ISSN 0915–7204

東海産科婦人科学会雑誌

THE TOKAI JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

第 59 巻
令和 4 年

Vol. 59
2022

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 144 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。

2023 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 60 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 60 巻掲載論文を募集いたします。
また、令和 4 年度より投稿方法が変わりました。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。

（2022 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 5 年 9 月 30 日　必着
4．投稿方法
- 電子投稿とします。
  応募者は最新の投稿規程に従い、下記オンライン投稿システムにアクセスし御投稿ください。
  ※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/
- 応募者は，投稿開始時にアカウントの作成が必要です。
- 締切日を過ぎて投稿された論文，編集上の期日までに採録決定されなかった論文は，採録後に次号への掲載となります。
- システム上の「投稿マニュアル」を参照してもなお不明な点がある場合には，以下にお問い合わせください。

《お問い合わせ先》
東海産科婦人科学会雑誌編集部
〒 466-8550　愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学医学部産婦人科学教室内
Tel. 052-744-2265　Fax. 052-744-2268
E-mail: tok-obgy@med.nagoya-u.ac.jp

2023 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）

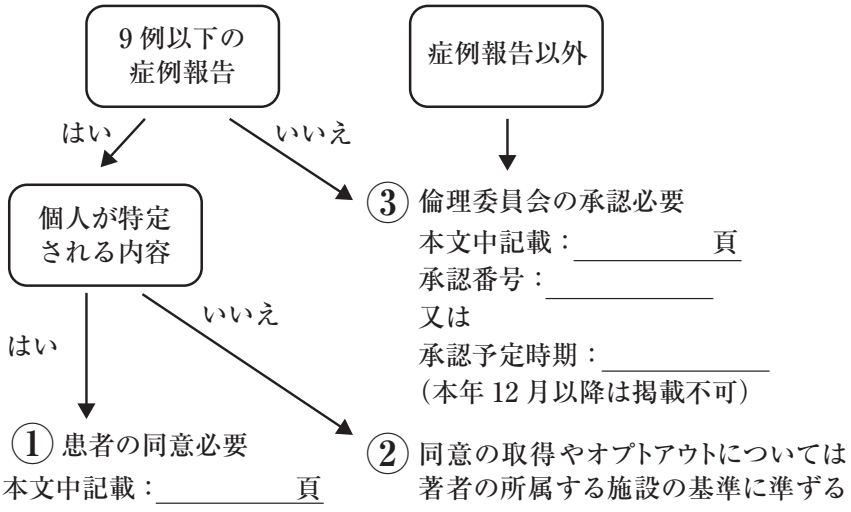
□ **個人情報の保護**に関して細心の注意を行い、本論文を執筆しました。

＊ 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

東海産科婦人科学会会員の先生方には、常日頃、大変お世話になっております。多くの患者さんをご紹介いただきまして感謝しております。

2023年3月11日（土）～12日（日）には名古屋市立大学病院大ホールにおいて、第143回東海産科婦人科学会学術集会を開催させていただきます。日本大学川名敬教授に「新興・再興感染症への対応～臨床現場での起こっていることを整理する」、日本産科婦人科学会（日産婦）三上幹男倫理委員長に「生まれてくるこどものための医療に関わる生命倫理」の共通講習をお願いしております。日産婦学会は、1998年の見解策定以来禁止してきた着床前染色体異数性検査 preimplantation genetic testing for aneuploidy（PGT-A）を、今年の1月に一定の条件の下で実施できるように見解を改定しました。2022年4月からは体外受精の健康保険適用が開始され、日本の生殖医療が大きく変革を遂げました。着床前検査は胚の廃棄、優生思想という批判がある医療であり、法制化が求められながら学会の見解によって規制されてきた歴史があります。若手の先生にもこの経緯を伝えていきたいと思います。東海産科婦人科学会は、若手の先生方にとって専門医取得に必須の論文発表の機会でもあります。学会・論文の質的向上も今後の課題と考えています。

さて、私は現在、日産婦理事、日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会「産婦人科診療ガイドライン」の調整役を拝命しております。診療ガイドラインとは「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義されています。産婦人科診療ガイドラインの現状では、多くのClinical Question（CQ）について系統レビューに基づく記載がされていないため、日本医療機能評価機構MINDSの評価が低い状況です。「医療利用者」とはガイドラインを読む医師ではなく、患者さんのことです。ガイドラインを作成する委員、評価委員には全国の優秀な若手が選ばれていますが、それでも世界的な系統レビュー、臨床研究エビデンスの考え方に追いついていない状況です。残念ながら診療ガイドライン2023では、患者さんが評価に加わったこと以外は改善が見られないままとなります。系統レビューに基づかないCQ-Answerは、Background Question（BQ）, Future Question（FQ）に記載するのが

ガイドラインの適切なあり方です。そうしないとエビデンスのあることと、日本の慣習との区別がつきません。2026 年版では改善されることを願っています。

名古屋市立大学不育症研究センターは 2015 年から文部科学省「不育症・ヒト生殖メカニズム解明のための共同研究拠点」に 6 年間の認定を受けました。習慣流産、不育症は名古屋市立大学のお家芸でもあり、多くの患者さんをご紹介くださっている先生方のおかげで研究が成り立っています。2019 年には日産婦特別臨床研究である PGT-A の研究成果が Human Reproduction に掲載され、他にも多くの共同研究の成果が評価され、2026 年まで認定延長が認められました。2021 年 5 月には LANCET に国際系統レビューである Lancet series “Miscarriage” が掲載されました。また、2022 年 8 月には、2004 年に日本で PGT が始まったときから筋強直性ジストロフィーと染色体均衡型転座に起因する習慣流産の PGT に関わってきた立場で日本の PGT について執筆した書簡が Nature Medicine に掲載されました。Nature medicine リリース 8 月 8 日には、本学 70 周年記念事業である名市大ブックス第 12 巻「女性の新しいライフスタイルと最新医療」が発売されました。“ すべての女性に知ってほしい知識 ” を監修、執筆した 1 冊です。特に「60 歳からの未来プラン」は、90 歳で亡くなった父を看取った経験から介護・在宅医療を執筆した筆圧の高い一編です。お読みいただけると幸いです。

東海地区の先生方から、より質の高い臨床研究が発表されることを願っております。

第 143 回東海産科婦人科学会会長
名古屋市立大学大学院医学研究科　産科婦人科
教授　杉浦　真弓

― 目　　次 ―

巻　頭　言

名古屋市立大学　産科婦人科　杉　浦　真　弓

総　　説

1. 帝王切開術式の工夫 …… 1
藤田医科大学　産婦人科　野　田　佳　照

2. Child Death Review システム構築へ向けたモデル事業　－三重県での取り組み－ …… 11
三重大学　小児科学　澤　田　博　文

特　　集

1. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と周産期医療 …… 21
日本大学　病態病理学系微生物学分野　早　川　　智

2. 生殖周産期に関わる生命倫理 ― NIPT および PGT の現状と今後 …… 27
国際医療福祉大学成田病院　産婦人科　永　松　　健

特 別 寄 稿

1. 愛知県における新型コロナウイルス感染症と周産期医療の実態調査 …… 33
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院　産婦人科　加　藤　紀　子

投 稿 論 文

【原著】

1. 当院におけるジノプロストン膣内留置用製剤（PROPESS®）を使用した 17 例の臨床的検討 …… 41
総合大雄会病院　服　部　慎之介

2. 40 歳以上の高年妊娠に着目した母体年齢と早産率との関連性 …… 47
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院　黒　柳　雅　文

3. 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術において多科合同手術を実施した 26 例の検討 …… 55
愛知県がんセンター　坪　内　寛　文

4. 当施設での経験に基づく卵巣癌初回ニラパリブ維持療法の早期有害事象発現に関する臨床的背景の検討 …… 65
藤田医科大学　鍋　谷　　望

5. 子宮頸癌新進行期分類（FIGO2018）を用いた再分類に基づく予後の検討 …… 71
藤田医科大学　中　島　葉　月

6. 当施設にて治療を行った腟扁平上皮癌 12 症例の臨床病理学的背景と再発・増悪リスクに関する検討 …… 77
藤田医科大学　小　谷　燦璃古

（次項へつづく）

7. 当院婦人科におけるがん遺伝子パネル検査の現状 …… 83
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院　水　野　　翔

8. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群におけるリスク低減卵管卵巣摘出術の現状と課題 …… 91
三重大学　金　　美　希

9. 子宮筋腫手術に対するレルゴリクスとリュープロレリンの治療効果に関する比較検討 …… 101
岐阜大学　合　田　知　弘

10. 当院における LNG-IUS 滑脱症例の検討 …… 109
名古屋掖済会病院　秋　田　寛　文

11. 当院における retained products of conception（RPOC）13 例の検討 …… 115
小牧市民病院　丹　下　恵里花

【症例報告】

1. 当院で経験した筋強直性ジストロフィー合併妊娠の 2 例の検討 …… 123
岡崎市民病院　木　村　真梨子

2. 当院で経験した妊娠関連乳癌 7 症例の妊娠分娩管理、治療および予後 …… 131
豊橋市民病院　尾　瀬　武　志

3. 妊娠中に放線菌感染症をきたし、早産に至った OHVIRA 症候群の 1 例 …… 137
安城更生病院　安　達　弥　生

4. 妊娠初期に後天性 von Willebrand 症候群を呈した本態性血小板血症合併妊娠の 1 例 …… 143
名古屋市立大学　鬼　頭　慧　子

5. 当院で経験した母児間輸血症候群 3 症例における児の予後の検討 …… 149
大垣市民病院　小　林　祐　太

6. 妊娠中に著明な増大を認め、帝王切開と同時に摘出した腎外性後腹膜血管筋脂肪腫の 1 例 …… 157
名古屋大学　植　草　良　輔

7. 管理方針に苦慮した胎児両側低形成異形成腎の 1 例 …… 163
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院　田　中　梨紗子

8. 双胎妊娠の 1 児に脳瘤を認めた 1 例 …… 169
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター　吉　武　仙　達

9. 妊娠 24 週の超低出生体重児の帝王切開において硫酸マグネシウムとニトログリセリンを
併用し低侵襲的な娩出を目指した 1 例 …… 177
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター　粟　生　晃　司

10. 血流の途絶えた無心体児との臍帯相互巻絡により妊娠 32 週で子宮内胎児死亡に至った 1 例 …… 185
安城更生病院　田　村　優　介

11. 妊娠高血圧腎症を併発した後天性血友病合併妊娠の 1 例 …… 189
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター　加　藤　尚　希

（次項へつづく）

12. 子宮内膜症に起因した妊娠中の特発性腹腔内出血（Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy : SHiP）の 1 例 …… 197
岡崎市民病院　足　立　健　敏

13. インフルエンザ罹患母体から出生した新生児心筋炎の 1 例 …… 203
大垣市民病院　中　里　愛　里

14. 家族性大腸腺腫症に対する予防的大腸切除後に子宮体部腫瘍を認めた 2 例 …… 211
愛知県がんセンター　坪　内　寛　文

15. 子宮筋腫を疑い手術中に診断された小腸 Gastrointestinal stromal tumor（GIST）の 1 例 …… 217
岐阜市民病院　竹　内　典　子

16. 術後の急変により筋強直性ジストロフィーの診断に至った卵巣腫瘍の 1 例 …… 223
名古屋記念病院　小田川　寛　子

17. 診断に難渋した悪性腹膜中皮腫の 1 例 …… 229
名古屋掖済会病院　競　　悦　子

18. エストロゲン産生を伴う右卵巣の中腎様癌（Mesonephric-like adenocarcinoma）と濾胞性リンパ腫、甲状腺乳頭癌を併発した 1 例 …… 237
名古屋掖済会病院　杉　原　穂乃花

19. 外陰部に発生した Eccrine porocarcinoma の 1 例 …… 245
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター　西　本　麻　衣

20. 子宮全摘後に発症した骨盤内腫瘤を契機に再発が判明した Low-grade endometrial stromal sarcoma の 1 例 …… 251
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院　寺　沢　直　浩

21. 後腹膜に原発した未分化成分を伴う粘液性嚢胞腺癌の 1 例 …… 259
江南厚生病院　柴　田　茉　里

22. 術前診断が困難であった高齢の子宮頸癌の 2 例 …… 267
江南厚生病院　山　内　桂　花

23. 扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍の 1 例 …… 275
公立西知多総合病院　太　田　幸　希

24. MELF 型浸潤を示した子宮類内膜癌の 3 例 …… 281
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院　酒　井　絢　子

25. 術後診断が悪性または境界悪性腫瘍であった、腹腔鏡下卵巣腫瘍手術 4 症例の検討 …… 291
海南病院　猪　飼　　恵

26. 術前に画像検査より外陰部 aggressive angiomyxoma と診断した 1 例 …… 299
伊勢赤十字病院　若　林　慧美里

27. G-CSF 産生性の anaplastic carcinoma を伴った粘液性腫瘍の 1 例 …… 305
岐阜大学　手　塚　慶　吾

（次項へつづく）

28. がん遺伝子パネル検査を利用し治療が奏功した再発子宮体癌・卵巣癌の重複癌の 1 例 …… 313
名古屋市立大学　鈴　木　奈　香

29. 卵巣癌の妊孕性温存手術後の経過観察中に発見された子宮腺筋症の悪性転化の 1 例 …… 319
岡崎市民病院　今　川　卓　哉

30. 妊娠を契機に発見された悪性卵巣胚細胞腫瘍の 2 例 …… 325
豊田厚生病院　大　澤　奈　央

31. リンパ節再発に対して陽子線療法が著効した卵巣がんの 1 例 …… 333
刈谷豊田総合病院　野　畑　実　咲

32. Pembrolizumab 投与で長期奏効が得られた MSI-High 子宮体癌 3 症例 …… 339
名古屋市立大学医学部西部医療センター　菅　野　　顕

33. 子宮頸部腺癌術後に診断されたリンパ脈管筋腫症の 1 例 …… 347
公立陶生病院　春　原　真由子

34. 類内膜癌との鑑別が困難であった多発異型ポリープ状腺筋腫の 1 例 …… 351
一宮西病院　田　中　幸　余

35. 急性腹症で発症した小腸癌の転移性両側卵巣腫瘍の 1 例 …… 357
刈谷豊田総合病院　小　林　眞　子

36. 完全尿閉を来した閉経後陰唇癒着症における外陰形成術での高周波電気メスの使用経験 …… 365
豊川市民病院　鬼　頭　慧　子

37. 閉経後のターナー症候群女性に発症した多発子宮内膜ポリープの 1 例 …… 373
高山赤十字病院　合　田　知　弘

38. 分娩から 8 年後に子宮全摘を施行して胎盤遺残が判明した 1 例 …… 379
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院　長　岡　明日香

39. 腹腔鏡下両側付属器切除後に発症した上肢麻痺の 1 例 …… 385
JCHO 中京病院　藤　井　詩　子

40. 腎移植後の子宮腫瘍に対して腹腔鏡下子宮全摘術を行った 2 例 …… 389
豊橋市民病院　窪　川　芽　衣

41. 腹腔鏡下手術にて治療し得た腹膜妊娠の 1 例 …… 395
江南厚生病院　橋　本　　陽

42. 腹腔鏡下子宮全摘術後に膀胱破裂を来した 1 例 …… 401
江南厚生病院　内　村　優　太

43. がん妊孕性温存未受精卵子凍結後の ART により妊娠した 2 例 …… 405
浅田レディースクリニック　千　田　康　敬

44. 腟孤発性腫瘤を契機に inv（16）を伴う急性骨髄性白血病の再発が発見された 1 例 …… 411
伊勢赤十字病院　紀　平　知　久

（次項へつづく）

学 会 記 事

東海産科婦人科学会（第 142 回）……421
愛知産科婦人科学会学術講演会（第 113 回、第 114 回）……453
岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会合同総会（令和 3 年度）【岐阜大学】……456
三重県産婦人科医会学術講演会（令和 3 年度）【三重大学】……457

令和 3 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】……458
岐阜県研修会・講演一覧 【岐阜大学】……461
三重県研修会・講演一覧 【三重大学】……463

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】……466
東海産科婦人科学会令和 3 年度決算報告・令和 4 年度予算案 【名古屋市立大学】……468
東海産科婦人科学会役員【名古屋大学】……470

会　　則

東海産科婦人科学会……473
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）……476
愛知産科婦人科学会……478
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……483
岐阜産科婦人科学会……485
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……489
三重県産婦人科医会定款……491
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……496
東海産科婦人科学会雑誌投稿規定……498
査読者一覧……501

総　説

帝王切開手術術式の工夫

Ingenuity of caesarean section

野田佳照 Yoshiteru NODA
森山佳則 Yoshinori MORIYAMA
関谷隆夫 Takao SEKIYA

藤田医科大学医学部産婦人科学講座
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fujita Health University

【概要】 帝王切開術には様々なバリエーションがあり、各施設や執刀医によって異なった術式で行われているが、腹壁と子宮を切開して胎児と胎盤を娩出し、子宮と腹壁を縫合閉鎖するという基本的操作には変わりがない。しかし、近年では母体年齢の上昇に伴う合併症妊婦の増加をはじめ、超早産例や前置癒着胎盤などのハイリスク分娩への対応も含めて、正しい評価と安全確実な手技の実施が求められている。標準術式として、我が国では腹壁切開は Pfannenstiel 法が一般的であるが、近年欧米では Joel-Cohen 法が広く行われており、創の鈍的操作と胎盤自然剥離の待機がトレンドである。子宮切開の標準術式は子宮下部横切開法であり、膀胱剥離の有無、創の用指的展開の方向がポイントである。子宮縫合には諸説あり、まだ確立された術式はないが、上下の厚みの差を意識し筋層断面を正しく合わせ、術後に筋層の菲薄化を起こさぬよう心がけることが大切である。母児に対しより良い予後を提供するためには、エビデンスに基づいた標準術式を十分に習得することはもとより、状況に応じて適切な術式を選択する必要がある。

Key Words **:** *caesarean section, surgical technique, Joel-Cohen, barbed suture*

はじめに

帝王切開術はシンプルだけにバリエーションが多く、各施設や執刀医によって異なった術式で行われている。しかし、近年では母体年齢の上昇に伴う合併症妊婦の増加をはじめ、超早産例や前置癒着胎盤などのハイリスク分娩への対応も含めて、正しい評価と安全確実な手技の実施が求められている。こうした状況下において、我々産婦人科医は、客観性の高い知識と技術を習得する必要がある。そこで、本稿ではエビデンスをもとにした標準術式のあり方を中心に特殊な状況下での対応についても解説する。

連絡先：
野田　佳照
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 番地 98
TEL：0562-93-9294　FAX：0562-95-1821
E-mail：ynoda@fujita-hu.ac.jp

標準術式

帝王切開術の標準術式の最も大切なポイントは、迅速かつ安全に児を娩出させることである。その過程において、十分な創部展開を行うと同時に、最低限の組織損傷、最小限の出血、筋層縫合の完成度を向上させる配慮が、母児の短期的予後をはじめ、月経再開後や次回妊娠への影響などの中長期的予後を向上させる。

腹壁切開法

下腹部の縦切開と横切開に大別される。このうち縦切開は腹腔内への到達が早く、必要十分な視野の確保や、状況に応じて頭方への創部拡大が可能であり、次回開腹時のリスクが低いという利点がある。一方、近年広く行われるようになった横切開は、皮膚割線（Langer 線）に沿った切開であることから創の癒合が良好で、整容性に優れ、さらに創部痛が少ないが、横切

開の方が開腹までに時間がかかり、術野の展開に限界がある。したがって、切開法を決定する際には、症例ごとのリスクを評価した上で選択する必要がある。

さらに、我が国における横切開法は、恥骨上2横指上を横切開するPfannenstiel法が一般的であるが、近年欧米では上前腸骨棘を結ぶ線の3cm下の皮膚を直線的に横切開するJoel-Cohen法が広く行われており、前者と比較して術後疼痛が少なく、手術時間と児娩出までの時間や術後入院期間が短縮されるとの報告があるが[1) 2)]、切開部の位置が高く、創部を隠すという点では劣る[3)]。そのほか、腹直筋を横切開するMaylard切開や、腹直筋の腱移行部を切開するCherney切開、高度肥満症例に有用とされる臍上横切開、臍上縦切開などの腹壁切開方法の報告がある[4) 5)]（図1）。

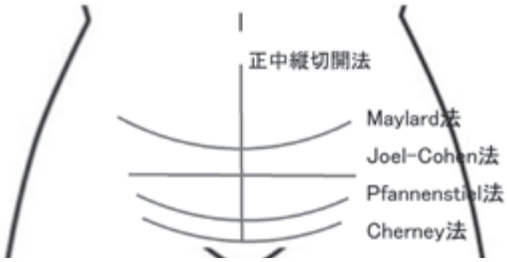


図1　帝王切開の切開法

子宮切開法

1）子宮切開法の種類

標準術式としての子宮切開法は、子宮下部横切開法が挙げられるが、胎盤位置異常や子宮筋腫合併、子宮奇形などで子宮下部横切開が困難な場合には、横切開を基本としたバリエーションや、いわゆる古典的縦切開が必要となる（図2）[6)]。

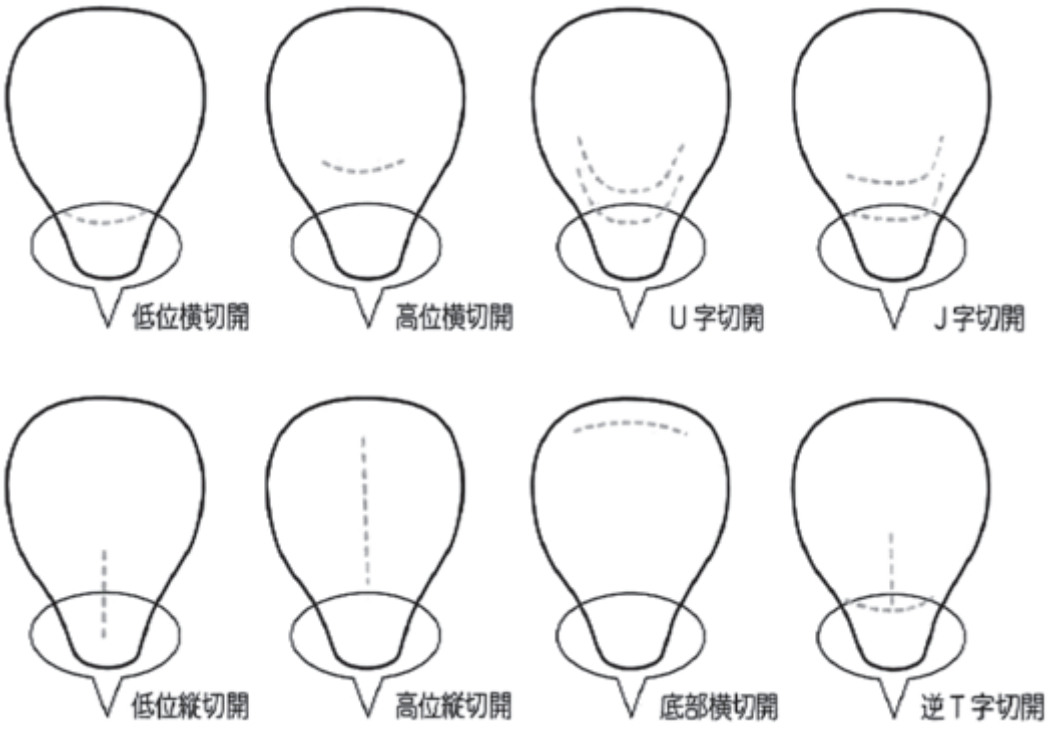


図2　子宮切開創の種類
（関谷ら,2016より引用一部改変）[6)]

2）子宮下部横切開法

a）標準術式としての横切開の意義

妊娠末期に行われる帝王切開では、子宮下部横切開が基本であり、古典的縦切開に対する優位性に異論はない。その根拠として、①切開線が筋線維の走行と平行となるために組織損傷が少ない、②子宮筋層のうち血管に富む海綿層が子宮体下部では薄く、さらにその中央部は動脈の分布が比較的疎で、血管も横方向に走行するため、出血が少ない、③その後の縫合を行う際に上下の切開創の厚みに差が生じず縫合の完成度が高い、④子宮切開創の挫滅や縫合部の出血に対する追加縫合を行う際の膀胱損傷のリスクが低い、などの理由が挙げられる[6)－8)]。

一方、古典的とされる子宮体部縦切開を行うと、次回妊娠時の子宮破裂が0.6％、離開が9％、VBAC時の子宮破裂が体部縦切開で4～9％、体下部縦切開で1～7％、母体有病率20％（輸血3～13％、偶発的腸管損傷2％以下、子宮筋層炎13～27％、創部合併症8％以上、血栓性静脈炎1～7％）と、母体に対するリスクが高い。したがって、縦切開は子宮筋腫、子宮奇形、胎盤位置異常、腹腔内の高度癒着などにより横切開が困難な場合や、早産例で児の娩出を容易にする目的に限定して行われているのが現状である[9) 10)]。Cochrane reviewにおいても、子宮下部横切開は合併症も少なく修復が容易であることから、一般的な手法として推奨されている[11)]。

こうした事実より、解剖学的にも臨床的にも子宮下部横切開が標準術式として妥当と考えられる。

b）膀胱剥離の有無

子宮下部横切開を行う際の膀胱剥離についてのRCTでは、本操作を省略した場合、児娩出までの時間が短縮されたが、術中術後の合併症に差はなかったことが示されている[12)]。ただし、膀胱剥離を行わないということは、膀胱剥離時の膀胱損傷の可能性はないものの、行った場合に比して切開線の位置は高くなってしまう。その結果、特に膀胱剥離後の子宮体部の収縮も相俟って、子宮切開創が峡部と体部の境界に近い部位となり、切開層の縫合を行う際に、頭側と尾側の創面の厚さに不均衡が生じて縫合がしづらくなる。また、既往帝王切開瘢痕部の切開位置と病理所見を検討した報告によると、より低位での横切開のほうが創部の癒合状態が良好との指摘がある[7) 13)]。さらに、子宮切開創が挫滅したり、縫合部に出血があって追加縫合を行う際には、膀胱損傷をきたす可能性もある。

一方、膀胱を剥離してフラップ形成を行った場合に、これを閉鎖する施設もある。フラップ閉鎖の有無についての最近のRCTによると、産褥期の頻尿と排尿時違和感の頻度を増加させたが、6ヶ月以内に消失したとのことである。しかし、逆にフラップ閉鎖をすれば膀胱が頭方へ吊り上がって、次回の帝王切開時に剥離が困難となる可能性がある[14)]。また、フラップ閉鎖を行わない場合の方が、手術時間が短く、出血量が少なく、術後疼痛も少ないとする報告や[15)]、術後の困る尿路症状が少ないとする報告がある[16)]。

したがって筆者らは、膀胱子宮窩の可動性のある臓側腹膜を、膀胱と1cm程度位置で切開剥離して膀胱を尾方に落とし、なるべく低位での子宮横切開を行っている。その際には、児の娩出後に子宮筋層を縫合するが、腹膜の縫合は行わず、剥離してフラップとなった頭側の腹膜を縫合部に被せるに留めている。これにより子宮縫合部の癒着を防ぐと同時に、膀胱の吊り上がりも回避できる。

c）子宮切開創の展開

子宮筋層切開の際にメスを使用することに異論はないが、引き続いて行う切開創の展開には諸説がある。我が国では、クーパーを用いた鋭的展開が広く行われているが、欧米で実施されるPfannenstiel、Joel-Cohen、Misgav-Ladach、modified Misgav-Ladachのいずれの術式においても用指的な鈍的展開が一般的である[17)]。鋭的展開の利点としては、切開線や切開領域が確実であり、創面の挫滅が少

なく、縫合の完成度が高い点が挙げられる。一方、鈍的展開の利点としては、手術時間が短い、創端部の血管損傷や創縁からの出血が少ない、予期しない切開線側方への創延長が少ない、児への損傷リスクが低いなどが挙げられる。比較的最近のメタ解析による RCT でも鈍的展開の優位性が指摘されており、こうしたことが欧米で本法が推奨される理由であろう[18) 19)]。ただし、いずれの検討も短期的予後をエンドポイントとしており、次回妊娠時における創部の評価を含めてさらなる検討が必要である。

切開創部の用指的な鈍的展開の方向を比較した検討によると、輸血のリスクには両者に差はないが、縦方向へ牽引した方が術中出血量 1500mL 以上の術中出血量の発生率が低く（0.2% vs. 2.0%）、創端方向への予想外の展開のリスクも少なかった（3.7% vs. 7.4%）。また、縦方向の方が横方向よりも出血量と術後の疼痛が少なかったとの報告もある[20)]。これらは、いずれも縦方向へ牽引した方が創端の血管を損傷するリスクが低いことを反映している（図 3）[11) 19)]。

以上の知見より、筆者らは臓側腹膜を切開剥離して膀胱を下方に落とし、メスにて低位横切開予定線の中央部を切開して羊膜を露出させ、用指的に縦方向に牽引して創部の展開を行っている。

3）そのほかの切開法の意義

母児合併症を伴わないほとんどの症例は、子宮下部横切開で対応可能である。しかし、早産、胎児異常、子宮筋腫、胎盤位置異常などによって、単なる横切開では胎児娩出困難と予想される場合には、まずは U 字または J 字切開法を考慮し、それでも対応困難と判断した場合には高位縦切開法を選択する。一方、逆 T 字切開法は、縦横が交差した部分の筋層縫合が難しく、術後の縫合不全や次回妊娠時の子宮破裂のリスクも高いことから（4%～9%）、横切開で開始したものの児の娩出が困難で、それ以外により広い創部展開野方法がない場合に限定して行う最終手段と認識すべきである[9)]。

子宮筋腫合併妊娠では、筋腫の位置によっては産道狭窄が発生することから、20.5～58% の頻度で帝王切開分娩が選択されている[21) 22)]。子宮筋腫合併妊娠の帝王切開は、筋腫の大きさ、部位、個数、胎盤付着部位などにより難易度が高くなる。Hiramatsu らは、子宮切開部位について次の流れで決定している。①通常の下

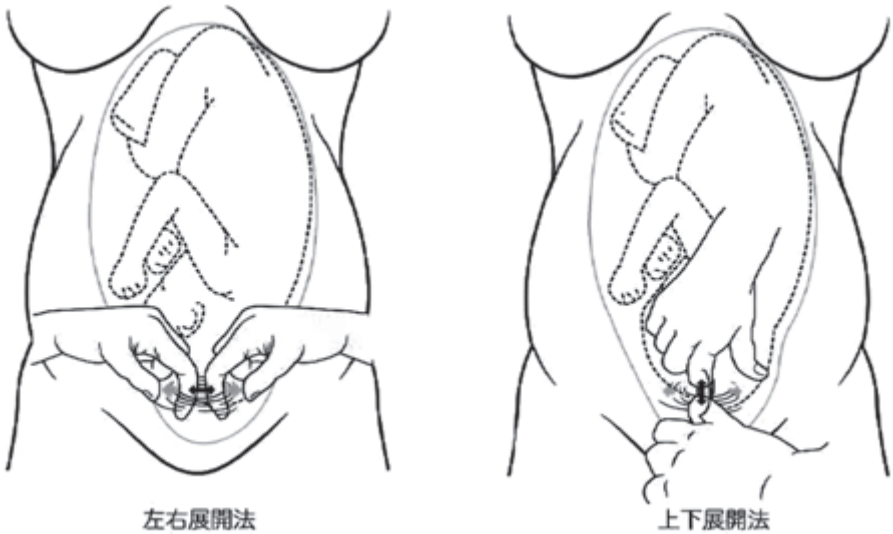


図 3　子宮切開創部の用指的展開法
（Cromi ら ,2008 より引用一部改変）[19)]

部横切開、②通常の下部横切開を少し上にずらして行う、③J時あるいは逆Y時切開、さらに①～③が困難な場合は、④筋腫核出をしてから下部横切開、あるいは⑤筋腫を避けて体部切開を選択するとしている[23]。ただし、帝王切開時の筋腫核出術については、出血量増大や術後出血のリスクがあるため勧められないとするのが一般的であり[24]、習熟した術者が行う必要があると指摘している[23]。

胎盤位置異常、特に前置癒着胎盤や胎盤が子宮前壁を広く覆っていて癒着胎盤が疑われる症例に対して通常の下部横切開を実施すると、胎盤への切り込みを避けることができず、大量出血の恐れがある。前壁優位付着の前置胎盤での胎盤切開を回避する方法として、用手的に胎盤一部を剥離して卵膜を露出させてから児を娩出するWardの手法が知られているが[25]、この方法を用いても、子宮前壁を広く覆った癒着胎盤に対応することは難しい場合もある。Kotsujiらは、このような症例に対して安全性が高く、ストレスが少ない術式として、子宮底部横切開を提唱しており[26]、子宮底部横切開は従来の術式に比べ術中出血量が少ないことが報告されている[26]－[28]。

しかし、子宮底部横切開は次回妊娠を想定した術式ではなく、あくまで症例を限定して行う最終手段であり、本法の選択には慎重になるべきである。

胎児娩出法

子宮切開から児の娩出までは速やかに行うことが望ましく、頭位であれば、胎児頭部に手を添えるか、必要に応じて吸引または単葉の鉗子などを用いて娩出するのが基本である。

胎児娩出時の注意点として分娩損傷があるが、分娩損傷の発症率は経腟分娩に比べ帝王切開では有意に低い[29]。それでも帝王切開全体における胎児損傷の頻度は1.1%で、皮膚切創が0.7%と最も多い[30]。帝王切開時の胎児損傷は、子宮筋層の切開時に起こる。特に、羊水過少や破水例、分娩が進行して子宮下部が展退して薄くなっている場合、出血により切開部の深部が視認困難な場合などは、特に慎重な対応が必要である。

これを回避するには、助手が吸引管で切開創部の尾側の出血点を圧迫するように吸引することで視野を良好にし、一層ごとの筋層切開を正確に行うとともに、卵膜表面が見えたらメスではなく、切開創部を長いペアンや指を使って鈍的に創を展開する。

また、帝王切開時の胎児娩出法には、用手的に行う場合と、単葉の鉗子や吸引カップなどの器具を使用する場合があるが、両者において児の転帰に差はないとの報告がある[31]。一方、児の娩出が困難な場合には、状況によって①腹部切開創を拡げる、②腹直筋を横切開する、③子宮切開創をJ字に切り上げるなど、臨機応変に対応する。

胎盤娩出法

胎児娩出直後に胎盤用手剥離を行うと、術中出血量が多く、術後ヘマトクリット値が低いことが示されている[32]。したがって、まずオキシトシン投与と子宮底マッサージを行いつつ自然剥離を待ち、胎盤剥離徴候を認めれば臍帯を軽く牽引して徐々に娩出させる。筆者らは、胎児が娩出したら、まずは子宮切開創の両端部を左右各1針ずつ縫合し、膀胱子宮窩にタオルを充填した上で自然剥離を待つようにしている(自検例では平均4分)。これにより、胎盤剥離待機中の出血はほとんど問題にならない[33]。

そのほか、子宮縫合前の頸管拡張の必要性については、頸管拡張を行った方が、出血量は減少する、RPOCを起こす頻度が減る一方で、帝王切開創部の治りが悪くなるといった報告もあり[34]、現時点でのエビデンスは明らかではない。子宮内腔をぬぐう必要性については、感染リスクが低い場合は省略しても合併症は増加しないとの報告がある[35]。

子宮縫合法

a) 子宮縫合

子宮縫合については、これまで短期的にも長期的にも縫合法や縫合糸の選択に差がないこと

が示されてきた[36) 37)]。こうした状況の中、我が国では単結紮による1層縫合や、単結紮による2層縫合、または単結紮と連続縫合を組み合わせた2層縫合が行われているが、欧米では手術時間が短く、短期予後にも明らかな差がないことから連続の1層または2層縫合が一般的である。しかしながら、1層と2層縫合を比較すると、1層縫合では手術時間が6分短縮するが、術後の超音波検査で縫合部の残存筋層が2.6mm薄くなり[38)]、1層目をlocked sutureするとその傾向が強く、内膜を含まないと菲薄化が増えることが示されている[39)]。さらに、ランダム化試験により1層と2層縫合およびlocked sutureとunlocked sutureを比較した結果でも、連続1層locked sutureでは有意に残存筋層が薄かった[40)]。また、次回妊娠への影響では、1層縫合は2層縫合に比して子宮破裂のリスクが2倍高く、2層縫合したとしても1層目が連続縫合であれば癒着胎盤のリスクが6倍高いこと[41) 42)]、またVBACでの子宮破裂は1層連続縫合が2層連続縫合に比して3.95倍多いことが報告されている[43)]。

子宮下部横切開法の項目でも述べたが、筆者らは、膀胱子宮窩の可動性のある臓側腹膜を、膀胱と1cm程度位置で切開剥離して膀胱を尾方に落とし、なるべく低位での子宮横切開を行っている。それは、上下の筋層断端に厚みの差を少なくすることにも繋がっており、子宮縫合では上下の厚みの差を意識して、筋層断面を正しく合わせていく必要がある。

b）縫合糸による工夫

近年、海外ではBarbed sutureによる子宮縫合が導入され始めており、子宮閉鎖時間の短縮や止血縫合の減少などの利点を報告するRCTが複数ある[44) 45)]。また、KatoらはBarbed suture使用群において、手術時間の短縮と有意に残存筋層が厚かったことを報告している[46)]。自検例においても、全例2層縫合のうち、1層目にBarbed sutureを行った群とNon-barbed sutureで単結紮を行った群を比較したところ、前者において手術時間の短縮と有意な残存筋層厚の増加（3.3mm）を認めた（図4）[47)]。Barbed sutureの使用が筋層の菲薄化の防止に繋がるかどうかを検討した報告は少なく、次回妊娠時の合併症発症率についてさらなる検討が必要であるが、Barbed sutureの使用により、手術時間の短縮と、残存子宮筋層を厚くできる可能性があり、筋層菲薄化に続発する合併症のリスクを低減できる可能性がある。

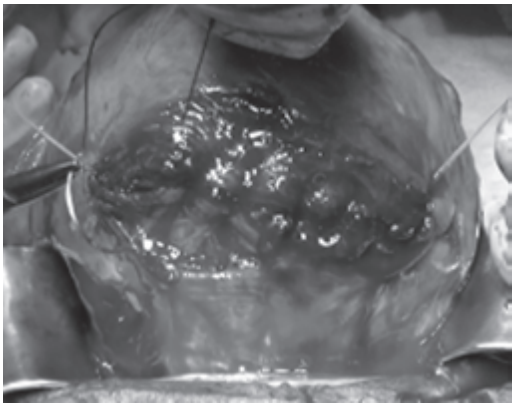


図4 Barbed sutureによる子宮縫合
（森山ら ,2022より引用一部改変）[47)]

c）前回帝王切開術後の子宮切開創部菲薄化への対応

前回帝王切開術後のいわゆるsilent ruputure例では、残存子宮壁が薄い上に血流が乏しく、組織を厚く拾って縫合しても、術後縫合不全や次回妊娠時の子宮破裂のリスクが高い。こうした場合には、菲薄化した部分の切除（いわゆるトリミング）が有効と推測され、筆者らは、子宮切開前に可能な限り膀胱を尾側へ剥離し、菲薄化した部分の中央部を横切開して児を娩出させ、創縁を十分な厚みがあって血管が存在する部分まで切除した後に縫合することを心がけている（図5）[6)]。

おわりに

本稿では帝王切開術における腹壁切開法、子宮切開法、胎児娩出法、胎盤娩出法、子宮縫合法についての知見をそれぞれ紹介したが、母児に対しより良い予後を提供するためには、エビデンスに基づいた標準術式を十分に習得するこ

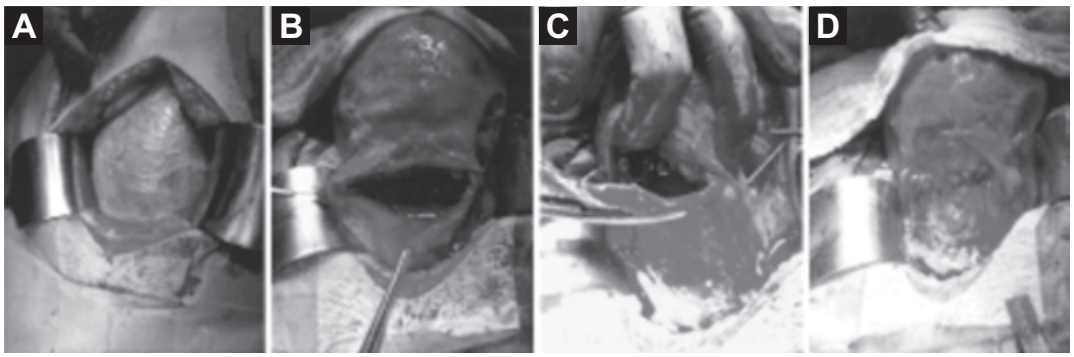


図５ 菲薄化した前回帝王切開創のトリミング

（関谷ら ,2016 より引用一部改変）[6]
A 開腹時の子宮下部：前回子宮切開創が菲薄化して羊膜腔が透見できる。
B 児娩出後の子宮切開創
C 菲薄化した部分の切除（トリミング）
D 縫合部の創部：創部は十分な厚みをもって縫合されている。

とはもとより、症例の状況とリスクに応じたフレキシブルな対応が必要である。

利益相反状態の有無

開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

1) Olyaeemanesh A, Bavandpour E, Mobinizadeh M, et al. Comparison of the Joel-Cohen-based technique and the transverse Pfannenstiel for caesarean section for safety and effectiveness: A systematic review and meta-analysis. Med J lslam Repub lran 2017; 31: 54
2) Mathai M, Hofmeyr G, Mathai N. Abdominal surgical incisions for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2013; (5)
3) Mathai M, Ambersheth S, George A. Comparison of two transverse abdominal incisions for cesarean delivery. Int J Gynecol 2002; 78: 47-49
4) Tixier H, Thouvenot S, Coulange L, et al. Cesarean section in morbidly obese women: supra or subumbilical transverse incision? Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88 (9) : 1049-1052
5) Vettorazzi J, Rostirolla G, Behenck G, et al. Midline supraumbilical incision as an option for morbidly obsese patients? Case report. Open J Obstet Gynecol 2021; 11: 1517-1523
6) 関谷隆夫，野田佳照，藤井多久磨．子宮切開法．周産期医学 2016; 46 (9) : 1085-1090
7) Shukunami K, Orisaka M, Nishijima K et al. A very low transverse uterine incision. Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 126 (2) : 269-270
8) 坂井建雄，大谷修監訳．プロメテウス解剖学アトラス 胸部/腹部・骨盤部，第2版，医学書院 2015; 312-313
9) American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG practice bulletin no.5. Washington 1999
10) Chauhan SP, Magann EF, Wiggs CD et al. Pregnancy after classic cesarean delivery. Obstet Gynecol 2002; 100: 946-950
11) Dodd JM, Anderson ER, Gates S, et al. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of cesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2014; 22 (7)
12) Tuuli MG, Odibo AO, Macones GA, et al. Utility of the bladder flap at cesarean delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2012; 119 (4) : 815-821
13) 小辻文和，吉田好雄他．帝王切開創癒合不全の対策－筋創切開面を正しく合わせるために－．櫻木範明編：Obstetrics and Gynecologic Surgery NOW 産科手術 必須知識の完全マスター，メジ

カルビュー社 2010; 98-105
14) Shahin AY, Hameed DA. Does visceral peritoneal closure affect post-cesarean urinary symptoms? A randomized clinical trial. Int Urogynecol J 2010; 21: 33-41
15) Akhlaghi F, Khazaie A, Jafaripour F. Comparing Formation or non-formation of bladder flap at cesarean section on perioperative and postoperative complications: Double-blind clinical trial. J Family Reprod Health 2017; 3: 152-158
16) Boyle AL, Mulla BM, Lamb SV, et al. Urinary symptoms after bladder flap at the time of primary cesarean delivery: a randomizsd controlled trial (RTC). Int Urogynecol J 2018; 2: 223-228
17) Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, et al. Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. Am J Obstet Gynecol 2013; 209 (4) : 294-306
18) Xu LL, Chau AMT, Zuschmann A, et al. Blunt vs sharp uterine expansion at lower segment cesarean section delivery: a systematic review with meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2013; 208: 62.el-8
19) Cromi A, Ghezzi F, Di Naro E, et al. Blunt expansion of the low transverse uterine incision at cesarean delivery: a randomized comparision of 2 techniques. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 292.el-6
20) Xodo S, Saccone G, Cromi A, et al. Cephalad-caudad versus transverse blunt expansion of the low transverse uterine incision during cesarean delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 202: 75-80
21) Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. J Obstet Gynecol Res 1999; 25 (5) : 309-313
22) Vrgani P, Locatelli A, Ghidini A, et al. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery.Obstet Gynecol 2007; 109 (2 Pt 1) : 410-414
23) Hiramatsu Y. Cesarean section in patients with myomas located on the auterior wall of the cervix. Surg J 2020; 6 (2) : S122-128
24) Sheiner E, Bashiri A, Levy A, et al. Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. J Reprod Med 2004; 49 (3) : 182-186
25) Ward CR. Avoiding an incision through the anterior previa at cesarean delivery. Obstet Gynecol 2003; 102 (3) : 552-554
26) Kotsuji F, Nishijima K, Kurokawa T, et al. Transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta, involving the entire anterior uterine wall: a case series. BJOG 2013; 120 (9) : 1144-1149
27) Nishida R, Yamada T, Akaishi R, et al. Usefulness of transverse fundal incision method of cesarean section for women with placentas widely covering the entire anterior uterine wall. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39 (1) : 91-95
28) 西島浩二，吉田好雄監．第3章 子宮底部横切開法：帝王切開の強化書Kaiserを極める．金原出版，2017; 65-106
29) Baskett TF, Allen VM, O`Connell CM, et al. Fetal trauma in term pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 (5) : 499. e1-7
30) Alexander JM, Leveno KJ, Hauth J, et al. Fetal injury associated with cesarean delivery. Obstet Gynecol 2006; 108 (4) : 885-890
31) Waterfall H, Grivell RM, Dodd JM, et al. Techniques for assisting difficult delivery at caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2016; (1) : CD004944
32) Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ. Methods of delivering the placenta at cesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2008; (3) : CD004737
33) 関谷隆夫，江草悠美，宇田川康博，他．帝王切開術のコツ－出血量軽減への試み－．産婦治療 2009; 98 (4) : 421-428
34) Liabsuetrakul T, Peeyanajarassri K. Mechanical dilatation of the cervix during elective caesarean section before the onset of labour for reducting postoperative morbidity. Cochran Database Syst Rev 2018; 8 (8)
35) Eke AC, Drnec S, Buras A, et al. Intrauterine cleaning after placental delivery at cesarean

section: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32 (2) : 236-242
36) CORONIS Collaborative Group; Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, et al. Caesarean section surgical techniques (CORONIS) : a franctional, factorial, unmasked, randomized controlled trial. Lancet 2013; 382 (9888) : 234-248
37) CORONIS Collaborative Group; Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, et al. Caesarean section surgical techniques:3 year follow-up of the CORONIS franctional, factorial, unmasked, randomized controlled trial. Lancet 2016; 388 (10039) : 62-72
38) Roberge S, Demars S, Bergella V, et al. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2014; 221 (5) : 453-460
39) Stegwee SI, Jordans I, Voet LF, et al. Uterine caesarean closure techniques affect ultrasound findings and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2018; 125 (9) : 1097-1108
40) Roberge S, Demars S, Girard M, et al. Impact of uterine closure on residual myometrial thickness after cesarean: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 507.e1-6
41) Bujold E, Goyet M, Marcoux S, et al. The role of uterine closure in the risk of uterine rupture. Obstet Gynecol 2010; 116 (1) : 43-50
42) Sumigama S, Sugiyama C, Kotani T, et al. Uterine sutures at prior cesarean section and control study. BJOG 2014; 121 (7) : 866-874
43) Bujold E, Bujold C, Hamilton EF, et al. The impact of a single-layer or double-layer closure on uterine rupture. Am J Obstet Gynecol 2002; 186 (6) : 1326-1330
44) Grin L, Namazov A, Ivshin A, et al. Barbed versus conventional suture for uterine repair during caesarean section: a randomized controlled study. J Obstet Gynecol Can 2019; 41 (11) : 1571-1578
45) Raischer HB, Massalha M, Iskander R, et al. Knotless barbed versus conventional suture for closure of the uterine incision at cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2022; 29 (7) : 832-839
46) 加藤雄一郎，溝口冬馬，谷垣佳子，他．帝王切開術の子宮筋層縫合における有棘縫合糸の使用経験．日本周産期・新生児医学会雑誌 2020; 56 (2) : 213-217
47) 森山佳則，関谷隆夫，藤井多久磨．子宮切開創閉鎖におけるBarbed sutureの有用性の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌 2022; 58 (1) : 212

Child Death Review システム構築へ向けたモデル事業 — 三重県での取り組み —

Model project for establishment of Child Death Review system in Japan: Initiatives in Mie prefecture

澤田博文[1)] 梅本正和[2)] 平山雅浩[1)]
Hirofumi SAWADA Masakazu UMEMOTO Masahiro HIRAYAMA

三重大学大学院医学系研究科 小児科学[1)]，うめもとこどもクリニック[2)]
[1)] Department of Pediatrics, Mie University Graduate School of Medicine
[2)] Umemoto Children's Clinic

【概要】 本邦では、年間約 4000 人の子どもの命が失われている。小児の死亡原因は多様であり、新生児や乳幼児では周産期の要因や先天性疾患の割合が高く、悪性疾患や心疾患に加え不慮の事故は全年齢層での主な死因である。2021 年の統計では 10 代での自殺の死亡率が死因第 1 位となり増加傾向は新型コロナウイルス感染症流行後に顕著となった。Child Death Review（「予防のための子どもの死亡検証」以下 CDR）は予防可能な子どもの死亡を減らす目的で、多職種専門家が連携して系統的に死因調査を実施して登録・検証し、効果的な予防策を講じて介入を行おうとする制度である。米国や英国をはじめ、CDR が制度化されている国や地域も多いが、本邦では平成 23 年の日本小児科学会の「小児の死亡登録・検証委員会」の設置や平成 28 年からの厚生労働科学研究事業として CDR の社会実装を目指した研究が展開されてきた。平成 30 年の死因究明等推進基本法、令和元年の成育基本法と、子どもの死因に関する調査体制整備に関する条文を持つ法律が続けて施行された。これらを受け、厚生労働省では令和 2 年から「子どもの死因究明（Child Death Review）体制整備モデル事業」（以下 CDR モデル事業）を実施している。そして CDR は令和 5 年 4 月に新設される子ども家庭庁で取り組む予定である。三重県では、県内での乳幼児死亡率の上昇を受け、平成 27 年から小児科医が中心となり CDR 検討会など子どもの死亡を減らすための検討を続けていた。令和 2 年からは CDR モデル事業に参加し、保健・医療、行政、教育など関連分野が一体となり、小児死亡例の情報収集・検証から予防策提案に向け取り組んでいる。本邦では、CDR の本格的制度化に向け、一部の都道府県でモデル事業が展開されたところである。本稿では、三重県での取り組みから今後の CDR 制度確立に向けた課題等を概説する。

Key Words **:** *Child Mortality, Cause of Death, Perinatal Death, Child Maltreatment, Suicide*

Ⅰ．序 説

Child Death Review（和名は「予防のための子どもの死亡検証」以下 CDR）という制度は、近年はメディアでも取り上げられることもあり、認知度は高まってきていると思われる[1)]。CDR は「予防可能な子どもの死亡を減らす目的で、多職種専門家が連携して系統的に死因調査を実施して登録・検証し、効果的な予防策を講じて介入を行おうとする制度」である。本稿では、子どもの死亡の現状と今後の CDR 制度の確立に向けた課題等について、三重県での取り組みをふまえ概説する。

連絡先：
澤田 博文
三重大学大学院医学系研究科 小児科学
〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2 丁目 174
TEL：059-232-1111 FAX：059-231-5213
E-mail：hisawada@med.mie-u.ac.jp

Ⅱ．子どもの死亡と Child Death Review

(1) 子どもの死亡数の変遷

本邦の 2021 年の統計では年間 3856 人の子どもの命が失われた[2]。子どもを失うことは、社会に取って大きな損失であるが、一人の子どもの死は、家族や友人、学校関係者など深く関わる周囲の人々にも大きな悲しみをもたらし、その影響は大きい。子どもの死亡について過去を振り返ると、1970 年に年間 4 万人を超えていた 20 歳未満の死亡数は、1980 年には 24,741 人、1990 年 14945 人、2000 年 9148 人、2010 年 5837 人、そして 2021 年は 3856 人となった（図 1A）[3]。1980 年には約 157 万であった出生数が 2020 年には 84 万人となり、1980 年の 53% まで減少したことは、特に周産期医療関係者にとっては別に取り組むべき重要課題であるが、子ども（人口統計では 20 歳未満）の死亡数に目を向けると、2020 年には、全体で 1980 年の 16% まで減少した（図 1B)。死産や新生児の死亡は 1980 年に比べて 10% 以下にまで減少し、周産期や新生児管理の進歩を反映しているものと思われる。筆者は 1993 年に小児科医となり、新生児医療や小児心臓疾患などの重症疾患をもつ子どもの医療に携わってきたが、これらの死亡数の減少に寄与したと考えられる過去 30 年の周産期管理や循環器疾患治療の進歩に直に触れ過ごしてきた。死産や新生児死亡に比して 10 歳代の死亡率は 1980 年に比べ 20% 台と比較的緩徐な減少にとどまることは、乳幼児期に亡くなっていた重症疾患児の生存期間が延長したために、死亡年齢が後ろにずれたことも一因ではないかと考える（図 1B)。

(2) 現在の子どもの死亡

このように、これまでも子どもの命を救うために続けられてきた関係者の弛まぬ努力の上での、現在と未来の子どもの命に目を向けるとどうであろうか。2021 年の子どもの死亡原因別、年齢階層別の死亡数上位 5 位を示す（表 1）[2]。小児の死亡原因は多様であり、新生児や乳幼児では、周産期の要因によるもの、先天性疾患の割合が高い。先天奇形、悪性新生物や心疾患などの疾患と不慮の事故・傷害は全年齢で主な死因である。自殺は、10 歳以上で最も多い原因であるが、特に、2021 年には現在の統計方法となって初めて自殺が 10 － 14 歳で死亡原因の第 1 位となった[3]。近年、若年者の自殺が増加していることが、大きな問題となっている。10

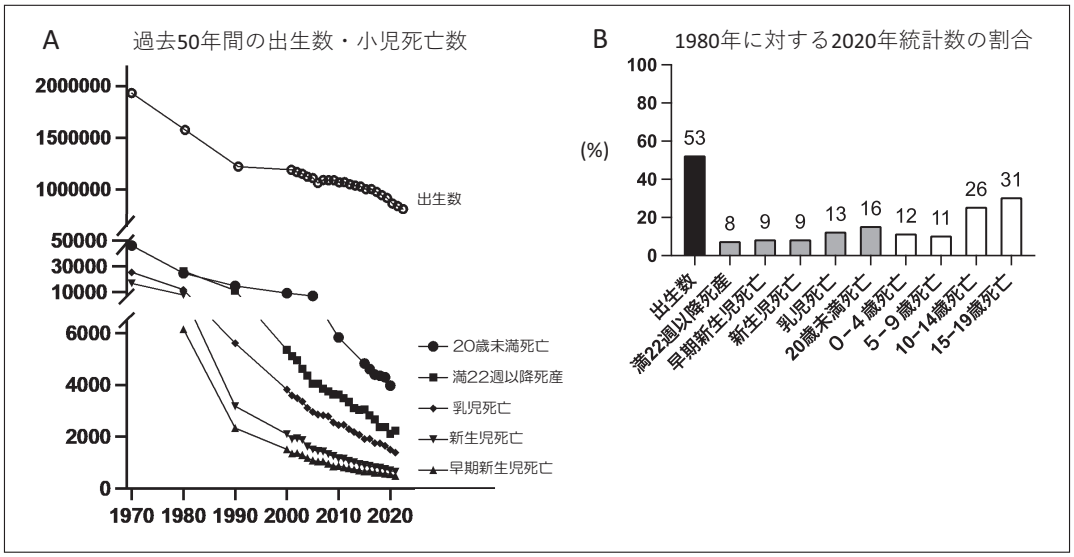


図 1

A）子どもの死亡統計の推移。人口動態統計から作成　　B）1980 年に対する 2020 年の各統計数

表 1　2021 年死因別 5 歳階級別の死亡率（人口 10 万対）

		2021 年　死亡率順位				
年齢		第 1 位	第 2 位	第 3 位	第 4 位	第 5 位
0 歳	死因	先天奇形等	呼吸障害等	乳幼児突然死症候群	不慮の事故	出血性障害等
	死亡率	60.4	26	8.4	7.4	6.7
1–4 歳	死因	先天奇形等	悪性新生物	不慮の事故	心疾患	呼吸障害等
	死亡率	2.8	1.5	1.4	0.7	0.5
5–9 歳	死因	悪性新生物	不慮の事故	先天奇形等	心疾患	その他の新生物
	死亡率	1.8	0.9	0.9	0.3	0.3
10–14 歳	死因	自殺	悪性新生物	不慮の事故	先天奇形等	心疾患
	死亡率	2.4	1.5	1	0.6	0.4
15–19 歳	死因	自殺	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	先天奇形等
	死亡率	11.5	2.9	2.3	0.7	0.4

令和 3 年 (2021) 人口動態統計月報年計（概数）の概況から作成

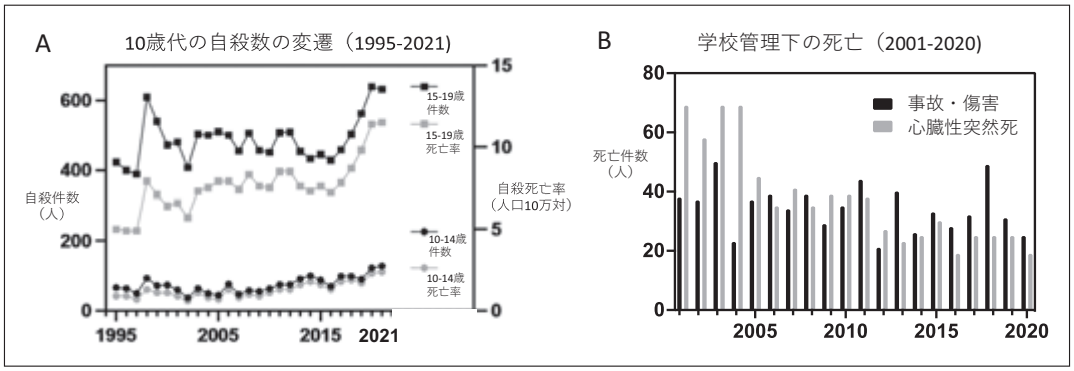


図 2

A）10 歳代の自殺数の推移。人口動態統計から作成
B）学校管理下の死亡数の変化。学校管理下の災害から作成

歳代の自殺率は、COVID-19 流行前から増加傾向であったが、COVID-19 流行後その傾向が顕著となり、社会の関心を寄せる大きな課題となっている（図 2A）。また、学校管理下の死亡の統計では、心臓性突然死は減少傾向であるが、事故や傷害による死亡数に減少傾向が乏しいことと対照的である（図 2B）[4]。

(3) 子どもの死亡における修正可能な要因

心臓性突然死の減少には、救急隊や一般市民による自動体外式除細動器（AED）の実施、さらに学校への AED の設置が進んだこととの関連が示唆されている[5]。CDR の目的は、「予防可能な子どもの死亡（preventable child death）を減らす」ことである。「予防可能な子

どもの死」とは、「修正可能な要因（modifiable factor）がその死に寄与した可能性があるもの」とされ、その「要因」とは、「全国または地域で達成可能な対策によって、将来の子どもの死のリスクを減らすために修正することができるもの」とされる。外因死や自殺の背景として、逆境的小児期体験（虐待を含む）やいじめ、学童期思春期のメンタルヘルスに関わる諸問題が挙げられる。児童相談所への虐待相談件数は令和3年度全国で20万件を超え近年著しい増加傾向にあり、全国の令和2年度虐待による死亡事例は77人である[6]。また、学校におけるいじめの発生は増加傾向であり、近年は全国で約30000校での発生の報告が続いている[7]。CDRでは、子どもの死亡の多彩な背景にある「修正可能な要因」を同定していくことが、重要であるが、現代の子どもの生活を取り巻く複雑な環境要因の中での検証には、個々の事例について詳細な情報の集積が必要と考えられる。

Ⅲ．Child Death Review について

(1) Child Death Review の歴史

CDRは、1970年代に米国カリフォルニア州ロサンゼルスで始まったとされ、当初は、不審死の調査に焦点を当てたものであった[8]。1995年、米国の児童虐待とネグレクトに関する諮問委員会は、子どもの死亡検証チーム の全国的なシステムを構築するよう勧告を出し、現在米国では全ての州でCDRは法制化されている[9]。 英国では、2006年からの子どもの死亡のうち予防可能性のある割合が高いことを示した先行研究の結果を受け、2008年からCDRが法制化されている。世界保健機関（WHO）も2018年に「関係機関における小児死亡の監査（実態把握）と検証のための運用ガイド」を公表して各国のCDRの実施を推奨している[10]。

(2) 日本での Child Death Review

日本小児科学会では、2011年に「小児の死亡登録・検証委員会」が設置され、CDR法制化に向け、パイロット研究が実施されてきた。また、厚生労働科学研究費補助金の研究事業として、平成28年－30年「突然の説明困難な小児死亡事例に関する登録・検証システム の確立に向けた実現可能性の検証に関する研究」（代表：溝口史剛）、平成31年－令和3年「わが国の至適なチャイルドデスレビュー制度を確立するための研究」（代表：沼口敦）を実施し、CDR社会実装を目指した研究が進められてきた[9]。平成30年死因究明等推進基本法、令和元年成育基本法と、子どもの死因に関する調査体制の整備に関する条文を持つ法律が続けて施行された（表2）。これらを受け、厚生労働省では、令和2年から「子どもの死因究明（Child

表2 関連法でのCDRに関する条文

成育基本法（略称）（令和元年年12月1日施行） 「国及び地方公共団体は、成育過程にある者が死亡した場合におけるその死亡の原因に関する情報に関し、その収集、管理、活用等に関する体制の整備、データベースの整備その他の必要な施策を講するものとする。」 第15条2（抜粋）
死因究明等推進基本法（平成30年4月1日施行） 「国は、死因究明等により得られた情報の一元的な集約及び管理を行う体制、子どもが死亡した場合におけるその死亡の原因に関する情報の収集、管理、活用等の仕組み、あるべき死因究明等に関する施策に係る行政組織、法制度等の在り方その他のあるべき死因究明等に係る制度について、本法施行後3年を目途として検討を加えるものとする。」 検討【附則第2条】

三重県ＣＤＲ体制整備モデル事業フロー図

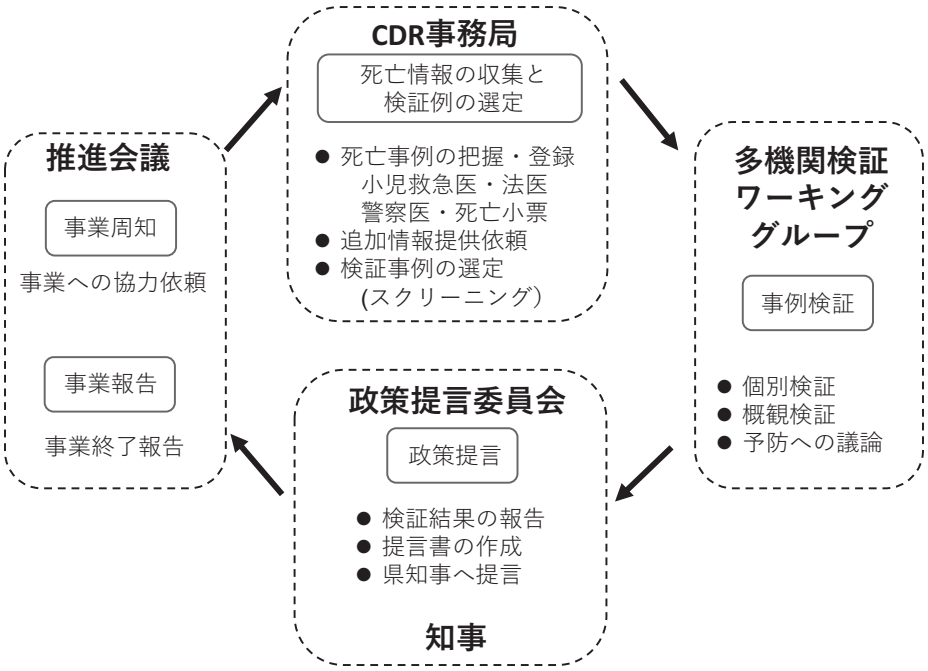


図３　三重県での CDR モデル事業のフロー

Death Review）体制整備モデル事業」（以下 CDR モデル事業）が始められた。令和４年１月の国会における岸田首相の施政方針演説の中では、令和５年４月に新設されるこども家庭庁において「こどもの死因究明」を実施することに言及されている。このように、諸外国では法制化の進む CDR であるが、本邦では CDR の社会実装に向け国レベルでの取り組みが始まったところである。

Ⅳ．Child Death Review モデル事業

(1) 事業の開始

三重県では、平成 23 年から 25 年、乳幼児死亡率が全国平均を連続して上回り小児死亡や死亡検証への関心が高まり、県内小児科医が中心となった有志の CDR の勉強会を平成 27 年から開催していた。その流れから、令和２年からの CDR モデル事業への参加となった。武漢での COVID-19 発生が伝えられ始めていた頃であるが、令和２年１月 17 日厚生労働省による子どもの死因究明に関する説明会が医療、法医学、行政関係者等多くの参加者を集め東京で開催された[11]。令和２年３月には「都道府県 Child Death Review モデル事業の手引き第１版」[12] で CDR モデル事業の実施体制の概要が示され、令和２年モデル事業は、７府県（群馬、山梨、三重、滋賀、京都、高知、香川）が参加し実施された。三重県での CDR モデル事業のフローを示す（図３）。

(2) 組織構成

CDR 事務局は、三重県子ども福祉部と三重大学小児科に置かれ、小児科医師３名（教授、講師、開業小児科医）、三重県子育て支援課職員（課長、班長、保健師）と事務職員にて構成される。推進会議では、医療機関だけでなく、自治体、警察、消防、司法、教育、福祉などの専門職団体の代表が出席し、関係する機関への

表3 三重 CDR モデル事業の組織構成と役割

組織名・会議名	構成メンバー（分野・所属・役職等）	役割
事務局	県子ども福祉部と三重大学小児科 小児科（教授）、小児科（講師）、開業小児科医、事務員、子育て支援課 （課長、母子保健班長、保健師）	事業実施、情報収集、検証事例の選定、各会議の運営
推進会議	医療機関、警察機関、県消防長会 県弁護士会、市長会、町村会、県保健師協議会、県医師会、県小児科医会、県産婦人科医会、県病院協会、県精神科病院会、県子ども福祉部、県医療保健部、県教育委員会、県防災対策部	各年度事業開始時と終了時2回開催し、事業実施の周知報告、情報収集への協力依頼を行う。
多機関検証ワーキンググループ（WG）	小児科（教授、講師、開業医）、産婦人科（教授、助教）、救急医（教授）、精神科医（勤務医）、法医（教授、准教授）、警察（刑事部、生活安全部）、司法（弁護士）、教育（教育委員会、学校長）、児童相談センター、保健師、オブザーバー（研究班メンバーなど）、医学部学生	2か月に1回開催し、予防に向け死亡事例の検証を行う。
政策提言委員会	医療、児童福祉、教育、司法、母子保健、公衆衛生	事業年度内に2回開催し、提言案の作成と知事への提言を行う。

事業の周知と各機関の理解・協力を依頼する。関連団体の事業に対する理解は、非常に重要である。多機関検証ワーキンググループ（WG）は個別の事例検証の場である。政策提言委員会では提言案を作成し知事への提言を行う（表3）。

(3) 情報の収集と検証事例の選定

事務局を構成する県と大学が、行政教育機関、医療機関等からそれぞれのネットワークを活用し情報を集める。CDR モデル事業では、18歳未満での死亡例全例を対象とすることが原則である。小児・救急医療機関が死亡診断した場合や、警察医や法医施設で死体検案した場合に、基本調査票を記入して CDR 事務局に送る体制としている。登録に漏れた事例は、保健所から取得した死亡小票（＊）を閲覧することにより把握し、全ての死亡事例が登録されているかを確認している。三重県では、令和3年度の手引きの改訂に従い、遺族へ説明書と不同意書をお渡しし、情報提供に対する遺族の同意の意思を確認している[13) 14)]。 情報収集には、各医療機関や行政機関の協力が必須であり、各部局の人とのつながりを持続的に維持していけることが重要である。全ての事例について、事務局メンバーはスクリーニング会議を開催し、養育不全の有無や環境要因、予防可能性の観点から、多機関検証 WG での個別検証が必要か否かを判定し、要個別検証事例を選定する。スクリーニングにて検証不要と判定した事例は、多機関検証 WG でも事例の概要を提示し、その妥当性を検証する。

（注＊）死亡小票：死亡届・死亡診断書（死体検案書）に基づき市町村で作成された人口動態調査票死亡票の写しで保健所が作成する。CDR での使用には目的外使用の申請を行い閲覧の許可を得る必要がある。

(4) 事例検証

多機関検証 WG は、2か月に1回開催し、各回2－3事例について約2時間の会議である。各事例について背景や課題をあげ、予防策や介入の観点から検証を行う。死因を究明することや責任や問題点を追求することが目的ではない。三重 CDR では、小児科、産科、救急

表 4 令和 2 年度三重県 CDR 検証結果

		件数	(%)	個別検証数	予防可能性あり
1	他為	2	5	1	1
2	自傷・自殺	7	19	7	7
3	外因・傷病	3	8	2	2
4	悪性疾患	5	14	0	0
5	急性疾患	1	3	0	0
6	慢性疾患	2	5	0	0
7	先天性	6	16	0	0
8	周産期	6	16	0	0
9	感染症	2	5	0	0
10	不詳 /SIDS	3	8	3	3
	総数	37	100	13	13

SIDS: Sudden Infant Death Syndrome

表 5 三重 CDR からの提言の内容（抜粋）

- 安全な睡眠環境づくり
- マルトリートメント（不適切な養育）に陥りやすい家庭への支援
- 川遊びの際の安全対策
- 子どもがつまずきや生きづらさを抱え込まず生活するための支援

科、法医学それぞれの教授が参加し、警察、医師会、精神科病院会、弁護士、教育機関から委員が参加している。小児の死亡原因は多岐にわたるため CDR では「1：他為（虐待 / ネグレクトなど）」「2：自傷・自殺」「3：外因・傷病」「4：悪性疾患」「5：急性疾患」「6：慢性疾患」「7：先天性」「8：周産期」「9：感染症」「10：不詳死 /SIDS」に分け検討している。令和 2 年度には、37 事例中 13 例（他為：1、自殺：7、外因・傷病：2、不詳 /SIDS：3）で個別検証を行い、予防の可能性がありと判定された事例は全体の 35% であり、先行研究と同様であった。特に自殺は 100%予防可能性ありと判定された（表 4）[9]。

(5) 提言

年間 5 回の多機関検証 WG で挙げられた予防策や介入法に対する意見を検証票として集約し、提言案をまとめる。政策提言委員会は医療、児童福祉、教育、司法、母子保健、公衆衛生分野からの委員で構成され提言案を作成する（表 5）。政策提言委員会は、中間と最終の 2 回開催し最終的に作成された提言を知事に提言する[15) 16)]。最後に、2 回目の推進会議でモデル事業実施について各関連機関に報告する。

Ⅴ. Child Death Review の課題と展望

(1) Child Death Review に関連する法制度の整備

CDR モデル事業実施にあたっては、厚生労働省子ども家庭局母子保健課作成による、「都道府県 Child Death Review モデル事業の手引き」に沿って進めている。上記のように、CDR での検証には詳細な事例の背景に関わる

情報が必要であるが、令和3年に改訂された手引き（第2版）では、医療機関や行政教育機関が持つ情報には要配慮個人情報を含む個人情報が、また、警察等が持つ情報には捜査情報なども含まれることから、現状では個人情報保護法、刑事訴訟法、死因究明等推進基本法などの関連法令との関係を整理して情報の取り扱い手順が提示されている[13]。法令上個人情報の取り扱いは「公的機関」と「民間機関」で異なり、行政機関、公立病院、公立園学校は「公的機関」であるが、日本赤十字などの準公的医療機関、国立大学法人などの大学病院、私立園学校は法令上「民間機関」である。「手引き第二版」では、民間機関から要配慮個人情報を取得する場合や警察からの情報提供には、原則として、遺族の同意を得る必要があるとされた。捜査中の事例の情報については、CDRモデル事業では扱わないこととなっている。情報提供に同意が必要な制度では、死亡事例によっては十分な検証が難しいと考えられるケースもある。CDRモデル事業関係者には、守秘義務があり、事業で知り得た情報は他者に漏らさないという原則が前提であるが、事業では、他の機関との連絡や提言内容の公表などの過程で想定外に遺族や関係当事者に結びつくことも考えられる。CDRの公正な運営のためには、包括的な法制度整備が望まれるが、CDR事業実施にあたっては、個々の実務者にも臨床医学研究実施時の個人情報保護規定よりも高い基準と慎重な態度が求められると考える。

(2) Child Death Reviewの全国展開

本邦の小児死亡は年間約4000人で、一般人口100万人あたり約30人の小児死亡である。予防可能性が中等度以上の「要詳細検討事例」は約30%程度とされるため人口100万人あたり10名の「要詳細検討事例」が見込まれる。実際、三重県モデル事業では年間約10–15事例の個別検証を隔月で5回の多機関検討WGで検証している。1回の会議で2–3例であるが、十分な検討には会議が2時間を超えることもある。三重県（人口約180万）と同様のCDRを全国で行うとすると、全国で60–70のCDRチームが必要となる。都市部と地方では医療や行政の体制も異なると思われ、適切な「要詳細検討事例」の選定基準作成なども含め我が国の実情に合うCDR制度の検討が必要と思われる。

CDRモデル事業において、情報収集、検証、提言案作成と報告にかける労力は多大である。これらの業務を担当する人材の育成も課題である。子どもの死亡予防効果から見た、費用対効果も課題とされ、他の国で先行して行われているCDRと同様のシステム構築を目指すことにも批判もある。しかしCDRのような事業を通じ、社会が子どもの命、安全な生活環境に意識を向けることは重要であると思われる。先行する外国諸国のCDR制度や現在のCDRモデル事業からの知見を集積し、日本における実効性の高いシステム構築に向けた議論が必要である。

Ⅵ. 終わりに ― learning from child deaths ―

これまで、私的なCDR勉強会に続いて3年間のCDRモデル事業や日本小児科学会の小児の死亡登録・検証委員会に参加し、小児科医として、個人的には大きな学びにつながったと思う。おそらく、検証委員会に参加した委員はじめ多くの職種の方々も子どもの死亡例を多機関多職種が一同に会し検討することによる未来の子どもに向けた学びは実感しているものと思う。今後、地域や国などより広い社会全体の学びにつながる本邦でのCDR制度にむけ議論を続けることが重要と考える。CDR制度構築には産婦人科医師の果たす役割も大きいと考える。本稿が貴会会員諸氏の新たな学びへの一助となれば幸いである。

利益相反について

利益相反はありません。

謝　辞

三重県CDRモデル事業に協力いただいた関連機関並びに共同で事務局を運営する三重県子ども福祉部子育て支援課の諸氏、また、本稿執筆の機会をいただいた三重大学医学系研究科産

科婦人科・池田智明教授に深く感謝を申し上げる。

参考文献

1) 大久保真紀「記者解説　子どもの命を守るため」朝日新聞　2022年9月5日
2) 厚生労働省「令和3年（2021）人口動態統計月報年計（概数）の概況」. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai21/index.html（2022年10月29日最終閲覧）
3) 厚生労働省「人口動態統計（確定数）の概況」https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html（2022年10月29日最終閲覧）
4) 日本スポーツ振興センター「学校管理下の災害［令和3年版］」. https://www.jpnsport.go.jp/anzen/kankobutuichiran/kankobutuichiran/tabid/1988/Default.aspx（2022年10月29日最終閲覧）
5) Mitani Y, Ohta K, Yodoya N et al. Public access defibrillation improved the outcome after out-of-hospital cardiac arrest in school-age children: a nationwide, population-based, Utstein registry study in Japan. Europace. 2013 Sep; 15 (9) : 1259-66.
6) 令和3年度 児童相談所での児童虐待相談対応件数（速報値）と子ども虐待による死亡事例等の検証結果等について（第18次報告）の概要. https://www.mhlw.go.jp/content/11900000/000987725.pdf（2022年10月30日最終閲覧）
7) いじめの認知（発生）学校数の推移. http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa01/shidou/1267646.htm（2022年10月30日最終閲覧）
8) Fraser J, Sidebotham P, Frederick J et al, Learning from child death review in the USA, England, Australia, and New Zealand. Lancet. 2014 Sep 6; 384 (9946) : 894-903.
9) 溝口史剛「小児死亡事例に関する登録・検証システムの確立に向けた実現可能性に関する研究」厚生労働科学研究費補助金（健やか次世代育成総合研究事業）. http://www.child-death-review.jp/images/201803_report.pdf（2022年10月30日最終閲覧）
10) WHO“Operational guide for facility-based audit and review of paediatric mortality”, 2018. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279755/9789241515184-eng.pdf（2022年10月30日最終閲覧）
11) 厚生労働省「チャイルド・デス・レビュー（Child Death Review）に関する資料」. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000123792_00001.html（2022年10月29日最終閲覧）
12) 厚生労働省「都道府県チャイルド・デス・レビュー（CDR: 予防のための子どもの死亡検証）体制整備モデル事業の手引き」第1版. https://www.mhlw.go.jp/content/000605740.pdf（2022年10月29日最終閲覧）
13) 厚生労働省「都道府県チャイルド・デス・レビュー（CDR: 予防のための子どもの死亡検証）体制整備モデル事業の手引き」第2版. https://www.mhlw.go.jp/content/000761009.pdf（2022年10月29日最終閲覧）
14) 三重県ＣＤＲ　子どもたちの命を守るためのお願い－三重県「予防のための子どもの死亡検証（CDR: チャイルド・デス・レビュー）」体制整備モデル事業について－. https://www.pref.mie.lg.jp/common/content/000981144.pdf（2022年10月30日最終閲覧）
15) 三重県ＣＤＲ　予防可能な子どもの死亡を減らすための取組に関する提言書　（R3.3）. https://www.pref.mie.lg.jp/common/content/000981195.pdf（2022年10月30日最終閲覧）
16) 三重県ＣＤＲ　予防可能な子どもの死亡を減らすための取組に関する提言書　（R4.3）. https://www.pref.mie.lg.jp/common/content/001007702.pdf（2022年10月30日最終閲覧）

特 集

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と周産期医療

Perinatal care for COVID-19

早 川 智
Satoshi HAYAKAWA

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野
Department of Pathology and Microbiology, Division of Microbiology,
Nihon University School of Medicine

【概要】 COVID-19 のパンデミックは，全ての診療領域に大きな影響を与えたが周産期医療を含む産婦人科も例外ではない。当初、当初、若年者は SARS-CoV-2 に感染しても、無症状あるいは軽症ですむといわれていたが、主な流行株がδ株さらにo株に置き換わるにつれて、若年者の感染者が増加し、重症化例も増えてきた。それに伴い、妊婦の感染者数も急増している。幸いなことに SARS-CoV-2 は風疹やジカ熱のような催奇性の報告は無く、子宮内感染も極めて稀であるが，妊娠高血圧症候群や胎児発育遅延などの合併症をきたしやすく、母体が軽症―中等症でも重篤な胎盤炎から死産に至る例がある。さらに母体治療のために児の成熟前であっても帝王切開で早産とせざるを得ない場合がある。一方では、妊婦に対するワクチンの有効性や安全性が確立したため、接種が推奨されている。しかし、少数ではあるがワクチンへの不安を理由に接種を希望しない人もいる。感染した妊婦に対して投与できる薬剤は限られており、ワクチンも含めて厳重かつ積極的な感染予防が重要である。

Key Words **:** *COVID-19，SARS-CoV2，母子感染，妊婦の管理，ワクチン*

1. はじめに

歴史には転換点がある。これを古代ギリシア語でカイロスという。2019 年暮れに始まった COVID-19 の流行は、後世、21 世紀前半におけるカイロスの一つとして記憶されるに違いない。2019 年 12 月下旬に、武漢に始まった原因不明の肺炎は罹患者の気道分泌物をショットガンシークエンス法で網羅的に解析するという新しい技術で、早くも翌年初めにはウイルスが同定された[1)]。ウイルスのシークエンスは、2002 年にパンデミックを起こした SARS コロナウイルスに高いホモロジーを有していたが、進化系統樹を書いてみると少なくとも数十年前に分かれており、SARS-CoV から直接に分化したものではない[2)]。SARS あるいはその後に流行した MERS が 1-2 年で終息したことから最初の時期、多くの研究者は COVID-19 おそらくは 2 年以内で終息すると考えていた。しかし、3 年を経た現在も変異を繰り返しつつ世界的に流行は拡大している。最大の理由は、SARS-CoV2 感染者の多くが無症候あるいはごく軽症であり、無症候のままあるいは症状が出る前からウイルスを排出していることである。

連絡先：
早川 智
日本大学医学部病態病理学系微生物学分野
〒 173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1
TEL：03-3972-8111 FAX：03-3972-9560
E-mail：hayakawa.satoshi@nihon-u.ac.jp

2. COVID-19 と産科臨床

COVID-19 感染者の 80% は無症候者から軽度の感冒様症状のみであるが、約 20% が中等症以上、5% は集中治療室への入院や人工呼吸

器、ECMO による管理を必要とする喘息や高血圧、虚血性心疾患既往、糖尿病、65 歳以上の高齢者において重症化のリスクが指摘されるが[3]、妊婦もハイリスクグループと考えられている。感染症にかかるリスクは一般集団と変わらないが、妊娠の後半期では横隔膜挙上や血液凝固系の亢進などにより重症化リスクが高まり[4) 5)]、妊娠高血圧症候群や胎盤炎による胎児機能不全や子宮内胎児死亡のリスクが高まる[6) – 8)]。一方、子宮内における垂直感染も報告はあるが、極めて稀である[9)]。しかし、特にワクチン未接種の妊婦では妊娠中のウイルス感染は、流産、胎児死亡、子宮内発育遅延、あるいは新生児に様々なタイプの後遺症などをもたらす可能性がある[10)]。COVID-19 に感染した妊婦に最もよく見られる症状は、発熱、咳、疲労、呼吸困難、下痢、そして倦怠感である[11)]。また、ウイルス性肺炎と続発性の妊娠高血圧性疾患による低酸素血症や胎児の状態悪化により緊急帝王切開に至る例がある[12) 13)]。我が国では、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会の要請により 2020 年 5 月という早い時期から妊婦における感染回避策の徹底と、必要に応じた配置転換や休業が可能となった。さらに、ワクチン接種が始まった 2021 年 7 月には、国に要請して接種対象に妊婦を含め、3 学会の主導で帰省分娩と立会分娩の自粛、積極的なワクチン接種を啓発してきた。

3. COVID-19 感染妊婦の治療

妊婦における COVID-19 感染者の管理は、通常の成人に準ずるが、使用できる薬剤は限定される。抗ウイルス薬ではベクルリー®（レムデシビル）抗炎症薬ではデキサメサゾンをはじめとするステロイド薬のみである。しばしばレムデシビルに併用されるオルミエント®（バリシチニブ）は催奇性があり禁忌である[14)]。モノクローナル抗体薬ロナプリーブ®（カシリビマブ／イムデビマブ）、ゼビュデイ®（ソトロリマブ）は、o株の出現前は極めて有効性が高かったが、現在では変異によって使用できる機会は少ない。ラゲブリオ®（モルヌピラビル）は内服で重症化を 50% 以上抑制することから注目されているが、これも妊婦、授乳婦では禁忌である[15)]。パキロビッド®（パクスロビド）も認可されているが、他の薬剤との相互作用が強く、また供給量も限られているため一般的ではない。妊婦では凝固傾向が強いので抗リン脂質抗体症候群や妊娠高血圧症候群感染者などのリスクある患者には積極的に抗凝固療法を行うが、無症候者や軽症者でリスクのない妊婦に広げる必要はないと考えられている。重症者におけるステロイドの使用はエビデンスが確立しているが、軽症者では日和見感染や消化性潰瘍の問題から推奨されない。但し、産婦人科領域で早産児の肺成熟を目的とする場合は産科的適応を優先する。

4. 妊婦健診と分娩の取り扱い

ワクチンが普及する前は、感染者や疑いのある患者さんにはエアロゾル感染、接触感染を防ぐため減圧室や全身の防御着など、極めて高度の感染防御処置が必須であったが、多くの医師、助産師が接種を受けている現在そこまで厳密な感染防御は要求されない。しかしながら、患者さんの中には未接種の方もあるため、院内感染を防ぐため引き続き感染者や発熱外来のゾーニング、換気、マスク着用をお願いしている。また、立会分娩や帰省分娩も引き続き制限されている施設が多いが今後の感染状況によっては緩和できる可能性がある。感染者に対しては当初、全例帝王切開を行っていたが、現在では産科的適応によって判断されるようになった。妊婦健診も必要に応じて受診していただくことになるが、インターネット回線を通じたテレビ電話往診やテレメーターを使った胎児心拍モニタリングなど、遠隔診療が積極的に取り入れられている。

5. 妊婦と胎児・新生児の予後

COVID-19 感染は母児ともに死亡率の増加をもたらす。米国において、米国における 17 病院 14104 名の出産（感染者 2352 例）調査では母児の重症化率は COVID-19 感染で 4 – 5

倍増加し、調査期間中、対象例の中の妊産婦死亡5例はすべて感染者だったという[16]。児においても、スコットランドで出産前28日間にCOVID-19に感染した620人の母親で14件の死産、新生児死亡。死亡例は全例未接種であり、周産期死亡率が未接種者では接種者の4倍になるのみならず本人の重症化リスクも著しく増大することが報告された[17]。SARS-CoV-2はしばしば血中に入ってウイルス血症となり、複数の臓器を傷害する。その結果、胎盤に軽度から重篤なものまで様々な炎症性変化を起こす。非特異的な所見としてはフィブリン沈着と炎症性浸潤がしばしばみられる。程度が軽ければ大きな影響はないが、病変の範囲によって灌流不全と胎児機能不全や発育障害の原因となる。米国において68例のCOVID-19感染後の死産例の胎盤病理を解析したところ、全例で胎盤周囲のフィブリン沈着、慢性組織球性間膜炎、栄養膜の壊死といった所見が見つかった。著者らはこの3つの所見を重度のびまん性胎盤実質破壊を来たすSARS-CoV-2胎盤炎と定義している。重要なことはこういった所見が母体の重症度とは相関しないこと、そして全例の母親がワクチン接種を受けていないことである[18]。同様の結果は各国の複数の施設から報告されているが[19]、我国では妊婦さんの接種率が高いことから個別の症例報告にとどまっている。

6. 母子垂直感染

COVID-19は世界中で数百万例が確認されているにもかかわらず、子宮内での母子垂直感染の基準を満たした症例は非常に少ない。最初の症例は妊娠35週の23歳の妊婦が発熱と激しい咳で入院し、PCRでウイルスと診断された。切迫胎児仮死で帝王切開術を受け、羊水検査ならびに新生児の鼻咽頭および直腸スワブが陽性であった[20]。COVID-19の新生児が陽性であった他の症例では出産時、出産後のいずれであるかは不明であった。COVID19に感染した母親から生まれた新生児で、生後2時間以内に血中にIgMが検出された例があり、これは子宮内感染を強く示唆する所見である。いずれにせよ母子感染した児の生命予後は良好であるという[21]。重症度に関係なくCOVID-19感染妊婦の胎盤にSARS-CoV2抗原やウイルスゲノムが局在することは筆者や他のグループによって報告されている[22]。さらに筆者らは不死化した培養絨毛細胞を用いて、trophoblastでは未知の機序でSARS-CoV2の複製が制限され、いわゆるabortive infectionがおきていることを明らかにした[23]。

7. 経母乳感染と授乳の可否

妊娠後半期に感染した妊婦では稀に乳汁中にSARS-CoV2が検出されることがある。

そのために流行が始まった当初、各国のガイドラインは感染者の授乳に否定的な見解が多かった。しかしながら、その後の研究によって、乳汁中にSARS-CoV2が検出された患者と母子感染を起こした患者が一致しないことから[24]、感染経路としては母乳自体よりも直接哺乳による呼気からの感染が疑われる。従って、現在では搾乳による間接授乳は認められる方向になっている[25]。但し、その場合でも乳汁からの感染リスクがゼロではない点を十分に説明し文書による同意を得ておく必要がある。

8. COVID-19と生殖医療

産婦人科診療においてコロナ流行下でも妊娠出産は待つことができず、また悪性腫瘍の患者さんも治療の遅れは生命予後に繋がるので待つ事は出来ない。その点、不妊症は直接本人の生命予後に関わらない。2020年3月17日、米国生殖医療学会（ASRM）は、妊娠を目的とした新たな治療サイクルの開始を停止することを勧告し、日本生殖医学会も同様の勧告を行った。しかしながら、数か月から年余にわたる生殖医療の遅れは貴重な妊娠機会を奪うことになる。現在では、不妊治療を受ける患者さんのなかで妊娠可能な残り時間の限られた方や卵巣予備能の低い方から優先順位をつけて治療が行われている。我々と密接に関係のある泌尿器科領域では、SARS-CoV-2が精巣に感染し、重篤な造精障害をきたす可能性が懸念されており、挙児

希望のある男女はともにワクチン接種が勧められる[26]。

9. ワクチン忌避とインフォデミック

今回のCOVID-19の流行で、各国とも医療の最大の妨げとなったのは誤った情報の拡散（インフォデミック）であった。ワクチンが実用化された直後から、SNSを中心にmRNAワクチンで不妊になる、というデマが拡散し、今でも信じている人がいる。これまでも、ワクチンと不妊の関連はしばしば騒がれることがあったが、既存のワクチンでも接種によって不妊となった例はない。ラットを用いた動物実験でCOVID-19 mRNAワクチン接種群と非接種群で妊娠率、胎仔数、胎仔の大きさに差はなかった[27]。ファイザー社の元社員（副社長というのは誤りで、直接ワクチンの開発には関わらない中堅社員）が、胎盤形成に必須のタンパクsynsytin-1とSARS-CoV-2のspike proteinのアミノ酸配列が類似しているため、抗体がsynsytin-1を認識し、胎盤形成を阻害する可能性があると主張したのである。双方のシークエンスはインターネットのデータベースで入手できるが、両者のアミノ酸配列に相同性はなく全くのデマである。これらの誤った情報に答えるために、日本産婦人科感染症学会では一般の人向けにQ&A「女性のみなさまへ　新型コロナウイルスワクチン（mRNAワクチン）Q&A」を作成し、ホームページ上で公開している[28][29]。日本産科婦人科学会と日本産婦人科感染症学会が共同で行った妊婦におけるワクチン接種のアンケート調査では、非妊婦に比べて有害事象の頻度が高いとか、重症化するといったことはなく、流早産や前期破水、不正出血といった産科的合併症の増加は見られなかった[30]。また、非妊婦においても月経不順や不正出血の頻度は1回目0.6%、2回目1.0%、3回目3.0%（累積）と著しい増加はなかった[31]。一般の方へのマスコミやSNSを通じたこうした情報の発信も極めて重要と考えられる。

10. 診療情報の入手と症例登録のお願い

COVID-19の感染状況や変異、ワクチン接種や薬物療法の適応を含む診療方針は日々変化する。この二次抄録原稿も講演をさせていただいた半年前とは内容がかなり変わっている。実際のところ、日々の変化をキャッチアップして日々の診療に応用するには成書の発行を待つ時間がないのが現状である。厚生労働省では、各科のエキスパートの集合知を目指して「診療の手引き」を発刊しており、これが実質的にわが国の診療ガイドラインとなっている[32]。研究班では殆ど毎月のように内容の改訂を行っているが、これによってCDCやRoyal Society of Medicineに勝るとも劣らない内容と自負している。筆者も有難いことに産婦人科を代表して参画し、日産婦や医会、産婦人科感染症学会の意見を反映して頂いている。読者の先生方でお気づきのことがあれば是非ご連絡をお願いしたい。併せて、日産婦周産期委員会事業として行っているCOVID-19症例登録にご協力いただければ幸いである。

参考文献

1) Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020 Jun; 20(6): 363-374..
2) Boni, M.F., Lemey, P., Jiang, X. et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. Nat Microbiol 5, 1408–1417(2020). 4
3) Rodríguez-Alfonso, B.; Solís, S.R.; Silva-Hernández, L.; Pascual, I.P.; Ibáñez, S.A.; Antón, C.S. 18F-FDG-PET/CT in SARS-CoV-2 infection and its sequelae. Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol. 2021, 40, 299.
4) Diriba, K.; Awulachew, E.; Getu, E. The effect of coronavirus infection(SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) duringpregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Med.es. 2020, 25, 39
5) Della Gatta, A.N.; Rizzo, R.; Pilu, G.; Simonaz-

zi, G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: A systematic review of reported cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020, 223, 36–41

6) Tossetta, G.; Fantone, S.; Delli Muti, N.; Balercia, G.; Ciavattini, A.; Giannubilo, S.R.; Marzioni, D. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A systematic review. J. Hypertens. 2022, 40, 1629–1638

7) Bloise, E.; Zhang, J.; Nakpu, J.; Hamada, H.; Dunk, C.E.; Li, S.; Imperio, G.E.; Nadeem, L.; Kibschull, M.; Lye, P.; et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2021, 224, 298.e1–298.e8.

8) Eich, M.L.; Menter, T.; Mokwa, N.F.; Grüttner, B.; Müller, A.M. Intrauterine fetal demise in extensive SARS-CoV-2-associated placental maternal vascular malperfusion in the setting of SARS-CoV-2 placentitis (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Pathologe 2022, 43, 135–139.

9) Barcelos, I.D.E.S.; Penna, I.A.D.A.; Soligo, A.D.G.; Costa, Z.B.; Martins, W.P. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2021, 43, 207–215.

10) Schwartz, D.A.; Hyg, M. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch. Pathol. Lab. Med. 2020, 144, 799–805.

11) Schwartz, D.A.; Hyg, M. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch. Pathol. Lab. Med. 2020, 144, 799–805.

12) Barcelos, I.D.E.S.; Penna, I.A.D.A.; Soligo, A.D.G.; Costa, Z.B.; Martins, W.P. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2021, 43, 207–215. A

13) Aghaamoo, S.; Ghods, K.; Rahmanian, M. Pregnant women with COVID-19: The placental involvement and consequences. J. Mol. Histol. 2021, 52, 427–435.

14) 日本医学会連合COVID-19 expert opinion 第3版 2021年8月

15) CDC: The Safety of Molnupiravir (EIDD-2801) and Its Effect on Viral Shedding of SARS-CoV-2 (END-COVID) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405739 2021年10月11日閲覧

16) Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, Manuck TA, Longo M, Sowles A, Clark K, Simhan HN, Rouse DJ, Mendez-Figueroa H, Gyamfi-Bannerman C, Bailit JL, Costantine MM, Sehdev HM, Tita ATN, Macones GA; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal Morbidity and Mortality From Obstetric Complications. JAMA. 2022 Feb 22; 327 (8) : 748-759.

17) Wadman M. Studies reveal dangers of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. Science. 2022 Jan 21; 375 (6578) : 253.

18) Schwartz DA, Mulkey SB, Roberts DJ. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical-pathologic correlations. Am J Obstet Gynecol. 2022 Oct 12: S0002-9378 (22) 00800-6..

19) Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, Camacho J, Collardeau-Frachon S, Colson A, Dehaene I, Ferreres JC, Fitzgerald B, Garrido-Pontnou M, Gergis H, Hargitai B, Helguera-Repetto AC, Holmström S, Irles CL, Leijonhfvud Å, Libbrecht S, Marton T, McEntagart N, Molina JT, Morotti R, Nadal A, Navarro A, Nelander M, Oviedo A, Otani ARO, Papadogiannakis N, Petersen AC, Roberts DJ, Saad AG, Sand A, Schoenmakers S, Sehn JK, Simpson PR, Thomas K, Valdespino-Vázquez MY, van

der Meeren LE, Van Dorpe J, Verdijk RM, Watkins JC, Zaigham M. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. Arch Pathol Lab Med. 2022 Jun 1; 146 (6) : 660-676.

20) Crovetto, F.; Crispi, F.; Llurba, E.; Pascal, R.; Larroya, M.; Trilla, C.; Camacho, M.; Medina, C.; Dobaño, C.; Gomez-Roig, M.D.; et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study. Clin. Infect. Dis. 2021, 73, 1768–1775.

21) Yoon, S.H.; Kang, J.M.; Ahn, J.G. Clinical outcomes of 201 neonates born to mothers with COVID-19: A systematic review. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020, 24, 7804–7815.

22) Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. Placenta. 2020 Sep 15; 99: 45-49.

23) Takada K, Shimodai-Yamada S, Suzuki M, Trinh QD, Takano C, Kawakami K, Asai-Sato M, Komatsu A, Okahashi A, Nagano N, Misawa T, Yamaguchi K, Suzuki T, Kawana K, Morioka I, Yamada H, Hayakawa S, Hao H, Komine-Aizawa S. Restriction of SARS-CoV-2 replication in the human placenta. Placenta. 2022 Sep; 127: 73-76.

24) Natarelli TRP, Brassarola HGM, Fonseca LMM. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic: what do we know so far? Einstein (Sao Paulo) . 2022 Jul 8; 20: eRW6609.

25) Liu, X., Chen, H., An, M. et al. Recommendations for breastfeeding during Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. Int Breastfeed J 17, 28 (2022) . https://doi.org/10.1186/s13006-022-00465-w

26) Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? Andrology (IF: 3.84; Q1) . 2021 Jan; 9 (1) : 48-52.

27) Bowman CJ, Bouressam M, Campion SN et al.Lack of effects on female fertility and prenatal and postnatal offspring development in rats with BNT162b2, a mRNA-based COVID-19 vaccine. Reprod Toxicol. 2021 Aug; 103: 28-35.

28) 女性のみなさまへ 新型コロナウイルスワクチン (mRNAワクチン) Q & A http://jsidog.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20210721190701-57649255BD0A756A3E48F8FEB-3D9AC5B55FDB9F89BB2D2EFC9C5AA308C-98CC3D.pdf 2022年11月17日閲覧

29) 厚生労働省：私は妊娠中・授乳中・妊娠を計画中ですが、ワクチンを接種することができますか。https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0027.html 2022年11月17日閲覧

30) Komine-Aizawa S, Haruyama Y, Deguchi M, Hayakawa S, Kawana K, Kobashi G, Miyagi E, Yamada H, Sugiyama T. The vaccination status and adverse effects of COVID-19 vaccine among pregnant women in Japan in 2021. J Obstet Gynaecol Res. 2022 Jul; 48 (7) : 1561-1569.

31) Namiki T, Komine-Aizawa S, Takada K, Takano C, Trinh QD, Hayakawa S. The association of three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine with abnormal bleeding and an irregular menstrual cycle among premenopausal females: A single institute observation study. J Obstet Gynaecol Res. 2022 Nov; 48 (11) : 2903-2910.

32) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00111.html

生殖周産期に関わる生命倫理 ― NIPT および PGT の現状と今後

Bioethics in reproductive medicine and perinatology related with NIPT and PGT- present and future

永 松 健
Takeshi NAGAMATSU

国際医療福祉大学成田病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Narita Hospital, International University of Healthcare and Welfare

【概要】 近年の目覚ましいゲノム解析技術の進歩は医療に大きな影響を与えている。生殖周産期の分野においても、従来は人知の及ばない領域であった妊娠初期の胎児、さらには妊娠成立前の胚のゲノム情報を得ることを可能となった。しかし、こうした技術的進歩は生命倫理的視点から社会の中に新たな葛藤を生じている。無侵襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）および着床前遺伝学的検査（PGT）の臨床導入では、それらの検査を希望する方々が多く存在する一方で、検査が普及するが先天的疾患を持つ患者に対する社会の理解の後退につながるのではないかという強い懸念が示されてきた。
本論文は、第 142 回東海産科婦人科学会共通講習 2（医療倫理）の講演の要旨として NIPT および PGT に関わる生命倫理、社会の中でのコンセンサスや今後の実施体制に関する展望について概説する。

Key Words **:** *preimplantation genetic testing, noninvasive prenatal testing, bioethics*

NIPT の国内の実施体制

出生前遺伝学的検査に対して社会の関心が高まっているが、検査技術の進歩以外の要因として晩婚化・晩産化を伴う妊婦の高年齢化、インターネットの普及により情報へのアクセスが容易になったことなど社会的背景が大きく影響している。日本において 2020 年には、35 歳以上の妊婦からの出生数が約 21 万人、全出生に占める割合が 25% に達した。こうした母体年齢の上昇により、3 つのトリソミー疾患を中心とした染色体異数性の発生リスクに対して懸念を持つ、妊婦およびその家族が多くなっている。そうした中で、母体の採血だけで胎児への侵襲性がなく、かつ高い検査精度で染色体異数性リスク評価が可能な non-invasive prenatal testing（NIPT）は社会的に大きな関心を集めてきた。

出生前遺伝学的検査の検査法として、1990 年ごろから国内で普及した血清マーカー検査は、陽性的中率が低く、母体が非常に高年齢の場合には偽陽性の判定となる頻度が高いという問題があった。また、国際的に普及している nuchal translucency や nasal bone などの所見に基づく第 1 三半期における genetic sonography のアプローチは測定精度が超音波検者の技能に大きく依存しており、染色体異数性以外の先天疾患のリスクとも関連するため所見の解釈の説明が容易ではないという問題がある。そうした中で、次世代型シークエンサーの登場を契機として 2008 年頃に

連絡先：
永松 健
国際医療福祉大学成田病院 産婦人科
〒 286-8520 千葉県成田市畑ヶ田 852
TEL：0486-35-5600
E-mail：tnag-tky@umin.ac.jp

massively parallel genomic sequence（MPS）法や digital PCR 法による染色体数的異常の検出法が開発されて、2010 年には NIPT としての大規模データが公表され[1]、海外で商業的な実施が急速に普及した。国内では、2013 年 4 月に日本産科婦人科学会が「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」を示して、遺伝カウンセリングや検査前後の妊娠のフォローアップ体制について人的要件、施設基準を満たした認証施設において、臨床研究として NIPT が実施された。しかし、妊婦のニーズに対して受け皿となる認定施設が少ないことや指針が示す妊婦の年齢に関する実施対象条件などが要因となり、認定外の施設における実施が急増する状況が生じた。そうした状況の中で、遺伝カウンセリングの質を保ちつつ妊婦のニーズに対応できる新たな実施体制の重要性が指摘されてきた。2020 年 10 月から厚生労働省が主導する形で、NIPT 等の出生前検査に関する専門委員会における議論が行われ、日本医学会の下に出生前検査認証制度等運営機構（URL; https://jams-prenatal.jp/）が設立されて 2022 年 2 月に「NIPT 等の出生前検査に関する情報提供及び施設（医療機関・検査分析機関）認証の指針」が発表された。その後、指針に基づいた基幹施設・連携施設の認証が行われて、新たな体制の下で NIPT の実施が行われている。

NIPT の実施体制の変化

出生前遺伝学的検査に対する社会の受け止め方は大きく変化してきている。1990 年代に血清マーカー検査の不十分な情報提供に基づく実施により問題が生じたことを受けて 1999 年 7 月に厚生省児童家庭局長通知の中で、「現在、我が国においては、専門的なカウンセリングの体制が十分でないことを踏まえると、医師が妊婦に対して、本検査の情報を積極的に知らせる必要はない。また、医師は本検査を勧めるべきではなく、企業等が本検査を勧める文書などを作成・配布することは望ましくない。」ということが示された。これは当時の遺伝学的検査に関する医療者のリテラシー不足への次善策として医療現場での混乱を防ぐためにやむを得ない対応であったと推察される。しかし、妊婦の自律的な意志決定を重視するという遺伝カウンセリングの本質的な概念とは大きな相違があった。現在の出生前検査認証制度等運営機構が提示する指針[2] の中では、NIPT 実施に関する基本理念として「妊婦等が、出生前検査がどのようなものであるかについて正しく理解した上で、これを受検するかどうか、受検するとした場合にどの検査を選択するのが適当かについて熟慮の上、判断ができるよう妊娠・出産・育児に関する包括的な支援の一環として、妊婦等に対し、出生前検査に関する情報提供を行うべきである。」ということが示されている。これは、1999 年の局長通知から約 20 年の時間の中で出生前遺伝学的検査に対する社会の受け止め方の変化、医療現場の遺伝学的検査に関する知識やカウンセリング技術の向上を反映した変化である。一方で、受けるの当然であるかのようなマススクリーニングとして NIPT を実施することは避けるべきであり、そうした状況は希望のない妊婦への検査の押し付けやノーマライゼーションを目指す社会の流れと逆行した風潮に繋がるという指摘がある。

日本産科婦人科学会の旧指針と、出生前検査認証制度等運営機構が新たに提示している指針の NIPT 施設認証体制の違いについて図 1 にまとめた。旧指針では検査前後の遺伝カウンセリングから検査後の分娩までの対応までを一貫して実施できる施設のみを認証してきたのに対して、新指針では、そうした旧指針と同等の施設要件を満たした基幹施設に加えて、人的・施設の要件を緩和した連携施設においても NIPT を実施できる形として、連携施設で検査陽性となった場合に基幹施設がサポートすることで連携施設の機能を補完する体制に移行した。これにより、NIPT が特別な高次施設においてのみ提供される検査ではなく、一般産婦人科施設でも実施できるという検査へのアクセスの充実を目指している。また、新指針では NIPT を受ける対象となりうる妊婦について、「対象疾患の発生頻度によら

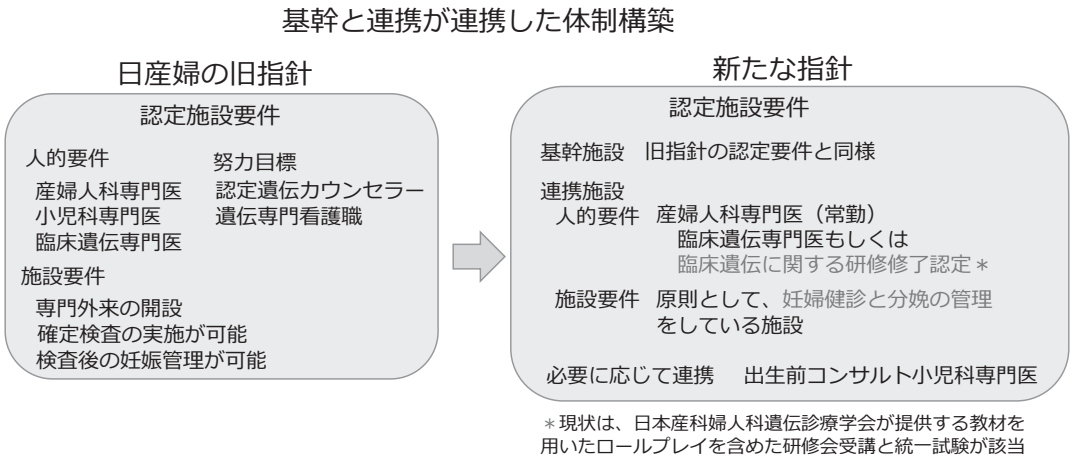


図 1 NIPT 施設認証指針が求める検査実施体制と施設要件の変化
出生前検査認証制度運営機構が策定した指針における NIPT 実施体制と施設認定要件について、日本産科婦人科学会の旧指針との違いを比較して示した。

ず、適切な遺伝カウンセリングを実施しても胎児の染色体数的異常に対する不安が解消されない妊婦については、十分な情報提供や支援を行った上で受検に関する本人の意思決定が尊重されるべきである。」と記載しており、旧指針において高年齢の妊婦など何らかの染色体異数性のハイリスク状態の集団に限定していた状態から、検査実施において妊婦の自己決定権を尊重する形となっている。現行の指針では、検査精度についてのエビデンスが確立した3つのトリソミー疾患だけを検査対象としている。しかし、海外では NIPT の検査対象を拡大した商業的検査が行われている国があり、国内においても非認可施設で検査対象疾患を拡大している状況がある。しかし、医療者として妊婦の不安を不必要にあおる態度を慎むべきであり、利益を優先した実施は不適切である。検査精度が十分に保証されていない状況で発生頻度が極めて低い染色体構造異常の疾患を際限なく増やすことは、本来血清マーカー検査よりも陽性的中率が高いことで侵襲的検査のリスクを回避できる NIPT のメリットを損なうことになり、偽陽性の結果により不必要な心理的葛藤に苦しむ妊婦を増やすことにもなる。

PGT-M の対象疾患の議論と新見解

かつて、着床前診断や着床前スクリーニングの名称が用いられてきた着床前遺伝学的検査（preimplantation genetic testing：PGT）は現在、国内外において3種類に区分されて概念が整理されており（図2）、それぞれの PGT の目的や内包する生命倫理的な課題は異なる。PGT-M（かつての着床前診断）は、重篤な遺伝性疾患の発症リスクを有する家系の夫婦が当該疾患を発症する児の出生を回避することが目的となる。PGT-M については、疾患重篤性のとらえ方、実施対象疾患をどのように判断すべきかについて難しい決断を迫られる。日本産科婦人科学会の「着床前診断に関する見解」に基づいて 2004 年にデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して 2004 年に1例目の着床前診断（PGT-M）が実施された。以降、実施の可否を1例毎に個別に審査が行われている。その審査において承認となる疾患重篤性の判断基準は、「成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり死亡する疾患」とされ「日常生活を強く損なう症状」の部分の解釈として、死亡にいたらないまでも人工呼吸器を必要とするなど生命維持が極めて困難な状態ということを目安として極めて慎重な適応判断が行わ

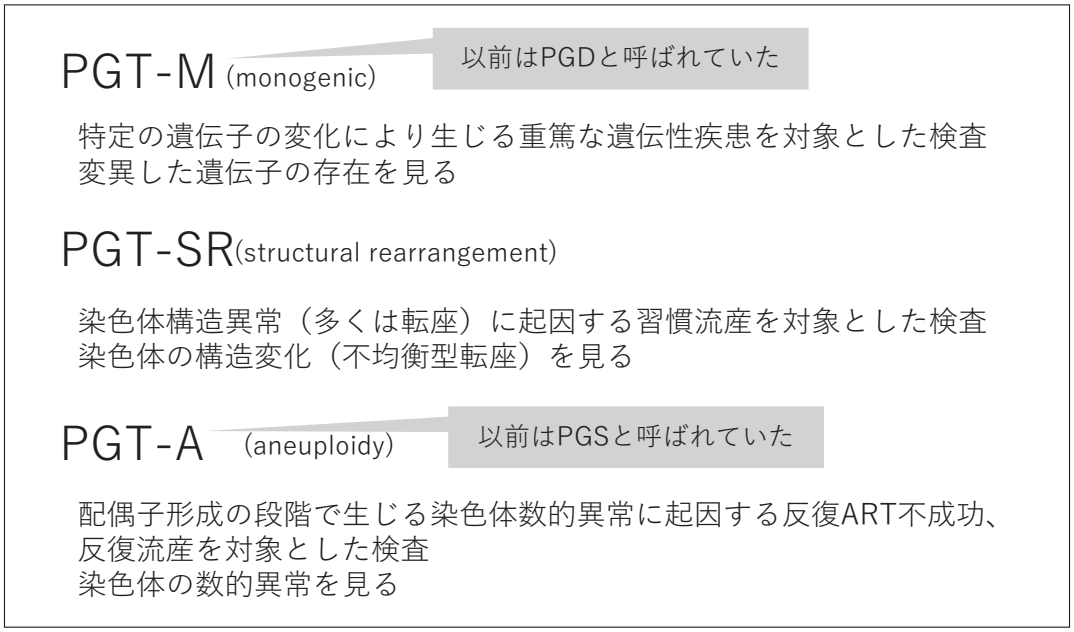


図 2 3 種類の preimplantation genetic testing（PGT）
3 つの種類に区分された PGT のそれぞれについての説明を記載した。

れてきた。しかし、2018 年に網膜芽細胞腫家系の方に対する PGT-M の実施を強く希望するピアサポートの会の声が届いたことを契機に従来の審査における重篤性の基準が本検査を希望する夫婦の気持ちや社会における認識の現状と乖離しているのではないかという懸念が大きくなった。そこで、「重篤な遺伝性疾患に対する PGT-M」について、社会の変化、診断法・治療法の発展変化、海外での状況などを踏まえて、その適応・重篤性の考え方、その判断の流れについて、一般を含めた方々より広く意見を伺い、再検討するための判断材料を収集することを目的として、日本産科婦人科学会は 2020-2021 年に 3 回の PGT-M に関する倫理審議会を開催した。そこでは、医療者のみならず患者団体、社会人文学系の専門家を含めて様々な立場の方の意見が提示されて、それに基づいて PGT-M に対する新たな重篤性の基準と承認審査体制の構築が進められた。2022 年 1 月に新たな重篤な遺伝性疾患に対する着床前遺伝学的検査の見解が公表され、新見解の下での施設認証と症例審査が開始されている。新たな重篤性の定義として、「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり , 現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」となっているが、これは人工呼吸器が必要な程度という以前の画一的な判断ではなく、治療法に関わる判断も示しつつ重篤性について多面的に考えてゆくという姿勢を示しており、そして冒頭に「原則」の言葉が付くことで、発症時期が成人期以降である疾患も審査対象として議論の俎上に上げるが想定されている。そして、審査体制では PGT-M 審査小委員会の構成員の多様性を確保して、審査の前に対象疾患の専門領域学会からの意見書をもらい議論に反映させる形となった。PGT-M 審査小委員会での意見が不一致の場合には、PGT-M 臨床倫理個別審査会を開いて倫理・法律・人文社会学関連学会の専門家や、対象疾患の関連団体として福祉団体・患者会の意見を反映させて議論を進めて承認の可否の最終決定を行うという体制となった（図 3）。また、審査においては疾患名だけを根

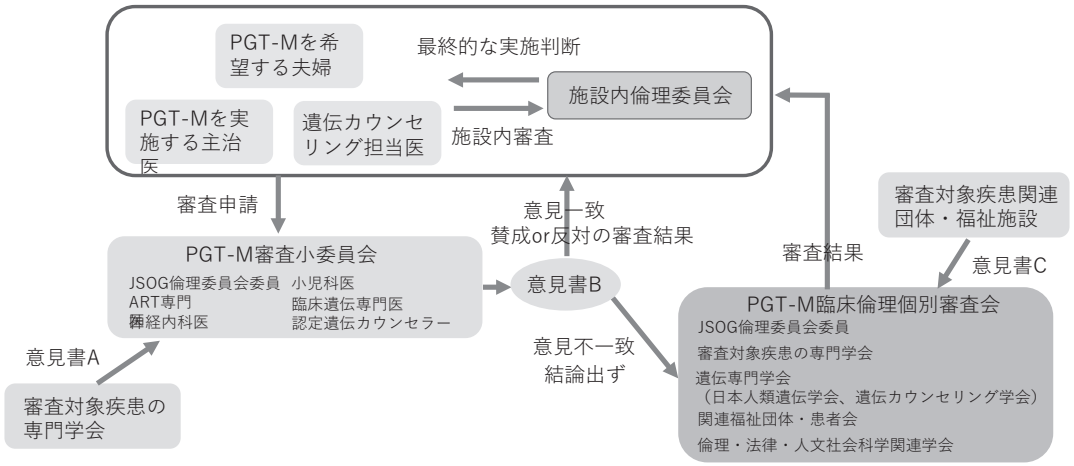


図 3 PGT-M 承認審査の新体制

重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査の見解・細則に記載されている PGT-M の症例審査の全体像を示す。PGT-M 審査小委員会では、医学的見地を中心とした判断が行われ、小委員会での意見が不一致となった場合には、PGT-M 臨床倫理個別審査会が開催されて、夫婦の個別的な生活・社会的背景に重きをおいた判断が行われる。

拠に適否を判断するのではなく、審査対象例の家族の社会的背景、個別的な事情を踏まえた上で議論を行うということを重視している。社会の中での PGT-M に対する受け止め方や、疾患を有する患者に対する社会の支援、医療技術の向上による治療法開発など種々の要因の影響により、PGT-M の対象疾患の考え方は変化してゆくものであり継続的な議論が必要である。

新見解の下での PGT-A/-SR の実施

全ゲノム増幅と次世代型シークエンサーあるいはアレイ CGH の組み合わせた全染色体の網羅的な数的・構造的分析が可能となったことを契機に、その検査技術を応用して正倍数性胚を選択して移植することで、ART 診療の治療成績の向上を目指すという新たな様式の PGT（PGT-A）が海外で普及した。また、同技術を用いることで不均衡型転座の胚の選別も可能となり、従来 FISH 法などで行われてきた PGT-SR についても技術的な面での実施の障壁が大きく低下した。

従来の着床前診断に関する見解の中では、重篤な遺伝性疾患および染色体転座による習慣流産のみを対象として、PGT-SR について症例個別的に承認の可否の審査が行われてきた。一方で、PGT-A は旧着床前診断に関する見解では認められていなかったが、本技術により ART 診療の妊娠成功性が向上するのではないかという期待が非常に高い状況にあった。旧見解では、「検査する遺伝学的情報は、当該疾患の発症に関わる遺伝子・染色体に限られる。遺伝情報の網羅的なスクリーニングを目的としない。」とされており、PGT-A では胚の染色体全体をみることになるという網羅性やすべての胚に対してスクリーニングとして実施されやすいということに対する懸念が呈されていた。しかし、PGT-A では染色体全体を見ているが染色体数的・構造的な異常の確認でありゲノム配列を網羅的に見ているわけではない、PGT-A の結果に基づいた胚選択は、従来胚の形態により胚を選別していたことに代わる新たな妊娠成功率向上のためのアプローチに過ぎないという意見もあった。そうした背景の下、国内の PGT-A 導入を見据えて日本産科婦人科学会が主導する臨床研究として、2017 年 1 月～ 2018 年 6 月にパイロットスタディが実施され、その

後施設数および実施サンプル数の規模を拡大して、2020年1月～2022年8月には反復ART不成功、反復・習慣流産、染色体構造異常例を対象としたPGT-A/-SRの特別臨床研究が実施された。それらの研究における実施状況を踏まえて2022年1月からは、PGT-AとPGT-SRに共通した「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査の見解」と両者に個別的なそれぞれの細則が制定された[3]。3種類のPGTの見解区分では、PGT-A/-SRは大きく共通の枠組みとして、PGT-Mと分ける形とした。その理由については、PGT-Mの目的が重篤な疾患を有する児の出生の回避であるのに対して、PGT-A/-SRはART医療における胚移植の成功性向上や不育症夫婦の流産の回避が目的であり、胎児側の視点に立った生命倫理的重みが両者の間で大きく異なっているということがある。また、胚の選択のための検査法としてPGT-A/-SRは共通であるのに対して、PGT-Mは疾患ごとに個別の検査アプローチの構築が必要である。ただし、PGT-Aと比較した場合のPGT-SRの特殊性として、希望する夫婦の臨床背景の多様性への配慮が必要であるということがある。検査を希望する要因が、流産の繰り返しということ以外に、不均衡型転座を有する出生児が契機となる場合や妊娠歴がない夫婦で家系内の発端者から転座保因が判明している場合なども存在している。さらに、転座の内容による流産率の違い、不均衡型転座を有する児の出生の可能性について正しい情報提供には専門的な知識が必要という事情もある。そのため、PGT-SRでは、専門的、個別的な遺伝カウンセリングが必要となるため、それに対応してPGT-AとPGT-SRを区分して細則が設定されている。

PGT-Aにおいて、検査結果の開示については留意すべき課題がある。一つは性染色体情報の取り扱いについて、安易な性染色体の解析結果の夫婦への開示は男女の産み分けという本来の目的とは異なる状況を生じることが懸念される。また、出生の可能性があるトリソミー胚や性染色体異数性胚に関する結果の伝え方やその胚の取り扱いについては適切な遺伝カウンセリングの下で行うことが求められている。

PGT-A/-SRで正常染色体の胚を得ることができて移植した場合には移植成功・流産回避に寄与する。一方で、繰り返しの採卵を実施しても検査の結果として移植可能胚を得ることができない状況となる夫婦も生じる。そうしたことから一定の期間の間での生児獲得率というアウトカムで見た場合には、いまだPGT-A/-SRのメリットは十分には証明されていないということは十分念頭に置く必要がある。特に、自然妊娠が可能な不育症の夫婦に対してPGT-A/-SRに過剰な期待を抱かせることは、不必要なARTによる経済的損失を与える結果となることにもなりかねないため、慎重な態度での選択肢の提示が重要である。

まとめ

生命倫理に関わる新たな医療技術の導入の過程では、異なる意見の集団の相互理解を深めるために、社会に対してオープンな議論を継続することが重要である。現在、NIPTおよびPGTのそれぞれが、新たな実施体制で開始される節目の時期を迎えており、着床前・出生前遺伝学的検査に関わる医療者は、常に遺伝カウンセリング技術の向上に努めて、検査を検討する夫婦を自律的でよりよい選択に導くことが求められている。

参考文献

1) Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. Bmj. 2011; 342: c7401.
2) 出生前検査認証制度等運営委員会 日. NIPT施設等の出生前検査に関する情報提供(医療機関・検査分析機関)及び認証の指針. https://jamsmedorjp/news/061_2_2pdf. 2022.
3) 日本産科婦人科学会. 倫理に関する見解一覧. https://wwwjsogorjp/modules/statement/indexphp?content_id=3. 2022.

特別寄稿

愛知県における新型コロナウイルス感染症と周産期医療の実態調査

加藤紀子[1,2] Noriko KATO
澤田富夫[3] Tomio SAWADA

愛知県新型コロナウイルス感染症調整本部 妊産婦専門家[1],
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 総合周産期母子医療センター[2],
愛知県産婦人科医会 会長[3]

【概要】 新型コロナウイルス感染症がパンデミック感染症となり、世界中で流行している中、愛知県においては、愛知県感染症対策課や産婦人科医会が中心となり、『新型コロナウイルス感染妊婦の入院調整等に係るフローチャート』や、『愛知県新型コロナウイルス感染症周産期診療ネットワーク』を作成し、受け入れ体制を構築した。また2020年12月から愛知県における妊娠中の新型コロナウイルス感染および濃厚接触者の登録事業も開始した。2021年12月までに愛知県産婦人科医会に登録されたCOVID-19妊婦は335例、濃厚接触者妊婦117例で、計452例であった。今回はこの登録事業により得られた第1波から第5波までの期間に愛知県で発生したCOVID-19妊婦について報告する。今回の実態調査が、今後の愛知県でのCOVID-19妊婦に対する安全で迅速な診療につながるデータになることを期待したい。

Key Words **:** *coronavirus disease 2019 (COVID-19), perinatal care*

はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2020年にパンデミック感染症となり、世界中で猛威を振るい、日本で最初の感染者が報告されて3年が経過しているが、未だにその収束のめどは立っていない。妊娠女性は非妊娠女性と比較し、特にCOVID-19を罹患しやすいということはないが、感染すると重症化しやすいことが明らかになってきている。また周産期医療は、陽性者の隔離期間中や濃厚接触者の観察期間中であっても、母児の状態が変化すれば、緊急の対応が求められる。そのため各医療施設が連携して妊産婦の管理・治療を行う必要がある。

当院は、第一種感染症指定医療機関であり総合周産期母子医療センターの指定も受けているため、2020年3月より自施設内での新型コロナウイルス感染妊婦の診療体制の整備を行い、診療に従事してきた。また筆者は愛知県新型コロナウイルス感染症調整本部の妊産婦専門家として、愛知県周産期医療協議会、愛知県感染対策室、愛知県産婦人科医会と協同し、治療を要する妊婦の病床確保をスムーズに行うために、診療体制を検討した。一次医療機関では管理が困難であり、『新型コロナウイルス感染妊婦の入院調整等に係るフローチャート』の作成と、愛知県における『新型コロナウイルス感染症周産期診療ネットワーク』を第3波までに構築した。愛知県を3つの医療圏に分け、それぞれに感染症指定医療機関である中核病院を指定する。感染が拡大すれば中核病院が満床になることが予想されるため、軽症症例や急性期を

連絡先：
加藤 紀子
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院
総合周産期母子医療センター
〒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：noripi@nagoya2.jrc.or.jp

脱した症例は、中核病院を補完する協力病院に転院させるシステムを構築した。当院は名古屋市を含む愛知県西部地区の中核病院を担当している。

このシステムのもと、2020年12月から愛知県における妊娠中の新型コロナウイルス感染および濃厚接触者の登録事業も開始した。該当する妊婦が発生した際に、保健所への発生届と同時に、愛知県産婦人科医会にも、所定の用紙で報告してもらう。またその妊婦が分娩になったら、分娩取り扱い施設から分娩転帰についても報告を依頼した。途中から、それ以前の実態把握も必要と考え、第1波からの全症例登録に切り替えた。このため、2020年12月以前のデータにはやや不正確な面もあると思われるが、現在も発生時の登録は継続中である。

今回はこの登録事業により得られた第1波から第5波までにあたる期間の愛知県で発生したCOVID-19妊婦について報告する。

方　法

2020年1月1日から2021年12月31日までに愛知県で発生したCOVID-19妊婦や濃厚接触者妊婦を対象とした。厚生労働省『新型コロナウイルス感染症　診療の手引き』より、COVID-19妊婦とは、病原体検査（核酸検出検査、抗原検査）でSARS-CoV-2が検出された妊婦とする。また濃厚接触者妊婦とは濃厚接触者の定義に基づき保健所が判定した妊婦とする。愛知県内でCOVID-19妊婦や濃厚接触者妊婦が発生した際に、愛知県内の産婦人科医療機関から愛知県産婦人科医会へ発生状況の登録と対象妊婦の分娩転帰の報告を依頼した。

発生時には妊婦の年齢、発生時（感染確認日、濃厚接触認定日）の妊娠週数、分娩歴、感染症状、妊娠経過での問題点、その時点での妊婦の状況（自宅療養または入院管理）、管理施設と急変時の受け入れ医療機関について報告を依頼した。また対象妊婦の分娩後には、妊娠転帰（生産または死産、流産）、分娩週数、分娩時期（隔離期間中や観察期間中の分娩または期間終了後の分娩）、分娩方法、出生児への検査の有無について報告を依頼した。FAXまたはWeb入力で愛知県産婦人科医会に報告され、登録は匿名化して厳重に管理した。結果の公表に関しては個人が特定できないように十分な配慮をした。また当院の治験臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

結　果

厚生労働省のオープンデータから愛知県の新型コロナウイルス感染者数を図1に示す。2020年1月1日から2021年12月31日までの感染者数は106,882人であった。同期間に愛知県産婦人科医会に「新型コロナウイルス感染妊婦または濃厚接触者妊婦の発生状況」が報告されたのは、一次施設から236件、高次施設から258件あり、重複を除くと計453例であった。そのうち1例は異所性妊娠の破裂であったため除外した。COVID-19妊婦は335例、濃厚接触者妊婦117例で、計452例であった。第1波の2020年3月に愛知県で初めての濃厚接触者妊婦が発生、第2波の2020年7月には初めてのCOVID-19妊婦の発生報告があった。愛知県における新型コロナウイルス感染者数は新たな感染の波が襲来する度に増加し、それに伴ってCOVID-19妊婦や濃厚接触者妊婦も増加した（図2）。

表1に登録されたCOVID-19妊婦335例の母体背景を示す。診断時の妊娠週数は第3三半期（28週以降）が141人と最も多く、このうち分娩間近の妊娠37週以降に感染したのは40人だった。また分娩直後に感染が確認されたものが3人含まれている。妊娠初期から分娩時、産後まで幅広く感染者を認めた。COVID-19妊婦は20歳代後半～30歳代前半が多かった。初産婦137人、経産婦165人で、第4波以降では経産婦の感染者や濃厚接触者が増加した。愛知県における『新型コロナウイルス感染症周産期診療ネットワーク』による3つの医療圏ごとの症例数を示した。愛知県内で人口と分娩が最も多い名古屋市を含む愛知県西部地区での発生が218人と最も多かった。

COVID-19妊婦335例の症状を図3に示し

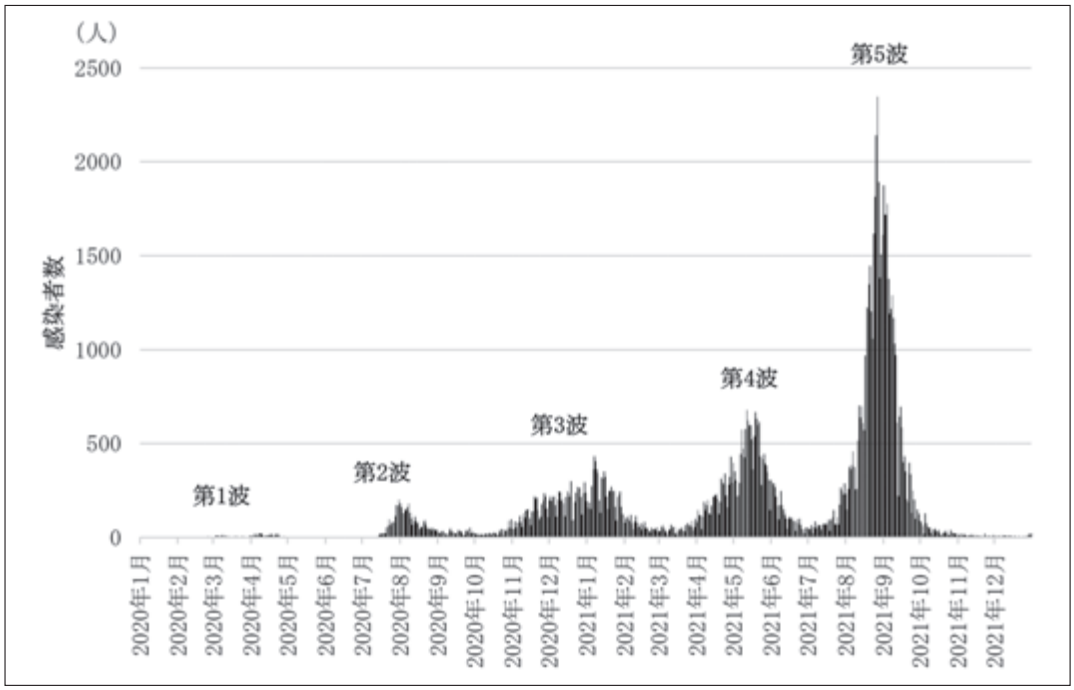


図1 愛知県の新型コロナウイルス感染者数

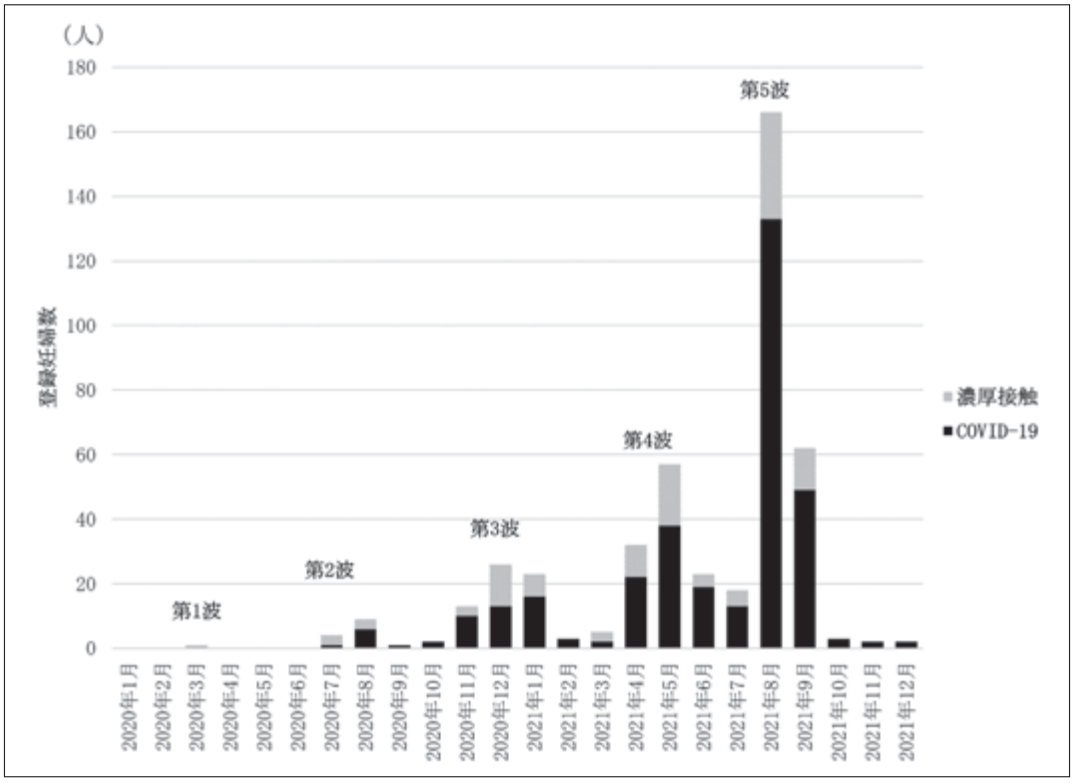


図2 愛知県の COVID-19 妊婦と濃厚接触者妊婦

表 1 COVID-19 妊婦（335 人）の母体背景

年齢	人数
17 ～ 19 歳	9
20 ～ 24 歳	41
25 ～ 29 歳	91
30 ～ 34 歳	122
35 ～ 39 歳	55
40 ～ 44 歳	14
不明	3

妊娠週数	人数
第 1 三半期（14 週未満）	54
第 2 三半期（14 ～ 27 週）	134
第 3 三半期（28 週以降）	141
不明	6

分娩歴	人数
P0	137
P1	106
P2	42
P3	13
P4	3
P5	1
不明	33

居住地	人数
名古屋・尾張北部・尾張西部・尾張中部・海部・知多半島	218
尾張東部・西三河	57
東三河	54
他県からの帰省	4
不明	4

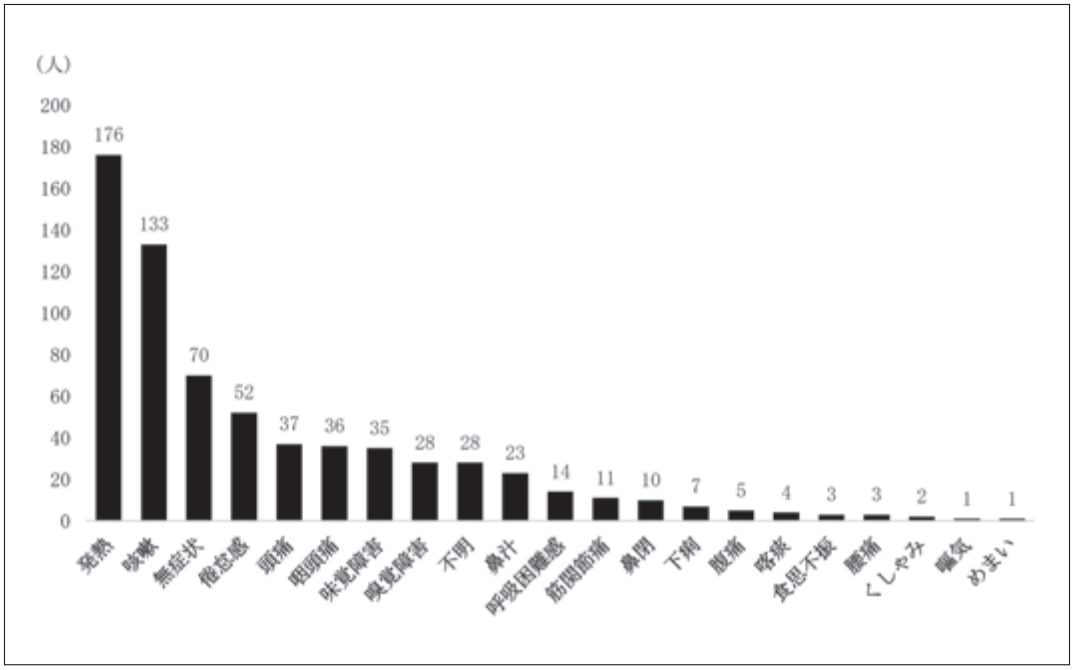


図 3 愛知県の COVID-19 妊婦（335 例）の感染症状（重複あり）

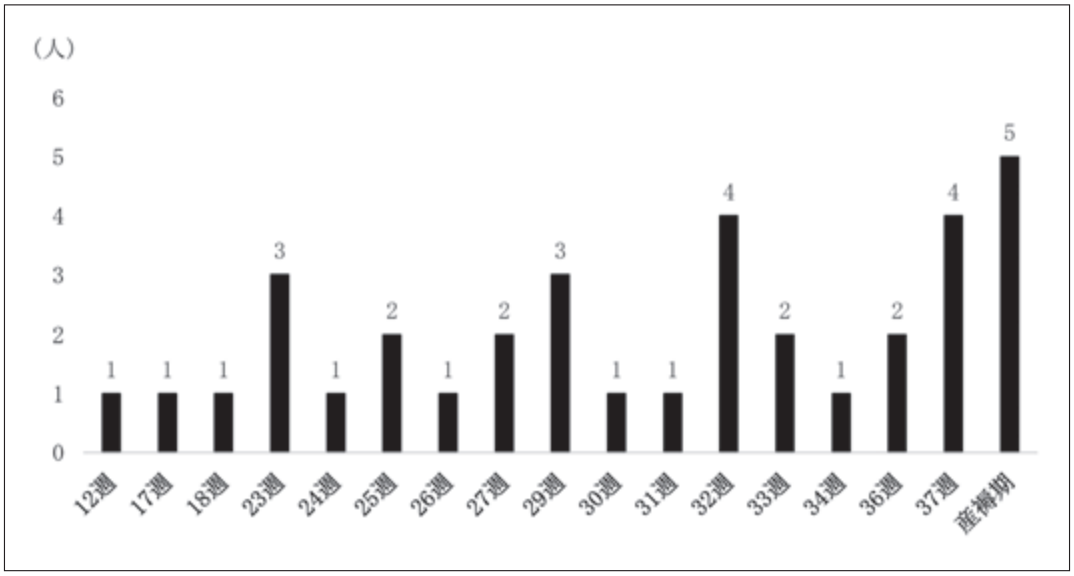


図 4 肺炎を来した COVID-19 中等症以上の 30 人の診断された週数

た。発熱 176 人（52.5％）、咳嗽 133 人（39.7％）と多く、COVID-19 の特徴とされる味覚・嗅覚障害よりも多かった。症状は無いものの検査は陽性となった無症状病原体保有者も 70 人（20.9％）と多かった。

COVID-19 による肺炎を認めた中等症以上の症例は 30 人（8.96％）で、診断された妊娠週数を示す（図 4）。妊娠 12 週から 37 週まで認め、妊娠 28 週以降の第 3 三半期が多かった。軽症で帝王切開のために入院後、術後の産褥期に肺炎で治療を要したのが 5 人いた。第 5 波は重症化リスクが高いデルタ株の流行により肺炎が増加した。

表 2 に COVID-19 妊婦の妊娠経過での問題点を示す。発生時に分娩間近であると登録された 54 人には、妊娠 37 週以降の症例に加え、隔離期間中に妊娠 37 週を超える症例も含まれた。肥満、喫煙、高血圧、免疫抑制剤投与中といった COVID-19 の重症化リスク因子を合併した妊婦や切迫流早産といった問題点が報告された。

COVID-19 妊婦 335 人のうち、自宅療養となったのが 214 人、入院管理を要したのが 94 人だった。残りの 27 人は詳細不明であった。COVID-19 妊婦 94 人の入院理由を表 3 に示し

表 2 COVID-19 妊婦（335 人）の妊娠経過での問題点（重複あり）

問題点	人数
分娩間近	54
切迫早産	12
子宮収縮	6
既往帝切後妊娠	5
妊娠糖尿病	5
悪阻	4
下腹部痛	3
肥満	3
喘息	3
出血	2
喫煙	2
高血圧	2
骨盤位	2
胎盤異常	1
絨毛膜下血腫	1
破水感	1
FGR	1
免疫抑制剤投与中	1
特になし	177

表 3 COVID-19 妊婦のうち、入院管理を要した 94 人

入院理由	人数
COVID-19	44
37 週以降	34
切迫早産	7
分娩間近（36 週）	5
悪阻	3
死産 14 週	1
切迫流産	1
分娩後異常出血	1

た。COVID-19 肺炎に切迫早産を合併したのが 2 例あった。COVID-19 が理由で入院管理となった 44 人のうち、6 人は母体の肺炎、呼吸不全増悪のために入院中に帝王切開での人工早産を要した。妊娠 37 週以降の 34 人が入院管理となり、入院中に 29 人が帝王切開で分娩していた。2 人は経腟分娩しており、妊娠 37 週の死産と感染対策をしての経腟分娩後に検査陽性と判明した例だった。1 人は隔離解除となって退院後に通常管理で分娩し、残りの 2 人は詳細が不明だった。

今回の調査期間で登録された COVID-19 妊婦 335 人のうち、分娩転帰の報告があったのが 219 人だった（表 4）。生産 213 人のうち、隔離期間中の分娩が 49 件、隔離期間終了後の分娩が 164 件だった。COVID-19 の隔離期間中に 12 週未満の流産が 2 例、子宮内胎児死亡が、妊娠 14 週と 22 週の双胎、37 週の 3 例だった。隔離期間終了後に子宮内胎児死亡と診断されたのは 39 週の 1 例だった。COVID-19 妊婦から出生した児で、出生後に新型コロナウイルスの検査を受けたのは 54 人あり、隔離期間中に出生した児が 46 人、隔離期間終了後に出生した児が 8 人だった。検査陽性となった児が 2 人あり、いずれも母体の隔離期間中に出生していた。

ま と め

妊婦が同年齢の女性と比較して、特に COVID-19 に罹患しやすいということはないが、妊娠後半期に感染すると、早産率が高まり、重症化しやすいということが明らかになってきている。妊娠後半期には増大する子宮で横隔膜が挙上するために呼吸不全を起こしやすい。日本産科婦人科学会（周産期委員会）事業 COVID-19 妊婦レジストリによると、2020 年 1 月 1 日から 2022 年 5 月 5 日までに登録された COVID-19 妊婦 967 例中、重症度の割合は軽症 73%、中等症 I 13%、中等症 II 12%、重症 1.3% であった。母体死亡の登録はなかった。

表 4 COVID-19 妊婦 219 人の分娩転帰

分娩転帰	人数
生産	213
流産（12 週未満）	2
死産（12 ～ 22 週未満）	1
死産（22 週以降）	3

生産 213 人のうち、	人数
隔離期間中に分娩	49
隔離期間終了後に分娩	164

出生児への検査	人数
検査あり	54
検査なし	156
不明	125

検査を受けた児 54 人のうち、	人数
陽性	2 人
陰性	52 人

年齢 31 歳以上、妊娠 21 週以降、高 BMI が重症化のリスク因子であった。今回の調査でも、COVID-19 妊婦 335 例のうち、多くが軽症であった。しかし、肺炎・呼吸不全のために帝王切開での人工早産を要したのが 6 例あり、そのうち 1 例は妊娠 33 週の長期に ECMO 管理を要した最重症例であった。

COVID-19 妊婦の分娩方法は、分娩時の飛沫や体液暴露のリスクが高く、分娩第二期短縮のため、原則的に帝王切開とすることもやむを得ないとされている。今回の調査でも隔離期間中の分娩は 49 例あり、45 例は帝王切開（うち早産は 12 例）であった。妊娠 36 週未満での感染は、母体の呼吸状態が悪化しなければ、COVID-19 が軽快して隔離解除まで分娩を待機し、36 週以降の感染では対応する施設の状況で分娩時期を選択していた。隔離期間終了後に分娩となったのは 164 例で、その多くはもともと管理されていた一次施設での分娩となっていた。

第 4 波の状況から中核病院の収容力に限界があると予想されたため、名古屋市を含む愛知県西部地区においては、2021 年 8 月より各協力病院が輪番体制をとり、当番日には COVID-19 妊婦専用のベッドを 1 床確保する運用が開始となった。第 5 波では自宅療養となる妊婦も増加し、かかりつけ医の一次医療機関にも電話での体調確認などの対応をお願いした。

COVID-19 妊婦は 20 歳代後半～ 30 歳代前半が多かった。同期間の愛知県の新型コロナウイルス感染者の年代別内訳は 20 歳代が 26%、30 歳代が 16%、40 歳代が 15%と妊娠適齢年令が多くを占めていた。

第 4 波以降は濃厚接触者と認定されたが、健康観察期間中に COVID-19 と診断される妊婦が 12 名もいた。これは変異ウイルスの感染力が高くなったことが原因と考えられる。特に第 5 波では小児の感染が増加したことにより、経産婦の感染者や濃厚接触者が増加した。

COVID-19 妊婦の感染症状は COVID-19 の特徴である味覚・嗅覚障害よりも、発熱や咳嗽が多かった。日本国内で 2020 年 1 月～ 2021 年 5 月までに入院した 770 例の患者（男性 57%、年齢中央値 51 歳、基礎疾患有 35%）の積極的疫学調査によると、発症時の症状は発熱 52%、呼吸器症状 29%、倦怠感 14%が多くみられたと報告されており、妊婦に特徴的な症状というものはない印象である。

レジストリによると中等症Ⅱ・重症となった妊婦では、喘息を中心とする呼吸器疾患が併存疾患として多い傾向があり、注意すべき併存疾患である。発生時に喘息合併が問題であると登録された例が 3 人あった。肥満や高血圧、喫煙、免疫抑制剤投与中といった妊娠以外の重症化リスク因子も産科医が把握していることが伺えた。

第 5 波では重症化リスクが高いデルタ株の流行により肺炎は増加した。肺炎を来したのは第 1 から 3 波では 3 人だったが、第 4 波は 9 人、第 5 波は 18 人だった。第 5 波では病床の逼迫により、中等症 1 でも入院できず、自宅で慎重に管理となった妊婦もいた。

予防接種法に基づき臨時接種として、新型コロナウイルスワクチンの接種が 2021 年 2 月 17 日から実施されている。ワクチン接種はまず医療従事者から開始され、2021 年 4 月から高齢者を優先して行われたため、第 3 波までは、新型コロナウイルスワクチンはほぼ未接種であったと考える。2021 年 8 月 14 日に日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会より、妊娠時期を問わずワクチン接種を推奨するという見解が出され、愛知県医師会と愛知県産婦人科医会では、2021 年 9 月に第 1 回、2 回目接種に対するポスターを作成し、妊婦へのワクチン接種の啓発を行った。日本産科婦人科学会周産期委員会が 2021 年 10 月 5 日～ 11 月 22 日に行った「妊婦の新型コロナウイルスワクチン接種に関する WEB アンケート調査」によると、この時点で 73.6%の妊婦が 2 回のワクチン接種を終了していた。今回の調査期間に愛知県産婦人科医会に登録された妊婦で、ワクチン接種歴が分かったのは、わずか 20 例であったが、1 回以上接種していたのは 7/20 例と少数であった。

今回、COVID-19 妊婦で感染経路が分かったのは 35 例あり、22 例は家族内感染だった。

職場感染（飲食店勤務や医療従事者）が 7 例、会食や流行地に滞在して感染した例が 6 例だった。第 4 波以降、特に第 5 波では小児の感染が増加したことにより、経産婦の感染者や濃厚接触者が増加した。妊婦だけでなく、家族や周囲の人にもワクチン接種を推奨し、感染対策を指導することが重要である。

多くの COVID-19 妊婦では胎盤にウイルスの局在が認められても、母子感染は成立せず、有効な胎盤関門が機能することで、子宮内感染は稀と言われている。COVID-19 妊婦から出生した児で、出生後に新型コロナウイルスの検査を受けたのは 54 例あり、52 例が陰性だった。出生児の検査陽性が 2 例報告されたが、そのうち 1 例は当院で経験した症例で、妊娠 33 週で中等症Ⅱ、呼吸不全増悪のために緊急帝王切開となり、出生後に母児接触はなく、胎内感染と考えられた。母体と新生児の血液、尿、便、鼻咽頭、帝王切開時に採取した羊水の PCR 検査を行い、すべて陽性だった。この症例はワクチン未接種の症例だった。

発生時に緊急時の受入れ医療機関が決まっていなかった症例が 215 人（感染者 154 人、濃厚接触 61 人）あった。また第 3 波以降は感染拡大により、中核病院が満床となり、分娩後の管理を協力病院へ転院して行った症例が 16 例あった。愛知県産婦人科医会への登録事業は愛知県全体での発生状況の把握、受入れ医療機関への調整に役立ったと推察する。今後も愛知県産婦人科医会への登録事業により、COVID-19 妊婦の発生状況を把握し、対応できる施設の病床確保がスムーズに行えるようにしたい。また、今回の実態調査が、今後の愛知県での COVID-19 妊婦に対する安全で迅速な診療につながるデータになることを期待したい。

謝　辞

今回の調査にご協力いただきました、愛知県産婦人科医会会員の先生方、愛知県周産期医療協議会委員の先生方に感謝申し上げます。

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にはありません。

原 著

当院におけるジノプロストン腟内留置用製剤（PROPESS®）を使用した17例の臨床的検討

Aclinical study of 17 cases using PROPESS®, dino-prostone vaginal delivery system

服部 慎之介 Shinnosuke HATTORI
南谷 智之 Tomoyuki MINATANI
岡崎 友里 Yuri OKAZAKI
今永 弓子 Yumiko IMANAGA
西川 有紀子 Yukiko NISHIKAWA
坂井 啓造 Keizo SAKAI
嶋津 光真 Mitsuma SHIMAZU
中北 武男 Takeo NAKAKITA

総合大雄会病院 産婦人科
Daiyukai General Hospital

【概要】 当院において頸管熟化処置を必要とする正期産期（妊娠37週0日から41週6日まで）の妊婦17例を対象にジノプロストン腟内留置用製剤（PROPESS®）を使用し、効果と安全性を評価した。4例（23.5%）で頸管熟化に成功した。新規の副作用は認められなかったが副作用の過強陣痛は1例（5.8%）で生じ、胎児機能不全は1例（5.8%）で生じた。頸管熟化が必要な分娩誘発においてジノプロストン腟内留置用製剤は1つの選択肢であり、国内の第三相試験成績において妊娠週数41週の妊婦に対してプラセボを12時間投与した場合の子宮頸管熟化成功率は14.5%[1]であったことを考慮すると有効な効果を発揮すると期待できる。

Key Words **:** *Dinoprostone, Induction of Labor, Cervical Ripening Late-Term Pregnancy*

緒 言

分娩誘発の成功率は頸管熟化の状態に影響されることが多い。特に初産婦では頸管熟化の状態が不良であると帝王切開率が上昇することが前方視的コホート研究で示されている[2]。そのため頸管熟化の状態を評価して分娩誘発の方法を選択することが重要である。「頸管熟化は非常に不良」（Bishop score 3点以下）と判断した場合には子宮収縮薬は用いず、器械的頸管拡張および頸管熟化薬の投薬による頸管熟化促進を検討することが多い。頸管熟化が非常に不良な状態で子宮収縮薬を使用することは分娩誘発の不成功及び、分娩の遷延に伴う母児のリスク増加が懸念されている[3]。わが国では、従来から器械的頸管熟化が一般的に行われてきた。2020年1月に頸管熟化不全における熟化の促進を適応としてジノプロストン腟内留置用製剤（PROPESS®）が承認された。当院では分娩誘発を必要とする正期産期（妊娠37週以上41週未満）の妊婦を対象に頸管熟化を目的としてジノプロストン腟内留置用製剤の効果と安全性を検討した。

方 法

当院では2020年6月から2021年6月までの間に17例の分娩誘発でジノプロストン腟内留置用製剤を使用した。ジノプロストン腟内留置用製剤を使用する際の選択基準は正期産

連絡先：
服部 慎之介
総合大雄会病院 産婦人科
〒491-8551 愛知県一宮市桜1丁目9番9号
TEL：0586-72-1211 FAX：0586-24-8853
E-mail：sh03tot@gmail.com

期（37 週以上 41 週未満）であること、国内他施設共同非盲検第Ⅲ相試験での使用条件同様の頸管熟化不全（Bishop score 4 点以下）を伴っていることを条件とした。また使用の際にはジノプロストン腟内留置用製剤の使用に関する、インフォームドコンセントを得た。30 分間の分娩監視装置モニタリング（cardiotocogram：CTG）を実施し、胎児機能不全や陣痛を示唆する子宮収縮が認められないことを確認し、ジノプロストン腟内留置用製剤を後腟円蓋に留置した。留置中は CTG モニターを継続し、最長 12 時間までの留置とした。ジノプロストン腟内留置用製剤の抜去基準は、留置してから 12 時間経過した場合、30 分にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 3 分間隔の子宮収縮、挿入後の新たな破水、人工破膜を行うとき、過強陣痛やその徴候の発現、胎児機能不全やその徴候の発現、悪心、嘔吐、低血圧等の全身性の副作用の発現とした。また安全面を考慮して当院では緊急帝王切開術が速やかに行える時間までの留置としたため副作用が起きていない症例でも最大時間の 12 時間留置を絶対としなかった。Bishop score を評価したタイミングは挿入時、抜去時と抜去を考慮する変化があったときに行った。今回、当院で経験した 17 例について、頸管熟化（Bishop score 7 点以上）に成功した割合、ジノプロストン腟内留置用製剤留置後から 24 時間以内に経腟分娩に至った割合、帝王切開術に至った割合、合併症、副作用の有無などに関して後方視的に検討した。また頸管熟化が得られなかった症例に関しては翌日、ジノプロストン錠またはジノプロスト注射薬による分娩誘発を行った。なお、今回の臨床的検討にあたっては、社会医療法人大雄会倫理委員会の承認を得た。

結　果

症例の背景を表 1 に示す、年齢は 22 歳から 44 歳であり、初産婦が 13 例、1 経産婦は 3 例、2 経産婦は 2 例であった。分娩誘発の理由は巨大児（当院では推定体重が 3500g 以上の場合や肩甲難産などのリスクが高い場合を巨大児とした）が 7 例、予定日超過が 7 例、胎児発育不全が 1 例、羊水過少が 1 例、前期破水が 1 例、悪性腫瘍手術のためが 1 例であった。（巨大児かつ予定日超過が 1 例）ジノプロストン腟内留置用製剤の抜去の理由を表 2 示す。最大時間の 12 時間までジノプロストン腟内留置用製剤を留置できたのは 4 例（23.5%）であった。副作用等は生じなかったが施設上の安全面を考慮し抜去したのは 5 例（29%）、30 分にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 3 分間隔の子宮収縮が生じ抜去したのは 5 例（29%）、新たな破水は 1 例（5.8%）、胎児心拍異常は 1 例（5.8%）、過強陣痛は 1 例（5.8%）であった。留置時間と頸管熟化成功した割合を図 1 に示す。留置後 12 時間の時点では、4 例（23.5%）で頸管熟化成功に至った。また 24 時間以内に経腟分娩に至ったのは 4 例（23.5%）であった。ジノプロストン腟内留置用製剤の留置にて頸管熟

表 1

総数	17 例
年齢	33 歳（22 ～ 44）
週数	39 週 1 日（37 週 5 日～ 41 週 2 日）
出産歴	初産～ 2 経産婦※
Bishop score	2（1 ～ 3）

中央値（範囲）
※初産婦 12 人　1 経産婦 3 人　2 経産婦 2 人

表 2

抜去理由	症例数	留置時間
12 時間経過	4 例	12 時間
子宮収縮	5 例	6 時間 （3 ～ 9 時間）
施設上の理由	5 例	10 時間 （9 ～ 10 時間 30 分）
新たな破水	1 例	9 時間
胎児心拍異常	1 例	6 時間
過強陣痛	1 例	6 時間

中央値（範囲）

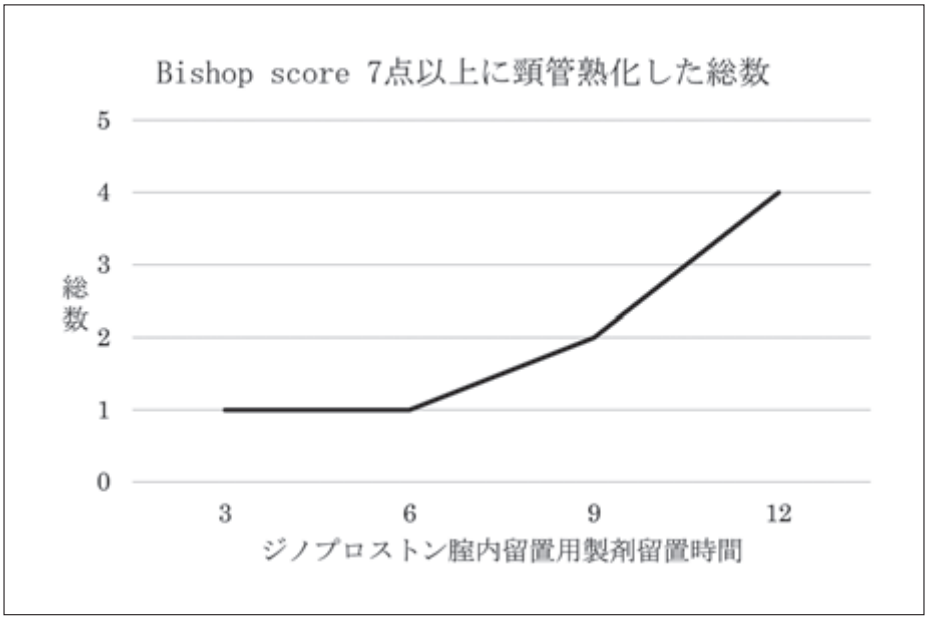


図 1

化成功かつ 24 時間以内に経腟分娩に至ったのは 1 例のみであった。残り 3 例は 30 分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 3 分間隔の子宮収縮があり、頸管熟化前にジノプロストン腟内留置用製剤を抜去しているがその後、陣痛発現により 24 時間以内の経腟分娩に至った。Bishop score1 点以上の上昇を認めた症例は 16 例（94%）であった。Bishop score の上昇を認めなかった 1 例はジノプロストン腟内留置用製剤留置後 6 時間で胎児機能不全となり緊急帝王切開となった。頸管熟化が得られなかった症例に関しては翌日にジノプロストン錠またはジノプロスト注射薬による分娩誘発を行い、分娩誘発を行った 14 例（82%）が経腟分娩となった。また経腟分娩に至らなかったのは 3 例（17.6%）であり、いずれも緊急帝王切開で分娩となった。3 例の詳細を表 3 に示す。2 例はジノプロストン腟内留置用製剤抜去後に分娩停止となった。残りの 1 例はジノプロストン腟内留置用製剤留置中に高度遷延一過性徐脈を起こし、胎児機能不全の診断のため帝王切開術となった。

表 3

症例	年齢	留置時週数	留置理由	留置時間	抜去理由	Bishop score	分娩時間※	帝王切開理由
1	39	40 週 4 日	予定日超過	3 時間	3 分間隔	3 → 7	106 時間	子宮口全開後分娩停止
2	39	40 週 1 日	予定日超過	9 時間	過強陣痛	2 → 11	18 時間	子宮口全開後分娩停止
3	40	40 週 3 日	予定日超過	6 時間	高度遷延一過性徐脈	1 → 1	8 時間	胎児機能不全

※ジノプロストン腟内留置用製剤の留置後からの分娩時間

考　察

わが国ではジノプロストン腟内留置用製剤は保険適応されておらず、使用成績に関する報告も少なく、一般的に使用されているとは言い難い。米国産婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）のガイドラインにおいて、プロスタグランジン E 製剤の使用が LEVEL A で推奨されており、「プロスタグランジン E 製剤は頸管熟化に対して有効である」、「早期破水時の分娩痛発における PGE2 腟用剤の使用は安全で有効である」と記載されており、わが国でも頸管熟化不全を伴う分娩誘発に使用が期待されている[4]。ジノプロストン腟内留置用製剤は有効成分であるジノプロストン（プロスタグランジン E2）を含有する親水性ポリマー（担体）と取り出し用紐で構成され、最長 12 時間投与可能である。後腟円蓋に挿入された後、親水性ポリマーに均一に分散されているジノプロストンを 0.3mg/h の速度で放出することで頸管熟化を促していると考えられている[5]。今回当院では 17 例の頸管熟化を必要とする分娩誘発でジノプロストン腟内留置用製剤を使用したが後腟円蓋への留置も抜去も容易であり、副作用等で抜去しなければならない時も迅速に抜去可能であった。従来の頸管熟化法と比較した海外でのメタ解析では、ラミナリアやバルーンカテーテルによる器械的頸管熟化処置とジノプロストン腟内留置用製剤の間で、分娩誘発成功率、母子の重大な周産期合併症の頻度は違いないとされている。しかしながら器械的頸管熟化法はジノプロストン腟内留置用製剤と比べて子宮内感染や臍帯脱出などのリスク上昇の懸念が示唆されており[6]、また処置による痛みや不快感など妊婦の苦痛を伴うことがある。当院での 17 例では、留置中の不快感を訴えた症例、子宮内感染を疑う症例、自然抜去となった症例はなかった。ジノプロストン腟内留置用製剤の留置で頸管熟化した割合は 23.5％であり、24 時間以内に分娩に至った割合も 23.5％であった。国内の第三相試験成績において妊娠週数 41 週の妊婦に対してプラセボを 12 時間投与した場合の子宮頸管熟化成功率は 14.5％[1]であったことを考慮すると当院での使用結果も効果は示されたと考えている。安全管理面や副作用等で最大時間の 12 時間挿入できたのは 4 例（23.5%）であったため最大時間留置できれば今回の結果より高い頸管熟化成功率が期待できると考えられる。また 16 例（94%）で Bishop score 1 点以上の増加を認めたことからも、ジノプロストン腟内留置用製剤は「頸管熟化は非常に不良」（Bishop score 3 点以下）な症例で、翌日子宮収縮薬を使用することを可能にする確率を高めると考えられる。また症例別では胎児機能不全で緊急帝王切開となった症例を除くと予定日超過のため使用した 5 症例のうちの 5 例すべてで、Bishop score 3 点以上の上昇を認め、3 例（60%）で頸管熟化成功となり、より高い効果が示唆された。安全性に関しては、感染・臍帯脱出などの合併症はなかったが、胎児機能不全を理由に緊急帝王切開術を行った症例は 1 例（5.8%）認めた。子宮収縮増強後に高度遷延一過性徐脈を生じたため、ジノプロストン腟内留置用製剤を抜去し、緊急帝王切開を行った。手術所見では胎盤早期剝離等は認めず、胎児の頸部に一回巻絡があり、胎児機能不全は臍帯因子が原因と推測された。3 分間隔の子宮収縮を生じたあと 30 分経過せずに過強陣痛に移行する症例も 1 例（5.8%）認めた。海外臨床試験において、CTG 関連事象の発現率は 27.1%（118/436 例）、発現時期の中央値（95% 範囲）は 5.5 時間（4.2–6.6）で、胎児機能不全及び子宮収縮の発現時期のピークは投与から 2 ～ 8 時間後であることがわかっている[7]。当院での胎児機能不全を生じた 1 例もジノプロストン腟内留置用製剤留置から 6 時間後に胎児機能不全を生じ、過強陣痛を生じた 1 例も留置から 6 時間後であった。そのためジノプロストン腟内留置用製剤の留置開始時間は 2 ～ 8 時間後により緊急帝王切開に備えられる時間が望ましいと考えられた。ジノプロストン腟内留置用製剤留置中は副作用の子宮収縮や子宮収縮に伴う胎児徐脈を生じるリスクを考慮しジノプロストン腟内留置用製剤留置中は分娩監視装置連続モニタリングの必要性を再認識した。また子宮

収縮剤使用時と同様に胎児徐脈出現時に緊急帝王切開術が迅速に対応できる環境下での使用が望ましい。今回は17例のみの臨床的検討であり、安全面や特に効果の出やすい症例など今後さらなるより多くの症例積み重ね、検討していきたい。

利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

1) Itoh H,Ishii Keisuke,Shigeta N et al: Efficacy and safety of controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS) in Japanese pregnant women requiring cervical ripening: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase Ⅲ study J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol 47, No 1: 216-225, January 2021

2) Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T, et al: Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD003246,2009

3) 日本産婦人科学会，他（編・監修）：産婦人科診療ガイドライン－産科編2020．日本産婦人科学会，2020; p234

4) ACOG Practice Bulletin No.107: Induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114: 386-397

5) Westgate J, J. Anne Williams: J Obstet Gynaecol. 1994:14 (3) ; 146-150.［FP06267］

6) Hasegawa J, sekizawa A, Ikeda T et al: The use of balloons for uterine cervical ripening is associated with an increased risk of umbilical cord prolapse: population based questionnaire survey in Japan. BMC Pregnancy Childbirth 15: 4, 2015

7) Lyrenäs S, Clason I, Ulmsten U, et al: Br J Obstet Gynaecol. 2001: 108 (2) ; 2149-2155.［FP06688］

40歳以上の高年妊娠に着目した母体年齢と早産率との関連性

Relationship between maternal age and preterm birth rate, focusing on pregnancies of women aged 40 and over

黒柳雅文 Masafumi KUROYANAGI
津田弘之 Hiroyuki TSUDA
白倉知香 Chika SHIRAKURA
宗宮絢帆 Ayaho SOMIYA
長岡明日香 Asuka NAGAOKA
競悦子 Etsuko KISOI
田中梨紗子 Risako TANAKA
寺沢直浩 Naohiro TERASAWA
蓑田章 Aki MINODA
荒木甫 Hajime ARAKI
正橋佳樹 Yoshiki MASAHASHI
上田真子 Mako UEDA
中村拓斗 Takuto NAKAMURA
鈴木美帆 Miho SUZUKI
福原伸彦 Nobuhiko FUKUHARA
伊藤由美子 Yumiko ITO
手塚敦子 Atsuko TEZUKA
斎藤愛 Ai SAITO
坂堂美央子 Mioko HANDO
廣村勝彦 Katsuhiko HIROMURA
安藤智子 Tomoko ANDO
水野公雄 Kimio MIZUNO

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 産婦人科
Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

【概要】 近年、様々な女性背景を元に高年妊娠は増加傾向にある。高年妊娠はハイリスク妊娠であり、人工早産率が高いことは多数報告されている一方、自然早産率に関しては一定の見解は得られていない。当院で出産となった40歳以上の高年妊婦を対象とし、母体年齢と早産率との関連性を検討した。2016年～2017年に当院で出産した全妊婦2835例を対象とした。多胎妊娠・前置胎盤・頸管縫縮術後・IUFD・胎児奇形は除外した。A群：＜30歳（699例）、B群：30－40歳（1572例）、C群：＞40歳（217例）の3群に分け、37週未満あるいは34週未満の人工・自然早産群に分けて各割合を検討した。37週未満の自然早産率はC群で少ない傾向（p値：0．072）にあり、年齢を連続変数とすると年齢が上がるごとに自然早産のリスクが有意に減少していくことが示された。多変量解析では、37週未満の自然早産率は、C群はA群と比べ有意に低かった（OR:0.509，CI：0.275–0.942，p値：0.032）。人工早産に関してはいずれの週数でも有意な増加を示さなかった。40歳以上の高年妊娠における自然早産率は全体に低い傾向にあり、特に30歳未満との比較で有意に低い結果となった。高年妊娠は妊娠合併症を認めない場合には、自然早産自体のリスクは低い可能性がある。

Key Words **:** *maternal age, preterm birth, 40 years and older, older pregnancy*

連絡先：
黒柳 雅文
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院
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

目　的

近年、女性の非婚や晩婚の増加、生殖補助医療の技術進歩に伴い高年妊娠が増加傾向にある[1)]。通常、高年妊娠では周産期合併症のリスクが増加し，人工早産率を高めることからハイリスク妊娠として管理される。一方で、高年妊娠と自然早産との関連は必ずしも明確ではなく、若年妊娠と比較して自然早産率については差を認めないとする報告もある[2)]。

当院は総合周産期センターとバースセンターを併設しており年間約 1，500 件の分娩がある。近年の傾向として、地域のハイリスク妊婦が集まる総合周産期センターでは、母体年齢 40 歳以上の出産が増加している。その特色を生かして、当院で出産となった 40 歳以上の高年単胎妊婦を対象とし、母体年齢と早産率との関連性を検討した。

方　法

本研究は、後方視的観察研究であり、2016 年～ 2017 年に当院で出産した全妊婦 2835 例を対象とし、診療録と分娩台帳を用いて検討した。早産に確定的影響を及ぼしうる多胎妊娠・前置胎盤・頸管縫縮術後・IUFD・胎児奇形の 347 例を除く、2488 例を対象とした。（図 1）

対象を分娩時の年齢ごとに A 群：30 歳未満（699 例）、B 群：30 － 40 歳（1572 例）、C 群：40 歳以上（217 例）の 3 群に分けた。各群を 37 週未満あるいは 34 週未満の早産群に分け、全体の早産率・自然早産率・人工早産率を単変量解析で比較検討した。

自然早産とは切迫早産や前期破水に起因する早産を指し、人工早産はそれら以外の医学的適応により誘発分娩あるいは帝王切開にて出生した早産と定義した。

次いで、37 週未満あるいは 34 週未満の早産群に分類し、自然あるいは人工早産に対して、各年齢群・初妊・BMI・ART 妊娠の因子によるオッズ比（odds ratio: OR）を求めた。統計学的解析は，名義変数については Fisher's exact test、連続変数については Kruskal–Wallis 検定を用いた。多変量解析にはロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比と 95％信頼区間（confidence interval: CI）を算出した。有意水準 5％未満を統計学的に有意とした。

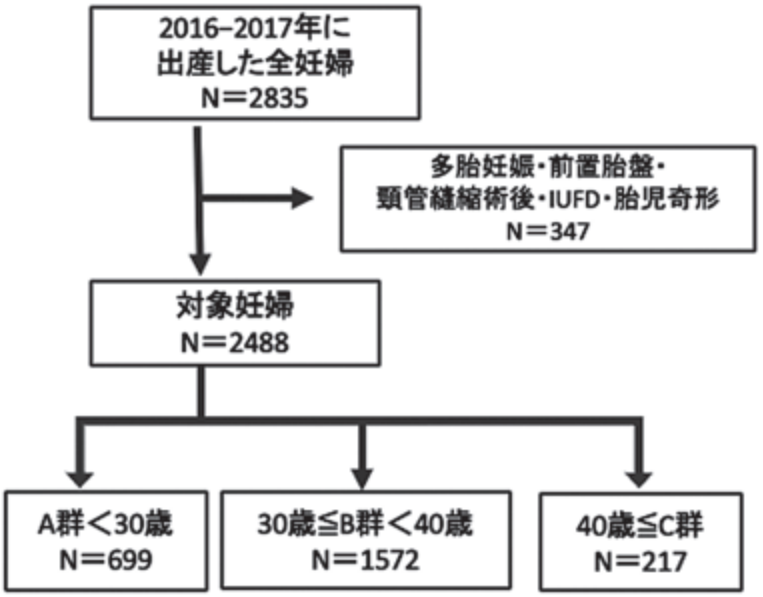


図 1　フローチャート

結　果

表1に母体背景因子として初妊・BMI・ART妊娠、既往歴として高血圧・糖尿病・心疾患・腎疾患、妊娠合併症としてHDP（Hypertensive disorders of pregnancy）・GDM（Gestational diabetes mellitus）・切迫早産の治療歴（入院加療を要した場合）の各割合を示す。2016年～2017年に当院で出産した40歳以上の高年妊娠の割合は8.7％（217例）であった。高年であるほど有意差をもって初妊は少なく（p値<0.001）、ART妊娠が多かった（p値<0.001）。BMIについては有意差を認めなかった。既往歴については糖尿病既往の割合がC群で有意に高く（p値<0.001）、他では有意差を認めなかった。妊娠合併症では、GDMがC群で有意に高かった（p値=0.014）。HDP・GDM・切迫早産の割合についてはいずれも有意差を認めなかった。

単変量解析を行った場合の早産率全体の割合を示す。37週未満（表2）ではA群（125例17.8％）、B群（261例16.6％）C群（32例14.7％）であった。34週未満（表3）ではA群（47例6.7％）、B群（102例6.5％）C群（13例6.0％）であり、いずれの週数でも有意差は認めなかった（それぞれp値0.33, 0.86）。人工早産率は34週未満、37週未満いずれも有意差を認めなかった。しかし、37週未満の自然早産率の割合はそれぞれA群（73例10.4％）、B群（139例8.8％）C群（13例5.9％）であり、有意差（p値＝0.072）は認めないもののC群で少ない傾向にあった。

各年齢群・初妊・BMI・ART妊娠の因子を用いて自然早産と人工早産のオッズ比を多変量解析で算出した。37週未満の早産におい

表1　母体背景

年齢	A群（N=699）30歳未満	B群（N=1572）30－40歳	C群（N=217）40歳以上	P値
初妊	382（55%）	593（38%）	67（31%）	＜0.001
BMI＊（kg/㎡）	21.3	21.3	21.7	0.14
	（15.2-41.7）	（14.5-41.0）	（16.2-34.0）	
ART妊娠	2（0.3%）	105（6.7%）	45（21%）	＜0.001
母体合併症				
高血圧	2（0.3%）	13（0.83%）	4（1.8%）	0.071
糖尿病	20（3.0%）	32（2.0%）	15（6.9%）	＜0.001
心疾患	9（1.2%）	23（1.5%）	1（0.5%）	0.58
腎疾患	10（1.4%）	36（2.3%）	4（1.8%）	0.55
妊娠合併症				
HDP	44（6.3%）	107（6.8%）	18（8.3%）	0.65
GDM	26（3.7%）	66（4.2%）	19（8.8%）	0.014
切迫早産	125（17.8%）	261（16.6%）	32（14.7%）	0.33

＊：表記は中央値（範囲）である
HDP: Hypertensive disorders of pregnancy
GDM: Gestational diabetes mellitus

表2　37週未満の早産

	A群（N=699）	B群（N=1572）	C群（N=217）	P値
早　産	125（17.8%）	261（16.6%）	32（14.7%）	0.33
人工早産	52（7.4%）	122（7.8%）	19（8.6%）	0.84
自然早産	73（10.4%）	139（8.8%）	13（5.9%）	0.07

表 3 34 週未満の早産

	A 群（N=699）	B 群（N=1572）	C 群（N=217）	P 値
早　　産	47（6.7%）	102（6.5%）	13（6.0%）	0.86
人工早産	12（1.7%）	47（3.0%）	7（3.2%）	0.26
自然早産	35（5.0%）	55（3.5%）	6（2.8%）	0.14

表 4 37 週未満の自然早産のリスク

	Odds Ratio	95% CI	P 値
年齢群 A	1		
年齢群 B	0.79	0.58–1.06	0.11
年齢群 C	0.51	0.28–0.94	＜ 0.05
初妊	0.96	0.72–1.27	0.77
BMI	1.02	0.98–1.05	0.36
ART 妊娠	0.89	0.55–1.44	0.63

表 5 37 週未満の人工早産のリスク

	Odds Ratio	95% CI	P 値
年齢群 A	1		
年齢群 B	1.01	0.72–1.43	0.94
年齢群 C	1.15	0.66–2.00	0.63
初妊	1.12	0.83–1.52	0.45
BMI	1.04	1.01–1.08	＜ 0.01
ART 妊娠	0.9	0.55 – 1.47	0.67

表 6 34 週未満の自然早産のリスク

	Odds Ratio	95% CI	P 値
年齢群 A	1		
年齢群 B	0.65	0.42–1.02	0.06
年齢群 C	0.5	0.20–1.22	0.13
初妊	0.96	0.63–1.46	0.84
BMI	1.06	1.02–1.11	＜ 0.01
ART 妊娠	0.58	0.24–1.38	0.22

表 7 34 週未満の人工早産のリスク

	Odds Ratio	95% CI	P 値
年齢群 A	1		
年齢群 B	1.81	0.95–3.46	0.07
年齢群 C	1.97	0.76–5.14	0.16
初妊	1.65	1.00–2.72	＜ 0.05
BMI	1.08	1.02–1.13	＜ 0.01
ART 妊娠	1.21	0.62–2.38	0.58

て、自然早産率（表 4）はC群がA群と比較して有意に低かった（OR0.51，95％ CI：0.28–0.94，p 値：0.031）。人工早産率（表 5）は各年齢群でいずれも有意差を認めなかった。34 週未満の早産（表 6，7）では自然・人工早産共に各年齢群で有意差を認めなかった。初妊については 34 週未満の人工早産のリスク因子であった（OR1.65，95 % CI：1.00–2.72，p 値：0.049）。BMI については 34 週未満の自然早産（p 値：＜ 0.01）・34 週および 37 週未満の人工早産（ともに p 値＜ 0.01）のリスク因子であった。ROC 解析を行うと特に BMI ＞ 29 が 37 週および 34 週未満の人工早産の有意なリスク因子であった。

なお、年齢をそのまま連続変数として検討した場合、37 週未満の自然早産率は年齢が上がるごとに自然早産のリスクは有意に減少していくことが示された（OR0.959，95％ CI：0.932–0.986，p 値：0.003）。34 週未満の自然早産率と、いずれの週数の人工早産率では有意差を認めなかった。

総じて、単変量解析では有意差を認めなかったが、全体として高年妊娠の場合に自然早産は少ない傾向を認めた。多変量解析では、37 週未満の自然早産において、高年妊娠は若年妊娠に対し有意に早産率が低下することが示された。人工早産率については年齢による有意差は認めなかった。BMI 高値（特に≧ 29）は人工早産のリスク因子であった。年齢を連続変数として解析すると、37 週未満の自然早産の割合と年齢との間には、負の相関を認めた。

考　察

近年、女性の非婚や晩婚の増加、生殖補助医療の技術進歩に伴い高年妊娠が増加傾向にあり、本邦の 40 歳以上の高年妊娠は 2008 年に 2.6％だったものが，2019 年に 5.9％まで増加している [3]。本研究においても 40 歳以上の妊娠は全体の 8.7％を占め、ART 妊娠の頻度は母体年齢と共に増加し、40 歳以上では 21％であった。

日本産科婦人科学会の定義では，35 歳以上の初産婦を「高年初産婦」と定義しており、世界産科婦人科連合（FIGO）では「初産では 35 歳以上、経産では 40 歳以上」と定義している。初産・経産を含めた場合の高年妊娠の年齢の定義は確立されていない。当院では地域の周産期基幹施設としてハイリスク妊婦が集まる点、不妊治療も積極的に行っている背景から、母体年齢 40 歳以上の高年妊婦が増加している。この特色を生かして、40 歳以上を高年妊娠と設定し、年齢因子が早産、特に自然早産にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的とした。

年齢による早産率を解析した大規模な研究として、Fuchs ら [2] は 184000 人の母体を対象として年齢ごとの 37 週未満の全早産率を評価し、30 － 34 歳が最も早産リスクが低く（5.7％）、40 歳以上は最も早産リスクが高かった（7.8％，OR1.20，95％ CI: 1.06–1.36）と報告している。これらの内、自然早産率については年齢による有意差を認めないが、人工早産率は 30 － 34 歳（4.3％）、40 歳以上（5.2％）と年齢が上がるにつれ増加傾向であったと報告している。他にも Lawlor ら [4] は、デンマーク人女性の集団を対象に、母体年齢と早産率との間に U 字型の関係があることを発見し、24 ～ 30 歳が最も低リスクであると報告した。しかしこれらの研究では報告ごとに異なる対象基準を用いており、自然・人工早産の定義が異なる可能性も含んでいる。

今回の解析において 40 歳以上の高年妊娠は、人工早産に対し有意な増加を示さなかった。多胎妊娠や前置胎盤はハイリスク妊娠かつ分娩週数に確定的影響を及ぼす要因である。高年妊娠で増加するとされている不妊治療に伴う多胎妊娠や、既往帝切後妊娠増加に伴う前置胎盤の妊婦が本研究では除外されたことが少なからず影響していると考えられる。

自然早産率については高年であるほど全体として低い傾向にあり、特に多変量解析を用いたC群とA群との比較では、C群において有意に低い結果（OR0.51，95％ CI：0.28–0.94，p 値：0.031）となった。年齢を連続変数として検討した場合にも、37 週未満の自然早産率については年齢が上がるごとに有意に減少してい

くことが示された（p 値：0.003）。

実臨床において、高年妊娠では切迫早産や頚管無力症による入院が比較的少ない印象をもっていた。考察として、若年層では日常生活の活動性が高いことや、性活動が活発なことによる頸管への刺激性が高いことが挙げられる。実際に自然早産率が 19 歳以下の群では 23％と高値を示し，年齢が進むにつれて減少したとする報告[5]がある。また、加齢に伴い軟産道の弾力性と伸展性は低下し，子宮頸部熟化不全が進む[6]ことによる難産を引き起こしやすいことも知られている。実際に、年齢の上昇に伴い帝王切開率や吸引・鉗子分娩率が増加し，難産の診断の割合が高くなるとする報告[7][8]がある。このことからも高年妊娠が難産のリスク因子であることは、逆説的に自然早産率低下に寄与している可能性が考えられる。妊娠合併症を認めない高年妊娠を対象とした本報告において、若年妊娠に比べ自然早産率が減少したことからも、子宮頸部熟化不全が自然早産率低下に寄与する可能性を示唆している。また高年妊娠では若年妊娠と比較して、少なくとも自然早産率を上昇させないとする今回の結果は、否定的な情報提供がなされることの多い高年妊娠の妊婦にとって、ポジティブな情報提供の機会となりうる。

BMI 高値は 34 週未満の自然早産、ならびに人工早産のリスク因子であった。ROC 解析を行うと特に BMI ＞ 29 が 37 週および 34 週未満の人工早産の有意なリスク因子であった。Cnattingius ら[9]の報告でも BMI が高値であるほど早産のリスクが高くなり、特に自然早産リスクは BMI30 以上の場合に増加するとしている。これらのメカニズムには、血管内皮障害、インスリン抵抗性、酸化ストレス、および脂肪毒性が認識されている。肥満は慢性炎症と関連する[10]ことや、感染を惹起しやすい[11]などの特徴がある。一般にはやせ型妊婦に自然早産は多いとされるが、高い BMI 値は GDM 合併や易感染性を引き起こしやすく、結果として感染や炎症をその主要な原因とする自然早産と関連した可能性がある。

今回の結果は、当院の症例を後方視的に研究した大規模コホート研究であり、地域のハイリスク妊婦の集まる総合周産期施設ならではの特色を生かした研究である。高年妊娠では，年齢以外の背景リスク因子の有無や経腟分娩既往がある経産婦であるかどうかも含め重要であるが、データ抽出の都合上、経妊回数を正確に把握することができず、解釈に影響を及ぼした可能性がある。また臨床的に問題になる妊娠 34 週未満の自然・人工早産別のリスク因子を解明するには、今後さらなる検討が必要と考えられた。

今回の検討において 40 歳以上の高年妊娠は、自然早産率については全体として低い傾向にあり、特に 37 週未満における 30 歳未満との比較で有意に低い結果となった。40 歳以上の高年妊娠では、頸管熟化不良を招くことが多く、妊娠合併症を認めない場合には自然早産のリスクは低い可能性がある。人工早産に関しては、除外群の影響を反映した可能性はあるが、既存の報告とは異なり年齢による有意差は認められなかった。人工早産リスクに関しては年齢や初経妊によらず、BMI が独立したリスク因子であ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。

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

本研究は倫理審査委員会の承認を得たものである。承認番号 : 2021-007。

参考文献

1）本田　洋．臨婦産　2007; 61: 1: 9–13
2）Fuchs F, Monet B, Ducruet T, et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. PloS one 2018; 13: e0191002
3）厚生労働省．令和元年人口動態統計月報年数（概数）の概況　出生数の年次推移，母の年齢（5 歳階級）別．https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai19/index.html.

4) Lawlor D, Mortensen L, Andersen A, et al. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: A sibling study of 264695 danish women and their firstborn offspring. Int J Epidemiol 2011; 40: 1205–1214
5) 青木弘子，長谷川潤一，松岡 隆，ほか．高年初産における分娩リスクの検討．日周産期・新生児会誌 2005; 57: 1254–1257
6) 平野秀人，小原幹隆，細谷直子．高齢妊娠と難産．臨婦産 2007; 61: 54–57
7) Adashek J, Peaceman A, Lopez-Zeno J, et al. Factors contributing to the increased cesarean birth rate in olders parturient women. AJOG 1993; 169: 936–940
8) Edge V, Laros R. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. AJOG 1993; 168: 1881–1884
9) Cnattingius S, Villamor E, Johansson, S, et al. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. JAMA 2013; 309: 2362–2370
10) 蜂屋瑠見，菅波考祥，小川佳宏．脂肪組織と慢性炎症．糖尿病 2011; 547: 480–482
11) Masamoto Y, Arai S, Sato T, et al. Adiponectin Enhances Antibacterial Activity of Hematopoietic Cells by Suppressing Bone Marrow Inflammation. Immunity 2016; 44: 1422–1433

腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術において多科合同手術を実施した26例の検討

A study of 26 cases of combined surgery with laparoscopic risk reducing salpingo-oophorectomy

坪内寛文[1)] Hirofumi TSUBOUCHI
小高紗季[1)] Saki KOTAKA
安井啓晃[1)] Hiroaki YASUI
小島龍司[1)] Ryuji KOJIMA
渡邉絵里[1)] Eri WATANABE
森正彦[1)] Masahiko MORI
遠藤由香[2)] Yuka ENDO
片岡愛弓[2)] Ayumi KATAOKA
吉村章代[2)] Akiyo YOSHIMURA
鈴木史朗[1)] Shiro SUZUKI

愛知県がんセンター 婦人科部[1)]，同 乳腺科部[2)]
[1)] Department of Gynecologic Oncology, Aichi Cancer Center
[2)] Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center

【概要】 当院では2017年から自費診療でのRRSOを実施していたが、2020年度からHBOC診療の一部が保険診療となり症例が増加し、現在までに62例のRRSOを実施している。保険診療下でのRRSOは、乳癌既発症患者が対象となるため、乳癌手術や対側リスク低減乳房切除術（CRRM）、もしくは乳房再建術と併施でのRRSOを検討する症例が存在する。今回、腹腔鏡下にRRSOを実施した症例のうち、多科合同手術を実施した26例についての検討を行った。

2017年1月から2022年7月までに、計62例にRRSOを実施し、うち26例で多科合同手術を実施した。多科合同手術を実施した症例の年齢の中央値は45.0歳（35–62歳）、BRCA病的バリアントの内訳は、*BRCA1*：11例、*BRCA2*：15例であった。18歳以下もしくは12歳以下の子供を有する症例は、それぞれ14例および9例であった。有職の症例は10例であった。RRSOと同時に行った手術として、片側乳房切除術：12例、両側乳房切除術：1例、CRRM：14例、Implant挿入（抜去）術もしくはTissue expander挿入術：6例（うち2例は両側）、センチネルリンパ節生検：7例、腋窩郭清術：5例、回盲部切除術：1例であった（症例によって重複あり）。手術時間の中央値は283分（151–425分）、出血量の中央値は35g（5–160g）、術後入院期間の中央値は7日（5–19日）であった。合同手術自体に起因すると考えられる合併症は認めなかった。

今回報告した26例においては、合同手術が故の合併症は認めておらず、また事前の想定を超えるような出血量の増加や手術時間の延長は認めなかった。RRSOは、一般的な癌手術と比し必ずしも侵襲性や難易度が高い手術ではなく、現時点での評価として、他科との合同手術は充分許容されると考えられた。

Key Words : *BRCA, Hereditary Breast Ovarian Cancer, Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy, multispecialty surgery*

連絡先：
坪内 寛文
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：hirotsubosan@gmail.com

緒　言

婦人科領域における遺伝性腫瘍として、遺伝性乳癌卵巣癌（Hereditary Breast Ovarian Cancer : HBOC）が最も代表的である。上皮性卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌（以後卵巣癌）におけるHBOCの割合は、約10～15%を占めるとされる[1) 2)]。病的バリアントを有する場合の卵巣癌の生涯発症リスクは、既出の報告において*BRCA1*が36～63%、*BRCA2*が10～27%とされている[3) – 7)]。2019年の日本人卵巣癌患者634例についての報告（Japan CHARLOTTE study）によると、*BRCA*病的バリアントを14.7%に認め、海外の既報と比し同等の頻度であった[8)]。

*BRCA*病的バリアント保持者に対して、唯一推奨度の高い卵巣癌発症リスク軽減策とされているのがリスク低減卵管卵巣摘出術（Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy : RRSO）である。当院婦人科部では、2017年1月に当院の倫理審査委員会承認後、HBOC確定診断者に対するRRSOを臨床研究「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）として自費負担で実施してきたが、2020年度の診療報酬改定により、2020年4月からRRSOを含むHBOC診療の一部が保険収載されたことに伴い、RRSO症例が増加している。

保険診療下でのRRSOは、原則として乳癌既発症患者が対象となるため、乳癌手術や対側リスク低減乳房切除術（Contralateral risk-reducing mastectomy : CRRM）、もしくは乳房再建術と同じタイミングでRRSOを検討する症例が存在する。また、HBOC関連乳癌が平均40-41歳で発症するという背景から[9)]、仕事や育児への社会生活への影響が大きいため、複数の手術を同時に実施することによって入院負担を軽減したい、という患者ニーズへの対応は重要な課題である。

本研究は、当院で腹腔鏡下にRRSOを実施した症例のうち、多科合同手術を実施した26例において、患者背景・手術経過及び術後経過を後方視的に検討することを目的とした。

方　法

《対象》

2017年1月から2022年7月までに愛知県がんセンター（以下、当院）婦人科でRRSOを実施した症例のうち、他診療科（乳腺科、形成外科、消化器外科）と多科合同手術を実施した症例を対象とした。

《検討項目》

検討項目は、年齢、*BRCA1/2* status、18歳以下の子どもの有無、12歳以下の子どもの有無、就労の有無、他診療科疾患、他診療科手術、手術時間、出血量、手術合併症、術後合併症、術後入院期間とした。

結　果

2017年1月から2020年7月までに、計62例のRRSOを施行し、そのうち多科合同手術を実施した症例は26例であった（表1）。年齢の中央値は45.0歳（35-62歳）であった。*BRCA*病的バリアントの内訳は、*BRCA1*が11例、*BRCA2*が15例であった。26例中24例で子どもを有しており、18・12歳以下の子どもを有する症例は、それぞれ14例・9例であった。就労有りの症例は10例であった。RRSOと同時に実施した他診療科疾患は、乳癌25例、虫垂癌1例であった。

他診療科手術の内訳は、片側乳房切除術：12例、両側乳房切除術：1例、CRRM：14例、Implant挿入（抜去）術もしくはTissue expander挿入術：6例（うち2例は両側）、センチネルリンパ節（腋窩）生検：7例、腋窩郭清術：5例、回盲部切除術：1例であった（症例によって重複あり）。3例に対し、良性子宮疾患を理由に、RRSOに追加して、腹腔鏡下子宮全摘術（Total laparoscopic hysterectomy：TLH）を実施した。また、虫垂癌の1例については、当初画像所見に基づきRRSO+腹腔鏡下虫垂切除術を予定していたが、鏡視下の所見

表 1 患者背景（n=26）

	症例数	中央値（範囲）
年齢（歳）		45（35～62）
BRCA1/2 statu		
BRCA1	11	
BRCA2	15	
子ども		
あり	24	
なし	2	
18歳以下の子ども		
あり	14	
なし	12	
12歳以下の子ども		
あり	9	
なし	17	
就労		
あり	10	
なし	16	
他診療科疾患		
乳癌	25	
虫垂癌	1	
他診療科手術併施（症例によって重複あり）		
片側乳房切除術	12	
両側乳房切除術	1	
CRRM*	14	
IMP**挿入（抜去）術／TE# 挿入術	6	
センチネルリンパ節生検	7	
腋窩郭清術	5	
腹腔鏡下回盲邪切除術	1	
手術時間（分）		283（151～425）
出血量（g）		35（5～160）
手術合併症		
あり	0	
なし	26	
術後合併症		
あり	1	
なし	25	
術後入院期間（日）		7（5～19）

（*：Contralateral risk-reducing mastectomy、
**：implant、#：Tissue expander）

にて虫垂切除ではなく回盲部切除を要するとの消化器外科による術中判断のため、同日は審査腹腔鏡に留め、後日 RRSO+ 腹腔鏡下回盲部切除術を実施した。

手術時間の中央値は 283 分（151-425 分）、出血量の中央値は 35g（5-160g）、術後入院期間の中央値は 7 日（5-19 日）であった。425 分の手術時間を要した症例の術式は、RRSO に加え、形成外科にて右側 Implant 抜去術、乳腺外科にて左乳癌手術（児玉法）が実施されており、術前の想定時間を超えるものではなかった。

麻酔合併症を含め、特記すべき手術合併症は認めなかった。

術後合併症として、1 例に挿入後の Implant 感染を認めたため、感染部位の穿刺排液及び術後 17 日目までの点滴抗生剤治療（以降は内服抗生剤に切り替え）を行った。同症例は、BMI（Body Mass Index）：35.1 と高度肥満症例であった。その他特記すべき術後合併症は認めなかった。

考　察

HBOC は、*BRCA1* または *BRCA2* の病的バリアントを原因とし、乳癌、卵巣癌のみならず、膵癌、前立腺癌等の発症リスクが上昇するとされる、常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる遺伝性腫瘍である。

BRCA1/2 病的バリアント保持者に対して、現時点において最も確実に卵巣癌の発症リスクを軽減できる方法が RRSO であり、全死亡リスクを減少させる[10)－12)]。NCCN ガイドライン（Version 1, 2021）[13)]では、*BRCA1/2* バリアント保持者に対してサーベイランスではなく RRSO を推奨している。遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン 2021 年版においても、「*BRCA* 病的バリアント保持者に対し、RRSO を実施することを条件付きで推奨する」「エビデンスの確実性：強」と記載されている[14)]。

これらのエビデンスを踏まえ、2020 年 4 月から RRSO を含む HBOC 診療の一部が保険収

載された。これに伴い、乳癌既発症者の RRSO 症例は増加している。HBOC 関連乳癌は平均 40–41 歳で発症するため[9]、仕事や育児、介護等の社会生活を営む上で、複数の手術を同時に実施することによって、入院負担を軽減したいという患者ニーズは強い。当院では婦人科、乳腺科、形成外科、リスク評価部（遺伝診療部）により構成される「HBOC カンファレンス」と名付けた会議を月 1 回開催しており、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。

今回我々が報告した 26 例においては、合同手術が故の合併症は認めておらず、また事前の想定を超えるような出血量の増加や手術時間の延長は認めなかった。RRSO は、一般的な癌手術と比し必ずしも侵襲性や難易度が高い手術ではなく、現時点での評価として、他科との合同手術は充分許容されるものだろう。

以下に当院にて多科合同手術を実施した RRSO を踏まえて、現時点での検討点・課題につき考察する。

《1．多科合同手術のメリット》

① 社会生活への影響の軽減

今回の検討においては、実に 9 割以上の症例が子どもを有しており、約 4 割の症例が仕事を有していたことから、入院回数が 1 回減少するメリットは大きい。単純な入院日数の短縮もさることながら、当院では COVID–19 発生を踏まえ、2022 年 7 月時点においては、原則入院前の 14 日間は職場への出勤を禁じ（リモートワークは可）、自宅安静期間を設けている背景があり、1 回入院回数が減れば、その分の自宅安静期間もなくなるため、休職期間の大幅な短縮に繋がる。また、本検討では約 3 割の症例が 12 歳以下の子供を有する症例であったが、育児に限らず介護等の理由でも、入院期間中に預け先の手配を要する家族がいるような症例にとって、入院回数の減少・入院期間の短縮によって社会生活におけるデメリットが軽減される可能性がある。

② 医療費の削減（医療費は 10 割負担で記載）

当院の症例では、RRSO（4 日間入院）と RRM（7 日間入院）をそれぞれ単独で行った場合、中央値でそれぞれ約 56 万円、約 38 万円の費用を要した。一方、RRSO+RRM の合同手術（7–10 日間入院）の場合は、約 67 万円～ 80 万円の費用を要した。単純な差額のみならず、高額医療保障制度が 1 か月おきに算定されることを考慮に入れれば、手術日程にもよるが、大幅に医療費（もしくは患者負担）を軽減することができる。

③ 精神的負担の軽減

乳癌診断時に *BRCA1/2* 遺伝学的検査が実施され HBOC と診断されるようなケースにおいては、乳癌治療と同時に卵巣癌など HBOC 関連癌の可能性の説明を受けるため、二次癌発症への患者不安の増強が懸念される。不安軽減という観点から、乳癌手術と RRSO の同時手術を実施することで、より早期の予防的介入（RRSO）が可能となり、結果として二次癌発症への不安が軽減する可能性がある。

④ 身体的負担の軽減

今回の検討では、手術時間、出血や合併症において想定を超える手術侵襲の増大は認めなかった。RRSO の手術侵襲は、一般的な婦人科癌手術と比し小さく、手術時間も短いことが多いため、合同手術全体の周術期合併症リスクへの影響は少ないと考えられる。また、手術回数そのものの減少や、全身麻酔回数の減少により、周術期もしくは麻酔合併症リスクがトータルとしては軽減する可能性がある。しかしながら、身体的侵襲に対する総合的な評価に関しては、症例の蓄積を重ね、更に今後の検討を要する事項と考えられる。非典型的な事例とはなるが、腹腔鏡下大腸手術のような砕石位で実施する手術と RRSO の併施を検討する場合には、手術時間の延長によるコンパートメント症候群や下肢神経麻痺等のリスク上昇を個別に考慮する必要がある。

《2. 多科合同手術の問題点》

⑤ 手術日程の調整

関わる診療科が増えるほど、合同手術の日程調整は困難となる。RRSO は、乳癌と診断されたのちに、婦人科にコンサルテーションされるケースが多いため、主たる診療科は乳腺科である場合がほとんどであり、当院の場合、入院時の主診療科は乳腺科となることが多い。合同手術開始当初は科をまたいだ手術日程調整に難渋するケースが相次いだが、症例数を重ねたことや、主たる診療科である乳腺科の手術日程に合わせて、婦人科の入院主治医をフレキシブルに決定する（必ずしも外来主治医にこだわらない等）対応により、スムーズな日程調整が可能になった。

⑥ 術後の看護管理

当院では、婦人科と乳腺科の主な入院病棟が異なるため、乳腺科病棟の看護師にとって婦人科手術患者は不慣れな術後管理となることがあり、合同手術開始当初は、細かい指示出しや診察を求められるケースが相次いだ。しかし、症例の蓄積により看護師とのコミュニケーションが図れたことや、合同手術専用のクリニカルパスを作成したことにより、現在では円滑な合同手術の運用が可能となった。

⑦ 合同手術術式の適応

当院では予定手術時間が原則 7 時間未満となる症例に限定して合同手術を行っている。 乳腺科や形成外科との合同手術に際しては、乳房切除は片側なのか両側なのか、郭清を行うのか、再建を行うのか、再建を行う場合どのような術式なのか、等バリエーションが多岐に渡る。また、麻酔科や手術室の各科使用枠の都合により、手術予定時間の調整はより複雑化する。そのため、症例毎にその都度手術時間を計算する手間を省き迅速に合同手術適応を判断する補助として、術式の組み合わせを図表（図 1・2・3・4、実際の掲示物から一部改変）として作成し各科の外来等に掲示している。情報を可視化して共有することは、手術調整の不備を

図 1 両側乳癌手術の場合

Ca：乳癌手術、BtS（乳房切除 + センチネルリンパ節生検／郭清）：1.5h、
BtAx（乳房切除 + 腋窩郭清）：2.5h
当院では、予定手術時間が原則 7 時間未満となる症例に限定して合同手術を行っている。

図 2　片側乳癌手術・片側 RRM の場合

Ca：乳癌手術、予：予防手術、BtS（乳房切除 + センチネルリンパ節生検／郭清）：1.5h、BtAx（乳房切除 + 腋窩郭清）：2.5h、RRM：1h

当院では、予定手術時間が原則 7 時間未満となる症例に限定して合同手術を行っている。

図 3　片側再建乳房後・片側乳腺手術の場合

Ca：乳癌手術、予：予防手術、BtS（乳房切除 + センチネルリンパ節生検／郭清）：1.5h、BtAx（乳房切除 + 腋窩郭清）：2.5h、RRM：1h

当院では、予定手術時間が原則 7 時間未満となる症例に限定して合同手術を行っている。

図 4 片側全摘後・片側乳腺手術の場合
Ca：乳癌手術、予：予防手術、BtS（乳房切除 + センチネルリンパ節生検／郭清）：1.5h、BtAx（乳房切除 + 腋窩郭清）：2.5h、RRM：1h
当院では、予定手術時間が原則 7 時間未満となる症例に限定して合同手術を行っている。

未然に回避する取り組みの一つと考えている。また、主治医が手術適応と判断した症例については、HBOC カンファレンスに提示し、複数診療科で協議の上、術式・日程を最終決定している。

現在は RRSO の手術時間を 1.5 時間、RRSO+TLH を 3.5 時間と設定しているが、実際にはより短時間の手術となるケースがほとんどであり、個々の症例による手術時間の個別化について現在検討中である。

⑧ 病院収益の減少

前述の <1> ②については、病院収益の減少に繋がる側面も存在するが、当院では、HBOC に関わるカンファレンスで協議を行った上で、現時点で合同手術を積極的に運用していく方針をとっている。当院には地域を代表して予防手術を積極的に運用していくという気運があり、その方針に対して病院から理解が得られているという背景があるが、各病院それぞれの収益に対する考え方を勘案した上で、合同手術の進め方を決定していく必要があると考えられる。

⑨ HBOC 診療可能施設

多科合同手術を提供するためには、HBOC の知識と診療技術を有する臨床遺伝専門医、乳腺専門医、婦人科腫瘍専門医の密な連携が重要であり、認定遺伝カウンセラー®や、乳房再建術、腹腔鏡手術、妊孕性温存等に詳しい専門家間での協議が必要となるが、そのような機能を揃えている施設が現時点で全国的に十分配置されているとはいえない。当院リスク評価部（遺伝診療部）が事務局となっている遺伝性腫瘍研究会によると、2022 年 7 月時点で、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer：JOHBOC）の愛知・岐阜・三重・静岡の基幹もしくは連携施設と、東海地区の大学病院のうち、保険診療で RRSO を実施している施設は 15 施設（自費診療実施可能施設は 12 施設）、同じく保険診療で RRM（risk-reducing mastectomy）を実施している施設は 9

施設（自費診療実施は7施設）に留まっている。多科合同手術が可能となる施設は更に限定されると考えられる。

⑩ 患者意思決定支援

当院の婦人科、乳腺科外来はいずれも主治医制であり、予めHBOCに関して紹介元の前医で一定程度方針が決定されている場合であっても、改めて主治医との相談の上で診療方針を決定する。前医で遺伝カウンセリングを実施していない場合や、当院で遺伝学的検査を実施した場合は、原則リスク評価部（遺伝診療部）での遺伝カウンセリングを推奨している。前述⑤にあるように「手術日程調整が困難である」がゆえに患者に切迫感を与えたり、方針を決意するまでの時間的猶予が短くなるようなことはあってはならない。多科合同手術はあくまで選択肢のひとつであり、患者と医療者の協働意思決定が極めて重要であることを踏まえた対応が必要である。

結　語

当院では現在までにRRSO症例の半数近くに多科合同手術を実施している。合同手術に際しては、見込まれる手術時間を事前に検討し、婦人科、乳腺科、形成外科、及びリスク評価部（遺伝診療部）でカンファレンスを行った上で合同手術の適否を判断している。現在までに、合同手術が故に患者の不利益が生じた事例はないが、合同手術ならではの侵襲を踏まえた術前検討・準備や周術期管理を習熟させることで、更なる症例選択の適正化や当院で対応できる治療選択肢の幅を検討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。

本研究は、当院の倫理審査委員会の承認を得た研究です。（許可番号 2021-0-206）

参考文献

1) Easton DF, Antoniou AC, Thompson D. The genetic epidemiology of hereditary breast cancer. Hereditary Breast Cancer 2008; 1: 1-17.
2) Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol 2016; 2: 482-490.
3) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Bames DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. JAMA 2017; 317: 2402-2416.
4) King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. Science 2003; 302: 643-646.
5) Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336: 1401-1408.
6) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. J Clin Oncol 2007; 25: 1329-1333.
7) Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 812-822.
8) 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.
9) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. J Hum Genet 2018; 63: 447-457.
10) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304: 967-975.
11) Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* muta-

tion. J Clin Oncol 2014; 32: 1547-1553.
12) Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, et al. Risk-reducing surgery increases survival in *BRCA1/2* mutation carriers unaffected at time of family referral. Breast Cancer Res Treat 2013; 142: 611-618.
13) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1, 2021.
14) 一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構．遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン2021年版，金原出版，2021.

当施設での経験に基づく卵巣癌初回ニラパリブ維持療法の早期有害事象発現に関する臨床的背景の検討

Clinical backgrounds of the early onset of adverse events in niraparib maintenance therapy after primary chemotherapy for advanced ovarian cancer patients based on our experiences

鍋谷 望[1)] Nozomi NABETANI
野村弘行[1)] Hiroyuki NOMURA
市川亮子[1)] Ryoko ICHIKAWA
川原莉奈[1)] Rina KAWAHARA
髙田恭平[1)] Kyohei TAKADA
大脇晶子[1)] Akiko OWAKI
伊藤真友子[1)] Mayuko ITO
仲村勝[2)] Masaru NAKAMURA
西澤春紀[1)] Haruki NISHIZAWA
藤井多久磨[1)] Takuma FUJII

藤田医科大学医学部 産婦人科学講座[1)]，藤田医科大学医学部 先端ロボット・内視鏡手術学講座[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fujita Health University
[2)] Department of Advanced Robotic and Endoscopic Surgery, School of Medicine, Fujita Health University

【概要】 PARP 阻害薬であるニラパリブは、進行卵巣癌に対する初回プラチナベース化学療法奏効後の維持療法としての有効性が示されている。しかしながら、現時点で本邦における安全性等に関する報告は十分ではない。本研究では、当施設において進行卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌の初回化学療法後の維持療法としてニラパリブを投与した患者を対象として、早期に発現する有害事象と発現に関連した臨床的背景につき検討した。
初回化学療法後の維持療法として 10 例の患者にニラパリブが投与された。年齢中央値は 62.5 歳、進行期は III 期が 9 例、IV 期が 1 例であり、組織型は全例で高異型度漿液性癌であった。*BRCA1/2* 遺伝子病的バリアントは 9 例が陰性、1 例が不明であった。初回化学療法のサイクル数は 3 ～ 6、ニラパリブ開始用量は 200mg/ 日であった。ニラパリブ投与期間（中央値 222.5 日）内で、8 例に介入を要する有害事象を認め、4 例が 30 日以内の発現であった（発現中央値：32 日）。内訳は、血小板減少 2 例、貧血 2 例、好中球減少 1 例、高血圧 2 例、肝機能異常 1 例であった。7 例で休薬・減量を要し、5 例は投与継続可能であったが 2 例は投与中止となった。非血液毒性を認めた 3 例全例に、高血圧、血栓塞栓症の既往・合併症があった。
休薬や減量などの介入を要する有害事象はニラパリブを投与した患者の半数以上でみられた。重篤な有害事象は投与開始から 30 日以内の早期発生もあり、投与開始直後からの慎重な投薬管理が必要と考えられた。

Key Words **:** *ovarian cancer, niraparib, adverse events, early onset, vascular disease*

連絡先：
鍋谷 望
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：nozomi.nabetani@fujita-hu.ac.jp

緒 言

卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌に対する初回治療は、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]。

DNA の 2 本鎖切断を修復する相同組換え修復機構に異常がある（homologous recombination deficiency: HRD）細胞は、DNA の 1 本鎖切断の際の塩基除去修復を行う poly（ADP–ribose）polymerase（PARP）を阻害することで選択的に細胞死を誘導できることから PARP 阻害薬が開発されてきた。卵巣癌のうち高異型度漿液性癌は、*BRCA1/2* 遺伝子異常を背景とした HRD を認める頻度が高く、PARP 阻害薬の効果が高いことが示されている[2]。PARP 阻害薬のオラパリブはプラチナベース化学療法に奏効後の維持療法での予後改善効果が示され、臨床導入された[3][4]。その後、ニラパリブが同様に「卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」等の効能または効果にて本邦において承認され、2020 年 11 月より実地臨床での使用が開始されている。

ニラパリブの進行卵巣癌（卵管癌、原発性腹膜癌を含む）における初回プラチナベース化学療法後の維持療法に対する臨床的有用性および安全性は、海外第Ⅲ相試験である PRIMA 試験[5]によって示されたが、本試験では日本人患者は含まれていなかった。日本人卵巣癌患者におけるニラパリブの安全性は、再発卵巣癌を対象に Niraparib–2001 試験[6]、Niraparib–2002 試験[7]によって確認されたが、両試験の開始用量は 300mg で実施されていた。今回保険承認された開始用量 200mg での初回維持療法における日本人の安全性の情報は、実施臨床の中での蓄積が求められている現状である。

以上の背景から、実地臨床において進行卵巣癌の初回化学療法後の維持療法としてニラパリブを投与した自験例を対象として、重篤な有害事象のうち、特に投与開始後早期に発現する有害事象と、その発現に関連した臨床的背景につき後方視的検討を行うことを目的として本研究を行った。

方　法

本研究は、藤田医科大学病院にて進行卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌の診断がなされ、初回プラチナベース化学療法の後に維持療法としてニラパリブが投与された患者を対象とした。Ⅲ－Ⅳ期症例の治療方針は、本研究への組み入れ開始時点では、生殖細胞系列の *BRCA1/2* 病的バリアント陽性の場合はパクリタキセル＋カルボプラチン併用（TC）療法に引き続いてのオラパリブ維持療法、*BRCA1/2* 病的バリアント陰性の場合は TC 療法に引き続いてのニラパリブ維持療法または TC 療法＋ベバシズマブ併用に引き続いてのベバシズマブ維持療法としていた。PAOLA–1 レジメン（ベバシズマブ＋オラパリブ維持療法）承認以降は、腫瘍組織における HRD 陽性の場合は TC 療法に引き続いてのニラパリブ維持療法または TC 療法＋ベバシズマブ併用に引き続いてのベバシズマブ＋オラパリブ維持療法、HRD 陰性の場合は TC 療法に引き続いてのニラパリブ維持療法または TC 療法＋ベバシズマブ併用に引き続いてのベバシズマブ維持療法としていた。ニラパリブ維持療法の選択は、ベバシズマブの投与可否、術前化学療法の有無、その他患者背景等を考慮して決定している。

対象患者の年齢、原疾患、進行期、*BRCA1/2* 病的バリアントの有無等の臨床的背景、およびニラパリブ投与状況（休薬、減量、中止の状況）、有害事象等について診療録を用いて後方視的に調査を行った。ニラパリブ投与後に発現する有害事象の内容および重篤度、発現時期の特徴、発現に関連した臨床的背景の有無につき検討した。

治療は保険承認の用法・用量、および最新の診療ガイドラインの記載に基づく通常診療の範疇で実施され、本研究においては特別な介入は行われていない。維持療法としてのニラパリブは 1 日 1 回 200mg を経口投与とし、体重が 77kg 以上かつ血小板数が 150,000/mm^3 以上の場合は 1 日 1 回 300mg を経口投与とした。減量、延期、中止の判断については、過去の第Ⅲ相試験のプロトコール、「ゼジューラカプセル 100mg 適正使用の手引き」に準じた。

有害事象評価は、「CTCAE v5.0（Common Terminology Criteria for Adverse Events）日

本語訳 JCOG 版」を用いて行い、治療中の最も重篤なグレードを集計した。

成　績

2020 年 12 月から 2022 年 4 月までに当施設において、初回プラチナベース化学療法後にニラパリブ維持療法が開始された 10 名の進行卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を本研究に組み入れた。上記期間中にニラパリブ投与が行われた症例は全例研究対象としており、除外した症例はない。患者背景を表 1 に示す。進行期は III 期が 9 例、IV 期が 1 例であり、組織型は全例で高異型度漿液性癌であった。*BRCA1/2* 病的バリアントは 9 例が陰性、1 例が不明であった。初回化学療法の施行サイクル数中央値は 5.5（幅 3 ～ 6）であり、ニラパリブ維持療法開始時点での年齢中央値は 62.5 歳（幅 50 ～ 78 歳）であった。

維持療法としてのニラパリブ開始用量は全例が 1 日 1 回 200mg であり、1 日 1 回 300mg の症例はなかった。減量時の用量は 1 日 1 回 100mg であった。本研究の解析を行った時点でのニラパリブ投与期間中央値は 222.5 日（幅 27 ～ 437 日）であった。

ニラパリブ投与にともなう有害事象のうち、休薬、減量、中止または有害事象に対する治療などの介入を要したものは 10 例中 8 例に、Grade3 以上の重篤なものは 10 例中 8 例に認められた。有害事象の発現時期、内容、グレード、治療対応、転帰につき、血液毒性に関するものを表 2 に、非血液毒性に関するものを表 3 に、発現時期の分布を図 1 に示す。8 例のうち 7 例で休薬を要し、4 例で減量が行われたが、1 回目の有害事象の発現でニラパリブ投与を中止した症例はなかった。8 例のうち 4 例で 2 回目の介入を要する有害事象が発現し、2 例で休薬後の減量が行われ、2 例で投与中止となった。有害事象による死亡例はなく、病巣増悪による治療中止は 10 例中 2 例であった。

血液毒性は、血小板減少が 2 例、貧血が 2 例、好中球減少が 1 例で認められ、維持療法開始 30 日以内の発現を 2 例に認めた。2 回目の介入を要する有害事象として、貧血を 2 例に認めた。貧血に対する対応としては、全例で赤血球輸血が施行されていた。血液毒性においては、ニラパリブ投与中止となる事象は認めなかった。非血液毒性は、肝機能障害が 1 例、高血圧が 2 例で認められ、維持療法開始 30 日以内の発現を 2 例に認めた。2 回目の介入を要する有害事象として、肝機能障害を 2 例に認め、

表 1　患者背景（N=10）

	患者数
原発部位	
卵巣	6
卵管	0
腹膜	4
FIGO 進行期	
III 期	9
IV 期	1
病理組織型	
高異型度漿液性癌	10
その他	0
BRCA1/2 病的バリアント	
陽性	0
陰性	9
不明	1
初回手術	
Primary debulking surgery	1
Interval debulking surgery	7
生検等	2
初回化学療法	
パクリタキセル＋カルボプラチン	8
パクリタキセル＋カルボプラチン＋ベバシズマブ	2
初回化学療法サイクル数	
中央値（幅）	5.5（3–6）
維持療法開始時年齢	
中央値（幅）	62.5（50–78）

表2　介入を要した血液毒性の詳細

年齢	既往・合併症	1回目の有害事象				2回目の有害事象				転帰
		発現時期	事象	Grade	介入	発現時期	事象	Grade	介入	
70	高血圧*	28日目	血小板減少	4	休薬→減量して再開 血小板輸血					病巣増悪で投与中止（110日目）
75	高血圧* 深部静脈血栓症* 脳梗塞*	28日目	好中球減少	3	休薬→減量して再開					病巣増悪で投与中止（82日目）
66	肺動脈血栓症* 肝機能障害 腎盂腎炎	36日目	貧血	3	休薬→同量で再開 赤血球輸血					
50		56日目	貧血	3	休薬→同量で再開 赤血球輸血	112日目	貧血	3	休薬→減量して再開 赤血球輸血	
52	高脂血症* 橋本病	112日目	血小板減少	1	休薬→同量で再開	224日目	貧血	3	休薬→減量して再開 赤血球輸血	

*薬物療法を要する既往・合併症

表3　介入を要した非血液毒性の詳細

年齢	既往・合併症	1回目の有害事象				2回目の有害事象				転帰
		発現時期	事象	Grade	介入	発現時期	事象	Grade	介入	
78	高血圧* 慢性閉塞性動脈硬化症狭心症*	14日目	肝機能障害	3	休薬→減量して再開	133日目	肝機能障害	3	投与中止 肝庇護剤投与	
73	高血圧* 深部静脈血栓症*	14日目	高血圧	3	休薬→減量して再開	40日目	肝機能障害	4	投与中止 肝庇護剤投与	
53	高血圧*	84日目	高血圧	3	降圧剤投与					

*薬物療法を要する既往・合併症

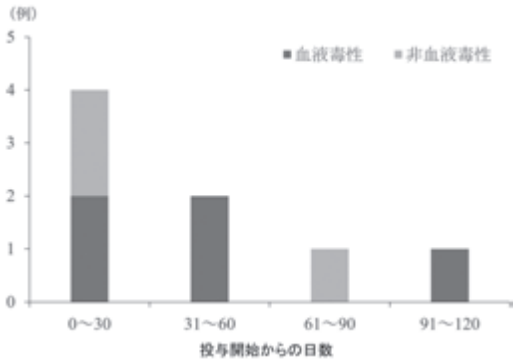


図1　介入を要した1回目の有害事象の発現時期

いずれも肝庇護剤を投与しニラパリブ投与は中止された。

介入を要した有害事象を認めた8例中7例に、既往または合併症を伴っていた。高血圧が5例、血栓塞栓症（静脈または動脈）が4例、高脂血症が1例であり、いずれの症例も当該の既往・合併症に対しての薬物療法が行われていた。非血液毒性を認めた3例全例に、高血圧、血栓塞栓症といった血管系疾患の既往歴や合併症があった。

考　察

本研究では、卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者に対する初回プラチナベース化学療法奏効後の維持療法として、現時点で日本人に対して使用経験の少ないニラパリブの早期に発現する有害事象を中心とした安全性に関する実態の評価を行った。今回の検討症例は、PAOLA-1 レジメンおよび HRD 検査が承認される前にニラパリブ投与を開始している症例が多く、また術前化学療法前に組織採取が施行できなかった症例が含まれている。このため今回の検討症例では、結果として HRD 検査が行われずに *BRCA1/2* 遺伝子のみが行われていた。

ニラパリブを用いた過去の代表的な臨床試験では、血小板減少、貧血、好中球減少といった血液毒性が主な重篤な有害事象として報告されている。初回維持療法の PRIMA 試験における Grade3 以上の有害事象は、血小板減少症 28.7%、血小板数減少 13.0%、貧血 31.0%、好中球減少症 12.8% であった[5]。再発維持療法の NOVA 試験における Grade3 以上の有害事象は、血小板減少症 33.8%、貧血 25.3%、好中球減少症 19.6% であり、高血圧を 8.2％に認めた[8]。本邦での保険適応の用量と同様の individualized starting dose（300mg/ 日、体重 77kg 未満または血小板数 150,000/mm^3 未満の場合は 200mg/ 日）とした再発維持療法の NORA 試験における Grade3 以上の有害事象は、血小板数減少 11.3％、貧血 14.7％、好中球数減少 20.3% であり、頻度は少ないが高血圧を 1.1%、γ GTP 上昇を 1.7%、AST 上昇を 1.1%、ALT 上昇を 0.6% に認めていた[9]。日本人を対象とした再発維持療法の Niraparib-2001 試験における Grade3 以上の有害事象は、血小板数減少 26.3%、血小板減少症 5.3%、貧血 5.3%、好中球数減少 21.1%、好中球減少症 5.3% で、Grade3 以上の非血液毒性の発現はなかった[6]。本研究においても骨髄抑制、高血圧が高頻度に観察され、過去の臨床試験の報告から予期されるものであった。一方で、2 例に観察された肝機能障害は、過去の報告からは特記すべき有害事象とはされていなく、ニラパリブとの関連を示す報告は検索されなかった。肝機能障害の薬理学的機序は不明であり、今後の使用経験の中で発現報告の集積を行い、関連性や頻度を明らかにしていく必要がある。

有害事象の発現時期の中央値は、NOVA 試験において血小板減少 23.0 日、貧血 85.0 日、好中球減少 29.0 日であった[8]。また、高血圧の発現時期の中央値は、PRIMA 試験で 56.5 日[5]、NOVA 試験で 29.0 日[8]、QUADRA 試験で 18.0 日[10] であった。本研究の症例においても、有害事象は発現する場合は投与開始から 30 日以内に発現して重篤化していることから、ニラパリブ投与開始早期の有害事象管理が重要であることがうかがえる。

重篤な有害事象の発現に際しては、ニラパリブの適切な休薬、中止、再開、減量といった投薬調整が必要である。有害事象による減量は、PRIMA 試験で 70.9%[5]、NOVA 試験で 69.2%[8]、NORA 試験で 59.9%[9]、Niraparib-2001 試験で 78.9%[6] であった。また、有害事象による中止は、PRIMA 試験で 12.0%[5]、NOVA 試験で 16.3%[8]、NORA 試験で 4.0%[9]、Niraparib-2001 試験で 0%[6] であった。NOVA 試験においては、ニラパリブ投与 4 ヵ月時点での投与量別のサブグループ解析で、初期投与量の集団と減量した集団とで無増悪生存割合に差がないことが示されている[11]。本研究で検討した症例においても規準に基づいた休薬、減量、中止の判断を行っている。ニラパリブ投与に際しては一定頻度の有害事象の発現を想定し、適切な休薬、減量を行っていくことで個々の患者に対する至適用量を探索し、投与を継続していく管理が求められる。

今回の検討では、治療開始後早期に有害事象を認めた症例、非血液毒性を認めた症例はすべて、高血圧や血栓塞栓症といった血管系疾患の既往歴や合併症を認めていた。ニラパリブは、その薬理学的機序として、ドパミントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーター、およびセロトニントランスポーターの阻害と関連し、脈拍数及び血圧に対して影響を及ぼす可能性が指摘されている[12]。ニラパリブは有害

事象としての高血圧の発現のみでなく、ベースに高血圧を有する場合には各種の有害事象を惹起しやすい可能性が示唆される。PRIMA 試験では Grade3 以上の血栓・塞栓関連事象が 0.6% に発現していたが[5]、ニラパリブと血栓塞栓症の関連性に関する報告は検索されなかった。

今回の検討より、減量や休薬などの介入を要する有害事象はニラパリブ投与開始後 30 日以内に発生するものも多く、開始後早期はより慎重な管理を要すると考えられた。

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。

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の準拠に関して

本研究は施設内倫理委員会の承認を得て実施しています（承認番号：HM20-555）。

参考文献

1) Nagase S, Ohta T, Takahashi F, et al. Annual report of the Committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Annual Patient Report for 2018 and Annual Treatment Report for 2013. J Obstet Gynaecol Res 2022; 48: 541-552
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) 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
4) 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
5) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2391-2402
6) Takehara K, Matsumoto T, Hamanishi J, et al. Phase 2 single-arm study on the safety of maintenance niraparib in Japanese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. J Gynecol Oncol 2021; 32: e21
7) Okamoto A, Kondo E, Nakamura T, et al. Phase 2 single-arm study on the efficacy and safety of niraparib in Japanese patients with heavily pretreated, homologous recombination-deficient ovarian cancer. J Gynecol Oncol 2021; 32: e16
8) Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 2154-2164
9) Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol 2021; 32: 512-521
10) Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 636-648
11) Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol 2018; 29: 1784-1792
12) ゼジューラカプセル100mg 審査報告書(PMDA) https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201008001/index.html

子宮頸癌新進行期分類（FIGO2018）を用いた再分類に基づく予後の検討

Examination of prognosis based on reclassification using the new staging system for cervical cancer (FIGO2018)

中島 葉月 Hazuki NAKAJIMA
市川 亮子 Ryoko ICHIKAWA
川原 莉奈 Rina KAWAHARA
大脇 晶子 Akiko OHWAKI
伊藤 真友子 Mayuko ITO
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学講座
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fujita Health University

【概要】 子宮頸癌進行期分類は、旧分類（日産婦 2011，FIGO2008）が新分類（日産婦 2020，FIGO2018）に改訂され、2021 年より本邦において使用されている。本研究では、当院で旧分類を用いて診断された既治療子宮頸癌症例につき新分類を用いて再分類し、進行期の移動や新分類での進行期別予後を比較することにより、新分類の特徴や課題につき検討した。

2013 年 4 月から 2018 年 3 月までの期間に藤田医科大学病院にて旧分類にしたがって進行期決定された子宮頸癌 163 症例を対象に、診療録より収集した臨床情報に基づいて新分類に再分類を行い、症例数の分布と進行期別の予後を解析した。

腫瘍最大径による分類の変更にともない、旧 IB1 期 66 例中 4 例が新 IB2 期に、旧 IB2 期 20 例中 5 例が新 IB3 期に分類された。リンパ節転移陽性が進行期に反映されたことにともない、旧 IB1 期 66 例中 8 例、旧 IB2 期 20 例中 9 例、旧 IIA1 期 5 例中 2 例、旧 IIB 期 24 例中 13 例、旧 IIIA 期 6 例中 3 例、旧 IIIB 期 13 例中 9 例の計 44 例が新 IIIC1 期に分類された。旧 IIB 期 24 例中 3 例、旧 IIIA 期 6 例中 1 例、旧 IIIB 期 13 例中 1 例の計 5 例が新 IIIC2 期に分類された。リンパ節転移による進行期の移動は全症例中の 30.0%（49/163 例）であった。

旧 I 期症例 98 例を新分類で再分類し無増悪生存率（PFS）を比較したところ、新 II 期、新 III 期は新 I 期と比較して有意に予後不良であった（新 I 期 vs 新 II 期：$p<0.001$、新 I 期 vs 新 III 期：$p<0.001$）。新 IIIC1 期症例 44 例について T 分類別に PFS を比較したところ、T3 は T1、T2 と比較して有意に予後不良であった（T1 vs T3：$p=0.016$、T2 vs T3：$p=0.018$）。

今回の検討から、新分類は旧分類と比較してより予後を反映した分類であることが明らかとなった。病理学的な腫瘍径を検討する際に病理標本において測定部位が明確でなく、施設間で病期に差が出る可能性が示唆された。新分類の進行期決定方法や新 IIIC 期の取り扱いについては、今後も症例を集積した検討が必要であると考えられた。

Key Words **:** *Cervical cancer, FIGO staging, tumor size, lymph node metastasis, prognosis*

連絡先：
中島 葉月
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：hazuki.nakajima@fujita-hu.ac.jp

緒 言

子宮頸癌の進行期分類は、臨床進行期分類（日産婦 2011，FIGO2008）（以下、旧分類）が用いられてきたが、2018 年に国際産婦人科連合（FIGO）より新たな進行期分類が発表され

た[1]。それにともない、本邦にても進行期分類（日産婦 2020，FIGO2018）（以下、新分類）が採用され、2021 年より使用が開始されている。

旧分類から新分類への大きな変更点として、子宮頸部原発病巣の腫瘍最大径が 2cm 以下のものが IB1 期、2cm をこえるが 4cm 以下のものが IB2 期、4cm をこえるものが IB3 期となったこと、骨盤リンパ節のみに転移が認められるものが IIIC1 期、傍大動脈リンパ節に転移が認められるものが IIIC2 期となったことがあげられる。

旧分類では、子宮頸癌の特性上、新興国での取り扱いが可能となるように、画像所見は進行期決定の参考程度とされ、基本的に治療開始前に熟練した医師によって進行期が決定されることを原則としていた。このため、旧分類は子宮頸部の局所所見に重点が置かれた進行期決定となっており、実地臨床において予後を十分に反映していないケースも散見されていた。特にリンパ節転移を認めた症例は予後不良であることが過去に多数報告されているにも関わらず、旧分類では進行期分類に反映されていなかった[2) 3)]。一方、新分類では画像診断を治療前診断に加えるとともに、手術後の病理診断も加えて総合的に進行期を判断するため、従来の進行期決定方法から大きな転換となっている[4)]。原発巣の腫瘍径や進展度、リンパ節転移の評価に画像所見や病理学的所見が加味されることから、従来の臨床進行期分類と比較すると、進行期の分布や進行期別予後が大きく変わることが予想された。

本研究では、当院の既治療子宮頸癌症例を用いて、旧分類を新分類に再分類し進行期の移動や新分類での進行期別予後を比較することにより、新分類の特徴や課題につき検討した。

方　法

本研究は、藤田医科大学病院にて 2013 年 4 月から 2018 年 3 月の期間に初回治療が施行された子宮頸癌患者 163 例を対象にした。

対象患者の年齢、組織型、旧分類による進行期、治療背景、新分類による進行期決定に必要な臨床情報、病巣増悪および生存に関する予後情報につき、診療録を用いて後方視的に調査を行った。旧分類で診断されている子宮頸癌症例を新分類に再分類し、進行期が変更となった症例数の分布と進行期別の無増悪生存率（progression-free survival rate: PFS）につき解析した。新分類は、収集した各種画像所見や術後病理学的所見をもとに、子宮頸癌取扱い規約（臨床編 第 4 版）[5)] に準じて総合的に判断した。PFS は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、Cox 回帰分析によりハザード比（hazard ratio: HR）と 95% 信頼区間（95% confidence interval: 95%CI）の推定を行った。統計解析には SPSS（version 22）を使用した。

成　績

対象患者の背景は、年齢中央値 52 歳（範囲：23-90 歳）、組織型は扁平上皮癌が 116 例、腺癌が 16 例、その他 31 例であった。治療開始前に身体診察、子宮頸部組織診、胸腹骨盤部 CT 検査および骨盤 MRI 検査が施行され、治療方針が決定されていた。胸腹骨盤部 CT と併用して FDG-PET を施行した症例は 163 例中 2 例認めた。FDG-PET は腫瘍マーカー高値や進行例の場合に施行されていた。

治療内容は、旧分類 I 期の症例に対しては主に手術療法が、II 期以上または明らかなリンパ節転移を認めた症例には放射線療法が選択されており、手術療法が施行された症例は 85 例、同時化学放射線療法が 62 例、根治的放射線療法が施行された症例は 15 例で、化学療法を施行された症例が 1 例であった。追跡期間中央値は 36 カ月（範囲：0 ～ 80 カ月）であった。

旧分類で診断されている症例を新分類に再分類した結果では、術後病理が最終的な病期に反映されたため、術前の腫瘍径最大径と術後病理学的診断の腫瘍最大径が異なっていたために進行期が変更となった症例を 12 例認め、術前に IB 期と診断していたが実際は浸潤の深さが 5mm 以内だった 3 例が IA 期へのダウンステージとなった。腫瘍最大径による進行期分類の変更にともない、旧 IB1 期 66 例中 4 例が新 IB2

表 1 旧分類から新分類への変更による進行期の移動（症例数）

進行期	旧分類		新分類		旧分類から新分類でアップステージ	旧分類から新分類でダウンステージ
I	IA	12	IA	14	0	3
	IB1	66	IB1	49	0	1
	IB2	20	IB2	7	4	0
			IB2	6	5	1
II	IIA1	5	IIA1	7	4	0
	IIA2	3	IIA2	3	1	0
	IIB	24	IIB	9	1	0
III	IIIA	6	IIIA	2	0	0
	IIIB	13	IIIB	3	0	0
			IIIC1	44	44	0
			IIIC2	5	5	0
IV	IVA	4	IVA	4	0	0
	IVB	10	IVB	10	0	0

n=163

期（腫瘍最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下のもの）に、旧 IB2 期 20 例中 5 例が新 IB3 期（腫瘍最大径が 4cm をこえるもの）に移動した（表 1）。また、リンパ節転移が進行期に反映されたことにともない、旧 IB1 期 66 例中 8 例、旧 IB2 期 20 例中 9 例、旧 IIA1 期 5 例中 2 例、旧 IIB 期 24 例中 13 例、旧 IIIA 期 6 例中 3 例、旧 IIIB 期 13 例中 9 例の計 44 例が新 IIIC1 期（骨盤リンパ節のみに転移が認められるもの）に、旧 IIB 期 24 例中 3 例、旧 IIIA 期 6 例中 1 例、旧 IIIB 期 13 例中 1 例の計 5 例が新 IIIC2 期（傍大動脈リンパ節に転移が認められるもの）に分類された（表 1）。リンパ節転移による進行期の移動は全症例中の 30.0%（49/163 例）にみられた。IIIC 期の内訳は IIIC1p 期が 17 例、IIIC1r 期が 27 例、IIIC2r 期が 5 例だった。

旧分類と新分類での進行期別の PFS を、治療開始後 36 カ月時点で比較を行った。旧 I 期は 90%、旧 II 期は 65%、旧 III 期は 20%、旧 IV 期は 31% であった（図 1A）。新 I 期は 95%、新 II 期は 79%、新 III 期は 48%、新 IV 期は 31% であった（図 1B）。進行期別の HR は、旧 I 期 vs 旧 II 期は 3.61（95%CI: 1.57–8.35, p=0.001）、旧 II 期 vs 旧 III 期は 3.02（95%CI: 1.36–6.69, p=0.006）、旧 III 期 vs 旧 IV 期 0.89（95%CI: 0.39–2.03, p=0.785）であり、新 I 期 vs 新 II 期は 7.50（95%CI: 1.79–31.4, p=0.001）、新 II 期 vs 新 III 期は 2.50（95%CI: 0.96–6.49, p=0.060）、新 III 期 vs 新 IV 期は 1.59（95%CI: 0.77–3.27, p=0.211）であった。

旧分類での I 期症例 98 例を新分類で再分類し PFS を比較したところ、治療開始後 36 カ月時点での PFS は新 I 期が 96%、新 II 期が 67%、新 III 期が 75% であり、新 II 期および新 III 期は新 I 期と比べ予後不良であった（図 2）。進行期別の HR は、新 I 期 vs 新 II 期は 15.6（95%CI: 3.13–77.9, p<0.001）、新 I 期 vs 新 III 期は 9.32（95%CI: 2.21–39.2, p<0.001）であった。再分類で新 IIIC1 期に分類された 44 例について TNM 分類における T 因子（原発腫瘍の広がり）別に PFS を比較したところ、治療開始後 36 カ月時点での PFS は T1 が 66%、T2 が 69%、T3 が 0% であり、新 IIIC1 期における T3 は T2 および T1 と比べ予後不良であった（図 3）。T 因子別の HR は、T1 vs T3 は 3.45（95%CI: 1.14–10.5, p=0.016）、T2 vs T3 は 3.24（95%CI: 1.15–9.15, p=0.018）であった。

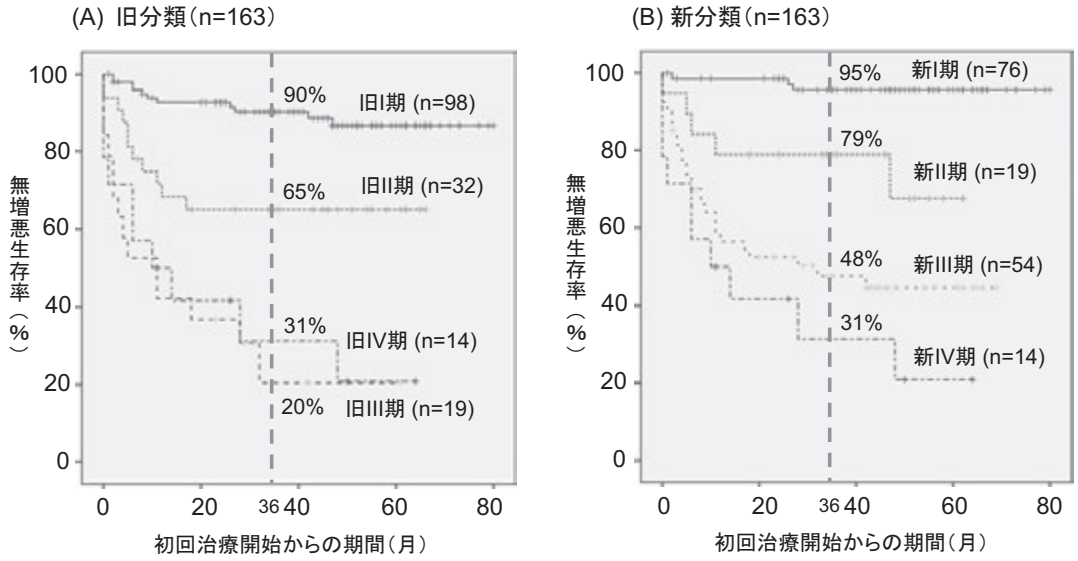


図1　旧分類、新分類での進行期別 PFS
（A）旧分類（n=163）（B）新分類（n=163）

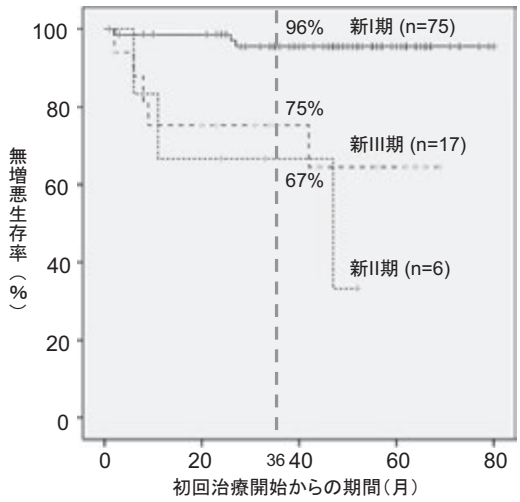


図2　旧分類I期症例（n=98）を新分類に再分類した進行期別PFS

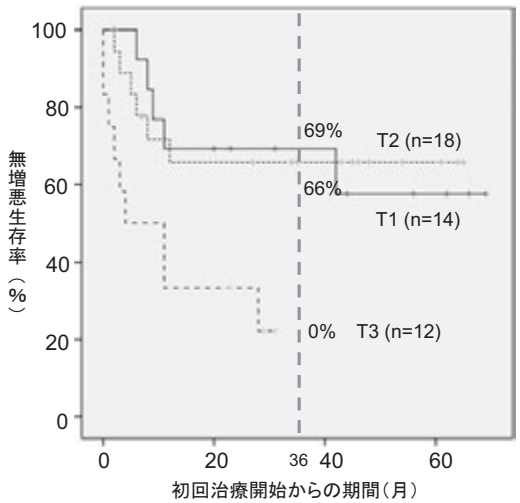


図3　新IIIC1期（n=44）におけるT因子別PFS

考　察

本研究では、当施設での子宮頸癌既治療症例を対象として、旧進行期分類（日産婦 2011, FIGO2008）から新進行期分類（日産婦 2020, FIGO2018）への変更により、進行期の変更が生じた症例数や期別予後の違いを比較することにより、新分類の特徴や課題につき検討した。

旧分類から新分類への再分類での進行期の変更は、子宮頸部原発病巣の腫瘍最大径による分類が変更になったことによる進行期の変更、骨盤リンパ節転移または傍大動脈リンパ節転移の存在による進行期の変更が大きな要因であっ

た。腫瘍最大径による分類では、旧分類では IB2 期であった腫瘍径 4cm を超えるものが新分類では IB3 期となり、旧分類で IB1 期であった腫瘍径 4cm 以下のものが新分類では腫瘍径 2cm を境に IB1 期と IB2 期に細分された。新分類では術後病理診断所見も加味することから、旧 IB1 期の 66 例のうち 4 例が新 IB2 期に該当し、旧 IB2 期の 20 例中 5 例が新 IB3 期にアップステージされた。旧分類の I 期のうち、5.1% が新分類の IB3 期に該当していたことになる。旧分類の I 期～ III 期の症例の中には一定の割合で骨盤リンパ節転移や傍大動脈リンパ節転移をともなうものが含まれていたが、今回の検討では 30.0% の症例がリンパ節転移の存在によりアップステージされることが明らかとなった。

進行期別の PFS では図 1 に示したように、Kaplan–Meier 曲線において旧分類と比較して新分類では進行期別の予後の差がより明確となった。予後不良因子とされるリンパ節転移陽性症例が I 期や II 期から除かれ III 期に集約されたことで、I 期および II 期ではより予後が良好な症例が集約されたものと考えられた。同様に図 2 に示したように旧 I 期症例の中でも、新 II 期や新 III 期に該当する症例より新 I 期の症例は予後良好であり、新 I 期ではより予後良好な症例が抽出されているものとの考えられる。

新分類による進行期決定にあたっては病理所見も加味することになったが、病理学的な腫瘍径を検討する際に病理標本においてどの部分を測定すべきか明確でなく、今回の検討においても最大腫瘍径の判定には難渋した。実際に術前の画像所見による最大腫瘍径と臓器摘出後の標本切出し後の最大腫瘍径には大きな乖離があり、最大腫瘍径の計測には一定の基準や訓練が必要と考えられた。また、子宮頸癌取扱い規約（臨床編 第 4 版）では腫瘍径の決定には MRI の所見を優先するとあるが [5]、施設により MRI の精度や撮像法が異なることが想定され、腫瘍径の決定に施設間差が生じる可能性がある [6]。さらに、びまん性に腫瘍を認める場合に MRI にて正確に腫瘍所見が反映されていない場合もあり、腫瘍径の決定が困難とする場合も想定される。

今回の検討では図 3 に示したように、新 IIIC1 期の中でも T 因子（原発腫瘍の広がり）別に予後は大きく異なっていた。前述の様にリンパ節転移の存在自体は予後不良因子と考えられるものの、同じ新 IIIC1 期でも局所の進展度によって予後が大きく異なる集団となっていた。新 IIIC1 期は子宮頸癌症例全体の約 3 割を占める病期となるが、臨床的取扱いや予後の推定にはさらに個別な検討を要すると考えられる [7]。今回の検討では、リンパ節転移陽性の判定は CT 検査で短径 10mm 以上のリンパ節腫大、あるいは FDG–PET 検査でリンパ節に異常集積、あるいは病理学的検査で転移を認めた場合としたが、画像検査の精度や FDG–PET 検査施行の有無、病理学的検索の程度により評価の差が生じうると考えられる。リンパ節転移陽性症例に対する治療は手術療法よりも同時放射線化学療法が選択されることが多いが、臨床的なリンパ節転移陽性の判断基準や、局所進展の程度による治療方法の選択については、今後も議論を要すると考えられる。

本研究の限界としては、単施設による症例集積での後方視的な検討であること、治療背景の差を減らすため直近 10 年以内の治療症例を対象としたために観察期間の点から PFS を予後の指標とした検討であることなどがあげられる。今後は多施設での症例集積や全生存率を指標とした追加の検討が求められる。

今回の検討から、新分類は旧分類と比較してより予後を反映した分類であることが明らかとなった。新分類の進行期決定方法や新 IIIC 期の取り扱いについては、今後も症例を集積した検討が必要であると考えられた。

利益相反について

この論文に関連して開示すべき利益相反状態はない。

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して

本研究は施設内倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：HM20–555）。

参考文献

1) Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri.Int J Gynaecol Obstet 2018; 143 Suppl 2: 22-36

2) Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990; 38: 352-357

3) Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 1144-1151

4) Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri .Int J Gynaecol Obstet 2019; 145: 129-135

5) 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．子宮頸癌取扱い規約（臨床編 第4版）東京：金原出版株式会社，2020；4-17

6) Salvo G, Odetto D, Pareja R, et al. Revised 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) cervical cancer staging: A review of gaps and questions that remain. Int J Gynecol Cancer 2020; 30: 873-878

7) Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. Gynecol Oncol 2020; 157: 639-643

当施設にて治療を行った腟扁平上皮癌12症例の臨床病理学的背景と再発・増悪リスクに関する検討

Investigation of clinicopathological backgrounds and recurrent risks in 12 cases of vaginal cancer treated at our institution

小谷 燦璃古[1)] Kiriko KOTANI
野村 弘行[1)] Hiroyuki NOMURA
金尾 世里加[2)] Serika KANAO
市川 亮子[1)] Ichikawa RYOKO
川原 莉奈[1)] Rina KAWAHARA
大脇 晶子[1)] Akiko OWAKI
伊藤 真友子[1)] Mayuko ITO
仲村 勝[3)] Masaru NAKAMURA
西澤 春紀[1)] Haruki NISHIZAWA
藤井 多久磨[1)] Takuma FUJII

藤田医科大学医学部産婦人科学講座[1)]，藤田医科大学医学部産婦人科発育病態医学講座[2)]，藤田医科大学医学部先端ロボット・内視鏡手術学講座[3)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fujita Health University
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology/Developmental and Pathological medicine, School of Medicine, Fujita Health University
[3)] Department of Advanced Robotic and Endoscopic Surgery, School of Medicine, Fujita Health University

【概要】 腟癌は、婦人科悪性腫瘍の中でも発症頻度が低く治療経験が乏しいことから、診断や治療方針の決定に苦慮することがある。本研究では、当施設にて治療を行った腟扁平上皮癌患者を対象として、診断や病態に関連した臨床病理学的背景や治療実態、再発・増悪リスクを明らかとすることを目的とした。2006年から2020年の間に、当施設にて診断され、治療が行われた腟原発の扁平上皮癌患者12例を対象とした。受診動機となる自覚症状、細胞診結果、腫瘍径、進行期などの臨床病理学的情報、施行された治療内容、再発・増悪の有無と転帰などの予後情報につき、診療録から後方視的に情報を収集し解析した。年齢中央値は64歳（35～83歳）、自覚症状は不正性器出血が7例、腫瘤の触知が2例、疼痛が1例、無症状が2例であった。12例のうち10例で子宮頸部細胞診に異常所見を認めていた。臨床進行期（FIGO1971、日産婦2014）は、Ⅰ期5例、Ⅱ期4例、Ⅲ期3例、Ⅳ期0例であった。治療はⅠ期であった2例に手術療法が施行され、その他10例には放射線療法（同時化学放射線療法含む）が施行されていた。9例に臨床的寛解が得られたが、観察期間（中央値32ヵ月）内に4例の再発または増悪を認め、うち3例が原癌死となった。再発・増悪症例はいずれもⅡ期以上かつ腫瘍径4cm以上であった。腟癌は不正性器出血を主訴に診断されることが多く、腟癌の存在は子宮頸部細胞診における異常細胞の出現と強い関連を認めた。治療は主に放射線療法が選択されるが、臨床進行期に反映されない腫瘍径についても再発・増悪リスク評価にあたっての重要な因子となりうると考えられた。

Key Words : *Vaginal cancer, squamous cell carcinoma, abnormal cervical cytology, treatment, tumor size*

連絡先：

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：kiriko.kotani@fujita-hu.ac.jp

緒　言

膣粘膜から発生する悪性腫瘍である膣癌はまれな疾患であり、女性生殖器癌の中の1% 未満を占めるに過ぎない[1)]。腫瘍が子宮膣部まで拡がり外子宮口を侵すものは子宮頸癌、外陰部まで拡がるものは外陰癌と診断すると定められているため[4)]、実際に原発性の膣癌と診断される症例は少数となる。組織型は扁平上皮癌が大部分を占めており、腺癌を含むその他の組織型は比較的まれである[1)]。膣癌発生のリスク因子としては、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）や子宮頸癌と同様に、ハイリスク型ヒトパピローマウイルス（HPV）感染との関連が指摘されている[5)]。

膣は管状の臓器で、周囲の重要臓器とは結合織を介して隣接しているという解剖学的な特徴から、膣癌の治療としては一部に手術療法が行われるが、多くの場合に放射線療法が選択されている[1)]。しかしながら疾患がまれであるために、日本の1施設での報告は36例の検討が最大で[6)]、治療法についての大規模比較試験がないため、明確な治療エビデンスが示されていない現状がある。各施設での扱う症例数が少ないために、個々の症例の診断や治療方針の決定に際して苦慮することも多い。

以上の背景から、膣癌の診断や病態に関連した臨床病理学的背景や治療実態、再発・増悪リスクに関わる因子を明らかとすることを目的として、過去に当施設で治療を行った膣癌患者を対象に本研究を行った。

方　法

本研究は、2006年1月から2020年12月の期間に、藤田医科大学病院にて診断され治療が施行された膣癌患者を対象とした。対象とする組織型は扁平上皮癌に限定し、子宮膣部または外陰部に臨床的に明らかな病変がおよぶため子宮頸癌または外陰癌と診断された患者は除外した。受診動機となる自覚症状の有無とその内容、子宮頸部の細胞診結果といった患者背景、腫瘍径、腫瘍の占拠部位、進行期などの臨床病理学的情報、施行された治療内容、再発・増悪の有無と転帰などの予後情報につき、診療録から後方視的に情報を収集し解析した。本研究の対象患者の治療は、治療施行時点での最新の診療指針に基づいた通常診療の範疇で実施されていた。

成　績

当院で上記期間に診断された膣癌患者は14例であり、そのうち12例が扁平上皮癌、2例が悪性黒色腫であった。本研究に組み入れた膣原発の扁平上皮癌患者12例の患者背景を表1に示す。この中には上皮内癌（carcinoma in situ、adenocarcinoma in situ）に対する子宮全摘出後に発生した膣の浸潤癌は含まれていない。診断時の年齢中央値は64歳（幅35～83歳）、閉経前が1例、閉経後が11例であった。受診動機となる自覚症状としては、閉経後不正性器出血が7例（58%）と最も多く、腫瘤の触知が2例、疼痛が1例、無症状が2例であった。初診時に施行された子宮頸部細胞診検査で

表1　対象患者の背景（N=12）

	患者数
診断時年齢	
中央値（幅）	64歳（35–83歳）
閉経状態	
閉経前	1
閉経後	11
受診動機の自覚症状	
不正性器出血	7
腫瘤触知	2
疼痛	1
症状なし	2
初診時の子宮頸部細胞診判定	
NILM	3
ASC–H	1
LSIL	1
HSIL	2
SCC	5

は、NILM が 2 例であったが、10 例（83%）で扁平上皮系の異常が指摘されていた。子宮頸部細胞診が SCC であったものは 5 例あり、子宮頸部組織診にて子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）が 2 例、扁平上皮癌が 2 例、病変を確認できないものが 1 例であった。子宮頸部組織診が扁平上皮癌であった 2 例は、1 例が手術後に病理学的に子宮頸部ではなく腟に病変があることが判明した症例であり、もう 1 例が肉眼的に腟に腫瘍を認めるものの子宮頸部には臨床的に腫瘍を認めない症例であった。

病巣および病期の評価に関連した因子、治療内容、初回治療後の転帰に関する情報を表 2 に示す。臨床進行期（FIGO1971、日産婦 2014）の分布は、Ⅰ期 5 例、Ⅱ期 4 例、Ⅲ期 3 例、Ⅳ期 0 例であり、腟外に進展したⅡ期以上の進行症例が全体の 58% を占めていた。原発腫瘍の局在では、腟上部 1/3 が 2 例、腟中部 1/3 が 1 例、腟下部 1/3 が 5 例、腟全体におよぶものが 4 例であった。TNM 分類（UICC 第 7 版、2009）に関する因子としては、傍腟結合織浸潤（T2 以上）を 4 例（33%）、骨盤または鼠径領域の所属リンパ節転移（N1）を 4 例（33%）に認めた。腟における原発腫瘍径の分布は 10mm ～ 94mm（中央値 36mm）であった。

いずれの症例も performance status（PS）は 0 または 1 であり、1 例を除き治療開始時の肝・腎機能等の臓器機能は正常範囲に保たれていた。治療内容は、Ⅰ期の 2 例に対して手術療法が施行され、その他の 10 例に対しては放射線療法が施行されていた（表 2）。手術療法が実施された症例では、1 例は病変および病変周囲の肉眼的正常組織を含めて切除する腟壁切除術、1 例は原発巣が腟上部 1/3 に存在し骨盤リンパ節転移を認めたため子宮とともに十分な腟壁を摘出する準広汎子宮全摘術と骨盤リンパ節郭清術が実施されていた。放射線療法が実施された症例では、8 例に同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy: CCRT）が行われ、シスプラチン（40mg/m2/week）が併用薬剤として使用されていた。放射線療法は外部照射と腟内照射の併用により施行され、鼠径

表 2 病巣・病期に関連した因子および治療内容、転帰

	患者数
臨床進行期（FIGO1971、日産婦 2014）	
Ⅰ期	5
Ⅱ期	4
Ⅲ期	3
Ⅳ期	0
原発腫瘍の局在	
腟上部 1/3	2
腟中部 1/3	1
腟下部 1/3	5
腟全体におよぶ	4
原発腫瘍径	
中央値（幅）	36mm（10–94mm）
2cm 未満	2
2cm 以上，4cm 未満	4
4cm 以上	6
傍腟結合織浸潤の有無（TNM 分類における T）	
腟壁に限局（T1）	8
傍結合織浸潤あり（T2 以上）	4
所属リンパ節転移の有無（TNM 分類における N）	
所属リンパ節転移なし（N0）	8
骨盤リンパ節転移あり（N1）	2
鼠径リンパ節転移あり（N1）	1
骨盤および鼠径リンパ節転移あり（N1）	1
遠隔転移の有無（TNM 分類における M）	
遠隔転移なし（M0）	12
遠隔転移あり（M1）	0
治療内容	
手術療法	2
放射線療法	2
同時化学放射線療法（CCRT）	8
初回治療効果	
完全奏効（CR）	9
部分奏効（PR）	2
進行（PD）	1
安定（SD）	0
初回治療後の再発・増悪	
なし	8
あり	4

CCRT: concurrent chemoradiotherapy

表3 初回治療後に再発・増悪を認めた4症例の詳細

年齢	臨床進行期（FIGO1971、日産婦2014）	原発腫瘍の局在	原発腫瘍径	所属リンパ節転移	初回治療内容	初回治療効果	無増悪期間	再発部位	再発後治療	転帰
71	II	腟下部1/3	40mm	なし	放射線療法（外部照射）	進行（PD）	0ヵ月	腟壁	なし	現癌死
35	II	腟全体におよぶ	50mm	なし	CCRT（外部照射＋腔内照射）	完全奏効（CR）	29ヵ月	傍大動脈リンパ節	放射線療法	転居のため不明
49	II	腟上部1/3	70mm	骨盤	CCRT（外部照射＋腔内照射）	部分奏効（PR）	3ヵ月	腟壁	なし	現癌死
74	III	腟全体におよぶ	94mm	骨盤および鼠径	CCRT（外部照射）	部分奏効（PR）	9ヵ月	腟壁、傍大動脈リンパ節	なし	現癌死

CCRT: concurrent chemoradiotherapy

もしくは骨盤リンパ節転移を認める症例では転移部位が照射範囲に含められた。

手術療法が行われた2例を含めた9例で臨床的寛解が得られていた。本研究の解析を行った時点での観察期間（中央値32ヵ月、幅1～105ヵ月）中、8例は無病生存であったが、4例に再発または増悪を認め、うち3例が原癌死となっていた。再発または増悪を認めた4例の臨床病理学的背景と治療経過を表3に示す。再発部位は腟壁、傍大動脈リンパ節であり、再発・増悪症例はいずれもⅡ期以上かつ腫瘍径4cm以上であった。対象のうち腫瘍径4cm以上であった症例は6例であり、このうち4例（67%）に再発または増悪を認めていた。

考　察

腟癌はまれな疾患であり、日本での罹患率は女性10万人あたり0.6人、新規患者が年間370人である[2]。米国での罹患率は10万人あたり0.42人、新規患者は年間2420人である[3]。本研究では、腟癌患者に対する当施設での診療経験をもとに、腟癌の臨床病理学的背景や治療実態、再発・増悪に関わる因子について検討を行った。腟癌の組織型は扁平上皮癌が最も多く約8割を占めている[1) 5)]。疾患頻度が少なく治療年次による患者背景のばらつきが生じうるため、扁平上皮癌のみを今回の検討の対象とした。

腟癌の好発年齢は閉経期以降の高齢とされており[5]、今回の検討においても診断時年齢の中央値64歳であり既報と同様の傾向であった。腟癌の症状としては不正性器出血、帯下、腫瘤感、頻尿、血尿、排尿障害、渋り腹、便秘、下血などがあるとされているが、本検討では12例中7例で不正性器出血が腟癌の診断にいたる受診の契機となっていた。

腟癌発症のリスク因子としては、性交パートナーの数が多い、初交年齢が低い、喫煙、飲酒などの加え、CINや子宮頸癌に対する子宮全摘出術の既往や骨盤放射線照射後があげられている[6) – 8)]。CINや子宮頸癌と同様に、腟癌の発症にはハイリスクHPV感染の関与があり、腟の扁平上皮癌の約8割の症例でハイリスクHPVが陽性であるとの報告もある[9]。本検討では、初診時に施行された子宮頸部細胞診検査において、12例中10例に扁平上皮系の異常が指摘されていた。子宮頸部細胞診異常は腟癌からの異型細胞の混入の可能性があるが、臨床的には明らかに病変を認めない子宮腟部粘膜にも潜在的な病変が存在している症例もあり、同様の発がん機序に基づくことが推察される。また今回の結果は、無症状時の定期的な子宮頸部細胞診検査が、腟癌の早期診断の契機とできる可能性を示唆している。ハイリスクHPV検査やHPVワクチンの普及がCINや子宮頸癌のみでなく腟癌や外陰癌の減少に寄与できる可能性が指摘されており[9]、HPV関連病変という包括的な疾患概念での取

り扱いも検討される。

腟癌の発生部位は、腟上部 1/3 が最も多く半数以上を占めるとされ、次いで腟下部 1/3、腟中部 1/3 が多いとされている[5]。本検討では、腟下部 1/3 の発生が 12 例中 5 例と最も多かったが、病変の進行により腟全体におよぶものが 4 例あり、これらは正確な発生部位の判断は困難であった。本邦の報告では、臨床進行期の分布は Ⅰ 期 41.2%、Ⅱ 期 29.6%、Ⅲ 期 10.7%、Ⅳ 期 17.6% であった[1]。本検討でもⅡ期以上の進行症例が半数以上を占めており、早期診断の困難さがうかがえた。

腟癌の治療としては、腟の解剖学的特性や隣接臓器の機能温存の観点、組織型の多くが扁平上皮癌である点から、放射線療法を第一選択とすることが多い。しかしながら、まれな腫瘍であるため治療法についての大規模な比較試験の報告はない。本邦における治療実態では、放射線療法単独が 44.0% と最も多く、CCRT が 20.1%、手術療法単独が 7.5%、化学療法単独が 5.0%、その他集学的治療が 18.3% であった[1]。本検討においては、早期病変の 2 例を除いて CCRT を含む放射線療法が施行されていた。放射線療法は可及的外部照射と腔内照射（密封小線源治療）とを組み合わせて行い、照射範囲はリンパ節転移の有無など症例ごとに検討される。一般的に 30 ～ 40Gy の外部照射後に中央遮蔽を入れて 45 ～ 50Gy まで照射し腔内照射を追加するか、外部照射単独で 65 ～ 70Gy まで照射することが多い[4]。近年は、線量集中性を向上させるため、強度変調放射線療法（intensity modulated radiation therapy: IMRT）を行う場合もある[10]。また、全身状態や臓器機能が良好である例では、子宮頸癌同様にプラチナ製剤を併用する CCRT も考慮される[11]。今回の検討からは至適な照射範囲や照射方法に関する考察は困難であった。照射線量や分割法に関してはエビデンスに基づいた推奨される方法がないため症例に応じた個別の治療計画が必要であり、今後も症例を集積しての検討が必要である。手術療法は腟上部 1/3 に局在する臨床進行期Ⅰ・Ⅱ期の腫瘍の場合に検討される。過去の報告でも、早期症例では放射線療法と比較し手術療法の良好な予後が報告されている[12]。本検討でも腟上部 1/3 に局在したⅠ期の 2 症例に対しては手術療法が施行され無再発で経過していることから、十分に切除可能と判断される病変に対しては手術療法も考慮される。

今回対象とした症例のうち 4 例に再発または増悪を認め、再発部位は腟壁、傍大動脈リンパ節であった。時間的空間的な多中心性発生という腟癌の生物学的特徴から、再発部位は局所再発が多いとされている[13]。再発・増悪症例はいずれもⅡ期以上かつ腫瘍径 4cm 以上であった。臨床進行期、腫瘍径や腟長軸方向の浸潤の広さは予後因子であるとされている[13)－16]。腫瘍径は臨床進行期分類に反映されていないが、過去の報告や今回の検討から 4cm 以上の腫瘍径に関しては高リスク因子として留意すべきと考えられた。再発または増悪した 3 例は全身状態等から追加治療は行えず原癌死となっており、再発・増悪後の救済は困難であることがうかがえる。再発・増悪後の治療については明確な指針はなく、全身化学療法を含めた治療経験の蓄積が求められる。

腟癌は不正性器出血を主訴に診断されることが多いが、早期に診断される症例は少ない。腟癌発症の潜在的なリスク評価として、ハイリスク HPV 検査や子宮頸部細胞診が有用である可能性がある。治療は病態により個別化した放射線療法が主に選択されるが、臨床進行期のみでなく腫瘍径についても再発・増悪リスク評価における重要な因子となりうると考えられる。

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はない。

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の準拠に関して

本研究は施設内倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：HM20-555）。

参考文献

1) Nagase S, Ohta T, Takahashi F, et al. Annual report of the Committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Annual Patient Report for 2018 and Annual Treatment Report for 2013. J Obstet Gynaecol Res 2022; 48: 541-552
2) 厚生労働省：全国がん登録　罹患数・率　報告（https://www. mhlw.go.jp/content/10900000/000942181.pdf）
3) Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, et al. Vaginal cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 81: 286-295
4) Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, et al. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. J Radiat Res 2013; 54: 931-937
5) 日本婦人科腫瘍学会 編　外陰がん・腟がん治療ガイドライン　東京：金原出版株式会社，2015
6) Hellman K, Silfverswärd C, Nilsson B, et al. Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 491-501
7) Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. Gynecol Oncol 2002; 84: 263-270
8) Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. Int J Cancer 2008; 122: 2827-2834
9) Liao JB, Jean S, Wilkinson-Ryan I, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia（VAIN）after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity. Gynecol Oncol 2011; 120: 108-112
10) Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. Cancer 1998; 83: 1033-1040
11) Moran MS, Castrucci WA, Ahmad M, et al. Clinical utility of the modified segmental boost technique for treatment of the pelvis and inguinal nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 1026-1036
12) Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF, et al. Adoption and impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal cancer: a National Cancer Data Base（NCDB）study. Gynecol Oncol 2014; 135: 495-502
13) Tabata T, Takeshima N, Nishida H, et al. Treatment failure in vaginal cancer. Gynecol Oncol 2002; 84: 309-314
14) Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 138-147
15) Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, et al. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 37-45
16) Platta CS, Anderson B, Geye H, et al. Adjuvant and definitive radiation therapy for primary carcinoma of the vagina using brachytherapy and external beam radiation therapy. J Contemp Brachytherapy 2013; 5: 76-82

当院婦人科におけるがん遺伝子パネル検査の現状

Multigene cancer panel testing for gynecologic malignant tumor in our hospital

水野 翔 Sho MIZUNO
山室 理 Osamu YAMAMURO
酒井 絢子 Ayako SAKAI
池端 舞子 Maiko IKEBATA
鈴木 敬子 Keiko SUZUKI
野村 理絵 Rie NOMURA
鈴木 智太郎 Tomotaro SUZUKI
波入 友香里 Yukari NAMIIRI
梶 健太郎 Kentaro KAJI
白石 佳孝 Yoshitaka SHIRAISHI
服部 渉 Wataru HATTORI
小川 舞 Mai OGAWA
丸山 万理子 Mariko MARUYAMA
坂田 純 Jun SAKATA
林 和正 Kazumasa HAYASHI
茶谷 順也 Junya CHAYA
加藤 紀子 Noriko KATO

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital

【概要】 Precision Medicine の一環として、がん患者の遺伝子情報に基づいた最適な治療薬を選ぶ「がんゲノム医療」のうち、がん組織の病的遺伝子変異を網羅的に検査する「がん遺伝子パネル検査」が本邦でも 2019 年 6 月より保険収載され、日常診療の中に浸透しつつある。当院も 2018 年 3 月にがんゲノム医療連携病院として認定され、中核拠点病院である名古屋大学医学部附属病院と連携し、がん遺伝子パネル検査を利用したがん治療に携わっている。今回、2022 年 5 月までに当院で検査が行われた婦人科悪性腫瘍 12 症例について後方視的に検討を行い、当院のがんゲノム医療の在り方について検討した。

12 症例の内訳は、子宮頸がん 3 例、子宮体がん 2 例（うち子宮癌肉腫 1 例）、卵巣がん 3 例、卵管がん 1 例、腹膜がん 1 例、外陰がん 2 例であった。提出検体の採取部位は、原発巣の手術検体が 8 例、再発巣は 4 例でリンパ節、肺、直腸が提出された。12 症例の臨床遺伝診療科への相談時点での実施レジメン数は平均 2.5 であり、検査提出から結果判明までの期間は平均 23.1 日であった。全症例で平均 5.2 種類の病的遺伝子変異が認められた。幸い 2 症例（16%）で推奨臨床試験が見つかったが、1 例は臨床試験に参加するも病状悪化、1 例はエントリー除外となった。

当院のがん遺伝子パネル検査は臨床遺伝診療科が主導で実施しており、各科から依頼しやすく、また院内でエキスパートパネルが実施される点にも特徴を持つ。反面、臨床遺伝診療科や関連スタッフに労力が集中している点に問題もある。

がん遺伝子パネル検査が婦人科がん患者にもたらす恩恵はいまだ限定的であるが、今後はより早期の時点で検査するなど、がん遺伝子パネル検査を積極的に活用していくと同時に、各科担当医もがんゲノム医療への理解を深め協力していくことが重要であると考えられた。

Key Words **:** *precision medicine, multigene cancer panel testing, gynecologic tumor*

連絡先：
水野 翔
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院
産婦人科
〒 466-8650 名古屋市昭和区妙見町 2 番地の 9
TEL：052-832-1121 FAX：052-832-1130
E-mail：mizunos929@nagoya2.jrc.or.jp

緒　言

がん遺伝子パネル検査は、標準的治療が奏効しないまたは存在しない進行・再発がん、稀少がん、原発不明がん等を対象にがん組織の病的遺伝子変異を網羅的な探索を実施し、がんゲノム医療中核拠点病院を中心に開催される専門家会議（エキスパートパネル）にて検査結果や治療薬の選択を協議したうえで、患者の治療に当たるものである。

2022年現在、がん遺伝子パネル検査を保険診療下で実施できる施設は、エキスパートパネルを開催し、がんゲノム医療に関する人材育成と研究開発、治験・先進医療の主導する役割を担う「がんゲノム医療中核拠点病院」、がんゲノム医療を全国に普及する目的に設置され、自施設でエキスパートパネルの開催が可能な「がんゲノム医療拠点病院」、これらの病院と連携してがんゲノム医療を担う「がんゲノム医療連携病院」に限られている[1)]。

当院も2018年3月にがんゲノム医療連携病院として認可を受け、2018年にゲノム医療センターおよび臨床遺伝診療科を開設し、がんゲノム医療中核拠点病院である名古屋大学医学部附属病院と連携しながら、がん遺伝子パネル検査を実施している。

今回、2022年5月までに当院で検査が行われた婦人科悪性腫瘍12症例について後方視的に検討を行い、当院のがんゲノム医療の在り方について検討したので報告する。なお、この研究は当院の倫理委員会の承認を得ている。

方　法

当院でのがん遺伝子パネル検査のフローチャートを図1に示す。

がん遺伝子パネル検査の適応があると考えられる症例は全例、まず各診療科主治医より患者に説明する前に臨床遺伝診療科に連絡し、症例について検査の妥当性の協議を依頼する。臨床遺伝診療科は、薬物療法内科、病理検査部と連携して症例について検査の妥当性を判断する。当院でのがん遺伝子パネル検査の適応基準は、①標準治療のない固形がん患者（原発不明がん

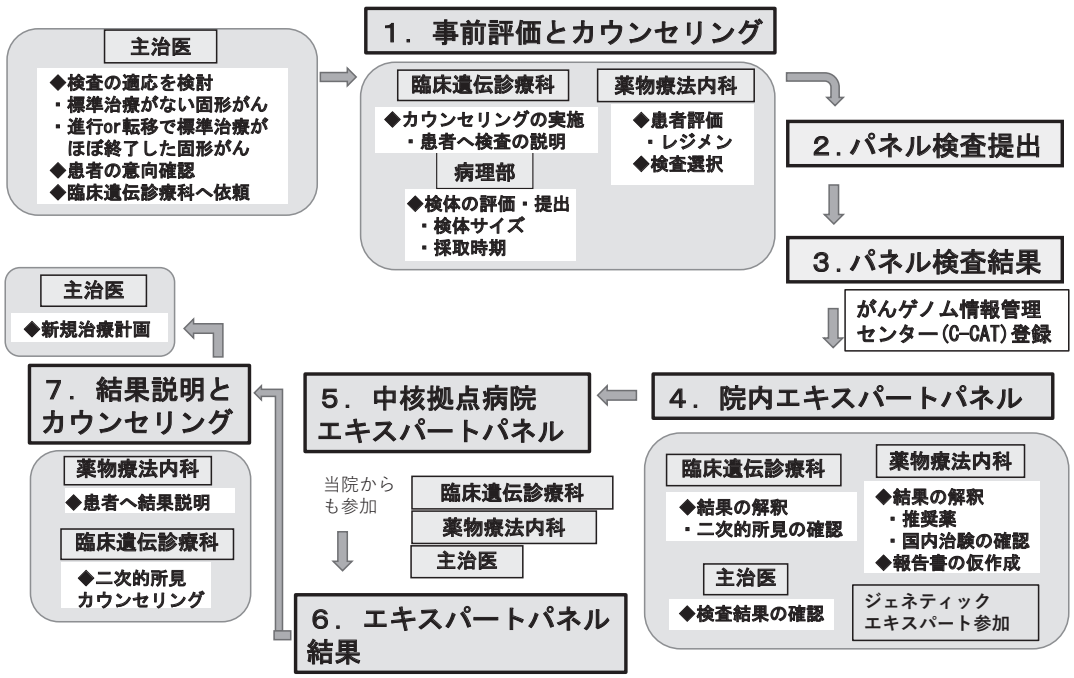


図1　当院におけるがん遺伝子パネル検査のフローチャート

などの稀少がん)、②標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる症例も含む)のいずれかに該当し、パネル検査施行後も化学療法の適応となる可能性が高いと判断される(少なくとも3ヶ月以上の予後が見込める症例)となっている。病理検体についても病理検査部で検体の組織量、保存状態から、検体が提出可能かどうか評価を行い、既存検体の質によっては新規に生検を主治医に依頼する場合もある。遺伝子パネル検査の妥当性ありと判断された場合、主治医より検査について患者に説明が行われる。患者から検査の同意が得られた場合、臨床遺伝診療科に受診し、検査に関するインフォームド・コンセント、二次的所見の説明やカウンセリングが行われ、検査が実施される。患者のニーズに応じてがん相談支援センターとも連携しながら、必要な情報提供や遺伝カウンセリングを提供できる体制となっている。このように、当院では主治医が患者に検査について説明する前の段階で、あらかじめ検査を適切に実施することが可能かどうか協議を行うことで、検査品質の向上に寄与し、患者負担の軽減にもつながる。

検査提出後1ヶ月程度で検査結果が返却されると、まず院内エキスパートパネルが開かれ、ジェネティックエキスパートも参加し報告書を仮作成する。その後にがんゲノム医療中核拠点病院にてエキスパートパネルが開催される。当院の症例に関するエキスパートパネルには各診療科主治医と臨床遺伝専門医、薬物療法内科医が参加する体制となっている。エキスパートパネルで示された内容に基づき、薬物療法内科医より結果説明が行われる。主治医は患者へ検査結果解釈の補足と今後の治療計画が説明を行う。このように、臨床遺伝診療科、薬物療法内科が様々な業務を一括して担うことで、診療科主治医の日常診療への負担を軽減することが可能となっている。

二次的所見が見つかった場合、臨床遺伝専門医、主治医で協議したうえで、原則として臨床遺伝専門医より二次的所見に関する情報提供がなされ、患者の全身状態や心理面に配慮しながら、血縁者への影響や、同様に遺伝学的検査を行うかどうかなどについて継続的なカウンセリングを通して、患者、家族のサポートが可能な体制となっている。

結　果

2019年12月から2022年4月までの2年4カ月間に、12名の婦人科がん患者にがん遺伝子パネル検査を実施した。12名の詳細を表1に示す。12名の年齢中央値は65歳(33–75歳)、原発部位は子宮頸がん3例、子宮体がん2例(うち子宮癌肉腫1例)、卵巣がん3例、卵管がん1例、腹膜がん1例、外陰がん2例であった。実施したがん遺伝子パネル検査はFoundationOne CDx 10名、NCCオンコパネル2名であった。提出検体の採取部位は、原発巣の手術検体が最多で8例、再発巣からは4例でリンパ節2例、肺、直腸が提出された。臨床遺伝診療科への相談時点までの実施レジメン数は平均2.5であった。検査提出から結果判明までの期間は平均23.1日、結果判明からエキスパートパネル開催までは平均17.8日であった。全症例で病的遺伝子変異が検出され、平均5.2種類の遺伝子変異が認められた。このうち16%にあたる2例で推奨臨床試験薬が同定され、1例が臨床試験に参加となった。

推奨薬が提示された2症例について経過を提示する。1例目は70歳女性、再発卵管がん、がん性腹膜炎に対し、4レジメン目のリポソーマルドキソルビシン・ベバシズマブ併用療法を実施後も腹膜播種巣の増大を認めた症例である。がん遺伝子パネル検査の結果確定まではゲムシタビン単剤療法を実施した。

AKT2、*ALK*、*CCNE1*、*CDK4*、*ERBB2*、*ERBB3*、*MYCN*、*REL*、*RPTOR*、*TP53* の遺伝子変異が検出され、このうち *ERBB2* 遺伝子変異に対する新規未承認薬の2相バスケット試験に適合したために参加となった。しかし本症例は治験開始後21日目、新たな肝転移を認め治験は終了となった。

2例目は62歳女性、子宮癌肉腫の再発肺転移巣に対し、肺部分切除術、化学療法を実施

表1 当院婦人科12症例の臨床的背景

がん種	年齢	組織型	検査前レジメン数	腫瘍含有率(%)	提出検体	提出検査*2	検査所要日数*3	結果確定所要日数*4	検出遺伝子変異数	推奨薬剤
子宮頸がん	49	Mucinous carcinoma, gastric type	2	35	子宮	F	20	19	9	
	65	Squamous cell carcinoma	4	35	子宮	N	20	13	1	
	33	LCNEC*1	1	40	子宮	F	22	26	2	
子宮体がん	62	Serous adenocarcinoma	1	30	リンパ節	F	16	13	8	
	62	Carcinosarcoma	4	25	肺	F	15	26	3	1
卵巣がん	66	Serous adenocarcinoma	5	30	卵巣	N	46	22	1	
	75	Squamous cell carcinoma, Teratoma malignant change	1	60	直腸	F	20	16	8	
	66	Clear cell carcinoma	4	90	卵巣	F	39	15	3	
卵管がん	70	High-grade Serous carcinoma	4	60	卵管	F	25	22	10	1
腹膜がん	70	High-grade Serous carcinoma	2	35	腹膜	F	18	15	9	
外陰がん	64	Adenoid cystic carcinoma	1	50	外陰	F	21	15	3	
	67	Adenocarcinoma	1	30	リンパ節	F	16	11	5	

*1 large cell neuroendocrine carcinoma
*2 F: FoundationOne CDx、N: NCCオンコパネル
*3 検査提出日から結果返却日までの日数
*4 結果返却日より中核拠点病院エキスパートパネル開催日までの日数

し、寛解後に再度縦隔リンパ節転移を認めた症例である。がん遺伝子パネル検査の適応について臨床遺伝診療科に紹介、検査結果確定までの期間は、ドキソルビシン・イホスファミド(AI)療法を実施した。

BRCA1、*FBXW7*、*TP53*遺伝子変異が検出され、このうち*BRCA1*遺伝子変異に対する臨床試験を推奨され、実施施設へ紹介したが、現行のAI療法が奏効していると判断され参加基準には適合せず、現行治療を継続する方針となった。なお、*BRCA1*遺伝子変異についてはエキスパートパネルでの協議で病原性が高い変異であるが家族歴が乏しいこと、子宮癌肉腫であることから、生殖細胞系列に変異がある可能性は低いと判断された。

考　察

今回がん遺伝子パネル検査を行った12症例のがん種の分布をみると、子宮頸がんではMucinous carcinomaやLCNEC、子宮体がんではSerous adenocarcinoma、卵巣がんではSquamous cell carcinoma、外陰がんではAdenocarcinoma、Adenoid cystic carcinomaなど、当院では特殊な組織型の婦人科腫瘍に対してがん遺伝子パネル検査を実施する傾向がうかがえた。文献的には上田らの婦人科がん41例での実施報告[2]があるが、子宮頸がんや子宮体がんでは1st line治療中あるいは以降の治療中、卵巣がんではプラチナ抵抗性再発や再燃時に実施している。

がん遺伝子パネル検査を実施する適切な時期

については未だ施設差があり、当院では、一般には標準治療が終了する前後で検査が行われ、検査前レジメン数は一般の組織型では多くなり、特殊な組織型では平均 1.2 と少ない傾向にあった。標準治療終了後の固形がん 195 例を対象に、がん遺伝子検索を行う Molecularly targeted agent（MTA）と治療担当医が選択する Treatment of physician's choice（TPC）を比較した第 2 相ランダム化比較試験である SHIVA 試験では両群に差を認めなかった[3]一方で、検査対象を標準治療終了後に限定せず様々な治療ラインで検討された観察研究においては、対照群と比べ予後の改善を認めたとの報告[4)－6)]がある。このため現行の三学会ガイダンス[7]では「治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討する」とされており、当科でも今後はより早期の時点で検査することを検討していきたい。

各がん種ごとで適切な検査時期が異なってくるかについても検討が必要である。今回症例の多かった卵巣がん・卵管がんについては、BRACAnalysis® や myChoice® といったコンパニオン診断薬の登場により、初回治療の段階で生殖細胞系列 *BRCA1/2* 変異や相同組換え修復欠損（homologous recombination deficiency；HRD）が検査されるようになってきている。またプラチナ感受性再発卵巣がんでは、遺伝子変化にかかわらず PARP 阻害薬が適応となっており、マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability；MSI）検査でペムブロリズマブの適応も判定が可能である。このように、コンパニオン診断の普及や薬剤の適応拡大により、標準治療終了前にがん遺伝子パネル検査を行うメリットは減少する傾向がある。しかしながら、卵巣がんのなかでも初回プラチナ治療に抵抗性であることが多い明細胞癌、粘液性癌、低異型度漿液性癌といった組織型では、比較的早期に検査が実施されるという報告[8]もある。また子宮頸癌や子宮体癌では、全生存期間の延長が証明された治療の選択肢が限られていることを考慮すると、進行期や組織型などから化学療法の奏効率が低く、再発リスクが高いと判断される症例については、前述した上田らのように早期からパネル検査を実施[2]することも一方法である。また、稀少がんや原発不明がんのうち、標準治療が確立していない固形がん患者については三学会ガイダンス[7]にて「治療法の選択の一助とすることを想定し治療開始前の実施が推奨される」とされており参考になる。

パネル検査の特徴と使い分けについて考察する。FoundationOne CDx、NCC オンコパネルの 2 種類のパネル検査の特性を表 2 に示す。検査対象遺伝子数に違いはあるものの、どちらもマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability；MSI）、腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden；TMB）の測定が可能である。両者の明確な相違点は、FoundationOne CDx はコンパニオン診断薬としての機能も併せ持つ点、NCC オンコパネルは腫瘍組織由来 DNA だけでなく末梢血由来 DNA との比較で生殖細胞系列遺伝子変化を認識できる点である[9]。また、必要な検体サイズも異なり、FoundationOne CDx より NCC オンコパネルはより少ない検体で検査が可能である。今回の 12 症例のうち 2 症例で NCC オンコパネルで検査が行われたが、2 例とも腫瘍含有量が少なかったことが理由に挙げられる。

またリキッドバイオプシーである FoundationOne Liquid CDx についても、2021 年より保険収載されており今後新たな選択肢となりうるが、現行の保険診療では「医学的な理由により、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体としてがんゲノムプロファイリング検査を行うことが困難な場合」、「固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査において、包括的なゲノムプロファイルの結果を得られなかった場合」[10]の使用に限定されている。手術で十分な組織検体が得られることが多い婦人科がんにおいては、現時点では積極的に使用を検討する場面は多くないと考えられるが、手術適応がなく組織検体の採取が困難な症例に対しては良い適応となる可能性があり今後の検査数

表 2 がん遺伝子パネル検査の比較

検査名	OncoGuide NCC オンコパネルシステム（NCCO）	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル（F1CDx）	FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル（F1LCDx）
必要検体	腫瘍組織と血液	腫瘍組織	血液
検査対象遺伝子数	124*3	324	324
遺伝性の評価	可能	不可	不可
MSI*1/TMB*2	可能 *3 ／可能	可能／可能	不可／不可
必要な腫瘍サイズ 腫瘍含有比率	16mm^2 以上 10μm 厚 5 枚 含有 20%以上	25mm^2 以上 4–5μm 厚 10 枚 含有 30%以上推奨	組織がない場合

*1 microsatellite instability *2 Tumor Mutation Burden （文献 1 より改変し引用）
*3 2021 年 2 月 検査対象遺伝子数が 114 から 124 に拡大、新規に MSI の検出が可能となった。

増加が期待される。

今回の 12 症例では判定不能となった症例は認めなかったが、判定不能となるのは 12%との報告[11]があり、施設間で検体品質の差が顕著であることが指摘されている。判定不能となる原因には、肉眼的な腫瘍細胞の専有面積と腫瘍細胞の含有率が比例せず、見かけに比して DNA 量が著しく少ないケースや、他人の組織・DNA のコンタミネーションによりエラーとなるケースのような、技術・管理における因子も関与する[12]。また、組織検体の採取方法についても、手術検体より生検検体の方が品質が良く、単位体積当たりの DNA 収量が高い傾向が見られたとの報告[12]もあり、判定不能を避けるためには迅速確実な固定が実施される生検検体の方が望ましいと述べている。手術検体については、摘出後可能な限り速やかにホルマリン固定を行い、1 時間以内、遅くとも 3 時間以内に固定を開始することが望ましく、30 分以上室温で保存しないことが推奨されている[11]。当院でも同様の管理を行っており、速やかに固定を行うのが困難な場合は手術室に設置された冷蔵庫に一時保管し、1 時間以内、遅くとも 3 時間以内に固定を開始している。当院で提出された 12 症例のうち 8 例が手術検体でありながらも判定不能例は認めなかった。このことは臨床遺伝診療科が病理検査部と事前評価を十分に行い、がんゲノムパネル検査の適応を厳密に検討していること、病理部における検体の管理が徹底されていることが寄与していると考えられる。手術検体では空間的・時間的な腫瘍内不均一性（intra-tumor heterogeneity）[13]について考慮する必要がある。このうち、空間的な不均一性については、薬物療法内科医、臨床遺伝専門医、病理医で検体の変性部を避け腫瘍量を適切に評価することで対応している。リキッドバイオプシーが、空間的な不均一性への対策となる可能性が指摘されている[13]。時間的な不均一性への対策としては、可能であれば直近の再発巣検体で検査を行うことが望ましい[7]が今回の 12 症例では再発巣の検体は少数であり、今後検討すべき課題と言える。再発病巣の採取においては、穿刺生検や部分切除術などを各診療科と連携しながら検討していく必要がある。

一般的にがん遺伝子パネル検査の薬剤到達率は 10%前後[9]とされており、今回 16%にあたる 2 例で推奨薬が提示され、ほぼ一般的な薬剤到達率と思われた。しかし検査を受ける患者側から考えれば決して高率とは言えず、まだ患者に恩恵を与える結果となっていない。今後さらにがん遺伝子パネル検査の薬剤到達率を上昇させるような取り組みが必要である。

現在、承認薬の適応外使用を行う方法として、多施設共同研究「遺伝子パネル検査による

遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」（NCCH1901）が2019年10月より実施されている[14]。本試験の趣旨に賛同が得られた製薬企業から医薬品の無償提供を受けているが、今後参加企業や提供医薬品のさらなる増加が期待される所である。現状では当院では自費診療での治療は実施しておらず、また患者申出療養制度に適合した症例はないが、今回の12症例全てにおいて病的遺伝子変異が検出されており、がん関連遺伝子変異に対応する薬剤が今後さらに開発されることにも期待したい。

がん遺伝子パネル検査に必要な手続きは、事前評価とカウンセリング、院内エキスパートパネル、結果説明とカウンセリングなど多岐にわたる。当院においては、臨床遺伝専門医が検査説明や遺伝カウンセリングを担っており、日本遺伝子診療学会認定ジェネティックエキスパートが参加する院内エキスパートパネルが開かれ、結果説明は薬物療法内科医が担当してくれるなど、極めて充実した体制である。しかしこの体制を担う医師は兼任のことが多く、業務負担は大きいのが現状である。結果返却日より中核拠点病院エキスパートパネル開催日までの日数に症例で差があるのも、推奨薬や臨床試験の検討の場合もあるが、兼任ゆえの多忙も原因となっている。より多くの患者に検査を提供するためにも、各科の主治医もカウンセリングを学ぶなど、がんゲノム医療への理解を深め協力体制をより強固にしていくことが重要であると考えられる。

結　語

がん遺伝子パネル検査は着実に日常診療に浸透しつつあるが、がん遺伝子パネル検査が婦人科がん患者にもたらす恩恵はいまだ限定的であり、またがんゲノム医療に携わる専門職が不足している点など、課題も多い。一方で、リキッドバイオプシーなど新たな検査の登場や臨床試験の整備も進んできており、適切な検査時期を明確化していくことで、今後有効な治療に到達する症例が増えてくることが期待される。

利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

1）原野謙一．がん遺伝子パネル検査とがん医療について－婦人科がんとのかかわり－．産婦人科の実際 2020; 69: 681-687
2）上田友子，鍔本浩志，井上佳代，ほか．がん遺伝子パネル検査（クリニカルシーケンス）を実施した婦人科症例の検討．産婦人科の進歩 2020; 73: 1-9
3）Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer（SHIVA）: a multicenter, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1324-1334
4）Von Hoff D, Stephenson J Jr, Rosen P, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. J Clin Oncol 2010; 28: 4877-4888
5）Radovich M, J Kiel P, M Nance S, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. Oncotarget 2016; 30: 56491-56500
6）Sicklick K, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med 2019; 25: 744-750
7）日本臨床腫瘍学会，日本癌治療学会，日本癌学会．次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス改訂第2.0版 2020: 15-98
8）鍔本浩志．婦人科がん診療における包括的ゲノムプロファイリングの実際．産婦人科の実際 2021; 70: 1311-1316
9）Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting : a hospital-based study. Cancer Sci 2019; 110: 1480-1490
10）石崎 洋（医薬品）編　医科診療報酬点数表　調剤報酬点数表（令和4年4月改正版）．中和印刷，2022

11) 日本病理学会．ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程 2018: 3-50
12) 西原広史．がんゲノム医療の新展開 ～遺伝子パネル検査の果たすべき役割について～．医療情報季刊誌Animus 2018; 97 19-26
13) 井本逸勢．がんのクリニカルシーケンスから次世代の治療戦略へ．遺伝性腫瘍 2020; 20: 9-12
14) 石丸紗恵．遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（受け皿試験）．日本小児血液・がん学会雑誌 2022; 57: 72–378

遺伝性乳癌卵巣癌症候群におけるリスク低減卵管卵巣摘出術の現状と課題

Current Status and Issues in Risk-reducing salpingo-oophorectomy for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

金 美希[1,2] Miki KIM
金田倫子[2] Michiko KANEDA
砂田希美[2] Kimi SUNADA
手石方康宏[2] Yasuhiro TEISHIKATA
北村亜紗[2] Asa KITAMURA
岡本幸太[2] Kota OKAMOTO
吉田健太[2] Kenta YOSHIDA
鳥谷部邦明[2] Kuniaki TORIYABE
近藤英司[2] Eiji KONDO
池田智明[2] Tomoaki IKEDA

市立四日市病院 産婦人科[1]，三重大学医学部附属病院 産科婦人科[2]
[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Yokkaichi Municipal Hospital
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Hospital

【概要】 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: HBOC）において、リスク低減卵管卵巣摘出術（Risk Reducing bilateral Salpingo-Oophorectomy: RRSO）は卵巣癌リスクを軽減する最も有効な予防法である。HBOC 診療の保険拡大に伴い、RRSO 目的の紹介患者が増加している。当科における HBOC 症例の臨床背景と課題を明らかにすることを目的とした。方法は、当科で 2019 年 10 月～ 2021 年 12 月に HBOC 診療を受けた 18 例から、診療録より臨床情報を後方視的に抽出した。結果は、*BRCA1* 病的バリアントが 7 例、*BRCA2* 病的バリアントが 11 例で、当科受診時年齢は、*BRCA1* 病的バリアント例で中央値 49 歳（37–66 歳）、*BRCA2* 病的バリアント例で中央値 43 歳（38–66 歳）であった。乳癌発症が 16 例、乳癌未発症者は 2 例であった。家族歴は乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌のいずれかが 17 例にみられた。RRSO 施行例は 11 例、うち乳癌未発症者が 1 例、腹腔鏡下子宮上部切断術 + 仙骨膣固定術、腹腔鏡下子宮全摘術施行が各 1 例、4 例は手術予定である。遺伝カウンセリングから RRSO までの期間は中央値 4 か月（2–15 か月）であった。RRSO 手術時年齢は中央値 45 歳（38–66 歳）、手術時間は中央値 110 分（70–324 分）、出血量は中央値 5ml（5–100ml）であった。術後から退院までの日数は中央値 4 日（3–5 日）であった。腹水細胞診は全例陰性、1 例にオカルト卵管癌がみられた。本検討では RRSO は安全に施行できた。一方で、HBOC 診療体制の構築、RRSO 施行年齢が高いこと、RRSO 施行率の低さ、オカルト癌の発生が課題と考えられた。本邦での報告を蓄積し、今後の HBOC 診療の発展に繋げていきたい。

Key Words **:** *Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, germ line mutation, salpingo-oophorectomy, occult primary neoplasm, fallopian tube neoplasm*

連絡先：
金 美希
市立四日市病院 産婦人科
〒 510–8567 三重県四日市市芝田 2 丁目 2–37
TEL：059–354–1111 FAX：059–352–1565
E–mail：mihee.kim.kim@gmail.com

緒　言

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome：以下 HBOC）とは病的バリアントに起因する乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌などの関連癌の易罹患性腫瘍症候群である。*BRCA1/2* が主な原因遺伝子[1]であり、*BRCA* 病的バリアント保持者の 70 歳までの卵巣癌の罹患リスクは、*BRCA1* 病的バリアントは 44%、*BRCA2* 病的バリアントは 17% とされている[2]。HBOC 関連卵巣癌の組織型は、81% が漿液性癌である[3]。漿液性癌は、約 80% が stage Ⅲ、Ⅳ期の進行癌で診断され、5 年生存率はⅢ期 53.4%、Ⅳ期 37.0% と非常に予後不良である[4]。卵巣癌の早期スクリーニング法として、血清 CA125 検査と経腟超音波検査を用いた大規模コホート研究が英国で行われたが、いずれもその有効性を証明することはできなかった[5]。卵巣癌発生高リスク群に対しても同様の研究[6]がなされたが、血清 CA125 検査と経腟超音波検査は選択肢の一つとなるものの HBOC 患者の生存期間を改善するかは不明であり、早期発見のサーベイランス法は確立されていない。

HBOC において、リスク低減卵管卵巣摘出術（Risk Reducing bilateral Salpingo-Oophorectomy：以下 RRSO）は卵巣癌リスクを軽減する最も有効な予防法である[7]。2020 年 4 月より乳癌の既発症患者に対する *BRCA1/2* 遺伝学的検査の保険適用が拡大され、さらに HBOC の乳癌既発症患者において RRSO が保険適応となったことで、当科へのサーベイランス、RRSO 目的の紹介患者数および RRSO 施行例が増加している。しかし、保険収載から未だ 2 年の経過であり、保険収載後の本邦の産婦人科における HBOC 診療や RRSO の文献は少ない。

今回、当科紹介となった HBOC 症例において、臨床的背景を検討し、HBOC 診療の課題を明らかにすることを目的とした。オカルト卵管癌が認められた症例も合わせて報告する。

方　法

2019 年 10 月 1 日～ 2021 年 12 月 31 日の期間に三重大学医学部附属病院（以下当院）産科婦人科で HBOC 診療を受けた 18 例について、診療録より臨床情報を、RRSO 施行例は手術情報、病理学的検査を後方視的に抽出した。全症例において、ゲノム診療科の遺伝カウンセリングが行われ、RRSO 症例においては、婦人科腫瘍専門医、臨床遺伝専門医を含むカンファレンスにて手術適応について検討した。当科受診時に、全例子宮頸部細胞診、子宮体部細胞診、血清 CA125 測定を行い、RRSO 施行例は、術前に造影骨盤 MRI を施行、造影 MRI 禁忌例においては造影 CT 検査で代用した。RRSO は、NCCM ガイドライン[8]に従って腹腔鏡下手術で施行した。手術時、上腹部から骨盤、腸管表面を観察し、腹水細胞診もしくは腹水洗浄細胞診を行った。卵巣提索の骨盤側 2cm 以上の部位を確認し、子宮角までの卵管、腹膜を切除し、摘出標本は回収バッグを用いて体外に搬出した。卵巣、卵管の病理学的検査は SEE-FIM（sectioning and extensively examining the fimbriated end）プロトコール[9]に従って、卵巣提索と卵管采は長軸方向、卵管膨大部と卵管峡部は短軸方向に 2-3mm 間隔で細断し、評価を行った。なお、本研究は三重県婦人科データベース登録事業として、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。

結　果

HBOC 診療を受けた 18 例の患者背景を表 1 に示した。*BRCA* 病的バリアントについては、*BRCA1* 病的バリアントが 7 例、*BRCA2* 病的バリアントが 11 例であった。乳癌発症者は 16 例で、うち両側乳癌既往が 4 例であった。乳癌未発症者は 2 例であった。*BRCA1* 病的バリアント 7 例中、乳癌発症年齢は中央値 43 歳（37-65 歳）、当科受診時年齢は中央値 49 歳（37-66 歳）であった。*BRCA2* 病的バリアント 11 例

表 1 患者背景

	BRCA1 変異	*BRCA2* 変異
BRCA1/2 病的バリアント	7 例	11 例
当科受診時年齢 中央値（範囲）	49 歳（37–66 歳）	43 歳（38–66 歳）
乳癌発症者（うち両側乳癌既往）	7 例（2 例）	9 例（2 例）
乳癌発症年齢 中央値（範囲）	43 歳（37–65 歳）	41 歳（37–45 歳）
家族歴（重複該当あり）	乳癌 3 例 膵臓癌 3 例 卵巣癌 3 例	乳癌 9 例 膵臓癌 4 例 卵巣癌 1 例 前立腺癌 3 例
RRSO 施行状況（うち乳癌未発症者）	施行 6 例 手術予定 1 例（1 例）	施行 5 例（1 例） 手術予定 3 例 未定 3 例

（うち 2 例は乳癌未発症）のうち、乳癌発症年齢は中央値 41 歳（37–45 歳）、当科受診時年齢は中央値 43 歳（38–66 歳）であった。家族歴については、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌のいずれかが 17 例にみられ、内訳は、乳癌 12 例、膵臓癌 7 例、卵巣癌 4 例、前立腺癌 3 例であった。子宮頸部細胞診、子宮体部細胞診は全例陰性であった。血清 CA125 値は *BRCA1* 病的バリアント例で中央値 10.7U/mL（4.9–26.2U/mL）、*BRCA2* 病的バリアント例で中央値 8.8U/mL（4.5–14.6U/mL）であった。18 例中 RRSO が施行されたのは 11 例であった。未施行例のうち、4 例が手術予定で、3 例は未定であった。手術未定の理由としては、未閉経の乳癌既発症者で術後のホルモン補充禁忌による更年期障害を懸念した手術延期が 1 例、1 年後に施行を希望している例が 1 例、乳癌が再燃したため主治療を優先した例が 1 例であった。未施行例においては 3 ヶ月ごとの経腟超音波検査でサーベイランスを施行中である。

RRSO を施行した 11 例は、遺伝カウンセリングから RRSO までの期間が中央値 4 か月（2–15 か月）、最長は RRSO 保険収載まで手術を延期した症例であった。手術時年齢は中央値 45 歳（38–66 歳）であった。乳癌既発症者は 10 例で、乳癌未発症者 1 例は自費診療で手術を施行した。また、子宮線筋症のため RRSO と同時に腹腔鏡下子宮全摘術を行った症例が 1 例、子宮脱のため腹腔鏡下子宮上部切断術 + 仙骨膣固定術を行った症例が 1 例あった。手術時間は中央値 111 分（70–324 分）、出血量は中央値 5ml（5–100ml）であった。術後入院期間は中央値 4 日（3–5 日）であった。腹水細胞診は全例陰性であった。摘出標本の病理所見は、10 例には悪性所見は認められなかったが、1 例は右卵管に病変がみられ、卵管癌、高異型度漿液性癌 pT2a の診断となった。現在、術後の観察期間は中央値 14 か月（8–23 か月）で、腹膜癌などの腫瘍性病変はみられていない。

RRSO 施行例のうち、術後の病理組織学的所見でオカルト卵管癌が認められた症例を提示する。

卵管癌症例

症例は 67 歳、3 回経産婦である。乳腺外科にて 65 歳時に両側トリプルネガティブ乳癌と診断され、手術、術後化学放射線療法が施行された。家族歴で姉に卵巣癌既往があることから HBOC が疑われ、*BRCA1/2* 遺伝学的検査を施行されたところ、*BRCA1* c.2800C>T（p.Gln934*）病的バリアントが認められた。HBOC として、RRSO が提案され、当院産科婦人科に紹介された。当院ゲノム診療部に紹介され遺伝カウンセリング施行ののち、RRSO 方針となった。初診時の診察では漿膜下筋腫を認め、両側付属器の腫大はなかった。術前血液検査では、血清 CA125 検査は 26.2U/mL で、その他異常所見はみられなかった。子宮頸部細胞

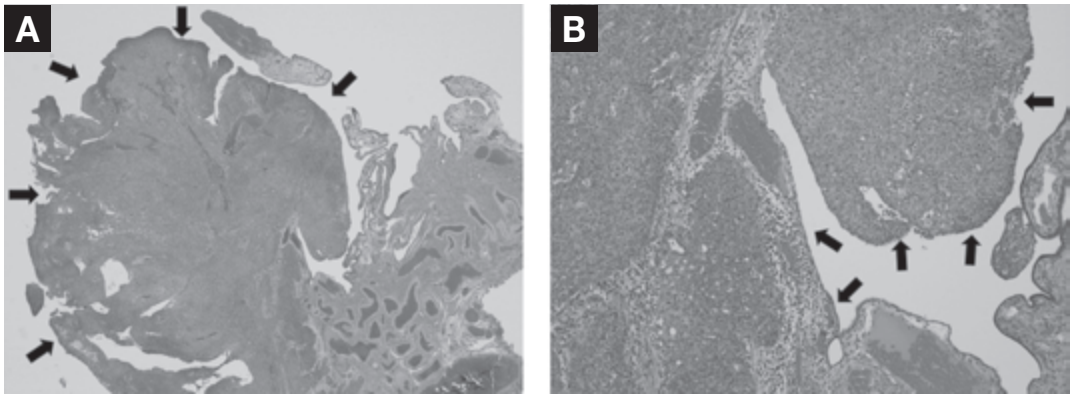


図 1　病理組織学的所見
A）HE 染色　弱拡大　　B）HE 染色　強拡大
卵管内に乳頭状に増殖している／核腫大とクロマチン増量が目立ち、中心に繊維血管間質を有する乳頭状構造を呈する。

診 NILM、子宮体部細胞診陰性であった。術前の造影骨盤 MRI でも悪性所見は認められなかった。当科受診後 4 ヶ月で、RRSO が施行され、手術時間 70 分、出血量少量で周術期合併症なく、術後入院期間 4 日で退院した。摘出標本の病理結果（図 1）は右卵管に 8mm 大の腫瘍がみられ、卵管間質に浸潤しており、免疫染色では ER 陽性、PgR ごく一部陽性、p53 陰性、WT1 陽性で右卵管癌　漿液性癌 pT2a の診断であった。腹水細胞診は陰性であった。以上の結果から、RRSO 術後 1 ヶ月で子宮全摘術＋骨盤リンパ節郭清術＋傍大動脈リンパ節郭清術＋大網切除術が追加で施行され、手術時間 5 時間 16 分、出血少量であった。病理組織学的所見では子宮の左壁に 1.5cm 大の筋腫が認められたが、その他悪性所見は認められず、FIGO 分類（2014）Ⅱ A 期、TNM 分類（UICC 第 8 版）pT2aN0M0 と診断した。術後経過良好で、術後入院期間 4 日間で退院した。術後、血清 CA125 検査は 21.8U/mL、化学療法として TC（パクリタキセル / カルボプラチン）療法を施行し、現在経過観察中である。

考　察

HBOC は *BRCA1/2* が主な原因遺伝子とされ、常染色体顕性遺伝形式を示す乳癌および卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群である。HBOC では卵巣癌、卵管癌の検診の有用性は示されておらず[10]、RRSO が卵巣癌リスクを低減する最も有効な予防法と考えられている[7]。RRSO を施行することで、未施行例と比較して全生存期間が延長し[11]、さらに乳癌発症や再発のリスクを低減する[7][12]。HBOC における *BRCA* 遺伝学的検査や RRSO が保険未収載の期間は、HBOC 診療目的の当科受診例はなかった。HBOC 診療の保険適応拡大後、サーベイランス、RRSO 目的の紹介例、RRSO 施行例が著しく増加した。HBOC 診療における患者数の増加に対応すべく、今回 HBOC 診療の問題点を抽出した。

第 1 に HBOC 診療の体制構築である。HBOC 診療の保険適応前は、本報告のうち 1 例が HBOC と診断されていたものの、HBOC 診療目的でなく、月経不順を主訴に当科受診になったのみであった。保険適応拡大後は HBOC と診断され、当科紹介となる症例が増えたことで、病院間・病院内での連携体制の確立が必要となった。当院では対応として、乳腺外科、産科婦人科で HBOC 外来を立ち上げた。三重県内 HBOC 外来でのフローチャートを示す（図 2）。乳腺外科からの当科紹介例は、全例ゲノム診療部での遺伝カウンセリング受診が

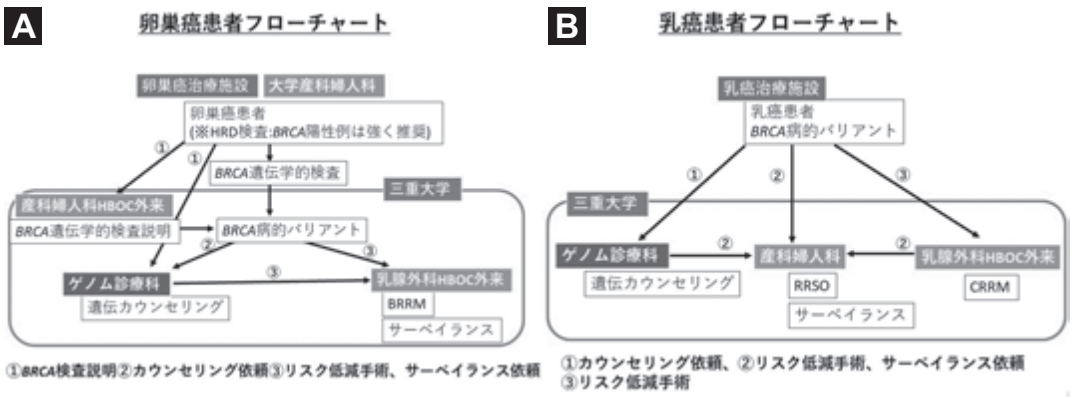


図 2 三重県内 HBOC 外来フローチャート

A）卵巣癌患者フローチャート
B）乳癌患者フローチャート
C）未発症者フローチャート

HRD : Homologous Recombination Deficiency
CRRM（contralateral risk reducing mastectomy）: 対側リスク低減乳房切除
BRRM（bilateral risk reducing mastectomy）: 両側リスク低減乳房切除
RRSO（risk-reducing salpingo-oophorectomy）: リスク低減卵巣卵管切除

行われている。卵巣癌患者においては、コンパニオン診断として *BRCA* 遺伝学的検査もしくは HRD（Homologous Recombination Deficiency）検査で *BRCA* 陽性となった例においては、積極的にゲノム診療部での遺伝カウンセリング受診を提示している。その他卵巣癌患者においては、家族歴から HBOC が疑われる症例は *BRCA* 検査を提示し、家族歴がない症例においても初回治療終了後に *BRCA* 検査を提示している。卵巣癌、乳癌患者、また血縁家族で *BRCA* 病的バリアント診断に至った場合は、各乳腺外科、産科婦人科の HBOC 外来を受診いただき、RRSO、RRM（Risk-Reducing Mastectomy）の提示、サーベイランスを行っている。当科のサーベイランスは、*BRCA1* 病的バリアントにおいて、わずかに子宮体部漿液性癌のリスクが上昇すること[13]、卵巣高異型度漿液性癌において約 30% が子宮体部細胞診で検出可能であったとの報告[14]から、年に 1 回の子宮頸部・体部細胞診と 3 ヶ月に 1 回の経腟超音波検査を行っている。

第 2 に、RRSO 実施年齢が高いことが挙げられる。HBOC における RRSO 実施年齢は通常 35–40 歳の間、および出産完了時に実施することが推奨されている[15]。*BRCA2* 病的バリアントを有する場合では、実施年齢を 40–45 歳まで延期することも妥当とされている[4]。Ford ら[7]の報告によると、*BRCA1* 病的バリアントを有する場合、40 歳までに卵巣癌を発症するリスクは 2–3% 未満だが、50 歳までには 10–21% に増加し、*BRCA2* 病的バリアントを有する場合では、50 歳までに卵巣癌を発症するリスクは 3% 未満であり、平均 8–10 年発症時期が遅いとされている[7][16]。本邦における HBOC の卵巣癌発症年齢の検討では、*BRCA1/2* 病的バリアントを有さない例の平均 53.8 歳と比べて *BRCA1* 病的バリアント例では平均 51.3 歳と有意に低く、*BRCA2* 病的バリアント例では平均 58.3 歳と有意に高かった。また、*BRCA2* 病的バリアント例では 40 歳未満の卵巣癌の発症は

認められず、83.4％が50歳以降で発症していた[17]。この報告からも*BRCA2*病的バリアントを有する場合は、RRSO実施年齢を40歳まで延期することは許容されると考えられる。

また、本邦で遺伝学的検査を受ける女性の平均年齢は46.9歳（20–85歳）[18]、RRSO施行の平均年齢は49.5歳（34–69歳）と報告されている[19]。当院の検討では、当科受診時年齢は*BRCA1*病的バリアント例では中央値49歳（37–66歳）、*BRCA2*病的バリアント例では中央値43歳（38–66歳）と年齢が高かった。RRSO施行時年齢は中央値45歳（38–66歳）であり、上述した報告と同様であるもののRRSO推奨年齢を超えていた。本邦のHBOC診療は癌既発症者が対象であることから、多くは乳癌発症後の*BRCA*遺伝学的検査施行例であり、当科紹介受診時に既に推奨年齢を超えている例が多かった。未発症者は自費診療であり、費用の点からも遺伝学的検査が広く行われずHBOC診断がなされていないことは社会的な問題点であり、現状、ゲノム診療部、乳腺外科との連携、HBOC血縁家族のカウンセリング、情報提供が重要と考えられた。

第3にRRSO施行率の低さが挙げられる。諸外国では、HBOCのRRSO施行率は約50–70%程度であるが[20][21]、日本HBOCコンソーシアムのデータベースの調査では、HBOC488例中のRRSO施行率は153例（31.4%）と報告されている[19]。当科で2019年10月～2021年12月にHBOC診療を受けた18例のうち、実際にRRSO施行したのは11例（61.1%）、手術予定が決まっている4例も含めると15例（83.3%）と高率であったが、RRSO目的の紹介例が多かったためと考えられる。当院乳腺外科では、2021年に*BRCA*遺伝学的検査を164件施行し、HBOC症例は11例であった。本県ではRRSO実施施設は当院のみであるが、2021年に当科紹介となったHBOC例は14例であり、県内のHBOC症例数の推定からすると当科紹介率は高いといえない。その理由として、県内施設における遺伝カウンセリング体制が未確立で、未発症者も含んだHBOC診断率が低いことが挙げられる。現在は、県内施設内での遺伝カウンセリング外来の設立、施設間連携の強化で改善に努めている。

また、RRSO未定の理由としては、乳癌既発症、ホルモン補充療法禁忌、外科的閉経に伴う更年期障害のため手術を延期している例が1例あった。RRSO推奨年齢女性における本術式は卵巣癌発症リスクを低減する一方、更年期障害とそれに伴う骨粗鬆症、心血管疾患、性機能障害が問題となる。乳癌未発症者のHBOCにおけるホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）は、乳癌の発生率は増加させず、RRSO後のHRTは推奨されている[22]。一方で、本邦では乳癌既往女性に対するHRTは原則禁忌である。50歳未満のHBOC患者におけるHRTのシステマティックレビュー[23]では、HRTと再発リスクと関連がない報告と再発リスクが増加する両者の報告がみられるが、エストロゲン受容体陰性患者においては再発率が上昇しないとの報告もあり、現状本邦では使用できないが、有用性が期待される。また、卵巣癌発症リスク低減として、リスク低減卵管切除後、50歳頃にリスク低減卵巣摘出術を行うRisk–Reducing Salpingectomy with Delayed Oophorectomy（RRS–DO）も検討されている[24]。本邦ではRRS–DOは施行された報告はなく、今後検討が必要と考えられる。

第4にRRSO時のオカルト癌の発生である。RRSOの2.3–8%に漿液性卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma： 以 下 STIC）[25]、4.4–12%にオカルト癌が認められる[16][17]と報告されている。卵巣癌は卵管采上皮の漿液性卵管上皮がその発生母地であり、卵管采に発生したSTICから近接する卵巣表面に生着し、高悪性度漿液性癌となるとされる[26]。RRSOの際の病理検索はSEE–FIMプロトコール[9]に沿って評価を行うことで、STICの検出率、オカルト癌の診断率が上昇する[27]。当科におけるRRSO施行11例中では、1例（9.1%）にオカルト癌を認めた。臨床所見や術前検査所見に特記事項なく、術中の肉眼的所見では明らかな所見は認められなかったが、右卵管

癌 漿液性癌 pT2a の診断であった。このように、一定の確率で STIC やオカルト癌が見られ、術後の追加手術や治療も必要になることから、卵巣・卵管癌の腹腔鏡手術の安全性の報告[28]はあるものの、RRSO 時の手術操作には卵巣提索 2cm から子宮角までの卵管と周囲腹膜の十分な切除と回収バッグでの体外排出などといった、十分な注意が必要である。STIC において、術後補助化学療法や骨盤、傍大動脈リンパ節郭清を含む staging laparotomy については推奨するエビデンスはない。一方、RRSO 後の腹膜癌発症リスクは約 1.9–4.3%[29][30]と報告されるが、STIC 例で腹膜癌発症リスクは約 4.5% と高く[31]、RRSO 後も腹膜癌発症に注意が必要である。

本邦では、HBOC における RRSO が施行されているが、卵巣癌の原因遺伝子とされる *BRIP1*、*RAD51C/D* においても RRSO が検討されるべきであると報告された[32]。今後ゲノム医療の発展に伴い、*BRCA* のみでなく様々な遺伝子病的バリアントが検出されることが予想され、RRSO の重要性が期待される。

今回の検討では、RRSO で合併症はみられず、安全に施行できた。一方で、課題として、HBOC 診療体制構築の必要性、RRSO 手術施行年齢が推奨より高いこと、RRSO 施行率の低さ、RRSO 施行でのオカルト卵管癌発生が挙げられた。本邦での報告を蓄積し、今後の HBOC 診療の発展に繋げていきたい。

利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

参考文献

1) Eccles DM, Balmaña J, Clune J, et al. Selecting patients with ovarian cancer for germline BRCA mutation testing: findings from guidelines and a systematic literature review. Adv Ther. 2016; 33 (2) : 129-50.
2) 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.
3) Sekine M, Nagata H, Tsuji S, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 820varian cancer families：two common founder mutations of BRCA1 in Japanese population. Clin Cancer Res. 2001; 7 (10) : 3144-50.
4) 婦人科腫瘍委員会. 第61回治療年報. 日産婦誌 2020; 72 (7) : 764-788.
5) Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) : a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387 (10022) : 945-956.
6) Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. J Clin Oncol. 2017; 35 (13) : 1411-1420.
7) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 8 (8) : CD012464.
8) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 3. 2019.
9) Lee Y, Medeiros F, Kindelberger D, et al. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. Adv Anat Pathol. 2006; 13 (1) : 1-7.
10) van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? Int J Cancer. 2009; 124 (4) : 919-23.
11) Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. BMC Womens Health. 2014; 14: 150.
12) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. As-

sociation of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA. 2010; 304 (9) : 967-75.

13) Matanes E, Volodarsky-Perel A, Eisenberg N, et al. Endometrial Cancer in Germline BRCA Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2021; 28 (5) : 947-956.

14) 小野瀬亮，宮城悦子，松下径広ら．卵巣癌における内膜吸引細胞診の成績について．日臨細胞会誌 2000; 39 (2) : 76-82.

15) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Practice Guidelines in Oncology. BRCA-Pathogenic/Likely Pathogenic Variant-Positive Management Version 2. 2021.

16) Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 1998; 62 (3) : 676-89.

17) Sekine M, Enomoto T, Arai M, et al. Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan: optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy. J Gynecol Oncol. 2022; 33 (4) : e46.

18) Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, et al. Correction: Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. J Hum Genet 2018; 63 (4) : 541-542.

19) Nomura H, Sekine M, Yokoyama S, et al. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan. Int J Clin Oncol 2019; 24 (9) : 1105-1110.

20) Garcia C, Wendt J, Lyon L, et al. Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. Gynecol Oncol. 2014; 132 (2) :428-33.

21) Singh K, Lester J, Karlan B, et al.: Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208 (4) : 329.e1-6.

22) Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, et al. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. Gynecol Oncol. 2019; 153 (1) : 192-200.

23) Wang Y, Lewin N, Qaoud Y, et al. The oncologic impact of hormone replacement therapy in premenopausal breast cancer survivors: A systematic review. Breast. 2018; 40: 123-130.

24) Swanson CL, Bakkum-Gamez JN. Options in Prophylactic Surgery to Prevent Ovarian Cancer in High-Risk Women: How New Hypotheses of Fallopian Tube Origin Influence Recommendations. Curr Treat Options Oncol. 2016; 17 (5) : 20.

25) Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al. Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) . J Ovarian Res. 2019; 12 (1) : 50.

26) Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol. 2010; 34 (3) : 433-43.

27) Cheng A, Li L, Wu M, et al. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2020; 46 (1) : 139-147.

28) Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Laparoscopic and Open Abdominal Staging for Early-Stage Ovarian Cancer Our Experience, Systematic Review, and Meta-analysis of Comparative Studies. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24 (7) : 1241-9.

29) Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014; 32 (15) : 1547-53.

30) Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA. 2006; 296 (2) : 185-92.

31) Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) : A comprehensive review. Gynecol Oncol. 2015; 139 (3) : 568-72.

32) Liu YL, Breen K, Catchings A, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. JCO Oncol Pract. 2022; 18 (3) : 201-209.

子宮筋腫手術に対するレルゴリクスとリュープロレリンの治療効果に関する比較検討

Relugolix versus leuprorelin before surgery for uterine myomas: a retrospective analysis

合田 知弘[1)] Tomohiro GODA
菊野 享子[1)] Kyoko KIKUNO
村瀬 紗姫[1)] Saki MURASE
森 美奈子[1)] Minako MORI
竹中 基記[1)] Motoki TAKENAKA
早崎 容[1)] Yo HAYASAKI
古井 辰郎[1)] Tatsuro FURUI
森重 健一郎[2)] Ken-ichirou MORISHIGE

岐阜大学医学部附属病院 産科婦人科[1)]，大阪急性期・総合医療センター 産科婦人科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka General Medical Center

【概要】 2019年3月、子宮筋腫に対してGnRHアンタゴニストのレルゴリクスが保険収載された。以降、子宮筋腫に対する術前薬物治療を目的とするレルゴリクスの有効性が期待されているが、レルゴリクスとリュープロレリンの手術アウトカムや合併症の比較に関する文献はまだ少ない。両者を適切に使い分けることは、患者への負担を減らすことや合併症を回避する上で重要と考える。今回、我々は子宮筋腫術前患者に対するGnRHアナログ投与において、両剤の有効性と安全性の比較をするため、当院で施行した腹腔鏡下子宮摘出術（total laparoscopic hysterectomy：TLH）または腹腔鏡下子宮筋腫核出術（total laparoscopic myomectomy：TLM）の症例を対象とし、主要評価項目で手術アウトカム（手術時間、出血量、輸血の有無、周術期合併症の有無）、副次評価項目で筋腫縮小率やヘモグロビン上昇値、副作用に関して後方視的に比較検討した。今回の研究結果からTLH症例やTLM症例でもレルゴリクス群はリュープロレリン群との間で手術アウトカムに有意な差異は示されず、レルゴリクスはリュープロレリンと同様の治療効果や手術成績が期待できると考えた。

Key Words **:** *uterine myomas, relugolix, leuprorelin*

緒 言

子宮筋腫は生殖可能年齢の20–40%にみられ[1)]、婦人科診療において非常に多く遭遇する疾患である。有症時は過多月経、それに伴う貧血、骨盤痛、月経困難症、不妊症などがあり、QOL低下に繋がる[2)]。根治治療は手術であり、鏡視下または開腹下に子宮全摘または子宮筋腫核出が行われる。

当院での子宮筋腫に対する子宮全摘術や子宮筋腫核出術では、手術をより安全に行うことや合併症を回避することを目的として手術前にgonadotropin-releasing hormone（GnRH）アナログによる薬物治療を行うことがある。従来から用いられてきたGnRHアゴニストは過多月経の貧血改善や、子宮筋腫の縮小効果があり、作用機序は下垂体前葉を強力に刺激して

連絡先：
合田 知弘
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：058-230-6000 FAX：058-230-6080
E-mail：tomogoda0804@gmail.com

GnRH 受容体を減少させることで（ダウンレギュレーション）、脱感作を生じさせ、follicle stimulating hormone（FSH）・luteinizing hormone（LH）及び estradiol（E_2）の産生、分泌を抑制する。GnRH アゴニストのリュープロレリン酢酸塩（以下、リュープロレリンと略す）はペプチドで、胃酸で分解されてしまうため経口投与はできず、投与経路は注射剤のみである。

一方、GnRH アンタゴニストは GnRH 受容体に対する選択的な拮抗作用により、FSH および LH の分泌を直接的に抑制し、estradiol（E_2）および progesterone 分泌を低下させる。レルゴリクスの特徴は非ペプチドで、経口投与ができる点やフレアアップがない点とされ、子宮筋腫の諸症状（過多月経、下腹痛、腰痛、貧血など）や子宮内膜症に基づく疼痛の改善に効果があるとされる[3]。

子宮筋腫手術前のリュープロレリン投与に関する手術アウトカムに関する論文は散見されるが、レルゴリクスやリュープロレリン投与症例における手術アウトカムや合併症に関する文献は少なく、検索した範囲で Takeda[4] の報告が一報みられた。今回我々は、両剤の適応を考えるために、手術アウトカムに関して両者を後方視的に比較検討した。

研究方法

当院で施行した、レルゴリクスもしくはリュープロレリン投与後の腹腔鏡下子宮摘出術（total laparoscopic hysterectomy：TLH）または、腹腔鏡下子宮筋腫核出術（total laparoscopic myomectomy：TLM）の症例を対象とした。レルゴリクスは 1 日 1 回 40mg を経口投与とし、リュープロレリンはリュープロレリン酢酸塩 1.88㎎、4 週間に 1 回の皮下投与で行った。子宮鏡下手術を施行した患者や卵巣腫瘍・悪性腫瘍を合併する患者は除外した。対象期間は 2015 年 1 月 1 日から 2021 年 2 月 28 日までの期間とし、診療録に基づいて後方視的に比較検討した。対象患者は 20 歳以上の閉経前女性とした。患者背景は年齢、出産歴、筋腫の種別（漿膜下・筋層内筋腫または粘膜下筋腫）、筋腫長径、投与期間で調査した。筋腫長径は薬物治療前の子宮筋腫の最大長径とし、複数個ある場合は一番大きい子宮筋腫を対象とした。主要評価項目は手術アウトカムで手術時間、術中出血量、輸血の有無、周術期合併症の有無とした。副次評価項目は筋腫縮小率、ヘモグロビン上昇値、薬剤の副作用（不正性器出血、ホットフラッシュ、その他）で、筋腫縮小率は、{[術前治療前筋腫長径（mm）－術前治療後筋腫長径（mm）]／術前治療前筋腫長径（mm）} × 100（%）とした。ヘモグロビン上昇値は、術前治療後ヘモグロビン値－術前治療前ヘモグロビン値（g/dl）とした。

すべての統計解析ソフトには EZR（ver1.55）を使用した[5]。正規性を確認し、Student's t-test もしくは Mann-Whitney's U-test を用いた。割合の検定には Chi-Square test もしくは Fisher's exact test を用いた。すべてにおいて有意水準を 5% とした。また、手術アウトカムに影響を与える可能性がある因子を調整するため、患者背景（年齢、出産歴、筋腫の種別、筋腫長径、投与期間）を共変量として Propensity Score を算出し、マッチングを行った（Caliper 係数：0.2）。マッチング症例の各共変量の分布バランスの確認に標準誤差（Standardized Difference：SD）を用い、SD<0.1 をもってバランスが取れていると判断した。

結　果

検討対象症例 144 例の背景を表 1 に示す。リュープロレリン群は 119 例、レルゴリクス群は 25 例であった。そのうち TLH 症例は全体で 102 例（リュープロレリン群：84 例、レルゴリクス群：18 例）、TLM 症例では全体で 42 例（リュープロレリン群：35 例、レルゴリクス群：7 例）であった。

表 1 に患者背景を示す。TLH 症例では、筋腫長径においてリュープロレリン群で有意に高値だった。また、リュープロレリン群では漿膜下・筋層内筋腫が多く、レルゴリクス群では粘

表1 患者背景

	TLH症例								TLM症例(n=42)			
	マッチング前(n=102)				マッチング後(n=26)							
	リュープロレリン群(n=84)	レルゴリクス群(n=18)	P値	SD	リュープロレリン群(n=13)	レルゴリクス群(n=13)	P値	SD	リュープロレリン群(n=35)	レルゴリクス群(n=7)	P値	SD
年齢(歳)	44.5±3.4	45.2±3.4	0.447	0.199	45[38, 53]	45[41, 52]	0.897	0.043	36.0±5.2	33.3±3.3	0.188	0.633
出産歴												
初産	13(15.5)	4(22.2)	0.494	0.173	1(7.7)	3(23.1)	0.593	0.436	26(74.3)	6(85.7)	1	0.289
経産	71(84.5)	14(77.8)			12(92.3)	10(76.9)			9(25.7)	1(14.3)		
子宮筋腫の種別												
漿膜下・筋層内	69(82.1)	9(50.0)	0.011	0.722	8(61.5)	9(69.2)	1	0.162	33(94.3)	5(71.4)	0.123	0.636
粘膜下	15(17.9)	9(50.0)			5(38.5)	4(30.8)			2(5.7)	2(28.6)		
筋腫長径(mm)	75.1±27.7	53.1±22.6	0.002	0.873	56[24, 93]	56[22, 102]	0.878	0.013	85.7±25.8	92.6±52.8	0.602	0.164
投与期間(週間)	20[4, 24]	14.5[2, 24]	0.122	0.452	12[4, 24]	15[2, 24]	0.512	0.279	20[8, 24]	20[6, 24]	0.527	0.092

連続変数は正規性の有無を確認し、平均値±標準偏差または中央値［最小値、最大値］、カテゴリカル変数はn（%）で示す。
P<0.05を統計学的有意とする。
SD：Standardized Difference，SD<0.1をもってバランスが取れていると判断する。

表2 手術アウトカム

	TLH症例					TLM症例(n=42)		
	マッチング前(n=102)			マッチング後(n=26)				
	リュープロレリン群(n=84)	レルゴリクス群(n=18)	P値	リュープロレリン群(n=13)	レルゴリクス群(n=13)	P値	リュープロレリン群(n=35)	レルゴリクス群(n=7)	P値
手術時間(分)	158.5[48, 382]	168[90, 251]	0.577	149[48, 246]	188[90, 251]	0.182	177.7±44.4	203.7±80.7	0.229
術中出血量(g)	20[0, 2100]	0[0, 50]	0.004	15[0, 30]	0[0, 50]	0.375	150[0, 1550]	100[80, 1130]	0.437
輸血の有無	1(1.2)[1]	0(0.0)	1	0	0	NA	9(25.7)	2(28.6)	1
合併症の有無	1(1.2)[2]	1(5.6)[3]	0.323	1(7.7)[2]	0	1	0(0)	0(0)	NA

連続変数は正規性の有無を確認し、平均値±標準偏差または中央値［最小値、最大値］、カテゴリカル変数はn（%）で示す。
P<0.05を統計学的有意とする。
1：術中出血量は2100g。2：遅発性尿管損傷。3：膀胱損傷。

膜下筋腫が有意に多かった。傾向スコアマッチングで13名ずつマッチングした。マッチング後の患者背景は、出産歴と子宮筋腫の種別、投与期間はSD＜0.1を満たさなかったが、年齢と筋腫長径でSD＜0.1を満たし、有意差はすべての項目でみられなかった。TLM症例では、患者背景に有意差はみられなかった。

表2に主要評価項目を示す。TLH全症例について、マッチング前ではリュープロレリン群で術中出血量が有意に多かった。その他の項目では有意差はみられなかった。輸血はリュープロレリン群で1例認め、術中出血量2100g

表 3 副次評価項目（筋腫縮小率）

	全症例（n=144）		
	リュープロレリン群（n=119）	レルゴリクス群（n=25）	P 値
投与期間（週間）	20［4, 24］	16［2, 24］	0.313
筋腫縮小率（%）	22［−20, 52］	16［−96, 50］	0.438

中央値［最小値、最大値］で示す。
P<0.05 を統計学的有意とする。
筋腫縮小率（%）：｛［術前治療前筋腫長径（mm）− 術前治療後筋腫長径（mm）］／術前治療前筋腫長径（mm）｝ × 100（%）

表 4 副次評価項目（ヘモグロビン上昇値）

	全症例（n=117）		
	リュープロレリン群（n=98）	レルゴリクス群（n=19）	P 値
治療前ヘモグロビン値（g/dl）	10.7［5.7, 16.5］	10.7［4.5, 14.5］	0.655
治療後ヘモグロビン値（g/dl）	12.9［10.0, 15.4］	13.3［9.6, 14.4］	0.962
ヘモグロビン上昇値（g/dl）	2.2［−1.8, 8.9］	2.1［−0.7. 9.8］	0.868

中央値［最小値、最大値］で示す。
P<0.05 を統計学的有意とする。
ヘモグロビン上昇値（g/dl）：術前治療後ヘモグロビン値（g/dl）−術前治療前ヘモグロビン値（g/dl）

表 5 副次評価項目（副作用）

	全症例（n=119）	
	リュープロレリン群（n=95）	レルゴリクス群（n=24）
全体	69（72.6）	19（79.2）
性器出血	42（44.2）	9（37.5）
ホットフラッシュ	33（34.7）	12（50.0）
頭痛	11（11.6）	4（16.7）
倦怠感	3（3.2）	4（16.7）
手指のこわばり・しびれ	3（3.2）	1（4.2）
不眠	2（2.1）	2（8.3）
動悸	1（1.1）	2（8.3）
皮疹	1（1.1）	1（4.2）
肝酵素上昇	0（0.0）	1（4.2）
胃部不快感	0（0.0）	0（0.0）
めまい	3（3.2）	0（0.0）
肩こり	2（2.1）	0（0.0）
高血圧	3（3.2）	0（0.0）
筋肉痛	1（1.1）	0（0.0）
嘔気	1（1.1）	0（0.0）
抑うつ	1（1.1）	0（0.0）
関節痛	3（3.2）	1（4.2）

n（%）で示す。中止例は全体で 4 例
（レルゴリクス群：なし。リュープロレリン群：手のしびれ（1 例）、関節痛（1 例）、血圧上昇（1 例）、めまい（1 例）

であった。合併症は各群で 1 例ずつみられ、リュープロレリン群では術後に片側水腎を指摘され、遅発性尿管損傷を認めた。レルゴリクス群では膀胱損傷を 1 例認めた。マッチング後では、両群ともに有意な差異は認めなかった。TLM 全症例でも、両群ともに有意な差異は認めなかった。輸血はすべて自己血輸血であり、リュープロレリン群で 9 例、レルゴリクス群で 2 例に輸血した。両群ともに合併症は認めなかった。TLM 症例では、レルゴリクス群の症例数が少ないため傾向スコアマッチングは行わなかった。

表 3-5 に副次評価項目を示す。筋腫縮小率はリュープロレリン群とレルゴリクス群で有意差はみられなかった（22% vs 16%，P=0.438）。ヘモグロビン上昇値においても有意差はみられなかった（2.2g/dl vs 2.1g/dl，P=0.868）。副作用では、全体（n=119）でリュープロレリン群は 95 人中 73 人（72.6%）、レルゴリクス群は 24 人中 19 人（79.2%）で副作用が生じた。不正性器出血はリュープロレリン群で 42 人（44.2%）、レルゴリクス群で 9 人（37.5%）であり、ホットフラッシュはリュープロレリン群で 33 人（34.7%）、レルゴリクス群で 12 人（50.0%）であった。中止例はリュープロレリン群で計 4 例（3.3%）であり、手のしびれ（1 例）、関節痛（1 例）、血圧上昇（1 例）、めまい（1 例）で中止した。レルゴリクス群では中止例はみられなかった。

考　察

リュープロレリンと同等の効果が期待できることや、経口投与が可能なこと、フレアアップがないなどの利便性からレルゴリクスの使用が増えている。しかしながら、レルゴリクスやリュープロレリンによる術前治療において、手術アウトカムに関連する報告は少ない。

Chen ら[6]のシステマティックレビューでは、TLM 症例を対象として GnRH アゴニストの術前薬物治療は手術時間の短縮はみられなかったが、術中出血量や術後ヘモグロビン値の低下が少なかったと報告している。Seracchioli ら[7]は、大きい子宮筋腫（推定 380 ～ 680ml）の TLH 症例を集積した報告で、術前の GnRH アゴニスト投与が術中出血量の減少や輸血頻度が低くなると報告している。

レルゴリクスとリュープロレリンの術前治療を比較した論文は検索した範囲で 1 報みられた。Takeda[4]は腹腔鏡補助下膣式子宮全摘術の術前治療としてレルゴリクスとリュープロレリンを比較検討しており、手術時間と術中出血量に差はみられなかったと報告している。

本研究において、マッチング前の TLH 症例では、術中出血量でリュープロレリン群が有意に多い結果となったが、交絡因子の調整で有意な関連がないことが示された。マッチング後の TLH 症例や TLM 症例では、レルゴリクス群とリュープロレリン群との間で手術アウトカムに有意な差異は示されず、レルゴリクスはリュープロレリンと同様の治療効果や手術成績が期待できると考える。

子宮筋腫の縮小率に関して、リュープロレリンは 6 週間ほどで筋腫縮小効果を得られると報告され[8)9)]、最大限の筋腫縮小効果を得るのに 3 か月の投与が必要と報告されている[10)－12)]。Osuga ら[3]は、レルゴリクス、リュープロレリンの 12 週間の投与で筋腫体積はレルゴリクス群 51.1％とリュープロレリン群 48.0%、24 週間の投与で筋腫体積はレルゴリクス群 59.4％とリュープロレリン群 57.5% の縮小効果を得たと報告している。一方で 2 週間の投与で筋腫体積はレルゴリクス群 23％とリュープロレリン群 8% の縮小効果が得られたと報告している。当院の解析では、治療中の縮小率の評価はできなかったが、筋腫長径においてレルゴリクス群は 16%、リュープロレリン群は 22% の筋腫縮小率の結果となり、両者ともに有意差はみられず同様の縮小効果が得られたといえる。

Osuga ら[3]は、副作用に関して全体の発生率（リュープロレリン群 94.4%、レルゴリクス群 87.0%）、不正性器出血（リュープロレリン群 65.5%、レルゴリクス群 49.3%）、ホットフラッシュ（リュープロレリン群 52.8%、レルゴリクス群 42.8%）であったと報告されている。当院では不正性器出血やホットフラッシュの副作用は同様の報告であった。また、本研究で頭痛や倦怠感はレルゴリクスの方が多く、Osuga ら[3]の報告と同様の結果となった。

レルゴリクスははじめ粘膜下筋腫に対する慎重投与の記載がなかったが 2020 年 9 月 8 日改訂で、粘膜下筋腫に対する慎重投与が追記された。図 1 より、レルゴリクスの保険収載以降、レルゴリクスの方がリュープロレリンよりも使用頻度が多い。また、2019 年 3 月から 2020 年 8 月までの両群の薬剤使用はほとんど同じだが、2020 年 9 月以降は全例レルゴリクスとなっている。レルゴリクスのメリットとしてフレアアップがない点、経口投与で内服の開始や継続がしやすい点、さらには副作用出現時にも治療中断が行いやすい点などが挙げられ、図 1 は医師の趣向が現れており、レルゴリクスとリュープロレリンを使い分けている結果ともいえる。一方、服薬コンプライアンスが悪い場合には筋腫縮小効果が十分に得られない可能性もあり、その点では注射剤のリュープロレリンの方が一定の効果を期待できる。また、レルゴリクス投与により頭痛や倦怠感が問題となった場合には、リュープロレリンへの変更も選択肢として考えられる。レルゴリクスとリュープロレリンは、手術アウトカムに大きな違いはみられずどちらも同等の有効性があると考えるが、患者の内服コンプライアンスや希望なども考慮して最終的に決定するのが望ましい。本研究ではレルゴリクスの症例数が少なく解析が不十分であ

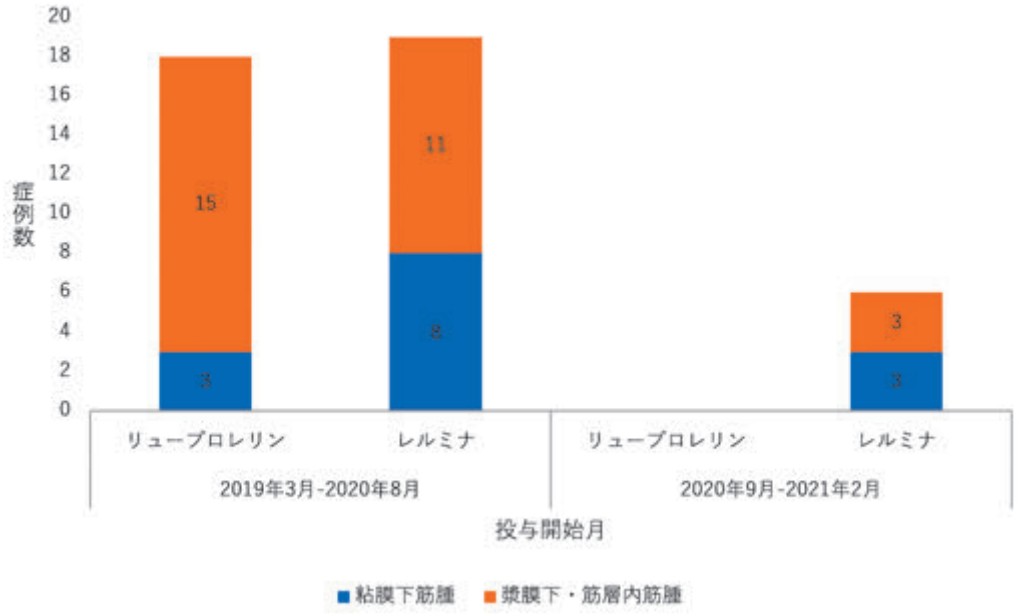


図1 薬剤の使用頻度

り、今後も症例の蓄積が必要である。

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。

‘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

今回の研究は岐阜大学倫理委員会の承認を得て行った。

参考文献

1) Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. Obstet Gynecol 2004; 104: 393–406
2) Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2001; 2
3) Osuga Y, Enya K, Kudou K, et al. Oral gonadotropin-releasing hormone antagonist relugolix compared with leuprorelin injections for uterine leiomyomas. Obstet Gynecol 2019; 133: 423-433
4) Takeda A. Short-term administration of oral relugolix before single-port laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for symptomatic uterine myomas: A retrospective study with leuprorelin injection. J Obstet Gynaecol Res 2022; 48: 1921-1929
5) Kanda Y. investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48:452-458
6) Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Laparoscopic Myomectomy: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Minim Invasive Gynecol 2011; 18 (3) : 303-309
7) Seracchioli R, Venturoli S, Colombo F.M, et al. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uteri. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003; 10: 316-319
8) Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal

acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366: 421–432
9) Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. The current place of medical therapy in uterine fibroid management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 46: 57–65
10) Lumsden MA, West MA, Baird DT. Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids. Lancet 1987; 3: 36–37
11) Crosignani PG, Vercellini P, Meschia M, et al: GnRH agonists before surgery for uterine leiomyomas: A review. J Reprod Med 1996; 41: 415–421
12) Vercellini P, Bocciolone L, Colombo A, et al: Gonadotropinreleasing hormone agonist treatment before hysterectomy for menorrhagia and uterine leiomyomas. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72: 369–373

当院における LNG-IUS 滑脱症例の検討

Retrospective study about the expulsion case of Levonorgestrel-releasing Intrauterine System

秋田 寛文 Hirofumi AKITA
浅野 智美 Satomi ASANO
伊藤 ゆりか Yurika ITO
競 悦子 Etsuko KISOI
杉原 穂乃花 Honoka SUGIHARA
姜 真似乃 Maino KAN
篠田 真実 Mami SHINODA
安藤 万恵 Mae ANDO
藤掛 佳代 Kayo FUZIKAKE
髙橋 典子 Noriko TAKAHASHI
清水 顕 Ken SHIMIZU

名古屋掖済会病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Ekisaikai Hospital

【概要】 LNG-IUS（Levonorgestrel-releasing Intrauterine System）は、レボノルゲストレル放出子宮内システムである。2014 年 11 月より、過多月経および月経困難症に対して保険適用となっており、ガイドラインにおいても治療選択肢として推奨されている。一方で、当院のような比較的高次医療機関においては重度の器質性疾患に使用することも多く、日常診療において挿入後に滑脱する症例も少なくない。今回、当院での使用症例を検討することで、LNG-IUS 滑脱症例の実態を把握することを目的とした。2015 年 1 月から 2021 年 9 月までの期間で、診療記録から LNG-IUS 使用症例を抽出し、後方視的に治療効果および有害事象に関して検討した。同期間内に 34 例の使用症例があり、平均年齢は、40.6 歳（28 歳～ 50 歳）であった。適用理由は月経困難症が 12 例、過多月経が 19 例、両者の合併例が 1 例、また避妊目的の使用が 3 例であった。治療効果に関しては、月経困難症 12 例のうち 6 例（50.0%）、過多月経 20 例のうち 11 例（55.0%）で治療効果を認めた。また副作用・有害事象に関しては 24 例（70.6%）に認めており、不正性器出血を 18 例、滑脱を 10 例認めた。今回、機能性症例、器質性症例に分けて検討も行ったが、器質性症例において滑脱例が多く、治療効果なしとなっていた。滑脱症例と非滑脱症例の比較では、滑脱群で年齢が高く、また子宮腺筋症の合併が多く、統計学的有意差を認めた。LNG-IUS は月経困難症、過多月経のいずれにおいても高い治療効果ももつが、その適用決定に際しては十分に検討することが重要である。

Key Words **:** *contraception, dysmenorrhea, hypermenorrhea, LNG-IUS (Levonorgestrel-releasing Intrauterine System)*

連絡先：
秋田 寛文
名古屋掖済会病院 産婦人科
〒 454-0854 愛知県名古屋市中川区松年町 4 丁目 66
TEL：052-652-7711 FAX：052-652-7783
E-mail：akta1225 @ gmail.com

緒 言

LNG-IUS（Levonorgestrel-releasing Intrauterine System）は、レボノルゲストレル放出子宮内システムであり、その効果は最長で 5 年にわたり持続する。以前より欧米では子宮内膜症や子宮腺筋症に伴う月経困難症や機能性月経困難症を軽減させる報告がなされており[1) 2)]、

過多月経に関してもプロゲスチン製剤や経口避妊薬に比して有意に月経血量を減少させることが報告がなされている[3]。本邦では、2014年11月より過多月経および月経困難症に対して保険適用となっており、ガイドラインにおいても治療選択肢として推奨されている[4]。当院でも2015年1月より導入しており、これまでに多くの症例でその有効性について経験をしている。一方で、当院が比較的高次医療機関であるが故に、重度器質性症例に用いることも多く、挿入後に滑脱する症例も少なくない。今回、当院での使用症例を後方視的に検討することで、LNG-IUS滑脱症例の実態を把握することを目的とした。

研究方法

当院で採用となった2015年1月から2021年9月までの期間で、診療記録からLNG-IUS使用症例を抽出し、後方視的に治療効果および有害事象に関して検討した。治療効果の有無については、本来定量性評価が望ましいが、診療時にデータを統一してとっておらず、過去の報告[5]を参考に、診療記録から患者本人の自覚症状が改善していれば治療効果ありとした。有害事象については、診療記録から有害事象と考えらえるもの全ての把握に努めたが、今回の主目的である滑脱症例を中心に検討は行った。また、今回、機能性、器質性に分けて検討も行った。器質性の評価については、診療記録および超音波検査所見を参考に行った。超音波検査所見の子宮矢状断面で外子宮口から子宮底までをトレース測定し、子宮底長の値とした。器質性疾患がある場合でも明らかに過多月経、月経困難症に関与していないと考えられる軽微なものは機能性に分類した。統計学的解析はχ二乗検定、t検定を用いp値が0.05未満の場合を統計学的に有意とした。なお、本研究は名古屋掖済会病院臨床研究審査委員会の承認を得た（承認番号2022-018）。

研究成績

2015年1月から2021年9月までの期間で、

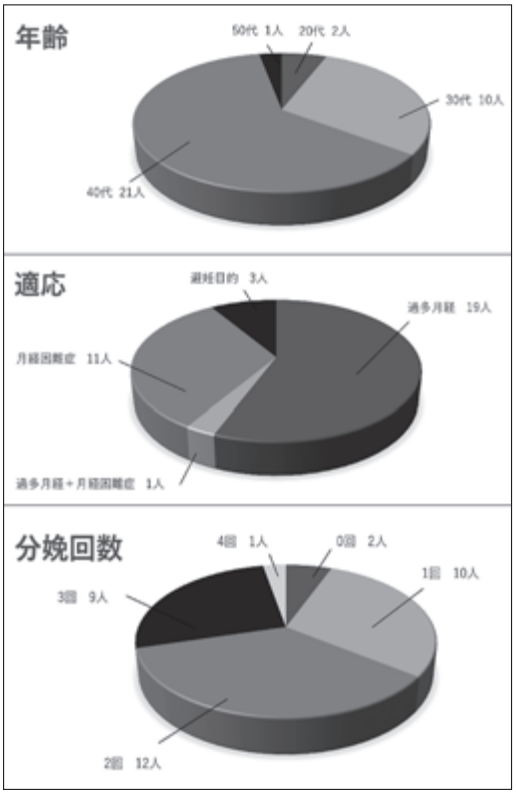


図1 年齢・適用・出産回数の内訳

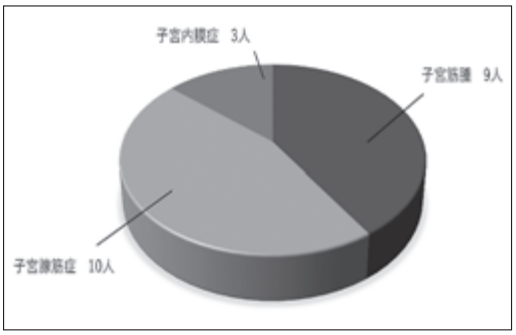


図2 器質性疾患の内訳

LNG-IUS使用症例は34例で、その年齢、適用理由および出産回数の内訳について図1に示す。平均年齢は40.6歳（28歳～50歳）であった。適用理由の内訳は、月経困難症が11例、過多月経が19例、両者の合併例が1例、また避妊目的の使用が3例であった。月経困難症、過多月経症例をそれぞれ器質性、機能性に分け

表 1-1 治療成績：器質性と機能性の比較

				Total n=12
月経困難症	器質性	9	治療効果あり	4（44.4%）
			治療効果なし	5（55.6%）
	機能性	3	治療効果あり	2（66.7%）
			治療効果なし	1（33.3%）
				Total n=20
過多月経	器質性	13	治療効果あり	6（46.1%）
			治療効果なし	7（53.8%）
	機能性	7	治療効果あり	5（71.4%）
			治療効果なし	2（28.6%）

表 1-2 副作用・有害事象

		Total n=34
副作用・有害事象	あり	24（70.6%）
	なし	10（29.4%）
〈内容〉		
滑脱		10（29.4%）
	器質性 （n=9）	
	機能性 （n=1）	
不正出血		18（52.9%）
腟違和感		1（2.9%）

表 2 滑脱症例一覧

症例	妊娠歴	年齢	診断名	子宮底長	滑脱時期
1	G3P2	45	子宮腺筋症	97mm	11 カ月 /5 カ月
2	G3P3	46	子宮筋腫（粘膜下）	73mm	6 カ月 /1 カ月
3	G1P0	46	子宮腺筋症	134mm	7 カ月
4	G3P1	43	子宮腺筋症	70mm	7 カ月
5	G4P3	50	子宮筋腫（筋層内）	105mm	6 カ月
6	G2P1	47	子宮腺筋症	102mm	6 カ月 /10 カ月
7	G2P2	37	子宮腺筋症	79mm	3 カ月 /3 カ月
8	G4P1	43	機能性	80mm	16 カ月 /12 カ月
9	G2P1	40	子宮筋腫（筋層内）	64mm	1 カ月
10	G3P3	46	子宮筋腫（粘膜下）	87mm	24 カ月

た。器質性症例の内訳を図 2 に示す。月経困難症 12 例のうち器質性 9 例、機能性 3 例であり、過多月経 20 例のうち器質性 13 例、機能性 7 例であった（表 1-1）。治療効果に関しては、月経困難症 12 例のうち 6 例（50.0％）で治療効果を認めた。機能性症例では 3 例のうち 2 例（66.7％）で治療効果を認めたのに対し、器質性症例では 9 例のうち 4 例（44.4％）で治療効果を認めた。治療効果を認めなかった 6 例のうち 4 例で滑脱を認めており、滑脱した 4 例はいずれも器質性症例であった。また、過多月経 20 例のうち 11 例（55.0％）で治療効果を認めた。機能性症例では 7 例のうち 5 例（71.4％）で治療効果を認めたのに対して、器質性症例では 13 例のうち 6 例（46.1％）で治療効果を認めた。治療効果を認めなかった 9 例のうち 6 例で滑脱を認めており、滑脱した 6 例のうち 5 例が器質性症例であった。副作用・有害事象に関しては、24 例（70.6％）に認めた。副作用・有害事象の種類として、不正性器出血を 18 例（52.9％）、滑脱を 10 例（29.4％）、腟違和感を 1 例（2.9％）認めた（表 1-2）。不正性器出血

表3 非滑脱群と滑脱群の比較

	非滑脱群（n=24）	滑脱群（n=10）	p-value
年齢（歳）	39.6 ± 5.3	44.3 ± 3.5	< 0.01
出産回数（回）	2.1 ± 1.0	1.7 ± 1.0	0.34
子宮底長（mm）	76.5 ± 12.8	89.1 ± 19.9	0.1
子宮粘膜下筋腫合併（例）	1	2	0.14
子宮腺筋症合併（例）	4	5	0.048

年齢、出産回数、子宮底長は平均±標準偏差
統計学的検定は、年齢、出産回数、子宮底長はt検定、子宮粘膜下筋腫合併、子宮腺筋症合併に関してはχ二乗検定。

症例は経過観察を行った結果、増悪例はなく、全例使用中断には至らなかった。滑脱に関しては前述のとおり器質性疾患で多くみられ治療効果無しの結果につながった。腟違和感の1例は、その程度が強く翌日抜去となった。今回、滑脱症例の検討を目的としたため、滑脱例10症例の一覧を提示する（表2）。非滑脱群と滑脱群に分けて検討も行った結果、滑脱群で年齢が高く、また子宮腺筋症合併が多く統計学的有意差を認めた（表3）。

考　察

LNG-IUSは、黄体ホルモンを子宮の中に持続的に放出させる子宮内システムであり、本邦では2007年に避妊薬として認可された。子宮内膜において、LNGの直接作用により子宮内膜細胞のアポトーシスを促進し、内膜を菲薄化し月経血量が減少する[6]と報告されている。また、子宮内膜症などによる月経困難症を軽減する効果も認められており[7]、2014年には過多月経と月経困難症に対して保険適用となった。当院でも2015年1月より導入しており、これまでに多くの症例でその有効性について経験をしているが、一方で、重度器質性症例などでは挿入後に滑脱する症例も少なくない。今回、当院での使用症例を後方視的に検討することで、LNG-IUS滑脱症例の実態を把握することを目的とした。有効性に関しては、過多月経で55.0%、月経困難症で50.0%の症例に効果を示した。これは14症例を対象に同様の治療効果判定をした水谷らの報告[5]における92.8%よりも低いものであった。この理由の一つとして、当院では滑脱例が29.8%と水谷らの報告における21.8%よりも多く、LNG-IUSの効果を示すことができなかったことが考えられる。また、今回の研究は診療記録からの後方視的なものであるため、残念ながら定量性をもった治療効果の評価がなされていないが、Numerical Rating Scale（NRS）を用いた月経痛の評価で有意な月経痛の改善を認めたとの報告は過去になされている[8]。副作用・有害事象に関して、不正性器出血は添付文書には48.3%と報告されているが、当院では18例（52.9%）と同様の結果であった。軽微なものが多く、不正性器出血が原因で抜去を希望する症例はなかった。滑脱に関しては、過去の報告においてばらつきがあるが[9)－13)]、今回10例（29.4%）であった。滑脱症例10例中9例が器質性症例であった。さらに、滑脱群と非滑脱群の比較では、滑脱群において年齢が高く、また子宮腺筋症合併が多く、統計学的に有意差を認めた。今回我々は、LNG-IUSが子宮内装置であることから、子宮筋腫に関してはFIGO分類0-2に該当する子宮粘膜下筋腫の有無で評価し、滑脱群で合併が多い傾向を認めたものの、統計学的に有意差は認めなかった。過去の報告でも同様に子宮筋腫、子宮腺筋症合併例において滑脱が多いことが報告されている[14]。子宮底長はデータにばらつ

きも多く、滑脱群において子宮底長が長い傾向は認めたが、統計学的有意差は認めなかった。子宮底長に関しては、過去に滑脱率との相関関係および子宮底長が9cm以上の症例でのみ滑脱を認めたという報告がなされている[13]。一方で、今回機能性症例でも滑脱した症例も経験している。過去にも産褥期や授乳期に滑脱する頻度が多い[15]という報告もあるように、子宮の大きさ、形態など器質的な要因以外にも、滑脱の原因となりうることが示唆された。また我々が検索した限り過去に滑脱率と年齢との相関関係に関する報告はなかった。統計学的有意差を認めたのは子宮腺筋症のみだったが、滑脱群では子宮粘膜下筋腫の合併や子宮底長が長い傾向を認めた。滑脱群は器質性疾患の合併が多いため、結果として性成熟期における比較的高齢症例が多くなり、両群の年齢に有意差が認められたと推測する。

LNG-IUSを使用した患者での総合満足度評価は94%と高いことも報告されているが[7]、一方で、今回の我々の結果において、特に器質性症例では滑脱例が多く見られた。今回の研究結果からは、滑脱症例を予測しうる明確な指標は得られなかった。だが過去の報告と同様に、内診や超音波検査、MRI検査により器質性疾患の診断や重症度の評価を行うことの重要性を再認識することができた。また、滑脱症例についての今回の結果や過去の報告からも、機能性症例でも滑脱症例が起こるなど、事前に滑脱を十分に予測することにも課題があると感じた。

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) Rajesh Varma, Deepali Sinha, Janesh K Gupta. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) --a systematic enquiry and overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 125 (1) : 9-28.

2) Luis Bahamondes, Carlos A Petta, Arlete Fernandes, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. Contraception 2007 Jun; 75 (6 Suppl) : S134-9.

3) Anne Lethaby, Munawar Hussain, Josephine R Rishworth, et al. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2015; (4) : CD002126.

4) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会．産婦人科診療ガイドライン婦人科外来 編 2020：106-109

5) 水谷栄介，阪田由美，千田康敬，ほか．当院でのLNG-IUS使用症例の検討．東海産科婦人科学会雑誌 2017; 54: 229-235

6) Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. Hum Reprod 2001; 16: 2103-2108

7) 太田郁子，石原政芳，泉 康二，ほか．レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム（LNG-IUS）の長期使用者における使用実態と満足度の検討．産と婦 2012; 79: 1579-1591

8) 池淵 愛，谷口文紀，村上二朗，ほか．マイクロ波子宮内膜アブレーション（MEA：microwave endometrial ablation）とレボノルゲストレル徐放型子宮内システム（LNG-IUS : levonorgestrel-releasing intrauterine system）を用いた過多月経および月経困難症の治療．現代産婦人科 2017; 66: 229-233

9) Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, et al. The LNGI-US study on adenomyosis: a 3-year followup study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception 2009; 79: 189-193

10) Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine systemin uterine leiomyoma.Int J Gynaecol Obstet 2012; 116: 35-38

11) 荒木裕之，河野通晴，藤下 晃，ほか．当科におけるレボノルゲストレル放出子宮内避妊システム（LNG-IUS）使用例の検討（第2報）．日本エンドメトリオーシス会誌 2015; 36: 120-125

12) Simonatto Pula,Bahamondes Maria Valeria, Fernandes Arlete, et al. Comparison of two cohorts of women who expulsed either a copper-intrauterine device or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. J Obstet Genaecol Res 2016; 42: 554-559
13) 鈴木靖子，趙 現，荒堀憲二，ほか．レボノルゲストレル放出子宮内システムの子宮外脱出率の検討．産婦人科の実際 2016; 10: 1567-1672
14) Jina Youm, Hyun Ju Lee, Seul Ki Kim, et al. Factors affecting the spontaneous expulsion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Int J Gynaecol Obstet 2014; 126 (2) : 165-9
15) Tessa Madden 1,ColleenMcNicholas, Qiuhong Zhao, et al. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. Obstet Gynecol. 2014; 124 (4) : 718-726

当院における retained products of conception（RPOC）13 例の検討

Thirteen cases of retained products of conception (RPOC) in our hospital

丹下 恵里花 Erika TANGE
藤原 多子 Sawako FUJIWARA
春原 友海 Yumi SUNOHARA
秋田 寛佳 Hiroka AKITA
大脇 太郎 Taro OWAKI
池田 沙矢子 Sayako IKEDA
佐野 美保 Miho SANO
森川 重彦 Shigehiko MORIKAWA

小牧市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Komaki City Hospital

【概要】 Retained products of conception（RPOC）とは、妊娠帰結後に残存する妊娠性組織の総称であり、産褥出血の原因となる。大量出血をきたす前の臨床的診断および適切な治療方法の決定が必要だが、現状では一定の管理指針がない。今回、当院で 4 年間に経験した RPOC 13 症例について後方視的に検討し、子宮動脈塞栓術と子宮鏡下手術を併用し治療した 3 例を報告する。値は中央値で記載した。年齢は 33 歳（18–40 歳）、初産婦 6 例、経産婦 7 例（帝王切開既往は 4 例）であり、うち自然妊娠が 9 例、凍結融解胚移植が 4 例であった。分娩週数と様式は、妊娠 12 週までの初期流産が 6 例、22 週未満の死産のうち自然流産 3 例、人工妊娠中絶 1 例、正期産分娩が 3 例（全て帝王切開分娩）であり、最大腫瘤径は 19 mm（14–39 mm）、血清 HCG は 2 mIU/ml 未満から最大では 1519 mIU/ml まで上昇していた。外科的治療を施行したのは 3 例で、これらは経腟超音波検査および骨盤部造影 MRI 検査にて、子宮腔内に血流豊富な腫瘤を認めた。ゼラチンスポンジにて両側子宮動脈を塞栓し、腫瘤への血流を減少させた後、子宮鏡下にて腫瘤を切除した。その他の 3 例で子宮鏡による観察が行われ、うち 2 例は所見なし、1 例は RPOC ではなく粘膜下筋腫を認めた。残りの 7 例は経過観察し、分娩終了から腫瘤消失までの期間は 113 日（47–150 日）であった。特に高齢、不妊治療中および流産後では、今後の妊孕性が課題となる。適切な治療時期を逃して子宮摘出となる事態は避けたいが、待機療法も有用な選択肢の 1 つである。患者背景や希望、症例ごとの病態やリスクを十分に評価した上で、治療方針を決定することが求められる。

Key Words **:** *retained products of conception, uterine artery embolization, hysteroscopic transcervical resection, postpartum hemorrhage*

緒 言

流産・分娩など、妊娠帰結後に残存する妊娠性組織の総称を retained products of conception（RPOC）と定義している。以前は 4–6 万例の妊娠に 1 例と非常に稀な疾患とされていたが、生殖補助医療による妊娠の増加に伴い発生率が上昇していることや[1) 2)]、ドプラ超音波検査や造影 MRI 検査を用いて早期に臨床的診断ができるようになったことで、日常診療においてもしばしば遭遇する疾患となりつ

連絡先：
丹下 恵里花
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：erikamii011054@gmail.com

つある。RPOC の主要症候は分娩後異常出血（PPH; postpartum hemorrhage）であり、重篤な PPH 発症前に臨床的診断および適切な治療方法の決定が必要だが、現状では一定の管理指針がない。安易な子宮内容除去術では多量の出血を起こす危険性があり、止血困難例では子宮摘出を余儀なくされる場合がある。特に流産後の症例では、子宮を温存しつつ次回妊娠時の影響も考慮した治療が望まれる。

今回、当院で 2019 年 4 月から 2022 年 9 月までの直近 4 年間に経験した RPOC 13 例について後方視的に検討し、子宮動脈塞栓術（UAE; uterine artery embolization）と子宮鏡下手術（TCR; hysteroscopic transcervical resection）を併用し治療した 3 例を文献的考察を加えて報告する。

結　果

当院で経験した RPOC 13 例につき、詳細を表にまとめた（表 1）。年齢の中央値は 33 歳（18–40 歳）、初産婦 6 例、経産婦 7 例（帝王切開既往は 4 例）であり、うち自然妊娠が 9 例、凍結融解胚移植が 4 例であった。分娩週数と様式は、妊娠 12 週までの初期流産が 6 例、22 週未満の死産のうち自然流産 3 例、人工妊娠中絶 1 例、正期産分娩が 3 例（全て帝王切開分娩）であった。子宮内操作に関しては、初期流産の 4 例で子宮内容除去術（D&C; dilatation & curettage）を施行しており、妊娠 22 週未満の死産 4 例全てで胎盤鉗子による胎盤娩出が行われ、正期産の 1 例では前回自然流産時に D&C を施行されていた。診断契機は、ほとんどが経過観察中の経腟超音波検査（TVUS; transvaginal ultrasound）での子宮内の腫瘤の

表 1　当院で直近 4 年間に経験した RPOC 13 例

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
年齢	40	35	33	39	37	32	28	18	20	34	29	36	31
初産／経産	経産婦	初産婦	初産婦	経産婦	経産婦	経産婦	経産婦	初産婦	初産婦	初産婦	初産婦	経産婦	経産婦
妊娠方法	自然	IVF-ET	IVF-ET	IVF-ET	自然	自然	IVF-ET	自然	自然	自然	自然	自然	自然
分娩週数・様式	7週SA	7週SA	8週SA	37週CS	10週SA	38週CS	37週CS	14週SA	17週AA	20週SA	9週SA	18週SA	10週SA
リスク因子	なし	①	①	①	①②	②	②	③	③	③	①	③	②
診断契機	外来	外来	外来	不正出血	外来	不正出血	外来	外来	外来	外来	外来	外来	不正出血
最大腫瘤径（mm）	15	13	31	22	20	18	19	15	23	32	14	39	17
HCG 値（mIU/ml）	42	18	106	＜2	＜2	＜2	3	7	＜2		224	1519	＜2
診断までの日数	14	42	40	123	14	170	36	4	14	33	12	8	10
治療までの日数	78	86	59	129	69	259							
止血までの日数				12		90							38
腫瘤消失までの日数	129	100	81	30	69		105	90	113	47	119	150	130
外科的治療の有無	あり	あり	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし

リスク因子：①D&C　②CS既往　③胎盤鉗子を用いた胎盤娩出
診断/治療/腫瘤消失までの日数は分娩終了時から、止血までの日数は出血を主訴に受診した時からの日数を記載した。治療までの日数に関して症例1–3はUAE+TCR施行時、症例4–6は子宮鏡施行時までの日数を示し、症例7以降は治療介入せず経過観察したため空欄とした。症例6は現在も腫瘤が残存しているため、腫瘤消失までの日数は空欄とした。

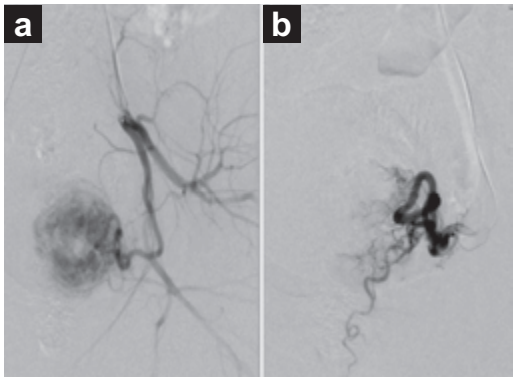


図 1 当院での UAE（症例 3）
a：左内腸骨動脈造影
b：左子宮動脈塞栓後

指摘であり、不正出血は 3 例であった。最大腫瘤径の中央値は 19 mm（14–39 mm）であった。血清 HCG は 2 mIU/ml 未満から最大では 1519 mIU/ml まで上昇しており（症例 10 は測定なし）、正常化するまでの期間の中央値は 80 日（23–87 日）であった。分娩終了時から RPOC と診断するまでの期間は、外来での経過観察が契機となった群では中央値 14 日、不正出血が契機となった群では 10 日から 170 日とばらつきを認めた。外科的治療を施行したものは 3 例で、全て UAE と TCR を併用した。症例 4–6 の 3 例で子宮鏡による観察が行われ、うち症例 4.5 は所見なし、症例 6 は RPOC ではなく粘膜下筋腫を認め、子宮鏡下で一部切除をしたが残存したため現在も外来フォロー中である。残りの 7 例は経過観察し、これらの腫瘤消失までの期間の中央値は 113 日（47–150 日）であった。

当院では 2020 年 5 月の新病院移転に伴い血管造影センターが設置され、放射線科による IVR（Interventional Radiology）治療が可能となった。当院の UAE の方法は、まず内腸骨動脈造影で両側子宮動脈の末梢に RPOC を栄養する濃染像を確認し、ゼラチンスポンジ（セレスキュー®）にて両側子宮動脈を塞栓後、血管造影で RPOC の造影効果が消失したことを確認している（図 1）。

挙児希望がある場合、血清 HCG が陰性化し、かつ腫瘤消失後に正常月経を確認した後に妊娠を許可しており、術後一定の待期期間は設けていない。

症　例

《症例 1》

患　者：40 才、3 妊 2 産（経腟分娩 2 回）

既往歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠後、前医にて妊娠 7 週相当の稽留流産と診断され、自然流産に至った。排出された子宮内容物の病理組織検査では、絨毛が確認された。流産後 14 日目に TVUS で子宮内腔に血流を伴う径 15 mm 程度の腫瘤性病変を認めた。流産後は少量の性器出血を繰り返していたが、月経様出血を認めたのちに止血した。自然排出を期待し経過観察としたが、血流豊富な腫瘤が遺残しているため当院に紹介となった。流産後 60 日目に TVUS にて径 20 × 13 mm 大の血流豊富で high echoic な腫瘤像を認めた。血清 HCG は 42 mIU/ml と軽度上昇していた。骨盤部造影 MRI 検査では子宮内腫瘤は 23 × 11 × 12 mm で子宮体部前壁との付着が疑われ、子宮筋層に比して T2 強調像 / 脂肪抑制 T2 強調像で軽度高信号を呈した。ダイナミック造影 MRI 検査（DCE–MRI; dynamic contrast–enhanced MRI）で早期相から強い増強効果を認め、後期相まで増強効果が遷延していた（図 2）。血流豊富な RPOC と診断し、流産後 78 日目に UAE を施行、翌日に TCR を施行した。

術中所見：腫瘤は子宮体部右側壁より発育していたが、塞栓の効果で虚血となっていた（図 3）。ループ型およびボール型電極を用いて腫瘤を切除した。術中出血は少量で、手術時間 7 分で終了した。病理組織は、凝血とともに変性、壊死した絨毛や脱落膜を含んでいた。

術後経過：TCR 後 16 日目までは少量出血が持続しており、TVUS にて子宮内に辺縁不明瞭で一部血流のある 12 mm 大の腫瘤像を認めた。Kaufmann 療法で一旦消退出血を起こすと、その後は止血した。TCR 後 50 日目（流産後 129 日目）には子宮内膜も正常所見となっていたため、妊娠許可し終診となった。

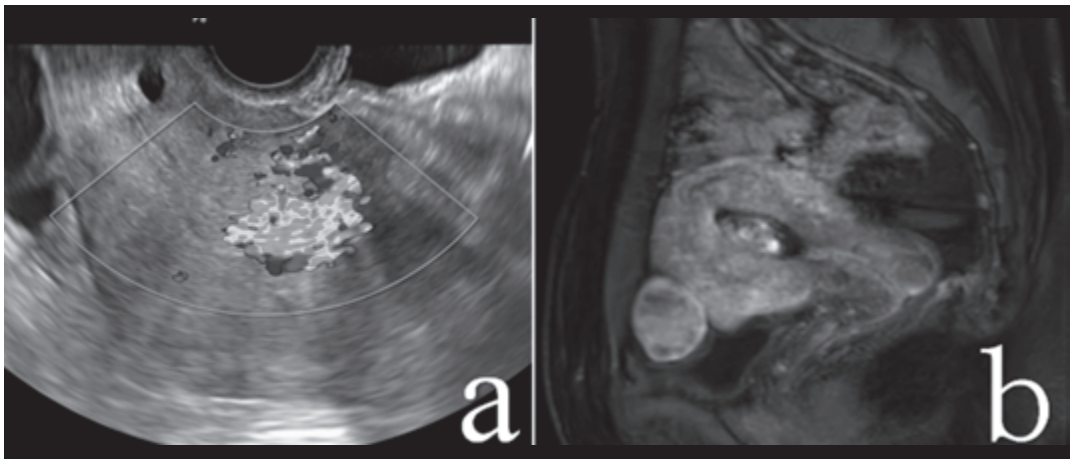


図 2 症例 1：経腟超音波検査（a） Dynamic 造影 MRI 検査（b）
a：血流豊富で high echoic な腫瘤像
b：子宮体部前壁との付着が疑われる子宮内腫瘤

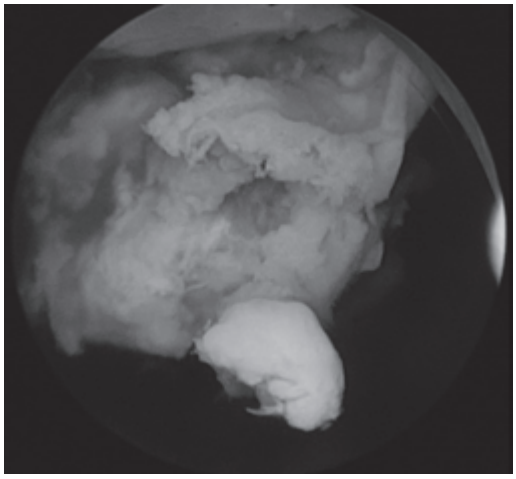


図 3 症例 1：子宮鏡
腫瘤は塞栓の効果で虚血となっていた。

《症例 2》

患　者：35 才、2 妊 0 産（自然流産 1 回）

既往歴：特記事項なし

現病歴：当院での凍結融解胚移植にて妊娠成立したが、妊娠 7 週で心拍確認できずに 8 週で稽留流産と診断した。電動吸引法による子宮内容除去術を施行し、病理組織検査では絨毛と脱落膜組織を認め胎児成分は見られなかった。術後診察時の TVUS にて子宮内に血流のない 28 mm 程度の血種を認め、子宮収縮剤による内服加療とした。術後 29 日目までは少量出血を繰り返しており、子宮内膜 11 mm とやや厚いため再度子宮収縮剤を内服とした。術後 42 日目に TVUS にて子宮底部に血流を認める low echoic な腫瘤を認めた。血清 HCG は 18 mIU/ml と軽度上昇していた。術後 51 日目には子宮内腔にポリープ状の腫瘤像を認め、これに接するように新生血管が見られた。血清 HCG は 17 mIU/ml と横ばいであった。術後 58 日目には腫瘤へ向かう血流がさらに増えていた。骨盤部造影 MRI 検査では径 13 × 7 × 10 mm 大で、子宮前壁から底部にかけての筋層に沿って、T2 強調像で軽度高信号、T1 強調像で等信号を呈する腫瘤を認めた。DCE-MRI では、早期相から増強効果を認め、血流の亢進した RPOC と診断した（図 4）。術後 86 日目に UAE および TCR を施行した。

術中所見：子宮前壁底部付近に 2 cm 大のポリープ様病変を確認した。ループ型およびボール型電極を用いて腫瘤を切除した。術中出血は 5 ml、手術時間 52 分で終了した。病理組織は、多数の壊死した絨毛と脱落膜組織であった。

術後経過：TCR 後 14 日目（子宮内容除去術後 100 日目）には子宮内膜 3 mm と正常所見となり、血清 HCG は陰性化継続しており、終診となった。現在も不妊治療を継続中である。

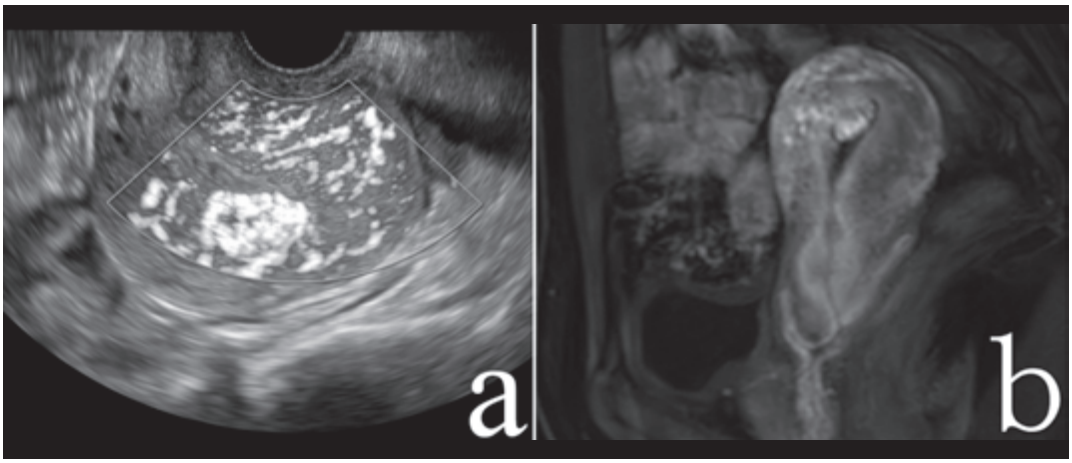


図 4 症例 2：経腟超音波検査（a） Dynamic 造影 MRI 検査（b）
a：新生血管を伴う腫瘤
b：早期相から増強効果を認める

《症例 3》

患　者：33 才、1 妊 0 産

既往歴：特記事項なし

現病歴：前医にて凍結融解胚移植にて妊娠成立したが、妊娠 8 週で心拍確認できず、稽留流産と診断し子宮内容除去術が施行された。術後 25 日目より月経となり、術後 28 日目から調節卵巣刺激を開始した。術後 39 日目に TVUS にて子宮内に豊富な血流のある腫瘤を認め、RPOC の疑いで当院紹介となった。TVUS で左卵管角付近に血流を伴う径 20 mm 大の腫瘤を認め、血清 HCG は 106 mIU/ml と上昇していた。骨盤部造影 MRI 検査で左卵管角の筋層内から内腔にかけて、T1 強調像 / 脂肪抑制 T1 強調像で等信号、T2 強調像 / 脂肪抑制 T2 強調像で不均一な軽度高信号を呈する約 30 × 30 × 20 mm 大の腫瘤性構造を認めた。一部 T2 強調像で低信号を呈する領域は、flow void の可能性があった。腫瘤位置が卵管角付近であり、筋層の菲薄化による子宮穿孔のリスクを考慮し、UAE および腹腔鏡観察下での TCR を予定したが、多量不正出血のため術後 59 日目に緊急で UAE および TCR を施行した。

術中所見：左卵管角付近に暗赤色の血流のある腫瘤を認めた。正常内膜と腫瘤の血管の境界を確認し、ループ型電極を用いて腫瘤を切除した。子宮底部を切開した際に穿孔したと思われたが、併用した腹腔鏡で穿孔は認めなかった。再度子宮鏡で観察し、腫瘤の残りを切除した。術中出血は 30 ml、手術時間 89 分で終了した。病理組織は、血種・フィブリン・脱落膜・内膜腺・2 層性の trophoblast に覆われ変性した villi を認めた。

術後経過：TCR 後 16 日目（子宮内容除去術 75 日目）には TVUS にて子宮底部に血流のない 15 × 15 mm 大の腫瘤を認めた。TCR 後 22 日目（子宮内容除去術 81 日目）には腫瘤は消失していた。同日に子宮鏡で観察したが、創部は瘢痕化していた。子宮内腔の癒着防止のため Kaufmann 療法を行い、不妊治療再開となった。

考　察

Retained products of conception（RPOC）とは、経腟分娩・帝王切開分娩・自然流産・人工妊娠中絶を含む全ての妊娠帰結後に残存する妊娠性組織の総称であり、産褥出血の原因となる。本邦では、分娩後胎盤の一部あるいは全部が残存したものを遺残胎盤、これが変性や器質化を伴ってポリープ状となったものを胎盤ポリープと称してきた。双方の発症までの期間や組織学的診断に対し明確な定義はなく、近年本邦でも一括して RPOC と呼称されるように

なっている。発生頻度は正期産では約1％とされるが、妊娠初期および中期の流産や人工妊娠中絶では約6％と頻度が高くなると報告されている[3) 4)]。今回の検討においても流産および人工妊娠中絶後の症例が10例（77％）あり、外科的治療を行った症例1–3はいずれも初期の自然流産後であった。RPOCの発症機序としては、単なる遺残組織によるもの以外に、胎盤栄養膜細胞が子宮筋層へ異常に癒着するplacental accreta spectrum（PAS）の病態、つまり部分的な癒着胎盤によるもの、胎盤剥離面の凝血による子宮収縮不良に関連するものなどが挙げられる[5) 6)]。従って、肉眼的に欠損なく胎盤娩出された場合でもRPOCは発生する。リスク因子としては、癒着胎盤、副胎盤や分葉胎盤などの胎盤異常、胎盤用手剥離、子宮内膜損傷を起こす子宮手術、器械分娩、分娩遷延、初産婦、帝王切開術の既往などがある[7) 8)]。さらに高齢出産や生殖補助医療により増加するとの報告もみられている[1) 2)]。一方先ほどのPASの病態は、帝王切開術の既往や子宮内膜掻爬、IVF–ET（In Vitro Fertilization–Embryo Transfer）などの子宮内操作既往がリスク因子と考えられており[9)]、RPOCのリスク因子と重複している要素が多い。本検討においても、流産・人工妊娠中絶例では2例を除いて子宮内容除去術または胎盤鉗子による胎盤娩出といった子宮内操作が行われ、帝王切開分娩の3例においても、症例4ではIVF–ETかつ前回自然流産時にD&C既往あり、症例6では既往帝切後、症例7ではIVF–ETとそれぞれリスクを有していた。これらの症例ではPASの病態を伴っている可能性が示唆された。

画像診断が有効であり、TVUSや造影MRI検査を用いて適切な治療方針を決定する必要がある。特に生殖補助医療による妊娠の流産後のRPOC症例では、今後の妊娠を念頭に置いた治療を行うことが重要となる。安易な子宮内掻爬術や大量出血による子宮全摘術は避けなくてはならない。かつては保存療法としてmethotrexate（MTX）による胎盤組織の壊死を期待した化学療法がよく行われていた。MTXは胎盤栄養膜細胞のアポトーシスを誘導する報告があるが[10)]、絨毛としての活性を失っている病態に対する有効性は不明である。またD&CやUAEに比べて出血の合併率が高く[11)]、再度の止血処置を要する頻度が高い。さらに抗がん剤であり授乳ができないこと、患者の大半が生殖年齢であり生殖器への影響や二次性発がんリスク、骨髄抑制による易感染性といったデメリットも考慮すると、比較的安全性の高いUAEやTCRに取って代わられてきている。

ある報告ではRPOCの20％程度で血流が亢進しており、これは動静脈奇形や絨毛組織が過剰に子宮筋層に浸潤することで胎盤床へシャントを形成することが原因と考えられている[12)]。UAEを施行した症例1–3ではいずれも血流豊富な腫瘤を認め、程度の差はあるものの性器出血が継続していた。当院においてRPOCを疑う症例に対する明確な治療基準は設けていないが、カラードプラ法やDCE–MRIを用いた腫瘤部への血流の評価、性器出血の有無などで治療介入すべきかを決定している。血清HCGに関しては、RPOCでは20–30 mIU/ml以下と低値であることが多い[7)]。外科的治療を行った症例1–3では中央値42 mIU/ml（18–106mIU/ml）と軽度上昇を認めた。一方、血清HCGが本検討で最大の1519 mIU/mlであった症例12では経過観察で腫瘤は消失した。また血清HCG上昇のない症例4–6.9.13に関して、症例4–6では腫瘤が縮小せず子宮鏡による観察を行い、症例4.5では明らかな所見を認めず、症例6では粘膜下筋腫を認めた。また症例9.13では経過観察により腫瘤は消失した。これらより本検討において血清HCG値は血流の有無や出血リスクとの相関性は認めないが、正常な場合は経過観察で腫瘤の消失を期待できる可能性や子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫といった妊娠とは関連しない腫瘤の可能性があると考えられる。

近年RPOCに対して、易出血性な疾患の特性よりTCRを選択する施設が増えている。TCRは子宮腔内を直接観察できるため切除範囲の調整が容易であり、灌流液を流すことで感染予防や癒着防止効果が期待できる利点があ

る。またD&Cと比較して、子宮内癒着などの合併症のリスクは低く、その後の妊娠が高く、さらに妊娠までの期間が短いと報告されている[3) 13)]。一方で、TCRは施行者の技量に左右されやすく、出血が多い場合には視野確保が困難となるため、正常子宮内膜への侵襲には十分に注意しながら切除を行うべきである。

さらにTCR施行前にUAEにて血流減少を図ることで、術中出血が少なくなったとの報告も多い[8) 14)]。近年UAEは産科出血や子宮筋腫に対しても広く行われている手技であり、比較的低侵襲で高い止血率を有する有用な手技である。当院では塞栓物質に遅発性吸収物質であるゼラチンスポンジを用いており、塞栓当日または翌日にTCRを施行している。塞栓後数週間で溶解し塞栓血管が再開通することにより、長期的な子宮への血流低下は少ないと考えられている[15)]。一方で、UAEの合併症として妊娠予後の悪化や不妊症が危惧されているが、妊孕性に関する影響については結論が出ていない。頸管長の著明な短縮[16)]や子宮内膜の血行障害に起因する流早産や胎盤形成不全、子宮破裂や回旋異常が起こりやすい[17) 18)]との報告がある。また、UAE後の妊娠時の癒着胎盤や胎盤用手剥離、分娩時大量出血の頻度は有意に増加しているとの報告が多く[18) 19)]、UAE後の妊娠には十分な注意を要する。本検討においても症例12では、RPOC消失から約1年半後にタイミング法にて妊娠成立し妊娠39週に経腟分娩に至ったが、約1800 mlの弛緩出血を起こし、子宮内バルーンの留置と輸血を要した。

RPOCによる大量出血を来した場合に輸血や緊急でのUAE・手術の対応可能な施設では待機療法の高い有効性を示す報告が散見され、待機期間としては3–5ヵ月から半年以上を要する報告があった[8) 14)]。本検討では待機期間は100日前後が多くを占めていた。待機療法では正常子宮内膜への影響がより少ないと思われる。しかし、RPOCに付随する不妊症は外科的介入以上に絨毛組織の存在が関連しているとの報告もあり[20)]、待機療法を行ったとしても妊孕性が低下する可能性があることは念頭に置くべきである。さらに、高齢や複数回の流産既往などで早期の妊娠を希望する場合には、この待機期間の長さはデメリットとなり得るだろう。

結　語

今回我々は4年間に診断したRPOC 13例について文献的考察を加えて報告した。子宮動脈塞栓術と子宮鏡下切除術を併用し治療した3例を経験した一方で、待機療法も有効な選択肢であることが示唆された。高齢出産の増加や生殖補助医療の普及およびRPOCが流産後に多いことを考慮すると、各治療法のメリットおよびデメリットを十分に説明した上で、その後の妊娠に繋がる治療を選択することが望ましい。

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) Baba T, Endo T, Ikeda K, et al. Assisted reproductive technique increases the risk of placental polyp. Gynecol Endocrinol 2013 Jun; 29(6): 611-614
2) Miyahara Y, Mikihara N, Yamada H, et al. In vitro fertilization-embryo transfer pregnancy was a risk factor for hemorrhagic shock in women with placental polyp. Gynecological Endocrinology 2014 July; 30(7): 502-504
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): 156-164
4) Foreste V, Gallo A, Manzi A, et al. Hysteroscopy and Retained Products of Conception: An Update. Gynecol Minim Invasive Ther 2021 Nov 5; 10(4): 203-209
5) Takahashi H, Tanaka H, Osuga Y, et al. Retained products of conception (RPOC) following delivery without placenta previa: Which patients with RPOC show postpartum hemorrhage? Placenta 2022 Jun 24; 124: 12-17

6) 小林 博，他：産後の出血の原因としての胎盤ポリープについて．助産婦 1990; 44 (10) : 5-10
7) 小野恭子，菊池昭彦，松原直樹：産褥1か月の胎盤ポリープの取り扱いは？ 臨婦産 2008; 62: 434-436
8) 菅野素子，大田昌治，岩本豪紀，他：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
9) Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Introduction. Int J Gynaecol Obstet 2018 Mar; 140 (3) : 265-273.
10) Yan H, Li z, Yan z, et al. Methotrexate Induces Apoptosis of Postpartum Placental Cytotrophoblasts. Cells Tissues Organs 2017 Jan; 203 (4) : 231-242
11) Takahashi H, Ohhashi M, Baba Y, et al. Conservative management of retained products of conception in the normal placental position: A retrospective observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019 Sep; 240: 87-92
12) Aseeja V. Management of retained products of conception with marked vascularity. J Turk Ger Gynecol Assoc 2012 Sep 1; 13 (3) : 212-214
13) Ben-Ami I, Melcer Y, Smorgick N, et al. A comparison of reproductive outcomes following hysteroscopic management versus dilatation and curettage of retained products of conception. Int J Gynaecol Obstet 2014 Oct; 127 (1) : 86-89
14) 服部瑞貴，大八木知史，金光麻衣，他：当院における retained products of conception (RPOC) に対する治療法の検討．2021; 73 (3) : 169-176
15) 武内享介：胎盤ポリープおよび子宮動脈奇形－その診断と子宮温存療法－ 産婦の進歩 2004; 56 (3) : 415-416
16) Kozinszky Z, Sand S, Kløw N-E, et al. Shortened Cervix in the Subsequent Pregnancy after Embolization for Postpartum Cervical Hemorrhage. Case Rep Obstet Gynecol 2014, 607835: 3pages.
17) 安達英夫：UAEと妊孕能温存．臨床婦人科産科 2008; 62: 42-45
18) Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. Obstet Gynecol 2002 Nov; 100 (5 Pt 1) : 869-872
19) Delotte J, Novellas S, Koh C, et al. Obstetrical prognosis and pregnancy outcome following pelvic arterial embolisation for post-partum hemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009 Aug; 145 (2) : 129-132
20) Ben-Ami I, Ofir T, Melcer Y, et al. Infertility following retained products of conception: is it the surgical procedure or the presence of trophoblastic tissue? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014 Nov; 182: 132-135

症例報告

当院で経験した筋強直性ジストロフィー合併妊娠の 2 例の検討

Two cases of pregnancy with myotonic dystrophy

木村 真梨子[1, 2] Mariko KIMURA
森田 剛文[2] Takafumi MORITA
足立 健敏[2] Taketoshi ADACHI
根井 駿[2, 3] Takashi NEI
井土 琴美[2] Kotomi IZUCHI
白﨑 茉莉[2] Mari SHIRASAKI
河井 啓一郎[2] Keiichiro KAWAI
今川 卓哉[2] Takuya IMAGAWA
野坂 和外[2] Kazuto NOSAKA
後藤 真紀[2] Maki GOTO
榊原 克巳[2] Katsumi SAKAKIBARA

名古屋大学医学部附属病院[1]，岡崎市民病院[2]，春日井市民病院[3]
[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki Municipal Hospital
[3] Department of Obstetrics and Gynecology, Kasugai Municipal Hospital

【概要】【緒言】筋強直性ジストロフィー（Myotonic dystrophy：以下 MD）は常染色体顕性遺伝疾患である。筋症状の他、心伝導障害、内分泌異常を呈する。MD 合併妊娠では切迫流早産、羊水過多症、前置胎盤、尿路感染症などに注意する。また妊娠を契機に母体の筋症状の増悪や児の先天型 MD の発症も問題となる。今回当院で MD 合併妊娠の 2 例を経験した。【症例】1 例目は MD と診断されていない状態で妊娠し、妊娠 22 週で早産となり、産後の筋 CT、筋電図で MD と診断された初妊婦。妊娠歴、家族歴に特記事項なし。妊娠 16 週初診で、以降受診はなかった。妊娠 22 週に前期破水、切迫早産で入院となった。リトドリン塩酸塩使用後高 CK 血症を認め、硫酸マグネシウムに変更したが、分娩進行し、入院翌日に経腟分娩で男児（Apgar score 1 点 /5 点）出生となったが、出生 27 日目で新生児死亡に至った。2 例目は妊娠前に MD と診断をうけ、凍結融解胚移植で妊娠した初妊婦。妊娠歴、家族歴に特記事項なし。遺伝カウンセリングや着床前診断は希望されなかった。神経内科、新生児科、麻酔科と連携して周産期管理を行った。合併症なく経過し、妊娠 37 週で骨盤位のため選択的帝王切開術を施行した。【考察】MD 合併妊娠では、母児ともに重篤な経過をたどる可能性がある。そのため他科と連携した周産期管理が必要である。一方で妊娠中・分娩後に MD と診断される例もあるが、早産や児への対応が困難になることもある。妊娠前の診断の有無がその後の妊娠管理に大きく影響する可能性がある。MD は重篤な症状をもたらす可能性がある遺伝性疾患であり、患者・家族への遺伝カウンセリングが推奨される。着床前診断の適応となる可能性もあるが、本邦では実施に制限がある。実施にあたっては十分な情報提供の上、疾患の重篤性のみならず患者・家族の価値観や多様性に配慮した慎重な運用が求められる。

Key Words **:** *Myotonic dystrophy, pregnancy, congenital type, genetic counseling, Preimplantation Genetic Testing-Monogenic/single gene defect*

連絡先：
木村 真梨子
名古屋大学医学部附属病院
〒 466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞 65
TEL：052-741-2111
E-mail：mariko.kimura.0128@gmail.com

緒 言

筋強直性ジストロフィー（Myotonic dystrophy：以下 MD）は常染色体顕性遺伝様式をとる遺伝性多系統疾患である。筋緊張、筋症状のほかに、心疾患、糖尿病、白内障、性腺萎縮な

どの症状もきたす多臓器疾患であり、本邦の有病率は 2.7 ～ 5.8 人 /10 万人である [1)]。MD 合併妊娠は複数の合併症を伴うこともあるハイリスク妊娠である。児は 50% の確率で罹患児になり、表現促進現象により先天型の可能性もある。先天型 MD の場合は出生直後から集学的治療が必要であるため、罹患児か否かを出生前に検索しておくことは出生後の児の対応を準備しておくという観点から重要である。胎児超音波検査で羊水過多や胎児筋緊張低下を認める場合には胎児が先天型に罹患している可能性が高い。妊娠前に MD と診断されている母体では入念な周産期管理ができるが、妊娠中・分娩後に MD と診断される例では先天型 MD の検索が出来ず、早産や児への対応が困難になる場合がある。そのため羊水過多や胎児筋緊張低下といった超音波所見だけでなく、母体の臨床所見・家族歴から MD の罹患について疑い、早期診断に至ることが重要だと考える。また、MD は遺伝性疾患であるため、妊娠前の遺伝カウンセリングが推奨される。先天型 MD の出生の可能性がある場合に着床前診断（Preimplantation Genetic Testing-Monogenic/single gene defect：以下 PGT-M）も適応となりうるが、実施にあたっては事例毎に重篤性や治療の可能性などを判断した上で実施されるものである。今回我々は妊娠前に母体の MD の診断がついていない症例と妊娠前に MD の診断がついている症例を経験し、妊娠前の診断の有無が妊娠前からの対応や妊娠中の管理に大きく影響する可能性があることを示唆する経験をしたので報告する。

症　例

《症例 1》

患　者：25 歳

妊娠歴：1 妊 0 産

既往歴：なし

家族歴：第 3 親等内に特記事項なし

現病歴：妊娠 16 週 3 日自然妊娠のため当院初診、児頭大横径（34mm）より分娩予定日を算出した。以降体調不良や下腹部痛の理由で受診が途絶えた。妊娠 22 週 5 日発熱・下腹部痛を認め、当院救急外来を受診した。

受診時現症：体温 38.0 度、脈拍 110 回 / 分。胎児超音波検査：単殿位、推定体重 547g、児に特記すべき異常所見なし。経腟超音波検査：子宮口 1cm 開大。

腟鏡診：羊水流出、腟分泌物・羊水悪臭なし。胎胞脱出あり。

BTB 検査：陽性

NST：児心音　基線 140 bpm、基線細変動中等度、一過性頻脈あり、徐脈なし。不規則な弱い子宮収縮を認める。腟分泌物培養検査：グラム陽性桿菌 2+。

入院後経過（図 1 参照）：38 度以上の発熱かつ母体頻脈を認め、臨床的絨毛膜羊膜炎による前期破水、切迫早産と考えた。フロモキセフ 4g/ 日、リトドリン塩酸塩 50 μ g/ 分を開始した。リトドリン塩酸塩投与約 1 時間後の血液検査で WBC 11,400 / μ L、CRP 4.0mg/dL、CK 11,555 U/L と高 CK 血症を認めた。リトドリン塩酸塩による横紋筋融解症と考え投与を中止し、硫酸マグネシウム 投与 1.5 g/ 時へ変更した。しかし妊娠 22 週 6 日、朝方 2 分毎の子宮収縮を認め、子宮収縮抑制困難と判断して緊急帝王切開の方針として硫酸マグネシウムの投与を終了した。30 分後急速に分娩進行し、経腟分娩に至った。児は男児、出生体重 570g、Apgar Score 1 点（1 分値）/5 点（5 分値）、臍帯動脈血ガス pH 7.222, BE −12.0 mmol/L。出生時自発呼吸、体動はなく、徐脈を認め、直ちに気管挿管し NICU 入室となった。母体は産後筋症状を認めなかったが、産褥 1 日目 24,496 U/L、産褥 2 日目 21,106 U/L と高 CK 血症が継続したため、産褥 3 日目に当院神経内科に紹介した。西洋斧様顔貌、筋力低下、すり足歩行を認め、筋疾患が疑われた。筋 CT で両側腓腹筋の脂肪変性、傍脊柱起立筋の萎縮、筋電図で上腕二頭筋、外側広筋、大腿直筋でミオトニー放電を認めた。本人が希望しなかったため遺伝子検査は施行しなかったが、臨床所見・筋 CT・筋電図の結果から MD が疑われた。産褥 9 日目 CK 216 U/L まで改善し、産褥 15 日

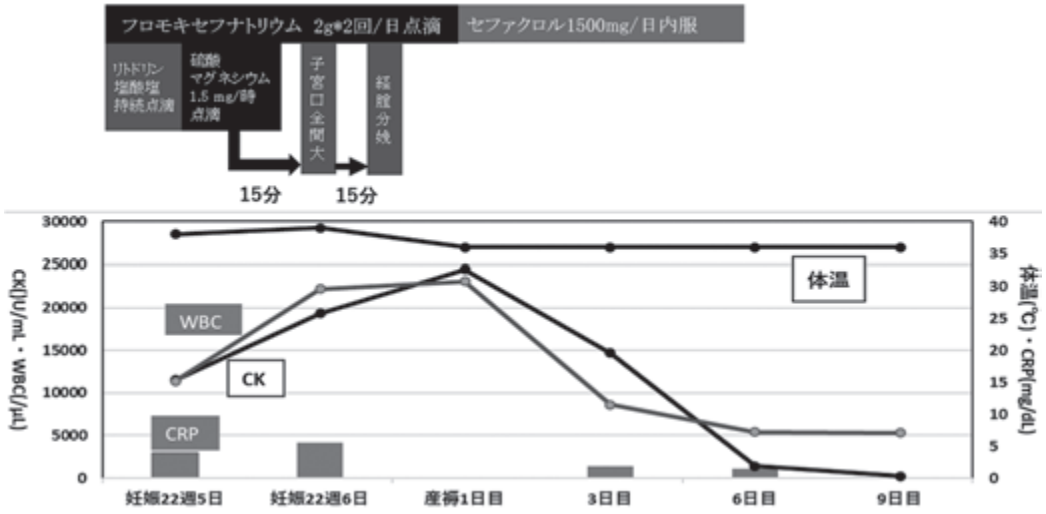


図1 症例1 妊娠中から分娩後までの経過

目に退院となった。産後1か月健診・神経内科にも受診せず、その後の経過は不明である。

児は超低出生体重児、新生児呼吸窮迫症候群と診断され、挿管後に人工肺サーファクタントを投与された。血液検査では WBC 12,700 / μL、CRP< 0.1 mg/dL, IgM <2 mg/dL、胸部X線写真では明らかな肺炎像は認めず、血液培養は陰性であり、児に感染を疑う所見はみられなかった。その後呼吸状態は落ち着いていたが、日齢5日より多臓器不全が進行、腹膜透析目的に他施設に転院となった。転院後も状態改善はみられず、日齢27日に新生児死亡となった。先天型MD検索のための遺伝子検査は家族の同意も得られなかったため施行しなかった。そのため先天型MDの罹患については不明であるが、筋緊張低下や呼吸不全などの先天型MDを疑う臨床所見はみられなかったので、死亡原因としては未熟性による多臓器不全が考えられた。

《症例2》

患　者：34歳

妊娠歴：1妊0産

既往歴：28歳時　MDと診断（CTG反復配列検査にて伸長あり）、子宮筋腫

家族歴：第2親等内に特記事項なし

現病歴：X-1年10月B病院を挙児希望のため受診した。MDが既往にあったので、妊娠前に筋力、肺機能、心機能の評価のため当院神経内科に紹介となった。筋力は軽度低下みられるものの、妊娠許可が得られた。遺伝カウンセリング・着床前診断についても情報提供したが希望はなかった。X年1月B病院にて凍結融解胚移植を実施し妊娠成立した。妊娠11週時にMD合併妊娠のため当科に紹介となった。

当院での経過（図2参照）：切迫早産、尿路感染症、羊水過多症、胎動減少などの合併症に注意し、通常よりも頻回の健診フォローを行った。臍帯卵膜付着によると考えられる胎児発育不全を認めたが、胎児発育停止や臍帯血流異常などは認めなかった。健診中に膀胱炎はみられたが上部尿路感染など重篤な尿路感染症はみられず、切迫早産兆候や羊水過多症もみられなかった。妊娠中には分娩中～後の母児の周産期管理について神経内科、新生児科、麻酔科と共同での協議を複数回実施し情報共有した。神経内科にて母体の筋力評価を実施し、経腟分娩に必要な姿勢維持可能かどうか検討したところ、遠位筋の筋力低下が予想より高度であった。陣痛発来後の長時間の分娩体位保持や努責は困難と判断したが、本人の経腟分娩希望が強く、分

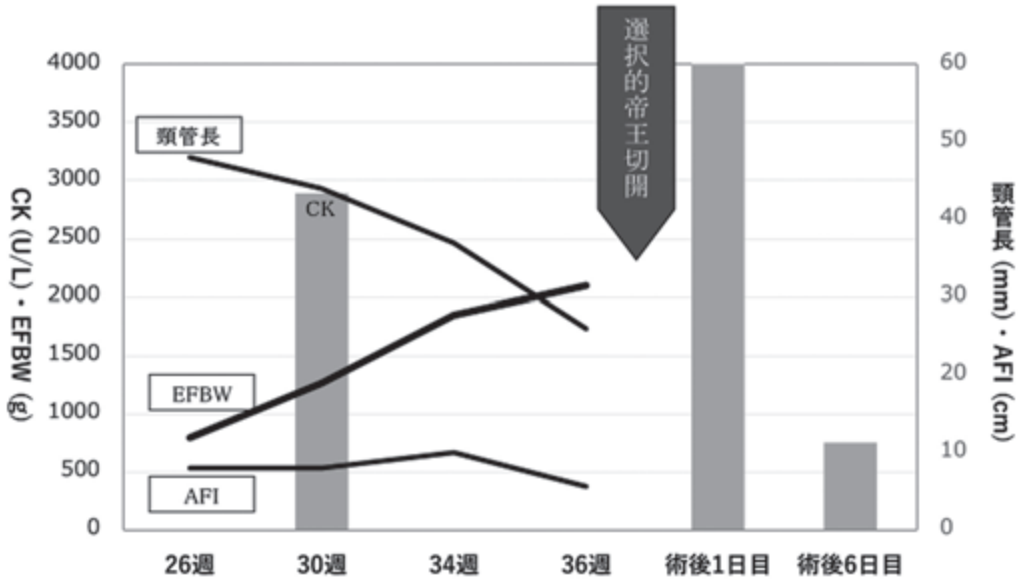


図2 症例2 妊娠中から分娩後までの経過

娩様式の選択は37週ごろに最終決定する方針とした。妊娠後期には筋力低下により自宅での転倒も度々みられるようになり、筋力の低下面から産後の育児負担軽減のための、社会的サービスや保障が必要と考えた。神経内科医から難病申請を本人へ提案したが、受けられるサービスは医療費・補装具の助成など僅かであり希望されなかった。麻酔科とは選択的帝王切開、緊急帝王切開時のそれぞれの麻酔方法について事前検討し、主に使用可能な薬剤や投与量などを予め設定した。妊娠経過中に羊水過多や胎児筋緊張低下といった胎児先天型MDを疑う所見は認めなかったが、新生児科とは出生後の児の診断や遺伝学的検索についての情報提供や方針について検討し、それぞれの診療科間で情報を共有しながら周産期管理を実施した。骨盤位であったため分娩様式は帝王切開とし、妊娠37週2日選択的帝王切開術を施行した。女児2146g、Apgar Score 8点（1分値）/9点（5分値）、臍帯動脈血ガスpH 7.153、BE −1.6 mmol/Lであった。胎盤は正常所見で臍帯は胎盤辺縁付着であった。児は低出生体重児のためNICU入院となった。筋緊張は良好であり、呼吸障害・特徴的顔貌・嚥下障害などはみられず、臨床所見からは先天型MDを疑う所見は認めなかった。児の入院経過も良好であり日齢13日に退院となった。児は1か月健診でも異常は指摘されず経過観察中であるが、今後発症する可能性はある。母体のCK値は術前にはCK 2,890 U/Lであったが、術後1日目CK 4,357 U/Lまで上昇した。しかしその後は速やかに低下し術後6日目にはCK 750 U/Lまで低下し、筋力低下増悪も認めなかったため術後7日目に退院となった。その後も定期的な神経内科受診が継続されているが症状は安定している。

考　察

筋強直性ジストロフィー（Myotonic dystrophy）は常染色体顕性遺伝形式をとる遺伝性多系統疾患である。骨格筋、平滑筋に加え、眼、心臓、内分泌系、性腺機能不全や中枢神経系も冒す。筋緊張は筋の叩打で誘発され（percussion myotonia）、また手を強く握りしめると手拳を開くのに時間がかかる（grip myotonia）。筋萎縮は主に側頭筋、咬筋、胸鎖乳突筋、四肢遠位筋に認められ、そのため西洋斧様顔貌を呈

表 1 MD の臨床病型と CTG リピート数の関係

臨床病型	臨床症状	CTG リピート数	発症年齢
正常	なし	5 ～ 34	—
前変異段階	なし	35 ～ 49	—
軽症型	白内障、軽度筋強直	50 ～ 150	20 ～ 70 歳
古典型	筋力低下、筋強直、白内障、不整脈	100 ～ 1000	10 ～ 30 歳
先天型	全身性筋緊張低下、呼吸障害、精神発達障害	1000 ～	生下時～ 10 歳

IDMC. Neurology 2000; 54: 1218-21[3] をもとに作成

する[2]。本邦での有病率は 10 万人あたり 2.7 ～ 5.8 人と報告されている[1]が、軽症例では無自覚・未診断なことも多いため、真の患者数・有病率は報告されたものより高いことが考えられる。MD に根本的治療法はなく治療は対症療法となる。MD の原因は DMPK 遺伝子の非翻訳領域に存在する CTG 繰返し配列の伸長によって生じる。CTG リピート数によって軽症型、古典型、先天型に分類される[3]。（表 1 参照）胎児期から発症する先天型は全身性筋緊張低下、呼吸障害、精神発達遅滞がみられ、最も予後不良である。リピート数が長くなると重症になり、発症年齢が早まる傾向があることが知られている[1) 4)]。世代を経るごとに症状が重篤化する表現促進現象を特徴とする。特に母親由来では表現促進現象は顕著であり、これは母親由来の長い繰り返し配列が父親由来よりも不安定で、伸長しやすいためであることが示されている[5]。MD の確定診断には遺伝学的検査が必要だが、実施の前には遺伝カウンセリングを行う必要がある。

MD は妊娠中から分娩時まで様々な合併症を伴う。そのため他科と連携した周産期管理が重要である。妊娠中の合併症は切迫流早産、羊水過多症、尿路感染症、前置胎盤が代表的である。分娩時は遷延分娩、弛緩出血による分娩後出血量増加がある[6) – 9)]（表 2 参照）。先天型 MD では著名な筋緊張低下、呼吸障害がみられ、出生後より人工呼吸管理が必要となる。そのため出生前から先天型 MD の罹患が予想されていれば、準備をもって新生児科医の立会いが可能である。先天型 MD の場合、経腹超音波検査では羊水過多、胎動減少、片側または両側の内反足、関節拘縮や境界性脳室拡大などがみられることがある[10]。羊水過多は患児の嚥下機能低下に起因すると考えられている[11]。Yee らの報告[12]によると、先天型 MD の 66.7% に羊水過多症、37.5% に胎動減少がみられる。しかし児の嚥下障害が軽度であれば羊水過多も認めない症例もあり、羊水過多がないからといって先天型 MD を否定できない。症例 1 のように妊娠中・分娩後に診断されている報告もある。羊水過多や胎動減少などがない例では斧様顔貌、歩行障害などの母体の視覚的な情報

表 2 MD 合併妊娠時の合併症の頻度

	MD 合併妊娠	全妊娠
流産率	32.10%	16.90%
羊水過多症	25.00%	1–2%
早産	31.00%	10%
妊娠高血圧腎症	9.50%	3–7%
重症尿路感染症	9–13%	1–2%
前置胎盤	9%	1%

Johnson NE, et al. J Neuromuscul Dis. 2015; 2: 447–452
Sabine RS, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 114（1）: 44–53.
をもとに作成

や家族歴から MD の罹患を疑うことも重要である。また percussion myotonia や grip myotonia のようなベッドサイドでも出来る検査を試みることも診断の一助になると考えられる。

そのほかにも MD 合併妊娠では母体の筋症状の増悪、麻酔薬にも注意が必要であるので、神経内科・麻酔科との連携が重要である。妊娠中は母体の血中プロゲステロンの増加により母体筋症状の増悪がみられることもあり[13]、分娩様式は母体の筋力を評価しながら神経内科医師と協議の上で決定する必要がある。子宮収縮抑制剤や麻酔薬にも注意が必要である。MD ではリトドリン塩酸塩は投与方法にかかわらず母体の横紋筋融解症をきたすリスクが高い[14][15]ため、子宮収縮抑制剤を使用する場合は硫酸マグネシウムを使用することになるが、母体筋力低下が強い症例では通常より呼吸抑制への注意が必要である[16]。MD 合併妊娠では原疾患の悪化、遷延分娩、早産、前置胎盤、常位胎盤早期剥離の合併も多いため、区域麻酔だけでなく全身麻酔による緊急帝王切開の準備も必要である。そのためには妊娠中期ごろから麻酔科医とも情報共有を図り使用薬剤を検討しておく。麻酔は区域麻酔が推奨され、麻酔薬の使用は必要最低限とする配慮が必要である。症例 1 では未診断のまま妊娠・分娩となり、早産治療中の薬剤の変更や児への迅速な対応が困難となった。一方、症例 2 では事前に診断がついており、妊娠前から不妊治療施設と当院で母体が妊娠可能かどうかについて情報共有をし、患者にプレコンセプションケアとしての情報提供を行うことが出来た。妊娠中の各科との連携も良好であり、妊娠前から分娩後まで各科で適切なフォローをすることが可能となった。2 症例から MD 合併妊娠では総合周産期母子医療センターや地域周産期母子医療センターなどのハイリスク妊娠、分娩が可能な施設において、他科と十分に連携をした周産期管理が推奨される。

また、MD 合併妊娠妊婦は周産期管理における問題のみならず心理的問題も抱える。それは自身の疾患、周産期リスク、児のリスクなど深刻な課題を同時に複数抱え込むことになるからである。患者負担を軽減する配慮として、核となる遺伝カウンセリングなどの専門家からの説明や情報提供および心理社会的支援を産婦人科医が主体となって多職種と連携しながら調整することが求められる。症例 1 では分娩後の診断となり、児の状態も不良であったので、母体・家族の心理的ストレスは大きなものだったと考える。一方症例 2 では前医で遺伝カウンセリングを希望されなかったが、事前に診断がついていたため、周産期リスクや児のリスクについて十分な時間のなかで理解してもらうことが可能であった。このような側面からも MD の早期診断は重要であるといえる。

MD 罹患女性に対しては着床前診断（Preimplantation Genetic Testing-Monogenic/single gene defect：以下 PGT-M）が実施される場合もある。PGT-M は胚生検にて得られた細胞に対し遺伝学的解析を行うことで、その変異の有無を胚移植実施前に明らかにする技術であり、重篤な単一遺伝子疾患を対象とするが、事例毎に日本産科婦人科学会ならびに実施施設での審査を要する。PGT-M は胚を用いた検査であり羊水検査など他の出生前診断と比較し、母体への身体的負担が少ない[17]。しかし必ずしも非罹患胚が得られるとは限らず、解析できない胚もあること、母体が体外受精・胚移植を必要とすることなどのなどの問題点もある[18]。そのため、本邦では PGT-M が実施されている症例は少ない。しかし、欧米ではここ数年で急速に PGT-M の適応が拡大されている。成人発症性疾患、遺伝性腫瘍、外見に関わる疾患など、対象となる疾患の種類は数百を超えている[19]。本邦と諸外国との違いの背景には PGT-M への考え方の違いが影響していると考えられる。米国生殖医学会は PGT-M に関して「PGT-M で検知可能な疾患であれば、親から遺伝する可能性のある疾患のない子をもうけるために PGT-M は有効な手段である」とし、「中絶を伴う妊娠後の出生前診断より、PGT-M のほうが more acceptable」と述べられている[20]。本邦では PGT-M の実施は少ないが、近年 PGT-M の適応拡大のために様々な議論が行わ

れている。その中では患者・家族の考え・立場が最重要であり、この観点を審査に取り入れるように試みられている。今後の MD 女性に対する PGT-M の実施にあたっては十分な情報提供の上、疾患の重篤性という医学的な判断のみならず患者・家族の価値観や多様性に配慮した慎重な運用が求められると予想される。

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) 日本神経学会．筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン 2020.「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会 編　東京：南江堂,2020; 8-9, 25-26
2) Thomas D Bird, Margaret P Adam, Holly H Ardinger et al. Myotonic Dystrophy Type 1. Gene Reviews 2021; 1993-2022
3) The International Myotonic Dystrophy Consortium（IDMC）. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1（DM1）. Neurology 2000; 54: 1218–1221
4) Kamsteeg E-J, Kress W, Catalli C, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. Eur J Hum Genet 2012; 20: 1203-1208
5) Joosten IBT, van Lohuizen R, den Uijil DW et al. Electrocardiographic predictors of infrahissian conduction disturbances in myotonic dystrophy type1. Europace 2021; 23: 298-304
6) Sarah Harris and Neeta L Vora. Maternal Genetic Disorders in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2018; 45（2）: 249-265
7) Johnson NE, Hung M, Nasser E, et al. The impact of pregnancy on myotonic dystrophy: a registry-based study. J Neuromuscul 2015; 2: 447-452
8) Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. Eur J Obstet Gynecol 2012; 162（2）: 153–159
9) Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114（1）: 44–53
10) Shiri S, Parry B, Vibhuti S et al. Fetal Macrocephaly: A Novel Sonographic Finding in Congenital Myotonic Dystrophy. AJP Rep 2020; 10: 294-299
11) Leonard RJ, Kendall KA, Johnson R, McKenzie S. Swallowing in myotonic muscular dystrophy: a videofluoroscopic study. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82: 979-85
12) Cheonga Yee et al. Clinical characteristics of pregnancies complicated by congenital myotonic dystrophy. Obstet Gynecol Sci 2017; 60（4）: 323-328
13) Hopkinss A, Wray S. The effect of pregnancy on dystrophia myotonica. Neurology 1967; 17（2）: 166-168
14) 細江美和，相京晋輔，野老山麗奈，他．リトドリン塩酸塩錠5mgの内服で横紋筋融解症を発症し，筋強直性ジストロフィーと診断された1例．産と婦　2019; 8（89）: 1007-1010
15) Kazuhiro Nishioka et al. A case of myotonic dystrophy diagnosed due to rhabdomyolysis caused by ritodorine hydrochloride for irregularly internal use. Jpn J Obstet Gynecol. Neonatal Hematol 2019; 29（1）: 13-14
16) レジストリと連携した筋強直性ジストロフィーの自然歴およびバイオマーカー研究班：専門家が提供する筋強直性ジストロフィーの臨床症状：http://plaza.umin.ac.jp/~DM-CTG/ninshin.html（最終アクセス日2022年6月27日）
17) 石垣景子．筋強直性ジストロフィーの先天型と遺伝．Jpn J Rehabil Med 2022; 59: 144-150
18) 関沢明彦，他．生殖医療遺伝カウンセリングマニュアル第1版．東京：中外医学社，2021; 86-87
19) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertile Steril 2018; 109: 989-992
20) 田村智英子．諸外国における着床前診断の現状と日本の課題．遺伝子医　2021; 35（11）: 73-79

当院で経験した妊娠関連乳癌7症例の妊娠分娩管理、治療および予後

7 cases of breast cancer diagnosed during pregnancy; maternal and perinatal outcome in a single institution

尾瀬 武志 Takeshi OSE
小梶 正人 Masato KOKAJI
堂山 瑶 Yo DOYAMA
古井 憲作 Kensaku FURUI
玉木 修作 Shusaku TAMAKI
鈴木 邦昭 Kuniaki SUZUKI
山田 友梨花 Yurika YAMADA
窪川 芽衣 Mei KUBOKAWA
嶋谷 拓真 Takuma SHIMAYA
諸井 條太郎 Jotaro MOROI
河合 要介 Yosuke KAWAI
梅村 康太 Kouta UMEMURA
安藤 寿夫 Hisao Ando
岡田 真由美 Mayumi OKADA

豊橋市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital

【概要】 当院で妊娠中に乳癌と診断され分娩に至った7例を後方視的に検討した。乳癌診断時の平均年齢は35.1（31–41）歳で1例は第1三半期に、3例は第2三半期に、3例は第3三半期に診断された。6例が初発、1例は再発であった。第2三半期以前に診断された4例は妊娠中に乳癌手術が行われ、第3三半期以降に診断された2例は出産後に乳癌手術が行われた。化学療法は妊娠中に1例、分娩後に4例行われた。MD（Monochorionic Diamniotic）双胎1例を含む8児のうち5児が乳癌治療のために帝王切開により出生した。すべての新生児に明らかな有害事象は認めなかった。乳癌治療を希望しなかった1例を除き、現在明らかな再発所見は認めていない。

Key Words **:** *breast cancer, pregnancy, pregnancy associated breast cancer*

緒 言

妊娠関連悪性腫瘍は米国での2001から2013年までの調査によると、全体的な発生率は増加しており、10万妊娠あたり109.1例との報告がある[1)]。そのうち浸潤癌で最も多かったものが乳癌（24.6%）で、ついで甲状腺癌（19.9%）、悪性黒色腫（11.0%）、血液悪性腫瘍（10.3%）、子宮頸癌/体癌（8.7%）であった[1)]。妊娠期関連乳癌は、妊娠中あるいは出産後1年以内、または授乳中に診断された乳癌と定義され、3000～10,000の妊娠で1例の割合（0.01–0.03%）で発生するといわれる[2)]。稀ではあるが、妊娠期の乳癌は近年の乳癌罹患の増加および出産年齢の高年齢化に伴いその頻度は上昇していくことが予想される[3)]。今回妊娠中に乳癌と診断された7例を経験したため報告する。

連絡先：
尾瀬 武志
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：0532–33–6230
E–mail：cbqqh149@yahoo.co.jp

症　例

2007年2月から2019年2月までに当院で分娩に至った妊娠関連乳癌7症例について、2022年3月までの経過を診療録にて後方視的に検討した。本症例報告は豊橋市民病院倫理委員会の承認を得て行った（承認番号521）。

これらの妊娠関連乳癌7症例の患者背景、乳癌の病期・組織型、手術時妊娠週数、術式、予後、周産期経過を表1に示した。図1では自覚症状から診断、乳癌治療、分娩経過を妊娠週数で経時的に示した。

第2三半期以前に乳癌と診断された4症例は妊娠中に乳癌手術が行われ、第3三半期以降に乳癌と診断された2症例は出産後に乳癌手術が行われた。

MD双胎1症例を含み合計8新生児を得た。8出生児の出生体重の中央値は2,798g、Ap（Apgar score 1/5分値）の中央値は8/9で、すべての新生児に明らかな有害事象は認めなかった。

乳癌治療を希望しなかった1症例を除き、6症例について現時点で乳癌の明らかな再発所見は認めていない。

表1　当院で分娩に至った妊娠関連乳癌7症例について

＜患者背景＞

症例	1	2	3	4	5	6	7
診断時年齢（歳）	31	34	30	34	38	41	38
経産	1	1	2	1	0	2	2
乳癌家族歴	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし
乳腺疾患の既往	なし	なし	なし	乳管内乳頭腫	なし	乳癌，Bp+Ax,Rad,TAM後	なし
乳癌発見の契機	腫瘤触知	腫瘤触知	腫瘤触知	右乳頭血清分泌	腫瘤触知	乳癌再発	腫瘤触知

＜診断＞

針生検施行妊娠週数（W）	36	25	30	16	13	23（細胞診）	38
cTNM，stage	T2N1M0，ⅡB	T2N0Mx，ⅡA	T2N0M0，ⅡA	TisN0M0，0	T1N0M0，ⅠA	T1N0M0，ⅠA	T2N1Mx，ⅡB
pTNM，stage	T1N2aM0，ⅢA	T2N0M0，ⅡA	T3N1M0，ⅢA	T1aN0M0，ⅠA	T1cN0M0，ⅠA	T1N0M0，ⅠA	手術希望なし
病理組織型	浸潤性乳管癌	浸潤性乳管癌	浸潤性乳管癌	浸潤性乳管癌	浸潤性乳管癌	浸潤性乳管癌	浸潤性乳管癌（針生検）
ER/PgR/HER2	+/−/−	+/+/−	+/−/+	−/−/−	+/+/−	−/−/−	−/+/+（針生検）

＜手術・治療・予後＞

乳癌手術施行妊娠週数（W）	分娩後7ヶ月	28	分娩後4週	22	20	26	治療希望なし
術式	Bp+Ax	Bt+Ax	Bt+Ax	Bt+SN	Bt+SN	Bt	−
母体予後	無再発生存	無再発生存	無再発生存	無再発生存	無再発生存	無再発生存	死亡（多発肝転移、緩和ケア）
術後観察期間	14年8ヶ月	11年9ヶ月	7年6ヶ月	3年6ヶ月	3年5ヶ月	初回術後 20年8ヶ月 再発術後 10年6ヶ月	診断後 4年11ヶ月

＜周産期経過＞

分娩週数	38w2d	34w5d	34w1d	37ｗ4ｄ	38ｗ2ｄ	40w1d	38w6d
分娩方法	早期乳癌治療のため帝王切開			正常分娩	帝王切開（瘢痕子宮）	正常分娩	正常分娩
児体重（g）	2,894	2,218	MDtwin 2,198・2,188	2,702	3,276	3,682	2,900
Apgar score（1/5分値）	8/9	8/9	8/9・8/9	9/10	8/9	8/9	8/8

Bp: breast partial resection, Ax: axillary lymph nodes dissection, Bt: breast total resection, SN: sentinel node biopsy. ER: estrogen receptor, PgR: progesterone receptor, HER2: human epidermal growth factor type 2.

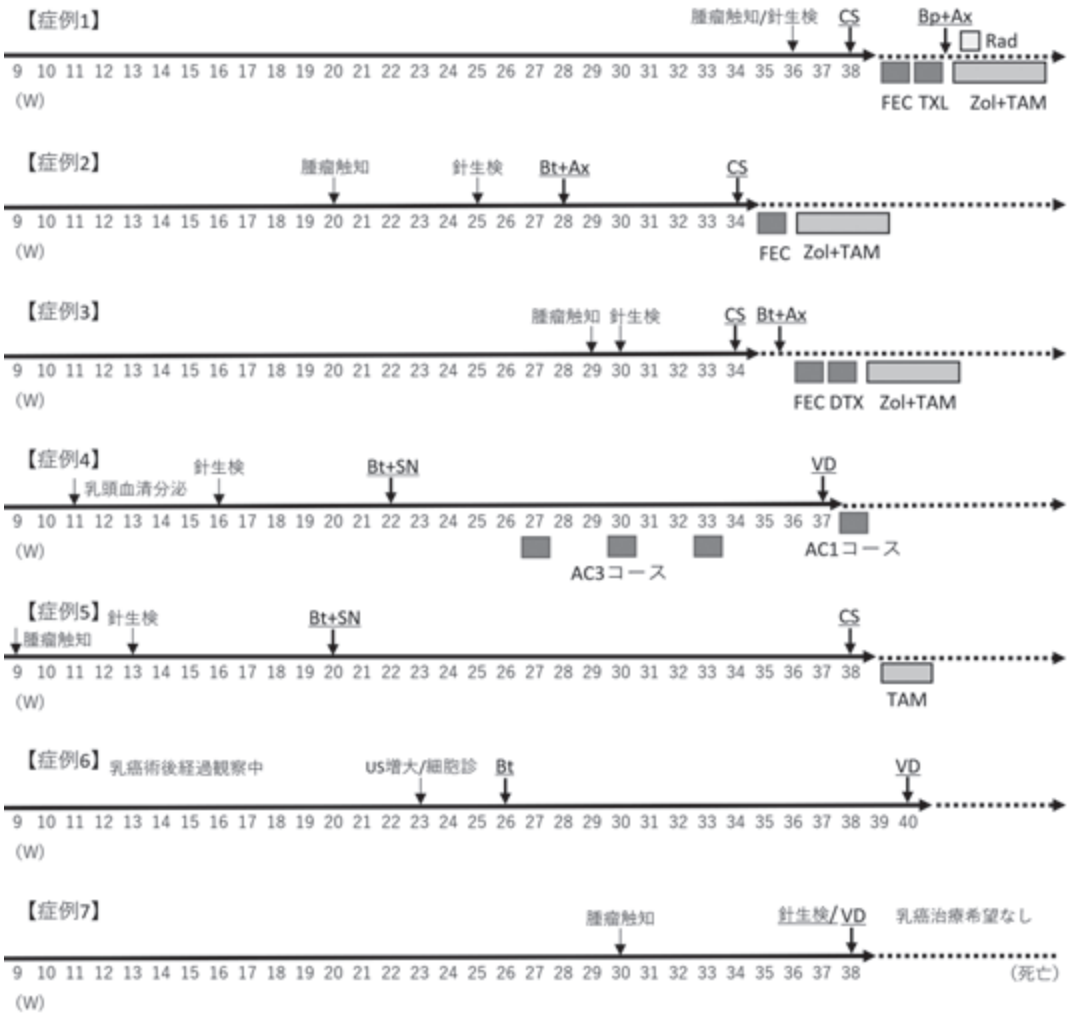


図 1 妊娠関連乳癌 7 症例の臨床経過

FEC: fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide, TXL: taxol, Zol: goserelin（zoladex）, TAM: tamoxifen, Rad: radiation therapy, DTX: docetaxel, AC: adriamycin, cyclophosphamide. CS: caesarean section, VD: Vaginal delivery. US: ultrasound. W: weeks of pregnancy.

考　察

妊娠関連乳癌は、0.01–0.03% で発生するといわれる[2]。当院では年間約 800 例の分娩があり、調査した 12 年間中に 7 症例、発生率は約 0.06% であった．当院は地域唯一の総合周産期センターであり、かつがん拠点病院である。地域の分娩数を考慮すると 0.01％と既報告に近似する。

診断の契機としては非妊娠時同様痛みを伴わない腫瘤触知が一般的だが、妊娠中は生理的変化もあるため自覚から診断まで非妊時に比し遅れる傾向にある。最初に乳癌が疑われる所見を自覚してから専門医療機関を受診するまでにかかる時間が、5 年生存率の有意な予後予測因子となるという報告がある[4]。また妊娠関連乳癌の診断が遅れることで臨床ステージが進行し[5]、結果として妊娠期乳癌は非妊時に比し少し悪い臨床経過をたどる結果となる[6][7]。患者の自覚

から診断まで遅れてしまう要因として、妊娠性の変化と自己判断し自覚症状を医療者へ訴えるのが遅れる患者側の要因に加えて、最初の訴えが妊婦健診中の産科医や助産師であった場合的確に判断できなければ専門医への紹介が遅れるといった医療者側の要因も考えられる。今回の症例でも乳癌経過観察中の症例を除く 4/6 症例で自覚症状から針生検まで 4 週間以上かかっていた。

診断の遅れに加えて妊娠期、若年乳癌では triple negative や進行したステージ（ステージ 3, 4）で診断される割合が高く、非妊時乳癌に比し予後が悪いとする報告もある[8]。今回の 7 例では triple negative の症例が少なく、観察期間が短い症例も含まれるため、治療拒否の症例を除き良好な経過となっていた。

また本研究で乳癌家族歴があった症例は 1 症例で、乳癌を含む悪性疾患の家族歴があった症例は 4 例であった。若年発症の乳癌では遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC: Hereditary Brest Ovarian Cancer）を疑って家族歴の聴取や遺伝カウンセリングを行うことが重要である。遺伝性乳癌卵巣癌ガイドラインによると HBOC は *BRCA1* あるいは *BRCA2* の生殖細胞系列病的バリアントに起因する乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌等の関連がんの易罹患性腫瘍症候群を指す[9]。乳癌の家族歴があった症例 1 の家系について、患者を含めた 3 世代で癌の発症を認めたのは患者および患者の母のみで、乳癌であった。本研究の症例では診断時保険適応がなかったため、診断時に遺伝カウンセリングや遺伝学的検査に持ち込めた症例はなかった。45 歳以下の発症が保険適応であり、今回の 7 症例はすべて 45 歳以下であった。保険適応拡大で今後は積極的に遺伝学的検査を含めて行うことができる。乳癌診断後は今後遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を検討する必要がある。症例 5 のみ経過観察にて卵巣腫大を認めたため乳癌術後 2 年 0 カ月後に *BRCA1/2* 検査が行われたが陰性であった。卵巣腫大は精査の結果機能性の腫大であった。

その他診断に関連して 7 症例のうち近年の 2 症例については、センチネルリンパ節の同定をラジオアイソトープ（RI）を用いて行った。色素法によるアナフィラキシーのリスクを考慮し、RI は手術当日の朝投与して昼に乳癌手術を行うなど曝露時間の短縮にも心がけた。

治療については妊娠関連乳癌患者でも早産はできる限りさけ、37 週まで妊娠を継続することが推奨される[10]。そして非妊時同様外科的摘出が第一選択である。第 1 三半期から手術は行うことができる[10]。乳癌診療ガイドラインによると、近年の麻酔、外科手術では妊娠中に手術を受けても、母体死亡、先天奇形率は増加しないことが示されている。しかし、流産率は妊娠前期（～ 4 カ月）に手術した場合はやや高くなっていた。胎児器官形成および流産の危険性が下がる妊娠中期以降に外科手術を行うことが勧められる[11]。本研究の妊娠中の手術では術後の放射線治療を避けるために全例乳房全摘術が選択された。後療法としてホルモン治療は分娩後に開始されていたが、22 週で手術を行った症例 4 では妊娠継続中に化学療法が行われた。

化学療法については、第 2 三半期から第 3 三半期は化学療法を安全に行うことができる。第 2・3 三半期に化学療法を行ったほうが無病生存率、無増悪生存率そして全生存率が有意に優れていたとの報告がある[10) 12)]。非乳癌患者の化学療法のレジメンに準じて、第 1 三半期後に行うことが推奨されている。また妊娠期乳癌で最も安全性と有効性が示されているレジメンは、AC 療法と FAC 療法（Fluorouracil, doxorubicin, Cyclophosphamide）である[13]。ただし分娩時の sepsis および血液学的合併症を避けるため、化学療法は分娩 35 週以降は推奨されない[10) 12)]。症例 4 は妊娠 22 週に乳癌手術が行われ、妊娠 27 週 5 日、30 週 5 日、33 週 5 日に AC 療法を 3 コース施行。妊娠 37 週 4 日に正常分娩となり出産後に AC 療法が 1 コース追加された。症例 1、2、3、5 は出産後であったため非妊時の標準治療に準じて化学療法や内分泌療法が行われた。

妊娠中に乳癌と診断された場合治療方針の決定について症例ごとに迷うことがほとんどで

あった。症例1・2・3では乳癌手術または乳癌術後の追加治療を行うために、症例1は38週に帝王切開を行い、症例2・3は34週に帝王切開を行った。

まずは非妊娠時の標準治療をもとに手術、化学療法を組み立てて、どの時期に分娩が来るかによってアレンジすることが重要である。 そのうえで以上のことを総合的に考えると妊娠中に乳癌と診断された場合、診断が36週未満であれば16週から36週までに乳癌手術を行い、出産方法は産科的適応で行う。そして乳癌手術後から35週前までに化学療法を行うことができる症例は化学療法を行い、もしくは出産後に乳癌の追加治療を行うことが妊娠関連乳癌の基本的治療戦略でよいのかもしれない。

化学療法による合併症の出現等を総合的に考えると妊娠中に化学療法を行うことはハードルが高い。乳癌手術が無事おわり、35週までに十分に化学療法を行うことができる期間があった場合に、化学療法を検討することが現実的ではないかと考える。

乳癌の標準治療も進歩・変化している。妊娠しているからといって標準治療から外れないようにUp Dateしていくことは必要である。

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) Cottreau CM, Dashevsky I, Andrade SE, et al. Pregnancy-Associated Cancer. A U.S.Population-Based Study. Womens Health (Larchmt) 2019; 28 (2) : 250-257
2) Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature: part I. Obstet Gynecol Surv 1996; 51 (2) : 125-134
3) 杤久保順平，小倉廣之，浅井はるか，他．妊娠期乳癌の4例．臨外会誌 2017; 78 (8)
4) B Wang, Y Yang, Z Jiang, et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Thorac Cancer 2019; 10 (5) : 1060-1068
5) Pugh AM, Giannini CM, Pinney SM. Characteristics and diagnosis of pregnancy and lactation associated breast cancer. Analysis of a self-reported regional registry. Am J Surg 2018; 216: 809-812
6) Ulery M, Carter L, McFarlin BL, et al. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. J Midwifery Womens Health 2009; 54 (5) : 357-363
7) Becker S. Breast cancer in pregnancy: A brief clinical review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016; 33: 79-85
8) K Suleman, AH Osmani, H Al Hashem, et al. Behavior and outcomes of pregnancy associated breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2019; 20 (1) : 135-138
9) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編．遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン (2021年版) 東京：金原出版，2021; 10
10) Francesca Poggio, Marco Tagliamento, Chiara Pirrone, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. Cancers (Basel) 2020; 12 (12) : 3616
11) 日本乳癌学会編．乳癌診療ガイドライン (2022年版) 治療編．日本乳癌学会．2022-11-22. jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/g_index/bq5/ (参照2022-12-11)
12) Bernadette Labriola. Treatment of Pregnancy-Associated Breast Cancer. J Adv Pract Oncol. 2019; 10 (7) : 692-700
13) 日本乳癌学会編．乳癌診療ガイドライン (2022年版) 治療編．日本乳癌学会．2022-11-22.jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/frq8/ (参照2022-12-11)

妊娠中に放線菌感染症をきたし、早産に至った OHVIRA 症候群の 1 例

A case of Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomary (OHVIRA) syndrome with actinomycete infection during pregnancy leading to preterm delivery

安達 弥生 Yayoi ADACHI
鈴木 崇弘 Takahiro SUZUKI
石川 智仁 Satomi ISHIKAWA
勝見 奈央 Nao KATSUMI
鈴木 佑奈 Yuna SUZUKI
齋藤 舞 Mai SAITO
中尾 優里 Yuri NAKAO
松井 真実 Mami MATSUI
片山 高明 Komei KATAYAMA
花谷 茉也 Maya HANATANI
傍島 綾 Aya SOBAJIMA
藤木 宏美 Hiromi FUJIKI
藤田 啓 Kei FUJITA
深津 彰子 Akiko FUKATSU
菅沼 貴康 Takayasu SUGANUMA

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

【概要】 我々は今回、妊娠 19 週に放線菌感染による腟閉鎖腔膿瘍を発症した OHVIRA 症候群（Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomary syndrome）の妊婦において、子宮内感染を起こさず無事に経腟分娩に至った一例を経験した。患者は 18 歳、1 経妊 0 経産、既往歴に特記事項はない。他院にて妊娠初期に子宮頸部筋腫が疑われ、妊娠 10 週に当院紹介初診となった。以降は外来管理で妊娠経過は順調であったが、妊娠 19 週 6 日に性交渉後の腹痛、性器出血で受診した。ノンストレステストで頻回の子宮収縮があり、切迫流産として入院管理とした。入院中に超音波検査で重複子宮左子宮内妊娠、右側腟閉鎖、右腎臓欠損を確認し OHVIRA 症候群と判明した。同時に妊娠初期に疑われていた子宮頸部筋腫は否定され、右腟閉鎖腔内の膿瘍の診断となり、抗菌薬治療を開始した。発熱と高炎症反応が持続し、抗菌薬治療のみでは効果不十分と判断し、妊娠 20 週 4 日、右腟閉鎖腔膿瘍に対して開窓術を施行した。膿瘍腔内容物の細菌培養より *Actinomyces turicensis* が検出され、分娩まで抗菌薬治療を継続した。妊娠 36 週 0 日で破水し、男児 2196g を経腟分娩した。児は無呼吸発作のため新生児科入院となったが、出生後の経過は問題なく日齢 7 で退院した。妊娠中の放線菌感染症については抗菌薬治療に確立された指針がなく、本症例では一般的な放線菌感染による骨盤腹膜炎に準じて薬剤および治療期間を設定したが、今後のさらなる症例蓄積が待たれる。

Key Words **:** *Actinomyces turicensis, OHVIRA syndrome, pregnancy, preterm delivery, neonatal sepsis*

連絡先：
安達 弥生
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
E-mail：yayoiseto0630@gmail.com

緒 言

放線菌は、全身の様々な臓器の粘膜表面に存在しており、粘膜バリアの崩壊、外傷、異物を契機に深部に到達し、菌塊を形成する。特に口腔・顔面部、胸部、腹部・骨盤内感染に大別

され、産婦人科領域では子宮内避妊具（IUD：intrauterine contraceptive device）の長期使用後に検出されることが多いが、その場合はほとんどが無症候性である[1]。一方で、妊婦に感染することは稀であり、治療が確立されていない。妊娠中の放線菌感染に関する報告は少なく、本邦では、我々が調べた限り1例の報告のみであり、IUD挿入中の無症候性感染であった[2]。

今回我々は、妊娠中に発症した腟閉鎖腔膿瘍を契機にOHVIRA症候群の診断に至った妊婦において膿瘍開窓術を施行し、膿瘍腔内容物の細菌培養より放線菌の一種である*Actinomyces turicensis*を検出した。分娩に至るまで抗菌薬治療を継続し、子宮内感染に至らず無事に経腟分娩に至った1例を経験したので、報告する。

症　例

18歳、1経妊0経産、既往歴に特記事項はない。妊娠初期に子宮頸部筋腫が疑われ（図1-A）、妊娠10週に近医より当院紹介となった。妊娠19週6日、性交渉後の出血、下腹部痛を主訴に受診した。診察時にも性器出血が持続しており、ノンストレステストで頻回の子宮収縮をみとめたため、切迫流産の診断でリトドリン塩酸塩持続点滴を開始し管理入院とした。入院時の血液検査にて白血球19,600/μL、CRP1.16mg/dLと高値であったため、アンピシリン（ABPC）点滴2gを12時間ごとに実施した。膿性帯下はなかったが、入院時腟分泌物培養では*Gerdnerella vaginalis*、*Peptoniphilus sp.*、*Prevotella amnii*、*Lactobacillus sp.*、を検出した。入院中、腟洗浄時に著明な内診痛を呈し、その際の経腟超音波で、当初子宮頸部筋腫が疑われた腫瘤は、右腟閉鎖腔膿瘍であると考えられた（図1-B）。また、同時に重複子宮、右側腟閉鎖、右腎臓欠損を確認し、OHVIRA症候群、左子宮内妊娠の診断となった。ABPC点滴開始後も38.0℃の発熱がみられ、血液検査で炎症反応の改善が得られなかったため、嫌気性菌を考慮してピペラシリン・タゾバクタム（PIPC/TAZ）4.5gを6時間ごとの点滴へ変更した。しかし、発熱および内診痛は改善せず、妊娠20週4日、右腟閉鎖腔開窓術をおこなった。膿瘍内容物を細菌培養に提出すると、*Actinomyces turicensis*、*Peptoniphilus sp.*が検出された。術直前に採取した腟分泌物培養から*Actinomyces turicensis*、*Escherichia coli*、*Enterococcus faecalis*を検出した。右腟閉鎖腔膿瘍の原因は放線菌の一種である*Actinomyces turicensis*の可能性が考えられた。妊娠中の放線菌感染症への治療期間には確立された方針はなく、一般的な放線菌による骨盤腹膜炎治療に準じて、ペニシリン系抗菌薬を長期内服する方針とした。当院での*Actinomyces*

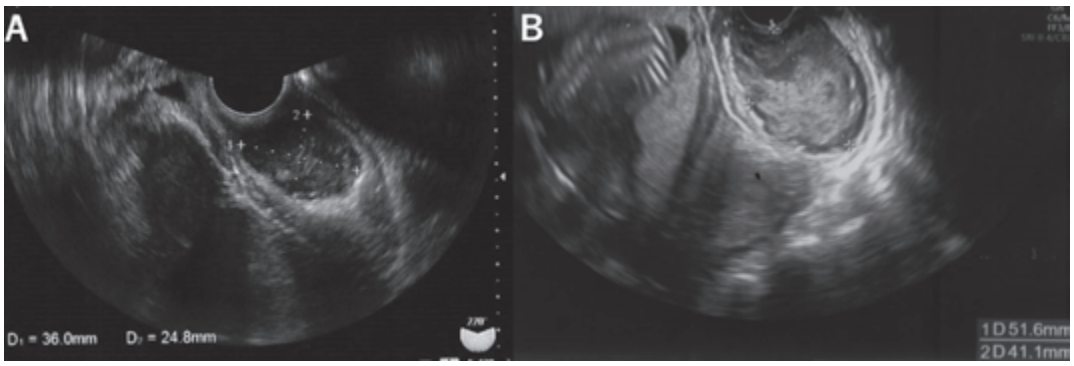


図1　腟閉鎖腔膿瘍

A：初診時経腟超音波検査では36 × 24mmの低輝度な腫瘤をみとめ、子宮頸部筋腫と診断した。

B：入院時経腟超音波検査では当初子宮頸部筋腫と診断した腫瘤は51 × 41mmへ増大していた。右腟閉鎖腔膿瘍と診断した。

表 1 *Actinomyces turicensis* の薬剤感受性検査結果

薬剤	MIC*（μg/mL）	CLSI** 判定
ABPC（アンピシリン）	0.25	S***
CTRX（セフトリアキソン）	≦ 2	S
MEPM（メロペネム）	≦ 0.25	S
AMPC/CVA（アモキシシリン・クラブラン酸）	≦ 0.25	S
CLDM（クリンダマイシン）	≦ 0.12	S

* : Minimal inhibitor concentration
** : Clinical and Laboratory Standard Institute
*** : Sensitive.

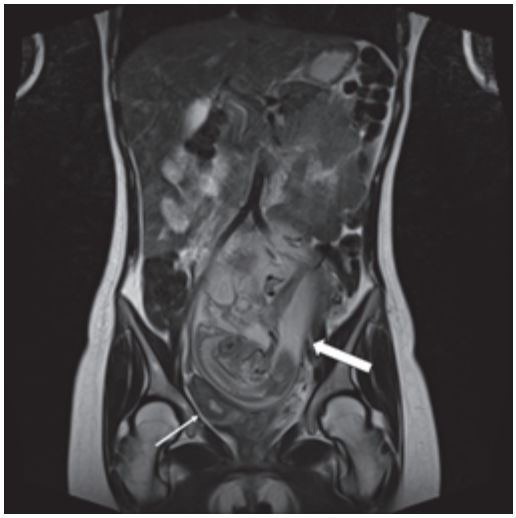


図 2 MRI T2 強調画像
右子宮（→）は左妊娠子宮（➡）により骨盤右側に圧排されている。右腟閉鎖腔は開窓術後であり膿瘍腔はみとめない。

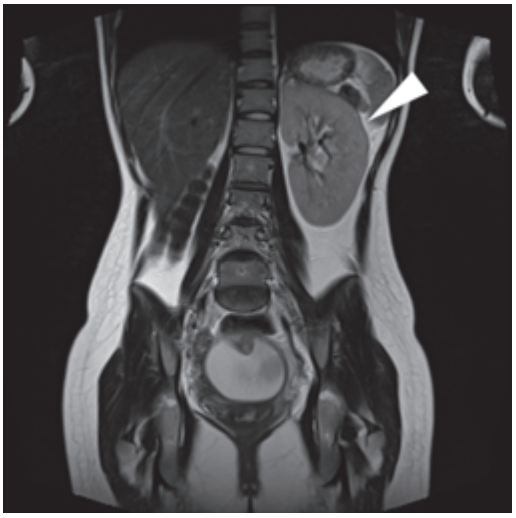


図 3 MRI T2 強調画像
右腎臓は欠損し、左腎臓（▶）は代償性に肥大している。

turicensis の薬剤感受性をもとに（表 1）、複数菌の混合感染を想定してアモキシシリン・クラブラン酸（AMPC/CVA）250mg × 3 錠 / 日＋アモキシシリン（AMPC）250㎎× 3 錠 / 日を開始した。放線菌感染では骨盤内膿瘍を呈する場合があり、妊娠 22 週 3 日に膿瘍検索と OHVIRA 症候群の精査目的で MRI 検査を施行したが（図 2、図 3）、骨盤内膿瘍はなく、右腟閉鎖腔膿瘍の再燃もなかった。右腟閉鎖腔と左子宮や腟との交通ははっきりしなかった。開窓術後は解熱が得られ、血液検査で炎症反応も改善し、子宮収縮も落ち着いていたことより、妊娠 23 週 1 日に退院とした。外来管理中も妊娠経過は良好であり膿瘍腔の再燃はなく（図 4）、複数回の腟分泌物培養でも放線菌は検出せず、妊娠 28 週 3 日、抗菌薬を AMPC 250mg × 6 錠 / 日の単剤へ de-escalation した。子宮奇形による早産、胎児発育不全、骨盤位、分娩停止の懸念があったため、分娩方法はダブルセットアップとしていた。妊娠 36 週 0 日、破水感を主訴に受診し入院とした。自然陣痛が発来し分娩は順調に進行し、分娩時間 6 時間で、男児

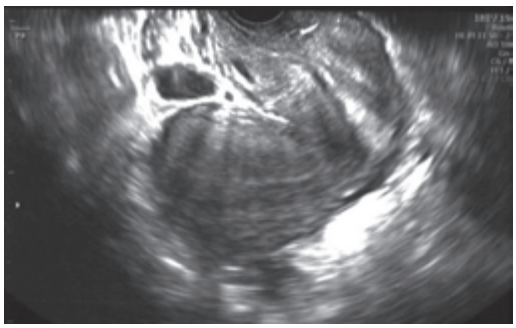


図 4　右子宮と右腟閉鎖腔（開窓術後）
右子宮と右腟閉鎖腔。右腟閉鎖腔は開窓術後であり膿瘍腔はみとめない。

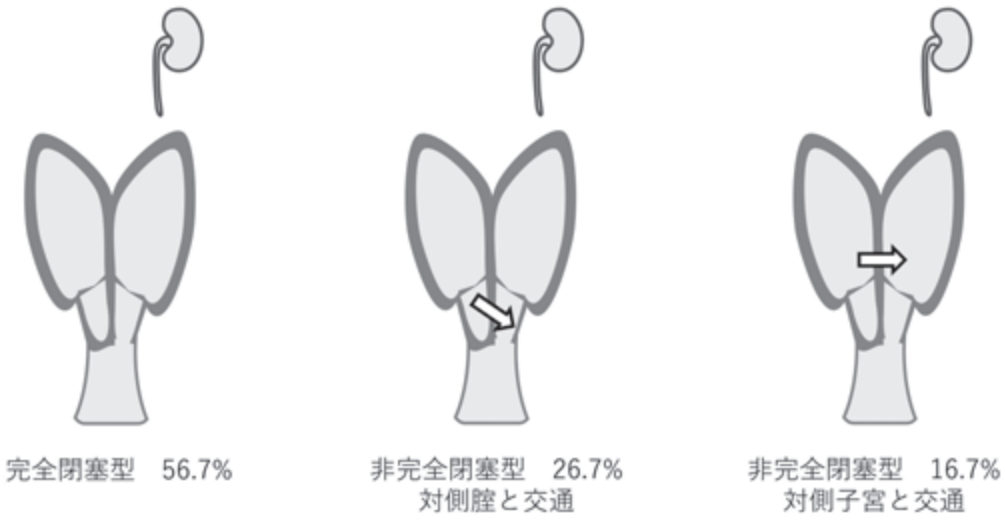
2196g を自然頭位分娩した。児は Apgar score 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈血液ガス pH7.271、BE-4.8 であった。左側子宮頸管裂傷はなく、羊水混濁、胎盤黄染はみとめなかった。児は無呼吸発作で新生児科入院となったが、感染兆候はなく経過は順調であり日齢 7 で退院した。胎盤病理検査では絨毛膜羊膜炎の診断には至らず、放線菌は検出されなかった。抗菌薬内服は分娩と共に終了とし、1 ヶ月健診でも順調な産褥経過であった。

考　察

本症例は、OHVIRA 症候群の妊婦に発生した放線菌感染症の 1 例である。

OHVIRA 症候群は、重複子宮、片側腟閉鎖、同側の腎欠損を呈する疾患である。胎生初期には性分化は開始しておらず、男女いずれもウォルフ管、ミュラー管を有しており、女性では、ミュラー管が卵管・子宮・腟上部を形成する。子宮と腟上部は、左右のミュラー管が癒合して生ずる。ミュラー管の発達は、ウォルフ管の誘導下で起きるが、OHVIRA 症候群では、胎生期における片側ウォルフ管の分化異常と、ミュラー管の癒合不善によって生ずるといわれている。また、OHVIRA 症候群と並ぶ代表的な子宮奇形と腎欠損を呈する疾患に Wunderlich 症候群と Herlyn-Werner 症候群がある。Wunderlich 症候群は重複子宮、片側盲角子宮および同側の腎欠損を呈する。Herlyn-Werner 症候群は双角子宮、子宮と交通する Gardner 管嚢胞および同側の腎欠損を呈する。OHVIRA 症候群は臨床的に Rock and Jones 分類により 3 つのタイプに分けられている（表 2）[3]。完全閉塞型では思春期に月経困難症や子宮留血症を呈して診断に至るケースが

表 2　Rock and Jones 分類



あるが非完全閉塞型では月経痛は軽度で、診断に至るまで時間を要する場合がある。本症例では、月経痛は軽度で、妊娠中に右腟閉鎖腔膿瘍を発症しOHVIRA症候群の診断に結び付いていることから、非完全閉塞型であったことが推察される。

OHVIRA症候群の妊娠管理については指針が確立されていない。妊娠中に閉鎖腔膿瘍を形成した場合は開窓術をおこなった報告が多いが、開窓術を施行して正期産に至った報告もあれば、一度開窓術を施行しても妊娠中に再閉塞し複数回の処置を要したという報告もある[4]。本症例では妊娠中に右腟閉鎖腔膿瘍に対して開窓術をおこない母児ともに良好な経過であった。また、本症例で妊娠初期に子宮頸部筋腫と考えられていた腫瘤性病変は右腟閉鎖腔内の液体貯留であり、経過中に感染兆候を呈し右腟閉鎖腔膿瘍を発症した。今回は子宮頸部腫瘤が増大傾向であり感染兆候を呈していたことから診断に至ったが、子宮頸部筋腫の鑑別として子宮奇形を伴う液体貯留の存在を念頭に置いておくことが望ましい。

放線菌は、全身の様々な臓器の粘膜表面に存在しており、粘膜バリアの崩壊、外傷、異物を契機に深部に到達し、菌塊を形成する。特に口腔・顔面部、胸部、腹部・骨盤内感染の3つに大別され、産婦人科領域ではIUDの長期使用後に粘膜損傷が起きることで検出されることが多いが、その場合はほとんどが無症候性である。妊婦に感染することは稀であり、治療が確立されていない。今回、我々は妊娠中に放線菌感染による右腟閉鎖腔膿瘍を呈し妊娠36週0日で分娩に至ったOHVIRA症候群の一例を経験した。非妊娠時の放線菌による骨盤腹膜炎の治療に準じて、母体へ妊娠終了までのペニシリン系抗菌薬長期投与をおこない、児は出生後

表3 妊娠中の放線菌感染症に関する報告

文献	報告年	母体				新生児		
		患者年齢	症状	母体より放線菌検出	分娩前母体治療	放線菌による敗血症（起因菌）	転帰	体重（g）
Abadiら[5]	1996	18	25週早産、胎盤CAM＋放線菌菌塊＋	不明	PIPC 期間不明	あり（不明）	不明	不明
Mannら[6]	2002	21	16週腹痛、19週治療的頸管縫縮術、27週前期破水→早産、胎盤CAM＋放線菌菌塊＋	不明	PIPC 5日間	あり（*A.neuii*）	生存退院	1120
Kneeら[7]	2004	26	26週切迫早産、29週破水→早産、CAM＋グラム陽性菌＋	不明	PIPC 7日間	1児あり（不明）	日齢35死去	不明
Fitzhughら[8]	2008	23	28週早産、CAM＋放線菌菌塊＋	不明	不明	不明	NICU長期入院	不明
Alghamdiら[9]	2018	32	23週HELLP症候群→早産	不明	なし	あり（*A.viscosus*）	生存退院	485
Alsohimeら[10]	2019	26	23週下腹部痛、帯下多量→25週早産	なし	なし	あり（*A.neuii*）	生存退院	1090
富里ら[2]	2020	24	IUD挿入＋、28週初診、無症状→40週分娩	IUD擦過細胞診で陽性	AMPC1g/日半年間	なし	良好	3217
HC Ongaら[11]	2021	37	32週帯下異常、性器出血、子宮収縮→早産　21trisomy	胎盤 *A.naeslundii*	なし	なし	良好	1550
自験例	2022	18	19週性器出血・発熱・内診痛→腟閉鎖腔膿瘍形成、20週開窓術→36週早産	腟膿瘍 *A.turicensis*	AMPC1.5g/日分娩終了まで	なし	良好	2196

放線菌感染症による症状はなく良好な転機をたどった。妊娠中の放線菌感染については本邦では我々の調べた限り1例の報告のみ[2]であるが、海外の報告も少数ではあるが、新生児敗血症を呈し死亡に至った症例から良好な転機をたどった症例まで多岐に渡る（表3）[5)－11)]。新生児敗血症を呈するものは早産児が多くを占めており、分娩前に母体から放線菌が検出できておらず抗菌薬投与もなされていないか、あるいはB群溶連菌に対してのPIPC治療のみの報告であった。今回我々は妊娠中の症候性放線菌感染症を経験し、大量ペニシリン系抗菌薬長期内服を分娩終了まで継続する方針とした。妊娠36週で早産には至っているものの、新生児敗血症は呈さずに経過した。妊娠中に放線菌感染症が確定した場合は、少なくとも症候性の場合には長期間の抗菌薬治療を継続することが望ましいと考えられる。

また、妊娠中の放線菌感染は早産と関連するという報告もあり[12)]、適切な抗菌薬治療に加えて切迫流早産管理を要する可能性が高いことを念頭に置いておく必要がある。早産や新生児敗血症を呈する場合は新生児管理を要するため、妊娠中に放線菌感染症を呈した場合は新生児科との連携が重要である。放線菌は、骨盤腹膜炎の原因として産婦人科領域で重要視されている菌でありながらも妊娠中の感染例の報告が少ないのが現状である。適切な治療指針を定めるためにも、症例蓄積が待たれる。

利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

参考文献

1) Kononen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. Clin Microbiol Rev 2015; 28(2): 419–442
2) 富里祥子，橋本正弘，小山内久人，ほか．妊娠中に放線菌感染を認めた一例．静岡産科人科学会雑誌　2020年第9巻第2号：53-58
3) Rock JA, Jones HW Jr. The double uterus associated with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol 1980; 138(3): 339-342
4) 山根尚史，中島祐美子，宮岡 愛，ほか．妊娠を契機に診断され正期産で分娩に至ったOHVIRA症候群（Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly syndrome）の1例．現代産婦人科　Vol.69 No.2, 2020; 319-323
5) Abadi MA, Abadi J. Actinomyces chorioamnionitis and preterm labor in a twin. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(5): 1391-1392
6) Mann C, Dertinger S, Hartmann G, et al. Actinomyces neuii and neonatal sepsis. Infection 2002; 30(3): 178-180
7) Knee DS, Christ MJ, Gries DM, et al. Actinomyces species and cerclage placement in neonatal sepsis: a case report. J Perinatol 2004; 24(6): 389-391
8) Fitzhugh VA, Pompeo L, Heller DS. Placental invasion by actinomyces resulting in preterm delivery: a case report. J Reprod Med 2008; 53(4): 302-304
9) Alghamdi A, Tabb D, Hagan L. Preterm Labor Caused by Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count (HELLP) Syndrome and Postpartum Infection Complicated with Actinomyces Species: A Case Report. Am J Case Rep. 2018; 19: 1350-1353
10) Alsohime F, Assiri RA, Al-Shahrani F, et al. Premature labor and neonatal sepsis caused by *Actinomyces neuii*. J Infect Public Health 2019; 12(2): 282-284
11) Hang-Cheng Onga, Albert Chuan-Kai Lingb, Doris Sin-Wen Ngc, et al. Case report: *Actinomyces naeslundii* complicating preterm labour in a trisomy-21 pregnancy. IDCases 2021; 23: e01051
12) Estrada S, Magaan EF, Napolitano PG. Actinomyces in Pregnancy: a review in literature. Obstet Gynecol Surv 2017; 72(4): 242–247

妊娠初期に後天性 von Willebrand 症候群を呈した本態性血小板血症合併妊娠の 1 例

A case of pregnancy with essential thrombocytosis presenting with acquired von Willebrand syndrome in the first trimester

鬼頭 慧子[1)] Satoko KITO
後藤 志信[1)] Shinobu GOTO
小笠原 桜[1)] Sakura OGASAWARA
野村 佳美[1)] Yoshimi NOMURA
篠田 弥紀[1)] Miki SHINODA
大谷 綾乃[1)] Ayano OTANI
吉原 紘行[1)] Hiroyuki YOSHIHARA
伴野 千尋[1)] Chihiro BANNO
澤田 祐季[1)] Yuki SAWADA
北折 珠央[1)] Tamao KITAORI
鈴森 伸宏[1)] Nobuhiro SUZUMORI
加藤 佑希康[2)] Yukiyasu KATO
近藤 明希[3)] Aki KONDO
杉浦 真弓[1)] Mayumi SUGIURA

名古屋市立大学病院 産科婦人科[1)], 同 血液・腫瘍内科[2)],
JA 愛知厚生連海南病院 血液内科[3)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology Nagoya City University Hospital
[2)] Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Hospital
[3)] Department of Hematology, Kainan Hospital

【概要】 本態性血小板血症（essential thrombocytothemia: ET）はフィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍の一疾患である。ET 合併妊娠では、アスピリンによる周産期合併症の予防効果が示されている。一方で、血小板数 100 万 / μl 以上の ET では後天性 von Willebrand 症候群（acquired von Willebrand syndrome: AvWS）を併発しやすいため出血傾向にも注意を要する。今回、妊娠前から AvWS を呈していたが、妊娠後期には自然軽快し、治療により生児を獲得できた ET 合併妊娠の一例を経験したため報告する。症例は 26 歳女性、JAK2V617F 遺伝子変異陰性、CALR 遺伝子変異陽性の本態性血小板血症の無治療経過観察中、自然妊娠で妊娠成立した。妊娠初期の血小板数 170 万 / μl であり、高リスク妊娠であったが、AvWS を合併し、CALR 遺伝子変異陽性のため引き続き無治療で経過観察となっていた。妊娠後期に AvWS の自然軽快を認めたため、低用量アスピリンが投与開始となり、周産期管理目的に当院紹介となった。母体の合併症は経過中認めず、妊娠 39 週に正常経腟分娩に至った。ET 合併妊娠では初期に AvWS を呈する症例でも、妊娠経過に伴い AvWS が自然軽快し、アスピリン投与が可能となる症例もある。適切な治療介入のため、妊娠時は血栓および出血リスクの経時的な評価が必要であり、ハイリスク妊娠として血液内科と連携して管理する必要がある。

連絡先：
鬼頭 慧子
名古屋市立大学病院 産科婦人科
〒 467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1
TEL：052-853-8241 FAX：052-842-2269
E-mail：satokos917imo@gmail.com

Key Words **:** *acquired von Willebrand syndrome, essential thrombocytosis, pregnancy*

緒　言

本態性血小板血症（essential thrombocythemia: ET）はフィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍の一疾患である。ET 合併妊娠は無治療の場合や、血小板数 100 万 / μl 以上、JAK2V617F 変異陽性例では流産率が高く、生児獲得率が低いことが知られている[1)-3)]。アスピリン投与により生児獲得率の改善が示されており、妊娠中は積極的な投与が推奨されている[4)-6)]。一方、ET では血小板数上昇により血栓症とともに出血のリスクも増加する[7)]。出血を来す原因として、後天性 von Willebrand 症候群（acquired von Willebrand syndrome: AvWS）を併発していることがあり、アスピリン開始時は AvWS の有無を確認する必要がある[8)]。今回、本態性血小板血症に AvWS を合併し周産期管理を行った症例を経験したため報告する。

症　例

患　者：26 歳　女性
主　訴：周産期管理希望
妊娠出産歴：1 妊 0 産
既往歴：25 歳　本態性血小板血症
服薬歴：なし
喫煙歴：なし

現病歴：25 歳時に頭痛を主訴に医療機関を受診したことを契機に、前医血液内科で本態性血小板血症と診断された。診断時の遺伝子検査では JAK2V617F 陰性、CALRtype1 陽性であった。妊娠前の血小板数は 200 万 / μl 以上、VWF 活性（vWF ristocetin cofactor activity: VWF: RCo）31% で、AvWS を併発していた。CALR 遺伝子変異陽性例では ET の中でも血栓リスクが低いことが知られており、また VWF 活性低値の場合ではアスピリン投与により出血の副作用が助長されることから、血栓症のリスクよりも出血リスクが懸念され、非妊娠時は無治療で経過観察されていた。経過中自覚症状の再燃や血栓症の発症はなかった。自然妊娠で妊娠成立し、前医産婦人科を受診した。妊娠 5 週時点での血小板数は 235 万 / μl であった。引き続き抗血小板薬投与による出血のリスクが懸念されることから、内科併診のもと、投薬なしで経過観察されていた。妊娠 28 週 0 日、周産期管理目的に当院産婦人科および血液内科へ紹介となった。

当院初診時現症：血圧 107/70mmHg、尿蛋白陰性。血液検査では赤血球 435 万 / μl、Hb 12.3g/dl、白血球 16900/ μl、血小板数 170.8 万 / μl、APTT 30.1 秒、PT-INR 1.01、フィブリノーゲン 512mg/dl、FDP 2.5 μl/ml、VWF: RCo 63%、VWF 抗　原（VWF: Ag）96%、VWF: RCo/VWF: Ag 0.65 であった。胎児は 1187g（-0.1SD）と発育に異常を認めなかった。

経　過：当院受診時は VWF: RCo 63% であり、AvWS の状態から脱していたため、妊娠 27 週 0 日に低用量アスピリン 100mg/ 日を投与開始されていた。妊娠 28 週以降のアスピリン投与は添付文書上禁忌となっているが、患者への十分なインフォームドコンセントのもと、同意を取得した上で使用した。妊娠 29 週 4 日、血小板 124 万 / μl であり、細胞減少療法として IFN-α（1 回 300 万単位　週 3 回投与）の投与を開始した。IFN-αは本邦では本態性血小板血症に対して保険適応外使用であり、当院薬品・医療機器適応外使用等評価部門において審査後、文書による同意を取得した上で投与を行った。血小板数の推移（図 1）に応じて IFN-αの投与量を 1 回 600 万単位連日投与まで増量し、血小板数は漸減した。IFN-αの投与の開始当初は副作用観察のため入院で治療を行ったが、問題なく投与が可能と判断された妊娠 31 週 5 日以降は外来通院で治療を行った。妊娠 36 週 0 日より低用量アスピリン内服を中止し、未分画ヘパリン 5000 単位 1 日 2 回の皮下注射を開始した。経過中、胎児発育不全や血栓症、妊娠高血圧症候群などの合併症はなかった。妊娠 36 週 0 日の血小板数は 72 万 / μl、VWF: RCo 143%、VWF: Ag 204%、VWF: RCo/VWF: Ag 0.7 であった。血小板増多に伴う分娩時異常出血のリスクは低いと考えられ、血栓症リスクを減らすため分娩は自然経腟分娩

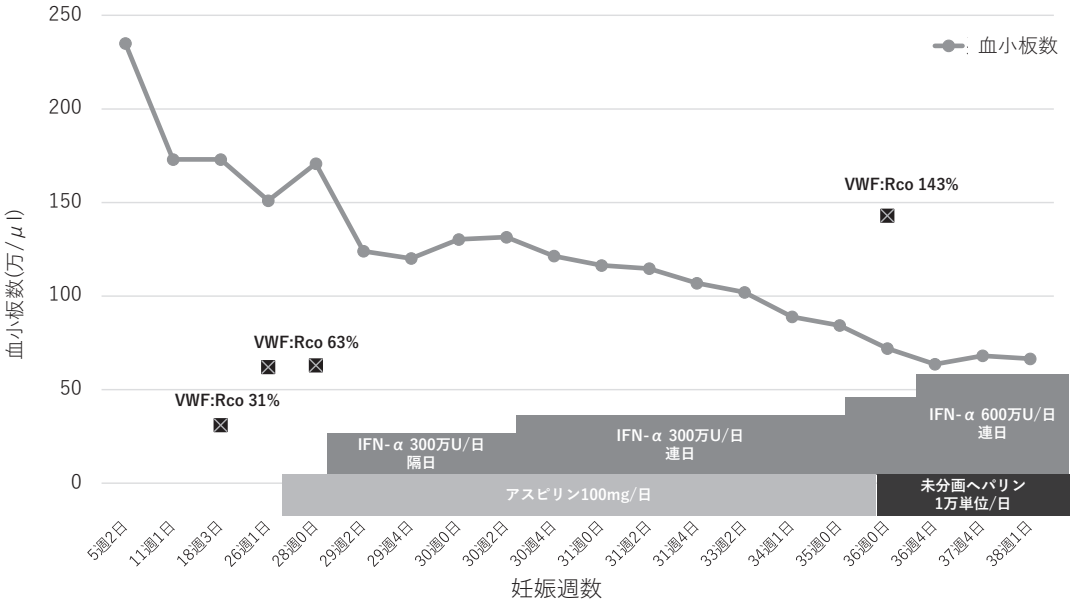


図 1 血小板数の推移

妊娠 29 週より IFN- α を開始し、血小板数の推移を見ながら投与量の調節を行った。妊娠 30 週より 300 万単位の連日投与に増量した後、血小板数の明らかな減少を認めた。

で行う方針とした。妊娠 39 週 3 日に陣痛発来し、妊娠 39 週 4 日に自然経腟分娩に至った。子宮復古は良好で、分娩時出血量は計 378ml であった。児は 2708g の男児で Apgar score 1 分値 8 点、5 分値 9 点であった。産褥 12 時間後より未分画ヘパリン皮下注射を再開した。産褥経過は良好で産褥 4 日で退院となった。IFN-αは保険適応外であり、退院後は経済的な理由で IFN-αを 1 回 300 万単位連日投与へと減量し、未分画ヘパリンとともに産褥 6 週目まで投与を継続した。産褥 2 週間目に IFN-α減量に伴って血小板数 139 万 / μl と上昇したが、それ以上の上昇はなく、血栓症なく経過した。

考　察

本態性血小板血症はフィラデルフィア染色体陰性の骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasm: MPN）の一疾患であり、他には真性多血症や原発性骨髄線維症が含まれる。WHO 分類 2016 の診断基準に準拠し診断される（表 1）。

表 1 本態性血小板血症診断基準（WHO 2016）

WHO 診断基準
大基準 4 つもしくは大基準 3 つ＋小基準で確定診断
大基準 1. 血小板数≧ 45 万 / μl 2. 骨髄生検 主に巨核球系の増多がみられ、過分葉核を有する。成熟した、大型の巨核球が増多している。顆粒球系や赤芽球系では増多や左方移動を認めない。Grade1 の線維化は非常にまれである。 3. CML、PV、MDS、その他の骨髄系腫瘍の診断基準を満たさない。 4. JAK2、CALR、MPL のいずれかの遺伝子変異を有する。
小基準 クローナルマーカーの存在、もしくは反応性の血小板増多でないことが証明できる。

CML: chronic myeloid leukemia, PV: polycythemia vera, MDS: myelodysplastic syndrome

診断には経過および症状、反応性血小板増加症の除外、血液検査、骨髄検査、遺伝子検査が重要である。ET の発生率は、人口 10 万人あたり年間 1.2 ～ 3.0 人と推定されている[9]。ET の発症年齢は 50–60 代に最も多いが、30 代の女性にセカンドピークが存在し、若年女性においては妊娠との合併が問題となる[10]。ET が急性白血病に移行する頻度は 10 年間で 4％程度[9]で、比較的予後良好な疾患である。合併症の一つである血栓症は ET 患者の死亡原因の 51% を占め[11]、治療においては血栓症のコントロールが重要である。周産期においては、動静脈血栓症の他、分娩時異常出血、妊娠高血圧腎症、胎児発育不全、子宮内胎児死亡のリスクが上昇する[12]。ET 合併妊婦を無治療で経過観察した場合、正期産での生児獲得率は 25%、早産児での生児獲得率は 5.6%、流産が 64% であり、流産率が高く、生児獲得率が低いことが明らかになっている[11]。

非妊娠時の血栓症発症の予測には、International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization（IPSET–thrombosis）が用いられるが、妊娠例での有用性は限定的であり、妊娠独自のリスクを考慮する必要がある。ET 合併妊娠のリスク因子としては、1 回以上の流産既往、心血管イベントのリスク因子（喫煙、糖尿病、高血圧、高脂血症、血栓症の既往）が挙げられている[13]。遺伝学的には、JAK2 V 617F 変異を有すると生児獲得率が低い傾向にあることが示唆されている[12]。各国のガイドライン[4]–[6]では、母体の動脈・静脈血栓症の既往、MPN に関連した出血の既往、MPN に関連すると考えられる妊娠合併症（妊娠初期の繰り返す流産の既往、FGR 子宮内胎児死亡、死産、重篤な妊娠高血圧腎症（34 週未満の早期分娩を要する）、常位胎盤早期剝離、輸血を要する出産前後の重篤な出血）、著名な血小板増加（＞ 150 万 / μ l）などが流産および周産期合併症のリスク因子として挙げられている。

妊娠中の治療は、低用量アスピリンが高い生児獲得率と相関することが複数の報告で示されており、British committee for Standards in Hematology（BCSH）/British Society for Hematology（BSH）[5]ではアスピリンに対する禁忌がなければ全ての ET 患者に対して妊娠中の低用量アスピリンの投与が推奨されている。血小板数が高値である高リスク症例に対しては、アスピリンに加え、非妊娠時と同様に血小板数を抑制する細胞減少療法が必要と考えられている。非妊娠時はヒドロキシウレアやアナグレリドが用いられるが、妊娠中は胎盤移行性が低い IFN（IFN–2 α、PEG 化 IFN– α 2a、PEG 化 IFN– α 2b）が広く用いられている。この薬剤は本邦では保険適用外となっているが、IFN の有効性は複数の報告があり、大規模メタアナリシス解析[12]においても、IFN 投与群では有意に生児獲得率が高いことが報告されており、リスク因子を有する症例では投与の検討が必要である。その他、重症血栓症や出血が生じた場合や緊急手術など、直ちに血小板を減らしたい場合に、細胞減少療法としてアフェレーシスを用いた例も報告されている。ただしアフェレーシスの効果は一時的であり、多くは数日以内に血小板数が回復することから、細胞減少療法としての第一選択とはなっていない[14]。妊娠中のヘパリン投与の有効性は未だ明らかではないが、産褥期においてはヘパリンを使用しない場合の ET 合併妊娠の深部静脈血栓症の発症率は 4.4% であり、血栓症の予防のため産後 6 週間程度の低分子ヘパリンの使用が考慮される[15]。治療方針に関してはこれらのガイドラインを参考に総合的に判断する必要がある。

前述したように、ET 合併妊娠に対してはほぼ全例でアスピリン投与が推奨されるが、一方で、ET 患者では血小板数が 100 万 / μ l 以上に到達すると、血栓症に加え出血性イベントの頻度が上昇する。実際に、ET 患者の死亡原因の 10% が出血性イベントであり[11]、血栓と出血という相反する病態が同時に存在する疾患であることを念頭に治療を行う必要がある。特にアスピリン開始時や分娩時には致死的な出血に発展する可能性もあり、血小板増多に伴う出血リスクの評価を適宜行うことが重要である。ET

で出血が生じる原因の一つとして、血小板機能低下や血管内皮障害など複数の要因があるが、主な原因は AvWS であると考えられている。von Willebrand 因子（VWF）は血管内皮細胞や骨髄巨核球で産生される高分子量の糖蛋白質である。血管損傷部位への血小板凝集作用による一次止血に重要な役割を果たし、また血液凝固第 VIII 因子（FVIII）と結合し安定化させる機能を持つため VWF の質的・量的異常は血小板凝集障害と FVIII 低下による出血傾向を来たす。vWS は遺伝子変異による先天性 vWS と、後天的に VWF: RCo が低下し出血症状をきたすものとに分けられる。ET 患者では増加した血小板への VWF の結合や血小板から放出される ADAM10 や ADAM17 による高分子 VWF マルチマーの分解が生じ、後天的に VWF の質的低下が生じると考えられている[8]。診断には VWF: RCo30% 未満、VWF: RCo/VWF: Ag 比 0.7 以下が基準として用いられている[16]。VWF: RCo 30% 未満ではアスピリン投与が出血を助長する可能性があるため、日本血液学会造血器腫瘍ガイドライン[17]では、AvWS を発症している場合は、細胞減少療法後に血小板数が低下していることを確認した後、アスピリンを投与することが望ましいとしている。vWF: RCo が低下した状態での多量出血時は、新鮮凍結血漿の他、VWF 含有血液凝固第 VII 因子製剤の使用が必要であり、特に分娩前には AvWS の有無を確認する必要があると考えられる。

血小板数が多いほど AvWS を合併しやすくなるが、妊娠中は妊娠経過とともに血小板数が減少するため、それに伴い VWF: RCo も上昇することがわかっている。24 例の ET 合併妊娠の血小板数および VWS: RCo の変化を追った研究[18]では、妊娠初期に 83％が AvWS を合併しており、2 例ではアスピリン投与を見送る必要があったが、妊娠後期には有意に VWF 活性が上昇し、全例でアスピリン投与可能であったと報告している。本症例では、妊娠初期の血小板数が 150 万 / μl 以上で血栓症のリスク因子を有していたため、アスピリンの積極的な使用が必要であると考えられた。しかし、同時に AvWS の状態であり、妊娠初期にはアスピリンの投与を行わず、経過観察とされていた。妊娠後期に当院に転院した際には自然に VWF 活性の回復が見られたため、アスピリン投与を開始し、副作用なく治療を行うことができた。本症例のように、妊娠後期にアスピリン投与が可能となる症例もあることから、適切な治療を行うために、妊娠中に繰り返し VWS 活性を測定することが望ましいと考えられる。

今回、本態性血小板血症に AvWS を合併した妊娠例を経験した。妊娠初期では AvWS を呈していたが、妊娠後期には自然軽快したためアスピリン投与を行い、合併症なく生児を得た。ET 合併妊娠は流産率が高く生児獲得率が低い。周産期予後改善のためアスピリンの有用性が示されており、積極的な投与が推奨されている。ただし、アスピリン投与開始時には AvWS の合併をスクリーニングし、安易な投与は避けるべきと考えられる。一方、妊娠初期に AvWS と診断されても妊娠経過とともに VWS 因子の値が正常に復する可能性もあり、妊娠中の血小板数や凝固因子の変化を定期的にフォローし、治療の時期を逸しないことが肝要である。また、ET 合併妊娠はハイリスク妊娠であり、内科的合併症、産科的合併症の発症に留意し血液内科と産科が密に連携し、慎重に管理することが重要である。

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はありません。

参考文献

1) Yazdani Brojeni P, Matok I, Garcia Bournissen F, et al. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. Reprod Toxicol. 2012; 33: 265–268.

2) İskender D, Yılmaz-Ergani S, Aksoy M, et al. High Rate of Obstetric Complications in Patients With Essential Thrombocythemia. Cureus. 2021; 13（12）: e20449.

3) Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. Blood. 2007; 110 (2) : 485-9.
4) Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br J Haematol. 2010; 149: 352–375.
5) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011; 29: 761–770.
6) Mesa RA. The new NCCN guidelines for the management of myelofibrosis. Clin Adv Hematol Oncol. 2017; 15: 193–195.
7) Michiels JJ, Oortwijn WJ, Naaborg R. Exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by a rapid ELISA D-dimer test, compression ultrasonography, and a simple clinical model. Clin Appl Thromb Hemost. 1999; 5: 171–180.
8) Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, et al. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Cancers. 2020; 12 (7) : 1746.
9) Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. N Engl J Med. 2019; 381 (22) : 2135-2144.
10) 陽子枝廣. 骨髄増殖性腫瘍合併妊娠における血栓症の予防. 日本血栓止血学会誌 2021; 32: 393–399.
11) Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2012; 120: 1197–1201.
12) Maze D, Kazi S, Gupta V, et al. Pregnancy Outcomes in Patients with Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. Blood. 2018; 132: 3046–3046.
13) Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2014; 89 (3) :306-309.
14) 原田昌樹, 井上重隆, 堤 宏介, 他. 薬剤不応性の本態性血小板血症に対して術前血小板アフェレーシスを行った進行直腸癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2018; 51 (5) : 380-386.
15) Skeith L, Carrier M, Robinson SE, et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2017; 129: 934–939.
16) 岡田 昌, 徳川 多, 澤田 暁, 他. 本態性血小板血症と出血症状. 日本血栓止血学会誌 2021; 32 (4) : 389-92.
17) 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版 一般社団法人日本血液学会. [cited 10 Jul 2022]. Available: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_4.html
18) Rottenstreich A, Kleinstern G, Amsalem H, et al. The course of acquired von Willebrand syndrome during pregnancy among patients with essential thrombocytosis. J Thromb Thrombolysis. 2018; 46: 304–309.

当院で経験した母児間輸血症候群 3 症例における児の予後の検討

Consideration of prognosis in 3 cases diagnosed with fetomaternal transfusion syndrome

小林 祐太 Yuta KOBAYASHI
大塚 直紀 Naoki OTUKA
中里 愛里 Airi NAKAZATO
重山 宗久 Munehisa SHIGEYAMA
市田 啓佑 Keisuke ICHIDA
茂木 一将 Kazumasa MOGI
勅使河原 利哉 Toshiya TESHIGAWARA
石井 美佳 Mika ISHII
古井 俊光 Toshimitsu FURUI

大垣市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology,Ogaki Municipal hospital

【概要】 母児間輸血症候群（fetomaternal transfusion syndrome:FMT）は、分娩前や分娩中に胎児血が母体循環に流入することで胎児貧血をきたす疾患で、新生児に神経学的後遺症から死に至るまで重大な転帰をもたらし得る。当院で FMT と診断された 3 症例について、過去の症例報告を交えて報告する。【症例 1】30 歳初産婦、妊娠 23 週に自動車運転中の単独事故を起こし当院に救急搬送。搬送直後は明らかな異常は認めなかったが、事故発生 10 時間後に胎動減少を訴えた。胎児心拍数モニタリングでは明らかな異常を認めなかったが、胎児エコーにて胎児貧血所見と心不全徴候を認め、全身麻酔下にて緊急帝王切開術を施行した。娩出後の児は自発呼吸なく全身蒼白であり、新生児仮死を認めた。新生児集中治療室（NICU）に入院し新生児蘇生を行うも、出生後 3 時間で死亡した。術後の母体採血にてα－フェトプロテイン（AFP）と胎児ヘモグロビン（HbF）の高値を認め、FMT と診断した。【症例 2】27 歳初産婦、妊娠 30 週に前日からの胎動減少を主訴に近医受診、紹介となった。胎児心拍数モニタリングにて基線細変動の減少、胎児エコーにて胎児貧血を疑う所見があり、緊急帝王切開術となった。児は新生児仮死を認め、臍帯動脈血液ガス検査で重度の貧血を認めた。NICU に入院となり治療されたが生後 36 日で死亡した。術後の母体採血にて AFP と HbF の上昇を認め、FMT と診断した。【症例 3】43 歳経産婦、妊娠 38 週で胎児機能不全のため当院に母体搬送となり、同日緊急帝王切開術となった。児は呼吸不全と重度の貧血を認めた。術後の母体採血にて AFP と HbF の上昇を認め FMT と診断した。児は生後 2 日で脳波異常を指摘されたが、その後の発育・発達は 4 歳まで順調である。

Key Words **:** *fetal anemia, fetomaternal transfusion syndrome, hemoglobin F*

緒 言

FMT（fetomaternal transfusion syndrome: FMT）は、分娩前や分娩中に胎児と母体を隔てる境界が破綻し胎児血が母体循環に流入することで胎児貧血をきたす疾患であり[1]、児に神経学的後遺症から死に至るまで重大な転帰をもたらし得る。少量の胎児母体間輸血は全妊娠女性が経験していると言われているが、臨床的に問題となる 30ml 以上の出血の頻度は妊婦の 0.01 から 0.3％と稀である[2]。当院では 2018 年

連絡先：
小林 祐太
大垣市民病院 産婦人科
〒 503-8502 岐阜県大垣市南頬町 4 丁目 86 番地
TEL：0584-81-3341 FAX：0584-75-5715
E-mail：yuta0821kk@gmail.com

から2020年の3年間に3例のFMT症例を経験した。うち1例は4歳時まで神経学的後遺症を認めず予後良好であるが、2例は新生児死亡となった。過去の症例報告と文献的考察を加え、FMTの分娩前後の経過と児の予後について検討した。

症　例

《症例1》

30歳初産婦。妊娠23週に自動車運転中の単独事故を起こし当院に救急搬送。画像検査にて明らかな外傷は指摘されず、胎児心拍数モニタリングでも明らかな異常を認めなかったが、腹部打撲と腹痛の訴えがあり経過観察入院となった。事故発生10時間後、胎動減少を訴えため再度評価を行った。胎児心拍数モニタリングでは明らかな異常を認めなかった（図1）。胎児エコーにて羊水量は正常、胎盤肥厚所見も認めなかったが、MCA-PSV 53.43cm/s（＞1.55MoM）と胎児貧血所見、心嚢水貯留・左室駆出率35%と心不全兆候を認めたため、全身麻酔下にて緊急帝王切開術を施行した。

児は幸帽児で娩出し、626gの女児、胎盤、臍帯、羊水に異常所見を認めなかった。

児は自発呼吸なく全身蒼白であり、心拍数低下と著明な筋緊張低下を認め、Apgar score 1/1であった。臍帯動脈血液ガス検査でpH 6.973、新生児血Hb 5.6g/dlと重症貧血を認めた。新生児集中治療室（NICU）に入院し新生児蘇生を行うも、出生後3時間で死亡した。術後の母体採血にてAFP 4,625ng/ml、HbF 5%と高値でありFMTと診断した。胎盤病理では明らかな器質的異常や、虚血、炎症を疑う所見を認めなかった。妊娠経過中に胎児心臓に器質的異常を含む明らかな異常は指摘されておらず、胎児貧血による胎児心機能低下が疑われた。

《症例2》

27歳初産婦。妊娠30週に前日からの胎動減少を認めたため、他院より当院紹介受診した。胎児心拍数モニタリングにて基線細変動の減少（図2）、胎児エコーにてMCA-PSV 89.12cm/s（＞1.55MoM）と高値を認めた（図3）。術前のHbFは測定感度以下であったが、胎児貧血・胎児機能不全の診断で緊急帝王切開術を施行した。児は1498gの男児、自発呼吸なく全身蒼白であり、Apgar score1/1であった。臍帯動脈血液ガス検査でpH 6.973とアシドーシスを認め、また臍帯血でHb 2.3g/dl、新生児血でもHb 1.4g/dlと重度の貧血を認めた。蘇生に反応し自発呼吸を認め、NICU入院し緊急輸血を施行された。術後に術前測定のAFPが24,836ng/mlと異常高値であることが判明し、また術直後の母体採血ではHbF 16%と上昇を認めたためFMTと診断した。

胎盤病理では絨毛の凝固壊死を含む虚血性変

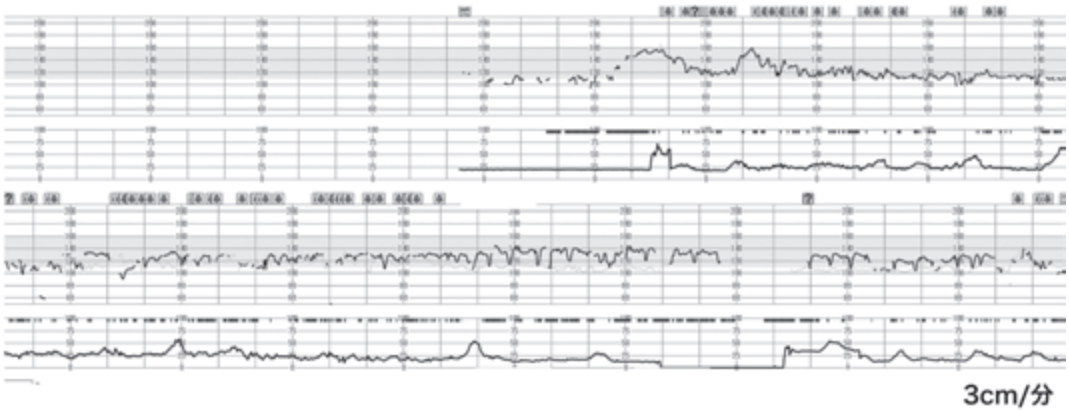


図1　症例1術前の胎児心拍数モニタリング

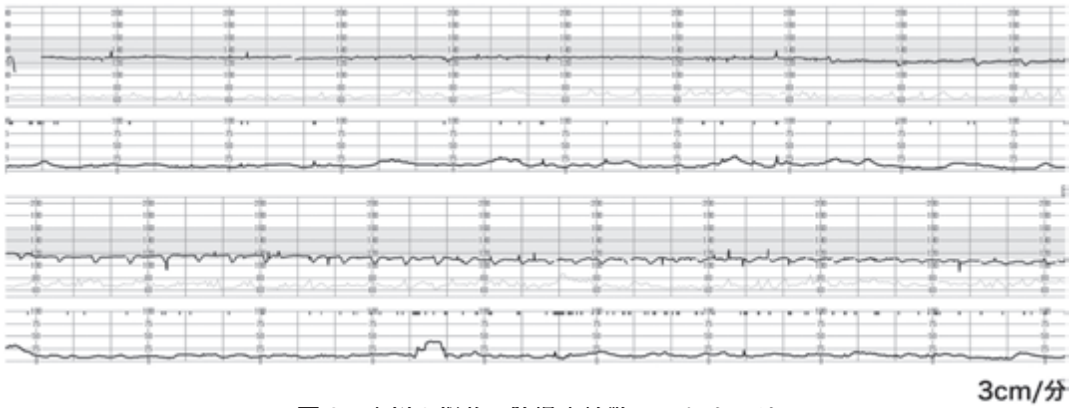


図 2 症例 2 術前の胎児心拍数モニタリング

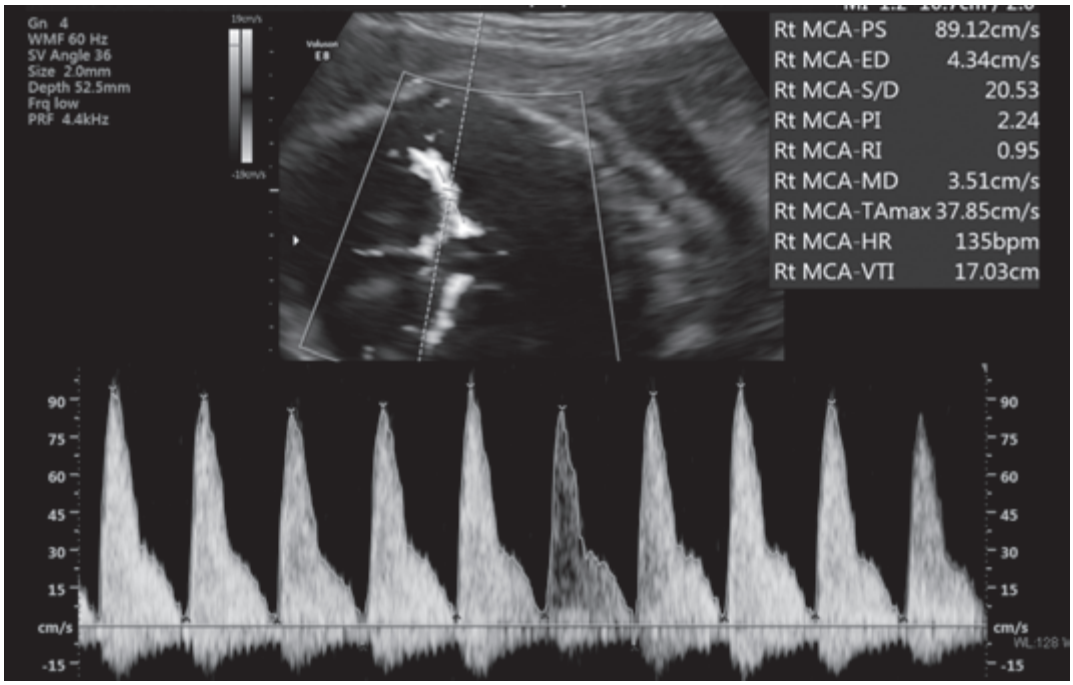


図 3 症例 2 胎児エコーの MCA-PSV

化を認めた。

児は生後 5 日に脳波の平坦化とエコーでの著明な脳萎縮が確認され、生後 36 日で死亡した。

《症例 3》

43 歳経産婦。近医にて胎児発育不全を指摘されており、妊娠 38 週の定期検診にて遷延一過性徐脈を認めたため当院に母体搬送となった。当院での胎児心拍数モニタリングで変動一過性徐脈（図 4）を認めた。胎児エコーでは −2.0SD の胎児発育不全と羊水量減少を認めた。既往帝王切開後妊娠であり同日緊急帝王切開術を施行した。児は 2094g の女児、Apgar score 8/8、臍帯動脈血液ガス検査で pH 7.215 であった。低出生体重にて NICU 入院となり、新生児採血にて Hb 5.0g/dl と重度の貧血を認めた。

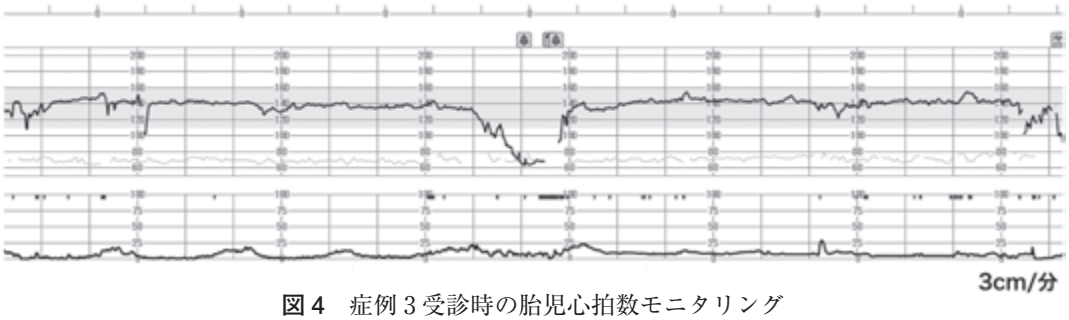


図 4　症例 3 受診時の胎児心拍数モニタリング

臍帯血検査でも Hb 4.6g/dl と貧血を認めていた。術後の母体採血にて AFP 1,070ng/ml、HbF 14% と高値であり FMT と診断した。胎盤病理では軽度の好中球浸潤と単一臍帯動脈を認めた。児は生後 2 日で脳波異常を指摘されたが、その後の MRI では異常なく生後 13 日で退院となった。4 歳まで後遺症なく、発育・発達は順調である。

方　法

当院での 3 症例と、医学中央雑誌で「母児間輸血症候群」で検索し 2012 年から 2022 年の 10 年間に症例報告をしている文献中の 27 症例とを併せて 30 症例を検討した。30 症例を予後良好群と予後不良群にわけ、報告年次順に分娩前経過を表 1、分娩後経過を表 2 に示す[6) 7) 11) – 24)]。予後良好群は神経学的後遺症なく、呼吸補助不要で発達や発育に異常のないものとし、それ以外を予後不良群と定義した。30 例中予後良好群は 16 例、予後不良群は 14 例であった。胎児の失血量の推定には、様々な推定式が提唱されているが、新生児体重と新生児 Hb から算出で

表 1　母児間輸血症候群 30 症例の分娩前情報と予後

報告年	参考文献	在胎週数	原因	症状	帝王切開の決め手(※1)	MCA-PSV (cm/s)	症状から分娩までの時間(h)	FMT予測	予後
予後良好群									
2013	16	37w	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	不明	なし	良好
2013	18	40w1d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	不明	なし	良好
2014	15	記載なし	不明	なし	羊水過少	不明	不明	なし	良好
2014	17	29w	外傷	腹部打撲	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	不明	なし	良好
2014	23	37w5d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	48h	なし	良好
2014	23	35w6d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	120(2.36MoM)	24h	なし	良好
2016	14	33w4d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	21.6 (<1MoM)	不明	なし	良好
2016	24	34w5d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	91(>1.5MoM)	12h	あり	良好
2019	6	35w2d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	60.1(1.12MoM)	12h	あり	良好
2019	6	40w4d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常	不明	12h	なし	良好
2021	11	37w2d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常	不明	不明	なし	良好
2021	11	27w4d	不明	体重増加	胸腹水貯留	1.63MoM	不明	あり	良好
2021	12	38w2d	不明	なし	骨盤位にて予定CS	不明	不明	なし	良好
2021	12	38w5d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常	不明	不明	なし	良好
2021	12	38w6d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	不明	なし	良好
	当院	38w0d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	12h	なし	良好
予後不良群									
2014	21	32w2d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	不明	24h	なし	生後まもなく死亡
2014	23	35w6d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	95.1(1.86MoM)	72h	なし	生後8日で死亡
2014	20	35w6d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	48h	なし	生後10時間で死亡
2016	24	37w0d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	完遂下降で測定でき	24h	なし	下肢麻痺
2018	22	29w	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	不明	24h	なし	心不全　肺高血圧
2018	22	33w	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	不明	48h	なし	気管切開
2018	19	32w6d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	88.02(>1.5MoM)	96h	あり	運動発達遅滞
2019	6	32w1d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	61.2(1.25MoM)	12h	あり	脳室周囲白質軟化症
2020	13	29w1d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	不明	なし	胃破裂
2021	11	37w2d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常(s)	不明	48h	なし	多囊胞性軟化症→寝たきり
2021	12	40w4d	不明	なし	胎児心拍モニタリング異常	不明	不明	なし	気管切開
2022	7	31w4d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	不明	12h	なし	脳室周囲白質軟化症
	当院	30w0d	不明	胎動減少	胎児心拍モニタリング異常 MCA高値	89.12(1.55MoM)	36h	あり	日齢36日で死亡
	当院	23w6d	外傷	腹部打撲のち胎動減少	胎児心拍モニタリング異常	53.43(>1.55MoM)	11h	なし	生後3時間で死亡

※1.　sinusoidal pattern を認めたものについては胎児心拍モニタリング異常 (S) と記載した

表 2 母児間輸血症候群 30 症例の分娩後情報と予後

報告年	参考文献	在胎週数	Apgar score	臍帯動脈血pH	児のHb (g/dl)	推定胎児出血量 (ml/kg)(※1)	予後
予後良好群							
2013	16	37w	7/7	7.29	3.6	65.9	良好
2013	18	40w1d	5/8	7.14	4.5	61.1	良好
2014	15	記載なし	8/9	不明	5.4	56.3	良好
2014	17	29w	1/6	7.24	10.5	29.2	良好
2014	23	37w5d	2/5	不明	3.5	66.4	良好
2014	23	35w6d	2/6	不明	2.8	70.1	良好
2016	14	33w4d	1/3	7.24	4.3	62.2	良好
2016	24	34w5d	3/6	7.25	4.5	61.1	良好
2019	6	35w2d	4/8	不明	2.9	69.6	良好
2019	6	40w4d	?/7	不明	6.2	52.1	良好
2021	11	37w2d	7/8	不明	6.3	51.5	良好
2021	11	27w4d	不明	不明	4.1	63.2	良好
2021	12	38w2d	8/10	7.33	4.6	60.6	良好
2021	12	38w5d	9/8	7.11	8.2	41.4	良好
2021	12	38w6d	1/9	6.97	5.4	56.3	良好
	当院	38w0d	8/8	7.21	5.0	58.4	良好
	中央値		4.5/8	7.24	4.6	60.6	
予後不良群							
2014	21	32w2d	0/0	6.60	2.0	74.4	生後まもなく死亡
2014	23	35w6d	4/6	不明	2.8	70.1	生後8日で死亡
2014	20	35w6d	1/3	不明	2.6	71.2	生後10時間で死亡
2016	24	37w0d	1/2	6.88	3.8	64.8	下肢麻痺
2018	22	29w	1/3	6.86	1.6	76.5	心不全、肺高血圧
2018	22	33w	0/0	6.88	1.5	77.0	気管切開
2018	19	32w6d	不明	7.22	2.2	73.3	運動発達遅滞
2019	6	32w1d	2/5	不明	3.2	68.0	脳室周囲白質軟化症
2020	13	29w1d	1/5	6.96	2.0	74.4	胃破裂
2021	11	37w2d	2/3	6.81	2.0	74.4	多嚢胞性軟化症→寝たきり
2021	12	40w4d	1/2	6.99	2.2	73.3	気管切開
2022	7	31w4d	2/2	6.69	1.1	79.2	脳室周囲白質軟化症
	当院	30w0d	1/1	6.82	1.4	77.6	日齢36日で死亡
	当院	23w6d	1/1	6.97	5.6	55.3	生後３時間で死亡
	中央値		1/2.5	6.88	2.0	73.8375	

※1. 推定胎児出血量は小数点第2位以下を切り捨てとした

きる推定式（推定出血量 mL ＝新生児体重 kg × 85 ×（16− 新生児 Hb）/16，85：体重当たりの新生児平均循環血液量，16：新生児平均 Hb 値）[9] を用いた。

結　果

胎動減少の自覚は予後良好群では 16 例中 6 例、予後不良群では 14 例中 12 例で認めた。予後良好群の 3 例を除き胎児心拍数モニタリング異常を認め、予後良好群では 16 例中 5 例、予後不良群でも 14 例中 5 例で sinusoidal pattern を認めた。MCA−PSV の記載があるものは 30 例中 10 例であり、うち 3 例は正常であった。sinusoidal pattern を認めかつ MCA−PSV も高値を認めた症例は予後良好群・予後不良群それぞれ 1 例のみであった。明確に術前に FMT を想定していたと記載があるものは予後良好群・予後不良群それぞれ 2 例のみであり、急速遂娩の決定理由は予後良好群の 3 例を除き胎児心拍数モニタリング異常であった。術前の HbF 値の記載症例は当院の 1 例を含め 2 例認めたが、いずれも HbF は正常値であり FMT の確定診断には至っていなかった。

分娩後経過について 2 群間で Mann Whitney

検定を用いて比較すると、過去の報告同様、児の Hb は予後不良群で有意に低く、推定出血量も多かった（P value < 0.0001）。急性出血か慢性出血かは児の症状や検査所見の特徴により分類されるが[7]、所見不明症例が多く検討は行えなかった。臍帯動脈血液ガス検査の Hb についても記載症例が少なかったため検討は行えなかった。自覚症状発症から分娩までの時間は記載がある症例のうち、24 時間以上経過しているものは予後良好群で 6 例中 2 例、予後不良群で 12 例中 9 例であった。FMT 症例の Apgar score は必ずしも悪くないとされているが[10]、今回の検討では Apgar score1 分値（P=0.0015）、5 分値（P<0.001）とも予後不良群で有意に低かった。また臍帯動脈血液ガス検査の pH も予後不良群で有意に低かった。（P=0.0004）。

考　察

FMT は胎児貧血を生じる他の原因が存在せず、胎児血液の母体移行を証明することで診断される。胎児貧血の原因としては、FMT 以外に血液型不適合妊娠、パルボウイルス感染症などが挙げられる。FMT のリスク要因としては母体外傷、羊水穿刺、外回転術、絨毛癌などが挙げられるが、その原因の多くは特定されておらず 80％が特発性とされる[1]。今回の症例においても 1 例は外傷によるものが疑われるが、その他 2 例の原因は不明である。また 3 例とも明らかな胎盤や臍帯の異常は認めなかった。

FMT を疑う自覚症状は胎動減少や消失が最も多い[1]。胎動減少の訴えがある場合は産科ガイドラインに則り胎児心拍数モニタリングやエコー検査にて胎児の健常性を確認することが必要である。胎児貧血では sinusoidal pattern を認めることが多く報告されているが[3]、非特異的である。

胎児貧血の診断には胎児エコーによる MCA-PSV の測定が迅速で非侵襲的であり有用とされている[4) 5)]。よって、胎動減少や胎児心拍数モニタリング異常がある場合は MCA-PSV を測定することを考慮すべきである。ただし、MCA-PSV の上昇がみられなかった症例報告も散見される[6]。当院の症例においては測定した 2 例とも上昇を認めた。

胎児血液成分の証明には母体血液の HbF、AFP の数値が使用される。ただし HbF は偽陰性となる可能性があること、AFP は結果がでるまでに時間がかかることより術前の確定診断は困難なことが多い[7]。本 3 症例においても、2 例で FMT の可能性を考慮はしたが、術前診断までには至らなかった。

FMT の予後因子として、急性出血か慢性出血か、自覚症状発症から分娩までの時間、出生後の児の Hb、推定胎児出血量が報告されている[7]。急性出血、分娩まで時間がかかった症例、児の Hb が 4.0g/dl 以下では予後不良とされている。推定胎児出血量については 20ml/kg 以上となると胎児死亡や入院管理、新生児輸血の頻度が増加し、80ml/kg では 2/3 が胎児死亡するとの報告がある[8]。

今回当院で経験した 3 症例のうち 2 例は新生児死亡という重篤な結果となったため、分娩前後の経過と児の予後について過去の報告症例と併せて、今後の課題を検討した。症例 1 では、外傷が誘因となった急性出血が疑われる。胎動減少自覚から 1 時間で分娩となっており、自覚症状発症から分娩までの時間は短い。出生後 Hb 5.6g/dl、推定胎児失血量 55.2ml/kg と予後良好群と比較しても出血量は多くなかった。この症例に関しては在胎週数が 23 週であったことが予後不良となった大きな要因と考えられる。ただし外傷後の妊婦においては、FMT を念頭におき、MCA-PSV の測定と注意深い胎児心拍数モニタリングの評価が重要と思われる。

症例 2 では、分娩前に FMT を想定し分娩後速やかに治療が開始されたにもかかわらず予後不良となった。1 日以上経過した急性出血と考えられ、出生後 Hb1.4g/dl、推定胎児失血量 77.6ml/kg と予後不良群の中でも重度の貧血である。妊婦が胎動減少を自覚した場合は早急に受診するよう啓蒙することの重要性がうかがえた。

症例 3 では、出生児に心不全兆候を認めなかったため急性出血の可能性が高いが、出生後

Hb 5.0g/dl、推定胎児失血量 58.4ml/kg と重度の貧血を認めなかったため、児の予後は良好であったと思われる。今後はこのような胎動減少を認めない胎児心拍数モニタリング異常症例においても積極的に MCA-PSV 測定を行うことが、FMT を疑うきっかけとなりえ、迅速な対応につながると思われた。

FMT は稀な疾患であるが、児の予後は重篤となる可能性がある。FMT を疑う所見は非特異的でありかつ偽陰性も多く、分娩前に診断することは非常に難しいが、胎児心拍モニタリング異常を認めた場合、特に外傷後や胎動減少を自覚した場合は、MCA-PSV 測定で胎児貧血の有無を確認すること、FMT を鑑別として考えることが重要と思われる。また FMT が鑑別にあがる症例においては術前に母体 HbF・AFP を測定しておくこと、日頃から臍帯動脈血液ガス検査での Hb 確認を習慣づけることが、児の速やかな治療につながるかもしれない。

加えて、外傷後や胎動減少自覚の際には早急に受診することが重要であり、少なくとも 24 時間以内に受診するよう日頃から妊婦に対して注意喚起することが必要である。

結　語

今回重症例 2 例を含む FMT の 3 症例を経験した。FMT は迅速な対応が重要な疾患であるため、外傷後や胎動減少を自覚した症例においては、原因の一つとして FMT を念頭におくべきである。胎児心拍数モニタリングの判読技術の向上が重要であるが、加えて MCA-PSV 測定による胎児貧血の有無の評価、早期の HbF・AFP の測定、臍帯動脈血液ガス検査での Hb 確認が迅速で適切な児の診断・治療につながる可能性がある。また妊婦に対して外傷後や胎動減少自覚の際には早急に受診するよう啓蒙することが重要である。

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) Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. Obstet Gynecol. 2010; 115: 1039-1051.
2) De Almeida V, Bowman JM.: Massive fetomaternal hemorrhage. Obstet Gynecol. 1994; 83: 323-328.
3) Modanlou HD, Freeman RK. Sinusoidal fetal heart rate pattern: its definition and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 1982; 142: 1033-1038.
4) Eichbaum M, Gast AS, Sohn C. Doppler sonography of the fetal middle cerebral artery in the management of massive fetomaternal hemorrhage. Fetal Diagn Ther. 2006; 21: 334-338.
5) Giacoia GP.Severe fetomaternal hemorrhage:a review. Obstet Gynecol Surv. 1997; 52: 372-380.
6) 平田 遥，北折珠央，野村佳美，ほか．当院で経験した母児間輸血症候群の3例．東海産婦誌 2019; 56: 63-69.
7) 鳥山明日香，馬場 徹，椎名晃平，ほか．α-フェトプロテインの測定が診断のために重要であった母児間輸血症候群の極低出生体重児例．浜松医科大学小児科学雑誌　2022; 2: 43-44.
8) Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, ほか.Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage.Obstet Gynecol. 2007; 110: 256-260.
9) 細野茂春．周産期における出血対策と輸血.周産期医学編集委員会．周産期医学　2014; 44: 681–683.
10) 日本医療機能評価機構　第6回産科医療保障制度再発防止に関する報告書～産科医療の質の向上にむけて～　2016
11) 湯浅千春，中嶋敏紀，山下尚志，ほか．異なる経過を辿った母児間輸血症候群の3例．日本周産期・新生児医学会雑誌　2021; 57: 550-555.
12) 江部誓美，春日部こずえ，山本幸佑，ほか．母児間輸血症候群の4症例．日本農村医学会雑誌 2021; 69: 535-540.
13) 比嘉詠美，桃原由二，池宮城 梢，ほか．胃破裂の発症に母児間輸血症候群の関与が考えられた極低出生体重児の1例．日本周産期・新生児医学会雑誌　2020; 56: 305-308.
14) 榛葉頼子，市川義一，藤岡 泉，ほか．胎動減少と胎児心拍モニター異常で緊急帝王切開となっ

た、母児間輸血症候群(fetomaternal hemorrhage:FMH)による重症胎児貧血の一症例．静岡産科婦人科学会雑誌 2016; 5: 34-40.
15) 吉田雅弥，川口謙一，津田 勉，笠原良彦，ほか．母児間輸血症候群fetomaternal transfusion syndrome(FMT)が疑われた新生児重症貧血の1症例．医学検査 2014; 63: 322-326.
16) 谷口 肇，古田祐美，山田直史，ほか．血液型不適合妊娠に生じた母児間輸血症候群による新生児重症貧血の1例．宮崎医会誌．2013; 37: 174-179.
17) Nakamura Haruki，Yamada Yuki，Akasaka Juria，ほか．交通事故による外傷後に胎児母体間出血と認定された胎盤早期剥離(Placental abruption with certified fetomaternal hemorrhage after traffic injury. Hypertension Research in Pregnancy)．2014; 2: 33-35.
18) 高橋雅也，山本祐華，町田ゆり，ほか．診断に苦慮した胎児母体間輸血症候群の1例．関東連合産科婦人科学会誌 2013; 50: 506.
19) 倉橋克典，高後裕匡，小泉明希，ほか．一次分娩施設で胎動減少の妊婦にMCA-PSVの測定が有用であった母児間輸血症候群の1症例．産科と婦人科 2018; 91: 227-232.
20) 寶田健平，金井麻子，木村広幸．母児間輸血症候群の一例．北海道産婦会誌 2014; 58: 25-29.
21) 福井理仁，白川 綾，山本哲史，ほか．胎児心拍数モニタリングでcheckmark patternを示した重症胎児母体間輸血症候群(fetomaternal hemorrhage：FMT)の一例．現代産婦人科 2014; 63: 187-191.
22) 梅木崇寛，佐々木晃，田中教文，ほか．母児間輸血症候群により重症貧血となった2例．現代産婦人科 2018; 67: 335-339.
23) 頓田裕子，佐藤 浩，山田一貴，ほか．重症母児間輸血証拠群の3例－転帰良好例と死亡症例の比較検討－．産婦の進歩 2014; 66: 367-375.
24) 田中恵子，今井紀昭，佐藤 唯，ほか．胎動減少を主訴に受診した母児間輸血症候群の2症例．日周産期・新生児会誌 2016; 52: 174-178.

妊娠中に著明な増大を認め、帝王切開と同時に摘出した腎外性後腹膜血管筋脂肪腫の１例

A case of extrarenal retroperitoneal angiomyolipoma that markedly enlarged during pregnancy and was removed during cesarean section

植草 良輔[1] Ryosuke UEKUSA
小林 知子[2] Tomoko KOBAYASHI
横山 幸浩[3] Yukihiro YOKOYAMA
中黒 匡人[4] Masato NAKAGURO
松尾 聖子[1] Seiko MATSUO
飯谷 友佳子[1] Yukako Itani
芳川 修久[1] Nobuhisa YOSHIKAWA
中村 紀友喜[1] Noriyuki NAKAMURA
牛田 貴文[1] Takafumi USHIDA
今井 健史[1] Kenji IMAI
小谷 友美[1] Tomomi KOTANI
梶山 広明[1] Hiroaki KAJIYAMA

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学[1]，聖霊病院 産婦人科[2]，
名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学[3]，同 病態構造解析学[4]

[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, Seirei Hospital, Nagoya, Japan
[3] Division of Surgical Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
[4] Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

【概要】 血管筋脂肪腫の多くは腎臓に発生する腫瘍で、稀に腎臓以外の臓器や後腹膜に発生することも報告されている。術前に悪性腫瘍との鑑別に苦慮することも多く、また破綻すると大量出血を来たし生命の危険に及ぶこともある。我々は妊娠中に著明な増大を認めた後腹膜血管筋脂肪腫合併妊娠の１例を経験したため報告する。症例は 32 歳、2 妊 1 産。家族歴に特記事項なし。既往歴に左卵巣嚢腫核出術があり、その術前 MRI で後腹膜腫瘍を指摘され、非妊娠時に他院で経直腸生検を施行され平滑筋種の診断となり、摘出しなかった。妊娠前の MRI では 7 × 5 × 4cm だったが、妊娠初期から腫瘍は増大傾向で妊娠 14 週の MRI では 17 × 14 × 10cm と腫大していた。悪性疾患の可能性も否定できず、他科とも協議し、妊娠 16 週で超音波ガイド下生検を施行した。その結果は平滑筋腫だったが、低悪性度の可能性も否定できなかった。患者希望もあり妊娠継続の方針となった。妊娠 24 週から管理入院となった。内腸骨静脈の圧迫と D-dimer の高値を認め、妊娠 27 週から未分画ヘパリン 10000 単位 / 日の投与を開始した。妊娠 29 週の MRI では妊娠 14 週時点と比して腫瘍は 2 倍程度まで増大した。切迫早産、深部静脈血栓症、腸閉塞などの合併症なく経過し、妊娠 37 週 2 日で選択的帝王切開を施行した。全身麻酔下で手術を開始し、胎児娩出後に外科と合同で腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は S 状結腸間膜由来で、子宮動脈からも栄養されていた。出血は羊水込みで 1313g、手術時間は 5 時間 8 分であった。術後経過は良好で術後 11 日目で退院となった。病理検査結果は血管筋脂肪腫で悪性所見はなかった。現在外来通院で経過は良好である。血管筋脂肪腫は妊娠中に増大する可能性があり、他科とも協働して、慎重な周産期管理を要すると考えられた。

Key Words **:** *extrarenal retroperitoneal angiomyolipoma, angiomyolipoma, retroperitoneal tumor*

連絡先：
植草 良輔
名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学教室
466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
TEL：052-744-2261 FAX：052-744-2268
E-mail：uekusa.ryosuke@med.nagoya-u.ac.jp

緒　言

血管筋脂肪腫（angiomyolipoma: AML）は血管周囲類上皮細胞に由来する腫瘍として分類され、血管、平滑筋、脂肪組織よりなる、ほとんどが良性の間葉系混合腫瘍である。大多数は腎臓に発生するが、稀に腎臓以外の臓器や後腹膜に発生することが報告されている。術前に悪性腫瘍との鑑別に苦慮することも多く、また破綻すると大量出血を来たし生命の危険に及ぶこともある。我々は妊娠中に著明な増大を認めた腎外性後腹膜血管筋脂肪腫合併妊娠の1例を経験したため報告する。

症　例

患　者：32歳

妊娠歴：2妊1産

家族歴：特記事項なし

現病歴：30歳で、他院にて左卵巣奇形腫に対して開腹左卵巣腫瘍摘出術を実施した既往歴があり、術前のMRIにて後腹膜腫瘍の指摘があった。術中所見では子宮との連続性はなく、同時摘出は困難と判断された。術後4ヶ月で、他院にて経直腸腫瘍生検を行った。腫瘍細胞は紡錘形細胞が索状配列を示し増生を認めたものの、免疫染色にてCD117（−）、CD34（−）、S-100（−）、Desmin（+）を示し、Ki67 indexは3%以下であり、平滑筋腫の診断であったため、経過観察の方針とされていた。その後、自然妊娠に至り、後腹膜腫瘍の増大を認めたため、妊娠10週で当院紹介となった。

初診時の採血はLDHを含めて異常所見は認めなかった。非妊娠時のMRIにて7 × 5 × 4cm大であった（図1）。後腹膜腫瘍は急峻に増大し、妊娠14週で撮影したMRIでは17 × 14 × 10cm大に増大していた（図2）。直腸、S状結腸間膜とbeak signを呈しており、同部位付近の後腹膜由来の腫瘍が疑われ、線維・筋成分を示唆する所見があることから平滑筋腫が疑われた。壊死は伴わないが、急峻な増大を認めることから、smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: STUMPも鑑別に挙がる所見であった。腫瘍の急峻な増大を認め、典型的な平滑筋腫とは考えづらく、肉腫などの悪性疾患も否定できないことから、外科や整形外科とも協議し、妊娠16週時に腹部表面より、経腹超音波ガイド下に生検を施行した。異型の目立たない紡錘形細胞からなる腫瘍であり、壊死や分裂像は認めなかった。SMAは

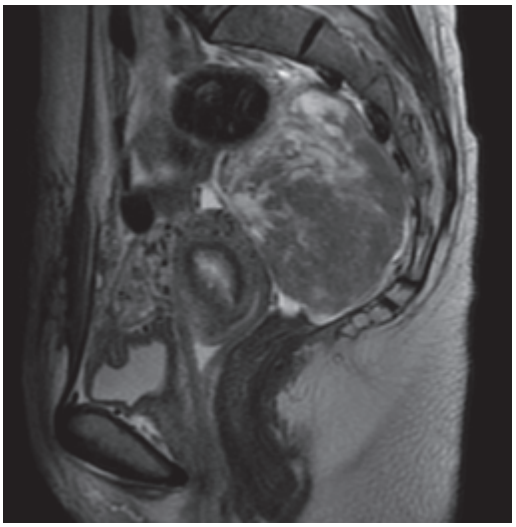


図1　初診時の骨盤単純MRI画像
（T2強調画像）

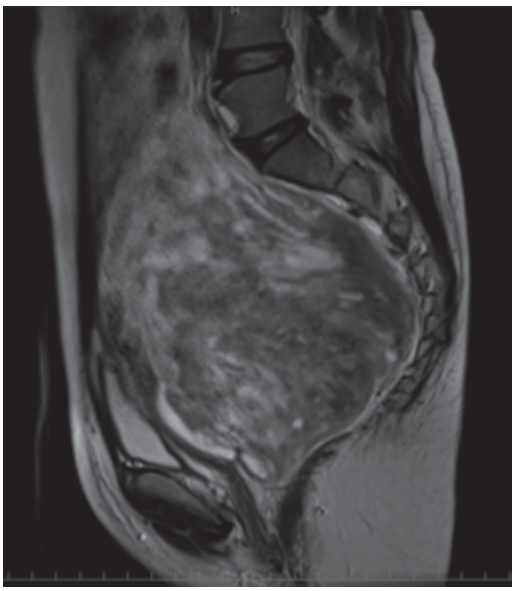


図2　妊娠14週での骨盤単純MRI画像
（T2強調画像）

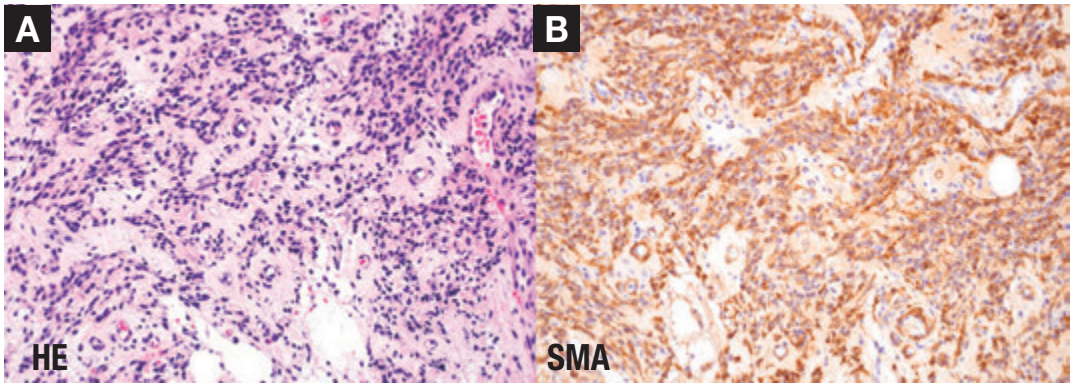


図 3 妊娠 16 週での経直腸生検の病理所見
A）HE 染色：核異型の乏しい紡錘形細胞が索状に増生している。 B）SMA 陽性

陽性であり、免疫染色的には平滑筋への分化を認めた。CD31、CD34、HMB45、MART1、S100、KIT は陰性であり、MIB1 LI は 1 % 以下であった。血管系腫瘍、Perivascular epithelioid cell tumor: PEComa、神経系腫瘍や Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST は否定的であった。平滑筋系の腫瘍で、脂肪を含む点が典型的な良性平滑筋種とは異なり、低悪性度腫瘍は除外し難いが、明らかな悪性像や STUMP とするほどの異型は認めないとの診断であった。この時の病理像を図 3 に示す。患者および消化器外科を含めた他科との協議の上、患者の希望もあり、妊娠継続の方針となった。

その後も妊娠継続に伴い、腫瘍は増大を認め、妊娠 24 週で撮影した MRI では 18 × 12 × 12cm 大と、14 週時点に比して約 1.5 倍に増大していた（図 4）。分娩方針は帝王切開となった。消化器外科とも協議を行い、腫瘍の影響で閉創できない可能性があり、一期的に腫瘍摘出を行う方針となった。妊娠 24 週から管理入院となった。骨盤内腫瘍による血管圧迫により深部静脈血栓症のリスクが高く、下肢超音波検査では明らかな血栓は認めなかったが、妊娠 27 週時点で MRI にて内腸骨静脈の圧迫と D-dimer の高値を認め、未分画ヘパリン皮下注射 10000 単位 / 日の投与を開始した。妊娠 33 週時に再検した MRI では 18 × 17 × 11cm 大と 14 週時点に比して約 2 倍に増大していた。

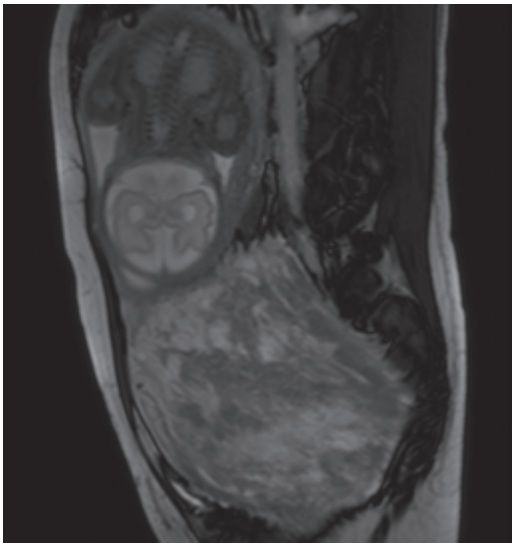


図 4 妊娠 24 週での骨盤単純 MRI 画像
（T2 強調画像）

妊娠経過中は切迫早産、深部静脈血栓症、腸閉塞などの合併症を認めること無く経過し、妊娠 37 週 2 日、消化器外科と合同で選択的帝王切開術、後腹膜腫瘍摘出術を施行した。全身麻酔下に、執刀前に両側尿管カテーテルを挿入した上で手術を開始した。臍上までの腹部正中切開を行い腹腔内へ至った。頸管が延長しており、超音波にて児頭を確認した上で、子宮体下部を右上に切り上げる形で切開し、頭位にて児を娩出した。児は 2924g の男児であ

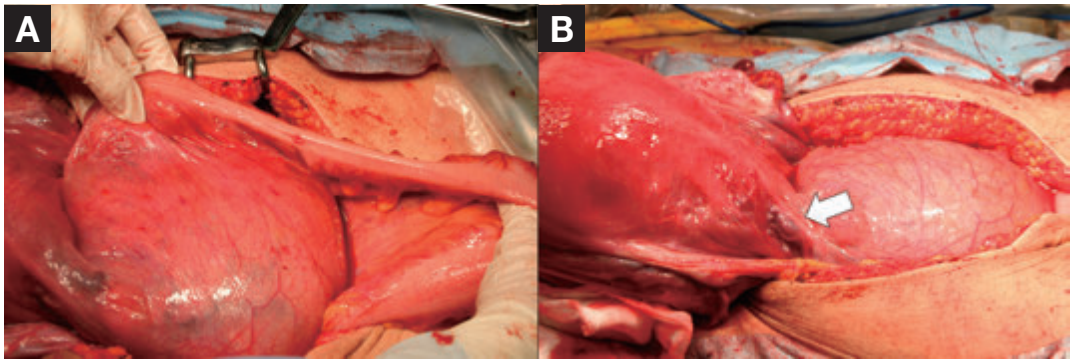


図 5 手術所見
A）S 状結腸間膜由来の腫瘍であった。 B）子宮動脈（矢印）からの栄養血管を認めた。

り、全身麻酔の影響で Apgar score は 1 分 1 点、5 分 3 点であった。臍帯動脈血液ガス pH は 7.261、base excess は −1.6mmol/L であった。児は sleeping baby のため NICU へ入院となった。後腹膜腫瘍は S 状結腸間膜由来であり、S 状結腸間膜から後腹膜、子宮背側にかけて腫瘍が癒着していた。概ね粗な癒着であったが、S 状結腸間膜とは強く癒着していた。子宮動脈より腫瘍に栄養血管を認め、これを結紮切離した。腫瘍発生部位は交通血管が豊富で、癒着が強固であったが、結紮切断を繰り返して腫瘍のみを摘出した。摘出した腫瘍は 1700g であった。剥離面より oozing を認めたが、組織

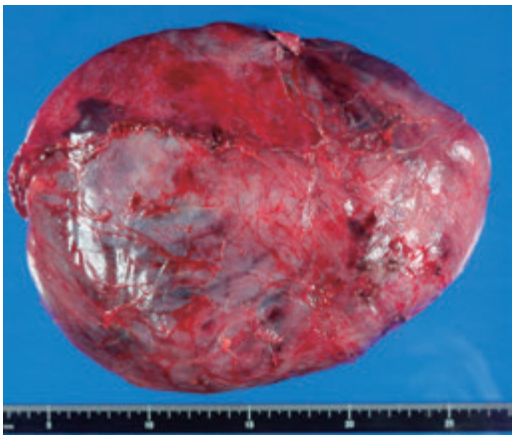


図 6 摘出標本肉眼所見

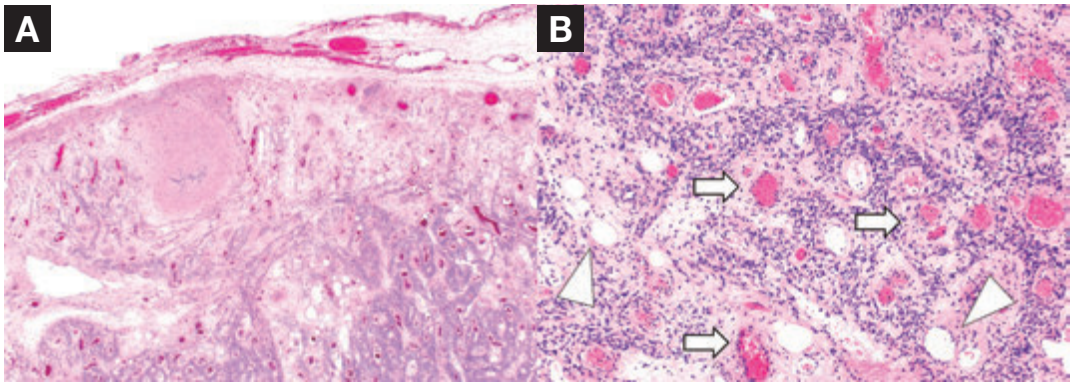


図 7 摘出標本の病理所見
A）弱拡大：異型の目立たない紡錘形細胞の増殖を認める。
B）強拡大：脂肪細胞（矢頭）や血管（矢印）の増生を認める。

接着用シートを貼付しコントロールされた。手術時間は 308 分、出血量は羊水込みで 1313mL であり、術中輸血は不要であった。術中所見を図 5 に示す。術後は DVT 予防のため低分子ヘパリン皮下注射を行った。術後経過は良好であり、術後 11 日目に自宅退院となった。腫瘍の大部分は、異型の目立たない SMA 陽性の紡錘形細胞の増殖からなり、平滑筋腫様の組織に混じるように、様々の割合で脂肪細胞や血管の増生を認め、Angiomyolipoma の診断となった。MIB1 LI はほぼ 0% であり、悪性を疑う所見を認めなかった（図 6，7）。退院後の経過は問題なく、術後 7 ヶ月の時点で明らかな再発所見は認めていない。

考　察

血管筋脂肪腫は血管周囲類上皮細胞に由来し、平滑筋組織・脂肪組織・血管の三成分が様々な割合で混在する、ほとんどが良性の過誤腫性の間葉系混合腫瘍である [1]。大多数は腎臓が原発であり、腎外に発生する血管筋脂肪腫は稀である。腎外の発生部位として最も多いのは肝臓で、他に尿管、後腹膜、頭部、子宮、腟などの報告がある [2]。腎臓に発生する血管筋脂肪腫は結節性硬化症と合併する頻度が高いと報告されているが，腎外発生において合併は極めて稀である [2]。

臨床症状としては、腎臓発生のものは腫瘍径の増大とともに側腹部痛、腫瘤触知、肉眼的血尿、血圧上昇などの症状が出現する [3] が、腎臓外発生のほとんどは、特有の臨床症状を有さない [2]。時に血管筋脂肪腫は動脈瘤破裂による出血が起きることがあり、その程度により出血性ショックとなり死に至る可能性もある [4]。妊娠を契機に腎血管筋脂肪腫が急速に増大したり、自然破裂したりする症例の報告がある。その要因としては急激な血液循環動態の増加、子宮による圧迫、妊娠時に増加するエストロゲンによる平滑筋成分増殖作用などが考えられている [5]。本症例においても、妊娠中に急激な増大を認めており、妊娠を希望する女性に後腹膜腫瘍を認めた場合、本疾患を念頭に妊娠前の摘出も考慮されると考えられた。

腎原発の血管筋脂肪腫の場合、超音波検査による高エコーと CT や MRI で腫瘍内に脂肪成分を認めることにより診断を行うことが一般的である [6] が、腎外性後腹膜血管筋脂肪腫では、CT や MRI で多彩な画像所見を認めるため診断に苦慮することが多い [7]。また、後腹膜に腫瘍性病変を認めた場合、後腹膜脂肪肉腫や平滑筋肉腫などの悪性疾患を鑑別に挙げる必要があるが、血管筋脂肪腫でも出血や炎症などの影響で FDG-PET/CT で集積を認めることがあり、画像診断では鑑別が困難なことが多い [7) – 9]。また、術前に生検を施行しても確定診断に至らない報告も多く、術前診断は困難と考えられる。今回、生検において、診断の補助として種々の免疫染色が用いられた。平滑筋マーカーであるαSMA、desmin が陽性であり、平滑筋への分化を認めた。血管系マーカーである CD31、CD34、色素細胞系マーカーである HMB45、Melan A（MART1）、神経マーカーである S100 や、容体型チロシンキナーゼである KIT がいずれも陰性であり、血管系の腫瘍や PEComa、神経系腫瘍、GIST は否定的であった。腫瘍の増殖能力を判定する MIB1index（Ki-67 スコアリング）は、1% 以下と低値であり、悪性腫瘍は否定的であった。以上の結果より、生検では平滑筋系の腫瘍で、明らかな悪性像は認めないが、低悪性度腫瘍は除外し難いという結果であった。実際の摘出標本では、腫瘍の大部分は、異型の目立たない SMA 陽性の紡錘形細胞の増殖からなり、平滑筋腫様の組織に混じるように、様々の割合で脂肪細胞や血管の増生を認め、全体の組織像から血管筋脂肪腫との診断に至った。血管筋脂肪腫において HMB45、MART1 が一部で陽性となることが多いが、本症例では陰性であった。本疾患は様々な成分が混在するために生検での診断は難しいと考えられた。

一般的に、腎血管筋脂肪腫において、腫瘍径が大きいほど出血や症状と伴うことが多くなることが示されており [10]、強い疼痛などの症状を有する場合や、腫瘍径 4cm 以上や 5mm 以上の

動脈瘤を有する場合が予防的塞栓術や手術療法による治療開始の指標とされることが多い[11]。今回の症例では妊娠中であり治療については慎重に検討する必要があり、以下に述べる点に注意しながら管理を行った。術前診断は平滑筋腫であったものの、肉腫などの悪性の可能性は否定できず、外科や整形外科など他科と定期的に協議を行い、妊娠継続の可否や治療方針について検討した。また、腫瘍増大による破裂や肺塞栓などの致命的な合併症を発症する可能性があることを麻酔科や手術室スタッフと情報共有を行い、緊急時に備えた。今回、満期での帝王切開と同時に腫瘍摘出術を行う方針となったが、術前の超音波検査やMRI検査で頸管が延長していることを確認していたため、術中超音波を用いて児頭の位置や子宮体部を同定し、子宮切開を行った。このように、巨大な後腹膜腫瘍合併の帝王切開術では、腫瘍によって嵌頓子宮のようになっており、頸管や体部の位置などが解剖学的に偏位している可能性があることも念頭にいれておく必要があると思われた。

結　語

本症例は術前診断をすることが困難であり、生検では確定診断に至らないことを念頭において管理が必要である。後腹膜腫瘍を認めた場合、当疾患を考慮し、妊娠中の急激な増大や破裂による出血のリスクを念頭においた上で管理が必要である。また妊娠の継続の可否や母体管理について、関係する診療科と連携することが重要である。

また、本論文の掲載にあたり、ご本人に文書にて同意を取得しています。

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にはありません。

参考文献

1) Flum AS, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. J Urol. 2016; 195: 834-846
2) Venyo AK. A Review of the Literature on Extrarenal Retroperitoneal Angiomyolipoma. Int J Surg Oncol 2016: 6347136
3) Seibert D, Hong CH, Takeuchi F, et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. Ann Intern Med. 2011; 154: 806-813
4) Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. BJU Int. 2010; 105: 101-106
5) 螺良義彦，高島文男．腎臓平滑筋腫の発生について．日病理会誌　1952; 41: 139-140
6) Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. Abdom Imaging. 2014; 39: 588-604
7) 山本竜平，井上高光，沼倉一幸，ほか．腎周囲後腹膜脂肪肉腫との鑑別が困難であった腎外性後腹膜血管筋脂肪腫の2例．泌尿紀要　2016; 62: 317-322
8) 坂口達馬，海堀昌樹，石崎守彦，ほか．FDG-PETで集積亢進を認めた肝血管筋脂肪の1例．日臨外会誌　2012; 73: 947-951
9) 衣笠秀明，土井顕，大西秀樹，ほか．画像検査では診断がつかず，超音波ガイド下腫瘍生検により診断し得た肝血管筋脂肪腫の1例．肝臓　2010; 51 :637-644
10) Dickinson M, Ruckle H, Beaghler M, et al. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. Clin Nephrol. 1988; 49: 281-286
11) 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン　2016年版：12-14

管理方針に苦慮した胎児両側低形成異形成腎の１例

A case of fetal bilateral hypoplastic dysplastic kidney with a difficult management: a case report

田中 梨紗子 Risako TANAKA
伊藤 由美子 Yumiko ITO
白倉 知香 Chika SHIRAKURA
宗宮 絢帆 Ayaho SOMIYA
長岡 明日香 Asuka NAGAOKA
競 悦子 Etsuko KISOI
寺沢 直浩 Naohiro TERASAWA
簑田 章 Aki MINODA
荒木 甫 Hajime ARAKI
黒柳 雅文 Masafumi KUROYANAGI
正橋 佳樹 Yoshiki MASAHASHI
中村 拓斗 Takuto NAKAMURA
上田 真子 Mako UEDA
鈴木 美帆 Miho SUZUKI
福原 伸彦 Nobuhiko FUKUHARA
手塚 敦子 Atsuko TEZUKA
齋藤 愛 Ai SAITO
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

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

【概要】 今回我々は Potter 症候群に対し複数回に渡り経腹的羊水注入を施行した一例を経験したので報告する。症例は 38 歳。3 妊 1 産。妊娠 20 週 2 日で羊水過少及び左腎盂拡大認め精査目的に当院紹介となった。初診時の胎児超音波では膀胱を認めず、両側腎臓に明らかな形態異常を認めなかった。臍帯静脈の拍動性変動を認めたことから臍帯圧迫による循環不全からの羊水過少を疑った。妊娠 20 週 3 日に初回羊水注入実施。徐々に羊水腔が減少し、超音波で膀胱が一度も確認できなかった経過から腎泌尿器疾患を疑った。妊娠 29 週で診断目的に胎児 MRI 施行し、両側腎形成異常が疑われた。肺低形成による呼吸障害および腎代替療法の必要性など複数回に渡る説明の上、児の救命を希望されたため妊娠 34 週まで計 11 回羊水注入を実施した。妊娠 37 週 0 日で選択的帝王切開術施行。新生児は肺高血圧症を認め日齢 2 で死亡となった。妊娠中期より羊水過少を認めた場合、先天性腎泌尿器疾患は鑑別に上がるが診断は困難であることが多い。今回胎児 MRI 検査が診断につながったが、初回の人工羊水注入時点では将来的に無機能腎、肺低形成に至るかの予測が非常に困難であった。近年 Potter 症候群に対し羊水注入により救命し得た症例報告も散見されるが、本症例では肺低形成を予防できず救命には至らなかった。肺低形成予防目的での羊水注入療法は未だ確立したプロトコルがなく、さらなる症例の検討が必要である。

Key Words **:** *Potter sequence, amnioinfusion, oligohydramnios*

連絡先：
田中 梨紗子
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院
〒 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：medtnkrisako@gmail.com

緒　言

Potter sequence は羊水過少を伴う先天性腎尿路疾患により肺低形成・特異な顔貌及び四肢の変形を認め、妊娠初期からの羊水過少による肺低形成のため致死的疾患といわれている。児の生命予後は肺低形成による呼吸障害が最も大きく影響する。今回我々は Potter sequence に対し複数回に渡り経腹的羊水注入を施行したものの、肺低形成が防げず新生児死亡に至った症例を報告する。

症　例

症例は 38 歳女性、3 妊 1 産、既往歴なし。家族歴は腎泌尿器疾患を含め特記事項なし。

自然妊娠成立後、妊娠 20 週 2 日に羊水過少及び左腎盂拡大を認め当院へ紹介。妊娠 20 週 3 日に精査目的に入院となった。

入院時の超音波所見では児の体重は 279g（−1.0SD）で週数相当であった。両側腎臓は確認でき、長径右 16mm/ 左 20mm と、右腎が軽度低形成の疑いはあったが明らかな形態異常は認めなかった（図 1a）。両側臍動脈の間に膀胱は確認できなかった（図 1b）。その他の奇形合併は認めなかった。MVP（maximum vertical pocket: 羊水最大深度）は 2.0cm で、胎盤は前壁に位置していた（図 1c）。胎児血流は Umb−PI 0.85、MCA−PI 1.51、臍帯静脈で拍動性変動を認め循環不全が示唆された。経胎盤的に 21G 針で穿刺し、生理食塩水を計 150ml 注入した。注入後の MVP は 3.8cm まで増加し、注入後に臍帯静脈の拍動性変動の消失を認めた。翌日の超音波では MVP3.8cm と変化なく、その後複数回確認するも羊水量が保たれていたことから妊娠 21 週 3 日に自宅退院となった。以降外来フォローを継続し、妊娠 22 週時点では MVP2.8cm と羊水量は保たれていた。

その後羊水量は変化なく経過を見ていたが、妊娠 26 週時点で羊水がほとんど認められず無羊水状態となり、再度羊水注入を行った。循環不全、胎盤機能不全、腎泌尿器疾患などが鑑別に上がったが、初診時より膀胱が一度も確認できなかった経緯からも腎泌尿器疾患の可能性を考えた。妊娠 29 週で診断目的に胎児 MRI 検査を行った。胎児 MRI 検査では両側腎臓の表面の不整や点状の高信号を認め形成異常が示唆され、膀胱はやはり確認できなかった（図 2）。またベル型胸郭などは認めず、明らかな肺低形成を示唆する所見は認めなかった。新生児科の医師より出生後の胎児の予後や、腎代替療法の必要性についてペリネイタルビジットを実施。診断の確定及び出生後の治療方針の相談のためセカンドオピニオンを実施し両側低形成・異形成腎の診断となった。当院での分娩を希望されたが、当院には小児腎臓内科医が在籍しておらず、腹膜透析の経験が乏しかった。新生児科と協議の上、帝王切開による計画分娩を行い、出生後は他院より腎臓内科医の指導を受け腹膜透析を行う方針となった。入院後妊娠 20 週から

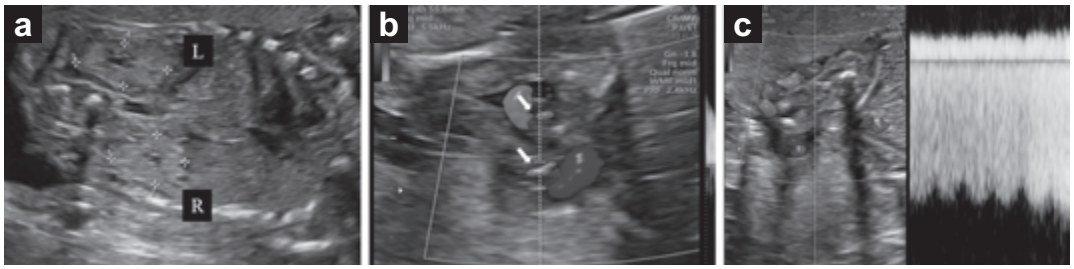


図 1　入院時の超音波所見

（a）両側腎臓の超音波所見：右腎臓は 16.4 × 10.4mm、左腎臓は 20.6 × 9.0mm で左腎臓に軽度水腎が疑われた。

（b）膀胱所見：両側臍動脈（矢印）は確認できたが、その間に膀胱は確認できなかった。

（c）臍帯静脈のドップラー画像：拍動性変動を認めた。

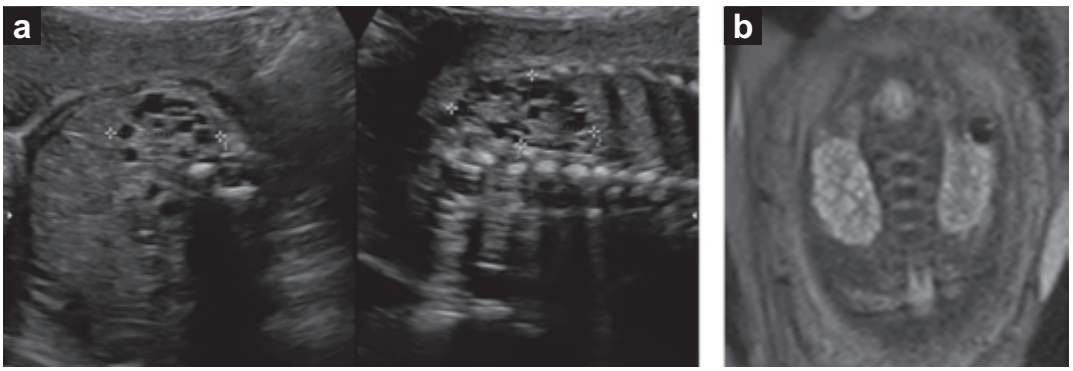


図 2 妊娠 29 週時点での所見
（a）超音波所見：右腎臓は 33.7 × 16.4mm と明らかな低形成は認めないものの多嚢胞性であった。
（b）ＭＲＩ所見：表面が軽度凹凸で表面側に T2WI で複数の点状の高信号域を認め、形成異常が示唆された。

表 1 羊水注入のスケジュール

妊娠週数	MVP（注入前）（cm）	MVP（注入後）（cm）	注入量（ml）
20 週 3 日	2	3	150
22 週 4 日	2.86	5.32	250
24 週 4 日	2.2	4.21	250
26 週 4 日	0.3	3.75	300
28 週 4 日	0	3.5	350
29 週 2 日	0	3.7	400
30 週 3 日	0	4.88	500
31 週 3 日	0	4	300
33 週 1 日	0	6.22	400
33 週 3 日	1.1	4.34	400
34 週 0 日	0	4.98	300

34 週まで 1 ～ 2 週毎に計 11 回の羊水注入を実施した（表 1）。

妊娠 37 週 0 日に予定帝王切開術を施行。出生体重 2250g の男児、apgar score 6 点（1 分値）/7 点（5 分値）、臍帯動脈ガスは pH 7.347、ABE 0.8、Lactate 1.2 だった。出生直後は啼泣あり徐脈を認めなかったが、全身性チアノーゼが改善されず徐脈傾向となり生後 15 分で気管挿管となった。NICU 入院時の胸部単純 X 線写真で呼吸窮迫症候群を認めサーファクタントが投与された。また超音波で動脈管の両方向性血流を認め、肺低形成による肺高血圧が示唆された。一酸化窒素吸入療法が行われたが、徐々に増悪を認め、呼吸循環管理が困難であった。昇圧剤への反応も乏しく日齢 2 で死亡となった。夫婦ともに剖検は希望されなかった。母体は術後経過良好で自宅退院となった。

考　察

Potter sequence は羊水過少を伴う先天性腎泌尿器疾患により肺低形成・特異な顔貌及び四肢の変形を認め、妊娠初期からの羊水過少による肺低形成のため致死的疾患といわれる [1]。

診断には超音波や MRI にて腎臓・膀胱の形態を確認することが必要だが、羊水が少ない状態では超音波断層法での観察が非常に困難であることから、人工羊水の注入が検討される。羊水注入が施行できない症例などは MRI 検査が診断の補助になる。MRI 検査では正常胎児において T2 強調画像で腎盂が高信号、腎実質がやや低信号に描出される [2]。

本症例では以下 2 点が論点となる。1 点目は診断について初期の段階で腎臓に異常が見られなくても時間経過とともに腎疾患が指摘される可能性がある点であり、2 点目は治療について、妊娠 26 週まで羊水が比較的保たれていても肺

低形成を防ぐことができなかった点である。

まず診断についてである。本症例では妊娠26週ではじめて無羊水が確認された。羊水は妊娠8週から10週ごろより産生が始まり、妊娠初期の羊水成分は、胎児皮膚と羊膜における母体血漿成分の浸透が主となる。妊娠15週頃より羊水は胎児の腎臓で産生され、排尿により羊水量が増減する。そのため妊娠中期以降に発症した羊水過少は、前期破水、胎盤機能不全、胎児循環不全などに加え腎泌尿器疾患が重要な鑑別に挙がる[3]。

当院では明らかな羊水流出を認めず破水の診断がつかない場合、インジゴカルミン色素注入試験を行い確定診断を行う。本症例では妊娠20週の初回羊水注入時に同試験を行った結果陰性であり、破水は否定的であった。

国内における報告では、Potter sequenceの無羊水発症期間は妊娠19～34週と幅広い期間に渡っていた。また、Scottらは発症時期は妊娠第2期から第3期に渡ると述べている[4]。我々の施設では経験上妊娠26週より早い週数で無羊水に近い状態に至る症例が多かった。また本症例では入院時の超音波で血流異常を認め、妊娠20週で人工羊水注入後も両側腎臓に明らかな形態異常を認めず、妊娠24週を超えても羊水が保たれていた点から、胎児循環不全を疑っていた。しかし妊娠26週より無羊水を認め、超音波にて腎臓のpolycystic様所見を認め、胎児ＭＲＩを施行して診断に至った。超音波にて腎臓は妊娠11週以降確認できるとされ、その確率は妊娠11、12、13週でそれぞれ73%、85%、95%であり[5]、妊娠20週ではほぼ全例で確認される。正常所見から逸脱していると判断した場合は、改めて腎泌尿器疾患の可能性を念頭に置き、その上で早期MRIの実施が診断の補助となる可能性がある。さらに腎泌尿器疾患による羊水過少は妊娠20週後半以降でも出現しうることを認識する必要がある。

また国内における報告ではPotter sequenceのうち、膀胱所見について記載されている症例は少なく、有意な所見は認めなかった。しかし膀胱有無の記載がある症例のうち巨大膀胱を伴った2例を除く10例[6)－10)]は、経過中に一度も膀胱を認めなかった。超音波にて膀胱は妊娠13週から確認できるとされている。奥田らはPotter症候群の診断は超音波診断にて①羊水過少、②経時的観察で膀胱充満像や膀胱像そのものを認めない、③両側性に腎臓を認めないの3点を満たすことと述べており、妊娠13週以降の正常胎児では少なくとも1時間に1度は排尿するが膀胱は決して空虚にならず、膀胱が同定されるとしている[10]。すなわちPotter sequenceの定義には含まれないが、膀胱所見の有無も鑑別に重要となってくる可能性がある。

2点目はPotter sequenceの治療についてである。Potter sequenceの児の出生後は腎不全と肺低形成への治療が主体となる。腎不全については無尿状態が続くため必ず腎代替療法が必要となり、腎代替療法は腹膜透析や血液濾過透析が選択肢となる。O'Hare[11]らは生後1ヶ月で慢性透析を開始した新生児の5年生存率は90%であり、これらの患者のうち80%は5歳までに腎移植に移行すると述べている。しかし他の重大な併存疾患がなく腎代替療法を受けている乳児の転帰は一般に良好であることから、Potter sequenceの予後は肺低形成の程度に左右される。肺低形成の評価としては、以下のような超音波検査を用いた肺容積を反映するパラメータが広く用いられている。

①肺胸郭断面積比（lung to thorax transverse area ratio: LTR）

LTRは胎児心四腔断面を用いて、胸腔断面積に対する健側肺の断面積を測定してその比率で表す。正常児では妊娠期間を通じて一定の値をとるといわれている。先天性横隔膜ヘルニアにおける肺低形成の重症度予測において、そのカットオフ値は0.08未満と言われ、これ以下では予後不良が予想される[12]。

②肺断面積児頭周囲長比（lung area to head circumference ratio: LHR）

現在最も利用されている指標で、胎児心四腔断面を用いた肺のトレースによる肺面積と頭囲との比により求められる。LHRは妊娠週数と相関して有意に上昇することが報告され、先天

性横隔膜ヘルニアにおいて、現在では妊娠週数で補正した observed to expected LHR（o/e LHR）が用いられる。45％未満で肺低形成が疑われ、25％以下で予後不良の重症域と考えられる[13]。

③胸囲腹囲比

吉村らは妊娠週数に関わらず、胸囲腹囲比は一定であったと述べており、胸囲腹囲比 ± SD は対照群 0.888 ± 0.044 に対し、肺低形成群では 0.748 ± 0.076 であった[14]。

胎児の肺分化に重要と考えられる管状期は妊娠 16 ～ 26 週ごろと言われており、高橋らは特にこの時期に羊水量を保てるよう複数回に及ぶ羊水注入を行う必要があると述べている[15]。注入方法は羊水ポケットが 2cm 以下になる前に週 1 ～ 2 回ほど行い、その際の 1 回注入量は妊娠 20 週台では 200mL 前後、妊娠 30 週台では 400 ～ 500mL を目安としている。また Vikraman らは具体的な量は明記しておらず、超音波所見を確認し羊水量 3 ～ 5cm 程度保てるまで注入するとしている[16]。無羊水が診断された時期は様々であるが、高橋らは初回注入時期 21 ～ 31 週に羊水注入を開始した 8 例で肺低形成を予防したと報告している[15]。

このように羊水注入により致死的肺低形成を防げた報告は国内外で散見されるが確立した治療法は未だに存在しない[17]。また羊水注入には医原性破水、早産、出血、絨毛膜羊膜炎、胎盤剥離、子宮破裂、羊水塞栓などのリスクがある[11]。

本症例では胎盤が前壁であり経胎盤的に羊水穿刺を行わざるを得ず、頻回に渡る穿刺は胎盤剥離のリスクが高いと考えられた。そのため羊水量が保たれる最低限の穿刺回数に留めることとし、妊娠 20 週から妊娠 26 週までは 2 週間ごと計 3 回の羊水注入を行い、妊娠 34 週までに計 11 回施行した。妊娠 26 週まで羊水量は比較的保たれていたが、妊娠 34 週での超音波で胸囲 / 腹囲比 = 0.76 であり肺低形成が示唆された。出生後も肺低形成による肺高血圧が発症し、最終的に肺低形成を予防することができなかった。

無羊水となる妊娠 26 週まで 2 週ごとの穿刺としていたが、この管状期に羊水注入頻度を増やす必要があったのか、管状期以降の羊水量が肺高血圧に関与したのかは明らかでない。今後は肺低形成予防に重要な因子を明らかにしていく必要がある。

結　語

妊娠中期に発症した羊水過少に対し、診断管理に苦慮した一例を経験した。中期以降に発症する羊水過少では Potter sequence を始め、様々な鑑別を考慮する必要がある。肺低形成予防目的での羊水注入療法は未だ確立したプロトコルがなく、さらなる症例の積み重ねが必要である。

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) Potter EL. Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol. 1946; 51: 885-888
2) 河野達夫，奥紀久子．第12回画像による新生児症例カンファランス．Neonatal Care．2006; 19（12）: 1194-1200
3) 輿石太郎，竹田 純，依藤崇志，ほか．羊水過少の臨床．産科と婦人科 2011; 35（10）: 1205-1210
4) Scott RJ, Goodburn SF. Potter's syndrome in the second trimester--prenatal screening and pathological findings in 60 cases of oligohydramnios sequence. Prenat Diagn. 1995; 15（6）: 519-525.
5) Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, et al. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 24: 730-734
6) 布村晴香，米田徳子，小野洋輔，ほか．Autopsy imagingにより詳細診断をした人魚体の一例．日本周産期新生児医学会雑誌 2020; 56（1）: 138-142

7) 宿南憲一，黒川哲司，久保 真，ほか．出生前診断し得たPotter症候群の2症例．産科と婦人科 1998; 5 (109) : 659-662
8) 松井雅子，高橋雄一郎，岩垣重紀，ほか．新生児の致死的な呼吸障害を予防するための人工羊水注入療法．日本周産期新生児医学会雑誌 2015; 51 (3) : 1105-1108
9) 古谷菜摘，長谷川潤一，上嶋佳織，ほか．帝王切開瘢痕部妊娠とPotter症候群による羊水過少を合併した1例．Jpn J Med Ultrasonics. 2019; 46 (2) : 191-195
10) 奥田知宏，木村順治，田野奈緒子，ほか．インスリン非依存型糖尿病合併妊娠に認められた多発奇形を伴うPotter症候群の1例．産科と婦人科 1998;65 (5) :668-672
11) O' Hare EM, Jelin AC, Miller JL, et al. Amnioinfusions to Treat Early Onset Anhydramnios Caused by Renal Anomalies: Background and Rationale for the Renal Anhydramnios Fetal Therapy Trial. Fetal Diagn Ther. 2019;45 (6) :365–372
12) 土井結美子，前川 亮，白蓋雄一郎，ほか．先天性横隔膜ヘルニア症例における胎児MRIの有用性．産婦人科の実際 2016; 65 (12) : 1679-1683
13. 牧 尉太，平野友美加，玉田祥子，ほか．有嚢性横隔膜ヘルニアの2例．現代産婦人科 2015; 64 (2) : 193-197
14) Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, et al. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia:comparison of eight different ultrasonographic parameters. Am J Obstet Gynecol. 1996; 175: 477-483
15) 高橋雄一郎，近藤 應，松隈英治．羊水過少を伴う腎疾患．周産期医学 2021; 51 (19) : 1370-1376
16) Vikraman SK, Chandra V, Balakrishnan B, et al. Impact of antepartum diagnostic amnioinfusion on targeted ultrasound imaging of pregnancies presenting with severe oligo- and anhydramnios:An analysis of 61 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 212: 96-100
17) Thomas AN, McCullough LB, Chervenak EA, et al. Evidence-based, ethically justified counseling for fetal bilateral renal agenesis. J Perinat Med. 2017; 45 (5) : 585–594

双胎妊娠の1児に脳瘤を認めた1例

A case of twin pregnancy with encephalocele on one fetus

吉武 仙達[1,2] 後藤 志信[2] 川村 祐司[3]
Norimichi YOSHITAKE Shinobu GOTO Yuji KAWAMURA
野村 佳美[2] 北折 珠央[2] 鈴森 伸宏[2]
Yoshimi NOMURA Tamao KITAORI Nobuhiro SUZUMORI
内木 綾[4] 村瀬 貴幸[5] 尾崎 康彦[1]
Aya NAIKI Takayuki MURASE Yasuhiko OZAKI
杉浦 真弓[2] 西川 尚実[1]
Mayumi SUGIURA Naomi NISHIKAWA

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 産婦人科[1]，名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科[2]，稲沢厚生病院 産婦人科[3]，名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学[4]，同 臨床病態病理学[5]

[1] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University West Medical Center
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
[3] Department of Obstetrics and Gynecology, Inazawa kosei Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives
[4] Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
[5] Department of Pathology and Molecular Diagnostics Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

【概要】 脳瘤とは頭蓋内容物が頭蓋骨の欠損を通してヘルニアを形成する疾患であり、髄膜瘤を含む場合もある。今回我々は、二絨毛膜二羊膜（DD）双胎の1児に脳瘤を認めた症例を経験したので報告する。症例の母体は36歳で5妊3産。前医にてDD双胎と診断。妊娠21週3日に超音波検査で1児の後頭部に38mmの嚢胞像を指摘され、経過観察を行ったところ、嚢胞径の増大と脳室拡大が認められたため、妊娠31週3日で当科受診となった。妊娠37週3日に前期破水となり、DD双胎及び1児脳瘤のため帝王切開を実施した。日齢1に脳神経外科にて脳瘤根治術を施行され、退院となった。日齢90頃より、鼻汁、哺乳不良、四肢の脱力、啼泣不良、定頸の退行が出現し、日齢120で再入院となった。MRIで橋を取り囲む脳腫瘍を認め、その後に全身状態が急速に悪化し、日齢128に死亡した。死後剖検にて、髄芽腫と診断された。

Key Words **:** *brain herniation, dichorionic diamniotic twin, encephalocele, medulloblastoma, ultrasound diagnosis*

連絡先：
吉武 仙達
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
産婦人科
〒462-8505 名古屋市北区平手町1丁目1番地の1
TEL：052-991-8121 FAX：052-916-2038
E-mail：poppo810_cl@yahoo.co.jp

緒 言

脳瘤は、頭蓋冠の欠損による脳組織のヘルニアで、脱出部分が髄膜のみの場合から脳組織を含む場合まで様々である[1]。発生部位は、白色人種では後頭、東南アジアでは前頭が多い[2]。原因としては、葉酸欠乏、母体糖尿病、風疹、ビタミンA過剰摂取、孤立的神経管欠損、羊

膜索症候群、13–、18– トリソミーなどの染色体異常や Meckel–Gruber 症候群などが挙げられる[3) 4)]。予後は、合併する他の奇形と、髄膜瘤による脳組織の脱出の程度に依存するとされ、正確な診断と慎重な対応が求められる[5) 6)]。今回我々は、二羊膜二絨毛膜双胎の 1 児に脳瘤を認め、出生後に外科的修復を行ったが、術後早期に髄芽腫により死亡した症例を経験したので報告する。

症　例

母体は 36 歳で 5 妊 3 産。既往歴と家族歴に特記すべき事項なく、1 日 20 本の喫煙歴があったが、妊娠後は 1 日 2 本の喫煙であった。現病歴は、妊娠反応陽性から 2 か月後に前医を受診し、最終月経より妊娠 14 週 3 日の双胎妊娠と診断された。初診時の超音波検査では MD 双胎が疑われたが、妊娠 15 週 3 日で再度実施した超音波検査にて DD 双胎と診断された。

妊娠 21 週 3 日の定期健診時の超音波検査で、先進児の後頭部に 38mm 大の嚢胞を指摘され、脳瘤と診断された。その後の経過観察中に脳瘤の増大と頸管長の短縮傾向を認め、妊娠 30 週 3 日には頸管長は 20mm となったため、早産のリスクと児への脳神経外科的対応の必要性を念頭に、妊娠 31 週 3 日に当院へ紹介となった。

当院初診時の経腹超音波検査では、先進児（患児）は骨盤位で BPD72mm、HC104mm、推定体重 1454g と妊娠週数に比してやや小さめで、後頭部に 74 × 64mm の嚢胞像と、その内部に小嚢胞像を認め、さらに嚢胞基部後頭骨が一部離開した所見を認めた。頭蓋骨内部の観察では、右側脳室が 29mm に拡大し、mid line の偏位を認めた（図 1–A、1–B）。後進児は頭位であり、BPD は 84.4mm、推定体重は 1700g で、脳瘤児の BPD が非脳瘤児に比して明らかに小さく、2 児の羊水量に明らかな差はなかった。また、経腟超音波走査で頸管長は 12.7mm であった。

治療および経過：妊娠 31 週 3 日に切迫早産の管理と胎児精密検査の目的で入院の上、安静臥床とした。妊娠 31 週 5 日に行った胎児 MRI 検査では、超音波検査と同様に脳実質の脱出を伴わない後頭部脳瘤であった（図 2）。切迫早産については安静のみで経過観察していたが、妊娠 33 週 5 日には子宮収縮が出現し、塩酸リトドリン 15mg/ 日の内服を開始した。その後、妊娠 34 週 5 日には一旦延長した頸管長が再度 17mm に短縮したため、塩酸リトドリン 20mg/ 日へ増量した。ところが、妊娠 34 週 5 日には子宮収縮がさらに増強し、臍帯下垂も認めたため、塩酸リトドリン注射液 50mg の点滴静注を開始した。妊娠 36 週 6 日には CTG にて 60 分に 5 回の頻回な子宮収縮を認めたため、塩酸リトドリンの投与量を 72mg/ 日から 84mg/ 日まで増量した。その後、妊娠 37 週 3

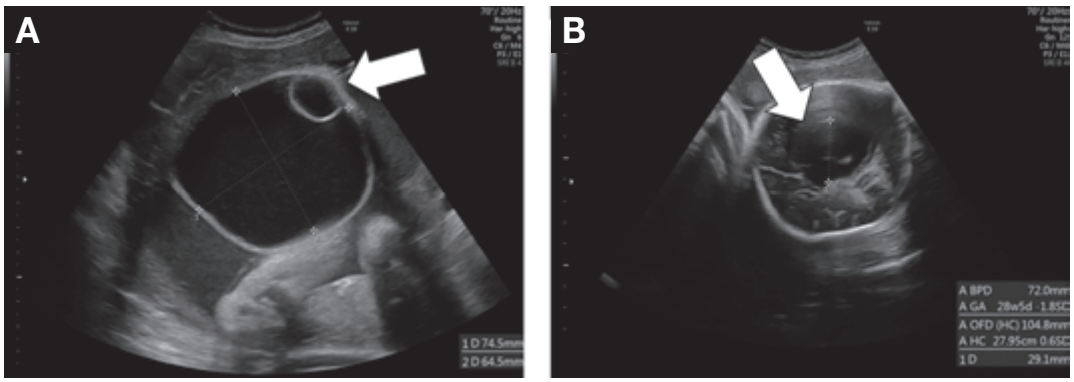


図 1　経腹超音波検査

先進児の後頭部に 74 × 64mm の嚢胞を、内部に小嚢胞を認めた（図 1-A）。白矢印は内部の小嚢胞を示した。右側脳室は 29mm に拡大し、Mid line 偏位を認めた（図 1-B）。白矢印は右側脳室の拡大を示した。

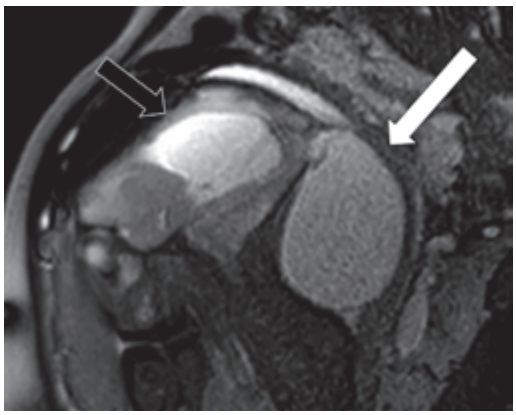


図 2 MRI 画像
脳実質の脱出は明らかではなかった。黒矢印が第 1 子の頭部を、白矢印が脳瘤を示している。

日で前期破水となり、先進する患児が骨盤位であることと、産道通過障害とそれに伴う胎児損傷の可能性を考慮し、分娩方法は帝王切開とした。一方、胎児発育は妊娠 36 週 0 日の超音波検査による推定体重は健児 2592g、患児 2080g と差があり、BPD も 77mm と小さかった。が、2 児の羊水深度には差がなかった。帝王切開直前の CTG では先進児、後進児ともに baseline は 155bpm で、基線細変動と一過性頻脈があり、徐脈は認めなかった（図 3）。

帝王切開：型通り開腹と子宮切開を行い、まず第 2 骨盤位の先進児の卵膜を破膜し、脳瘤が破裂しないよう留意しつつ臀部、体幹部、頭部の順に娩出し、次に、第 1 頭位の後続児を娩出

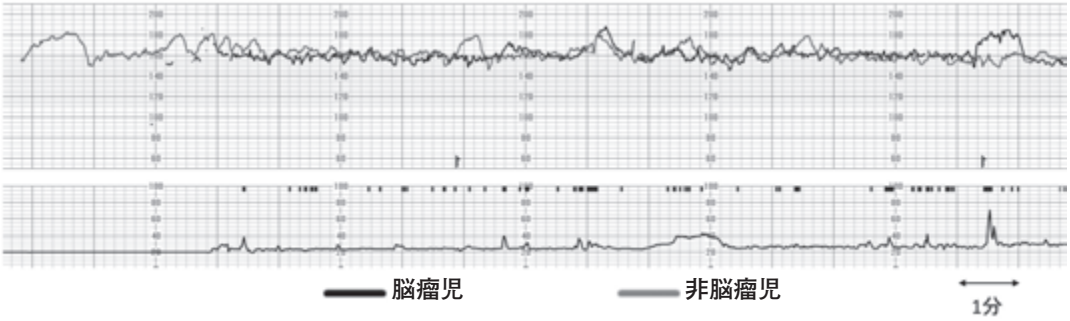


図 3 NST
黒が脳瘤児で、灰色が非脳瘤児である。モニター上両児に明らかな徐脈や基線細変動の消失等の異常所見は認めなかった。

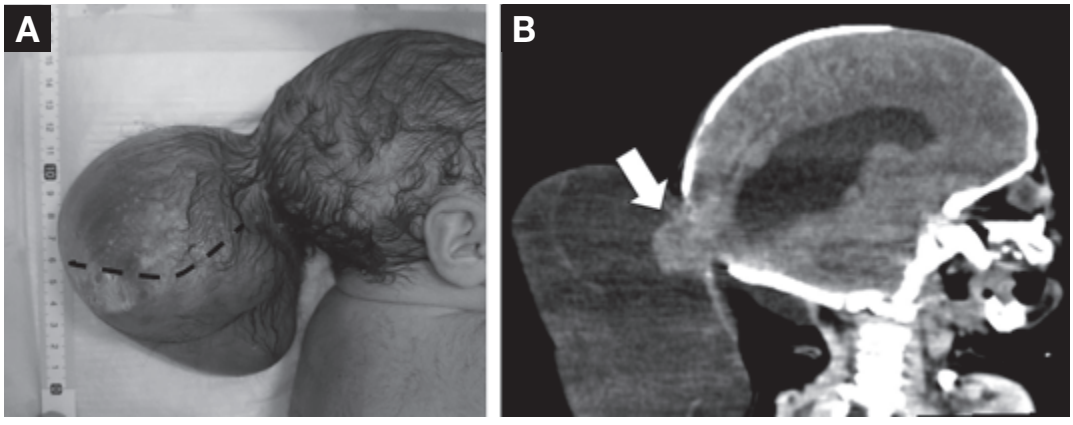


図 4 A）脳瘤児娩出後の写真　　B）日齢 1 の術前 CT
A）第 1 子の後頭部脳瘤。表面は一部毛髪を認めた。脳瘤は 11cm 大であった。破線は手術時の切開部位である。
B）出生前の MRI では指摘されていなかった脳実質の脱出を認めた（白矢印）。

した。患児である第1子は、出生直後に第1啼泣があり、脳瘤が破裂しないように左側臥位でルーティンケアを行ったところ SpO2 98% と全身状態は良好で、出生体重 3351g の女児、Apgar score は1分後8点、5分後9点、臍帯動脈血の pH は 7.220、BE は −5.3mmol/L であった。肉眼的には、後頭部より皮膚に覆われた 11cm 大の脳瘤があり、表面は一部毛髪を認めた。(図 4–A) 健児である第2子は、出生体重 2800g の女児であり、Apgar score は1分後8点、5分後8点であった。臍帯動脈血の pH は 7.265、BE は −4.6 mmol/L であった。

患児は脳瘤の精査と管理目的に NICU 管理とした。入院直後に行った超音波検査では、右脳室の拡大を認め、脳瘤内は液体成分で血流のない隔壁が存在するのみで、脳実質の脱出は認めなかった。日齢1に行った CT 検査では、右側優位の脳室拡張に加えて脳瘤内への脳実質の脱出を認め (図 4–B)、同日当院脳神経外科にて脳瘤根治術が行われた。その際に、脳瘤の還納と共に骨縁より外側に突出した脳実質が一部切除された。

病理診断：組織診断は大脳の脳組織で、検体内には皮質の層構造の保たれたグリア組織を観察し、髄質もみられた。髄膜内の血管は拡張、増生を認め、腫瘍性変化や好中球浸潤を伴う炎症性変化は乏しかった (図 5–A、5–B)。

術後経過：日齢4より髄液漏を認め、漏出した髄液の生化学検査を行ったが、細胞の高度な増加と血糖値の下降はなく、感染を疑う所見はなかった。その後、日齢7で髄液漏が増悪したため、再手術を施行し、髄液漏は改善したが、日齢 23 で脳室拡大を認め、VP シャント造設術を施行した。術後の経過は良好で、日齢 39 に退院となった。

ところが、日齢 90 頃より鼻汁、哺乳不良、四肢の脱力、啼泣不良を認め、日齢 116 には定頸度合いの退行や、笑わなくなったことに対する精査のため、再入院となった。日齢 120 に行った MRI 検査で、脚間槽、橋間槽、第四脳室周囲から頸髄に占拠性病変が存在し、脳幹の圧排所見を認めた (図 6–A、6–B)。病変は、脳室壁を主体に局在し、増大速度が極めて速く、年齢と画像所見から Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) の可能性が疑われた。

上記の所見をもとに家族へのインフォームドコンセントを実施し、協議を行った結果、手術や化学療法は行わず経過観察の方針となった。その後、日齢 128 に児の意識状態と呼吸状態が悪化し、死亡した。

死後剖検での病理検査結果：髄腔内に被嚢を認め、その内部には髄芽腫を疑わせる腫瘍性小脳組織を認めた。分化・成熟の不明瞭な小脳組織は腫瘍性と推測され、免疫染色で vimentin

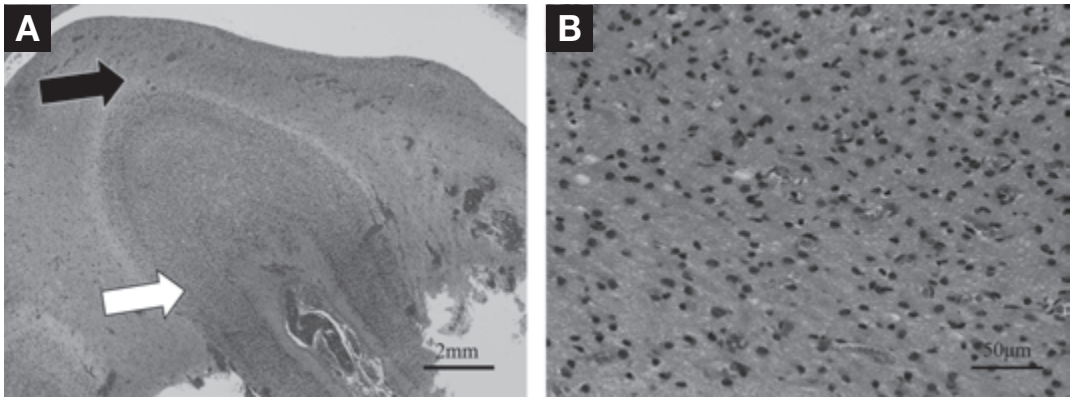


図 5 病理画像

皮質の層構造の保たれたグリア組織を観察し (黒矢印)、髄質もみられた (白矢印)。A は 10 倍であり、B は髄質の強拡像であり 400 倍である。

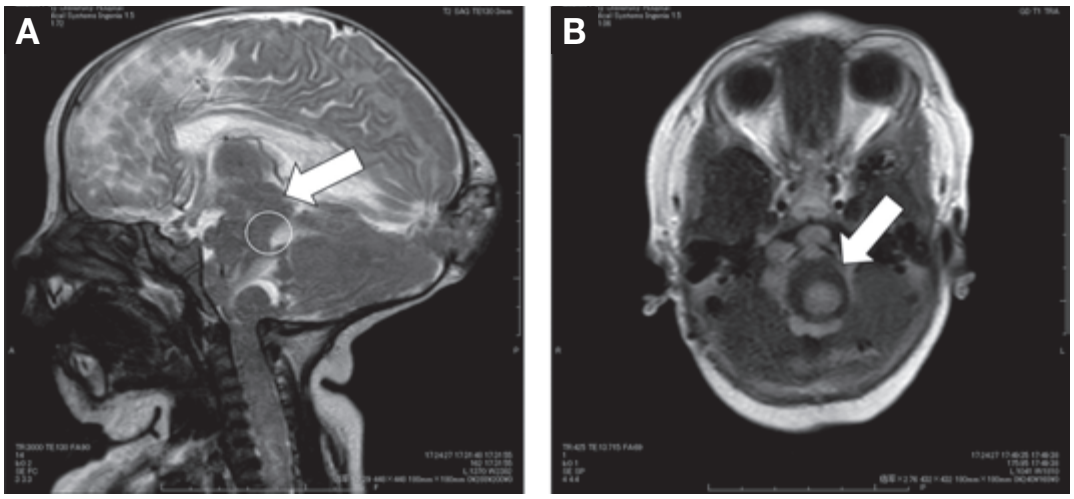


図 6 MRI

脚間槽、橋間槽、第四脳室周囲から頸髄に占拠性病変を認め、脳幹を圧排する所見を認めた。白矢印の先は腫瘍性病変を示している。A の白丸は本来であれば、第四脳室がある部位を示しており、腫瘍性病変により圧排されている。

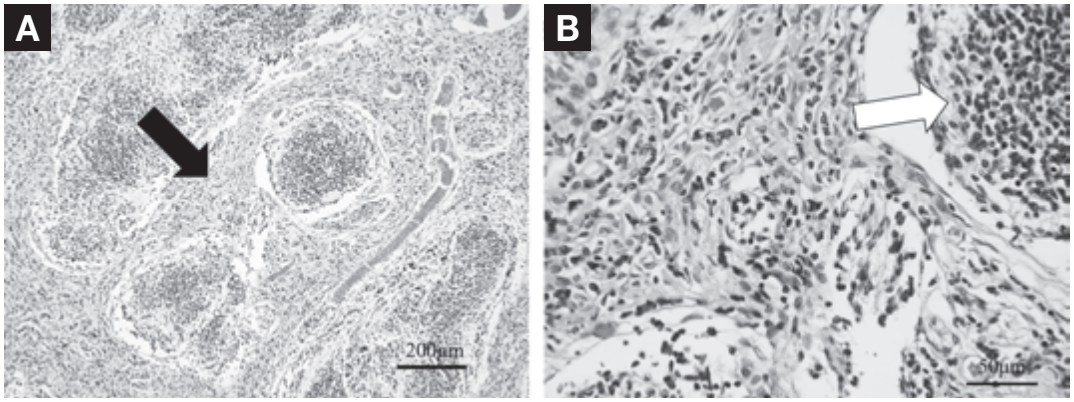


図 7 剖検の病理画像

小型細胞が高密度に増殖し、極性の乱れを伴い、分化・成熟の不明瞭な小脳組織は腫瘍性と考えられた（黒矢印）。小型円形の核と狭い細胞質を持つ腫瘍細胞が充実性髄様に増殖しているのは髄芽腫の特徴であった（白矢印）。A は 100 倍であり、B は 400 倍である。

（+）AE1/3（−）EMA（−）synaptophysin（+）GFAP（+ focal）NSE（+ focal）neurofilament（−）M1B1（index35%）〔N〕1（+/− weak）を示し、髄芽腫（WHO gradeIV）と診断した（図 7-A、7-B）。

考　察

今回我々は、二絨毛膜二羊膜双胎の 1 児に脳瘤を認めた症例を経験した。胎児脳瘤の原因としては、葉酸欠乏、母体糖尿病、風疹、ビタミン A 過剰摂取、孤立的神経管欠損、羊膜索症候群、13-、18- トリソミーなどの染色体異常、Meckel-Gruber 症候群が挙げられている[3) 4)]。本症例では、妊娠前から妊娠初期までの積極的葉酸摂取はなかったため、葉酸欠乏の可能性は否定できないが、その他の明らかな原因は該当せず、孤立的神経管欠損の可能性が最も考えられる。いずれにしても、脳瘤が疑われる胎児で

は、他の奇形の検索が不可欠で、出生前診断と脳外科的治療を行うことができる高次医療機関での管理が必要となる[7]。

分娩方法については、MRIで嚢胞の中に脳組織がないことを確証し、予後が比較的良いと推測される場合は選択的帝王切開も可能である。一方、脳の著しい形態異常の存在、頭蓋骨の欠損およびそれに伴う脳の脱出が高度で還納が困難など、児の予後不良が予測され、両親が新生児科的介入を希望しない場合や、児頭骨盤不適合とならず、子宮手術既往がなく、単胎の場合は帝王切開をすべきではないとされている[3][8]。本症例では分娩前の画像診断にて、頭蓋骨の欠損は小さく、嚢胞内への脳実質の脱出もなく、出生後の治療による予後が期待でき、さらに双胎であったことから、選択的帝王切開を予定していたが、結果的に前期破水から緊急帝王切開となった。

脳瘤児の予後は、合併する他の奇形と、髄膜瘤内に脳組織が存在するかどうかによるとされている。このうち、嚢内への脳組織の脱出がない髄膜瘤では予後が良好であるが、脱出があり、さらにその脳組織が大きいほど予後が悪化するとされている[5][6]。本症例では、出生前のMRIおよびその後の胎児超音波検査、さらには出生後の頭部超音波検査でも脳実質の脱出を認めず、嚢内へ脳組織の脱出を認めなかったことから、予後は良好と推測されたが、出生後に撮影されたCTでは脳実質の脱出を認めた。したがって、脳実質の脱出の有無を評価する為には、経時的な評価を行う必要があると考えられる。

脳瘤の治療は、外科的にヘルニア内容物である脳を頭蓋内に還納して頭蓋冠の解剖的欠損を閉鎖し、脳機能を温存することを目的としている[9][10]。特に、脳ヘルニア孔が大きい阿合には、細かいメッシュを使用して脳瘤の頭蓋外の部分を補強する術式も行われている[11]。本症例でも、脱出部分の完全な還納を試みたが、結果的には骨縁から外側に突出した脳実質の一部を切離することとなり、精神および運動障害を残す可能性が危惧された。

児の死因については、髄芽腫による脳幹の圧排が挙げられるが、脳瘤の髄芽腫への影響や、脳瘤と児の予後との関連については不明であった。胎児髄芽腫瘍は非常に稀な疾患であるが、数例の症例報告があり、超音波検査またはMRI検査にて診断がなされている[12]－[14]。本症例では妊娠中は頻回な超音波検査とMRI検査を、出産後から退院までは頻回な超音波検査と2度のCT検査を行っていたため、少なくとも退院時点では画像診断で検出できるような髄芽腫は存在せず、退院後に出現または急速に増大した可能性が高いと考えられる。

髄芽腫の治療としては、手術による可及的な摘出をはじめ、全脳・全脊髄照射や、化学療法が行われている[15]。現在では、多剤併用による化学療法の進歩によって生存率は向上したが、それでも治療効果には不均一性があり、全患者の約3人に1人が診断後5年以内に死亡する重篤な疾患である[16]。

結　語

今回、二絨毛膜二羊膜双胎の1児に発生した脳瘤を出生前診断し、出生後の外科的治療が成功したが、後に出現した髄芽腫の急速な増大による脳幹の圧迫により早期に死亡した症例を経験した。胎児期からの脳瘤と髄芽腫は、いずれも極めて稀な疾患で、両者の関連は不明であり、過去にも報告はないことから、さらなる症例の集積が望まれる。

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) Simpson DA, David DJ, White J. treatment, outcome, and antenatal diagnosis. Neurosurgery 1984; 15: 14-21
2) Richards CG. A common and severe congenital abnormality in South East Asia. Arch Dis Child 1992; 67: 717-719
3) Chervenak FA, Isaacson G, Mahoney MJ et al. Diagnosis and management of fetal cephalo-

cele. Obstet Gynecol 1984; 64: 86-90
4) Courtney A Rowland, Adolfo Correa, Janet D Cragan et al. Are encephaloceles neural tube defects? Pediatrics. 2006; 118: 916-923
5) Bannister C M, Russell SA, Rimmer S et al. Can Prognostic indicators be identifie in afetus with an encephalocele? Eur J Pediatr Surg. 2000; 10: 20-23
6) M S Brown, M Sheridan-Pereira. Outlook for the child with a cephalocele. Pediatrics 1992; 90: 914-919
7) Fleming AD, Vintzileos AM, Scorza WE. Prenatal diagnosis of occipital encephalocele with transvaginal sonography. J Yltrasound Med 1991; 10: 285-286.
8) M S Chatterjee, B Bondoc, A Adhate. Prenatal diagnosis of occipital encephalocele. Am J Obstet Gynecol 1985; 153: 646-647
9) Habal MB. Craniofacial correction of occipital encephalocele. J Craniofac Sirg 1993; 4: 215-222
10) I Date, Y Yagyu, S Asari et al. Long-term outcome in surgically treated encephalocele. Surg Neurol 1993; 40: 125-130
11) Gallo AE, Repair of giant occipital encephaloceles with microcephaly secondary to massive brain herniation. Child Nerv Syst 1992; 8: 229-230
12) Alexandra MK. Andry AS. Liudmila IP et al. Congenital medulloblastoma: Fetal and postnatal longitudinal observation with quantitative MRI. Clin imaging. 2018; 11: 172-176.
13) Behnaz M. Yaser H. Haleh A et al. Prenatally detected congenital medulloblastoma. J Clin Ultrasound. 2022; 7: doi: 10.1002/jcu.23278.
14) SR Desai. Sunil VJ. Shweta S. Cerebellar medulloblastoma in a 19 weeks fetus. Indian J Pathol Microbiol. 2007; 7: 609-610.
15) Elizabeth M Wells, Roger J Packer. Pediatric brain tumors. Continuum. 2015; 21: 373-396
16) Daniel Coluccia, Carlyn Figuereido, Semra Isik. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016; 16: 43.

妊娠 24 週の超低出生体重児の帝王切開において硫酸マグネシウムとニトログリセリンを併用し低侵襲的な娩出を目指した 1 例

A case of minimally invasive delivery of a 24-week gestation very low birth weight infant by cesarean section with magnesium sulfate and nitroglycerin

粟 生 晃 司[1, 2)] 尾 崎 馨[1)] 大 谷 綾 乃[1)]
Koji AO Kaoru OZAKI Ayano OTANI
鈴 森 伸 宏[1)] 杉 浦 真 弓[1)]
Nobuhiro SUZUMORI Mayumi SUGIURA
西 川 尚 実[2)] 尾 崎 康 彦[2)]
Naomi NISHIKAWA Yasuhiko OZAKI

名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科学[1)],
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 産婦人科[2)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University West Medical Center

【概要】 早産の帝王切開では一般的に子宮筋層が厚く、児娩出に難渋しやすいうえに侵襲が大きい。妊娠 24 週の超低出生体重児の帝王切開において、子宮弛緩のための薬剤の種類やタイミングを工夫しスムーズな娩出を試みた症例を経験したため報告する。

症例は 33 歳 2 妊 1 産の経産婦で、前回の分娩では、前期破水後の臨床的絨毛膜羊膜炎及び常位胎盤早期剝離のため妊娠 29 週で緊急帝王切開術を受けた。その他に既往歴や手術歴はない。妊娠初期より高血圧（CH）および絨毛膜下血種を認めた。妊娠 19 週頃から胎児発育不全や羊水量減少傾向を認め、妊娠 21 週 6 日より管理入院とした。本人に書類で同意を得て、入院後からプラバスタチンナトリウム 20mg 内服を開始した。妊娠 23 週 1 日より 2 日間ベタメタゾン計 24mg を筋注した。妊娠 23 週 6 日の経腹超音波検査で臍帯動脈血流の拡張期途絶逆流を認めた。妊娠 24 週 1 日の NST モニタリングで基線細変動減少と繰り返す遅発および変動一過性徐脈を認め、胎児機能不全の適応で緊急帝王切開とした。手術直前に胎児脳保護目的に硫酸マグネシウム点滴 2g を 30 分かけて行い、脊髄くも膜下麻酔を実施した。子宮切開前よりニトログリセリン 1 回あたり 100 μ g を 2 分間隔で 2 回投与し、完全被膜児で娩出した。児は 309g 男児、Apgar2/5（1 分 /5 分）で UApH: 7.120、BE: −7.5 であった。胎盤は脆く黄染し、血腫が付着していた。児は day149 現在 1982g まで成長し GCU に入院中である。

早産児の愛護的な娩出のために、胎児脳保護及び術中子宮弛緩効果を目的とした硫酸マグネシウムとニトログリセリンを投与の有効性を経験した。成育限界に満たない児はその予後の悪さから胎児適応での娩出を躊躇されることもあるが、本症例のように生児を得る例もあり、個別に検討するべきであると考える。

連絡先：
粟生 晃司
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
産婦人科
〒 462-8508 愛知県名古屋市北区平手町 1 丁目 1 番地 1
TEL：052-991-8121 FAX：052-916-2038
E-mail：aoukoji484@yahoo.co.jp

Key Words **:** *extremely low-birth-weight infant (ELBWI), growth limit, neuroprotective magnesium sulfate, nitroglycerin, uterine relaxation*

緒　言

早産の帝王切開では児の娩出に難渋しやすい。また、成育限界に満たない予後不良と考えられる児の場合、積極的な救命を目指した胎児適応での帝王切開が躊躇される場合もある。帝王切開分娩での超早産児の救命を目指す場合、満期の帝王切開と同様の手順で行うと厚い子宮筋層の収縮に児娩出を阻まれ、子宮筋の追加切開が必要となったりして母児ともに多大なストレスが加わってしまうこともある。早産期の帝王切開では緊急子宮弛緩を行うことがある[1)]。その代表的な薬剤がニトログリセリンであり、効果発現が早く、持続時間も短いため、緊急子宮弛緩によく用いられている。母体に一時的な低血圧などの副作用はあるものの、児娩出時の外的なストレスを低減できる可能性がある[2)－4)]。また、硫酸マグネシウムは日本では一般的に切迫早産治療や子癇予防目的に用いられているが、早産児脳保護作用も有しており、分娩前に投与すると児の脳性麻痺の発症率が有意に減少するという報告があるため、妊娠32週未満の早産が予測される場合は投与が推奨されている[5)－8)]。今回、妊娠24週、推定体重300g程度の超低出生体重児の帝王切開において早産児脳保護目的の硫酸マグネシウム投与を行い、ニトログリセリンを用いて低侵襲な児の娩出を試みた症例を経験したため報告する。

症　例

《患者背景》

患者は33歳の2妊1産であって、前回分娩は妊娠29週での前期破水後、臨床的絨毛膜羊膜炎および常位胎盤早期剥離のため妊娠29週4日で緊急帝王切開となり、1445gの男児を分娩した。既往歴は特になし。手術歴は上記のみであった。アレルギーは特になし。輸血歴なし。家族歴に特記すべきものはなかった。

《現病歴》

入院までの経過：

今回は自然妊娠で、妊娠初期より高血圧を認めた。妊娠8週初診時の血圧が146/104mmHgであり、高血圧合併妊娠の診断となった。降圧薬内服はせず自宅血圧測定とした。また、妊娠8週時に絨毛膜下血腫（28mm × 19mm）を認めた（図1）。外来管理とし、血圧はおおむね非重症域で推移した。性器出血を頻繁に認め、絨毛膜下血腫は増大と縮小を繰り返していた。妊娠21週1日、Biparietal Diameter（BPD）：46.0mm（−1.4SD）、Estimated Fetal Weight（EFW）：277g（−1.9SD）AFP：2.5cmと、胎児発育不全に加えて羊水過少傾向も伴うようになり、臨床経過から慢性早剥羊水過少症候群（Chronic Abruption Oligohydramnions Sequence: CAOS）を疑った。妊娠21週6日より周産期管理目的に入院とした。

図1　妊娠8週時の経腟超音波画像
胎盤辺縁に28mm × 19mmの絨毛膜下血腫（矢印）を認めた。

入院から帝王切開に至るまでの経過：

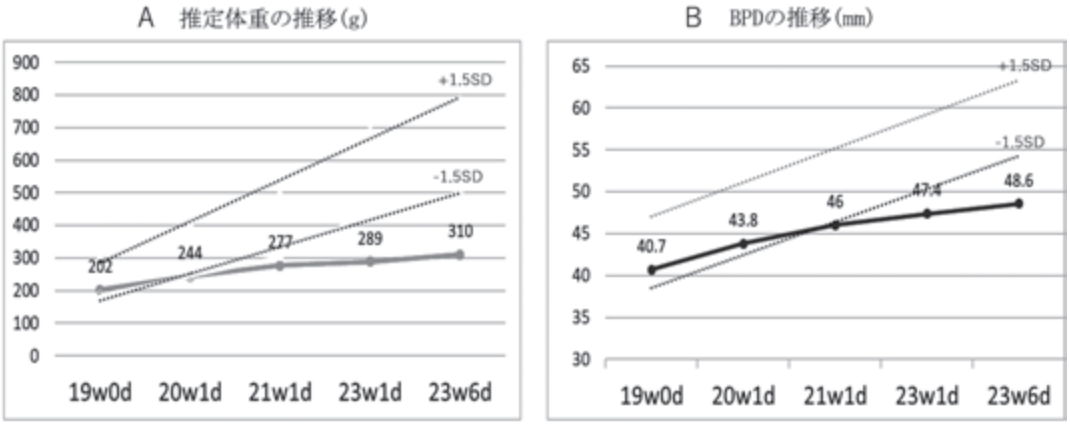
入院後、母体は血圧重症域を越えるようになり、ニフェジピン徐放剤20mg定期内服として、おおむね重症域以下で推移した。また、入院時の一般採血では目立った異常なく尿蛋白も陰性のままであったが、sFLT-1/PIGF比が738.0と、基準値の38を大きく上回っていた。（表1）。妊娠初期からの高血圧に加え、妊娠20週以降からは子宮胎盤機能不全に伴う胎児発育不全も認めており、加重型妊娠高血圧腎症（Superimposed Preeclampsia: SPE）を発症していると考えられた。妊娠高血圧腎症に対する母体へのプラバスタチン投与（名古屋市立大学病院　未承認新規医薬品等使用申請書　承認番号：2021-30 ①）について、研究段階での治療

表 1 入院時の採血結果の一部

採血項目	値	基準値
抗カルジオリピンβ 2GPI 複合体		
β 2GPI 依存性 CL 抗体	1.2U/mL 以下	3.5U/ml 未満
β 2GPI 非依存性 CL 抗体	1.2U/mL 以下	3.5U/ml 未満
ループスアンチコアグラント (PL 中和法)		
SCT スクリーン値	42.9 秒	
SCT コンファーム値	41.6 秒	
SCT 比	0.89	1.16 以下
sFLT-1	7850.0 pg/ml	
PIGF	10.2pg/ml	
sFLT-1/PIGF 比	769	38.0 以下

一般採血では特に問題なく、抗リン脂質抗体症候群を示唆する所見もなかったが、妊娠高血圧腎症の発症予知に有用であるとされる、sFLT-1/PIGF 比が 769.0 と規準値の 38 を大きく上回っており、発症可能性の高さが示唆された。

表 2 EFW（A）及び BPD（B）の発育の推移



妊娠 21 週までは発育不全傾向がありながらも、推定体重、BPD ともにある程度成長を認めていた。ところが妊娠 21 週から 23 週にかけては推定体重 BPD ともにほとんど発育を認めなくなり、標準曲線から逸脱した。

であることを説明し、本人に書類による同意を得たうえで、妊娠 21 週 6 日よりプラバスタチンナトリウム 20mg の定期内服を開始した。入院後、推定体重および BPD の発育はさらに停滞した（表 2A, B）。妊娠 23 週 1 日から 2 日間、ベタメタゾン計 24mg を筋注した。妊娠 23 週 1 日の経腹超音波検査で、臍帯動脈血流の拡張期逆流途絶がいったん消失したが、妊娠 23 週 6 日の検査で、BPD：48.6mm（-3.2SD）、EFW：310g（-3.4SD）、AFI：5.5cm、臍帯動脈血流の拡張期逆流途絶や脳血流再分配の所見を認めた（図 2A ～ D）。妊娠 24 週 1 日、NST モニタリングで基線細変動の減少及び繰り返す遅発一過性徐脈および変動一過性徐脈を認めた

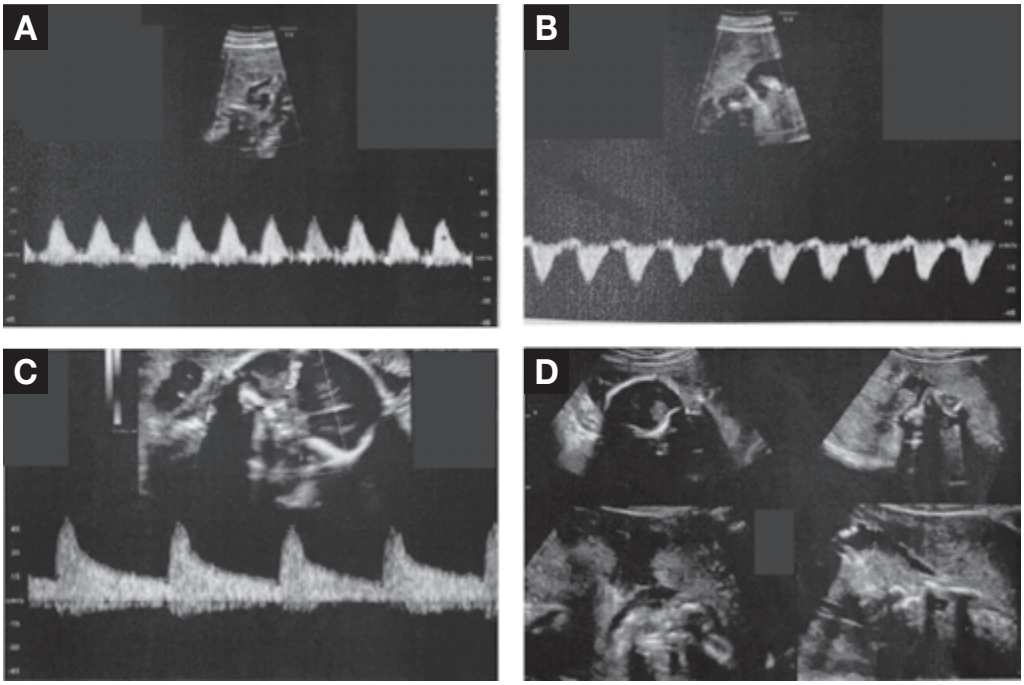


図 2 妊娠 23 週 6 日の経腹超音波所見
臍帯動脈血流の拡張期途絶（A）及び逆流（B）を認めた。MCA 血流（C）に Brain sparing の所見を認め、cerebro-placental ratio（CPR）=0.745 と、脳血流再分配の所見を認めた。AFI:5.5 と羊水過少を認めた（D）。

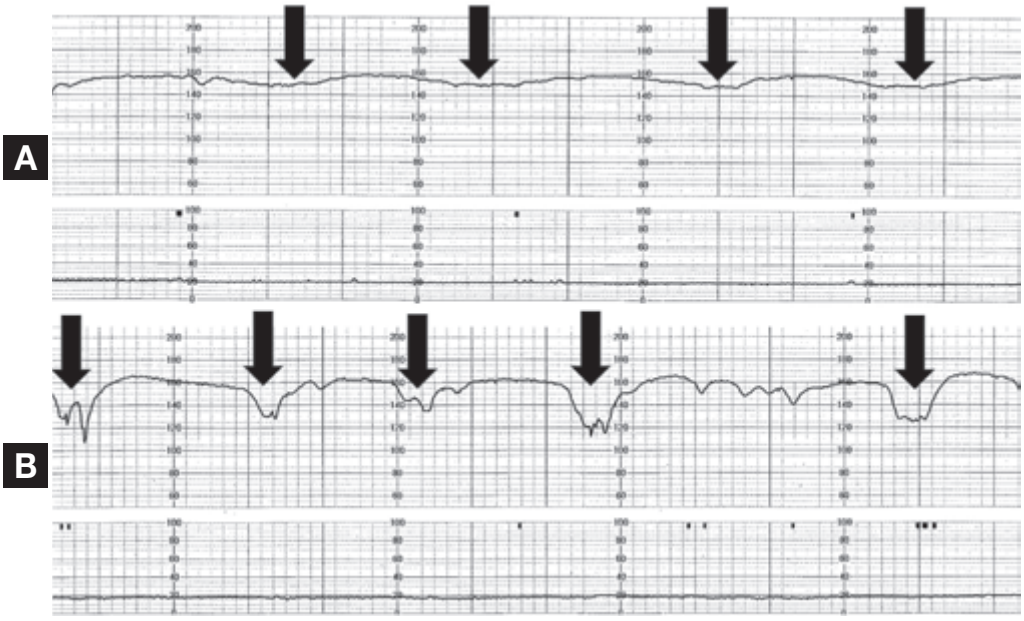


図 3 妊娠 24 週 1 日、帝王切開当日の NST モニタリング所見
基線細変動の減少と、繰り返す遅発一過性徐脈（A 段矢印）および変動一過性徐脈（B 段矢印）を認めた。

ため（図 3A, B）、胎児機能不全の適応で当日緊急帝王切開を決定した。

帝王切開所見：

手術直前に早産児脳保護目的に硫酸マグネシウム 2g を 30 分かけて点滴し、脊髄くも膜下麻酔にて腹式帝王切開術を実施した。子宮切開前後に緊急子宮弛緩目的にニトログリセリン 1 回あたり 100μg を 2 分間隔で 2 回投与し、2 回目の投与から 90 秒後に完全被膜児娩出した（表 3）。血圧の推移は入室時 180/100mmHg、麻酔導入後 130/90mmHg 前後、ニトログリセリン静注後 110/50mmHg 前後まで低下したが、母体低血圧は起こらなかった。児は 309g 男児

表 2 実際の帝王切開の手順

time	event
	手術直前　硫酸マグネシウム　2g　30 分かけて点滴
12：09	手術開始
12：21	ニトログリセリン 100μg①回目　静注
12：22	子宮切開開始
12：23	ニトログリセリン 100μg②回目　静注
12：24	完全被膜児娩出
13：22	手術終了

2 回目のニトログリセリン投与から 90 秒後に完全被膜児娩出となった。

であり、Apgar2/5（1min/5min）、臍帯動脈血 pH：7.120、BE：−7.5 であった。術中出血量は羊水込で 641ml であり、羊水は少量であったが、血性ではなかった。術後胎盤病理検査では胎盤実質に高度の急性炎症と変性、フィブリノイド壊死を認めた。組織は大変脆くなっており、絨毛膜下血腫の付着を認めた。

術後の母児の経過：

術後 1 日目の採血検査で Mg: 1.8mmol/L と既に正常値に低下していた。尿蛋白は引き続き陰性であった。術後母体は経過安定しており、術後 6 日目に予定通り退院した。児は NICU で集中的な呼吸循環管理を行った。動脈管開存症、晩期循環不全を認め、日齢 28 に動脈管閉鎖術を行った。術後脳出血を認めたが予後に影響はなかった。急性呼吸窮迫症候群（RDS）を認め、挿管管理を継続したが日齢 96 に最終抜管し、以後 CPAP にて管理となった。両側網膜症を認め、抗 VEGF 眼内注射を行った。日齢 149 現在、1982g まで体重増加し、GCU に入院中である。

方　法

早産の帝王切開における緊急子宮弛緩について

効果発現が速やかであり、実臨床で緊急子宮弛緩によく用いられているニトログリセリンは、作用発現は速やかで効果は投与後 1 分以内に発現し、2 分程度でピークに達する。半減期は短いため 4 ～ 5 分程度で効果がなくなる。使用量は 1 回あたり最大 100μg であり、追加投与も可能だが、使用後の一時的な血圧低下や弛緩出血の増加に注意が必要である[1)－3)]。200μg まで投与すれば十分な子宮弛緩が得られることがほとんどである[4)]。

早産の帝王切開において緊急子宮弛緩は子宮切開時の術野の改善や児損傷リスクの低減に、また児娩出時のストレス低減に役立つと考えている。本症例では妊娠 24 週で推定体重 300g 程度と極めて小さく未熟な児であったため、当初からニトログリセリン 100μg を 2 回使う計画を立てた。実際の帝王切開において、早産児脳保護目的に投与した硫酸マグネシウムの副効用により、ニトログリセリン投与前からある程度子宮弛緩が起こっており、ニトログリセリンの 2 回投与でさらに弛緩し、児娩出時には最大限の子宮弛緩作用が得られた。適切な時期に子宮弛緩を起こすことで、児娩出時の外的ストレスを減らせる可能性がある。これは、極めてストレスに弱い未熟児を扱う際には、特に重要な事である。

硫酸マグネシウムの早産児脳保護作用について

硫酸マグネシウムは、カルシウムイオンの細胞内流入を遮断することで、興奮性伝達物質の遮断、胎児脳血流の安定化、抗酸化、抗炎症作

用を介して早産児の神経保護作用を有している[5]。早産が予測される患者へ硫酸マグネシウム点滴またはプラセボを投与したランダム化比較試験が行われ、全てのメタアナリシスで硫酸マグネシウム投与が出生児の脳性麻痺の発症率を有意に低下させた。(RR: 0.61–0.70)。一方で、出生児の死亡率に対する減少効果は示されなかった[6]。興味深いことに、早産児脳保護を目的として硫酸マグネシウムを投与した4件のランダム化比較試験に限定して解析を行ったところ、早産となった原因に関係なく、硫酸マグネシウム群で死亡または脳性麻痺の発症率が有意に減少したことを認め(RR: 0.86 95% CI: 0.75–0.99)、生存児の脳性麻痺発症率についても、有意な減少を認めた(RR: 0.68 95% CI: 0.53–0.87)[6]。

早産児脳保護を目的とした硫酸マグネシウムの投与方法は、未だ確立されていない。分娩前12時間以内の硫酸マグネシウム投与群は投与していなかった群に比べて出生児の脳性麻痺の発症率が有意に減少していたという報告もある。(RR: 0.41 95% CI: 0.18–0.91)[7][8]。硫酸マグネシウムの持続点滴と単回投与のどちらが早産児脳保護に効果的であるか、まだ結論は出ていない。ただ、もし持続点滴の必要性がなければ、単回投与の方が分娩前12時間以内の、最小限の投与で済むため、母体への副作用も少なくなるだろうと考えた。以上のことを踏まえ、本症例では帝王切開直前に硫酸マグネシウムを単回投与することにした。施設内で検討の上、母体副作用を最小限にすることを第一に考え、PREMAG trial[6]でも行われた一般的な単回投与量である4gの半量の2g投与とすることにした。

近年の超早産児の予後について

近年、超早産児の予後は依然厳しいものの改善されてきているとの報告もある[9]–[11]。

Neonatal Research Network of Japan data-base(NRNJ)から2003年から2012年の間に得られたデータを参考にすると、Period1(2003年から2007年)に比べてPeriod2(2008年から2012年)は妊娠22週から24週で出生児の3歳時点での死亡または神経学的障害(Death or NeuroDevelopmental Impairment: NDI)の発生率は有意に減少していた。NDIとは脳性麻痺、視力障害、難聴、発達遅滞などの神経学的障害を総括した概念である。週数別に見ると、妊娠22週では明らかな有意差は認められなかったが、妊娠23週、24週では有意な減少を認めた[9]。

さらに、河野らがまとめたNRNJに登録された2003年から2015年に出生した1500g未満の極低出生体重児55444名の予後を総括した論文によれば、死亡は全体で8.1%、1000g未満の超低出生体重児は13.9%であった。また、死亡または神経学的障害(NDI)の割合は、全体では16.1%、超低出生体重児では、25.6%であった。また、同論文では、本症例のように300g台で出生した児(n=423)の3歳時点での生存率が50%余りであり、障害の程度は不明だが過半数の児が生存していると報告している[12]。

妊娠22週から24週で出生した超早産児の生存率および神経学的予後については、上記論文のように以前と比べて改善を認めたとする報告もあれば、妊娠22週から23週では以前とくらべても予後の改善は認めず依然厳しいものであるが、妊娠24週では改善を認めたとする報告もある[13]。一方で、妊娠22週から24週の超早産児が大きな障害なく生存できる割合は約20年前と比べて改善なく厳しいものだったとする報告もある[14]。よって、妊娠22週から24週の超早産児の予後については一定した見解はまだ得られていない。また、近年超未熟児の死因として壊死性腸炎に関連するものが増加しているとの報告もあり注意すべきである[15]。

早産児の生育限界および成育限界の検討では、短期予後良好を生後28日時点での生存、長期予後良好を3歳時の神経学的異常のない生存と定義しており、半数以上の児が短期および長期予後良好となる在胎週数、出生体重をそれぞれ生育限界、成育限界とした。その検討では、生育限界は26週、400gであり、成育限界は27週、400gであった[16]。

妊娠24週、出生体重500g未満の超早産児の予後については依然として厳しいものがあることは間違いないが、改善してきている可能性がある。本症例では、本人と相談の上、妊娠22週ではたとえ児の状態が悪化しても胎児救命目的の帝王切開は行わないが、妊娠23週以降は行う方針とし、児の推定体重は問わないこととした。

一律に、成育限界に満たない児の予後が悪いことを理由として積極的な児の救命を諦めるべきではなく、家族に児の状態や最近の周産期医療の現状を説明し、個別に相談した上で決めていくことが肝要であると考える。

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) 吉田好雄，西島浩二．帝王切開の強化書 Kaiserを極める 第二章 早産児の帝王切開．金原出版 162-168
2) O`Grady JP, Parker RK, Patel SS. Nitroglycerin for rapid tocolysis: development of a protocol and a literature review. J Perinatol 2000; 20: 27-33
3) Moslemi TF, Rasouli S, Atashkhouei S, et al. The Effect of Intravenous Nitroglycerin On Uterine Relaxation In Emergency Cesarean Section. Journal of Aedabil University of Medical Sciences（JAUMS） 2004; 41-47
4) Matsuda C, Hayashi S, Kinouchi K. The effect of nitroglycerin 200 microg on uterine relaxation during cesarean delivery. Masui 2013; 390-394
5) 松田義雄，大槻克文，中井章人．早産のすべて基礎から臨床DOHaDまで Q45硫酸マグネシウムの神経保護作用について教えてください．日本早産学会 160-163
6) Caroline AC, Philippa FM, Merryn V, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med 2017; 14（10）
7) Amy LT, Gloria TT, Cynthia GB, et al. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes: Randomized Controlled Trial. Am J Obstet Gynecol 2016; 215（4）: 508.e1-6
8) Ryan DC, Scott AS, Eugene YC, et al. Impact of dosing schedule on uptake of neuroprotective magnesium sulfate. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 33（6）: 982-986
9) Kono Y, Yonemoto N, Nakanishi H, et al. Changes in survival and neurodevelopmental outcomes of infants born at<25 weeks` gestation: a retrospective observational study in tertiary centers in Japan. BMJ Paediatrics Open 2018; 2（1）: e000211
10) Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. N Engl J Med 2017; 376: 617-628
11) Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. JAMA 2022; 327（3）: 1-16
12) 河 野 由 美．Neonatal Research Network of Japan（NRNJ）データベースからみた極低出生体重児の予後．日本周産期・新生児医学会雑誌 2020; 56（2）: 203-212
13) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, et al. Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks` Gestation. Pediatrics 2013; 132（1）: 62-71
14) Veronique P, Laetitia MM, Catherine A, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks` gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. BMJ 2017; 358: j3448
15) Ravi MP, Sarah K, Michele CW, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. N Engl J Med 2015; 372: 331-340
16) 和形麻衣子，山本 亮，笠原 淳，他．早産small for gestational age児の生育限界および成育限界の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌 58（1）: 44-51

血流の途絶えた無心体児との臍帯相互巻絡により妊娠32週で子宮内胎児死亡に至った1例

Intra- uterine fetal death in twin pregnancy with acardiac acephalus by tangle of the umbilical cords: a case report

田村 優介 Yusuke TAMURA
深津 彰子 Akiko FUKATSU
安達 弥生 Yayoi ADACHI
齋藤 舞 Mai SAITOH
松井 真実 Mami MATSUI
片山 高明 Komei KATAYAMA
花谷 茉也 Maya HANATANI
傍島 綾 Aya SOBAJIMA
藤木 宏美 Hiromi FUJIKI
藤田 啓 Kei FUJITA
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】 今回我々は、妊娠19週で無心体双胎と診断し、無心体への血流がないことを超音波検査にて確認したため待機的管理を行ったが、臍帯相互巻絡により妊娠32週で子宮内胎児死亡に至った症例を経験したので報告する。
患者は31才、3経妊1経産。妊娠19週で無心体双胎を疑われ、近医から紹介受診した。超音波検査で無心体を確認し、その臍帯に血流を認めなかったため、待機的管理を行った。妊娠32週に突然の子宮内胎児死亡が確認され、1632g男児を死産した。無心体の索状となった臍帯が健常児の臍帯基部に3周半強固に巻絡しており、臍帯相互巻絡による健常児の臍帯血流途絶が子宮内胎児死亡の原因と推測された。一絨毛膜一羊膜双胎の血流の途絶えた無心体双胎は稀であり、その報告の多くは双胎一児死亡として管理されているが、その管理法は確立していない。本症例のように臍帯相互巻絡による子宮内胎児死亡のリスクがあるため、より慎重な管理が必要ではないかと考えられた。

Key Words **:** *acardiac twin, IUFD, umbilical cord, tangle*

緒 言

無心体双胎は一絨毛膜双胎の1%，妊娠全体では35000例に1例と稀な疾患である[1)]。

今回我々は、妊娠19週に無心体双胎と診断し、無心体の血流が確認できなかったため待機的管理を行ったが、妊娠32週に臍帯相互巻絡による子宮内胎児死亡に至った一例を経験したので報告する。

連絡先：
田村 優介
名古屋大学
〒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：yusuke.tamura@med.nagoya-u.ac.jp

症 例

患者は31才、3経妊1経産。既往歴、手術歴は9歳時の鼠径ヘルニア手術のみであった。自然妊娠、最終月経より分娩予定日を決定され前医で妊婦健診を開始したが、妊娠18週2日

の超音波検査で健常児とともに6cmほどの構造物を認め当院へ紹介となった。

妊娠19週6日、当院初診時の超音波検査では長径66mm、長管骨様の像を含む構造物を胎児近傍に認めたが，超音波検査ではその構造物に血流は確認できず、無心体もしくは双胎一児死亡と診断した。

双胎一児死亡のリスクについて説明したところ、妊娠の継続を希望されたため、双胎一児死亡に準じて慎重に経過観察し妊娠を継続する方針とした[2)]。

一週間毎の外来通院による両児の確認を続けたところ、健常児は順調に発育を続け、無心体は一度も血流を確認できないまま増大もなく経過した。妊娠24週でMRIを撮像したが、健常児に明らかな奇形は認めず、無心体も6cmほどで成長は見られなかった。胎盤は単一であり、健常児と無心体の間に隔壁は認められなかったため、一羊膜双胎が疑われた（図1）。

妊娠32週4日に前日からの胎動減少を主訴に来院。超音波で健常児の心拍消失が確認され、子宮内胎児死亡と診断した。妊娠32週6日に入院、オキシトシン点滴による分娩誘発を開始し、妊娠33週0日に1632gの男児を死産した。剖検は行われなかったが、健常児に外表奇形等は認めなかった。

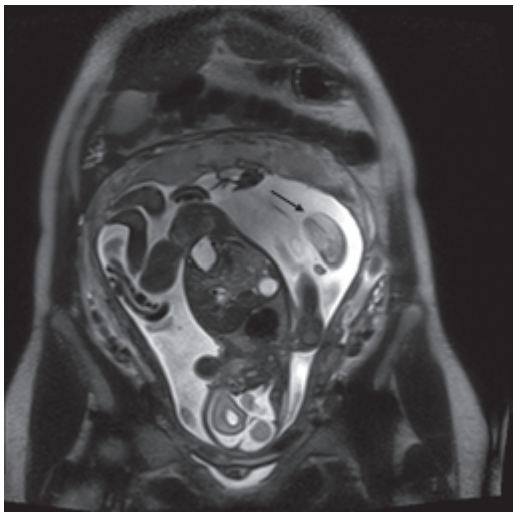


図1　妊娠24週で撮像した胎児MRI画像（T2強調画像）
子宮内に長径6cm大の構造物（→）が存在し、索状物で胎盤と繋がっている。胎盤は単一である。

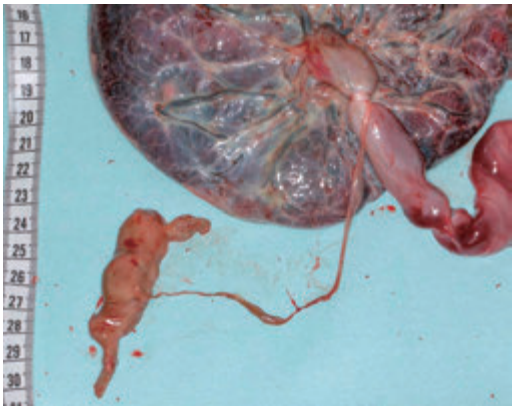


図2　無心体と臍帯巻絡
無心体は長径6cmで初診時から増大を認めなかった。また、索状の無心体臍帯は健常児臍帯の胎盤付着部近傍より発生し、健常児臍帯に3周半強固に巻絡していた。

胎盤は415g、臍帯長は35cmであった。病理検査では特記すべき異常初見を認めなかった。

無心体は暗赤色、長径6cmほどで、下肢のみ軽度発達していた。無心体の臍帯は索状で、健常児の右足首に1周、健常児の臍帯基部に3周半強く巻絡していた。この臍帯相互巻絡により健常児の臍帯血流が途絶し子宮内胎児死亡に至ったと推測された（図2）。

考　察

無心体は、一絨毛膜双胎の一児の心臓が欠如もしくは心臓機能を有しておらず、様々な奇形を伴う稀な疾患である。その発生頻度は一絨毛膜双胎の1%，妊娠全体では35000例に1例と言われている。Dasらの分類によると、①全身無心体（acardius anceps）、②無頭無心体（acardius acephalus）、③無胴無心体（acardius acormus）、④無形無心体（acardius amorphus）の4種類に分類されている[3)]。本症例は無頭無心体と考えられた。

無心体双胎のうち、健常児から動脈—動脈吻

合を通じて血流を認めるものを twin reversed arterial perfusion（TRAP）sequence という。TRAP sequence では健常児から無心体への供血が起こるため、健常児は pump twin とも表現され、供血が持続する場合には血液供給による高拍出性心不全や胎児貧血、羊水過多、それに続く切迫早産をきたしやすいと言われている[1]。

TRAP sequence は無治療では 50 ～ 75% が周産期死亡となる極めて予後不良な疾患であり、無心体の増大や健常児の心不全徴候などがあれば治療すべきとされている。胎児治療としては無心体のラジオ波凝固術やレーザー凝固術、臍帯凝固術があり、治療による健常児の生存率は 80% ～ 90% と良好な成績を収めている[4]。血流の途絶えた無心体双胎については双胎一児死亡に準じた待機的管理を行う報告が散見された。

本症例を一絨毛膜一羊膜（MM）双胎の管理という観点から考えると、F D'antonio らの報告では MM 双胎では妊娠 24 週～ 30 週での周産期死亡が最も多く、その後減少していく傾向があり、周産期死亡となった症例は入院症例で優位に少なかった（3.0% vs 7.4%）。周産期死亡に至らなかった症例のうち妊娠 32 週で娩出を予定した症例では 18.5% が、妊娠 32 － 34 週に予定した症例では 34.7% が予定前娩出となっており、予定前娩出の原因は主に早産（35.7%）と CTG 異常（39.1%）であった。このことから彼らは、妊娠後期からの管理入院や妊娠 32 － 34 週での娩出を推奨している[5]。本邦でも、佐藤らの MM 双胎 5 例の報告では妊娠 33 週での切迫早産と FGR を理由とする予定帝王切開が 1 例、それ以外は前期破水や陣痛発来が原因となり妊娠 26 週から 35 週での緊急帝王切開となっている。そのうち 4 例では妊娠 20 週台からの管理入院がなされており、後述する臍帯巻絡についても 4 例で認めていたが、それにより CTG 異常などを引き起こした症例は認めなかった[6]。

また、T Dias らの報告では MM 双胎では分娩時に多くの症例（74%）で臍帯相互巻絡を認めるが、臍帯相互巻絡の有無により生存率に優位差は認めなかった[7]。A C Rossi らも MM 双胎の周産期死亡原因に占める臍帯相互巻絡の割合を 7.69% と報告している[8]。本症例は無心体双胎であり、無心体の臍帯は索状となっていたため、必ずしも MM 双胎の臍帯相互巻絡に照らし合わせることはできないが、無心体 MM 双胎の臍帯相互巻絡による胎児死亡リスクが MM 双胎と同程度であるならば、MM 双胎に準じた管理を検討すべきではないかと考える。

TRAP sequence 13 例を含む一羊膜双胎 58 例の胎児治療例では、中央値 18 週で胎児治療が行われ、TRAP sequence もしくは重度胎児奇形などを認めた 42 例に臍帯凝固術を行った際に、臍帯切断を同時施行し成功率 90％と良好な結果を収めている。また、臍帯切断群と非切断群では切断群で生存率が高かった（88% vs 60%）[9]。血流の途絶えた無心体双胎例での有用性は明らかではないが、本症例と同じく妊娠後期に臍帯相互巻絡により IUFD となった血流の途絶えた無心体 MM 双胎や、妊娠中期の胎児治療時の焼灼により血流の途絶した TRAP sequence での臍帯相互巻絡による IUFD 例の報告も散見されるため[10][11]、少なくとも臍帯凝固が必要となるような TRAP sequence 例では臍帯切断を同時に行うほうが良いと考えられる。

また、いずれも一例報告ではあるが、妊娠後半期からの監視を強化する厳重な管理で予後を改善する可能性を提案するものや、TRAP sequence を血流遮断した場合でもさらに臍帯切断することでその後の臍帯巻絡を予防する可能性に言及した報告もある[12][13]。症例が極めてまれなため、治療法の確立までは至らないものの、今回のような症例を蓄積していくことで、今後より説得力のある提言が行えるのではないかと考える。

本症例は妊娠 19 週に診断した血流の途絶えた無心体 MM 双胎であり、無心体の増大がなく、健常児の発育が順調であったため、TRAP sequence などの問題は起こらないとの判断で待機的管理を継続していたが、無心体臍帯の巻

絡による血流障害でIUFDとなった。血流の途絶えた無心体MM双胎に対しては、入院管理も含めたNSTおよび超音波検査による監視の強化、MM双胎に準じた早期娩出、胎児治療として臍帯切断術を検討することが必要だと考えられる。無心体双胎は稀な疾患でありその管理法は確立しておらず、今後も症例の蓄積と管理法の検討を継続すべきである。

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はありません。

参考文献

1) 村越 毅．多胎妊娠．メジカルビュー社，1976;
2) 水上尚典，森川 守，山田 俊．双胎一児死亡後の待機管理の是非．日本周産期・新生児医学会雑誌 2007; 43; 1004-1007
3) Das K. Acardius anceps. J Obstet Gynecol. 1902; 2; 341
4) Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, et al. Optimal method and timing of intrauterine intervenetion in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta analysis. Fetal Diagn Ther 2014; 35; 267-279
5) F D' antonio, A Odibo, V Berghella, et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53; 166-174
6) 佐藤 玲，後藤志信，野村佳美，ほか．当病院で管理した一絨毛膜一羊膜双胎5症例の検討．東海産婦誌 2021; 58; 129-137
7) T Dias, S Mahsud-Dornan, A Bhide, et al. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010; 35; 201-204
8) A C Rossi, F Prefumo. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41; 131-135
9) Suzanne H Peeter, Roland Devlieger, Johanna M Middeldrop, et al. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. Prenat Diagn 2014; 34; 586-591
10) 北村公也．臍帯相互巻絡のため妊娠31週で子宮内胎児死亡をおこした無心体双胎の1例．日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46; 838-841
11) Ruben A Quintero, Ramen H Chmait, Takeshi Murakoshi, et al. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. Am J Obstet Gynecol 2006; 194 (4) : 982-91
12) 中田雅彦，沼 文隆．臍帯相互巻絡を回避するために胎児鏡下臍帯切断術を施行した物理的一羊膜TRAP sequenceの一例．日本周産期・新生児医学会雑誌 2012; 48; 440
13) 高橋雄一郎，岩垣重紀，千秋里香，ほか．胎児鏡下血流遮断術後の糸様の臍帯巻絡で胎児死亡となった一羊膜TRAP sequenceの一例．日本周産期・新生児医学会雑誌 2013; 49; 652

妊娠高血圧腎症を併発した後天性血友病合併妊娠の１例

A Case of pregnancy complicated with acquired Haemophilia A and preeclampsia

加藤尚希 Naoki KATO
尾崎康彦 Yasuhiko OZAKI
時岡礼奈 Ayana TOKIOKA
粟生晃司 Koji AOU
倉本泰葉 Yasuha KURAMOTO
野々部恵 Megumi NONOBE
川端俊一 Shunichi KAWABATA
牧野明香里 Akari MAKINO
田尻佐和子 Sawako TAJIRI
中元永理 Eri NAKAMOTO
荒川敦志 Atsushi ARAKAWA
西川尚実 Naomi NISHIKAWA

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University West Medical Center

【概要】 後天性血友病は第Ⅷ因子への自己抗体が産生され引き起こされる稀な疾患で、若年女性では妊娠分娩が契機となることが多いと報告されている。現在までに後天性血友病の薬物療法後に妊娠した例の報告はあるが薬物治療中に妊娠と診断され出産した症例は報告されていない。
今回我々は後天性血友病の薬物治療中に妊娠と診断され、妊娠高血圧腎症を呈した症例を経験したので報告する。プレドニゾロンによる免疫抑制療法を妊娠中も継続し、妊娠高血圧腎症、胎児機能不全を発症したため、妊娠 29 週 2 日緊急帝王切開で分娩となった。分娩前後で後天性血友病の再発を示唆する検査所見はなく経過し、産褥 1 年が経過した現在も再発なく経過している。
新生児は 667g、女児、Aps8/8（1/5 分）、臍帯動脈血所見は pH7.205 BE−4.9 であった。NICU 入院直後の検査所見では、APTT 時間 180 秒以上を認め、臍帯血の凝固第Ⅷ因子活性は 1% 以下、第Ⅷ凝固因子インヒビターは 0.5BU/ml 以下であった。一時的な抗体移行も考えられたが、出血性の症状はなく日齢 96（修正 42 週 6 日）に退院した。
後天性血友病の薬物治療中に妊娠出産した症例は稀であり、本報告は同疾患合併妊娠の周産期管理において有用であると考えられる。

Key Words **:** *acquired hemophilia A, complications pregnancy, preeclampsia, premature labor, steroid therapy*

緒　言

後天性血友病は年間 100 万人に 1.3 から 1.5 人の割合で発症するとされ、悪性腫瘍や自己免疫疾患の他に妊娠分娩に関連して第Ⅷ因子への自己抗体が産生される稀な疾患である[1) 2)]。現在までに後天性血友病の薬物治療中に妊娠出産した例は報告されていない。

今回我々は前回の妊娠分娩を契機に発症した後天性血友病の治療中の妊婦に対して、血液腫瘍内科はじめ多科と連携し妊娠継続を図り、生児を得た症例を経験したので報告する。

連絡先：
加藤　尚希
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
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：nkt.ch461@gmail.com

症　例

患者は 37 歳、2 妊 1 産である。X-2 年 12 月既往子宮術（子宮筋腫核出術）後妊娠の適応で第 1 子を帝王切開で分娩した 2 か月後に、両下肢痛や紫斑などを契機に後天性血友病 A（AHA）と診断された。その際の検査所見を表 1 に示す。APTT の単独延長を認め、凝固第Ⅷ因子活性の低下、第Ⅷ因子のインヒビターが陽性であった。フォンヴィレブランド因子（vWF）の低下は認めず、ループスアンチコアグラント（LA）の存在もなく、後天性血友病 A の診断となった。また LA 以外も陰性であり、産科的抗リン脂質抗体症候群の診断基準は満たさなかった。

血液腫瘍内科で薬物治療中に近医へ月経遷延を主訴に受診し、子宮内妊娠（最終月経より 7 週相当）の診断を受けた後に当科へ紹介となった。妊娠前及び妊娠後の経過を図 1 に示す。妊娠と診断されたのは前回帝王切開分娩後 9 か月後（X-1 年 10 月）でプレドニゾロン（PSL）12.5㎎で内服治療中であった。その際の血液検査結果を表 1 に示す。凝固検査は正常範囲内で凝固第Ⅷ因子の自己抗体は検出されずコントロール良好であった。身体所見上も紫斑や不正性器出血などの異常所見を認めなかった。血液腫瘍内科と連携し自己抗体量を中心にモニタリングし外来管理した。妊娠初期の催奇形性を懸念し予防的抗生剤内服（ST 合剤、フルコナゾール）は一時中断し妊娠 12 週より内服再開した。

胎児発育曲線を図 2 に示す。妊娠 25 週頃まで -1.5SD 前後で推移したが、妊娠 27 週頃から自宅血圧（139/86 から 155/91mmHg）と妊娠高血圧症候群（HDP）を発症し、胎児発育不全（FGR）傾向であったことから妊娠高血圧腎症（PE）と診断した。妊娠 28 週 2 日には臍帯動脈（UmA）PI/RI は 1.67/0.87、胎児中大脳動脈（MCA）PI/RI は 1.10/0.63、羊水インデックス（AFI）は 8.9 ㎝であり、妊娠 28 週 6 日では UmAPI/RI は 1.85/0.87、MCAPI/RI は 1.69/0.85、AFI は 4㎝と脳血流再分配、羊水過少を認め、胎盤は Grade Ⅱ相当の石灰化を認めた。

FGR 傾向及び PE を発症した妊娠 27 週の検査結果を表 1 に示す。採血検査で母体の臓器障害を示唆する所見はないが随時尿の UP/Cr 比が 0.44>0.3 であること、FGR を認めることか

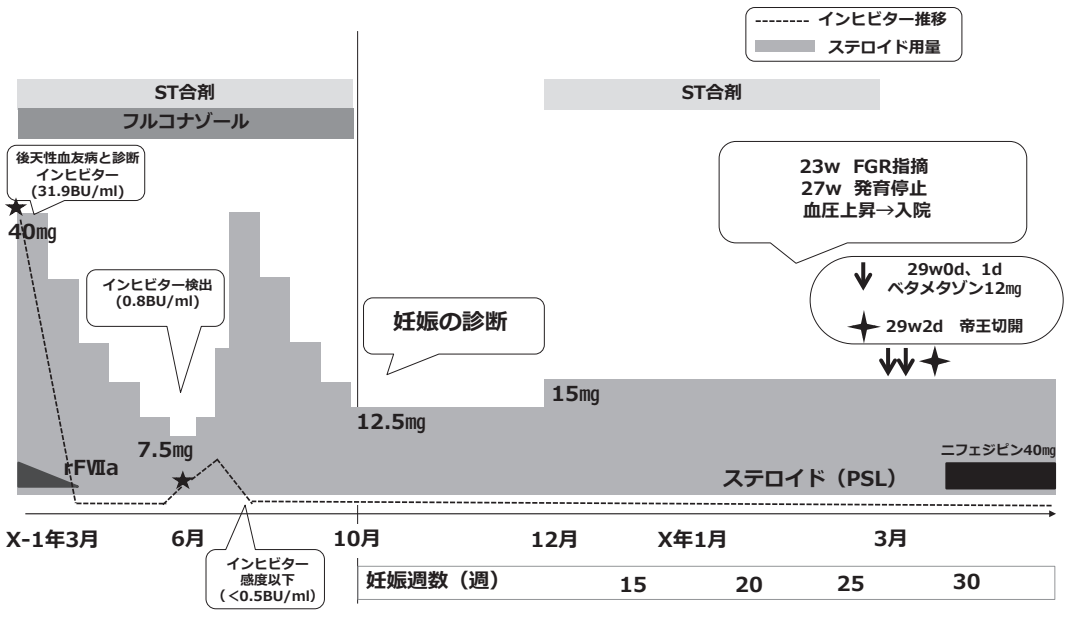


図 1　母体の経過（妊娠前及び妊娠後）

表 1 母体の血液検査所見

	AHA 発症時	妊娠診断時	分娩前（術前 2 日前）	術後 28 日目
●血 算（単位）				
WBC （× 10^9/L）	6.13	11.98	8.2	8
RBC （× 10^{12}/L）	3.67	4.46	4.04	4.26
Hb （g/L）	10.7	10.3	10.8	11.1
Hct （%）	32.7	33.8	33.4	35.5
Plt （× 10^9/L）	248	270	196	363
●凝 固（単位）				
PT （%）	87.7	114.9	135 H	107.7 H
PT-INR	1.08	0.94	0.85	0.95
APTT （sec ）	110.4 H	25.7	27.1	23
Fibrinogen（mg/dL）	290	238	370	221
D-dimer（mg/mL）	0.6			
FDP （mg/mL ）		<2.5	<2.5	<2.5
FVIII activity（%）	130 H	97.6	101.7	>200 H
FVIII inhibitor（BU/Ml ）	31.9 H	<0.5 L	<0.5 L	<0.5 L
vWF（%）	88.2			
●生化学（単位）				
AST （IU/L）		14	20	17
ALT （IU/L）		15	16	24
LDH （IU/L）		212	228 H	209
ALP （IU/dL）		102	224	145
γ-GT （IU/L）		17	15	21
Total protein（g/dL）		6.5 L	5.8 L	6.4 L
Albumin（g/dL）		4.1	3.2 L	3.9 L
UN （mg/dL）		9.4	9	10
Cre （mg/dL）		0.6	0.56	0.73
Na （mmol/L）		138	139	142
K （mmol/L）		3.4	4.1	3.6
Cl （mmol/L）		103	107	103
CRP （mg/dL）		0	0.08	0.01
●免疫血清（単位）				
抗 ssDNA 抗体（U/mL）	<0.5			
抗β 2-GP-I Ab（U/mL）	<1.3			
aCL （U/mL）	2			
Lupus AC	Negative			
抗 SSA/Ro 抗体半定量	（-）			
抗 SSB/La 抗体半定量	（-）			
血清補体価（CH50）（U/mL）	48U/mL H			
抗核抗体（倍）	<40			
●尿検査				
UP/Cre 比			0.44 H	
尿蛋白定性		（-）	（-）	（-）

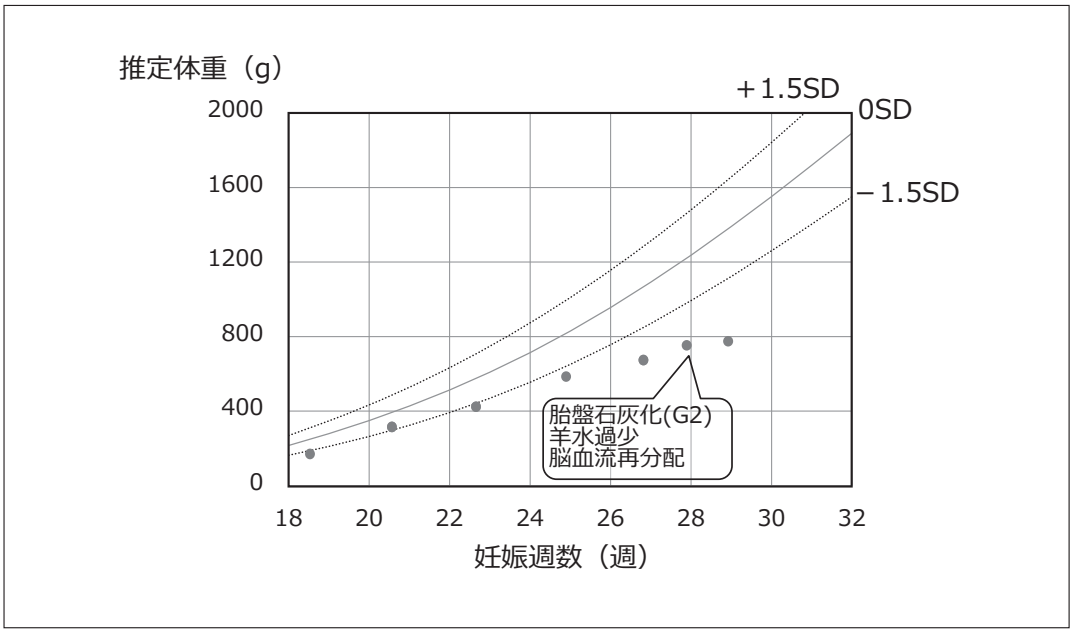


図 2　胎児の推定体重の推移

妊娠 23 週頃より FGR 傾向（-1.0SD）を認めその後 25 週で -1.5SD、27 週で -2.3SD、胎盤石灰化および羊水過少、脳血流再分配を認めた。

図 3　帝王切開直前の NST 検査所見

矢印 1：持続 3 分半、最下点 70bpm の遷延一過性徐脈を認める。
矢印 2：持続 2 分、最下点 100bpm の変動一過性徐脈を認める。

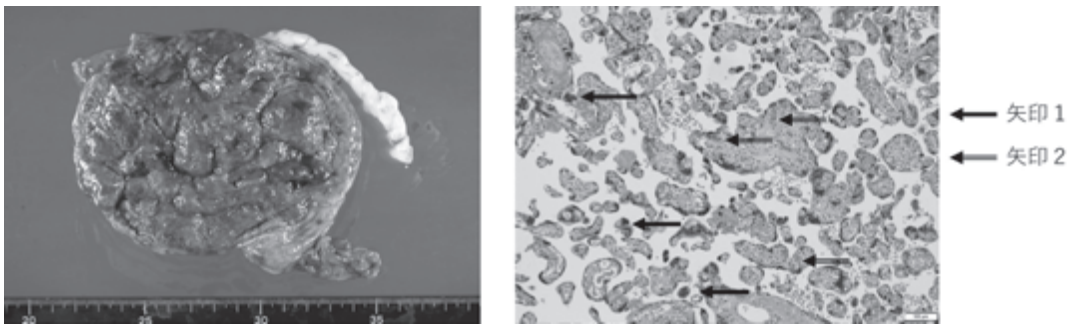


図 4 胎盤病理

矢印 1：妊娠週数に比して末梢絨毛は小型、Syncytical Knot の増加がみられる。
矢印 2：胎盤母体脱落膜面に出血が見られ、その周囲の絨毛は梗塞に陥っている。フィブリン沈着は軽度でごく巣状な梗塞像が散見される。

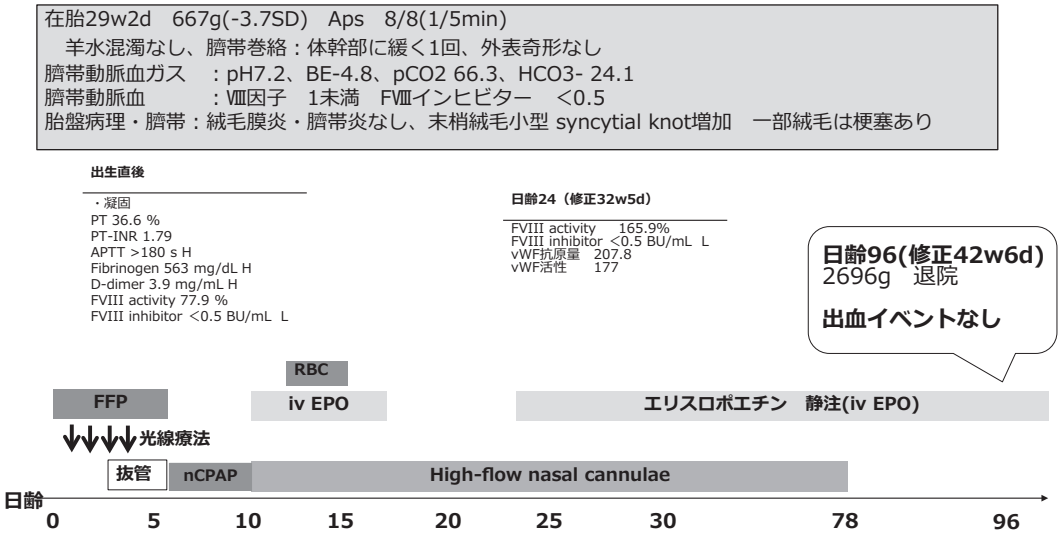


図 5 新生児の経過

ら PE の病態であると考えられた。この時点においても自己抗体は検出されず後天性血友病 A のコントロールは良好であると判断した。母体は妊娠 28 週 5 日より管理入院し、血液腫瘍内科や産科スタッフ間で協議を行い PSL を内服していたが母体の AHA コントロールは良好であり、胎児へステロイド投与のメリットのほうが上回ると判断し、ベタメタゾン 12㎎を妊娠 29 週 0 日より 2 日間母体へ投与した。

妊娠 29 週 2 日に胎児機能不全および PE の診断で脊髄クモ膜下麻酔にて緊急帝王切開術で分娩となった。帝王切開直前の NST を図 3 に示す。術中の出血量は 396ml であり、術前後で第Ⅷ因子のインヒビターは基準値以下、APTT 正常範囲であり後天性血友病再発を疑う所見はなかった。胎盤病理を図 4 に示す。胎盤は 122g、臍帯は 42㎝であきらかな過捻転はなかった。

母体は産褥期においてニフェジピン 40㎎分 2 で降圧を必要としたものの分娩および産褥異常

子宮出血や紫斑など血友病の発症を疑う所見はなく経過し術後6日目に退院となった。産褥1か月での血液検査所見を表1に示す。降圧剤は漸減し産褥2か月時点で終了となり、産褥1年が経過した現在、凝固第Ⅷ因子自己抗体は消失したままPSL減量し再発なく経過している。

新生児の経過を図5に示す。児は667g、女児、Aps8/8（1/5分）、臍帯動脈血pHは7.205でBEは−4.9であった。出生直後、APTT時間は180秒以上を認め、臍帯血の凝固第Ⅷ因子活性は1%未満、第Ⅷ凝固因子インヒビターは0.5 BU/ml未満であった。日齢3日目の採血で凝固第Ⅷ因子活性は77.9%、第Ⅷ凝固因子インヒビターは0.5未満BU/mlであり一時的な抗体移行も考えられたが、出血性のエピソードはなく日齢96（修正42週6日）に退院となった。

考　察

現在までにAHAの薬物治療中（clinical Complete Response: cCR）に再度妊娠した例の報告は存在しない。Frickら[3]，Zbindenら[4]やVokeら[5]はAHA発症後の妊娠を報告しているが、無投薬の自然経過観察例（Complete Response: CR）であり経過の詳細が明確に記載されているものはない。また新生児の転機として早産児や低出生体重児など異常例の報告はない。悪性腫瘍や自己免疫疾患など、妊娠分娩以外のAHAにおける最初の完全寛解後の再発率は約20%と推定され、多くは発症後7から9か月後に発症する[1) 6)]。後天性血友病の治療終了後に再度妊娠した場合は母児とも合併症なく良好な転機をたどるという報告もある[7) 8)]。したがって後天性血友病の罹患歴のある患者で、再度妊娠が成立した患者の報告例のうちほとんどが妊娠判明時にCRである症例が大多数を占めている。妊娠中に後天性血友病が判明した例においても、早産域での分娩症例はなかった[7)]。人工妊娠中絶や分娩で妊娠の終結を図ることが後天性血友病の予後がよいとするエビデンスはないものの、MargoliusらはAHA発症後の妊娠初期に治療的な妊娠中絶を施行した例を報告した[7)]。しかしながら、後天性血友病の再燃は患者にとって致命的であるため再発や再燃を早期発見するために第Ⅷ因子の自己抗体を継続してモニタリングし、周産期管理をする必要があると考えられ、不正性器出血や全身の紫斑などの出血傾向がないか血液腫瘍内科とも綿密に連携することが不可欠である。

我々は、当院紹介後より継続して2週間ごとに第Ⅷ因子の自己抗体をはじめ血液検査、母体血圧、腹部超音波検査で胎児発育をモニタリングした。

後天性血友病の再発がみられた場合には免疫抑制療法を強化し疾患の病態コントロールを図る必要がある。また免疫抑制治療中でありニューモシスチスカリニ肺炎などの感染症の発症予防の管理が必要である。本症例では妊娠初期から予防的抗生剤内服の継続治療を行い、特に感染症など免疫抑制による合併症なく周産期管理が可能であった。

後天性血友病と妊娠高血圧腎症は関連した因子であるかは断定できないが、自己免疫疾患においては妊娠高血圧症候群を罹患しやすいという報告がある[10)]。また本症例は産科的抗リン脂質抗体症候群の診断基準を満たさなかったため、我々は当初後天性血友病A罹患を胎児発育不全や妊娠高血圧症候群のリスクとして認識していなかったことを反省点とした。

また分娩方法に関しては、言及された報告はない。参考として先天性血友病と後天性血友病の比較を図6に示す。先天性血友病を参考にすると外的刺激による母体の血腫形成、胎児の脳出血など出血傾向予防のため器械分娩は禁忌とされる[11)]。本症例では、既往子宮手術後の既往帝王切開後妊娠の適応で帝王切開を選択したが、後天性血友病患者に対して一般的に外科手術は推奨されていない[12)]。

分娩の前後に出血傾向を来した場合は産科DICとの鑑別が困難になることが予想され、遺伝子組み換え活性型凝固因子第Ⅶ因子製剤（rF Ⅶa）や血漿由来活性型プロトロンビン複合体（APCC）製剤を用いたバイパス止血療法を行い、後天性血友病の再発と産科危機的出血の両方の側面から治療を選択することが必要で

後天性血友病A診療ガイドライン2017(日本血栓止血学会)

	先天性血友病A	後天性血友病A
原因	凝固第Ⅷ因子の欠損、活性低下	凝固第Ⅷ因子への自己抗体産生
	X連鎖劣性遺伝	悪性腫瘍や自己免疫疾患 **妊娠分娩**、薬剤など (分娩1-4か月の発症が多い)
症状	関節内出血が多い	皮下出血、筋肉内出血が多い
治療	第Ⅷ因子補充	抗体産生抑制、止血

抗体産生抑制	バイパス止血療法 インヒビター陽性 、 FⅧ活性<50%では必須
第一選択 **prednisolone(PSL)** ±cysclophosphamide(CPA)併用 他にcyclosporinA(CyA)、 rituximab(RTX)などが 有効とされる	**遺伝子組換え活性型凝固第Ⅶ因子(rFⅦa)製剤(ノボセブン®)** 血漿由来活性型プロトロンビン複合体(APCC)製剤(ファイバ®) 有効性に差はなし 本邦はrFⅦa使用例が多い

図 6 先天性血友病と後天性血友病の比較

ある。分娩後に出血傾向がみられた場合は、バイパス止血療法と子宮動脈塞栓術（UAE）を併用し止血をえたという報告もある[9) 12)]。産科危機的出血にはトラネキサム酸の使用が出血量の減少、使用する赤血球輸血の減少、出血時間を短縮させるという報告があり[13) 14)]、本症例でも術中投与を行った。また本症例においては rF Ⅶ a が妊娠前に使用されており、周産期管理中には使用せず経過したが、産科危機的出血に対する新たな治療として注目されている。しかし本邦では保険適応外であることや、使用の際には動静脈血栓症のリスクが高まるとされていること、非常に高価な薬剤であることを踏まえ使用の際には慎重を要する[15) 16)]。使用方法は血小板が 5 万 /μL 以上、フィブリノーゲンが 100㎎ /dL 以上に維持した上で、90μg/kg を静脈投与するとされている。これにより産科危機的出血の際に子宮摘出や子宮動脈塞栓術の必要性を減少させたとの報告もある[17) 18)]。上記より、本症例において rF Ⅶ a が後天性血友病の再発と産科危機的出血時においてともに重要となりえる。本症例では、分娩が近いと予想された妊娠 28 週頃から rF Ⅶ a を準備し分娩に備え、帝王切開分娩時から産褥にかけて出血傾向を来すことはなかったため使用せずに管理可能であった。

今回我々は後天性血友病の薬物治療中に妊娠高血圧腎症を発症した 1 例を経験した。周産期管理に関して明確なコンセンサスが得られておらず、血液腫瘍内科、麻酔科や新生児科と血友病が再発した場合の管理、分娩方法や胎児への影響がみられた場合の対応につき、より綿密に連携をとり協議を繰り返した。妊娠継続時は免疫抑制に伴う合併症対策、それに伴う胎児への影響評価を行い、母胎のモニタリングを行うことが重要であることは言うまでもない。

分娩及び産褥期の治療戦略として、産科危機的出血と判断した場合、まずは産科 DIC に準じて治療を開始し、効果が得られない場合は rF Ⅶ a の使用や UAE の併用を考慮し産科危機的出血のハイリスク群として周産期管理を行うことが有用であると考えられた。

以上より本症例は周産期管理法含め今後後天性血友病関連妊娠の方針決定の際に有用と考えられる 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) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP ,et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia CentreDoctors' Organisation: Blood. 2007; 109: 1870–77.
2) Knoebl P, Marco P, Baudo F ,et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) . J Thromb Haemost. 2012; 10: 622–31.
3) Zbinden J, Leupold R. Hemophilia-like disease caused by circulating anticoagulants. Schweiz Med Wochenschr. 1957; 87: 1478-1480.
4) Voke J, Letsky E. Pregnancy and antibody to factor VIII. J Clin Pathol. 1977; 30: 928-932.
5) Vicente V, Alberca I, Gonzalez R, et al Normal pregnancy in a patient with a postpartum factor VIII inhibitor. Am J Hematol. 1987; 24: 107-109.
6) Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. J Thromb Haemost. 2004;2:1047-54.
7) Nartacha Dewarrat, Mathilde Gavillet, Anne Angelillo-Scherrer, et al. Acquired haemophilia A in the postpartum and risk of relapse in subsequent pregnancies: A systematic literature review; Haemophilia. 2021; 27: 199–210.
8) Barry S.Coller, Mae B.Hultin, Leon W, et al. Normal Pregnancy in a Patient With a Prior Postpartum Factor Ⅷ Inhibitor: With Obsevations on Pathogenesis and Prognosis. Blood. 1981; 58: 619-24.
9) Akane Nishi, Ayako Muramatsu, Eiko Maeda, et al. Successful management of acquired hemophilia A onset during pregnancy: A case report. J Obstet Gynaecol Res 2021; 47: 4060–66.
10) Kirsten Duckitt, Deborah Harrington .Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005; 330: 565.
11) 日本産婦人科・新生児血液学会　血友病周産期管理指針作成ワーキンググループ　エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針2017年度版；分娩方法［提言4］2017;58.
12) 日本血栓止血学会：後天性血友病A診療ガイドライン（2017）6. 止血治療　日本血栓止血学会誌 2017; 732.
13) Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in post-partum haemorrhage. Crit Care 2011; 15: R117.
14) Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E,et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. Br J Anaesth 2016; 116: 641–648.
15) Lier H, von Heymann C, Korte W, et al. Peripartum Haemorrhage.Haemostatic Aspects of the New German PPH Guideline; Transfus Med Hemother 2018; 45: 127-135.
16) Zatta A, McQuilten Z, Kandane-Rathnayake R, et al. The Australian and New Zealand Haemostasis Registry: ten years of data on off-licence use of recombinant activated factor VII. Blood Transfus 2015; 13: 86-99.
17) Rajan PV, Wing DA. Postpartum hemorrhage: evidence-based medical interventions for prevention and treatment. Clin Obstet Gynecol 2010; 53: 165–181.
18) Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. J Thromb Haemost 2015; 13: 520–529.

子宮内膜症に起因した妊娠中の特発性腹腔内出血（Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy : SHiP）の1例

A case of Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy due to endometriosis

足立 健敏 Taketoshi ADACHI
野坂 和外 Kazuto NOSAKA
木村 真梨子 Mariko KIMURA
根井 駿 Takashi NEI
河井 啓一郎 Keiichiro KAWAI
白﨑 茉莉 Mari SHIRASAKI
井土 琴美 Konomi IZUCHI
今川 卓哉 Takuya IMAGAWA
森田 剛文 Takanori MORITA
榊原 克巳 Katsumi SAKAKIBARA
後藤 真紀 Maki GOTO

岡崎市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki City Hospital

【概要】 妊娠中の特発性腹腔内出血（Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy: SHiP）は非常に稀だが、2017年に報告された文献のまとめでは周産期死亡率26.9%、母体死亡率1.7%と死亡率の重篤性の高い疾患である[1)]。今回、妊娠中期に子宮内膜症に起因したSHiPを経験したので報告する。症例は31歳、1妊0産。子宮内膜症の既往があり、体外受精胚移植にて妊娠成立した。妊娠26週6日に突然の右下腹部痛と嘔吐で受診した。診察で異常所見はなかったが、疼痛が強いため経過観察入院とした。入院後腹痛が増強し、急速に血圧低下、意識レベルが低下した。経腹超音波検査で子宮内胎児死亡を認め、高度貧血とDICを認めた。造影CT検査で子宮後面に腹腔内血腫を疑う所見を認めた。常位胎盤早期剝離によるDICを疑い、緊急帝王切開術を施行した。児娩出後に腹腔内を観察すると、子宮後壁と腸管が子宮内膜症により強固に癒着し、広範に形成した新生血管の一部が破綻し出血源となっていた。子宮後壁の癒着剥離と止血を行い、手術を終了した。術前からの出血量は9806mlとなり、RBC26単位、FFP22単位、血小板30単位を投与した。その後、全身状態は改善し術後6日目に退院となった。子宮内膜症の既往がある妊婦が急激な腹痛を訴えた場合はSHiPを念頭に置き診察することが重要である。

Key Words **:** *endometriosis, pregnancy, Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy*

緒 言

妊娠中の特発性腹腔内出血（Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy: SHiP）とは非外傷性で突然発症する妊娠中から産褥42日までの腹腔内出血で周産期死亡や母体死亡リスクが高い疾患である。現象としては1900年代より報告され、2000年代より子宮内膜症や生殖補助医療との関連の報告がされている[1) 2)]。非常に稀な疾患で頻度は1万分娩に1回程度と言われているが[1)]、近年生殖補助医療の発達によりその発症頻度は増加傾向である[2)]。今回我々は子宮内膜症合併妊婦のSHiPを経験したので報告する。

連絡先：
足立 健敏
岡崎市民病院 産婦人科
〒444-8553 愛知県岡崎市高隆寺町五所合3番地1
TEL：0564-21-8111 FAX：0564-25-2913
E-mail：meta13004a@gmail.com

症　例

患　者：30 歳、1 妊 0 産

既往歴：子宮内膜症（左卵巣内膜症性嚢胞 4cm　腸管内膜症）、子宮腺筋症

手術歴：なし

現病歴：凍結融解胚移植により妊娠成立し、妊娠初期より当院にて周産期管理を行っていた。妊娠経過は異常を認めなかった。妊娠 26 週 6 日朝方に急激な下腹部痛と嘔吐で救急外来を受診した。

来院時検査所見：

【腹部超音波検査】胎児心拍確認、児に異常所見認めず、胎盤肥厚や後血腫なし

【血液検査】WBC 13700 μ L、RBC 3.59 × 10^6 μ L、Hb 10.7 g/dL、Plt 255 × 10^4/ μ L、CRP 0.15mg/dl、AST 11U/L、ALT 7U/L、CK 31U/L、LDH 111U/L、T-Bil 0.3mg/dL、AMY 73IU/L、尿素窒素 12mg/dL、Cre 0.48mg/dl、尿酸 3.0mg/dL

【CTG/cardiotocogram】胎児心拍数基線 140 bpm、基線細変動中等度、レベル 1 子宮収縮は認めず

入院後経過：

入院後より CTG による定期的な胎児モニタリングを継続した。入院後 8 時間で腹部膨満感を自覚したが超音波検査にて胎児および付属物の異常は認めず、CTG 所見の異常も認められなかったため経過観察とした。入院後 10 時間半に腹痛がさらに増悪したため血液検査実施した。血液検査結果を待つ間に JCS Ⅱ -30 と急激な意識レベルの低下と HR163 回 / 分、BP65/45mmHg とショックバイタルを呈した。腹部超音波で胎児心拍の停止を確認し、胎児死亡の診断となった。母体にも腹腔内出血を疑うエコーフリースペースを認めた。急速輸血を実施、全身状態が安定した時点で造影 CT 検査を実施した。造影 CT では大量の腹水貯留（図 1）と子宮壁の一部に造影不良を疑わせる所見（図 2）

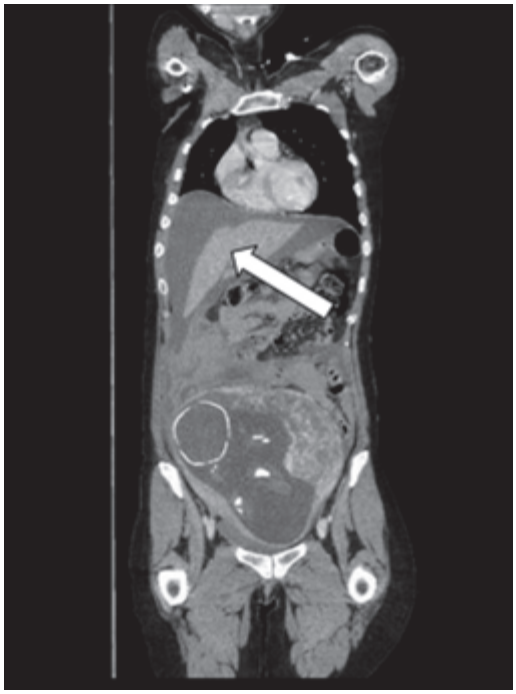


図 1　入院後ショックバイタル後の胸腹部造影 CT（coronal plane）
腹腔内に大量腹水貯留を認める。

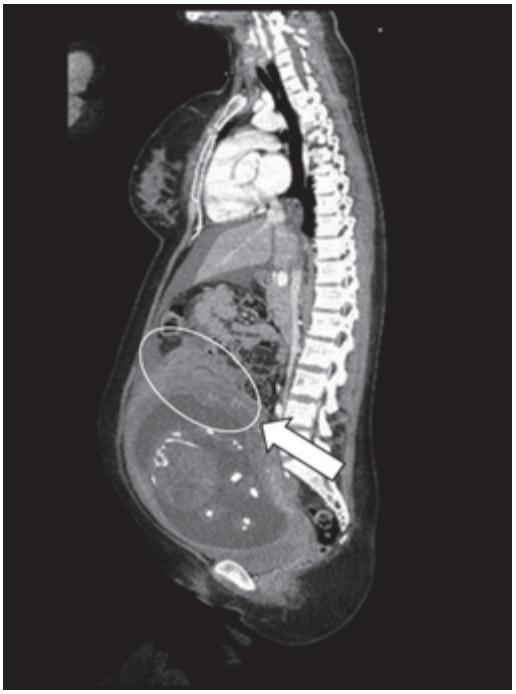
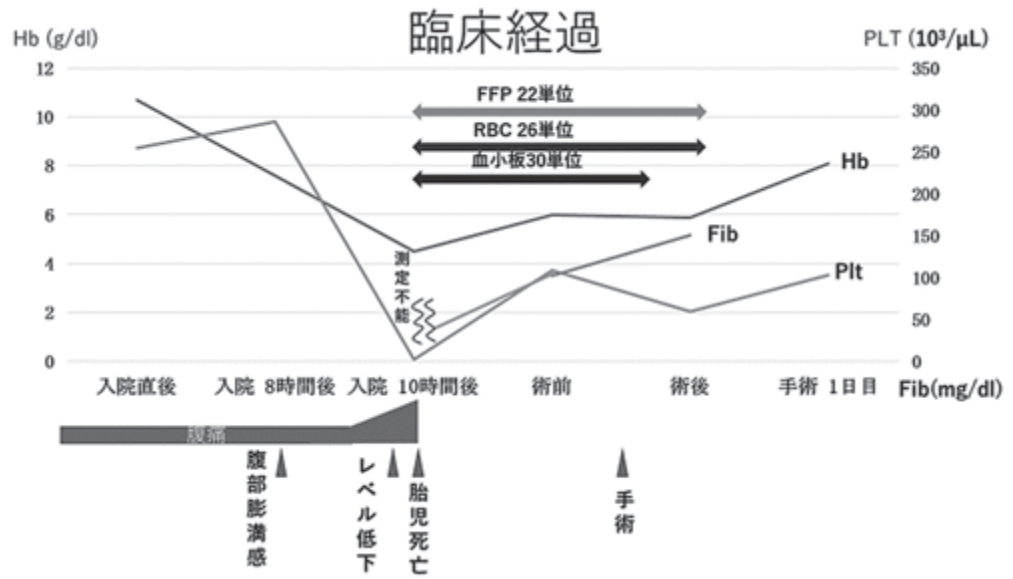


図 2　入院後ショックバイタル後の胸腹部造影 CT（sagittal plane ）
子宮筋層に造影不良域を認める。

表 1 入院後からの臨床経過



を認め、典型的な画像所見ではないが常位胎盤早期剝離を疑い緊急帝王切開を実施した。

入院後検査所見：

【腹部超音波検査】胎児心拍（−）モリソン窩に腹水貯留、胎盤後血腫（−）

【血液検査】WBC 5000 μ L、RBC 1.5 × 10^6 μ L、Hb 4.5 g/dL、Plt 2 × 10^4/ μ L、CRP 0.54mg/dl、PT 180 sec 以上、APTT 180 以上 sec、Fib 測定不能、FDP 94μg/ml、D-dimer 73.7 μg/ml、AT 38%

【画像所見】造影 CT 検査（図 1，2）

【経過表】（表 1）

手術時所見：

入院後 19 時間、ショックバイタル後 4 時間で手術室に入室し手術を開始した。

開腹時、腹腔内に血性腹水が大量に貯留していた。児娩出後に腹腔内を観察すると子宮後壁と腸管が子宮内膜症により強固に癒着し、その表面に広範に形成された新生血管の数カ所が破綻し出血していた。子宮後壁の癒着剝離とともに縫合や凝固止血を行ったが全身状態が DIC 傾向であり止血に難渋した。ダグラス窩は閉鎖しており両側付属器は後腹膜と強固に癒着していた。胎盤血腫はなく羊水混濁も認めなかった。

術中出血量：9806ml

新生児所見：アプガースコア（1 分値）0 点、体重 1152g、身長 35cm、女児

術後経過：

術後は ICU 管理とし、輸液管理と輸血療法を実施した。術直後 HR118 回 / 分、BP105/60mmHg から術後 5 時間で HR84 回 / 分、BP120/73mmHg とバイタル安定したので全身状態の改善を認め抜管した。抜管後もバイタルサイン変動なく経過した。術後 2 日目より一般病棟に転棟した。以後は順調に経過し、術後 6 日目に退院となった。退院後、子宮内膜症に対してホルモン療法を開始している。

考　察

SHiP とは、妊娠中または産褥期における急性腹腔内出血であり、早産、周産期死亡、母体

死亡のリスク[1]となる重要な疾患である。発症機序としては子宮内膜症による新生血管内で妊娠に伴う子宮血流の増加による血管内圧上昇に腹圧などが加わり血管内圧が急激に上昇した結果、血管が破綻することが原因の一つと考えられる[3]。Brosens らは 20 の論文における妊娠中の SHiP 症例 25 例を対象としたシステマティックレビューにおいて、SHiP の過半数が妊娠前から子宮内膜症を指摘されており、子宮内膜症を有する女性においては体外受精－胚移植（IVF-ET）が SHiP の発生率または重症度を高める可能性があることを報告している[2]。Jarvela らは不妊治療で多用される高用量のプロゲステロン投与について、脱落膜化を加速および強化させることに伴い SHiP の発症率を上昇させている可能性を指摘している[4]。本症例も子宮内膜症を有し、ホルモン補充周期での凍結胚融解胚移植によって妊娠成立していた。Hagimoto らは日本国内の SHiP31 症例の検討において、わが国における SHiP 症例の周産期死亡率は 26.9%、母体死亡率は 1.7% と報告している。好発時期は妊娠第 3 半期での発症が最多であった 。予後良好群（生産かつ臍帯血 pH ≥ 7.1）と予後不良群との比較において、出血量と新生児予後に相関はないが、術前に常位胎盤早期剥離と診断されている症例の予後が悪いと報告している[5]。Lier らは SHiP59 症例を内膜症群と非内膜症群に分けて解析し、内膜症群においては IVF-ET による妊娠が多く（内膜症群 39.4%、非内膜症群 11.5%）、平均発症週数が早い（内膜症群：28.0 週、非内膜症群：32.0 週）こと、好発出血部位はいずれの群においても子宮後壁漿膜、広間膜、仙骨子宮靭帯であったことを報告している[6]。本症例においても内膜症病変を有しており、妊娠前から子宮内膜症と骨盤内に高度癒着が存在していたと推測される。術前診断は常位胎盤早期剥離であり、術中所見では子宮後壁からダグラス窩にかけて出血部位を認め、SHiP 症例としては典型的な出血部位であった。本症例の発症時期は妊娠 26 週 6 日であり最多発症週数よりは早い時期に発症しているが、Brosens らの 45 の論文における妊娠中の SHiP 症例 64 例を対象としたシステマティックレビューにおいても、IVF-ET 妊娠では SHiP 発症週数が早い傾向にあると報告されている[7]。出血部位の病理検索可能であった 14 例全てで内膜症病変の存在および脱落膜化を認めていた[7]。SHiP の発生機序としては、妊娠により脱落膜化した異所性の子宮内膜組織が退縮する際に近接した血管壁・漿膜などが破綻し出血している可能性が考えられるが、詳細はまだ不明である。妊娠による子宮周辺組織の進展や生殖補助医療に伴う高プロゲステロン環境下での脱落膜化誘導などが影響している可能性なども考えられるが[2][4]、発生機序の解明にはさらなる検討が必要である。

SHiP の術前診断は困難であり子宮破裂、常位胎盤早期剥離、HELLP 症候群の肝被膜下破裂などとの鑑別が必要である。本症例のような産科危機的出血の対応時には初期管理と並行し、Focused Assessment with Sonography for Obstetrics（FASO）を用いて迅速に出血源を同定していくことも重要であり[8]、日頃から手技に習熟しておく必要があると考えられた。また早期に診断して適切に対応するためには子宮内膜症合併妊娠や生殖補助医療による妊娠などのハイリスク症例の抽出も重要である。晩産化に伴う子宮内膜症の増加や生殖医療の発展に伴って重度の子宮内膜症合併妊娠、生殖補助医療による妊娠は増えることが予想され、今後さらに SHiP を発症する症例は増加すると見込まれる。本症例のように子宮内膜症既往のある妊婦に急性腹症を認めた場合は、SHiP を鑑別の一つとして念頭におき迅速な対応をすることが重要である。

結　語

急激な腹痛で発症し、診断に難渋した SHiP の 1 例を経験した。SHiP は周産期死亡や母体死亡のリスクの高い病態である。子宮内膜症や IVF-ET は SHiP 発症リスクとなり得る。妊婦が急激な腹痛を訴えた場合は SHiP も念頭に置き診察することが重要である。

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) Marit C.I. Lier, Romana F. Malik, Johannes C.F. ket, et al. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Dec; 219: 57-65.
2) Hodgikinson CP, Christensen RC. Hemorrhage from ruptured uteroovarian veins during pregnancy. Am J Obstet Gynecil. 1950; 59: 1112-7
3) Brosens IA, Fusi L, Brosens JJ. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. Fertil Steril. 2009; 92(4): 1243-1245
4) Katoroza E, Soriano D, Stockheim D, et al. Severe intraabdorninal bleeding caused by endometriotic Iesion during the third trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 501
5) Jarvela IY, Pelkonen S, Uimari O, et al. Controlled ovarian hyperstimulation leads to high progesterone and estradiol levels during early pregnancy. Hum Reprod 2014; 29: 2393-401.
6) Miki Hagimoto, Hiroaki Tanaka, Yutaka Osuga, et al. Nationwide survey (Japan) on spontaneous hemoperitoneum in pregnancy. J. Obstet. Gynaecol Res. Vol.47, No.8: 2646-2652, August 2021
7) Brosens IA, Lier M.C.I, Mijatovic V, et al. Severe spontaneous hemoperitoneum in pregnancy may be linked to in vitro fertilization in patients with endometriosis. Fertil Steril. 2016 Sep 1; 106 (3) : 692-703.
8) Oba T, Hasegawa J, Sekizawa A. Postpartum ultrasound: postpartum assessment using ultrasonography. J Matern Neonatal Med. 2016; 7058: 1-4.

インフルエンザ罹患母体から出生した新生児心筋炎の１例

Neonatal myocarditis born from an influenza-infected woman: a case report

中里愛里[1)] Airi NAKAZATO
石井美佳[1)] Mika ISHII
小林祐太[1)] Yuta KOBAYASHI
重山宗久[1)] Munehisa SHIGEYAMA
市田啓佑[1)] Keisuke ICHIDA
大塚直紀[1)] Naoki OTSUKA
茂木一将[1)] Kazumasa MOGI
勅使河原利哉[1)] Toshiya TESHIGAWARA
伊野学[2)] Manabu INO
倉石建治[2)] Kenji KURAISHI
古井俊光[1)] Toshimitsu FURUI

大垣市民病院 産婦人科[1)]，同 第二小児科[2)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Ogaki Municipal Hospital
[2)] Department of Pediatric Cardiology and Neonatology, Ogaki Municipal Hospital

【概要】 今回我々は、新生児心筋炎の１例を経験した。分娩時母体がインフルエンザに罹患していたため、母体のインフルエンザ感染が母児に与えた影響、特に児の心筋炎発症に関与した可能性についても検討した。

症例は 24 歳、3 妊 1 産（自然妊娠）。妊娠 40 週 0 日の妊婦健診で胎児に心嚢水、胸腹水を認め、胎児心拍数モニタリングで胎児の基線細変動消失を認め同日緊急帝王切開とした。出生時 Apgar スコアは 1 分 1 点 5 分 5 点 10 分 7 点であった。生後 4 分半で気管挿管するも酸素化不良が持続し新生児集中治療室（NICU）に入院し、各種検査結果より急性心筋炎と考え精査加療とした。受診時母体に感冒症状を認め、原因検索のためインフルエンザ検査を施行した。母体鼻咽頭ぬぐい液からインフルエンザ AH3 型が検出されたが、児の検体からはインフルエンザウイルスを検出しなかった。母体鼻咽頭ぬぐい液、児の鼻咽頭ぬぐい液、血液、尿、便検体から他のウイルスも検出されなかった。児の血液、胃液、皮膚培養検査は全て陰性であった。臍帯血・児の血中サイトカイン解析の結果、臍帯血では IL-6 の上昇、児の血中では IL-6、IL-2、IL-10 の上昇を認めた。児は日齢 18 に心機能正常化し、自宅退院とした。3 歳現在まで心機能異常なく経過した。

Key Words **:** *neonatal myocarditis, cytokine, pregnancy, maternal influenza*

緒　言

今回我々は、新生児心筋炎の１例を経験した。分娩時母体がインフルエンザに罹患していたため、母体のインフルエンザ感染が母児に与えた影響、特に児の心筋炎発症に関与した可能性についても検討した。

連絡先：
中里　愛里
大垣市民病院　産婦人科
〒 503-8502　岐阜県大垣市南頬町 4 丁目 86 番地
TEL：0584-81-3341　FAX：0584-75-5715
E-mail：airi.nakazato@ymail.ne.jp

症　例

患　者：24 歳、3 妊 1 産
既往歴：甲状腺腫大、慢性甲状腺炎
内服薬：なし
現病歴：自然妊娠成立後、妊娠初期から当院で健診を受けて、妊娠 39 週 0 日の妊婦健診まで母児ともに異常はなかった。妊娠 40 週 0 日

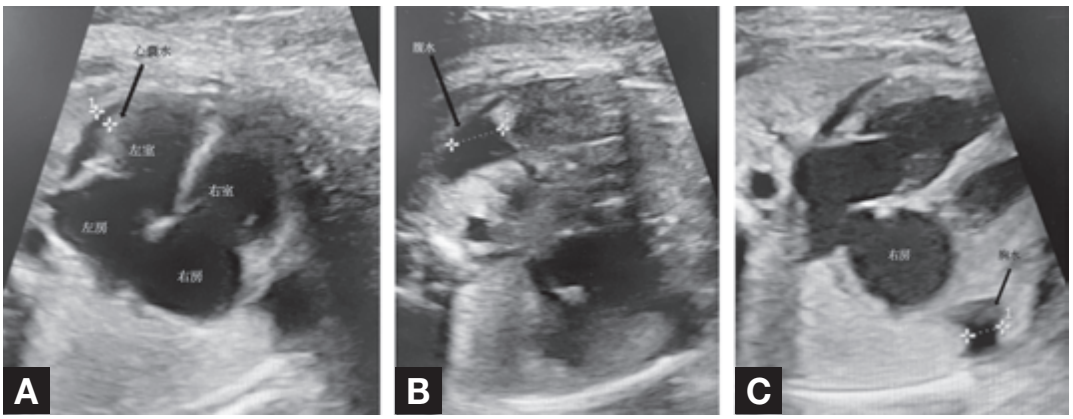


図 1　来院時の胎児超音波検査画像　A）心嚢水貯留　　B）腹水貯留　　C）胸水貯留

図 2　来院時の胎児心拍モニター
基線細変動消失を認めた。

の妊婦健診にて胎児超音波検査で胎児に心嚢水と胸腹水を認めた（図 1-A, B, C）。超音波所見は CTAR：32.6%、心臓の形態異常なし、僧帽弁周囲に乱流を認めた。血流測定では、Umb-PI：0.52、Umb-RI：0.41、MCA-PI：1.04、MCA-RI：0.64 であり逆流や途絶は認めなかった。胎児心拍数モニタリングで胎児の基線細変動消失を認めた（図 2）。妊婦健診来院時の理学的所見は、身長：155cm、体重：56kg、体温：36.8 ℃、血圧：105/69mmHg、SpO_2 98%（室内気）であった。妊婦健診前日に第 1 子と夫が発熱し、インフルエンザ A 型感染症と診

表 1　来院時の血液検査結果

WBC	6940	/μL	AST	13	IU/L
Hb	11.1	g/dL	ALT	7	IU/L
Hct	33.6	%	T-Bil	0.4	mg/dL
MCV	82.4	fL	UN	9.5	mg/dL
MCH	27.3	Pg	CRE	0.44	mg/dL
MCHC	33.1	g/dL	NA	137	mEq/L
Plt	22.3	104/μL	K	4.0	mEq/L
			CL	105	mEq/L
			Gul	79	mg/dL
			CRP	2.81	mg/dL

表 2 出生後の児の血液検査結果

pH	7.308		WBC	5340	/ μ L	TP	4.9	g/dL	UN	8.9	mg/dL
$p0_2$	78.2	Torr	Band	11.0	%	Alb	3.0	g/dL	Cre	0.69	mg/dL
$pC0_2$	50.5	Torr	Seg	27.0	%	lgM	10	mg/dL	Na	139	mEq/L
$HC0_3^-$	24.6	mmol/L	Lym	58.0	%	AST	70	IU/L	K	3.3	mEq/L
BE	−1.9	mmol/L	Mono	3.0	%	ALT	12	IU/L	Cl	104	mEq/L
Lac	43.0	mg/d.L	Eosi	1.0	%	LDH	1081	IU/L	PT-INR	1.57	
AG	15.3	mmol/L	RBC	$388x10^4$	/ μ L	CK	219	IU/L	APTT	40	%
			Hb	14.9	g/dL	CK-MB	68	IU/L	Fib	131	mg/dL
			Ht	47.1	%	cTnI	0.183	ng/mL	Ddimer	4.5	ug/mL
			Plt	$20.2x10^4$	/ μ L	BNP	5126	pg/mL	FDP	13.4	ug/dL
			CRP	0.04	mg/dL						
			Glu	< l	mg/dL						

断されていた。本人は鼻汁咽頭痛の感冒症状を認めていたが、発熱は認めなかった。未破水、未陣発であり、血液検査では、CRP 2.81mg/dL と軽度上昇していた（表 1）。

胎児機能不全のため緊急帝王切開術の方針となり、手術は新生児科医立ち会いのもとで施行した。術中所見で羊水混濁を認めず、胎盤臍帯の病理検査では臍帯炎、絨毛膜羊膜炎の所見を認めず、その他の異常所見も認めなかった。児は 3096g の男児で、Apgar スコアは 1 分 1 点 5 分 5 点　10 分 7 点であった。出生時に自発呼吸がなく、心拍数 100 回 / 分未満であったがマスク換気により心拍数は速やかに改善した。自発呼吸が開始したが中心性チアノーゼが続き、生後 4 分半で気管挿管を行った。心拍は安定したものの 100% 酸素を使用した人工換気でも SpO_2 70% 台が持続したため新生児集中治療室（NICU）入院とした。

入院後、児の血液検査では心筋酵素を含む逸脱酵素の上昇、BNP、FDP の著しい上昇と低血糖を認めた（表 2）。胸腹部 X 線検査では心胸郭比 61.4%、心臓超音波検査では LVEF 61% であり収縮能低下を認めた。心電図では不整脈や ST 変化はなく、右軸偏位・右室肥大所見を認めた（図 3，4）。心筋逸脱酵素上昇と心電図異常、心収縮能低下から急性心筋炎と診断した。

図 3 出生後の胸腹部 X 線
心胸郭比：65%、両側胸水貯留、肝腫大、腸管の軽度浮腫を認める。

母体が受診時に感冒症状を認めており、術後帰室時に 39℃ 台の発熱を認めたため感染症罹患が疑われた。受診前日に家族がインフルエンザ A 型に罹患しており、本人と家族ともにインフルエンザワクチンは未接種であったため、

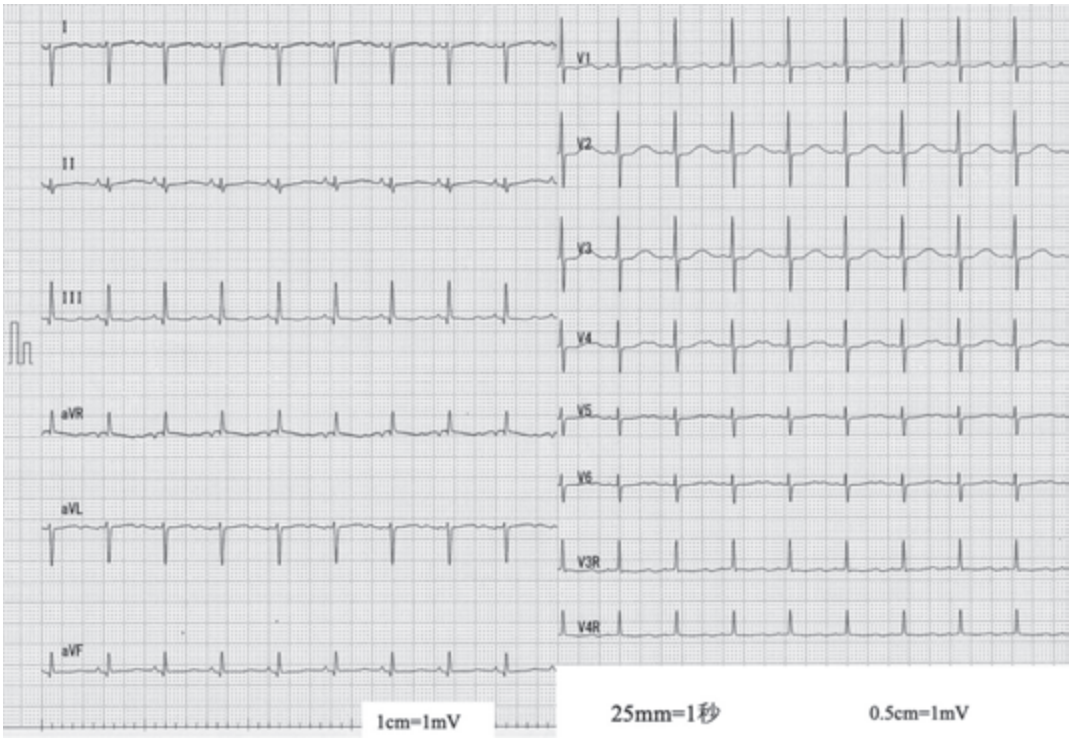


図 4 NICU 入院翌日の心電図
不整脈や ST 変化なし。右軸偏位（V1-4 T 波陽転化）、右室肥大（V4 R-V1 波増高）所見を認める。

まずは母体と新生児にインフルエンザウイルス検査を施行した。迅速検査キットでは、母体鼻咽頭ぬぐい液では A 型陽性で、児は陰性であった。心筋炎の原因ウイルス検索目的に、母体の鼻咽頭ぬぐい液、児の鼻咽頭ぬぐい液、血液、尿、便検体を用いて、ウイルス分離検査、遺伝子検査（PCR）を施行した。母体からはインフルエンザ AH3 型が検出されたが、児の検体からはウイルスは検出されなかった。児の血液、胃液、皮膚培養検査は全て陰性であった。母体のインフルエンザ感染が胎児に影響を与えた可能性を考え、臍帯血と児（日齢 2，7）の血中サイトカインを解析した。その結果、臍帯血では IL-6 が上昇、児の血中では IL-6、IL-2、IL-10 の上昇を認めた（表 3）。IL-6 は臍帯血で高く、日齢が進むにつれて経時的に低下した。

術後母体には、インフルエンザウイルス感染症による発熱、咳嗽、痰症状を認め、ペラミビル水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アンブロキソール塩酸塩を使用した。術後 2 日目には解熱し、術後 7 日目に自宅退院とした。一ヶ月後の産後健診にて異常なく終診とした。

児は、日齢 1 に人工換気から離脱したが日齢 4 に多呼吸を認めたため日齢 10 まではネーザルハイフロー管理とした。日齢 10 から 13 までは経鼻酸素、日齢 14 以降は酸素投与せず呼吸補助を必要としない状態に回復した。急性期心不全に対しドブタミン 3 ～ 5γ（日齢 0 ～ 1）、ミルリノン 0.25γ（日齢 0 ～ 2）、静注フロセミド（日齢 1，3，4）を投与し日齢 3 で LVEF 75.8% と循環は安定した。循環不全と著明な低血糖に対し、日齢 0 にヒドロコルチゾンを単回静注した。日齢 7 以降、心筋保護目的にカルベジロール 0.06mg/ 日の内服を開始した。母体 GBS 陽性のため感染症予防目的に日齢 0 からアンピシリンナトリウムとゲンタマイシン硫酸

表3 サイトカイン解析の結果

	IL-6	IL-4	IL-2	IFN-γ	TNF	IL-10
臍帯血	185.7	< 2.6	< 2.6	< 7.1	< 2.8	5.3
日齢2	80.7	< 2.6	3.2	< 7.1	< 2.8	8.0
日齢7	25.0	3.3	6.7	10.6	< 2.8	9.7
正常値	< 9.5	< 3.8	< 3.9	< 21.1	< 3.9	< 6.8
単位	pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL

塩の投与をしたが、児の培養検査陰性を確認し日齢2に中止とした。心筋炎に対し免疫グロブリンも日齢1～3に投与した。日齢0の時点ではインフルエンザウイルスが児へ移行した可能性も考えられペラミビル水和物も投与し、陰性を確認後の日齢1に終了した。日齢6には自律哺乳を開始し、日齢18に心胸郭比50%、LVEF 68.5%と心機能異常なく自宅退院とした。カルベジロールの内服は生後1年ほど継続し、現在3歳で身体発育は良好、有意語の発達遅滞を認めるが、心機能正常で経過している。

考　察

急性心筋炎は、心筋の炎症に起因する心筋細胞の障害により急性の心臓収縮能低下や重症不整脈を生じ、心臓ポンプ機能の低下を来す疾患である[1]。新生児から成人まで幅広く発症する疾患であるが、臨床像は無症状から劇症型まで多岐にわたり、また確定診断が困難なため、発症率や死亡率は不明であるが、比較的稀な疾患と考えられる[2]。原因ではウイルス感染が多く、原因ウイルスはエンテロウイルス、なかでもコクサッキーB群ウイルスが最も高頻度である[2]。ウイルス感染以外にも、細菌や真菌による感染症、SLEや炎症性腸疾患などの自己免疫性、薬物、代謝障害、妊娠なども原因となりうる[3]。症状、理学的所見、生化学所見、心電図・心エコー所見より総合的に診断するが、最終的には急性心筋梗塞が除外診断でき、心筋生検で活動性病変が確認されれば確定する[2]。

小児・新生児期の心筋炎も、無症状の例が少なくないこと、原因不明の突然死と診断されてしまう例もあるため正確な頻度は不明である。乳幼児突然死症候群においても16%の例で心筋への炎症細胞浸潤が認められたとされ、心筋炎と突然死の関連が指摘されている[4]。特に新生児期の心筋炎においては、報告例の約2/3が激症型で、致命率は50%以上と極めて予後不良である[2]。なかでも心原性ショック、髄膜炎、脳炎、DICを合併する症例は予後不良であるとされる[5]。60～70%がウイルス性であり、エンテロウイルスやアデノウイルスが多いとの報告がある。致死例の原因はコクサッキーB群ウイルスが約75%を占める[2]。出生数日前から母体に感染徴候がみられる症例や、出生前から胎児の心不全徴候がみられる症例が多い。多くは分娩時から症状が発現し、心肺症状を呈するが、非特異的症状の場合もあり、また急激な経過をとるため診断に難渋する例もある[2]。本症例では通常の妊婦健診の胎児超音波検査にて胎児の心不全兆候を認め、胎児心拍数モニタリング異常も認めたため同日緊急帝王切開を施行した。出生後は心筋炎の可能性も考え速やかに全身管理を開始し、幸い補助循環を必要とする循環動態の悪化を来さず、自宅退院となった。その後のフォローでも心機能の異常を認めていない。また、新生児心筋炎の原因ウイルスは水平感染による院内感染のリスクとなりえるため、隔離などの感染予防措置が重要である[2]。本症例では母体のインフルエンザ罹患を疑っていたため、出生後より適切な感染予防措置をとりえた。

本症例において、心筋炎の原因としてまずは何らかの感染症を疑い検索をした。迅速診断キットやウイルス分離検査により母体のインフルエンザ感染は証明されたが、新生児からはウイルスや細菌は全く検出されていない。母体からインフルエンザA型以外のウイルスは特定されていない。心筋炎の原因として母体の自己免疫性疾患があげられ、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の関与は考慮すべきだったが、本症例では胎児不整脈をきたしていなかったため測定しておらず判断が困難である。したがって、本症例ではウイルス性とは断定できず、また他の明らかな原因も特定できないため、心筋炎の原因は不明である。ただし、分娩時母体に発熱を認めていないが、術直後に発熱を認めインフルエンザ感染が判明したため、母体のインフルエンザ感染が母児に与えた影響、特に児の心筋炎発症に関与した可能性についても検討した。

妊娠中のインフルエンザ感染が母体・胎児に与える影響について、母体に関しては非妊娠時と比較してインフルエンザに関連する合併症にかかりやすく、心肺機能が悪化し入院が必要となる可能性が高いとこれまでの研究で示されている[6]。胎児に関しては、自然流産、早産、出生体重児、small for gestational age、胎児死亡が増加する[7]。ただし、インフルエンザウイルスの経胎盤感染は稀とされており、妊娠中のインフルエンザ感染がどのように胎児に影響を与えるかのメカニズムは不明な点が多い。妊娠初期にインフルエンザに罹患した場合、神経管閉鎖障害や心奇形など出生児の先天異常が増えるとした報告があるが、その原因はインフルエンザウイルスの直接的な催奇性ではなく、妊婦の高熱による影響ではないかとの報告がある[7]。また妊娠中の母体インフルエンザ感染は、児の統合失調症と自閉症のリスクを高めると知られるが、その機序も明らかではない。マウスモデルを用いた胎児の脳の発達に関する研究で、胎盤伝達性サイトカインであるIL-6が胎児の中枢神経系におけるニューロンの増殖、分化などに関与しており、胎児の脳の発達に対して重要な影響を与える可能性が示唆された[8]。妊娠中のインフルエンザ感染におけるサイトカイン上昇については、同じくマウスモデルでの報告があり、インフルエンザA型感染により非妊娠時、妊娠時共にIL-6が上昇する。インフルエンザA型感染3日後の肺組織において、非妊娠マウスと妊娠マウス（ヒトの妊娠中期相当）ではIL-6の上昇に有意差は認めなかったが、妊娠マウスでは非妊娠マウスと比較して全身性の好中球、リンパ球、血小板の有意な増加をもたらした[9]。この結果より妊娠中のインフルエンザ感染は全身反応としては有意に大きく、末梢組織への影響も大きいと示唆された。また、サイトカインの胎児への直接的な影響に関しては不明だが、インフルエンザA型罹患により母体の動脈内皮機能障害が生じ、胎盤機能不全および胎児の低酸素脳症を特徴とする胎児機能不全を引き起こす可能性がある[9]。

本症例においてはインフルエンザ感染による影響は、母体に関しては特に重症化せず経過した。胎児に関しては、妊娠40週で胎児機能不全と診断したが、その原因が母体のインフルエンザ感染か、胎児の心不全によるものか、その他の要因かの同定は困難ではあるが、母体インフルエンザ罹患が関連していた可能性は否定できない。また、長期的な影響については、3歳時点で言語発達遅滞を認めており、今後もフォローアップを継続する予定である。

心筋炎発症に関しては新生児からはインフルエンザウイルスが検出されておらず、児のインフルエンザウイルス感染が原因とは言えない。ウイルス感染による心筋炎の発症機序についてマウスモデルを用いた研究により、まずウイルス自体による直接心筋障害があり、ついでNK細胞、T細胞などの感染免疫機構を介して放出されたIL-1,IL-2,IFN-γ,TNF-αなどのサイトカインがウイルス除去に働くとともに、心筋細胞の壊死・脱落、心機能低下に働く。炎症性サイトカインの一つであるIL-6に関しては、心筋に傷害的に働くという報告も保護的に働くという報告もあるが、心筋の損傷と重症度を反映する重要なマーカーとされている。抗IL-6受容体抗体治療はIL-6によるサイトカインス

トームを抑制することで心筋炎治療での有効性が示唆されている[10]。我々が調べた限り、動物モデルを除いて心筋炎のサイトカイン推移を調べた研究は少ない。新生児心筋炎に関しては、日齢2に発熱を認め、日齢7に急性心筋炎と診断した症例においてサイトカイン推移を調べた報告がある[1]。同症例では垂直感染によるエンテロウイルス感染が原因であったと推測しているが、日齢7、8、9の血中サイトカイン解析で、IL-2、IL-12、IFN-γなどTh1サイトカイン、抑制サイトカインであるIL-10が病勢に一致した上昇を認め、IL-6の上昇は軽度であったとしている。本症例においてもTh1サイトカインであるIL-2の上昇、抑制サイトカインのIL-10の上昇を認め、これらは前報告同様心筋炎の病勢を反映していると推察できるが、IL-6は臍帯血で高値であり経時的な減少を認めたため、心筋炎発症に何らかの関与をしていた可能性がある。新生児心筋炎症例において臍帯血や羊水中のサイトカインを解析した報告はない。急性心筋炎は急激に悪化する症例も多く、特に新生児期においては十分な検体採取が困難な症例も多いと思われる。出生直後に急性心筋炎が明らかになった症例において、臍帯血や児の血中サイトカイン解析は急性心筋炎の病態解明に寄与する可能性があり、今後のデータの蓄積が望まれる。

最後に、インフルエンザを含め、母体感染症が胎児に与える影響はいまだ未解明な部分が多い。インフルエンザに関しては、ワクチンの有効性や安全性はすでに多くの報告で示されており[11]、積極的なワクチン接種は未知の胎児への影響を減らしうるかもしれない。また、母体が感染症に罹患した場合、胎児の慎重な管理とともに、出生後の長期的フォローも重要である。

謝　辞

本症例のサイトカイン分析を行っていただきました山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座の高橋一雅先生、松重武志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にはありません。

参考文献

1) 山形知慧，近藤考洋，白神一博，ほか．新生児期にエンテロウイルスによる急性心筋炎を発症した1例．日本小児循環器学会雑誌　2019; 35(4): 284-289
2) 和泉 徹，et al．急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン：JCS2009
3) 岸本健寛，河村洋一，金井貴志，ほか．急性心筋炎の1例　過去に当院で経験した4例との比較検討．防医大誌　2017; 42(4): 170-174
4) 佐地 勉，ほか．小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の方針．日本小児循環器学会雑誌　第22巻：第4号
5) 佐地 勉，中澤 誠，原田研介，ほか．新生児期急性心筋炎の診断と治療．日本小児循環器学会雑誌 20: (1): 12-15
6) JM Snowden, KF Brookfield. Outcomes of flu in pregnancy: summarizing what is known. BJOG Vol.124, Issue 1 (60)
7) 日本産婦人科学会．産婦人科診療ガイドライン産科編　2020
8) Pei-Tan Hsueh, Hsi-Hsun Lin, Yao-Shen Chen, et al. Immune imbalance of global gene expression, and cytokine, chemokine and selectin levels in the brains of offspring with social deficits via maternal immune activation. Genes, Brain and Behavior. Vol.17-7.e12479
9) Liong, Oseghale, To, et al. Influenza A virus causes maternal and fetal pathologyvia innate and adaptive vascular inflammation in mice. PNAS, 2020
10) Naofumi Amioka, Kazufumi Nakamura, Tomonari Kimura, et al. Pathological and clinical effects of interleukin-6 on human myocarditis. Journal of Cardiology Vol.78, 2, August 2021, 157-165
11) 山口晃史，久野 道，堀谷まどか，ほか．妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性．感染症誌　84: 449-453, 201

家族性大腸腺腫症に対する予防的大腸切除後に子宮体部腫瘍を認めた2例

Two cases of uterine tumor after prophylactic total colectomy for familial adenomatous polyposis

坪内寛文 Hirofumi TSUBOUCHI
小高紗季 Saki KOTAKA
安井啓晃 Hiroaki YASUI
小島龍司 Ryuji KOJIMA
渡邉絵里 Eri WATANABE
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

【概要】 家族性大腸腺腫症（FAP）に対しては、確実な治療法として一般的に予防的大腸切除術が行われるが、回腸嚢を造設した場合、通常の大腸癌手術と比し婦人科臓器と癒着するリスクは高い。子宮体部腫瘍に対しては原則子宮摘出が必要となるが、回腸嚢造設後の手術には高い合併症リスクを生じるため、その治療法の選択は慎重な判断が求められる。

症例1：前医で子宮内膜異型増殖症（AEH）と診断され、当科初診となった52歳。FAPを理由に26歳時に大腸全摘・回腸嚢肛門吻合術施行。画像上、子宮内腫瘍の筋層浸潤は認めなかったが、回腸嚢と子宮後壁全面の癒着が疑われた。また、回腸嚢壁は菲薄化しており、手術に際し回腸嚢の破綻を来たし、永久的小腸ストーマを造設する可能性が高いと判断した。QOLを損ねる可能性がある手術に対して患者は拒否的であったため、子宮全摘出術より根治性が低く、一定の再発リスクが存在する黄体ホルモン療法の選択肢を提示した。

症例2：前医で子宮体癌IB期疑いと診断され、当科初診となった67歳。FAPを理由に37歳時に大腸全摘術施行（術式詳細不明）。画像上、小腸と子宮後壁の一部で癒着が疑われたが、癒着部位の小腸壁の菲薄化は認めなかった。永久的小腸ストーマ造設となるリスクが考慮されたが、患者はリスクを了承されたため、子宮及び両側付属器摘出術、骨盤リンパ節生検を施行した。術中高度の癒着を認めたが、腸管壁の破綻なく治癒切除手術を終了した。

FAPに対する予防的大腸切除は若年から実施されうることから、女性の術後の管理においては、随伴病変や妊孕性への対応とともに子宮病変への対応が必要な場合がある。根治性とQOL維持に配慮した意思決定が必要な場合があることに留意する重要性が認識された。

Key Words **:** *FAP, APC, uterine tumor, prophylactic total colectomy*

連絡先：
坪内 寛文
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：hirotsubosan@gmail.com

緒 言

家族性大腸腺腫症（Familial adenomatous polyposis：FAP）とは、APC遺伝子の生殖細胞系列バリアントを原因とし、大腸腺腫の多発を主徴とする遺伝性疾患である。常染色体顕性遺伝性疾患であり、親から子へ50%の

確率で遺伝する[1]。FAPにおいて最も留意すべき病態は、大腸癌の合併である。10歳代から多発する大腸腺腫を特徴とし、40歳代で50%、60歳でほぼ100%に大腸癌が発生する（浸透率100%）[2]。FAPは放置すればほぼ100%癌化するため、予防的大腸切除が推奨されている。予防的大腸切除の主な術式として、大腸全摘・回腸人工肛門造設術（TPC：Total proctocolectomy）、大腸全摘・回腸嚢肛門（管）吻合術（IPAA：Ileal pouch anal anastomosis）、結腸全摘・回腸直腸吻合（IRA：Ileorectal anastomosis）がある。現在ではその根治性からIPAAが標準術式と考えられ、その安全性も証明されている[3)－6)]。

子宮体癌や子宮内膜異型増殖症といった子宮体部腫瘍に対しては原則子宮摘出が必要となるが、予防的大腸切除後の婦人科手術には高い合併症リスクを生じるため、FAPで大腸全摘後の子宮体部腫瘍患者に対する治療法の選択には慎重な判断が求められる。

今回、FAPに対する予防的大腸切除後に子宮体部腫瘍を発症し、根治性とQOL維持のリスクを考慮した上で、異なる治療方針を選択した2例を経験したので報告する。

症　例

《症例1》

患　者：52歳、1妊0産

既往歴：FAP（26歳時に予防的大腸全摘出術：大腸全摘・回腸嚢肛門吻合術（IPAA））、甲状腺乳頭癌（術後）、十二指腸乳頭部腺腫、副腎腺腫、鼠径ヘルニア（術後）、子宮筋腫、高血圧

現病歴：A県A大学病院で約4年間子宮内膜増殖症にて経過観察されていたが、子宮内膜生検にて子宮内膜異型増殖症（Atypical Endometrial hyperplasia：AEH）と診断され、治療目的に当院紹介初診となった。当院での病理評価においてもAEHの診断であった。造影CTでは明らかな遠隔転移を認めず、また造影CT及び骨盤部造影MRI検査において、子宮内膜厚は4mm程度であったが、子宮左側面～後壁と回腸嚢の癒着が疑われた（図1，2）。また、回腸嚢は拡大し壁が菲薄化しており、手術に伴い回腸嚢が破綻し、永久的小腸ストーマ造設となるリスクが高いと考えられた。患者は、永久人工肛門に対する抵抗感が極めて強く、標準治療（子宮全摘術）の同意が得られなかった。そのため、40代以上におけるエビデンスが乏しいものの、原則妊孕性温存療法として適応となるMPA（medroxyprogesterone acetate）療法を治療選択肢として提示し、同意を得た。内膜肥厚が軽度であること、仮に類内膜癌Grade1が検出されてもMPA療法を選択する方針となったこと、患者希望を踏まえ子宮内膜全面掻爬術は実施しなかった。

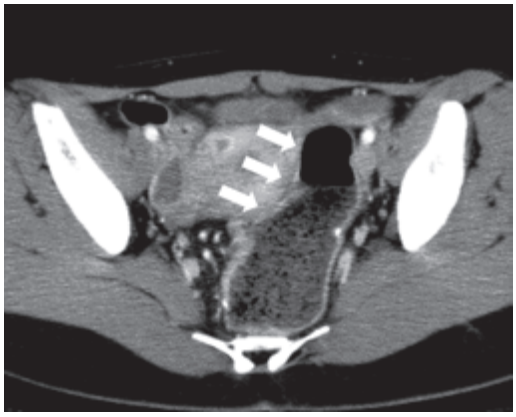


図1　症例1　造影CT検査（骨盤部）
黄矢印：子宮と回腸壁の癒着が疑われる

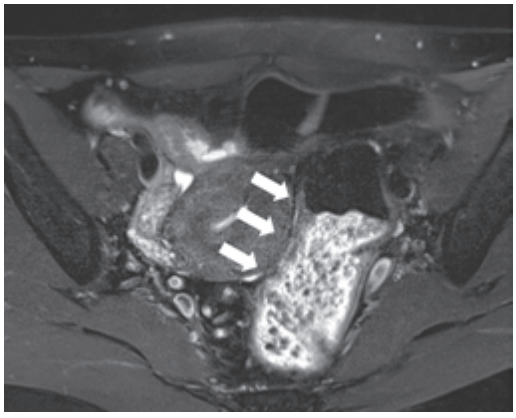


図2　症例1　造影MRI検査（骨盤部）
黄矢印：子宮と回腸壁の癒着が疑われる

経過：A県（他県）からの紹介患者であり、遠方であることからA大学病院に逆紹介となった。A大学病院にて再度子宮内膜生検を実施したところ、異型のない子宮内膜増殖症の結果であったため、MPA療法は実施されず、定期的な内膜生検を実施しながら経過観察継続の方針となった。

《症例2》

患　者：67歳、3妊2産

既往歴：FAP（37歳時に予防的大腸全摘出術：術式詳細不明）、胆嚢摘出後、高血圧

現病歴：前医で子宮体癌（類内膜癌Grade1）ⅠB期疑い（FIGO2008）と診断され、治療目的に当院紹介初診となった。当院での病理評価においても類内膜癌Grade1の診断であった。造影CT検査では明らかな遠隔転移を認めなかったが、骨盤部造影MRI検査において子宮内腫瘍の筋層浸潤を認めた。画像上、回腸嚢と考えられる部位と子宮後壁の一部で癒着が疑われたが、癒着部位の回腸壁の菲薄化は認めず、回腸壁（回腸嚢と考えられる）の破綻リスクは高くないと考えられた（図3）。明らかな浸潤癌であり、原則保存的治療の適応がなく、回腸壁破綻、永久小腸ストーマ造設のリスクを踏まえた上で、手術（根治性の高い治療）を提示し、同意が得られたため根治術の方針とした。

経過：準広汎子宮全摘術、両側付属器摘出術を実施した。腹腔内の癒着が著明であり、リンパ節郭清は骨盤リンパ節生検に留めた。子宮後壁・右卵巣と回腸壁の高度の癒着を認めたが、腸管壁の破綻なく治癒切除手術を終了した（大腸外科との合同手術）。術後5日目にイレウスを発症したが（図4）、イレウス管留置（9日間）により改善。術後24日目で退院となった。手術病理診断は、組織型：類内膜癌Grade1、pT1bN0M0であり、術後43日目に術後補助化学療法開始となった。

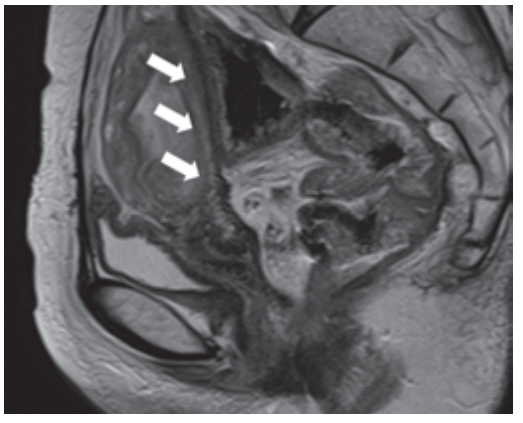


図3　症例2　単純MRI検査（骨盤部）
黄矢印：子宮と回腸壁の癒着が疑われる

図4　症例2　小腸イレウス

考　察

家族性大腸腺腫症（FAP）は、第5番染色体上のAPC遺伝子の生殖細胞系列バリアントに起因する常染色体顕性遺伝性疾患である。国内においては、出生17400人に1人とされており[7]、全大腸癌の1%未満と考えられている[8]。FAP患者における大腸癌の発生率はほぼ100%とされている。その発症時期については10代での報告もあり、40歳代で約半数、60歳時点でほぼ100%が発症する[2]。

確実な治療法は予防的大腸切除である。直腸粘膜を含めた全大腸粘膜を切除できるため、また予防的切除の根治性を失わずに肛門温存が可能となるため、大腸全摘・回腸嚢肛門（管）吻

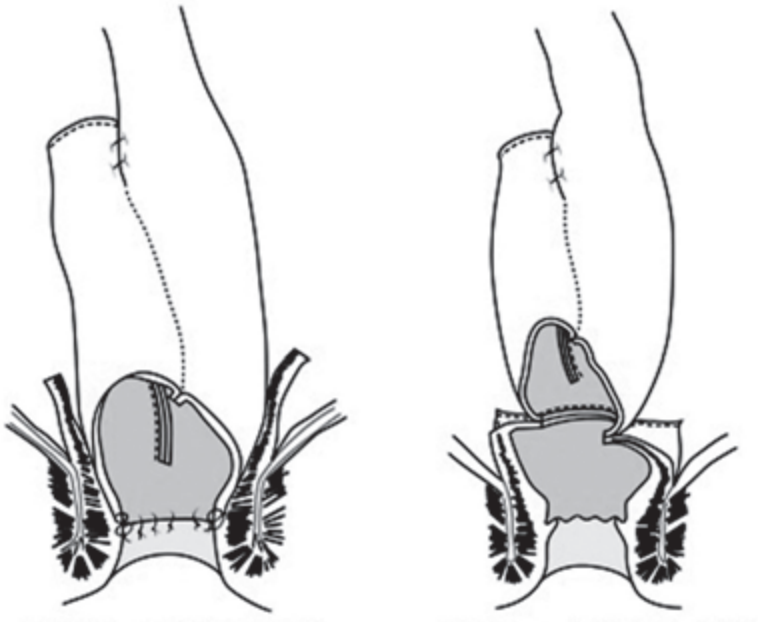


図 5 IPAA（J 型回腸嚢）の図解
遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版より転用

合術（IPAA：Ileal pouch anal anastomosis）が現時点の標準術式と考えられており、その施行割合が多い[3)－6)]。IPAA は、回腸末端で作成した回腸嚢（主に J 型回腸嚢）と肛門（管）を吻合する術式であることから（図 5）、女性の場合は子宮・子宮付属器の背側との強い癒着が懸念される。

一般的に 20 歳代で予防的大腸切除が推奨されており[1)]、即ち子宮体癌や子宮内膜異型増殖症（Atypical Endometrial hyperplasia：AEH）の好発年齢よりも早期に外科的介入が実施されることなる。従って、本検討の 2 例の如く、FAP 患者に子宮体部腫瘍を認めた際には、ほぼ確実に「予防的大腸切除後の子宮摘出術」の実施（または検討）が必要となる。決して頻度が高くないケースであろうが、同様の症例では治療方針決定に難渋することが予想される。

症例 1 に関しては、AEH の術前診断であり、もし子宮全摘術を行った場合、摘出後の病理結果で up grade がなければ、手術（子宮全摘術 + 両側付属器摘出術）のみで根治可能である可能性が高い。AEH における妊孕性温存療法の検討においては、奏効率 86％、病理学的な病変消失率 66％、再発率 23％[9)] とされており、奏効率は高いが再発率も高い。MPA 療法は、原則 40 歳未満の症例に対する、あくまで妊娠を目的とした治療であるという前提を強く意識する必要があり、標準治療が行われないリスクを十分に理解した上で実施されるべきである。少なくともただ単に子宮摘出を回避したいという安易な理由での MPA 療法実施は許容されるべきではない。本症例においては、標準術式としての手術治療に同意が得られなかったが、その主因が「手術に際して永久小腸ストーマ造設リスクが高い」という医療者側も納得できる理由（婦人科カンファレンスにて合意）であった。また、患者家族も交え複数回に渡り説明を行い、今後定期的に子宮内膜の病理学的評価

（全面掻爬含む）・画像評価を行い、もし悪化の所見があれば、その時点で開腹手術を行うことに同意が得られたため、非典型的な方針であるがMPA療法を治療選択肢として提示することとした。本症例において、一旦認めたAEHが消失した理由として、頻回の内膜生検（掻爬術）が治療的意義をもたらした可能性があるが、病理学的にAEH or moreが残存している可能性・再燃する可能性は充分あるため、リスクをふまえた慎重な経過観察、適宜の内膜生検～診断的全面掻爬術が肝要と考えられた。

症例2に関しては、子宮体癌Ⅰ期（類内膜癌Grade1）であり、手術（子宮全摘術＋両側付属器摘出術±後腹膜リンパ節郭清）±化学療法が標準治療となり、90%以上の高い5年生存率が期待される[10]。腫瘍は子宮内膜に限局しておらず、仮に子宮温存（根治的手術回避）希望があったとしても、原則MPA療法の適応はない。術前の画像評価で子宮後壁と小腸壁の癒着が想定され（図3）、開腹所見においても想定通りの極めて強い癒着を認めた。大腸外科医師にて剥離操作を行い、腸管壁は破綻なく温存できたが、子宮・卵巣表面の組織がわずかながらに回腸嚢表面に残存した可能性がある。著者（婦人科医）らも実際に術野に入り癒着部位を詳細に視認・触知したが、それでも剥離すべきラインが同定できなかった。同様の処置を行う際には、外科医との合同手術を想定しておくことは必須であろう。また、大腸全摘後の手術に際しては術後腸閉塞を呈するリスクが高いと想定される。近年、腹腔鏡下IPAAが導入されており、開腹手術よりも腹腔鏡下手術の方が骨盤内癒着による妊孕性低下が防げると報告されている[11) 12)]。今回検討した2症例はいずれも開腹大腸切除後であったが、今後腹腔鏡下IPAAの普及によって、より周術期合併症が軽減することに期待したい。しかし、腹腔鏡下IPAAは難易度が高い手術とされており、その適応には症例・施設毎に慎重に判断する必要がある。

現時点でFAPと婦人科腫瘍の関連については、症例報告で散見されるのみであり、明らかなエビデンスはない。しかし、FAPにおける大腸外随伴病変としてデスモイド腫瘍（Desmoid tumor：DT）が挙げられ、DTの薬物治療としてタモキシフェンが使用されることがある。周知の如くタモキシフェンにより子宮体部腫瘍発生リスクが増加するため、その使用時には注意を要する。

また、今回報告した2症例はいずれも子宮体部腫瘍であったが、子宮頸癌治療でしばしば実施される骨盤部への放射線治療は、回腸嚢保持患者にとって合併症リスクが高い。全ての女性FAP患者に定期的な婦人科受診が望ましいとまでは言及できないが、FAP患者の婦人科周術期管理の困難さを認識した上で、最適な医学的管理の在り方を継続的に検討していく必要がある。

結　語

FAPの予防的大腸切除は若年から実施される。大腸切除後の管理においては、従来から大腸外随伴病変や周産期合併症への対応が必要であることが知られているが、子宮病変への対応が必要な場合がある。子宮病変治療に際し、その根治性と患者のQOL維持に配慮した意思決定が必要な場合があることに留意する重要性が認識された。

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）大腸癌研究会編：遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版．金原出版．2020.
2）Bussey HJR. Familial Polyposis Coli. The Johns Hopkins University Press, Baltimore. 1975
3）Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. Gut 2001; 49 : 231-235.
4）Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous

polyposis revisited. Fam Cancer 2006; 5(3): 241-60.
5) Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, et al. Prevalence of laparoscopic surgical treatment and its clinical outcomes in patients with familial adenomatous polyposis in Japan. Int J Clin Oncol 2016; 21: 713–722.
6) Konishi T, Ishida H, Ueno H, et al. Feasibility of laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis and total colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: results of a nationwide multicenter study. Int J Clin Oncol 2016; 21: 953–961.
7) Murata M, Utsunomiya J, Iwama T, et al. Frequency of adenomatosis coli in Japan. Jinrui Idengaku Zasshi. 1981; 26: 19–30.
8) Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis(FAP). Gut 2008; 57: 704-713.
9) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol 2012; 125: 477-82.
10) 日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会 「腫瘍登録データブック」. http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=73/7/073070717.pdf
11) Olsen KØ, Juul S, Bülow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2003; 90: 227-231.
12) LB Berjot, L Maggiori, D Birnbaum, et al. A Total Laparoscopic Approach Reduces the Infertility Rate After Ileal Pouch-Anal Anastomosis A 2-Center Study. Ann Surg 2013; 258: 275-282.

子宮筋腫を疑い手術中に診断された小腸 Gastrointestinal stromal tumor（GIST）の1例

A case of small intestinal GIST diagnosed during surgery for suspected uterine myoma

竹内典子 Noriko TAKEUCHI
佐藤香月 Kazuki SATO
山本和重 Kazushige YAMAMOTO
相京晋輔 Shinsuke AIKYO
桒原万友香 Mayuka KUWABARA
尹麗梅 Meirin IN
谷垣佳子 Keiko TANIGAKI
柴田万祐子 Mayuko SHIBATA
平工由香 Yuka HIRAKU
豊木廣 Hiroshi TOYOKI

岐阜市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital

【概要】 我々は子宮漿膜下平滑筋腫と診断して手術を行ったところ、術中に筋腫ではなく小腸腫瘍を認めた症例を経験したので報告する。症例は35歳、4妊3産1人工流産、既往歴は小腸イレウスである。近医にて8cm大の骨盤内腫瘤を認めたため当院紹介となった。超音波検査およびMRI検査で子宮漿膜下筋腫が疑われ腹腔鏡下子宮筋腫摘出術の方針となった。腹腔内を観察すると漿膜下筋腫は認めず、小腸から連続する腫瘤性病変を認め、小腸腫瘍が疑われたため外科にて小腸部分切除を行った。免疫組織化学染色ではc-kit（+），desmin（-），CD34（-），S-100（-）でありGISTの診断となった。Modified Fletcher分類では再発高リスク群に分類され、術後イマチニブ内服開始となった。KIT遺伝子変異解析ではexon11の変異を認めており、イマチニブの治療効果が期待され、術後7カ月現在再発・転移を認めていない。骨盤内腫瘤では婦人科腫瘍以外の疾患も念頭において鑑別診断を行う必要がある。

Key Words **:** *gastrointestinal stromal tumor, uterine myoma, laparoscopy*

緒　言

小腸腫瘍はしばしば下腹部腫瘤の精査中に発見されることがある。今回我々は子宮漿膜下平滑筋腫と診断して手術を行ったところ、筋腫ではなく、小腸腫瘍を認めた症例を経験したため報告する。

連絡先：
竹内　典子
岐阜市民病院　産婦人科
〒500-8513　岐阜県岐阜市鹿島町7丁目1番地
TEL：058-251-1101　FAX：058-252-1335
E-mail：byoin-sei@city.gifu.gifu.jp

症　例

患　者：35歳、4妊3産1人工流産

既往歴：小腸イレウス（手術より2カ月前、保存的加療）

現病歴：近医産婦人科にて月経困難症に対して低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤処方をされていた。経腟超音波検査で80mm大の骨盤内腫瘤を、MRI検査にて子宮前面、膀胱頭側に長径85mm大の漿膜下筋腫を疑う所見を指摘

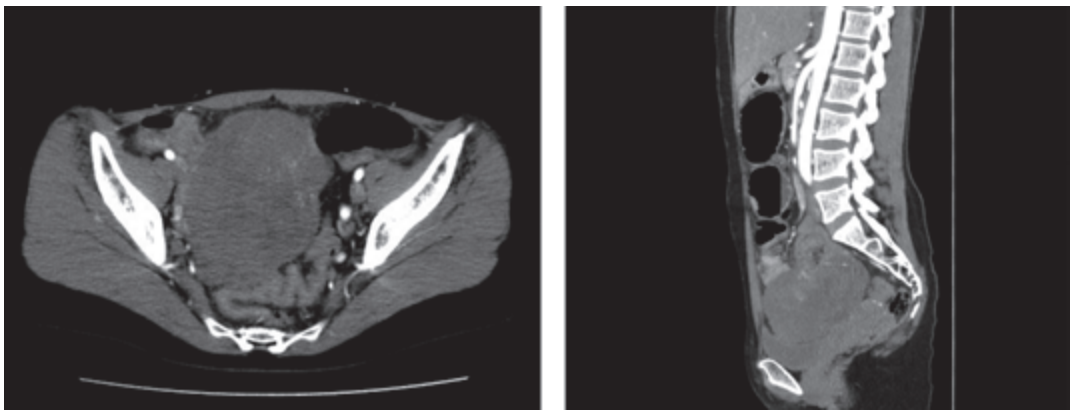


図 1 造影 CT
水平断（左）、矢状断（右）: 小腸の拡張を認め、拡張は子宮筋腫疑いの腫瘤前面で途絶

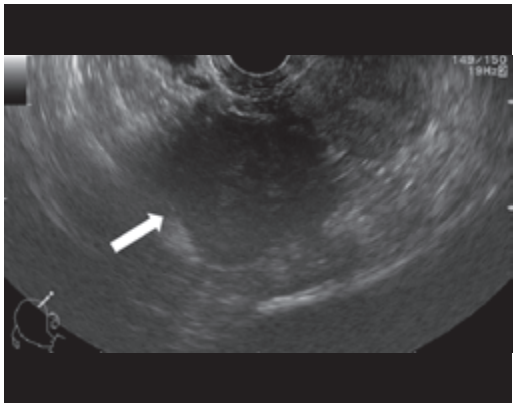


図 2 経腟超音波断層法所見
子宮前面に 56mm 大腫瘤（白矢印）

され、精査加療目的で当院に紹介された。

検査所見：イレウス発症時の他院造影 CT 検査; 小腸イレウスの所見で、腸管拡張は子宮筋腫疑いの腫瘤前面で途絶しており、その先の小腸は虚脱していたが、造影不領域は認めず（図 1）。

血液生化学所見：血算、生化学、凝固系検査などいずれも正常範囲であった。腫瘍マーカーは術前測定せず。

経腟超音波断層法所見：子宮前面、膀胱頭側に low echoic で均一な 61mm 大腫瘤を認めた。内診および経腟超音波検査にて周囲組織との癒着は認めず、腫瘤の可動性を認めた（図 2）。

MRI 所見：子宮前壁に漿膜下筋腫 63 × 40 × 81（61）mm、T1 強調画像にて均一な低信号、T2 強調画像にて不均一な低信号を示し、内部に血管構造を疑う低信号（flow void）を認めた（図 3）。

方　針：GnRH アンタゴニスト療法を 6 コース施行し、6 カ月後の術前計測にて腫瘤は 51mm に縮小を認め、腹腔鏡下子宮筋腫摘出術の方針となった。

手術所見：手術は全身麻酔下に気腹法で行った。臍部に 5mm カメラポートを設置し、左下腹部 12mm トロカール、下腹部正中、右下腹部に 5mm トロカールを挿入しダイヤモンド配置とした。腹腔内所見では膀胱子宮窩に腫瘤を認め、観察すると小腸から連続する腫瘤性病変であった。子宮との癒着は認めなかったが、膀胱子宮窩腹膜から腫瘍に繋がる索状癒着を認めた（図 4）。子宮には摘出すべき筋腫は認めず、両側付属器は正常であった。外科医に依頼し腫瘍部分を含めた小腸部分切除の方針となった。臍切開を頭尾側へ 3cm ずつ追加切開し小腸腫瘍を腹腔外へ誘導した。Treitz 靭帯より 150cm の回腸に壁外性の 55 × 45mm 大の腫瘤を認め（図 5）、小腸部分切除術が施行された。手術時間は 1 時間 31 分、出血量は 15mL であった。術後経過は良好で 5 日目に退院された。

病理組織学的所見：小腸の粘膜下層と連続して増殖する境界明瞭な腫瘍で、紡錘形～短紡錘

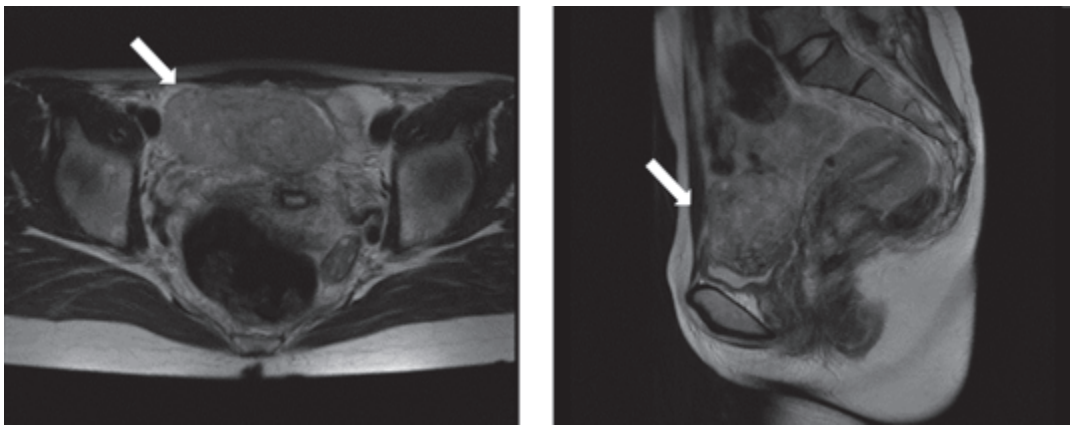


図 3 骨盤部 MRI（T2 強調画像）
水平断（左）、矢状断（右）: 子宮前面、膀胱頭側に 63 × 40 × 81（61）mm 大腫瘤（白矢印）

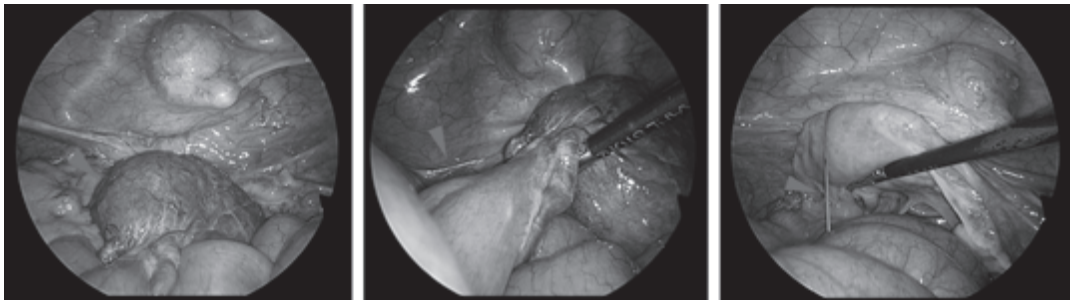


図 4 腹腔内写真
膀胱子宮窩に位置する小腸腫瘤（左）、膀胱子宮窩腹膜より腫瘍に繋がる索状癒着（中央・右）

図 5 回腸壁外性腫瘍（55 × 45mm 大）

形細胞の束状増殖を認める。多核を含む巨細胞や多形を示す腫瘍細胞もみられる。中心壊死を伴う。免疫組織化学染色では、c-kit（+）、Vimentin（+）、CD34（-）、Desmin（-）、S-100（-）、SMA（-）であり、GIST と診断された（図 6）。核分裂像は 8 個 /50HPF であり、Modified Fletcher 分類では再発高リスクに該当した。また、KIT exon11 変異陽性であった。

術後経過：術後イマチニブ 400mg/ 日が開始となり、術後 5 カ月の時点で悪心のため 300mg/ 日に減量となった。術後 7 カ月現在、転移再発は認めていない。

考　察

Gastrointestinal Stromal Tumor（GIST）とは、消化管間葉系腫瘍の総称である。部位別頻

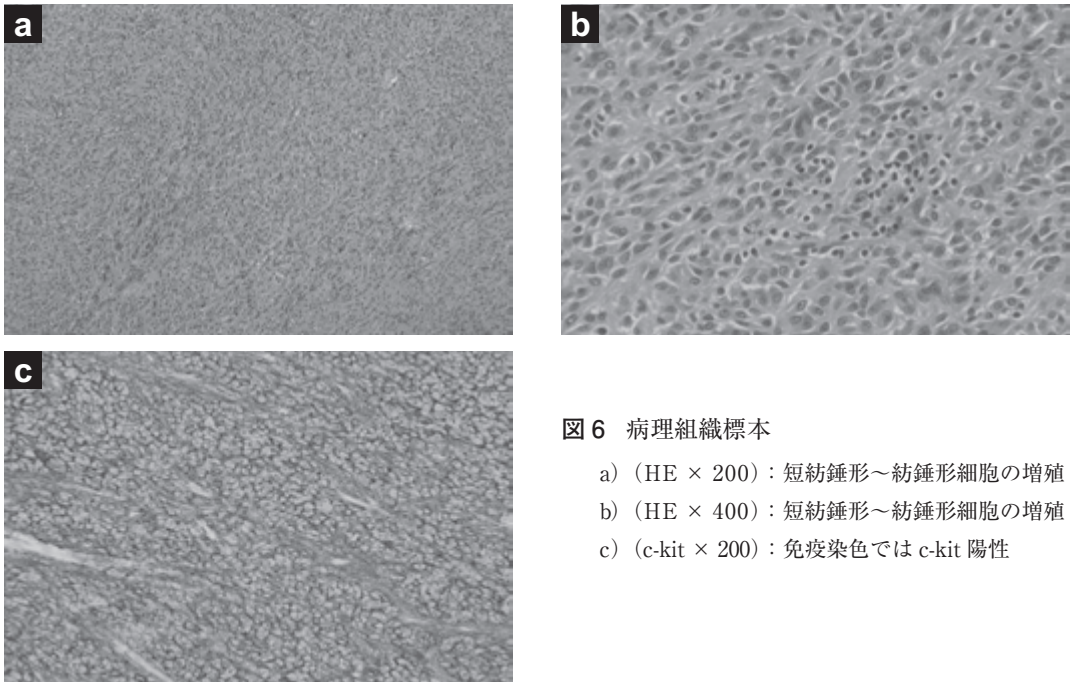


図 6 病理組織標本

a）（HE × 200）：短紡錘形～紡錘形細胞の増殖
b）（HE × 400）：短紡錘形～紡錘形細胞の増殖
c）（c-kit × 200）：免疫染色では c-kit 陽性

度では、胃 60%、小腸 25%、直腸 5%、食道 2% と、小腸 GIST は胃に次いで 2 番目に多い[1]。発生頻度に男女差はなく、発症率は 10 万人に 1 ～ 2 人と稀である[2]。また、わが国では胃に発生する頻度が高い特徴がある。

GIST の臨床症状は腹痛、腹部腫瘤、消化管出血、腸閉塞症状などであり特異的なものはない。なかでも小腸 GIST は約 80% が管外発育型であるため、臨床症状を呈さず他疾患での画像検査や手術時などに偶然発見されることも多い[3]。

GIST と鑑別が必要となる婦人科腫瘍として、子宮由来では漿膜下筋腫や子宮肉腫、卵巣由来では線維腺腫、莢膜細胞腫、Brenner 腫瘍、転移性卵巣腫瘍などが挙げられるが、特異的な画像検査はなく、いくつかの画像情報を組み合わせることで、鑑別の手掛かりとなる可能性がある。一般的な GIST の MRI 画像の所見としては、T2 強調画像では筋肉よりも高信号を呈し、拡散強調画像でも高信号を示すことが多い。また、造影 CT の方が MRI よりも栄養血管の同定に優れており、消化管由来の腫瘍であることがわかるため、GIST の診断に優れているとの報告もみられる[4]。本症例での MRI 所見は、通常の子宮筋腫と同様、T2 強調画像で低信号、拡散強調画像でも高信号をとらず、術前診断を筋腫としていたが、境界はやや不明瞭であり内部に血管構造を認めたため、造影 MRI 検査を追加していれば追加の情報が得られた可能性はある。また、イレウスの既往があり前医にて造影 CT 検査を撮像しているが、腸管拡張は子宮筋腫疑いの腫瘤前面で途絶し、筋腫が閉塞起点となった可能性を示唆されており、栄養血管については同定されなかった。イレウスは保存的加療にて翌日には改善を認めており、消化器疾患を鑑別に挙げるには至らなかった。さらに本症例は膀胱子宮窩腹膜から小腸腫瘍に繋がる索状の癒着を認めており、子宮との連続性があるようにみえたため漿膜下筋腫と術前診断した。典型的な画像所見と異なる所見を認める場合は、婦人科腫瘍以外の疾患も念頭において鑑別を行う必要があり、さまざまな画像検査を組み合わせることで術前診断に繋がる可能性がある。

GIST の特徴は、免疫組織化学染色で特異的に KIT が陽性となることであり、その治療

表 1 Modified Fletcher 分類

リスク分類	腫瘍径（cm）	核分裂像（/50HPFs）	原発部位
超低リスク	≤ 2.0	≤ 5	—
低リスク	2.1 ～ 5.0	≤ 5	—
中リスク	≤ 5.0	6 ～ 10	胃
	5.1 ～ 10.0	≤ 5	
高リスク	—	—	腫瘍破裂あり
	>10.0	—	—
	—	>10	
	>5.0	>5	
	≤ 5.0	>5	胃以外
	5.1 ～ 10.0	≤ 5	

文献 8 より引用

は原則外科的な完全切除である。Modified Fletcher 分類（表 1）を参考に症例ごとの再発リスクを評価し、術後補助化学療法の適応を判断する必要がある。また、GIST の大部分には KIT または PDGFRA の機能獲得性変異が高頻度に認められ、遺伝子変異解析は術後補助化学療法であるイマチニブの治療効果を予測する上で有用と考えられる。B2222 試験（イマチニブ第Ⅱ相試験）での 127 例の GIST 患者の c-kit 解析では、exon 11 変異例（n=85）で奏効率 83.5%、exon 9 変異例（n=23）で 47.8%（p=0.0006）と報告されている[5]。本症例は KITexon11 変異型であり、exon9 変異型や野生型と比べてイマチニブへの反応がよく、無増悪生存率や全生存率が良好となることが期待される。

近年は遺伝子検査が可能になってきているが、予後因子としての遺伝子変異解析の役割については議論の余地がある。Joensuu ら[6]は、同一の KIT または PDGFRA 変異にも関わらず、有糸分裂数などの従来の予後因子の方がより無再発生存期間と関連していると結論付けている。一方で Wozniak ら[7]は欧州 4 か国での大規模な遺伝子解析と予後予測に関する研究について報告しており、従来の予後因子（腫瘍径、核分裂像および原発部位）に加え、特定の遺伝子変異が単独で予後予測に影響するとされる。遺伝子変異解析が既存の予後因子を上回る予後情報をもたらすか否かについては今後の症例の蓄積が期待されるが、遺伝子変異解析は重要な情報となりうるため、広く行われることが望ましいと考える。

利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

参考文献

1) 日本癌治療学会，日本胃癌学，GIST研究会．GIST診療ガイドライン．金原出版 2010; 28-372
2) 尾上洋樹，ほか．卵巣腫瘍と鑑別が困難であった小腸原発のGISTの1例．岩手病医会誌 46; (1): 59-62
3) 松尾彰宣，ほか．術前に卵巣腫瘍と診断された巨大な小腸GISTの1例．日外科系連会誌 2015; 40 (4) : 736-741
4) 目黒 誠，ほか．小腸軸捻転を伴った骨盤内小腸GISTの1例切除．日臨外会誌 2006; 67: 2635-2639
5) Frolov A, Chahwan S, Ochs M, et al. Response markes and the molecular mechanism of action of Gleevec in gastrointestinal stromal tumors. Mol Cancer Ther 2003; 2 (8) : 699-709
6) Joensuu H, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. J Clin Oncol 2015; 33: 634-642
7) Wozniak A, et al. Tumor Genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a European multicenter analysis based on ConticaGIST. Clin Cancer Res 2014; 20: 6105-6116
8) Rutkowski P, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumor-the impact of tumor rupture on patient outcomes. Eur J Surg Oncol 2011; 37 (10) : 890-6

術後の急変により筋強直性ジストロフィーの診断に至った卵巣腫瘍の１例

A case of ovarian tumor with sudden postoperative change leading to a diagnosis of myotonic dystrophy

小田川 寛子 Hiroko ODAGAWA
廣中 昌恵 Masae HIRONAKA
青井 好 Konomi AOI
佐藤 静香 Shizuka SATO
石川 尚武 Hisatake ISHIKAWA
神谷 典男 Norio KAMIYA

名古屋記念病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Memorial Hospital

【概要】 症例は 46 歳女性、下腹部痛にて前医を受診したところ、両側卵巣腫大を指摘され当院紹介となった。超音波および骨盤部 MRI 検査にて、子宮背側に長径 12cm の単房性嚢胞および 4.5cm の右卵巣出血性嚢胞を認めたため、全身麻酔下に開腹手術を施行した。術中全身状態は安定、手術終了後に自発呼吸の回復を確認し、筋弛緩リバースを行い、開眼および指示動作が可能であることを確認後に抜管した。一般病棟に帰室し１時間後より、心電図モニターにて時折心室性期外収縮、頻脈が出現したが、意識清明で自覚症状なく経過観察とした。経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）は、帰室から 10 時間後に一時的に 90％に下降するも、自然に改善しその後は安定、聴診上呼吸音に異常はなかった。術後１日目の朝、傾眠傾向と口腔内に多量の喀痰貯留を認めた。吸引処置の準備中に SpO_2 の低下、上肢の硬直および意識障害を認めた。気道確保と酸素投与にて SpO_2 は改善、意識障害は改善傾向にあるも継続した。動脈血ガス分析はⅡ型呼吸不全を呈していた。CT にて無気肺および肺炎を認めたため、非侵襲的陽圧換気法および抗生剤にて治療を開始した。また血液検査にて重症の低ナトリウム血症を認め、食塩水にて補正した。Ⅱ型呼吸不全と術前血液検査で CK の軽度上昇があり、神経筋疾患による呼吸筋の障害の可能性が示唆され神経内科に診察を依頼した。臨床所見と大腿筋 MRI 検査および筋電図の所見から、臨床的に筋強直性ジストロフィーと診断された。遺伝学的検査は、家族への影響を懸念し希望されなかった。

Key Words **:** *myotonic dystrophy, respiratory failure, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), hyponatremia*

緒　言

筋強直性ジストロフィーは、筋強直（ミオトニア）と進行性の筋萎縮および筋力低下を主徴とする常染色体顕性（優性）遺伝の遺伝性ミオパチーである。頭部の側頭筋と咬筋の萎縮から生じる斧様顔貌が特徴的で、その他に、不整脈、認知機能障害、白内障、糖尿病、前頭部脱毛など多系統の臓器障害を呈する。全身麻酔下では特に呼吸器合併症を引き起こしやすいとされ、周術期には慎重な管理が必要となる。また軽症例では、本症であると気づかれないまま麻酔や手術が施行され、周術期の呼吸障害にて初めて診断される可能性がある。今回我々は、両側卵巣腫瘍の診断にて全身麻酔下に開腹手術を

連絡先：
小田川　寛子
名古屋記念病院　産婦人科
〒 468-8520　名古屋市天白区平針 4 丁目 305 番地
TEL：052-804-1111　FAX：052-804-6257
E-mail：hiroko05090829@gmail.com

施行したところ、術後Ⅱ型呼吸不全および重症の低ナトリウム血症により急変し、臨床的に筋強直性ジストロフィーの診断に至った症例を経験したので報告する。

症　例

症例は46歳女性、1妊1産。月経は不順。幼少期に心室性期外収縮を指摘され経過観察となっていた。31歳で卵巣子宮内膜症性嚢胞の経腟的穿刺、45歳で局所麻酔にて両側性白内障手術の既往がある。筋疾患や白内障の家族歴はなし。第一子は妊娠合併症なく健常児を出産している。

下腹部痛にて前医を受診し、両側卵巣腫大を指摘され当院紹介となった。超音波および骨盤MRI検査にて、子宮背側に長径12cmの単房性嚢胞および4.5cmの右卵巣出血性嚢胞、少量腹水を認めた（図1）。腫瘍マーカーはCA125 53.6U/ mL 、CA19-9 34.7U/ mL、CEA 1.1ng/ mL とCA125の軽度上昇を認めた。3ヶ月後の超音波検査にて骨盤内漿液性嚢胞および右卵巣出血性嚢胞は不変であったため、右卵巣子宮内膜症性嚢胞、左卵巣漿液性嚢胞の疑いにて、全身麻酔下に開腹手術の方針とした。

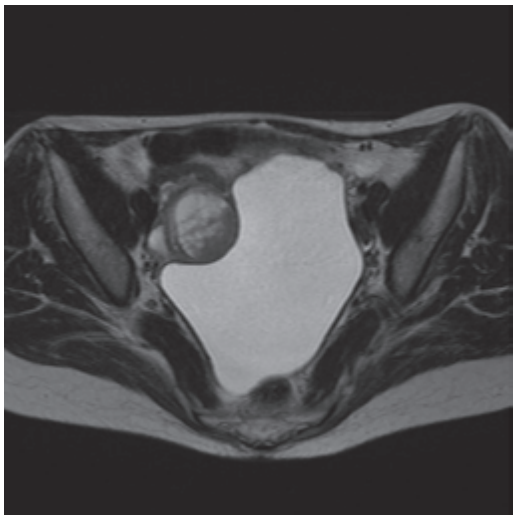


図1　MRI T2強調画像（骨盤部）
骨盤内漿液性嚢胞および右卵巣出血性嚢胞

術前血液検査でCKが248U/Lと軽度上昇し、呼吸機能検査で比肺活量75.6%、1秒率81.6%と軽度の拘束性換気障害を認めた。安静心電図で完全右脚ブロック、四肢誘導および胸部誘導で低電位差、右軸偏位を認めた。それぞれ高度な異常所見でなく、全身麻酔は可能であると判断した。手術までの期間は呼吸訓練装置による呼吸訓練を指示した。

全身麻酔は、チアミラールナトリウム150mgおよびフェンタニルクエン酸塩0.1mgにて導入後、ロクロニウム臭化物40mgにて筋弛緩を得て挿管を行い、麻酔維持はデスフルランおよびレミフェンタニル塩酸塩の持続投与とした。筋弛緩薬は40分毎に10mg追加投与した。開腹右卵巣嚢腫摘出術および左付属器切除術を施行し、手術時間1時間50分、出血量42mLで終了したが、術中全身状態は安定していた。手術終了後は自発呼吸の回復を確認し、スガマデクスナトリウムにて筋弛緩リバースを行い、開眼および指示動作可能であることを確認し抜管した。

一般病棟に帰室後1時間より、時折心室性期外収縮と頻脈を認めたが、意識清明で自覚症状なく経過観察とした。帰室後10時間にてSpO_2が一時的に90%（O_2 1L/min）に下降するも、呼びかけで開眼し深呼吸で99%に改善、呼吸音異常なく経過観察とした。

術後1日目の朝、強い傾眠傾向および多量の喀痰貯留を認めたため吸引処置を準備していたところ、SpO_2 80%台（O_2 1L/min）に急速に低下し、左上肢は屈曲硬直しE1V1M3（GCS）の意識障害を認めた。背側で断続性ラ音を聴取した。気道確保およびマスクにてO_2 10L/min投与し、SpO_2は98%に改善したが、E3V1M6（GCS）の意識障害と左上肢の硬直は継続した。

動脈血ガス分析はpH 7.244、pCO_2 65.2Torr、pO_2 78.3TorrとⅡ型呼吸不全を呈し、単純CT画像で無気肺および肺炎を認めた（図2）。心電図で心房細動と頻脈を認め、心臓超音波で中隔から心尖部にかけての壁運動不良を認めた。血液検査ではNa 122mEq/Lと重症の低ナトリウム血症を認めた。意識障害の原因検索のた

図 2 単純 CT（胸部）
左下肺野の無気肺・胸水（左）と肺炎像（右）

図 3 単純 CT（大腿筋）
大臀筋や下腿後面の筋萎縮

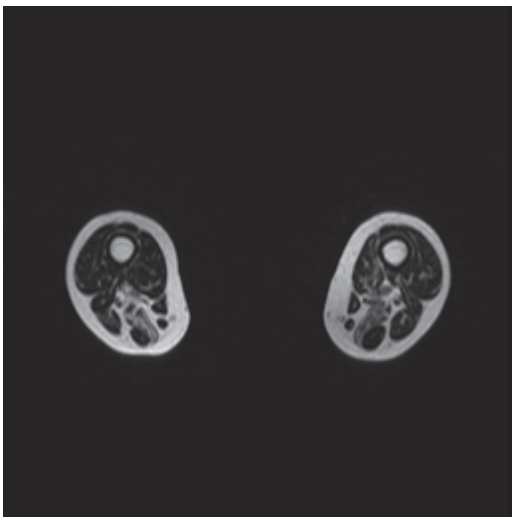


図 4 MRI T2 強調画像（大腿筋）
両側大腿筋遠位や半膜様筋の左右対称性の脂肪置換と軽度萎縮

め頭部 MRI 検査を施行したが、急性期脳梗塞、脳出血および腫瘍性病変は認めなかった。

ICU 管理とし、無気肺および肺炎に対し非侵襲的陽圧換気（NIPPV）および抗生剤点滴を開始した。心房細動に対しランジオロール塩酸塩を開始した。また、低ナトリウム血症の補正を行なった。同日心電図は洞調律に復帰し、ICU 入室後 2 日目には血清ナトリウムの正常化とともに意識レベルが著明に改善した。ICU 入室後 3 日目に NIPPV を離脱した。意識レベルおよび無気肺改善後も肺胞低換気は残存した。

Ⅱ型呼吸不全を発症し、術前血液検査にて CK の軽度上昇がみられたことから、神経筋疾

患による呼吸筋の障害の可能性も示唆され、神経内科に精査を依頼した。

診察にて斧様顔貌の指摘あり、把握ミオトニアを認め、全身 CT 検査にて臀部および大腿裏面の半膜様筋の萎縮（図 3）と、大腿筋 MRI 検査にて両側大腿筋遠位や半膜様筋の左右対称性の脂肪置換と軽度萎縮（図 4）を認めた。筋電図は典型的な myotonic discharge の所見であった。

以上より臨床的に筋強直性ジストロフィーと診断された。常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる疾患であることをお伝えしたが、家族への精神的影響を懸念し遺伝子検査は希望されなかった。術後、発作性心房細動および心房粗動に対しカテーテルアブレーションを施行した。

考　察

筋強直性ジストロフィー患者は、全身麻酔に伴い呼吸障害や心伝導障害などの合併症が起こり得る。また、悪性高熱症の関連疾患であり、悪性高熱症発症の報告もある[1]。病態としては、気道クリアランス能力低下による抜管困難や呼吸器感染症・無気肺形成、呼吸調節障害による低酸素血症、呼吸機能低下による高炭酸ガス血症、咽喉頭筋麻痺による気道の閉塞、唾液の誤嚥や食道・胃内容物の逆流による誤嚥、心伝導障害に伴う致死的不整脈などであり、多くは呼吸器合併症である[2]。特に睡眠中は呼吸筋力低下による臥位での呼吸機能低下に加え、中枢性の睡眠時無呼吸が高頻度にみられ、低酸素血症および高炭酸ガス血症を呈する[3][4]。

当疾患では呼吸抑制作用のある麻酔薬や筋弛緩薬への感受性の亢進、シバリングやネオスチグミンに誘発された筋硬直による換気障害も指摘されている[5]。筋弛緩薬は、脱分極性筋弛緩薬の使用で筋強直性現象[6]を誘発し、呼吸筋麻痺、悪性高熱症のリスクがあるとされ、それらを回避するため非脱分極性筋弛緩薬（ベクロニウム、ロクロニウム）が使用される。オピオイドは、血中濃度の急激な上昇により筋硬直、声門閉鎖、シバリングを生じる危険性があるため、急激な上昇は回避する。また、呼吸抑制作用があり、特にフェンタニルクエン酸塩は投与時間に応じて半減期の延長を認めるため注意が必要である[7]。作用時間の短いレミフェンタニル塩酸塩では、長時間手術も安全に手術し得たとの報告もある[8]が、注意は必要である。筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン 2020 では、現時点で最も安全で効果的な麻酔は、モニタリング下において短時間作用型オピオイドと短時間作用型静脈内麻酔薬持続投与、非脱分極性筋弛緩薬を用いた全静脈内麻酔であるとしている。

今回の症例では術後 10 時間に一時的な SpO_2 の低下を認めたが、睡眠中であったこと、呼びかけで覚醒し SpO_2 は自然回復していることから、睡眠時無呼吸による低酸素血症であったと思われる。また、高炭酸ガス血症は主に当疾患の病態によると思われるが、術中に使用した呼吸抑制作用のある薬剤が術後の高炭酸ガス血症に関与していた可能性もある。特に、筋弛緩薬からの回復は深呼吸や握力などで主観的に確認されるが、それら臨床的テストを施行後に抜管しても、軽度筋弛緩作用が残存する場合があるといわれ、ネオスチグミンを用いた症例で 23%、スガマデクスナトリウムを用いた症例でも 4.3% の症例で筋弛緩効果が残存したとの報告もある[9][10]。今回の症例でも、術後の覚醒は良好で抜管はスムーズであったが、残存筋弛緩薬が術後の呼吸抑制とそれに伴う血中 CO_2 濃度上昇を助長した可能性があると思われた。

また、低ナトリウム血症の原因は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）によるものと診断した。SIADH を引き起こす原因には、異所性バソプレシン（AVP）産生腫瘍、中枢神経疾患、炎症、薬剤などがある。炎症性疾患では、炎症性サイトカインのインターロイキン（IL）-1 β、IL-6 などが増加し、視床下部や下垂体後葉の異所性 AVP 産生や分泌を促進することが示唆されている[11]。感染症以外の肺疾患が SIADH をきたす要因としては、肺腔内圧の上昇による静脈環流量の低下などが挙げられる。左心房にある AVP 受容体が静脈環流量低下を感知することで、AVP の分泌抑制が

解除され分泌が亢進すると考えられている。また、血中CO_2濃度上昇による頸動脈洞化学受容器の刺激や、左心房あるいは大動脈弓に分布する迷走神経の途絶などの関与も示唆されている[11]。今回の症例では、呼吸機能低下によるpCO_2の上昇すなわち動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）の上昇が頸動脈洞化学受容器を刺激し、抗利尿ホルモン（ADH）の異常分泌を来したと考えられる。そして、重症の低ナトリウム血症とそれに伴う意識障害を来したことが引き金になり、咽喉頭に貯留した喀痰を誤嚥し、無気肺および肺炎を発症したと思われた。

全身麻酔後に急変し、筋強直性ジストロフィーの診断に至った症例報告が散見されるが、術後経過でSIADHを発症し、低ナトリウム血症により急変した症例は見つけられなかった。術前評価については、我々の症例のように術前検査にて異常所見を認めながらも、軽度であるため精査を行わず手術となっていた症例と、反対に、軽度CK高値と軽度拘束性障害を認める臨床症状のない症例で、動脈血液ガス分析をしたところ高炭酸ガス血症が判明し、筋強直性ジストロフィーの診断に至ったとの報告があった[12]。術前評価の目的は、より安全な周術期管理を行うことであり、未診断の疾患を術前に把握することは合併症予防につながり得るため、今後このような所見を認めた場合は、動脈血液ガス分析の追加が望ましいと思われる。

また、当疾患は常染色体顕性（優性）の遺伝性疾患であり、今後親族が全身麻酔を受ける際に同様の病態を引き起こす可能性がある。DMPK遺伝子のCTGリピートの伸長が原因であり、リピートサイズを調べることで患者の遺伝子診断や親族の発症前診断が可能である。遺伝学的検査は希望されなかったが、その場合でも、親族へ疾患発症や麻酔のリスクを十分伝えておくことが大切であると思われた。

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はありません。

参考文献

1) Houvenaeghel M, Achilli-Cornesse E, Jullian- Papouin H, et al. Oral dantrolene in a parturient with myotonic dystrophy and susceptibility to malignant hyperthermia. Ann Fr Anesth Reanim 1988; 7(5): 408-411
2) Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Begin P. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. Neurology 1997; 49: 1646-1650
3) 宮本智之．筋強直性ジストロフィーと睡眠．睡眠医療 2015；12：97-101
4) 川井 充．神経筋疾患と睡眠障害．臨床神経 2014；54：984-986
5) 阿部尚紀，中西和雄，渡辺敏光，ほか．筋緊張性ジストロフィーに対する麻酔経験．日臨麻会誌 2011；31(3)：468-472
6) Kaufman L. Anesthesia in dystropia myotonica: a review of the hazards of anaesthesia. Proc Roy Soc Med. 1960; 53(3): 183-188
7) 全身麻酔・外科的処置．筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020 南江堂，2020；128-130
8) 中西智之，西浜雅光，平井明子，ほか．筋強直性ジストロフィ疾患者に対してレミフェンタニルとロクロニウムを用いた全静脈麻酔で安全に管理しえた1症例．麻酔 2010；59(11)：1419-1422
9) 中塚逸央．日本における筋弛緩拮抗と残存の状況．日臨麻会誌 2013；33(2)：205-211
10) 鈴木孝浩，葛西美貴，山本悠介，ほか．残存筋弛緩による呼吸抑制について．日臨麻会誌 2013；33(1)：156-160
11) 石川三衛．Fluid Management Renaissance 2013；3(1)：46-51
12) 布施秋久，須貝勝平，須貝順子．術前検査異常から判明した筋緊張性ジストロフィー症患者の麻酔経験．臨麻 1997；21(12)：1984-1896

診断に難渋した悪性腹膜中皮腫の１例

Malignant peritoneal mesothelioma: a case report

競　悦子[1)] Etsuko KISOI
藤掛佳代[1)] Kayo FUJIKAKE
浅野智美[1)] Satomi ASANO
伊藤ゆりか[1)] Yurika ITO
秋田寛文[1)] Hirofumi AKITA
杉原穂乃花[1)] Honoka SUGIHARA
姜　真以乃[1)] Maino KANG
篠田真実[1)] Mami SHINODA
安藤万恵[1)] Mae ANDO
清水　顕[1)] Ken SHIMIZU
髙橋典子[1)] Noriko TAKAHASHI
佐藤朋子[2)] Tomoko SATOU
佐竹立成[2)] Tatsunari SATAKE

名古屋掖済会病院　産婦人科[1)]，同　病理診断科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Ekisaikai Hospital
[2)] Department of Pathology, Nagoya Ekisaikai Hospital

【概要】 悪性腹膜中皮腫は腹膜中皮細胞より発生する比較的稀な疾患で、確立した治療方法はなく予後不良とされる。特異的な画像検査所見はなく、卵巣癌や腹膜癌等との鑑別が困難である。今回我々は卵巣癌を疑い手術に至ったが、最終的には悪性腹膜中皮腫（肉腫型）と診断した一例を経験したので報告する。

症例は 71 歳、2 妊 2 産。気胸の手術歴あり。石綿曝露歴なし。難治性気胸治療後に当院呼吸器内科で経過観察中、体幹部 CT 検査で骨盤内腫瘍を指摘され当科を紹介受診した。CT、MRI 検査では骨盤内を占拠するように増大した不整形の充実性腫瘍を認め、腹膜播種、大網転移を疑う腫瘤も認めた。腫瘍マーカーは CA125、ヒト精巣上体蛋白 4（HE4）が高値であった。以上より卵巣癌を疑い開腹手術を施行した。骨盤内は非常に脆弱な腫瘍で占拠されており、腸間膜、大網への播種を認めた。両側卵管、右卵巣は肉眼的に正常であった。左卵巣は確認できず、腫瘍に置換されたものと考えた。子宮は鶏卵大で体部表面は平滑であったが、膀胱子宮窩、ダグラス窩への著明な腫瘍浸潤を認め摘出不可と判断した。播種巣も含め可及的に骨盤内腫瘍を摘出し、両側付属器切除術（左卵巣は腫瘍内に含む）、大網部分切除術を施行した。病理組織検査では、卵巣癌、腹膜癌、悪性腹膜中皮腫が鑑別に挙がったが、各種免疫染色検査を行い、最終的には悪性腹膜中皮腫（肉腫型）と診断した。

悪性腹膜中皮腫は稀な疾患ではあるものの、胸膜中皮腫と比べ女性に多く婦人科で診察にあたる可能性がある。腹部悪性腫瘍を認めた場合には、婦人科腫瘍、消化管腫瘍などと共に本疾患も鑑別に挙げ診断を行う必要がある。

Key Words **:** *malignant peritoneal mesothelioma, pathologic diagnosis, ovarian cancer, peritoneal cancer*

連絡先：
競　悦子
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：etsuko.kisoi94@gmail.com

緒　言

悪性腹膜中皮腫は腹膜中皮細胞より発生する比較的稀な疾患で予後は不良である。悪性腹膜中皮腫は特徴的な臨床症状や特異的な画像所見を呈さず、卵巣癌や腹膜癌等との鑑別がしばしば問題となる。今回我々は、卵巣癌を疑い手術に至ったが、最終的には悪性腹膜中皮腫（肉腫型）と診断した一例を経験したため報告する。なお、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

患　者：71 歳　2 妊 2 産

既往歴：右気胸、胸膜癒着術後

生活歴：石綿曝露歴なし

現病歴：X 年 4 月 難治性気胸のため当院呼吸器内科で加療、胸膜癒着術を施行された。X 年 7 月 左胸水貯留あり、CRP 高値が遷延したため体幹部 CT 検査を施行したところ骨盤内腫瘤を指摘され、当科紹介受診となった。受診時食欲不振、体重減少、軽度腹痛を認めた。

身体所見：双合診では下腹部全体に弾性軟な腫瘤を触知した。経腟超音波検査では子宮周囲に血流豊富な充実性腫瘤を認めた。腹水貯留は認めなかった。

検査所見：血液検査では Hb 9.2g/dl、CRP 9.95mg/dl と貧血および炎症反応高値を認めた。腫瘍マーカーは CEA 2.2ng/ml、CA19-9 6.4U/ml、CA125 98.4U/ml、ヒト精巣上体蛋白（HE4）494pmol/l であり、CA125 と HE4 が上昇していた。子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、胸水細胞診ではいずれも悪性細胞を認めなかった。

体幹部 CT 検査（図 1）：骨盤内全体に造影効果のある不整形の充実性腫瘤を認めた。腸管表面、大網にも同様の腫瘤形成を認めた。

骨盤部 MRI 所見（図 2）：CT 同様骨盤内に不整形の腫瘤を認めた。子宮筋層は比較的保たれていたが、腫瘍と連続しているように見える部位もあった。右卵巣は正常所見であったが左卵巣は同定できなかった。T2 強調画像では低信号かつ内部に高信号領域が散在しており、造影脂肪抑制 T1 強調画像では造影効果を認めた。拡散強調像で高信号、ADC map で低信号を呈したことから卵巣癌や子宮肉腫を疑う所見であった。

上部内視鏡検査、注腸造影検査：明らかな異常所見なし。

以上より卵巣癌を疑い X 年 7 月開腹手術を施行した。

手術所見（図 3）：骨盤内は用手的に分断できるほど脆弱な充実性腫瘍に占拠されており、膀胱子宮窩、ダグラス窩にも腫瘍の進展を認め子宮は即座に同定できなかった。また腸管表面

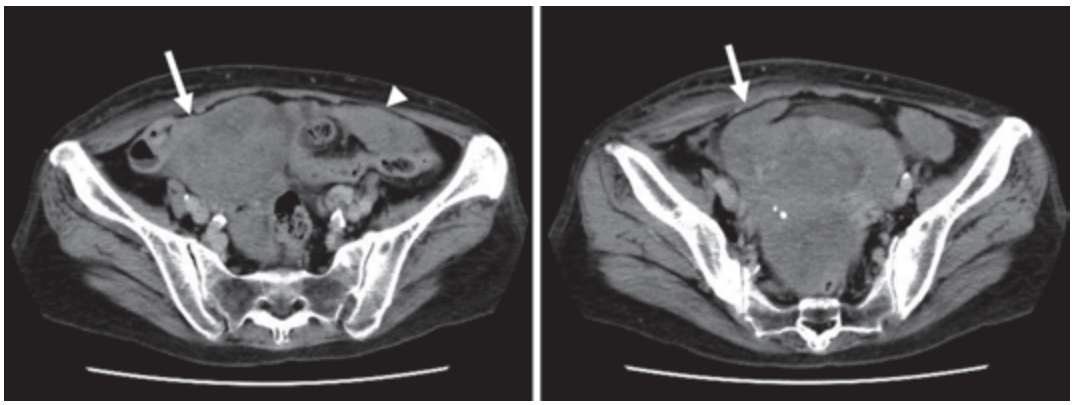


図 1　初診時体幹部 CT 検査
造影効果のある不整形の腫瘤（矢印）および複数個の腹腔内播種病変（矢頭）を認めた。

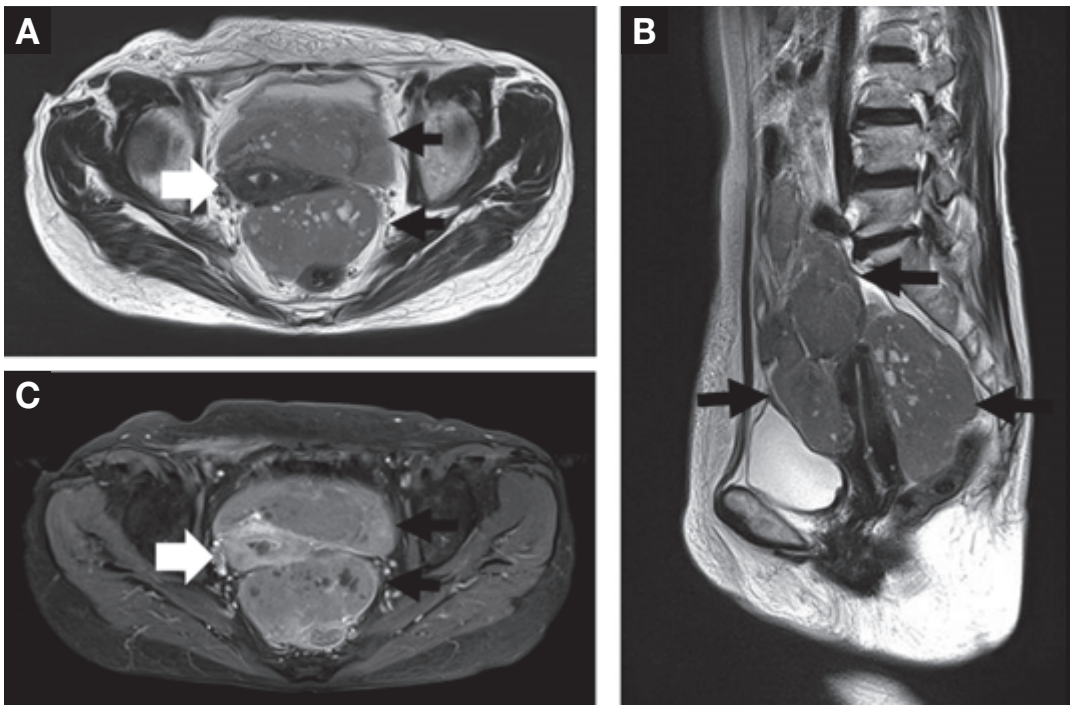


図 2 骨盤部 MRI 画像（T2 強調画像、造影脂肪抑制 T1 強調画像）
T2 強調画像水平断（A）、矢状断（B）で子宮（白矢印）を取り囲む骨盤内腫瘍（黒矢印）は低信号を呈しその内部に高信号領域が存在していた。造影脂肪抑制 T1 強調画像（C）では腫瘍に造影効果を認めた。（白矢印：子宮　黒矢印　腫瘍）

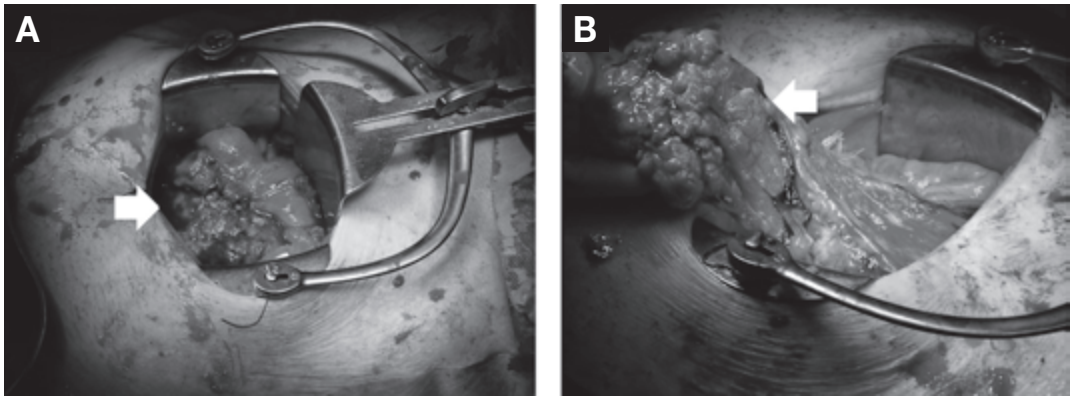


図 3 手術所見
A：骨盤内は易出血性で非常に脆弱な腫瘍（矢印）に占拠されていた。
B：骨盤内腫瘍と同様の所見を呈する大網腫瘍（矢印）を認めた。

から大網にかけて 10cm 超の大きな播種巣を認め、その他 5mm 程の小さな播種巣を多数認めた。腫瘍摘出を進めつつ骨盤内を検索したところ、右卵巣、両側卵管に腫瘍は認めず肉眼的には正常所見であった。左卵巣は術前画像のとおり同定できず、左卵巣は腫瘍に置換されたものと考えた。子宮は鶏卵大で体部表面は平滑であったが、膀胱子宮窩、ダグラス窩への著明な

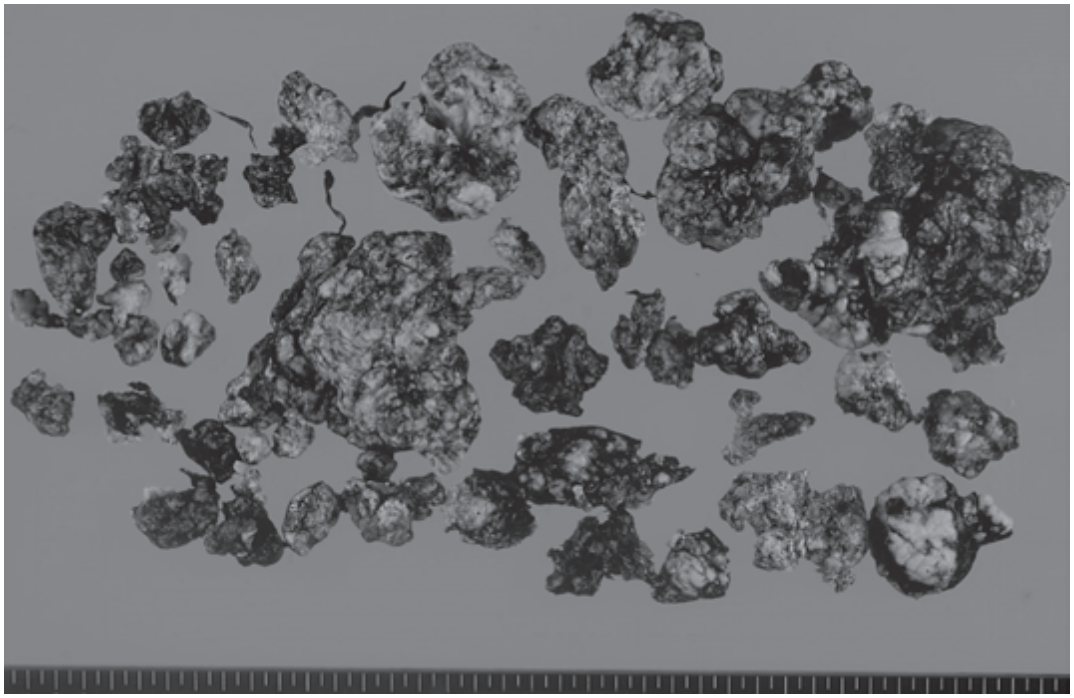


図 4 摘出標本
骨盤内腫瘍は脆弱で一塊に摘出することが困難であった。腫瘍の割面は灰白色調で充実性、一部壊死を伴っていた。

腫瘍浸潤を認め摘出不可と判断した。播種巣も含め可及的に腫瘍を摘出し、両側付属器切除術、大網部分切除術を施行した。

摘出検体（図 4）：骨盤内腫瘍は脆弱で一塊に摘出することが困難であった。腫瘍の割面は灰白色調で充実性、一部壊死を伴っていた。

病理組織学的検査所見（図 5, 6）：HE 染色像では、多方形あるいは紡錘形細胞の充実性増生がみられ、細胞質が広く淡明な組織球様腫瘍細胞の増生も認められた。明らかな腺管形成や乳頭状発育は認められなかった（図 5）。両側卵管、右卵巣は正常であったが、左卵巣は組織学的にも確認できなかった。免疫染色では中皮腫の陽性マーカーである Calretinin、WT1、D2-40 が陽性を示し、陰性マーカーの CEA、Ber-EP4、Claudin4 が陰性を示したが（図 6）、卵巣癌マーカーである PAX8 は陽性であった。従って卵巣原発の低分化な癌腫が鑑別に挙がったが、中皮腫でも PAX8 が陽性になる場合がありその他の免疫染色結果も踏まえ、最終的には悪性腹膜中皮腫と診断した。また腫瘍に含まれる組織球様腫瘍細胞には中皮腫のマ―カ―が陰性であり肉腫型と診断した（図 7）。

術後経過：術後は合併症なく経過し術後 7 日目に退院した。術後化学療法を提案したが、積極的な治療は希望されず、best supportive care（BSC）を選択された。術後約 1 か月の時点で骨盤内に最大径 7cm の新規播種病変を複数個認めた。その後腫瘍は急速に増大し、術後 6 か月目に永眠された。

考　察

悪性中皮腫は中皮細胞より発生する悪性腫瘍で、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜を発生母地とする。胸膜発生が 80 ～ 85%、腹膜発生が 10 ～ 15%、その他の部位での発生は 1% 以下とされる [4]。

本邦では、悪性胸膜中皮腫の 22%、悪性腹

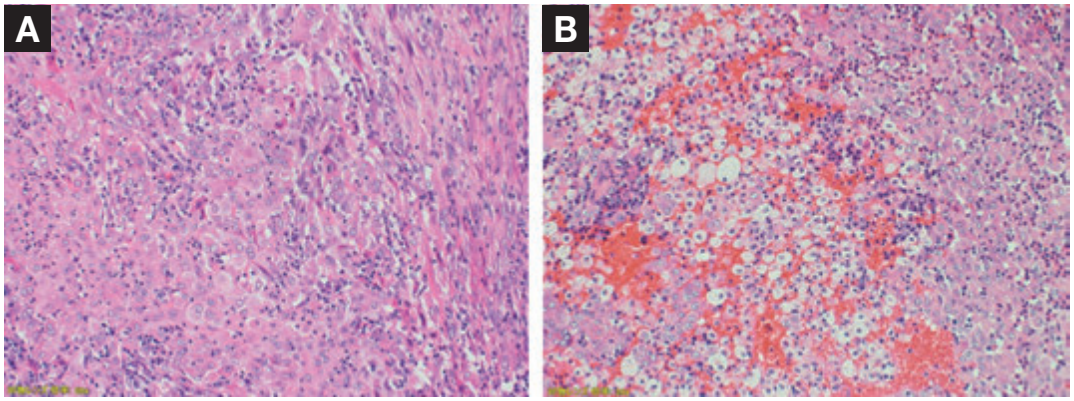


図 5 骨盤内腫瘍の HE 染色像

A）HE 染色（20 倍）：腫瘍細胞は多方形（左）、紡錘形（右）の形態を示し、密に増生していた。
B）HE 染色（20 倍）：大型で細胞質が広く淡明な組織球様腫瘍細胞の増生も認めた。

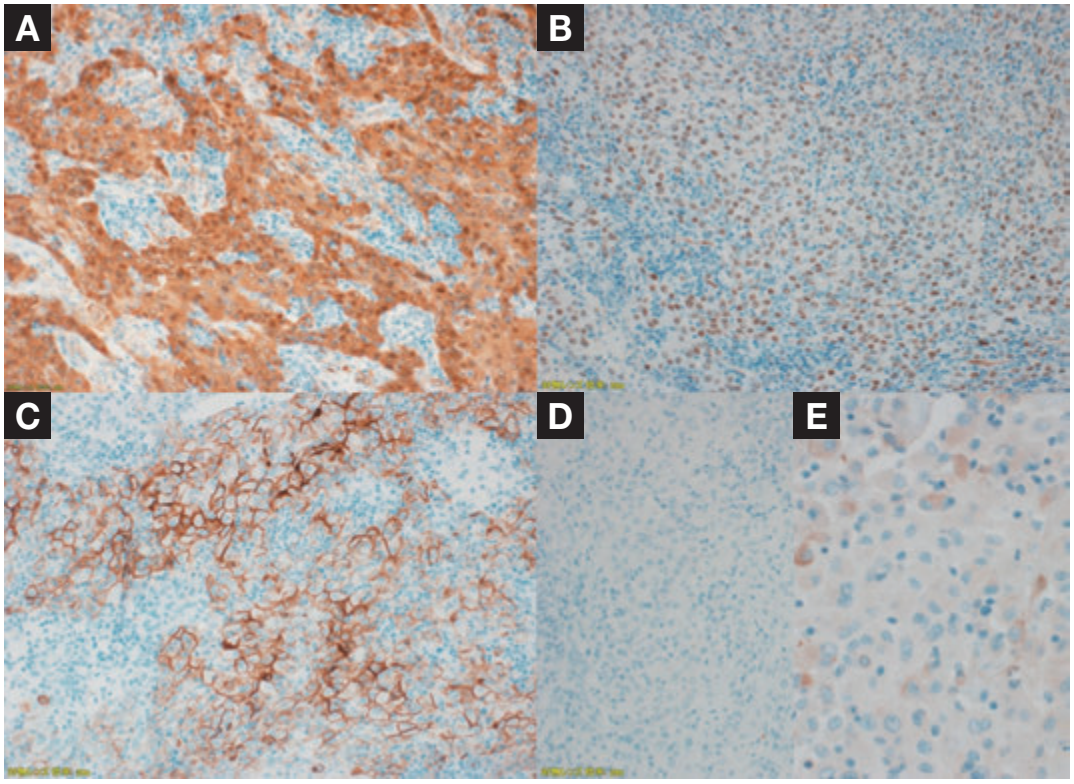


図 6 骨盤内腫瘍の免疫染色像

腫瘍細胞は Calretinin（A）、WT1（B）、D2-40（C）に陽性を示し、Ber-EP4（D）、Claudin4（E）は陰性であった。（A, B, C, D 20 倍、E 40 倍）

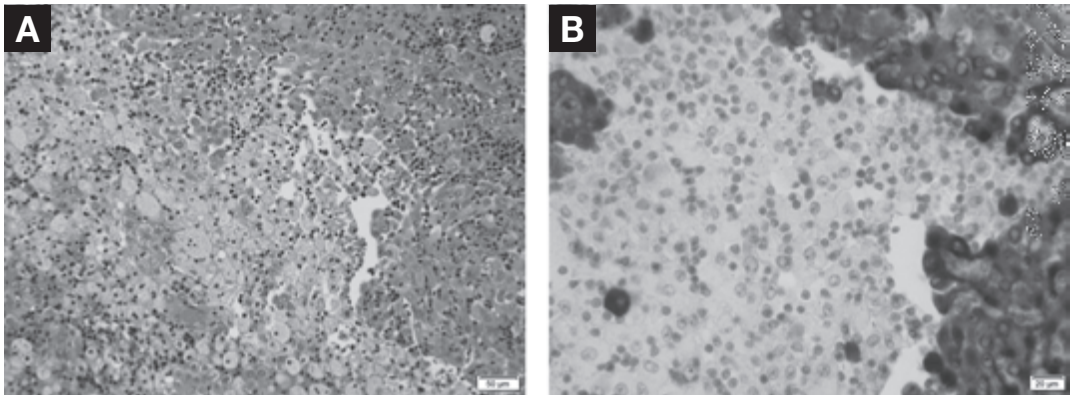


図7 骨盤内腫瘍の HE 染色像と免疫染色像
A）ＨＥ染色（20 倍）：細胞質が広く淡明な組織球様細胞を認める。
B）免疫染色（40 倍）：免疫染色においては Calretinin に陰性を示した。

膜中皮腫の 40% が女性に発症すると報告されており[5]、悪性腹膜中皮腫は胸膜中皮腫と比べ女性の比率が高いことが特徴である。

発症原因として多くの症例において石綿曝露との関連性を指摘されており、石綿は主要因の一つと考えられる。悪性腹膜中皮腫では石綿の高濃度曝露での発生が多いとされている一方で[6]、石綿曝露歴を有する症例は 15 ～ 30% と胸膜中皮腫に比べて少ないとの報告もある[5]。腹部悪性腫瘍を認めた場合には、本症例のように明らかな石綿曝露歴がなくとも、悪性腹膜中皮腫である可能性を検討する必要がある。

悪性腹膜中皮腫の症状は非特異的であるが、最も一般的な初期症状は腹部膨満で患者の 30 ～ 80% にみられる。次に多い症状は腹痛で患者の 27 ～ 58% にみられる[2]。他に体重減少や嘔気を訴えることもあり、まれには腸閉塞や穿孔による急性腹症を呈する場合もある[2]。症状が非特異的であるため症状の発症から診断までの期間は平均 4 ～ 6 ヶ月である[2]。

WHO による中皮腫の組織学的分類には上皮型（60%）、肉腫型（20%）、二相型（20%）がある[3]。他にもさまざまな組織像をとり特殊型として示されるが頻度は低い[3]。臨床病型分類には腹水型、腫瘍形成型、混合型がある[5]。

本症例では食欲不振による体重減少、腹痛といった自覚症状を認めた。また各種検査・手術所見より本症例は腫瘍形成型、肉腫型の腹膜中皮腫と診断した。

悪性腹膜中皮腫は画像的に卵巣癌や腹膜癌、癌性腹膜炎などと鑑別することは困難である[7][8]。悪性腹膜中皮腫の CT 所見では腹水、腹膜肥厚、腹部腫瘤を認めることが多く、悪性胸膜中皮腫とは対照的に悪性腹膜中皮腫では石灰化病変の存在は稀である。悪性腹膜中皮腫と他疾患とを鑑別するための重要な特徴として腹水、腫瘍の最大径（1cm 以上）、複数個の腫瘤、腹膜肥厚や腸間膜肥厚、関連する胸膜プラークの存在が挙げられている[7]。また大網病変を認め広範に腫瘍化することが多い[5]。MRI では T1 強調像で低～中信号、T2 強調像で中～高信号の腫瘤を示すとされるが[7]、これらの特徴は主に症例報告から照合されており、画像プロトコルやガイドラインは存在しない。一方、本邦で最も頻度の高い卵巣癌である高異型度漿液性癌の MRI 画像の特徴としては、大部分が充実性の腫瘍からなり、しばしば両側性で、T2 強調像は充実部の信号強度が高く、強い拡散制限を示すことが挙げられる[8]。後方視的に本症例の画像を評価すると、MRI の所見だけでは卵巣癌との鑑別はやはり困難であったと考えられる。CT では腫瘍の最大径、複数個の腫瘤、大網の大きな腫瘤、腹膜肥厚などは悪性腹膜中皮腫をより疑わせる所見を呈していたが、非特異

的な所見であり術前に本疾患を鑑別に挙げることは出来なかった。

悪性腹膜中皮腫の診断には、生検・手術による組織検体の採取と病理学的検査、さらに免疫組織化学的染色が必須である 3)。免疫染色では中皮腫の陽性マーカーとして Calretinin、WT1、D2-40 などが用いられ、陰性マーカーとして CEA、Ber-EP4、Claudin4、MOC31、ER 等が用いられている [3]。また肉腫型では CAM5.2、AE1/AE3 といったサイトケラチンが陽性マーカーとなる [9]。本症例では、Calretinin、WT1、D2-40、CAM5.2、AE1/AE3 が陽性、CEA、Ber-EP4、Claudin4 が陰性を示し中皮腫の特徴と合致したが、PAX8 が陽性であることから卵巣原発の低分化な癌腫との鑑別が問題となった。左卵巣が肉眼的にも組織学的に確認できなかったこともあり、原発巣の判断が困難であったが、悪性腹膜中皮腫でも PAX8 が 18% 程度に出現するという報告もあることから [10]、最終的には悪性腹膜中皮腫の診断となった。また腫瘍には組織球様腫瘍細胞が含まれており、中皮腫マーカーが陰性を示すことから肉腫型と診断した。

悪性腹膜中皮腫が予後不良であることはこれまでに多数報告されている [1) 5) 11)]。またその組織型が予後に影響することも知られており、肉腫型や二相型は予後不良因子である [1) 2) 12)]。肉腫型や二相型は上皮型と比較して全生存期間が短く（全生存期間中央値：51.5 ヶ月 vs 10.5 ヶ月）、無増悪生存期間も短いと報告されている（無増悪期間中央値：16 ヶ月 vs 6.3 ヶ月）[13)]。本症例は肉腫型であったことから、悪性腹膜中皮腫の中でもさらに予後不良であると推測された。

本症例では術前に本疾患の可能性を検討しておらず、また鑑別診断のため多数の免疫染色を必要としたこともあり、最終診断までに術後 6 週間費やす結果となった。予後不良な疾患であることを踏まえると、早急に診断し治療につなげるためには、迅速な検体採取と病理診断科との緊密な連携が不可欠である。また今後も悪性中皮腫患者は増加すると言われており [14)]、稀な疾患とはいえ臨床の場で診察に携わる可能性は十分にあることを認識しておかなければならない。

治療は手術療法、化学療法が主となるが確立した治療法はない。菊池らの報告によると [11)]、切除可能な症例に対しては手術療法が化学療法と比較して生存期間の有意な延長を認めている。また根治手術が困難な症例においては、化学療法単独と比べ、腫瘍縮小手術＋化学療法の方が生存期間を延長させることが示唆されたが、多施設による前向き研究を行う必要があると指摘している [11)]。

化学療法としては、胸膜中皮腫に準じた治療を選択することが多く、シスプラチン（CDDP）、ペメトレキセド（PEM）、ゲムシタビン（GEM）、ビノレルビン、ニボルマブ、イピリムマブなどが使用されている [4)]。NCCN（The National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでは「PEM ベースの化学療法は，悪性腹膜中皮腫，悪性心膜中皮腫および悪性精巣鞘膜中皮腫にも使用できる」と記載されており、実臨床下では胸膜中皮腫に準じて PEM + CDDP 療法、GEM+CDDP 療法などが施行されているのが現状である [15)]。免疫チェックポイント阻害剤についてはまだ悪性腹膜中皮腫での使用報告が少なく、更なる報告の蓄積が待たれる。

本症例では根治的切除が不可能であったため、術後化学療法を提案したが、積極的な治療は希望されず BSC を選択された。また組織型が肉腫型のため予後不良であることを予測していたが、術後 1 ヶ月の時点ですでに大きな新規播種病変を認め、病勢の速さを実感した。緩和的治療を行い術後 6 ヶ月目に永眠された。

結　論

今回我々は悪性腹膜中皮腫の一例を経験した。予後不良な疾患であるため、迅速に診断し早期に治療を行う必要がある。本疾患は胸膜中皮腫より女性に多いとされており、今後まだ患者数は増加すると言われている。比較的稀な疾

患であるとはいえ、腹部悪性腫瘍を認めた場合には、婦人科腫瘍、消化管腫瘍などと共に本疾患も鑑別に挙げ診断を行う必要がある。

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) Greenbaum A, Alexander HR. Peritoneal mesothelioma. Transl Lung Cancer Res 2020; 9 (Suppl 1) : 120-132
2) Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. Ann Transl Med 2017; 5 (11) : 236
3) 井内康輝. 中皮腫の鑑別診断. 日職災医誌. 2009; 57: 183-189
4) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン2020年版. 金原出版：2020
5) 中野孝司. 増加する中皮腫の診療と対策. 日本内科学会雑誌. 2008; 97 (5) : 182-189
6) Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. Surg Oncol Clin N Am 2003 Jul; 12 (3) : 605-21
7) Carlson B, Harmath C, Turaga K, et al. The role of imaging in diagnosis and management of malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review. Abdom Radiol (NY) 2022 May; 47 (5) : 1725-1740
8) 今岡いずみ, 坪山尚寛, 田中優美. 婦人科MRIアトラス：秀潤社, 2019: 186, 200-201
9) 井内康輝, 武島幸男, 櫛谷 桂. 中皮腫の病理. Japanese Journal of Lung Cancer. 2007; 47 (3) : 223-232.
10) Chapel DB, Husain AN, Krausz T, et al. PAX8 Expression in a Subset of Malignant Peritoneal Mesotheliomas and Benign Mesothelium has Diagnostic Implications in the Differential Diagnosis of Ovarian Serous Carcinoma. Am J Surg Pathol 2017 Dec; 41 (12) : 1675-1682
11) 菊池由宣, 岸本有為, 伊藤 謙, ほか. 腹膜悪性中皮腫－本邦報告例および自験例の検討－. 東邦医会誌. 2012; 59 (4) : 174–182
12) Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. J Clin Oncol 2009 Dec 20; 27 (36) : 6237-42
13) Magge D, Zenati MS, Austin F, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. Ann Surg Oncol 2014 Apr; 21 (4) : 1159-65
14) 厚生労働省. 都道府県 (21大都市再掲) 別にみた中皮腫による死亡数の年次推移 (平成7年～29年)
15) 木島貴志. 希少がん疾患各論 呼吸器系腫瘍 悪性中皮腫 (胸膜・腹膜、性腺、心膜、その他). 日本臨床 2021; 79 (Suppl 1) : 280-284

エストロゲン産生を伴う右卵巣の中腎様癌（Mesonephric-like adenocarcinoma）と濾胞性リンパ腫、甲状腺乳頭癌を併発した１例

Estorogen-producing mesonephric-like adenocarcinoma of right ovary with follicular lymphoma and papillary thyroid cancer

杉原 穂乃花[1)] Honoka SUGIHARA
高橋 典子[1)] Noriko TAKAHASHI
藤掛 佳代[1)] Kayo FUJIKAKE
清水 顕[1)] Ken SHIMIZU
安藤 万恵[1)] Mae ANDO
篠田 真実[1)] Mami SHINODA
姜 真以乃[1)] Maino KANG
秋田 寛文[1)] Hirofumi AKITA
浅野 智美[1)] Tomomi ASANO
伊藤 ゆりか[1)] Yurika ITO
佐竹 立成[2)] Tatsunari SATAKE
佐藤 朋子[2)] Tomoko SATO

名古屋掖済会病院 産婦人科[1)]，同 病理診断科[2)]
[1)] Department of Obsterics and Gynecology, Nagoya Ekisaikai Hospital
[2)] Department of Pathology, Nagoya Ekisaikai Hospital

【概要】 今回我々は中腎様癌（Mesonephric-like adenocarcinoma、以下、MLCa と略す）を伴う重複癌の１例を経験した。症例は 70 歳の女性で、不正出血を主訴に来院し子宮腫大、卵巣腫大および多発リンパ節腫大を認め、悪性腫瘍疑いで手術を行った。手術検体にて、右卵巣にエストロゲンを産生する MLCa、子宮・左卵巣・リンパ節には濾胞性リンパ腫を認め、卵巣癌ＩＣ期および濾胞性リンパ腫Ⅳ期と診断した。より進行度の高いリンパ腫の治療を優先して行うこととし、BR 療法 6 コース終了後に代謝的完全奏効（Complete metabolic response、以下 CMR）と判断した。濾胞性リンパ腫に対する化学療法終了時の PET-CT で両側の甲状腺腺腫が疑われ、生検にて両側とも甲状腺乳頭癌と診断した。他院に紹介となり、手術が施行された。この患者の血縁者では祖母が食道癌を発症していたが、この患者の BRCA 遺伝子に病的変異を認めなかった。MLCa は症例数が少なく、今回のように他癌と重複した報告もない。今後同様の報告があれば重複癌を来す遺伝的要因の一つの解明につながる期待があり、今後の報告が待たれる。

Key Words **:** *Ovarian adenocarcinoma, Follicular lymphoma, Mesonephric-like adenocarcinoma, Double cancer, Papillary thyroid cancer*

緒　言

MLCa は子宮体部および卵巣に発生するまれな腫瘍である。また近年、癌遺伝子の研究が進むにつれて多重癌の症例の解析が注目されている。卵巣癌に関しては約 10% が遺伝性乳がん卵巣がん症候群と言われており、同時に乳癌を合併する遺伝的要因となりうると考えられる。しかし卵巣癌に悪性リンパ腫と甲状腺乳頭癌を併発する例は非常にまれである。今回卵巣 MLCa に伴う重複癌の１例を経験したので報告する。

連絡先：
杉原　穂乃花
名古屋掖済会病院　産婦人科
〒 454-0854　愛知県名古屋市中川区松年町 4-66
TEL：052-652-7711　FAX：052-652-7625
E-mail：sugiharah@ekisai.or.jp

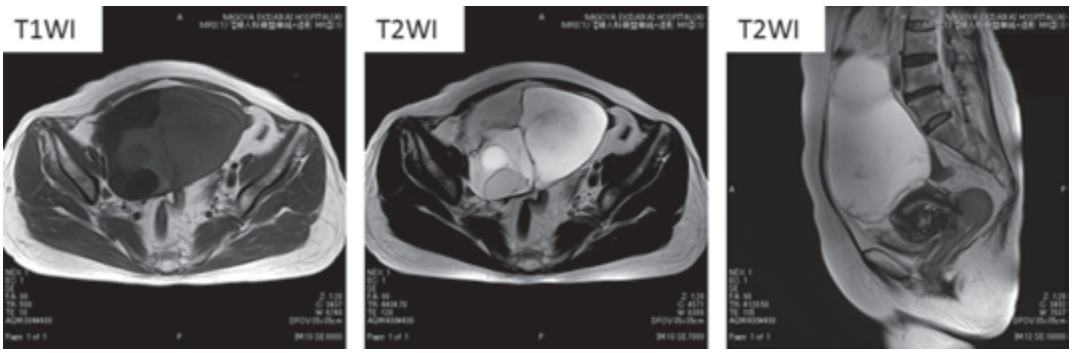


図 1　X 年 9 月骨盤 MRI

充実成分が混在した 18 × 9 × 17cm の多房性卵巣腫瘍を認めた。子宮頸部に 4cm の腫大を認めた。子宮前壁に 1cm の筋層内筋腫および腺筋症と思われる子宮筋層の肥厚を認めた。

症　例

患者は 70 歳女性、2 妊 2 産、閉経 50 歳であり、既往は虫垂炎手術および X-5 年から指摘されていた 25mm の右卵巣腫大であった。家族歴は祖母の食道癌のみであった。飲酒・喫煙は共になかった。X-1 年に月経様の不正出血を主訴に近医受診したものの、子宮頸部および子宮内膜細胞診検査で異常を指摘されなかった。その後も同様の出血が 4 ～ 5 回ほどあり、X 年 9 月にも性器出血があり当院産婦人科を受診した。腟鏡診で子宮頸部は腫大しており、子宮腟部は年齢に比べて萎縮しておらず、腟粘膜は柔軟な状態であった。経腟エコーで 17 × 10 × 13cm の隔壁肥厚を伴い内容輝度が様々な多房性腫瘤を認めた。子宮頸部細胞診および子宮内膜細胞診を施行したがどちらも異常は認められなかった。骨盤 MRI では多房性卵巣腫瘍を認め、嚢胞隔壁の一部で造影効果を認める肥厚があるものの拡散低下は認められず、境界悪性粘液性腫瘍が疑われた（図 1）。子宮頸部は腫大しており、T2WI で均質に淡い高信号、DWI で強い高信号を呈していた。胸部～骨盤 CT では骨盤～傍大動脈リンパ節に腫大を認めたが、それ以外の明らかな遠隔転移を認めなかった（図 2）。血液検査では CA19-9 532.8 U/ml, CA125 98.2 U/ml と腫瘍マーカーが上昇していた。またエストラジオール（estradiol、以下 E2 と略す）35pg/ml と上昇を認め[1]、出血は E2 上昇による反応性のものである可能性が高いと考えられた。E2 産生の卵巣腫瘍を疑った。X 年 10 月に開腹手術を行った。腫瘍と腹壁には癒着を認めなかった。膀胱子宮窩に黄色透明の漿液性腹水を認めた。腫瘍は右卵巣由来で臍上まであり。左付属器は正常所見であり子宮はびまん性に腫大していた。腫瘍は背～尾側に強固な癒着があり、剥離中に被膜破綻し黄色透明の粘液性内容液が 1600ml 流出した。210g の右付属器を摘出し、術中迅速組織診へ提出したところ、adenocarcinoma であった。そのため単純子宮全摘、両側付属器摘出術、大網部分切除および骨盤腫大リンパ節生検を行った。右総腸

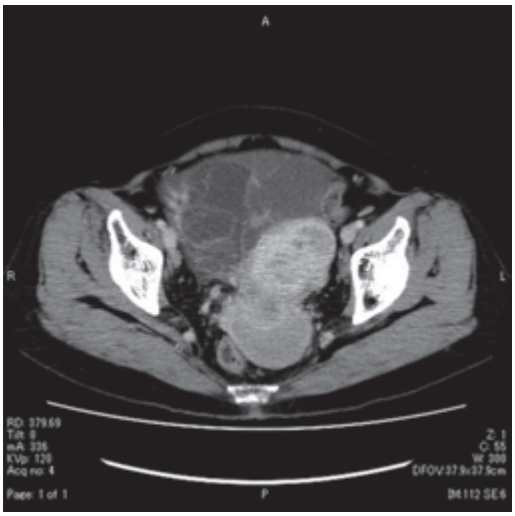


図 2　X 年 9 月肺～骨盤 CT

明かな遠隔転移およびリンパ節腫大を認めず。

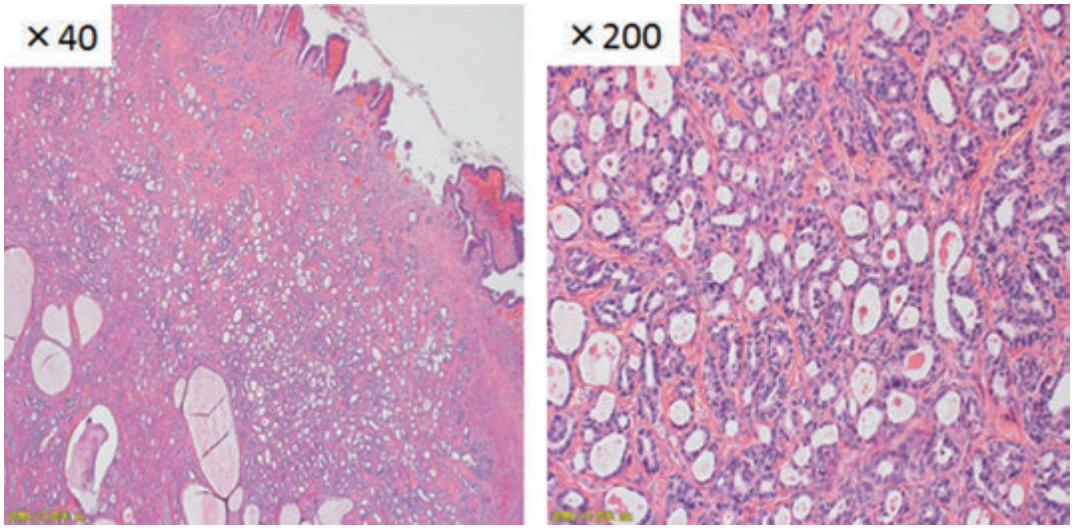


図 3 右卵巣管状腺癌

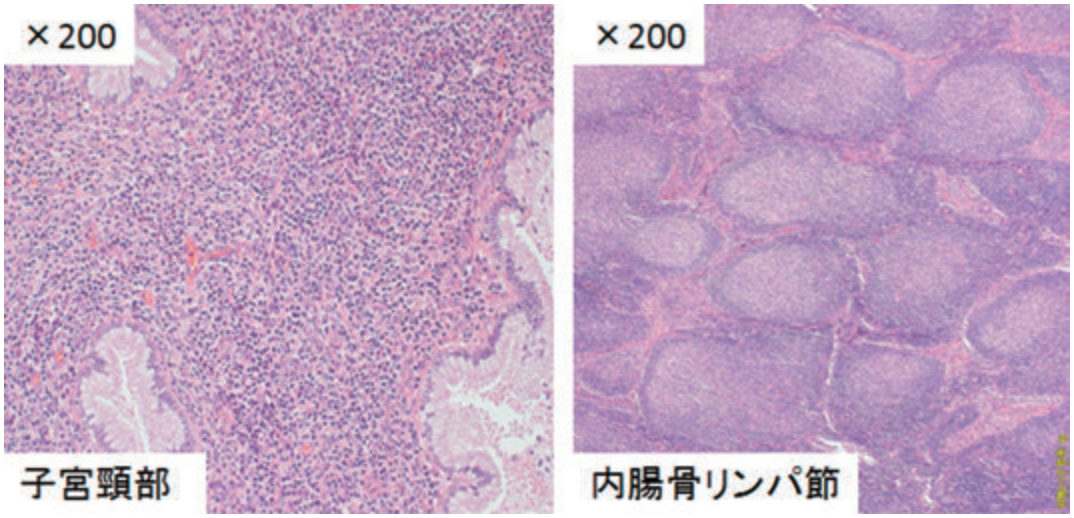


図 4 濾胞性リンパ腫

子宮頸部は頸管腺の周囲にリンパ球の浸潤が認められた。内腸骨リンパ節ではリンパ球の濾胞性増生を認めた。これらから濾胞性リンパ腫と病理診断した。子宮・左卵巣・左卵管・リンパ節から濾胞性リンパ腫を病理診断した。

骨・右外腸骨・右内腸骨・右閉鎖・左内腸骨・左閉鎖節を摘出した。肉眼的には播種は認めなかった。永久標本の組織診にて右卵巣は管状腺癌、子宮・左卵巣・左卵管・リンパ節は濾胞性リンパ腫と診断された（図 3 および図 4）。腺癌に関してはリンパ節転移を認めなかった。腹水細胞診は陰性であった。管状腺癌は TTF1, GATA3, CD10 が陽性であり MLCa と診断された（図 5）。E2 に関しては卵巣腺癌の Calretinin（卵巣のステロイド産生細胞に陽性）と Inhibin-α（黄体化細胞に陽性）の免疫染色を行い、腫瘍組織の間質細胞に両者とも陽性であった（図 6）。したがって術前に認められた E2 高値はこれらの細胞が E2 を産生していた

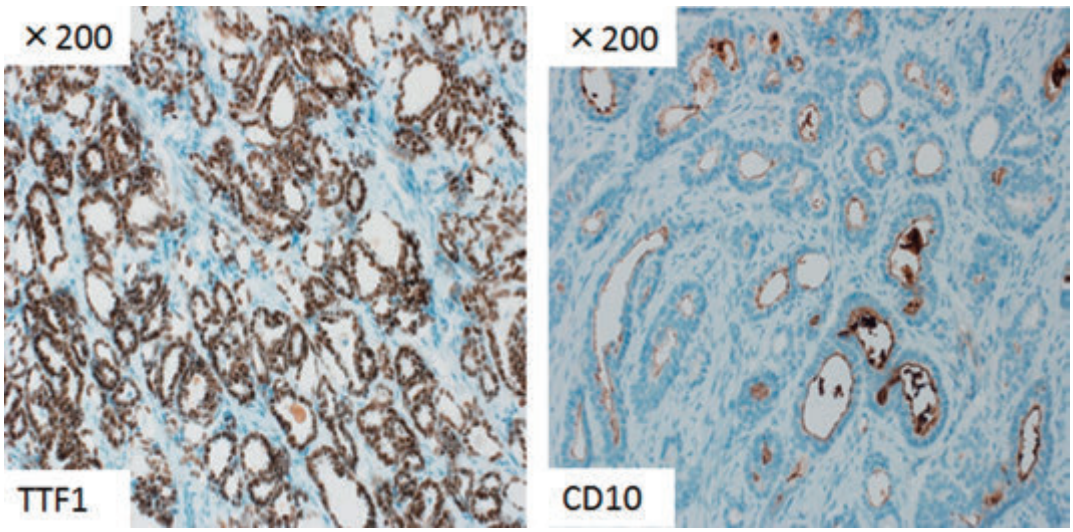


図 5 右卵巣腺癌の免疫染色
管状腺癌は TTF1, GATA3, CD10 が陽性であり Mesonephric-like adenocarcinoma と診断した。

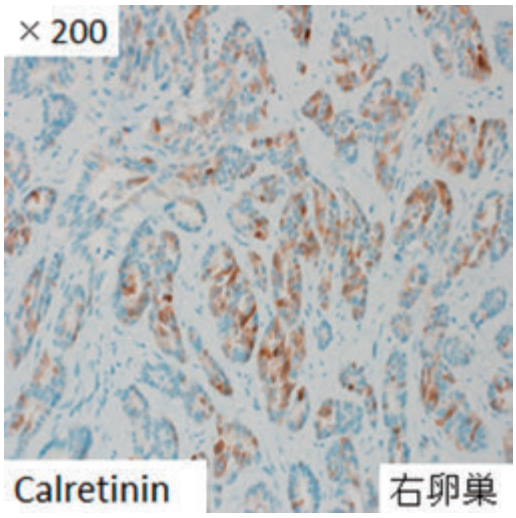


図 6 右卵巣腺癌の Calretinin 染色
E2 に関しては卵巣腺癌の Calretinin（卵巣のステロイド産生細胞に陽性）と Inhibin- α（luteinized cell に陽性）の免疫染色を行い、腫瘍組織の間質細胞に両者とも陽性であった。

ものと考えられた。

右卵巣癌は管状腺癌（MLCa）pT1c（1）N0M0 Ⅰ C1 期（術中破綻）と診断した。また、リンパ腫に関しては、当院血液内科で行われた PET-CT 検査で多数のリンパ節に有意な FDG の集積を認め（図 7）、手術検体で骨盤内臓器に多数の節外病変を確認しており、Ⅳ期と診断した。免疫染色では G1-2 と診断された。骨髄クロットでは転移を認めなかったが、PET-CT で骨転移の可能性を指摘されたことから、BNLI の治療開始基準を満たしていた[2]。卵巣癌、濾胞性リンパ腫ともに化学療法の適応ではあったが、MLCa は有効なレジメンが不明であり、標準治療が確立している濾胞性リンパ腫の化学療法を優先して行うこととした。X 年 11 月から X+1 年 4 月まで BR 療法｛ベンダムスチン（90mg/㎡ d1-2）+ リツキシマブ（375mg/㎡）q4w｝6 コースを施行した。高齢であるためベンダムスチンは 80%dose とした。X+1 年 7 月、BR 療法 6 コース施行後の PET-CT で治療前に FDG 集積を認めていたリンパ節はすべて肝臓より低いレベルに低下しており、濾胞性リンパ腫は CMR と判断し治療を終了した。両側甲状腺への FDG 集積に関しては濾胞性リンパ腫とは別の腫瘍を疑い、当院内分泌内科に紹介とした（図 8）。生検にて両側とも甲状腺乳頭癌と診断された（図 9）。甲状腺癌に関しては手術適応であり、他院紹介し X+1 年 12 月に

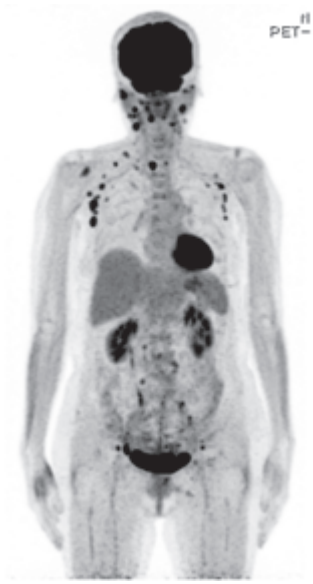


図 7 X 年 10 月 PET-CT（濾胞性リンパ腫治療前）

以下に集積あり。
頸部：両側頚部、頤下リンパ節、両側口蓋扁桃、両側耳下腺、甲状腺右葉
胸部：両側鎖骨上窩、両側腋窩リンパ節
腹部：大動脈周囲、両側外腸骨、右閉鎖リンパ節

図 8 X+1 年 7 月 PET-CT（濾胞性リンパ腫治療後）

両側の甲状腺に集積を認める。

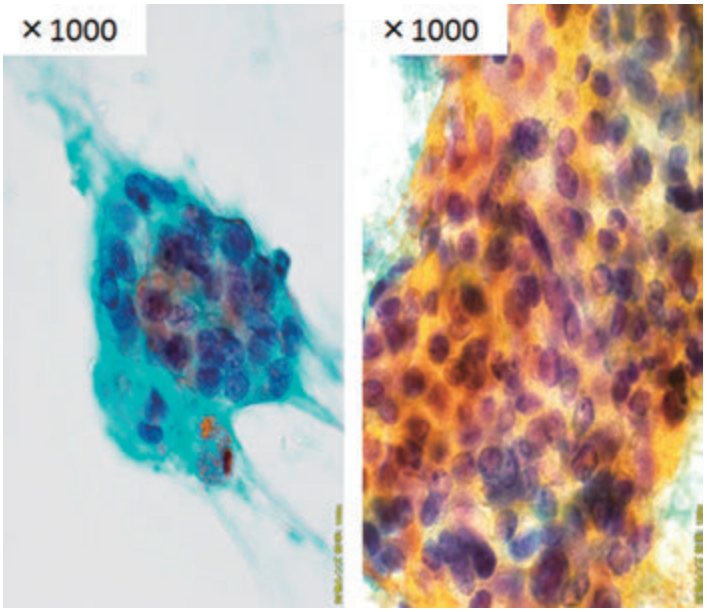


図 9 甲状腺の穿刺細胞診像

核内封入体などから乳頭癌と診断した。

甲状腺全摘術 D1 郭清を行い、T1bN0M0 と診断された。この間、右卵巣腺癌に関しては術後 CA19–9, CA125, E2 すべて正常値となりそれを維持している。BRCA 遺伝子検査も行ったが、病的変異は認めなかった。現在まで卵巣癌、リンパ腫、甲状腺癌の再発所見および新たな悪性腫瘍の出現は認めていない。

考　察

MLCa は子宮体部および卵巣に発生する中腎管腺癌に類似した形態学的および免疫組織学的特徴を有する極めてまれな腫瘍である。国内外でこれまでに 115 の子宮体部の症例と 39 の卵巣での症例が報告されている。年齢層は 26 歳から 91 歳まで幅広く、平均は 59 歳、中央値は 61 歳であった[3]。中腎管遺残が発生する子宮頸部における中腎管腺癌の発生は認識されているが、子宮体部および卵巣に関しては中腎管遺残物による腫瘍なのか議論の余地がある[4][5]。

予後としては症例の半数以上が診断時にⅡ期以上であり、特に肺への転移が多いとされている。5 年生存率は 71 ～ 72% と報告されている[3]。特にエストロゲンを産生するといった報告は著者が調べた限りではなかった。治療に関しては手術療法に加えて化学療法が施行される場合があるが、症例数が少なく確立された治療はない。この症例は貴重な MLCa の中でもエストロゲン産生と他の癌との併存を伴った症例であり、今後症例が蓄積されていくにあたっても検討の価値が高くなると考えられる。

次に重複癌について考察する。重複癌の定義は Warren と Gates の提唱したものが一般的である[6]。すなわち、①各腫瘍は一定の悪性像を示す。②各腫瘍が離れた位置に存在する。③他の腫瘍の転移によるものは除外される。というものである。また同時性の癌か異時性の癌かについては Moertel ら[7] は重複癌の診断時期が同時あるいは 6 ヶ月以内である場合を同時性とし、それ以上の間隔が開いている場合を異時性と定義している。本症例では卵巣癌と悪性リンパ腫はほぼ同時だが、それから甲状腺癌の診断に至るまでは 6 ヶ月以上の間隔が開いており甲状腺癌は異時性に発症した癌といえる。近年は画像診断などの技術の発達により重複癌の診断は増加しており、2 ～ 6 ヶ月以内に診断される重複癌の頻度は 2 ～ 17% と報告されている[8]。重複癌の原因には喫煙やアルコールなどの生活習慣、感染などの外的因子、遺伝的要因が挙げられる。中でも卵巣癌を来す遺伝的素因としては遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因である BRCA 遺伝子の変異があげられるが、この症例では陰性であった。甲状腺癌を来すものとして Cowden 症候群、Men2 型などあるが、Cowden 症候群は消化管ポリポーシス、Men2 型は副甲状腺や副腎の腫瘍などを合併することが多く、この症例にはあてはまらない。悪性リンパ腫では t（14 ; 18）が有名であるが重複癌との関係は明らかになっていない。したがって今回重複癌を来した原因については現在不明である。

原発癌がもともとある場合は全身精査が行われる可能性が高いと言うのは考慮すべきであるが、ある原発癌が発覚した後にもう一度別の原発癌になる確率は、一度も原発癌を指摘されたことがない人に比べて 1.10 倍と高くなるという報告がある[9]。卵巣癌を第 1 原発癌とする人では、子宮・尿路系・結腸直腸の癌を第 2 原発癌とする確率が高かった。血液癌を第 1 原発癌とする人では甲状腺癌を第 2 原発癌とする確率が高かった[9]。しかしすべての部位の癌を合わせても甲状腺を第 2 原発癌とする確率が高かったため、甲状腺癌が第 2 原発癌となる可能性が高いのは甲状腺癌は悪性度が低いものの割合が高いため未発見のまま過ごしていた人が多いということが考えられる。

第 1 原発癌と第 2 原発癌の診断の間隔は、第 1 原発癌が診断されてから 3 ヶ月以内が最も診断率が高い。しかし 3 ヶ月以内に発見された物を除くと 1 年後から約 10 年後まで第 2 原発癌の発生は年々上昇を続け、約 20 年後には減少する[9]。それを考慮すると重複癌を発見するには少なくとも約 10 年は経過観察が必要と考えられる。

したがって癌患者のフォロー時は再発検索の

みならず多様な他癌の可能性も念頭におきつつ長期的なフォローが必要であると考えられる。悪性腫瘍の遺伝子的な解明により重複癌が合併しやすい臓器が解明されれば、より効率的に臓器を絞った検査を行い、さらに多くの重複癌の発見が可能となるかもしれない。

同時性重複癌の治療方針においては以下のような原則を提唱している論文がある[10]。

1. 悪性度の高い癌から治療する。
   悪性度が高い方の癌の根治が難しい場合はもう一方の癌についても根治的治療の適応から外れる可能性がある。
2. 病期の進んだ癌から治療する。
   進行度の高い方の癌の根治が難しい場合はもう一方の癌についても根治的治療の適応から外れる可能性がある。
3. 治療後に困難が予想される場合は先に治療を行う。
   たとえば一方の癌を治療した場合にもう一方の癌の治療が難しくなる場合は後者の癌から治療を行う。
4. 同時に治療できる場合は同時に治療を行う。
   上記は頭頚部癌と他臓器癌を重複した場合の方針として挙げられているが他のすべての部位の癌にも適応可能な方針であると考える。

今回の症例は方針の決定にあたっては、卵巣癌は術後化学療法が推奨されるＩＣ期であったが、特殊組織型の MLCa であり、TC 療法が施行される傾向にある[11) 12)]ものの、その有効性は明らかではない。そして、濾胞性リンパ腫は、基本的には悪性度が低く経過観察されることも少なくないが、本症例はⅣ期かつ高腫瘍量で治療開始基準を満たしていた[2)]。

卵巣癌も濾胞性リンパ腫も、ともに化学療法が勧められる状況であったが、より進行期で現在腫瘍もありレジメンが確立されている濾胞性リンパ腫の化学療法を優先して行うこととした。

また、MLCa の化学療法に関しては保険適応外とはなるが遺伝子パネル検査を行うということも選択肢ではあったかもしれない。

結　語

今回我々はエストロゲン産生を伴う右卵巣の MLCa と濾胞性リンパ腫、甲状腺乳頭癌を併発した一例を経験した。MLCa はまれであるがその上重複癌となるとさらにまれであり、今後 MLCa の研究が進められるに当たって参考となる症例であったと考えられる。非常に症例の少ない悪性腫瘍であるため積極的に病理診断を行うことで症例の蓄積に貢献することがさらなる治療法の解明に重要と考える。

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。

個人情報の保護について

教育・症例発表を目的とした資料活用について患者本人に書面で同意をいただいた。

参考文献

1) 安井敏之，上村浩一，米田尚人ほか．ホルモン補充療法における血中エストロゲン値の高感度測定法による検討．日産婦誌　1995; 47: 655-661
2) 日本血液学会．造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版．金原出版株式会社　2020; 179-183
3) Deolet E, Van Dorpe J, Van de Vijver K. Mesonephric-Like Adenocarcinome of the Endometrium: Diagnostic Advances to Spot This Wolf in Sheep' s Clothing. A Review of the Literature. J Clin Med 2021; 10: Article number: 698
4) Pors J, Segura S, Chiu DS, et al. Clinicopathologic Characteristics of Mesonephric Adenocarcinomas and Mesonephric-like Adenocarcinomas in the Gynecologic Tract: A Multi-institutional Study. Am. J. Surg. Pathol 2021; 45: 498-506
5) Yano M, Shintani D, Katoh T, et al. Coexistence of endometal mesonephric-like adenocarcinoma and endometrioid carcinoma suggests a Müllerian duct lineage: a case report. Diagnostic Pathology 14, 2019; Article number: 54
6) Warren S, Gates O. Multiple Primary Malignant

Tumors: A Survey of the Literature and Statistical Study. Am J Cancer 16, 1932; 1358-1414
7) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. Ⅰ. Introduction and presentation of date. Cancer 14, 1961; 221-230
8) Vogt A, Schmid S, Heinimann K, et al. Multiple primary tumors: challenges and approaches, a review: ESMO Open 2, 2017: e000172
9) Utada M, Ohno Y, Hori M, et al. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers. Cancer Science 105, 2014; 890-896
10) 志賀清人，小林俊光．当科における同時重複癌症例の頭頚部癌と他臓器がんの治療方針．頭頚部癌 34, 2008; 14-18
11) Dundr P, Gregova M, Nemejcova K, et al. Ovarian mesonephric-like adenocarcinoma arising in serous borderline tumor: A case report with complex morphological and molecular analysis. Diagn Pathol 15, 2020; Article number: 91
12) Chen Q, Shen Y, Xie C. Mesonephric-like adenocarcinoma of the ovary: A case report and a review of the literature. Medicine（Baltimore）, 2020; 99: e23450

外陰部に発生したEccrine porocarcinomaの1例

Eccrine porocarcinoma of the vulva: a case report

西本麻衣 Mai NISHIMOTO
荒川敦志 Atsushi ARAKAWA
菅野顕 Ken KANNO
倉本泰葉 Yasuha KURAMOTO
野々部恵 Megumi NONOBE
川端俊一 Shunichi KAWABATA
牧野明香里 Akari MAKINO
田尻佐和子 Sawako TAJIRII
中元永理 Eri NAKAMOTO
西川尚実 Naomi NISHIKAWA
尾崎康彦 Yasuhiko OZAKI

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University West Medical Center

【概要】 Eccrine porocarcinoma（汗孔癌）とはエクリン汗腺由来の皮膚腫瘍であり、頻度は全皮膚腫瘍の0.005–0.01％と稀である。さらに、外陰部に発生したEccrine porocarcinomaはこれまでに10例のみ報告されている。今回極めて稀である外陰部に発生したEccrine porocarcinomaの1例を経験したので報告する。

症例は61歳、7年前より外陰部腫瘤感があったが数カ月前から痛みと増大傾向を伴うようになり、切除目的に近医より当院へ紹介受診となった。初診時、左外陰部に10×5 ㎜の腫瘤を認めた。腫瘍の増大速度が緩徐で擦過細胞診は陰性のため、良性外陰部腫瘍の術前診断で腫瘍切除術を施行した。病理診断はEccrine porocarcinomaで切除断端陽性であった。全身CT検査では転移を疑う所見はなく、切除断端が陽性であったため、根治的外陰部分切除術を行った。追加切除した組織には腫瘍残存はなく、外陰癌IA期pT1aNXM0と診断した。術後1年経過したが再発所見はなく今後も経過観察予定である。

外陰部原発のEccrine porocarcinomaの治療の第一選択は外科的切除である。転移・再発例に対しては化学療法や放射線療法も行われるが、有効なレジメンはなく放射線療法も効果が乏しいとされている。また、外科的切除のみで再発しない症例もあり、過剰治療にならないようにする必要もある。

Key Words **:** *vulva tumor, eccrine porocarcinoma, cutaneous adnexal tumor*

緒　言

Eccrine porocarcinoma（汗孔癌）とはエクリン汗腺由来の稀な皮膚腫瘍（皮膚付属器癌）である。良性腫瘍であるPoroma（汗孔腫）からの悪性化による発生も知られているが、新規に発生する場合もある。扁平上皮への分化を認めることもあり、扁平上皮癌と診断される症例もある。全皮膚腫瘍の0.005–0.01％と頻度は低く極めて稀であり、発症年齢は60から70歳代に多く、男女差はない。下肢に最も多く発生するが外陰部に発生することも知られている。肉

連絡先：
西本　麻衣
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
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：052–991–2038
E–mail：mai.hs.ax@gmail.com

眼的には結節病変、ポリープ状潰瘍性病変、または浸潤またはびらんを伴う局面病変を示す。無症候性であることが多いが、かゆみや痛みを伴うこともある[1) 2)]。

外陰癌は女性生殖器癌の約5%程度を占め、約90%が扁平上皮癌である。外陰癌のうち皮膚付属器癌は0.1%以下であり、その中でもEccrine porocarcinomaは、2021年までの報告で10例のみである[3) 4)]。

今回我々は外陰部に発生した非常に稀な皮膚腫瘍であるEccrine porocarcinomaの一例を経験したため報告する。

症　例

症例は61歳、3妊3産、閉経55歳。50歳台に子宮頸部上皮内腫瘍3に対して子宮全摘術及び両側付属器摘出術の手術歴があった。7年前より左外陰部に腫瘤感があったが数カ月前から痛みと増大傾向を伴うようになり、切除目的に近医より当院へ紹介受診となった。初診時、左外陰部に10×5 ㎜のやや隆起した腫瘤を認めた。腫瘤表面の擦過細胞診は陰性であり、腫瘍の増大速度も緩徐なため、良性外陰部腫瘍の術前診断で腫瘍切除術を施行した（図1）。病理組織像は表皮から連続した不規則な索状構造や粗大な網状を形成し、異型を伴う好塩基性の細胞質を有する小型でN/C比の高い細胞とそれより大型で好酸性の胞体有する細胞を認め、一部には扁平上皮への分化も見られた。一方で異型の乏しい良性の汗孔腫と思われる部位も一部確認された（図2）。有糸分裂指数は10 HPFあたり9個であった。以上の所見よりEccrine porocarcinomaと診断した。病理結果より転移の有無につき評価が必要と考え、CT検査を施行したが転移は認めなかった。切除断端が陽性だったため、根治的外陰部分切除術の方針となった。前回切除部位から周囲2 ㎝程度の幅を取り追加切除を施行した。追加切除した組織の病理学的検索では腫瘍の残存は認めず、外陰癌ⅠA期pT1aNXM0と診断した。追加治療

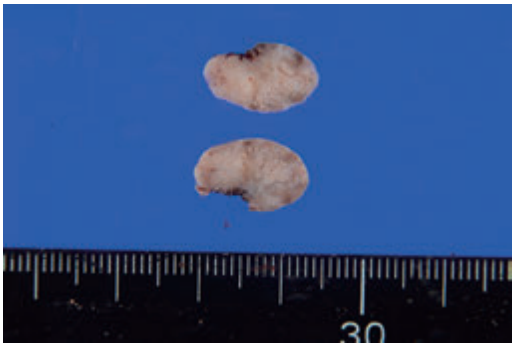


図1　腫瘍肉眼的所見
初回手術時の腫瘍の摘出標本。

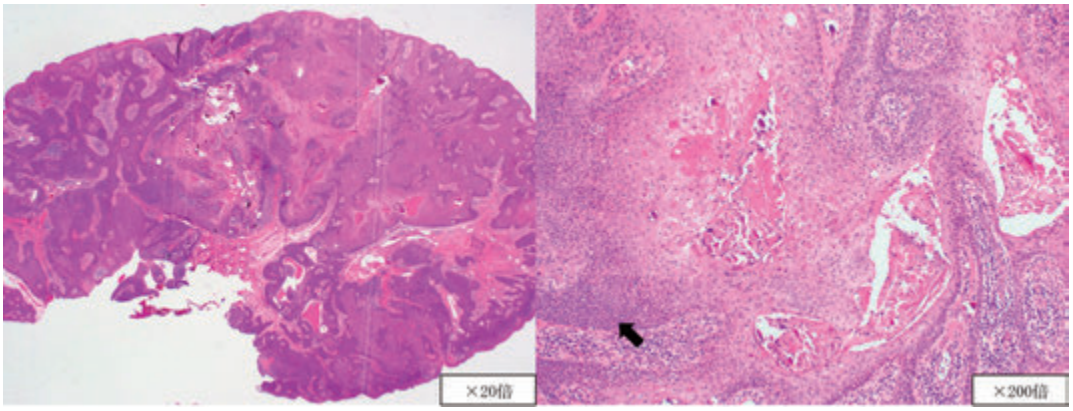


図2　病理所見
左：表皮より連続して不規則な索状構造や粗大網状構造を形成して増生している。
右：異型細胞や核分裂像を多数認め、一部に角化を示し扁平上皮への分化も認める。また一部に異型の乏しい良性の汗孔腫の部分も残っている（矢印）。

施行せず経過観察の方針とした。術後約1年経過しているが、再発転移の所見はなく今後も経過観察予定である。

考　察

外陰部に発生したEccrine porocarcinomaは、我々が検索した限り本症例を含めて現在11例しか報告されていない（表1）。本症例を加えた11例における診断時の年齢は32歳から88歳（中央値61歳）で、観察期間は6ヶ月から132ヶ月（中央値19ヶ月）であった。腫瘍の大きさは1 cmから10 cmまでで、今回の報告が最も小さかった。11例中6例が大陰唇に発症していた。リンパ節転移を4例（36.4%）、遠隔転移を2例（18.2%）に認め、再発は2例（18.2%）で、原癌死に至った症例は1例のみであった。治療としては化学療法と放射線療法が施行された1例を除き、10例で外科的手術が施行され、局所切除が7例と最も多く、広汎外陰切除が2例、片側骨盤切除が1例であった。そのうちリンパ節郭清も施行された症例が5例であった。術後の放射線療法が5例に施行されていた。化学療法は遠隔転移のあった2例とリンパ節転移のあった1例に施行されていた。進行例では集学的治療が行われているが、外科的手術のみの症例も5例（45.5%）あり、全例で再発は報告されていない。

外陰癌において一般的な組織型である扁平上皮癌とEccrine porocarcinomaとの臨床上の差異が明らかでなく、本疾患に特化した治療方法も確立していない。通常Eccrine porocarcinomaの治療の第一選択は外科的切除であり、平均2–3 ㎝以上の幅をとって切除することが推奨されている。切除した標本で有糸分裂指数が10 HPFあたり14個を超える場合やリンパ管浸潤を認める場合、腫瘍深さが7 ㎜を超える

表1　外陰部に発生したEccrine porocarcinomaの症例の概要

番号	年齢	部位	大きさ（㎝）	治療	再発	リンパ節転移	遠隔転移	経過月数	転帰	文献
1	80	会陰・陰唇	不明	局所切除術＋術後放射線療法	あり	不明	なし	48	死亡／本疾患によらない	5
2	75	左大陰唇	3×2	片側骨盤切除＋両側リンパ節廓清＋術後放射線療法	なし	あり	なし	19	無病生存状態	6
3	88	右大陰唇	3×2	局所切除術	なし	不明	なし	6	無病生存状態	7
4	32	恥丘･大陰唇	4.5	化学療法＋放射線療法	なし	あり	あり	10	転移はあるも生存	8
5	60	右大陰唇	3	術前化学療法＋局所切除術＋術後放射線療法	あり	不明	なし	132	再発はあるが生存	8
6	54	会陰	10	局所切除術	不明	不明	不明	不明	無病生存状態	9
7	48	左大陰唇	5×4.5×2.5	局所切除術＋両側鼠径部リンパ節廓清	なし	なし	なし	29	無病生存状態	10
8	54	膣前庭	3×2	局所切除術＋両側鼠径部リンパ節廓清＋術後放射線療法＋化学療法	なし	なし	あり	12	死亡／本疾患による	3
9	75	左外陰部2か所	3、2	広汎外陰切除術＋両側鼠径部・大腿部リンパ節廓清＋術後放射線療法	なし	あり	なし	不明	不明	2
10	83	両側大陰唇・陰核周囲・左小陰唇	3.5	広汎外陰部切除＋両側鼠径部リンパ節廓清	なし	なし	なし	26	無病生存状態	4
11本症例	61	左外陰部	1×0.5	局所切除術	なし	不明	なし	11	無病生存状態	

場合、低分化腫瘍の場合には予後不良であるとされる。一般的な外陰癌（主に扁平上皮癌）の外科的治療におけるリンパ節郭清の適応は病変の大きさ、間質浸潤の程度、または臨床的なリンパ節転移を疑う所見の有無などによって決定される。また近年はセンチネルリンパ節生検の有用性が検証されつつあり、センチネルリンパ節への転移が否定された場合には系統的リンパ節郭清の省略も考慮される。転移や再発例には化学療法や放射線療法が考慮されるが、Eccrine porocarcinomaに対して有効な化学療法のレジメンはなく、放射線療法も効果が乏しいとされている[1) 3)]。Eccrine porocarcinomaは約20%に局所リンパ節転移、約10%に遠隔転移を認め、約20%が再発するといわれている。非転移症例では約80%が治癒するが、リンパ節転移例の死亡率は約70%とされている[1) 3)]。Eccrine porocarcinoma全体のうちで外陰部に発生したEccrine porocarcinomaは総数が少ないが、前述の報告例で示されたようにリンパ節転移例と遠隔転移例が多い傾向が示されていることから、有効な化学療法の開発を含めた集学的治療の確立が望まれる。一方で、前述のように外科的手術のみでも再発を認めない症例も一定の割合で存在することから、症例を十分評価したうえで治療方法を選択し、過剰治療にならないようにする必要があると考える。また、転移・再発例が多いにもかかわらず原癌死に至った症例は1例のみであり、リンパ節転移例の中には12年の長期生存を認める例もあり、外陰部原発のEccrine porocarcinomaは他原発のporocarcinomaと比較して予後が良い可能性が示唆されている。

本症例は腫瘤感の自覚が7年前からあったことや擦過細胞診が陰性であったことから術前には良性疾患と判断した。またEccrine porocarcinomaの経験もなかったことから本疾患を鑑別診断として挙げることができず、切除前の画像を記録することもなかった。病理学的検査では良性病変である汗孔腫を示す所見も見られたことから、この汗孔腫から長期の年月を経て悪性化した可能性も考えられた。また、Eccrine porocarcinomaは扁平上皮への分化を認めることもあり、扁平上皮癌と診断されることも稀ではないとされているが、本症例の病理像でも一部には癌真珠などの扁平上皮に類似した細胞への分化が見られる所見も認めており、扁平上皮癌との鑑別も重要な症例といえる。術前の擦過細胞診などで扁平上皮癌が疑われる場合にも、Eccrine porocarcinomaを含め他の組織型である可能性も考慮する必要があると考える。

今回、転移を認めず早期の段階で根治的外陰部分切除術を行った外陰部Eccrine porocarcinomaの一例を経験した。扁平上皮癌など通常の組織型を示す外陰癌との臨床上の差異が不明瞭であり、本疾患に特化した治療方法や管理方法も確立していないことから、今後も再発の有無について長期間にわたり経過観察していく必要があると考えている。

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) Fernandez-Ferreira R, Alvarado-Luna G, Motola-Kuba D, et al. Intergluteal cleft eccrine porocarcinoma with metastasis to inguinal resion and lung: case report and review of the literature. Case Rep Oncol 2020; 13: 1463-1473
2) Mishra P, Sen A, Sharma N, et al. Malignant eccrine poroma of the vulva: an intriguing case of a rare tumor at an unusual site. Indian J Dermatl 2016; 61: 430-432
3) Fujimine-Sato A, Toyoshima M, Shigeta S, et al. Eccrine porocarcinoma of the vulva: a case report and review of the literature. J Med case Rep 2016; 10: 319
4) Val-Bernal JF, Hermana S. Vulvar eccrine porpcarcinoma: report of a case and literature review. Rom J Morphol Embryol 2017; 58: 1611-1616
5) Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT 3rd, et al. Vulvar sweat gland carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 43-47

6) Katsanis WA, Doering DL, Bosecher JR, et al. Vulvar eccrine porocarcinoma. Gynecol Oncol 1996; 62: 396-399
7) Stephen MR, Matatalka I, Hanretty K. Malignant eccrine poroma of the vulva. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 471-472
8) Liegl B, Regauer S. Eccrine carcinoma(nodular porocarcinoma) of the vulva. Histopathology 2005; 47: 324-326
9) Lannicelli E, Galluzzo A, Salvi PF, et al. A large porocarcinoma of perineal region: MR findings and review of the literature. Abdom Imaging 2008; 33: 744-747
10) Adegboyega PA. Eccrine porocarcinoma of the vulva: a case report and review of literature, Int J Gynecol Pathol 2011; 30: 95-100

子宮全摘後に発症した骨盤内腫瘤を契機に再発が判明した Low-grade endometrial stromal sarcoma の1例

A case of low-grade endometrial stromal sarcoma that turned out to be recurrent due to a pelvic mass found after a total hysterectomy

寺沢直浩 Naohiro TERASAWA
廣村勝彦 Katsuhiko HIROMURA
白倉知香 Chika SHIRAKURA
宗宮絢帆 Ayaho SOMIYA
長岡明日香 Asuka NAGAOKA
競悦子 Etsuko KISOI
田中梨紗子 Risako TANAKA
簑田章 Aki MINODA
荒木甫 Hajime ARAKI
黒柳雅文 Masafumi KUROYANAGI
正橋佳樹 Yoshiki MASAHASHI
中村拓斗 Takuto NAKAMURA
上田真子 Mako UEDA
鈴木美帆 Miho SUZUKI
福原伸彦 Nobuhiko FUKUHARA
伊藤由美子 Yumiko ITO
手塚敦子 Atsuko TEZUKA
齋藤愛 Ai SAITO
坂堂美央子 Mioko HANDO
津田弘之 Hiroyuki TSUDA
安藤智子 Tomoko ANDO
水野公雄 Kimio MIZUNO

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 産婦人科
Department of Obsterics and Gynecology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

【概要】 低悪性度子宮内膜間質肉腫（low-grade endometrial stromal sarcoma:Low-grade ESS）は子宮悪性腫瘍の1%未満と言われ非常にまれな腫瘍である。我々は子宮全摘後に発症した骨盤内腫瘤を契機にLow-grade ESSの再発が判明した1例を経験したので報告する。患者は41歳、0妊、近医で子宮筋腫、過多月経に対してリュープレロリン酢酸塩で保存的治療を行うも持続する性器出血のため、手術目的で当院紹介となった。MRIでは子宮体部後壁筋層にT1強調画像で等信号、T2強調画像で高信号域が内膜より筋層内に連続するような所見を呈し、悪性所見の否定できない子宮腺筋症の術前診断で単純子宮全摘術、両側卵管切除術を施行した。病理組織診断は子宮腺筋症であり、術後3ヶ月経過観察の後に終診となった。しかし、術後16ヶ月に性器出血を主訴に近医を受診した。腟断端部に腫瘤を認め、再び当院紹介となった。腟断端部に肉眼的に腫瘤を認め、MRIではT1強調画像で等信号、T2強調画像で高信号、拡散低下のある膀胱浸潤を伴う骨盤内腫瘤を認めた。腟断端部腫瘤の生検ではLow-grade ESSの診断であり、前回の手術病理検体を改めて見直すとLow-grade ESSであった。その後は

連絡先：
寺沢 直浩
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院
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：t.naohiro822@gmail.com

Medroxyprogesterone acetate（MPA）を開始し、68 ヶ月経過した現在まで増悪なく経過している。

Key Words **:** *low-grade endometrial stromal sarcoma, Medroxyprogesterone acetate, case report*

緒　　言

低悪性度子宮内膜間質肉腫（low-grade endometrial stromal sarcoma:Low-grade ESS）の発生頻度は子宮体部悪性腫瘍の 1% と非常に稀な腫瘍である。画像診断では子宮筋腫や子宮腺筋症と鑑別しにくいため術前診断が困難である。組織学診断では浸潤性を持つものの細胞異型に乏しく子宮内膜間質類似性をある程度保持することから、良性の内膜間質腫瘍や子宮筋腫などの間質性腫瘍と形態が類似するため鑑別を要する [1)]。ホルモン受容体の発現を認めることが多く、再発病巣や残存病巣に対してホルモン療法で長期間に亘る病巣コントロールが可能である [2)]。今回我々は、卵巣温存した状態で再発 Low-grade ESS に対して高用量黄体ホルモン療法により長期間病巣コントロールを得た 1 例を経験したので報告する。

症　　例

年　齢：41 歳

月経歴：不整

妊娠・分娩歴：未婚、0 妊

身体所見：身長 152cm、体重 54.1kg

併存症：夜驚症

既往歴：なし

現病歴：子宮筋腫と過多月経に対して近医を通院していた。子宮筋腫増大と過多月経増悪のため造影 MRI を施行し、不均一な像を認め悪性を否定できなかったが、本人希望でリュープレロリン酢酸塩による保存的治療を施行した。しかしその後も性器出血が持続したため、手術を勧められ当院紹介となった。内診にて、子宮は新生児頭大で可動性はやや不良であった。経腟超音波検査では子宮後壁が肥厚しており辺縁不明瞭で不均一な領域を認め子宮腺筋症が疑われた。血液検査所見は、CA125 33.7 U/mL、

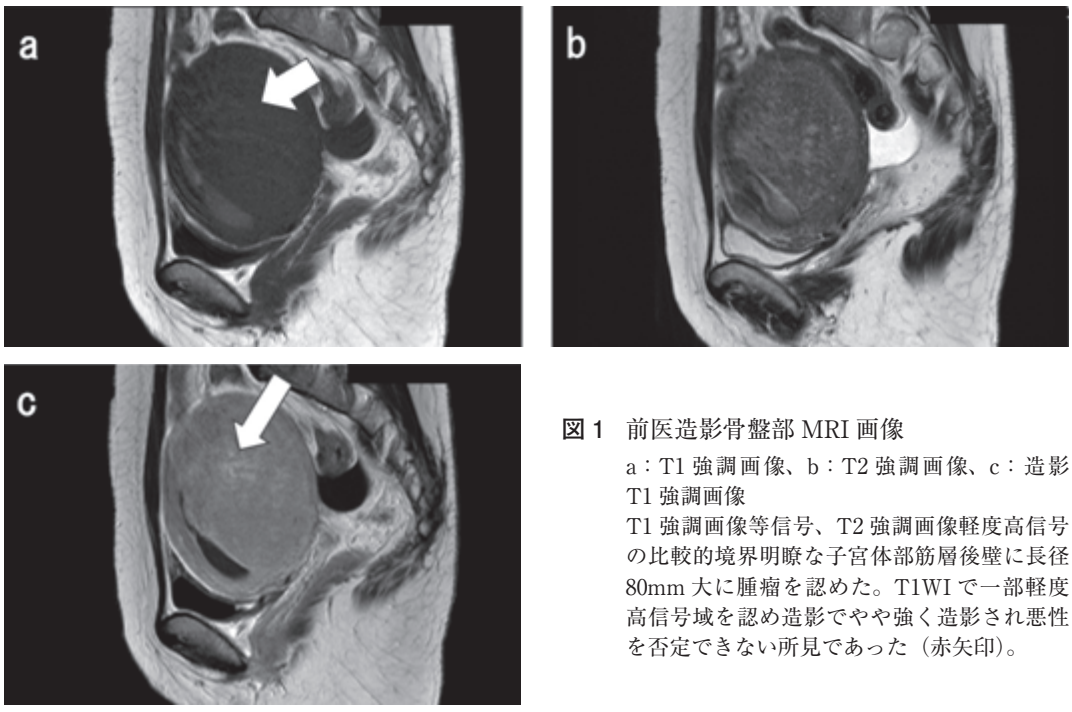


図 1　前医造影骨盤部 MRI 画像

a：T1 強調画像、b：T2 強調画像、c：造影 T1 強調画像

T1 強調画像等信号、T2 強調画像軽度高信号の比較的境界明瞭な子宮体部筋層後壁に長径 80mm 大に腫瘤を認めた。T1WI で一部軽度高信号域を認め造影でやや強く造影され悪性を否定できない所見であった（赤矢印）。

LDH 143 U/L でその他の異常所見は認めなかった。子宮頸部細胞診は NILM であり、子宮内膜細胞診は陰性だった。前医骨盤部造影 MRI 画像では子宮体部筋層後壁に長径 80mm 大の筋肉と比較して T1 強調画像で等信号、T2 強調画像で軽度高信号の比較的境界明瞭な腫瘤を認め、内膜から筋層内に広がる高信号域を認めた。T1 強調画像で一部軽度高信号域を認めやや強く造影され悪性を否定できない所見を認めた（図 1）。悪性が否定できない画像所見と症状も持続することから手術を勧め、インフォームドコンセントを行った上で、卵巣温存希望されたため開腹単純子宮全摘術、両側卵管切除術を施行した。術中迅速病理診断は行わなかった。手術所見は、腹水貯留はなく子宮は新生児頭大で、両側卵巣に明らかな異常所見は認めなかった。摘出子宮の子宮底部内腔に隆起する腫瘤性病変を確認した（図 2）。病理組織診断では子宮筋層内に異型のない内膜間質細胞が増生する内膜島を多数認め、内膜島の内膜腺上皮は萎縮し悪性の所見を認めない子宮腺筋症の診断であった。術後 8 日目に退院となり、術後 3 ヶ月まで経過が問題ないことを確認し終診となった。しかし、術後 16 ヶ月に性器出血を認め近医を受診したところ、経腟超音波検査で骨盤内腫瘤を認め当院紹介となった。診察では腟粘膜下と膀胱内に突出する 74mm × 63mm の可動性不良な骨盤内腫瘤を認めた。血液検査所見では、CA125 33.7 U/mL、LDH 169 U/L であった。腟断端部細胞診は陰性であったが、腟断端部腫瘤の生検で Low-grade ESS の組織診断となった。造影 CT 検査は、腟切除断端部に分葉状の腫瘤を認め、膀胱内腔や左内閉鎖筋、梨状筋近傍まで及ぶ骨盤壁まで浸潤を認めた。また左内閉鎖筋領域のリンパ節腫大も認めた。FDG-PET/CT では腟切除断端部頭側の腫瘤と左閉鎖領域のリンパ節にそれぞれ集積を認めた（図 3）。骨盤部 MRI 画像は T1 強調画像で等信号、T2 強調画像で軽度高信号、拡散低下を認める腟切除断端から結節状や線状の構造が癒合

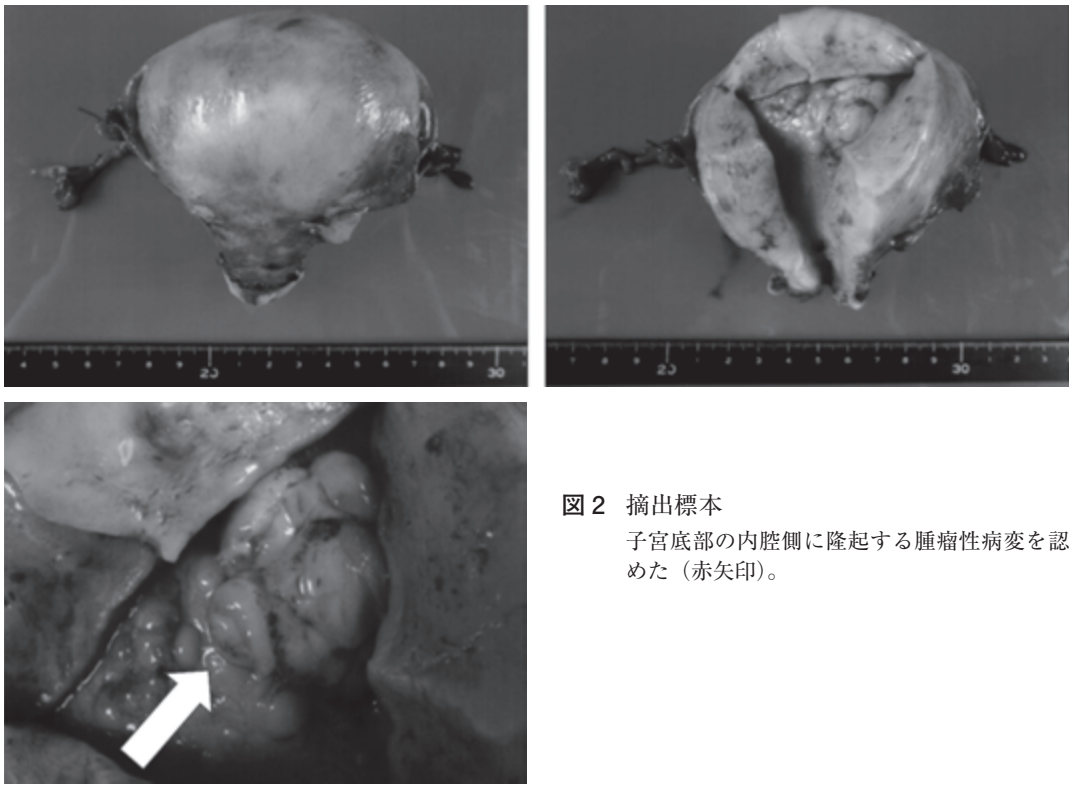


図 2 摘出標本
子宮底部の内腔側に隆起する腫瘤性病変を認めた（赤矢印）。

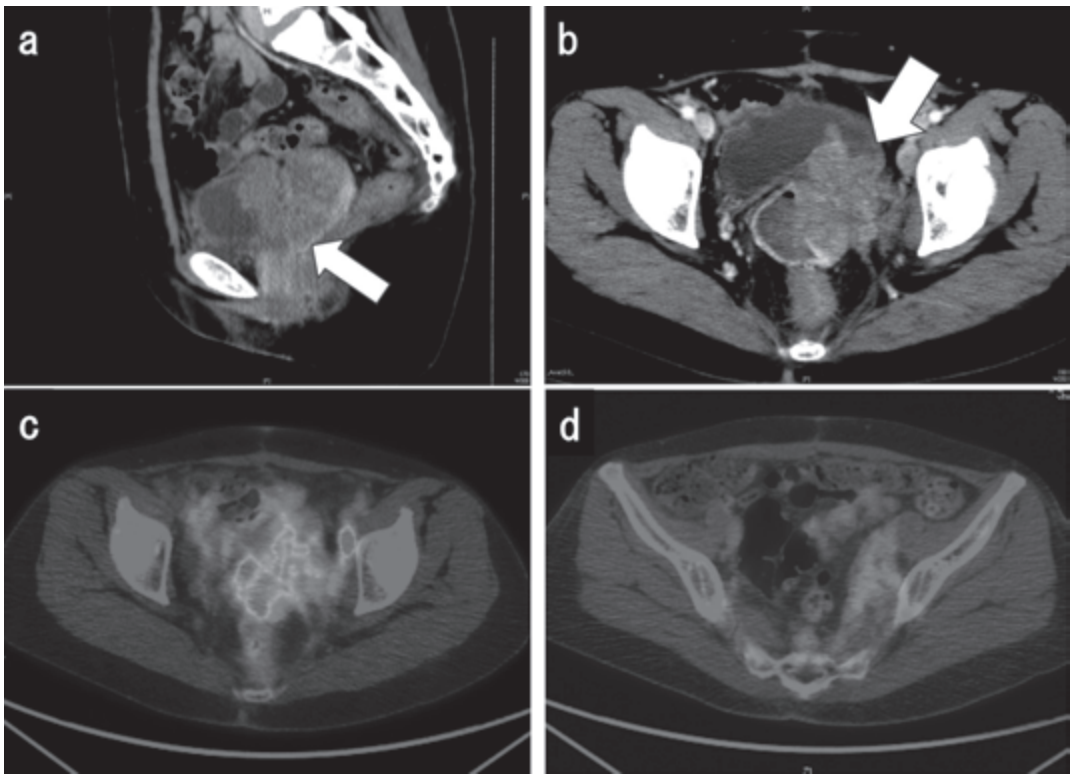


図 3 術後 16 ヶ月の性器出血時の造影 CT 画像と PET/CT 画像
a：造影 CT（矢状断）、b：造影 CT（水平断）、c•d：PET/CT
切除断端に分葉状の腫瘤を認め、膀胱内腔と骨盤壁まで浸潤を認めた（赤矢印）。PET/CT で腟切除断端部頭側と左閉鎖領域のリンパ節にそれぞれ SUVmax 8.56/9.02 の集積を認めた。

するような辺縁不整な腫瘤を認めた（図 4）。初回手術検体の再評価を行った結果、子宮内膜間質細胞に類似した小型楕円形核を有する腫瘍細胞が密に増殖し筋層内に浸潤を認め、細胞異型は軽度、核分裂像は少数で脈管侵襲を認めた。免疫組織化学染色では CD10、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）が陽性、c-kit は陰性であった（図 5）。以上より Low-grade ESS の再発と診断した。手術で完全切除不能と判断し、Medroxyprogesterone acetate（MPA）600mg/ 日と低用量アスピリン 100mg/ 日の併用による高用量黄体ホルモン療法を開始した。MPA 療法開始 9 ヶ月後の画像評価では、腫瘍の軽度縮小を認めたが手術摘出は困難と判断した。また卵巣摘出を検討したが、MPA 療法により病巣が軽度縮小を認め安定しているため本人と相談した上で卵巣摘出は行わず、MPA 療法継続となった。MPA 療法開始後 68 ヶ月経過した現在も主病変と転移病変の増悪なく安定状態を維持している。

考　察

子宮肉腫は子宮体部悪性腫瘍の約 4 ～ 9% を占め、上皮性・間葉性混合性腫瘍（癌肉腫、線肉腫）と間葉性腫瘍（平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫）に大別される。子宮内膜間質肉腫の頻度は子宮肉腫の約 7 ～ 25% とされ比較的稀である [3) - 5)]。Low-grade ESS は、子宮悪性腫瘍全体の 1% 未満で稀な疾患である。好発年齢は 40 歳前後と若く、20 歳台で発症したとする症例も散見される [6) 7)]。

症状は過多月経、不正性器出血、腹部腫瘤感

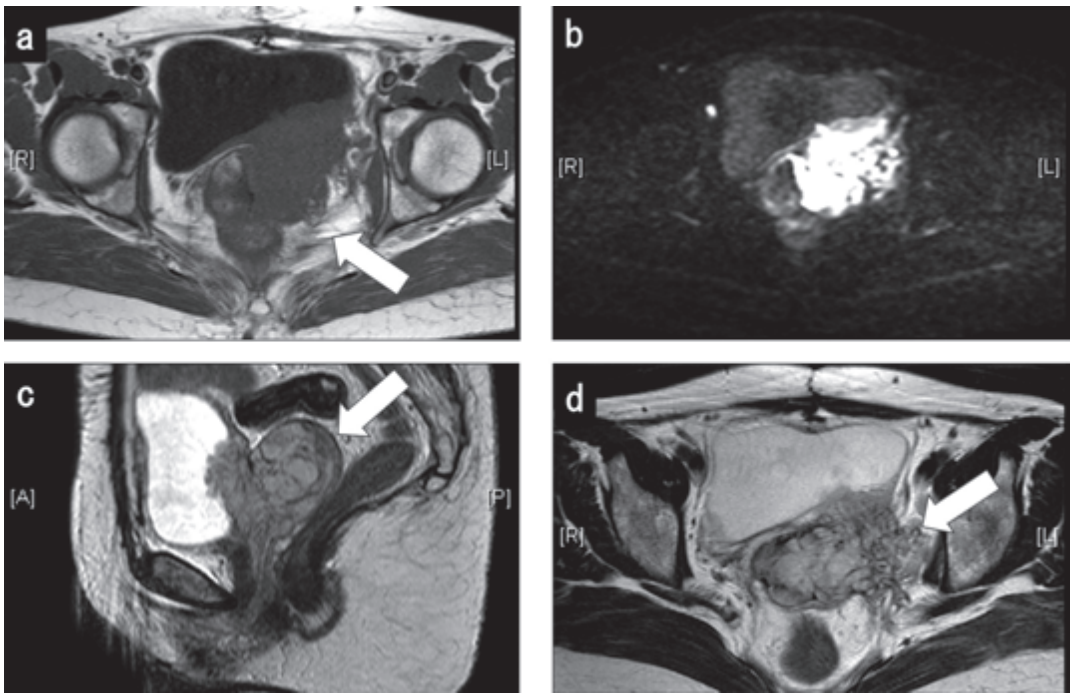


図 4 術後 16 ヶ月の性器出血時の骨盤部 MRI 画像

a：T1 強調画像、b：拡散強調画像、c：T2 強調画像（矢状断）、d：T2 強調画像（水平断）
T1 強調画像等信号、T2 強調画像軽度高信号、拡散低下を認める切除断端から結節状や線状の構造が癒合する様な辺縁不整な腫瘤を認めた（赤矢印）。

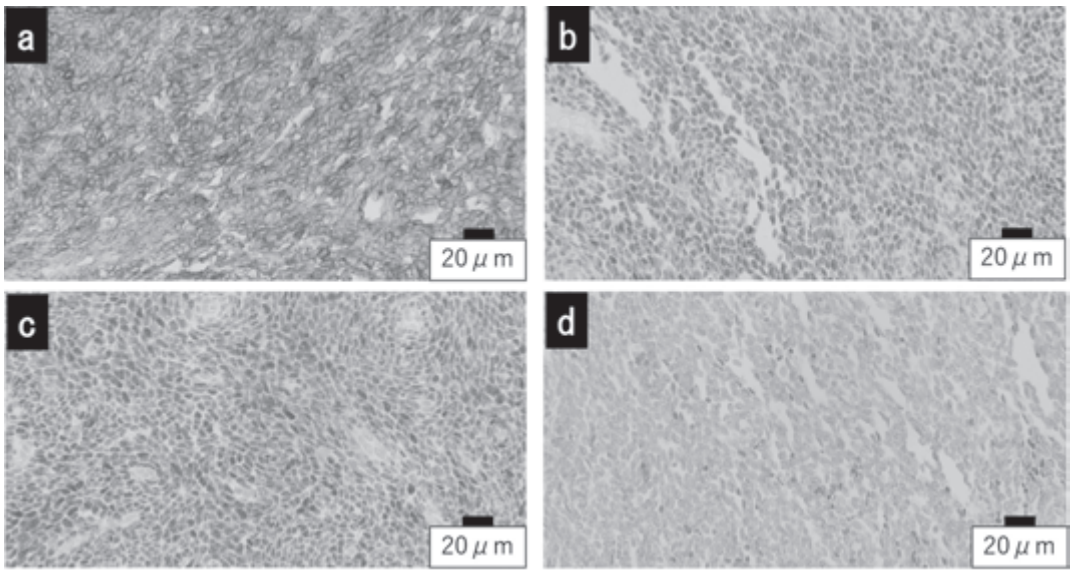


図 5 免疫組織学検査

a：CD10 陽性、b：ER 陽性、c：PR 陽性、d：c-kit 陰性

を認める。MRI では T2 強調画像にて高信号で脈管内進展の指向性が強い病理組織所見を反映して、腫瘍内に取り残された筋層が縞状に残存を認め多結節状の腫瘤が筋層内や子宮外に芋虫様に進展する像がみられることが多い[8]。本症例は筋肉と比較して T1 強調画像で等信号、T2 強調画像で軽度高信号を示す比較的境界明瞭な腫瘤を認め、内膜から腫瘤内に広がる索状、小結節状の高信号域も認めた。T1 強調画像で一部軽度高信号域を示す部位に造影で増強効果が示され悪性を否定できない所見を認めたが、画像上は典型例ではなく術前に内膜間質肉腫と子宮腺筋症の鑑別は困難であった。しかし、T2 強調画像にて高信号かつ造影後強い増強効果を示す場合は内膜間質肉腫を疑うべきとされている[9]。本症例も同様の所見を認めており内膜間質肉腫の可能性は否定できない画像所見であった。一方で Low-grade ESS は現在のところ臨床症状、画像、腫瘍マーカーに典型的な特徴所見はなく術前診断は困難である。実際は子宮筋腫や子宮腺筋症の術前診断の手術適応となり、術後はじめて Low-grade ESS と診断されることが多い。

Low-grade ESS の病理組織所見は増殖期子宮内膜間質に類似した類円形～紡錘型細胞がシート状もしくは充実性に増殖し、間質反応を伴わない。背景にはらせん動脈様の小血管が均等に分布し、腫瘍細胞は血管周囲では同心円状に配列する。腫瘍細胞は不規則島状に子宮周囲の筋層へ舌のような浸潤を認めるのが特徴でリンパ管や静脈を中心とした脈管侵襲を認める。このような細胞集団の間に細かい硝子化巣や foamy histiocytes が散見される。また核分裂像は 10HPF あたり 5 個以下である。Low-grade ESS の免疫組織化学染色は CD10 が 75～100% の陽性を認め、ER は 40～100%、PR では 60～100%、半数以下ではあるがアロマターゼ発現を認める[10]。北見らは、Low-grade ESS の 9 例のうち 2 例（22%）が再発腫瘍の病理組織で初めて診断されたと報告している。初回病理診断はともに子宮筋腫であり、診断の遅れがなかった 7 例と比較して 17 歳若く、手術から再発の期間はそれぞれ 36 ヶ月と 55 ヶ月（平均 45 ヶ月）であった[11]。また病理所見において閉経後の患者は内膜腺の密度が減少し筋層内に内膜間質のみとなる巣状病変をきたすと異型内膜間質肉腫との鑑別を要する場合がある[12]。本症例の年齢は Low-grade ESS の好発年齢で閉経前であったが、術前にリュープレロリン酢酸塩投与による偽閉経療法が施行されていた。初回手術後の病理組織診断の際に、偽閉経療法により内膜腺の密度が減少し子宮腺筋症と Low-grade ESS の鑑別を要した可能性がある。

Low-grade ESS の治療の第一選択は腹式単純子宮全摘術および両側付属器切除術が基本とされている[13]。NCCN ガイドライン 2018 年版では単純子宮全摘術後に Low-grade ESS と診断された場合は、両側付属器切除術の追加を考慮されている（カテゴリー 2A）[14]。Low-grade ESS において閉経前女性での卵巣温存について、卵巣温存例と卵巣摘出例の再発率の比較では卵巣温存例の方が卵巣摘出例よりも再発率が高かったと報告されている[15]。また Low-grade ESS の再発を繰り返す症例に対して付属器追加切除により肺の転移病巣が縮小した症例も報告[16]されている。本症例は、卵巣温存が術後再発に影響を及ぼした可能性は否定できないが、一方で卵巣温存例と卵巣摘出例で全生存率に差を認めなかった報告もあり卵巣温存に関しての一定の結論は出ていない[17]。

Low-grade ESS は ER、PR などのホルモン受容体の発現を認めることから[10]、エストロゲンによって増殖が刺激され、プロゲステロンによって増殖が抑制される。そのため子宮体癌治療ガイドライン（2018 年版）では Low-grade ESS の切除不能進行例や再発例はホルモン療法をまず検討すべきとされている（グレード C1）[13]。再発 Low-grade ESS 13 例の後方視的検討では、プロゲスチン、アロマターゼ阻害剤等のホルモン療法で 82% の奏功率を報告している[18]。また再発病巣に対して MPA の投与により、卵巣温存を含む 6 名の患者のうち 50% の奏功率（部分奏功 3 名）を達成し、治

療6ヶ月の病巣コントロールは100%（部分奏功3名、安定3名）を報告している[19]。本症例は再発時に完全切除不能と判断し、高用量黄体ホルモン療法を選択した。保険診療で定められているMPA400-600mg/日に基づきMPA600mg/日を選択し内服を開始した[20]。また血栓症リスクが高い患者ではなかったが、血栓塞栓症予防のため低用量アスピリンを併用した。MPA療法開始9ヶ月後に骨盤部MRI画像評価を行い腫瘍の軽度縮小を認めたが手術摘出までには至らず、MPAにより病巣が安定していることから本人と相談した上でMPA療法を継続する方針とした。治療開始68ヶ月経過した現在まで増悪を認めていないことから病巣コントロールされている状態と判断し治療継続している。

今後も増悪・転移を認める可能性が十分あり、病状次第であるが治療内容の変更の検討が必要になる。アロマターゼ阻害剤はMPAが無効な症例に対する二次治療としても報告があり[21]、今後治療抵抗性を示した場合には、レジメン変更の検討が考慮される。

結　語

今回われわれは子宮全摘後に発症した骨盤内腫瘤を契機に再発が判明したLow-grade ESSの1例を経験した。本症例は両側卵巣を温存した状態で長期に亘りMPA療法により病巣コントロールが得られている。しかし今後も増悪の可能性を念頭に置き、慎重な経過観察が必要である。

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ありません。

参考文献

1）大北恭子，南 里恵，草開友理，ほか．診断に苦慮した低悪性度子宮内膜間質肉腫の1例．富山県立中央病院医学雑誌　2016; 39: 61-66

2）山下 亘，坂井健良，真壁 健，ほか．難治性婦人科悪性腫瘍の最前線．子宮内膜間質肉腫．産婦人科の実際　2018; 67: 715-720

3）Brooks SE, Zhan M, Cote T Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecol Oncol. 2004; 93: 204-208

4）Hosh M, Antar S, Nazzal A, et al. Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. Int J Gynecol Cancer. 2016; 26: 1098-1104

5）Abeler VM, Royne O, Thoresen S, et al. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. Histopathology. 2009; 54: 355-364

6）Fekete PS, Vellions F. The clinical and histologic spectrum of endometrial stromal neoplasma: a report of 41 cases. Int J Gynecol Pathol. 1984; 3: 198-212

7）横山貴紀，竹原和宏，山本弥寿子，ほか．ホルモン補充療法を契機に，初回治療から22年後に再発を認めた低悪性度子宮内膜間質肉腫の1例．現代産婦人科　2014; 63: 89-93

8）田中優美子．婦人科の画像診断．金原出版株式会社　2014: 207-217

9）Ueda M, Otuka M, Hatakenaka M, et al. Uterine endometrial stromal sarcoma located in uterine myometrium, MRI appearance. Eur Radiol. 2000; 10: 780-782

10）中谷英勝，松村謙臣．Rare tumorの最新知識．子宮体部腫瘍/子宮内膜間質肉腫．産婦人科の実際　2021; 70: 849-854

11）北見和久，尾瀬武志，窪川芽依，ほか．低悪性度子宮内膜間質肉腫9例の臨床的検討．東海産婦誌　2017; 54: 111-118

12）清川貴子．子宮腺筋症の病理．日本エンドンメトリオーシス会誌　2013; 34: 53-57

13）日本婦人科腫瘍学会（編）．子宮体がん治療ガイドライン2018年版．癌肉腫・肉腫の治療．金原出版株式会社　2018; 184-185: 198-202

14）National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines Version 1. 2018（Uterine Neoplasms）

15）Li N, Wu LY, Zhang HT, et al. Treatment options in stage Ⅰ endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. Gynecol

Oncol. 2008; 108: 306-311
16) 堀田裕之，濱崎勲重，土岐尚之，ほか．去勢後肺転移巣の消失をみた低悪性度子宮内膜間質肉腫の1例．日産婦雑誌　1990; 51: 1184-1188
17) Sha JP, Bryant CS, Kumor S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. Obstet Gynecol. 2008; 112: 1120-1108
18) Dahhan T, Fons G, Marrije R Buist, et al. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 144: 80-84
19) Mizuno M, Yatabe Y, Nawa A, et al. Long-term medroxyprogesterone acetate therapy for low-grade endometrial stromal sarcoma. Int J Clin Oncol. 2012; 17: 348-354
20) 社会保険診療報酬支払基金．審査情報提供検討委員会．http://www.ssk.or.jp
21) Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. Gynecol Oncol; 101 (3) : 464-469

後腹膜に原発した未分化成分を伴う粘液性嚢胞腺癌の1例

A case of primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma with undifferentiated component

柴田茉里[1)] Mari SHIBATA
加藤悠太[1)] Yuta KATO
橋本陽[1)] Minami HASHIMOTO
山内桂花[1)] Keika YAMAUCHI
近藤恵美[1)] Emi KONDO
松川泰[1)] Yasushi MATSUKAWA
水野輝子[1)] Teruko MIZUNO
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
河野奨[2)] Tasuku KAWANO
福山隆一[2)] Ryuichi FUKUYAMA

江南厚生病院 産婦人科[1)]，同 病理[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Konan Kosei Hospital
[2)] Department of Pathology, Konan Kosei Hospital

【概要】 後腹膜腫瘍は多くが非上皮性で、上皮性腫瘍の頻度は低く、粘液性癌の発生に関しては極めて稀とされている。後腹膜原発の粘液性癌は症例数が少なく、確立された治療法はない。今回我々は、後腹膜に原発し卵巣腫瘍に類似した未分化成分を伴う粘液性嚢胞腺癌に対して、卵巣癌に準じた治療を施行し奏効した症例を経験したので報告する。症例は56歳。画像検査で左腎下極の尾側に腫瘤性病変と多発肺腫瘤を認めた。子宮付属器は正常で、病変との連続性はなかった。腫瘍マーカーはCA125、CA19-9、CEAのいずれも高値であった。後腹膜腫瘍として、当院泌尿器科で手術が施行された。病理組織検査では、卵巣腫瘍に見られる所見と類似し、未分化な成分を伴う粘液性嚢胞腺癌と診断された。病理組織検査の結果より卵巣癌に準じ、Paclitaxel+Carboplatin+Bevacizumab（TC+BV）療法を6コース施行した。化学療法開始後のCTで多発肺転移の著明な縮小を認めた。BV維持療法を22コース施行し、PRの判定となった。現在、病状悪化なく経過観察中である。

Key Words **:** *Mucinous cystadenocarcinoma, Primary retroperitoneal, Retroperitoneal tumor*

緒　言

後腹膜腫瘍は多くが非上皮性で、上皮性腫瘍は稀であり、粘液性癌の発生に関しては極めて稀とされている[1)]。粘液性嚢胞腫瘍は卵巣、膵、虫垂に多く発生し後腹膜原発は稀とされる。疫学的に女性に多く、女性は若年発症の傾向がある[2)]。後腹膜原発の粘液性嚢胞腺癌は症例数が少なく、確立された治療はない。今回、我々は後腹膜に原発した未分化成分を伴う粘液性嚢胞腺癌を経験した。病理組織検査の結果に基づき、卵巣癌に準ずる治療を行い良好な転帰を得られた症例を経験したので報告する。

連絡先：
柴田　茉里
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番地
TEL：0587-51-3333　FAX：0587-51-3300
E-mail：mari51009081@yahoo.co.jp

症　例

患　者：56 歳、2 妊 2 産

既往歴：腎盂腎炎

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：腹部膨満感を自覚し、近医へ受診した。経腹超音波で腹部腫瘤を指摘され、精査目的で当院内科に紹介となった。

初診時現症：身長 156㎝、体重 63kg、左側腹部に圧痛を伴う弾性硬の腫瘤を触知した。表在リンパ節は触知せず。

初診時検査所見：WBC 11500/μl、CRP3.80 ㎎ /dl と軽度の炎症反応上昇と、Plt 42 × 10^4/ml と上昇を認めた。腫瘍マーカーでは CA125: 69U/ml、CA19–9: 533U/ml、CEA: 11.2ng/ml といずれも上昇していた。

腹部超音波検査所見：左側腹部に嚢胞性病変を認め、嚢胞内部に不整形の充実部がみられた。

造影 CT 所見（図 1）：左腎下極の尾側に 18 × 15 × 12㎝の腫瘤性病変と多発肺腫瘤を認めた。腫瘤性病変は周囲臓器との連続性がなく、後腹膜由来と考えられた。嚢胞内部辺縁には造影効果を認める充実性成分がみられた。卵巣、虫垂、および膵臓には異常所見はなかった。

腹部 MRI 所見（図 2）：左腎下極の尾側に辺縁部充実性成分を有する嚢胞性病変を認めた。左腎は頭側に圧排され、下行結腸は腫瘤により内側に変位していた。腫瘤の子宮や付属器との連続性はなかった。上部・下部消化管内視鏡検査：慢性胃炎の所見のみで、悪性腫瘍を疑う所見はなかった。以上の所見より、後腹膜原発性腫瘍と診断し、当院泌尿器科にて後腹膜腫瘍摘出術が施行された。

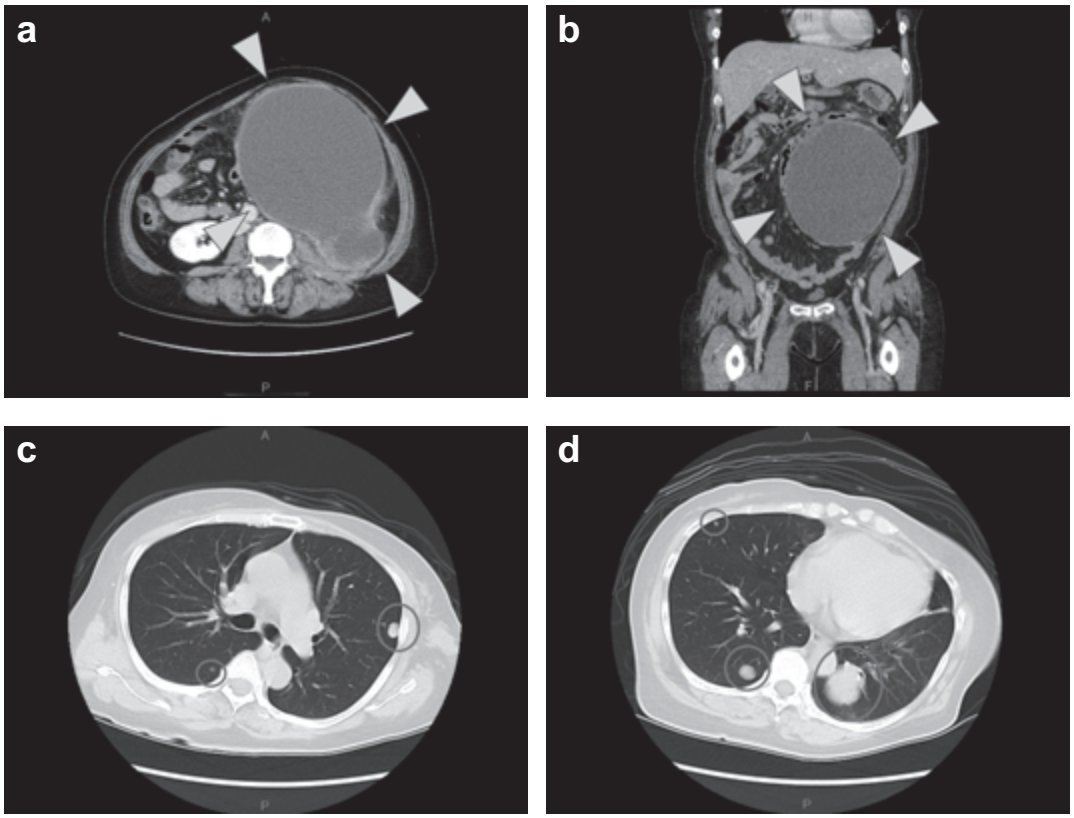


図 1　造影 CT 検査所見　　a：横断面　b：冠状面　c，d：多発肺腫瘤
左腎の下極尾側に 18 × 15 × 12㎝の辺縁部に造影効果を認める充実成分を含む腫瘤性病変を認めた（a，b）。子宮、両側付属器との連続性はなかった。肺野に多発腫瘤を認めた（c，d）。

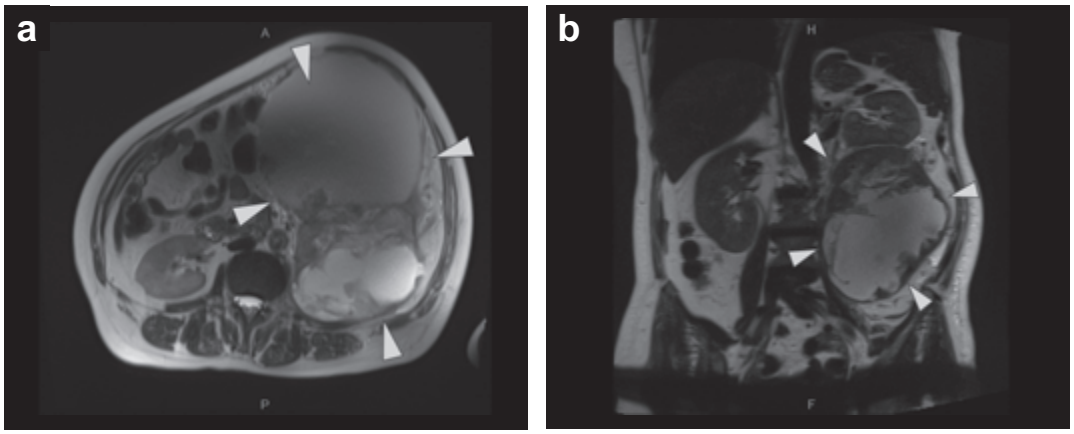


図 2 腹部 MRI　a：T2 強調像横断面　b：T2 強調像冠状面
辺縁部に充実性成分を有する部分と嚢胞状の部分とに 2 分される腫瘤性病変を認める（a，b）。

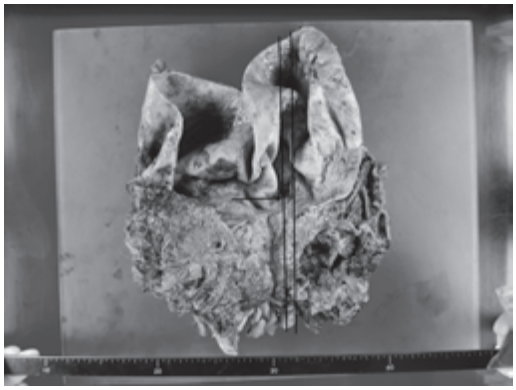


図 3 固定標本割面写真
充実部分と嚢胞部分を認める。

手術所見：腫瘍は後腹膜より発生し、腫瘍上極は左腎臓と癒着、背側は腸腰筋筋膜と癒着していた。腫瘍は子宮や付属器と連続性はなかった。腫瘍との癒着剥離をする際に被膜破綻を生じ、粘液性の内容液が漏出した。摘出した組織は充実部分と嚢胞部分とがあり、嚢胞内は粘液性の内容液が約 2500ml あった。

固定標本割面所見（図 3）：腫瘍は嚢胞部分と充実性部分が見られた。

病理組織学的所見（図 4）：嚢胞壁は卵巣癌の粘液性嚢胞腺癌に類似した腺癌成分が大多数であったが、漿液性癌や明細胞癌に類似した構造も一部見られた。粘液性嚢胞腺癌に類似した部位での免疫染色は CK7 陽性、CK20 は部分的に陽性であり、WT1、ER、vimentin、desmin、calretinin、D2–40 は陰性だった。充実部分は未分化癌の像を呈し、免疫染色は WT1、vimentin 陽　性、CK7、CK20、ER、desmin、calretinin、D2–40 は陰性だった。

術後検査：骨盤 MRI 検査では子宮・両側付属器に明らかな異常所見はなかった。PET–CT 検査を施行したところ、多発肺腫瘤に集積を認め、肺転移が疑われた。BRCA1/2 遺伝子検査（自費）、MSI 検査は陰性であった。術後の腫瘍マーカーは CA125：13U/ml、CA19–9：30U/ml、CEA：1.9ng/ml といずれも正常値だった。

術後経過：以上の結果から、後腹膜発生の粘液嚢胞腺腫が悪性転化し、浸潤性粘液性嚢胞腺癌となったと診断した。病理組織検査で卵巣癌と形態が類似していることから当科コンサルトとなり、卵巣癌に準じ、TC（paclitaxel 175mg/㎡ +carboplatin AUC5）療法を 3 週間 1 コースとする化学療法を開始した。2 コース目以降は Bevacizumab（BV）療法を追加した。化学療法 4 コースを施行後の CT 検査で新規病変の出現はなく、多発肺転移の縮小を認めた（図 5）。化学療法 6 コース施行後、BV 維持療法を施行し 22 コース施行したところで終了とした。現在術後 23 か月目であるが、縮小維持

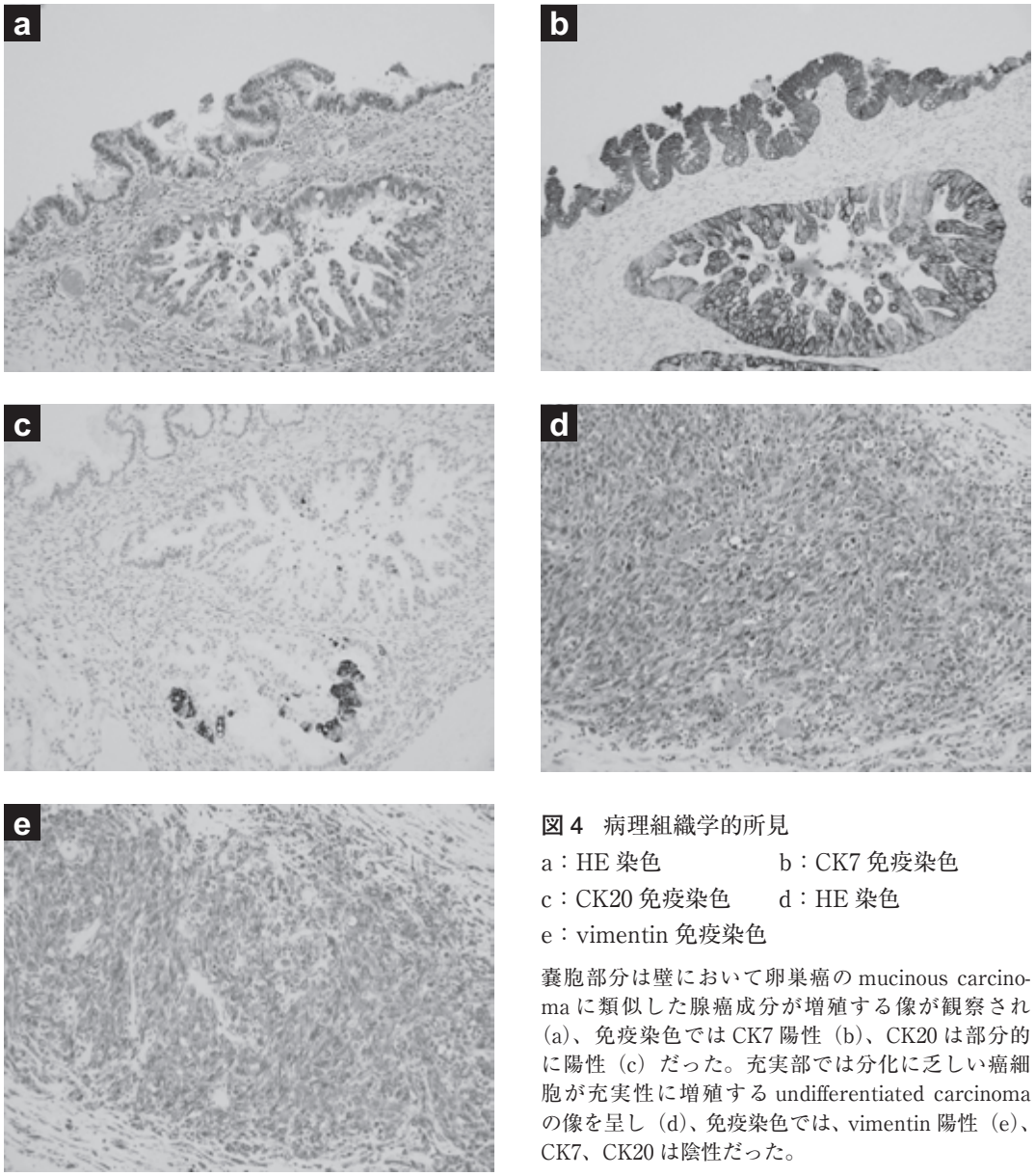


図 4　病理組織学的所見
a：HE 染色　　b：CK7 免疫染色
c：CK20 免疫染色　　d：HE 染色
e：vimentin 免疫染色

嚢胞部分は壁において卵巣癌の mucinous carcinoma に類似した腺癌成分が増殖する像が観察され（a）、免疫染色では CK7 陽性（b）、CK20 は部分的に陽性（c）だった。充実部では分化に乏しい癌細胞が充実性に増殖する undifferentiated carcinoma の像を呈し（d）、免疫染色では、vimentin 陽性（e）、CK7、CK20 は陰性だった。

し再発の兆候なく生存中である。

考　察

粘液性嚢胞腫瘍は卵巣、膵、虫垂に多く発生し、後腹膜原発は稀である[1]。男女比では 1：9.4 と女性に多く、発症平均年齢は男性で 62.2 歳、女性で 42 歳と女性は若年発症の傾向がある[2]。現在までに文献で報告されている症例は我々の調べた限り女性で 73 例、男性で 5 例と症例数が少なく、確立された治療法はない。予後に関しては幅広く、6 ～ 79 ヵ月とされる[3]。

後腹膜腔に腫瘍が発生しても自覚症状をもたらすことは少なく、腫瘍はスクリーニング検査時に偶発的に発見される、もしくは本症例のように腹部膨満感や腫瘤触知などの自覚症状が出現し発見されることが多いが、自覚症状が発生

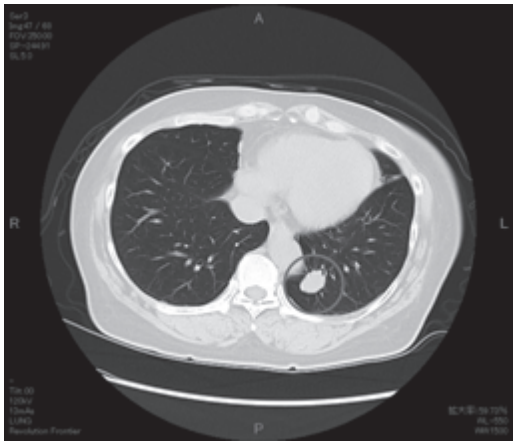


図 5

TC + BV 療法 4 コース施行後、多発肺転移の著明な縮小を認めた。

する時点には、腫瘤がかなり大きくなっていることが多い。

後腹膜に発生する粘液性嚢胞性腫瘍の発生機序については諸説あり、一定した見解は得られていない。腫瘍組織に卵巣間質を認める症例があることから、異所性卵巣組織が発生母地として考えられている説がある[4]が、症例数が少ないものの男性に発生している症例も見受けられるため否定的となっている。また、後腹膜原発の奇形腫から発生したという説[5]や、胎生期の泌尿器生殖器官の遺残に由来する説[6]もあるが、現在最も有力とされている説は、先天性ないしは炎症・外傷によって後腹膜に陥入した中皮細胞が粘液上皮化生を起こすとする中皮由来説である[7]。発生学的に、腹腔内の中皮細胞は卵管上皮、子宮内膜、子宮頸部上皮を形成するミュラー管と同一起源で、中皮細胞はこれらの組織への分化能を有すると考えられている。中皮細胞から異所性ミュラー管組織が形成される機序として secondary mullerian system が想定されている。Secondary mullerian system は、女性ホルモンの影響で生じる中皮細胞の化生の一つとされ、卵巣に生じる子宮内膜症、類内膜腫瘍、漿液性腫瘍、粘液性腫瘍などのミュラー管関連病変の発生機序と考えられており、膵臓、腹膜、後腹膜などにも同様の病変が発生する。中皮由来説を支持する所見として、嚢胞被覆上皮における中皮様細胞と円柱上皮との移行像、calretinin や D2–40 などの中皮マーカー陽性所見が報告される[8]。本症例では、calretinin や D2–40 のいずれも陰性であり免疫染色上は中皮由来と言えない結果で、発生の起源を推定することは困難であった。

術前診断として、腫瘍マーカーでは卵巣粘液性腫瘍と同様に CEA、CA19–9、CA125 の上昇が報告されており術前診断に有用とされる[9][10]。これまでの報告を見ると、腫瘍摘出後は前述した腫瘍マーカーは正常化している症例が多く、病勢を反映していると考えられ、再発診断の指標にもなりうると考えられた。画像診断は、超音波検査や CT 検査により後腹膜嚢腫の診断は容易であるが、良悪性の鑑別が困難であることが多い。一般的に悪性を疑う所見として、卵巣癌と同様に嚢胞壁の不整、壁在結節、周囲臓器への浸潤、リンパ節腫大などがあげられる。本症例では前述した腫瘍マーカーはいずれも上昇しており、術前画像診断では嚢胞壁の不整や壁在結節、内部充実性成分を認め悪性が強く疑われた。

治療は基本的に手術であり、完全切除が施行された症例では比較的予後良好であるため、被膜を損傷せず完全切除をすることが重要である。子宮・両側付属器合併切除は海外例を中心に施行されており、以前は異常所見がないにもかかわらず、子宮・両側付属器切除の追加が推奨されていたが、根拠に乏しく最近は否定的である[11]。本症例では子宮・両側付属器には異常所見がなく、肺転移があったことから化学療法を選択した。術後化学療法は、術中被膜損傷した例や周囲臓器への直接浸潤例、再発例に施行されていることが多いが、症例数が少なく、標準的なレジメンは確立されておらず、どのような症例に施行すべきかの明確な方針も定まっていない。報告された症例では、卵巣粘液性嚢胞腺癌に従い CAP 療法（cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin）が施行された症例が散見されたが、有効であるという報告はなかった。本邦で TC 療法が施行された症例は、豊田

ら[12]と、一箭ら[13]の報告がある。豊田らの報告では、残存病変に対する術後補助療法としてTC療法が施行され、残存病変の縮小を認めている。一箭らの報告では、術後の転移巣に対しTC療法が施行されているが、効果が得られていない。ただし、Paclitaxel 20㎎/㎡で施行されており、一般的な投与量と比較すると少量であった。予後に関しては、手術で完全切除ができた症例では6割以上の症例で再発がなく、一般に予後良好とされる[14)－16)]が、再発転移例や不完全切除例は死亡例もみられた[16)]。本症例は、卵巣癌に準じTC+BV療法を6コース施行し、肺転移巣の著明な縮小を認め、維持療法としてBV療法を22コース施行した。現在、術後23ヵ月目であるが、再発徴候なく、病状は安定している。症例数が少なく、さらなる症例の蓄積が必要であるが、卵巣癌に類似する後腹膜原発粘液性嚢胞腺癌に対してTC+BV療法は有効である可能性があると考えられた。

後腹膜原発粘液性嚢胞腺癌は発生する部位より、初診から婦人科に受診する例は少なく、消化器外科や泌尿器科に受診され、手術となることが多い。病理組織学的検査で卵巣癌に類似した所見が見られた場合は、各科で連携し、病理組織学的検査の結果に沿ったレジメンを選択することが重要と考えられた。

結　語

まれな後腹膜原発粘液性嚢胞腺癌の1例を経験した。粘液性嚢胞腺癌の予後は比較的良好とされているが、転移・不完全切除例は予後不良とされている。自験例では、初診時から肺転移を認め、術中に被膜破綻を生じ、不完全切除となったが、病理組織学的検査に基づき卵巣癌に準じた治療を行ったことで良好な治療成績を得られた。今後も慎重な経過観察が必要であるとともに、さらなる症例の蓄積が望まれる。

利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反状態にはありません。

参考文献

1) Braasch JW,Mon AB .Primaryretroperitoneal timors. Surg Clin North Am 1967;47 :663-678
2) E. Myriokefalitaki, I. Luqman, N. Potdar, et al. Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma (PRMCa) : a systematic review of the literature and meta-analysis Arch. Obstet Gynecol 2016; 293 : 709-720
3) J.P. Shiau, C.T. Wu, C.C. Chin, et al. Long-term survival after hand-assisted laparoscopic approach of primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma in male: case report and review of literatureur. Surg 2013; 45: 106-109
4) Roth LM, Ehrlich CE .Mucinous cystadenocarcinoma of the retroperitoneum. Obset Gynecol 1977; 49: 486-488
5) Eun-Seop Song , Suk-Jin Choi, Lucia Kim,et al. Mucinous adenocarcinoma arising from one retroperitoneal mature cystic teratoma in a postmenopausal woman. J Obset Gynecol Res 2005; 31: 127-132
6) 水川帰一郎，清家 泰，大川元臣，他．後腹膜嚢胞腺腫の1例．臨放線 1987; 32: 159-161
7) Lauchlan SC. The secondary Mullerian system revisited. Int J Gynecol Pathol 1994; 13: 73-79
8) Roma AA, Malpica A. Primary retroperitoneal mucinous tumors: a clinicopathologic study of 18 cases. Am J Surge Pathol 2009;33 (4) :526-533
9) 森 直樹，蔦原宏一，福原慎一郎，他．後腹膜原発粘液性嚢胞腺癌の1例．泌紀 2003; 4: 559-561
10) 刀山五郎，森 琢児，大橋一郎，他．血清CA19-9高値を示した後腹膜分化型嚢胞腺癌の1例．日臨外会誌 1999; 60: 1938-1941
11) Thomas M.Kessler, WolfgangKessler, JorgNeuweiler.et al.Treatment of a case of primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma: Is adjuvant hysterectomy and bilateral salpingooophorectomy justified? Am J Obset Gynecol 2002; 187: 227-232
12) 豊田康義，森嶋友一，鈴木一郎，他．後腹膜粘液性嚢胞腺癌の1例．日臨外会誌 2007; 68: 2372-2377
13) 一箭珠貴，野村昌史，三井慎也他．後腹膜原発粘

液性嚢胞腺癌の1例．日消誌2009;106:826-833
14) Suzuki S, Mishina T, Ishizuka D, et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the retroperitoneum: report of a case. Surg Today 2001; 31: 747-750
15) 松下昌裕，蜂須賀喜多男，山口晃弘，他．原発性後腹膜ならびに腸間膜腫瘍の臨床病理学的検討．日臨外会誌 1986; 47: 1031-1038
16) 松野直徒，辻 孝彦，内山正美，他．後腹膜原発の粘液性嚢胞腺癌の1例．日臨外会誌 2001; 62: 542-545
17) I Dierickx, G Jacomen, V Schelfhout, et al. Primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. Gybecol Obset Invest 2010; 70: 186-191

術前診断が困難であった高齢の子宮頸癌の2例

Two cases of latent cervical cancer in aged women

山内桂花[1)] Keika YAMAUCHI
水野輝子[1)] Teruko MIZUNO
加藤悠太[1)] Yuta KATO
橋本陽[1)] Minami HASHIMOTO
近藤恵美[1)] Emi KONDO
柴田茉里[1)] Mari SHIBATA
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
河野奨[2)] Tasuku KAWANO

江南厚生病院 産婦人科[1)]，同 病理診断科[2)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Konan Kosei Hospital
[2)] Department of Pathology, Konan Kosei Hospital

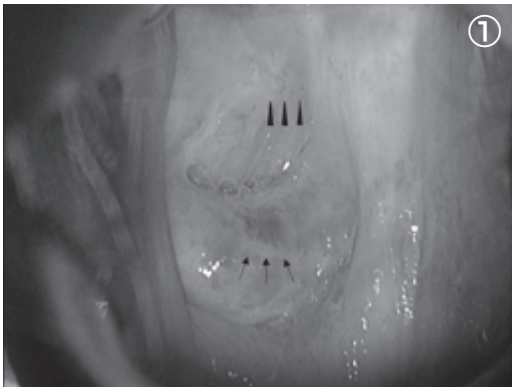
【概要】 子宮頸癌は罹患率、死亡率ともに30歳代前半から上昇しており、進行癌は60歳代以上で増加すると報告されている。子宮頸部異形成（CIN）と診断された中には微小浸潤癌以上の病変が見つかることがあるが、閉経後の患者では、子宮頸部病変の診断は難しい。今回我々は、閉経後の患者で子宮細胞診異常のフォローアップ中に子宮全摘術を施行し、術後診断が子宮頸癌であったが、術前診断が困難であった2例を経験した。症例1は74歳、閉経48歳。子宮頸部細胞診AGCのため当院に紹介され、子宮頸部・内膜組織診では悪性所見なく経過観察となった。CA19-9の軽度上昇が見られたが、MRI、PET-CTで異常所見を認めなかった。しかし子宮頸部細胞診でAGCが持続したため、子宮頸部腺癌の可能性を考慮し、単純子宮全摘＋両側付属器摘出術を施行した。術後診断は子宮頸部腺癌Ⅰ B1期であった。症例2は76歳、閉経50歳。子宮内膜細胞診疑陽性のため当院に紹介され、経過観察中に子宮頸部細胞診異常を認め、生検でCIN1と診断された。腫瘍マーカーの上昇はなく、MRI、CTで異常所見を認めなかった。その後、子宮頸管内掻把にてCIN3と診断されたため、単純子宮全摘＋両側付属器摘出術を施行した。術後診断は子宮頸癌Ⅰ A1期であった。2症例とも術後経過は良好で、現時点で再発徴候を認めていない。

Key Words **:** *Cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, postmenopausal women*

緒　言

子宮頸癌発症には主にhuman papilloma virus（HPV）が関与しており、罹患率、死亡率ともに30歳代前半から上昇している。特に若年層（20歳代）での罹患率は近年増加傾向にあり、進行癌は60歳代以上で増加すると報告されている[1)]。CINと診断されたもののなかには、少なからず微小浸潤癌以上の病変が含まれることがあるが、閉経後の患者では、子宮頸部病変の診断は難しい。これは、扁平円柱上皮境界（SCJ）の後退、頸管の狭小化のため、診断に十分な細胞や組織の採取が困難になるためと考えられる[2)]。今回我々は、閉経後の患者で子宮細胞診の異常でフォローアップ中に子宮全

連絡先：
山内　桂花
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番地
TEL：0587-51-3333　FAX：0587-51-3300
E-mail：113104yamauchi.keika@gmail.com



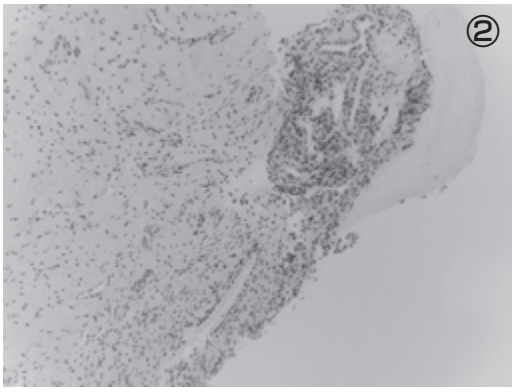


図 1　初診時のコルポスコピー検査
①白色上皮（矢印）、赤点斑（三角）を認めた。6.11.12 時方向から生検した。②生検では異型に乏しく、悪性像を認めなかった。

摘術を施行し、術後診断が子宮頸癌であったが、術前診断が困難であった 2 例について検討した。

症　例

《症例 1》

患　者：74 歳、女性、2 妊 2 産、閉経 48 歳

主　訴：子宮頸部細胞診異常

既往歴：白内障、緑内障、尿路結石、非結核性抗酸菌症

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：前医より子宮頸部細胞診 AGC のため、当院に紹介された。

治療および経過：内診所見では、子宮は萎縮、付属器は触知せず、腟部びらんは軽度であった。頸管粘液分泌物は白色漿液性帯下を少量認めた。コルポスコピーでは白色上皮、赤点斑を認めたが組織診では異型に乏しく、悪性像を認めなかった（図 1）。子宮頸部細胞診は NILM、子宮内膜細胞診は疑陽性で、粘液産生に富む異型円柱上皮細胞を認めた。子宮内膜組織診では悪性所見を認めなかった。この時点では腫瘍マーカー（CA125、SCC、CEA）は正常範囲内であり、経過観察となった。当院初診より半年後の子宮頸部細胞診は AGC-NOS、子宮内膜細胞診は疑陽性で、粘液産生に富む異型円柱上皮を認めた。半年前のコルポスコピー下生検、子宮内膜組織診で異常を認めなかったため、画像診断を優先し、MRI、PET-CT 検査を施行した。PET-CT は患者の希望により自費で施行した。骨盤 MRI（図 2）では子宮内腔に内膜ポリープ疑う所見を認めたが、子宮頸部腫瘤を認めなかった。PET-CT においても異常集積を認めなかった。腫瘍マーカーは CA19-9：42 U/mL、CA125：11 U/mL、CEA：2.1 ng/mL であり、CA19-9 のみ軽度の上昇が見られた。初診より 10 ヶ月後の子宮頸部細胞診は AGC-NOS、子宮内膜細胞診は疑

図 2　骨盤単純 MRI 画像（T2 強調画像）
子宮内腔に内膜ポリープを疑う所見（矢印）を認めたが、子宮頸部腫瘤は認められなかった。

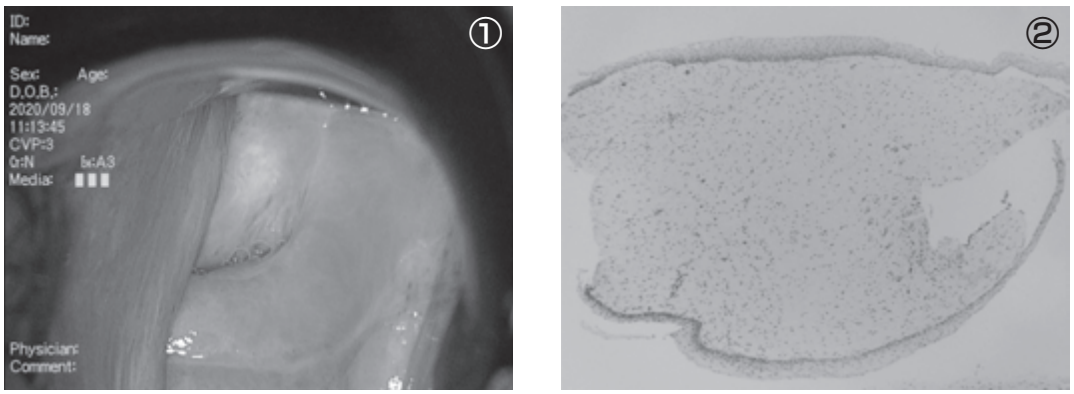


図 3 初診より 10 か月後のコルポスコピー検査
①異常所見は認めなかった。4.6.12 時方向から生検した。②生検では異常所見は認めなかった。

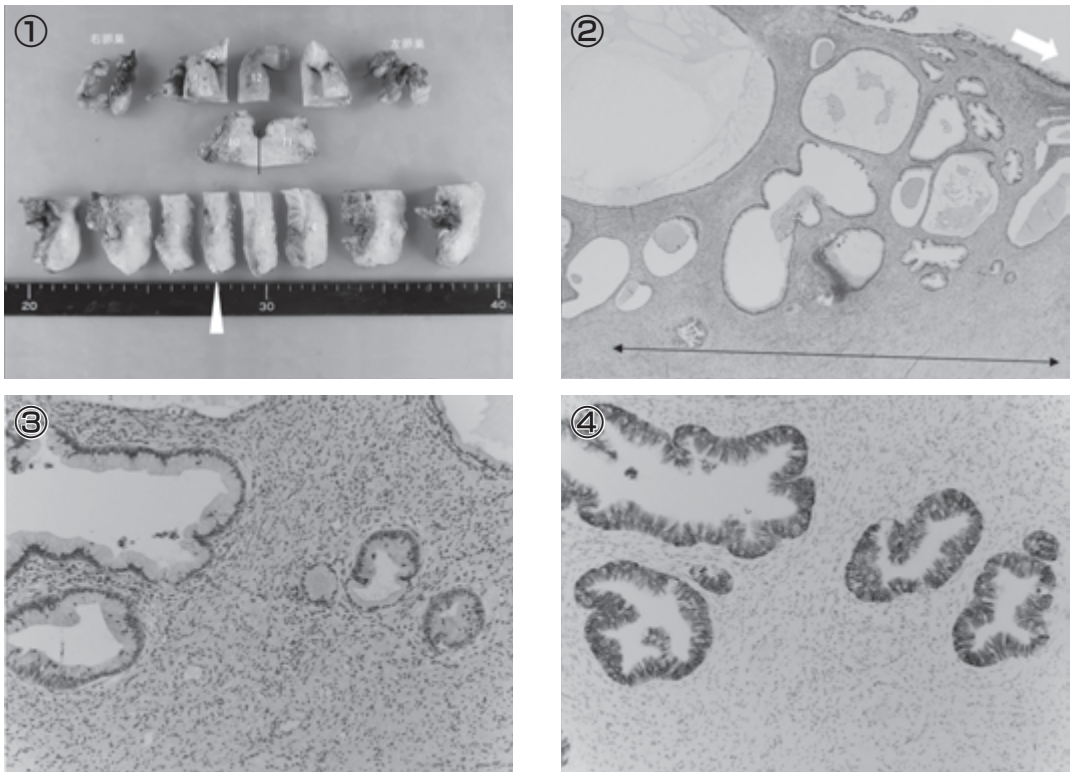


図 4 手術摘出標本　病理組織画像
①手術摘出標本（三角）から胃型粘液性癌を認めた。② HE 染色 40 倍　浸潤癌（矢印）を認める。腟側切除断端は白矢印方向。③ HE 染色 200 倍　浸潤癌部分④ MUC5AC 200 倍

陽性で、粘液産生に富む円柱上皮細胞の所見が見られたが、コルポスコピーでは異常所見は認められなかった（図 3）。しかし子宮頸部腺癌の可能性を考慮し、手術予定としたが、子宮頸部は萎縮し、腟円蓋部が浅いため、子宮頸部円錐切除術は困難と判断し、単純子宮全摘＋両側付属器摘出術を施行した。

術後病理結果（図 4）：子宮頸部頸管腺上皮

領域に、粘液を有しわずかに核腫大のある異型腺上皮が複雑な管状構造を呈しながら増殖する像を認めた。微小な間質浸潤が複数見られ、深さは最大 4mm、広がりは 22mm であった。周辺に異型な分葉状頸管腺過形成（Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia：LEGH）様腺管が多数見られた。一部に子宮内膜症腺管があり、これに腫瘍は上皮内進展していた。脈管侵襲は見られなかった。腟側切除断端は陰性であった。子宮体部上皮に粘液腺化生が見られたが、悪性像は見られなかった。両卵巣・卵管に悪性像は見られなかった。免疫染色にて、腫瘍細胞は MUC5AC（+），MUC6（+），ER（−），p16（−），vimentin（−），CEA（−），MIB-1（10%）を示した。子宮頸部の胃型粘液性腺癌と診断した。

臨床進行期分類はⅠ B1 期（日産婦 2011, FIGO 2008）と診断した。

術後再発低リスク群（①小さな頸部腫瘤　②骨盤リンパ節転移陰性　③子宮傍組織浸潤陰性　④浅い頸部間質浸潤　⑤脈管侵襲陰性）のため、術後は化学療法・放射線治療を行わずに経過観察をしているが、1 年 10 ヶ月経過した現在まで再発や転移は認めていない。

《症例 2》

患　者：76 歳、女性、2 妊 2 産、閉経 50 歳

主　訴：子宮内膜細胞診異常

既往歴：網膜剥離、高血圧、骨粗鬆症

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：前医より子宮内膜細胞診疑陽性のため、当院に紹介された。

治療および経過：内診所見では、子宮は萎縮、付属器は触知せず、腟部びらんは認めなかった。頸管粘液分泌物は白色粘液性帯下を少量認めた。子宮頸部細胞診は NILM、子宮口狭小のため内膜組織診は施行できず、子宮内膜細胞診を施行し陰性、腫瘍マーカー（CA125、SCC）の上昇なく、経過フォローアップとなった。以後 3-6 ヶ月毎に細胞診を施行し異常を認めなかった。初診より 4 年後の受診時に不正性器出血を認め、子宮頸部細胞診 ASC-US、ハイリスク HPV 陽性であった。子宮口狭小により、子宮内膜細胞診は施行できなかった。コルポスコピーでは赤点斑を認めたが、組織診では異常所見を認めなかった。初診より 4 年 5 ヶ月後の子宮頸部細胞診は LSIL で、コルポスコピー下生検を施行するも子宮頸管炎の診断であったが、初診より 8 年後のコルポスコピー下生検にて CIN1 と診断された（図 5）。その後も子宮頸部細胞診異常が持続した。初診より 8 年 6 ヶ月後の腫瘍マーカー（CA125、SCC、CEA）は上昇なく、骨盤 MRI（図 6）では子宮頸部腫瘤を認めなかった。当院では、癌また

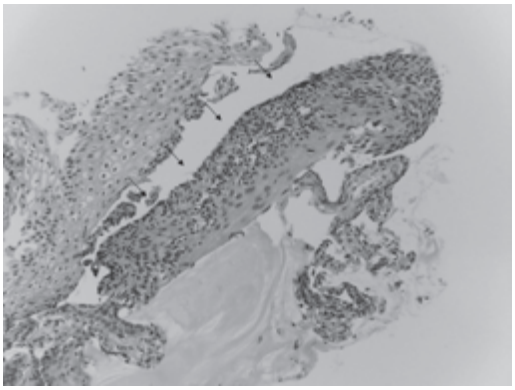


図 5　初診から 8 年後のコルポスコピー下生検
CIN1（矢印）と診断した。

図 6　骨盤単純 MRI 画像（T2 強調画像）
子宮頸部腫瘤は認めなかった。

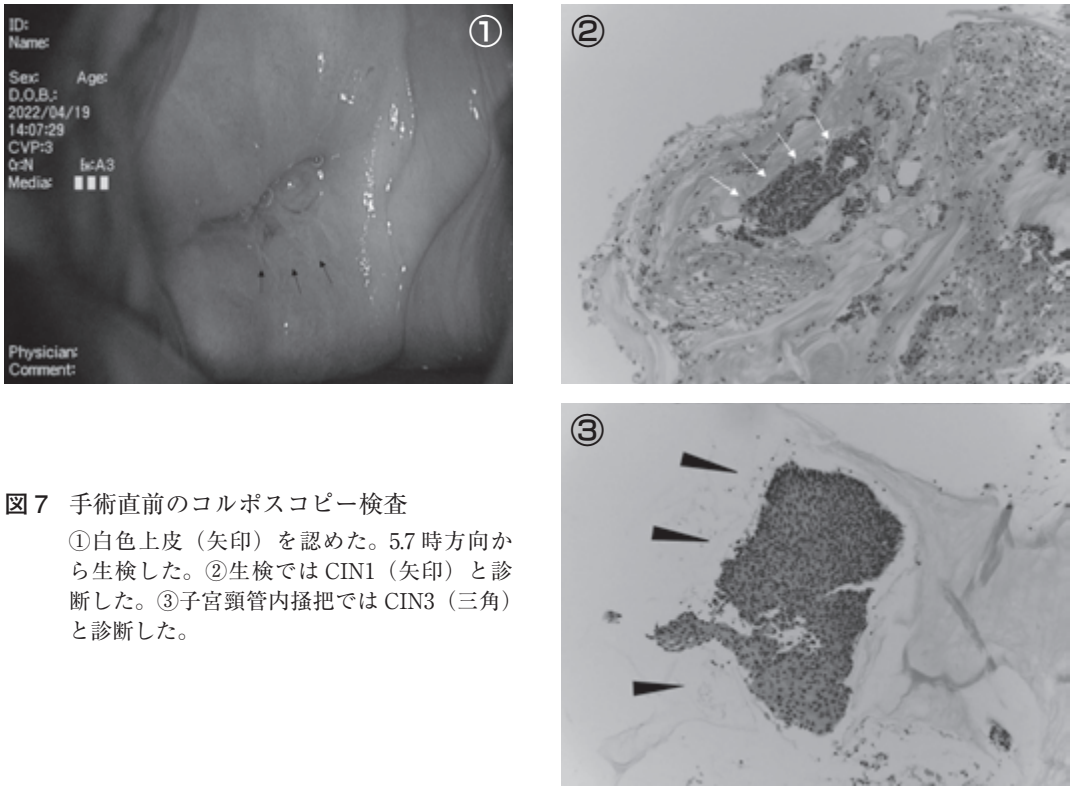


図 7 手術直前のコルポスコピー検査
①白色上皮（矢印）を認めた。5.7 時方向から生検した。②生検では CIN1（矢印）と診断した。③子宮頸管内掻把では CIN3（三角）と診断した。

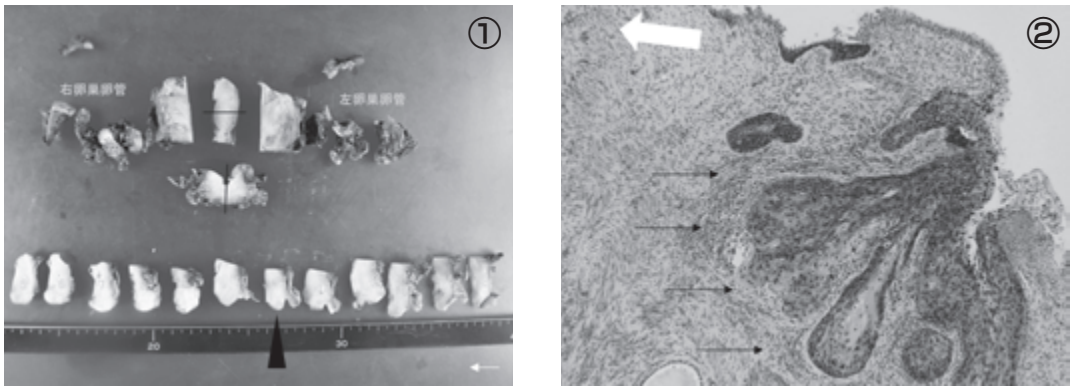


図 8 病理組織画像
①手術摘出標本（三角）から微小扁平上皮癌を認めた。② HE 染色 200 倍　微小浸潤（矢印）を認める。腟側切除断端は白矢印方向。

は癌を強く疑う症例では、子宮摘出前に、尿路の異常と転移の有無を確認するためにルーチンで CT を施行しており、初診より 8 年 10 ヶ月後に CT を施行し、転移を疑う所見を認めなかった。コルポスコピーで白色上皮を認め、生検で CIN1、子宮頸管内掻把で CIN3 と診断された（図 7）。性器の萎縮により腟円蓋部はほぼ消失しており、子宮頸部円錐切除術は困難であったため、単純子宮全摘＋両側付属器摘出術を施行した。

術後病理結果（図 8）：重層扁平上皮全層に及び、しばしば glandular involvement を伴う異形成である HSIL/CIN3、CIS 像、微小浸潤扁平上皮癌の所見が混在していた。微小浸潤は、深さ 0.5mm、広がり 1mm であった。脈管侵襲は認めなかった。腟側切除断端は陰性で、子宮体部には著変を認めなかった。両側卵巣・卵管には悪性像は見られなかった。

臨床進行期分類は I A1 期（日産婦 2020, FIGO 2018）と診断した。

術後は化学療法・放射線療法を行わずに経過観察をしているが、3 ヶ月経過した現在まで再発や転移は認めていない。

考　察

子宮頸癌の好発年齢は 30 歳から 40 歳代であり、特に若年層（20 歳代）での罹患率は近年増加傾向にあるが、進行癌は 60 歳代以上で増加すると報告されている [1]。50 歳以上で CIN3 と診断された場合、子宮頸癌に進展するリスクは 7 倍との報告もある [3]。その要因として、加齢による全身的な免疫低下、局所的な免疫低下が挙げられる [3] [4]。また、CIN3 の既往がある女性は新規のハイリスク HPV への感度が上昇し、de novo 病変をきたすとの説もある [3]。

しかしながら高齢女性の HPV 検査の陽性率、CIN の発見率は低く [5]、閉経後の患者では、子宮頸部病変の診断は難しい。これは、SCJ の後退、頸管の狭小化のため、診断に十分な細胞や組織の採取が困難になるためと考えられる [2]。細胞採取器具は、ヘラ、サイトピック、ブルーム型、頸管ブラシ型などがあるが、SCJ が頸管内に入りこんでいる場合には頸管ブラシ型を併用することが推奨されている [6]。また近年では、細胞をスライドグラスに直接塗抹する「直接塗抹法」に加え、固定液中で採取器具を洗い、細胞を採取する「Liquid Based Cytology（LBC）法」が普及しており、LBC 法はより多くの細胞の採取が可能で、検体不良に伴う判定不能例が減少することが確認されている。さらに、LBC 法では異形成上皮の診断率が上昇することも報告されている [7]。子宮頸部病変の診断には、細胞診だけでなく、子宮頸管内掻把を併用することで CIN2 以上の診断率が 5.4% 上昇したとの報告がある [5]。特に閉経後の患者で SCJ が腟鏡診で確認できない場合は、コルポスコピー下生検で検体不十分となることも多く、子宮頸管内掻把は診断に有用と考えられる。

術前に生検で CIN と診断されていても、実際には AIS や浸潤癌が併存していることがあるため、子宮頸部円錐切除術を行って子宮摘出の要否を決定することが原則である。しかし、子宮温存を希望しない場合、あるいは CIN3 症例の場合は、十分な術前検査を行い、浸潤癌の併存がないことを確認した上で、子宮頸部円錐切除術を省略して単純子宮全摘術を施行することも考慮される [8]。また、閉経後女性の子宮頸部円錐切除術では、SCJ が後退し病変が子宮頸管内に入りこむことから不完全摘出になりやすいこと、術後頸管狭窄や閉鎖などのリスクが高いことが報告されている。したがって、高齢女性の CIN においては、十分な説明と同意の上で、子宮頸部円錐切除術を省略して単純子宮全摘術を施行することも許容されると考えられる [9]。

近年子宮頸部腺癌は増加傾向を示しており、子宮頸癌全体の 20–25% 程度を占める。子宮頸部細胞診で AGC を認めた患者の 7.6% に浸潤癌（子宮頸部腺癌または子宮体癌）が認められたとの報告がある [10]。Minimal deviation adenocarcinoma（MDA）は子宮頸部腺癌全体の 1–3% を占める超高分化型の粘液性癌であり、子宮頸部胃型粘液性腺癌（GAS）の初期病変と考えられている。GAS は、欧米では子宮頸部腺癌全体の 2–5% を占めるのに対して、本邦では 20–25% を占める [11]。MDA、GAS では、HPV が陰性であることが多く、細胞異型に乏しく、細胞診や組織診による術前診断は困難であることが多い。また、LEGH は、MDA、GAS と鑑別を要する良性疾患である。LEGH は子宮頸部の比較的高位に、周辺に比較的大型の嚢胞が存在し、内部に小型の嚢胞と充実性の部位が存在することが特徴であり、コスモスサインと呼ばれる [12]。一方、典型的な粘液性癌では、嚢胞の形成はあまり著明ではなく、MRI

で境界不明瞭な充実性な高信号を呈することが特徴である[12]。LEGH、MDA、GASの鑑別診断には、子宮頸部円錐切除術が推奨されるが、高齢者で性器の萎縮により腟円蓋部が浅くなった患者では施行困難であることが多い。

症例1では外子宮口近傍にGASを認めた。MRIで子宮頸部腫瘤を認めなかったことと、子宮頸部が萎縮しており子宮頸部円錐切除術が施行できなかったことから、術前診断に至らなかったと考えられたが、術前に子宮頸管内掻把を行っておらず、術前診断に至らなかった可能性も否定できない。症例2では外子宮口近傍に微小浸潤扁平上皮癌を認めた（図8）が、前述した閉経後の子宮頸部の変化に加え、病変が非常に小さかった（広がり1mm、深さ0.5㎜）ため、術前診断に至らなかったと考えられた。術前に子宮頸癌の診断には至らなかったが、コルポスコピー下生検ではCIN1の診断であったのに対し、子宮頸管内掻把ではCIN3と診断されており、子宮頸管内掻把の有用性が示唆された。

閉経後の女性で子宮細胞診の異常が見られた場合は、組織診で病変部組織を採取できていない可能性も考慮し、子宮頸管内掻把で組織診を施行するとともに、腫瘍マーカーの測定や画像診断などを行い、悪性腫瘍を念頭に置いた慎重なフォローアップが必要である。

結　語

今回我々は、閉経後の患者で術前診断が困難であった子宮頸癌の2例を経験した。閉経後、特に閉経後年数が長い患者で子宮細胞診異常が続く場合、組織診、画像診断で悪性所見を認めなくても、悪性腫瘍を念頭に置く必要がある。

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。

参考文献

1) 日本産科婦人科学会．婦人科腫瘍委員会報告 2017年度患者年報．日産婦誌　2019; 71: 686
2) 秋田英貴，九島巳樹．子宮頸部円錐切除検体の病理診断の検討～術前細胞診および組織診との比較．昭和医会誌　2009; 69（5）: 413-418
3) Diede L. Loopik, Joanna IntHout, Renee M.F. Ebisch, et al. The risk of cervical cancer after cervical intraepitherial neoplasia grade 3: A population-based cohort study with 80,442 women. Gynecologic Oncology 2020; 157: 195-201
4) 幾石尚美，塚原 裕，福田直子，ほか．子宮全摘術後も腟断端部より異形成細胞を認めた子宮頸部上皮内がんの一例．日大医誌　2014; 73（1）: 31-35
5) Line W. Gustafson, Lone Kjeld Petersen, Pinar Bor, et al. Cervical cancer prevention among older women-challenges in screening, diagnostic workup and treatment. ActaObstet Gynecol Scand 2021; 100: 1364-1368
6) 日本婦人科がん検診学会編．子宮頸部細胞採取の手引き．東京：クバプロ，2019; 46-47
7) 佐々木寛，小田瑞恵，光永裕子．人間ドックにおける婦人科がん検診（子宮頸癌・子宮体がん・卵巣がん・腟がん・外陰がん）．人間ドック　2020; 35: 540-551
8) 日本婦人科腫瘍学会．子宮頸癌治療ガイドライン2017年版．東京：金原出版，2017; 62
9) 奥谷理恵，乾 宏彰，松井寿美佳，他．当科における子宮頸部異形成の術式選択の検討～閉経周辺期の異形成に腟式子宮全摘・腹腔鏡下子宮全摘出術いずれを選択すべきか～．Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal　2019; 24（1）: 13-18
10) Waranya Watcharanon, Sanguanchoke Luanratanakorn, Pilaiwan Kleebkaow, et al. High-grade Cervical Histopathology in Women with Atypical Glandular Cell Cytology. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2016; 17: 135-138
11) 甲村奈緒子，直井裕和，市川冬輝，他．分葉状頸管腺形成の術前診断で腹腔鏡下手術を施行し、術後に子宮頸部胃型粘液性癌と診断した2例．日産婦内視鏡学会　2021; 37（1）: 154-160
12) 塩沢丹里，宇田川康博．子宮頸部腺癌-悪性腺腫の診断と治療．日産婦誌　2008; 60（9）: 214-218

扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍の１例

Primary ovarian squamous cell carcinoma arising in Brenner tumor: a case report

太田 幸希[1)] 永坂 万友子[1)] 本岡 大社[2)]
Yuki OTA Mayuko NAGASAKA Yashiro MOTOOKA
東 真規子[1)] 足立 学[1)]
Makiko HIGASHI Manabu ADACHI
川地 史高[1)] 斎藤 理[1)]
Fumitaka KAWACHI Satoshi SAITO

公立西知多総合病院 産婦人科[1)]，名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nishichita General Hospital
[2)] Department of Pathology and biological responses, Nagoya University Graduate School of Medicine

【概要】 ブレンナー腫瘍は表層上皮性・間質性腫瘍に分類される腫瘍で、良性、境界悪性、悪性に分類される。発生頻度は全卵巣腫瘍の２～３% で、境界悪性、悪性腫瘍の頻度はブレンナー腫瘍の２～５% である。今回我々は、扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍の１例を経験したので報告する。患者は 61 歳、３妊２産、閉経 50 歳。健康診断で尿潜血を指摘され近医を受診し、右卵巣腫瘤が疑われ当院に紹介となった。骨盤造影 MRI 検査で右附属器腫瘤は造影効果を認める壁在結節を伴った単房性嚢胞性腫瘤として描出され、右卵巣の明細胞癌または漿液性癌を疑った。右側付属器摘出術を行い術中迅速病理診断に提出したところ境界悪性から悪性のブレンナー腫瘍が疑われた。単純子宮全摘術、左側付属器摘出術、大網切除術、骨盤リンパ節生検を追加し手術を終了した。術後病理組織学的検査は、右卵巣の充実性部分は線維性間質細胞の増殖を伴い、尿路上皮様の特徴をもつ立方状の上皮細胞からなるブレンナー腫瘍であり、角化傾向のある扁平上皮癌が間質内に浸潤する像も認めた。嚢胞部分の腺上皮は充実性部分と同じ尿路上皮様の細胞であった。以上より扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍と診断された。扁平上皮癌の多くは成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化から生じるが、悪性ブレンナー腫瘍から発生した症例も報告されている。本症例の経験から、超音波断層法や MRI 検査で嚢胞腺腫を疑う卵巣腫瘍であっても、定期的な経過観察を行うことの重要性が示唆された。

Key Words **:** *Brenner tumor, Primary squamous cell carcinoma, Ovary*

緒 言

ブレンナー腫瘍は表層上皮性・間質性腫瘍に分類される腫瘍で、良性、境界悪性、悪性に分類される。発生頻度は全卵巣腫瘍の２～３% で、境界悪性、悪性腫瘍の頻度はブレンナー腫瘍の２～５% である[4) 5)]。今回我々は、扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍の１例を経験したので報告する。

連絡先：
太田 幸希
公立西知多総合病院 産婦人科
〒 477-0033 愛知県東海市中ノ池３丁目 1-1
TEL：0562-33-5500 FAX：0562-33-5900
E-mail：yuki_ota@nishichita-hp.aichi.jp

症 例

患者は 61 歳、３妊２産、閉経 50 歳。出産後に子宮内膜症を指摘され半年間の偽閉経療法の治療歴あり。家族歴はない。健康診断で尿潜血を指摘され近医泌尿器科を受診し、腹部超音波

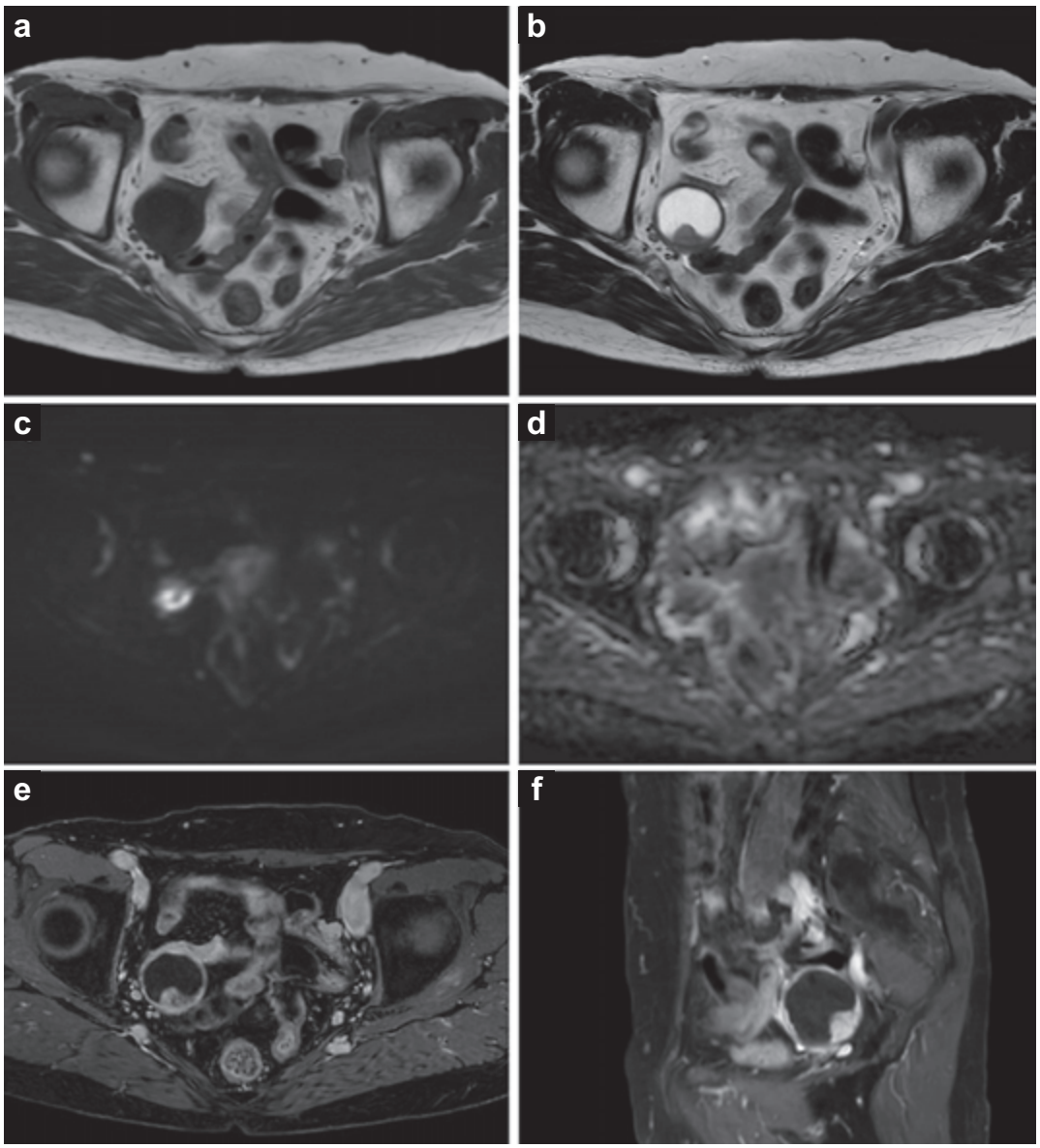


図 1 骨盤 MRI 検査

a：T1 強調像　水平断，b：T2 強調像　水平断，c：拡散強調像　水平断，d：ADCmap　水平断，
e：Gd 造影像　水平断，f：Gd 造影像　矢状断

断層法で右卵巣腫瘤が疑われ当院に紹介となった。初診時の内診では鶏卵大に腫大した右側卵巣を触知した。子宮頸部擦過細胞診は NILM であった。経腟超音波断層法で右付属器領域には、低輝度のすりガラス様の液を内容した 3cm 大の単房性嚢胞性腫瘤がみられ、血流信号を伴う壁在結節も認められた。骨盤造影 MRI 検査で右付属器腫瘤は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈する 34mm × 33mm の単房性嚢胞性腫瘤として描出された。壁在結節は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で低信号、拡散制限を示し、造影効果もみら

れた（図1）。子宮および左卵巣に明らかな異常は認められなかった。胸腹部骨盤部造影CT検査では明らかなリンパ節腫大や、遠隔転移はみられなかった。腫瘍マーカーはCA125 15.6 U/mL（基準値：35.0 U/ml以下）、CA72-4 8.0U/mL（基準値：6.9 U/ml以下）、CA19-9 5.4U/mL（基準値：37.0 U/ml以下）、CEA 2.9ng/mL（基準値：5.0 ng/ml以下）、HE-4 56.7pmol/L（基準値：140 pmol/L以下）であった。以上の所見から右卵巣の明細胞癌または漿液性癌を疑い手術を施行した。

開腹すると腫瘍は右卵巣由来で、被膜破綻は認められず、周囲組織への明らかな浸潤や癒着もみられなかった。腹水も認められず、腹腔洗浄液の細胞診は陰性であった。右側付属器摘出術を行い術中迅速病理診断に提出したところ境界悪性から悪性のブレンナー腫瘍が疑われた。

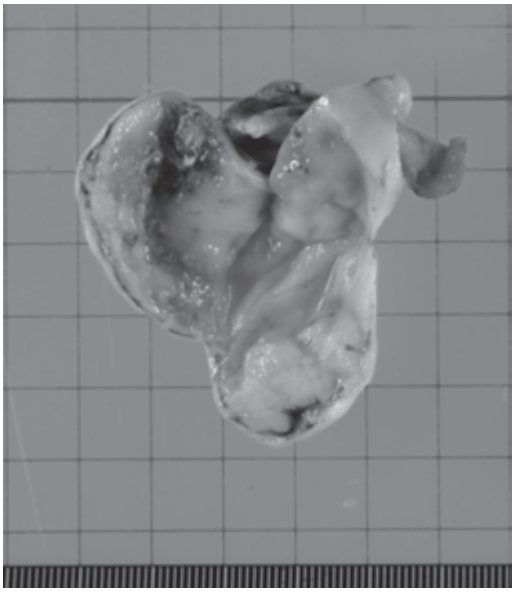


図2 摘出標本の肉眼像（右卵巣）

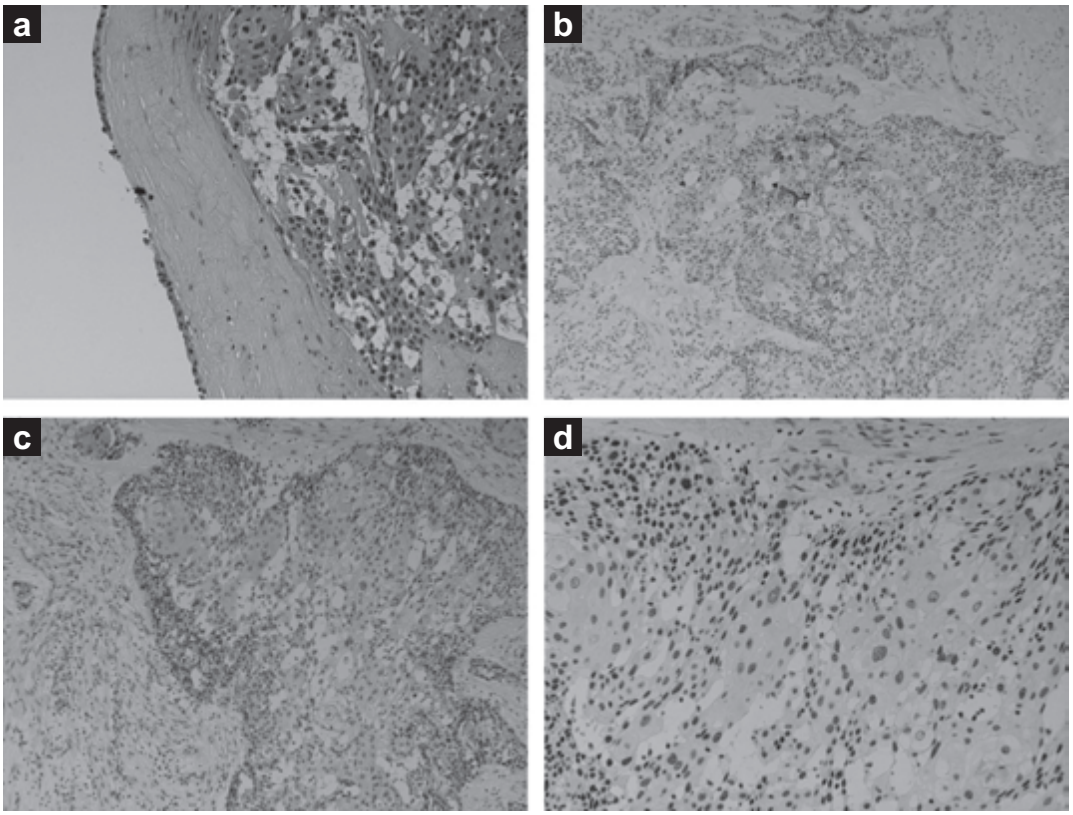


図3 術後病理組織学的検査
a：HE染色40倍，b：CK7による免疫染色，c：CK20による免疫染色，d：GATA3による免疫染色

このため、単純子宮全摘術、左側付属器摘出術、大網切除術、骨盤リンパ節生検を追加し手術を終了した。右卵巣腫瘍の肉眼像は、充実性部分を伴う嚢胞性腫瘍で腫瘍内容液は黄褐色漿液性であった。嚢胞壁の充実成分の割面に壊死はみられなかった（図2）。術後病理組織学的検査は、右卵巣の充実性部分は線維性間質細胞の増殖を伴い、尿路上皮様の特徴をもつ立方状の上皮細胞からなるブレンナー腫瘍であった。角化傾向のある扁平上皮癌が間質内に浸潤する像も認めた。免疫染色では、CK7 一部陽性、CK20 陰性、GATA3 陽性、p63 陽性、WT-1 陰性、ER 陰性、PgR 陰性であった。嚢胞部分の腺上皮は充実性部分と同じ尿路上皮様の細胞であった（図3）。左卵巣、子宮、大網、骨盤リンパ節に異常所見は認めなかった。腹水細胞診は陰性であった。

以上より扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍と診断された。FIGO 進行期分類ⅠA期、TNM 分類 pT1aN0M0 であった。術後補助療法は施行せず経過観察中である。術後4か月で再発兆候は認めていない。

考　察

ブレンナー腫瘍は表層上皮性・間質性腫瘍に分類される腫瘍で、良性、境界悪性、悪性に分類される。発生頻度は全卵巣腫瘍の2～3%で、境界悪性、悪性腫瘍の頻度はブレンナー腫瘍の2～5%である[1) 2)]。ブレンナー腫瘍の発生年齢は6～81歳と幅があり、閉経期前後の50歳前後にピークを有する。境界悪性、悪性腫瘍は良性腫瘍より10歳ほど高齢で平均年齢は60歳である[1)]。

本症例の病理組織学検査は、充実性部分はブレンナー腫瘍と思われる線維性間質細胞の増殖を伴い、尿路上皮様の特徴をもつ立方状の上皮細胞であった。免疫染色からも CK7 一部陽性、CK20 陰性でミュラー管由来のパターンを示したが、GATA3 陽性、p63 陽性であり胎児原性ではなく尿路上皮の特徴が認められた。角化傾向のある扁平上皮癌が間質内に浸潤する像もみられ、扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍と診断した。嚢胞部分の腺上皮は充実性部分と同じ尿路上皮様の細胞であった。これは古典的に言われているもので、現行の卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取り扱い規約に記載されている、“悪性ブレンナーは扁平上皮化生を示す”に相当する所見と判断した。この扁平上皮への化生に関しては、WHO の最新の分類では記載が消されているが、本症例では免疫染色の結果からも通常の扁平上皮癌ではなく悪性ブレンナー腫瘍と診断した。

ブレンナー腫瘍から発生した扁平上皮癌の報告は少ないながら認められる。扁平上皮癌は悪性卵巣腫瘍では極めて稀で発生率は2% 未満である[3)]。扁平上皮癌の多くは成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化から生じるが、稀に子宮内膜症やブレンナー腫瘍から発生することや、表層上皮が扁平上皮化生を受け de novo が生じる純粋型も存在する[3) 4)]。

本症例では移行像は確認できなかったものの、悪性ブレンナー腫瘍からの発生が最も疑われた。偶発的に初期の段階で診断されたため、骨盤造影 MRI 検査は良性の嚢胞成分が多く残存した状態、つまり漿液をいれた単房性嚢胞性腫瘍の中に充実性の壁在結節が認められた状態と考えられた。充実性部分の辺縁は乳頭状ではなく比較的平滑、内部の造影効果も均一で、臨床上よく経験される上皮性卵巣悪性腫瘍とは異なる印象であった。卵巣原発扁平上皮癌の肉眼像は嚢胞性腫瘍内部に比較的表面平滑な充実性部分を伴うことが多く、画像診断は乳頭状発育とは異なる充実性成分が特徴的である[5)]。本症例の肉眼像、MRI 検査とも矛盾しなかった。聴取しえた家族歴からは二親等以内の親族に悪性腫瘍を認めず、既往歴も子宮内膜症を認めたのみであり関連性は不明である。

悪性ブレンナー腫瘍に特異的な治療法は確立されておらず、治療は上皮性悪性卵巣腫瘍の治療方針に則って行われることが多い。本症例は FIGO 進行期分類ⅠA期であったため、術後補助療法は施行せず経過観察とした。悪性ブレンナー腫瘍の50% 以上は FIGO 進行期分類Ⅰ期で、卵巣に限局している限り予後良好であり

5 年生存率は 94.5% とされている [6]。しかし、卵巣外に腫瘍が進展している場合の 5 年生存率は 51.3% である [7]。

良性ブレンナー腫瘍の大きさは通常は小型で 2cm 程度までであるが、悪性ブレンナー腫瘍は大型の腫瘍で径 5 ～ 22cm、平均 15cm である [1]。本症例は腫瘍径が 3cm と偶発的に初期の段階で診断された。超音波断層法や MRI 検査で嚢胞腺腫を疑う卵巣腫瘍であっても、定期的な経過観察を行うことの重要性が示唆された。

扁平上皮癌を伴う悪性ブレンナー腫瘍の 1 例を経験した。超音波断層法や MRI 検査で嚢胞腺腫を疑う卵巣腫瘍であっても、定期的な経過観察を行うことの重要性が示唆された。

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) 手島伸一，石倉 浩，ブレンナー腫瘍，その他の表層土皮性間質性腫瘍．病理と臨床 1998; 16: 1161-1166.

2) Zheng,R,Heller et al.Borderline Brenner Tumor:A Review of the Literature. Arch Pathol Lab Med 2019; 143: 1278-1280.

3) Pins MR, Young RH, Daly WJ, et al. Primary squamous cell carcinoma of the Ovary. Report of 37 cases. Am J Surg Pathol. 1996; 20: 823-833.

4) PARK J-W, BAE JW. Pure primary ovarian squamous cell carcinoma: A case report and review of the literature. Oncology Letters. 2015; 9: 321-323.

5) 鳥居 裕，長谷川清志，石川くにみ，ほか．卵巣原発扁平上皮癌の一例．日本臨床細胞学会雑誌 2012; 51: 299-304.

6) Lang,S.M.,Mills et al.Brenner tumor of overy-:Reviewvand case report.Gynecol Oncol Rep 2017; 22: 26-31.

7) 満下淳地，岡本三四郎，小松京子，ほか．卵巣境界悪性ブレンナー腫瘍の一例．日本臨床細胞学会雑誌 2021; 60: 219-223

MELF 型浸潤を示した子宮類内膜癌の 3 例

Three cases of endometrial endometrioid carcinoma with MELF (microcystic, elongated, and fragmented) pattern invasion

酒井 絢子 Ayako SAKAI
山室 理 Osamu YAMAMURO
水野 翔 Sho MIZUNO
池端 舞子 Maiko IKEBATA
鈴木 敬子 Keiko SUZUKI
野村 理絵 Rie NOMURA
鈴木 智太郎 Tomotaro SUZUKI
波入 友香里 Yukari NAMIIRI
梶 健太郎 Kentaro KAJI
白石 佳孝 Yoshitaka SHIRAISHI
服部 渉 Wataru HATTORI
小川 舞 Mai OGAWA
丸山 万理子 Mariko MARUYAMA
坂田 純 Jun SAKATA
林 和正 Kazumasa HAYASHI
茶谷 順也 Junya CHAYA
加藤 紀子 Noriko KATO

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital

【概要】 類内膜癌は MELF（microcystic, elongated, and fragmented）型と呼ばれる特徴的な浸潤パターンを示すことがある。今回、MELF 型浸潤を示した 3 例を経験したので報告する。（症例 1）86 歳。CA125・CA19-9 の高値を認め、手術にて子宮および腫大リンパ節を摘出した。術後病理検査では高分化型類内膜癌ⅠB 期、MELF 型浸潤、リンパ節転移陰性と診断され、術後半年再発を認めていない。（症例 2）44 歳。子宮内膜異型増殖症、CA19-9 高値にて子宮全摘術を施行した。術後病理検査では高分化型類内膜癌ⅠB 期、MELF 型浸潤と診断され、化学療法を行った。その後、1 年半再発を認めていない。（症例 3）46 歳。リンパ節腫大を伴う類内膜癌にて子宮全摘術およびリンパ節郭清術を施行した。術後病理検査では中分化型類内膜癌Ⅲ C1 期、MELF 型浸潤と診断され、リンパ節転移も認めた。術後化学療法を行い、3 年再発を認めていない。
類内膜癌における MELF 型浸潤はリンパ節転移のリスク因子とされるが、長期予後への影響はないとの報告が多い。また術前の画像診断において過小評価されやすい傾向がある。症例 1、2 においては定型的リンパ節郭清を施行していないため、今後リンパ節再発に注意する必要がある。

Key Words **:** *endometrioid carcinoma, MELF pattern invasion, lymph node metastasis, CA19-9*

連絡先：
酒井 絢子
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院
産婦人科
〒 466-8650 名古屋市昭和区妙見町 2 番地の 9
TEL：052-832-1121 FAX：052-832-1130
E-mail：kubosawa@nagoya2.jrc.or.jp

緒 言

子宮体部類内膜癌は MELF（microcystic, elongated, and fragmented）型と呼ばれる特徴的な筋層浸潤パターンを示すことがある[1)]。この浸潤様式を示す類内膜癌は高確率にリンパ管侵襲やリンパ節転移をきたすことが知られて

おり、微小転移を伴うことも少なくない[2)－4)]。今回我々はMELF型浸潤を示した類内膜癌を3例経験したので、その臨床的意義について考察を加えて報告する。

症　例

《症例1》

患者は86歳で、不正性器出血を主訴に近医を受診し、CA125：1,631 U/mL・CA19-9：3,886 U/mLと、高値を認めため当院へ紹介された。内膜組織診では明らかな悪性像は認めなかった。MRIでは内膜は保たれ、筋層に不均一な信号およびjunctional zoneの不明瞭化があり、子宮腺筋症が疑われた。CTでは子宮体部に境界不明瞭および内部不均一な腫瘤性病変を認め、内膜が保たれているのかが不詳であり、子宮体癌と鑑別困難であった。また、CTにて左外腸骨リンパ節の軽度腫脹を認めた（図1a, b）。子宮体癌の疑いにて、単純子宮全摘術・両側付属器摘出術・左外腸骨リンパ節生検を施行した。開腹時、少量腹水を認めたため細胞診に提出した。大網には明らかな播種巣を認めなかった。

検体の肉眼所見としては、子宮体部はびまん性に腫大していたが、隆起性病変は認めなかった（図1c）。組織学的所見としては、Adenomyosisに相当する組織像と考えられたが、そのAdenomyosis内には増殖・進展する腫瘍成分を認め、部分的に体部内膜面に露出する像を散見した。腫瘍成分は腫大核を有する円柱状異型細胞が比較的分化した腺管構造を形成し、組織型としては高分化な類内膜癌が考えられた。部分的に扁平な腫瘍細胞で被覆された微小嚢胞様の腫瘍腺管を認めた。また、拡張した腫瘍腺管から突出する細長い裂隙様空隙を認め、腫瘍腺管の破綻により接着性を失い、

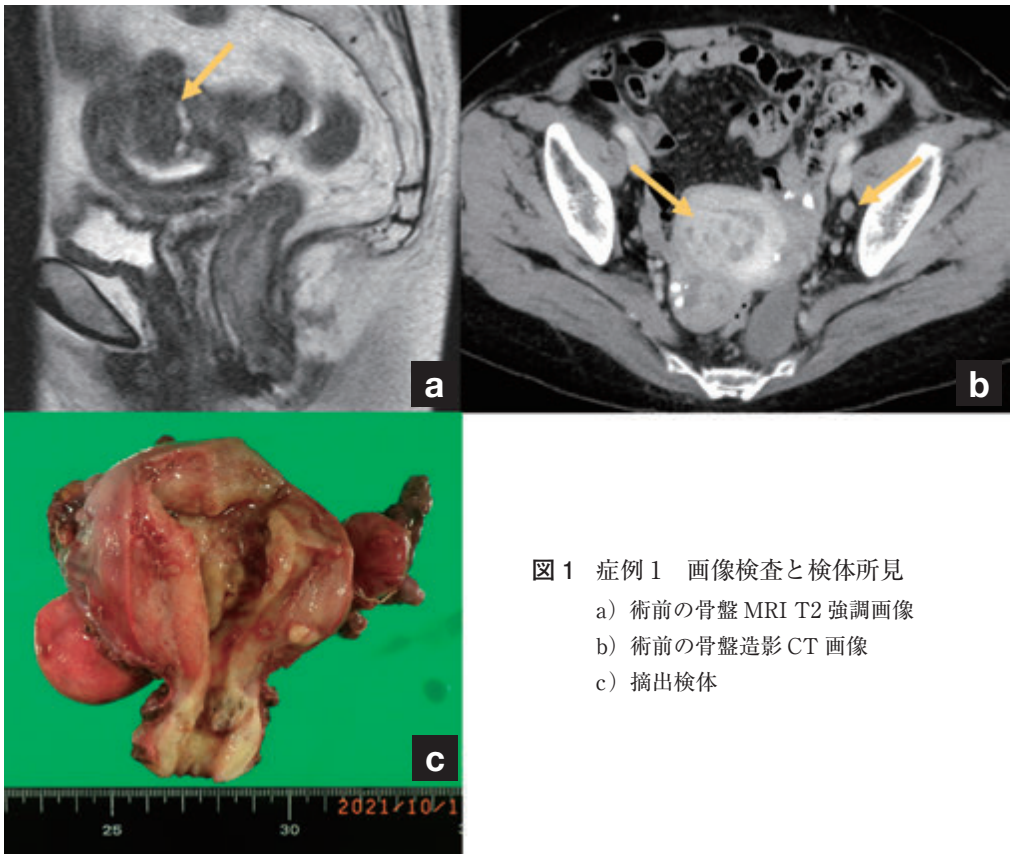


図1　症例1　画像検査と検体所見
a）術前の骨盤MRI T2強調画像
b）術前の骨盤造影CT画像
c）摘出検体

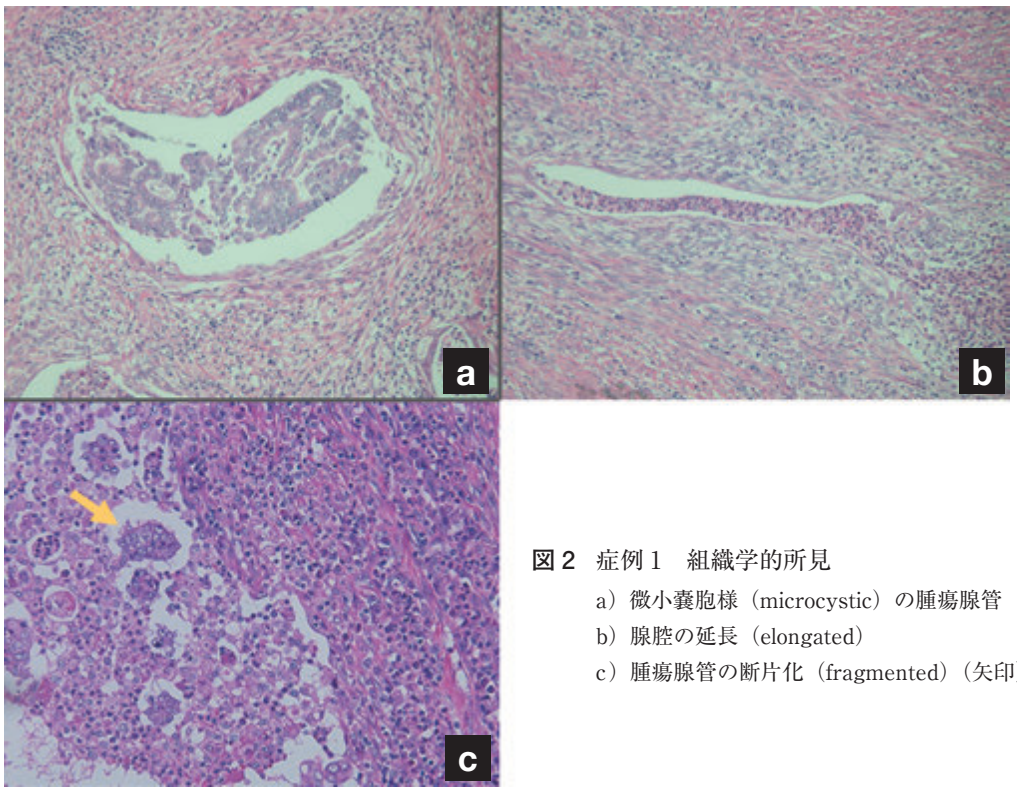


図 2 症例 1 組織学的所見
a）微小嚢胞様（microcystic）の腫瘍腺管
b）腺腔の延長（elongated）
c）腫瘍腺管の断片化（fragmented）（矢印）

個別あるいは小集塊を形成して存在しており、MELF 型の浸潤様式が示唆された（図 2）。また筋層深部においてリンパ管侵襲を一部に認めたが、明らかな静脈侵襲像は見られなかった。また、摘出リンパ節に転移は認められなかった。術中採取した腹水細胞診は陰性であった。以上より、類内膜癌ⅠB 期、G1、pT1b、V0、Ly1、pNX と診断された。術後、腫瘍マーカーは正常値となった。年齢を考慮し、経過観察の方針となったが、術後半年経過し再発・転移を認めていない。

《症例 2》

患者は 44 歳で、2 年前より CA19-9 の高値を認め近医にてフォローされていたが、各種検査に問題なく経過観察となっていた。今回、CA19-9：2,161 U/mL と、明らかな上昇傾向を認めたため当院へ紹介された。当院での検査では、CA125：41 U/mL・CA19-9：2,982 U/mL と、CA19-9 のさらなる上昇を認めた。内膜組織診にて Atypical endometrial hyperplasia が検出された。MRI 検査にて子宮体部内腔に 9mm 径の限局性結節を認めたが、ADC 低下は目立たなかった。明らかな悪性病変とは断定できないが、子宮体癌と鑑別困難であった（図 3a, b）。CT では子宮は腫大し、内腔はやや造影不良で内膜肥厚のようにみえた。子宮内膜掻爬術にて子宮内膜異型増殖症の診断となり、単純子宮全摘術・両側付属器摘出術を施行した。開腹時、少量腹水を認めたため細胞診に提出した。大網には明らかな播種巣を認めなかった。術中の迅速診断では Adenomyosis であり、リンパ節郭清は行わなかった。

検体の肉眼所見としては、子宮体部はびまん性に腫大していたが、隆起性病変は認めなかった（図 3c）。組織学的所見としては、Adenomyosis に相当する組織像と考えられた。その Adenomyosis 内に高分化な類内膜癌を認めた。背景の Adenomyosis のため筋層への浸潤判定がやや困難であったが、部分的に微小

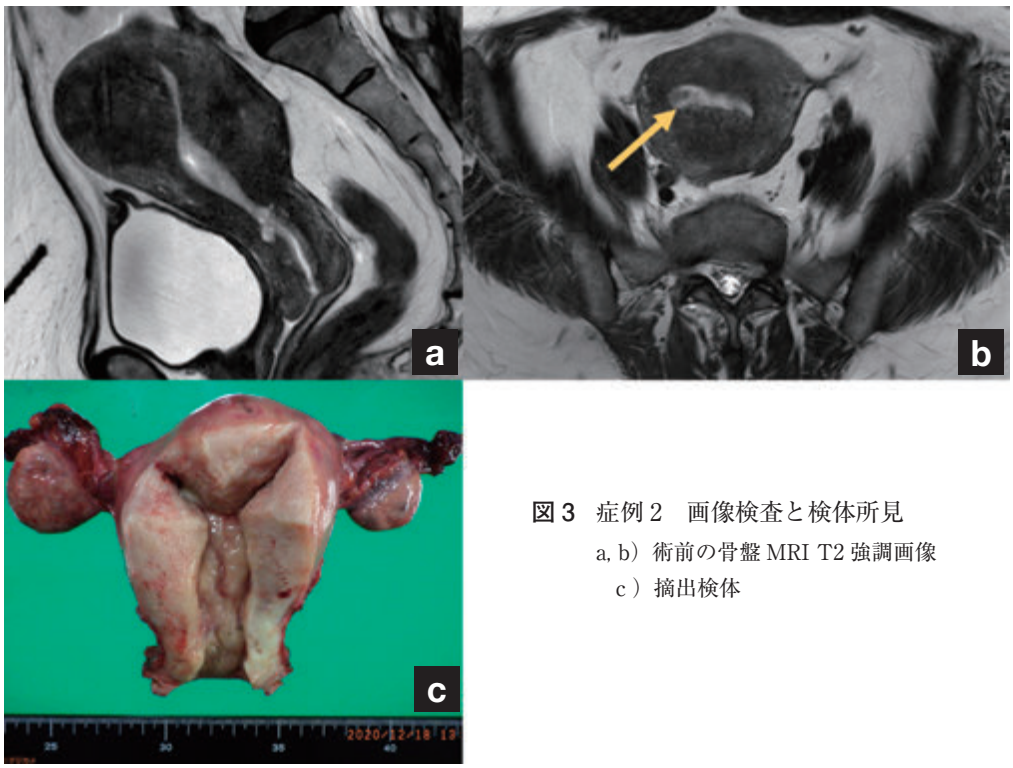


図 3 症例 2 画像検査と検体所見
a, b）術前の骨盤 MRI T2 強調画像
c ）摘出検体

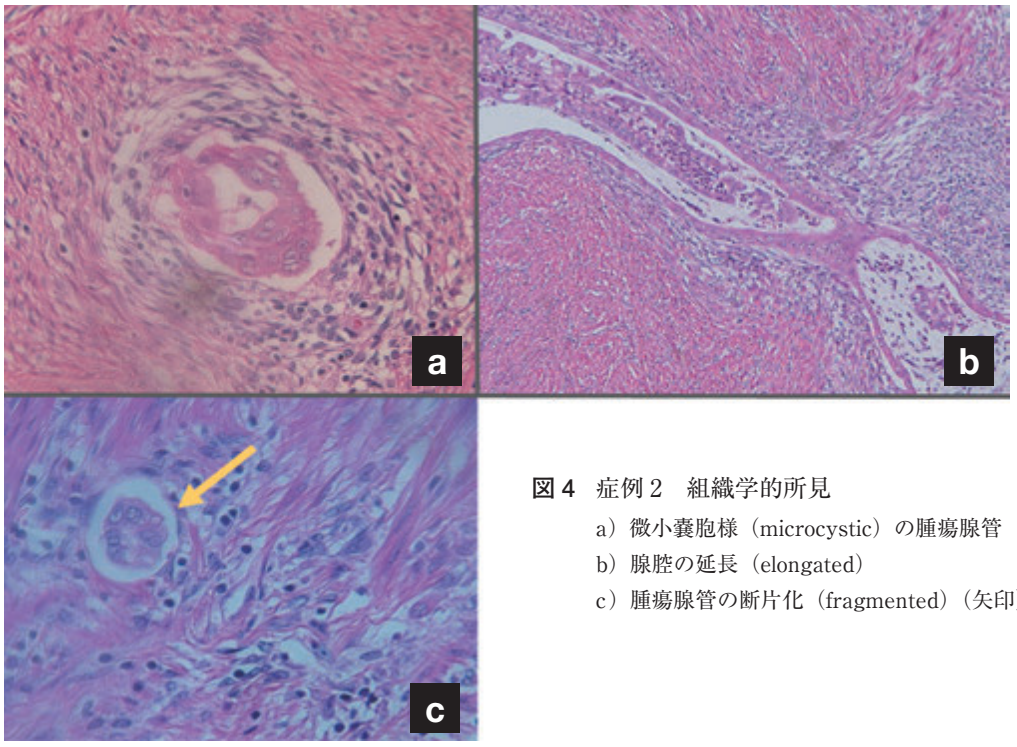


図 4 症例 2 組織学的所見
a）微小嚢胞様（microcystic）の腫瘍腺管
b）腺腔の延長（elongated）
c）腫瘍腺管の断片化（fragmented）（矢印）

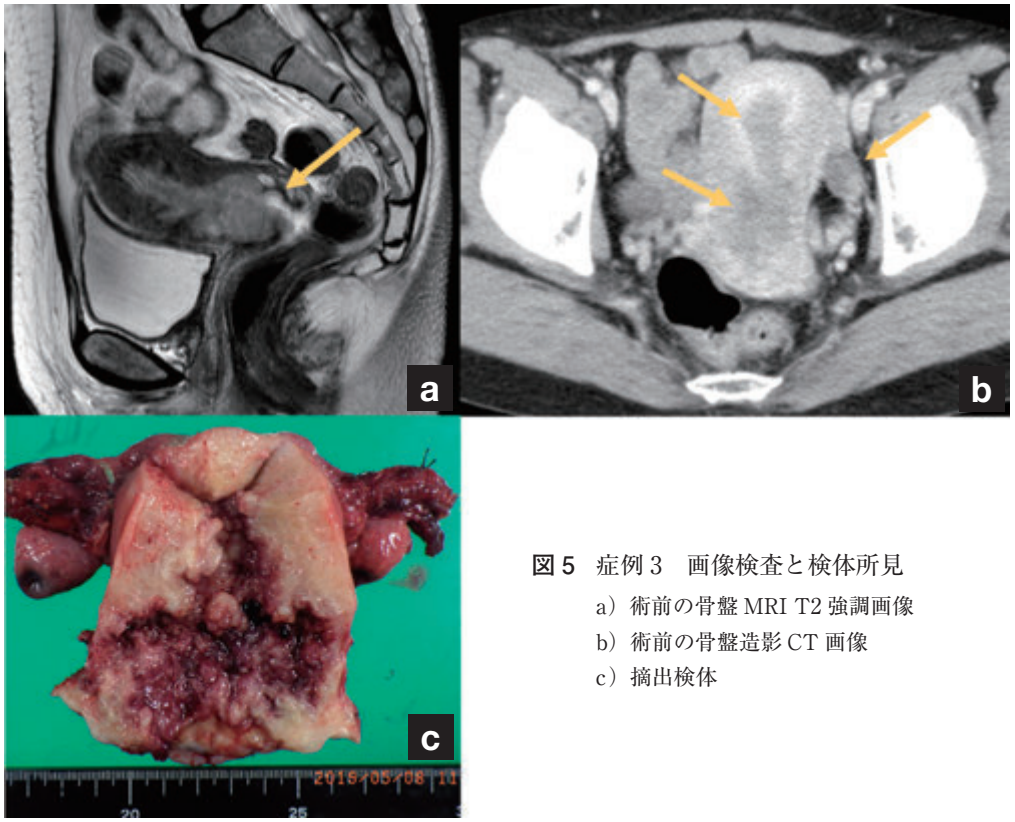


図 5 症例 3 画像検査と検体所見
a）術前の骨盤 MRI T2 強調画像
b）術前の骨盤造影 CT 画像
c）摘出検体

嚢胞・空隙形成や腺管の延長や断片化を示す MELF 型の浸潤様式が示唆された（図 4）。筋層深部においてリンパ管侵襲が散見されたが、明らかな静脈侵襲像は認めなかった。また背景子宮内膜の一部には、軽度の核腫大を伴った異型内膜腺上皮が明瞭な腺管を形成しつつ密に増殖する Atypical endometrial hyperplasia の像を認めた。術中採取した腹水細胞診は陰性であった。以上より、類内膜癌 I B 期、G1、pT1b、V0、Ly1、pNX と診断された。術後、腫瘍マーカーは正常値となった。術後補助化学療法として Paclitaxel-Carboplatin（以下 TC）療法を 6 コース施行し、術後 1 年半再発・転移を認めていない。再度リンパ節郭清術を行うことも考慮されたが、術後化学療法を行い、現状明らかなリンパ節転移を認めていないことから、侵襲のある再手術よりも経過を慎重に見ていく方針となった。

《症例 3》

患者は 46 歳で、不正性器出血があり前医を受診した。子宮内膜細胞診を施行したところ疑陽性であったため、当院へ紹介された。当院での頸部および内膜組織診にて Adenocarcinoma, endometrioid type が検出された。腫瘍マーカーは、CA125：55 U/mL、CA19-9：32 U/mL と、CA125 の軽度上昇を認めたのみであった。MRI では頸部を主体とした腫瘤性病変を認め、子宮頸癌が疑われた。CT では子宮体部から頸部にかけて不整形な低吸収域があり、子宮体癌ならびにその子宮頸部間質浸潤の反映と考えられた。また、CT にて左総腸骨および外腸骨リンパ節腫大を認めた（図 5a, b）。子宮体癌の子宮頸部間質浸潤の疑いで準広汎子宮全摘術・両側付属器摘出術・骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。開腹時、少量腹水を認めたため細胞診に提出した。大網には明らかな播種巣を認めなかった。

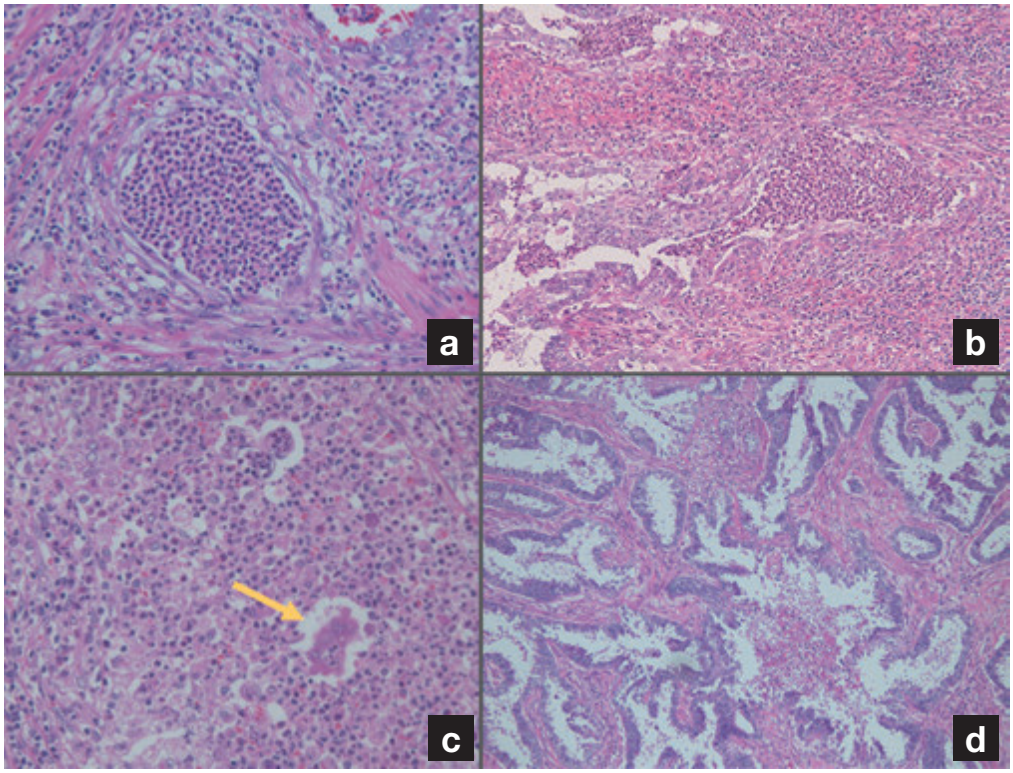


図 6　症例 3　組織学的所見

a）微小嚢胞様（microcystic）の腫瘍腺管　　b）腺腔の延長（elongated）
c）腫瘍腺管の断片化（fragmented）（矢印）　　d）リンパ節転移

検体の肉眼所見としては、子宮体下部を中心として全周にわたる顆粒状の隆起病変を認め、子宮頸部間質浸潤も認めた（図 5c）。組織学的所見としては、子宮内膜から子宮筋層のほぼ全層性におよぶ比較的境界明瞭な腫瘍の形成を認めた。腫瘍成分は、円柱状異型細胞が乳頭腺管構造や癒合腺管構造を形成しつつ増殖・浸潤しており、一部では充実成分を認めた。組織像としては Endometrioid carcinoma、G2 であった。子宮頸部間質に腫瘍細胞の浸潤を認めたが、子宮漿膜側への露出はみられなかった。腫瘍の浸潤先進部では、多数の好中球を伴い微小嚢胞形成や空隙形成・腺管の延長や断片化を示す MELF 型の浸潤様式が目立った（図 6a, b, c）。リンパ管侵襲像を認めたが、明らかな静脈侵襲像を認めなかった。また、左外腸骨リンパ節に浸潤径約 8mm の転移巣を認めた（図 6d）。術中採取した腹水細胞診は陰性であった。以上より、類内膜癌 Ⅲ C1 期、G2、pT2、V0、Ly1、pN1 と診断された。術後、腫瘍マーカーは正常値となった。術後補助化学療法として TC 療法を 6 コース施行し、術後 3 年間再発・転移を認めていない。

考　察

子宮体部類内膜癌には侵入型（infiltrating gland pattern）、圧排型（broad front pattern）、腺筋症類似型（adenomyosis-like pattern）、悪性腺腫型（adenoma malignum pattern）といった様々な浸潤様式がある。今回報告した MELF 型浸潤は類内膜癌の浸潤形態の一つとして注目されている[1)]。MELF 型浸潤は 2003 年に Murray らによって初めて記載されたもので、微小嚢胞状（microcystic）、

延長した（elongated）腫瘍腺管、断片化（fragmented）という3つの特徴的な変化を示し、それぞれの英語表記の頭文字をとって命名された[2]。

Quickらは、FIGO Grade1の類内膜癌75例を検討し、侵入型、圧排型、腺筋症類似型、MELF型、悪性腺腫型がそれぞれ64%、21%、7%、7%、1%の頻度で見られることを報告している[3]。MELF型浸潤の頻度は報告により異なり、上記以外にも類内膜癌の9.4%[4]から15.9%[5]とするものまで様々である。

またKiharaらは、類内膜癌479例中、低異型度（G1, 2）が427例でそのうち45例にMELF型浸潤を認めたが、高異型度（G3）が52例のうちMELF型浸潤を認めた例は0件であり、G1とG2の間では有意差は見られなかったが、低異型度と高異型度の間では有意な差が見られたと報告している[6]。

分子生物学的検討の結果、MELF型浸潤を示す腫瘍腺管はその形態のみならず、表現型においても通常の腫瘍腺管と異なっていることが明らかになってきている。Taharaらは、S100A4およびSDPR（serum deprivation-response protein）がMELF型浸潤と関連していると思われることを報告した[7][8]。S100A4はカルシウム結合性ドメインを持つタンパクで細胞応答の調整に関与し、SDPRは細胞内輸送やシグナル伝達に重要な働きをするcaveolaeを構成する分子の一つであり、ILK（インテグリン結合キナーゼ）シグナル伝達に関与する。二者はこれらの機序でALDH1（aldehyde dehydrogenase 1）を高発現させ、高い浸潤能を得ているとされている。免疫組織化学的にMELF型浸潤部では細胞接着因子である上皮系E-cadherinやβ-catenin、Ki-67の発現が低下する一方、細胞周期関連蛋白であるcyclinD1、p16の発現が亢進していることが報告されており、MELF型浸潤には上皮間質変換 epithelial-mesenchymal transition（EMT）が関与していると推測されている[9]-[11]。Taharaらは、S100A4をノックアウトした細胞ではEMTのプロセスに必要なMMP2の発現が低下していること、SDPRをノックアウトした細胞では間葉系N-cadherinが低下し、遊走能が低下することが報告しており、これらはMELF型浸潤がEMTと関わっているという意見と合致するものである[7][8]。

さらに、MELF型浸潤は高確率でリンパ管侵襲やリンパ節転移をきたすことが知られており、微小転移を伴うことも少なくない[4][5][12]。

Pavlakisらは、非MELF型浸潤例ではリンパ節転移が86例中6例（7%）であるのに対して、MELF型浸潤を示す例では13例中7例（54%）で認められることを示した[4]。このため、リンパ節郭清を行っていないMELF型浸潤の患者に対しては、病理結果にてMELF型浸潤に関する記載をしっかり行うように提唱されており、婦人科医師も慎重に経過観察する必要がある[13]。今回，症例1、2においては定型的リンパ節郭清術を施行していないため、今後リンパ節再発に注意する必要があると考えられる。リンパ節転移しやすい理由としては、やはり前に述べたようにE-cadherin・MMP2が関与するEMTが影響を与えていると考えられている。さらに、MELF型浸潤を示す組織では、原発巣および転移巣での増殖に関わるVEGFが高発現していることも報告されており[14]、転移に影響を与えていると思われる。

また、Kuwaharaらは、MELF型浸潤は術前評価でのCT・MRI検査では過小評価されうると報告している[15]。この報告では、CTにおける骨盤内リンパ節転移の検出感度はMELF群で18例中の3例（16.7%）で、非MELF群で6例中の4例（66.7%）となっており、両群間の感度差は有意なものとされた。この結果は、MELF型浸潤のリンパ節転移には微小転移が多いことに起因していると考察されている。MRIでの深部子宮筋層浸潤の感度に関しては、統計学的に有意ではないものの検出感度が低いとの結果であった。今回、症例1、2において術前検査で明らかな体癌と判断できなかったのも、この影響が考慮される。また、検体の病理所見においてMELF型浸潤がごく一部でのみ存在している場合には、弱拡大で浸潤

部が見落とされ、深達度が過小に評価されることがある[2) 3)]。これは腫瘍腺管が扁平な上皮よりなる小型なもので、腫瘍腺管が認識されにくくなることに起因している。

MELF 型浸潤の長期的予後への影響については、Elizabeth らの報告によれば、単変量解析の結果、体下部進展・乳頭状発育とともに MELF 型浸潤が進行病期の予測因子であることを示したが、多変量解析では有意な差がないことが明らかになっている[16)]。また Kihara らは、全病期において MELF 群と非 MELF 群で無再発生存－期間（RFS）に有意差はなく MELF 型浸潤が予後に影響を与えないことを報告している[6)]。さらに 2022 年に Heerik らも同様に、多施設臨床試験 PORTEC-1, 2trial の結果を用いての多変量解析にて、MELF 型浸潤は 5 年再発リスクに影響を与えないことを報告している[17)]。

今回症例 1 と症例 2 において CA19-9 の高値を認めた。腫瘍マーカーと MELF 型浸潤の文献検索を行ったところ、リンパ節転移、リンパ管侵襲、筋層への深部浸潤、CA125 および CA19-9 は MELF 型浸潤群に有意差ありと述べた報告が 1 件のみ検索された[18)]。CA19-9 は、粘液の主成分であるムチンに関連する糖鎖抗原（シアリル Lea 抗原）である。粘液性腫瘍では癌細胞の進行とともにこの糖鎖抗原の発現が増加する[19)]。MELF 型浸潤には線維粘液性の間質反応を伴うことが多いとの報告があり[2) 3)]、CA19-9 との関連が興味深いが、今後の症例の集積を待つ必要がある。

結　語

今回、MELF 型浸潤を示した子宮類内膜癌の 3 例を経験し、文献的考察を加えて報告した。MELF 型浸潤は、低異型度（G1, 2）の類内膜癌において認められやすいが、リンパ管侵襲能が高く、リンパ節郭清を施行していない MELF 型浸潤の症例では慎重な経過観察が必要である。さらに、リンパ節の微小転移が多く、画像上過小評価されやすいことからも、注意が必要な浸潤様式である。予後に関しては影響を与えないとする報告が多いが、今後さらなる研究の蓄積が望まれる。

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) 三上芳喜．子宮体がんにおける MELF パターンの病理と臨床．臨床婦人科産科　2015; 69-1: 70-74
2) Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. Int J Gynecol Pathol. 2003; 22: 324-333
3) Quick CM, May T, Horowitz NS, et al. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. Int J Gynecol Pathol. 2012; 31: 337-343
4) Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. Histopathology. 2011; 58: 966–973
5) Stewart CJR, Brennan BA, Leung YC, et al. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. Pathology. 2009; 41: 454–459
6) Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, et al. Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. Am J Surg Pathol. 2017; 41: 896-905
7) Tahara S, Nojima S, Ohsima K, et al. S100A4 accelerates the proliferation and invasion of endometrioid carcinoma and is associated with the MELF pattern. Cancer Science. 2016; 107: 1345-1352
8) Tahara S, Nojima S, Ohsima K, et al. Serum

deprivation-response protein regulates aldehyde dehydrogenase 1 through integrin-linked kinase signaling in endometrioid carcinoma cells. Cancer Science. 2019; 110: 1804-1813

9) Zaino RJ. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition. Int J Gynecol Pathol. 2014; 33: 357–364

10) Stewart CJR, Crook ML, Manso L. Fascin expression in low-grade uterine endometrioid adenocarcinoma: correlation with microcystic, elongated and fragmented (MELF) -type alteration at the deep invasive margin. Histopathology. 2011; 59: 73–80

11) Mirantes C, Espinosa I, Ferrer I, et al. Epithlial-to-mesenchymal transition and stem cells in endometrial cancer. Human Pathol. 2013; 44: 1973-1981

12) Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF) –pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. Int J Gynecol Pathol. 2014; 33: 127-134

13) Amy S, Kelsey E, Julie A, et al. The Microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern of invasion: a single institution report of 464 consecutive FIGO grade 1 endometrial endometrioid adenocarcinomas. Am J Surg Pathol. 2017; 41: 49-55

14) Zinovkin D, Achinovich S, Zubritskiy M, et al. High expression of galectin-1, VEGF and increased microvessel density are associated with MELF pattern in stage Ⅰ-Ⅲ endometrioid endometrial adenocarcinoma. JPTM. 2019; 53: 280-288

15) Kuwabara R, Kido A, Yajima R, et al. Microcystic, elongated and fragmented pattern invasion can adversely influence preoperative staging for low-grade endometrial carcinoma. Magn Reson Med Sci. 2021; 20: 20-27

16) Elizabeth E, Patricia F, Roland B, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis of extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol. 2013; 37: 1728-1736

17) Heerik A, Aiyer K, Stelloo E, et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion : Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and 2 trials. Gynecol Oncol. 2022; 166 (3) : 530-537

18) Hu D, Zhanhg H, Shen W, et al. Microcystic, elongated and fragmented invasive pattern in endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 72 cases. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2017; 46 (5) : 318-322

19) Cho H, Min K. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study. Med Sci Monit. 2014; 20:134-139

術後診断が悪性または境界悪性腫瘍であった、腹腔鏡下卵巣腫瘍手術 4 症例の検討

Four cases of laparoscopic surgery with postoperative diagnosis of malignant or borderline malignant ovarian tumor.

猪飼 恵 Megumi IKAI
山田里佳 Rika YAMADA
岩田泰輔 Taisuke IWATA
前島 翼 Tsubasa MAEJIMA
濱田春香 Haruka HAMADA
平田 悠 Yuu HIRATA
加藤智子 Satoko KATO
和田鉄也 Tetsuya WADA
鷲見 整 Tadashi SUMI

JA 愛知厚生連 海南病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Kainan Hospital

【概要】 卵巣腫瘍で良性と思われる症例に対しては一般的に腹腔鏡下手術が行われている。しかし術前に良性と判断し腹腔鏡下手術を施行するも、術後に悪性または境界悪性と診断されるケースも存在する。

今回、当院にて術前に良性卵巣腫瘍と診断し、腹腔鏡下手術を施行した 263 例を後方視的に検討した。263 例のうち、術後に悪性または境界悪性と診断された症例は 4 例（1.5%）であった。その内訳は、漿液性境界悪性腫瘍が 2 例、卵巣茎捻転の明細胞癌（ⅠA 期）が 1 例、両側未熟奇形腫（ⅠC1 期）が 1 例であった。腫瘍マーカーは明細胞癌の症例で CA125 が 65 U/ml、未熟奇形腫の症例で SCC が 1.5 U/ml と軽度上昇していた。境界悪性の症例は 2 例とも正常範囲内であった。画像診断では MRI を施行した 3 例では、1 例は辺縁に微小結節を認めるものの、いずれも悪性を強く疑う所見を認めなかった。明細胞癌の症例は、緊急手術であったため MRI を撮影していなかったが、エコー所見では結節や充実部分等の悪性を疑う所見は認めなかった。

術前に悪性を疑う所見に乏しくても、悪性または境界悪性と診断されるケースもあることから、術中破裂を起こさないよう手術操作は十分に注意し、さらに術前に悪性腫瘍の可能性について充分に説明を行う必要がある。また、茎捻転と診断した症例であっても、本症例のように悪性腫瘍の可能性もあることから、術前に MRI などの画像評価を充分に行う必要があると思われた。

Key Words **:** *ovarian tumor, laparoscopic surgery, malignancy and borderline malignancy, postoperative diagnosis*

緒 言

卵巣腫瘍で良性と思われる症例に対しては一般的に腹腔鏡下手術が行われている。術前の良悪性の判断は、超音波検査、腫瘍マーカー、骨盤部 Magnetic Resonance Imaging（以下 MRI と略す）などの所見から総合的に判断される。しかし術前に良性と判断し腹腔鏡下手術を施行するも、術後に悪性または境界悪性と診断される頻度は 0.4 ～ 2.5% と報告されている。

今回当院にて術前に良性卵巣腫瘍と判断した

連絡先：
猪飼 恵
JA 愛知厚生連 海南病院 産婦人科
〒 498-8502 愛知県弥富市前ケ須町南本田 396
TEL：0567-65-2511 FAX：0567-67-3697
E-mail：megu.s.1012@gmail.com

が、腹腔鏡下手術後に悪性または境界悪性と診断された卵巣腫瘍の症例について検討した。

方　法

2014年1月から2021年12月の間に、当院にて術前に良性卵巣腫瘍と診断し腹腔鏡下手術を施行したのは263例であった。これらのうち、術後診断で悪性または境界悪性と診断された4症例について、術前の画像所見、腫瘍マーカー、術中所見や病理組織学的診断について検討した。

手術方法については、気管内挿管全身麻酔下で患者を砕石位とし、全例に原則としてマニピュレーターを挿入している。臍輪下縁を2cm横切開し、open法で気腹圧10mmHgに設定し骨盤高位で行っている。ポート配置は左右下腹部、下腹部正中のdiamond法または左下腹部と下腹部正中の3点ポートで行っている。摘出した付属器または腫瘍の回収は、組織回収用バッグ（E・Zパース：八光メディカル）を使用し、腫瘍内容を漏出させないよう注意しながら行った。

結　果

263例のうち、術後に悪性または境界悪性と診断された症例は4例（1.5%）であった。その内訳は、漿液性境界悪性腫瘍が2例、卵巣茎捻転の明細胞癌（ⅠA期）が1例、両側未熟奇形腫（ⅠC1期）が1例であった。

腫瘍マーカーは明細胞癌の症例でCA125が65 U/ml、未熟奇形腫の症例でSCCが1.5 U/mlと軽度上昇していた。境界悪性の症例は2例とも正常範囲内であった。

画像診断ではMRIを施行した3例では、1例は辺縁に微小結節を認めるものの、いずれも悪性を強く疑う所見を認めなかったため、術前には良性と診断した。明細胞癌の症例では、緊急手術であったためMRIを撮影していなかったが、経腟超音波検査では結節や充実部分等の悪性を疑う所見は認めなかった。術式は、未熟奇形腫の症例では両側卵巣腫瘍摘出術を施行し、術中破綻した。他3例は付属器摘出術を行い、腫瘍内容の漏出はなかった。術後治療は、明細胞癌の症例はパクリタキセル・カルボプラチン療法（以下TC療法と略す）を3コース施行し、その他の症例では経過観察とした。いずれも再発なく経過している。

また、4例とも術前に悪性腫瘍の可能性についても説明されていた。

4症例を提示する。（表）

症　例

《症例1》

患　者：18歳　0妊

主　訴：特記事項なし

現病歴：突然の下腹部痛を認め、前医を受診した。骨盤内腫瘤を認め、当院へ紹介受診となった。他に消化器症状はなく、受診時には腹

表1　臨床的背景

n=4	年齢	病理組織	腫瘍サイズ	術前MRI	術式	術中破綻	時間	出血量	進行期分類 FIGO TNM	追加治療	術後経過
Case 1	18	漿液性境界悪性腫瘍	75×60mm	施行あり	附属器摘出術	なし	86分	少量	ⅠA期, pTlaNxM0	なし	術後6年再発なし
Case 2	52	漿液性境界悪性腫瘍	60×45mm	施行あり	附属器摘出術	なし	27分	10ml	ⅠA期, pTlaNxM0	なし	術後3年再発なし
Case 3	21	未熟奇形腫（Grade1）	右75×50mm 左45×30mm	施行あり	両側卵巣腫瘍摘出術	あり	87分	20ml	ⅠC1期, pTlaNxM0	なし	術後1年半再発なし
Case 4	30	明細胞癌	70×60mm	施行なし	附属器摘出術	なし	91分	4ml	ⅠA期, pTlaNxM0	TC療法3コース	術後7年再発なし

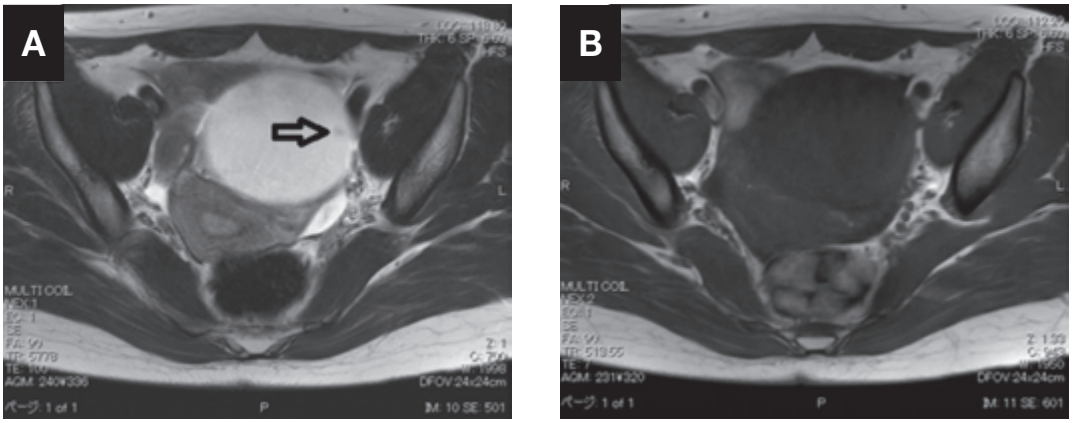


図 1 症例 1：骨盤部単純 MRI
A）T2 強調画像で微小結節を認めた（⇒） B）T1 強調画像

痛も改善していた。経腟超音波検査で約 75 × 60㎜の腫瘤を認めたため右卵巣腫瘍茎捻転を疑い、MRI を施行した。MRI にて捻転を疑う所見は認めなかったため、後日腹腔鏡下にて右付属器摘出術を施行することとなった。（図 1）

検査所見：CA125 19 U/ml、CA19–9 13 U/ml、CEA 0.7 U/ml

MRI 所見：明らかな捻転を疑う所見は認めなかったが、T2W1 で腫瘍辺縁に低信号を呈する微小結節を認めたが、明らかに悪性を示唆する所見ではなかった。

手術所見：右卵巣は手拳大に腫大し、捻転はしておらず表面平滑であった。左付属器や子宮には異常所見を認めず、腹水貯留や癒着はなかった。上腹部にも観察範囲内において腹腔内播種を疑う病変はなかった。術中操作において術中破綻はなかった。摘出腫瘍は肉眼的に右腫瘍内腔に乳頭状の充実部分が多発していた。

病理結果：漿液性境界悪性腫瘍、腹水細胞診陰性

病　期：Ⅰ A 期、pT1aNxM0

術後経過：追加治療はせず、術後約 6 年間経過し再発ない。

《症例 2》

患　者：52 歳　0 妊　閉経 50 歳

既往歴：特記事項なし

現病歴：子宮頸癌検診で ASC–US であったため、当院を受診した。経腟超音波検査で約 60 × 45㎜大の腫瘤を認めた。MRI にて悪性を疑う所見は認めず、腹腔鏡下右付属器摘出術を施行する方針となった。

検査所見：CA125 8 U/ml、CA19–9 12 U/ml、CEA 1.1 U/ml

MRI 所見：T1W1 低信号、T2W1 高信号の内部均一な単房性嚢胞を認めた。

手術所見：右卵巣は超鶏卵大に腫大し、左付属器や子宮には異常所見を認めなかった。腹水貯留や癒着はなかった。上腹部にも観察範囲内において腹腔内播種を疑う病変はなかった。術中操作において術中破綻はなかった。（図 2）

腫瘍内腔には肉眼的に微小な結節や乳頭状の充実性部分を認めた。

病理結果：漿液性境界悪性腫瘍　腹水細胞診は採取せず

病　期：Ⅰ A 期、pT1aNxM0

術後経過：追加治療はせず、術後約 3 年間経過し、再発はない。

《症例 3》

患　者：21 歳　0 妊

既往歴：特記事項なし

現病歴：月経困難症のため前医を受診したところ、右卵巣腫瘍を指摘され、当院紹介受診と

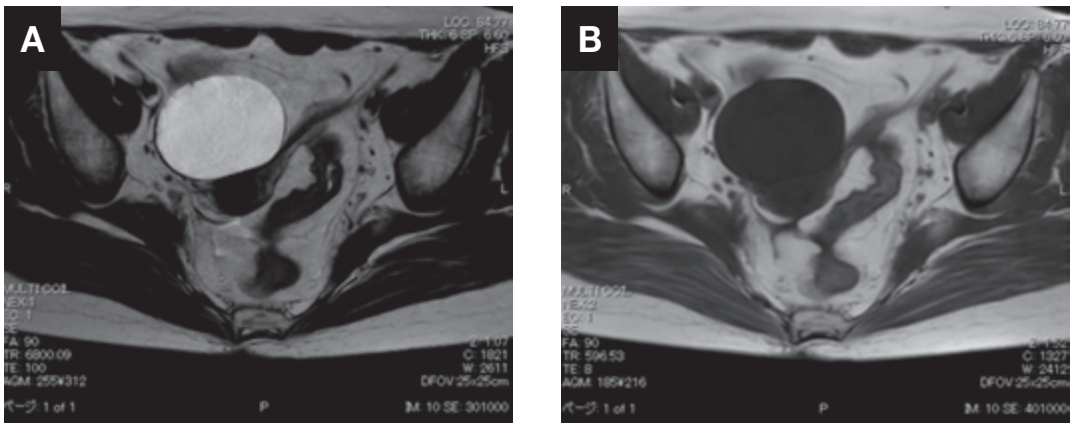


図 2　症例 2：骨盤部単純 MRI
A）T2 強調画像　　B）T1 強調画像

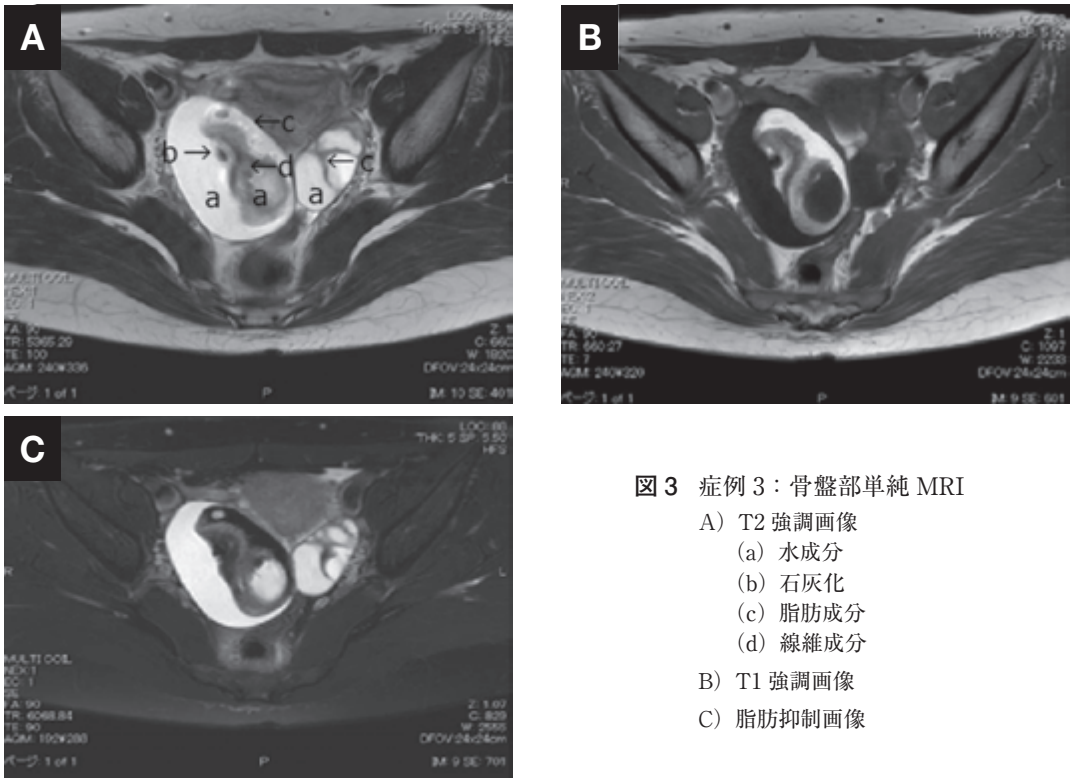


図 3　症例 3：骨盤部単純 MRI
A）T2 強調画像
（a）水成分
（b）石灰化
（c）脂肪成分
（d）線維成分
B）T1 強調画像
C）脂肪抑制画像

なった。経腟超音波で約 7㎝大の右卵巣腫瘍、約 4㎝の左卵巣腫瘍を認めた。MRI にて悪性を疑う所見は認めず、腹腔鏡補助下卵巣腫瘍摘出術を施行した。

検査結果：CA125 13 U/ml、CA19–9 32 U/ml、CEA 0.9 U/ml、AFP 1.9 U/ml、SCC 1.5 U/ml

MRI 所見：右卵巣に接し約 75 × 50㎜の腫瘤を認めた。内部に T1W1 低信号、T2W1 高信号（水成分）、T1W1・T2W1 ともに高信号（脂肪成分）、T1W1・T2W1 ともに低信号（線維成分）、T1W1・T2W1 ともに無信号（石灰化）

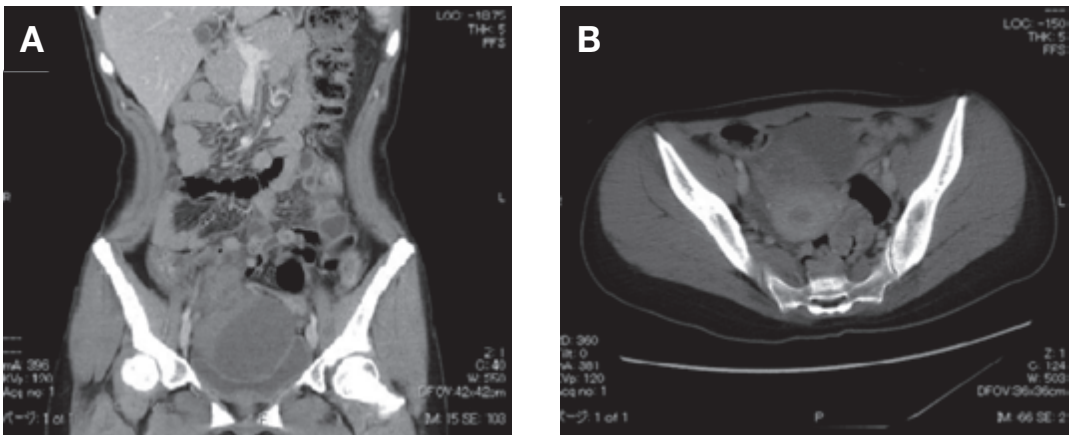


図 4 症例 4：造影 CT 画像
A）冠状断 B）水平断

を認め、右成熟嚢胞性奇形腫が疑われた。左卵巣は T1W1 低信号、T2W1 高信号の約 45 × 30 ㎜大の多房性嚢胞を認めた。

手術所見：右卵巣は超鶏卵大、左卵巣は胡桃大に腫大しており、両側とも表面は平滑であった。子宮に異常所見は認めず、腹水貯留や癒着はなかった。上腹部にも観察範囲内において腹腔内播種を疑う病変はなかった。術中破綻したため、生理食塩水で十分洗浄を行った。腫瘍内容物は右卵巣は脂肪成分と毛髪、左卵巣は脂肪成分が含まれていた。（図 3）

病理結果：両側未熟奇形腫（grade1） 腹水細胞診は採取せず

病　期：Ⅰ C1 期、pT1c1NxM0

術後経過：追加治療はせず、術後約 1 年半経過し、再発はない。

《症例 4》

患　者：30 歳　0 妊

既往歴：特記事項なし

現病歴：月経 1 日目に下腹部正中に疼痛が出現し、徐々に疼痛が右下腹部に移動した。痛みは間欠痛で、普段の月経痛とは異なるため、当院救急外来を受診した。造影 Computed Tomography（以下 CT と略す）を施行し、腹水貯留と右卵巣に約 70 × 60㎜の腫瘍を認めた。（図 4）MRI は施行しなかった。経腟超音波では明らかな壁在結節は認めなかった。右卵巣腫瘍茎捻転を疑い、腹腔鏡下にて緊急手術の方針となった。

検査所見：CA125 65 U/ml、CA19–9 17 U/ml、CEA 0.9 U/ml

手術所見：右付属器は約 360 度捻転し、暗紫色で壊死様であった。左卵巣は正常大であったが、広間膜後葉に内膜症を疑う癒着を認めた。子宮には異常所見を認めなかった。腹腔内には血性腹水が少量貯留していた。上腹部にも観察範囲内において腹腔内播種を疑う病変はなかった。腹腔鏡下右付属器摘出術を施行し、術中操作において術中破綻はなかった。

腫瘍内にはチョコレート様の内容物を認めた。

病理結果：右卵巣明細胞癌、腹水細胞診陰性

病期：Ⅰ A 期、pT1aNxM0

術後経過：staging laparotomy は希望されず。術後は TC 療法 3 コース施行し、術後約 7 年間経過し、再発はない。

考　察

術前に良性卵巣腫瘍の診断で腹腔鏡下手術を施行し、術後に悪性または境界悪性と診断される頻度は 0.4 ～ 2.5% と報告されている[1) 2)]。当院でも、263 例中 4 例（1.5%）が悪性または境界悪性と診断された。腫瘍マーカーや画像所見

より術前に評価を行うが、実際に卵巣腫瘍の良悪性を術前に100%診断することは困難である。

一般的に、卵巣腫瘍における画像所見の良悪性の鑑別として、腫瘍径が大きく、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場合、悪性腫瘍が示唆される[3]。一方、境界悪性腫瘍では、嚢胞のみか嚢胞成分が主体であり、充実部と嚢胞との境界は明瞭で、充実部の形状は乳頭状、結節状、分枝状であったりと多彩である。また漿液性境界悪性腫瘍の場合、乳頭状病変が外方性に発育する場合も知られている[4]。今回の境界悪性腫瘍の症例では、1例は充実部を認めなかったが、1例は辺縁に微小結節を疑う所見を認めていた。

未熟奇形種のMRI画像所見では、成熟嚢胞性奇形種との鑑別として、部分的に液体成分と充実成分が混在し、点状の多数の嚢胞を認めること、充実成分内に脂肪塊が散在すること、腫瘍径が大きいこと等が異なるとされている。実際には卵巣奇形種のほとんどが成熟嚢胞性奇形種であるため、脂肪成分と石灰化が認められれば成熟奇形種と診断されることが多い。微小嚢胞からなる充実成分、充実成分内に散在する脂肪塊などの所見を認めた場合は、悪性を疑う必要があると考えられる[5]。症例3のMRI画像では、それらの所見を認めず、術前に悪性を疑うことは困難であった。

明細胞癌は内膜症性嚢胞から生じる可能性が高く、内膜症性嚢胞において特徴的なT1強調像で高信号、T2強調像で低〜淡い高信号の内容液を伴った嚢胞を伴うことが多い。また、癌細胞からの分泌物により、内膜症性嚢胞よりT2強調像の信号が高い傾向がある。嚢胞内の壁在結節の有無も鑑別となるが、内膜症性嚢胞でも凝血塊といった充実部分を認めることもある。凝血塊は多くがT1強調像で高信号、T2強調像で低信号を示すこと、比較的扁平な形態をとることが特徴として挙げられる。癌化を疑う壁在結節の特徴は多発、表面不整、広基性、径2㎝以上、結節内の血流の存在が挙げられる。凝血塊の場合は単発、扁平な腫瘤、経腟プローブの振動による波動、あるいは月経周期による形状の変化を特徴とされる。壁在結節の高さが1.5㎝以上であること、結節の横幅 - 高さの比が0.9以上であることを悪性の予測因子とする報告もある[6) 7)]。症例4では、超音波検査で壁在結節を認めず悪性を疑わなかったこと、また緊急手術であったことからMRIを施行できなかったが、可能な限り画像検索を行うべきである。

画像所見の他に、2021年より明細胞癌の腫瘍マーカーとして、新たに組織因子経路インヒビター（TFPI2）が保険適用となった。特異度79.5%、CA125と組み合わせると、感度71.0%と報告されており、今後良悪性の鑑別への有用性が期待されている[8)]。

境界悪性または悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術は、腫瘍の被膜破綻によるUpStagingの問題や腹腔内の観察の煩雑さによるStagingの誤り、トロッカー部位への転移の問題が指摘されている。

腫瘍の術中被膜破綻については、開腹手術、腹腔鏡下手術を問わず起こり得ることである。術中破綻率は腹腔鏡下手術8.3 〜 62.5%、開腹手術7 〜 35.7%と、腹腔鏡下手術で有意に高いという報告が多い[9)]。

境界悪性腫瘍に関しては、腫瘍の被膜破綻をした場合でも再発率、生存率に影響しないと報告されている[10) 11)]。しかし卵巣癌StageⅠ期では、腫瘍の被膜破綻は無病生存率における予後因子の1つである。そのため術中被膜破綻に注意しながら手術を行う必要がある。

トロッカー部再発については約5%で起こると報告されているが、外科的切除にて良好な予後が得られるとされる。さらにトロッカー部再発は全身再発の一部として生じることがほとんどであり、トロッカー再発自体は生存率に寄与しないと報告されている。

上皮性境界悪性腫瘍では、片側付属器摘出のみの群と追加手術を行った群の予後について、再発率は追加手術群で低く、死亡率は両群で有意差を認めなかった。ただし、片側付属器摘出術後に基本術式＋腹膜生検を施行しアップグレードするのは漿液性腫瘍が多いといわれている[12)]。今回境界悪性腫瘍であったのはいず

れも漿液性腫瘍であり、追加手術も勧められる状況ではあったが、症例1では若年であったため、妊孕性温存のため追加治療をせず、経過観察とした。症例2では追加治療を勧めたが希望されなかったため、十分にインフォームドコンセントをした上で慎重に経過観察している。

両側未熟奇形種の症例は稀であり、報告が限られている。Mangili らの報告では、片側付属器摘出術＋核出術での妊孕性温存手術は4例あり、いずれも経過は問題ないとしている[13]。また片側の症例ではあるが、腫瘍核出術、付属器摘出術のみを行う場合、それぞれに化学療法を追加する場合のいずれも予後に有意差はないという報告もある[14) 15)]。症例3では、両側核出術を施行しているが、患者に十分な説明をした上で慎重に経過観察している。

また、NCCN ガイドライン 2019 年版では再開腹による staging laparotomy を選択しえない場合には、潜在的な残存病変があることを想定して術後化学療法を行うことが推奨されている。特に明細胞癌では、再開腹術によりアップグレードする場合が他の組織型と比較し多いと言われている。今回の症例4では、再手術を望まなかったため、組織型を考慮し術後化学療法を施行している。

良性腫瘍に対する腹腔鏡下手術でも、術後に悪性または境界悪性と診断されることがあり得ることを念頭に置き、術前に患者にも悪性の可能性については十分に説明する必要がある。当院でも全例術前に文書にて説明を行っている。

術前に卵巣癌との鑑別ができない現状では、術中被膜破綻には注意が必要である。また、Staging 評価のため術中腹水細胞診を行うこと、腹腔内の播種等の広範囲の観察が必要である。

結　語

術前に悪性を疑う所見に乏しくても、悪性または境界悪性と診断されるケースもあることから、術中破裂を起こさないよう手術操作は十分に注意し、さらに術前に悪性腫瘍の可能性について充分に説明を行う必要がある。また、茎捻転と診断した症例であっても、本症例のように悪性腫瘍の可能性もあることから、術前に MRI などの画像評価を充分に行う必要があると思われた。

本論文の要旨は、第 61 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) Harvrilesky LJ, Peterson BL, Dryden DK, et al. Predictors of clinical outcomes in the laparoscopic management of adnexal masses. Obstet Gynecol. 2003; 102: 243-151.
2) 坂手慎太郎，寺本三枝，寺本秀樹．悪性卵巣腫瘍と判明した腹腔鏡下手術症例の検討．現代産婦人科．2009; 58: 19-24.
3) Bazot M, Jinane N, Isabelle T, et al. MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumors; correlation with final histology. Eur J Radiol. 2006; 16（12）: 2687-2699.
4) Li YA, Qiang JW, Ma FH, et al. MRI features and score for differentiating borderline from malignant epithelial ovarian tumors. Eur J Radiol. 2018; 98: 136-142.
5) Yamaoka T, Togashi K, Koyama T, et al. Immature teratoma of the ovary: correlation of MR imaging and pathologic findings. Eur J Radiol. 2003 Feb; 13（2）: 313-319.
6) 谷口文紀：広がる内膜症性嚢胞の世界　症状・関連疾患と最新治療　卵巣チョコレート嚢胞の破裂、感染、癌化．産科と婦人科．2019；86：817-821.
7) Yasuhiro T, Ryuji K, Junko T, et al. Factors that Differentiate between Endometoriosis-associated Ovarian Cancer and Benign Ovarian Endometoriosis with Mural Nodules. Magn Reson Med Sci. 2018; 17: 231-237.
8) Etsuko M, Noriaki A, Kentaro S, et al. Validation of tissue factor pathway inhibitor 2 as a

specific biomarker for preoperative prediction of clear cell carcinoma of the ovary. Int J Clin Oncol. 2021; 26: 1336–1344.

9) 宇津裕章，金 美善，西岡嘉宏，他．卵巣境界悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の比較から推察される腹腔鏡下手術の利点と問題点．日産婦内視鏡会誌．2014; 30: 164-168.

10) Desfeux P, Camatte S, Chatellier G, et al. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors. Gynecol Oncol 2005; 98 (3) : 390-395.

11) Lenhard MS, Mitterer S, Kumper C, et al. Lomg-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 145 (2) : 189-194.

12) 日本婦人科腫瘍学会 編：卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版：159-165.

13) Mangili G, Sigismondi C, Scollo P, et al. Management of Bilateral Malignant Ovarian Germ Cell Tumor: A MITO-9 Retrospective Study. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25 (2) : 203-207.

14) Beiner E, Gotlieb H, Korach Y, et al. Cystectomy for immature teratoma of the ovary. Gynecol Oncol. 2004; 93: 313-319.

15) Zhao T, Liu Y, Wang X, et al. Ovarian cystectomy in the treatment of apparent early-stage immature teratoma. J Int Med Res. 2017; 45 (2) : 771-780.

術前に画像検査より外陰部 aggressive angiomyxoma と診断した１例

Vulvar aggressive angiomyxoma diagnosed by preoperative imaging: a case report

若林 慧美里 Emiri WAKABAYASHI
奥川 利治 Toshiharu OKUGAWA
辻 尚也 Naoya TSUJI
山口 恭平 Kyouhei YAMAGUCHI
紀平 知久 Tomohisa KIHIRA
田中 浩彦 Hirohiko TANAKA
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】 Aggressive angiomyxoma は若年女性の外陰部や会陰に発生する、比較的稀な良性の間葉系腫瘍で局所新生、局所浸潤、局所再発を特徴とし、発育は緩徐であるが、切除後の再発報告もみられ長期にわたる経過観察が必要な疾患である。症例は 42 歳女性、増大傾向のある外陰部腫瘤を主訴に受診した。腫瘤は右外陰部から恥骨の頭側にまでおよぶ 22cm 大で、弾性軟であった。術前に行った骨盤部造影 MRI で外陰部皮下に境界明瞭・辺縁平滑な軟部腫瘤像を認め、内部は T1 強調像で低信号、T2 強調像で層状に低信号・高信号が混在しており、whorled pattern を認め、aggressive angiomyxoma と画像診断し摘出術を行った。病理組織検査では粘液腫様～浮腫状の間質と膠原線維の増加を背景に突起状細胞質をもつ線維芽細胞様の細胞が疎に増殖しており、免疫組織染色では、desmin、Smooth muscle actin、CD34、Estrogen receptor、Progesterone receptor が陽性であり、aggressive angiomyxoma と確定診断した。

Key Words **:** *aggressive angiomyxoma, vulva, soft tissue tumor*

緒　言

Aggressive angiomyxoma（以下、AAM と略す）は若年女性の外陰部や会陰に発生する、比較的稀な軟部組織腫瘍である。良性腫瘍であるが、局所新生、局所浸潤、局所再発しやすい。今回我々は術前の画像検査より外陰部 AAM と診断し、術後病理組織検査で AAM と確定診断した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

連絡先：
若林　慧美里
伊勢赤十字病院　産婦人科
〒 516-8512　三重県伊勢市船江 1 丁目 471 番 2
TEL：0596-28-2171　FAX：0596-28-2965
E-mail：ewakabayashi94@gmail.com

症　例

患　者：42 歳、未経妊。
主　訴：外陰部腫瘤の増大
既往歴：左卵巣良性腫瘍
家族歴：特記事項なし
現病歴：X-4 年、左卵巣漿液性腫瘍に対し前医で腹腔鏡下左卵巣腫瘍核出術が施行された。その際右外陰部に直径 3cm 大の腫瘤を指摘され、バルトリン腺嚢胞と判断され通院を指示されたが放置した。X 年、右外陰部腫瘍の増大を

認めたため前医を受診したところ、10cm 以上に増大しており、精査加療目的にて当院に紹介された。

初診時現症：意識清明、身長 154cm、体重 54kg、血圧 112/72mmHg、脈拍 101 回 / 分、腟鏡診で腫瘍は腟壁に突出していたが、腟粘膜には異常を認めなかった。視触診では右外陰部から恥骨の頭側にまでおよぶ 22cm 大の弾性軟の腫瘤を認めた。発赤、出血、圧痛や熱感は認めなかった。経腟超音波検査で子宮や両側卵巣は正常であり、外陰部腫瘤の骨盤内進展はなかった。

腫瘍マーカー：CEA 1.6ng/ml、CA19-9 3.7U/ml、AFP <1.0ng/ml、CA125 7.4U/ml、CA15-3 6.7U/ml、CA72-4 <1.5U/ml、ProGRP 9.5pg/ml、TPA 21U/L、NSE 7.1ng/ml。異常値は認めなかった。

造影 CT：腟右側から外陰部～右下腹部皮下にかけて境界明瞭な腫瘤性病変を認めた。内部には造影効果の乏しい低吸収域と層状の比較的高吸収な構造が見られた。リンパ節転移や他臓器に腫瘤を認めなかった（図 1）。

骨盤部造影 MRI：外陰部皮下に境界明瞭・辺縁平滑な軟部腫瘤像があり、内部は T1 強調像で低信号、T2 強調像で層状に低信号・高信号が混在しており、whorled pattern を認めた。

図 1 造影 CT 画像
腟右側から外陰部～右下腹部皮下にかけて境界明瞭な腫瘤性病変を認めた。内部には造影効果の乏しい低吸収域と層状の比較的高吸収な構造が見られた。リンパ節転移や他臓器に腫瘤は認めなかった。

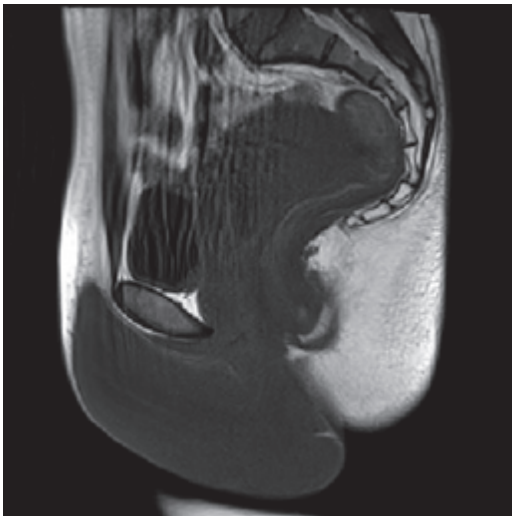


図 2 骨盤部造影 MRI（T1 強調像）
腫瘤は低信号を示した。

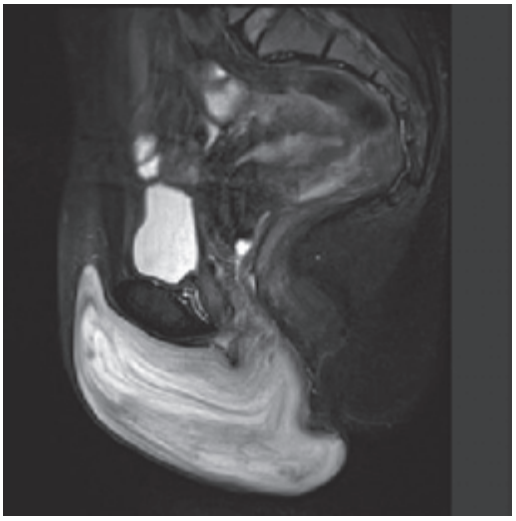


図 3 骨盤部造影 MRI（T2 強調像）
腫瘤は層状に低信号・高信号が混在しており、whorled pattern を認めた。

AAM と画像診断した（図 2，図 3）。

手術所見：大陰唇に 12cm の皮膚切開を加え、外陰部腫瘤摘出術を行なった。腫瘍自体の境界は比較的わかりやすく、完全摘出が可能であった。脂肪層を埋没縫合し、皮膚を垂直マットレス縫合し手術を終了した。出血量は 132g で

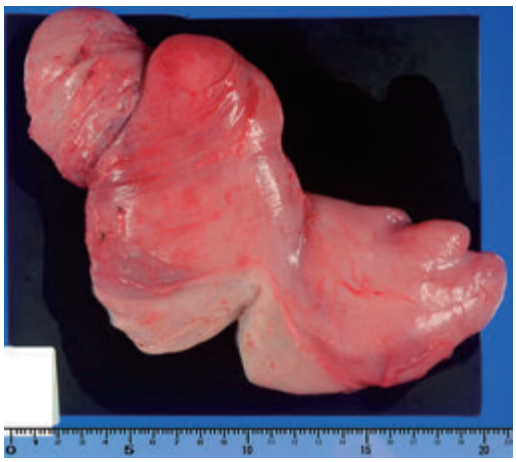


図 4 摘出標本
腫瘍の大きさは径 22cm で、弾性軟で被包性で、割面は淡紅色を呈する充実性の腫瘍であった。

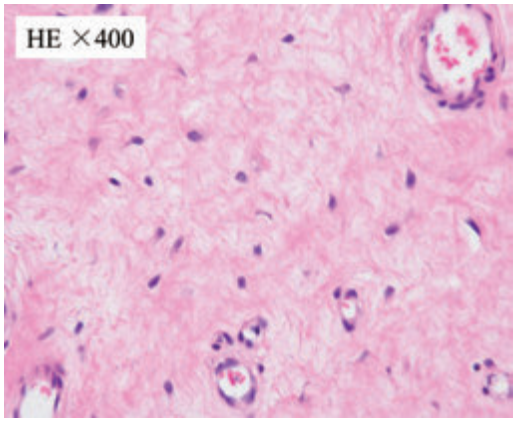


図 5 病理標本
粘液腫様～浮腫状の間質と膠原線維の増加を背景に突起状細胞質をもつ線維芽細胞様の細胞が疎に増殖しており、豊富な血管増生を認めた。(HE × 400)

あった。

摘出標本：腫瘍の大きさは径 22cm で、弾性軟で被包性であった。割面は淡紅色を呈する充実性の腫瘍であった（図 4)。

病理組織所見：粘液腫様～浮腫状の間質と膠原線維の増加を背景に突起状細胞質をもつ線維芽細胞様の細胞が疎に増殖しており、豊富な血管増生を伴っていた（図 5)。

免疫組織染色：desmin、Smooth muscle actin、CD34、Estrogen receptor（以下 ER と略す)、Progesterone receptor（以下 PgR と略す）が陽性で S-100 は陰性であった。

以上より AAM と診断した。術後、合併症なく術後 4 日目に退院した。その後、術後 1 年 2 ヶ月経過しているが、再発は認めていない。

考　察

AAM は、1983 年、Steeper ら[1] により初めて報告された間葉系腫瘍である。30 歳から 50 歳台の女性の外陰部や肛門周囲に好発する良性疾患であり、発育は比較的緩徐だが、周囲組織に浸潤性に増殖し局所再発をきたしやすい[2]。

病理組織学的には、豊富な粘液腫状間質に紡錘形あるいは星芒状の細胞がびまん性に増殖し、細胞密度の高いところでは膠原線維の増殖を認める。組織発生学的には筋線維芽細胞由来と考えられており、免疫組織染色では、vimentin、ER、PgR、CD34 などが陽性を示すことが多いとされるが、個々の症例により異なり免疫組織染色のみの鑑別は困難である[4)－6)]。

AAM の MRI 所見は、T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示し、T2 強調像での渦巻状、層構造状の低信号は「whorled pattern」「swirled component」と呼ばれ特徴的な所見とされる。高信号の部分は豊富な水分や粘液基質を反映し、低信号の部分は fibrovascular stroma を反映しているとされている[7)－9)]。また、CT では骨格筋より低吸収値を示し、造影後は MRI と同様に渦巻状、層状の増強効果を示す[7) 8)]。また超音波検査では、低輝度または嚢胞状の像を呈する[8)]。本症例でも、MRI の T2 強調像で whorled pattern を認め、AAM と画像診断した。

類似する疾患として、angiomyofibroblastoma（以下 AMF と略す）が挙げられる。AMF は 1992 年に Fletcher[3)] らによって AAM から分離、独立した疾患として報告された。AAM は腫瘍サイズが大きいが、AMF は 5cm 以下である。また AAM は浸潤性で境界が不明瞭な症例が多いが、AMF は境界明瞭であり、再

発をしない点で異なる[3]。

組織学的な相違点として、AMF では腫瘍細胞密度の疎な部分と密な部分が混在して認められる[10]。両者の腫瘍細胞の相違点として Fletcher[3] らは、免疫組織染色で AMF は desmin 陽性、actin 陰性であるのに対し、AAM では desmin 陰性、actin 陰性である点と指摘しているが、AMF で desmin 陰性、actin 陰性であった報告や[4] AAM で desmin 陽性、actin 陽性の報告もみられ[2]、抗 desmin、抗 actin 抗体に対する反応態度だけでは両腫瘍を区別し得ないとされる[4]。本症例も desmin 陽性、actin 陽性であり、免疫組織染色の反応態度だけでは診断にいたらなかった。

本症例では周囲組織が明瞭であるとする AMF の特徴を有する一方、粘液腫様～浮腫状の間質を持ち、細胞密度が比較的疎であること、細胞密度が高いところで膠原線維の増加を認めるという AAM の特徴から最終的に AAM と診断した。

AAM の治療は、外科的な完全摘出が第一選択であるが、浸潤性で境界が不明瞭なことから不完全摘出となり再発率が高く再手術の報告もみられる[10]。

本疾患は浸潤性で境界が不明瞭な特性を持ち、術中の切除、剥離操作には注意が必要である。切除範囲について、広範囲切除が根治に必要であるという報告がある一方で、断端が陽性でも陰性の場合と予後が変わらないとの報告もみられ[11]、完全摘出が難しい症例では縮小手術が考慮される[12]。

本症例では、手術時、腫瘍と周辺組織との剥離は容易であり完全摘出が可能であった。

また本疾患では免疫組織染色で大部分の腫瘍細胞の核が ER、PgR 陽性であり、閉経前の女性では GnRH アゴニスト投与が有用であった報告がみられる[13]。再発症例や完全摘出、臓器温存が困難と予想される症例で使用し、縮小後に手術した症例や、手術を行わずに部分寛解となっている症例の報告がみられ、完全摘出が困難と予測される症例では術前に GnRH アゴニスト投与の検討が必要と考えられる[12]。

遠隔転移は稀であるため予後は良好とされるが、肺転移による原病死の報告もある[14]。再発率は 25％～ 47％で、そのうち 85％が最初の手術より 5 年以内に再発を認めている。また 20 年後に再発した症例報告もある[15][16]。推奨される受診間隔や期間の報告はないが、腫瘍の発育が緩徐であることを考慮すると、長期間の経過観察が望ましいと考えられる。本症例は、術後 3 ヶ月ごとに外陰部の視触診、経腟超音波検査を行い、術後 6 ヶ月で単純 CT を撮影し経過観察中である。現在術後 1 年で再発はみられないが、今後も注意深い経過観察が必要と考える。

以上、造影 MRI で whorled pattern と呼ばれる渦巻状、層構造状特徴的な所見を認め、術前に AAM と画像診断し、完全摘出が可能であった外陰部 AAM の 1 例を経験した。

個人情報保護について

この論文の投稿に関して、患者本人より同意を得た。

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) Steeper TA, Rosai J: Aggressive angiomyxoma of female pelvis and perineum. Am J Surg Pathol 1983; 7: 463-475.
2) Fetsch JF. Laskin WB, Lefkowitz M, et al: Aggressive angiomyxoma: a clinicopathologic study of 29 female patients. Cancer 1996: 78: 79-90.
3) Fletcher CDM, Tsang WYW, Fisher C, et al: Angiomyofibroblastoma of the vulva – A benign neoplasm distinct from aggressive angiomyxoma -. Amer J Surg Pathol 1992: 373-382.
4) 新宅雅幸：Aggressive angiomyxoma と angiomyofibroblastoma－病理組織学的比較検討．癌の臨床 1997; 43: 523-529.
5) Granter SR, Nucci MR, Fletcher C: Aggressive angiomyxoma-Reappraisal of its relationship to angiomyofibroblastoma in series of 16 cases.

Histopathology 1997; 30: 3-10.
6) 李 慶徳，木山輝郎，町田浩道，ほか：思春期に発症した外陰部deep aggressive angiomyxomaの一例．日本小児泌尿器科学会雑誌 2019; 28: 47-51.
7) Surabhi VR, Garg N, Furmovits M, et al: Aggressive angiomyxoma : a comprehensive imaging review with clinical and histopatholigic correlation. AJR Am J Roentgenol 2014; 202: 1171-1178.
8) Outwater EK, Marchetto BE, Wagner BJ, et al: Aggressive angiomyxoma: findings on CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 435-438.
9) Srinivasan S, Krishnan V, Ali SZ:“Swirl sign”of aggressive angiomyxoma-a lesser known diagnostic sign. Clin Imaging 2014; 38: 751-754.
10) 大西敏雄，米井彰洋，菊池剛史，ほか：外陰部侵襲性血管粘液腫の3例．日臨外会誌 2020; 81: 1176-1180.
11) Chan YM, Hon E, Ngai SW, et al: Aggressive angiomyxoma in females: is radical resection the only option? Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 216-220.
12) 岡田和丈，貞廣荘太郎，齋藤剛太，他：術前にホルモン療法を行なった骨盤内aggressive angiomyxomaの2例．日臨外会誌 2016; 77: 1818-1826.
13) Schwartz PE, Hui P, McCarthy S: Hormonal therapy for aggressive angiomyxoma: a case report and proposed management algorithm. J Low Genit Tract Dis 2014; 18: 55 – 61.
14) Blandamura S, Cruz J, Faure Vergara L, et al: Aggressive angiomyxoma: a second case of metastasis with patient’s death. Hum Pathol 2003; 1072-1074.
15) Sutton BJ, Laudadio J: Aggressive angiomyxoma. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 217-221.
16) Gurkan Kiran, Semih Yancar, Hamide Sayar, et al: Late recurrence of aggressive angiomyxoma of the vulva. J Low Genit Tract Dis 2013; 17（1）: 85-87.

G-CSF 産生性の anaplastic carcinoma を伴った 卵巣粘液性腫瘍の 1 例

A case report of ovarian mucinous borderline tumor with G-CSF producing anaplastic carcinoma component

手塚 慶吾[1)] Keigo TEZUKA
坊本 佳優[2)] Yoshimasa BOMOTO
早崎 容[2)] Yoh HAYASAKI
森重 健一郎[3)] Ken-ichirou MORISHIGE
金山 知弘[4)] Tomohiro KANAYAMA
宮﨑 龍彦[5)] Tatsuhiko MIYAZAKI

高山赤十字病院 産婦人科[1)]，岐阜大学医学部附属病院 産婦人科[2)]，
大阪急性期総合医療センター 産婦人科[3)]，岐阜大学医学部腫瘍病理学分野[4)]，
岐阜大学医学部附属病院 病理部[5)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Takayama Red Cross Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital
[3)] Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka General Medical Center
[4)] Department of Tumor Pathology, Gifu University School of Medicine
[5)] Pathology Division, Gifu University Hospital

【概要】 卵巣粘液性腫瘍には壁在結節を伴う特殊型があり、これらは mucinous tumor with mural nodule に分類される。壁在結節の組織型の一つとして anaplastic carcinoma が挙げられる。今回我々は、G-CSF 産生性の anaplastic carcinoma を伴った粘液性境界悪性腫瘍の症例を経験したので報告する。症例は 76 歳、7 妊 2 産（1 帝王切開）。2 年程前から腹部膨満感を認め、食欲不振及び体重減少を主訴に前医を受診。CT で長径 30cm の多房性嚢胞性腫瘤、血液検査で高カルシウム血症が認められ、精査加療目的に当院へ紹介となった。造影 MRI で粘液性癌を強く疑い、両側付属器摘出術を施行した。腫瘍は腸管や膀胱へ浸潤しており、S 状結腸切除や膀胱部分切除を施行した。卵巣癌とした場合の術中所見はⅡ B 期であり、視触診でリンパ節腫脹を認めず、後腹膜リンパ節郭清を省略した。病理診断は mucinous tumor with mural nodule, pT2b, ly/v（+）であり、mucinous borderline tumor に anaplastic carcinoma を伴う病変であった。術後 12 日目に白血球が 18.5 × 10^3/μL に上昇し、原因検索の CT で術前には指摘されなかった多発肺転移、腹膜播種の所見が認められ再発と診断された。術後 20 日目より TC 療法を開始されたが、病勢の悪化により 1 コースのみの投与となり、術後 39 日目に死亡した。治療経過中、白血球が 174.2 × 10^3/μL に上昇し、anaplastic carcinoma 成分における免疫組織化学染色で G-CSF はびまん性に陽性であった。G-CSF 産生腫瘍は悪性度が高く、進行が極めて早いものが多い。白血球の異常高値を認めた場合は G-CSF 産生腫瘍の可能性を疑い、迅速な診断と治療を行う必要がある。

Key Words **:** *ovary, mucinous borderline tumor, mural nodule, anaplastic carcinoma, G-CSF*

連絡先：
手塚 慶吾
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：058-230-6349 FAX：058-230-6348
E-mail：tkeigo27.8388218141@gmail.com

緒 言

卵巣粘液性腫瘍の嚢胞壁に単発性または多発性に結節性病変が認められる腫瘍は、壁在結節を伴う粘液性腫瘍（mucinous tumor with mural nodule）に分類される。粘液性腫瘍は良性、

境界悪性、腺癌のいずれの場合もあり、壁在結節の組織像から良性（benign）、退形成性腫瘍（anaplastic tumor）、肉腫（sarcoma）、癌肉腫（carcinosarcoma）に分類される[1)]。

今回我々は、術後早期に再発し急速に進行したG-CSF産生性の壁在結節を伴う卵巣粘液性腫瘍を経験したので報告する。

症　例

76歳、7妊2産（1帝王切開）、閉経45歳。子宮筋腫に対して腹式単純子宮全摘出術後であり、家族歴に特記事項は認めない。腹部膨満感、食欲不振、体重減少を主訴に前医を受診し、胸腹骨盤部CTで腹腔内を占拠する巨大腫瘤、血液検査でCa: 15.0mg/dLと高カルシウム血症が認められ、精査加療目的に当院へ紹介となった。造影MRIでは30 × 28 × 19cmの多房性嚢胞性腫瘤を認め、一部の隔壁や壁外の造影増強効果を伴い卵巣粘液性癌が疑われた（図1）。造影CTでは明らかな遠隔転移やリンパ節腫大は認めなかった。当科初診時の血液検査で腫瘍マーカーはCA19-9: 1463.7U/mL（基準値：37U/mL以下）、CA125: 46.2U/mL（基準値：35U/mL以下）と高値であり、白血球は14.2 × 10^3/μLと上昇を認め、術前には25.4 × 10^3/μLまで上昇が認められた。またCa: 15.4mg/dLと上昇傾向にあり、PTH: 8 pg/mL（基準値：10-65pg/mL）、PTHrP: 13.1pmol/L（基準値：1.1pmol/L以下）であったため、悪性腫瘍に起因するHHM（humoral hypercalcemia of malignancy）が高カルシウム血症の一因と考えられた。生理食塩液の大量補液、ゾレドロン酸投与等によるカルシウムの補正を施行した後、開腹術を行った。腫瘍は左卵巣由来で直腸やS状結腸、膀胱頂部へ浸潤しており、骨盤腹膜に播種巣が認められた。腹水は黄褐色透明であり、腹水細胞診は陰性であった。右付属器には異常所見を認めなかった。左卵巣腫瘍は肉眼的に壁在結節を伴い、境界悪性腫瘍以上の病変が疑われた。両側付属器摘出術（術中被膜破綻あり）に加え、S状結腸から直腸にかけて腫瘍が強固に癒着していたため直腸低位前方切除術を施行した。膀胱頂部に播種結節を認め膀胱部分切除術及び骨盤腹膜播種巣切除術を行い、肉眼的残存病変なしの判断で手術を終了した。虫垂や上腹部に異常所見はなく、大網に肉眼的に明らかな播種巣を認めなかった。骨盤底止血のため大網充填が必要と判断し大網切除は施行しなかった。術中

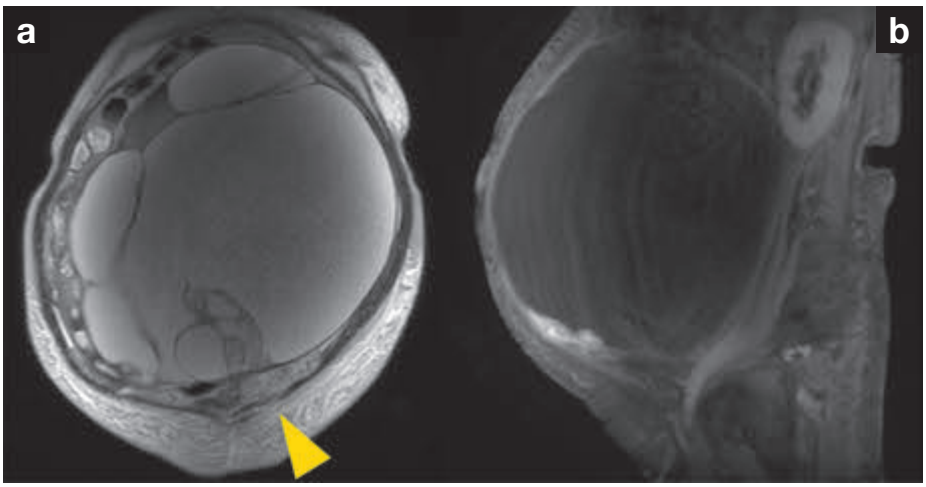


図1　当科初診時のMRI画像

最大30cm大の多房性粘液性腫瘍を認めた。a：造影T1強調冠状断像。一部に小嚢胞の集簇を認めた（矢頭）。b：脂肪抑制造影T1強調矢状断像。小嚢胞が集簇した部分で隔壁の造影増強効果を認め、壁外の造影増強効果も疑われた。

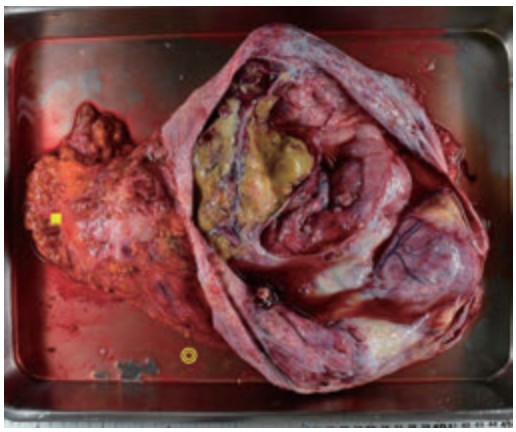


図 2 摘出標本の肉眼像

■：直腸肛門側。◎：S 状結腸口側。
内部は黄褐色の粘液で満たされており、一部に壁在結節病変を認めた。

迅速病理検査は施行しなかったが、卵巣癌とした場合の術中所見はⅡ B 期であり、視触診上明らかなリンパ節腫脹を認めず、腫瘍摘出時点で高侵襲手術となったことからも後腹膜リンパ節郭清は省略した。

摘出標本は長径 30cm 大、多嚢胞性、充実成分を伴い、その内容液は黄褐色、粘稠であった（図 2）。

病理組織診断は mucinous tumor with mural nodule, pT2bNxM0, ly/v（+）であり、mucinous borderline tumor に anaplastic carcinoma を伴う病変であった。免疫染色では充実性腫瘍領域の腫瘍細胞にて AE1/AE3（一部 +），vimentin（+）であり、少数の紡錘形腫瘍細胞にて desmin（+），SMA（+）であった。後に追加した G-CSF 染色では充実性腫瘍領域の腫瘍

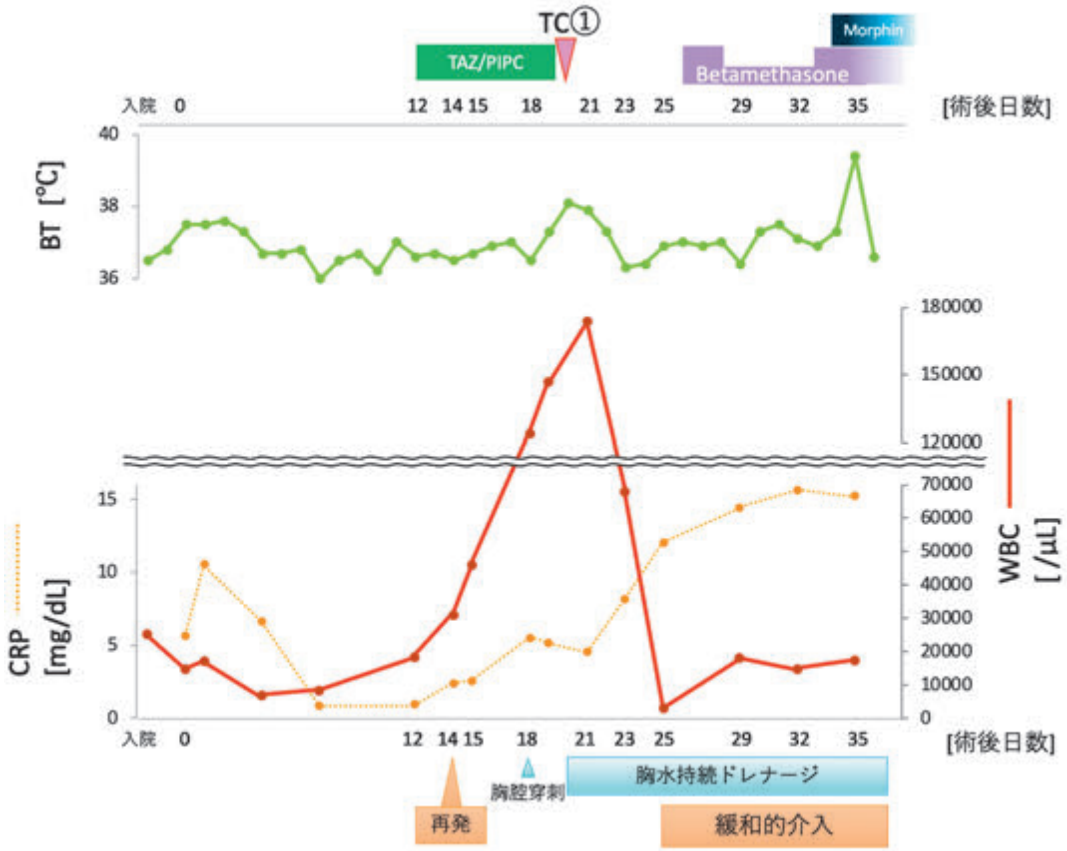


図 3 当院入院後の経過

細胞がびまん性に G-CSF（++）であった。

術後経過は良好で、腸管吻合術後であったが経口摂取良好で独歩可能な状態まで回復していた。術前に高値であった白血球は術後 5 日目に 8.53 × 10^3/μL と正常化したが、術後 12 日目に 18.5 × 10^3/μL と上昇を認めた。同時期より患者は倦怠感を徐々に強く訴えるようになっていったが、この時点では発熱を認めず、炎症反応上昇の原因が不明であった。原因検索目的に施行した術後 14 日目の CT で右胸水、多発肺転移、リンパ節転移、腹膜播種が出現し再発の診断となった。これらの所見は術前 18 日前に前医で施行された CT では認められなかった。術後 20 日目に TC 療法（Paclitaxel 180mg/m^2, Carboplatin AUC6）が施行されたが、病勢の悪化により 1 コースのみの投与となった。術後 21 日目に白血球が 174.2 × 10^3/μL にまで上昇した。腫瘍マーカーは、術後 30 日目で CA19-9 は 60.3U/mL と低下していたが、CA125 は 99.8U/mL と上昇していた。その後も全身状態の悪化や呼吸苦の改善は見られず、症状緩和が主治療となった。術後 35 日目に 39.4℃の発熱を認めたが、血液培養は陰性であり腫瘍熱と考えられた。術後 36 日目に緩和ケア病棟へ転院され、術後 39 日目に死亡した（図 3）。

考　察

壁在結節を伴う卵巣粘液性腫瘍（ovarian mucinous tumor with mural nodule）は、1979 年に Prat らが最初に報告した卵巣粘液性腫瘍の特殊型の一つである [2]。卵巣腫瘍に壁在結節が存在することは稀であり、100 万人に 2-5 人の発生頻度とされる [3]。卵巣腫瘍における粘液性腫瘍成分は良性、境界悪性、悪性のいずれの可能性もありうる。好発年齢に関しては、壁在結節が良性の場合の平均年齢は 36 歳（17-64 歳）、悪性の場合は 43 歳（18-74 歳）であり、悪性の症例が比較的高い年齢に発生していたが、高齢者に多いとは限らないとする報告がある [4]。MRI 所見より壁在結節の良悪性を診断することは困難であるが、壁在結節の存在は悪性の可能性があり、術前画像で指摘する意義がある [4]。卵巣粘液性腫瘍で壁在結節が悪性の場合には、確立された治療法はないが、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器切除術を基本に、大網切除術、後腹膜リンパ節郭清術、虫垂切除術を追加する外科的治療が主体であり、術後補助療法は化学療法を施行している症例 [5-9] がある一方で、経過観察している症例 [9,10] もある。

卵巣粘液性腫瘍の壁在結節は、組織学的に良性（benign）、退形成性腫瘍（anaplastic tumor）、肉腫（sarcoma）、癌肉腫（carcinosarcoma）に分類され、退形成性腫瘍はさらに、ラブドイド型、紡錘型、多形性型に分類される [1]。ラブドイド型は、明瞭な核小体をもつ大型核が偏在し、豊富な細胞質内に好酸性の硝子様小球体を有するものである。紡錘型は、異型を伴う繊細な核クロマチンを有する紡錘型細胞が杉綾状に増殖した像を示す。多形性型は、ラブドイド型と紡錘型が混在したものである。多核巨細胞による組織学的な炎症像は良性病変に特異的とされ、有糸分裂の頻度、細胞の多形性、炎症像の有無が良悪性の鑑別に重要とされる [11]。肉腫や癌肉腫は珍しく、線維肉腫、ラブドイド肉腫、未分化の多形性肉腫が報告されているがいずれも予後は不良である。

本症例のように壁在結節が anaplastic carcinoma の場合、以前は転移のリスクが高く予後不良と考えられていたが、予後と組織亜型の相関は低く、anaplastic carcinoma であっても手術進行期分類Ⅰ A 期の予後は良好であったとするレビューがある [12]。同報告では予後因子として FIGO stage が重要であり、壁在結節のサイズ、脈管侵襲の有無等は予後に統計学的な有意差を認めなかったとしている。

Anaplastic carcinoma であっても進行期によって予後良好な場合があるため、予後不良な肉腫との鑑別が重要になる。両者の鑑別において、免疫組織化学染色では、上皮系マーカーである cytokeratin AE1/AE3、間葉系マーカーである vimentin、筋原性マーカーである desmin, SMA が診断の一助となる。Vimentin や CAM5.2 は双方に陽性となることがある一方、AE1/AE3 は退形成性腫瘍に特異的に陽性とな

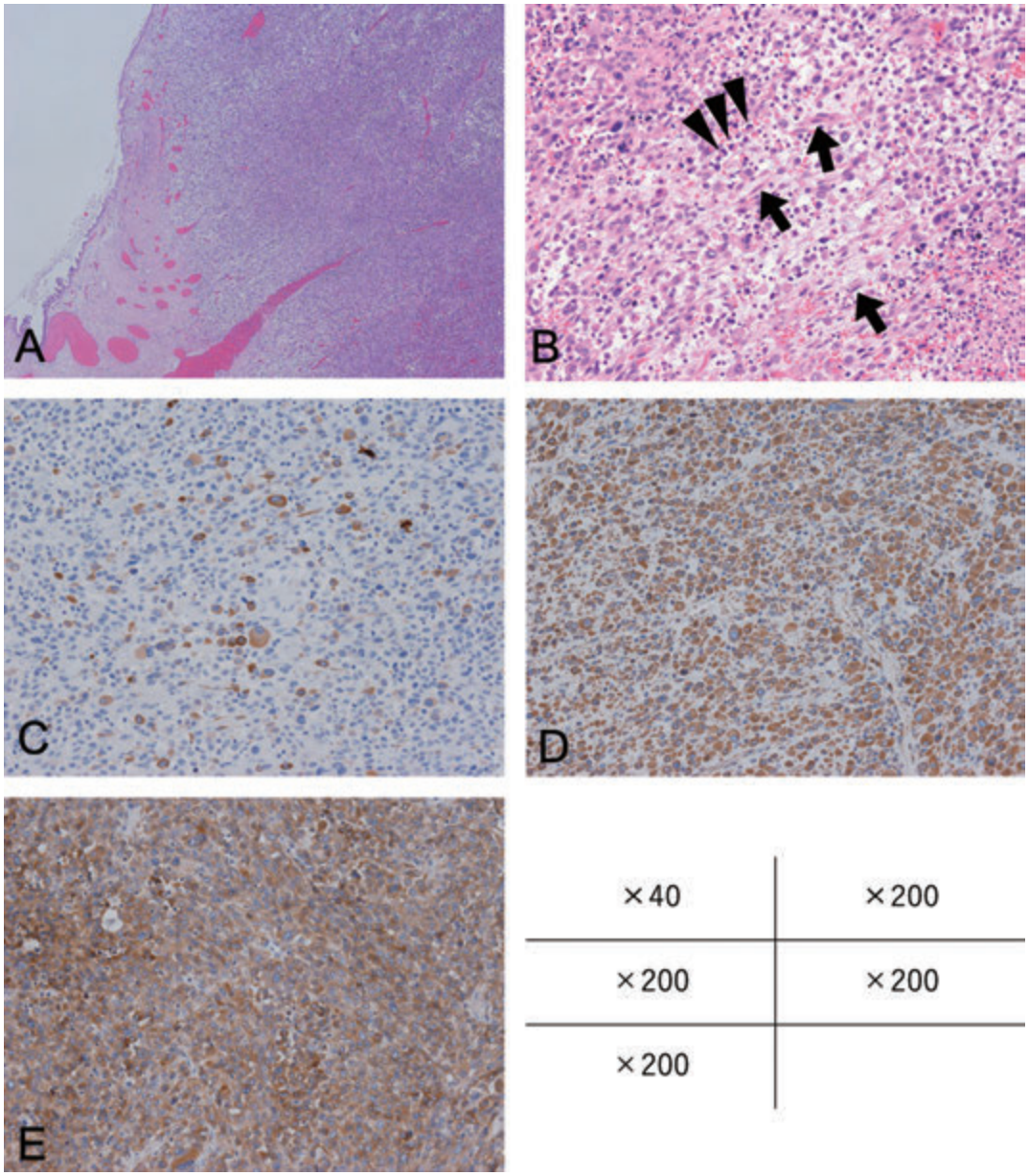


図 4 病理組織学的所見

A：HE 染色（弱拡大）。嚢胞壁で軽度～中等度の異型を示す粘液産生上皮が増殖している。
B：HE 染色（強拡大）。嚢胞壁と連続する充実性部分では、多形性を示す好酸性腫瘍細胞がびまん性に増殖している。矢頭：ラブドイド型細胞。矢印：紡錘型細胞。
C：AE1/AE3 一部陽性。
D：vimentin 陽性。
E：G-CSF 陽性。

り鑑別に有用とされている[13]。壁在結節の遺伝子解析について、Ardakani らの報告[14]によれば、壁在結節を伴う卵巣粘液性腫瘍の 7 例中 6 例で腫瘍本体と壁在結節の両方に KRAS の遺伝子変異を認め、anaplastic carcinoma の 2 例では壁在結節にのみ p53 や PTEN の遺伝子変異を認めている。これらの変異が病変の脱分化に重要な役割があるのではないかと考えられており、今後の研究によりさらなる解明が期待される。

本症例は、卵巣腫瘍の嚢胞壁で軽度～中等度の異型を示す粘液産生上皮が増殖しており、嚢胞壁と連続する充実性成分では、多形性を示す好酸性腫瘍細胞がびまん性に増殖していた。Vimentin, desmin, SMA が陽性であり、AE1/AE3 が陽性であることから anaplastic tumor の多形性型という診断に至った（図 4）。

今回認めた白血球の著明な上昇に関しては、機序として感染や身体的侵襲による炎症反応性と腫瘍性の 2 つがある[15]。我々は、術後の膿瘍形成による感染の可能性を考え CT を施行したが膿瘍形成は認めず、再発が判明し腫瘍性の上昇を疑った。白血球分画は好中球が 90％前後で優位に上昇していたが、芽球や異型細胞の出現は認められなかったため、急性白血病は否定的と考えた。慢性骨髄性白血病を疑い末梢血好中球 BCR–ABL1 転座の有無を検索したが陰性であった。G–CSF 産生腫瘍による類白血病反応を疑い免疫組織化学染色を追加したところ、腫瘍細胞はびまん性に G–CSF 強陽性の所見であった。

一般的に G–CSF 産生腫瘍は急速に増大、進行する傾向があり予後不良と言われている。その理由として、腫瘍細胞の産生する G–CSF が autocrine あるいは paracrine に作用し腫瘍の増殖や進展、転移促進に関与することや、宿主に対し抗腫瘍免疫を抑制する可能性があることなどが考えられている[16]－[18]。卵巣粘液性腫瘍の壁在結節より G–CSF が産生される症例は過去に報告されている[19]が、組織型は肉腫様（sarcoma–like）であり良性に分類される組織型であった。G–CSF 産生性の退形成性腫瘍や肉腫の症例は文献検索した範囲内では報告がなかった。

G–CSF 産生腫瘍の診断基準として、（1）好中球を主体とした著明な白血球の増加、（2）血清 G–CSF の上昇、（3）腫瘍切除による白血球の減少、（4）G–CSF 陽性の組織学的な証明が提唱されている[20]。本症例においても、術前に高値であった白血球は術後に減少が認められた。TC 療法後に白血球が減少した理由としては、化学療法の副作用である骨髄抑制が一因として考慮された。免疫組織化学染色により診断が得られたのは死亡後のことであるが、術前に白血球が上昇していたことから G–CSF 産生腫瘍を鑑別診断として挙げる必要があった。しかし、初診時は腫瘍による腹部膨満が顕著で全身状態不良であり、炎症反応性の白血球上昇が第一に考えられた。G–CSF 産生腫瘍の診断のために FDG–PET における骨髄へのびまん性の異常集積が診断に有用である可能性も示されている[21]が、G–CSF 産生性の卵巣粘液性腫瘍に対する確立された治療法はなく、本症例のように急激な経過をたどることもある。血液検査で白血球上昇を認めた際には、G–CSF 産生腫瘍を念頭におき治療を行うことが必要と考える。

結　語

今回我々は、G–CSF 産生性の anaplastic carcinoma を伴った卵巣粘液性腫瘍の 1 例を経験した。

壁在結節が anaplastic carcinoma である卵巣粘液性腫瘍は、ⅠA 期であれば予後良好である可能性があるが、本症例のようにⅡB 期である場合や G–CSF 産生腫瘍の場合は予後不良となる可能性があり、早急な治療介入が重要であると考えられた。

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。

また、本論文を作成し投稿することに関して、本人からの同意取得が不可能であったためご家族より同意を得ています。

参考文献

1) Crum CP, Lee KR, Nucci MR, et al. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. ELSEVIER 3rd ed. 2017; 897-909.
2) Prat J, Scully RE. Ovarian mucinous tumors with sarcoma-like mural nodules: a report of seven cases. Cancer. 1979; 44: 1332-1344
3) Yamazaki H, Matsuzawa A, Shoda T, et al. Ovarian mucinous cystic tumor of borderline malignancy with a mural nodule of anaplastic spindle cell carcinoma: a case report. Journal of Ovarian Research. 2013; 6: 86
4) 山口莉佳，北井里美，丸田剛徳，ほか．壁在結節を伴う卵巣粘液生腫瘍3例のMRI所見に関する検討．日本婦人科腫瘍学会雑誌 2020; 38: 15-24
5) Lakshmi Haridas K, Menon A, Deepthi B. Borderline ovarian mucinous tumor with anaplastic carcinomatous mural nodule: A case report. Gynecol Oncol Rep. 2021; 8: 37
6) Tsuruchi N, Kaku T, Kinoshita H, et al. Ovarian mucinous cystadenocarcinoma with sarcoma-appearing mural nodule of anaplastic carcinoma. Gynecol Oncol. 1993; 50: 259-263
7) Chan YF, Ho HC, Yau SM, et al. Ovarian mucinous tumor with mural nodules of anaplastic carcinoma. Gynecol Oncol. 1989; 35 (1) : 112-119
8) Zheng J, Geng M, Li P, et al. Ovarian mucinous cystic tumor with sarcoma-like mural nodules and multifocal anaplastic carcinoma: a case report. Int J Clin Exp Pathol. 2013; 6 (8) : 1688-1692
9) Shao Y, Liu Q, Shi H, et al. Ovarian mucinous tumors with mural nodules: immunohistochemical and molecular analysis of 3 cases. Diagn Pathol. 2020; 15 (1) : 35
10) Hellemans H, Moerman P, Timmerman D, et al. Anaplastic nodules in an ovarian mucinous tumor. Case report and literature review. Eur J Gynaecol Oncol. 1998; 19: 529-533
11) Hillesheim PB, Farghaly H. Anaplastic spindle cell carcinoma, arising in a background of an ovarian mucinous cystic tumor: a case report with clinical follow up, review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2010; 3 (8) : 808-811
12) Provenza C, Young RH, Prat J. Anaplastic carcinoma in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic study of 34 cases emphasizing the crucial impact of stage on prognosis, their histologic spectrum, and overlap with sarcomalike mural nodules. Am J Surg Pathol. 2008; 32: 383-389
13) Okumura T, Muronosono E, Tsubuku M, et al. Anaplastic carcinoma in ovarian seromucinous cystic tumor of borderline malignancy. J Ovarian Res. 2018; 11 (1) : 77
14) Ardakani NM, Giardina T, Amanuel B, et al. Molecular profiling reveals a clonal relationship between ovarian mucinous tumors and corresponding mural carcinomatous nodules. Am J Surg Pathol. 2017; 41 (9) : 1261-1266
15) 橋本 亮，大田雅嗣．白血球増加症．日内会誌 2007; 96 (7) : 24-28
16) 村上寛子，山西 恵，江本郁子，ほか．急激な増大を認めたG-CSF産生卵巣癌の1例．産婦の進歩 2014; 66: 36-42
17) Ohta Y, Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor suppresses autologous tumor killing activity of the peripheral blood lymphocytes in the patients with ovarian carcinoma. Am J Reprod Immunol. 2004; 52 (1) : 81-87
18) Shimamatsu K, Naito Y, Mihara Y, et al. Granulocyte-colony stimulating factor producing mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma of the pancreas. Oncol Lett. 2018; 15 (2) : 2387-2392
19) Park TC, Lee HN, Shin OR, et al. A case of a borderline mucinous tumor of the ovary with sarcoma-like mural nodules producing granulocyte colony-stimulating factor. Eur J Gynaecol Oncol. 2012; 33: 526-527
20) Asano S, Urabe A, Okabe T, et al. Demonstration of granulopoietic factor (s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. Blood. 1997; 49 (5) : 845-852
21) Morooka M, Kubota K, Murata Y, et al. F-FDG-PET/CT findings of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) -producing lung tumors. Ann Nucl Med. 2008; 22 (7) : 635-639

がん遺伝子パネル検査を利用し治療が奏功した再発子宮体癌・卵巣癌の重複癌の１例

A case of the recurrent multiple primary cancer in the uterine and ovary effectively controlled with the treatment based on the result of gene panel testing

鈴木 奈香[1)] Nako SUZUKI
西川 隆太郎[2)] Ryutaro NISHIKAWA
矢野 好隆[2)] Yoshitaka YANO
後藤 崇人[2)] Takato GOTO
小川 紫野[2)] Shino OGAWA
間瀬 聖子[2)] Shoko MASE
松本 洋介[2)] Yosuke MATSUMOTO
佐藤 剛[2)] Takeshi SATO
杉浦 真弓[2)] Mayumi SUGIURA

豊川市民病院病院 産婦人科[1)]，名古屋市立大学 産科婦人科[2)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Toyokawa City Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University School of Medicine

【概要】 標準治療がないもしくは終了となる固形癌患者に対し 2018 年 12 月にがん遺伝子パネル検査が承認された。婦人科癌の領域においてもがんゲノム診療が浸透し、その恩恵を受けることができた症例を認めている。今回我々は、がん遺伝子パネル検査およびその結果に応じた臨床試験を活用することにより治療奏功につながった１例を経験したため報告する。症例は 57 才、不正性器出血で受診し、子宮体癌Ⅲ A 期（日産婦 2011、FIGO 2008）の診断で準広汎子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網切除、虫垂切除、左骨盤内リンパ節生検を施行した。術後病理診断は子宮内膜癌Ⅲ B 期（日産婦 2011、FIGO 2008）、卵巣粘液性癌Ⅰ c 期（FIGO 1988）の重複癌で、術後 Paclitaxel/Carboplatin（TC）療法を施行した。その後再発と化学療法を繰り返し、3 回目の再発時に左下腹壁下の再発病変を生検した検体をがん遺伝子パネル検査へ提出した。結果として Tumor Mutation Burden（TMB）値の高値や DNA polymerase epsilon（POLE）遺伝子変異を認め、エキスパートパネルより免疫チェック阻害剤が有効である可能性があるという結果を受けたが、その時点で使用可能な薬剤ないしは参加可能な臨床試験はなかった。その後保険適応のあるレジメンを施行したが、腫瘍増大となった。その時期より参加可能となっていた患者申出療養制度を利用した臨床試験に参加することにより、連携施設でのヒト型抗ヒト Programmed death-1（PD-1）モノクローナル抗体 ニボルマブの投与が可能となった。ニボルマブ使用により完全奏効を得て、治療開始から１年３か月経過後の時点で再発病変は消失を維持している。本症例のように再発以降の標準治療がない固形癌に対しては、がん遺伝子パネル検査は有効な選択肢となりうると考える。

Key Words **:** *endometrial cancer, multiple primary cancer, Nivolumab, gene panel testing*

連絡先：
鈴木 奈香
豊川市民病院病院 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：0533-84-1327
E-mail：nakosuzuki824@gmail.com

緒 言

2018 年 12 月に標準治療がないもしくは終了となる固形癌患者に対してがん遺伝子パネル検査が承認された。[1)] その後 2019 年 6 月に保険収載されたことで、全国のがんゲノム実施医療

機関において固形がんに対するがんゲノム診療が普及した。一度に多数のがん関連遺伝子変異を調べることで希少な遺伝子変異が判明し治療に繋がった症例も存在している[2]。一方で、遺伝子変異が判明しても治療薬が未開発の症例や、適した薬剤が存在しても保険適応外であり治療へ繋がらない症例も多く、このことは現在においても検査の課題の一つである。治療へと繋げるための制度として、患者申し出を起点とし、未承認薬を保険外併用療養という形で使用可能にした患者申出療養制度が厚生労働省により定められ、2019年10月から遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH1901）試験が開始された[3]。この制度を利用することにより、がん遺伝子パネル検査の結果に基づいて、がんゲノム医療中核拠点病院のエキスパートパネルで特定の適応外薬の推奨がされた場合に、該当薬剤を用いた治療を受けることが可能となった。そしてこれらの治療データの収集により、今後新たなゲノム診療に繋がる事が期待される[3]。今回我々は、再発を繰り返し治療に難渋していた症例に対し、がん遺伝子パネル検査を施行しTumor Mutation Burden（TMB）値の高値を認め、患者申出療養制度を利用することでヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体ニボルマブによる治療を開始することができ、治療が奏功した子宮体癌・卵巣癌の重複癌の1例を経験したので報告する。

症　例

患者は57才、0経産、既往歴はなかった。不正性器出血を主訴に受診し、子宮内膜組織診で腺癌が検出された。MRIで子宮漿膜浸潤を疑う腫瘍性病変を子宮内腔に認め、CTで病変の子宮漿膜面への不正な突出と右卵巣への転移を疑う所見を認めた。術前診断は子宮体癌ⅢA期（日産婦2011、FIGO 2008）であった。X年7月に準広汎子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除、虫垂切除、左骨盤内リンパ節生検を施行した。術前の画像診断であきらかなリンパ節腫大は認めず、患者がリンパ節郭清を希望されなかったことから、骨盤内・後腹膜リンパ節郭清は施行しなかった。手術検体を用いた病理組織学検査の結果は子宮体部Endometrioid carcinoma, grade3、右卵巣Mucinous carcinomaで、子宮の病変は漿膜や左傍結合組織・左卵管周囲組織へ浸潤しており、右卵巣の病変は被膜表面への浸潤が確認された。手術進行期は子宮内膜癌ⅢB期（日産婦2011、FIGO 2008）pT3bNxM0（UICC第7版）、卵巣粘液性癌Ⅰc期（FIGO 1988）pT1cNxM0（UICC第7版）の重複癌となり、術後化学療法としてPaclitaxel/Carboplatin（TC）療法を6コース施行した。X＋3年2月に左下腹壁下・左外腸骨リンパ節に再発を認め、Docetaxel/Carboplatin（DC）療法を7コース施行し部分奏効で治療終了した。治療終了半年後のX＋3年11月に同部位に2回目の再発を認め、DC療法を6コース施行し部分奏効で治療終了した。初回手術時の組織検体を用い、マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability; MSI）検査を施行したところ結果は陰性であった。X＋6年4月に前回の再発部位に加え左総腸骨リンパ節と左鼠径リンパ節に再発を認め、3回目の再発に対しDoxorubicin/Cisplatin（AP）療法を開始した。AP療法の期間中にがん遺伝子パネル検査が保険適応となり、再発を繰り返している本症例は検査の適応があったが、初回手術時の組織検体が約6年前のものであったため、左下腹壁下の再発腫瘤に対してCTガイド下生検を施行した。病理組織学検査で内膜癌の再発転移病変であることを確認し、がんゲノム外来受診のうえ、採取した組織検体をFoundationOne® CDxへ提出した。検査の結果、Tumor Mutation Burden（TMB）値が323mut/Mbと高値であることや、DNA polymerase epsilon（POLE）遺伝子変異を認めた。エキスパートパネルでの検討では、TMB値が高値のため免疫チェックポイント阻害剤が有効な可能性があるとの結果であった。この時点で参加可能な臨床試験について検討したが、第Ⅰ相試験であることや通院先が遠方であることなどを理由に参加は希望されなかった。その後AP療法を9

コース施行して部分奏効で終了となり、経過観察となった。X＋7年3月に4回目の再発として前回の再発部位に加え肺転移、骨転移も認め、TC療法を3コース施行したが奏功せず中止となった。レジメンをIrinotecan hydrochloride hydrate（CPT-11）療法へ変更し、部分増悪で経過していたところ、遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH 1901）試験において、TMB値が高値の症例に対するヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体　ニボルマブの使用が患者療養制度を利用することで可能となったため、連携施設でニボルマブの投薬を開始することとなった。X＋7年10月からニボルマブ（1回240mg、2週間毎）の投薬が行われ、開始から5か月が経過したX＋8年3月のCT検査では44mm×96mm大の左下腹壁下病変は消失して12mm×54mm大の瘢痕病変へと変化し、その他骨盤内リンパ節病変、肺病変、骨病変も著明に縮小した。経過中に副作用としてGrade1の右下肢神経痛が生じたがその他特筆すべき合併症はなく、治療開始から1年3か月経過したX＋9年2月の時点においても左下腹壁下病変を含む再発病変は縮小を維持していた（図1, 2）。

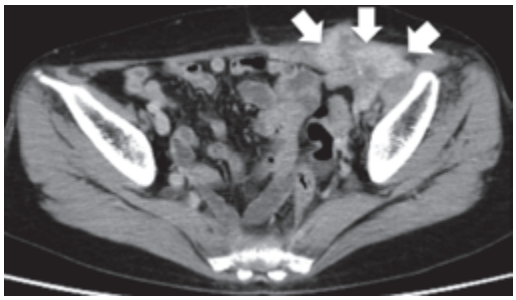


図1　ニボルマブ開始前のCT画像
左下腹壁下に転移病変と考えられる境界不明瞭な結節を認めた（白矢頭）。

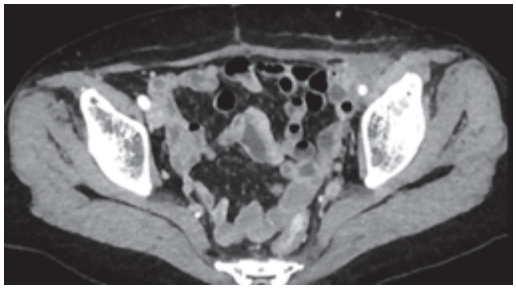


図2　ニボルマブ開始し1年3か月経過時のCT画像
左下腹壁下の結節は瘢痕化し、その他の病変も縮小を維持している。

考　察

再発を繰り返し、標準治療がないもしくは終了となる固形がん患者に対し、治療法の選択肢を増やすという観点でがん遺伝子パネル検査は有用と考えられる。ただし遺伝子パネル検査を施行して遺伝子変異が判明しても、実際に治療を施行できる頻度は高くないという問題点がある。国立がん研究センターの角南久仁子らのOP-GEARプロジェクトによるOncoGuideTM NCCオンコパネルシステムを利用した臨床試験の報告では、本邦の30以上の腫瘍型からなる進行性固形がん183例のうち、何らかの遺伝子変異が検出できたのは59%、何らかの治療を実施できたのは13.3%であった[4]。京都大学の山ノ井康二らの報告では2019年1月から11月に京都大学のエキスパートパネルで検討した婦人科悪性腫瘍の症例のうち、何らかの遺伝子変異が検出できたものは47.6%で、最終的に治療を提示できたものは9.5%であり[5]、婦人科腫瘍においても治療に繋がる可能性としては同様の傾向と考えられた。治療に繋がらない原因として、遺伝子変異が判明しても対応する治療薬がまだ存在しないことや、治療薬が存在しても保険適応外である場合などがある。この保険適応外薬剤に対する対策として患者申出療養制度が定められ、患者からの申し出を起点とし、審議後に保険適応外薬剤を自費で利用することが可能となった。また、治療費負担の問題に対しては、遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH 1901）試験を利用することで、患者の自己負担を軽減できることが可能となった。この試験は遺伝子パネル検査後の治療選択肢を増やすことと試験データを収

集して新たな治験立案へ繋げることを目的としており、協力企業からの薬剤は無償提供である。がん遺伝子パネル検査のエキスパートパネルの結果で適応外薬が推奨された場合に利用でき、全国のがんゲノム医療中核拠点病院12施設で試験に沿った治療を受けることが可能である。規定病院までの通院にかかる費用や労力面の負担はある程度必要だが薬剤費の負担がなくなり、本症例はその恩恵を受けることができた1例であった。本症例は治療を実施する施設が比較的近く試験参加への負担が比較的少なかったが、例えば離島や山間部、そうでなくても拠点病院のない都道府県においては治療可能な病院までのアクセスは大きな問題と言え、今後もがん遺伝子パネル検査における課題と思われる。また、がん遺伝子パネル検査はゲノム外来受診から結果説明まで約3か月程度を要し、患者申出療養制度の利用に関しても窓口受診から治療の開始まで2～6週間程度を要する。Performance Status不良の症例や進行が速い症例では治療提示までの期間の長さが問題点となり、検査から治療開始までの期間については今後の課題の一つである。治療に繋げるためには検査を提案する症例やタイミングについてはよく検討するべきである。

がん遺伝子パネル検査として本症例では解析できる遺伝子数が多い点でFoundationOne® CDxを選択したが、もう一方の保険適応となっている検査であるOncoGuideTM NCC オンコパネルシステムは、患者の血液中DNAを同時に解析することで、体細胞遺伝子変異の検出精度が高いという特徴がある[5]。提出する検体の状態としては3年以内が望ましく本症例では取り直しが必要であったが、2021年から血液検体で検査が可能なFoundationOne® Liquid CDxが承認されたため、組織採取が困難な症例はFoundationOne® Liquid CDxを検討するべきである。

がん遺伝子パネル検査によって得られる子宮体癌のゲノム的特徴は、本症例に限らず一定の症例において治療へ繋がる可能性があると考えられる。TGCA Research Networkが2013年に報告した子宮体癌の統合的ゲノム解析結果によるグループ分類によれば、子宮体癌は統合的ゲノム解析結果によって、POLE遺伝子変異によるTMB値の高値を認める超高頻度遺伝子変異型（ultramutated型）、マイクロサテライト不安定性を示すミスマッチ修復蛋白複合体の機能欠損による高頻度遺伝子変異型（hypermutated型）、染色体コピー数異常の程度が低い染色体低コピー数型、染色体コピー数異常の程度が高い染色体高コピー数型の4つの大きなゲノム異常を反映するグループに分類され[6]、それぞれの頻度は順に7%、28%、39%、25%で、ultramutated型は比較的予後良好、染色体高コピー数型は予後不良などの特徴がある[6]。遺伝子変異量が多いultramutated型とhypermutated型は、新規がん抗原（ネオアンチゲン）が多く発現しているため、免疫細胞と腫瘍細胞におけるProgrammed death-1（PD-1）タンパクとProgrammed death-1 ligand 1（PD-L1）タンパクの発現率が高いことが分かり、免疫チェックポイント阻害剤としてPD-1経路阻害剤の治療効果が期待された[7]。遺伝子パネル検査からPOLE遺伝子変異、TMB値の高値が判明しultramutated型と考えられえた本症例の経過からも、ultramutated型子宮体癌に対するヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体　ニボルマブの有効性が示唆される。従来のエストロゲン依存性によるⅠ型・Ⅱ型という分類に代わり[8]、ゲノム診療が普及している現代において、このゲノム的な特徴によるグループ分類は子宮体癌の治療選択に今後も大きく関わ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）加藤俊介，藤村純也，野崎由美，山口茂夫，高木辰哉，林大久生，齋藤 剛，Dahlia Henry，Nora Ku，末原義之．Single Patient Expanded Access制度を利用してLarotrectinibで治療を行った

NTRK融合遺伝子有する小児軟部肉腫の1例．癌と化学療法 2019; 46（10）: 1595-1597
2）厚生労働省．がんゲノム医療の現状について．https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000504302.pdf（閲覧：2022-12-5）
3）厚生労働省．保険外併用療養費制度について．https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000118805.pdf（閲覧：2022-12-5）
4）Kuniko S, et al: Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital based study. Cancer Sci. 110 : 1480-1490, 2019
5）山ノ井康二，万代昌紀．がん遺伝子パネル検査の現状と今後の展望．産婦の進歩 2020; 72（2）: 102-107
6）Cancer Genome Atlas Research N, et al: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013; 497: 67-73
7）Brooke E Howitt ,et al: Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. JAMA Oncol. 2015; 1（9）: 1319-23
8）Bokhman JV: Gynecol Oncol. 1983; 15: 10-7

卵巣癌の妊孕性温存手術後の経過観察中に発見された子宮腺筋症の悪性転化の１例

A case of malignant change of adenomyosis arised after fertility-sparing surgery for ovarian cancer

今川 卓哉 Takuya IMAGAWA
榊原 克巳 Katsumi SAKAKIBARA
吉川 麻里奈 Marina YOSHIKAWA
足立 健敏 Taketoshi ADACHI
井土 琴美 Kotomi IZUCHI
河井 啓一郎 Keiichiro KAWAI
白﨑 茉莉 Mari SHIRASAKI
野坂 和外 Kazuto NOSAKA
森田 剛文 Takanori MORITA
後藤 真紀 Maki Goto

岡崎市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Okazaki City Hospital

【概要】 子宮腺筋症の悪性転化は稀であり、報告例が散見されるのみである。今回我々は、卵巣癌の妊孕性温存手術後の経過観察中に発見された子宮腺筋症の悪性転化の１例を経験したため報告する。症例は 46 歳、未妊未産。32 歳時に左卵巣癌に対し、左付属器切除、右卵巣部分切除、大網切除、虫垂切除、骨盤リンパ節生検を施行した。病理組織診断は mucinous carcinoma、pT1aN0M0 であった。術後補助化学療法を施行し、経過観察していたが、再発は認めていなかった。41 歳時、CA19-9 および CA125 の亢進と子宮後壁筋層の腫大を認め、子宮腺筋症と診断されたが、その後は自然に縮小し、腫瘍マーカーも低下した。46 歳時に左下腹部痛で来院。嚢胞を伴う子宮後壁筋層の著明な腫大を認めた。血中エストラジオールは感度以下であり、CA125 は正常範囲であったにも関わらず、CA19-9 は亢進していたため、子宮腺筋症の悪性転化を疑った。準広汎子宮全摘、右付属器切除を施行した。病理組織診断は carcinoma with mesonephric like differentiation であった。腫瘍と子宮内膜には連続性は認めず、子宮筋層内には腺筋症を散見し、子宮腺筋症の悪性転化と診断した。術後補助化学療法を施行し、術後１年９か月時点で再発を認めず、経過観察中である。子宮腺筋症の悪性転化は、病変が筋層内に限局するため、細胞・組織学的診断が困難である。子宮腺筋症のような良性疾患の診療に際しても、症状の変化や画像検査を含めた診察、腫瘍マーカーの推移等に注意を払い、慎重に管理する必要がある。

Key Words **:** *adenomyosis, malignant change, carcinoma of the uterine body*

緒　言

子宮体部筋層には浸潤癌成分を認めるが子宮内膜には腫瘍性病変を認めない症例の報告が散見される。これらの報告からは子宮腺筋症を発生母地とした腫瘍発生が示唆されてきた。筋層内に限局した病変のため、通常の子宮体癌の初発症状である不正性器出血が認められず、早期

連絡先：
今川　卓哉
岡崎市民病院　産婦人科
〒 444-8553　愛知県岡崎市高隆寺町字五所合 3 番地 1
TEL：0564-21-8111　FAX：0564-25-2913
E-mail：nowriverta9ya@gmail.com

発見は難しいと考えられる。我々は、卵巣癌の妊孕性温存手術後の経過観察中に発見に至った子宮腺筋症の悪性転化と診断した1例を経験したため報告する。

症　例

患　者：46歳、未産

既往歴：特記事項なし

現病歴：32歳時、左卵巣チョコレート嚢胞に対し、ブセレリン酢酸塩で治療されたが増大を認めたため、近医より紹介された。画像所見、腫瘍マーカー等より左卵巣癌を疑い、左付属器切除、右卵巣部分切除、大網切除、虫垂切除、骨盤リンパ節生検を施行した。病理組織診断はmucinous carcinoma pT1aN0M0。全体に粘液性の像が主体であったが、一部に類内膜癌様の部分も認められ、背景に内膜症性嚢胞が存在した可能性が示唆された。卵巣癌FIGOⅠA期と診断した。術後補助化学療法としてDC療法（Docetaxel + Carboplatin）3コース施行し、経過観察していた。腫瘍マーカーはCA19-9およびCA125を測定していた。胸腹部造影CTは年1回の間隔で行っていた。再発は認めていなかったため、術後5年目以降は年1回の受診間隔でフォローしていた。月経は定期的に発来していた。

41歳時、CA19-9：283U/mL（0-37U/mL）、CA125：44U/mL（0-35U/mL）と腫瘍マーカーの亢進を認めた。超音波断層法および骨盤部単純MRIで子宮後壁筋層の腫大を認め、子宮腺筋症と診断されたが（図1a）、その後は自然に縮小していた。腫瘍マーカーも低下した。術後10年目以降も年1回の受診間隔でフォローを継続していた。

43歳時、月経発来がなく、エストラジオール：<0.5pg/mLであった。ホルモン補充療法を開始したが、44歳よりホルモン補充は自己中断していた。

46歳時、左下腹部痛で来院した。超音波断層法および骨盤部単純MRIで嚢胞を伴う子宮後壁筋層の著明な腫大を認めた（図1b）。拡散強調画像では腫大した筋層に拡散制限を認めた。嚢胞内には一部出血も認めた。エストラジオール：<0.5pg/mL、CA19-9：95.5U/mL、CA125：30.3U/mL。子宮内膜は肥厚を認めず、子宮内膜細胞診も陰性であった。レルゴリクス内服を開始し、1か月後に超音波断層法で再検したが、子宮は縮小しなかった。血中エストラジオールは感度以下にも関わらず、MRIでの拡散制限を伴う嚢胞の経時的な増大や腫瘍マー

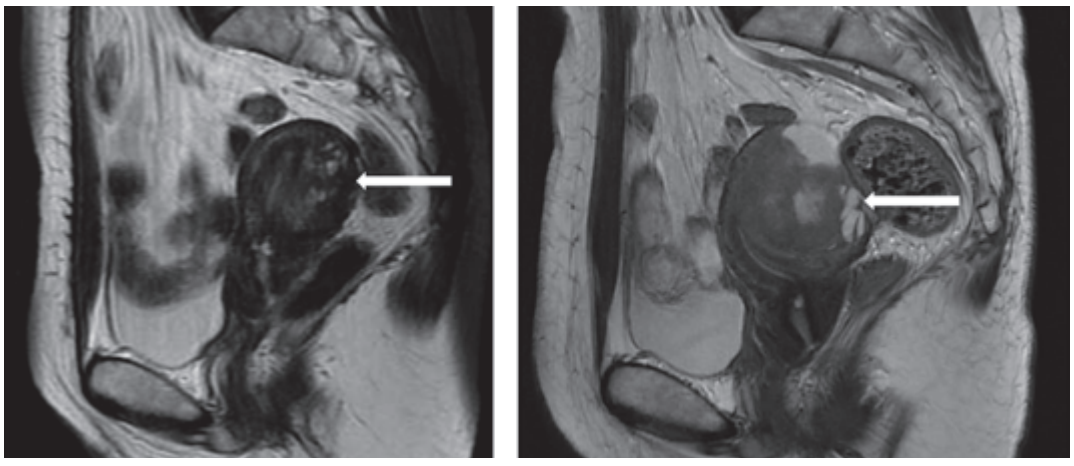


図1　骨盤部単純MRI

a）41歳時、子宮後壁筋層の腫大を認める（矢印）。

b）46歳時、嚢胞を伴う子宮後壁筋層の56 × 46mmの腫大を認める。以前に比べて著明に増大している（矢印）。拡散強調画像では腫大した筋層に拡散制限を認めた。嚢胞内には一部出血も認めた。

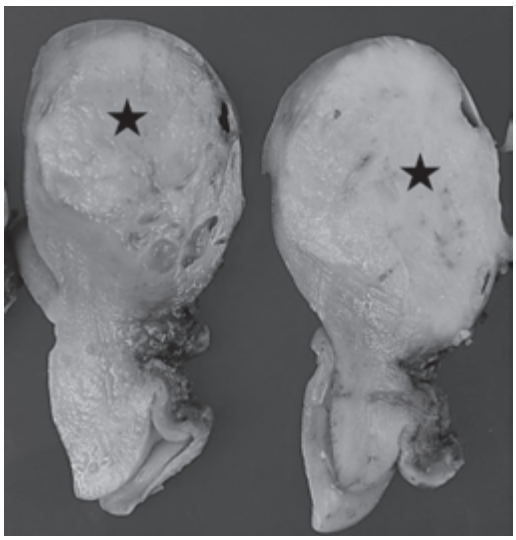


図 2 肉眼所見
子宮後壁筋層内に充実性腫瘍（★）を認める。

カーの更なる亢進を認めることから子宮腺筋症の悪性転化を強く疑い、患者への十分なインフォームドコンセントのもと手術を施行した（図 2）。

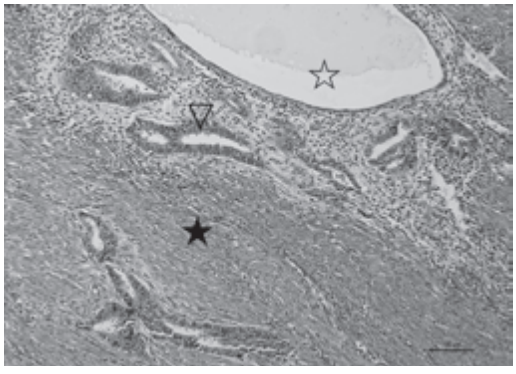
手術所見：準広汎子宮全摘、右付属器切除を施行した。手術時間は 2 時間 18 分、出血量は 927g であった。子宮後壁筋層内に充実性腫瘍を認めた（図 3）。

病理組織診断：carcinoma with mesonephric like differentiation。腫瘍は形態的には中腎管腺癌に類似した構造を呈し、免疫染色で TTF-1 弱～中等度陽性、CD10 は一部の腫瘍管腔内側に陽性、ER 陰性であった。p53 は変異を示唆する所見は認めず、頸部の上皮に明らかな悪性像は認めず、子宮頸部原発は否定的と考えられた。子宮筋層内には腺筋症を散見し、carcinoma との移行的な像を認めた（図 4a）。内膜は正常であり、筋層内の腫瘍との間に移行像は認めなかった（図 4b）。これらの所見より子宮腺筋症の悪性転化と診断した。

術後経過：術後補助化学療法として、DC 療法（Docetaxel + Carboplatin）を施行したが、Carboplatin に対するアレルギーが出現し、5 コースで中止となった。以後は経過観察しており、術後 1 年 9 か月時点で再発は認めていない。

考　察

子宮腺筋症は 30 ～ 40 歳代に好発する子宮内膜症に起因する良性疾患であり、エストロゲン依存性の腫瘍である。子宮腺筋症を起源とする悪性化の症例の報告は、Sampson らによって、初めて報告された[1)]。その後 Colman らによって提唱された診断基準は、①子宮内膜の表層および他の骨盤内に腫瘍が存在しないこと、②腫瘍は子宮腺筋症領域の上皮より発生し、他の部



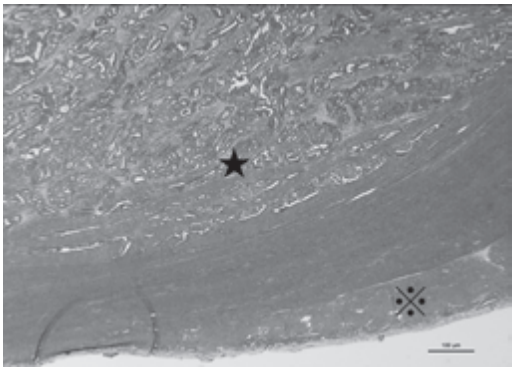


図 3 HE
a）腺筋症（☆）と腫瘍（★）の移行的な像を認める。子宮腺筋症の内膜間質細胞に囲まれた腺管（▽）に異常を認める。
b）内膜（※）と腫瘍（★）は解離しており、移行像は認めない。

位からの浸潤ではないこと、③子宮腺筋症の子宮内膜間質細胞に囲まれた腺管に異常があること、の3つとも満たすものである[2]。ただし、進行した症例では子宮腺筋症から内膜に病巣が進展していくため、前述の基準を満たす症例は実際には少なくなる。今回の症例では、基準を満たしており、子宮腺筋症の悪性転化と考えられた。

発生頻度については、稀であり、Koshiyamaらは2002年以前に報告された子宮体癌手術症例564例中、4例（0.7%）に子宮腺筋症の悪性転化を認めたと報告している[3]。小西らは自施設での子宮体癌手術症例497例を後方視的に検討し、8例（1.6%）が子宮腺筋症の悪性転化と診断されたと報告している[4]。しかし前述の診断基準をすべて満たす症例は少ないとも推測されることから、実際の発生頻度はさらに高い可能性はある。先述の報告で、年齢の中央値は53歳であり、通常の子宮体癌症例と差異はなかったと報告している[4]。エストロゲン過剰状態が腺筋症や他のエストロゲン依存性の良性疾患と関連していることから、同様に子宮体癌発症の原因となっている可能性も指摘されているが[4]、実際に子宮筋腫や内膜症の合併率について検討した報告はなかった。

臨床的特徴については、通常の子宮体癌と比べて不正性器出血の頻度が低く、下腹部痛の頻度が高いことが報告されている[5]。不正性器出血が少ない理由としては、進行例を除いては内膜に病巣が存在しないためであり、深い筋層内病巣において出血を起こすため下腹部痛が起きるのではないかと推測される[5][6]。また内膜の病巣が少ないため、術前の子宮内膜細胞診や組織診での診断は容易ではない。

MRIは悪性転化の診断に有用である可能性が報告されており、腫瘍内での出血信号やDWIでの高信号が悪性を疑う所見として重要である。星らは術前の子宮内膜細胞診が正常であった15例において、そのうちの13例はMRI所見により術前に悪性を疑うことが可能であったと報告している[6]。また植田らは、62例中11例（17.7%）で嚢胞性腺筋症がみられたと報告しており[5]、Heoらは、嚢胞性腺筋症の内部に充実成分を認める場合は癌化を疑うべきであると述べている[7]。嚢胞性腺筋症は稀であり、若年者に多いとされているため、中高年者、特に閉経後の嚢胞性腺筋症の存在は腺筋症の悪性転化を予測する上で重要な所見と考えられた。本症例では施行しなかったが、FDG-PET/CTが診断に有用である可能性も報告されている[5][7][8]。腫瘍マーカーについては、特異的とは言えないとする報告もある一方[5][6]、腫瘍マーカーの異常を契機に偶然発見された報告例もあり[9]、一部の症例では有用となる可能性はあると思われた。

予後については、不正性器出血の頻度が少ないことから発見が遅れ、通常の子宮体癌に比べ予後不良になるとされている[3]。先述の通り、進行例を除いては、術前の子宮内膜細胞診や組織診による確定診断は困難である。確定診断前に手術を実施する場合には、患者への十分な説明を行った上で、慎重に適応を検討する必要があるが、一方で診断の遅れは予後不良となる可能性がある。同じく子宮体部筋層に原発する悪性腫瘍として子宮平滑筋肉腫などの間葉系腫瘍との術前の鑑別が困難であるとする報告もあり[10]、このような診断が困難な症例には術中迅速病理検査を行うことも考慮され、手術に遅れが生じないように留意する必要がある。このように診断および治療にあたっては、症状や診察、画像所見、腫瘍マーカーなどから総合的に判断することが求められ、放射線診断科や病理診断科との連携も重要である。

子宮腺筋症の悪性転化は不明な点もまだ多く、正確な発生頻度や予後については、今後の更なる症例の蓄積と研究が必要である。術前に悪性を疑っておらず、子宮筋腫や子宮腺筋症の術前診断で手術を施行したところ、術後の病理検査で悪性と判明し再手術を行ったとする報告もあり[11]、このような場合の症例の取り扱いについても検討が必要である。術後治療については、定まった報告はない。現状では子宮腺筋症の悪性転化は子宮体癌に分類されているが、子宮体がん治療ガイドライン2018年版に準拠す

ると、筋層浸潤 1/2 以上で少なくとも再発中リスク群以上に該当するため[12]、子宮腺筋症の悪性転化の症例の多くは術後補助化学療法を検討する必要がある。本症例でも再発高リスクに該当すると判断して術後補助化学療法を施行している。どのような症例に術後治療を検討すべきなのか、また補助化学療法のレジメンについては、今後の症例の蓄積により通常の子宮体癌とは独立した検討がされることが期待される。

本症例では、卵巣癌の妊孕性温存手術後の経過観察中に子宮腺筋症を診断しており、下腹部痛の症状や腫瘍マーカーの亢進、超音波断層法や骨盤部 MRI における経時的な画像の変化から、子宮腺筋症の悪性転化を疑うことが可能であった。妊孕性温存手術後はヘルスケアも含めて、長期的な管理を継続して行う必要がある状況であり、本症例特有の背景として、悪性転化に伴う変化についても、一般の症例よりも発見が容易であった可能性はある。卵巣癌術後の管理を適切に行っていたこと、患者に症状の変化が生じた場合に早期に受診するように指導していたことが、早期の治療に繋げるために重要な要因であったと考えられる。

本症例の病理組織型は、形態学的特徴や TTF-1 陽性、CD10 陽性、ER 陰性といった免疫組織化学的特徴より、carcinoma with mesonephric like differentiation と診断されたが、通常は子宮頸部に発生し、子宮体部原発の報告は稀である。また今回のような子宮腺筋症の悪性転化との関連を示唆する報告はなかった。初回の卵巣癌手術時の検体とは形態学的に異なっており、卵巣癌の再発は否定的と考えられた。

子宮内膜症による悪性転化は、卵巣チョコレート嚢胞からの発癌については、広く周知されている。一方、子宮腺筋症の悪性転化はあまり知られていない。稀ではあるが、子宮腺筋症の診療に際しては、患者に悪性転化の可能性について周知させるとともに、経時的な変化に注意を払い、慎重な管理をしていく必要があると思われた。

結　語

子宮腺筋症の悪性転化と診断した稀な 1 例を経験した。このような症例の報告例は散見されるが、不明である点も多く、確立された診断および治療の方法はない。子宮腺筋症のような良性疾患の診療に際しても、症状の出現や経時的な画像の変化、腫瘍マーカーの推移、エストロゲン値等を総合的に判断し、悪性転化の可能性も念頭に置いた慎重な管理が必要である。

利益相反について

開示すべき利益相反状態はない。

本論文を作成し、投稿することに対し患者より同意を得た。

参考文献

1) Sampson JA：Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue of that organ. Arch Surg 1925; 10: 1-72.
2) Colman HI and Rosenthal AH：Carcinoma developing in areas of adenomyosis. Obstet Gynecol 1959; 14: 342-348.
3) Koshiyama M, Suzuki A,Ozawa M, et al.: Adenocarcinomas arising from uterine adenomyosis：a report of four cases. Int J Gynecol Pathol 2002; 21: 239-245.
4) 小西博巳，佐々木浩，兪 史夏，他：子宮腺筋症の癌化と考えられた類内膜腺癌 8 症例の検討．産婦の進歩 2015; 67（3）: 247-253.
5) 植田麻衣子，児玉順一，岡部倫子，他：子宮腺筋症から発生したと考えられた子宮体癌の 2 例．現代産婦人科 2015; 64（2）: 303-308.
6) 星 真一，田中智子，原 敬，他：子宮腺筋症の診断で腹腔鏡下子宮全摘手術を行い、術後病理診断にて子宮腺筋症の悪性転化が疑われた 1 例．日産婦内視鏡学会誌 2020; 36（2）: 235-240.
7) Heo SH, Lee KH, Kim JW：Unusual manifestation of endometrioid adenocarcinoma arising from subseroal cystic adenomyosis of the uterus：emphasis on MRI and positron emission tomography CT findings. Br J Radiol 2011; 84（1007）: e210-2
8) 竹村京子，他：子宮腺筋症との鑑別に苦慮した

子宮体癌の1例．産婦人科の実際 2018; 67(7): 782-786.
9) 杉田達哉，久保田浩一，松本玲子，他：腫瘍マーカーによって発見された子宮腺筋症の癌化の1例．産科と婦人科 1996; 63(10): 111-114.
10) 栗原秀一，平川真梨子，森下博貴，他：術中迅速病理検査が術式決定に有用であった子宮体部筋層原発癌の1例．福岡医誌 2019; 110(1): 51-55.
11) 市田耕太郎，若林 宣，長尾昌二：子宮腺筋症の術前診断で腹腔鏡下子宮全摘術を施行し子宮体癌と判明した1例：日産婦内視鏡会誌 2015; 31(1): 244-248.
12) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体癌治療ガイドライン2018年版．金原出版 2018.

妊娠を契機に発見された悪性卵巣胚細胞腫瘍の2例

Two cases of Ovarian malignant germ cell tumors during pregnancy: a case report

大澤 奈央 Nao OSAWA
古井 達人 Tatsuhito FURUI
中村 侑実 Yumi NAKAMURA
神谷 知都世 Chitose KAMIYA
新保 暁子 Akiko SHIMBO
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】 悪性卵巣胚細胞腫瘍は比較的稀な疾患であるが、若年者に多いことが知られており、妊娠に合併する悪性卵巣腫瘍としては18～28%を占める。若年者の悪性卵巣胚細胞腫瘍に対しては、妊孕性温存手術と術後化学療法が標準治療だが、妊娠合併例に関しては標準治療が確立されていない。今回、われわれは妊娠を契機に発見された悪性卵巣胚細胞腫瘍の2例を経験したので報告する。症例1：34歳、4妊1産。妊娠中に腹部膨満感を自覚し、妊婦健診時の腹部超音波検査にて巨大骨盤内腫瘍と腹水貯留を認めた。MRI画像で粗大な充実様部と多数の嚢胞部と脂肪成分を含む巨大右卵巣腫瘍を認め、診断目的に開腹右付属器摘出術を施行、卵黄嚢腫瘍を含む混合性胚細胞腫瘍、The International Federation of Gynecology and Obstetrics 2014（以下、FIGO）ⅠC3期と診断された。産後にBEP療法（ブレオマイシン・エトポシド・シスプラチン）を施行し、現在経過観察中である。症例2：26歳、2妊2産。第2子妊娠初期に4cm大の左卵巣腫瘍を認めていた。正常分娩で出産し、産褥2週間健診にて、左卵巣腫瘍の増大を認めた。MRI画像で充実性左卵巣腫瘍を認め、産後3ヶ月で術中迅速病理診断を予定した開腹手術を施行した。術中迅速病理検査において左悪性卵巣胚細胞腫瘍と診断され、単純子宮全摘術、右付属器切除術、大網切除術、骨盤内リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検を追加した。未分化胚細胞腫FIGO ⅠA期との診断で、術後補助化学療法は施行せず、現在経過観察中である。
2症例とも早期に手術を施行し、再発を認めずに経過している。急速増大が疑われる腫瘍の場合には悪性腫瘍を念頭に置き、妊娠中でも適切な診断、治療方針のもとに迅速に対応する必要があると考えられる。

Key Words **:** *ovarian malignant germ cell tumor, pregnancy, yolk sac tumor, teratoma, dysgerminoma*

緒　言

悪性卵巣胚細胞腫瘍は悪性卵巣腫瘍の約4%を占める[1]、比較的稀な疾患である。小児や若年者に好発することが知られており、妊娠に合併する悪性卵巣腫瘍としては18～26%を占める[1) 2)]。若年者の悪性卵巣胚細胞腫瘍に対しては、妊孕性温存手術と術後化学療法が標準治療だが、妊娠合併例に関しては標準治療が確立されていない。今回、われわれは妊娠を契機に発見された悪性卵巣胚細胞腫瘍の2例を経験した

連絡先：
大澤　奈央
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：naoada917@gmail.com

ので報告する。

症　例

《症例 1》

患　者：34 歳、4 妊 1 産

妊娠歴：第 1 子妊娠時に子宮頚管無力症による切迫早産で妊娠 26 週より入院管理、36 週で分娩停止による緊急帝王切開

既往歴：左卵巣成熟奇形種に対し腹腔鏡補助下卵巣腫瘍摘出術施行（10 年前）、潜在性甲状腺機能低下症

現病歴：患者は第 2 子を妊娠し当院に通院中であった。子宮頚管無力症による切迫早産の既往あり、妊娠 15 週目にマクドナルド頚管縫縮術を施行。同時期より腹部膨満感を自覚し、妊娠 23 週目の妊婦健診の腹部超音波検査にて 19cm 大の巨大骨盤腫瘍や腹水貯留を認めた。同日に施行した MRI 画像では、子宮右側から肝下縁に、粗大な充実様部、多数の嚢胞部と脂肪成分を含む 19cm 大の右卵巣腫瘍を認めた（図 1）。また、血液検査所見は LDH 311IU/L（基準 124 ～ 222）, AFP 99089.0ng/ml（基準 10 以下）,CEA 0.6ng/ml（基準 5.0 以下）, CA19-9 4U/ml（基準 37 以下）, CA-125 322U/ml（基準 35 以下）, HCG 21410.0mIU/ml（基準 5.0 以下）であり、LDH, AFP と HCG の上昇を認めた。腫瘍の大きさや腫瘍マーカーの高値から、悪性腫瘍を念頭に置き、診断目的に妊娠 23 週 3 日に開腹右付属器摘出術を行った。

術中所見：右卵巣由来の巨大腫瘍で、腹腔内で自然破綻していた。明らかな癒着は認めず、子宮、骨盤内外腹膜、腸間膜、大網、肝臓表面や横隔膜下に触診可能範囲での播種所見は認めなかった。子宮は妊娠子宮で、左付属器は不可視であったが、触診上は正常大であった。腹水は淡血性で、細胞診に提出した。右付属器摘出術を施行し、手術終了とした。検体は 1710g、充実性の卵巣腫瘤の中に一部嚢胞性病変を認めた（図 2）。手術時間は 94 分、出血量は 499g であった。

病理組織学的所見は、核小体明瞭な異形細胞の増殖とシラーデュバル小体を認め（図 3A）、免疫染色上 AFP（+）を示していた。皮脂腺や脂肪などの成熟奇形種成分も認めた（図 3B）。腹水細胞診は疑陽性であり、卵黄嚢腫瘍を含む混合性胚細胞腫瘍 FIGO 1C3 期（Mixed germ cell tumor, yolk sac tumor & teratoma pT1c3NxMx）と診断された。

術後は切迫早産にて入院管理を継続したが、妊娠 24 週 4 日に胎胞を形成したため、高次施設へ母体搬送となった。妊娠 25 週 6 日に胎胞脱出が進行し、帝王切開術が施行された。術中

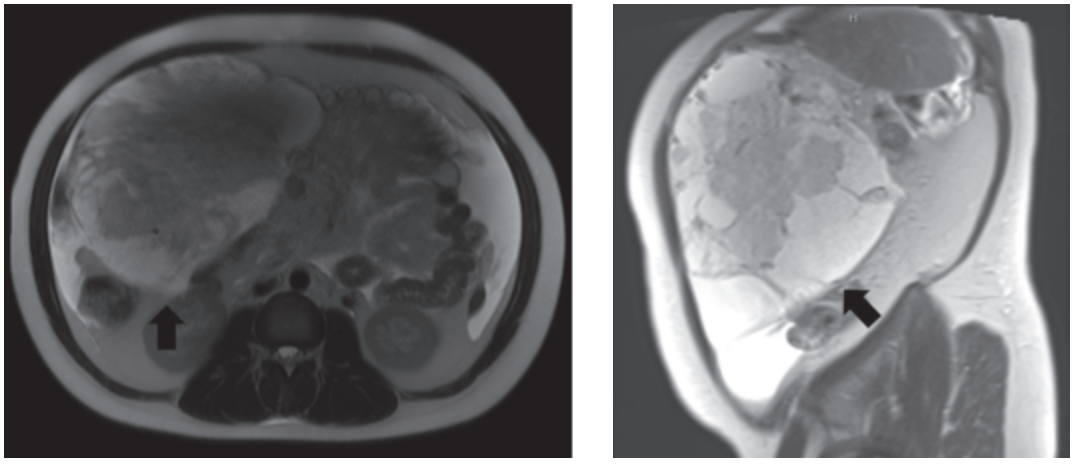


図 1　症例 1：骨盤部単純 MRI 検査（T2 強調画像）
子宮右側から肝下縁に粗大な充実様部、多数の嚢胞部と脂肪成分を含む 19cm 大の右卵巣腫瘍（矢印）を認めた。

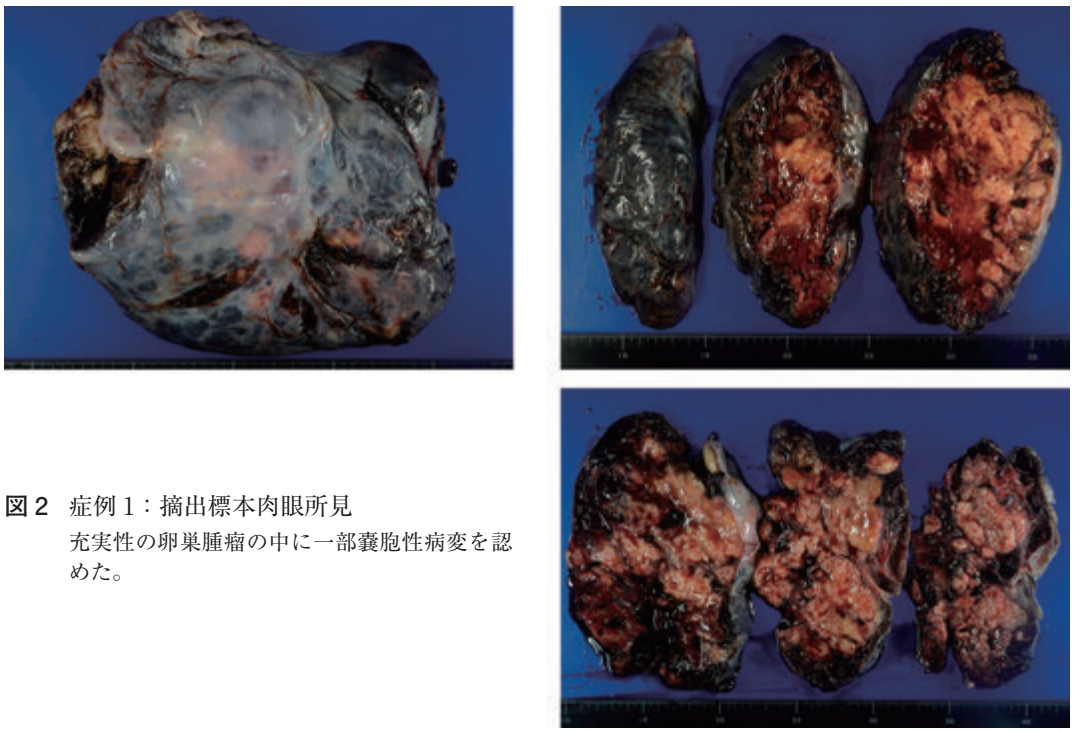


図 2 症例 1：摘出標本肉眼所見
充実性の卵巣腫瘤の中に一部嚢胞性病変を認めた。

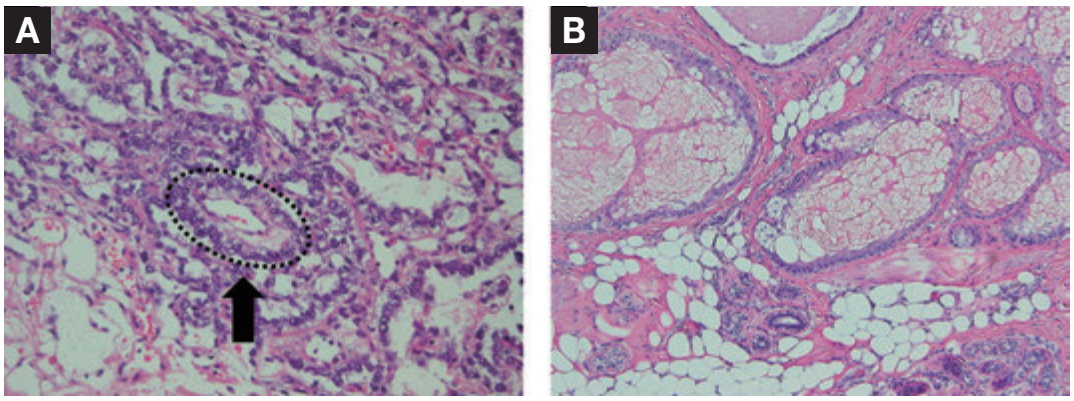


図 3 症例 1：摘出標本の病理所見
A）HE 染色（200 倍）：核小体明瞭な異形細胞の増殖と腫瘍細胞が血管周囲性に配列するシラーデュバル小体（点線部）を認めた。
B）HE 染色（100 倍）：皮脂腺や脂肪などの成熟奇形種成分を認めた。

所見で明らかな遺残病変がなかったため、妊孕性温存希望はなかったものの、卵巣腫瘍に対する追加手術は実施しない方針となった。産後に施行した造影 CT 検査では、遠隔転移を認めなかった。産後 1 カ月より当院にて BEP 療法を計 4 コース施行し、経過観察中である。

《症例 2》

患　者：26 歳、2 妊 2 産

既往歴：特記事項なし

家族歴：母に漿液性卵巣癌の既往あり

現病歴：X–1 年 12 月、第 2 子妊娠初期に 4cm 大の左卵巣腫瘍を認めた。X 年 7 月末に

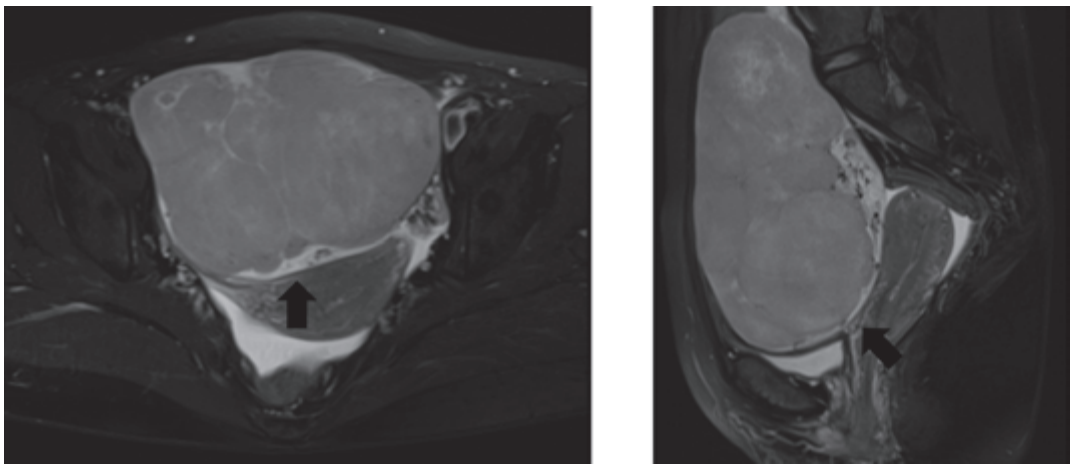


図 4 症例 2：骨盤部単純 MRI 検査（T2 強調画像）
15.7cm 大の充実性左卵巣腫瘍（矢印）を認めた。

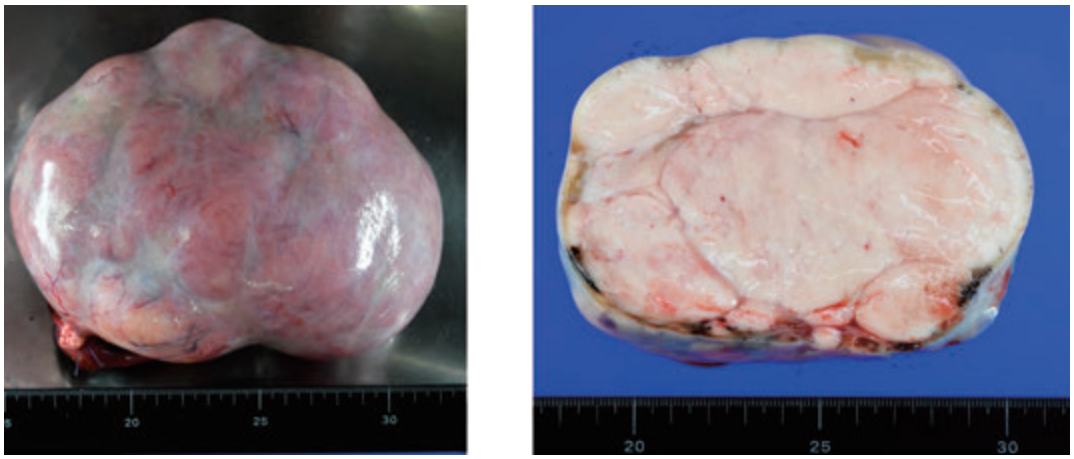


図 5 症例 2：摘出標本肉眼所見
17 × 13cm 大の表面平滑な腫瘍であった。

正常分娩にて出産。8 月の産褥 2 週間健診にて、左卵巣腫瘍の 10cm までの増大を認めた。血液検査所見では LDH 854IU/L, AFP 3.1ng/ml, CEA 0.9ng/ml, CA19-9 2U/ml, CA-125 36U/ml, HCG <1.0mIU/ml（各基準値は症例 1 に記したものと同値）で、LDH と CA-125 の高値を認めた。9 月に前医で施行した MRI 画像では、15.7cm 大の充実性左卵巣腫瘍を認め、悪性腫瘍疑いで当院に紹介された（図 4）。10 月に術中迅速病理診断を予定した開腹手術を施行した。

術中所見：腹腔内所見は 17 × 13cm 大の表面平滑な左卵巣由来の腫瘍で、被膜破綻を認めなかった（図 5）。明らかな癒着や腹膜播種所見は認めず、左付属器摘出術を施行した。術中迅速病理検査において左卵巣悪性胚細胞腫瘍と診断され、単純子宮全摘術、右付属器切除術、大網切除術、骨盤内リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検を追加した。手術時間は 264 分、出血量は 629g であった。

病理組織学的所見は、核小体明瞭な大型細胞が増殖し、2-cell pattern を認めた（図 6）。免

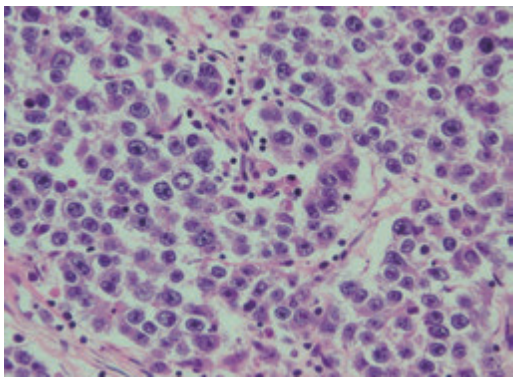


図6 症例2：摘出標本の病理所見
HE染色（200倍）：核小体明瞭な大型細胞の増殖や2-cell patternを認めた。

疫染色上c-kit（+）、D2-40（+）を示しており、未分化胚細胞腫FIGO ⅠA期（Dysgerminoma pT1aN0M0）と診断された。

術後補助化学療法は施行せず、現在経過観察中である。卵巣癌の家族歴があったため、生殖細胞系列*BRCA1/2*遺伝子検査を行ったが、陰性であった。

考　察

Hooverらにより海外での妊娠中に診断される全悪性腫瘍の中で卵巣癌は5番目に多いと報告されているが[3]、本邦においては、小林らが、2014年に妊娠中に診断された全悪性腫瘍189例（全分娩215372例の0.09%）のうち、卵巣癌（24例，15%）は子宮頸癌（56例，36%）、乳癌（37例，24%）に続いて3番目に多かったと報告している[4]。妊娠に合併する卵巣癌のうち、悪性卵巣胚細胞腫瘍は18-26%を占めると言われており[1][2]、最近の妊婦高齢化に伴い増加傾向にある[5]。組織型の内訳は、小玉らが施行したシステマティックレビューで全102例中、未分化胚細胞腫が最も多く（38.2%）、次いで卵黄嚢腫（30.4%）、未熟奇形種（15.7%）であると報告している[6]。日本での卵巣癌の割合が多い原因として、本邦では妊娠初期から超音波検査を頻回に行うため、昔に比べ妊娠中に診断されることが増加したことが考えられる[7]。

一方で、症例1では妊娠23週まで腫瘤に気づくことができなかった。本症例のように、妊娠中の悪性卵巣胚細胞腫瘍合併例は無症状（21.6%）の場合も多く、腫瘍が増大してから偶発的に発見されることも少なくない。みられる症状としては、小玉らが、同システマティックレビュー中で腹痛（35.6%）、腹部膨満（19.6%）、増大する腫瘤（19.6%）やこれら複数の症状（18.6%）などを挙げている[6]。小林らによると、本邦では妊娠中においてもⅠ期64%、Ⅱ期4%、Ⅲ期8%、Ⅳ期4%と早期で診断される症例が多い[4]。しかし、悪性卵巣胚細胞腫瘍は腫瘍の増大・進行が早く[8]、Ⅲ・Ⅳ期の5年全生存率は85%前後と、Ⅰ・Ⅱ期の95%前後に比べ有意な低下を認めるため[9]、妊娠中に卵巣腫瘤を認めた場合は腫瘍性/非腫瘍性の鑑別、腫瘍ならば良性/悪性を速やかに診断し治療まで繋げる必要がある。

診断のための画像検査として、MRI検査が有用である。産婦人科ガイドライン－産科編2020では初期検査を超音波で行い、診断に迷ったり悪性を疑う所見があれば妊娠14週以降にMRI検査を併用するとされている[10]。具体的には、径6cm以上の腫瘍、増大傾向あり、内部に不整な充実成分を伴う場合にはMRI検査を考慮する[11]。De Haanらは、MRIの拡散強調像の診断精度はPET-CTや造影CTと比較しても劣らないと報告しており、妊娠中は拡散強調像で代用することを推奨している[12]。症例1,2とも腫瘍を認めた後は、腫瘍の大きさや増大傾向から悪性を疑い、迅速にMRI検査まで施行できたが、症例1では妊娠中であることを理由に遠隔転移の検索を分娩後まで延ばしたため、全身MRIの撮影を考慮してもよかった。

また、悪性卵巣胚細胞腫瘍は各組織型により様々な腫瘍マーカーが上昇することが知られており、症例1ではLDH, AFPとHCG、症例2ではLDHとCA-125がそれぞれ上昇していた。しかし、CA125, AFPやβ-hCGなどは正常妊娠中に上昇するため、妊娠中における卵巣癌の診断への有用性は低下する[13]。Inhibin B, anti-mullerian hormone（AMH），human epididymis protein 4（HE4）は妊娠中も上昇しな

いため、今後診断や効果判定への活用が期待される[13]。

妊娠合併例の悪性卵巣胚細胞腫瘍における標準治療は未確立であるが、化学療法への感受性が高いため妊孕性温存手術（病側付属器摘出術）の治療成績は良好である[14]。症例１は妊娠中の手術であったため病側付属器摘出術のみとしたが、症例２では分娩後であり妊孕性温存希望がなかったため、拡大術式を選択した。手術時期に関して、Gezgenic らは、特に、臓器形成期以降流産のリスクが減少し、子宮の大きさが手術の邪魔をしない第２三半期中の手術が安全であると報告している[1]。症例１では手術後に早産に至っており、既存の頸管無力症に起因するものと考えられるが、手術が少なからず影響した可能性は否定できない。しかし、最も安全であるとされる第２三半期中に手術を施行しており、手術時期は適切であったと考えられる。一方、進行期Ⅲ，Ⅳ期の進行症例は妊娠を中断し通常の治療を行うことが強く勧められる[7]。

化学療法への感受性の高さから、妊娠中もⅠA 期の未分化胚細胞腫瘍、Ⅰ期の未熟奇形種 Grade 1 以外では術後化学療法の施行が推奨されており、非妊時と同様に BEP 療法が選択されることが多い[7]。一方、エトポシドによる胎児毒性やブレオマイシンによる催奇形性を認めたという報告もあるため[7]、妊娠中に安全に施行できたとの報告の多い TC 療法を推奨する意見もある[14]。開始時期に関して、妊娠 13 週以前の化学療法は流産や先天異常の危険性があるため、推奨されていない[5]。第２三半期以降に化学療法を施行した場合の先天異常の発生率は自然の場合と変わらないと報告されているが、分娩後まで待つ例もみられる[15]。妊娠中の化学療法に関して一定のコンセンサスは得られておらず、今後さらなるエビデンスの集積が期待される。症例１では、術後化学療法は分娩後から開始し、奏効率の高いとされている BEP 療法を選択した。また、多くの抗悪性腫瘍薬は母乳中に分泌されるため、化学療法中は授乳を一切控えた。

２症例とも現段階では再発を認めていないが、再発の多くが２年以内に生じるとされ、少なくとも２年間は頻回な受診が推奨されている[16]。本症例も慎重なフォローアップが必要と考えられる。

今回、妊娠中の悪性卵巣胚細胞腫瘍の２例の診断から治療までの流れを経験できた。どちらの症例も早期の間に手術を施行し、再発を認めずに経過している。急速増大が疑われる腫瘍の場合には悪性腫瘍を念頭に置き、妊娠中でも適切な診断、治療方針のもとに迅速に対応する必要があると考える。

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) Gezgnic K, Karataylı R, Yazıcı F, et al. Ovarian cancer during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2011; 115 (2) : 140-3
2) Aggarwal P, Kehoe S. Ovarian tumors in pregnancy: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Apr; 155 (2) : 119-24
3) Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2011 Aug; 205 (2) : 97-102
4) Kobayashi Y, Tabata T, Omori M, et al. A Japanese survey of malignant disease in pregnancy. Int J Clin Oncol. 2019 Mar; 24 (3) : 328-333
5) Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, et al. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities. ESMO Open. 2016 May 4; 1 (3) : e000016
6) Kodama M, Grubbs BH, Blake EA, et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. ur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Oct; 181: 145-56
7) 秋山 梓. 妊婦の卵巣がんの管理. 臨床婦人科産科 2019年5月;73 (5) :480-485
8) 梶山広明. 悪性卵巣胚細胞腫瘍：診断・治療Update. 医学のあゆみ 2018.7.7; Vol.266 No.1: 114-118
9) Tangjitgamol S, Hanprasertpong J, Manusirivi-

thaya S, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: clinico-pathological presentation and survival outcomes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89(2): 182-9

10) 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日本産科婦人科学会，2020: 286-287

11) Shaaban AM, Rezvani M, Elsayes KM, et al. Ovarian malignant germ cell tumors: cellular classification and clinical and imaging features. Radiographics. 2014 May-Jun; 34(3): 777-801

12) de Haan J, Vandecaveye V, Han SN, et al. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 May; 33: 19-32

13) Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, et al. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. BMC Med. 2012 Aug 8; 10: 86

14) Zhang XW, Zhai LR, Huang DW, et al. Pregnancy with giant ovarian dysgerminoma: A case report and literature review. Medicine(Baltimore). 2020 Oct 9; 99(41): e21214.

15) Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol. 1989 Oct; 16(5): 337-46

16) 佐藤美紀子. 10. 妊娠期卵巣胚細胞性腫瘍の管理. 産科と婦人科. 2019年；第86巻3号：341-346

リンパ節再発に対して陽子線療法が著効した卵巣がんの１例

Ovarian cancer successfully treated with proton therapy for lymph node recurrence: a case report

野畑実咲 Misaki NOBATA
鈴木祐子 Yuko SUZUKI
長船綾子 Ayako OSAFUNE
浅井美香子 Mikako ASAI
大川明日香 Asuka OKAWA
小林眞子 Mako KOBAYASHI
黒田啓太 Keita KURODA
服部惠 Kei HATTORI
永井孝 Takashi NAGAI
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. Kariya Toyota General Hospital

【概要】 陽子線療法は現在婦人科疾患に保険適応はないが、先進医療として再発卵巣がんのリンパ節転移に対する陽子線療法が著効した症例を経験したため報告する。患者は 42 才、妊娠歴無し、既往歴として右卵巣腫瘍に対して右卵巣腫瘍摘出術が行われていた。突然の下腹部痛を認め当院救急外来を受診した。CT 上緊満感のない左卵巣腫瘍と腹水を認め、左卵巣腫瘍破裂と判断した。同日緊急開腹左付属器摘出術を施行した。術後の病理診断で Endometrioid adenocarcinoma Grade3 stageIc2 であり、術後化学療法 6 コース施行後、卵巣がん根治術を施行した。術後病理では残存腫瘍を認めなかったため追加治療は行わず経過観察となった。しかし術後 6 か月時の腹部 CT 検査で腎動脈分岐部直下の傍大動脈リンパ節に 14mm 大の腫大を認めた。腫瘍マーカーの上昇は認めなかったが、PET-CT 検査で集積を認め卵巣がん再発と診断した。化学療法終了直後の弧発性の再発であること、癒着のため手術困難が予想されることから、陽子線療法を提案した。他院にて陽子線療法が行われ、大きな副作用なく終了した。陽子線療法後 6 年経過したが再発兆候は認めていない。
再発卵巣がんのリンパ節転移に対して陽子線療法が有効である可能性が示唆された。

Key Words **:** *proton beam therapy, recurrent ovarian cancer, lymph node metastasis*

緒　言

陽子線療法は保険適応疾患が限られており、現在婦人科疾患に適応はないが、先進医療として患者負担にて治療することは認可されている。今回我々は再発卵巣がんのリンパ節転移に陽子線療法が著効した 1 例を経験したので報告する。

連絡先：
野畑　実咲
刈谷豊田総合病院　産婦人科
〒 448-8505　愛知県刈谷市住吉町 5 丁目 15 番地
TEL：0566-21-2450　FAX：0566-22-2493
E-mail：misapyonta@icloud.com

症　例

患者は 42 才、妊娠歴なし、既往歴として右卵巣腫瘍に対して右卵巣腫瘍摘出術が行われていた。突然の下腹部痛を認め、当院救急外来を

受診した。CT にて骨盤内に 14cm 大の緊満感のない多房性腫瘤及び腹水貯留を認めた。卵巣腫瘍破裂が疑われ（図 1）、同日緊急開腹付属器摘出術を施行した。腫瘍は左卵巣由来であり、一部破綻し内容液の漏出を認めた。以前の卵巣腫瘍の手術の影響か強固な癒着があり、左付属器摘出術及び腹腔内検索・洗浄のみにとどめ手術を終了した。術後の病理組織診断で Endometrioid adenocarcinoma Grade3 stageIc2 であった。術後化学療法としてパクリタキセル・カルボプラチン（TC）療法を開始した。4 クール施行後、アルコールによる嘔気認めたためドセキタキセル・カルボプラチン（DC）療法に変更し 2 クール施行した。化学療法終了後、開腹子宮全摘 + 右卵巣摘出 + 大網切除 + 骨盤内、傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。術後病理で残存腫瘍を認めなかったため、術後追加治療は行わず経過観察となった。術後 6 か月時の腹部造影 CT 検査で腎動脈分岐部直下の傍大動脈リンパ節に 14mm 大の腫大を認めた（図 2a）。また PET-CT 検査で同部位への集積を認めた（図 2b）。腫瘍マーカーの上昇は認めなかったが、卵巣がん再発と診断した。化学療法終了後 6 か月での再発であり、プラチナ製剤抵抗性と思われた。孤発性の再発であったが、リンパ節郭清後のリンパ節再発であり、血管との強固な癒着が予想され、手術での完全切除が困難と思われた。また孤発性病変であるため、副作用の多い薬物療法より、周囲の臓器への影響が少ない放射線療法の方がより高い根治性が期待できると考えられた。そのため、陽子線療法を提案し、インフォームドコンセントの上、

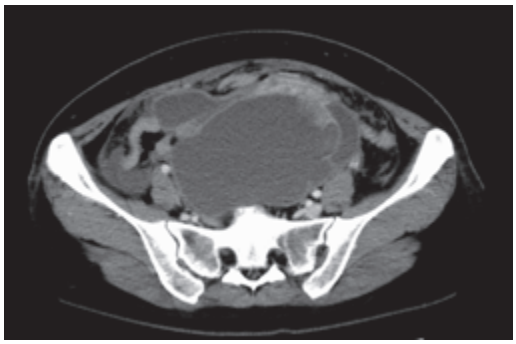
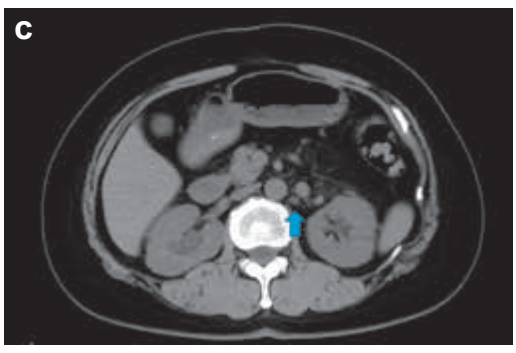


図 1　当院初診時の造影腹部 CT 検査の水平断
骨盤内に多房性腫瘤及び腹水貯留を認めた。



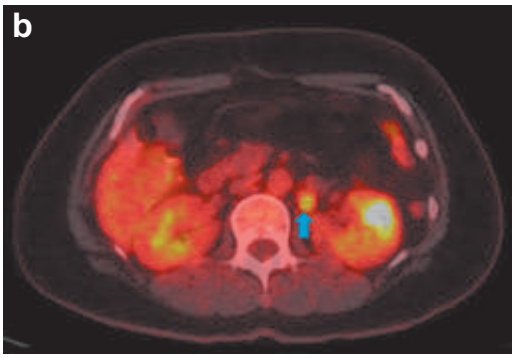


図 2

a）化学療法終了後 6 か月時の腹部造影 CT 検査：
腎動脈分岐部直下の傍大動脈リンパ節腫大を認めた（矢印）。

b）化学療法終了後 6 か月時の PET-CT 検査：
腎動脈分岐部直下の傍大動脈リンパ節腫大を認めた（矢印）。

c）陽子線療法後 6 年経過した腹部 CT 検査：
再発徴候を認めない（矢印）。

陽子線療法を行う方針とした。傍大動脈リンパ節転移に対し、1ヶ月で72.6Gyの陽子線療法が行われた。治療経過中は軽度の皮膚炎を認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。陽子線療法後のCTでは照射対象となったリンパ節の縮小を認め、現在陽子線療法後6年経過するが、再発兆候を認めていない（図2c）。

考　察

再発卵巣がんは、卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドラインでは、プラチナ製剤感受性再発とプラチナ製剤抵抗性再発に分類されている[1)]。プラチナ製剤抵抗性再発に対する薬物療法は前回治療と交差耐性のない単剤治療が推奨されている。また手術療法は切除可能な孤発性病変や症状緩和が期待できる場合にのみ実施されることが提案される。放射線療法は、疼痛、出血などの症状を有する症例に対して症状緩和のために提案される[1)]。本症例では、6ヶ月以内の再発であり、プラチナ製剤抵抗性が考えられた。孤発性病変であるが、リンパ節郭清後の再発であり、血管との強固な癒着が予想されたため手術での完全切除が困難と思われた。また孤発性病変であるため全身投与となり副作用のある薬物療法より、周囲の臓器への影響が少ない放射線療法の方がより高い根治性が期待できると考えられた。そのため患者と相談の上、放射線療法を行う方針とした。

再発卵巣がんへの放射線療法は症状の緩和目的で有効であるという論文がいくつか存在する[2)－4)]が、卵巣がんへの根治的治療としての放射線治療は報告が少ない。卵巣がんは症状が出現する前に腹腔内への播種性病変を伴っていることが多く、腹部全体への放射線療法が必要となる可能性が高い。そのため周囲の正常組織への影響が懸念され、治療量の照射を行うことが困難であると考えられる。

しかし今回の症例のように孤発性の病変であれば、放射線治療が奏功するという報告がある。K.Fujiwaraらは緩和目的ではなく化学療法後の孤発性の再発または難治性の卵巣がんに対する局所放射線療法の効果を評価している[5)]。この報告では、再発または難治性であるが限局性であると判断された卵巣がん患者で、少なくとも一つの化学療法レジメンを受けた20人を対象としている。リンパ節、膣、骨盤、腹部、皮下及び脳を含む44の転移部位に照射を行い、そのうち30カ所は照射前に無症状であった。無症状で放射線療法を受けた場合、生存率は有意に良好であり、症状を有する患者では症状の緩和が得られた。また、小さい病変およびリンパ節ではより良好な効果が得られた。副作用としてグレード3.4の血液毒性は認められなかったが、グレード1の下痢、グレード1の嘔気およびグレード1の腹痛を含む腸毒性を認める患者が4人いた。

放射線療法の照射技術の進歩により、正常組織への照射量を減らして根治線量を安全に腫瘍に対して照射可能にする方法が開発されてきた。陽子線療法や重粒子線療法といった粒子線療法が代表的である。粒子線療法は、陽子線や炭素線などの全く性質の異なるものを使用する。粒子線は体表近くでは比較的低線量であるが、深部で停止する直前に最大のエネルギーを放出するブラッグピークと呼ばれる物理特性を持つ[6)]。その特性を生かし腫瘍に近接する正常組織への線量を低減して、腫瘍を含む標的領域に高い線量を照射できる[7)]。

T.Kinoらは TC6コース終了4ヶ月後にS状結腸への再発を認めた左卵巣明細胞癌に対して陽子線療法を行った症例を報告している[8)]。この症例では、プラチナ製剤抵抗性と判断しリポソーム化ドキソルビシンによる化学療法7コースを行ったが腫瘍の大きさは変化しなかったため陽子線治療を開始した。陽子線治療中に合併症は無く、腫瘍は完全に消失し、陽子線治療終了後8年半再発は認められていない。

近年、強度変調放射線療法（IMRT：Intensity Modulated Radiation Therapy）を導入している施設が増加している。IMRTは、照射野内に投与する線量の強さを変え、それを多方向からの照射と組み合わせて照射野内の線量分布に強弱をつけることで、複雑に正常組織と腫瘍が入り組んだ場合でも、正常組織への線量を大

幅に減らすことができるようになった[9) 10)]。

卵巣がんではIMRTと陽子線療法の比較を行った論文はないが、副鼻腔悪性腫瘍領域においてW.Zhangらが報告しており、この論文では、重粒子線療法、陽子線療法およびIMRTの効果について比較している[11)]。44の観察研究を用い比較を行っており、生存期間や局所制御は重粒子線療法で高く、陽子線療法とIMRTでは有意差は認められなかった。また重粒子線療法でグレード3-5の副作用が多く認められたが、陽子線療法及びIMRTでは低かった。

またM.SaitoらはIMRTと陽子線療法による直腸線量の低減の比較を行っている。直腸線量はIMRT及び陽子線療法で減少しているが、陽子線療法で優位に減少した[12)]と報告している。IMRTと陽子線療法の効果に大きな差はないが、副作用に関しては陽子線療法の方が少ないと考えられる。しかし、IMRTは婦人科悪性腫瘍にも保険適応がされているという利点がある。そのため陽子線療法、IMRTそれぞれの利点、欠点を患者に説明し、治療方針を決定していくことが大切である。

現在陽子線療法の保険適応は、小児腫瘍、限局性の骨軟部腫瘍、頭頸部悪性腫瘍、限局性及び局所進行性前立腺癌であった。それに加えて2022年4月より肝細胞癌、肝内胆管癌、局所進行性膵癌、局所大腸癌が適応拡大となった。その他の症例では先進医療として患者自己負担（297万4000円）で行われている。婦人科疾患では保険適応外であり、再発卵巣がんに対する症例は検索し得た限りでは先述した症例のみである[8)]。

婦人科疾患以外で、本症例と同様に再発リンパ節に対する陽子線療法がおこなわれ予後良好な症例報告が存在する[13)－16)]ことから、孤発性のリンパ節転移を認める症例では陽子線治療が治療選択の1つとなりえる。婦人科疾患においてもさらなる症例の蓄積により陽子線療法の保険適応の拡大が望まれる。

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はありません。

参考文献

1) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版．金原出版
2) Daphna Gelblum.M.D., Borys Mychalczak.M.D., Lois Almadrones.R.N, et al. Palliative Benefit of External-Beam Radiation in the Management of Platinum Refractory Epithelial Ovarian Carcinoma. Gynecol Oncol 1998; 69: 36-41
3) May LF, Belinson JL, Roland TA. Palliative Benefit of Radiation Therapy in Advanced Ovarian Cancer. Gynecol Oncol 1990; 37: 408-411
4) Alfred Tinger.M.D., Tanisha Waldron, Nancy Peluso.B.S, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 1256-1263
5) K.Fujiwara, S.Suzuki, E.Yoden, et al. Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 250-256
6) 佐々木良平，出水祐介，吉村亮一，ほか．日口腔腫瘍会誌 2019; 31; 157-173
7) 秋元哲夫．陽子線治療－頭頚部癌治療における陽子線治療の現状と可能性について－．日耳鼻会報 2019; 122: 947-953
8) Tamina Kino, Noriko Ando, Yuki Ogawara, et al. Proton beam therapy for recurrent ovarian carcinoma:A case report. J Obstet Gynaecol Res 2019; 45: 1952-1956
9) 三橋紀夫．総論（2）癌の放射線治療の進歩．東女医大誌 2013; 83: 6-13
10) 三浦雅彦．放射線腫瘍学の基礎．歯放線 2019; 59: 1-7
11) Wenna Zhang, Weixu Hu, Jiyi Hu, et al. Carbon ion radiation therapy for sinonasal malignancies: Promising results from 2282 cases from the real world. Cancer Sci 2020; 111: 4465-4479
12) Masahide Saito, Toshihiro Suzuki, Yuya Sugama, et al. Comparison of rectal dose reduction by a hydrogel spacer among 3D conformal radiotherapy, volumetric-modulated arc therapy,helical tomotherapy, CyberKnife and

proton therapy. J Radiat Res 2020; 61: 487-493
13) 村田幸平，北原知洋，主島洋一郎，ほか．陽子線治療が著効した85歳直腸癌リンパ節転移の1例．癌と化療 2016; 43: 1473-1475
14) 伊江将史，山口智弘，絹笠祐介，ほか．肛門管癌術後局所再発に対して陽子線治療単独でCRとなった1例．癌と化療 2014; 41: 2623-2625
15) 川又あゆみ，曳野 肇，槇野好成，ほか．Oligometastasisと考える転移再発乳癌に対し局所療法が有効であった1例．癌と化療 2020; 47: 2397-2399
16) Ryo Kodama, Youshin Koh, Hajime Midorikawa, et al. A case of recurrence of a solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas effectively treated with proton beam radiotherapy. Clin J Gastroenterol 2021; 14: 375-381

Pembrolizumab 投与で長期奏効が得られた MSI-High 子宮体癌 3 症例

Three Cases of Microsatellite Instability High Endometrial Cancer Presenting Long-term Response to Pembrolizumab

菅野 顕 Ken KANNO
中元永理 Eri NAKAMOTO
西本麻衣 Mai NISHIMOTO
倉本泰葉 Yasuha KURAMOTO
佐藤玲 Rei SATO
野々部恵 Megumi NONOBE
川端俊一 Shunichi KAWABATA
牧野明香里 Akari MAKINO
田尻佐和子 Sawako TAJIRI
西川尚実 Naomi NISHIKAWA
尾崎康彦 Yasuhiko OZAKI
荒川敦志 Atsushi ARAKAWA

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University West Medical Center

【概要】 近年、がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬で抗 PD-1 抗体の Pembrolizumab が保険適用となり、様々な難治性固形癌治療において新たな治療選択肢として期待されている。
2019 年 5 月から 2022 年 2 月まで当施設で進行・再発婦人科がんと診断された症例のうち、4 症例において MSI-High の結果を得た。内訳は子宮体癌 3 例、重複癌（子宮体癌及び卵巣癌）1 例で、組織型はすべてが類内膜癌であった。
MSI-High となった 4 例中子宮体癌 3 例に対し Pembrolizumab 単剤療法が施行され、CR1 例、PR2 例の結果を得た。CR の 1 例は重篤な有害事象もなく現在まで 27 サイクル投与されている。PR の 1 例は 6 サイクル施行後患者の希望により休薬しており、もう 1 例は 16 サイクルの時点で血糖値上昇と肝障害が発現し休薬となった。これら 2 例においては腫瘍の残存があるものの、治療中断後それぞれ 6 ヶ月、18 ヶ月の時点まで増悪を認めていない。
少数例の検討ではあるが MSI-High の子宮体癌症例に対し Pembrolizumab 単剤療法が優れた抗腫瘍効果のみならず投与終了後も長期間にわたり再発再燃の抑制効果を示した症例を経験した。また Grade3 以上の有害事象は認められなかった。以上より今後も Pembrolizumab 単剤療法による治療を念頭に積極的な MSI 検査の検索を継続していく予定である。

Key Words **:** *Pembrolizumab, Endometrial cancer, Microsatellite instability*

緒 言

2018 年、がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability-High: MSI-High）を有する固形癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬の抗 PD-1 抗体である Pembrolizumab が保険適用となった。

連絡先：
菅野 顕
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
〒 462-8508 愛知県名古屋市北区平手町 1-1-1
TEL：052-991-8121 FAX：052-916-2038
E-mail：dellat101@gmail.com

2019年5月から2022年2月の期間において当施設で進行・再発婦人科がんと診断され、マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability: MSI）検査が施行された症例のうち、MSI-Highを示したものは子宮体癌3例、重複癌（子宮体癌および卵巣癌）1例の合計4例（16%）であり、組織型はすべてが類内膜癌であった。

MSI-Highを有する固形癌は免疫チェックポイント阻害薬の抗PD-1/PD-L1抗体薬の効果が期待されている[1]。固形癌においてMSI-Highを有する割合は癌腫によって異なるとされ、子宮体癌では17%～33%程度と比較的高率である[2) 3)]。

当施設でMSI-Highと診断された4例中の子宮体癌3例に対しPembrolizumab単剤療法が施行された。各症例の経過について報告し考察する。なお、子宮体癌と卵巣癌の重複癌1例は術後化学療法後に残存病変が縮小を維持しているため現時点ではPembrolizumab投与に至っていない。

症　例

《症例1》

患　者：53歳

妊娠分娩歴：1妊1産

既往歴：特記事項無し

家族歴：特記事項無し

現病歴：過多月経を主訴に近医産婦人科を受診したところ、超音波検査で多発子宮筋腫を認め、精査加療目的で当院紹介受診となった。内膜細胞診では疑陽性、骨盤部造影MRIでは6cm大の筋層内筋腫に加え、子宮峡部から体部にかけ外方性発育を呈するT2WI低信号、拡散強調高信号かつADC値低値の腫瘤を認め、子宮体癌が疑われた。内膜組織診では高度異型内膜腺上皮が癒合傾向を示しながら篩状に増生する所見あり、類内膜癌G2と考えられた。全身CT、PET-CTでは明らかな遠隔転移を認めなかった。腫瘍マーカーはCA19-9 65.9U/mL、CA125 129.1U/mL、CA 72-4 76.0U/mLであった。以上の所見から子宮体癌ⅠA期と推定し、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、およびリンパ節郭清術を予定した。手術ま

表1　本論文3症例の要約

	症例1	症例2	症例3
年齢	50代	50代	60代
診断	子宮体癌	子宮体癌	子宮体癌
進行期	IIIB	IVB	IIIC2
組織型	類内膜癌G2	類内膜癌G3	類内膜癌G2
既往歴	特記事項なし	HBs抗原陽性	膀胱癌
前治療	TC 8サイクル RT	TC 6サイクル	ATH+BSO TC 3サイクル AP 5サイクル RT
Pembrolizumab投与	27サイクル	6サイクル後中断	16サイクル後中断
効果判定	CR	PR	PR
有害事象	特記事項なし	肝障害	血糖値上昇 肝障害
治療後経過	投与継続中 再発を認めず	Pembrolizumab最終投与から6ヶ月縮小維持	Pembrolizumab最終投与から18ヶ月縮小維持

AP：Doxorubicin/Cisplatin療法　TC：Paclitaxel/Carboplatin療法　RT：放射線療法
ATH：腹式子宮全摘術　BSO：両側付属器摘出術

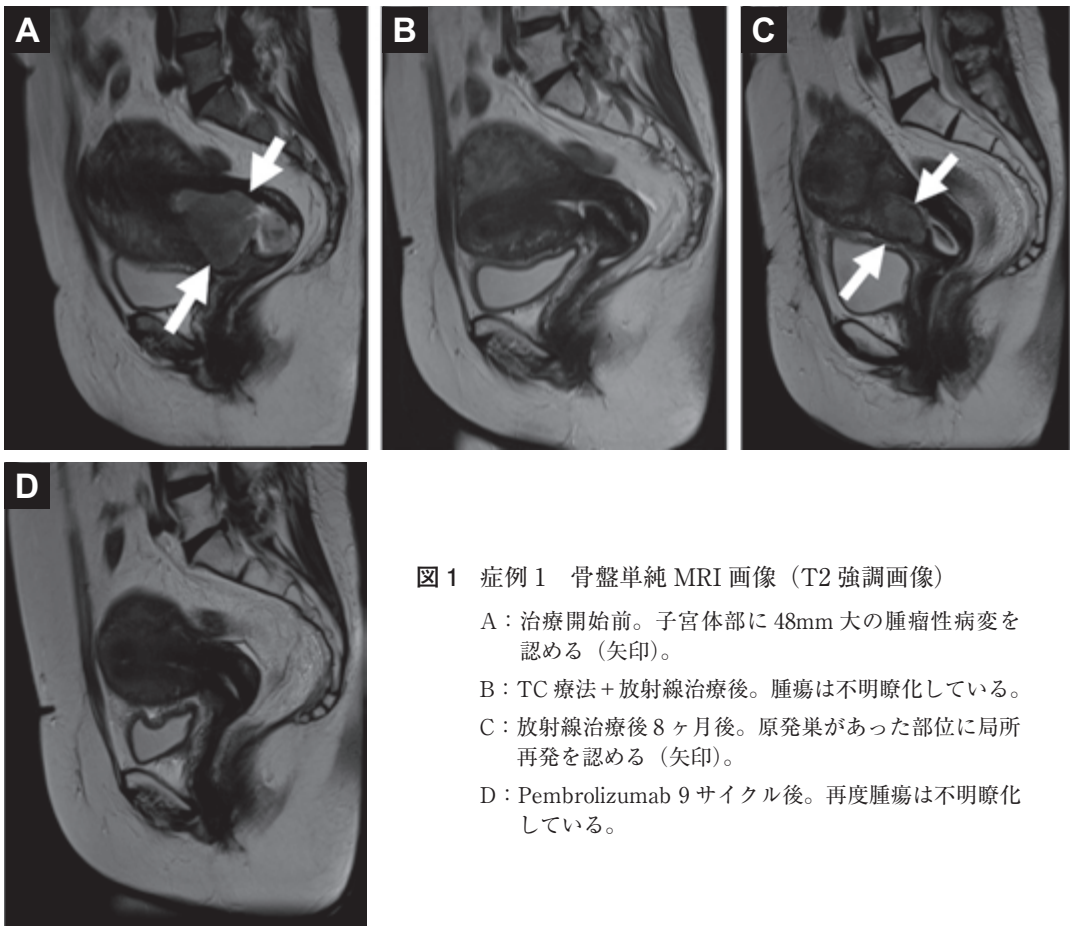


図 1 症例 1 骨盤単純 MRI 画像（T2 強調画像）

A：治療開始前。子宮体部に 48mm 大の腫瘤性病変を認める（矢印）。

B：TC 療法＋放射線治療後。腫瘍は不明瞭化している。

C：放射線治療後 8 ヶ月後。原発巣があった部位に局所再発を認める（矢印）。

D：Pembrolizumab 9 サイクル後。再度腫瘍は不明瞭化している。

でに高血圧が判明し降圧薬を開始した。

手術所見：血性腹水中等量あり。左基靭帯周囲は硬であった。左円靭帯を切離し、膀胱子宮窩を展開すると、左基靭帯周囲沿って骨盤壁まで連続した硬結を触知した。左基靭帯、左傍結合織浸潤と判断し子宮摘出は中止した。腹水細胞診は疑陽性であった。以上の結果から子宮体癌 IIIB 期（T3bN0M0、日産婦 2011, FIGO2008）と診断した。

術後治療経過：化学療法として Paclitaxel/Carboplatin（TC）療法を 8 サイクル施行し、その後放射線治療（全骨盤 50.4Gy+ 子宮体部 16Gy）施行したところ、骨盤部 MRI では病変は不明瞭化し CR と判定されたが、放射線治療 8 ヶ月後の骨盤部 MRI で治療前と同部位に局所再発を指摘された。MSI-High であったことから Pembrolizumab 単剤療法を開始した。9 サイクル後の骨盤部 MRI で再度病変は不明瞭化し、27 サイクル後も病変消失維持しており腫瘍マーカーの明らかな上昇も認めず、現在も Pembrolizumab 単剤療法を継続中であるが、明らかな免疫関連有害事象（Immune-related Adverse Events: IrAE）を認めていない（図 1）。

《症例 2》

患　者：51 歳

妊娠分娩歴：0 妊 0 産

既往歴：B 型肝炎、HBs 抗原陽性

家族歴：特記事項無し

現病歴：前医で子宮体癌 IVB 期と診断され、化学療法目的で当院紹介受診となった。前医の骨盤部 MRI では子宮全体を置換する 11.3cm ×

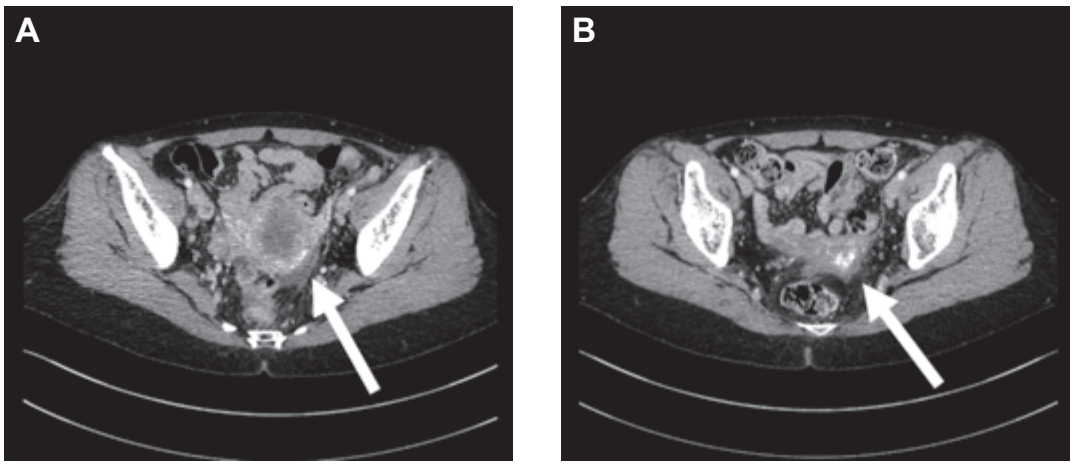


図 2　症例 2　骨盤造影 CT 画像
A：Pembrolizumab 開始前。子宮体部に石灰化を含む腫瘤性病変 60mm × 60mm が残存している（矢印）。
B：Pembrolizumab 6 サイクル後。原発巣は 24mm × 23mm に縮小（矢印）、鼠径リンパ節を含め腫瘍量減少を認める。

10.9cm × 15.5cm の腫瘤性病変を認め、T1WI 等信号、T2WI 高信号と低信号が混在していた。全身造影 CT では鼠径リンパ節、左鎖骨上窩リンパ節を含むリンパ節腫大を認め転移と考えた。前医から提供された組織標本により類内膜癌 G3 と診断された。腫瘍マーカーは CA19-9 4.6U/mL、CA125 61.2U/mL であった。子宮体癌 IVB 期（T3aN2M1、日産婦 2011, FIGO2008）と診断した。

治療経過：B 型肝炎、HBs 抗原陽性及び HBV-DNA 定量高値であり、消化器内科にて Entecavir Hydrate 内服が開始された。TC 療法を 6 サイクル施行した。施行後の全身造影 CT で原発巣の縮小はあるものの残存し、リンパ節転移は増大が疑われた。MSI-High であったことから Pembrolizumab 単剤療法を開始した。3 サイクル投与後 AST 59 U/L、ALT 70 U/L と上昇を認めたが、再検査で上昇を認めず経過観察とした。3 ヶ月休薬したところ、AST、ALT は低下した。AST、ALT の上昇は B 型肝炎の影響と判断した。Pembrolizumab 単剤療法を再開し計 6 サイクル施行した。原発巣は縮小を認めたが、患者希望により一時休薬し経過観察中である。最終投与から 6 ヶ月時点で CA125 は正常範囲であり、全身 CT では原発巣、転移巣は縮小を維持している（図 2）。

《症例 3》

患　者：57 歳
妊娠分娩歴：3 妊 2 産（1 自然流産）
既往歴：膀胱癌（51 歳）
家族歴：特記事項無し
現病歴：膀胱癌術後 6 年目の経過観察目的の全身 CT で子宮内膜肥厚、傍大動脈リンパ節腫大を指摘され当科へ紹介となった。頸部細胞診は疑陽性、内膜細胞診は疑陽性、内膜組織診で類内膜癌 G2 疑いであった。骨盤部造影 MRI で子宮内腔に T2WI 低信号、DWI 高信号、ダイナミック造影で増強不良の腫瘤が認められ、腫瘤右側優位に junctional zone の不明瞭化を認めた。傍大動脈リンパ節は径 30mm 大に腫大を認め、子宮体癌と考えられた。腫瘍マーカーは CA19-9 148.7IU/mL、CA125 290IU/mL であった。以上の所見から手術療法を検討したが、手術前の採血で D ダイマー 7.4 μg/mL と高値となったことから手術直前に再度全身造影 CT を施行した。左総腸骨静脈に血栓が認められたため、循環器内科に受診となり下大静脈フィルターを留置した。腫大していた傍大

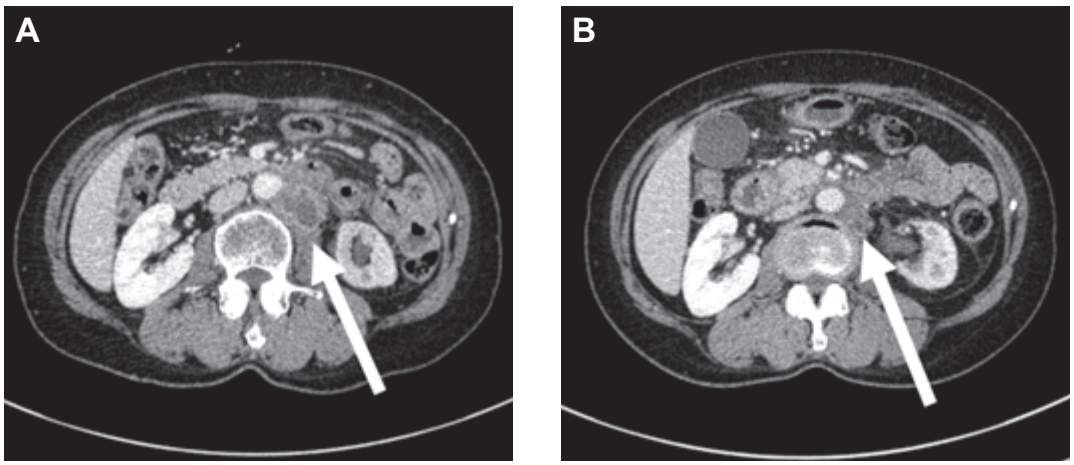


図 3 症例 3 造影 CT 画像
A：TC 療法、AP 療法、放射線療法後。傍大動脈リンパ節は一時縮小も再度 41mm × 26mm に増大を認める（矢印）。
B：Pembrolizumab 16 サイクル後。傍大動脈リンパ節は 27mm × 17mm に縮小している（矢印）。

動脈リンパ節は 60 × 45 × 35mm に急速に増大しており、摘出することは困難であると判断し腹式単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行した。病理診断所見は N/C 比の高い異型細胞が子宮内膜を置換し、篩状、乳頭状構造を形成し増生あり、類内膜癌 G2 と診断された。以上の結果から子宮体癌 IIIC2 期（T1aN2M0、日産婦 2011，FIGO2008）、類内膜癌 G2 と診断した。

術後治療経過：術後化学療法として TC 療法を開始したが、3 サイクル施行後の全身造影 CT で傍大動脈リンパ節が増大していた。膀胱癌の既往もあり、腫大リンパ節に対し、CT ガイド下生検を施行したが、類内膜癌と同様の組織型であり、子宮体癌の転移と診断された。TC 療法は無効と考え、Doxorubicin/Cisplatin（AP）療法に変更し 5 サイクル施行したが不変であった。続いて傍大動脈リンパ節腫大に対し放射線治療（54Gy）を施行したところ腫瘍縮小が得られたが、放射線治療終了 6 ヶ月後に再度腫瘍増大を認めた。MSI-High であったことから、Pembrolizumab 単剤療法を開始した。13 サイクル投与後血糖値上昇あり一度投与中断し、内分泌糖尿病内科へコンサルテーションを行ったところ、インスリン分泌は保たれており、抗 GAD 抗体は陰性であったため、2 型糖尿病と診断された。DPP-4 阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩の内服を開始したが悪心の副作用が強く早期に内服中断した。食事療法のみで血糖値低下を認めたため、2 ヶ月後に Pembrolizumab 投与を再開した。16 サイクル投与後 AST 103U/L、ALT 117 U/L と増加あり本治療を中止し消化器内科へコンサルテーションを行った。抗核抗体は 40 倍で陽性あったが IgG の上昇を認めず、MR 胆管膵管撮影で肝内胆管や総胆管の狭窄や拡張は認めなかった。肝生検は施行しておらず、IrAE による自己免疫性肝炎とは確定できなかった。AST、ALT は自然低下を認め肝障害の改善が見られたためステロイド投与は見送り Pembrolizumab も中断し経過観察とした。その後、18 ヶ月経過したが腫瘍は縮小を維持しており、腫瘍マーカーの CA19-9、CA125 は正常範囲内を維持している（図 3）。

考　察

腫瘍免疫機構において T 細胞表面の PD-1 受容体は腫瘍細胞と結合し腫瘍の増殖を抑制するが、腫瘍細胞表面に発現する PD-L1 や PD-L2 が PD-1 受容体と結合すると T 細胞の

細胞傷害活性が抑制されてしまう。免疫チェックポイント阻害剤（Immune Checkpoint Inhibitor: ICI）の一つである Pembrolizumab は PD-1 受容体と結合し、T 細胞による腫瘍細胞傷害活性を回復させることにより腫瘍細胞に対する免疫応答を高める薬剤である[4]。

一方、DNA ミスマッチ修復（Mismatch Repair: MMR）機能欠損は DNA 複製時のエラーの修復が障害されているため、遺伝子変異の増加をきたし T 細胞による免疫が惹起され腫瘍免疫が活性化される[5]。大腸がんは一般的には抗 PD-1 抗体の治療効果に乏しいが、MMR 機能欠損のある大腸がんでは抗 PD-1 抗体である Pembrolizumab 等で高い抗腫瘍効果が得られることが報告された[6][7]。

日本での Pembrolizumab は 2018 年 12 月にがん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形がんに保険適用され、同時にコンパニオン診断として PCR 法を用いた MSI 検査が認められた。KEYNOTE-158 試験は、一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行または転移性の MMR 欠損または MSI-High を有する固形癌を対象とした Pembrolizumab の臨床第 2 相試験として行われ、その中で子宮体癌 49 例が含まれ、完全奏効 8 例、部分奏効 20 例という良好な成績を示した[8]。

今回報告した症例 1 は重篤な IrAE も発現せず、また再発することなく長期間治療が継続できている。Pembrolizumab の投与期間に関する取り決めはないが、KEYNOTE-158 試験では最大 35 サイクルの投与であり、中止するべき有害事象が認められない場合は同サイクル数（約 2 年間）の投与を目標としている。ICI の投与期間と治療効果持続に関する臨床試験は国内外で実施されている。Warehouse らは治療歴のある非小細胞肺癌に対し Nivolumab 単剤投与を 1 年で中止した群とそれより長期に投与した群を比較し、無増悪生存期間、全生存期間ともに中止群で不良であると報告している[9]。また、日本においても非小細胞肺癌に対する ICI 投与の継続と中止に関するランダム化比較第 III 相試験が実施されており、その結果が待たれるところである[10]。

また症例 2 と 3 は Pembrolizumab 投与を中断しているが、それぞれ 6 ヶ月、18 ヶ月と再発再燃を認めていない。他癌腫に対する ICI 投与の報告でも投与中断後も長期に腫瘍縮小を維持しているという報告があるが[11][12]、中断後のこのような効果に関しては未解明な部分も多い。Osa らは非小細胞肺癌において、抗 PD-1 抗体は投与後も T リンパ球に長期間結合しており、抗腫瘍効果を発揮している可能性があることを示唆している[11]。一方、各種癌に対し、ICI 中止後に再発再燃を認め ICI を再投与した場合について、T リンパ球に対する抗 PD-1 抗体結合率が高いと再投与効果が乏しかったという報告もあり、再発再燃の時点でも以前に投与された ICI と PD-1 の結合が持続している可能性も示唆されている[13]。

今回、症例 2 と 3 のように投与中断後も長期にわたり腫瘍縮小を維持している症例を経験した。Pembrolizumab を含めた ICI の作用機序や薬物動態を解明することで、適切な投与期間を明らかにしていくことが必要と考える。

今回提示した 3 症例は前治療施行中に MSI 検査を行っており、治療終了時には結果を把握することができていたため、速やかに Pembrolizumab 単剤療法に移行することができた。また MSI 検査は遺伝性腫瘍である Lynch 症候群の補助診断やスクリーニングに該当する検査であり、同検査を施行する場合は遺伝的腫瘍に関するカウンセリングの重要性が高い。今回の 3 症例では MSI 検査の前には Lynch 症候群の補助診断になることを主治医により説明されているが、結果的に臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングには至らなかった。昨今、医療現場においては急速に遺伝性腫瘍に対する関心が高まっている。今後は発症している発端者に対する診療に加え、血縁者内に潜む保因者に対するサーベイランスも極めて重要な事項と言えることから、これまで以上に積極的に遺伝カウンセリングの重要性を説明していかなければならないと考えている。

現在、MSI-High の有無に関わらず、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌に対する Pembrolizumab と Lenvatinib 併用化学療法の適応が得られ、良好な抗腫瘍効果が報告されているが有害事象に対してはより慎重な対応が必要である[14)-16)]。一方、MSI-High や高い腫瘍遺伝子変異量（Tumor Mutational Burden High: TMB-High）を有する進行・再発の固形癌に対しては Pembrolizumab 単剤投与も可能である。今回、MSI-High であった子宮体癌に対し Pembrolizumab 単剤療法が優れた抗腫瘍効果のみならず投与終了後も長期間にわたり再発再燃の抑制効果を示した症例を経験した。TMB の評価や MSI 検査を行うことで Pembrolizumab 単剤療法の適応がある症例を見落とさないことが重要であると考える。

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) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; 357: 409-413
2) Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. Clin Cancer Res 2016; 22: 813–820
3) Russell B, Melanie AK, Esko AK, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types, JCO Precis Oncol. 2017; 2017: PO.17.00073.
4) Fessas P, Lee H, Ikemizu S, et al. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab, Semin Oncol 2017; 44:136-140
5) Michael-Robinson JM, Biemer-Hüttmann A, Purdie DM, et al. Tumour infiltrating lymphocytes and apoptosis are independent features in colorectal cancer stratified according to microsatellite instability status. Gut 2001; 48: 360-366
6) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, Lancet Oncol 2017; 18: 1182-1191
7) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015; 372: 2509-2520
8) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA.et al, Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/ mismatch repair–deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2020; 38: 1-10
9) Warehouse DM, Garon EB. et al. Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153., J Clin Oncol. 2020 Nov 20; 38 (33): 3863-3873
10) Nomura S, Goto Y, et al. A randomized phase III study comparing continuation and discontinuation of PD-1 pathway inhibitors for patients with advanced non-small-cell lung cancer (JCOG1701, SAVE study)., Jpn J Clin Oncol. 2020 Jul 9; 50 (7): 821-825.
11) Osa A, Uenami T, Koyama S, et al. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. JCI Insight. 2018; 3: e59125
12) Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer., J Clin Oncol 2020; 38: 2981-2992
13) Nose T, Funakoshi Y, et al. Transition of the PD-1 occupancy of nivolumab on T cells after discontinuation and response of nivolumab re-challenge. Mol Clin Oncol. 2022 May; 16 (5): 104
14) Makker V, Colombo N, Herráez CA, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer., N Engl J Med 2022; 386: 437-448

15) How JA, Patel S, Fellman B, et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2021; 162: 24-31

16) Robert C, Ribas A, Hamid O et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma", J Clin Oncol 2018; 36: 1668-1674

子宮頸部腺癌術後に診断されたリンパ脈管筋腫症の１例

A case report of lymphangioleiomyomatosis diagnosed after surgery for cervical adenocarcinoma

春原 真由子[1)] Mayuko SUNOHARA
角 朝美[2)] Asami SUMI
角 真徳[2)] Masanori SUMI
岩田 愛美[2)] Megumi IWATA
宇野 あす香[2)] Asuka UNO
丹羽 優莉[2)] Yuri NIWA
浅井 英和[2)] Hidekazu ASAI
近藤 紳司[2)] Shinji KONDO

名古屋大学 産婦人科[1)]，公立陶生病院 産婦人科[2)]

[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Tosei General Hospital

【概要】 リンパ脈管筋腫症（Lymphangioleiomyomatosis:LAM）は平滑筋様細胞が肺体軸リンパ系で増殖する腫瘍性疾患であり指定難病である。呼吸不全が急速に進行する例から、緩徐に進行し治療を必要としない例や偶発的に診断される例もある。今回我々は子宮頸部腺癌に対して広汎子宮全摘術を施行したところ、骨盤内リンパ節に偶然診断されたLAMの症例を経験したので報告する。症例は40歳、2経妊2経産で腹痛を主訴に救急搬送され骨盤腹膜炎として当科で入院加療となった。子宮頸部に肉眼的異常所見を認め、組織診で子宮頸部腺癌と診断された。内診所見及び画像検査ではFIGO ⅡB期（FIGO 2008）であり、CTでは明らかな遠隔転移は認めなかった。広汎子宮全摘術を施行し、骨盤内リンパ節郭清を行ったところ、左外腸骨リンパ節の免疫染色検査でSMA、desmin、HMB45、ER、β catenin、D2-40が陽性となりLAMと診断された。LAMの肺病変は見つからず孤発性であった。術後子宮頸部腺癌に対し同時化学放射線療法を施行し、3年経過したが、子宮頸癌の再発やLAMの出現は認めていない。LAMが婦人科で診断される例はまれであり貴重な症例を経験した。偶発的にLAMを認めた場合、肺病変の出現がないか継続的な経過観察が必要である。

Key Words **:** *Lymphangioleiomyomatosis, diagnostic criteria, cervical cancer, estrogen, gynecology*

緒　言

リンパ脈管筋腫症（Lymphangioleiomyomatosis:LAM）は平滑筋様細胞が肺体軸リンパ系で増殖する腫瘍性疾患であり、呼吸不全が急速に進行する例から、緩徐に進行し治療を必要としない例や偶発的に診断される例もある。今回われわれは子宮頸部腺癌に対して広汎子宮全摘術を施行したところ、骨盤内リンパ節において偶発的に診断されたLAMの症例を経験したので報告する。

連絡先：
春原　真由子
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：mushmayuko102@gmail.com

症　例

患　者：40歳、身長158.0cm、体重40.0kg
妊娠分娩歴：2妊2産
主　訴：下腹部痛
既往歴：多嚢胞性卵巣症候群、小児喘息

現病歴：深夜に下腹部痛を自覚し、その後疼痛増悪したため救急搬送となり、骨盤腹膜炎の診断で当科入院となった。入院時の診察で子宮頸部に肉眼的異常所見を認め、コルポスコープ下狙い組織診を施行したところ、adenocarcinoma の診断となった。骨盤部 MRI 検査では子宮後唇に腫瘤影を認め、傍子宮組織浸潤が疑われた。腟壁浸潤や膀胱・直腸浸潤は認めなかった（図 1）。頸部～骨盤部 CT 検査では骨盤内リンパ節の腫大を認めたが、その他に明らかな遠隔転移を疑う所見はなかった。腫瘍マーカーは CEA 1.0ng/mL（＜ 5.0ng/mL）、CA19-9 8.7U/mL（＜ 37U/mL）、SCC 1.1ng/mL（＜ 1.5ng/mL）、CA125 15.3U/mL（＜ 35U/mL）と明らかな上昇はなかった。内診所見及び画像検査にて子宮頸部腺癌 FIGO ⅡB 期（FIGO 2008）と診断し、広汎子宮全摘術及び両側付属器摘出術を施行した。腹腔内に明らかな腹膜播種や他臓器転移は認めず、リンパ節の明らかな腫大もなかった。摘出標本では子宮頸部に径 41 × 29mm 大の腫瘍を認めた（図 2）。術後病理組織学的検査では adenocarcinoma を認め、腫瘍は筋層を超えて傍子宮組織へ浸潤していた。腟壁への浸潤は観察されなかった。提出した骨盤リンパ節 33 個中、左外腸骨リンパ節の一つに紡錘形細胞の束状増生からなる平滑筋の増生巣を数か所認めた（図 3）。最大径は 3.5mm だった。免疫染色検査にて紡錘形細胞は SMA（+）、desmin（focal+）、HMB45（focal+）、ER（+）、β catenin（+）、MelanA（−）であり、D2-40（+）のリンパ管を多数認めた（図 4，5）。

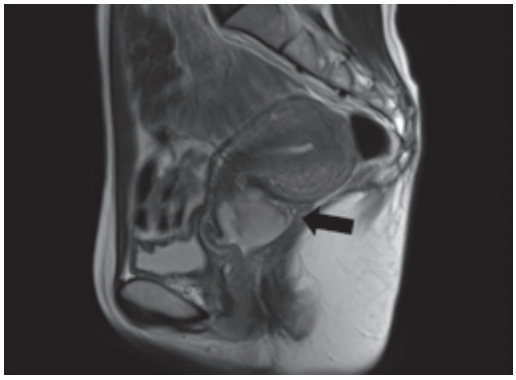


図 1　骨盤単純 MRI 画像（T2 強調画像）
子宮後唇に T2 強調画像で高信号の腫瘤影（黒矢頭）を認めた。

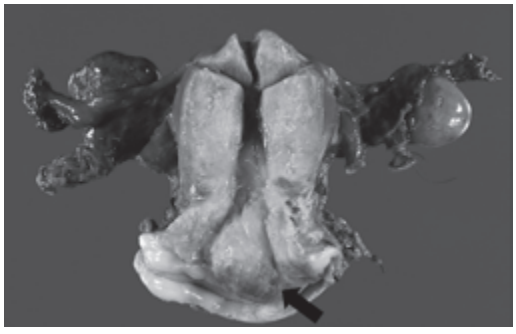


図 2　摘出標本（子宮及び両側付属器）
子宮頸部の腫瘍径は 41 × 29mm 大であり（黒矢頭）、背側に筋層を超えて傍子宮組織への浸潤を認めた。

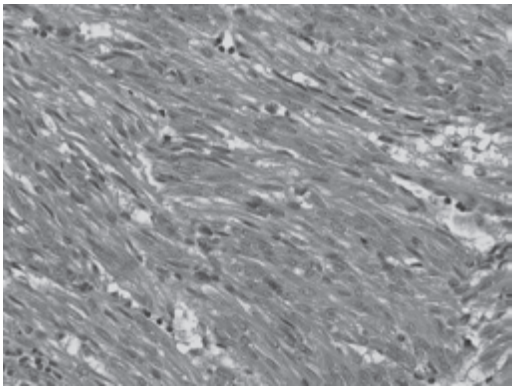


図 3　HE 染色　400 倍
左外腸骨リンパ節の一つに紡錘形細胞の束状増生からなる平滑筋の増生巣を数か所認めた。

以上より、子宮頸部腺癌 pT2bN0M0 と診断された。また左外腸骨リンパ節の紡錘形細胞の束状増生からなる平滑筋の増生巣は、免疫染色の結果から LAM の診断となった。術後経過は良好であり、子宮頸部腺癌に対し術後補助療法として同時化学放射線療法（weekly CDDP 6 コース、全骨盤照射 45.0Gy）を施行した。治療終了後 3 年経過するも、明らかな再発所見は認めていない。また LAM に関しては、当院呼吸器内科にコンサルテーションし精査の結果、リンパ脈管筋腫症，Definite（診断確実例），重

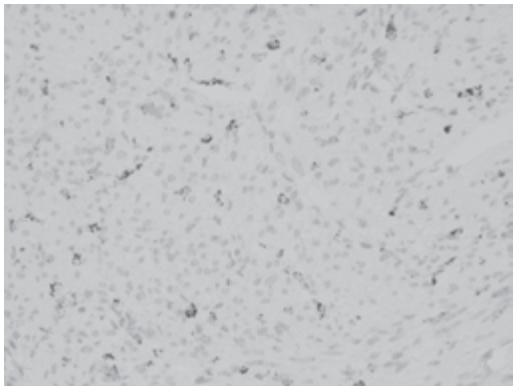


図 4 HMB45 免疫染色 400 倍
図 3 の切片に HMB45 免疫染色を施すと巣状に陽性となった。

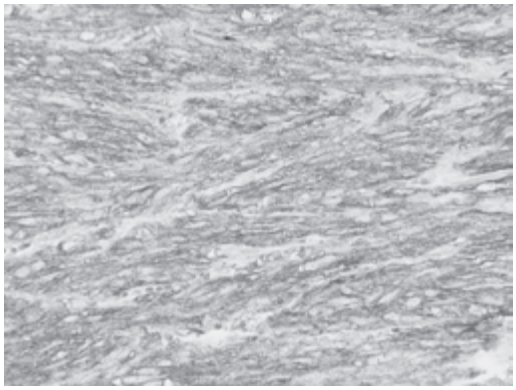


図 5 SMA 免疫染色 400 倍
図 3 の切片に SMA 免疫染色を施すと紡錘形細胞は SMA 陽性となった。

症度Ⅰと診断され、以降定期的に胸部単純 CT 検査・肺機能検査にて経過観察されている。

考 察

LAM とは平滑筋様細胞の形態を示す LAM 細胞が肺・体軸リンパ系で増殖する腫瘍性疾患であり、通常生殖可能年齢の女性の肺に好発し、呼吸器症状を契機に発見・診断されることが多く、後腹膜発生は少ない。腫瘍抑制遺伝子である TSC1、TSC2 遺伝子の異常が原因と考えられ、その結果、mTOR の抑制が失われ細胞が増殖する。有病率は日本では女性 100 万人当たり約 1.9 ～ 4.5 人と推測されている。日本では診断の平均年齢は 35 ～ 45 歳である。閉経以降の診断は近年増えているが臨床的には軽症の傾向と報告されている[1)]。本例の診断には日本呼吸器学会の診断基準より、(1) 年齢と性別（通常生殖可能年齢の女性に発症する）、(2) 主要症状および臨床所見（胸郭内または胸郭外病変による症状および所見）、(3) 検査所見（胸部 CT や腹部 CT 検査所見など）、(4) LAM 細胞の所見（HE 染色、免疫染色）、(5) 鑑別すべき疾患、の 5 つの主要事項を用いた[2)]。診断基準によると (1)、(2)、(4) における病理診断確実、及び (5) の除外で診断確実例となる。本例は胸郭外病変のみかつ手術検体から偶発的にみつかったため、主要事項 (2) を満たしていなかったが、(1)、(4)、及び (5) の除外を満たしていたため、病理診断確実な胸郭外病変に限局した症例として Definite（診断確実例）とした。本例のような胸郭外病変に限局した LAM の症例は非常に稀であり報告も少ない。

治療には、mTOR 阻害の分子標的薬であるシロリムスが 2014 年 7 月から日本でも薬事承認されたほか、従来からの治療としては、偽閉経療法や気管支拡張薬の吸入が行われる例もある。また難治性の気胸には胸膜癒着や外科治療が行われる。乳び胸腹水に対する脂肪制限食の食事指導や、エストロゲン治療（LEP など）を避けるなどの指導、喫煙者には禁煙指導といった生活指導も有用である。最大限内科治療をしても生命を脅かす呼吸不全に進行した場合には肺移植が適応となり、日本では原発性肺高血圧症、特発性間質性肺炎に並ぶ肺移植の主要適応疾患である[3)]。

LAM は女性ホルモンとの関連も示唆されている。1988 年、孤発性 LAM の病理所見でエストロゲンレセプターやプロゲステロンレセプターが報告され、妊娠や女性ホルモン剤で悪化、産褥および閉経で軽快することより、エストロゲンとの関連が示唆されるようになった[4)]。こういったことから、従来から経験的に抗エストロゲン療法としてゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（gonadtropin releasing hormon agonist:GnRHa）やプロゲステロンが使用されてきたが、見解は一致していなかっ

た。2014年以降はシロリムス（mTOR阻害薬）が承認されて広く使用されるようになり有効性が確認されたため、ホルモン療法のガイドライン上での推奨度が下がった[5]。

一方で、LAM患者の妊娠に関しては、欧州呼吸器学会（ERS）『LAMの診断と管理のガイドライン2010』には「無症状あるいは症状の殆どない場合も含め全ての患者に、妊娠中に気胸と乳び胸腹水、血管脂肪腫からのリスクが高いと伝えるべきである。患者は妊娠中、呼吸器科と産科の両者によって観察されるべきである。」[6]と記載があり、またわが国の手引きでも「妊娠出産は必ずしも禁忌ではない。妊娠の可否は、妊娠、出産がLAMの病勢に及ぼす影響と、呼吸機能障害の程度を考慮し慎重に考える。」[3]と記載されている。いずれも妊娠禁忌ではないが、妊娠中のリスクを考慮し、欧州ガイドラインでは呼吸器科との併診についても言及されている。本邦では、妊娠中に肺病変が増悪し早期の妊娠終結となった例の報告などがみられる[7]。

また、LAM患者の婦人科疾患ホルモン治療に関しては、欧州呼吸器学会（ERS）『LAMの診断と管理のガイドライン2010』では「LAMを持った女性患者は経口避妊薬ピルとホルモン補充療法を含むエストロゲンを含んだ治療を避けるべきである（推奨レベルGrade C）。」[6]と記載があるが、日本のガイドラインでの言及はない。

子宮頸癌の治療により外科的閉経となった患者に対しては、治療後にエストロゲン補充療法を検討すべきであるが、本例ではLAMの病勢に及ぼす影響を考慮し、術後にエストロゲン補充療法は行っていない。

LAMは産婦人科医が診断することは稀な疾患であり、遭遇することも少ないが、女性ホルモンとの関連があることを念頭におき、慎重に診療にあたる必要があると考える。

結　語

LAMが産婦人科で診断される例はまれであり、貴重な症例を経験した。偶発的にLAMを認めた場合、肺病変の出現がないか継続的な経過観察が必要であると同時に、妊娠やホルモン療法が増悪因子であることに注意すべきである。

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はありません。

参考文献

1）林田美江．日本におけるLAMの疫学，特徴．呼吸と循環：医学書院，2015; 63（12）: 1137-1142.
2）林田美江，久保恵嗣，瀬山邦明，他．リンパ脈管筋腫症lymphangioleiomyomatosis（LAM）診断基準.日本呼吸器学会誌　2008; 46（6）: 425-427.
3）林田美江，藤本圭作，久保恵嗣，他．リンパ脈管筋腫症lymphangioleiomyomatosis（LAM）治療と管理の手引き．日本呼吸器学会誌　2008; 46（6）: 428-431.
4）長谷部里衣，福岡佳代，加藤喜久，他．リンパ脈管筋腫症合併婦人科疾患の当科における治療について．東京産科婦人科学会会誌　2018; 67-2: 308-312.
5）McCormack FX，Gupta N，Finlay GR，et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 748-761.
6）Johnson SR，Cordier JF，Lazor R，et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J 2010; 35: 14-26
7）小松摩耶，井上 基，松木 厚，他．肺移植を要する病態のリンパ脈管筋腫症（LAM）合併妊娠の1例．産婦人科の実際　2019; 68（13）: 1597-1601.

類内膜癌との鑑別が困難であった多発異型ポリープ状腺筋腫の１例

Multiple atypical polypoid adenomyomas that were difficult to be differentiated from endometrioid carcinoma: a case report

田中 幸余[1)] Yukiyo TANAKA
竹下 奨[1)] Sho TAKESHITA
浅井 大策[2)] Daisaku ASAI
水野 克彦[2)] Katsuhiko MIZUNO
林 萌[2)] Moe HAYASHI
神谷 将臣[2)] Masaomi KAMIYA
佐々治 紀[2)] Haruki SASSA
中島 広聖[3)] Kosei NAKAJIMA

一宮西病院 産婦人科[1)]，一宮市立市民病院[2)]，同 病理診断科[3)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiyanishi Hospital
[2)] Department of Obstetrics and Gynecology, Ichinomiya Municipal Hospital
[3)] Department of Pathology, Ichinomiya Municipal Hospital

【概要】 異型ポリープ状腺筋腫（atypical polypoid adenomyoma:APA）は、上皮性・間葉性混合腫瘍に分類される良性疾患であり、扁平上皮化生を伴う不規則な異型内膜腺の増殖とその周囲を取り囲む平滑筋の密な増生によって特徴づけられるポリープ状病変である。APA の中には、類内膜癌との鑑別が困難となる程の異型腺管の増殖や複雑な構造を認める例が存在し、低悪性度異型ポリープ状腺筋腫（atypical polypoid adenomyofibromas of low malignant potential:APA-LMP）と分類することが提唱されている。今回、APA-LMP の１例を経験したため報告する。症例は 27 歳、未妊未産。不正性器出血を主訴に近医を受診し、子宮内膜細胞診で子宮内膜増殖症疑いであり、紹介となった。子宮内膜全面掻爬術では APA を示唆する所見を認め、子宮鏡検査では、内子宮口に最大病変が発生し、多発するポリープ様の腫瘤を認めた。確定診断および治療目的に子宮鏡下摘出術を施行した。病理組織学的所見で APA に特徴的な所見を認める一方で、細胞のクロマチン濃度は高く、核分裂像を伴い、類内膜癌と鑑別を要したが、明らかな構造の破綻はなく、APA-LMP と診断した。悪性腫瘍に準じた治療として、高容量 MPA 療法を７ヶ月施行した。治療後１年９ヶ月経過したが、明らかな再発はなく経過観察を継続している。APA-LMP は通常の APA よりも再発率や筋層浸潤をきたすリスクが高く、より慎重な管理が必要である。

Key Words **:** *atypical polypoid adenomyoma, hysteroscopic surgery, fertility preservation*

緒 言

APA は上皮性・間葉性混合腫瘍に分類される良性疾患であり、生殖年齢の未産婦に多く発生し、過多月経や不正性器出血をきたす[1) - 3)]。病理学的には不規則な異型内膜腺の増殖とその周囲を取り囲む平滑筋の錯綜状の増生が特徴的であり、高頻度に扁平上皮化生や桑実様細胞巣（morula）を伴うことが知られており[3)]、類内膜癌との鑑別が重要となる。腺癌を合併するリスクは約 11％とされ[4)]、切除後も再発を繰り

連絡先：
田中 幸余
一宮西病院 産婦人科
〒 494-0001 愛知県一宮市開明平１
TEL：0586-48-0077 FAX：0586-48-0038
E-mail：yukiyo1019@gmail.com

返すため、慎重な管理が必要となる。

APA を構成する腺の一部が高分化の類内膜癌と区別のつかない程の高度な構造異型や細胞異型を認める症例の報告[5]がされており、これらは再発率の高さ、筋層浸潤のリスクの高さから通常の APA と区別し、低悪性度異型ポリープ状腺筋線維腫（atypical polypoid adenomyofibromas of low malignant potential:APA-LMP）と分類することが提唱されている。

今回、APA-LMP の 1 例を経験したため報告する。

症　例

患者は 27 歳、未妊未産、既婚、身長 143cm、体重 57kg、BMI27.8kg/m^2、既往歴、家族歴に特記すべき点はなく、初経 12 歳、月経周期 40 ～ 50 日と不順であった。不正性器出血を主訴に近医を受診し、経腟超音波検査断層法にて子宮内膜は 5mm であった。子宮腟部細胞診は NILM、子宮内膜細胞診は子宮内膜増殖症の疑いであり、当院へ紹介となった。初診時に実施した子宮内膜全面掻爬では子宮内膜異型増殖症の疑いを認めた。腫瘍マーカーは CA125 20.4U/ml、CEA 1.8ng/ml と上昇を認めなかった。経過フォローのため、2 ヶ月後に実施した子宮内膜全面掻爬では、内膜腺が複雑かつ密に増生し、一部の間質に平滑筋組織の増生を伴う所見を認め、APA を示唆する所見であった。骨盤部造影 MRI 検査では、T2 強調画像で子宮内腔に軽度高信号を呈する 10 × 6mm の腫瘤状領域を認めた。T1 強調画像で筋層よりわずかに低信号を呈し、拡散強調画像で拡散低下を認め、APA が示唆されたが、子宮内膜増殖症との鑑別は困難であった。また、Junctional zone は保たれており、筋層浸潤は認めなかった（図 1）。子宮鏡検査では、子宮内腔に多発するポリープ様の腫瘤を認め、内子宮口に最大病変を認めた。

確定診断および治療目的に子宮鏡下摘出術を施行し、手術時間は 38 分、出血量は少量であった。持続還流式レゼクトスコープを用いて子宮内を観察し電気メスで病変を切断、内子宮口に発生した最大病変と子宮体部に発生した病変とを区別して摘出した（図 2）。病理組織学的所見は摘出した病変全て同様であり、内膜腺が複雑かつ密に増生し（図 3）、α -SMA（α -smooth muscle actin）染色では、細胞間質に

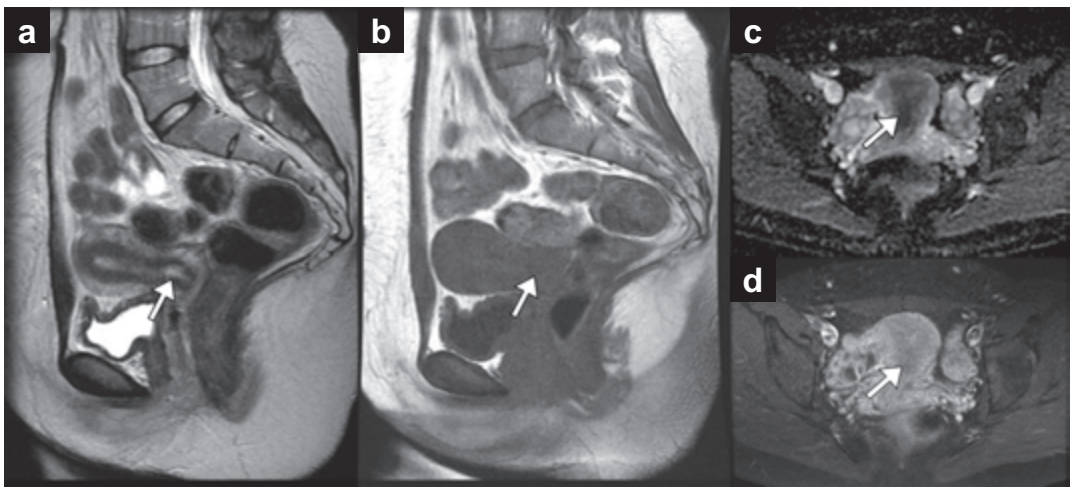


図 1　骨盤部造影 MRI 画像

T2 強調画像で子宮内腔に軽度高信号を呈する腫瘤状の領域を認めた（a）。T1 強調画像では筋層よりわずかに低信号を呈し（b）、拡散強調画像では拡散低下を認め（c）、造影不良であった（d）。Junctional zone は保たれており、筋層浸潤は認めなかった。

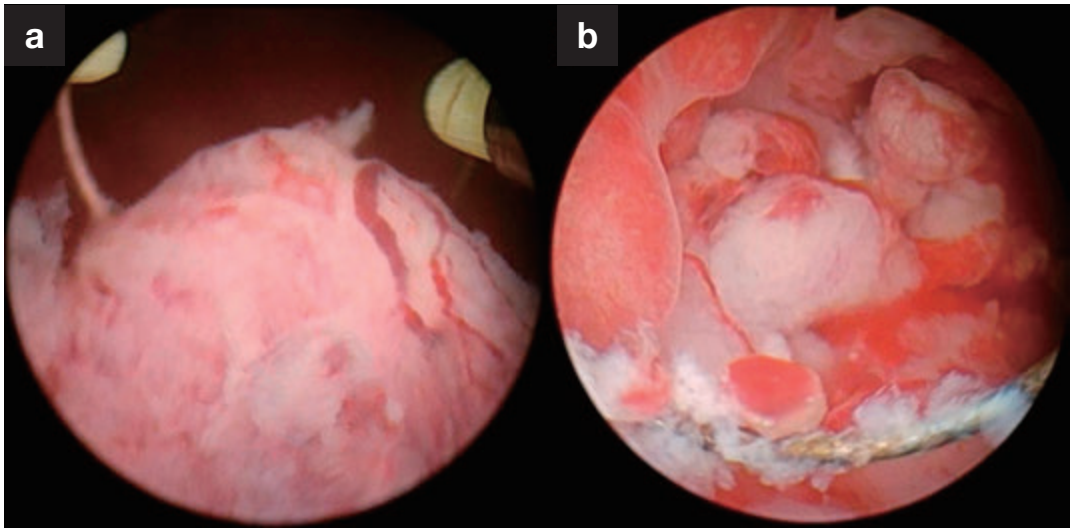


図 2 子宮鏡手術画像
内子宮口近傍後壁より表面不整、表面に怒張した異型血管を伴う隆起性病変の発生を認め（a）、子宮体部にも同様な隆起性病変を複数認めた（b）。

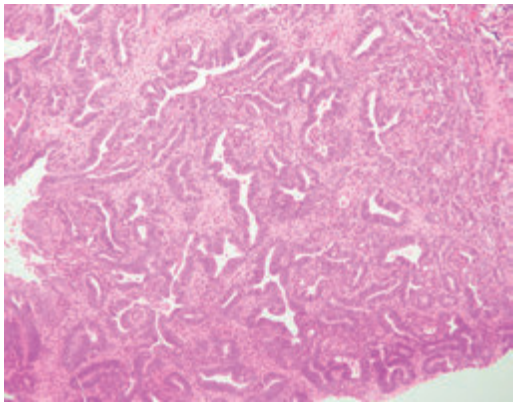


図 3 手術摘出標本の病理組織画像
（HE 染色，× 100）
内膜腺が複雑かつ密に増生し、間質には平滑筋細胞の錯綜するような増生を認めた。

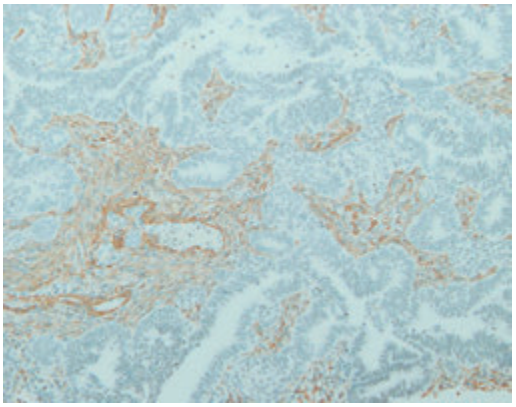


図 4 手術摘出標本の病理組織画像
（α -SMA 染色，× 200）
細胞間質に陽性となり、平滑筋細胞の増生を認めている。

陽性となり、平滑筋細胞の錯綜様増生を認めた（図 4）。細胞のクロマチン濃度は高く、核分裂像を伴い、類内膜癌の所見に類似しているが、癌と診断できるほど腺管間質比の上昇や乳頭状、絨毛腺管状の増生といった明らかな構造破綻は認められず、APA と診断するには細胞異型、構造異型ともに強いことから、APA-LMP と診断した（図 5）。また、Ki-67 標識率を別の APA 症例と比較したところ高値であった（APA-LMP33.3% vs APA10.4%）。

患者は妊孕性温存を希望したため、我々は通常の APA より異型度の高い状態であることを考慮し、悪性腫瘍に準じた治療として高容量 MPA 療法（MPA600mg/ 日、バイアスピリン 100mg/ 日）を実施した。MPA 療法開始後 3 ヶ月で実施した子宮内膜細胞診は APM を示

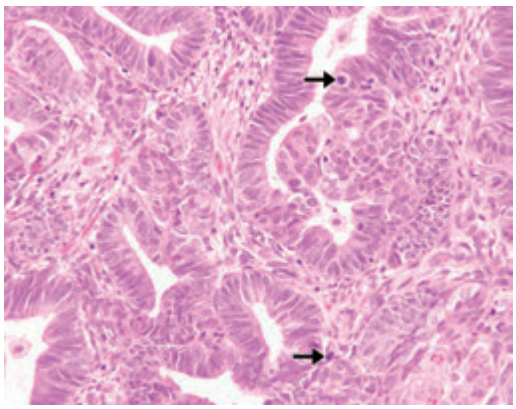


図 5　手術摘出標本の病理組織画像
（HE 染色，× 400）
細胞のクロマチン濃度は高く、複数の細胞で核分裂像を認めている（黒矢印）。

唆する所見を認めたが、子宮内膜組織診では明らかな異常は認めなかった。MPA 療法開始後 7 ヶ月で子宮鏡検査を実施し、子宮内膜ポリープは認めなかった。経腟超音波断層法で子宮内膜は 2mm と菲薄化し、子宮内膜細胞診は陰性であったため治療終了とした。MPA 療法終了後、積極的な妊娠希望はなく不妊治療は実施していないが、フォローアップとして 4 ヶ月おきに子宮内膜細胞診を実施した。治療後 11 ヶ月で実施した子宮内膜組織診で一部の内膜腺に扁平上皮化生を認めたが、子宮鏡や MRI で明らかな病変は認めず、治療後 1 年 9 ヶ月経過した現在も経腟超音波断層法と子宮内膜細胞診による経過観察を継続している。

考　察

APA は 1981 年に Mazur により、子宮内膜腺と平滑筋の増殖を主体とする腫瘍として初めて報告され[6]、発生にはエストロゲンの関与が示唆されており[2,7]、本症例に認めたように患者の 20 ～ 30% に不妊症や肥満を認めるとされる[5]。主に子宮頸部に近い体部に好発し[1]、臨床的には子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫が疑われることが多く[7]、病理学的所見は morula 形成や扁平上皮化生を伴う不規則な異型内膜腺の増殖とその周囲を取り囲む平滑筋の密な増生が特徴的である。

Longacre らによって報告された 55 例の APA のうち、25 例（45%）に高分化型類内膜癌との鑑別が困難となるほど複雑な構造異型が認められ、構造異型の強い領域が全体の 30% 以上を占める場合を通常の APA と区別して APA-LMP と分類することが提唱された[5]。初回治療としてポリペクトミーもしくは子宮内膜全面掻把を行った後、プロゲステロン製剤投与を実施した 29 例のうち、通常の APA では 15 例中 5 例（33.3%）に再発が認められたのに対し、APA-LMP では 14 例中 8 例（60.0%）に再発が認められ、再発率は高い傾向にあった。また、子宮全摘を施行した症例のうち、通常の APA では筋層浸潤が認められなかったのに対し、APA-LMP では 20% で筋層への表層浸潤が認められた。筋層浸潤は類内膜腺癌に類似する特徴であり、慎重な管理が必要であると考えられる。本症例の筋層浸潤の有無については、画像検査のみで評価しているため、正確に判断できていない。

本症例では、患者の妊孕性温存希望があるため子宮全摘術は実施せず初回治療の子宮鏡下手術で確認できる限りの病変を摘出し、病理所見で内膜腺が複雑かつ密に増生した像を認め、癌と診断するほどの顕著な構造異型ではないが、通常の APA より細胞異型、構造異型は強く、APA-LMP と診断した。同時に実施した Ki-67 染色では、当院で経験した APA の症例と比較し標識率は高く増殖能の亢進を反映していると考えられた。APA-LMP の再発率の高さを考慮し、悪性腫瘍に準じて高容量 MPA 療法を病変消失まで継続し、その後も経腟超音波断層法、子宮内膜細胞診などを組み合わせた慎重なフォローアップを継続している。

APA は、生殖年齢の女性に好発することから保存的治療が選択される場合が多く、子宮内膜全面掻爬術と比較し子宮鏡下手術で再発率が低いという報告が複数されており[6-8]、妊孕性温存の必要のある多くの症例で子宮鏡下手術が選択されている。保存的治療後の MPA 療法は APA の再発率低下に有益ではないとの報告

もあるが[6]、APA-LMPにおいての治療効果は明らかではなく、さらなる症例の蓄積が求められる。

Longacreらの報告では[5]、APA-LMP25例を含むAPA55例のうち追跡可能であった54例は、診断後1～112ヶ月（平均25.2ヶ月）の期間で、すべて生存しており、子宮外再発や悪性腫瘍への進行は認めていない。子宮内膜異型増殖症、病変が内膜に限局する高分化型類内膜腺癌において妊孕性温存治療が許容されることを考慮すると[9]、APA-LMPにおいても妊孕性温存治療は可能であると考えられる。ただし、再発リスク、筋層浸潤リスクの高い点をふまえ、初回治療後も継続的に経腟超音波や子宮内膜組織診を組み合わせた慎重なフォローアップを行うことが重要であり、さらに、妊孕性温存の必要がなくなった後には子宮全摘術も検討すべきと考える。

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ない。

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。

参考文献

1) Young RH, Treger T, Scully RE. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus. A report of 27 cases. Am J Clin Pathol 1986; 86: 139-145
2) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S, et al. Atypical polypoid adenomyomas of the uterus. Histopathology 1995 Jul; 27(1): 35-42
3) 子宮体癌取り扱い規約　病理編　第4版　日本産婦人科学会・日本病理学会・編
4) Biasioli A, Londero AP, Orsaria M, et al. Atypical polypoid adenomyoma follow-up and management. Systematic review of case reports and series and meta-analysis. Medicine 2020; 99: 26
5) Longacre TA, Chung MH, Rouse RV, et al. Atypical polyoid adenomyofibromas (atypical polypoid adenomyomas) of the uterus. A clinicopathologic study of 55 cases. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1-20
6) Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. Am J Surg Pathol 1981; 5: 473-482
7) Matsumoto T, Hiura M, Baba T, et al. Clinical management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. aclinicopathological review of 29 cases. Gynecol Oncol 2013; 129: 54-57
8) Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Management of women with atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A quantitative systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2019 Jul; 98: 842-855
9) 子宮体癌治療ガイドライン　2018年版　日本婦人科腫瘍学会・編

急性腹症で発症した小腸癌の転移性両側卵巣腫瘍の１例

A case of metastatic bilateral ovarian tumor of small intestine cancer presented in acute abdomen

小林眞子[1)] Mako KOBAYASHI
長船綾子[1)] Ayako OSAFUNE
浅井美香子[1)] Mikako ASAI
大川明日香[1)] Asuka OKAWA
野畑実咲[1)] Misaki NOBATA
黒田啓太[1)] Keita KURODA
服部惠[1)] Kei HATTORI
鈴木祐子[1)] Yuko SUZUKI
永井孝[1)] Takashi NAGAI
山本真一[1)] Shinichi YAMAMOTO
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, Kariya Toyota General Hospital

【概要】 転移性卵巣癌は我が国では卵巣悪性腫瘍の 8.4 ～ 19.2% を占め、その原発臓器は多岐に渡る。原発病変は胃と大腸、乳腺が大部分であり、小腸原発は極めて稀である[1) 2)]。
原発性小腸癌は消化管癌全体の 0.1 ～ 0.3% を占めるに過ぎず、その上臨床症状に乏しいため早期診断が困難であり、腸閉塞や腸管穿孔による腹膜炎で診断されることが多い[3) 4)]。両側卵巣充実性腫瘍を認めた場合、転移性卵巣癌を念頭に消化管精査を行う必要があるが小腸腫瘍は診断がつきにくいため、術中検索や術後の画像検査により診断がつく場合が多い。今回、我々は巨大卵巣充実性腫瘍の微小破裂を疑い、緊急開腹手術を施行し術後病理所見から小腸癌の両側卵巣転移と診断された一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

Key Words **:** *ovarian tumor, ovarian metastasis, small bowel cancer, small intestine cancer, ileal cancer*

症　例

症例は 50 歳、2 妊 2 産、既往歴はなかった。1 ヶ月前からの腹部膨満感と腹痛を主訴に近医を受診したところ、右下腹部に新生児頭大の腫瘤を指摘されたため当院救急外来に紹介となった。腹部造影 CT 検査で 130mm 大の充実成分を伴う右付属器多房性嚢胞と多発子宮筋腫を指摘され（図 1）、精査加療目的に当科受診を指示された。当科外来受診時には腹部症状は消失していた。内診では可動性不良な腫瘤を触知し、経腟超音波検査では骨盤内に多発子宮筋腫、150 × 100mm 大の右卵巣腫瘍と少量のダグラス窩腹水を認めた。骨盤部造影 MRI 検査では右卵巣に 160 × 120 × 100mm 大の隔壁と充実成分を伴う多房性嚢胞性腫瘤、および左卵巣に 32 × 29mm 大の充実成分を伴う腫瘤を認めた。子宮には漿膜下、筋層内、粘膜下に最大 60mm 大の筋腫を認めたが、内膜には異常信号

連絡先：
小林　眞子
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 丁目 15 番地
TEL：0566-21-2450　FAX：0566-22-2493
E-mail：kobayashimako8823@gmail.com

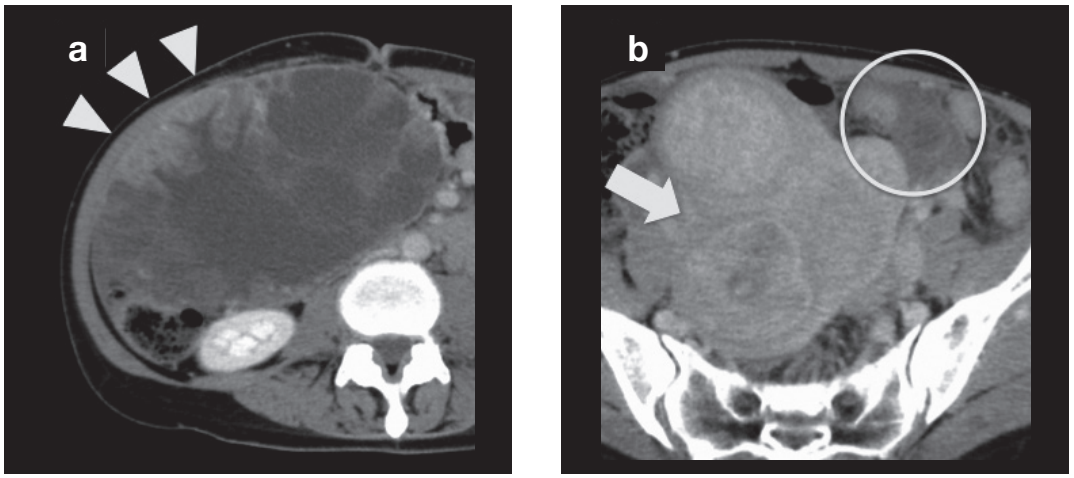


図 1 初診時の腹部造影 CT 検査
a）右卵巣に 130mm 大の充実成分を伴う多房性嚢胞を認めた（矢頭）。
b）左卵巣（丸）、多発子宮筋腫を認めた（矢印）。

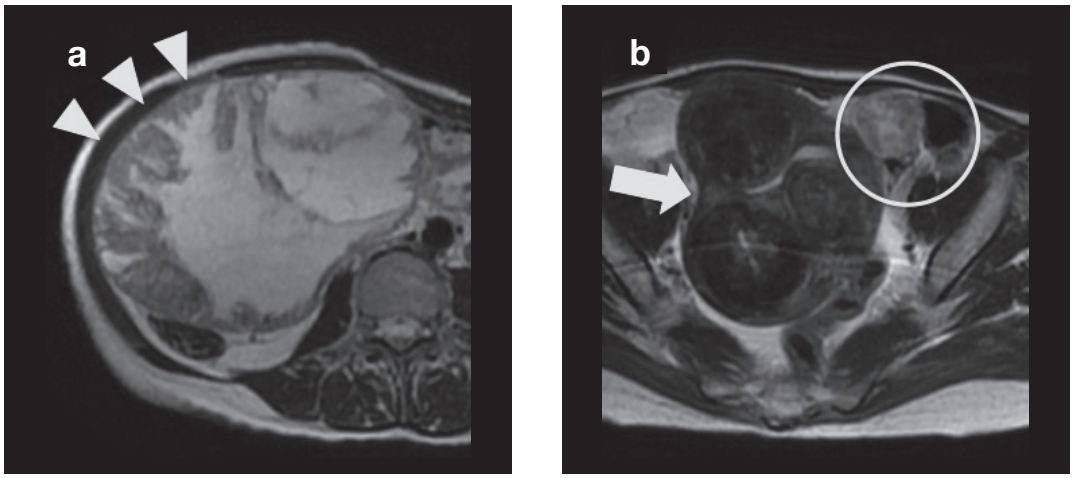


図 2 骨盤部造影 MRI 検査：T2 強調画像
a）右卵巣（矢頭）：160mm 大の不整に肥厚した隔壁と充実成分を含む多房性腫瘍を認めた。
b）左卵巣（丸）：30mm 大の充実成分を含む腫瘤を認めた。子宮には最大 60mm 大の多発子宮筋腫を認めた（矢印）。

を認めなかった（図 2）。血液検査所見では WBC 7900/μL、CRP 4.43mg/dL と炎症反応は軽度上昇しており、腫瘍マーカーは CA125 413.7 U/mL（基準値 0 ～ 35）、CA19-9 28.0U/ml（基準値 0 ～ 37）、CEA 15.0 U/mL（基準値 0 ～ 5）、HE4 73.7pmol/L（基準値　閉経前 ≦ 70）と CA125、CEA、HE4 の上昇を認めた。子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診はともに陰性であった。

受診の翌日に強い腹痛が再度生じたため当科外来を受診した。腹部造影 CT 検査で卵巣腫瘍茎捻転を示唆する所見は認めなかった。大網の脂肪織吸収値の上昇を認めたが腹水量および CT 値は前回 CT 検査と同程度であり、微小破

裂や捻転を疑う所見は指摘されず、血液検査所見でも WBC 7700/μL、CRP 4.45mg/dL と炎症反応の上昇は認めなかったが、鎮痛剤投与後も腹部症状が持続していたため、同日緊急開腹手術を施行することとなった。

術中所見では腹腔内に淡血性の腹水を多量に認めたため、その一部を細胞診へ提出した。腹水は可及的に吸引した（計 730ml）。15cm 大の右卵巣腫瘍表面には径 1cm 程の被膜欠損部があり、腫瘍破綻をきたしていたと考えられた。左卵巣は 3cm 大に腫大していた。腹膜や骨盤内には明らかな播種性病変がないことを確認し、両側付属器を摘出し手術を終了した（摘出臓器：右卵巣 614g、左卵巣 52g、出血 100g）。手術後より腹部症状は改善を認め経過良好のため術後 7 日目に退院となった。

切除標本では肉眼的に左右とも壊死傾向の強い充実性腫瘍であり、右卵巣の腫大した嚢胞内には壊死物質や血液が貯留していた（図 3）。提出した腹水細胞診は陽性であった。卵巣の免疫組織化学検査の結果、CK7（－）、CK20（＋）、CDX2（＋）、CEA（＋）、p53（＋）、ER（－）、PAX8（－）、WT-1（－）と原発性卵巣腫瘍としては非典型的であり、大腸・小腸由来の転移性卵巣腫瘍の可能性が示唆された（図 4）。

病理組織学的検査から消化管癌の可能性を指摘されたため、PET-CT 検査を施行したところ回腸末端に限局的な FDG 集積を認めた（図 5）ため、後方視的に術前の CT 画像を確認するも明らかな腫瘤性病変は認めなかった。そこで、消化器内科へ消化管の精査を依頼した。

下部消化管内視鏡検査と同時に施行した注腸 X 線検査で回腸末端に潰瘍限局型の病変を認め（図 6）、病理組織学的診断と合わせて回腸末端原発の小腸癌と考えられた。初診時から 1 ヶ月後の造影 CT 検査では術前に認めなかった腫瘍による狭窄所見を認めたため（図 7）、当院初診から約 2 ヶ月後に当院外科で腹腔鏡下手術を施行した。腹腔鏡で観察したところ、腹腔内は漿液性の腹水を多量に認め、大網、腹膜、腸間膜、小腸、結腸表面などに播種病変が多数存在していた。頭低位とし、回盲部を観察したところ回腸末端から 20cm の部位に漿膜の引き攣れを認めたため腫瘍が存在すると判断し小開腹下に小腸部分切除を行い手術終了となった（摘出臓器：回腸 12cm、出血 10g）。術後経過は良好で術後 12 日目に退院となった。

切除標本では肉眼的に直径 2cm 大の 2 型の腫瘤を認めた（図 8）。病理組織学的には高分化型管状腺癌の所見で腫瘍は漿膜面に露出しており脈管侵襲も認めた。口側、肛門側断端は陰性であった（図 9）。摘出病変は卵巣病変と同様の組織型であり卵巣腫瘍は回腸末端部原発癌

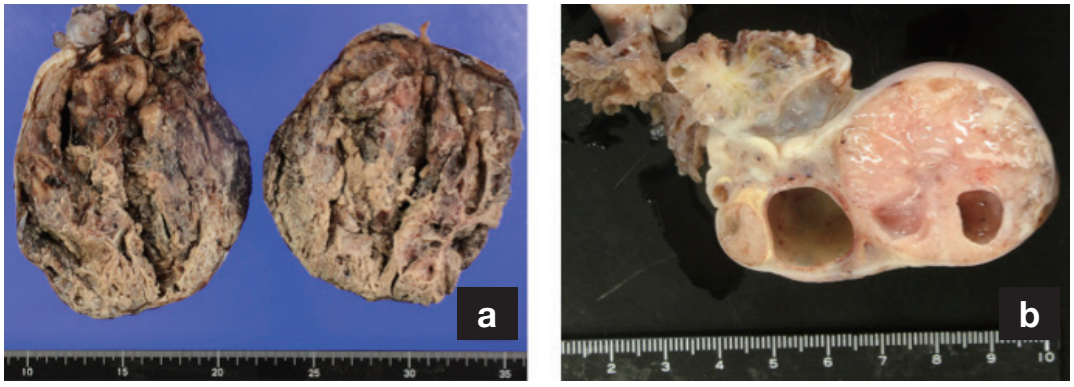


図 3 卵管卵巣摘出標本

a）右卵管卵巣固定後 16 × 16 × 10cm　b）左卵管卵巣固定後 3 × 4 × 6cm
壊死組織の目立つ充実成分と嚢胞を認めた。

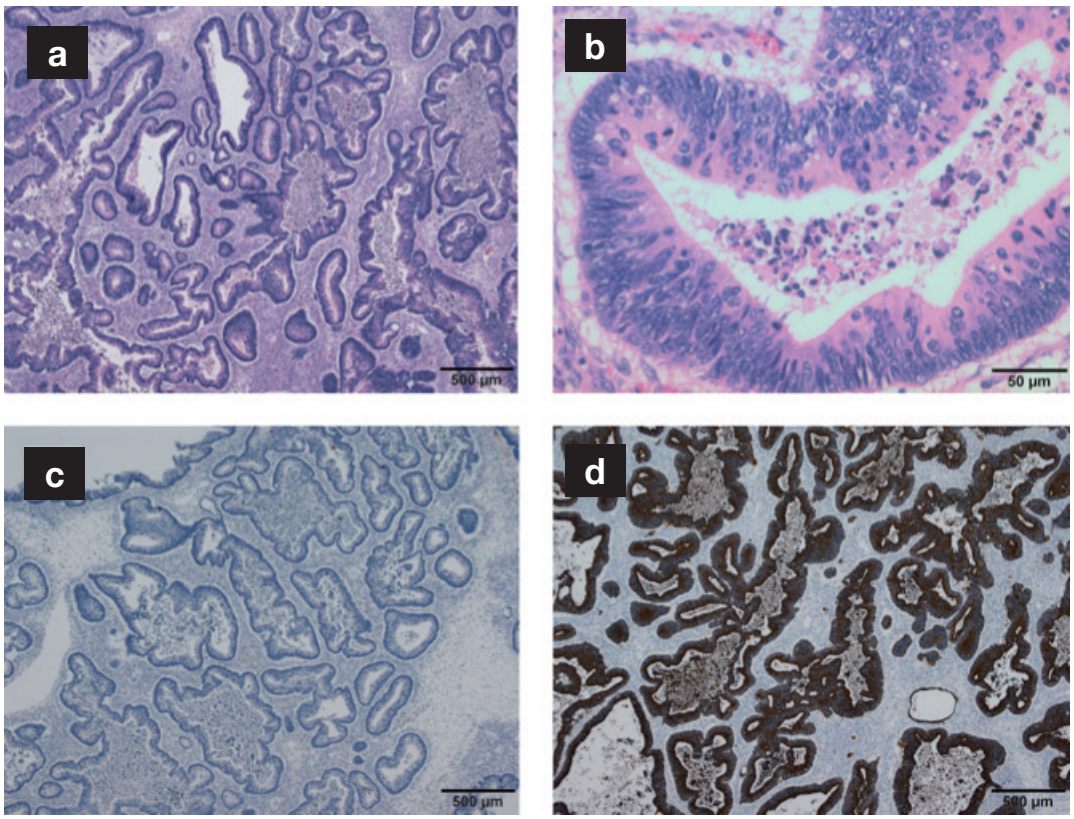


図 4 摘出した卵巣の病理組織検査と免疫組織化学検査
a）HE 染色　b）HE 染色強拡大：大型の明瞭な腺管形成を示し，癒合腺管や小型の腺管を認め高分化型腺癌の像　c）CK7（−）　d）CK20（+）

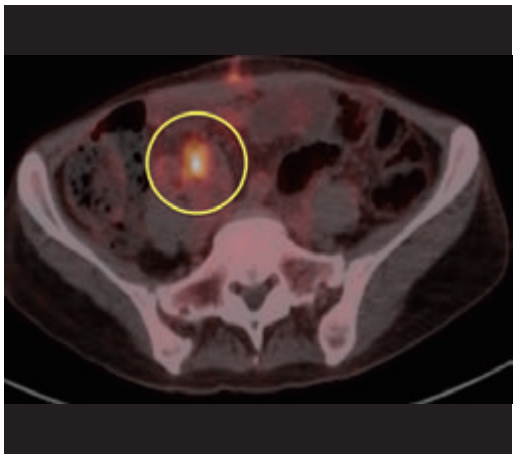


図 5 両側付属器摘出後の PET-CT 検査
回腸に限局して FDG 集積を認めた。

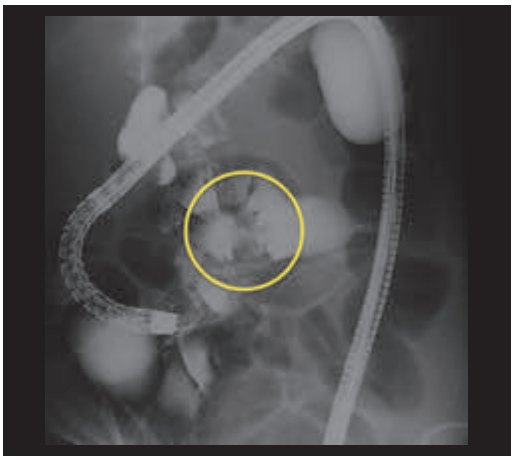


図 6 下部消化管内視鏡検査と同時に施行した注腸 X 線検査
回腸に不整な隆起性病変を認め、apple core sign を呈していた。

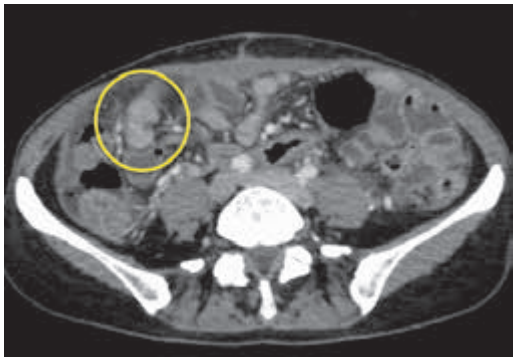
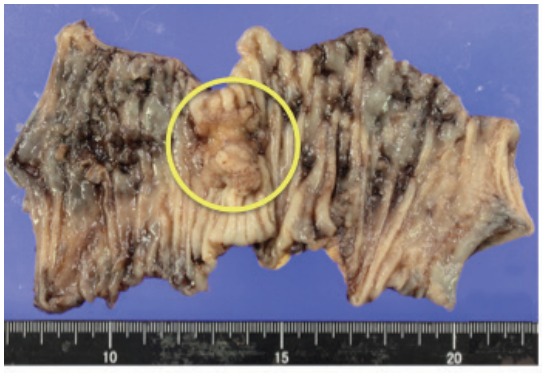


図 7 両側付属器摘出後の腹部造影 CT 検査
小腸に腫瘤を認め腸管の限局的な狭窄を認めた（丸）。

の転移として矛盾しないと判断した。小腸癌 stage Ⅳ（大腸癌取り扱い規約第 9 版より）、2 型、25 × 20mm、腺癌（tub1）、pT4a（SE）、Ly1a、V1a、Pn0、pPM0、pDM0、pRM1 であった。今後の治療として化学療法について説明したが希望されず、有事受診することとなった。小腸部分切除術施行から約 3 ヶ月後、持続する腹部膨満感で当院外科を受診し、胸腹部単純 CT 検査で癌性腹膜炎と多量の腹水、および数カ所に及ぶ閉塞起点による腸閉塞を認めた。腹水穿刺や化学療法を提案したが希望されず、Best supportive care の方針となった。



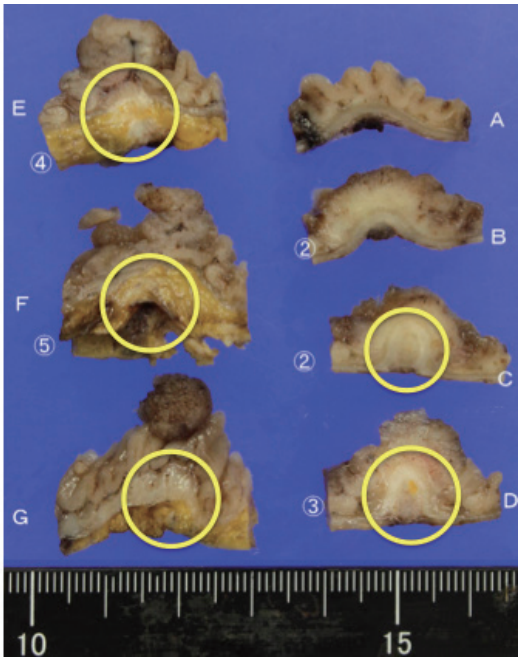


図 8 小腸摘出標本
a）固定後、粘膜面に 2cm 大の潰瘍を伴う結節を認めた。
b）固定後割面、丸は腫瘍の存在箇所。腫瘍が漿膜面から露出しており脈管侵襲を認めた。口側、肛門側断端は陰性であった。

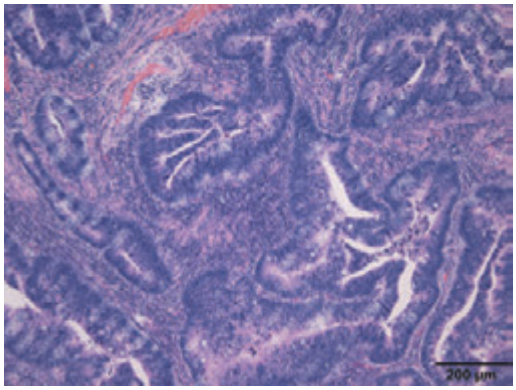


図 9 摘出した小腸の病理組織検査（HE 染色）
卵巣病変と同様、高分化型腺癌の所見。

考　察

転移性卵巣癌は我が国では卵巣悪性腫瘍の8.4 ～ 19.2% を占め、原発臓器は多岐に渡る。原発病変は胃や大腸、乳腺の報告が大部分であり、小腸原発の報告は稀である[1) 2)]。原発性小腸癌は消化管癌全体の 0.1 ～ 0.3% であり[4)]、臨床症状に乏しいため腸閉塞や腸管穿孔による腹膜炎で診断される場合が多く、卵巣腫瘍を契機に診断されることは極めて少ない[3) 5)]。

転移性卵巣癌患者は一般的に卵巣病変に関連した症状を呈し、その中で最も多いのは腹痛と腹部膨満感である[6)]。転移性卵巣癌の 70% は両側性であり、両側性卵巣腫瘍の 15 ～ 20% は転移性腫瘍である[7)]。小腸癌の卵巣転移についても両側性の報告が多い。

小腸癌の発生部位については空腸 63.7 ～ 68.1%、回腸 31.9 ～ 36.3% で、空腸癌、回腸癌の 80% 以上がトライツ靭帯、バウヒン弁からそれぞれ 60cm 以内に発生するとされている[8)]。転移臓器はリンパ節、腹膜、肝臓で多く、卵巣転移の頻度は 0.9% と低い[3)]。卵巣への転移経路は主にリンパ行性とされる。組織型としては大腸癌同様に高分化～中分化型腺癌が多く粘液癌や未分化癌は稀である[9)]。

免疫組織化学染色として、卵巣原発粘液性腺癌の場合、CK7 陽性率は 100%、CK20 陽性率は 4 ～ 56% である。大腸癌において CK7 陽性率は 5 ～ 17%、CK20 陽性率は 76.5 ～ 100% である。小腸癌では CK7 陽性率は 34.8%、CK20 陽性率は 47.8% と報告されており、大腸癌よりも様々である[10)]。本症例では CK7 陰性、CK20 陽性であり、卵巣原発よりも大腸あるいは小腸からの転移性腫瘍の可能性が示唆されたため、追加の画像検査の結果、小腸腫瘍の存在を指摘し得た。

腫瘍マーカーについては CEA ＞ 20ng/ml では卵巣癌より大腸癌の可能性が高いと報告されている[11)]が、本症例では CEA15.0U/ml であった。小腸癌では特異的な腫瘍マーカーが存在しないこと、および症例そのものが稀であり、小腸癌の卵巣転移を腫瘍マーカーから推測することは困難である。

小腸癌の 5 年生存率は約 37% という報告[12)]や 17.5 ～ 28% という報告[13)]があり、文献により差はあるものの予後不良である。治療の原則は外科的切除であるが、本邦では小腸癌の取り扱い規約や治療ガイドラインは存在せず切除範囲やリンパ節郭清に関して定まった見解はなく標準的な化学療法は定まっていない。化学療法については大腸癌に準じたレジメンが選択されることが多いようであり[13)]比較的良好な予後を得ている報告もある。本患者も播種性病変が多数認められ、いずれ腸閉塞となることが予測されたため、大腸癌に準じたレジメンでの化学療法を推奨したが希望されなかった。

転移性卵巣腫瘍の原発巣として術前に小腸癌の診断に至ることは稀であり、医学中央雑誌（会議録を除く）、PubMed で「転移性卵巣腫瘍（癌）」「小腸癌」で検索し卵巣腫瘍を契機に小腸癌の診断に至った症例を調べた限り、2012 年から 2021 年の 10 年間で 7 例であった。本症例を含めた 8 例について表 1 に示す。比較的若年で診断されている症例が多く、中央値 44 歳（33 ～ 53 歳）、予後やその経過については記載されていない症例もあるが、本症例のように術後数ヶ月で再発している症例も存在した。原発については本症例を除き、全例で空腸原発であった。卵巣病変についてはサイズが大きく両側性が多い。また、術前に画像検査や上下部消化管内視鏡検査を実施していたが所見のなかった症例で、術中に消化管を検索することで診断に至ったものも散見された[10) 15)]。

両側卵巣充実性腫瘍の存在は消化管からの転移性卵巣癌の可能性を考慮した他臓器精査が必要であるが、本症例では腹痛を契機に発症しており十分な精査ができないまま緊急手術となった。腫瘍マーカーも消化管癌に典型的ではなく、術前の CT 検査や術中所見では小腸腫瘤や播種は同定できず、摘出標本から大腸または小腸癌が疑われた。精査により回腸末端に腫瘤の存在が判明したが、原発巣の手術の際には腹膜播種を認め根治は困難な状態であった。

悪性が疑われる両側卵巣腫瘍を認めた際は、時間的余裕がある場合は上下部消化管内視鏡検

表1　2012年から2021年の卵巣腫瘍を契機に小腸癌の診断となった症例

症例	報告年	参考文献	年齢	初発症状	初診時の卵巣画像所見	卵巣転移	術式	迅速組織診	卵巣手術時の術中所見	局在	組織型	化学療法	転帰
1	2012	張ら[14]	33	腹部膨満感	造影CT：右卵巣6cm大の腫瘤	右	RSO+小腸部切	なし	Treitz靭帯より100cm肛門側の空腸に6cm大の腫瘤	空腸	tub2	FOLFIRI, BV →FOLFOX, BV →GEM, DTX, PTX →MTX, 5-FU	原病死（2年4ヶ月）
2	2013	小西ら[1]	44	不正性器出血	MRI：右卵巣12cm大、左卵巣4cm大の不整形充実性腫瘤	両側	ATH+BSO+OMT+PLA +PAN+播種切除+小腸部切	粘液性癌	鶏卵大の腫瘤と小腸の引き攣れ	空腸	muc	なし	術後3ヶ月で肝転移、腹膜播種再発
3	2016	上西園ら[15]	50	不正性器出血	MRI：左卵巣16cm大、右卵巣6cm大の不整形充実性腫瘤	両側	ATH+BSO+OMT+PLA +PAN+小腸部切	類内膜腺癌	小腸に1cm大の結節	空腸	tub2	S-1, CDDP	生存（8ヶ月）
4	2017	Mitsushitaら[5]	34	腹部膨満感	CT：右卵巣26cm大の腫瘤	両側	＜初回＞ RSO ＜2回目＞ ATH+LSO+PLA +PAN+小腸部切	なし	Treitz靭帯より140cm肛門側に腫瘤	空腸	tub1	Cape, L-OHP, BEV	生存（2年6ヶ月）
5	2017	Emmanuelら[16]	37	ATH+BSO後の腹痛	記載なし	両側	小腸部切+OMT	なし	記載なし	空腸	tub2	記載なし	記載なし
6	2018	Angelら[17]	53	腹部膨満感	MRI：左卵巣15cm大、右卵巣7cm大の多房性腫瘤	両側	ATH+BSO+OMT+PLA +小腸部切	なし	空腸壁の一部肥厚	空腸	adenocar-cinoma	記載なし	記載なし
7	2019	川村ら[10]	44	なし（癌検診時に卵巣腫瘤指摘）	MRI：左卵巣9cm大、右卵巣3cm大の腫瘤	両側	＜初回＞ LSO+右嚢胞核出 ＜2回目＞ ATH+RSO+OMT+PLA +PAN+小腸部切 ＜3回目＞ 小腸部切+Hartmann+播種切除	なし	Treitz靭帯より30cmの小腸に腫瘤	空腸	tub1	＜2回目術後＞ mFOLFOX6 ＜3回目術後＞ Tegafur, Uracil, Folinate	生存（4年2ヶ月）
8	2022	本症例	50	腹部膨満感、腹痛	MRI：左卵巣16cm大、右卵巣3cm大の多房性充実性腫瘤	両側	＜初回＞ BSO ＜2回目＞ 小腸部切	なし	なし	回腸	tub1	なし	生存（5ヶ月）

ATH：abdominal total hysterectomy（腹式子宮全摘術），BSO：bilateral salpingo-oophorectomy（両側付属器切除術），LSO：left salpingo-oophorectomy（左付属器切除術），RSO：right salpingo-oophorectomy（右付属器切除術），OMT：omentectomy（大網切除術），PLA: pelvic lymphadenectomy（骨盤リンパ節郭清），PAN：para-aortic lymphadenectomy（大動脈周囲リンパ節郭清）　※1.5-FU, l-IL, CPT-11　※2.5-FU, l-IL, L-OHP　※3.modifid FOLFOX

査での精査を行うことや、術中に消化管を含む他臓器病変の入念な検索を行う必要があることは報告されている[15]。しかし、術中の検索でも本症例のように原発腫瘍を同定することが困難な症例があることも念頭においておく必要がある。

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。

参考文献

1) 小西晴久，他：術前に卵巣癌との鑑別に苦慮した小腸癌の1例．現代産婦人科 2013; 62(1): 123-126.
2) Kiyokawa T, Young RH, Scully RE: Krukenberg tumors of the ovary: a clinicathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations.Am J Surg Pathol 2006; 30: 277-299.
3) 佐藤美信，丸田守人，黒水丈次，他：原発性回腸癌術後に両側卵巣転移再発した1例と空・回腸癌転移・再発例の集計 1997; 58: 457-460.
4) 倉金丘一：本邦に置ける原発性空・回腸癌の臨床統計学的考察．最新医 1979; 34: 1053-1058.
5) Mitsushita J, Netsu S, Suzuki K,et al: Metastatic ovarian tumors originating from a small bowel adenocarcinomaea case report and brief literature review. Int J Gynecol Pathol 2017; 36(3): 253-260.
6) Al-Agha Osama M, Nicastri Anthony D: An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. Arch Pathol Lab Med 2006; 130(11): 1725-1730.
7) Young RH, Scully RE: Metastatic tumors in the ovary: a problem-oriented approach and review of the recent literature.Semin Diagn Pathol 1991; 8(4): 250-276.
8) 八尾恒良，八尾健史，真武弘明，他：小腸腫瘍-最近5年間(1995-1999)の本邦報告例の集計．胃と腸 2001; 36(7): 871-881.
9) 松岡 翼，葛島 圭，松崎太郎，他：多発性小腸壁内転移を伴った小腸未分化癌の1例．日消外会誌 2008; 41: 123-128.
10) 川村一郎，岡崎慎史，矢野充泰，他：転移性両側卵巣腫瘍で発見された小腸癌の1例．日本臨床外科学会雑誌 2019; 80(11): 2043-2049.
11) Parente JT, Greston WM, et al: Carcinomembryonicantigen levels in the diagnosis of malignant lesions of malignant lesions of the abdominopelvic region. Surg Gynecol Obstet 1981, 153: 693-696.
12) 本間周作，河本和幸，岡部道雄，他：原発性小腸癌13例の臨床経験.日臨外会誌 2011; 72: 2199-2203.
13) 石橋由紀子，東大二郎，二見喜太郎，他：集学的治療を行なった原発性小腸癌の2例．臨床と研究 2010; 87(11): 101-104.
14) 張 丹，宮田完志，湯浅典博，他：卵巣転移を伴う進行性小腸癌を合併したPeutz-Jeghers症候群の1例．日本消化器外科学会雑誌 2012; 45(7): 749-757.
15) 上西園幸子，中口芳恵，中西絵梨，他：転移性両側卵巣腫瘍を契機に発覚した小腸癌の1例．日本婦人科腫瘍学会誌 2016; 34(4): 688-693.
16) Emmanuel Ofori, Daryl Ramai,et al: Primary Jejunal Adenocarcinoma Presenting as Bilateral Ovarian Metastasis.Gastroenterology Res. 2017; 10(6): 366–368.
17) Angel An-Chieh Liu, Chi-Huang Chen, Wei-Min Liu, et al: A rare Krukenberg tumor arising from a primary adenocarcinoma of the small intestine.Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. 2018; 57(2018): 319-322.

完全尿閉を来した閉経後陰唇癒着症における外陰形成術での高周波電気メスの使用経験

Efficacy of high-frequency electrosurgical unit in postmenopausal labial adhesions with complete urinary retention

鬼頭慧子 Satoko KITO
亀谷美聡 Misato KAMEGAI
平野喜子 Yukiko HIRANO
森亮介 Ryosuke MORI
保條説彦 Tatsuhiko HOJOU

豊川市民病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Toyokawa City Hospital

【概要】 陰唇癒着症は低エストロゲン状態を背景に後天的に左右の陰唇が正中で癒着し腟前庭部を覆う外陰部疾患である。成人例は癒着が強固であり、ほとんどの症例で外科的治療を必要とするが、術後の再癒着が問題となる。再癒着を予防する方法として、癒着剥離後の外陰部形成術や、術後の軟膏塗布が有効であると報告されているが、確立された方法はない。今回、下平式電気メスを用いて外科的癒着剥離を行った閉経後陰唇癒着症5例を経験したため、完全尿閉を来した1例を中心に当院での使用経験を報告する。当院では閉経後陰唇癒着症に対して、鈍的な剥離を用いず高周波電気メスを用いて癒着剥離を行っている。再癒着が生じる原因として、術後早期では創部からの浸出液の増加が、長期的な経過の再癒着では、癒着剥離で生じた上皮欠損部を縫合した後に生じる瘢痕拘縮が一因とされている。高周波電気メスを用いた癒着剥離は、周囲組織の熱変性や陰唇の上皮欠損が軽度であり、創部からの浸出液増加や、創部の瘢痕拘縮を来しにくい。また、用手的な癒着剥離法と比較し、剥離後に外陰部の形成を要さないため、手術に伴う侵襲が軽減できると考えられる。

Key Words **:** *labial adhesion, readhesion, urinary disorder*

緒　言

陰唇癒着症は後天的に左右の陰唇が正中で癒着し腟前庭部を覆う外陰部疾患である。低エストロゲン状態を背景に陰部の感染症、炎症、外傷が原因で生じると考えられている。成人例では強固な癒着を認めることが多く、外科的治療を必要とするが、術後の再癒着が問題となる。今回、我々は下平式高周波電気メスを使用し、陰唇癒着症に対して外科的癒着剥離を行った症例を経験した。完全尿閉に至った最重症例を中心に、陰唇癒着症の管理における本術式の有効性について、当院での経験を踏まえ文献的考察を加えて報告する。

連絡先：
鬼頭　慧子
名古屋市立大学病院　産科婦人科
〒467-8601　愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
TEL：052-853-8241　FAX：052-842-2269
E-mail：satokos917imo@gmail.com

症　例

過去5年間に当院で閉経後陰唇癒着症に対して下平式高周波電気メスを使用し癒着剥離術を施行した5例の特徴を表1に示す。5例とも閉経後女性であり、主に外陰部違和感や排尿障害を契機に医療機関を受診し診断された。ほとんどの症例で左右の陰唇が5mm程度のピンホール状の小孔を残し、ほぼ完全に癒着していた。

表 1　当院で経験した陰唇癒着症 5 症例の特徴

症例	年齢	GP	ADL	主訴	初診時初見	治療	術後処置	転帰
1	94	G3P3	杖歩行	外陰部掻痒感	癒着部中央に 5mm の小孔	下平式電気メス	ゲンタマイシン軟膏 グリメサゾン軟膏	1 週間後に一部再癒着 軟膏塗布継続で悪化なし
2	87	G3P2	自立	尿線途絶	後陰唇交連付近に 5mm の小孔	下平式電気メス	ゲンタマイシン軟膏 グリメサゾン軟膏	再癒着なし
3	84	G2P2	自立	尿線異常	癒着部中央に 5mm の小孔	下平式電気メス	ゲンタマイシン軟膏	再癒着なし
4	69	G1P1	自立	なし	癒着部中央に 5mm の小孔	下平式電気メス	ゲンタマイシン軟膏	再癒着なし
5	89	G2P2	自立	完全尿閉	完全閉鎖しており肉眼的に小孔なし 両側水腎症、膣内へ尿貯留	下平式電気メス	ゲンタマイシン軟膏	再癒着なし

排尿時は小孔から溢流性に尿が流出し、尿線異常や排尿困難を来していた。中でも症例 5 は、完全尿閉および水腎症を来した最重症例であった。全症例で鈍的剥離やコールドメスを用いた切開は行わず、下平式高周波電気メスを用いて癒着剥離を行い、術後はゲンタマイシン軟膏の塗布を行った。癒着剥離に伴う上皮欠損が少なく、陰唇の縫合や特殊なドレッシング材は用いなかった。術後に再治療が必要となる再癒着はなかった。

《完全尿閉を来した最重症例（症例 5）》

患　者：89 歳、2 妊 2 産

主　訴：完全尿閉、外陰部腫脹

既往歴：狭心症、高血圧

ADL（Activities of Daily Living）：自立

現病歴：10 年以上前に陰唇の部分癒着を指摘されたが、無症状であったため治療を希望せず、通院もしていなかった。受診 3 ヵ月前より尿線途絶があったが、外陰部を左右に伸展させながら排尿をしていた。完全尿閉に至り、外陰部の腫脹が出現したため当院救急外来を受診した。

初診時現症：外陰部は正中で癒合しており、肉眼的に視認困難な隙間から尿が滲みだしていた（図 1）。前陰唇交連に間隙を認め、外科ゾンデを挿入したが内部で癒着しており、内腔への挿入は困難であった。腹部 CT（Computed Tomography）検査では膀胱は緊満し、両側の水腎症を認め、逆流性に膣内まで尿が充満していた（図 2）。血液検査では腎機能障害や感染症を示唆する所見はなかった。

図 1　初診時外陰所見
陰唇は正中で完全に癒合し、尿貯留に伴う外陰部膨隆を認める。

経　過：尿閉解除のためにバルーン留置が必要と考えられた。泌尿器科で小孔よりネラトンカテーテル挿入を試みるも 5cm 程度挿入すると抵抗あり、膀胱内にカテーテルが到達しなかったため、透視下でバルーン留置を行うこととなった。小孔より造影剤投与すると逆行性に膀胱が造影された。ガイドワイヤーを膀胱内へ進め、外陰部の小孔をブジーで拡張した後、16Fr 尿道バルンカテーテルを膀胱内へ留置し

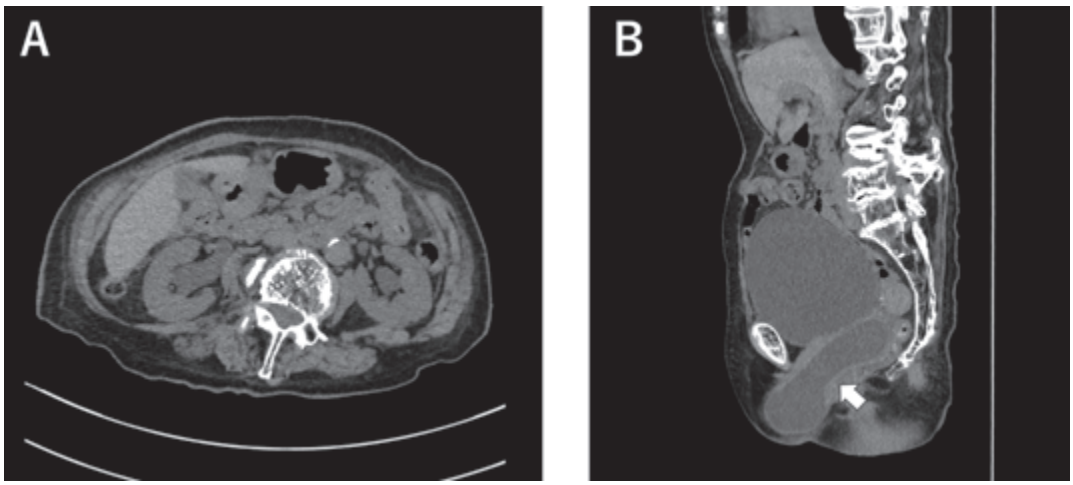


図 2 腹骨盤部単純 CT
A：両側の水腎症を認める。
B：外陰部の完全癒着により、膀胱は緊満し、腟内への逆行性の尿貯留を認める（矢印）。

図 3 逆行性膀胱造影
逆行性に膀胱造影を行い、ガイドワイヤーを通して膀胱内にバルーンカテーテルを留置した。

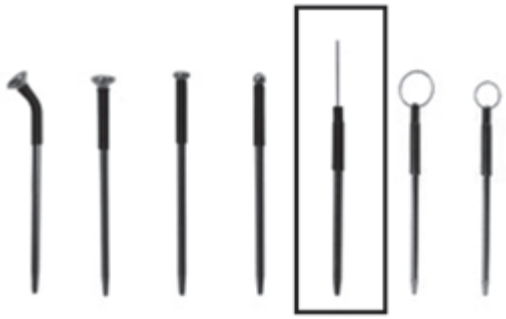


図 4 下平式電気メスの導子の種類
（文献 10 より引用）
癒着剥離では針状の導子を使用した。

た（図 3）。尿閉に伴う水腎症を認め、陰唇癒着の早急な治療が必要であり、手術目的に入院となった。

手術所見：全身麻酔下に手術を施行した。下平式高周波電気メスおよび導子は針状の先端を用い（図 4）、癒着被膜を切開剥離した。バルーンが留置された小孔から後陰唇交連まで切開を行い。さらに小孔から前陰唇交連に向かって切開した。尿道バルンカテーテルにより外尿道口の位置を確認し、外尿道口が視認可能となるまで切開を進めた。陰核小体や陰核包皮周囲までは癒着剥離を行わなかった。腟腔が正常に確認でき、子宮頸管も異常なかった。尿道カテーテルを交換し、腟内を消毒した。剥離後にはほとんど上皮欠損をみとめず、粘膜面および癒合部の外陰部にゲンタマイシン軟膏を塗布し処置を終了した（図 5）。

術後経過：術後 1 日目にバルーンを抜去し

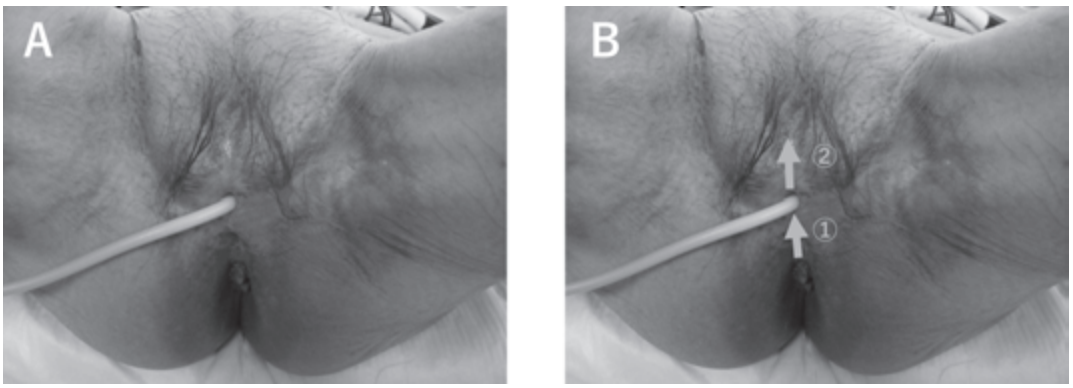


図 5 術前の外陰所見
A：尿道カテーテル留置後。
B：下平式高周波手術器を用いて後陰唇交連からバルーン留置部まで切開し（①）外尿道口を同定してから、前陰唇交連に向かって切開を行った（②）。

た。創部の止血を確認し、ゲンタマイシン軟膏の外陰部への塗布を指導し翌日に退院した。退院後も自己処置を継続し、手術 1 週間後の診察で再癒着を認めなかった。手術 2 か月後の診察で、創部は完全に治癒しており、瘢痕拘縮や再癒着はなかった。

考　察

陰唇癒着症は後天的に左右の陰唇が正中で被膜状に癒着した状態と定義される。発症の背景には低エストロゲン状態が関与するとされ、腟粘膜の脆弱性や乳酸桿菌の減少に伴う腟の自浄作用の低下により、細菌感染や炎症が生じ、その治癒過程で陰唇が癒着すると考えられている[1]。小児はおむつによる局所的な汚染が、閉経後の女性は外陰部の衛生状態の悪化、皮膚炎、尿路感染症、外傷などが癒着形成の母地となる。胎生期のアンドロゲン過剰状態によって先天的に陰唇が癒着した副腎性器症候群や副腎皮質過形成は陰唇癒合症として区別される。好発年齢は新生児期を除く思春期前の小児と閉経期の女性の 2 峰性を示す。小児では無症状のため健診などで発見されることが多いのに対し、成人では外尿道口閉鎖による排尿障害や外陰部痛、性交障害を契機に診断されることが多く、陰唇癒着の自覚はないことが多い[2) 3)]。当院で経験した 5 例に関しても、全例が閉経後の女性であり、排尿障害が最も頻度の高い自覚症状であった。いずれも尿の流出は少なからず保たれていることが多く、過去の報告を含め、完全尿閉まで至る例は少ない。

治療は、小児例では癒着は薄い膜状であり、エストロゲン含有軟膏の局所塗布が有効である[4]。一方、性成熟期以降の症例では癒着が強固であり、軟膏塗布では治療に数カ月を要するとされている[5]。成人例では、排尿障害や外陰部痛を契機に診断に至るため、早期に症状を改善させる目的で外科的切開剥離が第一選択となることが多い。ただし、外科的癒着剥離後の再癒着率は 14–20% とされ、再癒着の予防が重要

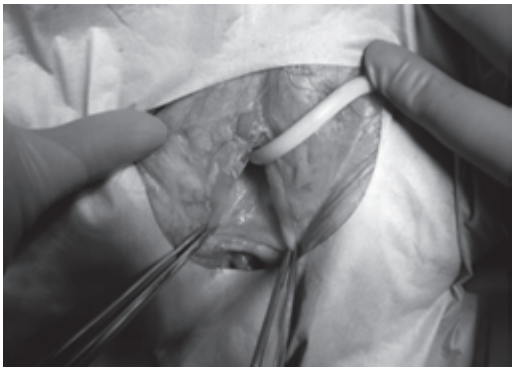


図 6 癒着剥離後の創部
尿が染み出していたために陰唇に発赤、びらんを認めるが、上皮の欠損は認めない。

である[1]。再癒着は術後早期に生じるものと、長期的な経過で生じるものがある。術後早期の再癒着は、創部からの浸出液増加と左右の陰唇創面同士が接触しやすい状態が原因とされている。長期的な経過の再癒着は、癒着剥離時に生じた上皮欠損に縫合を加えると治癒過程で創部の瘢痕拘縮を来すことが原因と考えられている[6]。

再癒着を予防する方法としては、①外科的な剥離方法の工夫②剥離後の外陰部の形成③術後の創部への軟膏やドレッシング剤の使用が挙げられる。剥離後の外陰部の形成や、術後の創部への軟膏処置については、これまで複数の報告があるが、癒着剥離の方法に関してはこれまで過去の報告で具体的に言及されていない。外科的に剥離する方法としては、用手的な鈍的剥離、コールドメスでの切開、電気メスでの癒着剥離等がある。用手的な癒着剥離が多数の報告で用いられているが、高齢者の表皮は薄く脆弱なため、癒着が強固な部分では、陰唇の上皮が破綻してしまい、上皮欠損が生じることが問題である。コールドメスにより鋭的切開を加える場合においても、癒着被膜のみを切開するのは困難であり、少なからず上皮欠損が生じうる。剥離によって上皮欠損が生じた際、創縁を縫合する必要性が生じるが、上述したように単に創縁を縫合するのみでは創部の瘢痕拘縮によって長期的な再癒着が生じやすいとされている。この問題を解決するために、用手的な癒着剥離後、外陰部にZ形成術[7][8]やY-V法[9]などの形成外科的手技を行い、再癒着の予防を試みた症例が多数報告されている。これらの手術の後に、再癒着した例は報告されておらず、有効な方法であると考えられる。しかし、欠点として、形成した皮弁の血流障害による創傷治癒遅延や感染症の頻度が増加すること、単純な切開剥離と比較すると侵襲性が高く、入院期間も長くなることが挙げられる。

当院ではあえて用手剥離は極力行わず、下平式高周波電気メスと、針状の導子を用いて鋭的に癒着被膜を剥離している。下平式高周波電気メスは、腟部びらんの治療を目的に考案された高周波凝固装置であり、円錐切除術に広く用いられている[10]。円錐切除術で使用される導子の他、先端の形状も豊富であり、術式に応じて導子を変えることが可能である（図4）。下平式と一般的な電気メスとの比較を表2に示す[10][11]。下平式高周波電気メスの特徴は、一般的な電気メスと比較し出力される交流電流が高周波であること、電圧が極端に低いことが挙げられる。高周波の電流を用いることで、組織変性の深達度を浅く抑えることが可能である[10]。また、低電圧の出力ではジュール熱のみを用いた切開となり、導子の接する部分以外への組織変性が極めて少ない。さらに、電気メスの先端が鋭い導子であれば、電流密度は上昇し、より低電圧での切開が可能となる。高電圧の出力では、放電を主体とした切開凝固となり、周囲組織の変性を来しやすい[12]。実際に下平式で用いられている電圧は放電が生じるとされる200Vよりも低い150Vであり、切開凝固にあたり放電を使用していない。下平式高周波電気メスでの癒着剥離は、癒着部のみを切開可能であり、上皮欠損をほとんど来さない。したがって、拘縮や再癒着を予防するための形成外科的な処置を要さず、用手剥離と比較し侵襲が少ないと考えられる。また、上皮欠損が少ないことに加え、外陰部の熱変性も最小限であり、術後に創部からの浸出液が少ない。当院では、過去に経験した5例全てが、下平式高周波電気メスを使用し手術を行っていた。全例で大きな上皮

表2 下平式電気メスと一般的な電気メス（ERBE VIO3）との比較

下平式電気メス		一般的な電気メス
6.05MHz	周波数	350kHz
150Vp	電圧	200–4950Vp
高	電流密度	低
ジュール熱のみ	作用	放電＋ジュール熱
小	周囲の組織変性	モードによっては大

（文献10, 11より引用し一部改変）

欠損を認めず、外陰部の縫合形成は行っていなかった。浸出液のコントロールに難渋した例はなかった。創部が完全に治癒した後も、創部の瘢痕拘縮はなく、長期的な経過での再癒着は生じていない。

鋭的に癒着剥離を行う際の合併症としては、尿道口や陰核の損傷が挙げられる。高齢者の陰唇癒着症では、前陰唇交連付近で、小陰唇と陰核小体、陰核包皮が互いに癒着し、境界が不明瞭になっているため、小陰唇の癒着を切開しているつもりが小陰唇の裏に癒着した陰核包皮やその裏にある陰核まで切開してしまうことがある。更に、外尿道口までも損傷する可能性があり、慎重な切開が必要である。当院では予防として、前陰唇交連付近の癒着切開よりも先に外尿道口を同定し、同定できたら直ちに尿道カテーテルを挿入している。カテーテルを挿入することで、尿道口の位置を確認しつつ安全に癒着部の切開を行うことができる。加えて、前陰唇交連付近では前述したように解剖学的構造が捉えづらいため、完全な剥離を目指さず、外尿道口が露出できたら深追いせず剥離を終了することが重要と考えられる。

術後早期は陰唇の創面が互いに接触しやすく、更に手術に伴う炎症や浸出液の増加を伴うと再癒着が生じる[7]。これまで再癒着の予防として、術後に軟膏塗布やドレッシング剤の使用経験に関する報告はあるものの、一定のコンセンサスは得られていない。術後はゲンタマイシン軟膏やステロイド軟膏の塗布を行った報告[13]が多いが、創面の接触や浸出液をコントロールする目的で薄型ハイドロコロイドドレッシング剤や粉状皮膚保護剤を使用した報告も散見する[7) 14) 15)]。長期的な再癒着の予防としては低エストロゲン状態を是正するためにエストロゲン軟膏の局所塗布やエストリオール腟錠挿入が奏功したとの報告が多数ある[8) 16)]。また、軟膏塗布により用手的に陰唇を開くことが再癒着予防に効果的とされているため[17]、軟膏の種類によらず、外陰部に塗布を継続することが重要と考えられる。当院で経験した症例では、術後早期は感染予防も踏まえてゲンタマイシン軟膏の塗布を指示しており、創部の状態に応じてステロイドやワセリン基剤の軟膏に変更して数カ月程度の塗布を継続して行っている。5 例中 1 例で手術 1 週間後に陰唇の一部が再癒着を来したが、この症例は 94 歳と超高齢の女性であり、ADL も他の 3 例と比較すると低下していたため、術後の軟膏塗布が自力では十分に行えなかった可能性が考えられた。再度軟膏塗布を創面全体に行うことを指導した後は癒着の進行が認められず、軟膏塗布や用手的に陰唇を開くことは早期の再癒着予防に有用であると考えられた。また、患者の年齢や ADL から自己処置が十分に行えないことが予測される場合、再癒着予防を目的に Z 形成術や Y–V 法などの形成外科的手技を追加することも考慮された。いずれにせよ、過去に術後 10 年後に再癒着した例もあり、術後も定期的な経過観察が必要である[18]。

これまで、陰唇癒着症の再癒着予防について数々の報告があるが、癒着剥離後の陰唇形成や術後の軟膏、ドレッシング剤に関して焦点が当てられており、剥離方法に関して述べた報告はなかった。高周波電気メスを用いた癒着剥離は、周囲組織の熱変性や陰唇の上皮欠損が軽度であり、創部からの浸出液増加や、創部の瘢痕拘縮を来しにくい。また、用手的な癒着剥離法と比較し、剥離後に外陰部の形成を要さないため、手術に伴う侵襲が軽減できると考えられた。今後、高周波電気メスを活用することでより簡便で低侵襲な治療が行えるようになると思われた。

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はありません。

参考文献

1) Chuong CJ, Hodgkinson CP. Labial adhesions presenting as urinary incontinence in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1984; 64: 81S–84S.
2) Palla L, De Angelis B, Lucarini L, et al. A case of labial fusion and urinary pseudo-inconti-

nence in an elderly woman. A surgical treatment and a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010; 14: 491–493.
3) 井上幸治，大森孝平，久間正幸．尿閉を主訴とした陰唇癒着症の1例．泌尿器科紀要 1996; 42: 393–395.
4) Huffman JW. Disorders of the external genitals and vagina. Pediatr Clin North Am. 1958; 35–49.
5) 片岡典子，増澤利秀，戸田里実，他．当院で経験した陰唇癒着症の4例．東京産科婦人科学会会誌 2019; 68: 37–41.
6) 羽賀宣博，宮本 暖，相川 健．尿閉をきたした陰唇癒着症．泌尿器外科 2010; 23: 615–617.
7) 田村祐子，清水美代，渡邊 愛．高齢者の陰唇癒着症に対して異なるアプローチで再癒着防止を図った2例．産科と婦人科 2021; 12: 109.
8) 文 美智子，三宅麻子，大崎陽子，他．閉経後の陰唇癒着症に対し再癒着防止目的にZ形成術を行った1例．産婦人科の進歩 2019; 71: 247–252.
9) 矢野健二，田中礼子，内藤博之，他．Y-V法による陰唇癒着症の手術治療．産婦の実際．2001; 50: 13-145.
10) 株式会社オネストメディカルホームページ．http://www.honest.dr-clinic.jp/19.html（Accessed November 29, 2022）
11) 株式会社アムコホームページ．https://amco.co.jp/（Accessed November 29, 2022）
12) 桜木 徹．わかりやすい電気メスの本．金原出版 2014.
13) 青山瑶子，吉村和晃，西村和朗，他．陰唇癒着症の3例．福岡産科婦人科学会雑誌 2017; 41: 21–24.
14) 藤田研也，成松 巌，水沢弘哉，他．創傷被覆材により治療した高齢女性陰唇癒着症の1例．形成外科 2005; 48: 1355–1358.
15) 江浦瑠美子，川元 健，古郷米次郎，他．湿潤環境創傷被覆材が有効であった陰唇癒着症の1例．西日本泌尿器科 2009; 71: 609–612.
16) 井上智恵子，松木俊二，河野康志，他．閉経後にみられた陰唇癒着症の3症例．産科と婦人科 2005; 72: 109–114.
17) 邦浩河西．排尿障害をきたした陰唇癒着症の2例 Two cases of labial adhesion with urination disorder．香川産科婦人科雑誌 2020; 22: 15–18.
18) 木矢孝一郎，杉山成史．術後長期経過後に再癒着により排尿困難をきたした陰唇癒着症の1例．日本形成外科学会会誌 2010; 30: 437–440.

閉経後のターナー症候群女性に発症した多発子宮内膜ポリープの１例

A case of multiple endometrial polyps in a postmenopausal woman with Turner Syndrome

合田 知弘 Tomohiro GODA
加藤 雄一郎 Yuichiro KATO
溝口 冬馬 Toma MIZOGUCHI
林 佳奈 Kana HAYASHI
手塚 慶吾 Keigo TEZUKA

高山赤十字病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Red Cross Takayama Hospital

【概要】 我々は閉経後のターナー症候群女性に発症した多発子宮内膜ポリープの１例を経験したので報告する。症例は 56 歳女性、未妊未産。ターナー症候群のため 22 歳から近医小児科でホルモン補充療法を受け、月経初来し、継続治療されていた。56 歳の検診で子宮内膜肥厚を指摘され、当院紹介受診となった。MRI で子宮内膜ポリープを指摘され、子宮内膜細胞診は悪性像を認めなかった。子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術を施行した。病理診断は子宮内膜ポリープで、悪性像はみられなかった。ホルモン補充療法は子宮内膜ポリープ発生のリスク因子の１つであるとされるが、ターナー症候群における子宮内膜ポリープの報告は稀である。本症例では計 35 年間ホルモン補充療法を行っており、長期間のエストロゲン刺激が子宮内膜ポリープの発生の要因と考えた。今回の症例のようにターナー症候群の多くは長期間のホルモン補充療法を必要とし、また小児科で長期間治療されている場合もあるため、産婦人科での定期診察の必要性を再認識した。

Key Words **:** *endometrial polyps, turner syndrome, hormone replacement therapy*

緒 言

ターナー症候群は、X 染色体の１本の完全欠失、または部分欠失などの染色体異常であり、低身長・翼状頸・外反肘・性腺機能低下症・内分泌異常・代謝異常・第２次性徴遅延などをきたす。発生頻度は女児出生の 2500 例に１例である[1)]。ターナー症候群は約 30% に思春期発来が認められ、約 20% に初経が認められるが、必ずしも正常な性腺機能ではない場合も多く、最終的には約 90% 以上がホルモン補充療法を必要と報告されている[2)]。ホルモン補充療法のタイミングは、12 歳から 15 歳の間に身長が 140㎝に達した時点でエストロゲン補充療法を少量から開始し２年から３年にかけて成人量まで漸増することが推奨されている[3)]。

ホルモン補充療法は子宮内膜ポリープ発生のリスク因子の１つであるとされるが、ターナー症候群における報告は稀である。今回我々は、ホルモン補充療法を長期間行っているターナー症候群女性に発症した子宮内膜ポリープに対し、子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術を施行した１例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

連絡先：
合田 知弘
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
TEL：0577-32-1111 FAX：0577-34-4155
E-mail：tomogoda0804@gmail.com

症　例

患　者：56 歳、0 妊 0 産

染色体検査：結果不明

既往歴及び手術歴：甲状腺機能低下症、QT 延長症候群

身体所見：141㎝、50.5kg

現病歴：ターナー症候群で原発性無月経のため、近医の小児科クリニックで 22 歳からホルモン補充療法を開始され月経初来した。心奇形などの合併症はみられない。投薬内容は結合型エストロゲン 0.625mg/ 日、25 日間 / 月とジドロゲステロン 5mg/ 日、12 日間 / 月で、順調に月経がきていた。49 歳時に貧血を指摘され、当院内科を受診した。当科では、子宮内膜肥厚は認めず、近医の小児科で月経血を減らす目的に、結合型エストロゲンを半分に減量して内服継続となった（結合型エストロゲン 0.3125mg/ 日、25 日間 / 月とジドロゲステロン 5mg/ 日、12 日間 / 月）。50 歳時にホルモン補充療法の中止を考慮され当院を紹介され、骨粗鬆症はなく中止可能と判断されたが、以降も近医の小児科クリニックで内服継続されていた。54 歳時の検診で子宮内膜肥厚を指摘され、精査の指示があったが受診されず、55 歳時に再び子宮内膜肥厚を指摘され、当院紹介受診となった。月経は 30 日型、過多月経はなく、不正性器出血のエピソードはなかった。経腟超音波検査で子宮内膜は 22mm、骨盤部単純 MRI では子宮内膜ポリープを疑う所見を認めた（図 1-a）。子宮内膜細胞診、組織診では悪性所見を認めなかったものの、子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術を勧めたが、本人の同意が得られなかった。ホルモン補充療法の中止を指示し、経過観察の方針とした。しかしその後も子宮内膜の肥厚が継続していたため、経過観察開始から 1 年が経過した時点で子宮鏡下手術を行なった。

手術所見を記載する。手術は脊椎麻酔下に行った。子宮鏡は 24Fr KARL STORZ Standard Resectoscope®、電極はモノポーラループ電極を使用した。灌流液は 3%D- ソルビトー

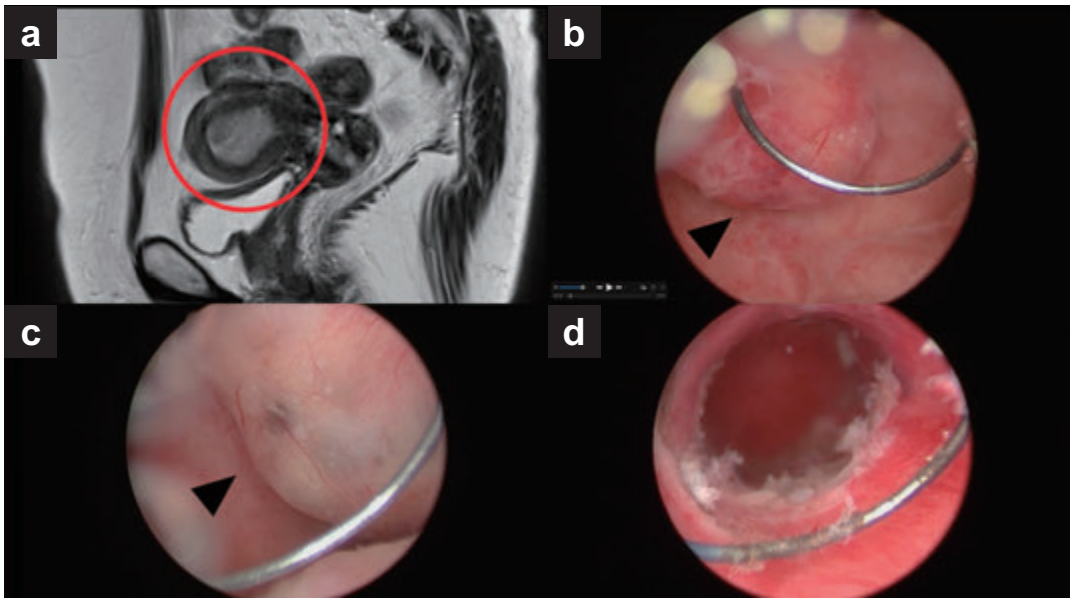


図 1

(a) T2 強調像矢状断。子宮内膜は 22mm に肥厚していた。辺縁が結節状で、子宮内膜ポリープを疑う所見であった。悪性を疑う所見は認めなかった。子宮体部を○で囲む。

(b) (c) 子宮鏡下に子宮内腔を観察すると多発ポリープを認めた。異型血管は認めなかった。ポリープを三角で示す。

(d) レゼクトスコープで病変を全て切除した後の子宮内腔を示す。

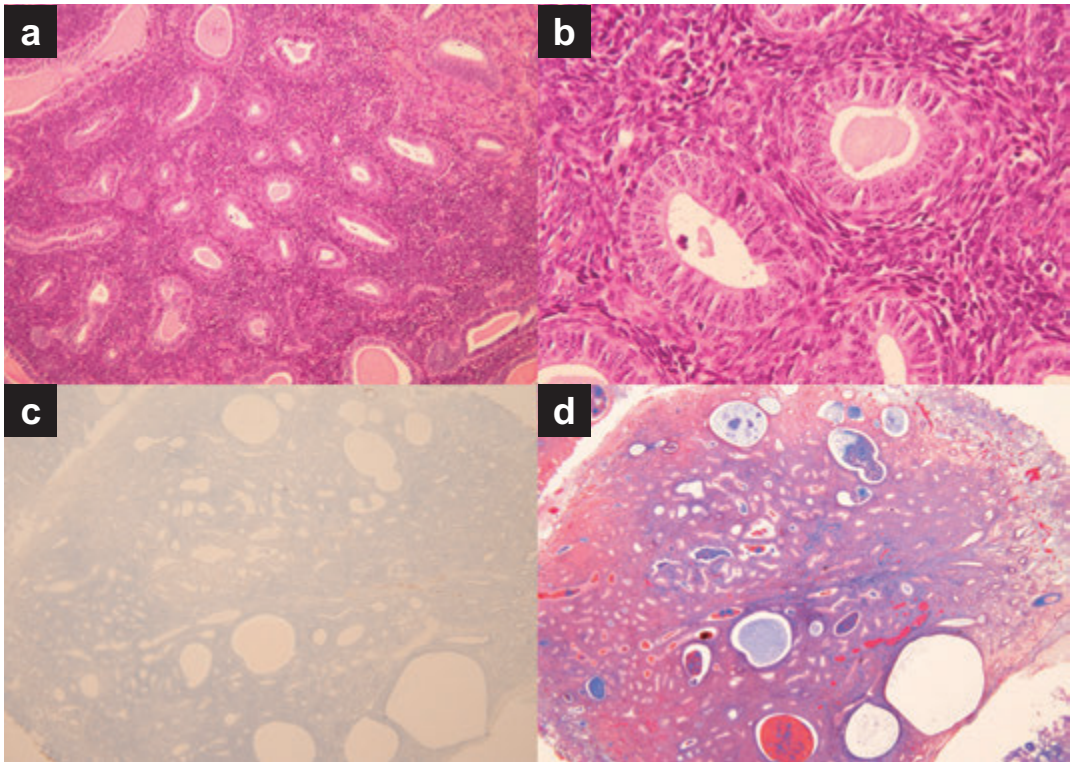


図 2

(a)(b) 主に紡錘型の核と淡く好酸性の胞体を持った円柱上皮が配列した増殖期の小型内膜腺管で、間質には類円形の間質細胞を密に認めた。(a：HE 染色・10 倍、b：HE 染色・40 倍)
(c) デスミン染色陰性。筋原線維を認めなかった。
(d) マッソン・トリクローム染色陽性。青色が膠原繊維を示す。

ルを使用し、灌流圧は 50cmH2O とした。子宮鏡下手術中は、常に経腹超音波による監視を行った。子宮内腔には内膜ポリープが多発しており、ポリープ表面に異型血管を認めなかった(図 1-b, c)。全てのポリープを切除し、全ての病変がないことを確認して手術終了とした(図 1-d)。本症例では生殖可能年齢女性の子宮内膜ポリープと比べてポリープ実質が充実している印象があり、ポリープというよりも変性筋腫を切除しているような感覚であった。術中出血は少量、所要時間は 18 分、灌流液の流入量は 100ml であった。病理組織学的所見は、主に紡錘型の核と淡く好酸性の胞体を持った円柱上皮が配列した増殖期の小型内膜腺管で、間質には類円形の間質細胞を密に認めた(図 2-a, b)。増殖期を思わせる内膜ポリープの病理診断で、悪性像はみられなかった。免疫染色で特記所見は認めず、子宮内膜ポリープとして矛盾しない所見であった(図 2-c, d)。

術後経過は術後 1 日目で退院となり、術後 1 ヶ月の診察で異常所見はなく、終診とした。

考　察

子宮内膜ポリープは限局的に増生した内膜腺と間質、血管から構成される良性疾患である。発生率は 8-32% で、年齢とともに上昇し、閉経後によくみられると報告されている[4)-6)]。臨床症状は無症状であることが多いが、不正性器出血や過多月経、過長月経、不妊の原因となることがある。リスク因子は年齢、肥満、高血圧、タモキシフェン、ホルモン補充療法と報告されている[7)]。

子宮内膜ポリープは一般的に良性であることが多いが、中には子宮内膜癌や前がん病変（ポリープ状異型腺筋腫、子宮内膜異型増殖症）が含まれることがある。ポリープ様に外向性に発育する悪性腫瘍や子宮内膜異型増殖症はまれではなく、L Savelli ら[7] は、悪性腫瘍と子宮内膜異型増殖症の発生率はそれぞれ 0.8% と 3.1% と報告されている。一方、R Orvieto ら[8] は、ホルモン補充療法を受けている患者では子宮内膜増殖症の併存率が 13.7% と報告されている。

子宮内膜ポリープを疑った場合は、悪性を否定するために適宜生検が必要になるが、適切な検体採取ができないことも多く[9][10]、正確な診断ができない可能性に留意する必要がある。治療法は子宮内膜全面掻爬、子宮鏡下子宮内膜ポリープ切除術があり、不正性器出血などの有症状や不妊の原因と考えられるもの、また悪性の可能性があるものが治療対象となる。ポリープの取り残しを防ぐためには子宮鏡下に行うことが推奨される[11]。

子宮内膜ポリープの原因ははっきりとわかっていないが、エストロゲン刺激の関与が考えられている[12]。子宮内膜ポリープの腺上皮ではエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体が有意に高いことが報告されており[13]、一方で間質細胞ではエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体が減少することを報告されている[14]。ホルモン受容体の異常な分布が限局的な子宮内膜組織の増殖を促し子宮内膜ポリープの発生に寄与している可能性がある[15][16]。よって、ホルモン補充療法はエストロゲンによる子宮内膜への継続的な刺激によって子宮内膜ポリープを発生させる可能性がある。Oguz[17] らは、ホルモン補充療法を開始して、観察中に発生した子宮内膜ポリープ全体の 82.3% は、18 か月と 24 か月の診察で見つかったと報告されており、薬剤の種類や投与量に依存して子宮内膜ポリープが発生する可能性があると述べている。プロゲステロン併用は子宮内膜増殖症や子宮内膜癌を予防する[18] ため、子宮を有する症例ではプロゲステロン製剤の併用が推奨される。プロゲステロン製剤の周期的投与は連続的投与に比べて子宮内膜ポリープの発症率が高く[19]、子宮内膜癌のリスクも上昇すると報告されている[20]。一方で、エストロゲンに拮抗するプロゲステロンの存在にも関わらず子宮内膜ポリープが出現する報告もある[21] ため、ホルモン補充療法中は定期的な診察が必要となる。

ターナー症候群における性腺機能不全は、胎生期に卵原細胞から第一卵母細胞への分化の過程において、X 染色体の対合不全によって多くの卵が閉鎖卵胞になってしまうために機能不全を来す。出生時に索状性腺で正常卵胞が存在しない症例や、月経が初来しても閉経が早い症例などがみられる。ターナー症候群の子宮は 25% が成熟しており、31% は未熟であったと報告されている[22]。また、子宮は未熟であってもホルモン補充療法によって成熟し発育すると報告している[22]。本症例では子宮の大きさは鶏卵大で、卵巣は経腟超音波検査で確認することができ母指大で正常であった。

我が国において、ターナー症候群に子宮内膜ポリープが発生した報告は、検索した限りでは見つけることができなかった。一方海外では、ターナー症候群に関連してポリープ状異型腺筋腫が発生した報告が 2 件みられた。ポリープ状異型腺筋腫の好発年齢は 40 歳前後であるが閉経後にもみられ、臨床的に子宮内膜ポリープが疑われることが多い[23]。Philip.B ら[24] は、ターナー症候群に発症したポリープ状異型腺筋腫の 3 例を報告されており、うち 1 例はホルモン補充療法を 6 年間受けていた。また、Robert.H ら[25] は、ポリープ状異型腺筋腫の 27 症例中 2 例がターナー症候群患者であったと報告されており、うち 1 例はホルモン補充療法を 6 年間受けていた。両者の報告では、いずれの症例でも長期間のホルモン補充療法を行っていた経過があり、長期間のエストロゲン刺激がポリープ状異型腺筋腫の発症の要因の 1 つであると考察されている。本症例では計 35 年間に渡ってホルモン補充療法が行われており、長期間のエストロゲン刺激が限局的な子宮内膜組織の増殖を促し、子宮内膜ポリープを発症したと考えた。

本症例はホルモン補充療法を小児科で受けて

おり、50歳時に一度中止を考慮され、当院としても中止可能であると判断していたが、中止に至らず継続処方がなされていた。その後は数年子宮癌検診を受診されていなかった。今回は、小児科から継続処方されていたことで子宮内膜病変の有無について評価する機会が減少していたこと、また当科を受診する機会があったにも関わらず、定期的なフォローにつなげることができなかった。本症例のように、小児慢性疾患患者の小児期から成人期への移行において、成人期に入っても小児科診療を継続していることもみられ、移行期医療について産婦人科と小児科の連携や引継ぎの重要性を考えさせられる症例を経験した。いずれのガイドライン[3) 26)]上にも、ホルモン補充療法の中止に関しては、具体的な年齢は記載がないが、ホルモン補充療法中は、特に長期間の投与になると副作用が増加してくるため、少なくとも1年に1回の精査が必要と考えられた。

結　論

我々は子宮がん検診で子宮内膜肥厚を指摘されたターナー症候群の閉経女性に多発子宮内膜ポリープが発生した1例を経験した。ターナー症候群の多くは長期的なホルモン補充療法をすることが多く子宮内膜ポリープ発生のリスク因子となるため、継続的なフォローが必要であるとことを再認識した。また、子宮内膜ポリープの完全切除に子宮鏡下手術が有用であった。

利益相反について

全ての著者は開示すべき利益相反はない。
論文作成について、患者に説明し同意を得た。

参考文献

1) Kirstine Stochholm, Svend juul, Knud Juel, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3897–3902.
2) Toshiaki Tanaka, Reiko Horikawa, Ayako Tanae, et al. Final height in girls with Turner syndrome after growth hormone treatment; Experience at National Children's Hospital. Clin Pediatr Endocrinol 2000; 9: 41-46.
3) 田中敏章，横谷 進，長谷川奉延，ほか．ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン．日本小児科学会雑誌 2008; 112: 1048-1050.
4) E. Dreisler, S Stampe Sorensen, PH Ibsen, et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 102-108.
5) LJ Van Bogaert. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. Obstet Gynecol 1988; 71: 771-773.
6) Mary D Hinckley, Amin A Milki. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. JSLS 2004; 8: 103-107.
7) Luca Savelli, Pierandrea De laco, Donatella Santini, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 927–931.
8) R Orvieto, I Bar-Hava, D Dicker, et al. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 883–886.
9) G Gebauer, A Hafner, E Siebzehnrubl, et al. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 59–63.
10) PG Brooks, SP Serden. Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1354–1357.
11) Sangchai preutthipan, Yongyoth Herabutya. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril 2005; 83: 705-709.
12) Njume Peter Nijkang, Lyndal Anderson, Robert Markham, et al. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Medicine 2019; 7: 2050312119848247.
13) RG Lopes, EC Baracat, LC de Albuquerque Neto, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps.

J Minim Invasive Gynecol 2007; 14: 300–303.
14) K Mittal, L Schwartz, S Goswami, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 345-348.
15) Elza Carvalho Sant' Ana de Almeida, Antonio Alberto Nogueira, Francisco Jose Candido dos Reis, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. Maturitas 2004; 49: 229-233.
16) Reginaldo Guedes C. Lopes, Edmund Chada baracat, Luiz Cavalcanti de Albuquerque Neto, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2007; 14: 300-303.
17) S Oguz, A Sargin, S Kelekci, et al. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. Maturitas 2005; 50: 231-236.
18) LF Voight, NS Weiss, J Chu, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. Lancet 1991; 338: 274–277.
19) KM Feeley, M Wells. Hormone replacement therapy and the endometrium. J Clin Pathol 2001; 54: 435-440.
20) Sjögren LL, Morchi LS, Ellen Lokkegaard. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. Maturitas 2016; 91: 25-35.
21) H Maia Jr, IC Barbosa, D Marques, et al. Hysteroscopy and transvaginal sonography in menopausal women receiving hormone replacement therapy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 4: 13–18.
22) Bakalov VK, Thomas Shawker, Irene Ceniceros. Uterine Development in Turner Syndrome. J Pediatr 2007; 151: 528-531.
23) Mazur, Michael T. Atypical polypoid adenomyoma of the endometrium. Am J Surg Pathol 1981; 5: 473-482.
24) PB Clement, RH Young. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus associated with Turner's syndrome: a report of three cases, including a review of "estrogen-associated" endometrial neoplasms and neoplasm associated with Turner's syndrome. Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 104-113.
25) RH Young, T Treger, RE Scully. Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus; a report of 27 cases. Am J Clin Pathol 1986; 86: 139-145.
26) 樋口 毅.【HRTガイドライン2017年度版 改訂の要点と最近の話題】〔CQ編〕 HRTの継続期間と中止方法. 産と婦 2017; 84: 1449-1457.

分娩から8年後に子宮全摘を施行して胎盤遺残が判明した1例

Eight years after delivery, laparoscopic total hysterectomy revealed retained placenta: a case report

長岡 明日香 Asuka NAGAOKA
坂堂 美央子 Mioko HANDO
白倉 知香 Chika SHIRAKURA
宗宮 絢帆 Ayaho SOMIYA
競 悦子 Etsuko KISOI
寺沢 直浩 Naohiro TERASAWA
田中 梨紗子 Risako TANAKA
簔田 章 Aki MINODA
荒木 甫 Hajime ARAKI
黒柳 雅文 Masafumi KUROYANAGI
正橋 佳樹 Yoshiki MASAHASHI
中村 拓斗 Takuto NAKAMURA
上田 真子 Mako UEDA
鈴木 美帆 Miho SUZUKI
福原 伸彦 Nobuhiko FUKUHARA
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

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

【概要】 Retained products of conception（RPOC）とは、流産あるいは児娩出後の子宮内妊娠組織遺残物の総称であり、産褥出血や感染の原因となる。今回我々は、分娩から8年後に子宮全摘を施行して胎盤遺残が判明した1例を経験したため報告する。症例は43歳、4妊3産、人工妊娠中絶1回。最終分娩はX−8年に正常経腟分娩であった。X−2年に不正性器出血を主訴に前医受診、経腟超音波検査にて子宮筋層内に嚢胞様構造を指摘され、EP合剤内服にて出血は軽減し一旦終診となった。X年3月に持続する不正性器出血、腹部膨満感、水様性帯下にて前医に再診、X年4月に当院当科に紹介となった。経腟超音波検査にて子宮内腔は拡張し液体が貯留、骨盤MRIにて子宮体部内腔を占拠する長径60mm大の腫瘤および出血貯留を認め、嚢胞性子宮腺筋症もしくは子宮腺筋症に伴う留血腫の診断で、腹腔鏡下子宮全摘を施行した。術中所見では子宮は新生児頭大で軟、通常の子宮腺筋症とは異なる印象であった。摘出子宮は400g、体部内腔には全周性に嚢胞構造と、嚢胞と筋層の間に古い血腫様充実性構造を認めた。病理診断で子宮腺筋症を背景とした子宮内に胎盤遺残を認めた。術後経過は良好である。本症例では、分娩後の年数が経過しており胎盤遺残の術前診断が困難であった。不正性器出血や月経不順、子宮内の嚢胞性・血腫様構造を認めた際は分娩より時間が経過していても胎盤遺残を念頭に入れる必要がある。

Key Words **:** *retained products of conception (RPOC), laparoscopic hysterectomy, placenta*

連絡先：
長岡 明日香
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院
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：asukachuchu1217@gamil.com

緒　言

Retained products of conception（RPOC）とは、流産あるいは児娩出後の子宮内妊娠組織遺残物の総称であり、産褥出血や感染の原因となる[1)]。かつて日本では、分娩後胎盤の一部あるいは全部が残存した場合は遺残胎盤と称し、分娩や流産後しばらく経ってから発見された場合は胎盤ポリープと称されることもあった[2)]。欧米では、遺残胎盤と胎盤ポリープをRPOCの呼称で一括することが多く、近年日本でもその呼称が浸透してきている[3)]。一般的に、RPOCの多くは3-5か月までに自然脱落もしくは消失するとされている[1)]が、今回は8年前が最終分娩である症例に対し、RPOCを認めるというまれな1例を経験したので報告する。

症　例

患　者：43歳

主　訴：不正性器出血

既往歴：両側卵巣嚢腫摘出術（23歳時）
甲状腺機能低下症

妊娠・出産歴：4妊3産　人工妊娠中絶1回（X-9年以前）。第一子；X-13年11月（40週0日）、男児、2692g、胎盤：570g、18x17cm。第二子；X-11年11月（39週2日）、男児、3098g、胎盤：600g、18x13cm。第三子；X-8年10月（39週4日）、男児、2802g、胎盤：500g、17x16cm。**月経周期**：14～20日周期、最終月経：X年2月10日～。

現病歴：患者は、X-2年8月に不正性器出血を主訴に前医を受診、経腟超音波検査にて子宮内腔に4cm大の2房性嚢胞を認めた。子宮内膜細胞診は陰性、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール内服にて止血を得られたため、1週間後の再診で終診となっていた。X年3月に下腹部膨満、水様性帯下の持続を主訴に前医を再度受診した。持続はしていないが、時折不正性器出血を認めていた。X-2年と比較し、経腟超音波検査の所見は不変であり、子宮頸部細胞診は陰性であった。骨盤MRI検査を施行し、嚢胞性子宮腺筋症の診断で手術目的に当院産婦人科に紹介となった。X年4月に当院産婦人科初診時にも少量の性器出血が持続しており、嘔気も認めていた。

採血所見：TP6.6g/dL, Alb4.3g/dL, AST19U/L, ALT13U/L, LDH234U/L, Na138mEq/L, K4.9mEq/L, CL104mEq/L, BUN10mg/dL, Cre0.63mg/dL, WBC5.7 × 10^3/μL, RBC484 × 10^4/μL, Hb14.5g/dL

画像所見：経腟超音波検査（図1）では、子宮体部内腔に嚢胞性構造と筋層の肥厚を認め、子宮前壁側の筋層と嚢胞性構造の間の一部には血流を認めた。骨盤MRI（図2）では、子宮体部内腔を占有する長径60mm大の腫瘤を認め、T1強調像で腫瘤の頭側は低信号を、尾側は低～高信号、T2強調像では、腫瘤の頭側は高信号を、尾側は低～軽度高信号の層構造を呈した。子宮体部左前壁筋層にT2強調像で境界不明瞭な腫瘤状の低信号域を認め、内部に点状の高信号域を伴った。MRI拡散強調像（図2-3）で、子宮内病変の尾側は著明な拡散低下を示した。

診断・経過：上記所見より、嚢胞性腺筋症もしくは子宮腺筋症に伴う留血腫と診断した。X年5月末の再診時にも少量の茶褐色の帯下が持続していたが明らかな月経はX年2月以降認めていない。手術までの1か月間にGnRHアンタゴニストを内服したが出血量は変化なかった。X年7月に腹腔鏡下子宮全摘・両側卵管切除術を施行した。

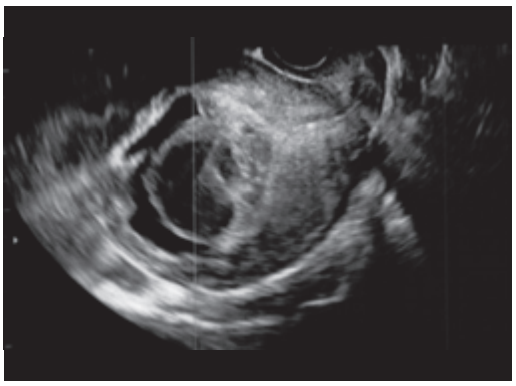
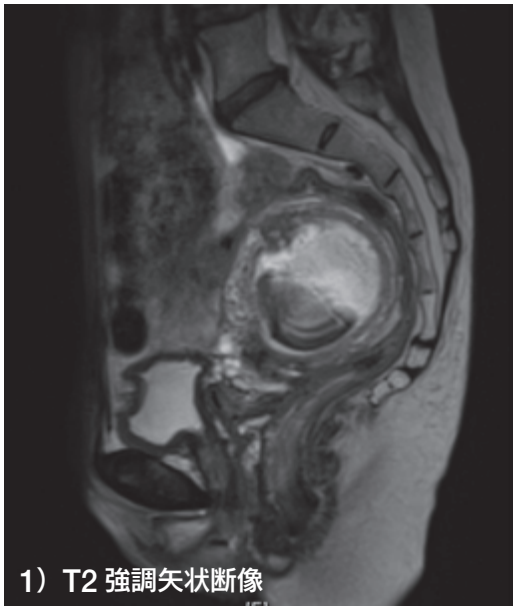
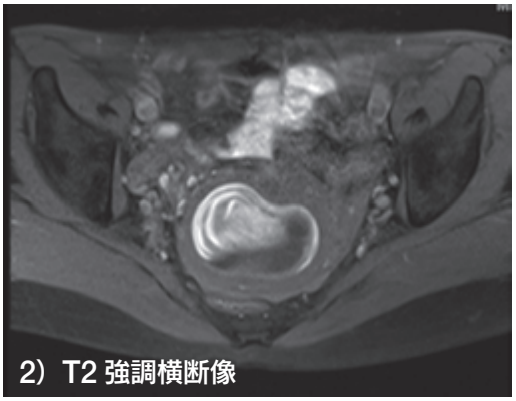


図1　経腟超音波検査
子宮体部内腔に嚢胞性構造と筋層の肥厚を認め、子宮前壁側の筋層と嚢胞性構造の間の一部には血流を認めた。





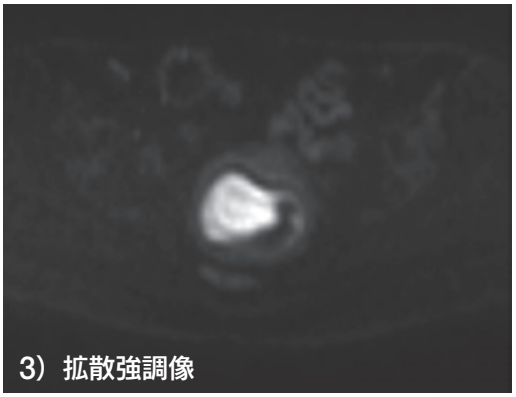


図 2 骨盤 MRI 画像
子宮体部内腔を占有する長径 60mm 大の腫瘤を認めた。図 2-1, 図 2-2 で示すように T2 強調像で腫瘤の頭側は高信号を、尾側は低～軽度高信号の層構造を呈した。図 2-3 で示すように、子宮内病変の尾側は著明な拡散低下を示した。

手術時所見（図 3）：子宮は新生児頭大に腫大、非常に軟らかく、通常の子宮腺筋症とは異なる印象であった。子宮は周囲臓器との癒着は目立たず、ダグラス窩腹膜に軽度内膜症所見を認めた。手術時間は 1 時間 48 分、術中出血量は少量であった。

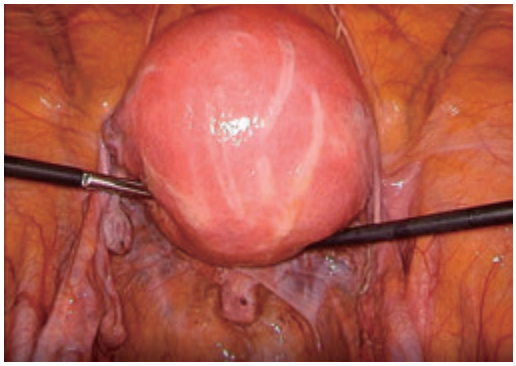


図 3 術中所見
子宮は新生児頭大に腫大。周囲臓器との癒着は目立たず、ダグラス窩腹膜に軽度内膜症所見を認めた。子宮を軽く擦過すると容易に痕がつき、柔らかい印象であった。

病理結果（図 4，図 5）：摘出子宮（図 4–1）は 400g で新生児頭大であり、子宮体部正中に割を入れると、子宮筋層の内側には古い血腫様充実性構造を認めた（図 4–2）。さらに、その古い血腫様構造を切開すると内部には、全周性の嚢胞様構造を認め、黄色液体が貯留していた（図 4–3）。ホルマリン固定後の標本では子宮内腔に長径 11cm の構造物を認めた（図 4–4）。

病理組織像（図 5–1）では、子宮体部筋層は肥厚し、筋層内に内膜島を認め、adenomyosis の所見であった。子宮内腔側に絨毛膜板を認め、絨毛膜板の下には、矢印で示す絨毛成分を認めた。本症例で見られた絨毛成分は、正常絨毛組織像であった。病理最終診断は子宮腺筋症および胎盤であった。子宮筋層と絨毛の付着部位を強拡大（図 5–2）すると、矢印のように絨毛が子宮筋層に深く侵入している像を認めた。

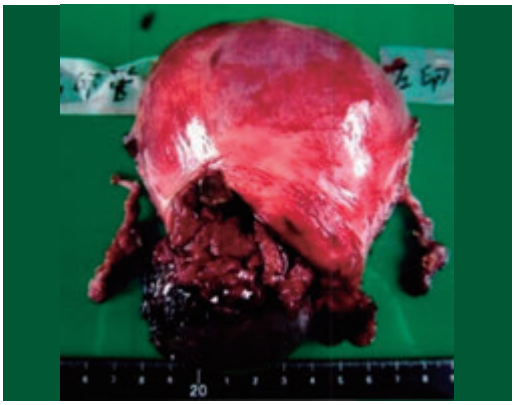


図 4-1　摘出子宮の肉眼像

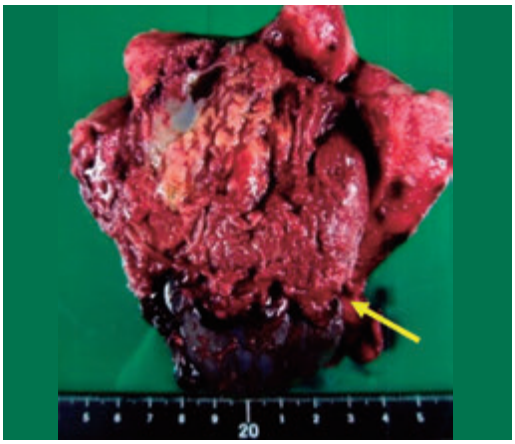


図 4-2　摘出子宮の肉眼像
摘出子宮体部正中に割を入れたところ、子宮筋層の内側には古い血腫様充実性構造（矢印）を認めた。

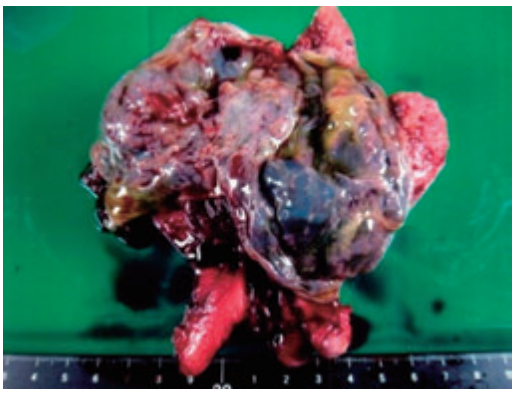


図 4-3　摘出子宮の肉眼像
図 4-2 で示した古い血腫様構造を切開するとその内部には、全周性の嚢胞様構造を認め、黄色液体が貯留していた。

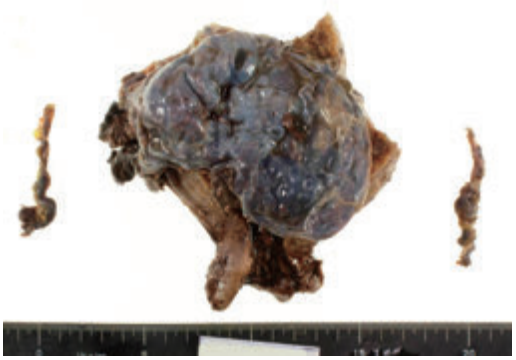
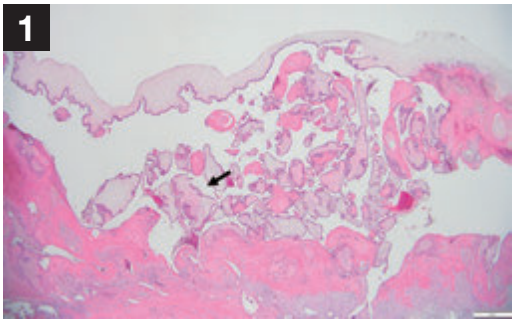


図 4-4　摘出子宮の固定後の標本
子宮内部に胎盤を認めた。



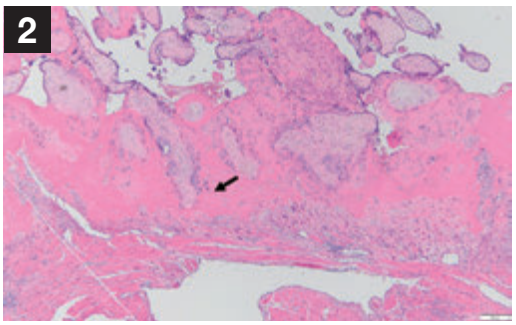


図 5　病理組織 H&E 染色
1）弱拡大像：子宮体部筋層は肥厚し、筋層内に内膜島を認め、adenomyosis の所見であった。また、子宮内腔側に絨毛膜板を認め、絨毛膜板の下には、絨毛成分（矢印）を認めた。
2）強拡大像：絨毛が子宮筋層に深く侵入している像（矢印）を認めた。

これは、嵌入胎盤（placenta increta）の所見であり、臍帯や卵膜の構造は認めなかった。

術後経過は良好で術後5日目に退院、術後1年経過時点で経過良好である。

考　察

本症例は、X−8年の妊娠・分娩以降に妊娠歴はなかったが、X−2年より不正性器出血が持続していた。MRI検査や経腟超音波検査より子宮腺筋症または子宮留血腫の診断で、GnRHアンタゴニストを使用するも不正性器出血が持続し、摘出子宮内に子宮腺筋症と胎盤を認めた症例であった。分娩から8年という長期間経過した後に子宮全摘を施行して胎盤遺残が判明したまれな一例である。

Retained products of conception（RPOC）は、産後の不正性器出血や感染の原因となる。頻度は報告により異なっているが、欧米では1妊娠につき、0.01%～6.3%とされており[4]、わが国の正期産での発生頻度は約1%である[5]。一般的に、RPOCは産後3～5か月以内に自然脱落、消失するといわれている[3]が、まれに妊娠・分娩後から長時間経過しても残存している場合もある。

一般的に、RPOCのリスクとして挙げられるのは、癒着胎盤、副胎盤、分葉胎盤などの胎盤異常、子宮内膜損傷を起こす子宮手術、子宮腔の形態異常、不妊治療などである[6][7]。本症例では、不妊治療歴や帝王切開の既往歴はなかった。一般にRPOCの発症機序としては、胎盤遺残組織に基づき発症するもの、深層脱落膜静脈に迷入した絨毛組織より発症するもの、産褥子宮の粗造な胎盤剥離面の凝血塊に子宮収縮不良が重なり発症するものが挙げられる[8]。また、癒着胎盤の原因として、脱落膜のNitabuch's layerまたはspogiosus layerの欠損により、絨毛細胞が子宮筋層に侵入し、胎盤と子宮筋層が癒着ないし強固に固着して、胎盤の剥離が起こらなくなるためだと言われている[9]。本症例では人工妊娠中絶の既往があり、子宮内操作による内膜損傷が癒着胎盤をきたしやすい子宮環境が一助となり、癒着胎盤の一部の胎盤組織が遺残していた可能性がある。

一般的に、RPOCの画像所見としては、経腟超音波検査で子宮内に不均一な高輝度を示し[10]、カラードップラー法で腫瘤陰影の内部に強い血流が見られる[11]。本症例では子宮内に層構造を認め、カラードップラー法では子宮前壁側の筋層と嚢胞性構造の間の一部に血流を認めるのみであった。また、一般的に骨盤MRIではT1強調像で低信号、T2強調像で高信号、造影MRIでは早期層で強く濃染されると言われている。さらに、胎盤が器質化すると、単純MRIのT2強調像で低信号、造影MRIでは造影増強効果が乏しくなると言われている[10][11]。本症例の単純MRI　T2強調像では、腫瘤の頭側が高信号を示す一方で、尾側は低～軽度高信号の層構造を呈した。本症例の経腟超音波検査や骨盤MRI検査での画像所見は典型的なRPOCとは異なったため、術前にRPOCと診断することが難しかった。

本症例では、約2年にわたり不正性器出血のエピソードを繰り返していた。嚢胞性腺筋症もしくは子宮腺筋症に伴う留血腫と診断したため、術前にGnRHアンタゴニストを1か月間内服したが、出血量は変化しなかった。術前に行った薬物治療の治療経過は一般的な子宮腺筋症としての経過ではなかったといえる。通常の子宮腺筋症と異なる治療経過をたどる場合には、腫瘍マーカーを含めて悪性腫瘍も念頭に置いた精査をする必要があった。

本症例のRPOCの病態を考えるにあたり、2つの仮説がある。まず一つは、今回子宮内に認めた胎盤は8年前の分娩時から存在する胎盤であるという仮説だ。8年前に分娩をした際の助産録によると、胎盤娩出はスムーズで胎盤重量は500g、大きさ17x16cmと週数相当で、用手剥離の既往や、娩出した胎盤に欠損の所見もなかったが、8年前の分娩時に癒着胎盤、胎盤遺残があり、8年間子宮内に存在していたという可能性は否定できない。我々が検索した中では、3年前に人工妊娠中絶を施行した34歳女性の、筋腫分娩の診断で摘出した検体が、病理

組織検査の結果で胎盤組織であったという症例[12]が報告されていた。このように、分娩や流産から長期間経過しても胎盤遺残を認める例もあり、本症例でも8年間にわたりRPOCが存在していた可能性が考えられる。

もう一つの仮説は、8年前の出産以降で妊娠がありその胎盤が遺残していたという仮説である。本人に追加の問診をしたが、8年前の出産以降、妊娠・分娩のエピソードはなかった。最終分娩8年前から現在までの間に、本人の認識しない妊娠・流産があり、児と臍帯のみの娩出があった可能性などが考えられる。本症例での摘出子宮内の胎盤は、胎盤のみの重量は測定していないが、標本固定後の胎盤長径は11cmであり、正期産で一般的なサイズと比較し小さい。胎盤が完成するより前、つまり週数の浅い時点での流産や死産で、一部の胎盤組織が遺残していた可能性もある。X−2年より不正性器出血のエピソードを繰り返しており、それ以前に不正性器出血がなかったことを踏まえるとX−2年あたりで流産等のエピソードがあった可能性は考えられる。

本症例を振り返り、いくつかの反省点がある。前医での子宮内膜細胞診が陰性で、当院では子宮内膜組織診を施行していなかった。不正性器出血の持続を認めいる場合には、悪性腫瘍の可能性も含めて腫瘍マーカーを含めた精査も検討する必要があった。また、8年前の分娩から長期間経過していることで、不正性器出血の原因がRPOCであるということが念頭になかった。術前に胎盤遺残を鑑別の一つとして考えていれば、血中hCG値の測定等を行い、診断の一助になった可能性もある。

結　語

分娩から8年後に子宮全摘を施行して胎盤遺残が判明した1例を経験した。不正性器出血が持続する妊娠出産歴のある患者は、分娩後の経過年数にかかわらず、胎盤遺残の可能性も念頭にいれる必要がある。

本論文の要旨は第115回愛知産科婦人科学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はありません。また本論文の作成について本人より同意を得ている。

参考文献

1) 服部瑞貴，大八木知史，金光麻衣，ほか．当院における retained products of conception（RPOC）に対する治療法の検討．産婦の進捗．2021; 73-3: 169-176
2) 奥田靖彦，小笠原英理子，笠井真祐子，ほか．産科と婦人科．2012; 79-9: 1102-1108
3) 野口智子，城 道久，南佐和子，ほか．産婦人科の進捗．2021; 73-1: 77-78
4) W M C Cheung, A Hawkes, S Ibish et al. The retained placenta : historical and geographical rate variations. J Obstet Gyneacol. 2011; 31: 37-42
5) 畑 敏夫．胎盤残留．新女性医学大系26．1999; 252-253
6) Ttuyoshi B, Toshiaki E, Keiko I et al. Assisted reproductive technique increase the risk of placental polyp. Gynecology Endocrinol. 2013; 39（6）: 611-614
7) Yoshiya M, Natsuko M, Yui Y et al. In vitro fertilization-embryo transfer pregnancy was a risk factor for hemorrhagic shock in woman with placental polyp. Gynecological Endocrinology. 2014; 30（7）: 502-504.
8) 小林 博．産後の出血の原因としての胎盤ポリープについて．助産録．1990; 44（10）: 5-10
9) 関 博之．癒着胎盤．周産期医学．2010; 40（7）: 1095-1099
10) 國近瑛樹，高濱潤子，石田憲太朗．妊娠関連疾患と絨毛性疾患．臨床画像Vol.37 no.2．2021; 245-255
11) 亀田 隆，宮本愛子．産婦人科治療．1998; 76: 607-611
12) 曽根君恵，椙田賢司，高田眞一，ほか．3年以上経過した癒着胎盤の1例．日産婦関東連合地方会部会会報．2017; 44（2）: 200-200

腹腔鏡下両側付属器切除術後に発症した上肢麻痺の１例

A case of the upper limb paralysis after laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy

藤井詩子[1)] Utako FUJII
齊藤調子[1)] Shigeko SAITO
竹内智子[1)] Satoko TAKUCHI
加藤彬人[1)] Akihito KATO
則竹夕真[1)] Yuma NORITAKE
鈴木徹平[1)] Teppei SUZUKI
高橋英種[2)] Hidetane TAKAHASHI
齋木絢加[3)] Ayaka SAIKI

JCHO 中京病院 産婦人科[1)]，同 整形外科[2)]，同 脳神経内科[3)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, JCHO Chukyo Hospital
[2)] Department of Orthopedics, JCHO Chukyo Hospital
[3)] Department of Neurology, JCHO Chukyo Hospital

【概要】 婦人科腹腔鏡下手術後に左上肢麻痺を発症した一例を経験した。術中体位による腕神経叢損傷が疑われたため、原因について考察した。患者は腹痛、発熱および下痢で当院に救急搬送され、入院４日後の骨盤 MRI 検査にて両側付属器膿瘍が疑われたため、腹腔鏡下両側付属器切除術を施行した。手術所要時間は２時間 52 分、頭低位持続時間は１時間 43 分であった。術中頭部固定は行っていなかった。

術後５日目に左上肢の挙上が困難であるとの訴えがあり、術後８日目に整形外科の診察を受け頚椎 MRI で頚椎 5/6 間の狭窄が判明した。術後 11 日目の左上肢 MMT（徒手筋力テスト）では肩の屈曲・外転共に１点であり、診察所見から左三角筋の障害による症状であることが推察された。また、同日の腕神経叢 MRI では頚椎左側に炎症・浮腫を疑わせる高信号域が見られ、症状の原因である可能性が示された。術後 16 日目の左上肢 MMT では屈曲・外転とも２点、術後 25 日目では屈曲・外転とも３点であった。翌日退院、外来診察における MMT は術後 37 日目に屈曲・外転共に４点、術後 67 日目には満点の５点に回復した。症状判明後の診察及び画像所見から頚椎左側への何らかの負荷が疑われ、術中の頭部固定の不備による頭部下垂や左右の偏移による腕神経叢麻痺の可能性が考えられた。腹腔鏡下手術において、神経損傷のリスクに配慮したより安全な体位固定に留意すべきであると認識された。

Key Words **:** *brachial plexus paralysis, cervical stenosis, laparoscopic sargery*

緒　言

婦人科腹腔鏡下手術は開腹手術と比較して低侵襲の術式であると広く認識されているが、長時間に亘る頭低位や肥満などを原因として四肢の神経障害が起こることがある。上肢においては、不適切な体位固定により上腕神経麻痺を生じ得るが、その発症頻度は低く 0.16％程度とされている[1)]。今回、通常と変わらぬ体位固定による腹腔鏡下手術後に一時的に左上肢麻痺を生じた症例を経験した。本症例は肥満患者ではなく、また頭低位持続時間は２時間以内に収まっており、神経損傷のリスクとなる要因は当初見

連絡先：
藤井　詩子
JCHO 中京病院　産婦人科
〒 457-8510　名古屋市南区三条 1-1-10
TEL：052-691-7151　FAX：052-691-6053
E-mail：utacof@gmail.com

当たらなかった。このため、本症例の周術期経過及び精査で判明した身体所見を検討し、上肢麻痺の原因に関して考察を行なった。

症　例

患　者：49 才女性 162cm、51.3kg、BMI 19.55
既　往：3 妊 3 産　バセドウ病

経　過

腹痛、発熱および下痢で当院に救急搬送され、来院時の腹部 CT 検査で両側付属器腫大が認められた。来院時の体温 38.1℃、採血検査は WBC 9,000/㎣、CRP 17.64㎎ /dℓであった。症状から感染性腸炎を疑い、抗生剤投与（CTRX 2.0g/ 日）による保存的治療が開始された。しかし症状は改善せず、入院 4 日目には血液培養検査で Edwardsiella tarda 陽性が判明した。また、骨盤 MRI 検査にて両側付属器膿瘍が疑われたため、同日に腹腔鏡下両側付属器切除術を施行した。全身麻酔導入後、気管挿管はスムーズに行われていた。手術所要時間は 2 時間 52 分、頭低位持続時間は 1 時間 43 分であった。

術後も高熱が持続し、体動や歩行が困難な状態が続いた。術後 5 日目に左上肢挙上が困難であると患者から訴えがあり、改善が無いため術後 8 日目に整形外科受診とした。診察時、左上肢は全く挙上不能であった。この際に撮影された頚椎 MRI 検査では、頚椎 5/6 間において軽度の狭窄が認められた。（図 1）

術後 11 日目に整形外科にて左上肢に対して徒手筋力テスト（Manual Muscle Testing：以下 MMT とする）が行われた。MMT は検査者が被験者の対象筋に対して徒手で負荷を掛けて筋力を測定する検査である。5 点を満点、0 点を最低点とする 6 段階で評価する。（表 1）

表 1　徒手筋力テスト（Manual Muscle Testing：MMT）[2)]

5	Normal	強い抵抗を加えても、運動域全体にわたって動かせる
4	Good	抵抗を加えても、運動域全体にわたって動かせる
3	Fair	抵抗を加えなければ重力に抗して、運動域全体にわたって動かせる
2	Poor	重力を除去すれば、運動域全体にわたって動かせる
1	Trace	筋の収縮がわずかに認められるだけで、関節運動は起こらない
0	Zero	筋の収縮は認められない

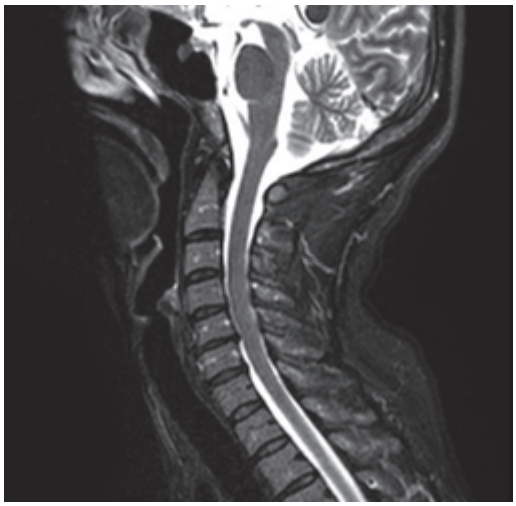


図 1　頚椎 MRI（矢状断、T2 強調）
頚椎 5/6 間の突出により、頚髄の軽度狭窄がみられる。

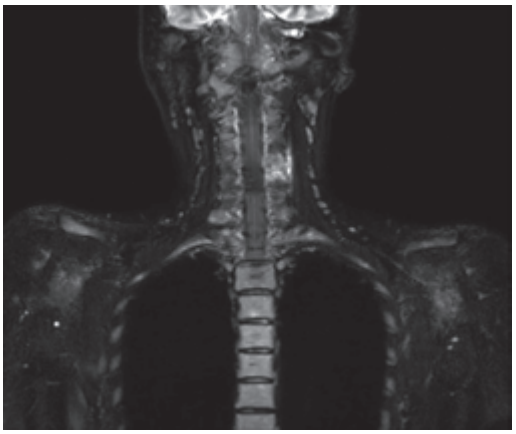


図 2　腕神経叢 MRI（冠状断、Nerve View STIR：脂肪抑制 short τ inversion recovery）
頚椎 5、6 左側に炎症を疑わせる高信号域がみられる。

上肢の前方挙上は肩の屈曲、外側挙上は肩の外転として評価される[2]。当日の肩の屈曲・外転は共に1点であった。

同日に脳神経内科により撮影された腕神経叢MRI検査では、頚椎5、6左側に炎症及び浮腫を疑わせる高信号域が見られ、症状の原因である可能性が示された。(図2)

以後、メコバラミン投与とリハビリ治療が開始された。

術後16日目の肩のMMTは屈曲・外転とも2点、術後25日目では屈曲・外転とも3点であった。麻痺症状が改善傾向であると判断し、術後26日目に退院とした。以後の外来におけるMMTは、術後39日目に4点、術後67日目に満点の5点に回復した。

手術の経過としては、術後11日目に腸閉塞を発症しイレウス管挿入に至ったものの、術後18日目には腹部症状、炎症所見とも軽快した。以後は経過良好であった。

摘出標本は両側付属器膿瘍と病理診断された。血液培養検査の結果と同様の菌種Edwardsiella tardaが膿汁から検出され、これが起因菌と考えられた。

考　察

本症例の術後左上肢麻痺の原因は、MMTの結果から、上肢挙上に関わる肩の筋肉の筋力低下であると考えられた。麻痺発症後の画像診断では、頚椎MRIにおいて頚椎5/6間の軽度狭窄、腕神経叢MRIにおいて頚椎5、6の左側に炎症所見が認められた。上肢を挙上する肩の構成筋は三角筋である。三角筋は腕神経叢の一つである腋窩神経の支配を受けており、腋窩神経は第5頚神経、第6頚神経により形成されている[1]。そして第5、第6頚神経は各々頚椎4/5間および5/6間を通って脊髄外へ出て行く。したがって頚椎および腕神経叢のMRI所見から、腋窩神経（を構成する第5、6頚神経）が術中に傷害されることによって肩の筋力が低下した、という可能性が考えられる。

腕神経叢は上肢全体と胸背部の一部に及ぶ巨大な神経叢であり、第5頚神経から第1胸神経の5つの神経根から生じている。これらの神経根が複雑に合流しながら、最終的に腋窩神経を含む5つの末梢神経となる。腕神経叢は上腕の牽引等によって断裂や引き抜きといった損傷を受けると、腕神経叢麻痺と呼ばれる神経障害を起こす。手術時の不適切な体位も腕神経叢麻痺の原因の一つとして挙げられる。腕神経叢麻痺のリスクのある体位としては、①頭部の背側への過伸展と左右への偏移、②上腕の90度以上の外転、③肩峰から5 − 7cm内側までの上方からの肩の圧迫、④側方からの肩の圧迫、⑤リストレットによる体の滑り落ち予防、等がある[1]。これらの体位は、腕神経叢の牽引（①、②、⑤）や圧迫虚血（③、④）を起こし得る。婦人科腹腔鏡下手術の体位では肩パッドで体の滑り落ちを予防することが多く、③の状態に該当する可能性がある。また、以前は上腕を外転位とする固定法がしばしば取られており、このため②によると思われる上腕神経麻痺の報告が散見された[3]。現在は上腕を体幹に添わせる固定方法が推奨され一般的となっている。しかし頭部に関しては、望ましい固定方法は明示されていない[4]。頭部の滑り落ちは、肩を固定された状態では腕神経叢を牽引することとなるため、腕神経叢麻痺の原因となる[5]。腹腔鏡下手術とほぼ同等の侵襲と考えられるロボット手術においては、頭部を背屈させずに正中に置き、自重で滑り落ちることがない様にヘッドギア等で固定することを推奨する報告がある[6]。

本症例の術中体位では、上肢は外転せず体幹に沿わせ、肩との間に緩衝材を挟んで肩鎖関節上にパッドを固定していた。また、手術台は頭低位15度前後で傾斜させていた。これらの固定法は高リスク体位②、③を回避し得たと考えられる。しかし頭部固定は行っておらず、高リスク体位①に示される、頭部の背屈と左右への偏移を予防できていなかった。本症例は頚椎左側に対して何らかの負荷がかかり、これが腕神経叢MRIに見られた頚椎左側の炎症所見を引き起こしたと考えられる。固定の不備から頭部が滑り、かつ右側に偏移したため、左側の腕神経叢が牽引され傷害された可能性がある。

通常、頚椎狭窄は加齢などによる慢性的変化であり、本症例の頚椎 MRI における 5/6 間の狭窄も術中体位による急激な変化とは考え難い。頚椎狭窄は高頻度に見られる検査所見であり、その大半は無症候性であるとする報告がある。好発部位で最多なのは本症例と同じく 5/6 間であり、発症年齢層は 20 代から 70 代までと幅広い。若年では軽度であるが、50 代を境に狭窄が増悪すると言われている[7]。本症例を術前からの無症候性狭窄と考えれば、腕神経叢 MRI 上の炎症部位と一致はするものの、上肢麻痺との関連は不明である。しかし、もともと狭窄で神経根へ圧排がある上に神経叢の牽引が加わったとすると、軽度であっても頚椎の狭窄が神経傷害を増悪させた可能性を否定できない。

婦人科腹腔鏡下手術の対象疾患は多岐に亘り、若年における卵巣良性腫瘍や妊孕能改善手術、中高年以降の子宮筋腫や子宮内膜症、子宮悪性疾患、高齢者における骨盤臓器脱等と、患者の年齢層もまた非常に幅広い。本症例のように緊急手術に至る例も多く、術前に軽微な合併症まで検索することは往々にして困難である。このことは、腹腔鏡下手術を受ける患者の中に、無症候性あるいは軽症状の頚椎狭窄合併例が一定程度含まれることを示唆する。また、手術体位による腕神経叢麻痺の多くは予後良好と言われるが、遷延した場合は患者の QOL を高度に低下させることになるため、発症回避に努めねばならない。当科では本症例以降、頭部にヘッドギア装着を行っている。本症例の経験により、腹腔鏡下手術における体位固定への十分な留意が必要であることが認識された。今後も神経損傷防止のため、術中体位の検討を継続することが重要であると考えられた。

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) David S, John NA, Cheryl BI. Brachial Plexus Injury after Laparoscopic and Robotic Surgery. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2010; 17: 414-420
2) 園生雅弘．MMT・針筋電図ガイドブック 2018；中外医学社
3) 佐藤泰紀，太田邦明，大石真希，ほか．婦人科腹腔鏡下手術時の体位に関する検討～術後腕神経叢障害の発症経験から～．日本産科婦人科内視鏡学会雑 2018; Vol.34 No1:139-142.
4) 日本産科婦人科内視鏡学会：産婦人科内視鏡手術ガイドライン2019年版．金原出版株式会社：5-6
5) 奥 依子，鬼川ちひろ，森田眞照．腹腔鏡補助下直腸低位前方切除術の手術体位により腕神経叢障害をきたした1例．日本医療マネジメント学会雑誌 2014; Vol.15 No.1:61-64
6) Ozguc T, Mehmet RA, Mete G. Patient positioning for robot-assisted laparoscopic benign gynecologic surgery A review: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2018; 223: 8–13
7) Hiroaki N, Yasutsugu Y, Kota S, et al: Abnormal Findings on Magnetic Resonance Images of the Cervical Spines in 1211 Asymptomatic Subjects. SPINE Vol.40 No.6: 392-398

腎移植後の子宮腫瘍に対して腹腔鏡下子宮全摘術を行った2例

Total laparoscopic hysterectomy for uterine tumor after renal transplantation: two case reports

窪川芽衣[1)] Mei KUBOKAWA
梅村康太[1)] Kota UMEMURA
小梶正人[1)] Masato KOKAJI
堂山瑶[1)] Yo DOYAMA
玉木修作[1)] Shusaku TAMAKI
古井憲作[1)] Kensaku FURUI
鈴木邦昭[1)] Kuniaki SUZUKI
山田友梨花[1)] Yurika YAMADA
尾瀬武志[1)] Takeshi OSE
嶋谷拓真[1)] Takuma SHIMAYA
諸井條太郎[1)] Jotaro MOROI
河合要介[1)] Yosuke KAWAI
長坂隆治[2)] Takaharu NAGASAKA
岡田真由美[1)] Mayumi OKADA

豊橋市民病院 産婦人科[1)]，同 移植外科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology, Toyohashi Municipal Hospital
[2)] Department of Transplant Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

【概要】 年々末期腎不全患者は増加しており、腎代替療法の一つである腎移植の定着率も改善しているため、腎移植を受ける患者数は増加傾向にある。腎移植後の長期予後は改善する一方で、免疫抑制剤内服やステロイド内服が長期であることから、侵襲的治療が必要な際の周術期リスクも増加する。今回、腎レシピエントの子宮腫瘍に対して腹腔鏡手術を施行した2症例を経験したため報告する。

Key Words **:** *renal transplantation, laparoscopy, uterine neoplasms, transplant recipients*

緒　言

世界的に腎不全人口は増加傾向にあり、日本では毎年3万人以上の患者が腎不全のために血液透析、腹膜透析、腎移植などの治療法を導入されている。2020年の透析導入患者の平均年齢は70.9歳と高齢だが、腎移植を行った患者は若年であることが多く、2020年は生体腎レシピエントの平均年齢は48.5歳だった[1) 2)]。また5年生着率は1983～2000年で81.9%だったのが、2010～2018年で93.1%に上昇しており、今後も周閉経期の生体腎移植患者は増加すると考える。

一般的に移植後の患者は、移植前の血液透析導入期間があること、長期間免疫抑制剤を内服していることから悪性腫瘍発症率が高いことが知られている。実際腎移植レシピエントの死因は2010～2018年においては悪性腫瘍が死亡原因第1位となっている[2)]。

悪性腫瘍の治療法は主に手術、抗がん剤治療、放射線治療があげられるが、腎移植レシピエントは長期にステロイドを内服しており出血や感染リスクが高いこと、移植腎・尿管があること

連絡先：
窪川　芽衣
豊橋市民病院　産婦人科
〒466-8550　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：kubokawa-mei@toyohashi-mh.jp

から通常と腹腔内解剖が異なることから手術は避けられることが多かった。開腹子宮全摘術を行った腎移植レシピエントは 41.4% が出血や感染など術後合併症を発症したとの報告もある[3]。

近年腹腔鏡技術や器械が発展し、腹腔鏡下子宮全摘は腹式手術より低侵襲に手術を行うことができ、周術期合併症リスクも低減できる。腎移植レシピエントに対しても同様のメリットが見込めると考えられ、婦人科では卵巣腫瘍や子宮腫瘍に対して腹腔鏡手術が選択されることが増えてきている。今回当院で腎移植レシピエントの子宮腫瘍に対して腹腔鏡下子宮全摘を行った 2 例を経験したため報告する。

症　例

《症例 1》

患　者：49 歳、G0P0

主　訴：子宮内膜肥厚

既往歴：22 歳、IgA 腎症による慢性腎不全に対して血液透析導入、38 歳当院にて献腎移植

月経歴：初経不明、月経 27 日周期、整、過多月経あり

現病歴：腎移植時のスクリーニングにて子宮内膜肥厚を認めたが、子宮内膜細胞診陰性のため定期的にフォローをしていた。49 歳時にスクリーニングの子宮内膜細胞診にて atypical endometrial hyperplasia、子宮内膜組織診にて複雑型子宮内膜異形増殖症と診断し、腹腔鏡下子宮全摘術を行った。術前検査では尿素窒素 26mg/dL、血清クレアチニン 1.16mg/dL と腎機能は比較的保たれていた。術前に腹部 computed tomography（CT）にて移植腎や尿管の位置を評価し（図 1）、移植外科医師にコンサルトしポート位置、周術期の免疫抑制剤の内服方法を決定した。

手術所見：全身麻酔導入後、臍部に 12mm、両側下腹部、下腹部正中の 3 か所に 5mm のポートを挿入しダイアモンド法で手術を施行した。右下腹部ポートは移植腎を避けるよう通常より 1cm 正中よりに設置した。臍部より腹腔鏡を挿入し気腹すると右下腹部後腹膜に移植腎を確認した（図 2）。移植尿管は移植腎から右骨盤漏斗靱帯と右円靱帯の腹膜側に沿って走行しており、膀胱には前面から流入していることを目視し、子宮摘出時の腹膜切断面とは離れていることを確認した。移植腎を損傷しないよう目視で注意しながら右下腹部ポートを挿入し腹腔鏡下子宮全摘術を行った。手術時間は 72 分、出血量は少量であった。感染予防目的で術後 3 日目までセフメタゾール Na（CMZ）1 日 2g を投与した。免疫抑制剤は術前、術後に内服し、当日は点滴によるステロイドカバーを行った。術後経過は良好にて、術後 4 日目に退院となった。摘出献体病理は複雑型子宮内膜症増殖症のため追加治療はせず、婦人科手術後 4 年経過しているが合併症なく、腎機能も保持され経過している。

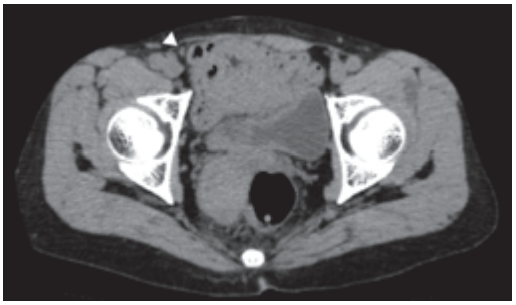


図 1　症例 1 の手術前 CT 所見（単純 CT）
移植尿管（矢頭）は腹側腹膜側を走行し膀胱に流入した。

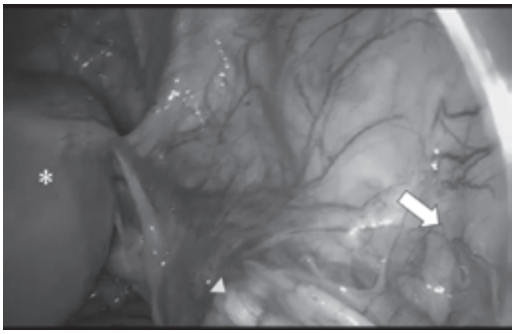


図 2　症例 1 の腹腔内所見
臍部ポートよりカメラを挿入し、移植腎（矢印）、移植尿管（矢頭）、子宮（アステリスク）を確認した。

《症例 2》

患　者：46 歳、0 妊 0 産、性交渉歴なし

主　訴：過多月経

既往歴：23 歳時慢性糸球体腎炎のため血液透析導入、25 歳時当院にて生体腎移植、44 歳時移植腎機能廃絶のため血液透析再導入、胸腺腫瘍に対して胸腺一部切除

月経歴：初経 15 歳、月経周期不整

現病歴：当科を受診する 4 カ月前から過多月経あり透析病院にて頻回に輸血していた。過多月経の精査目的で当科を紹介受診した。子宮頚部細胞診にて atypical glandular cells（AGC）、子宮体部細胞診は腟が狭く採取困難だった。超音波、magnetic resonance imaging（MRI）で子宮内膜肥厚があったが頸部病変は確認できなかった。画像検査結果からは早期子宮体癌が疑われ、また輸血が必要な性器出血があることから腹腔鏡下子宮全摘術を施行した。手術前に CT にて明らかな転移が無いこと、移植腎の位置を確認（図 3）。また移植外科にコンサルトしポート位置や周術期管理について相談した。臍部、左下腹部に 12mm ポートを、右側下腹部、下腹部正中に 5mm ポートを留置しダイアモンド法で行った。臍部より気腹後、右下腹部に移植腎の膨隆を後腹膜下に確認し、損傷しないよう気を付けながら右下腹部ポートを挿入した（図 4）。子宮は手拳大にやや腫大、両側付属器の腫大はなかった。腹腔鏡下子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行、腟狭小のため摘出物を回収袋に入れ下腹部小切開にて摘出した。手術時間は 113 分、出血は少量であった。

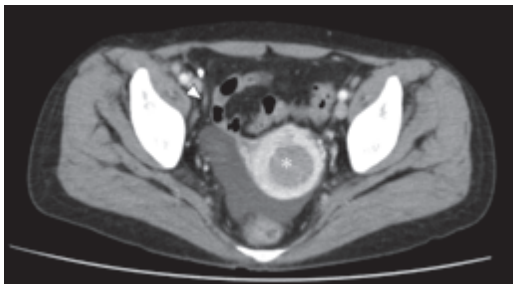


図 3　症例 2 の手術前 CT 所見（造影 CT）
移植尿管（矢頭）は骨盤底右側を走行し膀胱に流入していた。腫大した子宮（アステリスク）を認めた。

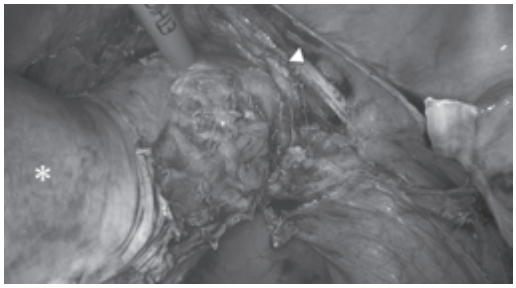


図 4　症例 2 の腹腔内所見
膀胱剥離時に移植尿管（矢頭）を認めた。子宮（アステリスク）は腫大していた。

術後管理：術後感染予防目的で抗生剤は CMZ 1 日 1g を術後 3 日目まで投与した。術後 2 日目に血液透析を行い、術後 4 日目に大きな合併症なく退院した。摘出物病理診断はで組織型は類内膜腺癌 Grade 3 であった。血管侵襲、リンパ管侵襲を認め、2 分の 1 以上の筋層浸潤よりⅠB 期 pT1bNXM0 と診断、子宮体癌再発高リスクのため術後 3 コース TC 療法を行った。治療終了後 1 年 4 カ月時点で再発は認めていない。

考　察

腎移植レシピエントの患者を手術するに当たって解剖学的変化、感染リスク、移植臓器の損傷リスク、腎臓保護に対する留意が必要である[4]。右腸骨動静脈が左に比べると解剖学的に浅く操作しやすいため、今回経験した 2 症例のように通常腎移植は右側で行われることが多いが、移植腎の場所が同じでも移植尿管や吻合血管の走行が異なることもある。両症例とも手術を行う前に、術前に腎移植時の手術記事や CT、MRI などの画像情報により移植腎の位置や尿管走行を確認していた。

また移植グラフト側の腹腔内は正常解剖と比較して移植腎が生来の腎臓の腹側に位置していることが多い。移植腎が腹壁近くに位置しているため、移植グラフト側のポートを作成するときに移植腎損傷リスクは高く、このリスクを低減するために、様々な工夫が行われている。ダ

イアモンド式ポート配置の場合は当院のように移植腎側のポートを正中側に移動する、パラレル式ポート配置では移植腎側にポートを作成しない、臍部のシングルポートで手術を行う、などが報告されている[5) 6)]。また移植尿管を同定しやすくするため術前に移植尿管に尿管ステントを挿入する施設もあった[7)]。

症例1は附属器摘出を行わなかったので後腹膜切開は最低限に抑えられ、移植臓器の損傷リスクは低減することができた。症例2は慢性拒絶反応のため移植腎は機能しておらず、血液透析が再導入されているため移植腎や尿管温存の重要度は低かった。しかし約20年間の免疫抑制在内服歴やステロイド内服歴や血液透析患者であるため、易感染性リスクは考慮しなければいけないことは変わらなかった。両症例とも開腹手術と比較すると腹腔鏡手術では手術時間は短縮し、創部サイズも小さいため感染と出血リスクを最小限にすることができたと考える。

感染リスクが高いことから症例1、2共に術後抗生剤は術後3日間の投与とし、創部や症状など炎症兆候を評価しながら中止した。選択した抗生剤は通常通りのものを使用し、広域の抗生剤に変更することはしなかった。

他の注意点としては、気腹圧が高いと腎血管抵抗を上昇させ腎機能障害の原因になる可能性があることから、気腹圧を低め（8～10mmHg）に設定した[8)]。また拒絶反応発症予防のため免疫抑制剤の中断を可能な限り避け、手術当日の免疫抑制剤内服継続など通常とは異なる対応を行った。

2症例とも当院で腎移植手術も術後フォローも行っていた。手術を予定する段階から移植外科にコンサルトし、手術記事を確認しながら手術をプラニングし、万が一術中にトラブルが発生した場合は相談できるような場を整えていた。2症例共に術中の合併症は無かったが、有事の際にすぐ対応ができるように関連科に相談することは重要と考える。

手術治療を行えることも重要だが、腎移植レシピエントは悪性腫瘍発生頻度が高いことが報告されている[9)]。腎移植レシピエントは腎機能の観点から抗癌剤治療を選択しにくいこと、手術による身体的侵襲を最小限に抑えることが望ましい。そのためには患者に悪性腫瘍発症高リスクであることを説明し、定期的な検診にて早期発見に努めることも重要である。

結　論

腎移植後の患者において、他科と連携し術前に移植グラフトの位置や走行を手術記事や画像情報を利用して確認し、合併症なく腹腔鏡下子宮全摘術を行うことが可能であった。また、患者の身体的負担を考慮すると腹腔鏡下手術にて行うことが有用であったと考える。

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) 我が国の慢性透析療法の現況（2020年12月31日現在），透析会誌　54（12）：611～657, 2021
2) 日本移植学会（asas.or.jp），“ファクトブック2020” http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2020.pdf（参照2022-04-22）
3) Heisler CA, Casiano ER, Gebhart JB. Hysterectomy and perioperative morbidity in women who have undergone renal transplantation. Am J Obstet Gynecol 2010; 202（3）: 314.e1-4.
4) Raff GJ, Kasper KM, Hollinger EF Jr, Goggins WC. Laparoscopic hysterectomy in patients with prior renal transplantation. J Minim Invasive Gynecol 2008; 15（2）: 223-226.
5) 木下亜希，石川博士，剣持 敬，他．腎移植後患者に対し腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を施行した2例．日産婦内視鏡会誌　2020; 36（2）: 187-192
6) Goh WA, Tan EMX, Nadarajah R. Laparo-endoscopic single site hysterectomy in renal transplant women using conventional laparoscopic instruments. Mini-invasive Surg 2021; 5: 30.
7) 貴島雅子，片岡恵子，松枝さやか，他．生体腎移植後に腹腔鏡手術を行った2症例．日産婦内視鏡会誌　2020; 34（1）: 153-158.
8) 岩瀬和裕，他．腹腔鏡下胆嚢摘出術における腎

機能の経時的変化．日臨外医会誌 1993; 54（4）: 907-910.
9）藤原拓造，田中信一郎，太田康介，他．腎移植後悪性腫瘍発症の危険因子とその予後．日臨腎移植会誌 2014; 2（1）: 91-95.

腹腔鏡下手術にて治療し得た腹膜妊娠の１例

Successful laparoscopic surgery of abdominal pregnancy: a case report

橋本 陽 Minami HASHIMOTO
水野輝子 Teruko MIZUNO
加藤悠太 Yuta KATO
山内桂花 Keika YAMAUCHI
内村優太 Yuta UCHIMURA
近藤恵美 Emi KONDO
柴田茉里 Mari SHIBATA
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】 腹膜妊娠は異所性妊娠の中で 1% 以下の頻度であり稀な疾患であるが、死亡率が高く早期診断・治療が重要な疾患である。一般に腹膜妊娠は術前の確定診断が難しく、術中に腹膜妊娠と診断がつくことがほとんどである。今回我々は MRI 検査で腹膜妊娠が疑われ、腹腔鏡下異所性妊娠手術を施行した症例を経験した。症例は 29 歳、0 妊。前医受診し、子宮外に胎嚢を認め当院に紹介された。経腟超音波検査にて右付属器周囲に Gestational Sac（GS）30mm、Crown Rump Length（CRL）22mm の胎児（妊娠 9 週 2 日相当）、胎児心拍を認め右卵管妊娠と考えられたが、MRI 検査にて右子宮広間膜に着床した腹膜妊娠が疑われた。腹腔鏡下に観察し、右子宮広間膜前葉～膀胱子宮窩に 4cm 径の暗赤色腫瘤を認め、腹膜妊娠と診断し、腹腔鏡下で腫瘤を摘出した。術中出血は 100ml であった。術後経過は良好で術後 5 日目に退院し、血清 hCG 値も順調に下降した。腹腔鏡下手術は腹膜妊娠の診断・治療に有用である。しかし、病巣径 4㎝以上の場合、絨毛が広範囲に深く侵入している場合、着床部が重要臓器に近接している場合などは腹腔鏡下手術から開腹手術に移行することが多いと報告されている。本症例は病巣径が比較的大きかったが腹腔鏡下で手術を完遂できた症例であった。

Key Words **:** *abdominal pregnancy, bladder uterine pouch, broad ligament of the uterus, laparoscopic surgery*

緒　言

腹膜妊娠は異所性妊娠の中でも非常に稀な疾患である。文献的に病巣径が大きい場合は開腹手術となることが多いが、今回我々は、4cm 径の比較的大きな腹膜妊娠に対して、腹腔鏡下で治療し得た症例を経験したので報告する。

連絡先：
橋本　陽
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：minami_ai_0723@yahoo.co.jp

症　例

患　者：29 才
妊娠出産歴：0 妊 0 産
既往歴：特記事項なし
現病歴：市販妊娠反応陽性を主訴に前医を受診したところ、子宮外に胎嚢を認め、異所性妊娠の疑いにて同日当院紹介受診、入院となっ

た。腹痛、不正性器出血は認めなかった。

入院時現症：体温 36.6℃、血圧 113/75 mm Hg、脈拍 85 回 / 分。

内診所見：子宮正常大、付属器触れず。子宮・付属器に圧痛を認めず。白色帯下少量あり、出血を認めなかった。

血液検査：血清 hCG 93073.96 mIU/mL

経腟超音波検査：子宮内に GS を認めなかった。右付属器周囲に GS 30mm、CRL 21.9mm（妊娠 9 週 2 日相当）、胎児心拍を認めた（図 1）。GS は子宮や右卵巣とは独立して位置しているように見られ（図 2）、骨盤内液体貯留像は認めなかった。

骨盤単純 MRI 検査：GS は 33 × 35 × 42mm 大で、子宮と右卵巣と膀胱の間隙に位置し、卵管の拡張は認めなかった。（図 3，4，5）

以上より右子宮広間膜への腹膜妊娠が疑われた。MRI 検査より、腫瘤と近接した卵管の温存が難しい可能性があること、膀胱損傷などの

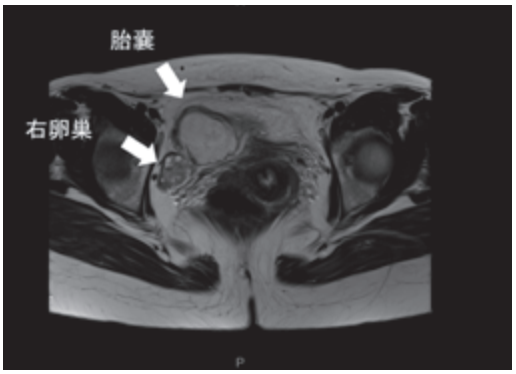


図 3　骨盤単純 MRI 画像（水平断）
子宮外に 33 × 35 × 42mm 大の GS を認めた。

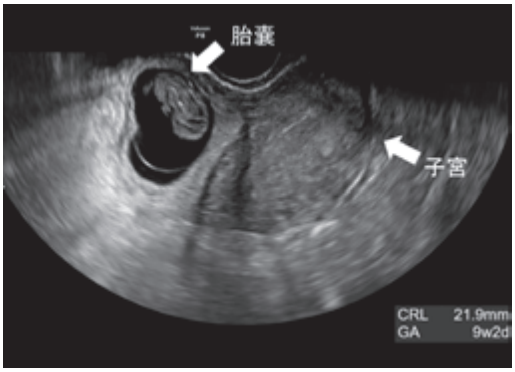


図 1　経腟超音波画像
右付属器領域に心拍陽性胎児を認めた。

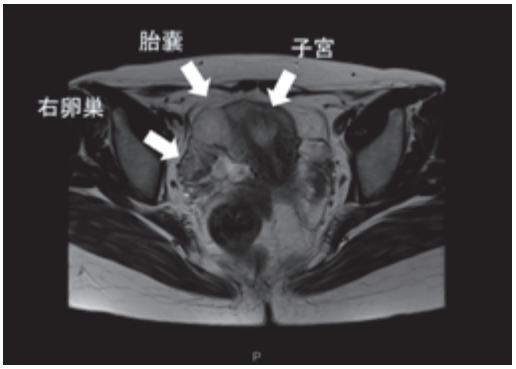


図 4　骨盤単純 MRI 画像（水平断）
GS は子宮と右卵巣の間隙に認められた。

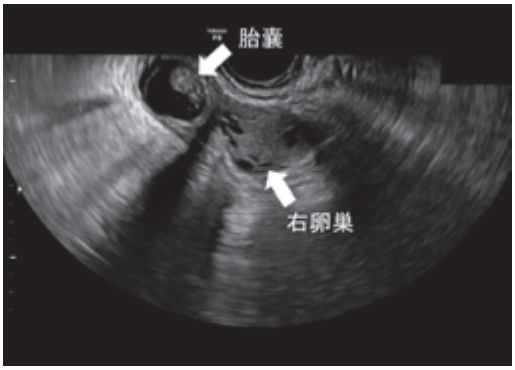


図 2　経腟超音波画像
胎嚢は子宮や右卵巣とは独立して位置しているように見られた。

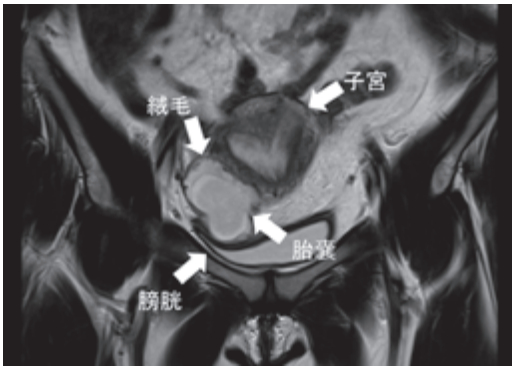


図 5　骨盤単純 MRI 画像（冠状断）
絨毛は子宮体部右側の広間膜に付着していると考えられた。

可能性があることを説明の上、腹腔鏡下手術を施行した。

手術所見：オープン法で臍上部にカメラポートを挿入し、4 ポートダイヤモンド法で手術を施行した。腹腔内に出血を認めず、右子宮広間膜前葉～膀胱子宮窩に 4cm 大の暗赤色腫瘤を認めた（図 6）。右卵巣、右卵管に異常を認めず、腫瘤と右卵管の間には広間膜が存在し右卵管は温存可能であった。モノポーラを用いて腫瘤と広間膜の境界を切開し腫瘤を摘出した（図 7）。絨毛は右子宮広間膜前葉～膀胱子宮窩の脂肪織に浸潤していると見られ、子宮筋層や膀胱筋層への浸潤を疑う所見は認められなかった。腫瘤切離部の遺残組織をモノポーラで追加切除し、バイポーラで断端部を焼灼止血した（図 8）。

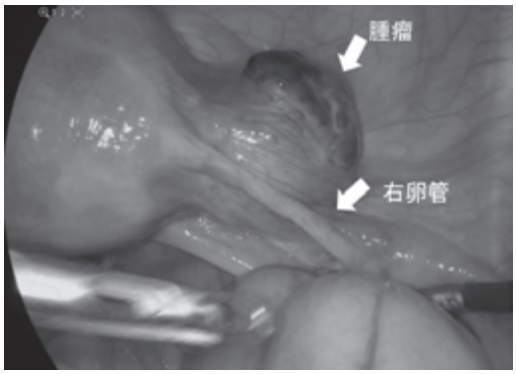


図 6 手術写真
右子宮広間膜前葉～膀胱子宮窩に 4cm 大の暗赤色腫瘤を認めた。右卵管と右卵巣は正常であった。

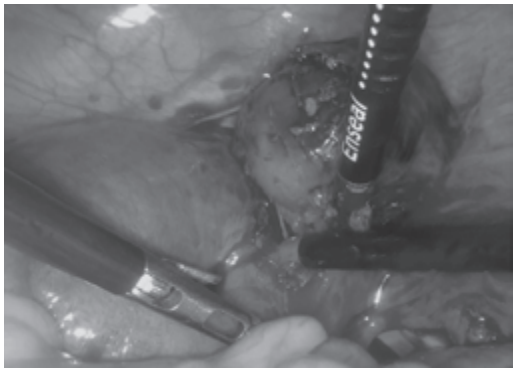


図 7 手術写真
腫瘤と広間膜の境界をモノポーラで切開。

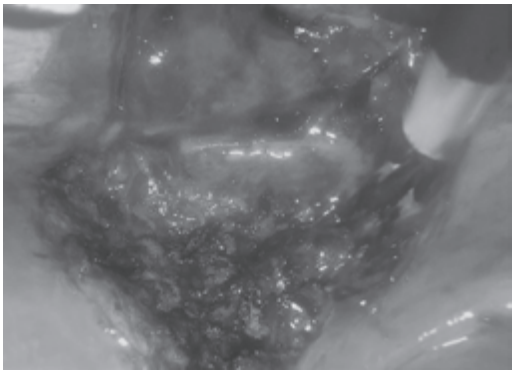


図 8 手術写真
バイポーラで腫瘤摘出部断端を焼灼止血した。

手術時間は 59 分、術中出血は 100mL であった。術後経過は良好で術後 5 日目に退院、術後 53 日目に血清 hCG 値が検出感度以下になったことを確認した。

病理組織検査：絨毛組織を認め、異所性妊娠の像であった。

考　察

腹膜妊娠の発生頻度は妊娠 10 万件あたり 10.9 件、子宮外妊娠 1000 件あたり 9.2 件と非常に稀な疾患である。死亡率は卵管妊娠の 7.7 倍との報告もあり早期診断・治療が重要である[1)]。腹膜妊娠の死亡率が高い理由は、卵管妊娠時は卵管腫大あるいは卵管破裂時に早期に疼痛が出現するのに対して、腹膜妊娠の場合、多量の血液が腹腔内に貯留し、腹膜刺激症状が出現して初めて症状が出現するためとされている[2)]。

腹膜妊娠は受精卵が直接腹膜に着床する原発性腹膜妊娠と、子宮や卵管で着床したものが流産し卵管を通じて腹腔内に流入し、腹膜で発育する続発性腹膜妊娠に区別される[2)]。原発性腹膜妊娠の診断基準は Studdiford が提言しており、①両側の卵管・卵巣が正常であり、破裂痕などが存在しない、②子宮内腔と腹膜間に瘻孔形成がない、③着床部が腹膜に限局しており、原発性着床部位からの続発性着床の可能性を否定できる、の 3 点を満たす必要がある[3)]。本症例は両側付属器に異常を認めず、腹腔内の他の部位に明らかな絨毛組織を認めないことから原

発性腹膜妊娠と診断した。

腹膜妊娠の着床部位としてはダグラス窩＋膀胱子宮窩（24.3%）、子宮広間膜（23.9%）、大網（11.1%）、腸管（6.6%）の順に多いといわれている[4]。着床部位の術前診断は容易でないことが多いが、MRI 検査が有用である。MRI 検査により周辺臓器との解剖学的関係、栄養血管の同定、胎盤付着部位・浸潤の程度を認識できるため、緊急性を要さない症例では施行することが望まれる[5][6]。本症例は症状が乏しく、バイタルも安定していたため MRI 検査が可能であった。経腟超音波検査では着床部位の診断は難しかったが、MRI 検査で右子宮広間膜への妊娠を疑うことができ、手術に臨むことができた。

腹膜妊娠に対する腹腔鏡下手術の報告はこれまでに散見されるが、その適応についてはまだ十分な議論はされていない。梅崎らは病巣径約 3cm の腹膜妊娠において腹腔鏡下手術で止血困難となり開腹手術に移行したと報告している[7]。鈴木らは腹腔鏡下で治療完遂できる限界は妊娠 9 週、病巣 4cm 未満であると報告している[8]。その後、腹腔鏡下手術の普及と手技向上に伴い上記条件に該当せずとも腹腔鏡下で治療完遂できている症例があり、妊娠週数や病巣の大きさのみで腹腔鏡の適応制限をする必要はないと言われている[9]－[11]。小松らは病巣 3cm 径で強出血を来している子宮漿膜妊娠例において、腫瘤切除後の止血方法に関して電気凝固では難渋したが縫合・結紮により止血できたと報告している[2]。他にも腹腔鏡下手術を成功させる条件としては、着床部位の血流が豊富でないこと[12]、絨毛が広範囲に深く侵入していないこと[13]、重要臓器に近接していないことが重要との報告もある[14]。病変摘出が大量出血のリスクとなる場合や、手術で病変の完全摘出が困難な場合にはメトトレキサートが有用である[15][16]。今西らは直腸と密接したダグラス窩腹膜妊娠において、切除術による多量出血や直腸損傷を回避するためメトトレキサートによる保存的治療が奏功したと報告している[17]。本症例は妊娠 9 週 2 日、病巣 4cm 大でやや大きい腫瘤であったが、着床部位が広間膜前葉～膀胱子宮窩で、絨毛の侵入が比較的浅かったことから腹腔鏡下で治療完遂できた。

本症例の反省点としては病変の切開範囲があげられる。術中の病変への接触による出血や術後の存続絨毛症を防ぐ目的で、切開範囲はある程度マージンを確保することが重要と考える。そのためには絨毛組織とともに周囲の腹膜や子宮筋層に切開を加える必要があり、着床部位に応じて、エネルギーデバイスやバソプレシン局注[18]などの止血操作を駆使する必要がある。本症例では病変部と腹膜の境界を切開していき病変を除去した。しかし、病変への接触による出血リスクを考慮すると、切開範囲としては狭すぎたと思われる。絨毛の侵入が深い場合も考慮し、また絨毛の遺残を予防するため慎重に切開範囲を検討すべきだったと考える。存続絨毛症を確認するためには血清 hCG のフォローアップも重要である。本症例では存続絨毛症予防のため、切除断端部周囲をバイポーラで焼灼し、経時的に血清 hCG の推移を追い、最終的に血清 hCG が陰性化したことを確認した。

結　語

今回我々は妊娠 9 週の比較的大きな腹膜妊娠において腹腔鏡下手術で治療を完遂することができた。検査所見より典型的な卵管妊娠を疑わない異所性妊娠においては、腹膜妊娠の可能性を考慮し腹腔鏡下手術を施行し診断を行うが、侵入が深い場合や重要臓器と近接している場合は腹腔鏡下手術の適応を見極め、切開範囲の検討や開腹手術への移行、または保存的治療を選択する必要がある。

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）Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. Obstet Gynecol 1987; 69: 333-337

2) 小松宏彰，西村典子，金森康展．腹腔鏡下手術で診断した子宮漿膜妊娠の1例．日産婦内視鏡学会 2018; 34（2）: 199-203
3) Studdiford WE. Primary peritoneal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1942; 44: 487-491
4) Poole A, Haas D, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. Gynecol Obstet Invest 2012; 74:249-260
5) 加藤貴史，土井貴之，望月琴美，ほか．卵管妊娠との鑑別が困難であったダグラス窩腹膜妊娠の1例．静岡産科婦人科学会雑誌 2021; 10（1）: 9-14
6) 安岐佳子，中橋徳文，清村正樹，ほか．骨盤MRIでダグラス窩腹膜妊娠を疑い腹腔鏡下手術で診断，治療し得た一例．現代産婦人科 2019; 68（2）: 145-149
7) 梅崎美奈，江上りか，大塚未砂子，ほか．腹腔鏡手術が困難であった子宮広間膜後面に着床した腹膜妊娠の一例．日産婦内視鏡学会 2003; 19（1）: 177-180
8) 鈴木りか，菅原 登、鈴木博志，ほか．腹腔鏡下に治療した腹腔妊娠の2症例．日産婦内視鏡学会 2004; 20（2）: 70-73
9) Siow A, Chern B, Soong Y. Successful laparoscopic treatment of an abdominal pregnancy in the broad ligament. Singapore Med J 2004; 45（2）: 88-89
10) 山本奈理，竹内麗子，井槌大介，ほか．腹腔鏡下に治療し得た腹膜妊娠の4症例．日産婦内視鏡学会 2013; 29（1）: 141-147
11) 佐藤千明，藤下 晃，福島 愛，ほか．腹腔鏡下手術で治療できた腹膜妊娠13例の検討．日産婦内視鏡学会 2021; 37（1）: 49-54
12) Morita Y, Tsutsumi O, Kuramochi K. Successful laparoscopic management of primary abdominal pregnancy. Hum Reprod 1996; 11: 2546-2547
13) Tsudo T, Harada T, Yoshioka H, et al. Laparoscopic management of early primary abdominal pregnancy. Obstet Gynecol 1997; 90: 687-688
14) 中村弘治，牛嶋順子，上田万り，ほか．腹腔鏡下手術で治療を行った原発性腹膜妊娠の1例．日産婦東京会誌 2005; 54: 37-40
15) 星野達二，林 信孝，宮本泰斗，ほか．大量腹腔内出血した胎児心拍陽性腹腔妊娠の1例と日本における報告例について．産科と婦人科 2013; 80: 117-124
16) 三浦成陽，藤下 晃，濱崎哲史，ほか．腹腔鏡下に処置できた腹膜妊娠の2例．日産婦内視鏡学会 2004; 20（2）: 133-136
17) 今西俊明，宮本 強，古川哲平，ほか．妊娠初期に診断し保存的に治療し得た腹腔妊娠の1例．関東産婦会誌，2014; 51（1）: 125-131
18) 黒須博之，大田昌治，阿部実波，ほか．腹腔鏡下に診断・治療し得た子宮底部漿膜着床の異所性妊娠の1例．日産婦内視鏡学会 2019; 35（1）: 221-224

腹腔鏡下子宮全摘術後に膀胱破裂を来した1例

Bladder rupture after laparoscopic total hysterectomy: case report

内村 優太 Yuta UCHIMURA
橋本 陽 Minami HASHIMOTO
近藤 恵美 Emi KONDO
柴田 茉里 Mari SHIBATA
松川 泰 Yasushi MATSUKAWA
木村 直美 Naomi KIMURA
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】 膀胱破裂は外力による破裂と明らかな外力なしに発症する自然破裂に大別され、後者は比較的稀である。今回我々は、腹腔鏡下子宮全摘術後の神経因性膀胱に起因するとみられる膀胱自然破裂の症例を経験し、保存的な治療で良好な転帰を得られたため文献的な考察を加えて報告する。
症例は45歳女性、2妊1産。左卵巣内膜症性嚢胞のアルコール固定術の既往と子宮内胎児死亡による帝王切開術の既往がある。子宮腺筋症にて当院外来フォロー中に子宮増大傾向あり、腹腔鏡下子宮全摘術を施行した。術中所見では膀胱子宮窩、直腸子宮窩に高度な癒着を認めたが、術中の膀胱、直腸のリークテストではリークは認めなかった。術後5日目に退院となったが、退院した翌日、夜間に急な腹痛を訴え受診し、膀胱破裂と診断され、膀胱カテーテル留置による保存的治療を開始した。術後1カ月後でカテーテルは抜去となり、その後自尿排泄も問題なく可能となっている。
癒着剥離により術後膀胱直腸障害の可能性がある場合は尿排泄能に注意して観察する必要があると考えられた。また、膀胱破裂は比較的稀であるが、子宮摘出後の急性腹症の場合、鑑別に挙げるべきと考えられた。

Key Words : *Bladder rupture, Laparoscopic total hysterectomy, Cystoscopy*

緒 言

膀胱破裂は外力による破裂と明らかな外力なしに発症する自然破裂に大別され、後者は比較的稀である。今回我々は、腹腔鏡下子宮全摘術後の神経因性膀胱に起因するとみられる膀胱自然破裂の症例を経験し、保存的治療で良好な転帰を得られたため報告する。

連絡先：
内村 優太
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：tendonofcow@gmail.com

症 例

症例は45歳、2妊1産の妊娠歴があり、左卵巣内膜症性嚢胞アルコール固定術および妊娠22週時の子宮内胎児死亡による帝王切開術の既往歴がある。子宮腺筋症にてディナゲストを10カ月間内服していたが、子宮サイズ増大傾向、不正性器出血を認めた。その後GnRHアンタゴニストによる偽閉経療法を6カ月施行後に手術方針となり20××年×月×日、腹腔鏡下単純子宮全摘術を施行した。術前の採血では貧血は認めず、肝機能、腎機能など生化学検査に異常所見はなかった。術前画像診断のMRI検査では、直腸子宮窩に癒着を示唆する所見を認めた。

手術所見：術式は腹腔鏡下子宮全摘、左付属器摘出、右卵管切除術で、手術時間は4時間47分、出血量は10mlであった。第1トロッカー挿入はオープン法を用いて臍部に12㎜トロッカーを留置し、ダイヤモンド式に左下腹部に12㎜、下腹部正中、右下腹部に5㎜トロッカーを配置した。子宮マニピュレーター®（アトムメディカル株式会社）を子宮内腔に挿入し手術操作の補助に用いた。術中所見では左付属器から直腸子宮窩および、膀胱子宮窩に強固な癒着を認めた（図1）。癒着に対しては主にProbePlus Ⅱ®（ETHICON）、HRAMONIC1000HD®（ETHICON）を使用しつつ、部分的に鈍的剥離を行った。膀胱側の剥離の際に膀胱筋層の一部に菲薄化を認めた部分があった。また、直腸子宮窩の剥離を行う際には子宮後壁に少し切り込む形で剥離を行った。腟断端を縫合した後、術中に直腸損傷、膀胱損傷を来していそうな部分まで腹腔内を生理食塩水で満たし、膀胱、直腸側からエアーを注入しリークテストを行った。その時点では膀胱側、直腸側ともにエアーリークは認めなかった。

術後経過：術後2日目にダグラス窩ドレーンの性状に異常を認めず抜去し、術後5日目に経過良好で退院。術後6日目に、夜間の急な下腹部痛が出現し当院救急外来を受診。造影CTにて膀胱壁から腹腔内への造影剤の漏出を認めた（図2）。採血ではBUN:27.0mg/dl, Cre1.69mg/dlと腎機能障害を認めた。炎症反応はWBC6,900/μl, CRP0.78mg/dlと軽度上昇していた。Kは3.8IU/Iと正常値であった。泌尿器科へコンサルトし、膀胱破裂の診断となり、尿道カテーテル留置による保存的治療が開始となった。術後14日目で泌尿器科にて膀胱

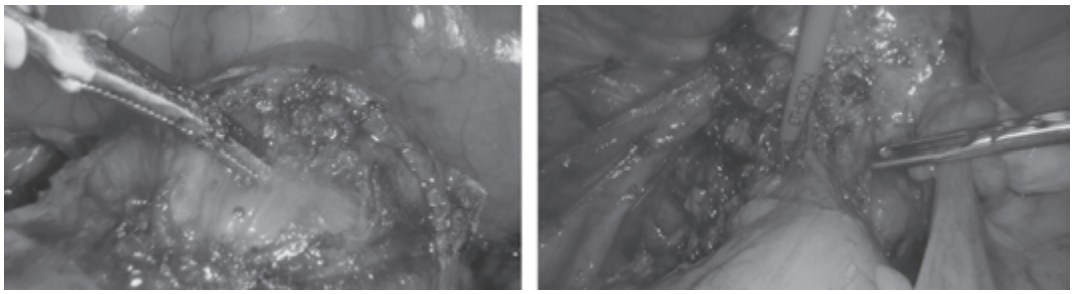


図1 術中の癒着剥離時の所見
膀胱子宮窩および直腸子宮窩に強固な癒着を認めた。

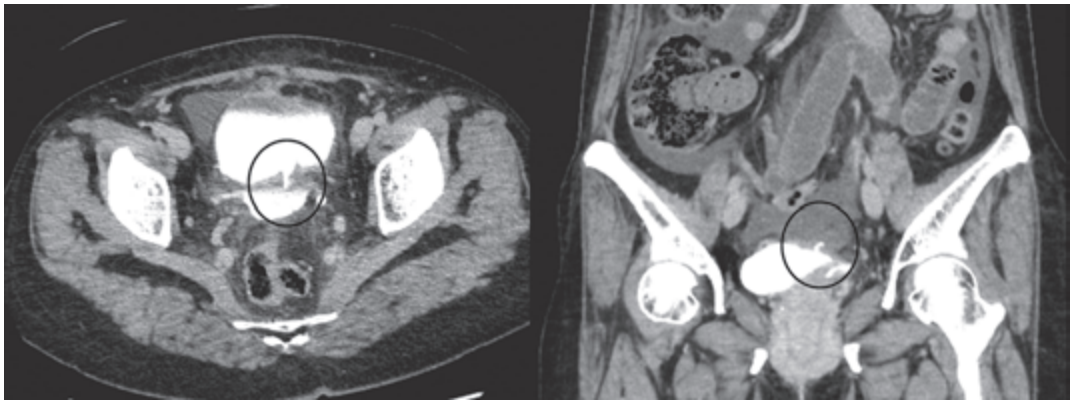


図2 術後腹痛で受診した際の造影CT
膀胱壁から腹腔内へ造影剤の漏出を認めた。

造影検査施行し、新たなリークは認めず、術後22日目で尿道カテーテルを抜去。尿道カテーテル抜去までの期間に再度入院することはなかった。術後76日目で外来受診時の残尿量も減少し、泌尿器科終診となった。

考　察

術後に起こる強い腹痛の鑑別としてイレウスや腸管穿孔、骨盤内膿瘍形成による腹膜炎などが挙げられるが、本症例は造影CTで腹腔内への造影剤の漏出を認めたため診断は比較的容易であった。また、本症例で認められた腎機能障害は腹腔内に漏出した尿中のクレアチニンや尿素窒素、カリウムを腹膜が再吸収する逆透析という現象であった可能性が高い[1]。膀胱損傷は損傷の程度により挫傷と破裂に分類される。本症例では膀胱の菲薄化に加えて、尿閉のエピソードがあったことから遅発性の損傷というよりも膀胱壁の過進展が原因となっていることから膀胱自然破裂と診断している。膀胱自然破裂は広汎子宮全摘術後など膀胱直腸障害を来しやすい術後や放射線治療後などに多いとされている[2) 3)]。広汎子宮全摘術において、骨盤神経叢の損傷で膀胱機能障害が起こることは知られているが、腹腔鏡下子宮全摘術後の排尿障害に関する報告は少ない[4) 5)]。腹腔鏡下子宮全摘術は1989年にHarryReichらが報告して以来[6]、本邦でも徐々に行う施設が増加し、婦人科の良性疾患に対する腹腔鏡下手術は既に一般的な術式として認知されている。

日本産婦人科内視鏡学会によると2015年は年間で約6万7千件の手術が実施されているが[7]、毎年報告される術中、術後の合併症の問題も注目すべきである。本症例では①子宮前面の癒着剥離に伴い膀胱筋層が菲薄化したこと、②子宮後面の癒着剥離の際に直腸子宮窩の剥離創が骨盤深部にまで達し、骨盤神経叢に含まれる骨盤内蔵神経や下腹神経の一部に損傷を与えたこと[8]。上記の2つの原因が膀胱破裂に寄与した可能性があると考えられた。しかしながら、剥離作業で重度の膀胱直腸障害が出るということは考えにくく、術後経過の段階で患者から少し尿が出づらいという訴えはあったものの、完全に尿閉になってはおらず、主な原因は膀胱筋層の菲薄化であると推測される。今回術中に行ったリークテストではリークを認めなかったが、膀胱損傷の発見には術中の膀胱鏡検査が有用とされている。Gilmourらの報告では腹腔鏡下子宮全摘の術中に膀胱鏡検査を行わなかった場合に術中に膀胱損傷を発見できた割合は25%に満たなかったのに対し、術中に膀胱鏡検査を施行した例では膀胱損傷の80%を術中に発見することができたとしている[9]。そのため、AAGL（American Association of Gynecologic Laparoscopists）は2011年にガイドラインを発表し、TLH直後のルーチン検査として膀胱鏡検査を検討すべきと主張しており[10]、これは日本産婦人科内視鏡学会ガイドラインでも引用されている[11]。本症例では膀胱鏡検査は行わなかったが、エアーリークテストは行っており、術中に穿孔が起きていた可能性は低い。しかし、HRAMONIC1000HD®などエネルギーデバイスの使用によって穿孔にまでは至っていなかったものの、膀胱壁の菲薄化は起こっていたと考えられ、術後の半尿閉状態による膀胱壁の過伸展により、膀胱壁の菲薄化部分に穿孔を来したものと考えられる。膀胱鏡検査やリークテストを行うことでも発見できない膀胱損傷が20%程度存在するのは、このような遅発性の穿孔があるためと考えられる。しかしながら、膀胱鏡検査を行い、膀胱筋層を光源により透見することで、菲薄化した部位の同定や縫合による修復、補強をすることができた可能性はある。

また、本症例は腹腔鏡下に手術を完遂することができたものの、手術時間は4時間47分とかなり長時間に及ぶものであった。腹腔鏡手術における開腹移行率は文献により様々であり、2000年以降は一般に0.2～19%、平均3.5%と報告されているが、術式や担当医師の人数など施設や症例ごとにばらつきが大きいものとなっている[12) – 14)]。開腹移行のリスク因子に関しては子宮の大きさや高度癒着の有無などが挙げられ、本症例では癒着は高度であるものの、

子宮は横径10㎝未満と小さいものであった。子宮が小さく視野自体が良好であったことや、癒着も少しずつであるが剥離可能であったことで腹腔鏡での手術続行となったが、臓器損傷の可能性も考慮すると開腹への移行は手術時間の延長に伴い検討される必要があったと思われる。

結　語

癒着剥離により術後膀胱直腸障害の可能性がある場合は、尿排泄能に注意して観察する必要があると考えられた。また、膀胱破裂は比較的稀であるが、子宮摘出後の急性腹症の場合、鑑別に挙げるべきと考えられた。

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) Davenport A, Goldsmith HJ: Ruptured bladder presenting as acute renal failure. Br J Hosp Med. 1989; 41: 579-580
2) Fujikawa K, Yamamichi F, Nonomura M, et al: Spontaneous rupture of the urinary bladder is not a rare complication of radiotherapy for cervical cancer: report of six cases. Gynecol Oncol 1999; 73: 439-442.
3) 吉村耕治，賀本敏行，岡田卓也，ほか：子宮全摘術後に泌尿器科的処置を必要とする高度排尿障害についての多施設実態調査．泌紀 2008; 54: 401-405.
4) 竹下亮輔，會田剛史，深川大輔，ほか：腹腔鏡下単純子宮全摘後の膀胱機能の検討（第一報）．八戸日赤紀要 2019; 16: 67-71
5) Lewington W: Disturbances lowing Wertheim hysterectomy. J Obstet Gy 1956; 63: 861-864.
6) Mahdi H, Goodrich S, Lockhart D, et al: Predictors of surgical site infection in women undergoing hysterectomy for benign gynecologic disease: A multicenter analysis using the national surgical quality improvement program data. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2014; 21: 901-909
7) Taniguchi F, Osamu Wada-Hiraike, Tetsuya Hirata, et al: Surgical Outcome Research Committee in Japan Society of Gynecologic and Obsteric Endoscopy and Minimally Invasive Therapy（JSGOE）.J Obstet Gynecol Res. 2018; 44: 2067-2076
8) 山本雅由：骨盤神経叢の局所解剖－直腸癌の骨盤神 経叢温存術のために－ 日本大腸肛門病会誌 1995; 48: 1009-1016
9) Gilmour DT, Das S, Flowerdew G. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. Obstet Gynecol. 2006; 107:1366-1372.
10) AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL Practice Report: Practice guidelines for intraoperative cystoscopy in laparoscopic hysterectomy. J Minim Invasive, Gynecol. 2012; 19:407-411.
11) 日本産科婦人科内視鏡学会編：産婦人科内視鏡ガイドライン．金原出版株式会社 2019; 78-80.
12) 藤原和子，長瀬瞳子，海老沢桂子，ほか：難症例でTLHを安全に完遂する方法．日産婦内視鏡会 2012; 28: 448-452
13) Leonard F, Chopin N, Borghese B et al: Total laparoscopic hysterectomy: preoperative risk factors for conversion to laparotomy. J Minim Invasive, Gynecol. 2005; 12: 312-7
14) Francis N, Curtis N, Crilly L et al: Does the number of operating specialists influence the conversion rate and outcomes after laparoscopic colorectal cancer surgery. Surgical Endoscopy. 2018; 32: 3652-3658

がん妊孕性温存未受精卵子凍結後の ART により妊娠した 2 例

Two cases of pregnancy by ART after Oncofertility preservation of unfertilized oocytes

千田康敬[1)] Yasutaka SENDA
井上大地[1)] Daichi INOUE
南洋佑[1)] Yosuke MINAMI
三澤研人[1)] Kento MISAWA
鈴木崇公[1)] Takahiro SUZUKI
本田理貢[1)] Riku HONDA
石田千晴[1)] Chiharu ISHIDA
近藤麻奈美[1)] Manami KONDO
水野理恵[1)] Rie MIZUNO
渋谷伸一[1)] Shinichi SHIBUYA
羽柴良樹[1)] Yoshiki HASHIBA
浅田義正[1, 2)] Yoshimasa ASADA

医療法人浅田レディースクリニック[1)]，浅田生殖医療研究所[2)]
[1)] Asada Ladies Clinic, [2)] Asada Institute for Reproductive Medicine

【概要】 我が国では毎年 2 万人程度の AYA 世代が、がんを発症すると言われており、がん妊孕性温存療法を希望する患者は増加傾向である。しかしながら、本邦でのがん妊孕性温存療法における未受精卵子凍結での妊娠例の報告は非常に少ない。今回我々は、がん妊孕性温存目的で未受精卵子凍結を行い、がん治療後の ART により妊娠した症例を 2 例経験したため報告する。

症例 1 は 36 歳、0 妊 0 産、既往歴なし。右乳房の腫瘤を自覚し前医受診。右浸潤性乳管癌と診断され、妊孕性温存目的に当院を紹介受診された。未受精卵子凍結の方針で、レトロゾール併用し、ランダムスタートのアンタゴニスト法で調節卵巣刺激を開始し採卵した。2 回採卵し、成熟卵を 8 個凍結保存した。42 歳で結婚し、主治医より妊娠を許可されたため、ホルモン補充周期にて内膜調整を行い、凍結した未受精卵子を融解し、顕微授精により受精卵が 2 個得られたため、これを移植し妊娠に至った。

症例 2 は 21 歳、0 妊 0 産、既往歴なし。心窩部痛で近医受診、両側卵巣腫大を指摘され前医受診し、右附属器摘出術、左卵巣部分切除術、大網切除術、横隔膜腫瘍摘出術施行され、両側卵巣境界悪性漿液性腫瘍 Stage Ⅲ b と診断された。左卵巣残存腫瘍を追加手術の予定があり、妊孕性温存目的に当院を紹介受診された。未受精卵子凍結の方針で、ランダムスタートのアンタゴニスト法で調節卵巣刺激を開始し採卵した。2 回採卵し、成熟卵を 16 個凍結保存した。結婚後、再発ないため主治医より妊娠を許可され、27 歳で当院受診。凍結卵子を融解し、顕微授精により 13 個の受精卵ができたため、ホルモン補充周期にて内膜調整を行い、受精卵を 1 個移植し妊娠に至った。

今回、これらの症例から未受精卵子凍結であってもがん治療後に十分妊娠することができるということを示し、凍結卵子が将来への希望となり、辛いがん治療を乗り越える原動力となるよう報告する。

連絡先：
千田　康敬
浅田レディース名古屋駅前クリニック
〒 450-0002　愛知県名古屋市中村区名駅 4-6-17
名古屋ビルディング 5F
TEL：052-551-2203　FAX：052-551-2252
E-mail：y_senda@ivf-asada.jp

Key Words **:** *Oncofertility preservation, Oocyte vitrification, In Vitro Fertilization, Controlled Ovarian Stimulation*

緒　言

毎年2万人程度のAYA（Adolescent and Young Adult）世代が、がんを発症すると言われており[1]、愛知県でも2017年には1236人のAYA世代ががんを発症した[2]。がん治療が進化し発展してきたことで、がん治療後に結婚し妊娠出産することができるようになってきたが、がん治療後に卵巣機能が低下し、妊娠が難しくなることがある。がん治療が遅れ、がんが進行するリスクもあるため注意が必要ではあるが、がん治療前に妊孕性を温存しておくことで、将来、妊娠する可能性を高めることができる。未受精卵子凍結でも妊娠が期待できることを示すことでがんサバイバーの希望となり得る。しかしながら、がん妊孕性温存において、受精卵凍結と比較して未受精卵子凍結により妊娠に至った症例は少なく、日本がん・生殖医療登録システム（Japan Oncofertility Registry, JOFR）に登録された症例は、2021年1月の時点では3例のみであった[3]。御舩による、平成28年度がんサバイバーシップ研究助成金の研究報告書によると、がん治療前に不妊のリスクや妊孕性温存について医療者と話し合いを持った患者は52.7%で、情報提供のなかった患者のうち、半数以上（55.9%）の患者は「事前に情報が欲しかった」と回答している[4]。今回、未受精卵子凍結後の高度生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）により妊娠した症例を2例経験したため、医療者側の情報提供の一助となる様に、文献的考察も踏まえて報告する。

症　例

《症例1》

36歳、0妊0産、既往歴・家族歴に特記事項なし。初潮は11歳、月経周期は不整。身長150cm、体重59.5kg、BMI 26.4kg/m^2。右乳房の腫瘤を自覚し、前医受診。針生検の結果、右浸潤性乳管癌、Estrogen Receptor（ER）3+、Progesterone Receptor（PgR）3+、HER2 −と診断され、手術前に妊孕性温存目的に当院を紹介受診された。初診時は月経6日目で、Anti-Mullerian Hormone（AMH）0.85ng/ml、Follicle Stimulating Hormone（FSH）7.7mIU/ml、Luteinizing Hormone（LH）4.9mIU/ml、Estradiol（E2）84.4pg/mlであった。乳がん手術前の調節卵巣刺激は十分な安全性のデータがなく、乳がんの治療が遅れ、がんが進行してしまうリスクが考えられた。しかし、AMHが低値であるため、十分な数の卵子を得るためには複数回の採卵が必要であることが予測され、化学療法が始まるまでに一回でも多く採卵ができるよう、上記リスクを十分に説明し、がん治療の主治医からもリスクは許容できると同意を得たうえで、手術前にも一度だけ採卵することとした。未婚のため、未受精卵子凍結の方針で、レトロゾール2.5mg/day内服を併用し、ランダムスタートのアンタゴニスト法で調節卵巣刺激を開始。Human Menopausal Gonadotrophin（hMG）皮下注を総量2700IUで9日間調節卵巣刺激し、主席卵胞が26mmになりE2 440pg/mlまで上昇したところで、Gonadotropin Releasing Hormon（GnRH）agonist点鼻1.2mgとHuman Chorionic Gonadotropin（hCG）皮下注5000IU併用のトリガーを施行し、35時間後に採卵した。卵子は3個得られ、成熟卵を2個凍結保存した。乳がんの手術後、化学療法前にもう一度採卵を希望され、月経3日目に来院。再度レトロゾール2.5mg/day内服併用のアンタゴニスト法で調節卵巣刺激を開始し、hMG皮下注を総量3900IUで13日間調節卵巣刺激し、主席卵胞が24mmになり、E2は627pg/mlまで上昇したところでhCG皮下注10000IUのトリガーを施行し、35時間後に採卵した。卵子は8個得られ、成熟卵を6個凍結保存した。2回の採卵で成熟卵を8個凍結できたため、乳がんの治療に専念したいという患者の希望により、採卵は2回で終了した。採卵後7日目よりEpirubicin /Cyclophosphamide（EC）療法4コース、Docetaxel（DOC）療法4コース施行後、タモキシフェン塩酸塩（TAM）によるホルモン療法も施行。42歳で結婚、ホルモン療法5年経過後にTAMを半年間休薬し、主治医より妊娠を許可されたため当院受

表1 未受精卵子凍結を施行した2症例

	症例1	症例2
初診時年齢	36歳	21歳
BMI（kg/m^2）	26.4	21.5
原疾患	乳がん	卵巣境界悪性腫瘍
AMH（ng/ml）	0.85	2.09
採卵回数	2回	2回
調節卵巣刺激	アンタゴニスト法（ランダムスタート）	アンタゴニスト法（ランダムスタート）
採卵数	11個	25個
成熟卵数	8個	16個
融解卵子数	8個	16個
融解後の生存卵子数（生存率）	4個（50%）	15個（93.8%）
受精方法	顕微授精	顕微授精
受精卵数（受精率）	2個（50%）	13個（87.7%）

診。月経2日目よりホルモン補充周期にて内膜調整を行った。凍結卵子8個すべてを融解すると、生存卵子は4個になり、4個すべてを顕微授精すると、2個受精卵ができたため、月経19日目に2個凍結融解胚移植した。移植日より換算した妊娠4週3日の時点で血中hCG 1147mIU/mlまで上昇し、妊娠5週3日で子宮内に12.6mmの胎嚢が確認された。7週6日まで当院で経過観察し、転院後の経過も良好で、40週1日に経腟分娩により3052gの女児を出産された。分娩後も現在まで乳がんの再発はない。

《症例2》

21歳、0妊0産、既往歴・家族歴に特記事項なし。初潮は11歳、月経周期は30日で整。身長170cm、体重62kg、BMI 21.5kg/m^2。心窩部痛で近医受診、腹部超音波検査で両側卵巣腫大を指摘され前医受診し、右附属器摘出術、左卵巣部分切除術、大網切除術、横隔膜腫瘍摘出術施行され、術後病理検査にて両側漿液性境界悪性乳頭状嚢胞性腫瘍Stage Ⅲb（FIGO 2014）と診断された。左卵巣の残存腫瘍に対する追加手術の予定があり、左卵巣を温存することができない可能性があるため、原疾患主治医より当院へ未受精卵子凍結に関して相談された。採卵の際、残存腫瘍を穿刺するリスクはあるものの、境界悪性腫瘍であることや、すでにStage Ⅲbであることから、リスクは許容されると判断された。患者は、追加手術前に未受精卵子を凍結することを主治医より勧められ、上記リスクの説明をうけ、未受精卵子凍結目的で当院に紹介受診された。初診時は月経3日目で、AMH 2.09ng/ml 、FSH 8.6mIU/ml、LH 8.1mIU/ml、E2 <5pg/mlであった。経腟超音波で左卵巣に36 × 22mm大の嚢胞性病変を認めた。未婚のため、未受精卵子凍結の方針で、ランダムスタートのアンタゴニスト法で卵巣刺激を開始。recombinant FSH（rFSH）皮下注で開始し総量900IU投与した後、hMG皮下注を総量5400IUで合計15日間調節卵巣刺激し、主席卵胞が28mmになりE2 6582 pg/mlまで上昇したところでGnRH agonist皮下注1.88mgとhCG皮下注2500IU併用のトリガーを施行し、35時間後に採卵した。卵子は11個得られ、成熟卵を8個凍結保存した。卵巣腫瘍の追加手術の前にもう一度採卵を希望され、月経3日目

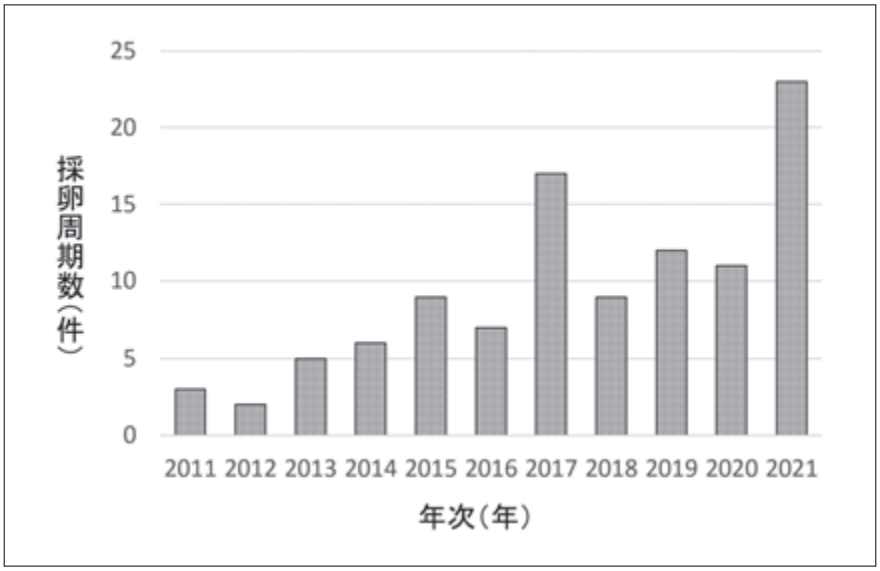


図 1　当院におけるがん妊孕性温存療法の件数の推移

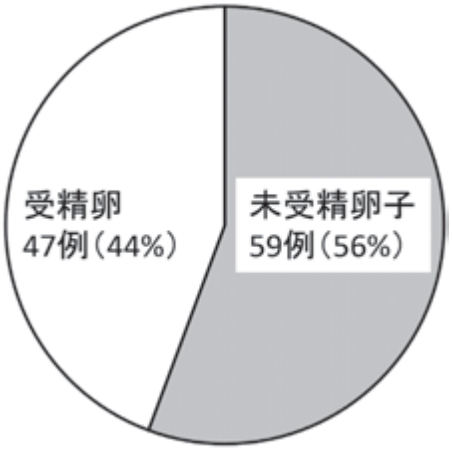


図 2　当院における未受精卵子凍結と受精卵凍結の件数

に来院。再度アンタゴニスト法で卵巣刺激を開始し、hMG 皮下注を総量 8100IU で 18 日間調節卵巣刺激し、主席卵胞が 20mm になり、E2 は 2444 pg/ml まで上昇したところで GnRH agonist 皮下注 1.88mg と hCG 皮下注 3000 IU 併用のトリガーを施行し、35 時間後に採卵した。卵子は 14 個得られ、成熟卵を 8 個凍結保存し、合計 16 個の凍結卵が保存できた。採卵の翌月に追加の左卵巣部分切除術を施行し、左卵巣の正常部分は温存された。26 歳で結婚。再発なく経過し、主治医より妊娠を許可されたため 27 歳で当院受診。左卵巣が温存されているため自然妊娠できる可能性があることを説明したが、今後も再発する可能性があることを懸念し、少しでも早く妊娠したいという強い希望があり、凍結した未受精卵子による体外受精を行う方針とした。凍結卵子 16 個すべてを融解すると、生存卵子は 15 個になり、15 個すべてを顕微授精すると、13 個受精卵ができたため、前核期胚の状態ですべてを凍結。月経 2 日目よりホルモン補充周期にて内膜調整を行い、前核期胚を 13 個のうち 7 個融解して培養、月経 23 日目に初期胚として 1 個凍結融解胚移植し、融解した残り 6 個の胚は培養を継続すると、3 個は Gardner3 以上の胚盤胞胚に到達したため、再凍結して保存した。移植日より換算した妊娠 4 週 3 日の時点で血中 hCG 970.5mIU/ml まで上昇し、妊娠 5 週 6 日で子宮内に 13.5mm の胎嚢が確認され、温存された左卵巣は正常所見であった。7 週 0 日に転院後、現在も妊娠が継続されている。

考　察

近年、がん・生殖医療連携ネットワークが整備され、2017年には日本癌治療学会により『小児，思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017年版』も作成されたため、妊孕性温存に関する認識が広まり、当院でも妊孕性温存療法の件数は増加傾向である（図1）。当院では女性の妊孕性温存療法に関して、未受精卵子凍結と受精卵凍結を行っている。2011年より妊孕性温存治療の件数は増加し、2021年には名古屋クリニックと勝川クリニックをあわせて23採卵周期（未受精卵子凍結14件、受精卵凍結9件）おこなった（図2）。AYA世代のがん患者は未婚であることも多く、当院では半数以上が未受精卵子凍結であり、未受精卵子凍結であっても、がん治療後に十分に妊娠することができることを示すことが、AYA世代の未婚のがん患者の希望となりえる。

未受精卵子の特性として、ほかの体細胞に比べて細胞体積が極度に大きいだけでなく、球形であるため、単位体積当たりの表面積が最小となり、浸透圧変化による物理的影響を最も受けやすい。また、受精前の卵子は受精卵と比べて原形質膜透過性が低いため、脱水および復水による細胞内の障害が発生しやすい。さらに、未受精卵子の凍結が表層顆粒の早期放出、透明帯の硬化を引き起こし、受精率の低下もまねく[5]。しかしながら、凍結された卵子の融解後の生存率はガラス化法により高くなり[6]、透明体の問題に対しても、顕微授精が効果を発揮している[5]。Ana Coboらの報告によると、がん治療前に未受精卵子凍結を行った35歳以下の患者では、融解後の卵子の生存率は81.2%、36歳以上では82.7%、社会的な適応による未受精卵子凍結では、35歳以下で凍結した卵子の融解後の生存率は91.4%で、36歳以上での生存率は82.1%であり[7]、特に若い年齢で凍結した方が生存率が高いことや、がん妊孕性温存療法は、社会的な適応による妊孕性温存療法に比べて生存率が低いことも示唆されていた[7]。さらに別の報告では、融解後の卵子による顕微授精後の受精率や、妊娠率は、卵子凍結を行わなかった卵子に劣らないことも示されており[8]、十分な数の成熟卵を凍結することができれば、がん治療後でも妊娠することができると考えられる。児一人を出産するためには、最低でも8から10個程度の卵子を採卵することが望ましいと示されているが[9][10]、がん患者は年齢とともに増加し、高年齢の患者では妊娠率はさらに低くなるため、より妊娠率を上げるためには、可能な限り多くの卵子を採卵し、成熟卵を確保することが望ましいと思われる。症例1においては8個の成熟卵が凍結できて妊娠に至っており、症例2においても16個の成熟卵を凍結し妊娠に至った。特に症例2は採卵時に21歳と若年ということもあり、融解後の卵子の生存率は93.8%（15/16）、受精率は顕微授精により86.7%（13/15）と非常によい結果であり、がん治療と結婚の前に凍結した未受精卵子による受精卵によって、第1子の出産後に、第2子以降の妊娠も期待できる。

AYA世代のがんの診断から治療までの間に行う妊孕性温存療法では、短い期間での未受精卵子凍結が必要になり、調整卵巣刺激の選択も重要である。当院ではAMHが低くなければ、初診後よりランダムスタートでアンタゴニスト法による調節卵巣刺激を行い採卵している。調整卵巣刺激が乳がんのリスクをあげないという報告もあるが[11]、我々は、乳がんの患者にはERの有無にかかわらず、原則アロマターゼ阻害剤を併用しながら十分に卵巣を刺激したうえで採卵し、さらにがん治療の主治医の許可があれば連続して調整卵巣刺激をして採卵するなど、なるべく多くの成熟卵が凍結できるようにしている。また、トリガーにGnRHアゴニストを使用することでOHSSを予防することができるため[12]、GnRHアゴニストトリガーを原則として、OHSSを回避している。

乳がんの罹患率は増加傾向で[13]、さらに晩婚化が進行している。がん妊孕性温存療法を必要とする患者の多くが乳がん患者であり、当院でもがん妊孕性温存療法を希望して受診される患者の8割程度が乳がんであり、未婚の状態で

受診されることも多いため、今後、ますます未受精卵子凍結を使った妊孕性温存療法を必要とするがん患者が増えることが予測される。妊孕性温存療法はがん治療前という厳しい時間的制約があるため、効率よく安全に、可能な限り多くの成熟卵を凍結する必要性と、凍結した卵子が融解後に生存し、受精し、子宮に着床するための、高い培養技術も必要となる。がんを告知された絶望の中、未受精卵子凍結という選択肢が将来への希望となり、辛いがん治療を乗り越えるための希望となるよう、さらにデータを蓄積し、未受精卵子凍結であってもがん治療後に十分妊娠することができるということを示していくことが重要である。

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) 国立研究開発法人国立がん研究センター：小児・AYA世代のがん罹患. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/child_aya.html（公開日2018.5.30）
2) 愛知県健康対策課　がん対策グループ：小児・AYA世代のがんについて・https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kenkotaisaku/shonigan.html（公開日2022.7.5）
3) 厚生労働行政推進調査事業費補助金がん対策推進総合研究事業：日本がん・生殖医療登録システム（JOFR）について. https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/20210812_document2.pdf（公開日2021.8.12）
4) がんサバイバーシップ研究助成金　研究成果報告書：がん治療後に子どもを持つ可能性を残す思春期・若年成人がん患者に対するがん・生殖医療に要する時間および経済的負担に関する実態調査 https://www.fpcr.or.jp/pdf/p11/H28mihune.pdf（公開日2017.7.31）
5) 京野廣一，福永憲隆，佐藤智子，ほか．ヒト凍結未受精卵子を用いた顕微授精により妊娠・出産に成功した1例．日不妊会誌　2001; 46: 171-177
6) Paolo Emanuele Levi-Setti, Pasquale Patrizio, Giulia Scaravelli, et al. Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezing versus vitrification. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016; 23（6）: 445-450
7) A Cobo, J García-Velasco, J Remohí, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. Hum Reprod. 2018; 33（12）: 2222-2231
8) Joseph O Doyle, Kevin S Richter, Michael J Tucker, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. Fertil Steril. 2016; 105（2）: 459-66. E2
9) Ana Cobo, Nicolás Garrido, José Remohí, et al. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. Fertil Steril. 2015; 104（6）: 1426-34. E1-8
10) Ana Cobo, Juan A García-Velasco, José Remohí, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril. 2016; 105（3）: 755-764. E8
11) Alexandra W van den Belt-Dusebout, Mandy Spaan, Flora E van Leeuwen, et al. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. JAMA. 2016; 19; 316（3）: 300-12
12) Lawrence Engmann , Andrea DiLuigi, Claudio Benadiva, et al. The use of gonadotropin-releasing hormone（GnRH）agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. Fertil Steril. 2008; 89（1）: 84-91.
13) 国立研究開発法人国立がん研究センター：がん種別統計情報　乳房. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html（公開日2022.5.11）

腟孤発性腫瘤を契機にinv（16）を伴う急性骨髄性白血病の再発が発見された１例

Relapse of acute myeloid leukemia with inv (16) diagnosed with an isolated vaginal mass: a case report

紀平 知久[1)] Tomohisa KIHIRA
辻 尚也[1)] Naoya TSUJI
若林 慧美里[1)] Emiri WAKABAYSHI
山口 恭平[1)] Kyohei YAMAGUCHI
奥川 利治[1)] Toshiharu OKUGAWA
田中 浩彦[1)] Hirohiko TANAKA
藤枝 敦史[2)] Atsushi FUJIEDA
山脇 孝晴[1)] Takaharu YAMAWAKI

伊勢赤十字病院 産婦人科[1)]，同 血液内科[2)]
[1)] Department of Obstetrics and Gynecology,Ise Red Cross Hospital
[2)] Department of Hematology,Ise Red Cross Hospital

【概要】 急性骨髄性白血病（AML）の完全寛解例でも 50 ～ 70% に再発がみられ、特に髄外に腫瘤を形成する Myeloid Sarcoma（MS）を発症することがある。今回、AML 完全寛解後、腟壁の MS を契機に AML の再発が発見され、再寛解導入療法を行い再び完全寛解に至った例を経験した。【症例】71 歳。AML の治療後完全寛解となり、経過観察を受けていたが性器出血にて当科を紹介され、腟壁に腫瘤を認めた。CT、MRI では腟腫瘤以外に異常はみられなかった。腟腫瘤の擦過細胞診パパニコロー染色では、比較的きれいな背景に、類円形ないし不整形で 5.8 ～ 7.7 μｍの核を有する細胞が孤立散在性に多数出現していた。腟腫瘤生検では、腟粘膜下に小塊状の細胞浸潤がみられ、円形～馬蹄形核を有し、一部に好酸性の細胞質がみられ増血細胞由来の浸潤性増殖が疑われた。免疫染色（CD34、CD11 染色）が陽性であり、骨髄染色体検査で inv（16）（p13q22）であったため腟腫瘤は AML の再発による MS と診断し、idarubicin/cytarabine（IDR/Ara-C）による寛解導入療法を行い、再び完全寛解となった。MS は種々の領域への発生がみられるため、再発の早期発見には、全身網羅的な診察とともに、定期的な婦人科でのフォローアップが必要と考えた。

Key Words **:** *Acute myeloid leukemia, Myeloid sarcoma, vagina, case report*

緒　言

急性骨髄性白血病（AML）は完全寛解例でも 50 ～ 70% に再発がみられ、再発様式として髄外に腫瘤を形成することがある。今回、AML 完全寛解後、血液内科にて定期的に経過観察を受け異常はみられなかったが、腟壁腫瘤を契機に Myeloid sarcoma（以下 MS と略す）の診断に至り、AML の再発が発見され、再寛解導入療法を行い再び完全寛解にいたった症例を経験した。文献検索した限りでは極めて稀な例と考えられるので報告する。

連絡先：
紀平　知久
伊勢赤十字病院産　婦人科
〒 516-8512　三重県伊勢市船江 1 丁目 471 番地 2
TEL：0596-28-2171　FAX：0596-65-5304
E-mail：tkihira0001@mac.com

症　例

患　者：71 歳。
主　訴：10 日前から続く不正性器出血。
既往歴：68 歳 WHO 分類 AML with inv（16）

（p13.1q22）；*CBFB–MYH11* と診断。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2 年 4 か月前、AML with inv（16）（p13.1q22）；*CBFBMYH11* の治療後完全寛解となり、血液内科で定期的に経過観察を受けていた。10 日前より性器出血を認め当科を受診した。

視診所見：皮疹や歯肉腫脹などは認めず、腟鏡診で腟壁右側上 1/3 ～ 1/2 に赤紫色で硬くやや隆起した単発性腫瘤が見られた（図 1）。

経腟超音波断層法検査所見：子宮、付属器に特記異常はなかった。

臨床検査所見：初診時の末梢血所見（WBC：3,800/μl, RBC：3.93 × 10^6/μl、Hb：13.6/dl、Hct：38%、PLT：28 × 10^4/μl、MCV：84.2 fl）白血球分画（好中球：40.4%、リンパ球：52.0%、単球：6.1%）は異常を認めなかった。その他生化学、凝固系検査にも異常は認めなかった。

画像所見：MRI 検査では腟右前 – 側方にかけて T1 強調像で均一に造影される等信号、T2 強調像では等 – 高信号を示す均一な内部性状を示す 4 × 4.5 × 1.5cm 大の単発性腫瘤がみられた（図 2）。CT 検査ではリンパ節腫大、肝脾腫などはなく、腟腫瘤以外の異常はみられなかった。

細胞診、組織診所見：腟腫瘤擦過細胞診パパニコロー染色では、比較的きれいな背景に、類円形ないし不整形で微細核クロマチンを有する N/C 比の高い小型異形細胞が孤立散在性に多数出現していた（図 3）。

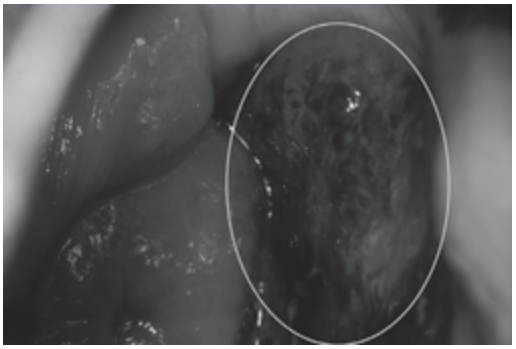
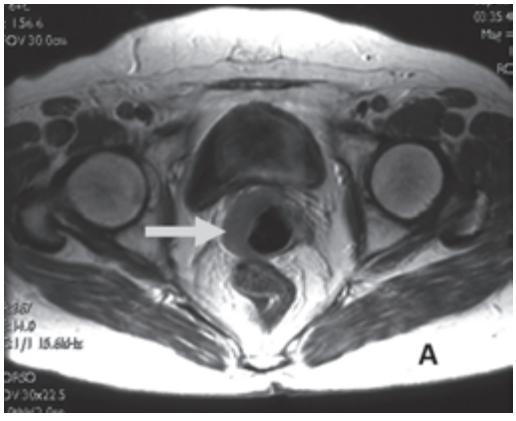


図 1　黄色◯内
腟壁右側上 1/3 ～ 1/2 に赤紫色で硬くやや隆起した単発性腫瘤を認めた。

組織診所見：腟腫瘤生検検体の組織診では、腟粘膜下に小塊状の細胞浸潤がみられ、細胞は類円形～馬蹄形核を有し、一部には好酸性の細胞質を認め造血細胞由来と思われる浸潤性増殖がみられた（図 4）。Hematoxylin–Eosin 染色（以下 H.E 染色と略す）で骨髄由来細胞の浸潤と思われる組織像であり、MS が疑われた。腟壁腫瘤生検組織の免疫組織染色を施行したところ CD34，CD117 が陽性となったため MS と診



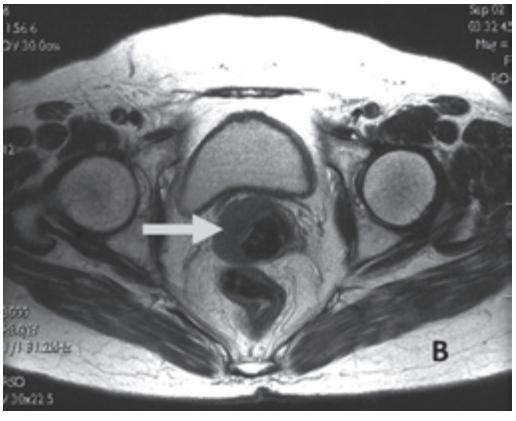


図 2　MRI 所見
A：造影 T1 強調像で腟右前 - 側方にかけて均一に造影される腫瘤がみられた（黄色矢印）。
B：T2 強調像では等 - 高信号を示す均一な内部性状を示す 4 × 4.5 × 1.5cm 大の単発生腫瘤がみられた（黄色矢印）。

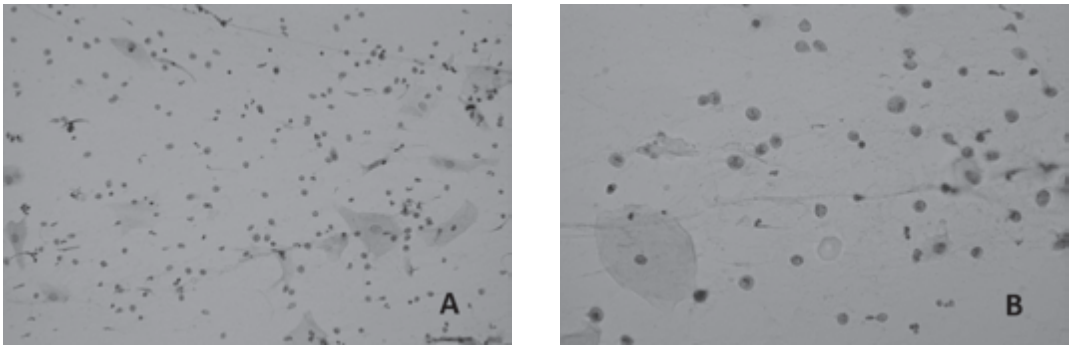


図 3 腟壁細胞診所見

比較的きれいな背景に、類円形ないし不整形で 5.8 ～ 7.7 μ m の微細核クロマチンを有する C/N 比の高い異型小型細胞が多数出現していた。A：パパニコロー染色× 200　　B：パパニコロー染色× 400

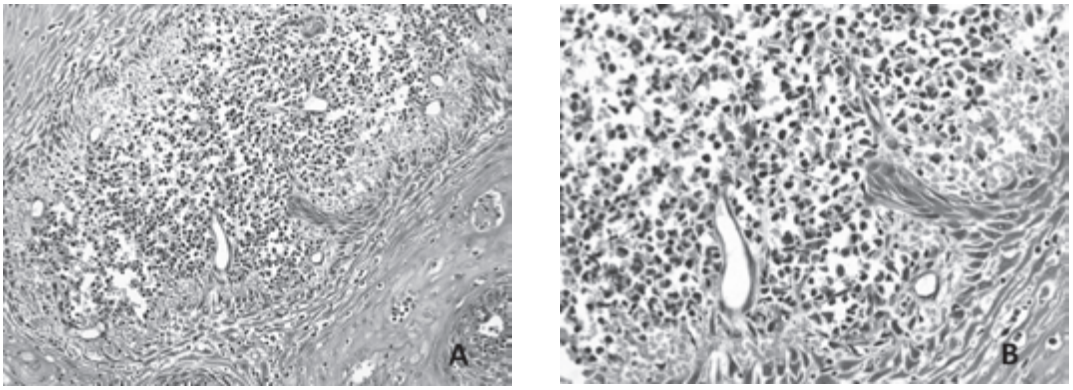


図 4 病理組織所見

腟粘膜下に小塊状の細胞浸潤がみられ、細胞は類円形～馬蹄形核を有し、単角 - 分葉核の小型細胞の増殖が見られた。細胞質は好酸性であり造血細胞由来と思われる浸潤性増殖がみられた。A：（H.E 染色 , × 200）　B：（H.E 染色 , × 400）

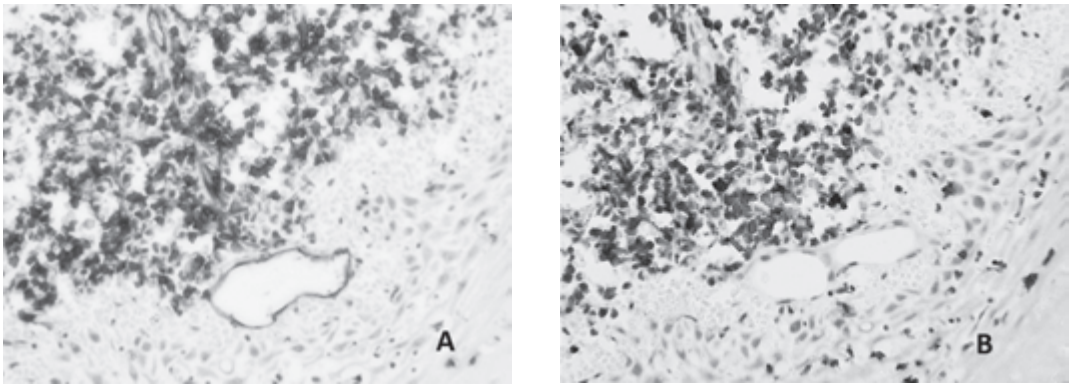


図 5 免疫染色所見

A：CD34 染色陽性（A × 400）　　B：CD117 染色陽性（B × 400）

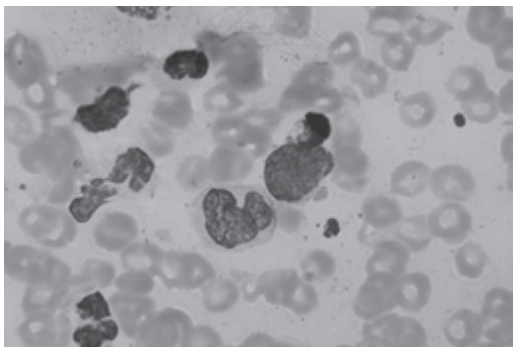


図 6　骨髄穿刺標本
腟腫瘤発見後 6 週後、中型から大型 N/C 比率は大、核型は類円から分葉状の芽球の増生（18%）が見られた（May-Giemza, x400）。

断した（図 5）。

骨髄穿刺標本所見：骨髄穿刺標本では、腟腫瘤発見 4 週後には芽球 2% で明らかな AML 再発所見は認めなかったが、6 週後には芽球 18% と白血病細胞の増生が見られた（図 6）。骨髄染色体検査では染色体異常､inv（16）（p13q22）を認めたため、16 番染色体逆位（inv16）を伴う AML の再発と診断した。その後、再度寛解導入療法：idarubicin/cytarabine（IDR/Ara-C）療法を行い、再び完全寛解となった。

考　察

Myeloid Sarcoma（MS）は、髄外に発生した腫瘤形成性の骨髄系前駆細胞由来の腫瘍である。緑色腫、顆粒球肉腫という名称も用いられてきた。WHO は特殊なタイプの急性骨髄性白血病（AML）と定義している[1) 2)]。

MS は、AML、進行型の骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性腫瘍（MPN）、および慢性骨髄性白血病（CML）において、1.1 ～ 9.1% に発症[3) 4)]し、骨髄、末梢血に白血病細胞を認めない孤発性腫瘤先行[5) – 7)]、同時発症[8)]、再発[4)]いずれの時期にでも発症し、約 25% の症例で MS が AML に先行し、AML の発症まで数か月または数年を要する。また 15%–35% で AML に付随して出現する[9)]。MS 発生部位別頻度は皮膚（28.2%）、リンパ節（15%）、精巣（6.5%）、小腸（6.5%）、骨（3.25%）、中枢神経（3.25%）、胆道（3%）とされる[10)]。Female genital tract（以下 FGT と略す）への MS 発症頻度は、Lucia[11)]らによる剖検の検討では 22 例の MS を認めた白血病患者のうち子宮に MS を認めたものは 40.6%、ついで卵巣が 36.4% と報告したが、近年の報告では FGT への MS は稀とされている[10) – 13)]。Zhang[14)]らによる 41 例の FGT への MS 発生症例における MS 発症部位別頻度の検討では、子宮頸部（40%）、卵巣（23.6%）、外陰（10.9%）、子宮体部（5.5%）、腟（3.6%）と子宮頸部への MS 発生が最も多く、腟での MS 発症は稀としている。

FGT での MS による症状として、不正性器出血は 81–83%[15)]と高頻度であり、Maria ら[16)]は腟に MS を発症した 11 例は全て成人であり、症状の内訳は性器出血（3 例）、腫瘤形成（5 例）、疼痛 / 帯下異常（2 例）、パパニコローテストでの異常細胞出現が（1 例）と報告している。FGT に MS を発症した患者 47 例の発症時期に関する検討[14)]では 5 分の 3 は孤発性で、AML または他の造血腫瘍と関連しておらず、14.9% が AML 発症前、または同時であり、10.6% が AML 再発時の初発症状であった。また Garcia ら[13)]は FGT での MS 65 例では孤発性が 32%、44% が AML と同時期の発症、23% が再発での発症としている。孤発性 MS の半数は 5 ～ 11 ヶ月の経過を経て AML を発症するとされており[7) 18) 19)]再発時にも孤発性の形態をとることがある。

MS 発症時に正確な診断を行うことが肝要であるが、骨髄病変出現までが緩徐な経過を辿る症例では診断に苦慮することがある。細胞診所見は小型円形細胞で核周囲明庭、核型不整、微細な核クロマチンギムザ染色で細胞質のアズール顆粒などを示すとされているが、幼弱な骨髄細胞であり、H.E 染色のみでは悪性リンパ腫などの他の小型円形細胞腫瘍との鑑別が困難なケースもあり、初発症状として MS が発症した場合は、非ホジキンリンパ腫と誤診されることが多く、Yamauchi[17)]らによる 74 例の MS における診断精度を検討した報告では誤診率が 53% であった。

組織学的には特定の配列を示さない髄様の構造であり、MSの半数の症例で好酸球浸潤を伴い、特にeosinophilic myelocyteとよばれる単核細胞は顆粒球への分化の証拠とされており[20)－22)]当症例でも同様の所見がみられ、診断の一助となった。

MSの診断は免疫組織学的検査が有用とされており[23)]、C D117, MPO, CD34, lysozyme, CD56, CD99などが診断に用いられる。今症例では幹細胞マーカーであるCD34, および骨髄球系分化を示すCD117が陽性となったことからMSと診断した。MSはFrench-American-British分類（FAB分類）M2,M4,M5に多いとされており[24)－26)]、M2に特徴的な染色体異常t（8,21）ではMSの有病率は9%-35%であり[27)28)]、主に小児に発症する。次いでAML, M4inv（16）を伴うMSが多いとされているが、主に小児期で腹部臓器への発生が有意であり、再発に伴ったMSでの予後は不良とされている[29)－31)]。

Fujieda[32)]らによるinv16を伴うAMLのMS12例における検討では2例に卵巣でのMSを認めたが、その他のFGTでの発症はなかった。MSは一般に予後が悪く、5年生存率は約20%であり、患者の年齢、性別、MSの解剖学的部位、de novo症状、AMLの関連の有無、病歴などに影響を受けないとされている。[10)]膣にMSを発症した11例における検討でも同様に予後不良である[16)]とされている。限られた症例数のため、MSに対する標準治療を検討する大規模な前向き試験は行われていない。MSを伴うAMLは全身化学療法による寛解率も低く、予後不良であるという報告[17)]がある一方で、AMLに準じて早期から治療を行うことにより、通常のAMLと同等の成績であるという報告[33)34)]もある。孤発性MSに対してはNational Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインやEuropean LeukemiaNet（ELN）では化学療法が推奨されている。[35)36)] Tsimberidou[37)]らは、IDR、Ara-Cを基本とした寛解導入療法で寛解率は65%、生存期間中央値は20カ月で通常のAMLと比較し、差がなかったとしている。また切除や放射線照射といった局所療法施行例はAMLに準じた化学療法施行例より有意に短期間で白血病に進展したと報告されている[17)]。日本血液学会造血器腫瘍ガイドラインではMSに対してAMLに準じた寛解導入療法が考慮されるとしている[38)]。MSは種々の領域への発生がみられるため、再発の早期発見には、CT画像検査などを含む、全身網羅的な診察とともに、頻度は少ないが、FGTへのMSは再発時にも孤発性の形態をとることがあるという認識を持つことで、迅速な診断、治療へと繋がり、予後の改善に寄与する可能性がある。

結　語

膣腫瘤を契機にAML完全寛解後に膣へのMSが発見され、AMLの再発と診断し寛解導入療法を行い再完全寛解に至った1例を経験した。既往AML患者は近年の医療技術の進歩に伴い、長期生存による他臓器悪性疾患の発症やMSの発症も念頭においたフォローアップが必要となる。FGTへのMS発症は稀であるが、MSの早期発見には定期的なCT画像検査などの全身評価とともに、婦人科検診での評価が望ましい。孤発性MSからAMLまでの発症期間が5-11ヶ月である点を考慮するにAML既往患者は6ヶ月毎程度での婦人科でのフォローアップ（詳細な肉眼的観察、細胞学的、組織学的評価）が有用ではないかと考えた。

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) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–2405

2) Kawamoto K Miyoshi H, Yoshida N, et al. Clinicopathological, cytogenetic, and prognostic analysis of 131 myeloid sarcoma patients. Am J

Surg Pathol 2016; 40:1473–1483
3) Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma:a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer 1981; 48: 1426–1437
4) Nazer A,Al-Badawi I,Chebbo W,et al. Myeloid sarcoma of the vulva post-bone marrow transplant presenting as isolated extramedullary relapse in a patient with acute myeloid leukemia. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2012; 5:118–121
5) Isonishi S, Ochiai K, Nikaido T,et al. Isolated myeloid sarcoma of the vulva. Clinical Ovarian Cancer 2011; 4:49–51
6) Yu Y, Qin X, Yan S,et al. Non-leukemic myeloid sarcoma involving the vulva, vagina, and cervix: a case report and literature review. Onco Targets and Therapy 2015; 8:3707–3713
7) Ersahin C, Omeroglu G, Potkul RK, et al. Myeloid sarcoma of the vulva as the presenting symptom in a patient with acute myeloid leukemia. Gynecol Oncol 2007; 106:259–261
8) Policarpio-Nicolas ML, Valente PT, Aune GJ, et al. Isolated vaginal myeloid sarcoma in a 16-year-old girl. Ann Diagn Pathol 2012; 16: 374–379
9) Jadhav T, Baveja P, Sen A, et al. Myeloid sarcoma: an uncommon presentation of myeloid neoplasms; a case series of 4 rare cases reported in a tertiary care institute. Autops Case Rep 2021; 11: e2021339
10) Pileri SA, Ascani S, Cox MC, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. Leukemia 2007; 21 :340-350
11) Lucia SP, Mills H, Lowenhaupt E, et al. Visceral involvement in primary neoplastic diseases of the reticlo-endothelial system. Cancer 1952; 5: 1193-1200
12) Oliva E, Ferry JA, Young RH, et al. Granulocytic sarcoma of the female genital tract: a clinicopathologic study of 11 cases. Am J Surg Pathol 1997; 21: 1156–1165
13) Garcia MG, Deavers MT, Knoblock RJ, et al, Myeloid sarcoma involving the gynecologic tract: a report of 11 cases and review of the literature Am J Clin Pathol 2006; 125: 783-790
14) Zhang X, Huang P, Chen Z , et al. Vulvar myeloid sarcoma as the presenting symptom of acute myeloid leukemia: a case report and literature review of Chinese patients, 1999–2018. Diagn Pathol 2019; 14: 126
15) Pathak B, Bruchim I, Brisson M, et al. Granulocytic sarcoma presenting as tumors of the cervix. Gynecol Oncol 2005; 98: 493–497
16) Policarpio-Nicolas ML, Valente PT, Aune GJ, et al. Isolated vaginal myeloid sarcoma in a 16-year-old girl. Ann Diag Pathol 2012; 16: 374-379
17) Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of non- leukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. Cancer 2002; 94: 1739–1746
18) Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. Cancer 1986; 58: 2697–2709
19) Chevallier P, Mohty M, Lioure B, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. J Clin Oncol 2008; 26: 4940–4943
20) Ngu IW, Sinclair EC, Greenaway S, et al. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast. A case report and review of the literature. Diagn Cytopathol 2001;24: 53-57
21) Valbuena JR, Admirand JH, Gualco G, et al. Myeloid sarcoma involving the breast. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 32-38
22) Roth MJ, Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson K,et al. Extramedullary myeloid cell tumors. An immunohistochemical study of 29 cases using routinely fixed and processed paraffin-embedded tissue sections. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 790-798
23) Cantone E, Cavaliere M, Di Lullo AM, et al. Immunohistochemical patterns in the differential diagnosis of rhinopharyngeal granulocytic sarcoma. Oncol Lett 2016; 12: 2777-2781
24) Çakan M, Koç A, Cerit K, et al. A case of acute myeloid leukemia (FAB M2) with inversion 16 who presented with pelvic myeloid sarcoma. Case Rep Pediatr 2014; 2014: 246169

25) Dalland JC, Meyer R, Ketterling RP, et al. Myeloid sarcoma with CBFB-MYH11 fusion (inv(16) or t(16;16)) prevails in the abdomen. Am J Clin Pathol 2020; 153: 333-341
26) Sahu KK, Jain A, Yanamandra U, et al. Myeloid sarcoma of vulva: a short update. Indian J Hematol Blood Transfus 2016; 32: 69-71
27) Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res 1998; 58: 4173-4179
28) Tallman MS, Hakimian D, Shaw JM, Lissner GS, et al. Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1993; 11: 690-697
29) Zhang XH, Zhang R, Li Y. Granulocytic sarcoma of abdomen in acute myeloid leukemia patient with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: case report and review of literature. Leuk Res 2010; 34: 958-961
30) Kohl SK, Aoun P. Granulocytic sarcoma of the small intestine. Arc Pathol Lab Med 2006; 130: 1570-1574
31) Choi ER, Ko YH, Kim SJ, et al. Gastric recurrence of extramedullary granulocytic sarcoma after allogenic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010; 28: 54-55
32) Fujieda A, Nishii K, Tamaru T, et al. Granulocytic sarcoma of mesentery in acute myeloid leukemia with CBFB/MYH11 fusion gene but not inv(16) chromosome :case report and review of literature. Leuk Res 2006; 30: 1053-1057
33) Kitagawa Y, Sameshima Y, Shiozaki H, et al: Isolated granulocytic sarcoma of the small intestine successfully treated with chemotherapy and bone marrow transplantation. Int J Hematol 2008; 87: 410–413
34) Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, et al: Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. A report from the Children's Cancer Group. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 760–768
35) Tallman MS, Wang E, Altman J, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3. NCCN clinical practice guidelines in oncology. JNCCN 2019; 17: 721-749
36) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129: 424-447
37) Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. Cancer 2008; 113: 1370-1378
38) Shimoda K, Takahashi N, Kirito K, et al. JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: I. Leukemia-4. Chronic myeloid leukemia (CML) /myeloproliferative neoplasms (MPN) . Int J Hematol 2020; 112: 268-292

第 142 回東海産科婦人科学会

会　期　《現地開催・ライブ配信》
令和 4 年 3 月 5 日（土）～ 6 日（日）

《オンデマンド配信》
令和 4 年 3 月 17 日（木）～ 3 月 31 日（木）

会　長　森重　健一郎
（岐阜大学医学部産科婦人科学講座）

第 1 群

1. 当院で経験した新型コロナ感染症合併妊娠の 3 症例

岐阜市民病院

相京晋輔、釣餌咲希、林佳奈、尹麗梅、桑山太郎、
谷垣佳子、柴田万祐子、平工由香、豊木廣、山本和重

当院で新型コロナ感染症を発症した妊婦の症例を 3 例経験したので報告する。

【症例 1】21 歳 2 経産婦、既往歴に小児喘息あり。妊娠 16 週時に新型コロナ感染者と濃厚接触あり、翌日から 38 度台の発熱症状出現し、PCR 検査で陽性が確認された。発症 2 日目から当院新型コロナ病床に入院、経過観察となった。発熱症状は次第に改善傾向を認めたが、子宮収縮の症状と少量性器出血が持続した。子宮収縮抑制薬(リトドリン塩酸塩 15 ㎎/日)内服で経過観察したところ子宮収縮症状と性器出血も収まり発症 10 日目に退院となった。新型コロナワクチンは未接種だった。

【症例 2】21 歳初産婦、既往歴に急性肝炎あり。妊娠 34 週時に 38 度台の発熱症状あり PCR 検査で陽性。発症 2 日目から入院となった。入院当日に抗体カクテル療法(ロナプリーブ点滴)を施行した。発熱症状は入院後軽快したが、入院 3 日目から子宮収縮症状の訴えあり子宮収縮抑制薬(リトドリン塩酸塩 15 ㎎/日)内服開始した。入院 4 日目には性器出血の症状あり診察したところ子宮頸管熟化所見を認め陣痛発来と判断。高次医療機関へ母体搬送となった。搬送先病院で緊急帝王切開を施行された。

【症例 3】31 歳 1 経産婦、既往歴に甲状腺機能低下症あり。妊娠 28 週時 39 度台の発熱症状あり、PCR 検査で陽性のため発症 2 日目に入院。入院時に抗体カクテル療法(ロナプリーブ点滴)施行された。発熱症状は軽快し、子宮収縮症状や性器出血も認めず入院 10 日目に退院した。

【考察】

新型コロナウイルスに感染した妊婦の症例を経験した。文献上新型コロナウイルスは妊娠中には重症化しやすいことや、早産の原因となる可能性が指摘されている。実際にコロナ感染後に早産域で陣痛発来した症例を経験した。今後コロナ感染症が妊娠に与える影響とその対応につき検討する必要があると思われた。

2. COVID-19 肺炎を合併した未破裂卵管妊娠に対して吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下手術が有用であった 1 例

岐阜県立多治見病院産婦人科

林祥太郎、柘植志織、篠根早苗、松川哲、中村浩美、
竹田明宏

【緒言】新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症（COVID-19）の蔓延により、感染者に婦人科緊急疾患が合併した場合の対応が重要となっている。今回、未破裂右卵管妊娠と同時に COVID-19 肺炎中等症Ⅰと診断し、抗ウイルス療法後に施行した吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下手術が有用であった 1 例を経験したので報告する。

【症例】33 歳、3 妊 2 産。8 か月前にα変異株による COVID-19 の罹患歴があった。今回、妊娠反応陽性のため前医を受診し、超音波検査で右卵管妊娠が疑われたため、当院へ搬送となった。搬送中に 38 度の発熱、咳嗽、嗅覚障害を認めたため、SARS-CoV-2 迅速 PCR 検査を施行したところ、陽性であり、後にδ変異株の感染と判明した。血清β-hCG 値は 3254 IU/L であった。CT 上、肺炎像を認め、COVID-19 肺炎中等症Ⅰに合併した未破裂右卵管妊娠と診断した。未破裂右卵管妊娠については、バイタルが安定しており、全身麻酔下での手術による肺炎の悪化が危惧されたため、緊急手術の回避を目的として、メトトレキセート（MTX）投与を行った。また、COVID-19 肺炎に対して、カシリビマブ/イムデビマブとレムデシベルを投与し、肺炎の病状は改善した。MTX 投与後 4 日目の血清β-hCG 値は、6070 IU/L と上昇したため、MTX 療法は無効と判定した。破裂が危惧される状況となったため、PPE 対応で全身麻酔下に吊り上げ法による単孔式腹腔鏡下右卵管切除術を施行した。術後は集中治療室で管理し、経過は良好で、術後 4 日目に退院となった。

【考察】COVID-19 肺炎患者の異所性妊娠の治療については、海外文献で手術療法と MTX 療法の成功例が各 1 例報告されるのみである。また、炭酸ガス気腹法でのウイルスの拡散リスクを回避する上で、吊り上げ法が有用である可能性が指摘されている。今回の COVID-19 肺炎罹患中の異所性妊娠手術の経験から、抗ウイルス療法後の吊り上げ法による腹腔鏡下手術が有用である可能性が示唆された。

3. 当院で対応した COVID-19 妊産婦について

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院　産婦人科

服部渉、加藤紀子、鈴木敬子、野村理絵、鈴木智太郎、梶健太郎、河井啓一郎、白石佳孝、小川舞、髙木春菜、丸山万理子、新保暁子、林和正、茶谷順也、山室理

2019 年 12 月, 中国保健機関が発表した湖北省武漢の「原因不明の肺炎」に端を発し, 致死的な重症例から無症状で経過する軽症例まで幅広い臨床像を示す新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が発生した. 本邦では発生後約 2 年が経過したが, 現在第 5 波に至るまで流行は続いている. COVID-19 患者の診療は感染拡大防止のため, 厳重な感染対策下での診察が求められる. 加えて重症例に対しては人工呼吸器や ECMO の使用に多くの人材を必要とするため人的資源, 医療資源の双方が圧迫される. 妊娠中は切迫早産での入院を必要としたり, 陣痛発来や破水・常位胎盤早期剥離など緊急帝王切開術が必要となる可能性が常にある. 妊産婦が COVID-19 を発症した場合は陰圧室での診察や感染対策下での入院管理ならびに手術がいつでも可能な体勢を整えなければならない. 当院では患者診察を救急外来の陰圧室で, 入院管理を COVID-19 専用病棟で, 帝王切開術を陰圧手術室で行えるよう整備した. 分娩時期や分娩方法は麻酔科や新生児科, 呼吸器内科を始めとした各科と連携して決定し, 児は COVID-19 妊婦より出生した児として NICU の中でも陰圧室となる部屋に入室する体制をとっている. 術後, 肺炎治療が必要となれば呼吸器内科に転科とし, また状態が安定している術後患者については新たな急性期患者を受け入れる病床確保のため, 術後管理を後方病院に依頼することも多い. 今回, 感染流行当初から現在までに対応した COVID-19 妊産婦において, 当院の管理指針ならびに症例から得られる考察について発表する.

4. COVID-19 流行下における SARS-CoV-2 陽性妊産婦の管理

トヨタ記念病院 周産期母子医療センター 産科

小鳥遊明、村井健、森将、稲村達生、柴田崇宏、上野琢史、竹田健彦、大野真由、岸上靖幸、原田統子、小口秀紀

【緒言】妊娠中の severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）感染は早産のリスクとされ、妊娠後期は coronavirus disease 2019 (COVID-19) 重症化のリスク要因と考えられ、COVID-19 と診断された妊婦は感染症に対応できる病院での周産期管理が推奨されている。感染症指定医療機関ではない当院において周産期管理を行った SARS-CoV-2 陽性妊婦について後方視的に検討した。【方法】2020 年 7 月から 2021 年 9 月までに当院で周産期管理を行った SARS-CoV-2 が陽性であった妊産婦 17 例を対象とした。年齢、陽性が判明した週数、COVID-19 の重症度、周産期経過、新生児の SARS-CoV-2 検査の結果について検討した。【結果】17 例の平均年齢は 30.0 歳で SARS-CoV-2 陽性が確認された時期は、第 1 三半期が 4 例、第 2 三半期が 6 例、第 3 三半期が 7 例であった。軽症 14 例、無症状 3 例であった。周産期合併症として、妊娠糖尿病が 3 例、切迫早産が 1 例、preterm PROM が 1 例、PROM が 1 例あった。これまでに 17 例中 13 例が分娩に至った。13 例中 11 例は隔離解除後に陣痛が発来し、10 例が経腟分娩となり、1 例は産科的適応により帝王切開となった。残りの 2 例は分娩直前に SARS-CoV-2 陽性が確認され、帝王切開後に隔離管理となった。第 3 三半期に SARS-CoV-2 陽性となった母体から出生した新生児 7 例の SARS-CoV-2 検査はいずれも陰性であった。【結語】感染症指定医療機関でなくても感染対策に留意し SARS-CoV-2 陽性妊婦の周産期管理を行うことは可能であった。

5. 当院で経験した骨盤放線菌症6症例の臨床的検討

岐阜県立多治見病院 産婦人科

松川哲、柘植志織、林祥太郎、篠根早苗、中村浩美、竹田明宏

［目的・方法］放線菌症は放線菌(Actinomyces israelli)によって引き起こされる感染症で膿瘍や瘻孔を形成する慢性の化膿性肉芽腫性疾患であり、婦人科領域では長期の子宮内避妊具装置（IUD）との関連が注目されている。放線菌による腫瘤はその診断が困難で、骨盤内腫瘤として手術が施行され、病理的に放線菌症と診断されることが多い。今回、当院で2007年1月から2021年10月までの15年間に細胞診、組織診により放線菌症と診断された6例を後方視的に検討した。

［成績］年齢は中央値47歳(33〜63歳)であった。全例経産婦で長期にIUDを装着しており、装着期間の中央値は18.5年間(10〜30年間)であった。全例で下腹部痛を認め、白血球増多およびCRP高値であった。5例は手術療法（ダグラス窩膿瘍開放術1例、腹腔鏡下両付属器切除2例、腹式子宮全摘+両付属器切除1例、腹腔鏡補助下子宮全摘+両付属器切除1例）を施行したが、1例では虫垂切除術、腸閉塞のため癒着剥離術と2回の開腹術の既往があり手術の難航が危惧されたため、子宮鏡下にIUD抜去後に抗生剤治療を継続することにより腫瘤の縮小、自他覚症状および炎症所見の消失を認めた。5例は術後6ヶ月間ペニシリン療法を行い、1例はペニシリン療法でアレルギー症状出現したためエリスロマイシン療法6ヶ月間行い治癒に至り、再発を認めていない。

［結論］当院における骨盤放線菌症は全例IUD長期留置が原因と考えられた。

このような観点から、日常的診療においてIUD挿入時には長期間放置した場合、稀にではあるが本症のような重篤な感染疾患の誘因となりうる危険性があることを患者に十分説明しておくことが重要と考えられた。

6. 化学療法投与4日目に *Aeromonas hydrophila* による敗血症性ショックに陥った子宮体癌Ⅳ期の1例

春日井市民病院

鬼頭まり、高村志麻、中尾優里、板東眞有子、大塚かおり、佐藤麻美子、伊藤充彰

[緒言]*Aeromonas hydrophila* は、グラム陰性嫌気性桿菌で河川などの淡水土壌に存在する。ヒトでは腸管感染症として食中毒の起炎菌として知られている。潜伏期間は12〜14時間で担癌患者や肝機能障害などの免疫能低下状態では敗血症を呈しやすく高い死亡率を示すとの報告がある。本菌による腸管感染から敗血症性ショックを来たし急激な転帰をたどった一例を報告する。[症例]52歳女性、0妊。下腹部痛の為、前医を受診。12cm大の巨大子宮腫瘤を認め当院に紹介。両側尿管閉塞による腎後性腎不全を認め、画像上両側卵巣転移、骨盤内・大動脈周囲リンパ節腫大および大網、腹膜播種を認めた。子宮内膜細胞診より類内膜腺癌を認め、子宮体癌Ⅳ期と診断した。腎機能改善後、パクリタキセル280mgとカルボプラチン785mg AUC5を投与した。投与3日後より嘔吐が出現し、投与4日目より嘔吐下痢後体動困難となり救急搬送された。血圧80/58 mmHg、HR 117回/分、呼吸数35回/分、体温37.5度,WBC 300/μ1と敗血症性ショックおよび発熱性好中球減少を認め、MEPM 3.0g/dayを開始した。投与6日目、血小板35000 /μ1にまで低下しDIC状態となった。血液培養から *Aeromonas hydrophila* が分離され、膣培養からはカルバペネム及びキノロン耐性緑膿菌分離された為、投与9日目からTAZ(18g)/PIPC(20U)に変更した。その後も引き続き集学的治療を行っていたが、14日目に死亡への転帰となった。 [結語]進行癌および化学療法に伴う免疫能低下が、腸管からのbacterial translocationを引き起こし敗血症の原因になったと考えられる。進行癌患者に対し化学療法を行う際はより慎重な投与が必要であり、食生活の指導など化学療法による副作用以外も留意することが必要と考えられた。

第 2 群

7. 予定帝王切開により生児を得た巨大胎児仙尾部奇形腫の 1 例

愛知医科大学病院　産婦人科学講座

杉浦一優、斉藤拓也、野口靖之、若槻明彦

【概要】
胎児仙尾部奇形腫 (SCT) は、胎児の尾骨先端に位置する原始線状の遺残組織から生じる良性腫瘍である。ほとんどが良性腫瘍で、新生児期に尾骨を含めた腫瘍全摘を行うことで良好な予後が期待できる。しかし、腫瘍が増大すると、娩出時のストレスが腫瘍内出血を誘発し心不全や DIC による死産や新生児死亡に至るリスクが増加する。今回、妊娠中期に SCT を診断し、妊娠 37 週まで周産期管理を行い帝王切開により出産した巨大 SCT を経験したので報告する。

【症例】
33 歳、2 妊 1 産。既往歴に特記事項なし。妊娠 33 週に胎児仙尾部に多胞性構造を伴う約 10 cm 大の腫瘤を指摘され当院に紹介となり、当院の MRI で Altman Ⅰ型の胎児 SCT と診断された。妊娠中の超音波検査では胎児水腫などの異常所見を認めず、妊娠 37 週 6 日に腫瘍損傷回避目的の予定帝王切開術を施行した。出生体重 3660 g、Apgar スコア 9/10 点、臍帯血 pH 7.38 であった。一時的に陥没呼吸を認め CPAP を施行したが、速やかに改善した。児の心臓および頭部超音波検査で異常を認めず、小児外科医師により SCT 切除術を施行した。出血量は 12 ml と少量であった。腫瘍は約 1/3 が充実成分であり、病理診断は成熟嚢胞性奇形種であった。母児ともに経過良好であり、母は術後 8 日目、児は術後 14 日目に退院した。その後児の健診で再発は認めず、発育は良好であった。

【考察】
SCT は、周産期管理中に羊水過多、胎児心不全および胎児水腫を認めると子宮内胎児死亡や死産になる可能性が極めて高い。今回の経験よりこれらの所見がなく、厳重な周産期管理を行えば妊娠継続は可能と考えられた。しかし、胎児の成熟に伴い SCT が増大するため、腫瘍損傷回避を目的とした帝王切開は、新生児外科医による緊急手術と新生児科による緊急輸血を準備した上で実施する必要があると考えられた。

8. 管理方針に苦慮した胎児両側低形成異形成腎の一例

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院　産婦人科

田中梨紗子、伊藤由美子、寺沢直浩、簑田章、告野絵里、中村侑実、正橋佳樹、鈴木美帆、中村拓斗、上田真子、福原伸彦、手塚敦子、齋藤愛、坂堂美央子、廣村勝彦、津田弘之、安藤智子、水野公雄

［緒言］Potter 症候群は両側の腎無形成や形成不全により羊水過少をきたし,肺低形成や四肢変形を生じる症候群である.児の生命予後は肺低形成による呼吸障害が最も大きく影響する.今回我々は Potter 症候群に対し複数回に渡り経腹的羊水注入を施行した一例を経験したので報告する.［症例］38 歳女性,3 経 1 産.妊娠 20 週で羊水過少及び左腎盂拡大認め精査目的に当院紹介となった.初診時の超音波では膀胱は認めなかったものの、両側腎臓ならびに腎血流が確認できたため、臍帯圧迫による循環不全からの羊水過少が疑われた.妊娠 20 週 3 日に初回羊水注入実施,羊水腔保たれていたため経過観察とした.しかし徐々に羊水腔が減少し,超音波で膀胱が一度も確認できなかった経過から腎泌尿器疾患が疑われた.妊娠 29 週で M R I 施行し,両側腎形成異常が疑われた.肺低形成による呼吸障害および腎代替療法の必要性など複数回にわたる I C の上,児の救命を希望されたため妊娠 34 週まで計 11 回羊水注入実施した.妊娠 37 週 0 日で帝王切開術施行.2250g の男児,Apgar6/7 点,第一啼泣を認めたが徐脈出現し,生後 15 分で挿管された.肺低形成による肺高血圧症を認め, NO 療法など行われたが改善乏しく,日齢 2 に死亡となった. ［結語］妊娠中期より羊水過少を認めた場合,先天性腎泌尿器疾患が鑑別に上がる.診断は困難であることも多く,今回胎児 M R I 検査が診断につながった.近年 Potter 症候群に対し羊水注入により救命し得た症例報告も散見されるが,本症例では肺低形成を予防できず救命には至らなかった.また,初回の人工羊水注入時点では将来的に無機能腎に至るかの予測が非常に困難であった.家族へ治療方針を説明する上でも,診断・管理方法につき十分に検討を重ねる必要があったと考えられた.

9. 出生前に Pallister-Killian 症候群が疑われた 1 例

日本赤十字社 愛知医療センター名古屋第二病院

鈴木敬子、加藤紀子、野村理絵、近藤友香里、
鈴木智太郎、梶健太郎、河井啓一郎、白石佳孝、服部渉、
小川舞、髙木春菜、丸山万理子、新保暁子、林和正、
茶谷順也、山室理

[緒言] Pallister-Killian 症候群は 12 番染色体短腕 i(12p)の過剰による 12p テトラソミーで発症する極めて稀な疾患である.筋緊張低下,重篤な精神発達遅延,特徴的顔貌,横隔膜ヘルニア,四肢短縮等を主徴とする.本症例での妊娠経過および超音波検査所見,出生後の経過について報告する.[症例]46 歳,5 妊 1 産.凍結融解胚 2 個移植で二絨毛膜二羊膜性双胎妊娠が成立し,妊娠 8 週に双胎一児死亡となった.他院の羊水染色体検査で 47XY,+i(12)(p10)〔20〕/46XY〔5〕を認め,妊娠 19 週に当院分娩希望のため紹介となった.超音波検査で脳室拡大,鼻根部の平坦化,大腿骨長の短縮とファロー四徴症が疑われた.妊娠 32 週,腹部緊満感のため受診し,羊水過多,子宮頚管長短縮を認め入院となり,安静,塩酸リトドリン内服を開始した.妊娠 33 週の MRI 検査では鼻梁は低く,脳回形成異常,四肢短縮を認めた.妊娠 36 週 1 日に子宮収縮抑制困難となり,既往帝切後妊娠を適応に帝王切開術を施行した.出生体重 2906g,Apgar score 7/7 点,臍帯動脈血液ガス pH 7.267 BE -1.9 であった.外表奇形は鼻根部平坦,耳介低位,粗な毛髪を認めたが筋緊張低下はなく精査管理目的のため NICU に入院となった.日齢 0 の超音波検査でファロー四徴症と診断し,肺動脈血流途絶,動脈管開存のためアルプロスタジルの投与を開始した.今後は待機的に Blalock-Taussig シャント術を予定している.また末梢血染色体検査を含めた精査を行っていく方針である.[考察]羊水検査により Pallister-Killian 症候群が疑われた 1 例を経験した.本疾患において児の末梢血リンパ球の染色体は正常核型を示すことが多く,出生前の羊水染色体検査で偶発的に診断されることも多い.本症例のように,出生後早期に治療介入が必要な重篤な心疾患や,横隔膜ヘルニアを合併することも踏まえて,遺伝カウンセリングや情報提供を行うことが重要である.

10. 妊娠後期において双胎妊娠が母体腎機能に及ぼす影響 ～単胎妊娠との比較～

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 産婦人科

簑田章、津田弘之、田中梨沙子、寺沢直浩、告野絵里、
中村侑実、正橋佳樹、鈴木美帆、中村拓斗、上田真子、
福原伸彦、伊藤由美子、手塚敦子、斎藤愛、坂堂美央子、
廣村勝彦、安藤智子、水野公雄

[目的]妊娠により母体腎は構造的, 機能的変化を引き起こし, 血清クレアチニン(Cre)値は初期から中期にかけて低下するものの, 妊娠後期から末期にかけて上昇することが知られている. これらの変化は単胎と双胎で異なる可能性があるがあまり検討されていない. 今回, 単胎, 双胎の妊娠後期における母体腎機能について検討した. [方法]2019 年 1 月 1 日から 2021 年 6 月 30 日の間に当院で出産した単胎, 双胎を対象とした後方視的観察研究である。診療録よりデータを抽出し, 出産の 1 か月以内に BUN、Cre、eGFR の項目を含む血液検査を実施した合計 1712 例の患者を対象とした. また上記期間内に 2 回以上分娩した症例については別個として取り扱った. 本研究に際し, 当院倫理委員会の承認を得た。[成績]対象症例中, 単胎は 1548 例, 多胎は 164 例(うち MM 双胎 2 例, MD 双胎 52 例, DD 双胎 110 例)であった. 単胎と双胎の比較では, FGR の割合が双胎で有意に高かった(p<0.001). 腎機能の比較では, 双胎は単胎と比較して有意に Cre が高く(p<0.001), eGFR が低く(P<0.001), 腎機能障害の割合が高かった（p=0.001）. 双胎の膜性別での差は認めなかった. 多変量ロジスティック解析の結果, 双胎は母体腎機能障害の独立した関連因子であった(OR 3.36, p<0.001）. 腎機能障害を認めた双胎 13 例のうち, 出産後も腎機能低下が持続したものは 2 例で, ともに途中でフォローを中断されており, その後の腎予後は不明である. その他 11 例は産後 1 週間から 1 か月前後で腎機能は改善した. [結論]双胎妊娠は妊娠後期における腎機能低下の有意なリスクである可能性が示唆された. 出産後はほとんどの症例で腎機能は速やかに改善したが, 一部には分娩後も腎機能低下が持続する症例もあるため, 慎重な腎機能のフォローが必要である.

11. 正期産に至った低リスク妊婦における妊娠中体重増加量と出生体重の関係

[1]清慈会鈴木病院、[2]藤田医科大学

山田芙由美[1,2]、藤井真紀[1]、鈴木崇浩[1]、鈴木清明[1]

［目的］妊娠前および妊娠中の母体栄養状態は胎児の発育に強く影響し、妊娠管理を行う上で不可欠な評価項目である。今回、正期産に至った低リスク妊婦を対象として母体体重変化と出生体重との関連を検討した。［方法］低リスク妊婦を取り扱う一次分娩取扱施設において正期産に至った単胎妊娠 9,698 例を対象とした。母体の非妊時 BMI により、やせ群、標準群、肥満群の 3 群に分類し、さらに、やせ群については妊娠中体重増加量（GWG; gestational weight gain）により、GWG が 9kg 未満を低 GWG 群、9kg 以上 12kg 未満を中間 GWG 群、12kg 以上を高 GWG 群の 3 群に分類した。検討項目は、母体の年齢、身長、非妊時体重、非妊時 BMI、分娩時妊娠日数、GWG とし、児の SGA、LGA、低出生体重、過体重の発症リスクとの関連を検討した。

［成績］やせ群における SGA の発生率は 10.8%で、標準群に対する調整オッズ比は 2.04（95% CI 1.70-2.44, $p < 0.001$）と有意に高く、さらにやせ群を GWG により分類した 3 群の検討では、低 GWG 群における中間 GWG 群に対する SGA 発症の調整オッズ比は 1.63（95% CI 1.16-2.28, $p < 0.01$）と有意に高かったが、高 GWG 群では 0.68（95% CI 0.44-1.06, $p = 0.089$）と有意差を認めなかった。

［結論］正期産に至った低リスク妊婦であっても、やせ妊婦で GWG が 9 kg 未満の場合には SGA 児の出生リスクが高く、妊娠前から妊娠中にかけて十分な GWG が確保されるように、注意深く体重管理を行う必要がある。

12. 切迫早産の入院管理中に *Serratia marcescens* 感染と診断された症例

藤田医科大学医学部　産婦人科学講座

水野雄介、宮村浩徳、小谷燦璃古、高橋龍之介、會田訓子、坂部慶子、森山佳則、西澤春紀、関谷隆夫、藤井多久磨

【緒言】セラチア菌は、自然界に広く存在するグラム陰性桿菌である。多くは *Serratia marcescens* が日和見感染の原因となり、院内感染においてはカテーテルから血液中に侵入しエンドトキシンショックをきたすことがある。今回、我々は切迫早産に対して塩酸リトドリンの持続点滴管理中に *Serratia marcescens* によるカテーテル関連血流感染の症例を経験したので報告する。【症例】症例は 27 歳、2 妊 1 産。妊娠 29 週 1 日に切迫早産の治療目的にて入院となり、塩酸リトドリンの点滴の持続静注投与を開始した。妊娠 33 週 6 日に 38.0 度の発熱と点滴挿入部位に静脈炎症状を認め為、末梢静脈カテーテルを交換し、Cefazolin 2g/日を開始した。妊娠 34 週 0 日の血液検査では WBC:9900/μl、CRP10.5 mg/dl であり、胎児心拍陣痛図で胎児頻脈を認め、菌血症による母児の影響を考慮し、帝王切開とした。児は、男児で出生体重は 2282g、Apgar score（1/5 分）3/4 点、UApH:7.39 の生児を得た。同日、血液及び末梢静脈カテーテルの細菌培養検査で *Serratia marcescens* が同定された為、抗生剤を Cefepime 2g/日に変更し、術後 7 日目に炎症症状は改善し退院となった。【結語】妊娠に伴う易感染性時にはセラチア感染などによるエンドトキシンショックの重篤化のリスクがある為に、特に切迫早産などの長期入院管理時における感染症の発症時には、カテーテル関連血流感染の発生を念頭に発症予防の為のスタンダードプレコーションの徹底はもとより、実際に発症した場合には重症化を防ぐ適切なカテーテル管理と抗菌薬の選択が重要である。

第 3 群

13. 妊娠中に著明な増大を認めた腎外性後腹膜血管筋脂肪腫の 1 例

名古屋大学医学部附属病院　産婦人科

玉木修作、小林知子、松尾聖子、飯谷由佳子、芳川修久、中村紀友喜、牛田貴文、今井健史、小谷友美、梶山広明

[緒言]血管筋脂肪腫の多くは腎臓に発生する腫瘍で、稀に腎臓以外の臓器や後腹膜に発生することも報告されている。術前に悪性腫瘍との鑑別に苦慮することも多く、また破綻すると大量出血を来たし生命の危険に及ぶこともある。我々は妊娠中に著明な増大を認めた後腹膜血管筋脂肪腫合併妊娠の 1 例を経験したため報告する。[症例]32 歳、2 妊 1 産。家族歴に特記事項なし。既往歴に左卵巣嚢腫核出術があり、その術前 MRI で後腹膜腫瘍を指摘され、非妊娠時に他院で経直腸生検を施行され平滑筋種の診断となった。妊娠前の MRI では 7 cm×5 cm だったが、妊娠初期から腫瘍は増大傾向で妊娠 14 週の MRI では 16 cm×13 cm と腫大していた。悪性疾患の可能性も否定できず、他科とも協議し、妊娠 16 週で超音波ガイド下生検を施行した。その結果は平滑筋腫だったが、低悪性度の可能性も否定できなかった。患者希望もあり妊娠継続の方針となった。妊娠 24 週から管理入院となった。D-dimer が上昇傾向だったため、妊娠 27 週から未分画ヘパリンを開始した。妊娠 29 週の MRI では妊娠 14 週と比して腫瘍は 2 倍程度まで増大した。切迫早産、深部静脈血栓症、腸閉塞などの合併症なく経過し、妊娠 37 週 2 日で選択的帝王切開を施行した。全身麻酔下で手術を開始し、胎児娩出後に外科と合同で腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は S 状結腸間膜由来で、子宮動脈からも栄養されていた。出血は羊水込みで 1313 g、手術時間は 5 時間 8 分であった。術後経過は良好で術後 11 日目で退院となった。病理検査結果は血管筋脂肪腫で悪性所見はなかった。現在外来通院で経過は良好である。[結語]血管筋脂肪腫は妊娠中に増大する可能性があり、他科とも協働して、慎重な周産期管理を要すると考えられた。

14. 同側腎無形成を伴う片側閉塞性重複子宮合併妊娠 7 例の検討

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

中村侑実、安藤智子、田中梨沙子、寺沢直浩、蓑田章、姜真以乃、告野絵里、正橋佳樹、中村拓斗、上田真子、鈴木美帆、福原伸彦、伊藤由美子、手塚敦子、齋藤愛、坂堂美央子、廣村勝彦、津田弘之、水野公雄

【緒言】女性生殖器奇形は、幼少期は無症状で経過し思春期以降に月経困難や性交障害を契機に発見されることが多い。不妊・不育症や、流早産、胎位異常、胎児発育不全、弛緩出血など周産期合併症をきたしやすいと言われているが、奇形の種類や程度によりそのリスクは異なる。重複子宮は子宮奇形のうち約 15%を占めるが、片側閉塞性重複子宮に同側の腎無形成を伴った症例は稀で、妊娠予後の報告は少ない。当院で経験した症例を報告する。

【症例】同側腎無形成を伴う片側閉塞性重複子宮の妊娠症例 7 例、9 妊娠を経験した。7 症例中 5 例が月経困難症等で婦人科を受診し、膣中隔・頸管開窓術や患側子宮摘出術などの手術の既往があった。自然妊娠例は 9 妊娠例中 6 妊娠、1 妊娠は排卵誘発、2 妊娠は ART で妊娠成立した。妊娠子宮は 9 妊娠中健側 5 例、患側 4 例であった。1 妊娠は希望により人工妊娠中絶、1 妊娠は健側妊娠であったが 30 週で原因不明の子宮内胎児死亡となった。1 例は現在妊娠中で、現時点で生児を得た 6 症例は全例頭位であったが様々な理由で、帝王切開での出産となった。

健側妊娠 3 例中、1 例は軟産道強靭のため 41 週出産となり、術中出血多量であった。1 例は臍帯辺縁付着で 37 週出産となった。1 例は妊娠高血圧腎症のため 33 週出産となった。患側妊娠 3 例中、1 例は筋腫合併で 37 週出産となったが、術中出血多量、児娩出に時間を要し児は新生児仮死を認めた。1 例は切迫早産、緊満抑制困難で 35 週出産となった。1 例は切迫早産、低置胎盤、臍帯下垂のため 34 週出産となった。

【考察】本症候群では、低置胎盤や切迫早産、術中多量出血などを認め、全症例で帝王切開での出産となった。このような稀な子宮奇形合併妊娠に対し決まった管理の指針はないが、患側、健側子宮での妊娠に関わらず厳重な管理が求められる。

15. 出産を契機に発症し,治療に難渋した妊娠関連二次性血栓性微小血管症(TMA)の 1 例

医療法人豊田会　刈谷豊田総合病院
[1]臨床研修センター、[2]産婦人科

大川明日香[1]、長船綾子[2]、小林眞子[2]、佐藤亜理奈[2]、古井憲作[2]、黒田啓太[2]、服部惠[2]、鈴木祐子[2]、可世木聡[2]、山本真一[2]、梅津朋和[2]

TMA は血小板減少と溶血性貧血に腎障害や中枢神経障害などの臓器障害を合併する疾患群である.妊娠関連 TMA には,血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)や非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)やHELLP症候群を含む二次性 TMA が挙げられる.今回,我々は緊急帝王切開後に発症し治療に難渋した妊娠関連二次性 TMA の 1 例を経験したため報告する.

症例は生来健康な 28 歳,初産婦.近医産婦人科を受診した際に超音波検査で妊娠 36 週相当の児を認め,未受診妊婦のためハイリスク妊娠として当院紹介となった.以降は当院にて妊婦健診を行ったが特に問題なく経過した.妊娠 41 週 2 日で前期破水のため入院し,微弱陣痛のため分娩誘発を行ったが,母体発熱,胎児心拍異常を認めたため緊急帝王切開を施行した.児は 2650g,Apgar Score 8/9 であった.術後 2 時間で計 1178ml の出血があり,ダイナミック造影 CT では両側子宮動脈からの造影剤の漏出が疑われ子宮動脈塞栓術(UAE)を施行し,集中治療室に入室した.UAE により止血は得られたが,産科 DIC スコア 8 点,溶血(LDH1701U/L),血小板減少(5.6 万/μL),肝逸脱酵素上昇（AST141U/L,ALT43U/L）を認めHELLP症候群と診断し抗DIC治療を開始した.しかし,乏尿,腎機能障害が遷延するため腎臓内科に介入を依頼した.採血で破砕赤血球を認め,計 6 回の血漿交換と血液透析を施行し,腎機能障害・肝機能障害の改善を認め術後 21 日目で透析離脱し,退院となった.

TMA では急性期の適切な診断と治療が予後に直結するとされている.溶血,血小板減少,肝逸脱酵素上昇時は HELLP 症候群を第一に考え,非典型的に臓器障害が重症化や遷延した場合には,早期より腎臓内科の介入を検討する.

16. 当院で経験した筋緊張性ジストロフィー合併妊娠の 2 例の検討

岡崎市民病院

木村真梨子、森田剛文、足立健敏、根井駿、井土琴美、白﨑茉莉、今川卓也、野坂和外、榊原克巳

[緒言]筋緊張性ジストロフィー(Myotonic dystrophy:以下 MD)は常染色体優性遺伝病である. 筋症状の他, 心伝導障害, 内分泌異常を呈する. MD 合併妊娠は妊娠中は切迫流早産, 羊水過多症, 前置胎盤, 尿路感染症, 分娩時は分娩遷延, 弛緩出血などに注意が必要なハイリスク妊娠である. また妊娠を契機に母体の MD の症状の悪化や児の先天性 MD の発生も問題となる. 今回当院で臨床経過が対称的な MD 合併妊娠の 2 例を経験したので報告する.

[症例]1 例目は MD と診断されていない状態で妊娠し, 妊娠 22 週で早産となり, 産後の筋 CT, 筋電図で MD と診断された初妊婦. 妊娠歴, 家族歴なし. 妊娠 16 週初診で, 以降受診はなかった. 妊娠 22 週に前期破水, 切迫早産で入院となった. リトドリン使用後高 CK 血症を認め, マグセントに変更して tocolysis としたが, 分娩進行し, 入院翌日に経腟分娩で男児(Apgar score 1 点/5 点)出生となった. 男児は出生 29 日目に死亡した. 2 例目は妊娠前に MD と診断をうけ, 凍結融解胚移植で妊娠した初妊婦. 妊娠歴, 家族歴なし. 遺伝カウンセリングや着床前診断は希望されなかった. 妊娠初期から神経内科に併診してもらい, 切迫早産兆候, 羊水過多, 尿路感染症に注意しながら管理中である. 現在合併症なく経過しているが, 若干の筋力低下を認めている. 骨盤位のため帝王切開の予定である.

[考察]MD 合併妊娠の報告は散見されるが, 妊娠中・分娩後に MD と診断された報告もある. MD合併妊娠は母児に重篤な症状を起こす可能性があるため, 診断がついている場合は疾患の特性を考慮した周産期管理が望ましい. 一方で事前に診断を望まない女性もおり, 早産兆候を契機に診断に至る場合もあり, リトドリン投与後の著しい高CK血症をみた時は MD の可能性を検討する必要がある. MD は遺伝疾患であり, 知る権利・知らないでいる権利の両方に配慮する必要がある.

17. 妊娠を契機に発見された悪性卵巣胚細胞腫瘍の 2 例

JA 愛知厚生連豊田厚生病院

大澤奈央、荒木甫、宮本絵美里、神谷知都世、安井裕子、新城加奈子、針山由美

悪性卵巣胚細胞腫瘍は悪性卵巣腫瘍の約 4%の比較的稀な疾患であるが、小児や若年者に好発することが知られており、妊娠に合併する悪性卵巣腫瘍としては 18〜28%を占める。今回我々は、妊娠を契機に発見された悪性卵巣胚細胞腫瘍 2 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。【症例 1】34 歳 1 産。25 歳時に右卵巣皮様嚢胞にて嚢胞摘出術の既往あり。妊娠 15 週ころより腹部膨満の自覚があった。妊娠 23 週時の腹部超音波検査にて巨大腹腔内腫瘍、腹水貯留を確認し、開腹手術を行った。右卵巣由来の巨大腫瘍に対し右付属器摘出術を実施した。腫瘍は手術時点で破綻しており、腹水細胞診疑陽性。術後病理にて卵黄嚢腫瘍を含む混合性胚細胞腫瘍、pT1c3 の診断。術後切迫早産にて入院管理中であったところ、24 週時に胎胞形成となり、周産期管理のため他院へ搬送。前回帝王切開既往のため妊娠 25 週 6 日、帝王切開にて分娩。術中所見として遺残病変なしとのことであり、妊孕性温存希望はなかったが、卵巣腫瘍に対する追加手術は実施しない方針とした。産後当院にて化学療法を行い、経過観察中である。【症例 2】26 歳 2 産。他院にて第 2 子妊娠分娩管理を受けていた。妊娠初期に 4 センチ大の左卵巣腫瘍の指摘有り。正常分娩後の 2 週間健診にて 10 センチ大に増大した腫瘍を認め、当院紹介。産後 10 週にて開腹手術。左卵巣由来の巨大腫瘍であり、術中迅速診断にて悪性胚細胞腫瘍の診断であった。妊孕性温存希望がなかったためそのまま根治術に移行した。術後病理にて未分化胚細胞腫、pT1aN0M0、術後補助療法を行わず、現在経過観察中である。【結語】妊娠に合併する悪性胚細胞腫瘍は稀な疾患であるが、急速増大が疑われる腫瘍の場合には念頭に置き、適切な治療方針のもと迅速に対応する必要がある。

18. 無介助自宅分娩した妊婦の 1 例 －インスタグラム投稿から考察した無介助分娩の現状－

高山赤十字病院

溝口冬馬、加藤雄一郎、神田明日香、手塚慶吾

患者は 36 歳，2 妊 0 産の初産婦．近医で分娩予定日を決定され，妊婦健康診査を受けていたが，無介助自宅分娩を希望したため高次医療機関である当院を妊娠 31 週で紹介受診した．超音波検査で週数相当の胎児発育を認め，スクリーニング上も異常は無かった．妊婦健康診査の受診は拒否しなかったものの，出産に対する医療介入を拒否し，無介助自宅分娩を希望した．この後，多職種で情報共有し，院内臨床倫理委員会を開催した．いかなる場合でも無介助分娩を許容できない旨を再三説明したが，説得は不可能であった．無介助分娩となった際には陣痛発来時，分娩後に当院へ連絡すること，異常時には救急要請することを説明したところ，同意を得られた．その後，妊娠 35 週を最後に受診しなかったが，41 週に自宅で自然頭位分娩となり，その後胎盤も娩出されたとの連絡があった．母体の経過は良好な様子であった．産褥 3 日に当院小児科を受診し，児は新生児黄疸と診断されたが，光線療法を拒否した．1 か月児健康診査も受診したが，やはり予防接種，ビタミン K 投与等の介入は拒否した．
本邦では自宅分娩の報告は少なく，その概数も把握できていない．そのため，本症例の報告にあたってはインスタグラムに投稿された出産報告を参考にした．無介助分娩を希望する妊婦も，子宮内妊娠の確認，超音波検査画像の受領などを目的に，一度は医療機関を受診することが多いようである．その際に無介助分娩を希望した妊婦を各医療機関が追跡し，分娩の状況を聴取，記録し報告すること，加えてそれぞれが症例を報告し，統計を作成することが無介助分娩の実態を把握する上での当面の課題であると考える．

第 4 群

19. 帝王切開時の筋腫核出術

高山赤十字病院

神田明日香、加藤雄一郎、手塚慶吾、溝口冬馬

【緒言】妊娠に子宮筋腫が合併する頻度は 0.1〜12.5%といわれている。筋腫径が 5cm 以上の場合には、各種周産期合併症のリスクが増加する。ガイドラインでは帝王切開時の筋腫核出術について、一般的には推奨されないとされているが、そのリスク・デメリットについては十分検討されていない。今回我々は帝王切開時に筋腫核出術を行い、合併症なく経過した 2 例を経験したので報告する。【症例 1】32 歳、1 妊 0 産、里帰り分娩で 28 週 3 日に紹介受診。妊娠初期より子宮後壁筋層内に 7cm 大の子宮筋腫を指摘されていた。骨盤位で経過し、37 週 5 日に脊椎麻酔下で外回転術施行したが、不成功であったため、同日帝王切開および子宮筋腫核出術を施行。2946g、手術時間 53 分、術中出血量 1020g、筋腫重量 174g。輸血は要さず術後 7 日に退院となった。【症例 2】34 歳、3 妊 2 産、2 経膣、31 週 6 日、子宮右側後壁に 9cm の筋腫を認め、子宮筋腫合併妊娠として紹介となり、37 週 3 日に選択的帝王切開および筋腫核出術を施行した。2758g、手術時間 34 分、術中出血量 540g、筋腫重量 390g。合併症なく術後 7 日に退院となった。【考察・結語】帝王切開時の筋腫核出希望は、筋腫のための再手術の必要がなくなる利点があるが、出血量の増加や核出が困難となるといったリスクも考えられる。ただし、近年の手術デバイスの発展に伴い、手術時間の短縮および出血量を減少させることも可能となってきており、症例を慎重に検討すれば、以前ほど回避されるべき手術ではなくなってきている可能性がある。文献的考察を加え、症例とともに提示する。

20. 帝王切開後に腹腔内異物が疑われ、子宮卵管造影時の造影剤の遺残と診断された一症例

[1] 名古屋市立大学医学部附属西部医療センター、
[2] さわだウィメンズクリニック、
[3] 名古屋市立大学医学部附属西部医療センター消化器外科、
[4] 同　放射線診断科

倉本泰葉[1]、田尻佐和子[1]、澤田富夫[2]、若杉健弘[3]、
堀部晃弘[4]、西本麻衣[1]、菅野顕[1]、佐藤玲[1]、野々部恵[1]、
川端俊一[1]、牧野明香里[1]、中元永理[1]、三井章[3]、
原眞咲[4]、荒川敦志[1]、尾崎康彦[1]、西川尚実[1]

【緒言】術後の遺残事故に関する報道や報告は後を絶たず, 術後異物遺残で一番多いものはガーゼである．今回帝王切開後の腹部単純 X 線検査にて腹腔内異物を疑い, 精査にて金属異物の疑いがあり異物摘出術を行った後に、油性造影剤と診断された症例を経験したので報告する．【症例】40 歳，2 妊 0 産，子宮手術既往（腹腔鏡下子宮筋腫核出術）があり，妊娠 38 週時に予定帝王切開となった．当院では異物遺残の有無の確認目的に手術終了後, 開腹手術では全例腹部単純 X 線検査を行っている．その時の腹部単純 X 線検査にて 1 ㎝大の透過性低下した円形の陰影を認めた．精査目的の腹部 CT 検査でも金属と同程度の吸収値であることから異物が疑われた. そのため帝王切開後 6 日目にレントゲン透視下に緊急腹腔鏡下手術行い, 異物疑いのものを摘出した. 術後摘出したものを CT 検査と病理検査を行ったところ, 嚢胞化されたヨード造影剤であることが診断された．【結語】腹腔内異物を認めた場合、子宮卵管造影の既往のある患者では油性造影剤の遺残の可能性を念頭に置く必要性を痛感した症例であった. 子宮卵管造影時の造影剤が嚢胞化されると単純X線検査や単純CT検査では金属とよく似た吸収値となるため, 開腹歴のある症例では手術時の異物混入の可能性があり，診断に混乱を招く. そのため詳細な病歴聴取や Dual energy CT 検査を行うことが有効であると考えられた.

21. 産後大量出血の治療に対する新鮮凍結血漿輸血量とバイオマーカー（C1 inhibitor、SCC、C3 および C4）の関係

[1]岐阜県総合医療センター、[2]岐阜大学医学部付属病院

島岡竜一[1,2]、志賀友美[2]、森重健一郎[2]

【目的】羊水塞栓症の病態評価として C1 inhibitor、SCC、C3 および C4 のバイオマーカーが有用とされている。産後大量出血（PPH）の中には出血量に似合わない凝固異常顕在化、子宮弛緩を伴う子宮型羊水塞栓の関与を示唆するものが散見される。PPH における新鮮凍結血漿（FFP）輸血量とバイオマーカーの関係を検討した。

【方法】2019 年 4 月～2021 年 3 月までの PPH に対する単施設前方視観察研究。分娩後 24 時間以内の PPH に対する搬送症例、および院内で分娩時出血が経腟分娩で 1000ml 以上、帝王切開分娩で 2000ml 以上の PPH 症例が対象。搬送到着時または発症時に C1 inhibitor、SCC、C3 および C4 を計測。ROC 曲線を用いて FFP 輸血量予測に対するバイオマーカーの有用性を評価した。また interaction 解析を用いて FFP 輸血量と C1 inhibitor および SCC の関係を評価した。研究プロトコールは当該施設倫理委員会の承認を得た。

【成績】PPH 176 例のうち 24 時間以内発症の 132 例が対象。対象の症例背景として出血量の中央値 2123ml（500ml～13800ml）、FFP 輸血量の中央値 0U（0～95U）、PPH の治療として子宮腔内バルーンタンポナーデ 21 例（16%）、経動脈カテーテル血管塞栓術 26 例（20%）、子宮全摘術が 6 例（5%）に施行された。血液検査所見は C1 inhibitor の中央値 56（感度未満～98）、SCC の中央値 3.2（0.7～18.9）、C3 の中央値 87 (12～159)、C4 の中央値 17 (2～46) だった。FFP 輸血量が 15 単位以上の予測に対する ROC では C1 inhibitor と SCC の cut off 値は 56%と 4.4ng/ml で感度 54%と 70%、特異度 100%と 62%、AUC 0.82 と 0.60 だった。C3 と C4 の cut off 値は 80mg/dl と 15mg/dl で感度 66%と 59%、特異度 100%と 85%、AUC 0.84 と 0.76 だった。FFP 輸血量に対する interaction 解析では、C1 inhibitor＜55% かつ SCC 値が有意な説明因子だった（回帰係数：2.2、95%信頼区間：0.96～3.46、p<0.001）。

【結論】PPH において、C1 inhibitor が低値かつ SCC が高値である場合に FFP 輸血量が増加することが示唆された。病態背景として子宮型羊水塞栓の関与、および補体価を用いた治療戦略への応用が期待される。

22. 腟壁血腫に対して動脈塞栓術が有効であった 1 例

小牧市民病院 産婦人科

藤井詩子、藤原多子、春原友海、秋田寛佳、池田沙矢子、佐野美保、森川重彦

【目的】腟壁血腫は産褥期の危機的出血の一因であり、後腹膜腔へ進展する可能性もあるため迅速な診断と治療が必要である。今回、分娩後の腟壁血腫に対して経カテーテル的動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization;TAE）施行後に外科的に血腫除去した症例を経験したので報告する。

【症例】39 歳、1 妊 0 産。近医にてタイミングで妊娠成立後、妊娠経過は良好であった。予定日超過のため妊娠 41 週 0 日オキシトシンで誘発するも、母体疲労と分娩停止のため吸引分娩を施行し、3416g の男児を娩出した。分娩直後の診察では、2 時方向に頚管裂傷と 8 時方向に 2 度会陰裂傷を認め、それぞれ縫合止血した。分娩 15 分後に腰痛が出現したため診察すると、5 時方向に 10cm 大の腟壁血腫が形成され、さらにショックバイタルとなり当院へ救急搬送となった。到着時 BP90/70 台、HR140 台で shock index＞1 であった。内診で左側の外陰から腟にかけて 10cm ほどの血腫形成を認めた。dynamic CT では左腟壁の 10cm 大の血腫内へ左内陰部動脈からと思われる extravasation を認めた。濃厚赤血球と新鮮凍結血漿を輸血しつつ TAE を施行した。左内陰部動脈より造影剤の漏出を認め、分岐部にて内陰部動脈を NBCA で塞栓した。その後、全身麻酔下で腟壁の血腫除去を施行した。術中出血は 765g であったが、死腔からの活動性出血は少量であった。術後は順調に軽快を認め、術後 3 日目に前医へ転院した。

【結論】産道損傷による出血の多くは縫合やパッキングにより止血が得られるが、止血困難なことも稀にみられる。本症例では、外科的処置の前に dynamic CT と TAE を施行することにより責任血管を同定し、塞栓できたことで安全で有効な止血につながったと考えらた。

23. 子宮内容除去術後に帝王切開瘢痕部絨毛遺残による腫瘤形成を認め腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した 1 例

中京病院 産婦人科

加藤彬人、鈴木徹平、竹内智子、桐ヶ谷奈生、藤井詩子、杉田智歌、齊藤調子

【緒言】帝王切開瘢痕部妊娠は帝王切開既往妊娠の 0.15〜0.45％程度に合併する稀な病態である。今回明らかな瘢痕部妊娠所見のない妊娠 6 週相当の子宮内容除去術後に多量出血を来たし、帝王切開瘢痕部に腫瘤を形成したため準緊急で腹腔鏡下子宮全摘術を施行した 1 例を経験したので報告する。【症例】3 妊 2 産(帝王切開 2 回)。前医で胎児心拍陽性を確認、妊娠 6 週と診断され患者希望により子宮内容除去術が施行された。術後に少量の性器出血が持続し、術後 15 日目に尿中 hCG 値:6,927mIU/mL、術後 18 日目には 36,139mIU/mL と上昇を認めた。術後 21 日目に再手術のため子宮頚管拡張を施行されたが、出血が多くなり当院搬送となった。当院初診時、少量の性器出血が持続していた。経膣超音波断層法及び MRI 検査で子宮体下部前壁に 50mm 大の血流豊富な腫瘤を認め、血中 hCG 値は 5,920 mIU/mL で、帝王切開瘢痕部の絨毛遺残を疑った。再出血のリスクが高く、また妊孕性温存希望がなかったため、受診翌日に腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した。手術時間は 3 時間 33 分、術中出血量 30ml であり、経過良好で術後 3 日目に退院となった。病理組織検査で瘢痕部に絨毛組織の遺残が確認された。前医の超音波検査断層法画像を確認したが、胎嚢は子宮体部内腔に位置し通常の妊娠所見と考えられ、子宮内容除去術後に絨毛組織の一部が瘢痕部に遺残し腫瘤を形成したものと考えられた。【結語】帝王切開既往例では、子宮内容除去術後に絨毛組織が瘢痕部に遺残し、出血や瘢痕部に腫瘤形成することがあり、術後は慎重な観察が必要と考えられる。

24. 三重大学病院 生殖医療センターでの Retained products of conception についての検討

[1]伊勢赤十字病院、[2]三重大学

辻尚也[1]、西岡美喜子[2]、阪本美登[2]、北野裕子[2]、二井理文[2]、渡邉純子[2]、高山恵理奈[2]、前沢忠志[2]、池田智明[2]

[目的]Retained products of conception（以下 RPOC）は胎盤ポリープや胎盤遺残などの子宮内遺残物の総称であり、流産・分娩後の出血、子宮内感染の原因となりうる。RPOC は超音波 Doppler 法で enhanced myometrial vascularity として検出される。RPOC からの多量出血により、輸血や集中治療を要する症例がある一方で、保存的治療が可能であった症例も報告されている。特に挙児希望症例の対応には、妊孕性保持や産科的合併症に留意が必要である。[方法]2015 年 8 月〜2020 年 6 月に当院での不妊治療で妊娠した 547 妊娠の中で、RPOC と診断した 15 例 16 妊娠について、その臨床像や経過を後方視的に検討した。評価項目は、年齢・妊娠方法・RPOC 治療方法・病変部の血流速度（Doppler 法）・RPOC 治療後の妊娠成績である。[成績]年齢は 27 歳〜43 歳（中央値：38 歳）、初回妊娠が 8 例で、妊娠方法は全て体外受精・凍結融解胚移植であった（内、ホルモン補充周期 15 妊娠、自然周期 1 妊娠）。妊娠・分娩経過は帝王切開 2 妊娠、経腟分娩 3 妊娠、初期自然流産 10 妊娠(内、自然排出 5、流産手術 5)、後期自然流産 1 妊娠であった。RPOC と診断から自然軽快した症例は 4 妊娠、子宮収縮薬など投薬を行った症例は 12 妊娠、子宮内バルーン留置 3 妊娠、TCR 施行 1 妊娠、血管塞栓術＋子宮全摘術施行 1 妊娠であった。RPOC 軽快後妊娠した症例は 10 例 11 妊娠で、3 妊娠は分娩に至った。1 例は自然流産後の RPOC を 2 回反復した。[結論]当院の不妊治療後妊娠での RPOC 発生率は 2.9%と一般的な報告より高く、その 69%が自然流産後の発生であった。ART により妊娠率は高いが、女性の加齢により流産率も高く、流産後の RPOC を診療することも多い。流産・分娩後の異常出血に対して、超音波 Doppler 法を用いて RPOC の早期診断に努め、管理に有用であるか症例を蓄積し検討していきたい。また、RPOC 軽快後に妊娠、分娩は可能であり個々の挙児希望を確認し適切な管理を行うべきである。

第 5 群

25. 腹腔鏡補助下腟式子宮全摘術の前投薬としてのレルミナ錠とリュープロレリン注射薬の短期投与での比較

岐阜県立多治見病院産婦人科

竹田明宏、柘植志織、林祥太郎、篠根早苗、松川哲、中村浩美

［目的］GnRH アンタゴニスト製剤であるレルミナ錠は、経口薬であることが特徴である。今回、子宮筋腫に対して、レルミナ錠あるいはリュープロレリン注射薬の短期投与後に、腹腔鏡補助下腟式子宮全摘術（LAVH）を行い、それらの治療効果や手術成績について比較検討した。［方法］術前にレルミナ錠あるいはリュープロレリン注射薬を 2 ヶ月程度短期投与し、同一術者により LAVH を施行した各 35 症例を対象とし、後方視的検討を行った。また、術後に患者へアンケートを郵送し、副作用や投与薬の希望について調査した。［成績］投与期間の中央値は、レルミナ投与群とリュープロレリン投与群で、それぞれ、7.5 週と 8.4 週であった。投与前の子宮体積の中央値は、レルミナ投与群とリュープロレリン投与群で、それぞれ、480cm^3 と 542cm^3 で差を認めなかった。投与前からの子宮体積の減少は、レルミナ投与群とリュープロレリン投与群で、それぞれ、−33％と−37％で差を認めなかった。摘出子宮重量の中央値は、レルミナ投与群とリュープロレリン投与群で、それぞれ、371g と 424g で差を認めなかった。手術所要時間や術中の出血量においても差を認めなかった。患者アンケートでは、ホルモン欠落症症状等の訴えを認めたが、有意な差は認めず、副作用により投与を中断した例は無かった。投与薬の希望では、どちらでも良いという方が半数程度いる反面、レルミナ錠は飲み忘れる可能性があるので、月に 1 回で済むリュープロレリン注射薬を希望する方やリュープロレリン注射薬は痛いので、レルミナ錠を希望するという方もいた。［結論］レルミナ錠あるいはリュープロレリン注射薬の術前短期投与においては、全てのパラメーターにおいて、同様な成績が得られたことから、患者個々の希望により、内服薬の煩雑さや注射薬の痛み等を考慮して、治療薬を選択することが可能と思われた。

26. 腹腔鏡下単純子宮全摘術後に膀胱自然破裂を来した一例

江南厚生病院　産婦人科

内村優太、橋本陽、西田光希、近藤恵美、柴田茉里、小﨑章子、水野輝子、松川泰、熊谷恭子、木村直美、池内政弘、樋口和宏

膀胱破裂は外力による破裂と明らかな外力なしに発症する自然破裂に大別され、後者は比較的稀である。今回我々は、腹腔鏡下子宮全摘術後の神経因性膀胱に起因するとみられる膀胱自然破裂の症例を経験し、保存的な治療で良好な転帰を得られたため報告する。

症例は 45 歳女性、2 妊 1 産。左卵巣内膜症性嚢胞のアルコール固定術の既往と子宮内胎児死亡による帝王切開術の既往がある。子宮腺筋症にて当院外来フォロー中に子宮増大傾向あり、腹腔鏡下単純子宮全摘術を施行した。術中所見では膀胱子宮窩、直腸子宮窩に高度な癒着を認め、癒着剥離に難渋した。術中の膀胱、直腸のリークテストではリークは認めなかった。術後の経過は良好であり、術後 5 日目に退院となった。退院前の経腟超音波検査では膀胱内の液体貯留は少量で、腹水貯留は認めなかった。退院した翌日、夜間に急な腹痛を訴え受診し、造影 CT で造影剤の腹腔内への漏出を認めた。泌尿器科にコンサルトし、膀胱破裂と診断され、膀胱カテーテル留置による保存的治療を開始した。1 カ月後に外来受診し、新たなリークは認めず、カテーテル抜去となり、自尿排泄も問題なく可能となっている。

膀胱自然破裂は広汎子宮全摘術後など膀胱直腸障害を来しやすい術後や放射線治療後などに多いとされている。本症例では子宮前面の癒着剥離に伴い膀胱筋層が菲薄化し、子宮後面の癒着剥離の際に直腸子宮窩の剥離創が骨盤深部にまで達し、骨盤神経叢に含まれる骨盤内蔵神経や下腹神経の一部に損傷を与えた可能性がある。癒着剥離により術後膀胱直腸障害の可能性がある場合は尿排泄能に注意して観察する必要があると考えられた。また、膀胱破裂は比較的稀であるが、子宮摘出後の急性腹症の場合、鑑別に挙げるべきと考えられた。

27. 腹腔鏡下手術にて治療し得た腹膜妊娠の 1 例

江南厚生病院

橋本陽、内村優太、近藤恵美、柴田茉里、小﨑章子、水野輝子、松川泰、熊谷恭子、木村直美、池内政弘、樋口和宏

腹膜妊娠は異所性妊娠の中で 1%以下の頻度であり稀な疾患である。一般に腹膜妊娠は術前の確定診断が難しく、術中に腹膜妊娠と診断がつくことがほとんどである。今回 MRI 検査で腹膜妊娠が疑われ、腹腔鏡下異所性妊娠手術を施行した症例を経験した。症例は 29 歳、0 妊。前医受診し、子宮外に胎嚢を認め当院に紹介された。経腟超音波検査にて右付属器周囲に GS 30mm、CRL 22mm の胎児(妊娠 9 週 2 日相当)、胎児心拍を認め右卵管妊娠と考えられたが、MRI 検査にて右子宮広間膜に着床した腹膜妊娠が疑われた。腹腔鏡下に観察し、右子宮広間膜前葉に 4cm 径の暗赤色腫瘤を認め、腹膜妊娠と診断し、腹腔鏡下で腫瘤摘出を施行した。術中出血は 100ml であった。術後経過は良好で術後 5 日目に退院し、血中 hCG 値も順調に下降した。腹腔鏡下手術は腹膜妊娠の診断・治療に有用である。しかし、病巣径 3 ㎝以上の場合や、絨毛が広範囲に深く侵入している場合、着床部が重要臓器に近接している場合などは腹腔鏡下手術から開腹手術に移行する可能性が報告されている。本症例は病巣径 4 ㎝と大きめであったが腹腔鏡下で手術を完遂できた症例であった。

28. 当院における小児の卵巣捻転 3 症例についての報告

[1] 豊橋市民病院産婦人科、[2] 同女性内視鏡外科

堂山瑶 [1]、梅村康太 [2]、古井達人 [1]、山田友梨花 [1]、鈴木邦明 [1]、嶋谷琢真 [1]、窪川芽依 [1]、尾瀬武志 [1]、諸井條太郎 [1]、國島温志 [1]、河合要介 [1]、町田弘子 [1]、岡田真由美 [1]、河井通泰 [1]

小児における卵巣捻転は小児急性腹症の一つであるが、虫垂炎などふくめて鑑別が難しく、診断の遅れにより卵巣の摘出を余儀なくされる場合がある。当院にて経験した小児の卵巣捻転 3 症例について報告する。症例 1 は 7 歳で発症し、CT・MRI にて石灰化や脂肪成分を含む嚢胞構造を認めた。右卵巣捻転の可能性を指摘され、開腹手術を施行した。捻転を認め、解除すると血流は良好であり、腫瘍摘出術を行った。永久病理診断でも成熟嚢胞性奇形腫の診断であった。症例 2 は 6 歳で発症し、CT・MRI にて右卵巣の腫大と浮腫上変化を認め、茎捻転の可能性を指摘されたため、腹腔鏡下試験開腹術施行した。右卵巣は 5 ㎝大きさに腫大し、540 度捻転して、卵管も腫大していた。実質の血流はよく一部嚢胞壁の生検と、両側の嚢胞を穿刺して終了した。病理は正常卵巣所見であった。症例 3 は 12 歳で発症し、CT・MRI にて 6 ㎝大の嚢胞と内部の出血を認め、捻転による変化を疑われたため、腹腔鏡下試験開腹術を施行した。左傍卵巣腫瘍は 7－8 ㎝に腫大し、1080 度捻転していた。卵管と傍卵巣腫瘍のみ摘出した。病理はうっ血状、壊死状で詳細な判定は不可能だが、嚢腫と考えられた。3 症例とも卵巣を温存することができた。CT・MRI といった画像精査をもとに早期の手術治療を施行することが重要と考えられた。

29. 不明熱を来した成熟嚢胞性奇形腫の1例

小牧市民病院 産婦人科

秋田寛佳、藤原多子、春原友海、池田沙矢子、佐野美保、森川重彦

成熟嚢胞性奇形腫は卵巣腫瘍の約 20%を占め，20 代前後の女性に多くみられる．腫瘍内容物の漏出や腫瘍破裂により併発する化学性腹膜炎や腫瘍茎捻転により発熱や腹痛などをおこす．今回，不明熱の原因が成熟嚢胞性奇形腫であった 1 例を経験したので報告する．症例は 15 歳女性，未妊．7 日前から持続する発熱のため当院小児科を紹介受診した．随伴症状は頭痛と倦怠感のみで，初診時に CRP 7.04mg/dL と上昇を認めた．同日入院し，諸検査を施行するも発熱の原因は不明であり，抗生剤投与を開始となった．入院して 6 日経過しても 37℃台後半の微熱と CRP 3.83mg/dL と軽度の炎症反応上昇は残存していたが，抗生剤は一旦中止となった．造影 CT 検査にて最大径 94mm の右卵巣成熟嚢胞性奇形腫を認め，当科紹介となった．腹部症状は全く認めなかった．造影骨盤部 MRI 検査でも奇形腫の診断であり，捻転や破裂所見は認めなかったが，約 10cm という腫瘍の大きさから待機的手術を予定した．入院 9 日目までに膠原病，血液疾患，大動脈炎症候群の可能性などを考えて様々な検査を施行したが，熱源を特定することはできなかった．入院 15 日目に腹腔鏡下右卵巣腫瘍核出術を施行した．術中所見でも腫瘍は捻転や破裂所見は認めなかった．術後は一過性の発熱および CRP 上昇を認めたが，術後 5 日目には解熱し，CRP 1.31 mg/dL にまで改善したため退院した．退院後も発熱することなく経過し，不明熱の原因は成熟嚢胞性奇形腫であった．本症例は成熟嚢胞性奇形腫自体が不明熱の原因となっていた稀な症例であり文献的考察を加えて報告する．

30. Undescended ovary に対して審査腹腔鏡検査を行った一例

名古屋大学

三宅菜月、中村智子、関友望、田中秀明、矢吹淳司、曽根原玲菜、村上真由子、吉田沙矢子、村岡彩子、仲西菜月、大須賀智子、後藤真紀、梶山広明

【緒言】Undescended ovary は稀な病態であるが、主に不妊症スクリーニング中に診断され、不妊治療中の卵胞発育の観察や生殖補助医療（ART）における採卵手技が困難となりうる。今回、undescended ovary の疑いおよび両側骨盤内嚢胞に対し審査腹腔鏡での評価を行った一例を報告する。【症例】27 歳、未妊未産。既往歴なし。挙児希望および月経不順を主訴に近医を受診し、早発卵巣機能不全の疑い、および MRI にて正常位置に卵巣構造を認めないことから、当院を紹介受診した。当院ではエストラジオールの基礎分泌を認め、子宮卵管造影および通水検査により卵管開通の可能性が考えられ、超音波検査および CT、MRI にて子宮や尿路系の奇形は認めなかった。塩酸クロミフェンによる排卵誘発を試みたが卵胞発育を確認できなかったことから、ART への step-up の有用性評価目的に審査腹腔鏡手術を施行した。両側骨盤上縁付近に嚢胞を認め、その尾側に胞状卵胞を有する瘢痕化した卵巣様構造を認めた。膜様の卵管および卵巣固有靱帯様構造を認めたが、両側卵管の疎通性は認めなかった。今回の手術所見より、経腟採卵や超音波ガイド下経腹採卵が困難であると考えられ、今後の妊娠の可能性として腹腔鏡補助下経腹採卵や卵子提供などの選択肢について患者夫婦に提示した。【考察】Undescended ovary は稀であり、ミュラー管形成不全に伴う発生が比較的多く報告されているが、卵巣位置異常のみを呈する報告例も散見される。本症例の卵巣は瘢痕様であり、既報でも不妊治療を要した症例が多いものの自然妊娠例も報告されている。今回、審査腹腔鏡を行ったことで、今後の妊娠に対する詳しい情報提供が可能となった。【結語】Undescended ovary を疑う挙児希望患者の病態把握および情報提供において、審査腹腔鏡が有用であった。

第 6 群

31. 内視鏡下子宮全摘術における NIRC™蛍光尿管カテーテルの使用経験

岐阜市民病院　産婦人科

林佳奈、山本和重、平工由香、柴田万祐子、谷垣佳子、尹麗梅、桑山太郎、相京晋輔、桒原万友香、釣餌咲希、豊木廣

【目的】内視鏡下子宮全摘術では子宮内膜症症例や、肥満患者など尿管の走行がわかりにくく、尿管損傷のリスクが高い症例を経験する。今回我々は NIRC™ 蛍光尿管カテーテル（日本コヴィディエン）を使用し、内視鏡下子宮全摘術 9 例（腹腔鏡下 7 例、ロボット支援下 2 例）を経験したため報告する。

【方法】腹腔鏡の内視鏡システムはオリンパスの VISERA ELITE Ⅱ を使用し、ロボット手術は daVinci Xi の Firefly 機能を使用した。全身麻酔後に産婦人科医より膀胱鏡下蛍光尿管カテーテルを留置した。先端ストレート型カテーテルを使用し、非透視下操作で施行した。尿管カテーテルは手術終了時に非透視下抜去した。

【成績】術中尿管カテーテルの発光は明瞭で、尿管の同定は容易であり、尿管の走行を確認しながら安全な操作ができた。ロボット支援下に行った高度肥満、頸部筋腫の 1 症例では、開始当初には筋腫の影響で膀胱鏡にて尿管口が確認できず、そのためカテーテル挿入ができなかった。そこで筋腫を核出したのちに再度膀胱鏡を行い、カテーテルの留置に成功した。腹腔鏡下に行った 1 例で術後 2 日目に側腹部痛と血尿を認め、一時的な尿管カテーテル留置による血餅で上部尿路閉塞を疑い補液したところ翌日には軽快した。他症例は術後の経過良好で、合併症はなかった。

【結論】蛍光尿管カテーテルを用いることにより尿管の同定が容易にでき、子宮内膜症や肥満により尿管同定が困難な症例でも安心して手術操作が行えるようになり、尿管損傷の予防に有用であると思われた。また先端ストレート型カテーテルを使用することで、泌尿器科に依頼せず産婦人科医でも操作でき、透視を使用せず放射線被爆もないことから、コストはかかるものの普及していくのではないかと考える。注意点として術後の血尿トラブルを回避するために補液は十分にすべきと思われた。

32. 東海地方（愛知・岐阜・三重）におけるロボット支援下手術の普及状況

[1] 豊橋市民病院 産婦人科、[2] 同 総合生殖医療センター

河合要介 [1]、堂山瑶 [1]、古井達人 [1]、鈴木邦昭 [1]、山田友梨花 [1]、尾瀬武志 [1]、窪川芽衣 [1]、嶋谷拓真 [1]、諸井條太郎 [1]、國島温志 [1]、町田弘子 [1]、梅村康太 [1]、安藤寿夫 [2]、岡田真由美 [1]、河井通泰 [1]

【目的】ロボット支援下手術は、2000 年代より米国、欧州を中心に広がり、近年は日本でも増え続けている。婦人科においては 2018 年 4 月に保険適用になったことで全国的普及が目覚ましく、今後他科の手術件数を凌駕する可能性がある。ランニングコストは高いが、婦人科において保険点数が腹腔鏡手術と同等であるなどの問題点もあり、地域格差や施設格差が生じてしまっていることは事実である。全国データから見た東海地方（愛知・岐阜・三重）のロボット支援下手術の普及状況を俯瞰的に評価した。

【方法】da Vinci Surgical System の各施設への導入時期から年次推移を調査した。2021 年 11 月時点の導入台数や機種、産婦人科での導入状況、プロクター人数を調査し、それらデータを全国データと比較した。

【成績】da Vinci Surgical System は愛知県に 28 施設 34 台、岐阜県に 6 施設 7 台、三重県に 8 施設 9 台導入されていた。初期導入時期は、2008 年 1 施設、2010 年 3 施設、2011 年 2 施設、2012 年 4 施設、2013 年 5 施設、2014 年 2 施設、2015 年 1 施設、2016 年 2 施設、2017 年 3 施設、2018 年 4 施設、2019 年 5 施設、2020 年 4 施設、2021 年 6 施設と徐々に普及していた。導入台数はのべ 42 施設において、3 台が 1 施設、2 台が 6 施設、その他は 1 台であった。機種はのべ 50 台において、Xi が 39 台と最も多く、X が 7 台、Si が 4 台であり、全国 452 台のうち 11.1% であった。日本婦人科ロボット手術学会認定プロクターは、愛知県 7 名、岐阜県 0 名、三重県 2 名の 9 名おり、全国 47 名のうち 19.1% であった。

【結論】東海地方におけるロボット支援下手術は、人口比では全国的にも普及していることが判明した。それぞれの地域や病院の、医療情勢や産婦人科事情を鑑み、普及した腹腔鏡手術との棲み分けを考え、最適なロボット支援下手術の導入や有効利用を検討する必要がある。

33. 当科でのロボット支援下子宮全摘術の導入

岐阜市民病院

釣餌咲希、山本和重、平工由香、柴田万祐子、谷垣佳子、桑山太郎、尹麗梅、相京晋輔、桒原万友香、林佳奈、豊木廣

【目的】当科でロボット支援下子宮全摘術を導入したので，経過と成績について報告する．【方法】2020 年 8 月から 2021 年 10 月に施行した 19 症例について後方視的に検討した．ロボット支援下手術は肥満や癒着症例に向いているとの報告があり，繊細な血管処理が可能であるため筋膜外子宮全摘術に適していると考え，対象症例は BMI28 以上，子宮内膜症合併，子宮前癌病変とした．2021 年 4 月からは既往帝切症例も追加した．5 孔法(da Vinci ポート 4 孔，助手ポート 1 孔)，頭低位 15-25 度，気腹圧 10 で施行し，詳細を検討した．【成績】重複するが BMI28 以上 12 例（中央値 31.6），内膜症合併 1 例，子宮前癌病変 6 例，既往帝切症例 1 例であった．手術時間 289 分，コンソール時間 215 分，セットアップ時間 15.8 分，出血量 15ml．子宮本体サイズ 72mm，摘出標本重量 230g，入院期間 6 日間，重篤な合併症は無かった．エントリーは 1 例目が臍部ダイレクト法，2-4 例目は臍部クローズド法だったが，5 例目以降は症例に応じて臍窩上縁から臍上 3 ㎝のダイレクト法にしている．【結論】ロボット支援下手術は立体視が可能であり，手ぶれを補正する filtering 機能，鉗子先端の多関節機能により骨盤深部での繊細な操作に向いており，また腹壁を持ち上げる効果があり肥満症例に適していると考えられる．まだ導入期であり手術時間も長く試行錯誤しながら行っているが，症例を重ねるごとに手術時間は短縮傾向であり，幸い重篤な合併症は発生していない．ダイレクト法の工夫として，術前エコー検査で穿刺部直下の腹壁厚と筋膜までの距離を計測し穿刺深度の目安にしているのと同時に腹壁直下の癒着の有無も評価している．今後も子宮把持器が挿入できない子宮頚部筋腫など適応を拡大し，腹腔鏡でも可能ではあるが，難渋するかもしれない症例を対象として検討を重ねていきたい．

34. 卵巣内膜症性嚢胞に対する腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出手術における摘出組織に関する検討

名古屋市立大学医学部付属東部医療センター

犬塚早紀、近藤好美、倉兼さとみ、関宏一郎、小島和寿、村上勇

［目的］卵巣温存希望のある卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する手術療法として、腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術や嚢胞焼灼術が行われている。嚢胞摘出術は過去の RCT の結果から準術式とされているが、嚢胞摘出の際に正常卵巣組織も一部摘出されることによる術後の卵巣機能低下が報告されている。今回は嚢胞摘出術において摘出検体にどの程度正常卵巣が含まれているかを調べることを目的とした。［方法］2018 年 1 月から 2020 年 12 月までに、卵巣内膜症性嚢胞の診断で腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を行った 45 症例に対し、患者背景、内膜症性嚢胞の最大径についての情報をカルテより収集した。また病理検体中に正常卵巣組織を認めるか後方視的に再検鏡を行い、卵巣組織を認めた群、卵巣組織を認めなかった群に分類した。なお本検討は当院倫理委員会の承認を得て行った。［成績］45症例の平均年齢は35.7±7.29 歳、未産婦 33 例、経産婦 12 例、挙児希望のあるものが 36 例、挙児希望なしが 9 例であった。卵巣組織を認めた群は 25 例(55.6%)であった。平均年齢は卵巣組織を認めた群が 38.2±7.26 歳、認めなかった群が 32.6±6.15 歳で、有意差を認めた(p=0.014)。内膜症性嚢胞の大きさは卵巣組織を認めた群で平均 76.7±22.1mm、卵巣組織を認めなかった群は 67.6±22.7mm で有意差を認めなかった(p=0.07)。挙児希望のある 36 例中、卵巣組織を認めたのは 16 例(44.4%)であった。挙児希望のない症例では 9 例中 9 例に卵巣組織を認めており、挙児希望のある症例では卵巣組織を認めた例が有意に少なかった(p=0.0027)。［結論］過去の報告では 54%に正常卵巣組織がみられたとの報告があり、当院では 55.6%とほぼ同様の結果と思われた。卵巣組織を認めなかった群は有意に若年であり、このことより内膜症の罹病期間が短いことが卵巣温存に有利である可能性がある。

35. 人間ドックで指摘された気胸を契機に診断された胸腔子宮内膜症の 1 例

松波総合病院 [1]産婦人科、[2]呼吸器外科

牛田汐美[1]、市古哲[1]、高木博[1]、川鰭市郎[1]、松波和寿[1]、春日井敏夫[2]、今井篤志[1]

症例は 38 歳女性。1 経産。ドック健診の胸部 X-P で気胸を指摘されたが、月経時の一過性右胸背部不快感以外に自覚症状がないため自然経過観察となった。半年経っても気胸が改善しないため、胸腔子宮内膜症を疑い、胸腔鏡での精査を行った。右横隔膜胸膜に散在する数 mm 大のブルーベリー様病変を認めたため、胸膜を剥離切除した。病理診断は異所性子宮内膜症であった。婦人科精査では、子宮・付属器を含めた骨盤内には子宮内膜症を疑う所見は認めなかった。CA125 は 73.6 と軽度高値を認めた。術後再発予防のため LEP を開始した。術後 1 年半まで再発は認めていない。若年者の自然気胸は男性に多いが、女性の場合、月経随伴性気胸が最も頻度の高い症状であり発症年齢のピークは 40 歳頃にある。また月経随伴性気胸は 9 割が右側に発生するが、今症例も右側に発症した。婦人科医にとっては、月経と症状の関連性は容易に関連付けられるが、他科ではハードルが高い問診と思われる。生殖年齢の女性の気胸に遭遇した場合には胸腔子宮内膜症を疑う啓蒙を発信したい。

36. 当院の LNG-IUS の使用症例の検討

名古屋掖済会病院

秋田寛文、清水顕、競悦子、杉原穂乃花、篠田真実、安藤万恵、藤掛佳代、高橋典子、三澤俊哉

[目的]LNG-IUS はレボノルゲストレルの子宮内留置型の drug delivery system である。過多月経や月経困難症に対して 2014 年 11 月から保険適応となっている。クリニックを含めたあらゆる医療現場で使用されているが、今回比較的高次医療機関である当院での使用症例を後方視的に検討することで、その有効性および有害性の傾向を把握することを目的とした。
[方法]当院で採用となった 2015 年 1 月から 2021 年 9 月までの期間を対象として、36 名の患者に LNG-IUS を使用した。後方視的に治療効果および有害事象について検討した。
[成績]患者の平均年齢は 40.2 歳(28〜50 歳)であった。過多月経患者は 16 名で、月経困難症患者は 20 名で、両方を有する患者は 2 名だった。患者を機能性と器質性にそれぞれ分けて治療効果の有無を検討したところ、過多月経は 87.5%(7/8)、62.5%(5/8)、月経困難症は 83.3%(5/6)、71.4%(10/14)でいずれも機能性症例に対して有効である傾向を認めた。また器質性で治療効果なしの症例の多くに有害事象として滑脱を認めた。
[結論] LNG-IUS は過多月経、月経困難症いずれにおいても器質性より機能性症例において有効である傾向を認めた。滑脱の多くは器質性症例で認められ、治療効果なしにつながったと考えられ、LNG-IUS 適応判断の重要性が示唆された。

第 7 群

37. 男性化を契機に発見された卵巣 Leydig 細胞腫の 1 例

一宮市立市民病院

久保裕子、佐々治紀、浅井大策、田中幸余、水野克彦、林萌、神谷正臣

卵巣 Leydig 細胞腫は性索間質性腫瘍の中の純粋型間質性腫瘍に分類され、全卵巣腫瘍の 0.1%にも満たない極めてまれな腫瘍である。我々は男性化を契機に来院し精査・手術の結果、卵巣 Leydig 細胞腫と判明した症例を経験したので報告する。患者は 67 歳、2 妊 2 産で、2 型糖尿病と高血圧症の治療中であった。2 か月前から体毛が濃くなったことや声が低くなったこと、また頭部の脱毛を認めたため前医受診し、精査目的にて当院に紹介受診となった。採血にてテストステロン 811 ng/ml と高値であった。単純 CT 検査では特記すべき所見は認めなかったが、造影 MRI 検査で左卵巣に T2 強調像で軽度高信号、T1 強調像で低信号、造影効果を呈する 20mm 大の結節を認めた。副腎腫瘍は認めず、テストステロン産生卵巣腫瘍が疑われたため、診断・治療目的に腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。摘出した左卵巣には出血を伴う 1.5cm ほどの腫瘤を認めた。組織学的には左卵巣腫瘍は境界明瞭で、豊富な好酸性の胞体を持つ細胞が胞巣状からびまん性に増生していた。腫瘍は卵巣門部に位置し太い血管に接して増生しており、門細胞の過形成像や核内封入体も認めた。ラインケ結晶は明らかではなかったが、ライディッヒ細胞腫を思われるステロイド産生腫瘍と診断した。右付属器には特記すべき所見は認めなかった。術後 1 日目の採血にてテストステロン 15.8 ng/ml と低下を認め、全身の発毛速度もゆるやかとなり、声質の変化も戻る傾向にあり、経過良好である。

38. 腹腔鏡下付属器腫瘍摘出術後に成人顆粒膜細胞腫と判明した 1 例

一宮市立市民病院

久保裕子、佐々治紀、浅井大策、田中幸余、水野克彦、林萌、神谷正臣

成人顆粒膜細胞腫は従来、境界悪性腫瘍として取り扱われてきたが、WHO 分類(2014)では低異型度の悪性腫瘍と明記されており、日本産科婦人科学会でも、2017 年からは悪性腫瘍として取り扱われている。我々はまれな疾患である成人顆粒膜細胞腫を経験したので報告する。患者は 32 歳、2 妊 2 産、既往歴は川崎病、手術歴はなかった。近医での子宮頸癌検診で ASC-H と診断され、同時に経腟超音波検査で右卵巣腫瘍を指摘されたため当院に紹介となった。造影 MRI 検査で多房性 7cm 大の右卵巣腫瘍を認めたが、悪性所見は認めなかったため、腹腔鏡下右卵巣腫瘍摘出術を施行した。摘出物は肉眼的には黄色調で充実部を伴う嚢胞性腫瘤を認めた。組織学的には淡好塩基性胞体を有する紡錘形細胞が索状に増殖しており、コーヒー豆様の核溝を有する楕円形の核を認め、成人顆粒膜細胞腫の典型的な像であった。術後に測定したエストラジオールは 138pg/ml と正常値であり、造影 CT 検査では再発や転移を認めなかった。卵巣癌の標準治療に準じ、子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術、虫垂切除術を施行し、残存病変がないことを確認した。追加治療なく経過観察しているが再発は認めていない。

39. 再発卵巣顆粒膜細胞腫に対するアロマターゼインヒビターの使用経験

岐阜大学医学部附属病院 産婦人科

東松明恵、森美奈子、斎竹建彰、小池大我、坊本佳優、竹中基記、磯部晶、早崎容、森重健一郎

［目的］成人型卵巣顆粒膜細胞腫は、性索間質性腫瘍のひとつであり、従来は境界悪性腫瘍に分類されていたが、近年では悪性腫瘍に分類される。20-30%の症例で再発がみられ、10 年以上経過してからの晩期再発例の頻度も高い。稀な腫瘍であるため、治療に関するエビデンスは十分ではないが、手術療法や化学療法に加え、ホルモン療法の有効性も少ないながら報告されている。等科での卵巣顆粒膜細胞種再発例に対するアロマターゼインヒビター（AI）の使用経験を報告する。［方法］当科での卵巣顆粒膜細胞腫症例について診療録から後方視的に検討した。［成績］2005-2020 年の間に当科で治療、経過観察を行った顆粒膜細胞腫症例は 16 例認めた。その中で再発症例は 6 例で、複数回の再発を繰り返したのは 3 例であった。複数回の再発を繰り返した 3 例では 3 回から 5 回の再発を認め、初発から再発までの期間の中央値は 11.5 年（5-40 年）であった。再発症例の初回の再発からの観察期間は中央値 7.5 年(1-12 年)で、再発しても比較的長期の生存が得られていると言えた。再発を繰り返した 3 例でホルモン療法として AI の使用を行っており、腫瘍縮小効果、止血効果を認めた。［結論］顆粒膜細胞腫は比較的緩徐に増大し、長期に渡る治療が必要となることも多いため、副作用が少なく一定の効果が期待出来る可能性のある AI の使用は有用であると考えられた。卵巣顆粒膜細胞腫における当院での AI の使用経験を文献的考察を交えて報告する。

40. 進行した微小乳頭状構造を伴う漿液性卵巣境界悪性腫瘍に対し審査腹腔鏡が治療戦略の一助となった若年女性の 1 例

岐阜大学医学部附属病院 産科婦人科

合田知弘、竹中基記、早崎容、古井辰郎、森重健一郎

[緒言]上皮性境界悪性卵巣腫瘍は早期で比較的予後良好なことが多いが、進行例は再発するリスクが高く、さらに若年女性の場合、妊孕性温存の面からも術式決定に難渋する。今回、進行した両側境界悪性卵巣腫瘍の若年症例に対して審査腹腔鏡を行い、治療方針について検討した 1 例を経験したので報告する。[症例]症例は 17 歳女性。未婚、未経妊。骨盤造影 MRI にて右卵巣は 87mm、左卵巣は 47mm に腫大しており、内部に充実部分、かつ外向性・乳頭状に発育する病変が広く骨盤内に広がっていた。境界悪性腫瘍が疑われたが、治療方針に難渋したため、審査腹腔鏡を施行した。審査腹腔鏡では両側卵巣腫瘍から外向性に発育する乳頭状腫瘍を認め、それ以外にも壁側腹膜や大網、横隔膜、肝臓表面にも病変が広がっていた。生検結果から微小乳頭状構造を伴う漿液性卵巣境界悪性腫瘍で、非浸潤性インプラントも認め、ⅢC 期の診断に至った。審査腹腔鏡所見より子宮温存は可能と思われたが、両側卵巣の大部分が腫瘍に置換されており正常卵巣部分は一部のみであった。また、横隔膜など広範囲におよぶ病巣切除が必要と思われた。卵子凍結などのがん・生殖医療、妊孕性温存手術、根治術などの選択肢を提示した上で、妊孕性温存手術の方針となった。妊孕性温存手術は、一部正常卵巣を残す形で腫瘍を摘出し、子宮表面のインプラント病変は切除・焼却した。また、大網亜全摘、腹膜・肝表面・横隔膜病変など残存病変がないよう可能な限り切除した。術後経過は良好で、術後補助化学療法については現在検討中である。[考察]審査腹腔鏡は病理診断や正確な病期決定、さらには治療方針決定に有効であるが、若年症例の妊孕性温存の観点から審査腹腔鏡が有効であった症例報告は少ない。今回のように、進行した微小乳頭状構造を伴う漿液性卵巣境界悪性腫瘍自体も稀であり、抗癌剤の効果も不明で再発リスクも高いため、根治術を考慮することが妥当である。しかし、若年女性の場合、妊孕性も考慮しなければならず、術式決定に難渋する。今回、審査腹腔鏡を施行することにより、診断や進行期決定のみならず、妊孕性温存の可否を判定するのに有用であった。

41. 鼠径部腫瘤から卵巣癌や消化器癌の播種が疑われた悪性腹膜中皮腫の 1 例

愛知医科大学病院

吉田敦美、松下宏、藤原聖奈、守田紀子、橘理香、若槻明彦

【緒言】悪性腹膜中皮腫は腹膜の中皮細胞由来の悪性腫瘍であり、中皮腫全体の約 1 割を占める。発症にはアスベスト曝露との関連が指摘されており、曝露後約 40 年経過して発症するとされる。また、稀な疾患であるため治療法が確立されておらず、胸膜中皮腫に準じた治療が行われることが多く、予後は不良である。今回、術前に卵巣癌が疑われた悪性腹膜中皮腫の症例を経験したので報告する。

【症例】50 歳、2 妊 2 産、保育士。健診で肝腫瘍が疑われ、精査目的で当院消化器内科を紹介受診した。CT で鼠径部腫瘤を認め、卵巣癌や消化器癌播種の可能性も否定できないため当科を受診した。鼠径部腫瘤は 1 年前から自覚していたが、近医にてヘルニア疑いで経過観察とされていた。卵巣癌が疑われたため試験開腹術を施行した。鼠径リンパ節腫大、右卵巣周囲と大網に癌を疑う組織を認め、右付属器と鼠径リンパ節を切除し迅速病理組織診断に提出した。原発臓器の推定は不可能であったが転移性腫瘍が疑われたため、子宮、両側付属器、大網、骨盤腫大リンパ節、ダグラス窩播種病変を摘出したが、鼠径部とダグラス窩に病変が残存し治癒切除は不可能であった。永久病理組織診断では免疫染色で calretinin(+)、D2-40(+)、WT-1(+)、CEA(-)、TTF-1(-)であり、悪性腹膜中皮腫(上皮型)と診断された。術後は当院のがん薬物療法委員会で検討し、悪性胸膜中皮腫に準じペメトレキセドとシスプラチンの併用化学療法を施行している。

【考察】悪性腹膜中皮腫は術前診断が困難であり、病理組織診断により早期に診断し治療を開始することが望ましい。本症例では、試験開腹術により悪性腹膜中皮腫と診断し、胸膜中皮腫に準じた治療を行っており、術後 8 ヵ月で残存病変の縮小が確認されている。しかし、予後は不良であるとされ、今後も慎重な管理が必要であるとともに有効な治療法の確立が望まれる。

42. 診断に難渋した悪性腹膜中皮腫の一例

[1] 名古屋掖済会病院、[2] 同 病理

競 悦子[1]、藤掛佳代[1]、秋田寛文[1]、杉原穂乃花[1]、篠田真実[1]、安藤万恵[1]、清水顕[1]、髙橋典子[1]、佐藤朋子[2]、佐竹立成[2]、三澤俊哉[1]

[緒言]悪性腹膜中皮腫は腹膜中皮細胞より発生する比較的稀な疾患で予後は不良である. 画像上特有の所見はなく, 卵巣癌や腹膜癌等との鑑別がしばしば困難である. 今回卵巣癌を疑い手術に至ったが, 最終的には肉腫型悪性腹膜中皮腫と診断した一例を経験したため報告する.

[症例]71 歳, 2 妊 2 産. 気胸にて手術歴あり. 石綿暴露歴なし. 難治性気胸治療後にて当院呼吸器内科で経過観察中, 骨盤内腫瘍を指摘され当科紹介受診となった. CT, MRI 検査では子宮を取り囲むように増大した血流豊富な多房性充実性腫瘍を認めた. また腹膜播種を疑う腫瘤も散見された. 腫瘍マーカーはﾋﾄ精巣上体蛋白 4(HE4), CA125 が高値であった. 上部・下部消化管内視鏡検査では所見を認めず. 以上より画像所見は非典型的であるものの, 卵巣癌を第一に疑い試験開腹術を施行した. 骨盤内は脆弱な腫瘍で占拠されており腹膜播種巣も多数認めた. 子宮・卵管は腫瘍の癒着を認めるのみであったが, 卵巣実質は腫瘍で置換されていた. 可及的に骨盤内腫瘍, 播種巣を摘出した. 病理組織検査では, まず卵巣癌, 腹膜癌, 悪性腹膜中皮腫が鑑別に挙がったが, 免疫染色にて calretinin, D2-40, WT-1, AE1/AE3, CAM5.2, ER, PAX8, Claudin4 等を検討し最終的には肉腫型悪性腹膜中皮腫と診断した.

[考察]腹膜中皮腫は稀な疾患ではあるものの, 胸膜中皮腫と比べ女性の比率が多いとされる. そのほとんどで石綿暴露歴が認められるが, 本症例のように明らかな暴露歴がないこともある. 腹部悪性腫瘍を疑い, さらには婦人科腫瘍として典型的な所見でない場合は特に本疾患の可能性も念頭に入れて検討する必要があると考える.

第 8 群

43. 当院における卵巣癌患者に対する myChoice 診断システムの実施状況と課題

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター

田尻佐和子、菅野顕、西本麻衣、佐藤玲、倉本泰葉、野々部恵、川端俊一、牧野明香里、中元永理、西川尚実、尾崎康彦、荒川敦志

[目的]myChoice 診断システム（以下、myChoice）は,相同組換え修復欠損（HRD）を検出し PARP 阻害薬の卵巣癌患者への適応を判断するためのコンパニオン診断に用いられている.当院では 2021 年 1 月より導入され,現在までの実施状況とその問題点について報告する.
[方法]2021 年 1 月から 10 月までに,当院においてmyChoice を実施した卵巣癌患者について後方視的に検討した.
[成績]myChoice を 8 例実施し,HRD5 例,解析不能 1 例だった.*BRCA1* に 1 例,*BRCA2* に 1 例,病的バリアントを認めた.HRD5 例中 4 例は,ベバシズマブを含む初回化学療法後の維持療法としてオラパリブを使用中もしくは使用予定である.1 例は高血圧,消化管病変のためベバシズマブを使用せず,*BRCA1* 病的バリアントを適応としてオラパリブを使用予定である.投与開始基準を満たせず貧血治療している症例,治療開始後に G3 以上の貧血で治療延期し減量した症例がそれぞれ 1 例あった.*BRCA1/2* 病的バリアントを認めた 2 例は遺伝診療部と連携している.*BRCA1* 症例は生殖細胞系列でも病的バリアントが判明し,HBOC 関連腫瘍の検索と血縁者検査を実施し,予防的乳房切除について検討中である.*BRCA2* 症例は今後受診予定としている.
[結論]当院では myChoice の結果,5 例の卵巣癌患者に初回治療後の維持療法として PARP 阻害薬が適応となっている.開始や継続にあたっては貧血管理が問題となっている.*BRCA1/2* 病的バリアントを有する症例は,遺伝診療部と連携し HBOC 診断や関連腫瘍の検索,血縁者検査へと結びつけられている.HRD かつ *BRCA1/2* 病的バリアント陰性症例は現時点では遺伝的アプローチができていない.

44. 当院における遺伝性乳癌卵巣癌症候群の管理

三重大学医学部附属病院

金美希、金田倫子、砂田希美、手石方康宏、北村亜紗、岡本幸太、吉田健太、鳥谷部邦明、近藤英司、池田智明

［目的］遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC）において、リスク低減卵管卵巣摘出術（risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: RRSO）は卵巣癌リスクを軽減する最も有効な予防法である。HBOC 診療の保険拡大に伴い、RRSO 目的の紹介患者が増加している。今回、当科における HBOC 症例の臨床背景と課題を検討した。［方法］当科で 2019 年 10 月～2021 年 10 月に HBOC 診療を受けた 15 例を、診療録より臨床情報を後方視的に抽出した。［成績］当科受診時年齢は中央値 44 歳（37-66 歳）、*BRCA1* 変異が 6 例、*BRCA2* 変異が 9 例で、乳癌発症が 14 例、うち両側乳癌既往 4 例、乳癌未発症者は 1 例であった。家族歴は乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌のいずれかが 14 例にみられた。RRSO 施行例は 7 例、うち乳癌未発症者で自費診療が 1 例、腹腔鏡下子宮上部切断術+仙骨膣固定術、腹腔鏡下子宮全摘術施行が各 1 例、5 例は手術予定である。未施行 2 例は更年期障害の懸念による延期と、乳癌の再燃の治療優先であった。遺伝カウンセリングから RRSO までの期間の中央値は 4 か月（2-15 か月）で、最長は RRSO 保険収載まで延期した症例であった。RRSO 手術時年齢は中央値 45 歳（38-66 歳）、手術時間は中央値 117 分（77-324 分）、出血量は全例少量であった。摘出標本には全例病変なく、腹水細胞診は陰性であった。術後から退院までの日数は中央値 4 日（3-5 日）であった。［結論］本検討では RRSO は安全に施行できた。一方で、RRSO 施行時の年齢が高いこと、同時手術の保険適応、乳癌未発症者の自費診療、術後の卵巣欠落症状が課題と考えられた。今後、当科の HBOC 外来にて他職種チームと患者支援を行っていく。

45. Pembrolizumabが著効したMSI-High難治性子宮体癌の1例

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター

菅野顕、中元永理、尾崎康彦、西川尚実、田尻佐和子、川端俊一、牧野明香里、野々部恵、倉本泰葉、佐藤玲、西本麻衣、荒川敦志

【緒言】2018 年よりマイクロサテライト不安定性（MSI）検査において MSI-High を示した固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬抗 PD-1 抗体 Pembrolizumab が保険適用となり，新たな治療選択肢として期待される．当院で MSI-High を有する難治性子宮体癌において Pembrolizumab を使用し著効した 1 症例を経験したので報告する．【症例】50 歳代，1 産，基礎疾患に高血圧，糖尿病がある．多発子宮筋腫の精査治療目的で当院紹介されたが，子宮内膜組織診にて類内膜癌 G2 と診断され、骨盤部 MRI や胸腹骨盤 CT の所見を参考に子宮体癌 IIIA 期相当と判断した。開腹術を施行した所、腫瘍は左子宮傍組織から骨盤壁へ直接浸潤しており摘出不能と判断し閉腹した．化学療法として TC 療法 8 サイクル施行した所、腫瘍はやや縮小したが貧血，尿路感染などの有害事象のため中止した．続いて放射線療法として外部照射を行った．照射後 MRI で腫瘍はほぼ不明瞭となったが，照射終了 8 か月後に施行した MRI にて原発巣の増大を認め再発と診断した．治療前の内膜組織検体において MSI-High が判明したため，Pembrolizumab 療法を 9 サイクル施行したところ MRI において CR と判定された．その後も Pembrolizumab 療法を継続しているが再発を認めず、また明らかな irAE を認めていない．【結語】子宮体癌においては MSI-High となる可能性が比較的高く、Pembrolizumab が著効する可能性があるため，今後も難治性の子宮体癌に対しても積極的な MSI 検査を施行し、Pembrolizumab による治療の機会を逃さないようにする必要がある。

46. がん遺伝子パネル検査を利用し治療が奏功した再発子宮体癌・卵巣癌の重複癌の1例

名古屋市立大学

鈴木奈香、間瀬聖子、吉武仙達、粟生晃司、矢野好隆、後藤崇人、岩城豊、小島龍司、小川紫野、松本洋介、西川隆太郎、佐藤剛、杉浦真弓

【諸言】当院は 2018 年 4 月にがんゲノム医療連携病院の施設認定を受けて以降、中核拠点病院と連携し、遺伝子パネル検査の実施やその結果に基づいた治療を実施している。今回、がん遺伝子パネル検査で Tumor Mutation Burden（以下 TMB）高値を認め、患者申出療養制度を利用しニボルマブの投与を行い、奏功した再発子宮体癌・卵巣癌の重複癌の 1 例を経験したので報告する。【症例】66 歳、201x 年に子宮体部類内膜腺癌IIIB 期(日産婦 2011,FIGO2008)、卵巣粘液性腺癌 I c(2)期(FIGO1998)の重複癌の診断で初回治療として手術及び術後化学療法(TC 療法)を施行した。201x+3 年に左下腹壁下・骨盤内リンパ節再発に対して DC 療法 6 コースを施行し PR、その 3 ヶ月後に再燃し、201x+5 年 DC 療法 6 コースを施行したが PD であった。201x+6 年に提出した MSI 検査は陰性で、AP 療法 9 コースを施行したが PD であった。201x+6 年 12 月に施行した CT ガイド下腹壁下再発腫瘤生検により得られた検体をがん遺伝子パネル検査（Foundation OneCDx®）に提出し、TMB 323mut/Mb と高値を認めた。エキスパートパネルにおいて免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待されるとの検討結果であり、Phase Ⅰの臨床試験等を検討していたが参加希望なく、TC 療法、weekly-CPT-11 療法を施行したがいずれも PD であった。201x+7 年 8 月に患者申出療養制度を利用したがんゲノム中核拠点病院でのニボルマブの投与が可能となったため、施設紹介の上、ニボルマブ治療開始に至った。治療開始後重大な有害事象なく投与継続されており、201x+8 年 5 月の画像検査において転移病変の縮小を維持している。【考察】当院で施行したレジメン候補のなくなった再発固形癌に対し、がん遺伝子パネル検査は有効となりうる治療選択肢を増やすことができると考える。

47. PARP 阻害薬内服中に腸管切除した再発腹膜癌の 2 例

公立西知多総合病院

齋藤理、太田肇、永坂万由子、川地史高

【緒言】2018 年 1 月からプラチナ感受性再発卵巣癌の維持療法として PARP 阻害薬処方が可能となった。今回、プラチナ感受性再発腹膜癌の PARP 阻害薬治療中に再発巣の腸管浸潤にて腸切除を施行した 2 例を経験したので報告する。【症例 1】71 歳。2 妊 1 産。61 歳時に他院にて両側付属器摘出術+大網切除術施行。腹膜癌、高異型度漿液性腺癌、FIGO ⅢC 期と診断。残存腫瘍に対し 6 コース 74 サイクルの化学療法後、67 歳時に当院に転院。画像検査で肝表面に一部石灰化した腹膜肥厚と回盲部に小播種を 2 個認めた。転院後 DTX 療法を 2 サイクル施行後、経過観察を希望。播種巣の緩徐増大を示し、転院 23 ヶ月後から DC 療法を 6 サイクル施行。腫瘍の縮小を認め PARP 阻害薬を開始。治療開始 6 ヶ月後に右下腹部の播種巣周囲の限局性腹膜炎にて入院。保存的治療で軽快しないため回盲部切除施行。播種巣は腸管粘下層に塊状に浸潤し粘膜面に穿通していた。【症例 2】75 歳。70 歳時に下腹部痛精査で、切除不能の腹膜癌と診断。術前 TC 療法 4 サイクル後、両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術施行。腹膜癌、高異型度漿液性腺癌、FIGO ⅢC 期の診断。術後 TC 療法 4 サイクル追加。術後 15 ヶ月後に上行結腸近傍の播種に TC 療法施行し、。6 ヶ月後再度 TC 療法 4 サイクル施行後腫瘍マーカー正常化し、術後 29 ヶ月後から PARP 阻害薬開始。内服 15 ヶ月後から腫瘍マーカー漸増、画像検査では再発巣認めず。内服開始 24 ヶ月後に下血を認め、CT にて下行結腸に腫瘍を認めた。下部消化管内視鏡は術後癒着により検査できず、PET-CT で集積は下行結腸腫瘍以外認めず、便通異常の増悪のため下行結腸切除術施行。切除標本は、漿液性腺癌で粘膜下層に塊状の腫瘤を示し浸潤は腸管内腔に至り 2 型大腸癌様所見を示した。【結語】再発腹膜癌の PARP 阻害薬維持療法中に、再発巣が腸管内腔側に浸潤した 2 症例を経験した。腫瘍は大腸癌様の画像を呈し、穿通による症状がなければ画像検査での術前診断は難しいと考えられた。

48. カルボプラチンによる過敏性反応を契機に PARP 阻害剤オラパリブによる維持療法を開始した再発卵巣癌の 1 例

[1] 豊橋市民病院、[2] 同 総合生殖医療センター

古井達人[1]、河合要介[1]、堂山瑶[1]、鈴木邦昭[1]、
山田友梨花[1]、尾瀬武志[1]、窪川芽衣[1]、嶋谷拓真[1]、
諸井條太郎[1]、國島温志[1]、町田弘子[1]、梅村康太[1]、
岡田真由美[1]、安藤寿夫[2]、河井通泰[1]

【緒言】PARP 阻害剤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プラチナ製剤を含む化学療法奏功後に維持療法として用いる。カルボプラチンは総投与回数が増えるにつれ、重篤な過敏性反応を起こすことがあり、一度過敏性反応を発症すると投与継続が困難となり、再発治療でしばしば問題となる。今回カルボプラチンによる過敏性反応を契機に早期にオラパリブによる維持療法を開始し、長期に寛解状態が維持できている再発卵巣癌症例を経験したので報告する。

【症例】54 歳、右乳癌の既往あり。近医で卵巣腫瘍を指摘されて当院紹介となった。画像検査にて左卵巣に約 6cm 大の多房性嚢胞性腫瘤を認め、造影される充実部分を伴っていた。左卵巣癌、腹膜播種疑いで試験開腹術を施行し左付属器を摘出した。病理組織診断は high grade serous carcinoma であり、Ⅲc 期 (pT3cNXM0) と診断した。TC 療法による neoadjuvant chemotherapy 後に interval debulking surgery を施行し complete surgery を達成できた。引き続き TC+Bev 療法と Bev 維持療法を 21 コース施行した。その後、platinum free interval が約 3 年で腹膜播種再発した。プラチナ感受性再発卵巣癌に対して再度 TC+Bev 療法を施行したが、再発後 3 コース、合計 15 コース目でカルボプラチン過敏性反応を認め投与を中止した。腫瘍マーカーは正常化しており、画像検査でも腹膜播種は縮小していた。BRCA 陽性が判明しており、以後オラパリブによる維持療法を開始した。オラパリブ開始後約 2 年が経過するが、腹膜播種は縮小を維持している。

【考察】PARP 阻害剤投与機会の損失を防ぐためにも、過敏性反応を起こすなどプラチナ製剤の投与が困難となった場合、非プラチナ製剤への変更でなく早期にオラパリブによる維持療法へ移行することも選択肢の一つとして考慮すべきと考えられた。

第 9 群

49. 上皮性卵巣癌再発後生存に対する妊孕性温存手術の影響：傾向スコア逆数重み付け法による後方視的解析

名古屋大学

吉原雅人、北見和久、茂木一将、宇野枢、伊吉祥平、田野翔、藤本裕基、芳川修久、梶山広明

［目的］子宮および健側卵巣を温存する妊孕性温存手術は，初期の上皮性卵巣癌において許容されているものの，再発後を含めた長期生存への影響は不明である．今回我々は上皮性卵巣癌の再発後生存に対して妊孕性温存手術が与える影響を，傾向スコア逆数重み付け法を用いて後方視的に解析した．［方法］1986 年から 2019 年の間に，東海卵巣腫瘍研究会を基に集積した 4,730 人の患者のうち，45 歳以下で I 期上皮性卵巣癌の診断にて腫瘍完全切除手術が施行された後の再発卵巣癌患者を対象とした．妊孕性温存手術の影響を検討するため，傾向スコア逆数重み付け法を用いて，妊孕性温存手術群，非妊孕性温存手術群の群間バイアスを減少させ，再発後生存期間の解析を行なった．［成績］対象患者は 40 人で，追跡期間中央値は 18.6 ヶ月であった．傾向スコア逆数重み付け法による調整後，妊孕性温存手術群（n = 14）と非温存手術群間（n = 26）の偏りは減少し，調整後の生存解析にて再発後生存期間における両群間の有意差を認めなかった（ログランク検定：P = 0.353）．無再発生存期間においても同様に両群間において有意な差を認めず，再発部位における妊孕性温存手術の影響も明らかでなかった．一方妊孕性温存手術群において 4 例（28.6%）に健側卵巣での再発を認めたが，妊孕性温存手術群における非卵巣再発例および非温存手術群と比較して，卵巣再発例では再発後生存期間の有意な悪化を認めなかった（ハザード比：0.594，95%信頼区間：0.136‐2.591，P = 0.610）．［結論］若年女性における再発上皮性卵巣癌において，妊孕性温存手術は有意な予後への影響を与えないことが判明した．また健側卵巣再発の臨床的悪影響は認められず，I 期上皮性卵巣癌では，再発後生存への影響の観点からも妊孕性温存手術は許容される選択肢であると考える．

50. 粘液性卵巣癌における臨床パラメーターの検討

名古屋大学

鈴木一弘、横井暁、黒田啓太、吉田康将、吉原雅人、玉内学志、池田芳紀、芳川修久、西野公博、新美薫、梶山広明

［目的］粘液性卵巣癌において、治療開始前の良悪鑑別が困難なケースは少なくない。そこで治療開始前の臨床情報から、卵巣粘液性癌と卵巣粘液性境界悪性腫瘍の鑑別を試みた。

［方法］当院にて、2017 年から 2021 年に手術治療を行い、病理組織学的に卵巣粘液性癌または卵巣粘液性境界悪性腫瘍と診断された 46 例を対象とした。臨床情報を診療録から後方視的に検討した。群間比較には Mann-Whitney U 検定を用い、鑑別精度の指標には ROC 曲線を用いて解析を行った。

［成績］卵巣粘液性癌が 15 例、卵巣粘液性境界悪性腫瘍が 31 例であった。CEA、CA19-9、CA125、CA72-4、腫瘍体積を評価項目として解析を行った。癌群と境界悪性群での各血清腫瘍マーカー中央値(IU/ml)は、CEA、CA19-9、CA125、CA72-4 でそれぞれ、3.3 vs. 2.2、115 vs. 28.0、43.9 vs. 28.2、21.4 vs. 2.40 であった。CA72-4 のみ統計学的に有意差を認めた(p < 0.001)。腫瘍体積は、癌群の中央値は 1,262cm^3 に対して、境界悪性群の中央値は 2,363cm^3 であり境界悪性群で大きい傾向があった。各腫瘍マーカーで ROC 曲線を作成すると、ROC 曲線下面積は CEA、CA19-9、CA125、CA72-4 でそれぞれ、0.699、0.620、0.625、0.834 であった。それぞれのパラメーターの組み合わせを検討すると、CA72-4 と腫瘍体積を組み合わせた場合が最も精度が高く、ROC 曲線下面積は 0.875 となった。

［結論］CA72-4 が卵巣粘液性癌と卵巣粘液性境界悪性腫瘍の鑑別に有用であった。CA72-4 に腫瘍体積の情報を組み合わせることが鑑別に有用である可能性が示唆された。

51. 子宮筋腫と診断し腹腔鏡下手術を実施し、術後 1 年で平滑筋肉腫再発と診断された 1 例

桑名市総合医療センター

千田時弘、前川剛輝、榊原康平、大阪優、二村涼、脇坂太貴、平田徹

【緒言】子宮平滑筋肉腫を術前に診断することは困難なことが多く、MRI にて子宮筋腫と診断された症例の 0.1％が肉腫と最終診断されたと報告がある。提出標本での診断も大きな腫瘍の中でごく一部のみが肉腫の診断要件を満たすことがあり、正確な診断に至らない症例もあると思われる。今回、筋腫に対し腹腔鏡下子宮全摘術を実施し病理組織診にて平滑筋腫と診断されたが、術後 1 年で骨転移にて子宮平滑筋肉腫再発と診断された症例を経験したので報告する。【症例】36 歳、5 経妊 2 経産。近医より巨大子宮筋腫の手術目的に当院紹介初診となった。造影 MRI にて 12×9cm 大の変性子宮筋腫と診断し、血清 LDH の上昇は認められなかった。偽閉経療法を 4 サイクル実施後、腹腔鏡補助下に単純子宮全摘術を実施した。病理組織診にて子宮平滑筋腫と診断された。初診から 1 年 4 ヶ月後、術後 1 年後に肋骨痛、骨盤骨痛を訴え近医整形外科を受診し、レントゲン写真にて悪性腫瘍の骨転移を疑われ高次医療機関へ紹介となった。骨生検にて平滑筋肉腫と診断された。当院の病理検体を再検討したところ、ごく一部に核分裂像が指摘され子宮平滑筋肉腫と診断修正された。子宮平滑筋肉腫の再発と診断され、ドキソルビシン+イホマイドによる化学療法を実施後に、腸骨及び肋骨部の病変を切除され、平滑筋肉腫の骨・軟部転移と診断された。その後、当院にてフォローアップし、初診から 2 年 3 ヶ月後、再発治療後 8 ヶ月後に、CT、PET-CT にて右肺中葉、左恥骨軟部に再発を認め、現在放射線治療中である。

52. 子宮腺筋症の診断後に再発契機で Low-grade endometrial stromal sarcoma が判明した一例

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院　産婦人科

寺沢直浩、廣村勝彦、田中梨紗子、簑田章、告野絵里、中村侑実、正橋佳樹、鈴木美帆、中村拓斗、上田真子、福原伸彦、伊藤由美子、手塚敦子、齋藤愛、坂堂美央子、津田弘之、安藤智子、水野公雄

【緒言】低異型度子宮内膜間質肉腫（low-grade endometrial stromal sarcoma：LGESS）は子宮悪性腫瘍の 1％未満と言われ非常にまれな腫瘍である.良悪性の診断や組織型の診断に苦渋する場合がある.今回,子宮腺筋症の診断後に再発契機で LGESS が判明した一例を経験したので報告する.【症例】41 歳,0 妊.近医で子宮筋腫に対してフォローされていたが過多月経となり,造影 MRI で筋腫の増大と不均一な像を認め,悪性を否定できなかったものの本人希望によりリュープレロリン酢酸塩で保存的治療を継続した.その後も出血持続するため,手術を勧められ当院紹介となった.腟部細胞診:NILM,内膜細胞診:陰性,腫瘍マーカーは基準範囲内,MRI では子宮体部後壁筋層に T1 強調画像で等信号,T2 強調画像で高信号域が内膜より筋層内に連続するような所見を呈し,悪性所見の否定できない子宮腺筋症の術前診断で単純子宮全摘術,両側卵管切除を施行した.病理組織診断は子宮腺筋症であったため,経過観察で終診となった.しかし,術後 16 か月に性器出血のため,近医を受診.その際に経腟エコーで腟断端部に腫瘤を認め,当院紹介となった.紹介時には腟断端部に肉眼的に腫瘤を認め,MRI では T1 強調画像で等信号,T2 強調画像で高信号,拡散低下のある膀胱浸潤を伴う骨盤内腫瘤を認めた.腟断端部腫瘤の生検では LGESS の診断であり,前回の手術病理検体を改めて見直すと LGESS と判明した.PET-CT では左閉鎖リンパ節に FDG 集積を認め,LGESS の再発およびリンパ節転移と診断した.その後は MPA を開始し,59 か月経過した現在まで外来通院中である.【結語】術後に子宮腺筋症と病理診断された後,再発を契機に LGESS の診断に至った症例を経験した.病理組織診断は治療方針と予後に重要となる.診断の精度をあげるために,婦人科医,病理医,放射線科医のそれぞれ情報共有することが重要である.

53. 右卵巣のエストロゲン産生を伴う Mesonephric-like adenocarcinoma と濾胞性リンパ腫、甲状腺乳頭癌を併発した一例

名古屋掖済会病院

杉原穂乃花、高橋典子、秋田寛文、競悦子、篠田真実、安藤万恵、清水顕、三澤俊哉

Mesonephric-like adenocarcinoma は子宮体部および卵巣に発生するまれな腫瘍である．また近年，癌遺伝子の研究が進むにつれて多重癌の症例の解析が注目されている.今回は Mesonephric-like adenocarcinoma を伴う重複癌の症例の 1 例を経験したので報告する．症例は 70 歳女性，不正出血を主訴に来院し右多房性卵巣腫瘍をみとめた．悪性腫瘍疑いにて単純子宮全摘，両側付属器切除術，骨盤内リンパ節生検および大網切除術を行った．術後永久標本にて Mesonephric-like adenocarcinoma と診断された．子宮，左卵巣，左卵管，リンパ節からは濾胞性リンパ腫を認めた．術前に E2 上昇あり，免疫染色にて腫瘍細胞からのエストロゲン分泌と考えられた．濾胞性リンパ腫の進行期判定のために撮影した PET-CT で全身に多発性の節外病変を認め，濾胞性リンパ腫Ⅳ期の診断となった．RB 療法 6 コース終了後に Complete Metabolic Response の診断となった．化学療法終了時の PET-CT で両側の甲状腺腺腫が疑われ，生検にて両側とも甲状腺乳頭癌の診断となった．他院に紹介となり，今後甲状腺手術が予定されている．この患者には悪性腫瘍の家族歴はなく，BRCA1/2 遺伝子検査も陰性であった．Mesonephric-like adenocarcinoma は症例数が少なく，今回のように濾胞性リンパ腫および甲状腺乳頭癌を合併した報告もない．今後同様の報告があれば重複癌を来す遺伝的要因の一つの解明につながる期待があり，今後の報告が待たれる．

54. 後腹膜に原発した未分化成分を伴う粘液性癌の一例

[1]江南厚生病院、[2]同病理

柴田茉里[1]、橋本陽[1]、内村優太[1]、近藤恵美[1]、小﨑章子[1]、水野輝子[1]、松川泰[1]、木村直美[1]、池内政弘[1]、樋口和宏[1]、河野奨[2]、福山隆一[2]

多くの後腹膜腫瘍は非上皮性で、上皮性腫瘍の頻度は低いとされ、粘液性癌の発生に関しては極めて稀とされている。今回我々は、後腹膜に原発し、卵巣腫瘍に見られる所見と類似した未分化成分を伴う粘液性癌を経験したので報告する。症例は 56 歳、G2P2。腹部腫瘤を自覚し近医を受診され、精査目的で当院内科へ紹介となった。CT 検査で左腎下極の尾側に 18×12×15 ㎝の腫瘤性病変と多発肺腫瘤を認めた。上部・下部内視鏡検査では明らかな異常所見はなく、泌尿器科と当科へ紹介となった。MRI 検査では、左腎下極の尾側に局在し、辺縁部に充実性成分を有する嚢胞性病変を認めた。腫瘍マーカーは CA125：69U/ml、CA19-9:533U/ml、CEA：11.2ng/ml であった。経腟超音波検査では子宮と両側付属器が正常に描出され、腫瘤性病変との連続性はなかった。泌尿器科で開腹手術を施行。腫瘍は後腹膜から発生し、子宮や付属器との連続性はなかった。摘出した組織は粘液性の内容液を約 2500ml 含んでいた。病理組織検査では、卵巣腫瘍に見られる所見と類似し、未分化な成分を伴う粘液性癌と診断された。術後、経腟超音波検査・骨盤 MRI では子宮と両側付属器に明らかな異常はなかった。PET-CT で多発肺腫瘤に集積を認め、卵巣癌に準じた治療として TC＋Bev 療法を 6 コース施行。化学療法後の CT で多発肺転移の著明な縮小・消失を認めた。現在 Bev 単剤療法を施行しているが、再発なく継続中である。後腹膜原発の粘液性癌は症例数が少なく、治療や予後については確立されたものがない。本症例では、多発肺転移があり化学療法を先行した。後腹膜原発の粘液性癌の発生起源には諸説があり、卵巣癌が後発する可能性も指摘されており、維持療法終了後は子宮・付属器切除を検討する予定である。

第 10 群

55. 当院にて外陰癌に対し広汎外陰切除術を施行した 2 症例

藤田医科大学

伊藤真友子、野村弘行、小谷燦璃古、山田芙由美、
大脇晶子、金尾世里加、三木通保、市川亮子、
藤井多久磨

［目的］外陰癌は婦人科癌の 3〜5%を占める稀な疾患である。外陰癌の治療は、外陰部の原発巣が切除可能であれば手術療法が第一選択となる。しかしながら、部位の特殊性や再建の必要性、高齢者や既往症を有する患者が多いことから、術後合併症に対する慎重な管理を要する。今回我々は、外陰癌に対し広汎外陰切除術を行った 2 症例を経験したので報告する。

［症例 1］79 歳、3 妊 3 産。糖尿病、高血圧の既往あり。外陰癌（扁平上皮癌）IIIC 期に対し広汎外陰切除術、鼠経リンパ節郭清術、および有茎性皮弁形成術を施行した。術後の安静度は 1 週目までベッド上安静とし、2 週間目まで座位を禁止した 60 度までのギャッジアップと歩行可、それ以降は安静度制限を解除のスケジュールとした。術後抗凝固療法を施行したが、術後 9 日目に下肢深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症を発症した。創面の治癒は良好であったが、術後 55 日目に鼠径部病巣の増悪を認め、全身状態が安定せず緩和ケアへ移行した。

［症例 2］74 歳、2 妊 2 産。高血圧、胸部大動脈瘤の既往あり。外陰癌（扁平上皮癌）IB 期に対し広汎外陰切除術、鼠経リンパ節郭清術、および有茎性皮弁形成術を施行した。術後の安静度は症例 1 と同様のスケジュールとした。術後早期よりベッド上でのリハビリを開始するとともに、離床が完了するまで抗凝固療法を継続した。皮弁の局所感染を認めたがデブリードマンと洗浄で改善し、その他の術後合併症はなく退院となった。

［結論］外陰癌術後は創面保護のため、感染対策を行いながらの長期の臥床安静を必要とする。それに伴い筋力低下や血栓塞栓症等のリスクが高まるため、他科や他部門との綿密な連携を図りつつ術後合併症の減少に努める必要がある。

56. 難治性外陰部潰瘍を契機として発見された Bowen 病の一例

岐阜県総合医療センター

青島友維、野老山麗奈、佐藤香月、鈴木真理子、
神田智子、佐藤泰昌、横山康宏

【緒言】Bowen 病は主に中高年の体幹、四肢などに生じ、境界明瞭な紅褐色の局面を呈する表皮内癌である。外陰部はまれな発症部位であり、外陰部 Bowen 病は通常の Bowen 病とは異なり、ビロード状の紅色局面を形成する。外陰上皮内腫瘍（VIN）Ⅲに相当し、原因には HPV の関与が報告されている。治療としては、手術療法のほか、凍結療法、光線力学療法、5-FU 軟膏、イミキモドが勧められる。今回、外陰部潰瘍を契機に外陰部 Bowen 病と診断され治療に至った症例を経験したので報告する。

【症例】54 歳。4 年前から外陰部に繰り返す激しい掻痒と痛みを自覚し、近位でステロイド塗布したが改善なし。前医で外陰部潰瘍を認め、ステロイドと抗真菌薬で改善認めず、当科紹介受診。後交連と肛門の間に直径 3cm 程度の淡赤色皮疹と潰瘍を認めた。潰瘍部を生検したところ、Squamous cell carcinoma in situ (Bowen’s disease)の診断となった。外陰部腫瘍から 3mm のマージンをとり腫瘍摘出後、腹部から全層植皮術を施行。術後病理結果は Squamous cell carcinoma in situ (Bowen’s disease)の診断。免疫染色で p16 陽性、HPV ハイリスク群陽性であった。

【考察】外陰部 Bowen 病は HPV ハイリスク群の関与が認められ、その中でも HPV16 型が多いとされる。子宮頸癌との合併も報告されている。Bowen 病は有棘細胞癌の前癌病変でもあり、早期発見と治療が重要である。外陰部潰瘍を診察する際は外陰部 Bowen 病の鑑別も念頭におき、難治性の場合は生検を施行すべきである。

57. 岬角前面へのメッシュ固定が困難な骨盤臓器脱症例に対して腹腔鏡下外側固定術（Laparoscopic lateral suspension）を施行した6例

トヨタ記念病院 産婦人科

森将、小鳥遊明、村井健、稲村達生、柴田崇宏、上野琢史、竹田健彦、大野真由、原田統子、岸上靖幸、小口秀紀

【目的】骨盤臓器脱に対する手術療法として、近年、ゴールドスタンダードとなっているLaparoscopic sacrocolpopexy（LSC）では、岬角前面での前縦靱帯の露出とメッシュ固定が不可欠である。しかし、種々の要因により手術操作が困難な症例が一定の割合で存在する。腹腔鏡下外側固定術（Laparoscopic lateral suspension; LLS）は、脆弱化した膀胱腟筋膜や直腸腟筋膜に固定したメッシュのアームを腹膜下に通し、前腹壁の筋膜に固定し側方へ牽引する術式で、LSC が困難な症例に対して施行可能な術式であるが、本邦での報告は少ない。

【方法】これまでに当院で LSC の適応と考えられた骨盤臓器脱症例のうち、術前、術中に LLS に術式を変更した 6 例について、年齢、stage、LLS への術式変更理由、手術時間、出血量、周術期合併症の有無、術後経過につき後方視的に検討したので報告する。

【成績】平均年齢は 76.3 歳（72－89 歳）で、重症度は POP-Q stageⅡが 1 例、stageⅢが 5 例であった。LLS への術式変更理由としては、5 例が総腸骨動静脈の岬角前面の走行のため、1 例が岬角前面からの出血のためであった。手術時間は平均 3 時間 54 分（3 時間 5 分－6 時間 14 分）で、出血量はいずれも少量であった。周術期合併症はなく、術後平均 4 日（3－6 日）で退院となった。術後の観察期間は平均 5 ヵ月（2－13 ヵ月）で、再発例はなく短期的予後は良好であった。

【結論】LLS は岬角前面へのメッシュ固定が困難な骨盤臓器脱症例において LSC に替わる術式である可能性が示された。

58. 骨盤臓器脱に対するペッサリー自己着脱法の治療成績

[1]JA 岐阜厚生連中濃厚生病院、
[2]岐阜赤十字病院　ウロギネセンター

加藤順子[1]、上原里枝[2]、増田美和[1]、太田俊治[1]、伊藤直樹[1]、守山洋司[2]、山口茜[2]、三輪好生[2]

［目的］骨盤臓器脱に対するペッサリー整復は簡便かつ有効な治療として広く行われている。しかし、ペッサリーの長期留置による腟炎やびらんはほぼ必発であり、長年にわたり定期通院しなければならない問題点もある。今回、当院および連携施設におけるペッサリー自己着脱法の治療成績について報告する。**［方法］**対象は 2015 年から 2021 年の期間に当院骨盤底再建外来または連携施設ウロギネセンターを受診された患者のうち、ペッサリー自己着脱法を希望された症例。医師または看護師により自己管理の利点をわかりやすく説明し、診察室で実践、管理方法を指導した。指導後は 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年後に受診、以降問題がなければ半年～1 年毎の受診とした。使用ペッサリーの種類、転帰、自己着脱継続率を検討した。**［成績］**指導した症例は 56 名で平均年齢 67.5 歳であった。使用ペッサリーはウォーレスリング 4 名、Milex サポート型 32 名、リング型 20 名であった。指導に要した時間は、ほとんどの症例で 30 分以内であった。自己着脱継続率は 78.6%、その他の転帰として中止 8 名、手術移行 3 名、離脱 1 名であった。中止の理由は高齢、体型による操作困難、精神的負担、帯下増加や尿失禁の悪化があった。ペッサリーが原因とみられた腟炎やびらんは自己着脱によって全例改善し、出血や帯下も消失した。ペッサリーの取り出しが困難な症例では牽引用ヒモの使用により容易となった。**［結論］**多くの症例で自己着脱が可能であり、ペッサリーによる合併症は速やかに改善した。提案時は不安を訴える患者がほとんどであったが、ペッサリーの適切な使用法を理解し、患者主体で行うこの方法は患者の自信を回復させ、結果的に非常に満足度の高い治療であると感じた。対象の選別に若干の工夫はいるものの、ペッサリーの自己着脱は有害事象を減らし、有用な治療であると思われる。

59. 性機能障害治療に有用な精液膣内自己注入法（IVI）

[1] 可世木レディスクリニック、[2] 名古屋学芸大学看護部、
[3] 可世木婦人科 ART クリニック

可世木博[1]、菅沼信彦[2]、清水麻記子[3]

[目的]性機能障害カップルに対する不妊治療として人工授精（IUI）や体外受精（IVF）実施前に精液膣内自己注入法（IVI）を適応してその有用性を検討した。[方法]2009 年 1 月から 2018 年 12 月までの 10 年間に当院に受診した不妊患者 5034 例のうち、性機能障害カップルは 208 例であった。この 208 例のうち 156 例に IVI を適応した。このうちフォローできた 144 例を対象として IVI、そしてその後に適応した IUI や IVF の妊娠率を検討した。また IVI 実施例での妊娠、非妊娠例を比較検討した。[成績]IVI 実施 144 例のうち 58 例が妊娠した（妊娠率 40.3％）。IVI 非妊娠例のうち 60 例に IUI を実施し 20 例で妊娠を得た。IVI でも IUI でも非妊娠だった症例のうち 27 例に IVF を行い 18 例の妊娠を得た。IVI 非妊娠例で直接 IVF を行った 7 例中 5 例が妊娠した。IVI は実施しないで IUI や IVF を適応した人はそれぞれ 18 人、10 人いて、それぞれ 4 人と 1 人が妊娠に至っている。総括すると、妊娠率は IVI：40.3％（58/144）、IUI： 30.8％（24/78）、IVF：59.1％（26/44）であった。IVI 実施例を妊娠、非妊娠例で比較検討したが、不妊期間が長いほど(p=0.0027)、男性の年齢が高いほど(p=0.0104)非妊娠例が多かった。[結論]性機能障害カップルに対する不妊治療として IVI は IUI や IVF 治療に劣らない成績をもたらすことが明らかとなった。IVI は非侵襲的で安価に施行できるので、性機能障害カップルに IUI や IVF 治療前に試みてよい手段と思われる。近年増えている性機能障害（特に ED）治療の問題点として、当事者はその事実を隠し受診が遅れがちになり、産婦人科医は即、IUI を適応しがちであることが挙げられる。産婦人科医は、悩み抜いた患者から性機能障害という事実を上手に聞き出し、IVI という二人の共同作業で妊娠できることを伝えるべきだと考える。

60. 生殖補助医療後の卵巣過剰刺激症候群により子宮内外同時妊娠の診断に難渋した一例

小牧市民病院

春原友海、藤原多子、秋田寛佳、池田沙矢子、佐野美保、森川重彦

子宮内外同時妊娠は稀であるが近年生殖補助医療(ART)の普及により報告数が増加傾向にある．一方，卵巣過剰刺激症候群(OHSS)は ART により引き起こされる医原性の病態であるが様々な予防策が講じられるようになり重症例は減少してきている．我々は ART による妊娠成立後，OHSS を発症した妊婦が子宮内外同時妊娠であった一例を経験したため報告する．症例は 30 歳．G1P0．既往歴なし．前医にて hMG，hCG を併用したタイミング療法にて二絨毛膜二羊膜双胎(DDT)妊娠が成立した．妊娠 7 週 1 日に少量の性器出血と悪阻症状の悪化を認めたため入院した．徐々に尿量の低下と腹痛の増悪を認め，妊娠 8 週 2 日に血圧低下傾向あり当院へ救急搬送となった．経腟超音波検査では大量の腹水を認め両側卵巣は多房性に腫大し，子宮内には 2 児の心拍が確認された．DDT 妊娠の OHSS 併発と診断し補液治療を開始したところバイタルは安定した．しかし翌日の採血検査で Hb5.1g/dL と急激な貧血の進行を認めたため，腹腔内出血の存在を疑い緊急腹腔鏡下手術を行った．術中所見では両側卵巣は約 12 ㎝大に腫大し腹腔内には多量の血性腹水が貯留していた．さらに右卵管は腫大し同部位より活動性の出血を認め，右卵管妊娠破裂であった．右卵管切除を行い病理組織検査にて確定診断を得た．OHSS による腹部膨満感を伴う下腹部痛と腹水貯留により異所性妊娠の破裂による下腹部痛と腹腔内出血がマスクされてしまい，異所性妊娠の診断に難渋した一例である．OHSS と異所性妊娠破裂の臨床症状が類似していることに加え，子宮内外同時妊娠が稀な疾患であることから初診時より本疾患を積極的に疑うことは困難であった．しかし異所性妊娠は産科的救急として速やかな対応を要する疾患であり，特に ART 後には発症率が上昇することを念頭に置いて治療にあたる必要があると思われた．

○指導医講習会 ／座長　吉村　泰典（一般社団法人　吉村やすのり生命の環境研究所）

人生 100 年時代における女性の健康

社会政策課題研究所／江崎　禎英

○共通講習 1（感染対策） ／座長　池田　智明（三重大学大学院医学系研究科　産科婦人科）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と周産期医療

日本大学医学部　病態病理学系微生物学分野／早川　　智

○共通講習 2（医療倫理） ／座長　杉浦　真弓（名古屋市立大学　産婦人科）

生殖周産期に関わる生命倫理 − NIPT および PGT の現状と今後

東京大学医学部附属病院　女性診療科・産科／松永　　健

○スポンサードセミナー 1 ／座長　古井　辰郎（岐阜大学医学部附属病院　成育医療センター）

SS-1　産婦人科医にもきっと役立つ急性期での漢方薬の使い方

～最近の救急医療の話題を踏まえて～

岐阜大学医学部附属病院　医療安全管理室／熊田　恵介

共催：株式会社ツムラ

○スポンサードセミナー 2 ／座長　山本　和重（岐阜市民病院　産婦人科）

腹腔鏡下子宮全摘出手術、腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術での Pitfall&Tips

SS2-1　TLH の Pitfall & Tips

岐阜大学医学部附属病院　産婦人科／菊野　享子

SS2-2　ENSEAL X1 Curved Jaw を用いた子宮体癌に対する腹腔鏡下骨盤リンパ節郭清

名古屋大学医学部　産婦人科／池田　芳紀

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　梶山　広明（名古屋大学大学院医学系研究科　産婦人科学）

LS1　進行卵巣癌の初回治療と再発治療 update

産業医科大学　産科婦人科学／吉野　　潔

共催：アストラゼネカ株式会社／ MSD 株式会社

○ランチョンセミナー 2 ／座長　藤井多久磨（藤田医科大学医学部　産婦人科学講座）

MIS 時代の婦人科手術における治療戦略　～骨盤解剖の視点から術式の選択まで～

LS2-1　婦人科悪性疾患に対するロボット手術の現状

三重大学大学院医学系研究科　産科婦人科学／近藤　英司

S2-2　婦人科手術に活かすための膀胱・尿管周囲を中心とした骨盤解剖
～臨床解剖，系統解剖どちらが重要か？～
藤田医科大学医学部　先端ロボット内視鏡手術学講座／仲村　　勝

共催：テルモ株式会社

○イブニングセミナー１　／座長　森重健一郎（岐阜大学大学院医学系研究科　産科婦人科学分野）
ES1　子宮内膜症治療 UPDATE
鳥取大学医学部附属病院／原田　　省

共催：あすか製薬株式会社

○イブニングセミナー２　／座長　若槻　明彦（愛知医科大学　産婦人科学教室）
ES2　子宮内膜症性疼痛に対するベストアプローチ
～改訂版子宮内膜症取り扱い規約に基づいて～
京都府立医科大学大学院　女性生涯医科学／森　　泰輔

共催：バイエル薬品株式会社

○ハンズオンセミナー１
「産後出血の初期対応」～我々にできること、やるべきこと～
●レクチャー
●子宮止血バルーン誕生秘話などフリートーク
高橋雄一郎、岩垣　重紀、志賀　友美、八十川雄図、島岡　竜一

共催：アトムメディカル株式会社

○ハンズオンセミナー２
電解質溶液（生理食塩水）を用いた TCR ハンズオンセミナー

共催：オリンパス株式会社

○ハンズオンセミナー３
ライブデモ「岐阜発！胎児診療科エコーの実際」
1）今だから胎児心臓
2）今だから胎児血流計測
岐阜県総合医療センター産科・胎児診療科／高橋雄一郎、他

共催：GE ヘルスケア・ジャパン株式会社

第113回愛知産科婦人科学会学術集会

日　時　令和3年7月31日（土）

会　場　名古屋市立大学病院　3F　大ホール

学術講演会会長　杉浦　真弓
（名古屋市立大学大学院医学研究科　産科婦人科学教授）

① Paclitaxel、Carboplatin、Bevacizumab 併用化学療法が著効した子宮体癌の1例
トヨタ記念病院　金　明

② 卵巣癌術後に解離性昏迷を来し悪性症候群との鑑別を要した1例
江南厚生病院　内村　優太

③ 再発子宮頸癌の骨盤内再発に対して骨盤内臓全摘出術を行った1例
トヨタ記念病院　竹田　健彦

④ 卵巣癌術後化学療法中に薬剤性と思われる血管炎を発症した2例
名古屋市立大学病院　山内　桂花

⑤ G-CSF 製剤投与後に薬剤誘発性血管炎を発症した卵巣癌と子宮体癌の2例
名古屋第二赤十字病院　鈴木智太郎

⑥ 巨大卵巣粘液性腫瘍に対してダグラス窩からの切開を併用し腹腔鏡下に腫瘍を摘出した1例
トヨタ記念病院　森　将

⑦ LEP 製剤による薬剤誘発性高血圧症が疑われた1例
刈谷豊田総合病院　小林　眞子

⑧ 小腸穿通に伴い卵巣膿瘍を発症し、クローン病と診断された1例
名古屋市立大学医学部附属東部医療センター　中野　花菜

⑨ 腹腔鏡検査にて妊娠部位を特定できず自然経過をみた部位不明異所性妊娠の1例
藤田医科大学　青木　羽衣

⑩ 巨大腫瘤を呈した全胞状奇胎に対して奇胎娩出術を行い、子宮温存し得た一例
豊川市民病院　小川　慧子

⑪ 子宮頸癌との鑑別が困難であった深部子宮内膜症の1例
名古屋大学　黒田　啓太

⑫ 岬角前面へのメッシュ固定が困難な骨盤臓器脱に対して LLS を行った1例
トヨタ記念病院　村井　健

⑬ 治療的頸管縫縮術後に破水し絨毛膜羊膜炎で新生児死亡となった1例
名古屋第一赤十字病院　告野　絵里

⑭ 双胎妊娠の一児に脳瘤を認めた一例
名古屋市立大学　吉武　仙達

⑮ 羊膜内にトキソプラズマ嚢子を認めた先天性トキソプラズマ症の 1 例
名古屋市立大学　鈴木　奈香

⑯ EXIT を実施した胎児頬部リンパ管腫の 1 例
藤田医科大学病院　角沖　寛聡

⑰ 当院におけるプロウペス膣用剤 10mg（ジノプロストン膣内留置用製剤）を使用した 17 例の臨床的検討
総合大雄会病院　服部慎之介

⑱ リトドリン塩酸塩による横紋筋融解症と羊水過多から母体の筋強直性ジストロフィーの診断に至った 1 例
名古屋第二赤十字病院　野村　理絵

⑲ 妊娠を契機に発症した先天性胆道拡張症の 1 例
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター　西本　麻衣

⑳ 大量の乳び腹水を合併し、生殖補助医療（ART）を用いて妊娠・分娩に至った一例
名古屋第一赤十字病院　姜　真以乃

㉑ 肺炎、呼吸不全を来した新型コロナウイルス感染妊婦の 2 例
名古屋第二赤十字病院　小川　舞

㉒ 女性アスリートの診察に関するアンケートからみた問題点とその対策
医療法人亜一会あいこ女性クリニック　牧野亜衣子

第 114 回愛知産科婦人科学会学術集会

日　時　令和 3 年 10 月 9 日（土）

会　場　WEB 開催（Live 配信）
令和 3 年 10 月 9 日（土） PM2：00 ～ 3：00

学術講演会会長　河井　通泰（豊橋市民病院　産婦人科部長）

○講　演

「数十年先を見据えた先取的若手教育と生殖医療」

豊橋市民病院　総合生殖医療センター長　安藤　寿夫 先生

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３年度岐阜産科婦人科学会・岐阜県産婦人科医会定時総会および合同学術研修会

日時：令和３年６月６日（日）
会場：じゅうろくプラザ　２階ホール

特別講演「新生児医療の最近の話題」

岐阜県総合医療センター　新生児内科部長　山本　　裕　先生

特別講演「産婦人科における鉄欠乏貧血」

聖路加国際病院　副院長・女性総合診療部部長　百枝　幹雄　先生

●令和３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

日時：令和３年 12 月 12 日（日）
会場：じゅうろくプラザ　５階大会議室

教育講演「新生児医療の最近の話題」

岐阜県総合医療センター　新生児内科部長　山本　　裕　先生

特別講演「閉経後ホルモン補充療法のリスク・ベネフィット
― エストロゲンと黄体ホルモンの選択 ―」

愛知医科大学　産婦人科学講座　主任教授　若槻　明彦　先生

●女性健康週間講演会

コロナのため未開催

三重県学会記録

三重県産婦人科医会総会・学術講演会

●令和３年度三重県産婦人科医会総会並びに 令和３年度母体保護法指定医師研修会

日時：令和３年11月７日（日）
会場：三重県医師会館 ２階 大ホール

講演１：“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長 紀平 正道 先生

講演２：“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 森川 文博 先生

講演３：“医療安全・救急処置に関するもの”

母体保護法指定医師審査委員会委員
三重大学大学院医学系研究科産科婦人科 教授 池田 智明 先生

愛知県研修会・講演会一覧

下記に令和３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
令和３年		
４月 10 日	◎第 31 回愛知県産婦人科臨床懇話会	○ WEB 開催（LIVE 配信）
５月 22 日	◎第１回学術研修会	○ WEB 開催（LIVE 配信）
６月 12 日	◎東海女性医療フォーラム 2021	○ WEB 開催 （ハイブリット開催）
６月 ６ ～ 12 日	◎第 10 回愛知産婦人科臨床フォーラム	○ WEB 開催 （オンデマンド配信）
６月 13 ～ 19 日	◎第 11 回愛知産婦人科臨床フォーラム	○ WEB 開催 （オンデマンド配信）
６月 20 日	◎第 12 回愛知産婦人科臨床フォーラム	○ WEB 開催 （オンデマンド配信）
６月 26 日	◎第２回学術研修会（三河地区） ◎第８回三河地区産婦人科フォーラム	○ LIVE 配信
６月27～7月3日	◎第 13 回愛知産婦人科臨床フォーラム	○ WEB 開催 （オンデマンド配信）
７月 ３ 日	◎第３回学術研修会（三河地区）	○ LIVE 配信
７月 17 日	◎第１回母体保護法指定医師講習会	○愛知県医師会館
７月 21 ～ 27 日	◎第 19 回愛知子宮筋腫塞栓療法検討会	○ WEB 開催 （オンデマンド配信）

（次頁につづく）

開催日	研修会・講演会名	場所
7月31日	◎第113回愛知産科婦人科学会学術講演会	○WEB開催 （オンデマンド配信） ○名古屋市立大学病院
7月31日	◎第27回愛知分娩監視研究会	○WEB開催（LIVE配信）
8月 1日	◎東海STI研究会	○ウインクあいち
8月 7日	◎第5回学術研修会（三河地区）	○WEB開催（LIVE配信）
8月21日	◎第2回母体保護法指定医師講習会	○愛知県医師会館
8月27～28日	◎第43回日本母体胎児医学会学術集会	○名古屋コンベンションホール
9月11～17日	◎第3回日本不育症学会学術集会	○WEB開催 （オンデマンド配信）
9月25日	◎第7回学術研修会（三河地区）	○WEB開催（LIVE配信）
10月 9日	◎第114回愛知産科婦人科学会学術講演会	○WEB開催（LIVE配信）
10月16日	◎救急医療研修会 ◎令和3年度日産婦医会研修会	○WEB開催（LIVE配信）
10月23日	◎第8回学術研修会（三河地区）	○WEB開催（LIVE配信）
10月30日	◎第9回学術研修会	○WEB開催（LIVE配信）
10月30日	◎第21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
10月31日	◎令和3年度愛知県周産期医療スキルアップ研修会 ◎愛知産科・精神科連携研修会	○WEB開催（LIVE配信）

（次頁につづく）

開催日	研修会・講演会名	場所
11月 6日	◎MCMC母と子のメンタルヘルス研修会（入門編）	○TKP名古屋栄カンファレンスセンター
11月13日	◎第9回新胎児学研究会	○愛知芸術文化センター
11月20日	◎第13回東海プロゲスチン研究会	○WEB開催（LIVE配信）
12月16日	◎West Medical Seminar	○名古屋市立大学医学部附属西部医療センター
令和4年		
1月29日	◎第28回愛知分娩監視研究会	○WEB開催（LIVE配信）
2月26日	◎第24回中部出生前医療研究会	○名古屋大学
2月26日	◎東海女性医学研究会	○WEB開催（LIVE配信）
3月12日	◎第3回次世代婦人科MIS研究会	○WEB開催（LIVE配信）

岐阜県研修会・講演会一覧

岐阜県では令和３年度研修会を以下の通り実施いたしました。（※大規模研修会のみ記載）
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
令和３年		
４月 ３ 日	岐阜産科婦人科研究会　～漢方～	○ハイブリッド開催（都ホテル岐阜長良川 & WEB）
４月 17 日	岐阜産科婦人科研究会　～婦人科腫瘍・周産期～	○ハイブリッド開催（都ホテル岐阜長良川 & WEB）
５月 29 日	岐阜産科婦人科研究会	○ WEB 開催
６月 19 日	第 42 回中部生殖医学会学術集会	○じゅうろくプラザ
７月 24 日	岐阜産科婦人科研究会　～婦人科腫瘍～	○ WEB 開催
９月 ２ 日	岐阜産科婦人科研究会　～骨粗鬆症～	○ WEB 開催
９月 ５ 日	第 40 回産婦人科漢方研究会学術集会	○ハイブリッド開催（じゅうろくプラザ& WEB）
９月 18 日	岐阜産科婦人科研究会　～生殖・内分泌～	○ WEB 開催
11 月 14 日	第2回東海北陸若手がん・生殖セミナー	○ハイブリッド開催（岐阜大学サテライトキャンパス& WEB）

（次頁につづく）

開催日	研修会・講演会名	場所
令和4年		
1月30日	令和3年度母体保護法指定医師研修会	○岐阜県医師会館
2月19日	岐阜産科婦人科研究会	○ WEB 開催
3月 3 日	女性の骨粗鬆症を考える会（岐阜産科婦人科研究会）	○ WEB 開催
3月 5 ～6日	第142回東海産科婦人科学会	○ハイブリッド開催（長良川国際会議場＆WEB）

三重県研修会・講演会一覧

令和3年度に三重県で開催された研修会・講演会は大規模研修会が24回、小規模研修会が1回でした。下記に令和3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
令和3年		
4月 8日（木）	三重県産婦人科医会特別研修会	○ WEB開催
5月13日（木）	第23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20日（木）	第84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 + WEB
5月21日（金）	第85回三重県生涯教育特別研修セミナー	○ WEB開催
6月10日（木）	三重県生殖・内分泌研究会	○三重大学医学部附属病院
6月13日（日）	令和3年度1歳6か月児健診マニュアル講習会	○三重県医師会館
6月17日（木）	第87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 + WEB
7月 8日（木）	三重県産婦人科医会特別研修会	○三重大学医学部附属病院 + WEB
7月25日（日）	第29回三重県胎児・新生児研究会	○三重中央医療センター + WEB
7月29日（木）	第89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 + WEB
8月17日（火）	第90回三重県生涯教育特別研修セミナー	○ホテルグリーンパーク津 + WEB

（次頁につづく）

開催日	研修会・講演会名	場所
10月 3日（日）	令和3年度三重県医師会乳幼児保健講習会 令和3年度5歳児健診研修会	○三重県医師会館
10月14日（木）	MIE Ovarian Cancer Symposium	○ベイシスカ
10月28日（木）	第91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 ＋ WEB
11月 7日（日）	令和3年度三重県産婦人科医会総会並びに 令和3年度母体保護法指定医師研修会	○三重県医師会館
11月14日（日）	第35回三重母性衛生学会総会・学術集会 第23回三重県周産期医療従事者研修事業	○ホテルグリーンパーク津
11月28日（日）	令和3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
12月 9日（木）	第15回三重県生殖・内分泌研究会	○三重大学医学部附属病院 ＋ WEB
令和4年		
1月30日（日）	令和3年度みえ出産前後からの親子支援講習会 令和3年度産前産後の親子安心サポート研修会	○三重県医師会館
2月 3日（木）	三重県産婦人科手術手技研究会	○三重大学医学部附属病院 ＋ WEB
2月11日（金）	令和3年度（第11回）思春期保健指導セミナー	○ WEB 開催
2月23日（水）	第6回伊勢の国セミナー	○三重県医師会館＋ WEB
3月10日（木）	周産期新生児医学教育セミナー	○三重大学医学部附属病院 ＋ WEB
3月24日（木）	第29回三重県産婦人科腫瘍研究会	○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 4 年 3 月 6 日現在）

●会 員 数

愛知	996 名	合計 1,422 名
岐阜	228 名	
三重	198 名	

会員動向

（令和 3 年 2 月 21 日～令和 4 年 3 月 6 日）

●新入会員（愛知 48 名、岐阜 10 名、三重 8 名、合計 66 名）

愛　知	秋田　寛文	浅井　大策	足立　健敏
	安達　弥生	荒堀　憲二	井槌　慎一郎
	大澤　奈央	太田　肇	菅　もも
	菅野　顕	競　悦子	木村　真梨子
	小林　眞子	阪井　亮太	佐藤　亜理奈
	杉浦　一優	杉原　穂乃花	鈴木　一弘
	鈴木　敬子	鈴木　奈香	宗宮　絢帆
	館　明日香	楯　直晃	田中　梨紗子
	田村　優介	寺沢　直浩	堂山　瑶
	永井　孝	長岡　明日香	仲村　勝
	西本　麻衣	野村　理絵	橋本　陽
	服部　慎之介	服部　幸雄	藤原　聖奈
	古井　達人	北條　宏	本田　理貢
	前島　貴子	溝口　紗永	簑田　章
	村井　健	村田　昌功	山内　桂花
	山下　宏章	山下　マリア	吉武　仙達
岐　阜	荒堀　憲二	海野　隆彦	小倉　智子
	神田　明日香	小祝　千夏	丹羽　堅太郎
	林　祥太郎	原　麻子	福岡　浩一郎
	山極　和貴		
三　重	小原　幹隆	金　美希	下村　優莉奈
	杉本　賢政	手嶋　将人	平野　志織
	福森　史也	宮﨑　純	

●退会会員（愛知 24 名、岐阜 10 名、三重 7 名、合計 41 名）

愛　知	浅野早織	荒堀憲二	宇野　枢
	加藤奈緒	金森紗乃代	栗林ももこ
	櫻田昂大	紫藤　史	篠田　諭
	澁谷嘉之	鈴木公基	丹　英人
	西野翔吾	林　祥太郎	深見正明
	福岡浩一郎	藤田宏之	前島貴子
	宮﨑　純	村元　勤	森本美仁
	山田拓馬	山中浩史	若松侑子
岐　阜	白木　誠	杉山三知代	武市時子
	坪井陽平	永井　孝	中尾優里
	橋山稔子	菱田守彦	山際和貴
	湯下賢也		
三　重	小﨑喜代子	野田純希	松本剛史
	道端　肇	本橋　亨	矢嶋秀彬
	横山由佳		

●物故会員（愛知 7 名、岐阜 4 名、三重 1 名、合計 12 名）

愛　知	近藤東洋夫	（令和 3 年 5 月 22 日）
	安藤正昭	（令和 3 年 8 月 3 日）
	日比　勝	（令和 3 年 10 月 29 日）
	大原達志	（令和 3 年 11 月 3 日）
	戸谷良造	（令和 3 年 12 月 18 日）
	水野康正	（令和 4 年 1 月 1 日）
	端山忠夫	（令和 4 年 2 月 22 日）
岐　阜	花林隆裕	（令和 3 年 6 月 24 日）
	高木良樹	（令和 3 年 9 月 10 日）
	友影龍郎	（令和 4 年 1 月 15 日）
	大野基機	（令和 4 年 1 月 18 日）
三　重	地主彰夫	（令和 3 年 12 月 28 日）

2021年度決算報告

（2021年4月1日～2022年3月31日）

収入の部

2020年度繰越金		16,221,236
会費（1名3,500円）		
2021年度		
愛知県（924名）	3,234,000	
岐阜県（207名）	724,500	
三重県（183名）	640,500	
小計		4,599,000
2020年度		
愛知県（1名）	3,500	
小計		3,500
抄録使用料		54,560
銀行利息		282
第141回東海産科婦人科学会補助金残金		1,000,000
第141回東海産科婦人科学会余剰金（寄附金）		688,806
会誌広告代（8社）		400,000
別冊代（医会送料込）		73,040
カラー印刷代		250,000
第58巻投稿料（10,000 × 44名）		440,000
計		23,730,424

支出の部

医会事務費		184,100
学会通信費		8,887
ラベル作成費		30,000
寄付金（愛知医科大学）		1,000,000
寄付金（藤田医科大学）		844,403
第142回東海産科婦人科学会補助費		1,000,000
雑誌編集費		
第57巻学会誌印刷費（1,425部）（カラー印刷代を含む）	3,497,900	
別冊印刷代	73,260	
ホームページ管理費（2020年度分）	101,400	
ホームページサーバー代（初回）	5,568	
第58巻査読料（2,000 × 44名× 2）	176,000	
特集記事原稿料 （50,000 × 0）	0	
事務補助費	932,200	
事務補助費追加		
会議費	40,125	
総説原稿料	50,000	
文具代	74,320	
通信費	500,280	
残金	0	
小計		5,451,053
計		8,518,443

残高	15,211,981

2022 年度予算案

収 入 の 部

2021 年度繰越金		15,274,827
会　費（1 名 3,500 円）		
愛知県（931 名）	3,258,500	
岐阜県（210 名）	735,000	
三重県（183 名）	640,500	
小　　計		4,634,000
会 誌 広 告 代（9 社）		450,000
別　冊　代		50,000
カ ラ ー 印 刷 代		300,000
第 59 巻投稿料（10,000 × 40 名）		400,000
計		21,108,827

支 出 の 部

医会事務費		185,360
第 143 回東海産科婦人科学会補助費		1,000,000
学会通信費		20,000
ラベル作成費		30,000
ホームページ刷新・運用費		770,000
雑誌編集費		
オンライン投稿査読システム導入・運用費	800,000	
第 58 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 59 巻査読料（2,000 × 40 名× 2）	160,000	
事務補助費	1,000,000	
会　議　費	40,000	
特集原稿料（50,000 × 2 名）	100,000	
総説原稿料	50,000	
文　具　代	90,000	
通　信　費	300,000	
小　　計		5,625,000
予　備　費		13,478,467
計		21,108,827

東海産科婦人科学会役員

（2022 年 3 月 5 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
	加納武夫	吉川史隆	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	井筒重彦	岩砂眞一	宮崎千恵	
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	佐原金吾
	鈴木正利	鈴森謙次	関谷龍広	高木孝
	田口清雄	花田征治		
岐阜	石原恒明	今井篤志	太田和夫	木下吉登
	竹田明宏	藤本次良	伏屋道夫	山岸敏浩
	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	三宅良明
	本橋亨	与那覇尚		

理事

愛知	生田克夫	梶山広明	河井通泰	澤田富夫
	柴田清住	杉浦真弓	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　村上　勇　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　大須賀智子　小口秀紀　尾崎康彦　加藤律子
篠原康一　関谷隆夫　樋口和宏

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	大須賀智子	大野泰正	岡本知光
岡村　誠	小口秀紀	尾崎康彦	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	篠原康一	柴田金光	鈴木史朗
鈴木崇弘	鈴森伸宏	鷲見　整	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	森川重彦	森　稔高
山本真一	吉田麻里子	若原靖典	渡辺員支

岐阜	荒堀憲二	伊藤直樹	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	古井憲司	古井俊光	古井辰郎
	操良	山本和重	横山康宏	
三重	大里和広	小畑英慎	金丸恵子	神元有紀
	近藤英司	高倉哲司	田中博明	長尾賢治
	西村公宏	前川有香	前沢忠志	箕浦博之
	宮村吉磨	矢納研二	山脇孝晴	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名以上の学術・投稿論文委員により査読が行われ、学術・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。

7. 本定款の一部変更は令和 3 年 11 月 8 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

（2022 年 3 月 5 日改定）

1. 投 稿 資 格
   原則として本会会員に限る．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この限りではない．

2. 掲載された論文の著作権は本学会に帰属する．

3. 投稿論文に関する全責任は，筆頭著者が負う事とする．

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る．

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する．
   1）論文の記述の順序は，以下のごとくとする．
   表紙，概要（800 字以内 , 分類の必要はない），5 語以内のキーワード（英語で，Medical Subject Headings（MESH, Index Medicus）を参考にすること），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，図および表の説明（タイトルと解説文）として，それぞれは新たな頁から始める．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）を明記する．
   2）症例報告は，極めて稀有な症例，新しい診断法および治療法など，今後の実施臨床において有益となる論文を掲載するものとする．

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すること．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する（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すること）．

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 字に相当するが，図，表および写真は原則として 600 字として換算する．

8. 統計解析を行う場合は，統計処理法を必ず明記すること．

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する．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うこと．Web で指定されたソフトを用いて A4 サイズで，印字は横打ち 12 ポイントの文字で（MS 明朝など），横 30 文字，縦 30 行とする．薬品名などの科学用語は必ず原語を用いる．なお薬品名は商品名ではなく，一般名を用いること．表紙から文献まで右上に通しの頁を入れる．

図，表は，本文中ではなく，別紙に 1 点ずつ分けて添付する．図 1，表 1，のごとく順番を付し，挿入位置を本文中に明示する．写真は図として通し番号をつける．

図・表には，タイトル（例：表 1　対象の臨床的背景）のみつけること．画像データは仕上がり寸法で解像度 350pixel/inch 以上で作成する .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すること．

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 単位を使用すること．数字は算用数字を用い，漢数字は用いない．

11. 英語のつづり

米国式とし（例：center, estrogen, gynecology），半角タイプ（Times New Roman）とする．

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……とつける．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 に従うこと．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.」と略す．本文中では引用部位の右肩に文献番号 1）2）…をつける．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）のようにする .

（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. 論文原稿投稿方法について

1）投稿方法は電子投稿に限る．
東海産科婦人科学会ホームページ（http://tokaiobgy.org/）にアクセスし，必要事項を入力の上，表示される指示に従って投稿すること．

2）必ず投稿前にファイル内の文字化け，画像の鮮明度などを確認すること．

3）すべての著者は所定のチェックリストと投稿料振込み明細書を PDF 形式もしくは画像データを電子ファイルとしてアップロードすること.

14. 論文の採否

論文の採否は査読を経て編集会議で決定する.

15. 印刷の初校

著者が行う．ただし，原則として校正は誤字・脱字以外の変更は認めない.

16. 投　稿　料

投稿料として 10,000 円を下記口座まで銀行振り込みとする．振り込み利用明細（写）は電子投稿時に PDF 形式もしくは画像データの電子ファイルとしてアップロードすること.

※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

17. 別　　冊

別冊の希望部数は著者校正の際に，申し込むこととする．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する.

カラー写真・図の印刷に要する費用は全額著者負担とする.

査読者一覧

浅田義正	荒川敦志	安藤智子	生田克夫	伊藤直樹
伊藤充彰	今井健史	岩垣重紀	岩崎　愛	内海　史
梅津朋和	梅村康太	大須賀智子	大野泰正	岡田真由美
奥川利治	小口秀紀	尾崎康彦	加藤紀子	神元有紀
岸上靖幸	北折珠央	小谷友美	後藤真紀	小林知子
近藤英司	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	鈴森伸宏	炭竈誠二
関谷隆夫	高橋雄一郎	竹中基記	田中博明	谷口晴記
塚田和彦	津田弘之	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
前沢忠志	松下　宏	松波和寿	水野公雄	宮村浩徳
村上　勇	森川重彦	森山佳則	矢納研二	山室　理
山本和重	山本真一	吉村公一	渡辺員支	

（五十音順　敬称略）

****

第59巻編集長

梶山　広明

幹　　事

尾崎　康彦，後藤　真紀，近藤　英司，関谷　隆夫
高橋雄一郎，渡辺　員支

編集委員

志賀　友美，鈴森　伸宏，新美　　薫，西澤　春紀
野口　靖之，前沢　忠志

****

東海産科婦人科学会雑誌　第59巻

令和5年3月11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