ISSN 1882-482X

2019
Vol.68
No.2

現代産婦人科

Modern Trends in Obstetrics & Gynecology



中国四国産科婦人科学会

会　告

第73回中国四国産科婦人科学会総会
ならびに学術講演会

会　　期　2020年９月19日（土）・20日（日）

会　　場　岡山コンベンションセンター
〒700-0024　岡山市北区駅元町14-１
TEL：0859-35-8111

会　　長　増山　寿
（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科・婦人科学教室　教授）

ホームページ　https://ww2.med-gakkai.org/jsog-cs73/

大会事務局　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科・婦人科学教室
〒700-8558　岡山市北区鹿田町２－５－１
TEL：086-235-7320　　FAX：086-225-9570

運営事務局　株式会社メッド
〒701-0114　岡山県倉敷市松島1075-３
TEL：086-463-5344　　FAX：086-463-5345
E-mail：jsog-cs73@med-gakkai.org

※COVID-19感染拡大の現状を鑑み，開催につきましては慎重に検討を進めております。
詳細は学会ホームページに随時掲載致しますので，最新の情報をご確認ください。

第69巻第１号　原稿募集のお願い

「現代産婦人科」（中国四国産科婦人科学会雑誌）第69巻第１号（令和２年11月発行予定）の原稿を募集しております。この度の募集より投稿・査読はオンラインに変わります。応募者は，本号に掲載している最新の投稿規程に従い，学会ホームページのオンライン投稿システムにアクセスし御投稿ください。多数の御投稿をお願い申し上げます。

締切日　令和２年６月30日（火）正午

・　郵送による御投稿は一切受け付けません。
・　応募者は，投稿開始時にアカウントの作成が必要です。
・　採録された論文は順次掲載されます。
・　締切日を過ぎて御投稿された論文は，採録後は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は，以下にお問い合わせください。

＜問い合わせ先＞
〒700－8558　岡山市北区鹿田町２－５－１
岡山大学医学部産科婦人科学教室内
「現代産婦人科」編集委員会事務局
TEL 086－235－7320（直通）　FAX 086－225－9570
E-mail　obgyn@cc.okayama-u.ac.jp
学会ホームページ　http://tyuushi-obgyn.jp/index.html

※最新の投稿規程とオンライン投稿システム内の用語等に一部齟齬がございますことを何卒ご容赦ください。

中国四国産科婦人科学会

中国四国産科婦人科学会々則

（会　　則）

第１条　本会は中国四国産科婦人科学会と称す。

第２条　本会は中国四国９県の産科婦人科学会より構成され，各県産科婦人科学会々員は本会々員となる。

第３条　本会は産婦人科学の進歩発展に寄与し，併せて会員の親睦をはかることを目的とする。

第４条　本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）機関誌の発行。

３）優秀論文の顕彰。

４）その他必要事業。

第５条　本会に次の役員を置く。

１）評議員　若干名

日本産科婦人科学会規約に依り選出された代議員は，そのまま本会の評議員となる。

２）理　事　若干名

各県の地方部会長および大学医学科の産科婦人科領域の教授を理事とする。

３）会　長　１名

学術集会開催地の理事の中の１名がこれに当る。

４）監　事　２名

評議員会で選出され，会務を監査する。

５）幹　事　２名

事務所に１名，開催地に１名とし会長がこれを任命する。これら役員の任期は特に規定されたものの他は，１ヵ年とする。但し，重任を妨げない。

第６条　本会に名誉会員を置くことができる。

第７条　本会の運営は評議員会の審議を経て理事会がこれに当る。

第８条　本会の運営に必要な経費は会員数に応じて各県産科婦人科学会の分担とする。但し，学術集会に必要な経費については，他に参加費を徴収するものとする。学生・初期研修医からは参加費を徴収しない。

第９条　本会則の改定は評議員会の議を経て総会に報告するものとする。

第10条　本会の事務所は当分の間

〒700-8558岡山市北区鹿田町2-5-1

岡山大学医学部産科婦人科学教室内に置く。

改定　昭和49. 10. 27

改定　昭和56. 10. 10

改定　平成21. 9. 27

改訂　平成22. 9. 19

改訂　令和元. 9. 22

（内　　規）

第１条　機関誌の発行

１）機関誌「現代産婦人科」の発行は毎年２回行う。（２月と７月）

２）編集は本会事務局において行う。

３）刊行費は運営費によってまかなわれる。

４）機関誌は各地方部会を通じて会員に配布される。

５）原著掲載料として組上り６頁を越える印刷代及び30部を越える別刷代は著者の負担となる。

６）投稿規程は別に定める。

第２条　本会の運営

本会は運営の円滑化を計るため，理事会の諮問機関として次の委員会を組織する。

⑴　委員会の種類

１）運営委員会

委員会の設置改廃，日本産科婦人科学会，各県産科婦人科学会，産婦人科医会との連絡，その他本会の運営に必要な事項。

２）学術委員会

学術集会に関すること。特に学術集会に関する年次計画の作成，特別講演，シンポジウムの主題の選択ならびに担当者の選定，学会賞（八木賞）候補の推薦，公募臨床研究の選定。

３）編集委員会

編集方針の検討立案その他機関誌発行に必要な事項。

４）財務委員会

本会の予算，決算に関する事項。

⑵　委員会の構成

委員会委員は原則として，評議員をあて理事会で選考されるが必要により理事会の推薦するものを加えることができる。委員長は理事の互選により選出される。但し運営委員会は，会長を委員長とし，前期並びに次期会長を副委員長とする。委員会委員の任期は１ヵ年とし，重任を妨げない。各委員会の定数は次の通りとする。

運営委員会　若干名

学術委員会　若干名

編集委員会　若干名

財務委員会　若干名

※定数は理事会において検討

⑶　委員会の運営

委員会は年１回総会開催時に行われる。委員長は必要により臨時委員会を招集しあるいは通信委員

会により，協議することができる。

第３条　学会賞（八木賞）の選定

１）学会賞受賞の対象となる論文は過去２年間に本学会機関誌「現代産婦人科」，The Journal of Obstetrics and Gynecology Research，あるいはピアレビュー制度のある雑誌に印刷，公表されたもので，かつ論文内容が中国四国産科婦人科学会で既に発表されたものとする。
また，応募者は関連論文５編以内と履歴書を添付する。

２）学会賞に応募，又は推薦を希望するものは本学会々員に限る。

３）論文は単著，共著を問わない。但し共著の場合，受賞対象者は筆頭著者１名に限る。

４）審査は学術委員会がこれに当たるが，応募論文題目は全評議員に公示されるものとする。

５）応募者は論文別冊の指定部数を本学会総会開催１ヵ月前までに本会事務所に送付する。

６）学会賞受賞者数は原則として１名とする。受賞者には賞状及び賞牌を授与する。

７）学会賞受賞者には，次回の本学会学術講演会において受賞論文の内容について講演する機会を与える。

第４条　中国四国産科婦人科学会名誉会員の選出

１）本学会に対し特に功績のあった会員を名誉会員として顕彰することができる。

２）各県産科婦人科学会より理事会に申請され，理事会がこれを審議する。そして評議員会と総会で報告する。長らく各県産科婦人科学会の発展に功労のあった会員がその対象となる。

３）日本産科婦人科学会名誉会員および功労会員は合同地方部会名誉会員となる。

４）名誉会員の会費は徴収しない。

５）名誉会員には，名誉会員証を贈る。

第５条　運営費は当分の間，会員１人当り年間5,000円として各県産科婦人科学会毎にとりまとめ，毎年９月までに本会事務所に納入する。本会の会計年度は７月１日より翌年６月30日とする。

第６条　本内規の改変は評議員会の議を経なければならない。

改定　昭和49. 10. 27
改定　昭和50. 10. 19
改定　昭和53. 10. 22
改定　昭和57. 10. 2
改定　平成３．９．28
改定　平成５．10. 23
改定　平成８．10. 5
改定　平成10. 10. 17
改定　平成15. ９．19
改定　平成18. 10. 8
改定　平成21. ９．17
改訂　平成22. ９．19
改訂　平成29. ９．24
改訂　令和元. ９．22

中国四国産科婦人科学会
役員及び委員会（2019年9月23日～2020年9月20日）

会長　増山　寿（岡山）

理事　苛原　稔（徳島）　金西賢治（香川）　京　哲（島根）
工藤美樹（広島）　下屋浩一郎（岡山）　杉野法広（山口）
杉山　隆（愛媛）　原田　省（鳥取）　前田長正（高知）
増山　寿（岡山）

監事　金重恵美子（岡山）　江尻孝平（岡山）

幹事　早田　桂（岡山）　鎌田泰彦（岡山）

委員会委員名

運営委員会　委員長　増山　寿（岡山）
（副）原田　省（鳥取）　前田長正（高知）
早田　桂（岡山）　谷口佳代（高知）

学術委員会　委員長　増山　寿（岡山）
苛原　稔（徳島）　金西賢治（香川）　京　哲（島根）
工藤美樹（広島）　下屋浩一郎（岡山）　杉野法広（山口）
杉山　隆（愛媛）　原田　省（鳥取）　前田長正（高知）
増山　寿（岡山）

財務委員会　委員長　増山　寿（岡山）
池谷東彦（愛媛）　岩部富夫（鳥取）　江尻孝平（岡山）
金崎春彦（島根）　坂本康紀（高知）　沼　文隆（山口）
藤田卓男（香川）　三好博史（広島）　安井敏之（徳島）

編集委員会　委員長　増山　寿（岡山）
苛原　稔（徳島）　杉野法広（山口）　鎌田泰彦（岡山）

中国四国産科婦人科学会
評　議　員（2019年9月23日～2020年9月20日）

（鳥取）伊藤隆志　岩部富夫　谷口文紀
（島根）金崎春彦　栗岡裕子　中山健太郎
（岡山）鎌田泰彦　中塚幹也　中村圭一郎　長谷川雅明
（広島）伊達健二郎　土谷治子　中西慶喜　平田英司
　　三好博史　村上朋弘　山本　暖
（山口）竹谷俊明　田村博史　沼　文隆　藤野俊夫
（徳島）春名　充　前川正彦　安井敏之
（香川）田中宏和　花岡有為子　藤田卓男
（愛媛）近藤裕司　矢野浩史　横山幹文
（高知）谷口佳代　濱脇弘暉　林　和俊

中国四国産科婦人科学会
名　誉　会　員

（鳥取）長田昭夫　前田一雄　寺川直樹
（島根）北尾　学　宮﨑康二　小村明弘
（岡山）工藤尚文　河野一郎　近藤和二　堀　章一郎
　　本郷基弘　平野隆茂　武田佳彦　奥田博之
　　平松祐司
（広島）大濱紘三　小林哲郎　土光文夫　絹谷一雄
　　平林光司　占部　武　吉田信隆　勝部泰裕
　　内藤博之
（山口）加藤　紘　中川　清　西村博通　伊東武久
（徳島）青野敏博　奈賀　脩　吉本忠弘　鎌田正晴
　　三谷　弘　中山孝善
（香川）猪原照夫　神保利春　半藤　保　沼本　明
　　原　量宏　樋口和彦　秦　利之
（愛媛）福井敬三　池谷東彦
（高知）相良祐輔　深谷孝夫

学 術 論 文 投 稿 規 程

■名称について

中国四国産科婦人科学会機関誌は「現代産婦人科」。英文名はModern Trends in Obstetrics & Gynecology，略号はMod Trends Obstet Gynecolとする。

■投稿について

1．本誌に投稿するものは，共著者を含め原則として本会の会員に限る。
　非会員の医師名を掲載する場合は，単年度会費を事務局に納入する。
　学生，初期研修医名を掲載する場合はこの限りでなく，単年度会費を徴収しない。
2．本誌は年３回発刊し，第１号の〆切は６月30日，第２号の〆切は12月25日とする。なお，Supplementは学会抄録集とする。
3．本誌に投稿した論文の著作権は中国四国産科婦人科学会に所属する。
4．論文の種類は原著，症例報告とする。総説，診療指針，内外文献紹介，学会関連記事，座談会記事等は編集委員会が承認したもの，あるいは依頼したものとする。
5．論文は他紙に未発表のもので，それ自身で完結していなければならない。続報形式のものは認めない。
6．論文は和文とし，欧文は受け付けない。ただし，図表はこの限りでない。
7．（第68巻第２号まで）
　オリジナル原稿１部，コピー（図表も含む）３部，保存CD，およびチェックリストを提出する。CDには筆頭著者名，使用コンピュータ（Windows, Macintosh），使用ソフト名を記載する。なお提出された原稿およびCDは返却しない。
　（第69巻第１号以降）
　投稿の方法は電子投稿に限る。オンライン投稿・査読システム（HPアドレス［準備中］）にアクセスし，必須事項を入力の上，表示される指示に従って投稿すること。
8．本誌は査読制を敷く。原稿の採否は査読者の意見を参考にして，編集委員長が決定し，事務局から通知する。編集方針に従って，原稿の加筆，修正をお願いすることがある。
9．採録された論文は順次掲載される。掲載料は組上り６頁（概要，本文，図表，写真，文献を含む）までは，１万円とする。６頁を越える部分の印刷に要する費用，カラー印刷にかかる費用は著者に別途請求する。
10．別冊30部は無料とする。30部を越える別冊については送料を含め全額著者負担とする。これらの費用は論文が掲載された時点で徴収する。

■論文の書き方

1．原稿の長さは文献，図表も含め8,000字以内とする。なお表題，概要，英文抄録は字数に含めない。図表は１点400字で換算する。
　その他の原稿の長さは編集委員会の指示に従う。
2．文字原稿の作成は，Ａ４版横書きで，Microsoft Wordを使用すること。
　査読のため各頁下に頁数，各頁左端に行番号を付けること。

3．論文の記述の順序は，

１頁目：表題，所属，著者名（それぞれ英文も併記），筆頭著者の連絡先（所属施設，住所，電話，FAX番号，メールアドレス）

２頁目：概要（800字以内）とキーワード（日本語５つ以内，英語５つ以内）

３頁目：英文抄録200単語以内（double spaceで入力のこと）

４頁目以降に【原著論文】緒言，方法，成績，考案，文献，図表の順に，【症例報告】緒言，症例，考案，文献，図表の順に記載する。論文中には図表の引用個所を明示する。

4．図表はMicrosoft Excel，Power Pointを用いて作成し，１枚ずつに分けて番号を付ける。タイトルおよび説明文を記載すること。光顕写真には撮影倍率もしくはスケールを入れること。なお学会発表に用いたPower Pointをそのまま使用せず，投稿に適した形に修正すること。また，他雑誌からの図表を引用する場合は，著者の責任で使用許諾をとっておくこと。

5．単位，記号はm, cm, mm, g, mg, μg, l, ml, ℃, pH, N, M, Ci, mCi, μCiなどとする。

6．英語のつづりは米国式とする（例：center, estrogen, gynecology）。
外国の人名，地名は原語のまま記載する。

7．学術用語は日本産科婦人科学科用語集および日本医学会の用語集に従う。

8．投稿にあたり，個人情報の取扱いは「個人情報保護法」を遵守すること。特に遺伝性疾患やヒトゲノム・遺伝子解析を伴う症例の報告では，「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省，平成20年12月１日改正）を遵守すること。なお症例について記載する時には，プライバシー保護の観点から，必要最小限の情報のみを記載する（来院日や手術日などの具体的な記載はせず，第３病日，X＋３年後といった記述にする。摘出標本，病理組織，画像の中に含まれる日時，個人を特定できる番号などは削除する）。また，対象となる個人からは同意を得ておくことが望ましい。

9．臨床研究や治験に関する論文，ガイドラインに記載されていない診療方針を含む症例報告は，インフォームド・コンセントを得た旨および所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会の承認を得た旨を記載すること。なお，編集委員会よりその証明を請求する場合がある。

■利益相反について

1．論文について開示すべき利益相反状態があるときは，投稿時にその内容を明記する。利益相反状態の有無の基準は，日本産科婦人科学会の「利益相反に関する指針」運用細則による。

2．特定の医薬品･医療機器の使用経験などに関する論文の場合には，利益相反に関する記載が必要である。

■文献記載について

1．文献の引用は論文に直接関係あるものにとどめ，文献番号は本文に現れた順に１，２，３…と付ける。

2．本文中では引用部位の右肩に文献番号１）２）…をつける。なお著者名を記載する場合，２名以上の際には「山川ら」（和文），「Harris et al.」（英文）と略す。

3．文献は著者名全員と論文の表題を入れ，次のように正確に記載する。和文誌の雑誌名は医学中央雑誌収集誌目録略名表（医学中央雑誌刊行会編）に，欧文誌はIndex Medicusによる。

例【学術雑誌】著者名（全員）．表題．雑誌名 発行年（西暦）；巻：頁-頁．

新井太郎，谷村二郎．月経異常の臨床的研究．日産婦誌 1976；28：865-871.

Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 831-837.

例【書籍（一般)】著者名［，編者名］．書名［，版数］．発行地：発行所，発行年（西暦）［；引用頁-頁］．

遠藤幸三．実地婦人科手術 改訂第２版．東京：金原出版，1982.

Rock JA, Thompson JD (eds) Telende's Operative Gynecology, 8th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

例【書籍（分担執筆)】著者名．表題．編者名．書名［，版数］．発行地：発行所，発行年（西暦）；引用頁-頁．

岡本三郎．子宮頸癌の手術．塚本 治編．現代産婦人科学Ⅱ．東京：神田書店，1975；162-180.

Hoffman MS, Cavanagh D. Malignancies of the vulva. In: Thompson JD and Rock JA (eds) TeLinde's Operative Gynecology, 8th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997; 1331-1384.

例【ウェブサイト(Website)】著者名．表題．ウェブサイト名．発表年(西暦)，ウェブサイトのURL.［確認した日付.］

政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室．人口動態調査．厚生労働省．2019，https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html.［2019.09.01.］

Committee on Publication Ethics. What to do if you suspect plagiarism: (a) Suspected plagiarism in a submitted manuscript. Available at: https://publicationethics.org/files/plagiarism%20A.pdf.［2019.09.01］

■査読・校正について

（第68巻第２号まで）

１．編集委員会からの査読結果，意見を筆頭著者にメールで返信する。

２．投稿者は編集委員会の意見に対し，①どのように修正したかの回答書，②修正部を赤文字あるいは下線で明記した修正原稿のプリントアウト，③それらを保存したCDを事務局に指定期限以内に再提出する。

（第69巻第１号以降）

１．編集委員会からの査読結果に対して，筆頭著者はオンライン投稿・査読システム上で回答する。

２．著者は編集委員会の意見に対し，①どのように修正したかの回答書，②修正部を赤文字あるいは下線で明記した修正原稿を指定期限以内に再提出する。

３．掲載論文は初校のみ著者校正とする。ただし組版面積に影響を与えるような改変や極端な組み替えは許されない。

４．英文表題および抄録は，事務局で一括してネイティブチェックを依頼し，初校の際に著者が校正する。ネイティブチェックの費用は著者に別途請求する。ただし著者が独自にネイティブチェックを依頼することを妨げないので申し出ること。

■罰則規定について

本誌はねつ造，二重投稿，剽窃・盗用などの不正行為を禁止する。発覚した場合は，採録を取消し，筆頭著者・共著者は，その後３年間投稿禁止とする。

■転載許諾について

１．本誌に掲載された図表の，他誌への転載を希望する場合には，別紙の「転載許諾のお願い」に記載し，切手を貼付した返信用封筒を同封の上，当編集委員会事務局宛に郵送する。なお「転載許諾のお願い」の書式は，中国四国産科婦人科学会のホームページからもダウンロード可能である。
２．転載の可否は，編集委員長が決定する。承諾の場合には，転載許諾印を押し返却する。
３．転載の際には，掲載を予定する書籍にその出典を明示する必要がある。

■原稿送付先・お問い合わせ

〒700-8558 岡山市北区鹿田町２丁目５番１号
岡山大学医学部産科・婦人科学教室内
「現代産婦人科」編集委員会事務局
Tel 086-235-7320　Fax 086-225-9570
e-mail　obgyn@cc.okayama-u.ac.jp

編集委員会
編集委員長：増山　寿
編 集 委 員：苛原　稔，杉野　法広，鎌田　泰彦

昭和61年10月18日改定
平成14年９月28日改定
平成15年９月28日改定
平成17年10月16日改定
平成18年10月８日改定
平成24年９月23日改定
平成26年９月14日改定
平成27年９月６日改定
令和元年９月22日改訂

中国四国産科婦人科学会 御中

転 載 許 諾 の お 願 い

拝啓　時下ますますご清祥の段，お慶び申し上げます。
さて，　　は，下記の刊行予定について執筆を行っております。

タイトル：
著者名 ：
刊行予定：

つきましては，貴学会刊行の「現代産婦人科」より，次の図表を転載させて頂きたく宜しくお願い申し上げます。

タイトル：
著者名 ：
巻 号 ：
ページ ：
発行年 ：
図・表 ：

なお，転載に際しましては出典を明示いたします。お手数ではございますが，ご承諾の場合は下記にご署名・捺印の上，ご返送いただきたく宜しくお願いいたします。

敬具

年　　月　　日

氏名　　印
所属

〒
Tel:　　Fax:
E-mail:

上記の件について，了承・許可します。

年　　月　　日

現代産婦人科
編集委員長

目　　次

会則　役員及び委員会，評議員，名誉会員氏名，投稿規程
原　　著　　欄
橋本　一郎，他　施設規模によって妊娠 41 週以降妊婦の周産期予後に差は生じるか
Comparison of perinatal outcomes in women delivering after 41 weeks of gestation across various categories of hospitals …… 77
山本　寄人，他　婦人科がん終末期予後予測因子としての Prognostic Nutrition Index の有用性に関する検討
The Prognostic Nutritional Index as a predictor of clinical outcomes in patients with terminal stage gynecologic cancer …… 83
角南　華子，他　腹腔鏡下に二期的手術が有効であった若年卵巣嚢腫茎捻転の一例
Conservative laparoscopic management of juvenile adnexal torsion via a two-stage operation: A case report …… 89
坂井　宜裕，他　卵巣子宮内膜症性嚢胞および子宮腺筋症に対するジエノゲスト長期投与症例の臨床的検討
Long-term dienogest treatment for ovarian endometrial cysts and uterine adenomyosis: A clinical study …… 93
長治　誠，他　子宮頸癌の治療後に皮膚筋炎と胃癌が判明した１例
Dermatomyositis and gastric cancer after treatment for cervical cancer: A case report …… 97
綱掛　恵，他　外傷性小腸穿孔を起こした妊婦の１例
Small intestinal perforation secondary to abdominal trauma in a pregnant woman: A case report …… 103
髙原　悦子，他　漿膜下筋腫に伴う急性腹症の２例
Acute abdomen secondary to subserosal uterine myoma: Two case reports …… 109
高木　遥香，他　超音波所見から胎児甲状腺機能亢進症と診断し治療介入を行った胎児甲状腺腫大の一症例
Expectant management for fetal hyperthyroidism during the second and third trimesters based on ultrasonographic findings and maternal thyroid function …… 115
黒田　亮介，他　当院で経験した後屈妊娠子宮嵌頓症の３例
Incarceration of a retroverted gravid uterus: Three case reports …… 121
山縣　芳明，他　生殖補助医療反復不成功患者に対する子宮内細菌叢検査の有効性
Analysis of endometrial microbiota and investigation of pregnancy outcomes in women with recurrent in vitro fertilization treatment failure …… 127
鎌田　泰彦，他　５年８ヶ月間にわたる保存的管理を行った機能性子宮を有する腟欠損の１例
Hematometra with vaginal agenesis treated with vaginoplasty after conservative treatment for 5 years 8 months: A case report …… 133
白河　伸介，他　妊娠性エプーリスからの大量出血で母体管理のため帝王切開を選択した一例
Selected cesarean section for management of massive bleeding from gestational epulis: A case report …… 139
安岐　佳子，他　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
Suspected Douglas’ pouch peritoneal pregnancy diagnosed on pelvic magnetic resonance imaging treated with laparoscopic surgery: A case report …… 145
大羽　輝，他　特発性門脈圧亢進症を合併した全胞状奇胎の一例
Idiopathic portal hypertension concomitant with a total hydatidiform mole: A case report …… 151
吉田　文香，他　当院で管理した先天性 QT 延長症候群合併妊娠の４例
Pregnancy associated with congenital long QT syndrome: Four case reports …… 157
岡田　裕枝，他　塩酸リトドリン投与により甲状腺クリーゼを来し緊急帝王切開術を施行した１例
Emergency cesarean delivery for thyroid crisis secondary to ritodrine administration: A case report …… 163
川﨑　真奈，他　子宮頸部小細胞神経内分泌癌の再発に対しベバシズマブ併用化学療法が奏功した１症例
Recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix effectively treated with combined therapy using paclitaxel+carboplatin+bevacizumab: A case report …… 169
澁谷　文恵，他　術後腹腔内ドレーン留置による上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果に関する検討
Comparison of postoperative upper abdominal and shoulder pain following intraperitoneal drain placement after laparoscopic surgery …… 175
谷村　吏香，他　周産期心筋症の一例
A case of peripartum cardiomyopathy …… 181

堅田　千晶，他　切迫早産管理中に発症した妊娠性一過性大腿骨頭萎縮症の一例
Transient osteoporosis of the hip during treatment for threatened premature labor: A case report …… 187
矢野　晶子，他　卵巣がんとの鑑別に苦慮した小腸 GIST の 1 例
Small intestinal gastrointestinal stromal tumor indistinguishable from ovarian cancer: A case report …… 191
宇山　拓澄，他　ループス腸炎を契機とする急激な母体血管内脱水により胎児機能不全を生じた 1 例
Lupus enteritis in pregnancy associated with nonreassuring fetal status …… 195
久保光太郎，他　当院の不育症患者に対するステロイド治療の検討
Steroid therapy in patients with recurrent pregnancy loss …… 201
河村　省吾，他　当院で経験した異なる対応となった癒着胎盤の 3 例
Treatment approaches to placenta accreta: Three case reports …… 207
三苫　智裕，他　育児困難と予想された妊婦に対する行政機関との連携
Interdisciplinary approach to childcare in pregnant women predisposed to high social risk factors …… 211
簗澤　良亮，他　当院で再発卵巣癌に対して Bevacizumab を使用した症例の検討
Bevacizumab for recurrent ovarian cancer: A single-center study at our hospital …… 217
片山　陽介，他　腹膜妊娠の疑いで腹腔鏡下腫瘤切除を施行したところ絨毛癌と判明した一例
Suspected peritoneal pregnancy diagnosed as choriocarcinoma after laparoscopic tumor resection: A case report …… 223
河原　義文，他　腟からの腸管脱出を伴った骨盤臓器脱の 2 例
Pelvic organ prolapse associated with intestinal prolapse through the vagina: Two case reports …… 229
白蓋雄一郎，他　進行性の低ナトリウム血症を契機に産褥早期に診断し得た Sheehan 症候群の 1 例
Early diagnosis of Sheehan's syndrome based on hyponatremia observed during the early postpartum period: A case report …… 233
清水かれん，他　Seromucinous borderline tumor における術前検査所見の後方視的検討
Retrospective analysis of preoperative examination findings in patients with seromucinous borderline tumors …… 239
新垣　亮輔，他　多尿による羊水過多に対して頻回の羊水除去を要した Bartter 症候群の一例
Prenatal diagnosis of Bartter syndrome with severe polyhydramnios due to fetal polyuria: A case report …… 245
今泉　絢貴，他　妊娠中に栄養不足から巨赤芽球性貧血を来した若年妊婦の 2 例
Megaloblastic anemia secondary to nutritional deficiency in late pregnancy: Two case reports …… 251
高崎ひとみ，他　再発・進行子宮頸癌に対するベバシズマブ併用化学療法の治療効果および有害事象の検討
Efficacy and adverse events associated with bevacizumab therapy for recurrent or advanced cervical cancer …… 257
保﨑　憲人，他　Methotrexate の全身投与・経腟超音波ガイド下局所投与で治療し得た卵管間質部妊娠の 1 例
Combination therapy with intramuscularly injected methotrexate and transvaginal ultrasonography guided local injection effectively treats interstitial pregnancy: A case report …… 265
兼森　美帆，他　低置胎盤症例に対する trial of labor（TOL）の前方視的検討
Prospective clinical study of trial of labor in patients with a low-lying placenta …… 271
堀内　美香，他　抗 MuSK 抗体陽性全身型重症筋無力症合併妊娠の 1 例
Pregnancy in women with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis: A case report …… 275
山崎　幹雄，他　茎捻転を契機として診断された広汎性卵巣浮腫の 1 例
Massive ovarian edema associated with adnexal torsion: A case report …… 281
林　亜紀，他　卵管妊娠に対して卵管切除術を施行後，同側卵管間質部妊娠となった一例
Interstitial pregnancy after ipsilateral salpingectomy: A case report …… 287
第72回 中国四国産科婦人科学会理事会議事録 …… 293
地方学会欄
令和元年度第44回岡山産科婦人科学会総会ならびに学術講演会 …… 299

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.77-82

施設規模によって妊娠41週以降妊婦の周産期予後に差は生じるか

橋本　一郎[1)]・赤堀洋一郎[2)]・井上　誠司[3)]・楠目　智章[4)]・丹羽　家泰[5)]・多田　克彦[6)]

1）橋本産婦人科医院
2）赤堀病院
3）井上医院
4）オークスマタニティクリニック
5）丹羽病院
6）独立行政法人国立病院機構　岡山医療センター　産婦人科

Comparison of perinatal outcomes in women delivering after 41 weeks of gestation across various categories of hospitals

Ichiro Hashimoto [1)]・Yoichiro Akahori [2)]・Seiji Inoue [3)]
Tomoaki Kusume [4)]・Ieyasu Niwa [5)]・Katsuhiko Tada [6)]

1）Hashimoto Clinic
2）Akahori Hospital
3）Inoue Clinic
4）Oaks Maternity Clinic
5）Niwa Hospital
6）Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization, Okayama Medical Center

【目的】様々な施設規模での妊娠41週以降の単胎妊娠を対象に帝王切開率を始めとした周産期予後に施設間差があるか比較すること。
【方法】2017年１月から2018年12月の２年間に，１つの高次施設（57例），２つの病院（174例），３つの診療所（244例）で，妊娠41週０日以降で分娩となった475症例を対象に各種周産期予後を比較した（括弧内の数字は対象症例）。解析にはFisherの直接確率検定，Mann-Whitney U検定，Kruskal-Wallis検定（Bonferroni補正）およびロジスティック回帰分析を用いた。
【結果】初産婦，母体低身長が帝王切開の危険因子であり，高次施設群，病院群，診療所群の帝王切開率は19.3%，13.8%，6.6%で高次施設群の帝王切開率が高かった（P<0.01）。高次施設に初産婦，高齢妊娠等ハイリスク症例が多く，高い帝王切開率の原因と考えられた。患者背景の影響を除くと施設間の帝王切開率に差はなく，初産婦，母体低身長，遅い分娩週数が帝王切開の独立危険因子であった。
【結論】帝王切開率に施設間差はなく，施設規模に関わらず均一な医療が提供できていることが推測された。

Objectives: This study investigated the perinatal outcomes in women who delivered after 41 weeks' gestation across various categories of health care facilities (one perinatal center, two hospitals, and three clinics). Outcomes in neonates were also investigated.
Methods: This retrospective multicenter observational study included 475 women with singleton pregnancies, who delivered after 41 weeks' gestation between 2017 and 2018 across 6 facilities. The following protocol used for the management of these pregnancies was similar across all six facilities: expectant management (waiting) for the onset of labor and labor induction before 42 weeks of gestation in women in whom spontaneous onset of labor did not occur.
Results: A primiparous state and short stature were identified as risk factors for cesarean delivery in these women, and a high incidence of these factors among women evaluated at the perinatal center led to a significantly higher rate (19.3%) of cesarean deliveries at this center than at the hospitals (13.8%) and clinics (6.6%) (P<0.01). After adjusting for confounders, a primiparous state, short stature, and late gestational age at delivery were independently associated with cesarean delivery.
Conclusion: Proper risk assessment is important in women with post-term pregnancies for standardization of management in these cases.

キーワード：予定日超過，多施設，帝王切開率
Key words：post term delivery, multicenter study, cesarean rates

緒　　言

妊娠41週以降の妊婦の管理は産婦人科診療ガイドラインCQ409[1]に示されており，施設規模に関わらず多くの医療機関がそれに従って妊娠管理を行っているが，施設規模によって周産期予後に差が生じるかは明らかではない。帝王切開率に関しては，２次・３次医療施設の報告があり，分娩誘発より陣痛待機の帝王切開率が低いとの報告が複数なされている[2-4]。しかし，１次医療施設との比較報告例は見当たらない。産科医療施設の施設規模や常勤医の数は，緊急帝王切開時における医師の安心感に大きな影響を与えると考えられ，妊娠41週以降妊娠の取り扱いや周産期予後にも施設規模による差が存在する可能性がある。

我々は常勤医が１人から３人の産婦人科診療施設に所属しており，標準的な産科診療の提供を目的として高次施設を交えて定期的に情報交換し，母児の予後に直結する日常診療内容の向上を目指した取り組みをしてきた[5]。今回我々は総合周産期母子医療センターを含む多施設共同研究を行い，妊娠41週以降の症例において，帝王切開率を始めとした母児の予後に施設規模によって差が生じるか否かを検討した。

対象と方法

周産期母子医療センター１施設（高次施設群），２人以上の常勤医がいる１次医療機関２施設（病院群），１人の３施設（診療所群）で，2017年１月１日から2018年12月31日までの２年間に妊娠41週０日以降で分娩となった全475症例について，その背景と結果を検討した。各施設群における２年間の総分娩数，妊娠41週以降分娩数（総分娩数に対する率）は高次施設群で1052例，57例（5.4%），病院群で1908例，174例（9.1%），診療所群で1734例，244例（14.1%）であった。分娩管理方針に関しては，「妊娠41週で積極的に分娩誘発を行う」施設が１施設（高次施設群）で，残りの５施設は全て，「できるだけ自然陣痛を待機し妊娠42週を越えないように分娩誘発」であった。

解析のために，母体情報，分娩時情報，児情報を各施設で収集し，各施設群における帝王切開率とそのリスク因子を解析した。さらに，各施設間で帝王切開率に差を認めたため，ロジスティック回帰分析を用いて患者背景を調整した上で帝王切開率に差を認めるか検討した。解析にはFisherの直接確率検定，Mann-Whitney U検定，Kruskal-Wallis検定（Bonferroni補正）およびロジスティック回帰分析を用い，５%の危険率をもって有意とした。なお，今回の検討を行うにあたり，病院・診療所より妊娠41週を超えて高次医療施設に母体搬送を行った症例は除外した。

結　　果

全症例における患者背景を示す（表１）。初産婦が61.4%と高い割合を示していた。平均年齢30.5歳，平均身長158cm，体重増加11.5kgは一般的な分娩統計と比較し特異な値ではなかった。帝王切開率は，高次施設群19.3%，病院群13.8%，診療所群6.6%であり，施設間で差を認めた（P<0.01）。児の性別は男児が42.3%と低い結果であった。

児の有害事象に関しては，Apgarスコア１分値４未満の症例を６例，臍帯動脈血pH7.1未満の症例を12例認めた。前者の６例の施設間の内訳は，高次施設群３例，病院群２例，診療所群１例であった。Apgarスコア５分値４未満の症例はどの施設群でも認めなかった。臍帯動脈血pH7.1未満の12症例の施設間の内訳は，高次施設群１例，病院群４例，診療所群７例であり，それぞれの施設群における発生率は1.75%，2.30%，2.87%だった。12症例の内１例は病院群の26.9kgの体重増加に加えて児体重4219gの初産婦の帝王切開例で，残る11例はいずれも経腟分娩だったが詳細は不明である。臍帯動脈血pH7.0未満の症例は４例で，高次施設群１例，病院群１例，診療所群２例であった。１例は前述の巨大児帝王切開例で，残る３例は初産婦１例，経産婦２例であった。

次に帝王切開リスク要因を解析するため，症例を経腟分娩群424例と帝王切開群51例に分け比較検討した（表２）。帝王切開群の96%が初産婦であった。母体年齢や体重では有意差が無かったが，帝王切開群の母体身長が157cmで経腟分娩群の158cmより有意に低かった。また，帝王切開群の児身長は50.6cmで経腟分娩群の50.0cmより有意に高かった。

さらに施設間の帝王切開率の差の要因を解析するため，それぞれの患者背景を検討した（表３）。高次施設群の初産婦率は73%で，診療所群の56%より高かった（P<0.05）。病院群の初産婦率は64%で，診療所群より高い結果であった。高次施設群の母体年齢は35歳で，病院群の31歳，診療所群の30歳より高かった（P<0.01）。母体・児とも診療所群では，臨床上はわずかな差だが統計的には有意に低身長であった。高次施設群では入院週の中央値が妊娠41週０日と，病院群・診療所群の妊娠41週１日より有意に早かった。入院理由についても，高次施設群は57.9%が誘発入院で，自然陣発や破水にて入院の例を上回ったが，病院群は予定誘発39.7%，診療所群は38.1%と，妊娠41週を過ぎても陣発や破水を待って入院する例が多かった。

最後に患者背景の影響を除いても施設間で帝王切開率に差は生じるかを検討した（表４）。ロジスティック回帰分析の結果，施設間での帝王切開率に差は無くなり，初産婦，母体低身長，遅い分娩週数が独立した要因で

表１　対象症例の背景

施設 [A:B:C]（例） ※	57:174:244
初産婦数と率（%）	292（61.4）
年齢（歳）	30.5 （27, 35）
身長（cm）	158 （155, 162）
非妊時体重（kg）	53 （48, 59）
分娩時体重（kg）	64 （59, 70）
入院週（週）	41.1 （41.0, 41.4）
分娩週（週）	41.2 （41.1, 41.4）
分娩時出血量 1000g 以上の数と率（%）	61 （12.8%）
男児数と率（%）	201（42.3）
児身長（cm）	50.1 （49, 51.5）
児体重（g）	3272 （3055, 3496）
Apgar スコア 1 分値 <4 の数と率（%）	6 （1.2） ※※ A:3, B:2, C:1
臍帯動脈血 pH<7.1 の数と率（%）	12/441 （2.7） ※※※ A:1, B:4, C:7 男児 10（83）

数字は中央値（四分位範囲）あるいは発生数（%）を表している。
※　施設[A:高次施設群，B:病院群，C:診療所群]
※※　欠損　1
※※※　欠損 22

表２　経腟分娩群と帝王切開群での周産期因子の比較

	経腟分娩群 （n=424）	帝王切開群 （n=51）	*P* -value
初産婦数と率（%）	243（57.3）	49（96.0）	<0.01
年齢（歳）	30 （27, 34 ）	31 （27, 36 ）	ns
身長（cm）	158 （155, 162 ）	157 （153.5, 160 ）	<0.05
非妊時体重（kg）	53 （48, 58.3）	54 （48, 60.5）	ns
分娩時体重（kg）	64.1 （59.0,70.2）	65.0 （59.2, 73.9）	ns
非妊時 BMI（kg/m^2）	20.8 （19.0, 23.0）	22.1 （19.9, 24）	<0.05
分娩時 BMI（kg/m^2）	25.5 （23.6, 27.8 ）	27.0 （24.3, 28.6）	<0.01
入院週（週）	41.1 （41, 41.2）	41.1 （41, 41.5）	ns
分娩週（週）	41.1 （41.0, 41.4）	41.4 （41.2, 41.7）	<0.01
男児数と率（%）	177（41.7）	24（47.1）	ns
児身長（cm）	50.0 （49, 51.5）	50.6 （50, 52.4）	<0.01
児体重（g）	3264 （3053, 3475）	3330 （3138, 3606）	ns
施設 [A:B:C] ※	46 : 150 : 228 （80.7% : 86.2% : 93.4%）	11:24:16 （19.3% : 13.8% : 6.6%）	<0.01

ns, not significant; BMI, body mass index
数字は中央値（四分位範囲）あるいは発生数（%）を表している。
※　施設[A:高次施設群，B:病院群，C:診療所群]

表３　各施設群間での周産期因子の比較

	高次施設群（A）（n=57）	病院群（B）（n=174）	診療所群（C）（n=244）	*P*-value
初産婦数と率（%）	42（73）	112（64）	138（56）	<0.05 A↑, C↓
年齢（歳）	35（29, 39）	31（27, 34）	30（26, 33）	<0.01 A vs. B, A vs. C
身長（cm）	158（154, 163）	159（157, 162）	157（154, 160 ）	<0.01 B vs. C
非妊時体重（kg）	53（48, 57）	53（48, 60）	53（47, 58）	ns
分娩時時体重（kg）	67（63, 92）	72（64, 98）	69（64, 96）	ns
入院週（週）	41（40.8, 41.1）	41.1（41, 41.4）	41.1（41, 41.3）	<0.01 A vs. B, A vs. C
分娩週（週）	41.1（41, 41.4）	41.2（41.1, 41.5）	41.2（41.1, 41.4）	<0.05 A vs. B
男児数と率（%）	20（35.1）	85（48.9）	96（39.3）	ns
児身長（cm）	51.0（50, 52）	50.7（49.5, 51.6）	50.0（48.6, 51）	<0.01 A vs. C, B vs. C
児体重（g）	3216（3042, 3390）	3287（3024, 3524）	3279（3063, 3496）	ns

ns, not significant
数字は中央値（四分位範囲）あるいは発生数（%）を表している。

表４　帝王切開率に影響する因子のロジスティック回帰分析

	odds	95%CI 下限	95%CI 上限	*P*-value
病院群	2.75	0.86	8.71	ns
診療所群	1	0.3	3.3	ns
初産婦	13	2.9	58.2	<0.01
年齢	1.07	0.99	1.15	ns
母体身長	1.16	1.07	1.25	<0.01
分娩週数	1.21	1.01	1.45	<0.05

あった。

考　　察

本研究では妊娠41週以降の症例で各群の間に多変量解析では帝王切開率に有意な差を認めなかった。各群における帝王切開率は高次施設群19.3%，病院群（13.8%）で高率であったが，これは高次施設や病院に初産婦を始めとしたハイリスク妊婦が集まっていることが原因と考えられ，各施設ともガイドラインに沿った妊娠管理を行い，帝王切開適応基準の遵守など，施設規模に関係なく同じポリシーで医療を行っている結果と考えられた。日本産科婦人科学会周産期委員会[6]の報告によると，妊娠41週以降の妊婦の管理では，妊娠41週以降で分娩誘発を行う施設が68.4%と最も多かった。本研究に参加した６施設の管理方針もこれと同じで，施設規模に関係なくスタンダードな方針で管理されていることが確認できた。

臍帯動脈血pH7.1未満の症例の発生率に関しては，診療所群（2.87%）と病院群（2.30%）の発生率は高次施設群（1.75%）と比べて高かった。診療所群の症例が全て経腟分娩だった事実から，帝王切開の判断の遅れが影響している可能性は否定できないが，新生児のアシデミア

は分娩の１～２%に発生し[7]，臍帯動脈血pHは分娩週数が進むほど低下する[8]，という報告から推測すると，今回の結果はやや悪化している程度かもしれない。分娩週数と臍帯動脈血pHとの関係に関する報告が現時点では少ないので正確な考察はできないが，pH7.0未満症例が４例あった事実は重く受け止める必要があり，今後の重要な検討課題である。なお，我が国での総合周産期母子医療センターでのpH7.1未満症例の発生率は1.1%との報告があり[2]，本研究での高次施設群での発生率と同等であった。

近年我が国の帝王切開率は一般病院，一般診療所とも上昇を続け，2014年の日本全体の統計ではそれぞれ24.8%，13.6%と報告されていることを考えると[9]，本研究での診療所群の帝王切開率（6.6%）という値は低率と言える。本研究に参加した診療所群では他群に比べ早期に分娩誘発せず自然陣痛発来を待つ傾向があり，低い帝切率の要因の一つと思われる。妊娠41週の症例の帝王切開率に関しては，一般病院からは8.4%[3]，14.7%[4]，総合周産期母子医療センターからは16.4%[2]と報告されており，本研究における病院群と高次施設群の帝王切開率は報告例との比較に限れば同等と考えられた。病院群では初産婦率が高次施設群と診療所群の中間であり，その結果帝王切開率も13.8%と中間であった。この群の２病院とも他院よりハイリスク妊娠の紹介を受けたり，母体搬送を受けている施設ではないことを考えると，患者の自然な施設選択の結果と考えられた。理由は不明だが，興味深い結果となった。

本研究では初産婦が帝王切開率に大きな影響を与えていた。施設規模に関わらず初産婦は高率で帝王切開が必要となることを常に念頭に置いて管理すべきと考えられた。また母体年齢や体重は帝王切開率に影響せず，母体の低身長が帝王切開率を上昇させていた。低身長の妊婦の管理はより慎重である必要があることが再認識できた。

また今回検討の胎児に女児が多かったが，日本だけでなく世界中から男児は早期産，女児は過期産が多いとの報告がある[10]。その原因は胎盤でのプロスタグランジン産生が男児で多いことや，胎児に対する免疫の関与が示唆されているが未だ不明である[11]。また今回の検討で臍帯血pH7.1未満の症例12中10例が男児であった。性別が分娩の予後に影響している可能性もあり，今後の検討が必要と思われた[12]。

本研究の限界は症例数の不足と後方視的検討に伴うデータの欠損である。児の有害事象は元々発生率が低いため，本研究でも児のApgarスコア１分値の低値や臍帯動脈血pH7.1未満の症例数は多くはなかったが，後方視的検討のため分娩経過などの詳細が不明だった。今後症例数を増やした前向き検討を行えば，この項目から診療所の改善点が示唆される可能性がある。

我々一次医療施設の役割は，周産期母子医療センターを中心として地域の母子保健の向上に貢献することである。今回の研究で，妊娠41週を超えた症例に対してリスク評価に応じた適切な医療が提供されていることがわかり，病診連携の観点から好ましい結果を得ることができた。今後さらに症例を増やし各施設での取り扱い症例の決定，適切な分娩誘発時期を検討することで，帝王切開率を上昇させずに母児の予後の改善をめざす必要があると考えられた。

文　献

1）日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会：CQ409妊娠41週以降妊婦の取り扱いは？ 産婦人科診療ガイドライン　産科編．2017．東京：杏林舎，2017；274-277.

2）田中啓，村越毅，神農隆，松下充，石井桂介，成瀬寛夫，鳥居裕一．妊娠41週予定日超過症例に対する誘発分娩の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌2011；47(1)：97-101.

3）三橋玉枝，立山彩子，石田美知，木下聡子，中川昌子．当院における妊娠41週を超える症例の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌2013；49(4)：1208-1213.

4）武永智，秋葉靖雄，田口圭祐，水戸裕二朗，吉田卓功．当院における予定日超過のため分娩誘発した症例の分娩転帰の検討．日農医誌2019；68(2)：120-126.

5）赤堀洋一郎，多田克彦，片山修一，橋本一郎，楠目智章，井上誠司，中原康雄．産科一次施設における胎児の正常肛門エコー像に関する基礎的検討．日本周産期・新生児医学会雑誌2019；55(3)：749-753.

6）落合和彦，飯田泰志：過期妊娠の取り扱い．難産対策new step．周産期医学2006；36：81-84.

7）Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minutes Apgar score of 7 or greater – What are the outcomes? Am J Obstet Gynecol 2016; 215(4): 486.e1-6.

8）Kitlinski ML, Källén K, Marsál K, Olofsson P. Gestational age-dependent reference values for pH in umbilical cord arterial blood at term. Obstet Gynecol 2003; 102: 338-345.

9）厚生労働省．平成28年我が国の保健統計（業務・加工統計）　2. 医療施設の動向．2016，https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/130-28_2.pdf.［2019.08.06］

10）Khalil MM, Alzahra E. Fetal gender and pregnancy outcomes in Libya: a retrospective study.

Taylor & Francis Online: https://www.dx.doi.org/10.3402/ljm.v8i0.20008. [2019.08.06]
11) 米田哲．妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻/早産の病態解明と新たな治療戦略．日本産婦人科学会雑誌2014；66(10)：2512-2521.
12) Weissmann-Brenner A, Scimchen MJ, Zilberbeg E, Kalter A, Dulitzky M. Combined effect of fetal sex and advanced maternal age on pregnancy outcomes. Med Sci Monit 2015; 21: 1124-1130.

【連絡先】
橋本　一郎
橋本産婦人科医院
〒702-8056　岡山県岡山市南区築港新町 1-7-12
電話：086-264-4411　FAX：086-265-6022
E-mail：ichirohashimoto@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.83-87

婦人科がん終末期予後予測因子としてのPrognostic Nutrition Indexの有用性に関する検討

山本　寄人・山本　眞緒・塩田さあや・森田　聡美・脇川　晃子
川瀬　史愛・永井　立平・小松　淳子・南　晋・林　和俊

高知医療センター　産婦人科

The Prognostic Nutritional Index as a predictor of clinical outcomes in patients with terminal stage gynecologic cancer

Yorito Yamamoto・Mao Yamamoto・Saaya Shiota・Satomi Morita・Akiko Wakikawa
Humie Kawase・Ryuhei Nagai・Junko Komatsu・Susumu Minami・Kazutoshi Hayashi

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Health Sciences Center

Prognostic Nutrition Index（PNI）は（10×アルブミンg/dl）＋（0.005×総リンパ球数/μl）で計算される客観的指標のみで算出可能な栄養学的指標である。本来は消化器がんの術前に，腸管の吻合成功率や術後合併症を予測する因子として開発されたが，消化器がんにおいて終末期予後予測因子としての有用性も報告されている。今回，婦人科がん終末期予後予測因子としてのPNIの有用性について後方視的に検討した。
2011年から2016年の間に当科で初回治療を施行し，婦人科がんが原因で死亡した症例を対象とした。死亡前６ヶ月，５ヶ月，４ヶ月，３ヶ月，２ヶ月，１ヶ月の各時点でのPNIを後方視的に算出した。白血球数，好中球リンパ球数比，血小板リンパ球数比などについても検討した。対象は65例（子宮頸がん13例，子宮体がん16例，卵巣がん36例，）で，平均年齢は63.4歳であった。PNIの平均値は，死亡前６ヶ月：43.4，５ヶ月：43.3，４ヶ月：42.3，３ヶ月：39.3，２ヶ月：37.7，１ヶ月：33.0と経過に従い漸減していた。白血球数の平均値は，死亡前６ヶ月：4609，５ヶ月：4816，４ヶ月：5106，３ヶ月：5477，２ヶ月：6811，１ヶ月：10600，好中球リンパ球数比の平均値は，死亡前６ヶ月：3.28，５ヶ月：3.51，４ヶ月：4.60，３ヶ月：4.45，２ヶ月：7.87，１ヶ月：14.58，血小板リンパ球数比の平均値は，死亡前６ヶ月：225，５ヶ月：211，４ヶ月：281，３ヶ月：239，２ヶ月：321，１ヶ月：330であり，漸増傾向を認めたが数値のばらつきが大きくみられた。約１～２ヶ月の予後予測のPNIのCut off値を35と設定すると，感度60.5%，特異度80.0%，陽性的中率74.2%，陰性的中率68.1%であった。PNIは婦人科がんでも終末期の症状悪化に従い低値となり，終末期予後予測因子としての有用性が示唆された。

The importance of estimating prognosis in patients with advanced cancer is well known; however, accurate determination of survival time may not be possible. The prognostic nutritional index (PNI) includes objective parameters and is calculated using the following formula: PNI=(serum albumin [g/dL]×10)+(0.005×total peripheral lymphocyte count). In this study, the PNI was calculated at 6, 5, 4, 3, 2, and 1 month before death in 65 patients with gynecologic cancers (13 patients with cervical cancer, 16 with endometrial cancer, and 36 with ovarian cancer, mean age 63.4 years). The white blood cell count and neutrophil-to-lymphocyte ratio were also measured. The mean PNI values at 6, 5, 4, 3, 2, and 1 month before death were 43.4, 43.3, 42.3, 39.3, 37.7, and 33.0, respectively, and PNI values showed a gradual decline over time. When the PNI cut-off value was set to 35 and it was assumed that patients' life expectancy was within 1–2 months in those with PNI<35, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were 60.5%, 80.0%, 74.2%, and 68.1%, respectively.
The PNI is a useful and simple tool to predict clinical outcomes in patients with terminal stage gynecologic cancer.

キーワード：婦人科がん，終末期，予後，栄養学的指標
Key words：gynecologic cancer, terminal stage, prognosis, Prognostic Nutrition Index

緒　　言

終末期がん患者においてquality of lifeの高い治療計画を得るためには，的確な生者の予後予測には，Palliative Prognostic Score[1]やPalliative Prognostic Index[2]などが生命予後の予測が求められる。一般的にはperformance statusや身体症状などの非侵襲的な指標が優れた予後予測因子となると考えられている。近年，終末期がん患用されているが，評価項目に患者の活動性や症状という主観的な項目も含み，客観的な評価に欠け簡

便な計算とは言えない。また，推定される予後期間が週単位であり，算出される予測期間では緩和ケア病棟への転院，在宅医療への移行を検討するには猶予期間が足りないと考える。Prognostic Nutrition Index（PNI）は，（10×アルブミンg/dl）＋（0.005×総リンパ球数/μl）で計算される客観的指標のみで算出可能な栄養学的指標である[3)]。本来は消化器がんの術前に，腸管の吻合成功率や術後合併症を予測する因子として開発されたが，消化器がんにおいて終末期予後予測因子としての有用性も報告されている[4)]。婦人科がん終末期予後予測因子としてのPNIの有用性について検討した。また，複数の癌腫において患者の予後との相関が報告されており，日常診療で測定可能な客観的指標のみで算出可能な好中球リンパ球数比（NLR），血小板リンパ球数比（PLR）についても検討した。

対象と方法

2011年から2016年の間に当科で初回治療を施行し，婦人科がんが原因で死亡した症例を対象とした。死亡前６ヶ月，５ヶ月，４ヶ月，３ヶ月，２ヶ月，１ヶ月の各時点でのPNIを後方視的に算出した。A群（死亡前５～６ヶ月），B群（死亡前３～４ヶ月），C群（死亡前１～２ヶ月）の３群間に分け，平均値を比較検討し推移を検討した。白血球数，血小板数，好中球数，リンパ球数，NLR，PLR，血清アルブミン値などについても同様に検討した。ROC（Receiver Operatorating Characteristic curve）曲線を用いて，PNI，NLR，PLRの終末期の予後予測ツールとしての有効性についても検討した。マン・ホイットニー・ウィルコクソン検定を用いて検定しP<0.05のとき有意差ありと判定した。

結　果

対象は65例（子宮頸がん13例，子宮体がん16例，卵巣がん36例）で，平均年齢は63.4歳であった（表１）。PNIの平均値は，死亡前６ヶ月：43.4，５ヶ月：43.3，４ヶ月：42.3，３ヶ月：39.3，２ヶ月：37.7，１ヶ月：33.0と経過に従い漸減していた。白血球数の平均値は，死亡前６ヶ月：4609，５ヶ月：4816，４ヶ月：5106，３ヶ月：5477，２ヶ月：6811，１ヶ月：10600であり漸増傾向を認めた。好中球数も漸増傾向を認めたが，リンパ球数は漸減傾向を認めた。NLRの平均値は，死亡前６ヶ月：3.28，５ヶ月：3.51，４ヶ月：4.60，３ヶ月：4.45，２ヶ月：7.87，１ヶ月：14.58，PLRの平均値は，死亡前６ヶ月：225，５ヶ月：211，４ヶ月：281，３ヶ月：239，２ヶ月：321，１ヶ月：330であり，漸増傾向を認めた。血小

表１　患者背景

	全体	子宮頸がん	子宮体がん	卵巣がん
症例数	65	13	16	36
平均年齢	63.4 (30-92)	61.6	66.2	62.7
Ⅰ期	12	5	5	2
Ⅱ期	9	3	0	6
Ⅲ期	28	2	3	23
Ⅳ期	16	3	8	5

表２　死亡前６ヶ月，５ヶ月，４ヶ月，３ヶ月，２ヶ月，１ヶ月の各時点の平均値

	PNI	白血球 (/μl)	好中球 (/μl)	リンパ球 (/μl)	血小板 (×10⁴/μl)	NLR	PLR	アルブミン (g/dl)
6ヶ月前	43.4	4609	2000	1149	21.4	3.28	225	4.0
5ヶ月前	43.3	4816	3024	1087	21.2	3.51	211	3.82
4ヶ月前	42.3	5106	4047	1024	21.9	4.60	281	3.65
3ヶ月前	39.3	5477	5071	962	22.2	4.45	239	3.47
2ヶ月前	37.7	6811	6094	899	24.8	7.87	321	3.3
1ヶ月前	33.0	10600	7117	837	24.1	14.58	330	3.13

板数の平均値は，死亡前６ヶ月：21.4万，５ヶ月：21.2万，４ヶ月：21.9万，３ヶ月：22.2万，２ヶ月：24.8万，１ヶ月：24.1万であった。血清アルブミン値（g/dl）の平均値は，死亡前６ヶ月：4.0，５ヶ月：3.82，４ヶ月：3.65，３ヶ月：3.47，２ヶ月：3.3，１ヶ月：3.13であり漸減傾向を認めた（表２）。

A群（死亡前５～６ヶ月），B群（死亡前３～４ヶ月），C群（死亡前１～２ヶ月）の３群間で比較するとPNIは，A群とB群，B群とC群のそれぞれの平均値間で有意差を認め，死亡日が近づくほど平均値は減少していた（図１）。NLRは，A群とB群，B群とC群のそれぞれの平均値間で有意差を認め，死亡日が近づくほど平均値は増加していたが数値の変動が大きくみられた（図２）。PLR，白血球数，好中球数は，A群とB群の平均値間では有意差を認めなかったが，B群とC群の平均値間で有意差を認めた。死亡日が近づくほど平均値は増加傾向を示したがNLRと同様に数値の変動が大きくみられた（図３，４）。リンパ球数は，A群とB群の平均値間では有意差を認めなかったが，B群とC群の平均値間で有意差を認め，死亡日が近づくほど平均値は減少傾向を示した。血小板数は，３群間で有意差を認めなかった（図４）。血清アルブミン値は，A群とB群，B群とC群のそれぞれの平均値間で有意差を認め，死亡日が近づくほど平均値は減少していた（図５）。PNI，NLR，PLRのROC曲線のAUC（Area Under the Curve）は，それぞれ0.756，0.747，0.637であり，PNIとNLRは同等であった（図６）。ただ，NLRは数値の変動が大きく（図２）予後予測ツールとしては，PNIの方が適切と考えられる。

約１～２ヶ月の予後予測のPNIのCut off値を35と設定すると，感度60.5%，特異度80.0%，陽性的中率74.2%，陰性的中率68.1%であった。

図１　死亡までのPNIの推移

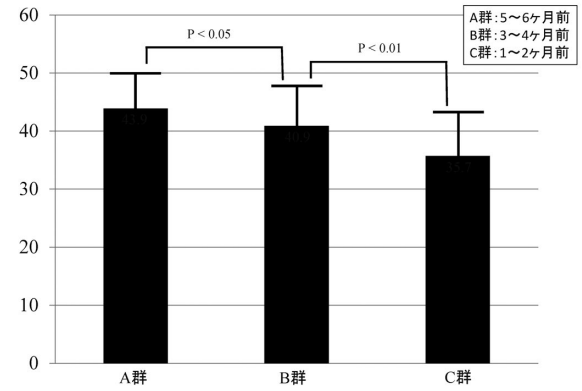


図２　死亡までのNLRの推移

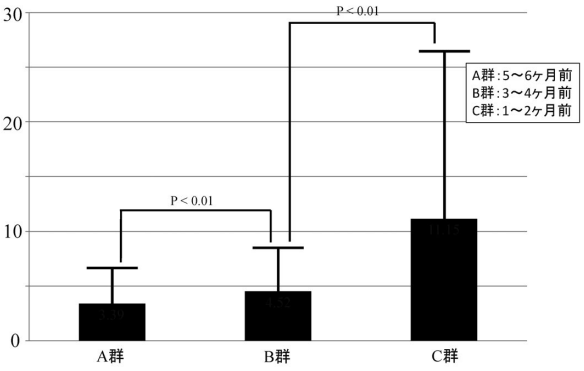


図３　死亡までのPLRの推移

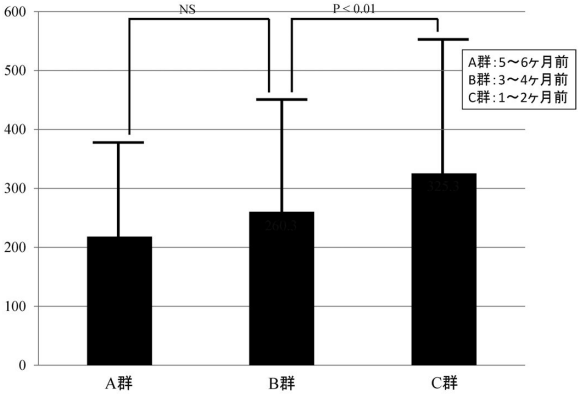


図４　死亡までの白血球・好中球・リンパ球・血小板の推移

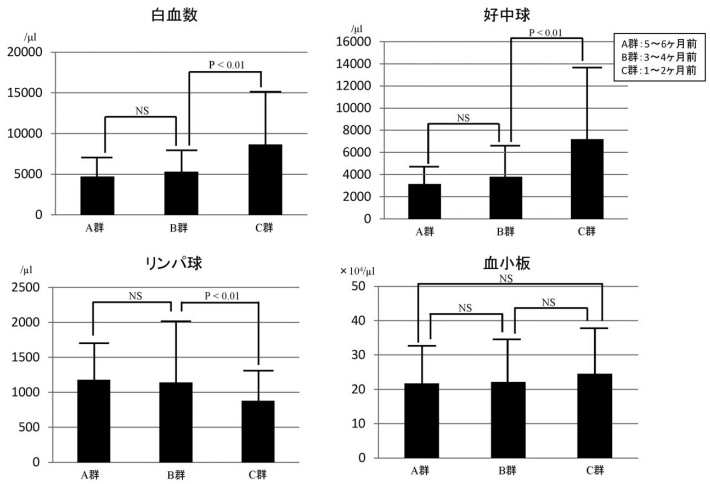


図５　死亡までの血清アルブミンの推移

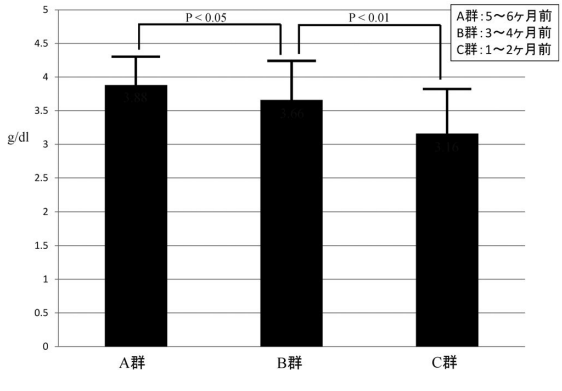
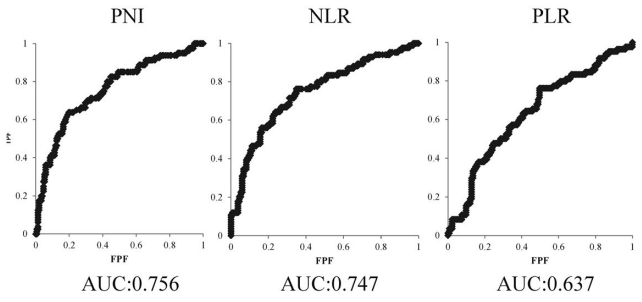


図６　ROC曲線



考　　察

終末期がん患者の予後予測は，終末期医療開始のタイミングを検討するために必要不可欠である。いくつかの予後予測ツールが報告されているが，臨床現場では日本で報告されたPalliative Prognostic Index（PPI）[2]が広く使用されている。しかし，PPIは患者の活動性や経口摂取量などの主観的な評価項目が含まれており，客観的な評価に欠けると共に短期的な予後（週単位）を予測する指標である。婦人科がんでは死亡する数週間前まで化学療法など積極的な治療を行っている症例をしばしば経験する。今日の終末期医療の現状を考えると，緩和ケア病棟や療養病院への転院，在宅医療への移行など十分な終末期医療を提供するためには，PPIから算出される週単位の予後予測では困難と思われる。終末期医療を充実させるためには，１～２ヶ月以上の月単位の予後予測が必要と思われる。

今回，客観的に予後を予測する項目を検討するために日常の臨床現場で測定する血液検査結果を用いて検討した。血小板数は，推移に一定の傾向が認められず予後予測因子として不適切とした。白血球数，血小板数，好中球数，リンパ球数，NLR，PLRは，それぞれの推移に一定の傾向が認められたが数値の変動が大きく正確な予後予測ツールとしては不適切と考えられる。血清アルブミン値は一定の漸減傾向が認められ，終末期のような比較的緩徐かつ慢性的に起きる栄養障害時の予後因子として血清アルブミン値が重要であることを認識した。

小野寺ら[3]によるPNIは，（10×血清アルブミンg/dl）＋（0.005×総リンパ球数/μl）で計算される客観的指標のみで算出可能な栄養学的指標である。本来は消化器がんの術前に，患者の栄養状態をもとに腸管の吻合成功率や術後合併症を予測する因子として開発されたが，近年消化器がんにおいて終末期予後予測因子としての有用性も報告されている。中村ら[4]は，主に消化器がんの終末期がん患者のPNIを算出し，予後予測ツールとしての有用性を示唆している。Cut off値は35としており，PNIが35以下の場合は予後が３週間以内と推定している。今回の検討で，PNIは一定の漸減傾向が認められており婦人科がんにおいても月単位に予後予測ができ，PNIのCut off値を35と設定すると約１～２ヶ月の予後が予測できる可能性が示された。

今回の検討では，単施設で症例数が少ないため，死亡する数週間前まで化学療法など積極的な治療を行っていた症例が少なく，PNIが35未満となった症例に対しての化学療法が予後延長効果を認めるかは検討できていない。単施設での報告であるが，小熊らは婦人科がんにおいてPNI値30を指標として，その後に化学療法を施行した群と施行しなかった群において予後に差は認めなかったとしている。終末期の化学療法に対しては，非小細胞肺癌において，終末期の積極的な化学療法に予後延長効果はなく，ホスピスへの移行を遅らせるだけであったという報告やプラチナ抵抗性卵巣がんにおいて，患者の全身状態が良くない場合に姑息的な化学療法を開始しても早期に中止となり，化学療法後30日以内の死亡に関与した可能性があるとの報告がある。PNIが予後延長効果のない積極的な化学療法中止の有用な指標ともなるか多施設での検討が望まれる。

PNIは，血液検査結果だけで算出される値である。婦人科がんでも終末期の症状悪化に従い低値となり，客観的に評価ができかつ簡便である終末期予後予測因子としての有用性が示唆された。

文　　献

１）Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoreing system for survival prediction of terminally ill cancer patients. Supprot Care Cancer 1999; 7: 128-133.
２）Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, Monti M, Arnoldi E, Piva L, Ravaioli A, Cruciani G, Labianca R, Amadori D. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care J Pain Symptom Manage 1999；17：240-247.
３）小野寺時夫，五関謹秀，神前五郎．Stage Ⅳ・Ⅴ（Ⅴは大腸癌）消化器癌の非治療切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界．日本外科学会雑誌1984；85：1001-1005.
４）Nakamura Y, Nagao J, Saida Y, Watanabe M, Okamoto Y, Asai K, Enomoto T, Kiribayashi T, Kusachi S. Use of the Prognostic Nutritional Index to predict clinical outcomes of patients with terminal stage cancer. Palliative Care Res 2013; 8 (2): 199-202.
５）Huang QT, Man QQ, Hu J, Yang YL, Zhang YM, Wang W, Zhong M, Yu YH. Prognostic significance

of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Oncotarget 2017; 8: 16755–16764.
6）Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, Begum N, Thacoor A, Green B, Sarveswaran J, Hutson R, Orsi NM. Preoperative neutrophil: lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. Br J Cancer 2015; 113: 311–320.
7）小熊響子，平山貴士，高山彩，松村優子，藤野一成，植木総司，寺尾泰久，北出真理，板倉敦夫．婦人科癌における予後予測因子の検討．関東産婦誌 2019；56：145–150.

【連絡先】
山本　寄人
高知医療センター
〒781–8555　高知県高知市池 2125–1
電話：088–837–3000　FAX：088–837–6766
E-mail：yoritoy33@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.89–92

腹腔鏡下に二期的手術が有効であった若年卵巣嚢腫茎捻転の一例

角南　華子・関　典子・長谷川　徹・小池　浩文・坂口　幸吉・江尻　孝平・平野由紀夫

岡山済生会総合病院　産婦人科

Conservative laparoscopic management of juvenile adnexal torsion via a two-stage operation: A case report

Hanako Sunami・Noriko Seki・Toru Hasegawa・Hirohumi Koike
Yukiyoshi Sakaguti・Kohei Ejiri・Yukio Hirano

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Saiseikai General Hospital

付属器茎捻転は婦人科急性腹症の代表的疾患であり，壊死が疑われる色調変化の強い付属器茎捻転に対しては，付属器摘出術が第一選択とされてきた。しかし，若年女性，挙児希望のある女性では妊孕性の温存という点が問題となる。今回我々は，10歳女児の卵巣嚢腫茎捻転に対して腹腔鏡下に二期的手術を行い，付属器の温存が可能であった一例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。症例は10歳女児。前日から持続する下腹部痛を主訴に当院小児科外来を受診し，右卵巣に５cm大の嚢胞性病変を認めたため当科紹介となった。骨盤部単純MRI検査にて右卵巣成熟奇形腫の茎捻転が疑われた。臨床所見や画像所見より，色調変化の強い付属器茎捻転の可能性が高く，付属器摘出術が第一選択と考えられた。しかし，10歳と若年であり，ご家族より付属器温存の強い希望があったため，付属器温存に伴うリスクについて十分なインフォームドコンセントを行った上で，一期的あるいは二期的手術による付属器保存手術の方針とした。骨盤内には５cm大に腫大し，鬱血により黒色に変化した右付属器を認め，時計回りに720度捻転していた。茎捻転を解除して10分程度血流の改善を計ったが，右卵巣嚢腫の色調がほとんど改善せず，同日は捻転解除術のみで手術を終了した。術後，付属器壊死による腹膜炎の発症や付属器の再捻転，肺血栓塞栓症などの合併症は認められず，順調に経過したため，術後22週間後に再手術の方針とした。２回目の手術では，右付属器の色調は正常に戻っており，周囲との癒着もなく，予定通り卵巣嚢腫摘出術を施行した。本論文においては，付属器茎捻転による鬱血が著明な症例でも，二期的手術を行うことで付属器の温存が可能であることが示唆された。妊孕性温存が必要な女性の付属器茎捻転に対する術式として一考の余地があると考えられる。

Adnexectomy is the standard treatment for adnexal torsion causing tissue necrosis. However, this intervention is contraindicated in young women in whom fertility preservation is essential. In this report, we present a case of juvenile adnexal torsion treated via a conservative laparoscopic two-stage operation. A 10-year-old girl with lower abdominal pain and nausea presented for evaluation of a suspected ovarian mass. Ultrasonography revealed a right-sided ovarian mass measuring 5 cm. Doppler studies revealed no notable blood flow to this mass, and we suspected a right ovarian cystic teratoma with torsion. Laparoscopy revealed an enlarged, dusky right ovary with torsion. The color of the adnexa was not restored to its original state even 10 min after detorsion. The family desired ovarian preservation, and only detorsion was performed that day. We did not observe any adverse effects, such as pulmonary embolism following this treatment. The ovarian cyst showed normalization of color 22 weeks later, and we performed cystectomy. In conclusion, a conservative laparoscopic two-stage operation is the intervention of choice to treat adnexal torsion in young women who desire fertility preservation.

キーワード：付属器茎捻転，二期的手術，保存的
Key words：adnexal torsion, two-stage operation, conservative

緒　　言

付属器茎捻転は婦人科の急性腹症の代表的疾患であり，これまで壊死が疑われる色調変化の強い付属器茎捻転に対しては，付属器摘出術が第一選択とされてきた。しかし，若年女性，挙児希望のある女性では，妊孕性の温存という点が問題となる。10歳女児の卵巣嚢腫茎捻転に対して腹腔鏡下に二期的手術を行い，付属器の温存が可能であった一例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

症　　例

症例　：10歳，女児
主訴　：下腹部痛，嘔気
既往歴：気管支喘息
家族歴：特記事項なし

月経歴：初経未
現病歴：前日朝より下腹部痛があり，痛みの増悪と嘔気の出現を認めたため，当院小児科外来を受診。腹部超音波検査で右卵巣に５cm大の嚢胞性病変を認めたため，当科紹介となる。
診察所見：腹部平坦・軟，右下腹部に強い自発痛・圧痛あり，筋性防御あり。
血液検査所見：WBC 7,460/μl，CRP≦0.02mg/dl，D-dimer≦0.5μg/mL，CEA 1.1ng/ml（正常値 0.0-5.0ng/ml），SCC 1.0ng/ml（0.0-1.5ng/ml），CA19-9 10.4IU/ml（0.0-37IU/ml），CA125 13.4IU/ml（0.0-35IU/ml）
腹部超音波検査：右卵巣に５cm大の多房性嚢胞性病変あり，卵巣嚢腫への血流は乏しい（図１）。
骨盤部単純MRI検査：右卵巣に長径約５cmの多房性嚢胞性腫瘤があり，T1強調像，T2強調像で共に高信号を呈し，T1強調像脂肪抑制で信号低下を来たす脂肪成分が主体である。腫瘤内部には脂肪成分の他，水成分，毛髪塊などの奇形腫成分が混在している（図２）。腫瘍の右上方部分に捻転茎を示唆する捻れた構造物があり，右卵巣成熟奇形腫の茎捻転が疑われた（図３）。
臨床経過：臨床所見や画像所見より，色調変化の強い付属器茎捻転の可能性が高く，治療方針としては付属器摘出術が第一選択と考えられた。しかし，10歳と若年であること，腫瘍サイズが小さいことを考慮して，ご家族には付属器摘出術に加え，付属器保存手術についても提示した。腹腔鏡下に捻転解除を行い，術中に血流が改善するようであれば卵巣嚢腫摘出術を行い，血流の改善が乏しければ，後日二期的に卵巣嚢腫摘出術を行うという治療方針である。二期的手術には両側付属器を温存できる可能性があるが，捻転解除した際に肺血栓塞栓症を発症するリスクも考えられ，更には２回目の手術までに付属器が壊死して腹膜炎を起こしたり，再捻転したりする可能性があるというデメリットも考慮される。これらについて十分なインフォームドコンセントを行った上で，ご家族より付属器温存の強い希望があったため，一期的あるいは二期的手術による付属器保存手術の方針とした。
同日，緊急で腹腔鏡下卵巣嚢腫茎捻転解除術を行った。５cm大に腫大した右付属器を認め，時計回りに720度捻転していた。鬱血により右付属器，特に右卵管が黒色に変化していた（図４）。茎捻転を解除して10分程度

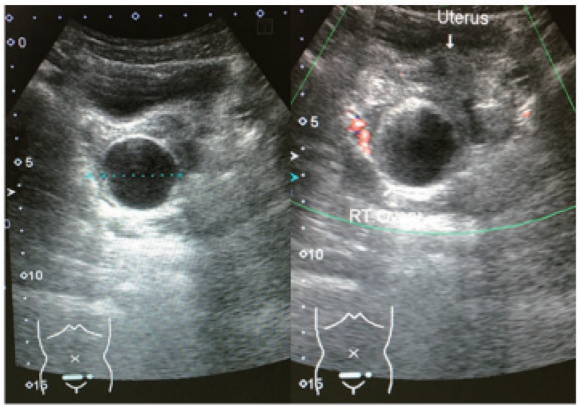


図１　腹部超音波検査
右卵巣に５cm大の多房性嚢胞性病変あり，卵巣嚢腫への血流は乏しい。

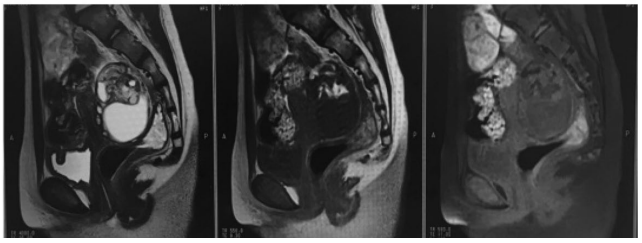


図２　骨盤部単純MRI検査
（左：T2WI　中：T1WI　右：T1脂肪抑制）
右卵巣に長径約５cmの多房性嚢胞性腫瘤があり，T1強調像，T2強調像で共に高信号を呈し，T1強調像脂肪抑制で信号低下を来たす脂肪成分が主体である。腫瘤内部には脂肪成分の他，水成分，毛髪塊などの奇形腫成分が混在している。

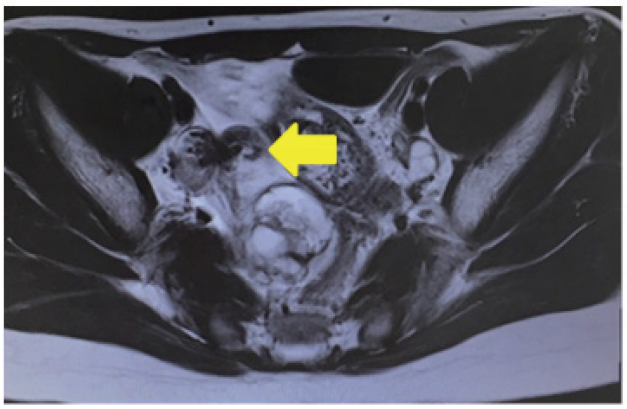


図３　骨盤部単純MRI検査（T2WI）
腫瘍の右上方部分に捻転茎を示唆する捻れた構造物（矢印）があり，右卵巣成熟奇形腫の茎捻転が疑われた。

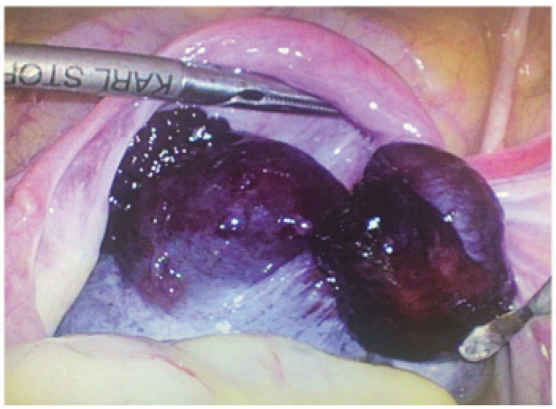


図４　腹腔鏡下卵巣嚢腫捻転解除術時
右付属器は５cm大に腫大し，時計回りに720度捻転していた。鬱血により右付属器，特に右卵管が黒色に変化していた。

血流の改善を待ったが，右卵巣嚢腫の色調がわずかに改善したのみで，右卵管の色調変化は認めなかった。腹腔内を生理食塩水で洗浄後，癒着防止剤を貼付し，手術を終了した。捻転解除術後，付属器壊死による腹膜炎の発症や付属器の再捻転，肺血栓塞栓症などの合併症は認められず順調に経過した。手術から４週間後に外来で腹部超音波検査を施行したところ，右付属器に血流を認めた。捻転解除術の22週間後に腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術を行った。臍部を２cm縦切開して開腹し，左右下腹部に５mmの切開を２カ所加え，気腹して腹腔内を観察した。右付属器の色調は正常に戻っており，卵巣嚢腫と周囲との癒着はなく（図５），予定通り卵巣嚢腫摘出術を施行した。白膜と卵巣嚢腫の間に100倍希釈したバソプレシンを局注し，L字型モノポーラで白膜を切開して，バイポーラでその切開を拡大した。切開線を延長し，卵巣の白膜を剥離した。白膜を翻転し，白膜の翻転部の癒着を切離して，卵巣嚢腫を破綻させることなく摘出した。卵巣嚢腫を回収袋に挿入して体外へ搬出。腹腔内をよく洗浄し，白膜剥離部分の止血を行い，癒着防止剤を貼付して手術を終了した。摘出標本の病理組織診断は，右卵巣成熟奇形腫であった。

考　　察

付属器が茎捻転を起こすと，付属器は鬱血により腫大し，壊死へと進行していく。また，茎捻転を起こした付属器は血腫を含むため，捻転を解除すると肺血栓塞栓症を生じる危険性があるとされている[1]。このため，これまで付属器摘出術が治療法の第一選択とされてきた。付属器摘出により，下腹部の捻転痛も速やかに消失する。しかし，一側の付属器を失うため，妊孕性の温存という点が問題となる。

卵巣嚢腫茎捻転に対する付属器保存手術に関しては，1989年にMageらによって提唱された[2]。茎捻転を解除し，付属器の血流を回復させてから，一期的あるいは二期的に卵巣嚢腫摘出術を行う方法である。日本国内でも本症例のように二期的に保存手術を行った症例報告はあるが，その数は極めて少ない。国内では，付属器茎捻転に対して腹腔鏡下付属器保存手術を試みた20症例についての報告[3]がある。症例の平均年齢は27歳で，平均捻転回数は2.2回であった。20例中傍卵巣嚢胞の捻転３例を除外した17例中，保存手術が成功したのは11例（65％）であった。このうち，一期的に保存手術を行ったのは９例で，本症例のように二期的に保存手術を行ったのは２例であったが，いずれも捻転解除に伴う合併症を発症することなく順調に経過し，２回目の手術をそれぞれ９週間後と12週間後に行っていた。術後，経腟超音波検査にて，卵胞の発育が確認されている。捻転解除術時に付属器の色調の改善がみられた場合，一期的に摘出術を行うことも考慮されるが，正常卵巣の捻転である場合も多くあるため，手術時には注意が必要である。また，茎捻転の起こった付属器は浮腫によって被膜が肥厚して硬くなっており，炎症によって正常卵巣と卵巣嚢腫との境界が不明瞭で，組織も脆弱になっているため，一期的手術は技術的に困難であるとする報告もある[4]。

今回，我々が経験した症例では，茎捻転発生から手術までの経過時間は約30時間であった。温存手術が可能かどうかは，付属器が壊死しているかどうかで判断されるが，付属器壊死の有無を判断できる経過時間の指標は確立されていない。ラットを用いた実験では，３回茎捻転の場合には36時間で壊死が起こったという報告[5]がある。一方，ヒトでは44時間や60時間という報告[6][7]もある。しかし，腹痛発生までの経過，捻転回数などは症例により異なるため，明確なタイムリミットを設けるのは困難である。

また，捻転解除術による肺血栓塞栓症発症のリスクについては，付属器茎捻転に対し，捻転解除術を行った309例と捻転解除せずに付属器摘出術を行った672例を比較検討した報告[8]がある。これによると，肺血栓塞栓症が発症したのは全体の0.2％で，いずれも捻転解除せずに付属器摘出術を行った症例であった。つまり，捻転解除によって肺血栓塞栓症発症のリスクは上昇しないと結論づけている。造影CT検査や血液検査のD-dimerの値など，術前に付属器内の血腫の有無を確認できる指標があれば合併症発症のリスクを軽減できる可能性があるが，こうした検討はなされていない。

さらに，２回目の手術を行うタイミングについてである。本症例では，患者の希望時期に合わせて，捻転解除術から22週間後に手術を行った。捻転解除して４週間後では血腫の残存が見られ，８～12週間でほぼ消失するという報告[3]がある。一方，捻転解除を行った102例中５例（4.9％）に茎捻転が再発したという報告[9]もある。

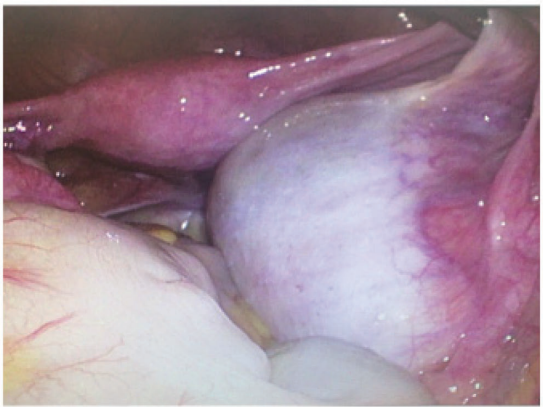


図５　腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術時
右付属器の色調は正常に戻っており，周囲との癒着は認めなかった。

こうしたリスクを考慮すると，手術間隔が長過ぎるのも問題である。一方で，捻転を解除すると炎症により付属器周囲が癒着するため，再発の恐れは少ないとする報告[3]もある。これらのことから，２回目の手術のタイミングは８～12週間後が妥当ではないかと考えるが，今後の検討が必要である。

また，本症例では妊孕性の温存を目指して付属器温存手術を選択したわけであるが，実際に卵巣機能が温存されているかどうかは，月経が発来しておらず，検討できていない。捻転解除後の卵巣機能について検討した報告[2) 8) 10)]がある。経腟超音波検査で卵胞を確認することで卵巣機能回復の指標とするものであり，100％に近い症例で卵巣機能の回復が確認されている。一方で，長期的なフォローを行った検討では，術後半年で超音波検査にて正常所見であった卵巣が後に萎縮を認めたという報告も存在する[11)]。さらに，二期的手術を行うことで，腹腔内が癒着し，却って腹腔内の妊娠環境が悪化してしまう可能性についても検討される必要がある。

上記のいずれの問題点においても，症例数が少ないため，十分な検討がなされていないのが現状である。今後の症例の蓄積が望まれる。

結　　語

10歳女児の卵巣嚢腫茎捻転に対して腹腔鏡下に二期的手術を行い，付属器の温存が可能であった一例を経験した。妊孕性の温存が必要な付属器茎捻転の症例では，二期的手術も検討の余地がある。

文　　献

1）Nichols DH, Julian PJ. Torsion of the adnexa. Clin Obstet Gynecol 1985; 28: 375-380.
2）Mage G, Canis M, Manhes H, Pouly JL, Bruhat MA. Laparoscopic management of adnexal torsion, a review of 35 cases. J Reprod Med 1989; 34: 520-524.
3）中山大介，藤下晃．付属器茎捻転に対する一期的あるいは二期的腹腔鏡下保存手術．日鏡外会誌．2012；17：695-699.
4）Oelsner G, Bider D, Goldenberg M, Admon D, Mashiach S. Long-term follow-up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. Fertility and Sterility 1993; 60(6): 976-979.
5）Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, Wheeler JM. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischemia-reperfusion rodent model. Hum Reprod 1998; 13: 2823-2827.
6）Eckler K, Laufer MR, Perlman SE. Conservative management of bilateral asynchronous adnexal torsion with necrosis in a prepubescent girl. J Pediatr Surge 2000; 35: 1248-1251.
7）松岡正造，北出真理，菊池盤，熊切順，黒田恵司，時田佐智子，黒田雅子，武田省．当院における付属器腫瘍茎捻転症例の検討．日鏡外会誌．2011；16：57-61.
8）McGovern PG, Noah R, Koenigsberg R, Little AB. Adnexal torsion and pulmonary embolism: Case report and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 601-608.
9）Cohen SB, Wattiez A, Seidman DS, Goldenberg M, Admon D, Mashiach S, Oelsner G. Laparoscopy Versus Laparotomy for Detorsion and Sparing of Twisted Ischemic Adnexa. JSLS 2003; 7(4): 295-299.
10）Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, Admon D, Mashiach S, Carp H. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. Hum Reprod 2003; 18: 2599-2602.
11）Lasso Betancor CE, Garrido Perez JI, Murcia Pascual FJ, Granero Cendon R, Vargas Cruz V, Paredes Esteban RM. Ovarian torsion. long-term follow-up of the black-bluish ovary after laparoscopic detorsion. Cir Pediatr 2014; 27(1): 26-30.

【連絡先】
角南　華子
岡山大学病院産科婦人科
〒700-8558　岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7320　FAX：086-225-9570
E-mail：hanakos1208@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.93-96

卵巣子宮内膜症性嚢胞および子宮腺筋症に対するジエノゲスト長期投与症例の臨床的検討

坂井　宜裕・山縣　芳明・爲久　哲郎・平田　博子・中川　達史・平林　啓・沼文　隆

JCHO 徳山中央病院　産婦人科

Long-term dienogest treatment for ovarian endometrial cysts and uterine adenomyosis: A clinical study

Takahiro Sakai・Yoshiaki Yamagata・Tetsuro Tamehisa・Hiroko Hirata
Tatsushi Nakagawa・Kei Hirabayashi・Fumitaka Numa

Department of Obstetrics and Gynecology, JCHO Tokuyama Central Hospital

ジエノゲストは合成プロゲスチン製剤の一つで，黄体ホルモン活性と抗アンドロゲン作用を有し，プロスタグランジンE2，炎症性サイトカイン，エストロゲンの産生を抑制することで子宮内膜症や子宮腺筋症に起因する疼痛を改善する効果がある。これまでジエノゲストの比較的短期投与については有効性が報告されているが，長期投与については未だ報告に乏しい。今回，徳山中央病院で2016年から2018年までの３年間にジエノゲストを１年以上長期投与した症例について，子宮腺筋症，卵巣子宮内膜症性嚢胞のサイズ変化を評価し，さらに有害事象のためジエノゲストの投与が中止された症例を後方視的に検討した。子宮腺筋症症例においては病巣サイズ変化を認めなかったが，卵巣子宮内膜症性嚢胞症例ではジエノゲスト投与により有意な嚢胞サイズの縮小を認めた。投与中止の原因となった有害事象は更年期障害，性器出血の順に多く，多量の性器出血による中止症例は認めなかった。卵巣子宮内膜症性嚢胞に対してジエノゲストは効果的な治療法の一つであるが，長期投与症例においては更年期症状の出現に留意する必要がある。

Dienogest is a synthetic progestin showing luteinizing hormone and antiandrogenic activity. It suppresses the production of prostaglandin E2, inflammatory cytokines, and estrogen and effectively treats endometriosis-induced pelvic pain. To date, several studies have reported short-term dienogest treatment in these patients; however, limited data are available regarding long-term treatment with this drug. We report the long-term effects of dienogest treatment on ovarian endometrial cysts (patients were followed-up for >1 year) and adenomyosis (patients were followed-up for 3 years) observed in a study performed at Tokuyama Central Hospital. We evaluated changes in the size of uterine adenomyosis and ovarian endometrial cysts and also investigated the adverse effects observed in these patients.
No significant change was observed in the size of adenomyosis; however, long-term dienogest treatment led to significant reduction in the size of ovarian endometrial cysts. Adverse events such as menopausal disorders and genital hemorrhage occurred in 11 patients; however, no patient reported significant genital hemorrhage necessitating medication withdrawal. In conclusion, long-term dienogest treatment led to symptom relief and reduction in the size of ovarian endometrial cysts; however, clinicians should carefully evaluate menopausal symptoms in these patients.

キーワード：ジエノゲスト，子宮内膜症，子宮腺筋症，卵巣子宮内膜症性嚢胞
Key words：dienogest, endometriosis, uterine adenomyosis, ovarian endometriotic cyst

緒　　言

子宮腺筋症や卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する保存的加療として，GnRHアゴニスト，ジエノゲスト，レボノルゲストレル徐放型子宮内システム，低用量ピル，ジドロゲステロン等があるが，特に近年ではジエノゲストを使用する機会が増えている。ジエノゲストは合成プロゲスチン製剤の一種で，黄体ホルモン活性と抗アンドロゲン作用を有し，プロゲステロン受容体に作用することでプロスタグランジンE2，炎症性サイトカイン，エストロゲンを抑制し，子宮内膜症および子宮腺筋症に起因する疼痛の改善が期待できる[1)]。また子宮内膜症病巣へ直接作用し[2)]，生理活性物質の低下を介して子宮内膜症進展抑制効果を呈する[3)]。卵巣子宮内膜症性嚢胞に対しては，サイズ縮小効果を有することも報告されている[2) 4) 5)]。ジエノゲストの内服期間については１年以下という比較的短い期間での報告が多いが[6) 7)]，１年以上の長期使用を行った少数例の報告も散見される[2) 4)]。

子宮腺筋症においてはジエノゲスト長期投与による腺筋症病巣のサイズ縮小効果は明らかになっていない。

本研究ではジエノゲストを１年以上長期使用した症例について，子宮腺筋症および卵巣子宮内膜症性嚢胞のサイズ変化を中心に検討を行った。また長期使用した際の性器出血など，副作用についても検討を行った。

対象と方法

2016年１月から2018年12月までの３年間に当院でジエノゲスト２mg/日を経口投与した72症例の内服期間を図１に示す。そのうち１年以上ジエノゲストを継続投与された症例で，かつ画像検査が行われていた22例（子宮腺筋症13例，卵巣子宮内膜症性嚢胞５例，両者合併４例）について解析を行った。対象症例の年齢平均値41.9歳（30歳～50歳）であった。子宮腺筋症は結節型が10例，びまん型が７例であった。投与開始前と投与開始１年後における子宮腺筋症および卵巣子宮内膜症性嚢胞のサイズ変化について，超音波断層検査またはMRI画像検査を用いて検討した。子宮腺筋症では子宮体部面積（矢状断面での長径と短径を掛け合わせて算出）を，卵巣子宮内膜症性嚢胞では嚢腫の長径をそれぞれサイズ変化の指標として用いた。検討は電子カルテの記録を用いて後方視的に行った。

また，ジエノゲスト内服前に前投薬（低用量ピル，GnRHアゴニスト）を行った後にジエノゲストヘローテーションを行った群，および前投薬がなかった群に分け，それぞれの群間でサイズの変化について検討した。副作用については，全３年間に投与した症例のうち副作用のため中止された症例を抽出し，理由およびその転帰を検討した。

統計学的検討はMann-WhitneyのU検定を用いて行い，$p<0.05$を有意差ありと判定した。

結　　果

子宮腺筋症の全症例（n=17）において，子宮体部面積はジエノゲスト投与開始前と投与開始１年後で有意な差は認められなかった。ジエノゲスト単独使用群（n=10），前治療として低用量ピル（LEP）を使用した群（n=３），GnRHアゴニストを使用した群（n=４）においても，いずれもジエノゲスト投与前後で有意差は認められなかった（図２）。また投与１年以降の長期にわたり追跡した症例のうちサイズ計測が可能であった10例に関しては，１年以上のジエノゲスト投与により子宮体部面積の縮小あるいは増大は認められなかった。

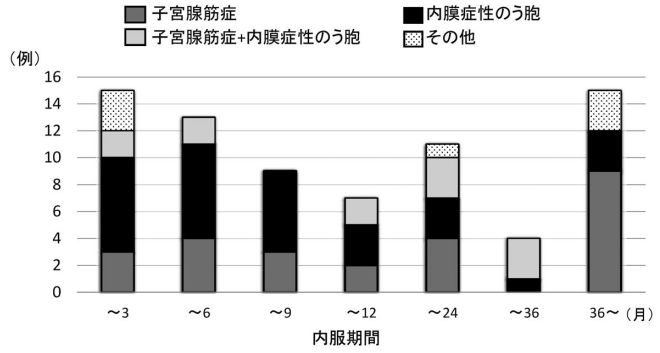


図１　ジエノゲストを投与した期間

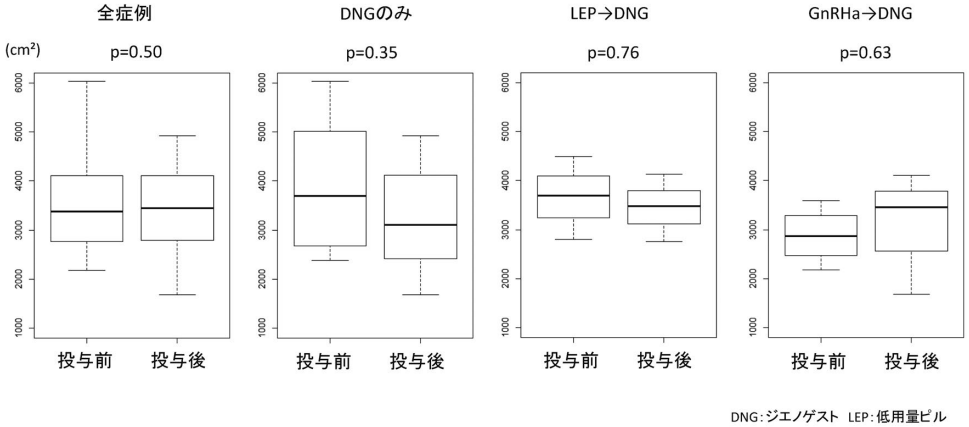


図２　子宮腺筋症におけるサイズ変化

卵巣子宮内膜症性嚢胞の全症例（n=９）においては，嚢胞の長径平均はジエノゲスト投与開始前が40.2mm，投与開始１年後が14.8mm（p=0.005）であり，有意なサイズの縮小を認めた。またジエノゲストのみで加療した場合（n=７）でも有意なサイズ縮小が認められた（図３）。投与１年以降の長期にわたり追跡した症例のうちサイズ計測が可能であった６例に関しては，サイズ縮小効果は維持されていたが，サイズ縮小のさらなる上乗せ効果は認めなかった。

ジエノゲスト中止症例について表１に示した。対象期間中にジエノゲストを投与した全72例中，39例（54%）が投与中止となり，11例（15.2%）が有害事象を理由に中止されていた。具体的な有害事象としては更年期症状が６例と最も多く，次いで性器出血が４例，気分不良が１例であった。性器出血については輸血を必要とするような重症貧血に至った症例は認めなかった。内服中止に至るまでのジエノゲスト平均内服期間は，更年期症状症例が15.7ヶ月（１-35ヶ月），性器出血症例で5.3ヶ月（１-11ヶ月）であった。ジエノゲストを１年以上長期投与した症例では更年期症状による中止を３例認めたが，性器出血による中止は認めなかった。

考　　察

卵巣子宮内膜症性嚢胞や子宮腺筋症は，月経困難をはじめとした様々な症状を呈する慢性炎症性疾患で，長期にわたり女性のQOLを損なうことも多い。近年，子宮内膜症性疼痛に対してジエノゲストの疼痛抑制効果が示されており，長期投与も含めて臨床で広く使用されつつある[8)]。

ジエノゲストには鎮痛効果以外にも，卵巣子宮内膜症性嚢胞の縮小効果を有することが諸報告により明らかになっている[2) 4) 5)]。本検討でもジエノゲストを長期投与した場合には卵巣子宮内膜症性嚢胞の有意なサイズ縮小効果が認められた。特に全９例中４例がジエノゲスト投与後に画像診断上，卵巣子宮内膜症性嚢胞の消失を認めており，腹腔内高度癒着のため手術困難と予想される卵巣子宮内膜症性嚢胞の症例等に対しては，ジエノゲスト内服が良い適応となる可能性がある。

子宮腺筋症については，ジエノゲスト内服により子宮は縮小傾向とはなるものの，投与後16週，24週，52週のそれぞれのタイミングで投与前に比べて有意な子宮サイズの減少は得られなかったという報告があり[6) 7)]，本検討でも１年以上の長期投与について検討を行ったが同様

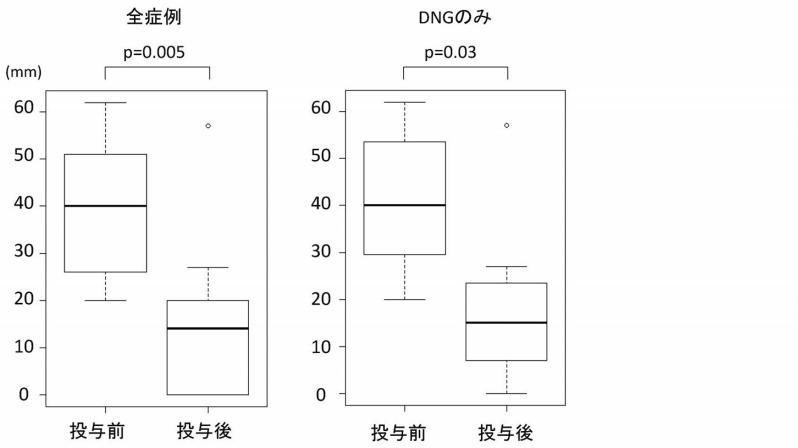


図３　卵巣子宮内膜症性嚢胞におけるサイズ変化

表１　投与中止した症例の原因と内服期間

内服期間（月）		～3	～6	～9	～12	～24	～36	36～	計
有害	更年期症状	1		2		1	2		6
	性器出血	2	1		1				4
	気分不良	1							1
非有害事象		9	2	5	4	3	1	4	28

（例）

に有意なサイズ縮小効果は得られなかった。ジエノゲスト単独で治療された群と低用量ピルからジエノゲストへ切り替えて投与された群では，子宮サイズがわずかに縮小傾向となったが，GnRHアゴニストからジエノゲストへ切り替えた群では抗エストロゲン作用の減弱によると思われる子宮サイズの軽度増大傾向を認めた。また，いずれの群においても１年以上の投与期間中に良好な疼痛改善効果を得ることができた。

本検討における有害事象については更年期症状による内服中止を６例認めており，中止理由の中では最多であった。更年期症状の内訳としては，めまい，発汗，抑うつ気分，情緒不安定といった症状が挙げられた。これらの症状は，投与後３ヶ月以内に出現したものもあれば，２年以上経過したのちに出現したものもあり，投与期間が長期となった際にも更年期症状の出現には留意が必要である。またGnRHアゴニスト製剤を長期使用した際には低エストロゲン状態に起因する骨密度の低下が問題となる。ジエノゲストに関しては投与前後の骨密度測定を行い，骨密度の低下傾向は認めなかったという報告があり[7]，本検討でも数症例でジエノゲスト投与後約１年後に密度の測定を行ったが骨密度の低下傾向は認めなかった。ジエノゲストはエストロゲンの産生を完全には抑制しないため，閉経前女性に対するジエノゲスト投与長期投与により骨密度の低下を招くリスクは低いと考えられた。本検討での子宮腺筋症症例におけるジエノゲスト内服中止例は全体の半数程度であり，過去の報告と同様の頻度となったが[9]，そのうち有害事象での中止は投与症例全体の15％程度であり，性器出血が原因となった内服中止は５％程度と低頻度であった。特に病巣の大きな子宮腺筋症では，ジエノゲスト単独療法で性器出血が多量となり，結果的に内服中止や服薬アドヒアランスの低下の原因となる。このような症例に対してはGnRHアゴニストを先行使用した後，ジエノゲストへ投薬を切り替えて治療を行う方法（sequential method）が有効である。sequential methodにより性器出血の減少が期待できるとされており[5]，本検討では子宮腺筋症４症例（子宮体部最大径：7.5cm）にsequential methodを行った。４症例で投与中止となるような性器出血は認めず，良好な服薬アドヒアランスを得た。適切な症例選択，十分な患者説明の上，sequential methodを実施することで性器出血による内服中止は回避可能と思われる。子宮腺筋症に対するディナゲスト投与禁忌は，子宮最大体部径10cm以下，子宮筋層厚４cm以下とされているが，sequential methodではどの程度のサイズの子宮腺筋症まで有効であるのかは不明であり，今後の検討が必要である。

今回，ジエノゲスト長期投与における効果および有害事象の検討を行った。卵巣子宮内膜症性嚢胞に対してはジエノゲスト内服により嚢胞のサイズ縮小が期待できる。子宮腺筋症に対してサイズ縮小効果は期待できないが，症状緩和及びsequential methodを用いることにより良好な服薬アドヒアランスを得ることができる。一方で，長期投与を行った際に更年期症状をはじめとする有害事象には留意する必要がある。

文　献

１）北脇城．子宮内膜症治療における黄体ホルモン製剤の位置づけ．最新女性医療 2015；vol.2．No.2：74-79.

２）西村浩美，下野紗綾佳，前田香子，佐々木聖子，藤本真理子，堀江克行．当科でのジエノゲストの使用経験．三菱京都病院医学総合雑誌 2010；vol.17.：18-23.

３）藤井美穂，鈴木孝浩，松田琢磨，三浦淳，岸由香，青木香苗．ジエノゲストの子宮内膜症抑制効果．北海道産科婦人科学会雑誌 2013；57巻１号：33-37.

４）宮木康成，小田隆司，山口万紀子，清川麻知子，橋本雅，高田智价，三宅馨．子宮内膜症に対するジエノゲストの使用経験．HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2010；17 NO.2：81-84.

５）阪埜浩司．子宮内膜症治療におけるジエノゲスト使用法の工夫．HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2016；16 NO.3：76-80.

６）飯野好明，吉松宣弘，石塚康夫，古川隆正，高田眞一．子宮内膜症，子宮腺筋症におけるGnRH agonist治療後のジエノゲスト，lowdose estrogen progestin（LEP）製剤の治療効果の検討．産婦人科の実際 2012；vol.61 No.5：769-775.

７）Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. Fertil Steril 2017; 108(4): 673-678.

８）Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest treatment of painful symptoms in adenomyosis. J Obstet Gynecol Res 2017; 43: 1441-1448.

９）峯克也，明楽重夫，浜野愛理，小野修一，大内望，市川雅男，黒瀬圭輔，竹下俊行．子宮内膜症および子宮腺筋症におけるジエノゲスト投与中止例の検討．日本エンドメトリオーシス会誌 2012；33：178-180.

【連絡先】
坂井　宜裕
山口大学医学部産科婦人科学
〒755-8505　山口県宇部市南小串 1-1-1
電話：0836-22-2288　FAX：0836-22-2287
E-mail：dekasan.ga@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.97-101

子宮頸癌の治療後に皮膚筋炎と胃癌が判明した1例

長治　誠・早田　裕・清水　健治

鳥取市立病院　産婦人科

Dermatomyositis and gastric cancer after treatment for cervical cancer: A case report

Makoto Nagaji・Yuu Hayata・Kenji Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori Municipal Hospital

皮膚筋炎はしばしば悪性腫瘍を合併することが知られている。今回子宮頸癌の治療後に皮膚筋炎と診断され，胃癌が判明した症例を経験したので報告する。
症例は58歳。不正性器出血を主訴に前医を受診し，子宮頸癌（扁平上皮癌）と診断され，放射線治療目的に当院に紹介となった。子宮頸部に6cm大の腫瘤を認め，直腸診，骨盤MRI検査で左子宮傍組織浸潤を認めた。
PET/CT検査で骨盤リンパ節にFDGの集積を認めた。さらに左副腎と思われる部位にもFDGの集積を認めたが，転移は否定的であった。子宮頸癌ⅡB期と診断し同時化学放射線治療が開始された。治療中にGrade1～2（CTCAE Ver.4.0）の倦怠感，嚥下障害を認めたが治療終了まで増強することはなかった。治療終了5週間後に，Grade3の全身筋力低下が出現し，手背に紅斑を認めた。血液検査でCPKの上昇を認め皮膚筋炎が疑われた。筋生検で筋炎の所見を認め，抗TIF1γ抗体は陽性であった。以上より悪性腫瘍合併皮膚筋炎と診断された。皮膚筋炎に合併する悪性腫瘍は腺癌が多く，子宮癌との合併は比較的少ないとされていることより，他の悪性腫瘍の検索を行ったところ上部消化管内視鏡検査で胃癌が判明し，胃癌による皮膚筋炎と診断した。皮膚筋炎に対し副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬により治療を開始した。胃癌に対しては幽門側胃切除を行った。子宮頸癌の治療開始前に副腎腫瘍と思われていた腫瘍は，胃癌のリンパ節転移であった。現在副腎皮質ステロイド治療により皮膚筋炎の症状は安定し，子宮頸癌，胃癌とも再発徴候は認めない。担癌患者が皮膚症状や筋症状を認めた場合，腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎も念頭に置いておく必要があると思われた。

Dermatomyositis is known to be associated with malignancy. We describe gastric cancer and dermatomyositis in a patient treated for cervical cancer. A 58-year-old woman with genital bleeding was diagnosed with cervical cancer (SCC) and presented to our hospital for treatment. We initiated concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer IIB. During treatment, the patient developed Grade 1-2 malaise and dysphagia (based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0); however, these symptoms did not worsen until treatment completion. Five weeks after treatment completion, she developed generalized muscle weakness (Grade 3) and erythema on the back of her hands. Blood tests showed elevated serum creatine phosphokinase levels, suggesting dermatomyositis. Muscle biopsy revealed myositis, and immunohistochemical examination revealed positive anti-TIF1γ antibody expression. Based on these findings, she was diagnosed with dermatomyositis associated with malignancy. Systemic examination revealed gastric cancer, and we diagnosed gastric cancer-induced dermatomyositis. She received corticosteroids and immunosuppressants for treatment of dermatomyositis, and we performed pyloric gastrectomy for gastric cancer. Corticosteroid treatment stabilized her dermatomyositis, and she showed no cervical or gastric cancer recurrence. Clinicians should consider dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome in the differential diagnosis in patients with cancer presenting with cutaneous and muscle symptoms.

キーワード：子宮頸癌，腫瘍随伴症候群，皮膚筋炎，胃癌
Key words：cervical cancer, paraneoplastic syndrome, dermatomyositis, stomach cancer

緒　　言

多発筋炎は自己免疫性の炎症性筋疾患で，主に体幹や四肢近位筋，頸筋，咽頭筋などに対称性筋力低下を来たす。これらの筋症状に加え特徴的な皮膚症状を伴うものを皮膚筋炎と呼ぶ[1,2]。間質性肺炎や悪性腫瘍を合併することが広く知られており，腫瘍随伴症候群としての悪性腫瘍合併皮膚筋炎の概念は確立されている[3]。皮膚筋炎の10～30％に悪性腫瘍を合併するという報告が多い[3-5]。今回子宮頸癌の治療後に皮膚筋炎と診断され，胃癌が判明した症例を経験したので報告する。

症　　例

患　者：58歳
閉　経：52歳
妊娠歴：11妊2産

人工妊娠中絶７回，自然流産２回
既往歴：16歳　虫垂炎　虫垂切除
年齢不明　胃潰瘍，ピロリ菌除菌
家族歴：直腸癌（父）
その他特記事項なし
現病歴：不正性器出血を主訴に前医を受診。子宮頸癌（扁平上皮癌）ⅡB期が疑われ放射線治療目的に当院に紹介となった。
受診時所見：子宮頸部に肉眼上明らかな癌病巣を認め易出血性であった（図１a）。明らかな腟壁への浸潤は認めなかった。超音波検査上子宮頸部に６cm大の腫瘤を認め（図１b），直腸診，MRI検査で左子宮傍組織に浸潤を認めた。また骨盤リンパ節の腫大も認めた（図１c）。PET/CT検査では子宮頸部と骨盤リンパ節にFDGの高集積が認められた。さらに左副腎と思われる部位にも３cm大のFDGの集積する腫瘤を認め，転移あるいは良性を含む副腎腫瘍が疑われた。その他明らかな遠隔転移は認めなかった（図２）。腫瘍マーカはSCC：7.0ng/ml，CEA：1.7ng/mlであった。

経　　過

左副腎腫瘍はホルモン産生腫瘍も否定できず，ホルモン検査を施行したがACTH，コルチゾール値に異常は認めずホルモン産生腫瘍は否定された。非機能性腺腫あるいは子宮頸癌の転移の確定には組織検査が必要であったが，孤立性で傍大動脈リンパ節の転移は認めないこと，造影PET/CT検査で均一な造影効果を認めることより，子宮頸癌の転移ではなく副腎原発腫瘍と思われた。内科医，泌尿器科医，放射線科医と協議し子宮頸癌の治療を優先し，治療後に副腎腫瘍の治療を行うこととなった。また癌性疼痛を認めアセトアミノフェン１日量として2000mgを処方した。

子宮頸癌ⅡB期の診断で同時化学放射線治療（CCRT：Concurrent Chemoradiotherapy）を計画（全骨盤照射30.6Gy＋中央遮蔽照射19.8Gy，高線量率腔内照射24Gy，シスプラチン40mg/㎡毎週投与，５～６コース）し開始した。総線量28.8Gy照射時にGrade1（CTCAE Ver.4.0）の全身倦怠感を認め，総線量43.2Gy照射時には全身倦怠感はGrade2に増強したがそれ以上の増悪はなかった。全身倦怠感は化学療法および放射線治療によるものと考え経過観察とした。また同時にGrade1の嚥下障害も認め，耳鼻科にコンサルトを行ったが，嚥下機能，声帯機能に異常はなく唾液腺分泌の減少が疑われた。治療開始前より両手背にGrade1の紅斑を認め，皮膚科にコンサルトを行ったが，疼痛緩和目的に使用していたアセトアミノフェン内服による薬疹が疑われ，副腎皮質ステロイド軟膏が処方され症状は軽減した。以後治療終了時まで紅斑の増悪は認めなかった。

最終的に予定していた放射線治療は完遂出来たが，化学療法はGrade3の白血球減少が持続したため４コースで終了となった。

放射線治療終了直後の腹部CT検査では左副腎腫瘍はわずかに縮小し泌尿器科で手術を予定していたが，放射線治療終了後５週目に手背紅斑の増悪を認めた。さらに全身の脱力・全身の筋力低下が出現し，立位，更衣が不可能でほぼ臥床の状態，Grade3であった。悪性腫瘍の

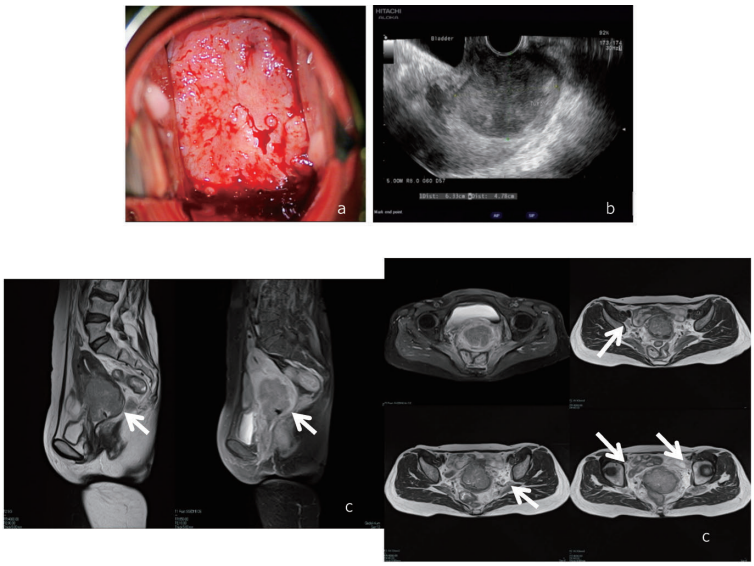


図１　コルポスコピー（a），経腟超音波（b），骨盤MRI検査（c）
a：子宮頸部は腫瘍に置換されており外子宮口は不明。易出血性であった。
b：子宮頸部に６cm大の腫瘤を認める。
c：子宮頸部前壁を中心に６cm大の腫瘤を認め，子宮傍組織浸潤を認めた。左右外腸骨リンパ節の腫大も認める。

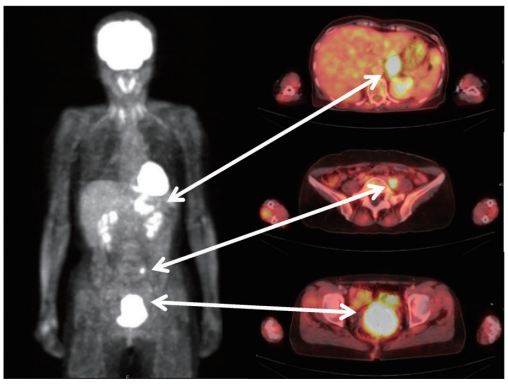


図２　PET/CT検査
子宮頸部と骨盤リンパ節にFDGの高集積を認める。左副腎と思われる部位に３cm大のFDGの集積する腫瘤を認める。

治療後であること，皮膚症状，筋症状を認めること，血液検査でCPKの上昇を認めることより，腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎が疑われ全身精査目的に内科に緊急入院となった。

両手背に落屑を伴う紅斑はGottron丘疹（図３a）と診断され，大腿MRI検査では両側大腿四頭筋を中心に筋肉に瀰漫性の信号増強を認め活動性の炎症の存在が疑われた（図３b）。大腿四頭筋肉生検でリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認め筋炎と診断された。血液検査では筋炎特異自己抗体としての抗Jo-1抗体は陰性だが，抗TIF1γ抗体は陽性であった。以上より皮膚筋炎と診断された。皮膚筋炎に悪性腫瘍が合併することは知られており，腺癌が多く子宮癌との合併は比較的少ないとされていることより，全身の悪性腫瘍の検索を行った。胸腹部CT検査を施行したが，左副腎腫瘍は放射線治療終了直後のCT検査と比較し大きさに変化はなく，その他明らかな病変は認めなかった。下部消化管内視鏡検査では異常を認めなかったが，上部消化管内視鏡検査で胃体中部大弯後壁に陥凹病変（図４）を認め，生検でGroup 5 Adenocarcinomaが判明し胃癌と診断された。このことより胃癌合併皮膚筋炎と診断された。

全身の著しい筋力低下を認めることより，副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬の併用投与が直ちに開始され脱力症状の改善後，幽門側胃切除術，リンパ節郭清が施行された。術後の病理検査でpT1bN1M0 ⅠB期と診断された。子宮頸癌治療開始前に副腎原発腫瘍と思われていた腫瘤は胃癌のリンパ節転移であった。

胃癌に対し追加治療は必要とせず，子宮頸癌，胃癌の治療後約２年経過するがいずれも再発徴候は認めない。皮膚筋炎も副腎皮質ステロイドの維持療法により症状は安定している。

考　　察

多発筋炎は自己免疫性の炎症性疾患で，膠原病の一つと捉えられている。主に体幹や四肢近位筋，頸筋，咽頭筋などに対称性筋力低下を来たす横紋筋の瀰漫性炎症性筋疾患である。全身症状として，発熱，全身倦怠感，易疲労感，食欲不振，体重減少などを呈し，筋症状として緩徐に発症して進行する体幹，四肢近位筋，頸筋，咽頭筋の筋力低下を認める。嚥下に関わる筋力の低下は誤嚥や窒息死の原因となる。筋症状に加え典型的な皮疹を伴うものを皮膚筋炎と呼ぶ。筋・皮膚以外に悪性腫瘍や間質性肺炎を合併する全身性疾患であり，これらの臓器病変の存在が生命予後を左右する[1-3]。

多発筋炎と皮膚筋炎の推定患者数はほぼ同数で，厚生労働省指定難病の個人調査票を用いた解析結果によると，二疾患で２万人以上と推定されている[3]。男女比は１：３で発症年齢は５～９歳前後の若年型と50歳代をピークとする成人型の二峰性の年齢分布をとる[1-3]。

多発筋炎，皮膚筋炎とも悪性腫瘍を合併することが

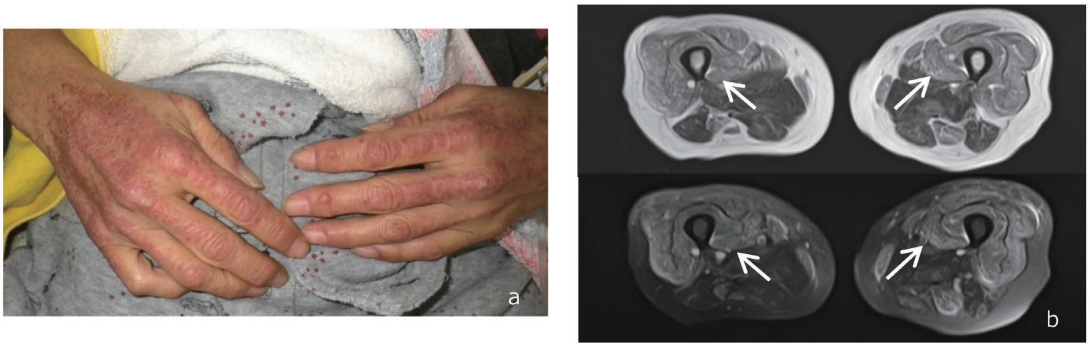


図３　Gottron丘疹（a），大腿MRI検査（b）
a：両手背に暗紅色角化性紅斑を認める。
b：両側大腿四頭筋に瀰漫性，まだら状に信号強度の上昇を認め，activeな炎症の存在を疑う。

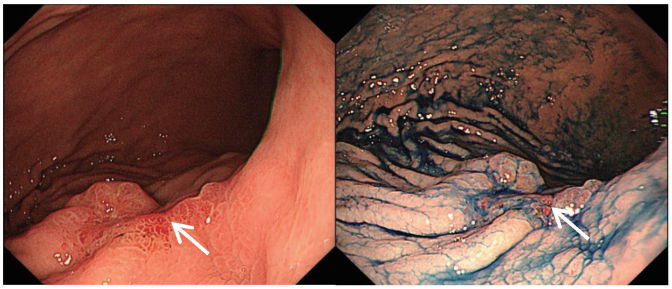


図４　上部消化管内視鏡検査
胃体中部大弯後壁に陥凹病変を認め，同部の生検ではGroup 5 Adenocarcinomaであった。

知られており，多発筋炎よりも皮膚筋炎のほうが悪性腫瘍の合併率は高く，皮膚筋炎全体の10～30%に合併するという報告が多い[3-5]。また，間質性肺炎は約50%の患者に合併するといわれている。特に急速進行例では呼吸不全となって死に至る場合があり，悪性腫瘍の合併とともに生命予後を左右する[2-3]。皮膚筋炎の多発筋炎と最も異なる症状として特徴的な皮膚症状がある。上眼瞼の浮腫性紅色変（heliotrope疹），手指関節背側面の丘疹（Gottron丘疹），手環節背面および四肢関節背面の紅斑（Gottron徴候）はわが国の診断基準に採用されている。血液検査所見上，筋組織崩壊を反映して筋原性酵素の上昇を認めるほか，他の膠原病と同様に自己抗体を認める[1]。特異性の高い自己抗体としては抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体（抗ARS抗体）が知られており，その中でも代表的なものは抗Jo-1抗体である。しかし陽性率は約20%と言われており[2]，本症例でも抗Jo-1抗体は陰性であった。近年の研究で筋炎特異的自己抗体や，筋炎関連自己抗体が次々と同定されてきている。なかでも悪性腫瘍合併皮膚筋炎に特徴的な自己抗体として，抗TIF1γ抗体，抗NXP2（MJ）抗体が代表的である。抗TIF1γ抗体陽性患者における悪性腫瘍の発症率，悪性腫瘍合併皮膚筋炎における抗体陽性者の比率は，共に40～100%で，悪性腫瘍に強い関連があると報告されている[3]。また抗TIF1γ抗体価が病勢関連したという報告もある[6]。抗NXP2（MJ）抗体は抗TIF1γ抗体ほどではないが24～50%に悪性腫瘍の合併がみられる[3,7]。

抗Jo-1抗体をはじめとする抗ARS抗体は，筋炎ともに間質性肺炎を高率に合併する（抗ARS抗体症候群）ことが知られているが，抗TIF1γ抗体は間質性肺炎の合併は少ないとされている[8]。本症例でも抗Jo-1抗体陰性，抗TIF1γ抗体陽性であったためか間質性肺炎の合併は認めなかった。

皮膚筋炎に合併する悪性腫瘍の種類については人種や地域で異なり，北欧の研究では標準化罹患比（SIR：Standardized Incidence Ratio）で，卵巣（10.5），肺（5.9），膵臓（3.8），胃（3.5），大腸（2.5）の順で腺癌に多いと報告されており，卵巣癌の相対危険度が極めて高いことは注目すべき点である[3,9]。日本の研究では，胃，肺，大腸，卵巣，乳腺に多く，特に腺癌が多くを占めている。女性においては卵巣，乳腺に多く，子宮に比較的少ないと報告されている[4-5,10]。近年では卵巣癌や乳癌においてBRCA1/2の変異と腫瘍随伴性皮膚筋炎との関連も指摘されている[3-4]。本症例では卵巣癌，乳癌の家族歴はなかった。

多発筋炎/皮膚筋炎の治療は抗炎症効果と免疫抑制効果を併せ持つ副腎皮質ステロイドが第一選択である。ステロイドの副作用が懸念される場合は，免疫抑制薬を加える[11-12]。最近は早期から副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬を併用する傾向があるとされている[4]。悪性腫瘍合併皮膚筋炎の場合，悪性腫瘍と筋炎の両者の治療が必要である。悪性腫瘍の治療と並行し，筋炎に対する副腎皮質ステロイド，免疫抑制剤の投与は創傷治癒の遅延や過度の免疫抑制を引き起こすという意見がある。多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドラインでは，筋炎の治療を待てる場合は悪性腫瘍の治療を検討すべきとされている[11]。ただし高度な筋炎，嚥下機能障害，呼吸筋障害，あるいは間質性肺炎などが存在し経過観察が困難と判断される場合は，悪性腫瘍の治療が未治療あるいは治療途中であってもリスクを検討したうえで筋炎の治療を開始するとしている[3,11]。本症例でもGrade3の全身筋力低下，Grade2の嚥下障害を認めたため胃癌の治療開始前に副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬の併用療法を行った。治療により筋力低下が改善し胃癌の手術を行ったが，手術創部の治癒の遅延，感染は認めなかった。

今回子宮頸癌の治療後に全身の脱力・筋力低下，両手背の紅斑の増悪を認め，初めて皮膚筋炎と胃癌が判明したが，あらためて治療経過を振り返ると，子宮頸癌の治療開始時にはすでに皮膚筋炎の症状が出現していたと思われる。両手背に認めた紅斑はアセトアミノフェンによる薬疹ではなくGottron徴候であった可能性が高い。また，CCRT中に出現した全身倦怠感は化学療法および放射線治療によるものばかりではなく，嚥下障害も唾液腺分泌の減少によるものではなく皮膚筋炎の全身症状と筋症状であったと考えられる。PET/CT検査で副腎腫瘍と思われていた腫瘍が胃癌のリンパ節転移であったことについては，胃潰瘍の治療後にピロリ菌の除菌もされていることより，胃癌は全く想定していなかった。CCRT施行中は制吐剤として$5HT_3$受容体拮抗薬を使用していたためか，消化器症状は全く認めなかった。胃癌による症状が投薬により隠されていた可能性も否定できない。さらにシスプラチン投与時には少量の副腎皮質ステロイドも併用しており，筋力低下がある程度抑えられていた可能性もある。CCRT終了後にはGrade1の体重減少，Grade2の食欲低下を認めたが，皮膚筋炎診断時に施行した胸腹部CT検査で副腎腫瘍と思われていた病変の大きさに変化がなかったことより，胃癌の症状ではなく，皮膚筋炎の全身症状によるものと考えられる。CCRT施行中より皮膚筋炎の症状が出現していたにもかかわらず気付いていなかったことは反省すべき点であった。

結　　語

担癌患者が皮膚症状，筋症状を認めた場合，腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎も念頭に置いておく必要があると思われた。

文　献

1）難病情報センター：皮膚筋炎/多発筋炎 2019；http://www.nanbyou.or.jp/entry/4080.［2020.01.24.］
2）下島恭弘：多発筋炎・皮膚筋炎～難治性病態とその治療戦略～．信州医誌 2011；59(4)：213-222.
3）室慶直：皮膚筋炎．産と婦 2018；85(10)：1207-1214.
4）吉満輝行，深川知明，河野亮介：皮膚筋炎発症を契機に診断された再発卵巣癌の1例．日婦腫瘍会誌 2018；36(4)：742-749.
5）徳毛敬三，延本悦子，新家朱里，山本暖，早瀬良二：卵巣癌再発治療中に皮膚筋炎と胃癌を発症した一例．現代産婦人科 2007；56(1)：105-108.
6）M Teraishi, K Nakajima, T Ishimoto, M Yamamoto, N Maede, Y Muro, S Sano: Anti-transcription intermediary factor 1γ antibody titer correlates with clinical symptoms in a patient with recurrent dermatomyositis associated with ovarian cancer. Int J Rheum Dis 2018; 21: 900-902.
7）藤本学：皮膚筋炎特異抗体の最近の知見．臨神経 2014；54：1110-1112.
8）五野貴久，寺井千尋：多発筋炎・皮膚筋炎の診療における最近のとらえ方．日内会誌 2016；105（11）：2251-2258.
9）Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357: 96-100.
10）高村郁世，菅三知雄，貝森光大，竹越美佐江，一戸志津子，水野博子，石沢ひと美，桜庭厚：皮膚筋炎を合併した，正常大の卵巣漿液性腺癌の1症例．日臨細胞会誌 1991；30(3)：593-599.
11）厚生労働省科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）自己免疫疾患に関する調査研究班　多発筋炎・皮膚筋炎分科会編：多発筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン．東京：診断と治療社 2015；47-48.
12）上阪　等：多発筋炎・皮膚筋炎の病態・診断・治療．日内会誌 2016；105(9)：1789-1795.

【連絡先】
長治　誠
鳥取市立病院産婦人科
〒680-8501　鳥取県鳥取市的場1-1
電話：0857-37-1522　FAX：0857-37-1553
E-mail：makoto.nagaji@hospital.tottori.tottori.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.103-107

外傷性小腸穿孔を起こした妊婦の1例

綱掛　恵・本田　裕・向井百合香・熊谷　正俊

広島市立安佐市民病院　産婦人科

Small intestinal perforation secondary to abdominal trauma in a pregnant woman: A case report

Megumi Tsunakake・Hiroshi Honda・Yurika Mukai・Masatoshi Kumagai

Department of Obstetrics and gynecology, Hiroshima City Asa Citizens Hospital

妊娠中に腹部鈍的外傷を受傷し，小腸穿孔を来した症例を経験したので報告する。症例は31歳，妊娠11週の初妊婦であった。腹部を打撲し，腹痛の増強を認め，前医から精査目的に当院へ紹介となった。腹膜刺激症状と炎症反応の著明な上昇を認めた。腹部造影CTで腸管穿孔が疑われたため，緊急開腹手術を施行した。空腸に1cmの穿孔部位を認め，穿孔部縫合閉鎖術および腹腔内ドレナージを施行し，術後9日目に退院した。その後流産なく経過し，妊娠28週に他院での分娩を希望され転院し，妊娠36週に分娩となった。
妊娠中の腹部外傷で腸管穿孔を生じた報告例は少ない。また，軽度の打撲と判断されれば，母体や胎児への被曝リスクからCT検査を躊躇し，診断が遅れる可能性がある。腸管穿孔が及ぼす胎児への影響として以下の可能性が考えられる。汎発性腹膜炎により血管透過性異常亢進が起こり，重度の血管内脱水から胎盤の循環不全を起こし，子宮内胎児死亡（IUFD：Intrauterine Fetal Death）となる可能性，さらに腹膜刺激症状や手術侵襲，炎症の波及に伴う子宮収縮を起こし，流早産となる可能性である。本症例では，穿孔部位が空腸であり術中操作が子宮へおよぼす影響が少なかったこと，早期に加療できたことで，IUFDや流産には至らなかった。妊娠中の腹部外傷後に腹膜刺激症状を認める場合には，腸管穿孔も鑑別診断に挙げ，必要であれば速やかに画像検査を施行し，早期診断，治療を目指すことが重要である。

A 31-year-old pregnant woman (gravida 1, para 0) presented to our obstetrics and gynecology department with severe abdominal pain after blunt abdominal trauma. Physical examination on arrival showed peritoneal irritation signs, and a blood test showed evidence of significant inflammation. Abdominal computed tomography revealed intra-abdominal free air and ascites; therefore, we suspected intestinal perforation and performed an emergency operation. Intraoperatively, we observed jejunal perforation, and she underwent drainage and closure performed by surgeons. She improved postoperatively and was discharged without a miscarriage. We occasionally encounter pregnant women presenting with abdominal trauma; however, intestinal perforation after abdominal trauma is rare. Diagnosis of intestinal perforation in pregnant woman is challenging because radiological investigations have a limited role during pregnancy. Intestinal perforation-induced peritonitis leads to intrauterine fetal death and miscarriage. Clinicians should consider intestinal injury among the differential diagnosis and perform prompt radiological evaluation following detection of peritonitis in pregnant women with blunt abdominal trauma.

キーワード：妊娠，鈍的外傷，小腸穿孔，腹腔内遊離ガス
Key words：pregnancy, blunt trauma, small intestinal perforation, intra-abdominal free air

緒　　言

妊娠中に転倒，打撲などの腹部鈍的外傷を起こし，外来で妊婦の診察を行うことは日常的に経験するが，消化管穿孔を来す症例は稀である。特に小腸穿孔は，一般的に他の消化管に比べると比較的頻度が低い[1)]。妊娠中に腹部を打撲し，小腸穿孔を来した症例を経験したので報告する。

症　　例

症例：31歳，1妊0産
既往歴：なし
現病歴：自然妊娠し，紹介医のもとで妊婦健診を行っていた。妊娠11週4日に浴室を掃除中に転倒し，浴槽の角で腹部を打撲した。鎮痛剤を内服し，自宅安静をしていたが，下腹部痛が徐々に増強したため，妊娠11週6日に紹介医を受診した。経腹超音波検査で子宮周囲に血腫の貯留が疑われたため，精査目的に当院産婦人科へ紹介と

なった。
受診時身体所見：身長156 cm，体重42.9 kg。
体温36.7℃，血圧103 / 27 mmHg，脈拍57 bpm。腹部全体が緊満しており，圧痛，反跳痛，筋性防御といった腹膜刺激症状を認めた。腹部に皮下出血は認めなかった。
腟鏡診：性器出血は認めなかった。
経腟超音波検査：頸管長の短縮はなく，ダグラス窩，膀胱子宮窩に多量の液体貯留を認めた（図１）。
経腹超音波検査：児頭大横径は週数相当であり，胎動を良好に認め，胎児心拍に異常はなかった。
血液検査所見：著明な血液濃縮と炎症反応の上昇，血液凝固異常を認めた（表１）。
腹部造影CT検査：子宮内に血腫はなく，腹腔内への造影剤の血管外漏出はなかった。腹腔内に多量の腹水と遊離ガスを認め，消化管穿孔が疑われた（図２a，b）。穿孔部位の同定には至らなかった。腸管壁は浮腫状で造影効果は保たれており，虚血は認めなかった。
手術所見：当院外科へ紹介し，同日緊急開腹手術を施行した。開腹すると，黄色胆汁様の混濁した腹水を多量に認めた。トライツ靭帯から約30 cm尾側の空腸に１cm程度の穿孔部を認めた（図３）。小腸壁は発赤し，浮腫状であったが，虚血はなく，温存可能と判断され，穿孔部縫合閉鎖術と腹腔内ドレナージを施行した。子宮，両側付属器には血腫は見られなかった。胃管挿入し，右横隔膜下，左横隔膜下，ダグラス窩にそれぞれドレーンを留



図１　経腟超音波検査（受診時）
骨盤内に液体貯留像を認めた。流産所見はなかった。

表１　入院時血液検査所見

＜血算＞			＜生化学＞		
WBC	7030	/μL	CRP	30.4	mg/dL
Hb	18.8	g/dL	BUN	27	IU/L
PLT	24.4	×10⁴/μL	Cre	1.58	mg/dL
Ht	59	%	e-GFR	33.5	ml/分/1.73㎡
＜凝固線溶系＞			TP	6.2	g/dL
PT-INR	1.48		Alb	3.4	g/dL
APTT	34.9	sec	Na	133	mg/dL
D-ダイマー	16.5	μg/mL	K	4.1	mg/dL
			Cl	97	mg/dL



図２a　腹部造影CT（水平断）
腹水貯留および肝表面に腹腔内遊離ガスを認めた。



図２b　腹部造影CT（冠状断）
腹水貯留像および腹腔内遊離ガスを認めた。

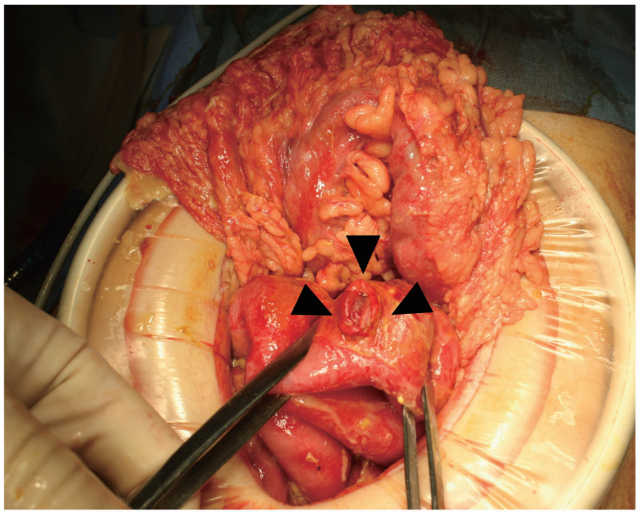


図３　手術所見
空腸に１cm程度の穿孔を認めた。（矢頭）

置し閉腹した。

臨床経過：術後絶飲食で乳酸リンゲル液2000 ml/日を補液し，メロペネム1.5 g/日を術後４日まで投与した。麻痺性イレウスを認めたが，炎症の改善とともに徐々に改善し，術後４日目に胃管，右横隔膜下ドレーンを抜去した。術後５日目に左横隔膜ドレーンを抜去し，経口摂取を開始した。経腹超音波で腹腔内に膿瘍形成がないことを確認し，術後７日目にダグラス窩ドレーンを抜去した。イレウスや腸管穿孔の再発なく，術後９日目に退院した。退院時の診察では，性器出血はなく，胎動，胎児心拍は良好であり，流産所見は認めなかった。退院後は当院外来で妊婦健診を継続した。胎児の発育を認め，子宮収縮や腹部症状の増悪は認めなかった。他院での分娩を希望されたため，妊娠28週時に転院となった。紹介医での胎児超音波検査で児の腸管拡張を認め，周産期母子医療センターでの母体管理となった。児は小腸閉鎖が疑われ，徐々に羊水過多となったため子宮増大により切迫早産の所見を認めたが，母体の腸管穿孔の再発や腸閉塞はなく経過した。その後妊娠高血圧症候群を合併し，妊娠36週２日に陣痛発来したが，微弱陣痛と降圧不良な血圧上昇を認めたため，妊娠36週３日に緊急帝王切開術を施行され，2497 gの男児を娩出した。術中所見では腹腔内に癒着は認めず，腸管に異常はなかった。児は小腸閉鎖に対し，日齢３日目に小児外科で手術を施行された。母児ともにその後の経過は良好であった。

考　　案

本症例は妊娠中に生じた腹部鈍的外傷による小腸穿孔であった。全消化管穿孔のうち小腸穿孔は4.7～6.2％とされ，比較的頻度が低い[1)]。小腸穿孔の原因は外傷性，非外傷性に分けられる。外傷性では，鋭的，鈍的外傷，異物，医原性が挙がり，非外傷性では潰瘍性大腸炎などの炎症および潰瘍，腫瘍，腸閉塞，腸間膜血管閉塞症などの血管性病変などが挙がる[2,3)]。本症例のような，鈍的外傷による小腸穿孔は，交通事故などによりシートベルトで小腸が椎体との間に挟まれることや急な減速により腸間膜固定部の小腸が裂けることで生じるとされる[4)]。

小腸穿孔の術前診断は，①腹膜刺激症状以外の特異的な症状がないこと，②小腸の解剖学的位置により，病変を画像としてとらえることが困難であること，③小腸疾患の頻度が少ないことから，容易ではないとされる[5)]。特に，診断の多くは腹部X線検査やCT検査で腹腔内に遊離ガスを同定することにより行われるが，小腸穿孔の場合，遊離ガスの出現までに受傷後４～５時間かかるとされる[5)]。また，様々な施設で小腸穿孔の臨床的検討が行われているが，鈍的外傷による小腸穿孔では，遅発性に生じる例も報告されており[5,6)]，厳重な経過観察が必要である。治療はドレナージと穿孔部の腸管部分切除あるいは縫合閉鎖術である[1,7)]。

妊娠中に転倒などで腹部を打撲し，外来へ受診するケースは日常的に経験する。妊娠中の腹部打撲では，妊娠後期になるほど腹腔内を子宮が占める割合が大きくなり，妊娠子宮および胎児に外力が達しやすくなるため，産科的な影響を危惧することが多く，常位胎盤早期剥離や切迫流早産，母児間輸血症候群，子宮破裂などがまず鑑別に挙がる[8)]。本症例のように，妊娠中に腸管穿孔を生じた症例報告は少ない。医中誌で「妊娠」，「消化管穿孔」をキーワードに検索すると，2000年以降では７症例の報告がみられた[9～15)]（表２）。そのうち腹部外傷が契機となった症例は１例で，交通事故による高エネルギー外傷に起因するものであった[15)]。胎児や母体への被曝リ

表２　妊娠中に腸管穿孔を生じた７症例

症例 文献)	妊娠週数	術前CT	術前診断	穿孔部位（原因）	分娩様式	転帰
① [9)]	34週	なし	小腸イレウス	小腸（腸管子宮内膜症）	帝王切開	帝王切開時に外科手術 母児ともに生存
② [10)]	36週	なし	常位胎盤早期剥離	小腸（憩室）	帝王切開	帝王切開時に外科手術 母児ともに生存
③ [11)]	26週	なし	敗血症性ショック	S状結腸（悪性腫瘍）	帝王切開	帝王切開後に再手術 母体生存 双胎IUFD
④ [12)]	25週	あり	絞扼性イレウス 腸管穿孔	小腸（捻転）	帝王切開	帝王切開時に外科手術 母児ともに生存
⑤ [13)]	34週	なし	イレウス	小腸（クローン病，腸切除術後）	帝王切開	帝王切開時に外科手術 母児ともに生存
⑥ [14)]	16週	あり	腸管穿孔	直腸（宿便）	流産	母体生存 IUFD
⑦ [15)]	16週	あり	腸管穿孔	虫垂（交通外傷）	不明	母児ともに生存

スクから，非妊娠時に比して腹部CT検査を施行することに躊躇するため，診察で産科的な異常がなく，軽症と判断されれば経過観察となり，腸管穿孔の診断が遅れる場合がある。前述した７症例のうち６例で腹膜刺激症状を認めていたが，術前にCT検査を施行し腸管穿孔を診断しえた症例は３症例であった。そのうち１例は腹痛発症後翌日にCTを施行し診断され生児を得たが[15]，２例は発症７日目での診断となり，うち１例は母児ともに救命しえたものの[12]，１例はIUFDの転帰をとった[14]。

腸管穿孔が妊娠に与える影響として以下の可能性が考えられる。まず，汎発性腹膜炎により血管透過性異常亢進が起こり，重度の血管内脱水から胎盤の循環不全を起こし，IUFDとなる可能性である。特に大腸穿孔例では，便中に大腸菌などのグラム陰性桿菌やBacteroidesなどの嫌気性菌など複数種の菌が存在しているため，敗血症性ショック，DIC，多臓器不全へ移行しやすいとされる。次に，腹膜刺激症状や手術侵襲，炎症の波及に伴う子宮収縮を起こし，流早産となる可能性である。前述の７症例のうち，大腸穿孔した２症例では，胎児はIUFDの転帰をとっていた[11, 14]。虫垂や小腸穿孔の症例は，切迫早産の加療を要したり[15] 緊急帝王切開を施行した[9, 10, 12] が，全例で生児を得ていた。以上から，腸管穿孔の部位によっても妊娠への影響の重症度は異なると考えられる。

本症例は妊娠11週であり，妊娠子宮は骨盤内にあり外力の影響は受けず，腸管が椎体と浴槽の角に挟まれたことにより，狭圧損傷を来したと考える。腹膜刺激症状と炎症反応の上昇，腹腔内の液体貯留像から，腸管穿孔による汎発性腹膜炎の可能性を考え，早急に腹部CT検査を施行した。今回は血管損傷や腸管虚血の精査目的に造影剤を使用したが，腸管穿孔の評価においては腹部単純CT検査でも可能であったと考える。妊娠中のヨード造影剤投与については，診断上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与することとされている[16]。ヨード造影剤は，胎盤を通過して胎児循環に入り胎児の腎臓から排出され羊水内に貯留するが，造影剤投与による突然変異や催奇形性の報告はない[16]。妊娠後期では胎児や新生児の甲状腺機能低下を引き起こす可能性があるため，投与後１週間は児の甲状腺機能について慎重にモニターすることが推奨される[16]。

本症例では穿孔部位が空腸であったことから，術中操作が子宮へ及ぼす影響が少なかったこと，早期にドレナージ，循環動態の安定を図ったことで，IUFDや流産には至らなかったと考える。

妊娠中の腸管穿孔の診断は難しいが，鈍的外傷では遅発性に腸管穿孔が生じうることを念頭に置き，経時的な腹部症状の変化について慎重に診察する必要がある。腹膜刺激症状を認め汎発性腹膜炎を疑った場合には，腸管穿孔も鑑別診断に挙げ，腹部CT検査を躊躇せず施行し，早期診断，加療を行うことが重要である。

文　献

1）亀田久仁郎，久保章，今井信介，金正文．非外傷性消化管穿孔症例の検討．日腹部救急医会誌 1994；14：913-916.

2）桑田圭司，岡本英三．小腸穿孔．外科診療 1980；６：667-672.

3）柚木靖弘，小谷穣治，湯村正仁，山下裕，椎木滋雄，佐々木寛．小腸穿孔の臨床的検討．日臨外科会誌 1992；53：2879-2883.

4）木下大輔，大沼寧，塚崎良豪．サッカーの試合中に相手選手と衝突し小腸損傷を来した一例．日臨スポーツ医学会誌 2018；26：482-485.

5）小倉正治，田中信孝，古屋隆俊，野村幸博，永井元樹，高橋道郎，高山利夫，平尾浩史．発症原因からみた小腸穿孔68例の臨床検討．日本腹部救急医学会雑誌 2010；30：515-519.

6）Naotake F, Yukio N, Hiroyuki S, Masamichi M, Yuki H, Tomonori I, Kazunao K. Delayed Small-intestinal Perforation Caused by Blunt Abdominal Trauma: A case Report. Jikeikai Med J 2017; 64: 31-35.

7）室野浩司，田中敏明，野澤宏彰．下部消化管穿孔．成人病と生活習慣病 2017；47：1555-1560.

8）三宅徹郎，西中徳治，加藤博之，瀧健治．妊婦の交通事故―腹部外傷が妊娠経過と胎児に及ぼす影響―．日臨救医誌 2000；３：488-491.

9）郷田朋子，大石元，赤羽宏基，粟野啓，林彩世，諸宇ヒブン，田邊両介，大西賢人，張士青，中西美紗緒，上野山麻水，桝谷法生，高本真弥，定月みゆき，山澤功二，矢野哲．腸管子宮内膜症による小腸穿孔に対し緊急帝王切開術を施行した一例．関東連合産科婦人科学会誌 2018；55，４：547-553.

10）加藤龍太，長倉成憲，加藤清．妊娠36週，胎盤早期剥離の疑いにて開腹した小腸穿孔の一症例．新潟医学会雑誌 2002；５：236.

11）斎藤雅子，井上誠司，久保光太郎，黒川晴菜，西田傑，長谷川徹，光井崇，延本悦子，沖本直輝，瀬川友功，増山寿，平松祐司．双胎両児死亡を契機に発見された大腸癌合併妊娠の一例．現代産婦人科 2011；60，２：219-224.

12）芳澤淳一，小出直彦，竹内大輔，鈴木彰，宮川眞一．絞扼性イレウスにより消化管穿孔をきたした双胎妊娠25週の１例．日臨外会誌 2012；73：879-884.

13）高橋慧，野澤麻衣，橋本雄一，新井丈郎，奥田泰

久．緊急帝王切開と腸管穿孔修復術に対する麻酔経験．麻酔 2016；65：387-388.
14）木戸知紀，飯合恒夫，川原聖佳子，丸山聡，谷達夫，畠山勝義．妊娠中の宿便に起因した直腸穿孔の１例．日臨外会誌 2010；71：2656-2660.
15）桑原良奈，小口治，仲井育子，成田麻衣子，大久保浩毅．交通外傷により虫垂断裂をきたした初妊婦．臨床婦人科産科 2013；67，11：1183-1186.
16）伊藤真也，村上温子．薬物治療コンサルテーション妊娠と授乳改訂２版．東京：南山堂，2017．539.

【連絡先】
綱掛　恵
市立三次中央病院産婦人科
〒728-8502　広島県三次市東酒屋町 10531
電話：0824-65-0101　FAX：0824-65-0150
E-mail：m24tnkk@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.109–113

漿膜下筋腫に伴う急性腹症の２例

髙原　悦子・平野友美加・今福　紀章・青江　尚志

福山市民病院　産婦人科

Acute abdomen secondary to subserosal uterine myoma: Two case reports

Etsuko Takahara・Yumika Hirano・Akinori Imafuku・Hisashi Aoe

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama City Hospital

【緒言】子宮筋腫は産婦人科で最もよく経験する疾患の一つである。月経過多，月経困難症などの様々な症状があり，大きさや症状によって治療適応は異なる。発生部位によって分類されており，漿膜下筋腫は粘膜下筋腫や筋層内筋腫に比べ比較的症状が少ないとされているが，今回漿膜下筋腫に伴う急性腹症を２例経験したので文献的考察を加えて報告する。
【症例１】58歳　３経妊２経産　当院来院の２日前より左下腹部から腹部全体の痛みが出現し，近医A内科より当科へ紹介された。来院時血圧107/67mmHg，脈105回/分，下腹部に圧痛と反跳痛を認めた。骨盤内炎症性疾患の疑いで抗生剤，鎮痛剤投与し管理入院となった。第４病日にMRI施行し筋腫内部の造影効果の欠如を認め，出血性変化を伴っており，血流障害を来している病態が考えられた。症状改善しないため第６病日に試験開腹を行うと，漿膜下子宮筋腫が捻転しており，腹式単純子宮全摘術及び両側付属器切除術施行した。術後経過は良好で術後７日目に退院となった。
【症例２】33歳　女性　０経妊０経産　月経１日目に下腹部痛，嘔気，下痢を認め，近医B内科を受診し，右下腹部の圧痛及び肝周囲の腹水貯留を認めた。C病院に紹介され，CT施行された。診察中に意識消失と血圧低下を認め，当院救急搬送となった。当院到着時意識は清明で，血圧92/53mmHg，脈65回/分，下腹部に疼痛，圧痛，反跳痛を認めた。経腟超音波にて右卵巣出血が疑われ管理入院となった。第３病日に血圧低下と貧血の進行を認めたため，造影CT施行すると腹腔内出血の増量を認めた。緊急開腹手術施行したところ漿膜下筋腫表在血管より静脈性の出血が持続しており，子宮筋腫核出術を施行した。輸血を施行したが術後経過は良好で術後７日目に退院となった。
【考察】今回経験した２例はどちらもまれな疾患であるが，産婦人科領域における鑑別の一つとしてどちらの疾患も念頭において日常診療を行っていく必要があると考える。

A uterine myoma is the most common benign neoplasm of the uterus. Subserosal uterine myomas cause fewer clinical symptoms than submucosal or intramural myomas. We report two cases of acute abdomen associated with subserosal uterine myomas along with a literature review.【Case 1】: A 58-year-old woman presented with a 2-day history of abdominal pain. She was treated for pelvic inflammatory disease; however, her symptoms persisted. We performed exploratory laparotomy, which revealed torsion of a subserosal uterine myoma, and she underwent total simple hysterectomy with adnexectomy.【Case 2】: A 33-year-old woman was referred to another hospital for lower abdominal pain, nausea, and diarrhea. Subsequently, she was transferred to our hospital with loss of consciousness and a reduction in blood pressure under examination. Transvaginal ultrasonography revealed right-sided ovarian hemorrhage, and contrast-enhanced computed tomography revealed worsening intra-abdominal hemorrhage, necessitating an emergency abdominal operation. Intraoperatively, we detected continuous venous bleeding from a superficial vessel of the subserosal uterine myoma and performed myomectomy. Both these cases represent uterine myoma torsion or rupture of coronary vessels of a uterine myoma. Although extremely rare, clinicians should consider these in the differential diagnosis in women with such a clinical presentation.

キーワード：漿膜下子宮筋腫，急性腹症，子宮筋腫捻転，子宮筋腫表在血管の破綻
Key words：subserosal uterine myoma, acute abdomen, torsion of uterine myoma, coronary vessel rupture of uterine myoma

緒　　言

子宮筋腫は婦人科領域の臨床において日常よく経験する症例である。子宮筋腫はその発生部位により筋層内筋腫，粘膜下筋腫，漿膜下筋腫に分類され，それぞれ症状が異なる。漿膜下筋腫は比較的症状が少なく，急性腹症で来院することはまれであるが，今回漿膜下筋腫に伴う急性腹症を２例経験したので文献的考察を加えて報告する。

症　例　1

58歳　３経妊２経産　身長148.5cm　体重36.4kg　主

訴は下腹部痛　既往歴として胆石症，蟹アレルギー，２年前に近医産婦人科で子宮筋腫を指摘されていた。当院に紹介される２日前より左下腹部から腹部全体の痛みが出現していた。近医A内科へ受診しCRP4.9mg/dlと上昇を認めたため抗生剤，整腸剤，鎮痛薬を処方されたが症状が改善しないため，当科へ紹介となる。来院時，腹部は軟で，下腹部正中から左下腹部に圧痛と反跳痛を認めた。血圧107/67mmHg，脈105回/分，SI 0.98，SpO_2 98％で，体温は36.8度と発熱は認めなかった。経腟超音波にて68×44mmの子宮筋腫を子宮後壁に認めた。血液検査にてWBC14300/μl　CRP13.19mg/dl　好中球数12340/μlと炎症反応の上昇を認め同日緊急入院とした（表１）。骨盤内炎症性疾患（PID）の可能性もあると考え，絶食，セフトリアキソンナトリウム点滴とメトロニダゾール内服にて経過観察となった。疼痛改善しないため，第４病日緊急MRI施行すると，筋腫内部の造影効果は欠如し，やや出血性変化を伴っているため，赤色変性や茎捻転などの血流障害を来している病態が考えられた。また腹水は少量貯留していたが，膿瘍などPIDの所見はなかった（図１）。その後も症状改善しないため，第６病日に開腹手術施行した。小腸と子宮後壁が癒着しており，癒着剥離するとダグラス窩に赤紫色に変色した腫瘤（有茎性の子宮筋腫）を認め，時計回りに360°回転しており，痛みの原因は漿膜下筋腫捻転と考えられた（図２）。腹式単純子宮全摘術及び両側付属器切除術施行した。手術時間は１時間36分であり，術中出血量は40mlであった。術後経過は良好であったので，術後７日目に退院となった。病理結果は子宮平滑筋腫であり，うっ血の所見を認めた。（図３）

症　例　２

33歳　０経妊０経産　身長150.8cm　体重60kg　主訴は下腹部痛，嘔気，下痢　既往歴として10歳頃アデノイド摘出，合併症としてアレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎があった。月経１日目夕方に下腹部痛，嘔気，下痢を認め，近医B内科を受診した。腹痛激しく腹部エコー施行すると，右下腹部の圧痛及び肝周囲の腹水貯留を認め，採血でCRP4.9mg/dlであったためセフトリアキソンナトリウムを点滴しC病院に紹介された。CT撮像され，腹水と子宮筋腫に伴った子宮腫大を認めた（図４）。

表１　入院時血液検査所見

WBC：14300/μl	AST：11IU/L
NE：86%	LDH：161IU/L
Hb：13.4g/dl	T-Bil：1.2 mg/dl
Ht：40.3%	TP：6.9g/dl
Plt：22.1万/μl	Alb：3.4g/dl
PT:　71%	BUN：18.5mg/dl
APTT: 34.6 sec	Cr：0.54mg/dl
Fib: 604mg/dl	Na：136mEq/L
BS：128mg /dl	K：3.8mEql/L
	Cl：100 mEq/L
	CRP：13.19mg /dl



造影T1WI　　T2WI

図１　子宮後壁より発生した約７cm筋腫を認めた（矢印）。造影検査では筋腫内部の造影効果の欠如，赤色変性や茎捻転などの血流障害を来している病態が考えられた。

入院予定であったが，診察中に意識消失と血圧低下を認めたため，当院救急搬送となった。当院到着時意識は清明で，体温36.1度，血圧：92/53mmHg，脈65回/分，SI0.7，SpO_2：98％。腹部は平担，軟であったが下腹部に疼痛，圧痛，反跳痛を認めた。当院搬送時の血液検査ではWBC14500/μl　Hb10.3g/dl　Plt23.5万/μlであった（表２）。経腟超音波にて子宮底部前壁に65×68mmの子宮筋腫とダグラス窩の液体貯留を認め，右卵巣が

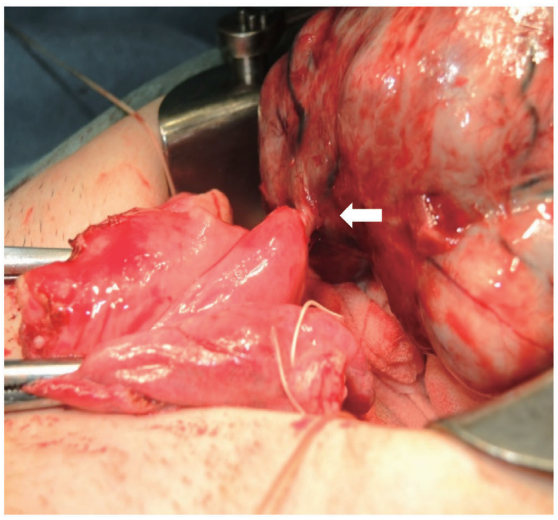


図２　時計回りに360度捻転（矢印）した子宮筋腫

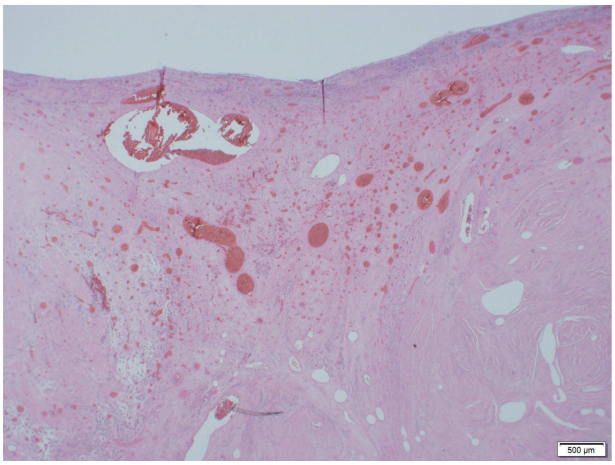
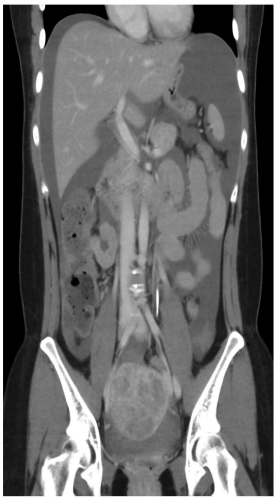


図３　病理検査　HE染色
子宮平滑筋腫にうっ血の所見を認めた。



（A）前医CT



（B）第３病日CT

図４　肝周囲に及ぶ腹腔内出血を認め，前医CT（A）に比べ第３病日CT（B）で腹腔内出血が増量していた。

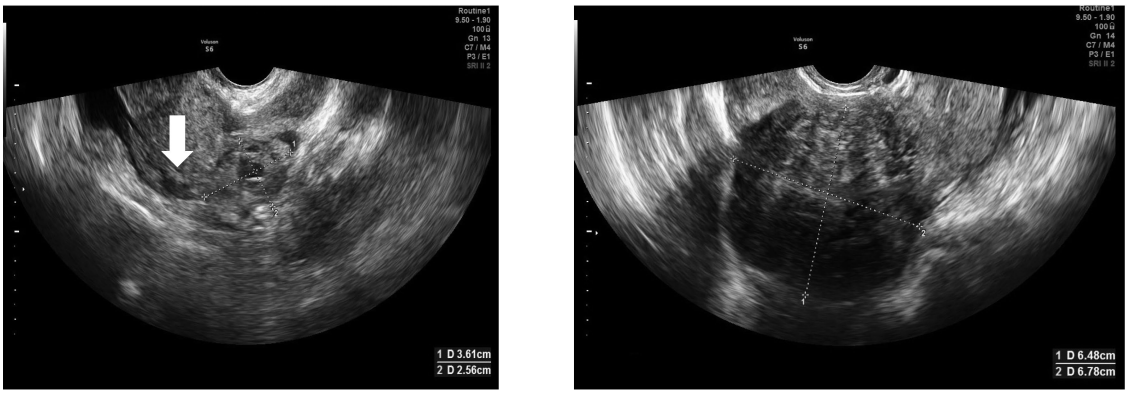
表２　搬送時血液検査所見

WBC：14500/μl	AST：14IU/L
NE：93％	ALT：11IU/L
Hb：10.3g/dl	LDH：182IU/L
Ht：30.9％	T-Bil：0.6 mg/dl
Plt：23.5万/μl	TP：6.2g/dl
PT: 101%	Alb：4.1g/dl
APTT: 22.3sec	BUN：13.6mg/dl
BS：133mg /dl	Cr：0.66mg/dl
HbA1c：5.2 %	Na：137mEq/L
HCG：<1.2 mIU/ml	K：4.2mEql/L
	Cl：102 mEq/L
	CRP：0.02mg /dl

凝血塊に接していた（図５）。そのため同日卵巣出血の疑いにて緊急入院となった。第３病日に歩行時に意識消失を認め，血圧98/78mmHg，脈83回/分，SI0.84，$SpO_2$99％であったが，血液検査にてHb8.5g/dlと貧血の進行を認めたため，緊急造影CT施行したところ，腹腔内の出血の増量が見られた（図４）。卵巣出血の持続もしくは子宮筋腫からの出血を疑い緊急開腹手術施行した。両側付属器には異常なく，漿膜下筋腫表面より静脈性の出血が持続しており（図６），止血を行いその後子宮筋腫核出術を施行した。手術時間は１時間12分であり，術中出血量は1670mlであった。その内腹腔内出血量は1400mlであり，輸血RBC４単位施行した。術後経過は良好であり，術後７日目に退院となった。病理結果は子宮平滑筋腫であった（図７）。その後自然妊娠し，子宮筋腫核出術より約２年後に児頭骨盤不均衡のため帝王切開術にて3944gの男児を出産している。

考　　察

子宮筋腫は産婦人科で最もよく経験する疾患の一つであり，過多月経，月経痛，下腹部腫瘤などの症状があり，筋層内筋腫，粘膜下筋腫，漿膜下筋腫に分類され，大きさや症状によって治療適応は異なる。今回経験した子宮筋腫の捻転は有茎性の筋腫である粘膜下筋腫，漿膜下筋腫で見られる。女性の急性腹症と関係している婦人科疾患は17％程度と言われており[1]その中でも子宮筋腫と関係しているものはごくわずかである[1]。そのため，漿膜下筋腫茎捻転による急性腹症は比較的まれであり，本邦でも数例の報告例があるのみである[2)3)4)]。症状は激しい疼痛であるが，感染を伴った場合は腹膜刺激症状，発熱などの症状を呈する場合もある。疼痛の機序としては子宮筋腫が捻転することにより，静脈やリンパ管の局所の循環障害が起こり，うっ血や出血を引き起こし，疼痛が発生する[2)5)]。さらに動脈が閉塞すれば筋



（A）　（B）

図５　当院搬送時経腟超音波
（A）ダグラス窩の液体貯留と凝血塊（矢印）および凝血塊に接する右卵巣
（B）子宮筋腫

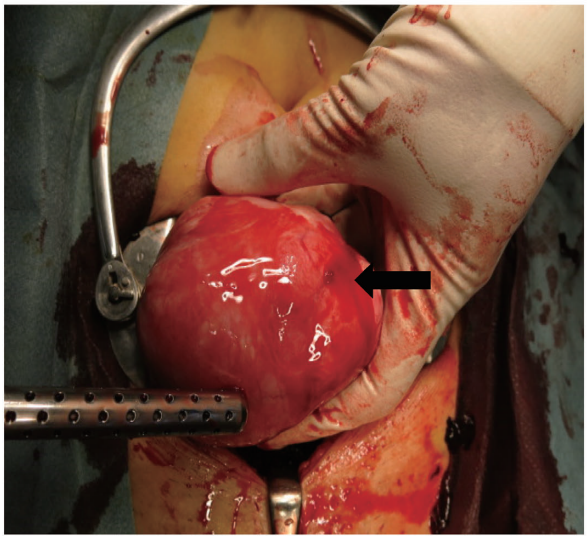


図６　漿膜下筋腫の表在血管より持続する出血（矢印）認めた。

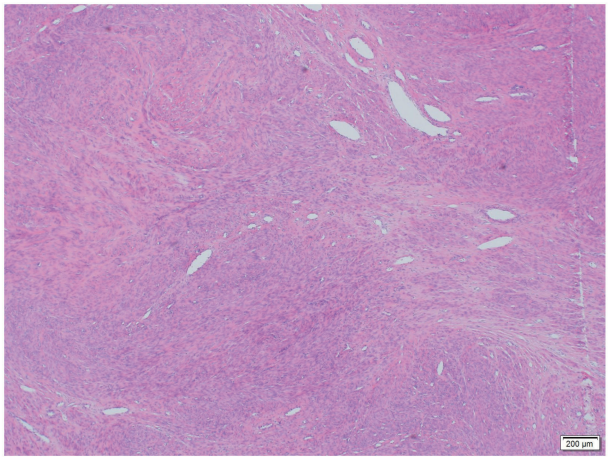


図７　病理検査　HE染色　子宮平滑筋腫であった。

腫核壊死に至る[2)5)]。卵巣嚢腫茎捻転による疼痛も局所の循環障害に基づくものであるが，その程度は子宮筋腫茎捻転のほうが強いといわれている[5)]。画像診断においても卵巣腫瘍茎捻転と鑑別が難しいが[4)5)]，造影MRI検査により捻転部位での血流障害が証明でき，術前診断に有用であったとする報告もある[4)]。今回も造影MRIにて筋腫内部の造影効果の欠如を認め，赤色変性や茎捻転などの血流障害を来している病態が考えられた。また閉経後の子宮筋腫は症状を呈することが少ないが，今回と同様に閉経後に発症した漿膜下子宮筋腫茎捻転の報告も見られ，原因として閉経後の筋腫の萎縮，筋腫茎部の萎縮や延長が考えられる[6)]。

子宮筋腫表在血管の破綻による腹腔内出血は極めてまれで，報告数は本邦では30例程度である[7)]。好発年齢は30～40歳代であり，子宮筋腫の種類としては漿膜下筋腫が多く，大きさは７cm以上が多いといわれており[7)8)9)]，本症例でも同様であった。好発部位は子宮後壁の筋腫で，筋腫の表在血管が仙骨岬角付近に接して破綻しやすく，多くの症例では腹腔内出血量は1200ml以上で，輸血を行うことが多い[7)9)]。原因としては外傷や性交渉などの労作，子宮内循環血流の増加によるものがあり[10)]，本症例では子宮底部前壁の子宮筋腫であり好発部位ではなかったが，月経１日目であり子宮内の循環血流が増加していたものと推察される。症状は腹腔内出血における突然の腹痛や嘔吐，下痢であり，貧血が急速に進行することがあるため出血性ショックとなることもある[10)]。鑑別診断としては卵巣出血や異所性妊娠などがあげられ[11)]，最終月経の確認や妊娠反応の有無なども考慮して診断を行う必要がある。また挙児希望がある症例においては子宮筋腫核出術が選択され，挙児希望がない場合や閉経後の症例では子宮全摘術が選択されることが多いが[7)]，今回の症例では未妊婦であり，今後の挙児希望もあったため，子宮筋腫核出術を選択した。

結　　語

今回経験した漿膜下筋腫の捻転と漿膜下筋腫表在血管の破綻はどちらもまれな疾患であるが，産婦人科領域における鑑別の一つとしてどちらの疾患も頭において年齢や状態を含め適切に日常診療を行っていく必要があると考える。

文　　献

1）急性腹症診療ガイドライン作成委員会：CQ3女性における急性腹症の原因疾患の頻度は？．日本腹部救急医学会，日本医学放射線学会，日本プライマリ・ケア連合学会，日本産科婦人科学会，日本血管外科学会．急性腹症診療ガイドライン2015．東京：医学書院 2015；23.

2）岡知子，宇田聡，武曾博，恩田博：子宮筋腫と急性腹症．新千里病院医学雑誌 1997；８：63-66.

3）田中宏子，野口靖志，西井規子，並木香澄，吉田勢津，杉浦孝司，百瀬満，遠田譲，大久保裕雄，酒井文和，大川智彦：漿膜下有茎性子宮筋腫捻転の画像診断．日医法線会誌 1998；58：41.

4）浜口大輔，藤下晃，河野通晴，北島百合子，平木裕子，荻野歩，津田暢夫，小寺宏平，入江準二：腹腔鏡下手術を施行した子宮漿膜下筋腫茎捻転の２例．日産婦内視鏡学会 2015；31：193-198.

5）吉岡明子，高橋毅，木下裕一郎，池井聰，福松之敦，三森寛幸，徳永達也：漿膜下子宮筋腫茎捻転による急性腹症の１例．日救急医会誌 2000；11：701-704.

6）服部里佳，五味淵秀人，福田友洋，古澤祐紀，伊藤めぐむ，堀川隆，永松あかり，小石麻子，中村幸夫，箕浦茂樹：閉経後子宮筋腫茎捻転の１例．日産婦東京会誌 2003；52(4)：510-514.

7）日比野佑美，熊谷正俊，佐々木充，寺本三枝，寺本秀樹：子宮平滑筋腫表在血管の破綻による腹腔内大量出血の一例．現代産婦人科 2018；67：17-20.

8）手塚尚広：子宮筋腫と腹腔内出血，特に筋腫表在血管の破綻による出血．産婦人科の実際 2012；61：251-257.

9）後藤晴美，小口治，池田枝里，古川哲平，仲井育子，松浦正徒，長谷川健，大久保浩毅：子宮筋腫表在血管破綻による腹腔内出血の１例．産科と婦人科 2011；78(10)：1275-1277.

10）Akahira J, Ito K, Nakamura R, Yajima A: Massive Intraperitoneal Hemorrhage and Hypovolemic Shock due to Rupture of a Coronary Vessel of a Uterine Leiomyoma: A Report of Two Cases. Tohoku J Exp Med 1998; 185: 217-222.

11）砂田真澄，野溝万吏，佐々木聖子，藤本真理子，堀江克行：子宮平滑筋腫の表在血管が破綻し，腹腔内出血をきたした一例．三菱京都病院医学総合雑誌 2013；20：32-34.

【連絡先】
高原　悦子
福山市民病院産婦人科
〒721-8511　広島県福山市蔵王町5-23-1
電話：084-941-5151　FAX：084-941-5159
E-mail：clove-nobu@hotmail.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.115–120

超音波所見から胎児甲状腺機能亢進症と診断し治療介入を行った胎児甲状腺腫大の一症例

高木　遥香・品川　征大・松井　風香・清水奈都子・白蓋雄一郎・村田　晋・前川　亮・杉野　法広

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

Expectant management for fetal hyperthyroidism during the second and third trimesters based on ultrasonographic findings and maternal thyroid function

Haruka Takagi・Masahiro Shinagawa・Fuuka Matsui・Natsuko Shimizu
Yuichiro Shirafuta・Susumu Murata・Ryo Maekawa・Norihiro Sugino

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

胎児甲状腺腫大は母体甲状腺疾患やヨード過剰・欠乏時に発症し得る稀な病態であり，嚥下障害による羊水過多，分娩時の回旋異常といった合併症を引き起こす可能性がある。そのため胎児甲状腺腫大は出生前診断と適切な治療介入が不可欠である。今回，甲状腺亜全摘後の妊娠で超音波検査により胎児甲状腺腫大を診断し，適切な治療介入が可能であった症例を経験したので報告する。
症例は31歳女性。１妊０産。18歳時にBasedow病と診断され，22歳時に他院で甲状腺亜全摘術施行。その後Basedow病の再発を認め，当院内分泌内科で管理され，PTU内服で概ね良好な状態にコントロールされていた。近医でタイミング療法を施行し妊娠成立。妊娠初期のTRAb 110 IU/Lと高値であった。妊娠17週時に妊娠管理目的に当科紹介受診。妊娠24週時の超音波検査で胎児甲状腺周囲径 66 mm（> 95 %tile）と胎児甲状腺腫大を認めた。その後も周囲径は >95 %tileで増大を認めた。胎児甲状腺は超音波ドプラでびまん性に血流を認めた。母体 TRAb 32.0 IU/L・TSAb 4958 %と高値，TSH受容体抗体（阻害型）（TSBAb）15.5 %と正常範囲内のため，胎児甲状腺機能亢進症と診断した。妊娠28週時より母体治療をPTU 150 mg/dayからMMI 15 mg/dayへ変更した。その後も経時的にフォローを行い，妊娠36週からMMIを 10 mg/dayに減量した。妊娠38週０日より陣痛誘発を行い，妊娠38週１日経腟分娩となった。児の甲状腺は最大横径 31.5 mm（> 95 %tile）に腫大し，TSH 25.06 μIU/mL，fT3 12.6 pg/mL，fT4 2.4 ng/dLと甲状腺機能亢進症を認めたため，２生日よりMMI・ヨウ化カリウムを開始した。コントロール良好となり，22生日に退院となった。
本症例では胎児超音波検査により胎児甲状腺機能亢進症と推定し，超音波所見を経時的にフォローすることで適切な治療介入を行うことができた。また，侵襲的な臍帯採血を行うことなく治療介入が可能であると考えられた。

Fetal goiter is rare and causes complications including oligohydramnios secondary to dysphagia and malrotation. Therefore, prenatal diagnosis and appropriate therapeutic intervention are essential in such cases. We report a case of fetal goiter in a pregnant woman who underwent subtotal thyroidectomy and describe the appropriate therapeutic intervention in this case.
A 31-year-old woman was diagnosed with Basedow's disease at 18 years of age and underwent subtotal thyroidectomy when she was 22 years old. She received propylthiouracil (PTU) thereafter and was well controlled with this medication. She presented to our hospital for prenatal care at 17 weeks' gestation. Ultrasonography performed at 24 weeks of gestation revealed fetal thyroid gland diameter of 66 mm (>95% tile). Doppler ultrasonography revealed diffuse blood flow to the fetal thyroid gland. Based on maternal laboratory test data and ultrasonographic findings, we diagnosed fetal hyperthyroidism. Maternal therapy was switched from PTU (150 mg/day) to methimazole (MMI, 15 mg/day). She delivered at 38 weeks of gestation. The neonate was diagnosed with hyperthyroidism; however, hyperthyroidism was well controlled with MMI and potassium iodide, and the neonate was discharged on day 22.
In this case, ultrasonography indicated fetal hyperthyroidism, and we could initiate timely and appropriate therapy without invasive intervention.

キーワード：胎児甲状腺腫大，胎児甲状腺機能亢進症，甲状腺疾患合併妊娠
Key words：fetal goiter, fetal hyperthyroidism, pregnancy with thyroid disease

緒　　言

胎児甲状腺腫大は母体甲状腺疾患やヨード過剰・欠乏時に発症し得る稀な病態である。胎児甲状腺腫大の多くは胎児甲状腺機能低下症を合併し[1]，胎児発育不全，胎児水腫，早産，出生後の発達遅滞の原因となりうる[2,3]。一方，胎児甲状腺機能亢進症を合併すると胎児頻脈，胎児機能不全，胎児水腫や胎児死亡の原因となりうる[4]。そのため，妊娠管理や新生児管理の観点から，胎児甲状腺腫大は出生前診断と適切な治療介入が不可欠な病態と言える。今回，甲状腺亜全摘後の妊娠で，超音波検査により胎児甲状腺腫大を診断し，臍帯穿刺を行うことなく治療介入が可能であった症例を経験したため報告する。

症　　例

【症例】31歳
【産科歴】１妊０産
【既往歴】18歳　Basedow病，22歳　甲状腺亜全摘術

表１　当院受診までの血液検査結果

	基準値	妊娠 12 週	妊娠 16 週
TSH(μIU/mL)	0.5~5.0	0.03	0.01
fT3(pg/mL)	2.3~4.0	3.7	4.9
fT4(ng/mL)	0.9~1.7	0.9	1.2
TRAb(IU/L)	0.0~1.9	110.7	-

表２　Huelらの胎児甲状腺機能スコア（文献６より改変）

超音波所見		スコア
甲状腺血流	辺縁 or なし	0
	中心性	+1
胎児心拍	正常	0
	頻脈	+1
骨成熟	遅延	-1
	正常	0
	亢進	+1
胎動	正常	+1
	増加	0

（２点以上：甲状腺機能亢進症，２点未満：甲状腺機能低下症）

【現病歴】
18歳時にBasedow病と診断され，22歳時に他院で甲状腺亜全摘術を施行された。その後Basedow病の再発を認め，当院内分泌内科で管理され，プロピルチオウラシル（PTU）内服（150 mg/day）で概ね良好な状態にコントロールされていた。近医でタイミング療法を施行し妊娠成立し，妊娠17週時に妊娠管理目的に当科紹介受診となった。

当科受診前の妊娠12週，16週時に施行された血液検査では，fT3，fT4値は概ね良好にコントロールされていた。しかし，当科初診前の妊娠12週時に施行されていたTSH受容体抗体（thyroid receptor antibody: TRAb）は110.7 IU/L（基準値：0.0～0.9 IU/L）と異常高値を示していた（表１）。

妊娠24週時の胎児推定体重，羊水量は正常範囲であったが，胎児甲状腺周囲径は66.5 mmであり，Ranzini et al. の基準値[5]から95 %tile以上の胎児甲状腺周囲径と考えられた。羊水過多や反屈位などの異常を認めず，妊娠26週時に再検したところ，甲状腺周囲径は68 mm（>95 %tile）と腫大していた。さらに超音波ドプラでは甲状腺にびまん性血流を認めていた（図１）。胎児頻脈は認めず，胎動も正常であったことからHuel et al. [6]の胎児甲状腺機能スコア（表２）に基づき，胎児甲状腺機能亢進症を疑った。

診断目的の臍帯穿刺による胎児血液検査を提案するも，児への合併症に関して不安が強く，患者からの同意は得られず施行しなかった。妊娠26週時に施行した母体の甲状腺機能検査では，TRAb 32 IU/L，甲状腺刺激抗体TSAb（thyroid stimulating antibody）4958 %（基準値：０～120 %），刺激阻害型抗体TSBAb（TSH-stimulation blocking antibody）15.5 %（基準値：31.7 %以下）であり，阻害型のTRAbは正常範囲内であった。超音波所見に加えて，母体の血液検査の結果から胎児甲状腺機能亢進症と診断した。当院内分泌内科と相談の上，妊娠28週時より母体の抗甲状腺薬をPTU（150 mg/

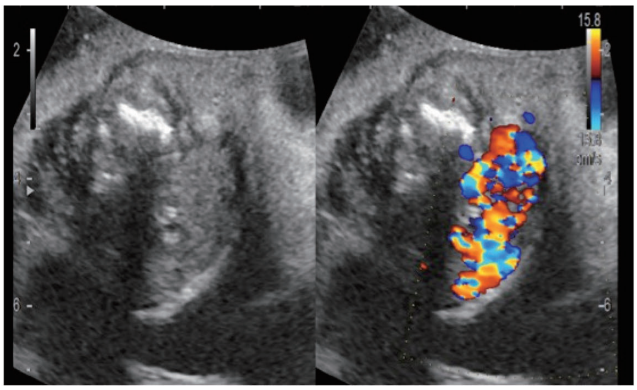


図１　妊娠26週時の胎児甲状腺超音波検査
（左：胎児頸部水平断，右：胎児頸部水平断＋カラードプラ法）

day）からチアマゾール（MMI）15 mg/dayへと変更した。

薬剤変更後，徐々に母体のfT3，fT4は低下した（図２）。胎児甲状腺周囲径は妊娠32週頃まで増大傾向を示したが，その後は増大なく推移した（図３）。非侵襲的に胎児甲状腺機能を把握するため，大腿骨遠位端の評価も行った。大腿骨遠位端の骨核は妊娠30週までは認めず，妊娠32週時に初めて指摘され，その後も２～３mmであり骨成熟の亢進は認めなかった[7]（図４）。甲状腺周囲径，骨成熟の経過から胎児甲状腺機能亢進症はコントロールできていると考えられた。そのため妊娠34週以降は，母体を含め過度の甲状腺機能抑制を予防するためMMIを10 mg/dayへと減量した。

胎児甲状腺周囲径は腫大したままであり，新生児期における呼吸障害のリスク，甲状腺機能の的確な把握のため計画分娩の方針とした。妊娠38週０日より分娩誘発を行い，妊娠38週１日に経腟分娩となった。出生児は3,036 g，女児，アプガースコア８/９点で，呼吸循環動態に異常は認めなかった。エコー上，甲状腺は最大横径31.5 mm（>95 %tile）の腫大[8]を認めたが，肉眼的には明らかな甲状腺腫大は認めなかった。出生時の血液検査ではTSHは156 μIU/mLと高値で，fT3とfT4はそれぞれ3.3 pg/mL，1.1 ng/dLと０生日であることを考慮するとやや低値であったが，翌日には無治療でTSHが低下していたため，出生直後のTSHの一過性の急上昇によるものであると考えられた。２生日にはTSH 25.06 μIU/mL，fT3 12.6 pg/mL，fT4 2.4 ng/dLで，fT3，fT4の上昇を認めたため，新生児甲状腺機能亢進症の診断で，MMI，ヨウ化カリウムによる治療を開始した。その後定期的な血液検査を行い，徐々に抗甲状腺薬の減量を行った。22生日には血液検査の結果が安定したため退院となった。退院後も定期的な血液検査によってフォローを行い，81生日にTRAbの陰性化を確認した。85生日には薬物治療は終了し，その後も血液検査で異常所見は認めず現在も当院小児科で経過観察中である。

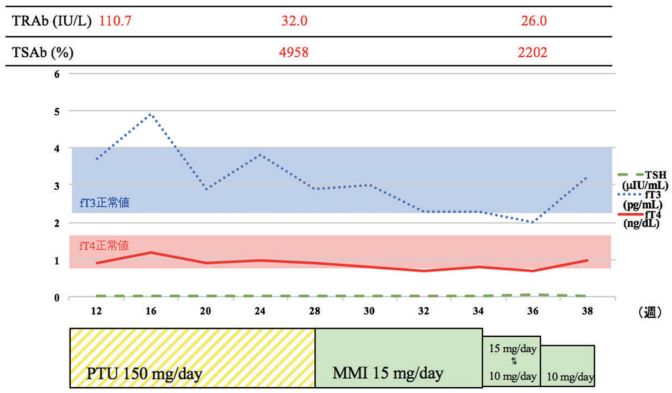


図２　母体治療とホルモン値の推移

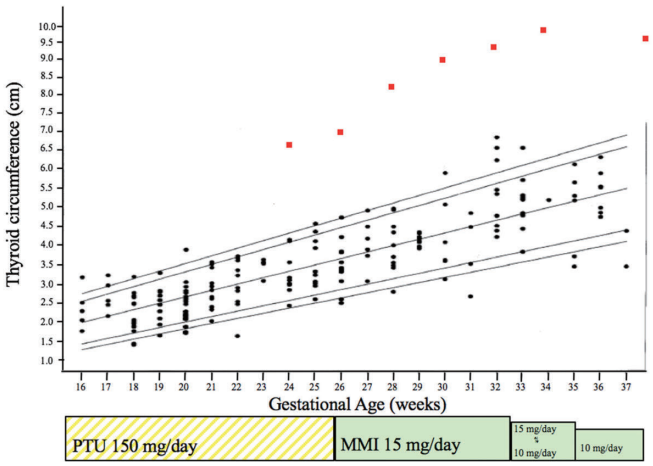


図３　胎児甲状腺周囲径の推移（文献５より改変）（■は自験例）（直線は５%，10%，50%，90%，95%tile。●は文献５の症例での甲状腺周囲径。）

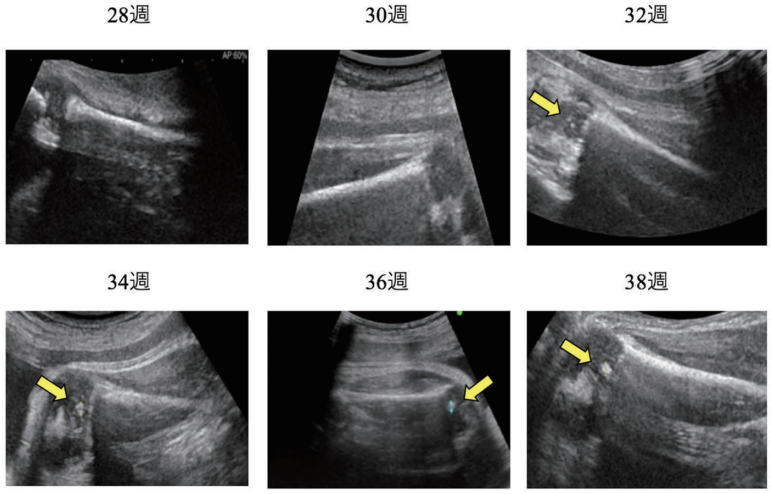


図４　大腿骨遠位端骨端の変化

考　察

胎児甲状腺腫大は40,000妊娠に１例の稀な病態であり[9]，その主な原因は母体Basedow病で，母体に投与された抗甲状腺薬の経胎盤移行や抗甲状腺抗体の経胎盤移行によって発症しうる。さらに，母体甲状腺機能に問題がなかったとしても，母体のヨード過剰摂取・欠乏によっても胎児甲状腺腫大をきたすことがある[10, 11]。

胎児甲状腺腫大が過度となると，羊水の嚥下障害による羊水過多や児の頸部過進展による第１回旋の異常，気道閉塞による出生後窒息といった合併症をきたしうる[12]。胎児甲状腺腫大は胎児甲状腺機能亢進症でも低下症でも起こりうるが，機能低下の頻度が高いとされている[1]。胎児甲状腺機能低下症では胎児機能不全や胎児水腫，早産，出生後の運動・発達遅滞の原因となる可能性がある[2, 3]。一方で胎児甲状腺機能亢進症は胎児発育不全，胎児頻脈，胎児水腫，心不全，胎児死亡などが危惧される[4]。したがって，機能亢進・低下のいずれにしても早期の出生前診断と必要に応じた治療介入が不可欠である。

母体Basedow病の胎児は，母体のTSH受容体抗体が経胎盤的に移行することによって甲状腺機能の異常を呈するリスクがある。さらにBasedow病に対して甲状腺摘出術を施行した母体においても，経胎盤的にTSH受容体抗体の移行は持続すると報告されている[13, 14]。また，Basedow病の治療として用いられる抗甲状腺薬は胎盤通過性をもつため，過剰になると胎児甲状腺機能低下症をきたす[15]。文献的に，母体甲状腺機能のコントロールが不良な症例やTRAbが基準値の３倍以上である症例に関しては胎児スクリーニングと胎児甲状腺の評価が推奨されている[1, 16]。本症例においても，甲状腺亜全摘後で母体甲状腺機能のコントロールは良好であったが，妊娠初期のTRAbは高値を示していた。そのため妊娠中期からの慎重な観察により早期での胎児甲状腺腫大の診断が可能であった。胎児甲状腺腫大は羊水過多を契機に妊娠後期に発見された報告が多いが，母体が甲状腺疾患を合併した症例に関してはTRAbの測定を行い，高値であればより慎重な観察を行うことで胎児甲状腺腫大の早期発見と母体を通した治療介入につながると考えられた。

胎児甲状腺腫大では，胎児の甲状腺機能により治療法が異なるため甲状腺機能を評価する必要がある。胎児甲状腺機能の検査方法には超音波ガイド下経皮的臍帯穿刺による胎児採血（Percutaneous Umbilical Blood Sampling: PUBS）で行う直接的方法と超音波による間接的方法がある。PUBSは母体TRAbが陽性で抗甲状腺薬による加療を行っている場合や胎児甲状腺腫大を認める場合，胎児の甲状腺機能が不明の場合に有用とされている[13]。しかし合併症として，穿刺部位からの出血や胎児徐脈，子宮内胎児死亡，前期破水，流早産等のリスクが存在する[17, 18]。また，胎児採血は，施行するために一定の経験と技量が必要であり，手技に熟練した産婦人科医師，または周産期専門施設での実施が望ましい。一方で超音波検査を用いて非侵襲的に胎児甲状腺機能を評価するスコアリング法がHuel et al. によって提唱されている[6]。本スコアリング法では，超音波検査を用いて甲状腺の血流分布，胎児心拍数，骨成熟，胎動をそれぞれ－１から＋１で評価し，２点以上を甲状腺機能亢進症，２点未満であれば甲状腺機能低下症と推定する。PUBSと比較して超音波検査のみで非侵襲的に行えることから，このスコアリング法を使用して胎児甲状腺機能を評価した報告も散見される[19, 20]。さらに菅ら[19]は５例中４例でPUBSを行わず，本スコアリング法のみで評価し，胎児甲状腺機能を正確に評価できたと報告している。本症例においても，非侵襲的なスコアリング法で胎児甲状腺機能亢進症を疑い，治療介入を行うことができた。より正確な診断を行うためにはPUBSの実施が望ましいが，非侵襲的な方法での代替も可能であると考えられた。

胎児甲状腺機能異常の治療法としては，甲状腺機能低下症の場合には，母体が過剰に抗甲状腺薬を内服していれば内服を中断し[1]，その効果が乏しければレボサイロキシン投与が考慮される。レボサイロキシンは胎盤を通過しないため胎児治療には羊水腔投与が必要となる[21]。一方で甲状腺機能亢進症の場合には母体に抗甲状腺薬を投与して加療を行う。抗甲状腺薬にはMMIとPTUがあり，両薬剤共に胎盤通過性を持ち，MMIの方が胎盤移行性が高いとされている[22, 23]。一般的には治療効果，副作用，コンプライアンスにおいて優れていることから非妊娠時はMMIを第１選択薬として使用することが多い。妊娠初期にはMMIの催奇形性を理由にPTUを第１選択薬とするが，妊娠中期以降であれば副作用や効果の観点からMMIへと変更する[24]。薬剤の調整に関しては母体と胎児の両者の状態を見ながら調整する。これらの薬剤は胎児甲状腺機能低下症を惹起するリスクにもさらされるため，少量（PTUであれば100－150 mg，MMIであれば10－15 mg）での使用が推奨されている[22]。本症例においてはPTUで管理されていたが，経過中に胎児甲状腺腫大を認めたため治療効果の高いMMIへと変更して加療を行った。

今回我々は，甲状腺亜全摘後の妊娠で，TRAbが高値であったことから，胎児甲状腺腫大の高リスクであると判断し，実際に胎児甲状腺腫大を診断し，治療介入を行った症例を経験した。本症例では母体甲状腺機能が正常化していたため，一見妊娠中の治療介入が不要に思われた。これは，TRAbが胎盤通過性を有することを内分

泌内科，紹介元産科医院も認識していなかったためである。今後，甲状腺治療中の女性で妊娠を企図している場合，母体と胎児の甲状腺機能は移行抗体と抗甲状腺薬の作用により同一ではないことを医療者側が認識し，妊娠前から患者へ対し胎児への影響に関する情報提供が必要である。

文　献

1）Munoz JL. Fetal thyroid disorders: pathophysiology, diagnosis and therapeutic approaches. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2019; 48: 231–233.

2）New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. Lancet 1981; 14: 1095–1098.

3）Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population-based cohort study in China. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3234–3241.

4）Kurtoglu S, Ozdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 1–9.

5）Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. J Ultrasound Med 2001; 20(6): 613–617.

6）Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, Luton D. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 412–420.

7）Goldstein I, Lockwood C, Belanger K, Hobbins J. Ultrasonographic assessment of gestational age with the distal femoral and proximal tibial ossification centers in the third trimester. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 127–130.

8）Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T, Wataki K, Sato H, Sanayama K, Noda H, Yasuda T, Niimi H. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. Endocrine Journal 2002; 49(3): 293–297.

9）Corral E, Reascos M, Preiss Y, Rompel SM, Sepulveda W. Treatment of fetal goitrous hypothyroidism: velue of direct intramuscular L-thyroxine therapy. Prenat Diagn 2010; 30: 899–901.

10）Overcash RT, Merc-Aurele KL, Hull AD, Ramos GA. Maternal iodine exposure: A case of fetal goiter and neonatal hearing loss. Pediatrics 2016; 137:

11）Hardley MT, Chon AH, Mestman J, Nguyen CT, Geffner ME, Chmait RH. Iodine-induced fetal hyrothyroidism: diagnosis and treatment with Intra-amniotic levothyroxine. Horm Res Paediatr 2018; 90: 419–423.

12）Koyuncu FM, Tamay AG, Bugday S. Intrauterine diagnosis and management of fetal goiter; A case report. Journal of Clinical Ultrasound 2010; 38: 503–505.

13）Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017; 27: 315–389.

14）Ginsberg J. Diagnosis and management of Grave's disease. CMAJ 2003; 168(5): 575–585.

15）Iijima S. Current knowledge about the in utero and peripartum management of fetal goiter associated with maternal Grave's disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol: X 2019; 3: 1–7.

16）Smith CM, Gavranich J, Cotterill A, Rodda CP. Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. BMJ 2000; 320: 1260–1261.

17）Sasahara J, Ishii K, Fujikawa E, Mitsuda N. Current status of percutaneous umbilical cord blood sampling in Japan. J Obstet Gynaecol Res 2019; 45: 1821–1827.

18）Duchatel F, Oury JF, Mennesson B, Muray JM. Complications of diagnostic ultrasound-guided percutaneous umbilical blood sampling: analysis of a series of 341 cases and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 53：95–104.

19）菅智美，伊尾紳吾，千草義継，谷洋彦，杉並興，濱西潤三，山田重人，松村謙臣，近藤英治．超音波検査による胎児甲状腺機能評価を行なった胎児甲状腺腫の５例．日本周産期・新生児医学会雑誌　2018；54：844–850.

20）金井祐二，本田義信，本多つよし，三瓶稔，石橋真

輝帆．母体抗甲状腺薬内服により甲状腺機能低下症を来した胎児甲状腺腫の一例．日本周産期・新生児医学会雑誌　2014；50：1121-1126.
21）Abuhamad AZ, Fisher DA, Waesof SL, Slotnick RN, Pyle PG, Wu SW, Evans AT. Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature: Ultrasound Obstet. Gynecol 1955; 6: 368-371.
22）Leger J. Management of fetal and neonatal Grave's disease: Horm Res Paediatr 2017; 87: 1-6.
23）Marchant B, Brownlie BEW, Mckayhart D, Horton PW, Alexander WD. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. J Clin Endocrinol Metab 1977, 45(6): 1187-1193.
24）荒田尚子．甲状腺．診断と治療 2017；105(10)：1305-1309.

【連絡先】
高木　遥香
山口大学医学部附属病院産科婦人科
〒755-8505　山口県宇部市南小串 1-1-1
電話：0836-22-2288　FAX：0836-22-2287
E-mail：takaharu@yamaguchi-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.121–125

当院で経験した後屈妊娠子宮嵌頓症の３例

黒田　亮介・障子　章大・寺林　博之・藤塚　捷・中村しほり・小嶋　一司
舩冨　爽子・西川　貴史・西村　智樹・原　理恵・田中　優・黒岩　征洋
清川　晶・楠本　知行・福原　健・中堀　隆・本田　徹郎・長谷川雅明

公益財団法人　大原記念倉敷中央医療機構　倉敷中央病院　産婦人科

Incarceration of a retroverted gravid uterus: Three case reports

Ryosuke Kuroda・Akihiro Shoji・Hiroyuki Terabayashi・Suguru Hujitsuka・Shihori Nakamura
Kazushi Kojima・Sawako Hunatomi・Takashi Nishikawa・Tomoki Nishimura・Rie Hara
Yu Tanaka・Yukihiro Kuroiwa・Hikaru Kiyokawa・Tomoyuki Kusumoto・Ken Hukuhara
Takashi Nakahori・Tetsuro Honda・Masaaki Hasegawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

後屈妊娠子宮嵌頓症とは，妊娠中に子宮が過度に後屈したまま増大し，子宮底部が小骨盤腔に嵌頓した状態である。経腟分娩では分娩停止や子宮破裂のリスクが高くなるため，帝王切開術での分娩が必要である。また帝王切開時には，子宮頸管切断や膀胱損傷，術中大量出血等のリスクがあるため，早期に診断を行い，子宮頸管や胎盤の位置を十分に把握して方針を練ることが重要である。今回我々は，後屈妊娠子宮嵌頓症の診断で分娩に至った3症例を経験したので報告する。
症例1は28歳の初産婦，前置胎盤が疑われ当院へ紹介となった。妊娠32週のMRI検査で全前置胎盤と診断した。経腟超音波検査で子宮頸管の描出が困難であり，MRI検査を再評価したところ，後屈妊娠子宮嵌頓症，辺縁前置胎盤と診断した。妊娠37週5日に選択的帝王切開術を施行した。術中超音波で胎盤の位置確認後に子宮体部横切開を施行したが，結果的に内子宮口直上を横切開していた。症例2は37歳の経産婦，子宮筋腫合併妊娠の診断で当院へ紹介となった。妊娠34週のMRI検査で辺縁前置胎盤，約8cm大の子宮体下部後壁筋腫と診断し，子宮は嵌頓していた。妊娠37週6日に性器出血があり，緊急帝王切開術を施行した。術中に子宮の嵌頓を確認して子宮体部横切開を施行したが，結果的に内子宮口付近を横切開していた。症例3は42歳の経産婦，前置胎盤が疑われ当院へ紹介となった。子宮腟部の観察は困難であり，MRI検査で後屈妊娠子宮嵌頓症，辺縁前置胎盤，癒着胎盤の疑いと診断した。妊娠29週6日に大量の性器出血があり，超緊急帝王切開術（子宮整復後に子宮体部横切開を施行）および子宮全摘術を施行した。
内診および腟鏡診で子宮腟部の同定が困難な場合や，超音波検査で子宮頸管が描出できない場合は後屈妊娠子宮嵌頓症を疑い，MRI検査等で早期に診断する。また，既に診断している場合においても子宮筋層切開部位には十分注意が必要である。

Incarceration of the retroverted gravid uterus is defined as intrapelvic locking of the uterine fundus with advancing pregnancy despite the increasing volume of the uterine contents. An incarcerated gravid uterus necessitates cesarean delivery because vaginal delivery increases the risk of arrested labor and uterine rupture. Early diagnosis and thorough evaluation of the positions of the cervix and placenta are important to avoid the risk of cervical amputation, bladder injury, and massive hemorrhage associated with cesarean delivery. We describe three pregnant women in whom early diagnosis of an incarcerated gravid uterus enabled cesarean delivery to avoid complications. Optimal visualization of the cervix using transvaginal ultrasonography was difficult in all patients, and magnetic resonance imaging revealed an incarcerated gravid uterus. An incarcerated gravid uterus should be suspected and magnetic resonance imaging is warranted in women in whom identification of the cervix is difficult based on internal examination or ultrasonography. Even in women who may be diagnosed preoperatively, the myometrial incision site requires close attention during cesarean delivery.

キーワード：子宮嵌頓症，後屈子宮，帝王切開術，MRI，経腟超音波
Key words：uterine incarceration, retroverted uterus, caesarean section, magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasound

緒　　言

後屈妊娠子宮嵌頓症（Incarceration of the retroverted gravid uterus）とは，妊娠中に子宮が過度に後屈したまま増大し，子宮底部が小骨盤腔に嵌頓した状態である。後屈妊娠子宮嵌頓症は帝王切開術での分娩が必要だが，術前診断がされずに帝王切開術を施行した場合，子宮頸管切断や膀胱損傷，術中大量出血等のリス

クがある[1] ため，早期に診断を行い，子宮頸管や胎盤の位置を十分に把握して方針を練ることが重要である。また，術前に診断がされている場合においても，子宮頸管の著明な延長のため帝王切開時の子宮切開部位には十分注意する必要がある。今回我々は後屈妊娠子宮嵌頓症の診断から分娩に至った3例を経験したので報告する。

症　例　1

28歳，1妊0産。子宮内膜症の既往あり。凍結胚移植後に妊娠が成立し，妊娠24週に前置胎盤が疑われたため，妊娠28週に当院へ紹介となった。腟鏡診で子宮腟部は確認できず，経腟超音波検査で内子宮口が前方頭側に偏位し，子宮頸管は不明瞭であった。胎位は骨盤位，胎盤は子宮後壁主体の辺縁前置胎盤を疑った。妊娠32週でMRI検査を行い，全前置胎盤と診断した。この時点では後屈妊娠子宮嵌頓症と診断していなかったが，その後の妊婦健診でも子宮頸管の描出が困難であり，MRI検査を再評価したところ，後屈した妊娠子宮および恥骨より高位に伸展した子宮頸管を認め，後屈妊娠子宮嵌頓症および子宮後壁主体の辺縁前置胎盤と診断した（図1）。辺縁前置胎盤のため，自己血貯血を800ml行い，妊娠37週5日に選択的帝王切開術を施行した。恥骨上1横指頭側から臍横まで下腹部正中切開で開腹した。両側円靱帯は確認できず，MRI検査で子宮頸管は子宮左側前面に引き伸ばされ，術中超音波検査で胎盤の位置を確認後に子宮体部横切開を施行した。児娩出後に内子宮口の位置を確認すると，子宮切開ラインが内子宮口の直上であった。Douglas窩は完全に閉鎖しており，子宮底部と強固に癒着していた。両側付属器はDouglas窩と癒着していたため，確認できなかった。胎盤剥離面からの出血が持続したため縫合結紮で止血を行ったが，出血が持続したためバクリバルーンを留置した。手術時間は1時間51分，術中出血量は3130g（羊水込み）のため，自己血を800ml輸血した。

症　例　2

37歳，2妊1産。前回妊娠時に約5cm大の子宮筋腫を指摘されていたが，妊娠経過に大きな問題はなく，経腟分娩で出産した。自然妊娠成立後，子宮筋腫合併妊娠の診断で妊娠9週に当院へ紹介となった。経腟超音波検査で伸展する子宮頸管およびDouglas窩に嵌頓する約8cm大の漿膜下筋腫を認めた。その後の経過は順調であったが，妊娠28週に前置胎盤が疑われたため，妊娠34週にMRI検査を行った。子宮頸管は前方に引き伸ばされており，子宮後壁主体の辺縁前置胎盤および約8cm大の子宮体下部後壁筋腫と診断した。また子宮筋腫が嵌頓しており，子宮は軽度の後屈を認めた（図2）。妊娠38週6日に帝王切開術を施行予定であったが，妊娠37週6日に性器出血があり緊急帝王切開術を施行した。恥骨上1横指頭側から約12cmまで下腹部正中切開で開腹した。子宮体部後壁上部に女性手拳大の漿膜下筋腫を認め，その筋腫がDouglas窩へ嵌まり込んでおり，嵌頓子宮の状態であった。子宮体部前壁は異常に進展され，子宮頸管も前方へ引き伸ばされていた。MRI検査で内子宮口は通常より頭側にあることを確認していたため，通常よりも頭側で子宮切開を行った。児娩出後に子宮切開ラインを確認すると，内子宮口付近であることが判明した。手術時間は1時間10分，術中出血量は1550g（羊水込み）で，輸血は施行しなかった。

症　例　3

42歳，4妊2産。帝王切開術を2回施行しており，第1子は児頭骨盤不均衡に伴う分娩停止のため緊急帝王切開術，第2子は既往帝王切開後妊娠のため選択的帝王切開

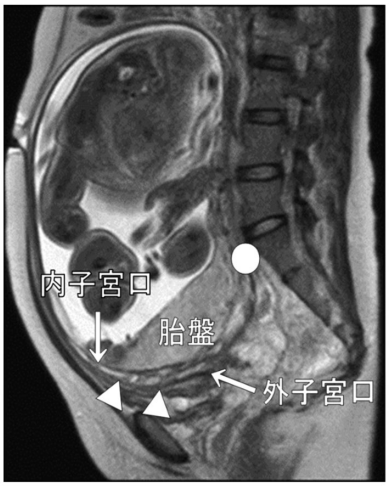


図1　症例1のMRI検査画像（T2強調画像，矢状断）
▲：子宮頸管　●：子宮底

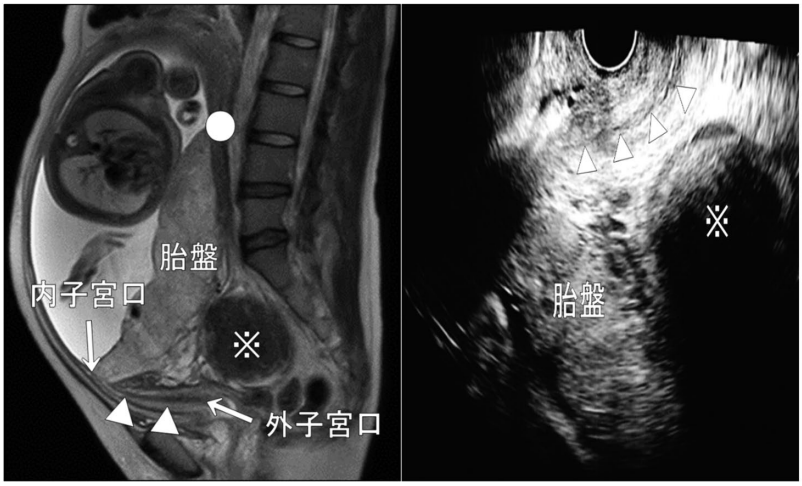


図2　症例2の経腟超音波検査画像とMRI検査画像（T2強調画像，矢状断）
▲：子宮頸管　※：子宮筋腫　●：子宮底部

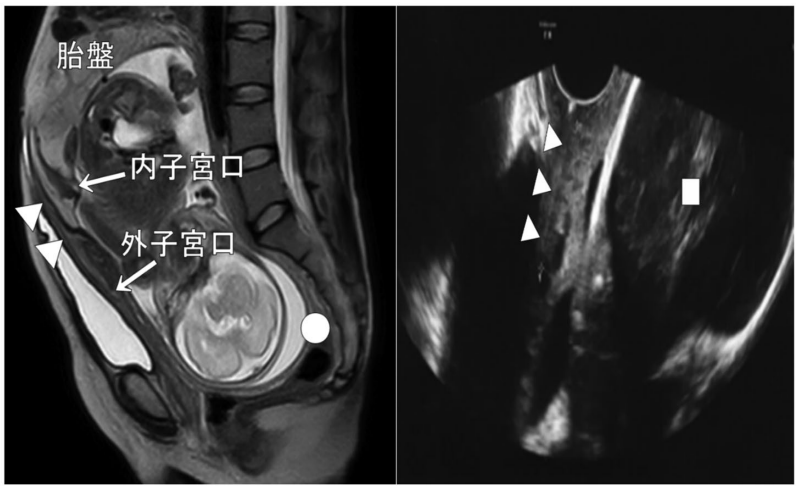


図３　症例３の経腟超音波検査画像とMRI検査画像（T2強調画像，矢状断）
▲：子宮頸管　●：子宮底部　■：児頭

術を施行した。自然妊娠成立後，前医で妊婦健診を受けていた。妊娠28週に性器出血が続き，前置胎盤が疑われたため，当院へ紹介となった。腟鏡診で子宮腟部は観察できず，経腟超音波検査で子宮頸管は描出できなかったため，後屈妊娠子宮嵌頓症を疑った。妊娠28週にMRI検査を行い，後屈妊娠子宮嵌頓症，子宮前壁付着の辺縁前置胎盤，癒着胎盤の疑いと診断した（図3）。癒着胎盤の疑いがあることから，帝王切開時に大量出血する可能性を考慮して，患者と相談の上，子宮全摘術を同時に施行する方針とした。また，大量出血に備えて，ハイブリッド手術室で総腸骨動脈バルーンの留置を行うこととした。さらに，子宮切開部位に関しては後屈子宮の整復が可能な場合は底部横切開，不可能な場合は体下部横切開（胎盤を切り込む）を施行する方針とした。妊娠29週6日に大量の性器出血があり，超緊急帝王切開術および子宮全摘術を施行した。恥骨上1横指頭側から臍真上まで下腹部正中切開で開腹した。子宮底部はDouglas窩に嵌まり込んでいたが，癒着はなく容易に整復できた。超緊急であったため，子宮は体部横切開をおこない前壁の胎盤を切り込んで児を娩出した。児娩出後に胎盤は部分的に剥離できたが，胎盤付着部から持続出血があり，術前からの出血量も考慮して，子宮全摘術を同時に施行した。手術時間は2時間25分，術中出血量は4250g（羊水込み）のため，赤血球18単位，血小板10単位，新鮮凍結血漿14単位の輸血を行った。

考　　察

妊娠初期の子宮は約20%で後屈しているが[1)]，妊娠初期の終わりには子宮底部が腹腔内に整復されることが多く，後屈妊娠子宮嵌頓症の発症頻度は1/3000-10000[2)]と非常に稀な疾患である。子宮が嵌頓する原因は子宮内膜症や炎症性疾患，術後の癒着，子宮筋腫，骨盤腔内狭小，子宮奇形等が報告されている[3)]。後屈妊娠子宮嵌頓症は骨盤内臓器の圧迫による下腹部痛や腰痛，排尿障害，消化器症状や性器出血等を伴う症候性とそれらの症状を伴わない無症候性のものがある。症候性の場合は，超音波検査やMRI検査等で比較的早期に診断がされ，双合診による用手的整復，腟内バルーン挿入，大腸内視鏡補助下整復，腹腔鏡下整復等による整復に成功した報告もある[4)]。無症候性の場合は，診断されぬまま経腟分娩や帝王切開術が行われる可能性がある。

後屈妊娠子宮嵌頓症の症例では経腟分娩は困難であり，分娩停止や切迫子宮破裂のため緊急帝王切開術となるリスクも高い[5)]。また術中操作により子宮頸管や子宮動脈の損傷，大量出血などの合併症が問題となる[6–7)]。そのため，術前に診断をして，術中に適切な部位で子宮切開を行うことが重要である。

今回我々は後屈妊娠子宮嵌頓症の3例を経験し，2つの臨床的示唆を与えた。ひとつめは腟鏡診や経腟超音波検査で子宮腟部の確認困難や子宮頸管が描出されない時には，速やかにMRI検査を行い後屈妊娠子宮嵌頓症かを判断することである。内診および腟鏡診で子宮腟部の確認が困難なこと，経腟超音波検査で子宮頸管が描出できないことが後屈嵌頓子宮の特徴とされている[1)]。今回の3症例で共通して内診所見で子宮腟部の確認が困難であった。また，診断をより明確にするためにはMRI検査が適しており[8)]，子宮頸管の著明な延長や嵌頓子宮を確認し，診断後は症例に適した分娩方法（手術内容を含む）を検討することが望まれる。なお，症例1ではMRI検査直後には嵌頓子宮の確認ができていなかったように，MRI検査を施行したとしても延長した子宮頸管や内子宮口の同定が困難である場合もある。内診所見から後屈妊娠子宮嵌頓症を疑ってMRI検査をすることが重要であるが，腟腔内に超音波ゼリーを充填してから撮像を行うこ

とで，同定がより容易になるとの報告もある[9]。また既往歴から後屈妊娠子宮嵌頓症のリスクを想起することも診断の一助となる。症例1では子宮内膜症，症例2では子宮筋腫，症例3では児頭骨盤不均衡の既往があり，それぞれの症例で後屈妊娠子宮嵌頓を発症するリスクが高かったと言える。

ふたつめは事前に子宮切開部位を確認しておく必要があるが，子宮頸管が予想以上に伸展しているため，術中超音波検査やMRI検査を参考にして切開位置を検討することである。文献的考察では，術中超音波検査を行うことは有用とされており[5]，可能な限り準備をしてから手術を施行することが望ましい。症例1においては術中超音波検査で胎盤の位置を確認後に子宮体部横切開を施行したにもかかわらず内子宮口直上を切開していた。原因としては，胎盤辺縁と内子宮口との位置関係の把握が不十分であったと考えられる。MRI検査では胎盤辺縁から数cm上に内子宮口が存在するため，胎盤から十分に離れて切開する必要があった。子宮頸管が延長しており，通常の術野と異なる場合に頭側で切開することは抵抗があるため，術前にあらかじめ切開位置を決めておくことが必要であったと考えられる。また，子宮頸管が延長している際，開腹時の肉眼所見では子宮頸管の同定が困難である場合が多いため，カラードプラ検査で子宮動脈上行枝を同定し，子宮動脈の間を探すことで内子宮口を見つけることが可能であるとの報告もある[10]。症例2においては緊急手術のため術中超音波検査は施行できず，子宮切開は通常よりも頭側で行ったが内子宮口付近を切開していた。症例1と同様に術前に切開位置を検討する必要はあったが，子宮頸管の延長と子宮後屈を事前に把握していたため，緊急手術で迅速な対応が必要な状況において，子宮頸管切断を免れることができた。症例3においては後屈子宮の整復が可能な場合は底部横切開を行う予定であったが，大量の性器出血があり，子宮全摘術を行うことを事前に説明をしていたため，後屈の整復を行った後に子宮体部横切開で胎盤を切り込んで迅速に児を娩出した。緊急手術での子宮全摘術となったが，術後は本人および家族の理解は良好でありトラブルの発生はなかった。後屈妊娠子宮嵌頓症と癒着胎盤が合併した特殊な症例であったが，早期の診断および手術戦略の決定，また緊急時に備えて事前に家族を含めてインフォームドコンセントを取得しておくことは重要であると再確認した。

結　　語

後屈妊娠子宮嵌頓症は疾患の理解および早期の診断がまず重要である。早期に診断を行い，子宮頸管や胎盤等の位置を十分に把握して方針を練ることで，妊娠および分娩時のリスクを軽減することが可能となる。また，すでに診断している場合においても子宮筋層切開部位には十分に注意が必要であり，術中超音波検査で胎盤や子宮頸管の位置を確認することで，子宮頸管の損傷や術中大量出血を回避することが可能となる。

文　　献

1）Dierickx I, Meylaerts LJ, Van Holsbeke CD, de Jonge ET, Martens IF, Mesens T, Gyselaers WJ. Incarceration of the gravid uterus: diagnosis and preoperative evaluation by magnetic resonance imaging. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 179: 191–196.
2）van Beekhuizen HJ, Bodewes HW, Tepe EM, Oosterbaan HP, Kruitwagen R, Nijland R. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of incarceration of the gravid uterus. Obstet Gynecol 2003; 102: 1134–1137.
3）Jacobsson B, Wide-Swensson D. Incarceration of the retroverted gravid uterus - a review. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 665–668.
4）Dierickx I, Delens F, Backaert T, Pauwels W, Gyselaers W. Case report: Incarceration of the gravid uterus: a radiologic and obstetric challenge. J Radiol Case Rep 2014; 8(7): 28–36.
5）花岡仁一，徳永明輝，竹内裕，柳瀬徹，荒川正人，高柳健史．子宮筋腫に合併した妊娠後屈子宮嵌頓症の1症例．日産婦誌 1995；47：287–289.
6）van der Tuuk K, Krenning RA, Krenning G, Monincx WM. Recurrent incarceration of the retroverted gravid uterus at term - two times transvaginal caesarean section: a case report. J Med Case Rep 2009; 3: 103.
7）Gottschalk EM, Siedentopf JP, Schoenborn I, Gartenschlaeger S, Dudenhausen JW, Henrich W. Prenatal sonographic and MRI findings in a pregnancy complicated by uterine sacculation: case report and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 582–586.
8）Gardner CS, Jaffe TA, Hertzberg BS, Javan R, Ho LM. The incarcerated uterus: a review of MRI and ultrasound imaging appearances. AJR Am J Roentgenol 2013; 201: 223–229.
9）池田枝里，竹内穂高，宮下昭太，小野元紀，戸田文香，高木緑，柿坂宣孝，馬場淳，高木靖．嵌頓子宮の原因が胎盤付着部位であったと考えられた1例．周産期医学 2016；46：689–692.
10）石田ゆり，田中利隆，北村絵里，篠原三津子，高橋奈々子，村田佳菜子，菅直子，矢田昌太郎，宮国泰

香，山本祐華，金田容秀，三橋直樹．超音波所見から子宮頸管延長及び嵌頓子宮と診断した子宮筋腫合併妊娠の1症例．産婦人科手術 2016；27：55-61.

【連絡先】
黒田　亮介
公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科
〒710-8602　岡山県倉敷市美和 1-1-1
電話：086-422-0210　FAX：086-421-3424
E-mail：ku_ro_da_96@hotmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.127–131

生殖補助医療反復不成功患者に対する子宮内細菌叢検査の有効性

山縣　芳明・高崎ひとみ・中島　博予・中島　健吾・平田　博子・中川　達史・平林　啓・沼　文隆

地域医療機能推進機構　徳山中央病院　産婦人科

Analysis of endometrial microbiota and investigation of pregnancy outcomes in women with recurrent in vitro fertilization treatment failure

Yoshiaki Yamagata・Hitomi Takasaki・Hiroyo Nakashima・Kengo Nakashima
Hiroko Hirata・Tatsushi Nakagawa・Kei Hirabayashi・Fumitaka Numa

Department of Obstetrics and Gynecology, JCHO Tokuyama Central Hospital

【目的】子宮内は無菌状態ではなく，細菌叢を形成しており，その異常と慢性子宮内膜炎及び胚着床障害等の関連性が指摘されている。着床障害が疑われる症例における子宮内細菌叢の状態，不妊治療成績等について検討を行った。【方法】当院で生殖補助医療（ART）を行い，良好胚を２回以上移植しても妊娠継続に至らなかったART反復不成功症例で，同意の得られた29例を対象とした。子宮内膜分泌物を吸引採取し，次世代シークエンサーで細菌の16S rRNA網羅的解析を行い，子宮内細菌菌種組成を検討した。*Lactobacillus*（+ *Bifidobacterium*）90%以上をラクトバチルス優位細菌叢（LDM: Lactobacillus dominant Microphobia），90%以下をnon-LDM（NLDM）と定義した。NLDMと診断された症例に対し，抗菌薬（メトロニダゾール＋ミノサイクリン）内服，ラクトフェリン内服で加療を行った。検査後，最低１回良好胚盤胞移植を行った26症例について，細菌叢改善効果や不妊治療予後に関する検討を行った。【成績】初回検査ではLDM: 11症例（39%），NLDM: 17症例（61%）であった。NLDM症例では*Gardnerella*, *Prevotella*, *Streptococcus*などが多く検出されていた。NLDMと診断された症例に対し，抗菌薬等で加療を行ったところ最終的に80%でLDMとなった。20%はNLDMが持続したが，*Lactobacillus*の割合はいずれも改善を認めた。初回検査のLDM症例は８例（67%）で妊娠成立（１例流産）した。NLDM→LDM症例は７例（58%）で妊娠成立（２例流産）した。【結論】ART反復不成功患者においては高い割合でNLDMが認められた。子宮内細菌叢の改善は着床率改善に寄与する可能性が示された。

Endometrial microbiota are analyzed using 16S ribosomal RNA gene sequencing. Abnormal microbiota are known to be associated with chronic endometritis that results in implantation failure. In this study, we analyzed the endometrial microbiota and investigated the effectiveness of antibiotics and probiotic supplements in women with recurrent in vitro fertilization (IVF) treatment failure. We recruited 29 women with recurrent IVF treatment failure between March 2018 and September 2019. Endometrial fluid samples were obtained using an endometrial aspiration catheter. Eleven women (39%) showed *Lactobacillus*-dominant microbiota (LDM, >90% *Lactobacillus* species), and 17 women (61%) showed non-LDM (NLDM) on initial analysis. The major taxonomies identified included *Gardnerella*, *Prevotella*, and *Streptococcus* among others. Women with NLDM received antibiotics and lactoferrin, and 80% of these women successfully converted to an LDM status. Pregnancy rates after at least a single blastocyst transfer in those who originally showed an LDM status and in those who converted from an NLDM to LDM status were 67% and 58%, respectively. This study highlighted that the NLDM status was significantly associated with infertility. Treatment with antibiotics and lactoferrin in women with NLDM might improve intrauterine microbiota and ensure better pregnancy outcomes.

キーワード：子宮内細菌叢，生殖補助医療，不妊症
Key words：endometrial microbiota, assisted reproductive technology, infertility

緒　　言

次世代シークエンサーの登場により，ある環境中の微量な細胞，細菌の網羅的な解析が可能となった。そして，子宮内には細菌が存在し，細菌叢を形成していることが知られてきた。

生殖補助医療（ART）において，良好胚を複数回移植しても妊娠，挙児獲得に至らない症例があり，胚の質の問題とともに着床障害が主要な原因として考えられる[1)]。種々の要因が着床障害を招くが，慢性子宮内膜炎（Chronic endometritis: CE）が近年注目されている。CEでは子宮内膜の軽微な細菌感染などによって，妊娠成立に不利な免疫学的応答が持続している可能性がある。

本研究では，着床障害が疑われる症例における子宮内細菌叢の状態，不妊治療成績等について検討を行った。

対象と方法

2018年３月から2019年９月の期間に徳山中央病院でARTを行い，良好胚盤胞（３BB以上）を２回以上移植しても生児獲得に至らなかったART反復不成功患者29例を対象とした。年齢は27～42歳（平均年齢35.5±4.4歳）であった。月経期以外の日に子宮内膜分泌物をメドジンピペット®を用いて吸引採取した。細菌の16S rRNA領域を増幅，次世代シークエンサーで網羅的な16S rDNA解析を行った。16S rRNAデータベースに対する相同性検索，系統分類解析を行い，菌種組成を集計した。以上の解析はVarios社で委託解析を行った。

Lactobacillus（+ *Bifidobacterium*）90%以上をラクトバチルス優位細菌叢（LDM: *Lactobacillus* dominant Microbiota），*Lactobacillus*（+ *Bifidobacterium*）90%未満を非ラクトバチルス優位細菌叢（NLDM: non-*Lactobacillus* dominant Microbiota）と定義した。

NLDMと診断された症例に対して，抗菌薬内服（メトロニダゾール400 mg/日＋ミノサイクリン100 mg/日投与期間２週間），ラクトフェリン300 mg/日内服（内服継続）により加療を行った。治療開始後約１ヶ月後に再検査を実施し，細菌叢改善効果に関する検討を行った。検査，加療後に最低１回良好胚移植を行った症例（26症例）を予後解析の対象とし，子宮内に胎嚢が確認できたものを妊娠成立と定義した。

尚，本研究は徳山中央病院倫理審査委員会で承認を受けた後，文書で患者に同意を取得した。

成　　績

１）初回検査におけるLDM / NLDMの割合

LDM: 12例（41.4%），NLDM: 17例（58.6%）であった（図１）。両群間で平均年齢，BMI，不妊期間，産科歴，流産歴などに有意差は認められなかった（データ非表示）。

２）初回検査でNLDMと診断した症例の子宮内細菌叢

NLDMと診断した17例の子宮内細菌叢を図２に示した。*Lactobacillus*の割合は0.0%～74.0%であり，*Lactobacillus*がほとんど認められない症例（症例１～６），10%程度認める症例（症例７～11），50～80%程度認める症例（症例12～17）と*Lactobacillus*の割合にばらつきが認められた。異常増殖している細菌は，*Gardnerella*，*Prevotella*，*Ureaplasma*，*Streptococcus*，*Atopobium* が多く認められた。

３）NLDMに対する治療効果

NLDMと診断した17例のうち，逸脱症例２例を除く15症例に対し，上述の加療を行い，子宮内細菌叢再検査を実施した。10例（66.7%）は初回抗菌剤治療によりLDMへ改善し，２例（13.3%）は初回抗菌剤治療でNLDMが持続，検出細菌の薬剤感受性を考慮した第２選択抗菌剤治療によりLDMへ改善した。最終的に12例（80%）が*Lactobacillus*が90%以上に改善した。３例（20%）は治療前より*Lactobacillus*割合が増えていたが，90%以上には改善しなかった（図３）。*Lactobacillus*割合が改善しなかった２症例（症例１，８）に対しては，第２選択抗菌剤としてレボフロキサシン，スルタミシリンでそれぞれ加療を行ったが，*Lactobacillus* 90%以上には改善しなかった（図４）。

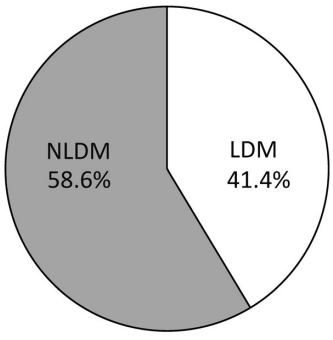


図１　初回検査におけるLDM / NLDMの割合

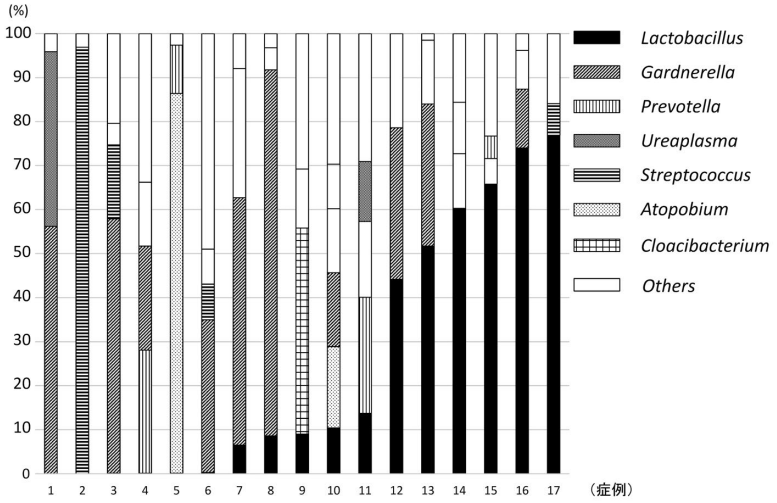


図２　初回検査でNLDMと診断した17例の子宮内細菌叢

4）妊娠成績

初回検査でLDMであった12症例のうち，８例（67%）で妊娠成立し，１例は流産に至った（表１）。

初回検査でNLDMを認め，加療によりLDMとなり予後を評価した12症例のうち，７例（58%）で妊娠成立し，２例は流産に至った。加療後もNLDMが持続し，予後を評価した２例については，１例（50%）に妊娠を認めた（表１）。

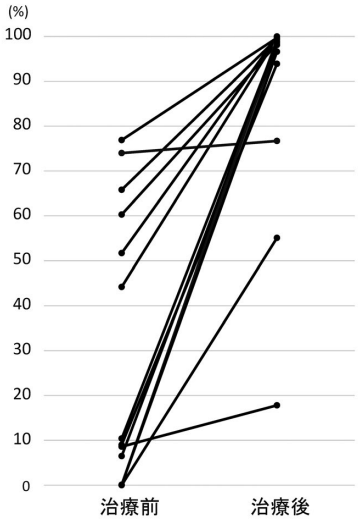


図３　NLDM15症例に対する治療前後*Lactobacillus*割合の変化

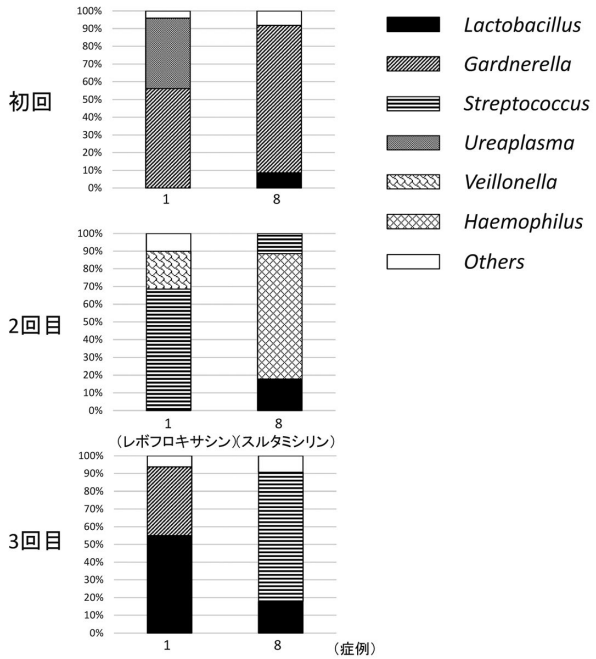


図４　治療効果不良例

考　　察

膣に比較して子宮内に存在する細菌量は圧倒的に少なく，組織学的あるいは子宮鏡でCEが疑われる症例においても通常の細菌培養では菌は検出されないことがほとんどである[2)]。次世代シークエンサーによる細菌の16S rRNA領域解析により子宮内の細菌組成の網羅的検出が可能となり，子宮内細菌叢異常と着床率の低下，流産率の上昇には関連があることが報告された[3)]。生殖年齢女性における子宮内細菌叢についてはいくつかの報告が散見される。本邦においてはNLDMは健常者では14.3%，非IVF不妊患者では26.1%，IVF不妊患者では62.0%との報告がある[4)]。本研究ではART反復不成功症例を対象とし，NLDM有病率は58.6%であった。初回検査におけるLDMとNLDM間で患者背景，合併症等を比較検討したが，有意な因子を見いだすことはできなかった。諸家の報告も同様であり，ARTを行う前の病歴などから子宮内細菌叢検査を行うべき患者の拾い上げを行うのは困難と考えられる。

ヒト子宮内膜は着床，妊娠成立維持の場として機能するが，細菌が多数存在する膣とつながっているために，子宮頸管や内膜は本来感染に対する防御機構を備えている。その機能不全が原因の１つとなり，子宮内感染症，骨盤内感染症，着床障害，絨毛膜羊膜炎等を引き起こすと考えられる。CEは持続的，軽微な子宮内膜の炎症であり，細菌感染，その他の要因により免疫反応が局所で起きている状態である。一般的に臨床症状に乏しく，近年まで臨床的意義は不明であったが，最近，CEと着床不全の関連性が指摘されている。不妊症患者の2.8%～56.8%，反復着床不全患者の14.0%～67.5%，反復流産患者の9.3%～67.6%に慢性子宮内膜炎が認められる[5)]。CEの診断は，CD138陽性細胞評価などによる病理組織診断

表１

初回検査LDM12例の予後	
妊娠あり	8（66.7%）妊娠継続・生児獲得 6、流産 1
妊娠なし	4（33.3%）

初回検査NLDM14例の予後	
NLDM → LDM 12例	
妊娠あり	7（58.3%）妊娠継続・生児獲得 5、流産 2
妊娠なし	5（41.7%）
NLDM → NLDM 2例	
妊娠あり	1（50.0%）（症例 8、妊娠継続）
妊娠なし	1（50.0%）（症例 1）

や子宮鏡などで行われるが，診断基準が定まっていないために報告によってCEと診断される頻度にかなり差が認められる。子宮内細菌叢検査はCEを引き起こす可能性のある細菌を検出する検査であり，CEの診断はできない。本研究では子宮内細菌叢検査でNLDMと診断した数例に対し，子宮鏡検査を実施したが，CEの所見は一部の症例に認めるのみであった。患者負担を考慮し，組織学的にCEの検討をしていない。Liu et al.はCD138陽性細胞カウントによりCEを診断すると*Lactobacillus*割合の中央値がCEで1.9%，non-CEで80.7%と報告し，CEとNLDMは密接な関連があることが示唆される[6]。*Lactobacillus*割合を低下させ，子宮内環境を悪化させる細菌として，*Gardnerella*，*Staphylococcus*，*Streptococcus*，*Mycoplasma*，*Ureaplasma*などが報告されており[6)-8)]，本研究におけるNLDMでもこのような細菌群が多く検出されていた。一方，本研究の細菌叢検査に用いた解析手法では，子宮内の細菌種の組成を示すことはできるが，菌量の定量化はできないことには留意が必要である。

子宮内細菌叢に異常が認められた場合，種々の治療が試みられている。異常が認められた症例に対しては，抗菌剤投与が有力な選択肢となるが，現在まで有効性に関するまとまった報告はない。子宮内細菌叢異常とCEには前述のように密接な関連があり，CEに対する経口抗菌剤投与の有効性は散見される。ドキシサイクリン，シプロフロキサシン，メトロニダゾール，オフロキサシン，ミノサイクリン等が単剤または２剤併用などで投与された報告があり[5]，概ね良好な奏功率を得ている。我々はメトロニダゾールとミノマイシン２週間内服を第１選択薬とし，NLDM症例に対し，初回治療で80%がLDMへ改善した。また*Lactobacillus* 割合が０～数%と低くても多くの症例ではLDMへの改善が認められた。今回の検討ではNLDMの３症例で抗菌剤投与後も最終的にLDMへ改善しなかったが，その３症例に共通する臨床的特徴は見出せなかった。一方，我々はNLDM症例に対し，抗菌薬で加療を行うと同時にラクトフェリンも服用させている。ラクトフェリンは分子中に鉄を含み，乳清の他，涙，唾液，胆汁，膵液等の生体内の様々な部位に認められ，抗菌作用，抗ウイルス作用，抗炎症作用，免疫調整作用，鉄吸収調節作用など種々の機能を持つ。ラクトフェリンは頸管腟粘液にも分泌され，排卵期に分泌が増加し，感染防御に重要な役割を担うと考えられる[9]。投与経路（経腟，経口），投与期間については定まったものがない。また難治性NLDMに対しては*Lactobacillus*生菌投与も治療選択となりうる。このような治療オプションについては，今後治療成績を蓄積，解析する必要がある。

子宮内細菌叢に着目した不妊治療成績についてはまだ報告が少ないが，Moreno et al.はLDM，NLDM間の比較で，妊娠率：70.6% vs 33.3%，生産率：58.8% vs 6.7%と報告している[3]。我々の検討では予後観察期間が十分ではないものの，LDM症例の妊娠率：66.7%，NLDM→LDM症例における妊娠率：58.3%であり，LDMについては比較的良好な成績を得ることができた。NLDMは症例数が少なく，妊娠率が十分に検討できていない。また現在は*Lactobacillus*（+ *Bifidobacterium*）割合90%以上をLDMと定義しているが，現在の基準のNLDM症例でもある程度の妊娠率を認めており，将来的に基準値の再検討も考慮すべきかもしれない。

着床不全が疑われる症例の中には，子宮内細菌叢の異常，CEを原因とするものが存在することは確実であり，加療によって妊娠率，生児獲得率向上が期待できる。子宮内細菌叢検査対象の拾い上げ，CEの診断基準の明確化，より効率的な治療方法の確立，長期的な予後観察等が今後の検討課題であろう。

利益相反

すべての著者は開示すべき利益相反はない。

文　献

1）Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirol A, Gurgan T, Cutting R, Ong K, Sallam H, Li TC. Recurrent implantation failure: definition and management. Reprod Biomed Online 2014; 28: 14–38.

2）Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. Fertil Steril 2018; 110: 337–343.

3）Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 684–703.

4）Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. Reprod Med Biol 2018; 17: 297–306.

5）Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res 2019; 45: 951–960.

6）Liu Y, Ko EY, Wong KK, Chen X, Cheung WC, Law TS, Chung JP, Tsui SK, Li TC, Chim SS. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. Fertil Steril 2019; 112: 707–717.
7）Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Tinelli R, Saliani N, Resta L, Bellavia M, De Vito D. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. Gynecol Obstet Invest 2009; 68: 108–115.
8）Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod Sci 2014; 21: 640–647.
9）Valenti P, Rosa L, Capobianco D, Lepanto MS, Schiavi E, Cutone A, Paesano R, Mastromarino P. Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. Front Immunol 2018; 9: 376.

【連絡先】
山縣　芳明
地域医療機能推進機構徳山中央病院産婦人科
〒745-8522　山口県周南市孝田町1番1号
電話：0834-28-4411　FAX：0834-29-2579
E-mail：b9337yamagata@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.133-138

5年8ヶ月間にわたる保存的管理を行った機能性子宮を有する腟欠損の1例

鎌田　泰彦[1)]・樫野　千明[1) 2)]・久保光太郎[1) 2)]・酒本　あい[3)]・衛藤英理子[1)]・平松　祐司[4)]・増山　寿[1) 2)]

1）岡山大学病院　周産母子センター
2）岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科・婦人科学教室
3）三宅医院
4）岡山市立総合医療センター　産婦人科

Hematometra with vaginal agenesis treated with vaginoplasty after conservative treatment for 5 years 8 months: A case report

Yasuhiko Kamada・Chiaki Kashino・Kotaro Kubo・Ai Sakamoto
Eriko Eto・Yuji Hiramatsu・Hisashi Masuyama

1）Okayama University Hospital Perinatal Center
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences
3）Miyake Clinic
4）Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama City General Medical Center

【緒言】機能性子宮を有する性分化疾患は，子宮および腟への月経血貯留を伴う周期的な下腹部痛を呈するため，診断後早期の治療介入が必要となる。しかし患者は若年で病状認識に乏しく，拙速な根治手術は術後管理の不備から容易に術後腟狭窄をもたらすため，その対応に苦慮することが多い。今回，5年8ヶ月間にわたる保存的管理を行なった後に根治手術（造腟術）を施行した腟欠損症例につき報告する。【症例】初診時12歳。2年前より腹痛を自覚していたが放置していた。腹痛の増強と嘔吐を主訴に前医を受診。月経モリミナの精査加療目的で，X年1月当院紹介された。2次性徴を認めるも初経未発来。MRI検査にて子宮体部から頸部にかけて7×5cmの血腫および腟欠損を認めた。両親同席のもとに治療方針について話し合い，保存的管理として偽妊娠療法による月経抑制をしながら定期的に穿刺排液術を施行し，可及的に根治手術を延期するという方針に同意された。入院の上，全身麻酔下に腟入口部より血腫を穿刺し，粘稠な血性内容を吸引除去した。以降は外来でエストロゲン・プロゲストーゲン配合剤による偽妊娠療法を施行し，症状は安定した。計画的な消退出血後の穿刺排液術を繰り返したが，下腹部痛のため，X＋4年1月の穿刺排液術後からGnRHアゴニストによる偽閉経療法へと変更した。最終的に根治手術までに計8回の穿刺排液術を施行した。X＋5年4月，大学進学と同時にダイレータによる腟入口部の自己圧迫法を開始し，X＋5年9月に根治手術としてGranjon手術を施行した。腟は子宮頸部下端を覆う膜状組織として存在した。そして腹腔鏡下に，癒着剥離術および子宮内膜症病変焼灼術を追加した。術後1年の時点で，定期的な自己拡張を施行しているが，新生腟長は6cmで狭窄は認めない。【結語】薬物療法や計画的な穿刺排液術による保存的管理を経て，18歳時に根治手術として造腟術を施行することができた。

[Background] Early surgery is indicated in girls with vaginal agenesis and hematometra causing severe abdominal cramps. Too rapid surgery can result in significant vaginal shrinkage; therefore, establishing an optimal therapeutic approach is challenging in these patients.
[Case] A 12-year-old Japanese girl with hematometra presented with cramps and a history of occasional lower abdominal pain since 10 years of age. Magnetic resonance imaging revealed a hematoma (7 × 5 cm) under the uterine body and absence of the vagina. We explained treatment options to the patient and her parents, and they opted for hematoma drainage. The hematoma was punctured under general anesthesia with drainage of sticky brownish colored liquid, after which her pain resolved. She was thereafter treated with oral contraceptives (estrogen-progestogen combination) on an outpatient basis. She underwent 8 puncture procedures after each planned withdrawal bleeding over 5 years and 8 months. At 18 years of age, she underwent Granjon's operation as vaginoplasty. The short vagina was covered on the external os. We performed laparoscopic peritoneal adhesiolysis and cauterization of endometriotic foci. The neovagina measured 6 cm in length and was adequately soft to allow sexual intercourse.
[Conclusion] We describe a patient with vaginal agenesis who was successfully treated for hematometra.

キーワード：腟欠損，子宮留血症，月経抑制，造腟術，子宮内膜症
Key words：vaginal agenesis, hematometra, menstrual suppression, vaginoplasty, endometriosis

緒　　言

機能性子宮を有する性分化疾患は，子宮および腟への月経血貯留を伴う周期的な下腹部痛，いわゆる月経モリミナを呈するため，若年のうちに発見されることが多い[1) 2)]。処女膜閉鎖と診断された場合は，処女膜切開術（切除術）を行うことで直ちに改善する[2)]。しかし腟閉鎖症や腟欠損症と診断された場合には，以後の対応に苦慮することが多い。

腟閉鎖症・腟欠損症に対する根治術式は，腟形成術または造腟術である。しかし患者は若年で病状認識に乏しく，治療意欲も低いのが通常である。拙速な根治手術の施行は，術後管理の不備から容易に新生腟の再狭窄や月経血貯留の再発をきたしうる。そのため根治手術の施行を可能であれば性成熟期まで待機し，その間は薬物療法による月経抑制で保存的に管理するのが患者の生活の質の確保へと繋がる[1) 2)]。

今回，５年８ヶ月間にわたる保存的管理を行なった後に根治手術を施行した機能性子宮を有する腟欠損症例につき報告する。

症　　例

初診時12歳（中学１年生）。２年前より時折腹痛を自覚していたが放置していた。腹痛の増強と嘔吐を主訴に小児科を受診。腹部超音波検査にて骨盤内血腫を指摘され，前医産婦人科に紹介された。診察上は２次性徴を認めたが，初経未発来であった。また下腹部痛は約35日周期で出現していた。以上より月経モリミナを呈した腟閉鎖または腟欠損の疑いで，精査加療目的にX年１月に当院紹介された。

初診時所見
身長 156 cm，体重 45 kg，BMI 18.5 kg/㎡
血圧 111/76 mmHg，脈拍 91 bpm，体温 36.9 ℃
乳房 Tanner Ⅳ度，陰毛 Tanner Ⅲ度
外陰部に明らかな奇形なし。腟入口部は閉鎖しており，膨隆なし。
血液生化学検査所見（表１）　特記事項なし
経腹超音波断層法（図１）　膀胱の頭側から背側にかけて，子宮に一致した血腫を認めた。明らかな腎尿路系奇形は認めない。
MRI検査（図２）　子宮体部から頸部にかけて７×５cmの血腫を認めた。腟は欠損しており，血腫の下端から腟入口相当部までの長さは５cmであった。両側卵巣は正常所見であった。

表１　血液生化学検査所見

WBC	6160	/μL	TP	6.7	g/dL	Na	140	mmol/L
RBC	462万	/μL	Alb	4.6	g/dL	K	4.1	mmol/L
Hb	13.5	g/dL	T. Bil	0.52	mg/dL	Cl	104	mmol/L
Ht	40.5	%	AST	16	U/L	Ca	9.4	
Plt	26.5万	/μL	ALT	12	U/L	BUN	12.1	mg/dL
			γGTP	8	U/L	Crtn	0.61	mg/dL
PT	12.0	sec	LD	199	U/L	UA	5.1	mg/dL
APTT	36.4	sec	T. Cho	146	mg/dL	FPG	95	mg/dL
			Fe	50	μg/dL	CRP	0.01	mg/dL
			UIBC	284	μg/dL			



図１　経腹超音波断層法
膀胱の頭側から背側にかけて，子宮に一致した血腫（矢印）あり。



図２　MRI T2WI
子宮体部から頸部にかけて７×５cmの血腫。腟は欠損し，血腫の下端から腟入口相当部までの長さは５cm。

以上より，腟欠損を伴う子宮・腟留血症と診断したが，この時点で欠損部の長さは不明であった。両親同席のもとに根治手術（造腟術）も含めた治療方針について話し合いを行った。初診時の下腹部痛が自制内であったことから，まず次回の下腹部痛に合わせて入院し，穿刺排液術を施行。保存的管理として，以後は偽妊娠療法による月経抑制をしながら定期的に穿刺排液術を施行し，可及的に根治手術を延期するという治療方針に同意された。

穿刺排液術は全身麻酔下に施行した。まずスピッツメ

スで腟入口部の粘膜に５mmの切開を加え，直腸指診をしながらS.A.N.D.バルーンカテーテル®（株式会社 八光）で経会陰超音波断層法下に血腫を穿刺した（図３A）。粘稠な血性内容液を吸引除去し，温生理食塩水で内腔を洗浄した（図３B）。穿刺針を抜去後，腟入口部の切開を吸収糸でZ縫合し閉鎖した。術直後に施行した経直腸超音波断層法により，子宮は正常所見であったが，腟がほぼ全長にわたり欠損していることが判明した。

その後，直ちにエストロゲン・プロゲストーゲン配合剤（EP）による偽妊娠療法を開始した（図４）。まず低用量EP（LEP）を処方したところ７週間後には血液が再貯留し腹痛を訴えたため入院とし，疼痛管理をしながら中用量EP（MEP）に変更した。症状が落ち着いたので一旦退院としたが，その５週間後には再穿刺を余儀なくされた。しかし以降はMEPを１日１錠，３ヶ月間以上の連続投与を行ったが，血液貯留は少量で腹痛も消失し症状は安定した。また軽度の嘔気のため，エチニルエストラジオールからメストラノール含有のMEPに変更したところ自制内となった。造腟術の希望がないため，夏休みなどの長期休暇を利用して計画的に７日間休薬し，貯留する消退出血を休薬７日目に穿刺排液するのを繰り返したが，消退出血の貯留が少なく無症状のために穿刺を回避できた周期もあった。ただX＋３年の夏（高２）以降は穿刺後も下腹部痛のため学業に支障をきたすことが多くなったので，X＋４年１月（高２）の穿刺排液術後からGnRHアゴニストによる偽閉経療法へと変更した。下腹部痛は軽快したが抑うつが出現したため，やむを得ずadd-back療法を追加し，X＋４年６月（高３）に計画的に穿刺排液術を施行した。最終的に，造腟術施行までの５年８ヶ月間で計８回の穿刺排液術を施行した。

X＋５年４月，大学進学と同時にMEPに戻し，ダイレータによる腟入口部の自己圧迫法を開始した。そしてMEP投与を中止し，子宮・腟留血症の状態にした上で，18歳時（X＋５年９月）に根治手術としてGranjon手術[3]（図５A）を腹腔鏡併用下で施行した。手術は砕石位で全身麻酔下に施行した。泌尿器科医にて両側の尿管ステントを留置。経腟超音波断層法にて腟盲端から血腫までの距離は16 mmであった。腟入口部をX字に切開し（図５B），直腸指診や超音波断層法で確認しながら腟トンネルを掘削し，血腫壁に到達した。腟は子宮頸部下端を覆う膜状組織として存在した。直腸および膀胱を可及的に剥離した後に，腟壁を十字に切開した（図５C）。切開の奥に展退した子宮頸部と内子宮口を確認した後，Granjonの方法に従い腟壁断端を腟入口部に吸収糸で縫合固定し，さらに腟前庭粘膜断端を子宮腟部付近

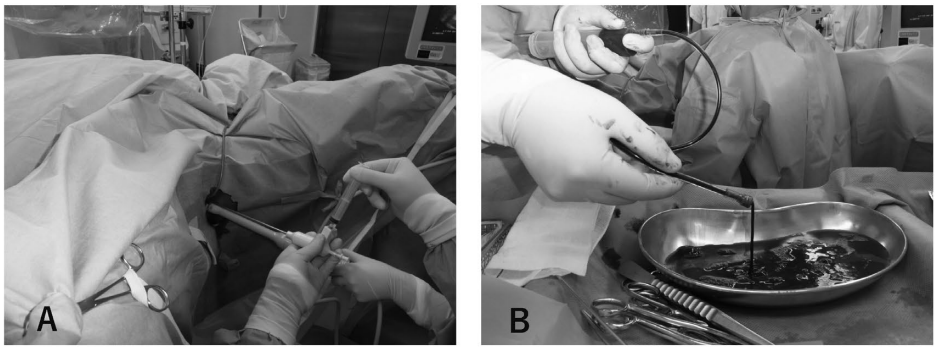


図３　穿刺排液術
（A）S.A.N.D.バルーンカテーテル® で経会陰超音波断層法下に血腫を穿刺。
（B）粘稠な血性内容液を吸引除去。

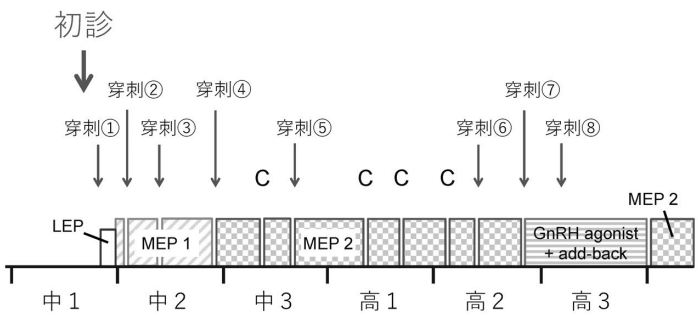


図４　５年８ヶ月間の治療経過
LEP ；低用量エストロゲン・プロゲストーゲン配合剤
MEP；中用量エストロゲン・プロゲストーゲン配合剤
C　；穿刺キャンセル

に縫合固定した（図５D）。腹腔鏡による観察で，骨盤腔内にはヘモジデリン沈着が著明，子宮漿膜には子宮内膜症腹膜病変が散在し，子宮付属器周囲には膜状癒着を認めたが，ダグラス窩閉鎖はなかった（図６）。癒着剥離術および子宮内膜症病変の焼灼術を施行し，腹腔内洗浄後に癒着予防を行った。手術時間６h00m，出血量150ｇであった。術後診断は，完全腟欠損，子宮内膜症Re-ASRM Ⅲ（20点）であった。術後経過は良好であり，術後８日目に退院した。

術後14日目より径26 mmのダイレータによる自己拡

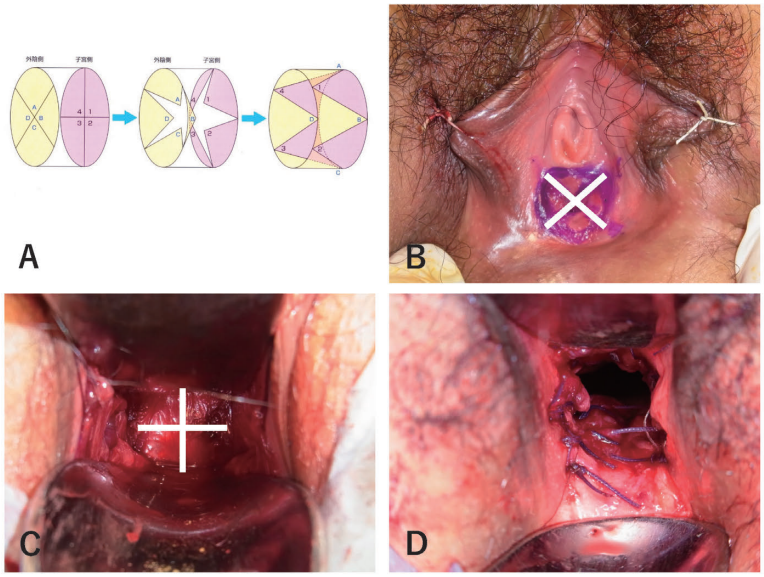


図５　根治手術
（A）Granjon手術（文献３より引用），（B）腟入口部をX字に切開，
（C）腟壁を十字に切開，（D）腟壁を腟入口部に縫合固定

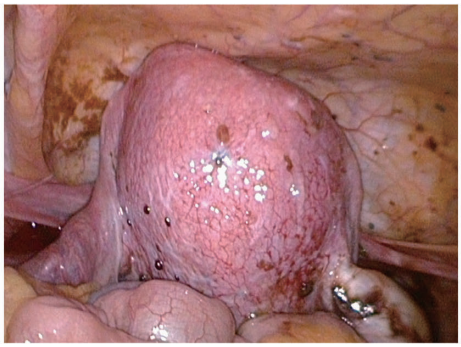


図６　腹腔鏡所見
骨盤腔内にはヘモジデリン沈着が著明，子宮漿膜には子宮内膜症性腹膜病変が散在し，子宮付属器周囲には膜状癒着を認めた。

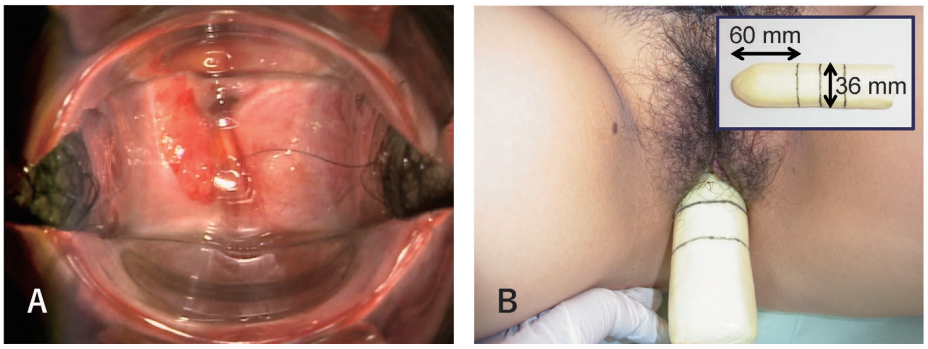


図７　根治手術後１年
（A）Mサイズのクスコ氏腟鏡が挿入可能。
（B）径36mmのダイレータが６cm挿入可能。

張を再開したが，この時点では腟長4cmでSサイズのクスコ氏腟鏡のみ挿入可能であった。合わせてLEP内服を開始したが，こちらは自己中止した。術後1年の時点では，Mサイズの腟鏡および径36 mmのダイレータが6cm挿入可能になった（図7A，B）。そして月経周期は35日であり，月経痛の訴えはない。なお現時点で性交の予定が無いため，定期的な自己拡張を励行している。

考　　案

周期的な腹痛を伴う下腹部血腫を認めた場合に，産婦人科医であれば月経モリミナと判断することは難しくない。早期の治療介入が必要となるが，全身診察および画像検査などによる病状の把握は必須である[1) 2)]。MRI検査は，診察上制約の多い思春期女性の子宮および付属器の性状の診断に特に有用である[1) 2)]。そのため性分化疾患が疑われた場合にまず施行すべき画像診断法である。とりわけ腟欠損症における欠損部の長さ，そして機能性子宮における子宮頸管の有無はその後の治療方針決定に大きく影響する。超音波断層法は侵襲が少なく，性分化疾患の診断には経直腸断層法が特に有用であるが[4)]，対象が思春期女性であるために格段の配慮が必要である。

機能性子宮を伴う腟欠損症・腟閉鎖症と診断された場合，その治療は非常に困難である。腟欠損症・腟閉鎖症に対する根治手術は造腟術であるが，治療対象である10代前半女性が術後の新生腟を維持するのは容易でない。時期尚早な造腟術は，多くの症例で新生腟の狭小化や瘢痕形成を起こす[1)]。また根治手術としての子宮摘出術は自力での妊娠の可能性がなくなることから，当事者および家族からの同意は得られにくいのが実際である[5)]。

姑息手術には開窓術やドレナージが挙げられる。開窓術は一時的に症状を緩和するが，創部は早期に再閉鎖するため，それを月経流出路として維持するのは困難である。また繰り返しの開窓術施行は腟入口部への瘢痕形成が懸念される。さらには上行性感染を起こした結果，敗血症へと進展し[1) 2)]，子宮摘出を余儀なくされる危険性すらある。

そこで本症例では，自己管理が可能となる年齢までなるべく根治手術（造腟術）を先延ばしにし，その間は保存的に薬物療法で月経をコントロールしながら穿刺排液術を適宜施行する管理方針とした。

薬物療法としてはGnRHアゴニストやGnRHアンタゴニストによる偽閉経療法が，保存的管理には最も有効であると考えられている[1) 2)]。しかし治療期間が長期にわたるため，低エストロゲン血症に伴う骨粗鬆症や更年期様症状が懸念される。保険適応はないものの，エストロゲン・プロゲストーゲン併用のadd-back療法によりこれらの副作用は軽減しうるが，破綻出血などの子宮出血が一旦起こると穿刺排液術が必要となりうる。本症例でも大学受験に備えて偽閉経療法に切り替えたが，途中で計画的な穿刺排液術を1回施行した。

LEPの連続投与法[6) 7)]は月経困難症の治療として本邦でも近年推奨されているが，本症例においても偽妊娠療法として最初に試みた方法である。しかし通常の使用ではさほど問題にならない不正出血が子宮内に再貯留したため穿刺排液術を要するなど，LEPによる管理は困難であった。

そこで本症例ではMEPを使用したが，1日1錠のMEP内服により破綻出血を3ヶ月以上抑制することができた。古典的な偽妊娠療法では破綻出血のたびにEPを増量していくが[8)]，本症例では血栓症発症リスクを鑑みて原則1日1錠までの投与とした。そのため嘔気などの副作用は軽微で済んだ。そして夏休みなどの長期休暇を利用して計画的な消退出血後の穿刺排液術を施行した。穿刺予定の7日前にMEP内服を中止，数日前に入院し疼痛管理を行なった。なお本症例では休薬期間中の貯留血が推定50ml未満であれば臨床症状を呈さず，結果的に穿刺を回避できた周期もあった。穿刺排液術は全身麻酔下に砕石位で施行した。穿刺には太めの針としてS.A.N.D.バルーンカテーテル®を使用し，直腸指診と超音波断層法の併用により直腸および膀胱損傷に留意した。穿刺針（内筒）を抜去後に血腫内容の吸引除去および温生理食塩水での洗浄を行ったが，内容液は血性で非常に粘稠であり，1回の手術には約90分間を要した。なお術中からの下腿の間欠的空気圧迫法と術後の早期離床等により血栓症発症防止に配慮することで，本症例では治療経過中の血栓症発生を回避することができた。

第4世代プロゲストーゲンであるジエノゲストは血栓発症リスクが低いとされ[9)]，内服中も一定の血中エストロゲン濃度が確保される[10)]ことが知られている。さらに腟欠損・腟閉鎖症例では高率に子宮内膜症を合併する[1) 2) 11)]ことから，ジエノゲストの機能性子宮を有する腟欠損・腟閉鎖症例の管理への有用性が示唆される。しかし子宮内膜症患者へのジエノゲスト導入後も不正子宮出血を認める例が散見されることから，やはり個々の症例にあった薬物療法を選択する必要がある。

本症例では，結果的に高校卒業まで根治手術（造腟術）の施行を延期することができた。ところで機能性子宮を有する腟欠損女性に対する造腟術は，機能性子宮を持たない場合と比較して選択できる術式に制約がある。有茎皮弁を用いるMcIndoe法もしくは人工真皮を用いるMcIndoe改良術式[12)]，オリーブ型の器具で腟前庭部を牽引圧迫するVercellini法[13)]などがまず検討されるが，子宮が「固定」されているためにいずれの術式においても新生腟の大幅な延長は困難である。今回施行したGranjon手術は腟横隔膜に対する術式として知られているが[3)]，形成外科的なアプローチで術後狭窄が少ないの

が特徴である。ただし腟欠損症に対して施行する場合には，欠損部が長いほど手術施行が困難となる。なお子宮・腟留血症により拡張した子宮頸管と腟壁の境界はしばしば不明瞭であり[2)]，術前の腟欠損長の画像診断は容易でないため，本症例のように穿刺排液術後に評価するのが有用である。もしも拡張した子宮頸管を腟壁と誤認したまま同手術を施行した場合は，子宮が復古した際に腟がなくなってしまう恐れもあるため，根治手術前の十分な解剖学的評価が肝要である。本症例では穿刺排液術後の評価で子宮側の腟壁はわずかであったが，自己圧迫法により伸展した腟の盲端から血腫までの距離が16 mmであったことからGranjon手術を選択することができた。現時点で性交未経験であるが，径34 mmで６cmの腟長を確保している。

根治手術の際には，腹腔鏡下手術を併施した。当初より子宮内膜症の合併は予想していたが，術後診断ではRe-ASRM Ⅲ（20点）であった。ダグラス窩の閉鎖はなかったことから，偽妊娠療法の治療効果も示唆された。なお術後のLEP内服は患者が自己中止したが，月経流出路が確保されている状態であり自覚症状も無いため，そのまま経過観察としている。

結　　語

機能性子宮を有する腟欠損症例に対し，薬物療法と計画的な穿刺排液術による保存的管理を経て，18歳時に根治手術として造腟術を施行することができた。

本論文に関連して，開示すべき利益相反状態はありません。

文　　献

1）Management of Acute Obstructive Uterovaginal Anomalies: ACOG Committee Opinion, Number 779. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2019; 133: e363–e371.

2）Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. J Pediatr Adolesc Gynecol 2014; 27: 396–402.

3）嘉村敏治，藤本剛史：腟奇形に対する手術　腟奇形．OGS NOW No.7，子宮奇形・腟欠損・外陰異常・性別適合の手術．東京：メジカルビュー社，2011，92–103.

4）Fedele L, Portuese A, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R. Transrectal ultrasonography in the assessment of congenital vaginal canalization defects. Hum Reprod 1999; 14: 359–62.

5）Kriplani A, Kachhawa G, Awasthi D, Kulshrestha V. Laparoscopic-assisted uterovaginal anastomosis in congenital atresia of uterine cervix: follow-up study. J Minim Invasive Gynecol 2012; 19: 477–84.

6）Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil Steril 2003; 80: 560–3.

7）Sulak PJ, Kuehl TJ, Coffee A, Willis S. Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 935–41.

8）Kistner RW. The effects of new synthetic progestogens on endometriosis in the human female. Fertil Steril 1965; 16: 61–80.

9）小林隆夫，杉浦和子．わが国における女性ホルモン剤使用に関連する血栓塞栓症の現況．日本生殖内分泌学会雑誌 2017；22： 9–15.

10）Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, Tokado H, Imada K, Mizuguchi K. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. J Endocrinol Invest 2008; 31: 636–41.

11）Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. Obstet Gynecol 1987; 69 412–5.

12）Kamada Y, Sakamoto A, Tabuchi K, Matsuda M, Shimizu K, Nakatsuka M, Hiramatsu Y. Opening the Anterior Vaginal Vault: A Novel Approach to Vaginoplasty with a Modified Mclndoe Procedure Using an Artificial Dermis. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 2015; 28: e119–e122.

13）Vecchietti G. Neovagina in Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Gynakologe 1980; 13: 112–115.

【連絡先】
鎌田　泰彦
岡山大学病院周産母子センター
〒700–8558　岡山市北区鹿田町 2–5–1
電話：086–235–7320　FAX：086–225–9570
E-mail：ykamada@md.okayama-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.139–143

妊娠性エプーリスからの大量出血で母体管理のため帝王切開を選択した一例

白河　伸介・牧　尉太・三島　桜子・大平安希子・谷　和祐
玉田　祥子・光井　崇・衛藤英理子・早田　桂・増山　寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科・婦人科学教室

Selected cesarean section for management of massive bleeding from gestational epulis: A case report

Shinsuke Shirakawa・Jota Maki・Sakurako Mishima・Akiko Ohira・Kazumasa Tani
Shoko Tamada・Takashi Mitsui・Eriko Eto・Kei Hayata・Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics & Gynecology Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences.

今回，我々は妊娠性エプーリスが急性増悪し，口腔内大量出血をきたしたため，耳鼻咽喉科による姑息的な止血手術を一時的に施行した。その後，母体管理のために選択的帝王切開術を施行した一例を経験した。
【症例】19歳，女性。１妊０産。自然妊娠成立し妊娠11週に近医受診。同時期に歯肉腫脹を自覚した。近医歯科で歯肉炎と診断され，終診となっていた。妊娠25週に歯肉腫脹が増悪し，当院口腔外科を紹介受診となった。当院口腔外科にて腫脹箇所の切除の選択肢も提示されたが希望されず，経過観察の方針となった。妊娠35週０日，歯肉腫脹の増悪と持続的な強出血を認め，止血困難で救急搬送となった。来院時ショックバイタルであり，右下５舌側歯肉臼後部から動脈性の出血を認めた。病変は３cm程度で臨床所見から妊娠性エプーリスを疑った。緊急腫瘍摘出術を施行し止血は得られたが，根治手術は難しく姑息的手術となった。ICU入室後，再出血を認めず経過した。病変の再出血時は止血困難となる可能性を考慮し，早期の妊娠終了を協議の上決定し，妊娠35週４日に選択的帝王切開術を施行した。女児，2308g，アプガースコア ９点/９点（１分/５分）の生児を得た。術後口腔内出血を認めず，残存腫脹は消退し産後９日目に退院した。
【結語】妊娠性エプーリスは妊婦の１％程度に認め，その程度・出現時期・形態は多岐に渡る。本例では母体適応で35週の帝王切開術の方針としたが，分娩後は自然に縮小・消失することが特徴で正期産まで経過観察する選択肢も上げられる。母児両方の状態を考慮し治療方針を決定する必要性がある。

Approximately 1% of pregnant women develop gestational epulis; however, the degree, time of appearance, and form differ among patients. Gestational epulis typically reduces and disappears after delivery.
A 19-year-old gravida 1 para 0 noticed gingival swelling at 11 weeks' gestation, which gradually increased, and at 35 weeks' gestation, she developed severe uncontrolled gingival bleeding. Physical examination performed at the time of her visit revealed vital signs indicative of shock, and the gingival lesion measured approximately 3 cm in size. Based on her clinical findings, she was diagnosed with gestational epulis and underwent hemostatic surgery performed by otolaryngologists. No postoperative bleeding occurred, and we performed elective cesarean delivery in this patient considering the possibility of difficulty in achieving hemostasis if rebleeding were to occur.
In this case, we decided to perform cesarean delivery; however, close follow-up until term delivery would also have been a feasible option. It is important to select an optimal treatment strategy considering the safety of both the mother and child.

キーワード：妊娠性エプーリス，妊娠性口腔内肉芽腫
Key words：gestational epulis, gestational oral granuloma

はじめに

エプーリスは歯肉，歯槽骨骨膜ないしは歯根膜などの歯周組織の結合織より発生し，健康な部分とは明瞭な境界をもって増殖する良性腫瘤である[1)]。エプーリスとは歯肉部に生じた良性の限局性の腫瘤に対する臨床的な総称であり，組織学的に肉芽腫性・線維性・血管腫性・骨形成性・巨細胞性に分類される[2)]。妊娠性エプーリスは妊娠前期には肉芽腫性，後期には血管腫性が多いとされ，臨床経過と病理組織学的に鑑別する[3)]。

今回我々は妊娠性エプーリスの鑑別を要し，急速に増大した結果，大量出血を来たし出血性ショックとなった貴重な症例を経験したので報告する。

症　　例

症例：19歳 初産婦。身長160.0cm，妊娠前体重54.20kg

（BMI 21.17）
職業：会社員（工場勤務）
妊娠・分娩歴：なし
既往歴・家族歴：特記すべき事項なし
アレルギー：なし
内服歴：なし
［来院までの経過］

妊娠11週，自然妊娠を契機に，近医産婦人科で妊婦健診を受けていた。同時期より歯磨き時の右歯肉出血と同部位の腫脹を自覚していた。近医歯科を受診し，歯肉炎の診断で歯磨きの敢行を指導され，終診となっていた。

妊娠23週，妊娠経過は特記事項なかった。一方，歯肉腫脹が増大し，出血傾向があり近医歯科を再受診。止血処置が施行され，妊娠性エプーリスの診断となったが特に治療の必要は無く経過観察されていた。

妊娠25週，腫脹が増悪し（図１），持続的に出血があったため当院口腔外科に紹介となった。ヘモグロビン9.6g/dLに低下していた。圧迫止血処置を施行し，単純Ｘ線検査を施行したが骨浸潤像なく，悪性所見は見られなかった。外科的切除の選択肢も提示したが希望されなかった。

妊娠35週０日，同部位の腫脹の増悪と大量出血を認め当院緊急受診した。来院時，口腔内病変部は27×20mmと増大傾向であり，右下５舌側歯肉の臼後部から腫脹していた（図２）。病変部基部から動脈性の出血が認められた。来院時は意識清明であったが，血圧80/40mmHg，心拍数110bpmとショックバイタルであった。圧迫での止血は困難であり緊急手術の方針となった。出血多量により全身麻酔下で行ったが，児は胎児心拍陣痛図で術中の評価はレベル１であった。耳鼻科より妊娠終了時でなければ根治治癒は望めないとの見解であり，姑息的な腫脹部分の摘出術を施行した。止血を確認しICU入室とした。
［入院後経過］

全身管理目的にICU入室した。ヘモグロビン8.3g/dLと低下しており，妊娠中であることを考慮され，照射赤血球６単位の輸血が施行された。手術翌日，止血と状態の改善を確認し，一般病棟へ退室した。その後腫脹部位

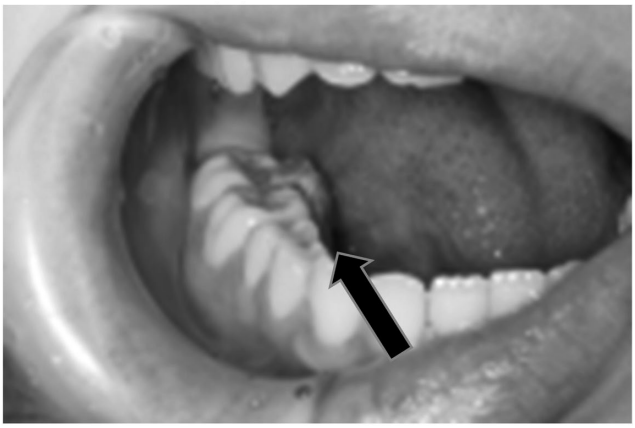


図１　妊娠25週（当院初診時）

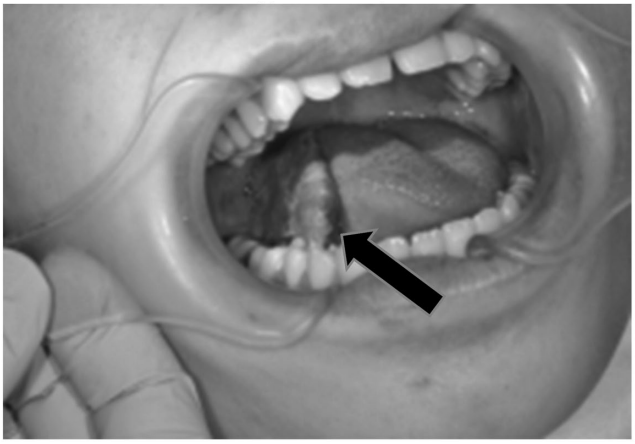


図２　妊娠35週０日（耳鼻科による緊急止血術施行前）

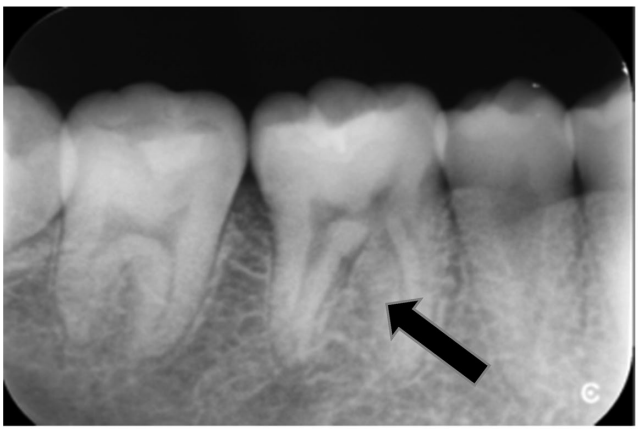


図３　妊娠25週　下顎レントゲン検査。明らかな骨破壊像は見られなかった。

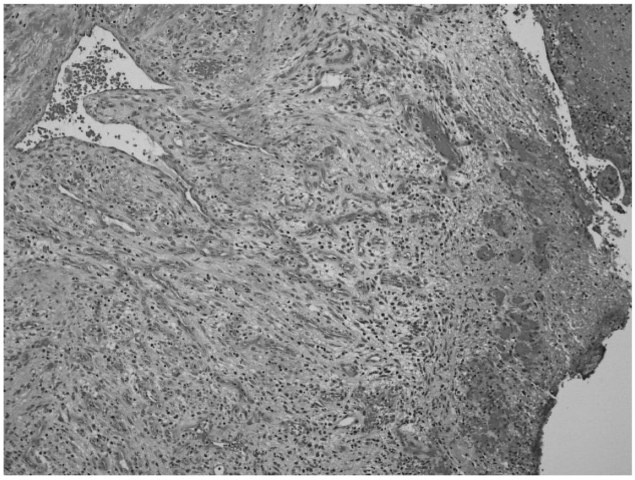


図４　摘出標本の病理組織像（HE染色，100倍）
分葉状毛細血管腫，毛細血管が発達している。

の再増大はなかった。全身状態安定後，当科と当院耳鼻科とで協議した。当科は妊娠性エプーリスが産後に自然に消失する疾患であること，帝王切開を選択することにより次回以降の妊娠も帝王切開が選択される可能性が高くなること，時期的に医原性早産になることなどを提示し，経腟分娩を要望した。一方耳鼻科は病変部位の再増大・再出血のリスクがあり，怒責をかけない分娩が望ましいことから術後早期の帝王切開を提示した。十分に協議し，入院４日目（妊娠35週４日）で帝王切開を選択した。女児，2308g，アプガースコア ９点/９点（１分/５分）の生児を得た。産後母児共に問題なく経過。口腔内病変も再増大なく経過し耳鼻咽喉科の了承を得て，入院10日目に退院となった。

［退院後経過］

腫脹部位の再増大なく消失した。病理検査の結果Lobular caplillary hemangioma（分葉状毛細血管腫）の診断で妊娠性エプーリスと確定診断された（図４）。その後の経過も問題なく終診となった。

考　　察

妊娠性エプーリスは歯肉由来の稀な良性疾患であり，全妊婦の0.2%-1.4%で生じるが，周産期プロバイダーにとっては本症に対する認知は低く，口腔内の状況は妊婦健診で問題視されないケースも多い[4]。本邦における周産期系雑誌でのエプーリスに関する報告は我々が詮索した限りでは認められなかった。

エプーリスの多くは無症候性であり，出産後は女性ホルモンの減少に起因して結果的に消退する病変が多いのが特徴で，妊婦の訴えに至る症例が少ない[4]。本症には，妊娠中は急速に増大する症例も散見され，骨破壊像まで呈する妊娠性エプーリスの症例も報告されている[5]。下顎単純Ｘ線写真のみでは悪性腫瘍の鑑別が困難な場合もあり，確定診断には組織・免疫染色が推奨されるが，本例のように易出血例では生検も難渋する[5]。

本例では妊娠中期以降，口腔内腫瘍が増大し，後期には著しいサイズ変化が確認され，悪性を除外する必要があった。しかし妊娠中の手術による大量出血の危険性があり，組織検査の施行はリスクを伴うことを説明すると，患者は，この時点での組織生検は希望されなかった。下顎レントゲン検査による骨破壊像の有無を確認し，悪性腫瘍の鑑別だけが施行され，結果的には骨破壊像は認められず，悪性の可能性が低いことが推定された（図３）。病理組織学的な確定診断には至らなかったが，臨床経過・下顎単純Ｘ線検査結果より妊娠性エプーリスと判断し経過観察となった。本例のように，病理組織検査による確定診断が必要な臨床経過を伴う腫瘍の場合でも，妊娠中であり確定診断を行うことが困難な場合も予想される。そのような場合を想定し，妊娠初期から本症が疑われるときには，エプーリスの臨床的特徴を把握しておくことが必要となる。

妊娠性エプーリスの臨床像と経過，口腔内所見の特徴に対しそれぞれの好発条件と率（%）を表１に示した[6]。妊娠性エプーリスは一般的に，妊娠後期に有茎性，弾性軟，易出血性の腫瘤を形成し，発症から３か月以内の急激な増大傾向を来すが大きさが２cm以上となるのは稀であることが特徴である[6]。また発症部位は口腔内，特に歯肉が主であるが，口腔外にも発症したとの報告もある[7]。しかし，本例は妊娠初期に有茎性の腫瘍が歯肉に発症し，急激な増大経過を来したことは特徴的であったが，妊娠初期に発症したことと腫瘍の大きさが2.7cm大であり，非典型例と考えられた。本例は経過観察の方針としたが，結果的に妊娠35週０日で病変部位からの大量出血を来たし当院緊急受診という転帰をたどった。典型的なエプーリスとは異なる転帰を示すことが本症にも起こり得ることは大変重要であると示唆された。

本例では病変部位からの再出血時に止血困難となるこ

表１　統計的妊娠性エプーリスの特徴と本症例との比較（文献６より引用）

	条件	%	本症例
発症時期	妊娠初期	17.1	
	妊娠中期	24.4	妊娠初期
	妊娠後期	51.3	
年齢	25 歳以下	36.6	
	26-35 歳	48.8	19 歳
	36 歳以上	14.6	
発症部位	舌	14.6	
	唇	7.3	歯肉
	歯肉	73.2	
	他	4.9	
腫瘍の大きさ	1cm 未満	48.8	2.7cm
	1-2cm	31.1	
	2cm 以上	19.5	
腫瘍増大期間	3 か月以内	65.9	
	4-6 か月	17.1	3 か月以内
	7-9 か月	2.4	
	9 か月以上	14.6	
腫瘍の形状	有茎性	61.0	有茎性
	無茎性	39.0	

とが考慮されること，分娩時の怒責による出血リスクの上昇，母体循環動態の不安定により胎児負担の増加が危惧されるため，帝王切開による早期の妊娠終了も考慮した。しかし，帝王切開を選択すると，医原性早産のリスクや帝王切開による母体の負担が考慮される。十分に協議の上妊娠35週４日に選択的帝王切開術の方針とした。一般病院での母体の帝王切開率は25.8％（2017年時点）と年々上昇傾向であり[8]，医原性の帝王切開に至った点や，母体は若年初産婦であり，次回妊娠時の出産方法の選択性をせばめてしまう対応を取らざるをえない状況となった本例を経験し，エプーリスの早期発見と予防，初期対応の必要性を痛感した。

妊娠性エプーリスの明らかな原因は判明していないが，口腔内環境との密接な関係性があると報告されている。妊娠中は生活・食習慣の変化に加え，エストロゲン・プロゲステロンの亢進により口腔内細菌が易繁殖状況となり，不十分な口腔衛生となりやすい[9]。そのため歯肉内の細菌濃度が上昇し，妊娠性エプーリスが発現し，増殖すると考えられている[4]。その他妊娠中のホルモンの増加に伴い口腔内でもVEGF（血管内成長因子）の増加が原因となり腫瘍形成が惹起される[10]という報告もある。上記より妊娠に伴い口腔内環境・ホルモンバランスが不安定になることが妊娠性エプーリスの増殖の原因となっているため，妊娠中に増悪し，ホルモンの影響が減少する産後に改善していく[11]。

また母体の口腔内環境の増悪や母体の歯周病への罹患は早産のリスクともなりうる[12]。なぜなら歯周病によってプロスタグランジンが産生され，子宮収縮を促すためである。しかし，歯周病を劇的に改善する治療薬はなく，適切な歯磨きを指導し口腔内環境を改善させることが唯一の治療方法である。

妊娠性エプーリスは産婦人科の専門書には記載されていないが，歯科医にとっては広くしられている疾患であり，歯科医師の専門書には妊娠性エプーリスの記載も多々みられた。そのため周産期プロバイダーは今後診療でも口腔内の状態を観察し歯磨きの励行を指導することは大切である。病変を疑う患者を診察した際は，口腔内環境の改善を指導しつつ歯科医とも連携して母体管理を行っていくことが重要である。

結　　語

妊娠性エプーリスから大量出血を来たし，母体管理のために帝王切開術を選択した症例を経験した。妊娠性エプーリスは産婦人科医にとって認知度が低い疾患であるが，全妊婦の１％程度が合併し頻度が高い妊婦の口腔内病変の一つとして周知しておく必要がある。

文　　献

1）鹿毛俊孝，丸茂忠英，千野武広，川上敏行，林俊子：巨大な妊娠性エプーリスの一例．松本歯学 1977；３：153-159.

2）Bilinska M, Sokalski J. Prengnancy gingivitis and tumor gravidarum. Ginekol Pol 2016; 87(4): 310-3.

3）又賀泉，森田章介，杉山芳樹，大木秀郎，柴原孝彦，依田哲也，原田浩之，原田清編集．榎本昭二，道健一，天笠光雄，小村健監修．最新口腔外科学第五版．医歯薬出版：365-369.

4）Findeklee S. Schwangerschafts-Granulom bei einer 37-jährigen 1. Gravida, 1. Para-ein Fallbericht. Z Geburtshilfe Neonatol 2015; 219(5): 235-7.

5）Ye C, You M, Cheng G, Zhao L, Huang P, Tang J, Chen Y, Wang X. A puzzling pregnancy epulis with aggressive bone loss mimicking malignant neoplasm. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2019 Apr 11. pii: S2468-7855(19)30118-1.

6）Cardoso JA, Spanemberg JC, Cherumini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral granuloma gravidarum: a retrospective study of 41 cases in Southern Brazil. J Appl Oral Sci 2013; 21(3): 215-8.

7）Rader C, Piorkowski J, Bass DM, Babigian A. Epulis gravidarum manum: pyogenic granuloma of the hand occurring in pregnant woman. J Hand Surg Am 2008; 33(2): 263-5.

8）医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概要．厚生労働省．2017.
mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/17/dl/09gaikyo29.pdf［2020/02/01］

9）Rihani FB, Ersheidat AA, Alsmadi HF, Al-Nahar LA. Multiple long-standing massive oral mandibular granuloma gravidarum（pregnancy tumor）. BMJ Case Rep 2013; 2013: bcr2013010182.

10）Bragado R, Bello E, Requena L, Renedo G, Texeiro E, Alvarez MV, Castilla MA, Caramelo C.Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyogenic granulomas. Acta Derm Venereol 1999; 79（6）422-425.

11）Maximo GJ, Luis T, Antonio RL, Gerardo GM, Gerardo M. Periodontal status during pregnancy and postpartum. PLoS One 2017; 12(5): e0178234. Published online 2017 May 19.

12）Cruz SS, Costa Mda C, Gomes-Filho IS, Rezende EJ, Barreto ML, Dos Santos CA, Vianna MI, Passos JS, Cerqueira EM. Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk for low birth

weight. Community Dent Oral Epidemiol 2009; 37 (6): 527-533.

【連絡先】
白河　伸介
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558　岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7320　FAX：086-225-9570
E-mail：shinsukeshirakawa@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.145–149

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

安岐　佳子・中橋　徳文・清村　正樹・青石　優子・今井　統・井上　翔太

市立宇和島病院　産婦人科

Suspected Douglas' pouch peritoneal pregnancy diagnosed on pelvic magnetic resonance imaging treated with laparoscopic surgery: A case report

Yoshiko Aki・Norihumi Nakahashi・Masaki Kiyomura・Yuko Aoishi・Matome Imai・Shota Inoue

Uwajima City Hospital

異所性妊娠は全妊娠の約１%に発生し，腹膜妊娠はその中のさらに１%と非常に稀な疾患である。治療はここ数年で開腹手術から腹腔鏡下手術へ移行しておりその有用性が示されている。今回，異所性妊娠に対し術前に骨盤MRIを施行し，ダグラス窩腹膜妊娠を疑い腹腔鏡下手術にて診断，治療し得た一例を経験したので報告する。症例は18歳。妊娠検査薬陽性となった同日より，上腹部痛が出現したため当院救急外来を受診。異所性妊娠の疑いで当科紹介となった。血清hCG 4894 mIU/mLと高値であったが経腟超音波で子宮内腔にGestational Sac（GS）を認めなかった。左付属器領域に22mm大の嚢胞性病変を認めたが，内部に明らかなFetal Heart Beat（FHB）やYolk Sac（YS）は認めなかった。骨盤MRIでも左付属器領域に23×27mm大の嚢胞性病変を認めたが内部均一で胎嚢を疑う所見は認めなかった。さらに，ダグラス窩右側に内部不均一な信号を呈する腫瘤影を認め，ダグラス窩腹膜妊娠を疑い腹腔鏡下手術を施行した。術前画像診断で認めた左卵巣嚢腫を確認したが，肉眼的に明らかな絨毛組織や出血点は認めなかった。吸引しダグラス窩に視野を展開すると右仙骨子宮靭帯起始部の内側（直腸側）のダグラス窩腹膜右側に，腹膜破綻部および凝血塊を認めた。ダグラス窩腹膜着床の異所性妊娠破裂と判断し，右仙骨子宮靭帯起始部の内側（直腸側）に浅く限局したものであったため絨毛組織と思われる病変を凝血塊とともに除去した後，同部位をバイポーラで焼灼止血した。手術時間は94分，出血量は969ml，術中回収式自己血輸血を施行し502ml返血した。術後経過は良好で，術後４日目に退院した。術後１，３，７週間後にhCG測定を行い333.4，72.4，<0.5 mIU/mLと感度以下まで低下を確認した。異所性妊娠が疑われた症例に骨盤MRI検査を施行し，ダグラス窩腹膜妊娠を疑い腹腔鏡下手術を施行し治療し得た症例を経験した。異所性妊娠を疑う症例には骨盤MRIが有用であり，診断と治療を兼ねた腹腔鏡手術が有用であった。

Ectopic pregnancy occurs in approximately 1% of all pregnancies. Peritoneal pregnancy is extremely rare and occurs in 1% of all ectopic pregnancies. Although laparotomy is the conventional therapeutic approach in these cases, laparoscopic surgery is widely performed in recent times. We report a case of peritoneal pregnancy in Douglas' pouch in a patient who was preoperatively diagnosed by pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and underwent laparoscopic surgery.
An 18-year-old woman with a positive pregnancy test result developed upper abdominal pain and was referred to our department for suspected ectopic pregnancy. Serum human chorionic gonadotropin (HCG) was elevated to 4894 mIU/mL, and transvaginal ultrasonography revealed no gestational sac in the uterus with a cystic lesion (22mm) in the left appendix area. Pelvic MRI revealed a cystic lesion (23 × 27mm) in the left appendix area. Additionally, we detected a mass showing an inhomogeneous signal on the right side of Douglas' pouch and suspected a peritoneal pregnancy in Douglas' pouch for which we performed laparoscopic surgery. Intraoperatively, we observed conceptus tissue in Douglas' pouch, which was successfully removed, and bleeding from the excised surface was controlled using bipolar electrocautery. Serum HCG promptly decreased postoperatively.

キーワード：異所性妊娠，腹膜妊娠，ダグラス窩腹膜妊娠，腹腔鏡下手術，骨盤MRI
Key words：ectopic pregnancy, peritoneal pregnancy, Douglas fossa peritoneal pregnancy, laparoscope, pelvic MRI

緒　　言

異所性妊娠は全妊娠の約１%に発生し，腹膜妊娠はその中でさらに１%（全妊娠の0.01%）程度と非常に稀な疾患である[1) 2)]。異所性妊娠は超音波検査や血中hCG定量検査により比較的診断が容易とされるが，稀少部位である腹膜妊娠は経腟超音波検査では診断が困難とされる。治療はここ数年で開腹手術から腹腔鏡下手術へ移行しておりその有用性が示されている。今回，異所性妊娠に対し術前に骨盤MRIを施行し，ダグラス窩腹膜妊娠を

強く疑い，腹腔鏡下手術にて診断・治療し得た一例を経験したので報告する。

症　　例

患者：18歳
妊娠分娩歴：０妊０産
既往歴：特記事項なし
現病歴：自宅で妊娠検査施行し陽性となり，同日より上腹部痛とふらつきが出現した。症状が改善しなかったため翌日当院救急外来を受診した。最終月経から起算し４週３日であった。尿検査にて妊娠反応陽性であり，腹部超音波検査や腹部CT検査結果などから異所性妊娠が疑われ，精査加療目的に当科紹介受診した。
入院時現症：身長 152.0cm，体重 50.0kg。意識清明。体温 37.5℃。脈拍 65/分，整。血圧 91/45mmHg。SpO_2 99%（自発呼吸，room air）。顔面蒼白，眼瞼結膜蒼白。腟鏡診にて白色帯下を認め，子宮内腔からの明らかな持続出血は認めなかった。内診にて下腹部全体に軽度圧痛を認めた。
血液検査所見：WBC 16880/μL（Se 86.0%，Eo 0.0%，Ba 0.0%，Ly 8.0%），RBC 326万/μL，Hb 8.9 g/dL，Plt 33.2万/μL，LDH 113 U/L，CRP 0.09 mg/dL，血清hCG 4894 mIU/mL。
クラミジアPCR検査：陰性。
経腟超音波断層法：子宮は前屈。子宮腔内にGestational Sac（GS）は認めなかった。左付属器領域に22mm大の嚢胞性病変を認めたが内部にFetal Heart Beat（FHB）やYolk Sac（YS）は認めなかった（図１a）。腹腔内にEcho Free Space（EFS）を認めた（図１b）。
経腹超音波断層法：ダグラス窩，モリソン窩にEFSを認めた。
骨盤MRI：左付属器に30mm大の嚢胞性病変を認めた（図２a）。骨盤内，ダグラス窩右側に内部不均一な信号を呈する腫瘤影を認めた（図２b）。
以上よりダグラス窩腹膜妊娠を疑い，腹腔鏡下手術を施行した。
手術所見：ダイレクト法で臍部よりカメラポートを挿入し，４portパラレル法で手術を施行した。腹腔内は出血，凝血塊が上腹部まで及んでいた（図３a）。３cm大の左卵巣嚢胞性腫瘤を認めたが，右卵巣，両側卵管は正常外観で明らかな胎嚢様嚢胞は認めなかった。吸引にて視野を確保すると右仙骨子宮靭帯起始部の内側（直腸側）に凝血塊を認め，吸引すると出血部位が同定され，ダグラス窩腹膜妊娠の破綻部位と思われた（図３b）。右

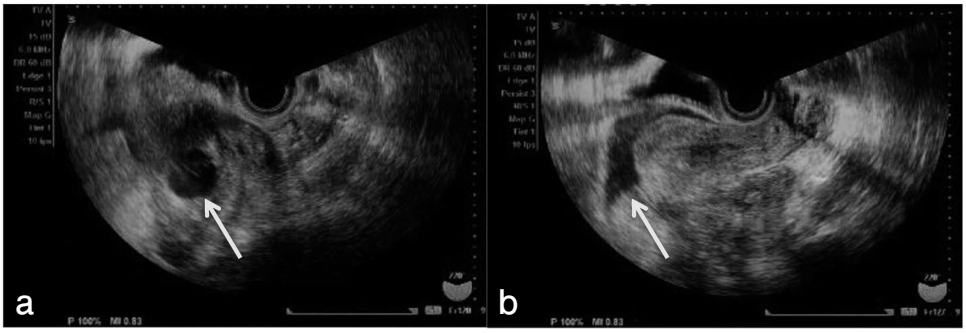


図１　経腟超音波断層法
a：左付属器領域に22mm大の嚢胞性病変を認める。
b：腹腔内にEcho Free Spaceを認める。

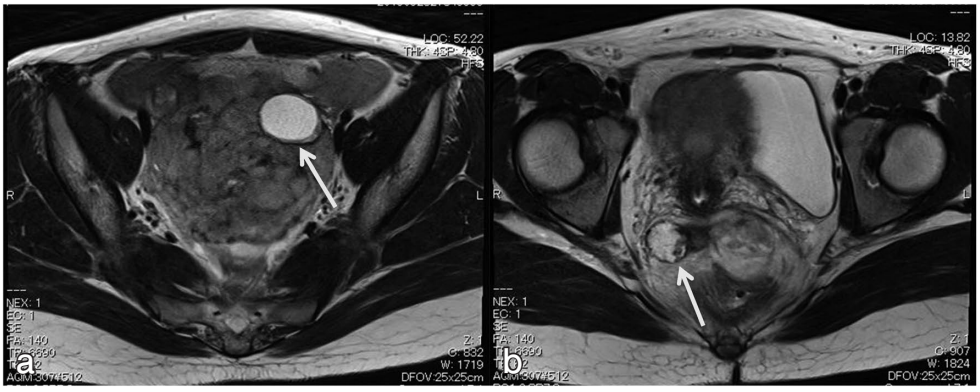


図２　骨盤MRI（T2WI）
a：左卵巣嚢腫を認める。
b：ダグラス窩右側に腫瘤影を認める。

仙骨子宮靭帯起始部の内側（直腸側）に浅く限局したものであったため絨毛様組織を除去し（図３c），直腸や右尿管，子宮静脈の走行を確認しながら，破綻した出血部位をバイポーラで凝固止血した。腹腔内を洗浄し出血なきことを確認したのち，さらに術後出血予防のため腹膜破綻部に局所止血剤を噴霧し手術終了した。手術時間は94分，術中出血量は969mlで，術中回収式自己血輸血で502ml返血した。

病理組織検査所見：摘出標本のほとんどは凝血塊であったが，数カ所chorionic villi成分を認め腹膜妊娠と診断された。

術後経過：入院時4894 mIU/mLと高値であった血清hCGは術後３日目に1131 mIU/mLまで低下した。術後経過良好であったため術後４日目に退院，以降は外来にて血清hCGのフォローを継続した。術後１週目には血清hCG 333.4 mIU/mL，３週目に72.4 mIU/mL，７週目には<0.5 mIU/mLと感度以下まで低下したことを確認した。

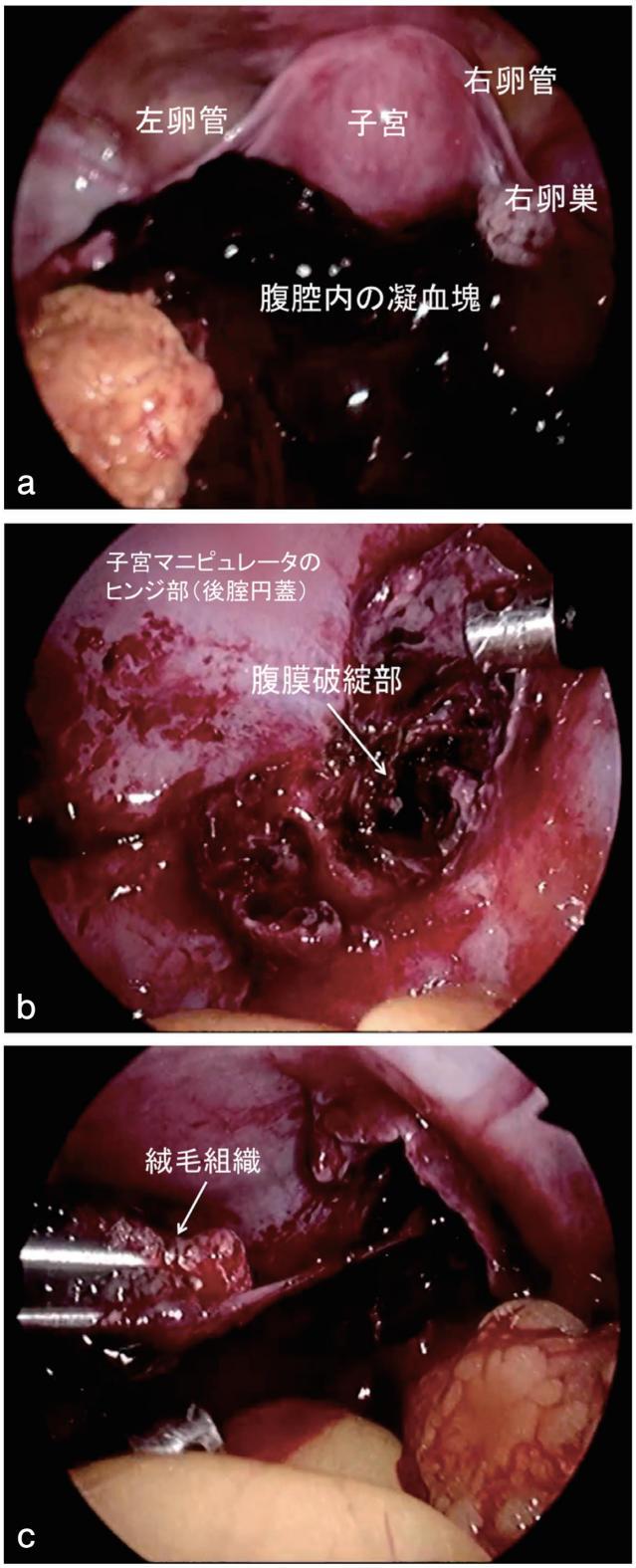


図３　手術所見
a：腹腔内は凝血塊の混在した血液で充満している。
b：右仙骨子宮靭帯起始部の内側（直腸側）に腹膜破綻部を認め，凝血塊が付着している。
c：絨毛組織と思われる病変を除去した。

考　　察

異所性妊娠は全妊娠の約１%に発生し，腹膜妊娠はその中でさらに１%（全妊娠の0.01%）程度と非常に稀な疾患である[1) 2)]。異所性妊娠のほとんどは卵管妊娠（約95%）であり，卵巣妊娠（約２%），卵管間質部妊娠（約２%），腹膜妊娠（約１%）の３つは稀少部位着床の異所性妊娠としてこれまで様々な報告が挙げられている[3)-7)]。異所性妊娠のほとんどは卵管妊娠であり，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た際に遅れて疼痛が出現する。それゆえ腹膜妊娠は他の異所性妊娠と比較し出血リスクが高く重症化しやすく，診断の遅れが原因で死亡率が高いとされている[8)]。Atrash et al.[9)] は腹膜妊娠の死亡率は他の異所性妊娠と比較して7.7倍，子宮内妊娠に対して89.8倍高いと報告している。

腹膜妊娠は原発性腹膜妊娠と続発性腹膜妊娠とに区別される。発生機序として受精卵が直接腹膜面に着床し発育するものを原発性，子宮および卵管で一度着床し発育したものが流産して，経卵管的に腹腔内へ流入し，腹膜で発育していくものを続発性と定義される[8)]。原発性の診断基準は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点であり，のちに④妊娠12週未満であることが加えられた。本症例は，左卵巣嚢腫を認めたもののその他両側付属器に異常なく，その他の診断基準も満たしていることから原発性腹膜妊娠であると考えられた。

腹膜妊娠のリスク因子としては，子宮内膜症，骨盤内感染，Assisted Reproductive Technology（ART）などが挙げられる[10)]。内膜症性病変が腹腔内に存在するとそ

の部位を子宮内膜と誤認し着床へ至る可能性がある[8]。胚移植では移植した胚の一部が卵管腔内へ入るが，生理的な卵管の機能によって子宮腔内へ戻って着床する。しかしこの卵巣機能が低下している症例では胚が卵管内に留まりその部位もしくは腹腔内まで到達し着床に至ると推測されている[11]。またART症例は先述したリスク因子が複数併存している可能性も十分考えられる。補助生殖医療による妊娠数分娩数が上昇してきている昨今では，異所性妊娠の発症のみならず他の周産期リスクも十分に考慮したインフォームドコンセントを予め徹底しておかねばならない。本症例では既往歴や経過から，先述したリスク因子は認めず，骨盤内感染を念頭にクラミジア検査も施行したが陰性であった。本症のようにリスクがなくとも異所性妊娠は起こり得るため，検査所見や臨床経過から総合的に鑑別を上げていく必要がある。

異所性妊娠は超音波検査や血中hCG定量検査により比較的診断が容易とされるが，稀少部位である腹膜妊娠は経腟超音波検査では診断が困難とされる。また，hCGを産生する卵巣腫瘍や絨毛性疾患なども鑑別に挙げる必要があり，臨床経過や経腟超音波検査が重要となる。また，着床部位の診断に有用とされるMRI検査は撮像時間が長いため，腹膜妊娠のような破裂した状態で発見されることの多い症例ではショック状態などで緊急性を要し，術前にMRIの撮像を行うことは困難である。本症例はバイタルが安定しており，手術待機中に時間的猶予があったため術前にMRI撮像が可能であった。経腟超音波検査のみでは着床部位の診断に至らなかったが，MRI検査によりダグラス窩腹膜妊娠を疑うことが可能であった。確定診断がついた後に改めて症例を振り返ると，経腟超音波検査でもダグラス窩に凝血塊と思われる高輝度域の中に腫瘤影が認められる（図１a）。異所性妊娠を疑うが経腟超音波で付属器領域にはっきりした病変が指摘されない場合，腹膜妊娠やその他の稀少着床部位妊娠も念頭におき注意深く検索すべきである。

異所性妊娠に対する治療はこれまで開腹手術なども行われていたが，近年腹腔鏡下手術の有用性が示され普及してきている。腹腔鏡下手術の利点として，拡大視野効果により良好な視野が得られ繊細な手術操作が可能であること，気腹圧による静脈性の出血を減少させることができること，腹壁創が小さく低侵襲であり術後の回復において有用であることなどが挙げられる。また，ビデオ画像の利用により教育や定型化が行いやすいのも利点の一つである。逆に欠点として，奥行きの把握が難しく，感触が得にくいこと，癒着・出血により視野が妨げられやすいことなどが挙げられる[12]。つまり，腹腔鏡下手術においては出血のコントロールが非常に重要となる。異所性妊娠の大部分を占める卵管妊娠では，妊娠部位を臓器ごと切除し摘出することが可能であるが，腹膜妊娠はその操作が難しい。腹膜妊娠の場合は絨毛組織とともに腹膜，あるいは着床部位によっては子宮筋層に一部切開を加え，病変とともに合併切除することが必要となる場合もある。子宮漿膜妊娠の一例では，筋層切開による出血に対し，切開前にバソプレッシン局注を行うことが有効という報告がある[13) 14)]。モノポーラやバイポーラのみでは止血が困難な場合には，病変サイズや着床部位によってはバソプレッシン局注などの止血操作の工夫が必要となってくる。本症例では胎盤の完成していない妊娠初期の腹膜妊娠であり，右仙骨子宮靭帯起始部の内側（直腸側）に浅く限局したものであったため筋層切開までは行わず，妊娠部位の除去と止血にて手術を終了とした。また，術前MRIにより着床部位の予測がある程度ついた後に腹腔鏡下手術を行ったことで，比較的スムーズに手術操作を進めることができた。しかし胎嚢の大きさや出血コントロールの可否など考慮し，必要であれば開腹手術へ移行することも躊躇わず判断していく必要があると考える。

結　　語

異所性妊娠が疑われた症例に骨盤MRI検査を施行し，ダグラス窩腹膜妊娠を疑い腹腔鏡下手術を施行し治療し得た症例を経験した。腹膜妊娠は他の異所性妊娠と比較し出血リスクが高く重症化しやすいとされるが，腹腔鏡下手術での早期診断，治療で良好な経過を得ることができた１例を経験した。

本論文の要旨は第68回愛媛県産婦人科医会学術集談会，第34回愛媛県産婦人科医会臨床集談会において発表した。

本稿において全ての著者は開示すべき利益相反状態はない。

文　　献

1）Morita Y, Tsutsumi O, Kuramochi K, Momoeda M, Yoshikawa H, Taketani Y. Successful laparoscopic management of primary abdominal pregnancy. Hum Reprod 1996; 11: 2546–2547.
2）野口靖彦：腹膜妊娠．臨床婦人科産科 2009；63：35–37
3）Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spire N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17: 3224–3230.
4）Martin JN Jr, Sessums JK, Martin RW, Pryor JA, Morrison JC. Abdominal pregnancy: current concepts of management. Obstet Gynecol 1988; 71: 549–557.

5）Gaudoin MR, Coulter KL, Robins AM, Verghese A, Hanretty KP. Is the incidence of ovarian ectopic pregnancy increasing? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 70: 141–143.
6）Raziel A, Golan A, Pansky M, Ron-EI R, Bukovsky I, Caspi E. Ovarian pregnancy: a report of twenty cases in one institution. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1182–1185.
7）Larraín D, Marengo F, Bourdel N, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Pouly JL, Mage G, Rabischong B. Proximal ectopic pregnancy: a descriptive general population-based study and results of different management options in 86 cases. Fertil Steril 2011; 95: 867–871.
8）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.
9）Atrash Hk, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternall mortality. Obstet Gynecol 1987; 69: 333–337.
10）Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. The forgotten child-a case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. Hum Reprod 1999; 14: 1372–1374.
11）柴原浩章，塩谷朋弘，長谷川昭子，池田義和，香山浩二：体外受精―胚移植法による子宮外妊娠発生要因の検討．産婦の進歩 1994；46：722–727.
12）吉川征一郎，福永正氣，李慶文，永仮邦彦，菅野雅彦，須田健，飯田義人，伊藤嘉智，大内晶和，勝野剛太郎，徳田恵美，平崎憲範，夕部由規謙，須貝歩：腹腔鏡下手術における術中出血に対する対処．日本腹部救急医学会誌 2012；32：43–47.
13）Hishikawa K, Fukuda T, Inoue H, Kohata Y, Monma M, Ochi N, Kudo Y, Watanabe R, Ako S, Aihara Y, Kusaka T. Laparoscopic Management of Abdominal Pregnancy with Local Injection of Vasopressin Solution: A Case Report. Am J Case Rep 2016; 17: 637–640.
14）黒須博之，大田昌治，阿部実波，高野みずき，大川智実，山崎龍王，小林織恵：腹腔鏡下に診断・治療した子宮底部漿膜着床の異所性妊娠の 1 例．日本内視鏡学会 2019；35(1)：221–224.

【連絡先】
安岐　佳子
愛媛大学医学部附属病院産婦人科
〒 791–0295　愛媛県東温市志津川 愛媛大学大学院医学系研究科 産科婦人科学
電話：089–960–5379　FAX：089–960–5381
E-mail：yoshiko_takeuchi@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.151-155

特発性門脈圧亢進症を合併した全胞状奇胎の一例

大羽　輝・山本　梨沙・甲斐　憲治・田中　梓菜・藤田　志保・早瀬　良二・山本　暖

福山医療センター　産婦人科

Idiopathic portal hypertension concomitant with a total hydatidiform mole: A case report

Hikaru Ooba・Risa Yamamoto・Kenji Kai・Azusa Tanaka・Shiho Fujita・Ryoji Hayase・Dan Yamamoto

Fukuyama Medical Center, department of obstetrics and gynecology

特発性門脈圧亢進症は門脈圧上昇の原因となるあきらかな症状を認めないにもかかわらず，臨床的に門脈圧亢進症状をきたす稀な疾患である。今回我々は胞状奇胎に合併した特発性門脈圧亢進症の１例を経験したため，若干の文献的検討を交え報告する。患者は50歳女性，２妊１産。性器出血，全身浮腫，階段昇降時の息切れを主訴に前医を受診し，腹部超音波検査で子宮内腫瘤を認め当科紹介となった。Hb4.6g/dLと著明な貧血を認め，即日入院としRBC６単位を輸血した。全身精査目的の造影CT検査で脾腎シャント，脾腫を認めた。
全身状態が改善したのち待機的に手術を行う方針であったが，入院後６日目に400mL以上の性器出血が出現し，貧血の増悪も認めたため，入院後７日目に腹式子宮全摘出術＋両側付属器摘出術を施行した。その後術後経過は良好に推移し，入院後19日目に退院となった。術後８週の時点で血中hCG8.15mIUと高値を認め，右肺下葉に転移を疑う腫瘤を認め，肺転移と診断の上，化学療法で治療した。肺転移巣は縮小，血中hCGは陰転化した。特発性門脈圧亢進症の発症機序については未解明であるが，肝内末梢門脈血栓に由来するとする説，脾腫に由来するとする説，自己免疫異常説などがある。このうち，中年女性に多発すること，血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められること，自己免疫疾患を合併する頻度が高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。本症例においては１ヶ月前より性器出血を認めていたが量は多くなく，貧血，血小板減少の程度が強いこと，造影CTで巨大な脾腎シャントを認めたこと，脾腫を認めたことから，門脈圧亢進症が併存していたことが推察される。特発性門脈圧亢進症はその病態にT細胞の自己認識機構に問題があると考えられており，妊娠や胞状奇胎発症を契機とした自己免疫的機序が関与している可能性が考えられた。

Idiopathic portal hypertension (IPH) is a rare condition characterized by PH that is not attributable to any clinical cause. We report a case of IPH concomitant with a total hydatidiform mole. A 50-year-old woman with a known intrauterine tumor was referred to our department from a previous hospital for further evaluation of severe anemia and systemic edema. The tumor was suspected to be a total hydatidiform mole. Contrast-enhanced computed tomography revealed a splenorenal shunt with splenomegaly, and we performed hysterectomy with bilateral adnexectomy. Subsequently, the lung mass gradually increased in size, and her serum human chorionic gonadotropin (hCG) level was low; therefore, she was treated with chemotherapy after which the mass reduced in size, and her serum hCG test showed negative results. IPH is commonly observed in middle-aged women, and serologically, this condition is similar to an autoimmune disease. Therefore, IPH in a pregnant woman or IPH associated with a total hydatidiform mole is attributable to an autoimmune pathomechanism.

キーワード：全胞状奇胎，脾腎シャント，特発性門脈圧亢進症，高年妊娠，高度貧血
Key words：total hydatidiform mole, splenorenal shunt, idiopathic portal hypertension, elderly gravida, anemia

緒　　言

門脈圧亢進症は門脈内の圧が上昇した状態で，持続すると門脈－大循環系の側副血行路が形成される。門脈圧亢進症の多くは肝硬変に続発する[1)]が，それ以外の原因でも生じることが知られており，妊娠に関連するものとしては凝固能亢進に伴い肝部下大静脈などに血栓を生じたことで発症するBudd-Chiari症候群などが知られている。一方，妊娠期に発症した特発性門脈圧亢進症の報告は少なく，とくに胞状奇胎発症に合併した報告はない。今回我々は胞状奇胎に合併した特発性門脈圧亢進症の１例を経験したため，若干の文献的検討を交え報告する。

症　　例

【患者】50歳女性，２妊１産
【既往歴・家族歴】特記事項なし
【生活歴】喫煙10本/日×30年　飲酒なし
【現病歴】来院２ヶ月前より月経を認めなくなり，来院１ヶ月前より少量の性器出血，下腿浮腫，腹部膨満感が

出現した。来院１週間前から階段昇降時の息切れ，全身浮腫が出現し，来院３日前より顔面浮腫を認めたため，来院当日前医内科を受診した。腹部エコーにて子宮内に腫瘤を認め，貧血の進行も認めたため，同日当科へ紹介となった。

【月経歴】初潮11歳，閉経未。月経周期25日，整。持続期間５日間。月経量は普通，鎮痛薬の使用なし

【身体所見】眼瞼結膜蒼白。聴診上大動脈弁域を最強点とする収縮期駆出性雑音を認めた。明らかな下腹部痛なし，圧痛なし。全身浮腫強く，とくに両下腿の浮腫は著明であった。

【内診所見】帯下赤褐色少量。子宮前屈，小児頭大。

【経腹超音波検査】子宮内腔に均一なspace & vesicle patternを認めた。両側付属器腫大なし（図１）。

【CBC】WBC3800/μL RBC2.30×10/μL Hb4.6g/dL Ht16.7% Plt12.9万/μL

【凝固】APTT31.1秒 PT15.1秒 PT-INR1.25 ATⅢ 64%

【生化学】AST23IU/L ALT15IU/L Cre0.47mg/dL T-bil 0.9mg/dL BNP264.9pg/mL

血中hCG>22.5万mIU/L CRP0.05mg/dL

【腫瘍マーカー】CEA3.62ng/mL AFP3.11ng/mL CA125 19.4 IU/mL CA19-9 2.11IU/mL SCC0.6ng/mL CYFRA14.6ng/mL

【子宮頸部細胞診】ClassⅡ　NILM

【初診時方針】貧血進行が強く，即日入院としたうえでRBC４単位を輸血した。翌日の血液検査でHb6.5mg/dLであったためRBC２単位輸血し，画像検査を追加した

【骨盤部造影MRI】入院後１日目に施行。子宮内腔は大きく腫大し，造影早期相～後期相で内腔の無数の微小嚢胞様構造が造影されずに残り，筋層内への奇胎侵入は認めなかった。子宮左側に子宮筋腫をみとめた（図２）。

【頭部～骨盤部CT】入院後２日目に施行。明らかな子宮外転移は認めなかった。脾門部に著明に拡張した蛇行血管を認め，左副腎静脈から左腎静脈に流入し同部まで拡張しており，脾腎シャントと考えられた（図３）。脾腫を認めた。肝辺縁は平滑で尾状葉の腫大は認めなかった。門脈，下大静脈には明らかな狭小化は認めず，食道静脈瘤や胃静脈瘤も認めなかった。両側胸腔内に胸水を少量認め，小葉間隔壁の肥厚を認めた。上大静脈の拡張は認めなかった。

【心臓超音波検査】入院後６日目に施行。Ejection Fractionは65.5%で左室収縮能は保たれていた。左房径

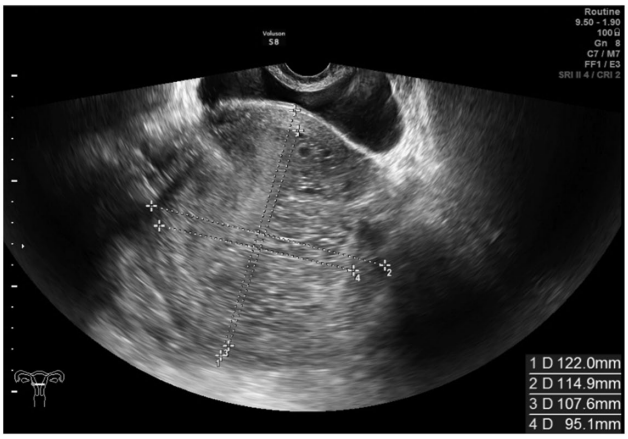


図１　初診時経腹超音波所見
子宮内を占拠する107×95mmの嚢胞状腫瘤を認めた

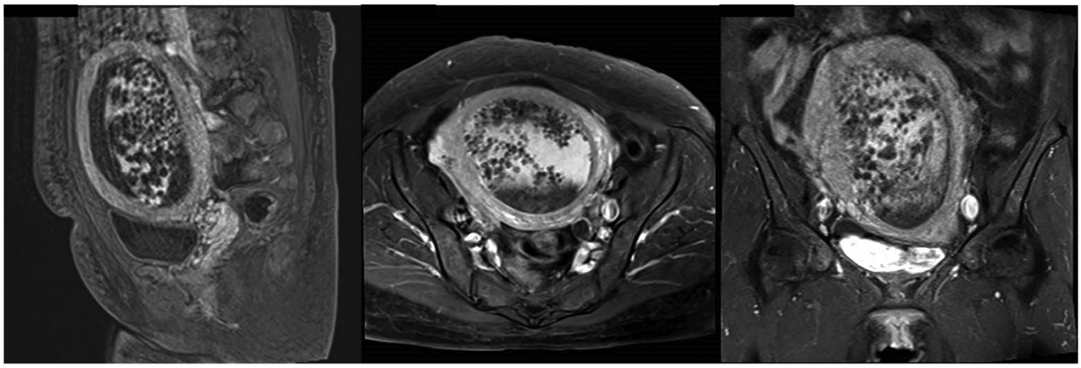


図２　初診時骨盤部造影MRI画像（T1強調像）
子宮筋層内への奇胎の浸潤所見は認めなかった

は48.3mmと拡張していたが，その他の異常は認めなかった。

【腹部超音波検査】入院後７日目に施行。肝辺縁平滑，内部はやや粗であった。肝腎コントラスト亢進を認めた。門脈血流は求肝性で，門脈の拡張は認めなかった。下大静脈は７-10mm程度で呼吸性変動を認めた。脾臓は103.5×54.3mm大に腫大していた（前医腹部超音波検査では脾門部の脾静脈拡張を認めるのみで脾腫の指摘はなし）。膵臓，胆嚢，腎臓には異常を認めなかった。

【上部消化管検査】入院後７日目に施行。食道静脈瘤や食道静脈の拡張は認めなかった（図４）。胃，十二指腸にも異常を認めなかった。

【その後の経過】造影CTにて脾腎シャントを認め，２系統の血球減少，脾腫を認めたことから，全胞状奇胎を契機に発症した特発性門脈圧亢進症と診断した。入院後２日目より血圧の上昇を認め，カルペリチド，フロセミドの持続投与を開始した。全身状態が改善したのち待機的に手術を行う方針となった。その後貧血改善を認め，全身浮腫も徐々に軽快していたが，入院後６日目に400mL以上の性器出血が出現し，貧血の増悪も認めたため，入院後７日目に手術を施行した。本人が子宮全摘をしてほしいと希望したため，術式は腹式子宮全摘出術＋両側付属器摘出術とした。腹腔内所見として左卵巣と子宮に癒着を認めたが，その他の明らかな癒着や腹水は認めなかった。子宮は小児頭大に腫大し，全体的に柔らかくもろかったため，まず子宮体部を切離し，その後子宮頸部を摘出した。術後経過は良好に推移し，貧血，全身浮腫も改善傾向にあったため，利尿薬，降圧薬を内服に変更したうえで入院後19日目に退院となった。その後外来にてhCG値，血液検査，造影CT検査のフォローを施行していたが，脾腫や脾腎シャントはその後も改善を認めなかった。摘出標本の病理組織検査では一様な全胞状奇胎であり，筋層浸潤や悪性の所見は認めなかった。フォロー中はHbの低下を認めなかったが，血小板の持続的な低下を認めた。術後８週の時点で血中hCG8.15mIUと高値を認め，右肺下葉に増大傾向を有する腫瘤を認め（図５），肺転移と判断した。絨毛癌診断スコアは４点以下のため臨床的侵入奇胎と診断し，化学療法を開始した。１クール目はメトトレキサート20mg/body筋注 ５日間投与を施行したが，その後急な

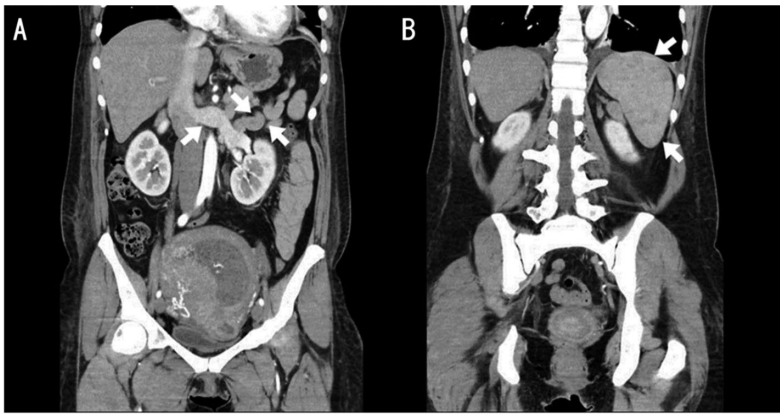


図３　初診時胸腹部造影CT画像所見
脾腎静脈シャントとそれに続発したと思われる左腎静脈拡張（画像A），脾腫（画像B）を認めた

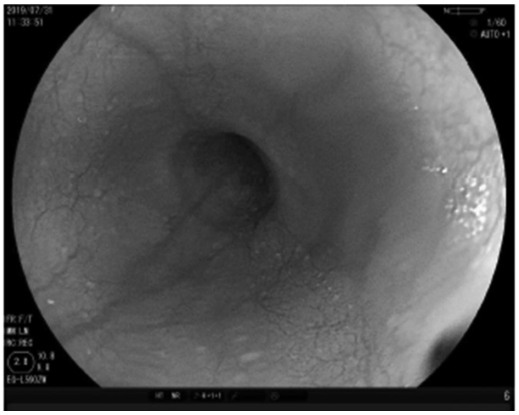


図４　上部消化管内視鏡画像所見
明らかな食道静脈瘤を認めなかった

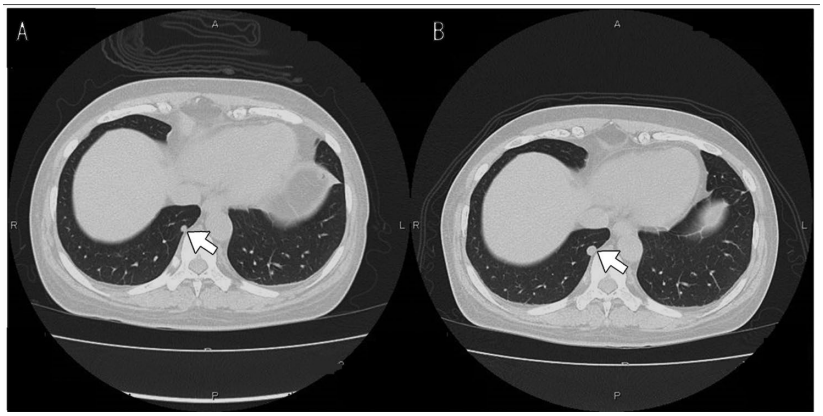


図５　胸部単純CT画像所見
右肺下葉に１ヶ月の間に増大する腫瘤を認めた（矢印）

肝機能の悪化を認め，メトトレキサート投与による急性肝障害と判断し，２クール目以降の投与はアクチノマイシンD 0.5mg/body 静注 ５日間投与に変更した。その後血中hCG値は陰性化し，肺病変も縮小し，肝機能も正常化した。アクチノマイシンD投与を合計２クール行い，現在経過観察中である。

考　　察

特発性門脈圧亢進症（idiopathic portal hypertension: IPH）は肝硬変や肝外門脈や肝静脈の閉塞，肝線維症など門脈圧上昇の原因となるあきらかな症状を認めないにもかかわらず，臨床的に門脈圧亢進症状をきたす稀な疾患である。2004年の厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査の結果では，男女比は約１：2.7と女性に多く，発症のピークは50歳代で，平均年齢は47.0歳（男性39.7歳，女性50.4歳）であるとされる[2)]。

本症の発症機序については未解明であるが，肝内末梢門脈血栓に由来するとする説，脾腫に由来するとする説，自己免疫異常説などがある。このうち，本症が中年女性に多発すること，血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められること，自己免疫疾患を合併する頻度が高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。また，本症はしばしばHIV感染や肝炎，強皮症などの自己免疫疾患，微小血栓症などの全身疾患に併発することも知られている[3) 4)]。症状としては門脈圧亢進のほかに脾腫とそれに続発する貧血，血小板減少症，白血球減少症などの血球減少症，食道静脈瘤や胃静脈瘤などが代表的であるが，通常肝機能障害はないかあっても軽度であり，それ単独で肝硬変や肝細胞癌に進展することは少ないとされ，肝性脳症の発症も比較的少ないとされている[3)]。汎血球減少においては血小板減少症の頻度が最も多く，71.4％に合併していたとする報告もある[5)]。根治的な治療法はなく，症状の進行を抑える方法も見つかっていないため[3)]，静脈瘤出血と脾機能亢進による汎血球減少に対する治療が中心となる。

本症例においては１ヶ月前より性器出血を認めていたが入院後輸血し止血傾向にあったにもかかわらずHb，Pltは減少傾向であり，子宮全摘後も血小板減少傾向がみられたこと，脾腫を認めたことから汎血球減少があったことが推察された。造影CTで巨大な脾腎シャントを認めたことから，門脈圧亢進症が併存していたことが推察される。子宮筋腫による出血に関しては，筋腫径が小さく，今回の胞状奇胎の発症まで一度も貧血で婦人科を受診したエピソードがないことから筋腫から出血の可能性は低いと考えた。基礎疾患の治療は症状進行を抑制する手段とはならないため，胞状奇胎術後も脾腎シャントが残存していたものと考えられた。同様の症状をきたす病態としては，肝辺縁は平滑で肝機能異常を伴わず，自己免疫性肝炎を示唆するデータも陰性であったことから肝硬変によるものは否定的であった。肝部下大静脈の狭窄や閉塞を認めず，尾状葉の腫大を認めないことからBudd-Chiari症候群も否定的であり，造影CT上門脈瘤や門脈内血栓症を示唆する所見がないことから門脈血栓症も否定的であり，繰り返す意識障害の既往がなく脾腫や汎血球減少を認めていることから，胎生期脈管の開存による先天性肝外シャントよりも特発性門脈圧亢進症を強く疑うこととなった[6)]。前医の超音波検査では脾腫を認めず，脾静脈拡張を認めるのみであったことから，胞状奇胎の病状進行に伴い門脈圧亢進症が進行した可能性が示唆された。HIV感染や肝炎，強皮症などの自己免疫疾患，微小血栓症などの全身疾患を示唆する身体所見やデータはなく，既往歴にもなかったことから，それらから続発したことは考えにくいと結論付けた。

妊娠中や出産時の門脈圧亢進症発症に関しては，門脈血栓症の報告は過去にもいくつか存在しており[7)]，妊娠中の血栓塞栓症の発症リスク上昇と関連していることが推察されるとする報告が多い。Budd-Chiari症候群も全発症のうち10～15%は妊娠に関連するとされており[8)]，その背景に血栓の存在が示唆されている。妊娠中の特発性門脈圧亢進発症の報告も散見される[9) 10)]が，古い文献では上記二者を本症と混同している可能性のある記述が時にみられ，また胞状奇胎に本症を合併した報告は過去にみられなかった。ヒトの流産の機序の一つとして，母体由来Tリンパ球やNK細胞が直接胎児由来の絨毛外トロホブラストを攻撃し，死に陥らせていることが挙げられる[11)]。また，着床期から妊娠初期にかけて制御性T細胞が胎児の免疫寛容に重要な役割を果たしている[12)]。特発性門脈圧亢進症はその病態にT細胞の自己認識機構に問題があると考えられており[3)]，今回の症例では妊娠や胞状奇胎発症を契機としたT細胞を介した自己免疫的機序が関与している可能性が考えられる[13)]。

今回，全胞状奇胎に合併した特発性門脈圧亢進症の一例を経験した。同様の症例報告は過去にほとんどなく，長期予後などについてはさらなる症例の蓄積が望まれる。

文　　献

１）Larry J, Anthony SF, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL, Joseph L. ハリソン内科学　第５版．東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル 2018.
２）亀田治男，二川俊二，小幡裕，杉町圭蔵，森安史典，橋爪誠：門脈血行異常症の疫学調査．厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成18年度研究報告書 2006.
３）Virginia Hernández-Gea, AB, Fanny T, Juan CG.

Idiopathic Portal Hypertension. Hepatology 2018; 68: 2413–2423.
4）Rajeev K, Shiv KS. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction. Hepatology International 2018; 12: S148–S167.
5）Yongliang S, Xu L, Chen S, Tailing W, Zhiying Y. Clinical features of idiopathic portal hypertension in China: A retrospective study of 338 patients and literature review. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34: 1417–1423.
6）大楽耕司，河村大智：先天性脾静脈―左腎静脈シャントによる高アンモニア血症に開腹下シャント閉鎖術を施行した１例．山口医学 2014；３：207–211.
7）高木慎太郎，森奈美，相坂康之：産褥期に門脈血栓症を来した門脈瘤の一例．日本門脈圧亢進症学会雑誌 2015；21：238–243.
8）長屋憲，宮坂尚幸：Budd-Chiari症候群合併妊娠の１症例．日本産科婦人科学会雑誌 1992；44：487–490.
9）片瀬功芳，濱田洋実，是澤光彦，久保武士，岩崎寛和：妊娠中に食道静脈瘤硬化術を施行したバンチ症候群の１例．日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 1990；51：192–192.
10）井上一正，河田浩：妊娠に合併したバンチ氏病症候群に就いて．産婦人科の進歩 1950；２：167–170.
11）Nakashima A, Shiozaki A, Myojo S, Ito M, Tatematsu M, Sakai M, Takamori Y, Ogawa K, Nagata K, Saito S. Granulysin Produced by Uterine Natural Killer Cells Induces Apoptosis of Extravillous Trophoblasts in Spontaneous Abortion. Am J Pathol 2008; 173: 653–664.
12）Tsuda S, Zhang X, Hamana H, Shima T, Ushijima A, Tsuda K, Muraguchi A, Kishi H, Saito S. Clonally Expanded Decidual Effector Regulatory T Cells Increase in Late Gestation of Normal Pregnancy, but Not in Preeclampsia, in Humans. Front Immunol 2018; 9: 1934.
13）Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. Nat Immunol 2001; 2: 777–780.

【連絡先】
大羽　輝
福山医療センター産婦人科
〒720-8520　広島県福山市沖野上町４丁目14番地17号
電話：084-922-0001　FAX：084-931-3969
E-mail：hikaru.ohba@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.157-162

当院で管理した先天性QT延長症候群合併妊娠の４例

吉田　文香・松原　裕子・上野　愛実・宮上　眸・安岡　稔晃・井上　彩・内倉　友香
高木香津子・宇佐美知香・藤岡　徹・松元　隆・松原　圭一・杉山　隆

愛媛大学大学院医学系研究科　病院・病態領域　産科婦人科

Pregnancy associated with congenital long QT syndrome: Four case reports

Ayaka Yoshida・Yuko Matsubara・Megumi Ueno・Hitomi Miyaue・Toshiaki Yasuoka
Aya Inoue・Yuka Uchikura・Kazuko Takagi・Tomoka Usami・Toru Fujioka
Takashi Matsumoto・Keiichi Matsubara・Takashi Sugiyama

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

QT延長症候群は，心電図においてQT延長を認め，torsade de pointesと呼ばれる特異な心室頻拍あるいは心室細動などの重症心室性不整脈によって，脳虚血症状や突然死を来たし得る重篤な疾患である。QT延長症候群では妊娠や分娩などのストレスが致死的な不整脈の誘因となることが知られており，内科と共診の上，母体の心機能を厳重に管理していくことが大切である。また，胎児に遺伝すると子宮内胎児死亡や乳幼児死亡の原因となる為，早期発見が求められる。我々は遺伝子型が判明している先天性QT延長症候群患者4例の妊娠・分娩管理を経験した。先天性QT延長症候群は，遺伝子型の違いによって病態や臨床症状が異なるため，それぞれの型に合わせた生活指導や治療が良好な周産期予後を得るために必要である。

Long QT syndrome (LQTS) is a condition that increases the risk of severe ventricular arrhythmia and sudden death. We treated four pregnant women with congenital LQTS (3 women with LQTS type 1 and 1 with LQT type 7) at our hospital. Owing to the association observed between the genotype and phenotype of this condition, including electrocardiographic waveform patterns, individual risk assessment and subsequent lifestyle modification and treatment were possible. We report antepartum and peripartum management in four pregnant women with LQTS. Some women who provided written informed consent were treated with β-blockers and showed an uneventful perinatal course.

キーワード：QT延長症候群，妊娠，遺伝子型
Key words：Long QT syndrome, pregnancy, genotype

緒　　言

先天性QT延長症候群（Long QT syndrome：LQTS）は，1,000～2,000人に１人と比較的稀であり[1-3]，遺伝性を認めるもの（Romano-Ward症候群とJervell and Lange-Nielsen症候群）と突発性のものに分類される。心電図上QT延長を認めるが，torsade de pointes（TdP）と呼ばれるQRSの極性と振幅が心拍ごとに変化する多形性の心室頻拍あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生じ，失神や突然死を来たし得る重篤な疾患である[4]。妊娠・分娩は，重篤な不整脈を誘発する可能性があり厳重な管理が必要であるが，LQTSは遺伝子型により，特有の臨床症状を呈することが知られており，それに合った生活指導や治療が必要となる。LQT1とLQT2がその中でも頻度が高く，それぞれ40%ずつを占める。今回我々は，遺伝子型が判明しているLQTSの４症例を経験し，全例に自宅安静加療を指示し，治療を拒否した１例を除く３症例にβ遮断薬を中心とした治療を行った。さらに，心電図（ECG）を定期的に実施することによって母体不整脈の早期発見を目指した。また，胎児への遺伝性を考慮し，胎児不整脈の早期発見のために厳重な超音波検査やnon-stress test（NST）によるモニタリングを行った。また一部の症例には胎児の心磁図検査を行い，胎児のLQTSを強く疑うことができ，新生児の早期治療に結び付いた。LQTS妊婦に対する管理において留意すべきポイントを中心に，文献的考察を加えて報告する。

症　例　1

【患者】33歳，女性
【妊娠分娩歴】１妊０産
【家族歴】特記すべき事項なし
【既往歴】
３歳 ランニング後に失神発作。５歳 LQTS（LQT1）β遮断薬内服（塩酸カルテオロール（15 mg）１錠/日）。
26歳 多発胃カルチノイド（内視鏡的粘膜切除術）

【現病歴】
自然妊娠成立後，自己判断で上記の内服を中止し失神発作を数回起こした。その後，小児循環器科医師による指導により内服に関するコンプライアンスは改善し，その後の経過も良好であった。妊娠・分娩管理目的に当科紹介となった。
【検査所見】
母体心電図検査（妊娠35週４日実施）：Bazzetの補正QT時間（QTc）448 msec（正常値360～440 msec）
心イベントリスク判定：低リスク
【妊娠経過】
胎児超音波検査では不整脈などの異常所見は認めず，NSTでも異常は認めなかった。妊娠28週，他院で施行された胎児心磁図検査では，Bazzetの補正QTc（B-QTc）が551 msec，Fridericiaの補正QTc（F-QTc）が486 msecと延長しており，胎児の先天性LQTSが疑われた。分娩時のストレスなどによりTdPを誘発する可能性があったため，硬膜外麻酔を用いた無痛計画分娩を妊娠40週０日より施行したが，妊娠40週１日に分娩停止のため帝王切開となり，体重3,594 g，Apgarスコア８/９，臍帯動脈血pH 7.27の女児を娩出した。周術期に心イベントを認めず，その後の経過も良好であり分娩後７日退院となった。新生児の心電図でも，B-QTc 520 msec，F-QTc 463 msecとQT延長が認められた。新生児にβ遮断薬（プロプラノロール塩酸塩）の内服を日齢１から開始し，その後経過良好であったため，日齢10に退院となった。出生後，遺伝子検査にて母親と同じLQT1と診断され，児は運動制限（激しい運動をしない）や生活指導（興奮を避け，安定した生活を送る）などによって発作なく経過している。

症　例　２（症例１の２回目の妊娠）

【患者】35歳，女性
【妊娠分娩歴】２妊１産
【家族歴】第１子LQT1
【既往歴】症例１と同じ
【現病歴】自然妊娠成立し，妊娠初期より当院で妊娠管理していた。
【検査所見】
母体心電図検査（妊娠34週５日実施）：B-QTc 446 msec
心イベントリスク判定：低リスク
【妊娠経過】
非妊時よりβ遮断薬を内服しており，妊娠中も継続し，妊娠経過中は特に異常を認めなかった。胎児超音波検査では不整脈などの異常所見は認めず，NSTでも異常は認めなかった。妊娠28週，他院で施行された胎児心磁図検査の結果は，B-QTc 521 msec，F-QTc 457 msecであり，胎児の先天性LQTSが疑われた。妊娠37週２日，既往帝王切開のため選択的帝王切開により，3,105 gの女児を娩出した。Apgarスコア ７/９点，臍帯動脈血pH 7.35であった。分娩後の経過にも特に問題なく，術後７日に退院となった。新生児における心電図でB-QTc 520 msec，F-QTc 460 msecと，LQTSである可能性が高いと考えられたため，日齢２からβ遮断（プロプラノロール塩酸塩）の内服が開始され，経過良好にて日齢12に退院となった。

症　例　３

【患者】35歳，女性
【妊娠分娩歴】１妊０産
【家族歴】甥　LQT1，2，3，姉　LQT1，2，祖父　心筋梗塞
【既往歴】特記すべき事項なし
【現病歴】
大学では心電図検診で異常を指摘され運動制限を指導されていた。空手やマラソンなど行うも，心イベントなく経過していた。30歳，LQT1と診断されたが，内服治療を希望しなかった。今回，近医にて妊娠が成立し，妊娠・分娩管理目的のため当院に紹介となった。
【検査所見】
母体心電図検査（妊娠35週１日実施）：B-QTc 436 msec
心イベントリスク判定：低リスク
【妊娠経過】
妊娠中，本妊婦はβ遮断薬内服を希望しなかったが，妊娠経過には特に異常を認めなかった。胎児超音波検査では不整脈などの異常所見は認めず，NSTでも異常は認めなかった。妊娠38週２日，本人の強い希望があり選択的帝王切開を行い，3,242 gの男児を娩出した。Apgarスコア９/９点，臍帯動脈血pH 7.39であった。分娩後の経過にも異常なく，術後７日に退院となった。新生児の心電図ではB-QTc 570 msec，F-QTc 490 msecでありLQTSの疑いがあったが，遺伝子検査は希望しなかった。

症　例　４

【患者】30歳，女性
【妊娠分娩歴】１妊０産
【家族歴】特記すべき事項なし
【既往歴】８歳 Andersen-Tawil症候群（正カリウム性周期性四肢麻痺，両方向性心室頻拍，LQTS（LQT7））（β遮断薬（プロプラノロール）と利尿剤（アセタゾラミド）を内服）。17歳 心房中隔欠損・多源性心室性期外収縮 手術。
【現病歴】自然妊娠成立し，妊娠・分娩管理目的で当科紹介受診となった。
【検査所見】

心電図検査（妊娠前実施）：B-QTc 468 msec
母体心電図検査（妊娠36週３日実施）：B-QTc 391 msec
【妊娠経過】

周期性四肢麻痺は軽快しており，利尿剤は妊娠11週４日に中止，β遮断薬の内服を継続した。妊娠36週より胎児不整脈（上室性期外収縮）を認めたため入院管理となった。妊娠38週１日，小児科と相談の結果，選択的帝王切開にて出生体重2,844 g，Apgarスコア ８/９点，臍帯動脈pH 7.30の男児を娩出した。分娩後の経過は良好で分娩後７日退院となった。新生児には心室性期外収縮を認め，β遮断薬の内服を開始，日齢８で消失した。新生児の心電図ではB-QTc 560 msec，F-QTc 480 msecであり，遺伝子検査にてLQT7と診断された。一般的にLQT7では幼少時の不整脈発作が稀であることから，内服なしでの経過観察となった。

考　　察

先天性LQTSの診断においてはSchwartsのリスクスコア（表１）[5]が用いられ，Schwartsのリスクスコア累計3.5点以上の場合，先天性LQTSと診断されていた。しかし2017年に改訂された「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン」において，2013年に発表されたHeart Rhythm Soerty（HRS），European Heart Rhythm Association（EHRA），Asia Pacific Heart Rhythm Society（APHR）３学会による合同ステートメントに準じた新たな診断基準が示され[6]，従来の診断基準であるSchwartsのリスクスコア≧3.5点の他に，先天性LQTS関連遺伝子の明らかな病的変異，または繰り返し記録された12誘導心電図でQTc≧500 msecのいずれかを認める場合にも先天性LQTSと診断することとなった。また，先天性LQTS関連遺伝子に変異を認めないが，説明のつかない失神を認める例においてQTcが480～490 msec を示す場合，先天性LQTSの可能性が高いとしている（表２）[6]。無治療の先天性LQTSの半数以上が40歳までに心イベント（心停止，失神発作）を発症し，５%未満ではあるが初回イベントとして突然死あるいは心停止を認めることがある。今回の４症例では全てLQTS診断後遺伝子解析も行われていたため大きな問題にはならなかったが，周産期などに初めてLQTSが疑われた場合，リスクスコアと心電図の所見から，速やかに母体を評価し治療することが必要である。

遺伝子型と性別による先天性QT延長症候群患者のリスク層別化がなされており（表３）[7]，QTc ≧ 500 msecのLQT1,2は心イベントの高リスクとされている

表１　Schwartsのリスクスコア（文献５より引用）

基本項目			点数
心電図所見	QT 時間の延長(QTc)	≧480 msec	3
		460~479 msec	2
		450~459 msec(男性)	1
	運動負荷後 4 分の QTc	≧480msec	1
	TdP		2
	視覚可能な T-wave alternans		1
	ノッチ型 T 波(3 誘導以上)		1
	年齢不相応の除脈		0.5
臨床症状	失神	ストレスに伴う	2
		ストレスに伴わない	1
	先天性聾		0.5
家族歴	確実な先天性 LQTS の家族歴（リスクスコア≧3.5)		1
	30 歳未満での突然死の家族歴		0.5

表２　先天性LQTSの診断基準（文献６より引用）

1. 以下の場合、先天性 LQTS と診断する。 a) QT 延長をきたす二次性因子が存在しない状況で先天性 LQTS リスクスコア≧3.5 の場合、および/または、 b) 先天性 LQTS 遺伝子に明らかな病的変異を認める場合、あるいは c) QT 延長をきたす二次性因子が存在しない状況で、繰り返し記録した 12 誘導心電図で、Bazett の補正式で求めた QTc≧500 msec を示す場合
2. 病的遺伝子変異を認めず、QT 延長をきたす二次性因子が存在しない状況で、説明のつかない失神を認める症例において、繰り返し記録した 12 誘導心電図で、QTc 480~490 msec を示す場合、先天性 LQTS と診断しうる。

表３　遺伝子型と性別による先天性QT延長症候群患者の心イベントリスク層別化
（文献７より抜粋）

リスク判定	QTc (msec)	遺伝子型と性別
高リスク	≧ 500	LQT1, LQT2, LQT3 (×♂)
中リスク	≧ 500	LQT3 (×♀)
	＜ 500	LQT2 (×♀), LQT3 (×♀), LQT3 (×♂)
低リスク	＜ 500	LQT2 (×♂), LQT1

が，今回の４症例のうち，症例１～３は母体心電図検査からは低リスクであった。また，LQT1では運動や水泳など頻脈時[8]，LQT2では睡眠中の聴覚刺激（目覚まし時計や電話やベル音など）[9]や分娩後など交感神経が興奮する時[10]，LQT3では安静や睡眠中に心イベントリスクが高まる事が知られている[8]。このようにLQT1，2，3はそれぞれ増悪因子が異なるため，それぞれの遺伝子の特徴を理解した上で生活指導や治療をすることが必要である。LQT1では運動制限が必須となり，特に水泳（マタニティスイミング）は禁止する。LQT2でも，運動制限は必要であるが，LQTSの中では特に妊娠・分娩の影響が強く，QT延長を促進する結果心イベントが増加する危険性があるため，妊娠中もβ遮断薬による治療の継続が求められる。また，普段の生活では，交感神経が興奮するような電話やめざましの音などといった刺激を避けるように指導する。またエリスロマイシンなどはQT延長を促進するため注意が必要である。特に産後の心イベントの発生率が高まるので，産後長期の経過観察が必要となる[10]。今回の症例では３例がLQT1であった。妊娠・分娩による影響はLQT2に比べて低いものの，運動・分娩などに伴う頻脈による影響には注意が必要である。症例３はLQT1（Schwartsのリスクスコア４点（QTc 460～479 mec（２点）/ 運動負荷後４分のQTc 480 msec以上（１点）/ 確実な先天性LQTSの家族歴（１点）），心イベント低リスク）で妊娠前に運動を行い心イベントなく経過していたが，再度運動制限の必要性を指導した。LQT7を含めた今回の４症例に対して，自宅安静の指導を行った。

β遮断薬はLQTSの心イベント発症を有意に低減する[10-12]。β遮断薬によってLQT1の心イベントの74%を抑制できたとの報告もあり[13]，β遮断薬継続が望ましい。妊娠中のβ遮断薬は新生児の低血糖，徐脈，呼吸抑制，胎児発育不全，先天奇形と関連するが，石橋らはβ遮断薬内服群と非内服群で，β遮断薬内服群の方が低出生体重児であった割合が有意に多かったものの，児の奇形や出生後の発育に明らかな差はなく，心イベント発生は全て非内服群であったことから，β遮断薬の妊娠中の内服は許容し得ると報告した[12]。妊婦へのβ遮断薬については，このような利点・欠点を説明し，本人の了承を得たうえで治療を行うべきである。今回の４症例のうち，同意が得られなかった症例３以外の３症例にはβ遮断薬を妊娠中も継続投与した。LQTS合併妊娠の周産期の心イベントは，産後９か月の間に有意に発生率が高くなることが報告されている[10]。特に出産後の心イベントはLQT2において高率なので留意する必要がある[10]。今回の全ての症例では産後９か月経過した時点まで母体のfollowを行ったが心イベント発生は認められず，児についても明らかなβ遮断薬の副作用は認められなかった。

LQT7は，発作性周期性四肢麻痺，耳介低位，洞性頻脈などを伴うAnderson-Tawil症候群の心症状として認められることが多く，今回の症例４もAnderson-Tawil症候群であった。LQT7には，Naチャネル遮断薬であるメキシレチンや抗不整脈薬のフレカイニドが有効とされている。また，TdPを発症した場合の急性期治療には，硫酸マグネシウム，プロプロナロール，リドカイン，エキシレチン，ベラパミルなどが有効とされており，発症に備えて準備しておく必要がある。

先天性LQTSには常染色体優性遺伝が多く，児にも遺伝し得る。胎児死亡の原因となる他，LQTSと乳幼児突然死症候群（SIDS）との関連も指摘されており乳児期死亡原因となり得るため早期診断・治療が重要である。胎児期のLQTSによる所見としては，徐脈や頻脈などがあるが，胎児期に症状を発現するのは20～30%程度であり，臨床所見のみで胎児診断することは難しい[14]。胎児期のLQTS診断方法としては胎児心磁図の他，胎児心臓超音波検査，胎児心拍陣痛図があげられる。胎児心磁図のQTc平均値は370 msecと報告されており[15]，胎児心磁図の補正QTc ≧ 490 msecを閾値とすると胎児LQTSの診断感度89%，特異度89%であったとの報告がある[16]。胎児心磁図は有用な検査方法ではあるが，施行できる施設が限られるという問題点がある。今回の症例でも我々の施設では施行できないため他院を紹介して診断してもらうことになり，患者への負担があった。一般的な診断方法としては胎児心臓超音波検査やNSTがあり，胎児心拍数（FHR）が110～120 bpmとわずかに低下している場合，FHRが110 bpm未満の徐脈を認める場合，頻脈性不整脈を認める場合，胸水や胎児水腫などの心不全の臨床的徴候がある場合には注意して経過観察することが求められている[17]。今回経験した症例４においては，間欠的な頻脈性不整脈を認めたため，入院管理とした上で，

小児科と相談の上，帝王切開後，直ちに診断し治療を行うこととした。経験した４症例の新生児予後は良かったが，胎児期発症のLQTSでは心室性不整脈から子宮内胎児死亡に至る事があり，早期発見には意義がある。

結　　語

遺伝子型が判明しているLQTS合併妊娠４症例を経験した。LQTSでは遺伝子型の違いにより病態や臨床症状が異なる。そのため我々産婦人科医もLQTS合併妊娠を管理する際は，個々のLQTSの遺伝子型を確認し，それぞれに合わせた生活指導や管理を行うことが，良好な周産期予後を得るためには必要である。

文　　献

1）Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespoli L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. Circulation 2009; 120: 1761–1767.

2）Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. Eur Heart J 2016; 37: 2490–2497.

3）Imboden M, Swan H, Denjoy I, Irene Marijke Van Langen, Päivi Johanna Latinen-Forsblom, Carlo Napolitano, Véronique Fressart, Guenter Breithardt, Myriam Berthet, Silvia Priori, Bernard Hainque, Arthur Arnold Maria Wilde, Eric Schulze-Bahr, Josué Feingold,. Pascale Guicheney. Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2006; 355: 2744–2751.

4）Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. Circ Res 2011; 109: 97–109.

5）Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5: 868–877.

6）Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in Jun.

7）Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 1866–1874.

8）Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation 2001; 103: 89–95.

9）Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, Düren DR, Hauer RN, van Langen IM, van Tintelen JP, Smeets HJ, Meyer H, Geelen JL. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). J Am Coll Cardiol 1999; 33: 327–332.

10）Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, Robinson JL, Goldenberg I, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L. Long QT syndrome and pregnancy. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1092–1098.

11）Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, Schwartz PJ, Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. Circulation 1998; 97: 451–456.

12）Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. Heart

2017; 103: 1374–1379.
13) Moss AJ, Shimizu W, Wilde A, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical Aspects of Type-1 Long-QT Syndrome by Location, Coding Type, and Biophysical Function of Mutations Involving the KCNQ1 Gene. Circulation 2007; 115: 2481–2489.
14) Sumie M, Kitadai Y, Tazaki Y. A case of fetal long QT syndrome which showed a variety patterns of arrhythmia. Jpn J Med Ultrasonics 2016; 43 Supplement: s841.
15) Stinstra J, Golbach E, van Leeuwen P, Lange S, Menendez T, Moshage W, Schleussner E, Kaehler C, Horigome H, Shigemitsu S, Peters MJ. Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. BJOG 2002; 109: 1235–1243.
16) Cuneo BF, Strasburger JF, Yu S, Horigome H, Hosono T, Kandori A, Wakai RT. In utero diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography. Circulation 2013; 128: 2183–2191.
17) Ishikawa S, Yamada T, Kuwata T, Morikawa M, Yamada T, Matsubara S, Minakami H. Fetal presentation of long QT syndrome-evaluation of prenatal risk factors: a systematic review. Fetal Diagnosis and Therapy 2013; 33(1): 1–7.

【連絡先】
吉田　文香
愛媛県立新居浜病院
〒792-0042　愛媛県新居浜市本郷3丁目1番1号
電話：0897-43-6161　FAX：0897-41-2900
E-mail：n-a-yoshida@epnh.pref.ehime.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.163-167

塩酸リトドリン投与により甲状腺クリーゼを来し緊急帝王切開術を施行した1例

岡田　裕枝・栗岡　裕子・大西　薫・江川　恵子・田中　綾子・山上　育子
西村　淳一・坪倉かおり・奈良井曜子・岩成　治・森山　政司

島根県立中央病院　産婦人科

Emergency cesarean delivery for thyroid crisis secondary to ritodrine administration: A case report

Hiroe Okada・Hiroko Kurioka・Kaori Onishi・Keiko Egawa・Ayako Tanaka・Ikuko Yamagami
Junichi Nishimura・Kaori Tsubokura・Yoko Narai・Osamu Iwanari・Masashi Moriyama

Department of Obstetrics & Gynecology, Shimane Prefectural Central Hospital

症例は24歳，1妊0産。17歳でBasedow病と他院で診断されチアマゾールを処方されていた。妊娠発覚後チアマゾールを自己中断し，妊娠10週まで近医産婦人科を受診していたが以降は受診を中断していた。妊娠32週1日に嘔気，腹痛，性器出血で前医を受診し，切迫早産のため当院へ紹介となり前期破水と診断した。来院時，意識清明，血圧121/89 mmHg，脈拍109回/分，体温36.9度であった。既往歴の聴取が十分に本人からできない状態で，母体へ塩酸リトドリンの点滴を開始した。塩酸リトドリン投与開始後，母体は脈拍の上昇，血圧の上昇がみられ直ちに塩酸リトドリンを中止し硫酸マグネシウムに変更し，ベタメタゾンを投与した。しかし脈拍の上昇，血圧上昇は改善しなかった。胸部X線で心拡大，肺水腫を認め，心不全と診断しtocolysisを中止して緊急帝王切開術を行った。児は1604 g（－1.0 SD）でApgar score 5／8点（1分値/5分値）であった。その後の母体の検査でFree T_3>30 pg/mL, Free T_4>6 ng/dL, TSH <0.01 μIU/mLと甲状腺機能は亢進し，TSHレセプター抗体（TRAb）16.2 IU/Lと上昇していた。本症例はBasedow病による甲状腺中毒症・心不全の状態で経過し，塩酸リトドリン投与を契機に甲状腺クリーゼを発症した可能性が示唆された。術後より集中治療室で心不全治療を行いつつ，抗甲状腺薬，無機ヨード，副腎皮質ステロイドでの治療を施行し術後12日に退院となった。胎盤はBreus'moleの所見であった。妊娠中に甲状腺クリーゼを合併する症例は稀であるが，発症すれば本症例のように重篤な心不全をきたすため，甲状腺機能亢進症合併妊婦では妊娠中の継続的な甲状腺機能評価・治療が重要である。また，治療開始前に問診や理学所見を把握することの重要性を再認識させる症例であった。

A 24-year-old primipara was diagnosed with Graves disease at 17 years of age and was treated with thiamazole. Thiamazole administration was discontinued after confirmation of pregnancy, and she attended the obstetrics and gynecology department at a local hospital until the 10th week of pregnancy. She visited the previous hospital with nausea, abdominal pain, and genital bleeding during the 32nd week of pregnancy and was referred to our hospital because of premature delivery. We could not obtain a detailed medical history and prescribed ritodrine in this patient. Following ritodrine administration, she developed tachycardia and elevated blood pressure. Ritodrine was immediately withdrawn, and she received magnesium sulfate and betamethasone; however, tachycardia and hypertension persisted. Chest radiography revealed cardiac enlargement and pulmonary edema. She was diagnosed with heart failure, and tocolytic therapy was discontinued, and we performed an emergency cesarean delivery. Subsequent evaluation revealed thyrotoxicosis, which was attributable to Graves disease with ritodrine-induced thyroid crisis. Thyroid crisis during pregnancy is rare; however, this complication is invariably fatal.

キーワード：甲状腺クリーゼ，塩酸リトドリン，Breus' mole
Key words：thyroid crisis, ritodrine, Breus' mole

緒　　言

妊娠時に甲状腺機能亢進症を合併する頻度は0.2～0.3%[1)-2)]であり，さらに甲状腺クリーゼを合併することは稀である[3)]。甲状腺クリーゼは未治療やコントロール不良の甲状腺疾患の存在下に何らかの強いストレスが加わることで発症し，妊娠・分娩もクリーゼ発症の誘因となる。今回われわれは未治療のBasedow病であることを把握する前に塩酸リトドリンを投与し，甲状腺クリーゼを発症したが帝王切開術及び母体の集学的治療を行い母児ともに救命できた症例を経験したので報告する。

症　　例

症例は24歳，1妊0産。未婚で自然妊娠成立。妊娠6

週～10週までは近医の産婦人科を受診していたが，その後受診を自己中断していた。妊娠32週０日の夕方より嘔気・嘔吐，腹痛，性器出血があり，妊娠32週１日前医を受診し，切迫早産のため同日当院へ紹介となった。当院受診時は意識清明，血圧121/89 mmHg，心拍数109回/分，体温36.9度であった（図１）。腟鏡診で破水を認め，経腟超音波断層法で子宮頸管長12.1 mmを確認した。胎児の推定体重は1440 g（－1.7 SD），羊水ポケット1.7 cmであり，胎盤後血腫や胎盤剥離所見は認めなかった。前期破水・切迫早産と診断し，十分な既往歴の聴取が本人からできていない状態で受診後１時間から塩酸リトドリン33 μg/minの点滴を開始した（図２）。

塩酸リトドリン開始１時間後には，血圧161/99 mmHg，心拍数150回/分と高血圧，頻脈となったため塩酸リトドリンを中止し硫酸マグネシウム１ g/hの点滴静注へ変更した。また胎児の肺成熟を促すためにベタメタゾン12mgを投与した。塩酸リトドリン投与中に行った胸部レントゲンでCTR 63%と心拡大があり，肺水腫も認めた（図３）。生化学所見はBNP771 pg/mLと上昇していた（図４）。問診にて17歳からBasedow病でチアマゾールの内服治療を行っていたが，今回の妊娠をきっかけに内服を自己中断していることが発覚した。心不全の兆候を示したため，循環器内科・内分泌代謝科にコンサルトし，原因検索を行った。内分泌代謝科による理学所見ではⅣ度の甲状腺腫大，眼球突出を認め，Basedow病を疑った。胎児心拍モニタリングでも受診時はreassuring fetal statusであったが，塩酸リトドリン開始後は基線が170 bpmと頻脈となり，一過性頻脈も減少していた（図５）。以上の経過から甲状腺クリーゼ・心不全と診断し緊急帝王切開術を行った。出生児は女児で1604 g，Apgar score ５/８点（１分値/５分値）であった。早産児でありNICUへ入院となり，入院後多呼吸，SpO_2の低下があり挿管された。

母体はその後の検査でFree T_3>30 pg/mL，Free T_4>6 ng/dL，TSH <0.01 μIU/mLと甲状腺機能は亢進しており，甲状腺自己抗体も上昇していた（図４）。本症例はBasedow病に伴う甲状腺機能亢進症・心不全の状態で経過し，塩酸リトドリン投与を契機に甲状腺クリーゼを発症した可能性が示唆された。

術後はICUへ入室し集学的治療を行った。甲状腺クリーゼの治療としてチアマゾール30 mg/日，ヨウ化カリウム200 mg/日，デキサメタゾン6.6 mg/日，ランジオロール塩酸塩0.67 γ，心不全の治療としてフロセミド40 mg/日，カルペリチド0.04 γを投与した（図６）。循環動態も徐々に安定してきたため術後４日でICUを退出し，一般病棟で治療を継続，術後12日に退院となった。

全身所見
身長　162cm、体重　55kg、BMI　21.0 kg/㎡
GCS：E4V5M6
体温：36.9℃、血圧：121/89 mmHg、心拍数：109回/分
眼球突出、甲状腺腫大Ⅳ度、圧痛なし
産科的診察所見
子宮頸管長：12.1㎜、破水＋
胎児推定体重：1440g　-1.7SD、羊水ポケット：1.7cm
＜腹部超音波断層検査＞
胎盤後血腫なし、胎盤剥離所見なし

図１　入院時所見



図３　胸部レントゲン写真（臥位）
CTR：63%，肺水腫を認める

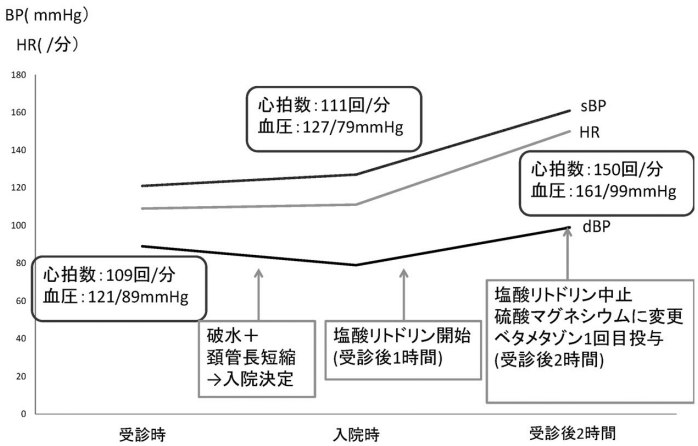


図２　入院後経過

《CBC》
WBC　6,430 /μL
RBC　4.2×10^6 /μL
Hb　9.5 g/dL
PLT　19.2×10^4 /μL

《凝固》
PT　13.7　秒
PT-INR　1.24
APTT　29.4　秒

《甲状腺機能》
TSH　<0.01 μIU/mL
FT_3　>30.0 pg/mL
FT_4　>6.0 ng/dL

《甲状腺自己抗体》
Tg　628 ng/mL
抗TPO抗体　277 μIU/mL
抗Tg抗体　27.4 IU/mL
TRAb　16.2 IU/L

《心機能》
BNP　771 pg/mL

図４　初診時検査所見

児は出生時に甲状腺機能が亢進していたが日齢９で甲状腺機能の低下があり，レボチロキシンナトリウムでの治療が開始された（図７）。児は日齢55で退院となった。

胎盤は絨毛膜下に広範なフィブリンの析出を認め，Breus’ moleの所見であった（図８）。

考　　察

甲状腺機能亢進症を合併する頻度は非妊娠時で約0.4%～１%であり，妊娠中は約0.2～0.3%である[1)-2)]。中でもBasedow病は甲状腺機能亢進症の約85%を占めている。コントロールされていない甲状腺機能亢進症合併妊娠では流産，死産，子癇前症，早産，低出生体重児，母体の心不全のリスクを上昇させる[3)]。非妊時においても甲状腺クリーゼは稀であるが致死的であり，死亡率は約20～30%となる[3)]。甲状腺クリーゼとは甲状腺中毒症の原因となる未治療，またはコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し，これに何らかの強いストレスが加わったときに甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代

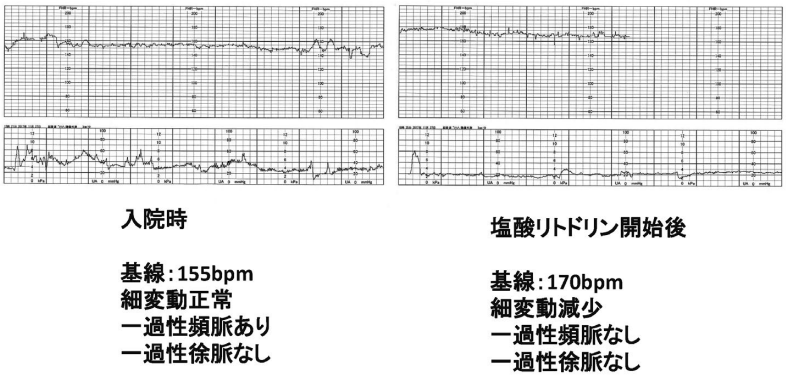


図５　胎児心拍モニタリング

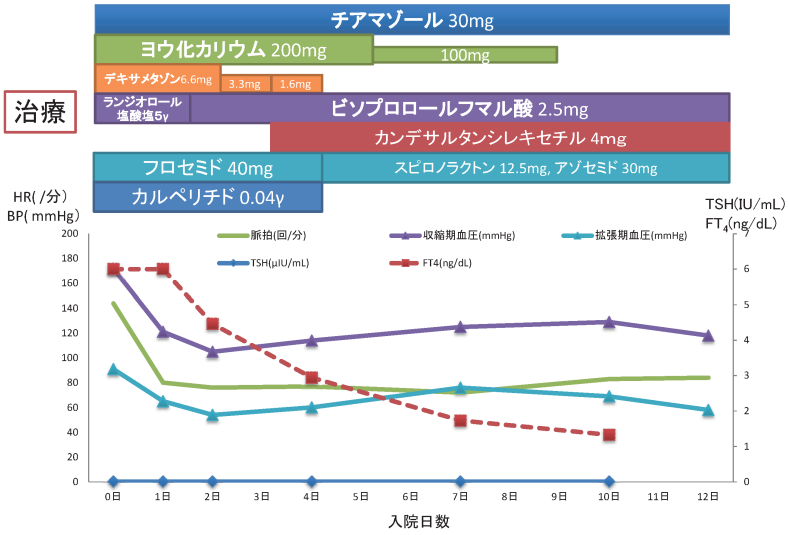
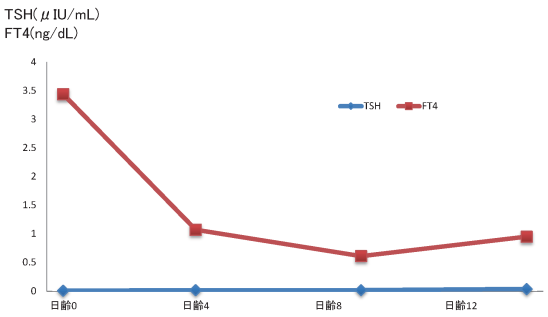


図６　臨床経過



臍帯血	
抗TPO抗体	182 IU/mL
抗Tg抗体	7.67 IU/mL
TRAb	10.3 IU/L

図７　新生児所見

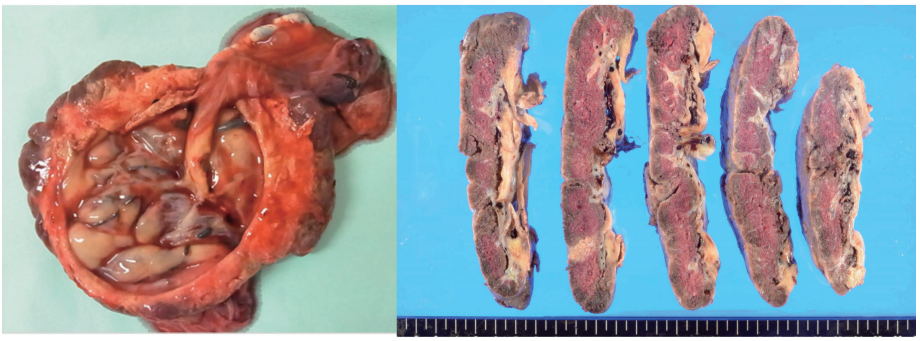


図８　胎盤病理所見massive subchorial thrombohematoma（Breus’ mole）

表１　甲状腺クリーゼの診断基準（第２版）[4]

＜定義＞
甲状腺クリーゼ(Thyrotoxic storm or crisis)とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレス が加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態を いう。

＜必須項目＞
甲状腺中毒症の存在(遊離 T3 および遊離 T4の少なくともいずれか一方が高値)

症状(注1)
1. 中枢神経症状(注2)
2. 発熱(38 度以上)
3. 頻脈(130 回/分以上) (注3) 4. 心不全症状(注4)
5. 消化器症状(注5)

確実例 必須項目および以下を満たす(注6)。
a.中枢神経症状+他の症状項目1つ以上、または、b.中枢神経症状以外の症状項目 3 つ以上

疑い例
a.必須項目+中枢神経症状以外の症状項目2つ、または b.必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在
があって、確実例条件の a または b を満たす場合(注6)。

(注1)明らかに他の原因疾患があって発熱(肺炎、悪性高熱症など)、意識障害(精 神疾患や脳血管障害など)、心不全(急性心筋梗塞など)や肝障害(ウイルス性肝炎 や急性肝不全など)を呈する場合は除く。しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因に より発症したクリーゼの症状とする。このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因とし て、抗甲状腺剤の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイソトープ治療、過度 の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。また、甲状腺に 直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外傷、妊娠・分娩、副 腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血管障害、肺血栓 塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

(注2)不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡。Japan Coma Scale (JCS)1 以上または Glasgow Coma Scale (GCS)14 以下。

(注3)心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

(注4)肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状。New York Heart Association (NYHA)分類 4 度または Killip 分類 III 度以上。

(注5)嘔気・嘔吐、下痢、黄疸(血中総ビリルビン > 3mg/dl)

(注6)高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり (apathetic thyroid storm)、診断の際注意する。

償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果，生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう[4]。誘因としては，手術，感染症，外傷の他に妊娠や分娩も契機となりうる。甲状腺クリーゼを引き起こさないためにも，甲状腺機能亢進症を厳密にコントロールすることが重要である[3]。

甲状腺クリーゼの診断基準（表１）[4] に照らすと本症例は，頻脈，心不全症状，消化器症状があり，中枢神経症状以外の症状項目３つを満たし，確実例となる。受診時は甲状腺中毒症の状態であったが，そこに塩酸リトドリンを投与したことによって130回/分以上の頻脈となり，甲状腺クリーゼに至ってしまったと考えられる。また，塩酸リトドリン，硫酸マグネシウムの副作用に肺水腫があり，より症状を増悪させた可能性もある[5]。甲状腺クリーゼの治療は甲状腺ホルモンを減少させること，甲状腺クリーゼの症候に対する支持療法を迅速に行う必要があり，また循環動態を正確に評価することが重要であるため集中治療室で全身管理下に行うことが望ましい[3, 6]。使用する薬剤としては抗甲状腺薬，無機ヨード，ステロイド，β遮断薬などがある。本症例でも帝王切開術後に内分泌代謝科，循環器科の管理の下，集中治療室で上記の治療を行った。

胎盤は胎児面からみると凹凸が確認でき，割面では絨毛膜下に広範な出血を認めておりBreus’moleと考えられた。Breus’moleは1200-3000例に１例といわれており，絨毛膜直下にできる巨大な血腫が特徴的な所見である[7, 8]。子宮内胎児死亡や新生児死亡が高率で起こると報告されており[8]，胎児発育不全や早産例でもみられる[9]。脱落膜内の静脈が閉塞し，絨毛間腔内の血流が停滞，途絶することによって血腫を生じると推測されている。また，Breus’moleは心疾患，循環異常，モノソミー，高血圧症，糖尿病などが素因と考えられている[10]。本症例では甲状腺中毒症による循環異常により発症したと考えている。

Basedow病を合併した妊婦では，TRAbが経胎盤的に胎児循環へ移行するため，胎児や新生児に甲状腺機能亢進症を認めることがあり，頻度は１-２％と報告されている[3, 11]。一方で母体のBasedow病が未治療またはコントロール不良であった場合は，母体から高濃度のT_4が胎児に移行し，胎児のTSHが低下することにより甲状腺機能低下をきたし，新生児に中枢性甲状腺機能低下症をきたすこともある[12, 13]。本症例でも最初に児は甲状腺機能亢進症をきたしたが，その後甲状腺機能低下症となりレボチロキシンナトリウムの内服を開始した。出生児の予後の面からも妊娠中に甲状腺機能をコントロールすることは重要である。

塩酸リトドリンはβ$_2$受容体刺激薬であり，切迫流産・早産の治療薬として本邦で使用される頻度の高い薬剤である。甲状腺機能亢進症を合併している場合には慎重に投与する必要があり，添付文書にも記載されている。本症例は母児ともに救命し得たが，甲状腺クリーゼは致死率の高い疾患であり塩酸リトドリン投与の際は甲状腺疾患の有無の把握は必須である。また，頻脈などの理学所見を安易に塩酸リトドリンの副作用であると断定することは危険である。本症例は治療開始前に問診や理学所見を把握することの重要性を再認識させ，また妊娠中の甲状腺疾患のコントロールが母児ともに必要であることが示唆された。

文　献

1）Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat RevEndocrinol 2017, 13: 610–622.
2）Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2006, 108: 1283–1292.
3）Waltman PA, Brewer JM, Lobert S. Thyroid storm during pregnancy. A medical emergency. Crit Care Nurse 2004, 24: 74–79.
4）日本甲状腺学会，甲状腺クリーゼの診断基準（第2版）．＜http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/thyroid_storm_or_crisis.pdf＞，2017.
5）Sugiyama Y, Tanaka R, Yoshiyama Y, Ichino T, Hishinuma N, Shimizu S, Imai N, Mitsuzawa K, Kawamata M. A case of sudden onset of thyroid storm just before cesarean section manifesting congestive heart failure and pulmonary edema. JA Clin Rep 2017, 3: 20.
6）長田奈津子，福田綾，丸本恵理子，金尾世里加，西山理恵，岸本聡子，小川晴幾．分娩後に甲状腺クリーゼを発症し，バセドウ病と診断された1例．産婦人科の進歩 2013，65：146–152.
7）中山雅弘．胎盤割面の観察とその異常．目でみる胎盤病理．東京：医学書院，2002，41–44.
8）菊池信正，小澤克典，戸松邦也．胎盤内巨大血腫（Breus' mole）の一例．北関東医学 2003，53：319–321.
9）Yanagisawa F, Aoki S, Odagami M, Miyagi E. Massive subchorionic hematoma (Breus' mole) presents a variety of ultrasonic appearances: A case report and literature review. Clin Case Rep 2019, 7: 744–748.
10）El-agwany AS. Large Subchorionic Hematoma: Breus' Mole. J Med Ultrasound 2017, 25: 248–250.
11）佐近普子，長田亮介，大平哲史，芦田敬，近藤沙織，金井誠，小西郁生，小林隆夫．胎児頻脈から母体甲状腺機能亢進症が判明した1症例．J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 2007, 16: 57–64.
12）Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T, Okutani T, Shima Y, Yoshiyama M, Ban H, Yoshikawa N. Central hypothyroidism in infants who were born to mothers with thyrotoxicosis before 32 weeks' gestation: 3 cases. Pediatrics 2005, 115: 623–625.
13）谷村憲司，山田秀人．甲状腺疾患合併妊娠．ペリネイタルケア 2015，34：599–605.

【連絡先】
岡田　裕枝
島根県立中央病院産婦人科
〒693-8555　島根県出雲市姫原4丁目1番地1
電話：0853-22-5111　FAX：0853-21-2975
E-mail：hosoda@med.shimane-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.169–173

子宮頸部小細胞神経内分泌癌の再発に対しベバシズマブ併用化学療法が奏功した１症例

川﨑　真奈・大谷　恵子・坂井　宜裕・三輪　照未・三輪一知郎
浅田　裕美・讃井　裕美・佐世　正勝・中村　康彦

山口県立総合医療センター　産婦人科

Recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix effectively treated with combined therapy using paclitaxel+carboplatin+bevacizumab: A case report

Mana Kawasaki・Keiko Ohtani・Takahiro Sakai・Terumi Miwa・Ichiro Miwa
Hiromi Asada・Hiromi Sanai・Masakatsu Sase・Yasuhiko Nakamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

子宮頸部小細胞神経内分泌癌は，stageⅠ～ⅡA期でも，局所制御だけでは高率に遠隔転移・再発するため，予後不良と考えられている。また，本邦では子宮頸癌全体の1.0–1.2％と稀な組織型であるため，確立した治療法がなく，治療法は各施設で異なっているのが現状である。今回我々は，術後補助療法後に再発した子宮頸部小細胞神経内分泌癌を経験し，ベバシズマブ（BEV）併用化学療法が奏功したので報告する。症例は50歳，３妊１産。不正性器出血を認め，子宮頸部に３cm大の腫瘤があり，術前診断で子宮頸部小細胞神経内分泌癌stageⅠB１期と診断した。広汎子宮全摘術を施行し，術後補助療法としてイリノテカン（CPT-11）＋シスプラチン（CDDP）療法を６コース施行した。以後，再発所見を認めなかったが，術後補助療法後から20ヶ月後の定期健診にて腟壁９時方向に腫瘤性病変を認め，再発と診断した。全身CT検査ではその他，局所再発や遠隔転移を疑う所見は認めなかった。パクリタキセル（PTX）＋カルボプラチン（CBDCA）＋BEV療法（TC+BEV）の方針とし，６コースを施行した。１コース目より腫瘍は縮小し，３コース目で腫瘍は肉眼では確認できなくなり，腟壁スメア陰性となった。現在化学療法終了後，12ヶ月が経過したが再発を認めていない。再発子宮頸部小細胞神経内分泌癌においてもTC+BEV療法は有効と考えられ，今後更なる症例の蓄積による評価が期待される。

Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix is associated with poor prognosis owing to the high rate of metastasis or recurrence. No established treatment is available, and the therapeutic regimen varies across facilities treating these patients. We report a case of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix that recurred after postoperative adjuvant therapy and was successfully treated with combination chemotherapy using bevacizumab. A 50-year-old woman with irregular vaginal bleeding showed a tumor in the uterine cervix and was preoperatively diagnosed with small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix, stage IB1. She underwent radical hysterectomy and received adjuvant irinotecan+cisplatin therapy postoperatively. She presented with a mass in the vaginal wall, 20 months later, and biopsy revealed recurrence of small cell neuroendocrine carcinoma for which paclitaxel+carboplatin+bevacizumab therapy was administered. The tumor was not visualized with the naked eye during the third course of chemotherapy, and a vaginal wall smear showed negative results. The patient has shown no recurrence even after 12 months. Chemotherapy with bevacizumab may extend the progression-free period even in patients with small cell neuroendocrine carcinoma.

キーワード：子宮頸癌，小細胞神経内分泌癌，ベバシズマブ
Key words：uterine cervical cancer, small cell neuroendocrine carcinoma, bevasizumab

緒　　言

子宮頸部小細胞神経内分泌癌は，早期例でも局所制御だけでは高率に遠隔転移・再発するため，予後不良と考えられている。本邦では年間70～80人，子宮頸癌全体の1.0–1.2％[1)]と稀な組織型であるため，前方視的研究に基づくエビデンスが皆無で確立した治療法がなく，治療法は各施設で異なっているのが現状である。今回我々は，術後補助療法後に再発した子宮頸部小細胞神経内分泌癌ⅠB１期患者に対し，ベバシズマブ（BEV）併用化学療法を行い，病勢の良好なコントロールが得られた症例を経験したので報告する。

症　　例

50歳，３妊１産，既往歴：高血圧。初診３ヶ月前より不正性器出血を認めたため前医を受診した。肉眼的に子宮腟部に腫瘤を認め，頸部細胞診でclassV，組織診で小細胞神経内分泌癌の疑いがあり，当科となった。内診で血性帯下を認め，子宮腟部にクルミ大の腫瘤を認めた。経腟超音波検査では子宮頸部に30mm大の腫瘤を認め，組織診はsmall cell carcinomaであった。腫瘍マーカーはNSE 13.9ng/mL，ProGRP 40.6pg/mL，SCC 0.9ng/mL，CEA 1.2ng/mLといずれも正常範囲内であった。骨盤部MRI検査では，子宮頸部に27mm大の腫瘤を認めた（図１）。全身CT検査では，腫瘤は頸部に限局しており，リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった。子宮頸部小細胞神経内分泌癌stageⅠB１T1b1N0M0と診断し，広汎子宮全摘術（骨盤内リンパ節郭清術，両側付属器切除術を含む）を施行した。摘出子宮の頸部には弾性硬の腫瘤を認め（図２），病理組織検査では腫瘍は漿膜下の筋層まで浸潤していた。腫瘍の腟壁浸潤を認めず，マージンは１cm以上確保できていた。骨盤内リンパ節転移は認めなかった。HE染色では細胞質が少なく核クロマチンが増量した裸核状の異型細胞の増殖がみられ（図３a），免疫染色ではCD56が陽性であり（図３b），小細胞神経内分泌癌stageⅠB１ pT1b1N0M0の診断となった。再発リスクが高いと判断し，塩酸イリノテカン（CPT-11）＋シスプラチン（CDDP）療法（CPT-11 60mg/㎡：day１，８，15，CDDP 60mg/㎡：day１，４週毎）を６コース施行した。以後外来にて経過をみていたが，初回治療後から20ヶ月後の検診時に腟壁９時方向に腫瘤性病変を認めた（図４a）。同部位の生検の病理組織結果は小細胞神経内分泌癌であり，再発と診断した。全身CT検査では，その他局所再発や遠隔転移を疑う所見は認めなかった。パクリタキセル（PTX）＋カルボプラチン（CBDCA）＋BEV療

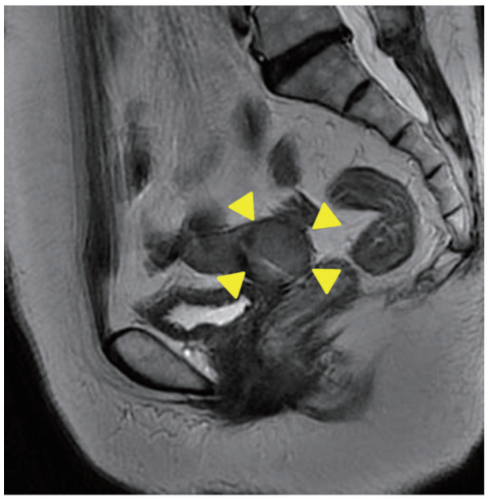


図１　造影MRI T2強調画像
子宮頸部に27mmの腫瘤を認めた（矢頭）

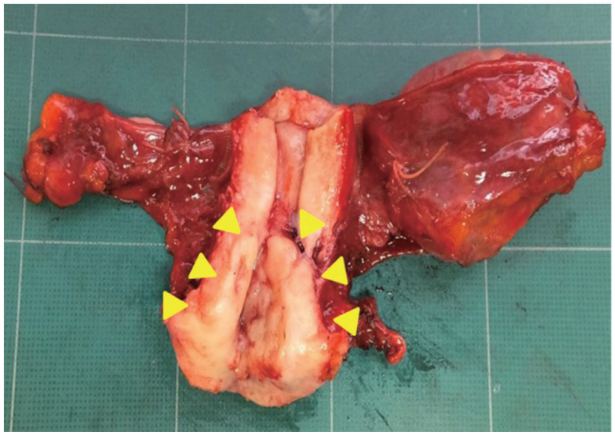


図２　摘出標本
子宮頸部には弾性硬の腫瘤を認めた（矢頭）

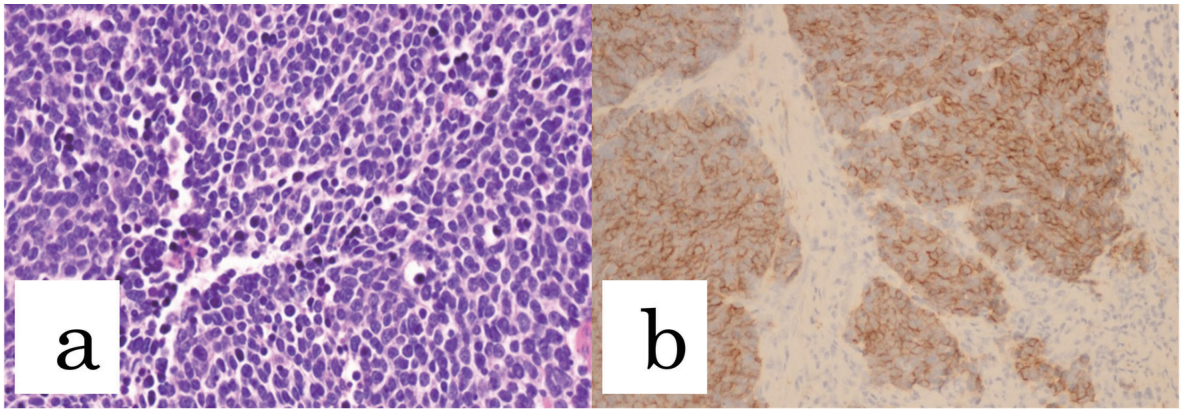


図３　摘出標本の病理組織所見と免疫組織化学
a：HE染色（×40倍）
　細胞質が少なく核クロマチンが増量した裸核状の異型細胞の増殖あり
b：免疫組織染色（CD56，×20倍）
　腫瘍細胞はCD56陽性

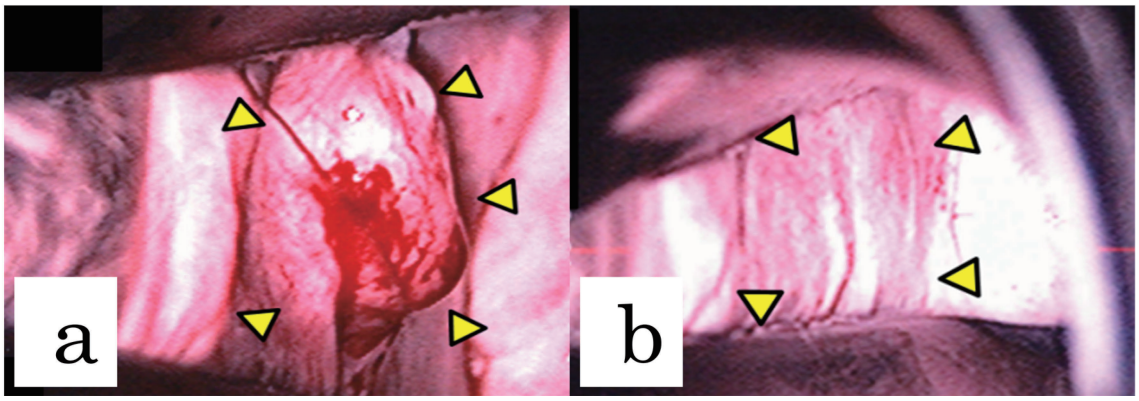


図４
a：初回治療後から20ヶ月後の腟鏡診画像
　腟壁９時方向に腫瘤性病変を認めた（矢頭）
b：パクリタキセル＋カルボプラチン＋ベバシズマブ療法３コース目の腟鏡診画像
　肉眼的には腫瘍は認めなくなった（矢頭）

法（TC+BEV療法）（PTX 175mg/㎡：day１，CBDCA AUC6：day１，BEV 15mg/kg：day１，３週毎）の方針とし，６コースを施行した。１コース目より腫瘍は縮小し，３コース目で腫瘍は肉眼では確認できなくなり（図４b），腟壁スメア陰性となった。６コース後，ベバシズマブ単独で継続の方針だったが，尿蛋白悪化のため中止とした。現在12ヶ月が経過したが，再発を認めていない。

考　　察

子宮頸癌取扱い規約[2]では，神経内分泌腫瘍は４つに分類され，①低異型度神経内分泌腫瘍（low-grade neuroendocrine tumor）としてカルチノイド腫瘍と非定型的カルチノイド腫瘍，②高異型度神経内分泌腫瘍として（high-grade neuroendocrine tumor）として小細胞神経内分泌癌（small cell neuroendocrine carcinoma）と大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma）があり，従来の小細胞癌は小細胞神経内分泌癌に相当すると考えられる。

組織学的特徴として，小細胞神経内分泌癌は細胞質に乏しく，比較的均一な小型腫瘍細胞がびまん性に増殖するのが特徴である。カルチノイドと比しN/C比が大きく，核異型も強く，クロマチンに富むとされている。神経内分泌腫瘍は，神経内分泌細胞への分化を示す細胞よりなる腫瘍と定義されており，神経内分泌細胞への分化は神経分泌顆粒の構成物質あるいは神経分泌顆粒という構造の確認によってなされる[3]。よってHE染色で確定診断に至らない場合には補助診断として，神経分泌顆粒の構成成分であるchromogranin Aや分化に伴い発現してくるsynaptophysin，神経細胞接着分子であるCD56や神経特異エノラーゼ（neuron-specific enolase，NSE）等を利用した特殊免疫染色や神経分泌顆粒と銀粒子との親和性を利用したGrimelius染色等が有用とされている[3]。今回はHE染色に加え，神経内分泌分化を確認するためにCD56の免疫染色を行い陽性であった。

子宮頸部小細胞神経内分泌癌は，本邦では年間70～80人，子宮頸癌全体の1.0-1.2%[1]と稀な組織型であるため，前方視的研究に基づくエビデンスが皆無であり，治療法は各施設で異なっているのが現状である。早期例でも局所制御だけでは高率に遠隔転移・再発するため，予後不良と考えられている。本邦からの報告では，４年無増悪生存率はＩＢ１期59%，ＩＢ２期68%，ⅡB期13%，ⅢB期17%であった[4]。子宮頸部小細胞神経内分泌癌ＩＢ１～ⅡB期の症例のうち，術後に化学療法あるいは同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy; CCRT）を施行した症例の４年無増悪生存率は65%，施行しなかった症例は14%と術後に化学療法あるいはCCRTを施行した症例が有意に予後良好であった[4]。よって，比較的早期例でも術後化学療法あるいはCCRTの役割は大きいと考えられる。

化学療法のレジメンについては，肺小細胞癌に準じてCDDPにCPT-11あるいはエトポシドを併用した化学療法を行っている報告が多い[4-7]。当院では本邦で報告された転移をきたした肺小細胞癌に対する比較試験で優性を示したCDDPとCPT-11の併用療法[8]を行っており，今回の症例でも同レジメンを術後６コース施行した。一方で，肺小細胞癌においてCDDPとCPT-11の併用療法はCDDPとエトポシドの併用療法と比較し有意性はなかったとの報告もある[9]。

進行・再発症例に関しても，化学療法あるいはCCRTが有用である可能性がある。Cohen et al. は，子宮頸部小細胞神経内分泌癌ⅡB-ⅣA期において，化学療法あるいはCCRTを施行した症例と施行しなかった症例とを比較し前者は予後良好であったと報告している[10]。

2016年５月より本邦で進行・再発子宮頸癌に対してBEVが保険承認された。GOG240試験では進行・

再発子宮頸癌に対し，プラチナ製剤含有化学療法（PTX+CDDP，TP療法）にBEVを併用することにより，全生存率，無病生存率，奏効率の延長が示され，BEVの上乗せ効果が示された[11]。ただし，この試験では，扁平上皮癌が68%，腺癌が20%であり，小細胞神経内分泌癌は含まれていない。再発子宮頸部小細胞神経内分泌癌においては，Frumovitz et al. はトポテカン＋PTXにBEVを併用することにより，その他のレジメンと比較したところ無増悪生存期間がそれぞれ7.8ヶ月と4.0ヶ月で，前者が有意に長かったと報告している[12]。本邦では，Hirasawa et al. が，再発子宮頸部小細胞神経内分泌癌stageⅡA期に対しTP+BEVを計11コース施行し，施行後２ヶ月を経過しても再発を認めていないと報告している[13]。よって，一般的に予後不良である小細胞神経内分泌癌においてもBEV併用化学療法は有用であると考えられた。

GOG240試験で使用されたプラチナ製剤はCDDPであったが，ⅣB期・再発子宮頸癌に対しCBDCAを用いたPTXとの併用療法（TC療法）による後方視的検討では60～68%という良好な奏効率が報告されている[14, 15]。また，転移もしくは再発子宮頸癌に対して行われたJCOG0505試験ではTC療法のTP療法に対する非劣性が有意に示されており，TC療法はTP療法と同様の有効性が期待できると考えられる[16]。

以上の結果をふまえ，日常臨床で広く使用されているTCに上乗せ効果が期待されるBEVを追加しTC+BEV療法を選択した。６コース投与施行後治療を終了し現在12ヶ月が経過しているが再発を認めていない。TC+BEV療法は再発子宮頸部小細胞神経内分泌癌に対しても有効である可能性が示唆された。

今回，再発の治療としてCCRTも検討されたが，子宮頸部小細胞神経内分泌癌は，早期例でも局所制御だけでは高率に遠隔転移・再発する予後不良疾患であり，腟壁局所の再発であったが画像では検索しきれない遠隔転移も懸念されたため，BEV併用化学療法を選択した。また，放射線治療後は瘻孔形成のリスク上昇のため，BEVが使用しにくくなることも理由に挙げられる。子宮頸癌を対象とした試験では，BEV使用症例に消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%），消化管瘻（直腸瘻）（0.5%），消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており，発現例の多くは骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

結　　語

今回の症例ではTC+BEVを６コース施行後，現在12ヶ月が経過したが再発を認めておらず，治療が奏功したと考える。再発子宮頸部小細胞神経内分泌癌においてもTC+BEV療法は有効と考えられ，今後更なる症例の蓄積による評価が期待される。

文　　献

1）片渕秀隆：日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告 2014年度患者年報．日産婦誌，2016，68：1117–235.

2）子宮頸癌取扱い規約 病理編（日本産科婦人科学会日本病理学会）第４版，金原出版，東京，2017.

3）坂本穆彦，安田政実：その他の腫瘍．腫瘍病理鑑別診断アトラス 子宮頸癌（坂本穆彦，安田政実編）第１版 107–112，文光堂，東京，2009.

4）Kuji S, Hirashima Y, Nakayama H, Nishio S, Otsuki T, Nagamitsu Y, Tanaka N, Ito K, Teramoto N, Yamada T. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. Gynecol Oncol 2013; 129: 522–527.

5）Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F, Lee N. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. J Clin Oncol 2003; 21(18): 3495–3501.

6）Wang KL, Chang TC, Jung SM, Chen CH, Cheng YM, Wu HH, Liou WS, Hsu ST, Ou YC, Yeh LS, Lai HC, Huang CY, Chen TC, Chang CJ, Lai CH. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese gynecologic oncology group study. Eur J Cancer 2012; 48: 1484–1494.

7）Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, Rezniczek GA. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. BMC Cancer 2018; 18: 530.

8）Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N: Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2002; 346: 85–91.

9）Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Hariharan S, Wang B, Sandler A: Randomized phase Ⅲtrial comparing Irinotecan/Cisplatin with Etoposide/Cisplatin in patients with

previously untreated extensive-stage disease small cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 2038–2043.
10) Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen LM, Osann K, Chan JK. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: e341–e346.
11) Tewari KS et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 2017; 390(10103): 1654–1663.
12) M. Frumovitz et al. Combination therapy with Topotecan, Paclitaxel, and Bevasizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. Gynecal Oncol 2017; 144(1): 46–50.
13) Hirasawa T, Kajiwara H, Machida H, Iida T, Ikeda M, Shida M, Mikami M. Recurrent Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix Responding to Combined Therapy with Paclitaxel, Cisplatinm and Bevacizumab: A Case Report. Tokai J Exp Clin Med 2018; 43(3): 81–84.
14) Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, Kunschner AJ, Edwards RP. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. Cancer Invest 2004; 22: 368–73.
15) Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, Tsutsuki T, Sakata M, Enomonto T, Kimura T. The activity of carboplatin and paclitaxel for reccurent cervical cancer after definitive radiotherapy. Gynecol Oncol 2009; 113: 200–204.
16) Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, Yoshikawa H. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015; 33(19): 2129–35.

【連絡先】
川﨑　真奈
山口県立総合医療センター産婦人科
〒747–8511　山口県防府市大字大崎 10077 番地
電話：0835–22–4411　FAX：0835–38–2210
E-mail：charmy3m@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.175–179

術後腹腔内ドレーン留置による上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果に関する検討

澁谷　文恵[1)2)]・本田　能久[1)]・川上　敬子[1)]・木暮　真理[1)]・草西多香子[1)]・佐野　祥子[1)]
古川佳容子[1)]・坂井　昌人[1)]・白蓋雄一郎[2)]・竹谷　俊明[2)]・杉野　法広[2)]

1）東京ベイ浦安市川医療センター　産婦人科
2）山口大学大学院医学系研究科　産科婦人科学講座

Comparison of postoperative upper abdominal and shoulder pain following intraperitoneal drain placement after laparoscopic surgery

Fumie Shibuya[1)2)]・Nobuhisa Honda[1)]・Keiko Kawakami[1)]・Mari Kogure[1)]
Takako Kusanishi[1)]・Shoko Sano[1)]・Kayoko Furukawa[1)]・Masato Sakai[1)]
Yuichiro Shirafuta[2)]・Toshiaki Taketani[2)]・Norihiro Sugino[2)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Bay Urayasu Ichikawa Medical Center
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

【目的】腹腔鏡下手術は切開創が小さく低侵襲であり，術後患者の疼痛の軽減，入院期間の短縮を含む利点を有している。しかし腹腔鏡下手術特有の合併症として，術後の上腹部痛・肩甲骨痛があげられる。われわれは，術後腹腔内ドレーンを右下腹部創部よりダグラス窩に留置し排気することによる，上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果の有無について検討を行った。
【方法】東京ベイ浦安市川医療センター産婦人科において2018年４月から７月に手術を施行した症例のうち，本研究に同意された症例を対象とした。術後腹腔内ドレーン留置を行った症例は63例，従来どおり術後腹腔内ドレーン留置を行わなかった症例は59例であった。手術直後，３時間後，24時間後，術後２～５日目に上腹部痛・肩甲骨痛・創部痛を，VAS（visual analog scale）を用いて評価した。気腹圧10 mmHgでCO2による気腹法で行った。ドレーンの排液は時間の指定なく適宜行っており，排液量・性状に異常所見を認めなかった全ての症例に対し術後１日目朝にドレーンを抜去とした。
【結果】術直後の上腹部痛・肩甲骨痛はドレーン留置の有無により違いを認めなかった。上腹部痛・肩甲骨痛は，３時間後・24時間後・術後２～５日目で，ドレーン留置により疼痛が有意に軽減された。創部痛は全ての時間帯において違いを認めなかった。
【結語】ドレーン留置は術後の腹腔内出血，縫合不全，術後腹腔内感染の早期評価のみでなく，腹腔鏡特有の合併症である上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果があることを確認した。

OBJECTIVE: Laparoscopy is widely used in gynecological surgery and scores over laparotomy with regard to the need for smaller incisions, lesser pain, earlier mobilization, and shorter length of hospitalization. However, postoperative upper abdominal and shoulder pain remain significant concerns associated with this procedure. We investigated the effectiveness of drainage of peritoneal cavity hemorrhage, as well as air and exudates from surgical wounds.
METHODS: The 15Fr J-VAC® drain was placed in the pouch of Douglas intraperitoneally under direct visualization in 63 patients who underwent laparoscopic surgery between April and May 2018. This drain was not placed in 59 patients who underwent laparoscopic surgery between June and July 2018. Postoperative visual analogue scale (VAS) scores for upper abdominal and shoulder pain were evaluated.
RESULTS: No significant differences were observed immediately postoperatively in upper abdominal and shoulder pain among patients with and without drain placement. The VAS scores for upper abdominal and shoulder pain were significantly reduced after 3 hours, 24 hours, and 2–5 days postoperatively in those with intraperitoneal drain placement.
CONCLUSION: In addition to preventing the accumulation of blood, surgical drains are useful to alleviate postoperative upper abdominal and shoulder pain.

キーワード：腹腔内ドレーン，腹腔鏡，上腹部痛，肩甲骨痛
Key words：surgical drain, laparoscopic surgery, shoulder pain, upper abdominal pain

緒　　言

腹腔鏡下手術は低侵襲であり，開腹手術に比し切開創が小さく，術後疼痛の軽減[1)]及び入院期間の短縮，美容上の優位性が期待される。しかし腹腔鏡下手術特有の合併症として，上腹部痛・肩甲骨痛があげられる[2)]。腹

腔鏡下手術後の上腹部痛・肩甲骨痛は80%にも及ぶという報告もあり，改善が必要であると認識されている。われわれは，術後のドレーン留置により排液・排気することによる上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果の有無について検討した。

方　　法

東京ベイ浦安市川医療センター産婦人科において2018年４月から７月に手術を施行した症例のうち，本研究に同意の得られた症例を対象とした。今回の検討以前，当施設においては内膜症嚢胞破裂症例・腹腔内感染症例を除きドレーン留置は施行されていなかった。術後腹腔内ドレーン留置を行った症例は63例，従来どおり術後腹腔内ドレーン留置を行わなかった症例は59例であった。ドレーンにはポータブル低圧持続吸引システム（15Fr JVAC® ドレーン）図１を使用し，右下腹部トロッカー刺入部よりダグラス窩に留置した。この吸引システムは，内蔵するスプリングの圧力により安定した低圧での持続吸引が可能であり，排液に加え腹腔内の排気も可能である。持続吸引を維持するために，ドレーン留置部位のずれや偶発的な事故抜去の回避が必要である。ドレーンの創部への結紮固定は疼痛の原因と考えられるため，テープ貼付のみでの固定とした。手術の内訳については表１に示す。上腹部痛および肩甲骨痛に影響を与える因子としてあげられる年齢，経産の有無，手術既往の有無，手術時間，出血量，BMI<19.5の人数について[3]比較検討した。また手術直後，麻酔覚醒後離床を開始する３時間後，24時間後，術後２～５日目に上腹部痛・肩甲骨痛を，VAS（visual analog scale：０～10点）を用いて比較検討した。ドレーン挿入に伴う疼痛によるQOLの低下の有無を確認するため，創部痛の有無についても比較検討した。尚，全症例において気腹圧は10 mmHgで，CO2による気腹法で行った。麻酔は術後の悪心嘔吐PONV（postoperative nausea and vomiting）予防目的に，静脈麻酔TIVA（total intravenous anesthesia）を施行している[4]。術中体位は砕石位とし，骨盤高位で行われている。ドレーンの排液は時間の指定なく適宜行っている。本対象症例の全てにおいて，術後の血性排液の持続，感染徴候を認めず，術後１日目朝にドレーンを抜去とした。手術の終了時間により留置時間は異なるが，全ての症例において10時間以上はドレーンが留置されている。原則として，術後鎮痛剤の使用・種類に制限は設けていない。本研究は探索的な位置づけとし，期間内で集積できる症例数で実施した。統計学的検討は，SPSS software（version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA）を用いて，Mann-Whitney U-testで行った。P<0.05を有意



図１　ポータブル低圧持続吸引システム（15Fr JVAC® ドレーン）

表１　手術内訳

腹腔鏡下手術	ドレーン留置群		ドレーン非留置群	
	(人)	(%)	(人)	(%)
子宮筋腫核出術	18	28.6	10	16.9
附属器切除術	7	11.1	9	15.3
卵巣嚢腫摘出術	23	36.5	17	28.8
腟式単純子宮全摘出術	12	19.0	21	35.6
卵管切除術	3	4.8	1	1.7
卵巣多孔術	0	0	1	1.7
合計	63	100	59	100

差ありと判定した。なお本研究は，東京ベイ浦安市川医療センター研究倫理委員会の承認を得ている。また，開示すべき利益相反状態はない。

成　　績

上腹部痛および肩甲骨痛に影響を与える因子について，年齢，経産の有無，手術既往の有無，手術時間，出血量，BMI<19.5の人数について[3]，両群間に有意差は認めなかった（表２）。術直後の上腹部痛・肩甲骨痛のVAS中央値は，ドレーン留置の有無により違いを認めなかった。上腹部痛・肩甲骨痛のVAS中央値は，両群ともに術後24時間後に最も強かった。上腹部痛・肩甲骨痛のVAS中央値は，３時間後・24時間後・術後２～５日目において，ドレーン留置により疼痛が有意に軽減さ

表２　術後上腹部痛・肩甲骨痛に影響を与える因子に関する検討

		ドレーン留置群	ドレーン非留置群	P
年齢 (歳)		38.39 ± 7.38	41.54 ± 10.8	0.08
経産の有無 (人)		26 (41.3 %)	10 (15.9 %)	0.21
手術既往の有無 (人)		31 (52.5 %)	15 (25.4 %)	0.16
手術時間 (分)		84.5 ± 56.06	83.62 ± 45.98	0.88
出血量 (g)		121.3 ± 157.05	67.69 ± 87.69	0.15
BMI＜19.5 (人)		23.16 ± 4.41	21.30 ± 2.58	0.28

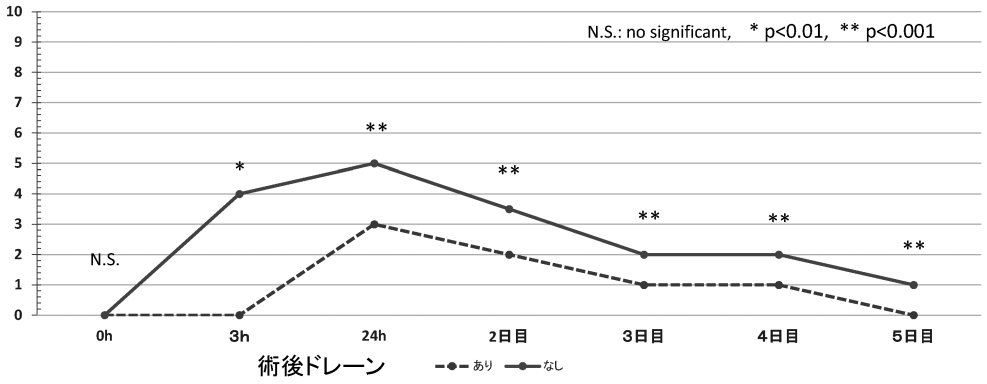


図２　上腹部痛　VAS中央値推移

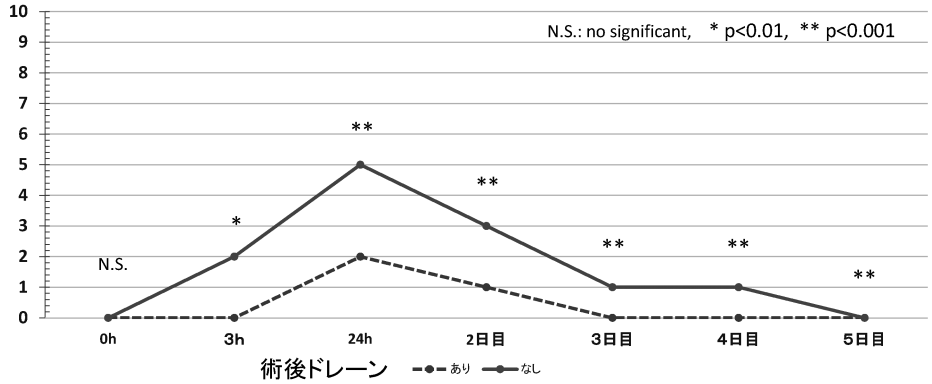


図３　肩甲骨痛　VAS中央値推移

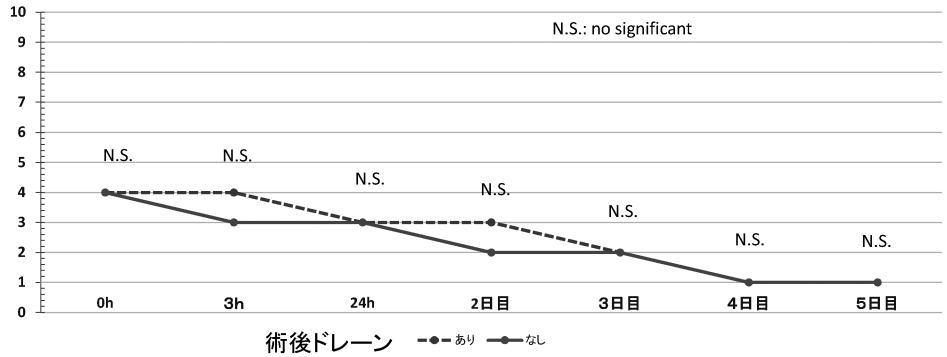


図４　創部痛　VAS中央値推移

れた（図２～３）。創部痛のVAS中央値は，全ての時間帯においてドレーン留置の有無により違いを認めなかった（図４）。

考　　案

上腹部痛・肩甲骨痛のおこる原因として，気腹による横隔膜の伸展や，横隔膜下に貯留したCO2の刺激が原因とされている。横隔膜の伸展刺激や横隔膜下のCO2が吸収されて発生する局所的なアシドーシスがC4からおこる横隔神経を刺激し，同じくC3・C4からおこる鎖骨上神経による支配を受けている肩に疼痛が生じる[3]。上腹部痛・肩甲骨痛の軽減方法として，①トロッカー抜去前のバルブ開放[5]，術中生理食塩水を腹腔内に充満することによる腹腔内残気量を低下する[6]，②気腹圧を低下する[7]，③気腹流量を低下することによる急速な気腹開始の回避[8]，④十分な筋弛緩薬の使用[9]，⑤硬膜外麻酔の併用，⑥CO2による気腹の回避（釣り上げ法の選択），⑦CO2の保温・保湿等があげられている。術後ドレーンの留置は無作為抽出試験が困難であること，陰圧の有無等の条件が一定していないことから，上腹部痛・肩甲骨痛の軽減の可能性は報告されているが，留置に伴う患者への負担は考慮できておらず，明確なドレーン留置を示唆できる検討報告はない[10]。

今回われわれは，術後ポータブル低圧持続吸引システム（15Fr JVAC® ドレーン）を術後１日目朝まで右下腹部よりダグラス窩に留置することにより，術後３時間以降～退院時５日目まで腹腔鏡特有の合併症である上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果があることを確認した。術直後の上腹部痛・肩甲骨痛は，ドレーンの挿入による改善を認めなかったが，これは麻酔による鎮痛効果が得られていた可能性が高いと考える。術中の生理食塩水の残貯留量及び，残気量は評価できておらず，術後のドレーン排液量・排気量も計測困難であった。しかし持続吸引システムを利用することにより，適宜バック貯留内容物を廃棄することで確実な排液・排気を施行することができ上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果が得られた。また閉鎖式ドレーンの留置を施行することにより，開放式ドレーンと比較し術後感染の回避が見込まれる[11]。

他の上腹部痛・肩甲骨痛の軽減方法と比較し，ドレーンの留置中及び抜去時の侵襲が最も懸念される[10]。本研究において夜間の手術でない限り，術後３時間より離床を促し尿道バルーンを抜去している。しかし術後１日目朝と短時間でドレーンを抜去することにより，懸念されていたドレーン挿入による創部痛に有意差を認めないことを確認した。ドレーン挿入部切開創からの排液漏出回避のため皮下に埋没縫合を１針しているが，抜去時の固定糸の牽引痛回避のためドレーンを糸で体表面に固定はしていない。ドレーン刺入部付近にループを形成しテガダーム®を貼付した。追加してカテーテル固定補助テープを使用することにより，偶発的な事故抜去はされなかった。

当施設ではすでに報告されている肩甲骨痛の軽減方法として，気腹圧は10 mmHgと低気腹圧を実施できている。しかし他に肩甲骨痛の軽減方法として示唆されている，急速な気腹流量の低下・十分な筋弛緩薬の使用・CO2の保温・保湿等による対策をしていないことが，ドレーンの効果を明確に確認した一因である可能性がある。ドレーンの留置以外の項目についての改善も必要であると考える。今後は多施設での対象症例を増やした研究が望まれる。

結　　語

ポータブル低圧持続吸引システム（15Fr JVAC® ドレーン）の使用により，ドレーン留置に伴う創部痛の増悪を認めることはなく，術後の上腹部痛・肩甲骨痛の軽減効果を得ることが示唆された。

文　　献

１）澁谷文恵，竹谷俊明，藤村大志，末岡幸太郎，田村博史，杉野法広．腹腔鏡下手術の局所浸潤麻酔使用による疼痛軽減効果に関する検討．産婦人科の実際 2017；66：663-666.

2）Alexander JI. Pain after laparoscopy. Br J Anaesth 1997; 79: 369–378.
3）上森照代，米田由香里，和田俊朗．婦人科腹腔鏡手術後の肩痛に関する検討．宮崎県医師会医学会誌 2015；39：14–18.
4）Bang YS, Kim YU, Oh D, Shin EY, Park SK. A randomized, double-blind trial evaluating the efficacy of palonosetron with total intravenous anesthesia using propofol and remifentanil for the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. J Anesth 2016; 30: 935–940.
5）Song T, Kim KH, Lee KW. The Intensity of Postlaparoscopic Shoulder Pain Is Positively Correlated with the Amount of Residual Pneumoperitoneum. J Minim Invasive Gynecol 2017; 24: 984–989 e981.
6）Suginami R, Taniguchi F, Suginami H. Prevention of postlaparoscopic shoulder pain by forced evacuation of residual CO(2). JSLS 2009; 13: 56–59.
7）Ozdemir-van Brunschot DM, van Laarhoven KC, Scheffer GJ, Pouwels S, Wever KE, Warle MC. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review. Surg Endosc 2016; 30: 2049–2065.
8）Hsu KF, Chen CJ, Yu JC, Wu SY, Chen BC, Yang CW, Chen TW, Hsieh CB, Chan DC. A Novel Strategy of Laparoscopic Insufflation Rate Improving Shoulder Pain: Prospective Randomized Study. J Gastrointest Surg 2019; 23: 2049–2053.
9）Madsen MV, Istre O, Staehr-Rye AK, Springborg HH, Rosenberg J, Lund J, Gatke MR. Postoperative shoulder pain after laparoscopic hysterectomy with deep neuromuscular blockade and low-pressure pneumoperitoneum: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol 2016; 33: 341–347.
10）Kaloo P, Armstrong S, Kaloo C, Jordan V. Interventions to reduce shoulder pain following gynaecological laparoscopic procedures. Cochrane Database Syst Rev 1: 2019; CD011101.
11）大毛宏喜，竹末芳生，横山隆．術後感染対策としてのドレーンの選択．環境感染 2002；17：320–324.

【連絡先】
澁谷　文恵
山口大学大学院医学系研究科産科婦人科
〒755-8505　山口県宇部市南小串 1-1-1
電話：0836-22-2289　FAX：0836-22-2287
E-mail：shibuya-fumie@tokuyama.joho.go.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.181–185

周産期心筋症の一例

谷村　吏香・杉井　裕和・佐藤麻夕子・河原　義文

津山中央病院　産婦人科

A case of peripartum cardiomyopathy

Rika Tanimura・Hirokazu Sugii・Mayuko Sato・Yoshihumi Kawahara

Department of Obstetrics and Gynecology, Tsuyama Chuo Hospital

周産期心筋症とは心疾患の既往のなかった女性が妊娠，産褥期に心不全を発症し拡張型心筋症に類似した病態を示す疾患である。産褥期に周産期心筋症を発症した一例を経験したので報告する。症例は37歳，１妊０産，自然妊娠成立し妊娠35週健診時に妊娠高血圧症候群と診断され，二絨毛膜二羊膜双胎のため妊娠37週４日に選択帝王切開術にて2534g，2482gの女児を出産された。術中出血は920mLであり特に問題なく手術終了した。術後４時間が経過し創部や硬膜外麻酔挿入部からの出血，血圧低下を認め，血液検査を施行したところFib<40mg/dLとパニック値であり，産科DICスコアは15点であった。ICUに入室し子宮限局型羊水塞栓症による産科DICとして大量輸血を行い加療した。その後状態が安定し術後15日目に一旦退院となったが，術後24日目，たまたま保健師が訪問し２日前からの息切れ，夜間呼吸困難，咳嗽など訴えあり病院受診を勧められ同日当科受診した。SpO2 70–75%（room air）であり急性呼吸不全でICUに入室，人工呼吸器管理となった。胸部レントゲンにて心陰影拡大，butterfly shadowあり，血液検査にてBNPは1418.7pg/mLと著明に上昇，心エコーで左室駆出率25%，びまん性に高度の左室収縮機能障害を認めた。心疾患既往もなく，発症経過から周産期心筋症による急性心不全が疑われ，循環器内科転科し，強心剤と利尿剤にて加療を開始された。治療は奏効し１か月後には心不全コントロールは良好となり，左室駆出率45%まで改善を認め退院となった。周産期心筋症について文献的考察を交えて報告する。

We describe peripartum cardiomyopathy in a 37-year-old gravida 1, para 0 who presented for perinatal care of a dichorionic diamniotic twin pregnancy at 10 weeks' gestation. She was diagnosed with hypertensive disorders of pregnancy at 35 weeks' gestation and delivered twin female infants (weighing 2534 and 2482 g) via cesarean delivery at 37+4 weeks' gestation. She was discharged on the 15th postoperative day. She reported shortness of breath, nighttime dyspnea, and cough over 2 days before the visit of a health-preservation education teacher who visited her on the 24th postoperative day and was referred to our hospital on the same day. Upon admission, her oxygen saturation level was 70–75% (room air), necessitating intensive care unit admission. Chest radiography revealed an enlarged cardiac silhouette with a butterfly shadow, and blood test results showed a significantly elevated serum B-type natriuretic peptide level (1418.7 pg/mL). Echocardiography revealed left ventricular ejection fraction of 25% with evidence of diffuse severe left ventricular systolic dysfunction. Based on these findings, we suspected acute cardiac failure associated with peripartum cardiomyopathy and initiated treatment for this condition. She responded to treatment and was discharged 1 month later. We describe peripartum cardiomyopathy along with a literature review.

キーワード：周産期心筋症，二絨毛膜二羊膜双胎，妊娠高血圧症候群
Key words：peripartum cardiomyopathy, dichorionic diamniotic twin, hypertensive disorders of pregnancy

緒　　言

周産期心筋症は分娩前１か月から分娩後５か月以内に心疾患の既往のなかった女性がほかに明らかな原因となるものがなく心不全を発症し拡張型心筋症に類似した病態を示す疾患である．リスク因子は高齢，多胎，妊娠高血圧症候群，アフリカ系人種，子宮収縮抑制剤（β刺激薬）の使用，喫煙，肥満，拡張型心筋症の家族歴などの報告がある[1)]。原因はウイルス感染，異常免疫反応，遺伝，異型プロラクチン，血管新生阻害などの説があるがいまだ不明である[2)]。頻度は20000分娩に１例[3)]と高くはないが，妊産婦死亡の原因にもなりうるため，妊産褥婦の呼吸困難や咳嗽，浮腫などの訴えに対し鑑別診断の１つとしてあげ，迅速な対応をしなくてはならない。今回我々は，37歳高年初産婦で二絨毛膜二羊膜双胎のため選択帝王切開施行後，術後24日目に呼吸困難を認め，経過から周産期心筋症による急性心不全と診断，加療した１例を経験したので報告する。

症　　例

年齢：37歳
妊娠分娩歴：１妊０産

既往歴：胸部良性線維腫瘍　心疾患既往なし
現病歴：自然妊娠成立し，二絨毛膜二羊膜双胎と診断され周産期管理目的に妊娠10週５日に当科紹介初診した。妊娠30週頃より体重増加は著明，下腿浮腫あり。妊娠35週健診時血圧151/88mmHgと上昇あり自宅血圧も軽症域であり妊娠高血圧症候群（h-LO）と診断された。妊娠37週４日に選択帝王切開術を施行された。麻酔は腰椎麻酔＋硬膜外麻酔，手術時間は50分，出血量は920mL（＋羊水量900mL）であり，児は第１子が2534gの女児でアプガースコア８/８点，第２子が2482gの女児でアプガースコア７/８点であった。手術終了時の血液検査ではHb9.5/dL，PLT13.1万/μL，FIB278mg/dL，AT-Ⅲ 65%と大きな異常認めず。帰室４時間後創部，硬膜外麻酔挿入部から出血多く，血圧低下（帰室時収縮期血圧170mmHg台であったが４時間後100mmHg台HR70-80/min）があり，血液検査にてFib<40mg/dL，産科DICスコア15点（DIC型出血 １点，乏尿 ３点，出血傾向 ４点，冷汗 １点，蒼白 １点，FDP １点，血小板 １点，Fib １点，PT １点，その他の検査異常 １点）であり産科DICとしてICUに入室した。凝固系の破綻する明らかな原因を認めず，子宮限局型羊水塞栓症による産科DICと判断された。RBC16単位，FFP28単位，PC20単位の大量輸血にて全身状態は安定し止血も得られた。術後５日目にICUを退出し，以後は降圧剤使用せず血圧130-150/80-100mmHg台で経過した。術後15日目に退院となったが，退院時血圧は131/80mmHgと正常範囲であった（退院後自宅血圧測定は指示していなかった）。術後24日目に保健師が偶然訪問し，２日前から急に息切れ，夜横になると息苦しく眠れない，痰の絡む咳など訴えあり病院受診を勧められ同日に当科受診した。呼吸不全としてICUに入室となり，気管挿管，中心静脈カテーテルを挿入された。まず肺塞栓症が疑われ循環器内科にコンサルトされた。
来院時現症：身長162cm，体重49kg，BMI18.7kg/㎡，意識清明，車椅子で入室，体温36.4℃，血圧169/125mmHg，心拍数143/min，呼吸数44/min，SpO2 75%（room air），努力呼吸あり。
循環器内科初診時所見：呼吸音は湿性ラ音と呼吸性喘鳴

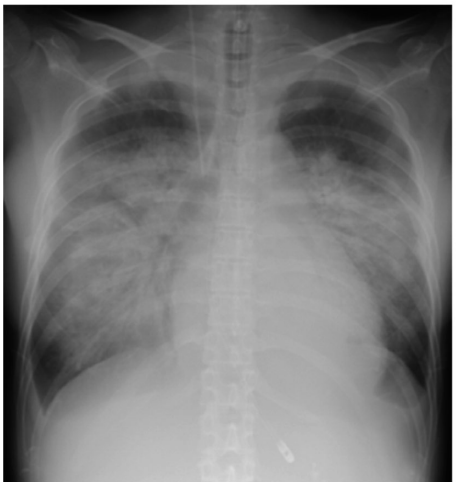


図１　入院時胸部レントゲン
心拡大あり，butterfly shadowを認めた。

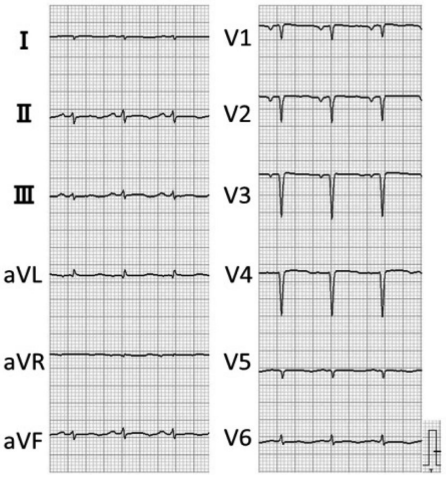


図２　入院時心電図
洞性頻脈，低電位であり，V1-V3にQSパターン認め，QT延長を認めた。

表１　入院時血液検査
BNPは著明に上昇しており肝胆道系酵素の上昇も認めたが，CKやCK-MBの上昇は軽度でありトロポニンTも陰性であった。

＜血算＞			＜生化学＞					
WBC	14700	/μl	LDH	512	IU/l	Na	138	mEq/l
RBC	365	×10⁴/μl	AST	49	IU/l	K	4.2	mEq/l
Hb	11.1	g/dl	ALT	41	IU/l	Cl	104	mEq/l
Plt	44.0	×10⁴/μl	ALP	389	IU/l	CRP	2.23	mg/dl
＜凝固＞			γ-GTP	41	IU/l	TSH	1.610	IU/ml
PT-INR	0.97		CK	221	IU/l	FT4	1.30	ng/dl
APTT	23.2	sec	CK-MB	14	IU/l	BNP	1418.7	pg/ml
D-dimer	18.2	μg/ml	T-Bil	1.1	mg/dl	TnT	(-)	
FDP	30.9	μg/ml	BUN	16.0	mg/dl			
			Cre	0.56	mg/dl			

を聴取，心音は整，雑音なし，Ⅲ，Ⅳ音聴取せず，両側下腿浮腫は著明であった。

入院後検査：

胸部レントゲン検査：心胸郭比53％と心拡大あり，butterfly shadowを認めた（図１）。

心電図検査：心拍数108/min，洞性頻脈，QRS幅は狭く，R波増高不良あり，V1-V3にQSパターン認め，QT延長を認めた（図２）。

血液検査：BNP 1418.7 pg/mLと著明な上昇あり肝胆道系酵素の上昇も認めたが，CKやCK-MBの上昇は軽度でありトロポニンTも陰性であった。Dダイマーは18.2 μg/mL，FDPは30.9 μg/mLであった（表１）。

造影CT：肺動脈血栓なし，両側胸水，無気肺，腹水貯留を認めた（図３）。

経胸壁心臓超音波検査：LVEF25%，FS11%，左室拡張末期径50mm，左室収縮末期径44mm，左室壁運動びまん性に高度低下あり，心嚢液貯留あり，中等度僧帽弁逆流，中等度三尖弁逆流あり，心腔内に明らかな血栓認めず。

心臓カテーテル検査:冠動脈造影では有意狭窄認めず。

心筋生検（右室中隔）：心筋の萎縮や間質浮腫，繊維増生を認めたが，特定の心筋炎や心筋症を示唆する所見なし。

入院後経過

経過より周産期心筋症による急性心不全として，ICUにて強心剤（塩酸ドブタミン），利尿薬（フロセミド）静注にて加療開始した。また，LVEF25%と低下してお

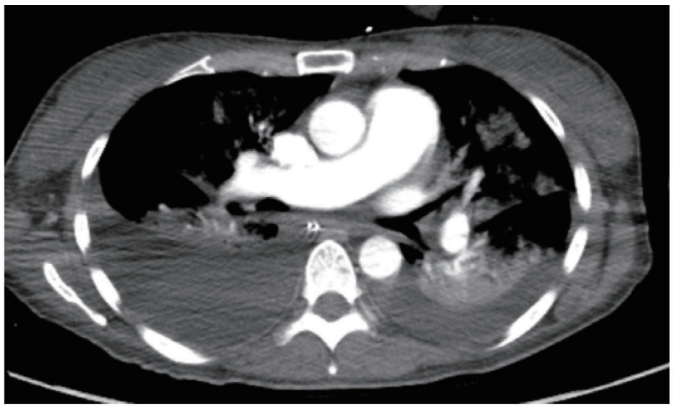


図３　造影CT
肺動脈血栓なし，両側胸水，無気肺，腹水貯留を認めた。

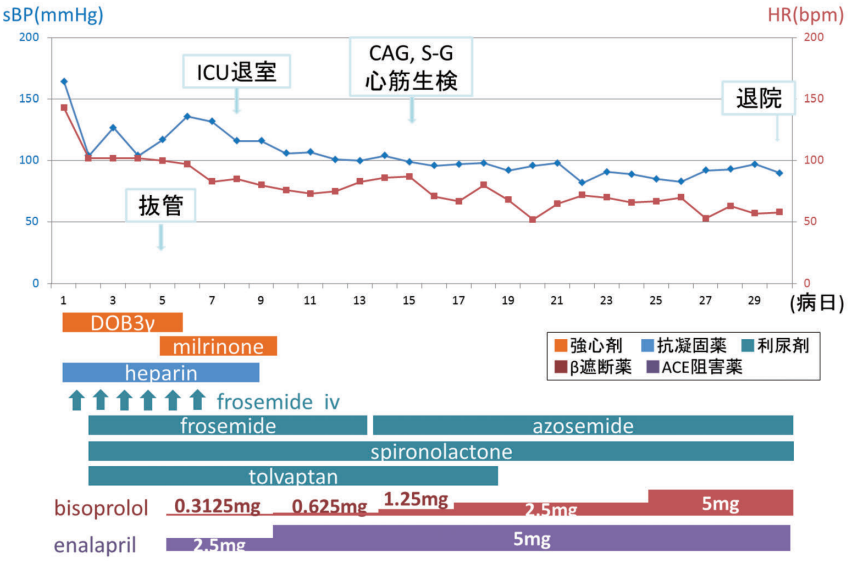


図４　入院後経過
入院後周産期心筋症による急性心不全として，ICUにて強心剤，利尿薬静注にて加療開始した。また，LVEF25%と低下しており血栓塞栓症予防目的に抗凝固療法も行った。第２病日より３種類の利尿薬内服開始し，第５病日には抜管，第６病日にはβ遮断薬，ACE阻害薬内服開始し徐々に漸増していった。その後心不全コントロール良好となり第30病日に退院となった。

り血栓塞栓症予防目的にヘパリンによる抗凝固療法も併用した。第２病日より３種類の利尿薬（トルバプタン，フロセミド，スピロノラクトン）内服開始，第５病日には抜管し，第６病日には塩酸ドブタミン投与中止，β遮断薬，ACE阻害薬内服開始し徐々に漸増していった。第７病日にICU退出し，第15病日には心臓カテーテル検査，右室中隔より心筋生検を行った。冠動脈造影では有意狭窄認めず，心筋生検でも特定の心筋炎や心筋症を示唆する所見も認めなかった。第28病日にはLVEF45%，BNP38.1pg/mLまで改善，心不全コントロール良好となり第30病日に退院となった（図４）。BNPは退院後１か月で14.2pg/mLと正常化した。退院後６か月経過しLVEF64%まで改善した。

考　　察

周産期心筋症とは心疾患の既往のなかった女性が妊娠，産褥期に心不全を発症し拡張型心筋症に類似した病態を示す疾患である。診断基準として画一的なものはないが，1971年にDemakisらが提唱したもの[4]に心臓超音波所見が加えられたもの[5]「①分娩前１か月から分娩後５か月以内に新たに心不全症状が出現，②心疾患の既往がない，③ほかに心不全の原因となるものがない，④心臓超音波検査にて左室収縮能低下，心拡大所見（左室駆出率LVEF<45%，左室短縮率％FS<30%，左室拡張末期径/体表面積>27mm/㎡）あり」が頻用されている。本邦での発症率は20000分娩に１例と報告されており，母体年齢の上昇に伴い増加傾向で35～39歳では約10000分娩に１例との報告がある[3]。リスク因子は高齢，多胎，妊娠高血圧症候群，アフリカ系人種，子宮収縮抑制剤（β刺激薬）の使用，喫煙，肥満，拡張型心筋症の家族歴などが挙げられ，本症例では高齢，多胎，妊娠高血圧症候群が該当した。症状は呼吸困難感，息切れ，咳嗽，浮腫，全身倦怠感，動悸，体重増加などであるが症状が軽度の場合は正常妊産褥婦でも訴えうる症状であり異常に気付きづらく判断が難しい。実際本症例でも保健師が訪問する２日前から息切れ，夜間呼吸困難，起坐呼吸など認めていたが，産後１か月健診も近いためそれまで自宅で様子をみる予定であったとのことであった。原因は切断プロラクチン[2]や妊娠高血圧症候群の病因として注目されているsFlt-1[6]による血管障害もしくは血管新生障害による心筋の循環障害説，パルボウイルスB19やHHV-6やEBVやCMVなどによるウイルス性心筋炎説，妊娠への異常免疫反応説，妊娠による心負荷への反応説，遺伝説などが提唱されているがいまだ不明である。予後は人種や疾患背景によって異なる。一般的に約50～70%の症例では１年以内に臨床的心機能は正常化し，拡張型心筋症と比較して長期生存率は良好である。しかし，５～10%の症例では重症化し，心臓移植を要したり妊産婦死亡の報告もある。本邦での死亡率は４％であるが，アフリカ系人種では15％と高く予後不良である。これは環境要因の違いや拡張型心筋症の原因遺伝子の一つとされる遺伝子異常を認める割合が高いことなどが原因と考えられている。心機能回復の予測因子としては，発症時のLVEFが30%以上（早期発見），妊娠高血圧症候群の合併，左室内血栓がない，アフリカ系人種でないなどが報告されており，本症例では発症時のLVEF以外は該当した。次回妊娠については，心機能低下例では，本疾患の再発とそれによる母体死亡の発生率が著明に高く[7]，妊娠はすすめられない。また，心機能改善例でも必ずしも安全とは言えず，次回妊娠時のリスクや避妊についての十分な説明と精神的なケアが必要である。近年妊産褥婦の高齢化，不妊治療に伴う多胎妊娠なども増加しており周産期心筋症の発症頻度も増加してくると考えられる。頻度は高くはないが，妊産婦死亡の原因にもなりうるため，妊産褥婦の呼吸困難や咳嗽などの訴えに対し鑑別診断の１つとしてあげ，迅速な対応をしなくてはならない。また，本症例を振り返り，本疾患発症時に高血圧を認めており，自宅血圧測定をしていれば状態変化をより早くとらえる事が出来た可能性があると考えられた。

文　　献

1）Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. Lancet 2006; 368: 687–693.

2）Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell 2007, 128: 589–600.

3）Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders - Results From the Japanese Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy. Circ J 2011, 75: 1975–81.

4）Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971, 44: 964–968.

5）Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S. Peripartum cardiomyopathy. National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases（National Institutes of Health）workshop recommendations and review. JAMA 2000, 283: 1183–1188.

6）Patten IS, Rana S, Shahul S. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature 2012, 485: 333–338.

7）Elkayam U. Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum

cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2014, 64: 1629–1636.

【連絡先】
谷村　吏香
津山中央病院産婦人科
〒708-0841　岡山県津山市川崎1756
電話：0868-21-8111　FAX：0868-21-8201
E-mail：rika.t.1001@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.187-190

切迫早産管理中に発症した妊娠性一過性大腿骨頭萎縮症の一例

堅田　千晶[1)]・前田　長正[1)]・高橋　成彦[2)]・森田　聡美[2)]・脇川　晃子[2)]・川瀬　史愛[2)]
永井　立平[2)]・山本　寄人[2)]・小松　淳子[2)]・南　晋[2)]・林　和俊[2)]

1）高知大学医学部附属病院　産科婦人科学講座
2）高知医療センター　産婦人科

Transient osteoporosis of the hip during treatment for threatened premature labor: A case report

Chiaki Katata[1)]・Nagamasa Maeda[1)]・Naruhiko Takahashi[2)]・Satomi Morita[2)]
Akiko Wakikawa[2)]・Fumie Kawase[2)]・Ryuhei Nagai[2)]・Yorito Yamamoto[2)]
Junko Komatsu[2)]・Susumu Minami[2)]・Kazutoshi Hayashi[2)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Health sciences center

一過性大腿骨頭萎縮症は原因不明の大腿骨頭萎縮を特徴とする比較的稀な疾患である。本疾患は主として中年男性や妊娠後期の女性に発症し，大腿骨頸部骨折に至る症例も報告されている。今回，切迫早産のため長期入院管理中に本疾患を発症した一例を経験したので報告する。
症例は33歳，初産婦。自然妊娠で前医にて一絨毛膜二羊膜双胎と診断，里帰り分娩のため妊娠14週に当院を受診した。妊娠15週に性器出血を認め入院となり，子宮頸管長17mmに短縮したため妊娠20週５日に子宮頸管縫縮術を施行した。妊娠24週に退院となったが，再び頸管長短縮を認め，妊娠26週に再入院とした。入院後，安静臥床の上，硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンの点滴治療を行った。妊娠33週頃から右大腿部痛，鼠径部痛を認めた。徐々に疼痛が増強，歩行が不安定となり，妊娠34週に転倒した。MRI検査を施行し，右大腿骨頭から頸部にかけて骨髄浮腫像を認め右一過性大腿骨頭萎縮症と診断した。診断後，整形外科と共診とし，患肢の免荷療法を開始した。児推定体重は合計4000gを超えており，股関節の荷重による骨折の可能性も考慮し，妊娠36週２日に選択的帝王切開を施行した。術後４日目に骨密度測定を行い，右大腿骨頸部ではYAM値が64%と低下しており，活性型ビタミンD3製剤内服を開始した。術後も松葉杖を使用しながらリハビリを行い，術後10日目に退院となった。産後３週間で松葉杖なしで歩行可能となり，産後10週間で股関節痛は消失した。本疾患で大腿骨頸部骨折を来す場合もあり，妊娠後期に妊婦が股関節痛を訴えた場合には本症も念頭に置きMRI検査を施行すべきである。

Transient osteoporosis of the hip is rare and is characterized by femoral head atrophy of unknown cause.
A 33-year-old gravida 2, para 0 was diagnosed with a monochorionic diamniotic twin pregnancy. Cervical cerclage was performed at 20 weeks' gestation owing to a short cervix. She was admitted at 26 weeks' gestation and received magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride and was advised bed rest. She developed right thigh and groin pain at 33 weeks' gestation, and the pain gradually worsened resulting in an unsteady gait. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed transient osteoporosis of the right hip, and she received free treatment for the affected extremity. Considering the risk of fractures caused by an increased load on the hip with advancing pregnancy, she underwent elective cesarean delivery at 36 weeks' gestation. She was discharged on the 10th postoperative day following rehabilitation. She could walk without crutches 3 weeks postoperatively, and pain disappeared 10 weeks postoperatively.
Transient osteoporosis of the hip may cause femoral neck fractures; therefore, MRI is warranted in pregnant women presenting with hip pain during the third trimester of pregnancy.

キーワード：一過性大腿骨頭萎縮症，双胎妊娠，切迫早産，鼠径部痛
Key words：transient osteoporosis of the hip, twin pregnancy, imminent birth, groin pain

緒　　言

一過性大腿骨頭萎縮症（Transient osteoporosis of the hip, TOH）とは，比較的まれな疾患で，主として中年男性や妊娠後期女性に発症すると報告されている。多くの場合，保存的加療で軽快するが，妊娠中や産褥期に大腿骨頸部骨折を来す症例も報告されている。今回，双胎妊娠，切迫早産のため長期入院管理中に本症を発症した症例を経験したので報告する。

症　　例

患者：33歳　身長：164cm　体重：60kg（非妊時体重：49kg　BMI：18.2）
妊娠分娩歴：２妊０産
家族歴：糖尿病（実父，父方祖母）
既往歴：子宮頸部高度異形成のため子宮頸部円錐切除術

自然妊娠し前医にて一絨毛膜二羊膜双胎と診断された。里帰り分娩目的に，妊娠14週に当院を紹介受診した。初診時，腹部緊満症状を認めていたが，子宮頸管長は38～40mmであった。羊水MVPは81mm，55mmと不均衡で，双胎間輸血症候群（TTTS）の発症も懸念された。妊娠15週に子宮出血を認め，頸管長も26mmに短縮しており切迫流産の診断で入院管理となった。安静を主体に切迫流産管理を行ったが頸管長17mmとさらに短縮を認めたため，妊娠20週５日に子宮頸管縫縮術（Shirodkar法）を施行した。術後はリトドリン塩酸塩点滴を行い，漸減，内服へ変更した。術後経過は良好であり妊娠24週５日に退院となった。退院時，胎児推定体重と羊水MVPはそれぞれ，769gと62mm，617gと37mmで，頸管長は30mmであった。

妊娠26週に頸管長18mmと短縮し，再び入院管理とした。胎児推定体重と羊水MVPはそれぞれ，984g（+1.0SD）と77mm，694g（－1.3SD）と37mmでTTTSの診断には至らなかった。安静，硫酸マグネシウムおよびリトドリン塩酸塩の持続点滴，ウリナスタチン腟錠による切迫早産管理を行った。胎児発育の不均衡（Discordant rate 28%前後）は変わらなかったが，羊水量は正常範囲で推移した。児推定体重推移を図１に示す。

妊娠32週ごろから腰痛の訴えがあり，湿布や骨盤ベルトで対応したが症状改善せず，妊娠33週ごろから右大腿部痛と鼠径部痛も出現した。内診所見では児頭下降や縫縮部変化は認めなかった。長期安静臥床であったため，血栓の可能性も考慮したが下肢血行障害は認めなかった。歩行は不安定で妊娠34週に転倒したため，骨盤MRI検査を施行した。MRI検査では右大腿骨頭から頸部にかけてT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を示し，骨髄浮腫像を認め，一過性大腿骨頭萎縮症と診断した（図２）。整形外科と共診し患肢の免荷療法を開始した。

硫酸マグネシウムを長期投与していたが，血清カルシウム値の変動は認めなかった（図３）。

母体体重は67.8kg（非妊時から＋18.8kg），児推定体重は合計4000gを超えており，股関節への荷重による骨折の可能性も考慮し妊娠36週２日に選択的帝王切開を施行した。児は第１子，女児1882g，Apgar score ８点（１分値）/９点（５分値），臍帯動脈血pH7.266，第２子，女児2486g，Apgar score ８点（１分値）/８点（５分値），

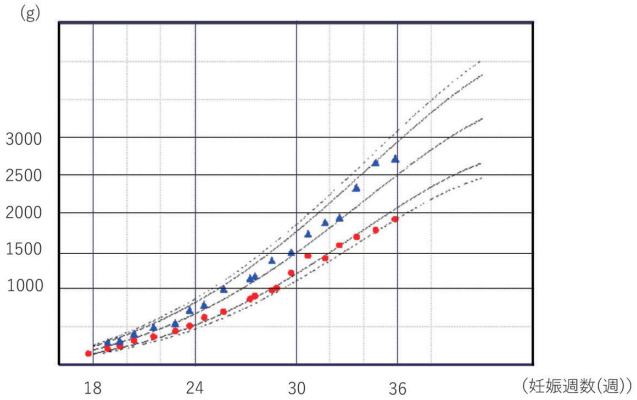


図１　児推定体重推移

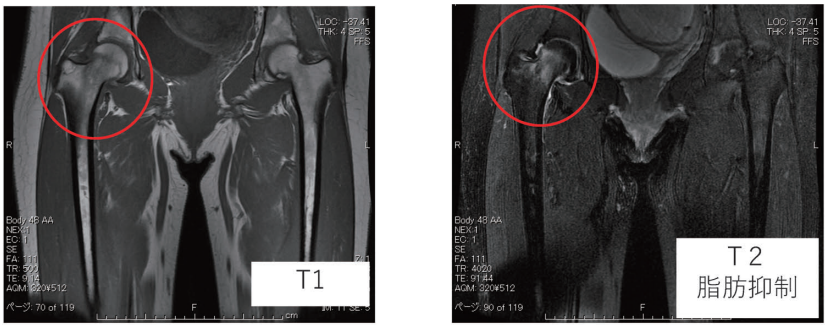


図２　MRI検査所見　水分含量が増加し骨髄浮腫の状態

臍帯動脈血pH7.290で出生し，両児ともNICU入院となったが，経過順調でそれぞれ日齢23，11に退院した。

術後４日目に骨密度測定を行い，右大腿骨頸部YAM値が64％と低下しており，ビタミンD内服を開始した。左大腿骨頸部の骨密度は正常であった。松葉杖で歩行練習を行い，術後10日目に退院となった。退院後も骨盤単純レントゲンでフォローを行い，右大腿骨の透過性は徐々に改善し，術後３週間で松葉杖なしで歩行可能となり，術後10週間で股関節痛は消失した（図４）。

考　　察

一過性大腿骨頭萎縮症（TOH）は1959年にCurtissら[1]が妊娠女性に発症した３例が最初の報告とされ，その後も報告が散見される。中年男性や妊娠後期女性に好発するとされており，症例の２/３が中年男性，１/３が妊娠後期女性である。アジア人には稀とされている[2]。誘因のない股関節痛で発症し，６～８週間かけて疼痛が増強し，６～12か月で自然治癒するとされている。多くの場合は免荷療法などの保存療法のみで自然軽快するが，妊娠中や授乳中に大腿骨頸部骨折を来し，人工股関節置換術が必要となる症例も報告されている[3]。骨折のリスクとしては骨吸収率，ベースライン骨密度，高齢，やせなどの報告がある[4][5]。診断は症状，単純X線像での大腿骨頭の骨萎縮，MRIでの骨髄浮腫像から診断される[4][6]。単純X線像では大腿骨頭の萎縮を認めるが関節裂隙の狭小化を認めないことが特徴とされていたが，近年ではMRI検査の有用性が提唱されている。MRI像も特徴的で，大腿骨頭から頸部にかけてT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号，脂肪抑制で高信号を示す[7][8]。血液検査では異常を認めない。原因は不明とされているが，妊娠子宮による骨盤部の静脈血管の物理的圧迫による還流異常，児頭による閉鎖神経の圧迫，妊娠に伴うホルモン変化などが推察されている[9]。本症例では双胎妊娠のため妊娠子宮は大きかったこと，切迫早産のため長期安静臥床であったことで血管や神経への圧迫が強かったことが考えられ，本疾患発症に寄与した可能性がある。切迫早産管理のため，硫酸マグネシウムを長期投与していたが，血清カルシウム値は正常であった。骨密度検査では，右大腿骨頸部の骨密度は低下していたが，左は正常であり，切迫早産治療による影響は否定的であると考えられる。

分娩様式については決まった見解はないが，長時間の砕石位が困難など，患者の状態により帝王切開が選択されていることが多い[6]。本症例は双胎妊娠であったため選択的帝王切開を施行した。多くの場合，TOHは保存的治療で良好な経過をたどるとされている。本症例で

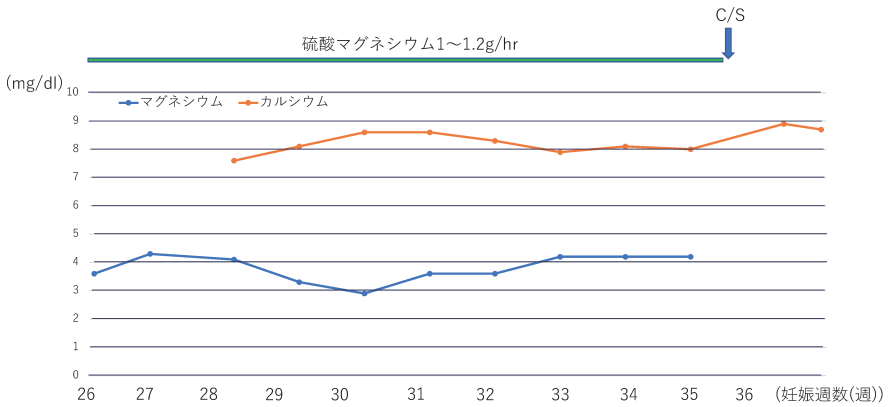


図３　切迫早産治療に伴う血中マグネシウムおよびカルシウム濃度の推移



図４　骨盤単純X線検査

も，診断後，免荷療法を開始した。退院後は徐々に疼痛は改善し，発症から７週間で松葉杖なしで歩行可能となり，14週間で疼痛は消失した。また単純X線像でも大腿骨頭も透過性も改善した。

児娩出時期に関しても決まった見解はないが，妊娠中に本疾患を診断した場合，増大子宮の骨盤静脈圧迫も要因と考えられるため[9]，当院では十分な免荷療法を行い可能な限り妊娠を継続する方針としている。妊娠週数が35週以降に至れば児娩出も考慮している。

産後の骨密度検査では右大腿骨頸部の骨密度低下を認めており，ビタミンD内服を開始したが，症状増悪は認めなかったため母乳は継続した。重度のTOH症例に対し，母乳栄養中止により骨塩量が改善した報告もあり[10]，重症例では断乳が必要かもしれない。ビタミンDは多くの妊婦では欠乏していることが知られている[11]。ビタミンD欠乏妊婦に対しては，ビタミンD製剤の投与を勧める必要があるが，妊娠中のビタミンDの投与と本疾患との関連を検討した報告はない[12]。本疾患の病因も不明であるため，ビタミンDが本疾患への有用性は明らかではないが，骨代謝へのメリットは期待できると考えられる。

鑑別診断としては，急速破壊型股関節症，特発性大腿骨頭壊死症，化膿性股関節炎，関節リウマチなどが挙げられるが，発熱などの身体所見，血液検査，MRI像などで鑑別可能と考えられる[7]。

股関節痛を訴える妊娠後期の妊婦は少なくない。本症例でも当初，子宮増大による症状，深部静脈血栓症，頸管縫縮糸の牽引痛などの可能性を疑っていた。しかし股関節痛・鼠径部痛により歩行困難となり，転倒をきっかけにMRI検査を施行し，本疾患の診断に至った。本疾患で大腿骨頸部骨折を来す場合もあり，妊娠後期に妊婦が股関節痛を訴えた場合には本症も念頭に置きMRI検査を施行すべきである。

文　献

1）Curtiss P H, Kincaid W E. Transtory demineralization of the hip in pregnancy. J. Bone Joint Surg. 1959, 41-A: 1327–1333.

2）Diwanji S R, Cho Y J, Xin Z F, Yoon T R. Conservative treatment for transient osteoporosis of hip in middle-aged women. Singapore Med J. 2008, 49: 17–21.

3）Owen W, Daurka J S, A Chen, Lewis A. Bilateral femoral neck fracture due to transient osteoporosis of pregnancy: a case report. Case J. 2008, 1: 120.

4）Kasahara K, Kita N, Kawasaki T, Morisaki S, Yomo H, Murakami T. Bilateral femoral neck fractures resulting from pregnancy-associated osteoporosis showed bone marrow edema on magnetic resonance imaging. J Obstet Res 2017, 43: 1067–1070.

5）Niimi R, Sudo A, Hasegawa M, Fukuda A, Uchida A. Changes in bone mineral density in transient osteoporosis of hip. J. Bone Joint Surg Br 2006, 88-B: 1438–1440.

6）村上雅博，炬口恵理，林子耕，中川康：保存的に管理した妊娠性一過性大腿骨頭萎縮症の１例．現代産婦人科 2012，61：13–16.

7）田中一広，玉城一，大久保宏貴，赤嶺良幸，大城義竹，屋良哲也，外間浩，中曽根朝洋，金谷文則：特発性一過性大腿骨頭萎縮症の３例．整形外科と災害外科 2007，56（4）562–565.

8）山本卓明，岩本幸英．大腿骨頭萎縮症，大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折，急速破壊型股関節症，一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断．MB Orthop 2011, 24(2)：9–16.

9）Uematsu N, Nakayama Y, Shirai Y, Tamai K, Hamaguchi H, Banzai Y. Transient Osteoporosis of Hip During Pregnancy. J Nippon Med Sch 2000, 67: 459–463.

10）Guerra JJ, Steinberg ME. istinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. J. Bone Joint Surg Am 1995, 77: 616–624–40.

11）福岡秀興．妊婦の栄養は足りているか？周産期医学 2016，46；1441–1447.

12）Roth E D, Leuhg M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trial. BMJ 2017, 359: j523.

【連絡先】
堅田　千晶
高知大学医学部附属病院産科婦人科学講座
〒783–8505　高知県南国市岡豊町小蓮 185–1
電話：088–866–5811　FAX：088–866–5815
E-mail：K44066822@kochi-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.191-194

卵巣がんとの鑑別に苦慮した小腸GISTの１例

矢野　晶子・横山　貴紀・藤本　悦子・友野　勝幸・坂井　美佳・大亀　真一・竹原　和宏

独立行政法人　国立病院機構　四国がんセンター　婦人科

Small intestinal gastrointestinal stromal tumor indistinguishable from ovarian cancer: A case report

Akiko Yano・Takanori Yokoyama・Etsuko Fujimoto・Katsuyuki Tomono
Mika Sakai・Shinichi Okame・Kazuhiro Takehara

Department of Gynecologic oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

卵巣がんは腫瘍摘出後の病理診断で確定されるため，術前に正確な診断を行うことは難しい。術前に卵巣がんが疑われた症例のうち，術後診断が非卵巣性腫瘍であった報告はしばしば散見される。今回，卵巣がんとの鑑別に苦慮した小腸gastrointestinal stromal tumor（以下，GIST）の１例を経験したため報告する。
症例は63歳。下腹部痛を主訴に近医を受診し，腹膜炎の診断で保存的加療が行われた。その後造影CTで卵巣がんが疑われ前医に紹介となった。造影MRIでも同様に卵巣がんが疑われ当科に紹介となった。経腟超音波断層法で内部に乳頭状に発育する充実部を有する腫瘍を認めた。腫瘍マーカー（CA125，HE4，CEA）は基準値範囲内であった。造影CT，MRI検査で骨盤内に長径７cm大の内部出血・充実部を有する嚢胞性腫瘤を認め，DWI高値，ADC値低下を示したことから右卵巣がん（境界悪性～悪性）を疑い開腹手術を行った。術中，腹膜炎の影響で腫瘍の周囲は強固に癒着していた。癒着剥離後に腹腔内を観察すると，子宮，両側付属器に腫瘤性病変はなく，小腸の粘膜下に腫瘤を認めたため，小腸部分切除術を行った。病理組織像よりGIST ⅢB期（pT3NXM0）と診断した。現在，消化器内科でイマチニブによる術後補助療法中である。
本症例は卵巣がんと画像所見が酷似しておりGISTと鑑別することは困難であった。しかし後方視的に検討すると腫瘤への流入血管や卵巣動静脈の走行は同定できておらず，非卵巣性腫瘍を鑑別診断にあげる必要があった。改めて骨盤内腫瘍を鑑別する際は正常卵巣の同定や腫瘍への流入血管の確認が重要であることが認識させられた。

We describe a patient with a small intestinal gastrointestinal stromal tumor (GIST) that was preoperatively indistinguishable from ovarian cancer.
A 63-year-old woman presented to a local clinic with lower abdominal pain. Ovarian cancer was suspected based on computed tomography (CT) and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) findings, and she was referred to our hospital for evaluation.
Transvaginal ultrasonography revealed a tumor containing solid components and papillary growths within. Serum tumor marker (cancer antigen 125, human epididymis protein 4, and carcinoembryonic antigen) levels were within normal ranges. CT revealed a cystic lesion (7 cm in diameter) in the pelvis. We suspected ovarian cancer and performed abdominal surgery. Intraoperatively, no uterine or ovarian lesion was detected; however, we observed a mass under the small intestinal mucous membrane, and this mass was resected. Postoperative histopathological examination of the resected specimen showed a GIST IIIB (pT3NXM0), and imatinib therapy was initiated.
Diagnosing this patient with GIST was difficult because imaging findings of GIST were indistinguishable from those of ovarian cancer in this case. Based on the aforementioned findings, we emphasize the importance of identifying healthy ovaries and accurately establishing the vascular supply of a tumor to differentiate between ovarian and non-ovarian masses.

キーワード：卵巣がん，GIST，術前診断
Key words：ovarian cancer, gastrointestinal stromal tumor, preoperative diagnosis

緒　　言

卵巣がんは腫瘍摘出後の病理診断で確定されるため，術前に正確な診断を行うことは難しい。術前に卵巣がんが疑われた症例のうち，術後診断が非卵巣性腫瘍であった報告はしばしば散見される[1)-5)]。その中の１つとしてgastrointestinal stromal tumor（以下，GIST）が挙げられる。GISTは消化管間葉系腫瘍の１つで，発生頻度は10万人に１-２人と比較的稀な疾患であり[6), 7)]，卵巣がんの画像所見と類似することもあるため[8), 9)]，術前

の鑑別が困難となる場合がある。今回，卵巣がんとの鑑別に苦慮した小腸GISTの１例を経験したため報告する。

症　　例

患者：63歳　女性
主訴：下腹部痛
妊娠分娩歴・月経歴：３妊３産　52歳時に閉経
既往歴・家族歴：特記すべき事項なし
現病歴：下腹部痛を主訴に近医を受診した。腹膜炎の診断で保存的加療が行われた。造影CT検査で卵巣がんが疑われ，前医に紹介となった。造影MRI検査においても同様に卵巣がんが疑われ，当院での加療を希望され紹介となった。
内診所見：子宮は前屈，鶏卵大，可動性は良好であった。両側付属器は触知しなかった。
経腟超音波断層法：骨盤内に乳頭状の充実部分を有する6.4cm大の腫瘤を認めた。明らかな血流は確認されなかった。
血液検査所見：CEA 1.1 ng/ml（～5.0 ng/ml），CA125 12.0 U/mL（～35.0 U/ml），HE４ 61.3 pmol/l（～140 pmol/l），その他の検査値は明らかな異常値を認めなかった。
CT所見：骨盤内に軽度壁肥厚のある嚢胞性腫瘤を認めた。リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見はなかった。腫瘤への流入血管や卵巣動静脈の走行は同定できなかった。（図１）
MRI所見：子宮右側前方に出血・充実部分を有する長径７cm大の嚢胞性腫瘤像を認めた。充実部は拡散強調画像（diffusion weighted image; DWI）で高信号，拡散係数画像（apparent diffusion coefficient-map: ADC-map）で軽度低値を示した。（図１）
手術所見：開腹時，腹膜炎の影響で腫瘤周囲は強固に癒着していた。癒着剥離後に腹腔内を観察すると，子宮・両側付属器に腫瘤は認めず，回盲部から140cmの回腸粘膜下に表面平滑な手拳大の腫瘤が認められた。臨床的にGISTを疑い小腸部分切除術を行った。

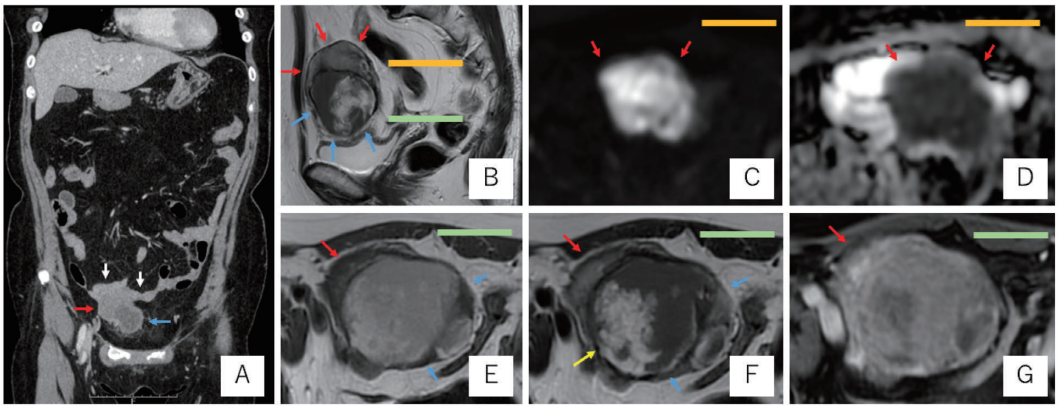


図１　造影CTとMRI
白矢印：小腸　赤矢印：腫瘍の充実部　青矢印：腫瘍内出血　黄矢印：嚢胞を伴う充実部
A：造影CT　冠状断面　小腸に近接した腫瘤を認める
B：MRI　T2WI　矢状断面　頭側は充実成分が主体で足側は出血成分を伴う
C：MRI　DW　水平断面（B図の黄棒の高さ）　充実部のDWIは高信号を示す
D：MRI　ADC-map　水平断面（B図の黄棒の高さ）　充実部のADCは軽度低値を示す
E：MRI　T1WI　水平断面（B図の緑棒の高さ）　充実部は低信号　嚢胞部は高信号
F：MRI　T2WI　水平断面（B図の緑棒の高さ）　充実部は高信号　嚢胞部は低信号で一部出血を示唆する高信号
G：MRI　造影T1WI　水平断面（B図の緑棒の高さ）　充実部は造影効果の亢進を認める

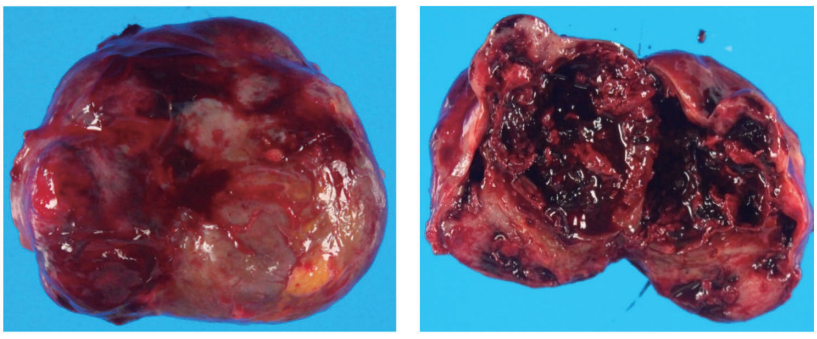


図２　摘出標本
左図：腫瘍外観は表面平滑，腫瘍径は約８cm
右図：内部は出血と組織壊死による嚢胞を形成

病理組織所見：腫瘍径は約８cmで，内部は出血と組織壊死により嚢胞形成をしていた。（図２）HE染色で正常小腸粘膜下に異型紡錘形細胞の増生を認めた。核分裂は10/50HPF以上，MIB-1標識率は約15%に認めた。免疫組織染色ではc-kit陽性，CD34陽性，Desmin 陰性，αSMA 陰性，S-100 陰性であった。（図３）以上よりGIST ⅢB期（pT3NXM0）と診断した。
術後経過：術後補助療法としてイマチニブによる治療中である。

考　　察

本症例で，内部嚢胞形成を伴いかつ癒着により骨盤内に位置固定をされたGISTと卵巣がんの鑑別は非常に困難であることが示された。そして骨盤内腫瘍の鑑別には正常卵巣の同定や腫瘍関連血管の確認が重要であることが改めて認識させられた[5]。

GISTは消化管間葉系腫瘍の１つで，発生頻度は10万人に１−２人と比較的稀な疾患である。50歳以上の中高齢者に好発し，性差はない。発生部位は約70%が胃，20−30%が小腸，残り10%は食道，大腸に認められる。症状は非特異的で，無症状であることも多い[6), 7)]。そのため検診や他の疾患として手術中に偶然見つかることがある。画像診断としては造影CTが最も有用で[10)]，そのほかMRIや血管造影なども行われる。治療は外科手術による完全切除が推奨されており，リスク分類に従い術後に内科的治療を行うこともある。確定診断は生検もしくは摘出標本の病理組織で免疫染色陽性となった場合に判定される[11)]。

本症例のように術前に卵巣がんが疑われ，術中にGISTと判明した報告はしばしば存在する[1)-4)]。その理由として，GISTは腫瘍径が小さいものは周囲との境界明瞭な充実性腫瘤像を示すが，腫瘍径が大きくなるにつれ内部壊死に伴う嚢胞形成をする。そのような腫瘍は生物学的悪性度も高くなり，画像上卵巣がんとの鑑別が困難となることが挙げられる[6), 8), 9)]。本症例も充実部分を有する嚢胞性腫瘤像を示し，DWI高値，ADC値の低下を認めており，卵巣がんの画像所見と非常に類似していた[5)]。（表１）GIST以外にも卵巣がんとの鑑別に苦慮した非卵巣性腫瘍としては，子宮漿膜下筋腫などの婦人科疾患や消化管腫瘍，神経鞘腫といった婦人科以外の疾患が報告に挙がる[5), 12)-14)]。

また骨盤内腫瘍の鑑別としては正常組織の同定や，骨盤内腫瘍の位置関係，腫瘍関連血管の確認を行うことが必要となるが[5)]，本症例では更年期のため卵巣が萎縮しており，画像上正常卵巣・卵巣動静脈の指摘が難しかったことや，腹膜炎による癒着のため偶然にも子宮近傍に腫瘍が固定され，子宮付属器との連続性があるような画像所見を示していたこと，流入血管の確認が出来なかっ

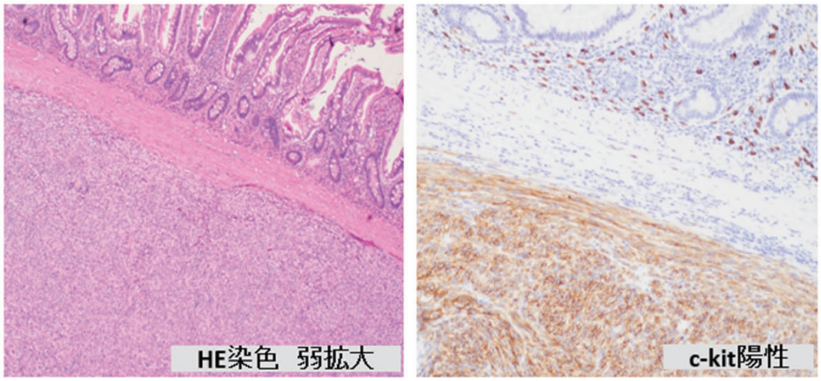


図３　病理組織画像
左図：HE染色，正常小腸粘膜下に腫瘍細胞を認める
右図：腫瘍細胞に対する免疫染色でc-kit陽性

表１　卵巣がんとGISTの比較（文献５参照）

	卵巣がん	GIST
腫瘍の性状	嚢胞＋充実性 充実性	周囲との境界明瞭 内部均一な充実性
特徴	壁在結節・充実性結節 充実性腫瘍の内部壊死	腫瘍内壊死・変性による 嚢胞形成もある
T1WI	多彩	多彩
T2WI	多彩	多彩
DWI	↑	→〜↑
ADC	↓	→〜↓

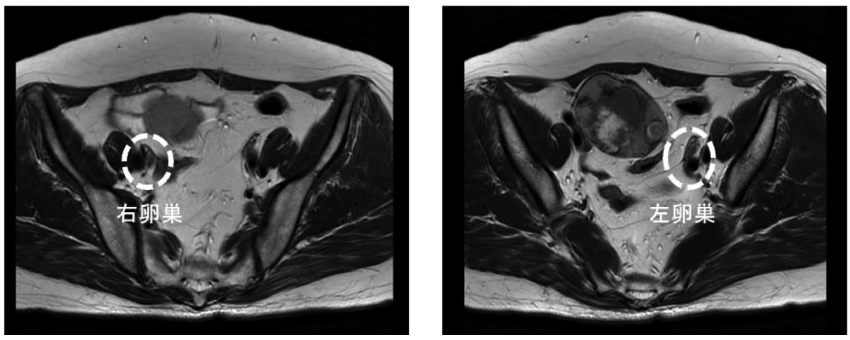


図４　MRI　T2WI
左図：腫瘍尾側に正常右卵巣と思われる組織像
右図：正常左卵巣

たことが卵巣がんとの鑑別を更に困難にしていた。しかし，後方視的に画像を検討すると腫瘍尾側に正常右卵巣と思われる組織が確認できたことから（図４），骨盤内腫瘍の鑑別には正常卵巣の同定や腫瘍関連血管の確認が重要であることが改めて認識できた１例であった。

文　　献

１）坂本亜希子，重藤龍比古，辛兵，坂本知巳，横山良仁，樋口毅，水沼英樹．卵巣腫瘍と鑑別を要した無症候性Gastrointestinal stromal tumorの一例．青森臨産婦誌 2004，19：23-26.

２）奥川喜永，毛利靖彦，大井正貴，田中光司，登内仁，楠正人．嚢胞変性を伴った巨大空腸GISTの１例．日臨外会誌 2007，68：1985-1989.

３）諸橋一，山田恭吾，松浦修，山崎総一郎，藤田正弘．嚢胞状形態を呈し卵巣腫瘍と鑑別困難であった小腸gastrointestinal stromal tumorの１例．日消外会誌 2009，42：1737-1742.

４）松尾彰宣，久米修一，田中洋平，内野良仁，馬場秀夫，有馬信之．術前に卵巣腫瘍と診断された巨大な小腸gastrointestinal stromal tumorの１例．日外科系連会誌 2015，40：736-741.

５）今岡いずみ，清水利栄，任誠雲，坪山尚寛，下野太郎，足利竜一郎，村上卓道．卵巣腫瘍．日獨医報 2006，51：418-427.

６）Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. The American Journal of Surgical Pathology 2005, 29: 52-68.

７）Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. Lancet 2007, 369: 1731-1741.

８）Zhou HY, Zhang XM, Zeng NL, Jian SH, Tang WT. Use of conventional MR imaging and diffusion-weighted imaging for evaluating the risk grade of gastrointestinal stromal tumors. Journal of magnetic resonance imaging 2012, 36: 1395-1401.

９）鶴丸大介，宮坂光俊，西牟田雄祐，川波哲，浅川良樹，西江昭弘，本田浩．CT/MRIによるGISTの画像診断．日獨医報 2015，60：79-88.

10）西田俊朗，大森健，松田暉．比較的まれな腫瘍の診断と治療Ⅱ　Gastrointestinal stromal tumor．癌と化学療法 2004，31：331-336.

11）Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Tunio GM, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998, 279: 577-580.

12）朝野晃，早坂篤，鈴木博義，石橋ますみ，島崇，小澤信義，和田裕一．術前に卵巣癌を疑った水腫様変性漿膜下子宮筋腫の１例．臨床婦人科産科 2011，65：848-851.

13）小西晴久，竹原和宏，大亀真一，小島淳美，白山裕子，松元隆，横山隆，野河孝充．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 2013，62：123-126.

14）桑原真理子，小林陽一，西ヶ谷順子，吉岡範人，大原樹，鈴木直，木口一成，石塚文平．術前に卵巣癌との鑑別が困難であった虫垂癌の２例．日本産婦人科学会関東連合地方部会誌 2010，47：437-441.

【連絡先】
矢野　晶子
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科
〒791-0280　愛媛県松山市南梅本町甲160
電話：089-999-1111　FAX：089-999-1100
E-mail：a.23-yano@hotmail.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.195–199

ループス腸炎を契機とする急激な母体血管内脱水により胎児機能不全を生じた１例

宇山　拓澄・荒木　ゆみ・菅　裕美子・佐川麻衣子・中村　紘子・水之江知哉

呉医療センター・中国がんセンター　産科婦人科

Lupus enteritis in pregnancy associated with nonreassuring fetal status

Takuto Uyama・Yumi Araki・Yumiko Kan
Maiko Sagawa・Hiroko Nakamura・Tomoya Mizunoe

Department of Obsterics and Gynecology, Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

胎児機能不全のため緊急帝王切開術を施行し，ループス腸炎による急激な母体の血管内脱水が原因と考えられた症例を経験したので報告する。症例は31歳，３妊２産。合併症に特発性血小板減少性紫斑病があり，プレドニゾロン２mg内服にてコントロールされていた。妊娠36週６日，嘔吐・下痢のため受診し，飲水困難であったため入院管理とした。入院時の胎児心拍数陣痛図（CTG）ではreassuring fetal status（RFS），急性胃腸炎として補液管理を行った。入院後に症状増悪し激しい嘔吐・下痢を繰り返し，妊娠37週１日に上部消化管内視鏡検査を施行したが，胃炎の所見であった。同日午前のCTGではRFSであったが，午後の再検時に頻脈，基線細変動の減少，高度変動一過性徐脈および高度遅発一過性徐脈の反復を認め，超音波でそれまでなかった母体腹水を認めた。胎児機能不全の適応で緊急帝王切開を施行し，2,658gの男児をApgar Score８／９点，臍帯動脈血pH7.327で娩出した。開腹時，腸管が拡張しており腹水がおよそ1,000ml貯留していた。術前の血液検査にてBUN/Cre比25.2，Hct45.4％と血液濃縮を認めたことから，母体の高度な脱水による胎盤血流の低下が疑われた。術後，絶食補液により嘔吐・下痢は軽快し，術後10日目に母児ともに退院した。その後１か月で再度嘔吐・下痢を発症し，最終的に全身性エリテマトーデスおよびループス腸炎の診断に至った。妊娠中の急激な母体血管内脱水は胎児胎盤循環を悪化させるため，嘔吐下痢など水分喪失のリスクがある場合には慎重な管理が必要である。特に症状が激しい場合にはループス腸炎等の疾患の可能性を念頭に置き，画像診断を含めた精査を遅滞なく行うことが早期診断・治療介入に繋がる可能性がある。

A 31-year-old pregnant woman (multigravida) developed idiopathic thrombocytopenic purpura, which was controlled with the administration of oral prednisolone (2 mg). She was hospitalized for vomiting and diarrhea at 36 weeks and 6 days of pregnancy. Her symptoms worsened after admission, with persistent severe vomiting and diarrhea. Nonreassuring fetal status at 37 weeks and 1 day of pregnancy necessitated an emergency cesarean delivery, and she delivered a male neonate weighing 2,658 g with an Apgar score of 8/9. Intraoperatively, we observed intestinal dilatation with accumulation of approximately 1,000 ml of ascitic fluid. Preoperative blood tests revealed significantly concentrated blood secondary to marked maternal dehydration, suggesting reduced placental blood flow. Vomiting and diarrhea subsided postoperatively, and the mother and neonate were discharged on the 10th postoperative day. However, vomiting and diarrhea recurred a month later, and she was eventually diagnosed with systemic lupus erythematosus and lupus enteritis. Lupus enteritis is exacerbated during pregnancy leading to dehydration and a consequently reduced maternal circulating plasma volume. Therefore, adequate fluid replacement is essential in such cases.

キーワード：胎児機能不全，ループス腸炎，脱水
Key words：non-reassuring fetal status, Lupus enteritis, dehydration

緒　　言

ループス腸炎は全身性エリテマトーデス（SLE）の合併症のうち比較的稀な臓器障害であり症状は一般的な感染性腸炎と同様に嘔気・嘔吐・腹痛・下痢などの消化器症状を呈するため，症状のみでは早期診断が困難な例が多い[1)]。妊娠とSLE発症との関連について，本邦での報告では，SLE発症の誘発因子として妊娠分娩が14.8～32.6％と言われている[2) 3)]。胎児機能不全の原因は様々ではあるが，急性腸炎の妊婦が脱水となり胎児機能不全を生じた症例の報告や[4)]，腹腔内出血や透析中の除水により，母体の循環血漿量が減少し胎盤血流も低下することにより胎児機能不全に至った症例報告されている[5) 6)]。

今回我々はループス腸炎による急激な母体の血管内脱水が原因と考えられた胎児機能不全のため緊急帝王切開術を施行した症例を経験したので報告する。

症　　例

患者：31歳。

妊娠分娩歴：３妊２産（経腟分娩２回）。
合併症：特発性血小板減少性紫斑病（ITP）。
現病歴：自然妊娠にて妊娠成立。ITP合併のため初期から当院で妊婦健診を施行し，プレドニゾロン２mg/日内服で経過は良好であった。妊娠36週０日頃より下痢が出現し，妊娠36週６日，嘔吐も伴うようになり下痢症状が増悪したため受診した。
入院時所見：血圧120/85mmHg，呼吸回数18回/分，心拍数107回/分，SpO_2 99%（room air），体温 36.9℃，子宮口は未開大，腟鏡診では出血はなかった。腹部超音波検査では胎盤の肥厚や胎盤の後血腫はなく，Biophysical profile score（BPS）は10点であった。胎児心拍数陣痛図（CTG）では胎児心拍基線は140bpm，基線細変動中等度，一過性頻脈あり，一過性徐脈なし，子宮収縮は不規則にあり，reassuring fetal status（RFS）であった。血液検査では特記すべき異常はなかった（表１）。症状，血液検査からはウイルス性腸炎を疑ったが，症状が強く飲水困難で子宮収縮も不規則にあったため入院管理とした。

表１　入院後血液検査

	第１病日	第２病日	第３病日
WBC(/μL)	7600	9300	13700
好中球(%)	86.8	90.4	85.6
リンパ球(%)	9.7	6.8	10.2
RBC（×10^4/μL）	346	418	510
Hb（g/dL）	10.7	13	15.6
Hct（%）	32.5	38.4	45.4
Plt（×10^4/μL）	17.2	20.6	28.3
D-dimer（μg/mL）	4.7	18.0	29.9
T-Bil（mg/dL）	0.4	0.3	0.3
TP(g/dL)	5.7	5.9	5.2
Alb（g/dL）	2.6	2.6	2.2
Na(mEq/L)	138	138	136
K(mEq/L)	3.5	3.9	3.7
Cl(mEq/L)	104	105	101
AST(U/L)	12	14	19
ALT(U/L)	8	7	6
LDH(U/L)	172	191	282
UA(mg/dL)	4.0	4.1	5.5
BUN（mg/dL）	3.6	4.9	12.1
Cre（mg/dL）	0.4	0.4	0.48
CRP（mg/dL）	0.17	0.71	3.66

入院後経過：第１病日には６時間で輸液1,000ml，第２病日には24時間で輸液2,500mlにて管理を行った。入院後症状が増悪し激しい嘔吐・下痢を繰り返したため第３病日（妊娠37週１日）に上部消化管内視鏡検査を行ったが，非特異的な胃炎の所見であった。下痢症状が強く，胎児状態の確認のため入院時よりCTGは１日３回の定期検査としており，同日午前中のCTGではRFSであったが，午後の再検時に頻脈，基線細変動の減少，高度変動一過性徐脈および高度遅発一過性徐脈の反復を認めた（図１）。腹部は軟で圧痛はなく，経腹超音波検査でも明らかな常位胎盤早期剥離の所見はなかったが，胎動，呼吸様運動が認められずBPS ２点（羊水のみ）であり，母体の腹水貯留，腸管浮腫を認めた（図２）。この時点で子宮口1.5cm，頸管熟化も進んでいなかった。胎児機能不全と診断し，脊椎くも膜下麻酔，硬膜外麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。開腹時，腸管が拡張しており，腹腔内に漿液性淡黄色の腹水がおよそ1,000ml貯留していた。出生児は体重2,658g，身長46.8cmの男児でApgar Score８点（１分後，皮膚色０点），９点（５分後，皮膚色１点），臍帯動脈血pH7.327，羊水混濁は認めなかった。臍帯血のHbは14.2g/dLと貧血もなく，児に関しては特記すべき異常はなかった。腹水培養は陰性であり，術直前の血液検査所見（表１）から急激な脱水が疑われたため，術後十分な輸液を行った。症状が落ち着いていたため術後２日目より低残渣食を開始したが，食後の嘔気・嘔吐がありCTを撮像したところ（図３）

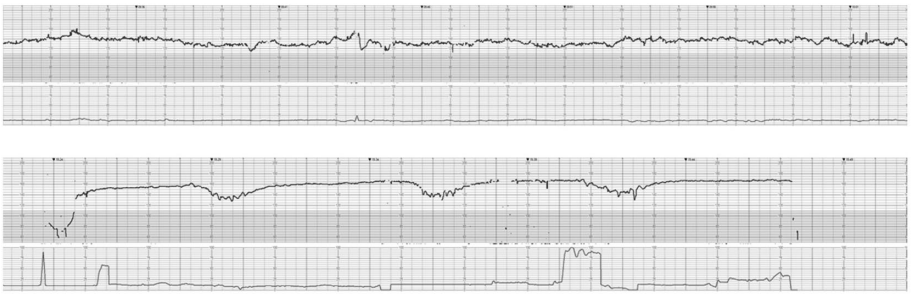


図１　第３病日午前CTG（上）　心拍数基線130bpm，基線細変動中等度，一過性頻脈あり，一過性徐脈なし
第３病日午後CTG（下）　心拍数基線165bpm，基線細変動減少，一過性頻脈なし，高度変動一過性徐脈および高度遅発一過性徐脈あり，子宮収縮は記録されていなかったが定期的に子宮収縮あり

腸炎，麻痺性イレウスが疑われ，TP：3.4g/dL，Alb：1.4mg/dLと低栄養もあったことから絶食・中心静脈栄養により加療を行った。また入院時の便検体よりアデノウイルス，病原性大腸菌O-1が検出されていたため，病原性大腸菌O-1が起炎菌である可能性も考え，ミノサイクリン100mg×２回/日経口投与で加療を行ったが４日目に薬疹が出現したため投与を中止した。術後５日目より嘔気・嘔吐は軽快したため，食事を再開した。便検体の再検ではアデノウイルスは陰性であった。病原性大腸菌O-1は検出されたが症状と相関はなく起炎菌でない可能性が高いと考え，追加の抗菌薬治療は行わず経過観察とした。以降も症状再燃することなく，術後10日目に母児ともに退院した。胎盤病理の結果は異常なく，絨毛膜羊膜炎や常位胎盤早期剥離，悪性所見は認めなかった。

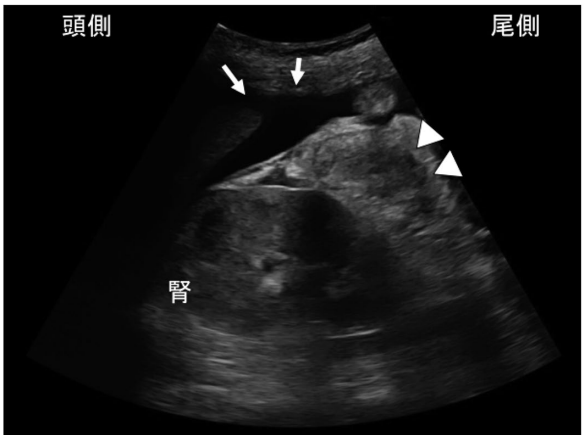
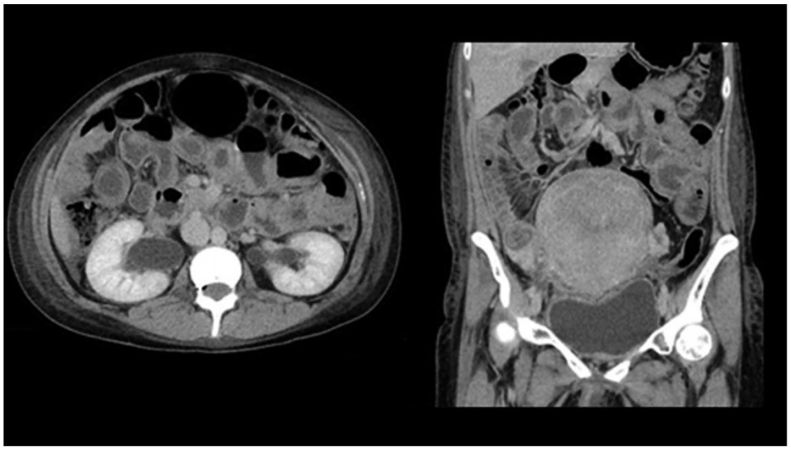


図２　経腹超音波検査にて腹水の貯留（→），腸管の拡張（▽）を認めた。

術後27日目に再度嘔吐・下痢を発症し，救急外来を受診した。急性腸炎として帰宅となったが，翌日症状が増悪し再度受診した。精査加療目的に消化器内科に入院し，CTを施行したところ，広範囲の小腸にtarget sign，comb sign，腸管浮腫，腸管拡張を認めたためループス腸炎が疑われた（図４）。血液検査にて抗核抗体陽性，抗ss-DNA抗体陽性であり（表２），産褥期に増悪している慢性の腸炎，小腸の漿膜側を中心とした炎症であったため，SLEおよびループス腸炎の診断に至った。その後はプレドニゾロン50mg/日内服開始し，症状改善傾向となったためプレドニゾロンを漸減し，現在症状なくプレドニゾロン12.5mg/日と免疫調整剤であるヒドロキシクロロキン200mg/日内服で加療を継続中である。


図３　帝王切開術後２日目のCT。広範囲の小腸に腸管拡張を認め，腸炎やイレウスを疑った。

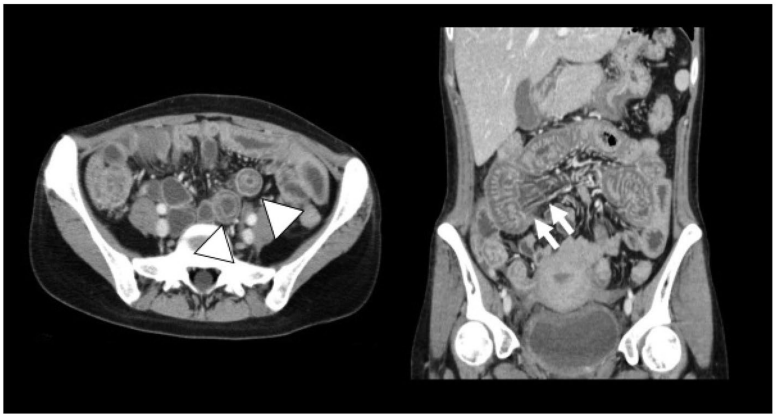

図４　帝王切開術後27日目のCT。target sign（▽），comb sign（→）を認めループス腸炎を疑った。

表２　各種血清免疫学的検査

ループスアンチコアグラント（0～1.29）	1.33
抗核抗体(40 倍未満)	80
抗 DNA 抗体（0-6.0IU/mL）	11
抗 ss-DNAIgG（0-25AU/mL）	≧800
抗 ds-DNAIgG（0-12IU/mL）	14
抗カルジオリピン IgG（0-9U/mL）	10
C3（86-160mg/dL）	60
C4（17-45mg/dL）	14
CH50(30-45U/mL)	21.4
抗 CL-β_2GP Ⅰ抗体（U/mL）	≦1.2
抗 Sm 抗体	陰性
抗 SS-A 抗体	陰性
抗 SS-B 抗体	陰性

考　　察

今回ループス腸炎を契機とする急激な母体血管内脱水により胎児機能不全を生じ，その後も麻痺性イレウスや嘔気・下痢症状の増悪が持続した症例を経験した。本症例は２つの臨床的示唆を与えた。第一に妊娠中の急激な母体血管内脱水は胎児機能不全をもたらす可能性があるため厳重な管理が必要であること，第二に妊娠中に改善しない嘔気や下痢が持続した場合は膠原病を疑って精査する必要があることである。

急激な胎児機能不全に関して，入院時のCTGはRFSであったが，入院２日後に頻脈，基線細変動の減少，高度遅発一過性徐脈を繰り返し認めていた。母体は嘔吐・下痢症状が強く，腹水も生じたため，急激な高度母体血管内脱水となり，子宮への血流量が低下し絨毛間腔の母体血が減少することにより胎児低酸素血症が引き起こされていたと考える。帝王切開術施行時点では，大腸菌O-1，またはアデノウイルスによる感染性腸炎を疑っていた。しかし本症例は，一般的な感染性腸炎としては急激な脱水の進行や腹水の出現があり非典型的である。帝王切開術後はイレウスに対する保存的加療で軽快したためそれ以上の精査を行わなかったが，術後約１か月での再燃時に画像所見，血液検査結果からループス腸炎の診断に至った。発症の契機としてはアデノウイルス腸炎の影響もあると考えるが，帝王切開時点でも手術時に腸管浮腫や腹水を認めたことから，ループス腸炎が発症し，症状はSLEの病態も関与していたと思われる。腹水産生の機序として，ループス腸炎は粘膜下層から漿膜下組織における血管炎と考えられ，主に広範囲の小腸が罹患し血管透過性が亢進するため多量の腹水を生じうる。脱水に対しては，第１病日には６時間で1,000ml，第２病日には24時間で2,500ml，第３病日には12時間で1,000mlの輸液を行っていたが，妊娠中の循環血漿量は妊娠前より50％増加していること，急激に腹水が生じたことを考えると輸液量が不十分であったことにより母体の循環血漿量の減少が生じたと思われた。

妊娠中に改善しない嘔気や下痢が持続した場合は膠原病を疑う必要があったことに関しては，SLEの合併症のうちループス腸炎は0.2～9.7％と比較的稀な臓器障害であり，症状は一般的な感染性腸炎と同様に嘔気・嘔吐・腹痛・下痢などの消化器症状を呈するため，症状のみでは早期診断が困難な例が多い[1)]。SLEの好発年齢である20～30歳代の女性で，１週間以上持続する，もしくは再発する消化器症状を認める場合には，ループス腸炎を考慮する必要がある[7) 8) 9)]。治療に関してはステロイド反応性がよく，プレドニゾロン１～２mg/kg/日の投与により数日で症状が改善すると報告されている[10) 11)]。

ループス腸炎において腹部CT検査で出現頻度の高い所見は，腸管浮腫（94.8％），腹水（55.7％），target sign（83.5％），comb sign（100％），腸管拡張（86.6％）とされている。target signは腸管の垂直スライスで認める同心円状構造で，通常成人で認めた場合は腫瘍関連疾患が多い。その場合は孤在性で認めることが多く，ループス腸炎では複数個所で認めることが多いため，CTは鑑別に有用と考えられているが[12)]，ループス腸炎を想起しなければ見落としてしまうこともある。本症例でも術後２日目のCT画像の専門医による読影は，腸炎として矛盾がないとのことであった。診断確定後にも再検討したが，画像のみでの診断は難しく，臨床医からの可能性の指摘が重要とのことであった。

本症例においては，イレウスとしての加療で症状が一時的に軽快したが，ループス腸炎を想起していればCT画像から早期に診断に至り，治療介入することで再燃を防げたと考えられる。

妊娠中の画像診断に関しては，胎児への被曝を避けるためMRIを施行された例があり，MRIでもCTと同様の所見を認め，感度･特異度ともにCTに劣らず有効であったと報告されている[13)]。下痢の発症から１週間経過してもさらに症状が増悪しており，この時点で感染性腸炎以外の病態の関与を疑ってMRI画像検査を行っていれば，ループス腸炎に特徴的な画像所見を確認しSLEと診断できた可能性がある。その場合，早期に高用量のステロイドを開始できていれば，数日で症状軽減し腹水も生じることなく胎児機能不全に至らなかった可能性があった。特に本症例はITP合併妊娠であったことから，他の自己免疫性疾患を発症する可能性も念頭に置いて診察を行うことが重要であったと考えられた。SLEは分娩や手術侵襲を契機に増悪する例があるため，早期に診断できていれば産褥期に注意深く経過観察することも可能であった

と思われる。

結　　語

ループス腸炎を契機とする急激な母体血管内脱水により胎児機能不全を生じた１例を経験した。妊娠中の急激な母体血管内脱水は胎児胎盤循環を悪化させるため，嘔吐下痢など水分喪失のリスクがある場合には慎重な管理が必要である。特に症状が激しい場合にはループス腸炎等の疾患の可能性を念頭に置き，画像診断を含めた精査を遅滞なく行うことが早期診断・治療介入に繋がる可能性がある。

文　　献

1）Chnh HH, Tan BE, Teh CL, Lian TY. Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy. Lupus 2010, 19: 1404–1413.

2）西山茂夫，午鶴津賀子，西脇宗一，小野莞爾．妊娠とエリテマトーデス．産婦の実際 1970，19：８．

3）加藤順三：SLEと妊娠．産科と婦人科 1980，7：1077–1080.

4）奥田俊幸，佐藤博．母体の脱水から胎児仮死となった１例．道南医学会誌 2010，35：359–360.

5）内村貴之，荒牧聡，柴田英治，稲垣博英，森博士，蜂須賀徹，宮本哲．慢性腎不全で透析中に周産期管理を行った４症例．福岡産科婦人科学会雑誌 2019，42：18–22.

6）齋藤水絵，星野正道，日下田大輔，松田知子，森田晶人，諏訪裕人，井上真紀，亀田高志，篠崎博光，峯岸敬．急性腹症と胎児機能不全を契機として診断に至った血管型Ehlers-Danlos症候群の１例．日本周産期・新生児医学会雑誌 2018，54：882–890.

7）Barile-Fabris L, Hernandez-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA. Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. Curr Rheumatol Rep 2014, 16(9): 440.

8）Nakano A, Gochi A, Takakura N, Isozaki H, Tanaka N. Lupus Peritonitis in Pregnancy. JJAAM 1999, 10: 362–365.

9）北原弘恵，小松大介，北沢将人，小山佳紀，久米田茂喜，大谷方子．ループス腹膜炎の２例．日本消化器外科会誌 2007，40：510–516.

10）西根久，河添啓介，小張加美，大髙道郎，吉井克己，冨岡一幸．腹痛･嘔吐･大量腹水で発症したループス腸炎の１例．内科 2014，113：187–191.

11）近藤啓文，西成田真，柏崎禎夫．ループス腹膜炎．最新医学 1990，45：288–292.

12）Yuan S, Ye Y, Chen D, Qiu Q, Zhan Z, Lian F, Li H, Xu H, Yang X. Lupus mesenteric vasculitis: Clinical features and associated factors for the recurrence and prognosis of disease. Sminars in Arthritis and Rheumatism 2014, 43(6): 759–766.

13）Nagakawa A, Arata N, Mito A, Kaneshige T, Kitami M, Sago H, Murashima A. Lupus enteritis during pregnancy: A case-based review. Mod Rheumatol 2017, 27(6): 1089–1092.

【連絡先】
宇山　拓澄
呉医療センター・中国がんセンター産科婦人科
〒737–0023　広島県呉市青山町 3–1
電話：0823–22–3111　FAX：0823–21–0478
E-mail：t-uyama320922@outlook.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.201–205

当院の不育症患者に対するステロイド治療の検討

久保光太郎[1）2）]・鎌田　泰彦[2）]・樫野　千明[1）2）]・中塚　幹也[2）]・増山　寿[1）2）]

1）岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科・婦人科学教室
2）岡山大学病院

Steroid therapy in patients with recurrent pregnancy loss

Kotaro Kubo[1）2）]・Yasuhiko Kamada[2）]・Chiaki Kashino[1）2）]・Mikiya Nakatsuka[2）]・Hisashi Masuyama[1）2）]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School, Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science
2）Okayama University Hospital

【緒言】抗リン脂質抗体症候群など不育症の治療法として，現在は低用量アスピリンとヘパリンカルシウムの併用療法が主流となっている。しかしながら抗凝固療法だけでは流産を反復する難治性の症例も存在する。当院で施行している不育症患者に対するステロイド治療につき検討する。【対象】2008年４月から2018年12月までに当院不育症外来を受診し，妊娠中にプレドニゾロンの投与を行った60症例について倫理委員会の承認のもと後方視的に検討した。患者の背景，スクリーニング検査で施行した不育症リスク因子の検査，妊娠が成立した場合の妊娠予後や妊娠中の合併症，流産した場合の染色体異常の有無につき検討した。【結果】症例の年齢は36.7±4.0（mean±SD）歳，妊娠回数4.1±2.4回，流産回数3.6±2.5回，生児の数は0.30±0.5人であった。生化学妊娠は妊娠回数から除外した。妊娠予後として，妊娠経過が判明した51症例のうち，34症例は生児を得られた。17症例は流産となり，そのうち６症例には染色体異常を認めた。染色体異常を除いた全体の生児を得た率としては75.6%であった。また当院では治療方針としてのステロイドの内服量を妊娠前に決定しているが，プレドニゾロンの内服量として５mgと10mg，20mgの症例が存在した。それぞれの染色体異常による流産を除いた生児獲得率としては81.8%，71.4%，75.0%となった。全体として，１例に早産を認め，６例に妊娠糖尿病を認めた。【結語】抗凝固療法のみでは生児を得られていなかった症例においても，副腎皮質ステロイドを併用することで生児を得られており，不育症の患者に対するステロイド治療の有用性が示された。易感染性による切迫早産や，耐糖能異常などのリスクに注意して投与することが必要であるが，通常の治療法では流産を反復する難治性の症例などについては治療のステップアップとしてステロイド治療を提示することが可能と考えられる。

[Objective] Currently, low-dose aspirin and heparin calcium combination therapy is considered standard treatment for recurrent pregnancy loss. However, miscarriage is known to occur in several women despite the use of anticoagulation therapy. We investigated recurrent pregnancy loss in women who received steroid therapy at our hospital.
[Method] We retrospectively investigated 60 women with recurrent pregnancy loss who received prednisolone during pregnancy at our hospital between April 2008 and December 2018.
[Result] Mean patient age was 36.7±4.0 years, the mean number of pregnancies was 4.1±2.4, and the mean number of miscarriages was 3.6±2.5. With regard to pregnancy outcomes, the overall live birth rate was 75.6%, excluding miscarriages secondary to fetal chromosomal anomalies. The daily prednisolone dose administered before pregnancy was 5 mg, 10 mg, and 20 mg, and the corresponding rates of live births in these groups were 81.8%, 71.4%, and 75.0%, respectively. Premature labor occurred in one and gestational diabetes mellitus in six women.
[Conclusion] Women presenting with recurrent miscarriages despite receiving anticoagulants showed good pregnancy outcomes following steroid therapy combined with conventional treatment. Prednisolone therapy might effectively treat intractable recurrent pregnancy loss.

キーワード：不育症，難治性，プレドニゾロン，ステロイド治療
Key words：recurrent pregnancy loss, prednisolone, steroid therapy

緒　　言

不育症は生殖年齢の男女が妊娠を希望し，妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態と定義される。また妊娠22週以降の胎内死亡や死産歴も包括して考えられている[1）]。流産は全妊娠の10–20%に生じるが，繰り返し２回以上の流産を繰り返す不育症例が，日本では２–３万人いると推測されている[2）]。抗リン脂質抗体症候群など凝固異常を伴う不育症に対する治療法として，現在では低用量アスピリンやヘパリンカル

シウム皮下注などでの抗凝固療法が標準的な治療法となっている。しかしながら，抗凝固療法のみではなかなか生児を得られない抗リン脂質抗体症候群の症例や，精査をしても原因が不明であり治療の決定に難渋する症例も少なからず存在する。当院では不育症治療のステップアップとして副腎皮質ステロイドを抗凝固療法に加えて使用している。当院でのステロイド治療について検討した。

方法・対象

不育症の診断で受診した患者に対して，当院では月経周期に合わせたスクリーニング検査を施行している（図１）。スクリーニング検査の期間中は基本的に避妊していただき，精査の結果を見て次回妊娠時の治療方針を決定する。異常が認められなかった症例に関しては基本的に無治療（Tender loving care）とし，甲状腺機能低下など内分泌異常を認めた症例ではホルモン補充などを提示する。中隔子宮などの子宮形態異常を認めた症例では場合によって手術療法を検討している。抗リン脂質抗体症候群の検査に関しては，ループスアンチコアグラント，抗カルジオリピンIgGとIgM，β2GPⅠ依存性抗カルジオリピン抗体，その他抗プロトロンビン（PT）抗体，抗ホスファチジルエタノールアミン（PE）抗体，抗ホスファチジルセリン（PS）抗体を測定している。

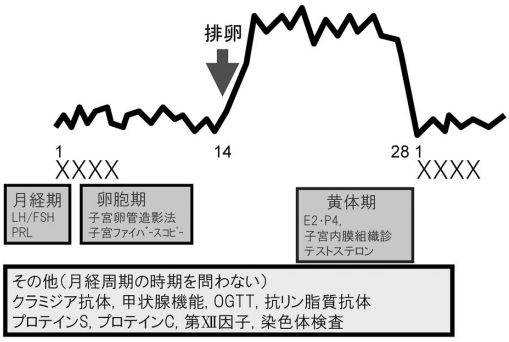


図１　月経周期と不育症のスクリーニング

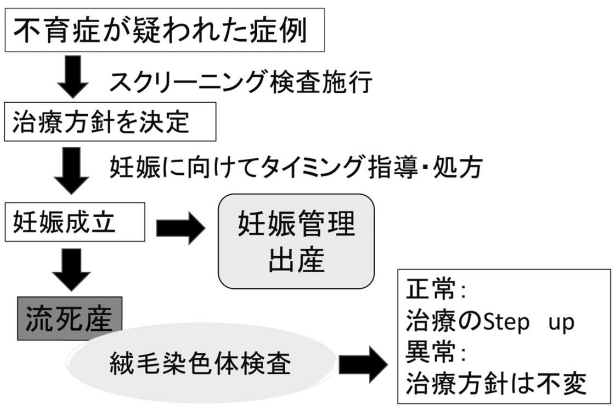


図２　当院での不育症治療の流れ

抗リン脂質抗体症候群（APS）の症例に関しては低用量アスピリンとヘパリンカルシウムによる抗凝固療法を施行し，APSの診断基準を満たさないが抗リン脂質抗体が陽性な症例や，第Ⅻ因子欠乏やプロテインS，プロテインC欠乏症に関しても症例によって方針を検討しAPSに準じて，場合によっては自費診療でアスピリンヘパリン療法を施行している。

また，治療の甲斐無く流産となってしまった症例に関しては流産手術を施行し絨毛染色体検査を提出している。胎児の染色体異常が認められた症例に関しては治療方針を変更しないが，染色体が正常にもかかわらず流産を反復する症例に関しては，それまでの標準治療が無効であったと判断し治療のステップアップを検討している（図２）。治療のステップアップの内容としては，胎児への血流維持のため抗凝固療法を施行し，それでも無効である場合などにはステロイド治療を検討する。当院ではステロイドが必要と判断された症例では，妊娠判明前の高温期からプレドニゾロン５mg内服を開始し，妊娠判明した時点で20mgに増量する。妊娠10週を目処に10mgに減量し，妊娠20週で５mgに減量し妊娠終了まで維持としている（図３）。基本的に入院管理としているが，入院が困難である症例や流産回数が少ないなどの症例によっては外来管理で妊娠初期のプレドニゾロンを10mgの増量にとどめるか，５mg内服のまま維持として管理をしている。

当院の倫理委員会の承認のもと，2008年４月から2018年12月までに当院不育症外来を受診し，妊娠中にステロイドの投与を行った58症例について後方視的に検討した。同期間に当院で妊娠管理した不育症患者の約５％であった。患者の背景（年齢，妊娠回数，出産回数，生児の数），スクリーニング検査で施行した不育症リスク因子の検査（抗カルジオリピン抗体，凝固因子，NK活性など），妊娠が成立した場合の妊娠予後や妊娠中の合併症，流産した場合の染色体異常の有無につき検討した。

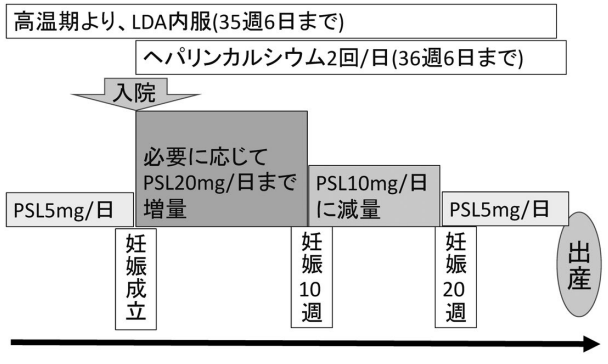


図３　当院での副腎皮質ステロイド（PSL）投与法

結　果

症例の年齢は36.7±4.0（mean±SD）歳，妊娠回数4.1±2.4回，流産回数3.6±2.5回，生児の数は0.30±0.5人であった。生化学妊娠は妊娠回数から除外した。妊娠予後として，妊娠経過が判明した51症例のうち，34症例は生児を得られた。17症例は流産となり，そのうち６症例には染色体異常を認めた。染色体異常を除いた全体の生児を得た率としては75.6%であった（表１）。また，プレドニゾロンの内服量によって症例を３群に分けて検討を行った。各群の背景を表２，表３に示す。ステロイド５mg内服群（n=15）では，妊娠予後が判明している12症例中，９症例（75%）が生児を得た。流産は３症例あり，そのうち１症例は染色体異常を認めた。ステロイド10mg内服群（n=18）では，妊娠予後が判明している16症例中，10症例（62.5%）が生児を得た。流産は６症例あり，そのうち２症例で染色体異常を認めた。ステロイド20mg内服群（n=25）では，妊娠予後が判明している23症例中，15症例（65.2%）が生児を得た。流産は８症例あり，そのうち３症例で染色体異常を認めた。各群の染色体異常を除いた生児獲得率を図４に示す。妊娠合併症として，早産となった症例は20mg内服群に１症例（4.0%）のみ存在し，その他の症例は全て37週以降での分娩であった。また妊娠糖尿病の診断となった症例は10mg内服群に２症例（11.1%），20mg内服群に４症例（16.0%）存在した。

考　察

不育症とは，生殖年齢の男女が妊娠を希望し，妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態と定義される。また妊娠22週以降の胎内死亡や死産歴も包括して考えられている[1)]。流産は全妊娠の10-20%に生じるが，妊娠初期の流産の60-80%は胎児に偶発的に発生した染色体異常が原因である。しかしながら不育症の症例では流産のリスクが高まる種々のリスク因子が存在することがある。厚生労働研究（斎藤班）の報告で，不育症の原因となるリスク因子である子宮形態異常や甲状腺機能異常，夫婦の染色体異常，抗リン脂質抗体陽性，第Ⅻ因子欠乏症，Protein S欠乏症，Protein C欠乏症などの頻度が調べられたが，リスク因子が不明である不育症例も65.3%存在した[2)]。海外の報告でも約50%の習慣流産の原因は不明であったとされている[3)]。

不育症の治療として，各々のリスク因子に対して症例に応じて治療が行われる。子宮形態異常に対しては手術

表１　対象全体の背景と妊娠予後

症例	58例
年齢	36.7±4.0歳
妊娠回数	4.1±2.4回
流産回数	3.6±2.5回
生児の数	0.30±0.5人

（生化学的妊娠は除く）

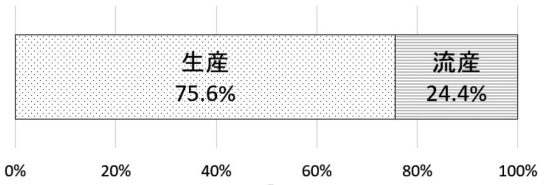


表２　プレドニゾロン内服量による内訳

	PSL 5mg (n=15)	PSL 10mg (n=18)	PSL 20mg (n=25)
年齢(歳)	36.3±4.4	37.4±4.1	35.5±4.0
妊娠回数	2.3±1.5	4.1±1.9	5.3±2.3
流産回数	1.6±1.3	3.3±1.8	4.9±2.6
生児の数	0.4±0.5	0.4±0.6	0.2±0.4

（生化学的妊娠は除く）

表３　各群での不育因子

	PSL 5mg (n=15)	PSL 10mg (n=18)	PSL 20mg (n=25)
抗CL抗体陽性	2(13.3%)	7(38.9%)	9(36.0%)
LAC陽性	1(6.7%)	0	1(4.0%)
抗核抗体陽性	7(46.7%)	7(38.9%)	6(24.0%)
抗PE抗体陽性	4(26.7%)	4(22.2%)	10(40.0%)
抗PT抗体陽性	1(6.7%)	2(11.1%)	5(20.0%)
抗PS抗体陽性	1(6.7%)	3(16.7%)	6(24.0%)
XII因子低下	0	7(38.9%)	5(20.0%)
ProteinS低下	2(13.3%)	1(5.6%)	1(4.0%)
NK活性異常	2(13.3%)	1(5.6%)	1(4.0%)

CL:カルジオリピン，LAC:ループスアンチコアグラント
PS:フォスファチジルセリン　PE:フォスファチジルエタノラミン，PT:プロトロンビン

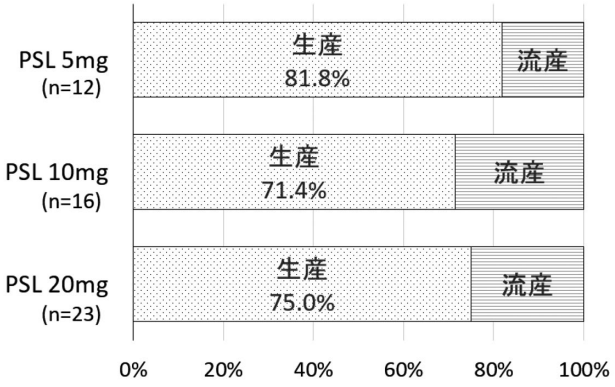


図４　各群における妊娠予後

が考慮され，甲状腺機能低下や黄体機能不全などの内分泌異常に対してはホルモン補充療法が検討される。抗リン脂質抗体症候群に対しては当初はステロイド副腎皮質ステロイドと低用量アスピリンの併用療法が用いられていた[4]が，その後ヘパリンアスピリン併用療法が報告され[5]，ステロイドの副作用も考慮して現在ではヘパリンアスピリン療法が主流となっている。しかしながら，抗凝固療法を用いても流産となる難治性の症例も存在し，そのような症例に対してはステロイドも併用を行うことによる有用性も報告されている[6]。血栓素因をもつ第Ⅻ因子やプロテインC，プロテインS低下を伴う不育症患者に対しても抗リン脂質抗体症候群に準じた抗凝固療法が行われており，有用性が報告されている[7]。原因不明不育症患者に対する確立された治療法は現在のところ報告されておらず，治療の選択肢としては議論が分かれている。原因不明に対するアスピリンヘパリン療法については，無作為割り付け試験によって有効性が否定された報告がある[8]。

不育症に対するステロイド治療に関するRCTの報告は多くはない。近年で報告されたもので，原因不明のNK活性の高い不育症患者に対しプレドニゾロン20mgを６週間，10mgを１週間，５mgを１週間内服した群は，プラセボ群に比べて生児を得られた率が高くなったという報告がある[9]。また原因不明の不育症患者に対し，従来のヘパリンアスピリン療法とそれに加えたプレドニゾロン５mg内服の群とを比較すると，20週以降まで妊娠が継続できた割合が上昇するという報告もある[10]。アスピリン単独と，アスピリンにプレドニゾロン20mgを14週まで併用した群とを比較し，ステロイド併用の有用性を示した報告も存在する[11]。

今回の検討で，染色体異常を除いた生児を得た率としては，全体として75.6%となった。今回の我々の検討は後方視的な研究であり，ランダム化した対照群を設定することはできていないが，先に述べたFahd et al.のアスピリンとステロイド内服との併用療法では生産率は74%[11]，Gomaa et al.の研究では生産率70%であり[10]，十分にステロイド併用療法の有用性を示すことができると考えられる。抗リン脂質抗体症候群の診断基準を満たす患者と，診断基準は満たさない患者が混在している検討ではあるが，染色体正常でも流産を反復する難治性の不育症患者に対してはステロイド治療の有用性は本邦でも報告されており[6]，治療のステップアップとしてステロイド併用療法を提示することは許容されるかと考えられる。今回の検討は後方視的な検討であるが，プレドニゾロンの内服を５mgのまま継続した群と，10mg，20mgまで増量した群が存在している。当院では妊娠が成立した際にステロイドの内服量を増量するかどうかは症例によって妊娠前に検討している。通常のアスピリンヘパリン療法が無効である抗リン脂質抗体症候群の症例では20mgまで内服を増量しており，診断基準には至らないものの血栓素因がある症例や臨床的意義の不明な抗リン脂質抗体陽性の症例では，抗リン脂質抗体症候群に準じて同じく内服量を20mgまで増量している。その他の原因がないものの流産を反復しNK活性が高い症例などに関しては５mg内服のままとする例もある。また20mg内服とする場合には基本的に１ヶ月以上の入院管理としているが，長期の入院が難しい患者に関しては外来での10mgでの管理を許容している場合もある。これらの臨床的背景の違いのため，20mg内服している群の方で流産回数が多く，また抗リン脂質抗体陽性の率が高い結果となったと考えられる。今回の検討ではプレドニゾロン５mg内服した群（n=15）では抗リン脂質抗体症候群が２例，抗リン脂質抗体症候群ではないが抗体陽性の症例が８例，その他原因不明が５例であった。10mgを内服した群（n=18）では抗リン脂質抗体症候群が７例，抗リン脂質抗体症候群ではないが抗体陽性が６例，その他原因不明が５例であった。20mgを内服した群（n=25）では抗リン脂質抗体症候群が10例，抗リン脂質抗体症候群ではないが抗体陽性が12例，その他原因不明が３例であった。各群の合計での生産率は抗リン脂質抗体症候群では70.6%，抗体のみ陽性の群で68.0%，その他原因不明の群で66.7%となっていた。このように背景の違いがもともと存在しており，検討としては限界があるが，プレドニゾロンの内服量としては５mg，10mg，20mg内服のいずれも良好な妊娠結果となっており，症例に応じて内服量を調節することは可能であると考えられた。しかしながら既存の報告として多いのは20mgを内服しているものであり，やはり難治性の症例などであればプレドニゾロンを妊娠後に20mg内服まで増量して管理する方が妊娠初期を流産せずに経過する上では妥当と判断しており，今回の検討でも20mg内服した群では既往の流産回数が多い結果となっている。

ステロイドは過量に内服することで副作用の出現も懸念される。既存の報告でも従来の抗凝固療法に加えて40-50mg/日のPSL内服を長期継続した研究では，生児を得られる率には有意差が見られず，早産率や糖尿病・高血圧の発症率が上昇したとされている[12]。高用量のステロイドを内服することでそれらの妊娠合併症や低出生体重のリスクを引き起こすが，10mg/日以下の低用量のプレドニゾロンであればそれらのリスクの上昇は起こさないとXiao et al.は報告している[13]。

今回の検討では早産となった症例は20mg内服群に１症例（4.0%）のみ存在し，その他の症例は全て37週以降での分娩であった。また妊娠糖尿病の診断となった症例は10mg内服群に２症例（11.1%），20mg内服群に４症例（16.0%）存在した。５mg内服した群では妊娠合併症は

認めなかった。当院では妊娠判明時に腟培養検査を提出しており，20mg内服群においては易感染性による細菌性腟炎からの早産を懸念して，ステロイドの減量時期までは入院管理し培養結果を見ながら適宜腟洗浄も施行している。また，週１回程度で採血検査を施行し血糖値の上昇や炎症反応の亢進などが無いかを確認している。このように副作用の発生には留意する必要があるが，20mg以下のプレドニゾロンの内服については大きな妊娠合併症を引き起こすことなく管理できることが示唆された。

結　　論

今回の検討で，抗凝固療法のみでは生児を得られていなかった症例においても，副腎皮質ステロイドを併用することで生児を得られており，不育症の患者に対するステロイド治療の有用性が示された。易感染性による切迫早産や，耐糖能異常などのリスクに注意して投与することが必要であるものの，通常の治療法では流産を反復する難治性の症例などについては治療のステップアップとしてステロイド治療を併用することが可能と考えられる。

文　　献

1）日産婦編 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第３版 2019.

2）厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「不育症治療に関する再評価と新たなる開発に関する研究班を基にした不育症管理に関する提言」. 2011.

3）Sakurami F, Akbari Mt and Karizi SZ. The association of plasminogen activator-1 and angiotensin converting enzyme polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women. Iran J Reprod Med 2015; 13(10): 627–632.

4）Hasegawa I, Takakuwa K, Goto S, Yamada K, Sekizuka N, Kanazawa K, Tanaka K. Effectiveness of predonisolone/aspirin therapy for recurrent aborters with antiphospholipid antibodies. Hum Reprod 1992; 7: 203–207.

5）Cowchock FS, Reese EA, Balaban D, Plouffe L. Repeated fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1318–1327.

6）Takakuwa K, Ooki I, Nonaka T, Tamura N, Ishii K, Kikuchi A, Tamura M, Tanaka K. Prophylactic therapy for patients with reproductive failure who were positive for anti-phospholipid antibodies. Am J Reprod Immunol 2006; 56: 237–242.

7）Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement of update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome（APS）. J Thromb Haemost 2006; 4(2): 295–306.

8）Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Buller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 362: 1586–1596.

9）Tang AW, Alfirevic A, Turner MA, Drury J, Quenby S. Prednisolone Trial: Study protocol for a randomized controlled trial of prednisolone for women with idiopathic recurrent miscarriage and raised level of uterine natural killer（uNK）cells in the endometrium. Trials 2013; 10: 102–106.

10）Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, Abdel-Salam NE. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. Arch Gynecol Obstet 2014; 290(4): 757–762.

11）Fahd A, El Omda, Ahmed T, Ragab AA. Combined low dose aspirin and steroids vs aspirin only in management of unexplained recurrent miscarriage. The Egyptian Journal of Hospital Medicine 2019; 75(5): 2825–2832.

12）Laskin CA, Bombardier C, Hannah Me, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. N Engl J Med 1997; 337: 148–153.

13）Xiao J, Xiong J, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. ExpTher Med 2012; 5(1): 287–291.

【連絡先】
久保光太郎
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700–8558　岡山県岡山市北区鹿田町 2–5–1
電話：086–235–7320　FAX：086–225–9570
E-mail：kotarox818@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.207-210

当院で経験した異なる対応となった癒着胎盤の３例

河村　省吾・杉原　弥香・松本　良・石田　剛・田中　圭紀・羽間夕紀子
鈴木聡一郎・佐野　力哉・中村　隆文・中井祐一郎・塩田　充・下屋浩一郎

川崎医科大学附属病院　産婦人科

Treatment approaches to placenta accreta: Three case reports

Shogo Kawamura・Mika Sugihara・Ryo Matsumoto・Tsuyoshi Ishida・Tamaki Tanaka・Yukiko Hazama
Soichiro Suzuki・Rikiya Sano・Takafumi Nakamura・Yuichiro Nakai・Mituru Shiota・Koichiro Shimoya

Department of Obstetrics and Gynecology，Kawasaki Medical School Hospital

癒着胎盤は胎盤の絨毛が子宮筋層に侵入し胎盤が子宮と強固に癒着した結果，剥離が困難になった状態のことで，産科出血から出血性ショックやDICを引き起こす疾患である。
対応方法については出血量や感染徴候の有無，今後の妊孕性温存希望の有無などによって選択され，手術療法やメソトレキサートなどを用いた薬物療法，カテーテル治療を用いた子宮動脈塞栓術，自然吸収を待つ待機療法などが挙げられる。
今回癒着胎盤と判断し，妊孕性温存希望があったため待機療法を試みたが結果的に手術となった１症例，待機療法を選択し自然排泄に至った１症例，産後胎盤が娩出されず出血が増加したために緊急手術となった１症例を経験したので報告し，癒着胎盤に対する対応を一考する。

Placenta accreta is a condition that occurs when placental villi invade the myometrium too deeply, and the placenta remains firmly adherent to the uterus and is not expelled normally. This complication causes hemorrhagic shock and disseminated intravascular coagulation secondary to obstetric hemorrhage.
The optimal therapeutic strategy in these patients depends on several factors, such as the volume of blood loss, signs of infection, and the desire for fertility preservation. Management of placenta accreta includes surgery, pharmacotherapy using methotrexate, uterine artery embolization, and expectant management when awaiting spontaneous absorption.
We report three cases of placenta accreta. Fertility preservation was attempted in the first patient; however, surgery was eventually necessary. Expectant management with close monitoring of the patient was performed in the second patient who subsequently showed spontaneous placental expulsion. Emergency surgery was necessary in the third patient in whom the placenta was not delivered postpartum and led to massive bleeding.

キーワード：癒着胎盤，待機療法，妊孕性温存
Key words：placenta accreta，expectant management，preservation of fertility

緒　　言

癒着胎盤は近年増加傾向にあるが，癒着胎盤に対する管理法は明確には定まっていない。出血の状態や感染徴候，子宮温存希望があるかなどの様々な要因を考慮したうえで個々の症例で管理・治療方針を決める必要がある。今回癒着胎盤と判断し，妊孕性温存希望があったため待機療法を試みたが結果的に手術となった１症例，待機療法を選択して自然排泄に至った１症例，産後胎盤が娩出されず出血が増加したため緊急手術となった１症例を経験したので報告する。

症　　例

【Case 1】

30歳，１妊０産。前医で自然妊娠成立後，妊娠40週１日経腟分娩にて3222gの第一子を出産した。分娩は順調に経過し，分娩時出血量は150gであった。しかし胎盤が娩出されず，用手剥離も困難であった。その後子宮口閉鎖となり再度用手剥離を試みるも胎盤は娩出できなかった。再出血のリスクを考慮し当院へ母体搬送となった。母体搬送後に診察すると出血は落ち着いており，経腹超音波検査で７cm程の胎盤を確認した。図１に示すようにMRI検査でも胎盤付着部の子宮筋層の菲薄化を認め癒着胎盤と判断した。出血を認めず，感染徴候も認めなかったため妊孕性温存目的で自然待機とした。hCGも低

下傾向を認めたため一度退院とした。しかし退院２日後に持続する性器出血及び38度台の発熱を主訴に当科外来を受診，再入院となった。血液検査でCRP上昇，白血球増加を認めたため抗生剤加療を開始した。その後も活動性の出血が持続，SI ＞1となったため手術室で全身麻酔下に用手剥離を試みた。しかし胎盤の一部が残存し出血も持続するため子宮腟上部切断術を施行した。なお，術前・術後でRBC-LR 12U，FFP 10Uの輸血を施行した。再出血はなく，炎症反応も改善したため術後７日目に退院となる。

病理検査では胎盤の母体面に絨毛組織の露出と考えられる部分もあるが，筋層への浸潤は明らかではないとの診断であった。



図１　造影MRI（Case １）
子宮腔内に造影効果を伴う突出する分葉上の腫瘤を認める

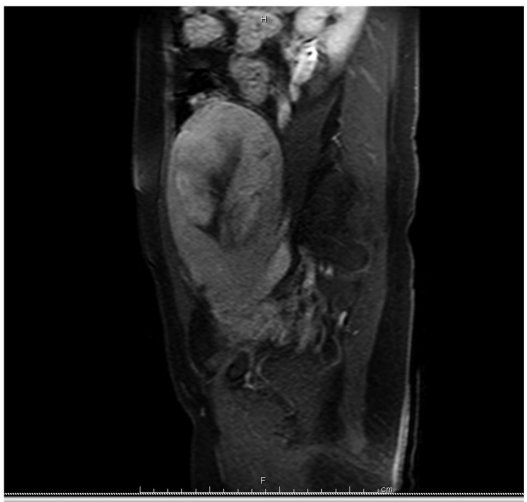


図２　造影MRI（Case ２）
子宮底部に内部に出血を伴った造影効果を伴う腫瘤を認め，筋層内に食い込むように存在する

【Case ２】

33歳，４妊２産（今回の妊娠は現夫とは最初の妊娠，子宮内清掃術の既往なし）。自然妊娠成立後，助産院にて妊婦健診施行され妊娠経過には異常を認めなかった。妊娠38週４日胎動減少を主訴に前医を受診，子宮内胎児死亡と診断され当院に搬送となった。腹部超音波検査で子宮内胎児死亡が確認され，その後陣痛発来し翌日に児を娩出した。分娩時出血量は350g程度で少量だったが胎盤が娩出されず，用手剥離を試みたが困難であった。その際に1200g程度の出血を認めた。MRI検査を施行，図２に示すように子宮底部筋層は菲薄化し胎盤と一塊になっていることから癒着胎盤と判断した。その後も出血は持続し総出血量が3000gとなりSI >1.5となったため，試験開腹の上で子宮腟上部切断術あるいは子宮部分切除術を施行する方針として手術に臨んだ。術中の所見で胎盤が漿膜面まで穿通していなかったため，妊孕性温存目的に子宮部分切除術を施行した。術前・術後でRBC-LR 8U，FFP 6Uの輸血を施行した。再出血や感染徴候なく経過し術後８日目に退院となる。病理検査では絨毛組織が筋層に接し，脱落膜の介在が不明瞭な部分もあるため癒着胎盤と診断した。

【Case ３】

32歳，４妊１産（自然流産２回，子宮内清掃術の既往なし）。自然妊娠成立後，妊娠41週２日に予定日超過のため前医で誘発分娩を施行。分娩進行不良のため当院に母体搬送となり，再度当院で誘発分娩施行し3229gの児を娩出した。その後の分娩第３期では速やかにオキシトシン投与及び胎盤娩出を試みたが，明らかな胎盤剥離徴候を認めなかった。子宮内からの出血はほとんどなく全

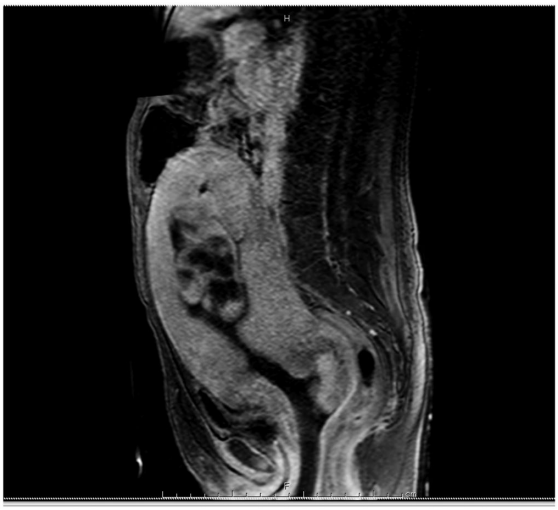


図３　造影MRI（Case ３）
子宮内前壁～底部にかけて造影効果を伴う腫瘤を認め，一部境界が不明瞭な部位を認めるため癒着胎盤などの可能性は否定できない

身状態も安定していたため胎盤用手剥離を施行せず自然排出を待機する方針とした。産褥１日目に造影MRI検査で図３に示すように子宮前壁から底部に付着した胎盤に造影剤の濃染を認め，癒着胎盤の可能性は否定できないとの所見であった。産褥７日目，経腟超音波検査で胎盤内部に血流を確認し子宮底部筋層は約３mmと非薄化している所見を認めた。癒着胎盤の可能性は否定できないが，出血が落ち着いていること，全身状態が安定していることから保存的・待機的加療を行う方針とした。産褥78日目に性器出血を認め当院に入院，腟口から胎盤の一部が視認できたためジモン式腟鏡を挿入し子宮底マッサージを施行し225gの胎盤を娩出した。娩出された胎盤の病理検査結果は壊死組織が主体で癒着胎盤の判断はできなかった。

考　　察

癒着胎盤は近年増加傾向にあり危険因子としては既往帝切後妊娠や子宮手術の既往，前置胎盤，喫煙，高齢妊娠などがあり，子宮手術の既往が多いほどそのリスクは高くなる[1]。また，近年の体外受精による妊娠も危険因子の一つとも報告がある[2]。癒着胎盤に対する管理法は明確には定まっておらず，出血の状態や感染徴候，子宮温存希望があるかなどの様々な要因を考慮したうえで個々の症例で管理・治療方針を決める必要がある。

癒着胎盤の治療について子宮温存希望が強い場合は各々の症例にあった保存的治療が選択される。今回の３例のうち２例は子宮温存希望があったことから保存的治療を選択した。

Sentilhis et al.は，167例の癒着胎盤症例を保存的（待機的管理）加療とした結果78%が子宮温存可能だったが，一方で11%が分娩直後に子宮全摘術となり，残りの11%が保存的治療施行後に出血や感染（敗血症）などが原因で後日子宮全摘出術を施行されたと報告している[3]。また，後日子宮摘出術までに要した期間は平均22週間（四分位範囲で９～45週間）であり，産後数週間もしくは数か月にわたり出血や感染のリスクがあり続けることを示唆するとも報告している[3]。そのため常に出血と感染のリスクが伴うことについて患者に十分なインフォームドコンセントを施行することが重要である。

保存的治療において出血が続く場合は子宮動脈塞栓術（UAE）が選択される。UAEは開腹手術に比べて低侵襲であり，癒着胎盤をはじめとした分娩後出血に対して良好な治療効果を示す報告が多数みられる[4][5]。一方でUAE既往のある患者の妊娠において常位胎盤で癒着胎盤を認めた症例報告があり，UAEの既往が常位癒着胎盤のリスク因子の一つになることが示唆される[6]。UAEを施行することが妊孕性に影響するとも考えられるが，UAEを施行後に妊娠を希望した症例のうち，約60%が妊娠したという報告もある[7]。また，UAEについて予め患者に説明するときは術者が限られており常時施行できるわけではない事，場合によっては子宮摘出術になる可能性がある事を十分に説明することが重要になる。

その他の治療法としてはメソトレキサート（MTX）を用いた治療や胎盤の自然吸収・排泄を待つ待機療法などがある。MTXを用いた癒着胎盤の治療についての報告はあるが，投与量や投与方法などは各施設で異なっている。癒着胎盤に対するMTXの投与が胎盤の自然吸収を促すといった有効性は確立されておらず，汎血球減少や腎毒性などの重篤な副作用を起こす可能性があるため投与は推奨されないという報告もある[3]。

また，今回手術に至った症例はいずれも常位癒着胎盤であったが，低置胎盤などによる（膀胱浸潤を伴う）癒着胎盤に対しては手術をするよりも保存的療法を施行した方が膀胱切開や尿管損傷などの泌尿器合併症の発生率を有意に低下させるため，これらの合併症のリスクを伴う困難な子宮摘出術を回避できるという報告もある[8]。

実際にSentilhis et al.の報告では膀胱浸潤を伴う癒着胎盤54例のうち39例に泌尿器科合併症が認められた[3]。癒着胎盤で妊孕性温存希望が無ければ手術を選択されるが，癒着胎盤の場合には膀胱浸潤の有無を定期的な超音波検査や必要に応じてMRIなどを用いて評価することが重要と考える。

今回の症例についてはいずれも危険因子は所持していない状態だった。手術を施行した症例についてはUAEの適応も十分に考慮したが，救急外来到着時に出血多量であったこと，夜間帯であったため早急にUAEを準備・施行する事が困難であったことから手術を選択した。日中でUAEを施行できる術者がいた場合は子宮を温存できたかもしれないと考えられる。

結　　語

癒着胎盤と判断し待機療法を選択した結果手術になった１例と待機療法が成功した１例，及び産後直後から出血増加したために緊急手術となった１例を経験した。

待機療法を選択する場合，妊孕性温存の利点があるが大量出血や敗血症など重篤な合併症を起こすリスクを長期間伴うことになるため，十分な説明と今後起こりうる合併症に対して適切な準備をする事が重要である。

文　　献

１）Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(5): 430-9.
２）Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, Bdolah Y, Celnikier DH. Placenta accrete is associated with

IVF pregnancies: a retrospective chart review. BJOG 2011; 118(9): 1084-9.
3) Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, Winer N, Pierre F, Benachi A, Dreyfus M, Bauville E, Mahieu-Caputo D, Marpeau L, Descamps P, Goffinet F, Bretelle F. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. Obstet Gynecol 2010; 115(3): 526-34.
4) Jung HN, Shin SW, Choi SJ, Cho SK, Park KB, Park HS, Kang M, Choo SW, Do YS, Choo IW. Uterine artery embolization for emergent management of postpartum hemorrhage associated with placenta accreta. Acta Radiol 2011; 52(6): 638-42.
5) Hwang SM, Jeon GS, Kim MD, Kim SH, Lee JT, Choi MJ. Transcatheter arterial embolisation for the management of obstetric haemorrhage associated with placental abnormality in 40 cases. Eur Radiol 2013; 23(3): 766-73.
6) Kanter G, Packard L, Sit AS. Placenta accreta in a patient with a history of uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. J Perinatol 2013; 33(6): 482-3.
7) Toguchi M, Iraha Y, Ito J, Makino W, Azama K, Heianna J, Ganaha F, Aoki Y, Murayama S. Uterine artery embolization for postpartum and postabortion hemorrhage: a retrospective analysis of complications, subsequent fertility and pregnancy outcomes. Japanese Journal of Radiology 2019; 1-8.
8) Washecka R, Behling A. Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature. Hawaii Med J 2002; 61(4): 66-9.

【連絡先】
河村　省吾
川崎医科大学附属病院産婦人科
〒701-0192　岡山県倉敷市松島 577
電話：086-462-1111　FAX：086-462-1199
E-mail：gyne@med.kawasaki-m.ac.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.211-215

育児困難と予想された妊婦に対する行政機関との連携

三苫　智裕・大塚由有子・川井紗耶香・山本　昌彦

公立学校共済組合　中国中央病院　産婦人科

Interdisciplinary approach to childcare in pregnant women predisposed to high social risk factors

Tomohiro Mitoma・Yuko Otsuka・Sayaka Kawai・Masahiko Yamamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Central Hospital

福山市では福山ネウボラ事業として，妊娠，出産，子育てに関し，切れ目のない支援を行うために，医療・保健・福祉等の相談体制を再構築し，安心して子育てができる環境を整備している。社会的・精神的ハイリスク妊婦に対して医療機関より行政に情報提供を行い，産前・産後に保健師が介入してサポートを行っている。その中で産後の育児が著しく困難と予想される症例では，妊娠中から母子分離を含めて検討する。つまり育児困難の可能性のある妊婦に関して，妊娠早期より医療機関及び行政によるサポート体制の構築は母児安全のために必要である。当院では，2018年４月より社会的ハイリスク妊婦の中でも育児困難症例に対して，医療機関及び行政機関による多職種カンファレンスを開始した。各機関からの病状や社会状況等の現状報告及び課題を上げ，解決策を検討することにより，妊娠期から子育て期への切れ目のない充実した支援のきっかけになることが期待できる。今回当院では妊娠中から妊産婦へのサポート体制を構築により，特別養子縁組や育児サポートへ繋がった症例を経験したため報告する。

Pregnant women with high social risks need the continuous support of medical and social institutions throughout pregnancy and later for appropriate childcare. Our hospital and Fukuyama city has introduced an interprofessional conference since April 2018 for the benefit of social high-risk pregnant women, particularly those experiencing difficulty with childcare. The Finnish neuvola system (an important component of the Finnish welfare model) has been drawing marked attention in Japan. This model focuses on providing support to expectant mothers, offering infant and childcare services, and promoting the welfare of the whole family. An interdisciplinary approach to social high risk women is an important feature of the Fukuyaka-Neuvola system.
We report 3 cases in which an interprofessional conference aided in developing a support system for social high-risk pregnant women. We anticipate that this interdisciplinary approach will lead to better mother-child safety and prevent or minimize child abuse by offering the necessary support to such women.

キーワード：社会的ハイリスク妊婦，育児困難，多職種カンファレンス
Key words：social high risk pregnant woman, childcare difficulty, interprofessional conference

緒　　言

社会的・精神的ハイリスク妊婦は将来の児への虐待や妊産婦の自殺につながることが懸念されており，児童虐待発生を予め把握し，防止するために関係機関の情報共有の重要性が指摘されている。[1] 2016年の母子保健法の改正により，2017年４月から，「子育て世代包括支援センター」の設置が全国の市区町村の努力義務となり，すべての妊産婦，子育て期の家族に切れ目のないサポートを提供することで，育児不安や虐待を予防することを目的としている。[2][3] 広島県福山市では，子育て世代包括支援センター；以下すこやかセンターを設置し，2018年度より福山ネウボラ事業を開始した。ネウボラとは，フィンランド語で相談の場を意味しており，妊産婦やその家族が，妊娠中から子供が小学校に就学するまで安心して妊娠生活・子育てが送れるように相談・支援の場を提供する子育て支援制度である。[4] 福山ネウボラ事業の一環として，当院では，社会的ハイリスク妊婦の中でも育児困難が予想される症例に対して，医療機関と行政機関による多職種カンファレンスを実施し，情報提供を行うことで関連機関ネットワークの構築を進めている。社会的ハイリスク妊婦の医学的，社会的問題点を医療機関から行政機関への一方向の情報提供により受け渡すのではなく，関連機関全体で把握することで，妊娠期から子育て期への移行をスムーズに行うことが目的である。[5] 今回我々は，育児困難妊婦に対して多職種カンファレンスを行うことで妊産婦への支援の充実や切れ目のない医療機関から行政機関への受け渡しが可能となっ

た症例を経験したため報告する。なお患者情報に関しては，初診時記録や外来受診や入院中に医師・助産師・保健師が問診した記録から情報を取得し，個人情報が特定されないよう配慮した。

症　例　1

症例１：18歳　未婚　初産婦　パートナーは不明。
患者背景・家族構成：高校３年生，両親，姉，妹の５人暮らし
現病歴：無月経を主訴に当院受診され，妊娠が判明，最終月経や胎児エコーより妊娠25週と診断した。若年初産婦であることや，パートナーが特定できないこと等を考慮して，初診時よりすこやかセンターに介入を依頼し，地域の保健師とともに本人や家族の社会背景等の現状を把握した。妊娠30週時に特別養子縁組の希望があり児童家庭支援センター；以下こども家庭センターへ連絡を行い，妊娠34週時に院内にて３機関合同の多職種カンファレンスを行った。カンファレンスでは，主に本人の社会状況や精神状態の確認，妊娠の経緯や妊婦健診中の様子の情報を医療機関側より提供した。児出生後の養子縁組にむけた連絡方法や手段の確認を行い，母児分離の際の面会様式や本人へのメンタルケアについてこども家庭センターより共通認識を持つため情報提供が行われ，３機関で共有された。妊娠38週時に前期破水で入院した。その後，分娩進行せず，子宮内感染の診断で緊急帝王切開術施行となった。児出生後は，直ちにこども家庭センター及びすこやかセンターへの連絡を実施し，日齢７に予定通り里親への引き渡しを行った。本人は術後経過良好であり，術後７日目に退院となった。入院中に臨床心理士によるカウンセリングを実施した。実母を中心とした家族サポートが充実していたため，退院後は電話での経過の確認を行い，産後１ヶ月後健診を実施した後に保健師へ今後のフォローアップを依頼した。本症例は，未婚の若年初産婦であったが，家庭内のサポートがあったため，出産後の充実した子育て環境が期待された。しかし，特別養子縁組を希望されたため，急遽事例の少ない養子縁組に向けて出産後に入院中からの母児分離を伴ったケアが必要となった。多職種カンファレンスにより，多くの症例を扱ってきたこども家庭センタースタッフの助言のもと，出生から養子縁組までの具体的な流れを把握し，母児分離時のメンタルケアの配慮を関係者全体で把握することで事例の少ない養子縁組に対して病院スタッフの意思統一にもつながった。

症　例　2

症例２:19歳　未婚　初産婦　パートナーとは音信不通。
患者背景・家族構成：フリーター，アルバイトで生計を立てている。一人暮らし。妊娠判明後にパートナーとは音信不通。
前医で妊娠判明後に母子手帳を交付され，交付時に保健師の介入が開始された。妊娠25週時に転居に伴い当院へ紹介となり，以後当院で妊婦健診を実施された。出産前に特別養子縁組を希望されたため，関係機関へ連絡し，院内で個別に面談時間や場所を設けて，養子縁組にむけた日程の調整や手続きを進めた。妊娠41週時に経腟分娩で男児を出産となり，養子縁組に向けた母児分離を進めていたが，出産翌日に母親自身が育児を強く希望され，養子縁組を中止した。養育準備が全く整っていないことや家族のサポート体制を考慮し育児困難症例と判断したため，産後５日目に多職種カンファレンスを実施した。カンファレンスでは，産後の児への接し方や育児能力について医療機関からの情報を提供し，関連機関全体で社会状況の確認を行った。育児物品の準備が整っていないため，すこやかセンター主導の元，レンタル用品を含めた子育て物品の早急な準備が可能となった。また，一人暮らしや実母からのサポート体制も考慮して養育サポートの具体的な方法について議論された。入院中の児へのケアと退院後のサポートに対して継続した見守りと支援が必要と判断したため，保健師の訪問の回数を増やし，退院直後は実家で養育を行い，保健師が毎日訪問することや，今後母子寮に移り自立支援に向けて行政のサポートを実施することが決定された。本症例においては，退院直後の実家での育児や保健師の訪問から母子寮での自立支援することまでの具体的な支援の内容が，産後のケアを担当した病院側と今後サポートしていく行政機関による話合いで決定することができ，患者に合わせた退院後の支援プログラムが効率良く作成できた。

症　例　3

症例３：25歳　未婚　初産婦
患者背景・家族構成：軽度知的障害及びパニック障害の既往があり，実母とは音信不通，療育手帳は失効していた。パートナーと同居。
自然妊娠成立後，前医で妊婦健診施行され，母子手帳交付時より保健師の介入が開始された。転居のため当院に紹介となった。外来でも感情的になる場面が多く，知的障害の既往歴や未婚であること，産後の家庭でのサポート体制などを考慮して産後の乳児院や特別養子縁組も考慮された。病院，すこやかセンター，こども家庭センターの３機関及び本人とパートナーも参加して多職種カンファレンスを出産前に開催した。出産前の合同カンファレンスでは，本人の療育手帳の再申請やパートナーの実家での出産後のサポート体制の確立，住居環境の調整を保健師が確認し，必要時は介入が必要となること，更には児童虐待が疑われる際の対応の確認が行われた。妊娠37週時に前期破水により分娩誘発するも分娩停止と

子宮内感染の診断で緊急帝王切開術となった。産後助産師や看護師とともに児のケアについて本人へ指導を行い，注意深く愛着形成に関して観察した。入院中に本人及びパートナーに養育に関しての意思確認を行い自身での子育てへの強い希望が認められた。産後１週間で再度多職種カンファレンスを行い，今後退院後の育児に関するサポート内容を関連機関より本人に直接わかりやすく提示した。具体的な保健師訪問の日程を育児能力に合わせて増やし，虐待予防のためにこども家庭センターとの協力体制についても有事の際の連絡手段や疑われた場合の対応の確認が行われた。また，育児での家庭の孤立化を防ぐために，市が運営する母親支援学級やこども園や支援会への参加の日程調整も同時に行われた。退院後も院内助産師による電話相談を産後３ヶ月まで継続し，保健師により自宅等の養育環境調整も滞りなく完了し通常の乳幼児訪問となった。不安が高まる出産直後に母体への心身ケアなど，集中的な支援を行うことで，育児力を高め，良好な親子の愛着形成を図ることにもつながった。

考　　察

医療機関と行政機関の妊娠期から子育て期への切れ目ない支援は乳児・児童虐待発生を防止する点からも重要である。[6] 社会的ハイリスク妊婦の中でも特に若年妊婦や家族サポートの乏しい妊婦は育児困難が予想され，妊娠中から事例を把握し，医療機関と行政機関が連携して関わることにより病院での出産に結びつけることができたが，出産後の継続した支援の難しさの課題が指摘されている。[1)7)8)] 妊産婦の医学的な支援や行政との連携の最前線は地域医療を担う周産期病院であり，出産後の子育て期間への具体的なサポート体制の構築は医療機関だけでなく行政機関との提携により可能となる。当院で開始した病院，すこやかセンター，こども家庭センターの３機関合同の多職種カンファレンスは，切れ目のないサポート体制を見直し，母児ともに安心して出産・子育て支援ができる地域ネットワークを構築できる効率的な手段であると考える。

2018年４月から2019年３月までの１年間の当院の分娩数は556例であり，院内産婦人科カンファレンスで社会的・精神的ハイリスク妊産婦と判断し，行政機関へ連絡を行った症例は34例であった。34症例の妊産婦の中で特に育児困難と判断し多職種カンファレンスを開催した症例は５例であった。当院での社会的・精神的ハイリスク妊婦の抽出について図１に示す。産科初診外来にて問診票を全妊婦に記入してもらい，妊娠歴や家庭環境を含めた情報収集を行っている。ハイリスク妊婦は初診時診察・面談や問診票，母子手帳交付前の助産師との面談にて，医師及び助産師が，特定妊婦チェックリストや各々の判断によりハイリスク妊婦リストへ抽出される。ハイリスク妊婦に関しては，週１回開催する医師，助産師，病棟看護師，薬剤師による院内産婦人科カンファレンスにて院内関係者全体への周知を行い，追加の情報収集を実施し，産前・産後の育児サポートが必要と予想される症例に関しては，すこやかセンターへ助産師より電話で連絡を行っている。その後妊婦健診や助産指導等の状況及び保健師からの社会背景等の情報を院内産婦人科カンファレンスで報告しながら医学的サポートを医療従事者が行う。多職種カンファレンスの議題症例は特に社会的リスクが重なる妊婦や虐待の可能性が高い妊婦や急な育児方針の転換により育児困難と予想される妊婦であり，病院から地域の担当保健師へ連絡し開催が決定される場合や行政機関より開催の依頼が病院側へある場合もある。開催時期は，分娩前後に適宜開催され，開催前に各機関で問題点や収集された情報の整理が行われる。多職

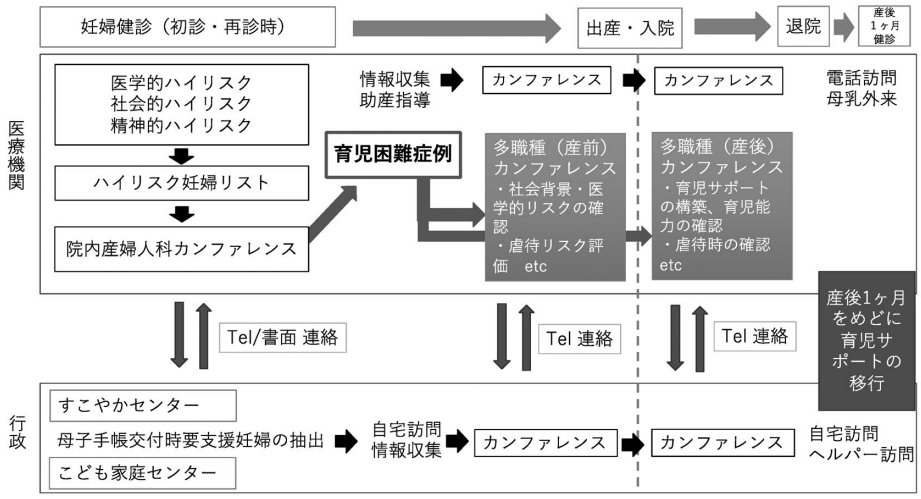


図１　当院での社会的ハイリスク妊婦のスクリーニングから多職種カンファレンス開催までのフローチャート



図２　３機関合同の多職種カンファレンスの様子

種カンファレンスの実際の様子を図２に示す。各機関の担当者が当院会議室にて30分から１時間以内で病状や社会状況等の現状報告及び課題を上げ，解決策を検討している。

今回多職種カンファレンスを開催した症例はともに出産前から育児困難である可能性が高いと判断し，分娩前から産後に向けたサポート体制の構築が必要であった。各症例は，多職種による異なるサポート体制を必要としたが，出産前から電話や書面でのやり取りだけでなく，顔の見える関係でサポート体制構築を進めた結果として患者との信頼関係のスムーズな受け渡しにもつながった。症例３では，本人とパートナーに多職種カンファレンスに参加していただき，育児サポート体制の「見える化」により病院から行政機関への受け渡しがスムーズに行えた。今後は全症例で患者関係者も交えてカンファレンスを行うことでより信頼関係の受け渡しにつながるのではと期待できる。しかし，多職種カンファレンスを開催するにあたり改善点もある。当院では，多職種カンファレンスは日中勤務時間内で行われ，各機関から少なくとも２名ずつ参加して開催している。各機関は日程調整を多忙な日程の中行わなければならず，病院での開催は移動も含めて時間を必要とする。今後，開催場所の変更やテレビ電話等の遠隔会議での参加による効率化も検討していく必要がある。

2018年４月より開始した関連機関による多職種カンファレンスに対するすこやかセンター保健師からの聞き取りを実施したところ以下の意見が上がった。一方的であった情報のやりとりが，顔の見える関係となり，情報共有の量を増やすことができ，医学的な内容も含めた情報の行き違いがなくなった。関連機関同士の連絡のタイミングが明確となり，急なサポート方針の変更でも対応可能となった。症例ごとのフィードバックが可能となり，反省点をあげることで次の症例への改善策を検討することができた。保健師からの聞き取りからも多職種カンファレンスを開催することへの肯定的な意見が大半をしめ，病院と行政機関との問題解決への距離感の短縮により得られた利点が多かった。一方で，産後の乳房ケアや児のマイナートラブル対応に関して保健師の初回家庭訪問時にケアを求める声もあった。そこで，新たな取り組みとして，保健師の初回家庭訪問時に院内助産師が同行し，保健師では対応が困難な乳房や新生児の診察を施行し，病院から家庭へサポート体制の移行が円滑にいくように助産師の訪問事業も独自に開始することとなった。多職種カンファレンスで何度も顔を合わせ議論する中で，細かい相談がしやすい状況ができており，関連機関全体で産後サポートの充実を図る協力体制が構築されているためであると考える。妊娠期から子育て期にわたるまで，地域の特性に応じ，専門的な知見と関係機関との連携を通じ，必要なサービスを円滑に利用できるよう，きめ細かく支援することが求められており，多職種カンファレンスは重要な手段の一つと考えられる。

結　　語

当院における育児困難の可能性がある妊婦に対して妊娠中からのサポート体制を構築した症例を経験した。妊娠早期より医療機関及び行政機関によるサポート体制の構築は母児安全のために重要であり，多職種カンファレンスを実施することで切れ目のない良好な連携を保つことができる。

文　　献

１）光田信明，厚生労働科学研究成果データベース，厚生労働省．2018，https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201606004A［2019.12.8.］
２）健やか親子21（第２次）事務局，健やか親子21に

ついて，厚生労働省．2019，http://sukoyaka21.jp/about［2019.12.10.］
3）厚生労働省．子育て世代包括支援センター業務ガイドライン．東京：厚生労働省，2017；1-9.
4）上垣内伸子，星三和子，向井美穂．妊娠期からの切れ目のない子育て支援フィンランド・ネウボラにおける実践．平成24-26年度科学研究費基盤研究（C）子育て支援職の再検討：リスク支援と予防支援における役割モデルの構築．東京：厚生労働省，2015.
5）佐藤拓代，子育て世代包括支援センターと切れ目ない支援とは．小児保健研究 2018；77：319-321.
6）Yoshioka-Maeda K, Ryu M, Jinbo H, Kamakura Y, Saito Y, Okuma Y, Oya S, Hirabayashi Y, Kuroda M. A Clarification on the Characterisctics and Related Factors of Mothers Assessed as at High Risk for Child Abuse after Childbirth by Public Health Nurses: A Cross Sectional Survey. JJPHN 2016; Vol5: 66-74.
7）中塚幹也．ハイリスク妊娠の抽出　6．未受診妊産婦・社会的ハイリスク妊産婦．産婦人科の実際 2016；65：1161-1168.
8）大友光恵，麻原きよみ．虐待予防のために母子の継続支援を行う助産師と保健師の連携システムの記述的研究．日看科会誌 2013；33：737-747.

【連絡先】
三苫　智裕
中国中央病院産婦人科
〒720-0001　広島県福山市御幸町上岩成 148-13
電話：084-970-2121　FAX：084-972-8843
E-mail：tomohiro.mitoma@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.217-221

当院で再発卵巣癌に対してBevacizumabを使用した症例の検討

築澤　良亮・片山　陽介・入江　恭平・清水かれん・久保　倫子・森川　恵司・植田麻衣子
原賀　順子・関野　和・依光　正枝・上野　尚子・中西　美恵・石田　理・児玉　順一

地方独立行政法人　広島市立病院機構　広島市立広島市民病院　産婦人科

Bevacizumab for recurrent ovarian cancer: A single-center study at our hospital

Yoshiaki Tsukizawa・Yosuke Katayama・Kyohei Irie・Karen Shimizu・Rinko Kubo
Keiji Morikawa・Maiko Ueda・Junko Haraga・Madoka Sekino・Masae Yorimitsu
Naoko Ueno・Yoshie Nakanishi・Makoto Ishida・Junichi Kodama

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

【目的】Bevacizumab（以下Bev）は卵巣癌に対して無増悪生存期間（PFS）を延長することが知られているが，初回治療だけでなく再発卵巣癌に対しても近年使用が増加している。再発卵巣癌に対するBevの安全性および有効性を評価するために，当院での再発卵巣癌に対するBevの使用状況を検討した。
【方法】当院で2014年６月から2018年９月までにBevを投与した再発卵巣癌（腹膜癌を含む）21例でのBevの投与期間，併用レジメン，中止理由，副作用発生頻度，PFSを後方視的に調査した。
【結果】プラチナ感受性再発卵巣癌（以下PT感受性再発癌）に対する使用は15例，プラチナ抵抗性再発卵巣癌（以下PT抵抗性再発癌）に対する使用は６例であった。PT感受性再発癌に対するBev投与回数の中央値は13コース（５-30コース），PFS中央値は15ヶ月（４-27ヶ月），PT抵抗性再発癌に対するBev投与回数の中央値は５コース（２-17コース），PFS中央値は9.5ヶ月（４-46ヶ月）であった。Bev投与中止の理由はPD（progressive disease）６例（33%），有害事象８例（45%），患者の希望４例（22%）であった。投与中止の理由となった有害事象８例のうち蛋白尿は３例，高血圧３例，消化管穿孔１例，深部静脈血栓症１例であった。
【結語】再発卵巣癌21例に対してBevを有効に使用することができたが，消化管穿孔等有害事象に注意しながら使用していく必要がある。

Objective: Bevacizumab (Bev) prolongs progression-free survival (PFS) in ovarian cancer. We investigated the role of Bev in 21 women with recurrent ovarian cancer treated at our hospital.
Methods: We retrospectively investigated the duration of admission of Bev, combination regimens, reasons for therapy discontinuation, adverse event rates, and PFS in 21 women with recurrent ovarian cancer (including peritoneal cancer) who received Bev between June 2014 and September 2018.
Results: Bev was administered to 15 women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (PT-sensitive cancer) and to 6 women with platinum-resistant recurrent ovarian cancer (PT-resistant cancer). The median Bev courses and PFS for PT-sensitive and PT-resistant recurrent cancer were 13 courses (5–30 courses) with PFS of 15 months (4–27 months) and 5 courses (2–17 courses) with PFS of 9.5 months (4–46 months), respectively. Factors warranting Bev discontinuation included PD in 6 (33%), adverse events in 8 (45%), and patient preference in 4 patients (22%). Adverse events included proteinuria in 3, hypertension in 3, intestinal perforation in 1, and deep vein thrombosis in 1 patient.
Conclusion: Bev was effective in this patient population; however, clinicians should be mindful of serious adverse events such as Bev-induced intestinal perforation.

キーワード：ベバシズマブ，プラチナ感受性再発卵巣癌，プラチナ抵抗性再発卵巣癌
Key words：bevacizumab, platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, platinum-resistant recurrent ovarian cancer

緒　　言

Bevacizumab（Bev）は抗VEGF（vascular endothelial growth factor）抗体であり，2013年11月より卵巣癌に対する使用が承認された分子標的薬である。Bevは卵巣癌に対してPFS（progression free survival）を延長することが知られており[1)2)3)4)]，近年再発卵巣癌に対する使用も増加している[5)]。プラチナ感受性再発卵巣癌（以下PT感受性再発癌）に対するBev併用療法の第Ⅲ相試験としてOCEANS試験[3)]があり，GC療

法（gemcitabine（GEM）+carboplatin（CBDCA））に対するBevの上乗せ効果が確認されている。またプラチナ抵抗性再発卵巣癌（以下PT抵抗性再発癌）に対してはAURELIA試験[4]においてpegylated liposomal doxorubicin（PLD), weekly CBDCA，topotecanとのBevの上乗せ効果が報告されている。今回当院での再発卵巣癌21例に対するBev併用療法の使用状況，安全性，および有効性について検討を行った。

方　　法

当院で2014年６月から2018年９月までにBevを投与した再発卵巣癌（腹膜癌を含む）21例でのBevの投与期間，併用レジメン，中止理由，副作用，PFSを電子カルテを用いて後方視的に調査した。なおレジメン中の薬剤の略語表記については，PTX: paclitaxel, CBDCA: carboplatin, PLD: pegylated liposomal doxorubicin, NDP: nedaplatin, GEM: gemcitabineとした。

結　　果

PT感受性再発癌に対する使用は15例，PT抵抗性再発癌に対する使用は６例であった。Bev投与開始時年齢の中央値はPT感受性/抵抗性再発癌においてそれぞれ61歳（34-80歳）/63歳（44-83歳）であった（表１）。併用レジメンはPT感受性再発癌ではTC（PTX+CBDCA）７例（途中でCD（PLD+CBDCA），TN（PTX+NDP）に変更例を含む），CD４例，TN３例，GC（GEM+CBDCA）１例であった。TNレジメンはCBDCAアレルギーを認めた症例に対して使用した。PT抵抗性再発癌ではPLD６例であった。また全21症例においてBev投与前の画像診断にて腸管浸潤を認めなかった。PT感受性再発癌15例に対するBev投与回数の中央値は13コース（５-30コース），PFS中央値は15ヶ月（４-27ヶ月），PT抵抗性再発癌６例に対するBev投与回数の中央値は５コース（２-17コース），PFS中央値は9.5ヶ月（４-46ヶ月）であった。再発卵巣癌全体でのBev投与中止の理由はPD（progressive disease）６例（33%），有害事象８例（45%），患者の希望４例（22%）であった（表２）。PT感受性再発癌15例での中止理由はPD４例（33%），有害事象５例（42%），患者の希望３例（25%），PT抵抗性再発癌６例での中止理由はPD２例（33%），有害

表１　当院でBev投与を行った再発卵巣癌患者背景

		PT感受性再発癌 (n=15)	PT抵抗性再発癌 (n=6)
Bev開始時年齢（中央値）(範囲)		63歳 (44－83歳)	61歳 (34－80歳)
進行期	I	1	0
	II	0	0
	III	10	3
	IV	4	3
組織型	serous	9	4
	clear cell	1	0
	transitional cell	1	0
	不明	4	2
前治療（手術）	PDS	4	1
	IDS	10	3
	手術なし	1	2
前治療（化学療法）	TC	13	3
	TN	1	0
	GC	1	2
	DC	0	1
再発までの期間(中央値)(範囲)		12ヶ月 (6-38ヶ月)	3ヶ月 (1-5ヶ月)

Bev: Bevacizumab, PT 感受性再発癌: プラチナ感受性再発卵巣癌, PT 抵抗性再発癌: プラチナ抵抗性再発卵巣癌, PDS: primary debulking surgery, IDS: interval debulking surgery, TC: paclitaxel + carboplatin, TN: paclitaxel + nedaplatin, GC: gemcitabine + carboplatin, DC: docetaxel + carboplatin

事象３例（50%），患者の希望１例（17%）であり，PT感受性再発癌とPT抵抗性再発癌でBev投与中止理由に大きな差は見られなかった。有害事象は全グレードで蛋白尿10例（47.6%），高血圧16例（76.1%），消化管穿孔１例（4.8%），深部静脈血栓症１例（4.8%），関節痛２例（9.5%）であった。投与終了の理由となった有害事象８例のうち，蛋白尿は３例（14.3%），高血圧３例（14.3%），消化管穿孔１例（4.8%），深部静脈血栓症１例（4.8%）であった（表３）。消化管穿孔を生じた一例の臨床経過であるが，診断時年齢は59歳，診断は腹膜癌３c期であった。初回治療としてdose-dense TC（ddTC）５コース後にIDS（interval debulking surgery）を施行，術後化学療法としてddTC２コース＋TN１コース施行した。17ヶ月後に再発し，TN+Bev７コース施行，その後維持療法としてBev14コースを施行した（11ヶ月）。その後再再発し，TN+Bev２コース，PLD+Bev８コース終了後に食後の上腹部痛を認め，腹部CTを撮影したところ胃前庭部の穿孔と腸管外遊離ガスを認め，胃穿孔と診断した（図１）。13日間の絶食と補液による保存的加療を行い症状は改善した。

考　　察

Bevacizumabは抗VEGF抗体であり，2013年11月より卵巣癌に対する使用が承認された分子標的薬である。

初回化学療法におけるBevの使用に関する臨床試験としてGOG218試験[1)]，ICON７試験[2)]などがある。GOG218試験では卵巣癌Ⅲ，Ⅳ期を対象とし，TC療法群とTC+Bev併用（最大22サイクル使用）群を比較し，PFSはそれぞれ10.3ヶ月/14.1ヶ月とBev併用群でPFSを3.8ヶ月延長した。ICON７試験では卵巣癌Ⅰ～Ⅳ期を対象としTC療法群とTC+Bev併用（最大18サイクル使用）群を比較しPFSはそれぞれ22.4ヶ月/24.1ヶ月と，Bev併

表２　Bev投与中止の理由

	再発卵巣癌全体	PT感受性再発癌	PT抵抗性再発癌
PD	6(33%)	4(33%)	2(33%)
有害事象	8(45%)	5(42%)	3(50%)
患者の希望	4(22%)	3(25%)	1(17%)

PD: progressive disease

表３　Bev投与による有害事象（例）

有害事象(Grade)	1	2	3	4	5
蛋白尿	2	5	3	0	0
高血圧	2	11	3	0	0
消化管穿孔	0	0	1	0	0
静脈血栓症	0	0	1	0	0
関節痛	0	2	0	0	0

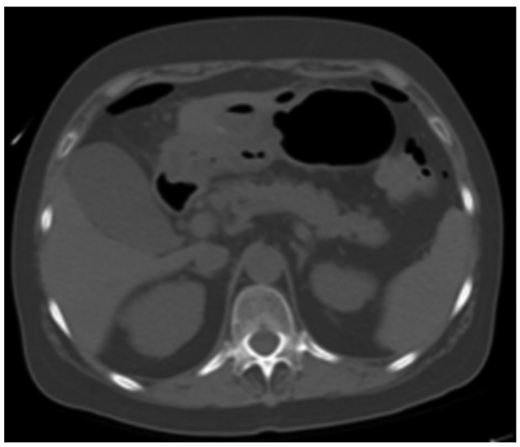


図１　胃穿孔を生じた症例の腹部CT画像
腸管内遊離ガスを認めた。

用群でPFSを1.7ヶ月延長した。いずれもコントロール群と比較してOS（overall survival）に差はないもののPFSを延長するという結果であった。PT感受性再発卵巣癌におけるBevの使用に関する臨床試験としてOCEANS試験[3]，PT抵抗性再発卵巣癌に関してはAURELIA試験[4]がある。OCEANS試験ではGC群，GC+Bev併用群を比較しPFS8.4/12.4ヶ月と4.0ヶ月延長し，AURELIA試験では化学療法群（PLD, weekly CBDCA，topotecan療法），Bev併用群を比較しPFSを3.4/6.7ヶ月と3.3ヶ月延長したと報告した。

過去の報告における有害事象発症率では，OCEANS試験ではPT感受性卵巣癌に対して蛋白尿（G3以上）が8.5%，高血圧（G3以上）17.4%，消化管穿孔（全Grade）０%，静脈血栓症（G3以上）4.0%であった。AURELIA試験ではPT抵抗性卵巣癌に対してそれぞれ2%，20%，2%，3%であった。当院の検討では14.3%，14.3%，4.8%，4.8%であり，過去の報告と概ね同様であるが蛋白尿はやや多い傾向にあった。

消化管穿孔の発現率は他癌腫に対する使用に比べて卵巣癌で高頻度とされており，消化管穿孔のリスク因子として３レジメンの治療歴，炎症性腸疾患の治療歴，初回手術時に腸管切除を施行したことなどが報告されている[6][7]。当院で経験した胃穿孔を発症した１例も，３レジメン目の治療中での発症であった。Bev使用に際しては外来経過フォロー中に腹痛の出現等に注意しながら，必要時は造影CT撮影を検討するなど，消化管穿孔の出現に注意しながら経過フォローを行う必要がある。

当院の検討と過去の報告におけるPFSを比較すると，PT感受性再発卵巣癌に対して当院でBev使用した群ではPFS15ヶ月，OCEANS試験では12.4ヶ月，PT抵抗性再発卵巣癌に対するBev使用群のPFSは当院で9.5ヶ月，AURELIA試験では6.7ヶ月であり，過去の報告と概ね同様の傾向にあった。

卵巣癌治療ガイドライン2015年版CQ18アップデイト（2018）[8]では卵巣癌に対する初回治療，プラチナ感受性再発，プラチナ抵抗性再発のいずれに対してもBevの併用，Bevによる維持療法が推奨されている（グレードB）。またOlaparib（PARP阻害薬）も卵巣癌に対する分子標的薬として新たに推奨された。Olaparibはプラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法としての使用が推奨されており（BRCA１/２遺伝子変異を有する場合：グレードB，BRCA１/２遺伝子変異を有さないもしくは不明な場合：グレードC１），今後もこれらの分子標的薬をいかに併用して治療方針を決定していくかが重要になると思われる。

結　論

再発卵巣癌21例に対してBevを有効に使用することができたが，消化管穿孔等有害事象に注意しながら使用していく必要がある。

文　献

１）Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD,

表４　過去の報告における有害事象発症率との比較（%）

	本研究（21例）	OCEANS (PT感受性再発癌)	AURELIA (PT抵抗性再発癌)
蛋白尿(≧G3)	14.3%	8.5%	2%
高血圧(≧G3)	14.3%	17.4%	20%
消化管穿孔(全Grade)	4.8%	0%	2%
静脈血栓症(≧G3)	4.8%	4%	3%

表５　過去の報告におけるPFSとの比較

本研究	OCEANS	
Bev併用（15例）	GC	Bev併用
15ヶ月	8.4ヶ月	12.4ヶ月

本研究	AURELIA	
Bev併用（6例）	CT	Bev併用
9.5ヶ月	3.4ヶ月	6.7ヶ月

PFS: progression-free survival, CT: chemotherapy (PTX, PLD, topotecan)

Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473–2483.
2）Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484–2496.
3）Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 2039–2045.
4）Pujade-Lauraine E1, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32: 1302–1308.
5）日本婦人科腫瘍学会．卵巣癌治療ガイドライン2015年度版．金原出版株式会社，2015.
6）Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, Douglas J, Burger RA, Armstrong D, Wenham R, McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5180–5186.
7）Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Monk BJ, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Fleming GF, Lim PC, Rubin SC, Katsumata N, Liang SX. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2014; 32: 1210–1217.
8）日本婦人科腫瘍学会．卵巣癌治療ガイドライン2015年度版CQ18アップデイト．金原出版株式会社.

【連絡先】
築澤　良亮
地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院産婦人科
〒730-8518　広島市中区基町7番33号
電話：082-221-2291　FAX：082-223-5514
E-mail：ytsukizawa@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.223-227

腹膜妊娠の疑いで腹腔鏡下腫瘤切除を施行したところ絨毛癌と判明した一例

片山　陽介・兼森　雅敏・田中奈緒子・築澤　良亮・久保　倫子・森川　恵司・植田麻衣子
依田　尚之・玉田　祥子・関野　和・依光　正枝・上野　尚子・石田　理・児玉　順一

地方独立行政法人　広島市立病院機構　広島市立広島市民病院　産婦人科

Suspected peritoneal pregnancy diagnosed as choriocarcinoma after laparoscopic tumor resection: A case report

Yosuke Katayama・Masatosi Kanemori・Naoko Tanaka・Yoshiaki Tsukizawa
Rinko Kubo・Keiji Morikawa・Maiko Ueda・Naoyuki Ida・Syoko Tamada・Madoka Sekino
Masae Yorimitsu・Naoko Ueno・Makoto Ishida・Junichi Kodama

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

絨毛癌は近年減少傾向にあり全女性人口10万人あたり0.1未満の稀な疾患である。今回我々は腹膜妊娠を疑い腹腔鏡下腫瘤切除を施行し，絨毛癌と診断した症例を経験したので報告する。症例は23歳２妊１産で約１年半前に正常分娩の既往があった。不正性器出血を主訴に近医を受診したところ妊娠反応陽性で子宮内に胎嚢を認めず，異所性妊娠の疑いで当科紹介となった。最終月経より８週０日，血清hCG値は829mIU/mLで経腟超音波検査で子宮内及び付属器周辺臓器に明らかな胎嚢様構造が認められず明らかな着床部位を認めなかった。流産，正常妊娠の可能性を考え経過観察を行ったが最終月経より11週目には血清hCG値2102mIU/mLと上昇した。MRIを施行するも着床部位は明らかでは無かった。最終月経より12週目に子宮内膜掻爬を行ったが絨毛組織を認めず，着床部位不明の異所性妊娠として有効性と安全性について説明の上，Methotrexate（MTX）単剤50mg/㎡を施行した。一時的に血清hCG値は326mIU/mLまで低下するも再上昇し全身CT検査並びにMTX単剤を再度行った。CT検査では下腹部正中に嚢胞性病変を認め腹膜妊娠が考えられた。血清hCG値は15987mIU/mLまで上昇し，腹腔鏡下手術を施行した。術中所見は大網に３cm大の暗赤色の腫瘤性病変を認め，同部位の大網を部分切除した。しかし，術後１週間目の血清hCG値は70185mIU/mLと上昇し，病理診断は絨毛癌の診断であった。これまでの経過より約１年半前の先行妊娠に伴う絨毛癌（絨毛癌診断スコア14点）としてEMA/CO療法を開始した。化学療法施行前に行った画像検査では肝臓S4，S8領域に転移を認めた。本症例はEMA/CO療法を行い血清hCGは順調に低下した。絨毛性疾患は初期よりhCG値が異常高値を示す場合が多いが今回の様な症例では異所性妊娠との鑑別が困難な場合もある。画像検索を行い腹腔鏡下手術で，病理診断を明らかにすることは重要であると考えられた。

A 23-year-old 2 pregnant woman with a history of a normal delivery approximately one-and-a-half years prior to her visit presented with a positive pregnancy test result, although imaging revealed no gestational sac in her uterus. Her serum human chorionic gonadotropin (hCG) level increased to 2102 mIU/mL during the 11th gestational week, and endometrial curettage performed during the 12th gestational week revealed no villous tissue. Methotrexate (MTX) therapy was initiated for suspected ectopic pregnancy after which the serum hCG level temporarily decreased to 326 mIU/mL. However, it increased again, and she underwent computed tomography (CT), and MTX therapy was reinitiated. CT revealed a cystic lesion in the lower abdomen, suggesting peritoneal pregnancy. The serum hCG level increased to 15987 mIU/mL, and laparoscopic surgery was performed. Intraoperatively, we observed a dark red omental tumor (3 cm) and resected the affected omentum. However, the serum hCG level increased postoperatively. Histopathological examination of the resected specimen revealed choriocarcinoma for which she received Etoposide, Methotrexate, Dactinomycin, Cyclophosphamide, vincristine therapy. Gestational trophoblastic diseases are occasionally indistinguishable from ectopic pregnancy (as observed in our patient). It is important to clarify the histopathological diagnosis by laparoscopic surgery using image inspection.

キーワード：絨毛癌，腹膜妊娠，腹腔鏡下手術，アリアス－ステラ反応
Key words：choriocarcinoma, peritoneal pregnancy, laparoscopic surgery, Arias-Stella reaction

緒　　言

絨毛癌は近年減少傾向にあり全女性人口10万人あたり0.1未満の稀な疾患である[1)]。このため我々が日常の診療で経験する機会は少ない。子宮に病巣がある場合には不正子宮出血が主な症状である。転移巣での出血（肺出血，消化管出血，腹腔内出血，脳出血）を契機に発見されることもある。また，初期の絨毛癌では主訴が不正性器出血，hCG値が高値であること，子宮内に胎嚢が存在しないことから異所性妊娠との鑑別に苦慮することもある[2)]。産婦人科領域においても腹腔鏡下手術は広く普及しているが，腹腔鏡下手術により組織学的診断をした報告は未だ少ないのが現状である。近年，診断技術の発達，栄養状態の改善，化学療法の進歩などにより，絨毛癌の治療成績は著しく向上しており，日本における寛解率は90％以上である[3)]。今回，我々はCT検査で腹膜妊娠を疑い腹腔鏡下腫瘤切除を施行し，絨毛癌と診断した症例を経験したので報告する。

症　　例

患者：23歳
妊娠分娩歴：２妊１産
主訴：不正性器出血
既往歴：なし
現病歴：約１年半前に正常経腟分娩の既往があった。月経様の不正性器出血を主訴に近医を受診したところ妊娠反応陽性であった。子宮内に胎嚢を認めないことから，異所性妊娠の疑いで当科紹介となった。最終月経より８週０日，血清hCG値は829mIU/mLで明らかな着床部位を認めなかった。流産，正常妊娠の可能性を考え経過観察を行った。最終月経より11週目には血清hCG値2102mIU/mLと上昇したが胎嚢は確認できなかった。また，MRIを施行するも着床部位を同定出来なかった。最終月経より12週目に子宮内膜掻爬を行ったが分泌期様の内膜組織であり，Chorionic villiは観察出来ず，Arias-Stella反応は認めなかった。着床部位不明の異所性妊娠として有効性と安全性について説明・同意の上Methotrexate（MTX）単剤50mg/㎡を施行した。一時的に血清hCG値は326mIU/mLまで低下するも約２週間後には9328mIU/mLまで再上昇し全身CT検査，並びにMTX単剤を再度行った。全身CT検査では下腹部正中に新規嚢胞性病変を認め腹膜妊娠が考えられた（図２）。

血清hCG値は徐々に減少傾向にあったため，経過観察を行ったところMTX２回目より３週間後に3824mIU/mLまで低下した。しかし，４週間後には15987mIU/mLまで急激な上昇を認めた。再度，全身CT検査を行ったが，既知の腹膜病変を認める以外に異常所見は認めず，腹腔鏡下手術を施行した（図３）。術

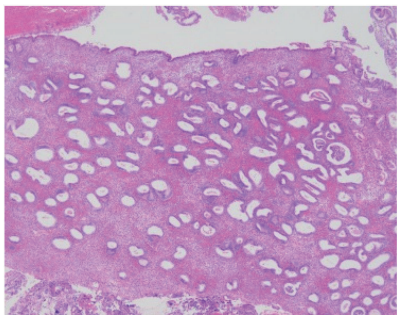


図１　子宮内膜掻爬　採取組織
分泌期様内膜　Arias-Stella反応を認めず（HE染色　×100）

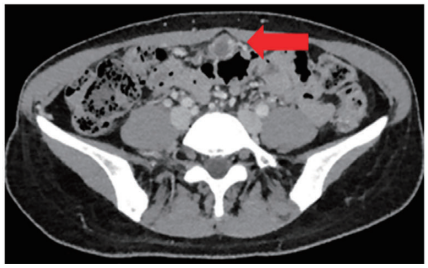


図２　造影CT検査
膣下正中に造影効果のある腫瘤影

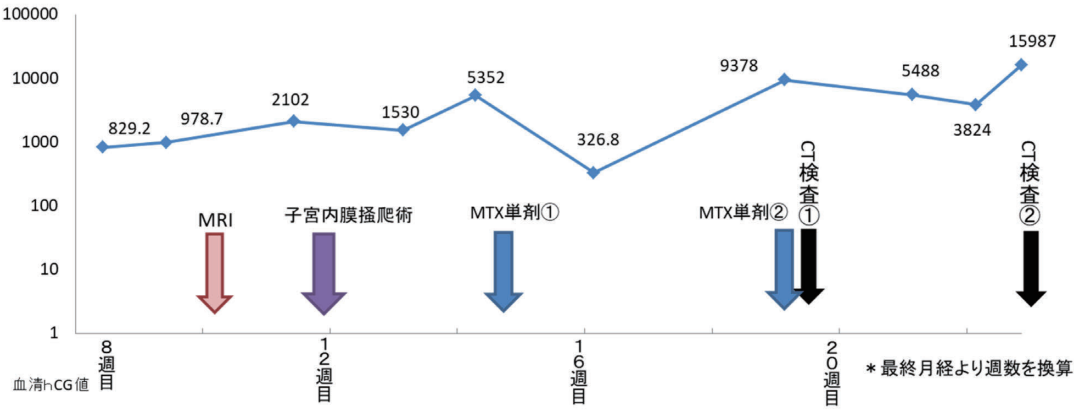


図３　術前までの血清hCG値の推移

中所見は大網に３cm大の暗赤色の腫瘤性病変を認め，同部位の大網部分切除を行った（図４）。しかし，術後１週間目の血清hCG値は70185mIU/mLと上昇，病理診断は出血壊死を伴う結節，異型を示す栄養膜細胞類似細胞の増殖を認め絨毛癌の診断であった（図５）。これまでの経過より約１年半前の先行妊娠に伴う絨毛癌としてEMA/CO療法（Etoposide：day1, 2 100mg/body+Methotrexate: day1, 300mg/㎡+ Actinomycin-D: day1, 2 0.5mg/body + Cyclophosphamide: day8 600mg/㎡ +Vincristine: day8 0.8mg/㎡）を開始した。化学療法施行前に行ったMRI，PET-CT検査では肝臓S4，S8領域に転移を認め（図６），絨毛癌臨床診断スコア；14点（FIGO 2000 staging；StageⅣ: 15）であった。本症例はEMA/CO療法を行いhCGは順調に低下した（図７）。その後，本症例は希望により他院に転院となった。

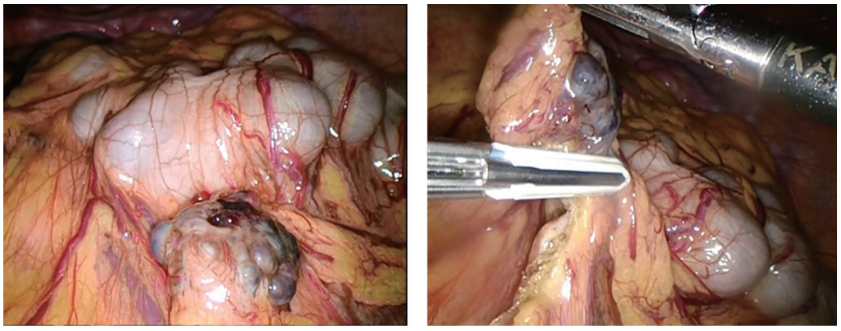


図４　腹腔鏡手術　腹腔内所見
左）大網に３cm大の暗赤色腫瘤
右）腫瘤切除

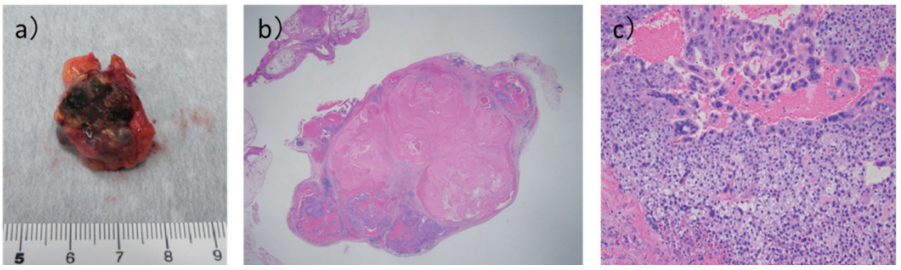


図５　切除腫瘤　組織検査
a）切除腫瘤　切開断面
b）出血壊死を伴う結節（HE染色　×20）
c）異型を示す栄養膜細胞類似細胞の増殖（HE染色　×200）

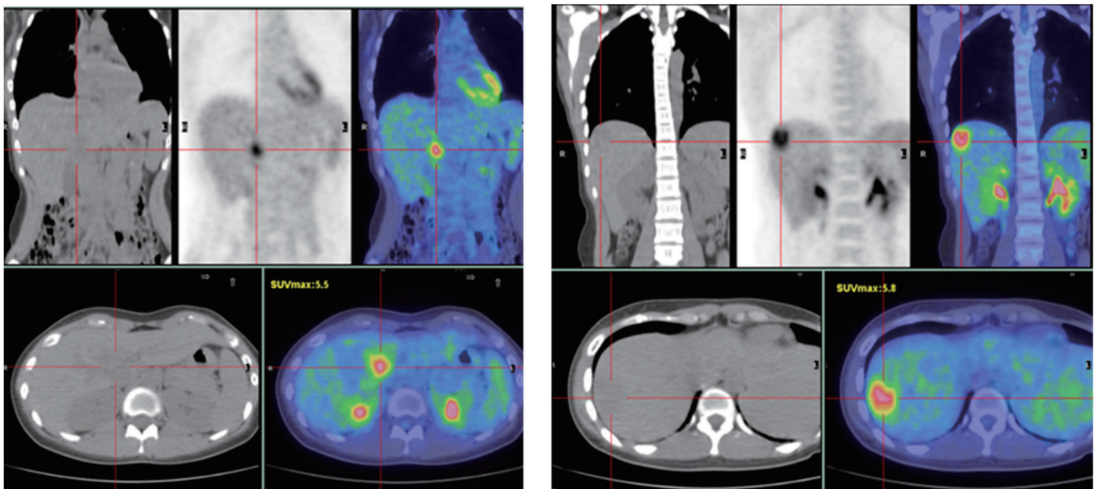


図６　FDG-PET検査
左）肝臓：S4領域 20mm　SUVmax: 5.5
右）肝臓：S8領域 34mm　SUVmax: 5.8

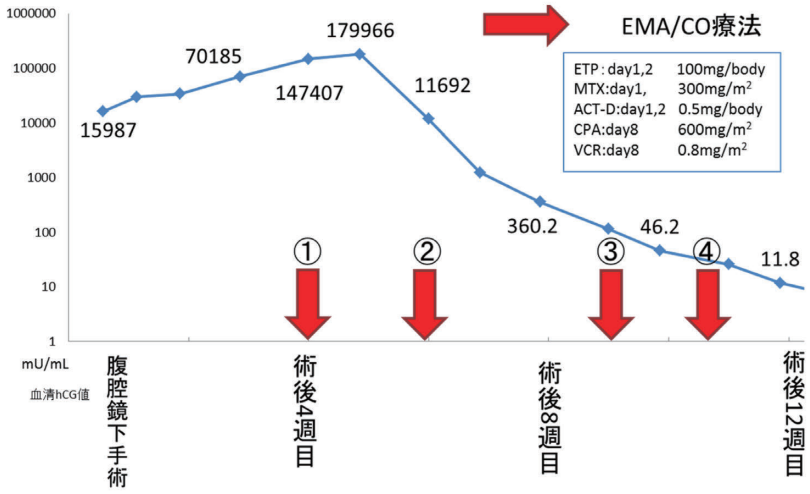


図７　腹腔鏡下手術後の血清hCG値推移

考　　察

絨毛癌はきわめてまれな疾患で，分娩・流産などあらゆる妊娠に続発し，妊娠性絨毛癌の先行妊娠の約半数は正常妊娠であり，流産，奇胎と続く[4]。発見契機としては不正性器出血や月経不順などが多いが初期は自覚症状に乏しく，hCG高値や付属器腫瘤を認める点で異所性妊娠に類似する。本症例も異所性妊娠の疑いで紹介された。初診時，血清hCG値は829mIU/mLで著明な高値ではなく，子宮内に胎嚢を認め無い事から異所性妊娠の可能性を第一に考えた。着床部位が不明であったため子宮内膜全面掻爬術を行ったが，絨毛成分は認めず，またArias-Stella反応は認めなかった。Arias-Stella反応は絨毛のtrophoblastから分泌されるhCGに対する反応や卵胞ホルモン，黄体ホルモンに対する干渉によって発生すると言われている。流産後の子宮内膜掻爬材料の組織病理検査で最も高頻度（20-70%）に認められ，流産後も数週間はこの変化が持続すると言われている。この他，正常妊娠，異所性妊娠等に見られる[5]。本症例ではArias-Stella反応は見られなかった。これは先行妊娠が１年半前であり，妊娠黄体が形成されなかった可能性が考えられる。絨毛性疾患とArias-Stella反応の関係のまとまった報告はないが，子宮内膜掻爬術は異所性妊娠と絨毛性疾患鑑別の一助になる可能性がある。川内らは子宮内膜細胞診でArias-Stella反応に由来すると考えられる異形細胞を認めた異所性妊娠の症例を報告している[6]。

従来から絨毛癌は多臓器転移をきたして初めて診断されるケースが多いとされており，早期の治療介入が生存期間の延長に大いに寄与する[7]。近年では，医療技術の進歩・普及により初期絨毛癌例が増加する事が予想される。しかし，現時点では初期絨毛癌と異所性妊娠の鑑別に関する報告はcase reportに留まっている。妊娠性絨毛癌では病変存在部位により自他覚症状は異なる。子宮や腟転移のある場合には不正性器出血を来すことが多く，時に大量出血となる場合もある。消化器系や肺，頭蓋内病変が診断の契機になった報告は散見されるが本症例では大網病変であった。大網病変例の報告は２例のみであった[8, 9]。本症例では腹腔鏡下大網切除により組織病理学的診断を得た。

絨毛癌の診断には絨毛癌診断スコアで点数を算出し，５点以上であれば臨床的絨毛癌，４点以下であれば臨床的侵入奇胎と診断する。絨毛癌診断スコアの正診率は高く，組織診断との一致率は約91%である[10]。点数を算出するときの際に留意するべきことは，肺転移巣の診断と基礎体温の項目である。肺転移の診断は胸部単純Xp線撮影で行われているために，CTで個数/大小を判定すると侵入奇胎を絨毛癌と判定することがある。また，基礎体温の項目ではhCGがカットオフ値になる前から月経が開始することがあり，hCGがカットオフ値以下に下降したことを数回確認してから判定することが必要である。一方，欧米ではFIGO 2000 Scoreが汎用されている。FIGO 2000 Scoreでは化学療法の奏効性からHigh-risk（７点以上）Low-risk（６点以下）に分類され，High-riskでは多剤併用療法，Low-riskでは単剤による治療を推奨している。High-riskでは本邦における絨毛癌，Low-riskでは侵入奇胎に相当するが，診断の乖離がある報告[11]もあり現状では参考程度にとどめるべきと考えられる。

絨毛癌は化学療法が奏効する疾患であり，治療の主体は化学療法であるが，子宮摘出や肺転移巣の切除などの手術療法，脳転移や肝転移に対する放射線治療法など集学的治療が必要なこともある。これらの集学的治療が確立し，近年，転移巣のない子宮絨毛癌では100%，転移巣のある症例でも85-90%の寛解率が得られてい

る[12, 13, 14]。本症例は着床部位不明の異所性妊娠と考えられた正期産後の初期絨毛癌であった。絨毛癌診断スコアでは臨床的侵入奇胎と臨床的絨毛癌の鑑別において汎用される場合が多いが，鑑別疾患に上がらなかった場合にはスコアリングは行われない。今後も，初期絨毛癌例が増加する事が予想され，先行妊娠が流産や正期産であった場合には診断に苦慮する可能性がある。常に侵入奇胎や絨毛癌の絨毛性疾患を念頭に置く必要がある。病変部が腹腔内の場合には低侵襲手術である腹腔鏡下手術で病理学的検査を行い診断することは重要と思われる。本症例でもEMA/CO療法により寛解が得られている。

結　　語

絨毛性疾患は多発転移，血清hCGが異常高値を示す場合が多いが今回の様な症例では異所性妊娠との鑑別が困難な場合もある。画像検索を行い腹腔鏡下手術で，病理診断を明らかにすることは重要であると考えられた。

文　　献

1）Ojendiz-Nava RC, Niebla-Cárdenas D, Hernández-Flores SE, Audifred-Salomón JR, Morales-Leyte AL. Metastatic-choriocarcinoma associated with Wunderlich syndrome: case report and literature review. Ginecol Obstet Mex 2015; 83(3): 189–194.

2）Rao KV, Konar S, Gangadharan J, Vikas V, Sampath S. A pure non-gestational ovarian choriocarcinoma with delayed solitary brain metastases: Case report and review of the literature. Aleurosci Rural Pract 2015; 6: 578–581.

3）Matsui H, Suzuka Ki, Iitsuka Y, Katsuyoshi S, Seki S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. Gynecol Oncol 2000; 78: 28–31.

4）土井生子，小林剛大，田近映子．卵管間質部に発生した絨毛癌の1例．沖縄産婦会誌2015；37：143–147.

5）Arias-Stella J Jr, Arias-Velasquez A, Arias-Stella J. Normal and abnormal mitoses in the atypical endometrial change associated with chorionic tissue effect. Am. J. Surg. Pathol 1994; 18: 694–701.

6）河内茂人，岩淵浩之，舟山仁．子宮内膜細胞診により疑われた子宮外妊娠の一症例．日産婦神奈川地方部会会誌 1990；26：199–201.

7）Gerbie MV, Brewer Jl, Tamimi H. Primary choriocarinoma of the ovary. Obstet Gynecol 1975; 46: 720–723.

8）Wan X, Li J, Xie X. Extrauterine choriocarcinoma of greater omentum after tubal pregnancy. International. Journal of Gynecological cancer 2006; 16,: 1439–1478.

9）Sakumoto K, Nagai Y, Inamine M, Kanazawa K. Primary omental gestational choriocarcinoma ascertained by deoxyribonucleic acid polymorphism analysis. Gynecol Oncol 2005; 97: 243–245.

10）絨毛性疾患登録委員会報告．日産婦誌1987；39：871–880.

11）大谷真弘，黒星晴夫，松島洋，辰巳弘，森泰輔，岩破一博，北脇城．絨毛癌診断スコアとFIGO 2000 staging and risk factor scoring systemで診断が異なった難治性絨毛性疾患の1例．産科と婦人科 2016；83（9）：1098–1102.

12）Lurain JR. Management of high-risk gestational trophoblastic disease. J Report Med 1998; 43 44–52.

13）Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stageⅡ–Ⅳ: risk factor score>or=7. J Report Med 1998; 55 199–207.

14）Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, Pappin C, Schmid P, Seckl MJ. A comparison of patient with replapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. Br J Cancer 2007; 96: 732–737.

【連絡先】
片山　陽介
地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院産婦人科
〒730–8518　広島市中区基町7番33号
電話：082–221–2291　FAX：082–223–5514
E-mail：kasasoyoukatayama@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.229–232

腟からの腸管脱出を伴った骨盤臓器脱の２例

河原　義文・片山　沙希・石川　陽子・岡　真由子・佐藤麻夕子・岡崎　倫子

津山中央病院　産婦人科

Pelvic organ prolapse associated with intestinal prolapse through the vagina: Two case reports

Yoshifumi Kawahara・Saki Katayama・Youko Ishikawa・Mayuko Oka・Mayuko Satou・Michiko Okazaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Tsuyama Chuo Hospital

ペッサリー療法は骨盤臓器脱の非観血的治療法として普及している。今回我々は，長期にわたりペッサリー装着していた女性が腟より腸管脱出を起こした２症例を経験した。【症例１】84歳女性で約12年間ペッサリーを使用した後２個目のペッサリーを装着し２年後に腟壁より腸管脱出した。【症例２】83歳女性で子宮脱の手術後腟脱となり約５年間ペッサリー装着し，自然脱出し５か月後に腟より腸管脱出した。２症例とも，腸管整復でき経過良好であった。骨盤臓器脱を診察するに当たって，十分な情報提供のもとに治療法を選択し，もしペッサリー療法を施行した場合にはその後の長期にわたる慎重なフォローが必要である。

Pessary insertion is commonly used as nonsurgical therapy for pelvic organ prolapse. We describe two women with a history of long-term pessary use who developed intestinal prolapse through the vagina.【Case 1】An 84-year-old woman with a 13-year history of pessary insertion presented with intestinal prolapse through the vagina.【Case 2】An 83-year-old woman reported undergoing an operation for uterine prolapse with a 5-year history of pessary insertion. The pessary was spontaneously extruded, and 5 months later, she developed intestinal prolapse through the vagina. Women who undergo medical examination for pelvic organ prolapse should be informed about treatment choices for their condition, and women who opt for pessary insertion require close follow-up.

キーワード：ペッサリー，骨盤臓器脱，腸管脱出
Key words：pessary, pelvic organ prolapse, prolapse of intestine

緒　　言

超高齢者社会になり骨盤底臓器の機能障害は重要な領域となってきている。骨盤臓器脱もその１つであるが，その治療法は骨盤底筋訓練，ペッサリー療法，外科的手術がある。今回我々は，非観血的治療法であるペッサリー療法を施行中あるいはペッサリー療法施行後に腟壁より腸管脱出を引き起こした２症例を経験したので報告する。

症　例　1

＜患者＞84歳女性
＜主訴＞臓器脱出感
＜既往歴＞総胆管結石（内視鏡的処置歴あり），胃胆管瘻孔，高血圧
＜現病歴＞70歳頃子宮脱のため他院でペッサリー（エボナイト製硬性リング）挿入されていたが，再度子宮脱出のため総合病院受診するもペッサリーは後腟壁に埋没し効果なくなっており処置できないといわれていた。前医受診し，挿入済みのペッサリー抜去困難のため，追加で更に大きいペッサリー（ポリ塩化ビニル製軟性リング）を挿入して２年間経過観察した。再々度ペッサリーの効果がなくなり子宮脱となり当科紹介予定であった。夜間腹痛嘔吐出現し当院救急外来受診となった。
＜現症および診察所見＞
臍部中心の腹痛あり，圧痛および反跳痛はなかった。
完全子宮脱があり腟から小腸が約40–50cm脱出していた。腸管には白苔が付着し腸管浮腫あり，血色はやや不良であるが壊死はなかった。腟内に２個のペッサリー（エボナイト製硬性リングとポリ塩化ビニル製軟性リング）があった（図１，２）。
血圧130/82mmHg　脈拍数72　SpO2 98%（room air）
WBC：11200　CRP：22.3mg/dl　Cr：0.88　TP：4.1g/dl　ALB：2.1g/dl
＜経過＞
同日緊急手術施行した。後腟円蓋部に４cmの穿孔あるも直腸損傷はなかった。ダグラス窩には少量の膿の貯留があった。腟より脱出した小腸を大量の生理食塩水で

洗浄し，経腟的に黒色のエボナイト製硬性リングを切断抜去し腹腔内に小腸完納した。ポリ塩化ビニル製軟性リングは経腹的に抜去した。小腸表面の白苔除去し，大量の生理食塩水で腹腔内小腸を洗浄し経腟的に後腟円蓋穿孔部縫合および腟閉鎖術を施行した（図３，４，５）。術後経過良好で術後８日目退院となった。



図１　白苔付着および発赤を伴う脱出した小腸

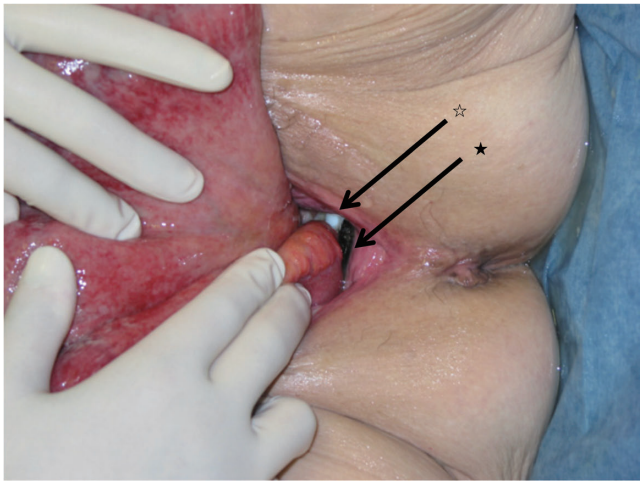


図２　腟内にエボナイト製硬性リング（★）とポリ塩化ビニル製軟性リング（☆）を認める

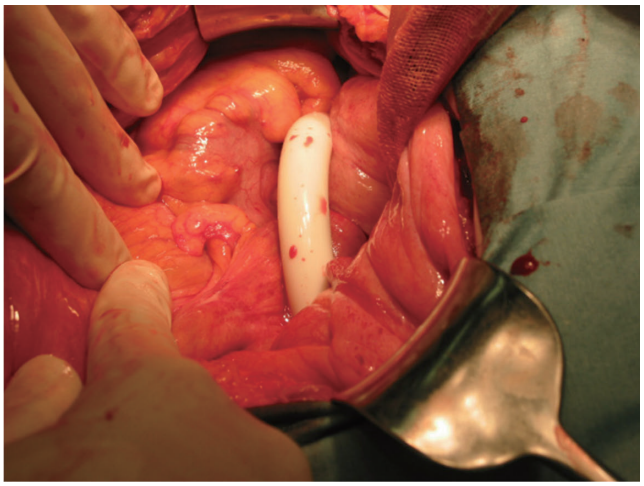


図３　腹腔内に脱出したポリ塩化ビニル製軟性リング



図４　抜去したエボナイト製硬性リング（右）とポリ塩化ビニル製軟性リング（左）



図５　腟閉鎖術１か月後



図６　発赤を伴う脱出した小腸

症　例　２

＜患者＞83歳女性
＜主訴＞膣よりの腸管脱出のため近医より紹介
＜既往歴＞狭心症，腸管ヘルニア手術２回，子宮脱手術
＜現病歴＞78歳前医で子宮脱手術施行，その後膣脱のためペッサリー挿入中であった。83歳２月より前医受診歴なし。83歳５月ペッサリー自然脱出するもその後放置していた。10月トイレで腹圧をかけたとき著明な脱出あり前医受診し，腸管脱出のため当院紹介となった。
＜現症および診察所見＞
膣より発赤した小腸が脱出していた（図６）。
WBC：8700　CRP：0.0mg/dl　Cr：0.51　TP6.4g/dl
vital sign：問題なし
＜経過＞
同日緊急手術（小腸脱出の整復術）施行した。
経膣的に小腸を腹腔内に完納した。直腸損傷はなかった。腹腔内に関して左側はS状結腸を脱転し後腹膜と膀胱漿膜を縫合し，右側も後腹膜と膀胱漿膜を縫合し，骨盤腔最下方に閉鎖腔を形成した。離断した膣断端を経膣的に縫合した。
術後経過良好であったが，歩行困難のため整形外科で急速破壊型股関節症と診断され術後17日目整形外科転科となった。
その後再発を見ていない。

考　　察

子宮脱の治療法として，骨盤底筋訓練，ペッサリー療法，外科的手術がある。
産婦人科診療ガイドライン2017によると，有症性のPOP-Q stage Ⅰには骨盤底筋訓練，有症性のPOP-Q StageⅡ以上には，ペッサリー療法や手術療法が推奨されており[1]，低侵襲でありながら効果のあるペッサリー療法は日常的に行われる治療法である[2)3)]。
ペッサリー療法には連続装着法と自己着脱法があり，前者は常に装着していて２～３か月毎に通院が必要である。後者は症状が強い時間帯のみ自己挿入する方法で通院回数が少なく，抜去すれば性交も可能である。わが国ではほとんどが連続装着法が行われている。
ペッサリー療法の有害事象として，膣炎，悪臭を伴う帯下の増加，痛み，不快感，便秘，あるいはまれではあるが重篤な有害事象である直腸膣瘻，膀胱膣瘻，膣壁穿孔などがある。短期的にはどれくらい有害事象があるかという報告[4)5)]はあるが，Sarma et al.[6]は６～９年間の長期的にわたり患者フォローし報告している。その報告によると，４週間以上ペッサリーの継続装着した患者の56%に有害事象が発生し，６年間以上継続できた患者は，14%であった。６年未満で中断した患者の44%は経過観察（骨盤底筋訓練を含む），30%は手術施行となった。有害事象の種類（複数症状を有する患者あり）は出血：47%，脱落：28%，帯下：26%，痛み・便秘：26%と多くの患者が症状を訴えた。またこのようなデータを示して患者に対してどのような治療法を選択するか相談することが重要であると述べている。
ポリ塩化ビニル製軟性リングであるWallesリングペッサリー®の添付文書には，禁忌事項として，急性の骨盤内炎症のある患者と膣部に感染症や炎症がある患者には使用禁忌と記載されている。また警告として使用方法について，本品の挿入前及び挿入後には，膣鏡を使って膣内を観察すること。特に本品を取り外した後は，潰瘍，出血，感染等がないか必ず診察すること。本品は挿入後２～３ヶ月毎に取り出し，膣内の接触面を必ず診察すること〔長時間放置により，本品が膣壁に埋没嵌頓したり，瘻孔を形成する等の恐れがあるため〕，と記載されている。したがって，患者の医療機関受診及び医師の丁寧な診察が必要とされる。Arias et al.[7]は，ペッサリーによる膀胱膣瘻を報告し，有害事象防止のためには，患者教育，局所のエストロゲン投与，うまくフィットしたペッサリー使用が非常に重要であると述べている。
木村ら[8]は，ペッサリー装着の高齢女性の直腸膣瘻に対して有茎大網充填が有用であった症例を報告している。またペッサリーによる直腸膣瘻の自然治癒の報告[9]もあるが，今回我々が経験した症例は膣壁穿孔のため腸管脱出を起こしたが無事整復でき経過良好であったが，瘻孔，穿孔は外科的処置が必要なことが多く避けたい合併症である。
骨盤臓器脱患者を診察するに当たって，十分な情報提供のもとに治療法を選択し，もしペッサリー療法を施行した場合にはその後の長期にわたる慎重なフォローが要求されると考えられる。

＜利益相反＞開示すべき利益相反はありません。

文　　献

１）日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン外来編2017，2017.
２）Cundiff GW, Weinder AC, Visco AG, Bump RC, Addison WA. A survey of pessary use by members of the Amerina urogynecologic society. Obstet Gynecol 2000, 95: 931-935.
３）Pott-Grinstein E, Newcomer JR. Gynecologists' patterns of prescribing pessaryies. J Reprod Med 2001, 46: 205-208.
４）Komesu YM, Rogers RG, Rode MA, Craig CE, Gallegos KA, Montoya AR, Swartz CD. Pelnic floor symptom changes in pessary users. Am J Obstet

Gynecol 2007, 197: 620e1-6.
5）Ruwan F, Ranee T, Abdul S, Sheetle S, Peter J. Effect of vaginal pessaries on symtoms associated with pelvic organ prolapse. Obstec Gynecol 2006, 108: 93-99.
6）Sarma S, Ying T, Moor KH. Long-term vaginal ring pessary use:discontinuation rates and adverse events. Int J Obstet Gynecol 2009, 116(13): 1715-21.
7）Arias BE, Ridgeway B, Barber MD. Complication of neglected vaginal pessaries:case presentation and literature review. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008, 19(8): 1173-1178.
8）木村和孝，船橋公彦，甲田貴丸，鏡哲，牛込充則，金子奉暁，塩川洋之，栗原聰元，小池淳一．子宮脱用リングペッサリー留置による高齢者の直腸腟瘻に対し有茎大網充填が有用であった１例．日本消化器外科学会誌 2019，52(2)：112-118.
9）中村美佐子，西田秀隆，山西歩，古板規子，藁谷深洋子．臨床的な自然治癒を認めたリングペッサリーによる直腸腟瘻．産婦人科の進歩 2012，64：132-136.

【連絡先】
河原　義文
津山中央病院産婦人科
〒 708-0841　岡山県津山市川崎 1756
電話：0868-21-8111　FAX：0868-21-8205
E-mail：maki-yk@tch.or.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.233-238

進行性の低ナトリウム血症を契機に産褥早期に診断し得たSheehan症候群の１例

白蓋雄一郎・田村　博史・三原由実子・品川　征大・澁谷　文恵
田村　功・前川　亮・竹谷　俊明・杉野　法広

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科

Early diagnosis of Sheehan's syndrome based on hyponatremia observed during the early postpartum period: A case report

Yuichiro Shirafuta・Hiroshi Tamura・Yumiko Mihara・Masahiro Shinagawa・Fumie Shibuya
Isao Tamura・Ryo Maekawa・Toshiaki Taketani・Norihiro Sugino

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

Sheehan症候群は，分娩時大量出血により汎下垂体機能低下を来す疾患で，分娩後早期の発症は稀とされている。今回，進行性の低ナトリウム血症を契機に診断し得たSheehan症候群の１例を経験した。症例は，31歳の初産婦で，近医にて妊娠40週１日に経腟分娩となったが，弛緩出血を認めたため当科へ搬送となった。出血性ショックおよびDICの状態で，子宮内からの持続的な出血を認めたため，同日，緊急子宮全摘術を施行した。術後ICU入室１時間後に再度ショックバイタルとなり腹腔内出血が疑われたため再開腹による止血術を施行した。総出血量7,900 gで，輸血はRBC 28単位，FFP 32単位，PC 60単位であった。進行性の低Na血症を認めたため術後４日目に基礎ホルモン値（ACTH，TSH，PRL，FSH，LH，FT3，FT4，cortisol）を測定したところいずれも低値で，ステロイドおよび高張食塩水投与により低Na血症は改善した。各種負荷試験（CRH，TRH，LH-RH，インスリン低血糖，GHRP-2）ではいずれも低反応で，術後９日目のMRIでは下垂体辺縁のみが造影され内部の造影効果を認めないhook-shaped enhancementを呈していたため，Sheehan症候群と診断し，ホルモン補充療法を開始した。大量出血例の産褥管理にはSheehan症候群を念頭に置いて管理する必要があると思われる。

We report early diagnosis of early-onset Sheehan's syndrome based on clinically detected hyponatremia. A 31-year-old woman who underwent vaginal delivery at 40 weeks' gestation at a maternity hospital presented with postpartum hemorrhage-induced hypovolemic shock. She received blood transfusion and underwent total abdominal hysterectomy. Intra-abdominal hemorrhage occurred 1 hour postoperatively, necessitating blood transfusion (a total of 28 units of red blood cells, 32 units of fresh frozen plasma, and 35 units of PC), and we performed exploratory laparotomy for stanching hemorrhage. Laboratory investigations performed 4 days postoperatively revealed hyponatremia with low basal serum levels of thyroid-stimulating hormone, adrenocorticotropic hormone, prolactin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, free triiodothyronine, free thyroxine, and cortisol. Hyponatremia responded to steroid and hypertonic saline administration. Corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, luteinizing hormone-releasing hormone, growth hormone-releasing hormone, and insulin tolerance tests showed a low response. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the head performed 9 days postoperatively revealed enhancement of the pituitary stalk, posterior lobe and most of the marginal zone of the anterior lobe of the pituitary with an unenhanced central portion. Based on these findings, the patient was diagnosed with Sheehan's syndrome, which should be considered in the differential diagnosis in women presenting with early postpartum hemorrhage.

キーワード：Sheehan症候群，低Na血症，分娩後出血
Key words：Sheehan's syndrome, hyponatremia, postpartum hemorrhage

緒　　言

Sheehan症候群は1937年に病理学者Harold L Sheehanが報告した疾患で，分娩時の大量出血・ショックに続いて生じる下垂体前葉機能低下症とされる[1]。Sheehan症候群の診断時期は産後数年～数十年後とされており[2-4]，早期診断の報告は決して多くない。

今回，産褥早期に発症し，進行性の低Na血症を契機に診断し得たSheehan症候群の一例を経験したため報告する。

症　　例

【年齢】31歳
【産科歴】３妊０産（AA*2）

【既往歴】21歳：十二指腸潰瘍
【家族歴】特記事項なし
【現病歴】近医産婦人科にて妊娠40週１日に3,252 gの男児を経腟分娩した。分娩後に約1,400 mlの弛緩出血を認め，shock index 1.5となったため，分娩２時間後に当科へ救急搬送となった。
【入院後の経過】当科到着時JCS1，血圧63/45 mmHg，心拍数133 bpmであり，hypovolemic shockの状態であった。子宮収縮は不良で，子宮内より持続的な出血を認めた。入院時の血液検査（表１）では，Hb 4.4 g/dLと重度の貧血を認め，また産科DIC scoreは16点とDICの状態であった。到着後直ちに急速輸液と子宮収縮剤投与を開始し，子宮内にBakriバルーンを挿入，腟内にヨードホルムガーゼを充填した。また到着後から照射赤血球濃厚液（RCC）の輸血を開始した。しかし，その後も子宮収縮は改善せず，出血が持続するため，腹式単純子宮全摘術を施行した。手術時間は189分，術中出血量3,200 ml，術中輸血量はRCC 14単位，新鮮凍結血漿（FFP）20単位，照射濃厚血小板（PC）20単位であった。
摘出子宮は肉眼的には異常所見を認めなかったが，病理組織診にてOil red O染色を施行したところ，子宮頸部血管内に陽性物質を認めた（図１）。
術後は挿管のままICUへ入室した。収縮期血圧120 mmHg台，心拍数80 bpm台と安定しており，血液検査ではHb 9.2 g/dLと貧血は改善傾向，DICも改善傾向であった。しかし術１時間後に収縮期血圧60 mmHg台，心拍数140 bpm台とshock状態となり，腹腔内ドレーンより血性排液350 mlを認めたため，腹腔内出血と診断し，試験開腹術を施行した。左子宮動脈（結紮部より中枢側）から強出血を認めたため，ここを結紮止血し

表１　入院時血液検査所見

末梢血					
WBC	31320	μL	BUN	10	mg/dL
RBC	143	10^4/μL	Cre	1.08	mg/dL
Hb	4.4	g/dL	Na	133	mEq/L
Ht	14.5	%	K	3.2	mEq/L
Plt	16.2	10^4/μL	Cl	105	mEq/L
			CK	443	U/L
生化学			凝固系		
TP	2.2	g/dL	APTT	145.8	sec
Alb	4.7	g/dL	PT	34.3	sec
T.Bil	0.7	mg/dL	PT-%	19.9	%
AST	18	U/L	PT-INR	2.83	
ALT	4	U/L	Fib	測定不能	
LDH	225	U/L	D-dimer	752.3	mg/L
ALP	250	U/L	AtⅢ	40.0	%

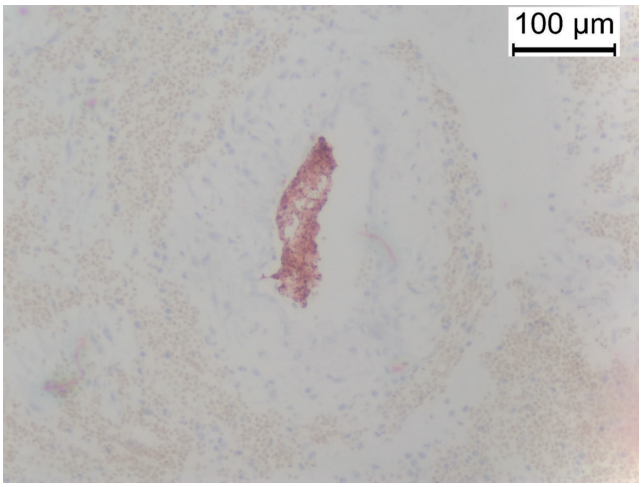


図１　摘出子宮血管内のOil red O染色陽性物質

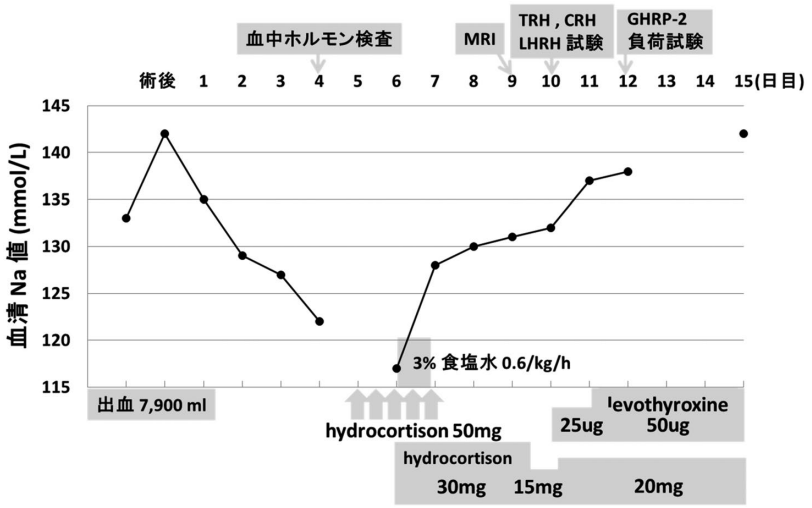


図２　術後経過

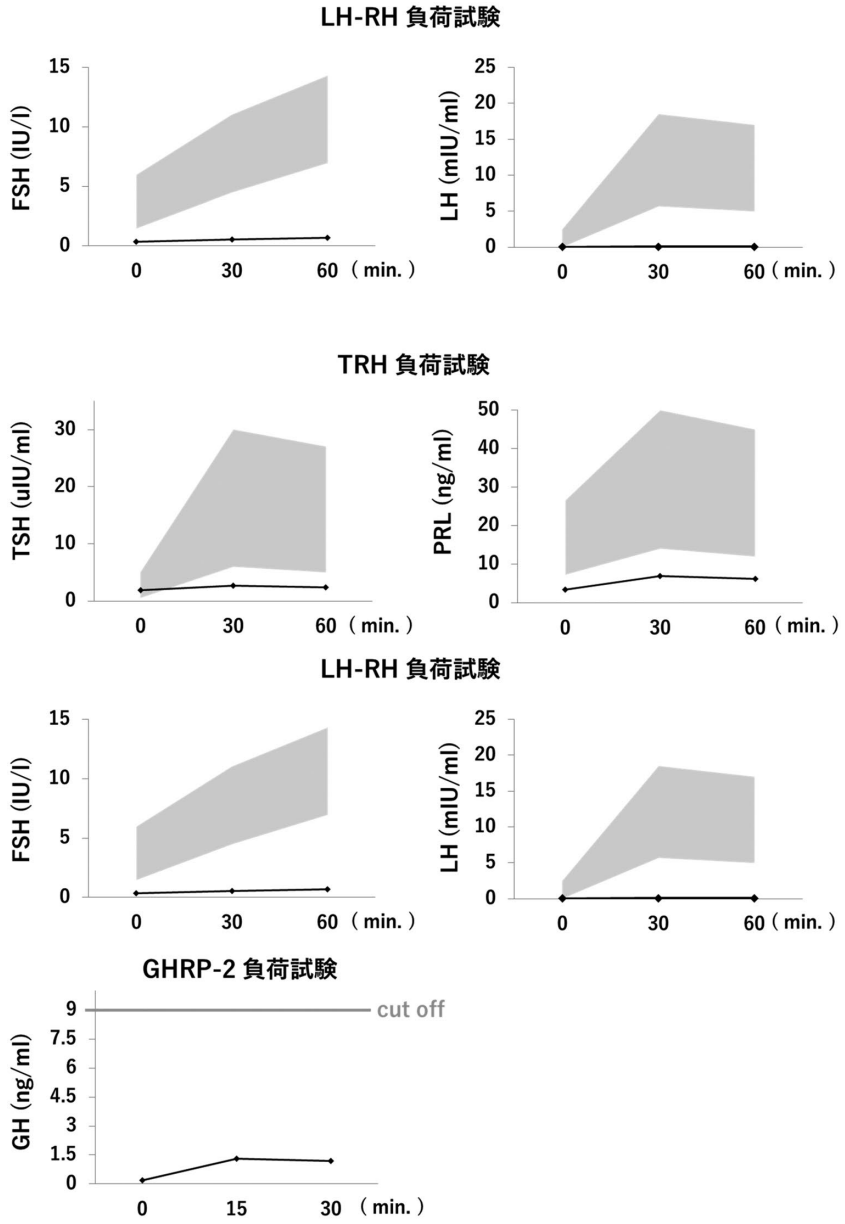


図３　ホルモン分泌刺激試験

表２　血中ホルモン値（術後４日目）

ホルモン	基礎値	正常値
GH	0.61 ng/ml	0～2.10
PRL	5.62 ng/ml	5.18～26.53
ACTH	6.1 pg/ml	7.2～63.3
cortisol	1.7 ug/dl	5.0～20.0
LH	0.01 mIU/ml	5～20
FSH	0.18 IU/l	5～15
TSH	1.29 uIU/ml	0.50～5.00
fT3	1.6 pg/ml	2.3～4.0
fT4	0.7 ng/dl	0.9～1.7

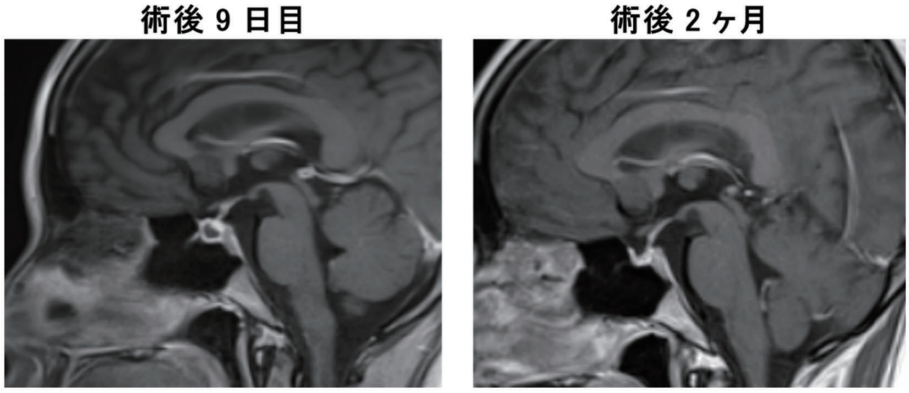


図４　頭部MRI検査

た。手術時間は135分，術中出血量2,563 ml，術中輸血量RCC 14単位，FFP 12単位，PC 20単位であった。術後はICUへ入室し，全身状態は安定，貧血・DICも改善に向かった。

【術後経過】術後順調に回復し，術後１日目にはICUから一般病棟へ帰棟した。しかし術後２日目から血清Na値は徐々に低下し，術後４日目には122 mmol/Lと低Na血症を認めた（図２）。また，頭痛や倦怠感，体温調節不良の訴えがあった。下垂体前葉ホルモン，甲状腺ホルモン，コルチゾールを測定したところ，PRLおよびTSH以外の項目で低値を認め（表２），汎下垂体機能低下症の所見であった。内科へ紹介し，ホルモン分泌刺激試験（図３）を施行した。LH-RH負荷試験，TRH負荷試験，CRH負荷試験，GHRP2負荷試験いずれも低反応であり，汎下垂体前葉機能低下症に伴う副腎皮質機能低下および甲状腺機能低下の所見であった。

下垂体の評価を目的に頭部MRI検査を施行した（図４）。術後９日目には下垂体内部は嚢胞状で下垂体

辺縁のみが造影されているが，術後２ヶ月では下垂体漏斗・後葉・前葉の一部が造影されるhook-shaped enhancementを呈していた。

以上の所見よりSheehan症候群と診断された。治療として，術後５日目からヒドロコルチゾン100 mg/日を静注した。翌日の血清Na値が117 mmol/Lとさらに低下していたため，ヒドロコルチゾン補充に加えて，高張食塩水による補正を開始した。以後低Na血症は改善に向かったため，術後７日目からはヒドロコルチゾン静注は50 mg/日に減量し，ヒドロコルチゾン内服を30 mg/日から開始した。その後，ヒドロコルチゾンの量を調整しつつ，レボチロキシン補充を行った。現在，ホルモン補充療法（ヒドロコルチゾン内服，甲状腺ホルモン内服，ヒト成長ホルモン自己注射，エストロゲン貼付剤）継続中である。

考　　察

本症例は分娩後大量出血に対して単純子宮全摘術を施行した。出血の原因として，摘出子宮の血管内にOil red O染色陽性物質（脂肪成分）を認めたが，alcian blue染色やSTn1抗体による免疫染色では染色されなかったため，子宮型羊水塞栓症の可能性はあるものの，確定診断には至っていない。

術後，進行性の低Na血症を契機に各種ホルモン値を検査した。下垂体前葉ホルモン，副腎皮質ホルモン，甲状腺ホルモンが低値であり，ホルモン分泌刺激試験においても低反応性を示した。頭部MRI所見と合わせてSheehan症候群による汎下垂体機能低下と診断された。頭部MRIでは，術後早期には下垂体辺縁のみが造影され，その後の検査では下垂体漏斗・後葉・前葉の一部が造影されるhook-shaped enhancementを呈していた。下垂体前葉の中心部はほぼ下垂体門脈のlong portal vein（LPV）の支配領域であり，前葉の上部辺縁は上下垂体動脈の分枝である梁柱動脈（TA）によって，それ以外の部分は皮膜動脈（CA）によって支配される。後葉との境界はshort portal vein（SPV）に，後葉は下下垂体動脈に支配されている。LPVの血流のみが途絶した症例では前葉の中心部が壊死に陥るが，TA・CA・SPVの血流が保たれていれば辺縁のみが造影される。LPVとTAが途絶した場合，本症例のようにhook shaped enhancementを呈するとされる[5, 6]。

Sheehan症候群の病態としては，まず妊娠に伴い下垂体が増大し，下垂体への血流は圧迫されている。そこに分娩時大量出血による血圧低下が加わると下垂体血管の虚脱・攣縮が生じ，下垂体の梗塞・壊死が起こる。その結果として汎下垂体前葉機能低下を生じる[7, 8]。ただし，分娩時の総出血量とSheehan症候群の発症やその重症度に必ずしも相関はないとされる[9, 10]。

Sheehan症候群の主要な症状は下垂体前葉ホルモンの分泌低下によって生じる。①ゴナドトロピン分泌低下による無月経，陰毛・腋毛の脱落，性器の萎縮②プロラクチン分泌低下による乳汁分泌不全③副腎皮質刺激ホルモン分泌低下による低血圧，低血糖，易疲労性④甲状腺刺激ホルモン分泌低下による耐寒能低下，皮膚乾燥，脱毛⑤成長ホルモン分泌低下による低血糖，肥満がある[11, 12]。症状の程度は多様で，軽症の場合に症状が見過ごされ診断に時間を要することがある。無治療の場合，Quality of Lifeの低下のみならず，昏睡や死亡に至ることもあり[7]，早期診断が重要となる。Sheehan症候群の主症状の内，低血圧や頻脈，乳汁分泌不全，低血糖は急性期から認められる[13]。しかし，これらの症状は正常産褥期にもみられることがあるため，その鑑別は困難である。

本症例は低Na血症を契機に早期診断に至った。汎下垂体機能低下に伴う低Na血症の原因として，副腎皮質機能低下や甲状腺機能低下が知られている[14, 15]。いずれもADH分泌異常が低Na血症を惹起するとされる。本症例と同様に，産褥早期に診断されたSheehan症候群において，低Na血症を認めた症例が報告されている[15–17]。分娩時に大量出血を認めた場合は，Sheehan症候群を発症する可能性がある。しかし，Sheehan症候群の症状は非特異的なものが多く，診断時期の遅延を来しうる。産褥期の血清Na値の変動に注目することは，Sheehan症候群の早期診断おいて重要であると考える。

結　　語

Sheehan症候群の症状は多様であり，そのために診断が遅れることがある。Sheehan症候群の早期診断のために，分娩時大量出血症例における産褥期の血清Na値の経過観察が重要と思われる。

文　　献

１）Sheehan HL. Post-Partum Necrosis of the Anterior Pituitary. Trans Edinb Obstet Soc 1938; 58: 13–28.
２）Ramiandrasoa C, Castinetti F, Raingeard I, Fenichel P, Chabre O, Brue T, Courbiere B. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. Eur J Endocrinol 2013; 169: 431–438.
３）Diri H, Tanriverdi F, Karaca Z, Senol S, Unluhizarci K, Durak AC, Atmaca H, Kelestimur F. Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: a continuing disorder. Eur J Endocrinol 2014; 171: 311–318.
４）Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after

obstetric hemorrhage. Fertil Steril 2005; 84: 975–979.
5）Daniel PM. The blood supply of the hypothalamus and pituitary gland. Br Med Bull 1966; 22: 202–208.
6）Sasaki S, Fujisawa I, Ishihara T, Tahara Y, Kazuma M, Fujiwara Y, Iwakura T, Hino M, Matsuoka N. A novel hook-shaped enhancement on contrast-enhanced sagittal magnetic resonance image in acute Sheehan's syndrome: a case report. Endocr J 2014; 61: 71–76.
7）Kelestimur F. Sheehan's syndrome. Pituitary 2003; 6: 181–188.
8）Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. Indian J Endocrinol Metab 2011; 15: 203–207.
9）Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. Eur J Endocrinol 2011, 164: 349–354.
10）Matsuwaki T, Khan KN, Inoue T, Yoshida A, Masuzaki H. Evaluation of obstetrical factors related to Sheehan syndrome. J Obstet Gynaecol Res 2014, 40: 46–52.
11）肥塚直．Sheehan 症候群．日内会誌 2008；97：752–5.
12）Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. Eur J Endocrinol 2010; 62: 453–475.
13）Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. Seminars in perinatology 1998; 22: 457–470.
14）Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. Endocr J 2003; 50: 297–301.
15）Diederich S, Franzen NF, Bahr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. Eur J Endocrinol 2003; 148: 609–617.
16）Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, Mimura K, Kakigano A, Egawa-Takata T, Kumasawa K, Yoshino K, Kimura T. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. BMC Pregnancy Childbirth 2017; 17: 188.
17）Windpessl M, Karrer A, Schwarz C. Acute Hyponatremia in Puerperium: Sheehan's Syndrome. Am J Med 2018; 131: e147–e148.

【連絡先】
白蓋雄一郎
山口大学大学院医学系研究科産科婦人科
〒755-0046　山口県宇部市南小串 1-1-1
電話：0836-22-2289　FAX：0836-22-2287
E-mail：yshirafu@yamaguchi-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.239-244

Seromucinous borderline tumorにおける術前検査所見の後方視的検討

清水かれん・原賀　順子・松原　侑子・松岡　敬典・小川千加子・中村圭一郎・増山　寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科・婦人科学

Retrospective analysis of preoperative examination findings in patients with seromucinous borderline tumors

Karen Shimizu・Junko Haraga・Yuko Matsubara・Hirofumi Matsuoka
Chikako Ogawa・Keiichiro Nakamura・Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics & Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

2014年６月に女性生殖器腫瘍のWHO分類 第４版が刊行され，新たにseromucinous tumorという分類が加えられた。改訂後５年が経過し，しばしば症例を経験するが，術前診断は容易ではない。そこで，我々はseromucinous borderline tumor（SMBT）の術前診断における画像検査や血液検査の特徴を示すことを目的とし，検討を行った。方法は，2006年３月から2019年４月までに当院で手術を行い，病理組織診断でSMBT，もしくは2014年改定によりSMBTに包括されたmullerian mixed-epitherial borderline tumor, endocervical-like mucinous borderline tumorと診断された21例を対象とし，診療録を参照し後方視的に検討した。対象年齢の年齢は中央値49歳，病期はⅠ期20例（95.2%），Ⅲ期１例（4.8%）であった。血清中CA125は中央値63.2U/mLであり，35U/mL以上の異常高値を示した例は13例（61.9%）であった。腫瘍径は中央値6.0cmであった。MRI所見では15例（71.4%）において嚢胞内容液はT1強調画像で高信号を示し，子宮内膜症の存在を反映していた。T2強調画像では充実部分の低信号のコアとその周囲の高信号がSMBTの特徴とされるが，その所見を認めたのは８例（38.1%）であった。造影効果については既存の報告と同様に，様々な造影強度であった。今回SMBT 21例の画像所見を中心に検討を行ったが，一定の特徴はあるものの非典型例も多数認めた。術前診断の精度向上にはさらなる症例の蓄積が望まれる。

The 4th edition of the World Health Organization classification of tumors of the female genital tract was published in June 2014, and seromucinous tumors were added as a new subcategory of ovarian tumors. We investigated the characteristic preoperative examination findings, including those of imaging and blood tests in patients with seromucinous borderline tumors (SMBT). We treated 21 patients with SMBT at our hospital between March 2006 and April 2019 and retrospectively analyzed their clinical data. The median age was 49 years. Only one patient showed stage III and all others showed stage I disease. The median serum cancer antigen 125 level was 63.2 U/mL; 13 patients showed abnormally high levels >35 U/mL. The median tumor size was 6.0 cm. On magnetic resonance imaging, the cystic fluid showed high signal intensity on T1-weighted imaging in 15 patients, suggesting endometriosis. The low signal intensity core in the solid part surrounded by an area of high signal intensity on T2-weighted imaging are characteristics of SMBT; however, only 8 patients showed these characteristic findings. In conclusion, although we identified some common features, we observed a variety of imaging findings. Further studies are necessary to accumulate more information regarding preoperative findings in patients with SMBT.

キーワード：漿液粘液性境界悪性腫瘍，卵巣腫瘍，子宮内膜症
Key words：seromucinous borderline tumor, ovarian tumor, endometriosis

緒　　言

2014年６月に女性生殖器腫瘍のWHO分類 第４版が刊行され，新たにseromucinous tumorという分類が加えられた。Seromucinous borderline tumor（以下SMBT）は，それまでのmullerian mixed-epitherial borderline tumor，endocervical-like mucinous borderline tumorを包括している[1]。改訂後５年が経過し，臨床において，SMBT症例をしばしば経験するが，術前診断は容易ではない。今回SMBTに包括されたmullerian mixed-epitherial borderline tumor，endocervical-like mucinous borderline tumorは子宮内膜症を高率に合併することが指摘されており，実際SMBTは30～70%に内膜症を合併するとされる[2,3]。術前にはclear cell carcinomaやendometrioid carcinomaなど，内膜症関連悪性腫瘍との鑑別も重要となる。好発年齢は36～49歳と比較的若年女性であることから[4]，妊孕性温存手術の選択肢を考慮する必要もあるため，術前診断の重要性が高い疾患と考え

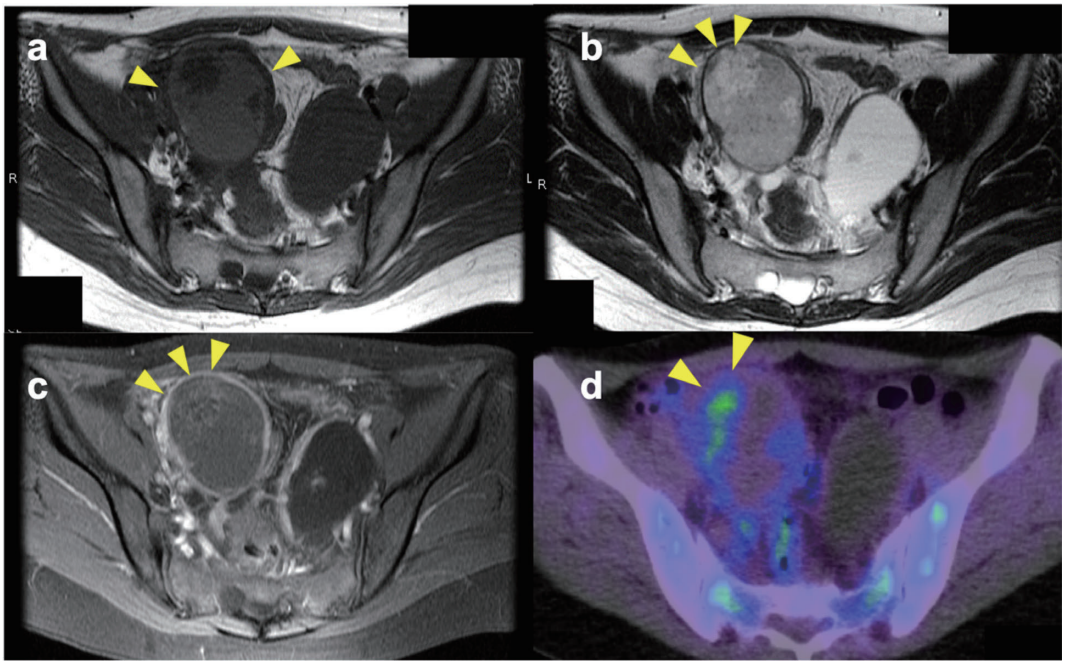


図１　Seromucinous borderline tumorの典型的な画像所見（症例１）

MRI T1強調画像で嚢胞内容液の高信号（腸腰筋の信号強度と比較して高信号）を示す（a）。T2強調画像で充実部分が高信号であり，さらに内部に低信号のコアを伴う（b）。充実部分は造影効果を示し（c），PET-CTでは集積は低信号，もしくは集積を認めない（d）。

られる。

SMBTの典型的なMRI画像所見（図１；症例１）はT1強調画像で嚢胞内容液の高信号を示し，T2強調画像で充実部分が高信号であり，さらに内部に低信号のコアを伴う[4]。充実部分はさまざまな造影効果を示し，PET-CTでは集積は低信号，もしくは集積を認めないことが多いとされているが，非典型例を経験することもしばしばである。

今回，当院で経験したSMBT症例について，術前画像診断を中心に，病理所見や臨床情報を含め後方視的に検討したため報告する。

方　　法

2006年３月から2019年４月までに当院で手術を行い，病理組織診断でSMBT，もしくは2014年改定によりSMBTに包括されたmullerian mixed-epitherial borderline tumor，endocervical-like mucinous borderline tumorと診断された21例を対象とし，診療録を参照し後方視的に検討した。MRIについては撮影施設や撮影条件が統一できなかったため，T1強調画像高信号を“腸腰筋の信号強度と比較して高信号”，T2強調画像高信号を“皮下脂肪と比較して同等以上の信号強度”と定義した。臨床情報としては，年齢，病期，血清CA125値および血清CA19-9値を検討した。MRIの画像所見では腫瘍径，T1強調画像における嚢胞内容液の信号強度，T2強調画像における充実部分の形状，信号強度，さらにSMBTの典型的所見である，充実部分に低信号のコアを伴うか否かを評価した。充実部分の形状に関しては，充実部分が乳頭状に発育したものを「乳頭状」，辺縁が比較的丸みを帯びているものを「結節状」と判定した（図２）。造影T1強調画像は18例で撮影されており，充実部分の造影効果を評価し，造影前と比して信号強度の増強があったものを造影効果ありとした。さらに14例で撮影されていたPET-CTでは，充実部分へのFDGの集積について評価した。

成　　績

全21症例の臨床所見と画像所見について，表１に示す。

臨床所見：年齢は中央値49歳（25～80歳），腫瘍径は中央値60mm（26～150mm）であった。血清CA125は中央値63.2U/mL（5.6～4990U/mL）であり，35U/mL以上の異常高値を示した例は13例（61.9%）であった。血清CA19-9は中央値66.6U/mL（0.6～3411 U/mL）であり，37U/mL以上の異常値を示した例は13例（61.9%）であった。病期は１例のみⅢ期であり，残りの20例はⅠ期であった。

画像所見：全21例の検討において，T1強調画像において嚢胞内容液が高信号を示すものは15例（71.4%）であった。充実部分は全ての症例で認められ，乳頭状もしくは結節状に大別され，内向性発育を示した。T2強調画像において，充実部分が高信号であったものは15例

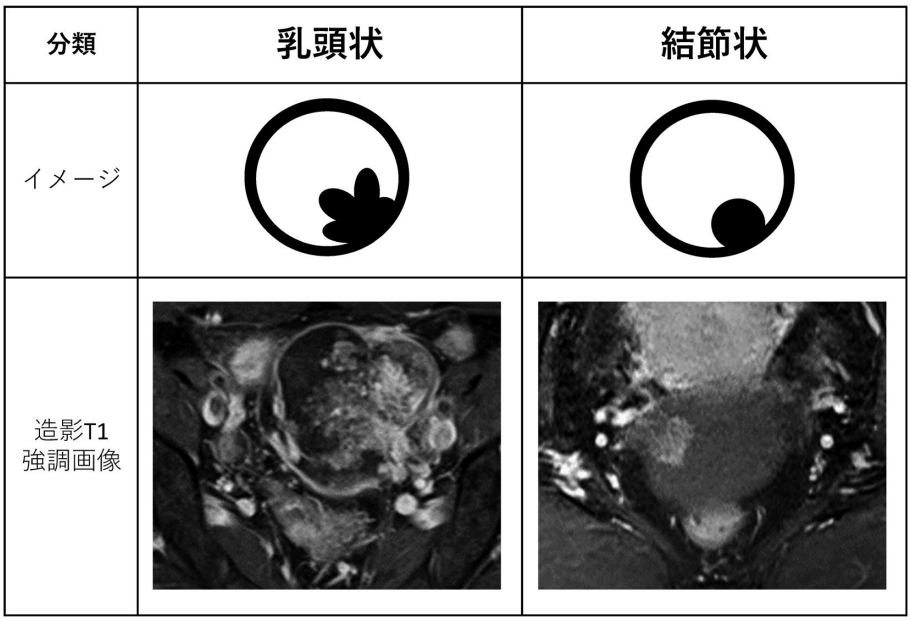


図２　充実部分の形状の分類

乳頭状：充実部分が乳頭状に発育したもの（症例２）
結節状：辺縁が丸みを帯びているもの（症例４）

表１　全21症例の臨床所見と画像所見

症例	年齢	病期	腫瘍マーカー		MRI					PET-CT
						嚢胞部分	充実部分				
			CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)	腫瘍径 (mm)	T1WI 高信号	充実部形状	T2WI 高信号	T2WI低信号コア	造影効果	SUV max
1	41	IIIB	235.1	372.9	74	+	乳頭状	+	+	+	7.92
2	51	IA	4990	3411	68	+	乳頭状	+	+	+	4.6
3	31	IA	53.4	194.8	60	+	乳頭状	+	+	+	3
4	46	IA	33.3	113	70	+	結節状	+	+	+	撮影なし
5	49	IA	86.6	984.1	58	+	結節状	+	+	+	撮影なし
6	59	IA	18.1	53.4	90	+	結節状	+	+	+	4.29
7	57	IA	45.1	11.3	120	+	結節状	+	-	+	集積なし
8	26	IA	14	112.5	45	+	乳頭状	+	-	+	4.68
9	60	IA	69.7	52.1	35	+	結節状	+	-	+	2.4
10	49	IC	11	12.3	36	+	結節状	+	-	+	撮影なし
11	66	IA	63.2	1051	111	+	乳頭状	-	+	撮影なし	撮影なし
12	52	IC	265.5	0.6	78	+	乳頭状	-	-	+	18
13	25	IA	142	8.5	50	+	結節状	-	-	+	3.91
14	61	IC	64.1	168.8	88	+	乳頭状	-	-	-	2.46
15	28	IC	74.3	98.4	130	+	結節状	-	-	撮影なし	撮影なし
16	33	IA	17.5	0.6	26	-	乳頭状	+	+	+	集積なし
17	80	IC	1850	272.1	150	-	乳頭状	+	+	撮影なし	撮影なし
18	30	IA	14.7	17.3	55	-	乳頭状	+	-	+	撮影なし
19	35	IB	16.9	66.6	54	-	結節状	+	-	+	1.8
20	53	IA	121.9	5.8	43	-	結節状	+	-	+	4.27
21	54	IA	5.6	11.5	40	-	結節状	-	-	+	集積なし

WI:強調画像

（71.4%）であり（図３a；症例１），そのうち充実部分に低信号のコアを伴うものは８例（38.0%）認めた。一方で，T2強調画像で充実部分が低信号を示すものも認めた（図３b；症例13）。症例１と症例13それぞれの充実部分の病理所見を比較したところ，症例１では乳頭状増殖部分の著明な間質浮腫を認めたが（図３c），一方で症例13は間質浮腫が乏しく，漿液性腫瘍様の乳頭状構造が密に増生していた（図３d）。これら間質の浮腫の程度の差がT2強調画像の充実部分の信号強度に反映されていると考えられた。造影T1強調画像は18例で撮影されており，１例を除いて造影効果を認めた。症例２はT2強調画像では充実部分と嚢胞内容液いずれも高信号で，

かつその信号強度がほぼ同等となり充実部分が不明瞭であったが，造影T1強調画像を撮影することにより充実部分が明瞭に描出された（図４）。同様に充実部分の描出に造影T1強調画像が有用な症例が散見された。PET-CTにおける充実部分へのFDGの集積は14例中13例で低集積か，集積を認めなかった。

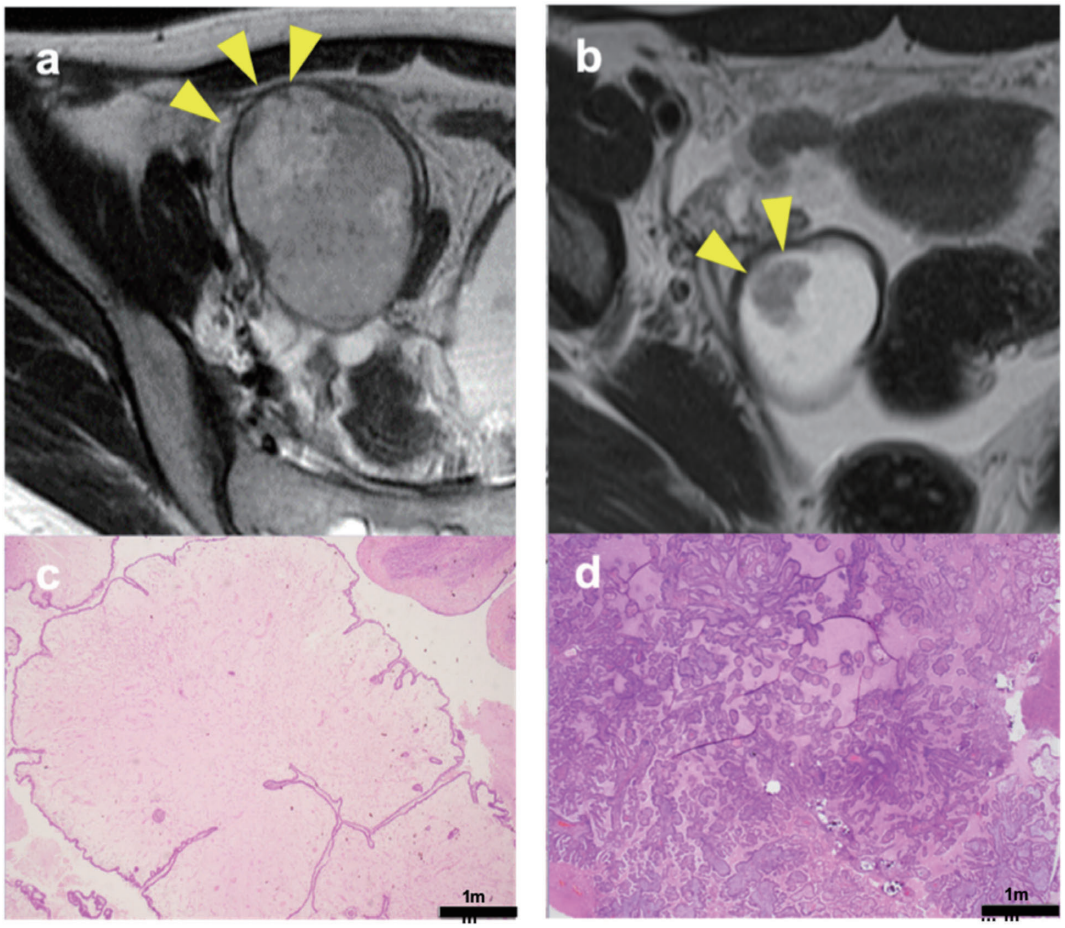


図３　T2強調画像における充実部分の信号強度と病理所見の比較

症例１はSMBTに典型的な画像所見を示し，T2強調画像で高信号の充実部分と低信号のコアを認めた（a）。病理所見では，乳頭状増殖部分の著明な間質浮腫を認めた（c）。
症例13はT2強調画像で充実部分が低信号を示した（b）。間質浮腫が乏しく，漿液性腫瘍様の乳頭状構造が密に増生していた（d）（c，dはHE染色，同倍率）。

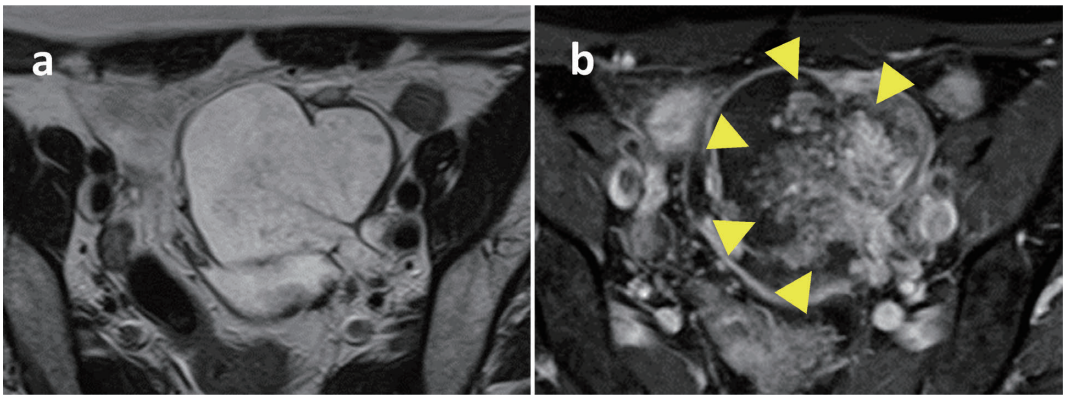


図４　充実部分の同定に造影T1強調画像が有用であった症例

症例２はT2強調画像では充実部分と嚢胞内容液の信号強度がほぼ同等となり充実部分が不明瞭であった（a）が，造影T1強調画像を撮影することにより充実部分が明瞭に描出された（b）。

考　　察

SMBTの組織学的定義は，複数の上皮性腫瘍成分を伴う非浸潤性腫瘍である。serousとendocervical-type mucinousの混在の頻度が高いが，endometrioid，clear，transitional，squamous成分も含まれることがある[5]。従来のmullerian mixed-epithelial borderline tumorおよびendocervical-like mucinous borderline tumorが包括されている。30～70%が子宮内膜症と関連があると報告されている。今回検討した症例も15例（71.4%）においてT1強調画像で嚢胞内容液が高信号であり，その背景には子宮内膜症の存在が示唆された。好発年齢は36～49歳[4]と報告があり，本検討でも年齢の中央値49歳と比較的若年者に発症していた。妊孕性温存の選択肢を考慮する場合もあるため，術前画像診断の重要性の高い疾患と考えられる。

SMBTの多くは充実部分を伴うため，卵巣悪性腫瘍との鑑別が重要となる。MRI所見でSMBTと子宮内膜症関連卵巣悪性腫瘍を定量的に鑑別した研究によると，T2強調画像において低信号のコアをともなう高信号の充実部分を認めることが，SMBTの診断に対して高い特異性を示したとされる[4]。本検討で本所見を認めた症例は８例（38%）のみであった。本検討ではSMBT以外の症例との比較を行っていないため特異度は検討できないが，この所見の感度は低いと考えられた。さらに，子宮内膜症性嚢胞を背景とするSMBTではT1強調画像で嚢胞内容液が高信号になることが特徴とされているが，その所見を認めたのは15例（71.4%）であった。MRIの典型的特徴（T1強調画像で嚢胞内容液高信号とT2強調画像で低信号コアを伴う高信号充実部分）をすべて満たした症例は６例（28.6%）のみであり，典型例は一定数存在するものの，所見は多彩であることが改めて明らかになった。また，SMBTと子宮内膜症関連卵巣癌との鑑別には，充実部分のADC値が比較的高いことも有用と報告されている[4]。本検討では拡散強調画像やADC mapの撮影がない症例が多く検討できなかったが，より正確な鑑別のためにはその撮影が望まれる。また，SMBTと子宮内膜症関連卵巣癌との鑑別において，腫瘍全体の大きさも有意差を認めた[4]とされ，SMBT，子宮内膜症関連卵巣癌はそれぞれ腫瘍全体の大きさが中央値6.7cm，10.05cm（p=0.014）と報告されている。本研究症例の腫瘍の大きさは中央値が6.0cmであり，先行論文と同様の結果であった。腫瘍マーカーに関しては，SMBTと子宮内膜症関連卵巣癌の腫瘍マーカー（CA19-9，CA125，CEA）が異常高値を示した症例の割合には有意差が認められなかった[4]とされている。本検討においても大きさや腫瘍マーカーは症例によって大きく異なるため，それらによる診断の鑑別は困難と思われた。

またSMBTは，内膜症関連以外の腫瘍ではserous borderline tumor（以下SBT）とも類似しており鑑別を要する。両者の術前MRI所見を比較検討した報告によると，充実部分の造影効果（高いcontrast enhancement比）と外向性発育がSBTを示唆する特徴であった[6]。同研究においても本研究においても，SMBTの充実部分が外向性発育する症例は認めなかった。また，SBTとSMBTは腹膜播種の頻度（30–40% vs 15%以下）も異なる[6,7]ため，腹膜播種の有無も注目すべき点と考えられる。

T2強調画像の信号強度の違いについて病理組織所見との比較を行うと，充実部分がT2強調画像で低信号となる症例では，漿液性腫瘍様の乳頭状構造が密に増生しており，一方で，T2強調画像で高信号となる症例では，乳頭状増殖部分の著明な間質浮腫を認めた。このことから，SMBTに典型的な充実部分のT2強調画像の信号強度は間質の浮腫の程度を反映していると考えられた。また，今回の検討では，T2強調画像では充実部分と嚢胞内容液の信号強度がほぼ同等となり，充実部分が捕らえにくい症例が散見された。これは，腫瘍から産生された漿液性の内容液と充実部分の間質浮腫がT2強調画像で同等の高信号となった場合，一見充実部分を見落とす可能性がある。これらの症例では造影T1強調画像を撮影することにより充実部分が明瞭に描出され，造影T1強調画像の有用性が示唆された。

本検討の限界としては，症例が他施設からの紹介も多く，後方視的検討であったことからMRI撮影条件が異なり細かい評価をすることが困難であったことが挙げられる。今後は卵巣腫瘍を疑う症例に関しては術前評価として造影T1強調画像，拡散強調画像，ADC mapなどMRIの撮影条件を揃えた上で前方視的に評価を行っていき症例を蓄積していくことが，術前診断でSMBTの特徴を捉えるためには重要であると考えられる。

結　　語

本検討では，SMBTという稀な腫瘍を21例集積し，画像所見を中心に検討した。SMBTの典型的な画像所見（子宮内膜症性嚢胞を反映したT1強調画像高信号の内容液かつT2強調画像高信号の充実部分）は半数程度に認めるにとどまった。充実部分を伴う嚢胞性病変を認めた場合，これらの特徴と多様性を念頭に置きながらSMBTを鑑別診断として考えることが重要である。SMBTと他の卵巣腫瘍とを鑑別する際に，造影T1強調画像，拡散強調画像，ADC mapも同時に撮影しておくことが望ましい。

謝　　辞

本研究にあたりご指導いただきました，岡山大学病院

病理部 柳井広之先生と岡山済生会病院健診センター 上者郁夫先生に御礼申し上げます。

文　献

1）笹島ゆう子. Seromucinous tumor. 病理と臨床 2014；32：1288-1292.
2）Rutgers JL, Scully RE. Ovarian Mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. Cancer 1988; 61: 340-348.
3）Kim KR, Choi J, Hwang JE, Baik YA, Shim JY, Kim YM, Robboy SJ. Endocervical-like（Müllerian）mucinous borderline tumours of the ovary are frequently associated with the KRAS mutation. Histopathology 2010; 57: 587-596.
4）Kurata Y, Kido A, Moribata Y, Kameyama K, Himoto Y, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K. Diagnostic performance of MR imaging findings and quantitative values in the differentiation of seromucinous borderline tumour from endometriosis-related malignant ovarian tumour. European Society of Radiology 2017; 27: 1695-1703.
5）Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Seromucinous tumours. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. WORLD HEALTH ORGANIZATION 2014; 38-39.
6）Kurata Y, Kido A, Moribata Y, Kameyama K, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K. Differentiation of Seromucinous Borderline Tumor from Serous Borderline Tumor on MR Imaging. Magnetic Resonance in Medical Sciences 2018; 17: 211-217.
7）Rodriguez IM, Irving JA, Prat J. Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 31 cases. Am J Surg Pathol 2004; 28: 1311-1318.

【連絡先】
清水かれん
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学
〒700-8558　岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7320　FAX：086-225-9570
E-mail：karekeljaxon@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.245-249

多尿による羊水過多に対して頻回の羊水除去を要したBartter症候群の一例

新垣　亮輔・加地　剛・祖川　英至・吉田あつ子・米谷　直人・苛原　稔

徳島大学病院　産婦人科

Prenatal diagnosis of Bartter syndrome with severe polyhydramnios due to fetal polyuria: A case report

Ryosuke Arakaki・Takashi Kaji・Eishi Sogawa・Atsuko Yoshida・Naoto Yonetani・Minoru Irahara

Department of Perinatal Medical Center, Tokushima University Hospital

Bartter症候群（BS）は低カリウム血症，代謝性アルカローシス，高レニン・高アルドステロン症を特徴とする遺伝性尿細管機能異常症である。胎児期より多尿を呈するため羊水過多を来す疾患として知られているが，胎児期に見つかることは少ない。今回頻回の羊水除去を要した高度羊水過多の症例において，超音波検査で多尿による羊水過多を疑い，さらに羊水中のCl（クロール）が高値であることよりBSを強く疑うことに至った症例を経験したので報告する。症例は27歳，２妊０産。妊娠26週の健診で羊水過多を認め当院に紹介となった。初診時の超音波検査でAFI：45と著明な羊水過多を認めた。胎児の構築異常や胎動減少は認めなかった。母体の糖代謝異常なども認めなかった。腹部増大に伴う母体の苦痛が強く，妊娠30週に1800 mlの羊水除去を行った。一時的に症状は改善したものの早期に症状が再燃し（AFI：60），計８回（１回に2500～3000 ml程度）の羊水除去を必要とした。繰り返し行った超音波検査で胎児の膀胱は常に大きく，頻回に排尿する像を認めたことから高度多尿が示唆された。また羊水中Clが高値でありBartter症候群が強く疑われた。妊娠37週６日に陣痛誘発により経腟分娩に至った。児は3040 g（+1.0 SD）の女児で特に構築異常を認めなかったが，約15 ml/kg/時と高度の多尿を認めた。児の血中レニン活性およびアルドステロンともに高値で，遺伝子解析においてSCLA12A1に変異を認めたことから１型Bartter症候群の確定診断となった。児はセレコキシブ10 mg/kg/日投与により症状は安定し，日齢52に退院となった。

Fetal polyuria is a cause of hydramnios. Bartter syndrome is a group of similar kidney disorders characterized by an increased amount of urine. We herein report a case involving a 27-year-old pregnant woman, gravida 2 para 0, with hydramnios. She was referred to our hospital at 26 weeks of gestation. Sonographic examination showed a swollen bladder and fetal polyuria. Because of the large volume of amniotic fluid, we performed eight amniocentesis procedures. Examination of the amniotic fluid showed a high chlorine ion concentration, and we suspected fetal Bartter syndrome. The patient had a vaginal delivery, and the infant produced an abnormally large amount of urine (15 ml/kg/h) and required fluid infusion of 450 ml/kg/day. The infant had a high blood renin activity (25.4 ng/ml), aldosterone level (2520 pg/ml), and urinary sodium/potassium ratio. Genetic analysis of the infant revealed a mutation in SCLA12A1 and a definitive diagnosis of type 1 Bartter syndrome.

キーワード：Bartter症候群，羊水過多，多尿，排尿
Key words：Bartter syndrome, polyhydramnios, polyuria, micturition

緒　　言

Bartter症候群（BS）は低カリウム血症，代謝性アルカローシス，高レニン・高アルドステロン症を特徴とする遺伝性尿細管機能異常症である[1)]。胎児期より多尿を呈すことがあるため羊水過多を来す疾患として知られているが，胎児期に見つかることは少ない。今回頻回の羊水除去を要した高度羊水過多の症例において，超音波検査で胎児の排尿を頻回に認めたことから多尿による羊水過多を疑い，さらに羊水中のCl（クロール）が高値であることよりBSを強く疑うことに至った症例を経験した。出生後の遺伝子検査にてBS１型と確定できたので報告する。

症　　例

患者：27歳
妊娠分娩歴：２妊０産（自然流産１回）
既往歴：特記事項なし
内服薬：なし
現病歴：自然妊娠し，近医産婦人科で健診を受けていた。妊娠22週頃から羊水過多傾向を指摘され，妊娠26週０日の妊婦健診でAFI：25と羊水過多であったため，精査加療目的に妊娠26週２日に当科紹介となった。
初診時所見：

超音波検査にてAFI：43.5と高度の羊水過多を認めた。児は推定体重1014 g（+0.6SD）で明らかな構築異常は認めなかった。腎石灰化の所見はなく，胃泡も正常大で胎動も良好であったが，膀胱は顕著に充満していた。75 g OGTT検査やTORCHの検査でも異常を認めなかった。母体は，羊水過多による腹部緊満症状が強く，妊娠26週６日から入院管理となった。

入院後経過：

安静にて経過観察を行っていたが，次第に腹部緊満症状が強くなってきたため，妊娠29週２日より塩酸リトドリンの持続点滴を開始した。その後も羊水の増加（AFI：55）に伴い腹部緊満や胃部圧迫症状が増悪するため妊娠30週０日に1800 mlの羊水除去を行った。羊水の再貯留は非常に速く，ほぼ毎週2250～3600 mlの羊水除去を行うも１週間後にはAFI：60前後になる状態がつづき，分娩までに計８回，約23.3 Lの羊水を除去した（表１）。一方繰り返し行った胎児超音波検査では膀胱は常に高度に充満し（図１），頻回に排尿している像が確認されたため（図２），羊水過多の病因は多尿と推察された。膀胱容積による時間尿量の計測も行ったが，一定した値を得られなかった。羊水除去の際に行った羊水検査では蛋白95 mg/dL（基準値42～206 mg/dL），尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ5.0 U/L，UN12 mg/dL，クレアチニン0.9 mg/dL（0.9～1.3），Na134 mEq/L（129～142），K4.3 mEq/L（2.9～4.6），Cl 119 mEq/L（106～114），糖35 mg/dL（３～54），バニールマンデル酸 <0.1 mg/L，アルドステロン2.8 ng/mlであった[2) 3)]。Clが119 mEqと高値であることからBSを疑った。

切迫症状以外は特に問題なく経過し，妊娠37週６日に高度羊水過多のため分娩誘発を行い，同日経腟分娩となった。胎盤娩出後より弛緩出血となり双手圧迫やオキシトシン投与などを行った。出血量は1550 mlに至ったが，輸血は要しなかった。児は3040 gの女児で，Apgar score：９/９，臍帯動脈血pH：7.36，BE：-2.1であった。児の血液検査はNa138 mmol/mL，K4.1 mmol/mL，Cl107 mmol/mで，レニン活性25.4 ng/mL（正常値0.3～2.9 ng/mL），アルドステロン2520 pg/mL（正常値29.9～159.0 pg/mL）はともに高値であった。尿量は約10 ml/kg/hr（800～1000 ml/日）と高度の多尿を認め，出生直後より輸液にて電解質の補正を行った。日齢４よりメフェナム酸の内服を開始するも多尿の改善は乏しく，日齢14よりセレコキシブへ変更し

表１　羊水除去の経過

30 週 0 日	羊水除去①	1800 ml	
31 週 6 日	羊水除去②	2700 ml	AFI 55➡45
33 週 1 日	羊水除去③	3600 ml	AFI 60➡40
34 週 1 日	羊水除去④	3200 ml	AFI 48➡36
35 週 1 日	羊水除去⑤	3550 ml	AFI 62➡36
36 週 1 日	羊水除去⑥	2900 ml	AFI 41➡26
36 週 6 日	羊水除去⑦	2250 ml	
37 週 3 日	羊水除去⑧	3300 ml	
		計 23.3 L	

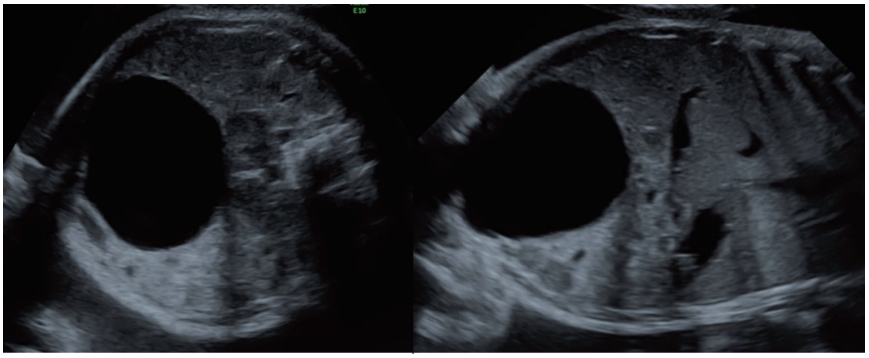


図１　妊娠36週　胎児超音波像

左：腹部水平断　右：胸腹部冠状断像
充満した膀胱を認める。

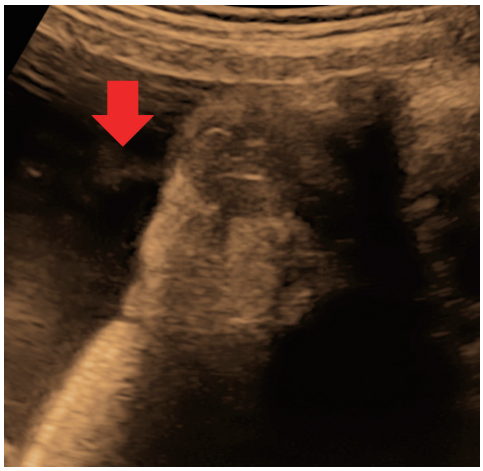


図２　妊娠36週　胎児超音波像　腎部矢状断像（排尿時）
羊水中に尿線（矢印）を認める。超音波検査中に頻回に認める。

た。その後，尿量５ml/kg/hr程度と減少し，児の体重増加もみられたため，日齢52に退院した。日齢36に遺伝子解析を行い，*SLC12A1*に変異を認め１型BSと確定診断に至った。今後，希望に応じ次子再発率等について遺伝カウンセリングを行っていく予定である。

考　　察

羊水量は主に胎児の尿産生と嚥下によりコントロールされており，尿産生増加もしくは嚥下量の低下が起こると羊水過多となる。羊水過多は全妊娠の約２%に認め，早産，臍帯脱出，常位胎盤早期剥離などと関連し，また母体は増大した子宮により胃部圧迫，呼吸困難などの羊水過多症状を呈すため慎重な管理を要する[4)]。羊水過多の原因としては，食道閉鎖や染色体異常など胎児因子によるものが約30%，糖尿病など母体因子によるものが約５～10%，胎盤因子によるものが５%以下とされるが，多く（60～70%）は明らかな原因のない特発性である[5-7)]。一方で胎児期には特発性とされた症例の10～25%に出生後に児の異常が判明するという報告もあり，羊水過多の原因診断は必ずしも容易ではない[8-10)]。本症例においては，胎児の構築異常や母体合併症は認めなかったが，超音波検査にて常に膀胱が高度に充満し，頻回に排尿していることが観察されたため，多尿が羊水過多の原因と判断しBSを疑うに至った。胎児の排尿の頻度は約25分に１回という報告がある[11)]。本症例では排尿間隔までは評価できなかったが，超音波検査中に尿が排出されるのを頻回に観察された。正常の胎児尿量は，妊娠22週で２～５ ml/hで，妊娠40週で30～50 ml/hとされる[12, 13)]。通常胎児の尿量は膀胱容量の時間的変化で計算され，本症例でも２D超音波にて膀胱容積を測定し尿量計測を試みたが，尿量がマイナスになるなど一定の値を得ることはできなかった。これは頻回の排尿のため，より短時間での膀胱容量の変化を測定する必要があること，また高度の多尿のため排尿後においても膀胱容積が大きいといった要因が誤差を大きくしたと推察される。多尿が非常に高度の場合は，容積評価がより正確とされる３D超音波を用いた尿量計測や，今回のように膀胱ではなく排尿自体を観察し，頻尿から間接的に多尿であることを把握することも有用であると考えられる。

BSは常染色体劣性の遺伝性疾患で，頻度は約100万人に1.2～1.7人とされる[14)]。塩類喪失性尿細管機能異常により，高レニン・高アルドステロン血症による低K血症，代謝性アルカローシス，傍糸球体装置過形成，アンジオテンシンIIによる昇圧反応の低下，尿中プロスタグランジン排泄増加，尿濃縮障害，成長障害などを呈す。確定診断は遺伝子検査を必要とするが，低カリウム血症，代謝性アルカローシス，高レニン・高アルドステロン症の３つの条件を満たした場合BSを疑い，既往歴などを参考に臨床的診断が行われる。胎児期の診断としては，多尿による羊水過多の他に，羊水中のCl高値（114～123 mEq/L）が参考になるという報告がある[15)]。本症例でも羊水中のCl値が119 mEq/Lと高値であり，BSを疑う一助となった。しかしながら羊水中のClを含む電解質やアルドステロン濃度についてはBS診断には有用ではないとの報告もあり，羊水検査の結果の解釈には注意を要する[16)]。

BSは病因遺伝子により５つの型に分けられ，発症時期や重症度が異なる（表２）[17)]。１型は胎児期より症状を呈し，多尿による羊水過多により早産・低出生体重で出生する症例が多い[11)]。出生後も多尿・嘔吐・脱水などの症状を認め，腎性カルシウム尿症・腎石灰化による腎不全へ進行する症例もある。出生直後から症状が認められるため，胎児診断が重要とされている。治療は輸液による電解質補正を行いつつアルドステロン拮抗薬である

表２　Bartter症候群の分類[17)]

	1型Bartter	2型Bartter	3型Bartter	4型Bartter	4b型Bartter
病因遺伝子	*SLC12A1*	*KCNJ1*	*CLCNKB*	*BSND*	*CLCNKA* and *CLCNKB*
遺伝形式	AR	AR	AR	AR	AR
蛋白	NKCC2	ROMK	ClC-Kb	Barttin	ClC-Ka and ClC-Kb
羊水過多	あり	あり	まれ	あり	あり
成長障害	あり	あり	まれ	あり	あり
尿濃縮能障害	++	++	+	+++	+++
腎石灰化	あり	あり	まれ	まれ	まれ
低Mg血症	なし	なし	時にあり	時にあり	時にあり
尿中Ca	高	高	低～正常～高	低～正常～高	低～正常～高
発見時年齢	胎児期	胎児期	新生児、乳児期	胎児期	胎児期
合併症		新生児高K		難聴	難聴

スピロノラクトンを併用する。難治例ではプロスタグランジン合成阻害薬を用いる。本症でもシクロオキシゲナーゼ（COX）-2選択的阻害であるセレコキブが有用であった。

結　　語

頻回の羊水除去を要した高度羊水過多の症例において，超音波検査で高度に充満した膀胱や頻回の排尿が確認できたため，胎児期からBSを疑うことができた症例を経験した。また羊水中のCl値も参考となった。胎児診断をすることで，出生直後から適切な治療を行うことができ，速やかな遺伝子診断につながった。

謝　　辞

診断に際し，遺伝子解析を行っていただいた神戸大学大学院医学研究科 内科系講座小児科学分野こども急性疾患学部門　特命教授　野津寛大先生に深謝いたします。

文　　献

1）野津寛大．Bartter症候群．小児科診療 2016，294.
2）Oliveira FR, Barros EG, Magalhaess JA. Biochemical profile of amniotic fluid for the assessment of fetal and renal development. Braz J Med Biol Res 2002, 35: 215–222.
3）Garnier A, Dreux S, Vargas-Poussou R, Oury JF, Benachi A, Deschenes G, Muller F. Bartter Syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid biochemical analysis. Pediatr Res 2010, 67: 300–303.
4）Khan S, Donnelly J. Outcome of pregnancy in women diagnosed with idiopathic polyhydramnios. Aust N Z J Gynaecol 2017, 57: 57–62.
5）Golan A, Wolman I, Saller Y, David M.P. Hydramnios in singleton pregnancy: sonographic prevalence and etiology. Gynecol Obstet Invest 1993, 35: 91–93.
6）Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. Obstet Gynecol 1995, 86: 389–91.
7）Panting-Kemp A, Nguyen T, Chang E, Quillen E, Castro L. Idiopathic polyhydramnios and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1999, 181: 1079–1082.
8）Abele H, Starz S, Hoopmann M, Yazdi B, Rall K, Kagan KO. Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. Fetal Diagn Ther 2012, 32: 251–255.
9）Touboul C, Boileau P, Picone O, Foix-l'Hélias L, Frydman R, Senat M. Outcome of children born out of pregnancies complicated by unexplained polyhydramnios. BJOG 2007, 114: 489–492.
10）Dorleijn DM, Cohen-Overbeek TE, Groenendaal F, Bruinse HW, Stoutenbeek P. Idiopathic polyhydramnios and postnatal findings. J Matern Fetal Neonatal Med 2009, 22: 315–320.
11）Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, Campbell S, Nicolaides KH. Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1989, 161:

1264–1266.
12）Hedriana HL. Ultrasound measurement of fetal urine flow. Clin Obstet Gynecol 1997, 40: 337–351.
13）Lee SM, Park SK, Shim SS, Jun JK, Park JS, Syn HC. Measurement of fetal urine production by three-dimensional ultrasonography in normal pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2007, 30: 281–6.
14）K.Sampathkumar, U.Muralidharan, A, Kannan, M.Ramakrishnan, R. Ajeshkumar. Childhood Bartter's syndrome: An Indian case series. Indian J Nephrol 2010, 20: 207–210.
15）Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal bartter syndrome: a review. Int J Pediatr 2012, 857: 136.
16）Rachid ML, Dreux S, Pean de Ponfilly G, Vargas-Poussou R, Czerkiewicz I, Chevenne D, Oury JF, Deschênes G, Muller F. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome: amniotic fluid aldosterone. Prenat Diagn 2016, 36: 88–91.
17）小児慢性特定疾病情報センターHP［2020/1/30］.

【連絡先】
新垣　亮輔
公立学校共済四国中央病院
〒799-0193　愛媛県四国中央市川之江町 2233
電話：0896-58-3515　FAX：0896-58-3464
E-mail：sweetsudati@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.251-255

妊娠中に栄養不足から巨赤芽球性貧血を来した若年妊婦の２例

今泉　絢貴・木下　宏実・滝川　稚也・福家　義雄

独立行政法人　国立病院機構　高知病院　産科

Megaloblastic anemia secondary to nutritional deficiency in late pregnancy: Two case reports

Junki Imaizumi・Hiromi Kinoshita・Masaya Takikawa・Yoshio Fuke

Depatment of Obstetrics, National Hospital Organization Kochi National Hospital

若年・生活困窮者など，普段の食事摂取が満足にできない場合は，妊娠中の栄養も不足する可能性が高い。また妊娠中は様々な要因から食事摂取がより満足にできなくなり，栄養素の不足に伴い様々な疾患をきたしうる。今回，妊娠中に栄養不足から血球減少を来した若年妊婦を２例経験したので報告する。
１例目は19歳，１妊０産。妊娠35週の血液検査にて白血球3340/μl，赤血球250万/μl，血小板4.6万/μlと大球性貧血に加え，白血球・血小板減少も伴い，汎血球減少の状態であった。２例目は17歳，１妊０産。妊娠36週の血液検査にて赤血球267万/μl，Hb 10.3g/dl，MCV107.1flと大球性貧血を認めた。どちらも血液検査で葉酸とビタミンB12が低下しており，栄養不足による巨赤芽球性貧血と診断した。栄養士からの問診で偏食や経済的な背景から十分な栄養摂取ができず，野菜や蛋白質の不足が顕著であったため，食事指導を行いながら，葉酸・ビタミンB12の補充を開始した。その後，血液検査所見は改善し，それぞれ妊娠38週と妊娠40週に自然経腟分娩となった。どちらも若年・生活困窮であり，妊娠前からの慢性的な栄養不足が疑われ，さらに妊娠中の身体の変化に伴う食事摂取量の減少によって葉酸及びビタミンB12の低下に至ったと考えられた。
近年は栄養摂取状況が変化しており，妊婦に対して適切な栄養摂取の情報提供が必要であり，栄養不足が疑われる場合は栄養士を介した栄養指導を行い，必要に応じて行政の介入も含めた支援が必要であると考えられた。

Inadequate nutrient intake during pregnancy, particularly observed among adolescents or in women from the lower socioeconomic strata causes nutritional deficiencies. Several factors contribute to an unsatisfactory diet during pregnancy, and nutrient deprivation causes various diseases. We describe cytopenia secondary to inadequate nutritional intake in two pregnant adolescents. Case 1: A 22-year-old primipara showed significant pancytopenia (white blood cells 3340/μL, red blood cells 2.5×10^6/μL, platelets 4.6×10^4/μL) on blood tests performed at 35 weeks' gestation. Case 2: A 17-year-old primipara showed macrocytic anemia (red blood cells 2.67×10^6/μL, serum hemoglobin 10.3 g/dL, mean corpuscular volume 107.1 fL) on blood tests performed at 36 weeks' gestation. Both patients were diagnosed with megaloblastic anemia secondary to folic acid and vitamin B12 deficiencies. After an interview with a nutritionist, we discovered a dietary imbalance, particularly inadequate vegetable intake in both patients. Following the nutritionist's guidance, folic acid and vitamin B12 supplementation led to improvement in anemia and both patients had spontaneous vaginal deliveries at 38 and 40 weeks' gestation, respectively. Both patients were adolescents belonging to the lower socioeconomic class with suspected nutritional deprivation before pregnancy. Appropriate nutritional guidance is necessary during pregnancy, particularly for adolescents or those from the lower socioeconomic strata.

キーワード：栄養不足，若年妊娠，巨赤芽球性貧血
Key words：nutritional deficiency, adolescent pregnancy, megaloblastic anemia

緒　　言

近年は妊娠中の栄養摂取の重要性は世間に浸透してきており，特に妊娠初期に葉酸摂取を心がけている妊婦は多いと思われる。しかし，若年者や生活困窮者の妊婦は妊娠中に関わらず，普段の食事摂取も満足にできていない可能性が高い。妊娠中は，初期は妊娠悪阻，後期は子宮の増大により胃の圧迫感が強くなり，食事摂取が非妊娠時と比較し満足にできなくなること，また需要も亢進することから，栄養素の不足に伴い様々な疾患をきたしうる。今回，妊婦健診の血液検査で血球減少を認め，精査にて葉酸およびビタミンB12欠乏症による巨赤芽球性貧血と診断された症例を２例経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

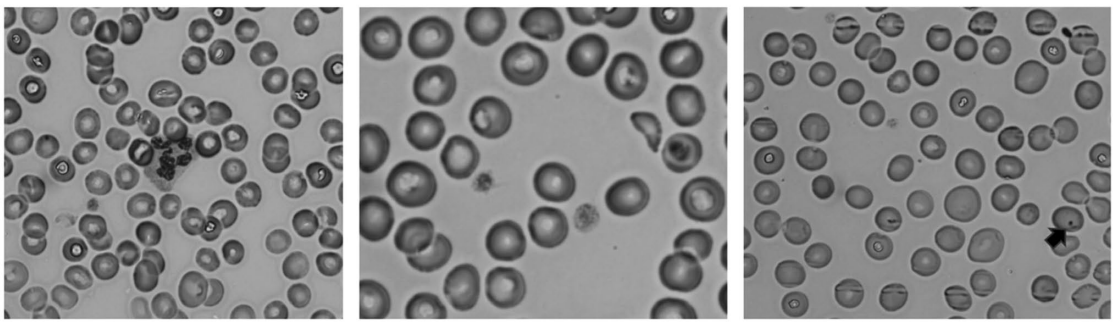
症　例　1

年齢：19歳（職業：無職）
妊娠分娩歴：１妊０産

婚姻歴：既婚（夫：19歳，大工）
既往歴：喘息
社会生活歴：専業主婦　夫の収入で夫婦のみで生活
身長：153cm　体重（非妊時）：57kg　BMI=24.3
病歴：前医で妊娠の診断を受け，予定日を決定された。しかし，その後は前医をしばらく受診せず，初期検査を妊娠25週に前医で施行され，血液検査で血球減少は認めず，そのほか特記所見は認めなかった。それ以降は定期的に妊婦健診を受診しており，経過に問題は認めなかった。妊娠32週に助産制度利用のため当科に紹介受診となった。その後は当科で妊婦健診を行い，問題なく経過していた。妊娠35週６日に実施した後期の血液検査で血小板4.6万/μlと血小板減少を認め，精査目的に同日入院管理となった。
入院後の経過：再検査で肝機能・凝固検査に異常認めず，EDTA依存性偽性血小板減少症の影響も考慮し，クエン酸入り採血管を使用して採血を行ったが，それでも血小板4.4万/μlであった。また白血球3340/μl，赤血球250万/μlと他の血球も妊娠中であることを考慮すると低値であり，汎血球減少の状態であった（表１）。そのため血液疾患も疑い，血液内科に紹介となった。血液検査の結果より葉酸1.3ng/ml（基準値＞4.0ng/ml），ビタミンB12 165pg/ml（基準値180-914pg/ml）と低下していたことがわかった。またハプトグロビンも≦10mg/dl（基準値19-170mg/dl）と低下しており，末梢血の血液像から大小不同赤血球，過分葉好中球，大型血小板，ハウエルジョリー小体を認め（図１），巨赤芽球性貧血に特徴的な所見であった。自己免疫疾患の可能性も血液検査からは否定的であった（表１）。以上の所見から，葉酸とビタミンB12欠乏に伴う巨赤芽球性貧血と診断された。葉酸（15mg/day）内服，及びビタミンB12（500μg/day）筋肉注射の補充を開始した。補充開始後，血液検査所見は経時的に改善を認め，妊娠37週１日には白血球6440/μl，赤血球241万/μl，血小板12.1万/μlまで改善し，妊娠37週４日より外来管理となった。（図２）

表１　症例１の入院時の血液検査データ

	単位		単位		単位	基準値
WBC	3340 /μl	AST	24 IU/l	Fe	316 μg/dl	43-172
RBC	250 x10⁴/μl	ALT	17 IU/l	UIBC	36 μg/dl	137-325
Hb	8.8 g/dl	CK	35 IU/l	フェリチン	61.1 ng/ml	6-140
Ht	23.9 %	LDH	489 IU/l	抗血小板関連IgG	35 ng/10⁷cell	46>
MCV	95.6 fl	T-bil	0.66 mg/dl	抗ds-DNA-IgG	＜10 IU/ml	12>
MCH	35.2 pg	BUN	6.6 mg/dl	抗CL・β_2GPI抗体	≦1.2 U/ml	<3.5
MCHC	36.8 g/dl	Cre	0.45 mg/dl	C3	109 mg/dl	65-135
PLT	4.4 x10⁴/μl	UA	2.9 mg/dl	C4	22 mg/dl	13-35
Seg	57.5 %	TP	6.1 g/dl	ハプトグロビン	≦10 mg/dl	19-170
Lympo	38.5 %	CRP	0.16 mg/dl	ビタミンB12	165 pg/ml	180-914
Mono	3 %	PT	10.9 sec	葉酸	1.3 ng/ml	4.0<
Baso	0 %	PT-INR	0.9			
Eos	1 %	APTT	27.1 sec			
Ret	2.3 ‰	Fib	367 mg/dl			



過分葉好中球　　大型血小板　　大小不同赤血球、ハウエルジョリー小体

図１　末梢血液像（×400倍）

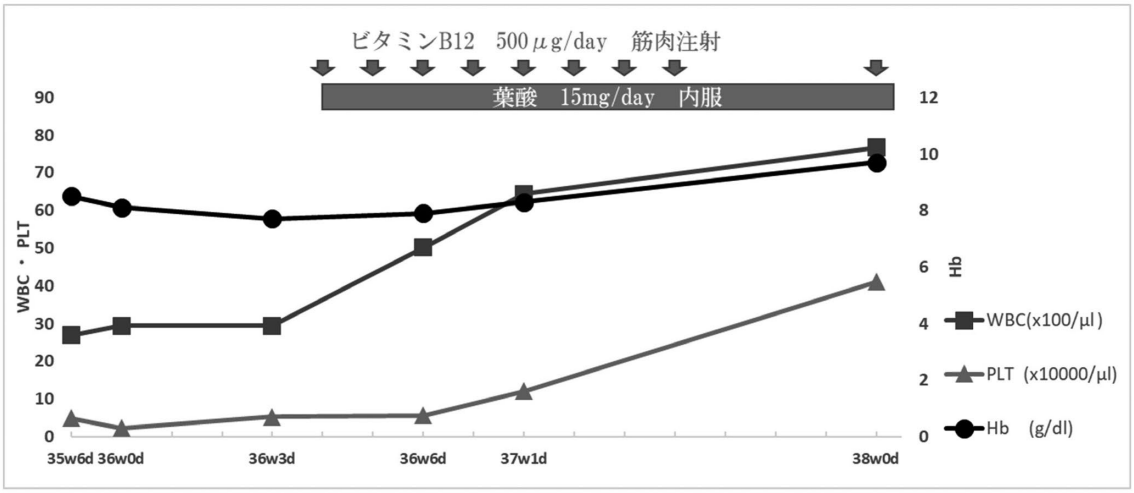


図２　症例１の血液検査データの経過

外来で補充を継続し，妊娠38週１日に陣痛発来して自然経腟分娩となった。児は3098g（appropriate for gestational age infant），男児であり，特に異常所見は認めなかった。分娩時は白血球7670/μl，赤血球275万/μl，血小板41.4万/μlまで増加していた。分娩後も経過は良好であり，分娩後６日目に退院となり，一ヶ月健診でも特に異常所見は認めなかった。

入院時に食事について確認したが，本人は「普通に食べている。」と答えていた。しかし，葉酸とビタミンが欠乏していることから栄養不足が強く疑われたため，再度，栄養士による詳細な問診を施行したところ，妊娠後期は子宮増大による腹部圧迫感から１日２食の食事摂取で，白米・豆腐・納豆などしか摂取しておらず，野菜は週に１−２回しか食べず，肉・魚はほとんど摂取していない状態であった。聞き取りからの推定の摂取量は１日あたり800kcal程度であり，炭水化物は比較的とれているが，タンパク質・脂質が少なく，ビタミンB12は0.5μg程度，葉酸は100μg程度と少ない状態が考えられた。

退院時には栄養の偏りがないように肉や魚，野菜なども摂取し，妊娠中の適切な栄養量について指導を行った。

症　例　２

年齢：17歳
妊娠分娩歴：１妊０産
婚姻歴：未婚（パートナー：16歳，アルバイト）
既往歴：特記事項なし
家族歴：母に精神疾患
社会生活歴：生活保護世帯
身長：164cm　体重（非妊時）：41kg　BMI=15.2
病歴：嘔気・嘔吐で当院の救急外来を受診。妊娠反応陽性となったため当科に紹介受診となった。妊娠を確認し，妊娠悪阻の診断でその日は帰宅となった。本人・パートナーともに未成年であり，中絶と悩んだが，妊娠継続を希望された。以降は当科で管理を行い，最終月経から分娩予定日が決定された。その後の妊婦健診で初期検査では軽度の貧血を認める程度（赤血球357万/μl，Hb 11.1g/dl，MCV 90.8fl，Ht 32.4%）であり，その他の異常所見は認めなかった。中期の血液検査では赤血球284万/μl，Hb 8.8g/dl，MCV 94.0fl，Ht 26.7%の正球性正色素性貧血の状態であったため，鉄剤を処方された。子宮頸管長が妊娠中期から25mmと短縮を認めたが，それ以外は特に問題なく経過していた。

妊娠36週の後期の血液検査で赤血球267万/μl，Hb 10.3g/dl，MCV 107.1fl，Ht 28.6%と大球性貧血の状態であり，末梢血スメアで過分葉好中球，大小不同赤血球を認め，巨赤芽球性貧血が疑われた。そのため，栄養士による介入と食事指導を行った。栄養士の問診によると，生活困窮から妊娠前は食事が少なく，妊娠判明後も３食は摂取しているものの基本的には炭水化物が中心であり，野菜摂取も不足している状態であった。聞き取りからの推定の摂取量は１日あたり1000kcal程度であり，炭水化物がかなり少なく，ビタミンB12は1.0μg程度，葉酸は60μg程度と少ない状態が考えられた。栄養を偏りなく摂取するために主に肉・魚・野菜摂取を励行し，栄養のバランスについて指導を行った。のちに葉酸1.9ng/ml（基準値＞4.0ng/ml），ビタミンB12 ≦ 50pg/ml（基準値180−914pg/ml）と低値であることが判明した。そのため，葉酸・ビタミンB12欠乏による巨赤芽球性貧血と診断し，葉酸（15mg/day）内服＋ビタミンB12（500μg/day　週３回）筋肉注射の補充を開始した。栄養指導も行ってはいたが，自宅での食生活の改善はあまり認めなかった。大球性貧血は投薬の効果から

表２　症例２の妊娠後期の血液検査データ

	単位		単位	基準値
WBC	6330 /μl	Fe	102 μg/dl	43-172
RBC	267 x10⁴/μl	UIBC	290 μg/dl	137-325
Hb	10.3 g/dl	ビタミンB12	≦50 pg/ml	180-914
Ht	28.6 %	葉酸	1.9 ng/ml	4.0<
MCV	107.1 fl			
MCH	38.6 pg			
MCHC	36.0 g/dl			
PLT	20.0 x10⁴/μl			

徐々に改善し，妊娠40週０日に陣痛発来となり入院管理となった。

入院後の経過：順調に分娩進行あり，同日自然経腟分娩となった。児は2522g（small for gestational age infant），男児であり，特に異常所見は認めなかった。分娩後の採血では白血球7830/μl，赤血球301万/μl，Hb 11.0g/dl，MCV 103.3fl，血小板24.1万/μlであった。またビタミンB12 ≧1500pg/ml，葉酸≧22.0ng/mlと十分量の補充が出来ていることを確認した。分娩後の経過は良好であり，分娩後６日目に退院となった。一ヶ月健診の血液検査では赤血球412万/μl，Hb 13.4g/dl，MCV 94.7flと正常値に回復しており，今後も経済的な負担があるが栄養の偏りがないように肉や魚，野菜なども摂取するように指導した。

考　　察

巨赤芽球性貧血は主に葉酸やビタミンB12の欠乏によりおこるとされる[1)]。欠乏することでプリン，ピリミジン塩基の合成が阻害され，細胞質の成熟よりも核の成熟が遅延し，巨赤芽球や過分葉好中球が出現する。このようなDNA合成が阻害された血球の多くは骨髄内で破壊される無効造血の状態となり，汎血球減少となる[2)]。

葉酸は体内で合成が出来ないため，食事からの摂取が重要である。特に肉・魚・大豆・緑黄色野菜などに多く含まれている[3)]。日本人の食生活から一般的には不足することは少ないが，必要量も多いため，供給が皆無になると３-４ヶ月程度で枯渇する[4)]。妊娠中は需要が亢進するといわれており，480μg/日の葉酸の摂取が推奨されている[5)]。国民健康・栄養調査では妊婦の葉酸摂取の平均値は253μg/日[6)]であり，非妊婦の平均値（20-29歳 227μg/日，30-39歳 226μg/日）と比較すると高い傾向にある。しかし，480μg/日には達していない状況であった。妊娠中に葉酸を十分に摂取できない状態が続くと欠乏しやすいため，妊娠初期からサプリメントの摂取も重要であると思われる。

一方でビタミンB12は体内貯蔵がある栄養素であり，一般的に１-５mgの貯蔵があるといわれており[7)]，必要量は３μg/日であるとされるため，全く摂取しなくても１年以上は不足なく生活できるとされている。そのため妊娠により需要が亢進し，食べられない状態が持続したとしても簡単に不足する栄養素ではない。

国民健康・栄養調査では妊婦のビタミンB12摂取の平均値は4.1μg/日[6)]であり，非妊婦の平均値（20-29歳 4.1μg/日，30-39歳 4.2μg/日）とそれほど変わりはなかった。18-49歳女性で妊婦の場合に必要といわれている2.8μg/日[5)]には十分に達しており，特にビタミンB12は魚介類に多く含まれている[3)]ことからも日本人では比較的不足することは少ない栄養素と思われる。

しかし，本症例ではビタミンB12は低値を示しており，妊娠する以前から慢性的な栄養不足が疑われた。栄養士の介入による食事の調査でも，栄養素の不足が十分に考えられた。巨赤芽球性貧血のビタミンB12の補充療法としては最初の１週間はビタミンB12を1000μg連日筋肉注射で投与し，２週目以降は血液検査所見が改善するまで週１回（通常は４-８週間），その後は月１回投与するとされている[2)]。今回，症例１では筋肉注射を連日施行していたが，症例２では外来で週３回の投与であった。２週目以降は週１回でも十分量であると考えると通院でも十分対応できると思われた。

本症例の巨赤芽球性貧血の原因としては①生活弱者・若年妊婦であり，妊娠前からの栄養不足，②妊娠に伴い，栄養素の需要が亢進，③妊娠に伴う体の変化から食事量が変化したことが考えられた。

また近年の我が国の若年女性の栄養素摂取についての調査では生活レベルに関係なく，偏りや不足が目立ち，特に20歳代女性の朝食の欠食率は23.6%と他の年代と比較しても最も高い[6)]。また葉酸が豊富に含まれる肉・魚・野菜については，20歳代，30歳代女性で肉は平均よりも多く食べていたが，魚と野菜は平均よりも少ない[6)]（表３）。さらに近年の食品群別摂取状況を20年前と比較しても肉の摂取量は変わりないが，野菜や魚の摂取量が20歳代を中心に低下している[8)]。そのため生活困

表３　食品群別摂取量（１人１日あたりの平均値　g/日）[6)]

	20–29 歳	30–39 歳	平均値
肉	107.7	87.8	81.8
魚	48.2	46.3	62.9
野菜	218.4	232.3	281.9

窮でなくても，近年の食生活の変化や偏食が巨赤芽球性貧血を引き起こす可能性が示唆された。

血液検査ではHb，Htの値に注目してしまうが，今回のように栄養不足に伴い巨赤芽球性貧血を生じるケースが存在し，MCV値も含めた評価が必要であると再認識した。またこれらの予防をするためには近年の食生活の変化から考えると，生活レベルにかかわらず，妊娠初期の女性には妊娠中の適切な食事摂取と栄養素の指導，特に葉酸の摂取についての指導が必要ではないかと思われた。

結　　論

今回我々は妊娠中に葉酸とビタミンB12不足による巨赤芽球性貧血をきたした症例を経験した。本症例では若年の夫婦で収入が満足にないことや生活保護世帯からの生活困窮が基礎にあり，行政を介した経済的なサポートも必要であると思われた。また，生活レベルに関わらず，妊娠初期に妊娠中の栄養の重要性についての情報提供を行い，極度の偏食，やせ，生活困窮などの慢性的な栄養不足が疑われる症例では栄養士の介入を行うことで妊娠中の様々な合併症の軽減ができる可能性があると考えられた。また生活困窮がある場合は行政の介入も含めた支援が必要であると思われた。

文　　献

1）日野雅之，今井重良．巨赤芽球性貧血における汎血球減少．血液内科 2016；72(6)：771-776.
2）大西康．悪性貧血とビタミンB12欠乏．最新医学 2014；69(11)：67-72.
3）日本食品標準成分表2015年版（七訂）　文部科学省．2015，https://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm［2020. 1. 30］
4）後藤明彦．巨赤芽球性貧血の治療．Medical Practice 2016；33(9)：1431-1435.
5）2015年版日本人の食事摂取基準．厚生労働省．2015，https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000041733.html［2020.1.30］
6）平成29年国民健康・栄養調査結果の概要．厚生労働省．2017，https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html［2020. 1. 30］
7）脇本直樹，松田晃．巨赤芽球性貧血の病態・臨床像．日本臨床 2017；75(1)：167-171.
8）平成９年国民健康・栄養調査結果の概要．厚生労働省．1997，https://www.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkk_14_4.html［2020. 1. 30］

【連絡先】
今泉　絢貴
独立行政法人国立病院機構高知病院産科
〒780-8077　高知県高知市朝倉西町１丁目２番25号
電話：088-844-3111　FAX：088-843-6385
E-mail：junjunjunjoh@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.257-263

再発・進行子宮頸癌に対するベバシズマブ併用化学療法の治療効果および有害事象の検討

高崎ひとみ・平林　啓・中島　博予・中島　健吾・平田　博子・中川　達史・山縣　芳明・沼　文隆

JCHO 徳山中央病院　産婦人科

Efficacy and adverse events associated with bevacizumab therapy for recurrent or advanced cervical cancer

Hitomi Takasaki・Kei Hirabayashi・Hiroyo Nakashima・Kengo Nakashima・Hiroko Hirata
Tatsushi Nakagawa・Yoshiaki Yamagata・Fumitaka Numa

Department of obstetrics and Gynecology, JCHO Tokuyama Central Hospital

【緒言】ベバシズマブ（BEV）は抗VEGF抗体で，腫瘍組織での血管新生を抑制し，抗腫瘍効果を発揮することが知られている。海外第Ⅲ相試験（GOG240試験）においてⅣB期，治療抵抗性または再発の子宮頸癌に対して化学療法とBEVの併用療法により，化学療法単独に比してOverall survival（OS）とprogression-free survival（PFS）の有意な延長が認められた。【対象】2017年４月から2019年１月までに，治療を開始した再発・進行子宮頸癌のうちBEVを含む化学療法を３コース以上施行した９例を対象とし，治療効果と有害事象について検討した。【結果】９例の初回治療時の年齢は28～76歳，再発子宮頸癌は６例，進行子宮頸癌（ⅣB期）３例であった。組織型は扁平上皮癌が７例，腺癌が２例であった。再発例は全例，同時化学放射線療法（CCRT）を施行していた。再発部位は傍大動脈リンパ節（PAN），鎖骨リンパ節転移や肺転移であり全例，照射野外の遠隔転移であった。使用レジメンはPaclitaxel・Carboplatin（TC）・Bevacizumabが８例，Topotecan・Bevacizumabが１例で，そのうちの３例はBEV単独維持療法へ移行した。BEV平均投与回数は８回（３～14回）であった。９例のうち７例が評価可能病変を有しており，RECISTではPR ５例，PD ２例であり奏効率，病勢制御率ともに71%であった。有害事象は骨髄抑制，高血圧，蛋白尿，重篤な有害事象として直腸腟瘻と腎出血を認めた。観察期間は短いが９例中２例で現在，完全寛解を得ている。【結語】再発・進行子宮頸癌に対するBEV併用化学療法は高い奏効率と病勢制御率を得ることができ，予後の改善も期待できる。重篤な有害事象として直腸腟瘻と腎出血を認めたが，いずれの症例も手術＋CCRT後であり，BEVを頻回投与した症例であった。CCRT後の症例でBEVを使用する際には有効性とともに，重篤な有害事象についても十分なインフォームドコンセントが必要である。

Objective: We evaluated the efficacy and safety of combination therapy using paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with recurrent or advanced cervical cancer. Methods: We investigated patients with recurrent or advanced (stage IVB) cervical cancer refractory to curative treatment with surgery or radiation. All patients received paclitaxel 175 mg/m^2, area under the curve-based carboplatin dose 5, and bevacizumab 15 mg/kg every 21–28 days over at least three cycles. Patients' response to therapy and adverse events were documented. Results: We investigated 9 patients (6 with recurrence, 3 with advanced cancer). The median number of bevacizumab cycles administered was 8 (range 3–14). Measurable recurrent or metastatic lesions occurred in seven of nine cases, and the overall response rate was 71% (CR 0, PR 5, SD 0, PD 2) after 3 treatment cycles. Grades 3 and 4 neutropenia occurred in 8, grade 2 hypertension in 4, grade 2 proteinuria in 2, and grade 3 rectovaginal fistula and grade 3 renal hemorrhage in one patient each.
The follow-up duration was 9–32 months; two patients showed complete remission. Conclusion: Bevacizumab administration is associated with high response rates, good disease control and improved prognosis in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. However, we observed two severe adverse events in this study; therefore, bevacizumab administration with concurrent chemoradiation therapy warrants written informed consent from patients who have received complete information regarding efficacy and serious adverse effects associated with this regimen.

キーワード：子宮頸癌，ベバシズマブ，同時化学放射線療法，奏効率，有害事象
Key words：cervical cancer, Bevacizumab, concurrent chemoradiotherapy, response rate, adverse event

緒　　言

再発子宮頸癌で放射線治療が行われている場合の照射内再発や多臓器への転移に対しては化学療法が選択肢となるが，その奏効率は低い。また，遠隔転移を伴う子宮頸癌ⅣB期の５年生存率は本邦の婦人科腫瘍委員会報告によると20.8%と予後不良である[1)]。ベバシズマブ（BEV）は抗VEGF抗体で，腫瘍組織での血管新生を抑制し，抗腫瘍効果を発揮することが知られている。海外第Ⅲ相試験（GOG240試験）においてⅣB期，治療抵抗性または再発の子宮頸癌に対して化学療法とBEVの併用療法により，化学療法単独に比してOverall survival（OS）とprogression-free survival（PFS）の有意な延長が認められた[2)]。この結果により2016年５月に本邦でも再発・進行子宮頸癌に対し保険適応となった。今回我々は，自験例を用い再発・進行子宮頸癌に対するBEV併用化学療法の治療効果，有害事象および治療後経過について検討した。

対象および方法

対象は2017年４月から2019年１月までに，当院で加療した再発・進行子宮頸癌のうちBEVを含む化学療法を３サイクル以上施行した９例とした。治療効果は原則，BEVを含む化学療法を３サイクル施行後にCTを用いRECISTにて評価した。有害事象についてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version5.0を用い評価した。

成　　績

BEVを含む化学療法を施行した９例の内訳は，再発子宮頸癌は６例，進行子宮頸癌（ⅣB期）３例であった。再発子宮頸癌の６例を表１に示す。初回治療時の年齢は28～76歳であり，進行期はⅡA２期１例，ⅡB期４例，ⅢB１例であった。組織型は扁平上皮癌が５例，腺癌が１例であった。症例１～３は初回治療として同時化学放射線療法（CCRT 全骨盤 50.4Gy/28 frac, CDDP 40mg/m^2/week × 3-5）と小線源治療（RALS 6-18Gy/1-3 frac）施行後にPaclitaxel・Carboplatin（TC: paclitaxel 175mg/m, carboplatin AUC5, triweekly）療法を６サイクル施行していた。前治療終了からBEV併用化学療法開始までの期間は11カ月～２年７カ月であり，再発部位は傍大動脈リンパ節（PAN），鎖骨リンパ節転移や肺転移であり全例，照射野外の遠隔転移であった。症例４～６は術前化学療法（NAC）を含む手術症例を初回治療として選択した症例である。症例４はNACとしてTC療法を２サイクル後に広汎子宮全摘術を施行。術後２年２カ月で腟断端再発を認めたためCCRTを施行したがCCRT治療後６カ月で腟断端に再々発を来した。症例５はNACとしてTC療法を２サイクル施行し広汎子宮全摘を試みたが，傍組織浸潤が骨盤壁近くまで達しており不完全摘出（単純子宮全摘）に終わった症例である。術後にCCRT，RALSを追加治療したが１年６カ月後に腟断端再発を認めた。症例６は初回治療として広汎子宮全摘術を施行し完全摘出であったが，腟壁浸潤と基靭帯および外腸骨リンパ節転移を認めたため術後にCCRTを追加した。その後定期検診を受診されず，１年１カ月後に来院された際のPET/CT検査にてPAN，鎖骨リンパ節，肺への多発転移が確認された。

再発症例の治療経過を表２に示す。使用レジメンはTC・BEVを基本とし５例に投与したが，症例３はパクリタキセルの末梢神経障害およびカルボプラチンアレ

表１　再発例の患者背景

症例	年齢	進行期	組織型	初回治療	前治療	前治療終了からBEV併用化学療法までの期間(M)	再発部位
1	76	IIB	SCC	CCRT	TCx6	22	PAN
2	52	IIB	SCC	CCRT	TCx6	31	PAN 鎖骨LN
3	45	IIIB	SCC	CCRT	TCx6	11	肺
4	49	IIB	SCC	NAC→広汎	CCRT	6	膣断端
5	74	IIB	adeno	NAC→AT	CCRT RALS	18	膣断端
6	28	IIA2	SCC	広汎	CCRT	13	肺 PAN 鎖骨LN

SCC; squamous cell carcinoma
adeno; adenocarcinoma

表２　再発例の治療経過

症例	進行期	レジメン	サイクル数	BEV維持療法	RECIST
1	IIB	TC・BEV	3	-	PR
2	IIB	TC・BEV	6	8	PR
3	IIIB	NGT・BEV	13	-	NE
4	IIB	TC・BEV	6	-	NE
5	IIB	TC・BEV	6	-	PR
6	IIA2	TC・BEV	6	1	PD

PR; partial response

NE; not evaluated

PD; progressive disease

ルギーが出現していたためTopotecan・BEVを行った。薬剤用量としてTC・BEV療法はpaclitaxel 175mg/m^2, carboplatin AUC5, BEV 15mg/kgを，Topotecan・BEVはtopotecan 0.75mg/m^2, BEV 15mg/kgを用い，患者の状態により３～４週間ごとに投与した。BEV併用化学療法は６サイクルを目標に施行したが，症例１は化学療法による骨髄抑制が強く，患者の希望もありTC・BEV療法は３サイクルで終了した。他の５症例は６サイクル以上完遂可能であり，化学療法を併用したBEVの平均投与回数は6.7回であった。症例２，６はTC・BEV療法後にBEV単独療法（BEV 15mg/kg/３−４w）へ移行した。治療効果については再発６例中４例で測定可能病変を有しており評価可能であった。症例３は肺転移を有していたがBEV治療前に肺切除されており評価不能，症例４は腟断端再発であるが，組織学的に再発が確認されたのみで測定可能病変がなく評価不能であった。症例１，２，６は骨盤外リンパ節転移例であり全例で再発巣の縮小を認めたが，症例６では新規リンパ節転移が判明しPDと判定，症例１，２はPRと判定した。症例５は腟断端再発であるが30%以上の縮小を認め，PRと判定した。

進行子宮頸癌の３例を表３に示す。病期はいずれも遠隔リンパ節転移を伴うⅣB期であった。組織型は扁平上皮癌が２例，腺癌が１例であった。症例１の初回治療はTC療法であったが，３サイクル施行後にBEVを追加した。使用レジメンはいずれもTC・BEVで，投与量は再発症例と同様とした。BEV投与回数は６～７回であった。治療効果について症例１では原発子宮頸部腫瘤については軽度の縮小を認めたが，骨盤リンパ節および頸部リンパ節の増大を認めPDであった。症例２，３は原発巣の子宮頸部に７～８cm大の腫瘤を形成していたが，両症例ともTC・BEV３サイクル後には原発巣，転移巣ともに著明な縮小を認め，PRと評価した。TC・BEV６サイクルを完遂後，症例２ではBEV単独維持療法を施行した。

表３　進行例の患者背景と治療経過

症例	年齢	進行期	組織型	転移部位	前治療	レジメン	サイクル数	BEV維持療法	RECIST
1	52	IVB	SCC	頸部LN	TCx3	TC・BEV	7	-	PD
2	68	IVB	adeno	PAN 鎖骨LN	-	TC・BEV	6	4	PR
3	63	IVB	SCC	PAN 鎖骨LN	-	TC・BEV	6	-	PR

表４　BEVを含む化学療法の有害事象

症例	進行期	好中球減少	高血圧	蛋白尿	出血	消化管穿孔・瘻孔
1	IIB	G4	-	-	-	-
2	IIB	G4	-	G2	-	-
3	IIIB	-	G2	G2	-	-
4	IIB	G4	-	-	-	G3
5	IIB	G3	G2	-	-	-
6	IIA2	G4	-	-	G3	-
7	IVB	G4	-	-	-	-
8	IVB	G3	G2	-	-	-
9	IVB	G3	G2	-	-	-

表５　BEV併用化学療法後の経過

症例	進行期	初回治療からの期間(M)	BEV投与後期間(M)	status
1	IIB	69	28	NED
2	IIB	69	31	NED
3	IIIB	83	32	AWD
4	IIB	68	26	AWD
5	IIB	41	18	AWD
6	IIA2	29	15	AWD
7	IVB	9	←	DOD
8	IVB	14	←	AWD
9	IVB	14	←	AWD

NED; no evidence of disease
AWD; alive with disease
DOD; dead of disease

９例のRECISTでは７例で評価可能病変を有し，PR５例，PD２例であり奏効率，病例制御率ともに71%であった。

BEVを含む化学療法の有害事象を表４に示す。骨髄抑制は強く，９例中８例でG3以上の好中球減少を認めたがG-CSF製剤投与により速やかに改善し，１週間以上投与の遅延を要した例は認めなかった。また発熱性好中球減少症は発生せず，通常のTC療法と同程度であった。高血圧は４例に認めたが，いずれもG2でありAT1受容体抗体単剤の内服でコントロール可能であった。蛋白尿はG2を２例に認めたが腎機能の低下は認めず自然軽快し，化学療法の延期を要することはなかった。BEVの重篤な有害事象である消化管穿孔と出血を各々１例ずつ経験した。消化管穿孔は再発症例４，ⅡB期の扁平上皮癌で，NAC後に広汎子宮全摘術を施行し術後２年で腟断端再発を認めCCRTを施行していた症例である。TC・BEV療法を６サイクル施行し，骨盤内に明らかな残存病変は認めなかった。治療終了３カ月後に腹痛

と発熱にて受診，腟断端に瘻孔を形成し便汁の漏出を認めた。直腸腟瘻と診断し，人工肛門造設術施行，以後best supportive care（BSC）の方針となったが担癌生存中である。腎出血を来した症例（再発症例６）はⅡA２期　扁平上皮癌であり，広汎子宮全摘術後にCCRTを施行した症例である。CCRT１年４カ月後に骨盤外へ多発性の転移を認めたため，TC･BEVを６サイクル施行し，BEV単独療法に移行した。単独療法１サイクル終了後に急激な左上腹部痛・腰背部痛を来たし来院。CTにて左腎被膜下出血を認めた。外科的治療は要さなかったが，高度な疼痛と貧血を認めたため入院加療を要した。その後，腎出血の増悪は認めず退院となるもBEVの投与は中止し，CDDP+CPT-11療法にレジメンを変更し治療継続中である。表５に全症例のBEV併用化学療法後の経過を示す。再発６例のBEV療法後の観察期間は１年３カ月から２年８カ月であるが，２例において現在明らかな再発所見を認めていない。４例も現在，担癌ではあるが生存中である。ⅣB期の３例では，１例は治療から９カ月で原病死し，２例は未だ１年程度であるが担癌生存中である。

考　　察

子宮頸癌に対する化学療法は，遠隔転移を有するⅣB期や再発例の中でも放射線治療が行われている場合の照射野内再発，多臓器への転移を認めた場合に考慮される。しかし，照射野内再発に対する化学療法の奏効率は30-33%と，照射野外再発の奏効率60-75%と比較すると低いことも報告されている[3)4)]。このことから再発・進行子宮頸癌に対する化学療法の目的は，根治と言うよりも症状緩和やQOL向上を目的に施行される場合が多い。子宮頸癌に対する化学療法のkey drugは単剤で20-30%の奏功率を示すシスプラチンであるが，パクリタキセルとの併用療法（TP療法）ではシスプラチン単剤療法と比較しOSでは有意差はないものの奏功率の上昇とPFSの有意な延長が認められている[5)]。この結果からTP療法が子宮頸癌の再発・転移例に対する推奨レジメンとされてきた。BEVは抗VEGF抗体で腫瘍組織での血管新生を抑制することで抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。2014年，海外第Ⅲ相臨床試験GOG240においてPaclitaxel･ Cisplatin（TP）療法，Topotecan･ Paclitaxel療法にBEVを併用することにより化学療法単独群に比較しOSが3.7カ月，PFSが2.3カ月延長し，死亡リスクも29%軽減したことが報告された[2)]。国内でも第Ⅱ相臨床試験（JO29569試験）が実施され，BEVの上乗せ効果が確認された。その結果をもって本邦でも2016年５月に「進行・再発子宮頸癌」に対するBEVの使用が保険適応となった。

今回我々はBEVの併用化学療法としてシスプラチンではなくカルボプラチン（TC･ BEV）療法を選択した。理由として再発例では全例，初回治療や前治療でCCRTとしてシスプラチンを投与していたこと，シスプラチンの腎毒性及び進行癌において腎機能の低下を認めている症例が含まれていたことが挙げられる。また本邦におけるJGOG0505試験においてTC療法のTP療法に対する非劣性が示されていたこと[6)]も選択した理由である。TC･ BEV療法の奏功率は９例中７例で評価可能病変を有しており，５例でPR，２例がPDであった。奏功率，病勢制御率ともに71%と良好であったが，画像上CRは１例も得られなかった。GOG240試験ではBEV併用群の奏効率は45.4%，病勢制御率は72.7%と報告されておりほぼ同等の結果を得ることができた。

PDと評価した２例のうち１例は傍大動脈から頸部リンパ節，肺への多発転移を認めていた再発症例６である。肺転移を含め大部分のリンパ節転移巣は縮小したが，新規に頸部リンパ節転移が確認されたためPDと評価したが効果は十分に認められた。もう１例は進行癌症例１であるが，原発巣において軽度の縮小が認められたのみで大部分のリンパ節転移巣は増大しており無効であったと思われる。

進行・再発子宮頸癌に対するTC･ BEV療法の有効性・安全性について，最近２編の論文が発表された。１編は海外からの報告[7)]であり27例の進行・再発子宮頸癌に対しTC･ BEV療法を施行し，奏効率44%（PR 33%，CR 11%），初回レジメンとしてTC･ BEV療法を施行した23例のPFS及びOSは6.3カ月，17.5カ月と良好な結果が得られている。有害事象としては骨髄抑制の他に重篤なものとして直腸腟瘻を１例に認めている。本邦からは主要評価項目を奏効率とした，単施設での第Ⅱ相試験が報告された[8)]。34例の外科的切除や放射線治療不能な進行・再発子宮頸癌に対しTC･ BEV療法を施行し，奏効率88%（PR 38%，CR 50%）と非常に高い有効性が示されている。有害事象としては重篤なものとしてgrade 2の直腸腟瘻を１例に認めていた。現在，JGOG1079試験において進行・再発子宮頸癌に対するTC･ BEV療法の有効性に関する第Ⅱ相試験が行われており，結果が待たれるところである。

再発子宮頸癌の多くは初回治療としてCCRTや手術後に再発ハイリスク症例として放射線治療を施行されている場合が多い。今回の検討でも再発６例全例でCCRTを施行していた。子宮頸癌は結腸・直腸癌や卵巣癌と比較して，BEVの投与により消化管穿孔や瘻孔の形成が多く報告されている[9)]。そのためGOG240試験では登録症例の選択基準・除外基準として１）BEV投与開始前６週間未満のCCRT，あるいは３週間未満の放射線単独療法をした症例　２）BEV投与開始前４週間以内に大きな外科手術を施行した症例を設定している。GOG240

試験では放射線治療歴を有する症例が75%含まれていたが10.6%で瘻孔を形成し，うち8.3%は消化管腟瘻であった[2)]。進行卵巣癌で化学療法をする際にはCTやMRIなどの画像所見，試験開腹時や根治術時の腹腔内所見により腸管と腫瘍の状態が確認でき，BEVを併用するか否か，ある程度評価可能である。今回，直腸－腟瘻を来した再発症例はⅡB期でNAC→広汎子宮全摘→CCRTを施行し腟断端再発した症例である。CCRT後６カ月での早期断端再発であったが，明らかな腫瘤形成はなくTC・BEV６サイクル施行後に瘻孔を来した。画像上，瘻孔の危険察知は困難であったが，化学療法＋手術＋放射線治療と集学的治療を施行した症例は消化管穿孔や瘻孔のハイリスク症例かもしれない。Sturdza et al.は，先行治療としてCCRTや小線源治療を受けた再発子宮頸癌患者35例（化学療法単独群25例，BEV併用群10例）のうち，６例が瘻孔を形成し，そのうちの４例がBEV併用群であったと報告している[10)]。瘻孔形成の臨床的要因として放射線治療歴だけでなく，照射内再発，既存の高血圧，現在の喫煙などがあげられるが，これらの分析に関する結論は出ていない。

BEV併用化学療法後の期間は再発症例で15カ月から32カ月であるが４例は担癌生存，２例が臨床的再発を認めず無病生存である。２例とも傍大動脈リンパ節や頸部リンパ節への遠隔転移を認めた症例で治療効果はPRであったが，現在PET/CT検査にてFDGの集積や腫瘤の増大を認めず，外来管理中である。ⅣB期３例では治療効果の得られなかった１例が治療開始９カ月で原病死したが，２例は14カ月経過した現在，外来通院中でQOLは良好である。

進行・再発子宮頸癌に対する化学療法は症状緩和，QOLの維持を目標にすることが多いが，化学療法に分子標的薬を併用することにより予後の改善も期待できるようになってきた。BEVは消化管穿孔といった重篤な有害事象があるものの，投与時の患者の身体的負担は少なく受け入れやすい分子標的薬と思われた。今後，TC・BEV療法の有効性，安全性が確認され，再発・進行子宮頸癌に対する推奨レジメンになるかが注目される。

結　　語

再発・進行子宮頸癌に対してBEVを併用した化学療法を施行した結果，高い奏効率と病勢制御率を得ることができ，予後の改善も期待された。しかし，重篤な有害事象として直腸－腟瘻と腎出血を認めた。いずれの症例も手術およびCCRT後であり，BEVを頻回投与した症例であった。CCRT後の症例でBEVを使用する際には有効性とともに，重篤な有害事象についても十分なインフォームドコンセントが必要である。

文　　献

1）婦人科腫瘍委員会報告．第60回治療年報．日産婦誌 2019；72：725-802.

2）Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, Burger RA, Thigpen JT, Birrer MJ, Waggoner SE, Moore DH, Look KY, Wui-Jin Koh, Monk BJ. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial（Gynecologic Oncology Group 240）. Lancet 2017; 390: 1654-1663.

3）Pectasides D, Fountzilas G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. Int J gynecol Cancer 2009; 19: 777-781.

4）Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G, Vorgias G, Karvounis N, Tsavaris N, et al. Evaluation of the paclitaxel-ifosfamide-cisplatin（TIP）combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. Br J Cancer 2009; 101: 1059-1065.

5）Moore DH, Blessing JA, Mcquellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of th cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2004; 22: 3113-3119.

6）Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, Yoshikawa H. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatinin Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015; 33: 2129-2135.

7）Tinker AV, Fiorino L, O'Dwyer H, Kumar A. Bevacizumab in Metastatic, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer: The BC Cancer Experience. Int J Gynecol Cancer 2018; 28: 1592-1599.

8）Suzuki K, Shibutani T, Yamamoto K, Jimi T, Yano H, Kitai M, Shiozaki T, Matsuoka K, Yamaguchi S. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2019; 154: 554-557.

9）Minion LE, Tewari KS. The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with

recurrent or metastatic cervical cancer. Expert Review of Anticancer Therapy 2017; 17: 191–198.
10) Sturdza A, Hofmann S, Kranawetter M, Polterauer S, Grimm C, Krainer M, Kirisits C, Pötter R, Reinthaller A, Schwameis R. Increased genitourinary fistula rate after bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. Strahlenther Onkol 2017; 193: 1056–1065.

【連絡先】
高崎ひとみ
山口大学医学部附属病院産科婦人科
〒755-8505　山口県宇部市南小串 1-1-1
電話：0836-22-2288　FAX：0836-22-2287
E-mail：hiiiisuke@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.265-269

Methotrexateの全身投与・経腟超音波ガイド下局所投与で治療し得た卵管間質部妊娠の１例

保﨑　憲人・杉井　裕和・兼森　美帆・伊藤　裕徳・野田　清史

国立病院機構　岩国医療センター　産婦人科

Combination therapy with intramuscularly injected methotrexate and transvaginal ultrasonography guided local injection effectively treats interstitial pregnancy: A case report

Kento Hosaki・Hirokazu Sugii・Miho Kanemori・Hironori Ito・Kiyofumi Noda

Department of Obstetrics and Gynecology, NHO Iwakuni Clinical Center

今回，卵管間質部妊娠をmethotrexate（以下，MTX）の全身投与・経腟超音波ガイド下局所投与で治療し得た症例を経験したので報告する。症例は34歳，１回経妊１回経産（自然経腟分娩）。妊娠６週３日に腹部症状を伴うため入院となり，経腟超音波断層法にて卵管間質部妊娠と診断した。初診時血清hCG値は8706mIU/mLであった。薬物療法の希望があり，MTX全身投与による薬物療法の方針とし治療開始した。１週間後，経腟超音波診断法で右卵管間質部にCRL4.6mmの胎児を認めたため，病変部に経腟超音波ガイド下MTX局所投与を施行した。腹部症状や腹腔内出血はなく経過し，血清hCG値は減少傾向となった。治療開始57日目，卵管間質部妊娠部の胎嚢像は消失，血清hCG値も著減し終診とした。卵管間質部妊娠の治療後の妊娠では子宮破裂の報告がされており多くが腹腔鏡下手術後である。MTXによる保存的治療では報告がこれまでにないことから，未破裂卵管間質部妊娠の治療の第１選択としてはMTXによる保存的治療が好ましいと考えられる。

The incidence of interstitial pregnancy is relatively low among all cases of tubal pregnancies. A ruptured interstitial pregnancy can cause severe hemorrhage. We report a case of interstitial pregnancy in a 34-year-old woman who was treated with methotrexate (MTX) therapy. Transvaginal ultrasonography revealed an empty uterine cavity and a mass (5 mm in diameter) in the right adnexa. She was admitted to our hospital with abdominal pain at 6^{+3} gestational weeks and was diagnosed with interstitial pregnancy based on transvaginal ultrasonography. The serum chorionic gonadotropin (hCG) level was 8,706 mIU/mL. We initiated MTX therapy with an initial intramuscular MTX injection. Transvaginal ultrasonography performed a week later revealed a fetus, and we administered a local injection of MTX under transvaginal ultrasonography guidance. Abdominal pain and hemorrhage resolved with gradual contraction of the gestational sac. The serum hCG level decreased significantly 57 days after the first MTX injection, and we had finished her follow-up.
MTX is a safe and effective non-surgical treatment option for unruptured interstitial pregnancy. Combined therapy with MTX and a local injection can be effectively used as first-line therapy in women with unruptured interstitial pregnancy.

キーワード：経腟超音波断層法，卵管間質部妊娠，メソトレキセート，局所投与
Key words：transvaginal ultrasonography, interstitial pregnancy, methotrexate, local injection

緒　　言

卵管間質部妊娠は全卵管妊娠の中では比較的稀な疾患である。しかし，破裂した際には著明な出血を引き起こした時には生命を脅かすことがある。異所性妊娠の母体死亡率は全体としては劇的に減少しているが，卵管間質部妊娠の死亡率は依然として高いままであると報告されている[1), 2)]。卵管妊娠に関しては手術療法あるいはMTXによる薬物療法について一定の治療方針が示されているが，卵管間質部妊娠に関しては治療方針として確立したものがない。今回，卵管間質部妊娠をMethotrexate（以下，MTX）の全身投与・経腟超音波ガイド下局所投与で治療し得た症例を経験したので報告する。

症　　例

年齢：34歳
主訴：腹痛
妊娠歴：１回経妊１回経産（自然経腟分娩）
併存症・手術歴：なし
現病歴：最終月経後無月経であり簡易妊娠検査陽性のため分娩希望を主訴に妊娠５週６日に当院を受診した。

経腟超音波断層法では子宮内に胎嚢はなく右付属器に５mm大の胎嚢像が描出され，異所性妊娠が疑われた（図１-上段左図）。その４日後に右下腹部痛が出現し症状改善しないため当院救急外来を受診し入院となった。入院時現症：身長152cm，体重45.5kg，心拍数73回/分，血圧95/58mmHg，体温35.8度。バイタルは安定しており，腹膜刺激症状はなかった。経腟超音波断層法では右卵管間質部に9.6mmの胎嚢像を認めたがダグラス窩に明らかな液体貯留は認めなかった（図１-上段中央図）。また血液検査ではHb11.9mg/dlと貧血はなくその他に特記すべき所見は認めなかった。

臨床経過

入院時の経腟超音波断層法にて子宮腔内に胎嚢はなく，胎嚢が子宮内腔より１cm以上離れて認められ，胎嚢を薄い子宮筋層が覆っていた。これらの所見から卵管間質部妊娠と診断した。治療方針に関して手術療法とMTXによる薬物療法について説明した。MTXによる薬物療法は保険適応外使用であること，治療効果が不十分な場合あるいは病変部が破裂した際には手術となる可能性について，十分なインフォームドコンセントを行った上で患者本人の薬物療法の希望があり，MTXによる薬物療法の方針とした。治療開始前の母体の全身状態は良好で，病変部は未破裂，胎嚢径9.6mm，血清hCG値8,706mIU/mLであった。MTX投与量は30mg/m^2/週で開始した。治療方法は１週間に１回のMTX筋肉内注射（以下，筋注）を施行する方針とした。治療効果に関しては，１週間毎に血清hCG値と経腟超音波断層法にて経過観察を行い，破裂と診断されれば外科的手術を行う方針とした。MTXの副作用の確認として１週間毎に血液検査（血算・生化学）を施行した。初回治療後，７日目の血液検査では血清hCG値は19,934mIU/mL，経腟超音波断層法では胎嚢径14mm大，胎児心拍を認めCRL4.6mmであった（図１-上段右図）。血清hCG値の上昇，胎嚢径の増大，胎児心拍を認めたことから効果不十分と考え，８日目に経腟超音波断層法にて病変部に前回全身投与量と同じ量のMTXで経腟超音波ガイド下局所投与を施行した（図２）。14日目の血清hCG値は13,262mIU/mLと減少したが，経腟超音波診断法では胎嚢径27mmと増大し周囲の血流の減少は認められなかった。15日目，MTXの投与方法を50mg/m^{2}の単回投与に変更し，１週間ごとに経過をみながら追加投与を施行し

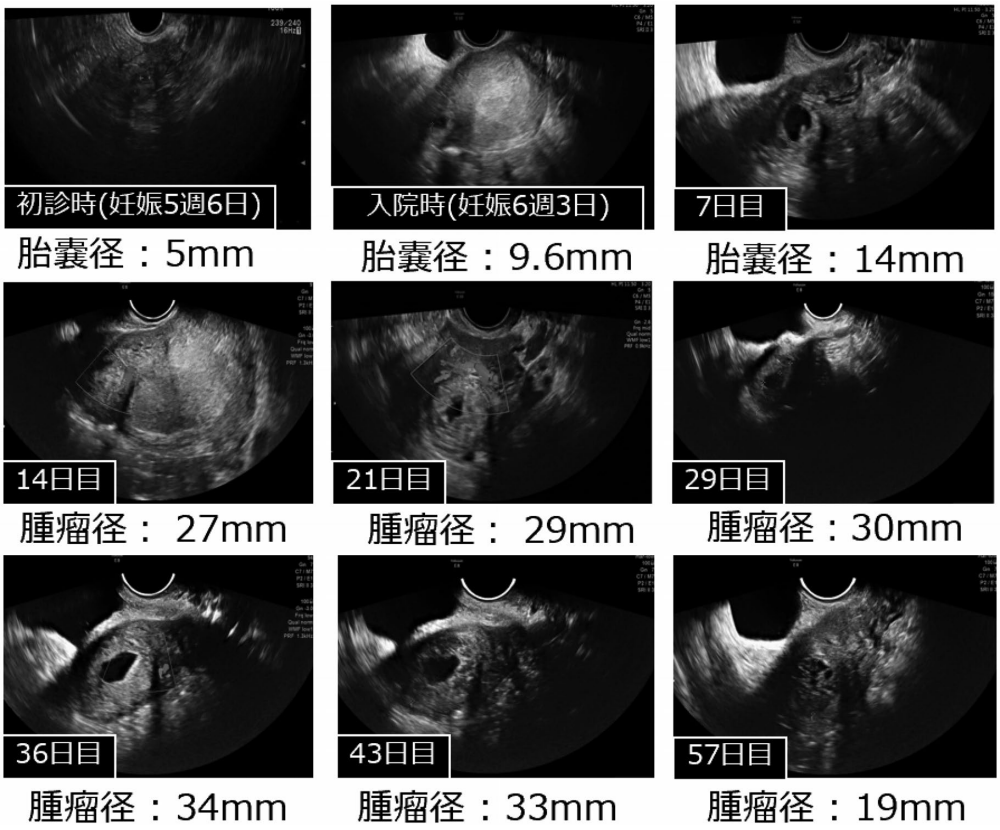


図１　経腟超音波診断法による治療経過
図１-上段左図　初診時：右付属器に５mm大の胎嚢像を描出した。明らかな液体貯留は認めなかった。
図１-上段中央図　入院時：卵管間質部に9.6mmの胎嚢像を認めた。画像所見から卵管間質部妊娠と診断した。
図１-上段右図　治療開始７日目：胎嚢が14mmと増大し胎児心拍を認めた。
入院日の翌日からMTXによる薬物療法を開始した。治療開始23日目に退院して以降は，外来通院日に経腟超音波検査を施行した。

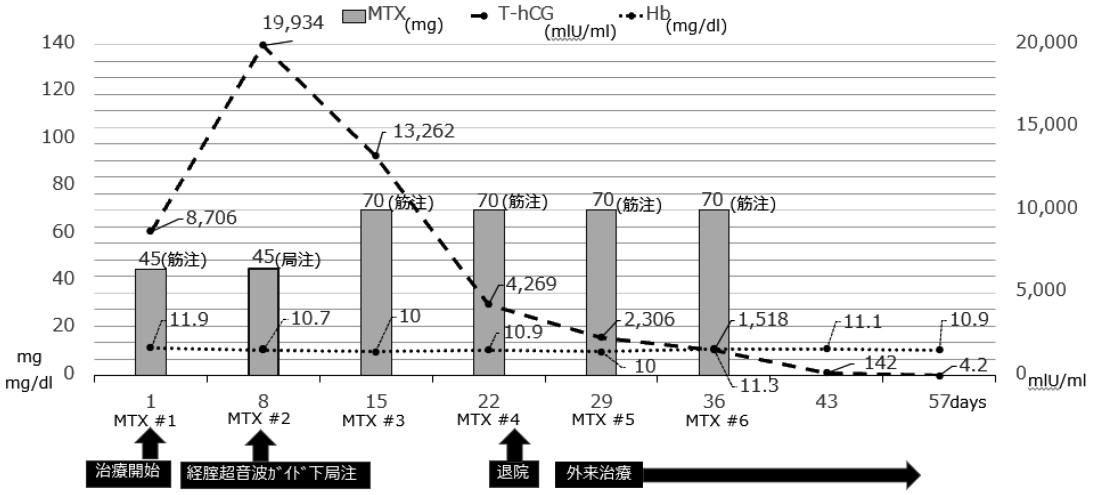


図２　治療中の血清hCG値・Hb値とmethotrexate投与量の推移

た。21日目，血清hCG値は4,269mIU/mLと減少していたが，胎嚢周囲の血流は依然として認めた。血清hCG値は７日目の19,934mIU/mLをピークアウトとして減少傾向となった。血清hCG値が著減したことから治療効果があったと判断し，23日目に一旦退院し外来にてMTX筋注を継続する方針として，引き続き血清hCG値と経腟超音波断層法でフォローした。29日目には胎嚢周囲の血流は減少し，36日目には子宮内膜は脱落し内膜肥厚はみられなくなった。治療開始から57日目には右卵管間質部に一部腫瘤は残存しているが縮小傾向を認め，胎嚢像は消失した（図１）。さらに，卵管間質部妊娠部周囲の血流は消退，血清hCG値も著減がみられ問題ないと判断し終診とした。入院期間を含めてフォロー中に明らかなMTXによる副作用は認めなかった。

考　　察

卵管間質部は子宮筋層内に存在する長さ１－２cm，内腔が0.7mm程度の軽度屈曲した卵管部位である[3]。異所性妊娠の頻度は全妊娠の約１－２％であり，性感染症の増加・生殖補助医療の進歩により近年上昇傾向にある。異所性妊娠の着床部位は卵管が95％と最も多い[4]。Kim et al.[5] は2412例の異所性妊娠について検討し，卵管間質部妊娠は97例（4.0％）であったと報告している。卵管間質部妊娠は破裂時に子宮筋層からの動脈性の出血を引き起こし多量の腹腔内出血となるため，未破裂での早期診断が重要となる[6]。近年，超音波断層法の進歩や血清hCG値測定の精度の向上により無症状でも比較的早い週数での診断が可能となってきている。Boyer et al.[7] は1562例の異所性妊娠について検討し，42％が妊娠６週までに診断されたと報告している。今回経験した症例は受診時には腹部症状を伴っていたが，未破裂の状態で妊娠６週３日での診断が可能であった。Tulandi et al.[8] の報告では（１）子宮腔内に胎嚢がない，（２）胎嚢が子宮内腔より１cm以上離れて認められる，（３）胎嚢を薄い子宮筋層が覆っている，という３つの項目を満たす場合に間質部妊娠が示唆されると述べている。今回の症例においても上記３項目を満たしており，卵管間質部妊娠と診断した。

卵管妊娠の治療法として，米国では多くの患者がMTX単回投与で治療され第１選択の治療となっている[9), 10)]。本邦では，卵管妊娠に対して手術療法が多く行われている[11)]。MTXによる薬物療法も行われているが[12), 13)]，MTXによる治療はいまだ保険適応がない。卵管間質部妊娠の治療法としても薬物療法と外科的治療の２つが挙げられる。1982年にTanaka et al.[14] により卵管間質部妊娠に対する最初のMTX治療成功例の報告がなされた。1988年には腹腔鏡下治療を行った卵管間質部妊娠の報告が行われた[15]。しかしながら，卵管間質部妊娠に関して，一定の治療方針が示されていないのが現状である。

本症例では，腹腔鏡下手術とMTXによる薬物療法を提案し，患者本人の希望がありMTXによる薬物療法を選択した。MTXの投与量は，以前より報告されている卵管妊娠のMTX全身投与量を参考にした[9), 10)]。１回目のMTX筋注後７日目の血液検査では血清hCG値は19,934mIU/mL，経腟超音波断層法では右卵管間質部に14mm大の胎嚢像，CRL4.6mmで胎児心拍を認めたため，MTXの経腟超音波ガイド下局所投与を併用する方針とした。卵管間質部妊娠のMTX経腟超音波ガイド下局所投与に関しては以前より報告されており，Kim et al.[5] は，MTX局所投与（MTX　1 mg/kg 経腟超音波ガイド下での病変部への局所投与）あるいはMTX局所投与に加えてMTX単回投与（MTX　1 mg/kg 筋肉内注射）を施行し８症例中７症例（87.5％）で治療に成功

している。Benifla et al.[16] は３症例中２症例，Hafner et al.[17] は10症例中９症例，Timor-Tritsch et al.[18] は７症例中６症例で治療が成功したと報告している。

また有害事象としては，MTX療法は妊娠期間が長期間残存するため，治療経過中に病変部が破裂し追加治療を行ったという文献もあり慎重なフォローが必要である。経過不良の場合には手術療法などの追加治療も考慮する必要がある。MTXの副作用としては骨髄機能抑制，感染症，肝・腎機能障害，消化管障害がある。本症例では，血液検査を１週間に１回施行し経過を診ていたが汎血球減少や肝・腎機能障害はみられなかった。また身体症状としても空咳や口内炎はみられず，明らかな有害事象を治療期間中に認めることはなかった。本症例は血清hCG値が１桁台になるまで治療開始から57日間を要したが，病変部の破裂を引き起こすことなく，MTXの全身投与・経腟超音波ガイド下局所投与を組み合わせた治療が成功した。

手術療法を施行した場合とMTXによる薬物療法を施行した場合での妊孕性に関して，卵管妊娠においてはMTXによる治療が成功した場合の将来の妊孕性，異所性妊娠反復率，および卵管通過性は手術療法と同程度であると言われている[19), 20)]。しかしながら，卵管間質部妊娠において腹腔鏡下手術後の妊娠では子宮破裂に至った症例の報告が散見されている[21)～23)]。一方で，MTXによる保存的治療後の妊娠においては子宮破裂の報告はこれまでにない。このことから未破裂の卵管間質部妊娠における治療法として，MTXの全身投与・局所投与による保存的治療が好ましいと思われた。

結　　語

未破裂の卵管間質部妊娠にMTX全身投与・経腟超音波ガイド下局所投与で治療し得た１例を経験した。卵管間質部妊娠に対する治療のプロトコルは確立されておらず，個々の症例に応じて柔軟に対応する必要がある。

文　　献

1）Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. Fertil Steril 1999; 72: 207–215.

2）Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H. Successful management of interstitial pregnancy with fetal cardiac activity by laparoscopic assisted cornual resection with preoperative transcatheter uterine artery embolization. Arch Gynecol Obstet 2009; 280: 305–308.

3）Faraj R, Steel M. Management of cornual (interstitial) pregnancy. Obstet Gynecol 2007; 9: 249–255.

4）Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Ectopic pregnancy. Williams Obstetrics Hill. New York 2014; 24e: 377–395.

5）Kim MJ, Cha JH, Bae HS, Kim MK, Kim ML, Yun BS, Kim YS, Seong SJ, Jung YW. Therapeutic outcomes of methotrexate injection in unruptured interstitial pregnancy. Obstet Gynecol Sci 2017; 60 (6): 571–578.

6）Maliha WE, Gonella P, Degnan EJ. Ruptured interstitial pregnancy presenting as an intrauterine pregnancy by ultrasound. Ann Emerg Med 1991; 20: 910–912.

7）Boyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17: 3224–3230.

8）Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. Obstet Gynecol 2004; 103(1): 47–50.

9）Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Eng J Med 1999; 341: 1974–1978.

10）Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77: 754–757.

11）日本産婦人科内視鏡学会：卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術のガイドライン．日産婦内視鏡学会雑誌 2008，24：484–490.

12）望月修，平井強，坂田麻理子，宇津正二，野田恒夫：未破裂卵管妊娠に対するMTX療法の治療成績．日産婦内視鏡学会雑誌 1998；14：105–108.

13）渡辺正，渡辺マリア，小原愛，岡村智佳子，安井友春，五十嵐司，渡辺孝紀：過去９年間の子宮外妊娠症例の臨床的検討．仙台市立病院医誌 2009；29：27–30.

14）Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. Fertil Steril 1982; 37: 851–852.

15）Reich H Johns DA, DeCaprio J. Laparoscopic management of 109 consecutive ectopic pregnancy. J Reproductive Med 1988; 885–890.

16）Benifla JL, Fernandez H, Sebban E, Darai E, Frydman R, Madelenat P. Alternative to surgery of

treatment of unruptured interstitial pregnancy: 15 cases of medical treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 70: 151–156.
17）Hafner T, Aslam N, Ross JA, Zosmer N, Jurkovic D. The effectiveness of non-surgical management of early interstitial pregnancy: a report of ten cases and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 131–136.
18）Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Lerner JP. A 'potentially safer' route for puncture and injection of cornual ectopic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7: 353–5.
19）Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1: CD000324.
20）American College of Obstetricians and gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 111: 1497–1485.
21）佐藤雄一，窪麻由美，地主誠，佐藤仁：腹腔鏡下卵管間質部妊娠手術の３症例とその予後～子宮破裂を起こした症例を含めて～．日産婦内視鏡学会雑誌（抄録）2005；21：100.
22）前村俊満，内出一郎，中熊正仁，土屋雄彦，吉田義弘，渡辺慎一郎，林秀隆，豊泉孝夫，森田峰人：腹腔鏡下右卵管間質部妊娠術後，妊娠32週にて子宮破裂を来たした１例．日産婦内視鏡学会雑誌（抄録）2008；24：162.
23）厚木右介，山田哲夫，桑田吉峰，若佐谷敦，高橋佳容子，黒田一，大和田倫孝，佐藤郁夫：卵管間質部妊娠術後に妊娠38週にて子宮破裂に至った１例．産科と婦人科 2009；7(113)：887–889.

【連絡先】
保﨑　憲人
独立行政法人国立病院機構岩国医療センター産婦人科
〒740-8510　山口県岩国市愛宕町１丁目１番１号
電話：0827-34-1000　FAX：0827-35-5600
E-mail：hskkeeent0826@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.271-274

低置胎盤症例に対するtrial of labor（TOL）の前方視的検討

兼森　美帆・杉井　裕和・伊藤　裕徳・野田　清史

独立行政法人　国立病院機構　岩国医療センター　産婦人科

Prospective clinical study of trial of labor in patients with a low-lying placenta

Miho Kanemori・Hirokazu Sugii・Hironori Ito・Kiyofumi Noda

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center

【目的】低置胎盤は，超音波断層法の所見で内子宮口とそれに最も近い胎盤辺縁との距離が２cm以内と定義されており[1]，本邦のガイドライン[2]では妊娠36～37週時に内子宮口から胎盤辺縁までの距離が２cm以内の場合は帝王切開も考慮されるとの記載がある。しかし，選択的帝王切開を行う施設が多い。今回低置胎盤症例に対して全例試験分娩（trial of labor; TOL）を行う方針とし，以後前方視的研究を行ったので報告する。
【方法】2014年４月から2019年８月までの期間に妊娠35週以降に確認された低置胎盤症例は22例あった。2014年４月に低置胎盤は全例TOLとすることに分娩方針を決定した。そのなかで胎児死亡１例，転院１例，低置胎盤以外の理由で選択的帝王切開となった４例の合計６例は除外した。残る低置胎盤症例16例に対して全例TOLを行った。内子宮口から胎盤辺縁までの距離，分娩週数，児娩出前の出血量，児娩出後の出血量，輸血の有無，新生児の出生体重，Apgar score １分値，臍帯動脈pH，小児科転科の有無について検討を行った。
【結果】16例中14例が経腟分娩となった。１例は児娩出前の出血量が815mlとなったため帝王切開を施行し，他の１例は分娩停止により帝王切開を施行した。経腟分娩となった症例において，児娩出前の出血量は最多で24mlであった。児娩出後の出血量は154～2258mlであり，16例中８例は500ml以上であった。６例は自己血のみ，１例はRBCのみ，１例は自己血およびRBCを輸血した。新生児のApgar score１分値は７～９点であった。臍帯動脈pHは7.18～7.37であった。16例中２例が嘔気・哺乳不良のため小児科転科した。
【結論】低置胎盤の分娩様式は内子宮口から胎盤辺縁までの距離にかかわらずTOLで問題ないと考えられる。

A low-lying placenta is defined as placental implantation near the internal ostium of the uterus. Japanese guidelines recommend that a cesarean delivery be considered in women in whom the placental margin is located within 2 cm from the uterine ostium at 35–37 weeks of gestation. However, scheduled cesarean deliveries are performed at many obstetric facilities. We performed a prospective clinical study of trial of labor in women with a low-lying placenta.
Between April 2014 and August 2019, 22 women presented with a low-lying placenta after 35 weeks' gestation; 16 women with a low-lying placenta underwent a trial of labor. We investigated the quantity of intrapartum hemorrhage, the 1-min Apgar score, umbilical artery pH, and pediatric transfer rate of neonates.
Trial of labor led to successful vaginal delivery in 14 of 16 women, and all women showed good outcomes. Trial of labor is associated with a high probability of successful outcomes even in women with a low-lying placenta.

キーワード：低置胎盤，分娩中出血，試験分娩
Key words：low-lying placenta, intrapartum hemorrhage, trial of labor

緒　　言

低置胎盤は，超音波断層法の所見で内子宮口とそれに最も近い胎盤辺縁との距離が２cm以内とされている[1]。本邦のガイドライン[2]では，妊娠36～37週時に内子宮口から胎盤辺縁までの距離が２cm以内の場合は帝王切開も考慮されるとの記載があるが，選択的帝王切開を行う施設が多い。しかし，選択的帝王切開が経腟分娩に勝るということを示した前方視的な報告は見当たらない。今回，調査期間の始めに低置胎盤症例に対して全例試験分娩（trial of labor; TOL）を行う方針とし，以後前方視的研究を行ったので報告する。

方　　法

１．調査期間

2014年４月から2019年８月までの期間に，内子宮口から胎盤辺縁までの距離が２cm以内であった単胎正期産症例の22例を対象とした。この期間低置胎盤に対する分娩方針は全例TOLとし，低置胎盤であるからという理由での選択的帝王切開は行わないこととした。

２．低置胎盤の診断法

妊娠35週以降に経腟超音波断層法により測定した内子宮口から胎盤辺縁までの最短距離が２cm以内の症例を低置胎盤と診断した。Marginal sinusについては考慮せず胎盤実質を辺縁とした。

３．除外例

低置胎盤症例のうち６例を除外した。１例は胎児死亡，１例は転院，４例は低置胎盤以外の理由で選択的帝王切開となった症例であった。その内訳は骨盤位，前回帝王切開創の癒着胎盤，筋腫核出後妊娠，臍帯下垂であった。

４．分娩開始後の帝王切開に移行する基準および出血に対する治療

帝王切開に移行する基準としては，児娩出前の出血が400ml以上となるか，400ml以上になると確実に予測される場合とした。児娩出前の出血以外では一般的な緊急帝王切開の適応に基づいた。また，自己血輸血について全例説明し，同意を得られた症例のみ自己血貯血した。自己血は妊娠35～37週より自己血貯血の基準を満たした場合に週に１回300～400ml貯血した。自己血輸血の基準としては出血量が500ml未満の場合は300～400ml輸血もしくは輸血なし，500ml以上の場合は出血量に合わせて自己血あるいはRBCを輸血した。

５．検討事象

母体背景とリスク，内子宮口から胎盤辺縁までの距離およびその時点での妊娠週数，分娩週数，児娩出前の出血量，児娩出後の出血量，輸血の有無およびその種類と量を検討した。また，新生児の出生体重，Apgar score １分値，臍帯動脈pH，小児科転科の有無についても検討した。本研究は日本産科婦人科学会周産期登録データベースを基に集計を行った。当データベースは臨床研究に資する目的を持つことを公表しており，当院の倫理委員会で承認を得ている。

成　　績

分娩時の年齢は29～42歳であり，平均年齢は35.7歳であった。初産婦は10例，経産婦は６例であった。平均身長は158cm（147～163cm），非妊娠時BMIは20.8（18.5～24.0）であった。13例がリスクを伴っていたが，帝王切開の適応となるようなリスクはなく，16例が全例TOLとなった（表１）。内子宮口から胎盤辺縁までの距離は０～19mmに分布し，10mm未満が９例（56%）であった。分娩週数は38週２日～41週１日であり，平均分娩週数は39週５日であった。16例中14例が経腟分娩となった。１例は児娩出前に815ml出血したため帝王切開を施行した。他の１例は分娩停止のために帝王切開を施行した。経腟分娩となった症例における児娩出前の出血量は最多で24mlであった。児娩出後の出血量は154～2258mlであり，16例中８例（50%）は500ml以上であった。1000ml以上は３例（19%）であった。６例は自己血のみ，１例はRBCのみ，１例は自己血およびRBCを輸血した（表２）。

新生児は，出生体重が2604～3644gであった。Apgar score １分値は７～９点であった。臍帯動脈pHは7.18～7.37であった。16例中２例が嘔気・哺乳不良のため小児科転科した（表３）。

考　　察

本報告は低置胎盤症例に対して全例TOLとした前方視的研究である。16例中14例は経腟分娩，２例が帝王切開となり，予後は母児ともに良好であった。

低置胎盤とは，胎盤が正常より低い部位の子宮壁に付着するが，組織学的内子宮口を覆っていない状態をいう。超音波断層法で診断する場合，内子宮口とそれに最も近い胎盤辺縁との距離が２cm以内と定義されている[1)]。低置胎盤は妊娠・分娩中の異常出血および分娩後の大量出血の危険因子とされている[3) 4) 5)]。低置胎盤が出血の危険因子となる理由については，胎盤が子宮筋の収縮力が弱い子宮下節に付着しているため，子宮口の開大に伴って胎盤下縁が剥離するためであると考えられている[6)]。ただ，内子宮口の位置は，頸管の展退によって変化するため，低置胎盤の診断時期の影響も少なくなく，内子宮口から胎盤辺縁までの距離と出血量との間に相関は認められなかったという報告も散見される[7) 8)]。

低置胎盤の分娩様式については，内子宮口から胎盤辺縁までの距離が近いほど分娩時の出血量が多くなり，帝

表１　症例の背景

- 平均年齢：　35.7歳（29～42歳）
- 初産婦：10人　経産婦：6人
- 平均身長：　158cm（147～163cm）
- BMI(非妊娠時)：20.8（18.5～24.0）
- 母体リスク：　パニック障害、既往帝切後妊娠、糸球体腎炎既往、GBS感染症、うつ病、GDM、Rh（-）、IVF-ET後妊娠、ICSI後妊娠、気管支喘息

表２　内子宮口から胎盤辺縁までの距離と出血量

症例 (分娩方法)	内子宮口～胎盤辺縁の距離および その時点での妊娠週数	分娩週数 (平均39週5日)	児娩出前の出血量	児娩出後の出血量	輸血量
1　経腟分娩	4.4mm (35w2d)	38w5d	少量	178ml	自己血400ml
2　経腟分娩	18.2mm (35w4d)	39w4d	9ml	2258ml	RBC4単位
3　経腟分娩	19.0mm (35w2d)	39w4d	なし	154ml	なし
4　経腟分娩	11.2mm (37w4d)	40w3d	少量	981ml	なし
5　経腟分娩	4.0mm (37w1d)	38w2d	少量	438ml	なし
6　経腟分娩	7.8mm (35w0d)	41w1d	少量	1111ml	自己血600ml
7　経腟分娩	15.0mm (36w6d)	39w3d	24ml	379ml	自己血400ml
8　経腟分娩	18.0mm (39w3d)	40w3d	なし	452ml	なし
9　経腟分娩	14.0mm (36w6d)	39w6d	少量	220ml	なし
10　経腟分娩	13.0mm (37w5d)	38w5d	少量	423ml	なし
11　経腟分娩	8.6mm (35w1d)	40w0d	少量	427ml	自己血300ml
12　経腟分娩	3.0mm (35w6d)	41w0d	少量	841ml	自己血600ml
13　経腟分娩	5.0mm (40w0d)	40w1d	少量	677ml	自己血800ml
14　分娩中出血でC/S	0.0mm (35w1d)	40w0d	815ml	1235ml	自己血600ml+RBC4単位
15　経腟分娩	0.0mm (35w4d)	38w5d	14ml	956ml	なし
16　分娩停止でC/S	9.0mm (37w1d)	40w5d	少量	700ml	なし

表３　新生児のデータ

症例	児の出生体重	Apgar score 1分値	UmA-pH	児の小児科転科
1	2760g	8	7.21	なし
2	2976g	8	7.32	あり(嘔気・嘔吐)
3	2706g	8	7.29	なし
4	3210g	8	7.23	なし
5	2836g	9	7.32	なし
6	3144g	8	7.21	なし
7	2950g	9	7.24	なし
8	3408g	8	7.24	なし
9	3644g	8	7.35	なし
10	2604g	9	7.31	なし
11	3022g	7	7.37	なし
12	3336g	8	7.29	なし
13	2878g	8	7.36	あり(嘔吐)
14	3174g	8	7.18	なし
15	2714g	8	7.27	なし
16	2724g	8	7.37	なし

王切開になりやすいという報告がある[9)10)]。Bhide et al. は，分娩中の異常出血がなく経腟分娩に成功した例は，内子宮口から胎盤辺縁までの距離が0.1～2.0cmでは10%であったのに対し，2.1～3.5cmでは63%であると報告している[9)]。また，Vergani et al. は低置胎盤の中でも内子宮口から胎盤辺縁までの距離が0.1～1.0cmと1.1～2.0cmの比較では，帝王切開率が75%，31%であったという報告をしている[10)]。ただし，これらの報告では選択的帝王切開が多く，その適応については記載されていない[9)10)]。

分娩様式と出血量については，一般的には帝王切開は経腟分娩と比較して分娩時の出血量が多いとされている[11)]。低置胎盤症例においては経腟分娩と帝王切開ともに分娩後の出血に注意する必要があると報告されており[2)]，選択的帝王切開を行ったとしても児娩出後の出血量を減らすことができるとは限らない。

低置胎盤における出血リスクおよび分娩様式の報告の

多くは後方視的研究であり，低置胎盤の取り扱いに対して明確に論じている報告はない。本研究では児娩出前の出血が400ml以上となるか，400ml以上になると確実に予測される場合は帝王切開に切り替えることとし，前向きな検討が行われた。本報告では16例中１例は児娩出前の出血が多いため帝王切開を施行したが，すべての症例で母児ともに予後は良好であった。

Marginal sinusは胎盤実質よりさらに外側に存在することがあるが，内子宮口を覆う場合は分娩前の出血が多くなるという報告がある[12) 13)]。本報告でTOLの対象となった16例中，内子宮口をmarginal sinusが覆っていると考えられる症例を３例認め，そのうち１例は児娩出前の出血で帝王切開となった。Marginal sinusは妊娠週数による変化も大きく，内子宮口とmarginal sinusの位置関係を正確に同定することが困難であったため，本研究では詳しい検討は行わなかった。

今回，PubMed，メディカルオンライン，医学中央雑誌で検索した限り，前方視的な調査方法でTOLの有用性を報告した論文はない。低置胎盤症例に対するTOLについて今後更に前向きな方法で症例が蓄積され，その有用性と安全性について十分な検討が行われることが望まれる。

結　　語

低置胎盤の症例に対して全例TOLを施行した。児娩出前の出血のために帝王切開を要した症例は１例のみであった。そのため，低置胎盤の分娩様式は内子宮口から胎盤辺縁までの距離にかかわらずTOLで問題ないと考えられる。

附　　記

本論文の要旨は第55回日本周産期・新生児学会で報告した。

文　　献

1）日本産科婦人科学会編：産科婦人科学会用語集・用語解説集．改定第３版．東京：杏林舎．2013：273.
2）日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン―産科編2017．東京：日本産科婦人科学会，2017，168.
3）Osmundson SS, Wong AE, Gerber SE. Second-trimester placental location and postpartum hemorrhage. J Ultrasound Med 2013; 32: 631-636.
4）Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R, Koike T, Hiratsuka M, Izumi A, Ohkusa T, Matsubara S, Sato I, Suzuki M, Minakami H. Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. J Perinat Med 2003; 31: 209-215.
5）Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk factors for postpartum hemorrhage : can we explain the recent temporal increase? J Obstet Gynaecol Can 2011 Aug; 33(8): 810-819.
6）Mimura T, Hasegawa J, Nakamura M, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Correlation between the cervical length and the amount of bleeding during cesarean section in poacenta previa. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 830-835.
7）Nakamura M, Hasegawa J, Matsuaka R, Mimura T, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Amount of hemorrhage during vaginal delivery correlates with length from placental edge to external os in cases with low-lying placenta whose length between placental edge and internal os was 1-2cm. J Obstet Gynaecol Res 2012; 38: 1041-1045.
8）Matsubara S, Ohkuchi A, Kikkawa M, Izumi A, Kuwata T, Usui R, Watanabe T, Suzuki M. Blood loss in low-lying placenta: placental edge to cervical internal os distance of less vs. more than 2cm. J perinat Med 2008; 36: 507-512.
9）Bhide A, Prefumo O, Moore J, Hollis B, Thilaganathan B. Placental edge to internal os distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia. BJOG 2003 Sep; 110(9): 860-864.
10）Vergani P, Ornagphi S, Pozzi I, Beretta P, Russo FM, Follesa I, Ghidini A. Placenta previa: distance to internal os and mode of delivery. Am J Obstet Gynecol 2009 Sep; 201(3): 266. e1-5.
11）久保隆彦．産科出血の特殊性．周産期医学 2008；38：781-785.
12）Ryo E, Namai S, Nakagawa I, Kanda R, Yatsuki K, Ayabe T. Descended marginal sinus of the placenta. Clin Case Rep 2019 Apr; 7(4): 826-828.
13）Taga A, Sato Y, Sakae C, Satake Y, Emoto I, Maruyama S, Mise H, Kim T. Planned vaginal delivery versus planned cesarean delivery in cases of low-lying placenta. J Matern Fetal Neonatal Med 2017 Mar; 30(5): 618-622.

【連絡先】
兼森　美帆
独立行政法人国立病院機構岩国医療センター産婦人科
〒740-8510　山口県岩国市愛宕町 1-1-1
電話：0827-34-1000　FAX：0827-35-5600
E-mail：snoopy_6135@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019年，pp.275-279

抗MuSK抗体陽性全身型重症筋無力症合併妊娠の１例

堀内　美香[1)]・森　美妃[1)]・矢野　晶子[2)]・中野　志保[1)]・井上　翔太[1)]・阿南　春分[1)]
上野　繁[1)]・池田　朋子[1)]・田中　寛希[1)]・阿部恵美子[1)]・近藤　裕司[1)]

１）愛媛県立中央病院　産婦人科
２）独立行政法人　国立病院機構　四国がんセンター　婦人科

Pregnancy in women with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis: A case report

Mika Horiuchi[1)]・Miki Mori[1)]・Akiko Yano[2)]・Shiho Nakano[1)]・Shota Inoue[1)]・Haruchika Anan[1)]
Shigeru Ueno[1)]・Tomoko Ikeda[1)]・Hiroki Tanaka[1)]・Emiko Abe[1)]・Yuji Kondo[1)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Central Hospital
2）Department of Gynecology, National Hospital Organizations, Shikoku Cancer Center

重症筋無力症（myasthenia gravis: MG）は，神経筋接合部の分子に対する自己免疫性疾患で，妊娠初期と産褥期に悪化することが多いといわれている。抗アセチルコリン受容体（Ach-R）抗体陽性MGと比較し，抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体陽性MGの妊娠例の報告は少ない。今回我々は，妊娠後期に発症し産褥期に増悪した抗MuSK抗体陽性全身型MG合併妊娠の１例を経験したため報告する。症例は29歳女性。３妊２産。妊娠33週頃より複視，筋力低下，一過性呼吸困難，易疲労性などを自覚し，近医を受診するも経過観察されていた。妊娠40週頃より嚥下困難，構音障害を認め，妊娠40週３日の妊婦健診時に神経疾患が疑われたため，翌日当院紹介受診となった。MGを疑い神経内科をコンサルトし，分娩誘発を行う方針とした。メトロイリンテルを挿入後陣痛発来し，妊娠40週５日，体重3355g，身長50.5cm，Apgar score１分後８点５分後９点，臍帯動脈血pH7.37の女児を経腟分娩した。児は出生後特に問題なく経過し母子同床管理となった。母体は，分娩当日より大量免疫グロブリン療法およびステロイド内服を開始し，症状軽快し産褥５日目に退院した。その後血液検査結果により抗MuSK抗体陽性MGと診断された。ステロイド内服で外来にて経過をみていたが，症状再燃し，産褥47日目，神経内科に再入院となり，単純血漿交換，大量免疫グロブリン療法，免疫抑制剤，ステロイド増量により症状軽快した。妊娠中に呼吸困難，筋力低下などの症状を認めた場合には本疾患も念頭におき，神経内科，新生児内科と連携し，管理する必要がある。

Myasthenia gravis (MG) is an antibody-mediated autoimmune disease of the neuromuscular junction that is known to worsen during early pregnancy and in the postpartum period. Compared with studies that have reported anti-acetylcholine receptor antibody-positive MG in pregnancy, few studies have reported anti-muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive MG in pregnant women. We describe anti-MuSK antibody-positive MG that developed during late pregnancy and worsened after delivery. A 29-year-old gravida 3, para 2 developed diplopia, muscle weakness, transient dyspnea, and easy fatigability during the 33rd week of gestation. She observed swallowing difficulty and articulation disorders during the 40th gestational week, and following consultation with the neurology department, we decided to induce labor. She delivered a female infant weighing 3355 g at 40 weeks and 5 days. Subsequently, she received intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy with oral steroid administration. She was diagnosed with anti-MuSK antibody-positive MG after discharge. Her symptoms worsened for which she underwent plasma exchange, IVIG, and immunosuppressive therapy. Considering the possibility of MG, an interdisciplinary approach involving neurologist and neonatologist consultations is necessary in women presenting with dyspnea or muscle weakness during pregnancy.

キーワード：抗MuSK抗体，重症筋無力症，妊娠，分娩，一過性新生児重症筋無力症
Key words：anti-MuSK antibodies, myasthenia gravis, pregnancy, parturition, transient neonatal myasthenia

緒　　言

重症筋無力症（myasthenia gravis: MG）は，神経筋接合部の分子に対する自己免疫性疾患で妊娠初期と産褥期に悪化することが多いといわれている[1)]。抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体は，2001年にHoch et al.により初めて報告された抗体で[2)]，抗アセチルコリン受容体（Ach-R）抗体陽性MGと比較し，抗MuSK抗体陽性MGの妊娠出産例の報告は少ない。今回我々は妊娠後期に発症し産褥期に増悪した抗MuSK抗体

陽性全身型MG合併妊娠の１例を経験したため，文献的考察を含め報告する。

症　　例

患者：29歳
妊娠分娩歴：３妊２産
既往歴：特記すべきことなし
家族歴：特記すべきことなし
現病歴：自然妊娠成立後，近医で妊婦健診を受けていた。妊娠経過は順調で内服などは行わなかった。妊娠33週頃より複視，筋力低下，呼吸困難，易疲労感などを自覚し，救急病院および眼科を受診するも経過観察されていた。また，妊娠40週頃より嚥下困難，構音障害を認めていた。妊娠40週３日，妊婦健診時に神経疾患が疑われたため，妊娠40週４日当科に紹介となった。
初診時現症：身長 166 cm，体重 69.7 kg，BMI 25.3，右眼瞼下垂，構音障害，嚥下障害を認めた。徒手筋力テスト（MMT）で筋力低下を認めた。歩行は可能であった。
バイタルサイン：血圧 116/71 mmHg，脈拍 97 回/分，体温 37.0 ℃
血液検査結果（表１）：血算，生化学，甲状腺機能には特記すべき異常を認めなかった。
内診所見：Bishop score ３点
超音波断層検査：BPD 99 mm（+1.75 SD）AC 314 mm（−0.41 SD）FL 69 mm（−0.36 SD）EFBW 3069 g（−0.32 SD）AFI 12.6 cm
胎児心拍数陣痛図：Reassuring Fetal Status
経過（表２）：症状と診察所見より神経疾患を疑い，同日神経内科にコンサルトした。神経内科の診察でも同様の所見（表１）が得られ，臨床経過からMGを疑い，抗体検査を施行した。分娩予定日を超過していることと症状増悪傾向にあるため，神経内科と協議し分娩誘発を行う方針とし，初診時より入院管理を開始した。胎児の状態は良好で，Biophysical profile score（BPS）は10点であった。メトロイリンテルを挿入後，陣痛発来し，翌妊娠40週５日，新生児科医立会いのもと経腟分娩に至った。分娩時間は８時間14分で，分娩第２期は９分と分娩経過はスムーズであった。児は女児で体重3355 g，身長

表１　初診時所見（妊娠40週４日）

神経学的所見

独歩可能
つぎ足歩行可能，Romberg徴候（-）
下顎反射（-），四肢腱反射（+），左右差（-）
構音障害（+），口角下垂（+）（右優位）
眼瞼下垂（+）（右優位），外眼筋制度（+），複視（+）
握力：18kg/23kg⇒10回開閉後16kg/18kg
MMT：頸部前屈４，三角筋4/4，上腕二頭筋4/4，腸腰筋3/3

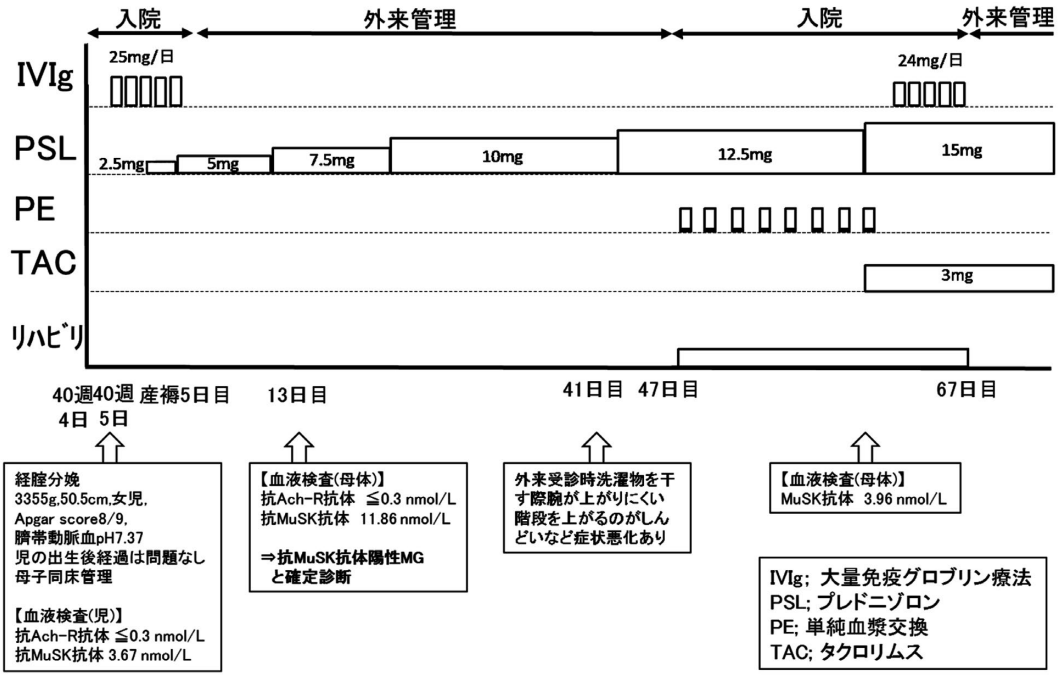
血液検査結果

WBC	7390	/μl	AST	18	U/l
RBC	356	×10⁴/μl	ALT	11	U/l
Hb	11.2	g/dl	T-bil	0.5	mg/dl
Ht	32.7	%	LDH	191	U/l
Plt	14.7	×10⁴/μl	TP	7.0	g/dl
TSH	2.369	μIU/ml	CK	138	U/l
FT3	1.57	pg/ml	BUN	6.8	mg/dl
FT4	0.95	ng/ml	Cr	0.49	mg/dl
			Na	137	mEq/l
			K	3.7	mEq/l
			Cl	104	mEq/l
			Glu	76	mg/dl

抗体検査

抗Tg抗体	<10.0	IU/ml
TRA b定量	<0.8	IU/ml
抗TPO抗体	9.2	U/ml
抗核抗体	−	
MPO-ANCA	<1.0	U/ml
PR3-ANCA	<1.0	U/ml
Ach-R結合抗体	≦0.3	nmol/ml
抗MuSK抗体	11.86	nmol/l

表２　治療経過



50.5 cm，女児，Apgar score １分後８点５分後９点，臍帯動脈血pH 7.37であった。児は出生直後より啼泣を認め，呼吸障害や筋力低下などの症状を認めず，新生児科医の定期的な診察の下，母子同床管理となった。母体は分娩約２時間後より眼瞼下垂および球麻痺の増悪を認めた。抗体検査の結果は出ていなかったが，分娩後施行されたアイスパック試験が陽性でかつ診断基準の症状を１項目以上満たしていたためMGと確定診断し，分娩当日より大量免疫グロブリン療法（0.4 mg/kg/日 ５日間）を開始した。さらに産褥２日目からプレドニゾロン2.5 mg/日の併用を開始し，産褥５日目に５ mg/日に増量した。産後に施行した胸部CTでは胸腺腫を認めなかった。母乳育児は，母体の疲労を強め症状の悪化を引き起こす可能性が否定できなかったため本人と相談し，無理をしない範囲で授乳を行う方針とした。症状は徐々に軽快し，右眼瞼下垂，嚥下機能は改善したが，近位筋の筋力改善は乏しかった。本人の強い希望にて外来管理を行う方針となり，産褥５日目に退院となった。抗体検査の結果より，抗核抗体，ANCA，抗Ach-R抗体は陰性，抗MuSK抗体は11.86 nmol/L（カットオフ値0.05 nmol/L）と高値で，抗MuSK抗体陽性全身型MGと診断された（表１）。児の血液検査では，抗Ach-R抗体は陰性，抗MuSK抗体は3.67 nmol/Lであったが症状がないため，治療介入の必要性はないと判断され経過観察となったが生後４か月の時点で抗体は陰性化した。抗MuSK抗体陽性全身型MGと確定診断されたため，血漿交換などの治療介入を考慮したが，家庭の事情により入院が困難であり，プレドニゾロンを５ mg/日から12.5 mg/日に漸増して外来管理を継続した。しかし，産褥41日目の外来受診時に，腕が上がりにくい，階段を上がるのがしんどいなどの症状増悪を認めたため，入院管理を再開する方針とした。産褥47日目，神経内科に再入院し，リハビリを行いつつ単純血漿交換を７回施行し，同時に大量免疫グロブリン療法（0.4 mg/kg/日，５日間）を施行した。また，プレドニゾロンを15 mgに増量し，タクロリムス３ mg/日の内服も開始した。単純血漿交換の回数を重ねるたびに症状は改善し，左右眼球の外転制限,複視はほぼ消失した。また，大胸筋を除き上肢近位筋の筋力低下はMMTでほぼフルスコアまで改善した。産褥61日目の血液検査で抗MuSK抗体価は3.96 nmol/Lと低下し，徐々に症状は軽快し産褥67日目に退院した。その後もプレドニゾロン，タクロリムス内服継続し外来管理を継続中である。

考　　察

MGは神経筋接合部の受容体に対する自己免疫疾患と考えられている。有病率は100万人に70～320人程度で，発症年齢は20～30歳代（女性優位），60歳以降（男性優位）の二峰性を示す。2001年Hoch et al.は運動終板に存在するMuSK蛋白を抗Ach-R抗体陰性（seronegative）MG患者の標的抗原と考え抗体測定を行ったところ，70 %の患者で抗MuSK抗体が検出されたことを報告した[2)]。MGは原因抗体によって，抗Ach-R抗体陽性MG，抗MuSK抗体陽性MG，抗LRP4抗体MG，両抗体陰性（double seronegative）MGに分類される。いずれの抗体もAchのシナプス後Ach受容体への結合を阻害する

ことが知られている。抗Ach-R抗体は，MG患者の75～80 %で検出されるが，Ohta K et al.はseronegative MG患者においては，抗MuSK抗体が症例の約30 %で検出されると報告している[3]。抗MuSK抗体陽性MGは，抗Ach-R抗体陽性MGと比較して，発症年齢が40歳以下と若く，女性に多いことや眼症状は軽く，嚥下障害や構音障害，クリーゼの頻度が高いことが特徴である。MGの妊娠中の疾患活動性については，妊娠初期と産褥期に増悪するといわれているが[1]，Plaucheは妊娠中に41 %増悪，31.7 %が不変，29 %が軽快したと報告しており[4]，Djelmis et al.は妊娠中に14.5 %が増悪，22 %が不変，25 %が軽快したと報告している[5]。分娩方法は産科的適応がなければ経腟分娩が選択される。これは子宮筋が平滑筋であり，シナプス後Ach受容体を欠いているため，MGの影響を受けないと考えられるためである。しかし努責のために必要な横紋筋はAch受容体を有するため，MG患者では腹圧が減弱する場合がある。ストレスはMGの急性増悪を引き起こす可能性があるため，出産の際には過度の疲労を避ける必要性があり，分娩第２期が遷延化した場合は速やかに鉗子・吸引分娩や帝王切開術を考慮する。しかし実際には，Hoff et al.はMG患者においては出産時の早期破水などの合併症発症率が高く，特に早期破水については原因不明ではあるが，非MG患者と比較し３倍高くなり，帝王切開術は２倍であったと報告している[6]。また産科的適応がない場合でも，妊娠中にMGによるクリーゼを発症し心肺停止に至った既往があるため，帝王切開術を選択した報告もある[7]。MG合併妊娠ではMGという理由だけで帝王切開術を選択することはないが，合併症や患者の状態によっては，帝王切開術が選択される例が多いと考えられる。抗Ach-R抗体陽性MGと，抗MuSK抗体陽性MGの妊娠出産管理については共通点が多く，クリーゼのリスクがあれば血液浄化療法が選択されることや，新生児一過性重症筋無力症（Transient neonatal myasthenic syndrome: TNMG）への配慮や神経筋伝達障害をきたしうる薬物（抗生剤や局所麻酔薬など）の使用を控えることなどがある。特に抗MuSK抗体陽性MG合併妊娠においては，母体の嚥下障害に伴う栄養不良による児の発育障害が考慮されるため，経管栄養や経腸栄養などの栄養管理が必要な場合がある。本症例では，確定診断されていなかったが，神経内科，新生児科と連携し，分娩時に注意すべきクリーゼやTNMGに対応できる環境を整えた上で，経腟分娩をトライし成功させることができた。

抗Ach-R抗体陽性MGの治療は一般的には抗Ach-E阻害薬，長期ステロイド投与，血漿交換や大量免疫グロブリン療法，胸腺摘出術などである。抗MuSK抗体陽性MGにおいても治療は共通しているものが多い。しかし，抗MuSK抗体陽性MGにおいては抗Ach-E阻害薬はほとんどの症例において反応が不良であり，抗Ach-R抗体陽性MG患者よりも胸腺病変の頻度がはるかに低く[8]，胸腺摘出は推奨されていない。本症例の治療法に関しては,抗体検査結果は出ていなかったが，急性増悪の段階でクリーゼに移行する可能性が考えられたため，まずは即効性が期待され第一選択となっている大量免疫グロブリン療法を選択した。産後に胸腺腫の検索も行ったが認めなかったため，胸腺摘出は行わなかった。ステロイド内服は長期コントロール目的で産褥２日目より内服を開始し徐々に増量した。血漿交換については，初回入院時には抗体検査の結果が出ておらず，また大量免疫グロブリン療法による治療効果を認めていたため施行しなかったが，クリーゼのリスクが高い場合は妊婦においても施行される。再入院時には確定診断がなされ，症状増悪傾向にあったため大量免疫グロブリン療法と併用して単純血漿交換を行うことで，症状軽快し退院可能な状態にまで回復した。本症例は３経産であり今後の妊娠希望は強くなかったが，症状が１年程度安定した上での計画的な妊娠であれば，次回の妊娠は可能であると指導したが，MGが次回の妊娠経過にどう影響するかは予測困難であり次回も神経内科および新生児内科との連携が必要であると考えられる。

MGの原因抗体はIgGであるため，経胎盤的に胎児に抗体が移行する。MGの妊婦から生まれた児は約10 %の頻度でTNMGを起こし得る。抗Ach-R抗体は，主にIgG1およびIgG3であるのに対し，抗MuSK抗体はIgG4に属し[9]，IgG1，IgG3に属する抗Ach-R抗体よりも胎盤移行性が悪く，TNMGリスクは抗MuSK抗体のほうが少ない[10]。しかし，母体の移行抗体により胎内で嚥下障害をおこし羊水過多をきたしたという報告もある[11]。主な症状は筋緊張低下や啼泣および吸啜力低下で，人工呼吸が必要となる場合もあるが，重症例には，血漿交換や大量免疫グロブリン療法が有効なこともある。重症度は一般的には母体のMG症状の重症度，抗体価とは相関せず，移行抗体が消失する生後６か月頃には症状は消失し再発はおこらないとされる。本症例では，確定診断されていなかったものの，児がTNMGを発症する可能性を考え，新生児科医の立ち会いのもと経腟分娩に至ったが，特に症状なく経過し，抗MuSK抗体は出生時には陽性であったが，出生４か月後の抗体検査では陰性化し特別な管理を要しなかった。

結　　語

今回我々は，妊娠後期に発症し，産褥期に増悪した抗MuSK抗体陽性全身型MG合併妊娠を経験した。妊娠中に嚥下困難や筋力低下などの症状を認める場合には本疾患も念頭において管理する必要性がある。管理の際には母体のクリーゼや，新生児一過性重症筋無力症に注意が

必要であり，神経内科や新生児科との連携が重要である。また，妊娠中の治療，分娩方法，分娩後の治療は患者毎の重症度によって大きく異なり統一された管理方針はない。抗Ach-R抗体陽性MGと比べるといまだ出産例の報告は少なく，さらなる抗MuSK抗体陽性MGの妊娠出産例の報告の蓄積が必要である。

謝　辞

本症例の診断治療にご尽力いただきました愛媛県立中央病院脳神経内科 渡部真志先生に深謝いたします。

参考文献

1）Massey LM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. Continuum 2014, 20: 115–122.
2）Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A,Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001, 7(3): 365–368.
3）Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N,Abe Y, Ueda N, Ohta M. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. Neurology 2004, 62(11): 2012–2033.
4）Plauche WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. Clinical Obstetrics and Gynecology 1991, 34(1): 82–99.
5）Djelmis J, Sostarco M, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy report on 69 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002, 104(1): 21–25.
6）Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: Consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. Neurology 2003, 61(10): 1362–1366.
7）細川亜美，田中理恵子，石塚泰也，村元勤，青柳有紀子，米原利栄，東正樹，山口辰美，津坂和文．妊娠中および産褥期に頻回に呼吸障害に至る増悪を繰り返した重症筋無力症合併妊娠の一例．北海道産婦人科学会会誌 2015，59巻1号：39–43.
8）Leite MI, Ströbel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, Niks EH, Berrih-Aknin S, Scaravilli F, Canelhas A, Marx A, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. Ann Neurol 2005; 57(3): 444.
9）McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Davis JN, Vincent A. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Annals of Neurology 2004, 55(4): 580–584.
10）Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, Prick MJ, Vincent A, van Tol MJ, Jol-van der Zijde CM, Verschuuren JJ. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. Neurology 2008, 70(14): 1215–1216.
11）Bèhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, Jugie M, Espil-Taris C, Ferrer X, Chatenaud L, Laforet P, Eymard B. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MUSK antibodies. Neuromuscul Disord 2008, 18(6): 443–446.

【連絡先】
堀内　美香
愛媛県立中央病院臨床研修センター
〒790–0024　愛媛県松山市春日町83番地
電話：089–947–1111　FAX：089–943–4136
E-mail：mika3hori3@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.281-285

茎捻転を契機として診断された広汎性卵巣浮腫の１例

山崎　幹雄[1)]・林　亜紀[1)]・中奥　大地[2)]・近藤　朱音[1)]・森根　幹生[1)]・檜尾　健二[1)]・前田　和寿[1)]

１）独立行政法人　国立病院機構　四国こどもとおとなの医療センター　産婦人科
２）ベリタス病院　産婦人科

Massive ovarian edema associated with adnexal torsion: A case report

Mikio Yamasaki [1)]・Aki Hayashi [1)]・Daichi Nakaoku [2)]・Akane Kondo [1)]
Mikio Morine [1)]・Kenji Hinokio [1)]・Kazuhisa Maeda [1)]

１）Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Medical Center for Children and Adults
２）Department of Obstetrics and Gynecology, The Veritas Hospital

広汎性卵巣浮腫（Massive ovarian edema: MOE）は，正常の卵巣構造を有したまま，間質の浮腫により卵巣腫大を呈する稀な病態である。若年に好発されると言われ，多くは片側性で，右側に多いとされている。今回我々は茎捻転を契機として診断された１例を経験したので報告する。症例は37歳，未経妊。歩行困難な左下腹部痛を主訴に救急外来受診。腹部CT検査で子宮筋腫に伴う疼痛の可能性のため，鎮痛剤投与し保存的に経過観察していた。疼痛は一時的に軽減するも再燃を認めた。骨盤MRI検査で子宮筋腫と異なる８cm大の骨盤内腫瘤を認め，捻転が疑われたため緊急手術を施行した。術中所見は，左卵巣が８cm大に腫大し，360度捻転していた。肉眼的に虚血性変化を認め，付属器摘出とした。病理組織結果は，明らかな腫瘍を認めず，卵巣間質の浮腫性変化，うっ血，出血，静脈血栓形成を認めた卵巣組織であった。広汎性卵巣浮腫は茎捻転を契機として診断されることが多く，捻転解除により卵巣温存が可能であった症例報告もあることより，正常卵巣や広汎性卵巣浮腫の茎捻転を念頭におき，卵巣温存可能な症例かどうか慎重に検討を行うことが重要であると考えられた。

Massive ovarian edema (MOE) is a rare and benign non-neoplastic solid tumor secondary to the accumulation of interstitial fluid resulting in ovarian enlargement. MOE is often unilateral and usually affects the right ovary. Young women of child-bearing age are most commonly affected. We describe MOE with torsion of the ovary on its pedicle in a 37-year-old nullipara who presented to our emergency department with severe left-sided lower abdominal pain. Abdominal computed tomography and ultrasonography revealed uterine myoma and ovarian bleeding. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) revealed a solid mass (8 cm in size) with multiple peripheral ovarian follicles in Douglas' pouch. Preoperative serum tumor marker levels were within the normal ranges. She underwent left salpingo-oophorectomy, and we observed a grossly ischemic, enlarged, and twisted left ovary (360°) secondary to torsion of the ovary on its pedicle. The patient reported severe persistent pain. Histopathological examination of the resected ovarian tissue showed no obvious tumor; however, ovarian stromal edema, congestion, bleeding, and venous thrombosis were identified. MOE should be considered in the differential diagnosis in young women of child-bearing age presenting with normal serum tumor marker levels in whom MRI reveals a solid mass with multiple peripheral ovarian follicles.

キーワード：広汎性卵巣浮腫，付属器茎捻転
Key words：massive ovarian edema, adnexal torsion

緒　　言

広汎性卵巣浮腫（Massive ovarian edema: 以下MOE）は，正常の卵巣構造を有したまま，間質の浮腫により卵巣腫大を呈する稀な病態である[1)]。MOEは1969年に初めて報告され，現在のところ200例ほど報告されている[2)]。その原因は部分的，間歇的な茎捻転による静脈およびリンパ管の還流障害にあるといわれている。若年に好発され，多くは片側性で，右側に多いとされている[3)~5)]。今回我々は茎捻転を契機として診断された１例を経験したので報告する。

症　　例

症例：37歳，未経妊
身長：157cm 体重：60kg
結婚歴：未婚，性交経験なし
既往歴：特記事項なし
月経歴：最終月経より20日目，30-40日周期
現病歴：歩行困難な左下腹部痛を主訴に救急外来受診した。受診時のバイタルサインは正常であった。経腟超音波検査で子宮筋腫を認め，その部位に一致する痛みがあり，明らかな卵巣嚢腫は認めなかった。また腹部CT検

査（図１）で子宮後方に比較的均一な濃度で，一部に高吸収域を伴う陰影を認め，血性腹水が疑われた。疼痛は筋腫の変性痛や卵巣出血に伴う可能性を疑った。血液検査にて貧血は認めたが，白血球数上昇軽度，発熱なく，まずは鎮痛剤を投与し，保存的に経過観察していた。疼痛は一時的に軽減するも再燃を認めたため，造影骨盤MRI検査を施行した。ダグラス窩にT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を呈する８cm大のやや不整形な骨盤内腫瘤を認めた。腫瘤の辺縁部にリング状の嚢胞性構造がみられ，その壁はT2強調画像で低信号，内部が高信号を呈し，嚢胞の出血も示唆された（図２）。腫大した卵巣または充実性卵巣腫瘍に伴う左付属器茎捻転の可能性も疑われたため，症状発現から約40時間経過後に腹腔鏡手術を施行した。

血液検査所見：WBC：9940 /μl，Hb：8.7 g/dl，Ht：28.9 %，Plt：32.8万 /μl，CRP：0.06 mg/dl

腫瘍マーカー：CA125：8.0 U/ml，CA19-9：16.39 U/ml，CA72-4：<1.0 U/ml

ホルモン検査値：E2：138 pg/ml，LH：2.17 mU/ml，FSH：3.65 mU/ml，P4：10.1 pg/ml

テストステロン：0.28 ng/ml（<0.47 ng/ml），PRL：30.7 ng/ml（<29.3 ng/ml）

術中所見：右付属器は正常であった。左卵巣が８cm大に腫大し，360度捻転していた。捻転解除し，約20分間血流変化を観察するも左付属器の虚血性変化は改善されなかった。家族に，感染，血栓症リスク，腫瘍性病変の鑑別，卵巣機能低下の可能性について説明の上，左付属器摘出を行うこととした（図３）。術後６日目，経過良好にて退院となった。

病理組織像：明らかな腫瘍性成分を認めず，卵巣間質の著明な浮腫性変化，うっ血，出血，静脈血栓形成を認めた卵巣組織であった（図４）。

術後経過：術後30日目，月経発来あり。以後月経不順認めず，右卵巣における卵胞発育および自然排卵を確認した。術後１年のホルモン値は，月経13日目でE2：124 pg/ml，LH：7.20 mU/ml，FSH：9.70 mU/ml，PRL：20.6 ng/mlと問題を認めず経過している。

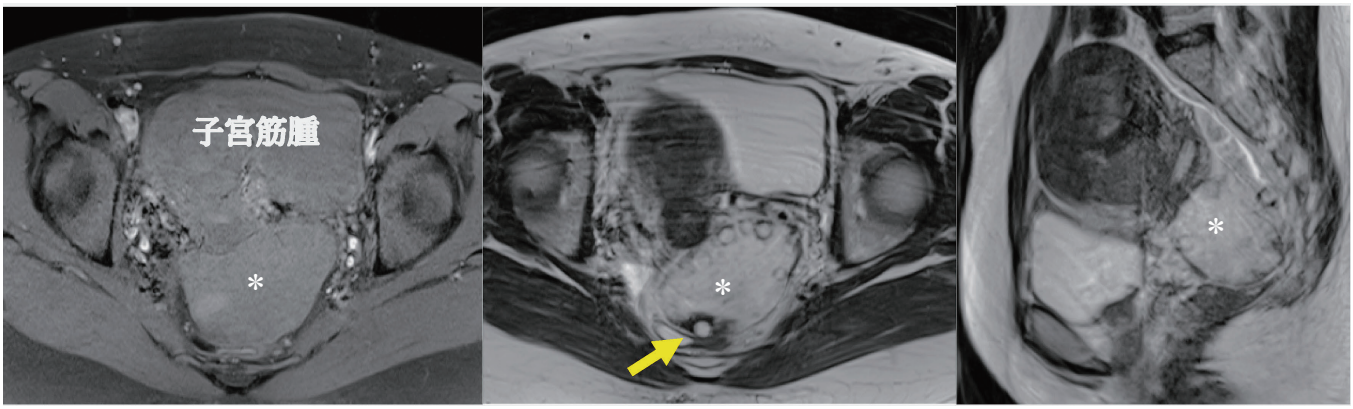
考　　察

MOEは1969年にKalstone et al.により初めて報告[1]された，正常の卵巣構造を有したまま間質の浮腫により卵巣の腫大を認める稀な良性疾患である。若年に好発され，多くは片側性で，右側に多いとされている。卵巣が腫大する原因は部分的，間歇的な茎捻転による静脈およびリンパ管の還流障害にあるといわれている[3)~5)]。リンパ管における細胞機能は血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF）とその受容体（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2: VEGFR2）により制御されており，正常な黄体形成に関与しているといわれている。捻転と捻転による虚血によりVEGFやVEGF2の機能が阻害され，黄体形成の異常，卵巣におけるホルモン産生異常に伴って卵巣腫大が生じる可能性が示唆されている[6)]。右側に多いのは，右卵巣静脈が下大静脈へ直接流入し，左卵巣静脈は左腎静脈に流入するため，左卵巣静脈圧より右卵巣静脈圧が高く，圧迫による還流障害を起こしやすいためと言われている[2,5)]。本症例の腫大卵巣は左側であり，また両側での発症報告[6)]もあることより，左右に関わらずMOEが発症しうることを念頭におくことが重要である。

MOEの多くは正常卵巣より発症する原発性である



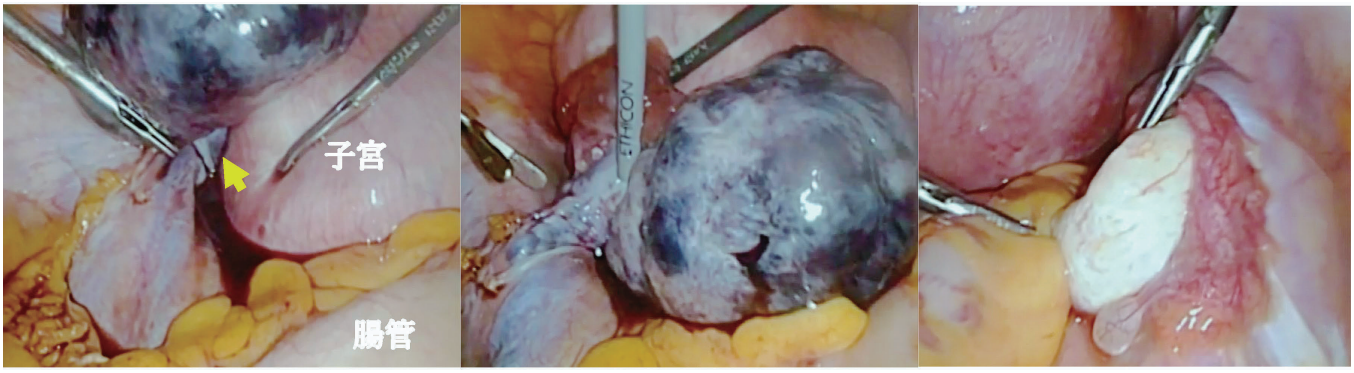
図１　腹部CT画像
子宮は筋腫により腫大し，比較的均一な濃度で，一部に高吸収域を伴う部位あり血性腹水（＊）を疑う



（a）T1強調画像　（b）T2強調画像（横断面）　（c）T2強調画像（矢状断面）

図２　骨盤MRI画像

多発性子宮筋腫を認めた。
その後方，ダグラス窩にT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を呈する８cm大のやや不整形な骨盤内腫瘤（＊）を認める。
腫瘤の辺縁部にリング状の嚢胞性構造（↑）がみられ，その壁はT2強調画像で低信号，内部が高信号を呈し，嚢胞の出血が示唆される。



(a)　(b)　(c)

図３　術中所見

(a) 左卵巣は360度捻転していた。捻転部位（↑）
(b) 捻転解除後もうっ血は顕著であった。
(c) 右卵巣，卵管は正常であった。

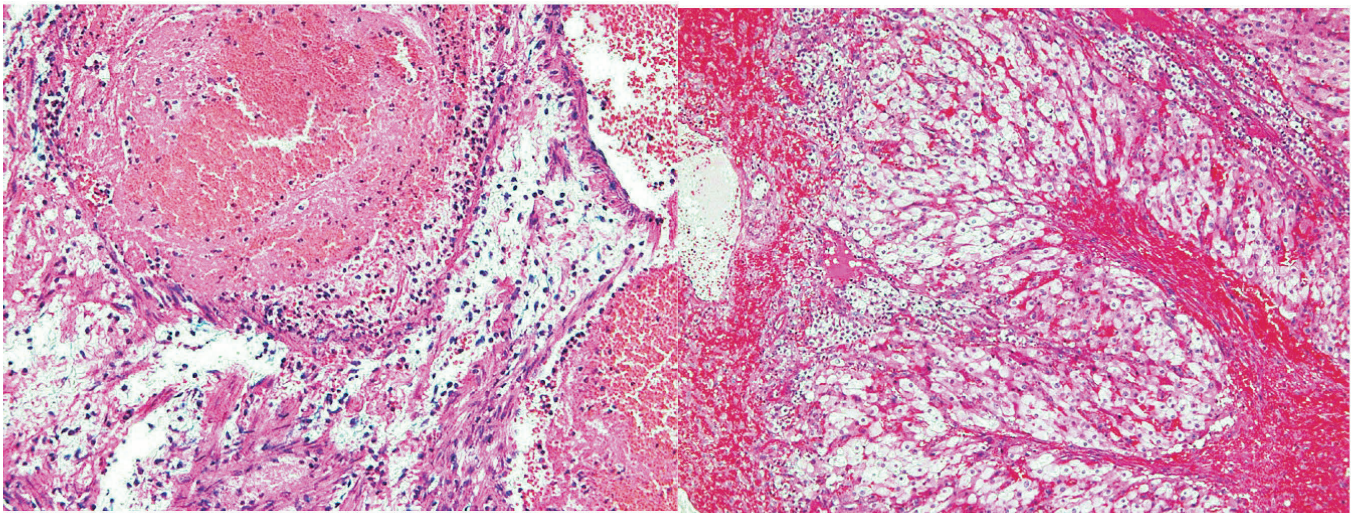


図４　病理組織像（HE染色，×40）

うっ血が強く，血栓形成されていると考えられる。
炎症に伴う好中球浸潤あり，間質に浮腫が目立つ。
明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

が[2]，PCOS[7, 8]や排卵誘発剤の使用に伴い発症する症例もある。一般的な臨床症状は部分的，間歇的な茎捻転に伴う腹痛であり，捻転の程度により急性の痛みやびまん性の痛みとなる。その他，月経異常，腹部膨満感，不妊症などを伴うことがある[6]。MOEの診断にはMRI検査が有用である。発症からMRI検査施行までの時間経過の違いにより，充実成分と隔壁を有する嚢胞性分の混在を認めたり，多彩な画像所見を呈すると考えられている。特徴的な所見は，腫大した卵巣の辺縁に複数の卵胞を認め，腫瘤はT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を認めることである。壊死や出血は見られないことが多い[5, 9, 10]。MOEは悪性腫瘍の可能性が疑われることもあり，多くの症例で付属器切除が行われたと報告されている[9]。MOEと鑑別を要する疾患としては，浮腫性変化を伴う線維腺腫や硬化性間質性腫瘍がある。これらは一般的にT2強調画像で低信号を呈する。またKrukenberg腫瘍などの転移性腫瘍の中にも間質性変化を主体とするものがあるので慎重な判断が重要である。本症例は捻転を伴った腫大卵巣で，術前MRI画像検査による嚢胞内出血の可能性や術中の虚血性変化，また家族の意向もふまえ付属器切除を選択した。卵巣茎捻転や腹腔内出血を伴っていても術前の正確な画像評価のもと，MOEと判断し，卵巣温存可能であった症例報告が増えている[5, 7, 8]ことより，本症例も卵巣温存が十分可能であったのではないかと考えられる。卵巣茎捻転はTaskin et al.のラットを用いた実験で，24時間までは付属器の虚血性変化は可逆であり，36時間経過すると壊死性変化が見られたとする報告がある[11]。肉眼的に虚血性変化が認められた茎捻転症例の捻転を解除し，温存した90％以上で卵巣機能が回復したとの報告[12]や，36時間以上経過しても温存可能であった報告[10]もある。しかしながら，温存し術後正常卵巣と確認できた症例で長期的な経過観察中に萎縮を認めたり，茎捻転の再発で付属器切除を要した報告[13]もあり，茎捻転解除後の慎重な経過観察は重要である。

今回我々は37歳での付属器茎捻転を生じたMOE症例を経験した。茎捻転の多くは器質的疾患を伴っていることが多く，充実性腫瘍との鑑別も考慮すると付属器温存することに躊躇される。MOEの概念や画像所見を十分に理解し，特にMRI検査においてはT1強調画像にて低信号，T2強調画像にて高信号，腫瘤辺縁に卵胞構造が保たれているとみえる多数の小さな嚢胞性構造を認める症例では積極的にMOEを疑うことができる。MOEと判断できれば，捻転に伴う虚血性変化を認めても付属器温存できる症例が増え，捻転解除の重要度が増すと考えられる。

結　　語

広汎性卵巣浮腫は茎捻転を契機として診断されることが多く，捻転解除により卵巣温存が可能であった症例報告もあることより，正常卵巣や広汎性卵巣浮腫の茎捻転を念頭におき，卵巣温存可能な症例かどうか慎重に検討を行うことが重要であると考えられた。卵巣腫瘍との鑑別が重要であるが，MRI画像所見や可能であれば術中迅速診断も考慮し，正常卵巣や広汎性卵巣浮腫症例であれば温存可能な症例が多く存在するのではないかと考えられた。

しかしながら温存卵巣の萎縮や捻転再発症例などの報告があること，また壊死組織の残存による腹膜炎や敗血症となるリスクもあることから，捻転解除による卵巣温存に対しては慎重な管理と十分なインフォームドコンセントが大切である。

文　　献

1）Kalstone CE, Jaffe RB, and Abell MR. Massive edema of ovary simulating fibroma. Obstet Gynecol 1969; 34: 564–571.

2）Nigam JS, Ojha P, Gargade CB, Deshpande AH. Acute abdomen with a misleading clinical entity. SAGE Open Med Case Rep 2017; 5: 2050313X17744984.

3）Roth LM, Deaton RL, Sternberg WH. Massive ovarian edema. A clinicopathologic study of five cases including ultrastructual observations and review of the literature. Am J Surg Pathol 1979; 3(1): 11–21.

4）Van Wingen T, Upton RT, Cloherty MG, Irwin JR, Linn JG. Bilateral massive ovarian edema. A case report. J Reprod Med 1984; 29: 875–877.

5）Miyawaki D, Maruta T, Okuno T, Kawabe T, Kudo T, Okamoto T, Koshiyama M. Bilateral massive ovarian edema: a case report including MR findings and etiology. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 2005; 65: 455–458.

6）Machairiotis N, Stylianaki A, Kouroutou P, Saril P, Alexiou NK, Efthymiou E, Maras A, Alexiou NG, Nikolaou SE, Courcoutsakis N, Papakonstanyinou E, Zarogoulidis P, Barbetakis N, Paliouras D, Gogakos A, Machairiotis C. Massive ovarian oedema: a misleading clinical entity. Diagn Pathol 2016; 11: 18.

7）近藤英治，下仲慎平，堀江昭文，千草義継，村上隆介，濱西潤三，馬場長，万代昌紀．腹腔鏡下に卵巣を温存し得た腹腔内出血を伴う両側性広汎性卵巣浮腫の一例．日産婦内視鏡学会誌 2019；35：119–122.

8）原田美由紀，廣井久彦，大須賀穣，藤本晃久，矢野哲，武谷雄二．腹腔鏡下手術にて卵巣を温存し得たMassive Ovarian Edemaの一例．日産婦内視鏡学会誌 2008；24：413-417.
9）Paraveen RS, Pallavi VR, Rajashekar K, Usha A, Umadevi K, Bafna UD. A clinical update on massive ovarian edema-a pseudotumour? Ecancermedicalscience 2013; 7: 318.
10）松浦美幸，佐々木高綱，山田弘次，棚瀬康仁．付属器茎捻転を生じた卵巣広汎浮腫に対し腹腔鏡下に卵巣温存を試みた一例．日産婦内視鏡学会誌 2017；33：239-242.
11）Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burask F, Yilmaz I, Wheeler JM. The effects of twisted ischemic adnexa managed by detorsion on ovarian visbility and histology: an ischemia-reperfusion rodent model. Hum Repro 1998; 13: 2823-2827.
12）Oelsner G, Bider D, Goldenberg M, Admon D, Mashiach S. Long-term follow-up of the twisted ischemic adnexa managed by detorsion. Fertil Steril 1993; 60: 976-979.
13）Lasso Betancor CE, Garrido Perez JI, Murcia Pascual FJ, Granero Cendon R, Vargas Cruz V, Paredes Esteban RM. Ovarian torsion. long-term follow-up of the black-bluish ovary after laparoscopic detorsion. Cir Pediatr 2014; 27(1): 26-30.

【連絡先】
山崎　幹雄
独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター産婦人科
〒765-8507　香川県善通寺市仙遊町2丁目1-1
電話：0877-62-1000　FAX：0877-62-6311
E-mail：yamao1976413@gmail.com

現代産婦人科　Vol.68 No.2，2019 年，pp.287-292

卵管妊娠に対して卵管切除術を施行後，同側卵管間質部妊娠となった一例

林　亜紀・山崎　幹雄・近藤　朱音・森根　幹生・檜尾　健二・前田　和寿

独立行政法人　国立病院機構　四国こどもとおとなの医療センター　産婦人科

Interstitial pregnancy after ipsilateral salpingectomy: A case report

Aki Hayashi・Mikio Yamasaki・Akane Kondo・Mikio Morine・Kenji Hinokio・Kazuhisa Maeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Medical Center for Children and Adults

【緒言】卵管切除後の同側卵管間質部妊娠は異所性妊娠の約0.3-４％で発生する極めて稀な疾患である。間質部妊娠は解剖学的にも診断・治療に難渋することが多い。今回，卵管妊娠に対して卵管切除術を施行後，同側卵管間質部妊娠となった症例を経験したので報告する。
【症例】25歳，３妊０産，24歳時に左卵管妊娠に対して左卵管切除術の既往があった。来院前日より下腹部痛が出現し，症状が増悪したため当院救急外来に救急搬送された。初診時，バイタルサインは保たれていたものの，苦悶様顔貌と発汗・四肢冷感を認めた。経腟超音波検査で子宮は正常大，子宮内に胎嚢は認めず，腹腔内出血と右付属器周囲・ダグラス窩に5.8×3.2cmの高エコー部位が混在するecho free spaceを認め，凝血塊の貯留が疑われた。血中hCG 7812.4mIU/mlであった。診察中も腹痛が増強し，血圧の低下を認めたため，異所性妊娠（右卵管妊娠の破裂）疑いで緊急腹腔鏡下手術を行った。腹腔内には多量の血液貯留を認め，子宮左側の間質は腫大し，出血が持続していた。パワーソースを用いて左間質部を楔状に切除した後，切開層を単結紮縫合した。出血量は1500gであった。術後hCGは順調に漸減し，術後10日目退院となった。
【結論】片側卵管切除後に異所性妊娠が疑われる場合，同側卵管間質部妊娠の可能性を念頭に置く必要がある。また，その診断・治療に腹腔鏡は有用であり，次回妊娠時には高次機関での慎重な周産期管理が望ましいと考えられた。

Introduction: Interstitial pregnancy is a rare subtype of ectopic pregnancy. Owing to the unique site of implantation, the diagnosis and treatment of interstitial pregnancy can be challenging. We report a case of interstitial pregnancy after ipsilateral salpingectomy.
Case: A 25-year-old woman with a history of left salpingectomy for tubal pregnancy presented to our emergency department with severe lower abdominal pain and amenorrhea. A urine pregnancy test showed positive results; however, transvaginal ultrasonography revealed intra-abdominal bleeding without a gestational sac in the uterus. We performed emergency laparoscopic surgery and diagnosed her with ectopic pregnancy. The left side of the uterus was enlarged, and bleeding continued from this portion. The left corner of the uterus was cut into a wedge and sutured. Intraoperative blood loss was 1500 g. Histopathological examination of the resected specimen revealed extensive chorionic villi and decidualization of the uterine serosa.
Conclusion: Ectopic pregnancy occurring after unilateral salpingectomy is associated with a high risk of ipsilateral interstitial pregnancy. Laparoscopy is useful for diagnosis and treatment in these cases.

キーワード：間質部妊娠，腹腔鏡手術，卵管切除後
Key words：interstitial pregnancy, laparoscopic surgery, after salpingectomy

緒　　言

間質部妊娠は子宮筋層内の卵管近位部に発生し，異所性妊娠の約２-４％に発生する稀な疾患である[1)]。中でも卵管切除後の同側卵管間質部妊娠は異所性妊娠の約0.3-４％とされている[2)]。間質部妊娠は解剖学的にも診断・治療に難渋することが多い。最近では早期診断と医療技術の進歩により，腹腔鏡下手術の報告が増えている[3)]。一方，次回妊娠時の再発や子宮破裂を予防する有効な手段は確立されていない。今回，卵管妊娠に対して卵管切除術を施行後，同側卵管間質部妊娠となった症例を経験したので報告する。

症　　例

25歳，３妊０産
主訴：下腹部痛
家族歴：特記事項なし
既往歴：24歳 左卵管妊娠に対して腹腔鏡下左卵管切除術（図１），25歳 稽留流産に対し子宮内容除去術
月経歴：初経12歳，30-40日周期
現病歴：前日夜間より下腹部痛を自覚していたが，疼痛は自制範囲内であった。翌早朝より症状の増悪を認めた

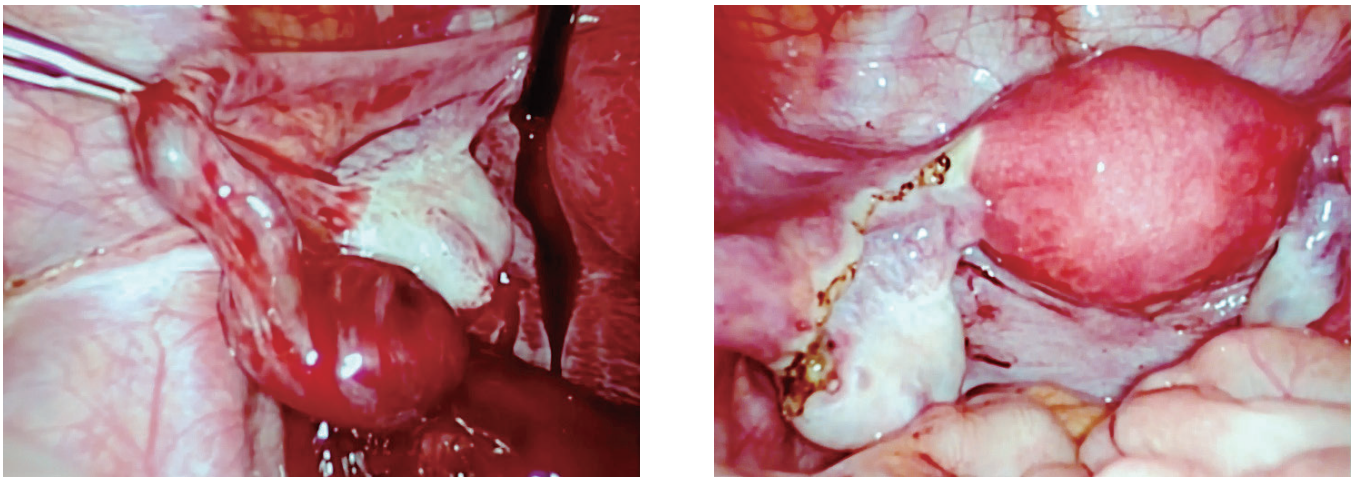


図１　左卵管膨大部妊娠の手術所見
（左）左卵管膨大部が腫大し，同部位より持続する出血と腹腔内出血を認めた
（右）左卵管摘出後

ため，当院救急外来に救急搬送された。初診時，血圧94/62mmHg，脈拍61/分，体温36.0度。苦悶様顔貌，発汗・四肢冷感あり，左下腹部の圧痛が顕著で筋性防御・反跳痛も認めた。腟鏡診で外子宮口からの出血が中等量あり，内診では子宮に圧痛を認めた。経腟超音波検査では子宮は正常大で子宮内に胎嚢は認めず，腹腔内出血と右付属器周囲・ダグラス窩に5.8×3.2cmの高エコー部位が混在するecho free spaceを認め，凝血塊の貯留が疑われた。血液検査はWBC 15360/μl，Hb 10.9g/dl，Ht 31.8%，CRP 0.19mg/dl，hCG 7812.4mIU/mlであり，生化学検査は全て基準内であった。クラミジアトラコマティスIgG（+），クラミジアトラコマティスIgA（−）であった。診察中も徐々に腹痛が増強し，血圧の低下も認めたため，異所性妊娠（右卵管妊娠の破裂（最終月経から妊娠８週６日相当））疑いで緊急腹腔鏡下手術を行った。

術中所見：腹腔内には多量の血液貯留があり，両側卵巣・右卵管に肉眼的異常所見は認めなかった。子宮左側の間質は腫大し，出血が持続していたため（図２），前回左卵管切除術後の創部に着床し，左間質部妊娠となり自然破裂を起こしていると判断した。パワーソースで間質部を楔状に切除した後（図３），切開層を#0 Vicryl®で単結紮縫合した。術後診断は左卵管切除後の左間質部妊娠，手術時間は１時間13分，出血量は1500gであった。術直後はHb 5.5g/dlと高度貧血を認めたが，全身状態およびバイタルサインに異常は認めなかったため輸血は行わなかった。術後１日目の血中hCGは2782.8mIU/mlであり，その後も順調に漸減し，術後10

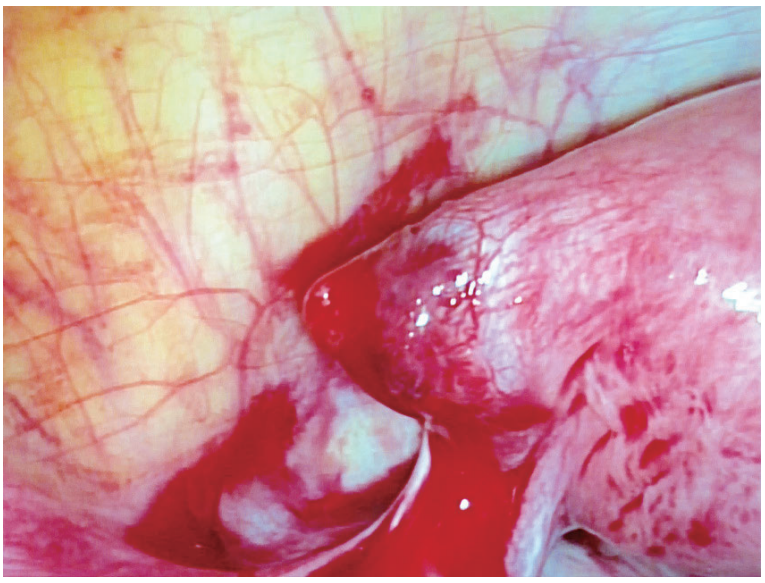


図２　腹腔鏡下手術所見
子宮左側の間質は腫大し，持続する出血を認めた

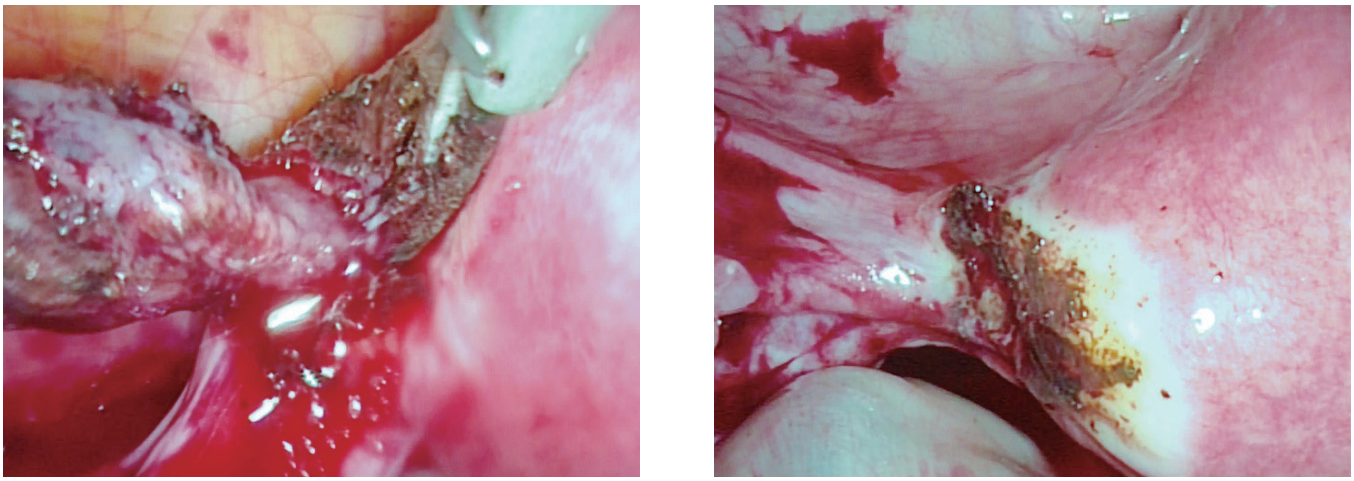


図３　左卵管間質部妊娠の手術所見
（左）パワーソースを用いて左間質部の筋層の一部も切除するように切除
（右）病変部摘出後

日目血中hCG 78.2mIU/mlとなり退院となった。
病理組織検査：卵管壁にChorionic villiとtrophoblastの付着侵入を認めた（図４）。
退院後経過：術後28日目に血中hCG 1.9mIU/mlと陰性化し，術後37日目月経発来を認めた。

考　　察

異所性妊娠の発生率は全妊娠の1.5-２%程度とされ，間質部妊娠は異所性妊娠の約２-４%に発生し[1]，中でも卵管切除後の同側卵管間質部妊娠は異所性妊娠の約0.3-４%とされている[2]。しかしながら，生殖補助医療（ART）の普及に伴い，間質部妊娠を含む異所性妊娠の発生率は増加している[4]。他の卵管妊娠と同様に異所性妊娠・卵管修復術・不妊手術の既往，性感染症や卵管炎，ART等がリスク因子として挙げられるが，中でも間質部妊娠に特異的なリスク因子として同側の卵管切除術の既往がある[1]。Simpson et al. は1942年から1960年の19年間に経験した異所性妊娠は1400例で，そのうち同側卵管切除後の間質部妊娠は46例（3.3%）であり，卵管切除～間質部妊娠までの期間は６カ月～13年と報告している[2]。間質部妊娠では妊娠８週～16週に自然破裂することが多く，破裂時には子宮筋層由来の動脈性出血を引き起こし，多量出血の危険性が高く，死亡率は2.5%とされている[3]。一方で卵管切除後に同側間質部妊娠が生じる機序については明らかにされていない。

本邦における卵管切除後に生じた間質部妊娠についての症例報告を医中誌・メディカルオンラインを用いて検索すると2008年以降，13例の報告が確認できた

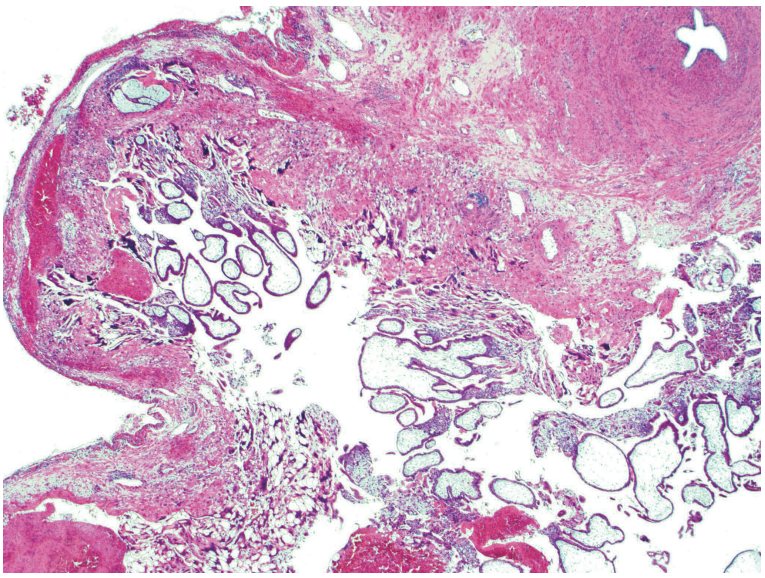


図４　病理組織所見（HE染色×40）
卵管壁にChorionic villiとtrophoblastの付着侵入を認めた

表１　本邦における卵管摘出後に生じた間質部妊娠の報告13例

著者	報告年代	初回診断	初回手術の術式	卵管摘出～間質部妊娠までの期間	不妊治療の有無	間質部妊娠の部位	間質部妊娠の術式
谷口ら[5]	2008	左卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下左卵管摘出術	不明	ART	同側	腹腔鏡下左間質部楔状切除術
鈴木ら[6]	2010	右卵管水腫	腹腔鏡下右卵管摘出術	4か月	ART	同側	腹腔鏡下右間質部楔状切除術
河西ら[7]	2012	左卵管妊娠	腹腔鏡下左卵管摘出術	約2年	ART	同側	腹腔鏡下左間質部楔状切除術
小泉ら[8]	2014	左卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下左卵管摘出術	約3年	自然	同側	腹腔鏡下左間質部楔状切除術
長澤ら[9]	2015	右卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下右卵管摘出術	5か月	自然(AIH)	同側	腹腔鏡下右間質部楔状切除術
松下ら[10]	2015	左卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下左卵管摘出術	約5年	自然	同側	腹腔鏡下左間質部楔状切除術
西田ら[11]	2015	卵管妊娠	腹腔鏡下卵管摘出術	約2年	自然	同側	腹腔鏡下間質部楔状切除術
橘ら[12]	2016	左卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下左卵管摘出術	約2年	自然	同側	腹腔鏡下左間質部楔状切除術
橘ら[12]	2016	左卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下左卵管摘出術	3カ月	自然	同側	腹腔鏡下左間質部楔状切除術
染谷ら[13]	2018	右卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下右卵管摘出術	7カ月	自然	同側	腹腔鏡下右間質部楔状切除術
木須ら[14]	2018	右卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下右卵管摘出術	4か月	自然	同側	腹腔鏡下右間質部楔状切除術
網本ら[15]	2018	右卵管峡部妊娠	腹腔鏡下右卵管摘出術	約1年	自然	同側	腹腔鏡下右間質部楔状切除術
本症例	2019	左卵管膨大部妊娠	腹腔鏡下左卵管摘出術	11カ月	自然	同側	腹腔鏡下左間質部楔状切除術

（表１）[5)-15)]。初回手術時の診断は卵管妊娠が12例（うち卵管膨大部妊娠が９例，卵管峡部妊娠が１例，不明２例），卵管水腫が１例であった。初回治療は全例で腹腔鏡下患側卵管切除術が施行されていた。また，卵管切除～間質部妊娠までの期間は中央値 345日（CI 150-1500日）であり，Simpson et al.の報告より早期（６カ月未満）に間質部妊娠を来している症例も４例見受けられた。13例中ARTでの妊娠が３例（23%），自然妊娠が10例（77%）であり，ARTのみならず自然妊娠においても片側卵管切除後に間質部妊娠が発症する可能性が十分あることが分かった。間質部妊娠の部位は全て卵管切除術側と同側であり，全例で腹腔鏡下患側間質部楔状切除術が施行されていた。腹腔鏡下手術の詳細な術式（縫合の有無やバソプレシン使用の有無），や次回の妊娠転機については不明な点が多く，考察できなかった。

最近では高感度の経腟超音波検査やβ-hCG分析の進歩により，異所性妊娠は早期診断が可能となっている。しかし，間質部妊娠は子宮筋層内の卵管近位部に着床するため，解剖学的にも診断が困難である。Soriano et al.は経腟超音波検査で間質部妊娠と診断できたのは55.6%であり，経腟超音波による誤診率は11.1%と報告している[16)]。間質部妊娠の超音波検査による診断基準として①子宮内に胎嚢を認めない②胎嚢が内膜から１cm以上離れている③胎嚢を５mm未満の筋層が覆っていることが知られている[17)]。しかし，この診断基準における特異度は90%であるが，感度はわずか40%と報告されている[18)]。このように超音波検査やMRI検査で診断が困難な場合は診断的腹腔鏡下手術も有用である。腹腔鏡で観察すると，正常な卵管遠位部・卵巣が確認され，円靭帯外側に腫脹した病変を認めることが出来る。

間質部妊娠に対する外科的治療法は従来，腹式卵管間質部楔状切除術が主流とされていた[18)]。しかし，近年，早期診断が可能となったことや腹腔鏡技術の向上により，血液動態が安定した患者に対する腹腔鏡下手術の報告は増加している[18)]。間質部妊娠に対する腹腔鏡下手術の術式としては，妊娠成分・周囲の筋層・同側の卵管を

一塊にして楔状に切除する卵管間質部楔状切除術が広く施行されている。

外科的治療の２大合併症として，次回妊娠時の再発と子宮破裂が挙げられる。Selma et al. の後ろ向き研究では約６年間で間質部妊娠53症例，48患者のうち４人の患者が腹腔鏡下手術後に再発した（8.3%）と報告している[19]。また，子宮破裂の原因としては，子宮内腔まで楔状に切除した場合，子宮筋層の欠損による子宮壁の菲薄化等が考えられる。そのため，筋層補強目的に縫合の追加やパワーソースの高温による子宮筋層の脆弱化を懸念してパワーソースの使用は極力控える方が望ましいという意見もある。しかし，これらの手技に十分なエビデンスはない。また，卵管間質部楔状術後妊娠の分娩様式に関して経腟分娩の報告もあるが，選択的帝王切開術を推奨している報告が多い[19]。分娩様式・分娩時期については症例別に検討する必要があり，慎重な周産期管理が望ましいと考えられる。

結　　語

片側卵管切除後に異所性妊娠が疑われる場合，同側卵管間質部妊娠の可能性を念頭に置く必要がある。また，その診断・治療に腹腔鏡は有用であり，次回妊娠時には高次機関での慎重な周産期管理が望ましいと考えられた。

文　　献

1）Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. Fertil Steril 1999; 72(2): 207-215.

2）Simpson JW, Alford CD, Miller AC. Interstitial pregnancy following homolateral salpingectomy. Am J Obstet Gynecol 1961; 82: 1173-1179.

3）Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial Pregnancy Results Generated From the Society of Reproductive Surgeons Registry. Obstet Gynecol 2004; 103: 47-50.

4）Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. Obstet Gynecol 2006; 107(3): 595-604.

5）谷口美咲，高江洲陽太郎，平岩芙美子，長嶋武雄，芥川修，臼田三郎，伊藤宏絵，井坂恵一．卵管妊娠にて卵管切除後，再度同側卵管間質部妊娠した１例．関東連合産科婦人科学会会誌 2008；45(3)：254.

6）鈴木円香，今井文晴，岸裕司，五十嵐茂雄，伊藤理廣，峯岸敬．卵管切除後に同側卵管間質部妊娠を発症した１例．関東連合産科婦人科学会会誌 2010；47(2)：207.

7）河西明代，大野暁子，西山紘子，亀井清晴，岸郁子．診断的子宮内容除去術後破裂した左卵管切除後同側間質部妊娠の一例．日本産科婦人科内視鏡学会誌 2012；28(1)：114.

8）小泉誠司，近藤裕司，河邉麗美，上野繁，池田朋子，小塚良哲，鵜久森夏世，金石環，阿部恵美子，越智博．卵管切除後に同側卵管間質部妊娠をきたした一例．日本産科婦人科内視鏡学会誌 2014；30：250.

9）長澤さや，太田剛志，高橋奈々子，市山卓彦，佐藤杏奈，松田裕子，村瀬佳子，杉森弥生，松岡正造，荻島大貴．卵管膨大部妊娠に対し卵管切除をした後，同側に卵管間質部妊娠した１例．東京産科婦人科学会会誌 2015；64(2)：275-278.

10）松下友美，三村貴志，遠武孝祐，石川哲也，島田佳苗，青野抄子，清水華子，飯塚千祥，宮本真豪，盛岡幹，関沢明彦．異所性妊娠による左卵管切除後に同側の卵管間質部に再度妊娠した１症例．関東連合産科婦人科学会会誌 2015；52(4)：603-607.

11）西田正和，河野康志，宮本郁子，奈須家栄，楢原久司．腹腔鏡下手術で加療できた卵管切除後卵管間質部妊娠の一例．日本産科婦人科内視鏡学会誌 2015；31：290.

12）橘理香，篠原康一，若槻明彦．卵管妊娠で腹腔鏡下卵管切除後の卵管間質部妊娠の２例．日本産科婦人科内視鏡学会誌 2016；32：228.

13）染谷健一，王洪欣，吉村拓馬，大橋千恵，眞木順子，鈴木毅，春日義史，金善惠，樋口隆幸，林保良，中田さくら．異所性妊娠で卵管切除後に同側卵管間質部妊娠をきたした１例．日本産科婦人科内視鏡学会誌 2018；34：233.

14）木須伊織，大野あゆみ，片山素子，仙波宏史，松田紀代子，井浦文香，三浦裕子，平尾薫丸．当院で経験した異所性妊娠による卵管切除後の同側卵管間質部妊娠破裂の１例．日本産科婦人科内視鏡学会誌 2018；34：338.

15）網本頌子，栗田智子，森博士，金城泰幸，荒牧聡，蜂須賀徹，吉野潔．卵管峡部妊娠後の自然妊娠に伴う同側卵管間質部妊娠の１例．日本産科婦人科内視鏡学会誌 2019；35(1)：217-220.

16）Soriano D, Vicus D, Mashiach R, Schiff E, Seidman D, Goldenberg M. Laparoscopic treatment of cornual pregnancy a series of 20 consecutive cases. Fertil Steril 2008; 90: 839-843.

17）Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, Veit CR. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. Obstet Gynecol 1994;

79(6): 1044-1049.
18) Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. Radiology 1993; 189: 83-87.
19) Selma Ng, Suttha H, Irene C, Bernard C, Anthony S. Laparoscopic management of 53 cases of cornual ectopic pregnancy. Fertility and Sterility 2009; 92(2): 448-452.

【連絡先】
林　亜紀
独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター産婦人科
〒765-8507　香川県善通寺市仙遊町２丁目1-1
電話：0877-62-1000　FAX：0877-62-6311
E-mail：arisu_aki0922@yahoo.co.jp

第72回 中国四国産科婦人科学会理事会議事録

理 事 会： 2019年９月21日（土） 11：30–12：30
於：米子コンベンションセンター ３階 第１会議室

出 席 者： 会 長 原田 省（鳥取）
理 事 苛原 稔（徳島） 京 哲（島根） 下屋浩一郎（岡山）
杉野 法広（山口） 杉山 隆（愛媛） 秦 利之（香川）
前田 長正（高知） 増山 寿（岡山）
監 事 岩部 富夫（鳥取）
幹 事 谷口 文紀（鳥取） 鎌田 泰彦（岡山）
オブザーバー 金西 賢治（香川）

（欠席者：工藤 美樹，江尻 孝平）

会長挨拶：

原田会長より，理事会開催の挨拶があった。

第72回中国四国産科婦人科学会を開催させていただくこととなりました。２日間宜しくお願いいたします。

台風が来ていますが，先生方に米子の地に立っていただいてホッとしています。教室員による手作りの学会ですので，何かとご負担をおかけすることと思いますが，ご支援いただきますよう宜しくお願いいたします。

報告事項：

１）原田会長より指名を受け，鎌田幹事より平成30年度会員数および会費納入状況，令和元年度会費納入状況，会誌発行状況について報告があった。
質問等，特になし。

２）原田会長より，本年度の学会賞（八木賞）に応募がなかったことが報告された。

３）原田会長より，令和元年度臨床公募研究に応募がなかったことが報告された。

協議事項：

１）平成30年度決算書
原田会長より指名を受け，鎌田幹事より平成30年度会計の報告があった。
収入の部は，過年度会費も含めて，1,259名の会員より，計6,295,000円の会費納入があった。なお機関誌収入の掲載料が2,032,530円であるが，前年度までの未納金の納入および本年度の納入状況の結果としてこのようになった。小計が8,618,081円で前年度繰越金と合わせて，17,968,182円が収入合計である。
支出の部は，総会費として150万円を愛媛大学に。機関誌刊行費が4,871,365円。名誉会員表彰は該当者なし。公募研究助成金は応募なしであった。
続いて，杉山理事より第71回中国四国産科婦人科学会学術講演会（愛媛大学）にて催行されたPlus One産婦人科セミナーの説明があった。
杉山理事：昨年はPlus Oneセミナー１，２として，腹腔鏡ハンズオンセミナーとJ-CIMELSの研修会を開催しました。支出状況ですが，J-CIMELSでは参加費をいただいており，収入が990,000円，支出が1,811,990円でした。差額の821,990円を学会より供出していただきました。ありがとうございました。
以上より小計が8,580,894円で，17,968,182円が収入合計。繰越金が9,387,288円であると説明がなされた。

岩部富夫監事より監査報告があった。
そして平成30年度決算書は，全会一致で承認された。

２）令和元年度予算案
鎌田幹事より各財務委員からの承認を頂いている予算案につき報告があった。
収入の部については，今年度の会費納入の義務のある会員数は1,255名で，会費納入率は例年99%以上である

こと，また若干名の過年度会費納入と併せて考え1,255人分で計算した。また機関誌収入について，刊行協力費は例年厳しく，過去３年間の実績より25万円を，掲載料は過去３年間の投稿件数および１編あたりの掲載料より150万円を計上した。利息は昨年同様で策定した。小計が8,075,000円で前年度繰越金と合わせて，17,462,288円が収入合計である。
支出の部については，機関誌刊行費の印刷費を過去３年間の状況より370万円に。発送費は年々増えており35万円に増額。またこれまで通りにPlus One産婦人科セミナー開催の予算として100万円を上限に計上し，その他も例年通りに策定した。小計が9,490,000円で前年度繰越金と合わせて，17,462,288円が支出合計であると説明がなされた。

また先に開催された学術委員会において鎌田幹事より発議のあった，学会誌『現代産婦人科』の投稿・査読システムのオンライン化についても再度説明がなされた。
鎌田幹事：投稿者・査読者の負担軽減のためにこれまでの郵送によるものでなく，オンライン化の導入を提案したい。システムは「ScholarOne」のオンライン投稿査読システム導入を検討しています。採用学会（誌）はJOGR，関東連合産科婦人科学会，近畿産科婦人科学会の『産婦人科の進歩』，日本生殖医学会のRMB，日本婦人科腫瘍学会，日本周産期新生児医学会など，産婦人科系の雑誌でも多く採用されています。日本の代理店である杏林舎より，初期導入費用が42万円，年間利用料は「年間契約投稿数70論文」で357,483円との見積もりを取りました。なお年間契約投稿数を60-90論文と変えても，税別の年間利用料（システム利用料とサポート料の合計）は１編当たり約5,100円とほぼ変わりません。過去３年間の統計で，『現代産婦人科』の１編当たりの発行費は82,800円，著者負担分は25,800円（掲載料［ベース］10,000円＋カラー印刷＋英文校正など）ですので，システム使用料5,100円は著者負担とし，投稿料の値上げでの対応を考えています。可能であれば2020年６月締めの第69巻第１号からのシステム運用を目指しております。
またそれに合わせて「投稿規程」も見直ししております。

原田会長：中国四国産科婦人科学会の学術基金として4,000万円があるが，昨年の本会でももう少し有効に利用してはとの意見があった。
下屋理事：何らかの監査があったらと気にはなる。投稿・査読システムに一部を充ててみてはどうか。会員の利便性や活動をactivationするのによいのでは。1,000万円を投稿システムに充てたら年40万円で25年持つ。掲載費の値上げも必要なし。
原田会長：お金が全く動かないのもいかがか。
苛原理事：製薬会社も学会開催にお金を入れてくれないから，今後は総会費の150万円に充てていくとか，中国四国の会員のためになるように使っていくようにしたほうがいい。
下屋理事：投稿・査読システムに使うのは悪くない。
原田会長：今年度は応募がなかったが，公募研究の助成金も30万円から上げてみては。
杉野理事：応募が増えるかもしれません。
下屋理事：今の30万円ではアンケートの郵送料程度にしかならないから，100万円とか150万円にしてみてはどうか。基金は定期預金かと思いますが，いかがでしょうか。
鎌田幹事：古いのから切り崩せると思います。
杉野理事：関東連合，近畿はどのような会計状況なのでしょうか。中四と同様に余っているのでしょうか。
下屋理事：近産婦は分野ごとに部会があり，それぞれが何らかの事業を走らせています。
増山理事：若手の奨励賞を作ってみては。
杉野理事：学会での優秀発表賞とかにしてみては。
下屋理事：何にでも使えるようにしないと。投稿システム，若手奨励賞，まずここから出していく。この理事会で決めないと，またpendingになってしまう。公募研究に充てるのもよい。
杉山理事：公募研究は100万円くらいにしてみては。
杉野理事：150万円の総会費はどうでしたか。
杉山理事：業者がつかないので，厳しかったです。とくに共催費など業者が持ってくれない部分が大きい。
下屋理事：200万円くらいにしてはどうか。
原田会長：多くのメーカーに無理やり出してもらったが。機器メーカーは演者への謝礼のみで交通費は出し

てくれない。
苛原理事：それではこの理事会で決定しましょう。
原田会長：総会費は150万円から200万円に。公募研究助成金は30万円から100万円に。あと投稿・査読オンラインシステムの予算を付けるということでよいでしょうか。
下屋理事：公募研究は100万円でないと応募しなかった人がいたかもしれません。岡山大学には申し訳ありませんが，令和元年度は30万円のままで，令和２年度から100万円に増額しましょう。

そして予算案は，全会一致で承認された。

３）次期および次々期開催の件
原田会長から，順番に従って，来年の第73回は岡山大学が担当すること。増山理事から2020年９月19，20日に岡山市の岡山コンベンションセンターで開催するとの挨拶があった。

杉山理事：妊娠高血圧学会は，来年は国際学会とのジョイントで11月開催ですので大丈夫です。
苛原理事：第74回（2021年）は，順番に従えば徳島大学の担当ですが，来年４月に後任が決定します。代わっていただくとすれば，決まりにより高知大学の前田教授にお願いしたいと思います。この１−２か月で決定したいと思います。
前田理事：それでよろしいです。
杉野理事：第75回（2022年）は，島根大学の京教授になります。

４）役員交代について
原田会長より指名を受け，鎌田幹事より各役員の交代については別紙の如く改選され，期間は2019年９月23日から2020年９月20日までとするとの報告があった。
また鎌田幹事より，広島県の評議員・名誉会員に関しては，後日工藤理事に確認いたしますとの発言があった。

５）名誉会員推戴について
原田会長から，香川産科婦人科学会より秦　利之先生，広島産科婦人科学会より勝部泰裕先生，内藤博之先生の計３名の推薦があったことが報告された。また名誉会員の推戴については，会則にのっとって決めている旨が伝えられた。

下屋理事：広島産科婦人科学会より「功労会員」に推薦とある。本学会の名誉会員はリストがあるが，功労会員のリストはどうなっているのか。
苛原理事：日産婦には名誉会員と功労会員があるが，中四学会には功労会員はない。
鎌田幹事：会則の内規第４条にも「功労会員」の記載はありません。
増山理事：中四学会の名誉会員を辞めたいという先生がいらっしゃるが，日産婦の名誉会員にも辞めるという規定がないので，辞めずに会費を払っていただくことが問題になっている。
苛原理事：中四の会費免除者は名誉会員ですか。
鎌田幹事：中四では，慣例により年齢で会費免除になっています。
（事務局注：会則には「（内規）第４条　４）名誉会員の会費は徴収しない。」とあります。しかし実際には，各県産科婦人科学会ごとに年齢等による会費免除基準が異なっていて，それにより各県学会，中四学会の会費徴収状況に差が出ているようです）
原田会長：それでは広島の先生方は，「名誉会員」への推戴として対応しましょう。

上記の協議の結果，３名の先生全員の名誉会員への推戴が承認された。

原田会長より閉会の辞あり，閉会。

以上

第72回 中国四国産科婦人科学会評議員会議事

1．会　長　挨　拶

2．報　告　事　項

1）平成30年度会員数および会費納入状況

県　　名	会員数	会費納入者数	会費納入額（円）
鳥　　取	86	78	390,000
島　　根	93	93	465,000
山　　口	156	136	680,000
広　　島	307	268	1,340,000
岡　　山	285	256	1,280,000
徳　　島	134	115	575,000
高　　知	83	72	360,000
愛　　媛	159	140	700,000
香　　川	107	101	505,000
計	1,410	1,259	6,295,000

会員数（免除者を含む，平成30．8．31現在）　会費納入者数　令和元．6．30現在

2）令和元年度会費納入状況（令和元．8．31現在）

県名	会員数	会費納入状況	会費免除者数	県名	会員数	会費納入状況	会費免除者数
鳥　取	89	410,000	7	徳　島	131	520,000	17
島　根	90	450,000	0	高　知	84	360,000	12
山　口	154	660,000	19	愛　媛	153	500,000	24
広　島	312	1,340,000	36	香　川	104	470,000	6
岡　山	288	780,000	29	計	1,405	5,490,000	150

会員数（免除者を含む）

3）会誌発行状況

平　成 30年度	第67巻１号	１，７００部	182頁	原著32
	第67巻Supplement	１，７００部	93頁	演題116
	第67巻２号	１，７００部	184頁	原著32
令　和 元年度	第68巻１号	１，６００部	75頁	原著12
	第68巻Supplement	１，７００部	85頁	演題96

3．協　議　事　項

1）平成30年度　中国四国産科婦人科学会決算書

収　入　の　部

科　　目	予　算　額	決　算　額	増　　減	備　　考
1．会　　費	6,245,000	6,295,000	50,000	
当年度会費	6,245,000	6,255,000	10,000	H30年度 @5,000×1,251名
過年度会費	0	40,000	40,000	H29年度 @5,000×８名
2．機関誌収入	1,790,000	2,320,360	530,360	
刊行協力費	250,000	250,000	0	広告費
掲　載　料	1,500,000	2,032,530	532,530	投稿料・超過別冊代
文献許諾･包括利用使用料･許諾抄録利用料	40,000	37,830	△ 2,170	メディカルオンライン・医学中央雑誌
3．利　　息	20,000	2,721	△ 17,279	※郵貯（定期）の利息510円は来期に含める
小　　計	8,055,000	8,618,081	563,081	
4．前年度繰越金	9,350,101	9,350,101	0	
収　入　合　計	17,405,101	17,968,182**	563,081	

支　出　の　部

科　　目	予　算　額	決　算　額	増　　減	備　　考
1．総　会　費	1,500,000	1,500,000	0	愛媛大学へ
2．機関誌刊行費	5,500,000	4,871,365	△ 628,635	
印　刷　費	4,100,000	3,458,376	△ 641,624	
発　送　費	300,000	339,341	39,341	
編集協力費	1,000,000	1,000,000	0	
英文校正代	100,000	73,648	△ 26,352	
3．委員会費	100,000	100,000	0	
4．学会賞費	30,000	25,920	△ 4,080	１名分（谷口文紀先生）
5．名誉会員表彰	90,000	0	△ 90,000	該当なし
6．管　理　費	1,200,000	1,175,219	△ 24,781	
事務局人件費	1,000,000	1,000,000	0	
通信事務費	100,000	76,121	△ 23,879	郵送代等
消耗品費	100,000	99,098	△ 902	文具・コピー代等
7．ホームページ	150,000	86,400	△ 63,600	サーバレンタル料 メンテナンス料
8．公募研究助成金	0	0	0	公募なし
9．Plus One産婦人科セミナー	1,000,000	821,990	△ 178,010	J-CIMELSおよび腹腔鏡セミナー開催費（愛媛大学）
小　　計	9,570,000	8,580,894*	△ 989,106	
予　備　費	7,835,101		△ 7,835,101	
次年度繰越金		9,387,288○		
支　出　合　計	17,405,101	17,968,182	563,081	

収入合計　　支出合計　　次年度繰越金
17,968,182 ** －　8,580,894* ＝　　9,387,288○
中国四国産科婦人科学会学術基金　40,000,000

平成30年度決算につき慎重に監査いたしましたところ，正確かつ妥当であることを認めます。
令和元年８月

監事　江　尻　孝　平　㊞
　　岩　部　富　夫　㊞

中国四国産科婦人科学会
会長　原　田　　省　殿

2）令和元年度　中国四国産科婦人科学会予算案

収　入　の　部

科　　目	平成30年度 予　　算	令和元年度 予　　算	増　　減	備　　考
1．会　　費	6,245,000	6,275,000	30,000	@5,000×1,255名分
2．機関誌収入	1,790,000	1,790,000	0	
刊行協力費	250,000	250,000	0	広告費
掲　載　料	1,500,000	1,500,000	0	投稿料・超過別冊代
文献許諾・包括利用使用料・許諾抄録利用料	40,000	40,000	0	メディカルオンライン・医学中央雑誌
3．学術基金より学術支援費として	0	1,310,000	1,310,000	総会費，オンラインシステム
4．利　　息	20,000	10,000	△ 10,000	
小　　計	8,055,000	9,385,000	1,330,000	
5．前年度繰越金	9,350,101	9,387,288	37,187	
収　入　合　計	17,405,101	18,772,288**	1,367,187	

支　出　の　部

科　　目	平成30年度 予　　算	令和元年度 予　　算	増　　減	備　　考
1．総　会　費	1,500,000	2,000,000	500,000	鳥取大学へ
2．機関誌刊行費	5,500,000	5,960,000	460,000	
印　刷　費	4,100,000	3,700,000	△ 400,000	
発　送　費	300,000	350,000	50,000	
編集協力費	1,000,000	1,000,000	0	
英文校正代	100,000	100,000	0	
オンラインシステム　初期設定料	0	460,000	460,000	
オンラインシステム　年間利用料	0	350,000	350,000	年間投稿数 60 論文として
3．委員会費	100,000	100,000	0	
4．学会賞費	30,000	0	△ 30,000	
5．名誉会員表彰	90,000	90,000	0	3 名分
6．管　理　費	1,200,000	1,200,000	0	
事務局人件費	1,000,000	1,000,000	0	
通信事務費	100,000	100,000	0	
消耗品費	100,000	100,000	0	文具・コピー代
7．ホームページ	150,000	150,000	0	
8．公募研究助成金	0	300,000	300,000	岡山大学へ（光井 崇先生）
9．Plus One産婦人科セミナー	1,000,000	1,000,000	0	
小　　計	9,570,000	10,800,000*	1,230,000	
予　備　費	7,835,101	7,972,288○	137,187	
支　出　合　計	17,405,101	18,772,288	1,367,187	

収入合計　　支出合計　（繰越金以外）

18,772,288** − 10,800,000* = 7,972,288○

地 方 学 会 欄

令和元年度
第44回岡山産科婦人科学会
総会ならびに学術講演会

日時：令和元年11月17日（日）
会場：川崎医科大学　別館６階大会議室

一般演題

第１群（10：00～10：40）　　座長　福　原　　健　先生（倉敷中央病院）

１）胎児輸血を施行した一例と安全な輸血量に関する考察

国立病院機構　岡山医療センター
相本　法慧・多田　克彦・立石　洋子・中村　一仁・沖本　直輝
大岡　尚実・吉田　瑞穂・塚原　紗耶・政廣　聡子・熊澤　一真

２）適応の異なる子宮動脈塞栓術後の分娩転機

岡山愛育クリニック
野口　聡一・菊井　敬子・中田　高公

３）双胎の切迫早産症例に対し子宮頸管ペッサリー留置後に多量出血を伴う腟壁裂傷を認めた１例

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター　産婦人科
中村　一仁・熊澤　一真・立石　洋子・相本　法慧・大岡　尚実
吉田　瑞穂・塚原　紗耶・政廣　聡子・沖本　直輝・多田　克彦

４）結果的に常位胎盤早期剥離であった一例

川崎医科大学附属病院　産婦人科
鈴木聡一郎・松本　桂子・河村　省吾・松本　　良・羽間夕紀子
田中　圭紀・杉原　弥香・佐野　力哉・石田　　剛・村田　卓也
中井祐一郎・中村　隆文・塩田　　充・下屋浩一郎

第２群（10：50～11：20）　　座長　多　田　克　彦　先生（岡山医療センター）

５）胎児心臓におけるスペックルトラッキング解析に関する検討

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科婦人科学教室
大平安希子・早田　　桂・三島　桜子・谷　　和祐・牧　　尉太
玉田　祥子・光井　　崇・衛藤英理子・増山　　寿

６）若い夫婦（初回採卵時に女性が39歳以下）がARTで２子以上を出産しているか

倉敷中央病院
本田　徹郎・藤塚　　睦・寺林　博之・中村しほり・黒田　亮介
舩冨　爽子・小嶋　一司・原　　理恵・西村　智樹・西川　貴史
田中　　優・障子　章大・黒岩　征洋・清川　　晶・楠本　知行
福原　　健・中堀　　隆・長谷川雅明

7）妊娠末期に発症したヘルペス肝炎の１例

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構　倉敷中央病院
寺林　博之・清川　　晶・藤塚　　捷・黒田　亮介・中村しほり
舩冨　爽子・西川　貴史・西村　智樹・原　　理恵・田中　　優
障子　章大・黒岩　征洋・楠本　知行・福原　　健・中堀　　隆
本田　徹郎・長谷川雅明

第３群（11：30～12：10）　　座長　中　村　圭一郎　先生（岡山大学）

8）IUD非挿入婦人における放線菌感染による卵管膿瘍の１例

川崎医科大学総合医療センター　産婦人科[1)]
川崎医科大学総合医療センター　中央検査部[2)]
藤原　道久[1)]・矢島　尚子[2)]・本郷　淳司[1)]

9）岡山県で急増している梅毒における当院での経験と対策

岡山赤十字病院
上田　菜月・江口　武志・柏原　麻子・佐藤麻夕子・渋川　昇平
片山　典子・佐々木桂子・大村由紀子

10）子宮内膜症女性における周閉経期の腰椎・大腿骨骨密度

倉敷平成病院　婦人科[1)]・倉敷成人病センター　産科婦人科[2)]
太田　郁子[1)]・太田　啓明[2)]

11）当院での外来子宮鏡検査（子宮ファイバースコピー）の現状

岡山大学病院　産科婦人科[1)]・岡山大学大学院保健学研究科[2)]
岡山大学病院　病理診断科[3)]
樫野　千明[1)]・岡田　真紀[1)]・久保光太郎[1)]・鎌田　泰彦[1)]
中塚　幹也[2)]・柳井　広之[3)]・増山　　寿[1)]

特別講演（13：40～14：40）　　座長　下　屋　浩一郎　先生（川崎医科大学）

「知っておくべき卵巣がん治療の進歩と今後の展望」

産業医科大学医学部　産科婦人科学　吉　野　　潔　教授

第４群（14：50～15：30）　　座長　本　郷　淳　司　先生（川崎医科大学）

12）当科でがんゲノム検査を行った４例

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科婦人科学教室
小川千加子・原賀　順子・松原　侑子・松岡　敬典・中村圭一郎
増山　　寿

13）右上腹部痛で発見された右有茎性卵巣奇形腫茎捻転の１例

岡山済生会総合病院　産婦人科
假谷奈生子・関　　典子・鈴井　　泉・太田　友香・坂口　幸吉
江尻　孝平・平野由紀夫

14）外陰部 Deep（aggressive）angiomyxomaの１例

岡山市立市民病院[1)]・西条レディスクリニック[2)]
小橋　勇二[1)]・根津　優子[1)]・桐野　智江[1)]・新家　朱理[1)]
中藤　光里[1)]・平松　祐司[1)]・徳毛　敬三[1)]・西条　仁子[2)]

15）人工知能による子宮頸部扁平上皮病変に対するコルポスコピー画像診断

三宅おおふくクリニック[1)]・Medical Data Labo[2)]
埼玉医科大学国際医療センター　婦人科腫瘍科[3)]
独立行政法人国立病院機構　四国がんセンター[4)]・三宅医院[5)]
宮木　康成[1) 2) 3)]・竹原　和宏[4)]・小田　隆司[5)]・三宅　貴仁[5)]

第５群（15：40～16：30）　　座長　鎌　田　泰　彦　先生（岡山大学）

16）巨大子宮筋腫核出時の工夫

岡山市立市民病院　産婦人科
中藤　光里（初期研修医）・平松　祐司・桐野　智江・根津　優子
新家　朱理・小橋　勇二・徳毛　敬三

17）当院での早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の成績の検討

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構　倉敷中央病院　産婦人科
西村　智樹・福原　　健・藤塚　　捷・寺林　博之・黒田　亮介
中村しほり・舩冨　爽子・小島　一司・原　　理恵・西川　貴史
田中　　優・障子　章大・黒岩　征洋・清川　　晶・楠本　知行
中堀　　隆・本田　徹郎・長谷川雅明

18）ダブルバイポーラテクニックは２アームロボット支援腹腔鏡下子宮全摘（RASH）の弱点を克服できるか

倉敷成人病センター　産科婦人科
手石方康宏・太田　啓明・桝田沙也加・安井みちる・市川　冬輝
愛甲　　碧・白根　照見・澤田　麻里・坂手慎太郎・紀平　知久
管野　　潔・白根　　晃・柳井しおり・安藤　正明

19）ロボット支援腹腔鏡下子宮全摘（RASH）における腟断端縦連続２層縫合

倉敷成人病センター　産科婦人科
桝田沙也加・太田　啓明・安井みちる・手石方康宏・市川　冬輝
愛甲　　碧・白根　照見・澤田　麻里・坂手慎太郎・紀平　知久
管野　　潔・白根　　晃・柳井しおり・安藤　正明

20）腹腔鏡下子宮全摘術にて低悪性度子宮内膜間質肉腫と診断された１例

川崎医科大学附属病院　産婦人科
村田　卓也・松本　桂子・河村　省吾・鈴木聡一郎・松本　　良
羽間夕紀子・田中　圭紀・杉原　弥香・佐野　力哉・石田　　剛
中井祐一郎・中村　隆文・下屋浩一郎・塩田　　充

査読者一覧（あいうえお順）

苛原　稔（徳島）・宇佐美知香（愛媛）・内倉　友香（愛媛）・折出　亜希（島根）

金西　賢治（香川）・鎌田　泰彦（岡山）・京　　哲（島根）・工藤　美樹（広島）

古宇　家正（広島）・塩田　　充（川崎）・下屋浩一郎（川崎）・末岡幸太郎（山口）

杉野　法広（山口）・杉山　　隆（愛媛）・関根　仁樹（広島）・髙木香津子（愛媛）

田中　宏和（香川）・谷口　佳代（高知）・都築たまみ（高知）・中村圭一郎（岡山）

中村　隆文（川崎）・中山健太郎（島根）・野坂　　豪（広島）・花岡有為子（香川）

早田　　桂（岡山）・原田　　省（鳥取）・藤岡　　徹（愛媛）・前田　長正（高知）

増山　　寿（岡山）・松島　幸生（高知）・松原　圭一（愛媛）・松原　裕子（愛媛）

安岡　稔晃（愛媛）・山﨑　友美（広島）・横山　真紀（愛媛）・渡邊　理史（高知）

令和２年６月１日印刷
令和２年６月１日発行　〔非売品〕

発行所　岡山市北区鹿田町２丁目５番１号
中国四国産科婦人科学会
振込口座番号　01240-2-2932
岡山大学医学部産科婦人科学教室内

編集発行人　増山　寿

印刷所　岡山市北区高柳西町 1-23
友野印刷株式会社

すべての革新は患者さんのために

CHUGAI 中外製薬

Roche A member of the Roche group

at the Front Line
CHUGAI ONCOLOGY



日本標準商品分類番号　874291

抗悪性腫瘍剤　抗VEGF注1)ヒト化モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注2)

薬価基準収載

アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL

AVASTIN®
bevacizumab

ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

注1)VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor(血管内皮増殖因子)
注2)注意－医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕
製造販売元 中外製薬株式会社 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

ホームページで中外製薬の企業・製品情報をご覧いただけます。
https://www.chugai-pharm.co.jp/

2017年11月作成



子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤　薬価基準収載
処方箋医薬品注）

ディナゲスト錠1mg
DINAGEST Tablets 1mg　ジエノゲスト

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は添付文書をご参照ください。

製造販売元<文献請求先及び問い合わせ先>
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522（くすり相談窓口）

2020年1月作成（N10）



月経困難症治療剤　薬価基準収載

ジェミーナ®配合錠
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤
Jemina® tablets　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）
Nobel pharma
ノーベルファーマ株式会社
〒104-0033　東京都中央区新川1-17-24

提携
あすか製薬株式会社
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目5番1号

2019年9月作成

女性のための健康支援アプリ



※アプリ画面はイメージです。

LiLuLa リルラ

カラダの不安や悩み、
「LiLuLa（リルラ）」で解決の
ヒントを見つけませんか。

アプリストアで無料ダウンロード

App Store からダウンロード

Google Play で手に入れよう



富士製薬工業株式会社

2018年11月作成



NK

Speciality, Biosimilar & Generic

婦人科領域の製品

抗悪性腫瘍剤 劇薬・処方箋医薬品*
ハイカムチン注射用1.1mg
ノギテカン塩酸塩製剤

抗悪性腫瘍剤 毒薬・処方箋医薬品*
Randa Inj. **ランダ注** 10mg/20mL 25mg/50mL 50mg/100mL
シスプラチン製剤

抗悪性腫瘍剤 劇薬・処方箋医薬品*
ラステット®Sカプセル25mg・50mg
エトポシド製剤

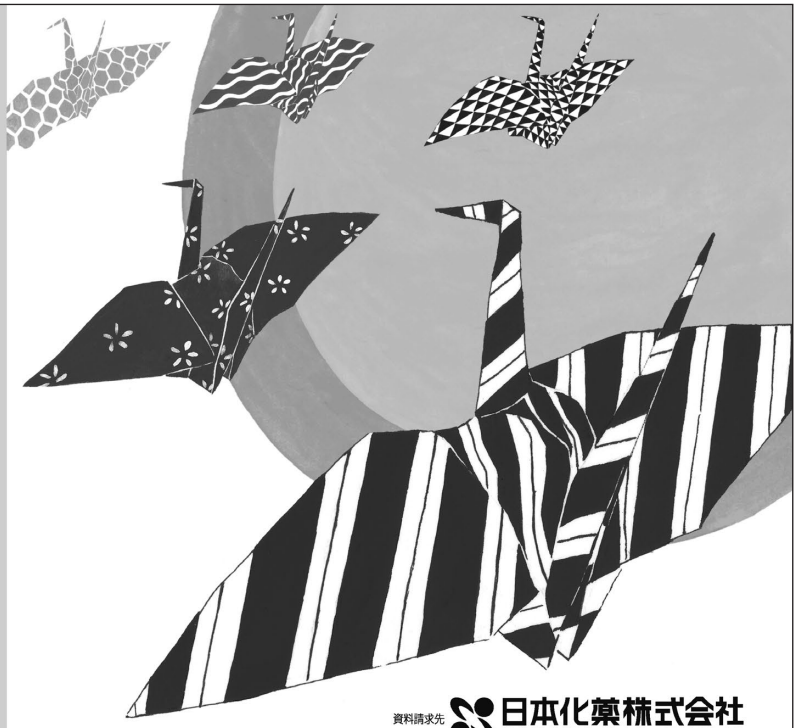
抗悪性腫瘍剤 毒薬・処方箋医薬品*
カルボプラチン点滴静注液50mg・150mg・450mg「NK」
日本薬局方　カルボプラチン注射液

抗悪性腫瘍剤 毒薬・処方箋医薬品*
パクリタキセル注 30mg/5mL 100mg/16.7mL「NK」
パクリタキセル製剤

代謝拮抗抗悪性腫瘍剤 劇薬・処方箋医薬品*
ゲムシタビン点滴静注用200mg・1g「NK」
点滴静注用ゲムシタビン塩酸塩
ゲムシタビン点滴静注液 200mg/5mL 1g/25mL「NK」
ゲムシタビン塩酸塩注射液

抗悪性腫瘍剤 劇薬・処方箋医薬品*
ドキソルビシン塩酸塩注射用10mg・50mg「NK」
日本薬局方　注射用ドキソルビシン塩酸塩

＊注意-医師等の処方箋により使用すること



資料請求先 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

日本化薬医薬品情報センター
0120-505-282（フリーダイヤル）

日本化薬 医療従事者向け情報サイト
https://mink.nipponkayaku.co.jp

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

薬価基準収載
'18.1作成