ISSN 1882-482X

2020
Vol.69
No.2

現代産婦人科

Modern Trends in Obstetrics & Gynecology



備中松山城（岡山県）

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　2021年９月18日（土）・19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：086-214-1000

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の蔓延状況にもよりますが，オンライン開催も視野に入れながら現地開催を目指して準備を進めております。詳細は学会ホームページに随時掲載致しますのでご確認ください。

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70巻第１号（令和３年11月発行予定）の原稿を募集しております。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査読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３年６月30日（水）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。
- 締切日を過ぎて投稿された論文，編集上の期限までに採録に至らなかった論文は，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
※投稿規程とオンライン投稿査読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（2020年9月21日～2021年9月19日）

会　長　増山　寿（岡山）

理　事　岩佐　武（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）　泉谷知明（高知）

学術委員会　委員長　増山　寿（岡山）
岩佐　武（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）
岩佐　武（徳島）　金西賢治（香川）　鎌田泰彦（岡山）

中国四国産科婦人科学会
評　議　員（2020年9月21日～2021年9月19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	松原圭一
（高知）	泉谷知明	坂本康紀	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	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	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
	上田克憲			
（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	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	濱脇弘暉	

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．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（https://mc.manuscriptcentral.com/mtog）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。採録決定日以降に，論文の「掲載予定証明書」を編集委員長名で発行することができる。

9．採録（受理）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．本文の記述の順序は，
１頁目：表題，所属，著者名（それぞれ英文も併記），連絡先（筆頭著者の氏名，メールアドレス．所属施設の名称，住所，電話，FAX番号）
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。本文中には図表の引用個所を明示する。

4．図表はMicrosoft Word，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は本文の文献の後にまとめて記載すること。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による図表はそのまま使用せず，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）…を付ける。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）Te Linde's Operative Gynecology, 8th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

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) Te Linde'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

1．編集委員会からの査読結果，意見に対して，筆頭著者はオンライン投稿・査読システム上で返答する。
2．著者は編集委員会からの査読結果，意見に対し，①どこをどのように修正したかの回答書，②修正部をハイライト表示（もしくは赤文字と下線で表示）した修正原稿を指定期限以内に再提出する。
3．期日を経て，編集委員会に何の連絡もない場合には，投稿を辞退したものと見なす。
4．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。
5．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：岩佐　武，金西　賢治，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
令和２年９月23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
許　春花，他　胎児超音波スクリーニングで検出された動脈管走行異常の１例
A case of unusually located ductus arteriosus detected on fetal ultrasound screening …… 183
山口真一郎，他　産婦人科手術で術中超音波断層法が有用であった２例について
Two case reports of obstetrics and gynecology laparoscopic surgery by using intraoperative ultrasonography (IOUS) …… 187
國友　紀子，他　子宮粘膜下筋腫合併妊娠で経腟分娩後大量出血に対してUAEを施行し，子宮内感染から子宮全摘に至った一症例
A case of using uterine artery embolization (UAE) for postpartum hemorrhage from pregnancy-complicated uterine leiomyoma, and the need for hysterectomy in controlled infections of the ischemic uterus …… 193
髙石　清美，他　公的医療保険適用後に施行した遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術の１例
A case of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancer performed under public health insurance …… 199
田中　宏和，他　妊娠24週に診断されたタナトフォリック骨異形成症（Thanatophoric dysplasia; TD）症例と早期診断の重要性
Thanatophoric dysplasia diagnosed at 24 weeks of gestation and its problems (importance of early diagnosis) …… 203
福井　理仁，他　超音波検査にて妊娠経過を観察した有窓胎盤の一例
A case of placenta fenestrate observed on ultrasonography during pregnancy …… 209
假谷奈生子，他　過去10年間に37週以降で分娩となった母体における低出生体重児のリスク因子の変遷
Transition in maternal risk factors associated with low-birth-weight infants delivered after 37 weeks of gestation in the last 10 years at our hospital …… 213
城下　亜文，他　CA19-9の上昇を伴ったGrowing Teratoma Syndromeの一例
A case of growing teratoma syndrome with elevated serum levels of CA19-9 …… 219
赤松　巧将，他　マイクロ波子宮内膜焼灼術後妊娠の１例
A case of pregnancy after microwave endometrial ablation …… 225
平井雄一郎，他　臍帯嚢胞を認め，高次医療機関と連携することにより二次医療機関で分娩可能であった尿膜管開存症の１例
A case of patent urachus with an umbilical cord cyst that could be delivered at a secondary medical institution in cooperation with a higher medical institution …… 229
武田明日香，他　帝王切開時に子宮内にバルーンを留置し二期的子宮摘出（planned delayed hysterectomy）を行った前置癒着胎盤の２例
Planned delayed hysterectomy following placement of an intrauterine tamponade balloon at cesarean section for severe placenta accreta spectrum: Two case reports …… 233
村上　明弘，他　卵巣原発類内膜境界悪性腫瘍の一例
A case of endometrioid borderline ovarian tumor …… 239
田中奈緒子，他　妊娠中に発症した結節性紅斑・関節炎を伴う肉芽腫性乳腺炎の一例～自験例と本邦報告例の検討～
A case of maternal granulomatous mastitis with erythema nodosum and arthritis found in pregnancy: A case report and review of the literature from Japan …… 245
近藤　恒正，他　クロミフェンクエン酸塩による排卵誘発後にタイミング指導を行い，子宮内妊娠と卵巣妊娠の正所異所同時妊娠が成立した一例
A case of ovarian and intrauterine heterotopic pregnancy following induction of ovulation with clomiphene citrate …… 251
青木　秀憲，他　妊娠中に初めて診断されるも自然軽快した下垂体腺腫の一例
Development of a pituitary adenoma during pregnancy with spontaneous improvement: A case report …… 257
三浦　聡美，他　劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」により常位胎盤早期剝離を発症後，母児共に救命し得た一例
A case of successful management of both mother and child after onset of placental abruption caused by perinatal-type streptococcal toxic shock syndrome …… 261
藤村　大志，他　自然退縮がみられた子宮体癌術後肺転移の１例
A case of spontaneous regression of lung metastases after surgery for endometrial cancer …… 269
中原　恭子，他　臨床的胎盤ポリープの診断のついた症例に対して漢方薬を使用し奏功した２例
A case report of two patients clinically diagnosed with placental polyps responsive to treatment with *Kampo* medicine …… 275

浦山　彩子，他　子宮腺筋症核出術後妊娠に対して早産期帝王切開を行い，子宮破裂及び癒着胎盤のため子宮摘出を施行した一例
A case of a patient who underwent hysterectomy due to uterine rupture and placenta accreta, after undergoing preterm cesarean section for pregnancy after adenomyomectomy …… 281
新家　朱理，他　妊娠24週死産後に子宮仮性動脈瘤を来した１例
A case of uterine pseudoaneurysm after stillbirth at 24 weeks of pregnancy …… 287
恩地　裕史，他　腟原発悪性黒色腫の１例
Primary vaginal malignant melanoma: A case report …… 293
日比野佑美，他　頭部MRIの経時的評価が妊娠高血圧腎症における脳血管病態の把握に有用であった一例
A case of hypertensive disorders of pregnancy progressively observed using head MRI, which was useful for evaluating cerebrovascular disorders …… 299
山本　梨沙，他　虫垂脱落膜症を合併した虫垂炎合併妊娠の一例
Acute appendicitis with deciduosis during pregnancy: A case report …… 305
長屋　陽平，他　妊娠初期の流産によって判明した子宮体癌合併妊娠の保存的加療後に健児を得た１例
Successful delivery following conservative treatment of a pregnancy with endometrial cancer diagnosed at miscarriage in early pregnancy …… 311
仙波　恵樹，他　当院におけるASC-H判定例の検討
Clinical features at diagnosis of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions …… 315
山根　尚史，他　妊娠を契機に診断され正期産で分娩に至ったOHVIRA症候群（Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly syndrome）の１例
A case of obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome diagnosed during pregnancy, who delivered at term …… 319
木山　泰之，他　妊娠中の不明熱に対し組織球性壊死性リンパ節炎と診断した２例
Two cases of fever of unknown origin during pregnancy diagnosed as histiocytic necrotizing lymphadenitis …… 325
宇山　拓澄，他　子宮型羊水塞栓症に対してフィブリノゲン製剤を使用し救命しえた１例
Uterine-type amniotic fluid embolism treated with fibrinogen concentrate: A case report …… 331
伊勢田侑鼓，他　卵巣テストステロン産生成人型顆粒膜細胞腫の診断に卵巣動静脈血サンプリングが有用であった１例
A case of ovarian adult granulosa cell tumor with useful ovarian arteriovenous blood sampling for the diagnosis of ovarian testosterone-producing tumor …… 337
西野　由衣，他　先天性アンチトロンビンⅢ欠損症合併妊娠の１例
A case report of a pregnancy with congenital antithrombin III deficiency …… 343
中野　志保，他　当院における慢性早剥羊水過少症候群（CAOS）の６例
Chronic abruption-oligohydramnios sequence (CAOS): Six case reports …… 349
大黒　太陽，他　非細菌性血栓性心内膜炎を認めたTrousseau症候群の２症例
Two cases of Trousseau syndrome with nonbacterial thrombotic endocarditis …… 353
戸枝　満，他　腹腔鏡下性腺摘出術を行ったSwyer症候群の一例
A case of Swyer syndrome treated by laparoscopic gonadectomy …… 359
久保　倫子，他　腹腔鏡手術後に診断された境界悪性/悪性卵巣腫瘍の検討
Borderline or malignant ovarian tumors diagnosed after laparoscopic surgery …… 365
伊藤　恭，他　妊娠中期にHELLP症候群，partial HELLP症候群を連続して発症した全身性エリテマトーデス/抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の１例
A patient with systemic lupus erythematosus (SLE)/antiphospholipid antibody syndrome (APS) that developed HELLP syndrome and partial HELLP syndrome in the second trimester of pregnancy, for two consecutive pregnancies: A case report …… 371
市川瑠里子，他　閉経後に診断したLipoleiomyomaの２症例
Two cases of lipoleiomyoma diagnosed after menopause …… 377
中西　美恵，他　子宮峡部と内膜に同時多発しリンチ症候群と診断された子宮体癌の一例
Synchronous uterine endometrial carcinoma arising at both isthmus and endometrium, diagnosed as Lynch syndrome: A case report …… 383
橋元　粧子，他　腟子宮内膜症に対してLEPが有効であった一例
A case of vaginal endometriosis successfully treated with low-dose estrogen-progestin combined contraceptives (LEP) …… 389
兼森　美帆，他　妊娠高血圧症候群患者における硬膜外麻酔による無痛分娩の後方視的検討
Clinical retrospective study of vaginal delivery with epidural anesthesia in patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP) …… 395
令和２年度中国四国産科婦人科学会理事会議事録 …… 401
地方学会欄
令和２年度岡山産科婦人科学会総会ならびに学術講演会 …… 408

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.183-186

胎児超音波スクリーニングで検出された動脈管走行異常の１例

許　春花[1)]・福本　悟[2)]・赤松　信雄[2)]・黒崎　智美[2)]
福本　俊[3)]・田中　友美[3)]・増山　寿[1)]

１）岡山大学病院　産科婦人科
２）赤穂中央病院　産婦人科
３）小国病院

A case of unusually located ductus arteriosus detected on fetal ultrasound screening

Haruka Kyo[1)]・Satoru Fukumoto[2)]・Nobuo Akamatsu[2)]・Tomomi Kurosaki[2)]
Shun Fukumoto[3)]・Tomomi Tanaka[3)]・Hisashi Masuyama[1)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Hospital
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Ako Central Hospital
3）Oguni Hospital

妊娠20週の超音波スクリーニングで走行不明な動脈管を経験した。その後の精査により，大動脈弓の右背側に回り反転することが判明した。下行大動脈との結合部は通常位置であるが，やや右よりであった。妊娠経過異常なく，出生２日目で血流は消失した。妊娠後半で動脈管の蛇行を確認することは多いが，このような極端な症例の報告は見られない。心エコー施行時，かかるvariationがあることは留意されるべきものと思われる。

A case of ductus arteriosus with an unnatural structure was detected on ultrasound screening at 20 weeks of gestation. Further scrutiny revealed that the ductus arteriosus was kinked to the right and back of the aortic arch, and inverted. It then connected slightly to the right-side wall of the descending aorta. The pregnancy was uneventful, and blood flow could not be detected in the ductus arteriosus on the second day after birth. We can observe many levels of winding and twisting of the ductus arteriosus in the third trimester of pregnancy by ultrasound. In the present case, the ductus arteriosus was considered very rare, and such variations must be noted by cardiac sonographers.

キーワード：動脈管，胎児心エコー，胎児超音波スクリーニング
Key words：ductus arteriosus, fetal echocardiography, fetal ultrasound screening

緒　　言

近年の超音波診断装置の性能向上にともない，出生前の胎児超音波スクリーニング，特に胎児心エコーは広く普及してきている。当院では2012年に症例を選択して開始し，2014年には全妊婦を対象に妊娠27～28週で１回，2017年からは妊娠20週と妊娠28週の２回，超音波検査技師による胎児心臓の精査を施行している。最近，妊娠20週で特異な走行を示す動脈管症例を経験し，その診断に苦慮したため，その超音波画像並びに出生後経過に関して報告する。

症　　例

39歳
既往歴：花粉症
妊娠歴：４妊１産
家族歴：マルファン症候群等の結合織異常の家族歴なし。
現病歴：不妊クリニックにて加療し，妊娠が成立した。妊娠７週０日，初診，切迫流産にて当日入院加療し，経過良好にて退院した。以降，外来にて妊娠経過管理をしていた。
超音波所見：

妊娠20週０日に超音波スクリーニングを行った。4 Chamber View, 3 Vessel Viewのいずれにも異常は認めなかった。Three Vessel Trachea View（3VTV）で大動脈弓と動脈管の合流が呈するＶサインが確認できず，動脈管と大動脈弓が交差してX状に見えた（図１）。

その１週間後に再検したところ，動脈管と下行大動脈合流部分にVサインが確認され（図２），両者とも狭窄，拡張は認めず，血流は順行性でmosaic patternも見られなかった。しかし，動脈管は大動脈弓と交差して，その後血流は逆行性に変化して，左右が入れ替わって観察されたため，週数が進んでから再度精査をすることとした。しかしその他に，心奇形を考えるような異常所見は見られなかった。

その後妊娠26週６日に複数の検者で再度精査を行った

ところ，２方向の血流を示す動脈管ループを認めた。3VTV断面を確認し，動脈管と大動脈弓を丁寧に追跡したところ，動脈管が大動脈弓の右側にはみ出し１回転して，左鎖骨下動脈分岐部直下で右背側に鋭角をなして合流していることが判明した（図３，４）。妊娠30週６日の心エコーで動脈管は下行大動脈と右側から順行性に合流していた（図５）。したがって，動脈管の形態はシェーマで示すと図６のようになり，動脈管が蛇行して反転したものと考えられた。

その後の妊娠経過は良好で，著変を認めず，妊娠37週４日低置胎盤にて選択的帝王切開術を施行した。新生児出生後Apgar score１分後は９点，５分後は10点で，体重は3132ｇであった。出生後２日目に児の心エコー検査を施行したが，カラードプラ法ではすでに児の動脈管血流を認めることができなかった。児の全身状態は良好で，出生後９日目に退院し，現在発育は順調である。

考　　案

１．正常胎児の動脈管

動脈管とは胎児期みられる肺動脈と大動脈をつなぐ血管であり，左右肺動脈分岐部あるいは，それに接した左肺動脈から分岐して，斜めにゆるやかに孤を描いて走行し，左鎖骨下動脈分岐部直下の下行大動脈に，鋭角をなして結合する[1)]。胎児期には「静脈管」，「卵円孔」，「動脈管」の３つのバイパスが存在するが動脈管は右室からの血液を肺循環を通さず直接下行大動脈に送り込む胎児期独特の重要なバイパス経路である[2)]。

動脈管の発生は，原始心筒ができる妊娠５週末頃，大



図１　妊娠20週０日　3VTV所見
大動脈弓と動脈管はV字ではなくX字に，動脈管が大動脈を超える様に見えた。

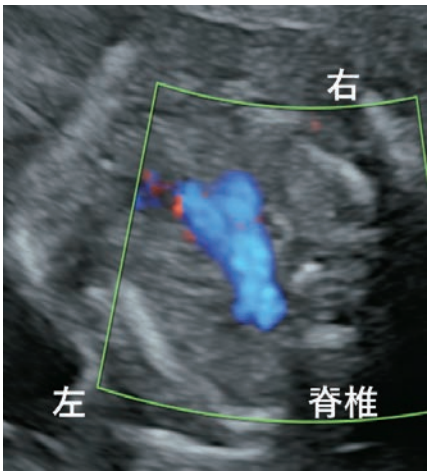


図２　妊娠20週６日　3VTV所見
動脈管と大動脈合流部はV字状に確認され血流は順行性であった。

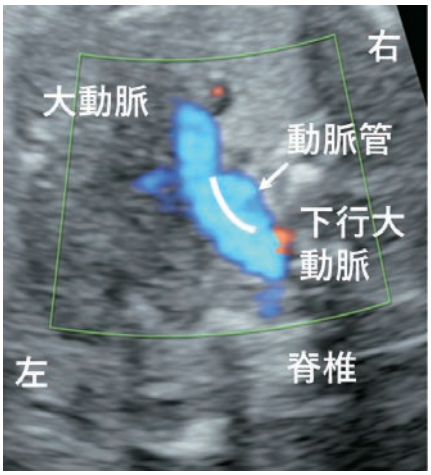


図３　妊娠26週６日
動脈管が下行大動脈の右後方に一部分突出して観察され，その直後で大動脈と合流していた。

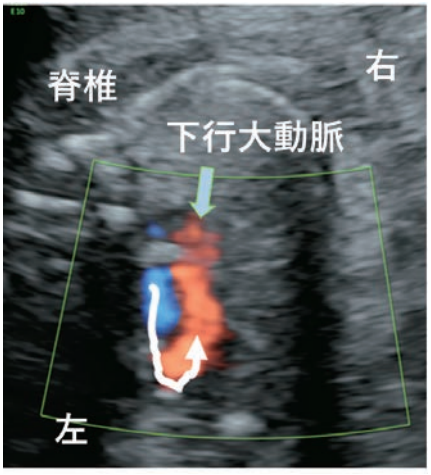


図４　妊娠26週６日
典型的な動脈管弓が見られず，２方向の血流を示す動脈管ループを形成している。
矢印は動脈管血流方向である。
太矢印は大動脈横断面である。
ブルーの部分は図６の①に相当，赤い部分は図６の②に相当。



図５　妊娠30週６日
図４の左よりの断面で，下行大動脈と動脈管の合流部，順行性V字型を形成している。
矢印は動脈管血流方向である図６の②に相当する。



図６　正常症例（左）と本症例（右）の動脈管走行シェーマ
①動脈管前半部：逆行性にみえる部分。
②動脈管合流部：順行性にみえる部分。

動脈嚢から発生する左右対称６対の咽頭弓動脈に由来する。そのうち第１，２，５咽頭弓動脈は退縮するが，第３，４，６咽頭弓動脈が存続し，心臓神経堤細胞由来の血管平滑筋細胞の分布や血管リモデリングにより大動脈弓とその分枝，肺動脈中枢部，動脈管が形成される。第６咽頭弓動脈は原始肺動脈を形成しながら大きなアーチを形成し，その後消失していき，左第６咽頭弓動脈末梢が残って動脈管を形成する[3)]。

経腟，経腹併用ドプラ法を用いれば早くも妊娠11週から動脈管血流が検出可能といわれ[4)]，観察条件が良ければ妊娠のかなり早期より観察できる可能性がある。妊娠20週以降，動脈管の血流速度は，胎児のいずれの部分よりも速く週数とともに更に速くなるといわれ，収縮期が50-140cm/secで，拡張期は６-30cm/sec[5)]と報告されている。しかし，pulsatility indexは2.46±0.52で在胎週数に無関係にほぼ一定で[6)]，動脈管蛇行症例でも血流速度は同じと言われている[7)]。本症例では残念ながら，血流速度は測定されておらず，興味がもたれる点である。

超音波断層像では，動脈管は胎児の矢状断面で肺動脈から下行大動脈へのなだらかアーチ（ductal arch）として観察され，その右側に急峻なカーブを描いて立ち上がる大動脈弓（aortic arch）が見られる。正常ではaortic archとductal archが１断面で同時に描出されることはない。胎児心エコースクリーニングでは3VTVで下行大動脈に流入する部分で両者が同一画面でV字状に観察される。観察ポイントとしては動脈管と下行大動脈の２本の血管が脊柱の左前方，気管の左側にV字型に合流する，いわゆる“Vサイン”を観察することである。さらに，この２本の血管の径は同じか，血流方向は同じかという点に注意する必要がある。動脈管の逆方向の血流は純型肺動脈弁閉鎖や三尖弁閉鎖などの右室低形成疾患や肺動脈の強い狭窄を伴うファロー四徴症などで認められるが[8)]，最近ではカラードプラ法の進化により，比較的容易に確認できるようになってきた。

２．胎児動脈管の形態異常

動脈管の血管壁は，通常の動脈が弾性線維で構成されているのに対し，平滑筋細胞が豊富な筋性動脈のため，径が縮小したり，拡張したりする特殊な血管である[2)]。したがって，妊娠経過にしたがい，通常の動脈と異なり，形が変化する可能性がある。何ら異常がみられなくても，妊娠後期になると屈曲，蛇行，拡張，収縮などのさまざまな形態が観察されることは決して少なくない。

肺動脈閉塞型の先天性心疾患，純型肺動脈閉鎖などにおいて，動脈管の位置異常（大動脈弓の途中でT字型に合流するTサイン[9)]）や屈曲蛇行が多いことは血流量や血流方向が動脈管の走行になんらかの影響を与えている可能性をうかがわせる[10)]。

Benson et al.は妊娠20週頃に著明な屈曲，蛇行を呈するものは２％に近く，32週以降では35％，38週以降では56％と増加すると報告している[11)]。特に38週以降では軽度の症例を加えると97％が屈曲しており，straightのものはわずか３％に過ぎない。屈曲が高度になると画像上で動脈管が屈曲してC状に観察されたり，さらに屈曲が進むとS字状の形に観察されることもある。動脈管のこのような屈曲所見は軽度のものから高度のものまで妊娠末期になると，決して少なくなく，超音波診断に際し念頭におかれるべきであろう。

さらに，これらの症例の中には動脈管が拡張して嚢状になった，いわゆる動脈管瘤と称されるものがみられることがある。特に妊娠末期には，軽度のものも含めしばしば遭遇する。満期産で出生した新生児の約９％に認められたという報告もある[12)]。動脈管瘤のほとんどは出生後自然閉鎖，退縮するが，まれに瘤の破裂や，気管，反回神経，横隔膜神経圧迫，血栓塞栓症の報告も見られるため，妊娠36週で８mm以上の動脈管径を呈するものは出生後も注意深い観察が必要であるという[2)]。

今回の症例は妊娠20週でX状の血管交差がみられ，当初，血管走行が不明であったが，その後妊娠週数がすすむにつれその走行を追跡することができた。この症例では先天性心疾患がみられず，このような動脈管の走行異常が妊娠の早期より発生していた可能性がある。そのため，原因としてはこの第６咽頭弓消失過程で何らかの異常が起き，かなりの部分が遺残し長く延長し反転した可能性が考えられる。

同様の症例として，佐藤らの報告[3)]がある。佐藤らの症例は，我々の症例とよく似ているが，検出されたのが出生直前であり，はたして，妊娠早期より存在したものかどうか不明である。

動脈管は先天性心疾患などで蛇行，拡張といった形態の変化が観察されることが多いが，本症例のように先天性心疾患が全くないのにもかかわらず大きく反転した症例報告は我々の知る限りでは見られない。

結　　語

胎児心エコーによる一次スクリーニングが普及し機器・技術等が発展するのに伴い，比較的早い妊娠週数で胎児心血管系の詳細を知ることができるようになってきた。今回我々は妊娠20週頃に3VTVの異常所見を示す症例に遭遇し，妊娠中期の検索からaortic archの右側，背側に回り反転する動脈管を確認した。本症例はその後，順調な経過をたどり，出生後異常なく経過した。胎児心エコースクリーニングの普及に伴い，動脈管の形態や走行異常，さらには動脈管瘤，早期収縮などの異常が観察される機会が増加する可能性がある。このような動脈管の多彩なvariationがあることは超音波検査に携わる際念

頭に置かれなければならないと思われた。

本論文の要旨は日本超音波医学会第46回関西地方会学術集会にて発表した。

文　献

1）吉武克宏．新小児医学大系．10C，1版．東京：中山書店，1985；131-160.
2）川瀧元良．胎児心エコーのすべて．東京：メジカルビュー社，2017；59-61.
3）佐藤恭子，西猛，正岡博．特異な走行を呈した動脈管の1例．日小循誌　1998；14：418-423.
4）Brezinka C, Huisman TWA, Stijnen T, Wladimiroff JW. Normal Doppler flow velocity waveforms in the fetal ductus arteriosus in the first half of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 1992; 2: 397-401.
5）Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, Sharif DS, Wasserstrum N, Martin C. Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. Circulation 1987; 75: 406-412.
6）Tulzer G, Gudmundsson S, Sharkey AM, Wood DC, Cohen AW, Huhta JC. Doppler echocardiography of fetal ducatus arteriosus constriction versus increased right ventricular output. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 532-536.
7）Weichert J, Hartge DR, Roland AF. The fetal ductus arteriosus and its abnormalities-A review. Congenit Heart Dis 2010; 5: 398-408.
8）森一博．胎児心エコー図による動脈管の異常の診断．日小循誌　1998；14：426-429.
9）川瀧元良．胎児心エコーのすべて．東京：メジカルビュー社，2017；155.
10）平石聰．拡張，蛇行を示す動脈管．日小循誌　1998；14：424-425.
11）Benson CB, Brown DL, Doubilet PM, DiSalvo DN, Laing FC, Frates MC. Increasing curvature of the normal fetal ductus arteriosus with advancing gestational age. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 95-97.
12）Jan SL, Hwang B, Fu YC, Chai JW, Chi CS. Isolated neonatal ductus arteriosus aneurysm. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 342-347.

【連絡先】
許　春花
赤穂中央病院産婦人科
〒678-0241　兵庫県赤穂市惣門町52-6
電話：0791-45-1111（代表）　FAX：0791-45-7290（代表）
Email：xuch7857@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.187–192

産婦人科手術で術中超音波断層法が有用であった２例について

山口真一郎・本田　直利・高杉　篤志・中島　京・片山　由大
久保　絢美・梶原　涼子・上野　晃子・横山　幹文

松山赤十字病院　産婦人科

Two case reports of obstetrics and gynecology laparoscopic surgery by using intraoperative ultrasonography (IOUS)

Shin-ichiro Yamaguchi・Naotoshi Honda・Atsushi Takasugi・Miya Nakashima・Yoshihiro Katayama
Ayami Kubo・Ryoko Kajiwara・Akiko Ueno・Motofumi Yokoyama

Department of Obstetrics & Gynecology, Matsuyama Red cross hospital

【緒言】
術中超音波断層法は産婦人科領域では一般的ではなく，特に手術用超音波プローブを使用している施設は限定的である。今回子宮角部妊娠と，境界不明瞭な子宮筋腫/子宮腺筋症に対して手術用超音波プローブを用いた手術を経験したため報告する。
【症例１】患者：32歳　１妊０産
現病歴：異所性妊娠疑いで当科紹介受診となった。初診時明らかな胎嚢を認めず，両側付属器も正常所見であった。子宮内容除去術を施行も絨毛を認めなかった。異所性妊娠を疑い腹腔鏡下手術を施行した。術中超音波断層法で左卵管から子宮角部にかけて嚢胞を確認し，同部位の切除を行った。術後病理検査で左卵管から子宮角部にかけて絨毛を認め，異所性妊娠の診断を行った。
【症例２】患者：35歳　未婚　０妊０産
現病歴：月経困難症・過多月経を主訴として当科紹介受診し，術前診断を粘膜下筋腫や筋層内筋腫，左付属器腫瘍として手術を施行した。術中所見で子宮は肉眼的に正常所見で子宮内腫瘤は不明瞭であった。術中超音波断層法で子宮腺筋症/子宮筋腫を認め，切開ラインを確認の上切除した。術後病理結果は左卵巣：粘液性腺腫，子宮：平滑筋腫，子宮腺筋症であった。
【考察】術中の肉眼所見では病変の有無や範囲が明らかでない２症例に対して腹腔鏡用超音波プローベを用いて手術を行った。使用しなかった場合と比較して術中に病変の範囲を確認できることから，切開創も必要最低限で，遺残なく安全に手術を施行可能であった。今後も鏡視下手術は増えてゆくが，低侵襲でコスト的にも優れている術中超音波断層法は通常時のみでなく，診断困難な例において特に有用であると考える。
【結語】今回異所性妊娠・子宮筋腫/子宮腺筋症に対して術中超音波断層法を用いたが，そのほかの手術においても応用性が高く，当院においても今後のさらなる使用方法の確立に努めたいと考える。

Intraoperative ultrasonography (IOUS) is uncommon in the field of obstetrics and gynecology. Here, we report our experiences with surgeries using IOUS in 2 cases: one with uterine horn pregnancy, and the other involving myoma/adenomyosis with undefined borders. Case 1 involved a 30-year-old woman. She underwent surgery for an ectopic pregnancy with an undefined preoperative lesion. IOUS revealed a cystic lesion extending from the left fallopian tube to the uterine horn; therefore, we resected the lesion. Case 2 involved a 35-year-old woman. IOUS confirmed undefined lesions of uterine myoma/adenomyosis, which had been found on preoperative testing and intraoperative macroscopic examinations, and were determined to be amenable for resection. We believe that the use of IOUS enabled us to perform both these minimally invasive surgeries. IOUS can be highly applicable in gynecological surgery. Further studies on its use are expected in the future.

キーワード：術中超音波，異所性妊娠，子宮筋腫，腹腔鏡下手術
Key words：intraoperative ultrasonography (IOUS), ectopic pregnancy, uterine myoma, laparoscopic surgery

緒　　言

産婦人科手術を行うにあたり，確定診断に至らず手術を行うことはよくある状況である。とくに異所性妊娠や卵巣腫瘍，子宮筋腫にかかわる手術においては緊急手術となることも多く，術中に病変の確認や腫瘍の範囲を特定することに苦慮する。そのような状況で侵襲が少なく，かつ効果的な方法として腹腔鏡用超音波断層法

（Intraoperative Ultrasonography: IOUS）の使用があげられる。しかしながら産婦人科領域ではいくつかの症例報告がなされているのみでいまだ一般的ではないのが現状である。今回術前に卵管部妊娠か子宮筋層に及んでいる異所性妊娠かの判断が確定困難であった子宮角部妊娠に対して術中腹腔鏡下超音波断層法で部位を特定出来た一例および境界不明な子宮筋腫/子宮腺筋症に対して腹腔鏡下超音波断層法で最小限の切除が可能となった一例を経験したため報告する。

症　例　1

患者：32歳　未婚　1妊0産
既往歴：咳喘息
月経歴：初経10歳
月経周期：28日型順
持続期間：7－9日間
現病歴：市販の妊娠検査陽性より前医受診。経腟超音波断層法で子宮内に胎嚢を認めず血中hCG 876mIU/mlであった。異所性妊娠の可能性も否定できないため当科紹介受診となった。
理学所見：身長151.3cm　体重57.3kg　身体上特記すべき事項なし
初診時経腟超音波断層法所見：子宮底長73mm，子宮内膜は11mmと肥厚していた。子宮内に明らかな胎嚢を認めなかったが一部多嚢胞状部位を認めた。両側付属器領域に異所性妊娠を疑う所見を認めなかった。
初診後の方針・経過：当院初診時の血中hCGは978mIU/mlであった。流産，異所性妊娠，絨毛性疾患を疑い経過観察とした。7日後の血中hCG 2696mIU/ml，10日後4068mIU/mlと上昇傾向であった。10日目の超音波断層法で子宮内腔は16.7mmと肥厚していたものの子宮・両側付属器に明らかな胎嚢を疑う所見を認めなかった（図1）。異所性妊娠もしくは絨毛性疾患を疑い同日子宮内容除去術を施行したが，摘出組織病理組織診で明らかな絨毛を認めなかった。
術後3日目の血中hCG 4793mIU/mlであった。

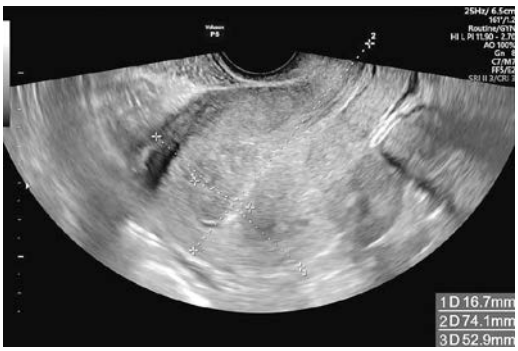


図1　術前超音波断層法
経腟超音波断層法では内膜肥厚を認めるも明らかな胎嚢を認めなかった。

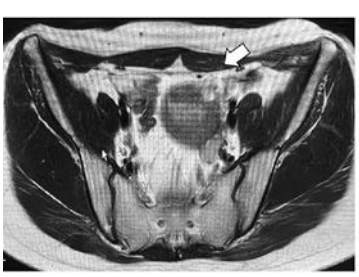




図2　MRI検査（T2強調）
術前MRI検査では左卵管部から子宮角部にかけて嚢胞状腫瘤を認めた。

骨盤MRI検査所見：子宮内膜に明らかな胎嚢を認めず，子宮底部から左角部に不整形の嚢胞性腫瘤を認めた（図2）。
異所性妊娠を疑い同日腹腔鏡下手術を行う方針とした。
手術所見：腹腔鏡下左卵管左子宮角部切除術
臍部に第一トロッカーとしてカメラを挿入し，第2，第3，第4トロッカーを上前腸骨稜内側両側と腹部正中にダイアモンド法として配置した。子宮にマニピュレーターを留置した。腹腔内所見としてダグラス窩に血性腹水を少量認めた。両側付属器は正常所見であった。左子宮角部は軽度腫大していたが，出血は認めず未破裂の状態であった（図3）。日立製作所製のARIETTA70，術中用リニア探触子L44LAを用いて左卵管から子宮角部まで至る嚢胞を確認した（図4）。電気メスで子宮表面に切開ラインを決定し左卵管と切開ラインまで子宮角部の切除を行った。切除後再度超音波断層法で遺残がないことを確認し，切開創の縫合を行った。手術時間は2時間12分，出血は少量であった。
術後経過：術後経過は良好で術後3日目の血中hCG 336mIU/mlと低下し，4日目に退院となった。その後正常月経を認めた。
術後病理所見：左卵管から子宮角部にかけて絨毛を認め，異所性妊娠の診断を行った。

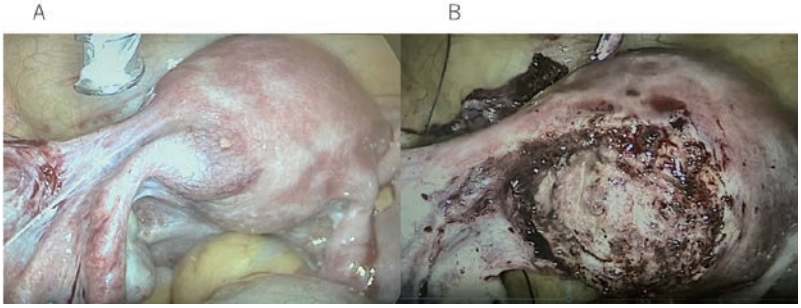


図3　術中所見
A：術中に左卵管部から子宮角部にかけて腫大を認めたが，未破裂であった。
B：超音波断層法で病変の確認を行い，必要最低限の切除を行った。

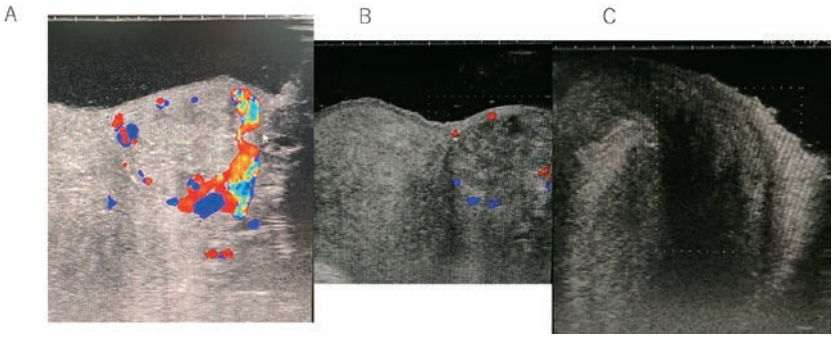


図４　術中超音波断層法
A /B：左角部。
B：超音波断層法で病変の確認を行い，必要最低限の切除を行った。
C：術後超音波断層法で子宮角部に病変は認めず，遺残も認めなかった。

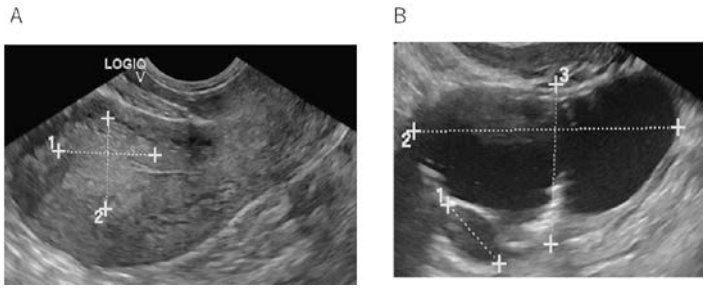
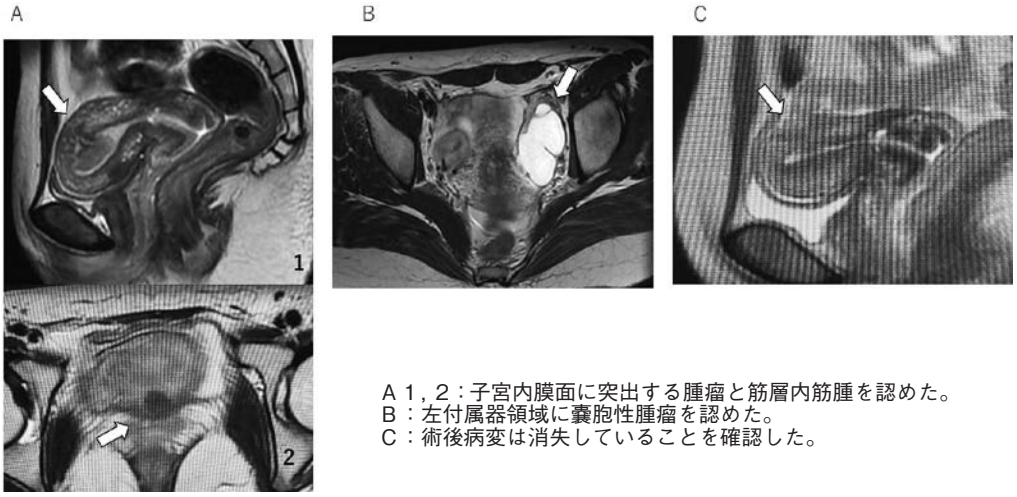


図５　術前経直腸超音波断層法
A：子宮筋層に境界不明瞭な腫瘤を認めた。
B：左付属器領域に嚢胞性腫瘤を認めた。



A 1，2：子宮内膜面に突出する腫瘤と筋層内筋腫を認めた。
B：左付属器領域に嚢胞性腫瘤を認めた。
C：術後病変は消失していることを確認した。

図６　MRI検査（T2強調）

症　例　２

患者：35歳　未婚　０妊０産
既往歴：アトピー性皮膚炎　鉄欠乏性貧血
家族歴：母方祖父　胆管癌，父方祖父　肺癌
月経歴：初経12歳　月経周期28日型順　持続期間７日間
現病歴：月経困難症・過多月経を主訴として近医受診。NSAIDsで経過観察されていた。その後も改善しないため精査加療目的で当科紹介受診となった。
理学所見：身長158cm　体重52kg　身体上特記すべき事項なし
内診所見：性交経験なく施行しなかった。
経直腸超音波断層法所見：子宮後壁に20mm大の腫瘤，左付属器領域に52×29mm大の不整形な嚢胞性腫瘤を認めた（図５）。
骨盤MRI検査所見：子宮後壁より子宮内腔へ突出する腫瘤と，子宮前壁に15mm大の筋腫様腫瘤，左付属器領域に54mm大の嚢胞性腫瘤を認めた（図６）。
術前診断：子宮筋腫　左卵巣嚢腫
月経困難症・過多月経に関しては突出した腫瘤が主な原



図７　術中所見
A：術中所見。子宮筋層はSmoothで腫瘤は確認できない。
B：術中超音波断層法を施行。
C：超音波で確認したうえで必要最低限の切開を行い，腫瘤を摘出した。
D：摘出後所見。明らかな残存腫瘤は認めなかった。

因と考えられたが，子宮内腔への突出腫瘤の筋層内への広がりが不明瞭であったこと，性交経験なく左付属器腫瘍を有することから子宮鏡での摘出術ではなく，腹腔鏡下超音波での確認の上で摘出方法を決定する方針とし，同意の上で手術を施行した。

手術所見：腹腔鏡下左卵巣嚢腫摘出術，子宮筋腫・腺筋症核出術

臍部に第一トロッカーとしてカメラを挿入し，第２，第３，第４トロッカーを上前腸骨稜内側両側と腹部正中にダイアモンド法として配置した。子宮にマニピュレーターを留置した。腹腔内所見として子宮は肉眼的に正常所見で子宮内腫瘤は不明瞭であった（図７）。左卵巣に嚢胞性腫瘤を認め，腫瘍摘出術を施行した。日立製作所製のARIETTA70，術中用リニア探触子L44LAを使用した。超音波腹腔鏡用超音波プローベを用いると後壁にMRI検査で突出していた腫瘤，前壁に子宮筋腫様腫瘤を認めた（図８）。電気メスで子宮漿膜面にマーキングを行った後にバソプレッシン入り生食100倍希釈液を注入後切開し，前壁・後壁の腫瘤を切除した。遺残がないことを確認し粘膜面・筋層の創面を縫合した。手術時間は２時間30分で出血はごく少量であった。

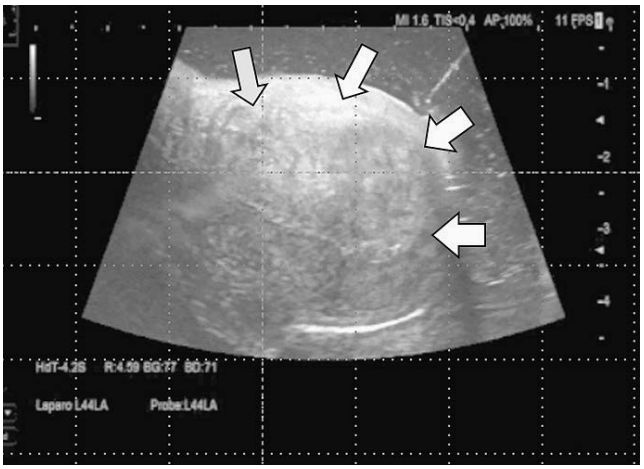


図８　術中超音波断層法
子宮筋層に腫瘤を認めたため境界を確認し摘出した。

術後経過：術後経過良好で４日目に退院となった。

術後病理所見：Mucinous cystadenoma; lt. ovary. Leiomyoma and adenomyosis; uterus.

（MRIで突出した腫瘤部位が粘膜面から筋層内にも広がったAdenomyosisであった）

考　　察

産婦人科手術において確定診断が得られず，腫瘍の範囲や境界もあいまいで手術を行うことはよくある状況である。特に異所性妊娠や子宮・付属器腫瘍の緊急手術ではそのような状況となる。開腹手術の場合は触診などで腫瘍の範囲などを推測する手助けにはなるものの，触診の場合は客観性に乏しく定量的にすることが困難である。さらに鏡視下手術の場合は十分な触診が出来ないため，病変部位の確認や切除範囲を決定することに苦慮することとなる。そのため様々な手術器具が開発されてきており，腹腔鏡用超音波プローベもその一つである。腹腔鏡下超音波断層法は，消化器領域では使用報告が数多くなされているものの産婦人科領域では一般的ではない。とくに肝胆膵領域においては鏡視下手術において術中の超音波断層法は一般的な方法であり，術中の超音波断層法の有用性に関しては以前より検証されている[1)]。しかしながら婦人科領域では，症例報告がいくつかある程度でいまだ一般的ではないのが現状である[2) 3) 4) 5)]。今回我々は術中の表面上の所見では病変の有無や範囲が明らかでない２症例に対して腹腔鏡用超音波プローベを用いて手術を行った。どちらも使用しなかった場合と比較して簡単に病変の範囲を確認できることから，切開創も必要最低限で，遺残の有無に関しても確認することが出来た。異所性妊娠症例では今後の妊娠も踏まえて必要最低限の侵襲にとどめることが可能となり，子宮筋腫/子宮腺筋症の症例に関しても切除範囲が必要最低限にすることが可能となり，そのほかの病変の有無の確認に有用であった。超音波断層法を用いなければより広範囲に侵襲が加えられることとなったと考える。以上のことから腹腔鏡用プローベを用いた手術は有

効であったと考えられる。産婦人科医として超音波断層法はなじみ深い検査方法である。そのほかの方法として経腹や経腟・経直腸的に超音波断層法を行うことも可能ではあるが，腹腔鏡用プローベを用いることは術中に直接プローベをあてることができることから，距離の減衰などの影響なく，より正確に詳細な病変部の確認が可能となる。海外で付属器腫瘍の形態の精査に関して経腟もしくは腹腔鏡用プローベを用いた検査の比較がなされており，腹腔鏡用を用いた方が有意に優れていたことが報告されている[6]。超音波断層法以外の方法としては異所性妊娠に対してCT検査やMRI検査が妊娠部位の特定に有用であると報告されている[7) 8)]。今回もMRI検査を術前診断の補助として用いたように診断の補助として有用であることに異論はない。しかしながら，それらの検査と比較して術中超音波断層法はリアルタイムに病変を確認することに長けており，より判断に苦慮する症例では切除範囲の確定や病変の確認に優れていると考えられる。肝臓領域では以前より術前画像検査と比較してIOUSが病変検出に優れていたと報告されている[9)]。婦人科領域ではすべての症例で必要ではないと考えられるが，術中に判断に苦慮する場合は双方を組み合わせることでより正確に病変を確認することが可能になると考える。今後も鏡視下手術はロボット支援下手術も含めますます増えてくることが予想される。そのような状況の中で術中の補助機器として腹腔鏡用プローベを用いることは低侵襲であることは言うまでもなく，産婦人科を有する病院であれば超音波本体は有しており，肝胆膵外科がある病院であれば腹腔鏡用プローベを有しているため，ほとんどは腹腔鏡用プローベのみか追加のコストなく導入できることからコスト的にも優れている。肝臓領域では前述したように以前より用いられており，腹腔鏡下手術のみならず，ロボット支援下手術においても有用性が検証され，技術的にも造影剤や画像イメージング技術など使用方法も進歩している[10) 11)]。同じような技術を産婦人科領域で利用することも含めて病変の範囲決定や肉腫との鑑別などあるいはトラケレクトミーなどの位置決定など広い範囲で今後有用になるのではないかと期待される。

最後に今回は術後病理結果として子宮筋腫に加え子宮腺筋症も核出を施行することとなったが，子宮腺筋症に関しては現状保険適応外であるため，同病変を主とした保険診療は行わないように留意するべきである。

結　　語

今回病変の確認が困難な症例に対して腹腔鏡用プローベを用いた。低侵襲・低コストでなじみ深い超音波断層法は産婦人科領域の手術において有用であると考える。今回は異所性妊娠・子宮筋腫/子宮腺筋症に対して用いたが，そのほかの手術においても応用性が高く，当院においても今後のさらなる使用方法の確立に努めたいと考える。

利 益 相 反

本論文に関して，開示すべき利益相反関連事項なし。

文　　献

1）Parker GA, Lawrence W Jr, Horsley JS 3rd, Neifeld JP, Cook D, Walsh J, Brewer W, Koretz MJ. Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making. Ann Surg 1989; 209: 569–576.

2）平木宏一，藤下晃，浜崎哲史，三浦成陽，北島道夫，カーンカレク・ネワズ，増崎英明，石丸忠之．子宮鏡下手術時における腹腔内超音波及び腹腔鏡併用の有用性．日産婦内視鏡会誌 2002；18(2)：78–82.

3）島貫洋人，会田拓也，武内裕之，木下勝之，渡辺紳一郎．腹腔鏡下子宮筋腫核出術における術中接触超音波（contact ultrasonography: CUS）の臨床応用の試み　残存筋腫核の検索．日産婦会誌 2003；55(2): 216.

4）山本直子，廣井久彦，大須賀穣，平田哲也，藤本晃久，矢野哲，武谷雄二．腹腔鏡用超音波プローブが有用であった卵管間質部妊娠の一例．日産婦内視鏡会誌 2010；26(2)：374–7.

5）三村貴志，石川哲也，島田佳苗，飯塚千祥，宮本真豪，市原三義，森岡幹，長塚正晃，岡井崇．腹腔鏡下手術に腹腔鏡用超音波が有用であった再発粘膜下腫瘍の一例．超音波医 2012；39(2)：139–142.

6）Yang WT, Yuen PM, Ho SS, Leung TN, Metreweli C. Intraoperative laparoscopic sonography for improved preoperative sonographic pathologic characterization of adnexal masses. J Ultrasound Med 1998; 17: 53–61.

7）Shin BS, Park MH. Incidental detection of interstitial pregnancy on CT imaging. Korean J Radiol 2010; 11: 123–125.

8）Kucera E, Helbich T, Sliutz G, Joura EA. The Modern Management of Interstitial or Intramural Pregnancy-Is MRI an “Alloyed” Diagnostic Gold Standard or the Real Thing? Fertil Steril 2000; 73: 1063.

9）Kane RA, Hughes LA, Cua EJ, Steele GD, Jenkins RL, Cady B. The impact of intraoperative ultrasonography on surgery for liver neoplasms. J Ultrasound Med 1944; 13(1): 1–6.

10) Schneider CM, Peng PD, Taylor RH, Dachs GW, Hasser CJ, Dimaio SP, Choti MA. Robot-assisted laparoscopic ultrasonography for hepatic surgery. Surgery 2012; 151: 756–762.
11) Inoue Y, Takahashi M, Arita J, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Makuuchi M, Kokudo N. Intra-operative freehand real-time elastography for small focal liver lesions: "visual palpation" for non-palpable tumors. Surgery 2010; 148(5): 1000–11.

【連絡先】
山口真一郎
松山赤十字病院産婦人科
〒790-0826　愛媛県松山市文京町 1 番地
電話：089-921-1111　FAX：089-922-6892
E-mail：shin160@hotmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.193-198

子宮粘膜下筋腫合併妊娠で経腟分娩後大量出血に対してUAEを施行し，子宮内感染から子宮全摘に至った一症例

國友　紀子[1)]・香西亜優美[2)]・山本　健太[1)]・天雲　千晶[1)]・伊藤　恵[1)]
新田絵美子[1)]・森　信博[1)]・花岡有為子[1)]・田中　宏和[1)]・金西　賢治[1)]

1）香川大学医学部附属病院　周産期女性診療科
2）高松赤十字病院　産婦人科

A case of using uterine artery embolization (UAE) for postpartum hemorrhage from pregnancy-complicated uterine leiomyoma, and the need for hysterectomy in controlled infections of the ischemic uterus

Noriko Kunitomo[1)]・Ayumi Kozai[2)]・Kenta Yamamoto[1)]・Chiaki Tenkumo[1)]・Megumi Ito[1)]
Emiko Nitta[1)]・Nobuhiro Mori[1)]・Uiko Hanaoka[1)]・Hirokazu Tanaka[1)]・Kenji Kanenishi[1)]

1）Department of Perinatology and Gynecology, Kagawa University Hospital
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Takamatsu Red Cross Hospital

子宮筋腫合併妊娠では，弛緩出血などの産後出血のリスクが上昇する。近年，産後危機的出血の止血目的に子宮動脈塞栓術（Uterine Artery Embolization，UAE）が行われる機会が増えてきている。今回，子宮粘膜下筋腫合併妊娠で経腟分娩後の大量出血に対してUAEを施行し，子宮内感染から子宮全摘出術に至った症例を経験したので報告する。
症例は41歳 女性。in vitro fertilization-embryo transfer（IVF-ET）にて妊娠成立。妊娠前から子宮体部に７cm程度の粘膜下筋腫を認めていた。妊娠高血圧症候群と妊娠糖尿病の合併もあり，妊娠34週から血圧コントロール不良のため管理入院となった。妊娠38週３日に自然に陣痛発来し，胎児機能不全の診断で鉗子分娩となった。分娩後，出血が持続し，弛緩出血の診断でUAEを施行。止血を得ることができたが，産褥８日目より発熱及び炎症反応の上昇を認め抗菌薬を開始したが効果が乏しく，産褥16日目には骨盤部造影MRIにて子宮壊死の所見を認めたため，腹式子宮全摘術を施行した。産褥30日目に退院となった。
子宮筋腫合併妊娠の産後出血に対し子宮温存の希望がある場合，UAEは有効な手技と考えられるが，本症例では粘膜下筋腫の壊死など，子宮内感染を起こしやすい状態から，子宮筋層全体に感染が波及し通常の抗菌剤の治療では対応できず，子宮全摘出が必要となったと考えられる。筋腫合併妊娠の産後出血に対するUAEにおいて感染を予測することはできないが，粘膜下筋腫の場合にはその頻度が高くなるとされており適切な抗菌薬投与や子宮全摘出も視野に入れた管理が重要である。

Several studies have reported an increased risk of postpartum hemorrhage with pregnancies associated with uterine myomas. Uterine artery embolization (UAE) has been the standard treatment for postpartum hemorrhage because of its low invasiveness and high success rate. We report a case of postpartum hemorrhage treated using UAE, complicated by severe infection within an ischemic myoma.
A submucosal myoma of approximately 7 cm was detected in a 41-year-old woman before her first pregnancy. She had hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus, and had been hospitalized since the 34th week of gestation to control her blood pressure. After delivery, she developed massive atonic postpartum hemorrhage, necessitating UAE. She later developed a high fever and severe inflammatory reaction. Although antibiotic therapy was initiated, the effect was poor, and MRI showed necrosis of the myoma. Abdominal hysterectomy was performed. UAE is a useful procedure for postpartum hemorrhage-complicated uterine myomas in pregnant women who wish to preserve their uterus. In this case, the infection spread to the whole myometrium because of the necrotizing submucosal leiomyoma. Detection of infection in UAE-treated myomas is difficult. However, it is important to select appropriate antibiotic therapy and conduct surgery for uncontrolled infections in the early stage.

キーワード：子宮筋腫合併妊娠，子宮粘膜下筋腫，子宮動脈塞栓術，子宮内感染，子宮全摘出術
Key words：pregnancy complicated uterine myoma, submucosal leiomyoma of uterus, uterine artery embolization, uterus infection, hysterectomy

緒　　言

近年，女性の晩産化傾向に伴い，子宮筋腫を合併した妊娠は増加傾向にある。子宮筋腫合併妊娠では，弛緩出血などの産後出血のリスクが上昇することが知られている。また最近ではinterventional radiology（IVR）の普及に伴い産後危機的出血の止血目的に子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization, UAE）が行われる機会が増えてきている。[1)] 今回，子宮粘膜下筋腫合併妊娠で経腟分娩後の大量出血に対してUAEを施行し，その後，壊死した筋腫に感染を伴い，子宮全摘出術に至った症例を経験したので報告する。

症　　例

症例：41歳，女性
妊娠歴：１妊０産
既往歴：特記事項無し
現病歴：挙児希望で前医を受診し，子宮粘膜下筋腫が認められることから，筋腫核出後の不妊治療を指示されたが，本人の強い希望でin vitro fertilization-embryo transfer（IVF-ET）を行い，妊娠成立した。筋腫は子宮体部後壁に７cmであり，経腟分娩に支障のない場所と考えられたが，胎盤の後面に位置していることから分娩後の出血増加のリスクと考えられた（図１）。妊娠12週で当院へ紹介。28週の妊婦健診時に妊娠高血圧症候群と妊娠糖尿病を指摘された。血圧に関しては徐々に上昇傾向が認められたため，34週からラベタロールの内服加療を開始し，管理入院を行った。
入院時現症：身長150cm，体重60.3kg（非妊時49kg），体温36.8℃，血圧174/116mmHg，心拍107bpm，両側下腿浮腫，尿蛋白±
入院後経過：ラベタロール・ニフェジピンにて血圧コントロールを行うも，コントロール不良のため，妊娠37週６日よりオキシトシンで誘発を開始した。有効陣痛に至らなかったものの，その後38週３日未明より自然に陣痛発来した。分娩時ニカルジピンの持続静注を開始し，子癇予防のための硫酸マグネシウムの投与も行った。子宮口全開大したのちに，高度遷延一過性徐脈がみられたため，鉗子による急速遂娩術を行った。児は女児，体重2524g，身長47cm，Apgar score 8/9点（1/5分値），臍帯動脈血pH 7.234であった。会陰裂傷３度，腟壁裂傷あり，縫合処置を行った。胎盤娩出後も出血が持続し，子宮収縮不良であったためオキシトシン点滴を追加しメチルエルゴメトリンを静脈注射した。その後も出血が持続し，分娩後２時間までの総出血量が1180mlであり，Hb値14.0g/dlから10.9g/dlと貧血の進行が認められたため，Bakriバルーン，ヨードホルムガーゼを挿入して止血を試みた。それでも出血量は減少せず，100ml/h程度の出血が持続し，Hb値が10.9g/dlから7.7g/dlとさらに低下を認め，輸血を行いながらUAE施行の方針とした。UAEでの血管塞栓物質にはゼラチンスポンジ（セレスキュー®）を用い，ハサミを用いた細断によるカッティング法で使用した。UAE施行後は明らかな出血量の減少を認め，止血を得られたと判断した。
産褥経過（図２）：分娩当日，UAEと輸血を施行し，産褥熱に対する予防的な抗菌剤投与としてセフメタゾール３g/dayを３日間投与した後，一旦中止した。産褥３日目に発熱とCRPの上昇が認められたが，プロカルシトニン0.22ng/ml（当院基準値0.00－0.49ng/ml）と低く，内診では子宮の強い圧痛や帯下に膿や悪臭はなく，明らかな子宮内感染は認められないと判断した。しかしながら，臨床所見から子宮内感染を否定しきれないため，悪露の培養検査を提出した。結果判定前からMycoplasma hominisの感染も考え産褥８日目よりドキシサイクリン200mg/dayを開始した。その後も発熱は改善されず，産褥３日目に採取した悪露の培養結果からstreptococcus anginosusが検出されたため，感受性を確認し，産褥10日目よりアンピシリン/スルバクタム12g/日を投与した。その後も発熱とCRPの高値が持続し，抗菌剤の効果が認められなかったため,子宮摘出による感染巣のコントロールを提案した。しかし子宮温存の希望が強く，この時点での承諾は得られなかった。産褥11日目に再度内診で悪露を確認したが,悪露の流出は認められず，培養検査を提出した。産褥16日目に造影MRI（図３A，B）を施行し，子宮壊死と筋腫変性の所見を認めたため，子宮筋層への感染の持続を考え，産褥17日目に腹式単純子宮全摘術および両側卵管切除術を行う方針となった。開腹時，子宮漿膜は広範に壁側腹膜と癒着しており，これを剥離しながら子宮全摘術を行った（図４）。摘出した子宮において筋腫部分は肉眼的に壊死しており（図５），

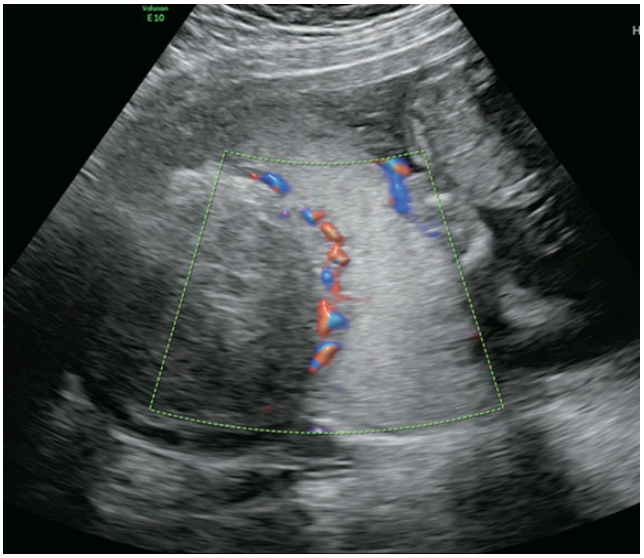


図１　経腹エコーによる妊娠時の子宮粘膜下筋腫

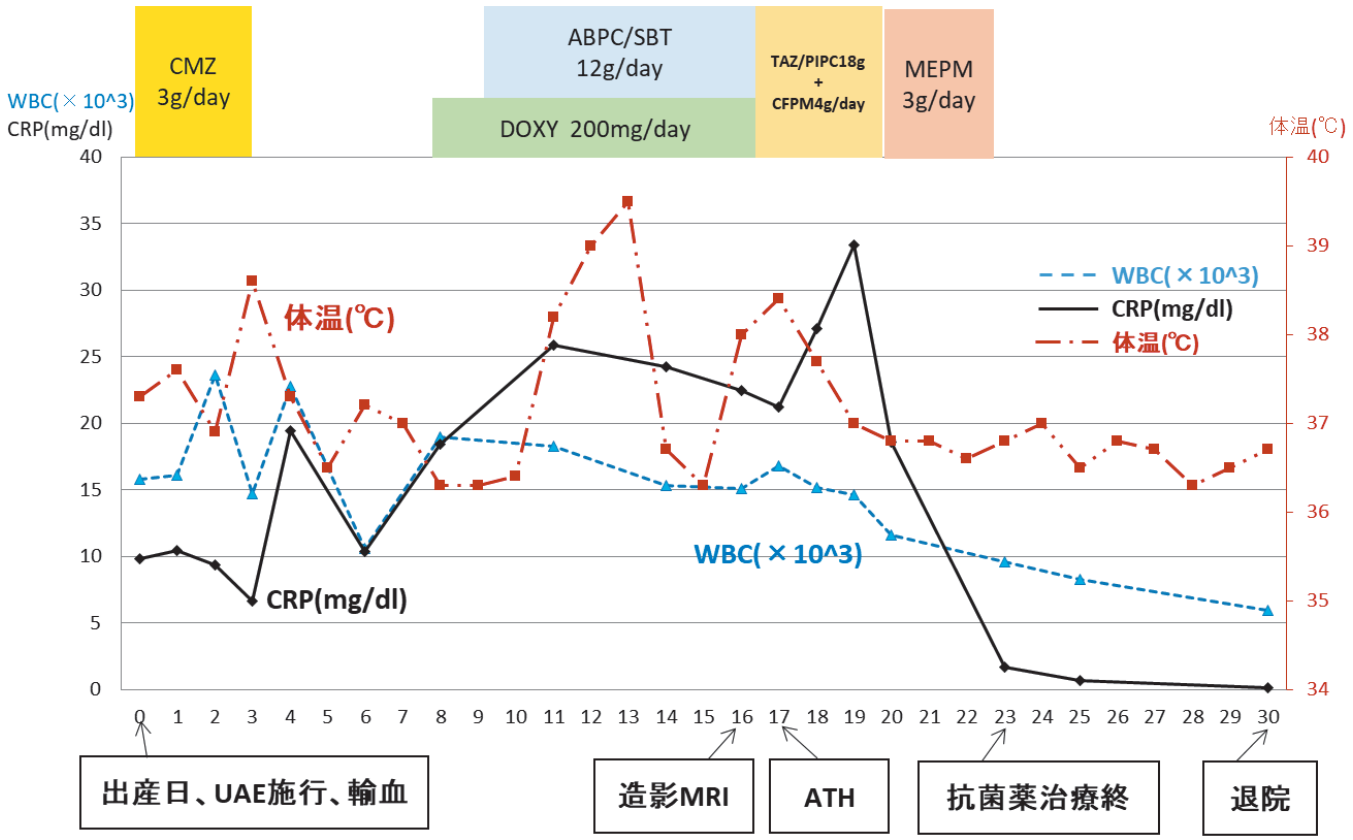


図２　産褥経過
（CMZ：セフメタゾール　DOXY：ドキシサイクリン　ABPC/SBT：アンピシリン/スルバクタム　TAZ/PIPC+CFPM：タゾバクタム/ピペラシリン＋セフェピム　MEPM：メロペネム）（UAE：uterine artery embolization, ATH：abdominal total hysterectomy）

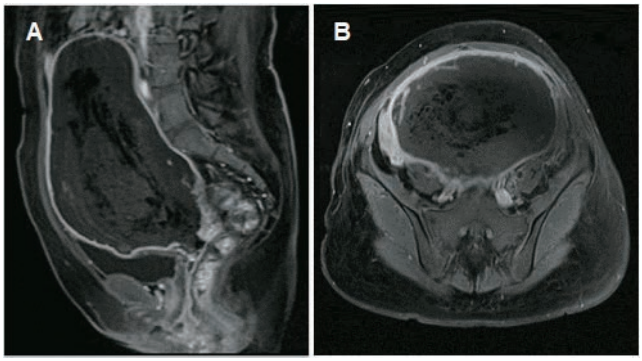


図３　造影MRI
T1強調画像；A．矢状断像，B．横断像
子宮は臍上部の高さまであり子宮体部内腔には高吸収域と空気像が認められ，子宮内腔の血腫や悪露，壊死物質が考えられた。

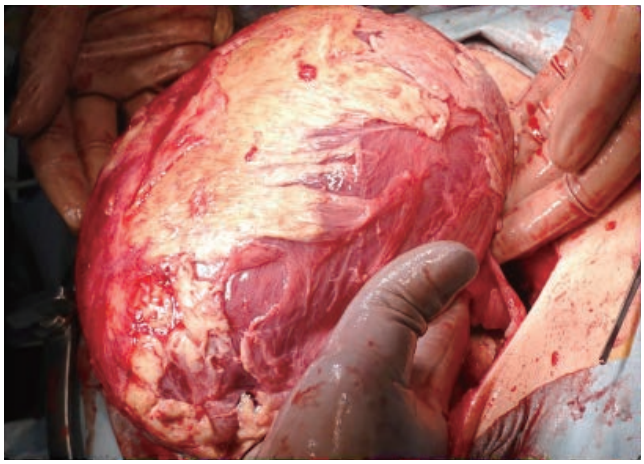


図４　術中所見
子宮漿膜は炎症で腹膜と広汎に癒着しており，それを剥離し子宮体部を遊離した。

病理学的にも好中球を主体とする高度の炎症細胞浸潤，浮腫，細菌塊が認められ（図６），平滑筋腫が考えられたが，大部分が壊死に陥っているため評価は困難であった（図７．A，B）。また，子宮内細菌培養と腹腔内培養において，Extended spectrum β-lactamases（ESBL）産生E.coli，Enterobacter，Bacteroides fragilisが検出されたことにより，耐性菌の感受性を考慮し術後はタゾバクタム/ピペラシリン18g/日に変更した。また，院内Infection Control Team（ICT）と相談し，臨床的にEnterobacterに対してはセフェピムの感受性の方が高いとのコメントから，セフェピム４g/日を併用して投与開始した。解熱傾向を得られたがCRPは上昇を続けたため，産褥20日目からメロペネム３g/日を投与しCRPの低下を認めたことから，産褥23日目に抗菌薬治療を終了した。その後，感染兆候の悪化を認めず産褥30日目に退院となった。また，新生児に感染徴候は認められず，母体入院期間中の発育も良好であった。

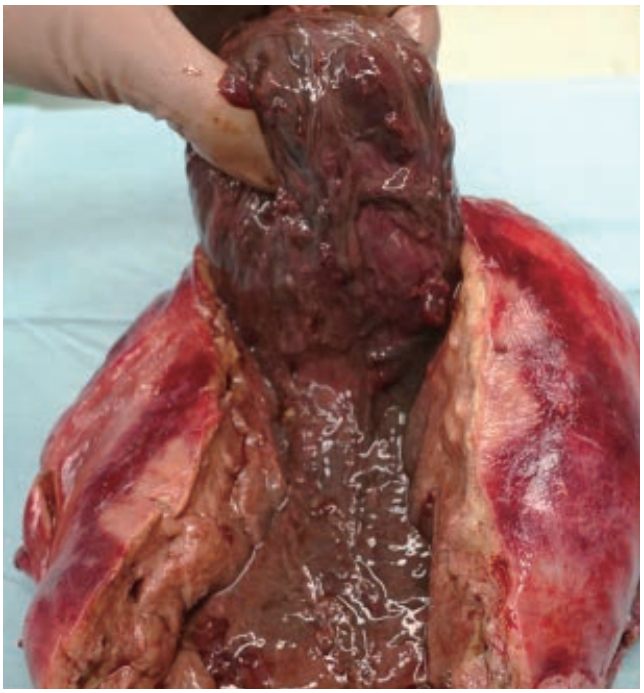


図５　摘出子宮肉眼所見
12時方向で子宮体部を切開し，壊死した子宮筋腫部分を確認した。

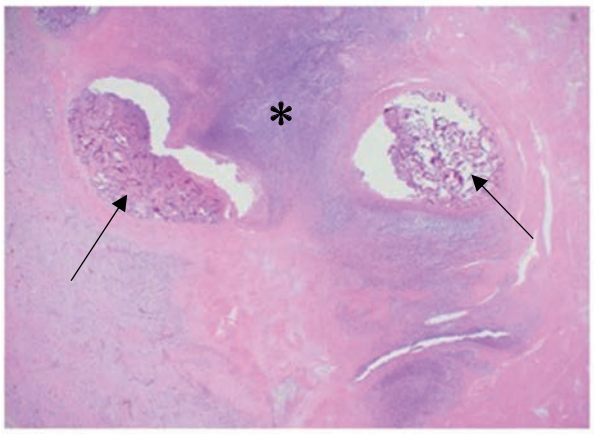


図６　摘出子宮組織所見（HE染色×40）
子宮筋層内の血管内に塞栓物質（矢印）が認められ，血管周囲は好中球などの炎症細胞浸潤（＊），浮腫が認められた。

考　　察

子宮筋腫合併妊娠は，その多くは，妊娠経過中は無症状であり，大きさや部位から分娩方針に関与する場合もあるが，妊娠経過中は保存的に経過観察されることが一般的である。最も多く認められる症状は筋腫の痛みで，５cm以上の大きさで変性などを伴ったときに認められるとの報告が多い[2,3]。また，子宮筋腫合併妊娠では，子宮収縮不良のために産後出血量が通常より多くなる傾向にあることも知られている。本症例でも，妊娠前から７cm大の比較的大きな子宮粘膜下筋腫を診断されており，妊娠経過中も同程度の大きさを維持しており，そのことが分娩後の子宮収縮不良の原因となり，分娩後の大量出血につながったと考える。これまでの報告でも３cm以上の子宮筋腫，筋腫の位置が胎盤の後面の場合[4,5]，分娩様式が帝王切開であることなどが産後の出血増加のリスク因子として挙げられており[6]，妊娠前に子宮筋腫が診断されている場合は，その大きさや位置に注意し，分娩様式による産後の出血の増加に関しても十分に説明しておく必要性があると言える。

IVRは画像下治療ともいわれ，近年その有用性が多く報告されている。外科的な処置では止血困難な出血などに対し，経皮的にカテーテルを挿入し塞栓物質を流すことで動脈を塞栓し止血を行う手技として，1979年にBrown et al.[7]がUAEの有用性について報告して以来，侵襲性が低い産科出血への対応としてその有用性や安全性について数多く報告されている[1]。産科的な出血に対するUAEの止血成功率について，これまでの報告では95%以上と高く[8]，血管造影により出血部位の同定がしやすいこと，妊孕性温存が可能なことなどの利点があ

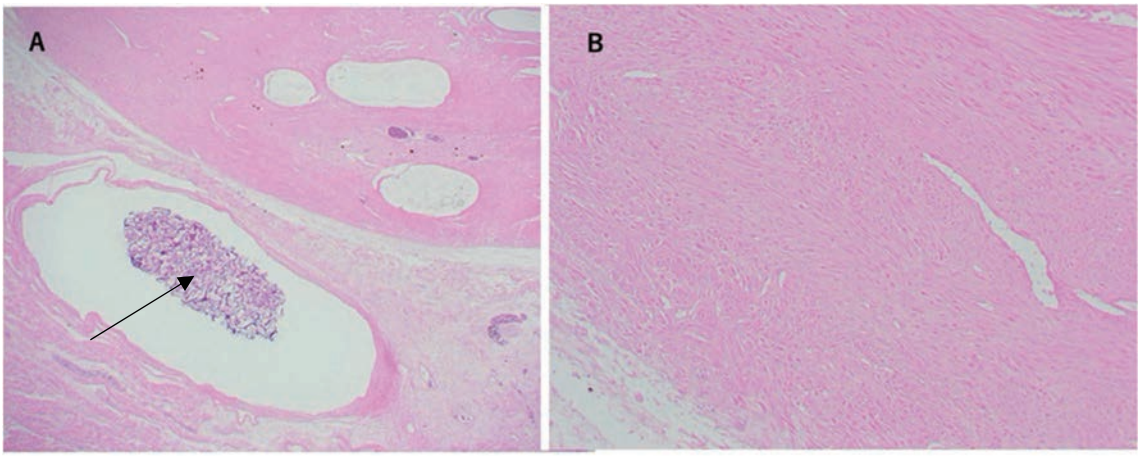


図７　摘出子宮の筋腫部分の組織所見（HE染色×40）
A．子宮筋腫近傍の筋層の血管内にも塞栓物質（矢印）が認められた。
B．筋腫部では壊死による影響で平滑筋腫の同定は困難であった。

り，近年産科危機的出血に対して多くの施設で行われるようになっている。今回の症例でも，弛緩出血を考えた処置として，子宮収縮剤の投与から開始し，Bakriバルーンなどによる圧迫止血の手順を踏み，その上で十分な止血効果が得られなかったためUAEを行っている。当科においても産科危機的出血の管理はその対応指針に沿い，ショックインデックスを参考に，輸血を準備しながら適切な止血処置を行なうが，十分な止血効果が得られず，結果的にショックなど母体の全身状態が悪化すると予測した場合は子宮全摘術など外科的な処置を検討する。しかし子宮以外の軟産道が出血点で，出血点の同定が困難な場合や子宮温存希望が強い場合には，積極的にUAEでの止血を試みる方針としている。当院のこの５年間の成績でも85%とこれまでの報告にあるように高い止血成功率を認めており，今回の症例においてもUAEでの良好な止血効果を得ることができたと考えられる。UAE施行時の成功例と不成功例の要因として，施行前の出血量や凝固系の数値よりも血小板の数値が重要であるとの報告があり[9]，今回の症例でも血小板数20万/μlで，基準値であったことから，重篤な凝固異常の状態に陥らず，UAEで出血のコントロールが可能であったと考えられる。UAE施行に際しては，貧血や血小板も含めた凝固異常の有無を評価し，UAEの施行にかかる時間も考慮した上で，必要な場合，十分に赤血球製剤や血小板製剤，フィブリノーゲンなど補充を行える余裕がある中での施行が止血成功の要因とも考えられる。

UAE後の合併症として，特にほぼ全例で術後疼痛が認められることや，塞栓術後の妊娠に対しては十分な安全性が確立されていないことなどが問題点として挙げられる。これまでの報告では産後異常出血に対する動脈塞栓術の合併症の頻度は６～７%程度とされており，子宮壊死などの重篤な合併症は1.6%未満と稀と考えられている[10]。今回の症例でも子宮壊死となり重篤な合併症を起こしたといえるが，止血目的のUAEによる筋腫への血流の遮断が，広汎な筋腫の変性，壊死を起こした一因と想定される。子宮筋腫に対する保存的治療におけるUAEの効果について，MRIを用いた子宮筋腫の壊死変化の検討では，１週間で100%壊死が64.3%，90～99%壊死が33.5%とかなり高い塞栓効果が得られることが報告されており[11]，通常の子宮筋層に対する虚血性の効果以上に子宮筋腫部分では虚血効果が高いことを想定する必要があると考える。一般に，変性した筋腫があっても感染することは稀と考えられるが，UAE施行後の子宮に感染が約５%の頻度で起こるとの報告もあり[12]，壊死を起こした筋腫内に侵入した細菌による筋腫内感染や筋腫が頸管に嵌頓することによる分泌液の子宮内停滞が原因となると考えられている。また，筋腫に対するUAE後の感染症の発症率は，粘膜下筋腫群と非粘膜下筋腫群を比較すると有意に前者が多かったとの報告もある[13]。一旦感染が成立するとUAEにより血流が遮断された筋腫に対しては通常の経静脈的な抗菌薬の投与では改善に至らず，今回の症例のように，一旦抗菌剤による治療に抵抗性を見せた場合，最終的に子宮摘出でしか感染をコントロールできなかったと考えられることから，重篤な感染に進行する前に，子宮摘出を提案することも重要と考えられる。

結　　語

子宮筋腫を有する場合にUAEを施行すると重症感染症を引き起こす可能性がある。

感染症を予測することは困難であるとされているが，粘膜下筋腫合併の場合はその頻度が高くなるとされており，適切な抗菌薬の使用と，また，UAE後で十分な組織移行が期待できそうにない場合は，早期の外科的処置を検討することも重要であると考える。

文　　献

1）Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 76.e1-76.e10.

2）Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 1212-1216.

3）Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fertil Steril 2007; 87: 725-736.

4）De Carolis S, Fatigante G, Ferrazzani S, Trivellini C, DeSantis L, Mancuso S, Caruso A . Uterine myomectomy in pregnant women. Fetal Diagn Ther 2001; 16: 116-119.

5）Phelan JP. Myomas and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22: 801-805.

6）Hasan F, Arumugam K, Sivanesaratnam V. Uterine leiomyomata in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1991; 34: 45-48.

7）Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, Mineau DE, Miller FJ Jr. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. Obstet Gynecol 1979; 54: 361-365.

8）Dildy GA. Postpartum hemorrhage : new management options. Clin Obstet Gynecol 2002; 45: 330-344.

9）平久進也，牧原夏子，田中あゆみ，山田隆，房正

規，天野真理子：産後大量出血に対する子宮動脈塞栓術（UAE）の有効性について―当院における9症例の検討―．産婦の進歩 2006；58：223–224.
10）Rohilla M, Singh P, Kaur J, Prasad GRV, Jain V, Lal A. Uterine necrosis and lumbosacral-plexopathy following pelvic vessel embolization for postoartum haemorrhage : report of two cases and review of literature. Arch Gynecol Obstet 2014; 290: 819–823.
11）Katsumori T, Kasahara T, Kin Y, Nozaki T. Infarction of uterine fibroids after embolization: relationship between postprocedural enhanced MRI findings and long-term clinical outcomes. Cardiovasc Intervent Radiol 2008; 31: 66–72.
12）Dendo S. MR imaging of the uterus before and after uterine artery embolization. 断層映像研究会雑誌 2008；35：167–172.
13）Rajan DK, Beecroft JR, Clark TW, Asch MR, Simons ME, Kachura JR, Sved M, Sniderman KW. Risk of intrauterine infection. J Vasc Interv Radiol 2004; 15: 1415–1421.

【連絡先】
國友　紀子
香川大学医学部附属病院卒後臨床研修センター
〒761-0793　香川県木田郡三木町池戸1750-1
電話：087-891-2009　FAX：087-891-5665
E-mail：nf.kunitomo43095@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.199–202

公的医療保険適用後に施行した遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術の1例

髙石　清美・元村　衣里・長屋　陽平・内山美穂子
西村　典子・月原　悟・申神　正子・金森　康展

綜合病院山口赤十字病院　産婦人科

A case of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancer performed under public health insurance

Kiyomi Takaishi・Eri Motomura・Yohei Nagaya・Mihoko Uchiyama
Noriko Nishimura・Satoru Tsukihara・Masako Sarugami・Yasunobu Kanamori

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）は，*BRCA1*あるいは*BRCA2*の生殖細胞系列の病的変異に起因する遺伝性腫瘍症候群の1つである。2020年4月より乳癌または卵巣癌の既往があるHBOCに対する診療の一部が保険収載された。これを機に，今回われわれは，公的医療保険適用後に山口県内で初めて，HBOCに対するリスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）を施行したので報告する。症例は44歳，1妊1産女性である。30歳時に左側乳癌，42歳時に右側乳癌，その加療後にアドリアマイシン心筋症の既往がある。家族歴は，実妹に乳癌がある。山口へ転居を契機に当院外科で乳癌加療後のfollow upがされていた。今回，若年発症，両側乳癌，家族歴からHBOCが疑われ，当科へ紹介となった。初診時，子宮筋腫が認められたが，付属器に器質的な異常はみられなかった。そこで，臨床遺伝専門医を中心に，本人と夫へHBOCに関する遺伝カウンセリングを行なった。カウンセリング後に本人より*BRCA1/2*遺伝学的検査の希望があり，実施した検査の結果は*BRCA*変異陽性であった。その結果とともに卵巣癌や卵管癌の累積罹患リスクについて説明したところ，RRSOを希望された。そこで，2020年4月からRRSOが保険適用となることから，適用後に行うこととし，今回，腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。洗浄腹水細胞診は陰性で，子宮には筋腫が認められたが，それ以外に骨盤および腹腔内に明らかな異常所見はみられなかった。術後経過も良好で術後3日目に退院となった。摘出標本はSEE-FIMプロトコールに則り，2－3mm間隔で裁断して標本を作成したが，いずれも病的所見は認められなかった。今回，医療保険適用後に初めてRRSOを施行した。今後はRRSOの需要は増加すると予想され，本人やその家族の意思決定には十分な情報提供と心理社会的支援が重要と考えられる。

We report on performing risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) under public health insurance for the first time in Yamaguchi Prefecture. A 44-year old Japanese woman had history of left-sided breast cancer, aged 30 years, and right-sided breast cancer, aged 42 years. She had a positive family history and her younger sister also had breast cancer. She was followed up after treatment at our hospital. HBOC was suspected due to the early onset and bilateral nature of the breast cancer and positive family history. Therefore, she was referred to our department. No organic abnormalities were found in the appendages. We recommended HBOC genetic counseling for the patient and her husband. She was referred for *BRCA1/2* genetic testing, which produced a positive result for the *BRCA* mutation. Upon explaining the cumulative risk of incidence of ovarian cancer and tubal cancer, she consented to RRSO. RRSO was scheduled in April 2020, once it was covered by public health insurance, after which she underwent laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy. The postoperative course was uneventful. She was discharged on the third postoperative day. The resected specimens were cut according to the SEE-FIM protocol for sample preparation, but no pathological findings were observed.

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌，リスク低減卵管卵巣摘出術，保険適用
Key words：HBOC, RRSO, public health insurance

緒　　言

遺伝性乳癌卵巣癌（hereditary breast and ovarian cancer: HBOC）は*BRCA1*あるいは*BRCA2*に病的変異を有し，常染色体優性の遺伝形式を示す家族性腫瘍で，乳癌や卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群である[1)]。*BRCA1*あるいは*BRCA2*変異保持者では，乳癌，卵巣癌，卵管癌，ならびに原発性腹膜癌の生涯発症リスクが高率であり，*BRCA*変異者の70歳での卵巣癌累積罹患リスクは*BRCA1*変異例で40%，*BRCA2*変異例で18%

とされる[2)]。*BRCA*変異を有する場合や，既往歴ならびに家族歴から明らかにHBOCが疑われる場合，患者への遺伝カウンセリングが推奨される。そのうえで方針としては，定期的なサーベイランス，もしくは積極的な治療としてリスク低減手術などの選択肢が挙げられる。

今回，2020年4月より乳癌または卵巣癌の既発症のHBOCに対する診療の一部が保険収載されることとなった。その内容としては，①*BRCA1/2*遺伝学的検査の必要性を説明するための指導管理料，②血液を検体とした*BRCA1/2*遺伝学的検査，③乳癌患者のうちHBOCと診断されたものに対するリスク低減卵管卵巣摘出術（risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO），および対側の乳房切除術（contralateral risk-reducing mastectomy: CRRM），④卵巣癌患者のうちHBOCと診断されたものに対する両側リスク低減乳房切除術（bilateral risk-reducing mastectomy: BRRM），⑤HBOCと診断された患者に対するサーベイランス，⑥*BRCA1/2*遺伝学的検査の結果についての遺伝カウンセリングである。これらの保険診療を実施するに際しては，それぞれの算定要件ならびに施設基準を満たす必要がある。

今回われわれは，公的医療保険適用後に，山口県内で初めてHBOC症例に対するRRSOを施行したので報告する。

症　　例

症例は44歳の1妊1産の既婚女性である。30歳時に左側乳癌T1bN0M0, Stage Ⅰ，estrogen receptor（ER）−，progesterone receptor（PR）−，human epidermal growth factor receptor 2（HER2）1+に対して乳房部分切除術，センチネルリンパ節生検を施行後，フルオロウラシル，エピルビシン，シクロフォスファミドによる多剤抗癌化学療法と放射線治療，42歳時に右側乳癌（ER−，PR−，HER2 1+）に対してドセタキセル，ドキソルビシン，ならびにシクロフォスファミドによる術前抗癌化学療法後，乳房部分切除，センチネルリンパ節生検を施行し，術後に放射線治療が行われた。その加療後にアドリアマイシン心筋症の既往がある。妊娠分娩歴は24歳時に正期産で自然経腟分娩している。家族歴は実妹に乳癌，父に不整脈，母方叔父に胃癌がある（図１）。

今回，他県から山口に転居後，当院の外科に乳癌加療後の定期検診目的に通院中であったところ，両側乳癌，若年発症，家族歴からHBOCが疑われたため，当科へ紹介初診となった。初診時，子宮筋腫が認められたが，子宮付属器には異常はみられなかった。子宮頸部細胞診ならびに内膜細胞診も異常なかった。まず初めに本人のみへHBOCが疑われる根拠ならびに遺伝学的検査の必要性についてお話したところ，発端者である本人とその夫がクライエントとなり，遺伝カウンセリングを希望された。実子へのカウンセリングには同意が得られず，実妹は他県で遠方であり同席ができないことから，妹については本人よりお話することで，一任することになった。臨床遺伝専門医を中心に，発端者である本人とその夫に遺伝カウンセリングを行なったところ，本人のみ*BRCA*遺伝学的検査を希望された。実子への検査は希望されなかった。実施された検査の結果，*BRCA1*の病的変異「c188T＞A（p.Leu63）」が検出され，HBOCの診断に至った。その結果に併せて，日本人に比較的多い病的変異であること，最も有効な予防にはRRSOのみであること，手術のリスクならびにRRSO後のリスクについ

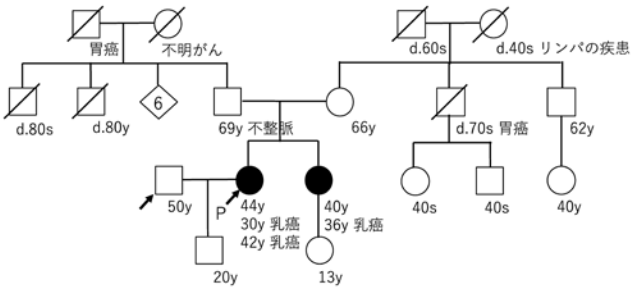


図１　家系図

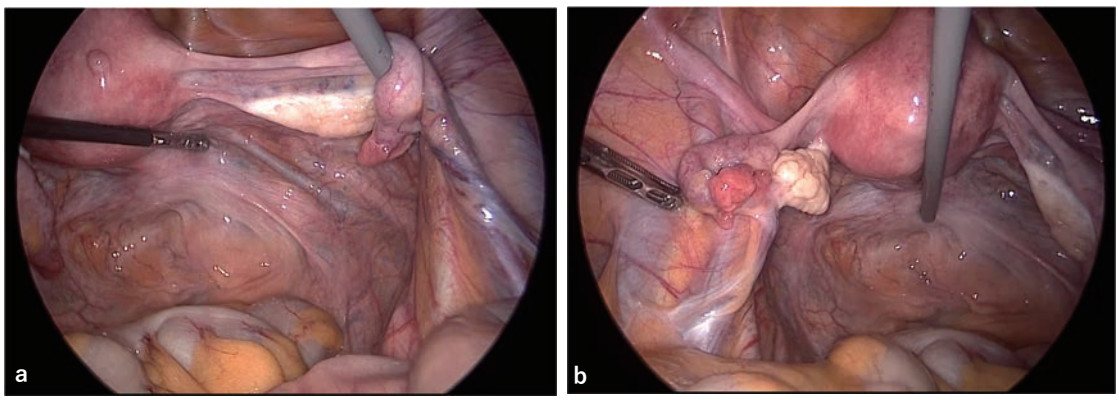


図２　手術所見
a：右付属器
b：左付属器

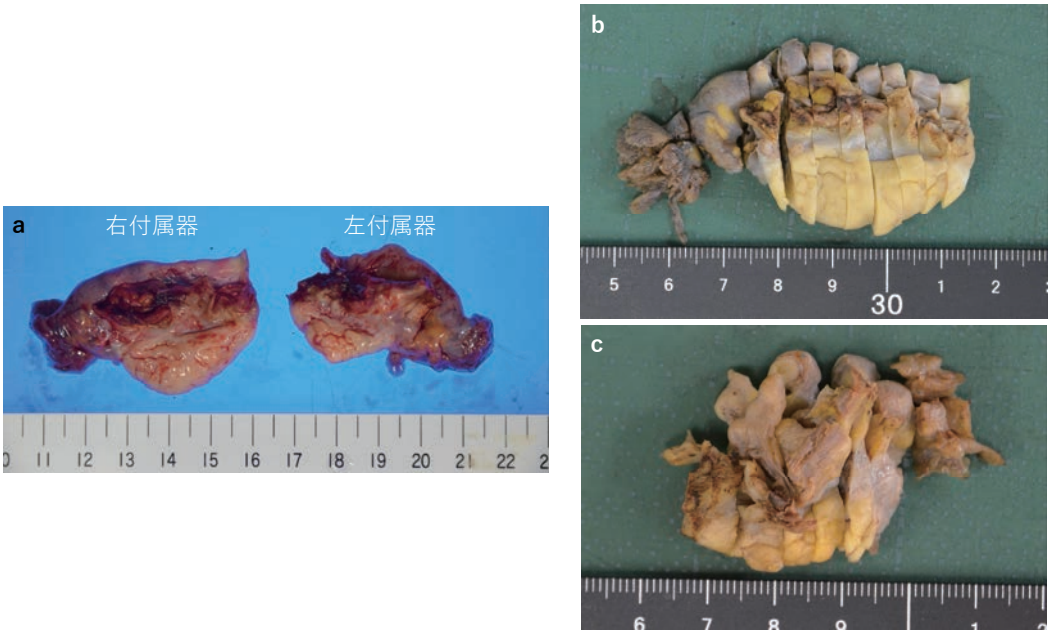


図３　摘出標本
ａ：両側付属器の肉眼所見
ｂ：ホルマリン固定後の右付属器
Ｃ：ホルマリン固定後の左付属器

て，再度，本人と夫へ説明した。カウンセリング当時，HBOCに対して，条件付きではあるが保険適用となる報道がなされていたことから本人と家族より，保険適用後の手術の希望があった。そこで，計3回の遺伝カウンセリングを経て，2020年4月に公的医療保険適用となった後，腹腔鏡下子宮付属器摘出術を行った。腹腔内ならびに骨盤内を観察したが，異常所見は認められなかった。子宮には筋腫による突出がみられたが，両側付属器に異常は認められなかった（図２）。腹水はなかったため，洗浄腹水を採取し，細胞診に提出したところ，結果はclass Ⅰであった。

広間膜前葉を一部展開し，尿管の走行を確認後，卵巣から2cm以上離れた部位で骨盤漏斗靭帯を2－0バイクリル糸で結紮した。その卵巣側をバイクランプ®（エルベ社）でシーリングし，切断した。卵管起始部と卵巣固有靭帯は子宮角部に沿って，バイクランプ®でシーリングし，切断した。切除した付属器は回収袋（コヴィディエン社）に収納して臍創部より腹腔外へ搬出した。術後経過は良好で術後3日目に退院となった。摘出した付属器はSEE-FIMプロトコール（protocol of sectioning and extensively examining the fimbriated end）に準じて2－3mm間隔，卵管采は長軸方向で裁断して標本を作製した（図３）[3]。病理組織学的検査の結果，異常所見は認められなかった。術後1か月を経て，特に異常はみられていない。

考　　案

産婦人科医が行うHBOCの診療において，リスク評価，遺伝カウンセリング，遺伝学的検査，検査結果の解釈，*BRCA1/2*変異保持者へのサーベイランスやリスク低減手術などの対応が求められる。HBOCでは卵巣癌，卵管癌への対策が必要であるが，検診の有用性は示されておらず，現在では最も有効な予防策はRRSOであると考えられる[4]。RRSOは卵巣癌，卵管癌の発症率を下げるとともに総死亡率を下げることも示されている[5]。以前はHBCOの診療は自費診療であったが，今回，適応基準の制限があるものの，2020年4月に保険収載されたことによって，患者の経済的負担が大幅に軽減されることになった。

当施設では，医療関係団体が主催するHBOCに関する研修を修了している婦人科腫瘍専門医と臨床遺伝専門医が常勤しており，院内倫理審査委員会の承認を得て，2015年10月より遺伝外来を設置し，HBOCのカウンセリング診療を行なっている。また，自由診療でのRRSOの実施も可能となっている。その際に発生した医療事故に対して損害賠償請求を受けた場合でも，当施設が加入している病院賠償責任保険で保障される。さらに，2016年8月に設立された一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（Japanese Organization of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: JOHBOC）において，全国18の遺伝性乳癌卵巣癌総合診療連携施設に認定されている。現在までRRSOを自費で施行した症例はなく，今

回，当施設で初めてRRSOを施行し，さらに山口県内で初めて保険適用後にRRSOを施行した症例となった。

生殖細胞系列*BRCA1/2*変異を有する症例に対して施行されたRRSOの摘出標本から，卵管采上皮の漿液性卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma: STIC）が認められることが知られており[6]，STICは卵巣癌，卵管癌，腹膜癌の高異型度漿液性癌の発生母地であると提唱されている。

Blok et al.は，*BRCA1/2*変異を有する女性に対して施行されたRRSO後の摘出標本から，2.3%に高異型度漿液性癌が発見され，それらの59%は卵管原発であったこと，さらにSTICが0.8%に存在しており，*BRCA1*変異陽性を有する症例の0.6%がRRSO後の7年以上を経て腹膜癌に罹患したことを報告している[7]。一方で，RRSO後には4.3%の頻度で腹膜癌が発生することが報告されていることから[8]，RRSOで摘出された標本は詳細に病理組織学的検討を行うことが重要であり，RRSO後もサーベイランスが必要である。

本症例は今後も外科で乳癌の定期検診が継続されることから，外科と協力しながらサーベイランスを行う予定である。さらにRRSO後のホルモン補充療法も検討されるところであるが，本症例は乳癌既発症であるため，ホルモン補充療法は行っていない。

結　　語

今回，公的医療保険適用となって初めてHBOC症例に対してRRSOを施行した。保険適用後，RRSOの需要は増加することが予想される。RRSOは異常のない臓器を摘出すること，生殖細胞系列の遺伝子変異が原因の疾患であることから手術の安全性とともに倫理性が要求される。RRSOを行う際には，婦人科腫瘍専門医，臨床遺伝専門医，病理診断医を含めたスタッフ間での十分な検討と共に患者やその家族の意思決定には十分な情報提供と心理社会的支援が重要である。

利益相反

本論文に関連して，開示すべき利益相反はない。

文　　献

1）日本産科婦人科学会編　産科婦人科用語集・用語解説集　改定第4版．東京：杏林舎，2018；10.
2）Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 25: 1329–1333.
3）Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 30: 230–236.
4）厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班編　遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き　2017年版．東京：金原出版，2017；100–101.
5）Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Eeles R, Pichert G, Van t'veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304: 967–975.
6）Visvanathan K, Shaw P, May BJ, Bahadirli-Talbott A, Kaushiva A, Risch H, Narod S, Wang TL, Parkash V, Vang R, Levine DA, Soslow R, Kurman R, Shih IM. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. Cancer Prev Res（Phila）2018; 11: 697–706.
7）Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, Rose EM, van Beekhuizen HJ, Ewing-Graham PC. Retrospective study of a 16 year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. Gynecol Oncol 2019; 153: 326–334.
8）Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA, Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA 2006; 296: 185–192.

【連絡先】
高石　清美
綜合病院山口赤十字病院産婦人科
〒753-8519　山口県山口市八幡馬場53-1
電話：083-923-0111　FAX：083-925-1474
E-mail：kiyobu@yamaguchi-redcross.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.203-207

妊娠24週に診断されたタナトフォリック骨異形成症（Thanatophoric dysplasia; TD）症例と早期診断の重要性

田中　宏和[1)]・林　敬二[2)]・國友　紀子[3)]・山本　健太[1)]・天雲　千晶[1)]
伊藤　恵[1)]・森　信博[1)]・新田絵美子[1)]・花岡有為子[1)]・金西　賢治[1)]

1）香川大学医学部母子科学講座　周産期学婦人科学
2）小豆島中央病院　産婦人科
3）香川大学医学部附属病院　卒後臨床研修センター

Thanatophoric dysplasia diagnosed at 24 weeks of gestation and its problems (importance of early diagnosis)

Hirokazu Tanaka[1)]・Keiji Hayashi[2)]・Noriko Kunitomo[3)]・Kenta Yamamoto[1)]・Chiaki Tenkumo[1)]
Megumi Ito[1)]・Nobuhiro Mori[1)]・Emiko Nitta[1)]・Uiko Hanaoka[1)]・Kenji Kanenishi[1)]

1）Perinatology and Gynecology, Kagawa University School of Medicine
2）Obstetrics and Gynecology, Shodoshima Central Hospital
3）Postgraduate Clinical Training Center, Kagawa University Hospital

タナトフォリック骨異形成症（Thanatophoric dysplasia; TD）は，骨系統疾患のうち胎児四肢短縮症の中では最も一般的なものである。TDの生命予後は極めて不良であり，ほとんどの症例では生後数時間以内に新生児死亡に至るため，早期診断が極めて重要となる。
今回，妊娠24週０日に胎児四肢短縮および羊水過多にて，当院を紹介受診し，典型的な超音波像（極端な四肢短縮大腿骨の変形〈受話器型〉，長管骨骨幹端のCupping，頭囲拡大，胸郭低形成，あやつり人形様の肢位，羊水過多症）からTDと診断した症例を経験した。妊婦は，妊娠31週に母体適応による帝王切開が施行された。また，産褥期に抑うつ症状を発症し，精神神経科受診を要した。この症例を通じTDの早期診断の重要性を考察したので報告する。

Thanatophoric dysplasia is the most common fetal limb-shortening skeletal disease. Early diagnosis is crucial because TD has a very poor prognosis, and most cases lead to neonatal death within the first few hours of life. A primipara was referred to our hospital for fetal limb shortening and polyhydramnios at 24 weeks of gestation. We diagnosed thanatophoric dysplasia based on the typical ultrasound images (extremely short limbs, talk-receiving type deformity of the femur, long bone epiphyseal cupping, head circumference enlargement, flat vertebral body, thorax hypoplasia, puppet-type limb position, and polyhydramnios). She required cesarean section at 31 weeks of gestation, and had depressive symptoms during puerperium. In this case, we report the importance of the early diagnosis of TD.

キーワード：タナトフォリック骨異形成症，胎児四肢短縮症，骨系統疾患，出生前診断
Key words：Thanatophoric dysplasia

緒　　言

骨系統疾患とは，骨，軟骨，靭帯など骨格を形成する組織の成長・発達・分化の障害により，骨格の形成・維持に異常をきたす疾患の総称である。それら骨系統疾患のうち，タナトフォリック骨異形成症（Thanatophoric dysplasia; TD）は，胎児期に確認される胎児四肢短縮症の中では最も一般的なものであり，6,000～17,000分娩に１例の頻度とされている[1)]。しかしながら，生命予後は極めて不良であり，ほとんどの症例では生後数時間以内に新生児死亡に至るため，早期診断が極めて重要となる。

今回，妊娠24週０日に胎児四肢短縮および羊水過多にて，当院を紹介受診し，典型的な超音波像からTDと診断した症例を経験した。最終的に妊娠31週に帝王切開を要する特異な臨床経過をとったこともあり，この症例を通じTDの早期診断の重要性を考察したので報告する。

症　　例

29歳，20XX年11月１日～６日間を最終月経にて自然妊娠。G2P0（人工流産１回）。既往歴は，19歳時にうつ病と診断され20XX年６月まで精神科を受診されていた。家族歴は特記すべきことなし。

妊娠初期検査で異常なく，その後も妊娠中期まで近医

（有床診療所）にて妊婦健診を実施されていた。妊娠23週１日の健診で羊水過多を疑われ，腹部緊満あるため塩酸リトドリンを処方され内服していた。妊娠23週６日に“里帰り”出産目的で前医を受診した。四肢短縮および羊水過多症を指摘され，妊娠24週０日に当院紹介受診となった。

初診時（妊娠24週０日）および妊娠25週３日の超音波検査で，TD（type Ⅰ）と診断した。（図１・２）

・超音波検査所見（初診時）

BPD－68.4mm（3.1SD），FL－18.3mm（－7.6SD），AFI－25.12cm

大腿骨屈曲変形（受話器型）と長管骨骨幹端のCupping，胸郭低形成あり。

・超音波検査（妊娠25週３日）

BPD－72.3mm（3.0SD），FL－17.2mm（-9.0SD），AFI－31.81cm

脛骨長－17.4mm，腓骨長－13.9mm，上腕骨長－22.5mm，尺骨長－11.3mm，橈骨長－9.0mm（全て－3.0SD未満），頭蓋骨の変形なし，長管骨の変形（受話器型）と骨幹端のCuppingあり，下腿の肢位は外旋しつま先が外方を向く。胸郭低形成を認める。四肢の長管骨および肋骨の骨折所見なし。羊水過多症あり。



図１　妊娠24週０日の２D超音波像

上：大腿骨，著明な短縮（-6.0SD）と受話器型変形を認める。
下：上腕骨，短縮しており，骨幹端にCupping（→）を認める。

妊娠27週３日の３D超音波像にて，胎児上下肢の著明な短縮と皮膚の鄒壁を認め，四肢の伸展と下腿の外旋した肢位を再確認した。（図３）

妊娠25週３日に胎児骨CTを施行し，３DCTにて四肢短縮および長管骨彎曲，胸郭低形成，椎体は扁平でH型，頭蓋底および腸骨低形成を確認した（図４）。

妊娠30週３日，羊水過多症（AFI－57.71cm）による母体の腹部緊満症状が非常に強くなり呼吸困難感が増強したこと，およびBPD－92.9mm（4.9SD）となり妊娠継続によって児頭骨盤不均衡（CPD）の可能性が高くなると予測されることから，本人・夫と相談の上で，人工的な早産の方針となった。

妊娠30週４日，ラミナリア桿による頸管拡張術を施行し，妊娠30週５日より子宮収縮薬（オキシトシン）による陣痛誘発を行った。妊娠30週５日に破水し，その後も痛みを伴う頻回の子宮収縮が得られたが，分娩の進行は認められず，妊娠31週０日に母体発熱（40.9度）および血液検査異常（WBC－19,520/μl，CRP－7.94mg/dl）



図２　妊娠24週０日の２D超音波像（左）と３D超音波像・透過モード（左）

２Dで胸郭低形成（矢印）と腹部膨隆が確認できる。３Dでは椎骨・肋骨が全体に表示されるため胸郭低形成はより明らかである。

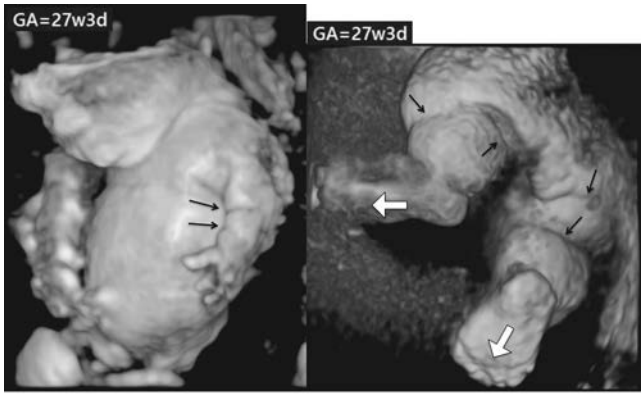


図３　妊娠27週３日の３D超音波像

左：腹部は膨隆，左上肢は伸展しているが，短く皮膚の鄒壁→が確認できる。また躯幹に比して頭部は大きい。
右：短縮し伸展した両下肢は，外旋しつま先が外側（⇨）を向いている。皮膚の鄒壁（→）も明らかである。

より臨床的絨毛膜羊膜炎と診断。母体適応にて緊急帝王切開を施行した。

児は，体重1,662g，身長34.5cm，頭囲29.5cm，Apgar Score 1分後5分後ともに1点，臍帯動脈血pH－7.242であり，重症新生児仮死であった。事前に両親と相談の上積極的な胎児蘇生を行わない方針としており，経過観察にて生後65分で早期新生児死亡となった。（図5）

母体は，術後抗菌薬投与にて感染治療を行い，産褥8日目に軽快退院となった。分娩後2週間健診時に実施したエジンバラ産後うつ質問票で13点（第10問〈自傷企図念慮〉2点）であったため，当院精神神経科を紹介受診した。産褥1ヶ月健診における同質問票でも13点（第10問〈自傷企図念慮〉1点）であり，以降も精神神経科受診を継続している。

考　　案

骨系統疾患（skeletal dysplasia）は，骨・軟骨・靱帯など骨格を形成する組織の成長・発達および分化過程の障害により，骨格の形態や構造に全身性の異常をきたす疾患の総称である。骨系統疾患のほとんどが遺伝性の疾患であり，骨系統疾患国際命名法会議で改訂された最新の国際分類（2019）[2]では461疾患が記載されていることからわかるように多岐にわたる。それらの中で，胎児期に確認される可能性がある疾患群は胎児骨系統疾患と定義され，胎児四肢短縮症として確認されるタナトフォリック骨異形成症（TD），軟骨無形成症（Achondroplasia; ACH），軟骨無発生症（Achondrgenesis; ACG），骨形成不全症Ⅱ型・Ⅲ型（Osteogenesis imperfecta; OI typeⅡ・typeⅢ）などがその代表疾患である。

胎児骨系統疾患の頻度は，海外の報告では1万分娩あたりTD－0.69～0.78，ACH－0.37～0.78，ACG－0.23，OI typeⅡ－0.18～0.52，OI typeⅠ・Ⅲ・Ⅳ－0.18～0.26とされ，それ以外の窒息性胸郭異形成症（Asphyxiating thoratic dysplasia; ATD），点状軟骨異形成症（Chondrodysplasia punctate; CDP）等はさらに低頻度である[3)4)]。本邦での正確な発生頻度の報告はないが，胎児骨系統疾患フォーラムによる101例の検討では，詳細不明の29例を除外した72例のうちTD－17例，ACHおよび軟骨低形成症（Hypochondroplasia）－9例，OI typeⅡ・Ⅲ－9例，OI typeⅠ・Ⅳ－9例，低フォスファターゼ症（Hypophospatasia）－6例，ATD－6例，CDP－4例であり，他の疾患は2例以下であった[1)]。これらからもTDの頻度が胎児骨系統疾患のうち最も高頻度であろうことが推測される。

TDの原因は，成長因子受容体のFGFR3（fibroblast growth factor receptor 3）遺伝子のヘテロ接合変異とされる。この変異は特殊な例外（親の性腺モザイク）を除いてほぼ全てが突然変異により発症するため，通常次回以降の妊娠に影響はしない。

診断は，主に超音波検査でなされ，表1に示すような著明な四肢短縮，大腿骨の変形（受話器型），頭位拡大，狭小な胸郭（ベル型胸郭），扁平な椎骨（H型・逆U時型）等を確認することで，ほぼ診断が可能である。その他，骨格の変形に伴い腹部膨満や皮膚の鄒壁も認められる。一方で，OI typeⅡ・Ⅲで見られるような骨折像や超音



図4　胎児骨3DCT（左：正面像，右：側面像）
四肢短縮および長管骨彎曲あり。胸郭は低形成，椎体は扁平で腰椎部はH型を呈する。頭蓋底および腸骨も低形成。頭蓋骨に明らかな変形なく，四肢長管骨および肋骨に骨折の所見は認めない。



図5　出生児
児頭は躯幹に比して大きい。腰部は小さく腹部膨満あり。全四肢は短縮，特に近位が著明に短縮しており，皮膚の鄒壁が目立つ。足は外向きで“操り人形型”の肢位となっている。

波プローブの圧迫による頭蓋骨の変形等の所見は通常認められない。四肢は常に伸展位であり，両足のつま先は外方を向くいわゆる“あやつり人形型”といわれる姿勢となる。これは極端な四肢短縮を呈するACGではつま先が内側を向くことから，両者の鑑別における重要な点となる。また，著明な羊水過多症となることも多い[1)]。

超音波で胎児四肢短縮症が疑われた場合，胎児骨３D-CTは長管骨の短縮と頭蓋骨の拡大，胸郭低形成が１つの画像で観察できるため，非常に有用である。また胎内で発生した骨折の有無が確認でき，他の骨系統疾患との鑑別を行う上でも，必須の検査となっている。

これらの所見，特に著明な四肢短縮と頭囲拡大は通常妊娠20週以降には顕著となっており，妊娠20週前後に行われる妊婦健診において，児頭大横経（BPD），大腿骨長（FL），羊水量を計測することで比較的容易にスクリーニングできると考えられる。近年，1st trimesterにおけるnuchal translucency（NT）肥厚とTDとの関連が指摘されており[5) 6)]，NT肥厚を認めた場合にはBPDとFLの推移に注意を払うことも早期診断の上で重要である。

児の予後に関しては，TDは以前は“致死性”と称されていたことからもわかるように非常に予後不良な胎児骨系統疾患であり，胸郭低形成による呼吸不全によりほとんどの症例は，生後数時間以内に早期新生児死亡に至る。稀には呼吸管理を行うことで生後数ヶ月以上の生存例が報告されているが，社会生活は不可能である。

TDの妊娠経過では，羊水過多症のため妊娠30週以降，妊娠継続が困難となる可能性があり，また児頭拡大により経腟分娩が困難となることも予測される。今回の症例でも，妊娠30週以降羊水過多による母体の腹部膨満症状が著明となり，妊娠継続が困難であったこと，および児頭拡大に伴う児頭骨盤不均衡の可能性を考慮して，妊娠30週４日に分娩誘発の方針となった。３日間の子宮収縮薬使用にても分娩が進行せず，結果的に子宮内感染による母体適応での帝王切開を実施するに至った。

TDは予後が極めて不良であること，比較的高頻度であることに加えて，妊娠20週前後には診断可能なことが多いことから，早期診断が非常に重要となる疾患の１つと考えられる。妊娠継続は，母体の心身に対する負荷が大きくなることが予測されるため，法的な問題は残るが妊娠22週以前に診断された場合には人工流産の選択肢が考慮される。もっともいずれの場合でも，妊娠中・分娩後を通じて母体の心身に対する配慮を心がけるとともに，十分なカウンセリングと精神的な支援が必要であると考える。TDのスクリーニングとして実施される超音波検査は，一次施設における妊婦健診時に一般的に行うことができる範囲内のものであり，決して難しいものではないと思われる。スクリーニング検査は，両親に対して妊娠継続に関する選択肢を提示できるように，妊娠20週前後に実施することが望ましいと考える。

表１　タナトフォリック骨異形成の超音波診断

著明な四肢短縮
大腿骨の受話器型変形
骨幹端の盃状変形（Cupping）
骨折は通常認めない
脊椎の扁平化（H字状・逆U字状）
腸骨低形成
頭囲拡大（BPDが大きい）
頭蓋骨のクローバー様変形（TypeⅡ）
胸郭低形成（ベル型胸郭）
腹部膨満
四肢伸展・「あやつり人形様」の姿勢
足のつま先は外向き
四肢の皮膚に鄒壁を認める。
羊水過多

文　献

1）室月淳，胎児骨系統疾患フォーラムWiki https://plaza.umin.ac.jp/~fskel/cgi-bin/wiki/wiki.cgi?page=FrontPage.［2020.7.17］

2）Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, Nishimura G, Robertson S, Sangiorgi L, Sanarirayan R, Sillience D, Superti-Furga A, Unger S, Warman ML. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A 2019; 179: 2393–2419.

3）Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. Prog Clin Biol Res 1982; 104: 441–449.

4）Al-Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, Varady E, Varghes M, Haas D, Bener A, Padmanabhan R, Abdulrrazzaq YM, Dawadu A. Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. Birth Defects Part A Clin Mol Teratol 2003; 67: 125–132.

5）Tonni G, Palmisano M, Ginocchi V, Ventura A, Baldi M, Baffico AM. Dysmorphic choroid plexuses and hydrocephalus associated with increased nuchal translucency: early ultrasound markers of de novo thanatophoric dysplasia type II with cloverleaf skull (Kleeblattschaedel). Congenit

Anom（Kyoto）2014; 54: 228–232.
6）Chen CP, Chang TY, Lin TW, Chern SR, Chen SW, Lai ST, Chuang TY, Wang W. Prenatal diagnosis of hydrancephaly and enlarged cerebellum and cisterna magna in a fetus with thanatophoric dysplasia type II and a review of prenatal diagnosis of brain anomalies associated with thanatophoric dysplasia. Taiwan J Obstet Gynecol 2018; 57: 199–122.

【連絡先】
田中　宏和
香川大学医学部周産期学婦人科学
〒769-0793　香川県木田郡三木町大字池戸1750-1
電話：087-891-2174　FAX：087-891-2175
E-Mail：hiroka@med.kagawa-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.209-212

超音波検査にて妊娠経過を観察した有窓胎盤の一例

福井　理仁[1)]・片山　幸子[1)]・木内　理世[1)]
山本　哲史[1)]・古本　博孝[1)]・堀口　英久[2)]

1）徳島市民病院　産婦人科
2）徳島市民病院　病理診断科

A case of placenta fenestrate observed on ultrasonography during pregnancy

Rijin Fukui [1)]・Sachiko Katayama [1)]・Riyo Kinouchi [1)]
Satoshi Yamamoto [1)]・Hiroyuki Furumoto [1)]・Hidehisa Horiguchi [2)]

1）Department of Obstetrics & Gynecology, Tokushima municipal Hospital
2）Department of Pathology, Tokushima municipal Hospital

有窓胎盤（placenta fenestrata）は非常に稀な胎盤異常であり，世界でも数例の報告を見るのみである。また妊娠中の詳細な超音波検査で，有窓胎盤を経時的観察した報告は，非常に珍しいものである。今回我々は分娩後に有窓胎盤と診断した症例の，妊娠経過を観察したので報告する。症例は34歳，初産婦。妊娠19週の超音波検査で胎盤内の低輝度領域を認めた。その後の観察において，この低輝度領域のサイズは徐々に拡大し，妊娠37週には幅40mmとなった。また臍帯は低輝度領域直上に付着していた。臍帯付着部位の脆弱性が不明であり，帝王切開分娩を選択した。妊娠38週１日に帝王切開施行し，3012ｇ，Apgar score １分後９点，５分後９点の女児を娩出した。胎盤所見では絨毛膜板直下の絨毛組織がすべて欠損していた。臍帯は絨毛組織を欠く絨毛膜板に付着しており，狭小化や脆弱化は認めなかった。有窓胎盤の臨床的な問題報告は未だないが，あまりにも情報が少なすぎるため，その管理方針に苦慮した症例であった。

Placenta fenestrata is a very rare placental abnormality, and only a few cases have been reported worldwide. In addition, detailed progressive sonographic reports of placenta fenestrata during pregnancy are extremely rare. Here, we report the progress of pregnancy in a patient who was diagnosed with placenta fenestrata after delivery. Ultrasonography at 19 weeks of gestation had revealed a low echoic region in the placenta. After that, the size of this low echoic region had gradually increased to 40 mm in width at 37 weeks of gestation. The umbilical cord was attached directly above the low-echoic region. The fragility of the umbilical cord attachment site was unknown; therefore, cesarean delivery was performed, and a healthy female baby weighing 3012 g was delivered at 38 weeks of gestation. Placental findings showed that all chorionic villi just below the chorionic plate were missing. The umbilical cord was attached to a chorionic plate lacking villous tissue, and no narrowing or weakening was observed. The information on placenta fenestrata is minimal, and cases are often confusing in terms of management policy.

キーワード：有窓胎盤，開窓胎盤
Key words：placenta fenestrata, fenestrate placenta

緒　　言

有窓胎盤（placenta fenestrata）は開窓胎盤と呼ばれることもある，非常に稀な胎盤異常であり，世界でも数例の報告を見るのみである。また妊娠中の詳細な超音波検査で，有窓胎盤を経時的に観察した報告は，非常に珍しいものである。我々には本症例経過観察中に有窓胎盤の知識がなく，その管理方針に苦慮した症例を報告する。

症　　例

患者：34歳　初産婦
既往歴・家族歴：特記すべきものなし
現病歴：自然妊娠で妊娠初期より当科で管理しており，胎児発育等に問題はなかった。妊娠19週３日の胎児超音波検査で，胎盤中央付近の絨毛膜下から母体面にむかう低輝度領域を胎盤内に認めた（図１b）。そこで過去の健診時における胎児超音波検査所見を見直すと，妊娠15週３日の超音波検査において，胎盤中央付近の臍帯付着部直下から胎盤母体面に至る，線状の低輝度領域を胎盤内に認めていた（図１a）。その後の健診においても同様の低輝度領域を認め，そのサイズは胎盤の成長と共に徐々に拡大していった。妊娠34週の超音波所見では，低輝度領域は幅35mmで深さは胎盤付着部まで達するものであった（図１c）。低輝度領域の内部は，血液の貯留と思われる所見であった。また臍帯動静脈は，低輝度領域

上の絨毛膜板と思われる部位に付着しており（図１c），画像的に絨毛膜板は正常な状態であると思われた。パルスドプラでは，臍帯動静脈の異常波形を認めることはなかった。妊娠37週に低輝度領域の幅は40mmとなった（図１d）が，内部構造の変化や臍帯血流の異常は認めなかった。胎児推定体重や羊水量は正常範囲内で推移し，ノンストレステストもreactive patternであり，低輝度領域上への臍帯付着そのものが，胎児状態になんらかの悪影響を及ぼしているとは考えにくかった。しかしこの胎盤内低輝度領域について明確に説明する知識や経験がなく，また臍帯付着部位が絨毛組織を伴わない絨毛膜板上であり，臍帯付着の脆弱性から分娩時の臍帯断裂などの危惧があった。そして分娩様式について患者および家族と話し合いを行ったが，臨床的な不確定要素が多いなどの理由から帝王切開の選択となり，妊娠38週１日に施行した。出生児は女児，3012ｇ（+0.4 SD），アプガースコア 9/9点（１分/５分），臍帯動脈血pH 7.42であった。

胎盤・臍帯所見：超音波検査で認めた胎盤内低輝度領域には，直径約40mmで円柱状の絨毛欠損部位を認め（図２），絨毛組織は絨毛膜板直下から子宮壁まで肉眼的に完全欠損し，空洞を形成していた。また臍帯動静脈は空洞上の絨毛膜板に付着していたが，臍帯血管の狭小化や脆弱化などの形態異常は認めなかった（図３）。病理組織検査においても同様に，空洞は絨毛膜板のみを残し絨毛細胞を全く欠如していた。以上より有窓胎盤と診断した。

考　　察

有窓胎盤は開窓胎盤とも呼ばれ，非常に稀な胎盤異常である。胎盤中央部付近の絨毛組織が欠損しているが，絨毛膜板は正常に保たれており，臍帯がこの部位に付着している場合がある[1) 2)]。その発生機序は不明だが，子宮筋腫上や子宮角などに胎盤が付着することで絨毛への血流不良が発生し，絨毛組織が部分的に萎縮・欠損したのではないかと推察されている[3) 4)]。また前置胎盤症例において頸管部分の絨毛組織が欠損した症例報告もあり，同様の発生機序が示唆されている[5)]。日常臨床においては，有窓胎盤の知識を有していない場合，娩出された胎盤の肉眼所見から欠損部分の子宮内遺残が

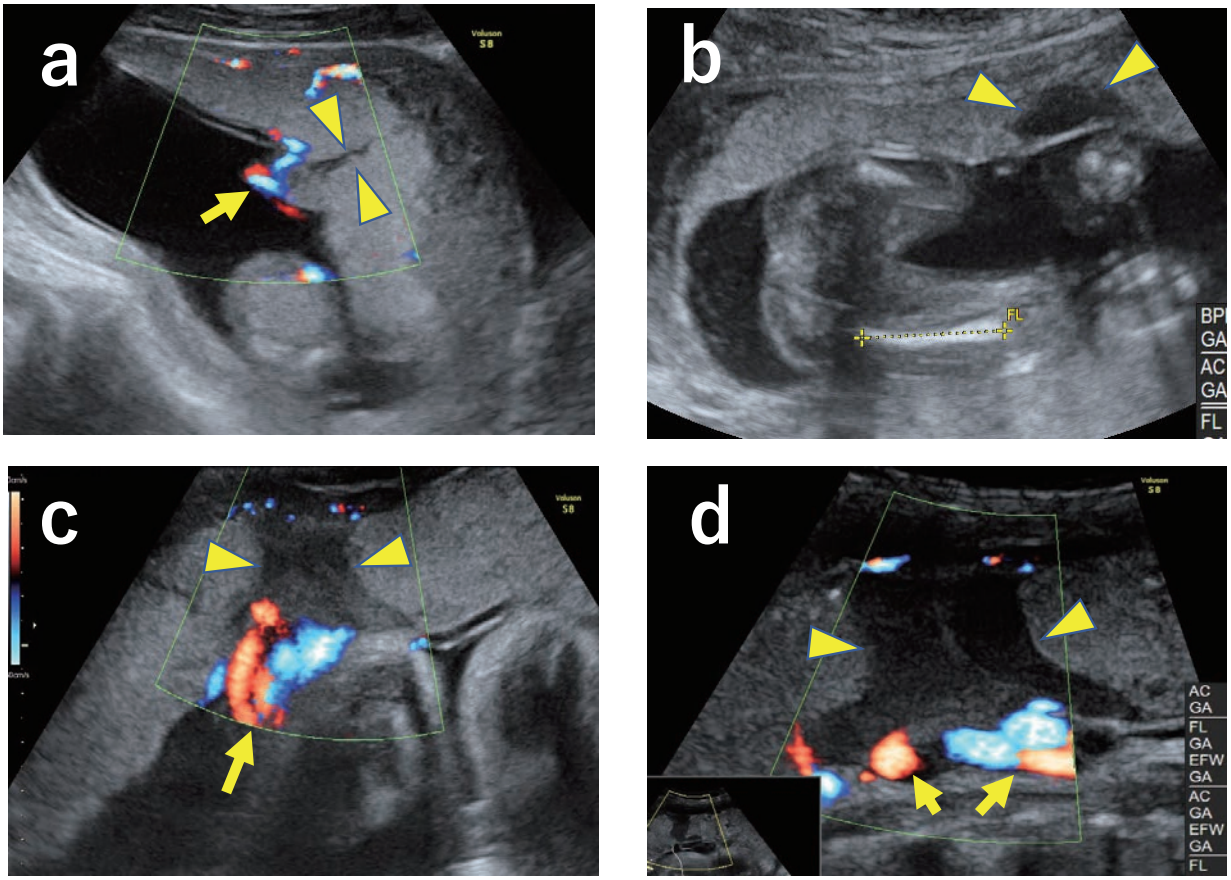


図１　各週数における超音波検査所見
胎盤内の低輝度領域（矢頭）と臍帯動静脈付着（矢印）
a：妊娠15週
b：妊娠19週
c：妊娠34週
d：妊娠37週

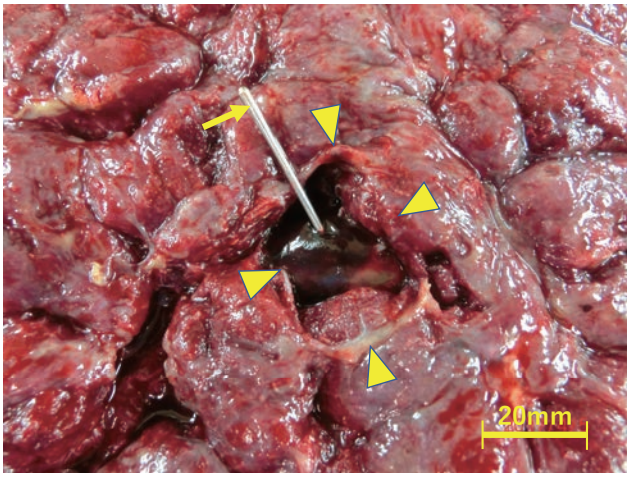


図２　胎盤肉眼所見（母体面）
胎盤は臍帯付着部の母体面に，幅径約40mmの絨毛欠損を認め（矢頭），奥に絨毛板が直視できる。
ゾンデ（矢印）を貫通させて絨毛欠損部を示している。

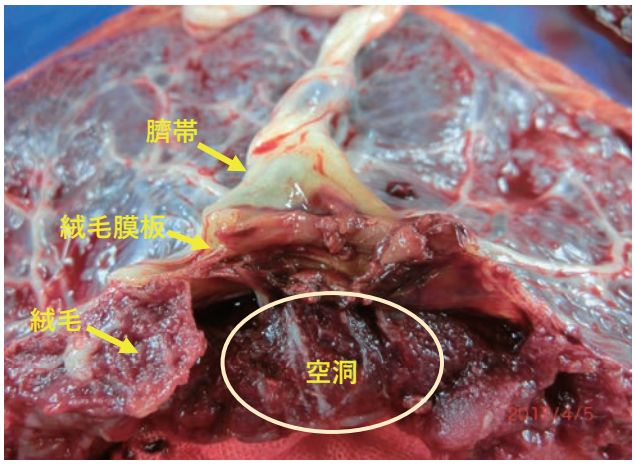


図３　胎盤肉眼所見（割面）
臍帯付着部は絨毛膜板のみを残して，胎児面の絨毛組織は全く欠損し，空洞を形成している。

疑われることもある[1]。有窓胎盤の臨床的問題の有無に関しては，その報告例が非常に少ないことから正確な言及ができない。我々はPubMed Central®（PMC）（検索用語はplacenta, fenestrata, fenestrate）ならびに，医学中央雑誌（検索用語は有窓胎盤，開窓胎盤，placenta, fenestrata, fenestrate）を使用して，1960年以降の有窓胎盤についての発表論文を検索した。その結果，海外報告では２例[4)6)]（一例は有窓胎盤に近いと思われる症例[6)]），国内誌においては２例の症例報告を認めるのみであった[5)7)]。これらの報告における有窓胎盤の臨床経過としては，胎児・新生児予後に影響を与えないというものが多いが，胎児発育への負の影響を示唆するものもある[5)]。有窓胎盤の臨床予後に関して議論するには，さらに多くの症例の蓄積が必要と思われる。

既出の有窓胎盤症例報告には，本症例のように妊娠中の頻回で詳細な超音波検査による，経時的観察を行ったものは見当たらなかった。有窓胎盤は通常，妊娠中期以降の胎児超音波検査で，絨毛欠損部位が比較的大きな低輝度領域として認められるが，本症例においては妊娠15週３日の時点にすでに，胎盤中央付近の臍帯付着部直下から胎盤母体面に至る，線状の低輝度領域として胎盤内に認められていた。またその部位は，既出報告にある子宮筋腫上や子宮角のような，絨毛組織への血流不良が想定される部位ではなかった。このことは有窓胎盤の発生機序には，付着部位の血流不良による二次的なものだけではなく，絨毛発生プロセスにおける一次的要因の可能性があると思われる。

また有窓胎盤では，絨毛欠損部位の直上に臍帯が付着している場合がある。このことが有窓胎盤の胎児への悪影響を想起させるのだが，本症例の妊娠経過においても胎児発育不全や臍帯血流異常などを認めることはなかった。しかしその超音波画像形態から我々は，本症例の臍帯付着が卵膜付着やフォーク状付着[8)9)]などに類似する状態である可能性を危惧した。このふたつの臍帯付着形態は，ワルトンゼリーが欠損し保護機能の低下した臍帯部分の圧迫によって，胎児血流不全や臍帯血管断裂が惹起され，胎児死亡をおこすことがある。本症例の超音波検査では，ワルトンゼリーの欠損した臍帯部分を認めたわけではないが，臍帯が付着している絨毛膜板がその直下の絨毛組織を大きく欠損しており，臍帯付着部位の脆弱性の否定ができなかった。よって分娩時の牽引による臍帯断裂などの可能性も鑑み，帝王切開を選択する結果となった。しかし分娩後の観察において臍帯は堅固に絨毛膜板に付着しており，臍帯・絨毛膜板ともに脆弱な部分を認めなかった。結果的に本症例では帝王切開は不必要だったと思われた。臍帯付着部直下の絨毛組織を欠損する有窓胎盤では，カラードプラを使用した臍帯付着部観察を注意深くおこない，臍帯卵膜付着やフォーク状付着の病態とは異なることを確認し，経腟分娩の可否を判断すべきだと考えられた。

有窓胎盤の超音波所見でその他に鑑別を要するものとしては，placental lakeが考えられる。Placental lakeは拡張した絨毛間腔と考えられていて[10)]，一般的には胎児予後は良好とされるが，非常に巨大な場合は胎児発育不全との関連も指摘されている[11)]。またそのように巨大な場合は，超音波診断上有窓胎盤との鑑別に苦慮する場合があるかもしれない。しかしあくまでもplacental lakeは，有窓胎盤のように絨毛組織を欠損しているわけではないので，注意深い観察を行うことで鑑別可能と思われる。

結　　語

今回経験した有窓胎盤症例は，非常にまれな胎盤異常であり，我々の経験不足から，その分娩様式選択に苦慮

する結果となった。今後同様な所見を有する症例に遭遇した場合は，本症例の経験も参考にしつつ，詳細かつ正確な胎内診断と，それによる分娩様式選択をおこなう必要があると考える。

文　献

1）岡本愛光．ウイリアムス産科学　原著24版．東京：南山堂，2015；136.
2）有澤正義．臨床胎盤学　第１版．京都：金芳堂，2013；59.
3）Baergen RN. Manual Bernischke and Kaufmann's pathology of the human placenta. New York: Springer-Verlag, 2005; 219.
4）Linhart JM, Grafe MR, Saade GR, Velagaleti G. Sonographic, pathologic and karyotypic findings in a rare case of placenta fenestrate. Fetal Diagn Ther 2004; 19: 479–482.
5）小柳津美佳，宮本守員，大下珠緒，羽田平，平野由花，高崎和樹，川内華佳，石橋弘樹，笹秀典，古谷健一．MRI検査が全前置胎盤に合併した有窓胎盤の診断に有用だった一例．日本周産期・新生児医学会雑誌　2019；55(2)：543.
6）Zivkovic N, Kerzo S, Matijevic R, Zivkovic K. Vaginal delivery through annular placenta-case report. Croat Med J 2018; 54: 203–205.
7）山本政太郎，河村大．有窓胎盤placenta fenestrataと思われる２例．神奈川医学会雑誌　1976；3(2)：69.
8）岡本愛光．ウイリアムス産科学　原著24版．東京：南山堂，2015；142.
9）中曽崇也，竹中泰子，木内誠，高橋弘幸．胎内死亡を来した臍帯フォーク状付着の一例．現代産婦人科　2018；67(2)：259–261.
10）西村俊哉，西島浩二，吉田好雄．著明な絨毛間腔の拡張（Placental lake）を伴う胎盤肥厚を妊娠後期に認めた１例．産婦人科の実際　2019；68(6)：659–663.
11）Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. The clinical significance of large placental lakes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 162: 139–143.

【連絡先】
福井　理仁
徳島市民病院産婦人科
〒770-0812　徳島県徳島市北常三島町２丁目34番地
電話：088-622-5121　FAX：088-622-5313
E-mail：fukui.rijin@hosp.tokushima.tokushima.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.213–218

過去10年間に37週以降で分娩となった母体における低出生体重児のリスク因子の変遷

假谷奈生子・光井　崇・三島　桜子・大平安希子・谷　和祐
牧　尉太・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

Transition in maternal risk factors associated with low-birth-weight infants delivered after 37 weeks of gestation in the last 10 years at our hospital

Naoko Kariya・Takashi Mitsui・Sakurako Mishima・Akiko Ohira・Kazumasa Tani
Jota Maki・Eriko Eto・Kei Hayata・Hisashi Masuyama

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

【目的】当院では妊娠37週以降の低出生体重児の出生率が増加傾向である。そこで当院の妊娠37週以降に低出生体重児を分娩した母体のリスク因子を検討し，その増加の原因を明らかとすることを目的とした。
【方法】2009年から2018年に当院で妊娠37週以降に低出生体重児を分娩した妊婦223例を対象とし，母体や出生児の情報および母体のリスク因子を後方視的に検討した。低出生体重児の増加の原因を，2009年から2013年の５年間（前期群）と2014年から2018年の５年間（後期群）に分類し検討した。また，light-for-date（LFD）およびsmall-for-date（SFD）のみでの検討も行った。本研究は，当院の倫理委員会の承認を得て行った。
【結果】2009年から2018年に当院で妊娠37週以降に低出生体重児を分娩した223例のリスク因子を検討した結果，妊娠中の体重増加不良が99例（44.4%）と最も多く，次に母体年齢35歳以上が73例（32.7%），非妊娠時BMI 18.5未満が64例（28.7%）の順に多かった。年代別に比較検討した結果，前期群に比較し，後期群ではLFDが28例（30.7%）から65例（49.2%），SFDが18例（19.8%）から32例（24.2%）と増加していた。リスク因子に関しては，いずれも妊娠中の体重増加不良，母体年齢35歳以上，非妊娠時BMI 18.5未満の順に多く，過去10年間と同様の傾向を認めた。しかし，SFDを分娩した母体のみでリスク因子を検討すると，前期群と比較して後期群では妊娠中の体重増加不良を有する妊婦の有意な増加を認めた。
【結論】当院の過去10年間における妊娠37週以降の低出生体重児を出産した母体のリスク因子として，やせや妊娠中の体重増加不良，高齢出産の妊婦が多かった。これらを改善するため，妊娠出産適齢期の女性の妊娠前からの体重管理や妊娠中の適切な体重増加を指導する必要があると考えられる。

【Introduction】The purpose of this study was to investigate the risk factors exhibited by mothers who delivered low-birth-weight infants at 37 weeks of gestation at our hospital.
【Methods】Two hundred thirty-three mothers who delivered low-birth-weight infants at 37 weeks of gestation at our hospital between 2009 and 2018 were included in this study. Maternal and neonatal characteristics, and maternal risk factors were retrospectively investigated. This study was approved by the ethics committee.
【Results】Among the risk factors exhibited by 223 patients in our hospital between 2009 and 2018, low weight gain during pregnancy was the most frequent in 99 cases (44.4%), followed by a maternal age of 35 years or older in 73 cases (32.7%) and pre-pregnancy body mass index (BMI) less than 18.5 in 64 cases (28.7%).
【Conclusion】The risk factors frequently exhibited by mothers who delivered low-birth-weight infants after 37 weeks of gestation between 2009 and 2018 at our hospital were low BMI, low weight gain during pregnancy, and advanced age.

キーワード：低出生体重児，small-for-date，高齢妊婦，やせ，妊娠中の体重増加不良
Key words：low-birth-weight infant, small-for-date, pregnant women with advanced age, a low BMI, low weight gain during the pregnancy

緒　　言

本邦における人口動態統計より，出生時の平均体重は昭和50年と比較し平成21年では約200g減少し，2500g未満の低出生体重児の割合（死産を含まない）は，昭和50年には4.6%であったが，平成21年には8.3%まで増加している。[1)] 当院における超低出生体重児および極低出生体重児を含む低出生体重児の出生率は約20%で推移してお

り，周産母子センターで，ハイリスク患者を診療していることをふまえると妥当な数字と思われる。一般に低出生体重児の多くは早産児であるが，当院では妊娠37週以降の正期産に限ってみても，過去10年間での割合は2009年から2013年（以下，前期群）の総出生数1423人中96人（=6.74%），2014年から2018年（以下，後期群）の総出生数1772人中134人（=7.56%）と増加傾向である。当院では過去に「やせ妊婦の現状と周産期予後」について検討した論文[2]があり，その結果によると非妊娠時BMIが18.5未満のやせ妊婦は低出生体重児が有意に多く，体重増加不良群は早産率が有意に高いという結果が出ている。この結果を踏まえ，妊娠37週以降に出生した低出生体重児においても，妊娠中のやせや母体の体重増加不良が関係しているのではないかという仮説のもと，これらを低出生体重児の母体リスク因子に含め，前期群・後期群で比較検討し，妊娠37週以降の低出生体重児の増加の原因を明らかとすることを目的とした。

方　　法

当院で2009年１月１日から2018年12月31日までの10年間に妊娠37週０日以降に低出生体重児を分娩した母体223例およびその出生児223例を対象とし，母体情報，出生児情報を診療録より収集した。母体情報に関しては，年齢，初産または経産，身長，非妊娠時体重，非妊娠時body mass index: BMI，分娩時体重，分娩時BMI，体重増加量，分娩週数，分娩様式，分娩時出血量について調査した。出生児情報に関しては，性別，出生時体重，出生時身長，appropriate-for-date: AFD（出生時体重が在胎週数相当の10パーセンタイルから90パーセンタイル未満の新生児），light-for-date: LFD（出生時体重が在胎週数相当の10パーセンタイル未満の新生児），small-for-date: SFD（出生時体重，身長ともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満の新生児）の割合を調査した。また，低出生体重児を出産する母体のリスク因子としては，高齢，非妊娠時BMI 18.5未満，妊娠中の体重増加不良（厚生労働省「健やか健康21」[3]の体重増加の推奨値未満），妊娠高血圧症候群，糖尿病合併妊娠，妊娠糖尿病，抗リン脂質抗体症候群，膠原病，精神疾患とした。これらを前期群と後期群に分類し，後方視的に検討した。また，LFDおよびSFDのみを抽出し検討を行った。

本研究では多胎妊娠，死産，トリソミーなどの染色体異常，先天性心疾患含む胎児奇形は除外症例とした。統計学的手法には，Mann-Whitney-U検定およびx^2検定を用いて行い，P＜0.05を統計学的に有意差ありとした。本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った。

結　　果

表１に全223症例の母体情報および出生児情報を示す。（表１）母体情報に関しては，初産婦129例（57.8%），経産婦94例（42.2%）と初産婦の割合がやや多かった。母体年齢の中央値は33歳，非妊娠時BMIの中央値は19.9，妊娠中の体重増加の中央値は7.5kgであった。分娩週数の中央値は妊娠38週であり，分娩様式に関しては経腟分娩が142例（63.7%），帝王切開術が81例（36.3%）であった。出生児情報に関しては，男児92例（41.3%），女児131例（58.7%）であり，出生時体重の中央値は2364.0g，出生児身長の中央値は47.0cmであった。 AFD，LFD，SFDはそれぞれ80例（35.9%），93例（41.7%），50例（22.4%）であった。続いて，表２に低出生体重児を分娩した母体のリスク因子を示す。上記10年間の全症例で低出生体重児の誘因となる母体のリスク因子を検討した結果，妊娠中の体重増加不良が99例（44.4%）と最も多く，約半数に認めた。次に母体年齢35歳以上が73例（32.7%）で多く，非妊娠時BMI 18.5未満は64例（28.7%）であった。（表２）

次に前期群と後期群に分類し，母体情報および出生児情報，リスク因子の比較を行った（表３）。分娩週数の中央値に関して，前期群は37週であったが，後期群は38週であり，分娩週数については前後期群で有意差を認めた。分娩時体重・分娩時BMI・体重増加量について後期群で減少はしているものの，有意な差としては認めなかった。（表３）出生児情報に関しては，出生時身長，AFD，LFDおよびSFDの分布に有意差を認めた。また，前期群に比較し，後期群ではLFDおよびSFDの割

表１　母体および出生児の背景

母体	n = 223
年齢（歳）	33 (18-45)
初産婦 (%)	129 (57.8%)
経産婦 (%)	94 (42.2%)
身長 (cm)	157.0 (142.0-173.2)
非妊娠時体重 (kg)	49 .0 (35.0-89.0)
非妊娠時BMI	19.9 (15.2-35.0)
分娩時体重 (kg)	56.2 (40.0-94.0)
分娩時BMI	23.1 (16.2-37.9)
体重増加 (kg)	7.5 (-20.5-22.0)
分娩週数	38 (37-41)
経腟分娩	142 (63.7%)
帝王切開	81 (36.3%)
分娩時出血量 (ml)	300 (10-2700)
出生児	**n = 223**
男児	92 (41.3%)
女児	131 (58.7%)
出生時体重 (g)	2364.0 (1620.0-2498.0)
出生時身長 (cm)	47.0 (41.0-50.0)
Appropriate-for-date	80 (35.9%)
Light-for- date	93 (41.7%)
Small-for-date	50 (22.4%)

合が有意に増加していた。（表３）前期群と後期群のリスク因子を検討した結果，いずれも妊娠中の体重増加不良，母体年齢35歳以上，非妊娠時BMI 18.5未満の順に多く，過去10年間と同様の傾向を認めた。40歳以上の割合も前期群6.6%，後期群12.9%とかなり増加している印象だが有意差は認めなかった。（表４）

続いて，LFDおよびSFDを分娩した母体のリスク因子をそれぞれ前期群と後期群に分類し，比較検討を行った。（表５，６）LFDを分娩した母体のリスク因子を前後２群で比較検討した結果，いずれも妊娠中の体重増加不良，母体年齢35歳以上，非妊娠時BMI 18.5未満をリスク因子として有する妊婦が多いが，リスク因子に有意な差は認めなかった。（表５）SFDを分娩した母体のリスク因子に関しては，前期群に関しては，妊娠高血圧症候群を有する妊婦が最も多かった。後期群では妊娠中の体重増加不良，母体年齢35歳以上，非妊娠時BMI 18.5未満をリスク因子として有する妊婦が多く，妊娠中の体重増加不良で有意な差を認めた。（表６）

表２　低出生体重児を分娩した母体の有するリスク因子

	n = 223 (%)
母体年齢35歳以上	73 (32.7%)
母体年齢40歳以上	23 (10.3%)
非妊娠時BMI 18.5未満	64 (28.7%)
妊娠中の体重増加推奨値未満 (肥満症診断基準2011)	99 (44.4%)
妊娠高血圧症候群	33 (14.8%)
糖尿病合併妊娠	6 (2.7%)
妊娠糖尿病	15 (6.7%)
抗リン脂質抗体症候群	25 (11.2%)
膠原病	7 (3.1%)
精神疾患	15 (6.7%)

考　察

低出生体重児（出生時体重2500g未満）を分娩する妊婦のリスク因子としては，早産，胎児および母体自身の疾患，母体の栄養不良，胎盤機能不全など様々な要因が

表３　2009-2013年と2014-2018年の母体および出生児の背景の比較

母体	2009-2013 (n = 91)	2014-2018 (n =132)	P 値
年齢（歳）	33 (19-41)	34 (18-45)	0.23
初産婦 (%)	48 (53.1%)	81 (61.4%)	0.22
経産婦 (%)	43 (46.9%)	51 (38.6%)	
身長 (cm)	157.0 (145.5-168.0)	157.2 (142.0-173.2)	0.89
非妊娠時体重 (kg)	49.0 (37.5-83.6)	49.0 (35.0-89.0)	0.82
非妊娠時BMI	19.9 (15.8-32.0)	20.0 (15.2-35.0)	0.73
分娩時体重 (kg)	56.5 (42.0-90.5)	56.0 (40.0-94.0)	0.92
分娩時BMI	23.2（17.4-35.3）	23.0 (16.2-37.9)	0.99
体重増加 (kg)	8.0 (-20.5-17.0)	7.0 (-5.1-22.0)	0.52
分娩週数	37 (37-40)	38 (37-41)	0.04
経腟分娩	54 (59.3%)	88 (66.7%)	0.32
帝王切開	37 (40.7%)	44 (33.3%)	
分娩時出血量 (ml)	300 (10-2700)	300 (20-1630)	0.37
出生児	2009-2013 (n = 91)	2014-2018 (n =132)	P 値
男児	38 (41.7%)	54 (40.3%)	>0.99
女児	53 (58.3%)	78 (59.7%)	
出生時体重 (g)	2344.0 (1620.0-2494.0)	2377.0 (1784.0-2498.0)	0.08
出生時身長 (cm)	46.5 (41.0-50.0)	47.0 (42.0-50.0)	0.002
Appropriate-for-date	45 (49.5%)	35 (26.5%)	
Light-for- date	28 (30.7%)	65 (49.2%)	0.002
Small-for-date	18 (19.8%)	32 (24.2%)	

Mann-whitney U test, χ2 test

表４　2009-2013年と2014-2018年のリスク因子の比較

	2009-2013 (n = 91)	2014-2018 (n =132)	P 値
母体年齢35歳以上	32 (35.2%)	41 (31.1%)	0.56
母体年齢40歳以上	6 (6.6%)	17 (12.9%)	0.18
非妊娠時BMI 18.5未満	28 (30.8%)	36 (27.3%)	0.65
妊娠中の体重増加推奨値未満（肥満症診断基準2011）	35 (38.5%)	64 (48.4%)	0.17
妊娠高血圧症候群	16 (17.6%)	17 (8.5%)	0.34
糖尿病合併妊娠	2 (2.2%)	4 (3.0%)	>0.99
妊娠糖尿病	7 (7.7%)	8 (6.1%)	0.79
抗リン脂質抗体症候群	11 (12.1%)	14 (10.6%)	0.83
膠原病	1 (1.1%)	6 (4.5%)	0.24
精神疾患	4 (4.4%)	11 (8.3%)	0.29

表５　LFDを分娩した母体のリスク因子の比較

	2009-2013 (n = 28)	2014-2018 (n = 65)	P 値
母体年齢35歳以上	9 (32.1%)	21 (32.3%)	>0.99
母体年齢40歳以上	2 (7.1%)	8 (12.3%)	0.72
非妊娠時BMI 18.5未満	10 (35.7%)	18 (27.7%)	0.47
妊娠中の体重増加推奨値未満 (肥満症診断基準2011)	13 (46.4%)	32 (49.2%)	0.83
妊娠高血圧症候群	4 (14.3%)	4 (6.2%)	0.24
糖尿病合併妊娠	0 (0.0%)	1 (1.5%)	>0.99
妊娠糖尿病	2 (7.1%)	3 (4.6%)	0.64
抗リン脂質抗体症候群	3 (10.7%)	9 (13.9%)	>0.99
膠原病	0 (0.0%)	3 (4.6%)	0.55
精神疾患	0 (0.0%)	6 (9.2%)	0.17

表６　SFDを分娩した母体のリスク因子の比較

	2009-2013 (n = 18)	2014-2018 (n = 32)	P 値
母体年齢35歳以上	3 (16.7%)	10 (31.3%)	>0.33
母体年齢40歳以上	1 (5.6%)	2 (6.3%)	>0.99
非妊娠時BMI 18.5未満	2 (11.1%)	10 (31.3%)	0.17
妊娠中の体重増加推奨値未満 (肥満症診断基準2011)	3 (16.7%)	17 (53.1%)	0.016
妊娠高血圧症候群	6 (33.3%)	4 (22.2%)	0.71
糖尿病合併妊娠	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0.36
妊娠糖尿病	1 (5.6%)	4 (12.5%)	0.64
抗リン脂質抗体症候群	1 (5.6%)	3 (13.6%)	0.61
膠原病	0 (0.0%)	2 (6.3%)	0.53
精神疾患	1 (5.6%)	4 (12.5%)	0.64

考えられるが，日本では若い女性のやせの増加に伴って低出生体重児の割合が増加していると報告されている。[5)]

妊娠中の体重増加の推奨値は，複数の組織がそれぞれの基準を定めている。今回の非妊娠時BMIの中央値は19.9と標準体型であり，BMI 18.5～25の体格が普通の場合，厚生労働省「健やか親子21」[3)]と日本肥満学会「肥満症診断基準2011」[4)]では７～12kg，米国IOM[6)]では11.3～15.9kgの体重増加が推奨されている。しかし上記いずれの基準と比較しても今回検討した母体の体重増加量は7.5kgで，推奨されている体重増加量の下限であった。妊娠中の体重増加量が７kg未満の場合には，非妊娠時の体格区分に関わらず，低出生体重児を出産するリスクが有意に高い[7, 8)]といった報告がある。本研究においても低出生体重児を分娩した母体のリスク因子でもっとも多かったのは体重増加不良であった。特にSFDでは前期群と後期群の比較で有意な増加を認め，妊娠中の体重増加不良がSFDのリスク因子で低出生体重児の増加の一因となっているのでないかと考えられた。他の文献でも推奨される体重増加量に満たない群ではSFDの率が有意に高く，とくに増加量が７kg以下になると有意に増加したという報告がみられた。[9)]

男女比については，全国統計では毎年男児が５％ほど多く生まれている[10)]が，今回扱った低出生体重児の出生時背景は女児の頻度が高い。これは，出生児平均体重が男児3076g，女児2990gと女児の方がやや小さめである[11)]ことと関係していると考える。しかし前期群より後期群で女児の頻度が上昇していないため，低出生体重児増加の原因としては考えにくい。

分娩週数については，前期群と比べ後期群で有意に分娩週数が延長しているにも関わらず，低出生体重児が増加するという逆の動きをしており，分娩週数の有意差を抑えてでも出生体重を減らす他の要因が関係していると推測される。

結果的に当院において今回比較したリスク因子の中では，妊娠中の体重増加不良，母体年齢35歳以上，非妊娠時BMI 18.5未満の割合が10年間を通して多く，これらが低出生体重児の割合が高いことの背景にあることは推測されるが，前後群を比較し近年の増加の原因であるとまで言えるデータは出なかった。

一方で，本邦全体の傾向として，日本人の妊娠出産適齢期とされる20～30歳代女性のやせ（BMI＜18.5）の割合は，1983年で20歳代14.6%，30歳代7.8%であったものが，2010年では20歳代29.0%，30歳代14.4%と明らかに増加している。[12)] 栄養不足は胎児の発育だけでなくストレスとして作用し，副腎皮質刺激ホルモン，コルチゾール，オキシトシンなどの分泌亢進のため早産傾向が増すと考えられている。[13)] やせ願望は世界中の若い女性にみられる現象であるが，実際にやせが増加しているのは先進国では日本以外ほぼみられない。また，年代別にみると過去半世紀で20代・30代女性のBMIのみ減少し，まさに妊娠出産適齢期の女性のみ，やせの傾向にある。[14)] その背景にあるものは，強いやせ願望や，生活習慣病予防の社会風潮，それによる不自然なダイエット，日常生活でのストレスからの神経性食思不振症，昼夜を問わない労働の増加による不規則な食生活とバランスのとれてい

ない食事内容など多岐にわたることが考えられる。

低出生体重児の予後について記載された論文[15]では，発達・成長の遅れや脳性麻痺の頻度が増加し，特に慢性肺疾患は出生体重と発症頻度に相関がみられるとのことだが，これは早産児を含んだ検討である。今回のように正期産で低出生体重児の場合に，新生児合併症や予後に影響するのかどうかを記載した文献は見つからず，今後検討の余地がある。

長期的な予後でみると，Barker et al.の研究や日本・欧州の研究から，低出生体重児は成長した後も成人期に肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症などの生活習慣病をはじめとした疾患の発症率と関連性があると報告されている。[16~18] これは，ビタミンB群，亜鉛，アミノ酸，コリン，ベタイン等の栄養素が，DNAのメチル化とクロマチン修飾による遺伝子発現制御に関与するためであり，胎生期にこうしたDNAの変化が起きた場合，成人病の素因となると考えられている。[19]

当院でも今回の検討に加えて，出生児の小児期や学童期，青年期の肥満や高血圧の有病率などを追跡できれば，妊娠中のやせや体重増加不良が及ぼす児の将来への影響をより明確にでき，妊娠出産適齢期の女性の体重管理や妊娠中の適切な体重増加を指導することで次世代の生活習慣病の予防に資する可能性がある。

なお，今回の母体リスク因子は，当院の診療録システムに登録されていた合併症の中で症例数の多いものを比較のため選択しているため，今回，選択したリスク因子とその傾向はあくまでも当院単一施設での結果であり，本邦の傾向を示すものではない。

また，その他の低出生体重児のリスク因子（子宮筋腫核出術や円錐切除術などの子宮手術歴の有無，切迫早産加療の有無，上記以外の母体基礎疾患など）は検討項目に含まれていない。さらに，当院のような高次医療施設では多施設と比較し，生殖補助医療によって誕生した児の割合が高いと思われるが，今回の検討ではこうした妊娠の方法による分類はしていない。これらの要因が低出生体重児の増加に影響しているかどうかは今後の検討課題である。

結　論

当院の過去10年間における妊娠37週以降の低出生体重児を出産した母体のリスク因子として，やせや妊娠中の体重増加不良が多かった。これらは低出生体重児の確率を高め，出生後の予後へも影響を及ぼす可能性がある。したがって，これらを改善するため妊娠出産適齢期の女性の妊娠前からの体重管理や妊娠中の適切な体重増加を指導する必要があると考えられる。

文　献

1）人口動態統計特殊報告「出生に関する統計」．厚生労働省．2010年，https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/syussyo06/index.html.［2020.09.29］.

2）延本悦子，沖本直輝，早田桂，井上誠司，瀬川友功，増山寿，平松祐司．当院におけるやせ妊婦の現状と周産期予後．日周産期・新生児会誌　2013；49：949-951.

3）「健やか親子21」より妊産婦のための食生活指針．厚生労働省．2006年，https://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html.［2020.09.29］.

4）日本肥満学会「肥満症診断基準2011」．2011年，http://www.jasso.or.jp/data/magazine/pdf/chart_A.pdf［2020.09.29］.

5）OECD（経済協力開発機構）Healthat a Glance. 2011年，http://www.oecd.org/health/health-systems/healthataglance2011.htm.［2020.09.29］.

6）Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Report Brief, Institute of Medicine National Academies, 2009.

7）Wong W, Tang NL, Lau TK, Wong TW. A new recommendation for maternal weight gain in Chinese women. J Am Diet Assoc 2000; 100: 791-796.

8）上田康夫，丸尾原義，新谷潔．母体体重管理のプロスペクティブな指標としての妊娠16週体重増加量の意義に関する検討．日産婦誌　2001；53：980-988.

9）田中智人，芦原敬允，中村路彦，神吉一良，加藤壮介，藤田太輔，荘園ヘキ子，山下能毅，亀谷英輝，大道正英．妊娠前BMIおよび妊娠中の体重増加と周産期予後の関係．日周産期・新生児会誌　2013；49：O-467.

10）「平成30年度　我が国の人口動態」より男女別の出生数の推移（1950年～2016年）．厚生労働省．2018年，https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei18/index.html.［2020.11.01］.

11）21世紀出生時縦断調査（特別報告）．厚生労働省．2001年，https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/syusseiji/tokubetsu/kekka03.html［2020.11.01］.

12）国民健康・栄養調査結果の概要．厚生労働省．2010年，https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb.html.［2020.09.29］.

13）朝倉啓文．やせ妊婦の周産期予後．周産期医　2016；46：1489-1491.

14）伊藤宏晃，金山尚裕．妊婦の栄養状態をどう評価するか．周産期医　2008；38：1503-1507.

15）板橋家頭夫．低出生体重児の予後からみた周産期医療．昭和医会誌　2005；65：39-47.
16）Barker DJ. Fetal nutrituion and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; 341: 938-41.
17）Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science 2004; 305: 1733-1736.
18）伊藤宏晃．胎生期から乳幼児期における栄養環境と成長後の生活習慣病発生のリスク．日産婦会誌　2008；60：306-313.
19）福岡秀興．周産期の栄養障害と長期予後―妊娠初期の母体栄養障害．周産期医　2008；38：1533-1539.

【連絡先】
假谷奈生子
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学
〒700-8558　岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7320　Fax：086-225-9570
E-mail：nao.10k.1126@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.219–224

CA19-9の上昇を伴ったGrowing Teratoma Syndromeの一例

城下　亜文・丸山　祥子・藤村　大志・矢壁　和之
田邊　学・髙崎　彰久・森岡　均・嶋村　勝典

山口県済生会下関総合病院　産婦人科

A case of growing teratoma syndrome with elevated serum levels of CA19-9

Amon Shiroshita・Shoko Maruyama・Taishi Fujimura・Kazuyuki Yakabe
Manabu Tanabe・Akihisa Takasaki・Hitoshi Morioka・Katsunori Shimamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

Growing Teratoma Syndrome（GTS）は未熟奇形腫あるいは混合型胚細胞腫瘍に対する化学療法中あるいは化学療法後に転移巣で成熟奇形腫成分のみが残存し増大する病態である。今回，未熟奇形腫に対する術後化学療法後に血中CA19-9値の上昇を伴ったGTSの一例を経験したので報告する。
症例は28歳，未婚，０妊０産，性交経験なし。下腹部腫瘤感を認め当科受診。血中AFP値 1366.57ng/ml,骨盤部MRI検査で右卵巣の悪性腫瘍を疑い，開腹で右付属器を切除し，右卵巣原発未熟奇形腫 grade 3 IC２期の診断となった。術後はBEP療法を３コース施行。術後２年３ヶ月後の定期検診時に超音波検査で腹腔内にhigh echoicな31×19mmの腫瘤性病変認め血中CA19-9 46.12U/mlと高値を示した。血中AFP値は2.23ng/mlと正常範囲内であるが，骨盤部MRI検査では悪性腫瘍再発も完全に否定できないため，再度開腹手術を施行し全ての腫瘍を摘出。病理検査の結果はmature teratomaであり，GTSと診断された。
未熟奇形腫治療後のフォローアップの際には，未熟奇形腫の再発のみではなく，GTSの存在を念頭に置く必要性があることを認識した。また，GTSは様々な部位に発症し発育スピードも速く，発見が遅れると組織的には良性にも関わらず予後不良の報告もあり，早期発見が重要である。しかし早期発見に有用といわれているCT検査は若年女性の被曝の点からなるべく避けることが望ましく，CT検査以外に早期発見に有用な手段の報告はない。GTS発症例での血中CA19-9値の変化に関しては報告がほとんど無いが，成熟奇形腫の約半数で上昇が見られる血中CA19-9値は今回の症例でも高値であり，血中CA19-9の定期的な測定は早期発見の一助になる可能性がある。

Growing teratoma syndrome (GTS) is the enlargement of masses during or after chemotherapy for immature teratomas or mixed germ cell tumors, while containing only mature teratoma components. Here, we report a case of GTS with elevated serum CA19-9 levels. A 28-year-old woman presented with a solid mass in the pelvic cavity. Serum AFP and CA19-9 levels were high (1366.57 ng/ml and 175.18 IU/ml, respectively). She underwent right oophorectomy and was diagnosed with malignant immature teratoma (grade 3, stage I C2). Three cycles of chemotherapy were administered as postoperative adjuvant therapy. Two years and three months later, she presented with solid masses in the abdominal cavity and elevated serum CA19-9 levels (46.12 IU/ml). Serum AFP was within normal limits. The patient underwent tumor resection, which completely removed all the tumors. All specimens showed a benign mature teratoma. Therefore, the patient was diagnosed with GTS. GTS develops in various places and grows rapidly, worsening the prognosis of patients with GTS despite its benignness. Although GTS should be diagnosed at an earlier stage, useful tumor markers have not been reported for the diagnosis of GTS. Our reports suggest that CA19-9 may be a useful tumor marker for the diagnosis of GTS.

キーワード：未熟奇形腫，growing teratoma syndrome，CA19-9，診断
Key words：immature teratoma, growing teratoma syndrome, CA19-9, diagnosis

緒　　言

Growing Teratoma Syndrome（GTS）は未熟奇形腫あるいは混合型胚細胞腫瘍に対する化学療法中あるいは化学療法後に転移巣で成熟奇形腫成分のみが残存し増大する病態で，診断には高値であった血清中の腫瘍マーカーAFPやhCGの正常化，転移巣が組織学的に成熟奇形腫のみで構成されていることを満たす必要がある[1)]。組織学的には良性であるが，様々な部位に発生し，発育が早く周囲臓器を物理的に圧排するため発見が遅れると臨床的予後が不良なることがある[2)]。そのため，GTSの早期発見が重要になり，広範囲をチェックできるCT検査は有用と言われているが，発症年齢の中央値が22歳[3)]と若く，生殖年齢の女性の罹患が多いため頻回なCT検

査は被曝量の問題からなるべく避けることが望ましい。現時点ではCT検査以外には全身検索にも適した早期発見に有用な手段の報告はない。今回，血中CA19-9値の上昇を伴ったGTS症例を経験し，血中CA19-9値の定期的な測定がGTSの早期発見の一助になると考えられたので報告する。

症　　例

患者：28歳，未婚女性
主訴：下腹部腫瘤感
既往歴：特記事項なし
産科歴：０妊０産
性交歴：なし
現病歴：下腹部腫瘤感を認め当科受診。腹部超音波検査にて一部充実部分を有する多房性の腹部腫瘤を認めた。血液検査では，AFP 1366.57ng/ml，CA19-9 175.18U/ml，CA125 58.6U/ml，SCC 3.0ng/mlと高値であり，骨盤単純造影MRI検査のT2強調画像で腹腔内に高信号と低信号が混在する多房性の径152×85mmの腫瘍性病変を認める（図１）。T1強調画像で高信号を示す成分の中に，脂肪抑制されるものを認めた。拡散強調画像で高信号，ADCで低信号を認める蜂巣状の充実性部分を認め，同部位はdynamic studyで遅延造影されていた。未熟奇形腫を疑い，開腹手術を施行した。

開腹所見は，被膜破綻のある右付属器腫瘍を認め，妊孕能温存希望のため，右付属器切除術施行した（図２）。病理組織診断は，embryoid bodyに似た像，歯牙形成途上の像，上皮，軟骨，脂肪細胞にもやや幼若な像，低倍率で３視野を超える未熟成分を認め（図３），右卵巣原発未熟奇形腫 grade 3 pT1c2NxM0と診断した。

術後BEP療法（bleomycin＋etoposide＋cisplatin）を３コース施行し，BEP療法終了後には腫瘍マーカーは正常化した（AFP 3.43ng/ml，CA19-9 10.08U/ml，CA125 7.4U/ml，SCC 1.2ng/ml）。

術後から２年３ヶ月後の定期検診時に，血中AFP値は2.23ng/mlと正常値であるにも関わらず，血中CA19-9値 46.12U/mlと高値を示し（表１），経腹超音波検査で膀胱子宮窩にhigh echoicな径31×19mmの腫瘤性病変を認めた（図４）。骨盤部MRI検査では超音波検査で認めた膀胱子宮窩の腫瘍以外にもT2強調画像で高信号と低

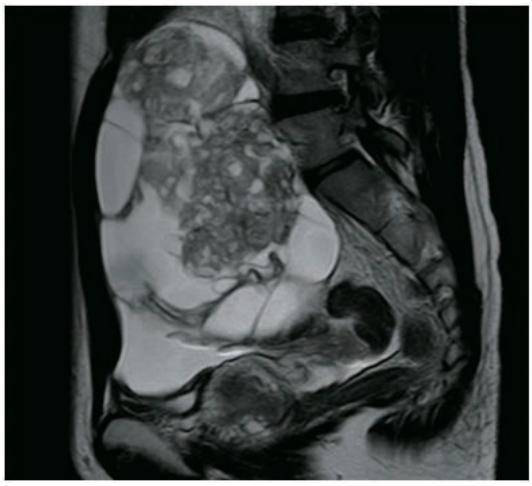


図１　骨盤部MRI検査　T2強調画像
腹腔内に高信号と低信号が混在する径152×85mmの腫瘍性病変を認める



図２　摘出標本　右付属器　未熟奇形腫

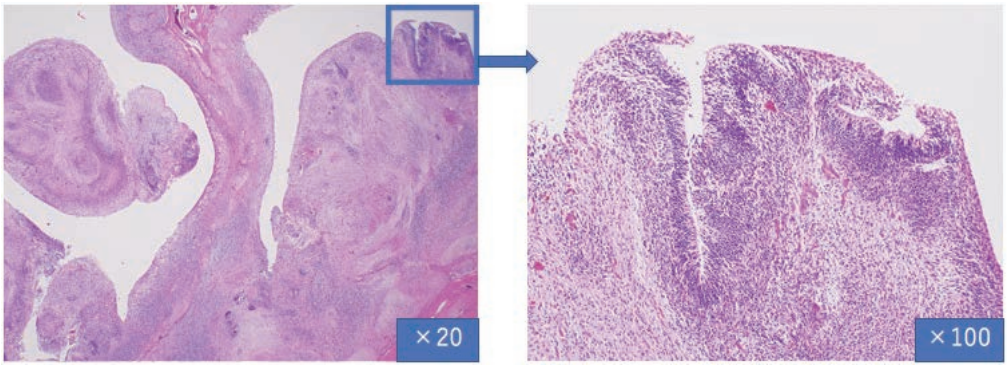
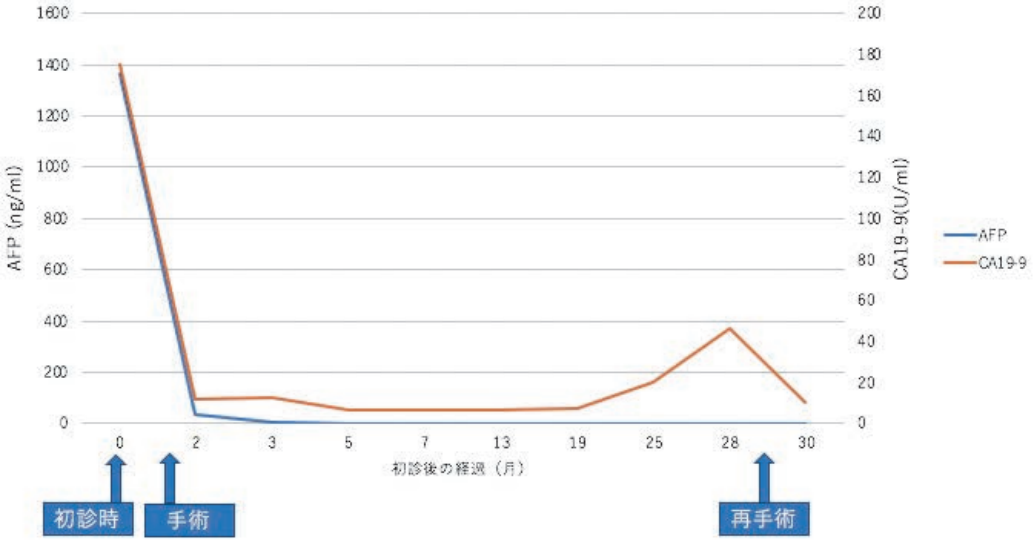


図３　病理組織学所見（HE染色）
未熟奇形腫　grade 3

表１　血中腫瘍マーカーの推移



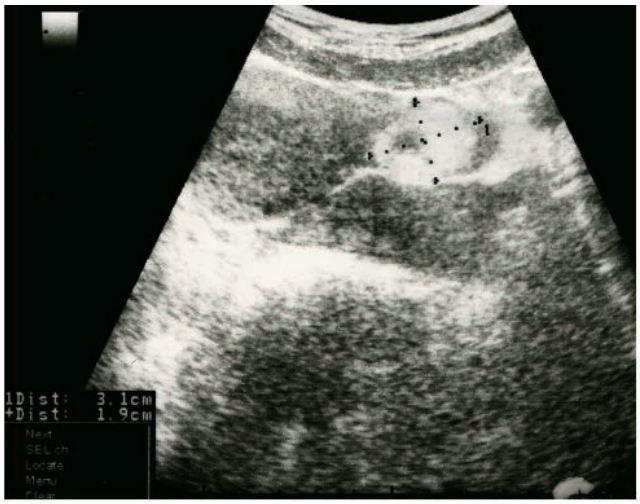


図４　経腹超音波検査で膀胱子宮窩左側にhigh echoicな径31×19mmの腫瘍性病変を認める

信号が混在し，一部に脂肪抑制を認める小結節を複数認めた（図５）。前回の術前MRI画像と比較すると造影効果は乏しく，辺縁整であり良性の可能性も考えられたが，小結節の一部には拡散低下を認め，未熟奇形腫の再発の可能性を否定できなかったため，確定診断と腫瘍摘出目的で再度開腹手術を施行した。また，術前の胸腹部CT検査（単純，造影）では明らかなリンパ節の腫大や未熟奇形腫の遠隔転移を疑う所見は認めなかったが，再発腫瘍は腸管との鑑別が困難であった。

手術所見としては，右腹壁腹膜に径３cm大，膀胱子宮窩腹膜に径３cm大，ダグラス窩，直腸周囲腹膜には小さな播種巣を複数認めたが，播種巣は全て腹膜ごと完全に摘出した（図６）。

病理組織診断は，皮膚，皮膚付属器，軟骨を伴う気管支，消化管，中枢神経などが不規則に混在する組織で，いずれも成熟成分であり，未熟性や悪性を示唆する像は含まれずmultiple mature teratomaで（図７），初回手術からの経過からGTSと診断された。術後，血中CA19-9値は速やかに正常化した。２度目の手術から１年８ヶ月経過した現在も再発は認められていない。

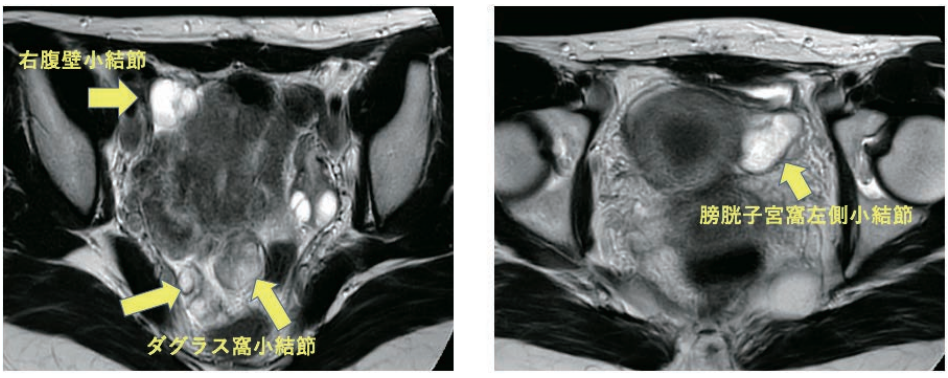


図５　骨盤部MRI検査　T2強調画像
右腹壁に高信号の小結節，ダグラス窩に高信号と低信号の混在する小結節を複数認める，膀胱子宮窩左側に高信号の小結節を認める

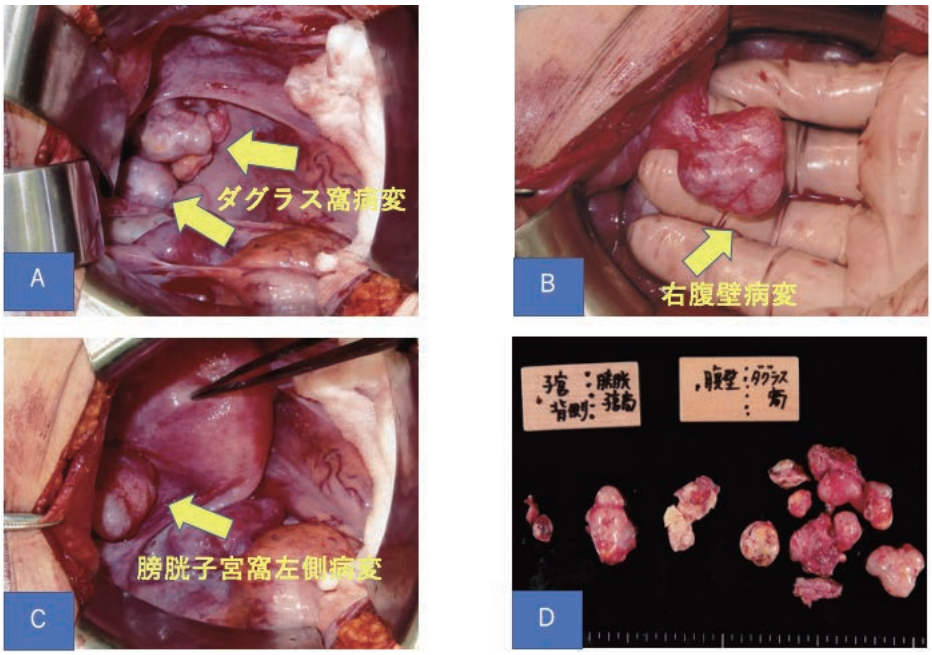


図６　術中所見，摘出標本
Ａ：ダグラス窩病変　　Ｂ：右腹壁病変
Ｃ：膀胱子宮窩左側病変　Ｄ：摘出標本

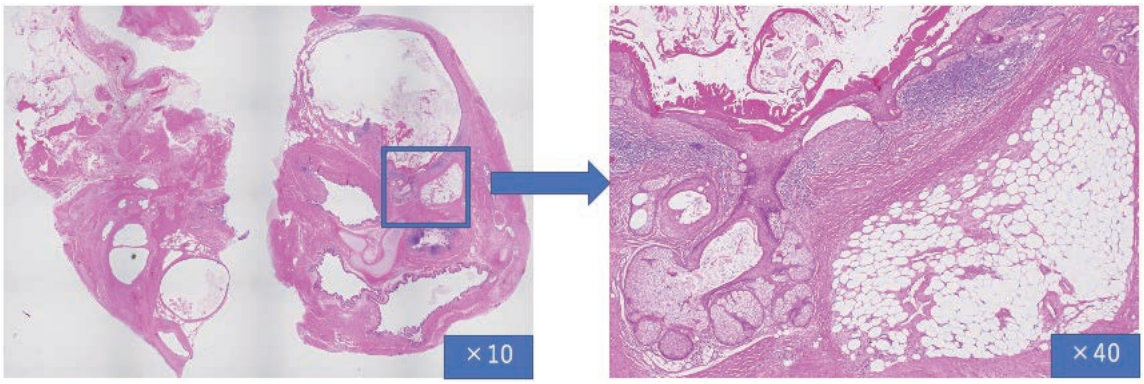


図７　病理組織学所見　成熟奇形腫

考　　案

今回の症例から，未熟奇形腫治療後のフォローアップの際には未熟奇形腫の再発のみではなく，GTSの存在を念頭に置く必要性があることを認識した。また，血中CA19-9値の定期的な測定がGTSの早期発見の一助になる可能性があると思われた。

GTSの増大速度は比較的早く，Spiess et al.は腫瘍径は平均0.7cm/month，腫瘍容量は平均12.9ml/monthで増大すると報告している[2]。多くは後腹膜に発生するが，肺，縦隔，肝臓，鎖骨上窩リンパ節，鼠径リンパ節，前腕にも発生し[4]，発見が遅れると大動脈や尿管損傷，イレウス，急性膵炎，乳び腹水，敗血症などの重篤な術後合併症リスクも高くなり[2]，肝門部周囲や骨盤腔への浸潤をきたし，完全切除が困難となり死亡した報告もある[5]。また，GTSは薬物療法が無効のため，外科的腫瘍摘出が必要だが，再発率は術後残存病変があると83%，完全切除だと４%と報告されていること[6]，GTSの３%で悪性化を認めた報告[6]があることからも完全摘出が重要で，そのためにも早期発見が重要となる。

そのため，経腟超音波検査だけでなく，経腹超音波検査による腹腔内の検索を行うことや，CT検査などで全身の病変の検索をすることが重要であり，Srdjan et al.は未熟奇形腫あるいは混合型胚細胞腫瘍に対する初回治療後の悪性胚細胞腫瘍再発やGTSの早期発見の管理として，はじめの１年間は３ヶ月毎，２年目は６ヶ月毎，３年目以降は１年ごとの腫瘍マーカー（AFPやhCGなど）と超音波検査，そしてCT検査については最初の１年は半年毎，それ以降は１年毎の検査を推奨している[7]。Li et al.の報告では41人のGTS患者の発症時期は化学療法後より１～264ヶ月[3]と様々であるため，長期に及ぶ経過観察を行う必要がある。全身検索が可能な

FDG-PET検査ではGTSは高集積を示すことも集積陰性の報告[7]のいずれもあり，悪性組織が存在するかの検索には適さないとの報告がある[8]。

本症例では，性交歴がなかったので経腟超音波検査は行えず，経腹超音波検査での管理となり，たまたまGTSが膀胱子宮窩に発生したため腫瘤を発見できたが，MRI検査で認めた右腹壁やダグラス窩の腫瘤は超音波検査では発見困難であった。また，MRI検査の後，未熟奇形腫の再発も否定できなかったので，胸腹部CT検査も行ったが，放射線読影医（経験年数30年）によるとMRI検査で指摘された腹腔内腫瘍はCT検査（単純，造影）では腸管と鑑別困難であるとのことであった。

また，原発性未熟奇形腫の発症年齢は中央値が22歳[3]で，化学療法後のGTS発症までの期間は中央値が26.6ヶ月[3]であり，GTSは生殖年齢の女性が罹患する疾患といえ，本症例も28歳，未妊である。日本産科婦人科学会の報告では本邦での2017年度の未熟奇形腫と混合型胚細胞性腫瘍の患者数は合計136人であり[9]，未熟奇形腫に続発するGTS発症率は12%との報告もあり[10]，本邦でも年間16人程度の患者がGTSを発症している可能性がある。生殖年齢の女性の罹患が多いため頻回なCT検査は被曝の問題からなるべく避けることが望ましいと考えるが，現時点ではCT検査以外は全身検索にも適した早期発見に有用な手段の報告はない。

本症例では，未熟奇形腫に対する初回手術前に高値であった血中腫瘍マーカー全て（AFP, CA125, CA19-9, SCC）を術後にも定期的に測定していたが，GTS発症時には血中CA19-9のみが高値を認めた。未熟奇形腫などの悪性胚細胞腫瘍の管理の際には再発の管理が重要となるので血中AFP値や血中hCG値の報告は数多く認めるが，血中CA19-9値に言及している報告は少なく，そもそも血中CA19-9値を測定していないことが多いと思われる。我々が2011年１月から2020年８月までの期間において報告された，英語，日本語の文献においてPub Medで「Growing Teratoma Syndrome」と検索したところ，111件報告があり，その中で実際にGTSに関係のある報告は99例であった。その中で血中CA19-9について言及されているのは８例であり，GTS発症時に血中CA19-9が上昇していた報告は３例であった。Kikawa et al.の報告症例ではGTS発症時に血中CA19-9 50U/mlと高値を示していた[8]。Li S et al.と，Li X et al.の報告ではそれぞれの例でGTS発症時に血中CA19-9は7000U/mlを超える高値を示していた[3][11]。一般的に成熟奇形腫において血中CA19-9値の上昇はよく知られており，Hye-yon et al.は239例中43.9%と報告しており[12]，Ustunyurt et al.は215人中39.6%に血中CA19-9値の上昇を認め，成熟奇形腫における腫瘍マーカーでは血中CA19-9が最も陽性率が高いと報告している[13]。成熟奇形腫が発生するGTSにおいても同様の確率で血中CA19-9値が上昇する可能性があると考える。未熟奇形腫あるいは混合型胚細胞腫瘍の術後，化学療法後の管理をする際には，GTSの発生も念頭にいれ，AFPやhCGの腫瘍マーカーに加え，定期的に血中CA19-9を測定することは被曝の心配もなくGTSの早期発見の一助になる可能性があると考えられる。

GTSの発症は未熟奇形腫や混合型胚細胞腫瘍のⅢ期治療後に発症する報告がほとんどだが，本症例のようにStage Ⅰの治療後からGTSを発症した報告も数例ではあるが存在する[14]。そのため，未熟奇形腫や混合型胚細胞腫瘍の初回治療後はその病期に関わらず，再発のみではなくGTSの発症の可能性も考えて，注意深く経過観察をする必要があると思われる。

文　献

1）日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん治療ガイドライン2015年版. 東京：金原出版，2015；165.

2）Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, Kamat AM, Liu P, Gomez JA, Tu SM, Tannir NM, Pisters LL. Surgical manegement of growing teratoma syndrome the M.D Anderson Cancer Center Experience. J Urol 2007; 177(4): 1330–1334.

3）Li S, Liu Z, Dong C, Long F, Llu Q, Sun D, Gao Z, Wang L. Growing teratoma syndrome secondary to ovarian giant immature teratoma in an adolescent girl: a case report and literature review. Medicine（Baltimore）2016; 95(7): e2647.

4）Maroto P, Tabernero JM, Villavicencio H, Mesía R, Marcuello E, Solé-Balcells FJ, Sola C, Mora J, Algaba F, Pérez C, León X, López JJ. Growing teratoma syndrome: Experience of a single institution. Eur Urol 1997; 32: 305–309.

5）Bentivegna E, Azaïs H, Uzan C, Leary A, Pautier P, Gonthier C, Genestie C, Balleyguier C, Lhomme C, Duvillard P, Morice P, Gouy S. Surgical outcomes after debulking surgery for intraabdominal ovarian growing teratoma syndrome: Analysis of 38 cases. Ann Surg Oncol 2015; 22: 964–970.

6）André F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C, Terrier-Lacombe M, Théodore C. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. Eur J Cancer 2000; 36(11): 1389–1394.

7）Saso S, Galazis N, Lacovou C, Kappatou K, Tzafetas M, Jones B, Yazbek J, Lathouras K, Anderson J, Jiao LR, Smith RJ. Managing growing teratoma syndrome: New insights and clinical applications.

Future Sci OA 2019; 5(9): FSO419.
8）Kikawa S, Todo Y, Minobe S, Yamashiro K, Kato H, Sakuragi N. Growing teratoma syndrome of the ovary: a case report with FDG-PET findings. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37(7): 926-932.
9）婦人科腫瘍委員会．婦人科腫瘍委員会報告．日産婦誌 2019；71：711.
10）Zagamé L, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D, Patte C, Lhommé C. Growing teratoma syndrome after ovarian germ cell tumors. Obstet Gynecol 2006; 108: 509-514.
11）Li X, Zhu D, Lv L, Yu J. An uncommon recurrence of an immature teratoma: A case report. Oncol Lett 2016; 11: 2453-2456.
12）Cho HY, Kim K, Jeon YT, Kim YB, No JH. CA19-9 elevation in ovarian mature cystic teratoma: Discrimination from ovarian cancer CA19-9 level in teratoma. Med Sci Monit 2013; 19: 230-235.
13）Ustunyurt E, Gungor T, Iskender C, Ustunyurt BO, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Tumor markers in mature cystic teratomas of the ovary. Arch Gynecol Obstet 2009; 279: 145-147.
14）Rashmi, Radhakrishnan G, Radhika AG, Sharma S. Growing teratoma syndrome: a rare complication of germ cell tumors. Indian J Cancer 2010; 47(4): 486-487.

【連絡先】
城下　亜文
山口県済生会下関総合病院産婦人科
〒759-6603　山口県下関市安岡町 8 丁目 5-1
電話：083-262-2300　FAX：083-262-2301
E-mail：amoamon58@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.225–228

マイクロ波子宮内膜焼灼術後妊娠の１例

赤松　巧将・佐伯　綾香・牧尾　悟・村越まどか・寺林　博之・荒武　淳一
中村しほり・小嶋　一司・舩冨　爽子・髙橋小百合・西村　智樹・原　理恵・露木　大地
田中　優・伊藤　拓馬・楠本　知行・福原　健・中堀　隆・長谷川雅明・本田　徹郎

倉敷中央病院　産婦人科

A case of pregnancy after microwave endometrial ablation

Yoshimasa Akamatsu・Ayaka Saeki・Satoru Makio・Madoka Murakoshi・Hiroyuki Terabayashi
Junichi Aratake・Shihori Nakamura・Kazushi Kojima・Sawako Funatomi・Sayuri Takahashi
Tomoki Nishimura・Rie Hara・Daichi Tsuyuki・Yu Tanaka・Takuma Ito・Tomoyuki Kusumoto
Ken Fukuhara・Takashi Nakahori・Masaaki Hasegawa・Tetsuro Honda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

マイクロ波子宮内膜焼灼術（microwave endometrial ablation; MEA）は挙児希望のない女性の過多月経，機能性子宮出血などに対して行われる。まれに術後に妊娠が生じることが報告されているが，我々の知る範囲では国内ではまだ報告例はない。今回MEA術後妊娠の１例を経験したので報告する。症例は３妊２産の30代既婚女性で，過多月経に対してMEAを施行した。術後，過多月経は軽快し定期的に月経があった。２年後，無月経で受診し，妊娠６週と診断された。もともと挙児希望はなかったが夫婦は妊娠継続を希望した。妊娠17週に性器出血で受診し６cmの腟内胎胞脱出が認められた。夫婦は妊娠継続が困難である説明を聞き妊娠継続を断念し，18週で経腟分娩に至った。分娩８週間後に胎盤遺残が疑われており経過観察中である。MEA後妊娠で妊娠継続を希望した場合に，早産，癒着胎盤，胎児発育遅延，胎児死亡，子宮破裂，新生児死亡などの発生率が高くハイリスク妊娠であることが報告されている。また我々産婦人科医師はMEA後妊娠が起こりうることを知っておく必要があり，患者にも知らせておくことが必要であると考えられた。

Microwave endometrial ablation (MEA) is performed for hypermenorrhea or dysfunctional uterine bleeding in women who do not wish for a subsequent pregnancy. Pregnancy after MEA has been previously reported in the literature, but is rare and has not yet been reported in Japan. Here, we present a case of pregnancy after MEA.
A woman in her fourth decade with hypermenorrhea underwent MEA, which completely resolved the hypermenorrhea. Two years later, she presented with amenorrhea, and pregnancy was detected at 6 weeks of gestation. After deciding to continue the pregnancy, she presented at 17 weeks of gestation with abnormal vaginal bleeding, and we observed intravaginal amniotic sac prolapse of 6 cm. The couple decided to discontinue the pregnancy, and the fetus and placenta were vaginally delivered at 18 weeks. She is currently undergoing ongoing examinations after placental retention was suspected on ultrasonography 8 weeks after delivery. The rates of preterm delivery, adherent placenta, fetal growth restriction, intrauterine fetal death, uterine rupture, and neonatal death are reported to be high in pregnancy after MEA. It is essential that obstetricians/gynecologists be cautious of possible pregnancy after MEA, and patients should be educated about this possible outcome.

キーワード：マイクロ波子宮内膜焼灼術，MEA，妊娠
Key words：microwave endometrial ablation, pregnancy

緒　　言

マイクロ波子宮内膜焼灼術（microwave endometrial ablation; MEA）は子宮内膜機能層を熱で変性させるもので，過多月経や機能性子宮出血で貧血を呈する挙児希望のない女性に限定して行われる治療法である[1)]。代替療法には子宮全摘，gonadotropin releasing hormone agonist/antagonist，低用量ピルなどが挙げられるが，MEAは低侵襲かつ副作用の少ない治療法である。子宮内膜焼灼術には，第一世代と言われる，子宮内膜のtrans-cervical loop resection, rollbaloon ablation, laser ablationなど，および第二世代と言われるMEAなどがある。第一世代では，子宮穿孔，周囲組織（付属器，腸管，膀胱など）の損傷などの報告もあったが，MEA登場後には，これらの合併症はまれになった[2)]。ほかには第一世代，第二世代を通して，感染，出血，子宮内癒着

に伴う子宮留血腫などの合併症がある。加えて，第一世代，第二世代を通して，子宮内膜焼灼術後妊娠について報告されている。子宮内膜機能層が残っている，あるいは再生されると妊娠が起こりうる。最初のMEA後妊娠例報告は2006年である[3)]。2018年のreviewでは274例（第一世代を含む）の妊娠が検討されている[1)]。MEA後妊娠について国内での報告は我々の知る範囲ではない。今回MEA後妊娠の１例を経験したので報告する。

症　　例

30代で３妊２産の既婚女性。過多月経を主訴にX年に当科を受診した。Hb 7.8g/dLと著明な貧血を認めたが，子宮筋腫，子宮腺筋症などの器質的疾患は認めなかった。まず低用量ピルと一時的に鉄剤静注の投与を行ったところ貧血は改善した。その後低用量ピルを自己中断されたため，過多月経が再発し，X+３年に再度当科を受診した。この時にも子宮筋腫，子宮腺筋症など器質的疾患は認められず，子宮頸部，子宮体部ともに細胞診は陰性であった。患者は挙児希望なくMEAを選択した。

手術は腰椎麻酔下に行われた。まず子宮鏡で子宮内病変がないことを確認し，子宮内膜を掻爬し，ひきつづきMEAを施行した。機器はマイクロターゼ　OT-110M（アルフレッサファーマ社）を用いた。サウンディングアプリケーターを子宮底部に当たるまで挿入した。挿入深度は８～９cmだった。子宮の正中・右側壁・左側壁を，底部から２cmずつ引き抜いた位置で各々３回焼灼した（出力：70W，通電時間：50秒，施行回数：９回）。終了時に子宮鏡で内膜全周が十分に焼灼されていることを確認した。所要時間は31分であった。図１に術前・術後の超音波断層法の写真を示した。術後に無月経にはならず，28日周期で月経があったが，術前と比較して月経量の著明な減少を認め，貧血も改善した。術後３か月目（月経周期21日目）の時点で，子宮内膜の厚さは６mmと薄く，終診とした。

X+５年（術後２年目）に，無月経で当科を受診し，妊娠６週と診断された。夫婦は妊娠継続を希望した。妊娠17週５日に性器出血で受診したところ，６cm大の胎胞が腟内に脱出していた。妊娠継続が困難なことを説明したところ，夫婦はまず自然経過観察を希望した。18週０日に自然破水を来したため，夫婦は陣痛誘発に同意した。18週１日に経腟分娩に至り，児を142gで娩出した。胎盤は96gで自然に娩出されたが，分娩８週間後の診察で19.8×9.0mm大の胎盤遺残が疑われており（図２），経過観察中である。

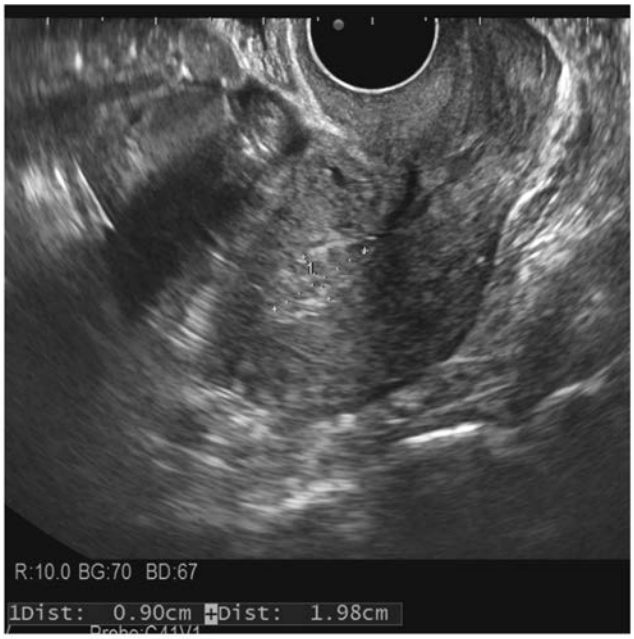


図２
分娩８週間後の超音波断層法写真。子宮内に胎盤遺残と思われる19.8×9.0mm大のやや高輝度の病変がみられる。

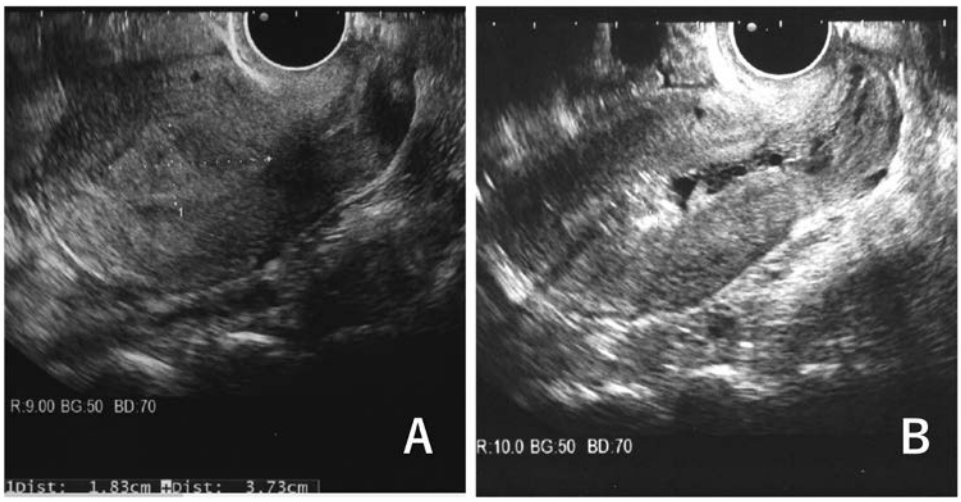


図１
術前（A）・術後（B）の超音波断層法写真。（A）手術直前に子宮内膜の厚さは18.3mmであった。（B）手術翌日に子宮内膜はごくうすくなっていた。

考　　察

MEA２年後に自然妊娠し，妊娠継続を希望されたが17週に胎胞脱出し死産に至り，胎盤遺残が疑われ経過観察中の１例を報告した。我々の知る範囲では国内初のMEA後妊娠報告である。当科ではMEA後妊娠が起こりえるという認識がこれまでなかった。MEA後妊娠の可能性と妊娠した場合のリスクについて医局で共有した。

Kohn et al.は，子宮内膜焼灼術後妊娠274例についてreviewを行っている[1)]。使用されたdeviceが記載されているものでは，子宮内膜のtrans-cervical loop resection, rollbaloon ablation, laser ablation などの第一世代が200例，MEAなどの第二世代が46例である。第二世代使用後妊娠の報告例が少ないが，これは新しい装置であるため，妊娠症例が報告されなくなった可能性がある。また手術件数母数が不明であるため第一世代と第二世代のどちらにおいて術後妊娠率が高いのかを議論するのは困難と考えられる。

焼灼術から妊娠までの期間は３週間前（手術時にすでに妊娠していた）から13年で中央値は1.5年であった[1)]。妊娠症例の80－90%で避妊はしていなかった[1)]。海外でも避妊指導が十分に行われていない可能性がある。

妊娠例のうち，術後に月経（もしくは少量の性器出血）があったかについて，記載されている79例中，月経有りが60例（76%），月経無しが19例（24%）である[1)]。無月経であれば，子宮内膜が十分焼灼されていると思われるが，無月経症例でも妊娠の可能性があることを認識する必要がある。

妊娠経過について検討すると，アウトカムが記載されている252例のうち，中絶114例（45%），流産45例（18%），異所性妊娠12例（５%），胞状奇胎１例（0.4%），胎児子宮内死亡９例（４%），早産40例（16%），正期産31例（12%）という結果である[1)]。一例報告も含まれた統計なので正確には言えないものの，妊娠継続を希望した場合に早産率が高いと推測される。

子宮内膜焼灼術後妊娠274例における産科的合併症に関しては，preterm PROM（早産期前期破水）16例，FGR（胎児発育遅延）10例，新生児死亡９例，子宮破裂７例，絨毛膜羊膜炎６例，胎児奇形５例，母体死亡１例，と報告されている[1)]。また，胎盤異常として，placenta accreta（癒着胎盤）16例，placenta increta（嵌入胎盤）12例，placenta percreta（穿通胎盤）４例，前置胎盤３例，前置血管１例と報告されている[1)]。一例報告も含まれるため，MEA後妊娠における産科合併症の正確な頻度は不明であるものの，ハイリスク妊娠であることはおそらく間違いはないであろう。癒着胎盤，産後出血などで，帝王切開と同時に子宮全摘をしたもの29例と経腟分娩後に大量出血で子宮全摘４例をしたものを含めて，子宮全摘が33例報告されている（基本的に挙児希望がない症例なので，子宮摘出の適応についてはバイアスがかかっている可能性がある）。

以上，MEA後妊娠がハイリスク妊娠と考えられることを文献考察した。早産の原因としては，子宮内癒着があって子宮内のスペースが狭いことが一因になっているのではないかと推測される。FGRの原因としては，胎盤の血流不全が考えられる。子宮破裂の原因としては，子宮筋層に熱損傷が生じた可能性が考えられる。癒着胎盤・嵌入胎盤・穿通胎盤・前置胎盤などの原因には，子宮内膜基底層の損傷により正常な胎盤形成が障害されたことが考えられる。

臨床医としてMEA後妊娠を回避する工夫について考察する。術後妊娠の回避に関しては，十分に子宮内膜が焼灼できているほど妊娠率は下がるのではないかと期待される。中本らは，十分に子宮内膜を焼灼するための手術時の操作方法の工夫や，症例選択について述べている[4)]。症例選択に関して，子宮筋腫や子宮腺筋症があると，MEAで過多月経が改善しないことがある可能性，十分に子宮内膜焼灼ができない可能性について述べており，これはわれわれも今後検討していきたい。本症例は子宮筋腫・腺筋症など器質的疾患の無い症例であり，MEA施行時に内膜掻爬を行い，子宮内膜を薄くして焼灼を行っており，子宮鏡も併用しており，手術方法としては問題がなかったと思われる。終診時の黄体期中期に子宮内膜の厚さは６mmと薄く，過多月経改善の目標は達していたと思われる。しかし子宮内膜焼灼が不十分だった可能性もあるので今後さらに術後妊娠の回避に関する工夫を検討していきたい。ただし前述のようにMEA後無月経でも妊娠例は報告されているので，子宮内膜が十分焼灼できたと考えられる症例でも，妊娠の可能性については患者に説明しておかねばならない。

今回，MEA後妊娠の１例を経験して「MEA後妊娠が起こりうること」および「MEA後妊娠はハイリスク妊娠であること」を，手術を行う医師が知っておく必要があると強く認識されられた。MEA後妊娠の可能性を説明していない場合，妊娠中絶費用の負担を求められる可能性がある。本症例は術後に少量の月経があったので，患者が妊娠に気づき妊娠６週に当院を受診した。一方，術後無月経の症例では，本人も妊娠に気づきにくく，妊娠中絶可能時期を逸して妊娠継続が必須である時期に妊娠がわかり，その結果，早産や母体大量出血等，母児に重篤な問題が生じた場合，高額医療訴訟に及ぶ可能性がある。

第一世代，第二世代を含めた子宮内膜焼灼術後の妊娠率は0.7%とされている[2)]。子宮内膜焼灼術後に妊娠の可能性があること，そのため避妊の必要があること，妊娠時にはハイリスク妊娠になる可能性が高いことなどを，

医師は患者に十分に説明しておく必要があると考えられた。前述のように当科ではMEA後妊娠の可能性を知る医師がいなかった。本症例経験後，当科では手術同意書にも，「妊娠の可能性が0.7%程度あること，避妊が必要であること，妊娠した場合にハイリスク妊娠になること」などを追記した。

利益相反

今回，アルフレッサファーマ社の器械マイクロターゼOT-110Mを用いてMEAを行った症例について報告したが，著者全員に利益相反はない。当院では現在も同器械を用いてMEAを実施している。

文　献

1）Kohn JR, Shamshirsaz AA, Popek E, Guan X, Belfort MA, Fox KA. Pregnancy after endometrial ablation: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 2018, 125(1): 43–53.
2）Sharp HT, Falcone T, Chakrabarti A. An overview of endometrial ablation. 2019, https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-endometrial-ablation. [2020.09.09]
3）Lo JSY, Pickersgill A. Pregnancy after endometrial ablation English literature review and case report. J Minim Invasive Gynecol 2006, 13: 88–91.
4）中本康介，岡本啓，野村奈南，相馬晶，藤本英夫．当院におけるマイクロ波子宮内膜アブレーション療法の治療成績．現代産婦人科　2018，67：151–155.

【連絡先】
赤松　巧将
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：ya16155@kchnet.or.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.229–232

臍帯嚢胞を認め，高次医療機関と連携することにより二次医療機関で分娩可能であった尿膜管開存症の１例

平井雄一郎・小西　晴久・張本　姿・綱掛　恵・藤本　英夫

市立三次中央病院　産婦人科

A case of patent urachus with an umbilical cord cyst that could be delivered at a secondary medical institution in cooperation with a higher medical institution

Yuichirou Hirai・Haruhisa Konishi・Shina Harimoto・Megumi Tsunakake・Hideo Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

臍帯嚢胞は尿膜管遺残や染色体異常との関連がみられる稀な先天異常である。胎児超音波検査で臍帯嚢胞を認め，出生後に尿膜管開存と診断した１例を経験したので報告する。症例は24歳，G2P1。前医にて妊娠20週の妊婦健診時に臍帯に嚢胞を指摘され，当科を紹介受診した。胎児超音波検査では胎児腹腔外の腹壁に接するように44mm大の嚢胞を認め，血管走行から臍帯嚢胞と診断した。妊娠21週に高次医療機関でも超音波による精査をしたが，臍帯嚢胞のほかに明らかな胎児奇形を認めず，以降の周産期管理は当科で行う方針とした。妊娠30週の胎児超音波検査では嚢胞は69mmと拡大，また膀胱が臍部と連続する像を認め，尿膜管開存症を疑った。それ以降の健診では臍帯嚢胞は縮小傾向となり，妊婦も当院での経腟分娩を希望したため，小児科と相談の上，経腟分娩の方針とした。妊娠38週２日に自然破水し，同日経腟分娩した。児は体重3215g，身長46.8cm，男児，Apgar Score １分後９点，５分後９点，臍帯動脈血pH7.303であった。児の臍基部には５cmの漿液性の嚢胞を認め，その周囲を約15cmの膠質が囲っていた。膀胱造影では，造影剤の臍帯への逆流を認め，尿膜管開存と診断した。手術のため高次医療機関へ転院となり，日齢３日で尿膜管切除術施行された。臍帯嚢胞を認めた場合は，出生後の円滑な診断・治療のために染色体異常や胎児奇形を鑑別に挙げ，産科，小児科，小児外科の連携が重要である。本症例においては，出生前より小児科，高次医療機関との連携を行うことで，尿膜管開存を伴う臍帯嚢胞合併妊娠の周産期管理が可能であった。また，当院のような二次医療機関での健診・出産は，妊婦の通院の負担軽減や陣発時の対応等をより迅速・柔軟に行うことができるなど多くのメリットがあったと考えている。

Umbilical cord cysts are rare anomalies associated with urachal remnants and chromosomal abnormalities. We report a case of an umbilical cord cyst detected on fetal ultrasonography that was diagnosed as a patent urachus after birth. Routine obstetric ultrasonography revealed an umbilical cord cyst at 20 weeks of gestation. We referred the patient to a higher medical institution where they found no malformations, except for the umbilical cord cyst. Ultrasonography at 31 weeks of gestation showed continuity of the urinary bladder with the umbilicus, so we suspected a patent urachus. Subsequently, the umbilical cord cyst started to shrink. The patient wanted a vaginal delivery and male infant was thus delivered at 38 weeks of gestation. He was noted to have an umbilical cord cyst surrounded by colloid tissue. Cystography revealed a patent urachus. He was referred to a higher medical institution for surgery. When an umbilical cyst is found, it is necessary to consider chromosomal abnormalities and fetal malformations to ensure smooth diagnosis and treatment after birth. In addition, close coordination between obstetrics, pediatrics, and pediatric surgery is important for detailed treatment. Pregnancy checkups and delivery at secondary medical institutions have many benefits for pregnant women.

キーワード：臍帯嚢胞，尿膜管開存，超音波診断，出生前診断
Key words：umbilical cord cyst, patent urachus, ultrasound diagnosis, prenatal diagnosis

緒　　言

胎児超音波検査により出生前にさまざまな臍帯異常を見つけることが可能となっており，それらのひとつとして臍帯嚢胞がある。臍帯嚢胞は染色体異常や尿膜管開存に伴うことがある稀な先天異常である。今回我々は，胎児超音波検査において臍帯嚢胞から尿膜管開存症を疑い，出生後に確定診断した１例を経験したので報告する。

症　　例

患者：20歳代，G2P1
既往歴：特記事項なし
家族歴：父　糖尿病

現病歴：自然妊娠成立後，近医産婦人科にて妊婦健診を受けていた。妊娠20週の妊婦健診時に臍帯の一部に嚢胞を指摘され，妊娠20週４日に当科を紹介受診した。
胎児超音波検査：胎児腹腔外の腹壁に接するように44mm大の嚢胞を認めた。嚢胞内部には血流を認めず，周囲には臍帯血管と思われる血管を認めたため臍帯嚢胞と診断した。その他には明らかな形態異常を認めず，胎児発育は週数相当で，羊水量も正常範囲内であった。
妊娠経過：妊娠21週に高次医療機関で精査したが，臍帯嚢胞の診断で，その他の胎児奇形を認めず，以降の管理も当科で行う方針とした。なお，当院は，高次医療機関まで90～120分程度の時間を要する場所に位置している。

妊娠25週の胎児超音波検査では嚢胞サイズ55mmと拡大を認めた。妊娠28週での高次医療機関での胎児超音波検査では嚢胞サイズ50mm程度と大きな変化は認めず，妊娠30週の当院での胎児超音波検査では69mmと嚢胞サイズの拡大を認めた（図１-A）。その際に膀胱が臍部と連続する像を認め，尿膜管開存症を疑った（図１-B）。

妊娠34週には嚢胞サイズ40mmと縮小傾向で，同日精査目的に施行した単純MRI検査においても同様に胎児腹側に約３cmの嚢胞とともに胎児膀胱が臍部に引き込まれる形態を認め，臍帯嚢胞と尿膜管開存症の併発が疑われた（図２-A，B）。いずれの妊婦健診でも臍帯動脈血流は嚢胞の胎児側，胎盤側でも特に違いは見られなかった。また羊水量も正常であった。臍帯嚢胞のサイズは縮小傾向であり，妊婦も経腟分娩を希望し，他科・他院との連携をとりやすい計画分娩の方針とし，妊娠38週５日に誘発分娩を予定した。しかし，妊娠38週２日に自然破水し，同日経腟分娩で出生した。児は体重3215g，身長46.8cmの男児で，Apgar Score １分後９点，５分後９

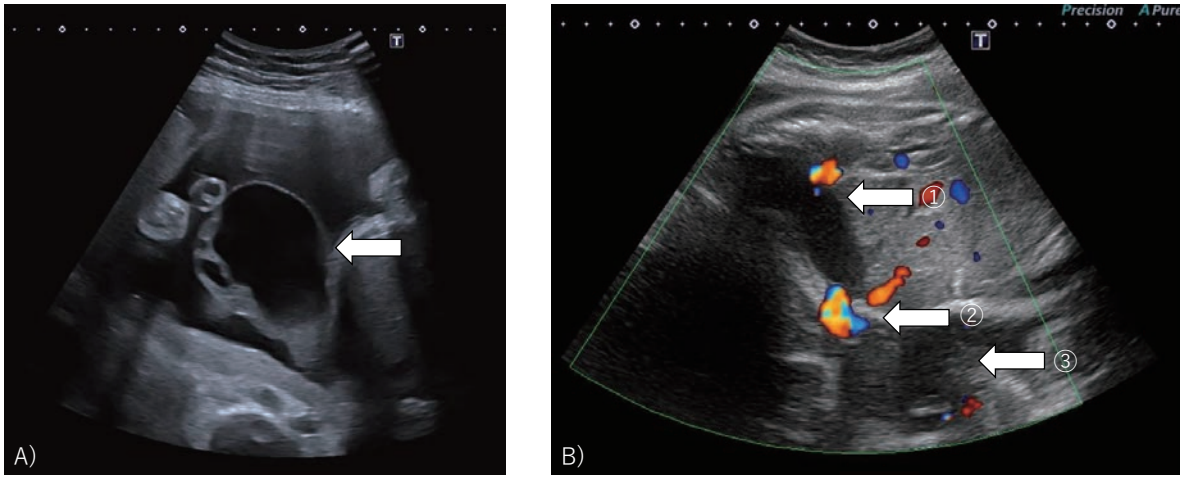


図１　妊娠30週　胎児超音波検査所見
A）胎児腹壁に接する69mm（矢印）の嚢胞を認めた。
B）膀胱（矢印①）が臍部（矢印②）を介して臍帯嚢胞（矢印③）と連続する像を認めた。

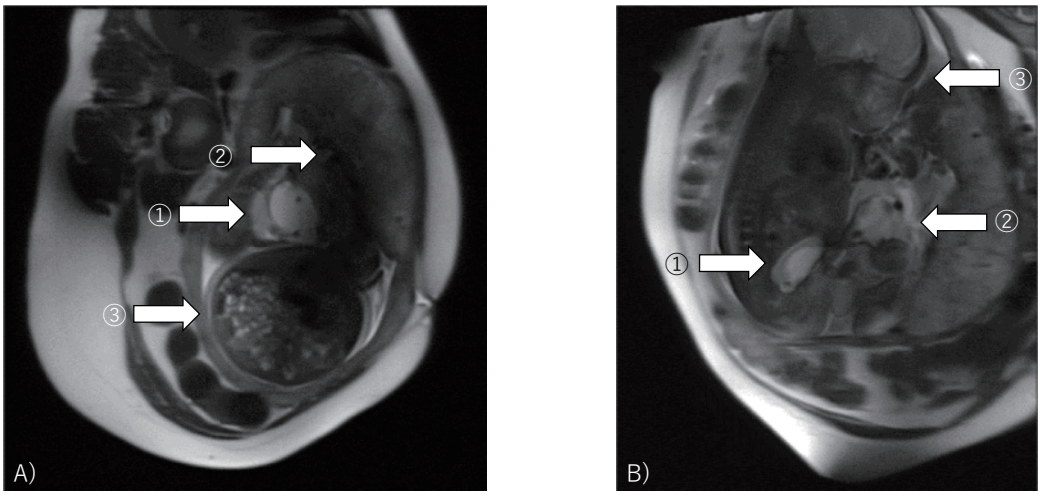


図２　妊娠34週　胎児MRI所見
A）T２強調画像　胎児水平断　胎児腹側に約３cmの嚢胞を認めた。
　矢印①嚢胞　矢印②胎盤　矢印③児腹部
B）T２強調画像　胎児矢状断　胎児の膀胱が臍部へ引き込まれる形態を認めた。
　矢印①膀胱　矢印②嚢胞　矢印③児頭

点，臍帯動脈血pH7.303で，精査加療目的に小児科入院となった。

新生児所見：娩出時の児の臍基部には５cmの漿液性の嚢胞を認め，嚢胞内は黄色漿液性の液体成分と考えられた。また，その周囲を約15cmの膠質が囲っていた（図３）。臍帯嚢胞以外は胎児には明らかな外表奇形を認めなかった。胎児超音波検査では膀胱の形に明らかな異常を認めず，臍帯との連続性ははっきりしなかったが，膀胱造影検査では，造影剤の臍帯への逆流を認め，尿膜管開存と診断した（図４）。嚢胞破裂による感染リスクもあることから紹介予定先の小児外科と相談し，同日新生児搬送となった。転院先にて日齢３日で尿膜管切除術が施行され，術後経過は良好で日齢18日で退院となった。生後１か月健診は当院で行い，小児外科の再診は術後６か月の予定である。臍帯嚢胞の病理組織検査では移行上皮で被覆された尿膜管の遺残が認められた。

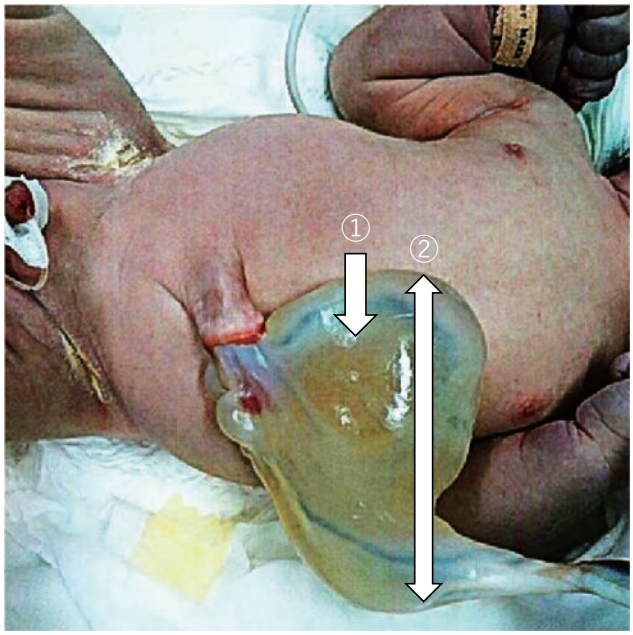


図３　出生時の臍帯嚢胞
臍基部には５cmの黄色漿液性の嚢胞（矢印①）を認め，その周囲を約15cmの膠質（矢印②）が囲っていた。

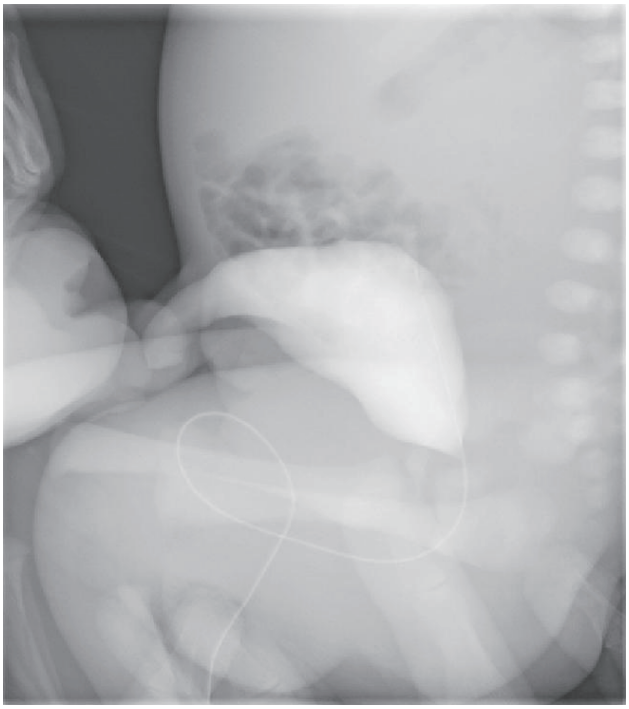


図４　出生当日の膀胱造影所見
膀胱頂部から臍帯への造影剤の流出を認めた。

考　　察

臍帯嚢胞は，妊娠第１三半期では全妊婦の３％に認め，ほとんどの嚢胞は自然消失する[1)]。しかし，妊娠第２三半期以降にも認められた場合，胎児の形態異常や染色体異常を高率に合併すると言われている[1)]。また，妊娠経過中には臍帯嚢胞の破裂や圧迫による臍帯血流障害をもたらし胎児心拍異常をきたしたとする報告が散見され，慎重な管理が必要である[2) 3)]。臍帯嚢胞は臍帯の胎児付着部付近に認めることが多く，病理組織学的には嚢胞内腔が上皮により被覆された真性嚢胞と，上皮を有さない仮性嚢胞に分類される[1)]。真性嚢胞は尿膜管遺残や卵黄腸管遺残から発生することが多く，一方で仮性嚢胞はWharton膠質の浮腫や変性，あるいは胎児尿の逆流により発生し，18トリソミー，13トリソミーなどの胎児染色体異常や横隔膜ヘルニアや脊椎欠損，鎖肛などの胎児奇形との関連が報告されている[1) 2) 4)-6)]。胎児期における画像診断では，真性嚢胞と仮性嚢胞といった病理学的な鑑別は困難であり，臍帯嚢胞を認めた場合は，上記に挙げた染色体異常や胎児奇形を鑑別に挙げ管理し，出生後の円滑な診断・治療を行うために産科，小児科，小児外科の連携が重要である。

尿膜管遺残は，10万人に１～2.5人の発生頻度で認められる稀な疾患である[7)]。尿膜管は胎生期に臍と膀胱頂部とを交通する構造物であり，通常胎生８～10週頃までに閉鎖し，正中臍ヒダと呼ばれる索状物として残存するが，その過程が障害された場合に尿膜管遺残となる[3)]。尿膜管遺残はMacNeily et al.の分類によるとその遺残形態により尿膜管開存，尿膜管洞，尿膜管性膀胱，尿膜管嚢胞などに分類される[8)]。尿膜管開存の場合には臍部から尿排泄があり早期に根治術の対象となるが，出生直後の対応が生命予後にはあまり関与しない。尿膜管洞や尿膜管嚢胞は，感染を認める場合には感染の軽快後に尿膜管摘除術が適応となる[9)]。尿膜管遺残は，妊娠中に臍帯嚢胞を呈する場合があり，本邦における臍帯嚢胞を認めた尿膜管遺残の報告11例をまとめた論文では，平均妊娠21.6週で臍帯嚢胞を指摘され，嚢胞の最大径は平均51mmで，多くの症例で妊娠経過中に増大傾向を認めている。臍帯嚢胞が増大する理由としては，胎児尿の産生

増加と関連していると考えられている[3)]。本症例は，妊娠20週で44mmの臍帯嚢胞を認め，30週で69mmまで緩徐に増大し，その後縮小傾向となり，最終的に出生時は50mmの嚢胞を認めた。妊娠30週以降縮小傾向となった原因は不明であるが，これまでの報告でも同様の経過は認められている[2) 3)]。今回尿膜管開存を出生前に診断し得た所見として胎児超音波検査及びMRIでの膀胱頂部と臍帯の連続性を示唆する所見があげられる（図１，２）。これまでの報告でもMRIで膀胱から臍に向かって，尿膜管が連続した構造物として指摘されている症例が報告されているが多くは妊娠30－35週でのMRI検査が施行されている[2) 4)]。本症例も，妊娠30週から超音波画像検査及び妊娠34週でのMRIで同様の所見を認めており，尿膜管開存の診断可能時期として今後同様の症例管理を行う際の参考になると思われる。

胎児期に臍帯嚢胞を認めた場合の分娩方法に関して一定の基準はないが，分娩時の臍帯部の圧迫・捻転・破裂による臍帯血流障害が危惧され，選択的帝王切開が選択される症例が多く，実際妊娠31週で変動一過性徐脈を認め，管理入院した報告もある[2) 3)]。しかし，経腟分娩されている症例も複数報告されており[3) 10)]，症例ごとに十分に検討を行い，分娩方法を決定する必要がある。本症例では，児の発育は順調で明らかな奇形の合併がないこと，臍帯嚢胞は縮小傾向であること，当該妊婦の家庭環境を考慮して妊婦健診や分娩時に通院が容易な当院での経腟分娩を強く希望していること，尿膜管開存の場合でも出生直後に超緊急の対応は不要であることなどから，分娩時の臍帯血流障害や出生後の新生児搬送の可能性を説明したうえで，当院で経腟分娩の方針とした。本症例は分娩時に軽度変動一過性徐脈を認めたのみで，特記すべき問題なく経腟分娩された。

今回我々は，胎児超音波検査において臍帯嚢胞から尿膜管開存症を疑い，出生後に確定診断した１例を経験した。当院は二次医療機関で，出生後に小児外科のある高次医療機関への搬送を要したが，高次医療機関へ90～120分程度の時間を要する場所に位置している。しかし，出生前より小児科と連携し，周産期管理を行っていたため，出生後の尿膜管開存の診断から搬送・手術までを円滑に行うことが可能であった。高次医療機関と連携をとりながら妊婦健診を行うことで，「地域でお産したい」という妊婦およびその家族の思いに答え，遠方の高次医療機関への通院の負担を軽減し，陣発時の対応等をより迅速・柔軟に行うことができるなど，多くのメリットがあったと考えている。

謝　辞

本症例の診療にご尽力いただきました当院小児科，県立広島病院総合周産期母子医療センターおよび小児外科スタッフの皆様に深謝いたします。

文　献

1）Diana WB, Timothy MC, Mary ED, Fergal DM. 臍帯異常．宗田聡監訳，佐村修翻訳．ニューイングランド周産期マニュアル，改訂２版．東京：南山堂，2011；910-915.
2）加藤宏章，阿部恵美子，矢野晶子，吉田文香，阿南春分，上野繁，池田朋子，田中寛希，森美妃，近藤裕司，越智博．臍帯嚢胞から尿膜管開存を診断し得た一例．現代産婦人科 2018；67：239-242.
3）升井大介，深堀優，愛甲崇人，鬮久士保利，東舘成希，橋詰直樹，七種伸行，石井信二，田中芳明，八木実．胎児期に臍帯嚢胞を指摘され，出生後に尿膜管開存症と診断された一例．日小外会誌 2018；54：1357-1362.
4）納所洋，植村貞繁，牟田裕紀，久山寿子，山本真弓，吉田篤史，渡部茂．胎児MRIで臍帯嚢胞を認めた尿膜管開存症の１例．日小外会誌 2012；48：961-964.
5）Sepulveda W, Gutierrez J, Sanchez J, Be S, Schnapp C. Pseudocyst of the umbilical cord: Prenatal sonographic appearance and clinical significance. Obstet Gynecol 1999; 93: 377-381.
6）松原正和，吉田順子，甲藤一男．巨大臍帯真性嚢胞を認め帝王切開術により正常児を得た１例．日産婦関東連会誌 2004；41：337-341.
7）堀越嗣博．臍帯嚢胞および臍帯潰瘍．周産期医学 2019；49：95-97.
8）MacNeily AE, Koleilat N, Kiruluta HG, Homsy YL. Urachal abscesses: protean manifestations, their recognition, and management. Urology 1992; 40: 530-535.
9）岸陽子，菊地健太，大串健二郎，長谷川真理子，五十嵐昭宏，畑中政博，藤野順子，池田均．待機的尿膜管摘除術の適応に関する検討．日小外会誌 2018；54：236-241.
10）笹澤智聡，品川光子，窪田文香，藤井由起子，山田香織，高木緑，戸田文香，高木靖．経腟分娩し得た仮性臍帯嚢胞の一例．関東連合産科婦人科学会誌 2012；49：327-327.

【連絡先】
平井雄一郎
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 番地
電話：0824-65-0101　FAX：0824-65-0150
E-mail：ag11415098@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.233-238

帝王切開時に子宮内にバルーンを留置し二期的子宮摘出（planned delayed hysterectomy）を行った前置癒着胎盤の２例

武田明日香・加地　剛・今泉　絢貴・祖川　英至・吉田あつ子
米谷　直人・西村　正人・苛原　稔・岩佐　武

徳島大学病院　産科婦人科

Planned delayed hysterectomy following placement of an intrauterine tamponade balloon at cesarean section for severe placenta accreta spectrum: Two case reports

Asuka Takeda・Takashi Kaji・Junki Imaizumi・Eishi Sogawa・Atsuko Yoshida
Naoto Yonetani・Masato Nishimura・Minoru Irahara・Takeshi Iwasa

Department of Perinatal Medical Center, Tokushima University Hospital

前置癒着胎盤では帝王切開時に子宮摘出を要することが多い。しかしながら，重症例では手術が非常に難しく，尿路損傷や大量出血をきたすことが多い。そのため帝王切開では胎盤はそのまま温存し，後日子宮摘出を行う二期的手術を行う施設もある。二期的手術についてはその有効性が報告される一方で，待機中に胎盤が剥離し緊急手術を要するリスクを伴う。今回，前置癒着胎盤に対し，胎盤剥離の予防のため帝王切開時に子宮内にバルーン留置を行い，計画通り３日後に子宮摘出術を施行できた２例を経験したので報告する。
〈症例１〉38歳，３回帝王切開既往。妊娠28週に前置胎盤のため紹介となった。超音波およびMRIにて前置癒着胎盤が疑われ，二期的手術を予定した。妊娠34週１日に帝王切開を施行し子宮底部横切開にて児を摘出した。胎盤剥離は認められず子宮内にネオメトロ®（蒸留水100ml注入）３個を留置し子宮を縫合した。閉腹後，両側内腸骨動脈塞栓術を施行した。術後３日目に子宮摘出を施行した。尿路の損傷はなく，出血量は2564mlだった。病理診断は侵入胎盤だった。〈症例２〉34歳，４回帝王切開既往。妊娠27週に前置胎盤のため紹介となった。超音波，MRIおよび膀胱鏡検査にて前置癒着胎盤（穿通胎盤）が強く疑われた。妊娠35週３日に予定帝王切開術を施行した。児娩出後子宮内にネオメトロ®２個留置し閉腹した。閉腹後，両側内腸骨動脈塞栓術を施行した。術後３日目にPlacental lacuna内に豊富な血流が残存していたため再度両側内腸骨動脈塞栓術を施行してから，子宮摘出術を行った。尿路の損傷はなく，出血量は2100mlだった。病理診断は穿通胎盤だった。
前置癒着胎盤に対し，二期的に手術を行うことでより安全に子宮摘出をできる可能性がある。また帝王切開時に子宮内にバルーンを留置することは胎盤剥離予防に寄与する可能性がある。

Placenta accreta spectrum (PAS) is a life-threatening condition. Cesarean hysterectomy remains the most widely accepted therapeutic approach for PAS, but poses a great risk of massive hemorrhage. Herein, we report the cases of two women with severe PAS who underwent planned delayed hysterectomies following placement of an intrauterine tamponade balloon at cesarean section (CS).
Case 1. A 38-year-old woman with a history of three CSs was referred to our hospital for placenta previa at 28 weeks of gestation. Ultrasonography strongly suggested a severe PAS. Therefore, a planned delayed hysterectomy was scheduled. CS was performed at 34 weeks of gestation. An intrauterine balloon was placed immediately after delivery of the fetus to prevent placental detachment. Hysterectomy was performed on the third day after CS, as scheduled. Blood loss during hysterectomy was 2564 mL.
Case 2. A 34-year-old woman with a history of four CSs was suspected to have severe PAS. CS was performed at 35 weeks of gestation, followed by intrauterine tamponade balloon placement. Planned hysterectomy was performed on the third day after CS, with a blood loss of 2100 mL.
Planned delayed hysterectomy may be a reasonable approach for severe PAS. An intrauterine balloon at the CS might prevent placental detachment.

キーワード：前置癒着胎盤，二期的手術，子宮内バルーン
Key words：placenta accrete spectrum, planned delayed hysterectomy, intrauterine tamponade balloon

緒　　言

前置癒着胎盤では，帝王切開時に子宮を摘出するcesarean hysterectomyが行われることが多い。しかしながら重症例では尿路損傷や大量出血をきたすことが多く，母体死亡も懸念される[1-2]。そのため帝王切開では胎盤はそのまま温存し，後日子宮摘出を行う二期的手術（planned delayed hysterectomy），胎盤の自然吸収を待つ待機的治療（conservative management）を行う施設もある[3-6]。いずれも大量出血および尿路損傷のリスク低減に有用であるという報告がある一方で，術中もしくは待機中に胎盤が剥離し緊急手術を要するリスクを伴う[4-5,7]。今回，前置癒着胎盤に対して胎盤剥離予防のため帝王切開時に子宮内にバルーン留置を行い，計画通り３日後に子宮摘出術を施行できた２例を経験したので報告する。

症　　例

症例１：39歳，６妊３産（帝王切開３回）。自然妊娠し近医で健診を受けていたが，前置胎盤を疑われ，妊娠28週０日に当院紹介となった。超音波検査では前壁を中心とした前置胎盤であり，胎盤には複数のplacental lacunaを認めた（図１a）。また膀胱への浸潤は認めないものの，sonolucent zoneは広く消失していた（図１b）。後日行った３Dカラードプラにて，子宮体下部前面に怒張・蛇行した血管が描出された（図２a）。MRIでは胎盤後面の子宮筋層は一部菲薄していたものの，膀胱壁は保たれていた（図３）。以上から前置癒着胎盤（侵入胎盤）を強く疑った。妊娠28週３日より管理入院とし，子宮収縮があり塩酸リトドリンおよび硫酸マグネシウムを投与した。子宮温存の希望は無く，二期的手術（帝王切開から３日後の子宮摘出）を行うこととした。妊娠34週１日にハイブリッド手術室で帝王切開術を施行した。術中に胎盤が剥離した場合には子宮摘出に移行できるように，尿管ステントおよび両側総腸骨動脈バルーンを留置した。その後，全身麻酔により子宮収縮を抑制しつつ，超音波下に胎盤を避け子宮底部横切開にて児を娩出した。児はsleepingの状態であり人工呼吸管理を要した。子宮体下部前面には，怒張した血管を多数認めた（図２b）。胎盤剥離が無いことを確認し，超音波下に子宮内に胎盤を圧迫するように，100mlの蒸留水を注入したネオメトロ®を３個留置した（図４）。子宮筋層を縫合し閉腹した後，両側内腸骨動脈塞栓術を施行した。手術時間56分，出血量579ml（羊水込み）だった。帝王切開術後，胎盤剥離の予防のため硫酸マグネシウムにて子宮収縮を抑制した。術後３時間に約300mlの性器出血を認めたが，そ

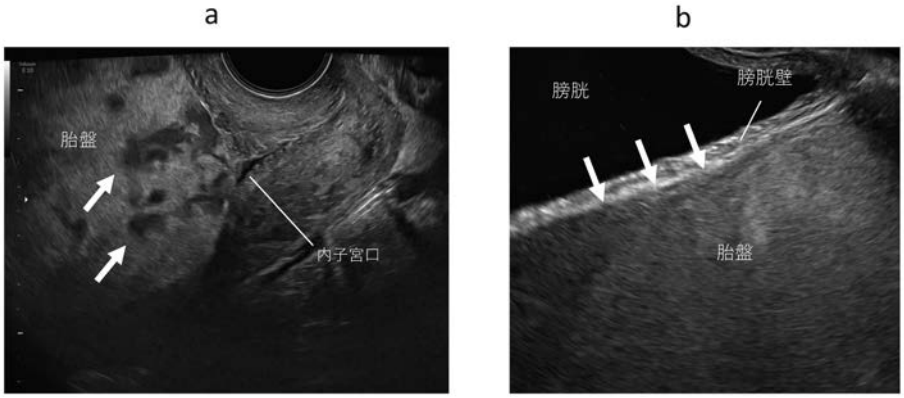


図１　症例１　経腟超音波像
a：placental lacunaを多数認める（矢印）
b：sonolucent zoneが消失している（矢印）

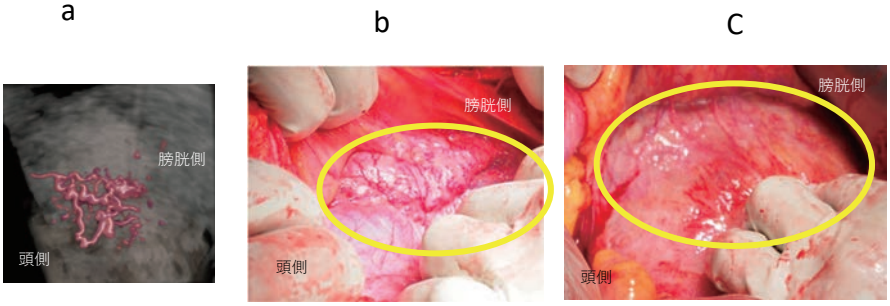


図２　症例１　子宮体下部前面の血管
a：３Dカラードプラ像（経腟走査）　怒張・蛇行した血管を認める
b：帝王切開時　超音波同様に怒張・蛇行した血管を認める
c：子宮摘出時　血管の退縮傾向を認める

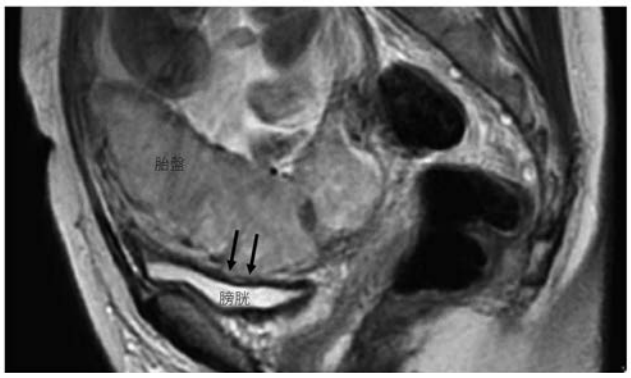


図３　症例１　骨盤MRI（T2強調）
胎盤後面の子宮筋層が菲薄しているが，膀胱壁は保たれている（矢印）

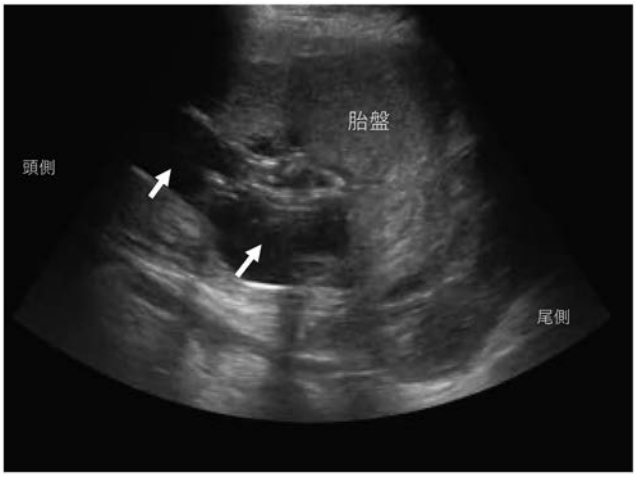


図４　症例１　ネオメトロ®留置後の超音波像（矢状断像）
子宮内に３個のネオメトロ®（矢印）を胎盤を圧排するように留置した。写真には３個のうち２個のみが描出されている。

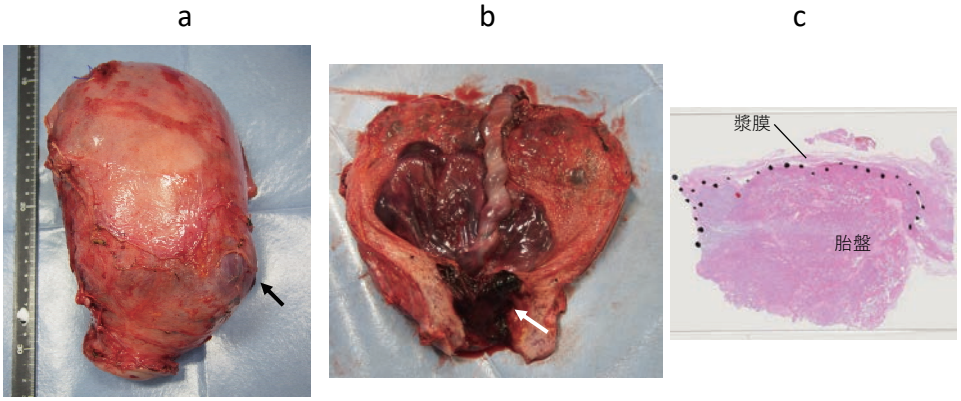


図５　症例１　摘出子宮
ａ：左側にて胎盤が突出している（矢印）
ｂ：後面を切開，内子宮口付近の胎盤が一部剥離し，凝血塊（矢印）を認める
ｃ：病理組織像　漿膜近傍まで胎盤の浸潤を認めるものの，漿膜には達しておらず侵入胎盤であった

の後減少し当日の術後出血は計500ml程であった。その後は少量の出血で経過し，予定通り帝王切開後３日目に総腸骨動脈バルーンを再留置し子宮全摘術を施行した。帝王切開時に怒張していた子宮前面の血管は帝王切開時より退縮していた（図２c）。また子宮は帝王切開時より縮小傾向にあり，組織の浮腫も軽減傾向にあった。膀胱剥離に際して出血は認めたものの尿路損傷無く行えた。手術時間３時間13分，出血2564ml（自己血600ml，照射赤血球８単位，新鮮凍結血漿６単位輸血）であった。胎盤は子宮左側で子宮筋層漿膜近くまで浸潤していたものの，漿膜には達しておらず侵入胎盤だった(図５a，c)。一方内子宮口付近の胎盤は一部剥離し，凝血塊が付着していた（図５b)。

症例２：34歳，５妊４産（帝王切開４回)。自然妊娠。前置胎盤疑いのため妊娠27週３日に当院紹介となった。超音波検査では複数の大きなplacental lacunaを認め，内部に著明な血流を認めた（図６)。膀胱と胎盤の間の

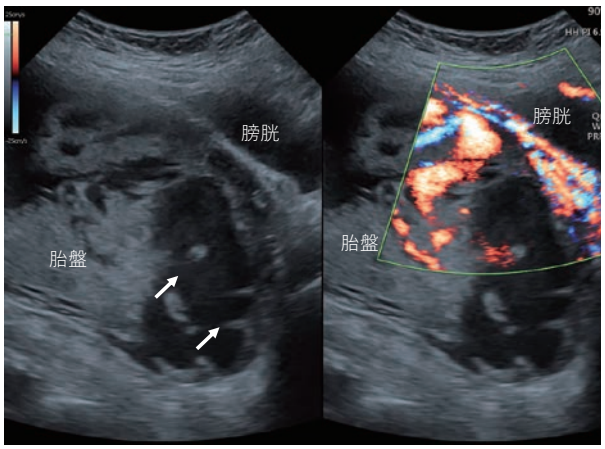


図６　症例２　経腹超音波像（矢状断像）
大きなplacental lacunaを認める（矢印)。膀胱と胎盤の間の子宮筋層は一部不鮮明で，またカラードプラにて異常な血管を認める。

子宮筋層は一部不鮮明であり，またカラードプラにて異常な血管を認めた（図６)。MRIでも胎盤と膀胱の境界は一部不鮮明であり膀胱への浸潤が疑われた（図７)。

膀胱鏡では膀胱粘膜は正常であったものの，拡張した異常血管が透見された。以上から胎盤が漿膜面に及ぶことが推察され，穿通胎盤が強く疑われた。妊娠27週４日より管理入院した。入院後，状態は安定しており妊娠35週３日に選択的帝王切開術を施行した。症例１同様に，尿管ステントと両側総腸骨動脈バルーンを留置した後に，胎盤を避け子宮底部横切開にて児を娩出した。胎盤剥離は認めず，子宮内にネオメトロ®（100ml注入）を２個留置して閉創した（図８）。手術時間54分，出血量1128ml（羊水量込み　自己血600ml輸血）だった。閉腹後，両側内腸骨動脈塞栓術を施行した。帝王切開術後より硫酸マグネシウム投与を行い，帝王切開術から３日後に子宮全摘術を行った。術直前の超音波および血管造影でもplacental lacunaに豊富な血流を認めたため，再度両側内腸骨動脈塞栓術を施行した後に子宮摘出を行った。胎盤は子宮表面から突出しており，子宮摘出時に出血した。一方で子宮前面の血管は退縮しており膀胱は特に問題なく剥離できた。手術時間４時間56分，出血2100ml

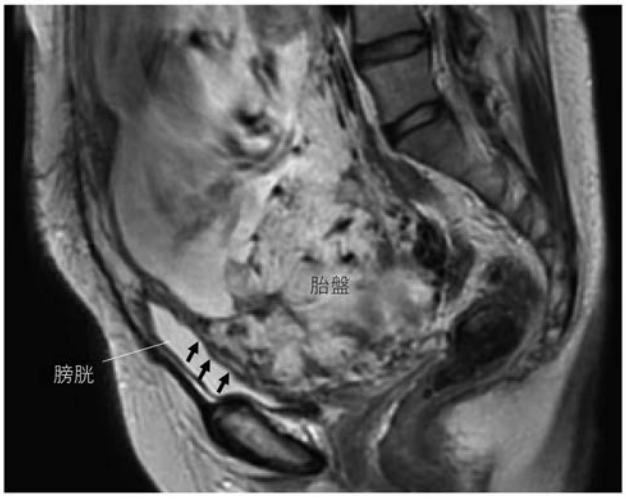


図７　症例２　骨盤MRI（T2強調）
膀胱と胎盤との境界が一部不鮮明（矢印）

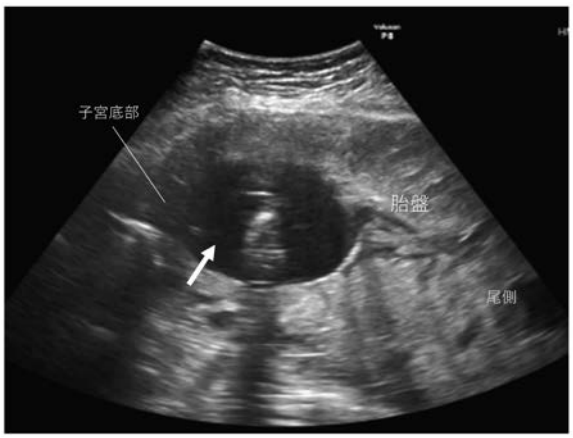


図８　症例２　ネオメトロ®留置後の超音波像（矢状断像）
子宮内に２個のネオメトロ®（矢印）を胎盤を圧排するように留置した。写真には３個のうち１個のみが描出されている。

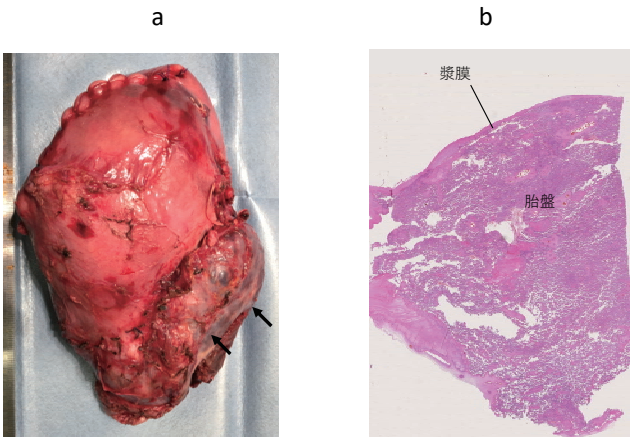


図９　症例２　摘出子宮
a：左側にて胎盤が大きく突出している（矢印）
b：病理組織像　胎盤は漿膜に達しており，穿通胎盤であった

（照射赤血球４単位，セルセーバー血450ml，新鮮凍結血漿４単位輸血）だった。胎盤は漿膜に達しており穿通胎盤が確認された（図９a，b）。

考　　察

今回，前置癒着胎盤に対して二期的手術を計画的に施行できた２例を経験した。前置癒着胎盤は帝王切開の増加により増加傾向にあるとされる[1)]。通常cesarean hysterectomyが行われるが，癒着が高度な場合は大量出血や尿路損傷を避けがたく，母体死亡も起こりうる[1-2)]。当院においても，過去にcesarean hysterectomyにて，手術時間12時間，出血量47,000mlに至った穿通胎盤を経験した。膀胱の部分切除を行い何とか子宮摘出したものの，その後も骨盤底などからの出血がつづき，止血に難渋した。さらに術後８ヵ月で尿管のダメージによる骨盤内尿腫を形成し，11ヵ月で左腎臓摘出をするに至った[8)]。この経験から重症の前置癒着胎盤と考えられる症例に対して，二期的手術を検討してきた。図10に当院での二期的手術について記した。帝王切開時にも胎盤が剥離し子宮摘出に移行する可能性があるため，尿管ステントと両側総腸骨動脈バルーンを留置

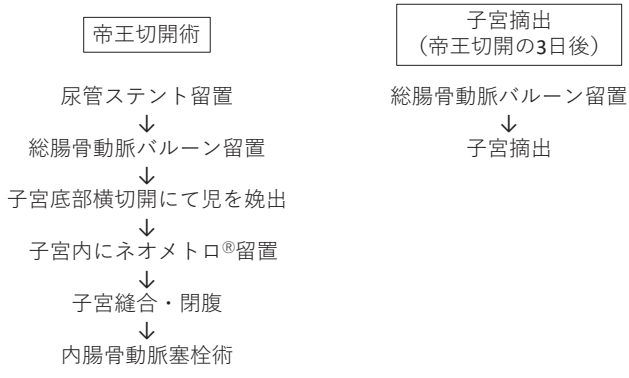


図10　当院の二期的手術

している。児娩出後には子宮内にバルーン（ネオメトロ®）を留置し，閉腹後，両側内腸骨動脈塞栓術を行う（図11）。待機中は，硫酸マグネシウム投与にて子宮収縮抑制を行う。３日後に子宮全摘術を行うが，再度両側総腸骨動脈にバルーンを挿入している。

二期的手術についてはcesarean hysterectomyより出血や尿路損傷が少ないという報告がある[3, 5]。最近もZuckerwise et al. は帝王切開から４－６週間後に子宮摘出を行う二期的手術では，帝王切開と子宮摘出術をあわせた出血量（中央値）が約1300mlであり，cesarean hysterectomyの約3000mlより有意に少なかったとし，重症な癒着胎盤では治療の選択肢となりうると述べている[5]。今回の２例においても，３日間の待機であったが子宮体下部前面の血管の退縮傾向が確認できた。出血量は少ないとは言えないものの尿路の損傷は避けることができた。また子宮が小さくなり，組織の浮腫も軽減してきており手術操作が容易になるような印象であった。一方で二期的手術は，胎盤剥離が起こると計画通りにいかないことが問題である。Zuckerwise et al.の報告でも，二期的手術を検討していた18例のうち，４例は術前・術中の出血によりcesarean hysterectomyに変更され，また二期的手術を行えた14例においても５例は出血等により計画より早くに子宮摘出を行っている。すなわち，帝王切開時およびその後の待機中は，子宮摘出術を行える体制を維持しておくことが不可欠である。当院では，長期間そのような体制を維持することは難しく，火曜日に帝王切開を行い３日後の金曜日に子宮摘出を行っている。

癒着胎盤では，帝王切開では胎盤を温存し，胎盤の自然吸収を待つ待機的治療が選択されることもある[4, 6, 9－11]。治療が成功し子宮を温存できるのが，60～80％程度と報告されている[4, 10, 11]。子宮摘出に伴う出血や臓器損傷などを回避でき，妊孕性温存も期待できる。一方で胎盤の自然吸収には13.5週（４～60週）程度を要する[4]。長期間の待機が必要であり，その間出血だけでなく敗血症やDICなどの重篤な合併症が起こりうる[4, 11]。そのため，強い妊孕性温存がある場合や重症の癒着胎盤に限定され行われている。今回の２症例はともに，妊孕性温存の希望はなく，また治療が長期に及ぶことを望まれておらず，待機的治療の適応はなかった。

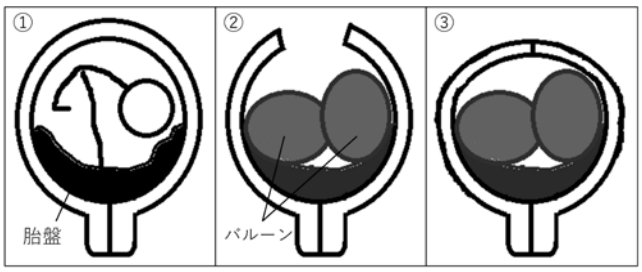


図11　子宮内バルーン留置方法
子宮底部切開にて児を娩出後，子宮内にバルーンを挿入（①②）して，子宮筋層を縫合（③）

分娩後出血において，近年Bakriバルーン®をはじめ子宮内バルーン留置が行われる。基本的には子宮内の出血点を直接圧迫することで止血を促す。Kondoh et al. は，子宮内バルーン留置が癒着胎盤の待機的治療に際しても有効であることを報告している[9, 12]。帝王切開時に，一部の胎盤が剥離した場合にバルーンを留置する。バルーンが胎盤を子宮壁に強く圧迫することにより，剥離部位からの止血を促し，さらなる胎盤剥離も抑制する。生食100mlを注入したフォーリーカテーテルを複数子宮内に留置し，そのシャフトを子宮壁から腹壁外にだし，手術翌日に抜去するとしている。一方今回の２症例では，児娩出後に胎盤剥離を認めないことを確認し，胎盤剥離の予防目的にネオメトロ®を２～３個子宮内に留置した。バルーンは抜去の必要が無いためシャフトを含め子宮内にいれた。ネオメトロ®を選択したのは，バルーンの先端に突出がないからである。Bakriバルーン®やフォーリーカテーテルは，ともにバルーン先端が突出するため，その先端が胎盤を損傷することが懸念された。最近先端の突出がなく，容量が多い子宮内バルーンも使用可能となっており，そういったバルーンがより適切な可能性もある。バルーンの留置は直接的な胎盤圧迫に加え，子宮内腔の容積がある程度維持されることで子宮収縮の抑制になることも期待した。子宮収縮は胎盤剥離を促すと考えられるため，帝王切開時の全身麻酔や術後の硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制も行った。我々の検索し得た限りにおいて，二期的手術に際して，胎盤剥離の予防目的にバルーンを留置した症例の報告はなく，今回行ったこれらの方法が胎盤剥離予防に有効であるかは今後の検討が不可欠である。ただ症例１の胎盤は一部剥離しており，手術当日の約500mlの出血は胎盤の剥離によるものだったと推察される。幸いそれ以上剥離しなかったのは，バルーンなどの剥離予防策が寄与した可能性はある。

二期的手術は，胎盤剥離や体制の維持という問題以外に，深部静脈血栓症や肺塞栓の懸念がある。帝王切開後，胎盤剥離予防のため安静とするためである。ヘパリンは出血の懸念があり使えないため，弾性ストッキングとフットポンプを使ったが，血栓症には注意が必要であると思われる。二期的子宮摘出はcesarean hysterectomyに比較し，手術の難易度が下がることが期待できる。しかしながら待機することのデメリットもあり慎重に症例を選ぶ必要がある。Zuckerwise et al.の報告でもcesarean hysterectomyだけでなく二期的子宮摘出時にも出血多量による母体死亡が１例発生している[5]。

結　　語

前置癒着胎盤に対して，計画的に二期的子宮摘出を行った症例を経験した。出血量は少なくはなかったものの比較的安全に行えた。その際，胎盤剥離予防のため子宮内バルーン留置や子宮収縮抑制などを行い，胎盤剥離をできるだけ回避する工夫を行った。短間隔の二期的子宮摘出術は，体制の面からも比較的導入しやすく，穿通胎盤など高度の癒着が予想される症例では有効な治療法になりうると考えられた。

私の今回の論文に関連して，開示すべき利益相反状態はありません。

文　　献

1）Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accrete. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(5): 430-439.

2）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): 66-69.

3）Lee PS, Kempner S, Miller M, Dominguez J, Grotegut C, Ehrisman J, Previs R, Havrilesky LJ, Broadwater G, Ellestad SC, Secord AA. Multidisciplinary approach to manage antenatally suspected placenta percreta: updated algorithm and patient outcomes. Gynecol Oncol Res Pract 2017; 4: 11.

4）Sentihes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, Winer N, Pierre F, Benachi A, Dreyfus M, Bauville E, Caputo DM, Marpeau L, Descamps P, Goffinet F, Bretelle F. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. Obstet Gynecol 2010; 115(3): 526-534.

5）Zuckerwise LC, Craig AM, Newton JM, Zhao S, Bennett KA, Crispens MA. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum. Am J Obstet Gynecol 2020; 222(2): 179.e1-9.

6）Kondoh E, Kawasaki K, Chigusa Y, Mogami H, Ueda A, Kawamura Y, Konishi I. Optimal strategies for conservative management of placenta accreta: areview of the literature. Hypertens Res Pregnancy 2015; 3: 19-27.

7）O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(6): 1632-1638.

8）山本恭代，市原興基，坂本健，下地覚，大豆本圭，尾崎啓介，津田恵，楠原義人，森英恭，布川朋也，山口邦久，福森知治，高橋正幸，金山博臣，井崎博文．膀胱への穿通胎盤にて帝王切開，子宮全摘，膀胱部分切除術施行後に骨盤内尿腫を形成し，真性尿失禁をきたした1例．西日本泌尿器科 2018；80(10)：553-557.

9）Kondoh E, Kawasaki K, Kawamura A, Ueda A, Fujita K, Konishi I. Successful management of intraoperative hemorrhage from placenta previa accreta: intrauterine tamponade balloons brought out through the abdominal wall. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(3): 309-311.

10）Miyakoshi K, Otani T, Kondoh E, Makino S, Tanaka M, Takeda S; Perinatal Research Network Group in Japan. Retrospective multicenter study of leaving the placenta in situ for patients with placenta previa on a cesarean scar. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 140(3): 345-351.

11）Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D, Secord AA, Lee P, Turan OM, Huls C, Abuhamad A, Simhan H, Barton J, Wright J, Silver R, Belfort MA. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213(6): 755-760.

12）近藤英治．癒着胎盤　産科と婦人科　2020；9(15)：1003-1007.

【連絡先】
武田明日香
徳島赤十字病院産婦人科
〒773-8502　徳島県小松島市小松島町字井利ノ口103番
電話：0885-32-2555　FAX：0885-32-6350
E-mail：asuka.motoyama214@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.239–243

卵巣原発類内膜境界悪性腫瘍の一例

村上　明弘・平野恵美子・藤田　麻美・住浪　義則

山陽小野田市民病院産婦人科

A case of endometrioid borderline ovarian tumor

Akihiro Murakami・Emiko Hirano・Mami Fujita・Yoshinori Suminami

Department of Obstetrics and Gynecology, Sanyo-onoda Municipal Hospital

卵巣子宮内膜症に合併する卵巣腫瘍の組織型は類内膜腫瘍と明細胞腫瘍が多く，特に類内膜腫瘍のうち境界悪性・悪性に分類される場合は悪性が多く，境界悪性は極めてまれである。今回，卵巣原発類内膜境界悪性腫瘍の一例を経験したので報告する。症例は39歳の未婚女性で，充実性左卵巣腫瘍を認めるために左付属器摘出術を実施した。妊孕性温存も考慮して術中迅速病理検査を行った結果，類内膜境界悪性腫瘍の診断であった。腹腔内検索に加えて，腹腔洗浄細胞診および温存卵巣の生検を行い閉腹した。最終病理診断の結果，摘出卵巣だけではなく温存卵巣にも類内膜境界悪性腫瘍を認めたために十分なインフォームドコンセントを行い，追加手術を実施した。類内膜境界悪性腫瘍は術中迅速病理検査でも過小評価されることが多いため，丹念な腹腔内検索と複数回の手術の可能性についての十分なインフォームドコンセントが必要である。

Endometrioid borderline tumors (EBTs) of the ovary are rare tumors with low malignant potential. Herein, we report a case of ovarian EBT. A 39-year-old woman with a left ovarian tumor underwent left salphingo-oophorectomy. Analysis of intraoperative frozen sections of the tumor suggested an EBT of the left ovary. Furthermore, analysis of formalin-fixed paraffin-embedded specimens revealed the same pathological findings as the left ovary in a right ovarian biopsy specimen. After obtaining informed consent, an additional operation was performed, and the final pathological diagnosis was EBT in both ovaries with uterine intraepithelial neoplasia. This EBT case was difficult to distinguish from malignant ovarian tumors preoperatively. It is difficult to distinguish EBT from endometrioid carcinoma using intraoperative frozen section analysis. It is especially necessary to perform careful examinations of the abdominal cavity and obtain sufficient informed consent regarding the possibility of additional operations.

キーワード：類内膜境界悪性腫瘍，子宮内膜症
Key words：endometrioid borderline tumor, endometriosis

緒　　言

卵巣原発類内膜腫瘍の多くは子宮内膜症に合併し，形態的にも子宮内膜腫瘍に類する腫瘍群である。組織学的には類内膜腺癌の頻度が高く，間質浸潤を欠く類内膜境界悪性腫瘍はまれである[1)]。今回，卵巣原発類内膜境界悪性腫瘍の一例を経験したので報告する。

症　　例

症例は39歳，未婚，身長 163.9cm，体重 56.5kg，0妊，初経は13歳，月経周期は不整，治療を必要とする月経困難症はなかった。既往歴・家族歴・アレルギーには特記すべき事項はなかった。

３か月前に子宮癌検診を受けていたが子宮頸部細胞診は異常なく，子宮筋腫の存在を指摘されていた。１か月前より下腹部に違和感を自覚し近医を受診し，緩下薬を処方されたが症状が改善しないために再度受診した。腹部CTによる精査の結果，骨盤部腫瘍を認めたために当科へ紹介となった。

初診時の診察では，性器出血は認めず，経腟超音波検査で子宮後方左側に高輝度部分を伴う60×40mmの充実性腫瘤を認め（図１A），また子宮底部に約４cmの漿膜下筋腫を認めた。子宮内膜の不整や著しい肥厚はなかった。腫瘍マーカーはCA19-9 129.60 U/ml，CA125 36.0 U/mlと上昇し，SCC，CEAは基準範囲内であった。骨盤部MRIを示す。子宮の左背側に68×48×55mmの充実性腫瘤があり，T2強調像では全体的には低信号であるが，部分的に嚢胞様に高信号の部分が認められた（図１B）。拡散強調像では高信号として認められ（図１C），gadrinium造影によって腫瘤の周辺に造影効果が認められた（図１D）。以上の所見より，左卵巣の粘液性嚢胞腺癌や転移性腫瘍を考慮した。さらに，充実性腫瘍であるために転移性腫瘍の除外を目的として上部・下部消化管を精査したが異常はなかった。以上よ

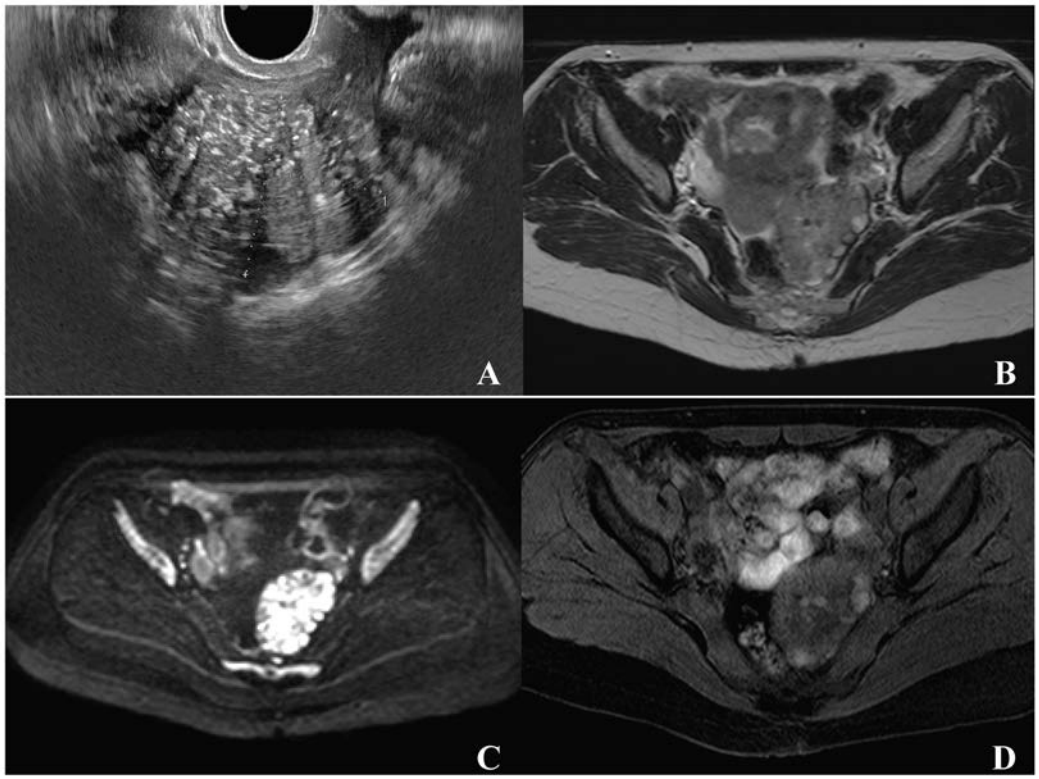


図１
A　経腟超音波検査所見
B　T2強調画像，C　拡散強調画像，D　gadrinium造影所見（いずれもMRI検査）

り，悪性腫瘍の可能性もある左卵巣原発腫瘍と診断し，未婚であることより妊孕性温存を考慮した手術を行う方針とした。

開腹所見を示す。腹腔内には腹水はなく，左卵巣は超鶏卵大に腫大しており（図２A），子宮底部に５cm程度の漿膜下筋腫を認めた。また，右卵巣は外観上正常所見であった（図２A）。腹腔内には異所性子宮内膜症を疑う所見はなく，丹念な触診による検索では播種性病変は認めなかった。腹腔洗浄細胞診および子宮表面，膀胱子宮窩腹膜，壁側腹膜表面，肝表面，後腹膜表面，ダグラス窩腹膜表面より擦過細胞診を実施した。引き続いて左付属器切除術を行い，術中迅速病理検査を実施した。摘出した左卵巣腫瘍は肉眼的には表面平滑な充実性で，割面では黄白色の充実性多結節構造を示し，一部嚢胞状の部位を伴っていた（図２B）。術中迅速病理検査の結果は類内膜境界悪性腫瘍であったために，肉眼的には播種病変がない大網を部分切除し，生検のために右卵巣の一部を楔状切除した。妊孕性を温存するためにすべての摘出物の最終病理結果を検討して追加手術の必要性を決定する方針として閉腹した。腹腔洗浄細胞診および各所の擦過細胞診は陰性であった。最終病理組織検査では卵巣間質は比較的多く（図２C），高クロマチン性で核小体明瞭の類円形の大小不同の核を有した細胞が乳頭状・管状に増生し（図２D），morulaが目立っていた（図２E）。細胞異型は高度ではなく，破壊性間質浸潤がないことより類内膜境界悪性腫瘍と病理診断した。摘出した大網には腫瘍性病変は認めなかったが，楔状切除した右卵巣の一部にも左卵巣腫瘍と同様の病理組織所見を認めた（図２F）。以上より卵巣類内膜境界悪性腫瘍進行期ＩB期と確定診断し，本人および家族へ病状説明を行った上，結果追加手術を実施する方針となった。腹式単純子宮全摘術および右付属器摘出術を実施した（図３A）。温存した右卵巣には類内膜境界悪性腫瘍を認め，また子宮内膜にもmorulaが目立つ子宮内膜異型増殖症が認められた（図３B，C）。術後よりエストロゲン補充を行いながら経過観察しているが，１年２か月経過した時点では再発所見を認めていない。

考　　察

類内膜境界悪性腫瘍は，多くの場合は子宮内膜症に合併し，形態的にも子宮内膜腫瘍に類する非常にまれな腫瘍である。Koonings et al.は類内膜境界悪性腫瘍の割合は良性・境界悪性卵巣腫瘍のわずか0.1％程度であると報告している[1)]。腫瘍の発生としてKurman et al.が提唱するＩ型腫瘍に分類されており，子宮内膜症から段階的に発生すると考えられている[2)]。実際に類内膜境界悪性腫瘍の報告例計122例のうち56例（46％）が子宮内膜症に合併していた[3-6)]。さらに，これら症例のうち子

宮摘出が実施された43例中23例（53%）に内膜ポリープ，内膜増殖症，あるいは内膜癌の合併が報告されている[3-6]。今回の症例では，臨床的に子宮内膜症の存在を疑う月経困難症はなく，実際に開腹手術時の腹腔所見でも肉眼的には子宮内膜症病変を考える所見はなかった。また，追加手術で摘出した子宮には子宮内膜異型増殖症が認められた。この症例は年齢を考慮し，不正性器出血はなく，画像検査でも子宮内膜に明らかな病変がないために，子宮内膜細胞診・組織診を行わなかった。妊孕性温存手術を考慮していたこと，また初回手術で類内膜境界悪性腫瘍が判明し，半数以上の症例で子宮内膜病変が合併していることより，子宮摘出前に子宮内膜組織診を行うべきであったと思われる。本症例では子宮および卵巣の病変は類似の組織像を示しており，卵巣腫瘍は転移性腫瘍である可能性も考えられた。よって，詳細な病理学的検討を実施した結果，両側卵管に病変はなく，また両側卵巣の病変は被膜にはなく，実質にのみ存在していた。以上より，本症例は転移性卵巣腫瘍であるという根

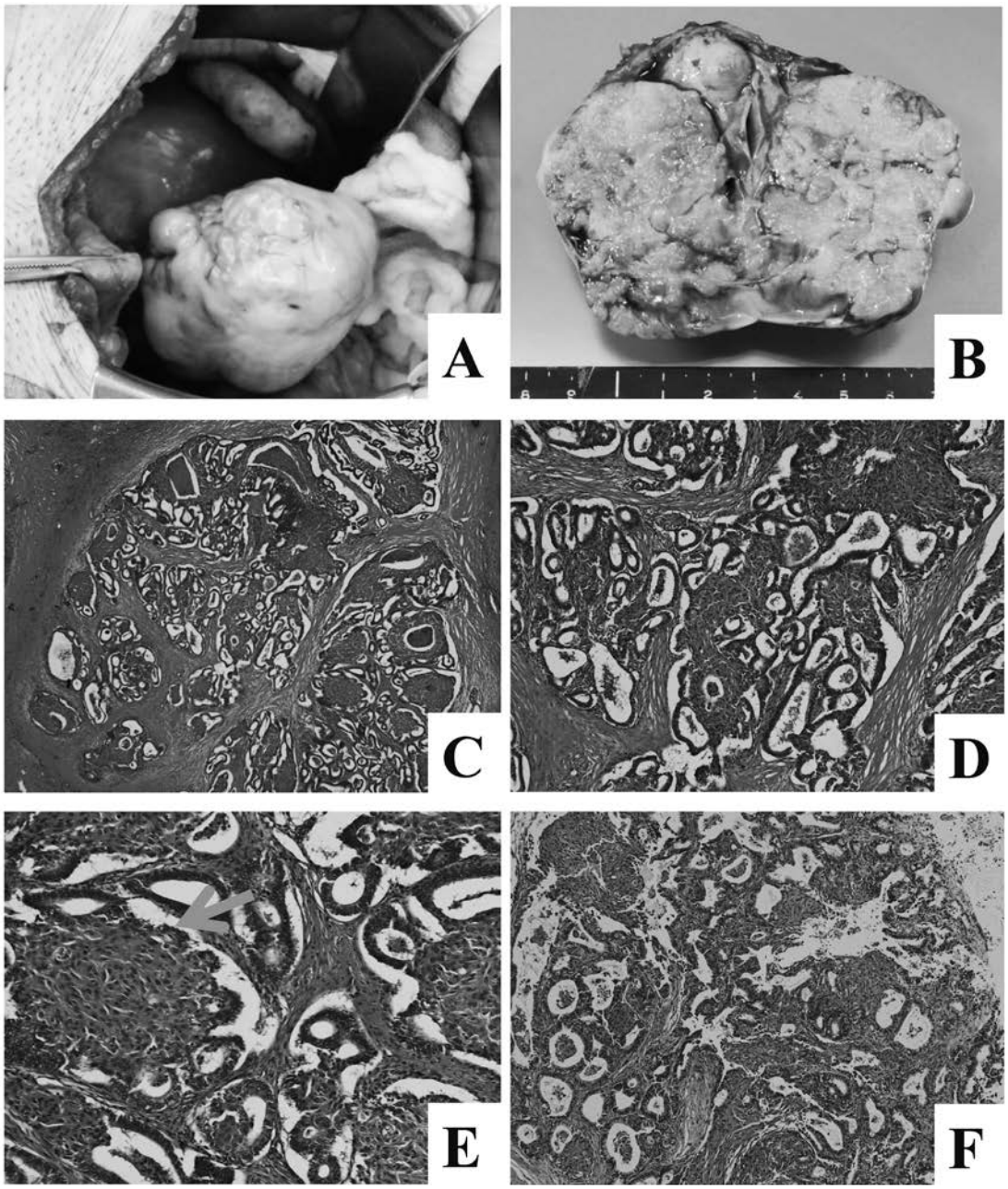


図2

A　開腹所見　手前側に超鶏卵大の左卵巣腫瘍を認める。奥側に正常外観の右卵巣を認める。
B　左卵巣腫瘍の割面
C　左卵巣腫瘍（HE染色　40倍）間質部分に富んだ腫瘍である。
D　左卵巣腫瘍（HE染色　100倍）高クロマチン性で核小体明瞭の類円形の大小不同の核を有した細胞が乳頭状・管状に増生している。細胞異型は高度ではなく，破壊性間質浸潤はない。
E　左卵巣腫瘍（HE染色　200倍）morula（矢印）を認める。
F　右卵巣楔状切除部分（HE染色　100倍）左卵巣腫瘍と同様の組織所見を認める。

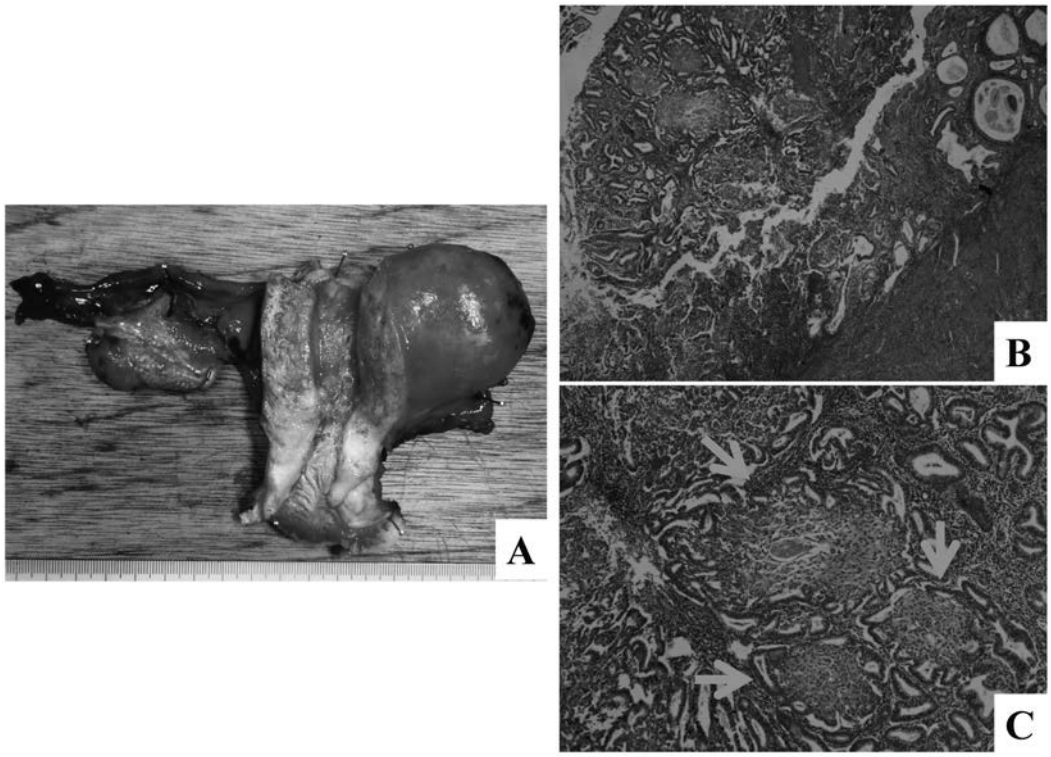


図３
A　追加切除時の子宮及び右付属器　子宮内膜には肉眼的には病変を認めない。右卵巣は正常外観。子宮前壁に漿膜下筋腫を認める。
B　子宮内膜の病理所見（HE染色　100倍）子宮内膜上皮内にのみ病変を認める。
C　子宮内膜の病理所見（HE染色　200倍）morula（矢印）を認める。

拠に乏しく，卵巣原発類内膜境界悪性腫瘍と診断した。

一般的に上皮性境界悪性腫瘍と判明した場合，妊孕性温存手術を行う場合，外観上明らかに異常がない温存卵巣に対して組織採取を行うことについてはガイドラインで明記されていない[7)]。その理由として妊孕性温存手術を行った症例は基本術式を行った場合と比較して再発率が高いことが報告されているが，再発腫瘍が組織学的に境界悪性腫瘍である場合が多いために生命予後に寄与しないためである[8, 9)]。今回の症例では術前に十分な説明を実施し組織採取を行った結果，対側卵巣にも類内膜境界悪性腫瘍を早期に確認できた。類内膜境界悪性腫瘍は，転移や再発はまれで，生命予後はよい疾患であるが，子宮内膜症から段階的に発生すると考えられているⅠ型腫瘍に分類されている性格上，今回の症例は生検をしなければ，将来的に温存卵巣に浸潤癌が発生したことも考えられる。妊孕性温存を検討する症例では，温存卵巣に病変がないことを評価する必要性があり，また温存した場合は厳重な管理が必要とされる。よって，本症例のような類内膜境界悪性腫瘍では，組織採取も含めて温存卵巣の評価を慎重に行うことが必要と考えられた。

術中迅速病理検査は，卵巣腫瘍に対する適切な手術方式を手術中に決定するうえで重要な役割を果たしているのは周知のことである。今回の症例では術前の画像診断上は悪性の可能性が十分疑われる症例であったが，術中迅速病理検査によって類内膜境界悪性腫瘍と診断されたため，一旦は妊孕性温存手術を行った。Cross et al. の報告では，術中迅速病理検査で類内膜境界悪性腫瘍と診断された22例のうち19例が最終病理診断で悪性腫瘍と診断されている[10)]。つまり，術中迅速病理検査では類内膜境界悪性腫瘍と診断することは非常に難しく，過小評価される傾向が高いということである。Nakagawa et al. の報告では妊孕性温存の必要性がない症例が対象であるが，術中迅速病理検査で類内膜境界悪性腫瘍と診断された４例はいずれも初回手術でリンパ節郭清を含む手術が実施されていたが，最終診断でも類内膜境界悪性腫瘍であった[6)]。過小評価される場合も多いため，複数回の手術の可能性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と思われる。

類内膜境界悪性腫瘍の特徴的なMRI 所見について検討された報告がない。これは類内膜境界悪性腫瘍がまれな腫瘍であることが原因と考えられる。今回のMRI所見では，充実性の腫瘍でありT2強調像で全体的には低信号で，部分的に嚢胞様に高信号部分が認められたのは，病理組織学的に間質部分が多いことが反映されたためと考える。子宮内膜症から発生した境界悪性粘液性腫瘍のMRI所見として，T1およびT2強調像で高信号の内容液を含む嚢胞性病変に，低ないし中等度の信号を示す壁在結節を有すると報告されている[11)]。しかし，これらの特

徴は他の境界悪性腫瘍や上皮性悪性腫瘍でも認められる所見であり，特徴的MRI所見であるとは言い難い。多数の類内膜境界悪性腫瘍症例での特徴的MRI所見の解析が望まれる。

今回，まれな腫瘍である類内膜境界悪性腫瘍の一例を経験した。術前の画像診断で類内膜境界悪性腫瘍と診断することは困難で，また術中迅速病理診断でも類内膜境界悪性腫瘍と診断することは非常に難しく，過小評価されることが多い。類内膜境界悪性腫瘍と診断された場合は，妊孕性温存手術に際して慎重な腹腔内検索とともに温存卵巣の組織採取については検討の余地があると思われた。また，最終的に類内膜癌と診断される症例も多いため複数回の手術の可能性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。

本論文にかかわる著者の利益相反：なし

文　献

1）Koonings PP, Campbell K, Mishell Jr DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. Obstet Gynecol 1989; 74: 921–926.
2）Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34: 433–443.
3）Snyder RR, Norris HJ, Tavassoli F. Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 46 cases. Am J Surg Pathol 1988; 12: 661–671.
4）Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1465–1479.
5）Roth LM, Emerson RE, Ulbright TM. Ovarian endometrioid tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 30 cases with comparison to well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1253–1259.
6）Nakagawa E, Abiko K, Kido A, Kitamura S, Yamaguchi K, Baba T, Minamiguchi S, Matsumura N. Four cases of endometrioid borderline ovarian tumour: case reports and literature review. BJR Case Rep 2017; 4: 20170062.
7）日本婦人科腫瘍学会　卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020年版　第５版.
8）Morris RT, Gershenson DM, Silva EG, Follen M, Morris M, Wharton JT. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors Obstet Gynecol 2000; 95: 541–547.
9）Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. J Clin Oncol 2001; 19: 2658–2664.
10）Cross PA, Naik R, Patel A, Nayar AGN, Hemming JD, Williamson SLH, Henry JA, Edmondson RJ, Godfrey KA, Galaal K, Kucukmetin A, Lopes AD. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gateshead Cancer Centre experience. BJOG 2012; 119: 194–201.
11）Kataoka M, Togashi K, Koyama T, Yamaoka T, Iwasa Y, Fujii S, Konishi J. MR imaging of müllerian mucinous borderline tumors arising from endometriotic cysts. J Comput Assist Tomogra 2002; 26: 532–537.

【連絡先】
村上　明弘
山陽小野田市民病院産婦人科
〒756-0084　山口県山陽小野田市東高泊 1840-3
電話：0836-83-2355　FAX：0836-83-0377
E-mail：aki-chi@blue.meggaegg.ne.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.245–250

妊娠中に発症した結節性紅斑・関節炎を伴う肉芽腫性乳腺炎の一例 ～自験例と本邦報告例の検討～

田中奈緒子・久保　倫子・保崎　憲人・兼森　雅敏・岩間かれん
築澤　良亮・森川　恵司・植田麻衣子・片山　陽介・玉田　祥子
関野　和・依光　正枝・上野　尚子・石田　理・児玉　順一

広島市立広島市民病院　産科婦人科

A case of maternal granulomatous mastitis with erythema nodosum and arthritis found in pregnancy: A case report and review of the literature from Japan

Naoko Tanaka・Rinko Kubo・Kento Hosaki・Masatoshi Kanemori・Karen Iwama
Yoshiaki Tsukizawa・Keiji Morikawa・Maiko Ueda・Yosuke Katayama・Shoko Tamada
Madoka Sekino・Masae Yorimitsu・Naoko Ueno・Makoto Ishida・Junichi Kodama

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

肉芽腫性乳腺炎は，比較的稀な肉芽腫形成性の良性炎症性疾患であり，炎症性乳癌や乳腺膿瘍と類似した症状を呈するため鑑別を要する。発熱・結節性紅斑・関節炎などの全身症状を伴うことがあり鑑別に有用な情報となる。今回，妊娠中に発症した結節性紅斑・関節炎を伴う肉芽腫性乳腺炎の一例を経験したので報告する。症例は35歳，４妊２産（経腟分娩２回，自然流産１回）。自然妊娠後，当院で妊婦健診を施行していた。妊娠26週に四肢関節痛を主訴に近医整形外科を受診した。関節炎が疑われ，鎮痛薬内服および装具固定で安静加療となったが，数日後に前腕や下腿に有痛性の結節性紅斑が出現した。四肢関節痛は徐々に増悪し，立位保持や自力歩行が困難となり，妊娠28週に精査目的に当科入院となった。入院２日目に膠原病内科に紹介となった。特定の感染や膠原病との関連性は認められなかった。再度，患者に病歴聴取を行い，関節痛が出現する数日前に有痛性の左乳房腫瘤を自覚していたとの情報を得た。入院４日目に乳腺外科に紹介となった。診察所見や乳房超音波検査から乳癌が強く疑われた。治療方針および妊娠継続に関して多職種での協議を行っていたところ，文献報告から肉芽腫性乳腺炎が鑑別に挙がった。乳房組織生検より肉芽腫性乳腺炎と診断され，悪性所見は認めなかった。精査中に四肢関節痛や結節性紅斑は自然軽快し，自力歩行可能となり，入院11日目に退院となった。妊娠35週には関節炎や結節性紅斑の症状はほぼ消失した。妊娠39週に経腟分娩にて3526gの女児を出産した。産後，左乳房の腫脹は徐々に軽快し，発症から１年半後のフォローアップで再燃なく経過している。乳房の硬結腫瘤を認め，発熱・結節性紅斑・関節炎などの全身症状を伴う場合は本疾患も念頭に置き，類似症状を示す炎症性乳癌や乳腺膿瘍との鑑別を慎重に行うことが重要である。

Granulomatous mastitis (GM) is a rare benign breast disease characterized by granulomatous inflammation. The clinical presentation mimics that of breast abscesses or breast cancer. Some systemic manifestations such as fever, erythema nodosum (EN), and arthritis help in the differential diagnosis of GM. Here, we present a case of GM associated with EN and arthritis in pregnancy. A 35-year-old woman, gravida 4 para 2, complained of joint pain at 26 weeks of gestation. A few days later, she found painful EN in her extremities. Her joint pain worsened and she could not stand by herself. Precise examination at the Department of Collagen Disease, Internal Medicine, revealed no definite evidence of collagen disease or infection. On reviewing her medical history, we found a left breast mass. We referred her to the Department of Breast Surgery. On physical examination, they strongly suspected breast cancer. However, the pathological diagnosis was GM. The symptoms of EN and arthritis spontaneously improved. She gave birth at 39 weeks of gestation. After delivery, the breast mass also became smaller. There was no recurrence at the 1.5-year follow-up. While evaluating a breast mass with fever, EN, and arthritis, careful diagnosis is necessary, and GM should be considered.

キーワード：肉芽腫性乳腺炎，結節性紅斑，関節炎
Key words：granulomatous mastitis, erythema nodosum, arthritis

緒　　言

肉芽腫性乳腺炎（Granulomatous mastitis）は，比較的稀な良性炎症性疾患である。臨床的に乳癌や乳腺膿瘍と類似しているため鑑別を要する。発熱・結節性紅斑・関節炎などの全身症状を伴うことがあり鑑別に有用な情報となる。発生機序は未だ明らかではないが，近年*Corynebacterium Kroppenstedtii*（以下，*C. Kroppenstedtii*）感染との関連が示唆されている[1,2,3]。今回，妊娠中に発症した結節性紅斑・関節炎を伴う肉芽腫性乳腺炎の一例を経験したので報告する。

症　　例

患者：35歳　４妊２産（自然流産１回，経腟分娩２回）
既往歴：なし
家族歴：なし
内服薬：なし
現病歴：自然妊娠後，当院で妊婦健診を施行していた。妊娠26週に四肢関節痛を主訴に近医整形外科を受診。関節炎が疑われ，鎮痛薬内服および装具固定で安静加療となったが，数日後に前腕や下腿に有痛性の結節性紅斑が出現した。四肢関節痛は徐々に増悪し，立位保持や自力歩行が困難となり，妊娠28週に精査目的に当科入院となった。

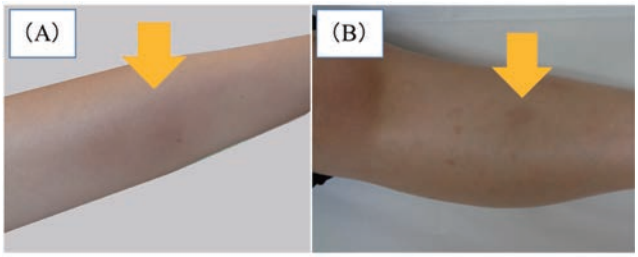
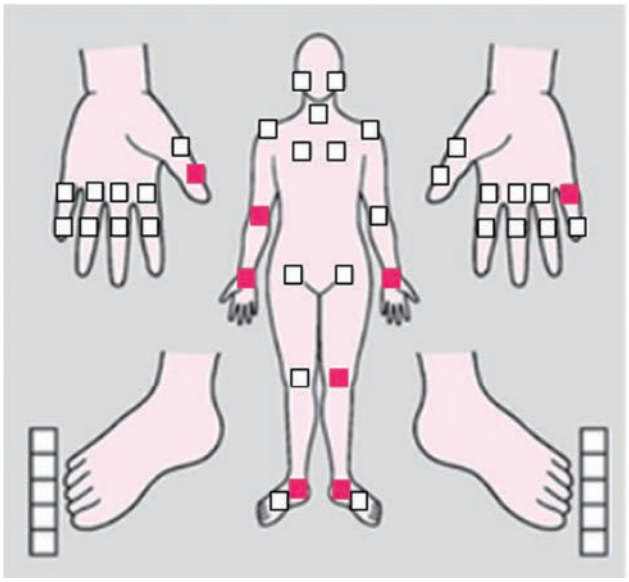


図１　両側の（A）前腕・（B）下腿に散在する類円形の結節性紅斑

入院時身体所見：体温 37.2度，血圧 99/56mmHg，脈拍数 88/分
両前腕・両下腿に類円形で圧痛を伴う２～３cm大の紅斑が散在（図１）し，両手足に非対称性に関節痛（図２）を認めた。全身のリンパ節腫脹，胸部症状や消化器症状は認めなかった。
入院時血液検査所見：（下線部は異常値）WBC $12.8\times10^3/\mu l$，RBC $339\times10^4/\mu l$，Hb 10.4g/dl，Plt $28.6\times10^4/\mu l$，CRP 11.84mg/dl，RF 4.8U/ml，CH50 63.7/ml，C3 161mg/dl，C4 26mg/dl，フェリチン 108.8ng/ml，血沈 50mm，ASK（anti-streptokinase antibody）640倍（正常値 1280倍未満），ASO（anti-streptolysin O antibody）179IU/ml（正常値 240IU/ml



■ 疼痛部位
図２　四肢関節痛の分布図

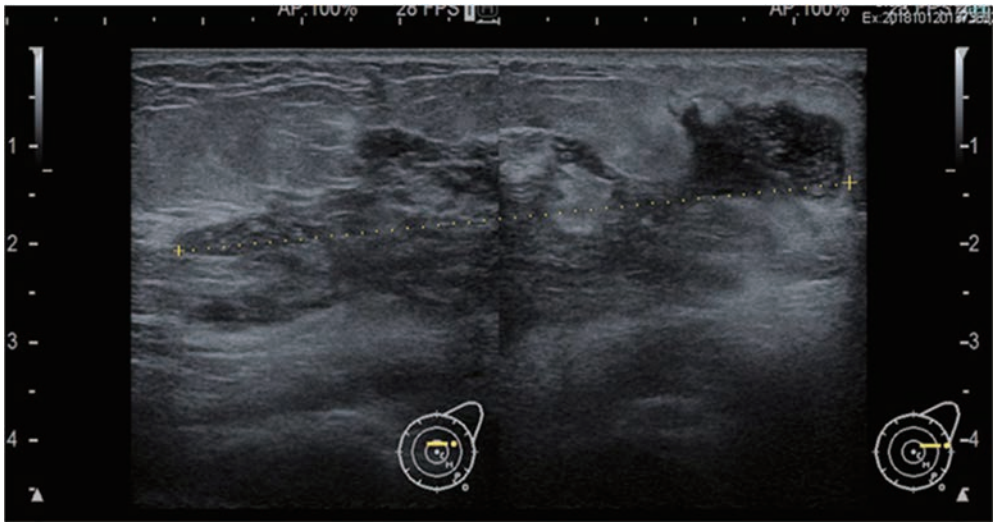


図３　乳房超音波検査
左乳房CD領域に約７cm大の低エコー腫瘤

未満），抗核抗体 40未満，抗CCP抗体 0.6未満
臨床経過：入院２日目に膠原病内科に紹介となった。身体所見や検査所見からは特定の感染や膠原病との関連性は認められなかった。原因不明のため再度，患者に病歴聴取を行い，関節痛が出現する数日前に有痛性の左乳房腫瘤を自覚していたとの情報を得た。入院４日目に乳腺外科に紹介となった。乳房超音波検査（図３）では，左乳房CD領域に約７cmの境界不明瞭，内部不均一な低エコー腫瘤を認め，境界線断裂やHalo（境界部高エコー像）を伴っており，臨床的に乳癌が強く疑われた。妊娠28週で乳癌が疑われたため，今後の治療方針および妊娠継続に関して多職種での協議を行っていたが，文献報告を調べる中で肉芽腫性乳腺炎が鑑別に挙がった。その後，左乳房組織生検（図４）で乳腺小葉内の類上皮細胞，多核巨細胞からなる非乾酪性肉芽腫を認め，肉芽腫性乳腺炎と診断された。悪性所見は認めなかった。精査中に四肢関節痛や結節性紅斑は自然軽快し，自力歩行可能となり，入院11日目に退院となった。妊娠35週には関節炎や結節性紅斑の症状はほぼ消失した。妊娠39週に経腟分娩にて3526gの女児を出産した。産後，左乳房腫瘤の生検部位から浸出液の分泌が持続しており，創部細菌培養を提出した。培養結果は陰性であり，*C. Kroppenstedtii*は検出されなかった。入院後経過と炎症反応の推移を図に示す（図５）。左乳房の腫脹は徐々に軽快し，発症から１年半後のフォローアップで再燃なく経過している。

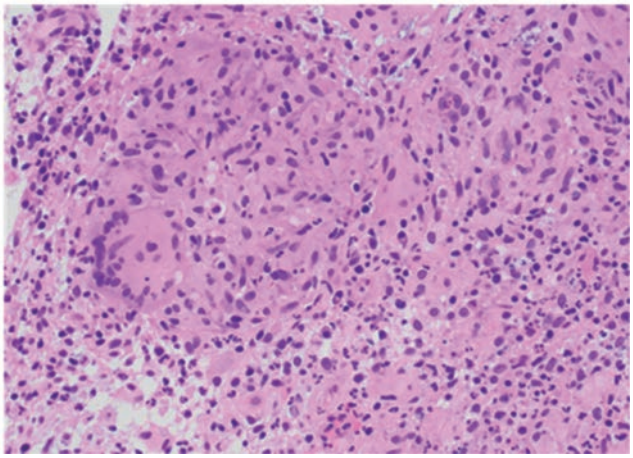


図４　左乳房腫瘤のHE染色（強拡大）
乳腺小葉内の類上皮細胞・多核巨細胞からなる非乾酪性肉芽腫を形成

考　察

本症例は，肉芽腫性乳腺炎に発熱・結節性紅斑・関節炎などの全身症状を合併した稀な症例であった。肉芽腫性乳腺炎は1972年にKesslerとWolloch[4]により初めて報告された乳房の良性炎症性疾患で，通常片側性に好発し，発赤・疼痛・膿瘍を伴う境界不明瞭な腫瘤を形成する。臨床的・画像的に炎症性乳癌や乳腺膿瘍と類似した所見を示し，他に鑑別診断として肉芽腫形成疾患である結核，サルコイドーシス，Wegener肉芽腫などが挙げられる。診断には生検による組織診断が必要である。病理組織学的には乳腺小葉主体のリンパ球や組織球の炎症性細胞浸潤，類上皮細胞，巨細胞から成る肉芽腫を特徴とし，通常は肉芽腫の中心に乾酪壊死はなく，血管炎や乳管拡張は認めないとされる[5]。CarmaltとRamsey-

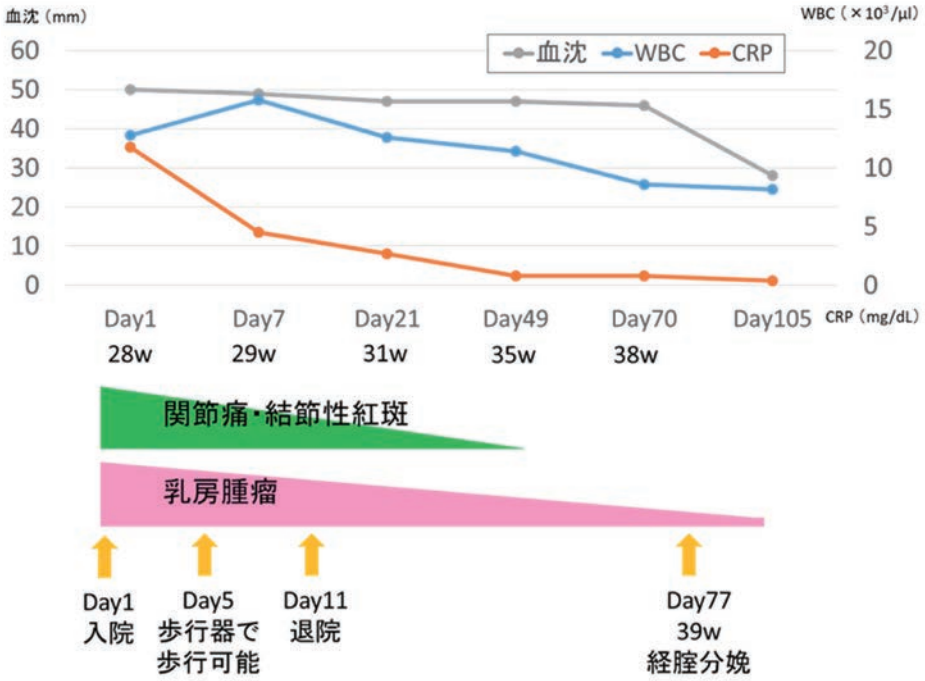


図５　入院後経過と炎症反応の推移

Stewartが提唱した肉芽腫性乳腺炎の診断基準[6]として，①最終出産から５年以内の妊娠可能な年代の女性に好発する，②好中球やリンパ球の浸潤とLanghans細胞あるいは異物型巨細胞を伴った肉芽腫の形成，③肉芽腫の中心に形成されやすい膿瘍の存在，④乳腺小葉に限局した病変，⑤乾酪壊死は認めず抗酸菌や真菌が証明されない，という５項目が挙げられている。本症例は５項目すべての基準を満たしていた。

肉芽腫性乳腺炎と結節性紅斑の合併例は，1983年に初めて報告されている。根津ら[1]は，本邦で報告されている肉芽腫性乳腺炎98例中，結節性紅斑の合併が22例（約20%）にみられ，また全例で肉芽腫性乳腺炎が先行し，肉芽腫性乳腺炎発症から結節性紅斑出現までの期間は２～８週間と報告している。「肉芽腫性乳腺炎」と「結節性紅斑」をキーワードに，医学中央雑誌で我々が検索し得た限りで，両者の合併例は会議録を除けば，24文献の28例であった（表１）[1)-3), 7)-9), 11)-28)]。自験例も含めて，年齢は19～51歳（平均33.9歳）であり，５年以内に妊娠出産歴のある症例は10例，そのうち妊娠中の発症は５例であった。全例で肉芽腫性乳腺炎が先行しており，肉芽腫性乳腺炎発症から結節性紅斑出現までの期間は１週間以内～８週間であった。肉芽腫性乳腺炎と結節性紅斑の合併に関して，両者の発生機序は未だに明らかになっていないが，同一の免疫機序によるとする説と乳房病変に対する二次的免疫反応により結節性紅斑が惹起されるとする説がある。肉芽腫性乳腺炎の発症後に結節性紅斑が出現していることや，結節性紅斑が消失した後に乳腺炎が改善していることから，乳房病変に対する二次的免疫反応により結節性紅斑が惹起されたとする説がより有力ではないかと考えられている[7,8]。

肉芽腫性乳腺炎の原因として，妊娠・授乳，高プロラクチン血症，経口避妊薬，自己免疫疾患との関連が示唆されている[5]。近年，*C. Kroppenstedtii*感染との関連が多く報告[1,2,3]され，今回我々が検索した文献報告では，８例で*Corynebacterium*属の感染を認めた（表１）。*C. Kroppenstedtii*は皮膚，粘膜などに常在する弱毒性のグラム陰性桿菌である。脂質好性であり，通常の細菌培養検査では発育しにくい。そのため，菌同定には特殊な脂質添加培地や遺伝子解析が必要であり，一般の病院施設で容易に検査することが難しい。我々も乳房生検部位からの分泌物の細菌培養を行ったが，通常の細菌培養検査のみの施行であり，菌検出には至らなかった。肉芽腫性乳腺炎を疑う症例には*C. Kroppenstedtii*感染を念頭に置いた検査を行う必要がある。

治療は，一般的にステロイド投与を先行し，ステロイド不応例では外科的切除やドレナージを考慮するといっ

表１　結節性紅斑を伴った肉芽腫性乳腺炎の報告例まとめ（自験例を含む）

症例	著者	報告年	年齢	妊娠出産歴（最終妊娠）	GMサイズ	GMからENまでの出現期間	Corynebacterium感染	治療	PSL開始量	PSL期間
1	山本ら[11]	2018	30	不明	不明	1週間以内	○	PSL・抗生剤・排膿	30mg	2カ月
2	山本ら[11]	2018	40	不明	不明	2週間	－	PSL・排膿	30mg	－
3	櫻木ら[2]	2018	36	1経産（妊娠20週）	不明	2週間	○	抗生剤・排膿	－	－
4	田枝ら[12]	2018	30	1経産	4cm	2週間	－	PSL・抗生剤・排膿	20mg	2週間
5	橋ら[7]	2017	32	0経産	鶏卵大	4週間	－	排膿	－	－
6	山東ら[9]	2017	37	2経産	2cm	2週間	－	PSL・抗生剤・排膿	20mg	2カ月
7	三木ら[3]	2016	28	1経産（1年前）	5cm	4週間	○	PSL・抗生剤・排膿	10mg	1カ月
8	根津ら[1]	2016	41	2経産（6年前）	手拳大	8週間	－	PSL・排膿	25mg	6カ月
9	根津ら[1]	2016	39	1経産（妊娠19週）	7cm	1週間	○	排膿・ナローバンドUVB	－	－
10	藤井ら[13]	2015	35	不明	不明	2週間	○	PSL・排膿	30mg	20カ月
11	岡本ら[14]	2015	32	0経産（妊娠22週）	4cm	1週間以内	－	PSL	15mg	3カ月
12	Hida et al.[15]	2014	26	不明	1.5cm	1週間以内	○	抗生剤・排膿	－	－
13	黒木ら[16]	2014	39	1経産（妊娠27週）	4cm	4週間	－	PSL	20mg	10カ月
14	米山ら[17]	2014	43	3経産	5cm	3週間	－	PSL・排膿・腫瘍摘出	20mg	1カ月
15	梅本ら[18]	2014	38	2経産	不明	不明	－	PSL	20mg	1カ月
16	吉富ら[19]	2014	33	2経産（2年前）	9cm	4週間	○	PSL・抗生剤・排膿	20mg	1カ月
17	伊藤ら[20]	2014	22	0経産	5cm	5週間	－	PSL	30mg	不明
18	鈴木ら[21]	2014	39	不明	13cm	4週間	－	PSL・抗生剤	20mg	2カ月
19	黒田ら[22]	2013	19	不明	9cm	不明	－	PSL	20mg	4カ月
20	Nakamura et al.[23]	2012	23	不明	7cm	不明	－	PSL・MTX	40mg	5カ月
21	Nakamura et al.[23]	2012	36	1経産	8cm	不明	○	PSL・抗生剤・排膿	45mg	5カ月
22	南ら[24]	2009	28	1経産（1年前）	5cm	3週間	－	PSL・排膿	10mg	5カ月
23	賀川ら[25]	2009	35	2経産（2年前）	4cm	4週間	－	自然軽快	－	－
24	三原ら[26]	2007	35	2経産（7年前）	5cm	2週間	－	PSL	20mg	4カ月
25	清水ら[27]	2006	41	2経産（12年前）	4cm	4週間	－	PSL・抗生剤	10mg	4カ月
26	清水ら[27]	2006	26	0経産	不明	4週間	－	PSL・抗生剤・排膿	不明	不明
27	山田ら[8]	2004	34	2経産（2年前）	7cm	4週間	－	PSL・腫瘍摘出	40mg	5カ月
28	野平ら[28]	2001	51	0経産	不明	不明	－	PSL	40mg	12カ月
29	自験例	2020	35	2経産（妊娠28週）	7cm	1週間	－	自然軽快	－	－

GM：肉芽腫性乳腺炎，EN：結節性紅斑，PSL：プレドニゾロン，MTX：メトトレキサート

た報告が多い[5]。ステロイドの至適投与量や投与期間に関する明確な基準はなく，我々が検索した文献報告では，プレドニゾロン 10～40mg/日より開始し，0.5～20カ月（平均4.6カ月）で漸減終了していた（表１）。また，自験例を含めて２例で自然軽快しており，無治療での経過観察も考慮される。*C. Kroppenstedtii*陽性例では，脂溶性の高いマクロライド系やテトラサイクリン系の抗菌薬が有効との報告がある[1, 9]。Xiaojia et al.は，PubMedやEMBASEなどの医療データベースを元に21施設の970症例でのシステマティック・レビューおよびメタ解析を行い，肉芽腫性乳腺炎に対し外科的切除・ステロイド・排膿ドレナージ・抗生剤・経過観察を行った各治療群の完全寛解率を比較検討している[10]。外科的切除群は，ステロイド群と比較し，有意に完全寛解率が高かった（RR＝1.22，95% CI［1.10，1.36］，p＝0.0003，I 2＝33%）。また外科的切除群は，抗生剤治療群（RR＝3.94，95% CI［0.93，16.63］，I 2＝93%，p＝0.06）および排膿ドレナージ群（RR＝1.50，95% CI［0.98，2.29］，I 2＝57%，p＝0.06）と比べ，完全寛解率がより高かったが，有意差はなかった。ステロイド群と抗生剤治療群では，ステロイド群でより完全寛解率が高かったが，有意差はなかった（RR＝5.67，95% CI［0.87，37.06］，p＝0.07，I 2＝91%）。発症早期で軽症の肉芽腫性乳腺炎患者においては，経過観察群は外科的切除群と比べ，劣らない有効性を示していた（RR＝0.78，95% CI［0.55，1.11］，p＝0.17，I 2＝50%）。発症早期で軽症の場合は，経過観察も有用な選択肢となり得ると指摘している。

肉芽腫性乳腺炎の原因は多岐にわたり，また標準的な治療法も確立されていないため，今後さらなる症例の蓄積・検討が必要である。

結　　語

乳房の硬結を認める患者で，発熱・結節性紅斑・関節炎などの全身症状を伴う場合は，肉芽腫性乳腺炎を鑑別に挙げる必要がある。

文　　献

１）根津奈央，小林里実，加藤昌弘，甲斐崎祥一，佐貫潤一．肉芽腫性乳腺炎に伴う結節性紅斑の２例．皮膚科の臨床　2016；58：73-77.

２）櫻木雅子，藤田崇史，小池倫太郎，田中裕美子，芝聡美，宮崎絵子，塩澤幹雄，松原大祐，Alan KL，佐田尚宏．妊娠中に発症し結節性紅斑を合併した肉芽腫性乳腺炎の１例．乳癌の臨床　2018；33：273-278.

３）三木仁司，開野友佳理，沖津奈都，森本忠興，内田尚之，木村早那，岡本浩，泉啓介．結節性紅斑を伴った肉芽腫性乳腺炎の１例．日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌　2016；33：264-268.

４）Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinicallysimulating carcinoma. Am J Clin Pathol 1972; 58: 642-646.

５）後藤正和，森本忠興，三浦連人，豊田剛，木下貴史，松山和男．肉芽腫性乳腺炎の４例．日本臨床外科学会雑誌　2012；73：1331-1336.

６）Carmalt HL, Ramsey-Stewart G. Granulomatous mastitis. Med J Aust 1981; 1: 356-359.

７）橘強，洲崎聡，桃野鉄平，藤田覇留久，青山紘希，近藤祐平，横山大受，平田渉，平井健次郎，大江秀典，岡部寛，光吉明，益澤尚子，濱田新七．肉芽腫性乳腺炎の２例．大津市民病院雑誌　2017；18：47-51.

８）山田陽三，足立厚子．肉芽腫性乳腺炎に伴った結節性紅斑の１例．皮膚科の臨床　2004；46：1033-1036.

９）山東雅紀，寺崎正起，岡本好史，鈴村潔，土屋智敬，添田郁美．胸部打撲を契機に発症した結節性紅斑を伴う肉芽腫性乳腺炎の１例．日本臨床外科学会雑誌　2017；78：260-264.

10）Xiaojia M, Xiaojia M, Chang Y. Different Treatments for Granulomatous Lobular Mastitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Breast Care 2020; 15: 60-66.

11）山本容子，大原裕士郎，西崎絵里奈，細本宜志，吉岡希，磯貝理恵子，湯川真生，綿谷正弘，山田秀和．肉芽腫性乳腺炎に合併した結節性紅斑の２例．皮膚の科学　2018；17：317-323.

12）田枝督教，牛嶋良，畠雅弘，小泉雅典，杉崎康太，石原明徳．結節性紅斑を合併した肉芽腫性乳腺炎の１例．臨床雑誌外科　2018；80：263-267.

13）藤井清香，椎木滋雄，園尾博司，森谷卓也．下肢脂肪織炎を伴った肉芽腫性乳腺炎の１例．日本臨床外科学会雑誌　2015；76：2640-2644.

14）岡本奈都子，徳永茉以，渋谷真美，吉川伊津美，坂田晋吾，十一英子．【肉芽腫性炎症】臨床例　妊婦の肉芽腫性乳腺炎　結節性紅斑を併発した症例．皮膚病診療　2015；37：775-778.

15）Hida T, Minami M, Kawaguchi H, Oshiro Y, Kubo Y. Case of erythema nodosum associated with granulomatous mastitis probably due to Corynebacterium infection. The Journal of Dermatology 2014; 41: 821-823.

16）黒木りえ，樋口睦美，山口美奈，川元俊二，今福信一．妊娠中に発症した肉芽腫性乳腺炎に伴った結節性紅斑の１例．西日本皮膚科　2014；76：540-545.

17）米山公康，小野田登．結節性紅斑を伴った肉芽腫性

乳腺炎の1例．日本臨床外科学会雑誌　2014；75：2394-2398．
18）梅本淳一，大澤研子，竹上智浩，池澤優子．結節性紅斑を合併した肉芽腫性乳腺炎の1例．臨床皮膚科　2014；68：863-868．
19）吉富誠二，辻尚志，安部優子，牧野麻貴，長尾洋，高橋友香，大原信哉．結節性紅斑を合併したCorynebacterium kroppenstedtii感染による肉芽腫性乳腺炎の1例．乳癌の臨床　2014；29：387-392．
20）伊藤有美，稲葉由季，大城宏治，菅原京子，小寺雅也，臼田俊和，藤井孝之，加藤 雅通．【紅斑症】肉芽腫性乳腺炎と結節性紅斑の合併例．皮膚科の臨床　2014；56：509-513．
21）鈴木悠花，大島昇，今門純久，米田央后，増田亮．【紅斑症】肉芽腫性乳腺炎に伴った結節性紅斑の1例．皮膚科の臨床　2014；56：503-507．
22）黒田徹，山田博文，桂田純二郎，松本力雄．結節性紅斑を合併した肉芽腫性乳腺炎の1例．日本臨床外科学会雑誌　2013；74：1770-1773．
23）Nakamura T, Yoshioka K, Miyashita T, Ikeda K, Ogawa Y, Inoue T, Yamagami K. Granulomatous mastitis complicated by arthralgia and erythema nodosum successfully treated with prednisolone and methotrexate. Internal Medicine 2012; 51: 2957-5960.
24）南盛一，亀田博，小林仁，山口岳彦．結節性紅斑を伴った肉芽腫性乳腺炎の1例．日本臨床外科学会雑誌　2009；70：1624-1628．
25）賀川義規，北田昌之，赤木謙三，高本香，塚原康生，島野高志．結節性紅斑を併存した肉芽腫性乳腺炎の1例．日本臨床外科学会雑誌　2009；70：384-388．
26）三原清香，曽我部陽子，永井弥生，田村敦志，石川治．肉芽腫性乳腺炎に伴った結節性紅斑の1例．臨床皮膚科　2007；61：510-513．
27）清水忠博，清水忠治，清水晶子，中澤功．結節性紅斑を合併した肉芽腫性乳腺炎の1例．日本臨床外科学会雑誌　2006；67：2549-2553．
28）野平元備，簇持淳，新海浤，宮崎正二郎，斉藤功，桑原竹一郎．肉芽腫性乳腺炎に伴った結節性紅斑の1例．日本皮膚科学会雑誌　2001；111：2119-2124．

【連絡先】
田中奈緒子
広島市立広島市民病院産科婦人科
〒730-8518　広島県広島市中区基町7番33号
電話：082-221-2291　FAX：082-223-5514
Email：nh-bepl2@outlook.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.251-256

クロミフェンクエン酸塩による排卵誘発後にタイミング指導を行い，子宮内妊娠と卵巣妊娠の正所異所同時妊娠が成立した一例

近藤　恒正[1)]・高橋かすみ[1)]・池田　翼[2)]・見尾　保幸[3)]

1）落合病院　産婦人科
2）川崎医科大学附属病院　麻酔・集中治療科
3）ミオ・ファティリティ・クリニック

A case of ovarian and intrauterine heterotopic pregnancy following induction of ovulation with clomiphene citrate

Tsunemasa Kondo・Kasumi Takahashi[1)]・Tsubasa Ikeda[2)]・Yasuyuki Mio[3)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Ochiai Hospital
2）Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kawasaki Medical School Hospital
3）Mio Fertility Clinic

正所異所同時妊娠（HP）は自然妊娠では30,000妊娠に１例の頻度で発生するとされているが，近年生殖補助医療（ART）が盛んにおこなわれるようになったことで発生率が高くなったという報告がある。一方で，クロミフェンクエン酸塩（CC）で排卵誘発を行った周期で妊娠してHPとなったケースの報告もいくつかみられる。CCで妊娠した場合には，HPにも注意を払うべきだという論文もみられている。今回我々は，CCとhuman menopausal gonadotropin（hMG）による排卵誘発後にタイミング指導を行い，子宮内妊娠と卵巣妊娠のHPが成立した症例を経験したので報告する。症例は27歳，１妊０産。子宮内妊娠が確認された後に強い腹痛を訴えて受診した。子宮内に心拍を伴う胎芽を認めたが，右付属器にも胎嚢様の低エコー像を認め腹腔内出血を伴っていたためHPを疑った。出血性ショックの状態となり，緊急で開腹手術を施行した。病巣部は右卵巣の表層部に存在しており，そこから緩徐かつ持続性に出血していた。子宮内妊娠と卵巣妊娠の同時妊娠と考えられた。出血部位を楔状切除し，手術を終了した。その後子宮内妊娠は順調に経過して，帝王切開により妊娠38週で生児を得るに至った。CC＋hMGによる排卵誘発後の妊娠で子宮内に胎嚢が認められても，付属器周囲を注意して観察することが必要であると考えられた。

Spontaneous heterotopic pregnancy (HP) is estimated to occur in 1/30,000 pregnancies. The incidence of HP has increased in recent years because of the escalating use of assisted reproductive technology. We report a case of heterotopic ovarian pregnancy conceived after timed intercourse following treatment with clomiphene citrate (CC) and hMG. A 27-year-old woman (gravida 1, para 0) presented to our hospital with severe lower abdominal pain. She had already been diagnosed with an intrauterine pregnancy. Ultrasound examination revealed a viable fetus in an intrauterine gestational sac, with a low echoic part similar to the gestational sac in the right adnexa. Furthermore, fluid collection was observed in the cul-de-sac pouch. On the basis of these findings, HP was suspected. Because her condition progressed to hemorrhagic shock, an emergency laparotomy was performed. Hematoperitoneum was found, and actively bleeding tissue was present on the surface of the right ovary. Wedge resection of the bleeding part was performed. Thereafter, the intrauterine pregnancy proceeded smoothly and resulted in a healthy baby by cesarean section at 38 weeks of gestation. Careful observation of the adnexal area is necessary for pregnancies after CC-induced ovulation, even if a gestational sac is detected in the uterus.

キーワード：正所異所同時妊娠，卵巣妊娠，クロミフェンクエン酸塩による排卵誘発
Key words：heterotopic pregnancy, ovarian pregnancy, induction of ovulation with clomiphene citrate

緒　　言

正所異所同時妊娠（HP）は自然妊娠では30,000妊娠に１の頻度で発生するとされている[1)]が，近年生殖補助医療（ART）が盛んにおこなわれるようになったことで発症率が高くなったという報告がある[2)]。一方で，クロミフェンクエン酸塩（CC）による排卵誘発後の妊娠でHPが発生したという報告例がいくつかある[3)～5)]。今回我々は，CCとhuman menopausal gonadotropin（hMG）による排卵誘発後にタイミング指導を行い子宮内妊娠と卵巣妊娠のHPが成立し，生児を得た症例を経験したので報告する。

症　　例

症例：27歳，初経14歳，月経周期28日順，25歳で結婚，１妊０産
家族歴：特記事項なし
既往歴：８歳　虫垂炎手術
当院受診までの経過：挙児希望で前医を初診した際にルーチン検査を行ったところ，クラミジアIgG抗体が陽性であった。これまで無治療であったため，クラリスロマイシン内服による治療を行った。その後CC 50mg×５およびhMG 225IU １回の投与を行い，左右の卵巣に成熟卵胞が１個ずつ確認された。発育卵胞数からovarian hyperstimulation syndrome（OHSS）発症のリスクは高くないと考え，human chorionic gonadotropin（hCG）5000IUの投与により排卵惹起を行った。その後の確認で２個の卵胞はともに排卵しており，かつOHSSの状態は認められなかった。推定排卵日から15日目に尿中hCG測定キットで弱陽性，21日目に陽性を確認した。排卵確認後とgestational sac（GS）確認前に，それぞれプロゲステロン50mgを筋注投与した。子宮内GSおよび心拍が確認されたときには，両側付属器を含め骨盤内に特記すべき異常は認められなかった。

前医を受診した３日後に，胃痛，下腹部痛，めまい，冷汗といった症状を自覚したため，当科を初めて受診した。仰臥位での腹部触診で，心窩部と左下腹部に圧痛と反跳痛を認めた。内診では，子宮の周囲に強い圧痛を認め後腟円蓋に波動を伴っていた。腟内には出血は認めなかった。

初診時の経腟超音波所見：子宮内に長径19.7mmのGS１個を認め，その内部に心拍を伴う6.0mmの胎芽を確認した（図１①）。右付属器に相当する部分に長径17.6mmのGS様の低エコー部分を認め，その辺縁は周囲組織に比べてやや高輝度となっており（図１②），内部には卵黄嚢や胎芽と思われる像は認めなかった。骨盤腔内には微細な内部エコーを伴う低エコー域を認め，腹腔内出血が起こっていると考えられた。
身長 146cm，体重 40kg，血圧 96/56mmHg，脈 89bpm，shock index＝0.92
血液検査所見：WBC 15270/μL，RBC 265×10^4/μL，Hb 8.2g/dl，Ht 24.0%，Plt 20.3×10^4/μL，TP 6.4g/dl，AST 13IU/L，ALT 10IU/L，Na 133mEq/L，K 3.7mEq/L，Cl 100mEq/L，CRP 0.88mg/dl
初診時診断：妊娠６週相当，正所異所同時妊娠の疑い，卵管妊娠の疑い，腹腔内出血

診察途中で出血性ショックの状態に進展していると疑われたため，全身麻酔下での緊急開腹手術を施行した。手術所見：凝血を伴う腹腔内出血を認めた。これを除去すると右卵巣に暗赤色の病巣部を認め，そこから緩徐かつ持続性に出血しているのを確認した（図２①）。病巣は右卵巣の表層に存在しており，電気メスによる楔状切除を行い直径約1.5cmの病巣部分を除去した。切除後には右卵巣の大部分が残った。右卵管（図２②），左卵巣，左卵管，ダグラス窩には明らかな異常は認めなかった。腹腔内を生理的食塩水で洗浄し閉腹した。腹腔内出血は738g，手術時間は46分であった。肉眼的に，摘出物に絨毛と思われるものが付着しているのを認めた。病理組織検査では，脱落膜化を示す内膜組織，トロホブラスト，絨毛が認められた（図３）。手術後の経過は順調で，７日目に退院となった。退院時の超音波検査では，子宮内に心拍を伴う10.6mmの胎芽が確認され，右卵巣に19.1mmの黄体嚢胞と思われる無エコー域を認めた。しばらくの期間は前医で経過観察を行った後に，改めて妊娠19週で当院に紹介となり，その後の妊娠経過は順調であった。正期産の期間に入っても児頭が全く下降しなかったので，Ｘ線骨盤計測を行った結果児頭骨盤不均衡と診断した。妊娠38週１日に，脊髄くも膜下麻酔と硬膜外麻酔下に選択的帝王切開術を行い，女児を出産した。

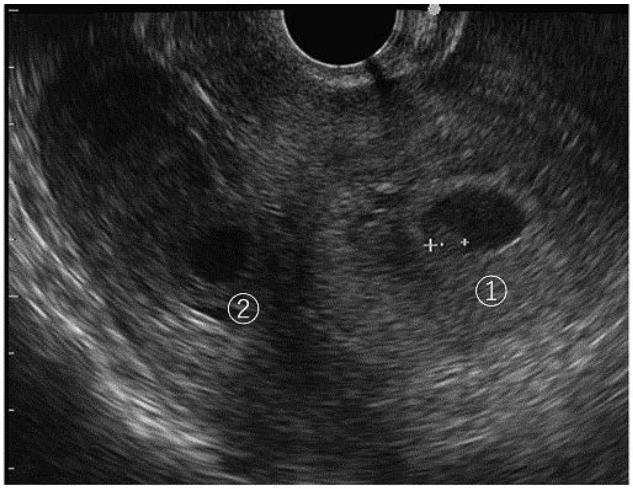


図１　経腟超音波所見
①子宮内GS　②GS様の低エコー部分

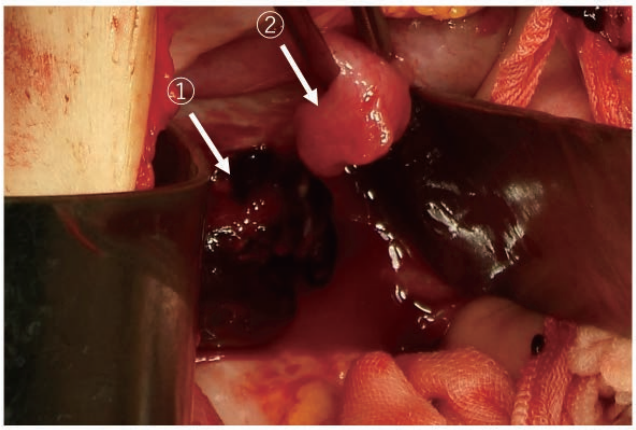


図２　手術所見
①右卵巣　②右卵管

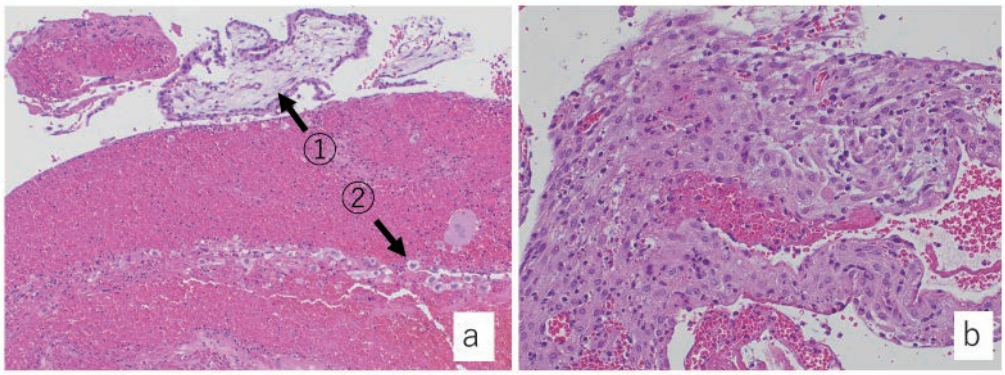


図３　摘出物の病理組織所見（HE染色）
a．①トロホブラストと絨毛　②卵巣実質内の原始卵胞×100
b．脱落膜化を示す内膜組織×200

児体重は2,644g，アプガースコア１分値８，５分値９であった。手術時間は48分，出血量は875g（羊水込み）であった。先の緊急手術の際には確認できなかったが，帝王切開の開腹時には左右卵巣の表面に褐色のものが付着しており（図４矢印），肉眼的所見では子宮内膜症の存在が疑われた。帝王切開術後は，母児ともに順調に経過した。

考　　案

De Voe et al.[1] はHPが自然発生する確率は30,000妊娠に１例と報告し，Reece et al.[6] は589例のHPの報告を検討した結果，10,000妊娠に１例の発生率と算出した。その後，ARTが普及すると多胎妊娠の発生率が高くなるのに伴ってHPの発生率も高くなり，1990年Dimitry et al.[2] はARTでのHPの発症率は2.9%であったと報告した。年代が下って，Clayton et al.[7] はARTでのHPの発症率が0.15%であったと報告した。本邦でもARTの結果多胎妊娠が高率に起こっていた時期があり，1990年代以降ARTのどの治療においても約15%から20%の多胎妊娠率であった[8]。2007年には，日本生殖医学会から多胎妊娠防止ためのガイドライン[9] が発表された。2008年の日本産科婦人科学会によるARTにおける多胎妊娠防止に関する見解[10] では，「生殖補助医療の胚移植において，移植する胚は原則として単一とする。ただし，35歳以上の女性，または２回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては，２胚移植を許容する。」とした。その後体外受精，顕微授精，凍結融解した胚を用いた治療で多胎率は急激に低下し，本邦での2018年のARTによる多胎妊娠率は2.9%であった[11]。ARTにおける多胎妊娠発生率の低下に伴い，HPの発生率も減少すると思われる。

Tal et al.[12] が1971年から1993年までに報告された139例のHPを詳細に分析した結果，妊娠にいたるまでの治療方法が確認できた101例のうち51.5%でCCが使われていた。CCの関与については，卵管のエストロゲンレセプターに対してCCの抗エストロゲン効果が作用して局所的にエストロゲンとプロゲステロンの比率が変化した結果，卵管の蠕動が阻害されたということで説明できるとしている。そのほかにも，CCによる卵巣刺激後の妊娠でHPが発生したという報告例がいくつかある[3)～5)]。CCは一般的に安全性が高いと考えられていることにより無排卵症に対して広く使われているが，Selo-Ojeme et al.[3] は，CCによる排卵誘発で妊娠した場合には子宮内妊娠と卵巣妊娠との同時妊娠のリスクがあることに注意すべきであると警鐘を鳴らしている。本症例では，CCとhMGによる卵巣刺激後にタイミング療法を行った周期でHPとなった。Verhulst et al.[13] は，ARTで妊娠した3,800例を分析した結果，CCとhMGを使った群ではgonadotropin releasing hormone analogue（GnRHa）とhMGを使った群に比べて有意に異所性妊娠の発生率が高かったと報告した。

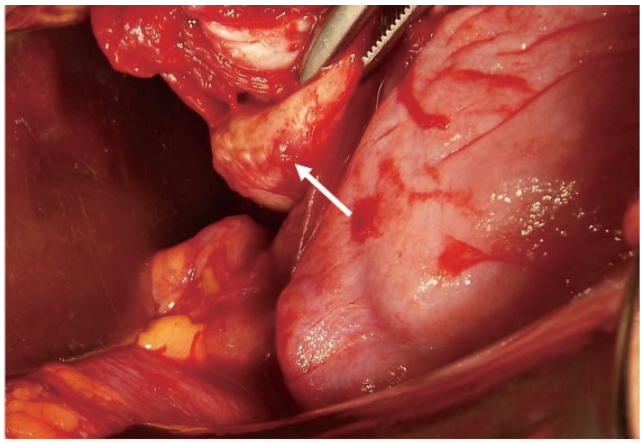


図４　帝王切開時所見
矢印は右卵巣

異所性妊娠の着床部位のほとんどは卵管であり，卵巣に着床するケースは１～３%であるという報告がある[14) 15)]。HPの報告例でも，そのほとんどが子宮内妊娠と卵管妊娠との同時妊娠であり，卵巣妊娠との同時妊娠はきわめてまれである。Tal et al.[12] が139例の報告例を

解析したものでは，卵巣妊娠との同時妊娠は４例であった。土屋ら[16]は2004年から2013年までの10年間における本邦での論文を検索し，自験例を含めて23例を解析したところ，子宮内妊娠と卵巣妊娠によるHPは１例のみであった。

HPで問題となるのは，すでに子宮内に胎嚢が確認されているため，異所にある胎嚢を発見できずに経過して突然異所性妊娠による症状が起こることである。HPの症例の多くは異所性妊娠の部分からの出血による症状が起こってからはじめて発見されており，未破裂で発見されて治療されたという報告は少ない。本症例も，突然の腹部症状が出現したことでHPを発見したという結果になった。出血性ショックは生命に危険を及ぼすため，早く的確にHPを診断することが重要である。

超音波検査による卵巣妊娠の診断においては，卵管妊娠，出血性黄体嚢胞との鑑別が問題となる。Ling et al.[17]は，未破裂の卵巣妊娠はhyperechoic ringを持つembryo sac typeとhyperechoic massを示すhomogeneous mass typeに分けられ，この特徴を確認することで66.7%は術前に正しく診断できたとする一方，既破裂の卵巣妊娠では既破裂の卵管妊娠との鑑別は困難であるとしている。本症例では腹腔内出血の存在があり，それに加えて右付属器に辺縁が高エコー域で縁取られた17.6mmのecho free spaceを認めたことから異所性妊娠を考える根拠となったが，術前には卵巣妊娠ではなく卵管妊娠と考えていた。Jurkovic et al.[18]は，未破裂の卵巣妊娠は卵巣の皮質に囲まれていることが卵管妊娠との鑑別点であること，典型的な例では黄体が卵巣妊娠に隣接していること，卵巣妊娠では圧迫を加えながら超音波で観察しても，胎嚢と同側卵巣とを分けることができない（negative sliding organs sign）ことから卵管妊娠との鑑別が可能である。しかし，卵巣妊娠の部分が周囲の組織と癒着している際にはそれは当てはまらないとしている。中川ら[19]は卵巣妊娠13例を検討したが，術前に着床部位が卵巣であると診断された例は１例もなかったと報告している。いずれの部位での異所性妊娠であっても，破裂例では発見したらできるだけ早く手術を行い止血することが重要であることには違いはない。

異所性妊娠に関連するリスクファクターとしては，ART・骨盤内炎症性疾患・子宮内膜症・子宮内避妊装置・異所性妊娠の既往などが挙げられている[14]が，HPにおいても同様であると考えられる。本症例ではクラミジア抗体が陽性で抗菌剤で治療を行った経緯があり骨盤内の炎症が発症に関連していた可能性があった。一方，組織検査では脱落膜化を示す内膜組織が認められ，帝王切開を行った際には両側卵巣の表面には褐色のものが付着していたことからも子宮内膜症が存在していたと考えられた。Novak[20]は，卵巣妊娠では卵巣の表層に着床するケースが多いことから，卵巣表面に子宮内膜症が存在すると受精卵が着床しやすくなるのかもしれないと述べており，本症例でも卵巣表面に存在した子宮内膜症が受精卵の卵巣への着床を助けた可能性は否定できないと考えられた。ただ，Punnonen et al.[21]が41例の卵巣妊娠のうち２例のみで子宮内膜症が確認されたと報告しているように，子宮内膜症が卵巣妊娠の発生に強く関連するという事実を示した報告は多くはない。

本症例では，不正出血は認めなかった。Jith-shan et al.[22]の報告例でごく少量の性器出血を認めたとしているが，検索しえたそれ以外の数少ない卵巣妊娠とのHPの報告では性器出血が認められたものはなかった。

手術所見における卵巣妊娠の診断基準は，1878年にSpiegelbergが提唱したcriteriaが有名である。以下Novak[20]の記載より引用すると，１．患側の卵管に異常が認められない，２．胎嚢は卵巣に存在する，３．卵巣と胎嚢は卵巣固有靭帯によって子宮と連続している，４．胎嚢壁に明らかな卵巣組織が存在している，の４項目である。本症例はこの４つのcriteriaをすべて満たしていた。

Punnonen et al.[21]は，卵巣妊娠41例における胎嚢の存在部位を検討したところ，30例で卵巣の表層に，11例で卵巣皮質内の深部に存在していたと報告した。中川ら[19]は，卵巣妊娠の発育様式を卵巣の本体から外方に発育していくもの（外方発育型）と，卵巣全体が均一に腫大して卵巣嚢腫との区別ができないような形で発育するもの（腫瘤形成型）の２種類に分類して，13例中10例が外方発育型であったと報告している。石川[14]によると，卵巣妊娠の成立機序としては，卵管を経由せずに卵巣実質あるいは卵巣表面で受精が起こり着床する場合と，卵管で受精した胚やARTで移植された胚が卵管を逆流し卵管采から腹腔内にこぼれおちて卵巣表面に着床する場合が考えられるとしている。本症例では，病巣部位は卵巣の皮質の深部ではなく表層に認められた。本症例はタイミングによる妊娠であり，精子が卵管を超えて卵胞まで到達してその場で受精したと考えるのは難しく，右卵巣にできた卵胞から排卵された卵が右側の卵管采にピックアップされて受精したが，こぼれて落ちてしまい右卵巣表面に着床した可能性があると考えられる。

卵巣妊娠例での破裂時期に関しては妊娠７週以前に集中していたという報告がある[19]が，本症例の破裂時期は推定で妊娠６週であった。

HPの治療では，手術により異所性妊娠の部位の切除が行われることが多い。保存的治療としては，自然に経過観察が行われたものもあるが，特に卵管妊娠とのHPでは卵管内にKCL単独あるいはKCLとmethotrexateを混合したものを注入して生児を得たという報告もある[9]。手術方法としては，開腹手術以外に腹腔鏡での

手術例の報告も出ている[23]。手術に関しては，アメリカではACOG（アメリカ産科婦人科学会）はASA（アメリカ麻酔科学会）との共同で，2017年４月にACOG COMMITTEE OPINIONにおいて，「麻酔薬が胎児脳の発達に影響を及ぼすという証拠はないこと，妊娠中の人はどの三半期であっても必要な手術は拒否されてはならず，手術が遅れることがあってはならない」という声明を発表している[24]。本症例では緊急かつ出血性ショックが疑われる状態であったため，術前には麻酔科医から麻酔方法および麻酔に伴う合併症を含め簡単に説明し，手術終了後に改めて胎児の催奇形性に関して安全に使用できるとされている薬物を最小限に使用したという内容で詳しく説明した。

結　　語

CCとhMGによる排卵誘発後にタイミング指導を行い，子宮内と卵巣の正所異所同時妊娠が成立し生児を得た症例を報告した。特にCC排卵誘発後の妊娠においては，子宮内に胎嚢が確認されていても付属器等も慎重に観察することで正所異所同性妊娠を見逃さないようにする必要がある。

この論文内容に関して，開示すべき利益相反はありません。

文　　献

1）DeVoe R, Pratt JH. Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1948; 56: 1119–1126.

2）Dimitry E S, Subak-Sharpe R, Millis M, Margara R, Winston R. Nine cases of heterotopic pregnancies in 4 years of in vitro fertilization. Fertil. Steril 1990; 53; 107–110.

3）Selo-Ojeme DO, GoodFellow CF. Simultaneous intrauterine and ovarian pregnancy following treatment with clomiphene citrate. Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 232–234.

4）De Muylder X, De Loecker P, Campo R. Heterotopic ovarian pregnancy after clomiphene ovulation induction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 53: 65–66.

5）Sayin NC, Yardim T. Live birth of healthy twins after a heterotopic tubal and intrauterine twin pregnancy in a woman who was stimulated with clomiphene citrate. Fertil Steril 2003; 80: 1265–1267.

6）Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 323–330.

7）Clayton HB, Schiebe LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. Obstet Gynecol 2006; 107: 595–604.

8）齊藤英和．クリニカルカンファレンス２（生殖）難治性不妊と治療 ３）ART とその成績．日産婦誌 2013；65(9)：N105–N109.

9）多胎妊娠防止のための胚移植数ガイドライン．日本生殖医学会．2007, http://www.jsrm.or.jp/guideline-statem/guideline_2007_01.html.［2020.11.27］

10）生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解．日本産科婦人科学会．2008, http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id＝25.［2020.11.27］

11）ARTデータブック.日本産科婦人科学会．2018, https://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/.［2020.11.27］

12）Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. Fertil Steril 1996; 66: 1–12.

13）Verhulst G, Camus M, Bollen N, Van Steirteghem A, Debroey P. Analysis of the risk factors with regard to the occurrence of ectopic pregnancy after medically assisted procreation. Hum reprod 1993; 8: 1284–1287.

14）石川博士．卵巣妊娠，腹膜妊娠．産科と婦人科 2020；７（53）：793–798．14．

15）Gennaro S, Pietro DG, Alessandra S, Pantaleo G. Primary ovarian pregnancy and its management. JSLS 2012; 16: 492–494.

16）土屋雄彦，片桐由紀子，北村衛，松江陽一，前村俊満，森田峰人．卵巣刺激後タイミング指導周期に子宮内外同時妊娠をきたした３例の検討．日本受精着床学会雑誌 2015；32(1)：104–110.

17）Ling G, Wenrong S, Lihua W, Lei C, Chenchen G, Qian S, Xinfeng Z. Ultrasound classification and clinical analysis of ovarian pregnancy: A study of 12 cases. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2019; 48 (9): 731–737.

18）Jurkovic D, Mavrelos D. Catch me if you scan: ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 1–7.

19）中川圭介，江成太志．当科で経験した卵巣妊娠13例の検討．日産婦内視鏡学会 2004；20(2)：158–162.

20）Nobak ER, Woodruff JD. Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology, 8th edn. Philadelphia:

Saunders, 1979; 556–557.
21) Punnonen R, Laurén P. Increased occurrence of ovarian pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1982; 13(3): 139–143.
22) Jith-shan C, Tuan-ying K, Pao-chun H. Heterotopic Ovarian Pregnancy. Taiwan obstet gynecol 2009; 48(2): 193–195.
23) 笠原佑太，上田和，上井美里，横溝陵，齋藤良介，白石絵莉子，駒崎裕美，岡本愛光．腹腔鏡下手術により生児獲得に至った卵巣妊娠と子宮内妊娠による子宮内外同時妊娠の 1 例．日産婦内視鏡学会 2019；35(1)：158–162.
24) ACOG COMMITTEE OPINION NUMBER 696, APRIL 2017, https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/04/nonobstetric-surgery-during-pregnancy. [2020.11.27]

【連絡先】
近藤　恒正
落合病院産婦人科
〒 719–3141　岡山県真庭市上市瀬 341 番地
電話：0867–52–1133　FAX：0867–52–1160
E-mail：rkondo@mx22.tiki.ne.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.257-260

妊娠中に初めて診断されるも自然軽快した下垂体腺腫の一例

青木　秀憲・米谷　直人・加地　剛・祖川　英至・吉田あつ子・苛原　稔・岩佐　武

徳島大学病院　産婦人科

Development of a pituitary adenoma during pregnancy with spontaneous improvement: A case report

Hidenori Aoki・Naoto Yonetani・Takashi Kaji・Eishi Sogawa
Atsuko Yoshida・Minoru Irahara・Takeshi Iwasa

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima university hospital

下垂体腺腫合併妊娠では妊娠による腺腫の増大により早期の妊娠終了を余儀なくされた報告も多い。今回，妊娠中期に下垂体腺腫を初めて診断されるも自然に症状が改善し，正期産まで妊娠を継続できた一例を経験した。33歳，９妊３産。妊娠23週頃より頭痛を自覚し，26週時には左眼の見えにくさを自覚するようになった。頭部MRI検査で２cm大の下垂体腫瘍を指摘され，血液検査で下垂体ホルモン値の上昇を認めず，非機能性下垂体腺腫と診断された。当初，症状の増悪次第で早産期での分娩を検討したが，その後，症状は明らかに改善傾向となったため，妊娠37週まで待機した上で帝王切開により分娩となった。分娩後のMRI検査では腺腫は明らかに縮小傾向となっていた。妊娠に合併する下垂体腺腫としてはプロラクチノーマがよく知られており，その自然経過として妊娠中は増大し，分娩後に縮小することが多く報告されている。本症例の下垂体腺腫は非機能性腺腫と診断されたが，妊娠中に発症した非機能性下垂体腺腫の報告は少なく，その自然経過は不明な点が多い。本症例では，非機能性下垂体腺腫であったことが妊娠中に自然軽快したことと関連している可能性がある。妊娠中に初めて診断された下垂体腺腫においては，自然軽快する可能性を考慮し，慎重に分娩時期を検討する必要がある。

Several reports have described enlargement of pituitary adenomas during pregnancy. We report a case of a pituitary adenoma that developed during the second trimester, and improved spontaneously over the pregnancy in a 33-year-old woman. The patient experienced headaches that began at approximately 23 weeks of gestation, and visual impairment in her left eye at 26 weeks of gestation. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a pituitary adenoma (2 cm), and blood test results showed no increase in pituitary hormone levels; therefore, she was diagnosed with a non-functional pituitary adenoma. Elective preterm delivery was considered; however, the patient's symptoms showed clear improvement. Therefore, she underwent cesarean delivery after being observed for 37 weeks of gestation. Postpartum MRI revealed shrinkage of the adenoma. Prolactinoma, a well-known pituitary adenoma associated with pregnancy, often enlarges during pregnancy and shrinks after delivery. Few reports have described non-functional pituitary adenomas diagnosed during pregnancy; therefore, the natural course of this lesion remains unclear. A non-functional adenoma may show spontaneous improvement during pregnancy, as observed in our patient. The timing of delivery warrants close attention, considering the possibility of spontaneous improvement of the lesion.

キーワード：下垂体，早産，非機能性下垂体腺腫，妊娠，プロラクチノーマ
Key words：non-functional pituitary adenoma, pituitary gland, pregnancy, preterm delivery, prolactinoma

緒　　言

下垂体腺腫は妊娠に合併する脳腫瘍の中の約15%程度を占め，その中ではプロラクチンを分泌するプロラクチノーマの頻度が最も高い[1)-4)]。プロラクチノーマが引き起こす高プロラクチン血症は不妊症の原因となることも多いが，ブロモクリプチンなどの使用により妊娠が成立した場合，下垂体腺腫合併妊娠となる。下垂体は妊娠により生理的に増大するため，妊娠前に診断されていなかった下垂体腺腫が妊娠中に増大し，種々の圧迫症状を呈することで初めて診断されることも多い。妊娠中は腺腫が増大傾向となることが多く，さらに分娩後に縮小することも期待されるため，早期の妊娠終了が選択された報告も珍しくない[5)-8)]。

今回，妊娠中に下垂体腺腫を初めて診断されるも，注意深い経過観察により自然に症状が軽快傾向となり，正期産まで妊娠を継続できた症例を経験した。

症　　例

33歳，９妊２産（自然流産４回，人工妊娠中絶２回）。

既往歴および家族歴に特記すべき事項はない。自然妊娠し，近医産婦人科で妊婦健診を受診しており，初期の経過に異常は指摘されていなかった。妊娠23週頃に両眼の奥に痛みを感じたが，数日で軽快した。妊娠26週には左目の見えにくさを自覚し，近医眼科および耳鼻科を受診した際に撮影された単純MRI検査で視交叉の圧迫を伴う径18mmの下垂体腺腫を指摘され（図１），妊娠30週１日に当院へ紹介となった。

当院初診時にも左目の見えにくさが持続しており，左耳側半盲と視力低下を認めた。眼球運動障害や複視は認めず，右眼の異常所見も認めなかった。産科的診察所見や胎児超音波検査所見には特記すべき異常は認められなかった。血液検査や尿検査では種々のホルモン基礎値は概ね正常と考えられ（表１），内分泌内科及び脳神経外科医師による診察を経て非機能性下垂体腺腫（non-functional pituitary adenoma; NFPA）と診断された。当初，下垂体腺腫は妊娠中増大する可能性が高いと考えられため，これ以上の自覚症状の悪化や病状の進行がなければ妊娠34週以降で，明らかに病状が進行するようであればさらに早期での分娩も検討する方針とした。非機能性腺腫であることや妊娠週数を勘案し，ブロモクリプチンなどの内服治療は行わない方針とした。また，分娩後の症状の残存の程度により脳外科での手術を検討する方針とした。

その後，病状の悪化を懸念して１週間毎に厳重に経過観察を行う方針としたが，自覚症状は明らかな悪化を認めず推移した。妊娠34週頃から症状の改善を自覚し，妊娠35週には左耳側半盲の消失を認めたため，妊娠37週での分娩を計画した。分娩様式は下垂体卒中の発症リスクを考慮し，帝王切開術の方針とした。妊娠37週１日に帝王切開術を施行し，児は2406g（-1.1SD）の女児，Apgar score 8/8（１分値/５分値）であった。

表１　初診時血液検査・尿検査所見

項目			（基準値）
血漿浸透圧	279	mOsm/kgH2O	（280 - 290）
尿浸透圧	651	mOsm/kgH2O	（100 - 1200）
FT4	0.44	ng/dl	（0.70 - 1.25）
FT3	2.7	pg/ml	（2.5 - 3.5）
GH	0.1	ng/ml	（≦2.10）
PRL	10.37	ng/ml	
TSH	0.23	μU/ml	（0.74 - 4.12）
LH	<0.1	mIU/ml	
FSH	<0.1	mIU/ml	
ACTH	16.4	pg/ml	（7.7 - 63.1）
コルチゾール	6.6	μg/dl	（6.4 - 21.0）
ソマトメジン C	293	ng/ml	

産褥３日に撮影された単純MRI検査では下垂体腺腫は径14mmと明らかな縮小傾向と視交叉圧迫の軽減を認めたため（図２），脳外科での手術は行わずに経過観察の方針となった。児は低出生体重児であったため当院GCUに入室となったが，日齢13に退院となった。産褥２ヶ月に撮影された単純MRI検査では下垂体高は約６mmとさらなる縮小を認めた。

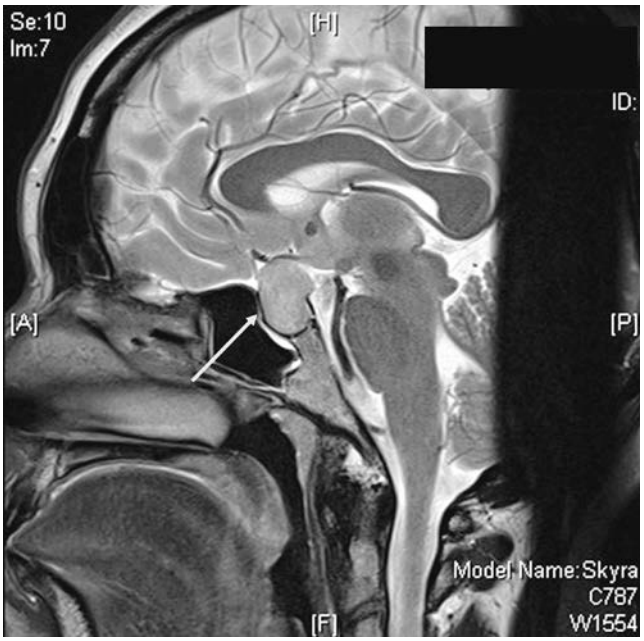


図１　発症時の脳下垂体単純MRI検査（T2強調画像）高さ20mmの下垂体腫大（矢印）と視交叉の頭側への圧排を認める。

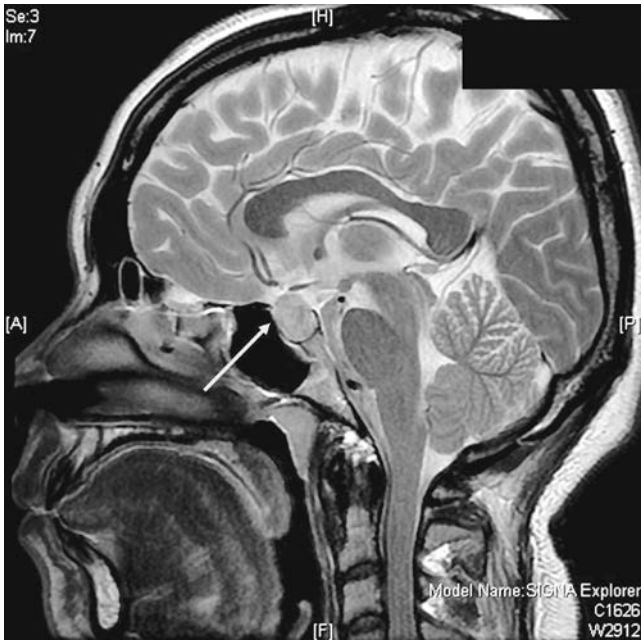


図２　分娩直後の脳下垂体単純MRI検査（T2強調画像）下垂体高は14mmと縮小（矢印）し，視交叉の圧排が軽減している。

考　　案

本症例により以下の２点が示された。妊娠中に初めて診断された下垂体腺腫においても妊娠中に自然軽快しうること，下垂体腺腫が非機能性腺腫であったことがその自然経過に影響している可能性があることの２点である。

妊娠中，下垂体は生理的に増大することがよく知られており，その原因として妊娠により増加したエストロゲンが下垂体前葉にあるプロラクチン産生細胞の過形成を引き起こすためと考えられている[3]。Molitchのreviewによると，治療歴のない下垂体腺腫の約23%が，妊娠前に治療歴のある下垂体腺腫でも約５%が，妊娠中に圧迫症状を呈する程度に増大を認め，また産褥期に縮小した[5]。妊娠中に増大を認めた場合，胎児の未熟性が問題になる週数ではドパミンアゴニストによる薬物治療が試みられる場合が多いが，治療が奏功しない場合や妊娠週数によっては妊娠の終了が選択される。また，稀ながらも，下垂体卒中など母体の重篤な転帰を辿った症例も報告されている[5-8]。本症例では妊娠中に下垂体腫瘍増大に伴う症状を初めて呈したことから，妊娠中はさらに増大し，分娩後には縮小する可能性が高いと考えられた。よって症状増悪の程度次第では人工早産を検討していたが，予想に反し，自然経過観察のみで自覚症状及び他覚所見の軽快傾向を示した。

本症例の下垂体腺腫は，画像診断およびホルモン検査結果よりNFPAと診断された。NFPAは一般的に50歳代以降の男女に好発する下垂体腫瘍であり，生殖年齢女性に発症することは稀である。妊娠に合併した下垂体腺腫としても報告は多くなく，妊娠中に初めて診断されたNFPAの報告はさらに稀である。これまでに報告されている妊娠中に初めて診断されたNFPA症例の一覧[9-14]に本症例を加え，表２に示す。この表より，妊娠中に診断されたNFPA症例は妊娠中期以降の発症が多いこと，自覚症状として腫瘍増大に伴う視野もしくは視力異常を呈する症例が多いことがわかり，これらの点は本症例にも合致する。また，妊娠中にドパミンアゴニストによる薬物治療を行った症例が散見された。これは妊娠中に増大したプロラクチノーマの治療として推奨されている[15]ことや妊娠に合併しないNFPA症例にも効果が期待できることが報告されている[16]ことによるものと思われたが，その治療効果も様々であり，妊娠に合併したNFPAの自然経過には不明な点が多い。本症例がこれまでに報告された多くの下垂体腺腫合併妊娠と異なり，妊娠中に自然軽快傾向となったことは，NFPAであったことが関連している可能性がある。ただし，本症例も含め，これまでに報告された症例の一部では，最終的に手術が回避されたため，病理組織学的な検索はできていない。

妊娠中の下垂体腺腫に対してはドパミンアゴニストの使用が検討されることが多いが，手術や妊娠中断も選択肢の一つとして検討される。本症例でも妊娠週数を勘案

表２　妊娠中に診断されたNFPA症例（文献14より改変）

	症例数	診断時期	症状	MRI 所見	妊娠中の治療と経過	分娩転機	分娩後の治療
Masding et al.[9]	1	中期	左目の視野欠損	視交叉を圧迫する下垂体腫大	DA→一時改善も再増悪	自然経腟分娩	手術
de Heide et al.[10]	1	中期	下垂体卒中	下垂体腫大	デスモプレッシン→改善	自然経腟分娩	なし
Hye-Ran et al.[11]	1	後期	複視、左眼瞼下垂	1.5cm 大の下垂体腫大	DA→改善	吸引分娩	なし
Lambert et al.[12]	4	後期	局所神経障害	no data	no data	帝王切開	なし
		中期	視野欠損	no data	手術	帝王切開	no data
		後期	欠神発作	no data	DA→no data	帝王切開	no data
		no data	no data	no data	no data	no data	no data
Karaca et al.[13]	1	初期	no data	no data	なし	自然流産(8 週)	no data
Rosmino et al.[14]	1	中期	右目の見えにくさ	視交叉を圧迫する下垂体病変	DA→変化なし	帝王切開(34 週)	手術
本症例	1	中期	左目の見えにくさ、頭痛	2cm 大の下垂体腫大	経過観察→改善	帝王切開(37 週)	なし

DA：dopamine agonist, NFPA：non-functional pituitary adenoma

しながら，症状の増悪の程度次第では早期の妊娠終了を検討していたが，ドパミンアゴニストの使用も選択肢の一つであったと考えられる。経腟分娩が下垂体卒中の誘因となるかどうかは定かではないが，血圧の変動と関連があるとする報告もあったため[17]，本症例では帝王切開が選択された。これまでの報告でも分娩方法は一定しておらず，本症例においても経腟分娩は十分に選択肢の一つであったと考えられる[18]。本症例では注意深く経過観察することで結果的に正期産まで妊娠継続することができた。適切な介入時期については議論の余地があるが，自然軽快の可能性を念頭に置いて注意深く経過を観察することで，不必要な妊娠中の治療介入もしくは人工早産を避けることができる可能性がある。

文　献

1）Lambert K, Williamson C. Review of Presentation, Diagnosis and Management of Pituitary Tumours in Pregnancy. Obstet Med 2013; 6: 13–19.
2）Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. Semin Perinatol 1998; 22: 457–70.
3）Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pregnancy and pituitary disorders. Eur J Endocrinol 2010; 162: 453–475.
4）Laway BA, Mir SA. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. Indian J Endocrinol Metab 2013; 17: 996–1004.
5）Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract* Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 885–896.
6）Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, Chanson P. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4680–4687.
7）Karaca Z, Kelestimur F. Pregnancy and other pituitary disorders (including GH deficiency). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 897–910.
8）Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, Al-Agha R, Pivonello R, Colao A, Ezzat S. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 76: 264–271.
9）Masding MG, Lees PD, Gawne-Cain ML, Sandeman DD. Visual field compression by a non-secreting pituitary tumour during pregnancy. J R Soc Med 2003; 96: 27–28.
10）de Haide LJ, van Tol KM, Doorenbos B. Pituitary apoplexy presenting during pregnancy. Neth J Med 2004; 62: 393–396.
11）Lee HR, Song JE, Lee KY. Developed diplopia and ptosis due to a nonfunctioning pituitary macroadenoma during pregnancy. Obstet Gynecol Sci 2014; 57: 66–69.
12）Lambert K, Rees K, Seed PT, Dhanjal MK, Knight M, McCance DR, Williamson C. Macroprolactinomas and Nonfunctioning Pituitary Adenomas and Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol 2017; 129: 185–194.
13）Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, Kadioglu P, Akturk M, Kilicli F, Dokmetas HS, Colak R, Atmaca H, Canturk Z, Altuntas Y, Ozbey N, Hatipoglu N, Tanrivardi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. J Endocrinol Invest 2018; 41: 129–141.
14）Rosmino J, Tkatch J, Paolo MVD, Berner S, Lescano S, Guitelman M. Non-functioning pituitary adenomas and pregnancy: one-center experience and review of the literature. Arch Endocrinol Metab 2020 Online ahead of print.
15）Cusanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JAH, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65: 265–273.
16）Garcia EC, Naves LA, Silva AO, de Castro LF, Casulari LA, Azevedo MF. Short-term treatment with cabergoline can lead to tumor shrinkage in patients with nonfunctioning pituitary adenomas. Pituitary 2013; 16: 189–194.
17）Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. Endocr Rev 2015; 36: 622–645.
18）Grand'Maison S, Weber F, Bédard MJ, Mahone M, Godbout A. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review. Obstet Med 2015; 8: 177–183.

【連絡先】
米谷　直人
徳島大学病院産婦人科
〒770–8503　徳島県徳島市蔵本町 2 丁目 50–1
電話：088–633–7177　FAX：088–633–2630
E-mail：n.yone@tokushima-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.261-267

劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」により常位胎盤早期剝離を発症後，母児共に救命し得た一例

三浦　聡美・浦山　彩子・野村　有沙・上田　明子・中島祐美子・白山　裕子・三好　博史

県立広島病院　産科婦人科

A case of successful management of both mother and child after onset of placental abruption caused by perinatal-type streptococcal toxic shock syndrome

Satomi Miura・Saiko Urayama・Arisa Nomura・Akiko Ueda
Yumiko Nakashima・Yuko Shiroyama・Hiroshi Miyoshi

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima Prefectural Hospital

妊娠38週２日，２妊１産で既往歴・妊娠経過に異常所見のない36歳の妊婦が発熱と腹痛を主訴にかかりつけの産婦人科を受診した。問診では全身状態は１日のうちに急変していた。性器出血は認めないが腹部は板状硬で，胎児心拍数は80bpmに低下しており，常位胎盤早期剝離を疑ったため，周産期母子センターである当院へ救急搬送された。当院到着時には母体の意識レベル，胎児心拍数ともに低下していた。診察所見は前医と同様で，常位胎盤早期剝離と診断し超緊急帝王切開術を施行した。尿道カテーテルを挿入した際にヘモグロビン尿を認め，手術開始後，胎盤剥離の際にも暗赤色の非凝固性の血液の流出を認めた。子宮は弛緩し，術野の血液は凝固せず，腟内からも大量の非凝固性血液の流出を認めたことから，産科的DICと判断した。緊急輸血を施行し出血傾向が改善したため，挿管・鎮静したままICUへ入室した。昇圧剤を使用し，発熱に対して抗生剤管理を開始したが全身状態は改善せず，むしろ心機能の低下を認めた。術後２日目に数分心停止したため当院での管理は困難と判断し大学病院へ搬送した。搬送後に血液培養検査からA群溶連菌を検出し，劇症型A群溶連菌感染症による敗血症性ショックのため常位胎盤早期剝離が起こったと診断した。大学病院でベンジルペニシリンカルシウム注射液及びクリンダマイシンリン酸エステル注射液の投与を開始し，全身状態の改善を認めたため術後８日目に当院に転院し再入院となった。心機能の低下は敗血症性心筋症と判断し，心不全に対して薬物治療及びリハビリを実施し術後21日目に母児共に退院した。

A 36-year-old pregnant woman who was 38 weeks and 2 days pregnant visited the obstetric family doctor with fever and abdominal pain. No genital bleeding was observed, but the abdomen was hard and the fetal heart rate dropped to 80 bpm; therefore, the patient was transferred to our hospital. When they arrived at our hospital, maternal consciousness level was low, and fetal bradycardia was observed. Placental abruption was diagnosed, and an emergency cesarean section was performed. Hemoglobinuria was observed, and the blood in the surgical field did not coagulate; therefore, it was considered obstetrical DIC. Since emergency blood transfusion was performed and bleeding tendency improved, she was admitted to the ICU with intubation and sedation. A blood culture test revealed group A streptococcus, and a diagnosis of placental abruption due to septic shock caused by fulminant group A streptococcal infection was made. The administration of benzylpenicillin potassium and clindamycin phosphate improved the patient's general condition. Drug treatment and rehabilitation were performed for heart failure, and both the mother and baby recovered and were discharged on the 21st day after surgery.

キーワード：劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」，常位胎盤早期剝離，産科的DIC，敗血症性ショック，敗血症性心筋症

Key words：Streptococcal toxic shock syndrome, placental abruption, obstetric DIC, septic shock, septic cardiomyopathy

緒　　言

劇症型A群溶連菌感染症は，特に妊娠後期の妊婦において急激に敗血症性ショックを起こし，母体・胎児共に致死率の高い疾患である。国内では1993年に１例目が報告されて以降罹患者数が漸増しており，2017年の日本産婦人科医会による母体安全の提言では劇症型A群溶連菌感染症の早期発見・医療介入をすることが挙げられた[1)]。今回我々は発熱を契機に急激に全身状態が悪化し，常位胎盤早期剝離を発症したが，母児共に救命し得た１例を経験したため報告する。

症　　例

症例は36歳，２妊１産で，既往歴や家族歴に特記事項

はなく，近医で妊婦健診を受けており妊娠経過に特記すべきことはなかった。数日前から第一子が感冒症状を有していた。妊娠38週２日，起床時には体調不良の自覚はなかったが，２時間ほどして急激な全身倦怠感と発熱を自覚し内科を受診した。インフルエンザは陰性だったため帰宅した。15時頃から腹痛を自覚し，18時頃にかかりつけの産婦人科を受診したところ，胎児心拍数 80bpmの徐脈だった。性器出血はなく経腹超音波検査で明らかな胎盤後血腫や肥厚像は認めなかったが腹部は板状硬で，常位胎盤早期剝離を疑い当院へ救急搬送となった。当院到着時，呼びかけや問いかけに対しては全く発語がなく，開眼はしているが視線は合わず，GCS（Glasgow Coma Scale）はE4V1M5だった。経腹超音波検査では胎児心拍数は100bpm以下の徐脈で，胎盤は底部に認めたが後血腫や肥厚像は認めなかった。腹部は板状硬で明らかな性器出血はなかったが臨床所見から常位胎盤早期剝離と判断し，超緊急帝王切開術を施行した。当院到着し10分後に手術室に入室し，尿道バルンの挿入時にヘモグロビン尿の流出を認め，溶血を疑った。全身麻酔下に手術を開始し，２分後に胎児を娩出した。児は2990gの女児で，Apgar Score １分値２点（皮膚色０点，心拍数２点，反射０点，筋緊張０点，呼吸０点），５分値６点（皮膚色１点，心拍数２点，反射１点，筋緊張１点，呼吸１点），10分値６点（皮膚色１点，心拍数２点，反射１点，筋緊張１点，呼吸１点）臍帯動脈血pH 6.682だった。さらに胎盤を娩出した際，暗赤色の非凝固性の出血を大量に認めた。子宮筋層は通常通り２層縫合した。その後から子宮筋層切開部，腹膜剥離部位からの持続性の出血を認め始めた。術野の血液は非凝固性で，腟鏡診を施行したところ，腟内から大量の非凝固性血液が流出した。状況から産科的DICと判断した。子宮収縮は不良であり，オキシトシンとジノプロストの持続静注を開始した。救急外来到着時に施行した血液検査は溶血のため再検査を２回行い，結果は表１に示す通りだった。緊急輸血を指示したが緊急度の認識が手術室と検査室で一致していなかったため輸血開始まで１時間程度要した。また院内の輸血の在庫がなくなったため近隣施設から搬送を依頼し，投与開始までに１時間を要した。さらに輸血開始から止血傾向を確認するまでに１時間を要した。出血が制御できない場合には子宮摘出を考えていたが，子宮を圧迫しながらFFP ６単位とRBC ４単位を輸血し徐々に術野の出血が減少傾向になったため手術を終了した。

手術時間は３時間45分，出血量は3565g，術中の総輸血量はRBC 14単位，FFP 16単位，PC 20単位だった。手術後に胎盤を観察すると，母体面には全面鮮血が付着しており血液は非凝固性，胎児面は暗赤色だった。

手術後は挿管・鎮静状態のままICUへ入室した。来院前から38度以上の発熱を認めていたためタゾバクタム・ナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注用の投与を開始した。帰室後，さらにRBC ６単位，FFP 20単位，PC 20単位を輸血投与した。ノルアドレナリン投与も行って血圧は徐々に上昇したが，酸素化の低下を認めるため循環器内科医に診察を依頼したところ，左室駆出率（ejection fraction: EF）は50%で重度の僧帽弁閉鎖不全症を認めた。また胸部レントゲン写真で肺うっ血像を認めることなどから心不全と判断し，利尿薬の投与を開始した。心不全の原因はTACO（Transfusion associated circulatory overload）または敗血症性心筋症，または産褥期心筋症を考えた。また解熱が得られないため血液培養検査，腟分泌物培養検査を提出した。

手術後７時間経過した翌朝時点での血液検査結果では明らかな増悪所見は認めなかった（表１）。同様の管理を継続していたところ，検査室より血液培養から連鎖球菌陽性と連絡があった。カンファレンスの結果詳細な培養結果が出るのを待つ方針となった。術後２日目（術後31時間）の血液検査では急激な炎症反応，肝・腎機能の増悪を認め，左上肢の脈拍を触れにくいことなどから全身状態の確認目的に造影CT検査を施行する方針とした。CT検査室までの移動中に心停止し，直ちにアドレナリン0.2mgを静脈投与し，胸骨圧迫を行い，除細動を１回施行し数分後に蘇生した。直後に施行した心臓超音波検査ではEF 30%まで心収縮力の低下を認めた。全身状態は改善しておらず，これ以上の保存的加療が無効だった場合には体外循環装置の使用も考慮すべきと考

表１　血液検査結果の推移

		初回入院時			帰院後	
		到着時	術後7時間	術後31時間	術後8日目	術後16日目
血算						
WBC	/μL	8000	4900	19100	4100	6500
Neut	/μL	7200	4753	16617	2911	4127
RBC	×10⁴/μL	337	363	461	410	385
HGB	g/dL	11	11	14.1	12.4	11.7
MCV	fL	96.7	84.8	84.4	91.5	93.8
MCHC	pg	33.7	35.7	36.2	33.1	32.4
Plt	×10⁴/μL	6.6	10.8	8.1	24.8	45.1
生化学						
AST	U/L	54	34	330	51	18
ALT	U/L	11	16	90	32	22
LDH	U/L	824	374	1269	486	277
CK	U/L		124	993	238	21
T-Bil	mg/dL	1.7	2.1	4.3	1.3	0.8
D-Bil	mg/dL	0.2	0.3		0.4	0.2
BUN	mg/dL	10.7	12.8		26	17.6
Cre	mg/dL	0.58	0.79	1.82	0.77	0.83
eGFR	mL/min /1.73m²	97	66	27	68	63
CRP	mg/dL	3.6	4.08	29.34	3.87	2.66
凝固系						
PT	sec	19.1	13	17.5		
APTT	sec	64	44.8	43.4		
FDP	μg/mL		>960	>960		
Fib	μg/dL	50	126.7	296.9		
AT-Ⅲ	%	78	73			
D-dimer	μg/dL	>240		104.1		

え，術後38時間経過した時点で補助循環用ポンプカテーテルの使用が可能な大学病院に転院した（表２）。

転院後に当院での血液培養検査からA群溶連菌が検出されたことから，A群溶連菌による敗血症性ショックが原因で常位胎盤早期剝離を来したもので，心機能低下は，敗血症性心筋症と診断した。大学病院に情報提供を行いベンジルペニシリンカルシウム注射液及びクリンダマイシンリン酸エステル注射液の投与を開始した。腟分泌物の細菌培養検査は，当院の検体は陰性だったが大学病院の検体は陽性だった。抗生剤が著効し循環動態は改善傾向となり，体外循環装置は使用しなかった。術後５日目にはカテコラミンの投与を終了し抜管した。術後６日目にはクリンダマイシンリン酸エステル注射液の投与を終了した。術後８日目には全身状態が安定したため，当院に転院となった。

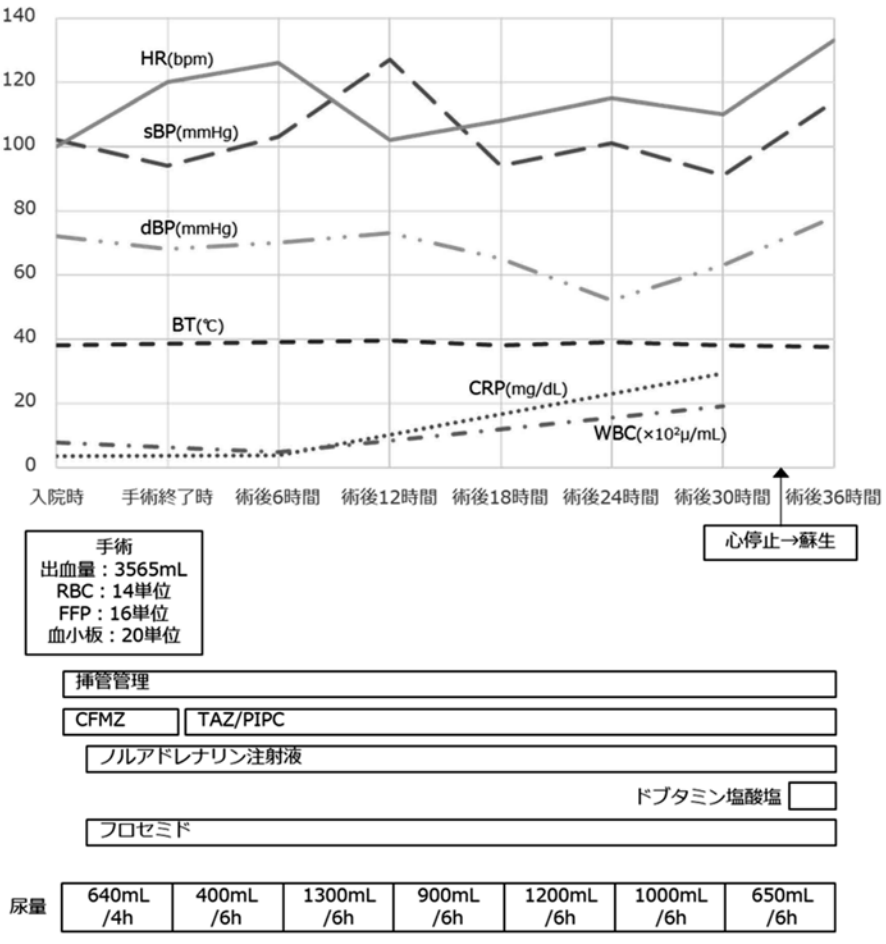
当院に再度入院となった時のEFは29%で，重度の僧帽弁閉鎖不全症を変わらず認めた。フロセミド，スピロノラクトン，ブロモクリプチンメシル酸，エナラプリルマイレイン酸塩の内服を開始し心不全の加療を開始した。術後12日目に施行した心臓超音波検査ではEF 43%まで改善していた。長期の安静臥床，心不全により体力の低下を認めていたため，リハビリ介入を依頼し離床範囲を徐々に拡大した。術後20日目の心臓超音波検査でEF 53%に改善していること，全身状態・血液検査結果が改善していることを確認し，術後21日目に退院した。胎盤の永久病理診断では部分的に新鮮出血を伴い，明らかな梗塞巣や炎症所見は認めなかった。

児は出生後から72時間の低体温療法を施行し，鎮静剤の終了とともに自発呼吸，体動を認めた。日齢４に抜管し経口哺乳を開始したが特に問題はなかった。日齢７の頭部MRI検査では視床の一部，側頭葉から頭頂葉の白質，脳梁膨大部に拡散強調像で高信号を認めた。日齢20の脳波では異常所見はなかった。現時点での異常は認めていないが，今後の発達は当院外来で注意深く観察していくこととしている。

考　　察

A群溶連菌感染症（group A streptococcus: GAS）は一般的に咽頭炎や上気道炎・扁桃炎を主症状として発症する[2)]。劇症型A群溶連菌感染症（Streptococcal toxic shock syndrome: STSS）は，A群溶連菌感染により突発的に発症し，急速に多臓器不全に進行する敗血症性ショック病態で，日本では1993年に初めて報告された[2), 3)]。以降毎年100－200人の患者が確認されてい

表２　当院入院時から手術後38時間後に大学病院へ搬送されるまでの経過



る。なかでも妊婦に発症する劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」は妊娠末期の妊婦において，主に上気道からの血行性子宮筋層感染により発症し，陣痛を誘発し分娩を進行させるとともに，急激に敗血症性ショックが進行して高率に胎児，母体の死亡をもたらす病態と定義される[2]。一般の劇症型A群溶連菌感染症に比し激烈な症状を呈し，１～２日の短期間に母体死亡に至る[4]。2010年から2013年の母体死亡146例中７例は劇症型A群溶連菌感染症によるものだったと報告されている[5]。発症機序は，上気道感染により侵入したA群溶連菌が血行性に子宮に到達し，血流豊富な子宮筋層および絨毛間腔で増殖し炎症を生じることで陣痛を引き起こし，さらに陣痛により収縮した子宮筋層から菌や毒素が血流にのり全身にばらまかれるため病態が急速に進行するのではないかと推論されている[6]。

日本及びイギリス，フランスの多施設で1966年から2009年に報告された妊婦の劇症型A群溶連菌感染症例55例の臨床経過を検討したYamada et al. の報告では，劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」は経産婦に多く（83%），第三半期に発症し（90%），感染時期は春（３－５月）が最も多かった（56%）。初発症状は高熱などのインフルエンザ症状が最も多く（94%），上気道炎症状（40%），消化器症状（49%）などが高頻度に認められた。また常位胎盤早期剝離様の強い子宮収縮を

表３　1997年以降本邦で報告された劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」の29例

	報告年	年齢	経産	妊娠週数	分娩方法	児の転帰	Aps	UmA-pH	母の転帰
伊藤[11]	1999	27歳	P1	32w4d	CS	生	5※		生
中堀[12]	2006	23歳	P0	36w5d	VD	死	1/2		生
中堀[12]	2006	22歳	P0	38w4d	VD	死	2/4		生
毛山[13]	2011	32歳	P1	37w6d	VD	死			死
山﨑[14]	2012	32歳	P2	36w0d	CS	不明			生
上垣[15]	2012	35歳	P2	37w3d	CS	生	6/9	7.152	生
松本[16]	2012	30歳	P1	40w0d	VD	死	1/0		死　産褥発症
椎名[17]	2013	39歳	P2	39w2d	CS	死			生
堀[18]	2014	37歳	P1	38w1d	VD	生	5/8		生
堀[18]	2014	37歳	P1	32w2d	CS	生			生
楠目[19]	2014	26歳	P1	40w1d	VD	死	0/0		生
澤田[20]	2015	34歳	P1	37w0d	CS	生	2/4	7.154	生　CHDF
所[8]	2015	36歳	P1	26w6d	VD	死			生
河[21]	2015	26歳	P0	39w2s	VD	生			死　産褥発症
佐藤[22]	2016	40歳	P2	35w4d	CS	死			生
下園[23]	2016	30代	P2	27w5d	CS	生	5/8		生
下園[23]	2016	20代	P1	27w3d	CS	生・生	3/5・2/7		生
冨士田[9]	2016	33歳	P1	39w1d	VD	死	0/0	6.783	生　CHDF
今枝[24]	2017	24歳	P2	32w	CS	不明			生　ECMO
小塙[25]	2018	30歳	P1	38w0d	CS	生	2/5	7.091	生
高松[26]	2018	32歳	P1	27w3d	VD	生	8/8	7.096	生
岡田[27]	2019	35歳	P2	29w3d	CS	生	1/3	6.62	生
荒井[28]	2019	26歳	P1	13w	VD	流産			死
荒井[28]	2019	37歳	P0	21w6d	VD	IUFD			死
榎本[29]	2019	40歳	P1	37w0d	CS	生	0/0	6.994	生
森[30]	2019	41歳	P1	39w	CS	生	8/9	7.35	生
木山[31]	2019	33歳	P1	37w2d	CS	死	0/0		生
鶴長[32]	2019	24歳	P2	32w	CS	生			生
自験例	2021	36歳	P1	38w2d	CS	生			生

2　CS：帝王切開　VD：経腟分娩　IUFD：子宮内胎児死亡　Aps：アプガースコア（1分値/5
3　分値）　UmA-pH：臍帯動脈血pH　CHDF：持続緩徐式血液濾過透析　ECMO：体外式膜
4　型人工肺　※3分値のみ記載

表４　劇症型A群連鎖球菌感染症「分娩型」の診断基準（案）

A1	通常無菌部位からの GAS 検出
A2	非無菌部位からのみ GAS 検出
A3	咽頭痛など本人か家族の GAS（疑）症状、または迅速診断法での GAS 陽性
B	以下のいずれか
	① 血管（特に子宮筋層）内または絨毛間腔の GAS 集積
	② 血管塗抹標本での白血球内の球菌
	③ 子宮頸管、内膜面、他臓器（咽頭などを除く）の炎症を伴わない子宮筋層炎所見
C	分娩前、分娩中または約 12 時間以内の敗血症または SIRS の状態
D	分娩前、分娩中または約 12 時間以内の以下のいずれか
	① 頻回で強い子宮収縮があり、モニターで胎児仮死が疑われる状態
	② 頻回で強い子宮収縮があり、常位胎盤早期剝離に似る症状
	③ 予期しなかった胎児死亡　④血圧低下　⑤全身の紅斑
	⑥血小板減少、凝固障害、DIC　⑦ヘモグロビン尿、溶血　⑧泡沫状血痰
	⑨肝、腎、呼吸器などの全身的障害　⑩予期しなかった母体死亡

	A1（無菌部位）	A2（非無菌部位）	A3（症状、迅速）
B（組織、塗抹）	◎	◎	○
C（SIRS）&D	◎	○	△
C（SIRS）or D	○	△	△

◎：診断確実な症例　○：可能性の高い症例　△：疑うべき症例

高頻度に認め（73%），ほとんどはショック症状を呈する（91%）とされる[7]。母体死亡率は46.9～58%に達するが，2000年以降の症例では低下したというものもあり，[7), 8)] 児死亡率は53～63%である[9), 10)]。

医学中央雑誌を用いて「劇症型A群溶連菌感染症」「分娩型」のキーワードで検索を行い，1999年以降文献の取り寄せが可能だった28例及び自験例を表３にまとめた[8), 11)－32)]。経産婦が多く（89%），第三半期に発症し（83%），初発症状は発熱，倦怠感，腹痛，嘔吐・下痢をほとんどの症例に認めた。経腟分娩となった12例ではいずれも入院後に急激に分娩が進行しており，胎児心拍陣痛図で分娩直前まで胎児心拍を確認していたにも関わらず，出生直後から２日以内に児死亡となっている症例がほとんどであった。生存児を得たのは12例中３例のみだが，いずれも新生児仮死となり後遺症が残っている。一方で緊急帝王切開術を実施した場合は16例中12例で生存児が得られている。経腟分娩で出生直後に児が死亡する原因について言及した報告はなく，現時点では分娩様式による母体死亡および児の周産期予後に差はないとされているが[7]，今回の結果からは帝王切開術で娩出した児の方が予後が良い印象だった。また母体死亡率も前述の報告より低下（17%）していることが明らかである。

2004年に竹林により作成された劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」の診断基準（案）によると[3]，本症例はＡ１，B②，C，D②④⑥⑦を満たし診断確実な症例だったと考える（表４）。また，血液検査結果で強溶血，重度のヘモグロビン低下と血小板数低下，プロトロンビン時間（prothrombin time：PT）・活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：APTT）の延長，フィブリノゲンの低下，FDPやDダイマーの異常高値を，症状の出現した早期に認めている報告が多いというデータもある[10]。

治療方法については，ペニシリン系抗菌薬の単独大量投与（４時間毎に２gを静注）もしくはクリンダマイシン（８時間毎に600－900mgを静注）との併用が推奨されている[1]。並行して抗DIC治療や抗ショック治療を行い，症例によっては持続緩徐式血液濾過透析（CHDF），エンドトキシン吸着療法などを考慮する場合もある[3), 4), 6)]。しかしながら前述のとおりに急激な進行を認めるため，早期から積極的治療を行ったにもかかわらず救命できなかった症例も少なくない。

2016年度の母体安全の提言では劇症型A群溶連菌感染症の早期発見・医療介入をすることが挙げられた。具体的には，①Centor criteriaを参考に溶連菌感染症（咽頭炎）の早期発見に努めること，②qSOFA（quick Sequential Organ Failure Assessment）で重症化のリスク評価を行い，早期に高次医療機関への搬送，専門家チームへのコンサルトを行うこと，③子宮内感染症を疑い，子宮内胎児死亡を合併している症例は劇症型A群溶連菌感染症の可能性を考慮した対応に移行すること，とある[1]。

本症例ではいくつかの改善点があった。特に輸血の準備にあたって緊急度の認識が統一されておらず輸血投与開始まで時間を要したことに関しては，院内でも複数回の検討を重ねた結果すぐに対策が取られた。また当初は羊水塞栓症が鑑別に上がっていたが，発熱，激烈な症

状の進行を認めた時点で劇症型A群溶連菌感染症「分娩型」を鑑別にあげ，ペニシリン系抗生剤の投与を開始すべきだった。しかしながら術後ICUでの全身管理を救急科を中心に行い，発熱，心機能低下などへの対応を行ったこと，大学病院への搬送をためらわなかったことが救命につながった可能性がある。劇症型A群連鎖球菌感染症「分娩型」の発症数は徐々に増加傾向にあり，当院では今回の症例を機に咽頭ぬぐい液を採取して５分で抗原の有無を検査できる迅速診断キットの導入を検討中である。さらに，産科はもちろんのこと，他科の医師にも周知・啓発が必要と感じた。

文　　献

1）妊産婦死亡症例検討評価委員会，日本産婦人科医会，母体安全への提言　2016 vol.7. http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/08/botai_2016_2.pdf［2020.10.29］.

2）宇田川秀雄，押尾好浩，清水可方：劇症型A群レンサ球菌感染症「分娩型」の臨床像．日産婦会誌　1999；51(12)：1141-1149.

3）竹林浩一：A群溶連菌感染の対策．臨婦産　2004；58(1)：26-29.

4）関沢明彦，市塚清健：劇症型A群溶血性連鎖球菌感染症．周産期医　2013；43(1)：69-71.

5）妊産婦死亡症例検討評価委員会，日本産婦人科医会，母体安全への提言　2013 vol.4. http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/01/botai_2013.pdf［2020.11.1］.

6）小林康祐：Septic Shock，TSS，TSLS，劇症型溶血性連鎖球菌感染症（産褥熱，早産，破水，子宮内容除去術等）．日産婦会誌　2010；62(9)：247-251.

7）Yamada T, Yamada T, Yamamura MK, Katabami K, Hayakawa M, Tomaru U, Shimada S, Morikawa M, Seki T, Ariga S, Ishikawa K, Ikebe T, Gando S, Minakami H. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. Journal of infection 2010; 60(6): 417-424.

8）所伸介，木下由之，草場紗智子，竹川哲史，初田和勝．当院で経験した劇症型，A群レンサ球菌感染症「分娩型」の一例．滋賀産婦誌　2015；7：55-60.

9）冨士田祥子，林子耕，内芝舞実，矢野清人，今井秀彰，中川康：持続的血液濾過透析（CHDF）により母体を救命し得た劇症型A群溶連菌感染症（分娩型）の１例．現代産婦人科　2016；65(1)，51-56.

10）小林康祐：劇症型A群レンサ球菌感染症「分娩型」における血液凝固線溶系．Thromb Med 2019; 9(1)：42-46.

11）伊藤友美，石川薫，生駒容子，三輪貴彦，大沼美香，久野尚彦，堀部暢人，水野公雄，石塚隆夫，風戸貞久，平林紀男．救命し得た劇症型A群レンサ球菌感染症（分娩型）の１例，日産婦会誌　1998；50(12)：1016-1020.

12）中堀隆，高田治奈，崔理香，金本巨万，内田崇史，別府理子，本田徹郎，長谷川雅明，高橋晃．劇症型A群溶連菌感染症（分娩型）を発症した２症例，倉敷中病年報　2006；68：99-104.

13）毛山薫，平野浩紀，中山彩，国見幸太郎．劇症型A群レンサ球菌感染症（分娩型）にて母児ともに死亡に至った一例，現代産婦人科　2011；59(2)：175-179.

14）山﨑友美，坂下知久，藤原久也，工藤美樹．救命し得た劇症型A群レンサ球菌感染症「分娩型」の１例，現代産婦人科　2012；60(2)：303-307.

15）上垣憲雅，池野慎治，野中道子，大畠順恵，岡田誠，岡田稔，皆川幸久．救命しえた劇症型A群レンサ球菌感染症（分娩型）の１例，鳥取医誌　2012；40(3)：145-150.

16）松本昭憲，岡田恵，石田時也，篠原一彰．剖検で判明した劇症型A群溶連菌感染症（分娩型）の１例．福島医誌　2012；62(4)：158-162.

17）椎名有二，石垣大輔，清野学，佐藤一賢，仁木敬夫，五十嵐あゆ子，中原健次．劇症型A群レンサ球菌感染症「分娩型」の緊急診断　時系列経過に基づいた診断過程，産婦の実際　2013；62(2)：241-246.

18）堀聖奈，望月慎介，濱名伸也．母児ともに救命しえた劇症型A群レンサ球菌感染症（分娩型）の２例，産婦の実際　2014；63(2)：273-279.

19）楠目晃子，菅幸恵，山下洋，水谷佳敬，渡邉剛志，杉見創，梅崎靖，釘島ゆかり，福田雅史，楠田展子，安日一郎．臨床経過を振り返り劇症型A群溶連菌感染症分娩型の可能性が考えられた１例，日周産期・新生児会誌　2014；50(3)：1009-1014.

20）澤田麻里，石川陽子，甲斐憲治，永井あや，中西美恵，山本暖，早瀬良二，今福紀章，青江尚志．抗HLA抗体による血小板輸血不応症を合併した劇症型A群レンサ球菌感染症（分娩型）の救命例．現代産婦人科　2015；64(1)，111-118.

21）河元洋，佐々木義和，石橋理子，平野仁嗣，井谷嘉男，喜多恒和．産褥期に発症した劇症型A群レンサ球菌感染症の１例．日周産期・新生児会誌　2015；51(3)：1099-1104.

22）佐藤泰紀，松澤由記子，渡部耕平，松島実穂，井澤朋子，酒井啓治，小林陽一，岩下光利，酒井謙．母体を救命しえた劇症分娩型A群レンサ球菌感染症の１例．東京産婦会誌　2016；65(1)，21-28.

23）下園寛子，住友理浩，高倉賢人，中木絢子，川村洋介，秦さおり，和田美智子，奥田亜紀子，江川晴人．母児ともに救命し得た「分娩型」劇症型A群β溶連菌感染症の２例．日周産期・新生児会誌 2016；52(3)：954-958.
24）今枝太郎，立石順久，渡邉栄三，安部隆三，中田孝明，幸部吉郎，服部憲幸，小田成人．VA-ECMO（Extracorporeal membrane oxygenation）管理を要した劇症型A群溶連菌感染症分娩型の１救命例．ICUとCCU　2017；41(3)：206-209.
25）小塙理人，藤岡陽子，村岡由真，岩佐尚美，和田美智子，樋野牧子，服部純尚，倉橋崇，中川博之．母児ともに救命しえた劇症型A群連鎖球菌感染症「分娩型」の１例．埼玉産婦会誌　2017；47(2)，85-88.
26）高松愛，水野輝子，原茉里，小笠原桜，小崎章子，木村直美，樋口和宏，池内政弘，若山伸行．下肢の壊死性筋膜炎から劇症型レンサ球菌感染症分娩型へ進展したと考えられる１例．東海産婦会誌　2018；54：55-59.
27）岡田真希，丸山祥子，矢壁和之，折田剛志，田邊学，嶋村勝典，森岡均，前川亮，高崎彰久．母児共に救命し得た劇症型A群連鎖球菌感染症「分娩型」の１例．日周産期・新生児会誌　2019；55(3)：774-780.
28）荒井智大，鮫島浩輝，松永茂剛，小野義久，長井智則，高井泰，斉藤正博，馬場一憲，関博之．当院で経験した妊娠関連劇症型A群溶血性連鎖球菌感染症の２例．関東連産婦会誌　2018；55(4)，579-586.
29）榎本尚助，三宅良明，栗山萌子，榎本紗也子，小林良幸，長尾賢治，谷田耕治．施設間の迅速な連携で母児ともに救命できた分娩型劇症型溶連菌感染症の一例．東海産婦会誌　2019；55：127-134.
30）森祐介，松本直樹，宮代夢子，浅見環，新井未央，長田まり絵，鈴木永純，松本智恵子，高橋幸男．FDPとDダイマーが極度の異常高値を呈した劇症型A群レンサ球菌感染症「分娩型」の１例．埼玉産婦会誌　2019；49(1)：25-32.
31）木山泰之，川﨑正憲，松岡直樹，中前里香子，伊達健二郎．血液塗抹検鏡および微生物分類同定装置を用い早期診断に至った劇症型A群β溶血性レンサ球菌感染症分娩型の１例．現代産婦人科　2018；67(2)，199-203.
32）鶴長香南子，辻江智子，中島伶奈，中村千栄，小川美祈，渡邊佑子，池田佳代，吉田晋，塩路光徳，高橋佳世子，脇本昭憲．常位胎盤早期剥離に対する緊急帝王切開術後に新生児死亡し劇症分娩型A群レンサ球菌感染症が疑われた１例．豊中病医誌　2019；19：61-64.

【連絡先】
三浦　聡美
JA広島総合病院
〒738-8503　広島県廿日市市地御前１丁目3-3
電話：0829-36-3111　FAX：0829-36-3160
E-mail：satomisuehiro0728@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.269-273

自然退縮がみられた子宮体癌術後肺転移の１例

藤村　大志[1)]・丸山　祥子[2)]・城下　亜文[1)]・矢壁　和之[2)]
田邊　学[2)]・高崎　彰久[3)]・森岡　均[2)]・嶋村　勝典[2)]

１）山口大学大学院医学系研究科　産科婦人科学講座
２）山口県済生会下関総合病院　産婦人科
３）山口大学医学部附属病院　医療の質・安全管理部

A case of spontaneous regression of lung metastases after surgery for endometrial cancer

Taishi Fujimura・Shoko Maruyama・Amon Shiroshita・Tomoyuki Yakabe
Manabu Tanabe・Akihisa Takasaki・Hitoshi Morioka・Katsunori Shimamura

1）Yamaguchi University Graduate School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital
3）Department of Quality and Safety in Healthcare, Yamaguchi University Hospital

悪性腫瘍の自然退縮は非常に稀である。今回，子宮体癌術後肺転移に対する化学療法中止後に，癌の自然退縮を認めた症例を経験したので報告する。
症例は74歳，３妊３産。近医で子宮内膜細胞診class Ⅴ: adenocarcinomaを指摘され当院紹介受診。MRI検査にて子宮頸部浸潤が疑われ，子宮体癌Ⅱ期相当の診断にて準広汎子宮全摘術，両側付属器切除術，大網部分切除術，傍大動脈～骨盤内リンパ節郭清術を施行した。術後診断は子宮体癌ⅠA期，pT1apN0M0，clear cell carcinomaで術後の再発リスクは中リスクだが，患者希望により術後補助化学療法は行わなかった。術後１年で右中肺葉に増大する結節病変を２箇所認めた。胸腔鏡下肺部分切除術施行し子宮体癌からのmetastatic carcinomaと診断した。胸腔鏡下手術１ヶ月後のCT検査にて多発肺結節影を認めたため，子宮体癌術後肺転移の診断にてTC療法：Paclitaxel（60 mg/m^2），Carboplatin（AUC 6）を開始した。TC療法開始後より結節影の縮小を認めたが，11コース終了後にprogressive disease: PDとなり本人の希望で治療を終了した。TC療法終了後６ヶ月のCT検査では結節影の増大を認めた。その後も無治療で経過観察していたが，TC療法終了後12ヶ月後のCT検査で結節影の著名な縮小を認め，TC療法終了後18ヶ月後には結節影は消失し，TC療法終了後30ヶ月まで寛解を維持している。

Spontaneous regression of a malignant tumor is defined as the partial or complete disappearance of primary or metastatic tumors in the absence of treatment. Here, we report a rare case of spontaneous regression of recurrent endometrial cancer. A 74-year-old woman underwent a modified radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, and pelvic and aortic lymphadenectomy for clear cell carcinoma of the endometrium. The clinical stage was 1A (pT1apN0M0). She refused postoperative adjuvant chemotherapy. Twelve months after the operation, she developed two masses in the lung. Thoracoscopic partial lung resection revealed recurrence of the endometrial cancer. One month later, she developed multiple masses in the lung and received chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. Although the lung metastases shrank after 6 cycles of chemotherapy, their sizes increased after the 11th cycle. She hoped not to undergo further chemotherapy. However, 18 months after the termination of chemotherapy, the lung metastases shrank and disappeared. There have been no signs of tumor recurrence in the last 30 months. We encountered a rare case of spontaneous regression of recurrent endometrial cancer that was resistant to chemotherapy.

キーワード：子宮体癌，肺転移，自然退縮
Key words：endometrial cancer, lung metastases, spontaneous regression

緒　　言

悪性腫瘍の自然退縮は，無治療もしくは不十分な治療にもかかわらず腫瘍の一部もしくは腫瘍全体が消失する現象と定義される[1)]。その頻度は60,000人～100,000人に１人と稀であり[2)]，子宮体がんの自然退縮に関する報告はこれまでに６例のみである。今回，我々は自然退縮がみられた子宮体癌術後肺転移の１例を経験したので若干の文献的考察を交えて報告する。

症　　例

患者は74歳，３妊３産。既往歴・家族歴に特記すべき事項はない。近医産婦人科で子宮内膜細胞診class Ⅴ: adenocarcinomaを指摘され当院に紹介受診となった。

腫瘍マーカーはCA125 5.8 U/mL，CA19-9＜2.0 U/mLであり上昇を認めなかった。MRI検査にて子宮体癌の頸部浸潤が疑われ，子宮体癌Ⅱ期相当の診断にて準広汎子宮全摘術，両側付属器切除術，大網部分切除術，傍大動脈～骨盤内リンパ節郭清術を施行した。術後の病理組織検査の結果，子宮頸部浸潤，筋層浸潤，脈管侵襲は認めず，診断は子宮体癌ⅠA期，pT1apN0M0，clear cell carcinomaであり，再発中リスクであったが患者の希望により術後補助化学療法は行わなかった。

術後は３ヶ月毎にCT検査を施行し，術後６ヶ月まで再発所見を認めなかった。術後９ヶ月で右中肺葉に２箇所ほど結節影を認めたが，放射線科読影結果では炎症後変化の可能性ありとのことであり経過観察とした。術後１年で同部位の増大を認めたため（図１），確定診断目的に外科にて胸腔鏡下肺部分切除術を施行した。術後の病理組織学的検査において腫瘍は結節性病変であり，核小体明瞭な異型核を有する明るい細胞やhob-nail状の異型細胞が篩状～充実性あるいは乳頭状に増殖していた。初回手術時標本と同様のclear cell carcinomaであり，metastatic carcinomaと診断した（図２）。転移巣の病理標本においてリンパ球などの炎症細胞浸潤は認めなかった。

初回手術後１年６ヶ月（胸腔鏡下手術後１ヶ月）の造影CT検査において多発肺結節影を認めた（図３a）。臨床経過から子宮体癌術後肺転移と診断し，TC療法：Paclitaxel（60 mg/m^2），Carboplatin（AUC 6）を開始した。TC療法開始後より結節影の縮小を認めたが（図３b），TC療法11コース終了後（初回手術後３年０ヶ月）にPDとなった（図３c）。患者は更なる化学療法を希望せず，３ヶ月毎または有症状時の再診とした。患者はその後免疫療法を含めその他の治療は一切行なっておらず，来院のたびに「抗がん剤をしなくてよくなったのが，何より嬉しい」と言われ，治療前と同様に自分の好きな趣味・旅行・食事をするといった日常生活を送っていた。民間療法や食事療法など特別なことはされておらず，血液検査では血清アルブミン値やリンパ球比率など栄養状態や免疫状態の変化を示す根拠は認めなかった。

初回手術後３年６ヶ月（TC療法終了後６ヶ月）のCT検査では，多発肺結節影の増大を認めた（図４a）。その後も治療を行わずに経過観察をしていたが，初回手術後４年（TC療法終了後12ヶ月）のCT検査で結節影の著名な縮小を認めた。初回手術後４年６ヶ月（TC療法終了後18ヶ月）には結節影は消失した（図４b）。その後消失部位に再発所見を認めることなく，初回手術後５年６ヶ

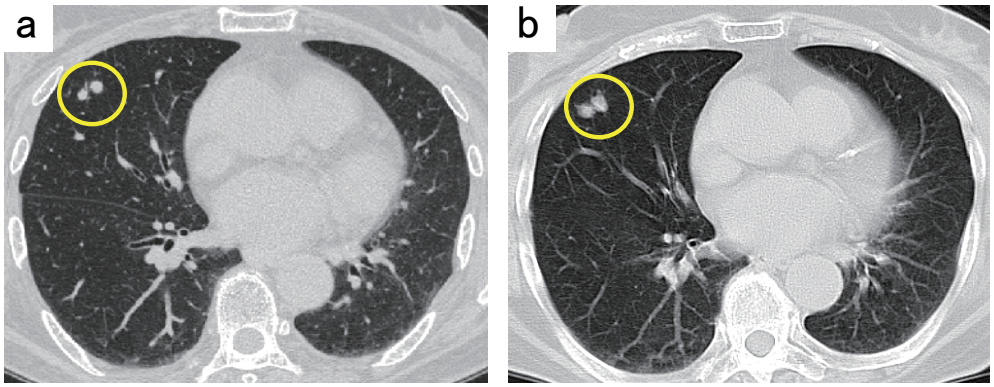


図１　術後肺転移を疑うCT像
a．初回手術後１年。右中肺葉に結節病変を認める。形状から炎症性変化と判断し，３ヶ月ごとのCTフォローとなる。
b．初回手術後１年３ヶ月。結節病変は増大傾向であり，子宮体癌からの転移が疑われる。

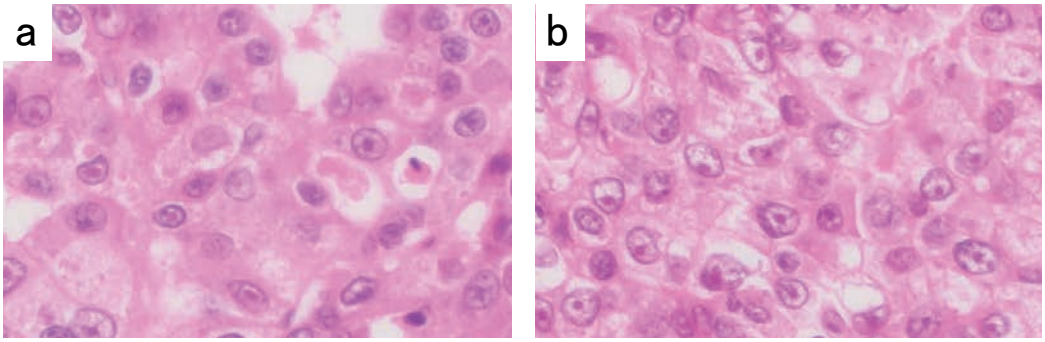


図２　初回手術時原発巣と肺結節病変の病理組織像（HE染色，×400）
a．初回手術時原発巣：核小体明瞭な異型核を有する明るい細胞やhob-nail状細胞が増生。
b．肺結節切除病変：初回手術時原発巣と同様の病理組織像を示す。

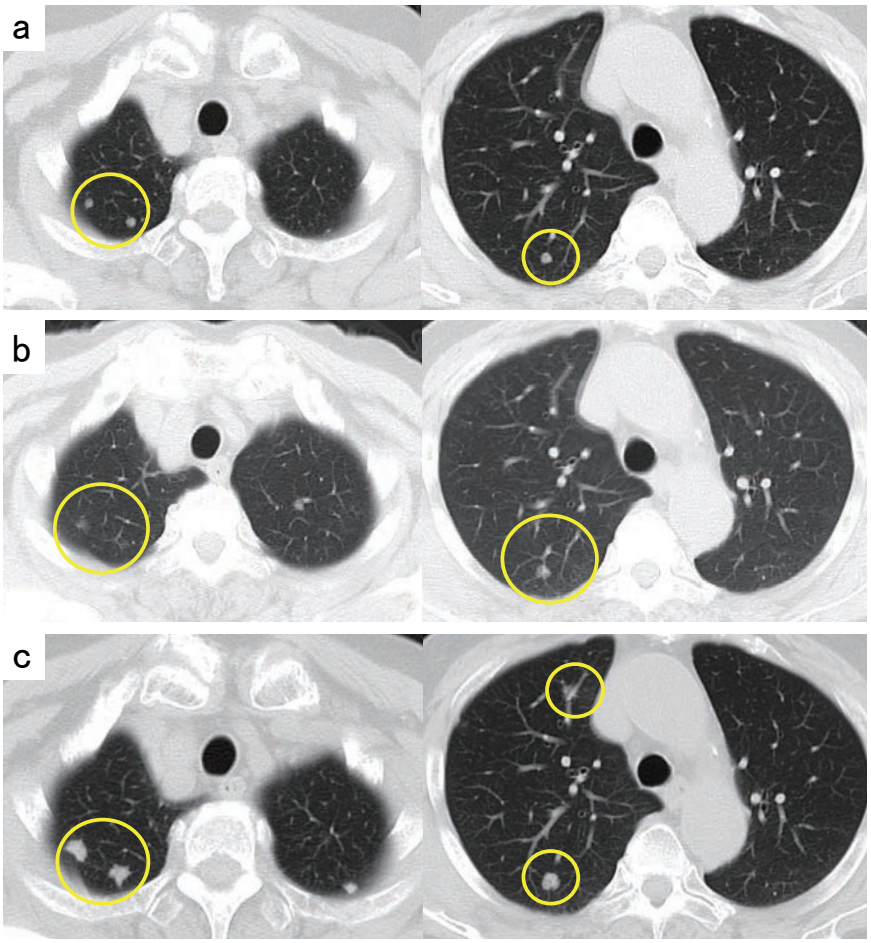


図３　子宮体癌術後肺転移のCT像
a．初回手術後１年６ヶ月。右上肺葉に２箇所，右下肺葉に１箇所腫瘤性病変を認める。臨床経過，肺部分切除病変の病理組織結果より，子宮体癌術後の多発肺転移と診断。
b．TC療法６コース終了時。腫瘤性病変の縮小を認める。
c．TC療法11コース終了時。腫瘤性病変は増大し，新規病変も認める。

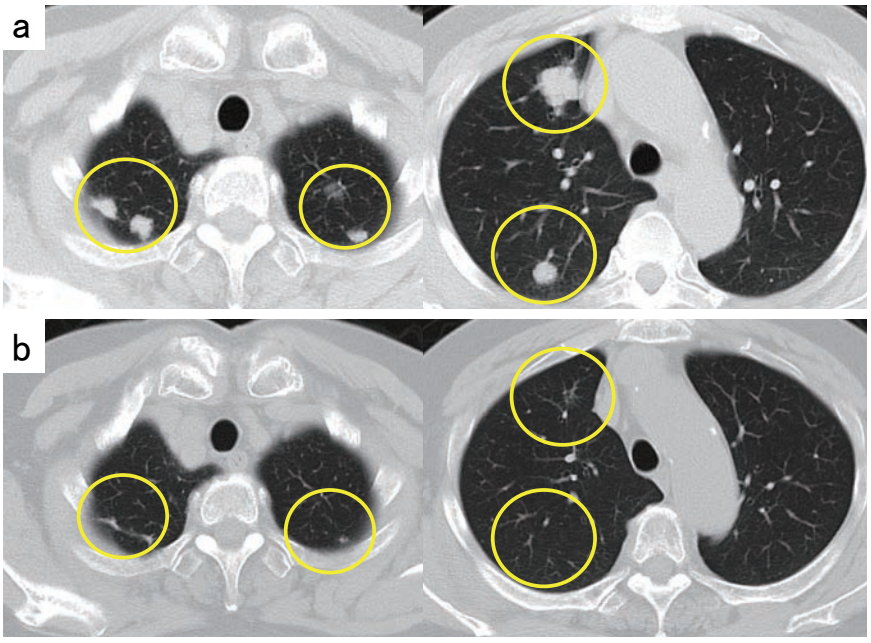


図４　best supportive care後，子宮体癌術後肺転移のCT像
a．TC療法終了後６ヶ月。肺転移病変は増大を認める。
b．TC療法終了後18ヶ月。肺転移病変は消失している。

表１　子宮体がん自然退縮に関する報告
SR: spontaneous regression, CT: computerized tomography

No.	Author	Age	Histologic diagnosis	FIGO stage	hysterectomy	regression part	diagnostic method	time to SR (month)	reason for SR	survival time from diagnosis (year)
1	Everson[5]	33	glandular-type carcinoma	ⅣB	(+)	peritoneum	autopsy	36	unclear	3
2	Everson[5]	67	endometrial adenocarcinoma	ⅣB	(+)	peritoneum	unclear	36	unclear	3
3	Beller[6]	56	endometrial adenocarcinoma	Ⅳ	(+)	paraaortic lymph node	histologically	unclear	unclear	18
4	Parker[7]	73	clear cell carcinoma	Ⅳ	(+)	primaly site	histologically (nectosis)	1	thrombosis due to thrombocytosis	6
5	Cheng[8]	41	endometrial adenocarcinoma	Ⅳ	(+)	peritoneum	CT	unclear	Lim Lifestyle	4
6	Ishii[9]	80	undifferentiated carcinoma	ⅠB	(+)	recurrence (lung, liver, peritoneum)	CT	28	mental and natural immunity	5
7	our case	74	clear cell carcinoma	ⅠA	(+)	recurrence (lung)	CT	18	unclear	5

月（TC療法終了後30ヶ月）まで寛解を維持している。

考　　案

悪性腫瘍の自然退縮は非常に稀であり，その頻度は60,000人～100,000人に１人と報告されている[2]。Challis et al.が1900～1987年の間に世界中の文献から集積した741例の悪性腫瘍の自然退縮症例をまとめた報告によると，その頻度は腎臓がん，悪性黒色腫，神経芽細胞腫，リンパ腫，白血病，網膜芽細胞腫，乳がんの順に高く，これらのうち60%の症例が１年以上生存し，25%の症例が５年以上生存したとされている[3]。一方で子宮体がんについての報告は極めて稀であり，PubMedでキーワードを「spontaneous regression」,「endometrial carcinoma」として検索したところ，これまで６例のみの報告である。この６例と自検例を含めた７例を表に示す（表１）。年齢は33歳から80歳までであり，組織型はendometrial adenocarcinomaが３例，clear cell carcinomaが２例，glandular-type carcinoma，undifferentiated carcinomaがそれぞれ１例であり，全例で子宮摘出術が行われていた。自然退縮部位は原発巣，腹腔内病変，リンパ節，転移巣など様々であった。

表２　悪性腫瘍自然退縮の原因

１．	免疫学的機序
２．	感染症合併
３．	ホルモンの影響
４．	アレルギー
５．	主腫瘍・他腫瘍の摘除
６．	腫瘍病巣への血行障害
７．	腫瘍生検・外科的侵襲
８．	発熱・炎症
９．	通常は無効な治療に対しての感受性増強
10．	抗腫瘍療法後長時間経過してからの後発性効果
11．	遺伝的要因・家族性発生
12．	表層より隆起した腫瘍の自然脱落
13．	精神状態・精神療法

腫瘍の発見から自然退縮と診断するまでの期間については，５週間～６年半と幅があった。退縮理由について，Parker et al.は血小板増加症の既往を持つ患者において，血栓症が腫瘍壊死の要因となったと報告している[7]。Cheng et al.は家族や友人に囲まれたストレスの少ない環境で，厳格な栄養管理，適度な運動，呼吸法などを行うライフスタイル（Lim Lifestyle）を実践することで腫瘍が退縮した可能性を報告している[8]。Ishii et al.はストレスの少ない環境が体内の自然免疫を賦活化させ腫瘍が退縮した可能性を報告している[9]。しかし，いずれの報告においても退縮機序の特定には至っていない。

悪性腫瘍の自然退縮の機序について，婦人科以外の分野においてもこれまでに様々な考察や意見が述べられてきた（表２）[2) 4)]。自然退縮を認めた肺多形癌，肺大細胞癌において，腫瘍組織内にCD8陽性T細胞が高度に発現し腫瘍傷害性に働いた可能性があるとの報告[10) 11)]や，自然退縮を認めた大腸癌においてCD4陽性T細胞が高度に発現し，癌の微小環境を構成する細胞に影響して癌の細胞死や腫瘍の退縮を惹起するとの報告[12) 13)]があり，多くの論文で免疫学的機序が最大の要因である可能性が高いと報告されている。また，その他の機序に関しても免疫応答が関連して複合的に退縮が惹起されるとの報告が多い[2]。しかし本症例では，肺転移病巣の病理検査（HE染色）では炎症細胞の浸潤は目立たなかった。CD8やCD4などの免疫染色はしていないので，あくまでも推測に過ぎないが，手術時の肺転移病巣はその後の臨床経過から増殖期にあると考えられ，がん免疫編集機構において免疫からエスケープ（逃避相）していた状態であったのかもしれない。

抗がん剤治療終了後，患者は治療前と同様に自分の好きな趣味・旅行・食事をするといった日常生活を送り，来院のたびに「抗がん剤をしなくてよくなったのが，何より嬉しい」と微笑みながら発言され，抗がん剤治療のストレスから解放されたように見受けられた。これは

Cheng[8]やIshii[9]らが報告したライフスタイルに近似しており，健康的なストレスの少ない環境が自然免疫を賦活化して，がんを排除相へと押し戻したことにより自然退縮した可能性があるかもしれないが，明確な機序は依然として不明である。

結　　語

非常に稀な，自然退縮がみられた子宮体癌術後肺転移症例を経験した。その明確な機序は不明であるが，延々と化学療法を続けることの是非について考えさせられた。

文　　献

1）Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. Ann Surg 1956; 144: 366-380.
2）Cole WH. Efforts to explain spontaneous regression of cancer. J Surg Oncol 1981; 17: 201-209.
3）Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. Acta Oncol 1990; 29(5): 545-550.
4）Iwanaga T. Studies on cases of spontaneous regression of cancer in Japan in 2011, and of hepatic carcinoma, lung cancer and pulmonary metastases in the world between 2006 and 2011. Jpn J Cancer Chemother 2013; 40(11): 1475-1487.
5）Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. Philadelphia and London: W.B. Sanders company, 1966; 463-472.
6）Beller U, Beckman EM, Twombly GH. Spontaneous regression of advanced endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1984; 17: 381-385.
7）Parker R, Lanvin D, Gilks B, Miller D. Spontaneous regression of stage Ⅳ clear cell carcinoma of the endometrium in patient with essential thrombocytosis. Gynecol Oncol 2001; 82: 395-399.
8）Cheng JY, Kananathan R. Case report: Spontaneous remission of metastatic endometrial carcinoma through the Lim Lifestyle. Nutr Cancer 2012; 64: 833-837.
9）Ishii T, Takayama S, Abe M, Kuroda H, Tanaka J, Numata T, Kikuchi A, Ohsawa M, Kaneko S, Saito N, Arita R, Itakura Y. A case of spontaneous regression of recurrent undifferentiated carcinoma of the endometrium. Intern Med 2019; 58: 1649-1653.
10）Moriyama C, Yamazaki K, Yokouchi H, Kikuchi E, Oizumi S, Nishimura M. A case of spontaneous remission of large cell carcinoma of the lung with brain metastasis. Japanese Journal of Lung Cancer 2008; 48(2): 112-117.
11）村西佑介，上島康生，長谷川浩一，塩津伸介，内匠千恵子，平岡範也．自然退縮がみられた肺多形癌の１例．日呼吸誌 2012；1(6)：498-501.
12）Overwijk WW. Human CD4(+) T cells spontaneously detect somatic mutation in cancer cells. Nat Med 2015; 21: 21-24.
13）Kawakita I, Takeda K, Tanaka Y, Zaitsu M, Kon H, Matsubara Y, Sogabe S, Suzuki A, Koike M. Spontaneous regression of ascending colon cancer. Jpn J Gastroenterol Surg 2019; 52(2): 106-111.

【連絡先】
藤村　大志
山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
〒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：taishif0122@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.275-280

臨床的胎盤ポリープの診断のついた症例に対して漢方薬を使用し奏功した２例

中原　恭子・中原　章徳・吉本真奈美

医療法人社団　女性クリニックラポール

A case report of two patients clinically diagnosed with placental polyps responsive to treatment with *Kampo* medicine

Kyoko Nakahara・Toshinori Nakahara・Manami Yoshimoto

Women's Rapport Clinic

胎盤ポリープとは，残留胎盤片から発生した子宮腔内のポリープで，凝血塊などが加わって次第に増大する。妊娠終了後数週から数か月後に出血を起こすことがある。発生頻度は低く稀な疾患ではあるが，時に大出血を引き起こす重要な疾患である。治療は，塩酸エルゴメトリンの投与による自然排出を狙う保存療法があるが難治例も多く子宮内容除去術，経頸管的切除術や子宮動脈塞栓術なども選択肢である。挙児希望がなければ子宮全摘術も視野に入る。いずれにしても明確なガイドラインがないのが実情である。漢方薬治療に反応する胎盤ポリープも数件報告があるが，この度２例の胎盤ポリープの症例に漢方薬を処方し短期間で血流が消失した症例を経験した。１例は妊娠13週で流産した後の胎盤ポリープであり，前医でエルゴメトリンが３週間処方されていたが，状況が変わらないため当院に転院した。漢方処方後わずか３日で少量出血がみられ，さらに薬を増量することでポリープの排出が始まり，最終的に多量の出血をすることなく初診後３週間で血流の消失と同時にポリープの排出を確認した。また全身の冷えも改善した。他の１例は，他医で２年近く漢方薬による待機治療を行っていたが奏功せず当院で漢方薬の種類を替えたのちわずか11日後に血流が消失した。同時に全身の肌荒れなどの体調不良も治った。待機療法での血流の消失はポリープ確認後35～175日や先行妊娠後19～83日などの報告があり，今回の２症例ともに漢方薬を投与してから短期間で血流の消失が得られた。漢方薬の内容は２症例とも従来胎盤ポリープの治療で報告されている漢方とは多少異なる処方であったがポリープ以外の諸症状に対しても効果的であった。漢方理論に基づく処方の決定は胎盤ポリープの治療と産後の体調不良の改善につながる可能性がある。

In the present study, the use of *Kampo* medicine to treat two patients diagnosed with placental polyps is presented. Following treatment with *Kampo* medicine alone, blood flow to the placental polyp resolved in one patient, and both blood flow and the polyp itself resolved quickly in the other patient. Although a placental polyp is a significant disease that may result in unexpected major hemorrhage, it is typically treated with conservative therapy, transcervical resection, uterine artery embolization, or total hysterectomy. There are few reports in the literature on the treatment of placental polyps with *Kampo* medicine, and while most of them used "*Kuoketsuzai*," different regimens were used in the present study. However, in both of the patients presented, not only did the placental polyp resolve, but their initial symptoms such as dizziness, rough skin, sensitivity to cold, and insomnia, also improved. While the decision to select the *Kampo* regimen in the present study was based on each patient's constitution and symptoms, the findings suggest that prescription decisions based on it are effective in treating not only placental polyps, but also unidentified complaints.

キーワード：胎盤ポリープ，漢方治療，待機治療
Key words：placental polyp, *Kampo* medicine, conservative therapy

緒　　言

胎盤ポリープとは，残留胎盤片から発生した子宮腔内のポリープで，凝血塊などが加わって次第に増大する。妊娠終了後数週から数か月後に出血を起こすことがあり[1]発生頻度は低く稀な疾患ではあるが，時に産科危機的大出血を引き起こすこともある。そのため子宮全摘出術を検討する場合もある一方，挙児希望がある場合など近年では，塩酸エルゴメトリンの投与による自然排出を狙う保存療法，子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization UAE），経頸管的腫瘤摘出術（trans cervical resection TCR）[2)3)4)]も行われ，また臨床的胎盤ポリープに対する待機療法によるアウトカムの報告[2)5)6)]や漢方薬治療の報告[7)8)]も散見されるようになった。

今回我々は，臨床的胎盤ポリープの診断の付いた症例で前医での待機療法に効果を認めず遺残状態が存続する患者に対して，随証診断による漢方療法を行った。その結果，胎盤ポリープの血流消失に効果的であったことに合わせて，同時に訴えていた体調不良も改善した２例を

経験したので報告する。

症例提示

症例１：35歳女性

主訴）胎盤ポリープに対する不安と治療法についての相談，めまい

妊娠分娩歴）２妊１産

現病歴）７週間（52日）前に総合病院（A）にて妊娠13週５日で死産となった。分娩時の出血は多量とのことであった（詳細不明）。その後２ないし３週間毎にAで経過をみており，その際に胎盤ポリープを指摘された。サイズは１－２cm大といわれ，血流が豊富だといわれた。塩酸メチルエルゴメトリンを３錠/日を３分服で毎回２週間分ずつ処方され飲んでいたが，病院での超音波所見は変わらず，３回目の受診をした当日に隣県にある当院を初診した。

現症）身長148cm，体重48.2kg，Body Mass Index（以下 BMI）22.0

血圧109/70mmHg，脈拍76/分，死産後の最初の月経が死産後約４週間後にあったが痛みはなく量は多くなかった。妊娠前の月経周期は30日で整だった。ふわふわした感じと眠りが浅く中途覚醒があり多夢であることを訴えた。以前から喘息があったとのことだが，最近になって咳が出て喘息症状が出始めた。下肢に軽度浮腫があり，手足の冷えが軽度あった。後頭部から肩にかけての凝りがひどく，便通は軟便から普通便であった。

経腟超音波（US）所見：子宮内腔に14×19mmの占拠性病変があり，血流ドプラ法にて内部の血流は豊富であり，右卵巣に嚢胞性病変あり（図１）

既往歴）喘息

西洋医学的診断）臨床的胎盤ポリープ

漢方的所見）腹証：軽度胸脇苦満，腹力弱い，真綿のような腹部，軽度小腹不仁　舌証：やや胖大，淡暗紅，舌質は先端がやや紅，舌下静脈軽度怒張　脈証：微細，偏沈

以上から，血虚，瘀血，水毒傾向，軽度腎虚があると判断し，補血と駆瘀血が必要であると診断した。

Aでは，メチルエルゴメトリンの内服と経過観察だけであったが効果を認めず患者本人の希望もあり，他の不定愁訴の解決も目指して漢方での治療を試みることにした。ただし，効果を認めない場合は他の治療法に変更することがあると伝えて了解を得た。太鼓堂芎帰調血飲４ｇ/日と東洋薬行桂枝茯苓丸４ｇ/日を２分服で開始した。初診７日目の受診の際に，初診の３日目から茶色帯下が始まり，同時に体が温まったこと，深く眠れるようになったと報告があった。診察するとごく少量の出血とUS検査でポリープ像の縮小（14×10mm）を認めた。ただ血流はまだ存在していた（図２）。さらに同処方を続けたが出血はそのまま止血し，処方10日目に本人から「またふわふわしだした」と電話連絡があったため，同じ処方を１日３回で飲むことを指示した。処方16日目から再度出血が始まり月経ぐらいとのことで処方から21日目にAと当院を続けて受診された。その時点で出血はほぼ止まっており，Aでの血液検査で貧血も認めなかっ

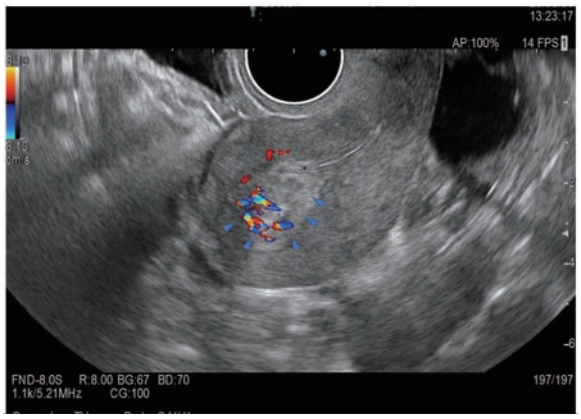


図１：症例１
初診時
経腟超音波写真

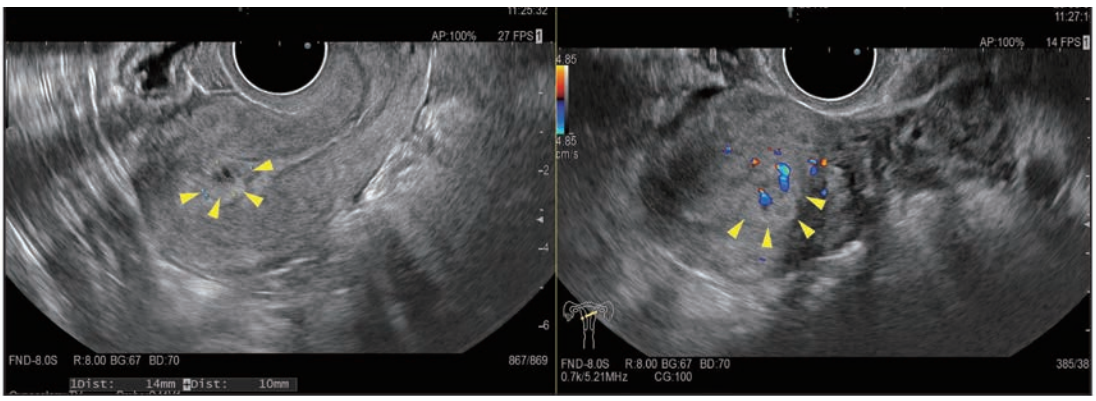


図２：症例１
２診時
経腟超音波写真

た。USでは子宮腔内のポリープ像は消失し，内腔の血流も消失していた（図３）。これはAでの診察結果も同様だった。初診時の体調不良も改善しており，その後の定期検診は，遠方のためAで継続してもらうこととして診察を終了した。

症例２：39歳女性
主訴）胎盤ポリープに対して漢方治療を希望
妊娠分娩歴）１妊１産
現病歴）X年８月に第１子を総合病院（以下B）にて経腟分娩で出産し，１か月検診を実家のある他県の病院（以下C）で受けた際に，子宮内腫瘤を指摘されたが様子観察となった。その後月経が再開してCを再診すると腫瘤像が続くため11か月後にBに紹介となった。USで子宮内に前壁から発生した流入血管のあるポリープ様病変（大きさは不明）を認め，さらにMRIを撮像しflow voidのある胎盤ポリープ/粘膜下筋腫を疑う所見を得た。過長月経以外の自覚症状はなく挙児希望があり手術療法を勧められたが，本人が経過観察を選択した。その後は自分で探した他県の漢方医（D）の意見を聞きながら桂枝茯苓丸と補中益気湯の内服を行い，定期的なBでの診察を怠らずにいたが，血流は継続しており，胎盤ポリープの治療法についての漢方治療目的で分娩から２年７か月後に当院を受診した。
現症）来院時，めまいを訴えた。産後からあるという。排尿障害，自汗，のぼせ，軽度むくみの訴えがあった。月経にまつわる症状の訴えはなかった。身長165cm，体重54.2kg，BMI 19.9
血圧98/70mmHg，脈拍67/分，月経はほぼ整，不正出血なし，月経痛あり
US所見：子宮内腔に16×14×19mmの占拠性病変があり，血流ドプラ法にて病変に向かって血流を認めた（図４）。筋層内及び漿膜下に筋腫なし，左右卵巣異常なし
持参の基礎体温表：２相性
既往歴）33歳　粘膜下筋腫に対してTCR
西洋医学的診断）臨床的胎盤ポリープ
漢方的所見）腹証：軽く汗ばんでおり，腹力やや弱い，軽度胸脇苦満あり，心下痞硬，振水音あり　舌証：淡暗紅，舌下静脈中等度怒張　脈証：弦，細，中
　以上より，瘀血，血虚，気滞，脾気虚を認めたため，駆瘀血と理気が必要だと診断した。
　他医でも貧血を認めず，臨床的胎盤ポリープに対しては本人の強い希望があり漢方での治療を試みることにした。今後効果を認めなかった場合や，不正出血や貧血症状などの自覚症状が出現すれば治療法の変更はありうると伝え本人も了承した。東洋薬行加味逍遙散エキス顆粒５ｇと東洋薬行桂枝茯苓丸エキス顆粒４ｇ/日を，分２で処方を開始した。

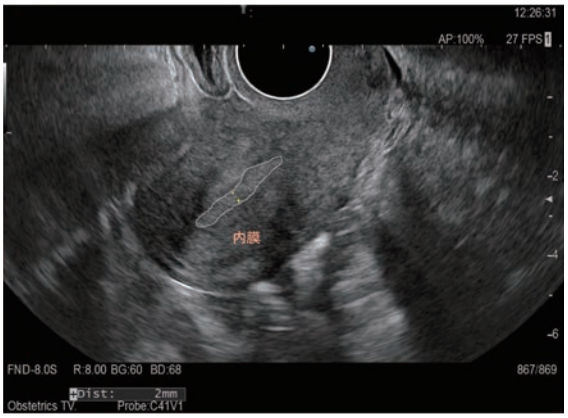


図３：症例１
３診時
経腟超音波写真

治 療 経 過

　加味逍遙散エキス顆粒と桂枝茯苓丸エキス顆粒を２週間服用し，めまいが減り体調がよくなった。尿が出やすくなった。さらに同処方を４週間継続した。

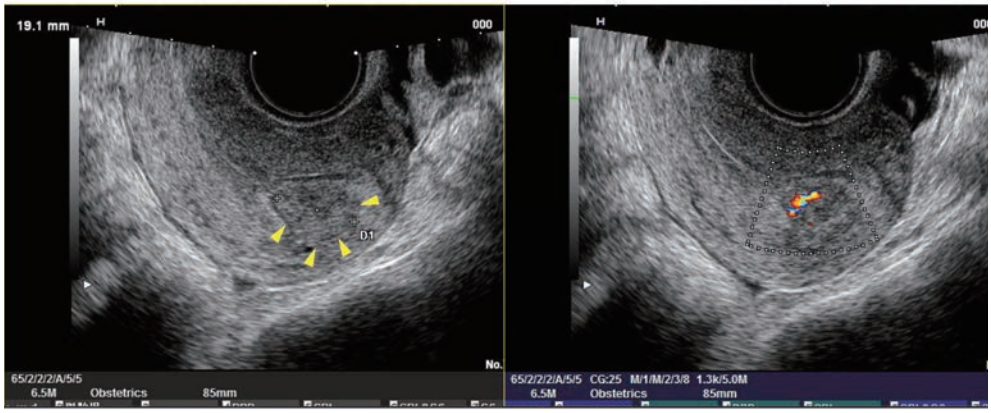


図４：症例２
初診時
経腟超音波写真

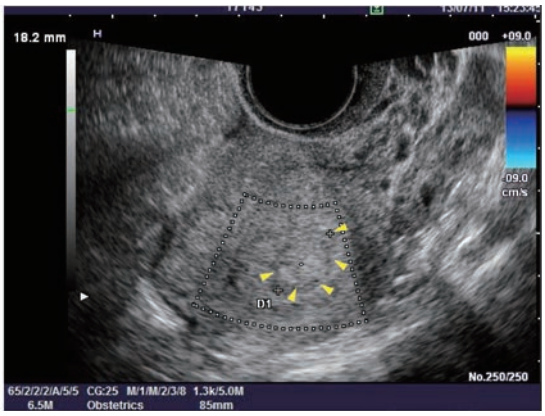


図５：症例２
終診時
経腟超音波写真

３診（初診から34日目）：体調は良い状態が続いたが，今回の月経は通常より多くレバー状の塊がでた。この２週間の間，肌あれが気になった。経腟超音波施行し，子宮腔内の腫瘤サイズは18×15×19mmであり依然として血流を認めた。同処方で経過をみることにした。

４診（初診から61日目）：月経は順調，霰粒腫を含め肌荒れと頻尿を訴え，その他口渇，不眠，軽度の熱感と寝汗があった。この日も子宮内の腫瘤サイズは，18.6×15.4mmで血流もあった。自覚症状から腎虚を考えて桂枝茯苓丸をジュンコウ六味地黄丸４g/日の２分服に変更した。このとき将来的な外科的治療を視野に入れて高次病院（E）に紹介した。漢方を変更して11日後（初診から72日目）にEでUSを行ったが，腫瘤サイズは16×12mm，血流が消失している旨の報告を受けた。さらに変更して20日後（初診から92日後）には，Eでの子宮鏡による生検組織結果では胎盤組織は認めないという結果であった。また，この時点で肌荒れと頻尿はおさまっていた。その２週間後に当院で行った検査でも子宮内に占拠病変（18.2×14.5mm）はあるが血流を認めなかった（図５）。次回の妊娠に備えEでTCRを施行した。切除組織は，子宮内膜ポリープということであった。術後も体調管理のために加味逍遙散と六味地黄丸の内服を続けたが術後２か月後には多忙を理由に来院されなくなった。

考　　察

胎盤ポリープとは残留胎盤片から発生した子宮腔内のポリープで，凝血塊などが加わって次第に増大し，産後数週から数か月に出血をおこすとされている[1]。一方，欧米では胎盤ポリープならびに遺残胎盤などをretained products of conceptionと一括して扱っており，胎盤ポリープ/胎盤遺残の頻度は，近年増加しているとされ，時に大量出血を含む性器出血の原因となったり，次回妊娠の妨げになると考えられている。臨床的な診断は，出産後も続く不正出血や子宮内腔に血流の豊富な異常エコーの存在によるが，特定の難しい場合はMRIが補助診断にもなる[9]。治療法は，塩酸エルゴメトリンの投与による自然排出を狙う保存療法があるが難治例も多く子宮内容除去術などの手術療法も選択肢であっても，予期せぬ大量出血が危惧されるため，最近ではMTXの投与やUAE，TCRも行われている[2)3)4)]。さらに保存療法として待機療法によるアウトカムの報告[3)6)7)]，や漢方薬治療の報告[8)9)]も散見されるようになった。

今回我々は，臨床的胎盤ポリープの診断の付いた症例で長期間の待機療法が効果なく遺残状態が存続する患者に対して，随証治療による漢方療法を行った。いずれも挙児希望のある症例であり，漢方薬治療による待機療法を希望した。待機療法での胎盤ポリープの排出についてはいくつか報告がある。漆川[5]らは，６例の胎盤ポリープの経過観察の中で，先行妊娠終了時を起点とし，ポリープの最終存在確認と消失確認の間を期間として表示した報告であるが，血流消失時期を35～175日としている。また，ポリープの排出時期は同じ期間の計算方法で，39～196日と報告している。また奥田ら[6]は血流消失に19～83日，菅野ら[2]は同様に25～201日と報告している。今回の症例１は，血流消失もポリープ消失も先行妊娠を起算日とすると72日目となるが当院初診日を起算日とすると21日目であった。貧血を伴うような出血は伴わなかった。症例２は，分娩後２年以上経過しておりその期間中は不正出血が認められなかったので胎盤ポリープの経過としては非典型的な症例であったが，当院に初診するまでの期間も前医で継続的に血流を認めており，当院初診時にもポリープ内に血流はあった。それにもかかわらず，漢方処方を変更した11日後に血流が消失していた。

胎盤ポリープに漢方を投与して保存的治療を行った報告があるが，西田ら[8]の桂枝茯苓丸を処方した報告では投与後１か月でのポリープ消失を認め，また徳毛ら[7]は胎盤遺残に対してであるが同様に桂枝茯苓丸あるいは桃核承気湯の投与後７～28日での胎盤排出を報告している。待機療法の際に漢方薬の投与は考慮されるべきだと考えられた。

処方された漢方薬の種類については，従来の報告[7)8)]では駆瘀血剤の投与がなされている。血流のある胎盤ポリープは，東洋医学的には瘀血の病態と考えられ，桂枝茯苓丸や，桃核承気湯の報告がある。一方，症例１では，めまいのようなふわふわ感，睡眠障害と強い不安感という本人の訴えと腹証から，血虚を主とした病態が疑われた。とくに典型的な腹証からは芎帰調血飲の処方が第一選択だと考えられた。そこに桂枝茯苓丸を合方した。芎帰調血飲は，原典が『万病回春』であり，産後一切の諸病をなおす，とされる妙薬といわれる[10]。典

型的な腹証として，真綿を触るようなふかふかした状態が言われており，まさしく症例１はそのような腹部所見であった。病態としては血虚，瘀血，気虚の症例に使用されるが，その生薬構成は多岐にわたっている。その中身は生姜，大棗，白朮により，気虚の原因である胃腸機能の減退を改善（補気健脾）しつつ，瘀血残留に対しては当帰，地黄により補血をして，さらに川芎，牡丹皮で血行を促進し，血の滞りを除去（活血，駆瘀血）する。さらに陳皮，香附子によって気の流れを動かす（理気）ことでより効率を増す。これらにより種々の病態を改善する。症例１のように流産したうえに，さらに出血の可能性のある胎盤ポリープの診断を受けたことは，心痛であったことは容易に想像される。わざわざ県をまたいで当院に受診したくらいである。気の異常（気虚，気滞）ととらえることができる。また，流産の際に詳細不明だが大量に出血したという経緯からは血虚が推測され，浅眠や冷えなどの症状は，血虚と瘀血の病態によることが考えられた。内服を開始して１週間以内に症状が改善したことはすなわち病態の改善と考えられた。さらに駆瘀血剤として桂枝茯苓丸が合方されてより効果が高められたと考えられた。

症例２は，随証診断で血虚，瘀血，気滞の診断により，加味逍遙散と桂枝茯苓丸の合方で処方した。すでに他医で漢方治療として駆瘀血剤である桂枝茯苓丸とそれに加えて補中益気湯を処方されていたが無効であったことも参考にした。当初の２剤で胎盤ポリープ以外の初診時での諸症状が改善した。しかしながら，61日目の受診日に肌荒れと霰粒腫，のぼせや頻尿症状の再発，寝汗を訴えたため腎陰虚と診断し，桂枝茯苓丸を六味地黄丸に変更したところ，その11日後に紹介先での所見ではあるが，USで子宮腔内腫瘤の血流の消失を確認することができた。さらに，治療目標の一つであった肌荒れ，めまい，寝汗などの自覚症状の改善もみられた。血虚の病態に効果のあるはずの加味逍遙散の投与をしていたにもかかわらず肌荒れの進行やのぼせ，寝汗の出現などの乾燥および熱症状を認めたことからより強く血虚から陰虚状態へと進んだことが予想された。これは陰虚改善の基本薬である六味地黄丸の適応と考えられた。元来漢方医学では産後に褥婦は気血不足あるいは陰液不足になると考えられている[10]。したがって症例２での前医が，気を補う方剤として補中益気湯を処方したのは理にかなったものであった。また胎盤ポリープにはすでに報告されているように駆瘀血剤が有効である可能性がある。しかしながら今回のように効果のみられなかった場合は，患者に付随する症状を参考にすることで，瘀血という病態のみならず，血虚，陰虚の病態も加味する必要性を感じた。また症例２のように長期にわたってポリープ内に血流のある場合は，血液のstealがおこっていることを推測すると血虚あるいは陰虚の病態に至ることは至極当然だと考えられた。産後の不調に対する漢方薬の処方はさまざまであり[11]，胎盤ポリープという病態も含めて産後の種々の不調に着目することが，漢方薬の処方を広げ，ひいては漢方薬治療における胎盤ポリープの管理においても重要になると考えられた。今後さらに症例を重ねていきたい。

なお，本論文において申告すべき利益相反はありません。また，患者には論文発表についての同意を口頭で得ています。

文　献

１）日本産婦人科学会．産科婦人科用語集・用語解説集改定第４版．東京．金原出版，2012；234.

２）菅野素子，大田昌治，岩本豪紀，黒須博之，増永彩，菊池友美，矢野亮，大川智実，塚本加奈子，小林織恵，山崎龍王，田村和也，小林弥生子，梅澤聡．胎盤ポリープに対して，子宮動脈塞栓術と子宮鏡下切除術を併用し治療した症例と経過観察で消失した症例の検討．日産婦内視鏡会誌 2016；32：152-154.

３）黒澤大樹，渡辺正，平賀裕章，石山美由紀，中西透，渡部洋．当科における子宮鏡下手術による胎盤ポリープの管理．日本子宮鏡研会誌 2019；1：9-13.

４）水野克彦，外山文子，上原有貴，林萌，竹下奨，佐々治紀．当院における臨床的胎盤ポリープ８例の検討．東海産婦会誌 2020；56：157-162.

５）漆川敬冶，山田正代，岡田真澄，横山裕司，鎌田正晴，斎藤誠一郎，大藤敏文．経過観察を行った臨床的胎盤ポリープの６例．現代産婦人科 2012；61：85-90.

６）奥田靖彦，小笠原英理子，笠井真祐子，平田修司．胎盤遺残，胎盤ポリープ．産と婦 2012；79：1102-1108.

７）徳毛敬三，佐藤靖．胎盤遺残に駆瘀血剤を使用した５例．産婦漢方研のあゆみ 2018；35：154-160.

８）西田欣広，楢原久司，織部和弘．産後のマイナートラブル―後腹膜血種・胎盤ポリープに対する漢方療法．漢方と診療 2010；1：118-121.

９）日本産婦人科医会．研修ノートNo. 103．産科異常出血への対応．東京．日本産婦人科医会，2020；64-65.

10）後山尚久．女性診療科医のための漢方医学マニュアル．第１版．東京．永井書店，2003；52-53.

11）中原恭子，中原章徳，飯塚徳男，佐藤泰昌，吉本真奈美．出産を経験した婦人の体調不良に肝鬱対策を中心とした漢方薬治療が奏功した３例．日東医誌 2019；3：211-218.

【連絡先】
中原　恭子
医療法人社団女性クリニックラポール
〒730-0051　広島県広島市中区大手町 5-3-1
電話：082-241-6009　FAX：082-241-0506
E-mail：izn00114@nifty.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.281-286

子宮腺筋症核出術後妊娠に対して早産期帝王切開を行い，子宮破裂及び癒着胎盤のため子宮摘出を施行した一例

浦山　彩子[1)]・中島祐美子[1)]・宮岡　愛[1)]・山根　尚史[1)]・相馬　晶[1)]
白山　裕子[1)]・頼　英美[2)]・原　鐵晃[2)]・三好　博史[1)]

1）県立広島病院　産婦人科
2）県立広島病院　生殖医療科

A case of a patient who underwent hysterectomy due to uterine rupture and placenta accreta, after undergoing preterm cesarean section for pregnancy after adenomyomectomy

Saiko Urayama[1)]・Yumiko Nakashima[1)]・Ai Miyaoka[1)]・Naofumi Yamane[1)]・Aki Souma[1)]
Yuko Shiroyama[1)]・Eimi Rai[2)]・Tetsuaki Hara[2)]・Hiroshi Miyoshi[1)]

1）Department of Obstetric and Gynecology, Hiroshima Prefectual Hospital
2）Department of Reproductive Medicine, Hiroshima Prefectual Hospital

子宮腺筋症核出術は子宮腺筋症患者における保存的手術として近年増加傾向にあるが，有効性，安全性は確立していない。今回，子宮腺筋症核出術後に妊娠後当科で周産期管理を行い，早産期の選択的帝王切開にて生児を得ることが出来たが，無症候性子宮破裂と癒着胎盤のため帝王切開時に子宮摘出を施行した一例を経験したので報告する。
症例は37歳，１妊０産。他院で子宮腺筋症核出術施行後，当院で原発性不妊症に対して凍結融解胚移植を施行し妊娠が成立した。妊娠20週に切迫流産のため自宅安静と塩酸リトドリン内服を開始した。妊娠24週に切迫早産に対して入院管理とし，安静および子宮収縮抑制剤の点滴で加療した。画像検査で子宮底部の菲薄化を認め，子宮収縮が頻回にあることから子宮破裂のリスクが高いと判断し，妊娠28週５日に選択的帝王切開術を施行した。 995gの男児をApgar score １分値６点，５分値８点で娩出し，無症候性子宮破裂と癒着胎盤のため腟上部切断術を施行した。出血量は羊水込みで1882gであり，術中に自己血300gと赤血球濃厚液４単位を輸血した。術後経過は良好であり，術後７日目に自宅退院した。児は早産児，超低出生体重児のためNICUに入院し，日齢73（修正39週１日）に合併症なく自宅退院となった。
子宮腺筋症核出後妊娠では，子宮腺筋症合併妊娠としてのリスクと，子宮腺筋症核出術後としてのリスクの両面で特に厳重な妊娠管理が必要となる。子宮腺筋症核出術はいまだ安全性が確立している術式とはいえず，挙児希望のある女性において適応は慎重にすべきである。更なる症例の蓄積により安全な手術や周産期管理の確立が望まれる。

Although the popularity of adenomyomectomy as an infertility treatment has increased, its efficacy and safety have not been established. We report our experience treating a pregnant patient, after adenomyomectomy and perinatal management at our department.
The patient was a 37-year-old primipara. After undergoing adenomyomectomy at another institution for primary infertility, a frozen-thawed embryo transfer was performed at our institution, resulting in successful pregnancy. At 24 weeks of gestation, the patient was admitted to our institution because of abdominal pain and shortened cervical length. Bed rest was started along with infusion of a tocolytic agent. Since thinning of the myometrium was observed on magnetic resonance imaging and uterine contractions were frequent, the risk for uterine rupture was considered to be higher. An elective cesarean section was performed at 28 weeks and 5 days of gestation. A 995 g male baby was delivered with an Apgar score of 6 at one min and 8 at five min after birth. Due to asymptomatic uterine rupture and placenta accreta, an upper vaginectomy was performed.
Particularly strict perinatal management is required for patients after adenomyomectomy in terms of both the risks associated with pregnancy with adenomyosis uteri, and the risks due to post-adenomyomectomy

キーワード：子宮腺筋症，子宮腺筋症核出術，子宮破裂，癒着胎盤
Key words：adenomyosis, adenomyomectomy, uterine rapture, placenta accreta

緒　　言

子宮腺筋症は生殖可能年齢の女性に好発するため，妊娠を望む患者にとっては，妊孕性や流早産をはじめとした産科合併症の観点から大きな問題である。生殖補助医療の進歩もあり，子宮腺筋症に対して保存的手術（子宮腺筋症核出術）を行い，術後に妊娠する症例もみられるようになっている。子宮腺筋症核出術は一部の施設で先進医療として行われている術式だが，現時点で先行手術が子宮腺筋症患者における妊娠率を上昇させるというエビデンスはない[1)]。最も問題となる合併症が子宮破裂で，各施設で術式の工夫はなされているものの安全性が確立していないことはガイドラインにも明記されている[2)]。症例が蓄積されておらず，一定の周産期管理方針がないのも問題点である。

今回，子宮腺筋症核出術後に妊娠し，当科で周産期管理を行い，早産期の選択的帝王切開にて生児を得ることが出来たが，無症候性子宮破裂と癒着胎盤のため，帝王切開時に子宮摘出を施行した一例を経験したので報告する。

症　　例

症例：37歳，１妊０産

既往歴：

27歳，33歳　急性異常子宮出血に対して子宮内膜全面掻爬術

33歳　子宮粘膜下筋腫に対して子宮鏡下子宮筋腫摘出術

月経歴：

26日～30日周期，整，過多月経あり，月経痛中等度

現病歴：

20歳代より機能性子宮出血のため，近医でLEP（low dose estrogen progestin）製剤で加療され，症状は安定していた。32歳に結婚し，挙児希望がありクロミフェンで加療を行うも不正出血が持続し，33歳時にMRI検査を施行したところ，子宮粘膜下筋腫および子宮腺筋症を指摘された（図１A）。子宮鏡下子宮筋腫核出術後も不正出血の改善なく，異常子宮出血および原発性不妊症のため，当院生殖医療科に紹介となった。本人の希望で，月経困難症，不正出血，不妊の改善を目的に，34歳時に他院で子宮腺筋症核出術が施行された。びまん型子宮腺筋症に対する術式で，子宮内腔の開放を伴い，摘出重量は63gであった。術後経過は良好で月経痛，過多月経の症状は改善したが，自然妊娠に至らなかった。術後１年半で撮影したMRI検査で子宮底部の筋層は菲薄化しており（図１B），子宮鏡検査で正常内膜の欠損を認めた。当院生殖医療科で子宮破裂，癒着胎盤，大量出血，子宮摘出となるリスクを十分説明された上で，患者は体外受精を強く希望した。当院生殖医療科にてホルモン補充下で凍結融解胚移植を行い術後３年で妊娠が成立し，当科に紹介となった。

妊娠20週より子宮収縮時の腹痛と，頸管長25mmと短縮傾向を認め，自宅安静指示と塩酸リトドリンの内服を開始した。妊娠24週４日に子宮収縮及び腹痛が増強したため救急受診した。経腟超音波検査で頸管長は22mmとさらに短縮しており，２－３分ごとの子宮収縮を認めた。経腹超音波検査で，胎盤は前壁左側に付着しており，明らかな血腫はなく，一部placental lacnaeを認め，子宮筋層は胎盤付着部から底部に向かうにつれ菲薄化していた（図２）。血液検査でCRPは陰性であり，腟分泌培養検査のNugent scoreは０点，子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼは陰性であった。切迫早産と診断し入院管理とし，塩酸リトドリン点滴67 μg/minで症状は改善した。子宮腺筋症核出術後で子宮破裂および早産のハイリ



図１　妊娠前単純MRI検査　T2強調画像

A（術前）：びまん型の子宮腺筋症を認める。

B（術後１年９か月）：子宮底部に筋層の菲薄化を認める。

スクと判断し，入院時に児の肺成熟促進の目的でベタメタゾンの経母体投与を行った。妊娠25週に骨盤部単純MRI検査を施行したところ，胎盤は子宮左側壁付着で，一部placental-myometrial interfaceの消失と胎盤の子宮外方の膨隆を認め，癒着胎盤が疑われた。また，超音波検査と同様に，子宮底部から左前壁にかけて筋層の菲薄化を認めた（図３）。子宮収縮増強に伴い，塩酸リトドリンを130 μg/minまで漸増し，妊娠27週５日より硫酸マグネシウムを併用し，10ml/hrで開始した。子宮収縮抑制剤増量にもかかわらず，子宮収縮が頻回であることと，子宮腺筋症核出後，画像検査で子宮菲薄化を認め，子宮破裂リスクが高いことから，産婦人科，新生児科，麻酔科で協議し，妊娠28週での選択的帝王切開を予定した。また，胎盤剥離徴候がない場合は子宮摘出術を行う方針とし，本人，夫から同意を得た。手術に備え，自己血300gを採取した。手術日程決定後も子宮収縮増強を認め，最終的に塩酸リトドリン150 μg/min，硫酸マグネシウム11ml/hrまで増量した。

妊娠28週５日に選択的帝王切開術を施行した。脊椎くも膜下麻酔，硬膜外麻酔下に砕石位で手術を開始した。腹腔内所見は，子宮底部から左側壁が膨隆しており，一部大網との癒着を認めた。子宮体下部横切開を行い，995gの男児をApgar score １分値６点，５分値８点で娩出した。大網の癒着剥離後に子宮を再度詳細に観察すると，子宮底部は筋層が欠損し膨隆して子宮内が透見できる状態であった（図４）。無症候性子宮破裂が疑われ，胎盤剥離徴候もなく，子宮摘出を決定した。全身麻酔に変更し，腟上部切断術を施行した。出血量は羊水込みで1882gであり，術中に自己血300gと赤血球濃厚液４単位を輸血した。術後の経過は良好であり，術後７日目に自宅退院した。摘出物の病理組織診断は，単純癒着胎盤であった。また，子宮底部筋層は著明に菲薄化し，一部にフィブリン付着と出血を認めており，同部位の断裂の可能性が示唆された（図５）。児は早産児，超低出生体重児のためNICUに入院し，日齢73（修正39週１日）に合併症なく自宅退院となった。

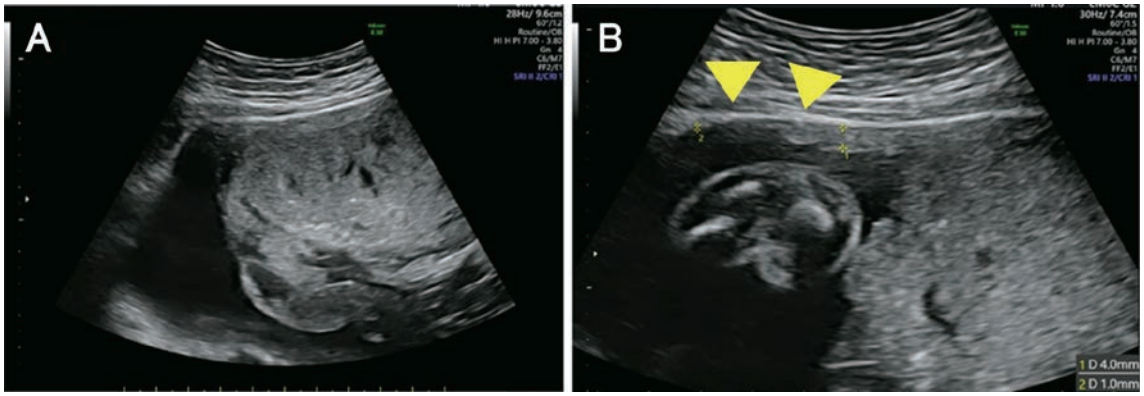


図２　入院時（妊娠24週）経腹超音波検査
A：胎盤にplacental lacnae（左）があり癒着胎盤が疑われた。
B：子宮筋層が底部に向かって菲薄化しており，子宮破裂のリスクが高いと判断した。

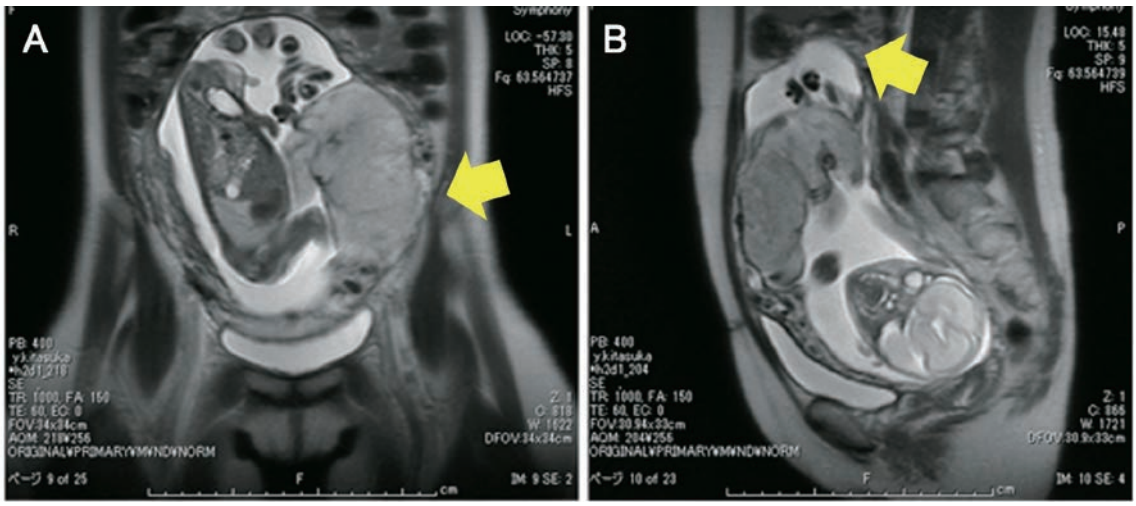


図３　骨盤部MRI検査（妊娠25週）　T2強調画像
A：placental-myometrial interfaceの消失，胎盤の子宮外方への膨隆を認め，癒着胎盤が疑われる。
B：子宮底部に向かって筋層の菲薄化と子宮内腔の変形を認める。

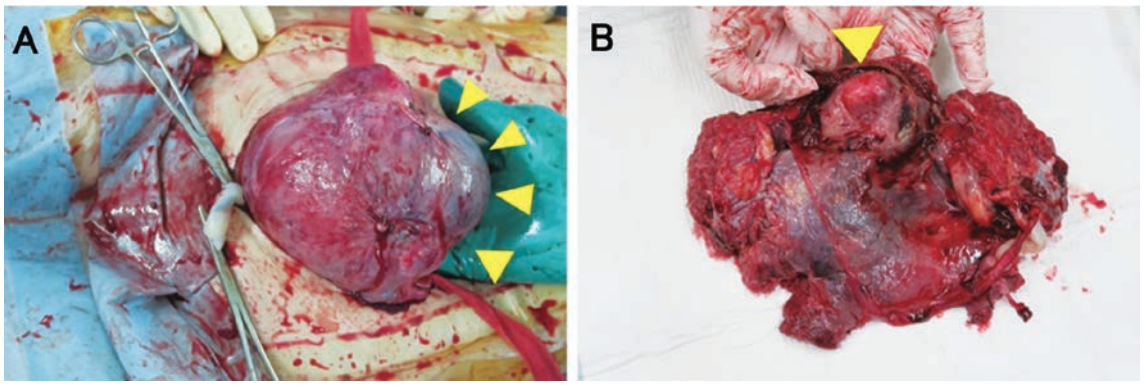


図４　術中写真
A：胎児娩出後の子宮の所見。子宮底部が膨隆し，内腔が透見できる。
B：２横指の範囲で子宮筋層の欠損を認める。

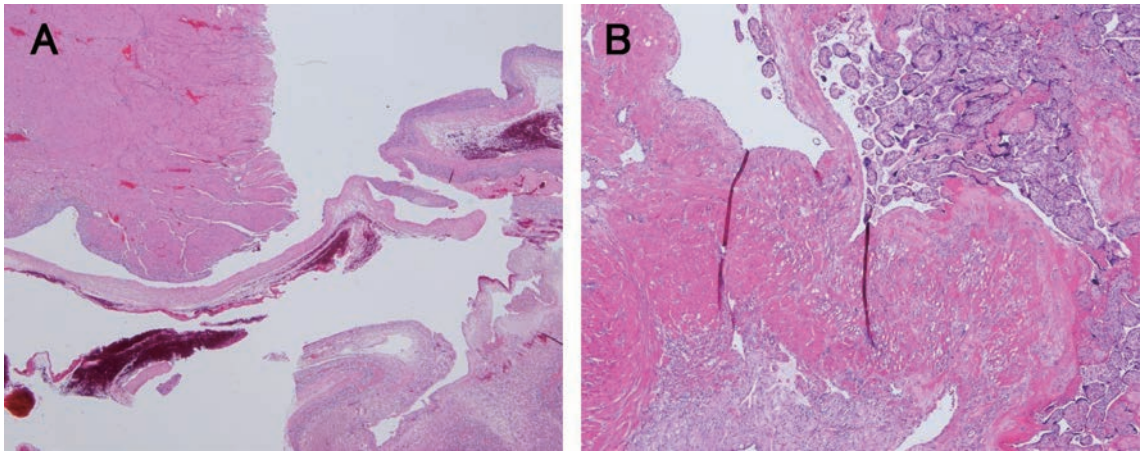


図５　病理組織学的所見
A（HE染色×10）：子宮筋層の断裂を認め，フィブリン沈着と出血がみられる。
B（HE染色×40）：絨毛が一部脱落膜を介さず子宮筋層の表面と癒着しているが，筋層への浸潤はみられない。単純癒着胎盤の所見である。

考　　察

子宮腺筋症は子宮筋層内に異所性子宮内膜組織を認める疾患である。過多月経と月経困難症が主症状であり，不妊との関連が示唆されているほか産科合併症のリスク因子である。平成23，24年度に行われた日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の「子宮腺筋症合併不妊症に対する治療成績および妊娠予後」についての検討小委員会の報告によれば，子宮腺筋症合併の妊娠経過で異常が見られた頻度は72.1％で，その内訳は流産24.7％，切迫流産16.4％，早産24.4％，切迫早産22.5％，FGR11.8％，妊娠高血圧症候群9.9％，子宮感染7.5％，前期破水4.6％，前置胎盤2.7％，子宮破裂0.4％，常位胎盤早期剥離0.4％などであった[1]。特に，子宮腺筋症による流早産は，子宮筋の伸展不良や腺筋症に内在する慢性炎症，物理的な子宮内圧の上昇が関与しているといわれている[3]。本症例でも妊娠20週と比較的早い時期より子宮収縮の自覚と頸管長の短縮を認めており，びまん性の子宮腺筋症のため術後に病変が残存し，子宮の伸展障害により引き起こされているものと考えられた。

子宮腺筋症核出術は子宮腺筋症患者における保存的手術として近年増加傾向にあるが，標準化されたものはなく，施設ごとに適応や術式は異なるのが現状である。術後症状緩和や術後の妊娠症例もみられるものの，有効性や安全性はいまだ確立しておらず，最も問題となる合併症が子宮破裂である。日本産科婦人科学会周産期委員会の2018年年次報告での日本における子宮破裂の全国調査によれば，本邦での子宮破裂の発症率は0.015％（152症例/1,027,249分娩）で，そのうち73.7％（112症例/152症例）が瘢痕子宮で，内訳は帝王切開術が48.7％，子宮筋腫核出術が15.8％，子宮腺筋症核出術が4.6％，その他が4.6％であった[4]。文献的考察によると，子宮腺筋症術後の子宮破裂の発症率は3.6－6.0％であり，帝王切開後分娩0.27－0.7％，子宮筋腫核出術後0.26％に比べて高率である[4][5]。腫瘤形成型では腹腔鏡手術を選択される症例もあるが，開腹手術より腹腔鏡手術で子宮破裂のリスクが高いと報告されている[5]。また子宮破裂が発生した妊娠週数の中央値は，既往帝王切開と非瘢痕子宮が妊娠37

週以上であったのに対し，筋腫核出術後と腺筋症摘出術後は妊娠32週と早期に破裂しており，新生児予後も不良であった[4)]。これまで29例の子宮破裂症例が報告されており[5)-11)]，破裂時期は妊娠７週から妊娠35週と幅広いが，特に妊娠28週から妊娠32週の報告が多く，児の未熟性の問題もあるためより慎重な管理が求められる。

子宮破裂は突然の腹痛，出血，胎児機能不全，子宮内胎児死亡で発症する場合と，本症例のように開腹所見で判明する無症候性の子宮破裂（不完全子宮破裂もしくは子宮筋層のdehiscence）の場合がある。いかに症候性の子宮破裂を起こさせないか，発症した際にどれだけ速やかに帝王切開を施行することができるかが肝要である。子宮破裂を予防する最も重要なことは徹底した子宮収縮の抑制である[12)]。本症例のように子宮収縮が見られる場合は，積極的に入院管理を行い，安静，子宮収縮抑制剤で加療しながら厳重に胎児の状態をモニタリングすることで周産期予後を改善させる可能性がある。子宮腺筋症核出術後妊娠の至適分娩時期について画一的な見解はないが，前述したとおり，妊娠28週から32週での早産期での子宮破裂の報告が散見されることから，臨床経過や所見，各施設の状況に応じて十分に検討する必要がある。

また，子宮腺筋症核出術に限らず，既往子宮手術は癒着胎盤の原因と言われている。本症例では子宮内膜穿破しており，穿破部位が術創部に着床した場合，癒着胎盤の原因となりうる。子宮破裂症例では，本症例のように癒着胎盤を合併し，出血コントロール不良のために子宮摘出を行う症例も報告されている[11)]。子宮腺筋症核出術後妊娠は早産期の緊急帝王切開だけでなく，輸血や血管塞栓術等の大量出血にも対応できるような周産期センターでの管理が望ましいと考える。

本症例では，子宮破裂と癒着胎盤のリスク評価として，妊娠25週と比較的早い時期にMRI検査を行った。術後非妊時の超音波検査やMRI検査で子宮筋層の菲薄化がみられた子宮底部に外方への膨隆所見があり，子宮菲薄化がかなり高度であったため，軽い子宮収縮でも子宮破裂が起こりうると予想した。また，既往歴や非妊時の子宮鏡で正常内膜の欠損が見られた臨床背景に加え，placental-myometrial interfaceの消失，胎盤の子宮外方への膨隆といったMRI所見を認めたことから癒着胎盤の可能性も高いと考えた。子宮破裂のリスクが高く，早産期に仮死で分娩となった場合の新生児予後は悪いこと，癒着胎盤で大量出血が予想されること，ゆえに緊急帝王切開を出来るだけ回避し十分な準備とマンパワーのある中での選択的帝王切開が望ましいと判断した。当院NICUでの児の治療成績や予後を考慮し，妊娠28週での選択的帝王切開の方針とした。結果的に，妊娠27週以降に子宮収縮増強が頻繁となり，手術所見で無症候性子宮破裂を認めたことを鑑みれば，本症例で妊娠28週での帝王切開は妥当であったと考えている。

最後に，本症例は体外受精の前に妊娠した際の癒着胎盤や子宮破裂，大量出血，輸血や子宮摘出の可能性を十分に説明しており，長期入院，早産時期での帝王切開や子宮摘出術，輸血に対して患者の理解や受け入れが良好であった。妊娠することで患者や胎児の生命を危険にさらす状態になる可能性があるため，妊娠希望の患者に手術前，妊娠許可前，生殖補助医療介入前には起こりうるリスクを十分情報提供すべきである。

結　　語

妊娠中の子宮破裂は子宮腺筋症核出術の重大な合併症である。安全性が確立しているとはいえず，特に不妊治療としての適応は慎重に行われることが望まれる。子宮腺筋症核出後の妊娠においては，子宮腺筋症合併妊娠によるリスクと子宮手術後のリスクの両方の側面で特に厳重な妊娠管理が重要と考える。臨床経過および妊娠中のMRI検査，児の早産によるリスクを総合的に判断し，分娩至適時期を判断する必要がある。今後子宮腺筋症核出後妊娠は増加することが予想され，更なる症例の蓄積により安全な手術や周産期管理の確立が望まれる。

文　　献

1）杉野法広.「子宮腺筋症合併不妊症に対する治療成績および妊娠予後」についての検討小委員会の報告. 日エンドメトリオーシス会誌　2014；35：53-54.

2）日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会編：産婦人科診療ガイドライン　婦人科外来編. 東京：杏林舎 2020，68-69.

3）小谷友美，牛田貴文. 子宮腺筋症と周産期異常. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2020；27(1)：47-51.

4）Makino S, Takeda S, Kondoh E, Kawai K, Takeda J, Matsubara S, Itakura A, Sago H, Tanigaki S, Tanaka M, Ikeda T, Kanayama N. National survey of uterine rupture in Japan: Annual report of Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology 2018. J Obstet Gynaecol Res 2019; 45(4): 763-765.

5）Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. Fertil and Steril 2018; 109: 406-417.

6）益田真志，加藤聖子，栗原甲妃，福山真理，浅野正太，山本彩，衛藤美穂，藤田宏行. 帝王切開術中に子宮破裂を確認した腹腔鏡下子宮腺筋症核出術後妊娠１例と文献的考察. 産婦の進歩　2019；71(2)：116-122.

7）福岡実，呉佳恵，武信尚史，内藤子来，脇本栄子，松田孝之，子安保喜．腹腔鏡補助下子宮筋腫・子宮腺筋症核出術後に生じた妊娠初期子宮破裂の1例．産婦の進歩　2018；70(3)：317-322.
8）梅本美菜，水沼正弘，蛯谷由真，金美善，根岸秀明．腹腔鏡下腺筋症術後の妊娠で子宮破裂を発症し一命をとりとめた1例．日赤医学　2019；71(1)：227.
9）高村一紘，村上真友，谷口秀一，藤田恭之．子宮筋腫核出術・腺筋症減量術後に子宮破裂を繰り返した一例．日周産期･新生児会誌　2019；55(2)：652.
10）上原理紗，岡庭隼，内山陽介，森田晶人，日下田大輔，井上真紀，亀田高志，篠﨑博光，岩瀬明．妊娠25週で全子宮破裂を起こした子宮腺筋症核出術後妊娠の1例．日産婦関東連会誌　2020；57(1)：81-85.
11）奥野茜子，依岡寛和，中嶋達也，岡田英孝，安田勝彦，神崎秀陽．子宮腺筋症術後に妊娠し，帝王切開時に胎盤剥離困難となり子宮全摘に至った1例．エンドメトリオーシス研会誌　2008；29：130-1322.
12）西田正人，大坪保雄，市川良太，新井ゆう子，坂中郁子．子宮腺筋症核出術後妊娠時の子宮破裂予防について．産婦手術　2016；27：69-76.

【連絡先】
浦山　彩子
県立広島病院産婦人科
〒734-8530　広島県広島市南区宇品神田1-5-54
電話：082-254-1818　FAX：082-253-8274
E-mail：saiko.pumehana@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.287–291

妊娠24週死産後に子宮仮性動脈瘤を来した１例

新家　朱理・徳毛　敬三・根津　優子・佐々木佳子・平松　祐司

岡山市立市民病院　産婦人科

A case of uterine pseudoaneurysm after stillbirth at 24 weeks of pregnancy

Akari Shinya・Keizo Tokumo・Yuko Nezu・Keiko Sasaki・Yuji Hiramatsu

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama City Hospital

産後大量出血の原因の一つに，子宮仮性動脈瘤がある。多くは帝王切開や子宮内膜掻爬術後に生じている。今回，妊娠23週に胎内死亡となり，死産後に子宮仮性動脈瘤から大量出血を来した症例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。
症例は31歳，１妊０産。前医A医院で凍結融解胚移植にて妊娠成立した。妊娠初期には絨毛膜下血腫と妊娠悪阻にて，A医院と当院で入院加療した。症状軽減し，里帰り先のB病院で妊婦健診をしていたが，妊娠23週に胎児水頭症となり，その後胎児死亡が確認され，妊娠24週０日にプレグランディン腟坐剤を投与して死産となった。胎盤遺残は認めなかったが，出血を繰り返していた。
産褥17日目に自宅にて大量出血し，当院産婦人科に緊急入院となった。経腟超音波検査では子宮筋層の血流は豊富であったが，明らかな胎盤遺残は認めなかった。一旦止血が得られたため退院となったが，その後も出血が持続したため，ダイナミックCTを施行し，子宮底部に複数の子宮仮性動脈瘤を認めた。出血が持続しており，大量出血のリスクもあるため，産褥29日目に子宮動脈塞栓術を施行し止血した。
子宮仮性動脈瘤は比較的稀な疾患であるが，大量出血を来しうるため，本疾患を念頭に置いた診断が重要であると考えられる。治療選択肢として子宮動脈塞栓術が有用であると思われた。

Uterine artery pseudoaneurysms can cause postpartum hemorrhage, with many of these cases developing after cesarean section or endometrial curettage. We report a case of uterine artery pseudoaneurysm after stillbirth in a 31-year-old primigravida who had become pregnant by in vitro fertilization. She was hospitalized for the treatment of subchorionic hematoma and emesis in the first trimester; however, fetal hydrocephalus was found at 23 weeks of gestation and the baby was stillborn at 24 weeks and 0 days of gestation. She had complained of repeated genital bleeding, but no residual placental mass was found in the uterus. On the 17th day postpartum, she was urgently hospitalized because of extensive bleeding. Vaginal color Doppler ultrasound revealed abundant blood flow in the myometrium, and dynamic enhanced computed tomography (CT) revealed several aneurysms at the bottom of the uterus. Uterine artery embolization (UAE) was performed after obtaining informed consent on the 29th day postpartum, and the bleeding finally resolved.
It is relatively rare for uterine pseudoaneurysms to cause postpartum hemorrhage, but if bleeding persists for a long period of time, the possibility of this disease should be considered. Color Doppler and contrast-enhanced CT help in diagnosis, and UAE is useful for treatment.

キーワード：子宮仮性動脈瘤，産後出血，子宮動脈塞栓術
Key words：uterine pseudoaneurysm, postpartum hemorrhage, uterine artery embolization

緒　　言

子宮仮性動脈瘤は，子宮内の動脈壁が破綻し，血管外に血液が漏出し器質化した壁を形成して瘤状になったものである[1)]。帝王切開[2) 3)]や子宮内膜掻爬術後[4)]，経腟分娩後[5) 6) 7)]に生じており，破裂すれば大量出血を来し致死的となりうる疾患である。今回，妊娠23週に胎内死亡となり，死産後に子宮仮性動脈瘤から大量出血を来し，子宮動脈塞栓術を施行した症例を経験したので報告する。

症　　例

患者は31歳，１妊０産，既往歴に特記事項なし。前医A医院でホルモン補充周期の凍結融解胚移植にて妊娠成立した。初期に絨毛膜下血腫と妊娠悪阻に対しそれぞれA医院と当院で入院加療した。症状軽減し，里帰り先のB病院で妊婦健診を受けていたが，妊娠23週１日に胎児水頭症と診断され，その翌日に胎児死亡となり，妊娠24週０日にプレグランディン腟坐剤を投与して死産となった。児は女児で身長28 cm，体重490 g，分娩時出血量は250 mlであった。産褥５日目に性器出血を認め，B病

院で子宮収縮剤を処方された。胎盤遺残は認めなかったが，自宅帰宅後も性器出血を繰り返していた。

産褥17日目に自宅にて大量出血し，当科に緊急入院となった。意識清明だが顔面蒼白で倦怠感と腹痛があり，過呼吸様であった。血圧 107/63 mmHg，脈拍 107/分，SpO2 99%，体温 36.7℃，血液検査では，WBC 4440/μl，RBC 223 万/μl，Hgb 7.0 g/dl，Plt 32.7 万/μl，APTT 36.0 秒，PT 90%，Fib 278 mg/dl，D-D 0.2 μg/ml，CRP 0.12 mg/dl，BUN 7 mg/dl，Cr 0.55 mg/dl，AST 13 IU/L，ALT 10 IU/L，hCG 8.0 mIU/mLであった。内診では性器出血は少量，子宮は後屈し鵞卵大であった。経腟超音波では子宮内膜 5 mmで，子宮前壁の内膜寄りに 1 cm大の嚢胞状腫瘤を認め，腫瘤内と子宮前壁に豊富な血流を認めた（図 1）。子宮収縮剤の点滴を行い，翌日Hgb 6.0 g/dlまで低下したため，赤血球製剤（RBC） 4 単位輸血を行った。骨盤単純MRIで子宮の豊富な血流を反映したflow voidを認めたが，明らかな胎盤遺残は同定できなかった。入院後は性器出血を認めなかったため，産褥20日目に退院となったが，その後出血が再開した。

産褥25日目に造影ダイナミックCT（図 2）にて，子宮底部に造影効果を認める複数の動脈瘤を認め，子宮仮性動脈瘤と診断した。出血が持続しており，大量出血のリスクから，子宮動脈塞栓術を本人に勧めた。妊孕性温存の希望が強く，同意が得難かったが，実母がB病院でセカンドオピニオンを受け，当院と同様の方針を示されたため，最終的には本人・家族の同意が得られた。産褥29日目に当院へ再入院し，子宮動脈塞栓術を施行した（図 3）。子宮仮性動脈瘤は左子宮動脈から栄養され，右側の子宮動脈は関与していなかった。子宮左底部筋層への栄養血管を選択的にゼラチンスポンジにて塞栓し，仮性動脈瘤は消失した。塞栓範囲は子宮体積の 2 割程度であった。術後合併症を認めず，産褥31日（塞栓術後 2 日）に経腟超音波にて子宮前壁の嚢胞状腫瘤の消失と血流の減少を認め（図 4），退院となった。

産褥40日（塞栓術後11日）で月経発来した。月経量は通常量で，その後の月経も整順であった。産褥 7 ヵ月でA医院での凍結融解胚移植にて妊娠し，妊娠38週 2 日で2486 gの女児を他院にて経腟分娩した。分娩時出血量250 gで胎盤娩出も問題なかった。

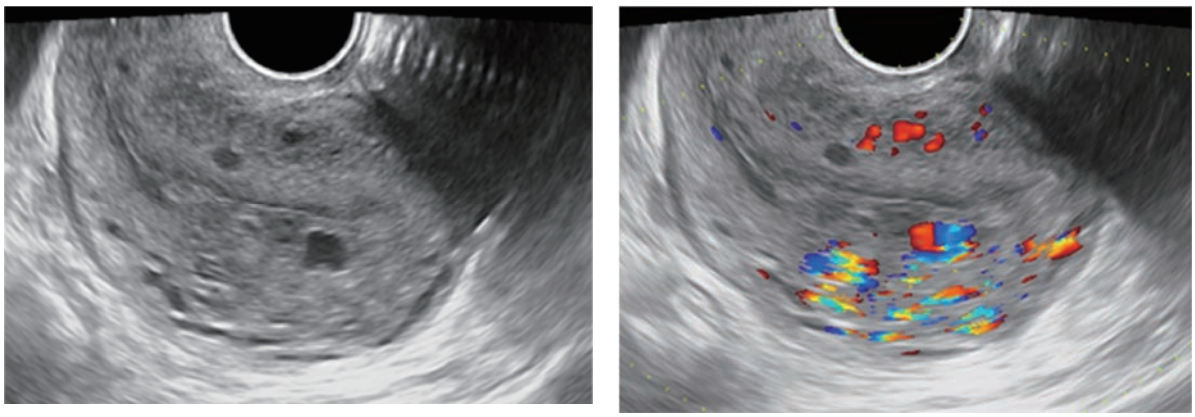


図 1　産褥17日目経腟超音波検査
（左）子宮前壁に 1 cm大の嚢胞状腫瘤を認める
（右）カラードプラにて嚢胞状腫瘤と子宮前壁に血流を豊富に認める

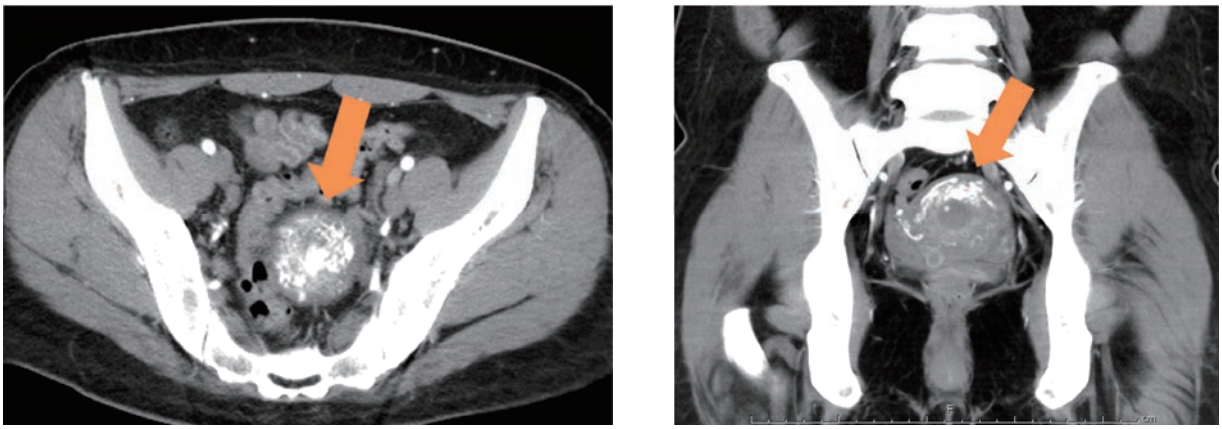


図 2　産褥25日目ダイナミックCT
（左）冠状断（右）前額断ともに子宮底部に強い早期造影効果を伴う，複数の拡張血管構造を認める

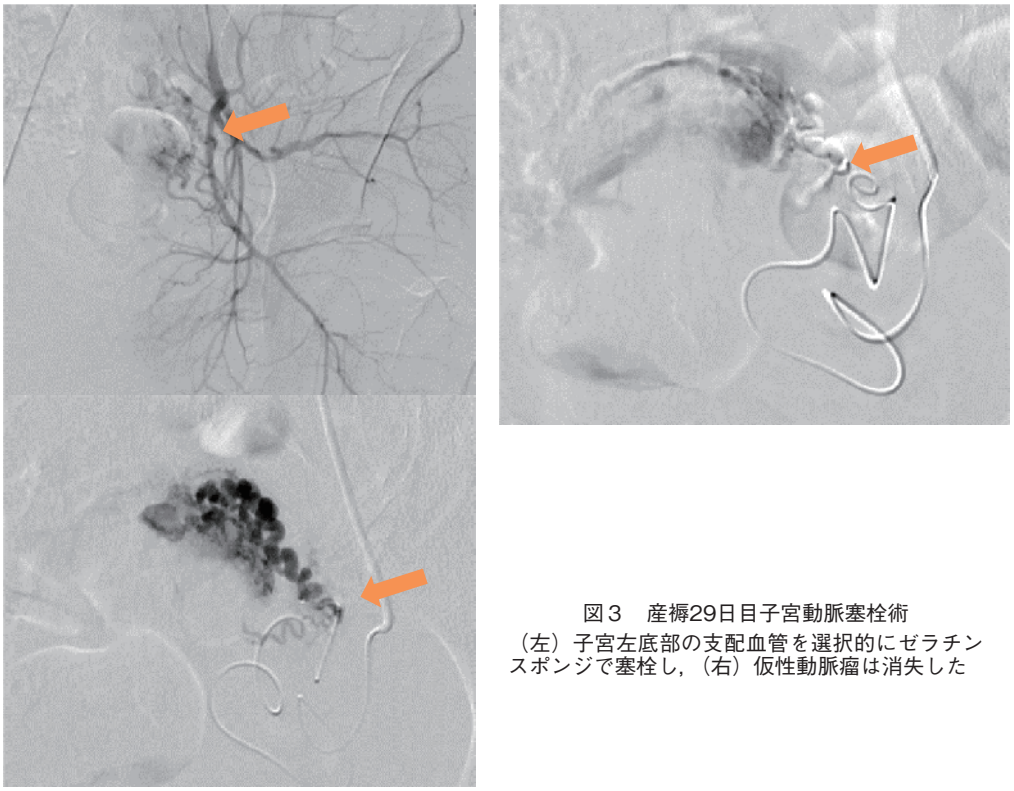


図３　産褥29日目子宮動脈塞栓術
（左）子宮左底部の支配血管を選択的にゼラチンスポンジで塞栓し，（右）仮性動脈瘤は消失した

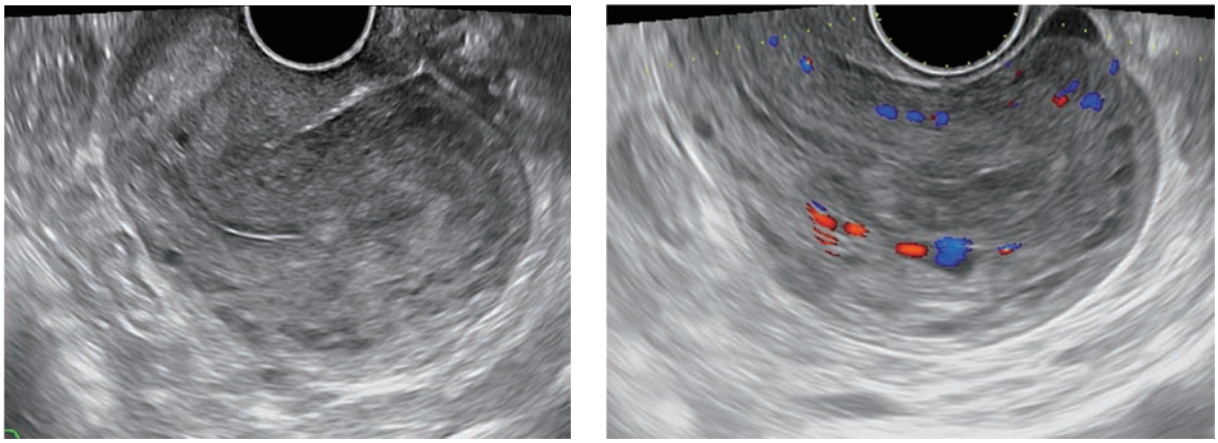


図４　子宮動脈塞栓術後２日目（産褥31日目）経腟超音波検査
（左）子宮前壁の低エコー腫瘤は消失した
（右）カラードプラにて子宮前壁の血流減少を認めた

考　　察

子宮仮性動脈瘤は，子宮内の動脈壁が外傷などにより破綻し，血管外に血液が漏出し周囲に器質化した壁を形成し，瘤状になったものである[1]。帝王切開術[2)3)]，子宮頸管拡張，子宮内膜掻爬，子宮筋腫核出術[4]，円錐切除術[8]，経腟分娩後[5)6)7)]などで起こりえる。Dohan et al.は産後出血588症例のうち18例（3.06％）に骨盤内の仮性動脈瘤を認め，その多くが子宮動脈からの発生であったと報告している[7]。子宮仮性動脈瘤は，主に分娩後24時間以降６週間以内の産後２次性出血の原因のうちのひとつとされるが，帝王切開術から４ヵ月後に発症したとの報告[3]もあり，産後数ヵ月たってからの出血の際にも注意が必要である。仮性動脈瘤は，壁が三層性（外膜・中膜・内膜）構造である真性動脈瘤と異なり，外膜のみあるいは周囲結合組織に覆われているため，自然破裂リスクが高く，止血と再出血を繰り返す特徴がある[5]。超音波カラードプラにて，低エコー域に流入する渦巻き状の血流‘swirling blood flow’や，収縮期に流入し拡張期に流出する血流‘yin-yang sign（陰陽図）’が特徴的な超音波所見である[2]。その他，造影MRIや造影CT[9]，血管造影などにても診断される。特に造影ダ

イナミックCT検査は有用で，早期相に仮性動脈瘤が強く濃染され，破裂している場合は後期相にて造影剤が周囲へ広がる血管外漏出像が特徴的である。本症例においては，経腟超音波カラードプラにて血流を伴う嚢胞状腫瘤と子宮筋層の豊富な血流を認めたが，骨盤単純MRIでは確定診断には至らなかった。造影ダイナミックCTにて子宮仮性動脈瘤と診断できたため，造影剤の使用が診断には必要であると思われる。

産後出血に対して，胎盤遺残の診断のもとに子宮内容除去術が行われることが多いが，施術前に超音波カラードプラを行うことで，本症例のように正確な診断の一助となることがあり，重要であると考えられた。

子宮仮性動脈瘤の治療法は未だ確立されていないが，子宮動脈塞栓術が最も有用な選択肢の一つとされている[6)7)]。その他，単純子宮全摘術や子宮動脈結紮術，一時的な止血法としてのメトロイリンテル留置などが行われる。未破裂で小さい子宮仮性動脈瘤においては，自然軽快したとの報告[10)]もあり，症例に応じた対応が必要であると思われる。

子宮動脈塞栓術は低侵襲であり，産褥出血に対して約93～96％の高い成功率が示されている[11)]。前出のDohan et al.の報告では，骨盤内の仮性動脈瘤18症例すべてに動脈塞栓術を行い，止血が得られている。子宮動脈塞栓術の合併症として，発熱や疼痛，子宮内膜炎，子宮腔内癒着症，子宮壊死，骨盤内感染，鼠径部の血腫形成，卵巣機能低下などが挙げられ，それらの発現率は５－９％である[12)]。塞栓物質として，一時的塞栓物質であるゼラチンスポンジと，永久塞栓物質である金属コイルやn-butyl-2-cyanoacrylate（NBCA）などがある。永久塞栓物質は塞栓効果が高く確実に止血できる可能性が高いが，子宮虚血の恐れがあり，一時的塞栓物質と比べて使用報告例が少ない[7)]。また一般的に，子宮仮性動脈瘤の径が大きい場合や血管の再開通時に再出血を起こすことがあり，再度子宮動脈塞栓術が必要となる可能性がある[13)]ため，十分なインフォームドコンセントが重要と思われる。

子宮動脈塞栓術後の妊孕性や妊娠・分娩の安全性は重要な課題である。Gaia et al.は，産後出血に対してゼラチンスポンジを塞栓物質として使用した子宮動脈塞栓術施行例107例中99例（92.5％）に月経再開を認め，妊娠を希望する29症例のうち18例（62％）でのべ19回の妊娠に至り，18例が正常出産で健常児を得たと報告している。しかし，そのうち３例で胎盤の位置異常による分娩出血のため再塞栓術を要したと報告している[14)]。また，Kim et al.は産後出血を来した骨盤内の仮性動脈瘤33症例に対して，永久塞栓物質であるNBCAを使用して動脈塞栓術を行い，追跡できた31例中29例で月経再開を認め，妊娠希望の12例中10例（83.3％）が自然妊娠したと報告している。そのうち１例は子宮外妊娠であったが，９例では正期産で健常児を得られたと報告している[15)]。

また，Inoue et al.は産後出血に対して子宮動脈塞栓術が施行された211例（ゼラチンスポンジ193例，金属コイル11例，NBCA４例，塞栓物質不明３例）を検討し，妊娠希望の76症例のうち40例（52.6％）が妊娠したと報告している。妊娠継続できた30例のうち５例（16.7％）に癒着胎盤を合併し，全例で子宮全摘術を施行したと報告している[16)]。

子宮動脈塞栓術後の妊娠では，より慎重な管理と癒着胎盤や分娩時出血などのハイリスク状態を想定した分娩が望ましいと考えられる。

結　　語

子宮仮性動脈瘤は比較的稀な疾患であるが，死産後の大量出血として発症する症例がある。特に二次性の産後出血においては，本疾患を念頭に置いた早期の診断と治療介入が重要であると考えられた。

文　　献

1）Goldberg J, Pereira L, Berghilla V. Pregnancy after uterine artery embolization. Obstet Gynecol 2002; 100: 869-72.

2）正岡駿，田中里美，伊藤早紀，助川幸，西澤しほり，村瀬佳子，植木典和，矢田昌太郎，金田容秀，田中利隆，三橋直樹．帝王切開後に形成された子宮仮性動脈瘤の１例．静岡産科婦人科学会雑誌 2019；8(1)：52-60.

3）Chummun K, Kroon N, Flannelly G, Brophy D. Severe Postcoital Bleeding From a Uterine Artery Pseudoaneurysm 4 Months After Cesarean Delivery. Obstet Gynecol 2015; 126(3): 638-641.

4）Soyer P, Fargeaudou Y, Morel O, Boudief M, Le Dref O, Rymer R. Severe postpartum hemorrhage from ruptured pseudoaneurysm: successful treatment with transcatheter arterial embolization. Eur Radiol 2008; 18(6): 1181-1187.

5）水谷浩徳，三好潤也，黒田くみ子，吉松かなえ，桑原知仁，荒金太，福松之敦．自然経腟分娩後の子宮内仮性動脈瘤による大量出血に対し子宮動脈塞栓術で止血を行った１例．日本周産期・新生児医学会雑誌 2016；52(1)：215-219.

6）Kwon HS, Cho YK, Sohn IS, Hwang HS, Seo KJ, Park WI, Seo YS. Rupture of a pseudoaneurysm as a rare cause of severe postpartum hemorrhage: analysis 11 cases and a review of the literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2013; 170: 56-61.

7）Dohan A, Soyer P, Subhani A, Hequet D, Fargeaudou Y, Morel O, Boudief M, Gayat E, Barranger E, Le Dref O, Sirol M. Postpartum Hemorrahage Resulting from Pelvic Pseudoaneurysm: A Retrospective Analysis of 588 Consecutive Cases Treated by Arterial Embolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36: 1247–1255.
8）Moon G, Jeon S, Nam KH, Choi S, Sunwoo J, Ryu A. Pseudoaneurysm of uterine artery causing intra-abdominal and vaginal bleeding after cervical conization. Obstet Gynecol Sci 2015; 58(3): 256–259.
9）Ogoyama M, Nakamura H, Ugajin A, Nagayama S, Suzuki H, Takahashi H, Baba Y, Usui Y, Matsubara S, Ohkuchi A. Usefulness of dynamic computed tomography for diagnosing and evaluating uterine artery pseudoaneurysms in women with late postpartum hemorrhage not complicated by retained products of conception. J Obstet Gynecol Res 2020; 46(2): 249–255.
10）Takahasi H, Baba Y, Usui R, eOhkuchi A, Kijima S, Matsubara S. Spontaneous resolution of post-delivery or post-abortion uterine artery pseudoaneurysm: A report of three cases. J Obstet Gynecol 2016; 42: 730–733.
11）Olowoyeye OA. Uterine artery pseudoaneurysm in a patient with persistent vaginal bleeding. J Vasc Ultrasound 2012; 36(3): 210–212.
12）Kirby JM, Kachura JR, Rajan DK, Sniderman KW, Simons ME, Windrim RC, Kingdom JC. Arterial embolization for primary postpartum hemorrhage. J Vas Interv Radiol 2009; 20: 1036–1045.
13）Soyer P, Dohan A, Dauty R, Guerrache Y, Ricbourg A, Gayat E, Boudief M, Sirol M, Ledref O. Transcatheter Arterial Embolization for Postpartum Hemorrhage: Indications, Technique, Results, and Complications. Cardiovasc Intervent Radiol 2015; 38: 1068–1081.
14）Gaia G, Chabrot P, Cassagnes L, Calcagno A, Gallot D, Botchorishvili R, Canis M, Mage G, Boyer L. Menses recovery and fertilitiy after artery embolization for PPH: a single-center retrospective observational study. Eur Radiol 2009; 19: 481–487.
15）Kim GM, Yoon CJ, Seong NJ, Kang SG, Kim YJ. Postpartum haemorrhage from ruptured pseudoaneurysm: efficacy of transcatheter arterial embolization using N-butyl-2-cyanoacrylate. Eur Radiol 2013; 23: 2344–2349.
16）Inoue S, Masuyama H, Hiramatsu Y. Efficacy of transarterial embolization in the management of postpartum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies. Aust N Z J Obstet Gynecol 2014; 54: 541–545.

【連絡先】
新家　朱理
岡山市立市民病院産婦人科
〒700-8557　岡山市北区北長瀬表町3丁目20番1号
電話：086-737-3000　FAX：086-737-3019
E-mail：shinya.akari@tokushima-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.293-297

腟原発悪性黒色腫の１例

恩地　裕史・藤岡　徹・井上　彩・行元　志門・井上　唯
加藤　宏章・横山　真紀・安岡　稔晃・内倉　友香・高木香津子
宇佐美知香・松原　裕子・松元　隆・松原　圭一・杉山　隆

愛媛大学大学院医学系研究科　産科婦人科講座

Primary vaginal malignant melanoma: A case report

Hiroshi Onji・Toru Fujioka・Aya Inoue・Shimon Yukimoto・Yui Inoue
Hiroaki Kato・Maki Yokoyama・Toshiaki Yasuoka・Yuka Uchikura・Kazuko Takagi
Tomoka Usami・Yuko Matsubara・Takashi Matsumoto・Keiichi Matsubara・Takashi Sugiyama

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

腟原発悪性黒色腫は稀な疾患とされており，悪性黒色腫全体のうち腟由来は0.3～0.8%であり，腟悪性腫瘍の2.4～2.8%程度を占めると言われている。また，予後不良な疾患であり５年生存率は０～25%と報告されている。今回，我々は腟原発悪性黒色腫に対して手術療法及び術後補助療法としてnivolumabを投与した１例を経験したので報告する。症例は61歳女性，未産婦。不正性器出血のため前医を受診したところ，腟入口部前壁に黒色の隆起性病変を認めた。生検の結果，悪性黒色腫と診断され当科に紹介された。骨盤部造影MRI検査及びPET-CT検査では，明らかな腟壁外浸潤は否定的であった。膀胱鏡では外尿道口から約１cm離れた尿道粘膜に黒色変化を伴う隆起性病変を認め，生検結果は悪性黒色腫であった。泌尿器科及び消化器外科と合同で腹腔鏡補助下前方骨盤内臓全摘術，回腸導管造設術を施行した。術後は会陰縫合部より浸出液の漏出を認めたが，その後改善し術後38日目に退院となった。術後病理診断にて悪性黒色腫ⅡB期（pT4aNxM0）と診断した。術後補助療法としてnivolumabを12か月投与した。術後13か月目に会陰部に局所再発を認め，消化器外科及び形成外科が合同で，直腸・肛門切除，人工肛門造設，外陰部皮膚軟部組織摘出，皮膚再建（筋膜移植，右殿溝皮弁）を施行した。切除断端は一部陽性であり，現在はpembrolizumabによる維持療法を行っている。今回，腟原発悪性黒色腫に対し手術療法及び術後補助療法としてnivolumabを投与した１例を経験した。腟原発悪性黒色腫は稀な疾患であり，今後は症例を蓄積し治療方針を確立することが必要である。

Primary vaginal malignant melanomas are very rare, accounting for 2.5–2.8% of all vaginal cancers and 0.1–0.8% of all malignant melanomas. The prognosis of patients with vaginal malignant melanomas is quite poor, with a 5-year survival rate of 0–25%. Herein, we report the case of a patient with primary vaginal malignant melanoma who underwent surgery and adjuvant chemotherapy. A 61-year-old woman presented with genital bleeding and was diagnosed with malignant vaginal melanoma. We performed laparoscopic-assisted anterior pelvic exenteration, and the patient was discharged 38 days postoperatively. Postoperative pathology revealed a malignant melanoma of stage IIB（pT4aNxM0）. Despite adjuvant chemotherapy with nivolumab for 12 months, she experienced local recurrence of the cancer 13 months after the surgery and underwent reoperation. The prognosis of malignant melanoma is quite poor, and an accumulation of cases is needed to establish effective treatment.

キーワード：腟原発悪性黒色腫，腹腔鏡補助下前方骨盤内臓全摘術，ニボルマブ，局所再発
Key words：primary vaginal malignant melanoma, laparoscopic assistant anterior pelvic exenteration, nivolumab, local recurrence

緒　　言

腟原発悪性黒色腫は稀な疾患とされており，悪性黒色腫全体のうち腟由来は0.3～0.8%であり，腟悪性腫瘍の2.4～2.8%程度を占めると言われている[1)]。また，予後不良な疾患であり５年生存率は０～25%と報告されている[2-3)]。今回，我々は手術療法及び術後補助療法としてnivolumabを投与した腟原発悪性黒色腫の１例を経験したので報告する。

症　　例

患者：61歳，女性
主訴：不正性器出血
身長：157 cm，体重63 kg，BMI：25.6 kg/m^2

既往歴：42歳　右聴神経腫瘍（腫瘍摘出術，脳室－腹腔シャント造設），57歳　胆石性胆嚢炎（腹腔鏡下胆嚢摘出術），59歳　尋常性乾癬，60歳　高血圧症
妊娠分娩歴：０妊０産，50歳時に閉経



図１　腟壁（肉眼的所見）
腟入口部に約１cmの黒色の乳頭状腫瘤を認めた。

家族歴：特記事項なし
現病歴：不正性器出血のため前医を受診したところ，腟入口部前壁に約１cmの黒色の隆起性病変を認めた。生検の結果，悪性黒色腫と診断され当科に紹介された。
腟壁肉眼的所見：腟入口部に約１cmの黒色の乳頭状腫瘤を認め，尿道口周囲は褐色であった（図１）。
検査所見：骨盤部造影MRI検査では腟壁に沿って25 mm程度のT1及びT2強調画像で高信号を呈する領域を認め，腟外への進展は否定的であった（図２）。PET-CT検査では明らかな転移所見は認めなかった（図３）。膀胱鏡では外尿道口から膀胱側にかけて約１cmの尿道粘膜に黒色変化を認め，同部位の生検では悪性黒色腫であった（図４）。悪性黒色腫のマーカーとされる5-S-CDは3.3 nmol/l（基準値1.5－8.0 nmol/l）と正常域内であった。
治療経過：腟後壁には視診及び画像所見にて異常は認めず，また直腸温存の希望があり前方骨盤内臓全摘術の方針とした。泌尿器科及び消化器外科と合同にて腹腔鏡補助下前方骨盤内臓全摘術（腟会陰切除，子宮全摘，両側付属器切除，膀胱尿道全摘，回腸導管造設）

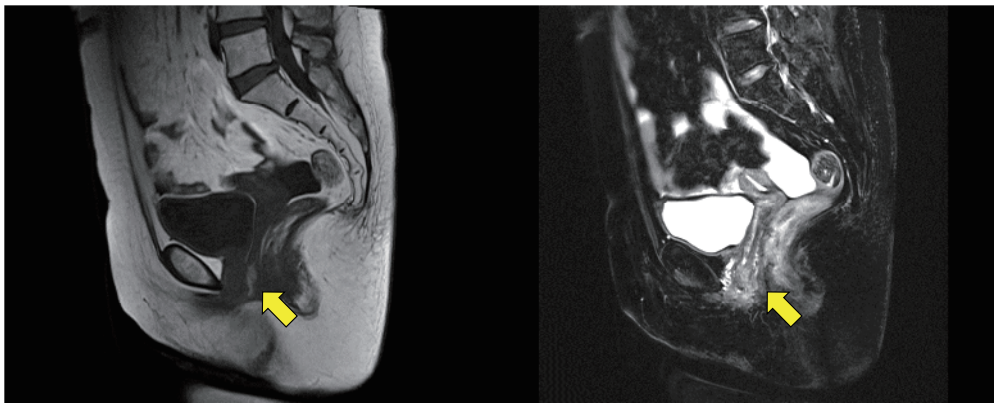


図２　骨盤部造影MRI検査所見（左：T1WI，右：T2WI）
腟壁に沿って25 mmのT1WI及びT2WIで高信号を呈する領域を認めた。

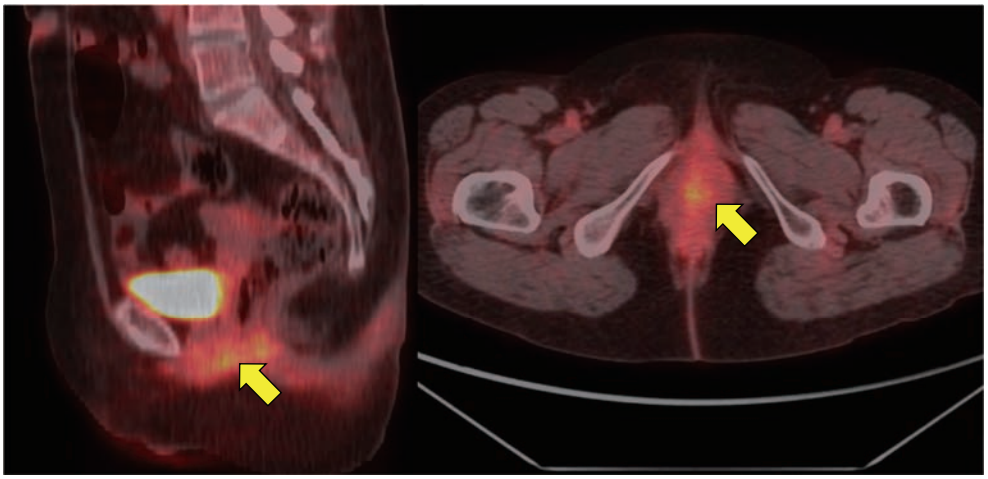


図３　PET-CT検査所見
腟壁腫瘍に一致して淡い集積（SUVmax=4.2）を認めた。明らかな転移所見は認めなかった。

を施行した。手術時間は７時間56分，出血量は190 mlであった。肉眼的残存腫瘍は認めなかった。手術標本は膣入口部に３cmの黒色の腫瘤性病変を認め，外尿道口まで達していた（図５）。病理組織学的所見としては，メラニン色素をもつ短紡錘形細胞が４mmの深さまで浸潤しており，腫瘍細胞はMelan-A及びSox10染色が陽性であり悪性黒色腫と診断した（図６）。断端は陰性であり，腫瘍は完全摘出された。尿道及び膀胱への明らかな浸潤は認めず，術前の生検により切除されたためと推測された。以上の所見より，悪性黒色腫ⅡB期（pT4aNxM0）と診断した。術後は会陰縫合部より浸出液の漏出を認めたが，その他は経過良好であり術後38日目に退院となった。術後補助療法として，nivolumab（オプジーボ®240 mg）を２週間毎に12か月投与を行った。術後13か月目，会陰部に約３cmの硬結を触知し，造影CT検査（図７）及びPET-CT検査（図８）にて局所再発が疑われた。局所麻酔下に腫瘤摘出を行い，病理組織診断の結果は悪性黒色腫であり術後再発と診断した。消化器外科及び形成外科チームの合同で，直腸・肛門切除，人工肛門造設，外陰部皮膚軟部組織摘出，皮膚再建（筋膜移植，右殿溝皮弁）を行った。手術時間は５時間19分，出血量は33 mlであった。切除断端は一部陽性であり（図９），BRAF遺伝子変異は陰性であった。術後経過は良好であり，術後11日目に退院した。今後はpembrolizumabによる維持療法を術後12か月間施行する予定である。

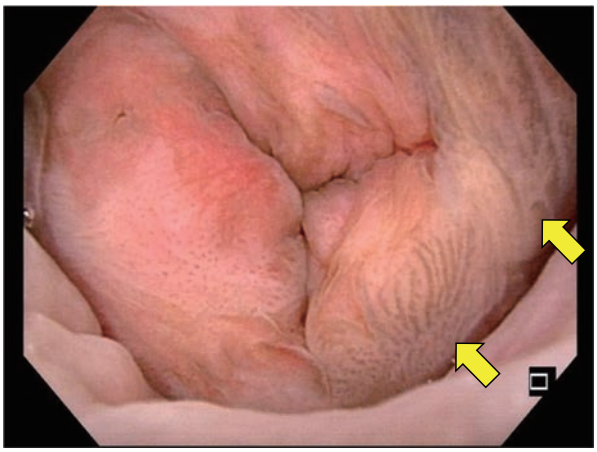


図４　膀胱鏡検査所見
外尿道口から膀胱側にかけて約１cmの尿道粘膜に黒色変化を認めた。

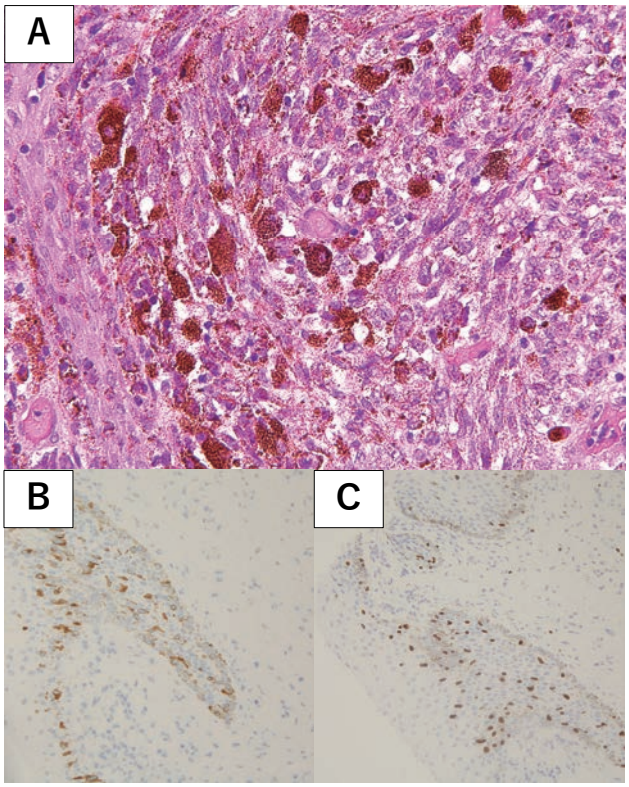


図６　病理検査所見
A：HE染色，200倍（対物20倍）。メラニン色素をもつ短紡錘形細胞の浸潤を認め，４mmの深さまで浸潤していた。
B：Melan-A染色，200倍（対物20倍）。C：Sox10，200倍（対物20倍）。腫瘍細胞はMelan-A及びSox10染色が陽性であり，悪性黒色腫と診断した。

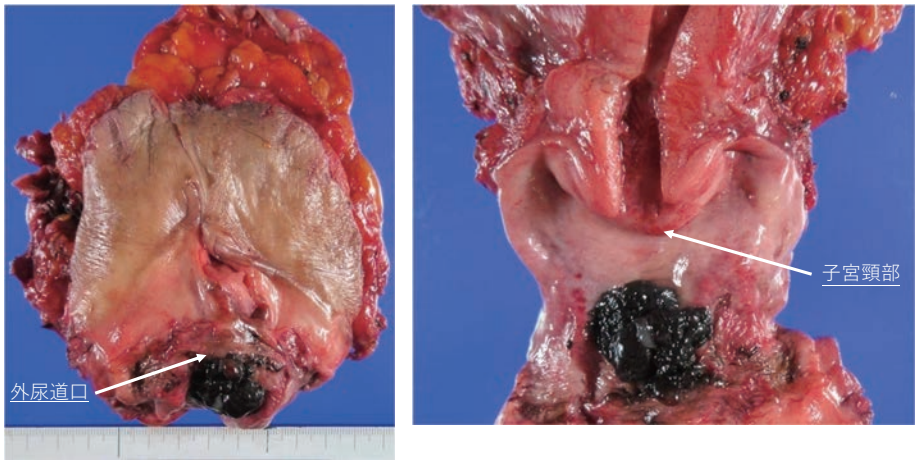


図５　手術標本肉眼的所見
膣入口部に３cmの黒色腫瘤性病変を認め，外尿道口まで達していた。

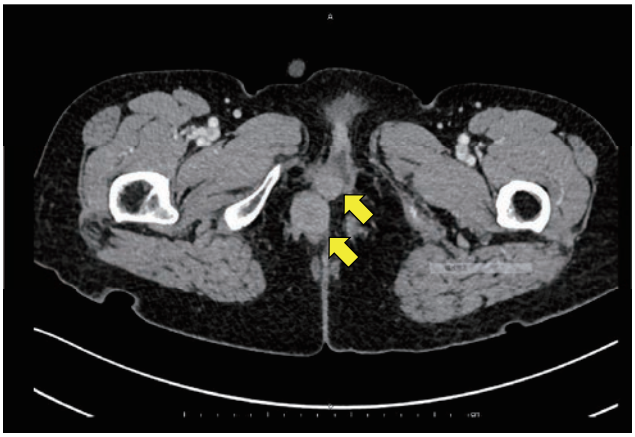


図７　骨盤部造影CT検査所見（再発時）
会陰部に多発する結節影あり局所再発を疑う。

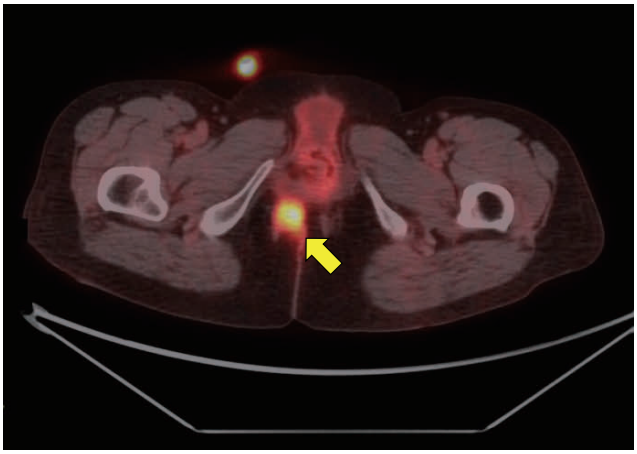


図８　PET-CT検査所見（再発時）
会陰部に多発する結節影はFDG集積亢進（SUVmax=6.58）を伴っており局所再発が疑われた。その他に転移巣を疑う所見はみられなかった。

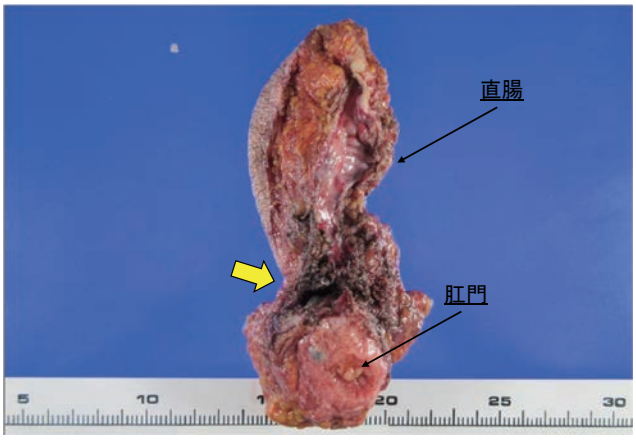


図９　手術標本肉眼的所見（再発）
直腸11時方向に最大32×15 mm大の黒褐色を呈する結節を認め，周囲に小さな結節が集簇していた。

考　　察

腟原発悪性黒色腫は稀な疾患で，閉経後の60～80歳代の発症が最も多いとされる[1)]。初期は自覚症状に乏しく診断が遅れることや転移症例が多いことから５年生存率は０～25%と予後不良である[2-3)]。発生部位は腟前壁の下１/３に多く，赤褐色から黒色の隆起状もしくはポリープ状を呈し表面に潰瘍を形成しやすい[4)]。本症例では不正性器出血を主訴とし，腟入口部前壁に約１cmの黒色隆起性病変を認め，尿道口付近まで浸潤していた。

悪性黒色腫を疑って生検を行う場合，全切除生検が望ましいが，不可能な場合は部分生検も選択される。以前は部分生検によりリンパ節転移や遠隔転移を生じるとされていたが，全切除生検と局所生検では死亡率や再発率，センチネルリンパ節転移陽性率に有意差はないという報告もある[5)]。本症例では，腫瘍が尿道口付近に位置していたため，全切除生検が難しいと判断し部分生検を行った。

腟原発悪性黒色腫の治療は外科的治療が基本とされている。原発巣からの切除範囲はtumor thicknessに応じて判断するが，本症例のようにtumor thicknessが２mmを超える症例では２cmまで必要であるとされている[6)]。広範囲に切除しても生命予後は改善しないため，尿道口や肛門周囲などでは術後のQOLに配慮した切除範囲の検討が必要である[6)]。本症例では腫瘍と尿道口が隣接しており，尿道粘膜にも腫瘍浸潤を認めていたことから尿道及び膀胱の温存は困難と判断した。また，直腸から腫瘍までの距離が十分離れていたことから，前方骨盤内臓全摘術を選択した。骨盤内臓全摘術は骨盤内悪性腫瘍に対して保険適応となっており，本症例も適応条件を満たしている。算定については，既に保険収載されている腹腔鏡下直腸切除，腹腔鏡下人工肛門造設術，腹腔鏡下膀胱悪性腫瘍手術，腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術に加え，腟壁悪性腫瘍手術を合わせて算定することも可能ではあるが，最も近い術式である骨盤内臓全摘術で算定した。センチネルリンパ節生検及びリンパ節郭清は，tumor thicknessが４mmを超える場合の有効性について結論が出ていないため本症例では施行しなかった。

悪性黒色腫に対する術後化学療法に関しては，従来はインターフェロンが最も多く使用されてきた。切除不能な悪性黒色腫に関しては，dacarbazineもしくはDAC-Tam（dacarbazine＋nimustine＋cisplatin＋tamoxifen）多剤併用療法が行われていたが，奏効率は30%に満たず生命予後は改善されなかった[7)]。しかし，近年では転移性あるいは根治切除不能な症例に対する化学療法として，BRAF阻害薬やMEK阻害薬などの分子標的薬や，抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の有用性が認められており，今後はⅢ期以降の術後補助療法に導入されていくものと思われる[8)]。現在は分子標的薬もしくは免疫チェックポイント阻害薬のどちらかが一次治療として用いられているが，どちらを選択すべきかといった明確な選択基準は存在し

ない[8]。分子標的薬に関して，以前はBRAF阻害薬であるvemurafenibが単剤で使用されたこともあったが，BRAF阻害薬単剤療法と比較してBRAF阻害薬＋MEK阻害薬併用療法の優越性が証明されているため，現在では基本的に単剤での使用は推奨されない[8]。免疫チェックポイント阻害薬に関しては抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体があり，それぞれ単剤あるいは併用療法で使用される。抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体併用療法は効果と同時に有害事象も顕著に増強することが示されたことから，画一的な併用を行うべきか，併用が必要な患者を選択して使用すべきか，またその際の選択の基準は何か，などの検討課題が残されている[8]。本症例は手術療法により完全切除が遂行でき，ⅡB期と診断した。皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインによると，ⅡB期は術後補助療法は不要であり経過観察でよいとされている。しかし，女性器を含む粘膜型悪性黒色腫は症例数が少ないため，皮膚型の治療を参考にしているという背景や，粘膜型は皮膚型と比較し治療抵抗性であり予後不良であるという報告[9]などを考慮し，腫瘍内科と相談の上でnivolumab（240 mg/body）を２週間毎に12か月投与した。抗PD-1抗体であるnivolumabの特異的な副作用として，間質性肺炎や重症筋無力症，甲状腺機能障害及び自己免疫疾患の増悪などが挙げられる。本症例では尋常性乾癬に対してステロイド外用薬を使用していたが，nivolumabの投与により尋常性乾癬の紅斑及び掻痒感などの皮膚症状が悪化した。しかし，ステロイド外用薬の変更により皮膚症状は改善し，nivolumabの投与は継続できた。

再発時の治療は，皮膚悪性腫瘍ガイドライン2019において可能であれば外科的切除が推奨されている。本症例における会陰部の再発巣は直腸診及び画像検査にて肛門近傍に位置していたため直腸及び肛門温存は不可能と判断し，直腸・肛門切除及び人工肛門造設術を行った。摘出標本は断端陽性でありBRAF遺伝子変異陰性であったことから，今後は術後補助療法としてpembrolizumabによる術後維持療法を12か月間施行する予定である。

結　　語

稀な疾患である膣原発悪性黒色腫に対し，手術療法及び術後補助療法としてnivolumabを投与し，局所再発に対し追加手術療法を施行した。膣原発悪性黒色腫は予後不良な疾患であり，今後症例を蓄積し，治療方針を確立することが必要である。

文　　献

1）Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1225–1230.

2）Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, Soliman PT, Eifel PJ, Levenback CF, Ramirez PT. Primary malignant melanoma of the vagina. Obstet Gynecol 2010; 116: 1358–1365.

3）Cobellis L, Calabrese E, Stefanon B, Raspagliesi F. Malignant melanoma of the vagina: a report of 15 cases. Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21: 295–297.

4）宮地徹，森脇昭介，桜井幹己：悪性黒色腫 malignant melanoma，第３版，産婦人科病理学診断図譜．東京．杏林書院，109–110p，1998.

5）Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? J Am Acad Dermatol 1985; 13: 983–987.

6）日本婦人科腫瘍学会：外陰がん・膣がん治療ガイドライン2015年版．東京．金原出版株式会社.

7）宇原久，斎田俊明：進行期悪性黒色腫に対する dacarbazine, nimustine, cisplatin, tamoxifen併用療法（DAC-Tam療法：cisplatin 1 回投与法）の治療成績．日皮会誌　2000；110：979–982.

8）皮膚科悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第３版．日皮会誌 2019.

9）Ishihara K, Saida T, Yamamoto A. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. Int J Clin Oncol 2001; 6: 109.

【連絡先】
恩地　裕史
愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
〒791-0295　愛媛県東温市志津川
電話：089-960-5379　FAX：089-960-5381
E-mail：w401029a@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.299–303

頭部MRIの経時的評価が妊娠高血圧腎症における脳血管病態の把握に有用であった一例

日比野佑美・藤原　久也・伊勢田侑鼓・榎園　優香・卜部　理恵・勝部　泰裕

独立行政法人労働者健康安全機構　中国労災病院　産婦人科

A case of hypertensive disorders of pregnancy progressively observed using head MRI, which was useful for evaluating cerebrovascular disorders

Yumi Hibino・Hisaya Fujiwara・Yuko Iseda・Yuka Enokizono・Rie Urabe・Yasuhiro Katsube

Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai Hospital

後方可逆性脳症症候群（Posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES）および可逆性脳血管攣縮症候群（Reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS）は，産科領域では妊娠高血圧症，子癇，HELLP症候群に合併することが知られている。今回，経時的に頭部MRIを撮影することが妊娠高血圧症候群における脳血管病態の把握に有用であった一例を経験したので報告する。症例は38歳，１妊０産，妊娠経過に特記なし。妊娠39週に雷鳴頭痛が出現し，収縮期血圧150mmHg，尿蛋白３+となったため妊娠高血圧腎症として管理入院を開始した。入院３時間後に２度目の雷鳴頭痛が発症し緊急帝王切開を施行した。術後は降圧薬による管理を行ったが，第３病日に３度目の雷鳴頭痛，第８病日に４度目の雷鳴頭痛が発症した。手術直前の頭部CTでは有意な所見はなく，第３病日の頭部MRIでPRESを認めた。第９病日にはPRESはほぼ消失していたがRCVSを認めた。４回目の雷鳴頭痛発症以降は自覚症状，血圧，血液尿検査とも異常なく推移したが，第16病日の頭部MRIではRCVSの病変が中枢側にまで広がっており画像検査上は増悪していた。第35病日の頭部MRIでようやく頭部末梢血管の描出が改善された。
今回の頭部MRI検査の経過は，分娩が終了し症状が改善した後でも長期にわたり脳血管の不安定性が持続しており，疾患の活動性が完全には消退していないことを示唆している。PRES，RCVS，妊娠高血圧症候群は，いずれも高血圧性脳症，脳血管攣縮，血管内皮細胞障害という共通病態があると想定される。妊娠高血圧症候群の産褥期は循環動態だけでなく脳血管の不安定性も念頭に置き管理する必要があると考えられた。

This case study describes a 38-year-old patient, gravida 1 para 0, with hypertensive disorders of pregnancy (HDP), complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). At 39 weeks of gestation, she was diagnosed with HDP because of thunderclap headaches, hypertension, and proteinuria, and we performed an emergency cesarean section. After surgery, blood pressure was controlled using a depressor, but on days 3 and 8, she experienced thunderclap headaches again. After experiencing it for the 4th time, her condition became better and there were no significant findings on various investigations. We consistently performed MRIs of the patient's head. On day 3, MRI showed PRES, and on day 9, it showed RCVS without PRES. On day 16, MRI showed that RCVS had spread to the central side of the middle cerebral artery, which was worse than that of day 9. RCVS almost disappeared by day 35. There was a time lag between the clinical symptoms and investigation results. Therefore, it is important to note that HDP is concerned with not only hemodynamics but also the instability of brain vasculature after delivery.

キーワード：妊娠高血圧腎症，雷鳴頭痛，後方可逆性脳症症候群，可逆性脳血管攣縮症候群，頭部MRI
Key words：hypertensive disorders of pregnancy, thunderclap headache, posterior reversible encephalopathy syndrome, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, head MRI

緒　　言

後方可逆性脳症症候群（Posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES）は痙攣，頭痛，意識障害，視野障害などの急性の神経症候を呈し，しばしば両側後頭葉白質に画像変化をきたす疾患である。一方，可逆性脳血管攣縮症候群（Reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS）は，突然発症する雷鳴頭痛と可逆性の脳血管狭窄が特徴とされる疾患である。産科領域ではPRES，RCVSともに妊娠高血圧症候群や子癇発作，HELLP症候群に合併した報告が多く，両者は共通した臨床的特徴，病態生理をもつ可能性を指摘されている。

今回，雷鳴頭痛（表１）を繰り返しPRES，RCVSと

表１　一次性雷鳴頭痛と二次性雷鳴頭痛（文献３より引用）

ICHD-Ⅱにおける一次性雷鳴頭痛の診断基準

A．BおよびCを満たす重度の頭痛
B．以下の特徴の両方を満たす
　１．突発性に起こり，１分未満で痛みの強さがピークに達する
　２．１時間～10日間持続する
C．発生後の数週または数カ月にわたって，定期的な再発がない
D．その他の疾患によらない

雷鳴頭痛の原因疾患として報告されているもの（二次性雷鳴頭痛）

- クモ膜下出血
- 脳出血
- 大脳静脈洞血栓症
- 未破裂血管奇形（多くの場合，動脈瘤）
- 動脈解離（頭蓋内および頭蓋外）
- 中枢神経系血管炎
- Reversible cerebral vasoconstriction syndrome
- Posterior reversible encephalopathy syndrome
- 下垂体卒中
- 第三脳室コロイド嚢胞
- 低髄液圧
- 急性副鼻腔炎（特に気圧障害による）
- Anaplastic oligodendroglioma
- Vogt-Koyanagi-Harada病
- 中脳水道狭窄症
- 急性心筋梗塞
- 褐色細胞腫

診断された妊娠高血圧腎症の一例を経験した。経時的に頭部MRIを撮影し，両病態を一層理解する上で重要な所見が得られたので報告する。

症　　例

患者：36歳　１妊０産　　主訴：頭痛，嘔吐

既往歴：潜在性甲状腺機能低下症（レボチロキシンナトリウム水和物錠 50μg内服）

現病歴：IVF-ICSIで妊娠成立後，他院で妊婦健診を受診し，妊娠32週５日に帰省分娩目的に当科を紹介受診した。妊娠経過中の血圧は正常域で，尿蛋白は（－）～（±）で推移した。元来片頭痛があり市販の鎮痛薬内服で症状は改善していた。妊娠39週４日，雷鳴頭痛と嘔吐が生じたため緊急受診した。

来院時現症：意識清明，頭痛と嘔吐はやや改善していた。BP 153/104mmHg，尿蛋白（+++），尿糖（－），内診所見は子宮口閉鎖，展退０～30%，児頭下降度－３，未破水であり，血液検査所見は，AST 30IU/L，ALT 25IU/L，LDH 164IU/L，BUN 10mg/dL，Cre 0.45mg/dL，UA 5.8mg/dL，WBC 11190/μL，Plt 19.4万/μLで，軽度の白血球増多を認めたのみであった。胎児心拍陣痛図では胎児機能不全を疑う所見は認めなかった。妊娠高血圧腎症重症と診断し，緊急帝王切開も視野に入れ管理入院を開始した。

入院後経過：入院から３時間20分後に誘引なく２度目の雷鳴頭痛が生じ，収縮期血圧は200mmHgまで上昇した。ただちにニカルジピン塩酸塩の持続点滴で降圧を開始し収縮期血圧は180mmHg前後を推移した。緊急頭部CTでは頭蓋内出血や新鮮梗塞，PRESを疑う低吸収域は認めず，頭痛発症から約１時間20分後に硬膜外麻酔および脊髄クモ膜下麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。皮下組織に浮腫はなく，腹水は認めなかった。児は女児で，出生体重は3344g，Apgar score １分値８点

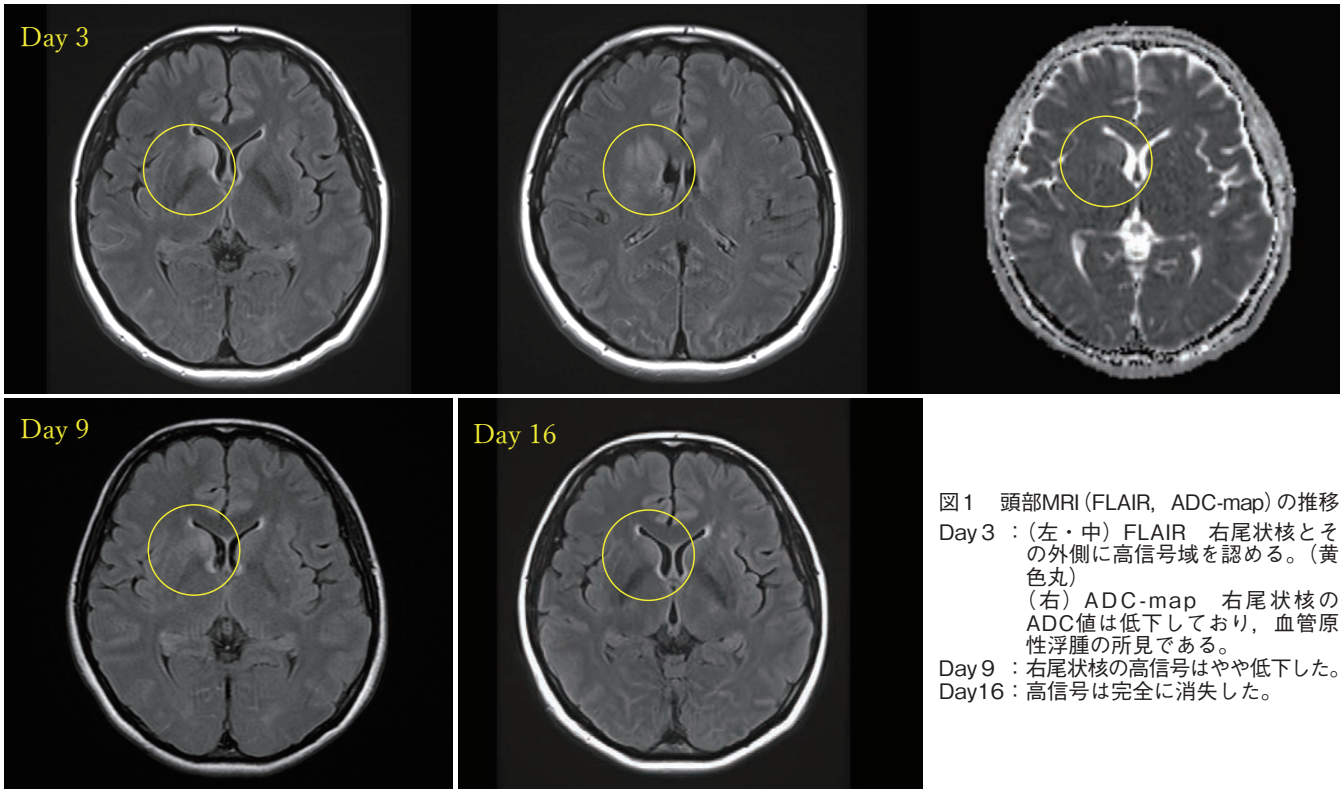


図１　頭部MRI（FLAIR，ADC-map）の推移
Day３：（左・中）FLAIR　右尾状核とその外側に高信号域を認める。（黄色丸）
（右）ADC-map　右尾状核のADC値は低下しており，血管原性浮腫の所見である。
Day９：右尾状核の高信号はやや低下した。
Day16：高信号は完全に消失した。

（色－２）/５分値９点（色－１），臍帯動脈血pH 7.321，BE-1.3で，全身状態は良好であった。術中出血量は150mL，術中の血圧は120/50mmHg台を推移した。

術後はニカルジピン塩酸塩の持続投与を継続し，子癇予防として硫酸マグネシウム水和物を48時間投与した。術後，収縮期血圧は110～120mmHg台で推移し，頭痛や眼窩閃発，視野障害などの自覚症状は認めなかった。その後も血圧が安定していたため第２病日にニカルジピン塩酸塩の持続投与を終了した。

第３病日，血液検査所見は異常なく尿蛋白は陰性だった。自覚症状なく経過していたが，授乳中に突如３度目の雷鳴頭痛が出現し，収縮期血圧は測定不能なほど上昇していた。ただちにニカルジピン塩酸塩の持続点滴を再開し画像検査を行った。頭部CTでは出血，新鮮梗塞は認めず，頭部MRIでは右尾状核にFLAIRで淡い高信号，ADC値上昇を認めたが，MRAで頭蓋内主要動脈には攣縮を示唆する狭窄像は認めず，PRESと診断された（図１，２）。脳神経外科にコンサルトし，降圧による加療を継続した。第４～７病日まで収縮期血圧は120～130mmHgを推移，尿蛋白は陰性のまま推移した。時折片頭痛様の頭痛は生じていたが鎮痛薬で改善し，育児行動を徐々に拡大させた。第７病日の血液検査所見に異常はなく尿蛋白は陰性だった。ニカルジピン塩酸塩の持続点滴を終了しニフェジピン徐放CR錠40mg/dayの経口投与に切り替えた。

第８病日，日中の収縮期血圧は120～130mmHgを推移し，自覚症状なく経過していたが，深夜に誘引なく４度目の雷鳴頭痛が出現した。収縮期血圧は200mmHgでただちにニカルジピン塩酸塩の持続点滴を再開した。降圧が進むにつれて頭痛は消失した。第９病日に神経内科にコンサルトし頭部MRIを再検したところ，第３病日に認められたPRESの所見はほぼ消失していたが，MRAで右前大脳動脈，両側中大脳動脈，右後大脳動脈に分節性の狭窄が多発していた（図１，２）。静脈洞血栓症を疑う所見はなく，RCVSと診断された。雷鳴頭痛発症12時間後には収縮期血圧は120～130mmHgに落ち着いていたが，ニカルジピン塩酸塩の持続点滴は継続した。第16病日に頭部MRIを再検した。血圧，自覚症状ともに安定して推移していたが，MRAでは両側中大脳動脈の中枢側および両側内頸動脈に明らかな狭窄部位が認められ，病変がより中枢側に移行している所見となっていた（図２）。第17病日からはニカルジピン塩酸塩の持続点滴を終了し，血管攣縮に対しベラパミル塩酸塩錠240mg/day経口投与での加療を開始した。降圧薬投与終了後も血圧は正常域を推移した。第21病日の頭部MRIでは新規病変は認めず，前回指摘された病変はほぼ同様であった（図２）。画像上の増悪を認めず，症状も安定していたため第22病日に退院となった。

第35病日の頭部MRIではこれまで指摘されていた脳血管狭窄部位は概ね改善しており，脳内血管の描出は末梢まで良好だった（図２）。本結果を受けベラパミル塩酸塩錠は120mg/day，80mg/dayと漸減した。産褥12週まで外来管理を継続し，経過良好のため終診とした。

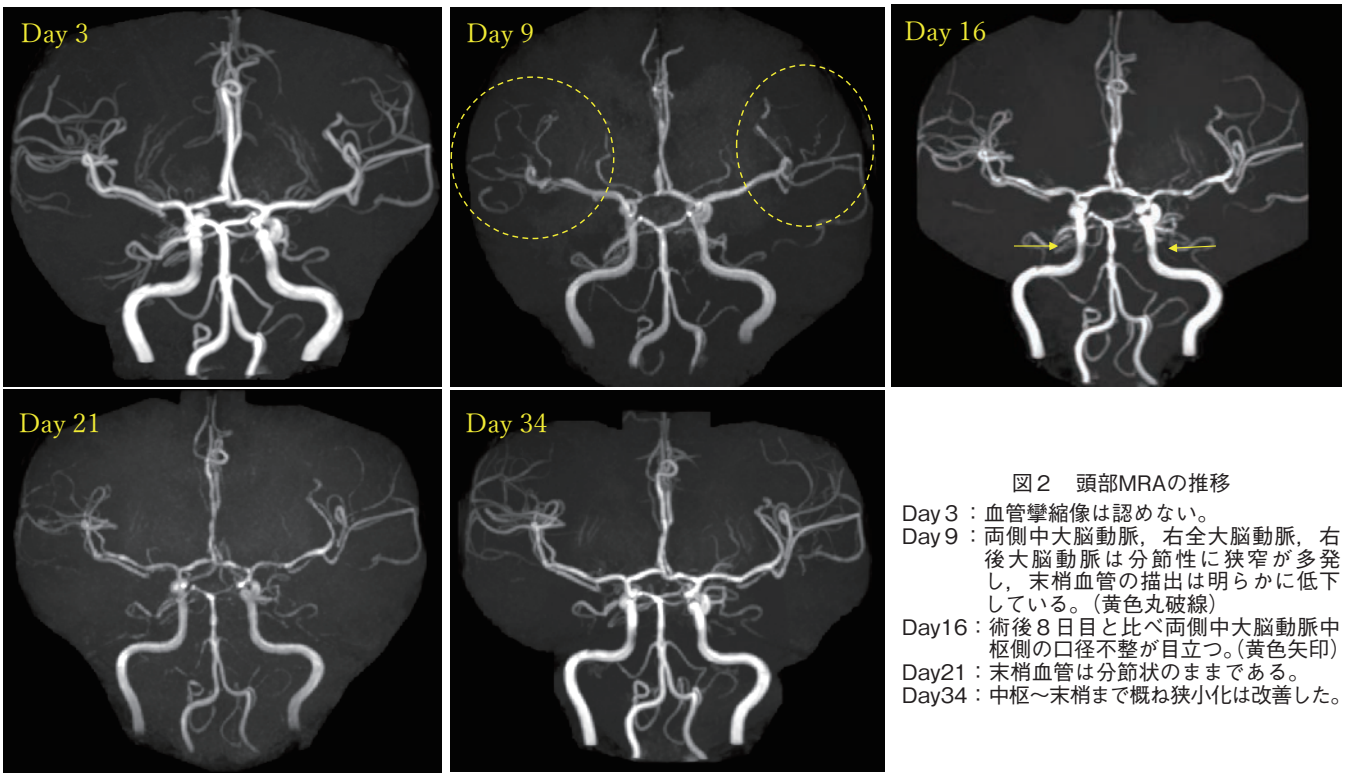


図２　頭部MRAの推移
Day３：血管攣縮像は認めない。
Day９：両側中大脳動脈，右全大脳動脈，右後大脳動脈は分節性に狭窄が多発し，末梢血管の描出は明らかに低下している。（黄色丸破線）
Day16：術後８日目と比べ両側中大脳動脈中枢側の口径不整が目立つ。（黄色矢印）
Day21：末梢血管は分節状のままである。
Day34：中枢～末梢まで概ね狭小化は改善した。

考　　案

PRESとは，1996年Hinchey et al. が15例の臨床所見と画像所見を基に提唱した臨床概念で，腎疾患，高血圧性脳症，免疫抑制剤使用，自己免疫疾患，子癇などを契機に発症し，頭痛，意識障害，精神症状，痙攣，視野障害を呈する疾患である。発症のメカニズムは，血管内皮細胞障害に過灌流が加わることによってPRESが引き起こされるという考え方が支持されている[1)]。例えば，各種抗癌剤や免疫抑制剤の使用により脳血管内皮細胞が障害され血液脳関門が破綻したり，脳血的自動調節能を逸脱するほどの急激な血圧上昇により血液脳関門が破綻することにより，水分が脳組織へ漏出し脳浮腫をきたしてPRESが生じる[1)]。主病変は椎骨脳底動脈領域に生じることが多く，その理由は，椎骨脳底動脈系の交感神経分布が内頸動脈よりも少なく自己調節能の破綻が起こりやすいためと考えられている。典型的な画像所見では，頭部MRIで両側頭頂葉から後頭葉にADC画像で高信号となる血管原性脳浮腫を認める。画像の特徴から当初は可逆性後頭葉白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS）と呼ばれていたが，高血圧症で発症することも多いため，現在では圧力（pressure）を想起させるPRESと略称されるようになった[2)]。臨床症状・画像所見は可逆性で，数日から２週間以内に消失することが多い[1)]。治療は速やかな原因の除去と降圧で，妊婦に対しては帝王切開も含めた急速遂娩を積極的に考慮する。

RCVSとは，1960年代から可逆性良性中枢神経系アンギオパチーと呼ばれていたもので，可逆性の分節的な脳血管攣縮を呈する病態である[3)]。分娩後アンギオパチー，片頭痛性血管攣縮，薬剤誘発性血管攣縮など種々の名称で呼ばれていたが，これらを総称して2007年にCalabrese et al. がRCVSとして提唱した[4)]。妊娠や産褥，薬剤，血液製剤への暴露，頭部外科的処置などを契機に突然の雷鳴頭痛で発症する。発症のメカニズムは，交感神経の過活動，血管内皮の機能障害，酸化ストレスなどによって脳血管の緊張障害が起こり，脳表の小血管の拡張（これによる血管壁の急激な進展が雷鳴頭痛発症のトリガー）と攣縮が起こる。その後，血管攣縮が中血管，頭蓋内の主幹動脈へ順次広がっていくとされている[5)]。また血液脳関門の破綻が起こっているという報告もある[6)]。病変は分水嶺領域や前方循環領域に生じることが多いとされ，その理由は，相対的に血管の交感神経支配が強い領域のため，何らかの刺激や侵襲に対し血管収縮や攣縮反応が強く出ることが考えられる[7)]。頭部MRIでは多発性の可逆性の脳血管攣縮を認め，末梢から１～２週間の経過で徐々に近位側に向かって進んでいく[8)]。経過は一過性で，発症から12週以内に異常血管像は消失することが多い。治療は原因除去と安静で，頭痛に対して鎮痛薬，高血圧に対して降圧薬，血管攣縮に対してnimodipine，verapamil，マグネシウム製剤の投与が行われる。RCVSの主要な合併症として，９％にPRES，22％にクモ膜下出血を認めることが報告されている[9)]。

妊娠高血圧症候群は，妊娠負荷に対する恒常性の維持機構が破綻し，適応不全が生じた状態である。その成因は，血管内皮障害，血管攣縮，血管新生障害，凝固異常，血小板や好中球の活性化等による末梢循環不全と考えられている。以上より妊娠高血圧症候群は，高血圧性脳症，脳血管攣縮，血管内皮細胞障害に関連することから，それらの共通病態としてPRES，RCVSが生じたことが想定される。

今回，４度の雷鳴頭痛を繰り返す妊娠高血圧腎症を経験した。雷鳴頭痛は帝王切開前に２回，術後２日目と７日目に出現した一方で，PRESは術後２日目に認め，RCVSは術後15日をピークとし術後34日目に改善した。これは，分娩が終了し症状が改善した後でも長期にわたり脳血管の不安定性が持続しており，疾患の活動性が完全には消退していないことを示唆している。妊娠高血圧症候群の根治的治療はターミネーションで，一般的に出産を契機に１週間程度で血圧は下降するが，出産後も循環動態は不安定であり注意を要することはよく知られている。今回の症例により妊娠高血圧症候群の産褥期は，循環動態だけでなく脳血管の不安定性にも念頭に置く必要があることが分かった。特にRCVSと診断された場合には，臨床症状と画像検査結果との間に時間差が生じており，一旦症状が安定しても再発のリスクがある。長期間の頭部MRIによる追跡が診断および治療経過の評価に有用であり，脳神経内科，脳神経外科と連携して厳重な産褥管理が必要であると考えられた。

妊娠高血圧腎症とPRES，RCVSは共通病態を持つ可能性が高いが，産科領域で頭部MRIを発症後１ヵ月以上にわたり経時的に撮影し評価している報告は，PubMedでの検索（Hypertension disorders of pregnancy, MRIで検索）においても数例のみで，多くが脳神経分野での報告であった[10) 11)]。またこれらの合併症例における治療管理方法について一定の見解は得られていない。今後さらに症例の集積を図り，治療方法や管理期間について検討する必要がある。

文　　献

１）Hinchey J, Chaves C, Appingnani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334: 494-500.
２）Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Shadduck

RK, Lister L. Etiology of cortical and white matter lesion in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22: 1901–1914.
3）藤木直人．その他の一次性頭痛．辻省次編．アクチュアル脳・神経疾患の臨床　識る診る治す頭痛のすべて．東京：中山書店，2011；260–268.
4）Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007; 146: 34–44.
5）Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. Expert Rev Neurother 2011; 11: 1265–1276.
6）Lee MJ, Cha J, Choi HA, Woo SY, Kim S, Wang SJ, Chung CS. Blood-brain barrier breakdown in reversible in cerebral vasoconstriction syndrome: Implications for pathophysiology and diagnosis. Ann Neurol 2017; 81: 454–466.
7）Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. Am J Neuroradiol 2002; 23: 1038–1048.
8）Topcuoglu MA, Singhal AB. Hemorrhagic Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Features and Mechanisms. Stroke 2016; 47: 1742–1747.
9）Ducros A, Boukobsa M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser M. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain 2007; 3091–3101.
10）Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Togashi K. Magnetic resonance imaging of vascular encephalopathy related to pregnancy: Neurologia Medico-Chirurgia 2013; 53: 520–525.
11）Naqi R, Ahsan H, Azeemuddin M. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A case series in patients with Eclampsia: Journal of the Pakistan Medical Association 2010; 60(5): 394–397.

【連絡先】
日比野佑美
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：hibino.yumi.yu@mail.hosp.go.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.305-310

虫垂脱落膜症を合併した虫垂炎合併妊娠の一例

山本　梨沙・中藤　光里・白河　伸介・岡田　真紀・今福　紀章・山本　暖

独立行政法人国立病院機構　福山医療センター　産婦人科

Acute appendicitis with deciduosis during pregnancy: A case report

Risa Yamamoto・Hikari Nakato・Shinsuke Shirakawa・Maki Okada・Noriaki Imafuku・Dan Yamamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Fukuyama Medical Center

【緒言】虫垂炎合併妊娠，虫垂脱落膜症はいずれも稀な疾患であり，診断に苦慮することが多い。今回，MRIで診断を得られずCTで診断した虫垂炎合併妊娠で，かつ虫垂脱落膜症を経験したので報告する。
【症例】35歳，経産婦。妊娠34週１日，腹痛のため，前医を受診された。子宮口は１cm開大しており，陣痛発来の判断で，当院へ救急搬送となった。当院受診時，持続的な左下腹部痛を訴えていた。体温36.2℃，HR 75回/分，血圧121/72mmHgと，バイタルサインは正常であった。採血検査でCRP 0.05mg/dl，WBC 10500/μlと正常範囲内だった。経腹超音波検査で胎盤は著変無く，胎児心音も異常なかった。持続的な腹痛はあるが，分娩進行はみられなかった。腹痛の原因検索目的にMRIを施行したが，異常はみられなかった。CTを追加したところ，虫垂の軽度腫大を指摘された。急性虫垂炎の疑いで，MEPM投与を開始した。腹痛は改善せず，翌日の採血でCRP 11.86mg/dl，WBC 19800/μlと上昇していた。妊娠34週２日，虫垂炎の増悪と絨毛膜羊膜炎の疑いのため，緊急帝王切開術，虫垂切除術を施行した。虫垂周囲にはフィブリンが付着していた。術後もMEPM投与を継続し，術後６日目に退院した。児は出生体重1946g，Apgar score１分値８点，５分値８点であった。早産，低出生体重児のため，出生後はNICU管理となったが，大きな異常なく経過し，日齢38に退院となった。病理組織学的検査で漿膜下層優位の炎症と脱落膜細胞を認め，急性虫垂炎，虫垂脱落膜症と診断した。
【結語】虫垂炎合併妊娠，虫垂脱落膜症の一例を経験した。本症例は妊娠に起因する虫垂脱落膜症と考えられ，詳細な検討には更なる症例の蓄積が必要と考える。

Acute appendicitis with deciduosis of the appendix during pregnancy is rare and often diagnostically challenging. Here, we report a case of acute appendicitis with deciduosis.
A 35-year-old multipara presented to a previous hospital with abdominal pain at 34 weeks and 2 days of gestation. Physical examination revealed cervical dilatation of 1 cm. Investigations revealed a C-reactive protein (CRP) level of 0.05 mg/dl and white blood cell count (WBC) of 10500/μl. Computed tomography revealed an enlarged appendix. We suspected acute appendicitis and administered meropenem; however, blood tests performed the following day showed further increase in CRP (11.86 mg/dl) and WBC (19800/μl) levels.
She underwent an emergency cesarean delivery and appendectomy on the same day, and was discharged on postoperative day (POD) 6. The newborn girl weighed 1946 g at birth. She was admitted to the neonatal intensive care unit owing to low birth weight and prematurity, and was discharged on POD 38.
Intraoperatively, we observed inflammation with periappendiceal and decidual cells. Thus, the patient was diagnosed with acute appendicitis and deciduosis of the appendix.
We hypothesize that this rare case of acute appendicitis with deciduosis of the appendix was due to pregnancy; however, more cases need to be evaluated.

キーワード：虫垂炎合併妊娠，急性虫垂炎，虫垂脱落膜症
Key words：appendicitis in pregnancy, acute appendicitis, deciduosis of the appendix

緒　　言

急性虫垂炎は，妊娠中に外科的治療を要する頻度の高い急性腹症である[1)]。非妊婦に比べ，診断が難しい，病勢の進行が早い，母児への影響が深刻，といった特徴があり，厳重な管理が必要である[2)]。また，虫垂脱落膜症は異所性脱落膜症の１つで急性腹症の原因となり得る疾患である[3) 4)]。今回，MRIなどで診断を得られずCTで診断した虫垂炎合併妊娠で，かつ偶発的に虫垂脱落膜症を指摘された一例を経験したので報告する。

症　　例

35歳，３妊２産，経腟分娩２回。既往歴なし。内服薬なし。

自然妊娠成立後，前医で妊婦健診を受診しており，妊娠32週０日の血液検査でWBC 8560/μl，Hb 11.2 g/dlと

正常範囲内だった。妊娠34週１日，腹痛のため前医を受診された。子宮口は１cm開大しており，陣痛発来の診断で当院へ救急搬送となった。当院受診時，持続的な左下腹部痛を訴えていた。体温36.2℃，HR 75回/分，血圧121/72mmHgと，バイタルサインは正常範囲内であった。採血検査でCRP 0.05mg/dl，WBC 10500/μlと，妊娠32週の採血と比較して白血球は軽度の上昇を認めた（表１）。経腹超音波検査で胎盤は著変なく，ノンストレステストで胎児心音は異常なく頻回の子宮収縮を認めたが左下腹痛とは一致しなかった（図１）。ペンタゾシン筋肉注射を行い腹痛はやや軽減したが，数時間で増強し疼痛部位は右下腹部に変化した。腹痛は継続し，分娩進行はみられなかった。内科に腹痛の原因検索目的に経腹超音波検査を依頼したが，はっきりした原因は指摘されなかった。急性虫垂炎を疑いMRIを施行したが異常は指摘されなかった（図２）。内科や外科と相談のうえ単純CTを追加したところ，虫垂の軽度腫大を指摘された。膿瘍や糞石はみられなかった（図３）。急性虫垂炎の疑いでMEPM投与を開始した。妊娠34週２日，腹痛は改善せず37.5℃の発熱があり，採血検査でCRP 11.86mg/dl，WBC 19800/μlと上昇していた（表２）。

画像検査での軽度虫垂腫大とCRP，WBCの上昇から急性虫垂炎が疑われた。時期を逸すると急性虫垂炎の穿孔をきたし，重症化に至る可能性も考慮されたため，早期の虫垂切除術が必要と判断した。また，虫垂腫大が軽度にもかかわらず，血中炎症マーカーの急激な上昇が見られるため，絨毛膜羊膜炎の合併も否定できない状態であった。週数からは児の予後も良好と判断し，妊娠34週２日，緊急帝王切開，虫垂切除術を施行した。児は女児

表１　血液所見（妊娠34週１日）

血液一般		
WBC	10500	/μl ↑
RBC	3.94×10⁶	/μl
Hb	12.7	g/dl
Ht	37.8	%
PLT	229000	/μl

凝固系		
APTT	29.6	秒
PT-INR	0.92	
ﾌｨﾌﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ	519	mg/ml
Dダイマー	1.0	μg/ml

生化学		
CRP	0.05	mg/dl
TP	6.6	g/dl
AST	9	IU/l
ALT	6	IU/l
LDH	147	IU/l
AMY	105	IU/l
P-AMY	21	IU/l
Lipase	19	IU/l
Cre	0.44	mg/dl
BUN	5	mg/dl
UA	3.7	mg/dl

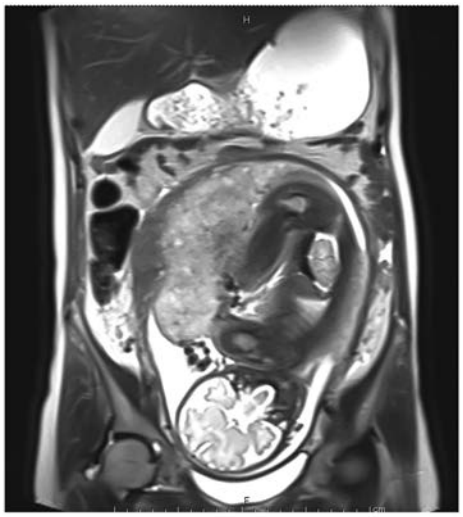


図２　骨盤部単純MRI（T2強調画像　冠状断）
虫垂腫大は指摘されなかった。

表２　血液所見（妊娠34週２日）

WBC	19800	/μl ↑
RBC	3.45×10⁶	/μl
Hb	11.4	g/dl
Ht	33.6	%
PLT	220000	/μl
CRP	11.86	mg/dl ↑

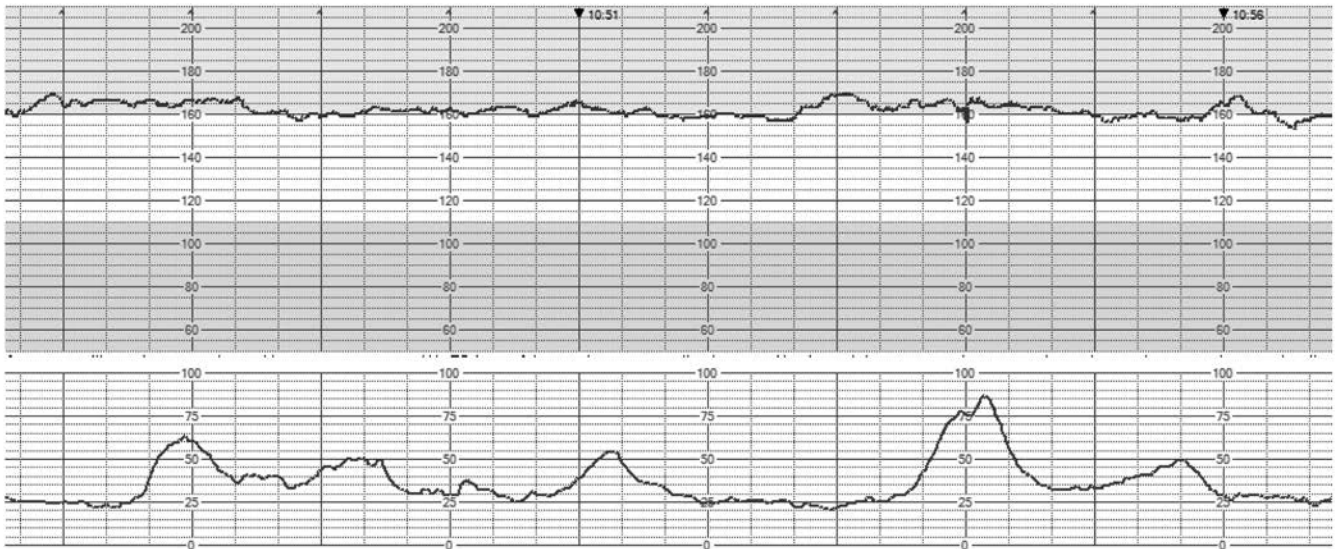


図１　ノンストレステスト
胎児心拍は基線160bpmで一過性頻脈があり徐脈はなく，reassuring fetal statusだった。１－２分ごとの子宮収縮を認めた。

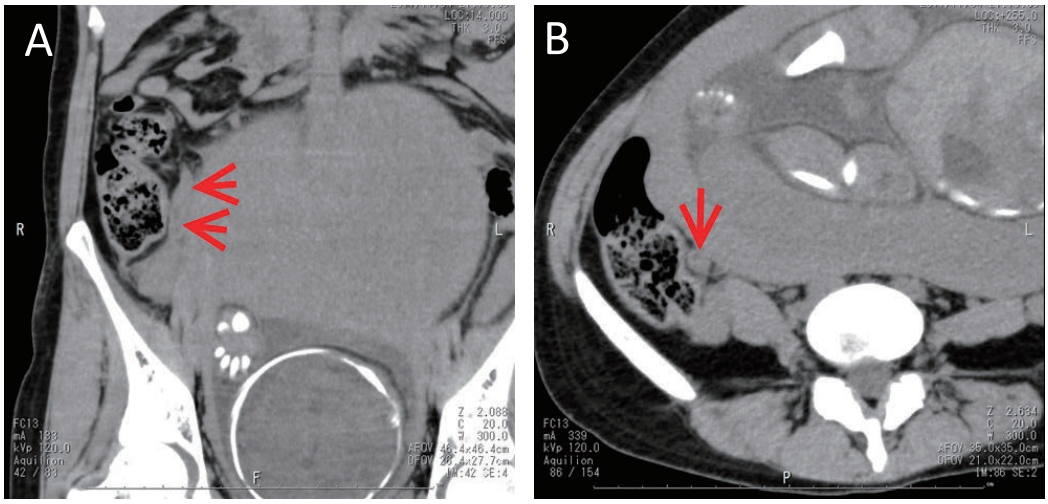


図３　骨盤部単純CT　A）冠状断　B）水平断
上行結腸の内側に長径９mmの環状構造が見られ，虫垂の腫大が疑われる（矢印）。

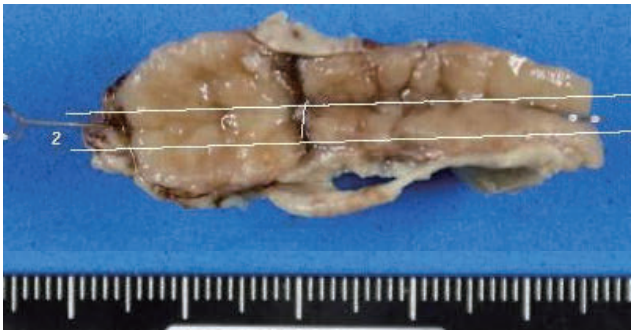


図４　摘出した虫垂
10%ホルマリン固定後。虫垂は全体に腫大しており，周囲にフィブリンの付着がある。

で，出生体重1946g，Apgar score　１分値８点，５分値８点，臍帯動脈血pH 7.365であった。虫垂周囲にはフィブリンが付着しており（図４），病理組織学的診断は，Acute appendicitis, phlegmonous appendicitisで漿膜側に炎症の主座を認めた。好酸性大型細胞の充実性胞巣もみられ，脱落膜に類似していた（図５）。これらの細胞は，免疫組織学的に，ER陰性，PgR陽性で，脱落膜細胞と考えられた。内膜症を疑う腺管はみられなかった（図６）。胎盤には，Blanc分類１度の絨毛膜羊膜炎を認めたが，他に異常はなかった。術後５日目までMEPMを投与し炎症反応の改善を確認し，術後６日目に退院した。

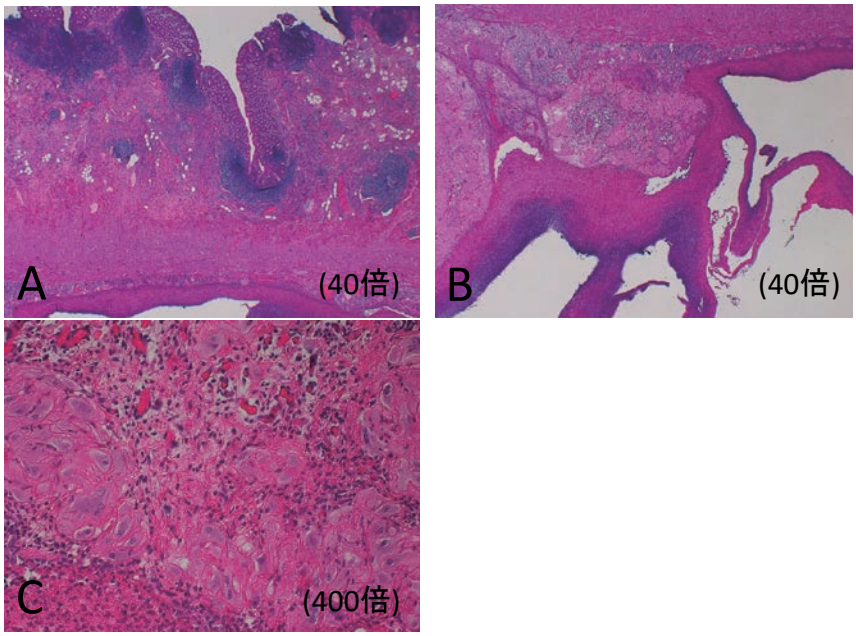


図５　虫垂の病理組織学的所見（HE染色）
A）中等度の虫垂壁全層にわたる好中球の浸潤あり。
B）漿膜面に炎症の主座がある。
C）脱落膜様変化を認める。

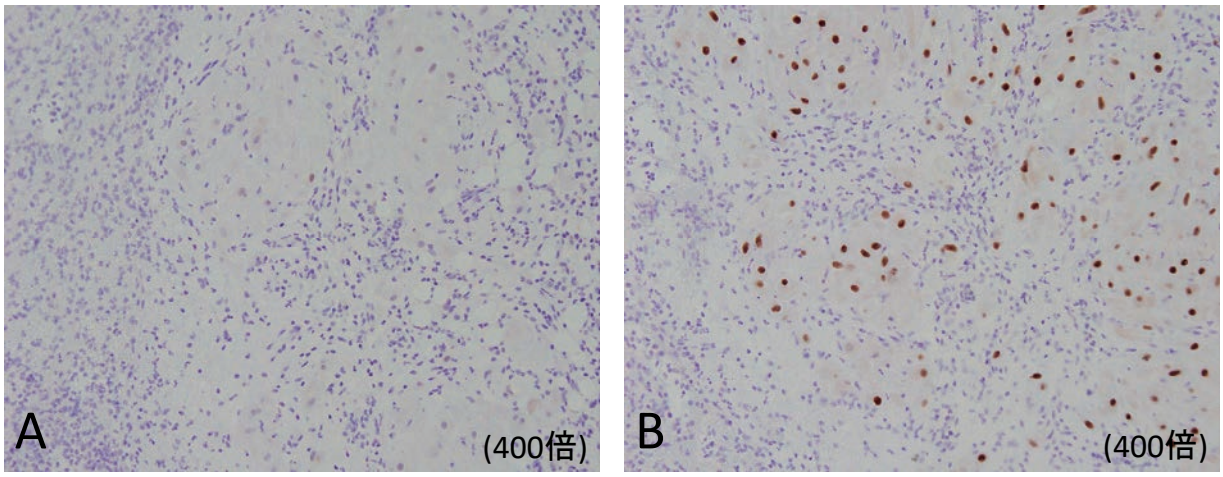


図６　虫垂病理組織学的所見（免疫染色）
Ａ）ER染色は陰性。
Ｂ）PgR染色で茶褐色に染色された脱落膜細胞を複数認める。

児は，早産，低出生体重児のため，出生後は新生児集中治療室および新生児回復治療室での管理となった。大きな異常なく経過し，日齢38（修正41週）に退院した。

考　　察

急性虫垂炎は，妊娠中に外科的治療を要する，最も頻度が高い急性腹症であり，発生率は，1000～5500妊娠に１例と，同年代の非妊婦との間に差は無い[1)5)]。しかし，妊婦の虫垂炎には非妊婦にはない深刻さを伴う。その理由は，非妊婦に比べ診断がはるかに難しいこと，病勢の進行が早く，しかも母児への影響がきわめて深刻なことである[2)]。妊娠中の急性虫垂炎の診断が困難となる理由として，虫垂炎に典型的な白血球上昇が妊娠中には生理的に生じること，嘔気嘔吐といった症状が妊娠中にはしばしば一般的にみられること，妊娠子宮によって虫垂が偏位することによってMcBurney点等の疼痛部位が典型的な位置から移動することが挙げられる。McBurney点の上方移動については，Baer et al.が示した妊娠月数に伴う虫垂位置の変化の図[6)]がこれまで多く引用されてきたが，実際は２cm以内にとどまるといわれている[7)]。

虫垂炎診断における経腹超音波検査の有用性は広く認められている。所見としては，炎症性変化した虫垂は圧痛を伴い，圧排されない盲腸から連続する直径６mm以上の盲端に終わる管腔構造として描出される。しかし，検者の技量や妊婦の肥満度，妊娠週数，特に後期は解剖学的に困難で，必ずしも容易に検出できるわけではない。経腹超音波検査で虫垂が描出できないことが，虫垂炎を否定できることにはならない。また，穿孔性虫垂炎も描出することができない[8)]。

虫垂炎症例に対して経腹超音波検査とMRIによる診断を比較した報告では，超音波の感度は88%，特異度が99%に対し，MRIは100%と98%であり，高い診断能を有する[9)]。一般的に，まず経腹超音波検査を施行し，虫垂炎が確定できなければ単純MRIやCTを施行することが推奨されている[10)]。

虫垂炎の妊娠への影響に関しては，Babaknia et al.によると，胎児予後は穿孔の有無に左右され，全体の流早産による死亡率は8.7%であったが，穿孔がない場合は1.5%，ある場合には37.5%である[11)]。一方，非妊時の一般の死亡率が0.27%であるのに対し，母体死亡率も穿孔の有無に左右され，穿孔がない場合は0.1%，ある場合は４％であるとDeVoe et al.は報告している[12)]。胎児や母体の合併症発症率や死亡率の上昇は，ほとんど例外なく手術が遅れたことが原因であるという記述もある[13)]。症状が出現してから手術までの時間が24時間を超えると穿孔率が上昇し，48時間を過ぎると50%が穿孔する[14)]。妊娠中の腹腔鏡下虫垂切除術は，低侵襲で安全に施行できると報告されているが，大規模な研究報告では，流産率は，腹腔鏡下虫垂切除術7.3%，開腹術3.3%と，腹腔鏡で高い[15)]。

母児ともに予後が重篤になる可能性を考慮し，妊娠中の急性腹症は虫垂炎として取り扱い，時には確定診断のための開腹もやむを得ないとされてきた[16)]。しかし，近年は，画像診断を駆使することで術前診断の精度をあげ，重症化する前に適切に外科的介入を行い，さらに不要な陰性開腹術を減少させることが求められている[14)]。陰性虫垂切除術は，非妊娠時（18%）に比べ，妊娠時（23%）が高い。しかし，最近の報告では，陰性虫垂切除術による流産が４％，早産が10%で，合併症のない虫垂炎の虫垂切除術では流産が２％，早産が４％であった。穿孔性虫垂炎では，流産が６％で早産が11%と高いが，陰性虫垂切除術が必ずしも，周産期合併症が低いとはいえない[17)]。したがって，必要な画像診断等を積極的

に行い，診断の遅れによる穿孔性虫垂炎の発症を予防するだけでなく，陰性虫垂切除術を減らす努力が必要である[16]。今回我々は，超音波検査とMRIで確定診断に至らなかった。しかし，CTを追加することで虫垂腫大を認識し，急性虫垂炎の治療へつなげることができた。

摘出した虫垂には，脱落膜組織がみられた。虫垂脱落膜症の正確な発生頻度は不明であるが，報告例はきわめて少ない。大半は，急性虫垂炎や卵管妊娠の誤診例，帝王切開時に予防的に切除された虫垂に偶然発見されることが多い。右下腹部痛の原因として，脱落膜形成に伴う容積増加に起因する虫垂漿膜の機械的刺激，ないしは脱落膜組織内のprostaglandinによる虫垂平滑筋の収縮が考えられている[18]。

発生機序は明らかではないが，二つの説がある。一つは内膜腺を欠く子宮内膜症とする考えで，発生部位が子宮内膜症の分布にほぼ一致することを根拠としている。他方は，漿膜下の多分化能を有する間葉系細胞が，progesteroneの作用によって脱落膜細胞化生を起こすとする説である。脱落膜症患者に必ずしも子宮内膜症の所見や症状がみられないこと，平滑筋が脱落膜に変化する現象が動物にみられることを根拠としている[19]。異所性脱落膜は妊娠と関係ない閉経後の女性にも報告されており[19]，副腎皮質や器質化黄体などから産生されるprogesterone様物質の影響により誘発されると考えられている[20]。虫垂の異所性脱落膜も同様の発生機序と考えられている[18]。今回の我々の症例も，妊娠中に発症しており，免疫染色にてprogesterone receptorの発現が認められることから，性ホルモンによる影響が考えられる。本症例では虫垂の病理組織学的検査で偶発的に指摘された虫垂脱落膜症であり，急性虫垂炎との関連性は不明だった。しかし，虫垂脱落膜症を原因とする急性虫垂炎や[3] 虫垂穿孔続発症例の報告もあり[4]，今後さらなる症例の蓄積が必要である。

結　　語

妊娠中の急性虫垂炎は診断に苦慮することが多いが，単純CTを含めた画像検査を複数行うことで正確な診断が可能となり，良好な経過をたどることができた。虫垂脱落膜症は発生頻度が低く，詳細な検討には更なる症例の蓄積が必要と考えられた。

文　　献

1）Mazze RI, Kallen B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. Obstet Gynecol 1991; 77(6): 835–840.
2）加藤大樹，中後聡，小辻文和．妊娠中の虫垂炎．周産期医学 2014；44：83–90．
3）金里阿，佐藤泰輔，薮崎恵子，小西晶子，松岡知奈，伊藤由紀，宮美智子，上出泰山，佐村修，岡本愛光．症例報告　妊娠女性の急性腹症の原因として異所性脱落膜症による急性虫垂炎を認めた1例．東京産科婦人科学会会誌 2020；69(1)：124–128.
4）五十嵐俊彦，虫垂脱落膜症の1症例　起源の免疫組織学的検討．新潟県厚生連医誌 2007；16(1)：86–88.
5）Hee P, Viktrup L. The diagnosis of appendicitis during pregnancy and maternal and fetal outcome after appendectomy. Int J Gynaecol Obstet 1999; 65(2): 129–135.
6）Baer JL, Reis RA, Arens RA. Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. JAMA 1932; 98(16): 1359–1364.
7）Cappell MS, Friedel D. Abdominal pain during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32(1): 1–58.
8）Lim HK, Bae SH, Seo GS. Diagnosis of acute appendicitis in pregnant women: value of sonography. AJR Am J Roentgenol 1992; 159(3): 539–542.
9）Cobben L, Groot I, Kingma L, Coerkamp E, Puylaert J, Blickman J. A simple MRI protocol in patients with clinically suspected appendicitis: results in 138 patients and effect on outcome of appendectomy. Eur Radiol 2009; 19(5): 1175–1183.
10）日本放射線科専門医会・医会，日本医学放射線学会編．画像診断ガイドライン 2013年版．東京：金原出版，2013；354.
11）Babaknia A, Parsa H, Woodruff JD. Appendicitis during pregnancy. Obstet Gynecol 1977; 50(1): 40–44.
12）DeVoe RW, Day LA, Ferris DO. Pregnancy at term complicated by ruptured appendix. Proc Staff Meet Mayo Clin 1947; 22(7): 135–141.
13）Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Laparoscopic surgery during pregnancy & Appendicitis. Williams OBSTERICS. New York, McGraw-Hill Medical, 2005; 975–976.
14）橋口幹夫，急性虫垂炎．画像診断と手術をためらわない．周産期医学 2015；45(6)；751–755.
15）Wilasruamee C, Sukrat B, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendicectomy for suspected appendicitis in pregnancy. Br J Surg 2012; 99(11): 1470–1478.
16）村田雄二．合併症妊娠 改定2版．東京：メディカ

出版，2003；152-155.
17) McGory ML, Zingmond DS, Tillow A, Hiatt JR, Ko CY, Cryer HM: Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss. J Am Coll Surg 2007; 205(4): 534-540.
18) Suster S, Moran CA. Deciduosis of the appndix. Am J Gastroenterol 1990, 85: 841-845.
19) Ober WB, Grady HG, Schoenbucher AK: Ectopic ovarian decidua without pregnancy. Am J Gastroenterol 1957; 33(2): 199-217.
20) Lesaffer J, Feryn T, Proot L. Pregnancy-associated ectopic decidua of the appendix. Acta Chir Belg 2009; 109(1): 93-94.

【連絡先】
山本　梨沙
独立行政法人国立病院機構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14-17
電話：084-922-0001（病院代表）　FAX：084-931-3969（病院代表）
E-mail：takalta@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.311-314

妊娠初期の流産によって判明した子宮体癌合併妊娠の保存的加療後に健児を得た１例

長屋　陽平・髙石　清美・曳野　耕平・内山美穂子・南　星旭
西村　典子・月原　悟・申神　正子・金森　康展

綜合病院山口赤十字病院　産婦人科

Successful delivery following conservative treatment of a pregnancy with endometrial cancer diagnosed at miscarriage in early pregnancy

Yohei Nagaya・Kiyomi Takaishi・Kohei Hikino・Mihoko Uchiyama・Ouk Nam Sung
Noriko Nishimura・Satoru Tsukihara・Masako Sarugami・Yasunobu Kanamori

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

近年，子宮体癌の罹患率と死亡数はいずれも増加傾向にあるが，妊娠に合併することは非常に稀である。今回，われわれは，妊娠初期流産の子宮内容物の摘出標本によって診断された若年子宮内膜癌症例を経験したので報告する。症例は27歳１妊未産女性である。自然周期で妊娠成立したが，近医で胞状奇胎が疑われたため，当院へ紹介となった。初診時，最終月経から妊娠10週１日で不正出血を伴い，経腟超音波断層法で子宮内腔に不整な嚢胞性病変が認められた。胞状奇胎を否定できない所見であり，血中hCGは29,200mIU/mlであった。その後，胎児の発育がみられず，稽留流産の診断で妊娠11週０日に流産手術を施行した。摘出標本の肉眼所見では絨毛成分が確認され，病理組織学的所見においては，少量の絨毛組織と，内膜腺の篩状構築を含めた構造異型を呈する腺管が認められ，高分化型類内膜癌の診断に至った。骨盤造影MRI検査で筋層浸潤を疑う所見は認められず，CTでリンパ節腫大や遠隔転移はみられなかった。本人と家族の強い妊孕性温存の希望から，術後23日目よりmedroxyprogesterone acetate（MPA）による黄体ホルモン療法を開始した。黄体ホルモン療法を６か月施行後の子宮内膜掻爬術では摘出検体に悪性所見を認めず，２周期のLEP投与後に妊娠許可とし，その２か月後に自然排卵周期にタイミング療法で妊娠成立した。40週６日で経腟分娩で健児を出産し，その半年後も再発なく経過良好である。若年，高黄体ホルモン環境下でも子宮体癌を合併することがあり，特に経腟超音波断層法で通常と異なる所見を呈する場合には，病理組織学的検索を実施することが重要である。また子宮体癌合併妊娠については報告が少なく，今後の更なる症例の蓄積が望まれる。

Endometrial cancer associated with intrauterine pregnancy is rare. The authors report a case of endometrioid carcinoma discovered in a patient who underwent dilatation and curettage (D&C) after spontaneous abortion. A 27-year-old woman (gravida 1, para 0) experienced abnormal vaginal bleeding and exhibited irregular cystic uterine lesions found on transvaginal ultrasonography at 10 weeks' gestation. Her human chorionic gonadotropin level was 29,200 IU/L, and she was diagnosed with spontaneous abortion. D&C was performed and pathology revealed well-differentiated endometrioid carcinoma. In addition, magnetic resonance and computed tomography imaging were used to diagnose endometrial cancer stage IA, grade G1. Wishing to remain fertile, the patient was administered oral high-dose medroxyprogesterone acetate for 6 months. Repeat D&C was performed at 3 months and 6 months, and pathological analysis revealed no evidence of disease. Two months after treatment, the patient became pregnant with timing therapy and delivered at 40 weeks' gestation. Six months after delivery, there was no recurrence. If transvaginal ultrasonography yields abnormal findings, endometrial cancer may be associated even at a young age with no risk; as such, as many miscarriage specimens as possible should be submitted for detailed pathological analysis.

キーワード：子宮体癌合併妊娠，経腟超音波断層法，黄体ホルモン療法
Key words：endometrial carcinoma with pregnancy, transvaginal ultrasonography, progestin therapy

緒　　言

先進諸国における悪性腫瘍と妊娠の合併症例は，1964年の2,000妊娠に１例から2000年の1,000妊娠に１例と増加傾向ではあるが稀である[1)]。そのうち，妊娠を機に診断されるものとしては子宮頸癌，ついで卵巣癌が多い。一方で，妊娠中に子宮体癌と診断される症例は極めて稀である。

今回，われわれは，流産の摘出標本を契機に診断された若年子宮内膜癌に対して保存的加療を行い，その後に

健児を得た症例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

症　　例

症例は27歳，１妊０産の既婚女性である。既往歴に特記事項はなく，家族歴は母方曾祖父に胃癌がある。乳癌，大腸癌，ならびに子宮体癌の家族歴はなかった。喫煙や飲酒歴はない。初経は11歳で，月経周期は28日で整，月経困難症や不正出血は認めなかった。今回，自然周期で妊娠に至り，最終月経より妊娠９週０日に近医を受診した。受診時の経腟超音波断層法で胞状奇胎が疑われたため，妊娠10週１日に当院を紹介初診となった。初診時の身体所見としては身長 157cm，体重 46kg，BMI 18.7kg/m^2であった。腹部は軟，骨盤双合診では子宮は超鶏卵大，圧痛は認めなかった。不正出血を伴い，経腟超音波断層法で子宮内腔に胎嚢様構造物と共に周囲に不整な嚢胞性病変がみられたが胎児成分は認められなかった（図１）。血液検査所見では血中hCGは29,200mIU/mlであった。

その後も外来で厳重管理していたが，経腟超音波断層法で胎児成分を認めず，稽留流産の診断で妊娠11週０日に手動真空吸引法による子宮内容除去術を施行した。摘出検体の肉眼所見としては，2.0mmを超える水腫様の嚢胞性病変はなく，脆弱な腫瘍性病変や明らかな癌腫を疑う病変は認めなかった。病理組織学的所見は，トロフォブラストの異常増殖はみられず，少量の絨毛成分とともに内膜腺の篩状構築を含めた構造異型を有する腺管が認められ，類内膜癌（grade 1相当）の診断であった（図２）。術後に骨盤造影MRI検査を施行したところ，筋層浸潤や明らかな遺残病変の所見はなく，CT検査では明らかなリンパ節腫大や遠隔転移はみられなかった（図３）。以上の検査所見から子宮体癌 IA期（grade1相当）と診断した。

本人と家族の強い妊孕性温存の希望から，術後23日目よりmedroxyprogesterone acetate（MPA）による黄体ホルモン療法を開始した。治療開始から２か月半後の子宮内膜掻爬術の病理組織診では悪性所見はなく，さらに３か月後の効果判定目的の子宮内膜掻爬術の病理組織診でも悪性所見は認められなかった。加療は６か月間行い，その後に低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬



図１　初診時経腟超音波断層法所見
子宮内腔に胎嚢様構造物と共に周囲に不整な嚢胞性病変がみられた。胎児成分は認められなかった。



図３　骨盤部MRI検査（T2強調矢状断像）
明らかな筋層浸潤は認められなかった。

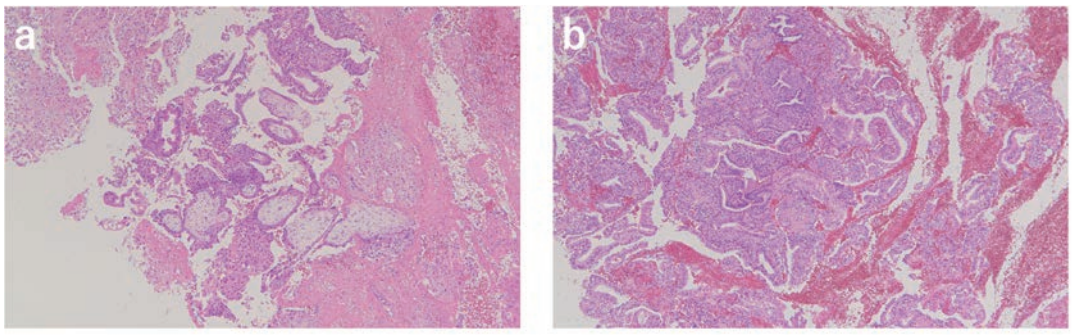


図２　病理組織学的所見（HE染色×100）
a：少量の妊娠初期の絨毛成分を認める。
b：内膜腺の篩状構築を含めた構造異型を呈する腺管が認められる。

を２周期投与した後に妊娠許可とした。２か月後に自然排卵周期にタイミング療法で妊娠成立し，妊娠経過は順調であった。40週６日に誘発分娩にて経腟分娩に至り3,310gの男児を出産した。児のApgarスコアは10（１分値)/10（５分値）であった。子宮体癌の診断時より，妊孕性温存しても分娩後には子宮摘出が望ましいことを本人と家族に説明しており，分娩後にも再度，同様に説明したが，本人と家族から，現在経過良好であり，第２子の妊娠を強く希望されたため，再発リスクを十分に説明した上で３か月毎の子宮内膜細胞診と経腟超音波断層法で厳重経過観察の方針となった。分娩後半年経過後も，再発兆候はみられていない。

考　　察

子宮体部悪性腫瘍の2018年の世界全体の罹患率は8.4人/10万人，罹患数は38万人で，女性のがんでは６番目に多く，死亡数は９万人である[2)]。本邦における子宮体癌は年間約16,000人が罹患し，約2,600人が死亡している。年齢別罹患数ならびに罹患率は増加傾向であり，20－39歳の罹患数は15年前に比して約2.5倍，罹患率は約４倍となっている[3)]。

悪性腫瘍と妊娠の合併症例は1964年の2,000妊娠に１例から2000年の1,000妊娠に１例と増加傾向であり，これは出産年齢の上昇によるものと不妊治療の普及により卵巣刺激や排卵誘発によって高エストロゲン環境とその維持が子宮体癌の発生率の増加に寄与しているという報告はあるが[4)]，これについては一定の見解は得ていない。妊娠中に診断される悪性疾患は妊娠初期に子宮頸部細胞診が実施されていることもあり，子宮頸癌が最多である。Sekine et al.の報告によると，悪性疾患合併妊娠227例のうち，子宮頸癌は162例（71.4%）と最も多く，子宮体癌はわずか２例（0.9%）であった[1)]。われわれが渉猟し得た文献から，これまで妊娠第１三半期に報告された妊娠に合併する子宮体癌の症例は23例で，そのうち16例は自然流産となっている（表１）[5-7)]。流産を契機に診断された子宮体癌症例のうち，20代は４例のみで，本症例は３番目に若年となる。また報告された23例のうち18例は不正出血を認めており，本症例も同様に持続する不正出血を伴い，子宮内には経腟超音波断層法では不整な嚢胞性病変があり典型的な所見とは異なっていた。また子宮体癌合併妊娠として報告された症例の多くが，肥満や多嚢胞性卵巣症候群，Lynch and Cowden Syndromeのような遺伝性疾患，ならびに高齢などのリスクファクターを有さなかったとされている[8)]。本症例でも既存の報告と同様に明らかなリスクファクターを認めなかった。

本症例においては，摘出検体の病理組織学的検索にて正常子宮内膜組織が確認できたことから，初期の局所的な子宮体癌が先に存在しており，別の正常子宮内膜部分に着床した可能性がある。それにより不正出血を高率に合併し，子宮体癌により子宮内環境が正常妊娠とは異なっていたと推測される。経腟超音波断層法で非典型的な所見を呈する場合には，流産や中絶症例においても，胞状奇胎や本症例のように子宮体癌を合併している可能性があるので病理組織学的検査に提出が必要である。

また高用量MPA療法は妊孕性温存希望の類内膜癌grade 1相当の子宮体癌症例にとって，本邦で推奨されている唯一の保存的治療法である[9)]。しかしながら再発

表１　妊娠第１三半期に流産または人工妊娠中絶により子宮体癌と診断された症例

報告者	年齢	主訴/症状	週数/時期	診断	Stage/Grade	治療	経過	文献
Schumann et al.	43	不正性器出血	妊娠10-12週	稽留流産	IB, G1	TAH + BSO	治療後1年8か月間再発なし	5
Westmann et al.	40	不正性器出血	妊娠第1三半期	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	不明	5
Karlen et al.	21	不正性器出血	妊娠6-8週	稽留流産	IA, G1	TAH	治療後6年間再発なし	5
Sandstrom et al.	37	不正性器出血	妊娠8-10週	人工妊娠中絶	IA, G1	TAH + BSO	治療後2年6か月間再発なし	5
Zirkin et al.	42	不正性器出血	妊娠第1三半期	不明	IB, G1	TAH + BSO	不明	5
Suzukiet al.	30	不正性器出血	妊娠7週	稽留流産	IB, G2	TAH + BSO	治療後5年間再発なし	5
Pulitzer et al.	33	不正性器出血	妊娠第1三半期	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	治療後3か月間再発なし	5
Carinelli et al.	40	無月経	妊娠第1三半期	人工妊娠中絶	IA, G1	rep D&C	治療後6か月間再発なし	5
Hoffmann et al.	35	なし	妊娠8-9週	人工妊娠中絶	IA, G2	TAH + BSO	不明	5
Orlov et al.	42	不正性器出血	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	不明	5
Schneller et al.	26	無月経	妊娠5週	人工妊娠中絶	IA, G1	rep D&C	治療後7か月間再発なし	5
Kovacs et al.	35	不正性器出血	妊娠7週	稽留流産	IB, G1-G2	BRT + TAH + BSO + RT	治療後1年間再発なし	5
Schammel et al.	38	不妊	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	rep D&C	治療後4年10か月間再発なし	5
	41	不正性器出血	妊娠13週	稽留流産	IA, G1	TAH+BSO	治療後4年間再発なし	5
	29	なし	妊娠9-10週	稽留流産	IA, G1	不明	不明	5
	34	不正性器出血	妊娠13週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C, TAH + BSO	治療後1年間再発なし	5
Victoriano et al.	不明	不正性器出血	妊娠第1三半期	稽留流産	不明	不明	不明	5
Ayhan et al.	44	不正性器出血	妊娠5週	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO + OMT + IND	不明	5
Vaccarello et al.	35	不正性器出血	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	TAH + BSO	不明	5
Hannuna et al.	39	なし	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C	治療後1年6か月間再発なし	5
Zhou F et al.	40	不正性器出血	妊娠8週	稽留流産	IA, G1	rep D&C	不明	6
	33	不正性器出血	妊娠9週	稽留流産	IA, G1	rep D&C	治療後4か月間再発なし	6
Rizzuto et al.	29	不正性器出血	妊娠7週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C	治療後4年間再発なし　治療後に分娩	7
本症例	27	不正性器出血	妊娠11週	稽留流産	IA, G1	PGT + D&C	治療後1年8か月間再発なし　治療後に分娩	

TAH：total abdominal hysterectomy，BSO：bilateral salpingo-oophore ctomy，rep：repeat，D&C：dilatation and curettage，RT：radiation ther apy，PGT：progestin therapy
IND：lymph node dissection，OMT：omentectomy

率も高く，根治的手術加療に変更を余儀なくされる症例も少なくない。本症例でも若年で未妊であることから，治療についてはMPA療法を希望されたが，高黄体ホルモン環境下で合併する子宮体癌について黄体ホルモン抵抗性の可能性があり[10]，今後の再発に関して慎重にフォローする必要があると考える。

本症例はMPA療法後に妊娠成立し，分娩後も再発なく，初回治療開始から20か月経過後も経過良好である。子宮体癌合併妊娠については診断後にほとんどが手術加療をされており，本症例を含めてMPA療法により保存的加療を行ったものは３例であった。そのうち２例は20か月以上再発なく妊娠し生児を獲得できていることから，妊娠子宮から偶発的に発見された若年女性の類内膜癌grade 1相当の早期子宮体癌症例においては，診断後に保存的管理をすることができる可能性が示唆される。

結　　語

今回，われわれは流産を契機に子宮体癌の診断に至るも，保存的加療後に正期産で健児を得た症例を経験した。子宮体癌合併妊娠については報告が少ないが，今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

謝　　辞

本症例の病理組織所見について，貴重なご助言を賜りました熊本大学病院病理診断科　三上芳喜先生に深謝申し上げます。

文　　献

1）Sekine M, Kobayashi Y, Tabata T, Sudo T, Nishimura R, Matsuo K, Grubbs BH, Enomoto T, Ikeda T. Malignancy during pregnancy in Japan: an exceptional opportunity for early diagnosis. BMC Pregnancy Childbirth 2018; 18: 50.
2）Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394–424.
3）国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録）．2020, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html.［2020.11.05］
4）Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013; 19: 105–123.
5）Hannuna KY, Putignani L, Silvestri E, Pisa R, Angioli R, Signore F. Incidental endometrial adenocarcinoma in early pregnancy: a case report and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 1580–1584.
6）Zhou F, Qian Z, Li Y, Qin J, Huang L. Endometrial adenocarcinoma in spontaneous abortion: two cases and review of the literature. Int J Clin Exp Med 2015; 8: 8230–8233.
7）Rizzuto I, Nicholson R, Dickinson K, Juang HJ, MacNab W, Rufford B. A case of incidental endometrial adenocarcinoma diagnosed in early pregnancy and managed conservatively. Gynecol Oncol Rep 2019; 28: 101–103.
8）Vaccarello L, Apte SM, Copeland LJ, Boutselis JG, Rubin SC. Endometrial carcinoma associated with pregnancy: a report of three cases and review of the literature. Gynecol Oncol 1999; 74: 118–122.
9）日本婦人科腫瘍学会編．子宮体がん治療ガイドライン2018年版．東京：金原出版，2018；169–172.
10）Risberg, B. Grontoft O, Westholm B. Origin of carcinoma in secretory endometrium–a study using a whole-organ sectioning technique. Gynecol Oncol 1983; 15: 32–41.

【連絡先】
長屋　陽平
綜合病院山口赤十字病院産婦人科
〒753-8519　山口県山口市八幡馬場 53-1
電話：083-923-0111　FAX：083-925-1474
E-mail：n.yohei00000416@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.315–318

当院におけるASC-H判定例の検討

仙波　恵樹[1)]・占部　智[1)]・野村　奈南[1)]・花岡　美生[1)]・平田　英司[1)]・兒玉　尚志[1)]
山根　佳純[2)]・中原　千裕[2)]・三郎丸千尋[2)]・服部　拓也[3)]・万代　光一[3)]

1）東広島医療センター　産婦人科
2）東広島医療センター　臨床検査科
3）東広島医療センター　病理診断科

Clinical features at diagnosis of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions

Satoki Semba[1)]・Satoshi Urabe[1)]・Nana Nomura[1)]・Mio Hanaoka[1)]・Eiji Hirata[1)]・Takashi Kodama[1)]
Kasumi Yamane[2)]・Chihiro Nakahara[2)]・Chihiro Saburomaru[2)]・Takuya Hattori[3)]・Koichi Mandai[3)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center
2）Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center
3）Department of Pathology, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

子宮頸部細胞診のベセスダシステム（the Bethesda system）におけるatypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion（ASC-H）の29～75％が組織診断でCIN2以上の扁平上皮内病変と診断されるという報告があり，良性から悪性腫瘍まで幅広い診断に至ることが知られている。今回我々は，2017年１月から2020年３月に当院で施行された子宮頸部細胞診においてASC-Hと診断された症例に対してその判定理由および病理組織診断，臨床経過について後方視的に検討した。全子宮頸部細胞診4228例中，ASCと判定されたものは201例（4.8％），ASC-Hと判定されたものは27例（全体の0.64％，ASCの13.4％）であった。ASC-H判定症例中，コルポスコピー下生検がなされた19例の組織診断の結果は頸管炎２例（10.5％），CIN1 10例（52.6％），CIN2 ２例（10.5％），CIN3 ５例（26.3％）であり，CIN1の頻度が最も高く，CIN2以上の高度病変（CIN2+）は36.8％であり，CIN2+の割合は諸家の報告と比較して同等であった。頸管炎，CIN1と診断された12症例中，最終的にCIN3と診断された症例を２例認めた。ASC-Hと判定された例に対してただちにコルポスコピー，組織診断を行うことは必須であるが，非腫瘍性変化，CIN1と診断された症例において細胞診を用いた経過観察中に高度病変が指摘されることもあり，長期間において慎重な対応が重要であると考えられた。

Approximately 29-75% of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H) according to the Bethesda system, and are histologically diagnosed as cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 or worse. As such, ASC-H encompasses diagnoses from benign to malignant. In this study, the authors retrospectively examined patients diagnosed with ASC-H according to pap smear performed at their hospital between January 2017 and March 2020. Of 4228 specimens, 201 (4.8%) were diagnosed as ASC, while 27 (0.64% of all specimens, 13.4% of ASC specimens) were diagnosed as ASC-H. Histology results for 19 patients diagnosed as ASC-H according to colposcopy-guided cervical biopsy included: cervicitis (n=2 [10.5%]); CIN1 (n=10 [52.6%]); CIN2 (n=2 [10.5%]); and CIN3 (n=5 [26.3%]). Thus, CIN1 was the most common histological finding, and high-grade lesions (i.e. CIN2+) were evident in 36.8% of patients. The rate of CIN2 positivity was similar to that reported in other studies. Of the 12 patients diagnosed with cervicitis or CIN1, 2 were ultimately diagnosed with CIN3 after the first histological diagnosis. Patients diagnosed with ASC-H sometimes exhibit high-grade lesions during follow-up in those diagnosed with non-neoplastic changes or CIN1 and, therefore, may require careful long-term management.

キーワード：子宮頸部細胞診，ベセスダシステム，高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞，子宮頸部上皮内腫瘍
Key words：uterine cervix cytology, the Bethesda System, atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), cervical intraepithelial neoplasm

緒　　言

子宮頸部細胞診におけるベセスダシステム（the Bethesda system: TBS）でatypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion（ASC-H）の29～75％がCIN2以上の高度病変（CIN2+）と診断される[1)～4)]という報告があり，最終的に良性から悪性腫瘍まで幅広い診断に至ることが知ら

れている。今回我々は，2017年１月から2020年３月に当院で施行された子宮頸部細胞診においてASC-Hと診断され，その後組織検査が行われた症例に対してその病理組織診断および臨床経過について後方視的に検討したので報告する。

方　　法

2017年１月から2020年３月に当院で施行された子宮頸部細胞診においてASC-Hと診断された症例を抽出し，全検体数に占めるASCおよびASC-Hの割合を調査した。次に評価項目として，①ASC-Hの判定理由となった細胞像，②病理組織診断，③非腫瘍性変化，CIN1と診断された症例の臨床経過を検討した。組織生検はコルポスコピー下に子宮頸部を観察，酢酸加工後に可能な限りsquanocolumnar junction（SCJ）周辺の最強病変と考えられる部位を１～３か所狙い組織診を施行し，SCJが確認できない場合は頸管キュレットを施行した。コルポスコピーおよび組織生検は担当医各々が成書[5]に従って行った。当院での細胞診断はブラシまたは綿棒で採取，直接塗抹法で作製され，診断の大部分を検査受託業者（SRL）に依頼，一部を当院で鏡検した。なお，対象期間の後に細胞診の採取方法や検査委託会社が変更となっており，バイアスがかかることを考慮して，本対象期間を設定した。有意差検定はフィッシャーの直接確立計算法を用い，p値が0.05未満をもって有意差ありとした。

成　　績

全子宮頸部細胞診4228例中の細胞診断の内訳を表１に示す。ASCと判定されたものは201例（4.8%），うちASC-Hと判定されたものは27例（全体の0.64%）であった。なお，ASC-Hと判定された症例中に妊娠症例や放射線治療後の症例は認めなかった。

表１　細胞診断結果の内訳

cytologic diagnosis	number of cases	rate（%）	
NILM	3753	88.7	
ASC-US	174	4.1	4.8%
ASC-H	27	0.64	
LSIL	147	3.5	
HSIL	88	2.1	
SCC	11	0.26	
AGC	19	0.45	
Adenocarcinoma	9	0.21	
Unsatisfactory	1	0.02	
total	4228	100	

NILM：negative for intraepithelial lesion or malignancy
ASC-US：atypical squamous cells of undetermined significance
ASC-H：atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion
LSIL：low-grade squamous intraepithelial lesion
HSIL：high-grade squamous intraepithelial lesion
SCC：squamous cell carcinoma
AGC：atypical glandular cells

ASC-Hの27例中，細胞所見の記載が無いもしくは不明瞭であった９例を除外した18例において判定理由を抽出した（表２）。なお，18例中２症例において判定理由が２つあったため，これらを含めた20所見を対象として検討した。「異型未熟化生細胞との鑑別」が30%，次いで「萎縮性変化を伴う異型」が25%であり，「異型細胞が少数」，「核異型が乏しい」，「核変性」と続いた。これを50歳未満（n=13），50歳以上（n=７）の２群間で比較すると前者は「異型未熟化生細胞との鑑別」が46%（p=0.04），後者は「萎縮性変化を伴う異型」が71%（p=0.001）と最多であり，年齢別の判定理由において有意差を認めた。

ASC-H判定症例のうち，未受診等の理由により３か月以内に組織診がなされなかった８例を除外した19例における組織診断の結果を示す（表３）。頸管炎２例（10.5%），CIN1 10例（52.6%），CIN2 ２例（10.5%），CIN3 ５例（26.3%）とCIN1の頻度が最も高く，CIN2以上の高度病変（CIN2+）は36.8%であった。さらに50歳未満（n=12），50歳以上（n=７）の２群間でCIN2+の割合を比較すると，それぞれ41.7%，28.6%（p=0.22）と有意差は認めないものの，前者で高い傾向にあった。

組織診で非腫瘍性変化およびCIN1と診断されたのは19例中12例（63.2%）あり，その臨床経過を示す（図１）。12例全例において細胞診を用いた経過観察がなされ，細胞診異常が持続する等の理由で再度組織生検および子宮頸部円錐切除術が施行されたものが４例あった。そのうち２例においてASC-Hと判定されてからそれぞれ６か月，21か月後にCIN3と診断された。組織診で非腫瘍性変化，CIN1と診断された12症例のうち，４症例でハイリスクHPV（high-risk human papillomavirus: HR-HPV）検査が実施されており，そのうち16，18型以外の型が陽性であったものが３例，HR-HPV陰性を１例認めた。HR-HPV陽性例中の１例でCIN3への進展を認

表２　ASC-H症例における細胞像の特徴

cytological features	number of cases		p value
	age<50 (n=13)	50≦age (n=7)	
Resembles immature metaplasia cells	6(46.2%)	0(0%)	0.04
Atypical cells with atrophic change	0(0%)	5(71.4%)	0.001
Few atypical cells	3(23.1%)	1(14.3%)	0.56
Slight nuclear atypia	2(15.4%)	1(14.3%)	0.73
Degenerated nuclei	2(15.4%)	0(0%)	0.41

表３　ASC-H症例の組織診断内訳

histological diagnosis	number of cases			p value
	total	age<50 (n=12)	50≦age (n=7)	
Negative	2(10.5%)	1(8.3%)	1(14.3%)	0.61
CIN1	10(52.6%)	6(50%)	4(57.1%)	0.57
CIN2+	7(36.8%)	5(41.7%)	2(28.6%)	0.22
CIN2	2(10.5%)	1(8.3%)	1(14.3%)	0.61
CIN3	5(26.3%)	4(33.3%)	1(14.3%)	0.37

CIN：cervical intraepithelial neoplasia

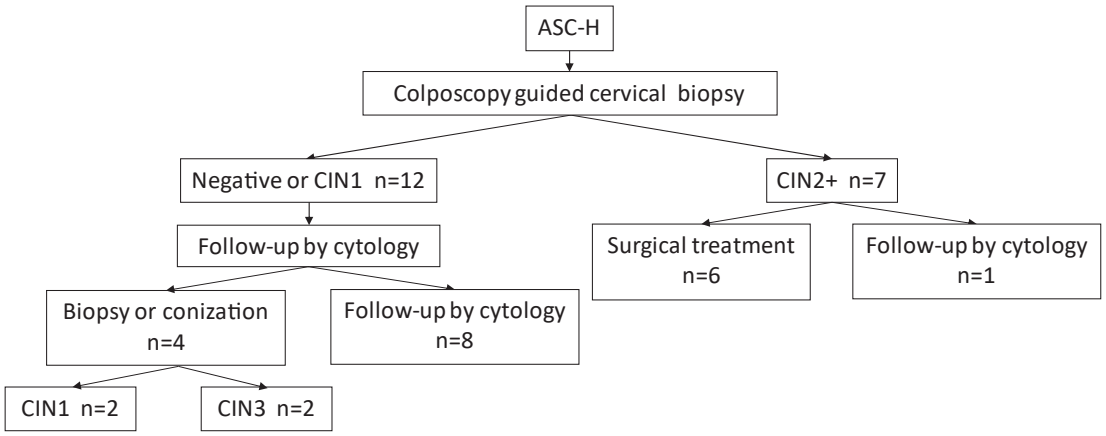


図１　ASC-H症例における細胞診断後の臨床経過

め，他２例およびHR-HPV陰性例においては細胞診での経過観察で増悪を認めていない。

考　　案

当院の全細胞診断に占めるASCの割合は4.8%，ASC/SIL比は0.86であった。TBSにおいては精度管理を保つためにASCの頻度が全体の５%以下[6]，ASC/SIL比は1.5以下が望ましい[6) 7)]とされており，当院の細胞診断の品質保証は保たれていると考えた。また，全ASC中のASC-Hは13.4%であり，これはTBSでの期待値である10%未満よりも高値であった。施設間の精度管理項目の基準値を検討した土田らの報告[8]では，ASC-H/ASCは診療施設の方が検診施設と比較して高い傾向にあるといわれ，がん専門病院においては30%以上の報告もある[9]。当院は細胞診異常等の精査・治療を行う二次施設であり，ASC-H/ASCは許容範囲内であると考えた。施設毎に独自の精度管理項目基準値の設定が必要であるといわれており[8) 10)]，当院において今後も継続して品質精度を評価・管理していくことが望ましいと考えられた。なお，当院では対象期間において綿棒を用いて直接塗抹法で検体を作製している症例があり，細胞数の少なさ，乾燥や変性等に起因して不適正標本が多くなる可能性も考えたが，これは１例（0.02%）のみであった。

ASC-Hの判定理由については，50歳未満で「異型未熟化生細胞との鑑別」，50歳以上では「萎縮性変化を伴う異型」が有意差をもって多く，これは諸家の報告[9) 11)]と同様の傾向であった。閉経後婦人において萎縮による良性の細胞変化とHSIL（high-grade squamous intraepithelial lesion）の可能性がある所見を明確に区別することのできる細胞形態学的基準はなく，細胞診だけに頼らずコルポスコピー，ときにはHR-HPV検査も併用しつつ慎重に管理するべきだと考られる。

当院での組織診断の結果はCIN1が52.6%と頻度が最も高く，CIN2+は36.8%であった。ASC-HのCIN2+の病変の検出率，すなわち陽性的中率は多くの報告で29～75%と幅広く[1)～4)]，当院での陽性的中率は従来の報告と大きな差異はみられないものの，若干低い傾向があった。Sherman et al.[3)]の報告では塗抹法とLBC（liquid-based biopsy）法の間でASC-Hと判定された割合に有意差はなかったが，CIN2+と診断された割合はそれぞれ27.2%，40.5%と塗抹法で陽性的中率が低い傾向があるとされ，当院での塗抹法での検体採取もこれに関わっている可能性がある。この結果を踏まえ，当院でも2020年４月よりLBC法を導入しており，その効果を検討中である。

当院のASC-H症例を50歳未満と50歳以上で分けて組織診断を比較した結果，有意差はなかったものの，50歳未満の群でCIN2+の陽性的中率が高い傾向があった。Saad et al.[1)]はASC-H判定例を45～54歳（閉経周辺期），55歳以上（閉経後）と年齢で分けて組織診断の結果を比較したが，閉経周辺期が閉経後と比較してHSILの割合が有意に高く，閉経後では非腫瘍性変化やLSIL（low-grade squamous intraepithelial lesion）が多くみられたことを報告している。また，閉経後，妊娠期，産褥期，経口避妊薬使用中の症例でのHSILの的中率を比較したPatton et al.[11)]の検討では他の群と比較して閉経後の群で陽性的中率が有意に低いことが示し，ホルモン活性よりも加齢に伴う萎縮性変化による細胞形態異常が診断を困難にする重要な因子となる可能性を述べている。以上の報告よりホルモン活性がない状態に加えて年数を経ることで細胞形態異常が出現する頻度が高くなると考えられ，閉経周辺期以前のASC-H症例にはCIN2+の存在を念頭に，特に注意深い診療にあたる必要があると考えられた。

当院でASC-Hと判定された後に組織診断で非腫瘍性変化およびCIN1と診断された症例は19例中12例（63.2%）あり，この12例中２例（16.7%）において細胞診判定より６か月，21か月後にCIN3と診断された。この結果に関連する文献として，ASC-H判定後の組織診結果が非腫瘍性変化もしくはCIN1であった症例に対し，１年間経過観察を行い，その6.3%はCIN2+と診断されたという報告[12)]がある。また，米国コルポスコピー子宮頸部

病理学会（ASCCP）では，ASC-H後の組織診でHSILを認めない場合は12か月後のHR-HPV検査もしくは６か月後および12か月後の細胞診を推奨している[13]。今回の検討よりASC-H判定後の初回の組織診断で非腫瘍性変化やCIN1であってもその結果が過小評価であった可能性や，もしくは細胞診での経過観察中に病変が進行するリスクがあると考えられ，６か月以内の細胞診を含めた継続的な経過観察が望ましいと考えられた。

現時点ではASC-Hと判定された後の組織診断で非腫瘍性変化およびCIN1と診断された症例へのHR-HPV検査の有用性についての大規模な検討は無いが，経過観察中に細胞診異常が持続する場合や定期的な通院が困難な場合など，症例によっては進展リスク評価の目的でHR-HPV検査が有用である可能性はある。本邦ではASC-H判定例におけるHR-HPV検査が保険適応ではないこともあり，当院での検討においては検査を施行した例が少なかったが，今後は症例に応じて進展リスクを評価する目的でHR-HPV検査を併用することも一つの選択肢として考慮されると考えられた。また，診療医はASC-H判定例において組織診断で非腫瘍性変化およびCIN1と診断された後に高度病変と診断されるリスクがあることを理解し，患者へ継続的で慎重なフォローアップの必要性を説明しておくことは疾患の取りこぼしを少なくし，早期に診断・治療を行うことにおいて重要であると考えた。

文　献

1）Saad RS, Dabbs DJ, Kordunsky L, Kanbour-shakir A, Sliverman JF, Liu Y, Kanbour A. Clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high grade, in perimenopausal and postmensopausal women. Am J Clin Pathol 2006; 126: 381–388.

2）Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells–cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion（ASC-H）. Cancer Cytopathol 2006; 108: 298–305.

3）Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. Am J Clin Pathol 2001; 116: 386–394.

4）加勢宏明，井上清香，鈴木久美子，五十嵐俊彦．子宮頸部細胞診ASC-H判定症例の検討．日本臨床細胞学会雑誌　2013；52：535–539.

5）日本婦人科腫瘍学会：改訂コルポスコピースタンダードアトラス．日本婦人科腫瘍学会編．東京：中外医学社，2014，49–52.

6）平井康夫．ベセスタシステム2014アトラス．東京：丸善出版株式会社，2016；107–119.

7）Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, Chmara BA, Tench WD, Henry MR, Wilbur DC. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 331–335.

8）土田秀，小保方亜光，樋口由美子，鶴田誠司，尾身麻理恵，今泉智博，綱川祥子，三浦宏弥，飯島美砂，鹿沼達哉．子宮頸部細胞診の精度管理基準値についての検討．日本臨床細胞学会雑誌　2016；55：1–6.

9）山田麻里沙，古田則行，古田玲子，星利良，伊藤崇彦，鈴木奈緒子，池畑浩一，宇津木久仁子，小松京子，杉山裕子．がん専門病院のASC-H判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴．日本臨床細胞学会雑誌　2016；55：189–194.

10）竹原幹雄，川口浩史，岩橋晶子，森田奈津子，大橋寛嗣．当院におけるASC-H例についての検討．産婦人科の進歩　2018；70：69–74.

11）Patton AL, Duncan L, Bloom L, Phaneuf G, Zafar N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-Grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. Cancer 2008; 114: 481–488.

12）You K, Guo Y, Gen L, Qiao J. The risk of CIN2 or greater in a one-year follow-up period in patients with ASC-H interpreted with cytology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 149: 215–217.

13）Saslow D, Solomon D,　Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FAR, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs Jr LS, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER. American Cancer Society, American society for coloposcopy and cervical pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012; 137: 516–542.

【連絡先】
仙波　恵樹
東広島医療センター産婦人科
〒739-0041　広島県東広島市西条町寺家513番
電話：082-423-2176　FAX：082-422-4675
E-mail：s_semba@fkmc.or.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.319–323

妊娠を契機に診断され正期産で分娩に至ったOHVIRA症候群（Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly syndrome）の１例

山根　尚史[1)]・中島祐美子[1)]・宮岡　愛[1)]・浦山　彩子[1)]・相馬　晶[1)]
白山　裕子[1)]・頼　英美[2)]・原　鐵晃[2)]・三好　博史[1)]

１）県立広島病院　産婦人科
２）県立広島病院　生殖医療科

A case of obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome diagnosed during pregnancy, who delivered at term

Naofumi Yamane [1)]・Yumiko Nakashima [1)]・Ai Miyaoka [1)]・Saiko Urayama [1)]・Akira Souma [1)]
Yuko Shiroyama [1)]・Eimi Rai [2)]・Tetsuaki Hara [2)]・Hiroshi Miyoshi [1)]

１）Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima Prefectural Hospital
２）Department of Reproductive Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly syndrome（OHVIRA症候群）はミュラー管の先天性異常により，重複子宮，片側腟閉鎖，同側腎欠損を合併する症候群である。子宮内膜症，骨盤癒着，不妊症等との関連が指摘されており，閉鎖腟腔内の貯留内容物に感染をきたすこともある。妊娠中では内容物への感染が上行性に子宮内感染を引き起こすことで流早産に至った症例が報告されている。しかしOHVIRA症候群の妊娠管理を行う上での確立された治療方針はない。今回，妊娠を契機にOHVIRA症候群と診断され正期産で分娩に至った症例を経験した。症例は30歳初産婦。右腎欠損を認められており，左側子宮の内膜ポリープに対して子宮鏡下ポリープ切除術の既往があるがOHVIRA症候群の確定診断には至っていなかった。不妊治療中に自然妊娠が成立したが，妊娠初期より膿性帯下を認めていた。妊娠17週にMRI検査を施行し，重複子宮，右側腟閉鎖と腟腔内に４×６×５cm大の膿瘍を疑う内容物の貯留を認めた。また，画像所見や病歴より左右腟間に交通を有する不完全閉塞型のOHVIRA症候群と診断した。妊娠18週で閉鎖腟腔内の内容物を除去する目的に腟隔壁開窓術を施行し，以降は帯下異常や感染症の発症に注意して管理を行った。分娩方法については帝王切開術を選択され，妊娠38週０日に自然陣発したため，同日帝王切開術で児を娩出した。妊娠中に本症候群を診断される症例は稀であるが，臨床症状や検査所見から本症候群を疑うことが重要である。今回，妊娠早期に確実に内容物除去が可能な腟隔壁開窓術を行うことで，内容物感染に伴う流早産を来さず母児共に良好な周産期予後を得ることが出来た症例を経験した。

Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome (OHVIRA syndrome) are characterized by the triad of uterus didelphys, unilateral vaginal atresia, and ipsilateral renal deficiency, due to congenital abnormalities of the Müllerian duct. They often have an abscess in their closed vaginal cavity, and sometimes experience miscarriage and preterm birth due to ascending intrauterine infections. We report the case of a patient with OHVIRA syndrome who was diagnosed during pregnancy and underwent term delivery. A 30-year-old G0 patient with a history of hysteroscopic polypectomy visited our hospital with complaints of purulent discharge at 17 weeks of pregnancy. She had been diagnosed with a bicornuate uterus and right renal defect, and had gotten spontaneously pregnant during fertility treatment. Pelvic MRI showed uterine didelphys and a 4 cm × 6 cm × 5 cm abscess in the vaginal cavity. Vaginal septal fenestration was performed at 18 weeks, and after the surgery, the patient did not have any complications. Cesarean section was performed at 38 weeks. In pregnancies with this syndrome, the risk of miscarriage and preterm birth can increase because of vaginal infections; therefore, vaginal septal fenestration is effective in removing abscesses and reducing risks.

キーワード：OHVIRA症候群，妊娠，子宮奇形，閉鎖腟腔内膿瘍，腟隔壁開窓術
Key words：OHVIRA syndrome, pregnancy, anomaly of the uterus, closed vaginal abscess, vaginal septal fenestration

緒　　言

Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly syndrome（OHVIRA症候群）は重複子宮，片側腟閉鎖，同側腎欠損を合併する症候群である[1)]。左右腟間または子宮間に交通を認めることもあり，その場合

は交通を介して月経血が対側腟腔へ流出するため月経困難症状が少なく，妊娠を契機に初めて診断されることがある[2), 3)]。妊娠中に閉鎖腟腔内の内容物へ感染が起きた場合，上行性に子宮内感染を引き起こし流早産の原因となることが懸念される。しかし，妊娠・出産に関しての報告は少なく，OHVIRA症候群の妊娠管理を行う上での確立された治療方針はない。今回，妊娠を契機にOHVIRA症候群と診断され，妊娠中に腟隔壁開窓術を施行し正期産で分娩に至った症例を経験したため報告する。

症　　例

症例は30歳，外国籍の初産婦で，17歳時に母国で両側子宮内膜症性嚢胞に対して両側卵巣腫瘍摘出術の既往歴がある。月経歴は28日周期・整，月経困難症状，悪臭を伴う帯下を時折認めていたが経過観察していた。28歳時から繰り返す腹痛や悪臭を伴う帯下を認める頻度が多くなったが，子宮付属器感染を発症したことは無かった。同時期より不妊症のため当院生殖医療科へ通院し，双角子宮，右腎欠損の指摘はされていたが，OHVIRA症候群の診断には至っておらず，不妊治療（タイミング法，人工授精）を施行中であった。また29歳時に当院生殖医療科で左側子宮内膜ポリープに対して子宮鏡下内膜ポリープ切除術を施行した。その際に子宮鏡で左側子宮を観察し子宮体部・頸管に右側子宮との交通は認めなかった。不妊治療中に母国へ帰国した際に自然妊娠が成立し前医を受診した。妊娠初期より悪臭を伴う膿性帯下を認めていたが特に精査・治療は行われておらず，妊娠17週３日に当科を初診した。当科初診時の腟鏡診では腟右側が膨隆していたが，右腟部の視認は出来なかった。また悪臭を伴う多量の膿性帯下を認めた。超音波検査では，左右それぞれに子宮体部を認め，左側子宮内に妊娠していることを確認した。右側子宮内腔には液体貯留は認めなかったが，腟右側にエコーフリースペースを認めていたため，右側腟閉鎖とそれに伴う内容物貯留が疑われた。子宮奇形に対する精査目的に妊娠18週０日に骨盤部MRIを撮影し，重複子宮と左側子宮内の妊娠，右腎欠損，右側腟閉鎖を確認し，右側腟内には４×６×５cm大の膿瘍を疑う内容物の貯留を認めた（図１）。以上の所見よりOHVIRA症候群と診断した。

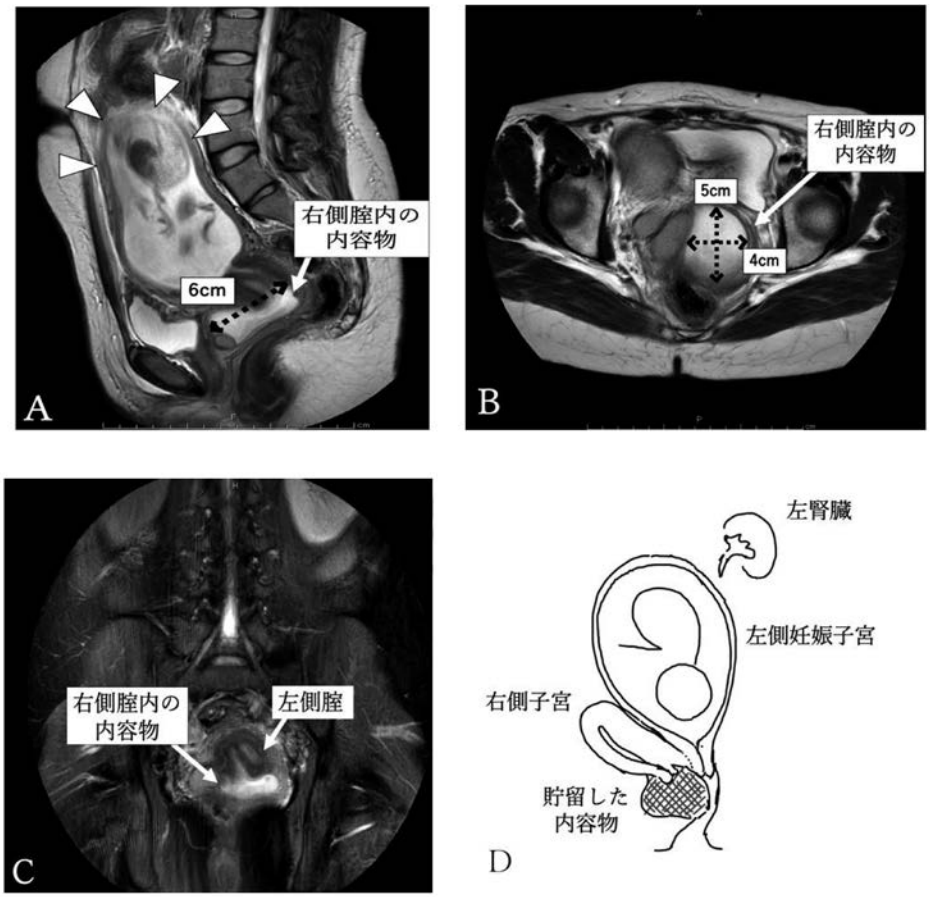


図１：骨盤部MRI T2WI（妊娠18週０日）

A）矢状断　B）横断　C）冠状断
重複子宮と左側子宮内の妊娠（▷），右腎欠損，右側腟閉鎖　右側腟内には４×６×５cm大の膿瘍を疑う内容物の貯留を認める。
D）本症例のシェーマ

診断時は腹痛や発熱はなく，血液検査で白血球数やCRPの上昇は認めなかったが，感染した閉鎖腟腔内の内容物が上行性に子宮内感染を生じ，流早産の原因となることが懸念されることを本人，夫へ説明したところ閉鎖腟腔内の内容物除去について同意された。妊娠18週３日に脊髄くも膜下麻酔で腟隔壁開窓術を施行した。右側の腟閉鎖腔と思われる部位に膨隆を認め，左側に小指頭大の左子宮腟部を確認した。また，左子宮腟部近傍から膿性内容物の流出を認めたが，明らかな瘻孔は視認困難であった。超音波下に閉鎖腟壁を穿刺したところ，悪臭を伴う多量の淡黄褐色の膿性内容物を認めたため，穿刺部周囲の腟壁を２cm程度開窓し膿性内容物を排出した（図２）。排出した内容物を細菌培養検査に提出したところ，複数の嫌気性菌を認めた。術中の出血量は少量のみで，内容物は完全に除去出来たため，術後帯下の性状に異常なく，発熱がないことを確認し外来管理とした。また，周術期に胎児の異常を認めなかった。その後の妊娠健診でも帯下異常はなく，血液検査で白血球数やCRPの上昇は認めなかった。

病巣の評価目的に妊娠35週６日にMRIを撮影したが右側腟腔内への内容物の貯留は認めなかった（図３）。分娩方法については，MRIで左側子宮頸部直径は1.9cmであり，左子宮腟部は小指大と小さく，経腟分娩による裂傷のリスクについて説明したところ，帝王切開術を選択された。妊娠38週０日に陣痛発来し帝王切開術を施行した。右側子宮は手拳大で左側子宮との交通は確認出来なかった。帝王切開術時に一部を切除した腟隔壁の病理組織診断は重層扁平上皮であり，OHVIRA症候群の診断として矛盾はなかった。出生児は2991gの女児，アプガースコアは８点（１分後）/９点（５分後）であり，特記すべき異常を認めなかった。母体の術後経過は良好であり第６病日に退院となった。

考　　察

妊娠を契機にOHVIRA症候群と診断され，妊娠中に腟隔壁開窓術を施行し正期産で分娩に至った症例を経験した。OHVIRA症候群は，病因は完全には解明されていないが，片側Wolff管の発育障害とMüller管の癒合不全により重複子宮，片側腟閉鎖，同側腎欠損をきたすとされている[1)]。OHVIRA症候群の分類は，1980年代に

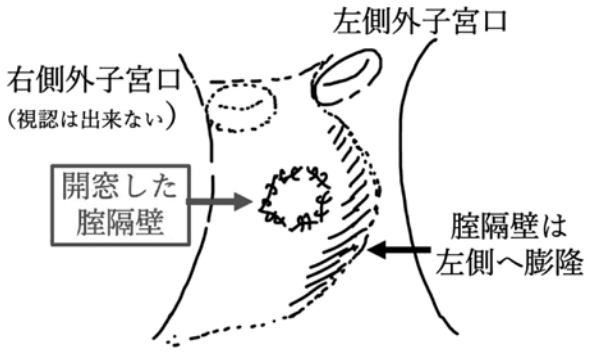


図２：開窓した腟隔壁と外子宮口のシェーマ

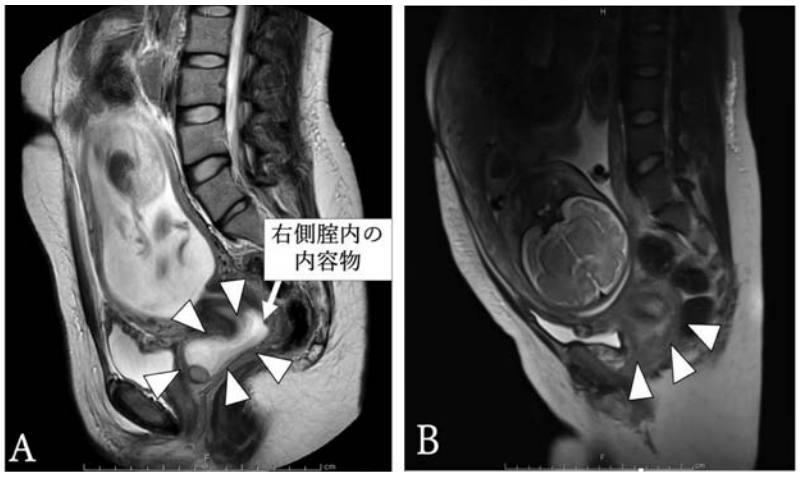


図３：骨盤部MRI T2WI
妊娠18週０日　B）妊娠35週６日
腟壁開窓術後から右側腟内への内容物貯留は消失した



図４：OHVIRA症候群の分類（文献２より改変）

RockとJonesが提唱したものが代表的である（図４）[2]。完全閉塞型が最も多く56％を占め，閉鎖腟側の子宮・腟留血症による進行性の月経困難症を呈するため，初経後から症状が出現し平均14歳前後で診断されることが多い。不完全閉塞型では，26％は左右腟間に，16％は左右子宮間に交通を認め，交通を介して月経血が流出するため月経困難症状は軽度であり，初経からしばらく時間が経過してから診断されることが多い。その場合臨床症状のみでの診断は困難であり，超音波やMRIなどの画像検査が診断に有効とされ，初経後の患者では症状に応じて外科的治療（腟中隔切除術，腟形成術など）が適応となることもある[3), 4)]。本症例では，腟隔壁開窓術の際に左腟部のすぐ右横から膿性内容物の流出を認めたため，左右腟間に極小さな瘻孔形成がある不完全閉塞型と考えられた。

本症候群は子宮内膜症，骨盤癒着，不妊症等との関連が指摘されているため[5), 6)]，臨床症状より本症候群を疑い適切な検査と治療介入を行うことが肝要である。本症例では，病歴から繰り返す腹痛や月経困難症状を認めており，OHVIRA症候群が症状の一因となっていた可能性が考えられる。改善増悪を繰り返した理由は，左右腟間の交通があったために右側腟腔の月経血が左側腟より排出されていたと推察される。一方で，画像検査からもOHVIRA症候群に特徴的な所見は認めていたが膿性帯下等の症状を認めておらず，診断には至っていなかった。過去の報告では妊娠前に本症候群を診断し外科的治療介入を行ない正期産で分娩に至った症例が報告されており[7), 8)]，本症例でも事前に診断を行うことで適切な治療介入やプレコンセプションケアを行えた可能性があった。本症例は17歳時に両側子宮内膜症性嚢胞の手術歴があるが，詳細は不明であり，術後の精査や定期検診は行われていなかった。OHVIRA症候群は稀な疾患であり，鑑別疾患として考えなければ診断が遅れる可能性があるため，月経困難症の診断時には本症候群のような子宮奇形についても常に念頭に置くことが重要である。

また本症候群が妊娠時に診断された報告は少なく，適切な管理方法や分娩方法は定まっていない。本症例のように妊娠中に膿瘍貯留を認めた場合に，推奨されている治療方法はないが，内容物貯留側の子宮摘出術や腟形成術など侵襲性の高い根治術はなるべく避け，腟中隔の開窓術，穿刺術などを施行した症例報告は散見された[10), 11), 12)]。Chayada et al.は，ミュラー管異常による子宮奇形を持ち妊娠中に片側の閉鎖腟腔内に膿瘍形成を来した６例の症例報告をまとめている。３例は第１三半期に，残り３例は第２三半期に診断され，全例に腟隔壁開窓術が施行されていた。早産例は６例中１例のみであり，感染が上行性に子宮内感染を来し妊娠36週で分娩に至っていた[9), 10)]。これらの報告からは，閉鎖腟腔内の膿瘍除去は症状緩和と妊娠継続のために有用な手段と思われる。膿瘍のドレナージの方法として穿刺術を選択した症例も報告されているが，藤田は産褥６ヶ月に穿刺部が瘢痕化し再度閉塞し感染を来したと報告しており，金沢らは単回穿刺のみでは完全に内容物が除去出来ず妊娠中に複数回穿刺を要したと報告していることから，閉鎖腟腔内の膿瘍除去の方法として穿刺術を選択する場合は注意が必要である[11), 12)]。本症例は内容物が膿性であったため，確実に内容物除去が可能な腟隔壁開窓術を選択した。術中出血量も少量であり，術後は感染や内容物貯留の再発もなく経過し妊娠38週まで妊娠継続が可能であったことから，本症例でも閉鎖腟腔の内容物の除去に腟隔壁開窓術は有用であった。治療時期に関しても報告はないものの，妊娠の進行に伴い閉鎖腟腔内の内容物への感染リスクは増加し，治療の際に出血量が増量する恐れもあるため，出来る限り早期の介入が望ましいと思われる。

Candiani et al.は本症候群を含むミュラー管異常による子宮奇形を持つ患者のうち，妊娠した36名を集めた症例報告で，早産は全体の24％を占め，骨盤位などの胎位異常を半数近くの症例で認めたことから，分娩方法は84％の症例で帝王切開術が選択されたと報告している[13)]。本症例では胎位異常は認めなかったが，経腟分娩時の裂傷が危惧され，妊婦と家族が帝王切開術を選択した。

また本症例では臨床症状と画像所見よりOHVIRA症

候群と診断し，腟隔壁開窓術を早期に施行出来たため，母体の感染症や流早産兆候なく妊娠を継続可能であった。正期産での分娩であり児の合併症はなく，閉鎖腟腔内の内容物の継続的なドレナージができていたことで術後の母体合併症も回避出来た。OHVIRA症候群を妊娠時に診断することは稀ではあるが，早期の診断と適切な管理を行うことで良好な産科的予後が期待出来ると考える。

結　　語

妊娠を契機にOHVIRA症候群と診断され正期産で分娩に至った症例を経験した。OHVIRA症候群は稀な疾患ではあるが，臨床症状や検査所見から本症候群も鑑別に挙げ適切な介入を行う必要がある。また，閉鎖腟腔内の内容物除去の方法としては腟隔壁開窓術が有用であり感染に伴う流早産のリスクを回避できる可能性がある。

文　　献

1）Azizza G, Alaeddin F, Abdulaziz G. Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly（OHVIRA）Syndrome. Oman Med J 2018; 33: 69–71.
2）Rock JA, Jones HW Jr. The double uterus associated with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 339–342.
3）Jang. HH, Young SL, Young JI, Sang WK, Mi-Jung L, Sang WH. Clinical implications of obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly（OHVIRA）syndrome in the prepubertal age group. PLoS One 2016; 11: e0166776.
4）Rohit B, Ajay A, Narvir C. Herlyn Werner Wunderlich syndrome with hematocolpos: An unusual case report of full diagnostic approach and treatment. Int J Fertil Steril 2016; 10: 136–140.
5）Siu UA, Vargas CV, Murcia PJF, Escassi GA, Garrido PJI, Anton GM, Paredes Esteban RM. Clinical characteristics and complications in patients with OHVIRA（obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly）syndrome. Our experience. Cir Pediatr. 2019: 32: 11–16.
6）Afrashtehfar CDM, Pina-Garcla A, Afrashtehfar KI. Müllerian anomalies, obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome（OHVIRA）. Cir Cir 2014; 82: 460–471.
7）Altchek A, Paciuc J. Successful pregnancy following surgery in the obstructed uterus in a uterus didelphys with unilateral distal vaginal agenesis and ipsilateral renal agenesis: case report and literature review. J Pediatr Adolesc Gynaecol 2009; 22: e159–e162.
8）Stefania C, Eleonora P, Francesco C, Luisa C, Emilio P, Maria Giovanna S. Successful preterm pregnancy in a rare variation of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a case report. BMC Pregnancy Childbirth 2018; 18: 498.
9）Dana A, Andreea C, Lorena S, Maria C, Cristian C, Stefania T. The Herlyn-Werner-Wunderlich triad（OHVIRA syndrome）with good pregnancy outcome-two cases and literature review. Rom J Morphol Embryol 2018; 59: 1253–1262.
10）Chayada T, Wirada D, Sanpon D, Yada T, Chonthicha S, Duangrurdee W. Successful pregnancy outcome in Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with pyocolpos: A case report and literature review. Clin Case Rep 2020; 8: 2217–2222.
11）藤田裕．妊娠中に腟内血腫への感染により診断・治療されたOHVIRA症候群の一例．日周産期・新生児会誌　2013；49：1105–1109.
12）金沢浩二，高橋正明，竹内正七．片側腟閉鎖を伴う交通性重複子宮の妊娠例．産と婦　1980；47：1262–1266.
13）Candiani GB, Fedele L, Candiani M. Double uterus, blind hemivagina, and ipsilateral renal agenesis: 36 cases and long-term follow-up. Obstet Gynaecol 1997; 90: 26–32.

【連絡先】
山根　尚史
県立広島病院産婦人科
〒734-8530　広島県広島市南区宇品神田一丁目5番54号
電話：082-254-1818　FAX：082-253-8274
E-mail：yamanenhosp@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.325-329

妊娠中の不明熱に対し組織球性壊死性リンパ節炎と診断した２例

木山　泰之[1)]・佐川麻衣子[1)]・菅　裕美子[1)]・上田　明子[1)]
中村　紘子[1)]・水之江知哉[1)]・加藤　俊平[2)]・坂下　知久[2)]

１）独立行政法人国立病院機構　呉医療センター・中国がんセンター　産科婦人科
２）JA 尾道総合病院　産婦人科

Two cases of fever of unknown origin during pregnancy diagnosed as histiocytic necrotizing lymphadenitis

Yasuyuki Kiyama・Maiko Sagawa・Yumiko Kan・Akiko Ueda・Hiroko Nakamura
Tomoya Mizunoe・Shunpei Kato・Tomohisa Sakashita

1）Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center
2）Department of Obstetrics and Gynecology, JA Onomichi General Hospital

組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）は，上気道症状と発熱，頸部リンパ節腫大を伴う比較的稀な疾患である。好発年齢は20～35歳で，男女比は１：２と女性に多く認められるにも関わらず，妊娠合併例の報告は非常に少ない。また，時に肝逸脱酵素の上昇を伴うことがある。原因は不明で，多くは自然に軽快する予後良好な疾患だが重症例ではステロイドの投与を要する。今回我々は，妊娠中に発症した組織球性壊死性リンパ節炎の２例を経験したので報告する。
【症例１】25歳，２妊１産。妊娠29週０日，38℃台の発熱と頸部リンパ節腫脹を認めた。妊娠29週６日，解熱せず精査加療目的に当院へ紹介された。妊娠30週１日に頸部リンパ節生検を施行した。病理組織所見は組織球性壊死性リンパ節炎の像であった。妊娠30週２日よりステロイド内服を開始し，翌日より解熱した。内服４日目からステロイドを漸減し，妊娠33週５日にステロイド内服を終了した。以降の妊娠経過は良好で，妊娠41週４日に経腟分娩に至った。
【症例２】19歳，１妊０産。一年前に組織球性壊死性リンパ節炎の既往がある。妊娠８週１日，38℃の発熱と悪阻症状のため前医を受診し，尿ケトン体陽性，肝逸脱酵素上昇を認めた。妊娠８週２日，精査加療目的にて当院へ紹介された。頸部リンパ節腫大を認め，身体所見，病歴および既往歴より組織球性壊死性リンパ節炎と診断し，翌日より輸液およびステロイド静注投与を開始した。妊娠９週４日にステロイド投与を終了し，悪阻症状も軽快し退院となった。以降，現在まで当科で妊婦健診を継続しており，再発やその他特記すべき異常なく経過中である。
妊娠中の発熱の原因として，頸部リンパ節の腫大と圧痛を伴う場合は本疾患を念頭に置き診断を行う必要がある。また，妊娠中に本疾患を発症した場合，プレドニゾロン投与によるステロイド治療が有効と考えられる。

Histocytic necrotizing lymphadenitis is a rare disease characterized by fever and cervical lymphadenopathy. We report two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis that developed during pregnancy.
[Case 1] A 25-year-old woman (gravida 2, para 1) presented at 29+0 weeks of pregnancy with fever of approximately 38℃ and cervical lymphadenopathy. Her fever did not resolve, and she was referred to our hospital. A cervical lymph node biopsy was performed at 30+1 weeks of pregnancy. Oral steroids were started at 30+2 weeks of pregnancy, and the fever resolved the next day. Histopathological findings were consistent with histiocytic necrotizing lymphadenitis.
[Case 2] A 19-year-old patient (gravid 1, para 0) with a history of histiocytic necrotizing lymphadenitis was referred to our hospital at 8+2 weeks of pregnancy for consultation and treatment of a fever of 38℃. Infused and intravenous steroids were initiated the next day. The fever improved, and the patient was discharged from the hospital.
It is necessary to consider this diagnosis when a patient has a fever during pregnancy. In addition, when this disease develops during pregnancy, steroid administration should be considered.

キーワード：組織球性壊死性リンパ節炎，亜急性壊死性リンパ節炎，菊池病，不明熱，妊娠
Key words：histiocytic necrotizing lymphadenitis, subacute necrotizing lymphadenitis, Kikuchi's disease, fever of unknown origin, pregnancy

緒　　言

組織球性壊死性リンパ節炎（histiocytic necrotizing lymphadenitis）は，1972年に菊池ら[1)]により報告された原因不明の良性リンパ節炎であり，菊池病（Kikuchi's disease）や菊池・藤本病（Kikuchi-Fujimoto disease），

亜急性壊死性リンパ節炎（subacute necrotizing lymphadenitis）とも呼ばれる。若年女性に好発する上気道症状，発熱および頸部リンパ節腫脹を伴う疾患であり，感冒やインフルエンザ感染症，coronavirus disease 2019（COVID-19）等との鑑別が重要となる。本疾患は比較的稀な疾患であり，特に妊娠中の発症に関する報告は非常に少ない。

今回我々は，妊娠中に発症した組織球性壊死性リンパ節炎の２例を経験したので報告する。

症　例　1

患者：25歳，女性
妊娠分娩歴：２妊１産
既往歴：特記事項なし
家族歴：祖父　肝臓癌
飲酒歴：なし，妊娠前は機会飲酒
喫煙歴：なし
現病歴：

患者は自然妊娠成立後，前医にて妊婦健診を行い，妊娠経過は良好であった。妊娠29週０日，38℃台の発熱と頸部リンパ節腫脹を認めた。妊娠29週２日，フロモキセフ100 mg ３錠分３内服を開始した。妊娠29週３日，外陰部に水疱を認めたため性器ヘルペスを疑われ，バラシクロビル塩酸塩錠500 mg ２錠分２内服を10日間開始した。解熱しないため，妊娠29週６日，精査加療目的にて当院へ紹介され，同日入院した。

身体所見は，右頸部に長母指頭大に腫大したリンパ節を２個認め，圧痛と熱感を伴っていたが，外陰部に水疱や潰瘍などの性器ヘルペスを疑う所見を認めなかった。その他，胸痛や腹痛等，特記すべき身体所見を認めなかった。経腹超音波検査にて胎児および胎盤に特記すべき異常を認めなかった。血液検査データは，WBC

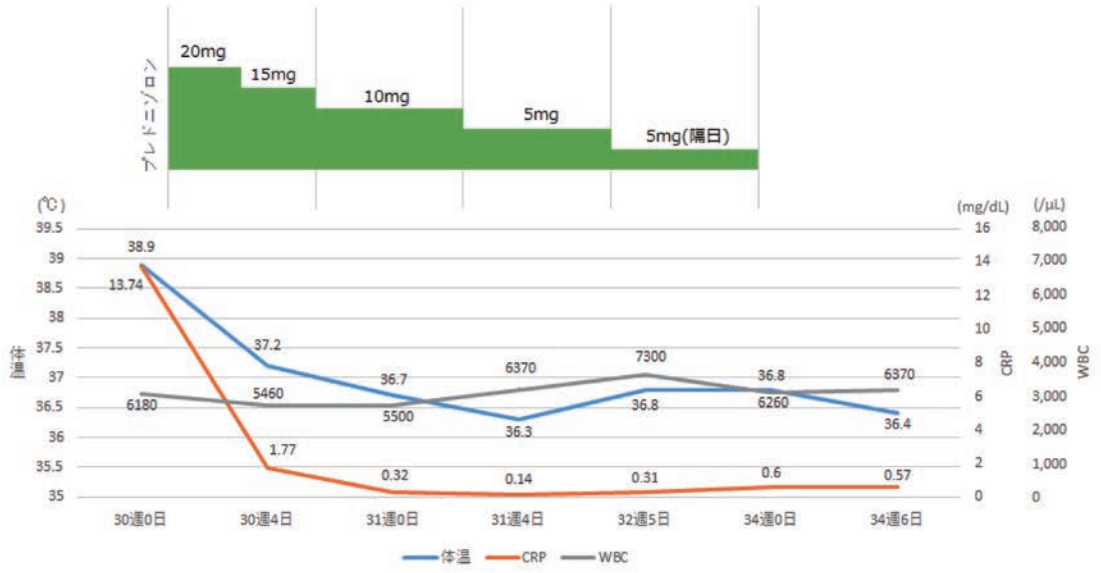


図１　（症例１）プレドニゾロン内服量，熱型，CRP値，WBC値の推移

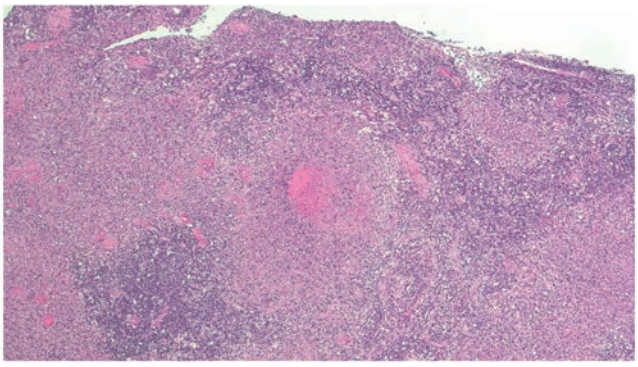


図２　（症例１）頸部リンパ節生検の病理組織像　HE染色　対物５倍
巣状の壊死性病変を認める

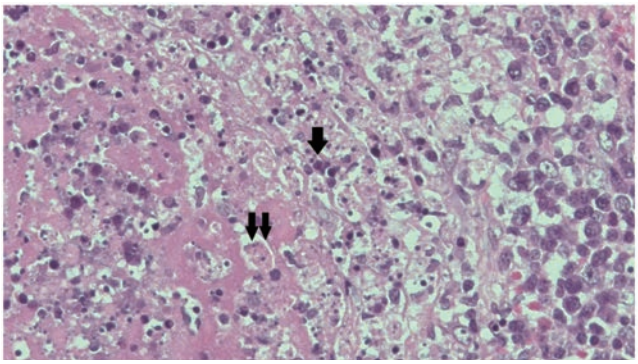


図３　（症例１）頸部リンパ節生検の病理組織像　HE染色　対物40倍
大型化したリンパ球（↓），濃縮変性した核を持つ組織球（↓↓）とその周囲に好酸性細胞質を認める

6,180/μL，好中球 87.3%，CRP 13.74 mg/dL，プロカルシトニン 0.09 ng/dLと感染症が疑われる所見であった。A群β溶連菌迅速試験，インフルエンザウイルス抗原迅速診断検査はともに陰性であった。妊娠30週０日，SARS-CoV-2 RT-PCR検査は陰性であった。

持続する発熱と頸部リンパ節腫大より，組織球性壊死性リンパ節炎を疑い，妊娠30週１日に頸部リンパ節生検を施行し，妊娠30週２日よりプレドニゾロン20 mg/日およびアセトアミノフェン500 mg４錠分４の内服を開始した。妊娠30週３日より37℃台へ解熱したため，妊娠30週５日よりプレドニゾロン投与量を漸減し，妊娠33週５日にプレドニゾロン内服を終了した。

当科初診時以降のプレドニゾロン内服量，熱型および血液検査データの推移を図１に示す。頸部リンパ節生検で得られた病理組織所見は，図２および図３へ示す通り，巣状の壊死像と，その内部や周囲に核破砕片とそれを貪食したマクロファージの増生を認め，リンパ芽球様の大型単核細胞の増生巣を伴っていた。組織球性壊死性リンパ節炎の像と考えられ，悪性所見を認めなかった。以降も順調に経過し，妊娠35週０日に前医へ逆紹介となった。

症　例　２

患者：19歳，女性
妊娠分娩歴：１妊０産
既往歴：18歳　組織球性壊死性リンパ節炎
家族歴：特記事項なし
飲酒歴：なし
喫煙歴：なし
現病歴：

患者は一年前に発熱を契機に近医を受診し，39℃台の発熱と頸部リンパ節腫脹を認め，リンパ節生検にて組織球性壊死性リンパ節炎と診断された既往がある。自然妊娠成立後，前医で妊娠を確認，分娩予定日を決定された。妊娠８週１日，38℃の発熱と悪阻症状，尿ケトン体定性検査２+であり，肝逸脱酵素上昇を認めた。妊娠８週２日，精査加療目的にて当院へ紹介され，同日入院した。

血液検査データは，WBC 7,900/μL，好中球 86.1%，CRP 0.99 mg/dL，AST 163 U/L，ALT 649 U/L，LDH 383 U/Lと炎症所見は軽度であったが肝逸脱酵素の著明な上昇を認めた。HBs抗原検査，HCV抗体検査はいずれも陰性であった。頸部リンパ節の腫脹を認めた。身体所見，病歴，および既往歴より組織球性壊死性リンパ節炎を強く疑った。悪阻症状および倦怠感のため食事や内服が困難であったため，妊娠８週３日，輸液ならびにプレドニゾロン30 mg/日静注投与を開始し，解熱と同時に悪阻症状や倦怠感も改善した。妊娠８週５日よりプレドニゾロン投与量を漸減し，妊娠９週４日にステロイド投与を終了し，退院となった。

当院初診時以降のプレドニゾロン投与量および血液検査データの推移を図４に示す。以後，現在まで当科で妊婦健診を継続しており，再発やその他特記すべき異常なく経過中である。

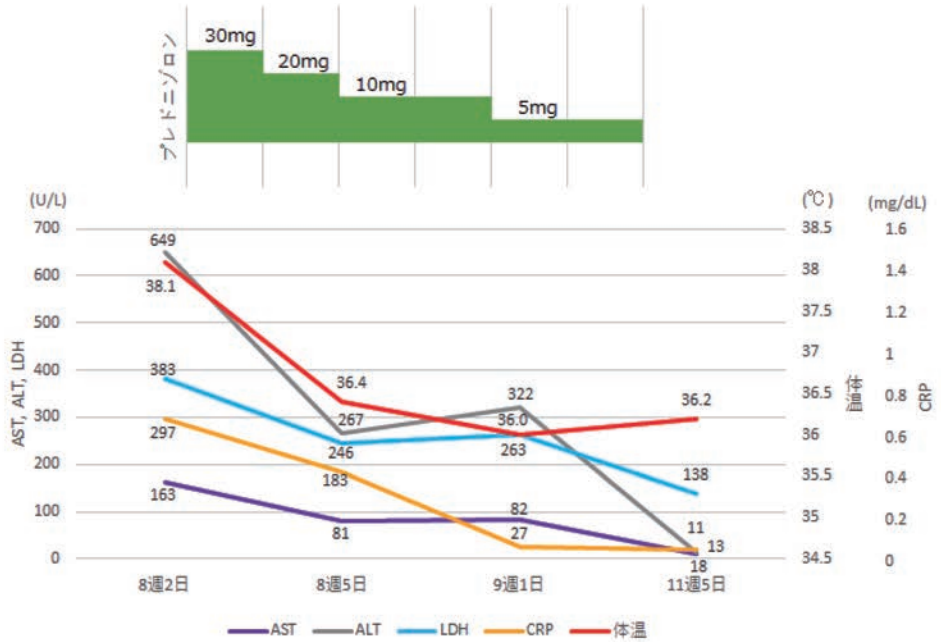


図４　（症例２）プレドニゾロン静注量，AST値，ALT値，LDH値，CRP値の推移

考　　案

組織球性壊死性リンパ節炎は，特異な組織像のリンパ節病変を伴う予後良好な疾患である。前駆症状として扁桃腫大を伴う上気道症状が出現し，それと前後して，圧痛を伴う頸部リンパ節腫脹を来すことが多い。好発年齢は20～35歳で，男女比は１：２である。約40%の症例に38℃以上の発熱を認め，リンパ節腫脹は多くが一側性で頸部に限局するとされる[3]。血液検査所見では，約20%の症例で１～２%の異型リンパ球が末梢血中にみられ，その他LDH，AST，ALT，CRPの上昇を認めることが多いとされる[4]。多くは１～２か月以内に自然治癒するが，数か月～数年以内に約５%が再発する[3]。確定診断としてはリンパ節生検が必要で，大型化または芽球化したリンパ球および組織球の存在により診断する[3]。組織球性壊死性リンパ節炎は，1972年に菊池[1]により報告された。続いて藤本ら[2]により同様の症例が報告され，その後このような病変の存在が世界的に知られるようになった。東洋人に多くみられるが白人は比較的稀であり，黒人にはきわめて稀であることが明らかとなっている。特に，妊娠中における本疾患の症例報告は少ない。表５に今回の症例を含めた過去の症例の概要を示す。本疾患の原因については，Epstein-barr virusの関与や，Human herpesvirus ６型，８型との関連も指摘されていたが，直接的な原因は未だ不明である[3]。

症例１はCOVID-19との鑑別を含めた近医からの紹介症例である。本疾患の鑑別に最も有用であった所見は右頸部のリンパ節腫大であり，発熱患者における頸部リンパ節の触診の重要性を再認識すべきと考える。また，症例２は肝逸脱酵素の上昇を伴う不明熱の精査目的の紹介症例である。ステロイドの投与により発熱とともに肝逸脱酵素の改善を認めた。本症例においても，頸部リンパ節腫大の身体所見，本疾患の既往歴が診断の手掛かりとなり，悪阻による肝逸脱酵素上昇と鑑別することができた。妊娠中の肝逸脱酵素を伴う疾患としてウイルス性肝炎やHELLP症候群，急性妊娠性脂肪肝等，母体および児の予後に大きく影響する疾患が存在するため，このような場合においても本疾患を鑑別として考慮すべきである。

本疾患は若年女性に好発する発熱性疾患という特徴から，妊婦にもしばしば生じる疾患と考えられるが，報告が少ない理由としては，その臨床症状から感冒と誤診される可能性が高いこと，多くは自然に症状が軽快することから精査される症例が少ないこと等が考えられる。また，本疾患に関する特異的な治療法は無く，対症療法が中心となる。大島[3]は症状が重篤な際には，症状改善を目的としたステロイド治療が有効であるとしている。ステロイドの種類や投与量に関して一定した見解は得られていないが，Altuntas et al.[5]はプレドニゾロンを１ mg/kg/日投与し症状が改善したと報告している。プレドニゾロンは11β-HSD2による代謝を強く受け，胎児臍帯血/母体血総薬物濃度比は約1.0と低いため，膠原病など母体を標的とした治療を行う場合は，胎児移行性が低いプレドニゾロンを用いることが勧められている。妊娠中の本症に対しては早期の症状改善を目的としたプレドニゾロン投与によるステロイド治療を考慮する必要があると考える。

結　　語

組織球性壊死性リンパ節炎は若年女性に好発する上気

表５　今回の症例を含めた，過去に報告された妊娠中に発症した組織球性壊死性リンパ節炎８症例の概要

著者	地域	年齢	発症週数	菊池病の既往	症状・所見	肝逸脱酵素上昇	治療内容	分娩週数	分娩形式	母体転帰	児転帰
Altuntas F[5]	中東	28歳	—	無	発熱(39℃台) 頸部リンパ腫大	有	プレドニゾロン	満期	—	良好	良好
Phupong V[6]	アジア	28歳	8週	有	鎖骨上窩リンパ節腫大	—	プレドニゾロン	38週	吸引分娩	良好	良好
Venizelos ID[7]	欧米	37歳	20週	無	発熱(39.4℃) 頸部リンパ節腫大	—	自然軽快	—	—	良好	良好
Mayooran N[8]	欧米	24歳	18週	無	発熱 頸部リンパ節腫大	—	ペニシリン アセトアミノフェン	—	—	良好	良好
Alijotas RJ[9]	欧米 (アフリカ人)	39歳	28週	有	発熱	—	自然軽快	34週	選択的帝王切開（品胎）	良好	—
DuBois RE[10]	欧米	—	初期	無	発熱 頸部リンパ節腫大	—	—	満期	—	良好	良好
症例１	日本	25歳	29週	無	発熱(38℃台) 頸部リンパ節腫大	無	プレドニゾロン アセトアミノフェン	41週	経腟分娩	良好	良好
症例２	日本	19歳	8週	有	発熱(39℃) 頸部リンパ節腫大	有	プレドニゾロン	—	—	—	—

道症状と発熱，頸部リンパ節腫大を伴う疾患であり，妊婦における不明熱の原因として本疾患を鑑別する必要がある。症状改善にはプレドニゾロン投与によるステロイド治療が有用である。

付　　記

本稿は，開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。

文　　献

1）菊池昌弘．特異な組織像を呈するリンパ節炎について．日血会誌 1972；35：379-380.
2）藤本吉秀，小島靖，山口和克．頸部の亜急性壊死性リンパ節炎―新しい病態の提唱―．内科 1972；30：920-927.
3）大島孝一．組織球性壊死性リンパ節炎の病理と臨床：小児感染免疫 2013；25：175-179.
4）田村隆行，谷尾和彦，小谷勇，領家和男：組織球性壊死性リンパ節炎の１例：日本口腔外科 2013；59：230-234.
5）Altuntas F, Sari I, Canoz O, Yildiz O, Eser B, Cetin M, Unal A. Kikuchi-Fujimoto Disease: A rare but important cause of fever and lymphadenopathy in pregnant women: American Journal of Hematology 2006; 81: 118-120.
6）Phupong V, Poomtavorn Y: Kikuchi disease during pregnancy: Archives of Gynecology and Obstetrics 2006; 273: 393-396.
7）Venizelos ID, Vakalopoulou S, Sioutopoulou D, Garipidou V. Recurrent Kikuchi's disease during pregnancy: Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavia 2005, 84: 404-409.
8）Mayooran N, O'Cathain E, Bresnihan MN, Patil N. Kikuchi-Fujimoto disease: an usual cause of neck swelling in pregnancy: British Medical Journal 2015; 10: 206505.
9）Alijotas RJ, Casellas CM, Ferrer OR, Cabero RL, Vilardell TM. Recurrent Kikuchi-Fujimoto disease during pregnancy: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2008; 140: 144-145.
10）DuBois RE, Bondell S, Krissman PH. Kikuchi-Fujimoto syndrome during pregnancy: Southern Medical Journal 1991; 84(8): 1029-30.

【連絡先】
木山　泰之
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：ps728.yacky@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.331-336

子宮型羊水塞栓症に対してフィブリノゲン製剤を使用し救命しえた１例

宇山　拓澄・藤田真理子・加藤　俊平・田中　教文・坂下　知久

JA 尾道総合病院　産科婦人科

Uterine-type amniotic fluid embolism treated with fibrinogen concentrate: A case report

Takuto Uyama・Mariko Fujita・Syunpei Kato・Norifumi Tanaka・Tomohisa Sakashita

Department of Obsterics and Gynecology, JA Onomichi General Hospital

羊水塞栓症は母体血中に流入した羊水に対するアナフィラクトイド反応が主病態とされているが，子宮局所にアナフィラクトイド反応が発症し，重症の子宮弛緩症と短時間で進行する播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation: DIC）を特徴とする子宮型（DIC先行型）羊水塞栓症という新たな概念が提唱されており，輸血や抗DIC療法を施行してもDICにより妊産婦死亡に至る場合がある。産科危機的出血に対してフィブリノゲン製剤は保険適応外使用であるが，止血困難なDIC症例への有効性が報告されている。今回子宮型羊水塞栓症による産科危機的出血に対してフィブリノゲン製剤を使用することで子宮動脈塞栓術（UAE）が可能となり救命できた症例を経験したので報告する。

症例は37歳初産婦，妊娠糖尿病のため妊娠39週３日に分娩誘発を施行した。分娩直前に突然，胎児機能不全となり吸引分娩とクリステレル圧出法で娩出した。娩出後より大量の子宮出血が始まり，子宮収縮剤投与を行うも止血に至らなかった。フィブリノゲン値が測定感度以下でありFFP投与を行うも，十分な止血は得られなかったのでフィブリノゲン製剤３g投与したところ，出血の勢いが低下したためUAEを施行でき救命に成功した。分娩直後の出血量は約5,500ｇ，使用した血液製剤は赤血球濃厚液（RBC）32単位，新鮮凍結血漿（FFP）30単位，濃厚血小板 30単位，フィブリノゲン製剤３g，AT-Ⅲ製剤1,500単位であった。

止血困難な産科危機的出血例，特に低フィブリノゲン血症においてフィブリノゲン製剤の使用は有効であり，凝固能が改善することで外科的療法の実施も可能となるため，より効果的な止血を得ることができる。特にFFP投与が大量に必要な症例に対してフィブリノゲン製剤投与は有用と考えられた。

Amniotic fluid embolism is an anaphylactoid reaction to the amniotic fluid entering the maternal blood, but in uterine-type (preceding disseminated intravascular coagulation (DIC)) amniotic fluid embolisms, the anaphylactoid reaction develops locally in the uterus, and is characterized by severe uterine laxity and DIC that progresses rapidly. A 37-year-old primipara woman had labor induced at 39 weeks of gestation due to gestational diabetes. Before delivery, non-reassuring fetal status was observed, which necessitated forced delivery. She began bleeding heavily after delivery, and uterotonic agents did not stop the bleeding. Since the fibrinogen level was insensitive to measurement, fresh-frozen plasma (FFP) was administered; however, sufficient hemostasis was not achieved. Therefore, fibrinogen concentrate was administered, and coagulation improved. Uterine artery embolization was then performed, and the patient was saved because bleeding decreased. The use of fibrinogen concentrate is effective in obstetric crises with bleeding where hemostasis is difficult, especially in cases with hypofibrinolysis syndrome. The improvement in coagulation enables surgical treatment to be performed, so that more effective hemostasis can be achieved. In particular, the administration of fibrinogen concentrate was considered useful for those cases requiring a large amount of FFP.

キーワード：子宮型羊水塞栓症，フィブリノゲン製剤，播種性血管内凝固症候群，アナフィラクトイド反応
Key words：uterine-type amniotic fluid embolism, fibrinogen concentrate, disseminated intravascular coagulation, anaphylactoid reaction

緒　　言

羊水塞栓症は母体血中に流入した羊水に対するアナフィラクトイド反応が主病態とされている。発症率は２～３万分娩に１例と報告されており，典型例では分娩中，分娩直後に呼吸困難，呼吸不全，意識障害，ショック・心停止，子宮出血などの症状を呈する。また播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation: DIC）を合併し止血に難渋するケースがほとんどである。また金山らは全身ではなく子宮局所にアナフィラクトイド反応が発症し，重症の子宮弛緩症と短時間で進行するDICを特徴とする，子宮型（DIC先行型）羊水塞栓症（本稿では以下子宮型羊水塞栓症）という新たな概念を提唱している[1)-4)]。DICに対して輸血

や抗DIC療法を施行しても止血困難な場合もあり，フィブリノゲン製剤は保険適応外であるが使用を考慮しても良いとされている[4]。今回，分娩直後より大量の出血を来し，産科危機的出血に対してフィブリノゲン製剤を使用し救命しえた子宮型羊水塞栓症の１例を経験したので報告する。

症　　例

患者：37歳　161 cm　68.8 kg（非妊時体重57 kg）
妊娠分娩歴：３妊０産（自然流産１回，人工妊娠中絶１回）
合併症：妊娠糖尿病，子宮筋腫（子宮底部漿膜下3.7 cm，子宮右側2.6 cm）
現病歴：人工授精にて妊娠成立。前医で妊娠管理を行われており，妊娠26週２日の75 gOGTTで２点陽性（75－183－173）であった。妊娠30週３日，当院に紹介となり妊婦健診を継続した。血糖値はインスリンによりコントロールは良好であった。

妊娠39週１日，妊娠糖尿病のため分娩誘発目的の入院とし，メトロイリーゼで頸管拡張を行い，妊娠39週３日，午前８時からオキシトシンによる誘発分娩を開始した。15時20分に早期破水し，内診所見は開大２cmで児頭はSt－3（骨盤入口上）にあり，羊水混濁はなかった。オキシトシン20ミリ単位/分で分娩誘発を行っていたが，17時18分，突然，高度遅発一過性徐脈および高度遷延一過性徐脈が出現した（図１）。内診所見は開大

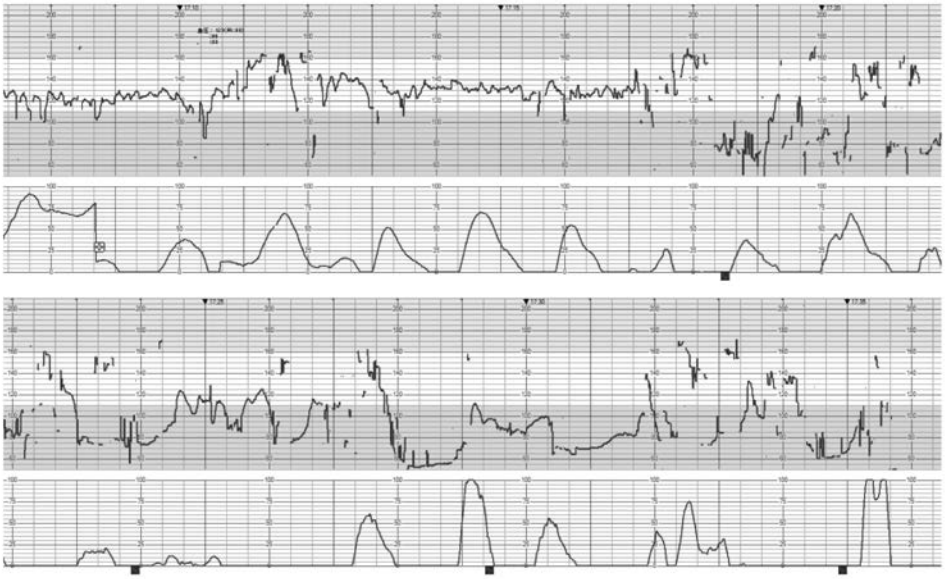


図１．胎児心拍陣痛図
突然生じた高度遅発一過性徐脈および高度遷延一過性徐脈。

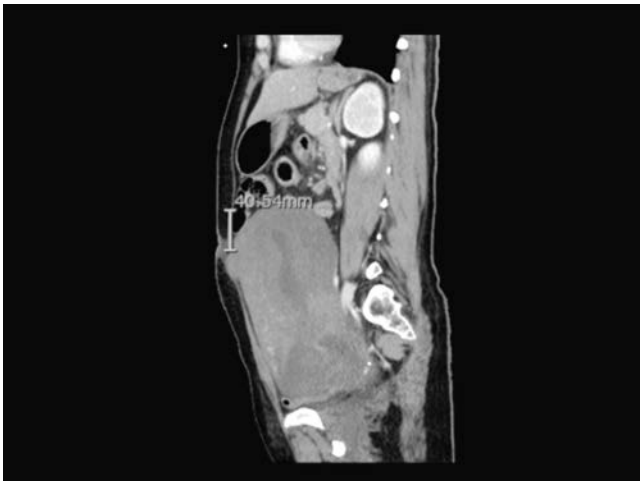


図２．腹部造影CT
明らかな血管外濾出は認めなかったが，子宮底は臍上４cmと弛緩していた。

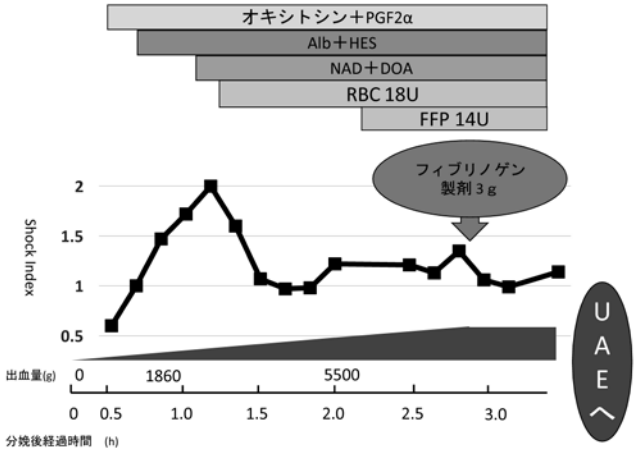


図３．Shock Indexの推移および輸血，薬剤，出血量
注：HES：人工膠質液　NAD：ノルアドレナリン　DOA：ドパミン

７cmで児頭はSt＋2（濶部下腔）にあり，分娩進行していた。体位変換，酸素投与を行ったが，子宮頻収縮を認め胎児心拍数が回復しなかったため急速遂娩の方針とした。17時25分，子宮口全開大，さらに児頭の下降を認めたため吸引分娩とクリステレル圧出法で17時35分に経腟分娩となった。胎盤は速やかに娩出され，胎盤欠損や卵膜遺残なく，胎盤早期剥離を疑うような血塊の付着も認めなかった。

出生児は体重 2,890 g，男児，Apgar score：７点（１分後，皮膚色０点，呼吸１点），８点（５分後，皮膚色１点，呼吸１点），臍帯動脈血pH 7.033，臍帯静脈血pH 7.089であった。

分娩後，オキシトシン５単位の静脈注射し，オキシトシン５単位入りの点滴を施行したが，子宮底臍下１横指，硬度良好であるものの少量出血が持続していた。頸管裂傷は認めなかった。腟壁裂傷部の縫合を開始したが，持続出血があるためメチルエルゴメトリン0.2 mgの筋肉注射，オキシトシン５単位の静脈注射を行った。しかし子宮は弛緩し，出血が持続するため可及的にヨードホルムガーゼによる子宮内タンポナーデを行い，再度裂傷部の縫合を再開したが，間もなくヨードホルムガーゼを超えて持続出血を認めた。静脈ルートを追加で確保後にヨードホルムガーゼを抜去し，再度ヨードホルムガーゼ挿入を行った。この時点で出血量は800 gであった。分娩後30分，縫合終了したが，子宮からの出血は持続しており，血圧90/51 mmHg，脈拍：92/分とShock Index（SI）＞１となったため，オキシトシン５単位/時間とPGF2α 600 mg/時間の持続投与を開始とした。分娩後40分，血圧68/38 mmHg，脈拍：104/分とSI＞1.5となったためドパミン開始し，膀胱留置カテーテルを挿入したところ，肉眼的な血尿を認めた。産科危機的出血と診断し，赤血球濃厚液（RBC）および新鮮凍結血漿（FFP）のオーダー及び麻酔科医師に応援を依頼した。分娩後50分，総出血量が2,000 gとなり血圧50/24 mmHg，脈拍：101/分とSI＞2となったためドパミンとエフェドリンで昇圧を図りつつ，人工膠質液，アルブミン製剤急速投与を開始した。この時点で，Hb 4.3 g/dL，PLT 12.0万/μL，Fibrinogen測定不可，FDP 1,200 μg/mL以上であった。産科DICスコアは21点であり，直ちに内頸静脈ルートと動脈ラインを確保した。分娩後70分，ノルアドレナリンを追加，RBCを急速投与開始しSIは徐々に改善した。ここまでの出血量は5,500 gであった。分娩後120分，子宮は軟であったが血圧104/47 mmHg，脈拍：113/分とSI＜1.5となったため，速やかにCT室に移動し造影CTを施行した。明らかな血管外濾出や，出血点は認めなかったが，子宮底は臍上４cmであった（図２）。CT後はICUに入室し集学的治療を行った。分娩後140分，FFPが解凍したため急速投与を開始した。分娩後170分，RBC計10単位，FFP計６単位投与するもHb 2.4 g/dL，PLT 3.9万/μL，Fibrinogen 25 mg/dL以下，FDP 126.9 μg/mLであり非凝固性の出血が持続し不穏状態となったため，呼吸循環管理目的に気管内挿管を行った。分娩後190分，RBC計14単位，FFP計12単位投与するも非凝固性の出血が持続していたため，フィブリノゲン製剤３gを投与したところ出血の勢いが低下し，血管造影室への移動が可能となり，止血目的に子宮動脈塞栓術（UAE）を行う方針とした（図３）。移動前にはHb 6.1 g/dLまで改善していた。分娩後230分，血管造影室に移動し，両側子宮動脈を塞栓したところ（図４）出血は減少し，RBCの急速投与をしなくともSI：１前後

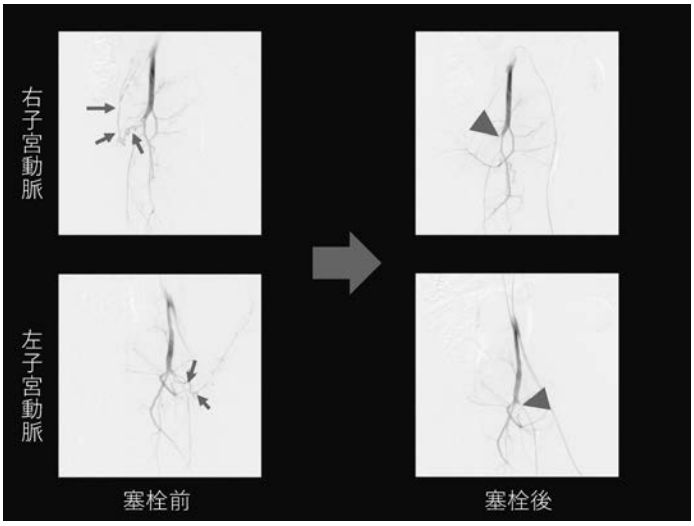


図４．子宮動脈塞栓術画像
子宮動脈からの明らかな血管外濾出は認めなかったが，塞栓することで出血が少量となった。
子宮動脈（→）と，子宮動脈塞栓後（△）。

で推移するようになった。術後はICUでの呼吸循環管理を継続し，AT-Ⅲ製剤1,500単位の投与も行った。帰室後の採血ではHb 6.3 g/dL，PLT 3.3万/μL，Fibrinogen 199 mg/dL，FDP 49.3 μg/mLと改善を認めた。この際にA群β溶連菌抗原迅速試験も提出したが陰性であった。

術後２日目に抜管したが，術後４日目に酸素化不良があったため血栓症除外目的に造影CTを施行したところ，両側胸水を認めたため，フロセミドの内服を開始した。術後７日目の胸部レントゲン写真で両側胸水が減少していることを確認し，術後８日目に退院となった。

分娩直後の総出血量は約5,500 g（総出血は約10L），血液製剤使用量はRBC 32単位，FFP 30単位，濃厚血小板30単位，フィブリノゲン製剤３g，AT-Ⅲ製剤1,500単位であった。

胎盤病理を提出したが，明らかな異常所見は認めなかった。

UAE後に採取した血清を浜松医科大学産婦人科教室に送った結果，Zn-CP1＜1.6 pmol/mL（cut off 1.6 pmol/mL），STN 16.0 U/mL（≦45.0 U/mL），C3 69.0 mg/dL(非妊時80～140 mg/dL)，C4 15.0 mg/dL(非妊時11.0～34.0 mg/dL)，C1インヒビター活性48.0 %（≧42.0 %）とC3が基準値外であった。

考　察

羊水塞栓症は羊水が母体に流入して肺塞栓が発症すると考えられていたが，近年羊水による物理的塞栓よりはアナフィラクトイド反応による発症機序が主なものと考えられている[1-4]。アナフィラクトイド反応は，心臓や肺，子宮など全身で生じ，またフィブリノゲンも分解されフィブリノゲン値が減少するため，心肺虚脱やDICが発症する。もともと病理学的に肺血管内に胎児・羊水成分を認めることで診断される疾患であるが，救命するためには臨床的に羊水塞栓症と早期診断することが重要であるため，臨床的羊水塞栓症の診断基準が設けられている（表２）[3]。さらに金山らは臨床所見から羊水

表１．血液検査

	分娩前	分娩後50分	分娩後170分	UAE直後（分娩後330分）	UAE翌日
RBC（×10⁴/μL）	392	132	70	204	279
Hb（g/dL）	11.7	4.3	2.4	6.3	8.7
Hct（%）	37.2	12.6	≦10.3	17.3	24.3
Plt（×10⁴/μL）	16.9	12	3.9	3.3	6
PT（%）		12	23	60	70
APTT（秒）		93.9	106.6	40.1	34.9
Fibrinogen（mg/dL）		測定不能	≦25	199	253
FDP（μg/mL）		≧1,200	126.9	49.3	28.9
D-dimer（μg/mL）			64.3	18.2	11.4
AT-Ⅲ（%）		41	25	59	71

表２．臨床的羊水塞栓症の診断基準(文献３より引用)

① 妊娠中または分娩後１２時間以内に発症した場合

② 下記に示した症状・疾患（1つまたはそれ以上でも可）に対して集中的な医学治療が行われた場合

A) 心停止

B)呼吸不全

C)播種性血管内凝固症候群

D)分娩後２時間以内の原因不明の大量出血（1,500mL以上）

③ 観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合

以上の３つを満たすものと臨床的羊水塞栓症と診断する。

塞栓症を「突然，呼吸停止・心停止するケース：心肺虚脱型」と「分娩後出血性ショックになるケース：子宮型（DIC先行型）」に分類している。心肺虚脱型は胸痛，呼吸苦，意識消失，原因不明の胎児機能不全，不穏などを初発症状とすることが多い。一方，子宮型羊水塞栓症は，胎盤娩出後のサラサラした非凝固性器出血が初発，重症の子宮弛緩症を併発，短時間に進行するDIC（発症から１時間程度でフィブリノゲン値が100～150 mg/dL以下になることが多い）とされている。日本産科婦人科周産期学会委員会は子宮型羊水塞栓症の早期診断基準を「子宮底が臍上２横指（３～４cm）以上かつ子宮筋層が浮腫状で非常に柔らかい，かつフィブリノゲン値が150 mg/dL以下」[5]としている。本症例では臨床的羊水塞栓症の診断基準（表２）の①，②のC）とD），③を満たしていた。またフィブリノゲン値は測定不能であり，かつ子宮収縮不良を満たしており，子宮型羊水塞栓症と考えられた。しかし，初発症状としては原因不明の胎児機能不全を呈しており心肺虚脱型に特徴的な症状も示しており，両病態が混合している可能性も考えられる。

羊水塞栓症の血清マーカーとして羊水や胎便中に含まれるZn-CP1やSTNを用いられる。いずれのマーカーも特異度は100％であり，検出されれば肺動脈に羊水成分が存在すると判断できるが，大量輸液，大量輸血後の検体であった場合は検出されないことがある。子宮型羊水塞栓症では羊水マーカーの検出率は低く，C3，C4の著明低下，IL-8の高値が特徴的とされている[6]。これは母体循環系に流入する羊水は少なくても，羊水と母体免疫系との接触により子宮にアナフィラクトイド反応が生じることでDICが生じていると考えられている。本症例では大量輸液，輸血前の血液検体が保存できなかったが，治療後の検体でC3の低下を認めており，治療前は著明に低下していた可能性が示唆される。

羊水塞栓症の発症のリスクとして，羊水成分が母体血中に流入しやすい状況が考えられている。具体的には展退していない頸管の人工破膜，頸管裂傷，吸引分娩や鉗子分娩，妊娠高血圧症候群，前置胎盤などが挙げられており，注意が必要である。また，Marian et al.の報告によると羊水塞栓発症のリスクとして，分娩誘発（オッズ比3.82），多胎分娩（オッズ比10.9），帝王切開術（オッズ比8.84）である[7]。本症例でも分娩誘発中の自然破水後に羊水塞栓症を発症していた。

2010年から2019年の期間において妊産婦死亡数は約40～50例で推移し，原因として最も多かったのが産科危機的出血で19％，心肺虚脱型羊水塞栓症は12％であった。産科危機的出血の最多死亡原因は，子宮型羊水塞栓症（45％）であるが，年次推移で見ると2016年以降は減少してきている。産科危機的出血は30分～４時間未満で心肺停止例が多く比較的急に病態が進行するが，心肺虚脱型羊水塞栓症ほど急速ではなく，子宮型羊水塞栓に対する認識の広がりによる早めの対応が救命に繋がっている可能性がある[8]。そのため疑った際には，初期対応と並行してマンパワーを集め，①出血性ショックへの対応，②DICへの対応，③子宮弛緩への対応を考える必要がある。子宮型羊水塞栓においては出血とDIC対策が重要でこれらを早期から行わなければショックから離脱できない。FFPの早期からの大量投与が重要であり，まずはFFP（10～15単位）とAT-Ⅲ製剤3,000単位を中心とした輸血が大切である。しかし，フィブリノゲン値測定は結果が出るまで時間がかかること，またFFPの解凍に時間を要することを考慮すると，サラサラとした非凝固性の出血を認める際にはフィブリノゲン値の結果が出る前でもFFPを依頼し，躊躇なく投与開始することも必要である。フィブリノゲン値が150 mg/dLに満たない場合はフィブリノゲン製剤や遺伝子組み換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤投与も考慮する[9, 10]。フィブリノゲン製剤１gはFFP４単位前後に相当し，投与によりフィブリノゲン値は約40 mg/dL上昇すると報告されており，その上昇値は個体差が少ない[11]。そして薬物療法で十分な止血効果が得られない場合は，外科的療法を考慮する。まずバルーンタンポナーデを挿入し出血が減少するか見る。効果が得られなければUAEも考慮されるが，子宮にアナフィラトキシンが大量発生していることが多く，子宮全摘術により大量のアナフィラトキシンが除去され病態が改善に向かうことが多いため，止血に難渋する場合は子宮摘出を躊躇してはいけないとされている[12]。本症例においては，日中の分娩誘発後の発症であり，マンパワーが多く，迅速な対応により速やかに集学的治療を行うことができたが，分娩40分後にFFPを依頼し，解凍するまでに時間がかかり投与開始が分娩後140分と時間がかかっている。フィブリノゲン製剤を投与後に凝固能が改善し，出血の勢いが低下したことでUAE施行が可能となったことから，止血困難な産科危機的出血例，特に低フィブリノゲン血症においてフィブリノゲン製剤の使用は有効であり，凝固能が改善することで，外科的療法の実施も可能となるためより効果的な止血を得ることができる。特にFFP投与が大量に必要な症例に対して，投与まで時間がかかると判断した段階でフィブリノゲン製剤投与を行うことも有用であると考えられる。

結　　語

分娩誘発後の子宮型羊水塞栓症の１例を経験した。早急なマンパワーの確保，迅速な輸血，集学的治療，抗DIC療法が救命に重要であることを再認識させられた。特にFFP依頼から投与まで時間がかかるため，発症早期にフィブリノゲン製剤を投与することで，迅速に外科的

療法を行える可能性が高くなると思われる。

文　　献

1）Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J, Ikeda T. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37(1): 58–63.

2）小田智昭，田村直顕，金山尚裕．8．子宮型羊水塞栓症．産科と婦人科 2017；5：563–570.

3）Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40(6): 1507–1517.

4）金山尚裕．羊水塞栓症．日本周産期・新生児医学会雑誌2016；52：803–814.

5）日本産科婦人科学会周産期委員会．妊産婦・胎児死亡減少のための小委員会報告．日産婦誌 2017；69：1467–1469.

6）Benson M, Kobayashi H, Silver R, OI H, Greenberger P, Terao T. Immunologic Studies in Presumed Amniotic Fluid Embolism. Obstetrics & Gynecology 2001; 97(4): 510–514.

7）Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk J. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. Obstetrics & Gynecology 2010; 115(5): 910–917.

8）妊産婦死亡症例検討評価委員会．母体安全への提言．2019；vol.10：9–21.

9）牧野真太郎．産科出血の止血処置フィブリノゲン療法．Thrombosis Medicine 2017；7(1)：10–15.

10）後藤未奈子，土肥聡，村元美幸，加藤明澄，市塚清健，長塚正晃．産科危機的出血に対し遺伝子組み換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤を使用し，救命しえた1例．日本周産期・新生児医学会雑誌 2017；53(4)：1077–1082.

11）Kikuchi M, Itakura A, Miki A, Nishibayashi M, Ikebuchi K, Ishihara O. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 770–776.

12）金山尚裕．産科出血とDIC，羊水塞栓症．ICUとCCU 2018；42(6)：367–374.

【連絡先】
宇山　拓澄
JA 尾道総合病院産科婦人科
〒722-8508　広島県尾道市平原 1-10-23
電話：0848-22-8111　FAX：0848-23-3214
E-mail：t-uyama320922@outlook.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.337–341

卵巣テストステロン産生成人型顆粒膜細胞腫の診断に卵巣動静脈血サンプリングが有用であった１例

伊勢田侑鼓・藤原　久也・榎園　優香・日比野佑美・勝部　泰裕・卜部　理恵

中国労災病院　産婦人科

A case of ovarian adult granulosa cell tumor with useful ovarian arteriovenous blood sampling for the diagnosis of ovarian testosterone-producing tumor

Yuko Iseda・Hisaya Fujiwara・Yuka Enokizono・Yumi Hibino・Yasuhiro Katsube・Rie Urabe

Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai Hospital

症例は37歳。月経不順を主訴に近医を受診し，経腟超音波検査で左付属器腫瘤を認め，当科を紹介受診した。子宮頸部細胞診はNILM。造影MRI検査で，左卵巣にT1強調像で低信号，T2強調像で高信号の３×３×４cm大の内部に嚢胞を含む充実性腫瘤を認めた。末梢血液中のエストラジオール29.7 pg/mL，テストステロン107.7 ng/dLとテストステロンが高値であった。腫瘍マーカー検査ではCEA <0.50 ng/dL，CA19-9 6.4 U/mL，CA125 6.0 U/mLと基準値内であった。ホルモン産生卵巣腫瘍を疑い，開腹手術を施行した。卵巣動静脈血のサンプリングを行い，卵巣動脈血中テストステロン68.4 ng/dL，卵巣静脈血中テストステロン2383.5 ng/dLであった。左付属器を摘出し，術中迅速病理検査で顆粒膜細胞腫の診断で，腹式単純子宮全摘術，両側付属器摘出術，大網切除術を施行した。腹腔洗浄細胞診は陰性であった。病理肉眼所見は，左卵巣に５×4.5 cm大，黄色調の境界明瞭な腫瘤を認め，腫瘤中央には出血巣が存在していた。術後病理組織検査では，大半はびまん型の成人型顆粒膜細胞腫の像よりなり，核分裂像はほとんど認めず，Ki67陽性率も１％程度であった。しかし，腫瘍細胞の一部に，核が腫大し，円形化，好酸性で豊かな細胞質を有する領域の混在を認め，しばしば核分裂像を認めた。Ki67陽性率も高いところでは30％を超えており，若年型の顆粒膜細胞腫にも類似していた。最終診断は，成人型顆粒膜細胞腫，手術進行期分類はＩＡ期であった。末梢血液中のテストステロン値は術後42日目には21.3 ng/dLと低下し，術後５年３ヶ月時点で再発所見を認めない。テストステロン産生腫瘍は，主に副腎由来または卵巣由来であり，卵巣動静脈血サンプリングが局所診断として有用であった。

A 37-year-old woman was referred to our department for detailed examination and treatment of an intra-abdominal tumor. Contrast-enhanced pelvic magnetic resonance imaging revealed a solid mass containing a cyst in the left ovary (size, 3 cm × 3 cm × 4 cm). Estradiol (29.7 pg/mL) and testosterone (107.7 ng/dL) were high in peripheral blood. CEA (<0.50 ng/dL), CA19-9 (6.4 U/mL), and CA125 (6.0 U/mL) were within limits. A hormone-producing ovarian tumor was suspected, and surgery was performed. Ovarian arterial and venous blood were sampled, and testosterone levels in each were 68.4 ng/dL and 2383.5 ng/dL, respectively. Left salpingo-oophorectomy was performed, and a diagnosis of granulosa cell tumor was made on rapid pathological examination. Therefore, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and omentectomy were performed. Gross pathological findings revealed a 5 cm × 4.5 cm large, yellowish, well-defined tumor in the left ovary, with a hemorrhagic lesion in the center of the tumor. It was finally diagnosed as an adult granulosa cell tumor, and the surgical stage was IA. A peripheral blood test 42 days after surgery showed a decrease in testosterone level to 21.3 ng/dL. Sampling of ovarian arteriovenous blood is useful for diagnosing hormone-producing ovarian tumors.

キーワード：ホルモン産生卵巣腫瘍，卵巣動静脈血サンプリング，顆粒膜細胞腫，テストステロン
Key words：hormone-producing tumor, arteriovenous blood sampling, granulosa cell tumor, testosterone

緒　　言

テストステロン産生腫瘍は，主に副腎由来または卵巣由来であるがその割合は明らかでない。卵巣由来の場合，その頻度は全卵巣腫瘍の0.1％未満とされ非常に低い[1]。

顆粒膜細胞腫は性索間質性腫瘍に分類され，卵巣腫瘍の１～２％を占める比較的稀な腫瘍である[2]。エストロゲン産生性であることが多いが，中にはホルモン産生を全く認めないものや，テストステロンあるいはエストロゲンとテストステロン両方の産生をみる場合もある。顆粒膜細胞腫の中でテストステロン産生性の頻度は，２～３％[3]あるいは約10％[4]と報告され稀である。

今回，テストステロン産生腫瘍の局在診断として卵巣動静脈血サンプリングを行った。卵巣静脈血においてテ

ストステロンが高値であり，術後の末梢血中のテストステロン値が正常化したことから卵巣顆粒膜細胞腫からのテストステロン産生と診断した。テストステロン産生卵巣腫瘍の局在診断に，卵巣動静脈血サンプリングが有用であったので報告する。

症　　例

【患者】37歳，女性
【主訴】月経不順
【既往歴】なし
【家族歴】なし
【妊娠歴】３妊２産
【現病歴】３ヶ月前から月経不順を認め，前医を受診した。経腟超音波検査で左卵巣の腫大を認め，当科紹介受診した。男性化徴候は認めなかった。
【検査所見】
経腟超音波検査では左卵巣に３×３×４cm大の腫瘤を認め（図１），造影MRI検査では，左卵巣にT1強調像で低信号，T2強調像で高信号の３×３×４cm大の内部に嚢胞を含む充実性腫瘤を認めた（図２，３）。明らかなリンパ節転移や遠隔転移を認めなかった。子宮頸部細胞診はNILMであった。

血液検査では，CEA <0.50 ng/dL，CA19-9 6.4 U/mL，CA125 6.0 U/mLと腫瘍マーカーは基準値内で，エストラジオール 29.7 pg/mL，テストステロン 107.7 ng/dLとテストステロンが高値を示した。

以上より左卵巣腫瘍に対し開腹手術の方針とした。
【手術所見】
右卵巣に肉眼的な異常はなく，腹水は淡黄色漿液性で，腹腔洗浄細胞診では異型細胞は認めなかった。卵巣動静脈血を分離露出し，卵巣動脈と卵巣静脈からそれぞれ血液を採取した。術中迅速病理検査で顆粒膜細胞腫の診断であったため，腹式単純子宮全摘術，両側付属器摘出術，大網部分切除術を施行した。
【病理検査所見】
左卵巣は大きさ５×4.5 cm大で，黄色調の境界明瞭な腫瘤を認め，腫瘤の中央には出血巣が存在していた（図４）。多くは短紡錘形でクロマチンは薄く，核の長軸方

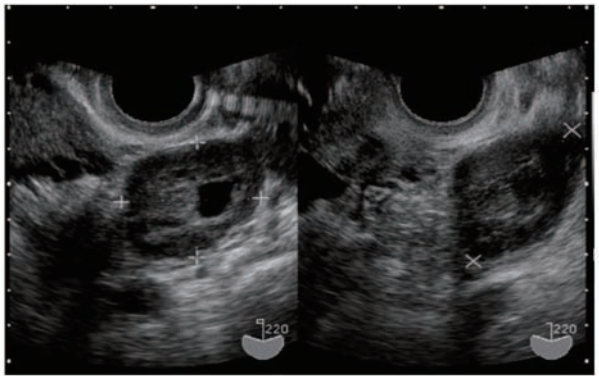


図１　経腟超音波検査
左卵巣に３×３×４cm大の腫瘤を認めた。

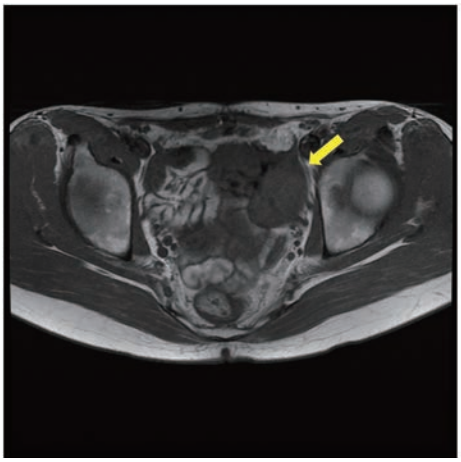


図２　骨盤部造影MRI　T1強調像
左卵巣に低信号の３×３×４cm大の腫瘤を認めた。

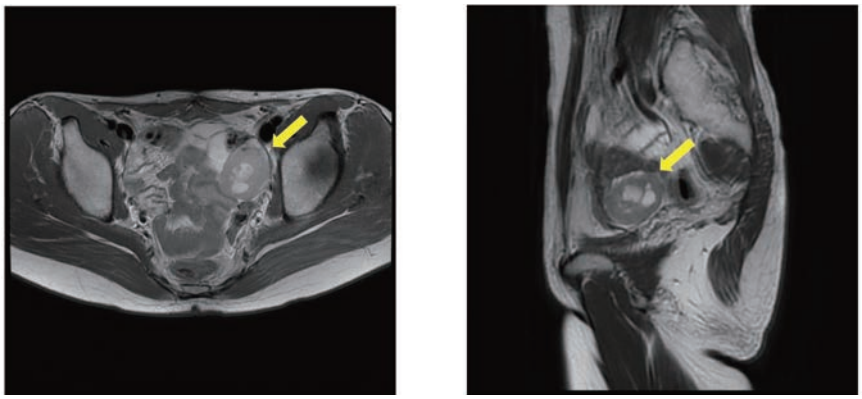


図３　骨盤部造影MRI　T2強調像
（左）軸位断　　（右）矢状断
左卵巣に低信号の３×３×４cm大の腫瘤を認めた。

向が一定でなく核溝を認めるような細胞がびまん性にシート状増殖を呈する成人型顆粒膜細胞腫の像よりなり，核分裂像はほとんど認めず，Ki67陽性率も１％程度であった（図５，６，７）。しかし，腫瘍細胞の一部に，核が腫大し，円形化，好酸性で豊かな細胞質を有する領域の混在を認め，同部ではしばしば核分裂像を認め，Ki67陽性率も多いところでは30％を超えて見られ，同部は若年型の顆粒膜細胞腫にも類似していた（図８，９，10）。以上から成人型顆粒膜細胞腫と診断した。

【術後経過】

術後経過は良好で，合併症なく経過し，術後８日目に退院した。術中に採取した卵巣動静脈血のテストステロン値は左卵巣動脈血で68.4 ng/dL，左卵巣静脈血で2383.5 ng/dLと卵巣静脈血で著明に高値であった。術後42日目の末梢血液検査では，テストステロン21 ng/dLと低下した。左卵巣腫瘍からのテストステロン産生と判断した。術後５年３ヶ月時点で，テストステロン値は基準値内で再発所見を認めていない。

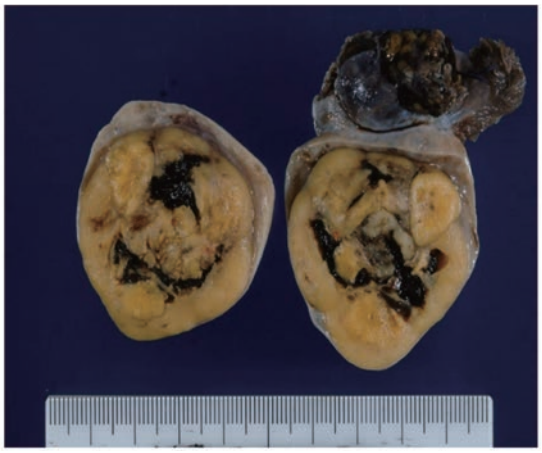


図４　左卵巣摘出標本
黄色調の境界明瞭な腫瘤を認め，腫瘤中央には出血巣が混在していた。

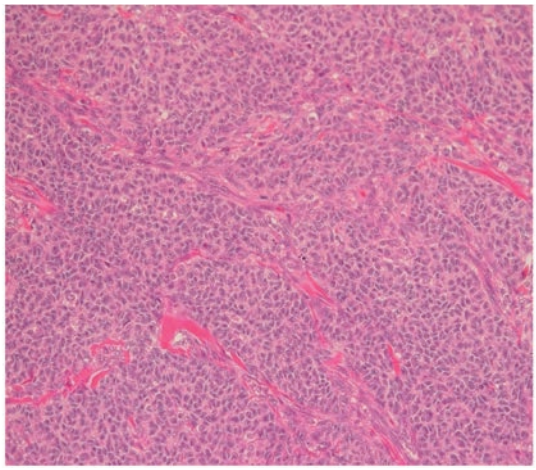


図５　病理組織学検査（HE染色　100倍）
腫瘍細胞のびまん性シート状増殖を認めた。

考　　案

テストステロン産生腫瘍は，主に副腎由来または卵巣由来であるがその頻度は明らかではなく，卵巣由来

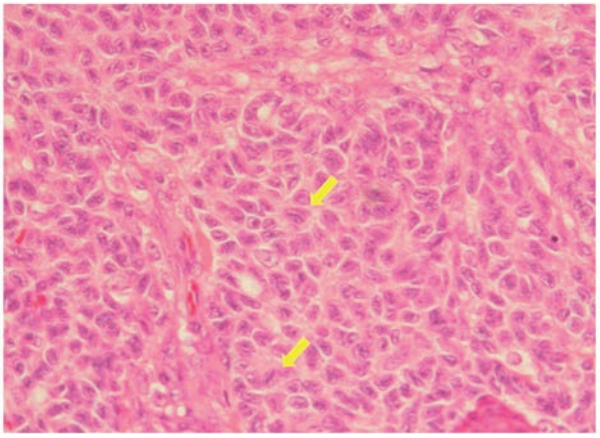


図６　病理組織学検査（HE染色　400倍）
核の長軸方向は一定でなく，核溝のある細胞（矢印）を認めた。

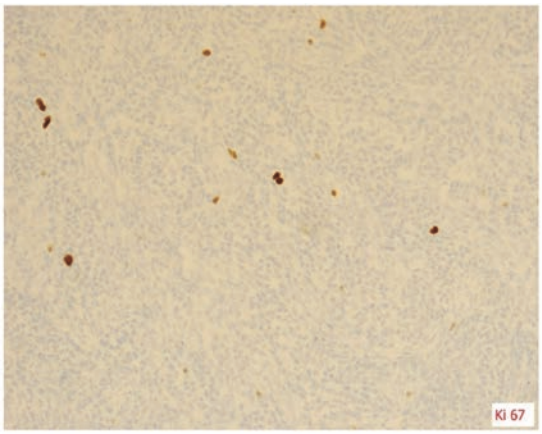


図７　免疫組織化学染色検査（Ki67　100倍）
Ki67陽性率は１％未満であった。

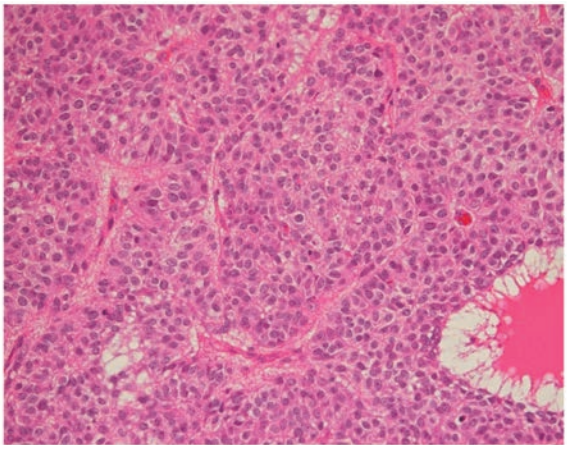


図８　病理組織学検査（HE染色　200倍）
核は円形で好酸性分泌物を認める濾胞を認めた。

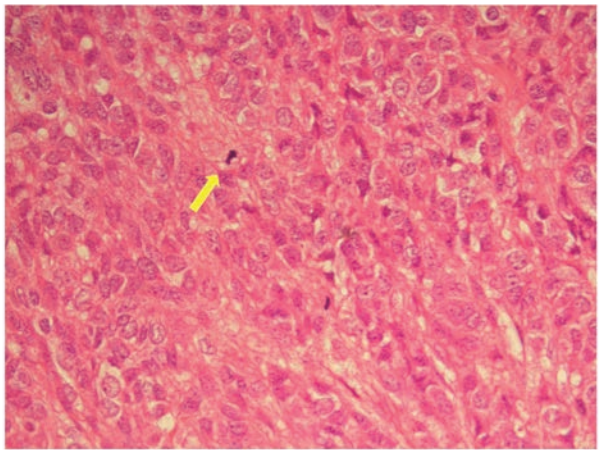


図９　病理組織学検査（HE染色　400倍）
核分裂像を認めた（矢印）。

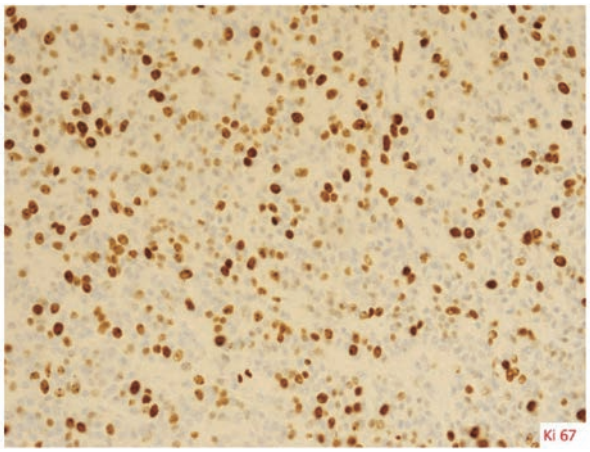


図10　免疫組織化学染色（Ki67　200倍）
Ki67陽性率は30％程度を示した。

の場合には，卵巣腫瘍の0.1％未満とされる稀な腫瘍である[1)]。テストステロン産生腫瘍の局在診断を目的として，卵巣動静脈血中のテストステロン値測定が有用であるかを検討した。

顆粒膜細胞腫は，全卵巣腫瘍の１～２％を占める比較的稀な腫瘍であり[2)]，エストロゲン産生性であることが多いが，中にはホルモン産生を全く認めないものや，テストステロン単独やエストロゲンとテストステロン両方の産生がみられる場合もある。顆粒膜細胞腫の中でテストステロン産生性の頻度は，２～３％[3)]あるいは約10％[4)]と報告され稀である。正常卵巣では卵胞膜細胞の内側にある莢膜細胞がLH受容体を持ち，LHの刺激に応じて血中からコレステロールを取り入れて，アンドロゲンを合成する。顆粒膜細胞にはFSH受容体があり，FSHの刺激に応じてアロマターゼを活性化し，莢膜細胞で生成されたアンドロゲンをエストロゲンに変換するが，顆粒膜細胞腫でのホルモン産生性の機序については明らかにはされていない。

顆粒膜細胞腫は組織学的所見から若年型と成人型に分類され，成人型の割合は95％であるのに対し，若年型は５％程度と極めて頻度の低い腫瘍である。成人型は通常30歳以上で発症し，40～60歳が好発年齢で思春期前の発症は１％未満であるのに対し，若年型は思春期前の発症が50％で，10歳前後に好発する[2) 5)]。成人型では卵胞形成は規則的でムチンを含まず，グラーフ卵胞の顆粒膜細胞に類似した微小濾胞像で中心部がエオジン好染性のCall-Exner bodyがみられ，核は淡染し切れ込みを認める。一方若年型の卵胞は不規則でムチンを含み，Call-Exner bodyは稀で，核は濃染し切れ込みは稀である[2) 6)]。

ホルモン産生卵巣腫瘍に対する術前，術中の補助診断に関して，卵巣静脈血サンプリングによるホルモン測定の有用性が，高テストステロン血症をきたすライディッヒ細胞腫瘍や顆粒膜細胞腫で報告されている。西山ら[1)]は，画像検査で局在不明であった高テストステロン血症を認める患者に対し術前にカテーテルを用いて左右卵巣静脈，左右腎静脈，左右副腎静脈，下大静脈，半奇静脈からサンプリングを行い，右卵巣静脈でテストステロン高値を認めたことからテストステロン産生卵巣腫瘍の局在診断に有用であったと報告している。Kuno et al.[7)]も同様に術前のカテーテルを用いた両側卵巣静脈血サンプリングにより，画像検査で局在不明であったライディッヒ細胞腫瘍の診断の有用性を報告している。

Regnier et al.[8)]は，術前カテーテル検査で卵巣静脈や副腎静脈でテストステロン高値を認めなかった症例において，術中に両側卵巣静脈血サンプリングを行い，右卵巣静脈でテストステロン高値を認め，テストステロン産生腫瘍の局在診断に至った症例を報告した。術前カテーテル検査で右卵巣静脈でのテストステロン高値を認めなかった原因として，右卵巣静脈へ正しく挿入できていなかったとしており，術前カテーテル検査が手技的に困難である問題点も指摘している。

本症例では，術前画像検査より，卵巣顆粒膜細胞腫を推定した。しかし，テストステロン産生性の卵巣顆粒膜細胞腫は頻度が低いため局在の補助診断として卵巣動静脈血サンプリングを行い，卵巣静脈血においてテストステロンが高値であり，術後の末梢血中のテストステロン値が正常化したことから卵巣顆粒膜細胞腫からのテストステロン産生と診断した。テストステロン産生卵巣腫瘍の局在診断に，卵巣動静脈血サンプリングの有用性が示唆された。

文　献

１）西山幸江，廣田穣，宇田川康博，早川伸樹，加藤庸一，関谷隆夫，塚田和彦，西尾永司，安江朗，小石プライヤ奏子．アンドロゲン産生腫瘍の局在診断に

選択的静脈血ホルモンサンプリングが有用であった不妊患者の1例．日産婦内視鏡会誌 2007；23：157-160.
2）小出千恵，藤原久也，三好剛一，山本弥寿子，平田英司，三好博史，工藤美樹．33歳で発症した卵巣若年型顆粒膜細胞腫の一例．現代産婦人科 2009；58：87-91.
3）玉舎輝彦．ホルモンと婦人科腫瘍．産婦治療 2006；93：617-621.
4）Mulat A，Elfalet F. Postmenopausal mild hirsutism and hyperandrogenemia due to granulosa cell tumor of the ovary: a case report. J Medical Case Rep 2017；11：242-245.
5）青木陽一．ホルモン産生腫瘍の手術・sampling．産と婦 2009；76：451-456.
6）藤原久也，村上朋弘，野河孝充，山根公尊，藤原篤，佐々木健司，小武家俊博．若年型顆粒膜細胞腫の細胞所見．日臨細胞会広島会誌 1991；12：49-51.
7）Kuno Y, Baba T, Kuroda T, Teramoto M, Hirokawa N, Endo T, Saito T. Rare case of occult testosterone-producing ovarian tumor that was diagnosed by selective venous hormone sampling. Reprod Med Biol 2018; 17: 504-508.
8）Regnier C, Bennet A, Malet D, Guez T, Plantavid M, Rochaix P, Monrozies X, Louvet JP, Caron P. Intraoperative testosterone assay for virilizing ovarian tumor topographic assessment: Reportt of a Leydig cell tumor of the ovary in a premenopausal woman with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2002；78：3074-3077.

【連絡先】
伊勢田侑鼓
中国労災病院産婦人科
〒737-0193　広島県呉市広多賀谷1-5-1
電話：0823-72-7171　FAX：0823-74-0371
E-mail：kon.yh1127@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.343-347

先天性アンチトロンビンⅢ欠損症合併妊娠の１例

西野　由衣[1)]・森　美妃[1)]・中野　志保[2)]・行元　志門[1)]・井上　唯[1)]・今井　統[1)]
恩地　裕史[1)]・秋定　幸[1)]・瀬村　肇子[1)]・越智　良文[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）四国がんセンター　婦人科

A case report of a pregnancy with congenital antithrombin III deficiency

Yui Nishino [1)]・Miki Mori [1)]・Shiho Nakano [2)]・Shimon Yukimoto [1)]・Yui Inoue [1)]
Matome Imai [1)]・Hiroshi Onzi [1)]・Miyuki Akisada [1)]・Hatsuko Semura [1)]
Yoshihumi Ochi [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

【概要】先天性アンチトロンビン（AT）Ⅲ欠損症は常染色体優性遺伝の形式をとり，外傷，手術，妊娠，経口避妊薬服用などを誘引として血栓塞栓症を引き起こすことが知られている。日本人における発症頻度は約0.15%と稀な疾患である。今回我々は，妊娠初期に静脈血栓塞栓症（VTE）を契機に診断された先天性ATⅢ欠損症の１例を経験したため報告する。症例は29歳，１妊０産。妊娠13週６日より左下肢の腫脹および呼吸困難を認めたため，妊娠14週１日前医受診し，下肢静脈超音波断層法にて深部静脈血栓症（DVT）が疑われたため，妊娠14週２日救急搬送され入院となった。造影CTにて，DVTおよび肺血栓塞栓症（PTE）と診断し，血液検査結果より先天性ATⅢ欠損症と診断し未分画ヘパリンによる抗凝固療法およびATⅢの補充を行った。また，PTE予防目的に一時的に下大静脈フィルター留置を行い，血栓は徐々に消退したため妊娠19週０日に退院となった。外来にて抗凝固療法を継続していたが，妊娠30週０日より切迫早産のため再入院となった。塩酸リトドリンを投与し症状は安定し，抗凝固療法を継続しVTEの再発なく経過した。オキシトシンによる分娩誘発を行い妊娠37週１日で経腟分娩に至った。産後未分画ヘパリンおよびATⅢの補充を再開し，ワルファリンカリウムの内服に切り替え退院となった。その後もワルファリンカリウムの内服を継続し，VTEの再発なく経過している。妊娠を契機としてVTEを発症し，血栓性素因を有することが診断された症例では，血液凝固的，産科学的な背景を考慮した集学的治療が必要となる。本症例においては，妊娠初期にVTEを発症したが，その後速やかに抗凝固療法を行い，VTE再発なく安全に周産期管理を行うことができた。妊娠初期にVTEを認めた際には，本疾患も念頭において管理を行うことが重要である。

Congenital antithrombin (AT) III deficiency is a rare disease that causes familial thrombosis. It is known to cause thromboembolisms that can be induced by injury, operation, pregnancy, delivery, or oral contraceptive use. In early pregnancy and puerperium, the risk of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolus increases due to factors such as strengthening of coagulative ability, increase in estrogen levels, and increased pressure in pelvic vasculature due to the gravid uterus. Women with thrombophilia are at a high risk of thromboembolism during pregnancy; therefore, prophylactic anticoagulant therapy is recommended during pregnancy. Anticoagulant therapy with unfractionated heparin and warfarin is important during pregnancy. We report a case of congenital AT III deficiency that developed into deep vein thrombosis during early pregnancy. Inferior vena cava filter insertion and anticoagulant medical treatment were performed, and the clot gradually reduced. She received multidisciplinary treatment, progressed without relapse of thrombosis, and was able to deliver her baby.

キーワード：先天性アンチトロンビンⅢ欠損症，深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症，妊娠
Key words：cogenital antithrombin Ⅲ deficiency, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, pregnancy

緒　　言

先天性アンチトロンビン（AT）Ⅲ欠損症は，外傷，手術，妊娠，分娩，経口避妊薬の服用などを誘引として血栓症を引き起こすことが知られている[1)]。妊娠初期や，産褥期には，エストロゲン増加に伴う凝固能の亢進，妊娠子宮による骨盤内血管の圧迫などの要因により，深部静脈血栓症（DVT）やそれに伴う肺血栓塞栓

症（PTE）のリスクが高まる。DVTからPTEに至る一連の病態を静脈血栓塞栓症（VTE）と総称する。血栓性素因を有する女性は妊娠中のVTEリスクがより高いとされており，血栓性素因を有しかつVTEの既往がある女性が妊娠した場合には予防的抗凝固療法が推奨されている。先天性の血栓性素因としては，先天性ATⅢ欠損症，プロテインS欠損症，プロテインC欠損症があり，欠損している因子の種類によってVTEの発生リスクは異なる。後天性の血栓性素因としては抗リン脂質抗体症候群が重要である[2)]。今回妊娠初期にVTEを発症し，先天性ATⅢ欠損症と診断された１例を経験したので報告する。

症　　例

年齢：29歳
妊娠分娩歴：１妊０産
主訴：左下肢腫脹，呼吸困難感
既往歴：特記すべきことなし
家族歴：特記すべきことなし，血栓症の家族歴無し
現病歴：自然妊娠成立し，近医で妊娠管理をされていた。妊娠初期より労作時呼吸困難を自覚していた。妊娠13週より左下肢腫脹，疼痛，色調変化が出現し軽快しなかったため，妊娠14週１日精査加療目的に前医を紹介受診した。下肢血管超音波断層法にて左大腿静脈血栓が指摘され，DVTおよびPTE疑いのため妊娠14週２日，当院循環器内科に救急搬送された。
入院時現症：身長162 cm，体重50.0 kg，BMI 19.0，体温36.7℃，血圧102/61 mmHg，脈拍74/分・整，SpO_2 98%（room air），意識清明，心雑音なし，肺音異常なし，左下肢腫脹あり，把握痛あり
血液検査：WBC 11960/μg，RBC 322×10^4/μl，Hb 9.9 g/dl，PLT 28.2×10^4/μl，AST 14 IU/ml，ALT 13 IU/ml，T-Bil 0.4 mg/dl，BUN 8.4 mg/dl，Cre 0.35 mg/dl，CRP 8.25 mg/dl，PT 75%，APTT 29.7 sec，Fib 604 mg/dl，FDP 17.2 μg/ml，D-dimer 16.2 μg/ml，ATⅢ抗原 10.6 mg/dl，ATⅢ活性 47%，PS活性 92.7%，PC活性 111%，プラスミノーゲン 139%，TAT 10.0 ng/ml，PIC 1.9 μg/ml
心電図：心拍数69/分，洞調律，明らかな右心負荷所見は認めなかった。
経胸壁超音波断層法：心収縮能は62%で，壁運動は正常であった。D-shapeなど明らかな肺高血圧症を疑う所見は認めなかった。
造影CT検査：腎静脈分岐部から左膝窩静脈にかけて血栓を認めた。右下肺動脈および左葉間肺動脈から左下肺動脈にかけて血栓を認め，また肺動脈末梢においても造影効果途絶が散見され微小血栓が疑われた。（図１）
臨床経過（図２）：入院後，本人および家族にインフォームドコンセントを得たのち造影CT検査を施行しPTEと診断し，同日緊急で下大静脈フィルターを留置し，未分画ヘパリン20000単位/日およびATⅢ製剤1500単位/日の投与を開始した。また，血液検査結果よりATⅢ抗原

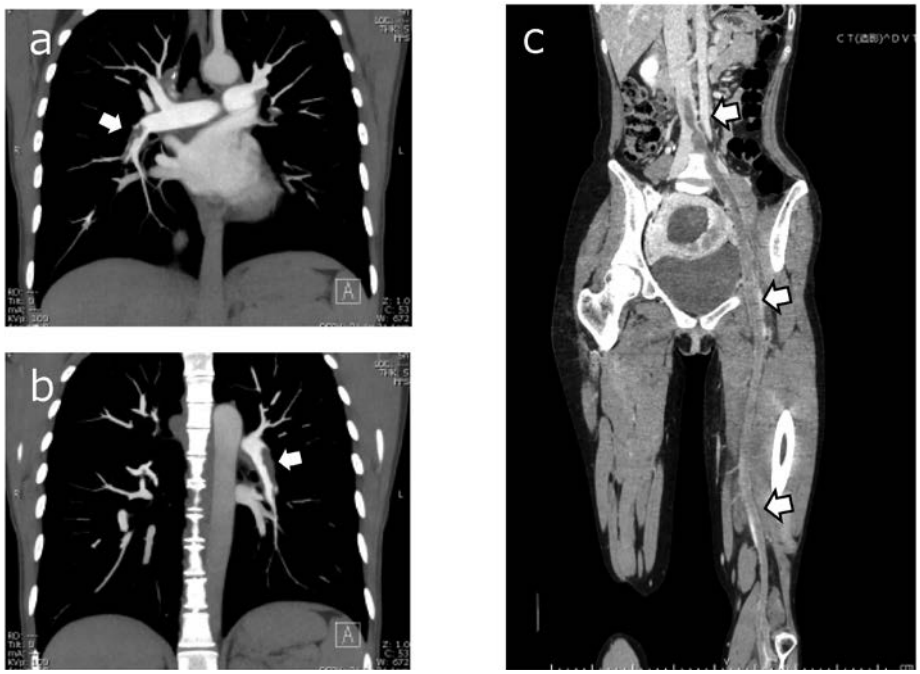


図１　造影CT検査画像
（矢印：血栓）
a　右肺動脈血栓　　b　左肺動脈血栓
c　腎静脈分岐部下から左膝窩静脈まで連続する血栓

および活性が共に低下しており，先天性ATⅢ欠損症TypeⅠと診断した。APTTが1.5から2.5倍程度になるように未分画ヘパリンの投与量を調整し，ATⅢに関しては活性値が70%となるよう調整した。ヘパリン投与による出血傾向などの合併症は認めなかった。妊娠15週０日よりATⅢ製剤の投与を隔日投与に変更した。妊娠16週０日に実施した下肢静脈超音波断層法にて下大静脈の血栓は消失していたものの，左総腸骨静脈から後脛骨静脈・腓骨静脈にかけては血栓が残存していたため，PE再発のリスクが高いと判断し，妊娠16週２日に下大静脈フィルターを交換した。その後血栓は徐々に消退した。妊娠子宮の増大に伴う抜去困難の可能性を考慮して妊娠18週０日に下大静脈フィルターを抜去した。妊娠19週０日に退院し，未分画ヘパリン20000単位/日皮下注およびATⅢ製剤1500単位/日の隔日投与を継続し外来管理を行った。退院後は前医にて妊娠管理を行っていたが，妊娠30週０日の受診時に頸管長短縮および頻回の子宮収縮を認め，切迫早産と診断され前医に入院となった。長期の安静による血栓症再発のリスクが懸念されたため，翌日当院に転院搬送となった。胎児推定体重は1438 g（-0.1SD）で形態異常を認めず，子宮頸管長は22 mmで内子宮口の楔状開大を認めた。塩酸リトドリンの持続点滴投与を行い，未分画ヘパリンおよびATⅢ製剤投与を継続した。治療により子宮収縮は改善し，VTE再発なく経過した。また入院時の検査にて，尿糖３+および随時血糖高値であったため75 gOGTTを行い，空腹時血糖 91 mg/dl，１時間値 154 mg/dl，２時間値158 mg/dlであり妊娠糖尿病と診断した。食事療法を行い，血糖コントロールは良好であった。妊娠36週６日に塩酸リトドリンおよび未分画ヘパリンの投与を中止した。自宅が遠方であることやVTE再発のリスクを懸念し本人家族にインフォームドコンセントを得たのち早期に自然陣痛発来なければ，分娩誘発を行う方針とした。妊娠37週０日よりオキシトシンによる分娩誘発を開始し，妊娠37週１日経腟分娩に至った。児は女児で2365 g，身長48 cm，Apgar score１分後８点，５分後９点，臍帯動脈血pH 7.28であった。分娩時出血量は180 mlであった。分娩６時間後より未分画ヘパリン10000単位/日の持続静注およびATⅢ製剤1500単位の隔日投与を再開し，産後３日目よりワルファリンカリウム併用を開始した。ワルファリンカリウムが治療域に達したため，産後６日に未分画ヘパリンおよびATⅢ製剤の投与を中止し，産後７日目に自宅退院となった。その後も外来にてワルファリンカリウム内服を継続しVTE再発なく経過している。

考　察

ATⅢは432のアミノ酸より構成される分子量58000の一本鎖糖蛋白質で主に肝臓で合成され[3]，トロンビン，第Xa因子および第IXa因子などの血液凝固セリンプロテアーゼを阻害し天然の抗凝固剤として機能する[4]。

先天性ATⅢ欠損症は，常染色体優性遺伝疾患であり，日本における発症頻度は0.15%とされ[5]，欧米における発症頻度とほぼ同率である。ATⅢ合成が低下することでATⅢ抗原および活性の両者が低値となる，すなわち産生異常により引き起こされるTypeⅠと活性のみが低下する分子異常症であるTypeⅡに大別される（表

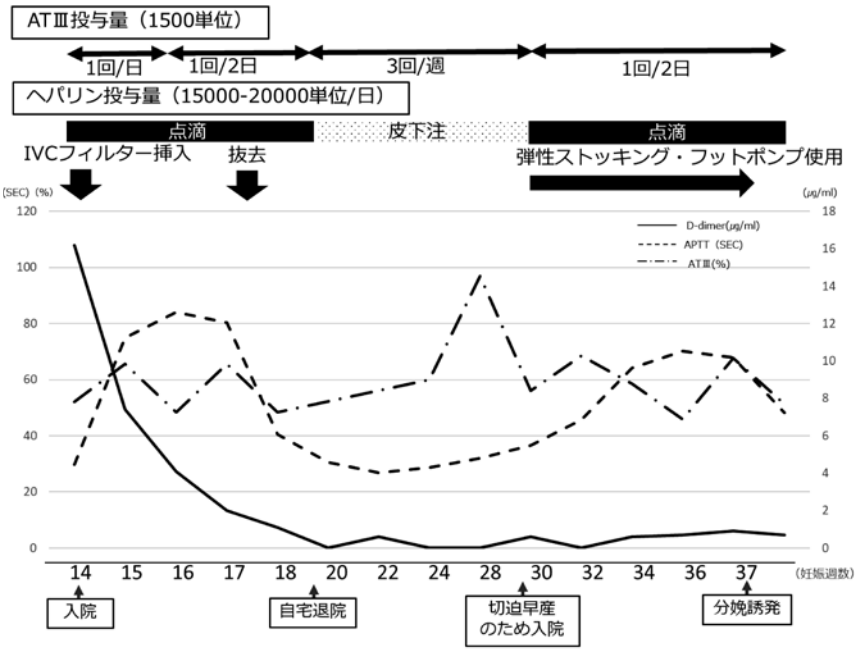


図２　治療経過

表１　先天性ATⅢ欠損症の分類

	ATⅢ抗原量	ATⅢ活性値
Type1（産生異常）	低下	低下
Type2（分子異常）	正常	低下

１）。さらにTypeⅡはプロテアーゼ阻害活性が低下するタイプ（reactive site: RS），ヘパリン結合能が低下するタイプ（heparin binding site: HBS），またはその双方が低下するタイプ（pleiotrofic effect: PE）に分けられる。先天性ATⅢ欠損症では，TypeⅠのほうがよりVTEリスクが高く[6]，先天性ATⅢ欠損症の患者の50～85%に血栓症が発症し，10－35歳に初回発症することが多いといわれている。血栓症の約70%は外傷や手術，妊娠，経口避妊薬の内服など通常では血栓症を引き起こさないような軽微な誘因によって発症する[1]。妊娠中は凝固能亢進や子宮の増大による静脈還流量の低下のため血栓症のリスクが高まり[7]，先天性血栓性素因のある患者において，妊娠産褥期にVTEを発症するオッズ比は先天性ATⅢ欠損症では4.7，プロテインC欠損症では4.8，プロテインS欠損症では3.2との報告がある[6]。本症例においても，妊娠初期の悪阻に伴う活動性の低下と脱水を契機に発症したと考えられた。また先天性ATⅢ欠損症の多くは血栓症の家族歴を有し，初産の際に発症することが多いとされる[8]が本症例では，血栓症の家族歴は認めなかった。本疾患は，常染色体優性遺伝の形式をとるため，遺伝の可能性につき説明を行ったが，詳細な検査を希望されなかったため遺伝子検査は施行しなかった。

治療に関しては急性期の抗凝固療法および二次的なVTE予防が重要である。ヘパリンの抗凝固作用はATⅢ依存性であるため，ATⅢ欠損症に対する急性期治療としてはヘパリンやワルファリンカリウムによる抗凝固療法に合わせてATⅢの補充が必要である[2]。初期の抗凝固療法として欧米では低分子ヘパリンが有効とされているが[9]，本邦において低分子ヘパリンはVTE高リスクの腹部手術後のみ保険適応となっており，妊娠中の抗凝固療法としては未分画ヘパリンが第一選択として用いられる[2]。ATⅢの補充はATⅢ活性値70%を目標として補充する[10]。今回，急性性期治療として未分画ヘパリンによる抗凝固療法およびATⅢの補充を行うとともに，PTE予防目的に一時的に下大静脈フィルター留置を行った。下大静脈フィルターは抗凝固療法がなんらかの理由で実施できないDVTに対して有効とされている[11]が，その適応や有効性に関してはいまだ議論の余地がある。下大静脈フィルター留置により，急性PTEの死亡率が優位に減少したとの報告もあり[12]，今回は，血栓形成が中枢側まで及んでいたことからPTEリスクが高いと判断し実施した。またCT検査や，下大静脈フィルター挿入時の放射線被爆については，妊娠９週から妊娠26週では放射線被爆により中枢神経障害をおこす場合があるが被爆量が100 mGy未満では影響しないとされ[13]，本症例における総被爆量は100 mGy未満であったため，胎児へは影響しないと考えられた。また，切迫早産のため長期間の入院安静を要したがその間も抗凝固療法と弾性ストッキング着用および間欠的空気圧迫法を継続したことにより，VTEの再発を認めなかった。

分娩後のVTE予防に関しては分娩後６週目まではDVTリスクが高いとされており[14]，産婦人科診療ガイドラインにて作成されているリスク分類に基づいた予防策を行う。VTEの既往があり妊娠中に抗凝固療法が実施されている患者は高リスク群に分類されており，抗凝固療法継続および間欠的空気圧迫法の併用が推奨されている[2]。VTE既往のある先天性ATⅢ欠損症の患者では長期間の抗凝固療法がVTEの二次予防に有効とされており[15]，本症例においても産後６週間以降もワルファリンカリウムによる抗凝固療法を継続し，VTEの再発を認めていない。

また，本症例において次子の妊娠を希望された際には，妊娠中の予防的抗凝固療法が必要であるが，ワルファリンカリウムは第１三半期では催奇形性，第２三半期では神経系に対する影響や胎児出血の可能性があるため[16]，未分画ヘパリンおよびATⅢ補充に切り替える必要性があり計画的な妊娠を考えるべきである。

今回，我々は妊娠初期にVTEを発症し，先天性ATⅢ欠損症と診断された１例を経験した。集学的な治療を行い，VTE再発なく経過し生児を得ることができた。妊娠経過中特に妊娠初期や産褥期には，血栓性素因を有する患者においては血栓症を発症する可能性が高く，妊婦のVTEの治療の際にはそれらの基礎疾患の存在を念頭において精査および治療，二次予防を行うことが重要であると考えられた。

文　献

１）van Boven HH, Vandenbroucke JP, Westendorp

RG, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. Thromb Haemost 1997; 77: 452–455.
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　2020．日本産婦人科学会 2020：13–17.
3）辻肇．先天性アンチトロンビンⅢ欠損症．日本血栓止血学会誌　2001；12：74.
4）Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. Am J Hematol 2010; 85: 947.
5）Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K 196E mutation. Int J Hematol 2006; 83: 217–223.
6）Mitsuguro M, Sakata T, Okamoto A, Kameda S, Kokubo Y, Tsutsumi Y, Sano M, Miyata T. Usefulness of antithrombin deficiency phenotypes for risk assessment of venous thromboembolism: type I deficiencyas a strong risk factor for venous thromboembolism. Int J Hematol 2010; 92: 468–473.
7）Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008; 359: 2025–2033.
8）Robertson L, Wu O, Lanhorme P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, Warker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer A. thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006; 132: 171–196.
9）Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. Blood 2019; 134: 2346.
10）根木玲子，宮田敏行．先天性プロテインC欠乏症，先天性アンチトロンビン欠乏症と妊娠．日本産婦人科・新生児血液学会誌　2015；25：55–62.
11）肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン　2017年改訂版：36–37.
12）Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Waller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016; 149: 315–352.
13）Pregnancy and medical radiation.publication84, ICRP 2000; 30（committee report）.
14）Jacobsen AF, Skejeldestad FE, Sandset PM: Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium-a register-based case-control study. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 233e1–7.
15）Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T. Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. Circ J 2004; 68: 816–821.
16）Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanatlgh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA. Clinical experience with antithrombin Ⅲ concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin Ⅲ Study Group. Am J Med 1989; 87: 53S–60S.

【連絡先】
西野　由衣
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：yui.kirino1225@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.349-352

当院における慢性早剥羊水過少症候群（CAOS）の６例

中野　志保[1)]・池田　朋子[2)]・行元　志門[2)]・井上　唯[2)]・今井　統[2)]・恩地　裕史[2)]
秋定　幸[2)]・瀬村　肇子[2)]・越智　良文[2)]・阿南　春分[2)]・上野　繁[2)]・森　美妃[2)]
田中　寛希[2)]・阿部恵美子[2)]・近藤　裕司[2)]

１）独立行政法人国立病院機構　四国がんセンター　婦人科
２）愛媛県立中央病院　産婦人科

Chronic abruption-oligohydramnios sequence (CAOS): Six case reports

Shiho Nakano [1)]・Tomoko Ikeda [2)]・Shimon Yukimoto [2)]・Yui Inoue [2)]・Matome Imai [2)]
Hiroshi Onji [2)]・Miyuki Akisada [2)]・Hatsuko Semura [2)]・Yoshifumi Ochi [2)]・Haruchika Anan [2)]
Shigeru Ueno [2)]・Miki Mori [2)]・Hiroki Tanaka [2)]・Emiko Abe [2)]・Yuji Kondo [2)]

１）Department of Gynecologic oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center
２）Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Central Hospital

慢性早剥羊水過少症候群（chronic abruption-oligohydramnios sequence; CAOS）は，（１）分娩７日以上前から持続する原因不明の性器出血，（２）当初は羊水量が正常，（３）破水の所見なく羊水過少に至る，この３項目を満たすものと定義され，周産期予後不良な病態とされる。当院で2010年１月から2018年12月に経験したCAOSの６例について検討した。６例は全て単胎で，全例で生児を得た。平均初発出血週数は16.1週（９－23週），平均分娩週数は26.5週（24－29週）で，分娩方法は全例緊急帝王切開術であった。絨毛膜下血腫（sub-chorionic hematoma; SCH）は４例に認めた。子宮内胎児発育遅延（fetal growth retardation; FGR）を伴った症例は３例であった。出生児は４例に慢性肺疾患（chronic lung disease; CLD）を合併し，そのうちの１例には在宅酸素療法を要し，また１例はCLDの増悪と肺高血圧により日齢393に死亡した。胎盤病理診断では４例に絨毛膜羊膜炎（chorioamnionitis; CAM）を，２例にびまん性絨毛膜羊膜ヘモジデローシス（diffuse chorioamniotic hemosiderosis; DCH）を認めた。６例のうち１例はCAOSと診断後，一時的に羊水量の回復を認め，妊娠29週まで妊娠期間を延長することができ，出生児の呼吸状態も比較的良好であった。CAOS症例の在胎期間は短く，出生児にはCLDを合併することが多く，CAOSでない早産時と比べ周産期予後不良であるが，中には羊水量が回復し妊娠期間を延長できる症例もあり，それぞれの症例において，経時的変化をとらえていくことが重要と考えられた。

Chronic abruption-oligohydramnios sequence (CAOS) is defined as: (1) vaginal bleeding in the absence of other identifiable sources, (2) with amniotic fluid volume (AFI) initially documented as normal, and (3) oligohydramnios without evidence of ruptured membranes. We investigated six cases of CAOS that occurred between 2010 and 2018 at our hospital. All patients were singleton pregnancies and had live babies. The average number of weeks of initial bleeding was 16.1 and to delivery was 26.5. The delivery method was emergency cesarean section in all cases. Four infants had chronic lung disease (CLD), with 1 requiring home oxygen therapy, and one dying at 393-days-old due to CLD and pulmonary hypertension. Placental pathology revealed chorioamnionitis (CAM) in 4 cases and diffuse chorioamniotic hemosiderosis (DCH) in 2 cases. One case experienced temporary recovery of AFI and was delivered at 29 weeks of gestation. This infant had a good respiratory condition. It has been previously reported that infants with CAOS have a shortened gestational age and worse prognosis than normal preterm infants. Temporary recovery of AFI may prolong the gestation period. Patients must be closely observed to capture changes over time.

キーワード：慢性早剥羊水過少症候群，羊水過少，性器出血，びまん性絨毛膜羊膜ヘモジデローシス，慢性肺疾患
Key words：CAOS, oligohydramnios, vaginal bleeding, DCH, CLD

緒　　言

慢性早剥羊水過少症候群（chronic abruption-oligohydramnios sequence; CAOS）は，（１）分娩７日以上前から持続する原因不明の性器出血，（２）当初は羊水量が正常，（３）破水の所見なく羊水過少に至る，この３項目を満たすものと定義される[1)]。CAOSは早産の原因となり，さらには出生後の慢性肺疾患（chronic lung disease; CLD），肺低形成，dry lungに関連し周産期予後を増悪させる。しかしながら，いまだ原因は不明であり，診断は容易ではなく，治療も確立されたものはない。今回当院でCAOSと診断した６例について，その

妊娠経過，周産期予後について検討した。

方　　法

当院で2010年１月から2018年12月に経験したCAOSの６例について初発出血週数，分娩週数，絨毛膜下血腫（subchorionic hematoma; SCH），子宮内胎児発育遅延（fetal growth retardation; FGR），児の予後，胎盤病理診断でのびまん性絨毛膜羊膜ヘモジデローシス（diffuse chorioamniotic hemosiderosis; DCH）と絨毛膜羊膜炎（chorioamnionitis; CAM）の有無などの項目について検討した。

結　　果

表１に６例の検討項目のまとめを示す。６例は全て自然妊娠であり，単胎であった。平均初発出血週数は16.1週で，うち５例が妊娠20週未満での初回出血であった。平均分娩週数は26.5週で全例緊急帝王切開術での分娩となった。SCHを４例に認め，FGRを伴った症例は３例であった。全例で生児を得，出生児は４例にCLDを合併した。胎盤病理診断ではDCHを２例に，CAMを４例に認めた。

表２に６例の要約を示す。臨床経過について，当院への紹介理由は症例４が妊娠12週での絨毛膜下血種で

表１　６例のまとめ

平均初発出血週数	16.1週　(9.0-23.0週)
平均分娩週数	26.5週　(24.8-29.0週)
分娩方法	緊急帝王切開術 6/6例
Apgar score	
5分値 6点以下	2/6例
SCH合併	4/6例
FGR合併	3/6例
子宮内胎児死亡	0/6例
CLD合併	4/6例
DCH（胎盤病理）	2/6例
CAM（胎盤病理）	4/6例

SCH：sub-chorionic hematoma FGR：fetal growth retardation CLD：chronic lung disease DCH：diffuse chorioamniotic hemosiderosis CAM：chorioamnionitis

表２　６例の要約

症例	年齢	妊娠分娩歴	初発出血週数	SCH	FGR	分娩週数	分娩方法	娩出理由	出生体重(g)	Apgar Score 1/5分	臍帯動脈血pH	CLD	DCH	CAM	児の転帰
1	26	G1P0	23w0d	-	+	27w4d	緊急CS	陣発NRFS	677	2/2	7.26	-	-	+	健常
2	29	G3P2	15w0d	+	+	26w0d	緊急CS	羊水過少持続	691	4/7	7.30	+	+	+	HOT発達境界
3	33	G1P0	18w3d	-	-	24w5d	緊急CS	陣発NRFS	739	5/6	7.41	+	-	+	死亡
4	25	G4P3	14w1d	+	-	29w0d	緊急CS	陣発骨盤位	1211	6/7	7.34	-	-	-	発達境界
5	30	G5P2	17w1d	+	+	26w4d	緊急CS	陣発NRFS	731	5/8	7.37	+	-	+	発達境界
6	30	G3P1	9w0d	+	-	27w6d	緊急CS	NRFS	909	6/8	7.35	+	+	-	健常

SCH：sub-chorionic hematoma FGR：fetal growth retardation CLD：chronic lung disease DCH：diffuse chorioamniotic hemosiderosis CAM：chorioamnionitis CS：caesarean section NRFS：non-reassuring fetal status HOT：home oxygen therapy

あった他は，前医にて切迫流早産の診断で子宮収縮抑制剤の内服治療，もしくは持続点滴治療が開始された後の性器出血の持続，増悪，再出血であった。入院時の内診所見では，全例に少量の性器出血を認めたが肉眼的に確認できる羊水流出は認めず，子宮口は閉鎖であった。また腟分泌液中インスリン様成長因子結合蛋白１型（insulin-like growth factor binding protein-1; IGFBP-1）検査は，症例１は弱陽性，症例５，症例６は陽性で高位破水が否定できない所見であった。その他の３例は陰性であった。

診断に至った経緯について，症例１は，前医で当初の羊水過少は指摘されていなかったが，当院入院時，経腹超音波断層法にて羊水腔は計測不能であった。内診所見でも羊水流出を指摘されたことはなく，羊水流出の自覚症状も認めなかったことから，IGFBP-1検査は弱陽性の結果であったが，破水は否定的と判断しCAOSと診断した。症例２，症例３，症例４では入院後，破水の所見は認めないまま羊水過少が進行しCAOSと診断した。症例５，症例６は，高位破水が否定できない症例であったが，その後の内診所見にて出血を認めるものの肉眼的な羊水流出を確認することはできず，破水は否定的であった。経時的に羊水腔が減少しCAOSと診断した。６例において，血液検査所見から入院時にLenckiの臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準[2]を満たす症例はなく，全例でリトドリン塩酸塩持続点滴治療開始し，同時に抗生剤点滴治療も開始した。

分娩は全例緊急帝王切開術を行い，娩出理由は表２に示す。症例１は，入院翌日に子宮収縮が増加し，NRFSのため緊急で娩出した。症例２は，羊水過少の状態が持続し，また持続する出血によりHb 7.7 g/dlと貧血が進行し，妊娠継続は困難と考え妊娠週数も鑑み，妊娠26週０日に娩出した。症例３は，CAOSと診断後に完全破水を認め，妊娠継続を試みたが陣痛発来しNRFSのため，緊急で娩出した。症例４は，入院後羊水過少が進行し，妊娠22週３日にAFI ３cmとなった。しかしながら妊娠24週４日にはAFI 14 cmまで回復を認め妊娠を継続，妊娠29週０日に陣痛発来し，骨盤位のため緊急帝王切開術を施行した。

児は，症例１は肺低形成が強く，出生直後より開始された人工呼吸に対し十分な反応が得られなかったが，生後15分後より人工呼吸に反応し徐脈の改善を認め，積極的治療へ移行した。その後の治療により後遺症は認めなかった。症例２ではCLDを合併し生後11か月まで在宅酸素療法（home oxygen therapy; HOT）を必要とし，症例３ではCLDとそれに伴う肺高血圧（pulmonary hypertension; PH）の治療に難渋し改善を得られず日齢393日に死亡した。症例４はCAOS診断後に羊水量が回復した症例であるが，出生直後より人工呼吸管理を開始したが翌日には抜管でき，CLDの合併は認めなかった。症例５，症例６はいずれもCLDの合併を認めたが，治療により経過は良好であった。

考　　察

CAOSとは，1998年にElliott et al.により提唱された病態で，慢性の常位胎盤早期剥離（慢性早剥）に羊水過少を合併したものとされる。慢性早剥では，母体静脈圧上昇により静脈還流が阻害され，胎盤辺縁下の静脈破綻を起こし出血し，その血液により脱落膜と絨毛膜が剥離し血腫形成や性器出血をきたす。動脈性出血による急性の胎盤早期剥離とは異なり，緩徐に進行し，血腫形成によって羊膜絨毛膜への血液供給が減少し胎盤機能不全や胎児腎機能悪化などによって羊水過少が引き起こされると推測されている[1), 3)]。初回出血を20週未満に認めた例では，有意に分娩週数が早く，早期に発症した例ほど予後不良となる危険性が高いと報告されており，また平均在胎週数は妊娠27－28週と言われる[1)]。今回の６例について，６例のうち５例が妊娠20週未満での初回出血であり，平均分娩週数は26.5週で全例緊急帝王切開術での分娩となっており，報告される平均在胎期間よりも早い週数で胎児娩出が必要となった症例が多かった。一方で，症例４は妊娠14週より性器出血を認め，妊娠22週に羊水過少となるも，その後羊水量が回復し妊娠29週まで妊娠継続し，児にもCLDを合併しなかった。CAOSと診断後に，約８－10週の経過で羊水量が回復した場合，妊娠継続により健児を得られる可能性が指摘されており，初回出血が妊娠初期であっても，胎児胎盤機能不全の所見がない場合には，中期中絶や人工早産は控えるべきとの考え方もある[4)]。

SCHは４例に認めた。SCHはCAOS症例の75%に合併するとされ，またSCHが長期化し慢性早剥となる症例が存在することも報告されており[5)]，SCH合併症例ではCAOS発症の可能性に注意する必要があると考えられる。FGRは結果的に３例に認められた。CAOSの羊水過少の原因として胎盤機能不全が推測されているが，そうであればFGRも高率に合併することが予想されるものの，これまでの報告ではFGRの合併は少ないとするものが多い[1), 6), 7)]。

CAOSの経過中には，卵膜が脆弱化し前期破水に至る例や，卵膜の透過性が亢進し腟分泌物よりIGFBP-1が検出され破水と診断される例，また出血の血漿成分の流出が肉眼的に破水と誤認される例もあり，CAOSの診断は容易ではない。症例５，症例６は入院時にIGFBP-1検査陽性で高位破水も否定できない内診所見であったが，２例ともに持続する羊水流出の所見がないまま羊水過少に至ったためCAOSと診断した。このように徐々にCAOSの疑いが強くなる症例もあり，診断までに時間を要し苦

慮する場合もある。しかしながら，出生前にCAOSと疑い，診断することで，CAOSを合併しない早産時と比較し，より慎重な新生児管理の必要性を予測することができると考える。

CAOSと新生児の肺疾患の関連について，胎児が血性羊水中に長期間存在することで，羊水中のヘモジデリン等の血液分解産物が児の気管支上皮や肺胞を損傷することや，ヘモジデリンを貪食したマクロファージがサイトカインを産生し，細胞障害を生じることなどによると考えられている[5]。DCHは，胎盤での出血がマクロファージに貪食され，ヘモジデリン血漿として絨毛膜板や羊膜に沈着した病理学的所見である。DCHと診断した46%にCAOSを認めた報告では，新生児遷延性肺高血圧症やdry lung症候群が発症しやすく，長期的にはCLDとなる頻度が高いとされている[8]。今回６例中４例にCLDを合併し，中でも症例３はCLDとそれに伴うPHに対する集中治療を継続したが救命は困難であった。また，胎盤病理学的検査にてDCHと診断された２例はどちらも児のCLDを合併していた。

胎盤病理学的検査にてCAMと診断されたのは６例中４例で，このうち臨床的CAMの診断基準を満たすものはなかった。これまでの報告においても，CAOS 15例中全例にCAMを認めたもの[7]，24例中10例に認めたもの[1]，３例中２例に認めたもの[6]と，CAMの合併は高率である。感染が進行する前に児を娩出することが望ましいが，治療開始時期の妊娠週数を鑑み，妊娠期間延長を最優先し６例全例で子宮収縮抑制剤投与開始時に抗生剤投与を行った。症例２と症例５では長期の抗生剤投与を要した経過で，どちらも胎盤病理学的検査でCAMと診断された症例であった。

当初，SCH，切迫流早産，高位破水疑い等の診断で治療開始した６例であるが，経過とともに破水のない羊水過少へ進行しCAOSと診断した。単なる切迫早産，前期破水とは異なり，出生平均週数は早く，また児には高率にCLDを合併し，救命が困難であった症例や新生児治療において難渋した症例を認めた。一方で，羊水量が回復し妊娠期間が延長でき，児にCLDを認めなかった症例もあった。CAOSを疑った場合，周産期予後不良となることを予測した，厳重な妊娠管理が求められ，また患者家族への情報提供も必要となるが，今回の症例４のように経時的に変化する症例があることも考慮に入れる必要があると思われた。

結　　語

切迫流早産，前期破水として治療開始されることの多いCAOSであるが，その周産期予後は不良であり，妊娠中に診断し予後を予測した管理を行う必要があると思われた。中には，羊水量が回復し妊娠期間を延長できる症例もあり，それぞれの症例において経時的変化をとらえていくことが重要と考える。

文　　献

1）Elliot JP, Gilpin B, Strong TH Jr, Finberg HJ. Chronic abruption-oligohydramnios sequence. J Reprod Med 1998; 43: 418–422.
2）Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1345–1351.
3）Harris BA Jr. Peripheral placental separation: a review. Obstet Gynecol Sur 1998; 507–581.
4）小野寺洋平，小原幹隆，三浦喜典．CAOSが原因と考えられた一過性羊水過少の１例．日周産期・新生児会誌 2015；51：941.
5）Yoshida S, Kikuchi A, Sunagawa S, Takagi K, Ogiso Y, Yoda T, Nakamura T. Pregnancy complicated by diffuse chorioamniotic hemosiderosis; Obstetric features and influence on respiratory disease of the infant. J Obstet Gynecol Res 2007; 33: 788–792.
6）興石太郎，幡亮人，長田久夫，古堅善亮，三橋直樹，醍醐政樹，佐藤洋明，梅崎光．CAOS（Chronic abruption-oligohydramnios sequence）の３例．日周産期・新生児会誌 2008；44：94–98.
7）Kobayashi A, Minami S, Tanizaki Y, Shiro M, Yamamoto M, Yagi S, Okutani T, Kumagai T, Higuchi R, Ino K. Adverse perinatal and neonatal outcomes in patients with chronic abruption-oligohydramnios sequence. J Obstet Gynecol Res 2014; 40: 1618–1624.
8）Ohyama M, Itani Y, Yamanaka M, Goto A, Kato K, Ijiri R, Tanaka Y. Maternal, neonatal, and placental features associated with diffuse chorioamniotic hemosiderosis, with special reference to neonatal morbidity and mortality. Pediatrics 2004; 113: 800–805.

【連絡先】
中野　志保
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：bb115332@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.353-358

非細菌性血栓性心内膜炎を認めたTrousseau症候群の２症例

大黒　太陽[1)]・谷口　佳代[1)]・樋口やよい[1)]・氏原　悠介[1)]
牛若　昂志[2)]・泉谷　知明[1)]・池上　信夫[3)]・前田　長正[1)]

１）高知大学医学部　産科婦人科学講座
２）鹿児島大学医学部　産婦人科
３）高知県立あき総合病院　産婦人科

Two cases of Trousseau syndrome with nonbacterial thrombotic endocarditis

Taiyo Oguro [1)]・Kayo Taniguchi [1)]・Yayoi Higuchi [1)]・Yusuke Uzihara [1)]
Takashi Ushiwaka [2)]・Chiaki Izumiya [1)]・Nobuo Ikenoue [3)]・Nagamasa Maeda [1)]

１）Department of obstetrics and gynecology, Kochi medical school
２）Department of obstetrics and gynecology, Kagoshima medical school
３）Department of obstetrics and gynecology, Aki general hospital

非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE：nonbacterial thrombotic endocarditis）は悪性腫瘍や自己免疫性疾患などにより，細菌感染を伴わずに心内血栓を生じる病態である。悪性腫瘍に伴い，全身性に血液凝固異常を生じるTrousseau症候群では，NBTEが併発することがある。当科でNBTEを伴ったTrousseau症候群２症例を経験したので報告する。症例１，26歳１妊０産。腟原発明細胞癌の術後再発に対して化学療法を施行していた。経過中に下肢の腫脹と急激なD-dimer上昇を認め，広範囲に多発する下肢深部静脈血栓症および右房内血栓を認め，再発腟癌に起因するNBTEを伴ったTrousseau症候群と診断した。早期の原疾患根治は困難であり，右房内血栓による致死的肺塞栓症予防のため，開胸心内血栓除去術を施行した。開胸術後，ワーファリン内服で抗凝固療法を行ったが多発血栓が再発し，ヘパリン持続静注による抗凝固療法で改善した。しかし，原疾患進行のため原癌死に至った。症例２，42歳２妊２産。前医から卵巣癌に起因するTrousseau症候群疑いで紹介となった。肺血栓症，右房内血栓を認め，卵巣癌に起因した，NBTEを伴ったTrousseau症候群と診断した。右房内血栓による致死的肺塞栓症予防のため，原疾患治療に先行して開胸心内血栓除去術を施行した。開胸術後，ヘパリン持続静注による抗凝固療法の上，原発巣手術を行い，卵巣癌IA期類内膜癌Grade 1と診断した。原発巣術後，新たな血栓形成は認めず，ワーファリン内服での抗凝固療法で外来管理可能だった。NBTEを伴ったTrousseau症候群の治療においては，原疾患治療と早期の適切な抗凝固療法が重要である。致死性塞栓症予防のため心内血栓除去は有効であり，循環器内科・外科や麻酔科との集学的治療が必要であると考えた。

Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) is a type of noninfectious thromboendocarditis that causes malignant tumors and autoimmune disease(s). NBTE associated with Trousseau syndrome is characterized by hypercoagulation in malignant tumors. Case 1, a 26-year-old female who underwent adjuvant chemotherapy for recurrent vaginal cancer, was emergently admitted for lower extremity thrombosis; D-dimer elevation was found for right atrium thrombosis. Trousseau syndrome with NBTE was diagnosed and cardiothoracic thrombectomy was performed to prevent fatal pulmonary embolism due to right atrial thrombosis. Despite postoperative administration of warfarin, thrombosis recurred; however, a switch to heparin improved thrombosis. Nevertheless, the patient died of cancer progression. Case 2 was a 42-year-old woman in whom pulmonary and right atrium thromboembolism were observed in an ovarian tumor. The authors diagnosed Trousseau syndrome with NBTE and performed open cardiothoracic thrombectomy to prevent fatal pulmonary thromboembolism. After surgery, ovarian endometrioid carcinoma Grade 1 was diagnosed. D-dimer level decreased steadily, and she was switched to warfarin from heparin, with no cancer recurrence or Trousseau syndrome with NBTE. In Trousseau syndrome with NBTE, early control of thrombosis and original disease is important; eliminating thrombosis is effective in preventing fatal embolism. Multidisciplinary collaboration among cardiologists, cardiovascular surgeons, and anesthesiologists is necessary.

キーワード：非細菌性血栓性心内膜炎，NBTE，Trousseau症候群，トルソー症候群
Key words：NBTE, nonbacterial thrombotic endocarditis, Trousseau syndrome

緒　言

非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE: nonbacterial thrombotic endocarditis）は1888年にZeiglerにより初めて報告された[1]。その後，1936年にGrossとFriedbergが悪性腫瘍に伴った例を初めて報告し[2]，以後担癌患者における過凝固状態において稀に生じる病態として報告されている。NBTEは外傷や自己免疫性疾患，血管炎，凝固能亢進状態により，心臓弁や近接する心内膜に無菌性の血小板およびフィブリン血栓による疣贅をきたす病態とされている[3]。診断には，血液培養での細菌感染の否定および心エコー検査での疣贅検出が必要になるが，疣贅が小さい場合が多く，診断困難なことが多い。担癌患者はTrousseau症候群を合併することがあり，肺血栓塞栓症や脳梗塞をきたすとされるが，その原因の１つとしてNBTEの存在が考えられている[4]。Trousseau症候群やNBTEは卵巣癌や膵癌などの腺癌で多いとされており[5]，合併する可能性を十分に念頭におく必要がある。今回，当科でTrousseau症候群を伴うNBTEを認めた２症例を経験したので報告する。

症　例　1

年齢：26歳　女性
主訴：下肢腫脹
妊娠分娩歴：１妊０産
既往歴：15歳　卵巣嚢腫摘出術，16歳　完全重複子宮手術
家族歴：特記事項なし
アレルギー：造影剤
現病歴：201X年に受けた人工妊娠中絶術の際に，左腟壁に腫瘤を認め，組織診で明細胞癌を認めた。広汎子宮全摘術（両側卵巣温存）+骨盤リンパ節郭清+腟全摘術+腟造設術が施行され，腟原発明細胞癌（pT2N0M0）と診断された。術後７ヶ月で骨盤内再発をきたし，化学療法（CBDCA+PTX+Bevacizumab）を行っていたが，PDとなり，今後の方針について検討中のところ，下肢の腫脹と急激なD-dimer上昇を認め，緊急入院となった。
入院後経過（図１）：経胸壁心エコー検査で，三尖弁に21×31mmの可動性のある構造物（図２a）を認めた。

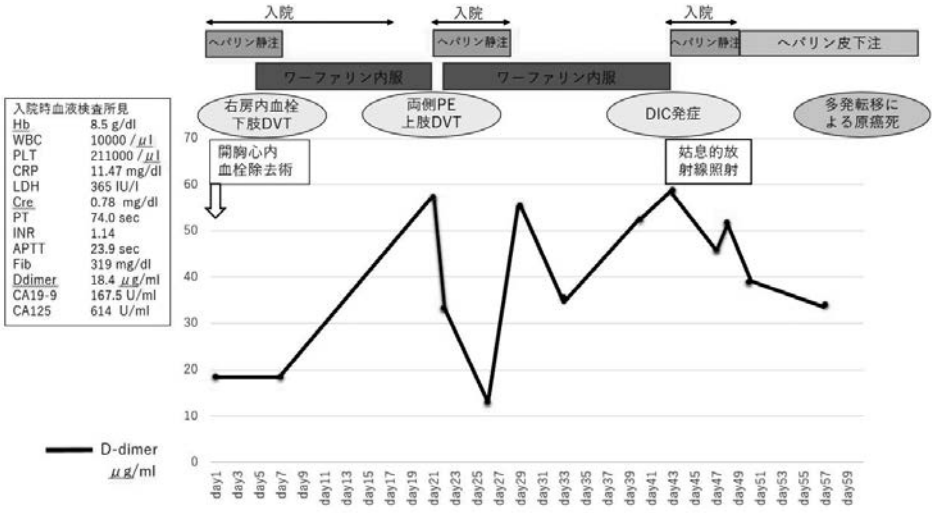


図１　症例１経過

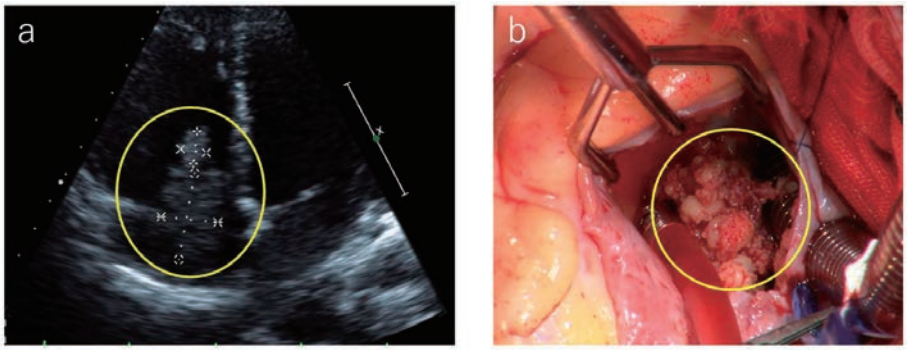


図２　心エコー検査および心内血栓除去術における術中所見
a）三尖弁に21×31mmの可動性のある構造物を認める
b）右房内に白色カリフラワー状の腫瘤性病変を認める

広範囲に存在する下肢深部静脈血栓症も認め，再発腟癌によるNBTEを伴うTrousseau症候群と診断した。循環器内科・心臓血管外科にコンサルトし，右房内血栓による致死性肺塞栓症のリスクが高いと考え，緊急で開胸心内血栓除去術を施行した。右房内に白色カリフラワー状の腫瘤性病変（図２b）を認め，摘出した。病理組織検査では，フィブリンを主体とした血栓に矛盾しない所見であり，細菌コロニーや腫瘍性病変は認めなかった。術前に血液培養は行っていなかったが，摘出した血栓の細菌培養を行い，結果は陰性だった。開胸術後，ワーファリン内服による抗凝固療法を行ったが，２週間後に再度D-dimer上昇を認め，上肢の深部静脈血栓症および両側肺動脈血栓塞栓症を認めた。再入院後にヘパリン持続静注を行い，D-dimerは速やかに低下し，抗凝固療法の効果は良好だった。再発腟癌に対しては，新たに腰椎転移も出現しており，best supportive careでの在宅管理を希望されたため，ワーファリン内服による抗凝固療法を行った。その後，疼痛緩和目的に姑息的放射線照射を行うために入院となった。ワーファリン内服中だったが，DICを発症していた。ヘパリン持続静注を行い，D-dimerは速やかに低下し，再度良好な抗凝固療法の効果が得られた。姑息的放射線照射後は在宅でヘパリン持続皮下注射を行い，NBTEやTrousseau症候群の再発は認めず，抗凝固療法の効果は十分に得られていたが，腟癌多発転移による原病死となった。

症　例　２

年齢：42歳　女性
主訴：呼吸困難感
妊娠分娩歴：２妊２産
既往歴：35歳　検診で卵巣腫瘍の指摘（詳細不明）
家族歴：父　大腸癌
アレルギー：なし
現病歴：前医で肺炎として加療をされていたが，経過中にDICを発症し，CTで肺血栓塞栓症および左卵巣腫瘍を認めた。卵巣癌に伴うTrousseau症候群が疑われたため，当院へ紹介となった。
入院後経過（図３）：造影CT検査では，右肺動脈に血栓による造影欠損を認めた。MRI検査では，左卵巣に7.3cm大の腫瘤像を認め，拡散強調像で高信号を呈しており，造影効果を伴っていた（図４a，４b）。

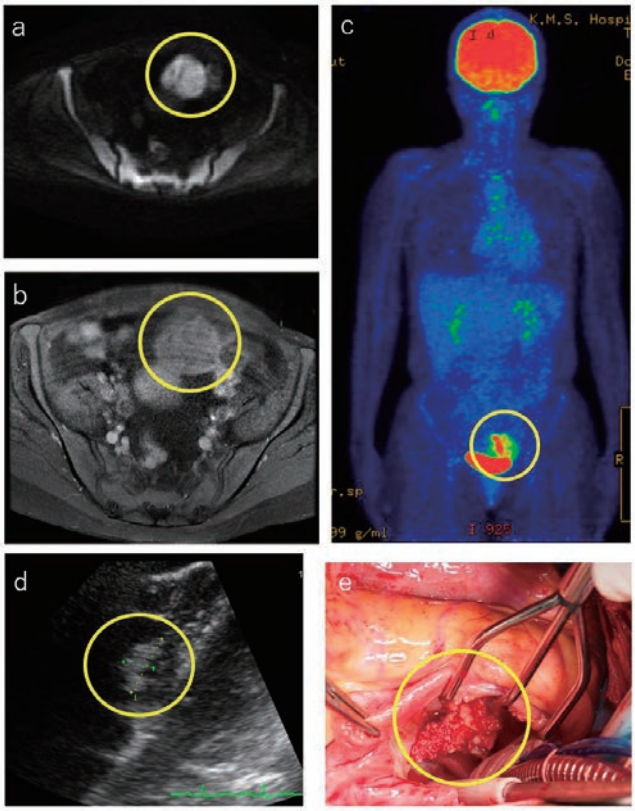


図４　術前画像検査および心内血栓除去術における術中所見
a）拡散強調像で高信号を示す左卵巣腫瘍を認める
b）造影効果を伴う左卵巣腫瘍を認める
c）左卵巣にFDG集積を認める　遠隔転移を疑う有意な集積は認めず
d）三尖弁に22.2×11.0mmの可動性のある構造物を認める
e）右房内に白色カリフラワー状の腫瘤性病変を認める

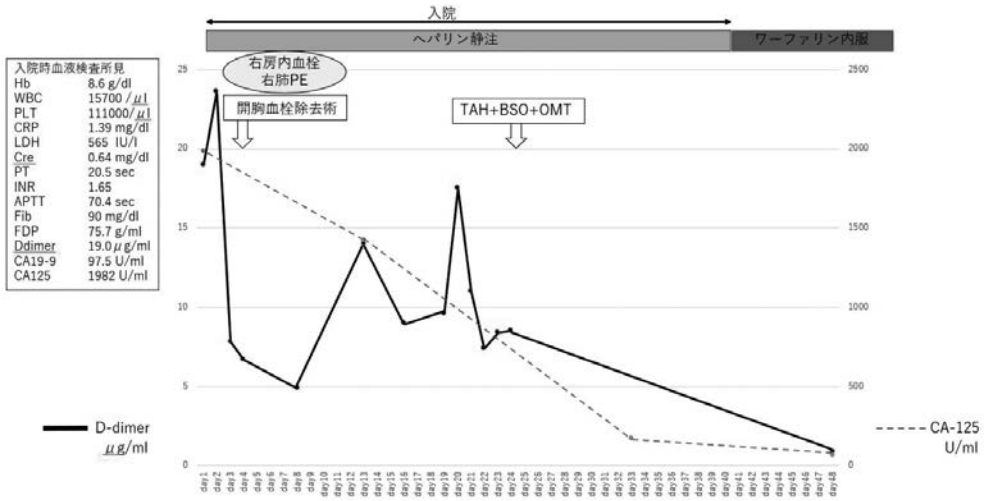


図３　症例２経過

FDG-PET/CT検査では，左卵巣にFDG集積を認めた。遠隔転移を疑う所見は認めなかった（図４c）。経胸壁心エコー検査では，三尖弁に付着した22×11mmの構造物を認めた（図４d）。画像所見および腫瘍マーカーなどから卵巣癌に起因したNBTEを伴うTrousseau症候群と診断し，ヘパリン持続静注による抗凝固療法を開始した。右房内血栓による致死的な肺血栓塞栓症のリスクが高いと考え，原疾患治療に先行して緊急で開胸心内血栓除去術を施行した。右房内に白色カリフラワー状の腫瘤を認め摘出した（図４e）。病理組織検査では，フィブリンを主体とした血栓に矛盾しない所見であり，細菌コロニーや腫瘍性病変は認めなかった。術前に施行した血液培養は陰性だった。開胸術後15日目に，原疾患に対して，腹式単純子宮全摘術，両側付属器切除術，大網切除術を施行した。抗凝固療法としてヘパリン持続静注を行っており，術後出血リスクが高まることを懸念し，リンパ節郭清は省略した。術後病理組織検査では類内膜癌Grade 1，卵巣癌ⅠA期（pT1aNxM0）だった。その後，D-dimerは順調に低下し，ワーファリン内服による抗凝固療法に変更して，外来管理となった。原発巣の再発やNBTEおよびTrousseau症候群を含めた血栓症の再発を認めなかったため，原発巣術後５ヵ月でワーファリン内服による抗凝固療法は終了となった。

考　　察

NBTEは1888年にZeiglerによって初めて報告された概念であり，外傷や自己免疫性疾患，血管炎，凝固能亢進状態において，心臓弁やそれに近接する心内膜に無菌性の血小板およびフィブリン血栓をきたす病態とされている[1]。1936年にGrossとFriedbergが悪性腫瘍に伴ったNBTEの例を初めて報告し[2]，以後担癌患者における過凝固状態において生じやすい病態として報告されている。Trousseau症候群は悪性腫瘍に合併する血液凝固能亢進状態のことを指し[6]，担癌患者で肺血栓塞栓症や脳梗塞をきたすことは既知であるが，その原因としてNBTEの存在が考えられている[4]。Trousseau症候群でのNBTEは卵巣癌，肺癌，膵癌などの腺癌で多く，特にムチン産生腫瘍に合併することが多いとされている[4) 5]。病理学的な検討として剖検例2340例中，9.3%でNBTEを認め，そのうちの51.2%に悪性腫瘍が合併していたとの報告[7]があり，担癌患者においてはNBTE発症に注意が必要と考える。婦人科癌においては，卵巣癌での発症が最も多く，組織型は明細胞癌が最多であり，漿液性癌，類内膜癌，粘液性癌の順となっている[8]。進行期に関してはⅢ・Ⅳ期の進行症例が多いとされているが[9]，症例２のような初期症例の報告もみられる。

担癌患者における凝固能亢進による，全身性の血栓形成傾向がNBTEの原因となるが，凝固能亢進には悪性腫瘍が産生するムチン，組織因子，サイトカインなど多彩な物質が関与している。機序としては，①CA-125やCA19-9などのムチンによる直接プロトロンビンの活性化とP－セクレチンやL－セクレチンを介した血小板凝集の促進，②組織因子（Tissue Factor）とⅦa複合体形成による外因系凝固カスケードの活性化，③サイトカイン（IL-1β，TNF-α，VEGFなど）による血管内皮細胞や単球・血小板の活性化，などが考えられている[10) 11]。

上述のように，CA-125やCA19-9のような高分子ムチンがNBTEの原因になるとの報告があるが，症例１，２ともにCA-125とCA19-9が高値となっており，NBTE発症のリスク評価になり得ると考える。その他，明確な基準値はないが，当２症例では，凝固カスケードの最終産物であるD-dimerが著明に高値を示していたこと

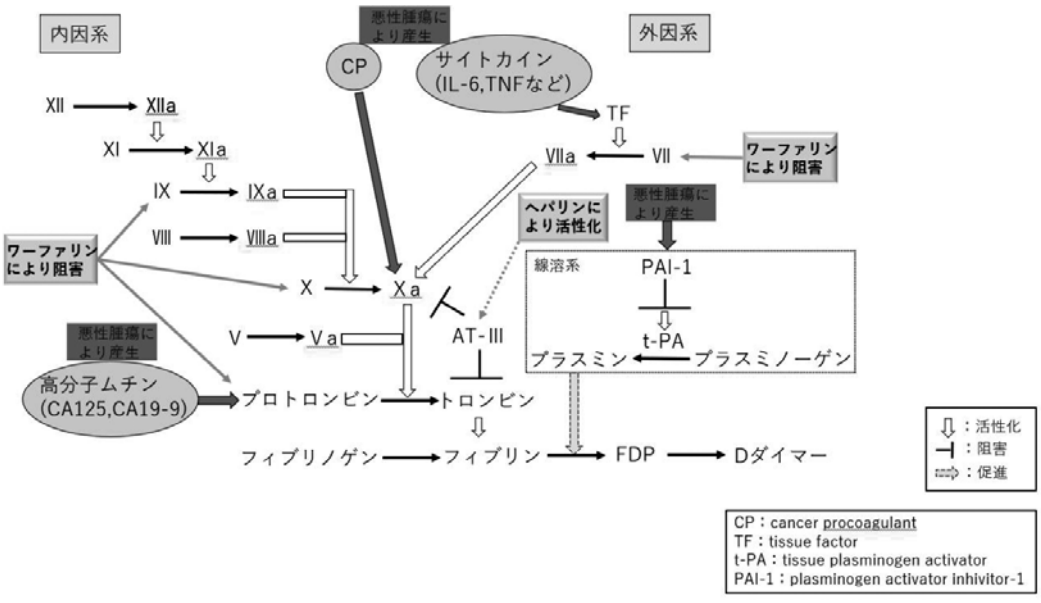


図５　Trousseau症候群における血液凝固カスケードおよびヘパリンの作用部位（文献４，10，11より改変）

もNBTEを疑う所見となり得ると考える。また，症例１では再発治療開始前の造影CTおよび下肢エコーで血栓は認めず，D-dimerは正常だったため，血栓症は認めないものとして，分子標的治療薬であるベバシズマブを用いた治療を行った。ベバシズマブは血管内皮を障害することで血栓症を生じるとされており，静脈血栓発症リスクは11.9%，動脈血栓症発症リスクは3.3%とされている[12]。症例１では原疾患増悪に伴い血栓が出現しており，原疾患に伴うTrousseau症候群が最も考えられるが，ベバシズマブ投与中に多発血栓を生じており，ベバシズマブが関与した可能性がある。ベバシズマブがNBTEに関連するという報告はみられていないが，治療前に血栓を認めていない症例においても血栓症状の有無や定期的なD-dimer測定を行い，血栓症の出現に注意が必要である。

悪性腫瘍に伴うNBTEの診断は，心臓弁に疣贅を確認することが必要だが，疣贅は一般的に３mm以下の小さいものが多く，経胸壁心エコー検査では診断が困難なことが多い[11) 13)]。このような場合に経食道心エコー検査が有用とされている。また，Trousseau症候群におけるNBTEは左側心臓弁に多いとされており，64%が僧帽弁，24%が大動脈弁，９%が僧帽弁および大動脈弁の両方に生じるとされている[11) 13)]。本症例は２症例ともに三尖弁にNBTEを形成しており，頻度的には珍しいと思われる。

現在のところ，Trousseau症候群およびNBTEに対する治療としては，ヘパリン投与による抗凝固療法および原疾患治療が有効とされており，機序を図５に示す[4) 10) 11)]。Trousseau症候群では，凝固異常をきたす機序が複雑であり，ビタミンK依存性の第Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ因子産生抑制に働くワーファリンでは，抗凝固効果は不十分とされている。ヘパリンはAT-Ⅲを活性化し，凝固カスケードの下位にあたる第Ⅹ因子の不活化や，その後のトロンビン産生抑制に作用するため効果を発揮すると考えられている[4) 10) 11)]。そのため，担癌患者におけるTrousseau症候群およびNBTEに対しては，ヘパリンで抗凝固療法を行うことが一般的である。一方，新規経口抗凝固薬であるDOAC（direct oral anticoagulant）は比較的管理や服薬アドヒアランスがよいとされている。なかでもエドキサバン（リクシアナ®）は，悪性腫瘍患者における抗凝固療法としての有効性が報告されているが，Trousseau症候群に対しての効果はまだ確立されておらず今後の症例集積が期待される[14)]。また，心内血栓による塞栓イベントは血栓の大きさに比例してリスクが上昇するとされている。疣贅の大きさが15mmを超える場合の塞栓イベントを生じる可能性は70%とされている[15)]。症例１では疣贅が31mm，症例２では22mmと大きく，ヘパリンによる血栓融解に時間を要し，塞栓イベントを生じる可能性が高いことが予想されたため，開胸術による血栓除去を行った。

症例１と２のように，原疾患の根治が不可能だった例と可能だった例を経験した。症例１では，原疾患根治は不可能な状態だったが，ヘパリンによる適切な抗凝固療法により，在宅管理が可能だった。症例２では，原疾患に対する根治術が可能であり，原疾患およびNBTEを含めたTrousseau症候群ともに原疾患治療後の再発は認めなかった。NBTEを伴ったTrousseau症候群の治療は，原疾患治療の可否によると考えられるが，原疾患の根治が可能な場合は，血栓再発予防目的のワーファリンの効果は不明である。症例２では，D-dimerが低下し，問題となる血栓症が安定した病状においても，卵巣癌再発に伴うNBTEおよびTrousseau症候群の再発を懸念し，血栓再発予防目的でワーファリン内服を継続した。しかし，NBTEおよびTrousseau症候群に対して，ワーファリンの抗凝固効果が得られない可能性があることを考えると，ワーファリン継続の是非は検討する余地があったかもしれない。NBTEおよびTrousseau症候群既往患者は原疾患の再発の有無とともに，血栓症に対しても厳重に経過観察を行い，血栓症の病状に応じた適切な抗凝固療法を行うことが肝要であると考える。

結　　語

Trousseau症候群に伴うNBTEの治療に関しては，原疾患に対する治療と早期の外科的治療を含めた重篤な血栓塞栓症を回避するための処置及び，適切な抗凝固療法が重要と考えられた。婦人科癌では高分子ムチンを産生することが多く，NBTEを生じる可能性があるため，十分に注意する必要があると思われた。NBTEは診断が難しく，治療方法も限られており，今後の症例集積が望まれる。

参考文献

１）Ziegler E. Ueber den Bau und die Entstehug der endocarditis chen Efflorescenzen. Ver Kong Inn Med 1888; 7: 339–343.

２）Gross L, Friedberg CK. Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. Arch Intern Med 1936; 58: 620–640.

３）Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 457–482.

４）野川茂．がんと脳梗塞―トルソー症候群の臨床．血栓止血誌　2016；27(1)：18–28.

5）Evans TR, Mansi JL, Bevan DH. Trousseau's Syndrome in Association with Ovarian Carcinoma. Cancer 1996; 77(12) : 2544-2549.
6）Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique medicule de rHotel Dieu Paris. London: New Synham Society, 1865: 281-332.
7）Kuramoto K, Matsushima A, Yamanouchi H: Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction. Japanese Circulation Journal 1984: 48: 1000-1006.
8）Takano H, Nakajima K, Nagayoshi Y, Komazaki H, Suzuki J, Tanabe H, Niimi S, Isonishi S, Okamoto A: Clinical associations of Trousseau's syndrome associated with cerebral infarction and ovarian cancer. Journal of Gynecologic Oncology 2018; 29: e67
9）関野和，浅野令子，佐藤麻夕子，香川幸子，小松玲奈，中務日出輝，依光正枝，舛本明生，小坂由紀子，石田理，野間純，吉田信隆：卵巣明細胞癌Ⅰ期で発症し予後良好な経過をたどったTrousseau症候群の1例．現代産婦人科　2011；60(2)：373-377.
10）Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood 2007; 110(6): 1723-1729.
11）EL-SHAMI K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patient: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. The Oncologist 2007; 12: 518-523.
12）Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies focus on kinase inhibitors. journal of the American college of cardiology 2015; 62(10): 1160-1178.
13）Ito S, Yoshitomi H, Pak M, Kawahara H, Oshima T, Ito S, Watanabe N, Sato H, Adachi T, Takeda M, Sugamori T, Takahashi N, Endo A, Ishibashi T, Tanabe K. Trousseau Syndrome with Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in a Patient with Uterine Cancer. Internal Medicine 2013; 52(12): 1353-1358.
14）Raskob GE, Es NV, Verhamme P, Carrier M, Nisio MD, Garcia D, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker GI, Weitz JI, Buller HR. Edoxaban for the Treatment of Cancer Associated Venous Thromboembolism. The New England Journal of Medicine 2018; 378: 615-624.
15）Salvo GD, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raout D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. Journal of American college of cardiology 2001; 37(4): 1069-1076.

【連絡先】
大黒　太陽
高知大学医学部産科婦人科学講座
〒783-8505　高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
電話：088-880-2383　FAX：088-880-2384
E-mail：jm-t-oguro@kochi-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.359-364

腹腔鏡下性腺摘出術を行ったSwyer症候群の一例

戸枝　満・羽田　智則・榊原　洸太・山田　泰平・岡田　貴行・小髙　紗季・安井みちる
愛甲　碧・加藤　慧・吉野　育典・澤田　麻里・坂手慎太郎・柳井しおり・安藤　正明

一般財団法人　倉敷成人病センター　産科婦人科

A case of Swyer syndrome treated by laparoscopic gonadectomy

Mitsuru Toeda・Tomonori Hada・Kota Sakakibara・Taihei Yamada・Takayuki Okada
Saki Kotaka・Michiru Yasui・Kiyoshi Aiko・Kei Katou・Yasunori Yoshino・Mari Sawada
Shintaro Sakate・Shiori Yanai・Masaaki Andou

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Medical Center

概要：Swyer症候群は染色体が46,XYにもかかわらず内・外性器は女性型を示す性分化疾患（Disorders of sex development: DSD）に分類される疾患であり，その頻度は出生１/20000－80000と極めてまれである。無月経を主訴に来院し，Swyer症候群と診断し治療に至った症例を経験したので報告する。症例は18歳，０妊０産。16歳時にも無月経を主訴に一度前医への来院歴があるが，その後の外来受診なく経過していた。２年経過後の18歳時にも依然無月経の状態であった。身体所見上の外性器は女性型であり，腟ならびに子宮頸部も確認できた。MRI検査上では著しく小型な子宮と両側の卵巣と思われる構造が認められた。染色体検査が施行され46,XYであることから，性分化疾患が疑われたために当院へ紹介となった。採血でのホルモン値はエストラジオール５pg/ml未満，LH 51 IU/ml，FSH 150 IU/ml，テストステロン0.32 ng/ml，PRL6.93 ng/mlと，エストラジオール低値，LHとFSHの高値を認めた。再度MRIを含めた画像検査を行い，小型の子宮と痕跡状性腺を認めたことからSwyer症候群の診断となった。本疾患の性腺は悪性新生物発生のリスクが15－35%と高率にあるため，腹腔鏡下での予防的性腺摘出術を行う方針とした。術中所見では小型の子宮で両側の性腺は索状（streak gonad）であった。術後はエストロゲン/プロゲスチンの周期的投与を行い消退出血，二次性徴の発育を認めている。本疾患は悪性新生物を高率に認めることに加え，二次性徴などの観点から早期の治療が必要である。また，類似の症状を呈する他の性分化疾患（DSD）との鑑別は重要であり，画像所見や採血所見と同様に正確な身体診察の評価が重要である。

Swyer syndrome is categorized as a disorder of sex development, and is present in 1: 20000-80000 newborns. An 18-year-old woman, gravida 0, para 0, presented with primary amenorrhea. She had visited the same hospital as a 16-year-old for the same problem. On physical examination, the external genitalia was female, the vaginal cavity was narrow, and the cervix was visible and normal. Laboratory studies showed estradiol, >5 pg/mL; LH, 51 IU/mL; FSH, 150 IU/mL; testosterone, 0.32ng/mL; and PRL, 6.93ng/mL. Pelvic magnetic resonance imaging revealed a hypoplastic uterus and ovary-like structures. A karyotype study revealed that the patient had a 46,XY karyotype. Therefore, the patient was diagnosed with Swyer syndrome. Bilateral gonadectomy is recommended in Swyer syndrome because neoplastic transformation occurs in 15%-35% of cases. We performed laparoscopic bilateral gonadectomy. After surgery, the patient was started on hormone replacement therapy. She had withdrawal bleeding and development of secondary sexual characteristics. Early diagnosis of Swyer syndrome is important to reduce the risk of neoplastic transformation and secondary sexual development.

キーワード：Swyer症候群，性分化疾患，原発性無月経，腹腔鏡下手術
Key words：Swyer syndrome, disorders of sex development, primary amenorrhea, laparoscopic surgery

緒　　言

性分化疾患の一つであるSwyer症候群は出生1/20000－80000の頻度で認められる稀な疾患である。SRY遺伝子の欠失・変異が原因で，染色体が46,XYにもかかわらず内・外性器は女性型を示すものである[1,2]。子宮を認め，性腺は存在するものの索状性腺（streak gonad）を呈する。また遺残している性腺は性腺芽細胞腫，未分化胚細胞腫や絨毛癌などの悪性新生物を15－35%と高率に認めることが報告されている[3－5]。今回我々は原発性無月経を機に受診し診断，治療を行ったSwyer症候群の一例を経験したので報告する。

症　　例

主訴：原発性無月経
患者：18歳　女性

妊娠・分娩歴：０妊０産
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし
身体所見：身長160 cm，体重47.7 kg
乳房Tanner分類Ⅰ度，陰毛発育Tanner分類Ⅲ度
外陰部は女性型であったが，腟腔は狭小化していた。子宮頸部は確認できた。
現病歴：無月経を主訴に16歳で前医を受診した。超音波検査では小型ながら子宮は確認できていたが，その後の外来受診を自己中断し継続診療はされていなかった。２年後の18歳の時に依然無月経の状態のため前医を再度受診した。MRI検査にて骨盤内には小型の子宮と両側の卵巣様構造を認めた。染色体検査を施行し46,XYと正常男性型が示された。性分化疾患が強く疑われたために高次医療施設での治療を薦められ，当院を紹介受診した。採血でのホルモン値はエストラジオール５pg/ml未満，LH 51 IU/ml，FSH 150 IU/ml，テストステロン0.32 ng/ml，PRL 6.93 ng/mlと，エストラジオール低値，LHとFSHの高値を認めた。当院で再度MRI検査施行したが，子宮は２×1.4×2.5 cm大と小型であり，骨盤内には両側の卵巣様の痕跡状性腺を認めた（図１）。染色体検査で46,XYが示されたにも関わらず，子宮と両側性腺に明らかな欠損はなく，女性型の内外性器を有していたことから本疾患はSwyer症候群の診断となった。本疾患では摘出された性腺より悪性新生物が高率に認められることから性腺摘出が必要とされている。本人，家族への説明とカウンセリングを４回にわたって行い，十分な理解と意思確認を行ったうえで腹腔鏡下での予防的性腺摘出の方針とした。

術中所見：鏡視下に骨盤内を観察すると，骨盤内正中には小型の子宮を認め，子宮より連続する卵管，卵巣様構造の性腺を認め右性腺には一部嚢胞形成を認めた。両側性腺は索状性腺（streak gonads）で通常卵巣に比して著しく小型であった（図２）。性腺，卵管切除を行い，回収袋を用いて腹腔内の破綻はなく臍の創部より検体を回収した。

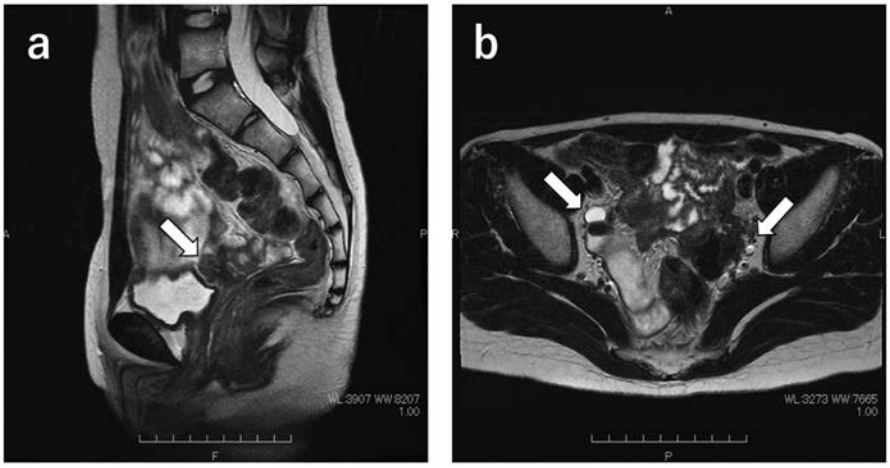


図１　骨盤内MRI（T2WI）所見
a：小型の子宮を認める。
b：骨盤内に卵巣様の痕跡状性腺を認める。

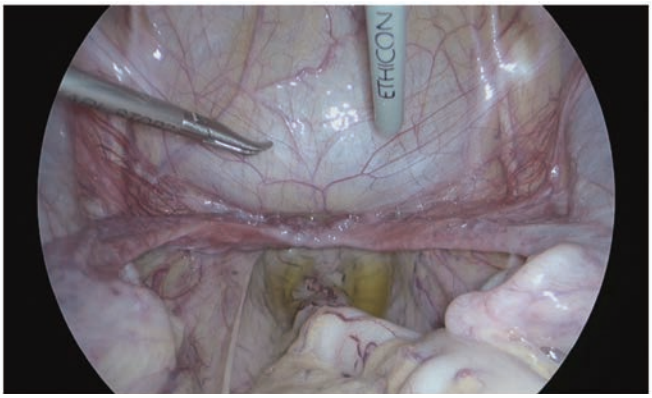


図２　術中所見
正中には小型な子宮を認め，両側には卵管から連続するように卵巣様の索状性腺（streak gonad）を認める。

検体：右付属器6.6g，左付属器3.2g（図３）

病理所見：性腺は非常に小型で，ほとんどは卵巣間質細胞で一部に黄体化した間質細胞を認めた。また，性腺と卵管の間にはWolf管由来と思われる腺管が散在していた。右性腺に付属していた嚢胞は単純性嚢胞であり，両側の卵管の構造は正常卵管と同様の所見であった。検体の全標本を検索するも，腫瘍性病変は認められなかった（図４）。

術後経過：術後経過は良好で術後４日目に退院し，同日よりエストロゲン/プロゲスチンの周期的投与を開始した。その後は消退出血も周期的に確認でき，術後２年を経過した時点では子宮容積の増大，二次性徴を認めている。

考　　察

日本産科婦人科学会では満18歳を過ぎても初経が得られないものを原発性無月経とし，15歳を過ぎても初経発来を認められない症例に関しては精査・治療介入をするべきとされている[6]。一概に原発性無月経といってもその原因は多岐に及ぶが，その約半数の48.5%は卵巣不全で，16.2%で子宮・腟の先天性欠損，8.3%で中枢性と続いている[7]。それらを念頭に診察や問診などから鑑別疾患を絞り込む必要があり，特に身体所見からは身長・体重に加え二次性徴の程度，外性器の所見も鑑別のために重要である。超音波検査，MRI検査，膀胱尿道造影などの画像検査に加えて各種ホルモン値を含む採血検査を必要に応じて適切に選択しさらなる原因精査を行う。これまでの検査結果を用いて，原因となる疾患の大まかな分類を行う。無月経の分類に関しては各学会，文献から複数の報告があるが，米国生殖医学会（American Society for Reproductive Medicine: ASRM）は病歴と身体所見，妊娠の有無，FSHとPRLの値により慢性的な排卵障害，高プロラクチン血症，卵巣不全，解剖学的形成不全を分類する方法を提示している（図５）[8]。本症

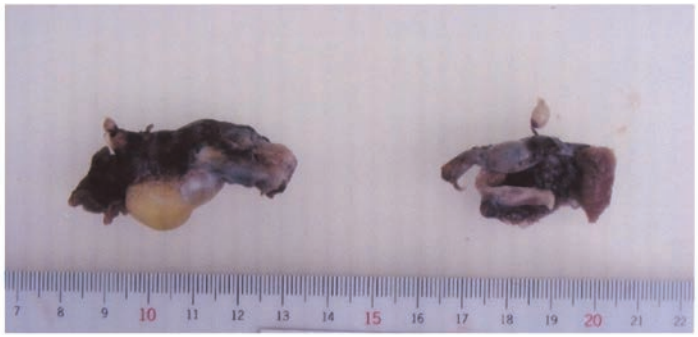


図３　摘出標本

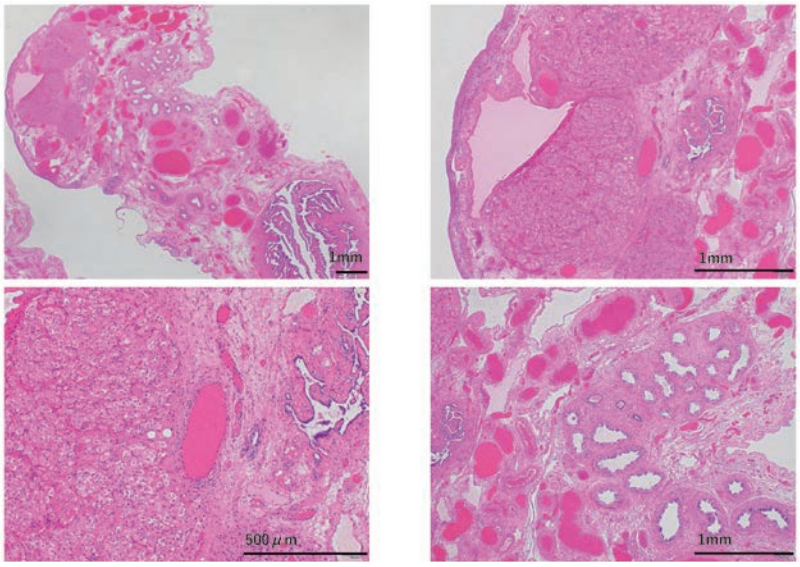


図４　病理組織画像（HE染色）
ａ：弱拡大，小型の性腺と卵管の一部を認める。
ｂ：黄体化を伴う卵巣間質細胞を認める。
ｃ：ｂの強拡大
ｄ：Wolff管由来と思われる腺管構造を認める。

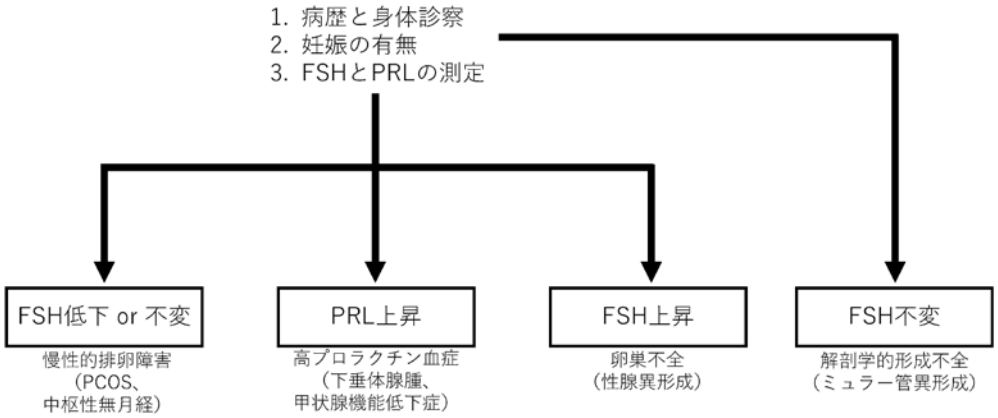


図５　米国生殖医学会（American Society for Reproductive Medicine; ASRM）による無月経の分類（文献８より一部改変し引用）

表１　46,XY性分化疾患の鑑別

	性腺	内性器	外性器	ホルモン値(基準値は成人女性)		
				LH・FSH	E2	テストステロン
Swyer症候群	索状性腺	女性型 (卵管、 低形成な子宮・腟)	女性型	↑	↓	→
精巣退縮症候群	精巣(異形成 ないし低形成)	男性型 (精巣上体、輸精管、 精嚢)	男性型 (退縮時期により 女性化を伴う)	↑	↓	→
アンドロゲン不応症	精巣	一部の腟のみ (卵管、子宮、 腟上1/3は形成されず)	女性型 (不完全型では 男性化を伴う)	↑	→～↓	↑↑

例では，診察と画像所見により外性器，内性器は女性型として認められたものの，明らかな低形成が指摘された。このように性腺や性器の発育が非典型的な状態は性分化疾患（Disorders of sex development: DSD）と称される[9, 10]。性分化疾患が疑われた場合には，上記検査に加えてさらなる鑑別のために染色体検査を追加して，2006年に新たになった命名法に基づいた分類が行われている[10]。本症例では受診早期より表現型は完全な女性型を示していることからSwyer症候群が第一に疑われたが，同じく46,XYの性分化異常症（DSD）の部分型性腺異形成や精巣退縮症候群などの“精巣分化異常”や完全型/不完全型アンドロゲン不応症などの“アンドロゲン合成・作用障害”との鑑別が重要であった。精巣退縮症候群などの精巣分化異常では女性化を伴う小型な陰茎，陰嚢など非典型的な外陰部を認めるが，子宮・腟は認めない[11, 12]。アンドロゲン不応症ではSertoli細胞からのミュラー管抑制遺伝子が正常に働き，卵管，子宮，腟の上１/３は形成されないため，子宮頸部は確認できず腟は盲端になっている。また完全型アンドロゲン不応症では性腺が腹腔内に存在する割合は70%程度であり[13]，腹腔内に性腺が確認できない場合には改めてSwyer症候群を含む精巣分化異常症の可能性も検討する必要がある。前述したホルモン値では，テストステロンの値がSwyer症候群では上昇を認めず女性の正常範囲内（0.072～0.73 ng/dl）に留まるが，アンドロゲン不応症では女性の正常範囲を著しく超えて上昇するため鑑別に有用である（表１）[14, 15]。性分化疾患における性腺摘出術の適応は症例ごとに選択される。Swyer症候群では，性腺摘出時には悪性新生物を示す割合が15－35%に認められることから，予防的性腺摘出術が選択されることが多い[3－5]。悪性新生物の組織型は性腺芽細胞腫が最も頻度が高く，未分化胚細胞腫や絨毛癌などの報告もある[16]。Swyer症候群では年齢の上昇に伴い，悪性新生物の頻度は増加するとされており，可能な限り早期の診断・治療が必要である[17]。また加えて，エストロゲン投与による二次性徴の開始，骨粗しょう症のリスク軽減などの観点からも，早期治療介入が望ましいとされている[2]。一方で，完全型アンドロゲン不応症では悪性化の頻度は0.8%程度で，不完全型を含むアンドロゲン不応症の全体でも5.5%となっているため[18]，予防的性腺摘出を行う時期については二次性徴後の時期が考慮されるなど一定の見解はみていない[10, 19]。本症例では前医から性分

化疾患が疑われ性腺摘出が必要になる可能性については説明されていた。当院への受診後も前医との連携を密に行い本人と家族に対する疾患の説明，カウンセリングを繰り返し行い，十分に本人と家族の疾患に対する理解を深め，慎重な意思確認を行った。性分化疾患では性腺摘出術や外性器形成術などの外科的治療に加え，自認する性と身体の性との不一致など患者の一生を左右する問題と密接にかかわっているためより一層の慎重な対応が必要とされる[20]。また，Swyer症候群で両側性腺の摘出をした後に，十分なホルモン療法を行ったうえで，卵子提供により妊娠・出産まで至った症例は国外で散見されている[21－23]。

結　　語

今回，我々は性分化疾患のひとつであるSwyer症候群を経験した。一部の疾患を除き性分化疾患の多くは極めて稀な疾患であり主訴の多くは二次性徴の遅れや無月経，性器の非典型的な外観などであり鑑別には画像検査や採血検査も重要だが，身体所見を確実に評価することが非常に重要である。またこれらの疾患は，性腺摘出という重要な選択を伴い，患者自身の一生を左右するため極めて慎重に方針決定をしなければならない。そのため，患者には疾患の理解や信頼関係の構築を十分に行ったうえで治療にあたるべきである。無月経などの一般的な症状を機に受診し，原因疾患の鑑別において詳細な身体所見の評価が非常に重要であると再認識させられた一例であった。

文　　献

1）Kent A, Simpson E, Ellwood D, Silink M. 46,XY sex-reversal (Swyer syndrome) and congenital diaphragmatic hernia. Am J Med Genet A 2004; 131: 103–105.

2）Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. BJOG 2008; 115: 737–741.

3）Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol 2006; 2: 148–162.

4）Cools M, Drop LS, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rec 2006; 27: 468–484.

5）Bergeron MB, Soglio DB, Maietta A, Fournet JC, Blumenkrantz M, Brochu P, Lemieux N. Coexistence of a choriocarcinoma and a gonadoblastoma in the gonad of a 46,XY female: a single nucleotide polymorphism array analysis. Pediatr Dev Pathol 2010; 13: 66–71.

6）日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会．産婦人科診療ガイドライン　婦人科外来編2020．東京：杏林舎，2020；118–119.

7）Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 287–302.

8）Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008; 90: S219–S225.

9）Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. Pediatrics 2006; 118: e488–e500.

10）緒方勤，堀川玲子，長谷川奉延，位田忍，向井徳男，安達昌功，有阪治，藤枝憲二．性分化異常症の管理に関する合意見解．日小児会誌 2008；113：565–578.

11）Sorbara JC, Wherrett DK. Disorders of Sex Development. In: Martin RJ, Fnaroff AA, Walsh MC (eds) Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 11th edn. Philadelphia, 2019; 1665–1705.

12）Donohoue PA. Disorders of Sex Development. In: Kliegman RM, Geme WSt, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE (eds) Nelson Textbook of Pediatrics, 21st edn. Philadelphia: WB Saunders Co. 2019: 3008–3019.

13）Rutgers JL.; Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. Int J Gynecol Pathol 1991; 10: 126–144.

14）Haring, R, Hannemann, A. John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, Owen L, Adaway J, Keevil BG, Brabant G. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 408–415.

15）Hughes IA, Dacies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. LANCET 2012; 380: 1419–1428.

16）卜部理恵，鏡誠治，松浦祐介，齋藤研祐，川越俊典，土岐尚之，蜂須賀徹．46,XY 性腺形成異常症（Swyer 症候群）に発生した卵巣混合型悪性胚細胞腫瘍の 1 例．日臨細胞会誌 2012；51：22–27.

17）Manuel M, Katayama KP, Jones Jr HW. The age of

occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 293–300.
18) Cools M, Drop LSL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev 2006; 27: 468–484.
19) Han TS, Goswami D, Trikudanathan S, Creighton SM, Conway GS. Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis. Eur J Endocrinol 2008; 159: 179–185.
20) 森禎三郎，藤村匠，山田洋平，狩野元宏，佐藤健二，浅沼宏，星野健，長谷川奉延，黒田達夫．女児外陰部形成術における術式と至適時期の検討．日小外会誌 2019；55–4：841–849.
21) Tulic I, Tulic L, Micic J. Pregnancy in patient with Swyer syndrome. Fertil Steril 2011; 95; 1789e1–1789e2.
22) Palnte BJ, Fritz MA. A case report of successful pregnancy in a patient with pure 46,XY gonadal dysgenesis. Fertil Steril 2008; 90: 2015e1–2015e2.
23) Taneja J, Ogutu D, Moye MA. Rare successful pregnancy in a patient with Swyer Syndrome. Case Rep. Women's Health 2016; 12: 1–2.

【連絡先】
戸枝　満
一般財団法人倉敷成人病センター産科婦人科
〒710-8522　岡山県倉敷市白楽町 250
電話：086-422-2111　FAX：086-422-4150
E-mail：mitsulote@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.365–370

腹腔鏡手術後に診断された境界悪性/悪性卵巣腫瘍の検討

久保　倫子・保崎　憲人・大石　恵一・坂井　裕樹・岩間かれん・田中奈緒子
築澤　良亮・森川　恵司・植田麻衣子・片山　陽介・玉田　祥子
関野　和・依光　正枝・上野　尚子・石田　理・児玉　順一

広島市立広島市民病院　産科婦人科

Borderline or malignant ovarian tumors diagnosed after laparoscopic surgery

Rinko Kubo・Kento Hosaki・Keiichi Oishi・Yuki Sakai・Karen Iwama
Naoko Tanaka・Yoshiaki Tsukizawa・Keiji Morikawa・Yosuke Katayama・Shoko Tamada
Madoka Sekino・Masae Yorimitsu・Naoko Ueno・Makoto Ishida・Junichi Kodama

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima citizens Hospital

【目的】近年腹腔鏡下手術が普及しており付属器腫瘍手術も腹腔鏡で行われる症例が増加してきている。腹腔鏡下付属器腫瘍手術を施行し，病理診断で境界悪性/悪性卵巣腫瘍と診断される頻度は0.4～2.5％と報告されている。当院における腹腔鏡下手術後卵巣境界悪性腫瘍/悪性腫瘍と診断された症例について後方視的検討を行った。【方法】2013年１月から2019年12月までの間に当院で施行された腹腔鏡下付属器腫瘍手術後に卵巣境界悪性腫瘍/悪性腫瘍と診断された症例に関して患者背景，術前評価，病理診断，術後治療・経過を検討した。【結果】対象期間内の婦人科手術総数は計6336件，そのうち腹腔鏡下手術総数は2983件，腹腔鏡下付属器腫瘍手術は1540件であった。腹腔鏡付属器腫瘍手術後に境界悪性/悪性卵巣腫瘍が判明した症例は18例（1.2％）あった。17例は予定手術，１例は卵巣茎捻転による緊急手術であった。緊急手術であった１例を除いた17例は術前にMRIを施行していた。術前画像診断で境界悪性腫瘍を疑わせる所見があったのは２例（11％）のみであった。付属器切除が15例，卵巣のう腫核出が３例であった。術中腫瘍破綻は８例であった。病理診断の内訳は，粘液性境界悪性腫瘍５例，成人型顆粒膜細胞腫４例，漿液性境界悪性腫瘍２例，成熟奇形腫悪性転化２例，未熟奇形腫１例，類内膜腺癌１例，Sertoli-Leydig 細胞腫（中分化型）１例，漿液粘液性境界悪性腫瘍１例，漿液性境界悪性腺線維腫１例であった。術後追加手術を行ったのは７例，抗癌剤治療を行ったのは１例であった。術後再発を認めたのは１例であった。
【結論】当院において腹腔鏡下付属器腫瘍手術を施行し術後に境界悪性/悪性卵巣腫瘍と診断される頻度は1.0％と既存の報告と同程度であった。術前画像診断で境界悪性腫瘍を示唆する所見がない症例が89％であり，腹腔鏡下付属器腫瘍手術を施行する際には境界悪性/悪性腫瘍と診断される可能性を念頭に入れる必要がある。

After surgery, borderline malignant/malignant ovarian tumors are sometimes diagnosed pathologically, with a rate estimated to be 0.4–2.5%. This retrospective study investigated borderline ovarian malignant/malignant tumors diagnosed after laparoscopic surgery in the authors' hospital. Information regarding patient background, preoperative and pathological diagnoses, treatment, and progress was collected after surgery between January 2013 and December 2019. Laparoscopic adnexa tumor surgery was performed in 1540 cases, 18 (1.2%) of which were diagnosed as borderline malignant/malignant ovarian tumor after surgery. Seventeen patients underwent planned operations, and one underwent emergency surgery due to ovarian stem twisting. The pathological diagnoses in 18 cases were as follows: mucinous border malignant tumor (n=5); granulosa cell tumor, adult type (n=4); serous border malignant tumor (n=2); mature cystic teratoma with malignant transformation (n=2); immature teratoma (n=1), endometrioid adenocarcinoma (n=1); Sertoli-Leydig cell tumor (moderately differentiated) (n=1); seromucinous borderline tumor (n=1); serous border tumor (n=1); and serous borderline malignant fibroma (n=1). After surgery, the patient was pathologically diagnosed with borderline malignancy/malignant ovarian tumor that was the same as in the previous study. When laparoscopic adnexa tumor surgery is performed, it is necessary to consider the possibility that a borderline malignant/malignant tumor may diagnosed after the operation.

キーワード：腹腔鏡下手術，卵巣腫瘍，悪性卵巣腫瘍，境界悪性卵巣腫瘍
Key words：laparoscopic surgery, ovarian tumor, malignancy, borderline malignancy

緒　　言

近年腹腔鏡下手術が普及しており付属器腫瘍手術も腹腔鏡で行われる症例が増加してきている。腹腔鏡下手術の普及に伴い，腹腔鏡下付属器腫瘍手術を施行後の病理診断で境界悪性/悪性卵巣腫瘍と診断されるケースも増えてきていると考えられる。術前に超音波検査・MRI検査・腫瘍マーカーなどより総合的に判断を行い，腹腔鏡下手術を施行しているが，術後病理診断の結果次第で追加手術や化学療法等の追加治療が必要となる場合もある。当院における腹腔鏡下手術後に卵巣境界悪性腫瘍/悪性腫瘍と診断された症例について，後方視的検討を行った。

研 究 方 法

2013年１月から2019年12月までの間に当院で施行された腹腔鏡下付属器腫瘍手術を行った症例を対象とした。その中で卵巣境界悪性腫瘍もしくは卵巣悪性腫瘍と診断された症例に関して患者背景，術前評価，病理診断，術後治療・経過の後方視的検討を行った。

結　　果

対象期間内の婦人科手術総数は計6336件，そのうち腹腔鏡下手術総数は2983件であった。腹腔鏡下付属器腫瘍手術は1540件であった。腹腔鏡付属器腫瘍手術後に境界悪性/悪性卵巣腫瘍が判明した症例は18例（1.2%）あった（表１）。術前に悪性を強く疑う所見を認めなかったため術中迅速診断は施行しなかった。17例は予定手術，１例は卵巣茎捻転による緊急手術であった。18例中，11例で術前に腫瘍マーカーの測定を行っていたが，腫瘍マーカーの上昇を認めたのは１例のみであった（表１）。緊急手術であった１例を除いた17例は術前にMRIを施行していた。術前画像診断で境界悪性腫瘍を疑わせる所見があったのは症例13と症例16の２例（11%）のみであった。

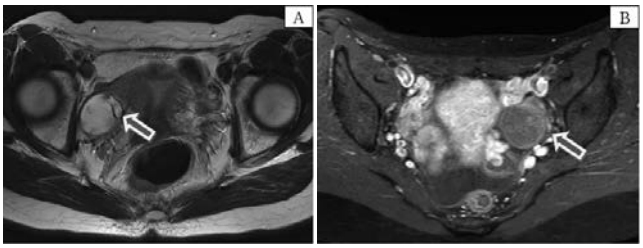


図１　境界悪性腫瘍を疑わせる所見を認めた２症例
A：症例13　骨盤部造影MRI。T2強調画像。
左側壁に造影効果を認める結節あり。
同部位にPET-CTでは集積認めず。
B：症例16　骨盤部造影MRI。T1強調画像。
腫瘍の辺縁に造影効果を認める。拡散強調画像で拡散能の低下なし。

症例13はT2強調画像にて左側壁に造影効果を認める結節あり卵巣癌の疑いであったため，PET-CTを施行したが，MRIで認めた結節部位に集積はなく，強く卵巣癌を疑う所見は認めなかった。術後病理結果は粘液性境界悪性腫瘍であった（図１A）。症例16はMRIにて左側壁の壁肥厚と同部位の造影効果を認めたが，拡散強調画像で拡散の制限は認めなかった。術後病理結果は漿液粘液性境界悪性腫瘍であった。（図１B）

施行した術式は子宮付属器切除術が15例，卵巣のう腫核出術が３例であった。そのうち術中腫瘍破綻は８例であった。４例は卵巣腫瘍核出時に破綻，３例は大きいため視野確保目的もしくはバックにおさめるために破綻，１例は気腹時にすでに少量の内容液流出があった。子宮付属器切除術を施行した15例中，６例が両側切除を施行した。１例が閉経前だが両側付属器切除を希望，１例は術中所見で両側付属器切除に変更された。９例が片側切除であり，全例閉経前であった。周術期合併症を起こし

表１　腹腔鏡下手術後に悪性・境界悪性腫瘍と診断された18例

症例	予定/緊急	年齢	腫瘍最大径（mm）	CA125	CA199	CEA	術前画像診断	術後病理診断	FIGO stage	術式	追加治療	残存病変	再発	フォロー期間（月）	術後妊娠
1	予定	43	117	−	−	−	類内膜腺腫	Endometrioid adenocarcinoma	1C	片側TLA	TC 8コース	−	−	78	−
2	予定	26	43	5.5	8.1	2.2	卵巣硬化性間質性腫瘍	Adult granulosa cell tumor	1A	片側TLA	−	−	−	13	−
3	予定	39	65	9.2	14.2	−	ホルモン産生充実性腫瘍	Adult granulosa cell tumor	1A	片側TLA	TLH+LSO+pOMT	−	−	25	−
4	予定	32	47	4.8	15.4	2.5	硬化性間質性腫瘍orBrennner腫瘍	Adult granulosa cell tumor	1A	片側TLA	−	−	−	13	+
5	予定	71	76	15.6	7.8	2.8	奇形腫	Adult granulosa cell tumor	1A	両側TLA	−	−	−	35	−
6	緊急	24	42	−	−	−	奇形腫	Immature teratoma	1C	片側TLC	片側TLA	−	−	60	+
7	予定	37	116	−	−	−	奇形腫	SCC arising from mature teratoma	1C2	片側TLA	TAH+RSO+PLN+PAN+OMT	−	−	14	−
8	予定	45	126	43.1	152.3	7.5	奇形腫	SCC arising from mature teratoma	1C1	片側TLA	TAH+BSO+PLN+PAN+OMT	−	−	23	−
9	予定	29	63	7.7	8.2	1.1	内膜症性のう胞or粘液性嚢胞腺腫	Mucinous tumor, borderline malignancy	1A	片側TLA	−	−	−	46	+
10	予定	42	75	−	−	−	内膜症性のう胞	Mucinous tumor, borderline malignancy	1A	両側TLA	−	−	−	36	−
11	予定	75	98	18.6	22	1.6	類粘液性嚢胞腺腫	Mucinous tumor, borderline malignancy	1A	片側TLA	−	−	−	50	−
12	予定	41	105	28	9.9	1	類粘液性嚢胞腺腫	Mucinous tumor, borderline malignancy	1C2	片側TLA	TAH+LSO	−	−	21	−
13	予定	61	44	6	4.9	1	境界悪性腫瘍	Mucinous tumor, borderline malignancy	1A	両側TLA	−	−	−	53	−
14	予定	77	40	5.1	19.9	2.4	良性腫瘍	Serous tumor, borderline malignancy	1A	両側TLA	−	−	−	70	−
15	予定	34	50	−	−	−	内膜症性のう胞	Serous tumor, borderline malignancy	3A	片側TLC	腹式腫瘍切除術	+	+	63	−
16	予定	28	35	−	−	−	Seromucinous borderline tumor疑い	Seromucinous borderline tumor	1C2	片側TLC	TLA+pOMT	−	−	9	+
17	予定	49	54	−	−	−	甲状腺腫	serous adenofibroma	1C2	両側TLA	−	−	−	75	−
18	予定	30	45	7.3	17.2	1.5	硬化性間質腫瘍	Sertoli-Leydig cell tumor	1A	片側TLA	−	−	−	49	−

TLC: Total Laparoscopic Cystectomy　TLA: Total Laparoscopic Adnectomy
SCC: Squamous cell carcinoma
TC: Paclitaxel Carboplatin
TLH: Total Laparoscopic Histerectomy
B/L/RSO: bilateral /left/right salpingo-oophorectomy
PLN: Pelvic Lymph Node
PAN: para-aortic node
(p)OMT: (partial) omentectomy

た症例は認めなかった。

病理診断の内訳は，粘液性境界悪性腫瘍５例，成人型顆粒膜細胞腫４例，漿液性境界悪性腫瘍２例，成熟奇形腫悪性転化２例，未熟奇形腫１例，類内膜腺癌１例，Sertoli-Leydig 細胞腫（中分化型）１例，漿液粘液性境界悪性腫瘍１例，漿液性境界悪性腺線維腫１例であった。

境界悪性腫瘍と診断された10例のうち，３例が追加手術を行った。症例15に関しては腹腔鏡にて初回手術を行ったがダグラス窩に播種を認めたため試験的腹腔鏡とし，妊孕性温存を希望されたため後日追加で開腹腫瘍摘出術を施行，２年８ヶ月後に腫瘍再発を認め開腹両側卵巣腫瘍核出術，４年後に再々発あり右子宮付属器切除術，５年後に開腹子宮全摘術＋左付属器切除術＋大網部分切除術を行った。

悪性と診断された８例のうち，２例は再開腹によるstaging laparotomyを施行したがup-stageを認めなかった。１例は再開腹によるstaging laparotomyを希望されず経過観察を行っていたが，月経過多症状に対して手術を希望されたため12ヶ月後に腹腔鏡下腟式子宮全摘術＋左子宮付属器切除術＋大網生検を施行した。検索した範囲では腫瘍の残存は認めなかった。４例は妊孕性温存もしくは患者希望のため追加治療なしもしくは片側付属器切除のみを行い，現在もフォローを継続している。１例はPaclitaxel＋Carboplatin（TC）６コースを予定したが患者希望により３コースで終了した。全症例でのその後再発を認めていない。

考　　察

腹腔鏡下手術は開腹手術と比較し術後疼痛の軽減，入院期間の短縮という点で開腹術より優れており，腹腔鏡下手術が以前より増加し一般的になってきている[1)]。当院においても婦人科総手術件数中の腹腔鏡下手術の割合は，2013年で38%，2019年で53.9%と年々増加傾向にある。術前に良性の卵巣腫瘍と診断されおり腹腔鏡下手術を施行したが術後に境界悪性腫瘍もしくは悪性腫瘍と診断される頻度は0.4－2.5%程度と報告されている[2－5)]。今回の検討では，術前に境界悪性腫瘍を疑わせる所見がなかった症例は16例であり，卵巣に対する腹腔鏡下手術中1.0%と報告と同程度であった。

MRI所見に関して，子宮内膜性嚢胞において小谷らは，術前MRIで良性と診断され腹腔鏡下手術を行った症例のうち0.53%が術後に境界悪性腫瘍と判明し，術前のMRIで良悪性を完全に判断することは困難であると報告している[6)]。症例16は術前のMRIにて左側壁の壁肥厚と同部位の造影効果を認めたが，拡散強調画像で拡散の制限は認めず，術後に漿液粘液性境界悪性腫瘍と診断された。

奇形腫は全卵巣腫瘍の約20%を占める腫瘍であり，0.8－3.8%の症例で悪性転化を来たし，組織型としては扁平上皮癌が最も多いとされる。卵巣奇形腫における悪性転化の術前診断に有用なリスク因子について，年齢60歳以上，腫瘍径10cm以上，血清SCC抗原2.5ng/ml以上，血清CEA5.0ng/ml以上，骨盤部造影MRIにて造影効果を有する充実部分を有するといった因子が有用であるとしている論文もある[7) 8)]。症例７は37歳，術前MRIで最大腫瘍径11.6cm，造影効果を伴う充実部分を有さず，悪性を疑う所見はなかったため術前に腫瘍マーカーの評価は行わなかった。症例８は45歳，術前MRIで最大腫瘍径12.6cm，造影効果を伴う充実部分を有さず，悪性を疑う所見はなかった。両症例とも若年であり，MRIにて良性の診断であったため，腹腔鏡で手術を行ったが，最大径10cm以上である場合には，今後腫瘍マーカーによる評価も行うことが考慮される。未熟奇形腫・卵巣奇形腫における悪性転化の場合は術後補助化学療法としてBEP療法を行うことがガイドライン上推奨されているが，３症例とも術後化学療法を希望されなかったため，経過観察フォローとしているが現在まで再発を認めていない。

粘液性境界悪性腫瘍は片側・多房性であり腫瘍径が大きく，嚢胞の数が良性の場合より多いとされている。造影MRIを施行することで良悪性の診断率があがるかは不明である。画像診断としては，嚢胞の数，腫瘍径に対する房の個数の割合，隔壁の密度が高い場合に悪性を疑うとされている。ただし具体的なカットオフ値が示されてはいない[9) 10)]。今回の検討では粘液性境界悪性腫瘍は５例認めた。全例片側の腫瘍であり，腫瘍径は4.4－10.5cmと10cm以上は１例のみ，嚢胞の数はMRIで計測できる範囲で４－７個であった。５例ともに術前のMRIでは境界悪性以上を強く疑う所見は認めなかった。

卵巣顆粒膜細胞腫は性索間質性腫瘍に分類される，悪性卵巣腫瘍の３－５%を占める比較的頻度の少ない腫瘍である。多彩な画像所見がみられるが，典型な所見としては，血性の内容物を含む大小の濾胞からなる充実成分を伴う腫瘤である。充実成分はT1強調画像で低信号，T2強調画像で中等度高信号を示す[11)]。今回の検討の中で顆粒膜細胞診は４例であったが，上記の典型的な所見を全て満たす症例はなかった。症例２・４はMRIにてT2強調画像で中等度の高信号を認める充実成分はみられたが多房性嚢胞や出血成分は認めなかった。症例３は出血成分を伴う多房性嚢胞はみられたが充実成分は認めなかった。症例５に関しては腫瘍の主体が成熟奇形腫で偶発的にわずかな部位に顆粒膜細胞腫がみつかっており，MRI所見は顆粒膜細胞腫を疑わせるものはなかった。症例２に関してはその後PET-CTを施行したが，SUVmax2.5までの低集積であり明らかな悪性を疑わせ

る所見を認めなかった。腫瘍マーカーは正常値であった。症例２・４ともに術前無月経・月経不順の月経異常を認めており，硬化性間質性腫瘍疑いとして腹腔鏡下手術施行の方針となった。症例２や４のように充実成分のみで構成されている顆粒膜細胞腫は比較的稀ではあるが報告されており，悪性リンパ腫や性索間質性腫瘍との鑑別が困難であるとされている。

以上のように術前に良性・悪性の診断を正確に判断することは困難であるため，術後に診断が変わることを患者に十分に説明しておくことが重要である。

境界悪性腫瘍が術前に疑われる症例に関しては，産婦人科内視鏡ガイドラインにおいて質的診断や破綻の可能性などの十分な説明と同意のもと，個別化された条件の中では開腹手術とならぶ選択肢として推奨するとされている[1) 12)]。腹腔鏡手術は開腹に比べて術中破綻しやすい術式であるといわれており[6) 13)]，腹腔鏡で手術を行う場合にはup stagingの可能性を念頭に置くことが必要である。今回の検討において，境界悪性腫瘍10例のうち，術中破綻を認めた症例は４例あった。術中腫瘍破綻は卵巣境界悪性腫瘍において再発率・生存率には影響しないとされている[6) 14) 15)]。10例のうち，追加治療を行わず経過観察した症例は７例であったがどの症例も現段階で再発を認めず経過している。悪性卵巣腫瘍は８例であり，そのうち術中破綻をみとめた症例は４例であったが，全例で再発を認めなかった。今回の検討では術中破綻が再発のリスクであるとは言えないが，症例数も少なく，卵巣癌stage１では術中破綻が無病生存率における予後因子の一つであるとされているため[16)]，術前に良性と考えられる症例であっても皮膜破綻に留意しながら手術を行う必要があると考える。卵巣腫瘍摘出術は妊孕性温存を優先した場合に考慮されるが，付属器摘出術よりも卵巣腫瘍摘出術の方が皮膜破綻率が高いと言われており[6)]，注意が必要である。また，腫瘍残存のリスクに関しても，境界悪性腫瘍における腫瘍摘出術では，８－15％に腫瘍残存を認め，さらに約30％に再発を認め，付属器切除よりも再発リスクが高いことが指摘されている[17－19)]。症例16に関しては，術前に境界悪性腫瘍以上が疑われていたが，妊孕性温存を優先し腫瘍摘出術が選択された。再手術では片側の付属器摘出術が行われ，現在まで再発を認めていない。

境界悪性腫瘍と診断された10例のうち，３例が追加手術を行った。１例のみ残存・再発に対しさらなる追加治療を必要とした。境界悪性腫瘍で妊孕性温存を考慮する場合の標準治療としてはガイドライン上，患側付属器切除術＋大網切除術が考慮されるが，初回手術が卵巣のう腫核出術の場合に追加手術を施行せず経過観察を行うことを選択肢の一つとしている論文もあり，明確な治療方針が定まっていないのが現状である[20) 21)]。当院の症例においても追加治療を施行せず経過観察を行っている症例が７例あるが，現段階で再発を認めていない。術前は良性腫瘍と診断されていたが，術後に悪性腫瘍と判明した症例の取り扱いに関しては，卵巣がん治療ガイドラインによると[22)]，再開腹によるstaging laparotomyが推奨されている。staging laparotomyを施行しなかった症例は再発リスクが高いとされており[23) 24)]，また腹腔鏡術後のrestaging手術においてup-stageの頻度は16－26％と報告がある。再手術しなかった場合の過小評価も問題になる可能性がある[14), 25－28)]。再開腹によるstaging laparotomyを施行しなかった場合，NCCNガイドライン2014年版においては潜在的な残存病変があることを想定して術後化学療法を６サイクル行うこととされている[29)]。悪性と診断された８例のうち，２例は再開腹によるstaging laparotomyを施行したが，６例は妊孕性温存・患者希望のため十分なstaging laparotomyは行わなかった。全症例において，現段階で再発を認めていないが，今後も継続してフォローを行っていく予定である。

結　　語

当院において腹腔鏡下に付属器腫瘍手術を施行し病理診断で境界悪性/悪性卵巣腫瘍と診断される頻度は1.0％と既存の報告と同程度であった。術前画像診断で境界悪性腫瘍を示唆する所見がない症例がほとんどであり腹腔鏡下付属器腫瘍手術を施行する際には，術後に境界悪性/悪性腫瘍と診断される可能性を念頭に入れる必要がある。

文　　献

１）日本産婦人科内視鏡学会編：産婦人科内視鏡手術ガイドライン2019版　東京：金原出版.
２）奥田知宏，吉岡崇，秋山誠，片岡恒，大坪昌弘，山下貞雄．当院で経験した腹腔鏡手術を施行後，ovarian mucinous borderline tumorと判明した５症例について．日産婦内視鏡会誌　2012；28：363-372.
３）坂手慎太郎，寺本三枝，寺本秀樹．悪性卵巣腫瘍と判明した腹腔鏡下手術症例の検討．現代産婦人科2009；58：19-24.
４）吉本知子，上原茂樹，柿坂はるか，鈴木弘二，田野口孝二，岡村州博．腹腔鏡下卵巣腫瘍・手術による摘出標本で悪性もしくは境界悪性腫瘍と診断されたケースの検討．日産婦内視鏡会誌　2010；26：556-559.
５）Brosi N, Deckardt R. Endoscopic surgery in patients with borderline tumor of the ovary: A follow-up study of thirty-five patients. The Journal of Minim Invasive Gynecol 2007; 14: 606-9.

6）小谷泰史，梅本雅彦，飛梅孝子，小畑孝四郎，塩田充，万代昌紀．良性卵巣子宮内膜症性嚢胞の診断で腹腔鏡下手術を施行し，術後に境界悪性と判明した症例についての検討．日本エンドメトリオーシス学会会誌　2013；34：124-127.
7）牧原夏子，蝦名康彦，山崎友維，生橋義之，松岡正造，前田哲雄，川上史，山田秀人．卵巣奇形腫における悪性転化の術前予測についての検討．日本産科婦人科内視鏡学会雑誌　2014；30：112-116.
8）Mori Y, Nishii H, Takabe K, Shinozaki H, Matsumoto N, Suzuki K, Tanabe H, Watanabe A, Ochiai K, Tanaka T. Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. Gynecologic Oncology 2003; 90: 338-341.
9）丸山大介，中山健，中村真優子，小林弘樹，池田有理，池袋真，相澤利奈，宮村知弥，吉泉絵理，田内麻依子，福地弘子，折坂勝，佐々木康，森岡幹．腹腔鏡下手術後に悪性腫瘍の診断に至った卵巣腫瘍の３例．昭和学士会誌　2020；80：195-203.
10）山本彩，衛藤美穂，土屋佳子，南川麻里，岡島京子，加藤聖子，福岡正晃，藤田宏行．腹腔鏡下手術後に悪性または境界悪性卵巣腫瘍の診断であった症例についての検討．京都第二赤十字病院医学雑誌　2014；35：35-40.
11）大槻花穂，坪井有加，長尾良太，田中高，正岡佳久，平木隆夫，柳井広之，金澤右．鑑別に苦慮した成人型顆粒膜細胞腫の１例．臨床放射線　2020；65：593-597.
12）上田和，大野田晋，鴨下桂子，井上桃子，鳴井千景，森川あすか，高橋一彰，關壽之，黒田浩，拝野貴之，斉藤元章，矢内原臨，杉本公平，岡本愛光．腹腔鏡下手術施行後に診断された境界悪性卵巣腫瘍８例からの検討．日本産科婦人科内視鏡学会雑誌　2014；29：402-407.
13）Shiota M, Kotani Y, Umemoto M, Tobiume T, Hoshiai H. Properative differentiation between tumor-related ovarian torsion and rupture of ovarian tumor preoperatively diagnosed as benign: A retrospective study. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2012; 39: 326-329.
14）Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Daraï E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors : results of a French multicenter study. Annals of Oncology 2005; 16: 403-410.
15）Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C, Stieber P, Mayr D, Ditsch N, Friese K, Burges A. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 145: 189-194.
16）Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site l metastases after open laparoscopy : a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 776-779.
17）Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. Obstet Gynecol 1988; 72(5): 775-81.
18）Poncelet C, Fauvet R, Boccara J, Daraï E. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. Ann Surg Oncol 2006; 13(4): 565-71.
19）Morice P, Camatte S, Hassan J El, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors: Fertility and Sterility 2001; 75: 92-96.
20）銘苅桂子，田代朋子，安里こずえ，永山千晶，屋宜千晶，平川誠，稲嶺盛彦，上里忠和，長井裕，青木陽一．良性卵巣腫瘍の診断で腹腔鏡下手術を施行し術後診断が境界悪性卵巣腫瘍であった６例の検討．日本産科婦人科内視鏡学会雑誌　2008；24：365-369.
21）岩佐武，別宮史朗，伊海貴子，谷杏奈，宮谷友香，猪野博保．腹腔鏡手術による境界悪性卵巣腫瘍の取り扱いについての検討．Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 2008; 13: 149-153.
22）日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン2015年版：75-7，金原出版.
23）Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Torri V, Mangioni C. The accuracy of staging: an important prognostic determinator in stage 1 ovarian carcinoma. A multivariate analysis. Ann Oncol 1998; 9(10): 1097-101.
24）Takano M, Sasaki N, Kita T, Kudoh K, Fujii K, Yoshikawa T, Kato M, Hirata J, Furuya K, Tsuda H, Kikuchi Y. Survival analysis of ovarian clear cell carcinoma confined to the ovary with or without comprehensive surgical staging. Oncol Rep 2008; 19: 1259-64.
25）Iglesias DA, Ramirez PT. Role of minimally invasive surgery in staging of ovarian cancer. Curr Treat Options Oncol 2011; 12: 217-29.
26）Daraï E, Tulpin L, Prugnolle H, Cortez A, Dubernard G. Laparoscopic restaging of borderline

ovarian tumors. Surg Endosc 2007; 21: 2039–43.
27) Camatte S, Morice P, Atallah D, Thoury A, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcome after laparoscopic pure management of borderline ovarian tumors: results of a series of 34 patients. Annals of Oncology 2004; 15: 605–609.
28) Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, Sonoda Y, Narducci F, LeBlanc E. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours:results of 30 cases initially presumed as stage 1A borderline ovarian tumors. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2003; 110(2)201–204.
29) National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncologyovarian cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal cancer. version 4. 2017.

【連絡先】
久保　倫子
広島市立広島市民病院産科婦人科
〒730-8518　広島県広島市中区基町 7 番 33 号
電話：082-221-2291　FAX：082-223-5514
Email：orangeironofruits@yahoo.co.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.371-376

妊娠中期にHELLP症候群，partial HELLP症候群を連続して発症した全身性エリテマトーデス/抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の1例

伊藤　恭[1)]・阿部恵美子[1)]・中野　志保[2)]・行元　志門[1)]・恩地　裕史[1)]・井上　唯[1)]・今井　統[1)]
瀬村　肇子[1)]・秋定　幸[1)]・越智　良文[1)]・阿南　春分[1)]・上野　繁[1)]・池田　朋子[1)]・田中　寛希[1)]
森　美妃[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

A patient with systemic lupus erythematosus (SLE)/antiphospholipid antibody syndrome (APS) that developed HELLP syndrome and partial HELLP syndrome in the second trimester of pregnancy, for two consecutive pregnancies: A case report

Hisashi Ito[1)]・Emiko Abe[1)]・Shiho Nakano[2)]・Shimon Yukimoto[1)]・Hiroshi Onji[1)]・Yui Inoue[1)]
Matome Imai[1)]・Hatsuko Semura[1)]・Miyuki Akisada[1)]・Yoshifumi Ochi[1)]・Haruchika Anan[1)]
Shigeru Ueno[1)]・Tomoko Ikeda[1)]・Hiroki Tanaka[1)]・Miki Mori[1)]・Yuji Kondo[1)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefecture Central Hospital
2）Department of Gynecology, National Hospital Organizations, Shikoku Cancer Center

連続して妊娠中期にHELLP症候群，partial HELLP症候群を発症した全身性エリテマトーデス（SLE）/抗リン脂質抗体症候群（APS）合併妊娠の一例を経験した。症例は26歳，16歳時にSLEを発症し，20歳時にAPSと診断されていた。G2P0，排卵誘発剤により妊娠成立し近医で妊婦健診を受けていたが，妊娠20週2日に嘔気・嘔吐，腹痛・背部痛，肝機能障害，血小板減少が出現し，HELLP症候群疑いにて妊娠20週3日に当院に緊急母体搬送された。来院後，症状は軽快し血液検査結果からSLEの増悪として妊娠継続したが，症状の再燃，肝機能障害，血小板減少の増悪を認めHELLP症候群と診断，妊娠継続は困難と判断して，妊娠21週2日に人工死産した。32歳時，凍結胚盤胞移植にて妊娠成立したが，妊娠17週5日に胃痛・心窩部痛，肝機能障害，血小板減少を認め，その後も増悪傾向がみられpartial HELLP症候群と診断した。急な血小板低下を認めたため生児が得られる週数までの妊娠継続は困難で中期中絶も時間を要すると判断し，帝王切開術により人工死産した。APS合併妊娠の多くはSLE管理中に指摘されることが多く，APS合併妊娠ではHELLP症候群の発症頻度が通常より高いとされ，また発症時期も妊娠中期が多いことから妊娠継続が困難となることが少なくない。妊娠前から内科，産科，不妊治療施設の間で充分な患者教育と正確な情報共有を行うことが重要である。

We report the development of HELLP syndrome and partial HELLP syndrome in the second trimester of pregnancy, for two consecutive pregnancies, in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE)/antiphospholipid antibody syndrome (APS). A 26-year-old woman, who was diagnosed with SLE and APS aged of 16 and 20 years, respectively, was transferred to our hospital at the 20th week and 2nd day of gestation with nausea, vomiting, abdominal back pain, liver dysfunction, and thrombocytopenia. Her symptoms improved, and she was diagnosed with exacerbation of SLE. However, the symptoms recurred, and liver dysfunction and thrombocytopenia worsened. She was diagnosed with HELLP syndrome and delivered a still-born child at the 21st week and 2nd day of gestation. At the age of 32, she became pregnant again, but at the 17th week and 5th day of pregnancy, she had epigastric pain, liver dysfunction, and thrombocytopenia. We diagnosed the patient with partial HELLP syndrome. Thrombocytopenia progressively worsened, and an emergency cesarean section was performed. Most cases of HELLP syndrome in pregnancy with APS occur in the second trimester of pregnancy. SLE and APS are high-risk factors for HELLP syndrome.

キーワード：HELLP症候群，SLE合併妊娠，抗リン脂質抗体症候群
Key words：HELLP syndrome, pregnancy with systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibody syndrome

緒　　言

HELLP症候群は，妊産褥婦にみられる溶血（H：Hemolysis），肝酵素上昇（EL：Elevated Liver enzymes），血小板減少（LP：Low Platelets）を3主徴とする症候群である[1)]。全妊娠の0.2～0.9%に発症し，

播種性血管内凝固（DIC），常位胎盤早期剥離，子癇，肺水腫，脳出血などを引き起こし母児共に重篤な状態を引き起こす疾患である[2]。妊娠高血圧症候群（HDP）との関連が示唆されているが，抗リン脂質抗体症候群（APS）ではHELLP症候群の合併が多くAPS合併妊娠を管理するにおいてHELLP症候群は留意すべき疾患である。全身性エリテマトーデス（SLE）は20～30歳代に多く妊娠可能な年齢の女性に好発する膠原病で，妊娠高血圧腎症（PE）やHELLP症候群を合併することが多い。また，SLEの30～40%に抗リン脂質抗体（aPL）陽性がみられるといわれ[3]，さらに厳重な管理を要するが，妊娠継続を含めた管理に難渋することが多い。今回われわれは，SLE，APSを有する妊婦において，２回の妊娠で連続して，妊娠中期にHELLP症候群，partial HELLP症候群を発症した症例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

症　　例

症例：26歳
妊娠分娩歴：G2P0　１回人工妊娠中絶術
既往歴：16歳時にSLEを発症し（急性膵炎，腎炎，肝炎），ループス腹膜炎，特発性血小板減少性紫斑病（ITP）を指摘された。20歳時に胆石症にて腹腔鏡下胆嚢摘出術施行，総胆管結石症，ループス腎炎にて右腎摘出された。その時に小脳梗塞も指摘され，ループスアンチコアグラント陽性，抗CLβ2GPⅠ抗体陽性が確認されAPSと診断された。24歳時に虫垂炎にて虫垂摘出術を施行した。25歳時にSLE増悪に対してステロイドパルス療法を施行し寛解した。高血圧症に対して降圧薬を内服開始されていた。
家族歴：特記事項なし
第１子妊娠時経過：前医にてクロミフェンにて排卵誘発を行い，妊娠成立した。妊娠９週よりヘパリンカルシウム5000単位/日の皮下注射を開始された。妊娠20週２日に嘔気・嘔吐，腹痛・背部痛が出現し，血小板減少，肝機能障害を伴うことから，HELLP症候群疑いにて妊娠20週３日に当科へ緊急母体搬送となった。
内服薬（当院搬送時）：アスピリン100 mg/日，プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム12.5 mg/日，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物L-グルタミン２ g/日，ランソプラゾール15 mg/日，カンデサルタンシレキセチル２ mg/日。
入院時現症：血圧140/106 mmHg，体温36.7℃，身体診察所見では胃痛・心窩部痛を呈していた。
入院時検査所見（表１）：肝機能障害，LDH高値，血小板低下を来しているが，Sibaiの診断基準[4,5]を満たしたのはAST値と血小板値の２項目であった。FDPの上昇は認めたがDICの診断には至らなかった。抗核抗体の上昇を認めたが，補体C3，C4は上昇を示さず，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体も陰性であった。抗CL抗体（IgG），抗CLβ2GPⅠ抗体はともに陽性であった。CRPは上昇しておりSLEの増悪が示唆された。
入院時超音波断層法：推定児体重428 g，明らかな形態異常は認めなかった。AFI 9.3 cm，臍帯動脈拡張期血流

表１　入院時検査所見（第１子妊娠経過）

【血算】			【生化学】			【尿定性】		【免疫学的】		
WBC	8600/μL		AST	97 IU/L	↑	尿pH	7.0	IgG	1142 mg/dL	
RBC	328万/μL	↓	ALT	106 IU/L	↑	尿蛋白	(-)	IgA	204 mg/dL	
Hb	10.0 g/dL	↓	T-Bil	0.5 mg/dL		尿糖	(-)	IgM	73 mg/dL	
MCV	87.5 fL		LDH	409 IU/L	↑	尿ケトン体	(-)	C3	106 mg/dL	
MCH	30.5 pg		TP	6.4 g/dL	↓	尿潜血	(±)	C4	29.0 mg/dL	
MCHC	34.8%		ALB	3.2 g/dL		尿ウロビリノゲン	正	CH50	27 U/mL	
Plt	4.3万/μL	↓	CK	<27 IU/L		尿ビリルビン	(-)	抗核抗体	1280倍(Ho)	↑
			BUN	12.5 mg/dL		尿中白血球反応	(±)	抗ds-DNA抗体	4.2 IU/mL	
【凝固系】			Cre	0.73 mg/dL		尿亜硝酸塩	(-)	抗RNP抗体	(±)	
PT	89.6%		Na	136 mEq/L				抗Sm抗体	(-)	
PT-INR	1.08		K	4.0 mEq/L		【感染症】		抗SS-A抗体	(-)	
APTT	142.2sec	↑	Cl	108 mEq/L	↑	HBs抗原	(-)	抗SS-B抗体	(-)	
Fbg	712.8 mg/dL	↑	CRP	6.77 mg/dL	↑	HCV抗体	(-)	抗CLβ2GPⅠ抗体	4.0 U/mL	↑
FDP	13.6 μg/mL	↑						抗CL抗体(IgG)	12 U/mL	↑
ATⅢ	92.5%									

途絶は認めなかった。
入院後経過（図１）：DICへ移行する恐れがあることから，来院時にすでに前医でガベキサートメシル酸塩投与を開始されていた。HELLP症候群とSLE増悪との鑑別は困難であり，双方を念頭におき，ガベキサートメシル酸塩投与を継続しながらステロイド投与下に妊娠を継続し，経口降圧薬をメチルドパ500 mg/日に変更した。当院入院後は嘔気・嘔吐，腹痛などの症状は消失していたが，妊娠20週６日よりnon-stress test（NST）でvariable decelerationを認めるようになり，超音波断層法では臍帯動脈拡張期途絶をみとめるようになった。妊娠21週０日には嘔気・嘔吐，胃痛，心窩部痛の再燃が見られ，同日の血液検査にてAST 236 IU/L，LDH 703 IU/Lと高値を認め，Plt 4.4×10^4/μLと低値を認めたことから，HELLP症候群と診断した。腎臓内科とも協議のうえ，これ以上の妊娠継続は困難と判断，妊娠21週１日よりゲメプロスト腟錠を投与し，妊娠21週２日に人工死産した。児は女児，体重350 g，身長27 cmで外表奇形は認めなかった。胎盤病理検査では梗塞巣を多数認めた。死産後には腹痛は消失し，検査所見も改善がみられ，産褥15日に退院した。

第２子妊娠までの経過：第１子死産後，SLEは寛解状態であったため妊娠許可されるも自然妊娠に至らず，他院にて不妊治療を施行されていた。３年１か月目にSLE増悪を認めたためステロイドパルス療法を施行し，３年２か月目より免疫抑制剤内服併用を開始された。

第２子妊娠時経過（図２）：不妊治療施設にて凍結胚盤胞移植にて妊娠成立し，妊娠５週２日よりAPSに対してヘパリン10000単位/日の皮下注射，高血圧に対してメチルドパ 750 mg/日内服を開始されていた。妊娠７週０日に当院内科を受診し，タクロリムス水和物，オルメサルタンを内服中止し，プレドニゾロン 10 mg/日に増量された。妊娠８週２日に当科を紹介受診した。
内服薬（妊娠判明時）：アスピリン100 mg/日，プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム7.5 mg/日，タクロリムス水和物 ３mg/日，ラニチジン塩酸塩 75 mg/日，オルメサルタンメドキソミル10 mg/日。
（当院受診後）：アスピリン100 mg/日，プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム10 mg/日，ラニチジン塩酸塩 75 mg/日。
妊娠成立前の血液検査所見では特記すべき臓器障害は認められなかった。抗CLβ2GP Ⅰ抗体高値であるが，補体C3，C4，CH50低値，抗ds-DNA抗体陰性であり，SLEの活動性は高くないと考えられていた。妊娠判明後より血圧上昇傾向が認められ，妊娠12週０日よりメチルドパ1000 mg/日に増量し，妊娠15週０日からはニフェジピン10 mg/日を併用した。妊娠17週３日より胃痛・心窩部痛が出現し持続したため，妊娠17週５日に当科受診し，血圧161/111 mmHg，血液検査にてAST 60 IU/L，LDH 381 IU/L，Plt 8.1×10^4 /μLと肝機能障害，血小板減少を認め，尿検査では尿蛋白（４+），尿蛋白/クレアチニン比 4.52と尿蛋白漏出が認められた。Sibaiの基準には達していないものの，HELLP症候群への移行が懸念されたため同日緊急入院した。入院後も胃

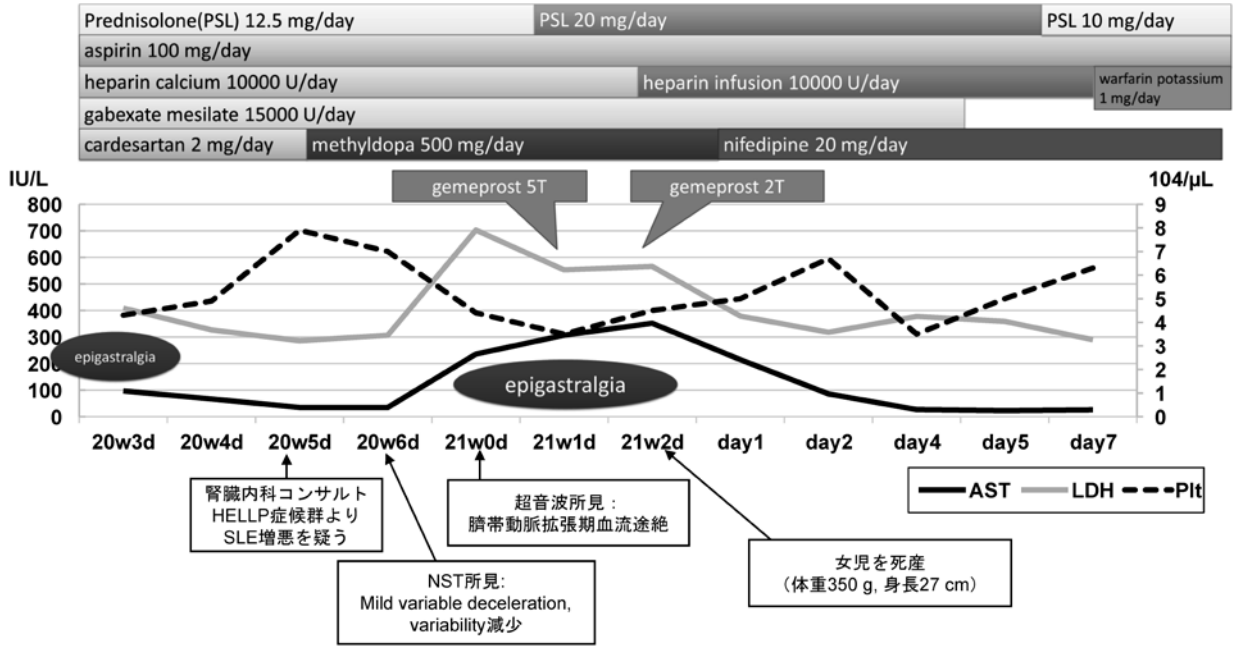


図１　第１子の妊娠経過

痛・心窩部痛症状は増悪し，同日６時間後の血液検査にてAST 78 IU/L，LDH 355 IU/L，Plt 6.2×10^4 /μLと肝機能障害，血小板減少の進行が認められたことからpartial HELLP症候群と診断した。SLE，APSの合併症を有し，生児が得られる週数までの妊娠継続は困難と判断し，妊娠中断の方針とした。心窩部痛等の症状は更に増悪し血小板減少が短時間で減少しているもののDICには至っていなかったため，帝王切開術による妊娠中断とした。濃厚血小板10単位投与し，同日中に帝王切開術を施行し，体重119 g，身長19 cmの男児を死産した。術後，心窩部痛症状は速やかに改善し，血小板上昇を認めDICへの移行なく経過し，術後８日目に退院した。

考　　案

本症例は，連続して妊娠中期にHELLP症候群，partial HELLP症候群を発症したSLE/APS合併妊娠の症例であった。

APSは，抗リン脂質抗体（aPL）陽性に加えて，血栓症や習慣流産，HDPなどの妊娠合併症を呈する自己免疫疾患である。APSの約半数はSLEなどの膠原病に合併する二次性APSである[6]。SLEは比較的若年の女性に好発することから，SLE/APS合併妊娠はしばしば妊娠管理が問題となる。

SLEは20～30歳代の若年女性にみられる膠原病であり，HDPやHELLP症候群などを合併することも多く厳重な管理が必要とされる。また，SLEの30～40%にaPL陽性がみられるといわれ[3]，重篤な経過をたどる可能性がある２つの疾患を合併することとなり，より厳重な管理が必要となる。

HELLP症候群は，1982年にWeinsteinが報告した妊産褥婦にみられる溶血（H: Hemolysis），肝酵素上昇（EL: Elevated Liver enzymes），血小板減少（LP: Low Platelets）を３主徴とする予後不良の多臓器障害であり[1]，心窩部痛，嘔気・嘔吐，下腹部痛，頭痛などを初発症状として発症する。DICやそれに続く多臓器不全を発症し，母児ともに予後不良な経過をたどることが懸念される。一般的には発症時期は妊娠27週未満が約10%，妊娠27～36週が約70%，妊娠37週以降が約20%と妊娠中期の発症は比較的稀である[7]が，APS合併妊娠に発症するHELLP症候群は妊娠中期に発症する報告が多く[8]，妊娠継続を含めた管理に苦慮することが多い。HELLP症候群の診断基準として一般に用いられているものとしては，Sibai et al.の提唱したTennessee calssification[4, 5]とMartin et al.によるMississippi-triple class（Mississippi classification）system[9]が挙げられる（表２）。Mississippi classificationのclass３でも十分な注意が必要である。一方で，HELLP症候群の３主徴が揃わない場合でもHELLP症候群と同様に注意す

表２　HELLP症候群の診断基準（文献４，５，９より引用　著者改変）

	Mississippi classification			Tennessee classification
	Class 1	Class 2	Class 3	
溶血	LDH≧600 IU/L	LDH≧600 IU/L	LDH≧600 IU/L	LDH≧600 IU/L
肝機能異常	ASTないしALT ≧70 IU/L	ASTないしALT ≧70 IU/L	ASTないしALT ≧40 IU/L	AST≧70 IU/L
血小板減少	血小板≦5万/μL	血小板≦10万/μL	血小板≦15万/μL	血小板≦10万/μL

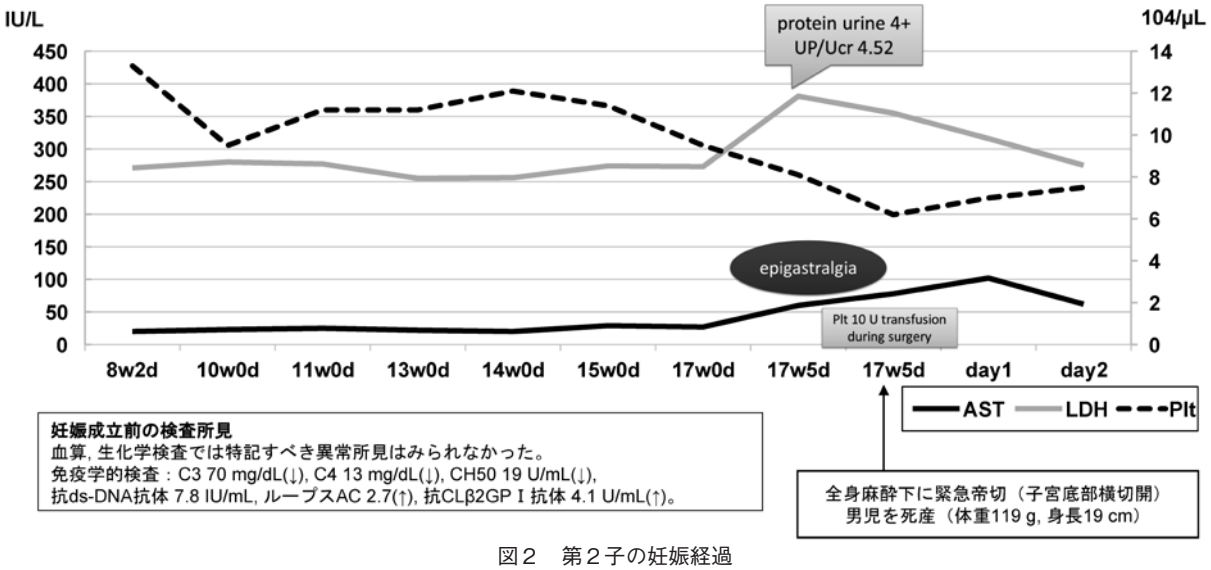


図２　第２子の妊娠経過

べき症例も存在し，Sibaiの基準の１項目もしくは２項目のみを満たすものをpartial HELLP症候群（pHELLP）と呼ぶことがある[10]。この範疇には肝機能障害や血小板減少をきたすほかの病態も含まれることがあるが，一方でその後重篤な状態へ移行する可能性もあり，HELLP症候群を疑うが検査データが揃わない場合で，進展が否定できない状態では鑑別のための検査を反復しておこなうことが求められている[11]。HELLP症候群はPEとは別の疾患であるが，HELLP症候群の約80%で高血圧を認めるように，PEはHELLP症候群も発症するリスクが高い。また，partial HELLP症候群でなくともHDP/PEにおいて肝機能障害や血小板減少などが認められる場合は，HELLP症候群への進行が危惧されるため慎重な管理が必要である。

本症例は，妊娠前にSLE，APSの診断がなされていた症例であった。SLE/APS合併妊娠は，妊娠中の増悪や妊娠合併症，定期内服薬の胎児への安全性などの問題から，妊娠許可基準の順守や妊娠発覚が遅れないようにすることが求められる。橋本はSLE患者の妊娠許可基準について，①SLEの病態がステロイド維持量（10 mg/日以下）で長期（６ヶ月以上）にわたり寛解状態にあること，②SLEによる重篤な臓器障害がないこと，③ステロイドによる重篤な副作用の既往がないこと，④免疫抑制剤の併用がないこと，⑤出産後の育児が可能であること，などを示しており[12]，この基準を採用して妊娠許可が判断されることが多い。第１子の妊娠時には基準をクリアし妊娠許可されていたが，第２子妊娠までの期間中にSLEは増悪し免疫抑制剤が開始されていた。妊娠にはリスクが高い状態であったことが示唆されるが，不妊治療施設を複数回転院しておりSLEの治療内容が伝えられていなかった可能性があり，診療施設間の情報共有や患者教育が十分でなかったことが示唆される。改めて診療施設間の綿密な情報共有と，患者の気持ちに寄り添いつつも医学的に必要な情報を十分伝える必要性が考えられた。

HELLP症候群の本態は，妊娠に関連した二次性の血栓性微小血管症（TMA）とされ，血管内皮障害による血小板・アンチトロンビンの過消費と，血管透過性亢進による循環血液量減少がその基本病態である[13), 14)]。一般に，二次性のTMAは自己免疫疾患を含め様々な原疾患により引き起こされるとされ，APS合併妊娠におけるHELLP症候群の発症頻度は10.6%と通常より高いと報告されている[15]。また，APS合併妊娠におけるHELLP症候群の発症時期も44%が妊娠中期と，通常のHELLP症候群に比べ早く発症することが多いと報告されており[15]，ひとたび発症すると，本症例のように胎児救命を諦めざるをえない場合も少なくない。また，成味らの報告では，HELLP症候群を発症したAPS合併妊娠において次回妊娠で生児を得た報告は49例中８例のみであった[8]。そのことを踏まえても，合併症についての説明を十分に行うことが重要である。

一方で，次回妊娠への対策として，SLEの妊娠許可基準を満たしてから妊娠する必要がある。前述の橋本の基準では免疫抑制剤を使用しないことが望ましいとされていたが，厚生労働省は2018年６月にタクロリムス，シクロスポリン，アザチオプリンの３種類の免疫抑制剤を妊娠中の禁忌薬剤から外した。以前は妊娠判明後に薬剤を中止することによりSLE等の自己免疫疾患が増悪し妊娠継続が困難となることがあったが，妊娠中の投与が可能となったことで妊娠継続し生児を得られる症例もみられている。また，本症例のように低用量アスピリンと低分子ヘパリンの併用で妊娠継続できなかったAPS合併妊娠に対して妊娠初期のプレドニゾロン投与と血漿交換療法を併用し生産率100%であったとする報告[16]や，ヒドロキシクロロキンの併用，多くの国でまだ禁忌薬とされているもののスタチン製剤の有効性の可能性を報告するもの[17]もあり，生児を得られる可能性はあると考えられる。

文　献

1）Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 159–167.

2）日本産婦人科医会妊産婦死亡症例検討評価委員会．母体安全への提言Vol.5 2014．日本産婦人科医会．2015，http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/01/botai_2014.pdf.［2021.01.21］

3）金子佳代子，高井千夏．膠原病患者の周産期診療．Med Pract 2018；35：961–965.

4）Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet); much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 311–316.

5）Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated lover enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004; 103: 981–991.

6）平成27年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班編．抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン．東京：南江堂，2016.

7）Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis,

elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1000–1006.
8）成味恵，前川絢子，吉田隆之，堤誠司，倉智博久．妊娠17週でHELLP症候群を発症した抗リン脂質抗体症候群合併妊娠．日本周産期・新生児医学会雑誌 2012；48：136–141.
9）Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1373–1384.
10）Fransois A, Steven AF, Antonie YF, Baha MS. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 460–464.
11）日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会編．産婦人科ガイドライン―産科編2020．東京：日本産科婦人科学会事務局．2020；189–192.
12）橋本博史．SLEと妊娠．臨床免疫 1983；15：215–221.
13）池ノ上学，田中守．妊娠関連TMA（HELLP症候群を含む）．日血栓止血会誌 2020；31：55–60.
14）水上尚典，山田俊，森川守．HELLP症候群．臨婦産 2009；63：1284–1287.
15）Thuong DLT, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Aumaître O, Piette JC. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. Ann Rheum Dis 2005; 64: 273–278.
16）El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. Int J Gynecol Obstet 2007; 99: 236–241.
17）Cohen H, Cuadrad MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, Ortel TH, Rahman A, Salmon JE, Tektonidou MG, Williams DJ, Willis R, Woller SC, Andrade D. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. Lupus 2020; 29: 1571–1593.

【連絡先】
伊藤　恭
愛媛県立中央病院産婦人科
〒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：ito.hisashi.ehime559417@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.377–382

閉経後に診断したLipoleiomyomaの２症例

市川瑠里子[1)]・田中　寛希[1)]・中野　志保[2)]・行元　志門[1)]・井上　唯[1)]・恩地　裕史[1)]
今井　統[1)]・瀬村　肇子[1)]・秋定　幸[1)]・越智　良文[1)]・阿南　春分[1)]
上野　繁[1)]・池田　朋子[1)]・森　美妃[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）国立病院機構　四国がんセンター　婦人科

Two cases of lipoleiomyoma diagnosed after menopause

Ruriko Ichikawa [1)]・Hiroki Tanaka [1)]・Shiho Nakano [2)]・Shimon Yukimoto [1)]・Yui Inoue [1)]・Hiroshi Onji [1)]
Matome Imai [1)]・Hatsuko Semura [1)]・Miyuki Akisada [1)]・Yoshifumi Ochi [1)]・Haruchika Anan [1)]
Shigeru Ueno [1)]・Tomoko Ikeda [1)]・Miki Mori [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

子宮筋腫のうち成熟脂肪細胞を豊富に含む組織学的変異型が，Lipoleiomyomaと分類される。子宮筋腫の発育にはエストロゲンが関与すると考えられており，閉経後には退縮することが多い。一方でLipoleiomyomaは閉経後女性に多く認められ，急速に増大する場合もある。今回我々は閉経後女性におけるLipoleiomyomaの２症例を経験した。
症例１は62歳女性，腹部膨満感と頻尿を主訴に近医を受診した際に以前から指摘されていた子宮筋腫の増大を認めた。症例２は69歳女性，スクリーニング目的に撮影された全身CT検査にて，子宮体部と連続する5.7cm大の腫瘤を認めた。いずれの症例も諸検査からLipoleiomyomaを疑って腹式単純子宮全摘術を行い，病理所見より上記と診断した。
閉経後女性における子宮筋腫増大の原因には，本疾患以外にも子宮平滑筋肉腫などの悪性疾患や筋腫細胞の変性に伴うもの，エストロゲン作用のある薬剤の使用などが考えられ，鑑別には腫瘍内容成分を検討できるCT検査やMRI検査などが有用である。MRI検査において脂肪成分はT1WIにて高信号，T2WIにて中間信号を呈するという特徴があり，このような所見を認める場合にはLipoleiomyomaを含め脂肪成分を有する腫瘍が考えられる。腫瘍内出血でも同様の所見を呈するため悪性疾患の鑑別が必要となるが，腫瘍内出血の場合には全体が高信号になることは少なく，脂肪抑制像を併用することで鑑別は可能となる。ただし症例によって脂肪を含む割合は多様であるため，呈する画像所見も多彩である。検査からLipoleiomyomaが疑われる場合でも悪性腫瘍との鑑別には留意する必要があり，最終診断には病理学的所見が必要である。閉経後女性において増大傾向のある骨盤内腫瘤を認めた場合には，悪性腫瘍を念頭におきつつ鑑別を行う必要があると考えられる。

Histological variants of uterine myoma rich in mature adipocytes is classified as a lipoleiomyoma. Estrogen is involved in the development of uterine myomas; as such, myomas appear to degenerate after menopause. In contrast, lipoleiomyoma is common in postmenopausal women, and various hypotheses have been proposed to explain the mechanism of its occurrence.
Case 1 involved a 62-year-old postmenopausal woman who visited the clinic with complaints of frequent urination and abdominal fullness. Case 2 involved a 69-year-old postmenopausal woman who did not experience any subjective symptoms; however, a uterine myoma was found on computed tomography (CT) performed for screening. Both cases had findings suggestive of lipoleiomyoma on preoperative examinations, and simple total hysterectomy was performed.
Uterine myomas may increase in size in postmenopausal women due to malignancies such as uterine sarcoma, degeneration of myoma cells, and drugs with estrogenic activity. CT and magnetic resonance imaging, which can be used to examine tumor components, are useful for discrimination. However, pathological examination is required for differentiation from malignant disease due to variations in imaging findings. Increased pelvic masses in postmenopausal women must be distinguished by assessment of medical histories and performing physical examinations, while being aware of the possibility of malignant disease.

キーワード：脂肪平滑筋腫，子宮筋腫，骨盤内腫瘤
Key words：lipoleiomyoma, uterine myoma

緒　　言

子宮筋腫は平滑筋腫に分類される子宮の良性腫瘍であり，婦人科腫瘍の中で最も頻度が高い。その発育にはエストロゲンが関与すると考えられており，閉経後には縮小傾向になることが多いとされる[1)]。そのため，閉経後の女性において増大傾向のある子宮筋腫を認めた場合には，悪性疾患を含めた鑑別が必要となる。今回，閉経後に増大傾向のある骨盤内腫瘤を認め，術前の諸検査にてLipoleiomyomaを疑い手術を施行した２症例を経験した。Lipoleiomyomaは平滑筋種の組織学的変異型に分類される稀な良性疾患であり[2)]，文献的考察を含めて報告する。

症　例　1

患者：62歳女性
主訴：腹部膨満感，頻尿
妊娠分娩歴：２妊２産
月経歴：56歳閉経
家族歴：なし
既往歴：喘息，高血圧症，逆流性食道炎
現病歴：腎盂腎炎のため近医で加療をされたが，その後も頻尿と腹部膨満感が続くため前医産婦人科を受診した。10年程前から指摘されていた子宮筋腫の増大を認めたため，精査加療目的にて当院紹介受診となった。
初診時理学所見：身長163cm，体重69.2kg，BMI 26.0kg/m^2，血圧156/79mmHg，脈拍87回/分，酸素飽和度97%（室内気），体温36.6度
検査所見：血球算定，生化学には異常所見を認めなかった。CEA 2.2ng/ml，CA19-9 <2.0U/ml，CA125 14.2U/mlと腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。

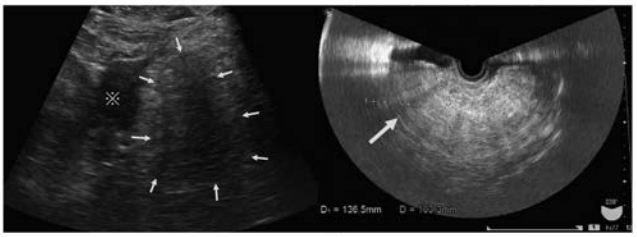


図１　超音波断層法
ａ：経腹超音波検査　ｂ：経腟超音波検査
子宮（※）体部左側に連続する13.6×10.3cm大の境界不明瞭な腫瘤（↑）を認める。内部は不整で高輝度を呈していた。

前医での子宮頸部細胞診はnegative for intraepithelial lesion or malignancy（NILM），内膜細胞診は陰性であった。
内診所見：子宮と一塊となった新生児頭大の弾性軟な腫瘤を触知した。両側付属器は触知しなかった。
経腹超音波断層法：子宮体部左側と連続する13.7×14.7cm大の内部が不整で高輝度を呈する腫瘤を認め，周囲に血流を認めた（図１）。
経腟超音波断層法：子宮の左側に境界不明瞭で内部が高輝度を呈する腫瘤（13.6×10.3cm）を認めた（図１）。子宮内膜肥厚は認めなかった。
骨盤部MRI検査：骨盤内左側に長径16cm大の腫瘤性病変を認め，T2強調像（T2WI）で子宮筋層よりも高信号，T1強調像（T1WI）で淡い高信号，脂肪抑制T1WIで信号低下を呈することから，成熟脂肪成分主体の腫瘤と考えられた（図２）。子宮体部左側に接する部分には

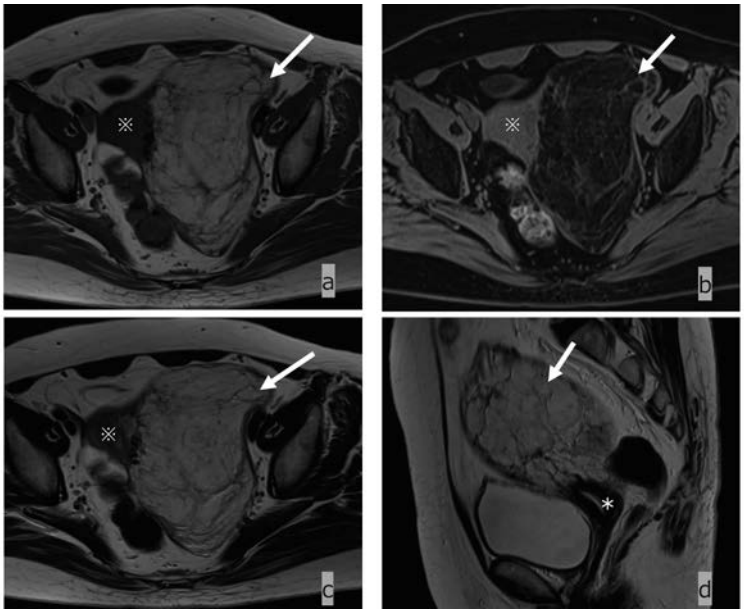


図２　骨盤部MRI検査
ａ：T1WI　ｂ：脂肪抑制T1WI　ｃ：T2WI横断像　ｄ：T2WI矢状断像
骨盤内左側に長径16cm大の子宮体部（※）に連続する腫瘤性病変（↑）を認める。
子宮頸部（＊）に接しており，脂肪抑制T1WIにて腫瘍内成分の信号低下を認めた。

血管信号を認めた。拡散強調像（DWI）では高信号を呈する軟部構造は認めず，骨盤内にリンパ節腫大も認めなかった。

以上の検査所見よりLipoleiomyomaを疑い，腹式単純子宮全摘出術，両側付属器摘出術の方針とした。骨盤内腫瘤が大きく術中の尿管同定が困難であることが予想され，尿管損傷のリスクを回避するために全身麻酔下に両側尿管ステントを留置し手術を行った。骨盤内中央から左側にかけて広間膜内に柔らかい新生児頭大の腫瘤を認めた。子宮体部は鶏卵大で，子宮体部左側で腫瘤と連続していた。両側付属器には異常を認めなかった。子宮全摘出術と両側付属器摘出術を行い，合併症なく手術を終了した。出血量は221ml，手術時間は２時間４分であった。摘出標本は16cm大の弾性軟の腫瘤を認め，割面は黄色であり脂肪組織と思われた（図３）。

病理所見では腫瘤の８～９割は成熟脂肪細胞で構成され，小葉隔壁に線維増生を認めた。多形成や核分裂像はなく，細胞増殖能を示すMIB-1はほとんど陰性だった。また筋原性マーカーであるsmooth muscle actin（SMA）やdesmin，h-caldesmon，エストロゲン受容体（ER）は陽性であった（図４）。以上よりLipoleiomyomaと診断した。術後は合併症なく経過し，術後７日目に退院し

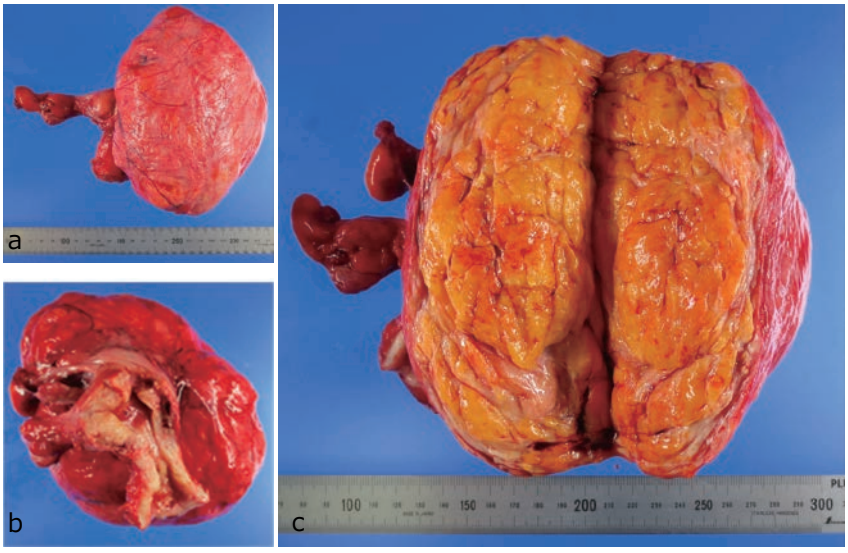


図３　摘出標本
摘出標本は886gであった。腫瘍を切開すると内部は黄色であり脂肪組織と思われた。子宮内腔には異常所見を認めなかった。

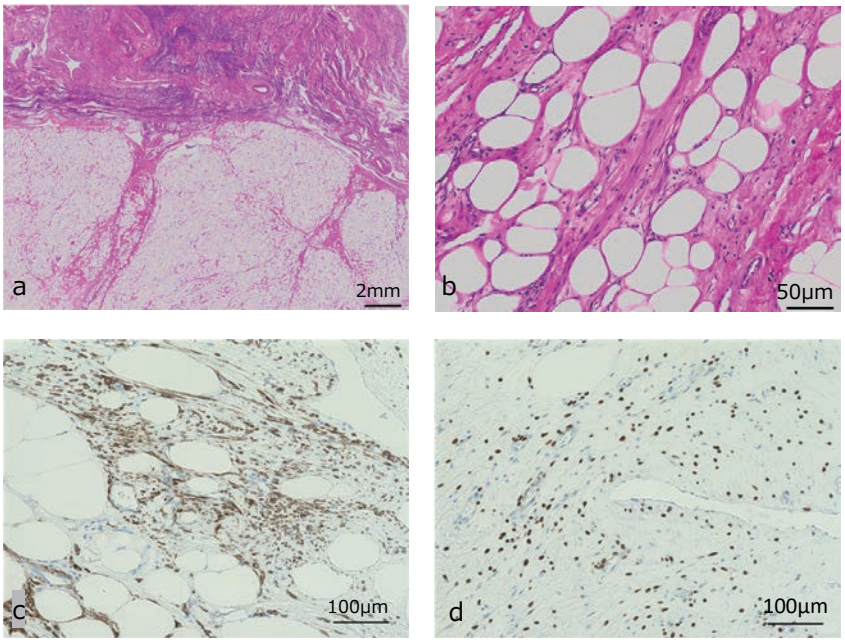


図４　病理組織画像
a，b：HE染色　c：desmin染色　d：ER染色
腫瘍の８～９割程度が成熟脂肪細胞で構成されており，小葉隔壁に線維増生を認めた。desmin染色は腫瘍細胞および血管平滑筋において陽性を示し，ER染色は腫瘍細胞の核が陽性を示した。

た。以後は外来にて術後管理することとなった。

症　例　2

患者：69歳女性
主訴：特になし
妊娠分娩歴：２妊２産
月経歴：53歳閉経
家族歴：なし
既往歴：高血圧症，糖尿病，脂質異常症
現病歴：両下腿潰瘍のため当院皮膚科を受診し，精査目的に撮影された腹部CTにて子宮体部に5.7cm大の腫瘤を指摘された。精査加療目的にて当科紹介受診となった。
初診時理学所見：身長154.6cm，体重78.5kg，BMI 32.8kg/m^2，血圧184/90mmHg，脈拍83回/分，酸素飽和度98%（室内気），体温36.7度
検査所見：血球算定には異常所見を認めなかった。HbA1c 8.0%と耐糖能異常を認めた以外に，生化学検査には異常所見はなかった。CEA 2.8ng/ml，CA19-9 2.7U/ml，CA 125 9.6U/mlと腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。子宮頸部細胞診はNILMだった。
内診所見：腹壁が厚く，子宮および両側付属器は触知できなかった。
経腟超音波断層法：子宮体部前壁に高輝度を呈する5.3×5.5cm大の腫瘤を認めた（図５）。子宮内膜肥厚は認めなかった。
腹部単純CT検査：子宮体部と連続する5.7cm大の腫瘤を認めた。一部に脂肪組織を有しておりLipoleiomyomaと思われた（図６）。
骨盤部MRI検査：子宮体部右側に5.6cm大の腫瘤構造を認めた。T1WI，T2WIで高信号を呈し，脂肪抑制T1WIでは信号低下を認めることからLipoleiomyomaを考えた（図６）。また子宮頸部左側に境界明瞭でT2WIで低信

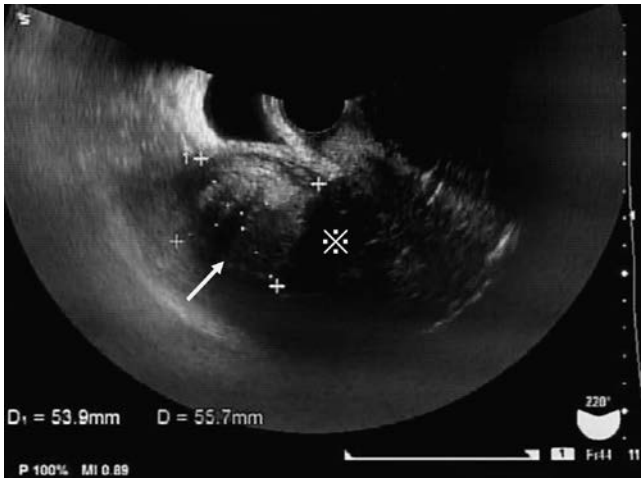


図５　経腟超音波断層法
子宮体部（※）前壁に5.3×5.5cm大で内部が高輝度な腫瘤（↑）を認めた。

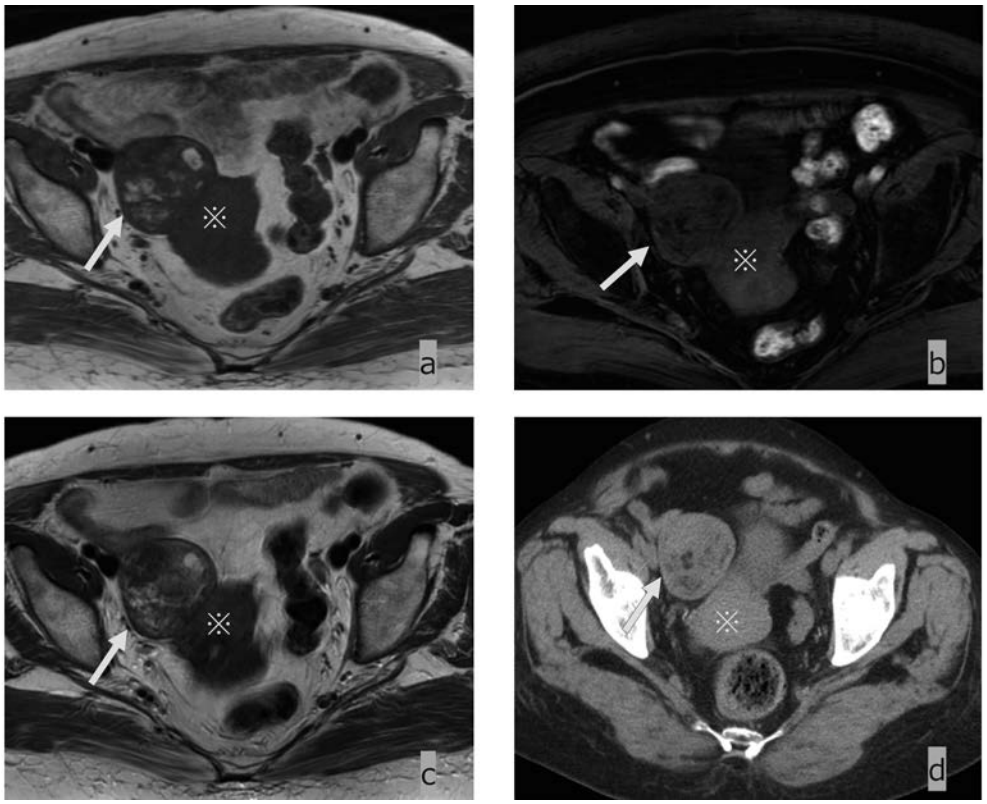


図６　骨盤部MRI検査・腹部単純CT検査
a：T1WI　b：脂肪抑制T1WI　c：T2WI　d：単純CT
子宮体部（※）と連続する5.7cm大の腫瘤（↑）を認めた。脂肪抑制T1WIにて腫瘍内の一部に信号低下を認めた。



図７　摘出標本
摘出標本は159gであった。腫瘍表面は平滑で，割面は黄色の脂肪組織と思われる部分を認めた。頸部には2.5×２cm大の腫瘤を認めた。

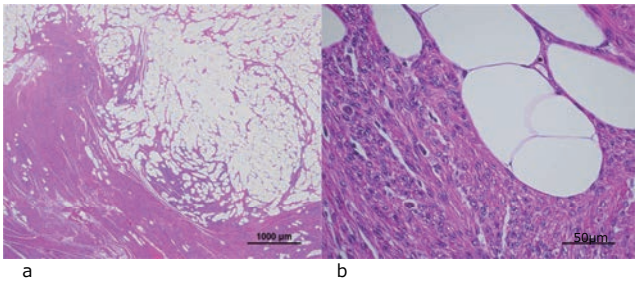


図８　病理組織画像（HE染色）
脂肪細胞が全体の２割程度を占めており，その周囲には平滑筋細胞が見られた。

号を呈する腫瘤を認め，子宮頸部筋腫と思われた。

以上の検査所見よりLipoleiomyomaを疑い，腹式単純子宮全摘出術の方針とした。術中所見では，子宮体部の前壁右側から発生する鶏卵大の腫瘤，子宮頸部後壁に母指頭大の腫瘤が見られた。子宮体部は鶏卵大で両側付属器に異常所見はなく，癒着も認めなかった。子宮全摘出術と両側付属器摘出術を行い，合併症なく手術を終了した。出血量は45ml，手術時間は１時間34分であった。摘出標本では表面平滑で弾性軟の腫瘤を認め，割面は黄色であった（図７）。

病理所見では子宮体部の右側に５×４cm，頸部に2.5×２cmの腫瘤がみられ，いずれも平滑筋腫であった。前者には脂肪細胞が２割程度みられLipoleiomyomaの所見であった（図８）。後者には脂肪組織はほとんど認めなかった。

術後経過は良好であり，術後７日目に退院した。以後は外来にて術後管理することとなった。

考　　案

子宮体癌取扱い規約では平滑筋由来細胞からなる平滑筋腫のうち，成熟脂肪細胞を豊富に含む組織学的変異型がLipoleiomyomaと分類されている[2)]。Lipoleiomyomaは稀な腫瘍であり，40歳以上の閉経後に発生・増大することが多く，子宮体部筋層に好発する[3)]。良性腫瘍であり，増大に伴う腹部膨満感や周囲臓器の圧迫など，臨床症状が目立たない場合には経過観察をされる場合もある。一方，子宮筋腫は婦人科腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍であるとされているが，一般的に発生・増大にはエストロゲンが関与すると考えられているため，閉経後に増大することはまれである。閉経後の筋腫増大を認めた際には，悪性疾患との鑑別が必要であり，診断には腫瘍内容成分を検討できるCT検査やMRI検査などの画像検査が有用である。特にMRI検査は鑑別において有用であり，典型的な子宮筋腫は辺縁明瞭でT1WI，T2WIともに均一な低信号を呈することが多いが，脂肪成分はT1WIにおいて高信号を示しT2WIでは中間信号を示すという特徴がある。そのためT1WIにおいて高信号を呈する腫瘍では，Lipoleiomyomaを含め脂肪成分を有する腫瘍が考えられる。ただし腫瘍内出血でも同様の所見を呈するため，子宮平滑筋肉腫など悪性疾患との鑑別が必要となるが，腫瘍内出血の場合には腫瘍内全体が高信号になることは少なく，脂肪抑制像を併用することで本疾患と悪性疾患との鑑別は可能である[4)]。また悪性疾患との鑑別にはPET-CT検査を用いて，異常集積がないかを確認することも有用かもしれない[3)]。後述するようにLipoleiomyomaの発生機序には様々な因子が関与していることが想定されており，症例によって含まれる脂肪の割合は異なる。そのため画像も多彩な像を呈し，必ずしも特徴的な所見が得られる訳ではない。また骨盤内脂肪性腫瘤の鑑別には脂肪肉腫や脂肪腫，平滑筋腫，成熟嚢胞性奇形腫，腸間膜腫瘍など様々なものが考えられる[5)]。稀ではあるが脂肪肉腫など脂肪を含む悪性疾患もあるため，最終的な診断には病理学的な所見が必要である[6)]。さらに，巨大腫瘍の場合には画像所見だけでは骨盤内由来なのか後腹膜内由来なのかを同定できない場合もあり，あらゆる発生部位や周囲組織の状況を念頭において治療計画をたてる必要がある[7)]。今回の自験例については，症例１では腫瘍マーカーの上昇はなく画像所見からLipoleiomyomaを疑ったが，腫瘍の増大に伴う症状を認めており，手術の方針とした。症例２では自覚症状はなくLipoleiomyomaを疑う所見が得られていたため，経過観察を考慮できることや，前述の通り確定診断は困難であり今後増大していく可能性があることなどをインフォームドコンセントし，手術の方針となった。

Lipoleiomyomaの発生については異所性胚性脂肪細胞の脂肪芽細胞への分化，結合組織や平滑筋細胞の脂肪細胞への化生変化，子宮神経や血管への多能性細胞の遊走など様々な説が唱えられている[8)]。免疫組織学的には脂肪細胞においてvimentinやdesmin，SMAが陽性になることは平滑筋細胞が脂肪細胞へと形質転化することを示唆するという仮説がある[9)]。その一方で脂肪細胞において，S-100陽性でSMA陰性であった脂肪腫の報告もある[10)]。本症例１においては腫瘍細胞においてSMAや

desminの筋原性マーカーは部分的に陽性を示していたが，まれな疾患であることからその正確な発生機序は明らかでない。

Lipoleiomyomaの増大に関しては正常筋層に比べて増殖能が高い可能性が指摘されている[11]。また脂質異常症や糖尿病，甲状腺機能低下症などの代謝障害が関連している可能性も指摘されており，このことは閉経後の脂質代謝の変化がLipoleiomyomaの発生に関与していることを示唆している[12]。Lipoleiomyomaの存在のほかに閉経後に子宮筋腫が増大傾向を示す原因として，筋腫細胞の変性による硝子・線維物質や壊死物質の貯留，タモキシフェンクエン酸塩などのエストロゲン効果を示す薬剤の投与などが挙げられる[13]。

55歳以上の子宮筋腫は筋腫手術症例の３％程度であるとの報告もあり，頻度は多くないものの，高齢化に伴いその頻度は増加することも予想される[1]。閉経後に増大する子宮筋腫を見た場合には悪性腫瘍を念頭におきつつ併存疾患や服用薬を確認し，画像検査などを用いた術前診断に基づいて適切な治療法を選択する必要があると考えらえる。

結　　語

婦人科腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍であるとされる子宮筋腫だが，その中でも稀なLipoleiomyomaの症例を経験した。閉経後女性での増大傾向のある骨盤内腫瘍を認めた場合には悪性腫瘍を念頭におきつつ，病歴聴取や精査を行い，それに応じてフォローアップまたは治療を行う必要がある。

謝　　辞

本症例の病理学的診断にご協力いただきました当院病理診療科　前田智治先生，木藤克己先生に深謝いたします。

文　　献

1）朝野晃，高橋尚美，早坂篤，明城光三，和田裕一　55歳以上の子宮筋腫症例の臨床的検討．臨婦産 2005；59：1050-1053.
2）日本産科婦人科学会，日本病理学会，日本医学放射線学会，日本放射線腫瘍学会．子宮体癌取扱い規約，第３版．東京：金原出版，2012；55，82.
3）渡邉佑介，小島康知，松川啓義，塩崎滋弘，大野聡，二宮基樹．腹膜から発生したlipoleiomyomaの１例．日臨外会誌　2013；74：272-276.
4）金森崇修，野々垣真佐史，橘敏之，小西郁生，藤井信吾．術前にMRIにて診断した子宮脂肪平滑筋腫の１例．産婦の進歩　1999；51：155-159.
5）Nayal B, Somal PK, Rao AC, Kumar P.Uterine lipoleiomyoma: A case report of a rare entity. Int J Appl Basic Med Res 2016; 6: 134-136.
6）妹尾悠，藤下晃，平木宏一，荻野歩，津田暢夫，河合紀生子，岸川正大．当科で経験した脂肪平滑筋腫の６例．産婦の実際　2018；67：225-232.
7）片山沙希，久保光太郎，松岡敬典，依田尚之，西田傑，小川千加子，中村圭一郎，増山寿．後腹膜に発生した巨大Lipoleiomyomaの一例．現代産婦人科 2018；67：341-345.
8）Chandawale SS, Karia KM, Agrawal NS, Patil AA, Shetty AB, Kaur M. Uterine Lipoleiomyoma and Lipoma: A Rare Unique Case Report with Review of Literature. Int J Appl Basic Med Res 2018; 8: 193-195.
9）Mignogna C, Sardo ADS, Spinelli M, Sassone C, Cervasio M, Guida M, Faletti J, Nappi C. A case of pure uterine lipoma: immunohistochemical and ultrastructural focus. Arch Gynecol Obstet 2009; 280: 1071-1074.
10）Akyildiz EÜ, Arici SOA, Atalay MA. Pure Uterine Lipoma, a Very Rare Benign Tumor. Korean J Pathol 2010; 44: 679-681.
11）吉田愛，武内享介，澤田茉美子，武田晃子，杉本誠．閉経後に増大した子宮筋腫症例の臨床病理学的検討．産と婦　2018；85：1521-1524.
12）Salman MC, Atak Z, Usubutun A, Yuce K. Lipoleiomyoma of broad ligament mimicking ovarian cancer in a postmenopausal patient: case report and literature review. J Gynecol Oncol 2010; 21: 62-64.
13）吉田愛，武内享介，山下詩乃，杉本誠，辻野太郎，西野理一郎．タモキシフェン服用により増大をきたした広間膜内平滑筋腫の１例．臨婦産　2014；68：931-933.

【連絡先】
市川瑠里子
愛媛県立中央病院産婦人科
〒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：r.ichikawa0725@gmail.com

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020年，pp.383-388

子宮峡部と内膜に同時多発しリンチ症候群と診断された子宮体癌の一例

中西　美恵・矢野　友梨・谷　佳紀・堀口　育代・永坂　久子・高田　雅代・米澤　優

香川県立中央病院　産婦人科

Synchronous uterine endometrial carcinoma arising at both isthmus and endometrium, diagnosed as Lynch syndrome: A case report

Yoshie Nakanishi・Yuri Yano・Yoshinori Tani・Ikuyo Horiguchi
Hisako Nagasaka・Masayo Takata・Masaru Yonezawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kagawa Prefectural Central Hospital

子宮体癌のうち，腫瘍が子宮体下部（LUS: lower uterine segment）から頸部上部にかけて限局して存在することが肉眼的に明らかなものが，子宮峡部癌と定義される。子宮峡部癌はリンチ症候群との関連が知られている。発生部位の特徴から，腫瘍の進展方向によっては子宮頸部癌との鑑別が必要になる。症例は43歳。不正性器出血を自覚していた。子宮頸部細胞診で腺癌と，子宮内膜生検で類内膜癌grade 3 と診断された。MRI画像診断では子宮体癌ⅠA期と子宮頸癌ⅠB1期の重複癌と考えられ，広汎性子宮全摘，両側付属器切除，骨盤・傍大動脈リンパ節廓清，大網部分切除術を実施した。手術標本から子宮頸部病変の発生部位を詳細に検討した結果，子宮峡部癌と診断した。若年発症であること，同時多発子宮体癌の一方は子宮峡部癌であること，血縁にリンチ症候群関連腫瘍である大腸癌や子宮癌の発症者がいることをふまえて本人の同意を得たうえで，DNAミスマッチ修復遺伝子タンパクの免疫組織化学染色検査を実施した。その結果MSH2の遺伝子変異が疑われ，さらにgerm line mutation を検索してリンチ症候群と確定診断し，関連腫瘍のサーベイランスを開始するにいたった。

Uterine carcinoma of the lower uterine segment (LUS) is a malignant uterine tumor arising between the uterine anatomical internal os and histological internal os. Previous studies have indicated an association with Lynch syndrome. Uterine carcinomas arising within the LUS must be differentiated from cervical carcinoma, depending on the direction of tumor growth.
A 43-year-old woman was admitted to our hospital with abnormal genital bleeding. Grade 3 endometrioid carcinoma was detected on endometrial biopsy. On magnetic resonance imaging, two discontinuous tumors were observed, sized 4 cm in the uterine cavity and 33 mm in the uterine cervix, respectively. The clinical diagnosis was double cancer, with uterine corpus cancer (T1aN0M0), and cervical cancer (T1b1N0M0). We performed radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, and pelvic and para-aortic lymphadenectomy. Histopathological examination showed that the cervical tumor was endometrial cancer arising in the LUS. In this case, a family history of Lynch syndrome (LS)-related tumors and juvenile onset were observed. Therefore, we performed immunohistochemical staining of the DNA mismatch-repair (MMR) gene, which was positive. Therefore, with the consent of the patient, germline LS genetic testing was performed and germline MSH2 gene mutation diagnosed. The patient was started on surveillance for LS-associated tumors.

キーワード：子宮峡部，子宮体癌，リンチ症候群
Key words：lower uterine segment (LUS)，endometrial carcinoma, Lynch syndrome

緒　　言

子宮体癌のうち，腫瘍が子宮体下部（lower uterine segment: LUS）から頸部上部にかけて限局して存在することが肉眼的に明らかなものが，子宮峡部癌と定義される[1)]。子宮峡部は，「子宮体部と頸部の移行部に相当し，解剖学的内子宮口と組織学的内子宮口の間」と定義されている[2)]。その発生部位の狭さから，腫瘍の進展方向によっては子宮頸部癌との鑑別が求められる。

子宮峡部癌の頻度は全子宮体癌の３～3.5％と報告されており，リンチ症候群（Lynch syndrome: LS）との関連が知られている[1)]。

今回我々は，子宮頸部癌との鑑別を要した同時多発子宮体癌の一例を経験したので報告する。

症　　例

患者：43歳１ヶ月　女性
主訴：血性帯下
妊娠分娩歴：３妊３産
月経歴：初経14歳　持続/周期：７日/25～28日　整順

既往歴：なし
嗜好歴：喫煙歴22年間　受診の１年前から禁煙，機会飲酒
家族歴：大腸癌（父：52歳発症，父方叔父：50歳代発症），子宮癌（父方叔母：40歳代後半発症，部位不詳），膀胱癌（父方祖父：64歳死亡），肺癌（母方叔父：54歳死亡）
現病歴：２～３ヶ月前からの血性帯下を主訴に近医を受診。子宮頸部細胞診でclassV，adenocarcinoma，子宮頸管腺由来を考える悪性細胞との所見結果であり，子宮頸管癌または子宮体癌疑いに対する精査加療目的に当科紹介となった。
初診時現症：身長164.5cm，体重48kg，BMI 17.74
内診所見：子宮体部・子宮腟部ともやや大きく，両側付属器に腫大は無かった。
腟鏡診：中等度の腟部びらんを認めた。
経腟超音波断層法：子宮内腔２cm大腫瘤と子宮頸管内２～３cm腫瘤を認め，両者に連続性は認めなかった（図２）。
病理学的検査
　子宮腟部細胞診（腟部の擦過。頸管内ではない）：NILM
　子宮内膜組織診：既存の子宮内膜とともに，充実性から一部腺腔形成を示す異型細胞の増殖を認め，部分的に扁平上皮への分化がみられた。免疫組織化学染色（免染）では，ER陽性，vimentin一部陽性，p16少量陽性であり，Endometrioid carcinoma, Grade（以下，Gと略す）３と診断した（図１）。
血液検査所見：腫瘍マーカーは，CA125：31U/ml，CA19-9：13U/ml，CEA：2.1ng/ml，SCC：1.1ng/mlと，いずれも基準値範囲内だった。
画像検査
　MRI所見：子宮体部内腔に１/２未満の筋層浸潤を伴う40mm大の腫瘤と，子宮頸部に限局する33mm大の腫瘤を認めた。腫瘤はともにT2WI中間信号を呈し拡散制限を伴っていた。子宮頸部を超える浸潤は認めなかった。両側外腸骨リンパ節は８～９mm径で指摘された（図２）。
　PET/CT所見：子宮体部にSUVmax 18.58の，子宮頸部にSUVmax 17.58のFDG集積を認めた（図２）。両側外腸骨リンパ節へのFDG集積はSUVmax ２～３だった。
臨床経過：子宮体癌（類内膜癌G3）ＩA期（T1aN0M0）と子宮頸部腺癌ＩB1期（T1b1N0M0）との重複癌と術前診断し，広汎性子宮全摘・両側付属器切除・骨盤リンパ節廓清・傍大動脈リンパ節廓清・大網部分切除術を実施した。
摘出物病理組織診断と所見（図３）：
①子宮体部病変：Endometrioid carcinoma with squamous differentiation, G2, 筋層浸潤１/２未満，脈管侵襲なし，pT1a（充実性や篩状，不整管状構造を示すEndometrioid carcinomaの増殖を認め，扁平上皮

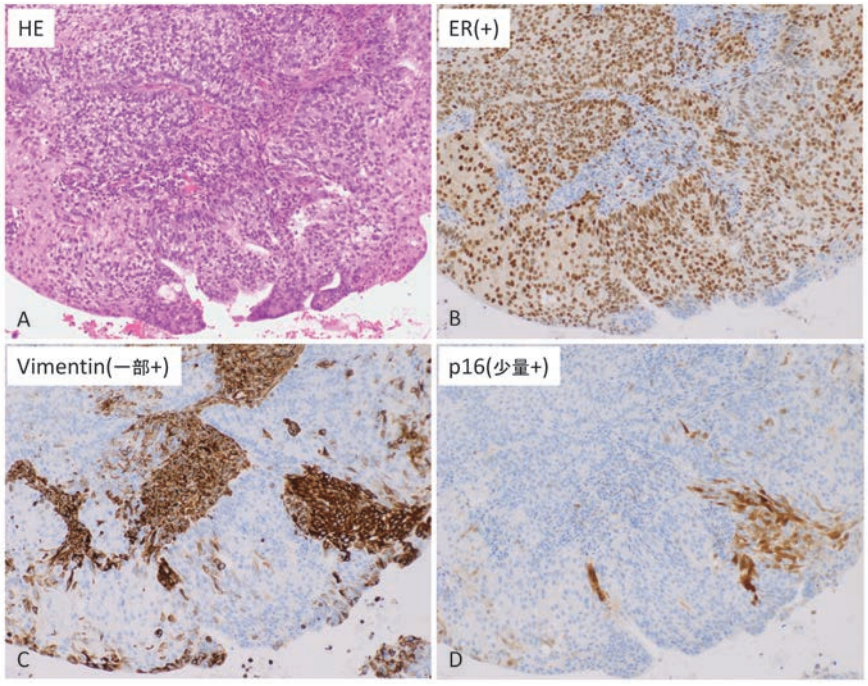


図１　子宮内膜組織診　病理組織画像と免疫組織化学染色（×100）
A）HE染色　endometrioid G3
B）ER　陽性
C）vimentin　一部陽性
D）p16　少量陽性

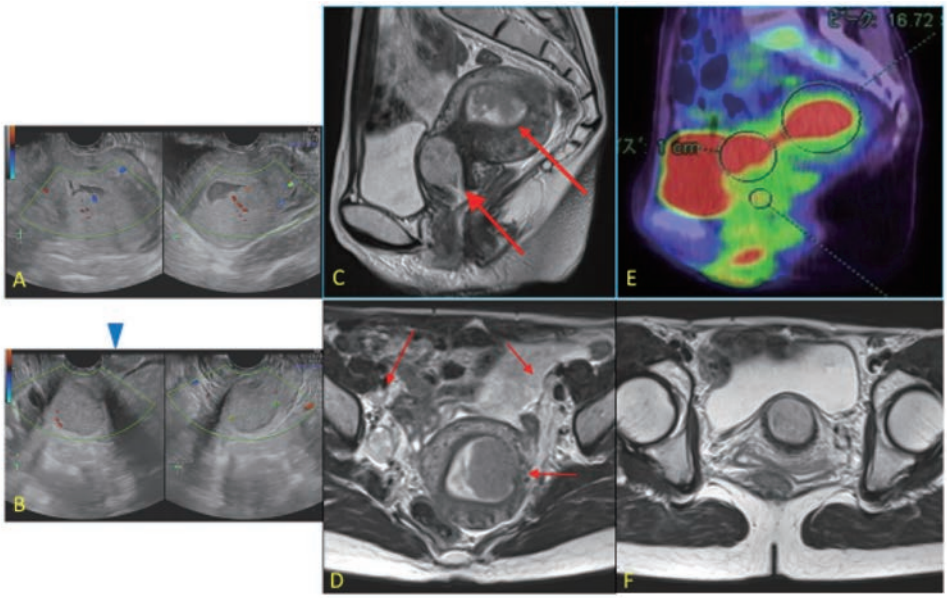


図２　経腟超音波検査，MRIとPET/CT画像

A）超音波検査画像　　子宮体部　左側壁から内腔へ突出する腫瘤
B）超音波検査画像　　子宮頸部　頸管内に発育する腫瘤（青矢印：外子宮口）
C）MRI T2WI 矢状断　子宮体部内腔腫瘤と，頸部の腫瘤
D）MRI T2WI 水平断　子宮体部筋層浸潤像と，わずかに腫大した両側外腸骨リンパ節
E）PET/CT 矢状断　　子宮体部腫瘤と頸部腫瘤へのFDG集積
F）MRI T2WI 水平断　stromal ringに断裂なし

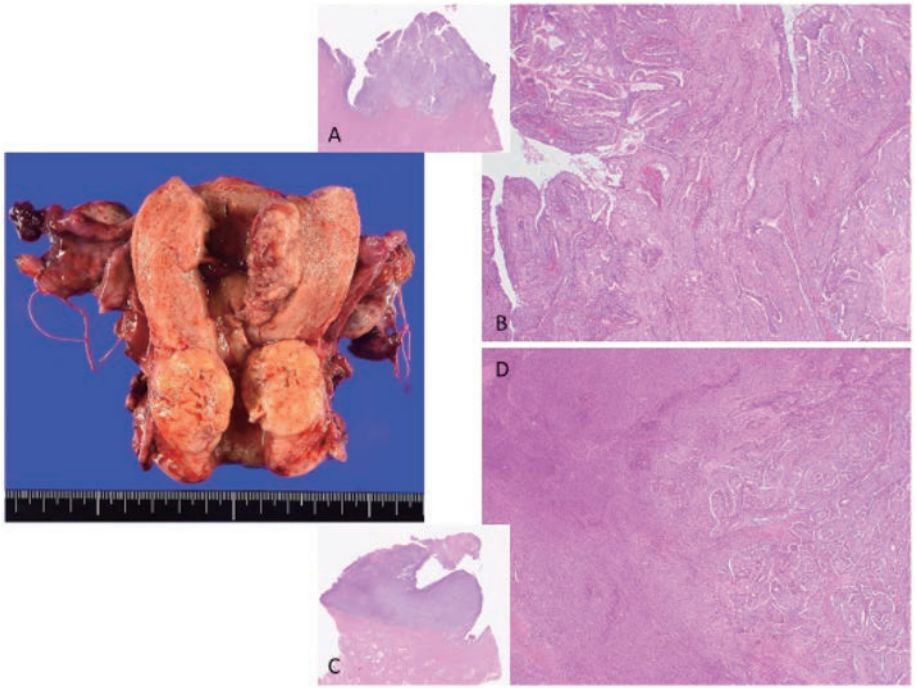


図３　摘出標本と病理組織所見

左）体部の淡褐色腫瘍と頸部の黄白色腫瘍との間に連続性を認めない
A）体部腫瘍（HE，ルーペ像）
B）体部腫瘍（HE，×20）類内膜癌G2
　篩状，不整管状構造を示す。扁平上皮への分化を認める。
C）頸部腫瘍（HE，ルーペ像）
D）頸部腫瘍（HE，×20）類内膜癌G3
　大部分を占める充実部と，一部に篩状，管状構造を認める。

化生を示す領域が多く含まれる。）

②子宮頸部－峡部病変：Endometrioid carcinoma, G3（図４）

頸部筋層浸潤１/２以上，傍組織浸潤なし，腟壁浸潤なし，脈管侵襲なし（高度な壊死を伴い，充実性や一部篩状，管状構造を示す異型細胞の増殖を認める，低分化なAdenocarcinoma。免染は，ER陽性，p16一部陽性，p53少量陽性（wild type），CEA陰性。G3相当のEndometrioid carcinoma。）

頸部－峡部病変と体部病変との間に連続性を認めなかった。リンパ節転移や付属器と大網への転移も認めず，腹腔洗浄細胞診は陰性だった。

以上より，子宮頸部－峡部病変の組織型は類内膜癌と診断されたが，子宮頸部腺癌なのか子宮内膜癌なのか，局在診断が必要となった。切り出し標本で腫瘍の無い切片でのHE染色像を詳細に検討し，子宮内膜腺管と子宮頸管腺および峡部腺管を同定した（図５）。その結果，子宮頸部－峡部病変は子宮峡部癌であり（図６），子宮体部癌ⅠA期，pT1aN0M0，類内膜癌G2と子宮峡部癌Ⅱ期，pT2N0M0，類内膜癌G3の同時多発癌と診断した。

頸部間質浸潤を伴う類内膜癌G3は再発高リスク群に分類されるため，術後補助化学療法としてTC（PTX：180mg/m^2，CBDCA：AUC=６）療法を３コース実施した。根治手術から１年経過し，無再発生存中である。

一方，43歳と若年発症であること，子宮峡部癌の診断，LS関連癌の家族歴から，LSの可能性を強く疑っていた。治療終了後，遺伝カウンセリングを経て本人の同意を得た上で，腫瘍組織のMLH1，MSH2，MSH6，PMS2 の免染を行った。子宮体部と峡部いずれの腫瘍組織でもMSH2とPMS2の発現が消失していた（図７）。このためgerm line mutationについても検索し，MSH2病的変異を確認した。LSとしてのサーベイランスを開始している。

考　　案

子宮内膜は病理学的にuterine corpus proper（UC）とlower uterine segment（LUS）の二つの領域に区別されている。子宮体癌は多くの場合子宮体部や底部（UC）の内膜から発生する。一方，子宮体癌のうち，腫瘍が子宮体下部（LUS）から頸部上部にかけて限局して存在していることが肉眼的に明らかな場合，子宮峡部癌と定義される。その頻度は３～3.5％と報告され，稀である[1]。

子宮峡部は解剖学的内子宮口と組織学的内子宮口の間[2]という狭い領域で，組織学的には，表層上皮および腺上皮に２種類の細胞，円柱上皮と線毛上皮が存在し，繊維状の間質を有するのが特徴である[3][4]。

本症例では，切り出し標本で腫瘍のない切片のHE染色像を詳細に検討し，子宮頸管腺の上端すなわち組織学的子宮口と，内膜腺が始まる部位すなわち解剖学的内子宮口を同定し，その間の約1.5mmの子宮峡部を同定することができた（図５）。摘出子宮で組織学的内子宮口の高さを示すと図６の黄色線となるため，子宮頸部の腫瘍は子宮峡部にまたがって発育しており，子宮峡部癌と診断するに至った。

子宮峡部癌は腫瘍の進展に伴い，子宮体癌の頸部浸潤や子宮頸部癌との鑑別が必要になる。

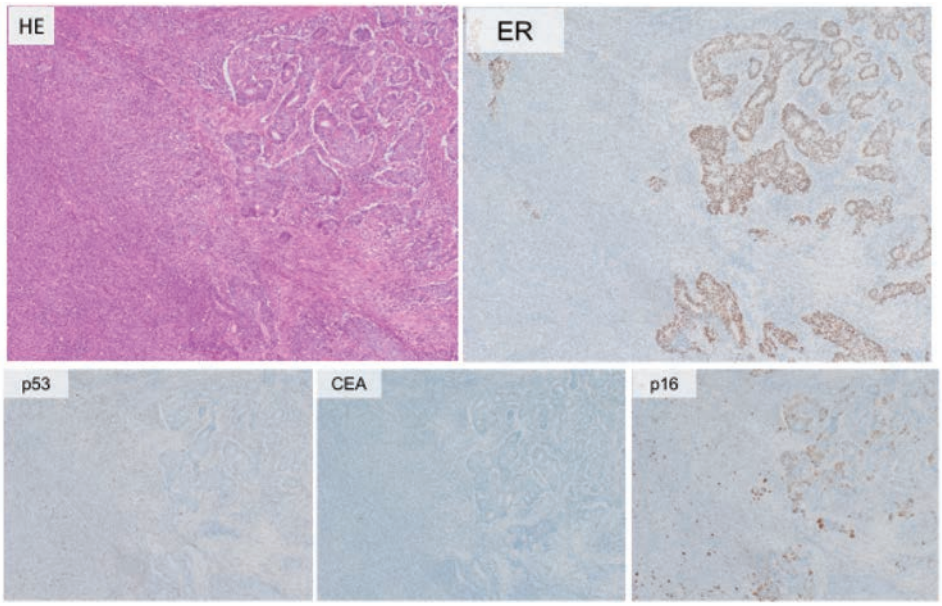


図４　子宮頸部腫瘍の病理組織画像と免疫組織化学染色（×40）
腺管形成部：ER（＋），p53（Wild type），CEA（－），p16（一部＋）
充実部　　：ER（－），p53（Wild type），CEA（－），p16（一部＋）
類内膜癌の所見として矛盾しない

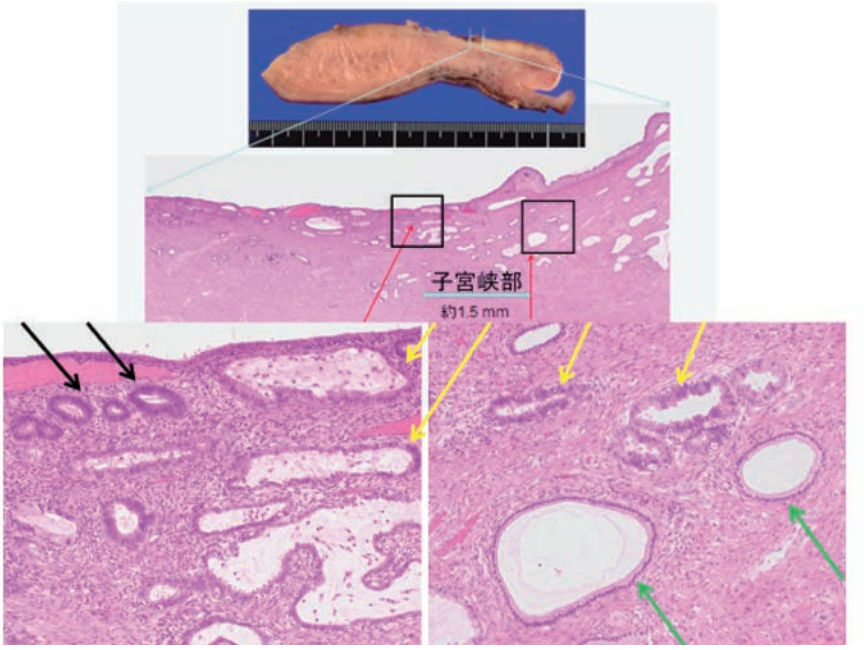


図５　摘出標本における子宮峡部の同定
黒矢印：内膜腺管（粘液に乏しい高円柱上皮）
黄矢印：峡部の腺管（線毛をもつ細胞が混在している）
緑矢印：頸管腺（粘液を有する高円柱上皮）
頸管腺上端と内膜腺下端の間の約1.5mmの幅を子宮峡部と同定した

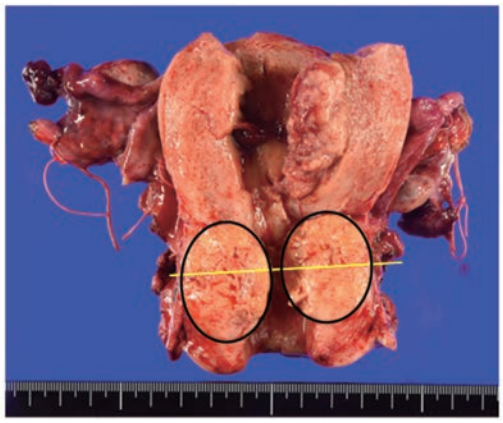


図６　摘出標本
組織学的内子宮口の位置（黄色の線）と子宮峡部腫瘍（黒丸）

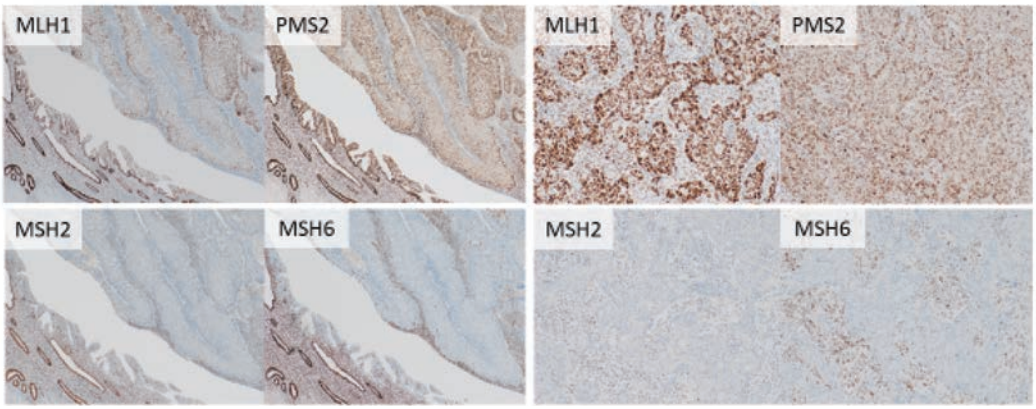


図７　ミスマッチ修復蛋白の免疫組織化学染色
左）体部腫瘍　　右）峡部腫瘍
いずれもMSH2・MSH6蛋白の欠失を認めた

子宮峡部癌の組織型と分化度について，Westin et al.は77.1％が類内膜癌で，そのうちG3は22％だったと報告している[5]。蜂須賀はレビューの中で類内膜癌が主体であり，自験例でG3は58％だったと報告している[3]。

一方，子宮頸部類内膜癌は，子宮頸部に発生する子宮内膜腺に類似する腫瘍腺管で構成される腺癌で，頸部腺癌全体の５％未満を占めるに過ぎない。子宮頸部の類内膜癌をみた場合，子宮内膜原発の類内膜癌の頸部進展の可能性も念頭に置き，これを除外した上で診断を確定する必要がある[6]とされる。

子宮峡部癌を子宮頸部腺癌と鑑別する方法として，Westin et al.は免染法を挙げ，次のように報告している。類内膜癌成分を有する子宮峡部癌26例中，92％がER陽性，96％がvimentin陽性，80％がCEA陰性であり，子宮内膜発生の類内膜癌の典型的な染色パターンと同様であった。逆に，頸部腺癌は，ER陰性，vimentin陰性，CEA陽性を呈す。p16はいずれにも種々の陽性率だが，頸部腺癌の方がよりびまん性に陽性となる[5]。本症例では，ER陽性，vimentin陽性，CEA陰性，p16一部陽性であり，子宮峡部類内膜癌として矛盾しないと考えた。

重複癌は，Warren & Gatesの報告した，①各腫瘍がそれぞれ一定の悪性像を示す，②互いにはなれた部位に存在している，③一方の腫瘍が他方の腫瘍の転移ではないと証明できる，という定義が一般的に用いられている[7]。Obata et al.は，子宮頸部・体部同時発生の類内膜癌をそれぞれが独立して発生した癌であることの証拠として，PTEN遺伝子変異の差異を示した[8]。本症例では，体部・峡部とも類内膜癌であったが，①一方は扁平上皮化生を多くの領域で認めるG2，他方は低分化な腺癌で免染結果を踏まえて類内膜癌と診断したG3と異種であったこと，②両者に連続性を認めず，両部位とも脈管侵襲を認めなかったことから，多発癌と判断した。峡部の脈管侵襲は，HE染色で筋層浸潤の最深部を含め８切片で確認した。本症例では峡部腫瘍の組織型確定を目的とした免染しか行っておらず，他の分子生物学的検索を追加することでより確定的な診断が得られた可能性がある。

LSは，DNAミスマッチ修復遺伝子の変異によって引き起こされる家族性腫瘍である。本症候群の腫瘍細胞では，マイクロサテライト不安定性やMLH1，MLH2，MSH2，MSH6，PMS2遺伝子などの変異が認められる。LSの患者では大腸癌，子宮内膜癌の発症リスクが非常に高く，結腸・直腸癌，子宮内膜癌発症の生涯リスクは40～60％，卵巣癌12％，胃癌13％などとされている。本症例は，43歳の若年で発症した子宮峡部癌というLSを疑う臨床的特徴を有し，血縁にLS関連腫瘍発症者が複数いることから，十分な説明と同意のもとに遺伝子変異の検索を行い，診断を確定することができた。LS関連子宮内膜癌の女性は，同時性，異時性の大腸癌を発症するリスクが高い[2]ため，確定診断をした上で適切なサーベイランスに導くことが非常に重要である。

謝　辞

本症例の病理学的診断にあたりご教示いただきました香川県立中央病院病理診断科の安藤翠先生，溝渕光一先生に深謝いたします。

文　献

1）増田健太，阪埜浩司，矢野倉恵，小林佑介，辻浩介，木須伊織，植木有紗，野村弘行，平沢晃，進伸幸，青木大輔．子宮峡部癌の臨床病理学的特徴とLynch症候群との関連．家族性腫瘍　2013；13：1-5.
2）日本産科婦人科学会編　産科婦人科用語集・用語解説集．改訂第４版．東京：2018
3）蜂須賀徹．子宮峡部付近に発生する腺癌の臨床像．病理と臨床　2013；31：650-655.
4）Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 7th edn. Switzerland: Springer Nature, 2019. 384.
5）Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, Broaddus RR. Carcinoma of the Lower Uterine Segment: A Newly Described Association With Lynch Syndrome. J Clin Oncol 2008; 26: 5965-5971.
6）子宮頸癌取り扱い規約　病理編　第４版，東京：金原出版，2017. 38.
7）Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932; 16: 1358-1414.
8）Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Matsumoto T, Takakura M, Fujiwara H. Synchronous endometrioid adenocarcinomas in the uterine cervix and corpus. J Obstet Gynaecol Res 2016; 10: 1390-1394.

【連絡先】
中西　美恵
香川県立中央病院産婦人科
〒760-8557　香川県高松市朝日町一丁目 2-1
電話：087-811-3333　FAX：087-802-1188
E-mail：y-nakanishi@chp-kagawa.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.389–394

腟子宮内膜症に対してLEPが有効であった一例

橋元　粧子[1)]・谷口　佳代[1)]・黒川　早紀[1)]・山本　槙平[1)]・都築たまみ[2)]・泉谷　知明[1)]・前田　長正[1)]

1）高知大学医学部　産科婦人科学講座
2）高知県立あき総合病院　産婦人科

A case of vaginal endometriosis successfully treated with low-dose estrogen-progestin combined contraceptives (LEP)

Shoko Hashimoto[1)]・Kayo Taniguchi[1)]・Saki Kurokawa[1)]・Shinpei Yamamoto[1)]
Tamami Tsuzuki[2)]・Chiaki Izumiya[1)]・Nagamasa Maeda[1)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi University
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Aki General Hospital

腟子宮内膜症は深部子宮内膜症が腟壁に浸潤し形成され，子宮内膜症における頻度は0.8～1.5％と報告されている。今回，腟子宮内膜症に対してLEP（low dose estrogen-progestin）が有効であった一例を経験したので報告する。
症例は35歳，未婚未妊。過長月経と排便痛を主訴に受診。腟鏡診で後腟円蓋部に子宮内膜症の腹膜表在性病変におけるRed（red，red-pink）やBlack（black，blue）に類似した赤色～暗紫色を呈する隆起性病変を認め，内診ではダグラス窩に硬結を触れた。経腟超音波で子宮頸部背側に鏡面像を伴う嚢胞性病変と，それに近接して周囲と性質の異なる低エコー領域を認めた。血清CA125は基準値内であった。骨盤部MRIで子宮頸部背側に出血性嚢胞を認め，後腟円蓋部からダグラス窩にかけてT1・T2強調画像ともに低信号を呈する線維性主体の領域が存在し，出血性嚢胞を伴った深部子宮内膜症と考えた。腟粘膜生検で，後腟円蓋部の病変は腟子宮内膜症と病理組織学的に診断した。その他に過長月経の原因疾患はなく，過長月経は腟子宮内膜症からの出血と推察し，LEPでの治療を開始した。３か月後に過長月経と排便痛は改善した。６か月後に経腟超音波で子宮頸部背側の嚢胞は縮小した。１年後には後腟円蓋部の病変は退色傾向，縮小傾向を認めた。２年９か月後のMRIでも病変の縮小を認めたが残存はしており，内服開始から約４年経過した現在もLEPを継続中である。
腟子宮内膜症では，内分泌療法や手術療法の有効性について報告がある。手術療法で症状改善を図るには腟および深部子宮内膜症を含めた病変の完全切除が重要であり，病変が残存すると症状改善を得られず，再発リスクが高くなる。本症例は腟子宮内膜症に対しLEPが有効であった。腟子宮内膜症において，症例に応じた治療方法，薬剤選択が必要であると考える。

Deep infiltrating endometriosis (DIE) infiltrates the rectovaginal septum and causes vaginal endometriosis. The prevalence of vaginal endometriosis is 0.8–1.5% in women with endometriosis. We describe a case of vaginal endometriosis successfully treated with low-dose estrogen-progestin combined contraceptives (LEP).
The patient was a 35-year-old unmarried nulliparous woman. She visited the hospital because of menostaxis and pain on defecation. Pelvic examination revealed a blueberry-like protruding lesion in the posterior vaginal fornix. Ultrasonography revealed a cystic lesion behind the uterine cervix. Serum CA125 was within normal limits. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) revealed a hemorrhagic cyst behind the uterine cervix and a low-signal lesion in the posterior vaginal fornix. Vaginal endometriosis was diagnosed using biopsy. She was initiated on treatment with LEP, after which, symptoms improved and the lesions diminished. Two years and 9 months later, MRI revealed a residual lesion, so she was maintained on LEP.
Hormonal therapies and surgery are reported to be effective treatments for DIE, including vaginal endometriosis. Complete resection of the lesion is necessary to relieve symptoms. However, extended resection can shorten the vagina and cause disorders of intercourse. It is important to provide patients with individualized treatment and select the most appropriate drugs.

キーワード：腟子宮内膜症，深部子宮内膜症，LEP
Key words：vaginal endometriosis, DIE, LEP

緒　　言

腟子宮内膜症は深部子宮内膜症が腟壁に浸潤し形成されると考えられており，子宮内膜症における頻度は0.8～1.5％と報告されている[1)]。治療には薬物療法と手術療法がある。今回，腟子宮内膜症に対してLEP（low dose estrogen-progestin）が有効であった一例を経験したので報告する。

症　　例

患者：35歳，未婚未妊
主訴：過長月経，排便痛
月経：30日周期，５～９日間持続，普通量，月経痛軽度
家族歴：父　糖尿病，高血圧症
　　母方祖母　乳癌
既往歴：特記事項なし
嗜好：機会飲酒，喫煙歴なし
現病歴：過長月経，排便痛を主訴として受診した。
現症：身長151 cm，体重52 kg，BMI 22.8
内診所見：子宮は前屈で正常大，可動性は概ね良好で，付属器は触知せず，ダグラス窩に圧痛を伴わない硬結を触知した。腟鏡診では，子宮腟部にびらんがあり，後腟円蓋部の腟粘膜にblueberry spot様の隆起性病変を認めた。月経中であり，分泌物は暗赤色少量であった。
血液検査所見：血算，生化学ともに特記すべき異常はなかった。腫瘍マーカーはCA125 26.6 U/mL，CA19-9 9.3 U/mL，CEA 0.6 ng/mL，CA72-4 3.5 U/mL，STN 9.6 U/mLといずれも基準値内であった。
経腟超音波所見：子宮頸部背側に鏡面像を伴う27×17 mmの嚢胞性病変（図１a）と，それに近接して周囲と性質の異なる17× 9 mmの低エコー領域（図１b）を認め，子宮内膜症による出血性嚢胞と深部子宮内膜症病変を疑った。
骨盤部MRI所見：子宮頸部背側に16×10 mmの出血性嚢胞を認めた。ダグラス窩から後腟円蓋部にかけて，T1・T2強調画像ともに低信号である線維性主体の病変を認め，病変と直腸との境界は比較的明瞭であった（図２）。MRI所見からは，ダグラス窩から後腟円蓋部に及ぶ深部子宮内膜症と考えた。
コルポスコピー所見：後腟円蓋部に子宮内膜症の腹膜表在性病変におけるRed（red，red-pink）やBlack（black，blue）に類似した赤色～暗紫色を呈する隆起性病変を認め（図３a，図３b），同部位から生検した。
病理診断（腟粘膜生検）：腟の重層扁平上皮下に異型のない子宮内膜腺上皮を認め（図４a，図４b），間質には褐色顆粒を貪食したマクロファージを認めており（図４c），病理組織学的にendometriosisと診断した。
経過：画像検査および病理組織検査より，腟子宮内膜症およびダグラス窩の深部子宮内膜症と診断した。過長月経，排便痛の症状の原因となる他の疾患は認められず，これらの症状は腟子宮内膜症および深部子宮内膜症により生じていると考えられた。
　治療方法として，対症療法，内分泌療法（LEP，ジエノゲスト），手術療法について患者に説明した。本症例は治療開始時の年齢が35歳であり，閉経まで長期の治療が必要であること，診断時点で挙児希望はなく，疼痛は軽度であったことから，内分泌療法を選択した。内分泌療法として，長期使用による骨量低下の懸念がなく，不正出血の頻度が低いことから，LEPを選択した。
　LEP開始から３か月後に，過長月経と排便痛は改善傾向を認めた。６か月後，経腟超音波で子宮頸部背側の嚢胞は縮小していた。コルポスコピーで後腟円蓋部の隆起性病変は縮小傾向であったが残存しており，同部位から褐色の出血を認め，過長月経の原因になっていたと推察された。１年後には，コルポスコピーで後腟円蓋部の赤色～暗紫色の隆起性病変は退色傾向，縮小傾向となり，同部位からの褐色の出血は認めなくなった（図３c）。２年９か月後には，コルポスコピーで後腟円蓋部の病変はさらに退色し，縮小していた（図３d）。２年９か月後のMRIでは，子宮頸部背側の出血性嚢胞は消失し，ダグラス窩から後腟円蓋部に及ぶ深部子宮内膜症病変は縮小を認めたが残存しており（図２），内服開始から約４年経過した現在もLEPを継続している。

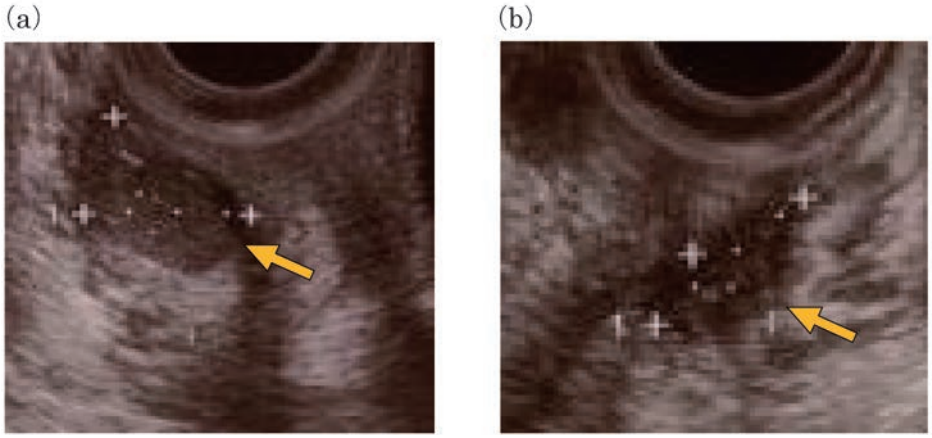


図１．経腟超音波所見
(a)：子宮頸部背側に鏡面像を伴う27×17 mmの嚢胞性病変を認めた（矢印）。
(b)：周囲と性質の異なる17× 9 mmの低エコー領域を認めた（矢印）。

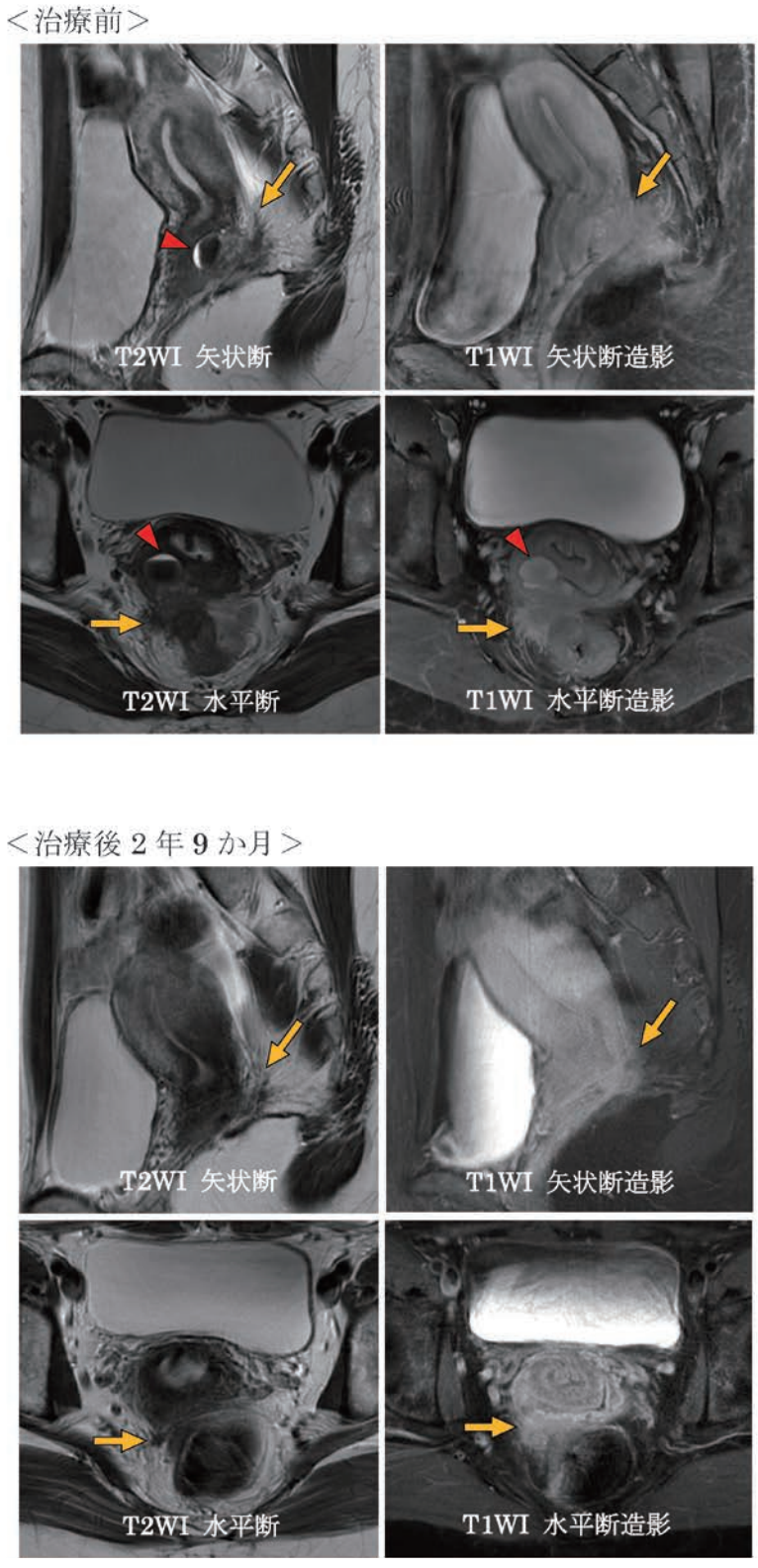


図２．骨盤部MRI所見

＜治療前＞：子宮頸部背側に16×10 mmの出血性嚢胞を認めた（三角印）。ダグラス窩から後腟円蓋部に線維性主体病変を認め，病変と直腸との境界は比較的明瞭であった（矢印）。

＜治療後２年９か月＞：子宮頸部背側の出血性嚢胞は消失していた。ダグラス窩から後腟円蓋部に及ぶ深部子宮内膜症病変は縮小を認めた（矢印）。

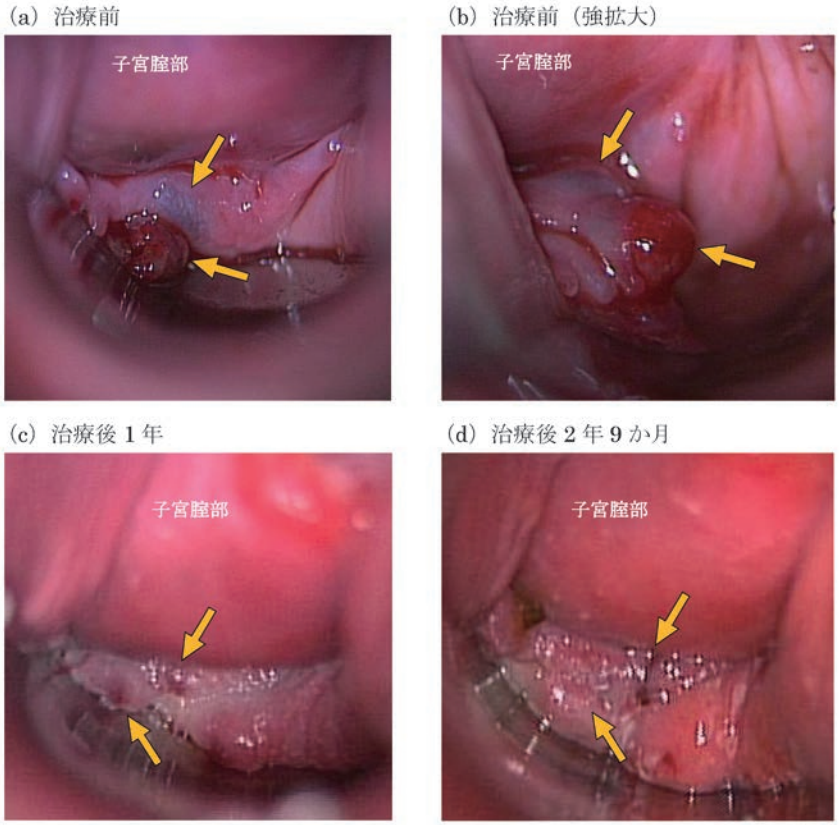


図３．コルポスコピー所見

(a)（b）：後腟円蓋部に子宮内膜症の腹膜表在性病変におけるRed（red, red-pink）やBlack（black, blue）に類似した赤色～暗紫色を呈する隆起性病変を認めた（矢印）。(b) は (a) の強拡大。
(c)：後腟円蓋部の病変は退色傾向，縮小傾向を認めた（矢印）。
(d)：後腟円蓋部の病変はさらに退色し，縮小していた（矢印）。

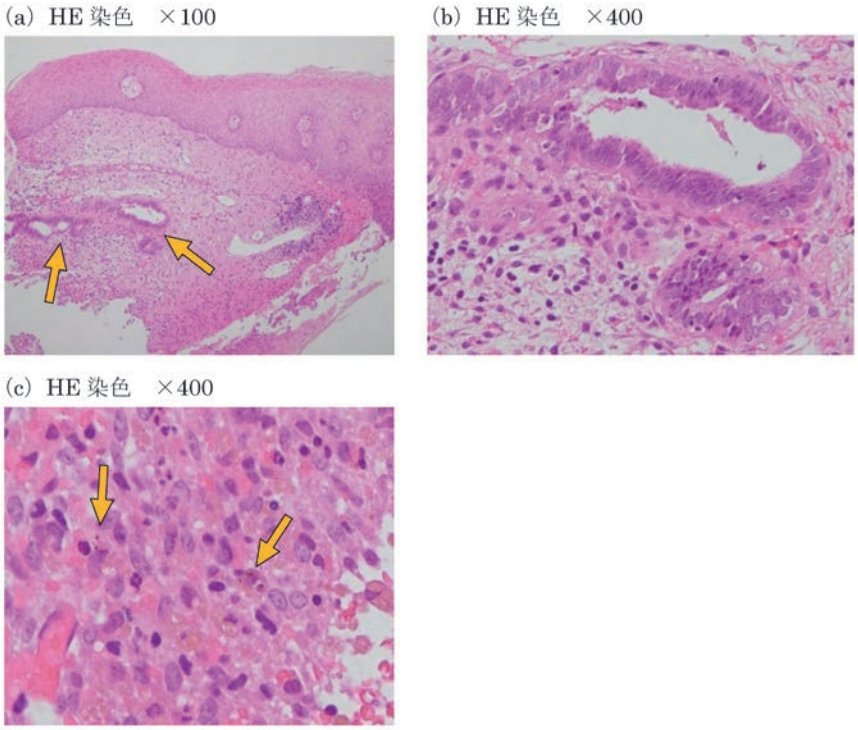


図４．病理組織標本

(a)（b）：腟の重層扁平上皮下に異型のない子宮内膜腺上皮を認めた（矢印）。
(c)：間質に褐色顆粒を貪食したマクロファージを認めた（矢印）。

表１．膣子宮内膜症・深部子宮内膜症における内分泌療法と手術療法の利点・欠点

	利 点	欠 点
内分泌療法	疼痛に効果あり 長期使用が可能 有害事象が少ない	挙児希望の場合は使用できない
手術療法	疼痛に効果あり 根治が期待できる 妊孕性改善の可能性	難易度が高い 他臓器損傷 不完全切除で疼痛残存や再発

考　　察

子宮内膜症は発生部位と頻度によりcommon site，less common site，rare siteに分類される。膣子宮内膜症はこのうちless common siteに相当する稀な疾患である。今回，われわれは膣子宮内膜症に対してLEPが有効であった一例を経験した。

子宮内膜症の発生機序には，Sampson[2]の子宮内膜組織移植説や，Meyer[3]の体腔上皮化説が古くから提唱されてきた。Donnez et al.[4]は直腸膣中隔に発生する深部子宮内膜症の病因としてMuller管遺残の化生説を唱え，まず化生により直腸膣中隔に発生した内膜腺上皮の周囲に平滑筋の増殖が起こり，更に炎症過程を経て線維化と腹膜の引きつれを来すと考えられた。太田ら[1]によると，膣子宮内膜症は直腸膣靭帯に発生した深部子宮内膜症に連続し存在していた経験から，深部子宮内膜症が膣壁や膣粘膜に浸潤し形成されたものと推察されている。本症例では，後膣円蓋部の膣粘膜からダグラス窩にかけた直腸膣中隔部に深部子宮内膜症病変を認めており，これまで報告されている発生機序に一致するものと考える。

深部子宮内膜症では，薬物療法と手術療法それぞれの有効性について報告がある。薬物療法には，NSAIDs（nonsteroidal anti-inflammatory drugs）をはじめとする鎮痛剤，内分泌療法としてLEP，プロゲスチン，ダナゾール，GnRHa（gonadotropin-releasing hormone agonist），IUS（intrauterine system）がある。

深部子宮内膜症に対するLEPの有用性に関しては，直腸膣子宮内膜症の部分的病巣切除術後に残存した疼痛に対してLEPと低用量ノルエチステロン（norethisterone；ＮＥＴＡ）の効果と安全性と耐性を比較したＲＣＴ（randomized-control trial）が存在し，治療開始から12か月後には両群とも疼痛の改善を認め，両群間で大きな差はなかったとされている[5]。また，深部子宮内膜症の術前にLEPを使用した106人の女性を対象としたLEPの効果についての後方視的研究では，LEPを使用しなかった患者は手術までの期間に病変のサイズの増大や疼痛の増悪を認めたのに対し，LEPを使用した患者はサイズの増大や疼痛の増悪は認めなかったとされている[6]。さらに，12か月間のLEPによる治療で，直腸に浸潤した直腸膣内膜症を19.6％減量したという前方視的非盲目試験もある[7]。これらの他にも深部子宮内膜症に対してLEPが有効であったとする研究は複数存在し，LEPは深部子宮内膜症の治療として十分なエビデンスが存在するとされている[8]。

プロゲスチンの深部子宮内膜症に対する研究は多くはないが，臨床では広く選択されている。Vercellini et al.[9][10]は，深部子宮内膜症を含めた子宮内膜症の性交痛において，NETAによる薬物療法と腹腔鏡手術とを比較検討し，深部子宮内膜症患者でNETAと手術は同様に有効であったと報告している。また，竹村ら[11]は膣子宮内膜症に対してジエノゲストを使用した４症例で，症状の改善や病変の縮小・消失を認めたと報告している。このように，プロゲスチンもLEPと同等な選択肢となり得るとされている[8]。

薬物療法でコントロール不良な場合や，尿管狭窄や腸管狭窄をきたす場合には，手術療法の適応と考えられる[8]。病変の完全摘出により根治が期待でき，妊孕性を改善したという報告[12]がある。しかし，深部子宮内膜症では手術の難易度が高く，腸管損傷や膀胱・尿管損傷など合併症のリスクがある。病変が残存した場合，疼痛は改善しなかったという報告[12]や再発のリスクは高くなるという報告[13]があり，膣子宮内膜症では深部子宮内膜症を含めた病変の完全切除が望ましいとされている[1]。再発予防のため，術後の内分泌療法も重要とされている[14]。これらの利点欠点（表１）を検討したうえで，手術適応については慎重に判断すべきと考える。

本症例では，診断時点で閉経までに長期の治療が必要であり，挙児希望はなく，疼痛は弱かったことから，手術療法のリスクを危惧して内分泌療法を選択した。内分泌療法として，長期使用による骨量低下の懸念がなく，不正出血の頻度が低いことから，ジエノゲストではなくLEPを選択した。LEPで症状緩和と病変縮小が得られ，治療開始から約４年経過するが病勢の増悪は認めていな

い。今後，50歳未満または閉経までLEPを慎重に継続するか，もしくは血栓リスクが懸念される場合にはジエノゲストに切替えることを検討している。また，挙児希望があれば薬物療法を中断するが，妊娠成立しにくい場合には，不妊治療や手術療法の選択肢もあると考えている。

結　　語

腟子宮内膜症に対してLEPが有効であった一例を経験した。腟子宮内膜症において，年齢や症状，患者背景に応じた治療方法や薬剤の選択が必要と考える。

文　　献

1）太田啓明，金尾祐之，長瀬瞳子，藤原和子，羽田智則，小林栄仁，高木偉博，安藤正明．腟子宮内膜症の診断と腹腔鏡下切除および腟壁再建法．産科と婦人科 2010；12：1409–1418.

2）Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422–469.

3）Meyer R. Uber den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im allgemeinen und insbesondere uber Adenomyositis seoepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. Zbl. Gynak 1919; 43: 745–750.

4）Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1014–1018.

5）Verellini P, Pietropaolo G, Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani P. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. Fertil Steril 2005; 84: 1375–1387.

6）Mabrouk M, Frasca C, Geraci E, Montanari G, Ferrini G, Raimondo D, Alvisi S, Paradisi R, Villa G, Seracchioli R. Combined oral contraceptive therapy in woman with posterior deep infiltrating endometriosis. J Minim Invasive Gynecol 2011; 18: 470–474.

7）Ferrero S, Maggiore U, Scala C, Luca M, Venturini P, Remorgida V. Changes in the size of rectovaginal endometriotic nodules infiltrating the rectum during hormonal therapies. Arch Gynecol Obstet 2013; 287: 447–453.

8）Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. Fertil Steril 2015; 104: 771–792.

9）Verellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo M, Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia Ⅰ: Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. Hum Reprod 2012; 27: 3450–3459.

10）Verellini P, Frattaruolo M, Somigliana E, Jones G, Consonni D, Alberico D, Fedele L. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia Ⅱ: Effect on sexual functioning, pssycological status and health-related quality of life. Hum Reprod 2013; 28: 1221–1230.

11）竹村由里，大須賀穣．異所性（腸管・膀胱・腟・肺）子宮内膜症に対するジエノゲスト療法の効果．Hormone Frontier in Gynecology 2009；16：88–92.

12）Tachibana M, Murakami T, Utsunomiya H, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K. Clinical pitfalls of pain reccurence in endometriosis arising in the vaginal fornix. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33: 207–210.

13）Ianieri M, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A systematic Review of the Literature. J Minim Invasive Gynecol 2018; 25: 786–793.

14）佐伯愛，久保光太郎，橋本佳子，松本貴．深部子宮内膜症切除術を行うべきタイミング―術前評価の重要性―．日本エンドメトリオーシス学会会誌 2017；38：207–211.

【連絡先】
橋元　粧子
高知大学医学部産科婦人科学講座
〒783–8505　高知県南国市岡豊町小蓮
電話：088–880–2383　FAX：088–880–2384
E-mail：jm-hashimoto.s@kochi-u.ac.jp

現代産婦人科　Vol.69 No.2，2020 年，pp.395-400

妊娠高血圧症候群患者における硬膜外麻酔による無痛分娩の後方視的検討

兼森　美帆・大羽　輝・杉井　裕和・伊藤　裕徳・野田　清史

岩国医療センター　産婦人科

Clinical retrospective study of vaginal delivery with epidural anesthesia in patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP)

Miho Kanemori・Hikaru Oba・Hirokazu Sugii・Hironori Itou・Kiyofumi Noda

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwakuni Clinical Center

【目的】妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy; HDP）は母体および胎児・新生児に重篤な影響を及ぼす疾患である。分娩前および分娩中の適切な血圧管理が推奨されている。本邦では陣痛発来後のHDP患者に対しては帝王切開とするか，薬剤によって血圧管理をしながら経腟分娩を行う施設が多い。硬膜外麻酔は，術後の疼痛コントロールだけではなく，陣痛の緩和および疼痛による血圧上昇を抑制するのに有用な麻酔方法である。今回陣痛発来したHDP症例23例に対し硬膜外麻酔を施行し分娩管理を行ったので，その成績について報告する。

【方法】2012年８月から2020年８月までの期間に陣痛発来したHDP患者は65例あった。そのうち23例に硬膜外麻酔を施行し全例経腟分娩となった（A群）。硬膜外麻酔を施行しなかった症例は42例で，そのうち２例が緊急帝王切開となり，残りの40例が経腟分娩となった（B群）。A群23例，B群40例に対して患者背景，分娩時データ，母体の血圧推移，児の予後について比較検討を行った。

【結果】A群はB群に比べ発症時の血圧は高値であった。A群はB群に比べ陣痛促進剤の使用が多く，分娩時間は長く，吸引分娩の比率が高かった。重症高血圧を示す率はA群ではB群に比べ有意に低下していた。児の臍帯動脈血pHはA群がB群に比べ有意に高かった。

【結論】硬膜外麻酔は陣痛発来したHDP患者の血圧を有意に低下させ児の予後も問題なかった。HDPでは分娩経過中に血圧が上昇しやすいが，硬膜外麻酔による無痛分娩によって疼痛による血圧上昇が軽減することが示された。

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are diseases that have serious effects on the mother, fetus, and newborn. Epidural anesthesia is useful not only for controlling postoperative pain, but also for relieving labor pain and suppressing the increase in blood pressure caused by pain. In this study, we performed epidural anesthesia in 23 patients with HDP on the mode of delivery.

From August 2012 to August 2020, 65 cases of HDP at ≧ 34 weeks of gestation were identified in singleton pregnancies on the mode of delivery. Twenty-three patients delivered vaginally with epidural anesthesia (group A). Of the 42 patients who did not receive epidural anesthesia, 40 delivered vaginally (group B). Several data were evaluated and compared between each group, including patient background, the number of weeks of delivery, maternal blood pressure during delivery, and prognosis of newborns.

With HDP, blood pressure tends to increase during the course of delivery, but painless delivery with epidural anesthesia was shown to reduce the pain-induced increase in blood pressure.

キーワード：妊娠高血圧症候群，硬膜外麻酔

Key words：hypertensive disorders of pregnancy, epidural anesthesia

緒　　言

妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy; HDP）は母体および胎児・新生児に重篤な影響を及ぼす疾患である[1)]。分娩前および分娩中の適切な血圧管理が推奨されている[2)]。本邦では陣痛発来したHDP患者に対しては帝王切開とするか，薬剤によって血圧管理をしながら経腟分娩を行う施設が多い。しかし，帝王切開には出血や血栓症などの重篤なリスクが付随する[3)]。硬膜外麻酔は，術後の疼痛コントロールや陣痛の緩和だけではなく，交感神経興奮を和らげる作用があり，疼痛による血圧上昇を抑制するのに有用な麻酔方法である[4)]。今回我々は陣痛発来後の分娩管理に対して硬膜外麻酔を施行したHDP症例について，後方視的検討を行ったので報告する。

方　　法

１．調査期間と対象

2012年８月から2020年８月までの期間に単胎かつ妊娠34週以降に発症したHDP症例（既往帝切後妊娠・子宮手

術後妊娠・骨盤位の症例を除く）は81例あった。その中で医学的適応あるいは患者希望で陣痛発来前に帝王切開とした症例16例は除外した。そのうち23例のHDP患者の分娩に対して硬膜外麻酔を施行し全例経腟分娩となった（A群）。同期間に硬膜外麻酔を施行しなかった症例は42例で，２例が緊急帝王切開となり，残りは経腟分娩となった（B群）。硬膜外麻酔による無痛分娩の選択は，主治医判断及び患者の同意をもって行った。

２．検討事象

母体背景とリスク，分娩週数，分娩中の母体血圧および硬膜外麻酔を施行した場合は硬膜外麻酔開始後の血圧，分娩までの降圧薬の使用の有無，分娩時の出血量，分娩時間，陣痛促進剤使用の有無，吸引分娩の有無を検討した。また，新生児の出生体重，Apgar score １分値，５分値，臍帯動脈血pH，小児科転科の有無を検討した。本稿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。統計解析は対応のないT検定及びピアソンのχ^2乗検定を使用した。

３．血圧測定および血圧の重症度について

入院後より，陣痛発来前は８時間に一度の頻度で血圧測定とし，もし血圧高値である場合は15分間安静にしてから再検とした。分娩進行中は30分毎に血圧測定としたが，血圧高値の場合は陣痛間欠期に再検するようにした。収縮期血圧が140mmHg以上，または，拡張期血圧が90mmHg以上を高血圧とした。高血圧のなかでも収縮期血圧160mmHg以上，または，拡張期血圧110mmHg以上を重症とした。なお，2018年に発表された日本産科婦人科学会による「妊娠高血圧症候群の定義分類」より軽症という表現が削除されたため，収縮期血圧140～159mmHg，もしくは，拡張期血圧90～109mmHgである場合は非重症域血圧とした。

４．硬膜外麻酔の方法，タイミングおよび施行者

硬膜外麻酔開始前に血小板が10万/μl以上，PT・APTT値が正常であることを確認した。L2/3～L4/5よりカテーテルを頭側に４cm硬膜外腔に留置した。細胞外液の補液を70～80ml/hrで開始した。薬液はリドカイン（１％ 10ml）を３ml試験注入ののち，ロピバカイン（0.2％ 100ml）を３ml，３ml，４mlを分割して注入した。その後は生理食塩水にて0.1～0.2％に希釈したロピバカイン，あるいは0.1～0.2％に希釈したロピバカイン200～300mlにフェンタニル（0.1mg/２ml/A）2Aを添加した溶液を６～15ml/hrで持続注入した。鎮痛効果が薄れた場合には，患者が適時３mlを自律的に追加注入した。血圧および患者希望に従って流量を調節した。飲水制限や食事制限はもうけなかった。下肢の麻痺がなければ歩行可能とした。

硬膜外麻酔を施行するタイミングとしては，自然に陣痛が初来した場合には平日や土日，日中夜間を問わずに施行した。また，ターミネーションが必要でありかつ陣痛誘発が有効であると主治医が判断した場合には計画的に分娩誘発を施行した。硬膜外チューブを留置するのは原則産婦人科専門医，留置困難であった場合は麻酔科専門医に応援を依頼した。

成　　績

対象期間のうち，陣痛発来したHDP症例は65例であった。そのうち硬膜外麻酔を施行した症例は23例であり，硬膜外麻酔を施行しなかった症例は42例であった。硬膜外麻酔を施行した症例は全例経腟分娩となった。硬膜外麻酔を施行しなかった症例のうち２例が緊急帝王切開となった。１例は患者希望，１例は分娩停止であった。

HDP発症時収縮期血圧はA群157±18mmHg，B群149±17mmHgとA群の方が有意に高かった。分娩時の年齢，初産経産の割合，身長，非妊時体重，分娩時体重，非妊時BMI，HDP発症時妊娠週数，尿蛋白が２＋以上の割合は両群に差を認めなかった（表１）。HDP以外のリスクはA群が妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus; GDM）２例，比較的狭骨盤１例，潰瘍性大腸炎１例，子宮内膜症１例，子宮筋腫２例，甲状腺機能低下症２例，B群がGDM４例，バセドウ病合併２例，双頸双角子宮１例，子宮筋腫１例，IgA腎症１例，左卵巣嚢腫１例であった。

分娩週数はA群38.0±2.2週，B群37.6±2.1mmHgと両群に差はなかった。分娩時出血量はA群731±361ml，B群538±383mlとA群が有意に多かった。分娩所要時間はA群18.7±12.0時間，B群10.3±9.0時間でA群はB群に比べ有意に長かった。陣痛促進剤の使用はA群では15例（65.2％），B群では11例（27.5％）でA群はB群に比べ有意に陣痛促進剤の使用が多かった。吸引分娩の施行はA群では13例（56.5％）B群では８例（20.0％）であり，A群はB群に比べ有意に多かった（表２）。分娩時の血圧は正常，非重症はA群の中では17例（73.9％），B群の中では15例（37.5％）重症はA群の中では６例（26.1％）B群の中では25例（62.5％）であり，A群はB群に比べ重症例の比率が有意に低かった。分娩までの降圧薬の使用の有無はA群１例（4.3％）B群６例（15.0％）とB群で降圧剤の使用が多い傾向にあったが有意差は認めなかった（表３）。降圧薬はヒドララジン・メチルドパ・ニフェジピンを使用した。硬膜外麻酔を施行しなかった症例の中に，子癇発作のため吸引分娩で経腟分娩となった症例が１例あった。また，A群B群共に硬膜外麻酔開始後もしくは降圧薬投与後に治療が必要な低血圧は出現しなかった。分娩中のHDP以外の産科合併症について遷延

分娩はA群では５例（21.7％），B群では１例（2.5％）でA群はB群に比べ有意に多かった。胎児ジストレス，弛緩出血，微弱陣痛，分娩停止，子癇，HELLP症候群の割合は両群に差はなかった（表４）。

児の出生体重，Apgar score，出生時臍帯動脈血pH及び小児科転科についての結果は表５に示す。出生体重，Apgar score１分値，５分値，Apgar score１分値の７点未満の割合について比較したが２群に差を認めなかった。臍帯動脈血pHはA群7.29±1.58，B群7.25±1.20でありA群が有意に高かった。アシドーシス（臍帯動脈血pH<7.15）を示す率はA群では２例（8.7％）B群では５例（12.5％）と２群に差を認めなかった。小児科転科の率については２群に差を認めなかった。

表１．症例の母体背景

	A群(n=23)	B群(n=40)	p値
年齢(歳)	32.2±6.1	31.7±6.2	N.S.
既往分娩			
初産	16(69.6%)	28(70.0%)	N.S.
経産	7(30.4%)	12(30.0%)	
身長(cm)	157±6	158±6	N.S.
非妊娠時体重(kg)	61.2±18.9	56.5±14.1	N.S.
分娩時体重(kg)	73.4±20.0	68.5±14.6	N.S.
非妊時のBMI	24.6±6.2	22.6±4.9	N.S.
発症時の週数(週)	38.0±2.2	37.6±2.1	N.S.
発症時収縮期血圧(mmHg)	157±18	149±17	0.04
発症時拡張期血圧(mmHg)	94±11	93±9	N.S.
尿蛋白が2+以上	13 (56.5%)	26 (65.0%)	N.S.

（平均値±標準偏差；N.S.有意差なし）

表２．分娩時のデータ

	A群(n=23)	B群(n=40)	p値
分娩週数	38.7±2.0	38.7±1.6	N.S.
出血量	731±361	538±383	0.03
分娩所要時間	18.7±12.0	10.3±9.0	0.001
陣痛促進剤の使用	15(65.2%)	11(27.5%)	0.003
分娩方法			
自然経腟	10(43.5%)	32(80.0%)	0.003
吸引	13(56.5%)	8(20.0%)	

（平均値±標準偏差；N.S.有意差なし）

表３．分娩中の血圧

	A群(n=23)	B群(n=40)	p値
分娩中の血圧			
正常，非重症	17(73.9%)	15(37.5%)	0.005
重症	6(26.1%)	25(62.5%)	
降圧剤使用	1(4.3%)	6(15.0%)	N.S.

（N.S.有意差なし）

表４．分娩中の合併症

	A群 (n=23)	B群 (n=40)	p値
胎児ジストレス	2 (8.7%)	1 (2.5%)	N.S
弛緩出血	9(39.1%)	15 (37.5%)	N.S
微弱陣痛	7 (30.4%)	6 (15.0%)	N.S
遷延分娩	5 (21.7%)	1 (2.5%)	0.021
分娩停止	0	1 (2.5%)	N.S
子癇	0	1 (2.5%)	N.S
HELLP症候群	0	2 (5.0%)	N.S

(N.S 有意差なし)

表５．児の予後

	A群(n=23)	B群(n=40)	p値
出生体重	3084±675	2896±563	N.S.
Apgar1分値	7.43±1.67	7.55±1.68	N.S.
Apgar5分値	8.57±1.27	8.73±0.88	N.S.
Apgar1分値 <7点	3(13.0%)	7(17.5%)	N.S.
臍帯動脈血pH	7.29±1.58	7.25±1.20	0.047
pH7.15以下	2(8.7%)	5(12.5%)	N.S.
小児科転科	11(47.8%)	17(42.5%)	N.S.

(平均値±標準偏差；N.S.有意差なし)

考　　察

患者背景としてA群はB群に比べて発症時収縮期血圧が重症な症例が多かった。それにもかかわらず結果としてA群の方がB群に比べて有意に分娩中の血圧が低かった。

HDPは，妊娠時に高血圧を認めた場合と定義づけられている。HDPに起きうる重篤な母体合併症にはHELLP症候群，子癇，脳卒中などが含まれる[5]。子癇はHDPの２～５％に合併し全妊娠0.04～0.07％との報告がある[6) 7)]。リスク因子として初産婦，子癇既往，HDP，HELLP症候群などがある。妊娠中から分娩後にかけて，いずれの時期にも発生するとされており，なかでも分娩中が最も多いとされている[6]。子癇発作の発症機序として，最近での画像診断の進歩により「脳血流自動調節機能の破綻に伴う高血圧性脳症様痙攣発作説」[8) 9)]が主な病態であるとされている。脳循環に関して，特に後頭葉においては血圧上昇により自動調節機序破綻が起こりやすく，脳還流圧の増加により脳浮腫が生じやすい[10]。妊婦においても同様の調節機序が作動するが，HDPでは，脳血流自動調節能の上限が血管内皮細胞の機能障害により低下する[11]。また，HDPにより血圧高値が継続すると母児の予後が悪化するという報告がある[1]。そのため，適切な血圧管理が推奨されている[2]。

HDPの妊娠中及び分娩中の高血圧の治療の一つとしては，降圧薬の使用がある。分娩中はヒドララジン，メチルドパが従来より使用されてきたが，最近ではラベタロールやニカルジピンも使用されることがある。しかし，HDPに対する降圧薬の使用は，子宮・胎盤血流量への影響を考慮する必要がある。ヒドララジンとラベタロールでは血圧は下降しても子宮・胎盤血流量は減少させないとする報告がある[12]。しかし，子宮・胎盤血流量を有意に減少させるという報告もある[13]。過度の降圧は児の予後を悪化させる可能性が高いと考えられる。

HDPの分娩中の高血圧に対する治療としては，硬膜

外麻酔が好ましいという報告がある[4]。本稿では硬膜外麻酔を施行した症例の方が有意に分娩時血圧は低下した。Reynolds et al.は硬膜外麻酔では疼痛刺激遮断と交感神経遮断によりカテコールアミン，βエンドルフィン，副腎皮質刺激ホルモン（ACTH），とコルチゾールの放出を減らすことができ，疼痛によって増加した心臓の出力と血圧を低下させ，腎臓や子宮の血流および灌流を増加させると報告している[14]。

本稿においてA群はB群に比べて児の臍帯動脈血pHが有意に高かった。硬膜外麻酔によりストレス反応と母体の酸素消費量，血漿中のエピネフリンレベルを減少させることにより胎児アシドーシスの発生率を低下させると報告されている[15) 16)]。

多くの研究で分娩中の硬膜外麻酔は母児の両方にとって安全で有益であるという報告がある[17)]。ただ，本稿では硬膜外麻酔を施行した症例の方が分娩時間は長く，陣痛促進剤の使用が多く，吸引分娩が多く，母体の出血量が多くみられた。その原因は硬膜外麻酔を用いた無痛分娩の副作用と考えられるが，重篤な症例はなかった。

本邦ではHDP患者が陣痛発来した場合は帝王切開とする施設が多い。しかし，帝王切開には経腟分娩と比較して産後出血や血栓症という重篤な合併症がある[3)]。本稿では硬膜外麻酔を施行し経腟分娩を試みて，母体に重篤な合併症はなく，児の予後も問題なかった。陣痛発来したHDP患者の分娩方法としては，硬膜外麻酔による無痛分娩により血圧の上昇を軽減することが可能である。さらに体力温存，分娩中の安定した血圧コントロールおよび分娩後の入院期間の短縮が期待できる。本稿は症例数が少なくかつ後方視的検討である。今後，陣痛発来したHDP症例に対する硬膜外麻酔による無痛分娩について前方視的な検討がなされることが望まれる。

結　　語

HDPでは分娩経過中に血圧が上昇しやすいが，硬膜外麻酔による無痛分娩によって疼痛による血圧上昇が軽減することが示された。

文　　献

1）Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Nilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, OHerlihy C, Oates M, Shakespeare J, Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG 2015; 122(5): e1.

2）Magee LA, Abalos E, Von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 394–401.

3）久保隆彦．産科出血の特殊性．周産期医学 2008；38：781–785.

4）Han B, Xu M. A comprehensive analysis of continuous epidural analgesia's effect on labor and neonates in maternal hypertensive disorder patients. Pregnancy Hypertens 2017; 7: 33–38.

5）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2020．東京：日本産科婦人科学会，2020，168–176.

6）Ohno Y, Furuhashi M., Furuhashi M, Ishikawa K, Kondo H, Kaseki S, Kikkawa F. Results of a questionnaire survey on pregnancy-associated stroke from 2005 to 2012 in Aichi Prefecture, Japan. Hypertens Res Preg 2014; 2: 16–20.

7）Watanabe K, Suzuki Y, Yamamoto T. Incidence of eclampsia in Japanese women. Hypertens Res Preg 2013; 1: 31–34.

8）Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoeccephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334: 494–500.

9）Skinhoj E, Standgaard S. Pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Lancet 1973; 801: 461–462.

10）Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY. Preeclampsia eclampsia: clinical and neurocardiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology 2000; 217: 371–376.

11）Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasum and eclampsia. Stroke 1988; 19: 326–329.

12）Rubin PC, Robertson JIS (eds) Hypertension occurring during pregnancy. In Handbook of hypertension, Vol 2, Cllinical Aspects of Secondary Hypertension, New York, Elsevier, 1983; 304.

13）Chimura T. Effects of veta-adrenoceptor blockade on parturition and fetal cardiovascular and metabolic system. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1985; 37(5): 291–695.

14）Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-

analysis. Anaeshesia, 2005; 60: 636–653.
15) Preston R. The role of combined spinal epidural analgesia for labor; is there still a question? Can J Anaesth 2007; 54(1): 9–14.
16) Kehl F, Ertkamp S, Roewer N. Respiratory arrest during Casersarean section after intrathecal administration of sufentanii in combination with 0.1% bupivacaine 10ml. Anaesth Intensive Care 2002; 30(5): 698–699.
17) Fyneface-Ogan S, Mato CN, Anya S.E. Epidural anesthesia: views and outcomes of women in labor in a Nigerian hospital. Ann Afr Med 2009; 8(4): 250–256.

【連絡先】
兼森　美帆
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

令和２年度中国四国産科婦人科学会理事会議事録

理 事 会： 2020年９月23日（水） 18：55-19：50
於：WEB会議（ZOOM）

出 席 者： 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）
監 事 江尻 孝平（岡山） 金重恵美子（岡山）
幹 事 鎌田 泰彦（岡山）
オブザーバー 岩佐 武（徳島）
（欠席者：早田 桂）

会長挨拶：
増山会長より，理事会開催の挨拶があった。

増山会長：本年の９月19日から20日に開催予定であった第73回中国四国産科婦人科学会学術講演会ですが，コロナウイルスの感染状況もありましたので，理事の先生方に開催につきご相談させていただきご意見を賜りました。その上で，最終的に１年間延期とさせていただき，来年の９月18日から19日に開催させていただくこととなりました。場所は同じ，岡山コンベンションセンターですので，どうかご協力いただきますよう宜しくお願いいたします。

報告事項：

１）増山会長より指名を受け，鎌田幹事より令和元年度会員数および会費納入状況，令和２年度会費納入状況，会誌発行状況について報告があった。

鎌田幹事：「現代産婦人科」第69巻第１号より，投稿・査読をオンライン化しました。先生方には多大なご協力をいただき，この場を借りて御礼申し上げます。また会員からもこれまでに大きなトラブルの話は受けていません。オンライン化により発生した問題点につきましては，この後に協議させていただきます。

質問等，特になし。

２）増山会長より，本年度の学会賞（八木賞）に広島大学の古宇先生から応募があり，学術委員会にて厳正に審議されたが，八木賞としての受賞は難しいという結論に至ったことが報告された。

３）増山会長より，令和２年度臨床公募研究に川崎医科大学の田中先生より「卵巣がんに対する分子標的治療薬の使用状況に関する調査研究」の応募があったことが報告された。これも学術委員会で慎重に検討した結果，助成をする方向で申請を認めることに決定した。しかし卵巣がん初回治療での使用法に関しては定型化している現状にあり，研究としては再発例に絞ったほうがよいのではとの意見もあった。そこで研究内容をbrush upしたものを通信理事会で再度審議したうえで，助成を最終決定することとなった。

４）増山会長より，今年の学術講演会で発表して来年の八木賞応募を予定していた鳥取大学の先生が，学会延期に伴い今年発表できなくなったが学会賞応募が何とかならないかとの問い合わせに関する報告があった。本件についても学術委員会で検討したが，今年のように本学会で発表することができない状況下では，代わりに日本産科婦人科学会関連の学会で発表することで八木賞への応募資格があるとみなすことに決定した。またこれは鳥取大学に限らず，来年八木賞に応募を考えるすべての先生に適応されることが確認された。このことは総会を通じて会員全員に周知されるようにし，来年以降も同様の状況であればそのように対応することとなった。

協議事項：

1）令和元年度決算書

増山会長より指名を受け，鎌田幹事より令和元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，1,255名の会員より計6,280,000円の会費納入があった。機関誌収入の掲載料が2,231,694円であるが，令和元年６月末時点での第67巻第２号の未納金488,040円，それ以前の巻での未納金217,160円が含まれる。昨年の総会で承認された通り，学術基金から学術支援費として131万円を，総会開催費，公募研究助成金，『現代産婦人科』のオンライン投稿・査読システム構築費用に充てるため拠出した。小計が9,825,088円で前年度繰越金と合わせて，19,212,376円が収入合計となる。

支出の部は，総会費として200万円を鳥取大学に。機関誌刊行費が5,668,965円。学会賞は該当なし。３名の名誉会員を表彰した。公募研究助成金は30万円を岡山大学の光井先生に。Plus One産婦人科セミナーは，第72回中国四国産科婦人科学会学術講演会（鳥取大学）にて催行され，学会から経費として881,240円を供出した。以上より小計が10,275,796円で，繰越金が8,936,580円であると説明がなされた。

江尻孝平監事より監査報告があった。

そして令和元年度決算書は，全会一致で承認された。

2）令和２年度予算案

鎌田幹事より報告があった。すでに各財務委員からの承認を頂いている旨が伝えられた。

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1,269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1,269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25万円を，掲載料は過去５年間の投稿件数および１編あたりの掲載料より170万円を計上した。学術基金からの学術支援費は，新型コロナウイルス感染症のために学術講演会・総会が１年延期となったので，増額分の50万円は支援費に計上せず。また昨年は公募臨床研究への応募がなかったため，増額分の70万円は支援費に計上せず。そのため『現代産婦人科』のオンラインシステムの年間使用料である35万円と，「現代産婦人科」のオンライン化に伴う学会ホームページ改訂費用として15万円の計50万円を学術支援費として計上した。利息は昨年同様で策定した。小計が8,845,000円で前年度繰越金と合わせて，17,781,580円が収入合計である。

支出の部については，総会費とPlus One産婦人科セミナーは学術講演会・総会が１年延期となったので計上せず。委員会費はオンラインでの開催となるが，一応例年通りとした。機関誌刊行費は過去５年間の投稿論文数を参考に印刷費を380万円，発送費は昨年同様に35万円とした。オンラインシステムの年間使用料として35万円を計上した。公募研究助成金は応募なしのため，本年度は計上せず。ホームページはサーバーレンタル料，メンテナンス料に加えて，オンライン化に伴う改訂費用15万円とで，計30万円とした。小計が7,320,000円で前年度繰越金と合わせて，10,461,580円が支出合計であると説明がなされた。

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

増山会長から，本年の学術講演会が１年延期となったので，来年の第73回を引き続き岡山大学が担当させていただき，2021年９月18，19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。

そしてそのまま１年ずらして，第74回（2022年）は高知大学の前田教授，第75回（2023年）は島根大学の京教授，第76回（2024年）は徳島大学の岩佐教授にお願いしますとの報告があった。

4）役員交代について

増山会長より指名を受け，鎌田幹事より報告があった。学術講演会が１年延期となったことから会長は増山理事のままであること。各役員の交代についても別紙の如くとなり，任期は2020年９月21日から2021年９月19日までとすることの報告があった。

編集委員会の編集委員は，３年間務められた徳島大学　苛原理事，山口大学　杉野理事に代わり，香川大学金西理事，徳島大学　岩佐教授が選出された。

苛原理事：編集委員は何年か毎に交代になっていたかと思いますが。

鎌田幹事：編集委員は３年ごとに各県の理事がローテーションで務められています。互選で決められている

と思います。
杉野理事：どなたかに代わっていただければと思いますが。
増山会長：新しく中国四国の理事になられた先生にしていただくのが良いのでは。
岩佐教授：そうしていただけるのであれば，ぜひ頑張りたいと思います。
金西理事：一緒にさせていただければと思います。
増山会長：特に異議がないようでしたら，３年間宜しくお願いします。

5）名誉会員推戴について
増山会長から，広島産科婦人科学会より上田克憲先生，高知産科婦人科学会より濱脇弘暉先生の計２名の推薦があったことが報告された。

協議の結果，２名の先生の名誉会員への推戴が承認された。

6）プロジェクトPlus One産婦人科セミナー収支報告について

原田理事より第72回中国四国産科婦人科学会学術講演会（鳥取大学）にて催行されたPlus One産婦人科セミナーの収支報告があった。
原田理事：新しい産婦人科医を作るための魅力のあるセミナーにしたいと思い，若手の先生が企画し，日本産科婦人科学会の若手委員会で活躍している先生を招いて開催しました。受講者は36名（初期研修医６名，後期研修医14名を含む）で，ミニシンポジウムとワークショップを開催しました。支出状況ですが，学会から881,240円を供出いただきました。主に講師謝金と旅費ですが，ワークショップの日本ヘルスサイエンスセンターの石川講師の話は面白く，大変好評でした。ありがとうございました。
増山会長：非常に盛り上がった良いセミナーであったようにお聞きしております。

7）「現代産婦人科」投稿・査読システムのオンライン化に伴う投稿規定の改訂について
増山会長より指名を受け，鎌田幹事より報告があった。

鎌田幹事：先生方のおかげをもって，「現代産婦人科」第69巻第１号から，投稿・査読システムがオンライン化されています。幸い順調に稼働しており，今のところ大きなトラブルも特にありません。オンライン化に伴い，投稿規程とScholarOneのシステムの用語に若干の齟齬が生じるなどしているため，投稿規定の改訂を提案させていただきます。
改訂内容ですが，投稿・査読システムのホームページのURLが決まりましたので記載いたしました。オンライン化に伴い，年中いつでも投稿が可能となり，採録が決定した論文を年２回に分けて雑誌として出版する流れに変わりました。専門医資格申請などのために出版日を待てない著者のために，採録決定後に編集委員長名で「掲載予定証明書」を発行する旨を投稿規程内に明示することとしました。著者連絡先の記載様式を一部変更しました。図表のタイトル・説明文（キャプション）を引用文献の後にまとめて記すように記載しました。なお表の作成はMS Wordでも可としました。また査読者の意見により変更した本文中の箇所を，赤文字下線だけでなくハイライト表示でも可とするようにしました。文末の編集委員も新しい先生に変更させていただきます。
下屋理事：投稿規程については全然問題ないが，実際に査読システムがオンラインになってから，投稿から採録までどれくらいの期間となっているのか。というのも３月（年度末）に専門医の申請等で駆け込みの投稿があるかと思いますが，いつ投稿すれば期限までに間に合うかの目安に，ホームページ上にでもその期間を明示いただければ会員も助かるのでは。
鎌田幹事：大幅な修正のない限りは，大体３ヶ月以内には採録が決定されています。査読とそれに対する著者の修正とで４週間かかりますが，通常は２往復で採録が決定しますので，約２ヶ月かかります。３往復すれば３ヶ月かかりますので，３往復目は14日間でなく，もう少し短くしたほうがよいかと検討中です。ホームページには，投稿から採録まで約３ヶ月かかると記載するようにいたします。

特に異議無く，原案通り承認された。

8）中国四国産科婦人科学会のホームページの改訂について
増山会長より指名を受け，鎌田幹事より報告があった。

鎌田幹事：現在のホームページでは，雑誌１冊が丸々１つのPDFとなって配置され，閲覧とダウンロードが可能になっている。投稿オンライン化に伴い，第69巻第１号からは，論文を１編ずつPDFでダウンロードできるようにするため，ホームページを大幅改訂する必要があります。なお今回は「現代産婦人科」のページの改訂だけなので，友野印刷株式会社の規定では経費として約13万円がかかります。
１層目はこれまで通りの体裁で，上段に「掲載予定論文」として配置して，雑誌刊行後は下段の「現代産婦人科バックナンバー」に移動するようにします。「掲載予定論文」の２層目には論文名および著者名が採録順に配列するようにし，各論文のPDFアイコンから閲覧・ダウンロードできるようにします。「掲載予定論文」はいわゆるin pressの状態で，雑誌刊行後にはページ数も入るようにします。なおダウンロードに課金するかどうかですが，有料とした場合はオンライン決済など金銭面でのセキュリティを強化しないといけないようで，そのコストを試算すると１編数百円では割が合わないようです。以上，先生方のご意見をお伺いしたいと思います。
また業者から学会ホームページの全面改訂の話が出ています。平松先生の時代に大幅に改訂されましたが，今回はスマホ対応などの提案があるようです。見積り額は全面改定で736,560円，スマホ対応では1,119,360円とのことです。高額ですので，今回は情報提供にとどめさせていただき，次年度の予算案としてご検討いただければと思います。
増山会長：特に意見が無いようでしたら，「現代産婦人科」のページ改訂はこのまま進めていただければと思います。ダウンロードでお金を取るかどうかについて，ご意見がありますでしょうか。
杉野理事：タダでダウンロードしてもらって，中四からの論文を多く読んでもらったらよいのでは。もう１点，ホームページの大幅改定ですが，機会を見てなるべく早いうちに今時の仕様にされたほうがいいのでは。本年の学術講演会が延期になり，会計上はお金を融通できるので，それにより最新のバージョンに変更いただければよいのではないでしょうか。
増山会長：今どきはスマホでホームページを見る会員も多いと思われますので，スマホ対応など学会ホームページの大幅改定については継続審議とさせていただきます。なるべく前向きに新しいものに代えさせていただきたいと思いますので，先生方のご協力を引き続きお願いいたします。

特に異議無く，原案通り承認された。

9）本年度の「総会」および「評議員会」の開催方法について
増山会長：なお今年度の「評議員会」は通信で開催し，理事会議事録を含めた資料を郵送もしくはメールでお送りして，ご意見をいただくことで審議とさせていただきます。「総会」についてはホームページ上での報告により進めさせていただく予定ですが，それについて先生方のご意見を頂ければと思います。

特に異議無く，原案通り承認された。

最後に，徳島大学　岩佐　武教授から理事就任のご挨拶があった。

岩佐教授：宜しくお願いします。2020年８月１日付で徳島大学の教授を拝命いたしました。自分自身は中四のこの学会にいろいろと育てていただいた印象をもっていますので，これから少しでもその恩返しをしていきたいと思います。宜しくお願い致します。

増山会長より閉会の辞あり，閉会。

以上

令和２年度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）令和元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	89	82	410,000
島　　根	90	90	450,000
山　　口	154	135	675,000
広　　島	312	276	1,380,000
岡　　山	288	258	1,290,000
徳　　島	131	115	575,000
高　　知	84	72	360,000
愛　　媛	153	129	645,000
香　　川	104	99	495,000
計	1,405	1,256	6,280,000

会員数（免除者を含む，令和元．８．31現在）　会費納入者数　令和２．６．30現在

２）令和２年度会費納入状況（令和２．８．31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	91	415,000	7	徳　島	131	580,000	12
島　根	92	460,000	0	高　知	87	375,000	12
山　口	154	680,000	18	愛　媛	157	500,000	25
広　島	317	1,360,000	39	香　川	104	470,000	6
岡　山	285	1,200,000	30	計	1,418	6,040,000	149

会員数（免除者を含む）

３）会誌発行状況

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
	第68巻２号	１，６００部	226頁	原著38
令　和 ２年度	第69巻１号	１，６００部	181頁	原著35
	第69巻Supplement		未発行（※）	

※第73回中国四国産科婦人科学会学術講演会の延期に伴う

3．協　議　事　項

1）令和元年度　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	6,275,000	6,280,000	5,000	
当年度会費	6,275,000	6,275,000	0	R１年度 @5,000×1,255名
過年度会費	0	5,000	5,000	H30年度 @5,000×１名
2．機関誌収入	1,790,000	2,231,694	441,694	
刊行協力費	250,000	210,000	△ 40,000	広告費
掲　載　料	1,500,000	1,984,010	484,010	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	37,684	△ 2,316	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	1,310,000	1,310,000	0	
4．利　　息	10,000	3,394	△ 6,606	
小　　計	9,385,000	9,825,088	440,088	
5．前年度繰越金	9,387,288	9,387,288	0	
収　入　合　計	18,772,288	19,212,376**	440,088	

支　出　の　部

科　　目	予　算　額	決　算　額	増　　減	備　　考
1．総　会　費	2,000,000	2,000,000	0	鳥取大学へ（第72回学会）
2．機関誌刊行費	5,960,000	5,668,965	△ 291,035	第68巻第１号，第２号
印　刷　費	3,700,000	3,483,920	△ 216,080	
発　送　費	350,000	310,748	△ 39,252	
編集協力費	1,000,000	1,000,000	0	
英文校正代	100,000	66,387	△ 33,613	
ｵﾝﾗｲﾝｼｽﾃﾑ　初期設定料	460,000	462,000	2,000	
ｵﾝﾗｲﾝｼｽﾃﾑ　年間利用料	350,000	345,910	△ 4,090	令和２年度分（サポート料含む）
3．委　員　会　費	100,000	100,000	0	
4．学　会　賞　費	0	0	0	
5．名誉会員表彰	90,000	79,200	△ 10,800	
6．管　理　費	1,200,000	1,158,391	△ 41,609	
事務局人件費	1,000,000	1,000,000	0	
通信事務費	100,000	60,014	△ 39,986	郵送代等
消　耗　品　費	100,000	98,377	△ 1,623	文具・コピー代等
7．ホームページ	150,000	88,000	△ 62,000	サーバレンタル料･メンテナンス料
8．公募研究助成金	300,000	300,000	0	岡山大学へ（光井 崇先生）
9．Plus One産婦人科セミナー	1,000,000	881,240	△ 118,760	鳥取大学へ
小　　計	10,800,000	10,275,796*	△ 524,204	
予　備　費	7,972,288		△ 7,972,288	
次年度繰越金		8,936,580○		
支　出　合　計	18,772,288	19,212,376	440,088	

収入合計　　支出合計　　次年度繰越金

19,212,376 ** － 10,275,796* ＝ 8,936,580○

中国四国産科婦人科学会学術基金　38,690,000

令和元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２年８月

監事　江　尻　孝　平　㊞

金　重　恵美子　㊞

中国四国産科婦人科学会

会長　増　山　　寿　殿

2）令和２年度　中国四国産科婦人科学会予算案

収　入　の　部

科　　目	令和元年度 予　　算	令和２年度 予　　算	増　　減	備　　考
１．会　　費	6,275,000	6,345,000	70,000	@5,000×1,269名分
２．機関誌収入	1,790,000	1,990,000	200,000	
刊行協力費	250,000	250,000	0	広告費
掲　載　料	1,500,000	1,700,000	200,000	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	1,310,000	500,000	△ 810,000	オンラインシステム使用料, HP改訂
４．利　　息	10,000	10,000	0	
小　　計	9,385,000	8,845,000	△ 540,000	
５．前年度繰越金	9,387,288	8,936,580	△ 450,708	
収　入　合　計	18,772,288	17,781,580**	△ 990,708	

支　出　の　部

科　　目	令和元年度 予　　算	令和２年度 予　　算	増　　減	備　　考
１．総　会　費	2,000,000	0	△ 2,000,000	総会は１年延期
２．機関誌刊行費	5,960,000	5,600,000	△ 360,000	
印　刷　費	3,700,000	3,800,000	100,000	
発　送　費	350,000	350,000	0	
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	460,000	0	△ 460,000	
オンラインシステム　年間利用料	350,000	350,000	0	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	0	30,000	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	300,000	150,000	「現代産婦人科」HP 改訂
８．公募研究助成金	300,000	0	△ 300,000	令和元年度応募なし
９．Plus One産婦人科セミナー	1,000,000	0	△ 1,000,000	
小　　計	10,800,000	7,320,000*	△ 3,480,000	
予　備　費	7,972,288	10,461,580○	2,489,292	
支　出　合　計	18,772,288	17,781,580	△ 990,708	

収入合計　　支出合計　（繰越金以外）

17,781,580** － 7,320,000* ＝ 10,461,580○

地 方 学 会 欄

令和２年度
岡山産科婦人科学会
総会ならびに学術講演会

日時：令和２年11月15日（日）
会場：岡山県医師会館　三木記念ホール

開　　会（13：00）　　岡山産科婦人科学会　増　山　　寿　会長

岡山県産婦人科医会　報　告　　江　尻　孝　平　先生
岡山産科婦人科学会　総　会　　増　山　　寿　先生

講　　演（13：30～13：50）　　座長　江　尻　孝　平　先生

１．内分泌療法で治療効果を認めた類内膜癌の１例

倉敷成人病センター
○岡田　貴行，安藤　正明，柳井しおり，羽田　智則，坂手慎太郎，
菅野　　潔，澤田　麻里，吉野　育典，島田　京子，加藤　　慧，
愛甲　　碧，安井みちる，小高　紗季，山田　泰平

２．腹部が先進する体位異常のため帝王切開に至った一例

川崎医科大学附属病院　良医育成支援センター[1)]
川崎医科大学附属病院　産婦人科[2)]
川崎医科大学　新生児科[3)]
○立石　　萌[1)]，齋藤　　渉[2)]，松本　　良[2)]，中井祐一郎[2)]，
鈴木聡一郎[2)]，松本　桂子[2)]，田中　圭紀[2)]，杉原　弥香[2)]，
佐野　力哉[2)]，石田　　剛[2)]，太田　啓明[2)]，川本　　豊[3)]，
中村　隆文[2)]，塩田　　充[2)]，下屋浩一郎[2)]

休　　憩（13：50～14：00）

特別講演（14：00～15：00）　　座長　増　山　　寿　先生

「子宮内膜の発育とその異常」

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座　杉　野　法　広　教授

閉　　会（15：00）　　岡山県産婦人科医会　江　尻　孝　平　会長

査読者一覧（あいうえお順）

泉谷　知明（高知）・岩佐　　武（徳島）・宇佐美知香（愛媛）・氏原　悠介（高知）

内倉　友香（愛媛）・衛藤英理子（岡山）・太田　啓明（川崎）・大森由里子（広島）

小川千加子（岡山）・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）・定金　貴子（広島）・塩田　敦子（香川）

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）・高木香津子（愛媛）・田中　宏和（香川）

谷口　佳代（高知）・寺岡　有子（広島）・友野　勝幸（広島）・中井祐一郎（川崎）

中村　隆文（川崎）・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）・本郷　淳司（川崎）・前田　長正（高知）

増山　　寿（岡山）・松原　圭一（愛媛）・松原　裕子（愛媛）・皆本　敏子（島根）

向井百合香（広島）・村田　　晋（山口）・安岡　稔晃（愛媛）・山﨑　友美（広島）

渡邊　理史（高知）

令和３年６月１日印刷
令和３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

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。
世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。
明日を変える一錠を創る。
アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。 astellas
アステラス製薬株式会社
www.astellas.com/jp/



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）
Nobelpharma
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

多くの産婦人科の先生にご好評いただいている超音波画像診断装置Volusonシリーズ。

Voluson Series Volume Ultrasound for OB/GYN



3D/4Dボリューム超音波から内診室向け経腟超音波まで幅広いラインナップが揃いました。

GEヘルスケア・ジャパン株式会社
カスタマーコールセンター　0120-202-021
gehealthcare.co.jp

〈医療機器認証/承認番号〉
製造販売:GEヘルスケア・ジャパン株式会社
販売名称:汎用超音波画像診断装置 Voluson E8 医療機器認証番号 218ABBZX00100000
※Voluson E10はVoluson E8の類型です。
販売名称:汎用超音波画像診断装置 Voluson S8 医療機器認証番号 222ABBZX00198000
※Voluson S10 ExpertとVoluson S8 TouchはVoluson S8の類型です。
販売名称:汎用超音波画像診断装置 Voluson SWIFT 医療機器認証番号 302ACBZX00020000
販売名称:汎用超音波画像診断装置 Voluson P8 医療機器認証番号 224ABBZX00143000
販売名称:IC9-RSプローブ　医療機器認証番号 226ABBZX00154000
販売名称:eM6C G2プローブ 医療機器認証番号 223ABBZX00126000
※eM6C G2プローブはeM6Cプローブの類型です。
販売名称:RAB2-6-RSプローブ　医療機器認証番号 224ABBZX00152000
販売名称:RIC5-9A-RSプローブ医療機器認証番号 227ABBZX00098000
記載内容は、お断りなく変更することがありますのでご了承ください。　JB00581JA

FujiPharma

天然型黄体ホルモン製剤　薬価基準未収載

ウトロゲスタン®膣用カプセル200mg

UTROGESTAN® vaginal capsules 200mg

プロゲステロン膣用カプセル
処方箋医薬品（注意 ― 医師等の処方箋により使用すること）
®：登録商標（BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG S.A.R.L. 所有）



〔資料請求先〕
富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
https://www.fujipharma.jp

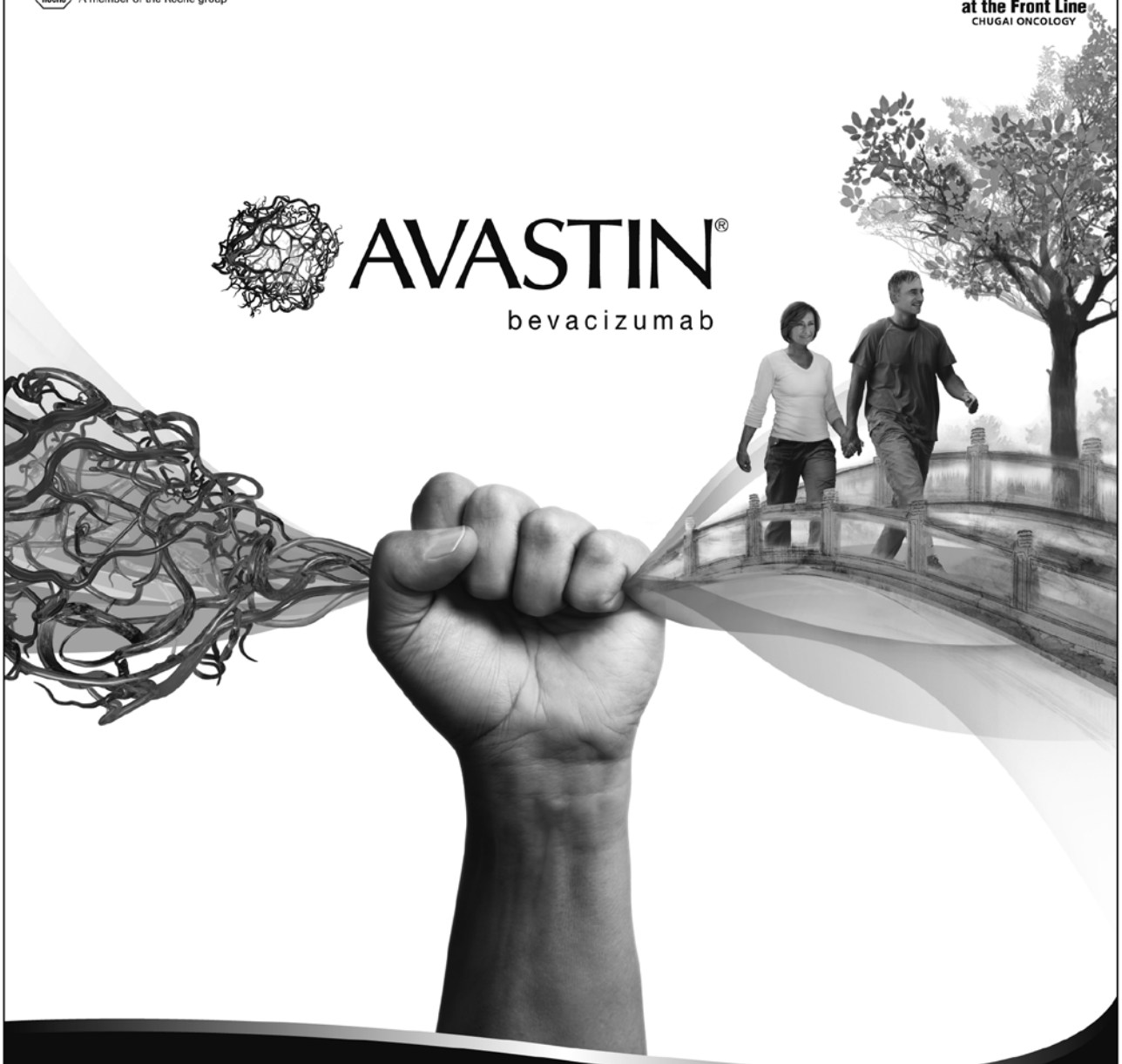
「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、添付文書をご参照ください。
2020年12月作成

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



月経困難症治療剤　処方箋医薬品注）

薬価基準収載

ディナゲスト錠0.5mg

DINAGEST Tablets 0.5mg

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5月作成（N2）



INVENTING FOR LIFE

人々の生命を救い
人生を健やかにするために、挑みつづける。

最先端の医薬品の創造。それは長く険しい道のりです。
膨大な研究開発の99%以上は実を結ばない現実。
でも、決してあきらめない。
あなたや、あなたの大切な人の「いのち」のために、
革新的な新薬とワクチンの発見、開発、提供を
私たちは続けていきます。

MSD製薬
INVENTING FOR LIFE

MSD株式会社　www.msd.co.jp　東京都千代田区九段北1-13-12北の丸スクエア

AstraZeneca

抗悪性腫瘍剤／ポリアデノシン5'ニリン酸リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤

リムパーザ®錠100mg 150mg
（オラパリブ錠）

薬価基準収載

劇薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）



効能又は効果、用法及び用量、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。

製造販売元［文献請求先］
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
〔問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター〕

2020年12月作成



BAYER

薬価基準収載

子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤

ヤーズフレックス®配合錠
YazFlex.

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠
処方箋医薬品注1） 注1）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につきましては製品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］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://byl.bayer.co.jp/
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-YZF-JP-0666-25-02

2021年2月作成