨毛性疾患を認識しなければならない。さらに、絨毛性疾患は希少疾患であり、その診断と治療に十分な経験のある医師は多くなく、診療に慣れていないことがある。本症例においてもガイドラインに則した標準的な診療が行えていない点がある。胞状奇胎娩出後に血中hCG値の推移が非順調型を示す場合には、侵入奇胎を疑い病巣の検出に努めなくてはならない。本症例ではCTやMRI検査等の画像検査が十分になされず、絨毛癌診断スコアを用いて臨床的侵入奇胎と診断することができていなかった。

また、侵入奇胎に対する初回治療は化学療法が基本である。子宮全摘術の適応となるのは化学療法抵抗性病変や制御困難な出血のある場合などに限られる[12]。侵入奇胎は血行性転移をおこしやすく、子宮の摘出だけでは転移病巣の治療には至らないため、術後にはやはり化学療法が必要である。子宮摘出術後に化学療法を受けた患者は、化学療法単独の患者よりも化学療法の期間が短く、抗がん剤の総投与量が少ないとの報告もある[13]が、治療の主体は化学療法である。本症例において、血中hCG値の再上昇時には不正性器出血はなく、本来であれば初回治療は化学療法が適切であり、単純子宮全摘術を施行する適応はないと言える。たとえ子宮全摘術を行っていても術後化学療法は必須であ

る。本症例で手術療法単独での治療が選択されたのは、絨毛性疾患に対する診療経験不足ゆえである。不完全な治療はその後の再発や転移につながる可能性があり、適切な管理を行うためには経験豊富な施設と連携をとるなどの慎重な態勢で診療に臨むことが重要だと肝に銘じたい。本症例は幸いにも現在までに血中 hCG 値の再上昇は認めていないが、より厳重なフォローが求められる。

今回我々は、胞状奇胎による血中 hCG 異常高値に伴い血管透過性が異常亢進した結果、ARDS を発症した症例を経験した。絨毛性疾患に関連した ARDS は稀ではあるが、ARDS は急性でかつ緊急性の高い疾患であるため、原因となりうる基礎疾患を念頭に置き、素早く鑑別し診断を行う必要がある。また、更年期の女性における不正性器出血に対しては子宮悪性腫瘍のみならず絨毛性疾患も念頭に置き診療にあたる必要がある。

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) 3学会合同ARDS診療ガイドライン2016作成委員会（編）：ARDS診療ガイドライン2016. 総合医学社, 2016
2) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-824
3) Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. Fertil Steril 1999; 71: 645-651
4) Melissa S, Nilda MR, Phillip S. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy with a complete hydatidiform mole. Fertil Steril 2009; 92 (1) : 395. e1-3
5) Ludwig M, Gembruch U, Bauer O, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a spontaneous pregnancy with fetal and placental triploidy: information about the general pathophysiology of OHSS. Hum Reprod 1998; 13: 2082-2087
6) Myriam R, Hikmat C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy with invasive mole: report of a case. Pan African Medical Journal 2011; 9: 23
7) Marie MB, Alejandro CA, Tommaso F. Ovarian hyperstimulation syndrome. Crit Care Med 2005; 33: S301-S306
8) Navot D, Relou A, Birkenfeld A, et al. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 210-215
9) Enskog A, Henriksson M, Unander M, et al. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril 1999; 71: 808-814
10) 絨毛性疾患登録委員会報告. 日産婦誌 1987；39 (5)：871-880
11) Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y, et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. Gynecol Oncal 1985; 20: 53-61
12) 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, 2018；207-209
13) 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

パゾパニブ塩酸塩による治療効果ががん遺伝子パネル検査により裏付けられた再発高異型度子宮内膜間質肉腫の１例

Efficacy of Pazopanib as third line treatment for a case of frequent expression of KIT and PDGFRA in progressive, relapsed High-grade endometrial stromal sarcoma

林　佳奈 Kana HAYASHI
上田陽子 Yoko UEDA
青島友維 Yui AOSHIMA
村瀬紗姫 Saki MURASE
森　美奈子 Minako MORI
早崎　容 You HAYASAKI
森重健一郎 Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学医学部附属病院　産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital

【概要】 高異型度子宮内膜間質肉腫は子宮体部に発生する悪性軟部腫瘍の一つで、予後不良な希少疾患であり、その発生機序や病態に関しては未だ不明な点が多い。また、再発率は非常に高く、生命予後は不良である。今回我々は、本疾患の再発例に対して、マルチチロシンキナーゼ阻害薬であるパゾパニブ塩酸塩を投与し、一定の治療効果を得た。また、近年次世代シークエンサーの登場に伴い、希少がんに対してもがんゲノムプロファイリング検査が盛んに行われるようになっており、本症例でもパゾパニブ塩酸塩の投与中に検査を実施した。その結果、５つのがん関連遺伝子に異常が確認された。そのうち、増幅を認めた *KIT* 及び *PDGFRA* は、パゾパニブ塩酸塩の標的タンパクをコードする遺伝子である。パゾパニブ塩酸塩は再発悪性軟部腫瘍に対して保険適応薬として用いられているが、高異型度子宮内膜間質肉腫の再発例に限定した有効性の報告は数限られており、症例を着実に集積し検討していくことが望まれる。

Key Words **:** *High grade endometrial stromal sarcoma, Pazopanib, Multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, oncogene panel analysis*

緒　言

高異型度子宮内膜間質肉腫（High grade endometrial stromal sarcoma: HGESS）は子宮体部に発生する悪性軟部腫瘍の一つで、その発生機序には未だに不明な点が多い。また発生頻度が少ないため、前向き大規模臨床試験が容易でなく、標準的な治療法は未だ確立されていない。我々は今回、HGESS 再発に対する三次治療としてパゾパニブ塩酸塩を使用し、一定の治療効果が得られ、また、治療経過中に、その遺伝子背景が明らかとなった一症例を経験した。

連絡先：
林　佳奈
岐阜大学医学部附属病院　産婦人科
〒501-1194　岐阜県岐阜市柳戸１番１
TEL：058-230-6000
E-mail：morinokumao001@gmail.com

症　例

患　者：58 歳、女性、4 妊 2 産、閉経 53 歳
主　訴：不正性器出血
既往歴：喘息性気管支炎
家族歴：母　膵臓癌、父　糖尿病
現病歴：X 年 1 月　他院にて、子宮筋腫分娩

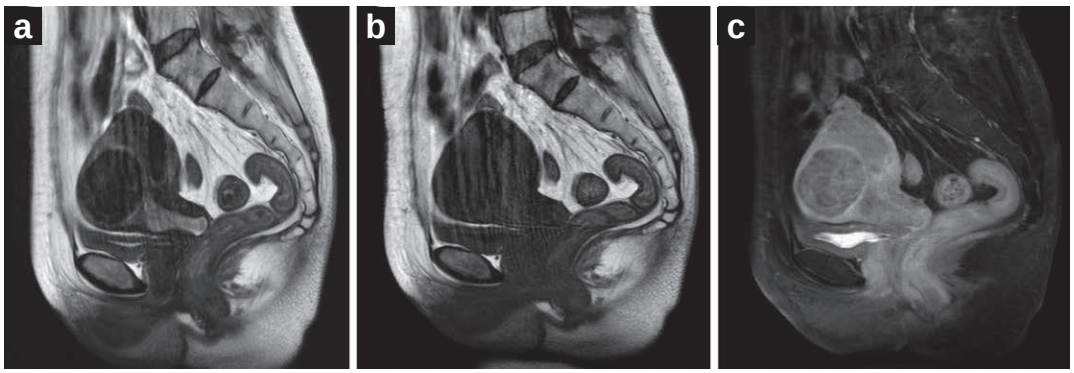
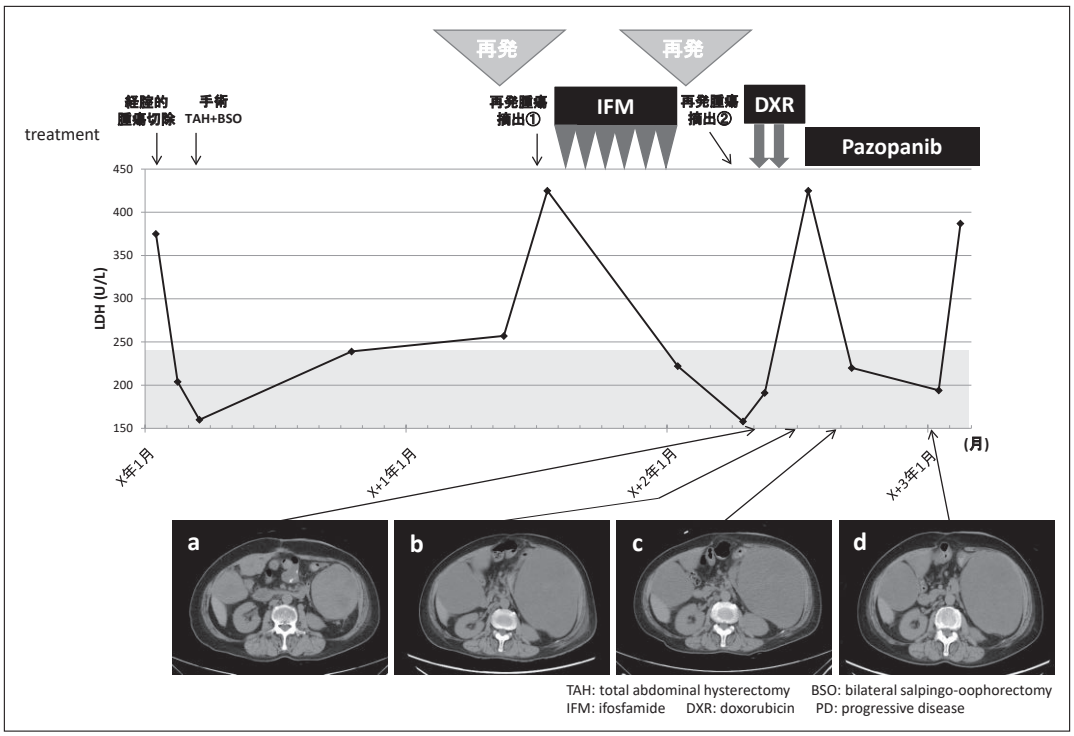


図 1　初診時 MRI

a）T2 強調像　　b）T1 強調像　　c）造影 T1 強調像（脂肪抑制）

T2 強調像では、子宮体部から頸管内にかけて 40mm 大の高信号腫瘤を認め、T1 強調像でも、一部に軽度高信号を呈し、造影増強効果を伴う。

表 1　臨床経過



の診断で経腟的に切除を行ったところ、組織学的に、核腫大および核分裂像をともなう不整な紡錘形の平滑筋細胞の錯綜構造を認め、子宮平滑筋肉腫の診断となった。このため、追加治療目的に当院へ紹介受診となった。

検査結果：X 年 2 月　当院初診時の MRI では、T2 強調像で子宮体部から頸管内に充満する長径 42mm 大の高信号腫瘤が残存しており、同部分には造影増強効果や拡散抑制を認め、出血変性した腫瘍残存が疑われた（図 1）。また、全身 CT で、リンパ節および他臓器に転移所見は認めなかった。経腟的腫瘍切除術前、血清

LDH 375 U/L と軽度の上昇を認めたものの、切除後に一旦正常化していた。以上より、平滑筋肉腫Ⅰ期と推定し、腫瘍部分切除後の残存と術前診断し、追加手術を計画した。

治療経過（表1）：X年3月　腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術を施行した。摘出した子宮には、子宮後壁の内子宮口付近に起始部を有し、下垂して頸管内を占拠する暗紫色の表面平滑な腫瘍を認めた（図2）。病理組織所見は、平滑筋への分化が乏しく、核分裂像を伴い子宮内膜への分化が示唆される細胞を認め、浮腫及びびらんも認めた。免疫染色では、CD10は弱陽性、Cyclin D1陽性、全体としてαSMAの染色性は認めず、YWHAE-FAM22 fusionも認めており、HGESS ⅠB期（UICC 第8版）の最終診断となった（図3）。病巣完全摘出の判断で、術後は慎重経過観察の方針とした。

図2　初回手術時の摘出標本
標本は、子宮および両側付属器。子宮前壁の正中に縦切開を入れた。子宮後壁の内子宮口付近より下垂する腫瘍あり。左側壁には子宮筋腫を認める。

以降、1-3ヶ月毎の血液検査と6ヶ月毎のCTによる画像精査により定期的な経過観察を行っていたが、X+1年5月　腹痛を来し、造影CTにて、腹腔内に長径19cm大の二連の腫瘤と、骨盤内にも41mm大、16mm大の腫瘤、計3つの腫瘤を確認した。また、PET-CTでは、それらの腫瘤はすべてに高度のFDGの集積を認めたが、全身像で、そのほかに有意なFDGの集積は認められなかった。3つの腫瘤は、HGESSの再発のよる腹膜播種と診断し、短期間で増大傾向ではあったものの、完全摘出が可能と判断し、摘出術を予定した。十分な術前評価の後、X+1年7月に再発腫瘤摘出術を行った。腹壁直下に小腸間膜から発生した25

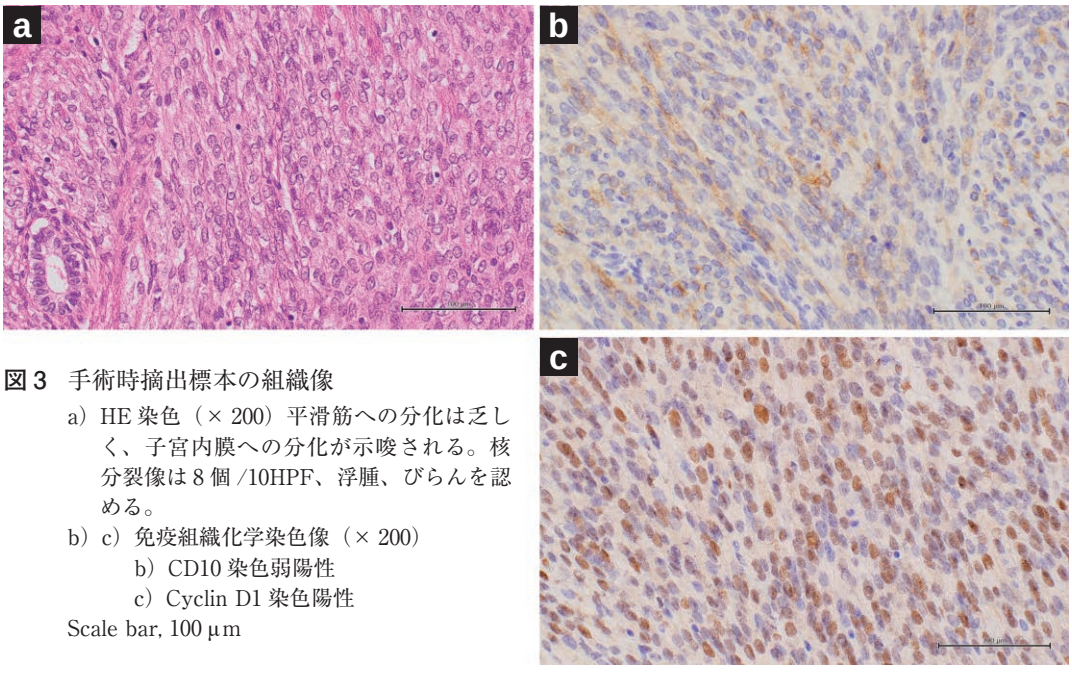


図3　手術時摘出標本の組織像
a）HE染色（×200）平滑筋への分化は乏しく、子宮内膜への分化が示唆される。核分裂像は8個/10HPF、浮腫、びらんを認める。
b）c）免疫組織化学染色像（×200）
b）CD10染色弱陽性
c）Cyclin D1染色陽性
Scale bar, 100 μm

× 30cm 大の、全体に均一に弾性軟の不整形巨大腫瘤が小腸・S 状結腸・直腸・大網を巻き込む形で存在しており、腫瘤と腸管との剥離は困難であった。このため、巻き込まれた回腸の癒着部及び S 状結腸下部～上部直腸の二箇所を腫瘍につける形で腫瘍の被膜破綻なく合併切除し、小腸は機能的端々吻合にて再建、上部直腸は離断して、S 状結腸で単孔式人工肛門造設を行った。また、術中に確認した腹壁の腫瘤も 2 つ摘出し、腫瘍完全摘出と判断した。最大腫瘍の重量は 6800g、病理組織像は前回手術時と同様であり、HGESS の再発と診断した。術後補助化学療法として、本症例ではイホスファミド単剤投与を選択し、1.5g/m^2 2 時間で点滴、Day1–5 を、3 週ごとに 6 コース投与した。また、メスナは、300mg/m^2 4 時間ごとに静注、Day1–5 で併用した。治療終了時の全身 CT で、腟断端に長径 27mm 大の局所再発を認めた。孤発性再発であり、再度完全切除が可能と判断し、X+2 年 4 月に腫瘍切除を施行した。小腸表面及び回盲部に粟粒大の播種結節を無数に認め、術中に完全切除は不可能であると判断し、腟断端、壁側腹膜の播種病変及び小腸腸間膜に存在する粗大な病変のみの摘出に留めた。病理組織診断で、HGESS の二度目の再発であることを確認した。また、同検体でマイクロサテライト不安定性検査：MSI 検査キット（FALCO）を行い、陰性であった。

X+2 年 5 月、二度目の再発腫瘍摘出術後のわずか 1 ヶ月で、超音波検査及び CT にて残存腫瘍の増大、および上腹部に複数の新規播種巣を確認し（表 1a）、最大腫瘍は既に長径 10cm となっていた。アドリアマイシン単剤投与を選択し、60g/m^2 10 分間で点滴投与を開始したが、3 週ごとに 2 コース投与終了直後の X+2 年 7 月に腹痛を呈し、画像診断でさらなる腫瘍の増大と腫瘍内出血を認め（表 1b）、アドリアマイシン不応と判断した。強い腹痛を伴っており、疼痛コントロールのため、入院の上、速やかに麻薬性鎮痛薬の投与を開始し、同時にパゾパニブ塩酸塩 800mg/day の内服に変更した。途中、経口摂取不良期間や感染症の発症により、やむなく 2 週間の休薬を要したが、重篤な有害事象が出現することはなく、投与量を減量せずに内服継続が可能であった。オピオイドの使用により疼痛コントロールが得られ、5 週間の入院加療の後、自宅へ退院となった。退院後もパゾパニブ塩酸塩は内服継続し、X+3 年 1 月　パゾパニブ塩酸塩投与開始後 6 ヶ月目の CT において、RECIST（v1.1）で Stable Disease を維持していることを確認した（表 1c）。また、late line の治療薬検索のため、二度目の再発腫瘍検体を用いて、がんゲノムプロファイリング検査として、当初、当院では唯一保険診療で採用されていた、OncoGuide™ NCC オンコパネルを実施した。その結果、*KIT*、*MDM2*、*PDGFRA*、*SMARCB1*、*RET*、*JAK2*、*NT5C2*、*CHEK2* と複数の遺伝子の変化を特定した（表 2）。パゾパニブ投与開始後 8 ヶ月目（初回再発より 21 ヶ月目）に新たな

表 2　本症例におけるがんゲノムプロファイル

体細胞変異

TMB	1.6/Mb

遺伝子変異

遺伝子名	VAF	CDS 変化	アミノ酸変化
RET	54.30%	Exon2: c.200G>A	R67H

遺伝子増幅・欠失

遺伝子名	遺伝子コピー数変化
PDGFRA	Amplification × 4.67
KIT	Amplification × 5.46
MDM2	Amplification × 9.51
SMARCB1	Amplification × 4.95
JAK2	Homozygous deletion × 0.43
NT5C2	Homozygous deletion × 0.42
CHEK2	Homozygous deletion × 0.37

TMB: tumor mutation burden
VAF: Variant Allele Frequency

皮下転移が出現するまで、重篤な有害事象を認めることなく自宅での自立した生活を維持できた。

考　察

本症例では、HGESS 再発に対して、パゾパニブの投与により、Performance Status を回復・維持した状態で比較的長期の治療効果を得ることができ、また、がん関連遺伝子の発現パターンはパゾパニブによる治療効果を支持するものであった。

子宮内膜間質肉腫は、まれな子宮悪性軟部腫瘍であり、子宮悪性腫瘍の 0.2% 前後[1]、子宮肉腫の 10% 以下の発生頻度とされている[2]。その希少性のために、報告されている症例数は限定されており、予後等を正確に把握することが困難であり、報告によって様々である。10 例の HGESS を含む 38 症例の子宮内膜間質肉腫を検討した過去の後方視的観察研究によれば、全体として 5 年無病生存率 62.9%、5 年生存率は 89.1% とされるが[3]、中でも HGESS は発生頻度が低く進行性で、治療後早期の再発率は高く、予後不良な症例が特に多く含まれる。また、HGESS 40 症例を検討した後方視的観察研究では、無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ、9 ヶ月、24 ヶ月であり、実に 72.9% の症例に再発が認められた[4]。そして、大規模臨床試験の実施が困難であり、現在その再発例に対する治療法は確立していない。2018 年子宮体がん治療ガイドラインでは、標準的な初回治療として、手術療法、すなわち単純子宮全摘出、両側付属器摘出、さらに他の切除可能病変が存在すれば可及的に全ての腫瘍を摘出することが挙げられている[5]。また、術前に診断のついていない子宮悪性軟部腫瘍を術中に細切することは、その後の再発率及び死亡率が上昇する可能性が指摘されている[6][7]。病変完全切除後の術後補助療法の有効性については明らかではなく、Ⅰ期症例では、経過観察が選択されることが多い。

そして、切除不能症例および再発症例に対しては、全身化学療法が低い推奨グレードにより選択可能である。一次治療としては、アドリアマイシンやイホスファミドあるいは、これらの併用療法が、二次治療以降ではドセタキセル・ゲムシタビン併用療法（DG 療法）、エリブリン、パゾパニブ、トラベクテジンか、あるいは MSI-High 陽性例ではペムブロリズマブが選択可能である[5]。しかし、これらの薬剤間の優劣は、現在明らかではない。

マルチキナーゼ阻害薬であるパゾパニブ塩酸塩は、子宮肉腫を含む再発悪性軟部腫瘍患者における、二次治療としての治療効果が、大規模第 3 相ランダム化試験（PALETTE 試験）によって立証された後、2012 年に本邦で保険収載され使用可能となった薬剤である。同試験によれば、パゾパニブの奏効率は 9% であり、全生存期間の延長までは認めないものの、無増悪生存期間の中央値は、プラセボ群で 1.6 ヶ月（95%　CI 0.9–1.8 ヶ月）に対して、パゾパニブ塩酸塩投与群で、4.6 ヶ月（95%　CI 3.7–4.8 ヶ月，p< 0.0001）と有意に延長を認めた[8]。その作用機序は、血管内皮細胞増殖因子 VEGF 受容体、血小板由来成長因子 PDGF 受容体、c-Kit の細胞内キナーゼ領域に結合し、その作用を選択的に阻害して細胞内シグナル伝達系を抑制するものと考えられている。

当院でもガイドラインに準じた治療を行っており、本症例では、三次治療として投与したパゾパニブ塩酸塩により、QOL を低下させることなく一定の無増悪期間を確保する効果を得た。そして、いずれパゾパニブ不応となる可能性を考慮し、治療と並行してがんゲノムプロファイリング検査を行い、*PDGFRA*、*KIT*、*MDM2*、*SMARCB1*、*RET*、*JAK2*、*NT5C2*、*CHEK2* 遺伝子に異常が確認された。このうち *KIT*、*MDM2*、*PDGFRA*、*SMARCB1*、*RET* は、間葉系細胞の遊走や増殖、がん抑制系の拮抗等に関与するがん関連遺伝子である。HGESS の一部において、*KIT* および *PDGFRA* 遺伝子の発現亢進を認めることが、既によく知られた t（10; 17）（q22; p13）染色体転座に由来する融合遺伝子 YWHAE-FAM22 と並んで、確認されている[9][10]。そし

て今回、増幅が認められた *KIT*、*PDGFRA* 遺伝子がコードする遺伝子産物である、受容体型チロシンキナーゼ KIT および PDGFR は、パゾパニブ塩酸塩の作用標的である。これは、パゾパニブによる治療効果が得られたことと合致するものと考えられた。しかし実際には、初発時・再発時ともに、本症例では免疫組織化学染色で c-Kit は陰性であった。従って実際には、主に PDGFR を介した作用であったことが推測された。近頃、悪性腫瘍再発の比較的早期より、がん遺伝子パネル検査の実施が可能となりつつある。このため、特に、希少で既存の治療選択肢が少ない予後不良の悪性腫瘍においては、標準治療終了前の早期に検査を実施することで、より治療効果が期待できる薬剤を優先的に選択できる可能性があり、結果的に予後改善につながる可能性がある。

本症例のように、希少な腫瘍である HGESS において、臨床的に、遺伝子背景と治療効果が関連付けられた報告はまだ数少ない。多くの分子標的治療は、殺細胞性抗癌剤と比べ、身体機能が低下しつつある患者に対しても投与を比較的考慮しやすい。希少疾患において、少数の症例情報を着実に蓄積していくことは重要であり、その遺伝子背景も含めた臨床的検討を重ねていくことで、新規分子標的薬の開発や、治療効果や予後を予測する精度の高いバイオマーカーの探索に結びつく可能性がある。

本症例報告は、患者への説明を行い、同意を得たものである。

結　論

パゾパニブ塩酸塩が再発治療に有効であった HGESS 症例を経験した。本症例では、遺伝子プロファイリング検査により、腫瘍の遺伝子異常が明らかとなり、臨床的なパゾパニブ塩酸塩の治療効果との関連性を見出した。

HGESS におけるパゾパニブ塩酸塩は、保険診療で使用可能であるものの、現在、遺伝子背景まで含めた十分な検討を行うには至っておらず、今後も継続的に症例を蓄積させた検討が望まれる。

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) Puliyath G, Nair MK. Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature. Indian J Med Paediatr Oncol. 2012; 33 (1) : 1-6
2) Chan JK, Kawar NM, Shin JY, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis: Br J Cancer. 2008; 99: 1210–1215
3) Agarwal R, Rajanbabu A, Nair IR, et al. Endometrial stromal sarcoma – A retrospective analysis of factors affecting recurrence Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 216: 92–97
4) Zhang YY, Li Y, Qin M, et al. High-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of factors influencing prognosis Cancer Manag Res. 2019: 11: 831–837
5) 日本産婦人科学会，日本産婦人科医会，日本産科婦人科内視鏡学会．子宮体がん治療ガイドライン 2018年度版：金原出版；2018
6) Bretthauer M, Goderstad JM, Loberg M, et al. Uterine morcellation and survival in uterine sarcomas. Eur J Cancer. 2018; 101: 62-68
7) Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2015; 137: 167-172
8) Winette TA, Blay J-Y, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379: 1879-86
9) Cossu-Rocca P, Contini M, Uras MG et al. Tyrosine kinase receptor status in endometrial stromal sarcoma: an immunohistochemical and genetic–molecular analysis. Int J Gynecol Pathol 2012; 31: 570–579.
10) Geller MA, Argenta P, Bradley W et al. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. Gynecol Oncol 2004; 95: 632–636.

卵巣癌再発との鑑別に苦慮したデスモイド腫瘍の１例

Desmoid tumor that was difficult to distinguish from recurrence of ovarian cancer: a case report

荒木 甫 Hajime ARAKI
坂堂 美央子 Mioko HANDO
告野 絵里 Eri TSUGENO
中村 侑実 Yumi NAKAMURA
浅野 早織 Saori ASANO
黒柳 雅文 Masafumi KUROYANAGI
朝比奈 録央 Rokuhiro ASAHINA
正橋 佳樹 Yoshiki MASAHASHI
上田 真子 Mako UEDA
大西 主真 Kazuma ONISHI
江﨑 正俊 Masatoshi ESAKI
奥原 充香 Michika OKUHARA
西子 裕規 Yuki NISHIKO
伊藤 由美子 Yumiko ITO
手塚 敦子 Atsuko TEZUKA
齋藤 愛 Ai SAITO
廣村 勝彦 Katsuhiko HIROMURA
津田 弘之 Hiroyuki TSUDA
安藤 智子 Tomoko ANDO
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, Nagoya Daiichi Red Cross Hospital

【概要】 デスモイド腫瘍は稀な軟部腫瘍であり、病理学的には良性であるも浸潤性発育や再発をきたすことから臨床的には良悪性境界型とされる。遺伝性や外傷性、手術既往や妊娠に伴う発生の報告が散見されるが、その発生機序の詳細は不明である。今回、卵巣癌術後に再発腫瘍との鑑別に苦慮し摘出術を施行後、デスモイド腫瘍と診断した一例を経験したので報告する。症例は 46 歳、未経妊。42 歳時に右卵巣腫瘍に対して右付属器摘出術を施行し明細胞癌と診断した。43 歳時に根治術を施行し残存腫瘍はなく FIGO ⅠA 期 pT1aN0M0 の診断にて後治療なく経過観察をしていた。術後２年３ヶ月の胸腹部造影 CT で回盲部周囲に 5cm 大の充実性腫瘍を認めた。腫瘍マーカー値の上昇はないが PET-CT にて同部位に集積があり、約３か月後の CT では腫瘍は 6cm 大に増大しており、孤発性の卵巣癌再発または何らかの腫瘍性病変を疑い、手術方針とした。腫瘍は回盲部腸間膜から発生しており右半結腸切除および回腸全摘術を施行した。病巣は腸間膜から粘膜下組織に浸潤性発育し、病理組織診にてデスモイド腫瘍と診断した。術後再発を認めず経過観察中である。デスモイド腫瘍は病態の詳細が不明であり、画像診断が困難であると同時に外科的切除のみが診断・治療となる。文献的考察を含め報告する。

Key Words **:** *desmoid tumor, ovarian cancer*

連絡先：
荒木 甫
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：hajiwing@outlook.jp

緒 言

デスモイド腫瘍は稀な軟部腫瘍であり、病理学的に良性であるが、浸潤性に発育し、高頻度

に局所再発をきたすため、臨床では良悪性境界腫瘍に位置づけられている[1)]。人口100万人あたり年間2.4人から4.3人に発生し、腹壁デスモイド、腹壁外デスモイド、腹腔内デスモイドに分類される[1)]。成因は解明されていないが、家族性大腸腺腫症などの遺伝性、外傷性、手術の既往、高エストロゲン状態と関係していると言われている[2)]。今回、卵巣癌術後に再発腫瘍との鑑別に苦慮し摘出術を施行後、デスモイド腫瘍と診断した1例を経験したので報告する。

症　例

患　者：46歳

妊娠歴：0妊0産

家族歴：母方叔母2人乳癌

既往歴：特記事項なし

現病歴：42歳時に検診で右卵巣腫瘍を指摘され紹介受診となった。MRI上6cm大の腫瘍内に一部充実部を認め、境界悪性腫瘍または悪性腫瘍が疑われた。妊孕性温存の希望があり、開腹右付属器摘出術を施行した。病理組織は明細胞癌の診断であり根治術を推奨したが、挙児希望があるため、厳重に経過観察とした。経過観察中、腫瘍マーカー値の上昇や画像上再発所見は認めなかった。その後妊娠に至ることなく、根治術を希望されたため、43歳時に単純子宮全摘術、左付属器摘出術、大網切除術、骨盤内・傍大動脈リンパ節郭清を施行した。病理組織は摘出検体に残存腫瘍は認めず、卵巣癌FIGO ⅠA期 pT1aN0M0と診断した。術後化学療法については、ご本人に病状説明をした上で、施行せず経過観察とした。根治術後15ヶ月のCTでは異常所見を認めなかった。根治術後27ヶ月のCTにて、骨盤内に長径5cmの充実性腫瘤を認めた。

胸腹部造影CT所見：骨盤内右側に最大径52mmの充実性腫瘤を認めた。その他、再発や転移を示唆する所見は認めなかった（図1A）。

PET-CT所見：骨盤内充実性腫瘤と一致して、SUV4.09と軽度集積亢進していた。その他の部位に集積は認めなかった（図1B）。

腫瘍マーカー値：CEA 1.7ng/mL、CA19-9 3.2U/mL、CA125 5.4U/mLといずれも陰性であった。

上部消化管内視鏡検査：食道裂孔ヘルニア、GERDを認めたが、明らかな腫瘤性病変は認めなかった。

下部消化管内視鏡検査：盲腸憩室を認めたが、明らかな浸潤は認めず、腫瘤性病変や大腸ポリポーシスの合併はなかった。

以上より、腫瘍マーカー値の上昇は認めないが、PET-CTで集積を認めることから、卵巣癌孤発性再発もしくは何らかの新たな腫瘍性病変を考え手術方針とした。術前に再検した胸腹部造影CTでは、腫瘍径が60mmと軽度増大していた。

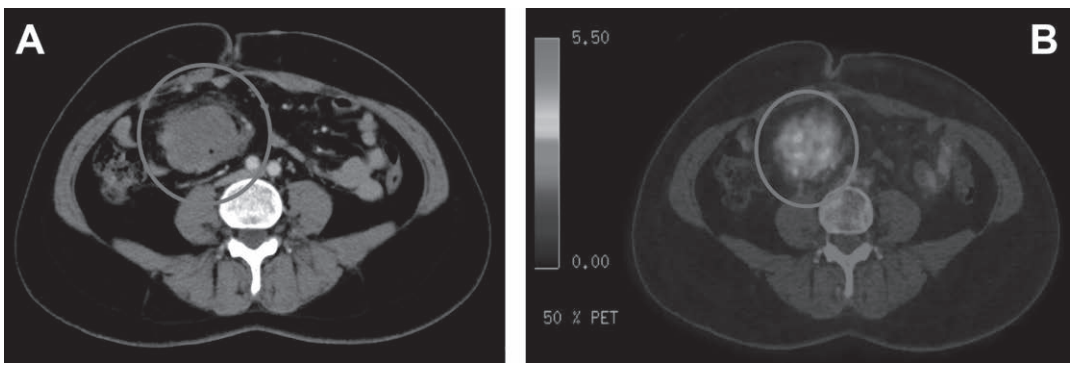


図1

A）胸腹部造影CT：骨盤内に最大径52mmの充実性腫瘤を認めた。
B）PET-CT：骨盤内腫瘤と一致して、SUV 4.09と軽度集積亢進をしていた。

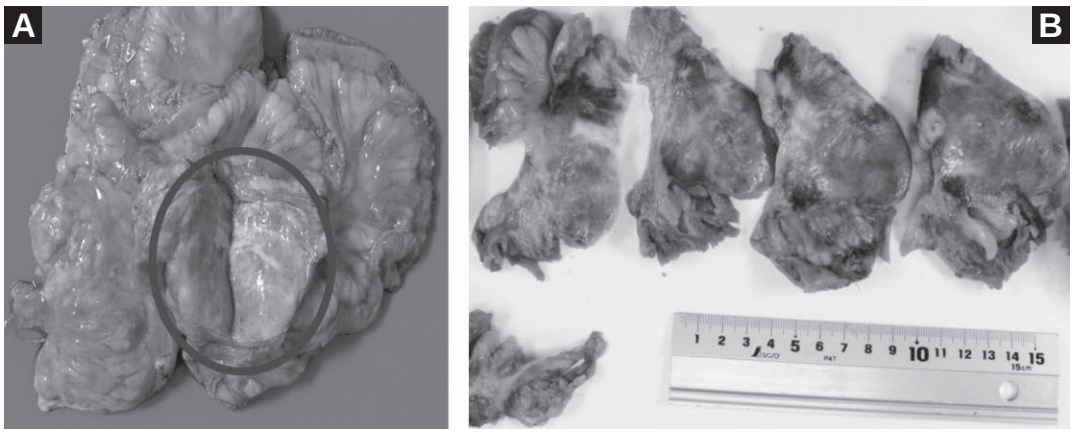


図 2

A）摘出標本肉眼所見：充実性で比較的均一な赤白調の腫瘤で、回腸腸間膜に病変の主座を認めた。
B）固定後標本：回腸の腸間膜から粘膜下組織にかけて浸潤性に発育する腫瘤を認めた。

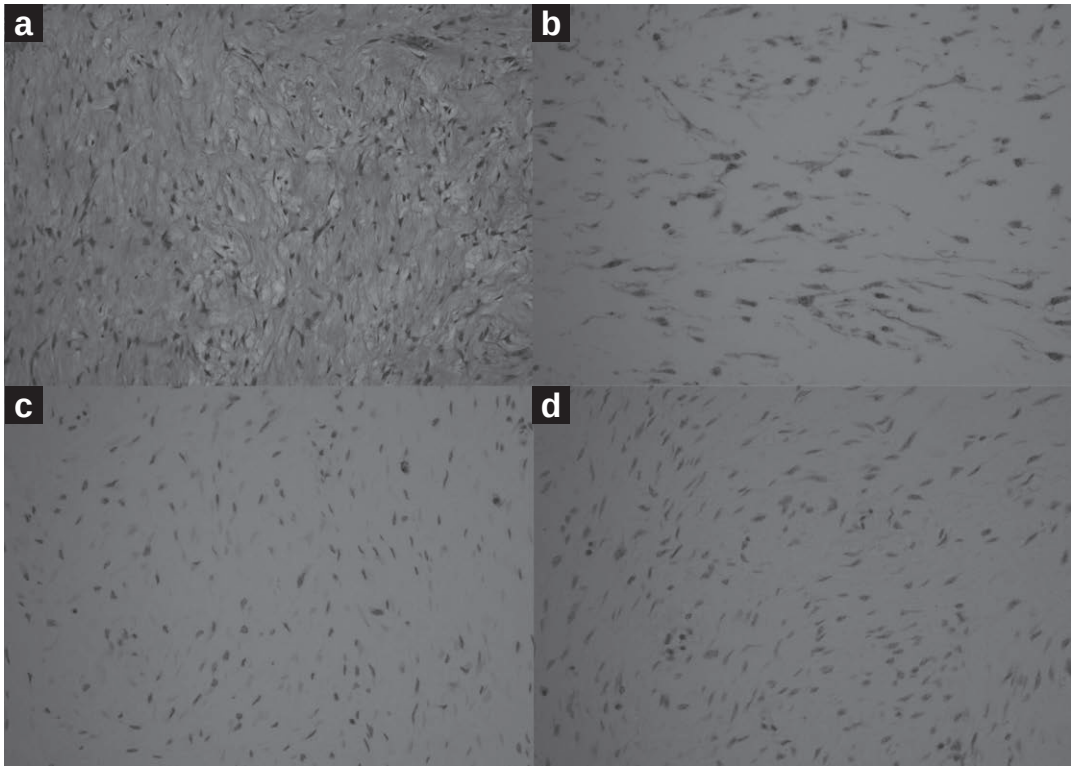


図 3 病理組織所見

a）HE 染色（100 倍）：HE 染色では、異型の乏しいほぼ均一な紡錘形細胞が錯綜して存在していた。
b–d）免疫組織化学染色：免疫組織化学染色では、大部分の細胞質・一部核内の β カテニン（b）が陽性であった。
c-kit（c）と desmin（d）は陰性であった。

手術所見：前回手術の影響で腹壁と腸管の癒着が広範囲にわたっていた。癒着を剥離して、回腸腸間膜から発生する手拳大の腫瘤を確認した。腫瘍は右結腸間膜に及び、回腸間膜も引きつられ一塊となっていたため、外科医により右結腸切除、回腸全切除を行った。腫瘤摘出後は腸管を端々吻合し、手術終了となった。残存小腸は2m程度であった。

摘出標本肉眼所見：腫瘍の割面を観察すると、肉眼的には赤白調の比較的均一な充実性腫瘤で、回腸腸間膜に病変の主座があった（図2A）。割面を切り出したところ、腫瘍は回腸の腸間膜から粘膜下組織にかけて浸潤性に発育していた（図2B）。

病理組織所見：HE染色では、異型の乏しい紡錘形細胞が錯綜して増生していた。ほぼ均一な細胞の増生からなり、細胞密度は低く、核分裂像は認めなかった（図3a）。軟部腫瘍の鑑別目的に施行した免疫染色では、大部分の細胞質・一部核内のβカテニンが陽性であった。GISTを示唆するc-kitやCD34、平滑筋腫を示唆するdesmin、神経鞘腫を示唆するS-100はいずれも陰性であった（図3b-d）。以上の所見より、腹腔内デスモイド腫瘍と診断した。

術後経過は良好で術後13日目に退院となった。摘出標本の切除断端は陰性であり、術後治療は行わず経過観察をしている。現在術後16ヶ月経過しているが、無再発生存中である。

考　察

デスモイド腫瘍は、高分化な線維芽細胞の増殖、細胞間の膠原線維の存在、細胞異型性に乏しく核分裂像をほとんど認めず、浸潤性発育し、遠隔転移を来さないが局所再発しうる腫瘍と定義されており、臨床的に良悪性境界腫瘍に位置づけられている[1)]。発症頻度は、人口100万人あたり年間2.4人から4.3人と報告されており、全腫瘍の0.03%、軟部腫瘍の3%以下で比較的稀な腫瘍である[1) 3)]。発生部位により腹壁デスモイド（49%）、腹壁外デスモイド（43%）、腹腔内デスモイド（8%）に分類される[3)]。腹壁外デスモイドは、主に四肢や体幹に発生し、腹腔内デスモイドは、主に腸間膜や骨盤内に発生する軟部腫瘍である。

病因は解明されていないが、家族性大腸腺腫症では腸間膜デスモイドを高率に合併することが知られており、なかでもGardner症候群では、約20%に合併してみられるといわれている[4)]。そのような遺伝性疾患の他に、手術や外傷などの機械的刺激や、妊娠、高エストロゲン状態の関与が関係しているといわれている[2)]。自験例は、家族歴、外傷、高エストロゲン状態の既往はなく、卵巣癌の手術による機械的刺激が病因となった可能性は考えられたが、腫瘍は前回手術操作部位と離れたところで発生しており、手術既往が明らかな成因といえるかどうかは不明であった。

デスモイド腫瘍の画像診断に関しては、造影CTでは他の軟部腫瘍と同様の所見であり、MRIでは典型例においてT2強調画像で高信号と低信号の混在した像を示すが、デスモイド腫瘍と悪性軟部腫瘍を区別する画像上の特徴はないとされている[5)]。悪性疾患と良性疾患の鑑別に有用なFDG-PETでは、デスモイド腫瘍も集積を示すと言われている。鈴村らは、腹腔内デスモイド腫瘍に対してFDG-PETを施行した12症例を検討しており、全例において腫瘍部でのFDGの集積を認め、SUV集積max値は1.9～3.9と軽度の集積であったが、高集積をきたす症例もあり、悪性腫瘍との鑑別に参考になるが不十分であると報告している[6)]。自験例では、造影CTにて淡く均一にenhanceされる孤発性の腫瘤性病変を認め、PET-CTではSUV4.09と軽度集積を認めた。卵巣癌術後患者における孤発性骨盤内腫瘍の出現であり、腫瘍マーカー値の上昇や腹水貯留を認めないため、再発腫瘍である確証はなかったが、卵巣癌再発を否定することは出来なかった。他に転移を疑う所見を認めなかったことなどから総合的に判断したうえで、診断的治療を目的に手術方針とした。腫瘍は回腸腸間膜から発生し、上行結腸に及ぶ腫瘍であったため、右結腸、回腸全摘術を施行し、残存小腸は2m程度であった。現在、術後16ヶ月の時点で再発は認めていな

いが、卵巣癌の再発だけでなく、デスモイド腫瘍の局所再発の可能性も念頭において慎重に経過観察を継続している。

デスモイド腫瘍の治療方法は外科的切除である。estrogen receptor の発現が認められる症例に対してホルモン療法を施行し良好な結果が得られた報告や[7]、他の薬物療法として非ステロイド性抗炎症薬が有効であったという報告がある[8]。また、放射線治療が局所制御に有効であったという報告もあるが[9]、胸壁や四肢など腹部外に対して行われることが多い。以上は切除困難例には考慮されるが、悪性腫瘍との鑑別が難しいこと、周囲への浸潤傾向が強いことから、治療の第一選択肢は外科的切除である。デスモイド腫瘍は局所再発率が高率であるとの報告もあり[10]、再発を防ぐためには健常組織を含めた十分な切除が必要と考えられ、腹腔内デスモイドでは多くの症例で腸管合併切除が行われている[4]。術前にデスモイド腫瘍と断定することは困難であるが、局所再発率の高さを考慮すると、開腹所見で腫瘍の色調がデスモイド腫瘍に見られる線維化を示唆する白色の軟部腫瘍の場合などは、十分に切除範囲を確保することを考慮すべきである[11]。ただし、腸管合併切除による短腸症候群にいたる可能性もあり、切除断端が陰性であっても再発を来たす報告もあることから、切除断端の距離を確保するための多臓器合併切除に関しては否定的な意見もあるため[12][13]、個々の症例で検討が必要である。

癌の術後にデスモイド腫瘍が発生した場合は、局所再発との鑑別が非常に困難である。今回、医学中央雑誌 Web のデータベースから、「癌術後」、「デスモイド腫瘍」をキーワードとし、1987 年から 2019 年の期間内で検索（会議録を除く）を行った結果、癌術後にデスモイド腫瘍と診断された症例は 48 例であった[6][11][14]－[32]。今回、自験例を含めた 49 例に関して検討した（表 1）。男女比は 32:17、デスモイド腫瘍切除時の年齢は 44 歳から 80 歳、平均年齢は 61.8 歳であった。既往手術の癌種は、消化器癌が 43 例、肺癌と卵巣癌が 2 例ずつ、子宮頸癌と乳癌が 1 例ずつであり、婦人科癌術後の症例の報告は自験例を除き、飯村らの報告のみであった[14]。前回手術からデスモイド腫瘍発症までの期間は 6 ヶ月から 132 ヶ月で、平均 26.7 ヶ月であった。摘出腫瘤の最大径は 1cm から 11cm で、平均 6.7cm であった。発症期間、腫瘤最大径について、自験例でもほぼ同様であった。PET-CT 施行例では、21 例中 18 例で集積を認めており、再発腫瘍との鑑別は難しいと考えられた。治療は手術拒否のためタモキシフェン＋スリンタグ併用療法を行った 1 例を除き、外科的切除を選択していた。自験例のように術前診断が困難であった症例が多く、術中所見や術後病理組織検査で初めてデスモイド腫瘍と診断された症例がほとんどであった。腫瘍の発生場所に関しては、49 例中 29 例において腸間膜発生の症例であった。腸間膜以外にも、手術操作に関連する部位での発生が多く見られた。

婦人科癌術後に発生するデスモイド腫瘍は比較的稀ではあるが、腹水貯留や腫瘍マーカー値の上昇などの明らかな再発兆候がなく軟部腫瘍

表 1 癌術後デスモイド腫瘍 49 例の要約

平均年齢	61.8（44 ～ 80）歳				
男：女	32：17				
癌腫	消化器癌 43 例	肺癌 2 例	卵巣癌 2 例	子宮頸癌 1 例	乳癌 1 例
術後発症期間	平均値 26.7 ヶ月（6 ～ 132 ヶ月）				
腫瘍最大径	平均値 6.7cm（1 ～ 11cm）				
PET-CT の集積	あり 18 例		なし 3 例		
治療	切除 48 例		非切除 1 例		
発生場所	腸間膜 29 例				

病変を認めた際には、本症の可能性も考え、安易に経過観察すべきではないと考えられた。

結　語

卵巣癌術後３年目に、再発腫瘍との鑑別に苦慮し摘出術を施行後、デスモイド腫瘍と診断した１例を経験した。癌術後患者において、腹腔内に軟部腫瘍を認めた場合、デスモイド腫瘍の可能性も念頭に置いて、外科的切除を考慮することが望ましいと考えられた。

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はありません。

参考文献

1) Stout AP. Juvenile Fibromatoses. Cancer 7 1954; 953-978
2) Kulaylat MN, Karakousis CP, Keaney CM, et al. Desmoid tumour:a pleomorphic lesion. Eur J Surg Oncol 1999; 25:487-497
3) Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E, et al. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. Am J Clin Pathol 1982; 77: 665-673
4) 松下一之，坂本 薫，横山健郎ほか．日本臨床別冊腸間膜デスモイド．腹膜・後腹膜・腸間膜・大網・小網・横隔膜症候群．1996；181-183
5) Huang K, Fu H, Shi YQ, et al. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids：a 20-year experience at a single institution. J surg Onacol 2009; 100:563-569
6) 鈴村和大，近藤祐一，岡田敏弘ほか．FDG-PETで高集積を呈した腹腔内デスモイド腫瘍の1例．日臨外会誌　2014；573-578
7) 寺山裕嗣，山本康弘，松田 年ほか．ホルモン療法により延命治療を認めた腸間膜デスモイド腫瘍の1例．日臨外会誌　2000；61：3060-3065
8) 佛坂正幸，千々岩一男．デスモイド腫瘍．外科 2008；70：1191-1194
9) 浜口洋平，小尾芳郎，和田浄史ほか．LH-RH agonist，放射線療法の併用により縮小した腹腔内デスモイド腫瘍の1例．日本大腸肛門病会誌 1996；49：574-579
10) Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, et al. Intra-abdominal fibromatosis.A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical sub groups. Am J Surg Pathol 1990; 14: 335-341
11) 古川健一朗，田村孝史，稲川智ほか．横行結腸漿膜より発生したデスモイド腫瘍の1例．日臨外会誌　2014；75：2795-2800
12) Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: How important is a negative surgical margin? J Surg Oncol. 2008; 98:594-602
13) Smith AJ, Lewis JJ, Merchant NB, et al. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. Br J Surg. 2000; 87: 608-613
14) 飯村泰昭，児嶋哲文，清水鉄也ほか．腸間膜デスモイドの1例．北外誌　2002；47：44-47
15) 平野達也，青木康昭，伊藤隆康ほか．直腸癌術後に発生した腹腔内デスモイド腫瘍の1例．日消外会誌　1993；26：2692-2696
16) 高垣昌巳，安藤陽夫，清水信義．胸壁に発生したデスモイド腫瘍の1例．日胸臨　1994；53：769-773
17) 秋山洋介，山田克己，加藤友朗ほか．乳癌術後胸壁に発生したデスモイド腫瘍の一例．市立伊丹病院誌　1994；15-17
18) 安井祐司，土屋和彦，前田裕巳．異時性に胸壁デスモイドと腸間膜デスモイドが発生した1治験例．日消外会誌　2000；33：630-633
19) 小林照忠，三浦 康，木内 誠ほか．薬物療法により良好な経過をたどった腹腔内デスモイド腫瘍の1例．日消外会誌　2009；42：611-616
20) 鄭 充善，池田正孝，水島恒和ほか．直腸癌術後局所再発の診断で切除した大網原発デスモイドの1切除例．日外科系連会誌　2009；34：646-650
21) 川野陽一，鈴木英之，松本智司ほか．上行結腸癌に対する腹腔鏡補助下手術後に発症した腹腔内デスモイド腫瘍の1切除例．日消外会誌　2010；43：95-100
22) 榎木雄美子，田上展子，尾羽根範員ほか．腸間膜に発生した腹腔内デスモイド腫瘍の1例．Mod Physician　2010；43：95-100
23) 竹内大輔，小出直彦，鈴木 彰ほか．胃癌術後再発との鑑別を要した腹腔内デスモイド腫瘍の2例．日消外会誌　2013；46：369-376

24) 富田由里，野中 誠，大島 穣ほか．肺癌術後手術創に発生した胸壁デスモイド腫瘍．胸部外科 2014；67：139-141
25) 濱田聖暁，野中 隆，北島知夫ほか．上行結腸癌術後再発との鑑別に苦慮した腹腔鏡下手術後に発生したデスモイド腫瘍の1例．長崎医会誌 2014；89：354-360
26) 高橋宏幸，三上公治，池田裕一ほか．食道癌術後経過観察中に発見された小腸間膜デスモイド腫瘍の1例．福岡大医紀 2015；42：161-164
27) 大谷 聡，花山寛之，斎藤敬弘ほか．腹腔鏡下結腸切除術後癌再発との鑑別を要した腹腔内デスモイド腫瘍の1例．福島医誌 2015；65：102-106
28) 佐治雅史，山口高史，松末 亮ほか．腹腔鏡下大腸癌切除術後に生じた空腸間膜デスモイド腫瘍の1例．手術 2015；69：1839-1843
29) 久米村秀，風呂井彰，井上真岐ほか．肝切除術後に発生した腹腔内デスモイド腫瘍の1例．日臨外会誌 2016；77：135-141
30) 二渡信江，桑野紘治，大越悠史ほか．腹腔鏡下噴門側胃切除後に発生したデスモイド腫瘍の1例．日外科系連会誌 2018；43：598-603
31) 古谷裕一郎，平沼知加志，堀尾浩晃ほか．単孔式腹腔鏡下手術を施行した横行結腸癌術後発症のデスモイド腫瘍の1例．北陸外科会誌 2018；37：17-20
32) 石戸保典，根上直樹，山田正樹ほか．腹腔鏡下大腸癌術後に発生したデスモイド腫瘍の2症例．日外科系連会誌 2019；44：269-274

子宮筋腫に対してGnRHアゴニストの反復投与後に椎体骨折をおこした1例

A case of vertebral fracture after repeated administration of gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyoma

波多野 香代子[1)] Kayoko HATANO
古井 辰郎[1)] Tatsuro FURUI
川島 英理子[2)] Eriko KAWASHIMA
杉山 三知代[1)] Michiyo SUGIYAMA
小池 大我[1)] Taiga KOIKE
山本 志緒理[1)] Shiori YAMAMOTO
熊澤 愼志[3)] Shinji KUMAZAWA
森重 健一郎[1)] Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学医学部付属病院 産婦人科[1)]，朝日大学病院 婦人科[2)]，
西美濃厚生病院 整形外科[3)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital
[2)] Department of Gynecology, Asahi University Hospital
[3)] Department of Orthopedics, Nisimino Kosei Hospital

【概要】 Gonadotropin-releasing hormone（GnRH）アゴニストは、エストロゲン依存性疾患である子宮筋腫や子宮内膜症の治療に使用されるが、長期間投与する場合、骨密度低下が問題となる。今回、子宮筋腫の治療でGnRHアゴニストを反復投与後に、骨粗鬆性骨折をきたした症例を経験した。症例は50歳の女性で、子宮筋腫による過多月経とそれに伴う高度な貧血がみられた。家庭の事情により入院治療を希望されず、子宮動脈塞栓術とその前後にGnRHアゴニスト療法を計3クール行った。最終治療から14か月後、第12胸椎椎体骨折をおこしたため、入院し硬性コルセットを用いた装具療法が施行された。GnRHアゴニスト療法中は骨密度評価をしていなかったが、退院後に行った骨密度検査（dual-energy X-ray absorptiometry法；DXA法）で腰椎Young Adult Mean（YAM）値は59%と低値であったため、骨粗鬆症に対して薬物治療が継続されている。GnRHアナログ製剤を長期・反復投与した場合、続発性骨粗鬆症で骨折のリスクが高くなるため、連続投与は原則6か月までとし、再投与時は骨量に注意することが望ましい。GnRHアナログ製剤を婦人科良性疾患に使用する際に骨評価は必須ではない。しかし、骨粗鬆症リスクの高い症例や、やむを得ず長期投与を行う場合は積極的に骨密度を測定し、原疾患治療以外に副作用予防を念頭に診療していく必要があると考えられた。

Key Words **:** *Gonadotropin-releasing hormone agonist, vertebral fracture, uterine leiomyoma, add-back therapy*

連絡先：
波多野 香代子
岐阜大学医学部附属病院 産科婦人科
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1
TEL：058-230-6349 FAX：058-230-6348
E-mail：htnhtn@gifu-u.ac.jp

緒 言

Gonadotropin-releasing hormone（GnRH）アゴニストは、エストロゲン依存性疾患である子宮筋腫や子宮内膜症の治療に使われている。GnRHアゴニスト投与初期は、一過性のflare up現象でluteinizing hormone（LH）、follicle

stimulating hormone（FSH）の分泌が亢進し、血中エストロゲン値が上昇する。その後、GnRH 受容体の down regulation が起こり、下垂体のゴナドトロピン分泌は減少する。その結果、低エストロゲン状態となるため、GnRH アゴニストはエストロゲン依存性疾患の治療に用いられる。しかしながら、持続する低エストロゲン状態の結果、更年期様の諸症状の発症や骨密度の低下が問題となる。そのため、子宮筋腫や子宮内膜症などの婦人科良性疾患の治療に、GnRH アゴニストの連続投与は添付文書上 6 か月までとなっている。今回、子宮筋腫の治療で GnRH アゴニストを反復投与した後、椎体骨折をおこした症例を経験したので報告する。

症　例

50 歳女性。2 妊 2 産。身長：164cm、体重：68kg、BMI:25kg/m^2。基礎疾患として高血圧があり降圧剤を内服中。喫煙なし。飲酒なし。骨折歴なし。家族の骨折歴は不明。

5 年前に全身倦怠感などで当科初診となった。身体所見に特記すべき異常はなく、血液検査は FSH: 5.03mIU/mL、estradiol（E2）: 100pg/mL であった。経腟エコーで、子宮内腔に突出する 24mm 大の筋層内筋腫が認められた。初診から 10 か月後に MRI 検査を行い、子宮筋腫は 37mm 大と増大していた（図 1）。過多月経の訴えがあったが、Hb は 12.4g/dL と低下はなく、本人と相談の上で経過観察となった。さらに 10 か月後も過多月経の自覚が続いており、月経時の下腹部痛もみられた。子宮筋腫は 55mm 大に増大し、Hb は 6.8g/dL に低下していた。子宮筋腫に対して手術療法をすすめたところ、本人に子宮温存希望はなかったが家庭の事情で入院が困難なことを理由に、偽閉経療法を希望された。月経時の下腹部痛から臨床的子宮内膜症の併存も考えられたため、ゴセレリン酢酸塩 1.8mg を 4 週に 1 回皮下投与することになった。投与 4 回目で、ほてり・発汗などの血管運動神経症状と不正性器出血が出現したため、一旦治療終了となった。治療終了から 3 か月後の MRI 検査で子宮筋腫のサイズは 66mm 大と増大し、その翌月に過多月経の再開を認めた。再度手術療法を提案したが、希望されなかったため、十分な情報提供のもと、子宮動脈塞栓術が施行された。子宮動脈塞栓術から 1 か月後に、下腹部痛と不正性器出血を認めた。子宮筋腫による症状と考えられたため、再々度子宮摘出をすすめたが、やはり希望されなかった。話し合いの結果、再び偽閉経療法を行う方

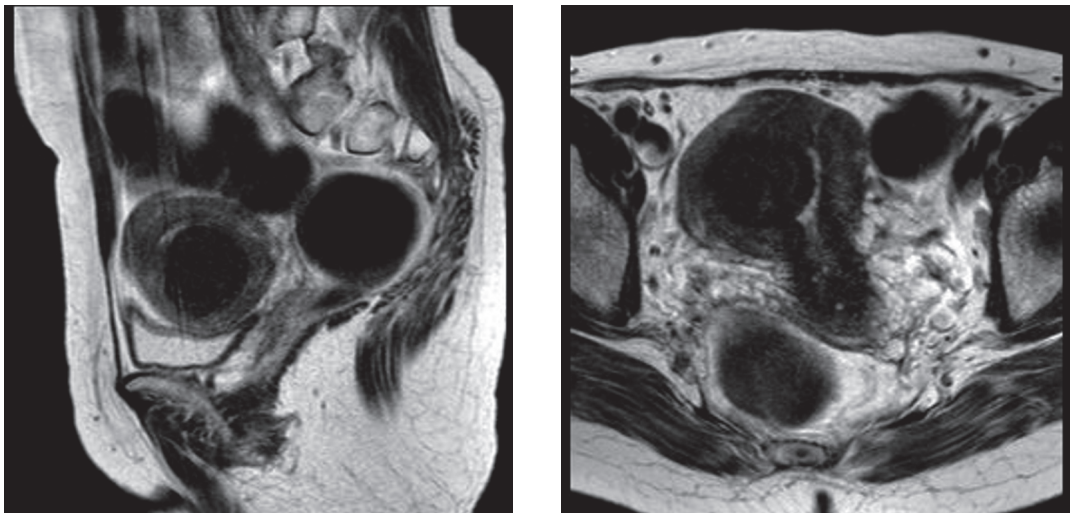


図 1　初診から 10 か月後の骨盤部 MRI T2 強調画像
子宮体部前壁に 37mm 大の筋層内筋腫を認める。

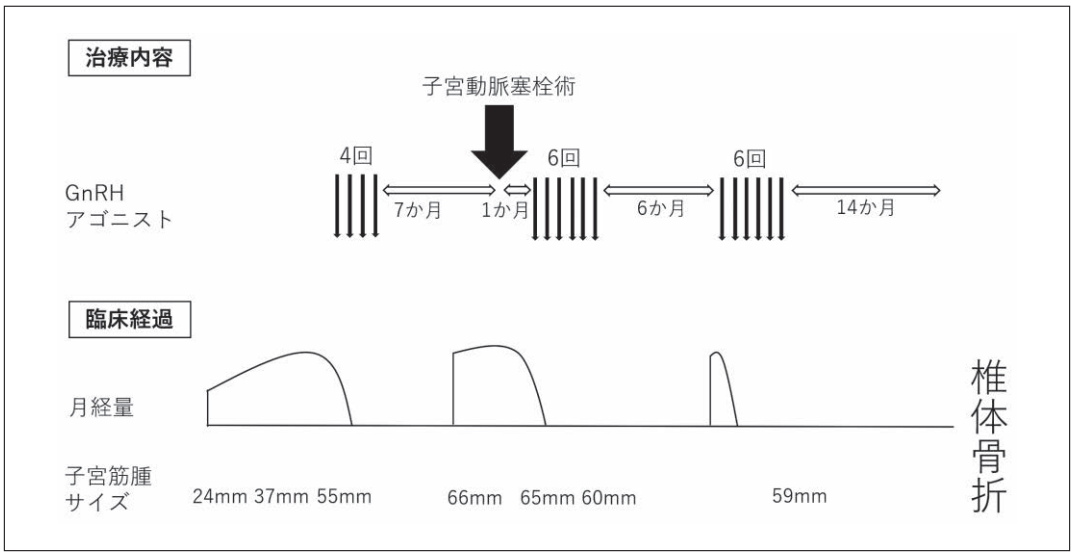


図 2 本症例の臨床経過

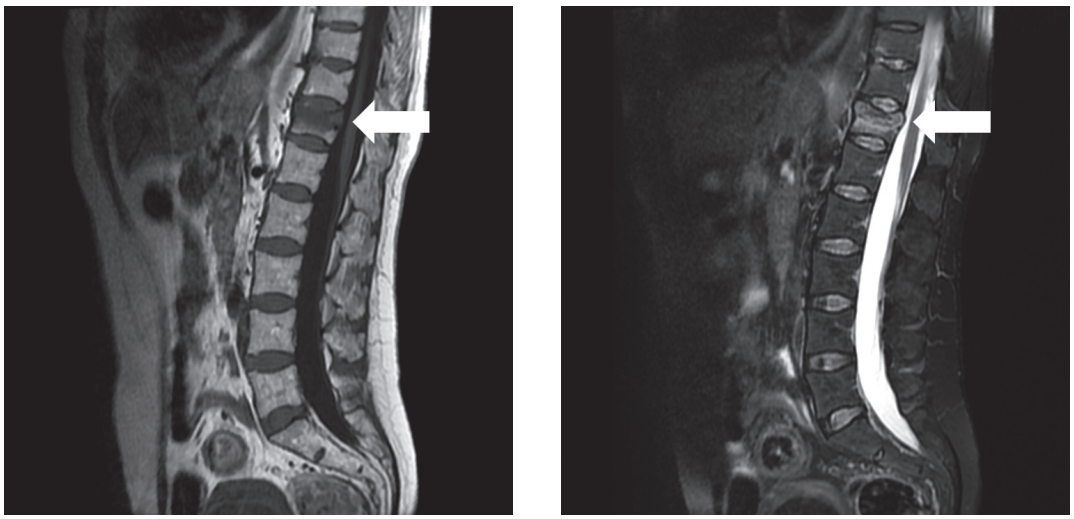


図 3 脊椎 MRI 左：T1 強調画像 右：T2 強調脂肪抑制画像
第 12 胸椎に圧潰と輝度変化を認める（白矢印）。

針となり、前回の偽閉経療法の 8 か月後からゴセレリン酢酸塩 1.8mg を再開した。6 回投与終了から半年後に、月経が再開したため、4 度目の手術療法の提案を行ったが、外来治療を強く希望された。ゴセレリン酢酸塩 1.8mg を追加で 6 回投与した後、月経は再開しなかった（図 2）。

GnRH アゴニスト最終投与から 14 か月後、自宅で転倒し、腰痛で近医整形外科を受診した。第 12 胸椎椎体骨折の診断で入院し、硬性コルセットを用いた装具療法が施行された（図 3）。約 1 か月の入院治療後に外来で行われた骨密度検査 dual-energy X-ray absorptiometry（DXA）法では第 2 ～ 4 腰椎の Bone Mineral Density（BMD）値は 0.556g/cm^2、Young Adult Mean（YAM）値は 59% と低値であった。退院後は整形外科外来に通院し、選択的エストロゲン受

容体モジュレーターと活性型ビタミン D3 製剤の内服治療、抗 RANKL 抗体皮下注射が行われている。

考　察

本症例は過多月経と高度な貧血を引き起こした子宮筋腫の治療で、GnRH アゴニストが反復投与された。子宮筋腫の根治的治療である子宮全摘術の有効性、保存的治療の限定的な効果と副作用について、十分な説明がなされてはいたが、家庭の事情で入院治療を希望されなかった。また、GnRH アゴニスト治療前の血液検査での FSH や E2 の値より、卵巣機能は良好で、GnRH アゴニスト投与期間中に閉経に至らない可能性が推測された。その結果、2 年半の間に、GnRH アゴニスト療法が計 3 クール施行された。3 クール目の GnRH アゴニスト療法後に月経は再開しなかったが、その 14 か月後に自宅で転倒し、胸椎椎体骨折をおこした。周閉経期以外に、基礎疾患、生活歴、体型に骨密度低下リスクはなかったため、GnRH アゴニストの反復投与が続発性骨粗鬆症および骨粗鬆性椎体骨折の契機となった可能性が考えられた。

椎体は、骨粗鬆症に起因する脆弱性骨折の初発部位であることが多い[1]。日本人女性の椎体骨折の有病率は、50 歳代で 2.1%、60 歳代で 9.1%、70 歳代で 20.5%、80 歳代で 54.2%との報告があり[2]、閉経期以降に増加傾向がみられる。椎体骨折の好発部位は、胸郭の直下で力学的負担の多い第 11・12 胸椎や第 1・2 腰椎などの胸腰椎移行部である[3]。主な症状は痛みで、骨折による急性疼痛と脊椎変形による慢性疼痛の大きく 2 つに分けられる。他にも、脊椎後弯変形は、姿勢の悪化、胃食道部通過障害・換気量の低下などの胸腔・腹腔臓器機能障害をおこし、高齢者の ADL 低下につながる[1]。椎体骨折治療は、原則、保存療法であるが、日常生活に支障をきたすような疼痛・進行性の下肢麻痺が出現した場合、手術治療が選択される。

本症例は椎体骨折に対し装具療法がおこなわれたが、その後の日常生活に支障をきたす症状はなかったため、手術治療は行われなかった。しかし、骨密度検査（DXA 法）では第 2 ～ 4 腰椎の YAM 値は 59% と低値であったため、骨粗鬆症に対して薬物治療が継続されている。既存椎体骨折が 1 つあると将来の椎体骨折リスクは 5 倍に高まるとの報告があり[4]、骨折歴のある骨粗鬆症患者は、継続的な骨粗鬆症治療で二次性骨折の予防が必要である。

GnRH アナログ製剤の副作用として、低エストロゲン状態の持続による骨密度低下が問題となる。その機序は、エストロゲン欠乏状態で起こる骨髄内での破骨細胞の産生増加である。増加した骨吸収に対して、骨形成も反応性に増加するが、骨吸収量は骨形成量と比べて 3 ～ 4 倍多いため、相対的に骨密度は低下すると考えられている[5]。実際、GnRH アゴニストを 6 か月間投与後、1.5 ～ 7.5%の骨密度低下が起こると報告されている[6]－[9]。ただし、GnRH アゴニスト療法終了後に骨密度が回復するかどうかは、一定した見解は得られていない。Johansen らがナファレリン 400 μ g/ 日を 6 か月間投与後、低下した骨密度は 6 か月後に治療前レベルに回復したと報告している[10]。一方で、Caird らはゴセレリン酢酸塩を投与後、6 か月から 1 年経過しても骨密度が治療前にもどらなかったと報告している[7][11]。本症例は計 3 クールの GnRH アゴニスト投与を行っていたが、1 クール目と 2 クール目の間に 8 か月間、2 クール目と 3 クール目の間に 6 か月間の休薬期間があり、3 クール目投与期間中に閉経したと考えられる。骨密度測定を行なっていなかったため、骨密度の変化は不明であるが、治療期間や閉経後に低エストロゲン状態が持続し、骨密度低下を加速させていた可能性がある。周閉経期に GnRH アナログ製剤の反復投与を行う際は、骨密度の回復が見込めない可能性を考慮して、より注意が必要であると考えられる。

GnRH アナログ製剤は、婦人科良性疾患以外に、ホルモン感受性悪性腫瘍にも使用されている。前立腺癌の androgen deprivation therapy（ADT）の場合、治療期間が数年から十数年以上の長期になり、骨折リスクが上昇することが報告されている[12]。ADT 中の骨折予防の

ため、Diamond らは、DXA 法の T score に応じた管理を提案している[13]。具体的には、T score ≦ −2.5 の骨粗鬆症患者に薬物療法の開始、T score −1.0 ～ −2.5 の骨量減少患者に、十分なカルシウム・適切なビタミン D 摂取指導と 6 ～ 12 か月毎の骨密度検査、T score ＞ −1.0 の患者は栄養指導と 2 年毎の骨密度検査を推奨している。同様に、閉経前乳癌患者も数年間の GnRH アゴニスト投与が行われるため、American Society of Clinical Oncology（ASCO）ガイドラインは運動や栄養指導、2 年毎の骨密度検査を推奨している[14]。

婦人科良性疾患に対する GnRH アナログ製剤投与期間は、添付文書上は原則 6 か月間[15]と比較的短期間であるため、骨密度検査を行うべき時期の設定が困難である。本症例のような周閉経期や反復投与の場合以外に、骨粗鬆症の家族歴、やせ、喫煙・飲酒習慣、グルココルチコイド服用歴などの骨粗鬆症リスクの高い症例では、治療開始前に骨密度評価を行う必要性は高いと考えられる。また、治療終了後は、低エストロゲン状態による骨密度低下を考慮して診療する必要がある。本症例の場合、周閉経期以外の骨粗鬆症リスクはなかったため、初回の GnRH アゴニスト療法前に骨密度測定を行う必要はなかったと考える。しかし、前述のとおり GnRH アゴニスト投与後の骨密度回復期間は 6 か月～ 1 年以上と幅があるため、2 クール目、3 クール目の GnRH アゴニスト療法前には骨密度測定が必要であったと考えられた。骨密度評価の必要性を検討するスクリーニング手段として、WHO の骨折リスク評価ツール Fracture Risk Assessment Tool（FRAX®）[16]の使用も有用と考えられる。

GnRH アナログ製剤投与時の骨密度低下を防ぐ方法に、アドバック療法が挙げられる。アドバック療法は GnRH アナログ製剤投与と同時に、ホルモン補充を行う治療法である。これにより、血中エストラジオール低値でおこる骨密度低下を防ぐことができると考えられている。

Barbieri は、アドバック療法の治療効果を最大化できる血中エストラジオール値の範囲を therapeutic window としている。血中エストラジオール値が 20pg/mL より低い場合に骨密度が著明に低下するため、子宮内膜症の場合、病巣を縮小させたまま骨密度を維持する血中エストラジオール値の therapeutic window を 30 ～ 50pg/mL としている[17]。子宮筋腫も子宮内膜症と同様な考え方ができると思われるが、therapeutic window の具体的な範囲は明示されていない。また、therapeutic window の幅には個人差があるとも考えられていることから、アドバック療法は定期的な子宮筋腫径評価や骨密度測定を含めた総合的判断で、個別に治療効果を検証する必要があると考えられた（図 4）。Hornstein らは、リュープロレリン酢酸塩を 52 週間投与した症例に酢酸ノルエチンドロン単独、または酢酸ノルエチンドロンに結合型エストロゲンを併用投与した場合に、治療後 2 年経過しても骨密度が治療前を上回っていたと、アドバック療法の有用性を報告している[8]。合阪らは子宮内膜症患者への GnRH アゴニスト投与およびアドバック療法が骨密度低下に与える影響を調査している。GnRH アゴニスト単独治療群で、閉経後骨密度の YAM 値が 80％以下の症例は 35.7％であった。一方で、アドバック療法（エストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤を併用投与）やビスホスホネート製剤を併用投与し、骨密度低下に予防的処置がとられた群で閉経後骨密度の YAM 値が 80％以下の症例は 5.9％と有意に減少していた[18]。従って、GnRH アナログ製剤の短期間投与でもアドバック療法やビスホスホネート製剤を併用し、長期予後を考える必要があることが示唆された。GnRH アナログ製剤使用時は高回転型の骨密度低下をきたすため、その他の骨吸収抑制薬の使用も有効と思われる。

経口エストリオール製剤は骨粗鬆症に適応があり、アドバック療法に使用できると考えられる。エストリオールは生物学的活性がエストラジオールの 1/10 ～ 1/100[19]と低く、乳腺や子宮内膜に対する影響が少ないことが知られている。Minaguchi らは、閉経後女性に経口エストリオール製剤 2mg/ 日と乳酸カルシウム製

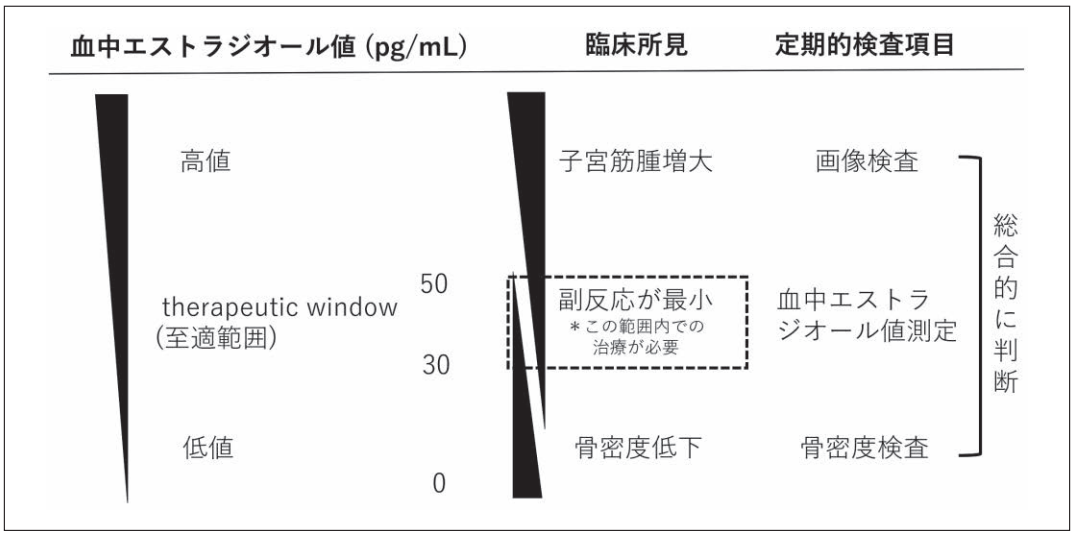


図 4 therapeutic window に基づいたアドバック療法

剤 0.8g/ 日を 50 週投与したところ、腰椎の骨密度は 1.79% 上昇し、更年期症状が軽減したという前向き研究結果を発表している[20]。また、Nakayama らは、リュープロレリン酢酸塩投与中の子宮筋腫患者に、経口エストリオール製剤を投与したアドバック療法群は、縮小した筋腫の再増大はなく、骨密度も低下しなかったと報告している[9]。以上より、経口エストリオール製剤によるアドバック療法の有効性が示唆されるものの、長期使用では子宮内膜増殖性疾患の発症リスクを無視することができない[21]。ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版でも、経口エストリオール製剤の使用時は子宮内膜肥厚や性器出血に注意し、さらに長期投与する場合、原則的に黄体ホルモンの併用を考慮する[22] とされており、エストリオール製剤の長期単独投与は十分な注意が必要である。

GnRH アナログ製剤には GnRH アゴニスト以外に GnRH アンタゴニストがあり、下垂体前葉の GnRH 受容体に拮抗的に作用する。拮抗的作用でもゴナドトロピン分泌が減少し、低エストロゲン状態となる結果は GnRH アゴニストと類似するが、flare up 現象がおこらないことが特徴で、投与初期の不正性器出血がおきにくいと考えられている。近年、GnRH アンタゴニストの経口製剤として、レルゴリクスの使用が開始されている。2020 年 8 月、米国食品医薬品局は、レルゴリクス配合剤（レルゴリクス 40mg・エストラジオール 1.0mg・酢酸ノルエチンドロン 0.5mg）を子宮筋腫に伴う過多月経を適応症とする新薬承認申請を受理した[23]。本邦でも使用が可能となれば、骨密度を低下させることなく GnRH アンタゴニストの長期投与が可能となるため、治療の幅が広がると考えられ、今後の使用が期待される。

結　語

婦人科良性疾患に対する GnRH アナログ製剤の連続投与は原則 6 か月以内であり、長期・反復投与した場合、続発性骨粗鬆症や骨粗鬆症性骨折のリスクが高くなる。骨粗鬆症リスクの高い症例や、GnRH アナログ製剤を長期・反復投与行う場合には骨評価を積極的に行い、骨密度低下の予防を念頭に診療していく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) 柏井将文．脊柱変形 骨粗鬆性椎体骨折の予防と治療．Pharma Medica 2019；37(1)：37-40
2) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, et al. Cumulative incidence and changes in the prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese community: a 10-year follow-up of the Miyama cohort. Arch Osteoporos 2006; 1(1-2): 43-49
3) 伊東 学．椎体圧迫骨折のバイオメカニクス．脊椎脊髄 2003；16(9)：927-932
4) Lomesan R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285(3): 320-323
5) 中村利孝．骨粗鬆治療薬としてのSERM(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)．THE BONE 2002-3; 16(2): 67-71
6) Nencioni T, Penotti M, Barbieri-Carones M, et al. Gonadotropin releasing hormone agonist therapy and its effect on bone mass. Gynecol Endocrinol 1991; 5(1): 49-56
7) Caird LE, West CP, Lumsden MA, et al. Medroxyprogesterone acetate with ZoladexTM for long-term treatment of fibroids: effects on bone density and patient acceptability. Human Reproduction 1997; 12(3): 436-440
8) Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, et al. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Obstet Gynecol 1998; 91: 16-24
9) Nakayama H, Yano T, Sagara Y, et al. Estriol add-back therapy in the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyoma. Gynecol Endocrinol 1999; 13(6): 382-389
10) Johansen JS, Riis BJ, Hassager C, et al. The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (Nafarelin) on bone metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67(4): 701-706
11) Uemura T, Shirasu K, Katagiri N, et al. Low dose GnRH agonist therapy for the management of endometriosis. J Obstet Gynaecol 1999; 5: 295-301
12) 川村幸次，今本 敬，市川智彦．前立腺癌治療(アンドロゲン抑制療法: androgen deprivation therapy)と骨粗鬆症．THE BONE 2015；28(4)：463-467
13) Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al: Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen deprivation therapy; recommendations for diagnosis and therapies. Cancer 2004; 100: 892-899
14) Runowicz CD, Leach CR, Lynn Henry N, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol 2016; 34: 611-635
15) キッセイ薬品工業．“GnRHアゴニスト ゾラデックス®デポ1.8 ㎎”2017年1月改定(第13版).https://di.kissei.co.jp/dst01/pdf/di_zd15.pdf(参照2020-10-12).
16) National Osteoporosis Society. “FRAX骨折リスク評価ツール”．https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=jp(参照2020-10-12).
17) Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 740-745
18) 合阪幸三，生月弓子，宮本雄一郎，他．子宮内膜症に対するGn-RHアゴニスト療法は短期間であっても将来の骨量減少の要因となりうる．Osteoporosis Japan 2010；18(3)：469-470
19) 岡崎竜吾．第3章ホルモン製剤 1エストロゲン製剤．百枝幹雄編 基礎からわかる女性内分泌．診断と治療社，2016；98-100
20) Minaguchi H, Uemura T, Shirasu K, et al. Effect of estriol on bone loss in postmenopausal Japanese woman: a multicenter prospective open study. J Obstet Gynaecol 1996; 22(3): 259-265
21) Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. The Lancet 1999; 353: 1824-1828
22) CQ301子宮を有する女性に対して経口エストリオール製剤の単独使用は可能か?．日本産科婦人科学会・日本女性医学学会 ホルモン補充療法ガイドライン 2017年度版．2017；131-132
23) 大日本住友製薬株式会社.“レルゴリクス配合剤の子宮筋腫を適応症としたFDAへの新薬承認申請の受理について”．大日本住友製薬株式会社News Release. https://www.ds-pharma.co.jp/ir/newe/pdf/ne20200818.pdf(参照2020-9-23).

当院で経験したRetained products of conceptionの臨床的検討

Clinical study of retained products of conception
Running title: RPOCの臨床的検討

溝上和加 Waka MIZOKAMI
野田佳照 Yoshiteru NODA
山田芙由美 Fuyumi YAMADA
宮村浩徳 Hironori MIYAMURA
西澤春紀 Haruki NISHIZAWA
関谷隆夫 Takao SEKIYA
藤井多久磨 Takuma FUJII

藤田医科大学医学部 産婦人科学講座
Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University School of Medicine

【概要】［目的］Retained products of conception（RPOC）とは、妊娠終了後に妊娠に関連する組織が子宮内に残存した状態で、産褥晩期出血の一因となるが、本邦では診断基準や管理方法が確立されていないのが現状である。そこで、本疾患の病態解明と管理指針の確立をめざして、当施設で経験したRPOCとその対応の現状について臨床的検討を行った。［方法］院内倫理審査委員会の承認の下、2012年から2019年の8年間に当院で経験したRPOCの臨床所見と治療について、診療録を用いて後方視的に検討を行った。［成績］対象期間中のRPOCは20例で、平均年齢は34歳（27-40）、先行妊娠の転帰は、流産（人工妊娠中絶含む）が7例、分娩が13例（正期産12例、早産1例）で、分娩様式は、経腟分娩10例、帝王切開分娩3例であった。治療法は、子宮収縮剤投与による保存的治療が4例で、これら全てが自然退縮し、外科的治療を行ったのは16例（子宮内容除去術5例、子宮鏡下経頸管的切除術10例、腹式単純子宮全摘出術1例）であった。超音波ドプラ検査で豊富な腫瘤内血流を認めたのは20例中18例で、このうち15例に外科的治療を行なった。大量出血により緊急対応を必要とした4例中3例に子宮動脈塞栓術（UAE）を実施したが、これら4例の腫瘤最大径は、それ以外の16例に比して有意に大きかった（62.5mm vs 27.2mm）（$p<0.05$）。［結論］RPOCの病態は多彩であり、保存的治療も選択肢となり得るが、腫瘤の大きさと経腟超音波ドプラ検査による腫瘤内血流所見が外科的治療を考慮するポイントとなる。

Key Words **:** *Intratumoral blood flow, Postpartum bleeding, Retained products of conception, Ultrasound, Uterine artery embolization*

緒　言

Retained products of conception（RPOC）とは、妊娠終了後に胎児および胎児付属物の一部が娩出されずに残留した状態で[1]、正期産による分娩の約1%に発生し、流早産ではさらに高率となる[2)－4)]。本疾患が発生すると、産褥期の出血をはじめ子宮内感染や下腹部痛をきたし、経過観察中や外科的治療の際には大量性器出血を引き起こす可能性があり、さらに、残存した状態で次回の妊娠をすれば高率に流産に

連絡先：
溝上　和加
藤田医科大学医学部　産婦人科学講座
〒470-1192　愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98
TEL：0562-93-2111　FAX：0562-95-1821
E-mail：wakat@fujita-hu.ac.jp

至ることも指摘されている[5]。近年では、こうしたリスクを回避する為の診断法としての超音波検査や、出血対策としての子宮動脈塞栓術（UAE）も普及しているが、未だ本疾患の診断基準や管理方法が確立されていないのが現状である。

そこで、今回は当施設で経験したRPOCとその対応の現状について臨床的検討を行った。

研究方法

2012年から2019年の8年間に、当施設の産科外来または病棟でRPOCと診断して治療を実施した症例を対象とした。なお、分娩直後から24時間以内に診断された胎盤遺残や、癒着胎盤に対して経過観察を行なった明らかな胎盤遺残例は対象から除外した。

RPOCの診断は、産褥1ヶ月健診時と産褥晩期出血や悪露の異常を認めて受診、又は救急搬送された際に、経腟超音波検査のB modeで経腟探触子を左右に走査して子宮全体の縦断面像を描写し、子宮腔内または子宮腔内から子宮筋層にかけて直径10mm以上の高輝度な腫瘤像が検出された場合とした。RPOCの評価は、腟鏡診・双合診・経腟超音波検査・血液一般検査・血清hCG測定を用いて行った。このうち、血流像は超音波経腟走査法によるColor Doppler modeで、超音波ドプラの繰り返し周波数を折り返し現象が発生しない程度に低下させ、さらにドプラゲインをアーチファクトが出現しない程度に上昇させた状態で、腫瘤像に一致して明らかな血流を認めるものを血流像ありとした。（図1a，b）

年齢、妊娠出産歴、産科既往歴、妊娠方法、分娩方法（自然流産：SA、人工妊娠中絶：AA、経腟分娩：VD、帝王切開：CS）、分娩時出血量、症状、血清hCG値、経腟超音波検査による腫瘤最大径、腫瘤内血流の有無、輸血の有無、治療方法、診断から治癒までに要した日数、病理組織検査等の臨床所見を抽出して後方視的に検討を行った。経腟超音波検査で子宮内遺残物がなく子宮内腔が線状になっていることを確認し、その後の外来フォローで正常子宮内膜の増生を認めた状態を治癒とした。さらに、輸血の有無や外科的治療の有無と腫瘤径との関連について比較検討を行った。

臨床データは中央値で記載し、統計計算はMann-WhitneyのU検定を用いて行い、$P<0.05$を有意差ありとし、さらに相関関係についてはSpearmanの順位相関係数にて検討した。

なお、本研究は院内倫理審査委員会の承認（HM17-187）の下で行った。

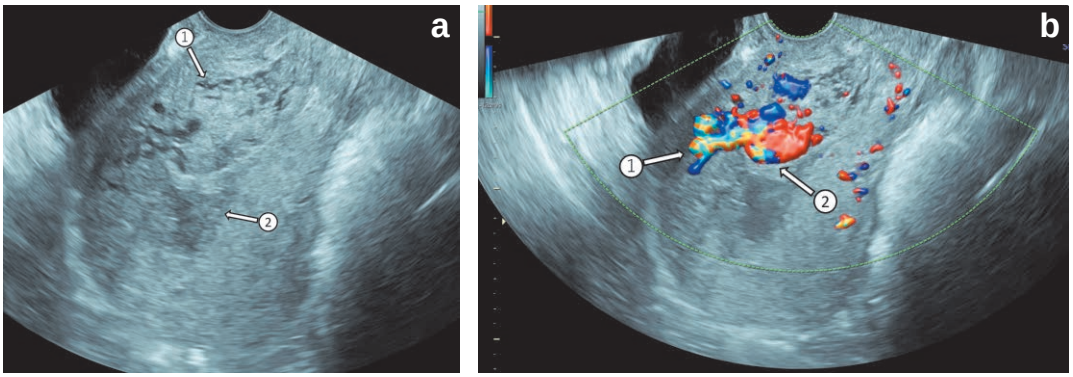


図1　RPOCの経腟超音波画像

a）経腟超音波Bmode像：子宮体部下部の子宮腔内から前壁筋層にかけて、全体が中～高輝度で部分的に低輝度な領域が混在した腫瘤像（矢印①）と、子宮体部上部の子宮腔内に血腫像と推測された、やや低～中輝度の領域（矢印②）を認めた。

b）経腟超音波Color Doppler mode像：子宮体部下部の子宮腔内から前壁筋層にかけての腫瘤像に一致して、子宮筋層（矢印①）より腫瘤内に流入する活発な血流像（矢印②）を認めた。

研究成績

当科において経験した当該期間中の RPOC は 20 症例で、このうち 9 例は当施設内での分娩取り扱い例で、他の 11 例は産褥晩期出血による他施設からの紹介または救急搬送例であった（表 1，2）。

臨床所見は、年齢は 34 歳（27-40）、分娩から診断までの期間は 26 日（3-49）、子宮内容除去術の既往は 6 例（30%）、生殖補助医療による妊娠は 5 例（25%）であった。妊娠の転帰は、正期産 12 例、早産 1 例、流産（人工妊娠中絶を含む）7 例で、分娩方法は、経腟分娩 10 例、帝王切開術 3 例、子宮内容除去術 7 例であった。分娩時出血量の中央値は 1180g（555g ～ 4900g）で、経腟分娩となった 8 例の分娩時出血量は全てが 500g を超えており、また、帝王切開分娩の 3 例中、2 例は 1000g を超える分娩時大量出血を認めた。診断時の症状は、無症状が 6 例、下腹部痛が 1 例（性器出血と重複あり）、性器出血が 14 例で、出血量の内訳は、少量（パットに付着程度）が 7 例、中等量（月経と同程度またはやや多い）が 3 例、多量（輸液または輸血を要する程度）が 4 例であった。診断時に血清 hCG 値を測定した 18 例の中央値は、8.9mIU/ml（検出限界以下～ 3804mIU/ml）で、経腟超音波断層検査による腫瘤最大径の中央値は 30mm（10 ～ 70mm）であり、両者に正の相関を認めた（r=0.519、p=0.027）（図 2）。

表 1 RPOC の臨床所見

症例	年齢	経妊／経産	子宮手術歴 ※1	妊娠方法 ※2	分娩方法（週数）※3	分娩時出血量（g）	他院からの紹介	診断時症状	血清 hCG 値（mIU/ml）※4
①	27	5/1	D&C	自然	VD（38）	1760	なし	少量出血	4.0
②	29	2/1	なし	自然	SA（17）	少量	なし	少量出血	2.0 >
③	29	1/1	なし	自然	VD（39）	555	なし	なし	3.3
④	30	2/1	なし	自然	VD（20）	不明	あり	少量出血，腹痛	2964
⑤	30	4/3	D&C	自然	AA（9）	不明	あり	少量出血	2.0 >
⑥	31	2/2	CS	自然	SA（16）	538	あり	少量出血	7.1
⑦	31	2/1	なし	自然	VD（39）	1950	なし	多量出血	54.5
⑧	31	2/1	なし	自然	VD（23）	1180	なし	なし	10.6
⑨	33	2/1	なし	自然	VD（39）	1050	なし	なし	3804
⑩	34	5/2	D&C	自然	AA（10）	少量	なし	少量出血	7.2
⑪	36	1/0	なし	自然	CS（37）	558	あり	なし	20
⑫	36	1/0	なし	ART	VD（41）	4900	あり	多量出血	145.8
⑬	36	4/0	D&C	ART	AA（17）	1770	なし	なし→D&C 中に大量出血	—
⑭	37	2/1	なし	自然	VD（18）	不明	あり	中等量出血	6.0
⑮	38	9/4	D&C	自然	AA（7）	不明	あり	中等量出血	—
⑯	40	2/1	CS, LM, TCR	ART	CS（37）	1330	なし	多量出血	185
⑰	40	5/3	D&C	自然	VD（38）	不明	あり	なし	2.0 >
⑱	40	2/1	なし	AIH	CS（38）	1090	なし	中等量出血	105.8
⑲	40	2/2	なし	ART	VD（40）	836	あり	多量出血	27.1
⑳	40	3/2	なし	ART	VD（38）	2250	なし	少量出血	2.9

※ 1）D&C：子宮内容除去術（人工妊娠中絶術を含む）、LM：腹腔鏡下子宮筋腫核出術、TCR：子宮鏡下経頸管的切除術
※ 2）ART：生殖補助医療技術による妊娠、AIH：配偶者間人工受精
※ 3）VD：経腟分娩、SA：流産、AA：人工妊娠中絶、CS：帝王切開術
※ 4）血清 hCG 値は RPOC 診断時の測定値

表 2 RPOC の臨床所見と治療

症例	腫瘤最大径（mm）	血流 ※5	輸血	治療方法 ※6	診断から治癒までに要した日数（日）	病理組織検査
①	33	+	−	UAE → TCR	38	絨毛組織
②	30	+	−	D&C	59	変性絨毛組織
③	22	+	−	TCR	42	変性絨毛膜組織
④	27	+	−	UAE → TCR	73	壊死を伴う絨毛組織
⑤	24	+	−	UAE → TCR	21	変性脱落膜組織
⑥	30	+	−	D&C	49	変性絨毛膜
⑦	67	+	+	MTX → TCR	88	変性絨毛組織
⑧	23	+	−	待機療法 → 自然消失	99	—
⑨	30	−	−	待機療法 → 自然消失	7	—
⑩	18	+	−	待機療法 → 自然消失	116	—
⑪	33	+	−	D&C	64	壊死を伴う絨毛組織
⑫	49	+	+	UAE → D&C	20	胎盤組織
⑬	64	+	+	UAE→TCR	26	変性絨毛組織
⑭	21	−	−	D&C	46	内膜組織のみ
⑮	10	+	−	待機療法 → 自然消失	54	—
⑯	70	+	+	D&C → UAE → ATH	27	胎盤組織（一部子宮筋層と癒着）
⑰	18	+	−	UAE →TCR	61	変性胎盤組織
⑱	56	+	−	UAE → TCR	29	変性胎盤組織
⑲	31	+	−	TCR	16	変性胎盤組織
⑳	30	+	−	TCR	25	変性胎盤組織

※5）経腟超音波ドプラ検査による腫瘤内血流の有無
※6）D&C：子宮内容除去術、TCR：子宮鏡下経頸管的切除術、UAE：子宮動脈塞栓術、MTX：メソトレキサート、ATH：腹式単純子宮全摘出術

また、超音波経腟カラードプラ検査で、20 例中 18 例で腫瘤内に豊富な血流を認めた。

治療法は、子宮内容除去術（D&C）5 例、子宮鏡下経頸管的切除術（TCR）10 例、腹式単純子宮全摘出術（ATH）1 例、子宮収縮剤投与による保存的治療 4 例で、全体の 8 例に子宮動脈塞栓術（UAE）を併行した。

予後は、20 例中 19 例は遺残なく治癒したが、多量出血により緊急対応を要した 4 例のうち 1 例は UAE を併行した後に腹式単純子宮全摘出術となった。診断から治癒までに要した日数の中央値は 44 日（7–116 日）で、術後に病理組織検査を行った 16 例のうち 14 例では絨毛成分が検出されたが、その他の 2 例では脱落膜成分のみであった。

多量出血により輸血を実施した群と、その他の群について比較検討を行うと、腫瘤最大径は多量出血した 4 例で 62.5mm、それ以外の 16 例の 27.2mm 比して有意に大きかった（$p<0.05$）（図 3）。また、保存的治療のみで消失した 4 例の 20.2mm と外科的治療介入を行った 16 例の 37.8mm を比較すると、腫瘤最大径に有意な差はなかったが（$p>0.05$）（図 4）、自然退縮群の方が中央値で小さい値を示した。なお、自然退縮した症例の 4 例中 1 例は、腫瘤内血流が検出されなかった。

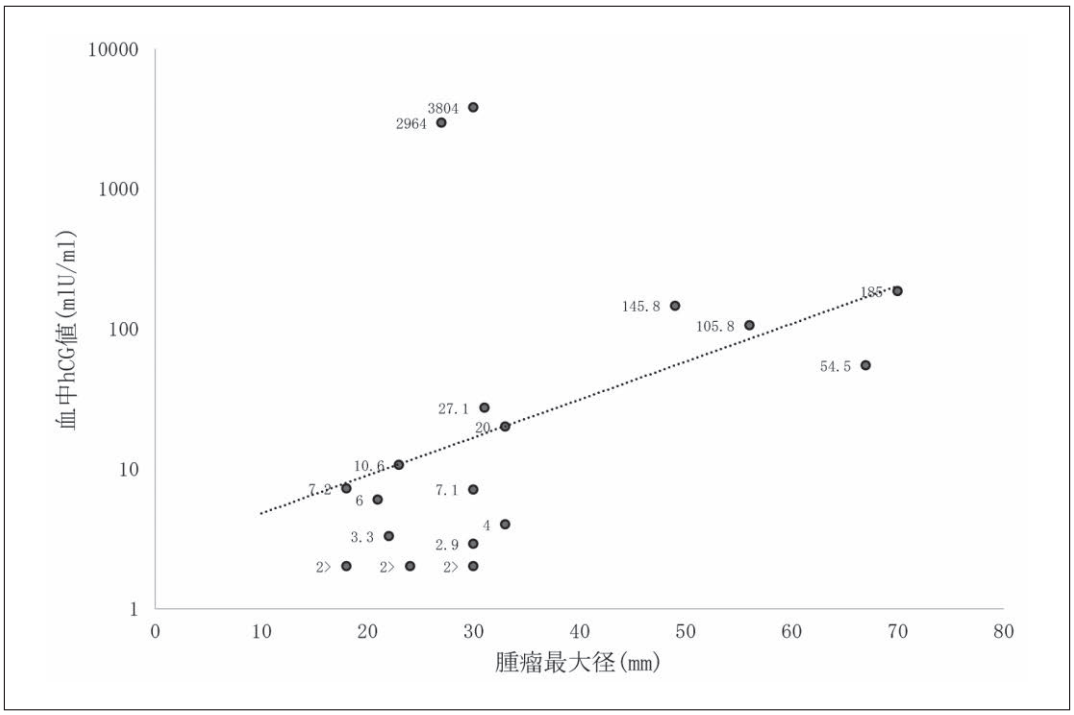


図2 腫瘤最大径と血清 hCG 値

RPOC 診断時に測定した血清 hCG 値と腫瘤最大径の間に正の相関を認めた。(r=0.519, p=0.027)

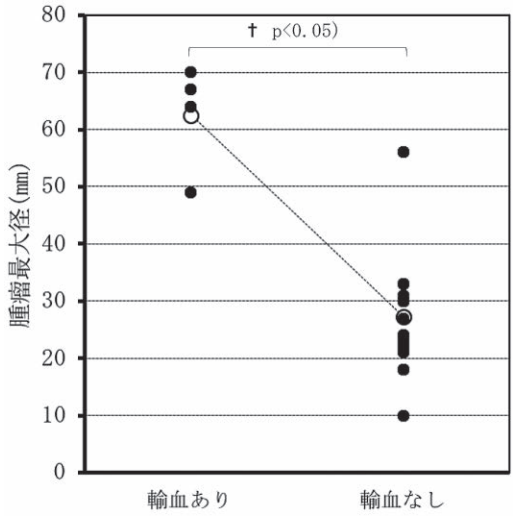


図3 輸血あり群と輸血なし群の腫瘤最大径

多量出血により輸血を実施した群(n=4)の62.5mmと輸血なし群(n=16)の27.2mmとを比較すると、輸血あり群の腫瘤最大径は輸血なし群と比較して有意に大きかった(† p<0.05)。

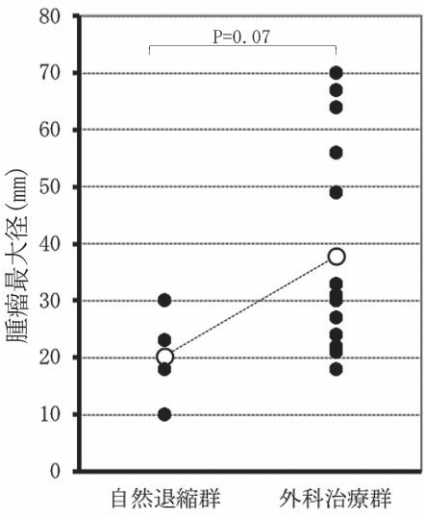


図4 自然退縮群と外科治療群の腫瘤最大径

保存的治療のみで自然退縮した群(n=4)の20.2mmと外科的治療介入を行った群(n=16)の37.8mmを比較すると、腫瘤最大径に有意な差はなかったが(p>0.05)、自然退縮群の方が中央値で小さい値を示した。

考　察

RPOC の頻度は、正期産分娩の約 1％とされ、流早産ではさらに高率となることが示されている[2)－4)]。今回の我々の検討では、紹介例を含めて 8 年間で 20 例と、推定される取り扱い分娩数に対する頻度が低かったが、対象症例のうち自施設例では、明らかに本症として抽出された例に限定されており、血流が乏しく保存的治療や 1 期的な掻爬術によって治癒した症例が含まれておらず、さらに紹介例も当該施設で対応困難と判断された例に限定されていた為と考えられる。

次に、妊娠終了時期と RPOC の発生については、施設ごとの診断基準にもよるが、前方視的な検討により、妊娠終了時期が第 1 三半期で 17%、第 2 三半期で 40%、第 3 三半期で 2.7% とする報告がある[6)]。今回の検討でも全体の 40％が流早産例で、こうした妊娠終了時には子宮内遺残の有無に留意する必要がある。

一方、分娩時出血量は、分娩方法に関わらず全例が 500g を超える大量出血をきたしており、卵膜遺残がその原因となっているか、大量出血に対して投与された子宮収縮剤投与により、遺残した卵膜の存在がマスクされた可能性がある。さらに対象の 25% が ART 妊娠であり、こうした例では癒着胎盤との関連が指摘されていることからも、RPOC およびそれによる出血量増加の一因と考えられる[7)]。Esh-Broder らは、自然妊娠と IVF 妊娠とを比較すると、明らかに癒着胎盤が増加すると述べている。（1.2/1000 例 vs 16/1000 例；P<0.0001）[8)]。

RPOC の診断については、まず診断時の症状としての出血に着目すると、全くない例から多量出血例まで様々であり、これは初期診断自体が超音波画像により診断されたことと、子宮内における遺残物の状態に起因すると考えられる。さらに出血の出現時期にも幅があり、特に多量出血例については、診断時に全く出血がなかったものの、子宮内容除去術の際に出血量が増加して緊急対応が必要となった症例も含まれている。また、血清 hCG 値は絨毛の活性を反映することから、RPOC の重症度を予測する指標や絨毛性疾患との鑑別指標となり得ると推測され、今回の RPOC を対象とした相関分析でもその可能性が窺われる。しかしながら、対象症例数が少ない上、測定値のばらつきが大きく、さらに血清 hCG 値が 100mIU 以上を呈した 4 例でも、超音波検査で血流像は認めたものの診断時の出血量や腫瘤最大径は様々で、輸血を要した例も 1 例のみであり、治療法の選択や予後予測に有用とは言えない。実際に、血清 hCG 値や白血球数は正常産褥期でも高値を示す為、その意義は低いことが示されている[9)]。

次に、画像診断としての超音波検査は RPOC の診断方法として有用で、Bmode による断層法では子宮内容の混合型肥厚像が特徴的である。このうち子宮内容の肥厚所見の cut off line については、10mm とした場合に 80％の感度で検出可能とされており、今回の検討でも全例が 10mm 以上であった。しかしながら、これより薄くても RPOC が存在する可能性があり、実際に特異度は 20% に留まることが示されていることから、これが Bmode による診断の限界と言える[10)－14)]。一方、Doppler mode では RPOC 内部の血流像の検出が可能で、単なる凝血塊との鑑別に有用であるとともに、血流速度やその変化によって遺残組織の組織形態や出血リスクを評価できる可能性もあり、今回の検討でも血流像の検出率は 90% であった。ただし、広義の RPOC の定義は、分娩時の異常に直接起因しない妊娠関連の子宮内遺残物とされ、血流の存在は遺残物と子宮との組織構造によって規定される為、その有無は直接的な診断には関わらない。したがって、Doppler mode による血流の検出を行っても、診断精度自体は 100％とはならない。ただし、血流の多寡による RPOC の形態的分類が示されており、本症の病理組織像と画像の関連を理解する上で有用である[9)]。特に、本分類のうち子宮筋層から RPOC 内部への血流が活発な Type3 に分類される症例では、最高血流速度が 100cm/sec を超える例もあるとされており、こうした症例においては大量出血をきたす可能性が高いと推測される。

RPOC の治療法には、待機的治療と侵襲的治療がある。前者には、経過観察のみや子宮収縮剤の内服加療、後者には、D&C、TCR、UAE、ATH が挙げられ、これらを単独または併行することになる . このうち待機的治療は、侵襲性が低く医療資源も抑制できるが、問題点として、経過観察中の大量出血や、RPOC 長期残存による次回妊娠への影響が危惧される。一方、侵襲的治療のうち D&C や TCR では、早期介入による確実な治癒が望めるが、操作に伴う出血や臓器損傷のリスクがある [5) 15)]。実際に、当施設においても , 外来における D&C 施行中の大量出血により、輸血後に緊急 UAE を実施した後に TCR を行った症例を経験したことから、術前の超音波検査で局所血流が著しい例では、あらかじめ UAE を行って血流を減少させた後に TCR や D&C を行う侵襲的治療が、全体の 35％で選択されている。文献的にも UAE の奏功率は 95% とされ , その後の処置をより安全に行うことができ、副作用も少ないという報告がある [16) － 18)]。しかし、放射線被曝はもとより、血流障害に伴う卵巣および子宮機能障害のリスクも危惧されるとする報告もあり、本法を実施する際には慎重な症例の選択と十分なインフォームドコンセントが必要である [19)]。したがって、治療法を選択する際には、こうした利点とリスクを考慮する必要がある。

いずれにしても、既に中等量以上の出血があるか、超音波検査で活発な血流像を認める場合には、全身状態と妊娠歴を考慮して侵襲的治療を選択するが、そうでない場合には待機的治療を目指すことになる。前述の通り、血清 hCG 値には幅があることから、治療法の選択には超音波検査による腫瘤径が活用できる可能性がある。Kamaya らは、RPOC の管理方法を臨床所見と超音波画像から予測する検討を行い、血中ヘモグロビン値の低下、腫瘤最大径、血流スコアが侵襲的治療の必要性に関する有意な予測因子であり、さらに保存的治療を行った群の腫瘤径は平均 19.1 ± 7.3mm と小型であったことを報告した [20)]。Akiba らも、流産後の RPOC 症例において、腫瘤径が 30mm 以上で重症産褥晩期出血のリスクが高まることを示している [21)]。今回の検討でも、多量出血した 4 例の腫瘤最大径は有意に大きく、かつ全例が経腟超音波ドプラ検査で豊富な腫瘤内血流を認めており、逆に自然退縮した 3 例では、外科的治療群と最大腫瘤径に有意な差は認めなかったものの、いずれも 30mm 以下であった。したがって、残存腫瘤径と腫瘤内血流の有無は出血リスクの推測に有用であり、前者が 30mm 未満で経過観察を考慮する指標となり得ると考えられる。

診断後の経過観察については、RPOC が残存したままの次回妊娠は流産のリスクが高く [5)]、経過観察期間中は避妊を指示する必要がある。実際に待機療法における超音波検査による血流像の消失には 3 ヶ月、腫瘤の消失には 5 ヶ月かかるとされ [5) 15) 22) 23)]、待機療法を 6 ヶ月行っても腫瘤が残存している症例については、外科的治療を考慮するという報告がある。さらに Munros らは、子宮鏡で診断した 40 例の RPOC を対象として検討したところ、5 例が経過観察中に出血して侵襲的治療が必要となったが、結果的には 11 例が自然排出しており、手術の合併症を減少させる為には、少なくとも診断後 4 週間の待機期間が必要と指摘している [24)]。今回の検討でも、自然消失に至った 4 例の経過観察期間は 7 ～ 116 日であり、いたずらに早期介入する必要はないが、いずれも腫瘤径が 30mm 以下で出血も中等量以下の軽症例であり、多量出血のリスクがある腫瘤径が大きく血流像も活発な例では、経過観察中に問題が発生する可能性がある。したがって、出血のエピソードに加えて遺残物の量と血流像の状態により個々の症例のリスクを評価した上で、少なくとも 4 週間の経過観察期間を設定することが望ましい。

今回の検討の問題点と課題としては、まず、RPOC の診断における血流の評価方法が挙げられる。今回の検討では、経腟超音波検査の Dopplar mode で豊富な腫瘤内血流像を認めれば血流ありとしているのみで、血流速度やパターンの評価は行っていない。したがって、今後は血流の評価指標を増やして検討を行う必要がある。さらに、子宮内遺残物の病理組織像に

ついては、全体の 87.5% に変性壊死をきたした絨毛組織を認めたが、脱落膜のみの例もあり、さらに自然消失した例では組織の確認が不可能であった。したがって、今後は保存的治療を行う際にも吸引組織診による遺残組織の評価を行って検討する必要がある。こうした問題を解決することにより、より正確な病態の解明や治療法の選択が可能となると推測され、その為には RPOC 管理指針の作成を目指した前方視的な検討が必要である。

最後に、今回の検討から、RPOC の治療法の選択には画像診断による腫瘤像の大きさと血流像の検出所見が有用であることが示唆され、患者背景と出血リスクを適切に評価して治療法を選択することで、必要最低限の侵襲で安全な管理が期待できる。多量出血した症例数が少なく(n=4)、計算上は有意差ありとは出るものの、さらなる症例数を踏まえた検討が必要である。

利益相反について

本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) Swan RW, Woodruff D. Retained Products of Conception. Obstet Gynecol. 1969 Oct; 34 (4) : 506-14.
2) De Winter J, De Raedemaecker H, Muys J, et al. The value of postpartum ultrasound for the diagnosis of retained products of conception: A systematic review. Facts Views Vis Obgyn. 2017 Dec; 9 (4) : 207-216.
3) Hooker AB, Aydin H, Brölmann HA, et al. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. Fertil Steril. 2016 Jan; 105 (1) : 156-64.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.021. Epub 2015 Oct 9. Review.
4) Romero R, Hsu YC, Athanassiadis AP, et al. Preterm delivery: a risk factor for retained placenta. Am J Obstet Gynecol. 1990 Sep; 163 (3) : 823-5.
5) 藤村大志，三輪照未，三輪一知郎，ほか．経過観察が可能であった胎盤ポリープ症例の検討．現代産婦人科，2017；66-2：335-338
6) Van den Bosch T, Daeman A, Van Schoubroeck D, et al. Occurrence and outcome of residual trophoblastic tissue: a prospective study. J Ultrasound Med. 27 (3) : 357-361，2008.
7) 林 昌子，富山僚子，小野修一，ほか．生殖補助医療症例における癒着胎盤のリスク因子－ART データベースと周産期登録を用いた検討－．日産婦誌 68 (2)：S-845，2016.
8) Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, et al. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2011; 118 (9) : 1084–1089. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.02976.x
9) Kamaya A, Petrovitch I, Chen B, et al. Retained Products of Conception: Spectrum of Color Doppler Findings. J Ultrasound Med. 28 (8) : 1031-41, 2009.
10) Mark A. Sellmyer, Terry S. Desser, Katherine E. Maturen, et al. Physiologic, Histologic, and Imaging Features of Retained Products of Conception: Radiographics 2013 May; 33 (3) : 781-96.
11) Kamaya A, Petrovitch I, Chen B, et al. Retained products of conception: spec- trum of color Doppler Findings. J Ultrasound Med 2009; 28 (8) : 1031–1041.
12) Achiron R, Goldenberg M, Lipitz S, et al. Transvaginal duplex Doppler ultrasonography in bleeding patients suspected of having residual trophoblastic tissue. Obstet Gynecol 1993; 81 (4) : 507–511.
13) Ustunyurt E, Kaymak O, Iskender C, et al. Role of transvaginal sonogra- phy in the diagnosis of retained products of concep- tion. Arch Gynecol Obstet 2008; 277 (2) : 151–154.
14) McEwing RL, Anderson NG, Meates JB, et al. Sonographic appearances of the endometrium after termination of pregnancy in asymptomatic versus symptomatic women. J Ul- trasound Med 2009; 28 (5) : 579–586.
15) 奥田靖彦，小笠原英理子，笠井真祐子，ほか．胎盤遺残，胎盤ポリープ．産科と婦人科，2012；

79-9：30-36

16) Badawy SZ, Etman A, Singh M, et al. Uterine artery embolization: the role in obstetrics and gynecology. Clin Imaging. 2001 Jul-Aug; 25(4): 288-95. Review.

17) Ohmaru-Nakanishi T, Kuramoto K, Maehara M, et al. Complications and reproductive outcome after uterine artery embolization for retained products of conception. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Jul 23. doi: 10.1111/jog.14067.

18) El Shamy T, Amer SAK, Mohamed AA, et al. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Aug 1. doi: 10.1111/aogs.13698.

19) Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, et al. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2018 Jan; 297(1): 13-25. doi: 10.1007/s00404-017-4566-7. Epub 2017 Oct 20.

20) Kamaya A, Krishnarao PM, Nayak N, et al. Clinical and imaging predictors of management in retained products of conception. Abdom Radiol (NY). 2016 Dec; 41(12): 2429-2434

21) Akiba N, Iriyama T, Nakayama T, et al. Ultrasonographic vascularity assessment for predicting future severe hemorrhage in retained products of conception after second-trimester abortion. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Apr 29: 1-7. doi: 10.1080/14767058.2019.1610739

22) 菅野素子，大田昌治，岩本豪紀，ほか．胎盤ポリープに対して，子宮動脈塞栓術と子宮鏡下切除術を併用し治療した症例と経過観察で消失した症例の検討．日産婦内視鏡学会 2016，32：152-156

23) 膝川敬治，山田正代，岡田真澄，ほか．経過観察を行った臨床的胎盤ポリープの6例．現代産婦人科 2012；61(1)：85-90

24) Munros J, Gracia M, Nonell R, et al. Delayed Hysteroscopic Removal of Retained Products of Conception is Associated with Spontaneous Explusion. SRL Reprod Med Gynecol. 3(1): 24-28, 2017.

羊水染色体検査で正常核型であったが、出生後に 1q43q44 欠失症候群と診断された 1 例

Chromosome deletion 1q43q44 with normal Karyotype in amniocentesis: a case report

梶 健太郎 Kentaro KAJI
加藤 紀子 Noriko KATO
近藤 友香里 Yukari KONDO
鈴木 智太郎 Tomotaro SUZUKI
河井 啓一郎 Keiichiro KAWAI
白石 佳孝 Yoshitaka SHIRAISHI
服部 渉 Wataru HATTORI
小川 舞 Mai OGAWA
鈴木 美帆 Miho SUZUKI
髙木 春菜 Haruna TAKAGI
丸山 万理子 Mariko MARUYAMA
新保 暁子 Akiko SHIMBO
林 和正 Kazumasa HAYASHI
茶谷 順也 Jyunya 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】 1q43q44 欠失症候群は 1 番染色体長腕端部欠失により、小頭症や脳梁欠損異常、精神運動発達遅滞等の様々な症状を生じる染色体異常である。症例報告は 1q42 以降の欠失を含めても世界で 50 例程度である。本症例は 35 歳、1 妊 0 産、自然妊娠で妊娠が成立した。妊娠 24 週 4 日に胎児発育不全（Fetal growth restriction; FGR）と単一臍帯動脈を主訴に当院に紹介初診となった。入院精査では、FGR と児の単一臍帯動脈以外の新たな異常を指摘されなかった。妊娠 27 週 3 日に羊水染色体検査が行われ、46, XX[15] であった。妊娠 28 週より胎児の側脳室三角部の拡大傾向が見られたが、発育の鈍化傾向や胎児機能不全なく経過したため、妊娠 31 週からは外来経過観察となった。妊娠 34 週に再度施行した MRI 検査で、児の脳回形成不全が疑われた。妊娠 36 週 3 日に選択的帝王切開で 1610g の女児を娩出した。児は新生児集中治療室（NICU）に入室し、日齢 23 に末梢血染色体検査が行われ、46, XX, del（1）（q43）[20] であり 1q43q44 欠失症候群と診断された。日齢 29 に児の頭部 MRI 検査が行われ、脳梁部分欠損と脳回形成不全を認めた。全身状態が良好であったため日齢 40 に退院となったが、1 歳 1 か月でてんかんを発症し、現在 2 歳 3 か月であるが歩行や有意語の獲得が未達である。次子妊娠を前に、遺伝カウンセリングの上で本人及び夫の末梢血染色体検査が行われ、本人は 46, XX[20]、夫は 46, XY[20] であった。今回我々は、妊娠中に胎児発育不全と児の単一臍帯動脈を認め、羊水染色体検査では正常核型と診断され、出生後に児の末梢血染色体検査で 1q43q44 欠失症候群と診断された貴重な 1 例を経験したので報告する。

連絡先：
梶 健太郎
名古屋第二赤十字病院 産婦人科
〒 466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町 2 番地 9
TEL：052-832-1121 FAX：052-832-1130
E-mail：kkaji0129@gmail.com

Key Words **:** *1q4 deletion, chromosomal anomalies, Amniocentesis, fetal abnormality, fetal growth restriction (FGR)*

緒　言

1q43q44 欠失症候群は 1 番染色体長腕サブテロメア領域の欠失により、小頭症や脳梁欠損、精神運動発達遅滞等の様々な症状を生じるサブテロメア異常症である。1q42 以降の欠失を含めて世界で 50 例程度が報告されており[1]、近年遺伝学的診断方法の進歩により診断例が増加している。今回妊娠中に FGR と児の単一臍帯動脈を認め、羊水染色体検査では正常核型と診断され、出生後に児の末梢血染色体検査で 1q43q44 欠失症候群と診断された 1 例を経験したので報告する。

症　例

患　者：35 歳

妊娠出産歴：1 妊 0 産

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠で妊娠成立し、前医にて定期的に妊婦検診を受けていた。妊娠 24 週 4 日に FGR と児の単一臍帯動脈の診断で当院を紹介受診し、同日精査目的に入院となった。

入院時現症：身長 162cm、体重 64kg（非妊娠時 61kg、BMI23）、血圧 110/66mmHg、脈拍 83 回 / 分、体温 37.1 度。

入院時検査所見：血液検査所見（表 1）では、貧血は認めず、肝機能、腎機能、甲状腺機能、

表 1　入院時血液検査所見

【血算】		【生化学】		【感染症】	
WBC	11900/μl	TP	6.64 g/dl	梅毒 RPR	(−)
RBC	12.6 g/dl	Alb	3.79 g/dl	梅毒 TPHA	(−)
Hct	37.20%	ALT	9 U/l	HBs 抗原	(−)
Hb	12.6 g/dl	LDH	112 U/l	HCV 抗体	(−)
Plt	22.9 万 / μ l	T-bil	0.36 mg/dl	HIV-1.2 抗体	(−)
		BUN	9.2mg/dl	HTLV-1 抗体	(−)
		Cre	0.42mg/dl	トキソプラズマ IgG	3 Iu/mL 以下
【凝固能】		UA	3.86mg/dl	ヒトパルボウィルス IgM	(−)
PT	10.7 秒	Glu	123 mg/dl	HSV IgM	(−)
PT-INR	0.94	Na	136 mmol/l	CMV IgG	(+)
APTT	24.1	K	4.4 mmol/l	CMV IgM	(−)
Fibrinogen	395 mg/dl	Cl	105 mmol/l	風疹 IgG	(+)
PC 活性	107%	TSH	3.53 μ IU/ml	風疹 IgM	(−)
PS 活性	34%	FT3	3.35 pg/ml		
		FT4	1.24 ng/dl		
		CRP	0.1 mg/dl 未満		

【免疫学】	
抗核抗体	40 倍未満
抗 ds-DNA 抗体	10 IU/ml 未満
リウマチ因子	5 IU/ml 未満
抗カルジオリピン抗体	8 U/ml 以下
ループスアンチコアグラント	1.21

免疫学的検査、感染症検査についても異常を認めなかった。随時血糖は123mg/dlであったが、随時血糖を数日後に再検して100mg/dlであることを確認している。採血上は、TORCH症候群や自己免疫性疾患を認めなかった。

経腹超音波検査では、symmetrical FGR（BPD −2.1SD、EFBW −2.2SD）と児の単一臍帯動脈を認めた。羊水量は正常範囲内であり、臍帯動脈拡張期血流の途絶や逆流は認めず臍帯動脈RI（resistance index）は0.64であった。その他明らかな胎児奇形等を認めなかった。

血液検査及び経腹超音波検査からはFGRの原因となるような明らかな異常を指摘できなかったため、精査目的にMRI検査を行った。しかし、単一臍帯動脈以外には胎児・胎盤・母体含めて明らかな異常所見を認めなかった。

入院後経過：精査にて、symmetrical FGRと単一臍帯動脈を認め、母体因子や胎盤臍帯因子を積極的に疑う所見を認めなかった。そのため胎児染色体異常の可能性を考慮し、本人及び夫に対して、染色体の数や構造の異常を調べる目的での羊水染色体検査を選択肢として提示した。同時に、必ずしも全ての異常が見つかるわけではないことや、異常が見つかった場合にも根本的な治療法は存在しない旨を説明し、患者の同意を得たうえで、妊娠27週3日に羊水染色体検査（図1）を施行した。結果は46，XX［15］であり、羊水検査では異常を認めなかった旨を本人及び夫に説明した。

入院後、28週より経腹超音波検査にて胎児側脳室の拡大傾向（側脳室三角部10mm）を認めたため、MRI検査での再評価を34週4日に予定した。児の発育は−2.0 〜 −2.5SD程度で推移し、明らかな発育鈍化傾向は認めなった。ま

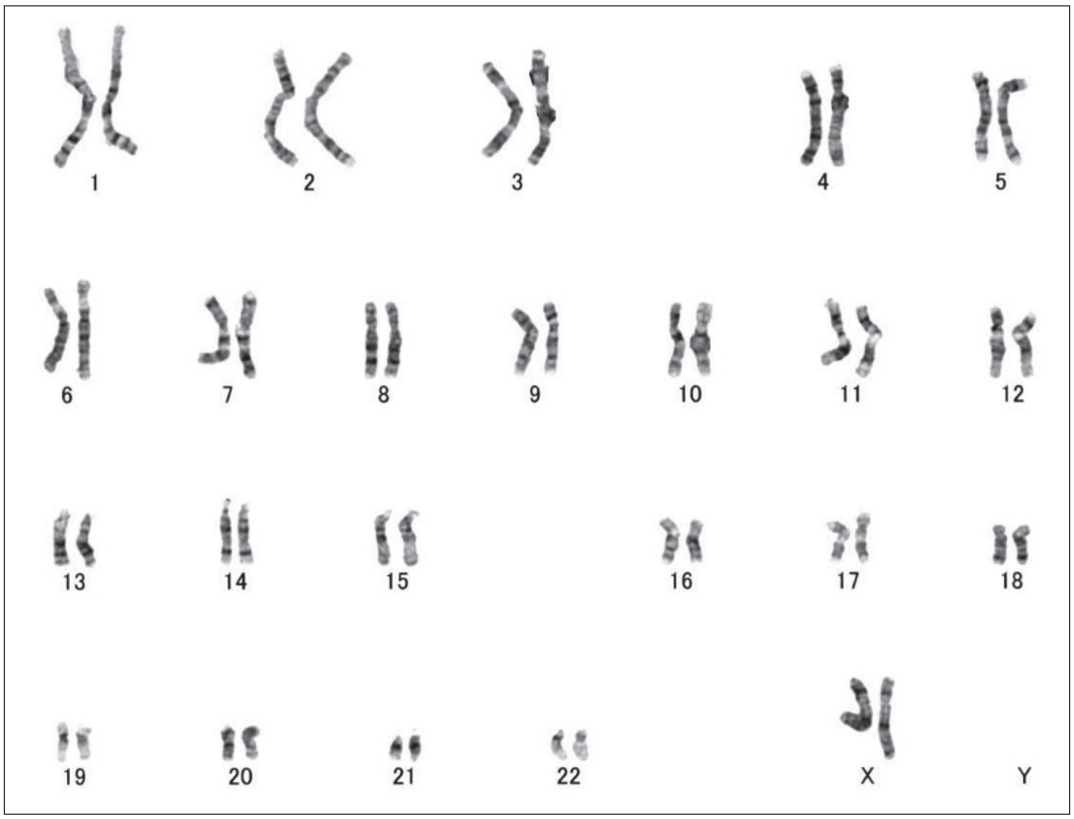


図1 羊水染色体検査（27週3日）
バンドレベル400-550、46，XX［15］の正常核型

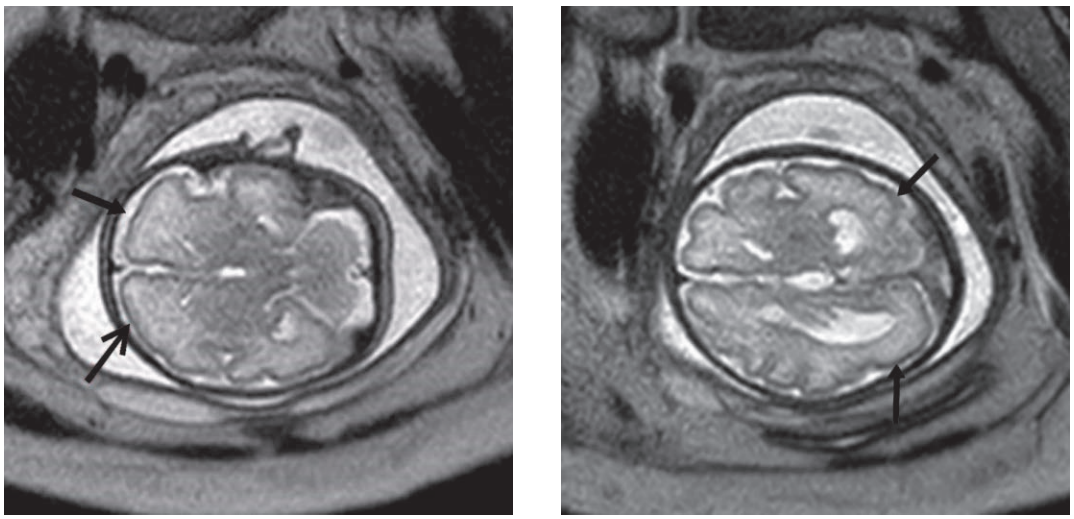


図 2 MRI 検査（34 週 4 日、T2 強調画像）
左：前頭葉の脳溝の平坦化を認める。 右：後頭葉の脳溝の平坦化と側脳室の拡大（10mm）を認める。

た、NST（non-stress test）では胎児は健常であり、臍帯動脈血流異常の出現もなく経過したため、妊娠 31 週 0 日に退院となり、外来にて慎重に経過観察を行う方針とした。

退院後経過：児の発育の鈍化傾向はなく、NST でも胎児健常性を保ったまま経過した。妊娠 34 週 4 日に行った MRI 再検査（図 2）では、前頭葉及び後頭葉の脳溝の平坦化と、側脳室三角部の拡大（10mm）を認めた。

分娩経過：高度の FGR であり胎児への分娩ストレスがかかりやすいことと、初産婦であり分娩時間が長時間になる可能性があることを考慮して、夫婦と相談したうえで 36 週 3 日に選択的帝王切開で児を娩出した。麻酔方法は脊髄くも膜下麻酔を選択したが、効果に乏しく全身麻酔に変更した。手術時間は 29 分であり、出血量は羊水を含めて 735g、特記すべき合併症なく手術を終了した。

胎盤、臍帯所見：胎盤は 340g で異常所見を認めなかった。臍帯は 51cm であり病理学的検査では、胎盤付着部から中央付近までは単一臍帯動脈、以降より胎児側では 2 本の臍帯動脈を認めた。

新生児所見：36 週 3 日、女児。体重 1610g（0.4%tile）、身長 41.5cm（2.1%tile）、頭囲 28.7cm（0.9%tile）。Apgar score は 1 分 値 6 点、5 分 値 6 点。臍帯動脈血液ガス分析では pH7.284、BE-1.2mmol/L であった。

児の出生後経過：全身麻酔の影響で sleeping baby であり、挿管管理の下で NICU に入院した。児は SGA（small for gestational age）であり、加えて小顎、上顎裂、高口蓋、低い鼻梁、眼間解離を認めた。

超音波検査では、側脳室の拡大と脳梁部分欠損を認めた。

入院後は呼吸状態が徐々に改善し、日齢 0 で抜管し NHF（nasal high flow）管理となった。また、新生児黄疸を認めたため光線療法を開始した。日齢 1 には自立哺乳を開始し、日齢 3 に光線療法を終了した。しかし黄疸が再燃したため、日齢 4 ～ 6、8 ～ 9、11 ～ 13 で光線療法を行った。その後は黄疸の再燃なく経過し、呼吸状態の改善を認め日齢 21 で NHF を離脱した。

SGA であり頭部発育が悪く、顔貌異常や脳梁欠損を認めたため、日齢 23 に児の末梢血染色体検査（図 3）を行った。結果は 46, XX, del（1）（q43）［20］であり、1q43q44 欠失症候群と診断し、両親に結果を説明した。日齢 29 に児の頭蓋内精査を目的として MRI 検査（図 4）を施行し、脳梁部分欠損と側脳室拡大、

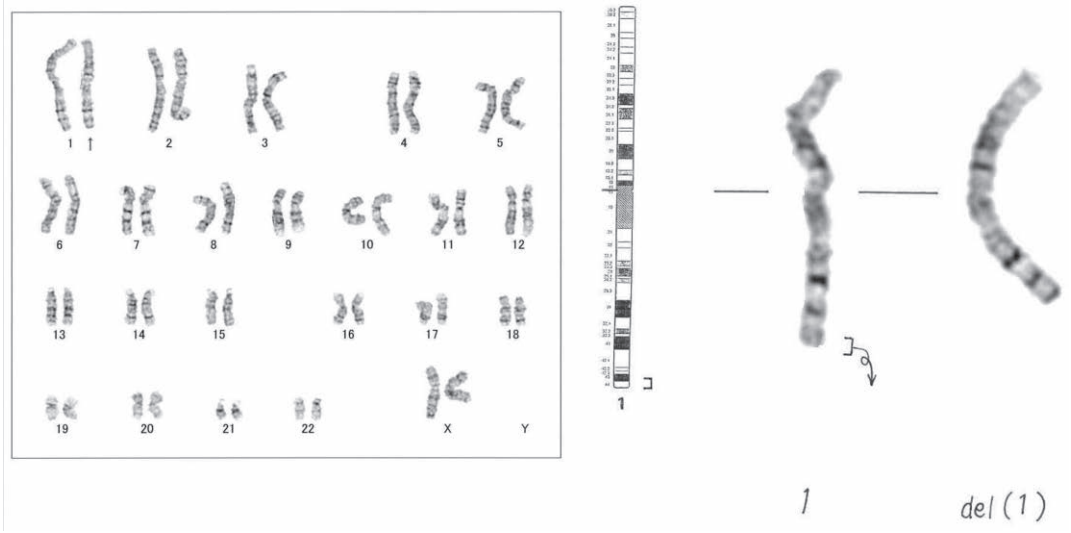


図 3 児の末梢血染色体検査（日齢 23）
バンドレベル 400-550、46，XX，del（1）（q43）［20］、1q43q44 欠失症候群

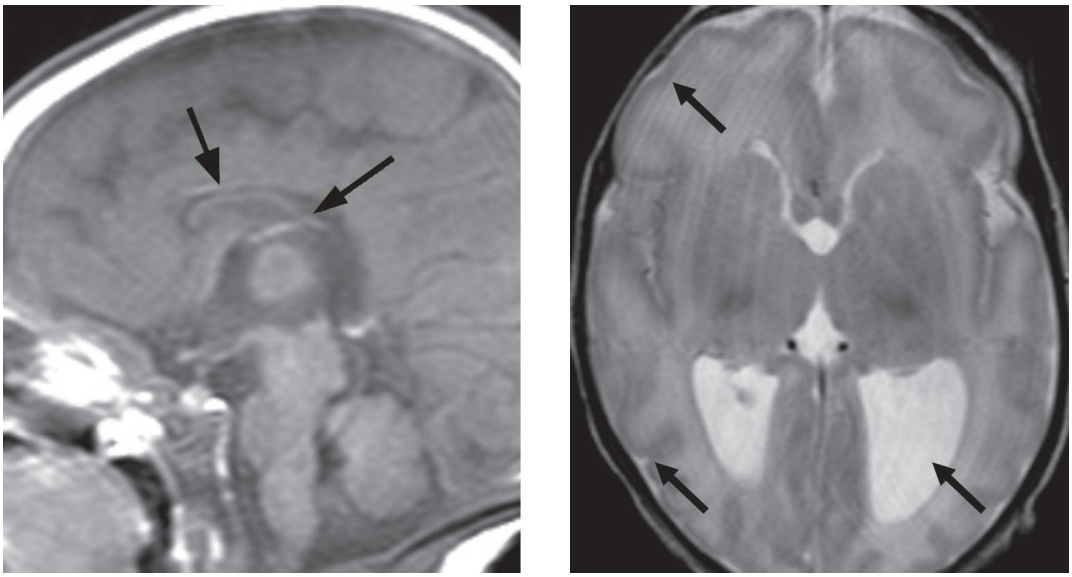


図 4 児の頭部 MRI 検査（日齢 29、T2 強調画像）
左：脳梁部分欠損を認める。 右：大脳皮質脳回形成不全、側脳室の拡大を認める。

大脳皮質脳回形成不全を認めた。入院中に 3 回施行した脳波検査では、いずれも異常を認めなかった。児は全身状態が良好であり日齢 40 に退院となった。

退院後は、1 歳 1 か月時点にてんかんを発症し、抗てんかん薬の内服を開始した。児は現在 2 歳 3 ヶ月であるが、身長 −3.5SD、体重 −3.0SD、頭囲 −4.8SD と小頭症の目立つ成長障害がある。また、精神運動発達遅滞を認め、歩行や有意語の獲得が出来ていない。

遺伝カウンセリング：次子の妊娠に先立って、本人・夫より遺伝カウンセリング希望が

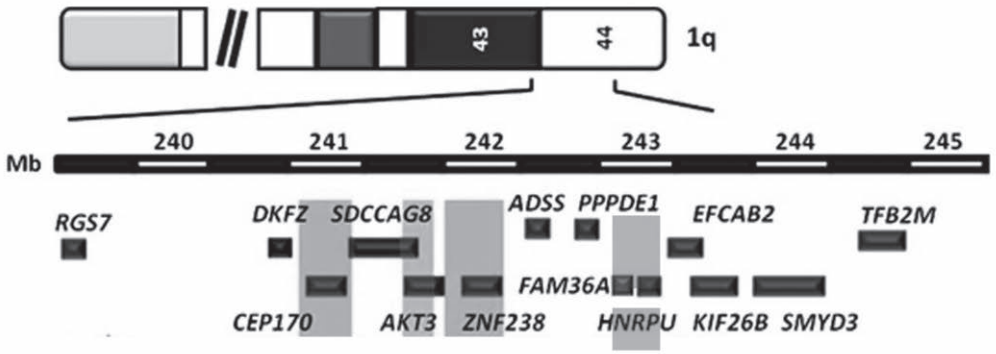


図 5　欠失遺伝子と表現型の関係

Nagamani（2012）による図を一部修正
AKT3：小頭症
CEP170、ZNF238：脳梁欠損
FAM36A、HNRPU：知的障害及びてんかん
出典：Nagamani SC, Erez A, Bay C, et al. Delineation of a deletion region critical for corpus callosal abnormalities in chromosome 1q43-q44. Eur J Hum Genet. 2012; 20（2）: 176-179

あったため、当院臨床遺伝診療科から遺伝カウンセリングを行った。その上で、本人・夫の末梢血染色体検査（G-banding、バンドレベル 400-550）を行い、結果は正常核型であり次子再発率は一般頻度と同様であると説明した。

考　察

今回我々は、妊娠 24 週の羊水検査では正常女性型であったが、出生後の末梢血染色体検査にて 1q43q44 欠失症候群と診断された 1 例を経験した。

1q43q44 欠失症候群は、1 番染色体長腕サブテロメア領域の欠失により、小頭症や脳梁欠損、精神運動発達遅滞等の様々な症状を生じるサブテロメア異常症である。1976 年に Mankinen らにより初めて報告され[1]、1q42 以降の欠失を含めて世界で 50 例程度の報告がある[2]。日本では 2012 年に Shimojima らが 6 例の報告を行った[3]。

発症様式としてはほとんどが de novo（突然変異）であるが、稀に両親の均衡型転座による不均衡型転座例がある[4]。

臨床症状は精神運動発達遅滞、小頭症、脳梁低形成、てんかん、筋緊張低下、髄鞘化遅延、特異的顔貌、胃食道逆流症、先天性心疾患、腎尿路奇形と多岐にわたる[4]（表 2）。マイクロアレイや次世代シーケンス（NGS）等の遺伝学的診断技術の発達により、欠失した遺伝子に応じた臨床症状を呈することが近年明らかになってきている。現在判明している範囲では、CEP170 と ZNF238 が脳梁欠損、AKT3 が小頭症、FAM36A と HNRPU が知的障害やてんかんに関連するとの報告がある[5]－[8]（図 5）。

遺伝学的診断については、本症例においては、児の末梢血染色体検査は G-banding のみであったため正確な遺伝子の欠失の同定は行っ

表 2　1q43q44 欠失症候群に多い症候
下線部分は本症例に認められた症候

発達	精神運動発達遅滞、成長障害、筋緊張低下
中枢神経	小頭症、脳梁欠損、髄鞘化遅延、てんかん
顔貌	細く少ない毛髪、前頭正中部の隆起、濃い弓状の眉毛、眼間開離、内眼角贅皮、低い鼻梁、耳介低位、小顎、口蓋裂等
内臓系合併症	胃食道逆流症、先天性心疾患、腎尿路奇形

ていないが、脳梁欠損、小頭症、知的障害、てんかんのいずれも発症しており、これらの遺伝子の欠失はあったと考えられる。

遺伝学的診断については、現在本邦では G-banding、FISH（fluorescence in situ hybridization）、マイクロアレイが臨床に用いられている。G-banding 法では約 5Mb の範囲までであれば検出可能となるため[9]、本症例のように 1q43 領域にまで欠失範囲が及んでいれば G-banding で検出が可能であると考えられる（1q43 領域が約 7.1Mb、1q44 領域が約 5.45Mb）。G-banding では検出できない微小な欠失に関しては、対象領域の FISH もしくはマイクロアレイで診断可能である。

予後に関しては、生命予後が不良であるという報告はなく、18 歳を超えて生存している例が報告されている[10)－13)]。ただし、療育訓練、てんかん治療など、各症状に対しての対症療法を行う必要があり、しばしばてんかんは難治性の場合がある[4]。

本症例では、出生前の羊水染色体検査では正常核型であったが、児の末梢血染色体検査においては検査した全ての細胞に 1q43q44 欠失を認め、結果の乖離が見られた。両検査とも同一の検査会社であり、G-banding（バンドレベル 400-550）と相違はなかった。羊水検査は確定検査であり、一般に診断精度は非常に高い。にもかかわらず本症例では結果の乖離を認めたため、その要因と課題について考察した。

第一に母体細胞の混入の可能性について考察した。当院での羊水穿刺の際には、最初に採取した 5ml は母体細胞の混入を防ぐ目的で破棄しており、その後 20ml を検査に提出している。本例では 15 コロニー全てで正常核型が検出されており、その全てが母体細胞由来であったとは考えにくい。

第二に検者間でのバンドの解析誤差の可能性を考慮し、結果の乖離が見られた旨を検査会社に伝え、羊水染色体検査結果の再確認を依頼した。結果は G-banding で検出可能な欠失は羊水検査には認めなかった。そのため、検者間の解析誤差による乖離ではないと思われた。

第三に組織間での染色体核型の不一致であった可能性を考えた。つまり、羊水中の皮膚や尿細管細胞では正常細胞が存在していたが、末梢血のリンパ球では異常細胞が存在していたということである。稀ではあるが、リンパ球と皮膚の線維芽細胞で異なる核型を示すような、組織が限定されたモザイク現象を伴う染色体異常が報告されている[14)]。本症例においては児の線維芽細胞の採取は行っておらず推測の域を出ないが、現時点で最も妥当な説明がつくのではないかと思われる。但し、これらの報告の多くがリンパ球では正常核型であり線維芽細胞では異常核型を示すというパターンであったことには留意が必要である[14)]。羊水検査を含めた遺伝学的検査は近年技術の進歩により非常に細かいレベルの異常まで検出可能となっているが、診断精度が必ずしも 100% ではなく、本症例のように結果に乖離を起こす可能性があることを常に念頭に置き患者にも検査前後に十分にカウンセリングを行う必要がある。

染色体異常の児を出生した際には、次子の妊娠に先立って、遺伝カウンセリング及び両親の染色体検査が選択肢となる。本例でも遺伝カウンセリングの上で両親の末梢血染色体検査を行い、いずれも正常核型であった。本症例の染色体異常は G-banding で検出可能なサイズの欠失であり、両親の検査も同様のバンドレベルの G-banding で行っている。そのため、本症例は両親の均衡型転座に伴うものではなく de novo であり次子再発率は一般頻度と同様と見積もられる。

結　語

羊水染色体検査で正常核型であったが、出生後の児の末梢血染色体検査で 1q43q44 欠失症候群と診断した 1 例を経験した。近年の NGS 等の遺伝学的検査技術の進歩は目覚ましく、今後は非常に小さな染色体異常も、より安価に迅速に検出できる時代になると思われる。しかしそのような中でも、その精度が絶対ではないことに常に留意して診療や患者への説明を行う必要がある。

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) Mankinen CB, Sears JW, Alvarez VR. Terminal (1) (q43) long-arm deletion of chromosome no. 1 in a three-year-old female. Birth Defects Orig Artic Ser. 1976; 12 (5) : 131-136.
2) Hiraki Y, Okamoto N, Ida T, et al. Two new cases of pure 1q terminal deletion presenting with brain malformations. Am J Med Genet A. 2008 May 15; 146A (10) : 1241-1247
3) S himojima K, Nobuhiko O, Yume S, et al. Subtelomic deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. J Hum Genet 2012; 57: 593-600
4) 岡本伸彦. 1q44欠失症候群(1q43q44欠失症候群). 神経症候群(第2版) Ⅳ : 日本臨牀社 : 2014 ; 344-346
5) Depienne C, Nava C, Keren B, et al. Genetic and phenotypic dissection of 1q43q44 microdeletion syndrome and neurodevelopmental phenotypes associated with mutations in ZBTB18 and HNRNPU. Hum Genet. 2017; 136 (4) : 463-479
6) Ballif BC, Rosenfeld JA, Traylor R, et al. High-resolution array CGH defines critical regions and candidate genes for microcephaly, abnormalities of the corpus callosum, and seizure phenotypes in patients with microdeletions of 1q43q44. Hum Genet. 2012; 131 (1) : 145-156
7) Nagamani SC, Erez A, Bay C, et al. Delineation of a deletion region critical for corpus callosal abnormalities in chromosome 1q43-q44. Eur J Hum Genet. 2012; 20 (2) : 176-179
8) Thierry G, Bénéteau C, Pichon O, et al. Molecular characterization of 1q44 microdeletion in 11 patients reveals three candidate genes for intellectual disability and seizures. Am J Med Genet A. 2012; 158A (7) : 1633-1640
9) R.J.M.Gardner, D.J.Amor. Gardner & Sutherland's Chromosome Abnormalities & Genetic Counseling, 5th edition. OXFORD UNIVERSITY PRESS, INC, 2018; 20-21
10) Hathout EH, Thompson K, Baum M, et al. Association of terminal chromosome 1 deletion with sertoli cell-only syndrome. Am J Med Genet. 1998; 80 (4) : 396-398
11) Gentile M, Di Carlo A, Volpe P, et al. FISH and cytogenetic characterization of a terminal chromosome 1q deletion: clinical case report and phenotypic implications. Am J Med Genet A. 2003; 117A (3) : 251-254
12) Hill AD, Chang BS, Hill RS, et al. A 2-Mb critical region implicated in the microcephaly associated with terminal 1q deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2007; 143A (15) : 1692-1698.
13) van Bon BW, Koolen DA, Borgatti R, et al. Clinical and molecular characteristics of 1qter microdeletion syndrome: delineating a critical region for corpus callosum agenesis/hypogenesis. J Med Genet. 2008; 45 (6) : 346-354
14) Golabi M, James AW, Good WV, et al. Tissue-limited mosaicism for monosomy 13. Am J Med Genet A. 2010; 152A (10) : 2634-2639

卵巣の広汎性浮腫の１例

Massive ovarian edema: a case report

川村祐司 Yuji KAWAMURA
中元永理 Eri NAKAMOTO
加藤尚希 Naoki KATO
粟生晃司 Koji AOU
野々部恵 Megumi NONOBE
早川明子 Akiko HAYAKAWA
田尻佐和子 Sawako TAJIRI
青山和史 Kazufumi AOYAMA
西川尚実 Naomi NISHIKAWA
尾崎康彦 Yasuhiko OZAKI
荒川敦志 Atsushi ARAKAWA

名古屋市立西部医療センター　産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City West Medical Center

【概要】 卵巣の広汎性浮腫（massive ovarian edema; 以下 MOE）は正常卵胞構造を有したまま、間質の浮腫によって腫瘍様に腫大する稀な疾患である。今回我々は術前に MOE による卵巣茎捻転を疑い、捻転解除し卵巣を温存しえた１例を経験したので報告する。症例は 13 歳、初経未発来。左下腹部痛のため前医受診し左卵巣茎捻転の疑いで救急搬送となった。MRI 画像で骨盤内に 6cm 大の腫瘤とその辺縁に正常卵胞と思われる T2 強調像高信号の小嚢胞構造を多数認めた。これは MOE に特徴的な画像所見であり、本疾患を念頭に手術を施行した。術中所見では腫大した左卵巣が捻転していたが、捻転解除により正常色調に回復した。生検を兼ねて卵巣に切開を加え全体を圧迫すると、切開面から浸出液を認め卵巣は縮小した。これらの所見から MOE と診断し捻転解除術にとどめ、卵巣を温存した。術後１か月の MRI 画像では左卵巣は正常大に縮小していた。MOE は卵巣を温存できる可能性があり、前述のような特徴的画像所見を示す場合には本疾患も念頭に置き治療方針を決定するべきである。

Key Words **:** *massive ovarian edema, MRI, torsion*

緒　言

massive ovarian edema（以下 MOE）とは高度な間質浮腫による卵巣の腫大であり、間質にはタンパク成分を含む水溶液が貯留しているのが特徴である。「卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約　病理編　第１版」では腫瘍様病変に分類され、様々な卵巣腫瘍に合併することもある[1)]。1969 年に初めて報告されているが[2)]、稀な疾患でありそれ程広く認知されていない。MOE は腫瘍性病変ではなく、若年者にも多いことから[3)] 治療法の選択には妊孕性の温存が重要視されるべきであり、本疾患を的確に鑑別診断に挙げて慎重に治療方針を決定することが重要である。

今回我々は急性腹症で来院し、MRI 画像診断で術前に MOE を強く疑い、卵巣を温存し得た症例を経験した。

連絡先：
川村　祐司
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 1-1
TEL：052-991-8121　FAX：052-916-2038
E-mail：y.kawamura.51@west-med.jp

症　例

患者は 13 歳、身長 160cm、体重 38kg、初経は未発来、既往歴・手術歴に特記事項はなかった。早朝に激しい左下腹部痛が出現し前医を受診し、単純 CT 画像で左付属器領域の腫瘤および腹水貯留を指摘され、左卵巣腫瘍茎捻転が疑われ、同日当院に救急搬送となった。入院時バイタルサインは体温 36.7℃、血圧 92/50mmHg、脈拍 72 回 / 分であり、血液生化学検査では特記すべき異常を認めなかった。MRI 画像で骨盤内に 60mm × 39mm 大の腫瘤を認め、腫瘤間質には浮腫を疑う不均一な T2 強調像高信号が見られ、腫瘤辺縁には正常卵胞と思われる高信号小嚢胞が多数配列していた（図 1）。さらに左卵巣茎捻転を疑う左付属器支持組織のらせん構造も認めた。これらは MOE に特徴的な画像所見であり、本疾患を念頭に緊急手術を施行した。

下腹部小切開法で開腹し腹腔内に入った。左卵巣は暗紫色で 6cm × 4cm 大に腫大しており、反時計回りに 1080 度（3 回転）捻転していた。捻転の解除により正常色調に回復していき、組織診断を兼ねて卵巣に切開を加えた後、腫瘤全体を圧迫すると切開面から浸出液を認め、卵巣は徐々に縮小していった。これらの所見から MOE と判断し卵巣温存は可能であると考え、卵巣茎捻転解除術にとどめ手術終了とした（図

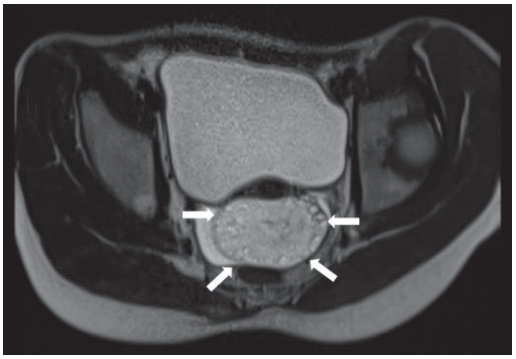


図 1　入院時の MRI 画像（T2 強調像）
60mm × 39mm 大に腫大した左卵巣を認めた。間質は T2 強調像高信号であり浮腫を疑う。また、辺縁に卵胞と思われる小嚢胞が多数配列している（矢印）。

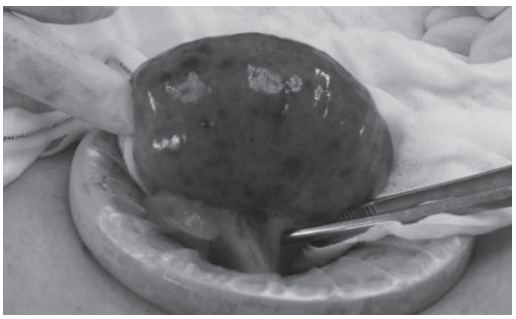


図 2　手術所見
左卵巣は反時計回りに 3 回転捻転し 6cm × 4cm 大に腫大していた。捻転解除により正常色調に回復した。

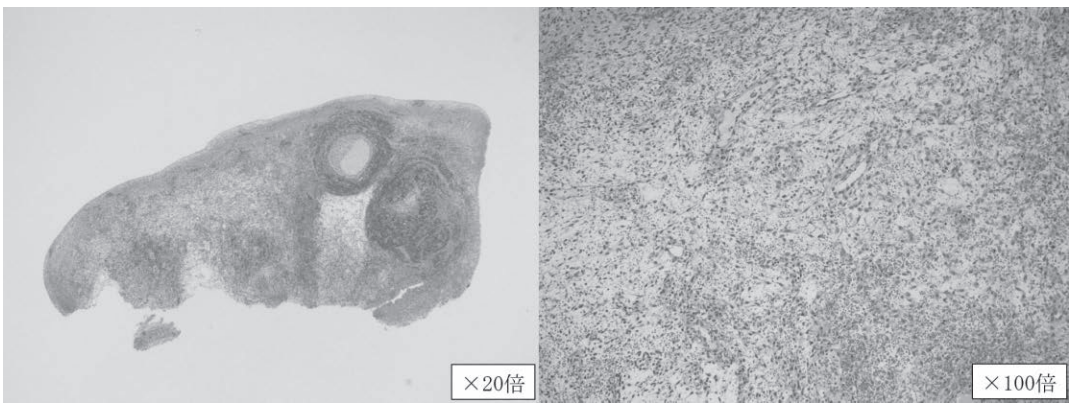


図 3　病理所見
上：卵巣の表層近くに正常卵胞を認める（弱拡大 20 倍）。
下：卵巣間質の著明な浮腫を認める（強拡大 100 倍）。

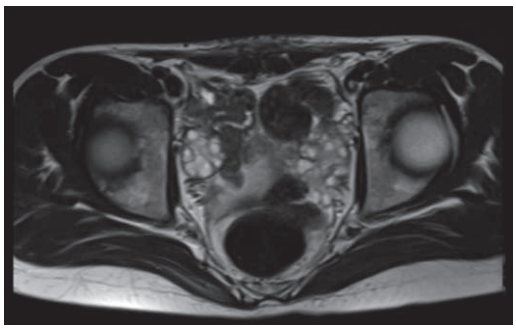


図 4 術後 1 か月の MRI 画像（T2 強調像）
左卵巣は縮小し、ほぼ正常大となっている。

2)。病理組織検査では卵巣表層に正常卵胞が確認でき、間質には著明な浮腫を認め、また腫瘍細胞は存在せず MOE と最終診断された（図 3)。術後症状は消失し、術後 1 か月での MRI 画像で左卵巣は縮小し、ほぼ正常大となっていた（図 4)。

方　法

MOE は高度な間質浮腫による卵巣腫大であり、正常卵胞は保たれている[1)]。Kalstone らにより 1969 年に報告されているが[2)]、稀な疾患であり認知度はそれほど高くないのが現状である。平均年齢は 20 歳前後と若年者に好発し、約半数に卵巣茎捻転を伴う。腹痛、腹部膨満を呈することが多く、月経異常や男性化徴候を伴うこともある[4)]。不完全な捻転により、静脈血はうっ滞するものの動脈血が保たれることで MOE が発症すると考えられている[2)]。一方 MOE は血管腫、腺腫、線維腫、多嚢胞性卵巣、その他の卵巣腫瘍などに伴って発症するものもあり、これらの合併の有無により Primary MOE または Secondary MOE と区別して表現されることもある[5)]。MRI 画像で腫大した卵巣と、その表層に間質の浮腫によって圧排された多数の正常卵胞の配列を認めるのが特徴的である[6)]。本来、MOE は腫瘍性病変ではなく若年者に多いことからも、治療法の選択には妊孕性の温存が重要視されるべきで、卵巣温存を積極的に考慮するという考えが一般的であるが[5)]、腫瘍との鑑別が困難であるためか大多数の症例で付属器摘出が施行されている[7)]。卵巣茎捻転による血流障害のため卵巣機能の回復が期待できない症例では、卵巣の温存はせず付属器摘出が避けられないであろうが、温存が可能な場合は捻転解除術および固定術が施行された報告例もある[8)]。海外および本邦での報告では MOE 再発の報告はされていない[6) 8)]。また、Secondary MOE の除外には卵巣の楔状切除や術中迅速病理診断を考慮する[5)]。

本症例では年齢と MRI 画像所見から術前に MOE を鑑別に挙げ、術中所見から診断に至った。捻転解除により卵巣の色調が回復したため捻転解除術にとどめた。腫瘍性病変を否定するため生検を施行したが、病理組織学的所見では正常卵胞と捻転に伴う浮腫やうっ血を認めるのみであり、MOE と判断できた。ホルモン値の測定はまだしておらず、月経は未発来であるが、多毛など男性化徴候は認めていない。術後 1 か月、2 か月の MRI 画像では左卵巣は正常大に縮小しており、特記すべき異常は認めなかった。

稀な疾患である MOE の 1 例を経験した。MOE は卵巣温存が可能となる場合があり、若年の卵巣腫大を認めた場合は本疾患も念頭に置き、慎重に治療方針を決定するべきである。特に MRI 画像では T2 強調像で間質の浮腫と腫瘤辺縁に配列した卵胞を多数認めるという特徴的な所見が得られることから、術前の鑑別疾患に挙げることは十分に可能であると思われる。

利益相反について

本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

参考文献

1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会 編．卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約　病理編　第1版：金原出版株式会社，2016；58
2) Kalstone CE, Jaffe RB, Abell MR. Massive edema of ovary stimulating fibroma. Obstet Gynecol 1969; 34: 564-571.
3) 完山紘平，後藤崇人，竹内清剛，ほか．術前診断し、卵巣温存しえたmassive ovarian edemaに

よる付属器茎捻転の一例．東海産婦誌 2016；53：299-302
4) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
5) Harke AB, Sigamani K, Thukkaram C, et al. Massive Ovarian Oedema-A Case Report. J Clin Diagn Res 2016; 10: 3-4
6) Praveen RS, Pallavi VR, Rajashekar K, et al. A clinical update on massive ovarian oedema-a pseudotumour? Ecancermedicalscience 2013; 7: 318
7) Machairiotis N, Stylianaki A, Kouroutou P, et al. Massive ovarian oedema: a misleading clinical entity. Diagnostic Pathology 2016; 11: 18
8) 嘉納 萌，稲垣美恵子，下川航ほか．術前のMRI検査によって卵巣のmassive ovarian edema（MOE）と診断し腹腔鏡下捻転解除術で卵巣を温存しえた卵巣茎捻転の1例．産婦の進歩 2019；71（2）：109-115

病理組織検査より成熟嚢胞性奇形腫の微小破裂と確定診断された化学性腹膜炎の１例

A case of chemical peritonitis confirmed by histopathological examination as minor rupture of mature cystic teratoma

可世木 聡[1)] Satoshi KASEKI
長船綾子[1)] Ayako OSAFUNE
呉 尚郁[1)] Naoka GO
春原友海[1)] Yumi SUNOHARA
服部 惠[1)] Kei HATTORI
山田友梨花[1)] Yurika YAMADA
鈴木祐子[1)] Yuko SUZUKI
松井純子[1)] Junko MATSUI
伊藤 誠[2)] Makoto ITO
梅津朋和[1)] Tomokazu UMEZU

医療法人豊田会 刈谷豊田総合病院 産婦人科[1)]，同 病理診断科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Kariya Toyota General Hospital
[2)] Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kariya Toyota General Hospital

【概要】 卵巣成熟嚢胞性奇形腫は卵巣腫瘍の中で頻度は高いが破裂は稀である。今回我々は繰り返す腹膜炎の後、汎発性腹膜炎に至った成熟嚢胞性奇形腫の一例を経験し、術後病理組織検査にて成熟嚢胞性奇形腫の微小破裂と診断されたため報告する。症例は 46 歳女性。2 週間前からの下腹部痛及び発熱を主訴に当院救急外来を受診した。血液検査にて WBC 8400/mm^3、CRP 29.52mg/dL と高値であり、CT にて右付属器領域に 10 × 9cm 大の成熟嚢胞性奇形腫と骨盤内腹膜に炎症性変化を認めた。腫瘍破裂を疑う所見はなく、骨盤腹膜炎として入院管理とした。膿瘍形成を認めなかったため保存的治療を選択し、抗生剤投与にて炎症反応は軽快し退院となったが、第 10 病日に再度炎症反応が上昇し、CT にて腹膜炎所見の増悪と少量腹水を認め再入院となった。広域抗菌スペクトルの抗生剤に変更したところ、再度炎症反応は改善したため第 14 病日退院とし、2 か月後の待機的腹腔鏡下付属器摘出術を予定した。しかし第 29 病日に再び腹痛出現し炎症反応の上昇を認め再々入院となった。抗生剤治療継続するも第 32 病日の血液検査で炎症反応改善乏しく腹痛も持続するため同日審査腹腔鏡を施行した。腹腔内は汎発性腹膜炎に至っており、右卵巣腫瘍とダグラス窩を中心に小腸及び大網が腹壁や骨盤内に強固に癒着していた。卵巣腫瘍剥離面には黄白色組織の付着がみられた。右付属器摘出術、左卵管切除術、洗浄ドレナージ術を行った。術後炎症反応は緩徐に改善し、術後 21 日目の採血で CRP は陰性化しその後の再発は認めていない。病理組織検査では腫瘍及び卵管表面に変性脂肪織や白色プラークが付着しており、成熟嚢胞性奇形腫の微小破裂から生じた化学性腹膜炎を示唆する結果であった。成熟嚢胞性奇形腫を合併する腹膜炎は、本症例のような重篤な経過をたどることもあり、早期に外科的治療を選択することが望ましいと考えられた。

連絡先：
可世木 聡
医療法人豊田会 刈谷豊田総合病院 産婦人科
〒 448-8505 愛知県刈谷市住吉町 5-15
TEL：0566-25-8007 FAX：0566-22-2493
E-mail：ammoknight@hotmail.com

Key Words **:** *mature cystic teratoma, minor rupture, chemical peritonitis, pelvic peritonitis, laparoscopic surgery*

緒　言

卵巣成熟嚢胞性奇形腫による急性腹症のほとんどは茎捻転であり、嚢胞壁が厚いため破裂は稀である。今回我々は繰り返す腹膜炎の後、汎発性腹膜炎に至った成熟嚢胞性奇形腫の1例を経験した。病理組織検査より、その原因が成熟嚢胞性奇形腫の微小破裂であった。本症例は病理組織検査により成熟嚢胞性奇形腫微小破裂の化学性腹膜炎と診断された初めての報告である。

なお、本症例は患者本人からの同意及び所属施設倫理委員会の承認（刈谷豊田総合病院倫理委員会承認番号第641号）を得て報告した。

症　例

46歳、1妊1産。既往歴としては髄膜炎（6歳時）、腰椎椎間板ヘルニア（29歳時）。家族歴に特記事項はなかった。

2週間前から出現した下腹部痛が月経開始後より増強し、解熱鎮痛剤内服後も改善しないため当院救急外来を受診した。直近の性交渉歴はなく、外傷歴は認めなかった。

体温：39.5℃、血圧：110/69mmHg、脈拍：108回/分であり、下腹部全体に圧痛を認めるも、反跳痛や筋性防御は認めなかった。内診上、右付属器領域に超手拳大の腫瘤を触知し、ダグラス窩に圧痛を認めた。

入院時検査所見は、WBCは8400/mm^3と正常域であったが分葉核球分画92.8%であり、CRPは29.52mg/dLと異常高値であった。腟分泌物培養では有意菌は検出されず、尿及び血液培養は陰性であった。クラミジア及び淋菌PCR検査も陰性であった。腫瘍マーカーはCA125: 66U/mL、CA19-9: 665U/mLと高値であった。

経腟超音波断層法では右付属器領域に10×9cm大の点状高輝度エコー像を伴う二房性の嚢胞性腫瘤を認めた。ダグラス窩に腹水は認めなかった。

腹部造影CTでは右付属器領域に石灰化や脂肪成分を含む二房性の腫瘤を認め、右卵巣の成熟嚢胞性奇形腫が疑われた。造影不良域は認めず、明らかな膿瘍形成や腹水も認めなかった。骨盤腹膜に吸収値の上昇と造影効果を認め、骨盤腹膜炎の所見と考えられた（図1）。

骨盤造影MRIでは右付属器領域に51×42mm大と59×55mm大の2房性腫瘤を認めた。腹側の腫瘤はT1強調画像で淡い低信号、T2強調画像で淡い低信号、背側の腫瘤はT1強調画像で高信号、T2強調画像で高信号を示していた。いずれも脂肪抑制画像にて抑制される領域と内部に充実部分を認め一部で造影効果を認めた。なおCT及びMRI画像ともに悪性

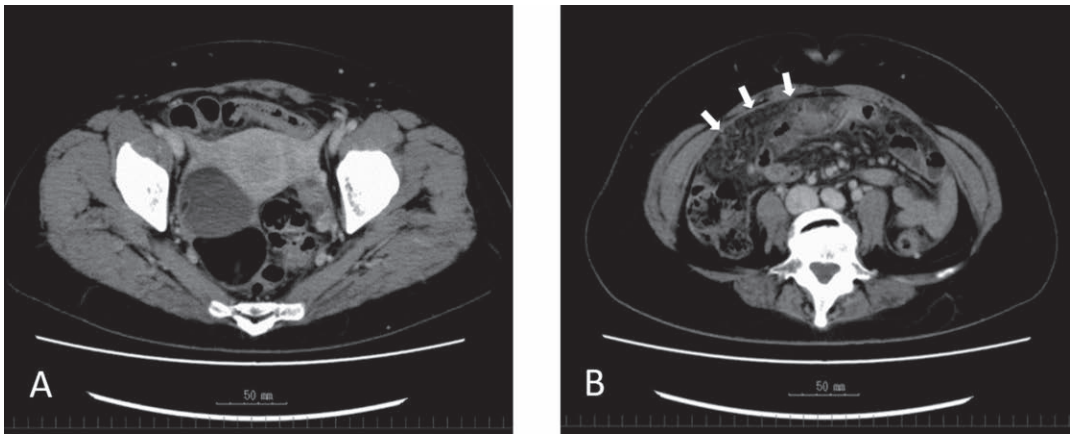


図1　初回入院時腹部造影CT

A）右付属器領域に石灰化や脂肪成分を含む二房性の腫瘤を認め、右卵巣の成熟嚢胞性奇形腫が疑われた。造影不良域は認めず、明らかな腹水も認めなかった。

B）腹膜の肥厚と増強効果（矢印）、及び脂肪織濃度の上昇も認め、腹膜炎の所見であった。

を疑う所見や、腫瘍の緊満感の欠如や嚢胞壁の不明瞭部位は認めなかった。

上記より成熟嚢胞性奇形腫及び骨盤腹膜炎が疑われた。膿瘍形成等明らかな感染源を認めなかったため産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編[1]に準じて保存的治療を選択し、フロモキセフ（FMOX）2g/day の点滴を開始したところ徐々に炎症反応の改善を認めた。第 5 病日には WBC: 4500/mm^3、CRP: 16.85mg/dL まで改善し、解熱し自覚症状も改善傾向であった。依然として高 CRP 血症のため入院加療継続を勧めるも本人の退院希望が強くセフカペンピボキシル（CFPN-PI）300mg/day を処方し退院とした。退院後も自覚症状は改善傾向であったが、第 10 病日に腹部膨満感認め、血液検査所見にて再度炎症反応の上昇（WBC: 10600/mm^3、CRP: 20.16mg/dL）を認めたため再入院とした。再入院時の CT では少量の腹水の出現を認めたが、明らかな破裂や捻転の所見を認めなかった。骨盤腹膜炎の再燃と診断し、セフトリアキソン（CTRX）2g/day の投与を開始した。第 14 病日には WBC: 8500/mm^3、CRP: 5.73mg/dL と改善し腹痛も消失したため翌日退院とした。第 18 病日には WBC: 8900/mm^3、CRP: 1.25mg/dL まで改善（図 2）し、2 ヶ月後の待機的腹腔鏡下付属器摘出術を予定した。しかし第 29 病日に再び腹痛を主訴に来院し、WBC: 8000/mm^3、CRP: 13.20mg/dL と上昇あり再々入院とした。CT では更なる腹水の増加と上腹部に及ぶ腹膜炎の増悪を認めたが腫瘤の形状は前回 CT と不変であった（図 3）。セフトリアキソン（CTRX）2g/day とメトロニダゾール（MNZ）1500mg/day の投与を開始したが、第 32 病日の血液検査にて WBC: 7800/mm^3、CRP: 15.64mg/dL と改善乏しく腹痛も持続するため同日審査腹腔鏡を施行した。

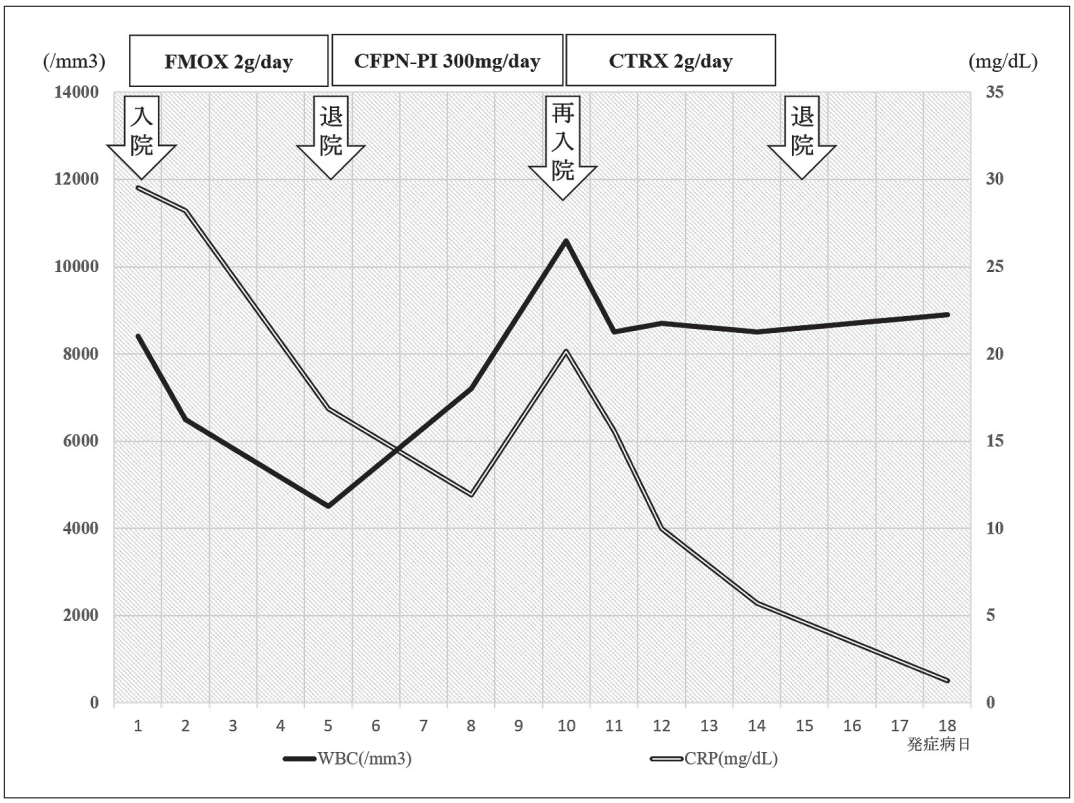


図 2 初診から 2 回目の退院までの経過
抗生剤投与により一時的に炎症反応の改善を認めた。

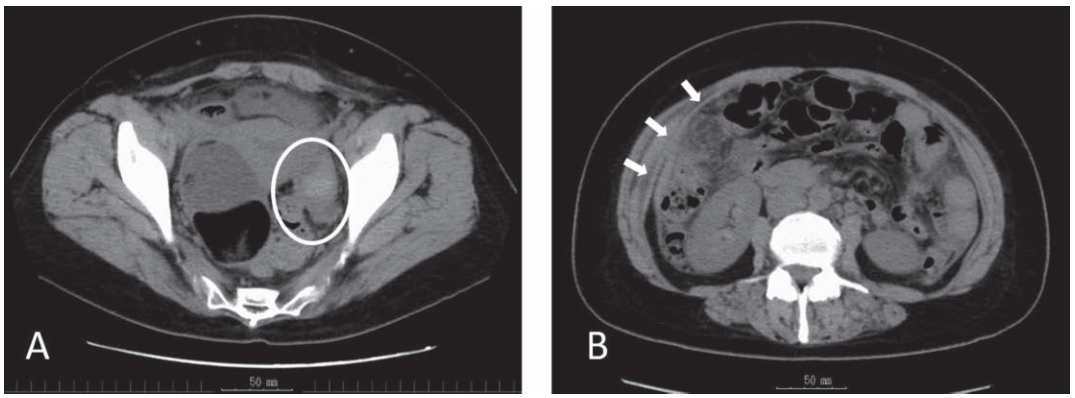


図 3　再々入院時腹部単純 CT

A）更なる腹水の増加（○）がみられたが腫瘤の形状は前回 CT と不変であった。
B）上腹部（腎臓レベル）にまで及ぶ腹膜炎の増悪（腹膜の肥厚と増強効果（矢印）及び脂肪織濃度の上昇）を認めた。

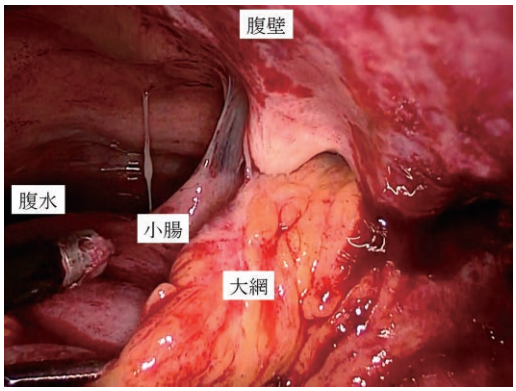


図 4　術中所見 1

骨盤内を観察すると小腸・大網が下腹部から右側臍靱帯にかけて広範囲に腹膜に癒着していた。淡々血性の腹水を 300ml 認めた。

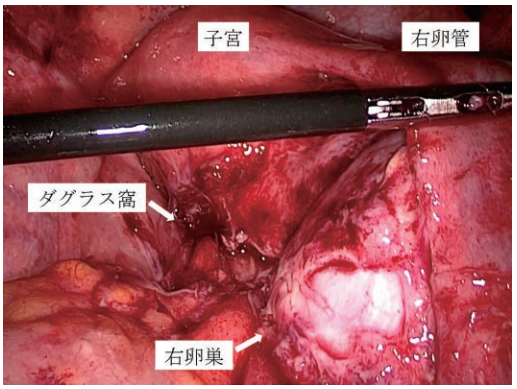


図 5　術中所見 2

右卵巣は超手拳大に腫大しており、ダグラス窩は強固の癒着を認めた。

子宮にマニピュレーターを挿入後、臍に 12mm トロッカーを direct 法にて挿入し腹腔内を観察した。その後左右の上前腸骨棘内側と臍左側にそれぞれ 5mm のトロッカーを挿入する左パラレル法にて腹腔鏡を開始した。腹腔内は小腸及び大網が下腹部から右側臍靱帯にかけて広範囲に腹膜に癒着していた（図 4）が、上腹部に癒着はみられなかった。上腹部までに及ぶ淡々血性の腹水を 300ml 認め、細胞診と培養検査に提出した。腹膜と小腸及び大網の癒着を剥離し付属器を確認したところ、右卵巣は超手拳大に腫大しており、S 状結腸間膜及びダグラス窩との癒着を認めた（図 5）が、捻転は認めず、また明らかな腫瘍の破綻や内容液の流出は認めなかった。なお左付属器は正常であった。ダグラス窩と右卵巣の癒着を慎重に剥離し、破綻なく右付属器切除を行った。右卵巣表面及び剥離面には広範囲に黄白色組織の付着がみられ（図 6）、成熟嚢胞性奇形腫の微小破裂の可能性が疑われた。その後今回の腹膜炎の原因が上行性感染の可能性も否定できないため左卵管切除術を行った。摘出組織を収納バックに収納し臍部より細切し摘出したところ、腫瘍内には毛髪及び脂肪を認めた。腹腔内を 6000ml

の生理食塩水で洗浄し、ダグラス窩に閉鎖式ドレーンを留置し手術を終了した。手術時間は133分、出血量は100gであった。

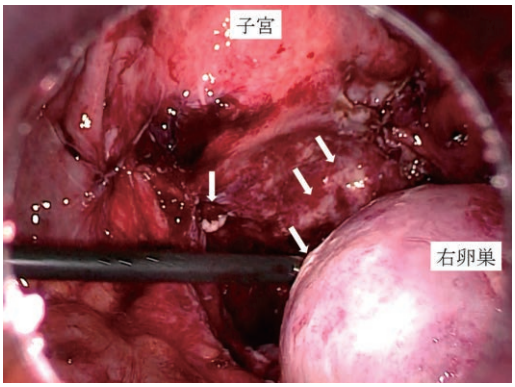


図6 術中所見3
右卵巣腫瘍を切離後。卵巣腫瘍剥離面には広範囲に炎症性肥厚を疑わせる黄白色組織の付着がみられた（矢印）。

術後はセフメタゾール（CMZ）2g/dayの投与を行った。術後2日目の血液検査にて炎症反応はWBC: 8600/mm^3、CRP: 15.35mg/dLと前日に比べ改善傾向のため、排ガスを確認し経口摂取を開始した。以後炎症反応は緩徐に低下したが、術後6日目WBC: 7400/mm^3、CRP: 9.53mg/dLと横ばいとなった。腹部造影CT検査施行も異常所見を認めず、また術中腹水培養も陰性だったため化学性腹膜炎と考え退院、レボフロキサシン（LVFX）500mg/dayを5日間投与後は抗生剤加療を行わず経過観察とした。その後、炎症の再燃は認めず術後20日目にはWBC: 6200/mm^3、CRP: 0.51mg/dLと自然軽快した（図7）。術後半年の検診でも異常なく経過良好であった。また術後腫瘍マーカーはCA125: 3U/mL、CA19–9: 3U/mLと正常化した。

病理組織検査では腹水細胞診は正常であった。右卵巣は重層扁平上皮、皮脂腺、汗腺、毛

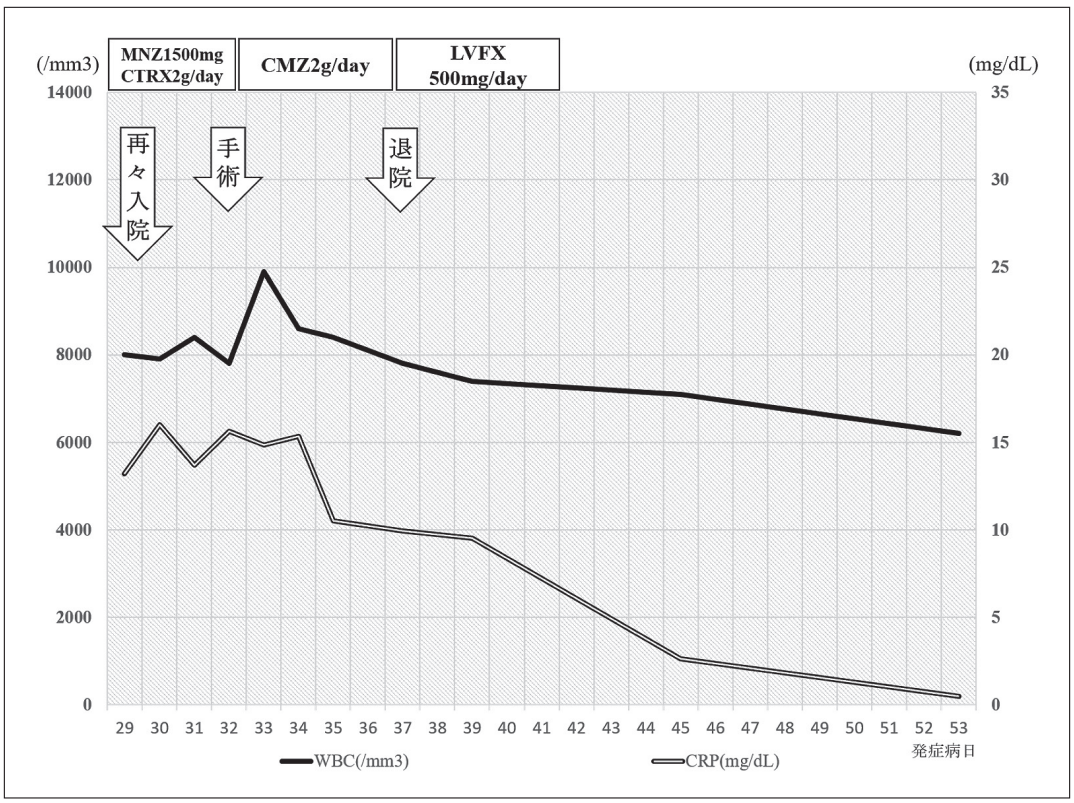


図7 再々入院から術後の経過
抗生剤終了後緩徐に炎症反応は軽快し、その後の再発は認めなかった。

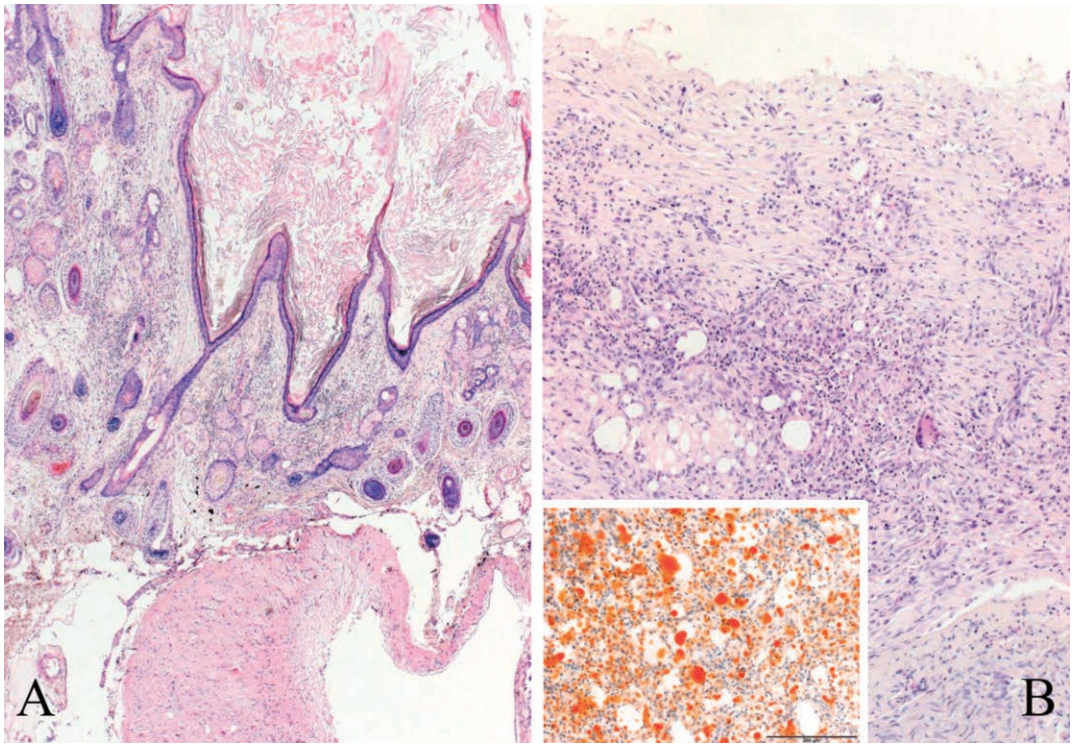


図 8　病理組織学診断

A）卵巣成熟嚢胞性奇形腫。表皮及び豊富な毛嚢・皮脂腺が発達し、下方には脳組織が含まれる。H.E. x40。

B）卵巣嚢胞の漿膜面には脂漏性物質に対する炎症性細胞浸潤が層状に重積し、脂肪滴や異物型巨細胞反応を伴う。H.E. x100（挿入図：Sudan III 染色 , x200）。

嚢、杯細胞を含む消化管様の上皮細胞、神経膠組織を認める成熟嚢胞性奇形腫であり、悪性所見を認めなかった。しかし術中の所見から卵巣腫瘍の破裂が疑われたため、再度確認したところ、卵巣嚢胞の漿膜面に脂漏性物質に対する炎症性細胞浸潤が層状に重積し、脂肪滴や異物型巨細胞反応を伴っていた（図 8）。以上の結果より病理組織検査からも成熟嚢胞性奇形腫の脂肪成分が腹腔内に漏出し卵巣、卵管の表面に付着したと推察され、内容液が腹腔内に漏出することで化学性腹膜炎を誘発したと考えられた。

考　察

卵巣成熟嚢胞性奇形腫は全卵巣腫瘍の約 40% を占める頻度の高い腫瘍である。最多の合併症は捻転であり、自然破裂は 1.3% と稀である [2]。自然破裂の原因として（ⅰ）腫瘍内外からの物理的圧迫（悪性転化・外傷・妊娠分娩など）、（ⅱ）梗塞や壊死（茎捻転など）、（ⅲ）壁の脆弱化（周囲組織との癒着・感染など）が考えられている [3]。また発症形式は、突然の破裂により脂肪や毛髪などの腫瘍内容液に対する異物反応によって生じる化学性腹膜炎をきたす急性型 [4] と、徐々に流出した腫瘍内容液の炎症により腹膜が炎症性の肉芽形成をきたし肉芽腫性腹膜炎を起こす慢性型に大別される [5]。そのうち急性型は強い腹膜刺激症状や腸閉塞などの臨床所見に加え、画像診断にて①嚢胞の緊満感の欠如や壁の弛みや窪み、②嚢胞壁の一部が不明瞭または断絶、③内容液の腫瘍外への流出、④肝表面などの脂肪塊や fat-fluid level の存在などにより診断に至ることが多い [6] [7]。治

療方法は早期の手術による病巣摘出及び腹腔内ドレナージが基本となり、A.T.Raftery[8]らの報告では発症5日目には腹膜における炎症性癒着形成過程が進行するとされている。治療が遅れると高度の癒着により病巣の全摘出が困難になり、抗生剤や副腎皮質ステロイドによる長期的な内科治療が必要になった症例報告[9)10)]も散見する。また早急に手術を行った症例も化学性腹膜炎に至ると炎症反応の改善が緩徐で退院まで時間を要した症例報告も存在する[3)]。

本症例は初回と2回目の入院時、下腹部痛と子宮周囲の圧痛、発熱、炎症反応の上昇を認め、画像検査では成熟嚢胞性奇形腫を疑ったものの、上記①－④の画像所見や捻転に伴う造影不良域を認めなかったため細菌性腹膜炎と診断し抗生剤の投与を開始し、一旦は炎症反応の改善を認めた。3回目の入院時も同様の所見であったため、画像上は腹水の増加及び腹膜炎の増悪を認めたが細菌性腹膜炎による炎症の増悪としても矛盾はしないと考え、3日間抗生剤の投与を行った。しかし、症状の改善が見られなかったため審査腹腔鏡を施行した。肉眼的には腫瘍の形状は保たれており、破裂部位を同定することは出来なかったが、腫瘍の表面や腹腔内には脂肪成分と思われる付着物を認め、病理組織検査にて卵巣嚢胞の漿膜面に脂漏性物質に対する炎症性細胞浸潤が層状に重積し、脂肪滴や異物型巨細胞反応を伴っていた。どのタイミングで微小破裂を起こしたのかは不明であるが、初回の骨盤腹膜炎の炎症により腫瘍壁が脆弱化し破裂に至った可能性と、最初の炎症の時点で微小破裂が存在し間欠的に内容液が漏出し反復した腹膜炎を引き起こしていた可能性の両方が考えられた。入院時に採取した各種培養は陰性であり、抗生剤使用下ではあったが腹水培養も陰性であったことから、初回入院の時点で成熟嚢胞性奇形腫の破裂が原因の化学性腹膜炎を引き起こしていた可能性が高いと考えられた。いずれにしても破裂が微小だったため画像検査でも過去の報告[3)6)7)10)～12)]のような典型的な所見は示さず、また身体所見、炎症反応が一旦は軽快したため診断に苦慮した。手術介入まで32病日と時間を要し、癒着形成が進行したため外科的手術も難渋したが、幸い本症例では腹腔鏡下に患側付属器摘出術が実施でき、十分に洗浄ドレナージを行ったことにより症状の改善がみられた。炎症反応の高値は遷延したが、病理組織検査からも化学性腹膜炎が推察されたことで術後抗生剤の長期間の使用は行わず、その後自然軽快が得られた。

成熟嚢胞性奇形腫を合併する骨盤腹膜炎は画像上明らかな破裂所見を認めなくても、化学性腹膜炎を来たす可能性がある。また本症例のように術中に明らかな成熟嚢胞性奇形腫の破裂を認めない場合でも病理組織検査から微小破裂の診断が得られることがあり、化学性腹膜炎の診断に有用であった。本症例の特徴として①成熟嚢胞性奇形腫の自然破裂が微小であったため数回にわたる画像検査でも腫瘍形態及び内容液に変化がおこらず画像検査では診断に至らなかったこと、②病理組織検査より化学性腹膜炎と診断に至ったことが挙げられる。PubMedで検索しうる限りでは①②ともに報告がなく、本症例が初めての報告である。

本症例の反省点としては、初回の保存的治療で高CRP血症が遷延しており、この時点で化学性腹膜炎を疑い外科的治療を行うことにより早期に治癒に至ったと考えられる点である。本症例のように化学性腹膜炎は診断及び治療に難渋する可能性があり、卵巣成熟嚢胞性奇形腫を合併する骨盤腹膜炎は早急に外科的介入する方が望ましいと考えられた。

結　語

成熟嚢胞性奇形腫の微小破裂症例を経験した。成熟嚢胞性奇形腫を合併する腹膜炎は、検査上明らかな破裂等の所見を認めなくても化学性腹膜炎に至る可能性を念頭に日常診療を行い、症状の改善が認められたとしても、速やかな外科的介入を考慮すべきである。

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ありません。

参考文献

1) 日本産科婦人科学会，ほか（編）．産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編2020．2020；23-24
2) Taylor CP. Benign cystic teratoma. Case report of pregnancy subsequent to bilateral ovarian resection of dermoid cysts. Obstet Gynecol 1959; 14: 523-526.
3) 齋藤將也，綱脇智法，水谷美貴．卵巣皮様嚢腫の自然破裂により化学性腹膜炎を発症し、治療に難渋した1例．神奈川県産婦人科学会誌 2016；53：23-27.
4) 東條伸平，横山幹文，高木香津子，ほか．腹腔鏡手術で治療可能であった卵巣皮様嚢腫自然破裂後の汎発性化学的腹膜炎の1例．日産婦内視鏡学会 2009；25：408-413.
5) Bhatla N, Khanna R, Bhargava VL. Intraperitoneal rupture of benign cystic teratoma. Int J Gynecol Obstet 1993; 40: 163-164.
6) 三森天人，上者郁夫，浅川 徹，ほか．婦人科救急疾患の画像診断－CT・MRI診断頻度の高い疾患を中心に－．臨床放射線 2004；49：967-976.
7) 立澤夏紀，小橋優子，星川嘉一，ほか．腹膜炎を呈した卵巣奇形腫破裂の1例．日本腹部救急医学会雑誌 2005；25：955-958.
8) A.T.Raftery. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. J Anat 1973; 115: 375-392.
9) Koshiba H. Severe chemical peritonitis caused by spontaneous rupture of an ovarian mature cystic teratoma.J Reprod Med 2007; 52: 965-967.
10) 田坂玲子，徳山 治，西村貞子，ほか．副腎皮質ステロイドが著効した成熟嚢胞奇形腫自然破裂後に発症した重症化学性腹膜炎の1例．産婦の進歩 2013；65：153-160.
11) 川上浩介，藤田拓司，藤井 毅，ほか．皮様嚢腫破裂を契機に腎機能障害を合併した1例.産科と婦人科 2009；5：617-620.
12) 早坂 篤，田邊康次郎，石山美由紀，ほか．皮様嚢腫の自然破裂症例－化学性腹膜炎遷延の予防のために．産科と婦人科 2016；1：91-95.

当院で最近経験した巨大粘膜下筋腫分娩 4 例の検討

Four cases of myoma delivery: A single center experience

近藤好美 森 亮介 倉本泰葉
Yoshimi KONDO Ryosuke MORI Yasuha KURAMOTO
小川慧子 保條説彦
Satoko OGAWA Tatsuhiko HOJO

豊川市民病院産 婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Toyokawa City Hospital

【概要】 筋腫分娩とは、子宮体部や頸部に発生した有茎性粘膜下筋腫が腟内へ脱出したものである。多くは過多月経を伴い、出血の程度によっては輸血を必要とする症例も少なくない。治療は手術療法が選択されることが一般的であり、術前に貧血の改善を目的に GnRH（Gonadotropin releasing hormone）アナログ製剤を用いる例も多いが、投与後の多量出血が懸念されそのために輸血を余儀なくされる場合もあり、慎重投与が望まれる。今回我々は、術前に GnRH アナログ製剤を用いて治療を行い、輸血することなく手術療法を行い得た筋腫分娩の 4 例について検討した。

Key Words **:** *prolapsed leiomyoma, submucosal myoma, pseudomenopause therapy, heavy menstrual bleeding*

緒 言

子宮筋腫は、性成熟期の女性に高頻度に観察される子宮腫瘍である。正確な発症頻度の推定は困難であるが、生殖可能年齢の 4,5 人に 1 人に発症し、子宮摘出標本の 77% に見られたという報告がある[1)]。有症状の子宮筋腫は治療の適応があり、治療を図に示した（図 1）。筋腫分娩は、有茎性粘膜下筋腫が腟内に脱出したもので、度々臨床で遭遇する。治療は経腟的子宮筋腫切除術をはじめとした手術療法が選択されることが一般的であるが、GnRH アナログ製剤の使用は粘膜下筋腫に対しては大量出血の危険性があるため慎重投与とされており、筋腫分娩の手術療法前に偽閉経療法を施行されたとする報告は少ない。今回当院で経験した偽閉経療法を施行した巨大粘膜下筋腫分娩 4 例について、若干の考察を交え報告する。

子宮筋腫の治療法

薬物療法
対症療法（鎮痛剤、鉄剤、止血剤、LEP など）
偽閉経療法（GnRH アナログ製剤）

手術療法
保存手術（子宮筋腫核出術、子宮動脈塞栓術、子宮内膜焼灼術）
根治手術（子宮全摘術）

図 1 子宮筋腫の治療のアルゴリズム

対象と方法

巨大筋腫分娩の定義を、長径 5cm を超える筋腫分娩と定義し、2019 年 1 月から 2020 年 9 月までに当院で臨床的に巨大筋腫分娩と診断し

連絡先：
近藤 好美
豊川市民病院 産婦人科
〒 442-8561 愛知県豊川市八幡町野路 23 番地
TEL：0533-86-1111 FAX：0533-84-1111
E-mail：yoshimi.k0312@gmail.com

表 1 患者背景

症例	年齢	妊娠出産歴	発症年齢（歳）	初診時の Hb 値（g/dL）	手術	術後病理診断
①	45	G0P0	GnRH-antagonist	7.0	ATH	Leiomyoma
②	55	G5P5	GnRH-agonist	11.1	ATH	Leiomyoma
④	45	G1P1	GnRH-antagonist	12.1	TCR	Adenomyoma
⑤	50	G2P2	GnRH-abonist	6.8	TCR	Leiomyoma

た 4 例を対象として、年齢、妊娠・出産歴、主症状、貧血の程度、画像所見、治療と治療に伴う合併症等について検討した。

結　果

筋腫分娩を来した症例をまとめた（表 1）。

《症例 1》

45 歳、G0P0。既往症、内服薬に特記事項なし。受診 3 か月前より過多月経、過長月経の自覚があった。不正出血が増量したため当院受診した。受診時、腟内に充満する腫瘤と子宮内からの多量出血を認め、Hb7.0g/dl と鉄欠乏性貧血を認めた。造影 MRI 画像（図 2 ①）では、T2 強調像で子宮前壁から発生し辺縁に均一な造影効果を伴う 74mm × 63mm × 74mm の腫瘤を認めた。T2 強調像で内部に高信号域を認め、T1 強調像で正常筋層と等信号であり画像上悪性所見は認めず筋腫分娩と判断した。また筋腫内部に子宮筋腫の変性と考えられる嚢胞状変性を認めた。止血剤のみで自然に止血され、次の月経から GnRH-antagonist（レルゴリクス）を開始した。出血は増減を繰り返していたが、2 週間ほどで止血された。内服開始後 3 週間で一時的に性器出血の増量をみたが自然に止血され、Hb10g/dl 程度であった。鉄剤投与を施行しながら、レルゴリクス開始後 2 か月で腫瘤は超音波エコー上 50mm × 40mm × 50mm 程度に縮小し、単純子宮全摘術を施行された。

《症例 2》

55 歳、G5P5。既往症うつ病、内服薬なし。多量の性器出血で受診した。受診時、多量の子宮出血と長径 6cm 大の腫瘤を認め、Hb8.3g/dl と鉄欠乏性貧血を認めた。単純 MRI 画像（図 2 ②）では、T2 強調像で子宮後壁から発生し正常子宮筋層よりもやや低信号、T1 強調像で筋層と等信号を呈する 50mm × 41mm × 55mm の腫瘤を認め、画像上悪性所見を認めず、粘膜下筋腫の筋腫分娩と判断した。3 日後より GnRH-agonist（リュープロレリン）を開始した。2 週間後に一時的に多量の性器出血をみたが、数日で止血され、Hb14g/dl と貧血の進行は認めなかった。腟内に脱出した腫瘤に変化はなく、リュープロレリン開始 2 か月後に再度性器出血増量し、出血は増減を繰り返し持続していたが約 1 か月後に自然に止血され、貧血の進行はなかった。リュープロレリン開始後 5 か月目に腫瘤は超音波エコー上 41mm × 30mm × 33mm まで縮小し単純子宮全摘術を施行された。

《症例 3》

45 歳、G1P1。既往症、内服薬に特記事項なし。一年前より腟内に異物感あり、当院受診した。過多月経や不正出血なし。受診時、腟内に長径 11cm ほどの小児頭大の腫瘤を認めた。単純 MRI 画像（図 2 ③）では T2 強調像で、子宮内腔より連続する 91mm × 100mm × 110mm 大の腫瘍を認め、内部は多房性であり数 mm ～数 cm の高信号域を認めた。T1 強調像で内部に一部点状の高信号域を呈する低信号の腫瘤であり、画像上悪性所見を認めず変性子宮筋腫の筋腫分娩の診断として月経開始後より

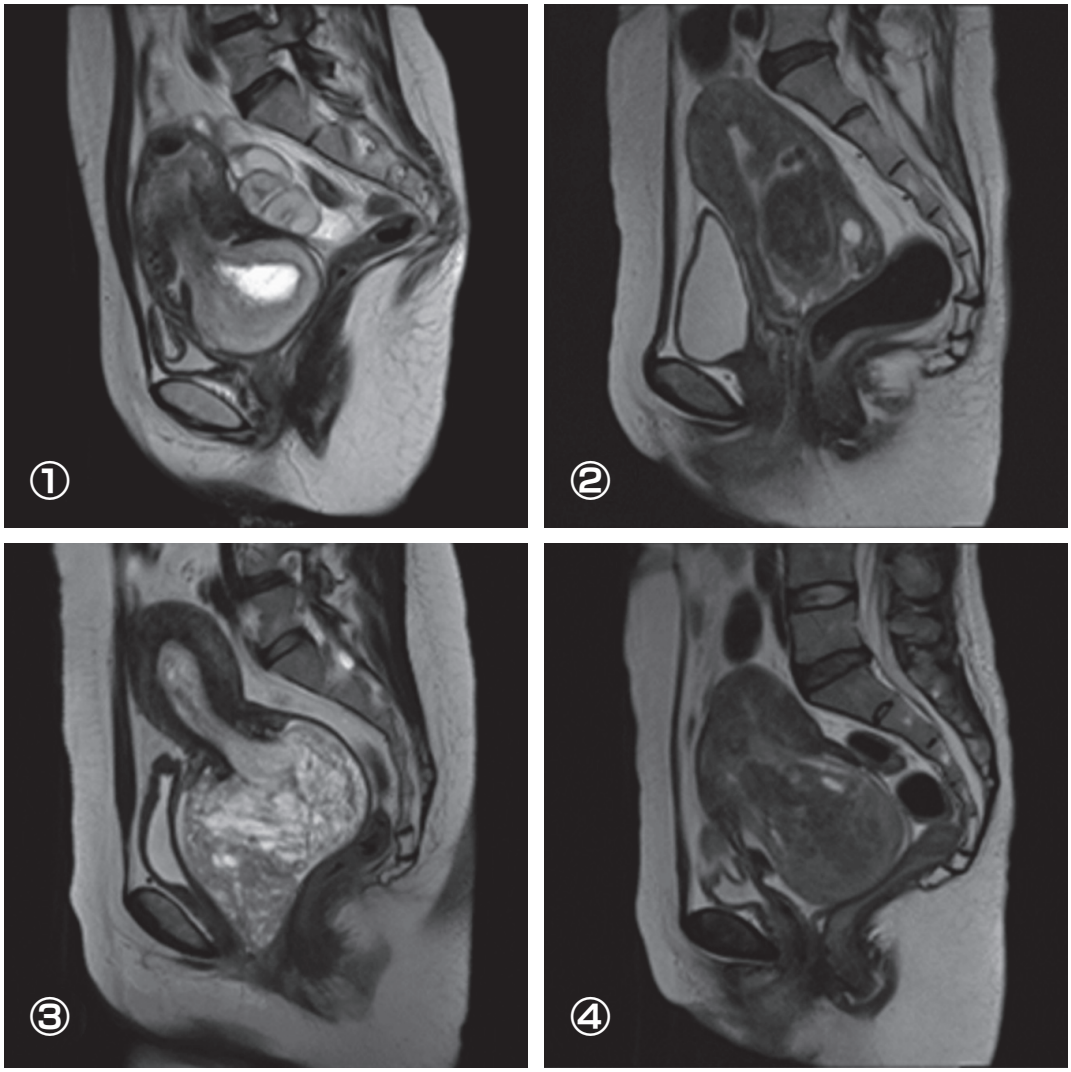


図 2 術前骨盤単純 MRI 画像、T2 強調像矢状断
左から症例 1、症例 2、症例 3、症例 4

レルゴリクスを開始した。不正出血などの有害事象は認めず、腫瘤は超音波エコー上 70mm × 66mm × 64mm に縮小し、2 か月目に TCR（Trans cervical resection）を施行された。

《症例 4》

50 歳、G2P2。既往症、内服薬に特記事項なし。7 年前より子宮筋腫、過多月経で当院通院していた。3 年前より鉄欠乏性貧血が増悪したが積極的な治療の希望なく鉄剤内服のみで加療されていた。月経開始とともに大量の出血を来し当院を受診した際、腟内に充満する腫瘤を認め、Hb6.8g/dl と高度の鉄欠乏性貧血を来しており全身倦怠感が強いため同日入院した。単純 MRI 画像（図 2④）では、子宮体部前壁から発生する 67mm × 61mm × 96mm の腫瘤を認め、T2 強調像で不均一な低信号、一部内部高信号域を示していた。画像上悪性所見を認めず筋腫分娩と診断し、リュープロレリン開始となった。治療開始後、少量の性器出血がみられ

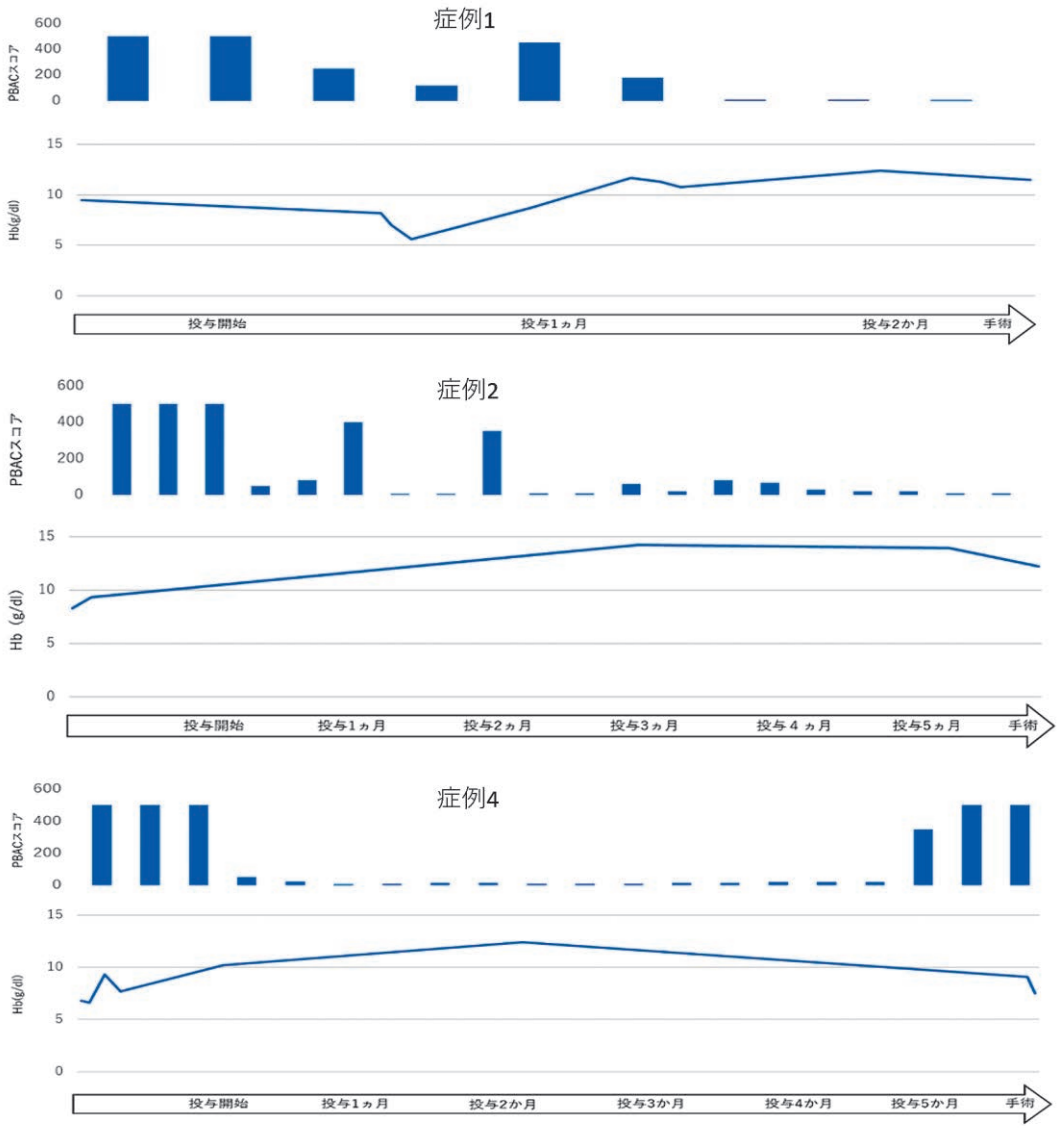


図3 症例1、2、4における Hb 値の推移と PBCA スコア

るのみであり、貧血は Hb12.0g/dl まで回復した。リュープロレリンの投与後筋腫の縮小とともに筋腫分娩は一度頸管内に戻ったが、治療開始後5か月目に排便時のいきみに伴って再度筋腫分娩し、同時に多量の性器出血をきたし貧血が増悪した。超音波エコー上、腫瘤は 33mm × 40mm × 44mm に縮小しており翌日に緊急で TCR を施行した。

術後病理結果は症例3のみ adenomyoma であり、他は leiomyoma であった。副作用として性器出血をきたした3症例の臨床経過を示した（図3）。1週間毎に測定した PBAC（Pictorial Blood loss Assessment Chart）スコア[2]と、Hb 値の推移をグラフで示した。

考　察

当院において、2019年1月から2020年9月までに手術加療を要した子宮筋腫の84症例のうち、筋腫分娩は全体の4.8%であり、1.9[3]～6.3[4]%とする過去の報告と同程度であった。過去の報告では、直径5cm未満の筋腫分娩が多くを占めており[3]、直径5cmを超える巨大筋腫分娩は比較的稀であると考えられる。

子宮筋腫に対する治療として、偽閉経療法は術前治療としてよく選択される。ただし、粘膜下筋腫に対しては多量の性器出血の危険性があり、慎重投与の勧告もあり輸血を余儀なくされたり緊急手術が必要になることもあるため投与されない場合が多い。今回、巨大筋腫分娩に対して術前に偽閉経療法を施行し、手術を行い得た症例を経験した。

偽閉経療法には、GnRHアナログ製剤が使用される。現在使用されているGnRHアナログ製剤はGnRH-agonistとGnRH-antagonistの2種類である。GnRH-antagonist製剤は、直接GnRH受容体に拮抗することでこれまでGnRH-agonist製剤でみられていた一時的なエストラジオール（E2）亢進に伴うフレアアップ現象を回避することを目的に開発され[5]、投与初期からの効果を期待できるとされている。GnRH-antagonist製剤は2019年3月に発売された薬剤であるため、今回、GnRH-antagonist製剤発売前に治療開始された症例にはGnRH-agonist（リュープロレリン）を投与し、使用可能となった後の症例にはGnRH-antagonist（レルゴリクス）を投与した。

症例1、症例2で1周期目に比較的多量の不正出血を認めた。鉄剤の内服などによる加療を要したが、輸血を必要とするような重症貧血は認めず、いずれも子宮温存を希望されたため、予定通り子宮鏡下手術が施行された。GnRH-antagonist製剤は作用機序からE2のフレアアップ現象を起こさないため、GnRH-agonist製剤と比較して粘膜下筋腫に対して安全に使用できると考えられたが、今回GnRH-antagonist製剤を投与された症例でも多量の不正出血がみられた。石沢ら[6]も、粘膜下筋腫に対するGnRH-antagonist製剤の投与で多量出血を来した症例を報告しており、粘膜下筋腫に対するGnRHアナログ製剤の投与は種類にかかわらず慎重に行う必要があると考えられる。また、症例2、症例4は治療開始後数か月してから性器出血を来した。この2症例においては、偽閉経療法の副作用としての出血ではなく、筋腫分娩に伴う筋腫表面の出血と考えられた。難波ら[6]は、筋層内筋腫に対してGnRHアナログ製剤を使用したのち子宮筋腫が分娩し貧血が進行した症例を報告しており、GnRHアナログ製剤の使用において、粘膜下筋腫では腫瘤の縮小に伴う筋腫分娩や子宮出血の可能性が高く、投与期間中は常に性器出血の可能性を念頭に置く必要があると考えられた。全ての症例において、偽閉経療法開始後貧血の改善、腫瘤の縮小効果が得られ、輸血することなく手術を遂行することが可能であったことから、筋腫分娩に対する偽閉経療法の有用性が示唆された。また、朝野ら[3]は20代で筋腫分娩を来した報告をしており、筋腫分娩の加療において妊孕性を温存しなければならない症例も少なからずあると思われ、腫瘤を縮小させ、子宮全摘を回避するためにも術前に偽閉経療法を施行することは有用であると考える。

また、国内では、粘膜下筋腫、筋腫分娩の症例に対して術前の緊急止血目的に子宮動脈塞栓術を施行され良好な結果を得た例が報告されており[8][9]、治療の選択肢の一つとして検討される。

偽閉経療法は筋腫分娩に対して止血、腫瘍の縮小といった観点から有用であると考えられたが、ときに重篤な出血を引き起こす可能性があり、症例によっては塞栓術や子宮全摘術のほうが適切な場合もあり、GnRHアナログの使用については慎重な症例の選択が必要である。

結　論

筋腫分娩を呈する粘膜下筋腫に対しても偽閉経療法は子宮温存手術を目的とする場合比較的安全に使用することが可能であった。ただし投与中に大量出血をきたす可能性もあるため、緊

急輸血の準備や緊急手術の対応を念頭に入れ慎重に対応すべきと考えられた。

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) Cramer SF, Patel A:The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Patho 1990; 94: 435-438
2) JM. HIGHAM, P.M.S. O' BRIEN, R.W. SHAW: Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart Br J Obstet Gynecol. 1990; 97 (8) : 734-9
3) 朝野 晃，太田 聡，松浦 類：子宮筋腫分娩35症例の臨床的検討．臨婦産 2008；62 (5)：769-772
4) 秦 良麿：筋腫分娩の1例．産と婦 1976; 43: 775-776
5) Osuga Y, Enya K, Kudo K, et al:Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial Obstet Gynecol. 2019; 133 (3) : 423-433
6) 石沢千尋，浦田陽子，真壁友子：子宮粘膜下筋腫に対しGnRH-アンタゴニストを使用して多量出血をきたした1例．東京産科婦人科学会会誌 2020；69：23-28
7) 難波直子，間瀬徳光，岩見菜々子：GnRH投与により筋層内筋腫が筋腫分娩に至った一例：日本産科婦人科学会関東連合地方部会会誌 2008；45 (2)：126-126
8) 竹内 薫，大畠順恵，坂尾 啓，他：選択的子宮動脈塞栓術が有効であった有茎性粘膜下筋腫の1例．鳥取赤十字医誌 2018；27：31-35
9) 竹田明宏，真鍋修一，細野覚代，他：緊急子宮動脈塞栓術後に子宮鏡下筋腫核出術を施行した粘膜下筋腫の2例．日産婦内視鏡学会誌 2004；20：79-82

OHVIRA 症候群に対して内視鏡的診断治療を施行し妊孕性温存しえた１例

A case of fertility preservartion by endoscopic diagnosis and treatment of OHVIRA syndrome

塩澤 文子[1)] 平野 喜子[1)] 矢野 好隆[2)]
Fumiko SHIOZAWA Yukiko HIRANO Yoshitaka YANO
水野 克彦[2)] 林 萌[2)]
Katsuhiko MIZUNO Moe HAYASHI
竹下 奨[2)] 佐々治紀[2)]
Sho TAKESHITA Haruki SASSA

名古屋市立大学病院 産婦人科[1)]，一宮市立市民病院 産婦人科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiya Municipal Hospital

【概要】 2007 年に Smith らは、胎生期初期の Wolff 管と Müller 管の発生異常に伴う子宮奇形、片側腟閉鎖、患側の腎形成異常を Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly（OHVIRA）症候群と称した[1)]。
今回我々は、OHVIRA 症候群の１症例を経験したので報告する。症例は 21 歳の女性で下腹部痛を伴う卵巣腫瘍の精査を主訴に紹介受診した。MRI、CT で単角子宮、右卵巣腫瘍、右片腎欠損を認めたため、腹腔鏡下卵巣腫瘍核出術と同時に子宮鏡による精査を施行した。左右子宮の明らかな交通は認めなかったが、微小な交通の可能性を考え副角切除は施行せずに手術を終了した。術後１ヶ月までに月経があり、術前よりも著明な腹痛を認め再び MRI を施行したところ右副角子宮留血腫、右卵管留血腫を認め、左右子宮の交通はないと判断し、症状緩和目的に腹腔鏡下副角切除術、右卵管切除術を施行した。以上より、左単角子宮、右非交通性副角子宮、右腎欠損の OHVIRA 症候群と診断した。本疾患は若年女性に対して治療を行うため、妊孕性温存や整容性を重視して診断、治療方法の選択を検討する必要がある。

Key Words **:** *Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome, endometriotic cyst, preservation of fertility, endoscopic diagnosis and treatment, laparoscopic operation*

緒 言

Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly（OHVIRA）症候群は 1/20000 例の発症頻度で、重複子宮の片側腟閉鎖と同側腎形成異常を合併する症候群であるが[2) – 4)]、近年様々な亜型が報告されている[5)]。幼少期には無症状で経過し、月経開始とともに月経困難症や月経モリミナ様症状を呈し発見されることが多い。

今回、下腹部痛を伴う卵巣腫瘍を契機に紹介受診した OHVIRA 症候群の症例に対して腹腔鏡下卵巣腫瘍核出術、子宮鏡検査を施行した。術後初回の月経後に副角子宮留血腫、卵管留血

連絡先：
塩澤 文子
名古屋市立大学病院 産婦人科
〒 467-8602 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL：052-851-5511 FAX：052-851-4801
E-mail：fmik_t@yahoo.co.jp

腫を認め腹腔鏡下副角切除術、卵管切除術を施行し、妊孕性温存治療を遂行できたOHVIRA症候群の症例を経験したので報告する。

症　例

患者は21才、0妊、未婚。初経13歳。既往歴、手術歴に特記すべき事項なし。胎児期、出生時特に異常指摘されなかった。初経より月経痛を認め鎮痛剤を使用していた。不正性器出血は認めていなかった。下腹部違和感を自覚し前医産婦人科を受診した。約13cmの多房性卵巣腫瘍を認め、精査加療目的に当院紹介受診となった。

内診所見は子宮可動性やや不良で恥骨上3横指に達する弾性軟の腫瘤を触知した。腟鏡診で子宮口は1個で腟中隔は認めなかったが診察による疼痛のため観察不十分であった。経腟超音波検査で子宮前面に多房性腫瘤があり、内腔を伴う子宮体部を2個認めた。

腫瘍マーカーはCA125: 78.2U/ml、CEA: 1.2ng/ml、CA19-9:26.9U/mlであった。

骨盤単純MRI検査では右卵巣内膜症性嚢胞、左単角子宮、右副角子宮（ASRM分類Ⅱb）を認めた。（図1）腹部単純CTでは右腎欠損を認めた。以上の結果より、OHVIRA症候群が疑われ、腹腔鏡下右卵巣腫瘍核出術と同時に精査を行うこととした。

全身麻酔下に砕石位で施行した。骨盤内は右卵巣腫瘍で占拠されていたが（図2)、正常な左付属器を確認した。子宮は卵巣腫瘍の尾側に位置し確認不能であったため、まず体内法で右卵巣腫瘍核出術を施行し子宮を観察したところ、外観は子宮体部2個、頸部1個であった(図3)。腟鏡診をしたところ、腟は1個で明らかな腟中隔や腟壁隆起を認めず、外子宮口は1個であった。軟性子宮鏡で観察したところ、頸管から左子宮内腔に挿入され左子宮卵管角を認めたが、右子宮との明らかな交通は認めなかった。しかし、微小な交通の可能性を考え副角切除は施行しなかった。右付属器を癒着防止剤で被覆し手術を終了した。病理結果は右卵巣内膜症性嚢胞であった。

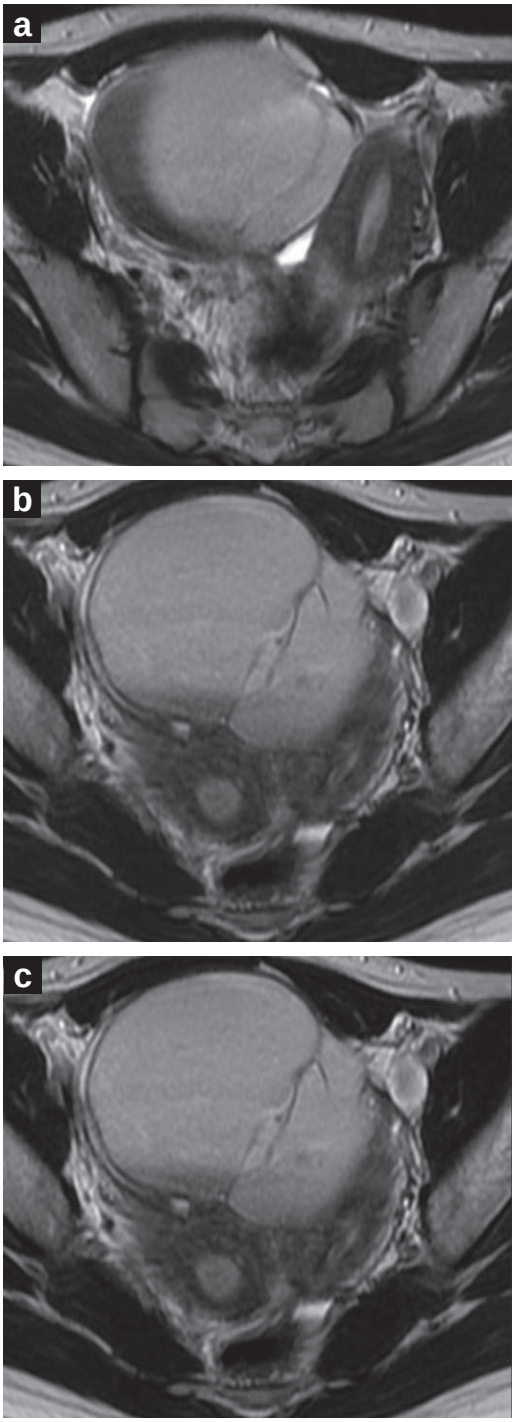


図1　初診時骨盤単純MRI画像（T2強調画像）
頭側から順に（a）～（c)。右卵巣内膜症性嚢胞（136 × 98 × 79mm)、左単角子宮、右副角子宮を認める。

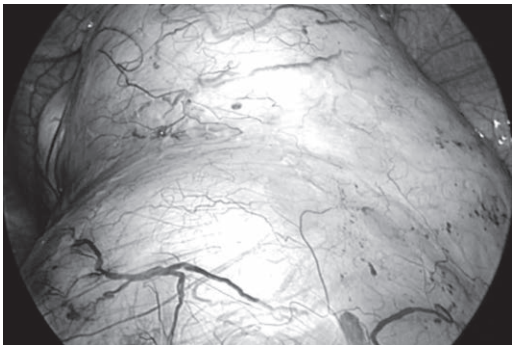


図 2 骨盤内を占拠する右卵巣腫瘍

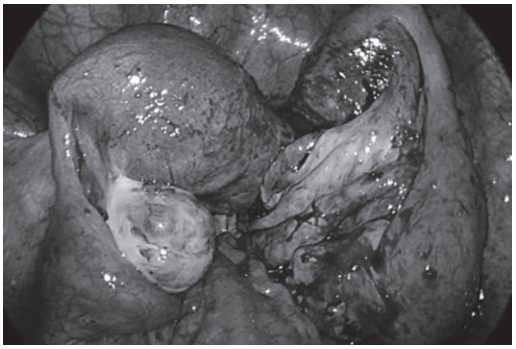
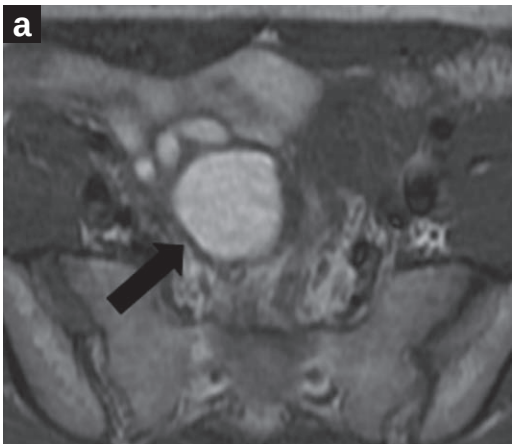


図 3 右卵巣腫瘍核出術後の子宮、両側付属器



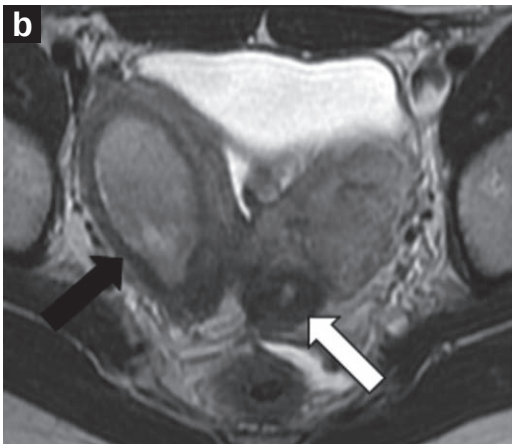


図 4 初回術後骨盤単純 MRI 画像（T2 強調画像）
（a）右卵管留血腫（黒矢印） （b）右子宮留血腫（黒矢印）、左子宮頸部（白矢印）

術後 1 ヶ月までに月経があり、術前よりも著明な腹痛を認め月経終了後に症状軽快した。経腟超音波検査で右子宮内腔に 46 × 26mm の低輝度領域、右卵管腫大を認めた。左子宮内腔、左付属器に異常所見を認めなかった。

骨盤単純 MRI 検査では右子宮留血腫、右卵管留血腫を認め（図 4）副角との交通はないと判断し、症状緩和目的に腹腔鏡下副角切除術と右卵管切除術を施行した。

全身麻酔下に砕石位で左子宮内腔に子宮マニピュレーターを留置し施行した。前回手術の影響で右卵管は左子宮に癒着し、その間に右卵巣が挟まれるように癒着していた（図 5）。右卵管を切除し卵巣の癒着を解除した。右円靭帯を切断し広間膜を展開し、右卵巣固有靭帯を切断し右卵巣を温存した。右尿管は同定できなかった。膀胱子宮窩腹膜を切開しさらに展開し右子宮動脈本幹を同定し血管シーリングシステムで切断。左単角子宮、右副角子宮の接続箇所を血管シーリングシステムで切断し右副角子宮を摘出した。その際、ほとんど出血を認めず、左単角子宮に切り込むこと無く切除可能であった（図 6）。また、経腟的にインジゴカルミンを注入し左卵管通過性を確認した。膀胱鏡では左尿管口は確認できたが、右尿管口や異所性尿管口は認めなかった。子宮と付属器を癒着防止剤で被覆し手術を終了した。病理結果は右副角子宮に分泌期内膜を伴っており、右卵管は一部内膜様腺管を認め子宮内膜症の所見を認めた。

以上より、左単角子宮、右非交通性副角子

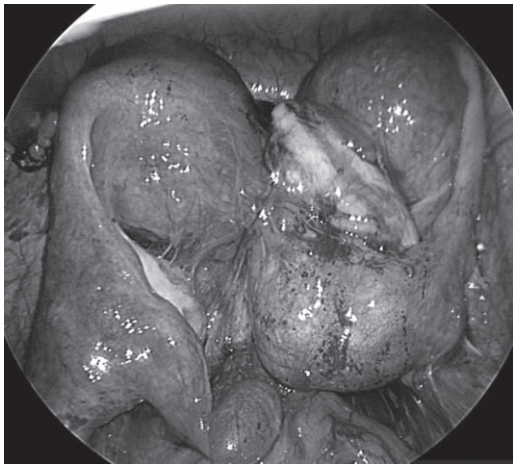


図5　2回目手術開腹後の腹腔内
左右子宮の間隙に右付属器の癒着を認める。

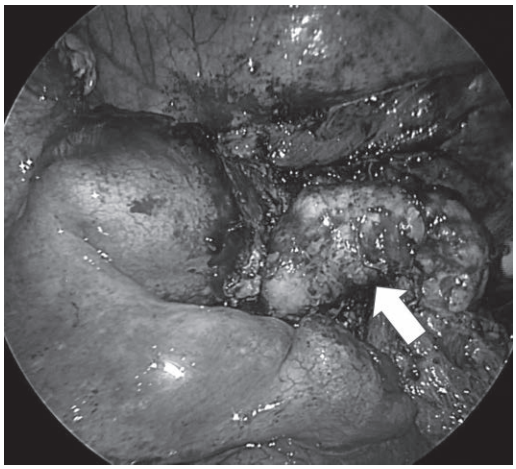


図6　2回目手術右副角切除後の腹腔内
温存した右卵巣（白矢印）

図7　本症例の子宮形態

宮、右腎欠損のOHVIRA症候群と診断した（図7）。術後は月経痛なく経過良好である。

考　察

OHVIRA症候群は子宮奇形、片側腟閉鎖、同側腎形成異常を合併する症候群である。これまで女性生殖器奇形としては、腟中隔が完全か不完全かによって分類されるRock and Jonesの分類[3]が本邦では頻用されてきた。しかし、近年様々な亜型が報告され分類も多様化しており、片側腎欠損に伴う子宮腟の形態異常について分類したAciénらの報告[6]や、完全閉塞腟中隔と非完全閉塞腟中隔で臨床的特徴が大きく異なることから分類されたZhuらの報告（表1）[7]などがある。

症状としては初経から数年以内に閉鎖腟腔に月経血が貯留し、月経モリミナ様になり周期的な下腹部痛、月経困難症、不正性器出血で発症することが多く、標準的治療は経腟的な腟壁開窓術である[8]。しかし、初経後から徐々に増悪する月経困難症状、腹痛がみられる場合もあり、子宮留血腫、卵管留血腫、子宮内膜症を契機に診断される。これらの症状は非交通性副角子宮の場合で55％と報告されている[9]。診断が遅れた場合、腹腔内に血液が逆流し腹膜炎をきたした結果、癒着による卵管閉鎖のため不妊に至ることもある[10]。また、稀だが挙児希望のため受診し自覚症状なく偶発的に診断される場合もある[11]。

診断方法は、診断時年齢の中央値が14歳[1]との報告もある様に経腟的診察が困難な場合もあるため近年はMRIが多く用いられている[12]。しかし、本症例の様に左右子宮との交通や腟閉鎖の有無などの細かい情報を得るには、腹腔鏡や子宮鏡での観察が重要である。

本症例は下腹部痛を伴う卵巣腫瘍を主訴に紹介受診したが、腫瘤が子宮留血腫や腟留血腫である可能性も考慮して、まずはMRI検査を施行した。画像上、腫瘤は卵巣腫瘍と診断したが、経腟的な診察は疼痛を伴い詳細な情報は得られなかったため、卵巣腫瘍に対する手術の際に観察することとした。1回目の手術では単角

表1 Zhu らの分類（a）～（d）

分類	1		2	
	完全閉鎖型		不完全閉鎖型	
サブグループ	1.1	1.2	2.1	2.2
	完全腟閉鎖	子宮頸管閉鎖	腟中隔の部分閉鎖	対側子宮と交通を伴う不完全閉鎖
特徴	交通なし	交通なし	2個頸管があり腟中隔で交通を伴う	2個頸管があり子宮頸管に交通を伴う
症状発症と診断	早期　初潮直後		遅い　初潮から数年以降	
月経困難症	あり		ほとんどなし	
不正性器出血、粘液膿性分泌物	なし		あり	
子宮留血腫、卵管留血腫、腟留血腫	あり		ほとんどなし	
骨盤内炎症性疾患	なし		あり	
二次性子宮内膜症、骨盤内癒着、	早く容易		段階的	
卵管留膿腫、腟留嚢腫への進行				
治療	腟中隔切除術、血腫除去術	副角切除術	腟中隔切除術	腟中隔切除術

子宮であることは診断できたが、術前に副角子宮留血腫を認めなかったことより、左右子宮の微小な交通が存在する可能性を考え副角切除は行わず経過を見ていた。しかし、術後初回の月経で右副角子宮留血腫、右卵管留血腫を認めた。これは初回手術の癒着の影響で右卵管閉鎖を来したためと考え、症状緩和のために再手術を施行した。右卵管の癒着により卵管閉塞を生じ卵管留血腫を来していることより左右子宮の交通は無いと判断し、（表1　サブグループ1.2）腹腔鏡下副角切除術とした。その際、左子宮筋層を保つ様に切除しており、妊孕性は温存され経腟分娩可能と判断した。

本症例は内診、膣鏡診で明らかな膣中隔は認められないが、臨床経過から Zhu らの分類（表1）のサブグループ1.2に類似している（図7）。このような閉塞性子宮奇形には高頻度に子宮内膜症が合併していることが多い[13]。このことは、子宮内膜症の発症が、月経血逆流による内膜細胞の移植（Sampson の移植説）や月経血に含まれる様々な物質の刺激により、腹膜、卵巣表層上皮の化生が誘導されるためという原因論の裏付けとなっていると思われる。未治療のままで経過すると、子宮内膜症の増悪、骨盤内癒着、卵管周囲癒着、卵管閉鎖を引き起こし、不妊に至る可能性も高い。本症例も R-ASRM 分類52点（Ⅳ期）で子宮内膜症所見は高度だが、月経痛が軽度であったために診断が遅くなったと考えられる。

また、名護らの報告[13]は患側に内膜症性嚢胞、健側に成熟嚢胞性奇形腫を認めた閉塞性子宮奇形の1症例であり、同様に高度の子宮内膜症所見を認めている。患側のみに子宮内膜症によるものと思われる癒着を認めていることからも月経血の逆流が子宮内膜症発生の一因と推測される。この症例は開腹手術にて副角切除術、患側付属器摘出術、健側卵巣腫瘍核出術を施行している。本疾患は若年女性に対して治療を行うため、妊孕性温存や整容性を重視して診断、治療方法の選択を検討する必要があると思われる。

結　語

OHVIRA 症候群は稀な疾患であるが、月経が定期的に発来していた場合診断が遅れる原因となる。本症例も比較的遅く診断されたが、慎重な内視鏡的診断、治療によって症状緩和と妊孕性温存を得られた。

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）Smith NA, Laufer M: Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly（OHVIRA）syndrome: Management and follow up. Fertil Steril, 87: 918-922, 2007.

2) Acien P, Acien MI: The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. Hum Reprod Update.2011; 17: 693-705.
3) Rock JA, Jones HW Jr.: The double uterus associated with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol.1980; 138: 399-342.
4) Fedele L, Motta F, Frontino G et al: Double uterus with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: pelvic anatomic variants in 87 cases. Hum Reprod. 2013; 28: 1580-1583.
5) 中原康雄，後藤隆文ら：当科で経験したObstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly（OHVIRA）症候群の検討．日小外会誌 第53巻4号 2017；899-904.
6) Acién P, Acién MI: The history of female genital tract malformation classification and proposal of an updated system. Hum Reprod Update, 17: 693-705, 2011
7) Zhu L, Chen N, Tong JL et al: New Classification of Herlyn-Werner-Wunderich syndrome. Chin Med J. 2015; 20: 222-225.
8) 塚本可奈子，佐古悠輔ら：OHVIRA症候群の診断と月経困難症改善に子宮鏡が有効であった1例．日産婦内視鏡学会 第34巻第1号 2018；148-152.
9) Jayasinghe Y1, Rene A, Stalewski H, Grover S.:The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. Obstet Gynecol 2005; 105: 1456-1467
10) Gholoum S, Puligandia PS,Hui T et al: Management and outcome of patients, and ipsilateral renal agenesis（Herly-Werner-Wunderlich syndrome）. J Pediatr Surg 2006, 41, 987-992.
11) 及美志保，河西邦浩ら：自覚症状なく診断されたOHVIRA症候群の1例．現代産婦人科 2014；63：63-66.
12) Haddad B, Barranger E, Paniel BJ. Blind hemivagina: long-term follow-up and reproductive performace in 42 case, Hum Reporod 1999; 14: 1962-1964.
13) 名護可容，柴田真紀，米谷直人，他：Wunderlich症候群の1症例．Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal. VOL,17: NO,1; MARCH 2012; 17: 39-44

経腟超音波ガイド下採卵術により直腸穿通から卵巣膿瘍となった１例

A Case of Rectal Perforation and Ovarian Abscess by Transvaginal Ultrasound Guided Oocyte Aspiration

河 井 啓一郎 Keiichiro KAWAI
神 谷 知都世 Chitose KAMIYA
山 中 浩 史 Hirohumi YAMANAKA
山 本 靖 子 Yasuko YAMAMOTO
安 井 裕 子 Yuko YASUI
新 城 加奈子 Kanako 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】 生殖補助医療おいて、現在は経腟超音波ガイド下の採卵術が標準的な採卵方法となっているが、それに伴う合併症も報告されている。入院を要する重篤な合併症には腟壁血腫、内腸骨動脈損傷、骨盤内膿瘍などがあり、内膜症性嚢胞や骨盤内感染症の既往がある症例に生じやすいといわれている。今回我々は、交通事故による卵巣腫瘍破裂で開腹手術歴がある患者に、経腟穿刺採卵術を施行したのちに、卵巣膿瘍、腸管穿通をきたした症例を経験したので報告する。患者は他院で行われた経腟超音波ガイド下採卵術の約５週間後に咳嗽を主訴に当院救急外来を受診し、精査のために行った胸部レントゲン検査で肝表面に free air を認めたことから消化管穿孔が疑われた。造影 CT 検査を施行したところ、free air を上下腹部に認め、腹水を認めた。内部に air を伴う 10cm 大の左卵巣腫瘍を認めており、卵巣腫瘍背側の壁構造が断裂しておりＳ状結腸と接していた。Ｓ状結腸、卵巣嚢腫穿通が原因と思われる汎発性腹膜炎を疑い手術施行した。術中所見から、採卵術の際に消化管と左付属器が穿通したことで便汁が付属器内に流入したと診断した。卵巣腫瘍破裂および開腹手術歴により骨盤内は癒着が強固であり、一時的人工肛門造設、左付属器切除を施行した。左付属器内容物の培養からは腸管由来と思われる複数の細菌の検出を認めた。左付属器の病理の結果は、内腔面を被覆する上皮がなく、嚢胞壁に好中球を含む炎症細胞の浸潤を認めた。培養および病理結果からも腸管と左付属器の穿通を示していた。術後は抗生剤治療継続により炎症所見は改善し、後日人工肛門閉鎖術が施行され、終診とした。経腟超音波ガイド下の採卵術は患者の既往歴によっては合併症を併発してしまうことがある。合併症を来たしうる既往がある症例では、リスクが高いことを説明した上で採卵には十分に注意をする必要がある。

Key Words **:** *transvaginal ultrasound guided oocyte aspiration, pelvic abscess, ovarian abscess, rectal perforation*

連絡先：
河井 啓一郎
名古屋第二赤十字病院
〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町 2-9
TEL：052-832-1121 FAX：052-832-1130
E-mail：keiichiro@nagoya2.jrc.or.jp

緒 言

経腟超音波ガイド下の採卵術は現在標準的な採卵方法となっている。しかし採卵術によって生じる合併症も報告されている。中でも採卵術による重篤な合併症の頻度は 0.5 ～ 1.5% とされている[1)]。採卵術の合併症としての卵巣、骨

盤腔の膿瘍形成の頻度は 0.2 ～ 0.6% とされており、内膜症性嚢胞や骨盤内感染症の既往がある症例に生じやすいといわれている[2)－4)]。今回、交通事故による卵巣腫瘍破裂で開腹手術歴がある患者に経腟穿刺採卵術を施行したところ、腸管穿通から卵巣膿瘍となり、一時的人工肛門、付属器切除を施行した症例を経験したので報告する。

症　例

患　者：39 歳

家族歴：実母に卵巣嚢腫のため手術歴あり

既往歴：交通事故による卵巣嚢腫破裂で開腹手術歴あり（27 歳）

妊娠分娩歴：0 妊 0 産

現病歴：来院の約 6 か月前に前医にて左卵巣内膜症性嚢胞を指摘され、当院での精査治療を勧められていたが本人都合により延期となっていた。その後、前医で体外受精を目的に経腟超音波ガイド下に採卵を施行した。右卵巣は以前から卵胞発育が見られない状態であったため左卵巣から採取し、4 個の採卵に成功した。採卵時には明らかな合併症を認めなかったが、既往から癒着が疑われる状態であったため採卵後に抗生剤の内服処方が行われた。採卵の約 3 週間後より発熱、咳嗽を認めていた。採卵の 33 日後、症状改善しないため当院 ER 受診を受診した。

ER での主訴は発熱、咳嗽であり、腹部症状の訴えはなかった。ER でのバイタル所見は、BT: 40.0 ℃、HR: 160 回 /min、BP: 141/88mmHg、RR: 12 回 /min、SpO2:96%（Room Air）、意識清明、喀痰なし、胸部明らかな雑音なし、呼吸様式正常、インフルエンザ抗原陰性。不妊治療中でありレントゲン検査などの精査を本人が拒否したため帰宅方針とし翌日内科受診を指示した。

ER 受診翌日に撮影した胸部レントゲン検査で明らかな肺炎像を認めなかったが、肝表面に free air を認め、消化管穿孔が疑われた（図 1）。精査のため実施した造影 CT 検査で free air を上腹部、下腹部に認めた。腹水を認め、腹膜脂

図 1　初診時翌日の胸部レントゲン
肺野には明らかな異常は認めないが、肝表面に free air を認める。

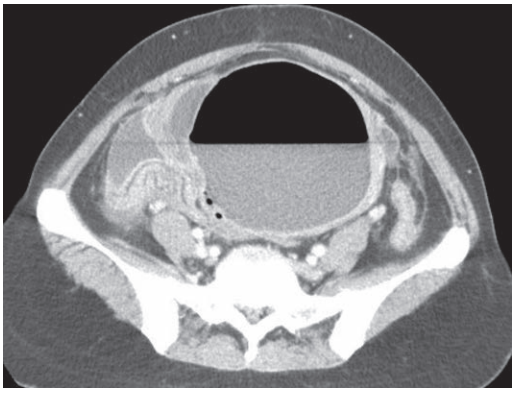


図 1　消化管穿孔が疑われたため施行した造影 CT 検査
腹水および free air を認め、内部に air を伴う左卵巣腫瘍を認めた。

肪織混濁や腹膜肥厚を認めた。骨盤内正中やや左寄りに、内部に air を伴う 11.4 × 10.8cm 大の左卵巣由来と思われる嚢胞状腫瘍を認めており、背側の壁構造が断裂しており S 状結腸と接していた（図 2）。骨盤右側に 26㎜大の右卵巣 Dermoid cyst と思われる所見を認めた。以上の所見から S 状結腸、卵巣嚢腫穿通が原因と思われる穿孔性腹膜炎の疑いあり当科へコンサルト、手術の方針となった。術前 IC で子宮および右卵巣を残すことを条件に左付属器の摘

出には同意を得た。

手術前採血検査所見：WBC 22,300/μL、RBC 408 × 10^4/μL、HGB 11.0g/dL、HCT 33.0%、PLT 45.1 × 10^4/μL、PT 14.9 秒、フィブリノゲン 699mg/dL、Alb 2.2g/dL、CK 75IU/L、AST 76IU/L、ALT 152IU/L、LD 287IU/L、Cr 0.59mg/dL、eGFR 91mL/min/1.73m^2、BUN 9mg/dL、随時血糖値 137mg/dL、T-Bil 0.9mg/dL、Na 133 mEq/L、K 3.5 mEq/L、Cl 95 mEq/L、CRP 25.65 mg/dl

手術方法：臍上から恥骨上まで正中切開した。腹腔内に到達すると卵巣と思われる巨大な腫瘤と腹壁、大網が癒着した所見を認めた。癒着を剥離していく途中で膿性腹水を認め吸引して培養に提出した。卵巣腫瘍により視野確保困難であったため、穿刺して内容物を吸引し培養に提出した。内容物は便汁様の液体であり、強い便臭を認めた（図 3）。卵巣は直腸 S 状部で癒着を認めた。左卵巣温存は不可能と判断し、やむを得ず左付属器摘出術を施行した。付属器摘出したところ、卵巣と癒着していた直腸が穿孔しており膿瘍を認めたため切除が必要と判断した。吻合はリークのリスクが高いと判断し単孔人工肛門とした。右付属器周囲も癒着が強固であったが、3cm ほどのデルモイド様卵巣腫瘍を認めた。癒着が強く全体像の把握が困難であること、右卵巣は温存希望があることから摘出しない方針とした。

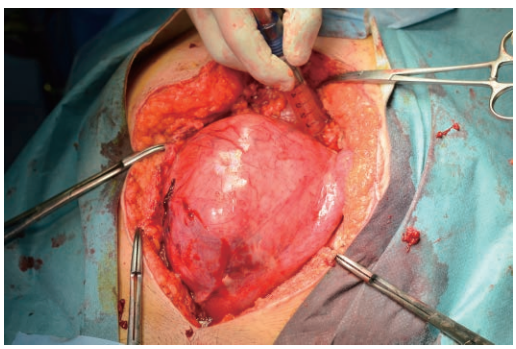


図 3 手術所見
卵巣腫瘍により視野確保困難であり、腫瘍内容物は便汁様の液体および便臭を認めた。

臨床経過：手術後より 14 日間のアンピシリン・スルバクタムを、その後 4 日間のセフトリアキソン投与により炎症反応の改善を認め、人工肛門の手技も十分に行えるようになった。術後 17 日目に退院とした。

血液培養結果：2 セット陰性

左付属器内容物培養結果：Streptococcus anginosus、Peptoniphilus harei、Peptoniphilus coxii、Finegoldia magna

腹水培養結果：Finegoldia magna

直腸病理：悪性所見なく、直腸漿膜から粘膜下層にかけて一部に高度のうっ血とうっ血性出血を認め、好中球を含む炎症細胞の浸潤を認める。

左付属器病理：内膜腺上皮に覆われ、血液を貯留する内膜症性嚢胞を認めた。周囲には好中球浸潤を認め、骨盤内膿瘍として矛盾はない。

退院後経過：術後約 3 か月後に再度入院し人工肛門閉鎖術を施行した。術後 4 か月の診察は右卵巣 33 × 28mm、子宮内膜 9mm、腹水なく術後経過良好であった。不妊治療専門病院へ紹介し終診とした。

考　察

開腹下に始まった採卵術はその後腹腔鏡下に行われ、1980 年代からは経腟超音波ガイド下に採卵が行われており、現在では卵子回収法の主流となっている。経腟超音波ガイド下採卵術は簡便で安全性の高い手技ではあるが、採卵の際に生じる合併症も報告されている。採卵後の重篤な合併症（腟壁血腫、内腸骨動脈損傷、骨盤内膿瘍など）の頻度は 0.5 ～ 1.5% とされている[1]。Bennett らの報告[3]によると、2,670 例中骨盤内感染が 18 例（0.6%）に生じ、そのうち 9 例が骨盤内膿瘍であった。Govaerts らの報告[4]によると 1,500 例中 6 例（0.4%）に骨盤内感染が生じており、卵管閉塞など過去に骨盤内炎症性疾患があったと考えられる症例や子宮内膜症の症例であった。また、Levi-setti らの報告[5]によると、採卵後の合併症のリスクファクターの 1 つに腹部手術や腹腔内感染症の既往があるとされる。今回の症例では、来院 6

か月前より左卵巣内膜症性嚢胞疑いを認めていた。摘出した左付属器病理検査からは内膜症性嚢胞と卵巣膿瘍を認めた。内膜症性嚢胞と開腹手術歴により、骨盤内の強固な癒着を生じたことが合併症のリスクとなった可能性が考えられる。

卵巣内は閉鎖腔であるため膿瘍形成をしても下腹部痛等の自覚症状に乏しい。骨盤内感染には特徴的な所見がないことから治療介入が遅れることが多く、採卵から発症までの期間は平均35.5日とされている[6]。今回の症例では採卵から治療介入までが34日であった。卵巣内の膿瘍形成のため自覚症状が乏しかったと考えられるが、採卵から発症までの平均日数相当で治療介入することができた。

骨盤内膿瘍となった場合、膿瘍内への抗菌剤の移行が十分でないなどの理由から、4cm以上の骨盤内膿瘍は抗菌薬の投与のみでは改善しないことが多い[7]。また、骨盤内膿瘍の起炎菌としては嫌気性菌、グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌などの混合感染が多く、Landersらの報告によると、付属器膿瘍の起炎菌としてはEscherichia coli（37%）、Bacteroides fragilis（22%）、Bacteroides species（26%）であった[8]。今回の症例では、airを伴う10cm以上の卵巣腫大に加え下部消化管穿孔を来たしていたため外科的手術が必要と考えられた。強固な癒着や消化管卵巣瘻孔を認めたことから、左卵巣の温存は不可能と考え左付属器摘出した。術中の所見から、採卵が誘因となり左付属器と消化管が穿通したことで便汁が左付属器内に流入したと診断した。左付属器内容物の培養からは、頻度が高い細菌ではなかったが腸管由来と考えられる細菌の検出を認めた。培養、病理の結果からも腸管と左付属器の穿通を示唆していた。採卵が原因であると示すのは困難ではあるが、状況からは採卵が誘因であったと考えられる。

結　語

卵巣腫瘍破裂のため開腹手術歴がある患者に経腟穿刺採卵術を施行したのちに、卵巣膿瘍、腸管穿通をきたし、一時的人工肛門、付属器切除を施行した症例を経験した。技術の向上により経腟超音波ガイド下の採卵は安全性の高い手技ではあるが、内膜症などの患者の既往歴によっては合併症を併発することがある。合併症を来たしうる既往がある症例では、リスクが高いことを説明した上で採卵には十分に注意をする必要がある。

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) Liberty G, Hyman J.H, Eldar-Geva T, et al. Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2010; 93(3): 874-879

2) Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, et al. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 1993; 59(6): 1313-1315

3) Bennett S.J, Waterstone J.J, Cheng W.C, et al. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. J Assist Reprod Genet 1993; 10(1): 72-77

4) Govaerts I, Devreker F, Delbaere A, et al. Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 77(2): 239-243

5) Levi-Setti P.E, Cirillo F, Scolaro V, et al. Appraisal of clinical compkications after 23,827 oocyte retriecals in a large assisted reproductive technology program. Fertil Steril 2018; 109(6): 1038-43

6) Sharpe K, Karovitch A.J, Claman P, et al. Transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization complicated by ovarian abscess during pregnancy. Fertil Steril 2006; 86(1): 219

7) Mahadev S, Lee D.S. Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage of Pelvic Fluid Collections. Gastrointestinal Endoscopy Clinics North America 2017; 27 (4) : 727-739

8) Landers D, Sweet R. Tubo-ovarian abscess: contemporary approach to management. Reviews of Infectious Diseases 1983; 5 (5) : 876-884

副角子宮・OHVIRA 症候群に対し腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した 4 症例についての検討

Laparoscopic surgeries for patients with OHVIRA syndrome or rudimentary horns: A case series

吉田 沙矢子 Sayako YOSHITA
大須賀 智子 Satoko OSUKA
田中 秀明 Hideaki TANAKA
矢吹 淳司 Atsushi YABUKI
曽根原 玲菜 Reina SONEHARA
三宅 菜月 Natsuki MIYAKE
村上 真由子 Mayuko MURAKAMI
林 祥太郎 Shotaro HAYASHI
村岡 彩子 Ayako MURAOKA
仲西 菜月 Natsuki NAKANISHI
邨瀬 智彦 Tomohiko MURASE
中村 智子 Tomoko NAKAMURA
後藤 真紀 Maki GOTO
梶山 広明 Hiroaki KAJIYAMA

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学教室
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

【概要】 副角子宮や Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly（OHVIRA）症候群は閉塞起点に伴う留血症を呈する子宮形態異常として知られる。子宮内膜症や骨盤内癒着、周産期合併症の要因となり得るが標準的な治療方法は確立されていない。我々はこれまで 4 例の副角子宮・OHVIRA 症候群に対し腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行、うち 2 例は後に妊娠・正期産に至った。当院での経験をもとに、本疾患への対応について考察する。

2014 年 1 月から 2016 年 12 月までの 3 年間に、当院で副角子宮・OHVIRA 症候群の術前診断のため腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した 4 例の内訳は、1 例が OHVIRA 症候群、3 例が副角子宮を伴う単角子宮であった。手術適応は、OHVIRA 症候群の 1 例が前回妊娠 30 週に突然の激しい腹痛、胎児心拍異常を認め緊急帝王切開術施行となり子宮表面の異常静脈血管叢破綻からの腹腔内出血にて分娩時に大量出血を来したため次回妊娠時の出血回避目的、他 3 例は慢性骨盤痛や重症月経困難症、子宮留血症であった。4 症例ともに患側の腎欠損を伴っていた。

腹腔鏡下片側子宮摘出術後、月経困難症は全例で改善を認め、最終的にホルモン療法を中止することができた。挙児希望があった症例 2 例は、いずれも妊娠希望後半年以内に自然妊娠が成立した。2 例とも正期産で既往子宮術後妊娠、骨盤位、手術部位の腟壁の脆弱性を考慮し選択的帝王切開術を施行、児は正常出生体重であった。

当院で経験した 4 例の検討では、副角子宮や OHVIRA 症候群に対する腹腔鏡下片側子宮摘出術により月経困難症や子宮留血症を改善、ホルモン療法を中止できたことで、挙児を希望した 2 例は自然妊娠、正期産に至った。当術式に対する報告はまだ少なく慎重な適応の検討が必要であるが、本疾患の治療の選択肢の一つとなり得ると考えられる。

Key Words : *congenital uterine anomalies, laparoscopic surgery, pregnancy complications*

連絡先：
吉田 沙矢子
名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学教室
〒 466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL：052-744-2261 FAX：052-744-2268
E-mail：e044166@med.nagoya-u.ac.jp

緒　言

閉塞起点に伴う留血症を呈する子宮奇形には副角子宮を伴う単角子宮やOHVIRA（Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly）症候群などがある。これらは、子宮内膜症や骨盤内癒着、不妊症、妊娠合併症を引き起こす可能性があるが、報告が少なく標準的な治療法は確立されていない。鏡視下手術の発展に伴い、近年では腹腔鏡下手術により患側子宮を摘出する術式も報告されている。一方で、中隔子宮、単角子宮、双角子宮、重複子宮などの先天性子宮形態異常を有する女性の妊娠については、流早産や子宮内胎児発育遅延の割合が増加することがわかっている[1)]。

当院では、2014年1月から2016年12月までの3年間に、月経困難症などの症状を呈した副角を伴う単角子宮やOHVIRA症候群の患者4例に対し、腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した。また、うち挙児希望のある2例については、その後自然妊娠が成立し正期産にて分娩となった。これらの症例を踏まえて、当疾患に対する腹腔鏡下手術の有用性や、妊娠予後について考察を行う。

症　例

腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した4例の特徴を表1に示す。4症例中1例は留血腫壁の病理診断は未検であるが画像や腟鏡診よりOHVIRA症候群と診断、3例は副角子宮を伴う単角子宮であった。手術を行った理由としては、副角子宮の3症例では慢性骨盤痛や重症月経困難症、子宮留血症であった。またOHVIRA症候群の症例1では前回妊娠30週に突然の激しい腹痛、胎児心拍異常を来したため、胎盤早期剥離を疑い緊急帝王切開術を施行され、右妊娠子宮表面の異常静脈血管叢破綻からの腹腔内出血を認めた。術中出血は2491g、術中Hb 4.9g/dlと重症貧血を認めた既往より、次回妊娠時の出血回避目的で手術を施行した。術前に、患側子宮摘出を行っても同様のエピソードが起こる可能性や、手術を施行しなくても同様の出血が起こらない可能性があることを説明、患者とよく相談を行った上で片側子宮摘出術を行った。4症例ともに患側の腎欠損を伴っていた。

腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した4例の手術関連所見を表2に示す。術前治療は留血症がみられた3例で行われていた。手術時間の中央値は155.5分であり出血量は27.5gで

表1　腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した4症例の特徴

症例	手術時年齢（歳）	妊娠歴	既往歴・主訴	MRI	診断	手術目的	腎欠損
1	38	G1P1	前回妊娠中OHVIRA症候群指摘、妊娠30週で急性腹症、胎児心拍異常のため緊急帝王切開術、術中所見で腹腔内出血	重複子宮 右側腟閉鎖 右EM（5cm）	OHVIRA症候群 右EM	次回妊娠合併症回避	右腎
2	20	G0P0	右付属器炎手術歴 月経困難症	右副角留血症 右EM（1cm）	右副角＋左単角子宮 右EM	月経困難症 感染症回避	右腎
3	24	G0P0	月経困難症	左副角留血症 （左EM摘出術後）	左副角＋右単角子宮	月経困難症	左腎
4	21	G0P0	月経困難症	左副角留血症 左EM（2cm） 左卵管留血症	左副角＋右単角子宮 左EM	月経困難症	左腎

EM：卵巣子宮内膜症性嚢胞，副角：副角子宮

表2 腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した4症例の手術関連所見

症例	術前治療	手術時間	出血量(g)	術中所見	術式	R-ASRM分類	健側子宮との結合具合	健側子宮との交通	腟壁穿破	回収方法	術後治療	術後再発
1	無	3時間4分	250	重複子宮 右EM ダグラス窩癒着	右側子宮摘出 右卵管切除 右EM摘出	Ⅲ	疎	右片側閉鎖腔が左子宮頸部と僅かに交通	有	回収袋使用前回術創を利用し細切	無	無
2	DNG 6か月	2時間7分	5	右副角・左単角 右EM 右付属器周囲癒着	右副角切除 右EM焼灼 (右卵管既切)	Ⅲ	疎	無	無	回収袋使用臍切開を延長し細切	DNG 4か月	無
3	GnRHa 6回	1時間47分	50	左副角・右単角 左卵管腫脹 左付属器周囲癒着	左副角切除 左卵管切除	Ⅲ	疎	無	無	回収袋使用前回術創を利用し細切	DNG 2か月	無
4	GnRHa 3回	3時間18分	5	左副角・右単角 左EM 左付属器周囲癒着	左副角切除 左卵管切除 左EM焼灼	Ⅱ	強固に付着	右健側子宮と細く交通	有	モルセレーターによる細切	無	無

EM：卵巣子宮内膜症性嚢胞、単角：単角子宮、副角：副角子宮、DNG：ジエノゲスト、GnRHa：リュープロレリン酢酸塩、R-ASRM：revised American Society for Reproductive Medicine

表3 腹腔鏡下片側子宮摘出術後に妊娠成立した2症例の周産期予後

症例	妊娠時年齢(歳)	妊娠に要した期間(月)	周産期合併症	出産週数	胎位	分娩様式	出生体重(g)
3	25	2	切迫流早産	37	骨盤位	選択的帝王切開術	2502
4	26	4	妊娠糖尿病	38	骨盤位	選択的帝王切開術	2740

あった。腹腔鏡による子宮内膜症の進行期分類R-ASRM（revised American Society for Reproductive Medicine）[2]ではステージⅡもしくはⅢであった。すべての症例で超音波凝固切開装置を使用しており、ポート配置は症例1～3がダイヤモンド、症例4が右パラレルであった。

術後には、2例がジエノゲスト療法を継続したが、89日（中央値）で中止できており、その後も画像上の子宮内膜症や月経困難症、子宮留血症の再発は認めていない。

腹腔鏡下片側子宮摘出術後に妊娠成立した2症例の周産期予後を表3に示す。挙児希望があった症例は2例で、いずれも妊娠希望後半年以内で自然妊娠が成立した。周産期合併症は1例で切迫流早産が、もう1例で妊娠糖尿病がみられた。症例4では腹腔鏡下片側子宮摘出術時に副角子宮と健側子宮とが強固に付着しており、また左腟壁穿破もあったため、健側子宮剥離部や腟壁穿破部の脆弱性を考慮し子宮破裂・腟壁裂傷回避のため選択的帝王切開術を予定、また症例3ではいずれも見られなかったが、腟壁の脆弱性を考慮し選択的帝王切開術の予定としていた。2例とも正期産で、単角子宮、既往子宮術後妊娠、骨盤位、手術部位の腟壁の脆弱性を考慮し選択的帝王切開術が施行され、児も正常出生体重であった。

《妊娠した代表例（症例3）》

初経14歳、0妊0産、既往歴に特記事項なし。

22歳時、月経不順にて近医受診し、MRIにて左子宮留血症を伴う重複子宮と診断され経過観察となっていた。その約1か月後に急性腹

症のため前医を受診し、卵巣腫瘍茎捻転疑いで緊急開腹手術となった。術中所見にて左卵巣子宮内膜症性嚢胞と診断され腫瘍摘出術を施行された。術後はLEP（low dose estrogen-progestin）を内服していたがその後通院を自己中断されていた。

24歳時に月経困難症のため再度前医を受診し、重複子宮、左子宮留血症の治療目的に当院紹介初診となった。MRI画像を図1に示す。MRI T2強調像では子宮左側に留血症を伴う副角子宮を認めた。左副角子宮留血症を伴う単角子宮の診断に至り、6回のGnRH（Gonadotropin releasing hormone）アゴニスト療法施行ののちに腹腔鏡下左副角子宮切除術を施行した。手術所見では、左付属器周囲には内膜症と思われる癒着やblue berry spotがみられ、左卵管は閉塞し腫脹していた（図2）。腹腔鏡下左副角子宮切除術、左卵管切除術後の所見を示す（図3）。

術後は、特に異常認めず第4病日に退院とした。術後約2か月間ジエノゲスト内服ののち薬物療法を中止としたがその後の月経困難症や子宮内膜症の再発は認めなかった。術後約1年後の26歳で結婚、自然妊娠に至った。妊娠初期に切迫流産となり、また妊娠中期に張りの自覚はないものの子宮頸管長30mmとわずかな短縮を認め切迫早産であったが、妊娠37週に既往子宮手術後妊娠、骨盤位、手術部位の腟の脆弱性を考慮し選択的帝王切開術施行となり2502gの女児を出産となった。手術所見では子宮は右側へ変位していたが、子宮筋層の菲薄化は認めず内膜症所見も認めなかった。

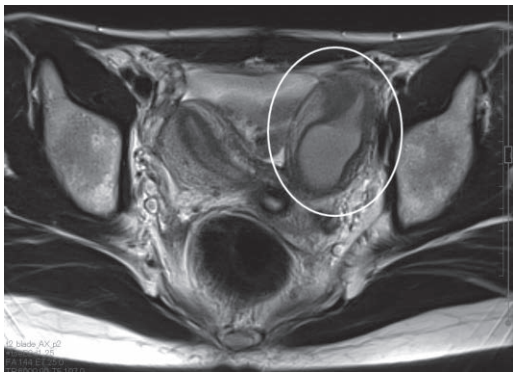


図1　MRI画像所見
MRI T2強調像では子宮左側に留血症を伴う副角子宮を認めた。

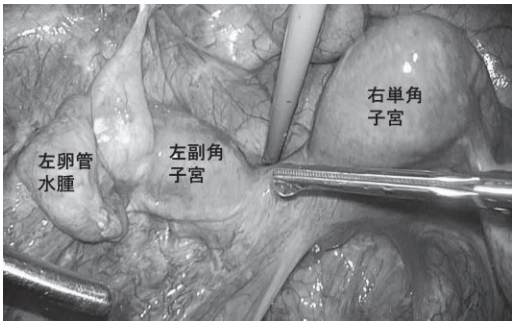


図2　手術所見①
左卵管は腫脹しており、左付属器周囲には癒着やブルーベリースポットを認めた。

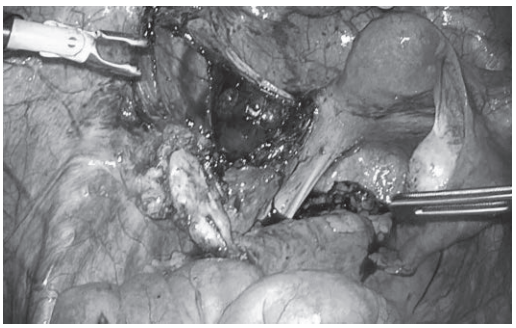


図3　手術所見②
腹腔鏡下副角子宮切除術、左卵管切除術後の腹腔内所見。

考　察

先天性子宮形態異常は胎生期のミュラー管発生異常により発生し、その頻度は一般女性の3.8～6.7%とされる[3]。子宮形態異常の分類で頻用されているAFS（American Fertility Society）の分類[4]によると副角子宮は単角子宮に分類され子宮形態異常の5～13%を占め、さらに74～90%で副角子宮を伴うとされている[5]。OHVIRA症候群の頻度は先天性子宮形態異常の中で0.16～10%と言われている[6]。

非交通性副角子宮を伴う単角子宮の治療方法は1990年に初めて腹腔鏡下副角子宮摘出術を報告されて以来、月経困難症の改善や内膜症の

予防、副角子宮妊娠予防のために腹腔鏡下副角子宮切除術が行われるようになってきている[7]。Falcone らの単角子宮と副角子宮との連結状態を検討した報告では、疎な結合組織で連結しているものと比較的強固な結合織をもつものとがあり[8]、本症例 2 ～ 3 と同様に疎な結合織と推測された場合には積極的に腹腔鏡下手術を考慮してもよいと考える。また、症例 4 のように強固な結合織であった場合には、子宮鏡を併用したり副角子宮の内膜を含んだ最小限の筋層切除にすることで縫合がしやすくなり出血量の低下や術後妊娠時子宮破裂のリスクの低減などに有用であると述べている[9]。

OHVIRA 症候群には対側との交通がない完全腟閉鎖型と、腟もしくは子宮間で対側に交通がある不完全腟閉鎖型があり、それぞれ異なる臨床経過をたどると報告されている[10]。不完全閉鎖型では疼痛などの症状が軽微なことが多いことから診断が遅れやすく、また困難であるとされる[11]。最も確実な治療法は腟開窓術による閉鎖された腟腔の開放である[12]が、子宮頸管低形成・無形成で腟壁操作が困難な症例や、開窓術をしても子宮留血症を繰り返す症例、重度の子宮留血症・卵管留血症から骨盤内癒着を起こし重度の付属器炎を起こした症例、腹腔内膿瘍を起こした症例に対する治療目的に開腹術もしくは腹腔鏡下手術を施行した報告もある[13]－[15]。今回経験した症例 1 は妊娠中期に不完全閉鎖型の OHVIRA 症候群が発見され妊娠 30 週に腹腔内出血、早産既往となったため、次回妊娠時の患側子宮妊娠合併症回避のために十分なインフォームドコンセントの上、腹腔鏡下片側子宮摘出術を施行した。とくに OHVIRA 症候群における妊娠子宮表面の異常静脈叢の破綻についての既報はなく、患側子宮摘出が、必ずしも同様の出血の回避につながるとは言えないことを術前によく説明の上、手術を行なう運びとなった。

子宮形態異常を伴う女性の妊娠転帰について日産婦誌では双角子宮、重複子宮、単角子宮では流産率 27 ～ 44%、早産率 25 ～ 53% とされている[3]。また、Reichman らの 20 の研究に基づく単角子宮の周産期アウトカムへの影響を調べたレビューによると単角子宮では 34% で流産、20% で早産、10% で子宮内胎児発育不全であったと報告している[16]。このように最近のいくつかの報告では子宮形態異常を伴う女性では流早産率の増加、分娩時胎位異常、子宮内胎児発育遅延などの周産期合併症があることが示されている。

一方で、腹腔鏡下片側子宮摘出術後の子宮形態異常の妊娠転帰については、Pados らの副角子宮摘出後妊娠の 7 例のケーススタディでは流産 0%、早産 100％という結果であった[5]。分娩転帰は緊急帝王切開術が 5 例（妊娠高血圧症候群 3 例、子宮内胎児発育遅延 1 例、切迫早産・出血 1 例）で選択的帝王切開術が 35 週で 2 例であった。早産率が他の外科的介入のない単角子宮の報告[1] [17]よりも多い理由として、広範な副角付着部位の切除による子宮筋層量の低下、また健側子宮への止血のためのモノポーラの過度の使用や多層縫合による子宮血流の低下などを挙げている。今回の 4 症例では、症例 1 ～ 3 では患側子宮と健側子宮との結合具合は疎であったため健側子宮筋層への影響はほとんどなかったと考えられるが症例 4 では健側子宮と強固に付着しており子宮血流の低下などかなり影響をうけていると思われた。また万が一陣痛発来時には今回の症例 1 ～ 3 では上記の理由より健側子宮筋層への影響はほとんどないと考えられたが、症例 4 では患側子宮摘出時に健側子宮の筋層を同時に切除している可能性があり、子宮筋腫核出術後妊娠と同様の子宮破裂リスクがあったと考えられた。

今回経験した 4 例では、腹腔鏡下片側子宮摘出後、ホルモン療法なども中止でき、良好な経過を得ている。開窓術などの一般的治療が困難な症例や、患側子宮への妊娠が危惧される症例では、腹腔鏡下片側子宮摘出術を考慮されうるといえる。

また、本術式施行後の妊娠の転帰と合併症についてはまだ限られた報告しかないが、今回妊娠した 2 症例はいずれも正期産での出産であった。しかしながら、OHVIRA 症候群の場合は

閉鎖腟を開放しても重複子宮であり、また副角子宮の場合も副角子宮に付着する健側子宮は単角子宮であり妊娠にはもともとハイリスクな上に、本術式施行後の妊娠では既往子宮手術後妊娠、腟壁の脆弱性を考慮せねばならない状況でありさらにハイリスク妊娠となることから、術前の説明と慎重な症例の検討が重要であると考えられる。症例1のように重篤な周産期合併症の既往がある場合には患側子宮摘出術を含めた精査加療や次回妊娠の回避が考慮されうる。またすでに述べているように副角切除後妊娠に備えて副角切除術施行時には副角子宮筋層部分を十分残した上で、縫合するよう留意する必要があると考えられる。また既往子宮術後妊娠で子宮体下部筋層壁が3.5mm以上あれば99.3%は子宮破裂を予防できるという報告もあり[18]、妊娠後の子宮壁の厚さを確認していくことも重要であると考える。本術式の適切な症例選択のためには、今後さらなるエビデンスの集積が望まれる。

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) Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19: 229–237
2) Canis M, Donnez JG, Guzick DS, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67: 817–821
3) 辻 勲，金村和美，石津綾子ほか．子宮性不妊．日産婦誌 2009；61：N69-71
4) Buttram VC, Gomel V, Siegler A, et al. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril 1988; 49: 944–955
5) Pados G, Tsolakidis D, Athanatos D, et al. Reproductive and obstetric outcome after laparoscopic excision of functional, non-communicating broadly attached rudimentary horn: A case series. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 182: 33–37
6) Kimble RMN, Kimble RM. The obstructed hemivagina, ipsilateral renal anomaly, uterus didelphys triad. Fertil Steril 2010; 93: e15
7) Dorais J, Milroy C, Hammoud A, et al. Conservative Treatment of a Herlyn-Werner-Wunderlich Müllerian Anomaly Variant, Noncommunicating Hemiuterus with Gartner Duct Pseudocyst. J Minim Invasive Gynecol 2011; 18: 262–266
8) Falcone T, Gidwani G, Paraiso M, et al. Anatomical variation in the rudimentary horns of a unicornuate uterus: Implications for laparoscopic surgery. Hum Reprod 1997; 12: 263–265
9) Akdemir A, Ergenoglu AM, Yeniel AÖ, et al. Coring-type laparoscopic resection of a cavitated non-communicating rudimentary horn under hysteroscopic assistance. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1950–1954
10) Rock JA, Jones HW. The double uterus associated with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 339–342
11) 竹内正久，赤澤宗俊，濵崎洋一郎，ほか．経腟的内視鏡下にOHVIRA（Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly）症候群と診断し治療し得た1例．日産婦内視鏡学会誌 2016；32：303–308
12) Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly（OHVIRA）syndrome: management and follow-up. Fertil Steril 2007; 87: 918–922
13) Zurawin RK, Dietrich JE, Heard MJ, et al. Didelphic uterus and obstructed hemivagina with renal agenesis: Case report and review of the literature. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004; 17: 137–141
14) Lee CL, Wang CJ, Swei LD, et al. Laparoscopic hemi-hysterectomy in treatment of a didelphic

uterus with a hypoplastic cervix and obstructed hemivagina. Hum Reprod 1999; 14: 1741–1743
15) Bolonduro O, Akinpeloye A, Abuzeid O, et al. Herlyn-werner-wunderlich syndrome: Presentation and surgical management options for five cases. J Gynecol Surg 2015; 31: 46–51
16) Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. Fertil Steril 2009; 91: 1886–1894
17) Akar ME, Bayar D, Yildiz S, et al. Reproductive outcome of women with unicornuate uterus. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol 2005; 45: 148–150
18) Rozenberg P, Goffinet F, Philippe HJ, et al. Ultrasonographic measurement of lower uterine segment to assess risk of defects of scarred uterus. Lancet 1996; 347: 281–284

当院における単孔式・減孔式腹腔鏡下子宮全摘術（TLH）の後方視的検討

Feasibility of single and reduced incision laparoscopic hysterectomy.
A Retrospective single institutional survey.

酒向 隆博[1)] Takahiro SAKO
内海 史[1)] Fumi UTSUMI
藤田 和寿[1)] Kazuhisa FUJITA
南 洋佑[1)] Yosuke MINAMI
松川 哲也[1)] Tetsuya MATSUKAWA
小川 千紗[1)] Chisa OGAWA
塚田 和彦[1, 2)] Kazuhiko TSUKADA
柴田 清住[1)] Kiyosumi SHIBATA

藤田医科大学ばんたね病院 産婦人科[1)]，藤田医科大学岡崎医療センター 婦人科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University Bantane Hospital
[2)] Department of Gynecology, Fujita Medical University Okazaki Medical Center

【概要】 単孔式手術は整容性に優れ患者満足度の向上につながる反面、操作が制限され手術時間の延長につながりやすく、適応症例も限定される。また、術者にもある程度の習熟が必要となる。本研究では当院で単孔式、減孔式に TLH を施行した 400 症例を対象とした。対象を単孔式、2 孔式、3 孔以上式の 3 群に分類し患者背景や手術アウトカムを比較、手術の安全性と術式に影響する因子を検討した。

2014 年 1 月から 2020 年 4 月まで当科で TLH を施行した 400 例のうち単孔式術式（単孔群）74 例、2 孔式（2 孔群）270 例、3 孔以上式（3 孔以上群）56 例（うち 3 孔式 55 例、4 孔式 1 例）であった。手術時間の中央値は単孔、2 孔、3 孔以上群でそれぞれ 214 分（範囲 :92–417 分）、197 分（73–369 分）、235 分（135–397 分）であり 2 孔群と比較し単孔群、3 孔以上群で有意に手術時間の延長を認めた（P<0.05、P<0.01）。術中出血量の中央値はそれぞれ 44mL（範囲 :10–800mL）、30mL（5–902mL）、50mL（5–1500mL）であった。2 孔群と比較し単孔群、3 孔以上群で有意に術中出血量の増加を認めた（P<0.01、P<0.05）。摘出子宮重量の中央値は 327g（範囲 :30–1320g）、270g（38–1920g）、435g（40–1841g）であった。2 孔群と比較し 3 孔以上群では有意に摘出子宮重量が重かった（P< 0.05）。3 孔以上群で癒着の症例、未経産婦の症例の割合が高かった。合併症の発症については大きな差は認めなかった。単孔式 TLH においては必ずしも子宮の大きさの制限はないが、子宮操作性や癒着の強度に応じて 2 孔式、3 孔式に移行している。術中の手術進行に応じてポートを追加することで安全に単孔式、減孔式 TLH を施行することができる可能性があると考えられた。今後も更なる検討を行っていきたい。

Key Words **:** *single incision laparoscopic surgery (SILS), laparoscopic single-site surgery (LESS), total laparoscopic hysterectomy, reduced port surgery (RPS), uterine myoma*

連絡先：
酒向 隆博
藤田医科大学ばんたね病院 産婦人科
〒 454–8509 名古屋市中川区尾頭橋 3 丁目 6 番 10 号
TEL：052–321–8171 FAX：052–322–4734
E–mail：taka1@mxk.mesh.ne.jp

緒 言

単孔式手術は 1969 年に Wheeles らが臍下 1cm の創から卵管結紮を報告したものが始まりであるといわれ、以後 3600 例の症例で安全性が報告された[1)]。また、Pelosi らが 1991 年に

ワーキングチャネル付きの内視鏡で子宮全摘、卵管・卵巣切除を報告した[2]。その後、次々と単孔式手術に適したカメラやトロッカーが開発され、次第に適応が拡大されてきている。

アクセス法としてはアクセスポートを使用する multi-channel port 法、アクセスポートを使用せず、トロッカーを直接穿刺する multiple trocar 法があり、婦人科の単孔式手術においてはほとんどの場合、臍がアプローチ経路として利用される[3]。

単孔式内視鏡手術では、手術創は臍に隠れ、外見上かなり目立たなくなる。整容性は、これまでの他の術式よりも優れているといえるだろう。単孔式術式は手術の低侵襲性を追求した結果ともいえるが、侵襲については従来の多孔式手術と比較し優れているという明らかな根拠はこれまでのところない[4]。

単孔式手術の最大の欠点は、手術難易度の上昇である。そのため手術時間が延長し、合併症が増加する可能性もある[5) 6)]。しかし、他術式では合併症の増加の懸念があるものの現時点では単孔式 TLH において合併症が増加するという明らかな報告はなく、今後の検討が必要である。また、最近では減孔式（reduced port surgery）という概念が広がり、臍から離れた部位に追加ポートを留置し、単孔式の欠点をカバーするような術式も確立されてきている[7]。単孔式に手術を開始した場合でも、症例の難易度に応じて大幅な手術時間延長、合併症増加を回避する為に、必要ならば術中追加ポートを留置することが可能である。TLH においては、子宮の大きさ・重量や癒着の有無が手術の難易度に相関すると考えられるが、これらの因子がどの程度単孔式・減孔式手術において術式、合併症リスクや手術時間と関連するかについて指標はない。

今回、我々は当院で単孔式・減孔式に施行した TLH400 例を対象として、単孔式、2 孔式、3 孔以上式における患者背景、手術アウトカムを比較し手術の安全性と術式に影響する因子を検討した。

研究方法

2014 年 1 月 ～ 2020 年 4 月の間に当院で TLH を施行した 400 例を対象とした。当院ではすべての TLH で臍にフラップ開創式マルチチャンネルポート（X ゲート®）を留置し、症例に応じてポートを追加する単孔式、減孔式の術式を施行している。400 例中、単孔式に TLH を施行した症例 74 例（単孔群）、2 孔式に施行した 270 例（2 孔群）、3 孔式以上で施行した症例 56 例（うち 3 孔式 55 例、4 孔式 1 例）（3 孔以上群）に分類し比較した。患者背景、手術内容、最終皮膚切開（孔）数、癒着の有無、摘出子宮重量、手術時間、出血量、手術術中・術後合併症に関して後方視的に検討した。孔の数は腹腔内を観察した上で術者が決定している。手術進行に伴い途中でポートを追加する場合は最終的に切開した創の数で単孔、2 孔、3 孔以上に分類した。手術時の癒着の有無については、軽度な癒着、フィルム状の癒着、剥離操作を必要としない癒着については除外した。合併症については軟膏、腟坐剤を除く投薬が必要となった合併症を軽症の合併症、入院の延長や再入院、手術が必要になったものを重症合併症としてカウントした。

手術手技については、単孔式術式では臍底部の皮膚を 2.5cm 切開し筋膜、腹膜をそれぞれ切開し腹腔内へ至りフラップ開創式マルチチャンネルポート（X ゲート®）を設置し 5mm のトロッカーを 3 本挿入し、カメラ用ポート、術者の左右鉗子用ポートとして使用する。2 孔式については、同様にマルチチャネルポートを設置し、5mm トロッカーを 2 本挿入、カメラ用ポートと術者右手鉗子用ポートとして使用する。左側腹部に追加で 5mm のポートを挿入し術者左手鉗子用として使用する。3 孔式については 2 孔式に加えて右側腹部に助手鉗子用の 5mm のポートを追加している。つまり単孔、2 孔式において、操作鉗子は 2 本となり、3 孔式においては操作鉗子 3 本となる。そのため本検討では術者左右鉗子の操作が制限される単孔式、術者鉗子のみで行うが鉗子の操作性が向上する 2 孔式、助手の操作鉗子が追加される 3 孔

以上式の3群に分類し検討した。カメラはオリンパス社の5mmのフレキシブルカメラを使用し、エネルギーデバイスはハーモニック、バイクランプ、バイポーラなどを適宜使用した。子宮全摘についてはいずれの群においても、癒着や子宮筋腫の近接がなければ尿管は腹膜上から目視で確認し、子宮動脈は単離せず、傍子宮組織を焼灼切開し子宮を摘出している。子宮には可能であればマニピュレーターを挿入し、子宮のサイズが大きく操作性が不良の場合や、視野不良である場合は子宮体部のみを一度切断し2回に分けて摘出する方法を取っている[8]。切開後の傍子宮組織に含まれる子宮動脈上行枝断端は結紮し、腟断端は術者の判断により体腔側もしくは腟側より縫合している。体腔内から縫合する場合、単縫合、Z縫合による一層縫合を基本とし、連続縫合を行う場合はノットフリー縫合デバイスを使用している。腟側より縫合する場合は多くは子宮を搬出する間に腟側より合成吸収性ブレイド縫合糸で単もしくはZ縫合している。子宮の搬出は症例に応じて半切程度で腟から搬出可能な症例では腟側より、それ以上の大きさの子宮では原則回収袋に回収し臍より細切し搬出している。腹膜は欠損がなければ縫合している。すべての手術は腹腔鏡に習熟した複数の術者もしくはその指導のもと行っている。

統計解析はEZR[9]を使用した。3群間の連続変数の比較については正規分布していないものについてはKruskal–Wallis検定を行い、それぞれの群間の比較にはSteel–Dwassの多重比較を行った（正規性検定により正規分布している連続変数はなかった）。カテゴリー分類の比較についてはχ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を使用した。相関分析にはSpearmanの相関分析を行った。P値 < 0.05を有意とみなした。

本研究は当院の医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

研究成績

手術時の患者背景を表1に示した。診断時の年齢の中央値は単孔群、2孔群、3孔以上群で45歳（範囲:35–74歳）、46歳（31–75歳）、46歳（39–56歳）と有意差を認めなかった。主病名はいずれの群でも子宮筋腫が最も多く、有意差を認めなかった。術前のGnRHa使用率については、3孔以上群で67.9％と単孔群44.6％、2孔群57.2％よりも高かったが、有意

表1 患者背景

	単孔	2孔	3孔以上	*P*
	N = 74（%）	N = 270（%）	N = 56（%）	
年齢 中央値（範囲）	45（35–74）	46（31–75）	46（39–56）	0.211
主病名				
子宮筋腫	63（85.1）	235（87.0）	46（82.1）	
子宮腺筋症	7（9.5）	25（9.3）	7（12.5）	0.874
その他	4（5.4）	10（3.7）	3（5.4）	
BMI 中央値（範囲）	21.6（16.0–32.0）	21.8（13.9–39.0）	23.3（16.2–43.6）	0.081
手術歴				
あ り	15（20.3）	74（27.4）	8（14.3）	0.077
な し	59（79.7）	196（72.6）	48（85.7）	
経産歴				
≧1	52（72.2）	194（72.4）	29（52.7）	0.013*
な し	20（27.8）	74（27.6）	26（47.3）	

表2 患者背景

	単孔	2孔	3孔以上	P
	N = 74（%）	N = 270（%）	N = 56（%）	
年齢 中央値（範囲）	214（92-417）	197（73-369）	235（135-397）	< 0.01*
術中出血量 中央値（範囲）	44（10-800）	30（5-902）	50（5-1500）	< 0.01*
摘出子宮重量 中央値（範囲）	327（30-1320）	270（38-1920）	435（40-1841）	< 0.01*
付属器手術				
あ り	15（20.3）	76（28.1）	11（19.6）	0.215
な し	59（79.7）	194（28.1）	45（80.4）	
癒 着				
あ り	11（14.9）	58（21.5）	18（32.1）	0.060
な し	63(85.1）	212（78.5）	38（67.9）	
腟縫合				
体腔内縫合	12（20.0）	158（67.2）	32（62.7）	
腟側縫合	42（70.0）	65（27.7）	16（31.4）	< 0.01*
両側	6（10.0）	12（5.1）	3（5.9）	

差は認めなかった（P= 0.052）。BMI、手術歴についても有意差は認めず（それぞれ P= 0.081 P= 0.077）。1回以上の経産歴は3孔以上群で52.7% と単孔群 72.2%、2孔群 72.4% と比較し有意に低かった（P<0.05）。

3群間においての手術内容・成績を比較した（表2）。手術時間の中央値は単孔、2孔、3孔以上群でそれぞれ 214 分（範囲 :92-417 分）、197 分（73-369 分）、235 分（135-397 分） であった。2孔群と比較し単孔群、3孔以上群で有意に手術時間の延長を認めた（それぞれ P<0.05、P<0.01）（図 1A）。術中出血量の中央値は単孔、2孔、3孔以上群でそれぞれ 44mL（範囲 :10-800mL）、30mL（5-902mL）、50mL（5-1500mL） であった。2孔群と比較し単孔群、3孔以上群で有意に術中出血量の増加を認めた（それぞれ P<0.01、P<0.05）（図 1B）。摘出子宮重量の中央値は単孔、2孔、3孔以上群でそれぞれ 327g（範囲 :30-1320g）、270g（38-1920g）、435g（40-1841g）であった。2孔群と比較し3孔以上群では有意に摘出子宮重量が重かった（P< 0.05）（図 1C）。付属器操作の有無では3群間とも有意差を認めなかった。3孔以上群では癒着のある症例の割合が 32.1% と他の2群よりも多かったが有意差を認めなかった（P=0.06）。腟の縫合は単孔群で腟側から縫合する割合 70.0% と他の2群と比較し有意に高かった（P<0.01）。

続いてそれぞれの群で摘出子宮重量と手術時間の相関、摘出子宮重量と出血量の相関を検討した。2孔群、3孔群では摘出子宮重量が増えるにしたがって、手術時間は長くなるというごく弱い相関を認めた（図 2）。出血量についてはすべての群で摘出子宮重量が増えるに伴い出血量が増加する弱い相関を認めた（図 3）。術式ごとに癒着の影響をどの程度受けるかを確認するため、各群で手術時間、出血量を癒着の有無で比較した。結果をそれぞれ図 4、5 に示す。いずれの群でも癒着がある症例で有意に手術時間の延長を認めた。単孔群、2孔群、3孔群の手術時間の中央値は癒着あり、無し、でそれぞれ 265 分 vs.206 分（P<0.01）、230.5 分 vs.192 分（P<0.01）、271.5 分 vs.224.5 分（P<0.05） であった。出血量については癒着のある症例では

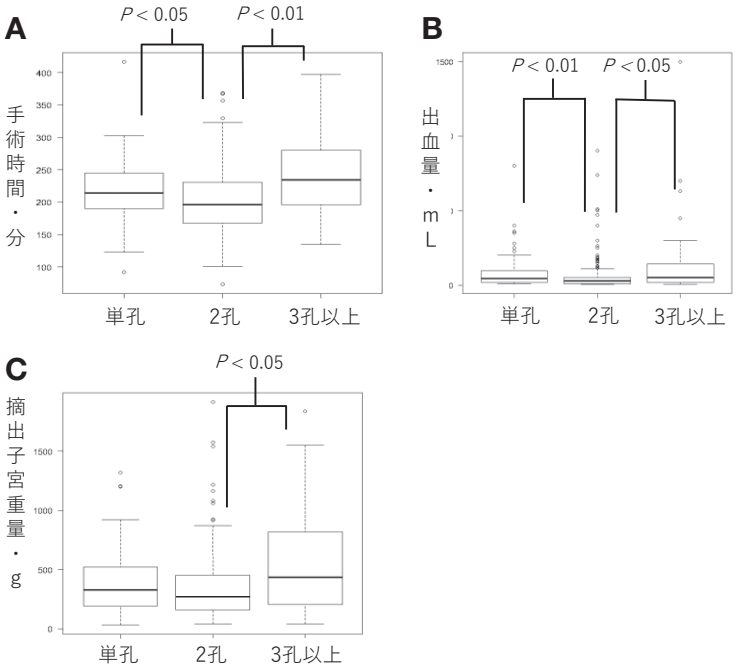


図1 単孔、2孔、3孔以上群における手術時間（A）、出血量（B）、摘出子宮重量（C）の比較

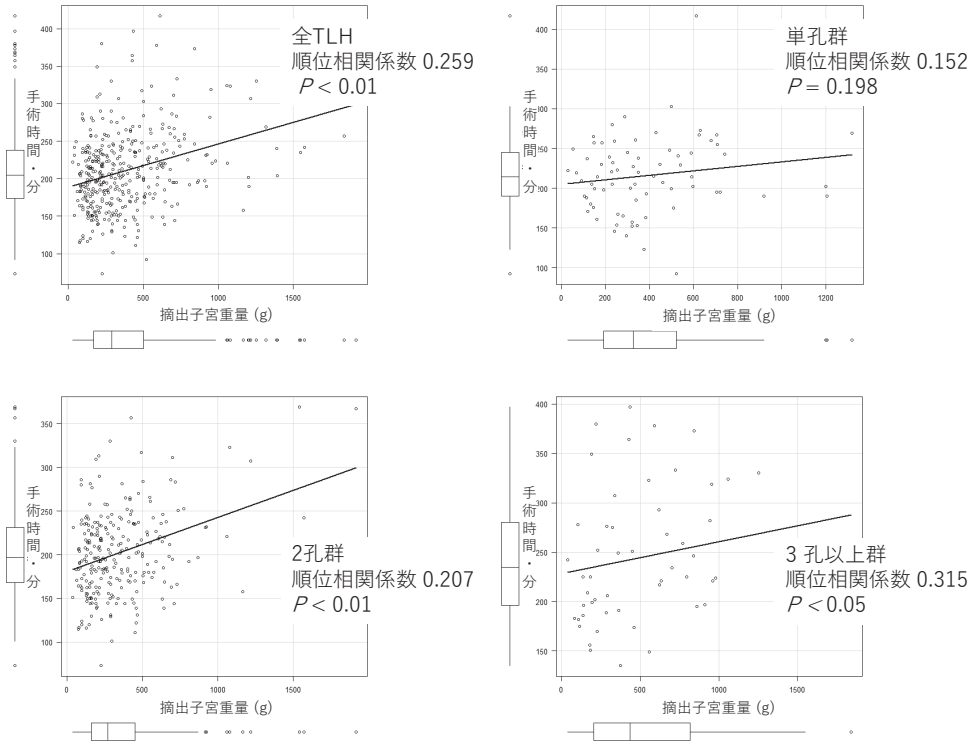


図2 摘出子宮重量と手術時間の相関

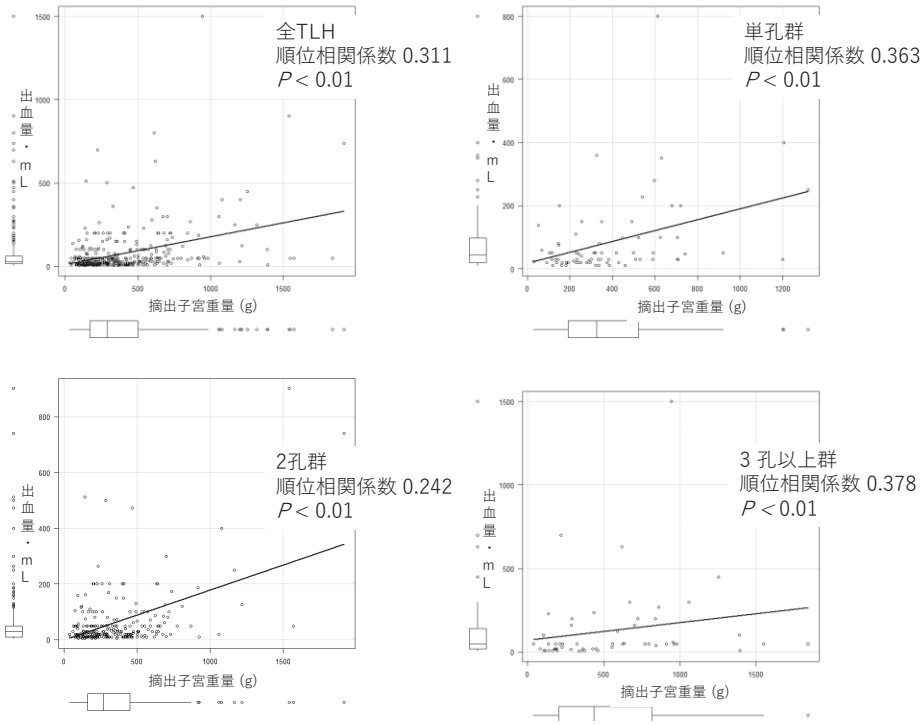


図 3 摘出子宮重量と出血量の相関

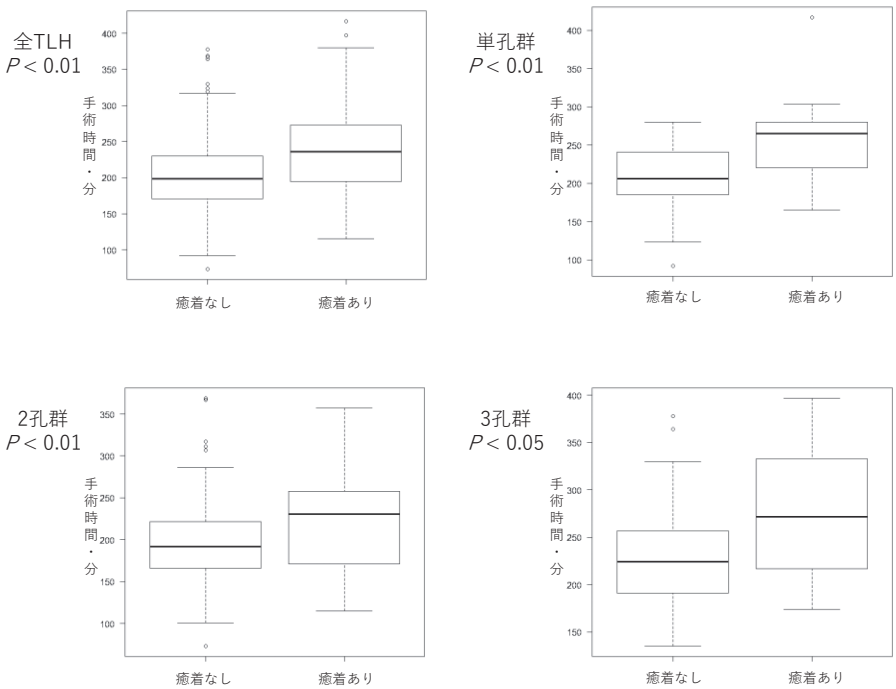


図 4 単孔、2 孔、3 孔以上群における、癒着の有無による手術時間の比較

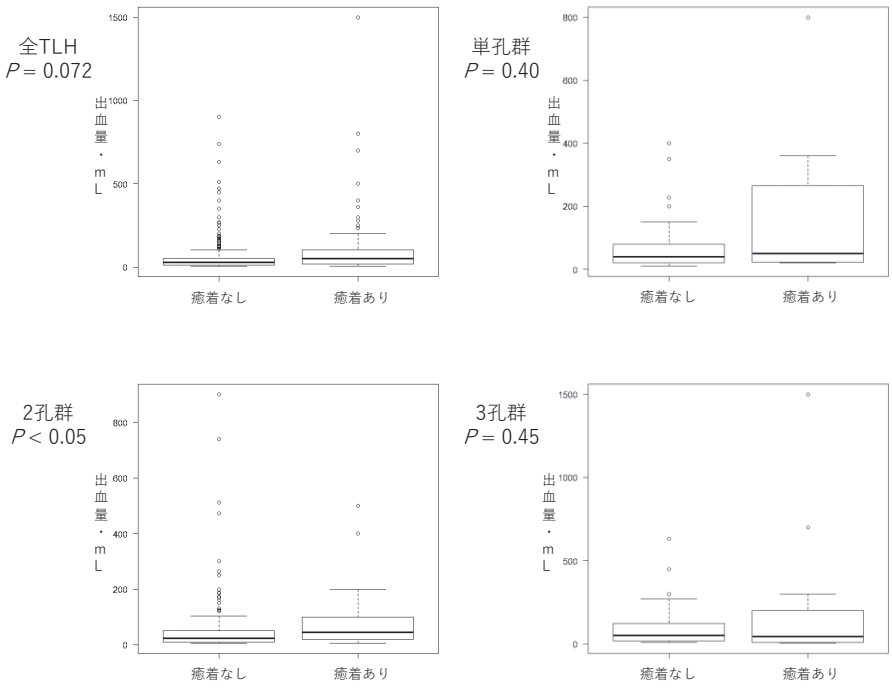


図 5 単孔、2 孔、3 孔以上群における、癒着の有無による出血量の比較

無い症例と比較し 2 孔群で有意に出血量の増加を認めたが（45mLvs.24mL, P<0.05)、他 2 群では有意な差を認めなかった。手術時間、出血量ともに癒着の有無による単孔式術式に特異的な変化は認めなかった。

術中、術後の合併症の発生率については各群で有意差を認めなかった。術中合併症としては、腸の漿膜の損傷が最も多く重篤なものは認めなかった。術後合併症としては断端の感染・離開、腹腔内の炎症が最も多く、断端離開のため再手術を要した症例を 2 例認めた。術後慢性疼痛を生じ、癒着剥離の再手術を行った症例を 1 例認めた。

考　察

良性疾患に対する TLH は婦人科領域において広く普及しており、その適応も広がってきている。腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて、整容性に優れ、回復が早く、入院期間が短く、術後の疼痛が少ないなどの利点がある。近年これらの利点をさらに追及した単孔式手術が導入され広がりをみせている。単孔式術式は整容性においては従来の多孔式術式に比較し優れているが[4]、一か所の小さな創からカメラや鉗子など複数の器具を挿入するため、器具同士の干渉や術野での鉗子の角度が狭く縫合・結紮の操作を困難にするなど、手術時間を延長したり出血量が増えたりする結果となる。また、低侵襲性を追求したにも関わらず、例えば胆のう摘出のランダム化比較検討においては、単孔式手術はおおむね安全に施行できるが、臍の切開が多少大きくなるための術後ヘルニアのリスクや、マルチチャネルポートの圧迫による創部の合併症率の上昇、術後創部の疼痛スコアの増加が報告されている[4) 6)]。しかしいずれの報告も手術時間の延長については一致しているが、侵襲性についてはおおむね差がないとする報告も多く、結論に至っていない[10) – 12)]。整容性をできるだけ担保しつつ単孔式における術者の負担を軽減した減孔式術式について、近年様々な方法で試

表３ 合併症

	単孔	２孔	３孔以上	*P*
	N = 74（%）	N = 270（%）	N = 56（%）	
術中合併症				
あ り	2（2.7）	3（1.1）	1（1.8）	
な し	72（97.3）	267（98.9）	55（98.2）	0.363
術後合併症				
重 症	3（4.1）	15（5.6）	4（7.1）	
軽 症	13（17.6）	37（13.7）	8（14.3）	
な し	58（78.4）	218（80.7）	44（78.6）	0.855

重症術後合併症内訳

	単孔	２孔	３孔以上
	N = 74（%）	N = 270（%）	N = 56（%）
断端炎症	1（1.4）	4（1.5）	4（7.1）
断端離開	0	3（1.1）	0
再手術を要した		2（0.7）	
イレウス・サブイレウス	1（1.4）	3（1.1）	0
発 熱	0	2	0
慢性疼痛	1（1.4）	0	0
その他	0	3（1.1）	0
計	3（4.1）	15（5.6）	4（7.1）

みられ報告されている[13)－15)]。Preliminary な報告がほとんどであるが、いずれも安全性は問題ないとするものが多い。今回の我々の検討では単孔式術式と３孔式以上術式では手術時間が長くなり、出血量が増加する傾向が認められた。単孔群においてはその操作の難易性により、３孔以上群においては摘出子宮が大きくなり、癒着の割合も増しているという症例の難易度のバイアスが影響していると考えられる。単孔群においては２孔群と比較し、子宮の重量としては遜色のない大きさのものを摘出しており、手術時間の延長は認めたものの、その差も中央値にして 17 分と大きな差はない。これは、単孔群においては、腟縫合が経腟的に行われることが圧倒的に多く、単孔式術式において最も困難と考えられる縫合・結紮の時間を短縮したためと考えられる。また、いずれの群でも摘出子宮が増大するにつれて、手術時間はわずかに延長する傾向を認めたが相関は弱く、大きな子宮の搬出に要する時間の延長を考慮すると、大きさによる実際の腹腔鏡手術の操作時間への影響はさほど大きくないと考えられた。出血量についても子宮の重量と弱い相関は認めるが当てはまらない症例も多く単純に大きさだけでは適応について言及できないということが言える。また、３孔以上群で未経産婦の割合が高くなっていることについては、単孔式、２孔式手術においては、腹腔内操作は術者鉗子２本のみで行われるため、マニピュレーターによる子宮操作が重要となる[16)]。未経産婦ではマニピュレーターの挿入が困難となる症例や、腟の進展が悪く子宮操作が不十分となり助手鉗子が必要になった症例が含まれる可能性が考えられる他、３孔式が必要となりやすい子宮内膜症などによる癒着が未経産因子との交絡バイアスとして存在している可能性が挙げられる。

癒着についてはいずれの群でも有意な手術時間延長と相関しているが、術式ごとに顕著な特徴はなく、単孔式手術においても癒着症例に対してある程度対応することができているといえる。しかし、今回の検討では癒着の程度については検討できておらず、３孔式での癒着症例の

割合が高いことをみると、おそらく強度の癒着症例については3孔式に移行していると予想される。

合併症については数が少なく細かい統計学的な検討は難しいが、少なくとも単孔群において著明な増加は認めなかった。以上のことを考えると、術中の進行難易度に併せて、ためらわずに2孔式、3孔式とポートを追加することで、子宮重量に制限を設けることなく、安全に単孔式、減孔式 TLH を行うことができる可能性があると考えられた。

ただし、術後の合併症において、断端離開・感染が12例と最も多くを占め、単孔式に多いということはなかったが、腟式に縫合をした症例が12例中7例を占めた（58.3％：データは示していない）。これは全体の腟式縫合の割合を考慮すると（123/325=37.8％：両側からの縫合を除く）高い可能性があり腟式縫合が断端感染・離開と関連する可能性が否定できない。しかし、腟式縫合は断端感染や離開はリスクにならないという報告もあり[17]、他に手術時間や癒着、腹膜縫合の有無[18]の影響も受けると考えられるため、これらも含めた解析を行うことが必要である。今回の検討では縫合方法の合併症への影響については検討することはできなかったが、単孔式においても、ノットフリー縫合デバイスの使用など[19]断端縫合方法については工夫が必要かもしれない。またその他、本研究では術者による手術アウトカムへの影響や、2孔、3孔創の患者満足度に与える影響などについても検討でききておらず今後、縫合方法も含めた更なる検討を行っていきたい。

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) Wheeless CR, Jr., Thompson BH. Laparoscopic sterilization. Review of 3600 cases. Obstet Gynecol. 1973; 42 (5) : 751-8.
2) Pelosi MA, Pelosi MA, 3rd. Laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy using a single umbilical puncture. N J Med. 1991; 88 (10) : 721-6.
3) 安藤 正，柳井 市，中島 紗，ほか．婦人科腫瘍・類腫瘍手術の進歩／腹腔鏡下手術とロボット支援手術の将来 Advanced Minimally Invasive Surgery（MIS）の現況．産婦人科手術．2014（25）：45-56.
4) Phillips MS, Marks JM, Roberts K, et al. Intermediate results of a prospective randomized controlled trial of traditional four-port laparoscopic cholecystectomy versus single-incision laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc. 2012; 26 (5) : 1296-.303
5) Arezzo A, Passera R, Forcignanò E, et al. Single-incision laparoscopic cholecystectomy is responsible for increased adverse events: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Endosc. 2018; 32 (9) : 3739-53.
6) Bucher P, Pugin F, Buchs NC, et al. Randomized clinical trial of laparoendoscopic single-site versus conventional laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg. 2011; 98 (12) : 1695-702.
7) 大隅 大，内田 亜，齋藤 裕．当院における Reduced Port Surgeryの検討．日本産科婦人科内視鏡学会雑誌．2014；30（1）：138-43.
8) 塚田 和，酒向 隆，多田 伸，ほか．【子宮筋腫の最前線】腹腔鏡下子宮全摘術 巨大子宮筋腫に対する工夫．産科と婦人科．2016；83（11）：1267-75.
9) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48 (3) : 452-8.
10) Aly OE, Black DH, Rehman H, et al. Single incision laparoscopic appendicectomy versus conventional three-port laparoscopic appendicectomy: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2016; 35: 120-8.
11) Brockhaus AC, Sauerland S, Saad S. Single-incision versus standard multi-incision laparoscopic colectomy in patients with malignant or benign colonic disease: a

systematic review, meta-analysis and assessment of the evidence. BMC Surg. 2016; 16(1): 71.
12) Klein D, Barutcu AG, Kröll D, et al. Randomized controlled trial of single incision versus conventional multiport laparoscopic cholecystectomy with long-term follow-up. Langenbecks Arch Surg. 2020; 405(5): 551-61.
13) Ueda K, Nagayoshi Y, Kawabata A, et al. Feasibility of reduced port surgery applying Higuchi's transverse incision. Gynecol Minim Invasive Ther. 2017; 6(1): 12-6.
14) Tashiro J, Yamaguchi S, Ishii T, et al. Initial experience of reduced port surgery using a two-surgeon technique for colorectal cancer. BMC Surg. 2015; 15: 91.
15) Kim SM, Baek JM, Park EK, et al. A Comparison of Single-, Two- and Three-Port Laparoscopic Myomectomy. JSLS. 2015; 19(4).
16) 廣田 穣, 小川 千, 本多 真, ほか. 婦人科良性疾患手術でのトロカール配置　単孔からロボット支援下手術まで. 東海産婦人科内視鏡手術研究会雑誌. 2015；3：39-46.
17) Blikkendaal MD, Twijnstra AR, Pacquee SC, et al. Vaginal cuff dehiscence in laparoscopic hysterectomy: influence of various suturing methods of the vaginal vault. Gynecol Surg. 2012; 9(4): 393-400.
18) 羽田 智, 安藤 正, 金尾 祐, ほか. 全腹腔鏡下腟式子宮全摘出術(TLH:Total Laparoscopic Hysterectomy)後の腟断端離開. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌. 2010；26(1)：275-80.
19) 甲斐 由, 高橋 洋, 田中 優, ほか. 当院におけるV-Loc180を腟断端縫合に使用した単孔式全腹腔鏡下子宮摘出術の検討. 現代産婦人科. 2017；65(2)：183-6.

全腹腔鏡下子宮全摘術における子宮回収方法の検討 ～経腟分娩歴の有無に着目して～

Methods for extracting uterus during total laparoscopic hysterectomy :a retrospective study ～ focus on vaginal delivery history ～

安井 裕子 Yuko YASUI
神谷 知都世 Chitose KAMIYA
河井 啓一郎 Keiichiro KAWAI
山中 浩史 Hirofumi YAMANAKA
山本 靖子 Yasuko YAMAMOTO
新城 加奈子 Kanako 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】［目的］腹腔鏡下手術の普及とともに子宮摘出はTLH（Total laparoscopic hysterectomy：全腹腔鏡下子宮全摘術）が主流となりつつある。当院では2012年1月よりTLHを開始し、巨大子宮筋腫症例等へ適応を拡大してきた。その中で経腟分娩歴のない症例も増加し、子宮回収に難渋することがある。経腟分娩歴の有無と当院で行っている子宮回収の工夫が、子宮回収時間や合併症に与える影響について検討する。［方法］当院にて2012年1月から2019年7月までに行われたTLH 369例を対象とし、診療録、術中映像より後方視的に検討した。子宮回収方法の工夫には単回使用開創器（スマートリトラクター™）、組織回収コンテナシステム（Alexis Contained Extraction System™）を使用し、経腟分娩歴のある症例（VD群）とない症例（non-VD群）で摘出検体重量を150g未満（S群）、150g以上300g未満（M群）、300g以上（L群）の3群に分類し、各群、子宮回収方法の工夫導入前後で子宮回収時間、検体回収時の合併症として会陰腟壁裂傷の有無について比較検討した。［結果］子宮回収時間は比較検討できたM群、L群で経腟分娩の有無にかかわらず延長したが、会陰腟壁裂傷は子宮回収方法の工夫導入後にL群ではVD群、non-VD群ともに有意差をもって減少した。［結論］子宮回収方法の工夫では、子宮回収時間を短縮することはできなかったが、検体重量が大きい症例では会陰腟壁裂傷の発生を有意に減らすことができた。

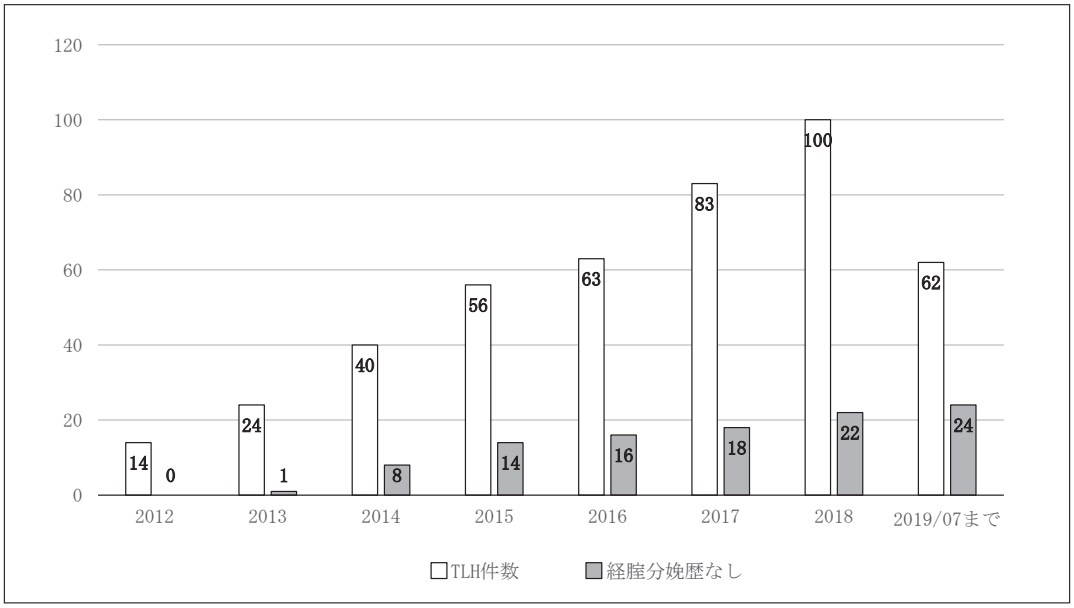
Key Words **:** *total laparoscopic hysterectomy, extraction methods, perineum vaginal laceration*

緒　言

近年、腹腔鏡下手術の普及とともに子宮筋腫や子宮腺筋症などの良性疾患の子宮摘出はTLHが主流となりつつある。当院では2012年1月より腹腔鏡下の子宮全摘術はTLHに術式を統一し、手術技術の向上に伴って、巨大・多発子宮筋腫症例へ適応を拡大してきた。その中で経腟分娩歴のない症例も増加し（表1）、膣が狭い・伸展性が乏しい症例は、摘出子宮重量が大きくなるにつれ、経腟的子宮回収に難渋することを実感している。当院では経腟的に牽引、そのまま搬出できない大きさの症例は細切を基本と

連絡先：
安井　裕子
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番地1
TEL：0565-43-5000　FAX：0565-43-5100
E-mail：yukofurui@yahoo.co.jp

表 1　当院の TLH 件数の推移



しているが、子宮回収方法を工夫することで、より短時間で、合併症の発症なく安全に回収することができないかを考案し、実践している。今回、経腟分娩歴の有無と当院で行っている子宮回収方法の工夫が、子宮回収時間、合併症の有無に与える影響について後方視的に検討した。

方　法

当院にて 2012 年 1 月から 2019 年 7 月までに行われた TLH 442 例中、検討項目の情報が不十分であった症例を除外した 369 例を対象とした。なお、手術適応疾患は子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症、子宮頸部異形成、子宮内膜異型増殖症とし、診療録、術中映像より後方視的に検討した。

TLH 開始当初の子宮回収方法は経腟的にそのまま牽引、もしくは細切して摘出していたが、症例に応じて、単回使用開創器（スマートリトラクター™、株式会社トップ、東京都足立区、以下スマートリトラクター）、組織回収コンテナシステム（Alexis Contained Extraction System™、Applied Medical Resources Corporation、Rancho Santa Margarita, CA, USA、以下 Alexis）を子宮回収時に使用することで回収方法を工夫している。

《スマートリトラクターを使用した回収方法》

スマートリトラクターはポリウレタン製の筒状のシートの両端にリングがついた構造で、リングは柔らかく変形するため腹腔内に挿入可能である。その使用方法の手順は以下の通りである。①腹腔鏡下で子宮切離後、経腟的に一方のリング（内リング）を腹腔内に挿入する。②内リングと骨盤壁の間に組織を挟み込んでいないかを確認し、体外にあるもう一方のリング（外リング）を牽引しながら筒状のシートを外側に巻きとる。③子宮を細切して回収する。この方法は 2017 年 1 月より導入した。

《Alexis を使用した回収方法》

Alexis はポリウレタン製のバッグの入口部にリングが付いた構造で、牽引するための牽引糸（テザー）とテザータグがついている。リングは柔らかく変形するため腹腔内に挿入可能である。その使用方法の手順は以下の通りである。①腹腔鏡下で子宮切離後、Vagi- パイプ ™（株式会社八光、長野県千曲市）に挿入できるようにバック、リングを折りたたみ、Vagi- パ

イプ™にテザータグ、テザー、折りたたんだバック・リングの順に挿入する。後に腹腔内で操作しやすくするため、この時にリングが腹側、バッグが背側となるようにVagi-パイプ™に挿入する。②膣にVagi-パイプ™を挿入し、腹腔内にバッグを搬入する。③リングを腹腔内から牽引すると自然にバッグが広がるので、子宮を収納する。④Vagi-パイプ™を抜去してテザータグを牽引しリングを膣から体外へ取り出すとバッグ内に子宮が収納されるので、リングを牽引しながらバッグを巻きとる。⑤子宮を細切して回収する。この方法は2017年12月より導入した。

上記の子宮回収方法の工夫の効果を検討するため、369症例を経腟分娩歴のある症例（以下VD群、285例）とない症例（以下non-VD群、84例）で摘出検体重量を150g未満（以下S群）、150g以上300g未満（以下M群）、300g以上（以下L群）の3群に分類し、各群、子宮回収方法の工夫導入前後での子宮回収時間、検体回収時の合併症として縫合止血が必要であった会陰腟壁裂傷の有無について比較検討した。子宮回収時間は腹腔鏡下で子宮切離をした時点から、腹腔内から子宮がすべて搬出されるまでの時間を計測している。なお、子宮回収方法の選択は術者に一任しており、術者各々が全身麻酔導入後、砕石位とした後に内診をし、子宮の大きさや子宮腟部の位置、膣の長さや伸展性を確認し決定している。

統計学的解析はt検定を用い、p値が0.05未満を統計学的に有意とした。

今回の臨床研究にあたっては院内治験倫理審査委員会の承認を得た。

成　績

【S群】S群は子宮回収方法の工夫導入後もすべて牽引・細切のみで回収した。経腟分娩歴の有無で比較検討し、子宮回収時間、会陰腟壁裂傷ともに有意差はみられなかった（表2）。

【M群】子宮回収方法の工夫導入前はすべて牽引・細切のみで回収した。経腟分娩歴の有無で比較検討し、non-VD群の子宮回収時間が有意差をもって延長した。会陰腟壁裂傷に有意差はみられなかった（表3-1）。子宮回収方法の工夫導入後の回収方法の内訳を表3-2に示す。経腟分娩歴の有無で比較検討し、工夫導入後も

表2　S群（＜150g）

	経腟娩歴あり　(n=49)	経腟分娩歴なし　(n=20)	p値
年齢（歳）	48.7（37-82）	41.8（24-55）	0.004
BMI	22.0（17.1-35.7）	22.0（18.1-27.5）	0.931
検体重量（g）	108（40-140）	106（40-140）	0.781
出血量（ml）	57（0-372）	55（0-210）	0.917
子宮回収時間*1（分）	2.5（0.6-26.9）	2.0（0.9-4.4）	0.497
会陰腟壁裂傷（例）	3（6.1%）	1（5.0%）	0.859

＊1　子宮回収時間は平均値を記載。以後の表も同様。

表3-1　M群（≧150g、＜300g）　子宮回収方法の工夫導入前

	経腟娩歴あり　(n=64)	経腟分娩歴なし　(n=17)	p値
年齢（歳）	44.5（37-54）	43.9（39-47）	0.470
BMI	23.8（18.2-32.0）	23.5（17.5-29.1）	0.784
検体重量（g）	208（150-290）	203（150-290）	0.670
出血量（ml）	133（0-783）	67（0-500）	0.121
子宮回収時間（分）	4.6（1.1-21.9）	7.6（1.1-24.2）	0.027
会陰腟壁裂傷（例）	8（12.5%）	4（23.5%）	0.261

表 3-2　M 群（≧ 150g、＜ 300g）　子宮回収方法の工夫導入後

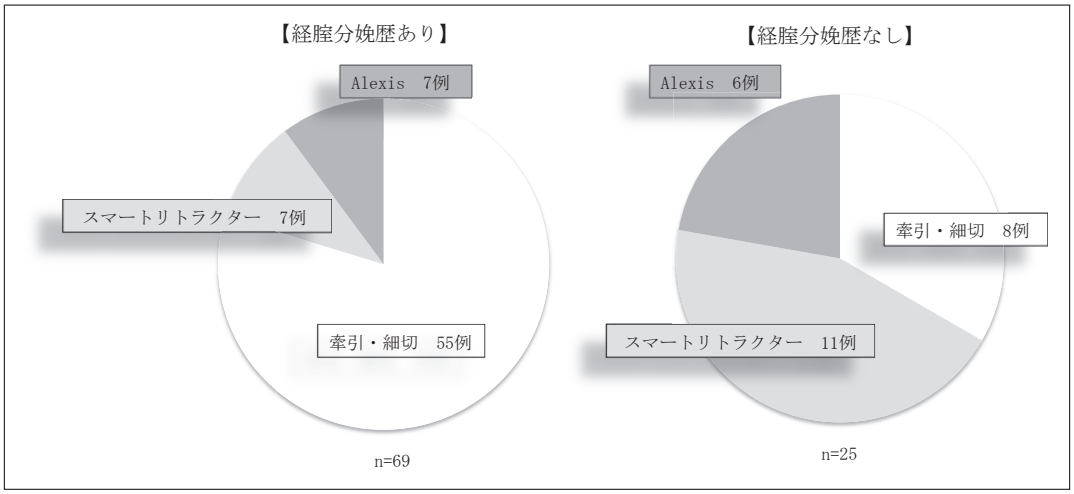


表 3-3　M 群（≧ 150g、＜ 300g）　子宮回収方法の工夫導入後

	経腟分娩歴あり　(n=69)	経腟分娩歴なし　(n=25)	p 値
年齢（歳）	46.0（38-54）	47.4（41-55）	0.113
BMI	23.8（16.5-38.8）	24.9（16.8-41.7）	0.380
検体重量（g）	216（150-290）	224（150-280）	0.375
出血量（ml）	88（0-526）	91（0-400）	0.925
子宮回収時間（分）	4.7（0.9-26.1）	11.4（0.7-47.6）	<0.001
会陰腟壁裂傷（例）	10（14.5%）	3（12.0%）	0.760

表 3-4　M 群（≧ 150g、＜ 300g）　経腟分娩歴あり

	導入前　(n=64)	導入後　(n=14) *2	p 値
年齢（歳）	44.5（37-54）	45.9（38-50）	0.160
BMI	23.8（18.2-32.0）	22.8（17.1-33.1）	0.386
検体重量（g）	208（150-290）	246（160-290）	0.002
出血量（ml）	133（0-783）	59（0-150）	0.093
子宮回収時間（分）	4.6（1.1-21.9）	11.4（3.6-26.1）	<0.001
会陰腟壁裂傷（例）	8（12.5%）	0（0%）	0.167

＊2　スマートリトラクター（7 例）、Alexis（7 例）を使用した症例

表 3-5　M 群（≧ 150g、＜ 300g）　経腟分娩歴なし

	導入前　(n=17)	導入後　(n=17) *3	p 値
年齢（歳）	43.9（39-47）	47.5（41-55）	0.004
BMI	23.5（17.5-29.1）	24.2（18.1-34.5）	0.646
検体重量（g）	203（150-290）	238（170-280）	0.021
出血量（ml）	67（0-500）	79（0-400）	0.786
子宮回収時間（分）	7.6（1.1-24.2）	15.4（6.8-47.6）	0.013
会陰腟壁裂傷（例）	4（23.5%）	3（17.6%）	0.683

＊3　スマートリトラクター（11 例）、Alexis（6 例）を使用した症例

表 4-1 L 群（≧ 300g） 子宮回収方法の工夫導入前

	経腟分娩歴あり （n=42）	経腟分娩歴なし （n=5）	p 値
年齢（歳）	45.9（38-57）	44.6（41-47）	0.458
BMI	23.4（16.0-33.9）	22.7（19.1-26.1）	0.723
検体重量（g）	400（305-580）	332（300-370）	0.071
出血量（ml）	139（0-433）	223（0-758）	0.233
子宮回収時間（分）	14.7（2.4-43.2）	10.7（1.5-21.6）	0.379
会陰腟壁裂傷（例）	14（33.3%）	3（60%）	0.250

表 4-2 L 群（≧ 300g） 子宮回収方法の工夫導入後

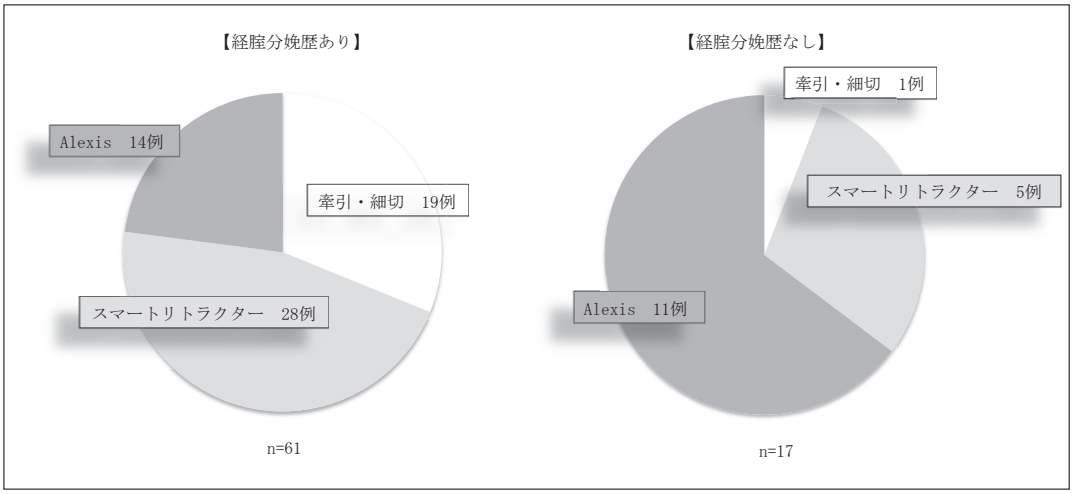


表 4-3 L 群（≧ 300g） 子宮回収方法の工夫導入後

	経腟分娩歴あり （n=61）	経腟分娩歴なし （n=17）	p 値
年齢	45.3（36-51）	45.7（40-53）	0.689
BMI	23.6（17.9-32.7）	24.5（18.2-34.6）	0.349
検体重量（g）	447（300-1070）	424（310-740）	0.585
出血量（ml）	120（0-6-8）	175（0-1017）	0.249
子宮回収時間（分）	19.1（1.5-81.9）	25.9（9.9-52.7）	0.107
会陰腟壁裂傷（例）	8（13.1%）	0（0%）	0.118

子宮回収時間は non-VD 群で有意差をもって延長した。会陰腟壁裂傷に有意差はみられなかった（表 3-3）。次に VD 群、non-VD 群それぞれで子宮回収方法の工夫導入前後で比較検討した。なお、工夫導入後の子宮回収方法は牽引・細切症例を除き、スマートリトラクターと Alexis の症例とした。VD 群、non-VD 群ともに工夫導入後も子宮回収時間は有意差をもって延長し、会陰腟壁裂傷に有意差はみられなかった（表 3-4、表 3-5）。

【L 群】 子宮回収方法の工夫導入前はすべて牽引・細切のみで回収した。経腟分娩歴の有無で比較検討し、子宮回収時間、会陰腟壁裂傷ともに有意差はみられなかった（表 4-1）。子宮回収方法の工夫導入後の回収方法の内訳を表 4-2 に示す。経腟分娩歴の有無で比較検討し、工夫導入後も子宮回収時間、会陰腟壁裂傷ともに有意差はみられなかった（表 4-3）。次に VD

表 4-4 L 群（≧ 300g） 経腟分娩歴あり

	導入前 （n=42）	導入後 （n=42）＊4	p 値
年齢（歳）	45.9（38–57）	45.5（36–51）	0.599
BMI	23.4（16.0–33.9）	23.6（17.9–32.7）	0.754
検体重量（g）	400（305–580）	469（300–1070）	0.019
出血量（ml）	139（0–433）	114（0–607）	0.378
子宮回収時間（分）	14.7（2.4–43.2）	23.2（6.7–81.9）	0.006
会陰腟壁裂傷（例）	14（32.6%）	6（14.3%）	0.040

＊4 スマートリトラクター（28 例）、Alexis を使用した症例（14 例）

表 4-5 L 群（≧ 300g） 経腟分娩歴なし

	導入前 （n=5）	導入後 （n=16）＊5	p 値
年齢（歳）	44.6（41–47）	45.8（40–53）	0.500
BMI	22.7（19.1–26.1）	24.9（18.2–34.6）	0.365
検体重量（g）	332（300–370）	420（310–740）	0.109
出血量（ml）	223（0–758）	186（0–1017）	0.791
子宮回収時間（分）	10.7（1.5–21.6）	24.7（9.9–52.7）	0.033
会陰腟壁裂傷（例）	3（60%）	0（0%）	<0.001

＊5 スマートリトラクター（5 例）、Alexis（11 例）を使用した症例

群、non–VD 群それぞれで子宮回収方法の工夫導入前後で比較検討した。なお、工夫導入後の子宮回収方法は牽引・細切症例を除き、スマートリトラクターと Alexis の症例とした。VD 群、non–VD 群ともに工夫導入後も子宮回収時間は有意差をもって延長したが、会陰腟壁裂傷は有意差をもって減少した（表 4–4、表 4–5）。

考 察

腹腔鏡下手術は術者、助手をはじめ皆が同一視野で行うことができる手術であり、さらに、動画として記録することで手術室にいない者も術野を共有することが可能である。またその利点を生かしてビデオカンファレンスや WEB セミナーも広く行われており、術書や術野で学ぶ機会が大半であった開腹手術と比べ、多様な勉強の機会に恵まれている。TLH のそれも数多く存在しているが、手技の中でも今回焦点をあてた子宮回収についてはあまりスポットを浴びることはなく、詳細を論じられた術書や文献も少ない。しかし、子宮重量が大きくなるにつれ、また、腟が狭い・伸展性が乏しいことが多い経腟分娩歴のない症例においては、子宮回収操作が手術時間に与える影響は大きくなることは想像に易く、手術時間短縮のための重要な手技である。術書には子宮が小さい場合にはそのまま腟から回収、そのままの大きさでは回収できない場合には腟式手術の要領で子宮を細切して回収、腟が狭い・伸展性が乏しく経腟的操作が困難な場合には電動モルセレーターを用いて回収、といった方法が記載されている[1) 2)]。電動モルセレーターに関しては 2014 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA）から想定されていなかったがん組織、特に子宮肉腫を腹腔内に播種させるリスクがあるため、子宮筋腫に対する腹腔鏡下手術の検体回収に電動モルセレーターの使用を推奨しないという安全性通知が発行された[3)]。そのため近年、腹腔鏡下手術で電動モルセレーターを使用する際は袋内で細切を行う手技（in bag morcellation）が各施設で試行錯誤され、様々な報告がある[4) 5)]。当院でも電動モルセレーターを用いて回収することもあるが、手技の煩雑さ、機械トラブルへの対応困難、高額なコスト面などから、使用頻度は低いのが現

状である。そこで、より簡便に子宮回収する方法として考案したのが今回提示した2つの方法である。なお、当院では子宮を細切して回収する場合はin bagで行う方針としているため、in bagの際にスマートリトラクターよりAlexisのほうが簡便で使い勝手が良く、Alexis導入後はAlexisの使用頻度が増えている。

子宮回収時間については、M群、L群どちらも回収方法の工夫で子宮回収時間が短縮されず、むしろ延長した。この結果となった原因として以下が考えられる。

回収方法の工夫を使用している・していないどちらの場合でも、検体を細切するという手技は同じであるため、デバイスの準備・装着に時間がかかっていることである。今回、子宮回収時間は腹腔鏡下で子宮切離をした時点から、腹腔内から子宮がすべて搬出されるまでの時間を計測しているため、計測時間をデバイスの準備・装着する時間と細切する時間に分けて計測し、検討していれば、総回収時間としては今回と同じ結果となるが、細切する時間が短縮された可能性はある。今回は当院の術中映像からはそれを分けて計測することが困難であった。

会陰腟壁裂傷については、子宮回収の工夫導入後に、L群でVD群、non-VD群どちらも有意差をもって減少した。この結果となった原因として以下が考えられる。

スマートリトラクター、Alexis共にプラスチック製のリングを腟に装着して術野を作るため、腟式手術のように助手が鈎で術野を作る作業が不要で、腟管が全周均等に広がり、圧力が分散されることである。牽引・細切をする時は術者の操作によって一定方向に圧力がかかり、細切中や牽引の際に裂傷が生じる。スマートリトラクター、Alexisを装着することで腟管を均等に広げ、圧力が分散されたことが会陰腟壁裂傷の減少につながったと考えられる。

以上の結果から、摘出検体重量が推定300g以上の症例はスマートリトラクター、Alexisの使用が推奨される。

最後にコストについて考察する。以下各製品の定価を示す。スマートリトラクター使用時のコストは、スマートリトラクターSサイズ6800円と、in bagで子宮細切をするために併用しているE・Zパース™（株式会社八光）レギュラータイプ1400円、または、ラージタイプ1800円を和した8200円、または、8600円である。Alexis使用時のコストは、Kiiバルーントロッカー™とAlexisがセットとなった腹腔鏡用トロッカー／組織回収コンテナシステムキット™（オリンパスメディカルシステムズ株式会社、東京都八王子市）26000円から、単品のKiiバルーントロッカー™（オリンパスメディカルシステムズ株式会社）13000円を除した13000円である。巨大子宮や腟狭小症例の子宮回収方法として、低コストという点においては、メスないしTLHに使用するデバイスを用いて腹腔内で検体を細切してから経腟的に回収する方法や、同様に腹腔内で細切してから経腹的に臍部から回収する方法などが子宮回収時間を短縮でき、従来法より優れた子宮回収方法として学会発表ではあるが散見された。今回考案した方法は、同時に細切をin bagで行い検体の腹腔内飛散を防止することもできるという点も含め、このコストは許容の範囲と考える。

今後、さらに腹腔鏡下手術の割合は増加し、また、近年の未婚率上昇や晩婚化・晩産化に伴って巨大子宮、経腟分娩歴のない症例でのTLHは増加していくと考えられる。TLH全体の手術手技向上はもちろん、今回検討した子宮回収手技・方法についてもさらに考案・検討を重ね、術式の工夫・改善を行うことで、よりよい手術を提供できるよう努めていくことが重要である。

結　語

今回我々が考案した子宮回収方法の工夫では、子宮回収時間は延長したものの、検体重量が大きい症例では会陰腟壁裂傷の発生を有意に減らすことができた。

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) 櫻木範明，平松祐司，小西郁生 編ほか. Obstetric and Gynecologic Surgery NOW No.19 腹腔鏡・子宮鏡手術［基本編］上達をめざす基本手技の完全マスター：メジカルビュー社，2014；158
2) 日本産科婦人科内視鏡学会 編. 改訂第2版 産婦人科内視鏡手術スキルアップ：メジカルビュー社，2013；67
3) FDA Safety Communication：Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy.In medical device safety; April 17, 2014
4) 菊川忠之，小池奈月，山口昌美ほか. 腹腔鏡下子宮筋腫核出術の回収袋内モルセレーションの後方視的検討. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2017；33：169-175
5) 阿南春分，田中寛希，小泉誠司ほか. 腹腔鏡下子宮全摘術における経腟in-bag morcellationの試み. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2018；34：242-245

腹腔鏡下付属器腫瘍摘出術後に未熟奇形腫と判明した3例

Three cases of immature teratoma diagnosed after laparoscopic ovarian cystectomy

平野喜子[1)] Yukiko HIRANO
竹下奨[2)] Sho TAKESHITA
矢田裕子[2)] Yuko YATA
矢野好隆[2)] Yoshitaka YANO
塩澤文子[2)] Fumiko SHIOZAWA
田中幸余[2)] Yukiyo TANAKA
水野克彦[2)] Katsuhiko MIZUNO
林萌[2)] Moe HAYASHI
神谷将臣[2)] Masaomi KAMIYA
川端俊一[2)] Shunichi KAWABATA
佐々治紀[2)] Haruki SASSA

名古屋市立大学病院 産婦人科[1)]，一宮市立市民病院 産婦人科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiya Municipal Hospital

【概要】 卵巣未熟奇形腫は卵巣奇形腫全体の3%を占める稀な腫瘍である。術前の画像診断では成熟嚢胞性奇形腫との鑑別が困難であり、術後の病理検査の結果で未熟奇形腫と診断されることがある。今回我々は、術前に成熟嚢胞性奇形腫と診断し腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を施行したが、術後の病理検査で未熟奇形腫の診断に至った3例について検討を行ったので報告する。【症例1】20歳、0妊。CT検査にて卵巣腫瘍を指摘され紹介となった。左卵巣は4cm大に腫大し、腫瘍マーカーは正常値であった。腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。【症例2】23歳、1妊0産。婦人科検診で卵巣腫瘍を指摘され紹介となった。左卵巣は9cm大に腫大し、CA125は352U/mlと高値であった。腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。【症例3】24歳、0妊。婦人科検診で卵巣腫瘍を指摘され紹介となった。左卵巣は6cm大に腫大していた。腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。3症例ともに病理組織診断は未熟奇形腫，Grade1であった。症例1・2はその後、患側付属器摘出術を施行し、病変の遺残がないことを確認した。症例3は患者の強い希望により追加手術を行わず経過観察としたが、3例とも再発は認めていない。腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術後に診断された未熟奇形腫において、経過観察も選択肢となりうると考えられた。

Key Words : *Immature teratoma, Mature cystic teratoma, Laparoscopic surgery, Ovarian germ cell tumor*

緒　言

卵巣未熟奇形腫は卵巣奇形腫全体の3%を占める比較的稀な腫瘍である。術前の画像診断では成熟嚢胞性奇形腫との鑑別が困難なことから、術後の病理検査で診断がつくことも多い。今回我々は、成熟嚢胞性奇形腫との術前診断で腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を施行し、術後に未熟奇形腫と診断された3例を経験したので報告する。

連絡先：
平野　喜子
名古屋市立大学病院　産婦人科
〒467-8602　愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
TEL：052-851-5511　FAX：052-851-4801
E-mail：y0331ngs@yahoo.co.jp

症　例

【症例1】

患　者：20歳、0妊。

現病歴：内科で施行されたCTにて左卵巣腫瘍を指摘され紹介となった。

MRI（図1, 2, 3）：左卵巣に4cm大の単房性腫瘤を認めた。T1強調像で低～高信号、T2強調像で高信号を呈し、脂肪抑制にて抑制された。

腫瘍マーカー：CA125: 12.7U/ml　CA19-9: 9.4U/ml　SCC: 0.8ng/ml　CEA: 1.3ng/ml　AFP: 2.0ng/ml

治療経過：腫瘍の大きさも考慮し経過観察を提案したが、本人および家族より強い手術希望があった。卵巣成熟嚢胞性奇形腫の診断で、腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。左卵巣は5cm大に腫大していたが、右卵巣および子宮に異常所見は認めなかった（図4）。術中に腫瘍破綻があり、脂肪成分が腹腔内へ漏出した。摘出された左卵巣腫瘍は内部に脂肪と毛髪を含み奇形腫様であった（図5）。

術後病理組織診断（図6）：大部分は皮膚、皮脂腺、汗腺、中枢神経、骨、脂肪、平滑筋などを含む成熟奇形腫成分であった。低倍率で1視野内において中枢神経組織内に未熟な神経管を認め、左卵巣未熟奇形腫，Grade1と診断した。

内科で施行されたCTにて明らかな遠隔転移やリンパ節転移は認めず、pT1cNxM0，Ⅰ C1期と診断した（FIGO手術進行期分類2014）。

妊孕性温存希望があり、初回治療から29日後に腹腔鏡下左付属器摘出術および大網生検を施行した。左卵巣は軽度腫大し、ダグラス窩に一部癒着していた。右付属器に明らかな異常所

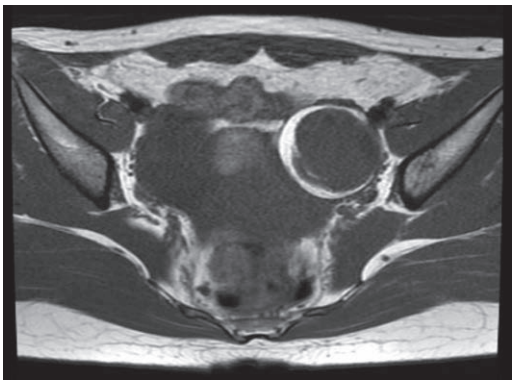


図1　症例1のMRI（T1強調像）
腫瘍は低～高信号を示した。

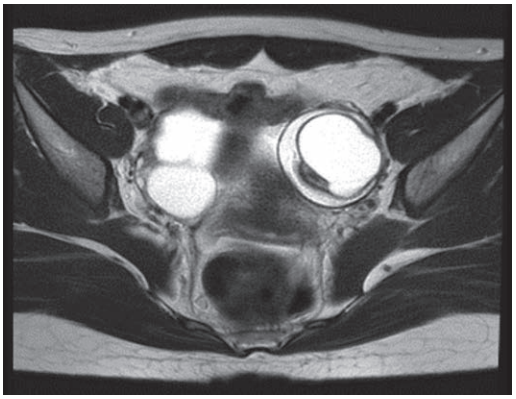


図2　症例1のMRI（T2強調像）
腫瘍は高信号を示した。

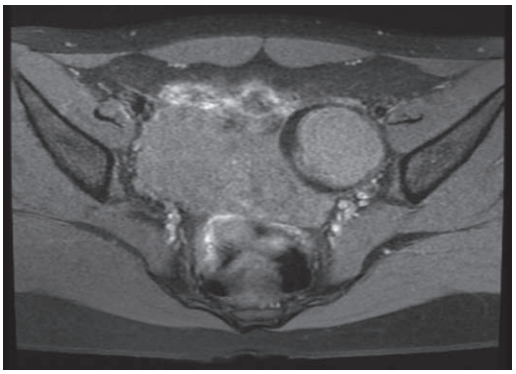


図3　症例1のMRI（脂肪抑制T1強調像）
腫瘍は信号低下を示した。

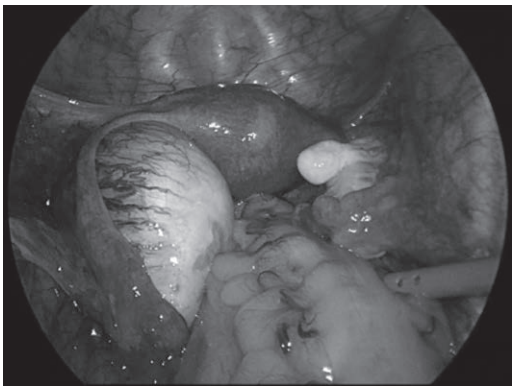


図4　症例1の腹腔内所見
左卵巣は5cm程度に腫大していた。

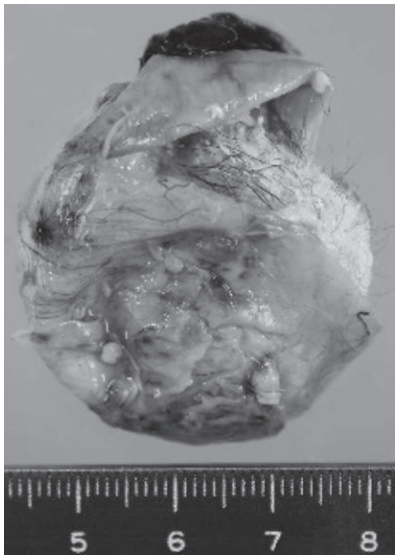


図5 症例1の摘出検体（肉眼所見）
内部に脂肪と毛髪を含んでいた。

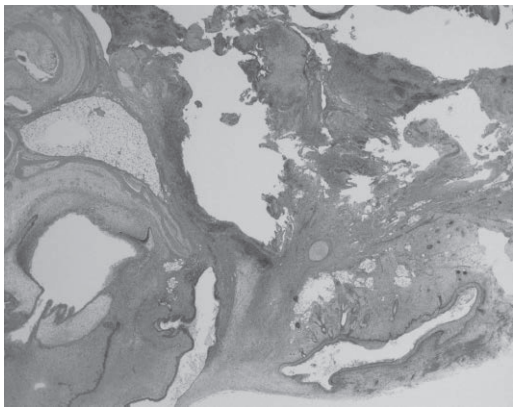


図6 症例1の摘出検体（HE染色　弱拡大）

見を認めなかった。病理診断では、腹水細胞診は陰性であり、摘出した検体には残存病変は認めなかった。

現在初回術後1年8か月が経過し、再発は認めていない。

【症例2】

患　者：23歳、1妊0産。

現病歴：婦人科検診で行われた超音波検査にて左卵巣腫瘍を指摘され紹介となった。

MRI所見（図7, 8, 9）：左卵巣に9cm大の

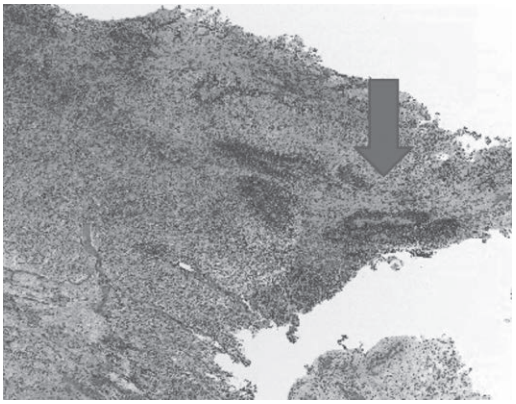


図7 症例1の摘出検体（HE染色　強拡大）
中枢神経組織内に未熟な神経管を認めた。

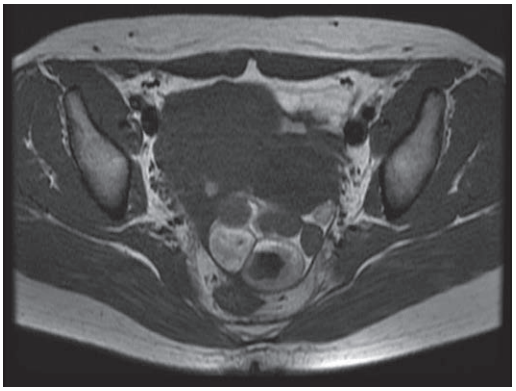


図8 症例2のMRI（T1強調像）
腫瘍の一部は高信号を示した。

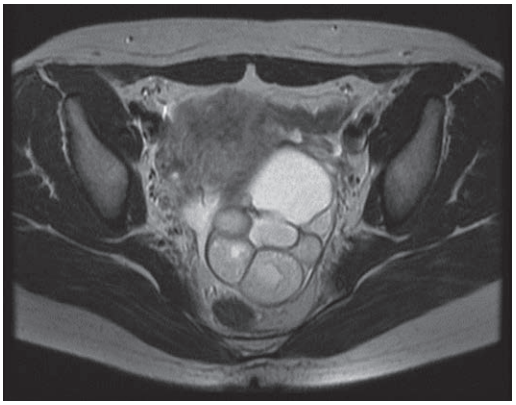


図9 症例2のMRI（T2強調像）
多房性分葉状腫瘤を認めた。

多房性分葉状腫瘤を認めた。一部は T1 強調像で高信号であり、脂肪抑制にて抑制された。造影効果は認めず、明らかに悪性を疑う所見は認められなかった。

腫瘍マーカー：CA125: 352U/ml CA19-9: 2.8U/ml SCC: 1.2ng/ml CEA: 1.1ng/ml AFP: 5.4ng/ml

治療経過：卵巣成熟嚢胞性奇形腫の診断で、腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。左卵巣腫瘍は 9cm 大に腫大し、ダグラス窩腹膜、子宮後壁、直腸との軽度な癒着を認めた（図 10）。右卵巣および子宮に異常所見は認めず、腹水も生理的範囲内であった。術中に腫瘍内から淡黄色透明な液体の漏出を認めた。摘出された左卵巣腫瘍は内部に脂肪と毛髪を含み奇形腫様であった（図 11）。

術後病理組織診断（図 12）：骨、軟骨、歯牙の原基、平滑筋、皮膚および付属器、脂肪組織、線毛上皮、脈絡叢、中枢神経に類似した組織を認めた。低倍率で 1 視野において未熟神経管様の管腔構造を認め、左卵巣未熟奇形腫, Grade1 と診断した。

CT にて明らかな遠隔転移やリンパ節転移を認めず、pT1cNxM0, Ⅰ C1 期と診断した（FIGO 手術進行期分類 2014）。

術後、CA125 は速やかに陰転化した。追加治療として左付属器摘出術について説明を行ったが、追加治療を希望されず、再発リスクについても十分に理解いただいたうえで経過観察を行うこととなった。

初回治療から 4 か月後、妊娠反応陽性で受診され、右卵管妊娠と診断した。ご本人・ご家族と相談し、腹腔鏡下にて右卵管切除術とともに左付属器摘出術および大網生検を併せて施行した。骨盤内には血液が約 400ml 貯留しており、右卵管は膨大部を中心に腫大していた。左卵巣は内膜症性嚢胞様にわずかに腫大していたが、外表面上は悪性を疑う所見を認めなかった。病理診断では、腹水細胞診は陰性であり、摘出した検体には残存病変は認めなかった。

現在初回術後 1 年 8 か月が経過したが再発は認めていない。

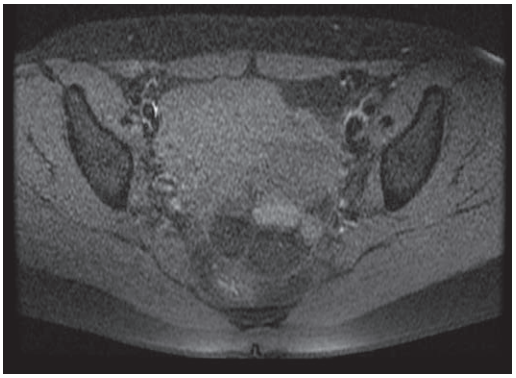


図 10 症例 2 の MRI（脂肪抑制 T1 強調像）
腫瘍の一部は信号低下を示した。

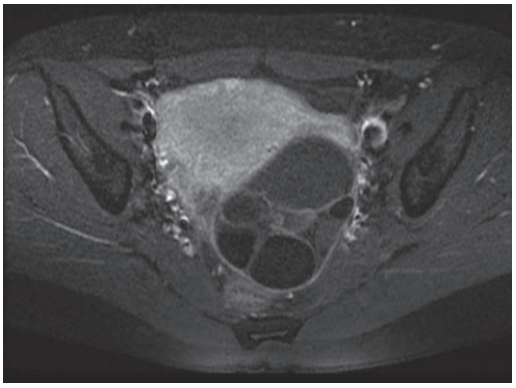


図 11 症例 2 の MRI（造影 T1 強調像）
明らかな造影効果を認めなかった。

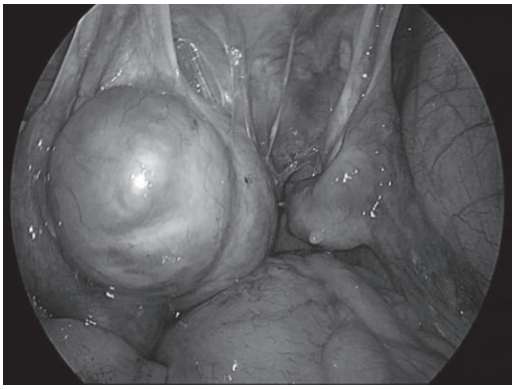


図 12 症例 2 の腹腔内所見
左卵巣は 9㎝大に腫大しており、周囲と軽度の癒着を認めた。

【症例 3】

患　者：24 歳、0 妊。

現病歴：婦人科検診で行われた超音波検査にて左卵巣腫瘍を指摘され紹介となった。

MRI 所見（図 13, 14, 15）：左卵巣に 6cm 大の腫瘤を認めた。T1 強調像、T2 強調像で高信号を呈し、脂肪抑制にて抑制された。明らかに悪性を疑う所見は認めなかった。

腫瘍マーカー：未検査

治療経過：卵巣成熟嚢胞性奇形腫の診断で、腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術を施行した。左卵巣は超手拳大に腫大し、右卵巣および子宮に異常所見は認めなかった（図 16）。術中破綻なく手術を終了した。摘出された左卵巣腫瘍は内部に脂肪と毛髪を含み奇形腫様であった（図 17）。

術後病理組織診断（図 18）：毛包、皮脂腺、脂肪組織、汗腺、脂肪、神経組織を認めた。低倍率 1 視野の範囲内で、中枢神経組織の一部に未熟な神経上皮成分を認めた。左卵巣未熟奇形腫，Grade1 と診断した。

CT にて明らかな遠隔転移やリンパ節転移は認めず、pT1aNxM0，Ⅰ A 期と診断した（FIGO 手術進行期分類 2014）。

追加治療として左付属器摘出術を提案したが希望されず、慎重に経過観察を行う方針となった。

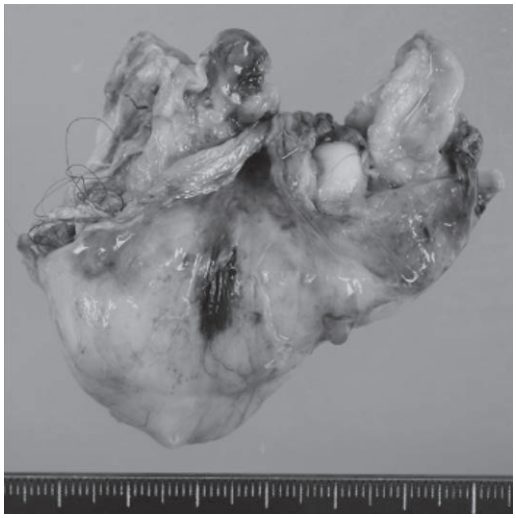


図 13 症例 2 の摘出検体（肉眼所見）
内部に脂肪と毛髪を含んでいた。

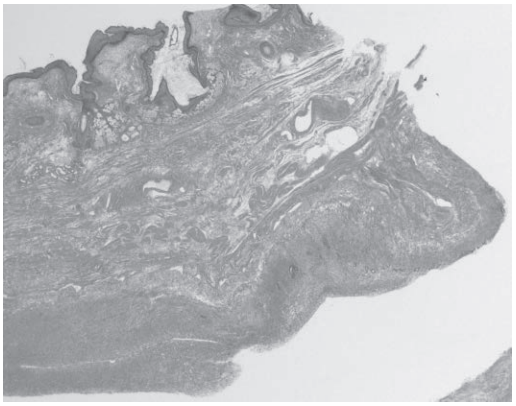


図 14 症例 2 の摘出検体（HE 染色　弱拡大）

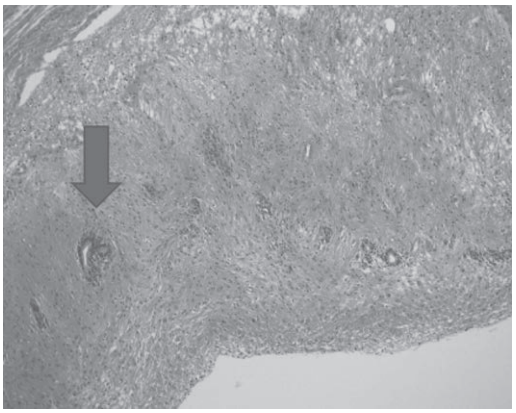


図 15 症例 2 の摘出検体（HE 染色　強拡大）
小型の細胞が未熟神経管様の管腔構造を形成する像を少量認める。

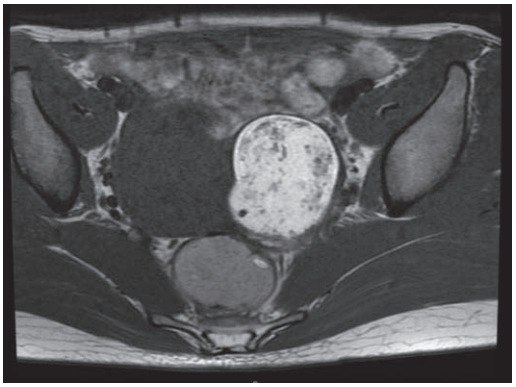


図 16 症例 3 の MRI（T1 強調像）
腫瘍は高信号を示した。

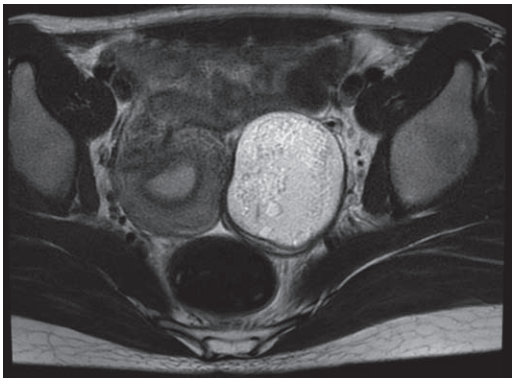


図 17 症例 3 の MRI（T2 強調像）
腫瘍は高信号を示した。

図 20 症例 3 の摘出検体（肉眼所見）
内部に脂肪と毛髪を含んでいた。

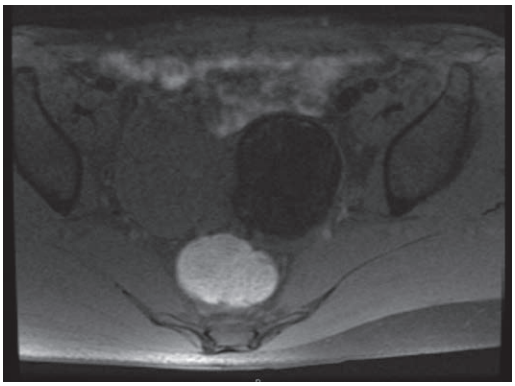


図 18 症例 3 の MRI（脂肪抑制 T1 強調像）
腫瘍は信号低下を示した。

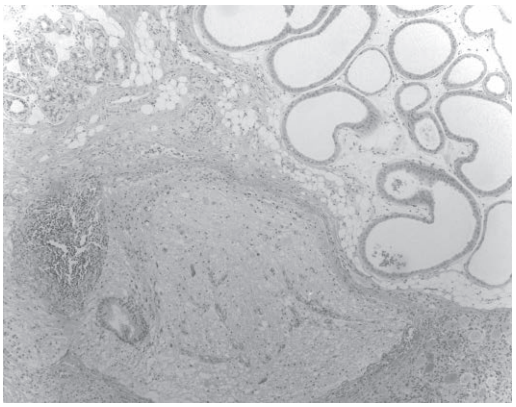


図 21 症例 3 の摘出検体（HE 染色　弱拡大）

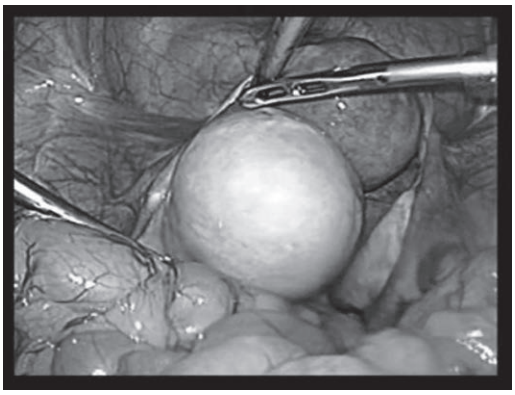


図 19 症例 3 の腹腔内所見
左卵巣は超手拳大に腫大していた。

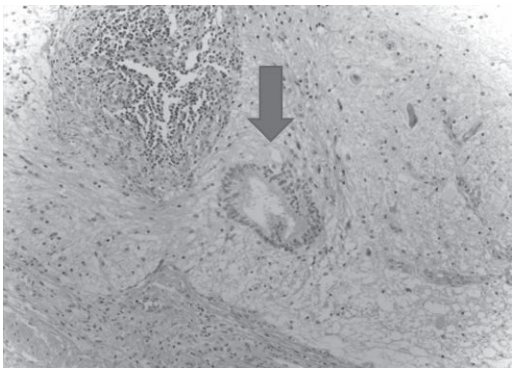


図 22 症例 3 の摘出検体（HE 染色　強拡大）
中枢神経組織の一部に未熟な神経上皮成分を認めた。

現在術後５年８か月が経過し、再発は認めていない。

考　察

卵巣未熟奇形腫は卵巣悪性胚細胞腫瘍の一つで、悪性胚細胞腫瘍の 20%、卵巣悪性腫瘍全体の 1% を占める稀な腫瘍である[1]。若年女性に好発するため、妊孕性温存が問題となることがしばしばある。また、未熟奇形腫は卵巣奇形腫の 3% に過ぎない[1]。

未熟奇形腫の診断としては、MRI 検査において腫瘍径が大きく、荒い石灰化を含む大きくて不規則な充実性腫瘍が典型像であるとされる[2,3]。しかし実際には卵巣奇形腫はほとんどが成熟嚢胞性奇形腫であるため、画像診断で脂肪成分と石灰化が認められれば成熟嚢胞性奇形腫と術前診断されることが多い。そして若年女性に好発することや成熟奇形腫と術前診断されることから、腹腔鏡下手術が選択されることも多い。

卵巣がん治療ガイドラインでは妊孕性温存が必要な卵巣悪性胚細胞腫瘍に対しては、開腹での患側付属器摘出術 + 大網切除術 + 腹腔細胞診が標準とされている[4]。腹腔鏡下手術の是非に関して結論は出ていない。また、未熟奇形腫，Grade1 では患側付属器摘出術のみ施行し経過観察してもよいとされている。

未熟奇形腫の Grade1 は「未熟組織が少量みられ、成熟組織と混在する。核分裂像は少ない。未熟な神経上皮成分は、標本当たり低倍率（対物× 4）で１視野を超えない。」と定義されている[5]。特に腫瘍径の比較的大きな奇形腫においては、Grade1 の定義を満たすようなわずかな未熟成分を有していたとしても、術後の標本切り出しの際に未熟組織が含まれず成熟奇形腫との診断となっている症例もありうると考えられる。実際、術中迅速病理組織検査では成熟嚢胞性奇形腫との診断であったが、術後病理組織診断では未熟奇形腫，Grade1 の診断であったとの報告もある[6]。

今回我々が経験した３症例について、表に年齢、進行期分類、追加手術の有無、再発の有無などを示した（表 1）。３症例はいずれも成熟嚢胞性奇形腫の術前診断で腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を施行し、術後に未熟奇形腫，Grade1 の診断に至ったものであった。１例は追加治療を行わず経過観察を行い、２例は追加手術を行った。追加手術を施行した２例においては、本来であれば開腹での患側付属器摘出術 + 大網切除術も考慮されるが、初回手術にて腫瘍破綻があったことも加味して、開腹手術ではなく腹腔鏡下手術を選択した。２例いずれも追加摘出した検体に残存病変は認めなかった。３例いずれも再発兆候は認めていない。なお当院では他の報告[6]と同様に、腫瘍内容物の腹腔内への漏出を防ぐため、体外法で腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を施行する場合にはガーゼを穿刺部周囲に敷いた状態で腫瘍を穿刺するようにしている。その他、腫瘍穿刺部に糸をかけ牽引してからメスで小切開を加える工夫も行っている。

今回我々が経験したのと同様に、腹腔鏡下付属器腫瘍摘出術後に未熟奇形腫，Grade1 と判明した報告を、医学中央雑誌で検索した[6-9]。表に年齢、進行期分類、追加手術の有無、再発の有無などを示した（表 2）。症例 6 は腫瘍破綻の有無が不明であり、Ⅰ期とのみ記載してい

表１　腹腔鏡下付属器腫瘍摘出術後に未熟奇形腫と判明した３例のまとめ

	年齢	妊娠分娩歴	大きさ（cm）	進行期分類	追加治療	追加検体における残存病変の有無	観察期間（M）	再発
症例１	20	G0	4 × 4	Ⅰ C1	TL-LSO+OMT	なし	20	なし
症例２	23	G1P0	9 × 9	Ⅰ C1	TL-LSO+OMT+RS	なし	20	なし
症例３	24	G0	6 × 6	Ⅰ C1	なし		68	なし

TL-LSO, total laparoscopic left salpingo-oophorectomy; OMT, omentectomy; RS, right salpingectomy.

表2 腹腔鏡下付属器腫瘍摘出術後に判明した未熟奇形腫

	年齢	妊娠分娩歴	大きさ（cm）	進行期分類	追加治療	追加検体における残存病変の有無	観察期間（M）	再発
症例1[6]	29	G0	9×7	ⅠC1	TL-LSO+OMT	なし	65	なし
症例2[6]	27	G0	10×10	ⅠC1	なし		61	なし
症例3[6]	38	G1P0	7×7	ⅠC1	TL-LSO	なし	50	なし
症例4[6]	16	G0	14×10	ⅠC1	TL-LSO	なし	46	なし
症例5[7]	28	G0	9×9	ⅠC2	なし		18	なし
症例6[8]	14	G0	10×10	ⅠC1	なし		12	なし
症例7[9]	14	G0	3×4	Ⅰ	なし		12	なし

TL-LSO, total laparoscopic left salpingo-oophorectomy; OMT, omentectomy.

る。7例中5例に腫瘍の術中破綻を認め、1例は自然破綻していた。7例中3例に追加手術が施行されており、いずれも腹腔鏡下手術が選択されていた。また、追加手術を施行した3例いずれにおいても、摘出検体に残存病変は認めなかった。12か月から65か月と短い観察期間ではあるが、7例いずれも再発を認めていない。これらの報告からは、腫瘍の術中破綻は必ずしも術後の再発率を上昇させないこと、また術中破綻の有無は必ずしも術後の治療方針に影響を与えていないことが示唆された。追加摘出した検体に残存病変を認めなかったこと、追加治療の有無にかかわらず再発兆候を認めていないことは、今回我々が経験した3例と同様の転帰であった。

腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術後に未熟奇形腫と診断されたとする報告は今後も増えてくると思われる。術後に判明した未熟奇形腫，Grade1の症例においては、患者に十分に説明したうえで、追加手術なしで腫瘍摘出術のみでの経過観察も選択肢となりうると考えるが、さらなる症例の検討が必要である。

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はありません。

参考文献

1) 長坂徹郎：卵巣腫瘍のトピックス　未熟奇形腫．病理と臨床：2011；vol.29：840-844
2) Yamaoka T, Togashi K, Koyama T, et al.: Immature teratoma of the ovary: correlation of MR imaging and pathologic findings. Eur Radiol 2003, 13: 313-319
3) Morrow CP.: Tumors of the ovary: sex cord stromal tumors and germ cell tumors. Synopsis of gynecologic oncology, Churchill Livingstone, New York, 1993, 275.
4) 卵巣癌治療ガイドライン2015年版．日本婦人科腫瘍学会編．金原出版
5) 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取り扱い規約　第1版．日本産科婦人科学会・日本病理学会編．金原出版
6) 占部 智，野坂 豪，阿部由実子，ほか：腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術後に卵巣未熟奇形腫と診断された4例の検討．現代産婦人科　2015；64(1)：287-292
7) 長船綾子，梅津朋和，茂木一将ほか：急性腹症を契機に発症し、腹腔鏡下緊急手術を施行後に判明した未熟奇形腫の2例．日産婦内視鏡学会：2014；30(1)：223-228
8) 平良祐介，平川 誠，大石杉子，ほか：腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術後に未熟奇形腫と診断された1例．那覇市立病院医学雑誌：2012；4(1)：63-65
9) 和田俊朗，吉山登志子：腹腔鏡下付属器腫瘍手術の適応について－139例の腹腔鏡下付属器腫瘍摘出術の経験から－．日産婦内視鏡学会　2005；21(2)：436-441

10) 本田 裕，横山貴紀，谷本博利，ほか：急性腹症を契機に発症した未熟奇形腫の1例．現代産婦人科 2012；61(1)：115-119
11) Kedar K, Pallavi S, Milap S, et al.: Immature teratoma of the ovary: A clinicopathological study of 28 cases. Indian Journal of Pathology & Microbiology, 2011; 54(4): 730-735
12) Pallavi V, Anbukkani S, K Umedavi, et al.: Immature teratoma of ovary – outcome following primary and secondary surgery: study of a single institution cohort. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2015; 192: 17-21

子宮摘出術後の骨盤臓器脱に対して腹腔鏡下仙骨膣固定術を施行した6例

Six cases of laparoscopic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse after hysterectomy

國島温志[1)] Atsushi KUNISHIMA
梅村康太[1, 2)] Kota UMEMURA
古井憲作[1)] Kensaku FURUI
宮本絵美里[1)] Emiri MIYAMOTO
篠田真美[1)] Mami SHINODA
鈴木邦昭[1)] Kuniaki SUZUKI
尾瀬武志[1)] Takeshi OSE
窪川芽衣[1)] Mei KUBOKAWA
嶋谷拓真[1)] Jotaro MOROI
諸井條太郎[1)] Takuma SHIMAYA
植草良輔[1)] Ryosuke UEKUSA
河合要介[1)] Yosuke KAWAI
町田弘子[1)] Hiroko MACHIDA
岡田真由美[1)] Mayumi OKADA
安藤寿夫[3)] Hisao ANDO
河井通泰[1)] Michiyasu KAWAI

豊橋市民病院 産婦人科[1)]，同 女性内視鏡外科[2)]，同 総合生殖医療センター[3)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital
[2)] Department of the Women's Endoscopic Surgery, Toyohashi Municipal Hospital
[3)] Center for Reproductive Medicine, Toyohashi Municipal Hospital

【概要】 骨盤臓器脱（pelvic organ prolapse：POP）に対する治療法として腹腔鏡下仙骨膣固定術（laparoscopic sacrocolpopexy：LSC）を行う機会が増加しており、膣式子宮全摘術＋膣壁形成術と比べて再発率が低いとされている。LSC に関連する報告は多く見受けられるが、子宮摘出術後の POP に対する LSC に関する報告は少ない。当院で子宮摘出術後の POP に対する LSC を 6 例施行し有用性を検討した。症例は既往術式として子宮全摘術後 3 例（腹式、腹腔鏡下、膣式の各 1 例ずつ）と子宮膣上部切断術後 3 例であった。術中合併症やメッシュ露出などの術後合併症は認めなかった。1 例において術後膀胱瘤を認めたが他 5 例では骨盤臓器脱の症状なく経過している。子宮摘出術後の POP に対して LSC は有効な手段であり安全に施行できると考えられた。

Key Words **:** *pelvic organ prolapse, laparoscopic sacrocolpopexy, after hysterectomy*

緒　言

骨盤臓器脱（pelvic organ prolapse：POP）とは、多産や加齢などにより骨盤底筋群が緩むことにより膀胱、子宮、直腸などが膣口から脱出することで排尿、排便、性機能などを障害する疾患である。米国の研究では全人口の 11 ～ 19% の女性が POP 手術を受けるとされ、2050 年には POP 手術件数が 2010 年から 48% 増加するだろうとも言われている[1)]。日本でも高齢化社会の進行に伴い POP 手術は同様に増加し

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

ていくと考えられる。POP 手術の術式は多岐に渡っており、人工素材のポリプロピレンメッシュ導入以前は腟式単純子宮全摘術＋前後腟壁形成術が代表的であったが、2008 年に経腟メッシュ手術（tension free vaginal mesh：TVM）が保険収載されたことで広く普及した。しかしながら 2011 年に FDA によって経腟メッシュ手術に対する厳しい警告が発されたことで TVM は減少傾向となり[2]、2014 年に腹腔鏡下仙骨腟固定術（laparoscopic sacrocolpopexy：LSC）が保険収載されてからは LSC が多く施行されるようになった。LSC では一般に子宮腟上部切断術が併用されることが多いが、既往手術において子宮摘出後の症例も存在する。今回、子宮摘出術後の POP に対して施行した LSC について検討した。

方　法

2014 年 6 月より 2020 年 4 月までの期間に当院で施行した LSC 149 例の中で子宮摘出術後の POP に対して施行した LSC を対象とした。手術時間、出血量、周術期合併症や術後成績から有用性を検討し、文献的考察を加えた。

結　果

149 例の LSC の内、子宮摘出術後症例に対する LSC は 6 例であった。

症例の背景を表 1 に示す。既往手術術式の内訳は子宮全摘術後 3 例（腹式、腹腔鏡下、腟式の各 1 例ずつ）、子宮腟上部切断術 3 例（うち 2 例は LSC 術後再発）であった。再発部位は残存子宮頸部や直腸が多かった。再発時の POP-Q stage はⅢが 4 例、Ⅳが 2 例であった。

次に手術成績を表 2 に示す。症例 5 のみ他院

表 1　患者背景

症例 AA2: G8	年齢（歳）	出産回数	BMI	既往手術	最下垂部	POP-Q stage
1	67	3	24.7	腹式子宮全摘術	直腸	Ⅲ
2	58	2	26.7	腹腔鏡下子宮全摘術	直腸	Ⅲ
3	72	3	24	腟式子宮全摘術	腟断端	Ⅳ
4	67	1	27.6	子宮腟上部切断術（帝王切開時）	子宮頸部・直腸	Ⅲ
5	47	3	21.9	子宮腟上部切断術（LSC）	膀胱・子宮頸部	Ⅳ
6	45	2	19.5	子宮腟上部切断術（LSC）	子宮頸部	Ⅲ

BMI；body mass index　POP-Q stage；pelvic organ prolapse quantification stage
LSC；laparoscopic sacrocolpopexy

表 2　手術成績・術後経過

症例	手術時間（分）	出血量（ml）	術式	メッシュ固定部位	術後観察期間（月）	術後再発	通院状況
1	117	少量	ダブルメッシュ LSC	腟断端	21	なし	通院中
2	134	少量	ダブルメッシュ LSC	腟断端	8	なし	通院中
3	128	少量	ダブルメッシュ LSC	腟断端	26	膀胱瘤 POP-Q stage Ⅱ	くも膜下出血で逝去
4	146	少量	ダブルメッシュ LSC	子宮頸部	15	なし	通院中
5	449	51	シングルメッシュ LSC＋後腟壁形成術	子宮頸部	38	なし	フォロー終了
6	146	100	ダブルメッシュ LSC	腟断端	5	なし	通院中

からエキスパート医師を招聘し手術を施行した。前回メッシュを後腹膜から剥離して摘出し、延長していた残存子宮頸部の一部を切除、腟前壁を剥離後トリミングした子宮頸部前壁にメッシュを固定。後壁側メッシュは使用せず後腟壁形成を施行した。他5例では全て腟前壁と腟後壁を十分に剥離した後、子宮腟上部切断術後の症例4では残存子宮頸部の前後壁にメッシュを固定し、症例6では子宮頸部が腫大していたため子宮頸部摘出後に腟断端の前後壁にメッシュを固定した。子宮全摘術後症例では腟断端の前後壁にメッシュを固定した。子宮腟上部切断術後症例（症例4）の手術開始時とメッシュ固定直後の術中写真を図1、図2に、子宮全摘術後症例（症例2）の手術開始時とメッシュ固定直後の術中写真を図3、図4に示す。症例5以外の5例では腟壁形成術は施行しなかった。6例全てにおいて周術期合併症なく経過、術後4日目に退院となった。

術後経過も表2に示す。全例においてメッシュ露出は生じておらず、症例3で術後1年8ヶ月時点で膀胱瘤（POP-Qstage Ⅱ）を認め経過観察としたが、他5例ではPOPの再発を認めていない。当院ではLSC術後3年間フォローの方針としており、症例1, 2, 4, 6ではフォロー継続中である。

考　察

POPに対する手術治療は時代と共に変化している。従来行われていた腟式子宮全摘術＋

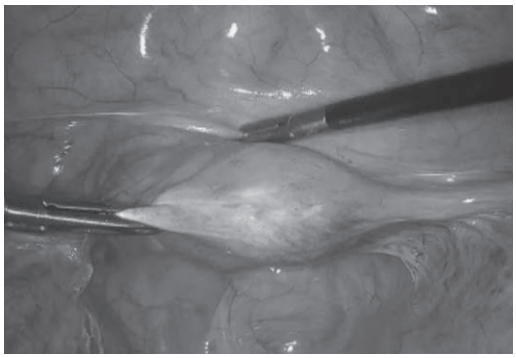


図1 症例4の手術開始時所見
子宮腟上部切断術後であり子宮頸部のみ残存している。

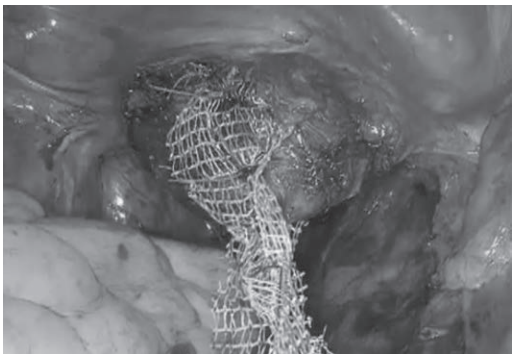


図2 症例4のメッシュ固定直後所見
腟前壁と腟後壁を十分に剥離し、残存子宮頸部の前壁と後壁にメッシュを固定した。

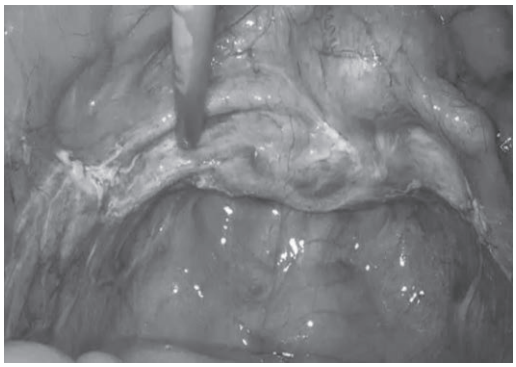


図3 症例2の手術開始時所見
子宮全摘術後であり子宮は存在せず腟断端部が観察できる。

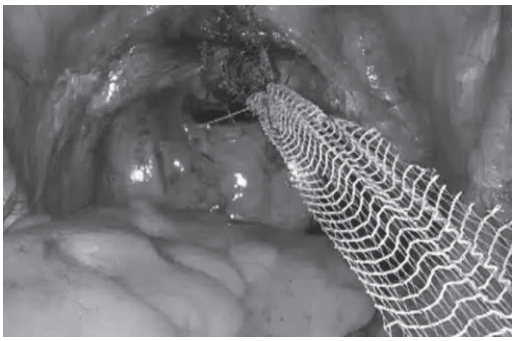


図4 症例2のメッシュ固定直後所見
腟前壁と腟後壁を十分に剥離し、腟断端部前壁と後壁にメッシュを固定した。

前後腟壁形成術では20–30%と高い再発率が指摘されておりPOPの治療法として十分とは言えなかった[3]。その後メッシュの出現によりTVMが行われるようになったが、2011年のFDAからの警告[2]を経てTVMは減少傾向となり、2014年に腹腔鏡下膀胱脱手術としてLSCが保険収載されてからはLSCが広く行われるようになった。2017年にCoolenらが9つのRCTをまとめたsystematic reviewにおいて手術成功率（POP-Qstage Ⅱ以上の再発がないことで定義）がTVMで43–97%、LSCで77–91%であり、再手術率がTVMで22%、LSCで5%であったと報告している[4]。また2018年にLucotらがTVMとLSCの両者の間に再発率の差はなく、LSCの方がTVMと比較して術後の重篤な合併症発生率が低い可能性があると報告している[5]。LSCでは腹腔鏡下の拡大視野により腟前壁と腟後壁を深く展開することでメッシュを骨盤深部までかけることができ、それによりDelancyのレベル1だけでなくレベル2の領域まで補強できることが低い再発率に繋がっていると思われる。当院での再発症例（症例3）では内尿道口近傍まで前腟壁展開を行いメッシュ固定しており補強範囲は十分であったと考えるが、高齢かつ多産のため骨盤底筋群の弛緩が顕著であり再発に繋がったと思われる。当院ではPOPに対する手術の第一選択をLSCとしており、70歳代後半以上、コントロール不良の糖尿病、合併症等により腹腔鏡手術が困難な場合は腟式子宮全摘術＋腟壁形成術を選択している。LSC術後再発時には保存療法でPOP症状が改善せず再手術を希望された場合を手術適応としている。2020年4月にはロボット支援下仙骨腟固定術（Robot-assisted Sacrocolpopexy:RSC）が保険収載された。当院でも2020年6月以降POPに対する手術の第一選択をRSCとしており、今後の発展が予想される。

多くの場合LSCを行う際には子宮腟上部切断術が併用されているが、子宮全摘術後あるいは子宮腟上部切断術後のPOPに対しては腟断端あるいは残存子宮頸部にメッシュを固定するLSCが行われる。当院では残存子宮頸部へのメッシュ固定を基本としているが、子宮頸部腫大があり重みで再発が懸念される場合は子宮頸部摘出後腟断端にメッシュ固定を行っている。子宮摘出後の腟断端脱に対するLSCは、手術時間がより短時間ですみ施行しやすいとの報告もあり[6]、当院症例でも子宮全摘術後LSC3例と同時期に施行された通常のLSC20例の手術時間の比較では子宮全摘術後LSCの方が短時間であった（p=0.0365）。しかし一方で既往手術による癒着が生じている場合手術難度が上がることが懸念される。成島らは子宮摘出術の既往のある症例では既往のない症例と比較して腟壁損傷や膀胱損傷、化膿性脊椎炎やメッシュ露出などの周術期合併症が7.8倍高率であったと報告している[7]。当院で施行した子宮摘出後のLSC 6例においては、症例数が少ないこともあるが膀胱損傷やメッシュ露出などの周術期合併症は生じておらず、安全に施行できていた。またPOP術後再発症例に対するLSCと初回手術のLSCの手術成績で統計学的差は見られなかったと石川らが報告しており[8]、LSCはPOP術後再発をきたしたPOPに対しても有用であると考えられる。当院でのLSC術後再発におけるLSCではメッシュの癒着は認めず容易に剥離可能であったが、癒着がある場合剥離操作はより慎重に行うべきと考える。注意して剥離しても膀胱損傷等が生じる可能性もあり、その際は泌尿器科と連携して対応するようにしている。以上のように子宮摘出後のLSCは周術期合併症を起こしやすく通常のLSC以上に注意して手術操作を行う必要がある。

結　語

今回子宮摘出術後のPOPに対するLSCについて報告した。LSCは通常のPOPに対してのみでなく子宮全摘後症例やPOP術後再発症例に対しても有効であると考えられた。既往手術による癒着のため手術難度が高く周術期合併症にはより一層の注意が必要であり、安全に施行するための技術的修練が必須である。

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) Lee W,Tam J,Kobashi K.Surgery for Apical Vaginal Prolapse After Hysterectomy:Abdominal Sacrocolpopexy.Urol Clin North Am 2019; 46: 113-121
2) Murphy M,Holzberg A,van Raalte H et al.Time to rethink:an evidence-based response from pelvic surgeons to the FDA Safety Communication:“UPDATE on Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse”. Int Urogynecol J 2012; 23: 5-9
3) Auwad W,Bombieri L,Adekanmi O et al. The development of pelvic organ prolapse after colposuspension: a prospective, long-term follow-up study on the prevalence and predisposing factors. Int Urogynecol J 2006; 17: 389-94
4) Coolen A,Bui B,Dietz V et al. The treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J 2017; 28: 1767-1783
5) Lucot JP,Cosson M,Bader G.Safety of Vaginal Mesh Surgery Versus Laparoscopic Mesh Sacropexy for Cystocele Repair:Results of the Prosthetic Pelvic Floor Repair Randomized Controlled Trial. Eur Urol 2018; 74: 167-176
6) 市川雅男，関根仁樹，小野修一ほか．子宮摘出後の腟脱に対する手術－腹腔鏡下仙骨腟固定術を中心に．産科と婦人科 2014；81：315-320
7) 成島雅博，荒木英盛，成田英生ほか．日本式LSC 615例の中期成績と合併症の検討．Japanese Journal of Endourology 2020；33：158-165
8) 石川哲也，岡田義之，中川智恵ほか．従来法による骨盤臓器脱（Pelvic organ prolapses; POP）手術後の再発症例に対する腹腔鏡下仙骨腟固定術（Laparoscopic sacrocolpopexy; LSC）の有用性の検討．日本女性骨盤底医学会誌 2018；15：49-51

腹部ヘルニア術後患者に対し 全腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した2例 ～腹壁メッシュ修復術後症例に対するトロッカー留置の工夫～

Total Laparoscopic Hysterectomy after Mesh Repair for Abdominal Hernia; Strategies of Trocar Entry

服部 惠 Kei HATTORI
長船綾子 Ayako OSAFUNE
呉 尚郁 Naoka GO
可世木 聡 Satoshi KASEKI
梅津朋和 Tomokazu UMEZU

刈谷豊田総合病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Kariya Toyota General Hospital

【概要】 近年、婦人科腹腔鏡下手術が普及してきており、腹壁メッシュ術後の症例に対して腹腔鏡下手術を実施する機会も増加してくると思われる。今回、腹壁メッシュ修復術後の2症例に対し腹腔鏡下手術を施行したためその方法について報告する。症例1、48歳、BMI36.2。5年前に他院にて前方アプローチ法で臍ヘルニアに対しメッシュ修復術が施行された。過多月経を伴う子宮筋腫に対し子宮全摘術を予定した。前医からの情報および術前のMRIでメッシュの位置を同定することができたため、腹腔鏡下手術を選択した。症例2、45歳、BMI29.7。5年前に当院で腹壁瘢痕ヘルニアに対し腹腔鏡下メッシュ修復術を施行された。過多月経を伴う子宮筋腫、腺筋症に対し腹腔鏡下手術を予定した。術前のCTでメッシュの同定が可能であった。いずれの症例も、メッシュのおおよその位置をマーキング後、ダイヤモンド法で手術を行うためまず左下腹部にopen法で12mmトロッカーを留置し、右下腹部、下腹部正中に5mmトロッカーを留置した。症例1では腹腔内からメッシュが透見できたため、臍右上外側に12mmトロッカーを挿入しカメラポートとし手術を施行した。子宮はモルセーフ® に収納後、モルセレーターを使用し摘出した。症例2では、メッシュは腹腔内に露出しており、広範囲に大網が癒着していたためメッシュや大網の癒着部を避けて、右上腹部に15mmポートを留置した。S状結腸と子宮の癒着を慎重に剥離し、経腟的に子宮を摘出した。2症例とも術後合併症無く経過している。
腹部ヘルニア術後患者の腹部手術で懸念される合併症にメッシュ感染がある。メッシュの損傷は感染のリスクとなり、特に開腹術はメッシュを離断するためその可能性は高い。よって術前にCTやMRIでメッシュの位置を正確に評価し、トロッカー挿入部を工夫することでメッシュの損傷を回避する必要がある。

Key Words **:** *abdominal hernia, surgical mesh, hysterectomy, laparoscopic surgery*

連絡先：
服部 惠
刈谷豊田総合病院 産婦人科
〒448-8505 愛知県刈谷市住吉町5-15
TEL：0566-25-8007 FAX：0566-22-2493
E-mail：k-hatto@kss.biglobe.ne.jp

緒 言

近年、婦人科腹腔鏡下手術が普及してきており腹壁メッシュ術後の症例に対して腹腔鏡下手術を実施する機会も増加してくると思われる。婦人科腹腔鏡下手術の第1トロッカー挿入部は、生理的に筋膜が欠損している臍部が選択

されることが多い。しかし腹部ヘルニアに対しメッシュ修復術後では臍部にメッシュが存在することが多く、第1穿刺が困難であり術式選択に苦慮することがある。今回我々は腹部ヘルニア修復術後で臍部にメッシュがあり、臍部からトロッカー挿入が困難な患者に対し、第1トロッカー挿入部及びトロッカー配置を工夫して全腹腔鏡下子宮全摘術（TLH）を施行しえた2例を経験したため報告する。

症　例

《症例1》

患　者：48歳、2妊1産、BMI：36.2。

既往歴：心房中隔欠損症（3歳時に根治術）、C型肝炎、脂肪肝、うつ病、子宮頚部高度異形成（円錐切除術後）、臍ヘルニア修復術、左下肢深部静脈血栓症（DVT）。

内服歴：エドキサバン、ピロリン酸第二鉄。

現病歴：5年前より過多月経、月経困難症を伴う子宮筋腫及び子宮腺筋症に対して対症療法にて経過観察としていた。2年前より過多月経が増悪し高度貧血（Hb6.5 g/dL）を認めた。子宮は全体で13 × 9.5 × 11cm大まで増大したため、GnRHアンタゴニストによる偽閉経療法後に子宮全摘術を予定した。GnRHアンタゴニスト内服中に肝機能異常を認め、薬剤性肝障害疑いのため内服開始4ヶ月で中止とした。左下肢DVTは術前に血栓が消失したためヘパリン置換は行わず手術を施行した。他院への照会で、腹部メッシュの大きさが同定できたため、高度肥満、周術期DVTの高リスクであることを考慮し腹腔鏡下子宮全摘術を予定した。

腹部メッシュは前方アプローチで挿入されており、BARD® VENTRALEX ST M 6.4cm × 6.4cmであった。術前に画像検査によりメッシュの大きさの評価を行ったところ、腹部レントゲン、CT検査でメッシュは不明瞭であったが、MRI検査では撮影範囲内に臍部が含まれており T2強調画像で臍中央から3.5cmに無信号領域としてメッシュを同定できた（図1a）。

手術方法：手術はダイヤモンド配置で施行することとした。まず術前の画像検査を参考にメッシュの位置を推定し皮膚にマーキングし、ダイヤモンド法での左下腹部のトロッカー部位がメッシュに重ならないことを確認した（図2a）。左側腹部を20mm切開し、open法にて12mmバルーン付きポートを留置した。閉創時に縫合しやすくするために筋膜と腹膜を確認し縫合糸にて牽引した。腹腔内を確認すると腹壁のメッシュの輪郭が確認でき（図3a）、術前のマーキングの位置とほぼ同じであった。子宮は小骨盤腔を占める大きさであったが、両側付属器は正常大であった（図3b）。腸管や大網の癒着は認めなかった。下腹部正中、右下腹部に5mmポートを挿入し、メッシュを避けるように臍右上にメッシュから1.5cm程距離を取り12mmポートを挿入した（図2b）。その後のTLHは通常通り施行可能であったが、摘出した子宮はモルセーフ®に収納しモルセレーターで細切して摘出した（手術時間：171分、第1トロッカー挿入まで所要時間5分、出血量：122g、摘出子宮：1010g）。術後経過良好であり、術後4日目に退院し術後1年で合併症無く経過している。

《症例2》

患　者：45歳、2妊0産、BMI：29.7。

既往歴：腹腔鏡下単孔式子宮筋腫核出術（36歳時）、腹腔鏡下腹壁瘢痕ヘルニア修復術（37歳時）。

内服歴：なし。

現病歴：9年前に他院で腹腔鏡下単孔式子宮筋腫核出術が施行され、術後半年で腹壁瘢痕ヘルニアとなり当院外科にて腹腔鏡下にメッシュを使用した腹壁瘢痕ヘルニア修復術が施行されていた。3年前から子宮筋腫、腺筋症、貧血の指摘があり、鉄剤内服となっていたが自己中断していた。半年前に再度健診で子宮筋腫、貧血の指摘があり受診された。過多月経のため手術を希望され、GnRHアゴニストによる偽閉経療法後に子宮全摘術を施行する方針とした。

本症例の腹部メッシュのサイズは15 × 14cmでParietexTM Composite Meshが使用された。偽閉経療法開始前後で施行したMRI

検査では臍部が撮影範囲外であったため、メッシュの一部が写り込むのみでメッシュの全体像は評価できなかった（図 1b）。そこで MRI 検査よりも簡便に施行できることを考慮し CT 検査を施行したところ、メッシュ及び体内固定用組織ステープル（タッカー）は CT 検査にて高吸収域として描出された（図 1c）。

偽閉経療法により子宮サイズは 135 × 92 × 85mm から 92 × 97 × 67mm まで縮小した。メッシュサイズが、症例 1 と比較して大きかったが、ダイヤモンド配置での左下腹部ポートとは重ならないと予測し、腹腔鏡下手術を行う事とした。

手術方法：術前の CT 検査で臍部を中心として縦 12 ×横 9cm 大の腹壁メッシュがあり、臍からメッシュ外縁までの距離を測り、症例 1 と同様にメッシュの輪郭を描いた。ダイヤモンド配置の左下腹部ポートとの距離が保たれていたため、同部位を 20mm 切開し open 法にて腹腔内に到達したことを確認後、閉創時に筋膜と腹膜を縫合しやすいように先に縫合糸で牽引し、12mm バルーン付きポートを留置した（図 2c）。腹壁のメッシュが腹腔内から視認できたが、メッシュには広範囲に大網が癒着していた（図 3c）。子宮は超手拳大、5cm 大の筋腫を 2 個認めた。子宮後壁から左卵管角、子宮底部にかけて S 状結腸が癒着しており前回の子宮筋腫核出術創部への癒着と思われた（図 3d）。腹壁メッシュがない部分を確認しながら、下腹部正中、右下腹部に 5mm トロッカーを挿入した。メッシュが大きく癒着も広範囲であり、カメラポートの部位を決定するのに難渋したが、5mm カメラを使用することによりメッシュおよび大網との距離が保つことができると予測した。右上腹部に 5mm トロッカーを留置し、カメラポートとして使用した。子宮と S 状結腸は強固に癒着しており、超音波凝固切開装置と鋏鉗子を使用し剥離し、その後は通常の TLH の術式で行う事が可能であった（手術時間：150 分、第 1 トロッカー挿入まで所要時間 14 分、出血量：25g、摘出子宮：244g）。

術後経過良好であり、術後 5 日目に退院となり、術後半年で合併症を認めていない。

考　察

近年、婦人科腹腔鏡下手術が普及してきており、腹壁メッシュ修復術後の症例に対して手術を実施する機会も増加してくると思われる。腹壁メッシュ修復術後の患者に対する婦人科手術は開腹術か腹腔鏡下手術か議論が分かれるところである。腹壁メッシュ修復術後患者の腹部手術では深刻な合併症の 1 つとしてメッシュ感染がある。メッシュの損傷によりメッシュ感染のリスクが上がると報告されている [1)]。開腹術ではメッシュを切断する可能性があり、また腹壁メッシュ修復術後患者は肥満例が多いため開腹

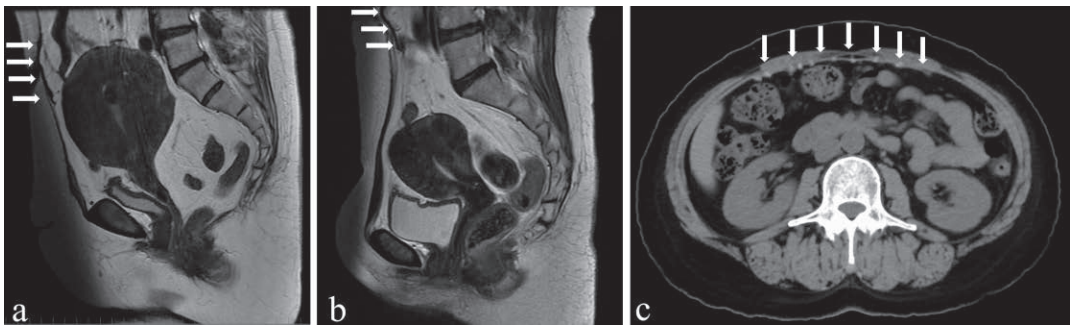


図 1　画像所見

MRI 検査では T2 強調画像で無信号域としてメッシュを同定した。

a）症例 1.　臍中央から 3.5cm に無信号領域としてメッシュを同定した（矢印）。

b）症例 2.　偽閉経療法後の MRI では臍部は撮影範囲外であり、メッシュの下端のみ描出された（矢印）。

c）症例 2 では CT にて高吸収域として描出された腹壁メッシュ（矢印）。

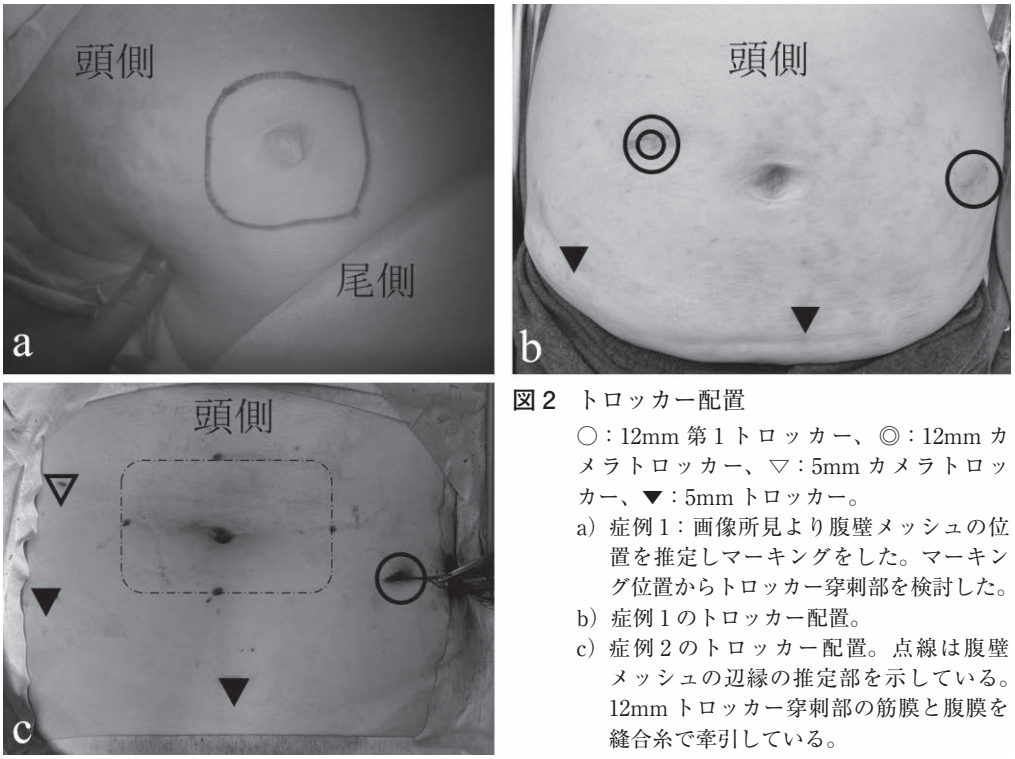


図2 トロッカー配置

○：12mm 第1トロッカー、◎：12mm カメラトロッカー、▽：5mm カメラトロッカー、▼：5mm トロッカー。

a）症例1：画像所見より腹壁メッシュの位置を推定しマーキングをした。マーキング位置からトロッカー穿刺部を検討した。

b）症例1のトロッカー配置。

c）症例2のトロッカー配置。点線は腹壁メッシュの辺縁の推定部を示している。12mm トロッカー穿刺部の筋膜と腹膜を縫合糸で牽引している。

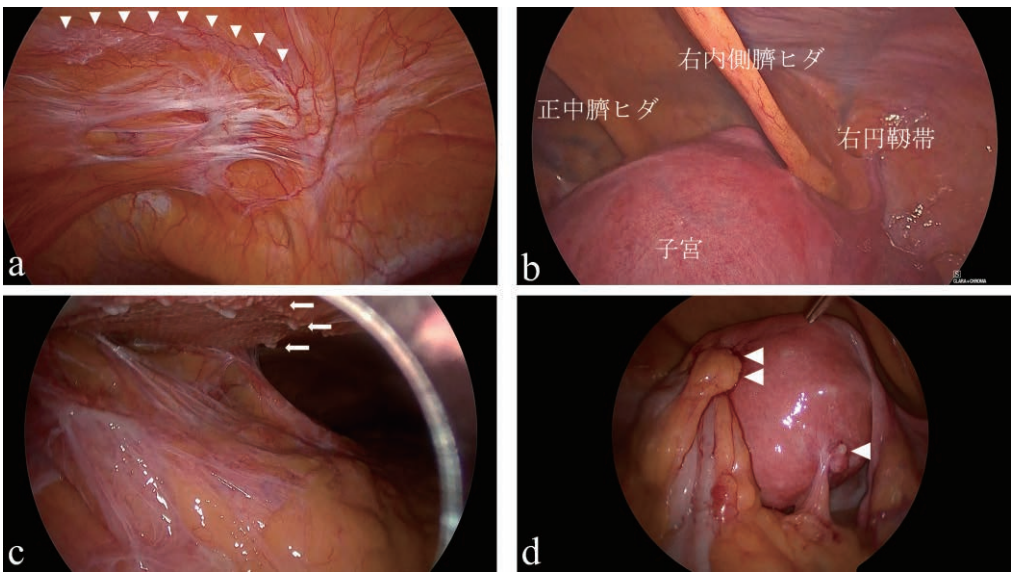


図3 腹腔内所見：a）b）は症例1、c）b）は症例2

a）鏡視下に腹壁のメッシュが確認でき（▼）、術前のマーキングとほぼ一致していた。

b）臍右上にメッシュから 1.5cm 程距離を取り挿入した 12mm ポートからの視野である。子宮は小骨盤腔を占め、周囲組織との癒着は認めなかった。

c）腹腔鏡下に腹壁メッシュとタッカー（矢印）、そこに大網の癒着を認めた。

d）子宮体部の子宮筋腫核出術後創部と思われる部分に広範囲に S 状結腸の癒着を認めた（矢尻）。

術では創部感染のリスクが高い。腹腔鏡手術ではメッシュの位置を術前に同定することによりメッシュを温存することができ、メッシュ感染を回避できると考えられた。また腹腔鏡手術では術後の離床もスムーズであり、術後合併症も減らすことができることから、肥満症例では第1トロッカーが挿入できれば腹腔鏡下手術が安全面で優れている[2]。婦人科腹腔鏡下手術では、臍窩部が筋膜と腹膜が癒合し皮下脂肪や筋肉が無く腹壁で最も薄い部分であるため第1穿刺部として多く使われ[3]、肥満症例でも比較的容易に第1トロッカーを留置することができる。しかし腹部ヘルニアに対しメッシュ修復術後や開腹術後による臍周囲の高度癒着が考えられる症例では臍部からの穿刺が困難であり、第1トロッカーの留置に工夫が必要となる。

第1トロッカー穿刺部を決めるに当たりメッシュの位置同定が必要となる。手術施行施設へのメッシュ修復術の詳細を確認した上で、画像評価を行うことで正確にメッシュの位置や大きさを評価することができる。画像評価に関しては、ポリプロピレン（PP）製メッシュは超音波断層法で高輝度を呈するとされメッシュ留置部の同定に有用とする報告や[4-6]、3D-CTがメッシュ存在部の確認に有用とする報告がある[4,7]。症例1ではPP製メッシュであったにも関わらず、腹部レントゲンやCT検査では同定困難であり、MRI-T2強調像で臍中央から上下左右3.5cmの範囲に無信号領域が存在したためそれをメッシュと同定した。これに対し症例2ではCT検査にて腹壁にメッシュおよびタッカーを同定できた。症例1はPPメッシュであったのに対し、症例2はポリエステル製のメッシュであったため画像評価で違いを認めたと考える。また、PubMedで検索しうる限りではヘルニア修復術後のメッシュの同定方法の違いについて検討されている文献は検索し得なかったが、前方アプローチによるヘルニア手術ではメッシュ固定にタッカーを使用しないためメッシュ同定に難渋する可能性があり、その場合はMRI検査が有用となり得るかと思われた。腹部ヘルニア術後患者では撮影範囲内にメッシュ挿入部を含めたMRI検査での評価を全例で施行すべきと考えられた。

次にトロッカー配置について検討した。一般的に開腹術後や腹腔内の癒着が想定される症例では、腹腔鏡手術の第1トロッカー穿刺部は左鎖骨中線上の左肋骨弓3cm尾方であるPalmer's pointや、臍と剣状突起の中間点であるLee-Huang pointと呼ばれる部位が直下に主要な臓器がなく、穿刺による臓器損傷が少ない部位とされ使用されることが多い[3,8]。どちらのpointも骨盤への距離が長いことから、骨盤内手術においては再度穿刺し直す必要がある。そのため今回我々は、術前に確認し得たメッシュの部位をマーキングし、同部位がダイヤモンド法で使用される左下腹部のポートと重ならないことを確認し、第1トロッカー留置部位とした。また皮膚切開は少し大きくなるが、open法で腹腔内に入り、トロッカーを留置することでより安全に第1トロッカーを挿入できると判断した。肥満はポートサイトヘルニアのリスク因子であり、かつ腹壁が厚いためトロッカーが抜けやすく再挿入を繰り返す結果、腹膜が損傷し更にリスクが高まると考えられる[9-12]。従って当施設ではポートサイトヘルニアのリスクがあると考えられる症例に対しては、open法で腹腔内に到達する際に腹膜および筋膜を縫合糸で牽引することで閉創時に腹膜と筋膜を確実に縫合し、ポートサイトヘルニアの予防を心掛けている。また皮膚切開が大きくなることにより術中の皮下気腫やポートの抜去予防にバルーン付きトロッカーを用いた。残りのトロッカーについては下腹部のポートは通常のダイヤモンド配置通りに下腹部正中と右下腹に留置した。カメラポートに関しては腹壁メッシュや腸管の癒着がないことを確認後に臍よりも頭側のメッシュの右側に留置することにより下腹部の鉗子が視野の妨げにならずに手術を実施することが可能である。

腹壁ヘルニアメッシュ術後の症例では術式の選択に苦慮することがあるが、本症例の様にトロッカー留置を工夫することにより、安全に腹腔鏡手術が施行しうると考えられた。

結　語

臍ヘルニアや腹壁瘢痕ヘルニアに対するメッシュ修復術後の患者は肥満患者が多く、開腹手術よりも腹腔鏡下手術の方が合併症は少なく安全と考える。メッシュ修復術後の腹腔鏡下手術では術前にメッシュの評価を行い、第１トロッカー留置部位を工夫することで、メッシュ損傷や臓器損傷のリスクを減らし安全に腹腔鏡下手術が施行可能と思われた。

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ありません。

参考文献

1) 藤田悠介，川田洋憲，北條雄大，他．腹壁瘢痕ヘルニア手術時のメッシュ温存腹腔鏡手術を行った虫垂炎の1例．日臨外会誌　2018；79（8）：1730-1735
2) Bouwman F, Smits A, Lopes A, et al. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery—An institutional study and systematic review of the literature. Gynecol Oncol 2015; 139: 369-376
3) 西村良平，谷村 悟，竹村京子，他．腹腔鏡第一穿刺時の臓器損傷を防ぐ手技～Lee-Huang point & Palmer's point～．日産婦内視鏡学会　2018；34（1）：184-188
4) 大木真也，赤枝 俊，内藤早紀，他．腹壁瘢痕ヘルニア術後のメッシュ留置部位を超音波断層法にて同定し、メッシュを貫くことなく腹腔鏡下手術を施行した1例．日産婦内視鏡学会　2020：36（1）：151-156
5) Dietz HP. Mesh in prolapse surgery: an imaging perspective. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40（50）: 495-503
6) Jamadar DA, Jacobson JA, Girish G. et al. Abdominal wall hernia mesh repair: sonography of mesh and common complications. J Ultrasound Med. 2008; 27（6）: 907-917
7) 佐藤 博，末松敏洋，田邊三思，他．白線ヘルニアに対する腹腔鏡下メッシュ修復術後の胆石症に対し3DCTでメッシュの存在範囲を確認して単孔式腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った1例．日内視鏡外会誌　2018；23：247-251.
8) 中川智絵，三村貴志，岡田あかね，他．腹腔鏡下子宮体癌根治術にて臍ヘルニア修復術後・高度肥満のためにfirst trocar挿入に苦慮した一例．産婦人科手術　2017；28：111-115
9) 愛甲 碧，井町祐三，中原一成，他．全腹腔鏡下子宮全摘術後に発生した5mmポートサイトヘルニアの1例．産科と婦人科　2018；85（10）：1252-1256
10) 萩原聖子，由井瞳子，小堀宏之．腹腔鏡下付属器摘出術後に発症した臍部5mmポートサイト大網ヘルニアの1例．日産婦内視鏡学会　2015；31（1）：214-217
11) 高橋知昭，大隅大介，岡本修平，他．腹腔鏡下付属器摘出術後に発症した5mmポートサイトヘルニアの1例．日産婦内視鏡学会　2010；26（2）：378-382
12) 松原猛人著，早川哲史，嶋田 元，松原猛人 編．ヘルニアの外科　柵瀬信太郎監修．南山堂；2017；216-219

腹腔鏡下に摘出し得た異所性子宮腺筋症の１例

Ectopic adenomyoma treated with laparoscopic surgery: a case report

齋竹 健彰 Takeaki SAITAKE
上村 小雪 Koyuki UEMURA
安見 駿佑 Shunsuke YASUMI
矢野 竜一朗 Ryuichiro YANO

高山赤十字病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Takayama Red Cross Hospital

【概要】 異所性子宮腺筋症は遊離した子宮腺筋症組織が異所性に栄養を得て生着する疾患である。今回、我々は腹腔鏡下に摘出した異所性子宮腺筋症の一例を経験したので報告する。患者は 49 歳、妊娠・出産歴なし。2013 年（43 歳）に他院で子宮腺筋症・子宮内膜症に対して腹腔鏡下腟上部切断術、両側付属器切除術が施行された既往があり、術中に電動モルセレーターが使用された経緯がある。2017 年（47 歳）、更年期障害を主訴に当科初診。エストロゲン補充療法が開始された。2019 年（49 歳）、定期受診時に腹痛および排便痛の訴えあり、経腟超音波検査を施行したところ子宮頸部右側にΦ 37mm 大の充実性腫瘍が認められた。MRI 検査では腺筋症病変の可能性が指摘された。自覚症状が改善しないため、診断的治療目的にて腹腔鏡下での腫瘍摘出術を予定した。手術は全身麻酔・気腹法で、トロッカーは 5mm3 個所 + 12mm1 個所で行った。腹腔内所見では、腫瘍と子宮頸部との間に連続性は認めず、腫瘍は右広間膜に癒着し、更に S 状結腸との間にも広範囲に強固な癒着が認められた。尿管損傷を来さぬよう右広間膜より右尿管を十分に剥離・同定を行った後、腫瘍を右広間膜および S 状結腸から慎重に剥離を進め、en-bloc に摘出した。一部結腸漿膜を損傷したため、縫合修復を行った。摘出腫瘍は回収袋に入れ、経腹的に体外に細切搬出した。手術時間は 2 時間 53 分、術中出血量は少量であった。摘出標本の永久病理は adenomyosis との結果を得た。経過良好で術後 4 病日目に当科退院、その後症状は改善し再発は認めていない。

Key Words **:** *Adenomyoma, Ectopic adenomyosis, Laparoscopic surgery, Morcellator*

緒 言

日々の診療において子宮腺筋症はしばしば遭遇する疾患の１つである。子宮腺筋症と同様に、性活動期の女性の QOL を低下させる疾患に子宮筋腫があり、子宮全摘後の異所性子宮筋腫についての報告が散見される。その報告の中にはモルセレーターを使用した医原性の発症を疑うものもある。

今回我々は、腹腔鏡下に摘出し得た異所性子宮腺筋症の１例を経験したため報告する。

症 例

患者は 49 歳、0 経妊。既往として 43 歳時に子宮腺筋症・子宮内膜症の診断にて腹腔鏡下腟上部切断術・両側付属器切除術が行われ、術中モルセレーターが使用された。特筆すべき併存疾患や家族歴はない。47 歳時に更年期症状と思われる頭痛、hot flash を訴え、当科初診となった。エストロゲン補充と定期的な子宮頸癌検診を行い、症状は改善し、外来フォローを継

連絡先：
齋竹 健彰
岐阜大学
〒 501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1 番地 1
TEL：058-230-6345 FAX：058-230-6348
E-mail：taketake19900601@outlook.jp

続した。49 歳の受診時、腹痛と排便痛の訴えがあり、経腟超音波検査にて骨盤内右側にΦ 37mm 大のエコー輝度が内部不均一の充実性腫瘍が認められた（図 1）。消化器腫瘍あるいは残存する子宮頸部から発生した子宮腫瘍を疑い、骨盤部単純 MRI 検査を行った。T2 強調像で、子宮断端部右側に接するΦ 37mm 大の腫瘍を認め、大部分は低信号であるも内部に高信号域を斑状に認めたため、異所性腺筋症の可能性が指摘された（図 2）。CA19-9、CA125 は基準内の数値であった。

術前に消化器悪性腫瘍は否定できずも、MRI

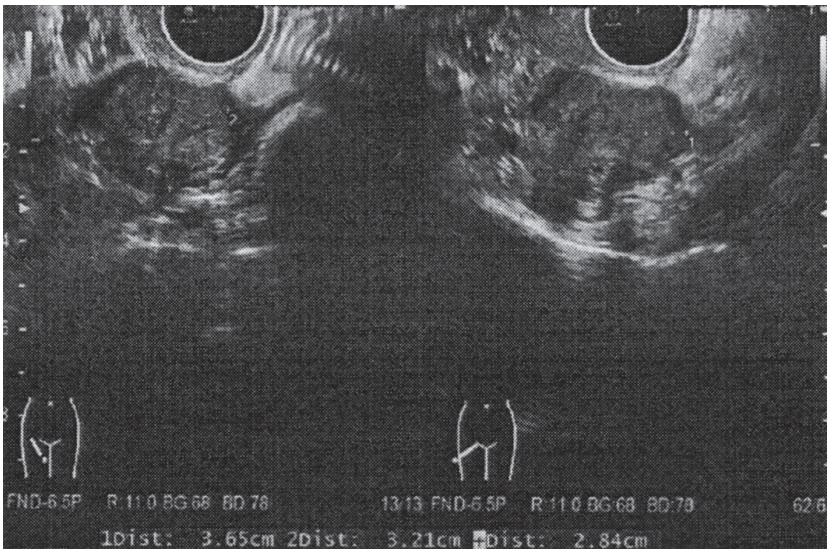


図 1　手術前の経腟超音波画像
37 × 32 × 28（32）mm 大の腫瘍を骨盤内に認める。

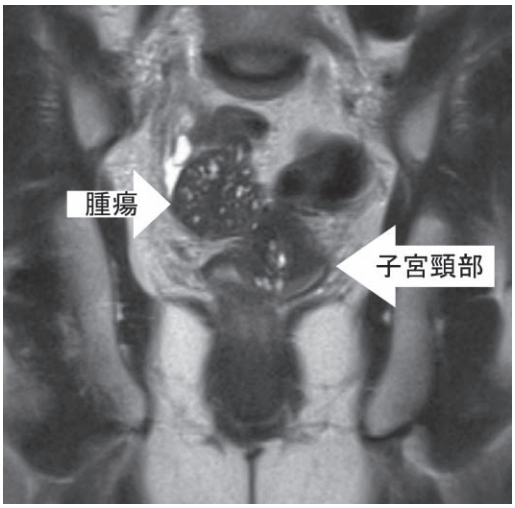


図 2　手術前の骨盤部単純 MRI
子宮断端部右側に 37mm 大の腫瘍あり、子宮頸部と接している。腫瘍は T2 強調像で低信号、内部に高信号域を散見する。

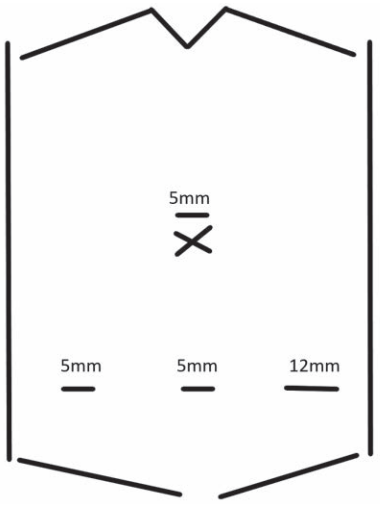


図 3　手術トロッカー配置
5mm　3 個所（臍輪上縁、下腹部右側、下腹部正中）＋ 12mm　1 個所（左下腹部）

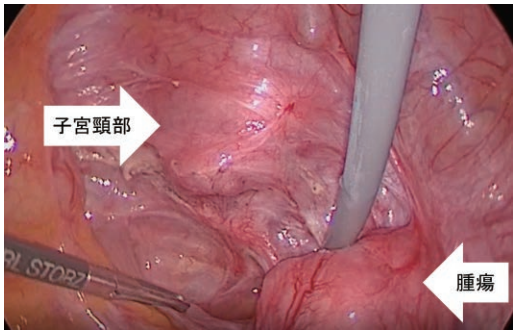


図 4 手術時画像
残存する子宮頸部と腫瘍に連続性は認めない。

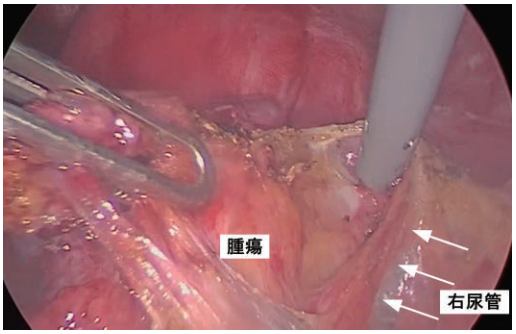


図 5 手術時画像
右尿管を愛護的に排外した。

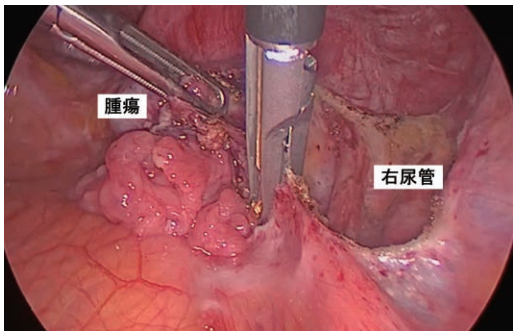


図 6 手術時画像
エネルギーデバイスを用いて腫瘍を右広間膜から切除を進めている。

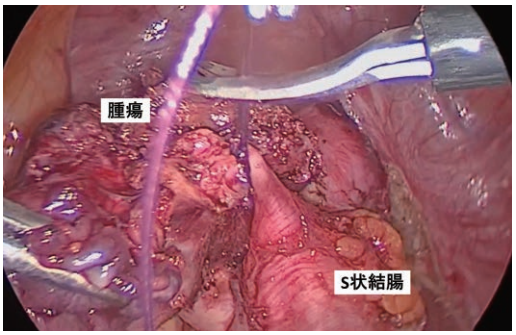


図 7 手術時画像
腫瘍はS状結腸との間に栄養血管を構築していたため吸収糸で結紮した後に切断した。

所見から良性疾患が疑われたため、腹腔鏡手術で腫瘍を摘出、良悪性を診断し、悪性であれば腸管切除など追加治療を行う方針とした。

手術は全身麻酔・気腹法で、トロッカーは5mm 3個所（臍輪上縁、下腹部右側、下腹部正中）＋12mm 1個所（左下腹部）で行った（図3）。腫瘍は子宮頸部との連続性は認めず（図4）、右広間膜と強固に癒着し、更にS状結腸との間にも広範囲に強固な癒着を認めていた。右尿管を損傷しないよう愛護的に排外（図5）し、エネルギーデバイスを併用して腫瘍を右広間膜から剥離、切除を進めた（図6）。さらにS状結腸からの栄養血管を吸収糸で結紮・切断（図7）し、慎重に腸管との間の剥離を進め腫瘍を摘出した。結腸漿膜を部分的に損傷したため、腸管の長軸方向に沿って2-0vicryl糸で縫合修復を行った。摘出腫瘍は回収袋に入れ、左下腹部創部から経腹的に体外に細切回収した。

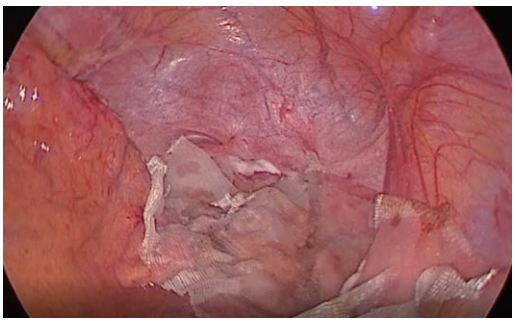


図 8 手術終了時画像
止血剤を散布し、癒着防止剤を貼付して手術終了。

止血剤を散布し、癒着防止剤を腸管漿膜縫合部に留置して手術を終了した（図8）。手術時間は2時間53分、術中出血量は少量で、合併症は認められなかった。

経過良好のため術後4日目に当科退院となった。退院後はエストロゲン補充を行わず経過観

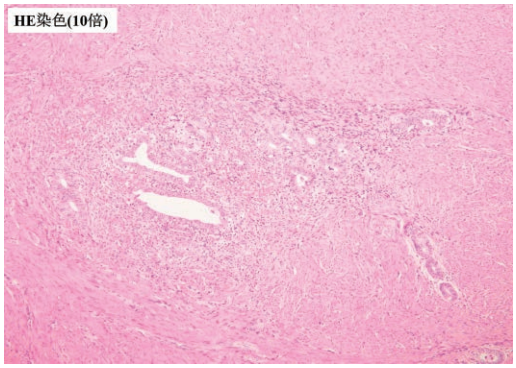


図 9　HE（Hematoxylin Eosin）染色（10 倍）
平滑筋の中に子宮内膜上皮組織を認め、腺筋症の構造を形成している。

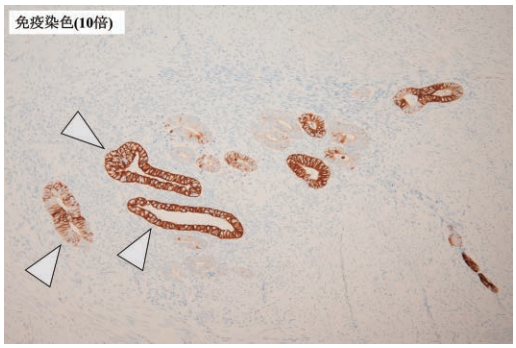


図 10　免疫染色（10 倍）
CK（cytokeratin）7 陽性を示す子宮内膜上皮組織を認める（▷）。

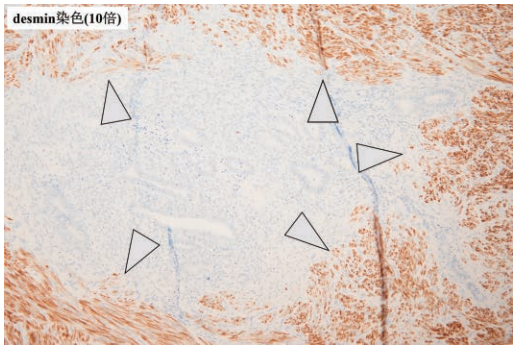


図 11　desmin 染色（10 倍）
desmin 陽性を示す平滑筋組織を確認できる（▷）。

察し、1 年 5 か月経過したが、再発を認めていない。

永久標本による病理組織検査では、平滑筋組織の中に子宮内膜上皮組織が散在し、子宮腺筋症に相当する構造の形成を認め（図 9 ～ 11）、明らかな悪性所見は認められなかった。そして術中所見において腫瘍と残存する子宮頸部との間に連続性を有していなかったことから、異所性子宮腺筋症と診断した。

考　察

子宮腺筋症は性的活動期の女性に好発し、月経困難症や不妊・不育症の原因となる疾患である。保存的加療を行う場合には低用量ピル、GnRH アゴニスト・アンタゴニストなどをはじめ、使用されているホルモン剤は多岐に渡る。また妊孕性温存の希望がない例では、子宮全摘術を施行されることも少なくない。子宮腺筋症と同様な症状を引き起こし、ホルモン治療や手術療法の適応となる疾患に子宮筋腫があるが、異所性子宮筋腫（寄生筋腫）についての報告が散見されている。

三宅らの報告[1]によれば、本邦で報告された寄生筋腫は 37 例認められた。症状は腹痛、膨満感や腫瘤感、過多月経や月経困難症など多岐に渡り、無症状であった例は 9 例と報告している。本症例と同様に排便時痛を認めたものは 1 例あり、S 状結腸に発生した例は 8 例認めた。また、腹腔鏡下手術（腹腔鏡下単純子宮全摘術、腹腔鏡下子宮筋腫核出術）の既往は 15 例で認められ、うち 12 例でモルセレーターが使用されていた。治療はすべて外科的切除が行われ、開腹術 20 例、腹腔鏡下手術が 17 例であった。本症例も腹腔鏡下手術の既往があるが、腟上部切断術が施行されており、子宮全摘術と異なる点として腟式の回収ができないことが挙げられ、モルセレーターを使用された経緯がある。

モルセレーター使用による腫瘍の腹腔内播種や臓器損傷などの合併症発症は現在まで多くの報告がなされている[2)－9)]。そしてモルセレーターの使用につき、2014 年に米国 FDA（Food and Drug Administration、食品医薬品

局）は子宮肉腫を有している患者に使用した場合に悪性組織は腹腔内に播種する危険性があると指摘、使用を控えるよう注意喚起を行った。Togas ら[10]は、子宮または筋腫の細切が行われた症例の 1% 程度に寄生筋腫など良性の医原性疾患を認め、子宮肉腫など悪性疾患に比較して予後に影響が少ないが発症率が高く、別の治療が必要となる場合もあるため飛散しないよう十分に配慮する必要があるとしている。

Urman らの報告[11]では多発子宮筋腫と深部内膜症病変に対する腹腔鏡下手術後に異所性子宮腺筋症による尿管閉塞を発症した 1 例を報告しており、morcellation の使用は可能な限り制限する必要があるとしている。

これらの報告を受け、in-bag morcellation など、摘出組織を腹腔内に飛散させない工夫が検討されている。経腹壁での in-bag morcellation が行われていたが、阿南らの報告[12]では経腟 in-bag morcellation の有用性について検討されている。経腟的にアイソレーションバッグを挿入、子宮を収納し、腟腔内に牽引した開口部から送気することでバッグ内を膨張させ、安全に morcellation する方法である。気腹した腹腔内へバッグを挿入するとき、挿入する向きによってはバッグが意図せず膨張して挿入困難となるなど注意を要するが、トロッカーのサイズを拡大する必要がなく、創部からのヘルニアの発生率を減少させることが期待できるとしている。また、アイソレーションバッグ内に送気することでバッグが腸管や腟壁、腟断端を排外し、細切時に誤って把持する可能性を下げることで周辺臓器の損傷リスクを回避できる利点についても触れられている。

本症例では腹腔鏡下腟上部切断術を施行された際にモルセレーターの使用があり、医原性の発症であった可能性は否定できない。当科手術以降は良好な経過を辿っているが、三宅らの報告[1]のように異所性子宮筋腫が腸閉塞の原因となり、嘔吐による誤嚥性肺炎を併発するなど重篤な状態に陥る可能性もある疾患であることを十分に把握しておく必要がある。また、術前の精査による悪性疾患の除外も重要となる。MRI 検査など画像検査の精度が向上してきているが、完全な診断は困難のため、術前診断に苦慮する場合には栄養を得ている臓器と合併切除することも考慮すべきであろう。本症例では MRI 検査にて良性疾患と位置付けされる異所性子宮腺筋症が強く疑われたため、低侵襲という観点から腹腔鏡手術を選択したが、良性の診断をより確実なものに近づけるには、S 状結腸に強固に癒着していたことから超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）などで生検するのも選択肢に挙がると考えられる。

一般に子宮腺筋症はエストロゲン依存性疾患であることが知られている。本症例では更年期症状に対し、エストロゲン補充療法が行われ、異所性子宮腺筋症の増悪の原因となった可能性がある。定期的な子宮頸癌検査時に経腟超音波検査を施行していたため、前述の報告[1,11]のような腸閉塞や尿管閉塞を引き起こす前に根治的治療を行うことができたと考えるが、経腟超音波検査を頻回に施行することでより早期に検査や治療を行うことができた可能性がある。また、本症例では過去に卵巣を摘出されているため、エストロゲン補充療法の中止のみで症状の改善を期待できたかもしれないが、良悪性の確定診断ができない点で注意が必要である。一方、卵巣温存例ではホルモン補充療法の中止に加えて GnRHa 療法も選択肢として考えられる。

結　語

異所性子宮腺筋症に対し、腹腔鏡下に摘出し得た 1 例を経験した。診断的治療としての腹腔鏡下手術施行は低侵襲の観点から有用であると考えられた。また、子宮腺筋症の細切回収時には腹腔内に極力散布しないような工夫が必要である。

本論文の要旨は第 59 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会において発表した。

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) 三宅龍太，永井 景，松原 翔，他：腸閉塞を契機に発見されたparasitic leiomyomaの1例．産婦の進歩，70(3)：296-304，2018.
2) 平山貴裕，安彦 郁，吉岡弓子，他：モルセレーター併用腹腔鏡下子宮腫瘍核出術後再発し，悪性の子宮内膜間質・平滑筋混合腫瘍と診断された1例．産婦の進歩，68(3)：269-273，2016.
3) 小池 亮，宮本真豪，島田佳苗，他：腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に発生した悪性度不明な平滑筋腫瘍の1例．日産婦内視鏡学会誌，36(1)：169-177，2020.
4) 長又哲史，蝦名康彦，宮原善也，他：腹腔鏡下手術後7年後に発見され，骨盤内から後腹膜腔へ発達した巨大なparasitic myomaの1例．産婦の進歩，66(4)：361-366，2014.
5) Ikuko Emoto, Kaori Moriuchi, Shota Kanbayashi, et al.: Power morcellation-induced dissemination of sarcomatous component arising in leiomyoma. J Obstet Gynaecol Res. 44(9): 1843-1849, 2018.
6) 大木慎也，平田哲也，高村将司，他：腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に生じたparasitic myomaの1例． 日産婦内視鏡学会誌，30(1)：204-208，2018.
7) 向田幸子，浅井 哲，上野真侑，他：腹腔鏡下筋腫核出術後に腹膜播種病変を認め悪性腫瘍が疑われたparasitic myomaの1例．日産婦内視鏡学会誌 34(1)：164-169，2018.
8) 白銀 透，和田真一郎，川嶋 篤，他：モルセレーションによる腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に発生したParasitic peritoneal leiomyomatosisの2例．日産婦内視鏡学会誌 28(2)：561-566，2012.
9) 岡本真知，吉田 浩，古野敦子，他：モルセレーターによる外腸骨動脈損傷を来した1例，および当院での腹腔鏡下手術における合併症の検証．日産婦関東連合地方部会会誌 46(2)：167-167，2009.
10) Tulandi T, Annie L, Noran J. Nonmalignant Sequelae of Unconfined Morcellation at Laparoscopic hysterectomy or Myomectomy. JMIG. 23(3): 331-337, 2016.
11) Bulent Urman, Baris Ata ,Tonguc Arslan,et al: Parasitic Myomas and an Adenomyoma Obstructing the Ureter After Power Morcellation of Myomas and Endometriotic Nodule Resection. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 38(4): 362-365, 2016.
12) 阿南春分，田中寛希，小泉誠司，他：腹腔鏡下子宮全摘術における経膣in-bag morcellationの試み．日産婦内視鏡学会誌 34(2)：242-245，2018.

第 140 回東海産科婦人科学会

日　時　令和 2 年 3 月 14 日（土）・15 日（日）

会　場　ウインクあいち（愛知県産業労働センター）

会　長　若　槻　明　彦
（愛知医科大学産婦人科学講座）

※COVID-19（新型コロナウイルス）蔓延予防のためWEB開催となりました。

参加受付申し込み期間：3月13日（金）正午 ～ 3月25日（水）正午
WEB機構単位申請用の解答期限：3月19日（木）正午 ～ 3月30日（月）10：00

○指導医講習会 ／座長 若槻 明彦 教授

働き方改革時代の医療

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学教室 教授／木村 正

○共通講習 1（医療安全） ／座長 尾崎 康彦 教授

医療安全からみた医療現場

愛知医科大学 医療安全管理室／杉本 郁夫

○共通講習 2（倫理） ／座長 渡辺 員支 教授

出生前診断と医療倫理

名古屋市立大大学大学院医学研究科 産科婦人科／鈴森 伸宏

○スポンサードセミナー 1 ／座長 吉川 史隆 教授

SS1-1. 進行卵巣がんに対する骨盤・傍大動脈リンパ節郭清の意義

三重大学医学部 産科婦人科学教室／近藤 英司

SS1-2. Extended pelvic surgery -from the view point of colorectal surgeon-

名古屋大学医学部 腫瘍外科／上原 圭

共催：コヴェディエンジャパン株式会社

○スポンサードセミナー 2 ／座長 柴田 清住 教授

SS2. 婦人科悪性腫瘍手術におけるトラブルシューティング

東京女子医科大学 産婦人科／田畑 務

共催：テルモ株式会社

○スポンサードセミナー 3 ／座長 池田 智明 教授

SS3. 内視鏡で解き明かす臨床の謎 － Fascia の美しい構造とその崩壊－

富山県立中央病院 産婦人科／谷村 悟

共催：ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

○ランチョンセミナー 1 ／座長 森重健一郎 教授

LS1. Abnormal Uterine Bleeding（AUB)、これからの診断と治療

群馬大学大学院医学系研究科 産科婦人科学／岩瀬 明

共催：あすか製薬株式会社

○ランチョンセミナー２　／座長　杉浦　真弓　教授

LS2. 乳房の健康と術後の QOL 向上を目指して　～エクオールの可能性～

湘南記念病院　乳がんセンター／土井　卓子

共催：大塚製薬株式会社

○イブニングセミナー１　／座長　若槻　明彦　教授

ES1. 子宮内膜症の管理に関するトピックス

鳥取大学医学部　産科婦人科学／谷口　文紀

共催：バイエル薬品株式会社

第 109 回愛知産科婦人科学会学術集会

日　時　令和元年 6 月 29 日（土）

会　場　名古屋第一赤十字病院　東棟 2F　内ヶ島講堂

学術講演会会長　水野　公雄（名古屋第一赤十字病院産婦人科部長）

① 腹腔内異物が疑われた子宮卵管造影後の造影剤遺残の 1 例
愛知医科大学　杉山　冴子

② 胎児心拍陽性の帝王切開瘢痕部妊娠に対して UAE を併用し妊孕性温存手術を行った 1 例
藤田医科大学　山田芙由美

③ 腟閉鎖により巨大モリミナをきたした 1 例
名古屋大学　村上真由子

④ 胎児期に総排泄腔遺残症を疑ったが、出生後に処女膜閉鎖症と判明した 1 例
名古屋大学　千田　康敬

⑤ 第一子が鎖骨頭蓋骨異形成症であった妊婦の周産期管理
江南厚生病院　神谷　幸余

⑥ 腹腔鏡下子宮全摘術中および術後に多形性心室頻拍 Torsades de Pointes（TdP）となった一例
江南厚生病院　高松　　愛

⑦ 直腸脱を合併した骨盤臓器脱に対して腹腔鏡下仙骨膣固定術を施行した 1 例
トヨタ記念病院　篠田　　諭

⑧ 腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清術の手引き
常滑市民病院　黒土　升蔵

⑨ 子宮頸癌の後腹膜リンパ節再発に対し腹腔鏡下手術を行った 1 例
トヨタ記念病院　森　　将

⑩ 当院で施行した婦人科腫瘍に対する骨盤内臓全摘術（腹腔鏡下手術を含む）の検討
名古屋大学　新美　　薫

⑪ 腹腔鏡下手術により診断した再発顆粒膜細胞腫の 1 例
トヨタ記念病院　柴田　崇宏

⑫ ジエノゲスト投与中に卵巣明細胞癌を発症した卵巣子宮内膜症性嚢胞の 1 例
豊橋市民病院　野崎　雄揮

⑬ Liposomal Doxorubicin（PLD）、Bevacizumab（Bev）併用療法中に急性心不全を発症した再発卵巣癌の一例
名古屋掖済会病院　篠田　真実

⑭ CPT-11、CDDP 併用化学療法が有効であった卵巣小細胞癌の 1 例
トヨタ記念病院　稲村　達生

⑮ TC+Bev 療法が著効したⅣB 期子宮頸部小細胞癌の一例
名古屋大学　中尾　優里

⑯ 子宮頸部嚢胞性疾患は術前診断可能か
名古屋大学　西野　翔吾

⑰ 妊娠中の梅毒感染により子宮内胎児死亡に至った 1 例
名古屋第二赤十字病院　嶋谷　拓真

⑱ 妊娠第三半期に麻疹に罹患した妊婦の一例
刈谷豊田総合病院　春原　友海

⑲ 胎児頻脈性不整脈による胎児心不全の 1 例
名古屋市立大学　柴田　茉里

⑳ 胎児形態異常にて紹介となった仙尾部奇形腫の一例
名古屋市立西部医療センター　倉本　泰葉

㉑ 先天性十二指腸閉鎖と先天性食道閉鎖を合併した 1 例
あいち小児保健医療総合センター　野坂　麗奈

㉒ Double bubble sign を呈した VACTERL 連合に十二指腸閉鎖を合併した 1 例
愛知医科大学　岡本　知士

㉓ 吐血を主訴に救急搬送された子癇の 1 例
トヨタ記念病院　秋山　北斗

㉔ 14 歳で妊娠、帝王切開にて分娩した妊婦の一例
聖霊病院　足立　　学

㉕ 後産期出血に対する当院での取り組み
名古屋掖済会病院　鈴木　邦昭

㉖ 常位胎盤早期剥離発生時の当院の取り組み
名古屋市立東部医療センター　倉兼さとみ

㉗ 産褥期に発症した大動脈解離の 1 例
トヨタ記念病院　金森紗乃代

㉘ 経腟分娩後に背部痛を訴え、Stanford B 型大動脈解離と診断された 1 例
名古屋第二赤十字病院　梶　健太郎

第 110 回愛知産科婦人科学会学術集会

日　時　令和元年 10 月 19 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　藤井多久磨（藤田医科大学産婦人科教授）

① 子宮頸部上皮内腫瘍に対し腹腔鏡下単純子宮全摘術を行った症例の検討
藤田医科大学ばんたね病院　松川　哲也

② 腎移植後の子宮筋腫に対し腹腔鏡下子宮全摘出術を行った 1 例
トヨタ記念病院　金森紗乃代

③ 尿管損傷予防に発光式尿管カテーテルを用いた腹腔鏡下子宮体癌根治術の 1 例
トヨタ記念病院　篠田　　諭

④ 卵管間質部妊娠に対し線状切開を施行した 3 症例
名古屋市立東部医療センター　犬塚　早紀

⑤ 卵巣成熟嚢胞性奇形腫に合併した硬化性間質性腫瘍の 1 例
藤田医科大学　奈倉　裕子

⑥ 卵巣癌再発との鑑別に苦慮したデスモイド腫瘍の一例
名古屋第一赤十字病院　荒木　　甫

⑦ 肺腺癌子宮転移の 1 例
トヨタ記念病院　森　　将

⑧ ABUS を用いた当院における乳がん検診の試み
G&O メディカルヴィレッジ　佐々木伸子

⑨ 子宮頸癌に対する同時化学放射線治療後の腫瘍残存を示唆する指標の検討
名古屋大学　神谷知都世

⑩ 診断に苦慮した子宮腺筋症の悪性転化による子宮体癌の 1 例
藤田医科大学　高田　恭平

⑪ 当院で経験した子宮内膜脱分化癌の一例
名古屋市立大学　水野　克彦

⑫ 子宮体癌に対する傍大動脈リンパ節郭清術後に上腸間膜動脈症候群（SMA 症候群）を来した 1 例
江南厚生病院　亀谷　美聡

⑬ ペムブロリズマブ療法が著効した再発子宮体癌の一例
トヨタ記念病院　稲村　達生

⑭ 良好胚が得られない体外受精反復不成功例に対して自然周期採卵による前核期胚子宮内移植を行い妊娠が成立した2症例

G&O レディスクリニック　伊藤　博則

⑮ 妊娠初期に子宮角部妊娠と診断した1例

名古屋市立大学　佐藤　　玲

⑯ Mycoplasma hominis による帝王切開術後膿瘍・腹膜炎を来した1例

名古屋第一赤十字病院　正橋　佳樹

⑰ ヨード系造影剤アレルギーのある胎盤ポリープの症例に対しダナゾールが奏功した1例

刈谷豊田総合病院　呉　　尚郁

⑱ 自然経過の死産が、妊孕性を高め、安産をもたらしたと考えられた一症例

吉村医院　田中　寧子

⑲ 母体疾患および胎児疾患を認めたため対応に難渋した知的発達障害妊婦の1例

公立陶生病院　中川　敦史

⑳ 塩酸リトドリンと硫酸マグネシウム長期投与中に、ステロイド投与により肺水腫を来した切迫早産の一例

愛知医科大学　石川　綾華

㉑ 母体の大量飲水により児の尿量産生を増加することが出来た羊水過少の1例

愛知医科大学　鈴木　佳克

㉒ 胎動減少と胎児心拍陣痛図所見により緊急帝王切開となった母児間輸血症候群の1例

藤田医科大学　成宮　由貴

㉓ 胎児 Fallot 四徴症と診断した6症例についての検討

あいち小児保健医療総合センター　野坂　麗奈

㉔ 妊娠後期に発症した顔面神経麻痺の一例

トヨタ記念病院　森川　　遼

㉕ 帝王切開術後の意識障害を契機に診断した下垂体腫瘍の一例

名古屋第一赤十字病院　浅野　早織

㉖ 救命できなかった心肺虚脱型羊水塞栓症の1例

トヨタ記念病院　秋山　北斗

㉗ 産科救急症例に対してハイブリッド手術室で IVR を施行した2例

名古屋大学　中尾　優里

㉘ 当院における外国人妊婦の検討

八千代病院　高橋龍之介

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

●令和元年度岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会定例総会及び合同学術研修会

令和元年 6 月 2 日（日）
会場：じゅうろくプラザ

講 演 Ⅰ「医療安全とコミュニケーション」

岐阜大学医学部附属病院副病院長　医療安全管理室室長
教授　村上　啓雄　先生

講 演 Ⅱ「子宮頸がん検診ガイドライン改訂と HPV 検査併用」

岐阜大学大学院医学系研究科　産科婦人科学　教授　森重健一郎　先生

特別講演「卵巣癌治療に関する最近の話題
― 癌ゲノム医療を見据えて ―」

慶応義塾大学医学部　産婦人科学教室　教授　青木　大輔　先生

●令和元年度岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会合同学術研修会

令和元年 12 月 8 日（日）
会場：じゅうろくプラザ

講　　演「乳癌患者のヘルスケアとエクオールの可能性
～内分泌療法と Bone Health ～」

横浜市立大学　産婦人科　善方　裕美　先生

特別講演「産科危機的状況への対応　～帝王切開を中心に～」

大阪大学大学院医学系研究科　産科学婦人科学講座　教授　木村　　正　先生

●女性健康週間講演会

令和2年1月12日（日）
会場：ホテルグランベール岐山

講　　演「県総合周産期センターの現状と問題点」

岐阜県総合医療センター胎児診療科　部長　高橋雄一郎　先生

特別講演「周産期医療の歴史と未来」

宮崎大学　学長　池ノ上　克　先生

岐阜産科婦人科学会学術集会

●令和元年度岐阜産科婦人科学会学術集会

令和元年 12 月 8 日（日）
会場：じゅうろくプラザ 5 階　大会議室

1. 当院における在胎 28 週未満の超早産児の分娩方針についての検討
岐阜県総合医療センター　東松　明恵，他

2. 切迫早産管理を変更した前後の当院での早産率について
大垣市民病院　大塚　直紀，他

3. MRI 骨盤計測導入による分娩方式選択の現状
岐阜県総合医療センター　永田健太朗，他

4. 当院へ搬送された分娩後異常出血症例の検討
岐阜県立多治見病院　柴田　真由，他

5. 腹壁子宮内膜症から発生した明細胞癌の一例
岐阜大学医学部附属病院　青島　友維，他

6. Meigs 症候群との術前鑑別に難渋した卵巣濾胞性リンパ腫の一例
松波総合病院　加川　葉月，他

7. 当院で経験した卵巣悪性ブレンナー腫瘍の 1 例
岐阜県総合医療センター　桒原万友香，他

8. 当院におけるペムブロリズマブ（キイトルーダ®）の使用経験
高山赤十字病院　安見　駿佑，他

9. 免疫チェックポイント阻害薬投与により急速に退縮した高頻度のマイクロサテライト不安定性を示す PD-L1 陰性再発子宮内膜癌の 1 例
岐阜県立多治見病院　竹田　明宏，他

10. 帝王切開術後に発症した重症骨盤腹膜炎に対して腹腔鏡下ドレナージが奏効した一例

高山赤十字病院　上村　小雪，他

11. 卵巣癌との鑑別を要した子宮平滑筋腫の 1 例

岐阜市民病院　溝口　冬馬，他

12. 周閉経期における骨密度計測意義と実際

郡上市民病院　石原　恒夫，他

13. 尖圭コンジローマのピットフォール

医療法人秀蘭会　渡辺医院　渡辺　朝香，他

三重県学会記録

平成 31 年度三重県産婦人科医会総会・学術講演会

●平成 31 年度三重県産婦人科医会総会並びに特別講演会
平成 31 年度母体保護法指定医師研修会

平成 31 年 4 月 21 日（日）
会場：三重県医師会館

特別講演会：“ 少子化時代と妊孕性 ”

名古屋大学大学院医学系研究科　産婦人科学　准教授　梶山　広明　先生

講演 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

講演 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　紀平　正道　先生

講演 3：“ 医療安全・救急処置に関するもの ”

三重大学医学部産科婦人科　教授　池田　智明　先生

愛知県研修会・講演会一覧

下記に令和元年度の研修会・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 31 年		
4 月 6 日	◎第 27 回愛知県産婦人科臨床懇話会	○ヒルトン名古屋
令和元年		
5 月 11・12 日	◎第 68 回（公社）全日本鍼灸学会学術大会愛知大会	○名古屋国際会議場
5 月 18 日	◎第 1 回愛知周産期医療スキルアップ研修会	○愛知県医師会館
6 月 1 日	◎第 1 回学術研修会並びに第 7 回三河地区産婦人科フォーラム	○ホテルアソシア豊橋
6 月 7 日	◎第 29 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会	○ JP タワー名古屋
6 月 15 日	◎第 41 回中部生殖医学会学術集会	○愛知医科大学
6 月 15 日	◎名古屋第一赤十字病院周産期母子医療センター開設 20 周年記念講演会	○名古屋第一赤十字病院
6 月 15 日	◎第 2 回学術研修会	○名古屋国際ホテル
6 月 20 日	◎第 17 回愛知子宮筋腫塞栓療法検討会	○愛知医科大学
6 月 29 日	◎第 109 回愛知産科婦人科学会学術講演会	○名古屋第一赤十字病院
6 月 29 日	◎第 23 回愛知分娩監視研究会	○名古屋第一赤十字病院
7 月 20 日	◎愛知県医師会主催　第 1 回母体保護法指定医師講習会 ◎ 2019 年度日産婦医会研修会 ◎第 3 回学術研修会	○愛知県医師会館

（次頁につづく）

開催日	研修会・講演会名	場所
7月27日	◎第59回日本先天異常学術集会	○愛知学院大学 名城講演キャンパス
7月27日	◎第4回学術研修会（三河地区）	○岡崎ニューグランドホテル
7月27日	◎第7回尾張地区産婦人科研究会	○ TKP名駅東口カンファレンスセンター
8月17日	◎ 2019年度日本医師会生涯教育講座 ◎愛知県産婦人科医会　第5回学術研修会 ◎第2回母体保護法指定医師講習会	○愛知県医師会館
9月 1日	◎第9回愛知産婦人科臨床フォーラム	○名鉄グランドホテル
9月14日	◎救急医療研修会	○愛知県医師会館
9月14日	◎春日井市産婦人科医会講演会	○ホテルプラザ勝川
9月14日	◎一宮産婦人科医会講演会	○アパホテル尾張一宮駅前
9月28日	◎第6回学術研修会（三河地区）	○岡崎ニューグランドホテル
9月29日	◎第10回日本性感染症学会 ◎第10回東海STI研究会	○ウインクあいち
10月 5日	◎第28回愛知県産婦人科臨床懇話会	○キャッスルプラザ
10月19日	◎第110回愛知産科婦人科学会学術講演会	○名古屋大学
10月26日	◎第20回東海産婦人科内視鏡手術研究会	○名古屋コンベンションホール
11月 2日	◎第7回学術研修会	○名古屋国際ホテル
12月15日	◎第4回「レベルⅡ胎児心エコー講習会」	○遠隔会場：あいち小児保健医療総合センター 本会場：一橋講堂

（次頁につづく）

開催日	研修会・講演会名	場所
令和２年		
１月 18 日	◎第 24 回愛知分娩監視研究会	○名古屋市立大学病院
２月 ２ 日	◎第 8 回学術研修会並びに産婦人科 ME セミナー	○名古屋国際センター
２月 ８ 日	◎令和元年度周産期医療従事者研修会 ◎第 2 回愛知県周産期医療スキルアップ研修会	○名古屋第二赤十字病院
２月 15 日	◎東海女性医療フォーラム 2020	○名古屋東急ホテル
２月 29 日 （中止）	◎第 12 回東海プロゲスチン研究会	○名鉄グランドホテル
３月 １ 日 （中止）	◎第 16 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 ８ 日 （中止）	◎第 43 回心臓病胎児診断症例報告会	○江南厚生病院
３月 ８ 日 （中止）	◎令和元年度周産期医従事者研修会 ◎第 2 回愛知県周産期医療スキルアップ研修会	○名古屋第二赤十字病院
３月 14 日 （中止）	◎一宮市産婦人科医会学術講演会	○一宮市尾張一宮駅前ビル
３月 14・15 日	◎第 140 回東海産科婦人科学会	○ web 開催
３月 21 日 （中止）	◎第 27 回名古屋第二赤十字病院周産期カンファレンス ◎第 1 回愛知県周産期医療協議会　産科・精神科連携研修会	○名古屋第二赤十字病院
３月 22 日 （延期）	◎日本産婦人科乳腺医学会	○ウインクあいち
３月 28 日 （中止）	◎第 7 回遺伝性腫瘍研究会	○名古屋市立大学病院

令和元年度岐阜県研修会・講演会一覧

岐阜県では令和元年度研修会を 23 回実施しました。下記に大規模研修会をまとめました。
今後も多くの先生方にご参加いただきますよう、お願い申し上げます。

開催日	研修会・講演会名	場所
平成 31 年		
4 月 6 日	岐阜産科婦人科研究会	○都ホテル岐阜長良川
令和元年		
5 月 25 日	岐阜産科婦人科研究会	○都ホテル岐阜長良川
6 月 8 日	岐阜産科婦人科研究会	○都ホテル岐阜長良川
8 月 8 日	岐阜産科婦人科研究会　～生殖医学～	○都ホテル岐阜長良川
8 月 31 日	岐阜産科婦人科研究会　～腹腔鏡～	○岐阜グランドホテル
令和 2 年		
1 月 25 日	第 35 回岐阜県母性衛生学会学術講演会	○岐阜大学
2 月 2 日	令和元年度母体保護法指定指導医師講習会	○岐阜県医師会館
2 月 8 日	岐阜産科婦人科研究会	○都ホテル岐阜長良川
2 月 13 日	岐阜産科婦人科研究会　女性の骨粗鬆症を考える会	○岐阜グランドホテル

令和元年度三重県研修会・講演会一覧

令和元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31回、小規模研修会が5回でした。下記に令和元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31年		
4月21日（日）	平成31年度母体保護法指定医師研修会	○三重県医師会館
4月21日（日）	平成31年度三重県産婦人科医会総会並びに特別講演会	○三重県医師会館
4月25日（木）	三重県産婦人科医会特別研修会	○プラザ洞津
令和元年		
5月 9日（木）	第21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
5月30日（木）	三重県産婦人科特別研修会	○プラザ洞津
6月 6日（木）	第65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13日（木）	第66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27日（木）	第67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11日（木）	第9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18日（土）	第28回三重県産婦人科腫瘍研究会	○ホテルグリーンパーク津
7月20・21日（土・日）	第6回中日本産婦人科セミナー	○四日市都ホテル
7月21日（日）	第27回三重県胎児新生児研究会	○三重県総合文化センター
7月25日（木）	第68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
8月 3日（土）	第2回三重がん・生殖医療セミナー	○三重大学

（次頁につづく）

開催日	研修会・講演会名	場所
8月23・24日（金・土）	第42回日本母体胎児医学会学術集会	○ホテルグリーンパーク津
8月29日（木）	第69回三重県生涯教育特別研修セミナー	○プラザ洞津
9月19日（木）	第10回三重県生殖・内分泌研究会	○三重大学医学部附属病院
9月26日（木）	MIE　Ovarian Cancer Symposium	○ベイシスカ
10月 3日（木）	三重県産婦人科医会特別研修会	○都シティ津
10月 6日（日）	令和元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 9日（水）	Mie Gynecologic Oncology Abend 2019	○ベイシスカ
11月10日（日）	第34回三重母性衛生学会総会・学術集会	
11月28日（木）	第11回三重県生殖・内分泌研究会	○三重大学医学部附属病院
12月14日（木）	子育て支援フォーラム in 三重	○三重県医師会館
令和2年		
1月 9日（木）	第70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
1月16日（木）	第71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
1月23日（木）	第72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
1月30日（木）	第73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
2月11日（火・祝）	令和元年度思春期保健指導セミナー	○三重県医師会館
2月14日（金）	第12回三重県生殖・内分泌研究会	○ホテルグリーンパーク津
2月27日（木）	第74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

東海産科婦人科学会庶務報告

（令和 2 年 3 月 14 日現在）

●会 員 数　愛知 975 名／岐阜 227 名／三重 191 名　合計 1,393 名

会員動向

（平成 31 年 3 月 11 日～令和 2 年 3 月 14 日）

●新入会員（愛知 50 名、岐阜 18 名、三重 6 名、合計 74 名）

愛知	粟生晃司	青山和史	浅野早織
	荒木甫	石川綾華	岩城久留美
	岩城豊	上田真子	大塚直紀
	大畠清久	岡本知士	岡本宜士
	風岡幸希	梶健太郎	金森紗乃代
	亀谷美聡	川村祐司	北見和久
	倉本泰葉	黒田啓太	黒柳雅文
	小林久晃	近藤好美	佐藤玲
	篠田諭	杉原一廣	杉山冴子
	関友望	玉木修作	等々力彩
	中尾優里	浪崎景加	成宮由貴
	野村弘行	伴政明	板東眞有子
	平野喜子	福益博	藤田和寿
	前田和則	松井真実	三木通保
	三谷武司	宮本絵美里	村元勤
	森将	森本美仁	諸井條太郎
	矢野好隆	山田芙由美	
岐阜	坪井陽平	馬場菜生子	青島友維
	上村小雪	東松明恵	加川葉月
	丹羽堅太郎	永井孝	山下創
	重山宗久	東堀香奈子	大西里依香
	天谷優介	田中一範	中尾優里
	半田康	淺野恵理子	松川哲
三重	桂木真司	加藤麻耶	金田倫子
	辻誠	道端肇	綿重直樹

●退会会員（愛知 38 名、岐阜 13 名、三重 8 名、合計 59 名）

愛　知	浅井里依香	淺野恵理子	犬飼加奈
	今泉昌明	岩井克殷	臼井香奈子
	遠藤理砂	大瀬戸久美子	金子正博
	上原有貴	菅　もも	完山秋子
	完山紘平	木村敏男	鈴木省治
	高木七奈	髙沢義信	高松　愛
	館　明日香	築城友加子	寺澤すみれ
	外ノ池隆史	伴野　勧	永井　孝
	中尾優里	中村謙一	則竹夕真
	長谷部敏朗	林　好寛	松川　哲
	真野由佳	萬羽　進	村元美幸
	森井裕子	森尾明浩	吉岡陽子
	吉田英司	吉田　勉	
岐　阜	北見和久	桂　大輔	小谷倫子
	野田克己	吉松喜代隆	矢田敬二
	野尻　廣	藤田和寿	大塚直紀
	高橋　望	柿本親考	久松真央
三　重	大阪　優	岡本幸太	紀平　力
	真川祥一	三好剛一	本橋　卓
	森下みどり	米村幸男	

●物故会員（愛知 4 名、岐阜 1 名、三重 1 名、合計 6 名）

愛　知	森川喜充	（令和元年 5 月 10 日）
	宇田典弘	（令和元年 7 月 7 日）
	山田源信	（令和元年 11 月 9 日）
	牧野政子	（令和 2 年 1 月 10 日）
岐　阜	野田克己	（令和元年 4 月 10 日）
三　重	和田安司	（令和 2 年 1 月 14 日）

2019 年度決算報告

（2019 年 4 月 1 日～ 2020 年 3 月 31 日）

収 入 の 部

2018 年度繰越金		11,230,636
会費（1 名 3,500 円）		
2019 年度		
愛知県（914 名）	3,199,000	
岐阜県（201 名）	703,500	
三重県（178 名）	623,000	
小　計		4,525,500
2018 年度		
岐阜県（1 名）	3,500	
小　計		3,500
抄録使用料		34,008
銀 行 利 息		247
会 誌 広 告 代（6 社）		300,000
別　冊　代（医会送料込）		57,530
カラー印刷代		290,000
第 56 巻投稿料（10,000 × 29 名）		290,000
計		16,731,421

支 出 の 部

医会事務費		181,160
第 40 回東海産科婦人科学会補助費		1,000,000
ラベル作成費		40,000
学会通信費		5,322
雑誌編集費		
第 55 巻学会誌印刷費（1,405 部）（カラー印刷代を含む）	2,594,540	
別冊印刷代	48,600	
ホームページ管理費（2018 年度分）	99,600	
第 56 巻査読料（2,000 × 28 名× 2、追加査読料 2,000）	118,000	
特集記事原稿料　（50,000 × 2）	105,832	
事務補助費	849,205	
会　議　費	38,530	
総説原稿料	50,000	
文　具　代	196,637	
通　信　費	315,634	
残　　金	0	
小　計		4,416,578
計		5,643,060

残　　高	11,088,361

2020年度予算案

収 入 の 部

2019年度繰越金		11,088,361
会　費（1名3,500円）		
愛知県（913名）	3,195,500	
岐阜県（198名）	693,000	
三重県（177名）	619,500	
小　　計		4,508,000
会誌広告代（10社）		500,000
別　　冊　　代		50,000
カラー印刷代		300,000
第57巻投稿料（10,000 × 40名）		400,000
計		16,846,361

支 出 の 部

医会事務費		180,320
第141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56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57巻査読料（2,000 × 40名× 2）	160,000	
ラベル作成費	30,000	
事務補助費	1,120,000	
会　議　費	40,000	
総説原稿料	50,000	
文　具　代	90,000	
通　信　費	300,000	
小　　計		4,875,000
予　備　費		10,771,041
計		16,846,361

東海産科婦人科学会役員

（2020 年 3 月 14 日現在）

名誉会員

愛知	浅井光興	大沢政巳	可世木成明	風戸貞之
	葛谷和夫	小崎誠三	後藤節子	米谷国男
	近藤東臣	下須賀洋一	鈴森薫	友田豊
	中根茂雄	成田収	蜷川映巳	野口昌良
	原孝子	廣田穣	福島穣	堀好博
	松澤克治	真野紀雄	水谷栄彦	水野金一郎
	余語郁夫			
岐阜	井筺重彦	岩砂眞一	高木良樹	
三重	佐川典正	杉山陽一	豊田長康	二井栄
	森川文博			

功労会員

愛知	青木耕治	伊藤晄二	大嶋勉	大野義彦
	佐原金吾	鈴木正利	鈴森謙次	関谷龍広
	高木孝	田口清雄	戸谷良造	花田征治
	日比勝			
岐阜	石原恒明	太田和夫	木下吉登	竹田明宏
	野尻擴	伏屋道夫	宮崎千恵	山岸敏浩
	山際三郎	脇田勝次		
三重	小川統久	小塚良允	須藤眞人	西山幸男
	能勢義正	松本隆史	南仁人	本橋亨
	与那覇尚			

理事

愛知	生田克夫	加納武夫	河井通泰	吉川史隆
	杉浦真弓	柴田清住	藤井多久磨	水野公雄
	山室理	若槻明彦		
岐阜	松波和寿	森重健一郎		
三重	池田智明	紀平正道		

監　事

愛　知　足立昌彦　正橋鉄夫

岐　阜　山田新尚

議　長

愛　知　山本真一

副議長

愛　知　尾崎康彦

三　重　高倉哲司

幹　事

愛　知　尾崎康彦　小口秀紀　加藤律子　後藤真紀
篠原康一　関谷隆夫　村上勇

岐　阜　古井辰郎

三　重　近藤英司

評議員

愛　知　浅田義正　荒川敦志　安藤智子　岩﨑愛
梅津朋和　大野泰正　岡本知光　岡村誠
小口秀紀　尾崎康彦　梶山広明　片野衣江
加藤千豊　加藤紀子　加藤律子　北折珠央
小谷友美　後藤真紀　榊原克巳　佐々治紀
佐藤剛　澤田富夫　篠原康一　柴田金光
鈴木史朗　鈴木崇弘　鈴森伸宏　関谷隆夫
玉腰浩司　千原啓　塚田和彦　中村智子
西尾永司　西澤春紀　野口靖之　野村誠二
野村弘行　針山由美　樋口和宏　平出薫
松下宏　三澤俊哉　村上勇　森川重彦
森稔高　山本真一　若原靖典　渡辺員支

岐阜	伊藤直樹	今井篤志	大野元	久保真
	高橋雄一郎	中西義人	中村浩美	丹羽憲司
	林弥生	藤本次良	古井憲司	古井俊光
	古井辰郎	操良	矢野竜一朗	山本和重
	横山康宏			
三重	大里和広	小畑英慎	神元有紀	近藤英司
	高倉哲司	田中博明	谷口晴記	西村公宏
	前川有香	前沢忠志	箕浦博之	三宅良明
	宮村吉麿	矢納研二	吉村公一	

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 （名誉会員および功労会員）
本学会会員にして本学会に功労のあっ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労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ことができる．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充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

役員の設置

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.

役員の選任

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.

役員の職務

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.

役員の任期

第16条 本学会の役員の任期は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.

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，会長が必要と認めたとき開催する.
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充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の選出は 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

役員の設置
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

役員の選任
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　役員の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。

役員の職務及び権限
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。

役員の任期
第17条　本学会の役員の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の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、希望する会員はた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医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) この処分に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召集する。

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) すべての役員の決定
(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召集する。

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る事項

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名以上の投稿論文委員により査読が行われ、投稿論文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. 日本産婦人科医会代議員、予備代議員は本会が日本産婦人科医会の委託を受けて、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。

6. 本定款の一部変更は平成 31 年 4 月 22 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 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

（2021 年 2 月 20 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も，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. 投稿論文に関する全責任は，筆頭著者が負う事とします．

4. 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ます．

5. 論文の種類
　原著，症例報告，総説と分類して，表紙にその種目を明記してください．
　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，分類の必要はありません），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，‘ 個人情報の保護 ’ や ‘ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ’ の準拠に関する記述（該当する場合は、患者同意を得ている旨や倫理委員会の承認取得について），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．

6. 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）．

7. 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．

8. 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．

9. 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．

10. 単位，記号，数字

m，cm，mm，μm，mg，μg，ℓ，ml，℃，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，漢数字は用いないでください．

11. 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．

12. 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）のようにしてください．

（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. Topics in Hematology. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977; 73–77

13. 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．

14. 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．

15. 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

16. 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.

17. 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，ウィ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.

18. 投稿規定の改変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.

査読者一覧

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	伊藤充彰	岩垣重紀	内海　史
梅津朋和	梅村康太	大沢政巳	大須賀智子	大野泰正
岡田真由美	岡本知光	奥川利治	小口秀紀	尾崎康彦
梶山広明	加藤紀子	河井通泰	岸上靖幸	小谷友美
後藤真紀	小林知子	近藤英司	榊原克巳	佐藤　剛
澤田富夫	志賀友美	篠原康一	柴田清住	鈴木史朗
鈴木崇弘	鈴木佳克	鈴森伸宏	炭竈誠二	関谷隆夫
高橋雄一郎	竹中基記	谷口晴記	玉腰浩司	塚田和彦
津田弘之	戸田　繁	豊木　廣	中村智子	中村浩美
新美　薫	西尾永司	西澤春紀	西川隆太郎	丹羽憲司
野口靖之	野村弘行	早川博生	早崎　容	針山由美
藤本次良	藤原多子	古井憲司	古井辰郎	古橋　円
松下　宏	松波和寿	水野公雄	宮村浩徳	村上　勇
森川重彦	矢野竜一朗	矢納研二	山室　理	山本英子
山本和重	山本真一	山脇孝晴	吉村公一	渡辺員支

（五十音順　敬称略）

****

第57巻編集長

吉川　史隆

幹　　事

尾崎　康彦，後藤　真紀，近藤　英司，関谷　隆夫
高橋雄一郎

編集委員

志賀　友美，鈴森　伸宏，西澤　春紀，新美　　薫
野口　靖之，前沢　忠志，渡辺　員支

****

東海産科婦人科学会雑誌　第57巻

令和3年2月20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