

2021

Vol.70

No.2

現代産婦人科

Modern Trends in Obstetrics & Gynecology



桂浜（高知県）

 中国四国産科婦人科学会

会 告

第74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 2022年9月17日（土）・18日（日）
- 会 場 ザ クラウンパレス新阪急高知
〒780-8561 高知県高知市本町4-2-50
TEL：088-873-1111
- 会 長 前田 長正
（高知大学医学部医学科 産科婦人科学教室 教授）
- ホームページ <https://med-gakkai.jp/jsog-cs74/>
- 大会事務局 高知大学医学部医学科 産科婦人科学教室
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
TEL：088-880-2383 FAX：088-880-2384
- 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-cs74@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71巻第1号（令和4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下さい。多数の御投稿をお願い申し上げます。

締切日 令和4年6月30日（木）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。
- (1) 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。
- (2) 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
- (3) 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人当たり年間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（2021年9月20日～2022年9月18日）

会 長 前 田 長 正（高知）

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 江 尻 孝 平（岡山） 坂 本 康 紀（高知）

幹 事 泉 谷 知 明（高知） 鎌 田 泰 彦（岡山）

委員会委員名

運営委員会 委員長 前 田 長 正（高知）

（副）増 山 寿（岡山） 京 哲 （島根）

泉 谷 知 明（高知） 折 出 亜 希（島根）

学術委員会 委員長 前 田 長 正（高知）

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 (2021年9月20日～2022年9月18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	河原義文	中塚幹也	中村圭一郎
	本田徹郎			
(広島)	古宇家正	伊達健二郎	土谷治子	中西慶喜
	三好博史	村上朋弘	山本 暖	
(山口)	田村博史	沼 文隆	藤野俊夫	
(徳島)	春名 充	前川正彦	安井敏之	
(香川)	田中宏和	花岡有為子	藤田卓男	
(愛媛)	近藤裕司	矢野浩史	横山幹文	
(高知)	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	宮崎康二	小村明弘	
(岡山)	河野一郎	本郷基弘	平野隆茂	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	苛原 稔	
(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号のメ切は6月30日、第2号のメ切は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, μ g, l, ml, $^{\circ}$ C, pH, N, M, Ci, mCi, μ Ci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

令和 3 年 9 月20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

植田麻衣子, 他 当科におけるプラチナ感受性再発卵巣癌に対するolaparibの治療効果について Therapeutic effects of olaparib in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer	239
塩田さあや, 他 産科出血において子宮動脈塞栓術を施行した20症例に対する検討 Uterine artery embolization for obstetrical hemorrhages: A retrospective review of 20 cases	243
山本 眞緒, 他 当院における幸帽児帝王切開の検討 Examination of cesarean delivery with a caul in our hospital	249
川崎 真奈, 他 妊娠糖尿病スクリーニング検査における3段階法の有用性の検討 Examination of the usefulness of the three-step method in gestational diabetes mellitus screening test	255
片山 幸子, 他 子宮内胎児死亡を来した有窓胎盤の1例 A case of placenta fenestrata that resulted in intrauterine fetal death	261
鷹巣 剛, 他 当院で管理した慢性胎盤早期剥離14例と慢性早剥羊水過少症4例の後方視的検討 Fourteen cases of chronic placental abruption and four cases of chronic abruption-oligohydramnios sequence: A retrospective study	265
西田 康平, 他 高齢者に発症した排尿障害を伴う陰唇癒着症の1例 Labial adhesions with urination disorders in an older woman: A case report	273
森 陽子, 他 当院で産後2週間健診時に施行したエジンバラ産後うつ病質問票の得点の検討 Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale at 2 weeks postpartum check-up in Takamatsu Red Cross Hospital	277
宇山 拓澄, 他 術後の経過観察にMRI検査(DWIBS法)の併用が有用であった子宮体部脱分化癌の1例 Postoperative follow-up of dedifferentiated carcinoma of the uterus using DWIBS	283
大石 恵一, 他 抗凝固療法中に下肢静脈血栓症を発症した抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の一例 Antiphospholipid syndrome as a complication of pregnancy and the development of venous thrombosis of the lower extremities during anticoagulation therapy: A case report	289
松原 裕子, 他 当院における骨盤臓器脱の手術成績について —腹腔鏡下仙骨脛固定術(laparoscopic sacral colpopexy: LSC)を導入して— Outcomes of laparoscopic sacral colpopexy at our hospital	293
藤田真理子, 他 婦人科癌の全身検索における, DWIBS法の有用性 Utility of diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression in the systemic search for gynecological malignancies	297
長治 誠, 他 抗癌剤によるリコール現象を認めた2例 Cancer chemotherapy induced recall phenomenon: Two case series	303
高吉 理子, 他 胎動消失を伴った妊娠31週5日の胎児発育不全の1例: 周産期死亡の予測に関する検討 Fetal growth restriction with loss of fetal movement at 31 weeks and 5 days of gestation: Prediction of perinatal death	309
笹田ひかり, 他 当院の糖代謝異常合併妊娠における妊娠前管理の現状とその周産期予後に関する検討: プレコンセプションケアの観点から Current status of preconception management and perinatal prognosis in patients with saccharometabolism abnormalities	315
森 亮, 他 左腎萎縮を伴う尿管子宮内膜症の1例 Ureteral endometriosis with left renal atrophy: A case report	321
栗山 千晶, 他 産科危機的出血搬送例に救急外来で緊急大動脈バルーン遮断を使用した2症例 Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in the emergency department for critical obstetric hemorrhage: A report of two cases	327
藤塚 捷, 他 帝王切開術後に外陰部血腫を発症した1例 Vulvar hematoma after cesarean section: A case report	335
佐々木佳子, 他 緊急帝王切開時に診断がついたSpontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP)の1例 Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy diagnosed during the emergency cesarean section: A case report	339

榎園 優香, 他 子宮内反症を呈した若年子宮体部癌肉腫の1例	
Non-puerperal uterine inversion associated with uterine carcinosarcoma in a young woman: A case report	345
齋藤 光, 他 腹腔鏡下子宮全摘出術における尿管損傷の一例と, その再発予防策	
Total laparoscopic hysterectomy induced ureteral injury and proposed preventive strategies: A case report	351
駒水 達哉, 他 当院での子宮頸部筋腫に対する子宮全摘術における腹腔鏡手術と開腹手術の比較検討	
Laparoscopic vs. open hysterectomy for cervical myoma: A comparative study at our hospital	357
平野 章世, 他 婦人科がん骨転移の2例	
Bone metastasis of gynecologic cancer: Two case reports	363
村越まどか, 他 当院でのジノプロストン腔内留置用製剤の使用成績について ～従来法との比較および留置時間についての検討～	
Outcome and duration of vaginal administration of dinoprostone in labor induction	369
今川 天美, 他 分葉状内頸部腺過形成4症例の検討	
Lobular endocervical glandular hyperplasia: A report of four cases	375
大前 彩乃, 他 産後の過多出血におけるダイナミック造影CT検査は治療方針選択に有用である	
Role of dynamic contrast-enhanced computed tomography in post-partum hemorrhage for selection of treatment policies	381
杉原 花子, 他 先天性横隔膜ヘルニアによる胸部異所性腎を出生前診断した1例	
Prenatal diagnosis of ectopic intrathoracic kidney with right congenital diaphragmatic hernia: A case report	387
牛尾 友紀, 他 卵巣甲状腺腫に合併した卵巣甲状腺腫性カルチノイドの1例	
A case report of strumal carcinoid of the ovary with struma ovarii	393
三宅 貴仁, 他 当院における生殖外科手術の現況と検討	
Retrospective analysis of the efficacy of reproductive surgery for infertile patients	399
岡本 遼太, 他 外傷等の誘因なく発症し慢性経過を辿ったと考えられた重症母児間輸血症候群の1例	
Severe fetomaternal hemorrhage with a chronic course and without a traumatic episode: A case report	403
小川麻理子, 他 卵巣癌のSister Mary Joseph's noduleに対して臍切除を行った3例	
Umbilical resection for Sister Mary Joseph's nodule in ovarian cancer: A report of three cases	409
谷村 吏香, 他 Trousseau症候群様症状を認めた良性疾患2例の報告	
Benign gynecological diseases with Trousseau's syndrome-like symptoms: A report of two cases	417
島瀬奈津子, 他 脳出血合併妊娠の3例	
Hemorrhagic stroke during pregnancy: A report of three cases	425
市川瑠里子, 他 生体腎移植後患者に対して腹腔鏡下子宮全摘出術を行った1例	
Total laparoscopic hysterectomy for a patient with prior renal transplantation: A case report	431
難波 孝臣, 他 重複癌の診断に至った若年子宮体癌の1例	
Double cancer in a young woman with primary endometrial cancer: A case report	437
堀口 育代, 他 MEA (Microwave Endometrial Ablation) を施行後, 子宮内膜炎を発症した一例	
Endometritis following microwave endometrial ablation: A case report	443
八幡 美穂, 他 初回治療から12年経過し傍結腸溝に再発した原発性卵巣大細胞神経内分泌癌に対して, 化学療法後に腫瘍摘出術を施行した1例	
A case of ovarian large-cell neuroendocrine carcinoma recurrence in the paracolic sulcus 12 years after initial treatment	449
豊田祐里子, 他 妊娠中の反復性急性膵炎に対して中心静脈栄養を行い妊娠継続した一例	
Total parenteral nutrition for management of acute recurrent pancreatitis during pregnancy: A case report	455
村田 卓也, 他 審査腹腔鏡が有用であった虫垂原発goblet cell adenocarcinomaの卵巣転移の1例	
A case of appendiceal goblet cell adenocarcinoma secondary to ovarian metastasis diagnosed by laparoscopic surgery	461
宮岡 愛, 他 ジノプロストン腔内留置製剤 (プロウベス®) 投与による分娩誘発症例の検討	
Administration of the dinoprostone intravaginal delivery system (PROPESS vaginal inserts®) for labor induction	467
第73回中国四国産科婦人科学会理事会議事録	471
第73回中国四国産科婦人科学会評議員会議事	477

当科におけるプラチナ感受性再発卵巣癌に対するolaparibの治療効果について

植田麻衣子・伊藤 佑奈・大石 恵一・坂井 裕樹・岩間かれん・田中奈緒子
築澤 良亮・久保 倫子・森川 恵司・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

Therapeutic effects of olaparib in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

Maiko Ueda・Yuna Ito・Keiichi Oishi・Yuki Sakai・Karen Iwama・Naoko Tanaka
Yoshiaki Tsukizawa・Rinko Kubo・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〉プラチナ感受性再発卵巣癌の維持療法として、2018年1月にolaparibが本邦で承認された。卵巣癌は再発率が高く、プラチナ感受性であっても無増悪生存期間は6-13ヶ月という予後不良な癌腫であるが、olaparibによる予後改善が期待されている。当科においても積極的に使用しており、今回当科におけるプラチナ感受性再発卵巣癌、腹膜癌に対するolaparibの治療効果ならびに副作用について検討することを目的とした。

〈方法〉2018年4月から2019年3月までに当科でolaparibを投与開始したプラチナ感受性再発卵巣癌または腹膜癌18症例を対象とし、診療録を基に治療効果について後方視的に検討した。

〈結果〉内服継続症例が6症例、progressive diseaseと判断された症例8症例、有害事象で内服中止となった症例が4症例であった。8症例（44%）の症例で1年以上、5症例（27%）の症例で2年以上内服継続できていた。

〈結語〉前回のplatinum free intervalよりも長期間内服継続できている症例が5症例（27%）あり、長期にわたる病勢コントロールが可能となっていることが示唆され、olaparibによる予後改善が期待される結果であった。

Objective: Olaparib was approved in Japan in January 2018 as a maintenance therapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Ovarian cancer has a high recurrence rate and poor prognosis with a progression-free survival of 6-13 months even in platinum-sensitive patients. This study aimed to investigate the therapeutic efficacy and side effects of olaparib for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian and peritoneal cancers in our department.

Methods: This study investigated the therapeutic efficacy and side effects of olaparib in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian and peritoneal cancers in our department.

Results: Six patients continued treatment, eight patients were judged to have progressive disease, and four patients discontinued treatment due to the occurrence of adverse events. Eight patients (44%) continued treatment for >1 year, while five patients (27%) continued treatment for >2 years.

Conclusion: Five patients (27%) were able to continue treatment longer than the previous platinum-free interval, suggesting that long-term disease control is possible and that olaparib is expected to improve prognosis.

キーワード：olaparib, PARP阻害薬, 再発卵巣癌

Key words：olaparib, PARP inhibitor, recurrent ovarian cancer

緒 言

olaparibはBRCA1/BRCA2遺伝子変異などの相同組換え修復の欠損を有する細胞または腫瘍のDNA損傷応答を阻害する標的治療薬として、DNA損傷応答経路に異常をきたした一連のPARP依存性の腫瘍タイプにおいて様々な試験が進行している。本邦では2018年1月にプラチナ感受性再発卵巣癌の維持療法として承認された。2018年7月には化学療法による治療歴のある生殖細胞系

列のBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の転移性乳癌の治療薬として承認され、2019年6月にはプラチナ製剤を含む1次治療が奏効したBRCA遺伝子変異陽性進行卵巣癌の初回治療後の維持療法として承認された。2020年12月には相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるbevacizumabを含む初回化学療法後の維持療法として承認され、前立腺癌、膀胱癌にもその適応は拡大し、その治療効果に期待が寄せられている。

目 的

当科におけるプラチナ感受性再発卵巣癌，腹膜癌に対するolaparibの治療効果ならびに副作用について検討することを目的とした。

方 法

2018年4月から2019年3月までに当科でolaparibを投与開始したプラチナ感受性再発卵巣癌または腹膜癌18症例を対象とした。診療録を基にolaparib開始時の年齢，初発時の組織型，進行期，再発回数，再発部位，前治療から再発までのplatinum free interval (PFI)，olaparib開始直前治療の治療効果判定，olaparibの使用期間と中止理由，bevacizumabの使用歴の有無を抽出し検討した。治療効果判定については画像検索が行われた症例についてはResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) により判定を行った。臨床的に明らかに腫瘍マーカーなどの低下を認めたものやその他の理由により画像検索を行っていない症例もあり，そのような症例についてはGCIG基準¹⁾を用い，治療前値が正常上限2倍以上で，治療で50%以上の減少が少なくとも28日以上持続した症例についてはclinical complete response

(clinical CR) と定義した。

結 果

患者背景は年齢の中央値67歳（51－76歳），卵巣癌15症例，腹膜癌3症例であった。組織型はhigh-grade serous adenocarcinomaが16症例であり，治療前の腹水細胞診にてadenocarcinomaと診断され，その他臨床所見より卵巣癌または腹膜癌と診断された症例が2症例あった。進行期はⅢ期12症例，Ⅳ期6症例であり，再発回数は初回再発が10症例，2回目4症例，3回以上が4症例であった。前治療から再発までのPFIは中央値14ヶ月（9－95ヶ月）であり，再発部位については腹膜17症例，リンパ節6症例，肝臓2症例，副腎1症例（重複あり）であった。olaparib開始直前の治療効果判定はcomplete remission (CR) 4例，partial response (PR) 11例，clinical CRは3例であった（表1）。また8症例にbevacizumabの使用歴を認めた。

内服継続症例は6症例で投与期間の中央値は112週間（89－116週間）であり，5症例は2年以上内服を継続できていた。また4症例は前回のPFIの期間を超えて内服継続できていた（表2）。progressive disease (PD) と判断され内服中止となった症例を8症例認めた。PD

表1 患者背景

年齢	中央値（範囲）	67歳（51-76歳）
原発部位	卵巣 腹膜	15例 3例
組織型	high-grade serous adeno	16例 2例
進行期	Ⅲ期 Ⅳ期	12例 6例
再発回数	1 2 3～	10例 4例 4例
PFI	中央値（範囲）	14ヶ月（9-95ヶ月）
再発部位※	腹膜 リンパ節 肝臓 副腎	17例 6例 2例 1例
Olaparib開始直前治療の 治療効果判定	CR c-CR PR	4例 3例 11例

※重複症例あり

表2 内服継続症例

原発	進行期	組織型	年齢	再発回数	再発部位	治療効果	PFI(ヶ月)	Bcv	期間(週)
卵巣	3C	serous	51	2	腹膜	c-CR	49	+	110
卵巣	3B	serous	72	2	腹膜	c-CR	41	+	101
卵巣	3C	serous	67	5	腹膜	PR	13	-	116
腹膜	3C	adeno	69	1	腹膜 LN	CR	9	-	114
卵巣	3C	serous	62	1	腹膜	CR	21	+	115
卵巣	4B	serous	57	1	腹膜 肝臓	PR	16	-	89

と判断された症例の投与期間の中央値は13週間（5－56週間）であり、PDとなった症例においても前回PFIよりも長期間内服可能であった症例が1症例あった（表3）。有害事象で中止となった症例は4症例あった（表4）。有害事象で中止となった症例の投与期間の中央値は13週間（12－32週間）であり、有害事象としては薬剤性肺炎、発熱性好中球減少、腸腰筋膿瘍、Grade 3以上の貧血、肝機能上昇を認めた。

考 案

卵巣癌は再発率が高く、プラチナ感受性であっても無増悪生存期間は6－13ヶ月という予後不良な癌腫である。卵巣癌の維持療法としてこれまでbevacizumabが主流であり、当科においても積極的に使用をしてきた。2019年にbevacizumabの当科での治療成績を検討した結果では、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌15症例におけるprogression-free survival（PFS）の中央値は15ヶ月（4－27ヶ月）であり²⁾、その現実には厳しいものであった。2018年4月にPARP阻害薬であるolaparibが保険適応となり、その効果が期待されている。

プラチナ製剤感受性再発漿液性卵巣癌を対象とした第Ⅱ相試験であるstudy19試験³⁾では、40%の症例が1年以上、24%の症例が2年以上olaparibによる維持療法が継続できたという結果がでている。当科の検討では、8症例（44%）の症例で1年以上、5症例（27%）の症例

で2年以上内服継続できており、同等の結果であった。また前回のPFIよりも長期間内服継続できている症例が5症例（27%）あり、olaparibの長期にわたる病勢コントロールの可能性が示唆された。さらに5症例中、2症例は再発回数が4回以上の症例であり、前回のPFIが12ヶ月以下の症例を2症例に認め、olaparibによる予後の改善が期待される結果であった。直前の化学療法の治療効果によるolaparibの治療効果への影響については、study19試験³⁾のサブグループ解析では有意差はないとされているが、当科の検討では内服継続症例とPDと判断されたため内服中止となった症例では内服継続症例においてCR（clinical-CRも含む）が多い傾向にあった。しかし前回のPFIよりも長期間内服継続できている5症例中3症例は直前の治療効果はPRである。また今回の検討のlimitationとして、治療効果判定は本来であればRECISTを用いて判定されるべきであり、播種病巣が主体で適確な測定可能病変に乏しい症例に限ってGCIG基準等を用いるべきであるが、日常臨床において、主治医の判断によりCA125値で判断をした症例や患者さんの負担を考慮した結果、画像検索が出来ていない症例も含まれるため、正確な比較は困難であると考えられる。今後さらなる症例の積み重ねによる正確な検討が必要と考えられる。

またプラチナ製剤を含む1次治療が奏効した進行卵巣癌を対象としたPRIMA第Ⅲ層試験⁴⁾で初回治療後の維

表3 PDと判断された症例

原発	進行期	組織型	年齢	再発回数	再発部位	治療効果	PFI(ヶ月)	Bev	期間(週)
卵巣	3C	serous	69	1	腹膜	PR	11	-	11
卵巣	3C	serous	59	5	腹膜 LN	PR	8	+	56
卵巣	3C	serous	71	2	腹膜	PR	9	+	11
卵巣	3C	adeno	47	1	腹膜	CR	24	+	42
卵巣	4B	serous	67	1	LN 肝臓	PR	7	+	10
卵巣	4B	serous	71	1	腹膜	c-CR	7	-	16
腹膜	4B	serous	68	1	腹膜 LN	PR	43	-	48
腹膜	3C	serous	76	1	腹膜	PR	9	-	5

表4 有害事象で中止となった症例

原発	進行期	組織型	年齢	再発回数	再発部位	治療効果	PFI(ヶ月)	Bev	期間(週)	中止理由
卵巣	3C	serous	71	2	腹膜	CR	27	-	15	薬剤性肺炎G1
卵巣	3C	serous	68	3	腹膜 LN	PR	95	-	32	Febrile Neutropenia 腸腰筋膿瘍
卵巣	4B	serous	51	1	腹膜	PR	9	+	12	肝酵素上昇G3
卵巣	4B	serous	55	5	腹膜 副腎 LN	PR	21	-	12	貧血G3

持療法として保険適応となったniraparibも使用開始となっている。治療効果をolaparibと直接比較することは難しいが、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する第Ⅲ層試験であるNOVA試験⁵⁾においても、全集団において内服中央期間は250日（1－815日）とプラセボ群の163日（12－926日）と比較し、その効果が期待される結果である。

また有害事象については、bevacizumabの当科での検討では21症例中8症例の45%で蛋白尿、高血圧、消化管穿孔、深部静脈血栓症を認め、投与中止となっている。一方、olaparibにおいては、BRCA変異を有する進行卵巣癌患者を対象としたSOLO2第Ⅲ相試験⁶⁾では有害事象による内服中止は11%であり、比較的安全に使用できることが予想される。当科では有害事象による内服中止を4症例（22%）に認め、臨床試験よりも多い傾向があったが、3症例は再発回数が2回以上であり、積み重なる化学療法の影響で骨髄抑制などが生じた可能性がある。またSOLO2試験において日本人集団に限ると有害事象の発現頻度が比較的高く、36%が中止に至っているという報告もある。日本人集団の症例数が少ないため、今後本邦でのデータの蓄積が必要であろう。niraparibにおいては有害事象による内服中止は12%とolaparibと同等であるが、発現項目や頻度には違いがあり、olaparibはGrade 3以上の貧血の発現頻度が19%と報告されているが、niraparibは血小板減少の頻度が高いと言われており、血小板数10000/ μ L未満で輸血を要した症例はPRIMA試験で13.8%、NOVA試験で19.9%と高い割合となっている。また高血圧が6.4%に発現しているのも特徴的である。プラチナ製剤感受性再発の維持療法として、共に病状の長期コントロールを期待した良い選択肢となるが、今後症例の蓄積によりその使い分けを考えていくことが必要になると考えられる。

結 語

プラチナ感受性再発卵巣癌に対してolaparibの使用を開始し、44%の症例で1年以上にわたり、27%の症例で2年以上にわたり、病勢のコントロールが可能であった。27%の症例では、前回のPFIを超えて病勢のコントロールが可能であり、olaparibの有効性が示唆された。維持療法の重要性が増す中で、今後も症例を蓄積し検討をしていく必要があると考えられた。

文 献

- 1) Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, Eisenhauer E, Sagae S, Greven K, Vergote I, Cervantes A, Vermorken J: Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer].

Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 487-488.

- 2) 築澤良亮, 片山陽介, 入江恭平, 清水かれん, 久保倫子, 森川恵司, 植田麻衣子, 原賀順子, 関野和, 依光正枝, 上野尚子, 中西美恵, 石田理, 児玉順一. 当院で再発卵巣癌に対してBevacizumabを使用した症例の検討. 現代産婦人科 2019; Vol.68 No2: 217-221.
- 3) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, L Scott C, Meier V, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Carl J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012; 366: 1382-1392.
- 4) Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, Depont Christensen R, Graybill W, R. Mirza M, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K. Niraparib in patient with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2391-2402.
- 5) Mansoor RM, Bradley JM, Herrstedt I, D.M. Sc, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N engl J Med 2016; 375: 2154-2164.
- 6) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Pernson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1274-1284.

【連絡先】

植田麻衣子
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
E-mail：maabo0831@yahoo.co.jp

産科出血において子宮動脈塞栓術を施行した20症例に対する検討

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

高知医療センター 産婦人科

Uterine artery embolization for obstetrical hemorrhages: A retrospective review of 20 cases

Saaya Shiota・Akiko Wakikawa・Takaomi Nanba・Mao Yamamoto・Naruhiko Takahashi
Satomi Morita・Akiko Ueno・Fumie Kawase・Ryuhei Nagai
Yorito Yamamoto・Junko Komatsu・Susumu Minami・Kazutoshi Hayashi

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Health Sciences Center

産科危機的出血は妊産婦・褥婦死亡の主要な原因の一つである。近年、子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization; UAE）は産科危機的出血に対する有効な治療法として用いられており、観血的止血と異なり子宮温存が可能な止血法である。当院で2010年1月から2020年3月までに止血困難な産科出血に対してUAEを施行した20例を対象とし母体背景などを後方視的に検討した。子宮摘出に至らなかった症例を成功例とし、全体の成功率は95%（19/20例）であった。子宮摘出術が必要となったのは、UAEの合併症で子宮壊死となったために摘出を行った1例のみである。UAEによって子宮が温存され、施行後妊娠が確認された症例は4例だった。本検討においてUAEは止血率の高い、子宮温存、妊孕性温存が可能となる有用な止血法であることが示されたが、施行後の卵巣機能の評価、妊孕性の有無についてはさらなる追跡調査が必要である。

Massive uterine hemorrhage is a major cause of maternal morbidity and mortality. Recently, uterine artery embolization (UAE) has been used as a treatment for uterine hemorrhage. In order to control uterine hemorrhage, UAE is one of the best treatments in terms of uterine preservation. The clinical data of 20 women who underwent UAE between January 2010 and December 2020 at the Kochi Health Sciences Center were retrospectively analyzed. The clinical success rate for UAE was 95% (19 of 20 patients), and hysterectomy was performed in 1 case. UAE is an effective approach for treating uterine hemorrhage.

キーワード：子宮動脈塞栓術、産科危機的出血、子宮出血、血管内治療

Key words: uterine artery embolization, interventional radiology, uterine hemorrhage, postpartum hemorrhage

緒 言

現在の周産期医療においても、産科危機的出血は妊産婦・褥婦死亡の主要な原因の一つである¹⁾。分娩後の産科危機的出血のみならず、流産や中絶に伴う胎盤ポリープや頸管妊娠、瘢痕部妊娠などの産科疾患においても止血困難な異常出血を経験することがある。これらの妊娠に関連した止血困難な産科出血は急速な全身状態の悪化、播種性血管内凝固症候群（DIC）に至る場合があるため母体の救命に向けた迅速な対応が求められる。子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization; UAE）は止血困難な産科出血に対する有効な治療法であり、子宮温存、ひいては妊孕性温存が可能な止血法である。今回、産科領域疾患における止血困難な異常出血を産科出血と定義し、当院で産科出血症例に対して施行したUAEの

有効性について検討した。

方 法

2010年1月から2020年3月までに当院で止血困難な産科出血に対し出血コントロール、そして子宮温存を期待しUAEを施行した症例を対象とした。母体背景、妊娠帰結、出血原因、分娩週数、輸血量、合併症、追加治療の有無などの項目を後方視的に検討した。当院での臨床研究審査委員会による承認（承認番号211007）を受け、施行後の月経再開、妊娠の有無については診療録や電話アンケートをもとに調査した。

妊娠中から産褥期に異常な産科出血が起こった症例に対して、輸血、子宮収縮剤投与、子宮内バルーン留置といった保存的治療では止血が得られず、UAEを施行した症例について検討を行った。当院は放射線科によって

24時間UAEが対応可能となっている施設であり、他院発生の搬送症例を含んでいる。UAE手技としては、大腿動脈を穿刺しシースを留置しガイドワイヤー、カテーテルを挿入し、造影の施行にて出血部位を確認し、塞栓を行う。塞栓部位、塞栓物質は症例によって検討、選択されている。

なお、UAEにて止血が得られ、子宮を温存できた症例を成功例、UAE施行するも子宮摘出に至った症例を不成功例と定義した。

結 果

対象は20例であり、患者背景を表1に示した。年齢の中央値は35.5歳、範囲は24歳から42歳であった。分娩歴は初産11例（55%）、経産9例（45%）、妊娠方法は自然妊娠14例（70%）、不妊治療6例（30%）、不妊治療の内容としては体外受精（in vitro fertilization: IVF）4例、顕微授精（intracytoplasmic sperm injection: ICSI）1例、人工授精（artificial insemination of husband: AIH）1例、であり、生殖補助医療で妊娠した5症例はいずれも凍結融解胚移植後妊娠（freeze-thaw embryo transfer: FET）であった。

妊娠婦結は経膈分娩8例（40%）、帝王切開4例（20%）であり、流産5例（25%）、中期中絶3例（15%）であった。20症例のうち、7例（35%）が他院

からの搬送症例であった。

出血原因となった病態は、弛緩出血5例（25%）、胎盤ポリープ5例（25%）、胎盤遺残2例（10%）、頸管妊娠2例（10%）、癒着胎盤1例（5%）、羊水塞栓症1例（5%）、腔壁血腫1例（5%）、帝王切開瘢痕部妊娠1例（5%）、子宮動静脈奇形1例（5%）、仮性動脈瘤1例（5%）であった。

塞栓物質は全例でゼラチンスポンジを使用し、マイクロコイルとゼラチンスポンジを併用した症例が1例、n-butyl-2-cyanoacrylate（NBCA）とゼラチンスポンジを併用した症例が1例、1回目ゼラチンスポンジで塞栓を行うも止血が得られず、2回目コイルにて塞栓した症例を1例認めた。

塞栓部位は両側子宮動脈が18例（90%）、片側子宮動脈が1例（右側子宮動脈）、腔壁血腫に対して両側内腸骨動脈、両側内陰部動脈を塞栓した症例が1例であった。

産褥症例において分娩からUAEを施行までの出血量の中央値は1950g（643–8500g）であった。また、UAE施行前の止血処置として子宮腔内バルーン留置した症例は4例あった。輸血症例は11例（55%）であり、産褥症例が10例、中期中絶症例が1例であった。

子宮摘出に至った症例は1例あり、成功例は19例で成功率は95%であった。子宮温存ができなかった1例は

表1 当院でUAEを行った症例

	診断	妊娠方法	分娩歴	妊娠経過	施行時期	出血量 (g)	輸血 (単位)	塞栓物質	塞栓部位	その他手技	月経再開
1	弛緩出血	IVF-FET	初産	帝切	術後当日	7000	RBC24 FFP32 PC40	ゼラチンスポンジ コイル併用	両側子宮動脈	子宮腔内バルーン留置後	あり
2	弛緩出血	自然	経産	経産	産褥2日目	3600	RCC10 FFP8	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈	子宮摘出	—
3	弛緩出血	AIH	経産	経産	分娩当日	2800	RBC4 FFP10	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈 子宮内胎動脈		あり
4	弛緩出血	自然	初産	帝切	術後当日	3400	RBC2 FFP8 PC10	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈	子宮腔内バルーン留置後	あり
5	弛緩出血	自然	経産	帝切	術後1日目	8500	RBC10 FFP2	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈	子宮腔内バルーン留置後	不明
6	胎盤ポリープ	不明	初産	経産	産褥22日目	3500	RBC10 FFP2	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		過短月経
7	胎盤ポリープ	IVF-FET	初産	経産	産褥20日目	643	RBC4	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
8	胎盤ポリープ	IVF-FET	経産	中期中絶	流産後45日目		RBC4	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
9	胎盤ポリープ	自然	経産	流産	流産後30日目		—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
10	胎盤ポリープ	自然	初産	中期中絶	流産後42日目		—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
11	胎盤遺残	自然	初産	経産	産褥1日目	3200	RBC10 FFP10	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
12	胎盤遺残	自然	経産	経産	産褥16日目	900	—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
13	頸管妊娠	自然	経産	流産	流産後14日		—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
14	頸管妊娠	自然	経産	流産	流産当日		—	ゼラチンスポンジ	右側子宮動脈		あり
15	癒着胎盤	自然	初産	経産	産褥1日目	1560	—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		過少月経
16	腔壁血腫	自然	初産	経産	分娩当日	1950	RBC6 FFP10	ゼラチンスポンジ NBCA	両側内腸骨動脈 両側内陰部動脈		あり
17	羊水塞栓症	ICSI-FET	初産	帝切	術後1日目	3600	RBC34 FFP36 PC30	①ゼラチンスポンジ ②コイル	両側子宮動脈	子宮腔内バルーン留置後	なし
18	瘢痕部妊娠	自然	経産	流産	流産後27日目		—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
19	仮性動脈瘤	自然	経産	中期中絶	流産後21日目		—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり
20	子宮動静脈奇形	自然	初産	流産	流産後42日目		—	ゼラチンスポンジ	両側子宮動脈		あり

IVF: in vitro fertilization, ICSI: intracytoplasmic sperm injection, FET: freeze-thaw embryo transfer, AIH: artificial insemination of husband, RBC: red blood cell, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrates, NBCA: n-butyl-2-cyanoacrylate

表2 UAE後妊娠に至った症例

	年齢	UAE適応	UAE後合併症	UAE後妊娠方法	妊娠帰結	分娩週数	妊娠合併症
1	27	仮性動脈瘤	なし	自然	人工妊娠中絶		
2	29	子宮動静脈奇形	なし	自然	経膣分娩	36	なし
3-①	30	胎盤遺残	なし	自然	帝王切開	34	全前置胎盤/癒着胎盤疑い 出血2400g
3-②	34	胎盤遺残	なし	自然	帝王切開	37	辺縁前置胎盤
4	31	胎盤ポリープ	なし	自然	経膣分娩	38	なし

UAEの合併症として子宮壊死に至った症例であった。

術後月経再開が確認できた症例は、子宮が温存された19症例のうち17例認め、1例は月経再開を認めず、1例は不明の結果であった。月経再開を確認できた症例のうち、1例は過少月経、1例は過短月経を認めた。UAE後妊娠に至った症例は4例であり、UAE後胎状奇胎を認めた症例を1例認めた。妊娠に至った症例の患者背景を表2に示す。妊娠方法はいずれも自然妊娠であった。UAE後2回帝王切開にて分娩した症例が1例あった。

考 案

日本産婦人科医会の報告によると、2010年1月から2020年6月までに妊産婦死亡を428名認め、そのうち産科危機的出血が原因となった症例が、428例中82例（19%）であり、産科危機的出血は今日においても妊産婦・褥婦死亡の主たる要因の一つである。産科危機的出血の原因別頻度において、子宮型羊水塞栓症が45%と最も多く、子宮破裂、常位胎盤早期剥離、癒着胎盤、弛緩出血、子宮内反症、産道裂傷と続いた¹⁾。

産科出血は急速な全身状態の悪化、容易に産科DIC（播種性血管内凝固症候群）に至る可能性があり、ショックインデックス1以上を認める場合は分娩時異常出血として輸液、子宮腔内バルーンタンポナーデなどの対応が必要とされ、出血の持続、バイタルサインの異常、ショックインデックス1.5以上、産科DICスコア8点以上（単独でフィブリノゲン150mg/dl以下）を認める場合は、産科危機的出血として迅速な輸血の開始、子宮圧迫縫合、interventional radiology (IVR)、子宮摘出などによる母体救命のための処置が求められる²⁾。IVRはこのように産科危機的出血に対する有用な止血手段としての施行が推奨されている。

当院において、異常な産科出血に対してトランサミン投与、子宮収縮強化、子宮腔内バルーンタンポナーデなどの非観血的方法で止血を試みるも出血コントロールが得られない症例に対する子宮温存を図る止血方法として、放射線科医の協力を得てIVR、すなわち子宮動脈塞栓術を施行している。産科領域において適応となり得る疾患としては、弛緩出血、癒着胎盤、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、頸管裂傷、外陰・陰裂傷、子宮内反症、羊

水塞栓症などが挙げられる。いずれの疾患においてもそれぞれの病態に沿った処置を行った上で、止血が得られない場合IVRの選択が挙げられる。有用性は高く、当院における成功率は95%であった。分娩後異常出血に対して子宮摘出に至らず止血ができた成功率は85%との報告⁴⁾、流産手術、中期中絶などに対する子宮内容除去術による異常出血に対するUAEの成功率は81.8%との報告もあり⁵⁾、当院の検討においても高い成功率が得られている。

UAE施行後子宮摘出に至った症例は20例中1例である。子宮摘出に至った症例はUAEの合併症として子宮壊死に至ったため子宮摘出を行った症例であった。他院発症例で、当院にてUAEにて止血確認し前医へ転院後、子宮壊死の診断となり子宮摘出術を施行された。この症例以後、当院放射線科において塞栓物質の微小な切片を作成しにくいことで子宮壊死のリスクを下げるとされるカッティング法にて塞栓を行うという対応をとっており⁶⁾、以後子宮壊死に至った症例は経験していない。その他の合併症としては、発熱などの塞栓後症候群、骨盤内感染、子宮内膜虚血、子宮虚血などが挙げられるが³⁾、当院の症例では子宮壊死症例の他は大きな合併症を認めていない。

止血困難な産科出血に対しUAE施行によって子宮摘出の回避が可能となるが、UAE施行後の月経回復、妊娠性については、十分な追跡ができていないのが現状である。他院で発症し搬送された症例は止血が得られれば速やかに前医へ転院する方針となっており、転院以後の追跡が困難となる場合がある。術後の妊娠性温存の有無などの確認についてはさらなる症例数、長期の追跡調査などが求められる。

当院で妊娠が確認できた症例は4例で、1例は帝王切開となり、2例は当院で経膣分娩、1例は人工妊娠中絶となっている。UAE施行において癒着胎盤のリスクが上がるとの報告⁷⁾、分娩後異常出血のリスクが上がるとの報告もある⁸⁾。前述の帝王切開例は全前置胎盤、癒着胎盤疑いの診断で、警告出血のため妊娠34週人工早産として選択的帝王切開術を施行した症例で、2400gの術中出血を認めるも、癒着胎盤は認めなかった。そのほかUAE後の妊娠例において出血量、合併症など妊娠・分

娩経過で明らかな異常のある症例は認めなかった。妊娠方法はいずれも自然妊娠であった。

月経再開については、瘢痕部妊娠後の子宮内容除去術後の異常出血に対するUAE施行後の月経再開について、84.9%で月経再開があり、月経量に変化がなかった例よりも月経量が減少した例が多いとの報告もあるが⁹⁾、本検討において月経再開が得られない症例を1例、月経再開するもUAE施行前と比較して月経量が減った症例を1例、月経期間が短縮した症例を1例確認した。月経に変化があった症例では挙児希望あり、近医受診しホルモン治療など施行された症例もあるが、次回妊娠がハイリスクになる可能性を指摘され子宮鏡検査、不妊治療などの追加治療はされず妊娠には至っていない。UAE後の生殖機能については、同様の手技による子宮筋腫に対するUAEで卵巣機能低下は認めないとの報告もあり¹⁰⁾、卵巣機能低下よりも、子宮内膜虚血、子宮内腔癒着といった合併症が影響すると考えられる³⁾。そのため子宮鏡による癒着剥離術などが有効とされるが、今回の検討においてUAE後の挙児希望に対して外科的処置に至った例は確認できなかった。妊娠・産褥期には子宮への側副血管が発達しており、UAE施行においても子宮への血流が保たれることでその後の妊孕性への影響は少ないと報告がある¹⁰⁾。今回の研究においてUAE施行後過少月経を認めた症例は1例、過短月経を認めた症例は1例であり、いずれも妊娠に至っていないが、UAEの施行時期はそれぞれ産褥1日目と22日目にゼラチンスポンジにて塞栓しており、施行時期による影響は低いと考えられる。月経再開が得られなかった症例は1回目にゼラチンスポンジで塞栓を行うも止血が得られず、2回目コイルにて塞栓を行った症例であり、複数の塞栓となったことや、当院でコイル塞栓後も月経再開を認めた症例はあるものの、塞栓物質による影響などが考えられる。ゼラチンスポンジは一時的な塞栓物質、NBCAは半永久的な塞栓物質、コイルは永久的な塞栓物質とされるが、NBCA、コイル塞栓でUAE後妊娠を認めた報告もあり、その機序についてはさらなる研究が求められる¹¹⁾。本検討でNBCAを使用した症例はゼラチンスポンジでの塞栓後の確認の造影で止血が得られておらず、DICに至っていることが確認されたためゼラチンスポンジによる塞栓での止血は困難と判断され、本人・家族に同意を得た上でNBCAを使用し追加塞栓を行った症例である。

UAEで止血を得られた場合、子宮温存、さらには妊孕性の温存が期待できるが、次回妊娠・分娩時において癒着胎盤、分娩後異常出血のリスクが上昇する可能性があり^{7) 8)}、UAEにおける合併症の他に、次回妊娠がハイリスクになる可能性についてもUAE施行前に説明が必要であると考えられる。

UAEは止血困難な産科出血に対して妊孕性温存が期待できる止血方法であり、その有用性は高い。しかしながら、UAE施行を考慮するも、すでに母体の循環、血行動態に破綻を来たしていると判断される場合、UAEは適応外となり、輸血などにより母体の循環動態を回復させた上で母体救命を目的とした観血的手術が選択される。子宮温存のためのUAEを検討する場合は、UAE施行可能な全身状態を維持することが不可欠であるため、輸血、高次医療機関への搬送などの迅速な対応が望まれる。

結 語

止血困難な産科出血に対する止血法として、子宮動脈塞栓術は子宮温存が可能な方法であり、成功率も95%と有用な手段である。しかし、術後の妊孕性温存の有無などの確認についてはさらなる症例数、長期の追跡調査などが求められる。

利益相反について

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 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 2019. 2020; 10-18.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会. 産科危機的出血への対応指針 2017. 2017; https://anesth.or.jp/files/pdf/guideline_Sanka_kiki-p.pdf [2021.08.13].
- 3) 宇賀麻由, 平木隆夫, 金澤右. 産科危機的出血に対する緊急IVRの適応と合併症. 臨床婦人科産科 2019; 73巻9号: 846-853.
- 4) Aoki M, Tokue H, Miyazaki M, Shibuya K, Hirasawa S, Oshima K. Primary postpartum hemorrhage: outcome of uterine artery embolization. The British Journal of Radiology 2018; Vol.91: 1-6.
- 5) Song Y, Shin YH, Yoon HK, Kim JW, Ko GK, Won HS. Bleeding after dilatation and curettage: the efficacy of transcatheter uterine artery embolization. Clinical Radiology 2015; Vol.70: 1388-1392.
- 6) 日本IVR学会. 産科危機的出血に対するIVR施行医のためのガイドライン 2017. 2012の部分改訂. 2018; 46-47.
- 7) Jitsumori M, Matsusaki S, Endo M, Hara T, Tomimatsu T, Matsuzaki S, Miyake T, Kakigono

- A, Mimura K, Kobayashi E, Ueda Y, Kimura T. Obstetric Outcomes of Pregnancy After Uterine Artery Embolization. *International Journal of Women's Health* 2020; Vol.12: 151-158.
- 8) Imafuku H, Yamada H, Morizane M, Tanimura K. Recurrence of post-partum hemorrhage in women with a history of uterine artery embolization. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2020; Vol.46: 119-123.
- 9) Cao GS, Liu RQ, Liu YY, Liu JE, Li LP, Zhang Q, Cao HC, Li TX. Menstruation recovery in scar pregnancy patients undergoing UAE and curettage and its influencing factors. *Medicine* 2018; Vol.97: 1-6.
- 10) Shamy TE, Amer SAK, Mohamed AA, James C, Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica* 2020; Vol.99: 16-23.
- 11) Igarashi S, Izuchi S, Ogawa Y, Yoshimathu M, Takizawa K, Nakajima Y, Tanaka M, Ishizuzaki B, Suzuki N. N-Butyl Cyanoacrylate Is Very Effective for Massive Hemorrhage during the Perinatal Period. *PLOS ONE* 2013; Vol.8: 1-7.

【連絡先】

塩田さあや
高知医療センター産婦人科
〒781-8555 高知県高知市池 2125-1
電話：088-837-3000 FAX：088-837-6766
E-mail：jm-sshiota44@kochi-u.ac.jp

当院における幸帽児帝王切開の検討

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

高知医療センター 産婦人科

Examination of cesarean delivery with a caul in our hospital

Mao Yamamoto・Kazutoshi Hayashi・Takaomi Namba・Saaya Shiota・Naruhiko Takahashi
Satomi Morita・Akiko Wakikawa・Akiko Ueno・Fumie Kawase
Ryuhei Nagai・Yorito Yamamoto・Junko Komatsu・Susumu Minami

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Health Sciences Center

【目的】早産児は未熟で分娩時のストレスを受けやすいため、帝王切開での分娩が選択されることがある。しかし早産児の帝王切開は子宮下節が伸展しておらず、また破水後速やかに子宮収縮がおこり、娩出に難渋することが予測される。当院では推定体重1000g未満の児の帝王切開で幸帽児分娩をトライしている。今回、当院における幸帽児分娩の安全性を評価するため、母体背景と新生児の出生時の状態について検討した。

【方法】2015年4月から2018年3月の期間に実施した推定体重1000g未満の児の帝王切開術38例（児総数42例、多胎を含み胎児先天性異常を除く）を対象とし、幸帽児分娩を選択した群（E群）と破水や羊水過少など、母児の状況から執刀医が判断し、幸帽児分娩を選択しなかった群（C群）に、さらにE群を成功群（S群）と不成功群（F群）に群別し、母体背景と分娩適応、出生体重、Apgar score 5分値（A-5）、臍動脈pH値（UmA-pH）、児の出生時Hb（Hb）、執刀から児娩出までの所要時間（DT）、手術時出血量について診療録から後方視的に比較検討した。

【結果】UmA-pHはE群（平均7.28）、C群（平均7.33）で有意差を認めた。またDTもE群（平均13.1分）、C群（平均8.69分）で有意差を認めた。手術時出血量、出生体重、A-5、Hbについては両群間に差は認めなかった。また、出生体重はS群（平均679g）とF群（平均837g）で有意差を認めた。

【結論】当院における幸帽児分娩の臨床的問題はないと評価できた。早産や胎児発育不全の分娩を取り扱う総合周産期センターにおいては、幸帽児帝王切開は習得すべき手技のひとつであり、より安全に行うために今後も適応や手技について検討される必要がある。

Objective: This study aimed to evaluate the usefulness of cesarean delivery with a caul.

Methods: The study included 38 mothers who delivered children weighing less than 1,000 g via cesarean section between April 2015 and March 2018 (excluding congenital fetal malformation, including multiple births); the participants were divided into a group that selected cesarean delivery with a caul (Group E) and a group that is not suitable for cesarean delivery with a caul (Group C). Group E was divided into a success group (group S) and a failure group (group F). We retrospectively investigated the maternal background, birth weight, Apgar score at 5 min (A-5), umbilical artery pH (UmA-pH), baby Hb at birth (Hb), time required to deliver (DT), and volume of blood loss during surgery from the medical records.

Results: Significant differences were observed in UmA-pH and DT between groups E and C. Meanwhile, no differences were found between the two groups in terms of volume of blood loss at surgery, birth weight, and A-5 and Hb levels. In addition, the birth weight was significantly different between groups S and F.

Conclusions: At the comprehensive perinatal center, cesarean delivery with a caul is one of the procedures that the doctors should learn; moreover, the indications and proper techniques should be considered when performing this procedure.

キーワード：幸帽児帝王切開、幸帽児、早産

Key words：cesarean delivery with a caul, en caul, preterm birth

緒 言

早産児は未熟で分娩時のストレスを受けやすいため、帝王切開での分娩が選択されることがある。しかし、早

産児の帝王切開は子宮下節が伸展しておらず、更に破水後速やかに子宮収縮が起こり、児娩出に難渋することが予測される。そうなった場合、児の未熟性に配慮し、愛護的に娩出するためには子宮体部縦切開などを追加せざ

るを得ない。この切開は、次回妊娠時の子宮破裂リスクを高めることにつながる。当院では推定体重1000g未満の児の帝王切開において、羊水腔・卵膜に包まれた状態で児を子宮腔から娩出する幸帽児分娩をトライしている。今回、当院における幸帽児分娩の安全性を評価するため、母体背景と新生児の出生時の状態について検討した。なお、本研究は高知医療センター臨床研究審査委員会の承認（承認番号211024）を受け、実施した。

方 法

2015年4月から2018年3月の期間に当院で実施した、推定体重1000g未満の児の帝王切開術37例（児総数42例、多胎を含み胎児先天異常を除く）を対象とした（図1）。当院の幸帽児分娩は、Murakoshi¹⁾、松下²⁾らの報告を参考にしている。まず母体にニトログリセリン100 μ gを静注し、子宮を弛緩させ（rapid tocolysis）、U字あるいはJ字に子宮下部を切開し、手動的に子宮筋から卵膜を剥離、子宮に圧迫を加え、胎児を卵膜ごと子宮から娩出させる。Murakoshiの方法は胎盤も合わせて娩出する完全幸帽児分娩であるが、当院は児の大部分が子宮外に出たところで破膜して児を娩出する、部分幸帽児分娩としている。また術中破水のタイミングが早く、児娩出が困難となった場合を「不成功」としている。

対象を幸帽児分娩を選択した群（E群）と破水や羊水過少など、母児の状況から執刀医が判断し、幸帽児分娩を選択しなかった群（C群）に、さらにE群を成功群（S群）と不成功群（F群）に群別し、母体背景と分娩適応、出生体重、Apgar score 5分値（A-5）、臍帯動脈血pH（UmA-pH）、児の出生時Hb値、執刀から児娩出までの所要時間、術中出血量について診療録から後方視的に比較検討した。統計学的解析にはt検定（Welch）、 χ^2 検定を用いて、p-value<0.05を統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

表1に対象とした症例の臨床データを示す。

幸帽児分娩を選択した群（E群）は23例（26児）、幸帽児分娩を選択しなかった群（C群）は14例（16児）であった。

E群の母体背景は切迫早産 6例、妊娠高血圧症候群 7例、胎胞脱出 5例、胎児発育不全 3例、羊水過少 1例であった（双胎1例、品胎1例）。帝王切開の適応は、妊娠高血圧症候群増悪・HELLP症候群 2例、胎児徐脈 8例、子宮内感染 6例、子宮収縮抑制困難 6例、臍帯下垂 1例であった。

一方、C群の母体背景は、前期破水 4例、切迫早産 2例、慢性早剥羊水過少症候群 2例、妊娠高血圧症候群 2例、胎胞可視 1例、羊水過少 1例、MD双胎一児子宮内死亡 1例であった（双胎1例、品胎1例）。分娩適応は、妊娠高血圧症候群 1例、胎児徐脈 4例、子宮内感染 1例、子宮収縮抑制困難 4例、完全破水 3例、双胎間輸血症候群 1例であった。

E、C群で比較するとそれぞれ出生体重（mean $\pm$ SD）は703 $\pm$ 180g、800 $\pm$ 166g（p=0.08）、Apgar score 5分値（A-5）（mean $\pm$ SD）は7.15 $\pm$ 1.85、7.38 $\pm$ 1.89（p=0.713）と有意差は認めなかった。臍帯動脈血pH値（mean $\pm$ SD）は7.28 $\pm$ 0.07、7.33 $\pm$ 0.04（p=0.002）でE群が有意に低値の結果であったが、pH7.1未満の児は両群とも認めなかった。執刀から児娩出までの所要時間（mean $\pm$ SD）はそれぞれ13.1 $\pm$ 2.84分、8.69 $\pm$ 2.96分（p<0.001）であり、E群で有意に長かった。術中出血量と児の出生時Hb値については両群間で有意差がなかった（表2、3）。

さらに、E群を幸帽児成功群（S群）19例（22児）と不成功群（F群）4例（4児）に分けて検討した。それぞれ出生体重（mean $\pm$ SD）は679 $\pm$ 182g、837 $\pm$ 102g

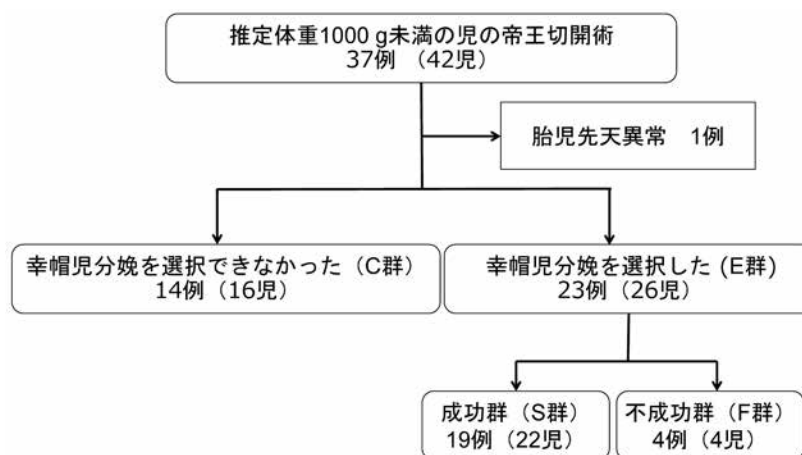


図1 対象と検討方法

($p<0.05$) と F 群で有意に高値であった。A-5 (mean $\pm$ SD) は 7.36 ± 1.40 , 6.00 ± 3.56 で有意差なく, 臍帯動脈血

pH (mean $\pm$ SD) は 7.28 ± 0.07 , 7.23 ± 0.05 ($p=0.08$) と有意差は認めなかった (表 4)。

表 1 対象の臨床データ

妊娠 (週)	母体背景	帝王切開適応	胎位	幸帽児		執刀～児娩出 (分)	出血量 (ml)	児				
				トライ	成功			出生体重	A-1	A-5	臍帯血pH	Hb(g/dl)
26	CAOS	胎児徐脈	頭位	×		5	163	812	8	9	7.333	16.2
26	HDP	HDP増悪	横位	×		8	360	698	5	8	7.253	15.3
28	品胎	陣痛発来	頭位	×		7	1008	968	8	9	7.335	15.2
			頭位			8		952	4	8	7.31	15.4
			頭位			10		1004	8	9	7.349	14.5
24	切迫早産 頸管無力症	陣痛発来	頭位	○	○	15	645	596	7	9	7.388	16.5
25	頸管無力症	臍帯下垂	頭位	○	○	16	345	798	8	8	7.389	12.3
26	HDP	胎児徐脈	頭位	○	×	8	360	738	1	1	7.204	16.6
25	頸管無力症 胎胞脱出	陣痛発来	頭位	×		4	180	822	5	8	7.35	14
24	CAOS	抑制困難	骨盤位	×		9	1155	598	5	7	7.375	12.9
25	HDP	胎児徐脈	頭位	○	○	16	390	464	3	6	7.185	14.2
23	HDP	HELLP症候群	骨盤位	○	○	11	940	528	1	3	7.173	14.4
26	HDP	胎児徐脈	頭位	×		5	100	588	5	7	7.35	13
26	HDP FGR	胎児徐脈	骨盤位	○	○	17	440	446	5	8	7.206	14.7
23	胎胞脱出	抑制困難	骨盤位	○	○	18	560	753	6	8	7.368	11.3
28	FGR	胎児徐脈	骨盤位	○	○	9	375	476	6	8	7.215	16.5
25	胎胞脱出	子宮内感染疑い	骨盤位	○	○	17	1095	746	6	8	7.374	12.4
24	胎胞脱出	抑制困難	骨盤位	○	○	16	480	626	4	7	7.289	14.1
24	円切後 前期破水	胎児徐脈	骨盤位	×		11	510	582	5	7	7.392	13.5
26	羊水過少	胎児徐脈	頭位	×		9	940	940	1	2	7.352	14
26	切迫早産	子宮内感染疑い	頭位	○	○	12	350	776	7	8	7.315	11.9
24	双胎 切迫早産	陣痛発来	骨盤位	○	○	12	1305	568	3	6	7.241	14.2
			骨盤位			13		606	3	5	7.26	15.6
25	切迫早産	抑制困難	骨盤位	×		8	1425	762	6	8	7.301	11.7
26	FGR	胎児徐脈	骨盤位	○	○	15	950	436	5	7	7.275	11.3
28	前期破水	完全破水	頭位	×		10	80	992	7	8	7.338	17.7
24	未受診	子宮内感染疑い	頭位	○	○	12	495	650	4	7	7.357	14.4
28	品胎 切迫早産	抑制困難	骨盤位	○	○	8	650	910	6	8	7.266	14.8
			骨盤位			9		1094	8	8	7.295	13.9
			骨盤位			11		996	8	8	7.3	14.1
25	胎胞脱出	抑制困難	頭位	○	○	13	950	694	6	9	7.409	13.2
27	円切後 前期破水	完全破水	頭位	×		14	820	892	8	8	7.339	16.3
26	FGR	胎児血流異常	頭位	○	○	14	180	442	6	8	7.207	8.1
29	HDP 羊水過少	胎児徐脈	頭位	○	○	16	225	804	8	9	7.2	13.5
27	羊水過少	子宮内感染疑い	足位	○	×	13	760	850	1	6	7.287	13.6
25	双胎(1児IUFD)	TTTS	頭位	×		6	1400	586	5	7	7.289	14.6
25	胎胞脱出	子宮内感染疑い	足位	○	○	12	740	778	3	7	7.323	15.5
28	円切後 切迫早産	完全破水	骨盤位	×		11	1010	976	8	9	7.37	13.4
28	HDP FGR	胎児血流異常	横位	○	×	12	450	789	6	8	7.181	10.9
29	HDP FGR	HDP増悪	骨盤位	○	×	14	513	974	5	9	7.229	17.8
25	切迫早産	子宮内感染疑い	足位	○	○	11	1060	740	5	7	7.291	15.3
24	未受診 前期破水	子宮内感染疑い	骨盤位	×		14	225	624	3	4	7.293	10

A-1 : Apgar score 1 分値 A-5 : Apgar score 5 分値

CAOS: chronic abruption-oligohydramnios sequence
HDP: hypertensive disorders of pregnancy
FGR: fetal growth restriction
IUFD: intrauterine fetal death
TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome

表2 幸帽児分娩を選択しなかった群（C群）と幸帽児分娩を選択した群（E群）の比較

	C群 14例(16児)	E群 23例(26児)	p-value
妊娠週数(週)	25.9±1.46	25.7±1.77	0.765
出生体重(g)	800±166	703±180	0.084
A-5	7.38±1.89	7.15±1.85	0.713
UmA-pH	7.33±0.04	7.28±0.07	0.002
Hb(g/dl)	14.2±1.88	13.9±2.11	0.587
RT(分)	8.69±2.96	13.1±2.84	<0.001
術中出血量(ml)	670±493	620±304	0.737

表3 幸帽児分娩を選択しなかった群（C群）と幸帽児分娩を選択した群（E群）における、新生児仮死（Apgar score 5分値<7）、臍帯動脈血pH 7.1未満、出生時貧血（Hb<15g/dl）の頻度

Apgar score 5分値 (A-5)	C群(16児)	E群(26児)
<7	2	6
7≤	14	20

臍帯動脈血pH (UmA-pH)	C群(16児)	E群(26児)
<7.1	0	0
7.1≤	16	26

Hb(g/dl)	C群(16児)	E群(26児)
<15	10	19
15≤	6	7

χ²検定：群間差なし

表4 幸帽児成功群（S群）と不成功群（F群）の比較

	S群 19例(22児)	F群 4例(4児)	p-value
妊娠週数(週)	25.3±1.64	27.5±1.29	0.03
出生体重(g)	679±182	837±102	0.04
A-5	7.36±1.40	6.00±3.56	0.50
UmA-pH	7.28±0.07	7.23±0.05	0.08
Hb(g/dl)	13.7±1.94	14.7±3.10	0.58
RT(分)	13.3±2.87	11.8±2.63	0.34
術中出血量(ml)	640±325	520±171	0.32

幸帽児分娩トライ→破水なく娩出：19/23=82.6 %

考 案

幸帽児帝王切開は1990年にPearson³⁾によって提唱された帝王切開手技である。Takagi et al.の調査では、幸帽児帝王切開は日本の3次周産期センターの81.6%で実施されており、早産児の帝王切開においてルーチンの手技と考えられている⁴⁾。当院の幸帽児分娩の成功率は82.6%であり、これまでの報告^{2) 4)}と同程度であった。Murakoshi¹⁾は、1000g未満の早産児の帝王切開におけるリスクとして、①早産児は子宮壁や術者の手による圧迫に非常に弱い、②早産児の皮膚は未熟で脆弱である、③子宮下節が進展していないため子宮壁が厚く子宮下部切開が難しい、④娩出困難となって縦切開や逆T字切開をした場合、将来子宮破裂のリスクとなる、⑤破膜すると急激に子宮収縮が起こり、児が子宮壁に固定される、の5点を挙げている。帝王切開での児損傷リスクは1.1%と報告されている⁵⁾。今回我々が検討した全ての症例で児の損傷は認められず、幸帽児帝王切開の優位性は示されなかったが、早産児の帝王切開では児娩出に難渋するだけでなく、分娩中の皮膚損傷や頭蓋内出血など児に思わぬストレスがかかる可能性があるため、幸帽児帝王切開は必須の手技と考える。幸帽児帝王切開は胎盤同時娩出の有無によって完全幸帽児分娩と部分幸帽児分娩に分けられる。完全幸帽児分娩では胎盤を剥離し娩出するため、母体と児の間の血流が遮断され、児の低酸素や貧血を生じる可能性がある。村越らは完全幸帽児分娩を実施しているが、児娩出後に破膜・蘇生するまで平均30秒程度であり、上記のような影響はないとし、また早産児は循環が不安定であるため、完全幸帽児分娩として臍帯血輸血が可能な状態にすることで、出産後の循環動態を改善し、新生児管理の一助となる可能性を示唆している⁶⁾。一方でAbouzeid et al.は、妊娠24～32週の早産児の帝王切開において完全幸帽児分娩を実施し、24例中3例で臍帯血Hb値<15g/dlを認め、11例で輸血が必要であったと報告しており、完全幸帽児分娩における貧血について注意喚起している⁷⁾。当院では現在のところ、児の貧血を懸念し、胎盤を剥離せず児の大部分が子宮腔外に出たところで破膜する部分幸帽児分娩を選択している。当院の検討では、E群とC群で児の出生時Hb値及び貧血の発生率に有意差は認められなかった。

JIN et al.は、早産を対象とした幸帽児帝王切開の検討において、新生児仮死が有意に少ない、また児の体重が大きいことや羊水量が多いことが幸帽児分娩の失敗に関連すると報告している⁸⁾。我々の検討においても、出生体重はS群に比してF群で有意に大きく、特に700g以下の症例(12例)では全例幸帽児分娩が成功していた。児が大きいと卵膜ごと娩出するのが難しく、不成功となることが予測され、児の推定体重は幸帽児帝王切開の適応

を決定する因子のひとつとして今後検討される必要があると考える。

幸帽児分娩の目的は、娩出時の破水によって起こる急激な子宮収縮により、児がtrapされ、娩出困難となるのを予防することである。愛護的な手技を心掛けており、幸帽児分娩を行ったE群の方が執刀から児娩出までの所要時間が有意に長いという結果はその影響と考える。また臍帯動脈血pH値についても、E群の方が有意に低い結果であったが、E・C群ともにpH7.1未満の症例はなく、臨床的には問題ないと考える。以上から、当院における幸帽児分娩は臨床的に問題となるような有害事象を増加させることなく行うことができていると評価する。

今回の検討のlimitationとして、対照群を見推定体重が1000g未満の帝王切開で幸帽児分娩を選択しなかった群としていることが挙げられる。当院では1000g未満と推定される児の帝王切開は①未破水②羊水過少がない③CTGでreassuring fetal statusを満たせば、原則幸帽児分娩をトライしている。本来、これらの条件を満たす症例を対象として、幸帽児分娩実施の有無をランダムに割り付けし、比較検討すべきであるが、今回は見推定体重が1000g未満の帝王切開を診療録から後方視的に抽出したので、対照群は執刀医によって幸帽児分娩としないことが決定された症例である。したがって、これらが必ずしも同一条件とは言えず、執刀医によるバイアスが生じている可能性は否定できない。今後、幸帽児分娩の有用性や児の長期的予後を評価するためには、さらなる症例の集積が必要である。

Takagi et al.の調査では、幸帽児帝王切開を実施している施設の約1/3が破水せず娩出することに難しさを感じているという結果であった⁴⁾。しかしながら、特に推定体重が1000g未満の小さい児や妊娠20週台の早産を取り扱う総合周産期センターにおいては、幸帽児帝王切開は習得すべき手技のひとつであり、より安全に行うために今後も適応や手技について検討される必要がある。

文 献

- 1) Murakoshi T. “En caul” cesarean delivery for extremely premature fetuses: surgical technique and anesthetic options. *Precision Surgery in Obstetrics and Gynecology* 2020; 6 (suppl 6): S104-S109.
- 2) 松下充. 超低出生体重児における幸帽児帝王切開の工夫と周術期合併症. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 2011; 47: 823-825.
- 3) Pearson JF. En caul cesarean section for delivery of the low birth weight baby. In: Forook AA (eds). *A Color Atlas of Childbirth and Obstetrics Techniques*. London, United kingdom: Wolfe

publishing Ltd, 1990; 137-141.

- 4) Takagi K, Muraoka M. Cesarean delivery "en caul" in Japan: Results of a national survey of maternall and perinatal centers in Japan. Hypertaension Research In Pregnancy 2019; 7: 56-61.
- 5) Alexander JM, Leveno KJ, Hauth J, Landon MB, Thom E, Spong CY, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Dorokin Y, Miodovnik M, Mary J. O' Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Steven G. Gabbe. Fetal injury associated with cesarean delivery. Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 885-890.
- 6) 村越毅, 成瀬寛夫, 大森元, 入駒麻希, 小幡宏昭, 上田敏子, 大西雄一, 東城義弥, 鳥居裕一. 超未熟児における幸帽児帝王切開の工夫. 産婦人科手術 1999 ; 10 : 55-61.
- 7) Abouzeid H, Thornton JG. Pre-term delivery by Caesarean section 'en caul': A case series. European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology 1998; 84: 51-53.
- 8) Jin Z, Wang X, Xu Q, Wang P, Ai W. Cesarean section en caul and asphyxia in preterm infants. Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology 2013; 92: 338-341.

【連絡先】

山本 眞緒
高知医療センター産婦人科
〒781-8555 高知県高知市池 2125-1
電話 : 088-837-3000 FAX : 088-837-6766
E-mail : masaharo518@yahoo.co.jp

妊娠糖尿病スクリーニング検査における 3 段階法の有用性の検討

川崎 真奈・品川 征大・前川 亮・高木 遥香
三原由実子・村田 晋・杉野 法広

山口大学医学部附属病院 産科婦人科

Examination of the usefulness of the three-step method in gestational diabetes mellitus screening test

Mana Kawasaki・Masahiro Shinagawa・Ryo Maekawa・Haruka Takagi
Yumiko Mihara・Susumu Murata・Norihiko Sugino

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

【緒言】妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus; GDM）のスクリーニング検査として、妊娠初期（随時血糖）と中期（24-28週の50g Glucose challenge testもしくは随時血糖）の2段階法が推奨されている。妊娠中期のGDMの治療介入が遅れるとHeavy-for-date（HFD）などの周産期合併症が増加するため、検査施行時期には留意を要する。当院ではGDMの早期治療介入を目的に、検査法を3段階法（妊娠初期、妊娠24週、30週の随時血糖）へ変更した。今回、その有用性について後方視的に検討した。

【方法】2014年1月から2020年5月までに当院で妊娠初期から分娩まで管理した糖尿病合併妊娠を除く単胎879症例を対象とした。2段階法群（2014年1月-2016年6月433例）と検査変更後の3段階法群（2016年7月-2020年5月446例）で、GDMの診断頻度、周産期合併症の発症頻度を比較検討した。また、3段階法群において妊娠24週と妊娠30週のGDMの診断分布を検討し、診断時期による周産期合併症の頻度を比較した。

【結果】GDMの全体の診断頻度、HFDを含む周産期合併症の発症頻度は2段階法群と3段階法群で有意差を認めなかった。中期検査に着目すると、2段階法群では23例（5.3%）がGDMの診断に至り、4例（0.9%）がHFDであった一方、3段階法群では妊娠24週に12例（2.7%）、30週に14例（3.1%）がGDMの診断に至ったが、いずれもHFDは認めなかった。

【結論】中期検査を2回に分けてGDMスクリーニング法を3段階法に変更して検出機会を増やすことで、GDMの発症検出と治療介入がより早期に可能となるが、周産期合併症の抑制に寄与するかは更なる検討が必要と考えられた。

A two-stage screening test for gestational diabetes mellitus (GDM) is recommended: a causal blood glucose (CBG) test (first trimester) and a 50-g glucose challenge test or a CBG at 24-28 weeks (second trimester). Since delayed treatment of GDM in the second trimester increases the risk of perinatal complications, such as heavy for date (HFD), the timing of the test should be carefully determined. Recently, the screening method was changed to a three-step method (CBGs in the first and second trimesters at 24 and 30 weeks, respectively) to initiate early therapeutic intervention by increasing the opportunity to discover GDM. This study aimed to evaluate the effectiveness of a three-step method.

No difference was observed in the overall GDM cases (36 vs. 49 cases, respectively) and other perinatal complications between the two-step group (433 cases) and three-step group (446 cases). In the second trimester, the two-step group had 23 patients who developed GDM at 28 weeks and four delivered an HFD infant. The three-step group had 12 patients who developed GDM at 24 weeks and 14 patients who developed GDM at 30 weeks, while none delivered an HFD infant.

The rate of GDM detection was not reduced using CBG. Changing the screening method to the three-step method may detect GDM at an early stage; thus, immediate therapeutic intervention can be initiated, consequently reducing the number of HFD cases.

キーワード：妊娠糖尿病, GDM, スクリーニング, 3段階法, HFD

Key words: gestational diabetes mellitus, screening, three-step method, heavy-for-date

緒 言

本邦では、妊娠中の糖代謝異常のスクリーニングとして、妊娠初期に随時血糖測定、妊娠中期（妊娠24-28

週）に50g glucose challenge test (50gGCT) あるいは随時血糖測定を行い、各スクリーニング陽性例に対して75g oral glucose tolerance test (75gOGTT) を施行する2段階法が推奨されている¹⁾。妊娠時に既に糖尿病を

発症している症例が含まれるため、初期スクリーニングは妊娠中の明らかな糖尿病 (overt diabetes mellitus) を見出すことを目的としている。一方、妊娠中期スクリーニングは妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus; GDM) の発見を目的としている。妊娠中期以降ではインスリン抵抗性が増大する²⁾ため、それを代償すべくインスリン分泌が増加して耐糖能を正常に保とうとする。しかし、潜在的なインスリン分泌異常が存在する場合には、増大するインスリン抵抗性を代償できるだけのインスリンが分泌されない。その結果、GDMを発症し³⁾、heavy-for-date; HFDや巨大児の頻度が増加する⁴⁾。

妊娠中期の検査推奨時期は範囲が広く (24–28週)、検査施行時期は施設によって異なる。Sameshima et al.は、GDM症例に対して妊娠32週未満で血糖コントロールの正常化が達成できた場合、できなかった場合と比較して出生時のHFDの発症を有意に低下させることを報告している⁵⁾。この結果は、GDMは有効な治療介入時期が限られることを意味している。即ち、常に発症の危険のあるGDMは、治療介入が有効な妊娠32週までに、できるだけ発症の早期を捉えて、直ちに治療を開始することが望ましい。

当院では妊娠中期の治療介入可能な時期のGDMの発見の機会を増加させる目的で、2016年7月から、妊娠中の糖代謝スクリーニングを従来の2段階法 (妊娠初期: 随時血糖測定, 妊娠中期: 妊娠28週の50gGCT) から3段階法 (妊娠初期: 随時血糖測定, 妊娠中期: 妊娠24週, 妊娠30週の随時血糖測定) に変更した。妊娠中期スクリーニングの2回の施行時期は、現在推奨されている妊娠24週–28週の施行時期を考慮し、その中で最も早い妊娠24週と、治療介入が有効な32週までの発見・治療開始を考慮して30週とした (図1)。今回、3段階法に変更してから約4年が経過し症例数が蓄積したため、2段

階法と3段階法におけるGDMの診断頻度、診断時期の分布、HFDを含む周産期予後について検討した。

対象と方法

1) 対象患者

2014年1月から2020年5月の期間に山口大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターで、妊娠初期から分娩まで妊娠管理を行い、GDMスクリーニングを施行した単胎妊娠症例879例 (2段階法群: 2014年1月から2016年6月までに2段階法で管理した433例, 3段階法群: 2016年7月から2020年5月までに3段階法で管理した446例) を対象とした。糖尿病合併妊娠は除外した。

2) GDMスクリーニング方法 (図1) と診断基準

2段階法群は妊娠初期に随時血糖測定および妊娠28週時に50gGCTを行った。カットオフ値は、随時血糖は100mg/dL以上、50gGCTは140mg/dL以上とし、スクリーニング陽性例に75gOGTTを施行した。3段階法群は妊娠初期、妊娠24週、妊娠30週時に随時血糖測定を行った。カットオフ値はいずれの時期も100mg/dL以上とし、スクリーニング陽性例に75gOGTTを施行した。妊娠中期に、推定胎児体重+1.5SD以上、羊水過多 (最大羊水深度 $\geq$ 8 cmかつ羊水インデックス $\geq$ 24 cm)、尿糖陽性 (+ ~ +++) の持続のいずれかを認める場合には、スクリーニング陰性であっても75gOGTTを施行した。75gOGTTは妊娠糖尿病診断基準 (2010年改定⁶⁾) に基づき、空腹時血糖92mg/dL以上、1時間値180mg/dL以上、2時間値153mg/dL以上のいずれか1つ以上満たす場合にGDMと診断した。GDMの診断例はいずれも当院糖尿病・内分泌内科へ紹介し、血糖管理を行った。

3) 検討内容

2群において、GDMの診断頻度、診断時期の分布、および周産期合併症 (羊水過多、帝王切開、出生時HFD、出生時Light-for-date; LFD、新生児低血糖、新生

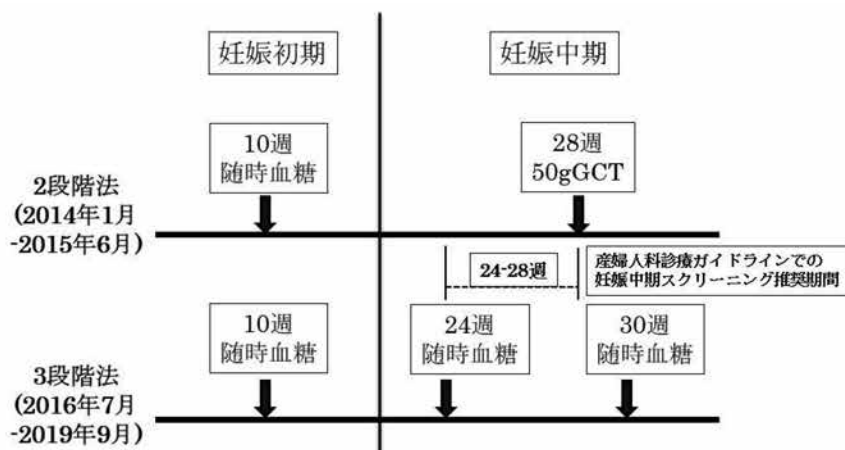


図1 当院におけるGDMスクリーニング法
50gGCT; 50g glucose challenge test

児黄疸)の発症頻度を比較検討した。骨盤位による帝王切開は帝王切開数に含めなかった。HFDおよびLFDの判定には、母体の初産、経産、妊娠週日数別に標準値が設けられている在胎期間別出生時体格標準値を用いた^{7), 8)}。

4) 統計解析

統計解析はWilcoxon順位和検定またはFisher直接確率検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。統計解析は統計アプリケーションR (<https://www.R-project.org>)を用いて行った。

本研究は山口大学医学部附属病院の治験および人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号: 2020-154)。

結 果

1) 背景

2群における患者背景と周産期合併症の発症頻度を表1に示す。2群間で年齢、妊娠前BMI、分娩週数に有意差を認めなかった。分娩回数は2段階法群、3段階法群それぞれで 0.97 ± 1.2 回、 0.88 ± 1.4 回であり、2群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。周産期合併症である帝王切開、出生時HFD、出生時LFD、新生児黄疸、新生児低血糖は有意差を認めなかった。

2) GDMの診断頻度

各群でのGDMの診断総数と、スクリーニング陽性数、およびGDMの診断数を表2に示す。GDMの診断総数は2段階法群36例(8.3%)、3段階法群49例(11.0%)で有意差を認めなかった。妊娠初期の診断数は、2段階法群9例(2.1%)、3段階法群19例(4.3%)で有意差を認めなかった。

妊娠中期の診断数は2段階法群23例(5.3%)、3段階

法群26例(5.8%)であり、2群間に有意差を認めなかった。陽性的中率は両群ともに0.25で有意差を認めなかった。3段階法の中期検査において、GDMを24週と30週の両週数で認め、それぞれ24週12例(2.7%)、30週14例(3.1%)であった(表2)。妊娠中期でのGDMの診断週数は2段階法群31.8週、3段階法群28.3週であり、3段階法群で有意に診断週数が早かった($p < 0.001$)。

妊娠中期に、推定胎児体重+1.5SD以上、羊水過多、尿糖陽性が持続する場合に75gOGTTを施行しGDMの診断となった例が2段階法群で4例(1.0%)、3段階法群で4例(0.9%)であった(表2)。

3) 妊娠中期に診断された症例の周産期合併症の頻度
妊娠中期にGDMと診断された2段階法群23例と3段階法群26例で、周産期合併症の頻度を比較した(表3)。出生時LFD、帝王切開、羊水過多、新生児低血糖、新生児黄疸はいずれも有意差を認めなかった。

出生時HFDの発症頻度は2段階法群4例(1.0%)、3段階法群0例(0%)で有意差は認めなかったが、3段階法群で診断された24週12例、30週14例には、いずれも出生時HFDの発症を認めなかった(表3)。尚、24週12例のうち、4例が直ちにインスリン加療が開始され、8例は食事療法で分娩に至った。30週14例のうち、4例が直ちにインスリン加療が開始され、10例は食事療法で分娩に至った。

考 案

本研究は、GDMスクリーニング法について、現在推奨されている2段階法に対し、妊娠中期の検査回数を1回追加することで発見の機会を増加させ、早期治療介入を可能とすることを示した。これまで、妊娠後期にもスクリーニング検査と精査を実施して治療介入を行った報

表1 対象症例の背景と周産期合併症の発症頻度

	2段階法群 (433例)	3段階法群 (446例)	p 値
年齢(歳)	33.1±5.3	33.4±5.7	n.s.
非妊時BMI(kg/m ²)	21.6±3.9	21.5±3.6	n.s.
分娩回数	0.97±1.2	0.88±1.4	<0.01
分娩週数(週)	39.0±1.2	38.7±1.5	n.s.
帝王切開(例)	159(35.9%)	151(33.9%)	n.s.
出生体重(g)	3010±400.1	3061±408.1	n.s.
出生時HFD(例)	39(8.8%)	35(7.8%)	n.s.
出生時LFD(例)	41(9.3%)	34(7.6%)	n.s.
新生児黄疸(例)	46(10.6%)	45(10.1%)	n.s.
新生児低血糖(例)	20(4.6%)	30(6.7%)	n.s.

数値は平均±SDまたは症例数(%)で示した。

統計解析にはWilcoxon順位和検定またはFisher直接確率検定を使用した($p < 0.05$)。BMI; body mass index, HFD; heavy for date, LFD; light for date

表2 2段階法群と3段階法群でのGDMの診断分布の比較

	2 段階法群（433 例）		3 段階法群（446 例）		p 値
妊娠初期	随時血糖	52 例	随時血糖	46 例	n.s.
	≥ 100mg/dL		≥ 100mg/dL		
	GDM 診断	9 例	GDM 診断	19 例	< 0.05
	陽性的中率	0.17	陽性的中率	0.41	
妊娠中期	50gGCT（28 週）	92 例	随時血糖（24 週）	36 例	n.s.
			≥ 100mg/dL		
	≥ 140mg/dL		GDM 診断	12 例	
			随時血糖（30 週）	68 例	
			≥ 100mg/dL		
			GDM 診断	14 例	
陽性的中率	0.25	陽性的中率	0.25	n.s.	
妊娠中期での GDM 診断週数	31.8（29.6 - 34.0） 週		28.3（24.2 - 32.3） 週		< 0.001
その他の GDM 診断*	4 例		4 例		n.s.
	（推定胎児体重+1.5SD 以上 2 例、羊水過多 2 例）		（推定胎児体重+1.5SD 以上 3 例、羊水過多 1 例）		
GDM 診断総数	36 例（8.3%）		49 例（11.0%）		n.s.

数値は症例数, GDMの診断週数は平均 (範囲) で示した。統計解析にはWilcoxon順位検定またはFisher直接確率検定を使用した。GDM; 妊娠糖尿病, HFD; heavy for date

*妊娠中期に, 推定胎児体重+1.5SD以上や羊水過多が持続したため75gOGTTを施行して診断に至った症例

表3 妊娠中期にGDMと診断された症例の耐糖能異常関連疾患の頻度の比較

	2段階法 (n=23)		3段階法 (n=26)		p 値
		24 週 (n=12)	30 週 (n=14)	合計	
出生時 HFD*	4	0	0	0	n.s.
出生時 LFD	1	0	2	2	n.s.
帝王切開	11	5	5	10	n.s.
羊水過多	0	0	0	0	n.s.
新生児低血糖	2	0	1	1	n.s.
新生児黄疸	2	0	1	1	n.s.

p値は2段階法群と3段階法群 (24週と30週の合計) を比較した (Fisher直接確率検定) を使用した。

HFD; heavy for date, LFD; light for date

*在胎期間別出生時体格標準値を用い, 出生時にHFDであった症例

告はある⁹⁾が, 中期にスクリーニング検査を2回施行した報告はなく, 3段階スクリーニング法の効果の検討は本報告が初である。インスリン抵抗性は妊娠中期以降に上昇する²⁾。即ち, GDMは特に妊娠中期以降は常時発症する可能性があり, 妊娠24-28週に1回のスクリーニング検査では治療介入可能なGDMを見逃す可能性がある。本検討において, 24週と30週のいずれの週数でもGDM症例が診断された。このことから, 中期検査を1回としている2段階法においては, 24週で施行した場合には24週以後に発症する症例を, 一方, 28週で施行した場合には, 既に発症している症例の検出と治療介入が遅

れている可能性が推察される。実際, 本検討において, 中期スクリーニングでGDMと診断された症例のうち2段階法では4例が出生時HFDを認めていた一方, 3段階法では認めなかった。このことから, 2段階法群で出生時HFDを発症した4例が, 診断前のより早い段階でGDMを発症していた可能性があり, 発症早期に診断・治療介入できていれば, 出生時HFDの発症を抑制できた可能性が推察される。中期検査で検出されたHFD数に2段階法と3段階法間で有意差はなかったが, 3段階法でHFDを認めなかったのは着目すべき点であり, 今後の症例の蓄積により3段階法がHFDの抑制に有用で

あるか更に検討を行っていく必要がある。また、HFD以外の周産期合併症にも有意差を認めなかったが、これらの合併症に関しても、今後の症例の蓄積により3段階法が抑制に有用であるか更に検討を行っていく必要がある。

以前のGDMの診断基準は、将来の糖尿病発症頻度の上昇を根拠とし基準値が設定されていた¹⁰⁾。2010年に児の周産期予後の改善を目的に診断基準が改定⁶⁾され、現在、国際的に使用されている。現在、妊娠中の糖代謝異常のスクリーニングは、妊娠初期の随時血糖測定と妊娠中期の50gGCTまたは随時血糖測定を用いた2段階法が推奨されている。50gGCTが施行困難な場合には随時血糖測定でも良いとされているが、これは随時血糖測定が50gGCTと比較して感度に劣るとされているためである。しかし、随時血糖測定が50gGCTと比較して簡便な検査であることやコストパフォーマンスの観点から、妊娠中期のスクリーニング検査として随時血糖測定を採用している施設が半数近いとされる¹¹⁾。2段階法における随時血糖測定と50gGCTとの比較をした多施設共同研究¹¹⁾では、GDMの診断率は50gGCT群(7.6%)の方が随時血糖群(4.8%)と比較して有意に高いが、3,500g以上または90%tile以上の出生体重児を分娩するリスクは同等であると報告されており、現行のスクリーニング法によるGDMの診断では、目的である周産期合併症の改善に繋がっていない。75gOGTTを妊婦全例に施行するとGDMは16.5%診断可能であり、これは2段階法の8.5%と比較すると有意に高いが、この方法でも出生時HFDを抑制する結果には至っていない¹²⁾。本研究において、50gGCTを採用した2段階法のGDMの診断率は8.3%、随時血糖測定を採用した3段階法の診断率は11.0%であり、GDMの診断において非劣性であった。また、妊娠中期スクリーニング検査に着目した場合の陽性的中率に両群間で有意差を認めず、随時血糖による3段階法による検査精度の低下はないと考えられた。随時血糖に変更しても全体としての精度が同等であることを鑑みると、検査頻度の増加による発症早期の診断と治療介入の利点は大きい。

GDMに対する運動療法はインスリン感受性改善に明らかな効果を示さず¹³⁾、有効性がエビデンスに乏しい一方で切迫早産の一因となるため、積極的な推奨はし難い。そのため、GDMの治療は成人非妊婦の耐糖能異常に対する治療とは異なり、食事療法ならびにインスリン強化療法が標準治療となる。まずは食事療法で血糖自己測定を行い、血糖コントロール不良な場合に食事療法とインスリン強化療法の併用へ変更する。GDMの診断基準が新基準となったことで軽度の糖代謝異常がGDMと診断されることになったが、多くは食事療法で十分である¹⁴⁾。本研究でも、3段階法群で30週にGDMと診断

された14例のうちインスリン加療となったのは4例であり、食事療法の10例を合わせて出生時HFDは認めなかった。このことから、出生時HFDの予防には必ずしも薬剤投与という医療介入を必要とせず、生活の中で食事管理を意識することだけでも出生時HFD発症のリスクを低減させることができる可能性がある。

本研究は時期を隔てた後方視的研究であり、研究の信頼性はランダム化比較試験に劣る。本研究のように、GDMスクリーニング方法を3段階法に変更することによりGDMをより早期に診断し、治療介入を行うことで周産期予後の改善に有用であるかは判断が難しく、今後更なる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編: 産婦人科診療ガイドライン 産科編. 東京: 杏林舎, 2020; 22-24.
- 2) Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An update overview. *Hindawi Journal of Diabetes Research* 2019; 1-9.
- 3) Martis R, Brown J, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther A. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1-37.
- 4) Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, Catalano PM, Linder B, Brickman WJ, Clayton P, Deerochanawong C, Hamilton J, Josefson JL, Lashley M, Lawrence JM, Lebenthal Y, Ma R, Maresh M, McCance D, Tam WH, Sacks DA, Dyer AR, Metzger BE. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018; 320: 1005-1016.
- 5) Sameshima H, Kamimoto M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue T. Early Glycemic control reduces LGA infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol* 2000; 17: 371-376.
- 6) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
- 7) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田聡, 田村正徳, 林時伸, 高橋勉, 五石圭司, 二村真秀, 高橋幸博, 磯部健一, 飯田浩一, 上谷良行, 近藤裕一, 白幡聡, 杉

浦正俊, 高橋尚人, 船戸正久, 堀内勁, 山口清次.
新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. 日小児会誌 2010; 114: 1271-1293.

- 8) Itabashi K, Miura F, Uehara R, Nakamura Y.
New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int* 2014; 56: 702-708.
- 9) Wit L, Bos DM, Rossum AP, Rijn BB, Boers KE. Repeated oral glucose tolerance tests in women at risk for gestational diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019; 242: 79-85.
- 10) 須川 侑, 杉山洋一, 津端捷夫, 蜂屋祥一, 浜田宏, 浜田悌二, 村田和平. 栄養代謝問題委員会報告—糖代謝異常妊婦とくに妊娠糖尿病の診断に関する指針(案)一. 日産婦誌 1984; 36: 2055-2058.
- 11) Saito M, Hirai C, Makino S, Takeda J, Nojiri S, Takeda S, Itakura A. A retrospective multicenter study on the usefulness of 50g glucose challenge test in gestational diabetes mellitus screening. *J Medical Association Journal* 2020; 3: 125-130.
- 12) Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubersky SL, Marter JV. A pragmatic, randomized clinical trial of gestational diabetes screening. *N Engl J Med* 2021; 384: 895-904.
- 13) Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Databases Syst Rev* 2012.
- 14) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編: 産婦人科診療ガイドライン 産科編. 東京: 杏林舎, 2020; 25-28.

【連絡先】

川崎 真奈
山口大学医学部附属病院産科婦人科
〒750-0046 山口県宇部市南小串1丁目1-1
電話: 0836-22-2288 FAX: 0836-22-2287
E-mail: charmy3m@yamaguchi-u.ac.jp

子宮内胎児死亡を来した有窓胎盤の1例

片山 幸子・新居 真理・笠井 可葉・土肥 直子・沖津 修

つるぎ町立半田病院 産婦人科

A case of placenta fenestrata that resulted in intrauterine fetal death

Sachiko Katayama・Mari Nii・Kana Kasai・Naoko Doi・Osamu Okitsu

Department of Obstetrics and Gynecology, Tsurugi Municipal Handa Hospital

有窓胎盤とは、胎盤内部に実質が一部欠損し窓状にみえるものをいう。有窓胎盤はこれまで数例の症例報告を認めるのみの稀な胎盤異常であり、胎児・新生児予後への関与など臨床的問題も明らかにされていない。今回我々は、有窓胎盤が子宮内胎児死亡の原因と考えられた症例を経験したので報告する。

Placental fenestrata is one of the variations in placental morphology, which involves the lack of placental tissues in some areas. Placental fenestrata rarely occurs, and only a few cases have been reported so far; the clinical problems concerning fetal and neonatal prognosis have not yet been clarified. Here, we report a case in which placenta fenestrata was thought to be the cause of intrauterine fetal death.

キーワード：有窓胎盤，子宮内胎児死亡，抗Jr^a抗体

Key words：placenta fenestrata, intrauterine fetal death, anti-Jr^a

緒 言

有窓胎盤とは、胎盤内部に実質が一部欠損し窓状にみえるものをいう¹⁾。有窓胎盤はこれまで数例の症例報告を認めるのみの稀な胎盤異常であり、胎児・新生児予後への関与など臨床的問題も明らかにされていない。今回我々は、有窓胎盤が子宮内胎児死亡の原因と考えられた症例を経験したので報告する。

症 例

33歳

妊娠歴 4妊1産（自然流産2回，人工妊娠中絶0回）
既往歴 なし（前回妊娠時 不規則抗体陰性）
輸血歴 なし
現病歴 近医で妊娠を確認，予定日決定後，妊娠管理目的で当科を紹介され，妊娠10週4日に当院初診した。妊娠12週4日妊娠初期検査でWBC 9590/ μ l，Hb 13.6g/dl，PLT 31.9 $\times 10^4$ /ul，RPR（-），TP抗体（-），HBs抗原（-），HCV抗体（-），HIV-1,2抗原・抗体（-），風疹抗体HI 16倍，随時血糖 112mg/dl，血液型 AB型 RH（+），不規則抗体は多数項目で陽性となり，反応に特異性がないため抗体の同定に至らなかった。このような高頻度抗原に対する抗体のなかで，胎児に影響する可能性のあるものとして抗Jr^a抗体を想定し，日本赤十字社血液センターに確認検査を依頼したところ，抗Jr^a抗体と同定され，稀な血液型Jr^a抗原陰性であることが判

明した。抗体価は64倍であった。抗Jr^a抗体は，以前は胎児・新生児溶血性貧血には関与しないとされていたが，最近では胎児貧血例の報告がある。よって，以後の妊婦健診では，超音波ドップラー法によるMCA-PSVを用いて胎児貧血の評価を行った。

妊娠24週4日 推定体重805g（+0.2SD），MCA-PSV 26.7cm/s，胎児水腫（-）

妊娠26週4日 推定体重991g（-0.4SD），MCA-PSV 31.5cm/s，胎児水腫（-）

妊娠中期検査 WBC 12410/ μ l，Hb 13.0g/dl，PLT 35.2 $\times 10^4$ ，抗体価64倍

妊娠28週4日 推定体重1193g（-0.9SD），MCA-PSV 32.8cm/s，胎児水腫（-），抗体価64倍

いずれもMCA-PSVは，1.5MoM（multiples of the median）以上の上昇を認めていなかった²⁾（図1）。またいずれの妊婦健診においても血圧や尿蛋白の異常を認めておらず，超音波検査でも胎児・胎盤に明らかな異常は認めていなかった。妊娠30週4日に妊婦健診目的に受診した。問診で5日前からの胎動消失の訴えがあり，経腹超音波検査で確認したところ，胎児心拍を認めず，皮下浮腫や胸腹水も認めず，明らかな外表奇形も認めなかった。羊水量も正常で，胎盤に異常所見は認めなかった。推定体重1156g（妊娠28～29週相当），抗体価は64倍であった。推定体重や胎動の自覚から，5日前頃に子宮内胎児死亡したと思われる。妊娠28週までのMCA-PSVは特に上昇なく，胎児水腫も認めないことから，重症貧

血による子宮内胎児死亡の可能性は低く、他の要因がある可能性が高いと考えた。妊娠30週6日、1050gの女児を死産した。児に皮下浮腫はなく、重症貧血を疑わせる所見はなかった。明らかな外表奇形はなく、浸軟は1度と認められた。臍帯には巻絡や結節、過捻転を認めなかった。臍帯付着部は中央付着、過捻転や絞扼は認めなかったが臍帯血管がワルトン膠質に包まれないまま卵膜上を走行している卵膜付着の状態であった。血管数は正

常（臍帯動脈2本、臍帯静脈1本）、臍帯の色調は正常白色であった。胎盤は重量204g、胎児面の色調は正常、形状は楕円型、卵膜の黄染は認めなかった。胎盤母体面の色調は暗褐色、石灰化や白色梗塞は認めず、血腫や辺縁出血は認めず、腫瘤も認めなかった。胎盤中央に径5×3cmの絨毛欠損部があり、この欠損部卵膜の上に臍帯が付着していた。胎盤の肉眼的所見から有窓胎盤と診断した（図2）。胎盤の切り出し切片でも、臍帯付着

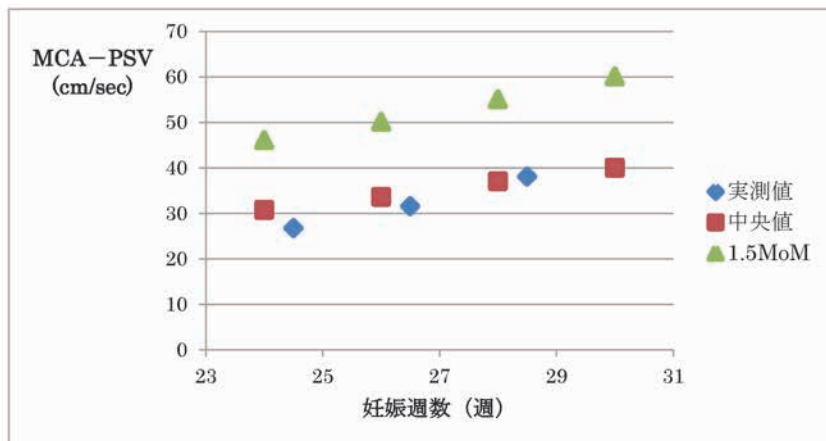


図1 妊娠中のMCA-PSVの推移
MCA-PSVの上昇は認めていなかった。

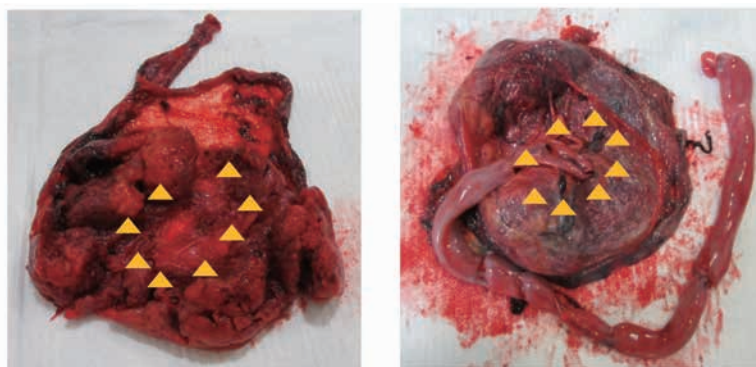


図2 胎盤 左が母体面、右が胎児面
中央に径5×3cmの絨毛欠損部（▲）があり、この欠損部直下の卵膜上に臍帯が付着していた。



図3 胎盤病理
臍帯付着部では絨毛が大きく欠損していた。

部では絨毛が大きく欠損しており（図3）、臍帯胎盤病理所見は、出血を伴う梗塞が全体の20～30%に認められた。好中球浸潤や細菌の存在など明らかな感染徴候は認めなかった。ご夫婦は流産産後・胎児組織染色体検査は希望されず、病理解剖の同意は得られなかった。

考 案

有窓胎盤とは、胎盤内部に実質が一部欠損し窓状に見えるものをいい、非常に稀な胎盤異常である¹⁾。このような胎盤の形態異常の成因は、妊卵の着床部位、着床様式、子宮内膜の異常とされている³⁾。子宮内膜が非薄な子宮峡部や側壁では栄養不足により胎盤の発育が阻害される。過度に深くまたは浅く、基板を広くまたは狭く着床することも関係する。子宮内膜の発育不全、炎症、内膜搔爬、内膜ポリープ、子宮筋腫および瘢痕形成不全などにより基底脱膜膜における栄養不全のために胎盤形成不全を生じる。本症例では自然流産歴が2回あるが、過去の記録が残っておらず、そのいずれかで子宮内容清掃術を受けたかどうかは不明である。

有窓胎盤では絨毛欠損部の直下に臍帯が付着している場合があるが、本症例もこれにあてはまっており、臍帯が胎盤実質でなく卵膜に付着していた。臍帯卵膜付着では、ワルトン膠質に包まれないむき出しの臍帯血管が臍帯付着部と胎盤実質との間の卵膜上を走行している。ワルトン膠質は、その弾力で正常の臍帯血管を外力から守っているが、卵膜付着ではワルトン膠質が欠如するため、臍帯血管が慢性的に、あるいは子宮収縮や胎動に伴って圧迫されやすい⁴⁾。

本症例では、胎盤に梗塞が多発していた。胎盤梗塞は、子宮血流の影響、初期からの胎盤の形成不全、感染、妊娠高血圧症候群が原因でおこるといわれている⁵⁾。その他、抗リン脂質抗体症候群を指摘する成書⁶⁾もある。今回は感染や妊娠高血圧症候群は認めず、着床部位は正常で子宮筋腫や内膜ポリープも合併していない。着床部位異常、子宮筋腫、子宮内膜ポリープ以外の何らかの原因で子宮内膜の発育不全があり、胎盤の形成が未発達となった結果、絨毛が一部欠損し有窓状になったり、胎盤梗塞が発生したりしたのではないかと推察される。

胎児死亡の原因として、本症例では母体が稀な血液型Jr^a抗原陰性であることから、血液型不適合妊娠が挙げられる。しかし本症例では、妊娠経過中にMCA-PSV値の上昇はみられず、不規則抗体価の上昇もなく、胎児水腫の所見もみられなかったことから、Jr^a不適合が直接の死亡の原因とは考えられない。また、本症例では組織学的な胎盤梗塞を認めたため、胎盤機能不全が胎児死亡につながった可能性を完全には否定できないが、継続的な妊婦健診において明らかな胎児発育不全を認めていな

いことから、その可能性は低いと思われる。結果的に、有窓胎盤に伴う臍帯卵膜付着のため、胎動など何らかの機転により臍帯血管の強い圧迫が生じて血流が途絶え、胎児死亡が引き起こされた可能性が最も高いと考える。しかしながら、2回の自然流産歴がある上に今回の死産が生じたという観点からは、本症例には不育症としての精査を行うことが望まれる。多発胎盤梗塞の原因としての血栓性素因や抗リン脂質抗体症候群を除外診断する必要があると思われる。

有窓胎盤は、非常に稀な胎盤異常であり、世界でも症例報告はほとんどなく、胎児の予後に影響を与えなかったという報告もあれば⁷⁾、児発育へ負の影響を示したという報告もある⁸⁾。このような胎盤形態異常を念頭におきながら日常診療を行うことは難しいが、胎盤形態異常の成因から考えると、妊娠初期に妊卵の着床部位を確認、妊娠中期までに胎盤位置、臍帯付着部の確認を必ず行うという基本姿勢を心がけることが、胎盤形態異常の診断につながるとと思われる。今回Jr^a不適合妊娠に気をとられ、妊婦健診における超音波検査で胎児付属物の観察が足りなかったと反省させられた。

本症例のように、有窓胎盤や胎盤梗塞の成因となりうる子宮内膜発育不全の存在が示唆される症例では、妊娠前の管理方法としてカウフマン療法を行い子宮内膜の状態をリセット・調整する方法も考えられる。さらに子宮内膜の血流不全による子宮内膜発育不全に対し、エストロゲンやプロゲステロン製剤が効かない難治性のものには血流促進作用のあるビタミンE、L-アルギニン、シルデナフィル錠が子宮内膜発育不全に有効との報告もある⁹⁾。また近年は、慢性子宮内膜炎という疾患概念が注目されており、子宮内腔の培養検査や子宮鏡検査、抗生物質療法なども考慮する必要がある。さらに妊娠成立後は、低用量アスピリンやヘパリン療法も選択肢として挙げられる。

以上、非常に稀な胎盤異常である有窓胎盤から胎内死亡に至ったと推定される症例を報告した。

文 献

- 1) 周産期委員会. 胎盤のみかた. 日本産婦人科学会. 2017-2018, http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shusanki_taibannomikata.pdf. [2021.9.4]
- 2) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal

red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342 (1): 9-14.

- 3) 山本政太郎. 胎盤形態異常の臨床的観察. 産科と婦人科 1975; 42(5): 741-746.
- 4) 長谷川潤一. 臍帯付着部異常の診断の必要性. 周産期医学 2018; 48(3): 333-336.
- 5) 長谷川潤一. 28胎盤梗塞. 公共社団法人日本産婦人科医会, <https://www.jaog.or.jp/lecture/28-%E8%83%8E%E7%9B%A4%E6%A2%97%E5%A1%9E/>. [2021.9.30]
- 6) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams OBSTETRICS, 23th edn. New York: Mc Graw Hill Medical, 2010; 579.
- 7) 福井理仁, 片山幸子, 木内理世, 山本哲史, 古本博孝, 堀口英久. 超音波検査にて妊娠経過を観察した有窓胎盤の一例. 現代産婦人科 2020; 69(2): 209-212.
- 8) 小柳美津佳, 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.
- 9) 高崎彰久, 田村博史, 三輪一知郎, 杉野法広. 難治性不妊症とその対策. 産婦人科治療 2009; 98(2): 113-120.

【連絡先】

片山 幸子
つるぎ町立半田病院産婦人科
〒779-4401 徳島県美馬郡つるぎ町半田中藪 234-1
電話: 0883-64-3145 FAX: 0883-64-4138
E-mail: iru7111111@i.softbank.jp

当院で管理した慢性胎盤早期剥離14例と慢性早剥羊水過少症 4 例の後方視的検討

鷹巢 剛・村田 晋・中村真由子・城下 亜文・川崎 真奈・三原由実子・前川 亮・杉野 法広

山口大学大学院医学系研究科 産科婦人科学講座

Fourteen cases of chronic placental abruption and four cases of chronic abruption-oligohydramnios sequence: A retrospective study

Go Takasu・Susumu Murata・Mayuko Nakamura・Amon Shiroshita
Mana Kawasaki・Yumiko Mihara・Ryo Maekawa・Norihiro Sugino

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

【目的】慢性胎盤早期剥離（慢性早剥）は断続的な不正性器出血を繰り返す。またchronic abruption-oligohydramnios sequence（CAOS）は慢性早剥に羊水過少を合併した重症疾患であり、難治性の切迫流早産として治療を要する。今回は慢性早剥・CAOSの周産期予後について検討することを目的にした。

【方法】2009年9月から2019年10月に当院で周産期管理を行い、繰り返す性器出血から慢性早剥またはCAOSと診断した症例の臨床的特徴について検討した。また慢性早剥・CAOS以外の原因で早産となった症例を「対照早産群」とし、慢性早剥・CAOS群と対照早産群における臨床所見の比較検討を行った。

【結果】慢性早剥群14例、CAOS群4例、対照早産群69例であった。出血開始週数中央値は慢性早剥が13.0週、CAOSが18.5週であった。分娩週数中央値は慢性早剥が26.9週、CAOSが25.1週で、両群とも全例早産となった。新生児治療成績において慢性肺疾患の発症頻度は慢性早剥が80%、CAOSが66.7%であり、両群ともに高率であった。胎盤病理では両群ともにBlanc分類2度以上の絨毛膜羊膜炎やヘモジデリン沈着の頻度が高かった。

次に慢性早剥・CAOS群と対照早産群の2群間で検討を行った。両群間のSFD率、新生児死亡率、慢性肺疾患や脳障害の発症率に有意差はなかったが、胎盤病理診断におけるBlanc分類2度以上の絨毛膜羊膜炎（66.7% vs 29.1%; $p=0.02$ ）とヘモジデリン沈着の頻度（50.0% vs 5.5%; $p<0.01$ ）は慢性早剥・CAOS群で有意に高率に認めた。

【結語】CAOSだけでなく慢性早剥でも早産リスクが高い可能性がある。断続的に性器出血を認める切迫流早産の妊婦で慢性早剥やCAOSを疑う場合、高次施設での管理が望ましい。

Introduction: Chronic placental abruption and chronic abruption-oligohydramnios sequences (CAOS) are difficult to manage during the perinatal period. We aimed to investigate the perinatal outcomes and neonatal prognosis of patients with chronic placental abruption and CAOS.

Method: Fourteen patients who experienced chronic placental abruption and four who experienced CAOS were included in this study (2009-2019). The preterm delivery group, other than those with chronic placental abruption and CAOS, was used as a control ($n=69$). All statistical analyses were two-sided, and a P value of <0.05 was considered significant.

Results: No significant differences were observed in the gestational weeks of delivery, small for date, rate of neonatal death, and chronic lung disease between the CAOS and preterm delivery groups. Meanwhile, significant differences were observed in the incidence of chorioamnionitis grade >1 and the presence of hemosiderosis in placental pathological findings in the same groups (66.7% vs. 29.1%; $p=0.02$, 46.7% vs. 5.5%; $p<0.01$).

Discussion: Intrauterine inflammation was significantly higher in the chronic placental abruption-CAOS group than in the preterm delivery group.

キーワード：慢性胎盤早期剥離，慢性早剥羊水過少症，絨毛膜下血腫，早産

Key words：chronic placental abruption, chronic abruption-oligohydramnios sequence, subchorionic hematoma, premature preterm labor

緒 言

Naftolin et al.¹⁾により7日間を越えて慢性的に出血を呈する慢性胎盤早期剥離（慢性早剥）が報告され、Elliott et al.²⁾は慢性早剥に羊水過少を伴った場合を慢性早剥羊水過少（chorionic abruption-oligohydramnions

sequence; CAOS）とした病態を提唱した。いずれも妊娠中の断続的な性器出血を特徴とし、難治性の切迫流早産として治療を要する疾患であり、結果コントロール不良の早産を来とし周産期管理に難渋する症例も少なくない^{2, 3)}。しかしながら、それぞれの明確な病態の定義や治療法は確立しておらず、二つの病態を分けて比較した

報告は少ない。今回当院で慢性早剥、CAOSの症例を複数例経験したため、それぞれの経過から周産期予後の特定などを目的に後方視的に検討した。また、周産期予後に関する検討のため、慢性早剥群、CAOS群とは別に、断続的な出血を伴わず早産に至ったものを対照早産群と定義し、後方視的に比較検討した。

方 法

2009年9月から2019年10月まで、当院で周産期管理を行い、妊娠初期または中期から繰り返す性器出血を認め、慢性早剥、CAOSと臨床診断した単胎症例を対象とした。子宮収縮抑制が必要な症例は入院の上、塩酸リトドリン、硫酸マグネシウムを点滴静注した。また、血液検査でCRPの上昇を認める症例に対しては、抗生物質の投与を行った。

慢性早剥、CAOSの診断基準はElliott et al.の報告²⁾を参考にし、当院では以下のように定義した。

1. 慢性早剥の診断基準

- ①前置胎盤などの同定可能な出血源がない
- ②断続的な性器出血を繰り返し、かつ分娩時まで持続する
- ③初回の出血から7日目以降に分娩する

2. CAOSの診断基準

慢性早剥の診断基準に加え、

- ①当初は羊水量が正常 (AFI 5 - 25cm, または最大羊水深度 2 cm以上)
- ②明らかな破水を認めずに羊水過少となる (AFI 5 cm以下, または最大羊水深度 2 cm以下)

※AFI: amniotfluid index

また、同期間中に分娩した症例のうち、以下に当てはまるものを対照早産群とした。

- ①当院で妊娠22週以降、34週未満で早産となった単胎症例
- ②慢性早剥またはCAOSを疑う性器出血を認めない
- ③胎児・新生児期に先天奇形を認めない
- ④胎児・新生児期に染色体異常を認めない

抽出された慢性早剥、CAOS、対照早産群の各症例を用いて、慢性早剥群、CAOS群の妊娠時所見、新生児所見および胎盤病理所見について検討した。また慢性早剥症例とCAOS症例を合わせた慢性早剥・CAOS群と対照早産群における新生児所見・胎盤所見について比較し、周産期予後について検討した。

新生児慢性肺疾患 (chronic lung disease, 以下CLD) の定義は日齢28日以上酸素療法を要する状態とし、在胎期間の個体差も考慮し、修正36週0日以上酸素療法が必要であった症例も別途集計し比較を行った⁴⁾。

統計処理はEZR (Saitama Medical Center, Jichi

Medical University, Saitama, Japan) を使用し、Fisherの正確確率検定、 χ^2 乗検定、Mann-Whitney U検定を行い、p 値0.05未満を統計学的有意差ありと判断した。尚、本研究は山口大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得ている。

結 果

研究期間中に当院で分娩管理を行った妊婦は4824例であった。そのうち慢性早剥14例 (0.29%)、CAOS 4 例 (0.08%) であった。

慢性早剥14例、CAOS 4 例の詳細を表1に示す。慢性早剥のうち1例 (症例No.1) が母体の出血性貧血を来し、人工妊娠中絶を行った。また、1例 (症例No.2) は妊娠24週に胎児死亡となった。結果、慢性早剥14例で出生に至ったのは12例 (85.7%) であった。そのうち妊娠22週で出生した2例 (14.3%) は、出生後の蘇生に反応せず新生児死亡となった (症例No.3,4)。また、1例が重度のCLDにより日齢53日に乳児死亡となった (症例No.5)。残り9例 (64%) は生存し当院小児科で経過観察中である。

CAOSのうち1例 (症例No.15) が-2.5SDの胎児発育不全と胎児水腫を認め、人工妊娠中絶を行った。残り3例 (75%) は生児を得て、当院小児科にて経過観察されている。

慢性早剥群、CAOS群の妊娠時所見、新生児所見および胎盤病理所見については、慢性早剥は14例、CAOSは4例であった (表2)。出血開始週数の中央値は慢性早剥が13.0週 (6.0週 - 27.7週)、CAOSが18.5週 (10.1週 - 22.0週) であった。出血持続週数の中央値は慢性早剥が12.0週間 (2.0週間 - 24.1週間)、CAOSが8.7週間 (2.4週間 - 9.9週間) であった。CAOSにおいて、羊水過少と診断した週数の中央値は19.9週 (14.0週 - 25.3週) であった。分娩週数の中央値は慢性早剥が26.9週 (18.0週 - 33.0週)、CAOSが25.1週 (20.0週 - 30.0週) であった。新生児所見の検討で、妊娠28週0日未満の超早産となった症例は慢性早剥では50% (6例/12例)、CAOSでは66.7% (2例/3例) であった。慢性早剥で出生した児のうち16.7% (2例/12例) がsmall for date (以下SFD) であったが、CAOSではSFDは0% (0例/3例) であった。CLDの発症は慢性早剥の80.0% (8例/10例) に、CAOSの66.7% (2例/3例) に認め、修正36週0日以上酸素療法を要した症例は慢性早剥で40.0% (4例/10例)、CAOSで66.7% (2例/3例) であった。脳室周囲白質軟化症や脳室内出血などの脳障害を来した症例は慢性早剥で40.0% (4例/10例)、CAOS (0例/3例) で0%であった。

胎盤病理所見において、Blanc分類2度以上の絨毛膜

羊膜炎 (chorioamnionitis, 以下CAM) と診断された症例は、慢性早剥で58.3% (7例/12例), CAOSで100% (3例/3例) であった。ヘモジデリン沈着は慢性早剥で41.7% (5例/12例), CAOSで66.7% (2例/3例) に認めた。

慢性早剥・CAOS群と対照早産群における新生児所見の比較検討において、慢性早剥・CAOS群は15例、対照早産群は69例であった (表3)。早産の理由として、胎児機能不全が19例、母体適応での人工早産が7例、常位胎盤早期剥離 (今回定義した慢性ではない早剥) が6例であった。残りの37例は子宮収縮抑制治療を行なったが、陣痛抑制不良で早産となった。37例中、前期破水は16例、臨床的CAMは11例であった。対照早産群のうち55例で胎盤病理検査が行われた。慢性早剥・CAOS群の分娩週数の中央値27.3週 (22.1週-33.0週)、対照早産群の中央値は28.0週 (22.1週-30.8週) で分娩時期に有意差を認めなかった。SFD発症率は慢性早剥・CAOS群が13.3% (2例/15例)、対照早産群が21.7% (15例/69例) であった。新生児期や乳児期に死亡した症例は慢性早剥・CAOS群が20.0% (3例/15例)、対照早産群が10% (7例/69例) であった。日齢28日以上生存した症例のうち、CLDを呈していた症例は慢性早剥・CAOS

群が76.9% (10例/13例)、対照早産群が88.9% (56例/63例) であり、修正36週0日以上まで酸素療法を要した症例は慢性早剥・CAOS群が46.2% (6例/13例)、対照早産群が64.3% (36例/62例) であった。脳室周囲白質軟化症・脳出血などの脳障害を呈していた症例は慢性早剥・CAOS群が30.8% (4例/13例)、対照早産群が14.5% (10例/69例) であった。結果、分娩週数、SFD率、死亡率、CLD発症率、脳障害発症率のいずれにおいても、慢性早剥・CAOS群と対照早産群との間で有意差を認めなかった。

胎盤病理では、Blanc分類2度以上のCAMを呈していた頻度と、ヘモジデリン沈着の頻度を比較したところ、慢性早剥・CAOS群は対照早産群に比べ、有意に高率に認める結果となった (66.7% vs 29.1%; $p=0.02$, 46.7% vs 5.5%; $p<0.01$)。この結果は、慢性早剥やCAOSの症例は、他の理由にて早産に至る症例に比して、より高頻度に子宮内感染や長期間の血液の滞留があったことを指し示す証拠となった。

考 案

常位胎盤早期剥離は、螺旋動脈からの出血により急速に胎盤後血腫が形成され、性器出血、腹痛、子宮収縮等の症状を来し、消費性の凝固障害による播種性血管内凝

表1 慢性早剥14例, CAOS 4例の臨床経過

症例	診断	年齢	出血開始週数	分娩週数	分娩経緯	出生体重 (g)	体重区分	新生児死亡 乳児死亡	CLD	修正 36 週 0 日 以上の酸素療法	PVL, IVH	CAM (Blanc 分 類)	DCH
No. 1	慢性早剥	38	13 週 2 日	18 週 0 日	母体貧血悪化、人工妊娠中絶							3	-
No. 2	慢性早剥	28	8 週 0 日	24 週 5 日	外来管理中に胎児死亡							未検査	未検査
No. 3	慢性早剥	22	19 週 4 日	22 週 1 日	陣痛発来	486	AFD	+				2	-
No. 4	慢性早剥	29	11 週 0 日	22 週 3 日	陣痛発来	496	AFD	+				未検査	未検査
No. 5	慢性早剥	20	16 週 6 日	29 週 3 日	陣痛発来	1124	AFD	+	+	-	+	2	-
No. 6	慢性早剥	31	12 週 5 日	26 週 4 日	陣痛発来	1014	AFD	-	+	-	-	-	+
No. 7	慢性早剥	37	23 週 1 日	26 週 4 日	陣痛発来	862	AFD	-	+	+	-	3	+
No. 8	慢性早剥	25	9 週 0 日	26 週 4 日	陣痛発来	737	SFD	-	+	-	+	-	+
No. 9	慢性早剥	33	19 週 0 日	27 週 2 日	胎児機能不全	955	AFD	-	+	+	+	3	-
No. 10	慢性早剥	38	8 週 0 日	28 週 0 日	陣痛発来	1112	AFD	-	+	+	-	2	+
No. 11	慢性早剥	25	22 週 0 日	28 週 6 日	胎児機能不全	816	SFD	-	+	+	+	-	-
No. 12	慢性早剥	32	27 週 5 日	29 週 5 日	陣痛発来	1178	AFD	-	+	-	-	-	-
No. 13	慢性早剥	41	6 週 0 日	30 週 1 日	陣痛発来	1514	AFD	-	-	-	-	2	+
No. 14	慢性早剥	27	12 週 0 日	33 週 0 日	陣痛発来	2040	AFD	-	-	-	-	1	-
No. 15	CAOS	32	10 週 1 日	20 週 4 日	FGR、胎児水腫、人工妊娠中絶							未検査	未検査
No. 16	CAOS	33	22 週 0 日	24 週 3 日	常位胎盤早期剥離	662	AFD	-	+	+	-	3	+
No. 17	CAOS	28	16 週 5 日	25 週 6 日	陣痛発来	791	AFD	-	+	+	-	3	+
No. 18	CAOS	33	21 週 5 日	30 週 0 日	陣痛発来	1440	AFD	-	-	-	-	2	-

CLD, chronic lung disease; PVL, periventricular leukomalacia; IVH, intraventricular haemorrhage; CAM, chorioamnionitis; DCH, diffuse chorioamniotic hemosiderosis; AFD, appropriate for dates; SFD, small for dates; FGR, fetal growth restriction

表2 慢性早剥とCAOSの妊娠時所見・新生児所見・胎盤所見の比較

妊娠時所見	慢性早剥	CAOS
	n=14	n=4
出血開始週数	13.0 (6.0 - 27.7)	18.5 (10.1 - 22)
出血持続週数	12.0 (2.0 - 24.1)	8.7 (2.4 - 9.9)
羊水過少診断週数	-	19.9 (14.0 - 25.3)
分娩週数	26.9 (18.0 - 33.0)	25.1 (20.0 - 30.0)
胎児死亡・人工妊娠中絶	2 (14.3%)	1 (25.0%)
新生児所見	慢性早剥	CAOS
	n=12	n=3
妊娠 28 週 0 日未満の早産	6 (50.0%)	2 (66.7%)
small for date	2 (16.7%)	0 (0%)
新生児死亡・乳児死亡	3 (25.0%)	0 (0%)
慢性肺疾患	8 (80.0%) *	2 (66.7%)
修正 36 週 0 日以上の酸素療法	4 (40.0%) *	2 (66.7%)
脳障害 (脳室周囲白質軟化症・脳出血)	4 (40.0%) *	0 (0%)
胎盤病理所見	慢性早剥	CAOS
	n=12	n=3
絨毛膜羊膜炎 (Blanc 分類 2 度以上)	7 (58.3%)	3 (100%)
ヘモジデリン沈着	5 (41.7%)	2 (66.7%)

中央値 (最小値-最大値) または症例数 (頻度)

* : 出生直後に新生児死亡となった2例を除いた10例で検討

表3 慢性早剥・CAOS群と対照早産群の新生児所見・胎盤所見の比較

新生児所見	慢性早剥・CAOS	対照早産	p-
	n=15	n=69	value
分娩週数 (週)	27.3 (22.1 - 33.0)	28.0 (22.1 - 30.8)	0.85
small for date	2 (13.3%)	15 (21.7%)	0.73
新生児死亡・乳児死亡	3 (20.0%)	7 (10.1%)	0.37
慢性肺疾患	10 (76.9%) †	56 (88.9%) ‡	0.36
修正 36 週 0 日以上の酸素療法	6 (46.2%) †	36 (64.3%) §	0.54
脳障害 (脳室周囲白質軟化症・脳出血)	4 (30.8%) †	10 (14.5%)	0.22
胎盤所見	慢性早剥・CAOS	対照早産	p-
	n=15	n=55	value
絨毛膜羊膜炎 (Blanc 分類 2 度以上)	10 (66.7%)	16 (29.1%)	0.02
ヘモジデリン沈着	7 (46.7%)	3 (5.5%)	<0.01

中央値 (最小値-最大値) または症例数 (頻度)

† : 出生直後に新生児死亡となった 2 例を除いた 13 例で検討

‡ : 日齢 28 日未満で新生児死亡となった 6 例を除いた 63 例で検討

§ : 修正 36 週 0 日未満で新生児死亡または乳児死亡となった 7 例を除いた 62 例で検討

固症候群や胎児機能不全に至る。母児共に急激かつ重篤な経過を辿る事が多いため、一般的には急速遂娩が必要で、多くは緊急帝王切開術が施行されている。

一方慢性早剥は、胎盤静脈叢からの出血が主と考えられ、脱落膜と絨毛膜が静脈性の出血により剥離し血腫を形成し、血液の一部は腔へと排泄されることで、断続的な性器出血を頻回に來す³⁾。静脈性の出血のため、多くは緩徐な経過をたどるが、繰り返す性器出血と子宮収縮が誘発されるため難治性の切迫流早産として治療を要する症例が多い。さらに、この慢性早剥が進行し羊水過少を合併するとCAOSと定義される。しかしながら、CAOSに至る詳しい機序、病態については詳しくは解明されていない。

慢性早剥とCAOSの臨床経過の特徴について、CAOS14例と慢性早剥6例を集積したElliott et al.の報告では、慢性早剥の分娩週数は 33.0 ± 5.3 週、CAOSの分娩週数は 26.1 ± 3.9 週であり、CAOSは慢性早剥より早産に至る危険性が高い疾患であるとされている²⁾。本邦でも慢性早剥15例とCAOS15例を比較検討したKobayashi et al.の報告で、慢性早剥の分娩週数は 37.5 ± 3.8 週、

CAOSの分娩週数は 25.7 ± 2.4 週と、CAOSは有意に早産率が高いと報告された ($P < 0.01$)⁵⁾。同研究では妊娠28週未満に分娩に至った症例は慢性早剥では0%、CAOSでは86.7%と、CAOS症例の殆どは妊娠28週未満の早産であり、新生児においてはSFD率 (40.0% vs 6.7%; $p = 0.03$)、CLD発症率 (73.3% vs 6.7%; $p = 0.03$)、新生児死亡率 (26.7% vs 0.0%; $p = 0.03$) がCAOSにおいて高率であった。しかし我々の検討では、慢性早剥症例は切迫早産治療を行ったにも関わらず、分娩週数中央値が26.9週、最長でも妊娠33週までしか妊娠期間を延長できず、CAOSと同様に全症例で早産となった。

このように諸家の報告と異なり、当院の慢性早剥の切迫早産管理に難渋した点を考察する必要がある。第一に、慢性早剥の診断はElliott et al.の文献報告を参考にしている点は同一であると思われるが、その臨床像が全く異なっている。Kobayashi et al.の報告とは異なり、当院では慢性早剥の症例は全例分娩まで断続的に出血が持続する症例に限定している。一方で、Elliott et al.の定義に合致する症例であっても、一時的な切迫流産、早産管理に留まり、その後外来通院が可能となったような

症例は慢性早剥症例として登録しなかった。これらの症例は一般的な切迫流産、切迫早産または絨毛膜下血腫としてのみ管理した。このように、慢性早剥の診断基準に従っていたとしても、集計される臨床像に差異があり、Kobayashi et al.の報告は、実際には絨毛膜下血腫の症例で、出血の症状が途中から改善した症例が蓄積されている可能性が高い。慢性早剥であっても、どのような症例が蓄積されるかで臨床成績が変動する可能性がある。このような経緯から、我々は従来の報告のように、慢性早剥は予後良好で、CAOSは予後不良であるとの認識は得られず、慢性早剥はむしろCAOSと同等か不良ではないだろうかという認識が、今回の当院の慢性早剥、CAOSの臨床統計を行う契機となった。

また慢性早剥とCAOSの唯一の鑑別点である、羊水過少の有無についても注目し考察した。前述したとおりCAOSが羊水過少に至る原因は明らかになってはいないが、諸家の報告から、繰り返す出血により脱落膜から絨毛膜と羊膜が分離し、胎盤剥離が遷延することで、胎盤機能不全による胎児循環障害を引き起こすことや、羊膜絨毛膜の血流不全を来し、卵膜脆弱化による前期破水を発症することが原因の一つと推測されている^{2, 6)}。しかし、性器出血を繰り返し、かつ経腔的な破水が極少量であれば、内診によって破水をとらえきれぬかどうかは臨床家としては判断に悩むところである。加えて、数週間かけて血腫が溶解する際、血漿成分が水溶性帯下として流出し、pH試験では陽性となることもあり、性器出血と破水との鑑別が非常に困難となることは少なくない³⁾。つまり実際には病態からはCAOSであっても、漏出量が少量であり、羊水深度が維持されていれば慢性早剥のまま管理されていたこととなる。このような点を考慮すると、そもそも慢性早剥とCAOSは完全には二分化できる病態ではなく、臨床的にはオーバーラップを有する一症候群であると考ええる。よって、表2の結果のように、慢性早剥であってもCAOSと同様にCLDや脳障害、胎盤病理における絨毛膜羊膜炎、ヘモジデリン沈着の頻度は高率となることが予想される。この結果は、CAOSは慢性早剥の重症型であるとの認識のみでは不十分であり、慢性早剥も周産期領域において重篤な転帰に至る可能性がある疾患として再認識すべきである。

次に、表3に示した慢性早剥・CAOS群と対照早産群との新生児、胎盤所見との比較検討結果について考察する。慢性早剥・CAOS群は新生児死亡率(20%)、脳障害(30.8%)が高率であった。脳室周囲白質軟化症の発症頻度は在胎33週未満の低出生体重児の5~8%^{7, 8)}、脳出血の発症頻度は1500g以下の極低出生体重児・超低出生体重児の16%と言われており⁹⁾、本研究の結果は15例の検討とはいえ、現在の新生児医療としては非常に合併症の頻度が高い結果となった。今回の検討では新生児

死亡率や脳障害の発症率について有意差はなかったが、対照群と比較し高い傾向となった。その要因として通常の早産に比較し、出血による胎盤機能不全やヘモジデリン沈着が影響していると考えられる。対照早産群にも臨床的CAMや前期破水などの感染リスクの高い症例が多数含まれていたが、慢性早剥・CAOS群の方が組織学的検討における2度以上のCAMの診断率(66.7%)が有意に高く、ヘモジデリン沈着の頻度(46.7%)も有意に高かった。血腫の滞留によるトロニン形成による化学性炎症¹⁰⁾と、炎症の長期化によるインターロイキン、サイトカインの産生がより高まり、結果としてCLDや脳障害に伴う新生児死亡のリスクは上昇する^{11, 12)}。長時間の血腫の滞留とそれに伴うサイトカインの放出が子宮内環境をより悪化させている可能性は高く、一般的な早産症例よりも慢性早剥、CAOSは神経学的予後が不良となる傾向があると我々は予想する。CLDは対照群でも高率であったが、対照群には胎児機能不全や破水後長期間子宮収縮抑制剤を用いて管理していた症例を多く含んでいるため、通常の早産児よりも呼吸器管理に難渋した症例が多くなったのではないかと考える。

以上のことから、文献上は慢性早剥よりもCAOSの予後は不良であるとする見解が多いが、当院では慢性早剥とCAOSはほぼ同程度の予後不良となりうる疾患として扱う方針としている。今後はCAOSへ進行する症例を周産期母子医療センターへ紹介するのではなく、妊娠初期中期から絨毛膜下血腫と診断され管理されていた症例でも、断続的な性器出血が続く症例は慢性早剥の可能性を念頭に置き、周産期母子医療センターで母体管理を開始するべきであると考えている。

本研究のlimitationとしては、多くの諸家の報告と同様症例数が少ないことが挙げられる。

結 語

今回の研究では、慢性早剥であってもCAOSと同様に切迫早産のコントロールができず早産となっていた。慢性早剥・CAOSは新生児にとって非常に高いリスクとなることはもはや周知の事実であり、今後、多施設研究による多数症例を用いた検証が必要である。

文 献

- 1) Naftolin F, Khudr G, Benirschke K, Hutchinson DL. The syndrome of chronic abruptio placentae, hydrops, and circumvallate placenta. Am J Obstet Gynecol 1973; 116: 347-350.
- 2) Elliott JP, Gilpin B, Strong TH, Finberg HJ. Chronic abruptio-oligohydramnios sequence. J Reprod Med 1998; 43: 418-422.
- 3) Harris BA. Peripheral placental separation: a

- review. *Obstet Gynecol Surv* 1988; 43: 577-581.
- 4) 藤村正哲, 田村正徳, 森臨太郎. 改訂2版 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針. 東京: メディカ出版, 2010.
 - 5) 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 Gynaecol Res* 2014; 40: 1618-1624.
 - 6) 表摩耶, 脇本裕, 亀井秀剛, 浮田祐司, 原田佳世子, 福井淳史, 田中宏幸, 柴原浩章. 異なる経過をたどった慢性早剥羊水過少症候の2症例. *産婦の進歩* 2018; 70: 134-142.
 - 7) 高橋幸博, 川口千晴, 塙坂八重, 井崎和史. 脳室周囲白質軟化症の臨床. *Journal of Nara Medical Association* 2004; 55: 17-28.
 - 8) 加藤稲子. エリスロポエチンの脳保護作用. *医学のあゆみ* 2012; 240: 225-227.
 - 9) 宮嶋雅一, 木村孝興, 近藤聡英, 下地一彰, 新井一. 未熟児脳室内出血と出血後水頭症の術後管理. *Japanese Journal of Neurosurgery* 2013; 22: 276-282.
 - 10) Mogami H, Patrick WK, Shi H, Word RA. Effect of thrombin on human amnion mesenchymal cells, mouse fetal membranes, and preterm birth. *J Biol Chem* 2014; 289: 13295-13307.
 - 11) 齋藤滋. 炎症を中心とした免疫反応. *周産期医学* 2009; 39: 675-679.
 - 12) 佐藤昌司. 増悪因子としての胎児炎症反応症候群(FIRS). *周産期医学* 2016; 46: 969-972.

【連絡先】

鷹巣 剛

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: go.takasu@gmail.com

高齢者に発症した排尿障害を伴う陰唇癒着症の 1 例

西田 康平・岡本 和浩・入江 恭平・松岡 敬典
依田 尚之・小川千加子・中村圭一郎・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

Labial adhesions with urination disorders in an older woman: A case report

Kohei Nishida・Kazuhiro Okamoto・Kyohei Irie・Hirofumi Matsuoka
Naoyuki Ida・Chikako Ogawa・Keiichiro Nakamura・Hisashi Masuyama

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

陰唇癒着症は左右の小陰唇または大陰唇が癒着している状態であり、低エストロゲン状態を背景に脆弱となった外陰部へ機械的刺激や炎症などが起こり、それらが誘因となり陰唇内面同士に癒着が生じるものである。今回、排尿障害を契機に診断された陰唇癒着症の一例を経験したので文献的考察を踏まえて報告する。症例は79歳、1 妊 1 産、排尿障害を主訴に前医を受診され、陰唇癒着症の診断にて当院に紹介となった。外陰部は左右の陰唇が完全に癒着しており、会陰部に尿の流出路と思われるピンホール状の孔を認めた。骨盤造影MRI検査を施行し、泌尿生殖器の解剖学的な異常はなく、T2強調画像にて、外尿道口から外陰部正中に向かう尿の流出路と思われる線上の高信号域、また外陰部正中に尿の貯留と思われる嚢胞状の領域を認めた。排尿障害を伴う陰唇癒着症の診断にて外陰部癒着剥離術を行う方針となった。脊椎麻酔下に、ピンホール状の孔を基点として鋭的鈍的に孔を拡張し、腔、本来の尿道口を確認、陰唇の間を覆っている外陰部の皮膚様の組織を陰核付近まで切開し、癒着を剥離した。大陰唇の皮膚と小陰唇の内側の粘膜面を再癒着防止のために全周性に縫合し、手術を終了した。術後経過は良好で術後 2 日目に退院となった。退院 2 週間後の外来再診時に創部に異常なく全抜糸した。前医での週 2 回の創部洗浄、エストロゲン含有ゲルの塗布を指示し、経過観察とした。術後 2 か月の外来再診時に再癒着なきことを確認し、終診とした。高齢者の陰唇癒着症は報告例も少なく、明確な治療指針は示されていない。陰唇癒着症の症状は様々であるが、排尿障害、尿失禁を主訴とする高齢女性を診察する際には陰唇癒着症も鑑別に挙げ、外陰部の診察を行い、陰唇癒着症の場合には適切な介入を行う必要がある。

Labia adhesion is a condition in which the left and right labia minora or labia majora adhere. We report a case of a patient diagnosed with labial adhesions due to dysuria based on the literature. The patient was 79 years old and was referred to our hospital with a diagnosis of labial adhesions after visiting a former doctor due to complaints of dysuria. The labia completely adhered to the vulva, and a pinhole-shaped hole, which was thought to be an outflow route for urine, was found in the perineum. The patient was eventually diagnosed with labial adhesions with dysuria and underwent surgical detachment of vulvar adhesions. At the outpatient visit 2 months after surgery, no re-adhesion was noted; hence, further follow-up visits were no longer scheduled. A few case studies have reported labial adhesions in older women, but no clear treatment guidelines have been established. Symptoms of labial adhesions vary; when examining older women with urinary disorders and urinary incontinence, labial adhesions were also identified, and the vulva was examined. Therefore, appropriate interventions are required.

キーワード：陰唇癒着症、高齢者、排尿障害

Key words：labial adhesion, elderly women, disuria

緒 言

陰唇癒着症は低エストロゲン状態を背景に脆弱となった外陰部に炎症、感染、外傷、機械的刺激などが加わり、それらが誘因となり陰唇内面同士に癒着が生じるものである¹⁾。副腎性器症候群などのアンドロゲン過剰状態が原因である陰唇癒着症とは区別される。閉経女性に発生する陰唇癒着症は、症例報告は散見されるが報告例自体も少なく、明確な治療指針も決まっていない。今回、我々は排尿障害を契機に診断された陰唇癒着症に対

し、外科的治療を行った症例を経験したので文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患者：79歳、1 妊 1 産

主訴：排尿障害

既往歴：肺癌治療後、高血圧、脂質異常症

現病歴：

2 か月前に膀胱炎に罹患し、同時期より排尿困難を認めていた。症状が持続するため近医泌尿器科を受診さ

れ、陰唇癒着症の診断にて、精査加療目的に当院紹介となった。外陰部の診察にて外尿道口、腔口は確認できず、左右の陰唇は完全に癒着しており、会陰のやや上方にピンホール状の孔を認め、同部位より尿が漏れ出ている状態であった（図1）。骨盤MRI検査を施行し、泌尿生殖器の解剖学的な異常所見はなく、T2強調画像にて高信号に描出される外尿道口付近から外陰部正中へ向かう尿の排出経路と推定される線状の領域、外陰部正中に尿の貯留と思われる嚢胞状の領域を認めた（図2）。膀胱壁は慢性的な排尿障害が原因と示唆される軽度肥厚所見を認めた。子宮、両側付属器には明らかな器質的な異常所見は認めなかった。血液検査では血算、生化学検査にて感染や炎症所見を示唆する所見はなく、腎機能も正常であった。排尿障害を伴う陰唇癒着症の診断にて、外陰部癒着剥離術を行う方針となった。



図1 外陰部診察所見

会陰のやや上方にピンホール状の孔を認め、同部位より尿が漏れ出ている（矢印）

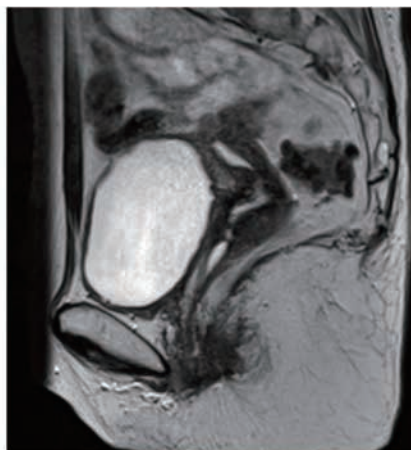


図2 A 骨盤部MRI T2強調画像 矢状断
泌尿生殖器に解剖学的な異常所見を認めず

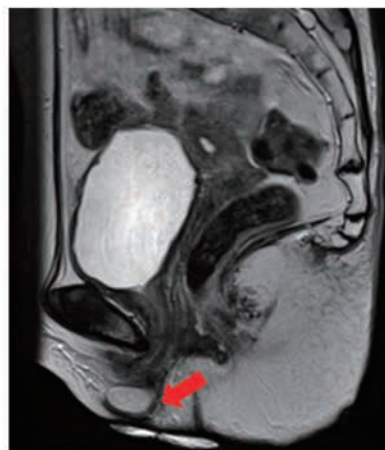


図2 B 骨盤部MRI T2強調画像 矢状断
T2強調画像にて高信号に描出される外尿道口付近から外陰部正中へ向かう尿の排出経路と推定される線状の領域、外陰部正中に尿の貯留と思われる嚢胞状の領域を認めた（矢印）

手術所見：

脊椎麻酔下に手術を行った。ピンホール状の尿の排出孔を基点として、ゾンデ、ペアンを用いて鈍的に孔を拡張し、外陰部を覆っている皮膚様の組織を電気メスで切離し、腔と尿道口を確認した（図3A）。癒着している皮膚様の組織を陰核付近まで切離、剥離した（図3B）。切離、剥離した外側の大陰唇の皮膚と内側の小陰唇の粘膜を再癒着予防のため吸収糸を用いて全周性に縫合した（図3C）。周囲を消毒し尿道バルーンを挿入、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏を塗布し手術を終了した（図3D）。

術後経過：

術後経過良好にて術後2日目に退院となった。退院2週間後に再診とし、創部に異常なく全抜糸した。外陰部を清潔に保つよう指導し、エストロゲン含有軟膏の塗布と前医で週2回程度の創部・腔洗浄を指示し、経過観察とした。エストロゲン含有軟膏は刺激が強く塗布継続が困難であり、前医の判断にてステロイド含有軟膏に変更となっていた。退院2か月後の外来受診時に創部は治癒しており、陰唇の再癒着傾向もなく、クスコ氏腔鏡も問題なく挿入できることを確認し終診とした（図4）。

考 案

陰唇癒着症は左右の陰唇が癒着し腔前庭部を覆っている状態である。多くは低エストロゲン状態が誘因となり、外陰部に炎症や感染、外傷、機械的刺激などが加わり後天的に発生すると考えられている¹⁾。鑑別診断には外陰萎縮症、副腎性器症候群、尿道下裂、腔閉鎖などが挙げられるが、陰核腫大は伴わず、癒着線上に尿の排出経路となるピンホール状の孔を認めることが特徴とされている²⁾。本症例においては外陰部の掻痒感や白斑は認めず、外陰萎縮症は否定的であり、副腎性器症候群に特

微的な陰核腫大は認めなかった。尿道下裂は通常小児期までには診断される疾患であり、外陰部の所見から腔閉鎖も否定的であり、外陰部の所見、骨盤MRI検査にて陰唇癒着症の上記特徴的な所見を認めており、陰唇癒着症

と診断した。低エストロゲン状態が一因とされており、好発年齢は母体由来のエストロゲンが残存する新生児期を過ぎた生後2か月から6歳までの小児期、エストロゲン分泌が低下する閉経後の2峰性である³⁾。小児期では

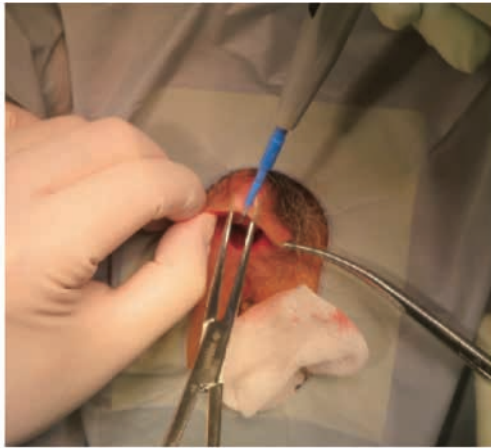


図3A 術中所見

曲がりヘアンで孔を鈍的に拡張し、電気メスを用いて切開を広げ、外尿道口、腔口を確認

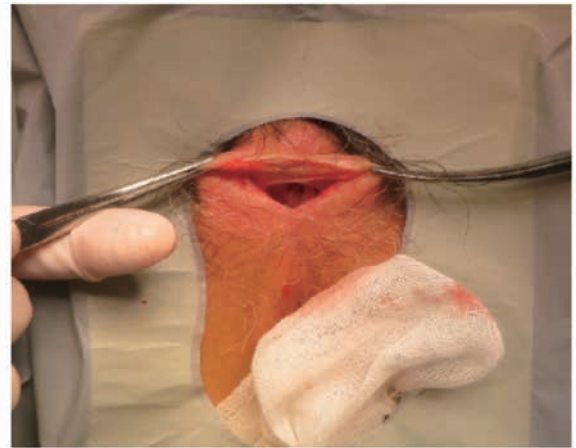


図3B 術中所見

癒着している皮膚様の組織を陰核付近まで切離、剥離



図3C 術中所見

切離、剥離した外側の大陰唇の皮膚と内側の小陰唇の粘膜を再癒着予防のため吸収糸を用いて全周性に縫合



図3D 術中所見

周囲を消毒し尿道バルーンを挿入、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏を塗布し手術を終了



図4A 術後2か月の外陰部所見

縫合部の創は治癒、再癒着所見を認めない



図4B 術後2か月の外陰部所見

クスコ氏腔鏡（Sサイズ）はスムーズに挿入可能

0.6~1.4%に発生すると報告されているが、成人例では報告例も少なく、発症率は明らかになっていない⁴⁾。陰唇癒着症は癒着の程度により無症候性または症候性の場合があり、小児の症例ではほとんどが無症状であり、健診などで陰が見えない、尿の出方が不自然などの所見により、陰部の形態異常を指摘され診断されることが多いのに対し、成人例では外陰部掻痒症、排尿障害、尿閉、尿失禁、性交障害などの自覚症状が出現することが多い⁵⁾。また陰唇癒着症の性質上、尿は癒着した陰唇に小さく開いている孔を通じて体外へ少しずつ排出されるため、外尿道口と癒着した陰唇の内側の腔を含むわずかな空間や膀胱内に慢性的な残尿が生じると考えられ、その75%に尿路感染を認めるとする報告もある²⁾。本症例でも、以前より繰り返す膀胱炎、排尿困難を認めていた。診断は外陰部所見に合わせて他の鑑別診断のためにもMRI検査が有用とされている。治療としてはエストロゲン含有軟膏やステロイド塗布による保存的加療や用手剥離、外科的切離などが挙げられる。小児例ではエストロゲン軟膏で90%以上が治癒するとされており、8週間治療しても効果が得られない場合は外科的治療が考慮される。また、思春期までの間は経過観察でも多くが自然治癒するとされている^{6) 7)}。一方、成人例では保存的加療の効果は低く、一般的に外科的切離が行われることが多い。これは小児例では癒着が菲薄な膜様なものが多いのに対して、成人例では癒着が強固であることが多いことが理由として考えられる³⁾。外科的加療としては瘢痕拘縮予防を目的として、切開とその縫合を異なったラインまたは軸で行うZ形成術やY-Vなどの形成外科的手技やHeineke-Mikulicz法といった消化器外科的手技を用いたとする報告もあるが、用いられる手技に関しては明確な基準はなく、いずれを行う場合においても左右の陰唇が接触しないように縫合することが再癒着防止の観点において重要であると考えられる^{8) 9) 10)}。また、手術の際に尿の排出孔より内視鏡を挿入し、外尿道口や腔の解剖学的構造を把握しながら手術を行うことで安全性を高めることができるとする報告もある¹¹⁾。上記のような外科的加療を施行した後でも再癒着率は14~20%と高く、再癒着の予防のためにエストロゲン含有軟膏の塗布や陰部の洗浄などにより外陰部を清潔に保つことが有用であるとされている¹²⁾。

結 語

排尿障害を主訴とした高齢者の陰唇癒着症の1例を経験した。外科的治療を行い、術後に再癒着予防のための策も講じ、術後2か月時点では再癒着傾向もなく、経過は良好であった。陰唇癒着症の症状は様々であるが、診断自体は外陰部の診察で容易に可能である。排尿障害を主訴とする高齢女性を診察する際には陰唇癒着症も鑑別

に挙げ、外陰部の診察を行い、陰唇癒着症の場合には尿路感染も含めた病態や症状の改善のために適切な加療を行わなければならない。

文 献

- 1) 藤井知行. Science and Practice産科婦人科臨床シリーズ6 女性ヘルスケア. 東京: 中山書店 2019; 57.
- 2) 小松歩, 辻雅士, 上間健造. 会陰癒着症の1例. 徳島赤十字病院医学雑誌 2004; 9: 133-135.
- 3) 辻田裕二郎, 朝隈純一, 神原太樹, 吉井貴彦, 東隆一, 住友誠, 浅野友彦. 性的成熟期の女性に発症した陰唇癒着症の1例. 泌尿器科紀要 2010; 56: 463-465.
- 4) Lai H C, Huang C, Chou C. Labial adhesion in a postmenopausal female. Medicine 2020; 99: 26.
- 5) 内山昌則, 村田大樹, 片桐明善, 添野愛基, 山口正浩, 星名潤. 女性の会陰部疾患—傍尿道嚢腫, 尿道脱, 会陰癒合症の治療. 小児外科 2008; 40: 587-593.
- 6) 上井崇智, 加藤雄一, 清水信明, 山中英壽, 関守利, 伊吹令人. 性交及び排尿困難を主訴とした成人女性陰唇癒着症の1例. 泌尿器科紀要 2000; 46: 433-436.
- 7) Knudtzon S, Haugen SE, Myhre AK. Labial adhesion-diagnostics and treatment. Tidsskr Nor Laegeforen. 2017; 137: 31-35.
- 8) 矢野健二, 田中礼子, 内藤博之, 沢崎隆. Y-Z法による会陰癒着症の手術療法. 産婦人科の実践 2001; 50: 143-145.
- 9) 木矢孝一郎, 杉山成史. 術後長期経過後に再癒着により排尿困難をきたした会陰癒着症の1例. 日本形成外科学会誌 2010; 30: 437-440.
- 10) 河原直紀, 藤本佳克, 丸山祥代, 山下健. 形成術および術後エストロゲン軟膏塗布が奏功した閉経後会陰癒着症の1症例. 産婦人科の進歩 2013; 65: 46-50.
- 11) Kumagai Y, Toyoshima M, Kudo K, Ohsawa M, Niikura H, Yaegashi N. Endoscopic examination of labial fusion in a postmenopausal woman: a case report. Journal of Medical Case Reports 2018; 12: 26.
- 12) 中島聖李奈, 西村正樹, 宮坂宗男, 服部信. 高齢者に発生した会陰癒着症の2例. Skin Surgery 2014; 23: 115-119.

【連絡先】

西田 康平
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話: 086-235-7320 FAX: 086-225-9570
E-mail: pt8x6tcc@s.okayama-u.ac.jp

当院で産後 2 週間健診時に施行したエジンバラ産後うつ病質問票の得点の検討

森 陽子・櫻井 梓・山内 綱大・原田由里子
原田 龍介・原 裕子・佐藤 幸保・後藤 真樹

高松赤十字病院 産婦人科

Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale at 2 weeks postpartum check-up in Takamatsu Red Cross Hospital

Yoko Mori・Azusa Sakurai・Kota Yamauchi・Yuriko Harada
Ryusuke Harada・Hiroko Hara・Yukiyasu Sato・Masaki Goto

Department of Obstetrics and Gynecology, Takamatsu Red Cross Hospital

背景：産後うつ病は自死の危険因子の一つであり，児の健康と発達にも悪影響を及ぼす。エジンバラ産後うつ病質問票（Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS）は，産後うつ病のスクリーニングツールとして広く使用されている。本研究では，産後 2 週間健診での EPDS 高得点者が有するリスク因子について検討し，今後の課題について考察する。
方法：2019 年 4 月から 2020 年 3 月に当院で単胎を分娩した 535 人の女性に対し，産後 2 週間健診における EPDS の合計点数を算出した。EPDS 8 点以下群と EPDS 9 点以上群に分け，それぞれの社会的および産科的背景を統計学的に比較した。
結果：EPDS 9 点以上群は 75 名で，全体の 12.8% であった。初産，精神疾患既往，産後 2 週間健診時での人工乳使用は EPDS 9 点以上の有意な独立リスク因子であった。EPDS 9 点以上群のうち，1 ヶ月健診までに精神的フォローアップを受けた女性は 33 名おり，そのうち 2 名は精神科を受診した。
結論：初産婦，精神疾患既往，産後 2 週間健診時での人工乳使用は EPDS 高得点のリスク因子である。

Background: Postpartum depression is a risk factor for suicide. In addition, it has a negative influence on children's health and development. The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) is a widely used screening tool for postpartum depression. This study aimed to identify the possible risk factors for women with high EPDS scores.

Methods: The EPDS scores at 2 weeks postpartum were retrieved from 535 women who had a single live birth from April 2019 to March 2020 in Takamatsu Red Cross Hospital. These women were dichotomized into "EPDS $\geq$ 9" and "EPDS $\leq$ 8" groups. The social and obstetric background factors were statistically compared between these two groups.

Results: Seventy-five women (12.8%) belonged to the "EPDS $\geq$ 9" group. "Primiparity," "history of mental illness," and "synthetic milk feeding at 2 weeks postpartum" were significant and independent risk factors associated with "EPDS $\geq$ 9." Thirty-three women in the "EPDS $\geq$ 9" group underwent certain mental follow-up before 1 month postpartum check-up, and two of them were referred to psychiatrist.

Conclusion: Primiparity, a history of mental illness, and synthetic milk feeding at 2 weeks postpartum were associated with high EPDS scores.

キーワード：EPDS, 産後うつ, リスクファクター

Key words: Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), postpartum depression, risk factor

緒 言

「産後うつ病」をはじめとする周産期うつは，妊娠・出産・育児を契機としてだれでも発症しうる妊産婦自死の危険因子の一つである。Takeda et al.¹⁾ は，東京 23 区内で 2005 年から 2014 年の 10 年間に 63 名の妊産婦が自死で亡くなっていること，自死率は 10 万人あたり 8.7 人であることを報告し，自死が日本の妊産婦死亡の最大の原因であることを明らかにした。また，産後うつ病などメンタルヘル스에問題のある母親は乳児に対し好ましくない育児行動を取る傾向にあり，児の健康と発達に悪影響を

及ぼすだけでなく，愛着障害や児童虐待との関連も示唆されている。そのため，周産期メンタルヘルスへの取り組みは近年大きな課題となっている。

エジンバラ産後うつ病質問票（Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS）は産後うつ病のスクリーニングツールとして広く使用されている。EPDS は 10 項目からなる自己記入式の質問票で，各質問には 0 点から 3 点までの 4 段階の評価で回答し，10 項目の点数を合計して評価する。香川県では産後うつ病スクリーニングの一環として，2019 年 4 月以降に母子手帳を配布された女性に対し，産後 2 週間健診，1 ヶ月健診での EPDS を用いた

問診を公費で施行している。

本研究では、高松赤十字病院で施行した産後2週間健診でのEPDS高得点者のもつ背景因子について検討し、今後の課題について考察する。

方 法

研究対象者

2019年4月1日～2020年3月31日に当院で分娩した596名のうち、単胎妊娠症例は583名、多胎妊娠症例は13名であった。多胎妊娠は単胎妊娠と比較して、分娩前に長期入院することが多い、帝王切開率が高い、育児の負担が大きいなどの理由で産後うつの高リスクと考えられるが、症例数が少なく、また出生児の因子についての検討が困難であったため、今回の研究対象からは除外した。単胎分娩症例583名のうち、当院で産後2週間健診を受けEPDSを用いた問診が可能であった535名を対象とした。なお、死産であった患者は産後2週間健診を受けていなかったため、生児を得た症例のみ解析の対象としている。

調査方法

診療録データを用いた後方視的検討

調査項目

・社会的・産科的因子

先行研究^{4)～7)}をもとに、分娩時年齢、分娩歴、分娩週数、不妊治療の有無、里帰り分娩の有無、母体搬送の有無、今回妊娠中の入院の有無、妊娠リスクの有無、精神疾患既往、分娩様式、経陰分娩での分娩所要時間、分娩時出血量、児の出生時体重、児の性別、児のApgar score、児のNICU (neonatal intensive care unit) 入院の有無、小児科入院 (NICU・GCU (growing care unit)・SCU (special care unit) のいずれかの入院) の有無、人工乳の使用の有無を調査項目とした。

なお、妊娠リスクのスクリーニング項目を表1に示す。これらの項目を妊娠初期・妊娠20週・妊娠30週・妊娠36週時点でそれぞれ確認している。

・EPDS

EPDSはCox et al.²⁾によって1987年に開発された産後うつ病のスクリーニング検査である。今回の調査には岡野ら³⁾が1996年に翻訳した日本語版を使用した。日本でのEPDSに関する信頼性と妥当性の研究調査³⁾から、区分点は8/9点であり、9点以上で産後うつ病のリスクが高いと報告されている。

・分析方法

統計ソフトはJMP® Pro 14.3.0を使用した。分娩時年齢、分娩歴、分娩週数、分娩様式、経陰分娩での分娩所要時間、分娩時出血量、児の出生時体重、児のApgar scoreはMann-WhitneyのU検定、不妊治療の有無、里帰り分娩の有無、母体搬送の有無、今回妊娠中の入院の有

無、妊娠リスクの有無、精神疾患既往、児の性別、児のNICU入院の有無、児の小児科入院の有無、人工乳の使用の有無はカイ二乗検定で単変量解析を行った。単変量解析で有意差を認めた4因子で多変量ロジスティック解析を行った。有意水準は $p<0.05$ とした。

・倫理的配慮

産後健診で得られたEPDSのデータと診療録の情報を本研究に使用することに関して、高松赤十字病院倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究の計画について概要を病院ホームページに掲載し、オプトアウトを行った。

成 績

日本語版EPDSの区分点は8/9点と報告されていることにもとづき、8点以下群と9点以上群に分けて解析した。解析対象者535名のうちEPDS 8点以下は460名、9点以上は75名であり、EPDS 9点以上は全体の12.8%であった。「自殺企図」を示唆する質問10「自分自身を傷つけるという考えが浮かんできた」で1点以上であったのは、EPDS 8点以下群で1名、EPDS 9点以上群で16名であった。

社会的・産科的背景因子について単変量解析を行った(表2)。「初産であること」、「精神疾患既往があること」、「分娩所要時間7時間以上」、「産後2週間健診時で

表1 ハイリスク妊娠スクリーニング項目

母体因子	精神疾患がある
	精神疾患既往がある
	身体的合併症がある(必要なフォローができていない場合、または妊娠・育児への影響がある場合)
	19才以下の妊娠
	40才以上の初妊婦
	多胎
環境因子	経済的不安
	家庭内不和・DV
	未婚・内縁
	虐待歴・被虐待歴 その可能性
	妊婦健診未受診(最終受診から2ヶ月以上未受診、または妊娠中の受診が合計3回以下)
	初診が妊娠16週以降
	望まぬ妊娠・否定的な受け止め
	産後のサポート不足
	外国人(コミュニケーション不足、またはサポート不足)
	衣服などが不衛生
	表情が乏しい・仮面様
	中絶を繰り返している

人工乳を使用していること」の4因子において、EPDS 8点以下群と9点以上群で有意差を認めた。上記4因子で多変量ロジスティック解析を行ったところ、「初産であること」、「精神疾患既往があること」、「産後2週間健診時で人工乳を使用していること」がEPDS 9点以上の独立リスク因子であった(表3)。

当院における産後うつ病のスクリーニングフローチャート(図1)と、EPDS実施後に患者がどのようにフォローされたか(図2)を示す。なお、「母乳外来」とは当院で分娩した患者を対象に当院助産師が母乳育児に関する相談、児の体重チェック、乳房マッサージなどを行うものである。「継続看護連絡票」とは医学的・社会的に養育支援が必要と判断した母子に対し患者の同意を得て患者の住所地の市町村へ情報提供するものであり、必要時に保健師が医療機関や家庭を訪問する。ハイリスク妊娠(表1)のうち特にリスクが高いと考えられる患者については、妊娠中から継続看護連絡票を送付し訪問を依頼している。「産後ケア」とは産後のサポート不足、育児困難感大きい、育児不安が強い、育児技術

が未熟などの患者が助産所に入所または通所し、母乳管理や育児技術について助産師から指導を受けるものである。

EPDS 9点以上であった75名のうち、助産師との面談または産科医師の診察で継続フォローが必要と考えられたのは33名(44%)であった。フォローの必要性については、当院では「質問10が1点以上で、面談でも自殺企図が疑われる」、「経済的不安」、「家庭内不和・DV、その疑い」、「児への愛着障害、その疑い」、「産後のサポート不足」、「表情が乏しい・仮面様」、「会話時に視線が合わない」、「育児困難感大きい」、「育児不安が強い」、「育児技術が未熟」、「産後の体調不良」、「面談時の流涙」などを総合的に判断し、1項目でもあてはまれば公認心理師との面談を勧めている。33名のうち22名は公認心理師との面談を行ったが、残り11名は公認心理師との面談を希望しなかったため6名は母乳外来でフォロー、5名は継続看護連絡票を送付した。公認心理師と面談した22名のうち、6名は継続看護連絡票送付、3名は産後ケアを受け、2名は精神科を受診し、残り11名は産後1ヶ月ま

表2 単変量解析 結果

	EPDS 8点以下 (N=460)	EPDS 9点以上 (N=75)	p値
母体年齢(才)	32.4±0.2 (18-45)	31.6±0.6 (22-41)	0.1978
初産婦	45% (208/460)	79% (59/75)	<0.0001*
分娩週数	39.0±0.06 (33.6-41.9)	39.2±0.15 (36.1-41.7)	0.115
妊娠37週未満	4% (19/460)	5% (4/75)	0.6339
不妊治療	13% (61/460)	21% (16/75)	0.0648
一般不妊治療	6% (29/460)	11% (8/75)	0.1674
ART	7% (32/460)	11% (8/75)	0.2573
里帰り分娩	13% (61/460)	17% (13/75)	0.3435
母体搬送	2% (10/460)	1% (1/75)	0.615
母体入院	12% (56/460)	9% (7/75)	0.4791
母体合併症	25% (113/460)	28% (21/75)	0.5287
母体ハイリスク	14% (65/460)	19% (14/75)	0.3178
精神疾患既往	4% (18/460)	11% (8/75)	0.0117*
帝王切開分娩	24% (110/460)	15% (11/75)	0.0759
緊急分娩 (吸引分娩+緊急帝王切開)	13% (61/460)	11% (13/75)	0.3435
分娩所要時間(分)	612±31 (48-3752)	824±71 (94-3288)	0.0003*
分娩所要時間7時間以上	49% (171/348)	70% (45/64)	0.0018*
分娩時出血量(g)	473±18 (30-2995)	417±45 (55-1545)	0.2305
出生児体重(g)	2998±18 (1734-4168)	3005±44 (1898-4786)	0.8492
男児	49% (225/460)	60% (45/75)	0.075
アプガースコア1分値	8.2±0.04 (2-10)	8.0±0.11 (2-9)	0.5236
アプガースコア5分値	8.8±0.03 (5-10)	8.7±0.06 (5-10)	0.6556
NICU入院	1% (5/460)	1% (1/75)	0.851
小児科入院	51% (233/460)	61% (46/75)	0.086
2週間健診時の人工乳使用	55% (250/455)	77% (56/73)	0.0005*

*:p<0.05

で公認心理師に継続して連絡が取れるよう連絡先を通知した。

また、EPDS 8点以下であったが質問10が1点以上であった1名の患者もフローチャートに則って評価され、

公認心理師との面談を受けた。

考 案

本調査における産後2週間健診でのEPDS 9点以上群の割合は初産婦で22.1%，経産婦で6.0%であり，有意に初産婦でEPDS 9点以上群が多かった。先行研究^{4) 5) 6)}において，初産婦ではEPDS 9点以上が多いという結果が出ているが，当院でも同様の結果であった。また，Takehara et al.⁵⁾は産後2週間時点でのEPDS 9点以上群の割合を初産婦25.0%，経産婦8.4%と報告しており，当院の産後2週間健診でのEPDS 9点以上群の割合と大きな違いはなかった。初めて妊娠・分娩・育児を経験する初産婦では，育児上の負担感・困難感が大きく，産後の抑うつ感情も高まりやすいと考えられる。

精神疾患既往はEPDS 9点以上群で有意に多かった。これも先行研究^{4) 6) 7)}で同様の結果が報告されてい

表3 多変量ロジスティック解析 結果

	調整オッズ比 (95%信頼区間)	p値
初産婦	3.4 (1.9-6.5)	<0.0001*
精神疾患既往	3.4 (1.2-9.2)	0.0176*
分娩所要時間7時間以上	1.1 (0.6-1.9)	0.7133
2週間健診時の人工乳使用	2.4 (1.4-4.2)	0.0015*

*: $p < 0.05$

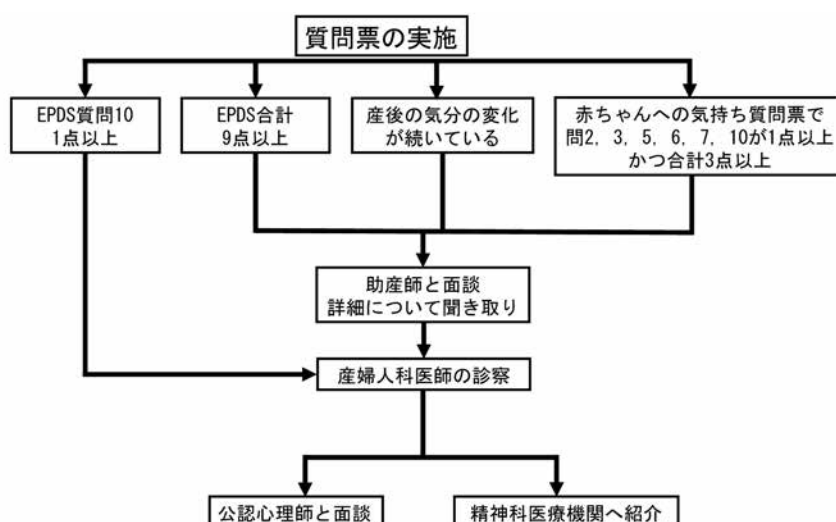


図1 当院における産後うつ病のスクリーニングフローチャート

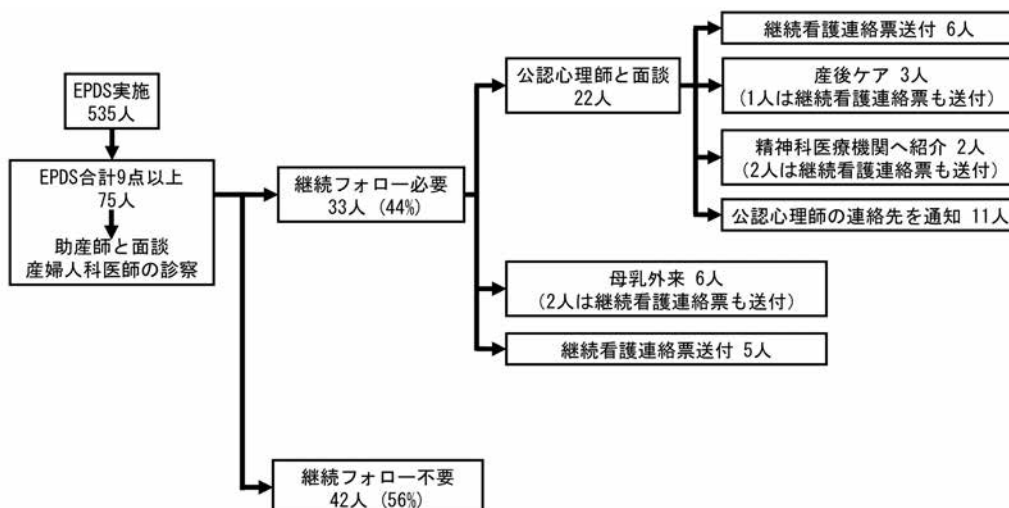


図2 EPDS実施後のフォローアップ

る。患者は精神疾患の既往を自己申告しないことも多いため、医療従事者が積極的に問診で確認することが重要と考えられる。しかし当院には精神科外来がなく他院精神科とも十分連携できていないのが現状であり、妊娠中からの精神科との連携については今後の検討課題である。

また、産後2週間時点の人工乳の使用はEPDS 9点以上群で有意に多かった。柴田ら⁶⁾は産後2週間健診時点でのEPDS正常群と陽性群（EPDS 9点以上または質問10が1点以上）の比較において「ミルクの使用」はEPDS陽性群で有意に多かったと報告しているが、それ以外には人工乳の使用の有無について検討した報告はほとんどない。産後2週間健診で授乳や児の体重増加に関連する悩み・不安を訴える患者は多く、産後2週間ごろの褥婦にとっては授乳・児の栄養が大きな悩みになっており、母体の精神状態にも影響を及ぼしている可能性が示唆される。

里帰り分娩では、実家で妊娠後期・産褥期を過ごすことで家事・育児のサポートのみならず情緒的サポートも期待できるため、産後のサポート体制は十分と考えがちなためである。しかし本研究ではEPDS 8点以下群と9点以上群で里帰り分娩の有無に有意差は認めなかった。高野ら⁷⁾は里帰りをした群の方がしない群より産後2週間健診時のEPDS得点が高かったと報告している。産後2週間健診でEPDS 9点以上であった患者に話を聞くと、「里帰りした実家で気を遣う」、「実親が育児方針に口出しするのが苦痛」、「期待していたほどのサポートが得られない」などと訴え、里帰り先の生活で強いストレスを感じていると推測される事例がある。里帰り分娩した女性が必ずしも満足のいくサポートを得られるわけではないことを認識し、妊娠中から実親との関係性や実親の支援状況について把握すること、問題があれば適切な介入を行うことが必要である。

今回EPDS高得点者75名のうち、産後1ヶ月健診までに何らかのフォローアップを受けた患者は44%であった。岡野ら³⁾は日本語版EPDSの陽性反応の中度を0.50と報告しており、助産師・産科医師の面談で約半数がフォローアップ不要と判断されたのは妥当であろう。

精神科受診を強く勧めても拒否する患者もおり、産後うつが疑われる患者を治療につなげる難しさを実感することがある。当院では公認心理師が常駐しており、精神的加療が必要と考えられる患者に面談を行って、患者との信頼関係を築いた上で精神科受診を勧める方法をとっている。これは精神科受診に心理的抵抗を示す患者には有効な方法と考えられる。また、「時間がない」、「必要性を感じない」などという理由で産科医師・公認心理師との面談も拒否する患者がいるが、当院では産後うつ病のハイリスク患者に対し近日中に母乳外来を受診させて

授乳指導や児の体重のみならず母親の心理状態をチェックし、市町・保健所に継続看護連絡票を送付して早期の自宅訪問を依頼し、産後1ヶ月健診までの間切れ目なく支援を行うシステムを構築している。育児のサポートも必要な患者には、産後ケアの利用もよい方法だろう。

産後うつが疑われる患者の中には、必ずしも典型的なうつ症状ではなく、授乳の困難感や産後の体調不良のみを訴えるだけのこともある。また、EPDS 9点以上であっても精神科受診に同意しない患者もいる。このような患者に対しては多職種がさまざまな方面から関わることで継続的なフォローアップが可能となり、精神的なサポートにもつながると考えられる。

結 語

初産婦、精神疾患既往、産後2週間時点の人工乳の使用はEPDS 9点以上の有意な独立リスク因子である。EPDS高得点の患者に対しては、多方面からサポートすることで精神的なフォローアップが継続できる。

文 献

- 1) Takeda S, Takeda J, Murakami K, Kubo T, Hamada H, Murakami M, Makino S, Itoh H, Ohba T, Naruse K, Tanaka H, Kanayama N, Matsubara S, Sameshima H, Ikeda T. Annual report of the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2015: proposal of urgent measures to reduce maternal deaths. J. Obstet Gynecol Res. 2017; 43: 5-7.
- 2) Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. Br J Psychiatry. 1987; 150: 782-786.
- 3) 岡野慎治, 村田真理子, 増地聡子, 玉木領司, 野村純一, 宮岡等, 北村俊則. 日本版エジンバラ産後うつ病自己評価表 (EPDS) の信頼性と妥当性. 精神科診断学 1996 ; 7 : 525-533.
- 4) 平光良充. 出産経験別にみた「産後うつ」の妊娠期における危険因子. 自殺予防と危機介入 2018 ; 38 : 26-32.
- 5) Takehara K, Tachibana Y, Yoshida K, Mori R, Kakee N, Kubo T. Prevalence trends of pre- and postnatal depression in Japanese women: A population-based longitudinal study. Journal of Affective Disorders 2018; 225: 389-394.
- 6) 柴田綾子, 松浦和枝, 中間万里代, 村上摂子, 高尾恭子, 三上千尋, 前澤陽子, 陌間亮一, 丸尾伸之. エジンバラ産後うつ病スクリーニング健診陽性者の管理率と管理法統一の必要性. 産婦人科の実際

2020 ; 69(1) : 77-83.

- 7) 高野あずさ, 田村明音, 森みち子. A病院で出産した産後うつに関する背景要因の検討～エジンバラ産後うつ病自己評価表を用いて～. 滋賀母性衛生学会誌 2019 ; 19 : 29-34.

【連絡先】

森 陽子

高松赤十字病院産婦人科

〒760-0017 香川県高松市番町4丁目1-3

電話 : 087-831-7101 FAX : 087-834-7809

E-mail : y030ebyk925@yahoo.co.jp

術後の経過観察にMRI検査（DWIBS法）の併用が有用であった 子宮体部脱分化癌の1例

宇山 拓澄・田中 教文・藤田真理子・三浦 聡美・坂下 知久

JA 尾道総合病院 産婦人科

Postoperative follow-up of dedifferentiated carcinoma of the uterus using DWIBS

Takuto Uyama・Norifumi Tanaka・Mariko Fujita・Satomi Miura・Tomohisa Sakashita

Department of Obstetrics and Gynecology, JA Onomichi General Hospital

子宮体部脱分化癌は55～95%で再発する予後不良な悪性腫瘍である。MRI検査によるdiffusion-weighted whole body imaging with background suppression (DWIBS) 法は、広範囲のDWI撮像法であり、造影剤の使用や被曝がなく全身の腫瘍性病変や腫瘍活性の評価、病変の治療効果判定が可能である。子宮体部脱分化癌の術後の経過観察にDWIBS法を併用した症例を報告する。

症例は56歳、未妊。不正出血があり前医受診し、子宮体癌疑いで当科紹介となった。組織診では高異型度子宮内膜間質肉腫が疑われた。CT検査およびMRI検査で、頸部浸潤および左外腸骨～内腸骨リンパ節領域の腫大を認めた。以上の診断で、準広汎子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節生検を施行した。術後病理結果は子宮体部原発の脱分化癌であり、摘出リンパ節にも転移を認めた。術後4週に造影CT検査およびDWIBS法にて、仙骨節に転移の出現を認めた。術後補助化学療法（mTC療法）を6サイクル施行し、2サイクル後のDWIBS法では仙骨節転移は縮小、4サイクル後のDWIBS法では不明瞭化し、6サイクル後のPET-CTおよびDWIBS法では消失していた。以後3ヶ月毎にDWIBS法、1年毎にPET-CTを併用し、術後1年2ヶ月再発なく経過している。

担癌患者の術後の経過観察には造影CT検査やPET-CTにMRI（DWIBS法）を併用することで、造影剤の使用や被曝、医療費を抑えられ、頻回の検査が可能である。

Dedifferentiated carcinoma of the uterus is a malignant tumor with a poor prognosis. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) is a broad-spectrum DWI technique that can evaluate neoplastic lesions and tumor activity throughout the body without contrast or radiation exposure. We report a case of a patient with a dedifferentiated carcinoma of the uterus identified during postoperative follow-up using DWIBS.

A 56-year-old woman presented with suspected uterine cancer. Histological examination revealed high-grade endometrial stromal sarcoma. The patient underwent surgery; results of the pathological test showed a dedifferentiated carcinoma of the uterus, and lymph node metastasis was also noted. Four weeks after surgery, DWIBS showed metastasis in the sacral nodes. Six cycles of adjuvant chemotherapy were administered, and the sacral node metastasis became indistinct after four cycles of treatment and eventually disappeared on positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and DWIBS after six cycles of treatment. DWIBS was performed every 3 months, while PET-CT was performed every year, with no recurrence detected for 1 year and 3 months.

For postoperative follow-up of patients with carcinoma, contrast-enhanced CT and PET-CT combined with DWIBS can reduce the use of contrast, radiation exposure, and medical costs and enable frequent examinations.

キーワード：子宮，脱分化癌，DWIBS法

Key words：uterus, dedifferentiated carcinoma, DWIBS

緒 言

子宮体部脱分化癌は55～95%で再発する予後不良な悪性腫瘍である¹⁾。治療後の経過観察期間において、画像検査の頻度については一定の見解はない。MRI検査によるdiffusion-weighted whole body imaging with background suppression (DWIBS) 法は、広範囲のMRI拡散強調画像 (DWI: diffusion weighted image) 撮像法であり、造影剤の使用や被曝がなく全身の腫瘍性病

変や腫瘍活性の評価、病変の治療効果判定が可能である²⁾。当院ではPET-CT検査を行うことができず、施行するためには紹介しなければならないため、婦人科悪性腫瘍の全身検索に対して、積極的にMRI検査 (DWIBS法) を施行している。子宮体部脱分化癌術後の画像検査にMRI検査 (DWIBS法) を併用した症例を報告する。

症 例

症例：56歳，163cm，49kg

妊娠分娩歴：0 妊

既往歴：アトピー性皮膚炎

家族歴：父 胃癌，肝細胞癌，母 膵臓癌

現病歴：不正出血を主訴に前医受診され，子宮体癌疑いで当科紹介初診。子宮は鶏卵大で両側付属器は触知せず，頸管内に腫瘤を触知した。直腸診で傍腔結合組織は軟であった。経腔超音波検査では，子宮内腔に充満する腫瘤を認め，頸管方向に連続していた。頸部細胞診，内膜細胞診は類内膜癌のG3や混合癌（類内膜癌と神経内分

泌腫瘍）が疑われ，内膜組織診では壊死傾向の強い腫瘍組織であり，high grade endometrial stromal sarcoma (HG-ESS) が疑われた。CT検査，MRI検査では子宮内腔に腫瘍が充満し子宮頸部浸潤を認めた。子宮体部筋層浸潤はあるものの，子宮漿膜面までの浸潤は明らかではなかった。また骨盤リンパ節に腫大を認めた（図1）。LDHや腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。

以上よりHG-ESSの骨盤リンパ節転移と術前診断し，準広汎子宮全摘術，両側付属器摘出術，骨盤リ

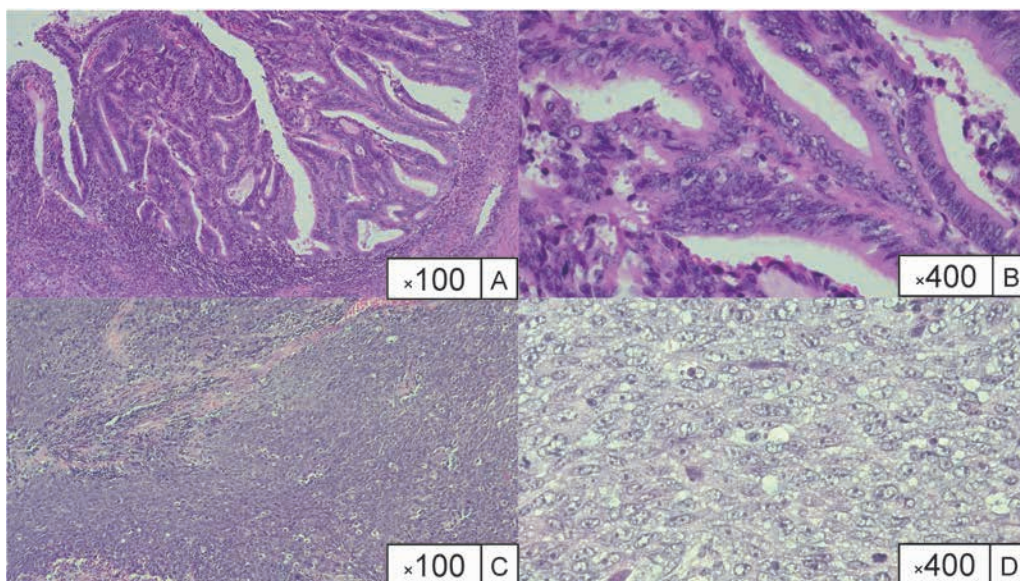


図1 術前画像検査

造影CT検査では子宮内腔を占有する軟部腫瘍影あり，子宮頸部にも連続的に見られる。漿膜浸潤は見られない（A）。造影MRI検査（B），T2強調像（C）でも同様の所見であった。左内腸骨リンパ節の腫大を認めた（D）。

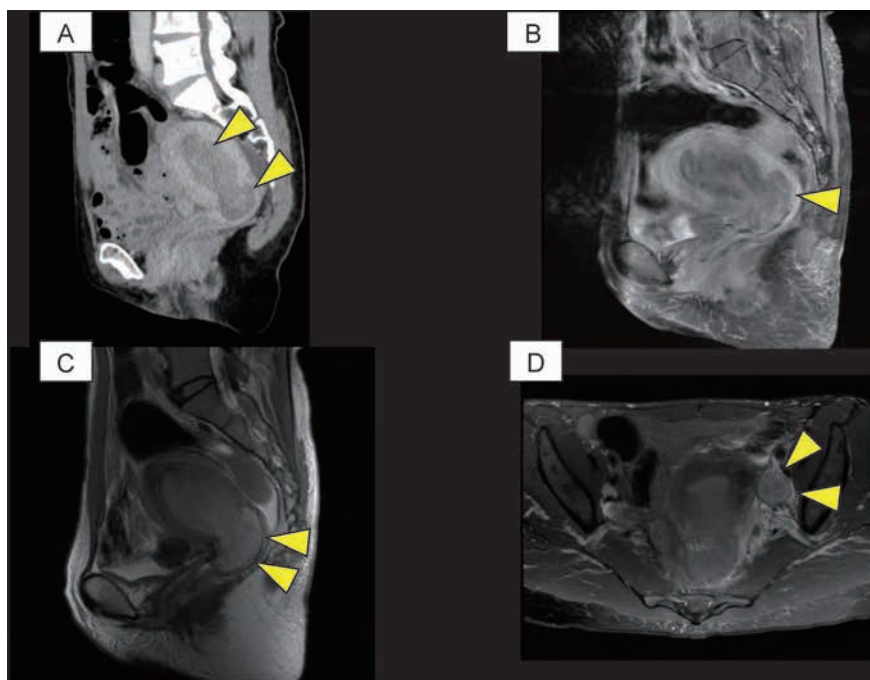


図2 HE染色

類内膜癌G1成分を認め（A，B），大部分は未分化癌（undifferentiated carcinoma: UC）であった（C，D）。

リンパ節生検を施行した。摘出標本による病理組織所見は、一部に類内膜癌G1成分を認め、大部分は未分化癌（undifferentiated carcinoma: UC）に相当するN/C比が大きく、核異型の強い、類円形の大型核を持つ中型の腫瘍細胞が充実性胞巣を形成していた（図2）。部分的には紡錘形の腫瘍細胞が混在しており、リンパ管侵襲像も伴っていた。免疫組織化学ではUC領域はEMA陽性、AE1/AE3陰性、CAM5.2陽性、NSE陰性、chromogranin A陰性、synaptophysin一部陽性、ER陰性、PgR陰性、vimentin陽性、p53陽性であった（図3）。

以上より子宮体部原発の脱分化癌と診断された。摘出リンパ節にも転移を認めFIGO（2008）stage III C1,

TNM分類pT1bN1M0となった。洗浄腹水細胞診は陽性であった。またMSI検査を提出したところ、MSI-Highであった。

術後補助化学療法として、mTC療法（PTX 180mg/m², CBDCA AUC6）を6サイクル施行する方針とし、術後4週に造影CT検査を施行したところ、明らかな病変は指摘されなかった。しかし、当科で婦人科悪性腫瘍の全身評価として積極的に使用しているMRI検査（DWIBS法）を同時に施行したところ、仙骨リンパ節に高信号を認めた。再度前述の造影CT検査を確認したところ、同部位の仙骨リンパ節に腫大を認め、転移と診断した（図4）。mTC療法2サイクル後のDWIBS法では仙骨リン

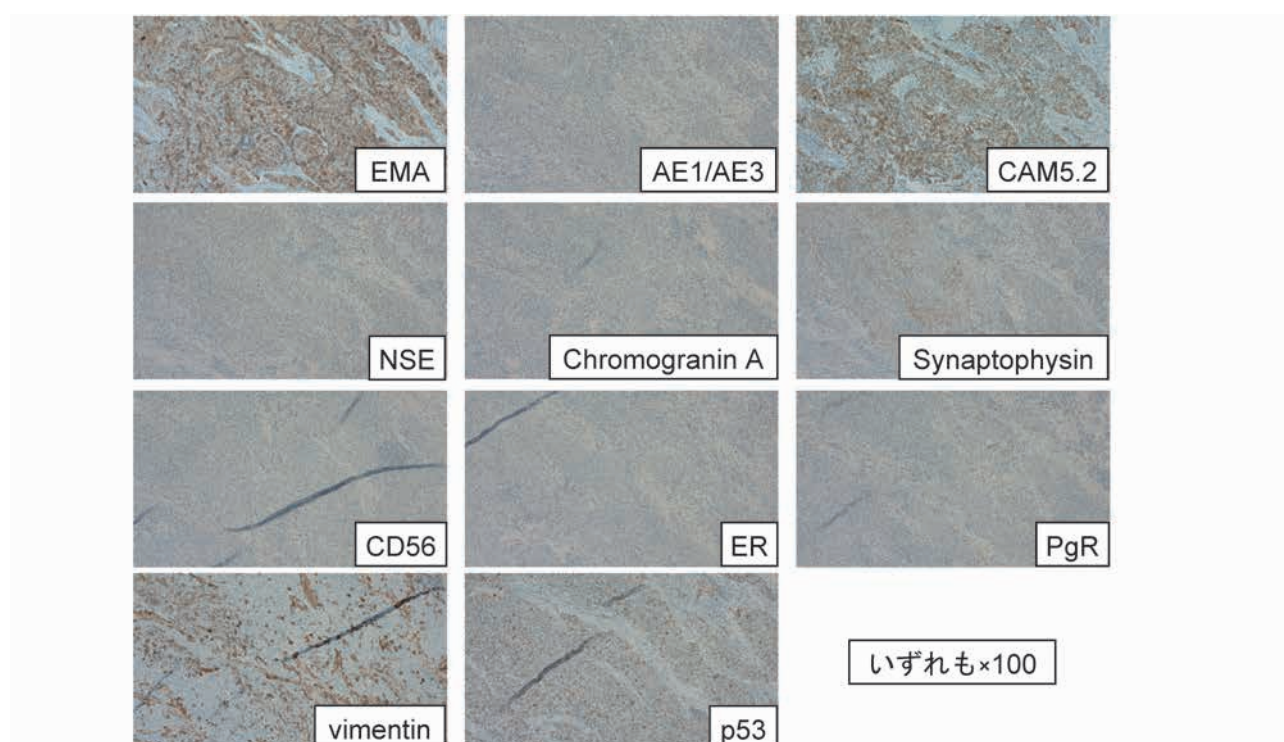


図3 免疫組織化学

UC成分領域ではEMA, CAM5.2, vimentin, p53は陽性, synaptophysin一部陽性, 他はすべて陰性だった。

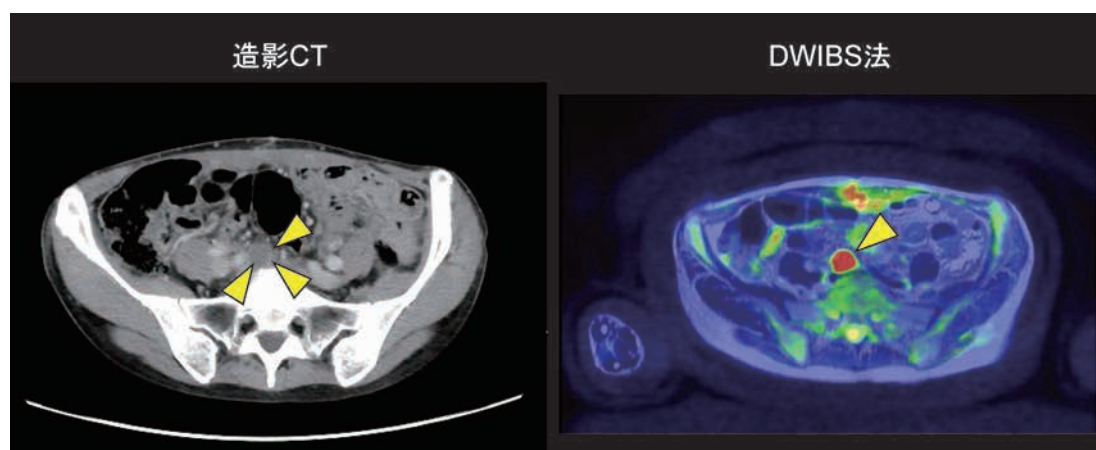


図4 術後4週の画像検査

造影CTでははっきりとはしないが、DWIBS法では高信号を呈するリンパ節が同定できた。

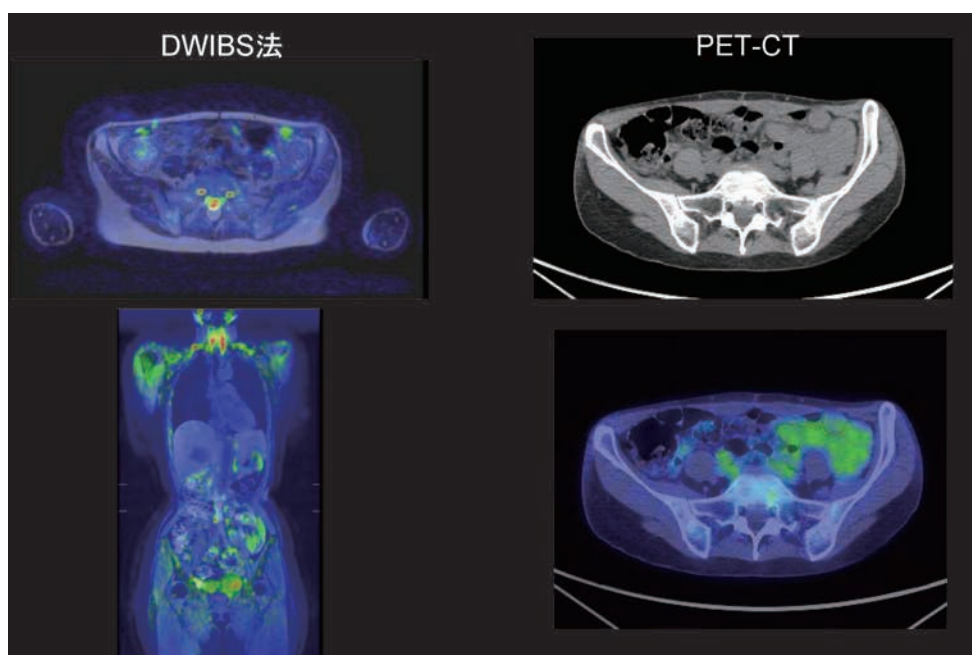


図5 mTC療法6サイクル後の画像検査

DWIBS法、およびPET-CTを併用したが、DWIBS法での高信号域や、PET-CTでの集積は見られなかった。

パ節転移は縮小，4サイクル後のDWIBS法では不明瞭化した。6サイクル後にDWIBS法およびPET-CT併用し確認したところ，病変は消失していた（図5）。以後3ヶ月毎にDWIBS法，1年毎にPET-CTを併用し，術後1年2ヶ月再発なく経過している。

考 案

婦人科領域において，脱分化癌という概念は，2006年にSilva et al.³⁾が“UC成分に加え，分化型内膜癌が混在する腫瘍”と提唱した。子宮体癌取り扱い規約病理編第4版によると，UC成分の特徴は，腫瘍細胞は大きさが小型から中等大でほぼ均一であり，充実性シート上増殖を示す。腺管構造，索状配列あるいは胞巣形成は見られない。核分裂が多数認められ，凝固壊死を伴っていることが多いとされている。鑑別診断に低分化型の類内膜癌（G3），神経内分泌癌，悪性リンパ腫，高異型度子宮内膜間質肉腫などが挙がる。免疫組織化学的に，UC成分はcytokeratin，EMAなどの上皮性マーカーが陽性を示す。ただし，ごく一部で見られるか，弱い反応しか示さないこともある。わずかに神経内分泌マーカーが陽性となることがある。Vimentinに関しては未分化癌などの多形性を示す上皮性腫瘍でもしばしば陽性となる¹⁾。本症例において，UC成分の組織像は特徴と一致し，免疫組織化学は上皮性マーカーが陽性であり，一部でsynaptophysinが陽性であった。類内膜癌G1成分も混在しており，脱分化癌の定義を満たしていた。

脱分化癌の予後については，55～95%で再発する予後不良な悪性腫瘍であるとされている¹⁾。stage Iでも

数ヶ月で死亡している例や，stage IIIでも3年以上生存している例もある⁴⁾。遠隔転移部位に関しても，リンパ節，卵巣，大網，腹膜，肝臓，肺への転移が多いが，骨転移，脳転移，副腎転移の報告もある。術後数ヶ月で多臓器転移を来した例や，急速な転帰をたどる例もみられ，脱分化癌は浸潤性が高く，予後不良であるといえる⁵⁾。本症例でも術後4週に仙骨リンパ節転移を認め，急速な進行が疑われた。再発や多臓器転移の早期発見，および早期介入が必要と考え，頻回の画像検査が必要と判断し被曝や造影剤を必要としないDWIBS法を用いた。

DWIは，水分子の拡散現象の多価を検出し画像のコントラストに用いる撮像法で，特に，急性期脳梗塞の診断に広く用いられてきた。悪性腫瘍は細胞密度が高い組織のため拡散運動が低下し，高信号を呈することから，2004年にTakahara et al.がDWIBS法と呼ばれる全身撮像法を開発した。以降，体幹部への応用が進み，様々な癌腫，その転移巣の検出，また病巣の活動性評価や治療効果判定に使用されている²⁾。

子宮内膜癌の再発診断に関してPET-CTは有用で，感度：96～100%，特異度：78～88%と報告され，CT検査/MRI検査の感度：85%，特異度：86%に対して優れており，follow upに有用である^{6) 7)}。悪性腫瘍の遠隔転移評価に関して，DWIBS法とPET-CTは同等の成績であると報告されている^{8) 9)}。Bin et al.のメタアナリシスによると，DWIBS法は感度：89.7%，特異度：95.4%，PET-CTは感度：89.5%，特異度：97.5%と同等の結果であった¹⁰⁾。以上より再発診断についてもDWIBS法は有用であると考えられる。加えて，DWIBS法は治療経過

中繰り返し施行可能で、放射線被曝がなく、造影剤投与不要、さらに造影CT検査、PET-CTより安価であり、医療費の軽減が可能である^{11) 12)}。リンパ節転移の同定に関して、骨盤領域は消化管、血管等が密に存在しているため、CT検査やMRI検査ではコントラストの差が少なく、認識できず見落とす頻度が高い。DWIBS法ではこの部位のリンパ節を高コントラストで描出可能であり、他の画像検査と比較して認識しやすく、見落としを補う可能性がある。しかし、DWIBS法の主な使い方はリンパ節存在診断であり、PET-CTのように腫大リンパ節の良悪性を診断するまでには至っていない。良悪性のリンパ節も混在して描出されてしまい、鑑別が必要となるため、同定したリンパ節を従来使用されていた、T1、T2強調像、ダイナミックスタディー、造影T1強調像、高精細のCT画像、PET-CTも併用し判断することが必要となる¹³⁾。

本症例では、術後に撮像した造影CT検査では、仙骨リンパ節転移の指摘を撮像当初はされなかったが、DWIBS法を撮像したところ、仙骨リンパ節に高信号を指摘できた。後方視的に造影CT検査画像を確認したところ、腫大を認めた。周囲の組織や血管とのコントラストがはっきりせず、指摘が難しかったと考えられる。

脱分化癌は予後不良な癌腫であり、治療後も頻回の画像検査でのフォローアップが必要と考えられた。DWIBS法を用いることで、造影CT検査やPET-CTと異なり、造影剤の使用や被曝なく頻回に施行することができた。化学療法後の経過観察で、3ヶ月毎にDWIBS法を、1年ごとにPET-CTを用い、経過観察期間中も再発所見なく経過している。再発した場合にもDWIBS法は感度が高い検査であるため、早期発見にも寄与すると思われる。しかし、高信号を呈した場合でも、必ずしも再発とはいえないため、他の画像検査も併用しながら用いることが現時点では望ましいと考えられる。DWIBS法をどう活用するかは今後の検討課題である。また、DWIBS法は、現状では当院でも限られた放射線技師しか撮像できないが、今後多くの病院に普及することが望まれる。

結 語

DWIBS法は経過観察中の全身検索に利用することができる。担癌患者の術後の経過観察には造影CT検査やPET-CTにDWIBS法を併用することで、造影剤の使用や被曝を抑えられ、頻回の検査が可能である。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会. 子宮体癌取り扱い規約 病理編 第4版: 金原出版, 2017: 32-33, 44.
- 2) Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22(4): 275-282.
- 3) Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, Malpica A. Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma? *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(1): 52-58.
- 4) 大藤恵, 市川義一, 栗原みずき, 井関隼, 安康真由香, 江河由起子, 鈴木まり子, 服部政博, 田代和弘, 笠原正男, 根本泰子. 急激な転帰をたどった腹腔内膿瘍合併子宮脱分化型類内膜腺癌の臨床経過と病理像. *静岡産科婦人科学会雑誌* 2019; 8(1): 74-86.
- 5) Berretta R, Patrelli TS, Faioli R, Mautone D, Gizzo S, Mezzogiorno A, Giordano G, Modena AB. Dedifferentiated endometrial cancer: an atypical case diagnosed from cerebellar and adrenal metastasis: case presentation and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(8): 1652-1657.
- 6) Saga T, Higashi T, Ishimori T, Mamede M, Nakamoto Y, Mukai T, Fujita T, Togashi K, Yura S, Higuchi T, Kita M, Fujii S, Konishi J. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003; 17(3): 197-203.
- 7) Belhocine T, De Barse C, Hustinx R, Willems-Foidart J. Usefulness of (18) F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(9): 1132-1139.
- 8) Akay S, Kocaoglu M, Emer O, Battal B, Arslan N. Diagnostic accuracy of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging with 3.0T in detection of primary and metastatic neoplasms. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013; 57(3): 274-282.
- 9) Manenti G, Cicciò C, Squillaci E, Strigari L, Calabria F, Danieli R, Schillaci O, Simonetti G. Role of combined DWIBS/3D-CE-T1w whole-body MRI in tumor staging: Comparison with PET-CT. *Eur J Radiol* 2012; 81(8): 1917-1925.
- 10) Li B, Li Q, Nie W, Liu S. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and metastatic

malignancies: a meta-analysis. Eur J Radiol 2014; 83 (2): 338-344.

- 11) 高原太郎. DWIBS法の概念と有用性. 泌尿器外科 2019 ; 32(10) : 1251-1261.
- 12) Namimoto T, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. Eur Radiol 2009; 19(3): 745-760.
- 13) 堀越浩幸, 秋吉司, 白須昌代, 岡山絢, 茂木孝夫. DWIBSによるリンパ節の画像診断—拡散強調画像とのfusion画像を用いたリンパ節転移の検出について—. Radiology Frontier 2006 ; 9(4) : 277-282.

【連絡先】

宇山 拓澄

JA 尾道総合病院産婦人科

〒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

抗凝固療法中に下肢静脈血栓症を発症した抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の一例

大石 恵一¹⁾・久保光太郎¹⁾・楠元 理恵¹⁾・樫野 千明¹⁾・光井 崇¹⁾
衛藤英理子¹⁾・早田 桂¹⁾・鎌田 泰彦¹⁾・中塚 幹也²⁾・増山 寿¹⁾

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

2) 岡山大学大学院保健学研究科

Antiphospholipid syndrome as a complication of pregnancy and the development of venous thrombosis of the lower extremities during anticoagulation therapy: A case report

Keiichi Oishi¹⁾・Kotaro Kubo¹⁾・Rie Kusumoto¹⁾・Chiaki Kashino¹⁾・Takashi Mitsui¹⁾
Eriko Eto¹⁾・Kei Hayata¹⁾・Yasuhiko Kamada¹⁾・Mikiya Nakatsuka²⁾・Hisashi Masuyama¹⁾

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

2) Graduate School of Health Sciences, Okayama University

【緒言】抗リン脂質抗体症候群（APS）は、抗リン脂質抗体に関連して起こる動静脈血栓症あるいは習慣性流産・子宮内胎児死亡などの妊娠合併症を主症状とし不妊・不育の原因ともなる全身性自己免疫疾患である。今回APS合併で標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず下肢静脈血栓症を生じた一例を報告する。

【症例】31歳、4妊1産。第1子は常位胎盤早期剥離で緊急帝王切開術の既往あり。第2子は妊娠22週に子宮内胎児死亡となったため、精査のため当院の不育症外来を受診した。精査にて2回ループスアンチコアグulant陽性でありAPSと診断した。第3子は低用量アスピリン内服しながら自然妊娠成立し妊娠判明時より未分画ヘパリン自己注射を開始したが、妊娠7週で稽留流産となった。第4子も同様に低用量アスピリン内服しながら自然妊娠成立。妊娠判明時より未分画ヘパリンを自己注射していたが、妊娠9週突然の左下肢腫脹・変色、歩行時の痺れ、息切れを自覚し外来を受診した。血液検査でDダイマー高値を認め、超音波検査で左大腿静脈から下腿静脈内まで連続する下肢静脈血栓が指摘された。入院し未分画ヘパリン持続静注を開始した。APTTの値を参考に未分画ヘパリンを22500単位/日自己注射に調整し退院した。その後自覚症状は消失しDダイマー低下し、下肢血栓も縮小した。妊娠38週4日で選択帝王切開術を行った。胎盤病理ではフィブリン沈着は軽度で小梗塞巣を認めるのみであった。術後はヘパリン持続点滴からワルファリン内服に切り替えて術後10日目に退院した。

【結論】標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず妊娠中に深部静脈血栓を発症したAPS合併妊娠例を経験した。血栓性素因がある患者は、抗凝固療法を行っていても血栓症の発症に注意する必要がある。

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease that causes pregnancy complications, such as habitual abortion and intrauterine fetal death, as well as infertility.

Case: The patient was aged 31 years, had 4 pregnancies, and had 1 birth. At the birth of her 1st child, she experienced premature placental separation. Her 2nd child died in utero, and hence, she was diagnosed with APS. She got pregnant with her 3rd child, but the baby died in her womb. The 4th child was conceived spontaneously while taking low dose aspirin. She had been self-injecting 10,000 units/day of undifferentiated heparin at the fourth week of pregnancy; however, at week 9 of pregnancy, she experienced sudden swelling and discoloration of the left lower extremity, numbness when walking, shortness of breath, and elevated D-dimer levels. The patient was admitted and discharged after the undifferentiated heparin dose was adjusted to 22,500 units/day. Subsequently, the subjective symptoms disappeared, D-dimer levels decreased, and the lower-extremity thrombus shrank. A cesarean section was performed at 38 weeks of gestation.

Conclusion: The pregnant woman developed APS, in which a deep vein thrombus was detected during pregnancy despite the use of anticoagulation therapy. Patients with a thrombophilic predisposition should monitor for signs of thrombosis, despite the use of anticoagulant therapy.

キーワード：抗リン脂質抗体症候群、下肢静脈血栓症、未分画ヘパリン

Key words: antiphospholipid syndrome, venous thrombosis of the lower extremities, unfractionated heparin

緒 言

抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome;

APS）は、抗リン脂質抗体に関連して起こる動静脈血栓症あるいは習慣性流産・子宮内胎児死亡などの妊娠合併症を主症状とし不妊・不育の原因ともなる全身性自己免

疫疾患である¹⁾。挙児希望のあるAPSの女性に対して抗凝固療法として低用量アスピリン・ヘパリン療法が施行されることが推奨される²⁾。今回APS合併で標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず下肢静脈血栓症を生じた一例を報告する。

症 例

妊娠歴：31歳，4妊1産。第1子は妊娠34週で妊娠高血圧症，常位胎盤早期剥離のため緊急帝王切開術となり，児は1550gであった。第2子は妊娠22週に妊娠高血圧症，子宮内胎児死亡となり，児は282gで胎盤に梗塞像が認められた。第3子は低用量アスピリン（low dose aspirin: LDA）を内服しながら自然妊娠成立し妊娠4週よりヘパリンカルシウム自己注射を開始したが，妊娠7週で稽留流産となった。

既往歴・内服・アレルギー：特記事項なし

現病歴：上記妊娠歴のため第2子の死産の後に精査加療目的に当院の不育症外来を受診した。当院での不育症精査行ったところ，ループスアンチコアグラント陽性，抗カルジオリピン抗体陰性，抗核抗体陽性，抗プロトロンビン抗体陽性，抗SS-A抗体陽性であった。ループスアンチコアグラントは初診時と3か月後の再検査で陽性であることを確認し，APSと診断した。

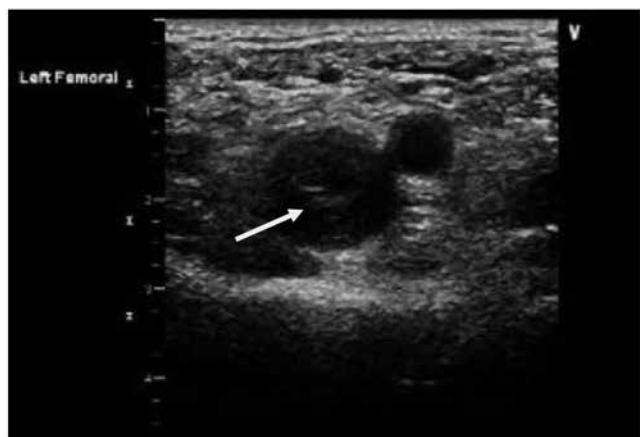


図1 下肢静脈超音波所見：左大腿静脈内に血栓を疑う高エコー域あり

当院の方針として，妊娠前の黄体期よりLDA内服しながら自然妊娠成立した。妊娠判明時よりLDAに加えてヘパリンカルシウム10000単位/日を自己注射しており児の発育は良好であったが，妊娠9週突然の左下肢腫脹・変色，歩行時の痺れ，息切れを自覚したため当院救急外来受診した。

現症：身長149cm，体重53kg，BMI23.9。血圧110/71mmHg，心拍数103回/min，SpO2：98%（room air）であり左大腿部に腫脹，疼痛認められた。両足背動脈は触知可能だった。血液検査データではD-dimer43.8 μ g/mlと高値でありAPTTは44.5秒（ヘパリン皮下注開始前40.9秒）であった。経陰超音波検査では胎児生存を確認，経胸心臓超音波検査では右心系の拡大など肺塞栓を疑う所見は認めなかった。下肢静脈超音波検査では左大腿静脈から下腿静脈まで連続する下肢静脈血栓を認めた（図1）。

入院管理とし，循環器内科と併診して元来のAPTTの1.5–2.0倍を目安にヘパリンを増量しコントロールを行った。APTTの延長がヘパリン皮下注開始前と比べ有効ではなかったため，ヘパリンカルシウム10000単位/日自己注射からヘパリンナトリウム15000単位/日持続静注に変更した。また下大静脈フィルターは感染や血栓リスクを考え抗凝固療法で効果が見られていたため，留置しなかった。自覚症状，血栓の状態改善に伴い妊娠15週より当時の流量であるヘパリンナトリウム22500単位/日持続静注からヘパリンカルシウム皮下注22500単位/日（7500単位×3回）に切り替えた。血栓は徐々に縮小していき（図2），全身状態が安定したため妊娠20週時に退院した。入院時からのAPTTとD-dimerの推移を図3に示す。

退院後は血栓症状なく経過し児の発育も良好であった。妊娠36週6日にLDA内服を終了し，既往帝切後妊娠であるため選択的帝王切開術目的に妊娠38週2日に再入院し，翌日ヘパリンカルシウム自己注射を終了した。妊娠38週4日に選択的帝王切開術を施行した。また患者とのインフォームドコンセントの結果，同時に卵管結紮術を施行した。児は2630gの男児でApgar scoreは8/9

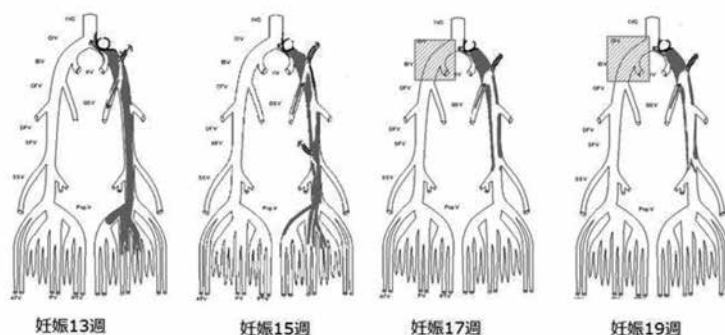


図2 下肢DVTの推移：血栓は徐々に縮小，器質化した

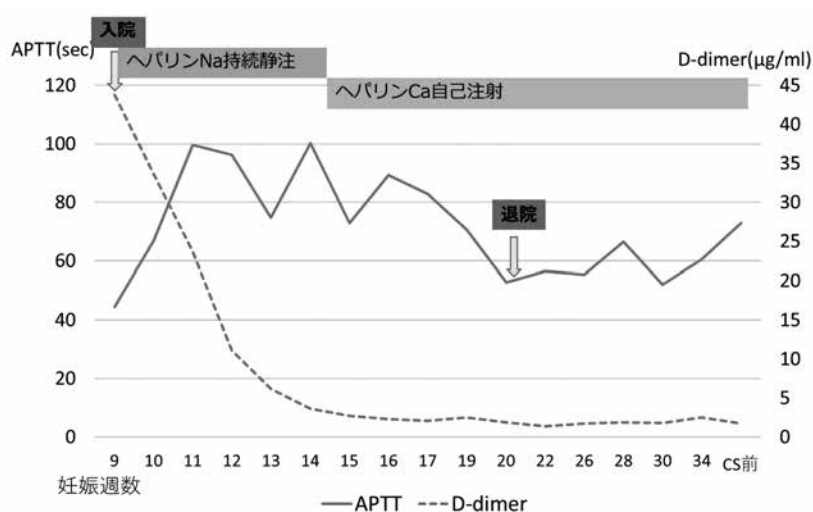


図3 D-dimerとAPTTの推移

点であり、手術時間64分、出血量1410g（羊水込み）であった。胎盤病理では一部に小さな梗塞像を認めた。

術後翌日よりヘパリンナトリウム持続静注を再開し、術後3日目にワルファリン3mgの内服を開始した。術後3日で撮影した造影CTでは明らかな肺塞栓症/深部静脈血栓症（pulmonary embolism/deep venous thrombosis; PE/DVT）は認めなかった。術後8日目ではPT-INR2.03となり、ヘパリン持続静注を終了し退院した。現在ワルファリン3mgの内服を継続し外来通院中である。

考 案

抗リン脂質抗体症候群（APS）は、抗リン脂質抗体に関連して起こる動静脈血栓症あるいは習慣性流産・子宮内胎児死亡などの妊娠合併症を主症状とし不妊・不育の原因ともなる全身性自己免疫疾患である¹⁾。診断基準として抗リン脂質抗体症候群の改定分類基準（札幌クライテリア・シドニー改定-2006）³⁾が現在よく用いられている。この基準では臨床基準と検査基準の両方でそれぞれ1項目以上陽性であるものがAPSと診断される。臨床症状としては血栓症と妊娠合併症の2つがある。血栓症としては、画像検査や病理検査で確認される1つ以上の動静脈血栓症があげられる。妊娠合併症としては、1回以上の妊娠10週以降の説明できない胎児死亡、1回以上の子癇、重症妊娠高血圧腎症や胎盤不全などによる34週未満の早産、または1回以上の妊娠10週未満の自然流産があげられる。本症例では、第2子が22週で子宮内死亡したこと、ループスアンチコアグラント2回陽性よりAPSと診断された。

抗リン脂質抗体症候群の女性が挙児を希望するときは、妊娠管理として抗凝固療法を施行する。妊娠中の抗凝固療法として欧米ではアスピリンと低分子ヘパリンが

推奨されている⁴⁾。低分子ヘパリンはビタミンK拮抗薬やdirect oral anticoagulants（DOAC）と異なり胎盤を通過せず使用方法も簡便なためである。また母の血栓症の既往歴によって用量を変更している。本邦では妊娠中のAPSに対して低分子ヘパリンの保険適応がなく妊婦に対しての使用は禁忌または原則禁忌とされているため未分画ヘパリンを用いており、本症例もそれに倣った。低用量アスピリンと低分子ヘパリン併用群と低用量アスピリンと未分画ヘパリン併用群で比較検討したFouda et al.の研究⁵⁾によると生児獲得率や合併症に有意な差はなかったとされている。

妊娠はそもそも通常の状態より血栓リスクが高い状態である。妊娠中はエストロゲン増加に伴う凝固能亢進、妊娠子宮による静脈圧排、血管内皮障害などにより、非妊娠時と比べ血栓塞栓症のリスクが5倍高い。またの好発時期は初期（妊娠悪阻に伴う脱水）と30週前後（切迫早産などに伴う安静）の二峰性である⁶⁾。今回の症例でも重症ではないが妊娠悪阻を認めており、悪阻に伴う脱水も背景の一因であったと考えられる。

産婦人科診療ガイドラインでは静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism; VTE）リスク分類を行いそれに応じて予防的抗凝固療法を行うことになっている²⁾。そのリスク分類は3群にわけられており、VTE既往の有無、血栓素因、合併症の有無でリスク分類されている。今回の症例では、VTEリスク分類においては「血栓素因がある」という条件に当てはまり第2群（中間リスク妊娠）であり、妊娠期間中の予防的抗凝固療法を検討することが推奨される。標準的な投与量であるヘパリンカルシウム5000単位×2回/日自己注射⁷⁾を行った。

妊娠・産褥期にDVTやPEを疑った場合の対応についても産婦人科診療ガイドラインに記されている。すでに意識を消失している場合や全身状態が不安定な場合に

は、DVTやPEの診断よりも治療（初期対応、特に呼吸循環管理）を優先する。意識が清明で状態が安定している場合は、医療面接等でDVTやPEの特異的症状や特徴的発症状況、危険因子の有無などの情報収集を行う。身体診察では、バイタルサイン測定（血圧、脈拍、呼吸数、SpO2モニターなど）、視診、聴診、触診（Homansテストなどを含む）を行う。超音波検査やCT検査が自施設・自科で困難な場合には、高次施設や専門他科（循環器内科医・循環器外科医など）へ紹介あるいは連携管理を行う。それらが行える場合は常にPEの併存も疑って診断治療を行う。PEと診断した場合（疑診を含む）には、呼吸循環管理のほかに可能な範囲で初期対応（ヘパリン投与開始、DVTの検索）を開始するとされている。本症例ではDVTが疑われ下肢静脈エコーで診断された。臨床所見や心エコーにて粗大なPEは否定的であり造影CTは施行しなかった。

DVT診断後の抗凝固療法については未分画ヘパリンの投与が推奨され、血栓の器質化後は、分娩前であれば未分画ヘパリンによる予防的抗凝固療法を行うことが推奨されている⁶⁾。下大静脈フィルターは残存DVTがある場合は考慮されるが、留置した場合でも約20%に感染、血栓形成などの合併症があることから留置は慎重に行う。適応としては、①妊娠34週前後で器質化していない遊離血栓の存在②ヘパリン抵抗性血栓の存在③抗凝固療法が困難な場合などがあげられる⁶⁾。本症例ではヘパリン療法が比較的奏功し血栓改善傾向であったため、分娩直前までLDA+ヘパリンカルシウムの抗凝固療法を継続した。下大静脈フィルターは感染や血栓リスクを考え抗凝固療法で効果が見られていたため、留置しなかった。産後はヘパリンナトリウム持続点滴静注を再開し、安定したためワルファリンに変更した。

結 論

抗リン脂質抗体症候群合併妊婦に対する標準的な抗凝固療法を行っていたにもかかわらず、妊娠中に深部静脈血栓症を発症した症例を経験した。

本症例のように血栓性素因のある妊婦では、抗凝固療法を行っている場合でも血栓症が起これることに留意する必要がある。

文 献

- 1) 鳥谷部邦明. 妊婦の凝固亢進と抗凝固療法. *Thrombosis Medicine* 2020 ; 10 : 23-31.
- 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 ; 13-21.
- 3) Miyakis S, Lockshin MD, Astumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, Groot PGDE, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for define antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- 4) Karen S, Beverley JH. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thrombosis Reserch* 2019; 181: 41-46.
- 5) Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 211-215.
- 6) 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群の診療指針. メジカルビュー社, 2015 : 184-188.
- 7) 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診療ガイドライン「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. 南山堂, 2015 : 24-31.

【連絡先】

大石 恵一
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話 : 086-235-7320 FAX : 086-225-9570
E-mail : pkgyl0rd@s.okayama-u.ac.jp

当院における骨盤臓器脱の手術成績について —腹腔鏡下仙骨陰固定術 (laparoscopic sacral colpopexy: LSC) を導入して—

松原 裕子・松原 圭一・横山 真紀・安岡 稔晃・内倉 友香
宇佐美知香・高木香津子・藤岡 徹・松元 隆・杉山 隆

愛媛大学大学院医学系研究科 産科婦人科

Outcomes of laparoscopic sacral colpopexy at our hospital

Yuko Matsubara・Keiichi Matsubara・Maki Yokoyama・Toshiaki Yasuoka・Yuka Uchikura
Tomoka Usami・Kazuko Takagi・Toru Fujioka・Takashi Matsumoto・Takashi Sugiyama

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

我が国では骨盤臓器脱に対する腹腔鏡下仙骨陰固定術 (Laparoscopic sacral colpopexy: LSC) は2016年に保険収載され、当科でも2018年9月より導入している。LSC群の手術成績・中期的予後について検討する目的で、LSC群と膣式子宮全摘術・前後陰壁形成術・肛門挙筋縫縮術・膀胱底縫縮術 (total vaginal hysterectomy: TVH) 群の手術成績を比較検討した。また、LSC群の術後合併症を経験し改善するための考察をおこなった。対象は2018年9月から2020年4月までにLSCを施行した13例と、TVHを施行した14例であり、診療録をもとに手術時間、術中出血量、術後当日の鎮痛剤使用の有無を抽出した。患者の年齢は2群間に差はなく、BMIも2群間に差を認めなかった。平均手術時間はLSC群で有意に長かったが、術後当日の疼痛に対する鎮痛剤使用はLSC群で有意に少なかった。また、今回導入したLSC術後の経過では、排尿障害が13例中11例において改善したが、再発が1例、投薬を必要とする尿失禁が1例、便秘が2例に認められた。しかし、いずれも1年以内に治癒した。今後、LSC術後の長期的な再発率や、LSC特有の術後合併症ともいえる尿失禁や便秘についてはより多くの症例での長期間の追跡検討を行う必要があると考える。

In 2016, laparoscopic sacral colpopexy (LSC) for pelvic organ prolapse was covered by the health insurance in Japan, and LSC was introduced in our department in September 2018. The clinical course of the LSC group was compared with that of the total vaginal hysterectomy with anterior and posterior vaginal wall repair, levatorplasty, and bladder base repair (TVH) groups to evaluate the surgical results and post-surgical pain level. No significant differences were observed in the age and body mass index between the two groups. The mean operative time was significantly longer in the LSC group than in the TVH group; however, analgesic use for pain on the day of surgery was significantly lower in the LSC group. Although dysuria improved in 11 of 13 patients in the LSC group, recurrence was observed in only one patient. Urinary incontinence requiring medication was also observed in one patient, while constipation was observed in two patients. Although the operation time of LSC is long, it is considered to be a useful technique for reducing postoperative pain.

キーワード：骨盤臓器脱，腹腔鏡下仙骨陰固定術 (LSC)

Key words：pelvic organ prolapse (POP), laparoscopic sacral colpopexy (LSC)

緒 言

80歳までに骨盤臓器脱 (Pelvic organ prolapse: POP) や尿失禁で外科的治療を受ける患者の生涯リスクは11.1%と言われている¹⁾。さらに、分娩経験のある女性の2人に1人がPOPになる可能性があるとも言われており、女性にとって経験する可能性の高い疾患である。人生100年時代となり、我が国でもますます高齢化が進んでおり、中高齢女性に好発するPOPもさらに増加し、女性のquality of life (QOL) を低下させることが予想される。POPでは、外陰部腫瘍感として下垂した臓器を触知し、進行すると陰外に露出し、その結果、乾燥や外部からの刺激によってびらん形成あるいは出血を来す

原因となる。また頻尿や尿失禁といった排尿障害や便秘などの排便障害などによって日常生活に障害を生じる。POPを合併する女性のQOLを改善するために安全かつ長期的に症状を改善する治療法が望まれる。

POPの保存療法として、以前より行われているペッサリー法や膣式子宮全摘術などの手法があげられる。しかし、従来のWallaceリングペッサリーは長期の合併症として、膀胱陰嚢や直腸陰嚢といった重篤な疾患を併発することがあり²⁾、定期的な検診が欠かせない。最近では患者自身で出し入れできるMilexTMペッサリー (CooperSurgical, Inc., Trumbull, CT, USA) が日本にも導入され、ペッサリー装着に伴う性器出血や潰瘍形成といった合併症を低減することができるようになった³⁾。

ペッサリーを自己脱着できない特に高齢の患者、あるいは長期間の装着を忌避する若年者に対しては手術療法が行われることになるが、TVHは比較的再発率が高く⁴⁾、再発した場合に再度手術を行う場合には腔閉鎖術などを行うことになる。そこでもっと安全で再発率の低い手術方法が求められていたが、2016年、POPに対する腹腔鏡下仙骨陰固定術（Laparoscopic sacral colpopexy: LSC）が保険収載された。当科でも2018年9月より同術式を導入し4年が経過したため、当院におけるLSCの手術成績についてTVHと比較し、また、LSCの術後合併症を経験し改善するための考察をおこなったので報告する。

対象と方法

対象は、2018年9月から2020年4月までに当院でLSCを行った13例と、TVHを行った14例（計27例）である。術式の選択は、主治医と患者間で十分なインフォームドコンセント後におこなわれた。診療録をもとに患者背景を抽出し（年齢・BMI・妊娠分娩歴）、両群間で比較した。また、手術成績については手術時間、出血量、術後当日の疼痛について検討した。

統計的解析には、Fisherの直接確率検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって統計的に有意とし、データは平均 $\pm$ SEで提示した。なお、本研究は、当院の倫理委員会において承認を受けた。

表1 患者背景

	LSC	TVH
n	13	14
患者平均年齢(歳)	69.2 $\pm$ 2.1	68.1 $\pm$ 1.9
BMI	23.9 $\pm$ 0.6	24.1 $\pm$ 1.2
POP-Q stage中央値	II	II
妊娠回数（平均）	2.2	2.6
分娩回数（平均）	2.2	2.4

患者背景（平均年齢・BMI・妊娠回数・分娩回数）はLSC群とは、TVH群において差は認められなかった。

表2 手術時間、出血量、術当日の鎮痛剤投与についての比較

	LSC	TVH
手術時間（分）	226 $\pm$ 10.7	131 $\pm$ 10.2
出血量(g)	0	170 $\pm$ 69.9
手術当日鎮痛剤投与患者（例）	1* (7.7%)	8(57.1%)

*: $p < 0.05$ vs. TVH

手術時間はLSC群で有意に長かった。LSC群では手術当日の鎮痛薬使用は有意に少なかった。

結 果

対象症例の背景を表1に示した。当院におけるLSC（n=13）は、TVH（n=14）と比較すると患者背景（平均年齢・BMI・妊娠回数・分娩回数）において差は認められなかった（69 $\pm$ 2 vs. 68 $\pm$ 2歳, 23.9 $\pm$ 0.6 vs. 24.1 $\pm$ 1.3 kg/m², 2.2 vs. 2.6, 2.2 vs. 2.4）。術中術後の比較に関しては、手術時間が有意に長かった（226 $\pm$ 10.7 vs. 131 $\pm$ 10.2分）（表2）。術中合併症はともに認められなかったが、LSCでは測定できる様な術中出血量は認められなかった（0 vs. 170.0 $\pm$ 69.9 g）。

LSCの術後経過において特筆すべきことは術後疼痛の少なさであり、今回の検討でも手術当日の鎮痛薬使用はLSC群で有意に少なかった（1例 vs. 8例, $p < 0.05$ ）（表2）。術後の経過において、排尿障害はLSC群の13例中11例において改善したが、LSC群において再発が1例、投薬を必要とする尿失禁が1例、便秘が2例に認められた。尿失禁・便秘に関してはいずれも1年以内に治癒した。

考 案

従来からPOPに対して行われてきたTVHは、再発率が20～30%と高いとする報告があり^{4,5)}、さらに腔口の狭小化によって性交渉が障害されるという問題があった。また、再発した場合にはLe Fortや腔閉鎖術といった腔式の簡便な手術が行われ、結果として性交渉が不可能になることが多かった。さらに術後の排尿障害の発症率も高く、若年層の夫婦間に性交渉が継続している場合には大きな問題となっていた。その後、泌尿器科を中心に経膈メッシュ手術（TVM）による補強手術が行われるようになった⁶⁾。2000年に欧米で始まった本手術は、POP手術専用のポリプロピレンメッシュを用いて、下垂した子宮や膀胱を元の位置に戻して補強するものであり、2005年には日本にも導入された。TVMは術後疼痛が少なく再発率も低い（約5%）ことから広く行われていたが、その後、膈へのメッシュ露出や、膀胱・直腸損傷等の重篤な合併症を生じたことから、2011年、FDAはTVMの安全性に関して警告を行い⁷⁾、2012年、POP

に対するTVM手術用のメッシュが販売中止となった。その後、TVMに代わって広く行われるようになった術式がLSCである。

LSCはメッシュを用いて腔断端を仙骨前面岬角に向けてつり上げる手術法であり、低侵襲な手術として認知されている。TVMと比較して術後のPOP治癒率は高く、メッシュによるびらん発症率は低く優れた術式として認知されるようになった⁸⁾。当科ではメッシュびらん・露出などの術後合併症を防ぐためにシングルメッシュ法を導入して、子宮の腔上部切断術を行った後、前腔壁では膀胱尿道移行部まで膀胱を剥離しGYNEMESH[®] (Ethicon, Inc, OH, USA) を3-0 ETHIBOND EXCEL[®] (Ethicon, Inc, OH, USA) 固定し(図1)、仙骨前面の岬角前縦靱帯に向けてつり上げている。後腔壁では直腸腔中隔を肛門挙筋が露出する程度まで直腸を剥離して、V-loc[®] (Medtronic plc, MN, USA) で縫合閉鎖している(図2)。LSCは骨盤底の深く狭い術野で手術を行うため膀胱・直腸・血管損傷等に注意する必要があるが、幸い、当科ではそのような重篤な合併症は生じていない。

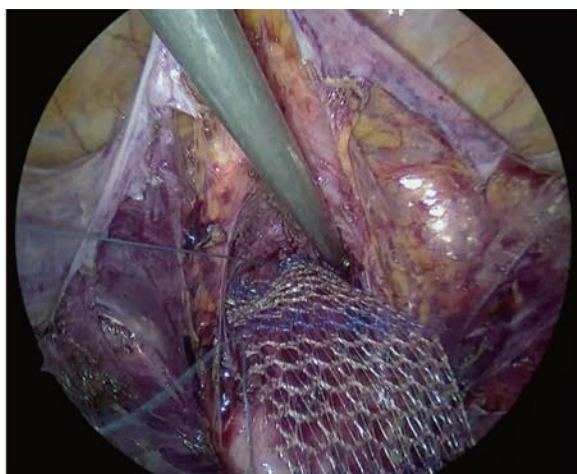


図1 腔上部切断術後、前腔壁は膀胱尿道移行部まで膀胱を剥離しGYNEMESH[®]を3-0 ETHIBOND EXCEL[®]で固定する

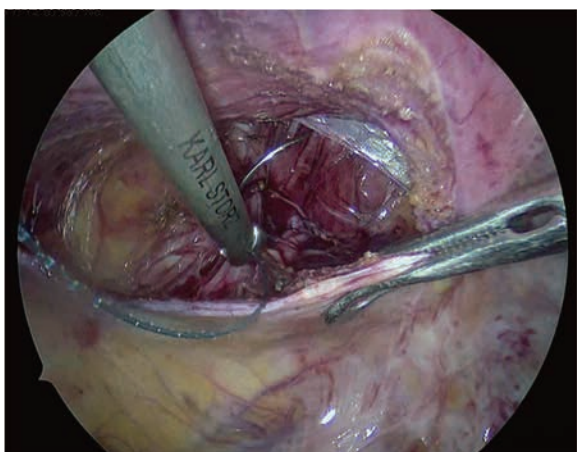


図2 後腔壁は直腸腔中隔を肛門挙筋が露出するまで直腸を剥離して、V-loc[®]で縫合閉鎖する

当院におけるLSCでは、TVHと比較して手術時間が有意に長くなったが、手術導入初期前半と後半ではスキルアップに伴い30分程度手術時間が短縮された。LSCは臓器の吊り上げや剥離、運針、結紮固定などの煩雑な操作が多く、容易な術式ではない。術者の技術向上はもちろんのことであるが、POPの術式選択時に、患者が高齢であれば手術時間延長による合併症についても考慮のうえ適切な治療の選択が必要である。LSCは腔管の長さが維持されるため、若年女性のPOPに対する手術として、性交渉に影響が無く再発率の低いLSCが勧められている報告もある。^{9, 10)}

当院では1症例が術後4ヶ月に再発し(後腔円蓋)、現在ペッサリーを使用し外来経過観察中である。この症例は再発リスクの高いPOP-Q stage IVであり、また、導入初期の症例であったため、直腸腔中隔の閉鎖が不十分であったことが考えられる。その後、直腸腔中隔の縫合閉鎖を頭側まで十分に行うことにより、再発は認められていない。

LSC術後合併症として、本検討では2例で緩下剤の内服治療を必要とする便秘が認められた。このうち1例は術前より便秘の症状があり術後の増悪はなかった。他例は術後新規発症の便秘であったが、緩下剤によって3ヶ月後には治癒した。Ganatra et al.⁸⁾によるとLSC術後合併症として9.8%に便秘や肛門痛・便失禁などを認め、術後6ヶ月には症状はなくなったとの報告がある。LSCにおけるメッシュの固定位置によっては直腸肛門角の開大を阻害する可能性があり、骨盤腔の減量による排出障害¹¹⁾、また、下腹神経あるいは肛門挙筋周囲の剥離操作により神経損傷などの影響によって、便秘あるいは閉塞性排便障害が起きる可能性がありメッシュの仙骨岬角でのアンカーポイントの位置決めが重要である¹²⁾。

また今回の検討において、術後に排尿障害で内服が必要であった1例を認めたが、これは術後新たに生じた症状ではなく、術後4ヶ月の内服治療にて症状はなくなった。さらに、LSC術後に新たにみられた術後腹圧性尿失禁の頻度(新規出現あるいは増悪)は、過去の報告によると15.9~37.6%とされており、術後のQOLを低減するリスクとなり得る。POPでは臓器が脱出することによって尿失禁の症状が隠されていることがあるため、LSCによって症状が露見するようになった可能性もあるが、尿失禁を予防する方法として、LSCでは一般的にメッシュを固定する仙骨の位置はL5~S1であるがこのアンカーポイントをS2にずらすことで尿失禁の合併症が減ったとの報告もある¹¹⁾。

一方、アンカーとして子宮頸部が残存するため、将来、子宮頸部悪性腫瘍を発症する可能性がある。通常、80歳前後の高齢者では、それまでの子宮癌検診で異常がなければその後子宮頸がんが発生するリスクは少ないと

されているが、比較的若い患者ではリスクが残る。LSC後に子宮頸部腺癌が発症したとの報告もあり¹³⁾、術後も定期的なフォローを継続し、これら病態の早期発見に努める必要がある。

今回の検討は、当施設でのLSC導入後の短期間での検討であるが、LSCは経膈的な手術と異なり、盲目的ではなく手術操作を可視化することにより安全性が担保でき術中出血量が少なく実施できた。しかし、腹腔鏡操作の手順が多く、本手術を行うに当たってはその手順やコツを十分に理解した上で施行することが肝要である。また、術後の長期的な再発率、LSC特有の術後合併症ともいえる尿失禁や便秘については今後より多くの症例での長期間の追跡検討を行う必要があると考える。

文 献

- 1) Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 501-506.
- 2) 佐川麻衣子, 藤原久也, 菅裕美子, 楠本真也, ト部理恵, 信實孝洋, 勝部泰裕. リングペッサリー長期留置による直腸腔瘻を経会陰的に修復し治癒した骨盤臓器脱の一例. *現代産婦人科* 2017; 66(1): 139-144.
- 3) 金城真実. 骨盤臓器脱に対するリングペッサリーのメリット・デメリット. *産科と婦人科* 2016; 83(8): 914-918.
- 4) Whiteside JL. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1533-1538.
- 5) Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, Smith AR. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 10-17.
- 6) Debonin P, Berrocal J, Clavé H, Cosson M, Garbin O, Jacquelin B, Rosenthal C, Salet-Lizée D, Villet R. Changing attitudes on the surgical treatment of urogenital prolapse: birth of the tension-free vaginal mesh. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33: 577-588.
- 7) U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Urogynecologic surgical mesh: Update on the safety and effectiveness of transvaginal placement for pelvic organ prolapse. 2011; 1-15.
- 8) Ganatra AM, Rozet F, Sanchez-Salas R, Barret E, Galiano M, Cathelineau X, Vallancien G. The current status of laparoscopic sacrocolpopexy: a review. *Eur Urol* 2009; 55: 1089-1103.
- 9) Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J. Surgery for women with anterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD 004014.
- 10) Higgs PJ, Chua HL, Smith AR. Long term review of laparoscopic sacrocolpopexy. *BJOG*. 2005; 112: 1134-1138.
- 11) Noé KG, Schiermeier S, Alkatout I, Anapolski M. Laparoscopic pectopexy: a prospective, randomized, comparative clinical trial of standard laparoscopic sacral colpopocervicopexy with the new laparoscopic pectopexy-postoperative results and intermediate-term follow-up in a pilot study. *J Endourol* 2015; 29: 210-215.
- 12) 永井崇, 別宮若菜, 向田幸子, 佐々木恵子, 益子尚子, 中村浩敬, 奥野さつき, 佐藤美和, 浅井哲, 原周一郎, 塚田ひとみ, 竹本周二, 田島博人, 浅田弘法, 鈴木光明, 吉村泰典, 木挽貢慈. 当院における腹腔鏡下仙骨腔固定術に対する取り組み. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 2017; 33: 91-96.
- 13) 栗田智子, 遠山篤史, 浦川瑠香, 原田大史, 植田多恵子, 鏡誠治, 吉野潔, 松浦祐. 腹腔鏡下仙骨腔固定術後に発生した子宮頸部腺癌の一例. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 2019; 35: 213-216.

【連絡先】

松原 裕子
愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科
〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454
電話: 089-960-5379 FAX: 089-960-5381
E-mail: takeyu@m.ehime-u.ac.jp

婦人科癌の全身検索における, DWIBS法の有用性

藤田真理子・宇山 拓澄・三浦 聡美・田中 教文・坂下 知久

JA 尾道総合病院 産婦人科

Utility of diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression in the systemic search for gynecological malignancies

Mariko Fujita・Takuto Uyama・Satomi Miura・Norifumi Tanaka・Tomohisa Sakashita

Department of Obstetrics and Gynecology, JA Onomichi General Hospital

DWIBS法 (Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression) は全身の拡散強調MRI撮像を可能とする, 非侵襲的な撮像法である。様々な癌種において, 全身の腫瘍性病変の評価や治療効果判定, 再発の検出に有用であり臨床診療で利用されている。無被曝, 非造影で行うことができ, PET-CTや造影CTと比較して検査コストが低いといったメリットがある。当院では2018年から撮像可能となり, 婦人科悪性腫瘍の治療前全身評価や治療効果判定に活用している。婦人科癌においては全身のDWIBS法を撮像した報告はない。今回, 当院で婦人科悪性腫瘍の治療前評価目的に造影CTおよびDWIBS法を撮像し, 転移巣の有無を評価した18例について比較検討を行ったところ, 転移巣検出においてDWIBS法は造影CTと遜色ない結果を示した。今後, 新たな全身検索法として期待でき, DWIBS法の普及が望まれる。

Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) is a noninvasive imaging method that enables diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the whole body. It is useful in the evaluation of systemic neoplastic lesions, response to therapy, and tumor recurrence in various cancer types, and is applied in clinical practice. It is a contrast agent-free MRI method and has a lower examination cost compared with that of PET-CT and contrast CT. DWIBS has been used in our hospital since 2018 and is used for the evaluation of gynecological malignancies and response to therapy. No previous study has reported the use of whole-body DWIBS imaging for the evaluation of gynecological malignancies. Hence, this comparative study was conducted in 18 patients with gynecological tumors who were examined for presence of metastatic lesions using contrast CT and DWIBS methods prior to therapy and found that DWIBS is not inferior to contrast CT. In the future, DWIBS will be used as a new systemic evaluation method worldwide.

キーワード: 全身MRI, DWIBS法, 婦人科癌

Key words: whole-body MRI, diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS), gynecologic cancers

緒 言

MRI拡散強調像は, 急性期脳梗塞の診断に代表される頭部領域の診断に限定されていたが, 画質が向上し躯幹部においても応用されるようになった。悪性腫瘍は細胞密度が上昇し, 水分子の拡散運動が低下することから周囲の組織と比較して高信号を呈する。よって拡散強調の信号は良悪性の鑑別や, 腫瘍の質的特徴を反映すること, 治療効果判定に有用であることが, 多数報告されている。2004年 Takahara et al.¹⁾によって, 広範囲の拡散強調の撮像技術としてDWIBS法 (Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression) と呼ばれる新しい撮像法が開発された。非周波数選択的脂肪抑制法 (short T1 inversion recovery; STIR) による均一な脂肪抑制を用いた広範囲

の拡散強調撮像法であり, 実質臓器, 骨を含めた全身の病変の拾い上げに優れている。様々な癌種において全身の腫瘍性病変の評価や, 治療効果判定, 再発の検出に有用であり, PET like imagingとして診療に利用されている。また, 無被曝, 非造影で行うことができ, 造影CTと比較して検査コストが約1/4であり, 前処置が不要といった利点を有する。一方, DWIBS法は撮像条件が複雑であり, コイルの配置や患者のポジショニングといった環境調整や画像処理の調節が難しいという問題がある。これらの問題点を克服し, 当院では2018年から臨床検査として実施可能になった。それ以降, 婦人科悪性腫瘍の治療前全身評価や治療効果の判定に全身のDWIBS法を活用している。本邦では前立腺癌や大腸癌, 乳癌での報告はあるが, 婦人科癌においては全身のDWIBS法を撮像した報告はない。そこで, 治療前に全身を

DWIBS法およびCT検査を施行し、婦人科悪性腫瘍の転移巣の検出における有用性を検討した。

対象と方法

2018年6月から2020年3月までに当科で婦人科悪性腫瘍のため受診し、検査に同意を得られた症例に造影CTおよびDWIBS法を治療前評価目的に施行し転移巣の有無を評価した。婦人科癌18例を対象とし年齢は45歳～74歳（平均63歳）で、癌種別では、卵巣癌8例、子宮体癌7例、子宮頸癌2例、卵巣癌と子宮体癌の重複癌1例であった。

MRI装置はGE Healthcare社製Discovery MR750 3.0T DV24を使用した。

全例、造影CT、DWIBS法を治療前に撮像し、骨盤リンパ節腫大、傍大動脈リンパ節腫大、大網転移、その他の臓器の転移の有無について当院放射線科医師が読影した所見を後方視的に比較検討した。リンパ節は造影CTでは最大径10mm以上のリンパ節を腫大ありとし、DWIBS法では最大径10mm以上かつ、拡散強調画像で高信号の場合を腫大ありとした。

本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った。（承認番号 OJH-202117）

結 果（表1）

骨盤リンパ節腫大は造影CTで5例、DWIBS法で5例指摘され、全症例一致していた。5例のうち、手術に

より摘出した症例は2例で、病理学的診断で2例とも転移を認めた傍大動脈リンパ節腫大は造影CTで4例、DWIBS法で5例指摘され、4例一致していた。一致した4例のうち手術で摘出し、病理学的検索をした症例はなかった。

大網は造影CTで6例転移を認め、うち5例はDWIBS法でも高信号を呈していた。また、その他の転移は造影CTでは肝転移1例、肝表面の播種4例、腹膜播種3例、肺転移1例、骨転移1例認め、うちDWIBS法では肺転移1例、腹膜播種1例を除くすべてで高信号を呈した。

また、造影CTでリンパ節転移、遠隔転移を認めなかった8症例のうち、7症例でDWIBS法でも転移巣を認めなかった。手術で骨盤リンパ節郭清した6症例のうち5症例は病理学的にもリンパ節転移を認めなかった。残る1症例は造影CT、DWIBS法ともに腫大、高信号を呈さなかったが、摘出したリンパ節に転移を認めた。この症例は病理標本では、左外腸骨リンパ節は12mm×5mm、右外腸骨リンパ節は5×4mmであり、いずれもリンパ節の転移巣が画像診断では検出困難なサイズであったと考えられた。

実際の臨床画像を提示する。（図1）卵巣癌ⅢC期の症例で、表1の症例15である。DWIBS法で傍大動脈リンパ節が高信号を呈した。造影CTでも同部位の傍大動脈リンパ節腫大（18mm）を認めたが、DWIBS法の方が、周囲とのコントラストが明瞭に検出されている。ま

表1 治療前に造影CTおよびDWIBS法を撮像した症例

症例No	癌種	病期	リンパ節腫大				転移、播種				術式*
			骨盤リンパ節		傍大動脈リンパ節		大網		その他		
			CT	/ DWIBS	CT	/ DWIBS	CT	/ DWIBS	CT	/ DWIBS	
1	子宮頸癌	IB期	#—	/ #—※1	—	/ —	#—	/ #—	—	/ —	RH(PLN) + BSO + OMT
2	子宮頸癌	IVA期	—	/ —	—	/ —	—	/ —	—	/ —	なし
3	子宮体癌	IB期	#—	/ #—	—	/ —	#—	/ #—	—	/ —	TAH + BSO + PLN + OMT
4	子宮体癌	II期	#—	/ #—	—	/ —	#—	/ #—	—	/ —	RH(PLN) + BSO + OMT
5	子宮体癌	IIIA期	—	/ —	—	/ —	#—	/ #—	—	/ —	TAH + BSO + 大網生検
6	子宮体癌	IIIC 1期	#○	/ #○	—	/ —	—	/ —	—	/ —	RH(PLN) + BSO
7	子宮体癌	IIIC 1期	#○	/ #○	—	/ —	#—	/ #—	—	/ —	sRH + BSO + PLN + OMT
8	子宮体癌	IVB期	○	/ ○	○	/ ○	○	/ ○	肝表面、腹膜	/ 肝表面、腹膜	なし
9	子宮体癌	IVB期	○	/ ○	○	/ ○	○	/ ○	骨、肝内転移	/ 骨、肝内転移	なし
10	子宮体癌/卵巣癌	IA期/IA期	#—	/ #—	—	/ ○	—	/ —	—	/ —	sRH + BSO + PLN
11	卵巣癌	IC3期	#—	/ #—	—	/ —	#—	/ #—	—	/ —	TAH + BSO + PLN + OMT
12	卵巣癌	IC3期	#—	/ #—	—	/ —	#—	/ #—	—	/ —	TAH + BSO + PALN + OMT
13	卵巣癌	IIIC期	—	/ —	—	/ —	#○	/ #—※2	肝表面、肺	/ 肝表面	大網生検
14	卵巣癌	IIIC期	—	/ —	—	/ —	#○	/ #○	—	/ —	大網生検
15	卵巣癌	IIIC期	—	/ —	○	/ ○	—	/ —	—	/ 腎	なし
16	卵巣癌	IVA期	—	/ —	—	/ —	○	/ ○	腹膜	/ 腹膜	なし
17	卵巣癌	IVB期	○	/ ○	○	/ ○	—	/ —	肝表面、#腹膜	/ 肝表面※3	腹膜生検
18	卵巣癌	IVB期	—	/ —	—	/ —	○	/ ○	肝表面	/ 肝表面	なし

*: RH:広汎子宮全摘術、sRH:準広汎子宮全摘術、TAH:単純子宮全摘術、BSO:両側付属器摘出術、PLN:骨盤リンパ節郭清術、PLAN:傍大動脈リンパ節郭清、OMT:大網切除術

#:手術摘出

病理診断と一致

病理診断と不一致

※1 病理標本ではリンパ節の転移巣が小さく、画像診断では検出困難なサイズであったと考えられた。

※2 造影CTでは大網肥厚を認め、組織学的に転移を認めたが、DWIBS法では検出されなかった。

※3 DWIBS法では検出されなかったが、造影CTでは腹膜播種を認め、組織学的に転移を認めた。

た、DWIBS法で左腎上極に高信号を認めたが、造影CTでは造影効果を認めず、腎嚢胞と考えられた。

考 案

拡散強調MRIは組織内の水分子の拡散運動（ブラウン運動）を画像化する機能的画像診断法である。1990年代後半に、超急性期脳梗塞の診断を中心に頭部領域の診断に臨床利用されるようになった。細胞外液腔の大きい正常組織では水分子の拡散速度は制限されず、低信号を呈するが、細胞外液腔の小さい組織では拡散速度が制限され相対的に高信号を示す^{2,3)}。がん組織は細胞密度が高く、組織内拡散が抑制され結果として高信号を呈するため、拡散強調は腫瘍の特徴と関連し、良悪性の鑑別や治療効果判定に有用であることが多数報告されている⁴⁾。

DWIBS法は2004年にTakahara et al.¹⁾により、広範囲の拡散強調像を撮像できる技術として報告された。拡散という微細な動きを可視化するには静止していなければならないとされていたが、非呼吸停止下に撮像することを可能にした。また、STIR法という均一な脂肪抑制法を採用することで、体のどの部位でも均一した脂肪抑制が可能となった。腹部の拡散強調像で問題となる消化管信号はT1強調画像での信号強度が高く、脂肪とT1値が近い。よって、STIR法を用いることにより脂肪と同じような信号を抑制することが出来、実質臓器および骨を含めた全身の病変の拾い上げを可能とした。

病変検出のために、様々な臓器や腸管内容物などの背景を抑制するので、DWIBS法のみでは病変の位置が同

定できない。よって、T2強調画像とのfusion画像を異常信号の位置情報把握に用いることが多い。

DWIBS法は腫瘍やリンパ節の可視化にすぐれており、PETに類似した画像が得られ悪性腫瘍診断に対する有用性が認識されつつある。

今回、当院で施行された婦人科悪性腫瘍の治療前の転移巣の診断法として造影CTと比較し、造影CTと遜色ない結果が得られた。Lecouvet et al.⁵⁾は、前立腺癌100例における検討にて、リンパ節転移の診断能はDWIBS法（感度：77～82%，特異度：95～96%）とCT（感度：77～82%，特異度：96～98%）と比較して同等であるとされている。Kitajima et al.⁶⁾は子宮内膜癌および、子宮頸癌患者で骨盤部の拡散協調像を撮像し、拡散強調像はPET/CTよりリンパ節転移の検出において感度が高いが特異度は低かったと報告した。リンパ節転移診断は臨床病期に影響するため、感度が高い方が有用であるといえる。

DWIBS法は放射線被曝が無い、造影剤が不要でアレルギーの発症が無い、前処置が不要であり検査日の拘束時間が短い、保険点数がPET/CTや造影CTと比較して低いといった利点があげられる。PET/CTを撮像できる施設は限られ、PET/CTは効果判定や経過観察のために頻回に撮像することは現実的ではないため、DWIBS法はPET/CTやCTに変わる新たな画像検査法として期待できる。

一方、悪性腫瘍だけでなく膿瘍や炎症といった拡散が制限された良性の病変も高信号を呈するため注意が必要

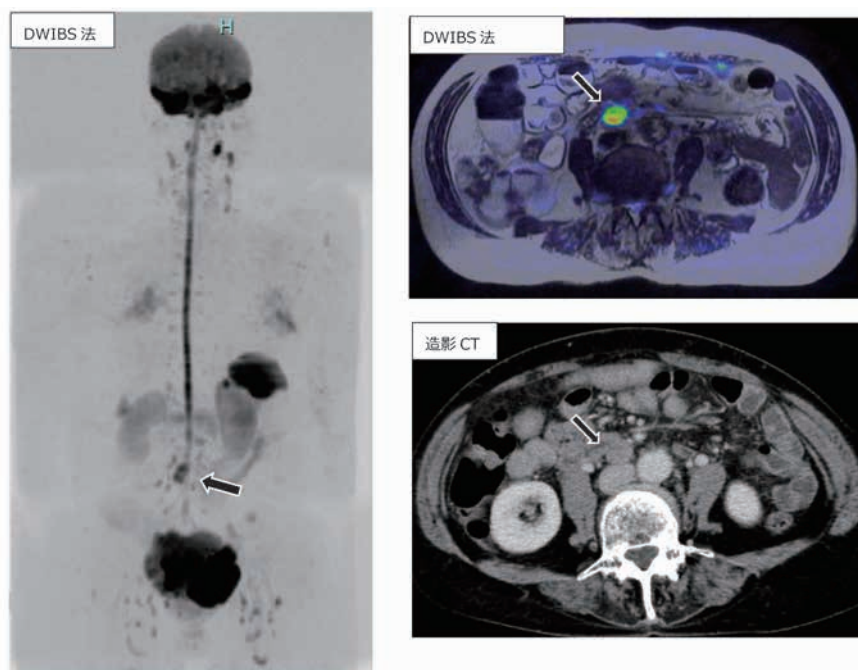


図1 卵巣癌ⅢC期 症例15

DWIBS法にて、傍大動脈リンパ節が高信号を呈し、造影CTでも同じ位置の傍大動脈リンパ節腫大を認めた。

である。また、胸水、腹水があると診断困難であるといったデメリットもある。

また、DWIBS法では異常検出における定量性に課題があり、リンパ節が偽陽性として描出されやすい。これについては、PET/CTにおける、SUV (Standard Uptake Value) と同じように、拡散協調画像では拡散の定量的指標であるADC値 (apparent diffusion coefficient) を算出することにより、病変の評価を定量化することが可能である。ADC値は腫瘍活動性と相関するという報告があり、良悪性の鑑別や、悪性度、治療効果判定において有用である^{7, 8)}。

CTやMRIではリンパ節転移はサイズのみで評価していた。しかし、正常リンパ節が重なっていたり、小リンパ節における微小転移もあり、サイズのみでのリンパ節評価は限界があった。

拡散強調は、正常リンパ節と転移リンパ節の細胞および組織的レベルの違いを反映するため、両者を区別するための補助となる可能性がある。今回の症例のうちDWIBS法で高信号であったが10mm未満のリンパ節が病理結果で転移リンパ節であった症例もあった。いくつかの研究では、転移性リンパ節は通常のリンパ節よりも拡散が制限されており、ADC値を用いて定量的に評価できると報告されている^{9~11)}。Choi et al⁹⁾ はリンパ節のADCを測定することは、MRIで短軸径を測定するよりも、転移を検出するための感度が高いことを報告した。特に骨盤領域はCTではリンパ節と腸管、血管とのコントラストがつかず、リンパ節を認識しにくい部位である。一方、DWIBS法ではこの部位のリンパ節を高コントラストで描出可能である。また、尿路系はFDG排泄により生理的集積がありPET/CTが苦手としている部分であるため骨盤領域で感度の高い画像検査になる可能性が高い。

今回は婦人科癌領域における、全身検索のための造影CTとDWIBS法との有用性を比較した初めての報告である。当院では治療効果判定でも造影CTやPET/CTに加えてDWIBS法を撮像しており、両者に対して遜色ない評価能を示している。今後、PET/CTに代わる検査となる可能性がある。

結 語

DWIBS法は全身の病変の拾い上げ、治療効果判定として有用なMRI撮像法である。PET/CTや造影CTと比較して検査コストの低さや無被曝、造影剤を使わないといったメリットが多く、新たな全身検索法として期待できる。今後の症例の蓄積とDWIBS法の普及が望まれる。

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) Takahara T1, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Cauteren MV. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiation medicine* 2004; 22: 275-282.
- 2) Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted imaging of gynecologic tumors: diagnostic pearls and potential pitfalls. *Radiographics* 2014; 134: 1393-1416.
- 3) Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45: 169-184.
- 4) Padhani AR, Rustin GJS, Liu G, Choyke PL, Mu KD, Collins D, Chenevert TL, Ross BD, Thoeny HC, Takahara T, Dzik DA, Van CM, Hammoud DA, Taouli B. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations *Neoplasia* 2009; 11: 102-125.
- 5) Lecouvet EL, Jawad EM, Laurence C, Emmanuel C, Etienne D, François J, Jean PM, Bruno VB, Patrick O, Bertrand T. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012; 62: 68-75.
- 6) Kitajima K, Yamasaki E, Kaji Y, Murakami K, Sugimura K. Comparison of DWI and PET/CT in evaluation of lymph node metastasis in uterine cancer. *World J Radiol* 2012; 4: 207-214.
- 7) Liu Y, Bai R, Sun H, Liu H, Wang D. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 858-862.
- 8) Heo SH, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Jeong YY, Kang WD, Kim SM, Kang HK. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J Radiol* 2013; 14: 616-625.
- 9) Choi EK, Kim JK, Choi HJ, Park SH, Seong HP,

- Park BW, Kim N, Kim JS, Im KC, Cho G, Cho KS. Node-by-node correlation between MR and PET/CT in patients with uterine cervical cancer: diffusion-weighted imaging versus size-based criteria on T2WI. *Eur Radiol* 2009; 19: 2024-2032.
- 10) Liu Y, Liu H, Bai X, Ye Z, Sun H, Bai R, Wang D. Differentiation of metastatic from non-metastatic lymph nodes in patients with uterine cervical cancer using diffusion-weighted imaging. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 19-24.
- 11) Yun BC, Jiang L, Rong X, Gui LC, Gang CG. Discrimination of metastatic from hyperplastic pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdominal Imaging* 2011; 36: 102-109.

【連絡先】

藤田真理子

JA 尾道総合病院産婦人科

〒722-8508 広島県尾道市平原一丁目10番23号

電話：0848-22-8111 FAX：0848-23-3214

E-mail：mrkft6@gmail.com

抗癌剤によるリコール現象を認めた2例

長治 誠・早田 裕・清水 健治

鳥取市立病院 産婦人科

Cancer chemotherapy induced recall phenomenon: Two case series

Makoto Nagaji・Yuu Hayata・Kenji Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori Municipal Hospital

放射線治療や抗癌剤による血管外漏出の既往のある患者に、原因となる薬剤を投与した際に、放射線照射野や血管外漏出部位に一致して炎症が再燃することがあり、リコール現象といわれる。今回抗癌剤によるリコール現象を認めた2例を経験したので報告する。症例1は76歳、腹膜癌ⅢC期症例に対して、パクリタキセル、カルボプラチン、ペバシズマブ（以下TC-BEV）を投与時に血管外漏出を生じ、TC-BEV再投与後に前回の血管外漏出部に発赤、腫脹、疼痛を認め、ペバシズマブによるリコール現象と診断された。同部の冷却のみで症状は軽快した。症例2は58歳、子宮頸癌ⅢB期に対して、同時化学放射線治療を実施後、左鎖骨上窩から腋窩リンパ節転移、両肺転移に対してTC-BEVを投与し、明らかな血管外漏出を認めなかったが、TC-BEV再投与時に前回の投与部に一致して発赤、腫脹、疼痛を認め、リコール現象と診断された。ステロイド剤内服、ステロイド局所軟膏外用にて症状は軽快した。癌化学療法を繰り返すことで、血管の脆弱性により確認し得ないような微小漏出による潜在的な組織傷害が成立していた可能性が推測される。抗癌剤による血管外漏出は、周囲の組織に障害を起し、過敏症とともに早急な対応が必要である。疼痛や機能障害、精神的苦痛等quality of lifeが低下する要因ともなる。現在まで確立された治療法は示されておらず、予防と早期発見が最も重要であると考えられる。リコール現象はその特徴的な臨床経過から診断は容易ではあるが、本病態の認識不足により他疾患との鑑別に苦慮することがあり、医師を含めた医療従事者への情報共有が重要と思われる。

The recall phenomenon is a phenomenon in which inflammatory reactions occur at the site of previous radiotherapy or extravasation of anticancer drugs when the causative drug was administered. Radiation recall is widely known and have been used in several studies; however, studies on recall phenomena caused by extravasation of anticancer drugs are limited, and the mechanism of its occurrence remains unclear. Extravasation is an adverse event that causes damage to the surrounding tissues due to leakage of anticancer drugs outside the blood vessels during administration and is an adverse event that requires urgent action along with hypersensitivity. It also causes a decrease in the quality of life due to pain, dysfunction, and mental distress. Prevention and early detection are of utmost importance, as there is no established treatment for this condition. The recall phenomenon is generally reported in patients treated with anthracyclines and taxanes, which are necrotizing anticancer agents; however, cases of expression in molecular-targeted drugs have also been reported, and the causative agents are diverse. Herein, we report two patients who experienced anticancer drug-induced recall.

キーワード：リコール現象、抗癌剤、血管外漏出

Key words：recall phenomenon, anticancer drug, extravasation

緒 言

リコール現象とは、原因となる薬剤を投与した際に、過去の放射線治療照射部位や、抗癌剤などの血管外漏出部に一致して炎症反応が起こる現象である。放射線リコールは比較的広く知られ報告例も多いが、抗癌剤の血管外漏出に起因するリコール現象の報告は限られており、その発生機序はいまだ明らかではない¹⁻²⁾。リコール現象は一般的に起壊死性抗癌剤であるアントラサイクリン系やタキサン系などで多くが報告されているが、分子標的薬などで発現した例も報告されており、原因薬剤は多岐にわたる¹⁻³⁾。今回抗癌剤によるリコール現象を

認めた2例を経験したので報告する。

症 例 1

年齢：76歳 閉経：52歳

妊娠歴：2妊2産

既往歴：52歳 胃癌 胃下垂全摘

年齢不明 慢性肝炎

家族歴：なし

現病歴：腹膜癌ⅢC期に対し、TC-BEV（パクリタキセル：175mg/m²、カルボプラチン：AUC6、ペバシズマブ：15mg/kg）にて治療していた。3コース目TC-BEVを右前腕末梢血管より投与中、ペバシズマブ投与時に

血管外漏出が生じた。ベバシズマブは非炎症性抗癌剤に分類されることより、漏出直後は局所冷却を行い対応した。その後皮膚症状は認めなかった。抗癌剤投与にあたり、末梢血管確保が困難であったため、左上腕に皮膚埋め込み型中心静脈カテーテル（Central Venous Port; 以下CVポート）を造設し4コース目TC-BEVを投与した。Day 20に3コース目血管外漏出部位に発赤、腫脹、疼痛を認め、皮膚科を受診しベバシズマブによるリコール現象と診断された。同部の冷却のみで症状は軽快し、発症5日後には症状は消失した。その後5コース目のTC-BEV投与をおこなったが、症状の再燃は認めなかった。

症 例 2

年齢：58歳 閉経：54歳

妊娠歴：2妊2産

既往歴、家族歴：なし

現病歴：子宮頸癌ⅢB期（日産婦2011, FIGO2008）に対し、同時化学放射線療法を施行した。その後左鎖骨上リンパ節に再発を認め、放射線単独治療を施行した。今回左鎖骨上窩から腋窩リンパ節、両肺に転移を認めTC-BEV（パクリタキセル：175mg/m², カルボプラチン：AUC5, ベバシズマブ：15mg/kg）にて治療していた。左前腕末梢血管より4コース目TC-BEVを投与し、すべての薬剤の投与終了後点滴を抜針した。約2時間30分後、抜針部周囲に腫脹、圧痛を認めた。薬剤投与中の明らかな血管外漏出は認めなかったため、静脈炎を疑い腫脹部の冷却、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏を外用し、翌日には皮膚症状は軽快した。

5コース目TC-BEVを右前腕末梢血管より投与したところ、Day 7に4コース目で点滴を施行した左前腕部周囲に発赤、腫脹、硬結、疼痛を認めた（図1）。ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏を外用したが症状は軽減しなかった。症状が持続するため、Day 13に皮膚科を受診し、抗癌剤投与中に明らかな血管外漏出は認めないが、4コース目TC-BEV投与部位に

一致していることより、抗癌剤によるリコール現象と診断された。プレドニゾロン1日10mg 3日間内服、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏を外用し発症15日後、Day 28に皮膚症状は軽快した。その後6コース目のTC-BEV投与をおこなったが、症状の再燃は認めなかった。

考 案

皮膚におけるリコール現象とは、抗癌剤投与後に過去の放射線治療照射部位に生じる放射線リコールや、過去の抗癌剤などの血管外漏出部位に生じるもの、過去の日焼け部位に生じるものなどがある¹⁻³⁾。放射線リコールに関し報告例は多いが、抗癌剤の血管外漏出後のリコール現象の報告は比較的少ない^{1, 4-6)}。いずれも紅斑や腫脹、疼痛、硬結、壊死などの症状を呈するが、中には皮膚炎と同時にあるいは遅れて間質性肺炎や消化管障害、筋炎などの皮膚以外のリコール現象を呈することもある¹⁻²⁾。

リコール現象全体の原因薬剤は、一般的には起壊死性抗癌剤であるアントラサイクリン系やタキサン系などの抗癌剤で報告されている^{1-2, 4-6)}。しかし、組織障害が軽度である抗癌剤や種々の分子標的薬、抗菌薬、抗結核薬、高脂血症治療薬の内服で発現した例も報告されており、原因薬剤は多岐にわたる¹⁾。被疑薬投与からリコール現象発現までの期間は、点滴投与の場合は数日～数週で起こることが多いとされている。さらに、経口投与の場合は数か月以降に発現することもあり、点滴投与より遅い傾向がある¹⁾。リコール現象発現から炎症の消失を確認できるまでに期間は4～91日（中央値：17日）であったという報告がある¹⁾。皮膚潰瘍を形成した場合は治癒までに長期を要するため注意が必要である。

血管外漏出の発生機序として、がん化学療法を繰り返している血管は細く、脆弱化している可能性がある。さらに穿刺針による血管損傷により、血管の弾力性が低下し、血管内圧に負荷がかかった場合や、穿刺針・カテーテル先端の移動等が原因で、抗癌剤が血管外に浸



図1 症例2；リコール現象
皮下腫脹と発赤、硬結を認める。

潤あるいは漏出する。これにより投与された薬剤が周囲の皮膚軟部組織へ拡散され、皮膚組織を障害するために発生するとされている⁸⁾。血管外に漏出した抗癌剤は、すべて組織障害をきたす可能性があるが、その程度によって起壊死性抗癌剤 (vesicant drug)、炎症性抗癌剤 (irritant drug)、非壊死性抗癌剤 (non-vesicant drug) の3つに分類される。当院癌化学療法委員会が作成した、抗癌剤の血管外漏出時の組織障害性に基づく分類を示す (表1)。起壊死性抗癌剤は、少量の漏出でも重篤で永続的な組織壊死を起こすおそれがあり極めて強い疼痛を伴う。漏出の疑いがある場合は速やかな対応が必要であり、潰瘍を形成した場合は治癒が困難である。炎症性抗癌剤は漏出局所に紅斑や腫瘍が起こるが、壊死や潰瘍形成に至らず、症状は短期間で改善する。一方、非炎症性抗癌剤は多少流出しても炎症や壊死を生じにくく、薬剤の投与方法として皮下注射や筋肉内注射が可能である。

リコール現象はアントラサイクリン系やタキサン系などの抗癌剤で報告されているが^{1-2, 4-6)}、組織障害が軽度である抗癌剤や種々の分子標的薬、抗菌薬、抗結核薬、高脂血症治療薬の内服で発現した例も報告されており、原因薬剤は多岐にわたる¹⁾。自験例も1例は分子標的薬であるペバシズマブ漏出後に抗癌剤の再投与後にリコール現象を認めている。

リコール現象の発生機序として、抗癌剤の血管外漏出により一次反応として、局所炎症反応や毛細血管の増生がおこる。漏出部に対し、安静やクーリング、外用処置を行うことによって外見上は治癒したように見えても、

潜在的な組織傷害は持続する。この状態で薬剤が再投与され、血管増生を伴う潜在的な組織傷害部位へ再循環、蓄積することにより二次反応として炎症が再燃すると推定されている^{1-2, 4-6)}。細胞障害性の高い薬剤ほどリコール現象を起こしやすいと考えられる²⁾。しかし、明らかな血管外漏出を認めないにもかかわらずリコール現象を呈した症例も報告されている¹⁾。自験例でも1例は明らかな血管外漏出を認めなかったが、その後の抗癌剤再投与時に前コース投与部位に一致して皮下腫脹と発赤、硬結を認め、被疑薬は不明であるが抗癌剤によるリコール現象と診断された。癌化学療法を繰り返す行ことで、血管の脆弱性により確認し得ないような微小漏出による潜在的な組織傷害が成立していた可能性が推測される。抗癌剤によるリコール現象は明らかな血管外漏出の有無にかかわらず、過去の投与部位に一致して生じる反応と定義すべきともされている¹⁾。

血管外漏出の皮膚障害に対しては確立した治療法が乏しいため、予防及び早期発見が重要である。血管外漏出の危険因子 (表2)^{7, 9)}を理解し、適切な穿刺部位の選択と穿刺手技の実施、穿刺部位の頻回な観察、血管外漏出を早期発見するための患者教育、血管外漏出マニュアルが必要である。末梢血管の確保が困難な場合や、持続投与が必要な場合は、末梢静脈挿入型中心静脈カテーテル (Peripherally Inserted Central venous Catheter; 以下PICC) やCVポートなどの中心静脈ライン確保も積極的に考慮すべきであると考えられる。CVポートやPICCはカテーテルの先端は大血管に留置しているため血流は早く、薬剤もすぐに希釈されるため静脈炎を起こす可能性

表1 血管外漏出時の組織障害性に基づく分類

	起壊死性抗がん剤 Vesicant drug		炎症性抗がん剤 Irritant drug		非炎症性抗がん剤 non-vesicant drug
アントラサイクリン系	ダウノルビシン (ダウノマイシン®)	トポイソメラーゼ阻害薬	イリノテカン (イリノテカン®)	抗腫瘍生薬	プレオマイシン (プレオ®)
	ドキソルビシン (ドキソルビシン®)		エトポシド (エトポシド®)		シタラビン (キロサイド®)
	リボソーマルドキソルビシン (ドキシル®)		ノゲテカン (ハイカムチン®)		メトトレキサート (メソトレキサート®)
	エピルビシン (エピルビシン®)	アルキル化剤	イホスファミド (イホマイド®)	分子標的薬	セツキシマブ (アービタックス®)
	イダルビシン (イダマイシン®)		シクロホスファミド (エンドキサン®)		テムシロリムス (トーリセル®)
	アムルビシン (カルセド®)		ダカルバシン (ダカルバジン®)		トラスツズマブ (ハーセプチン®)
	ピラルビシン (テラルビシン®)		ベンダムスチン (トレアキシン®)		パニツムマブ (ベクティビックス®)
ミトキサントロン (ノバントロン®)	プラチナ製剤	カルボプラチン (パブラチン®)	ペムプロリズマブ (キイトルーダ®)		
ビンカアルカロイド系		シスプラチン (プリプラチン®)	ペルツズマブ (パージェタ®)		
		オキサリプラチン (エルプラット®)	ベバシズマブ (アバستن®)		
	代謝拮抗薬	ゲムシタピン (ジェムザール®)	ボルテゾミブ (ベルケイド®)		
		フルオロウラシル (5-FU®)	リツキシマブ (リツキサン®)		
ベメトレキサド (アリムタ®)					
抗腫瘍性抗生物質	アクチノマイシンD (コスメゲン®)				
	マイトマイシンC (マイトマイシン®)				
タキサン系	ドセタキセル (タキソテール®)				
	パクリタキセル (タキソール®, アブラキサン®)				
アルキル化剤	ラニムスチン (サイメリン®)				

表2 血管外漏出の危険因子（文献7, 9より引用）

患者背景	・高齢者（血管の弾力性や血流量の低下） ・栄養不良，糖尿病，肥満，皮膚結合組織疾患 ・化学療法を繰り返している ・多剤併用化学療法 ・化学療法時の安静が保持できない（体動が激しい，点滴を気にせず動く）
穿刺部位の問題	・細くて脆い血管 ・反復投与に使われている血管，同一血管に対する穿刺のやり直し，24時間以内に注射した部位より遠位側 ・ごく最近施した皮内反応部位の下流の血管（皮内反応部位で漏出が起こる） ・循環障害のある四肢の血管（上大静脈症候群や腋窩リンパ節郭清後，病変や手術の影響で浮腫，静脈内圧の上昇を伴う患側肢の血管） ・腫瘍浸潤部位の血管 ・放射線療法を受けた部位の血管 ・創傷瘢痕がある部位の血管 ・関節の影響を受けやすい部位や血流量の少ない血管への穿刺
その他	・輸液などですでに使用中の血管ルートの再利用，輸液ポンプを使用しての投与 ・投与量が多い，投与速度が速い ・血管痛を伴う薬剤（漏出との区別がつきにくい） ・医療者の穿刺技術

も少なくなる。CVポートは皮下に埋め込むため小手術が必要ではあるが，PICCに比べ長期間使用が可能であるため，繰り返し行う抗癌剤治療に適していると考えられる。

薬剤の再投与によりリコール現象を繰り返すか否かについては一定の見解はない^{1-2, 4)}。担癌患者の場合は抗癌剤投与を継続せざるを得ない状況も多い。今回経験した2例とも，皮膚症状は比較的軽微であり，抗癌剤の治療効果が認められていたため，薬剤を変更することなく被疑薬の再投与を行ったが，明らかな再燃は認めなかった。再投与の可否はリスクとベネフィットの双方を考慮して慎重に投与判断すべきであると考ええる。抗癌剤漏出性皮膚障害の際は，再投与まで数週間以上の間隔を空けることが推奨されており¹⁻²⁾，リコール現象の発現後においても同様の対応が望ましいと思われる。

タキサン系抗癌剤は婦人科領域では使用頻度の高い薬剤であり，また起壊死性抗癌剤であるため，明らかな血管外漏出を認めない場合でも皮膚障害への注意が必要である。タキサン系抗癌剤はその添付文書にもリコール現象について記載がされており^{5, 10)}，本病態を認識しておく必要がある。リコール現象に対する知識と，適切な皮膚障害への対策を行うことが，患者の治療効果の向上や，Quality of lifeの改善に寄与すると考えられる。

文 献

1) 結城明彦，鹿児島浩，高塚純子，竹之内辰也．抗癌

剤によるリコール現象を認めた6例の検討．日皮会誌 2016；126：1453-1457.

- 2) 村山梓，築場広一，中川秀己，朝比奈昭彦．エピルビシンの血管外漏出後，ドセタキセル，トラスツズマブ投与時にリコール現象を生じた1例．皮膚臨床 2020；62：1449-1453.
- 3) 寺本由紀子，中村泰大，山本明史．タキサン系抗癌薬による皮膚障害．Visual Dermatol 2020；19：152-157.
- 4) Valencak J, Troch M, Raderer M. Cutaneous recall Phenomenon at the Site of Previous Doxorubicin Extravasation After Second-Line Chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 177-179.
- 5) 八重徹司，田中弓子，八重恵美子，木下志保里，別府聡子，嘉村基樹，酒匂啓吾，木村正美，上村邦紀．ドセタキセル投与でRecall現象が発現した1症例．病院薬学 2000；26：642-646.
- 6) Saini A, Berruti A, Sperone P, Bitossi R, Tampellini M, Dogliotti L, Gorzegno G. Recall inflammatory skin reaction after use of pegylated liposomal doxorubicin in site of previous drug extravasation. Lancet Oncol 2006; 7: 186-187.
- 7) 柿本秀樹．臨床腫瘍薬学．日本臨床腫瘍薬学会（編）．じほう，2019；726-732.
- 8) 中根実．抗癌剤による神経毒性と皮膚障害．癌と治療 2006；33：29-33.

- 9) 田村休応. がん診療レジデントマニュアル第8版.
国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院
2019; 458-463.
- 10) タキソール[®]注射液30mg, 100mg添付文書 第27
版. ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社.
2021, [https://file.bmshealthcare.jp/bmshealthcare/
pdf/package/TAXOL.pdf](https://file.bmshealthcare.jp/bmshealthcare/pdf/package/TAXOL.pdf). [2021.11.29]

【連絡先】

長治 誠

鳥取市立病院産婦人科

〒680-8501 鳥取県鳥取市の場 1-1

電話：0857-37-1522 FAX：0857-37-1553

E-mail：makoto.nagaji@hospital.tottori.tottori.jp

胎動消失を伴った妊娠31週5日の胎児発育不全の1例： 周産期死亡の予測に関する検討

高吉 理子¹⁾・秦 利之¹⁾・三宅 貴仁¹⁾
長谷川雅明²⁾・佐伯 綾香²⁾・本田 徹郎²⁾

1) 三宅医院 産婦人科

2) 倉敷中央病院 産婦人科

Fetal growth restriction with loss of fetal movement at 31 weeks and 5 days of gestation: Prediction of perinatal death

Riko Takayoshi¹⁾・Toshiyuki Hata¹⁾・Takahito Miyake¹⁾
Masaaki Hasegawa²⁾・Ayaka Saeki²⁾・Tetsuro Honda²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Miyake Clinic

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

妊娠中の胎動消失は時に子宮内胎児死亡を伴い、その周産期管理は大きな問題となる。今回、胎動消失を伴った妊娠31週5日の胎児発育不全（FGR）の1例を経験したため、その周産期死亡の予測について検討した。症例は27歳女性、1妊0産。妊娠31週5日、前日からの胎動消失のため受診した。胎児心拍動は確認できたが、胎動をまったく認めなかった。胎児推定体重は1,321g（-2.0SD）であったが、最大羊水深度は50.5mmと正常値であった。胎児中大脳動脈（MCA）血流速度波形のpulsatility index（PI）は0.76と有意に減少し、MCA-peak systolic velocity（PSV）は61.18cm/sec（1.45 MoM）と軽度上昇していた。臍動脈（UA）-PIは0.57と有意に減少し、UA-PSVも19.23cm/secと有意に減少していた。しかし、UA-half PSV deceleration timeは120ms以上であった。また、Cerebroplacental ratioは1.3であった。CTG monitoringでは、一過性頻脈がなく、基線細変動の消失と遷延一過性徐脈を認めた。Biophysical profile scoreは羊水量のみの2点であった。同日緊急帝王切開で1,220g（10パーセントイル未満）の男児をアプガールスコア1分値6点、5分値7点で出産した。臍動脈血pH=7.119, BE=-8.9mEq/L, Hb=16.0g/dLであった。胎盤は320gで、病理学的に何らかの循環障害を示す所見が得られた。児は自発呼吸がなく、挿管し呼吸管理となったが、順調に経過し日齢51日に退院した。胎動減少・消失を伴ったFGR症例における周産期死亡の予測に、UA-half-PSV deceleration timeが有用である可能性が示唆された。

We present a case of fetal growth restriction (FGR) with loss of fetal movement, resulting in a healthy baby. A 27-year-old pregnant Japanese woman (gravida 1, para 0) visited our clinic at 31 weeks and 5 days of gestation due to loss of fetal movement. Fetal biometry revealed FGR but the normal deepest vertical pocket was normal. Doppler ultrasound revealed decreased middle cerebral artery (MCA) pulsatility index (PI), slightly increased MCA peak systolic velocity (PSV) (1.45 MoM), decreased umbilical artery (UA)-PI, and decreased UA-PSV. The UA-half-PSV deceleration time was >120 ms. The cerebroplacental ratio was 1.3. Cardiotocographic monitoring revealed absence of acceleration, loss of variability, or prolonged deceleration. The biophysical profile score was 2 points (amniotic fluid volume, 2 points). An emergency cesarean section was performed on the same day, which resulted in the delivery of a male newborn weighing 1,220 g and measuring 37.4 cm in length. The umbilical artery pH was 7.119. The Apgar scores were 6 and 7 at 1 and 5 min, respectively. Pathological examination revealed a placental weight of 320 g and signs of placental circulatory failure. The umbilical cord was 45 cm long. The neonate had a favorable course after delivery and was discharged on the 51st neonatal day. UA-half-PSV deceleration time may be a good predictor of perinatal death in FGR with loss of fetal movement.

キーワード：胎動消失、胎児発育不全、周産期死亡の予測、cerebroplacental ratio, umbilical artery half-peak systolic velocity deceleration time

Key words：loss of fetal movement, fetal growth restriction, prediction of perinatal death, cerebroplacental ratio, umbilical artery half-peak systolic velocity deceleration time

緒 言

妊娠中の胎動減少・消失が子宮内胎児死亡に先立って出現することが数多く報告されている^{1), 2)}。そのた

め、胎動減少・消失感を主訴に来院した妊婦には直ちに胎児well-beingを評価することが重要である³⁾。その評価法には胎児発育の評価、羊水量の評価、NST、血流計測、biophysical profile score（BPS）などがある³⁾⁻⁶⁾。

しかしながら、その周産期死亡を予測することはなかなか困難である。

今回、胎動消失を伴った妊娠31週5日のfetal growth restriction (FGR) の1例を経験したので、その胎児 well-being評価所見および周産期死亡の予測について報告する。

症 例

27歳女性。1妊0産。自然周期で妊娠し、妊婦経過は良好であった。妊娠29週の妊婦健診時の胎児推定体重は1,315g (−0.8SD) で、特に異常は認められなかった。

妊娠31週5日、前日から胎動を感じないと訴え外来を受診した。胎児心拍動は確認できたが、胎動はまったく認められなかった。胎児推定体重は1,321g (−2.0SD)

(図1)、最大羊水深度は50.5mmと羊水量は正常であった。パルスドプラ法による胎児中大脳動脈(MCA)血流速度波形(図2)では、pulsatility index (PI) は0.76 (below 5 percentile) (図3)と有意に減少し、MCA-peak systolic velocity (PSV) は61.18cm/sec (1.45 MoM) (図4)と軽度上昇していた。臍帯動脈(UA)血流速度波形(図5)のPIは0.57 (below

5 percentile) (図6)と有意に減少し、UA-PSVも19.23cm/sec (below 5 percentile)と有意に減少していた。また、UA-half-PSV deceleration timeは120ms以上であった。Cerebroplacental ratio (CPR) は1.3であった。CTG monitoringでは、子宮収縮はなく、一過性頻脈が認められず、基線細変動もなく、遷延一過性徐脈が認められた(図7)。BPSは、羊水量のみの2点であった。以上の所見より胎児機能不全と診断し、総合周産期母子医療センターへの緊急搬送を決定した。

総合周産期母子医療センターに緊急母体搬送され、CTG monitoringで同様の所見が認められたため(図8)、ただちに緊急帝王切開が行われた。児は1,220g (below 10 percentile) の男児で、アプガールスコア1分値6点、5分値7点、臍帯動脈血pHは7.119, BE−8.9mEq/L, Hb16.0g/dLであった。胎盤は320g(図9)で肉眼的に異常は認められず、臍帯は45cmであった。胎盤病理検査では、絨毛径が細く、絨毛密度の減少

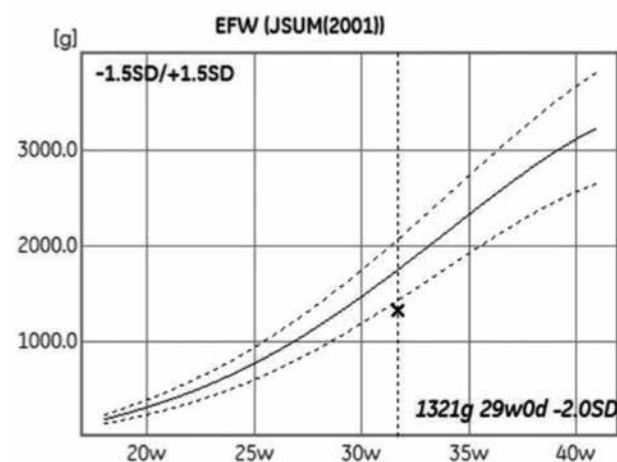


図1 31週5日の胎児推定体重 (EFW)

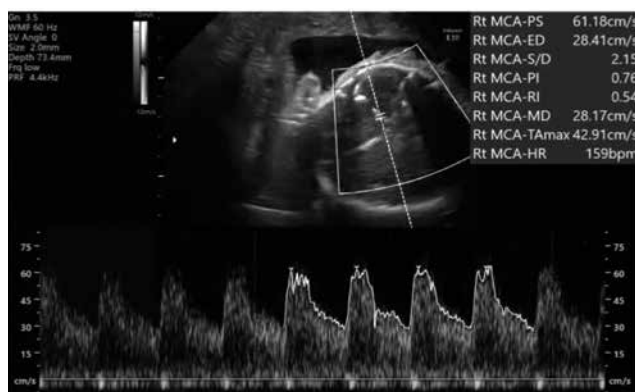


図2 胎児中大脳動脈血流速度波形

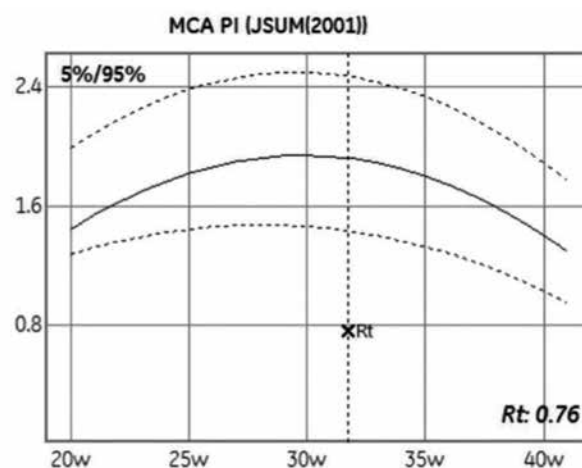


図3 胎児中大脳動脈 (MCA) pulsatility index (PI) MCA-PIが0.76 (< 5 percentile) と低下していた。

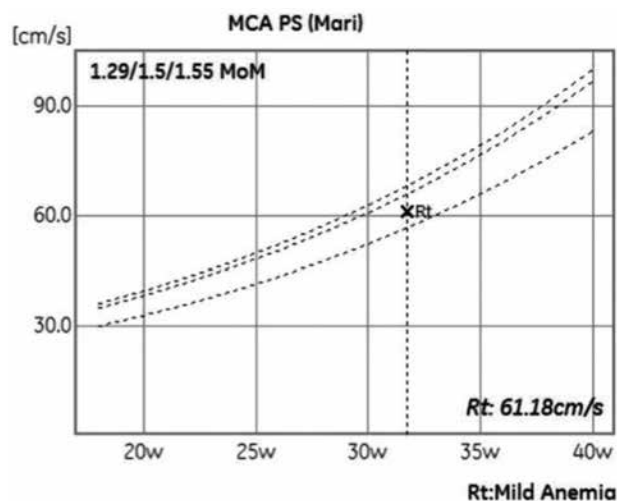


図4 胎児中大脳動脈 (MCA)-peak systolic velocity (PSV) 61.18cm/sec (1.45 MoM) と軽度上昇がみられた。

している部分があり、循環障害を示す所見であった（図10）。しかしながら、胎盤、臍帯ともに炎症所見は認められなかった。分娩後自発呼吸が認められなかったため、挿管し呼吸管理となった。生後の診断は、極低出生体重児、低酸素性脳症、新生児科仮死、新生児呼吸窮迫症候群であった。母児共に順調に経過し、児は日齢51日に退院となった。現在児は生後10ヶ月で、特に神経学的に異常は認められておらず、順調に発育している。

考 案

本報告は、妊娠31週4日で突然胎動が消失し、胎児機能不全の診断で緊急帝王切開を施行された症例である。診察時、胎動が全くなく、CTG monitoringでaccelerationが認められず、平坦な基線、遷延一過性徐脈を目にした際、経験上、児の予後は相当厳しいことを予想した。搬送先では心停止となっているのではな

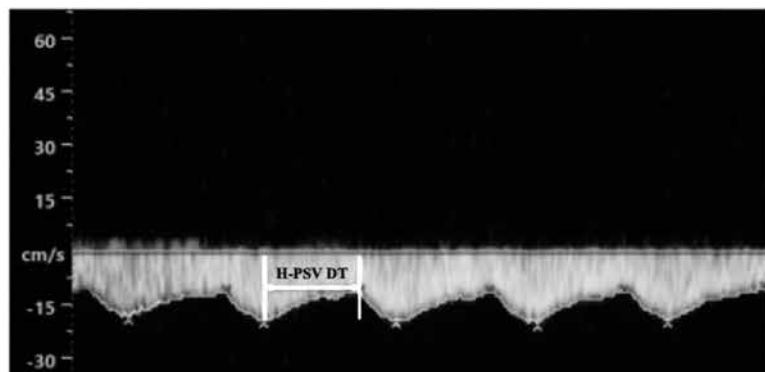


図5 臍帯動脈血流速度波形
H-PSV DT: UA-half-peak systolic velocity deceleration time.

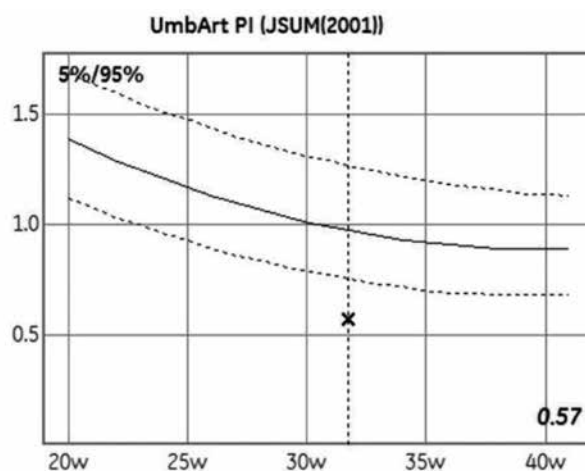


図6 臍帯動脈 (UA)-pulsatility index (PI)
0.57 (below 5 percentile) と有意に低値を示した。

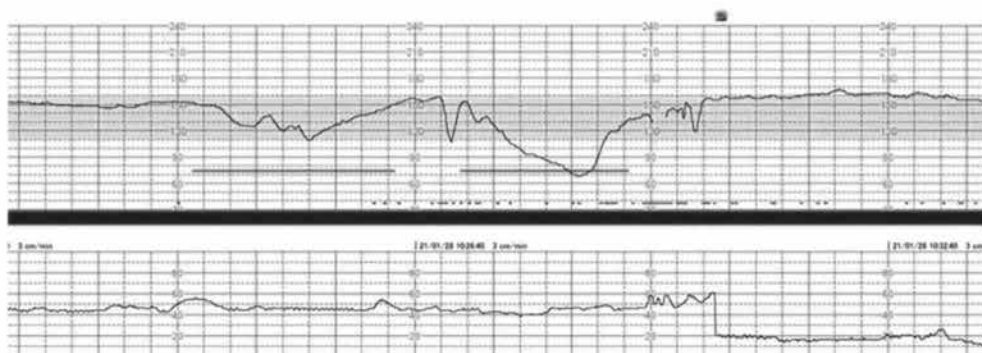


図7 来院時のCTG monitoring所見
子宮収縮はなく、一過性頻脈が認められず、基線細変動もなく、遷延一過性徐脈が認められる。

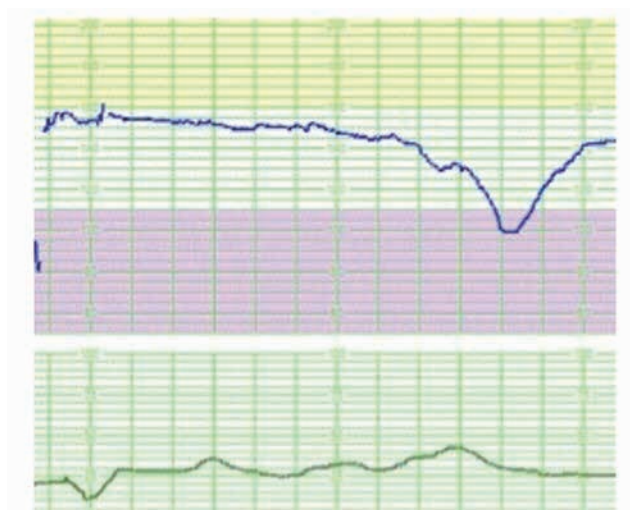


図8 総合周産期母子医療センターでのCTG monitoring所見
搬送医院での所見と同じ所見であったため、ただちに緊急帝王切開となった。

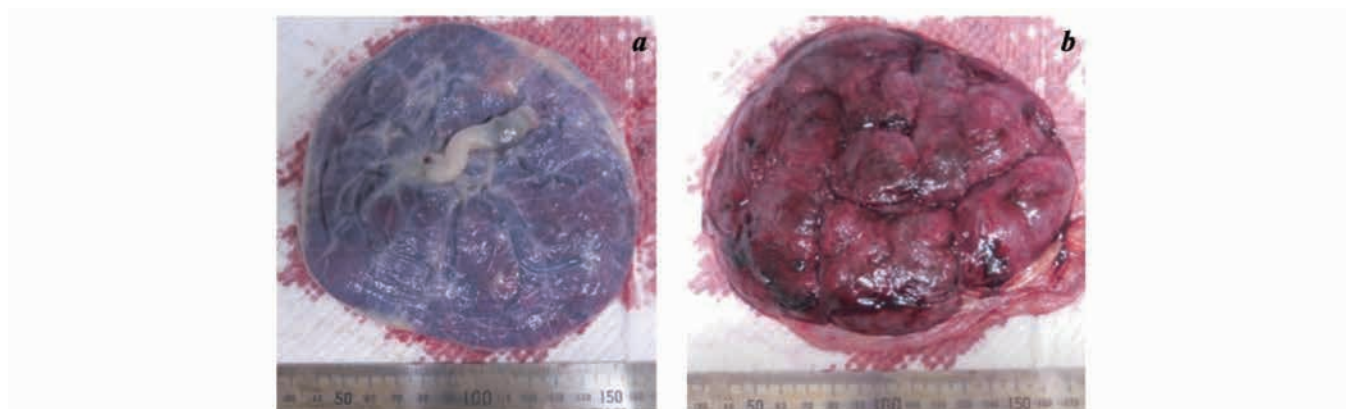


図9 胎盤の肉眼的所見
320gと小さいが、肉眼的には異常は認められない。
a. 胎児面, b. 母体面。

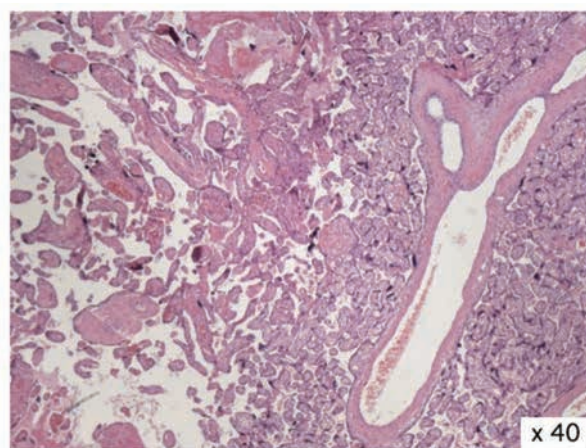


図10 胎盤の病理組織学的所見 (HE染色)
絨毛径が細く、絨毛密度の減少している部分を認める。何らかの循環障害を示す所見と考えられる。

いかと思うほどであったが、我々の予想に反して、児はアプガールスコア6/7点、臍帯動脈血pHは7.119、BE-8.9mEq/Lで出生し、現在のところ神経学的発達に異常は認められていない。妊娠中の胎動減少・消失が子宮内胎児死亡に先立って出現することが数多く報告されているが^{1), 2)}、その予測は臨床的には非常に困難である。

周産期予後不良の予測には従来からCPRが知られている⁷⁾⁻⁹⁾。しかしながら、最近の報告ではその有用性は低いという報告がほとんどである⁷⁾⁻⁹⁾。本症例では、CPRは1.3と低値ではなかった。Binder et al.¹⁰⁾は、胎動減少を伴った症例では胎児低酸素が進むにつれてCPRが低下していくことを報告しており、本症例では臍帯動脈血pHが7.119と臨床経過に比べて予想よりも低くなかったことを反映していたのかもしれない。

Bustos et al.¹¹⁾は、臍帯動脈血流速度波形の新しい評価法としてUA-half-PSV deceleration timeを提唱し、拡張期の速度が収縮期最高血流速度の1/2の速度になるまでの時間と定義した。UA-half-PSV deceleration timeは心拍数に影響されない胎盤の血管抵抗を表すとされている¹¹⁾。さらに、彼らはFGR症例においてUA-half-PSV deceleration timeが90ms未満である場合には子宮内胎児死亡が逼迫した状況であり、70ms未満の場合は子宮内生存が望めないことを報告した¹²⁾。また、子宮内胎児死亡となった39例のうちの95%でUA-half-PSV deceleration timeが120ms未満であったとしている¹²⁾。本症例では、UA-half-PSVは9.62cm/secで、拡張期血流速度の11.06cm/secより低くなり、UA-half-PSV deceleration timeが120ms以上となったことより無事に生児を得ることができたことも推察される。本症例ではUA-PIも有意に減少しており、胎盤の血管抵抗が増加していなかったことが示唆される。Bustos et al.¹¹⁾は、拡張末期血流速度が収縮期最高血流速度の1/2の速度よりも高い時には計測ができないとしているが、次の周期が始まるまでの時間とすれば計測可能である。UA-half-PSV deceleration timeは、胎動減少・消失を伴ったFGR症例における周産期死亡の予測の新しいパラメーターのひとつとなりうることが今後期待される。

本症例ではUA-PSVが19.23cm/sec (below 5 percentile¹³⁾)と有意に減少していた。しかしながら、FGRにおいて臍帯動脈の収縮期最高血流速度はその周産期予後との関連がないことが報告されており¹⁴⁾、その臨床的意義は低いものと思われる。

本症例でFGRと診断された際、MCA-PIは有意に低下していた。MCA-PIの低下は、胎児胎盤循環不全が生じた際、胎児低酸素症に対し、重要臓器である脳へ最優先に血流を送ろうとする血流再分配を反映する所見である⁴⁾。また、MCA-PSVは1.45 MoMと軽度上昇してい

た。MCA-PSV測定は、胎児貧血の評価法として用いられる¹⁵⁾。貧血になると心拍出量が増加し、血液の粘稠度が下がることからMCA-PSVが増加する。通常、胎児の重症貧血を示すMCA-PSVのカットオフ値は1.5MoM以上とされるが、Mari et al.は、MCA-PSVが1.29MoM以上の場合には、軽度貧血がある可能性が高いとしている¹⁵⁾。本症例では、臍帯血のHbが16.0g/dlで貧血は認められておらず、本例のMCA-PSVの上昇は在胎中の貧血が原因ではなかった。一方、MCA-PSVの増加は、FGRでも認められることが報告されている¹⁶⁾。Hanif et al.によると、貧血の胎児とFGRの胎児では、MCA-PSVが上昇する病態が異なり、早産のFGR胎児では脳の自動調節能 (autoregulation) が関わっているとしている¹⁷⁾。本症例におけるMCA-PSVの軽度上昇は、胎児低酸素症に対する血流再分配の結果によるものであることが考えられ、胎児脳の血流が増加していたことが示唆される。Mori et al.¹⁸⁾は、妊娠28-35週の血流再分配を伴ったFGRでは、脳の機能がその妊娠週数に比較して促進されている可能性を報告している。本症例でもそのメカニズムが働き、生後10ヶ月たっても神経学的に異常の認められない児を得ることができたことに寄与した可能性も考えられる。

本症例では、胎動消失を訴え来院した際、胎児機能不全とともに、FGRと診断された1例であった。妊婦健診中、児は-1.0SD前後で発育しており、胎動消失時にはその2週間前の計測から全く増加がなく、-2.0SDを示した症例であった。実際、出生体重は1,220gとlight-for dates (LFD) であり、胎動が消失する少なくとも2週間前より、児の発育不全が徐々に起きていたことが考えられる。また、本症例では徐々に胎児低酸素が進行していたが、胎盤血管抵抗も上昇せず、また胎児脳血流も比較的保たれていたことが考えられ、無事に生児を得ることができた1例であった。

結 語

胎動減少・消失を伴ったFGR症例における周産期死亡の予測に、UA-half-PSV deceleration timeが有用である可能性が示唆された。しかしながら、1例のみではその有用性を確証できないため、今後さらに症例数を増して従来のパラメーターと合わせてその有用性について検討する必要があるように思われる。

文 献

- 1) Leader LR, Baillie P, van Schalkwyk DJ. Fetal movements and fetal outcome: A prospective study. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 431-436.
- 2) Bekiou A, Gourounti K. Reduced fetal movements and perinatal mortality. *Mater Sociomed* 2020; 32:

- 227-234.
- 3) 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. CQ007「胎動回数減少」を主訴に受信した妊婦に対しては? 東京: 日本産科婦人科学会事務局, 2020; 63-65.
 - 4) 柳下正人. エコーによる胎児機能評価. 日産婦誌 2006; 58: N-182-N-192.
 - 5) Franks Z, Nightingale R. Decreased fetal movements: a practical approach in a primary care setting. *Aust Fam Physician* 2014; 43: 782-785.
 - 6) Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Reduced fetal movements. RCOG Green-top Guideline No. 57. February 2011; 1-16.
 - 7) Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, de Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, de Groot CJM, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 313-322.
 - 8) Bonnevier A, Marsal K, Brodzski J, Thuring A, Kallen K. Cerebroplacental ratio as predictor of adverse perinatal outcome in the third trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 497-503.
 - 9) Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, van Osch IR, Heymans MW, Ganzevoort W, Schoonmade LI, Bax CJ, Mol BWJ, de Groot CJM, Bossuyt PMM, de Boer MA, the CPR IPD Study Group. Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data. *BJOG* 2021; 128: 226-235.
 - 10) Binder J, Monaghan C, Thilaganathan B, Morales-Rosello J, Khalil A. Reduced fetal movements and cerebroplacental ratio: evidence for worsening fetal hypoxia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 375-380.
 - 11) Bustos JC, Paublo M, Ramirez P, Sepulveda W. Umbilical artery half peak systolic velocity deceleration time throughout pregnancy and its role in fetuses with bradycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 952-957.
 - 12) Bustos JC, Gonzalez V, Sepulveda W. Umbilical artery half-peak systolic velocity deceleration time in fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2016; 40: 128-134.
 - 13) Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GKR, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intraabdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 162-169.
 - 14) Kessous R, Aricha-Tamir B, Weintraub A, Sheiner E, HersHKovitz R. Umbilical artery peak systolic velocity measurements for prediction of perinatal outcome among IUGR fetuses. *J Clin Ultrasound* 2014; 42: 405-410.
 - 15) Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
 - 16) Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 310-316.
 - 17) Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2007; 24(8): 501-505.
 - 18) Mori N, AboEllail MAM, Tenkumo C, Kanenishi K, Nishimoto N, Hata T. Fetal facial expressions in small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 1426-1432.
-
- 【連絡先】**
高吉 理子
三宅医院産婦人科
〒701-0204 岡山県岡山市南区大福 369-8
電話: 086-282-5100 FAX: 086-281-3033
E-mail: 1976riko@gmail.com

当院の糖代謝異常合併妊娠における妊娠前管理の現状とその周産期予後に関する 検討：プレコンセプションケアの観点から

笹田ひかり・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

Current status of preconception management and perinatal prognosis in patients with saccharometabolism abnormalities

Hikari Sasada · Naoto Yonetani · Takashi Kaji · Eishi Sogawa
Atsuko Yoshida · Minoru Irahara · Takeshi Iwasa

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital

当院の糖代謝異常合併妊娠における妊娠前管理の現状と周産期予後についてプレコンセプションケア（preconception care: PCC）の観点から検討した。2015年から5年間に当院で分娩した糖尿病（DM）合併妊娠および妊娠中の明らかな糖尿病症例を対象とした。妊娠判明時HbA1c<7.0%群、HbA1c≥7.0%群、妊娠前DM診断なし群の3群に分類し、妊娠前管理状況を調査した。HbA1c<7.0%群とHbA1c≥7.0%群との間で予後を比較し、「妊娠前診断の有無」と「妊娠判明時HbA1c7.0%未満」が予後に及ぼす影響を検討した。対象62例のうち妊娠前診断のあるDM合併妊娠は49例あり、うち13例（26.5%）が妊娠判明時HbA1c≥7.0%であった。90%以上が妊娠前から内科を受診していたが、HbA1c≥7.0%群のうち9例（69.2%）は妊娠許可なく妊娠しており、受診を自己中断した症例も認めた。妊娠前診断なし群の中には健診での高血糖指摘にもかかわらず放置していた症例がいた。HbA1c≥7.0%群はHbA1c<7.0%群と比較し、流産率（53.9%、2.8%、 $p<0.01$ ）、児が入院もしくは死亡となる割合（61.5%、11.1%、 $p<0.01$ ）が有意に高く、予後に影響を及ぼす因子として「妊娠前診断の有無」は有意ではなく（流産：aOR 0.25, 95%CI 0.02-2.93, 児の予後不良：aOR 0.27, 95%CI 0.04-1.87）、「妊娠判明時HbA1c7.0%未満」は有意であった（流産：aOR 0.04, 95%CI 0.002-0.63, 児の予後不良：aOR 0.06, 95%CI 0.01-0.42）。糖代謝異常合併妊娠には妊娠前管理に問題がある症例が含まれていた。適切なPCCとして妊娠前のDM診断のみでなく、HbA1cを低下させる管理が重要である。

In this study, we investigated the current preconception care (PCC) status in patients with saccharometabolism abnormalities and its effects on perinatal prognosis. We enrolled patients with complications of diabetes mellitus (DM) or overt DM in pregnancy, who were treated at our hospital for 5 years. Patients were categorized into the following groups: serum glycosylated hemoglobin (HbA1c) <7.0% at pregnancy confirmation, HbA1c≥7.0%, and non-preconception DM. Nine patients (69.2%) from the HbA1c≥7.0% group conceived without permit. Among 49 patients with DM, 13 (26.5%) belonged to the HbA1c≥7.0% group, which showed a significantly higher abortion or preterm birth rate (53.9% vs. 2.8%, $p<0.01$) and included a greater number of infants with poor prognosis (neonatal intensive care unit admission or death) (61.5% vs. 11.1%, $p=0.01$). Although pre-existing DM did not significantly affect perinatal prognosis (preterm birth: adjusted odds ratio [aOR] 0.25, 95% confidence interval [CI] 0.02-2.93, $p=0.21$, poor prognosis: aOR 0.27, 95% CI 0.04-1.87, $p=0.15$), optimal DM control (HbA1c<7.0%) was significantly associated with perinatal outcomes (preterm birth: aOR 0.04, 95% CI 0.002-0.63, $p<0.01$, poor prognosis: aOR 0.06, 95% CI 0.01-0.42, $p<0.01$). We concluded that PCC was challenging in some patients, and preconception diagnosis with optimal HbA1c control is important.

キーワード：糖尿病合併妊娠、妊娠中の明らかな糖尿病、妊娠糖尿病、プレコンセプションケア、HbA1c
Key words: pregnancy with diabetes mellitus, overt diabetes in pregnancy, gestational diabetes mellitus, preconception care, HbA1c

緒 言

プレコンセプションケア（preconception care: PCC）は「妊娠前の女性とカップルに対して医学的・行動的・社会的な保健介入を行うこと」と定義され¹⁾、その対象

は環境や遺伝、母体合併症、メンタルヘルスまで多領域にわたる。その周産期予後改善効果は多数報告されており、葉酸摂取による児の神経管閉鎖障害の低下や禁煙による新生児死亡率の低下などが挙げられる^{2) 3)}。

糖代謝異常合併妊娠は重要な周産期合併症であり、

PCCを受けた女性は受けなかった女性と比較して妊娠判明時のHbA1c値が有意に低く、先天奇形や周産期死亡リスクが低下すると報告されている^{4) 5)}。一方、糖代謝異常に関連してその妊娠前管理に問題があると思われる症例がしばしば経験されるが、本邦においてその頻度や現状を調査した報告は少ない。

そこで、PCCの観点から、当院における糖代謝異常合併妊娠を対象に、妊娠前の糖代謝異常の指摘の有無や内科的管理の現状について調査するとともに、それらの周産期予後との関連について以下の検討を行った。

方 法

単一の総合周産期センターにおける後方視的観察研究として行った。2015年8月から2020年7月までの5年間に、当院で周産期管理を行った糖尿病(diabetes mellitus: DM)合併妊娠および妊娠中の明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy: Overt DM)症例を対象とした。妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)、多胎妊娠、妊娠判明時のHbA1c値が不明な症例は検討から除外した。

妊娠前の診断・管理、母体背景因子、周産期予後因子に関する以下の項目について診療録より収集した。妊娠前診断・管理として妊娠前におけるDM診断の有無、診断後の内科的管理の受診状況や健康診断における糖代謝異常指摘の有無、妊娠判明時のHbA1c値を、母体背景因子として年齢、DM家族歴、DM合併症の有無、初経産、流産歴、身長、非妊時体重、非妊時BMI、不妊治療歴を、周産期予後因子として妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders in pregnancy: HDP)の合併、妊娠中のインスリン使用の有無、分娩時HbA1c値、流産、帝王切開、分娩時出血量、巨大児、Heavy for date、臍動脈血pH 7.2未満、先天奇形、NICU入院、子宮内胎児死亡(intrauterine fetal death: IUFD)を含む児死亡の有無とした。

最初に妊娠前の診断・管理の現状を明らかにするため、対象を①妊娠前にDMと診断されていたDM合併妊娠のうち、妊娠判明時HbA1c値が7.0%未満の群(HbA1c<7.0%群)、②同様に妊娠判明時HbA1c値が7.0%以上の群(HbA1c≥7.0%群)、③妊娠前にDMと診断されていない群(妊娠前診断なし群)の3群に分類し、各群において妊娠前の診断・内科的管理の状況を調査した。次に、対象症例における妊娠判明時のHbA1cによる周産期予後の差を明らかにするため、HbA1c<7.0%群とHbA1c≥7.0%群において母体背景因子、周産期因子の各項目を2群間比較した。児の予後に関連する因子としては、流産、死産、NICUへの入院を包括した評価項目を「児の予後不良」として比較を行った。最後にPCCの観点から、妊娠前に「DMと診断されていたか

どうか」と「診断かつ妊娠判明時にHbA1c7.0%未満かどうか」がそれぞれ周産期予後に及ぼす影響の違いを明らかにするため、多重ロジスティック回帰分析(母体年齢、非妊時BMI、不妊治療の有無で補正)を用いて検討した。

2群間比較にはStudentの*t*検定もしくはFisherの正確確率検定を用い、有意水準を5%として判定した。統計解析にはJMP software (JMP version 11.0; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した。

成 績

解析対象はDM合併妊娠が50例(1型DM合併妊娠20例および2型DM合併妊娠30例)、Overt DMが12例の計62例であった。DM合併妊娠50例のうち49例は妊娠前にDMと診断されており、妊娠判明時のHbA1cによる分類では36例(73.5%)がHbA1c<7.0%群、13例(26.5%)がHbA1c≥7.0%群であった。DM合併妊娠のうち1例は妊娠中に初めて糖代謝異常を指摘されたが、明らかな糖尿病網膜症の存在によってDM合併妊娠と診断された。この1例と全てのOvert DM症例の計13例が妊娠前診断なし群に分類された。

各群における妊娠前の診断・内科的管理の状況を調査したところ、HbA1c<7.0%群の36例中35例(97.2%)は妊娠前からDM管理のために内科を定期的に受診していた。残りの1例は定期的な内科受診はしていなかったものの、直前の自然流産時に産婦人科でHbA1cが高値でないことが確認されていた。HbA1c≥7.0%群の13例中12例(92.3%)も妊娠前から内科(もしくは小児科)を受診していたが、うち9例は内科医師から妊娠許可がないまま妊娠が成立していた。残りの1例は内科受診を自己中断していた。妊娠前診断なし群に分類されたOvert DMの12例中5例(41.7%)は、健康診断で高血糖を指摘された既往があったにもかかわらず放置していた。また、妊娠後にDM合併妊娠(糖尿病増殖網膜症および腎症3期)と診断された1例は、高血圧管理のために内科を定期的に受診していたにもかかわらずDMの指摘はされていなかった。

DM合併妊娠における妊娠判明時HbA1cによる母体背景項目の2群間比較の結果を表1に示す。母体年齢、DM家族歴の有無、初経産の割合や非妊時BMIに関して2群間で有意な差を認めなかった。糖尿病網膜症や腎症、神経障害などのDM合併症を有する割合はHbA1c<7.0%群が41.7%、HbA1c≥7.0%群が92.3%とHbA1c≥7.0%群の方が有意に高値であった($p<0.01$)。不妊治療により妊娠に至った割合は、HbA1c<7.0%群が52.8%であったのに対してHbA1c≥7.0%群は7.7%であり、HbA1c<7.0%群の方が有意に高率であった

表1 DM合併妊娠における母体背景因子の比較

	DM合併妊娠		<i>p</i>
	HbA1c<7.0%群 (n=36)	HbA1c≥7.0%群 (n=13)	
母体年齢	34.4±5.0	31.8±5.0	0.13
DM家族歴	9 (27.3)	6(54.6)	0.14
DM合併症	15 (41.7)	12(92.3)	<0.01
初産	25 (69.4)	8(61.5)	0.73
流産歴	11 (30.6)	2(15.4)	0.47
身長 (cm)	159.3±4.7	158.4±5.8	0.64
非妊時体重 (kg)	61.0±12.5	69.8±14.9	0.08
非妊時BMI	24.1±5.3	27.5±4.8	0.053
不妊治療	19 (52.8)	1 (7.7)	0.01

mean±SD or n (%)

DM: diabetes mellitus, BMI: body mass index

表2 DM合併妊娠における周産期・新生児予後の比較

	DM合併妊娠		<i>p</i>
	HbA1c<7.0%群 (n=36)	HbA1c≥7.0%群 (n=13)	
HDP	3 (8.3)	3(25.0)	0.16
インスリン使用	34 (94.4)	12(92.3)	0.79
分娩時HbA1c (%)	5.7±0.5	6.6±1.6	0.13
流早産	1 (2.8)	7(53.9)	<0.01
帝王切開術	8 (22.2)	6(60.0)	0.046
分娩時出血量 (ml)	723.1±1115	749.6±546	0.92
巨大児	2 (5.7)	0 (0)	0.31
Heavy for date	2 (5.7)	1(10.0)	0.54
臍帯動脈血pH7.2未満	4 (11.4)	3 (30.0)	0.17
先天奇形	3 (8.3)	2 (7.7)	0.93
NICU入院	3 (8.6)	5 (50.0)	0.01
児死亡もしくは入院	4 (11.1)	8 (61.5)	<0.01

mean±SD or n (%)

HDP: hypertensive disorders of pregnancy, NICU: neonatal intensive care unit

(p=0.01)。

周産期予後項目の2群間比較の結果を表2に示す。分娩時の平均HbA1c値には2群間で有意差を認めなかった。流早産率はHbA1c≥7.0%群が53.9%、HbA1c<7.0%群が2.8%とHbA1c≥7.0%群の方が有意に高率であり(p<0.01)、NICU入院もしくは児の死亡(流産含む)で定義した児の予後不良の割合はHbA1c≥7.0%群が61.5%、HbA1c<7.0%群が11.1%とHbA1c≥7.0%群が有意に高率であった(p<0.01)。HbA1c≥7.0%群にはDM合併症を考慮して人工妊娠中絶を行った2型DM合併妊娠の症例が1例、胎児21トリソミーを合併して人工妊娠中絶を行った1型DM合併妊娠が1例含まれていた。また、児の先天奇形の詳細は、HbA1c<7.0%群に心室中隔欠損症、多嚢胞性異型性腎、多脾症候群の症例が1例

ずつ、HbA1c≥7.0%群に21トリソミー、純型肺動脈閉鎖の症例が1例ずつであった。

全62症例を対象に「妊娠前にDMと診断されているかどうか」と「DM診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%かどうか」が、周産期予後(流早産もしくは児の予後不良)に与える影響を調べた多重ロジスティック回帰分析結果を表3に示す。「妊娠前にDMと診断されていること」は周産期予後に影響を与える有意な因子ではなく(流早産:調整オッズ比(adjuncted Odds Ratio: aOR) 0.25, 95%信頼区間(confidential interval: CI) 0.02-2.93, p=0.21, 児の予後不良: aOR 0.27, 95%CI 0.04-1.87, p=0.15), 「DM診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%であること」は周産期予後に影響を与える有意な因子であった(流早産: aOR 0.04, 95%CI 0.002-0.63, p<0.01, 児の

表3 妊娠前のDM診断の有無と妊娠判明時HbA1cが周産期予後に与える影響

流産への影響			
	Adjusted* OR	95%CI	p
妊娠前のDM診断あり	0.25	0.02 – 2.93	0.21
妊娠前の診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%	0.04	0.002 – 0.63	<0.01
児死亡もしくはNICU入院への影響			
	Adjusted* OR	95%CI	p
妊娠前のDM診断あり	0.27	0.04 – 1.87	0.15
妊娠前の診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%	0.06	0.01 – 0.42	<0.01

*母体年齢、非妊時BMI、不妊治療の有無で補正

予後不良：aOR 0.06, 95%CI 0.01-0.42, $p<0.01$ ）。

考 案

本研究により以下の2つが明らかになった。糖代謝異常合併妊娠には妊娠前管理に問題があることが伺える症例が多く含まれていること、糖代謝異常合併妊娠における適切な妊娠前管理として、妊娠前におけるDMの診断のみでは十分でなく、診断後にHbA1cを低下させるように血糖コントロールしておくことが重要であること、の2つである。

本研究において、DM合併妊娠の90%以上は妊娠前からDM管理のために内科を定期的に受診していたが、HbA1c $\geq$ 7.0%群には妊娠許可を得ずに妊娠が成立した症例や内科受診を自己中断していた症例が含まれていた。また、Overt DMには健康診断で高血糖を指摘された既往があつたにもかかわらず放置していた症例が含まれていた。さらに、産婦人科での不妊治療により妊娠が成立したにもかかわらずHbA1c $\geq$ 7.0%群に分類された症例や、別疾患で内科管理されているにも関わらずDMに気づかれていなかった症例も認められた。これらの症例のように妊娠前管理が不十分となる要因の一つとして、本邦においては一般人、医療者ともにPCCの重要性の認知度が低いことが挙げられる。世界的には2006年にアメリカ疾病対策予防センターからPCC導入が提言され⁶⁾、2015年にWHOや国際産婦人科連合もPCCに関する声明を発表したことからPCCの取り組みが始められた^{1) 7)}。本邦においては国立成育医療研究センターにプレコンセプションケアセンターが開設されPCCの普及を行っているが、その認知度は結婚・妊娠を経験していない就労女性で16.1%、医師や看護師でも10%にとどまると報告されている⁸⁾。産婦人科以外のかかりつけ医を含め、教育機関や行政等とも連携して普及を行っていく必要がある。

本研究において、HbA1c $\geq$ 7.0%群はHbA1c<7.0%群と比較して流産率が有意に高く、児の予後不良の割合が多かった。Joslin Diabetes Centerの集計では、HbA1c値が上昇するに従って流産率が上昇すると報告されてお

り⁹⁾、インスリンを必要とするDM合併妊娠では人工早産だけでなく自然早産も多いと報告されている¹⁰⁾。本研究の結果はこれらの報告に概ね一致する結果となった。

糖代謝異常に関連した適切なPCCとして、妊娠前におけるDMの診断のみでは十分ではなく、DMと診断した後の適切な管理が重要である。本研究において多重ロジスティック解析の結果、単独で流産率や児の予後不良リスクを低下させる因子として、妊娠前のDMの診断は有意な因子ではなく、DMの診断かつ妊娠判明時HbA1c<7.0%であることが有意な因子として抽出された。この理由として、妊娠前にDMと診断されていたにもかかわらず、治療の中断や管理不足により血糖コントロール不良のまま妊娠に至る症例が一定数存在することが挙げられる。平成24年の国民健康栄養調査によると、DMを指摘された者のうち38.0%は治療を受けておらず、13.5%は受診を中断していた¹¹⁾。本研究において妊娠前にDMと診断されていたにもかかわらずHbA1c $\geq$ 7.0%群に分類された割合は26.5%であり、前述の通りPCCの認知率が低く、その重要性が理解されていないことが要因の一つであると思われる。

本研究において、Overt DM症例の中に健康診断で高血糖を指摘された既往があつたにもかかわらず放置していた症例が4割以上含まれていた。Overt DMには定義上、妊娠前には見逃されていたDMと、妊娠前には存在しなかった糖代謝異常が妊娠によって悪化したものの両者が含まれると解釈される。両者を明確に区別することは困難であるが、健康診断で高血糖を指摘されていた既往は妊娠前にDMの存在が見逃されていた可能性を疑わせるものであり、これらの症例も適切なPCCにより予後が改善する可能性があると考えられた。

本研究にはいくつかの限界が存在する。まず、本研究においては妊娠前血糖コントロールの適正と非適正を区別するHbA1c値のカットオフとして、日本糖尿病学会による糖尿病患者の妊娠許容条件であるHbA1c 7.0%を用いた¹²⁾。妊娠判明時のHbA1c値が6.9%を超えると先天奇形や周産期死亡などの有害事象が増加すると報告されている¹³⁾ ことも参照とした。ただし、妊娠判明時

のHbA1cが6.4%を超えると先天奇形の頻度が上昇するという報告もあり¹⁴⁾, HbA1c値の妊娠前管理目標は議論のあるところである。次に, 本研究では1型DMと2型DMをあわせてDM合併妊娠としてその妊娠前管理や予後を調査した。1型DMと2型DMでは病態が異なり, その適切な管理方法も異なるが, 両者とも妊娠判明時のHbA1cにより予後に影響がでると報告されていること^{4) 5) 9) 10) 13)}や, 別々に検討するには症例数に限りがあることから本研究においては両者をあわせての検討とした。各々の適切なPCCのあり方についてさらなる研究が必要である。

糖代謝異常合併妊娠には妊娠前管理に問題があることが伺える症例が多く含まれていた。糖代謝異常症例に関する適切なPCCとして, 妊娠前のDMの診断のみではなく, HbA1cを低下させる適切な管理が重要である。

利益相反について

今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) World Health Organization. Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health. World Health Organization. 2013, Available at: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf. [2022/1/9]
- 2) Shannon GD, Albergh C, Nacul L, Pashayan N. Preconception health care and congenital disorders: mathematical modelling of the impact of a preconception care program on congenital disorders. *BJOG* 2013; 120: 555-566.
- 3) Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reproductive Health* 2014; 11 Suppl 3: S1.
- 4) Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, Soo SC, Kelly S, Lim B, Randall J, Thompson S, Temple RC. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 2010; 33: 2514-2520.
- 5) Wahabi HA, Fayed A, Esmaeil S, Elmorshedy H, Titi MA, Amer YS, Alzeidan RA, Alodhayani AA, Saeed E, Bahkali KH, Kahili-Heede MK, Jamal A, Sabr Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS One* 2020; 15: e0237571.
- 6) Johnson K, Posner SF, Biermann J, Cordero JF, Atrash HK, Parker CS, Boulet S, Curtis MG, CDC/ATSDR Preconception Care Work Group; Select Panel on Preconception Care. Recommendations to improve preconception health and health care—United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-23.
- 7) Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, Ma RC, McAuliffe FM, Maleta K, Purandare CN, Yajnik CS, Rushwan H, Morris JL. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131: 213-253.
- 8) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター. プレコンセプションケア日米合同カンファレンス まとめ. 国立研究開発法人国立成育医療研究センター. 2020, https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/preconception/pcc_20201212_6.pdf. [2021/7/23]
- 9) Greene MF. Spontaneous abortion and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 127-136.
- 10) 朝倉啓文, 佐藤和雄. 早産 最近の知見と取り扱い. 東京: メジカルビュー社, 2007; 218-223.
- 11) 厚生労働省. 平成24年国民健康栄養調査報告. 2012, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h24-houkoku-06.pdf>. [2021/8/30]
- 12) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版 日本糖尿病学会専門医取得のための研修必携ガイド. 東京: 診断と治療社, 2017.
- 13) Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, Moeller M, Damm P. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1046-1048.
- 14) 藤田富雄, 豊田長康. 「妊娠と糖尿病」診療スタンダード. 京都: 金芳堂, 2002; 253-259.

【連絡先】

米谷 直人

徳島県立中央病院産婦人科

〒770-8539 徳島県徳島市蔵本町1丁目10-3

電話：088-631-7151 FAX：088-631-8354

E-mail：n.yone@tph.gr.jp

左腎萎縮を伴う尿管子宮内膜症の1例

森 亮・濱田 史昌・中野 祐滋

高知県立幡多けんみん病院 産婦人科

Ureteral endometriosis with left renal atrophy: A case report

Makoto Mori · Fumiaki Hamada · Yuji Nakano

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Prefectural Hata Kenmin Hospital

【緒言】子宮内膜症は生殖可能年齢の約10%に認められ、子宮、付属器やダグラス窩に発症するものが代表的である。しかし、一部には胸膜、腸管、尿路などに発症する稀少部位子宮内膜症例も散見される。なかでも尿管子宮内膜症の頻度は子宮内膜症の0.1%程度とされ、臨床において経験する機会が稀な疾患と思われる。今回われわれは、左腎萎縮を伴う尿管子宮内膜症例を経験したため報告する。【症例】52歳0妊0産。スクリーニングを目的とした単純MRI検査で偶発的に左卵管癌の疑いが指摘された。この間、月経困難症、血尿などの尿路症状は認めていなかった。追加でPET-CT検査、CT検査を施行し、無機能腎と考える左腎萎縮、及び左尿管浸潤を伴う左卵管癌疑いと診断されたため、手術を施行した。腫瘍は尿管全周を覆う、強固な繊維化組織を伴う後腹膜腫瘍であり、腫瘍摘出の際、子宮、両側付属器切除とともに尿管部分切除も行った。病理組織学的に尿管内腔及び尿管周囲の腫瘍内に子宮内膜組織を認めたため、最終的には尿管子宮内膜症と診断した。

【考察】尿管子宮内膜症は約半数が無症状であり、無症候性に水腎症が進行し無機能腎に至る場合がある。本症例の腎萎縮の発症原因は不明であるが、臨床経過から尿管子宮内膜症に起因する可能性が否定できない。また子宮内膜症や尿路疾患を疑う臨床症状を全く認めなかったことから、MRI検査で偶然に病変を確認するまで診断が困難であった。稀な疾患ではあるが、尿管子宮内膜症は腎機能の廃絶に至る可能性もあるため、子宮内膜症と診断されている症例においては、水腎症の有無など尿路系の評価もあわせて行うことが望まれる。

Endometriosis occurs in 10% of women of reproductive age and typically affects the uterus, appendages, and Douglas fossa. However, it rarely develops in the pleura, intestine, and ureter. Ureteral endometriosis has an incidence of 0.1% and is rarely experienced by doctors in the clinical setting. Herein, we report a case of a patient who developed ureteral endometriosis with left renal atrophy. The patient was 52 years old and nulliparous. Left fallopian cancer was suspected based on the patient's MRI scan. Dysmenorrhea and urethral symptoms such as hematuria were not observed. After performing positron emission tomography-computed tomography (CT) and CT alone, surgery was carried as treatment for left fallopian cancer with left renal atrophy and left ureteral infiltration. The patient had a retroperitoneal tumor with a dense fibrotic tissue covering the ureter. Histopathologically, endometriosis was detected in the ureteral lumen and the tumor; therefore, the patient was diagnosed with ureteral endometriosis. Approximately half of patients with ureteral endometriosis are asymptomatic and may develop a non-functional kidney. We can assume that this is the cause of renal atrophy and that it cannot be diagnosed due the absence of clinical symptoms. This may lead to the abolition of renal function; therefore, evaluation of the ureteral function is desirable in patients with endometriosis.

キーワード：子宮内膜症，尿管子宮内膜症

Key words：endometriosis, ureteral endometriosis

緒 言

子宮内膜症は生殖可能年齢の約10%に認められ、子宮、両側付属器やダグラス窩に発症するものが代表的である。しかし、一部には横隔膜や臓側胸膜に発症する胸腔子宮内膜症、直腸やS状結腸に発症する腸管子宮内膜症、膀胱や尿管に発症する膀胱子宮内膜症、尿管子宮内膜症などの稀少部位子宮内膜症例も散見される。

子宮内膜症は、その発生頻度からcommon site, less common site, rare siteの3つに分類され、less common site, rare siteが稀少部位子宮内膜症に相当する¹⁾(表

1)。一般的に稀少部位子宮内膜症は卵巣やダグラス窩周囲に子宮内膜症病巣を認めることや子宮腺筋症を合併する場合が多いとされる。近年、後腹膜腔に進展した後腹膜臓器の機能障害を引き起こす、深部子宮内膜症が注目されているが、尿管子宮内膜症も深部子宮内膜症の一形態とされる。

泌尿器科領域での子宮内膜症は比較的稀であり、子宮内膜症全体の1.2%程度とされている。そのなかでも尿管子宮内膜症の頻度はさらに少なく、子宮内膜症全体の0.1%程度に留まり²⁾、臨床において経験する機会が稀な疾患と思われる。尿管子宮内膜症は約半数が無症状とさ

表1 病理学的発生部位による分類 (文献1より改変)

common site	less common site	rare site
・ 卵巣 ・ 子宮靱帯 - 仙骨子宮靱帯 - 円靱帯 ・ 直腸腔中隔 ・ 腹膜 - 子宮, 卵管, - 直腸～S状結腸 - 尿管, 膀胱	・ 大腸, 小腸, 虫垂 ・ 子宮頸部, 腔, 卵管 ・ 皮膚 - 創痕部, 臍 - 外陰, 会陰, 鼠径 ・ 尿管, 膀胱, 大網 - 骨盤リンパ節, 鼠径部 ・ 鼠径管	・ 肺, 胸膜 ・ 軟部組織, 乳房 ・ 骨 ・ 上腹部腹膜 ・ 胃, 脾臓, 肝臓 ・ 尿道, 腎臓, 前立腺 - 精巣周囲 ・ 坐骨神経, クモ膜下腔 - 脳

less common site, rare siteに相当する子宮内膜症が稀少部位子宮内膜症とされる。

れ, 早期診断が困難なことが多い³⁾。しかし, 病状が進行すると尿管狭窄や閉塞を来し, 水腎症や不可逆的な腎機能低下を引き起こすことから, 稀な疾患であるが臨床重要な疾患といえる。今回我々は臨床的に無機能腎と判断された著明な左腎萎縮を伴う, 尿管子宮内膜症の1例を経験したため報告する。

症 例

患者は52歳, 有経女性, 0妊0産。X-3年に不正性器出血を認め, 当院を受診して以降, 定期的に婦人科検診を受けていた。性交経験がなく, 内診及び腔鏡診に対して, 極めて強い不快感と疼痛を訴えていたため, 主に6か月から1年毎の経腹超音波検査と骨盤部単純MRI検査をスクリーニング目的に施行し, 子宮及び両側付属器の評価を行っていた。外来経過中, 不正性器出血以外に月経困難症や血尿などの尿路症状, その他の臨床症状は自覚とも認めず, 経腹超音波及びMRI検査においても, 悪性疾患を疑う明らかな器質的病変を認めなかった。

X年に定期検査として, 骨盤部単純MRI検査を施行したところ, 新たに左卵巣背側に, 2cm大の強い収縮機転を有する不整形腫瘍を認めた(図1)。画像所見より左卵管癌の可能性が疑われた。なお, この時点において, 卵管癌に特徴的な下腹部痛や腹水貯留, 水様性帯下といった臨床症状は認めていなかった。精査目的に血液検査で腫瘍マーカーを確認したが, 有意な値の上昇は認めなかった(CA125: 32.6U/ml, CA72-4: 1.5U/ml, CA19-9: 9.3U/ml)。またPET-CT検査及び造影CT検査も追加で施行した。PET-CT検査では子宮左側に不整形腫瘍を認め, 同部に一致してSUVmax4.6のFDG集積を伴い, MRI検査と同じく, 左卵管癌が疑われた。造影CT検査では, 同腫瘍が左尿管を巻き込んでおり, 尿管

狭窄が示唆された。また著明な左腎萎縮を認め, 左無機能腎が強く疑われた(図2)。以上の結果から左卵管癌II B期の疑いと診断した。

子宮全摘及び両側付属器切除を行い, 病変部の術中迅速病理診断結果をもって, 拡大手術を行うか判断することとした。尿管に関しては, 泌尿器科と協議し, 画像所見から腫瘍と共に尿管合併切除が必要と判断した。尿路再建については尿管切除範囲が広いため, 端々吻合は困難と判断した。回腸導管や左腎尿管全摘出術が考慮されたが, 手術侵襲が大きいこと, 左無機能腎の可能性が高いことから, 今回は尿管部分切除術を行い, 尿路再建は行わない方針とした。将来的な左水腎症の可能性に関しては, 臨床症状を呈した際に左腎瘻を造設することとした。以上の方針を患者及び家族に説明し, 同意を得たうえで手術を施行した。

術前に両側尿管ステント留置を試み, 右側はスムーズに留置できたが, 左側は途中でステントが通らなかった。逆行性尿路造影検査を行うと左尿管閉塞が明らかであった(図3)ため, 左尿管ステントは留置せずに手術を開始した。開腹すると腫瘍は後腹膜より発生し, 左卵管及び卵巣は正常外観だった。尿管は腫瘍に内包されるように固着していたため, 腫瘍と尿管の剥離は困難であった。腫瘍部分を迅速病理診断に提出し, 結果はendometriosisであった。悪性疾患も完全に否定できなかったため, 腫瘍の完全切除を目的に, 子宮全摘, 両側付属器切除, 後腹膜腫瘍摘出及び尿管部分切除を施行した。また腹腔内を観察した際に, 子宮・卵巣やダグラス窩周囲に, 肉眼的に子宮内膜症を疑う病変は確認できなかった。

摘出した腫瘍の最終的な病理診断結果はendometriosis (left parametrium and ureter) and adenomyosis uteriであり, 尿管内腔及び腫瘍部に内膜

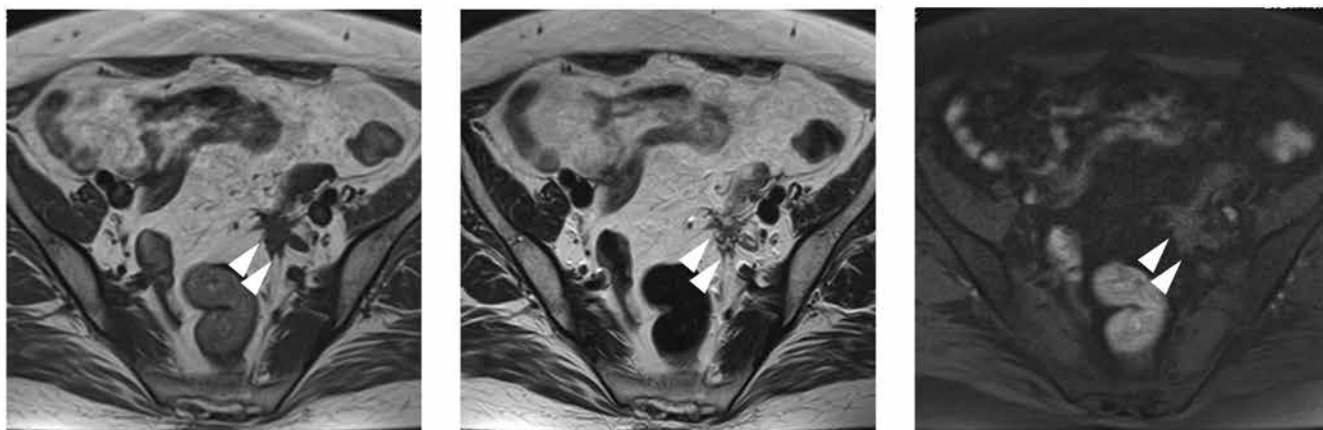


図1 骨盤部単純MRI検査

左卵巣背側に強い収縮機転を有する不整形腫瘍を認める。(矢頭部) (左/T1強調像 中/T2強調像 右/脂肪抑制像)

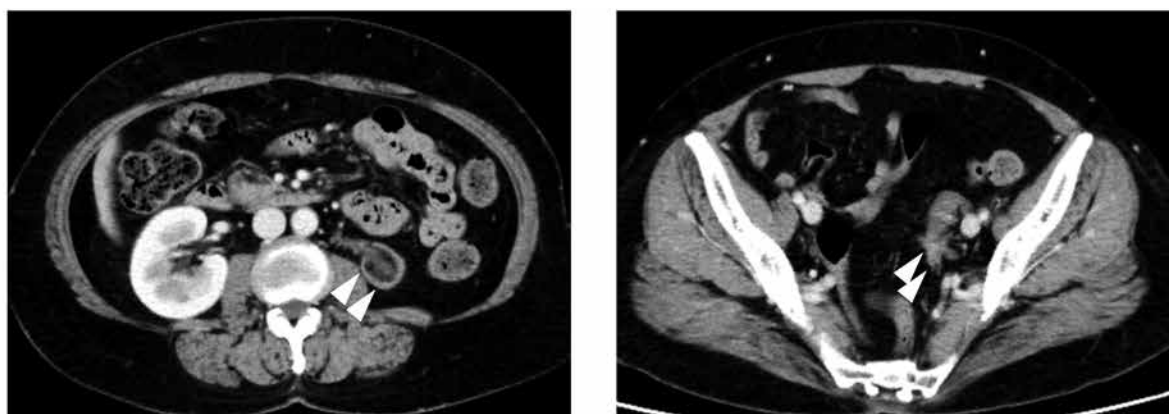


図2 腹部造影CT検査

左腎の著明な萎縮を認める。(左図)

左尿管を上流より追うと不整形腫瘍内部に至り、腫瘍が尿管を巻き込んでいる可能性が示唆された。(右図)

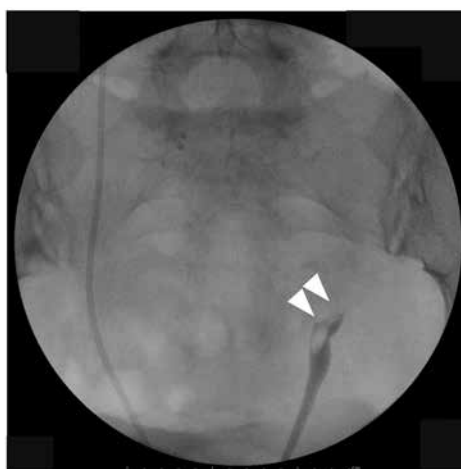


図3 逆行性尿路造影検査

左尿管閉塞が認められる。

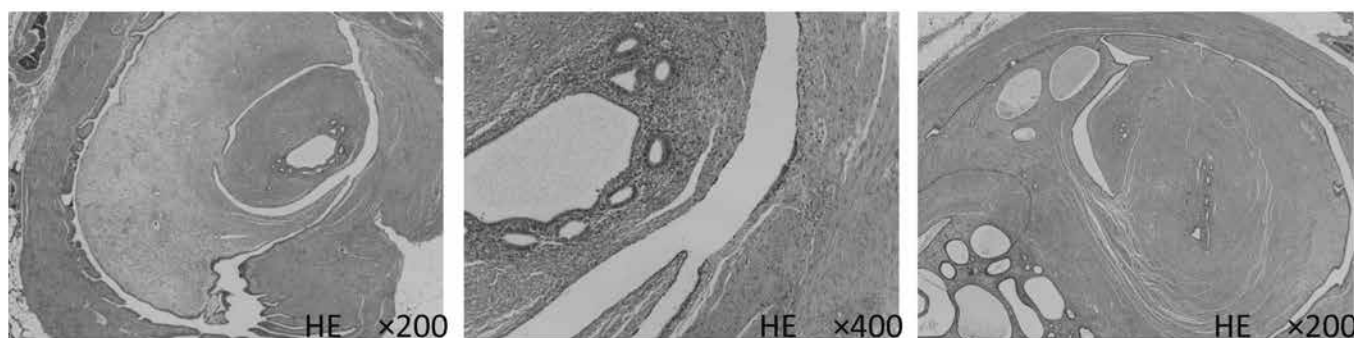


図4 病理組織標本

尿管内腔に内膜腺及び内膜間質を認める。(左/中図)
腫瘍部にも内膜腺及び内膜間質を認める。(右図)

腺、内膜間質を伴う組織が認められ(図4)、尿管子宮内膜症と診断した。

考 案

尿管子宮内膜症の好発年齢は30～50歳代とされ、性成熟期を超え更年期においても発症する可能性がある⁴⁾。外性子宮内膜症の好発年齢は35歳であるが、骨盤子宮内膜症から尿管に浸潤するのに数年程度の時間を要することが、子宮内膜症の一般的な好発年齢より遅い時期に発症する要因であると推察されている。尿管子宮内膜症の好発部位は、その殆どが下部尿管であり、症例の64%が左側に、15.2%が両側に発症する⁵⁾。尿管子宮内膜症が左側に好発する理由としては諸説あるが、骨盤内では左付属器がS状結腸に覆われているため、月経血が貯留しやすいといった理由が考えられる。

尿管子宮内膜症の臨床症状として、主なものは側腹部痛や腰痛、血尿、発熱、下腹部痛、膀胱炎症状があげられる。しかし、これらの症状を有する例は9～16%とわずかであり、約半数の患者は自覚症状のないまま尿管が狭窄するとの報告もある⁶⁾。加えて、月経周期と関連した症状を有する例も少なく、臨床的に尿管子宮内膜症を診断することは困難といえる。本症例においても、月経困難症などの子宮内膜症の存在を疑う臨床症状や血尿などの尿路症状も認めていなかったことから、尿管子宮内膜症を鑑別疾患として考えるに至らず、画像所見より第一に卵管癌の疑いに至ったものと考えた。尿管子宮内膜症をはじめとする深部子宮内膜症におけるMRI画像所見として、T1強調像で低～中信号、T2強調像で低信号を示し、病変内に出血成分をわずかに含む高信号の点状像を認めることが特徴とされる⁷⁾が、本症例では腫瘍内に出血成分は指摘できず、より診断を困難にしていたものとする。また左腎萎縮に関しては、臨床経過より尿管閉塞から無症候性に腎萎縮を呈した可能性が十分に考えられる。

尿管子宮内膜症は浸潤様式によって、intrinsic typeと

extrinsic typeに分類される。子宮内膜症組織を尿管壁内の粘膜固有層や筋層に認めるものをintrinsic type、尿管外膜や周囲結合組織に認めるものをextrinsic typeと称し、両者が混在するものはmixed typeと呼ばれる。尿管子宮内膜症の発生機序としてはshelter effectに基づく移植説を支持する報告が多い。Shelter effectとは、骨盤内臓器が逆流した子宮内膜組織の腹水腹腔内還流による除去を妨げるため、子宮内膜組織が骨盤内に貯留し、子宮内膜症が発症するとの仮説である。それゆえか尿管子宮内膜症においては、extrinsic typeが80～90%と大部分を占めている^{2) 8)}。

Extrinsic typeでは尿管鏡下の術前組織診断は困難であるが、本症例は病理診断結果よりmixed typeであったため、尿管鏡下に尿管粘膜生検を施行していれば、術前に尿管子宮内膜症と診断できた可能性があった。術前診断は左卵管癌疑いで、尿管浸潤を伴っている可能性が強く示唆されたが、尿管由来の同時性腫瘍の可能性も考慮し、尿細胞診や尿管鏡検査を考慮すべきであったと考えられる。何らかの形で子宮内膜症組織が得られていた場合、外科療法を行う前に、診断目的にGnRHアゴニスト投与を行い、腫瘍径の変化をみるといった方法が選択されていた可能性もあった。

尿管子宮内膜症の治療は、薬物療法と手術療法が主にあげられる。膀胱子宮内膜症においては、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬(OC/LEP)やジェノゲストといった薬物療法を長期的に行うことで、病変縮小ならびに症状改善効果が示されている。尿管子宮内膜症についても、膀胱子宮内膜症と同じく、薬物療法は子宮内膜組織の増殖抑制に効果的とされる。薬物療法を継続しつつ、定期的に超音波検査などで水腎や尿管閉塞の有無について評価を行うことが必要である。しかし、一般的に尿管子宮内膜症と診断される際は、水腎症や尿管狭窄・閉塞を伴う場合が多く、その際子宮内膜症組織は線維化あるいは瘢痕化していることがほとんどである。線維化した子宮内膜症組織に対し、薬物療法は無効なこと

が多く、その適応には注意が必要である。尿管子宮内膜に対する薬物療法は、尿路の通過障害を伴わない症例に限り選択されうるものと考ええる。

前述した通り、通過障害を伴う尿管子宮内膜症では、薬物療法の効果は乏しい可能性があるため、明確なエビデンスはないものの、手術療法が有効な場合がある。外科療法は尿管周囲の癒着剥離術と尿管部分切除及び尿路再建術に大別される。報告によって再発率や合併症の結果に大きくばらつきがあり、どちらの術式が有効であるのか、結論はでていない。ただ尿管子宮内膜症における手術療法では、一貫してその有用性に関する報告が多く、症例に応じて選択すべき治療と考える。

本症例は、画像検査所見より左卵管癌が疑われていたため、腹腔内観察及び組織学的精査のためにも、初めに手術を行うことは妥当であったと思われる。しかし、泌尿器領域の同時性癌の可能性などを考え、尿細胞診や尿管鏡検査を追加していれば、いずれかにおいて子宮内膜症組織が得られた可能性もありうる。しかし、術前に尿管子宮内膜症の可能性が示唆されたとしても、尿管狭窄に至る症例では薬物療法の効果に乏しいことが多いため、やはり手術療法が検討されていたと思われる。

また術式に関しては、腫瘍は尿管を内包するように形成され、後腹膜及び尿管に強固な癒着を伴っていたため、癒着剥離術単独では腫瘍の残存や尿管損傷のリスクが高く、尿管部分切除術を併せて行う必要があった。切除すべき尿管は約5 cmであったため、尿管の端々吻合は困難であり、尿路再建には膀胱尿管新吻合術や尿路変向術の必要性があった。今回は、術前に患側の無機能腎の可能性が強く疑われていたため、尿路再建の有用性が低いと判断し再建術を行わなかった。腎動態シンチグラムなどで、左腎機能の量的評価を行うことも考慮されたが、尿管閉塞に至っているにもかかわらず、水腎を呈していないことから、左腎機能はほぼ廃絶していると考えられ、本症例では省略した。子宮及び付属器切除に関しては、悪性疾患の可能性が完全に否定できず、腫瘍は子宮周囲の靱帯や軟部組織にも浸潤していたため、完全切除の目的で施行した。術中迅速病理診断結果は子宮内膜症であったが、非常に稀なものの悪性疾患を伴う症例報告もあるため⁹⁾、術式の選択を慎重にする必要がある。また本症例では妊孕性の温存が必ずしも必要でなく、内診や経膈超音波検査による定期的なフォローが不可能であったことから、子宮及び両側付属器切除が適当と判断した。

本症例は両側付属器切除術後であるため、再発予防のための薬物療法は不要となる。今後は泌尿器科と連携し、主に左腎に関して経過を見ていく予定である。

結 語

晩婚化や少子化によって子宮内膜症の発症が増加している現在、尿管子宮内膜症症例も増加しうることが予測される。尿管子宮内膜症は臨床症状に乏しいことも多く、その早期診断が極めて困難であるものの、尿路再建術などの外科療法を要したり、ひいては不可逆的な腎機能低下を引き起こすなど重篤な結果を伴うことがある。よって子宮内膜症と診断された患者においては、ルーチンとして経腹超音波検査などを実施し、尿路系の評価も併せて行うことが望まれる。また月経困難症など子宮内膜症を疑う臨床症状がなくとも、閉経前の女性に血尿や水腎症、尿管狭窄を認めた場合には、尿管子宮内膜症も念頭におく必要がある。

文 献

- 1) 平田哲也, 大須賀穰. 稀少部位子宮内膜症と難治性疾患研究の取り組み. 産科と婦人科 2017; 84(7): 848-853.
- 2) 甲斐健太郎, 青柳陽子, 檜原久司. 膀胱・尿管子宮内膜症. 産科と婦人科 2017; 84(11): 1347-1354.
- 3) Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. Urol Clin North Am 2002; 29: 625-635.
- 4) 竹内康晴, 関戸哲利, 伊藤香織, 渡邊昌太郎, 金野紅, 新津靖雄, 澤田喜友, 黒田加奈美, 大原関利章. 尿管子宮内膜症に対する尿路再建術後に挙児を得られた1例. 泌尿器外科 2015; 28(7): 1265-1270.
- 5) Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 559-561.
- 6) 大歳愛由子, 柏原宏美, 手向麻衣, 神野友里, 徳川睦美, 塚原稚香子, 久松武志, 宮武崇, 久本浩司, 西尾幸浩. 尿路系症状により疑われ、腹腔鏡下手術にて治療し得た、深部子宮内膜症の2症例. 産科と婦人科 2017; 84(1): 98-103.
- 7) Frate DC, Girometti R, Pittino M, Frate DG, Bazzocchi M, Zuiani C. Deep Retroperitoneal Pelvic Endometriosis: MR Imaging Appearance with Laparoscopic Correlation. RadioGraphics 2006; 26(6): 1705-1718.
- 8) 駒井好信, 藤井靖久, 吉田宗一郎, 鈴木常貴, 齋藤一隆, 小林剛, 影山幸雄, 木原和徳. 術前診断が困難であった尿管子宮内膜症の1例. 泌尿器外科 2003; 16(8): 883-886.
- 9) 飯田祐基, 小作大賢, 澤田真由美, 森山真亜子, 工藤明子, 野中道子, 千酌潤, 佐藤慎也, 大石徹郎,

原田省. 尿管子宮内膜症の悪性転化と考えられた
後腹膜類内膜腺癌の1例. 鳥取医学雑誌 2018 ; 46
(3) : 108-108.

【連絡先】

森 亮

高知県立幡多けんみん病院産婦人科

〒788-0785 高知県宿毛市山奈町芳奈3番地1

電話 : 0880-66-2222 FAX : 0880-66-2111

E-mail : m03092mm@jichi.ac.jp

産科危機的出血搬送例に救急外来で緊急大動脈バルーン遮断を使用した2症例

栗山 千晶・牧 尉太・三苫 智裕・横畑 理美・三島 桜子
大平安希子・桐野 智江・谷 和祐・衛藤英理子・早田 桂・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in the emergency department for critical obstetric hemorrhage: A report of two cases

Chiaki Kuriyama・Jota Maki・Tomohiro Mitoma・Satomi Yokohata・Sakurako Mishima
Akiko Ohira・Satoe Kirino・Kazumasa Tani・Eriko Eto・Kei Hayata・Hisashi Masuyama

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

蘇生的大動脈内バルーン遮断（以下REBOA）は外傷性ショックに対する出血の制御手段である。今回、我々は救急外来で産科危機的出血搬送2症例に対しREBOAを使用したので報告する。

【症例1】43歳 2妊1産。妊娠41週1日に予定日超過で陣痛誘発を開始。胎児心音低下後、徐脈が継続し吸引分娩にて児は娩出。娩出直前より母体の酸素化不良、血圧低下、出血量2070mlと羊水塞栓症が疑われたため事前に情報共有しつつ、前医から救急搬送。初療時血圧46/36mmHg, E4V4M6, 子宮は弛緩状態で大量出血が持続していた。輸血製剤や子宮用手圧迫にて対応しつつ、病着から29分でREBOAを挿入した。緊急開腹下で単純子宮全摘+両側卵管切除術施行。総出血量9000ml。

【症例2】37歳 7妊5産。妊娠37週3日に前期破水を理由に陣痛誘発を開始。2時間で児は娩出。分娩直後より血圧低下、不穏状態と出血量2500mlを認め、事前に情報共有しつつ、前医から救急搬送。橈骨動脈触知不可, E3V3M5, 大量輸血開始後より急速に増大する腹部緊満化を認め、病着から32分でREBOAを挿入。分娩経過と身体所見から子宮破裂による腹腔内出血と推定。止血目的に緊急開腹下单純子宮全摘+両側卵管切除術施行。総出血量10000ml。

【結語】

2症例とも県内で配備される緊急搬送補助システムを利用し、妊産婦情報を他科と到着前に共有し事前準備を行い、迅速なREBOAや大量輸血の応急処置が可能であった。様々な原因から発症する産科危機的出血は外傷性ショックに類似した対応が求められるが、REBOAの使用に関しては産科危機的出血への今後の報告が待たれ、検討していく必要がある。

Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) is a useful strategy to control hemorrhage in patients with traumatic shock. We report two cases of REBOA performed in the emergency department to control critical bleeding.

Case 1: A woman in her 40s (G2P1) underwent vacuum extraction necessitated by a nonreassuring fetal status after labor induction. She was transferred to the emergency department with shock, massive bleeding, and suspected amniotic fluid embolism. On arrival, her uterus was atonic, and she had profuse bleeding. Following blood transfusions and manual uterine compression, REBOA was performed 29 min after arrival, followed by surgery.

Case 2: A woman in her 30s (G7P5) who delivered immediately following labor induction developed sudden shock and was transferred to the emergency department for evaluation of excessive bleeding. She developed significant abdominal distention following initiation of blood transfusion, and REBOA was performed 32 min after the patient's arrival. Uterine rupture necessitated surgery in this case.

Conclusion: An effective information-sharing system for emergencies facilitated interdepartmental communication and rapid coordination to provide prompt first aid.

REBOA should be considered in such cases because patients with critical hemorrhage require support similar to that required for patients with traumatic shock.

キーワード：産科危機的出血, REBOA, 産科救急, iPicss®

Key words: postpartum hemorrhage, REBOA, iPicss®, obstetric emergency

緒 言

蘇生的大動脈内バルーン遮断 (Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta 以下

REBOA) とは大動脈内に挿入した血管内バルーンを膨らませ中枢側からの血流を制御し血圧維持を図るデバイスである¹⁾。一般的に外傷による出血性ショックに用いられるが、近年その適応が広がり非外傷性ショックに用

いられる機会が増えている。今回産科危機的出血の搬送例に対して救急外来でREBOAを使用した2症例について報告する。

症 例 1

症例1：43歳 経産婦，身長164cm 体重63.9kg

妊娠・分娩歴：2妊1産 経陰分娩1回

既往歴：子宮鏡下子宮粘膜下筋腫核出術

アレルギー：乾燥硫酸鉄にて喘息

現病歴：

〔来院までの経過〕

妊娠41週1日にメトロイリントで頸管拡張，その後オキシトシンにて陣痛誘発を開始。17時30分に適時破水を認めた。子宮口8cm開大，直後から胎児心拍数陣痛図Cardiotocogram（以下CTG）にて急激な心音低下と徐脈が継続したため，急速遂娩の方針となり，17時47分に吸引分娩を施行し，児は娩出に至った。

母体は児娩出の2分前である17時45分より酸素化不良

を認めた。娩出後も改善を認めず，収縮期血圧60mmHg台に低下，子宮収縮不良があり羊水塞栓症が疑われ児娩出より11分後の17時58分当院へ入電。16分後の18時3分に前医からiPicss[®]（アイピクス：岡山県内の全分娩取り扱い施設に設置している妊産婦緊急搬送補助システム²⁾）を用いて当院他部署と診療情報連携がなされた。前医での出血量は2070mlであった。診療情報から羊水塞栓症が強く疑われたため，産科での人員確保だけでなくCT検査室，救急科，ポンプ班，麻酔科と到着前から赤血球液（以下RBC）10単位，新鮮凍結血漿（以下FFP）10単位とREBOAの準備をした。

〔初診時経過〕

児娩出より46分後の18時33分に当院到着。到着時の意識レベルはE4V4M6，バイタルは心拍数113/分，血圧57/31mmHg，SpO₂はマスク10Lで100%，末梢冷感があり，子宮収縮も不良であり，噴出する大量出血が持続していた。産科では子宮双手圧迫法を行いながら，救急科による全身管理を行い，到着より18分後の18時51分に緊

RBC	2.74×10 ⁶ /μl ↓
Hb	6.8g/dl ↓
Plt	14.7×10 ⁴ /μl ↓
APTT	85.4sec ↑
PT-INR	3.32 ↑
D-ダイマー	100.4 μg/mL ↑
フィブリノーゲン	<50mg/dL ↓
ATIII	45% ↓
BUN	10.5 mg/dL
Cr	0.82 mg/dL ↑

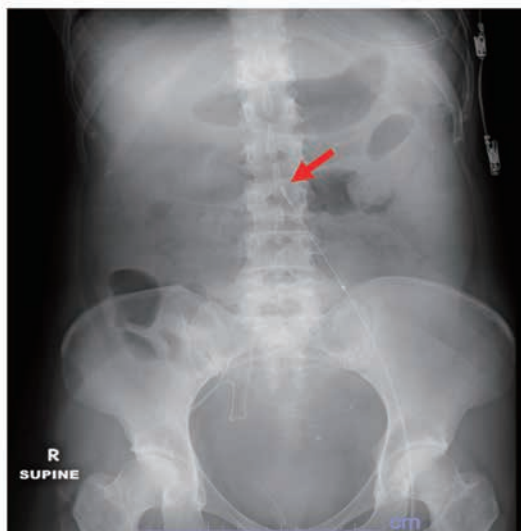


図1 （左）初診時の当院での血算・凝固・腎機能所見（右）REBOA挿入後のレントゲン写真
：腎動脈と大動脈分岐部の間に先端は位置（図中矢印）

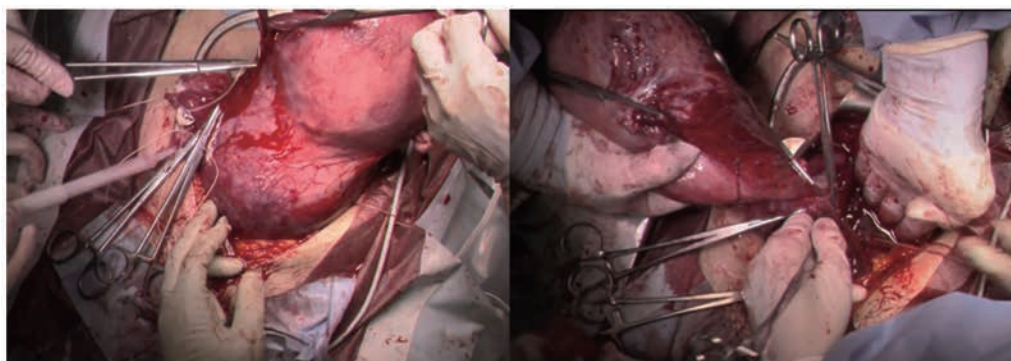


図2 術中画像：子宮は弛緩状態であり噴出する大量出血が持続していた
左：左の円靱帯を処理
右：両側基靱帯，仙骨子宮靱帯，膀胱子宮靱帯を処理し内子宮口の位置を同定

急輸血を開始，27分後の19時2分にREBOAを挿入し血流を遮断させた（図1）。遮断直後の出血は劇的に減少したが，断続的に阻血を解除すると出血が再助長することを繰り返すため，38分後の19時13分に止血目的に緊急手術の方針となった。救急外来での輸血合計はRBC10単位，FFP10単位，出血量は1985mlであった。

〔手術と術後経過〕

REBOAを使用しながら輸血製剤の追加到着を待つて腹式単純子宮全摘＋両側卵管切除術を施行（図2）。手術時間は1時間54分で出血量は5000ml，手術終了までの輸血合計はRBC22単位，FFP38単位，PC20単位であった。手術後は集中治療室へ入室となった。術直後に撮影した造影CTにて後腹膜から左腔壁に少量のextravasationを認めたが，バイタルは安定しており，放射線科に連絡を行った上で緊急対応の準備を整えて経過観察としていた。その後，血压は断続的に低下を認め，その都度少量の昇圧剤と輸血にて対応し維持された。翌日の採血でHbの上昇に乏しく造影CTを再検し後腹膜から左腔壁下の血腫の増大を認め（図3），放射線科にて左総腸骨または左閉鎖動脈からの分岐血管に対し，IVR（Interventional radiology）で塞栓術を施行した（図3）。腔壁血腫の増大に伴い，腔壁は自然破綻をき

たした。感染予防のため抗生剤加療と連日の洗浄で対応し，血腫の縮小傾向と全身状態の改善を認めたため，術後18日目に退院した。

症 例 2

症例2：37歳 経産婦，身長162cm 体重76.4kg

妊娠・分娩歴：7妊5産 経陰分娩5回 自然流産1回

既往歴：子宮鏡下子宮粘膜下筋腫核出術

アレルギー：なし

現病歴：

〔来院までの経過〕

妊娠37週3日に前期破水にて前医入院。翌日の妊娠37週4日の11時12分よりオキシトシンでの陣痛誘発を開始し13時46分に児を娩出。娩出直後より血压測定不良，出血多量であり頸管裂傷の縫合を施行したが改善がみられず児娩出から57分後の14時43分に当院へ入電，65分後の14時51分に前医からiPicss®を用いて当院他部署と診療情報連携がなされた。前医での出血は分娩直後に1920ml，頸管裂傷縫合時に250g，パット上に152gの合計2322gであった。

前医からの診療情報から頸管裂傷，弛緩出血もしくは羊水塞栓症による出血性ショックを考え，速やかに搬

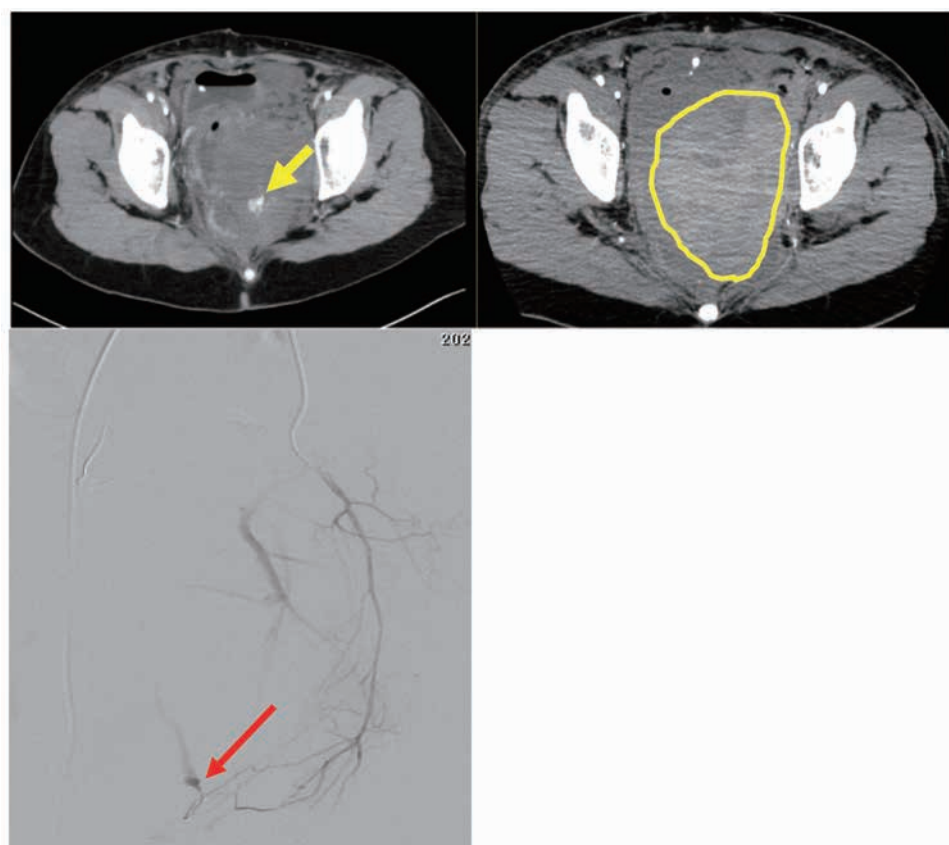


図3

（左）手術直後の造影CT像：腔壁に血腫を認める（黄矢印）

（右）手術翌日の造影CT像：血腫（黄囲線）が増大し腔壁が左方に圧排

（左下）IVRでの血管造影像：左総腸骨または左閉鎖動脈からの分岐血管からextravasationを認めた（赤矢印）

送を依頼し、産科での人員確保だけでなくCT検査室、救急科、ポンプ班、麻酔科と到着前からRBC10単位、FFP10単位、REBOAを準備し救急外来で待機した。

〔初診時経過〕

15時10分に当院到着。到着時の意識レベルはE3V3M5、バイタルは心拍数143/分、橈骨動脈触知不可、SpO₂はマスク10Lで100%、子宮収縮は良好で経腔的出血は少量であった。救急科にて全身管理が行われ、到着より10分後の15時20分に緊急輸血を開始、32分後の15時42分にREBOAを挿入した（図4）。初診時の腹部超音波FAST検査（Focused Assessment with Sonography for Trauma）では、腹腔内出血の所見はダグラス窩に少量の液体貯留を認めるだけであったが、緊急輸血開始後（到着後32分頃）より腹部の著明な緊満化を認め、再検すると肝腎窩にまで液体貯留の所見が増悪しており（図5）、腹腔内出血が原因と断定し、到着から41分後に止血目的の緊急開腹手術を決定した。

〔手術と術後経過〕

腹部緊満の状態（図6）で緊急開腹すると腹腔内に貯留する大量出血を確認、吸引し右側に縦裂した頸管裂傷と血管破綻を認め、その部位から出血点を同定した（図6）。頸管裂傷は後腹膜下に至るまで裂傷を認めたため、子宮温存は困難であると判断し、腹式単純子宮全摘術+両側卵管切除術を施行した。合計出血量は腹腔内9750mlとガーゼ1340mlの11090ml、手術時間は2時間20分、合計輸血量はRBC24単位、FFP32単位、PC20単位であった。手術後は集中治療室へ入室となった。経過は良好であり術後2日目に抜管、術後5日目に一般病棟に転棟し、9日目に退院となった。

考 案

REBOAは古くから日本ではintra-aortic balloon occlusion (IABO) という名称で知られている。大腿動脈よりシースを留置した後、カテーテルを挿入し大動脈

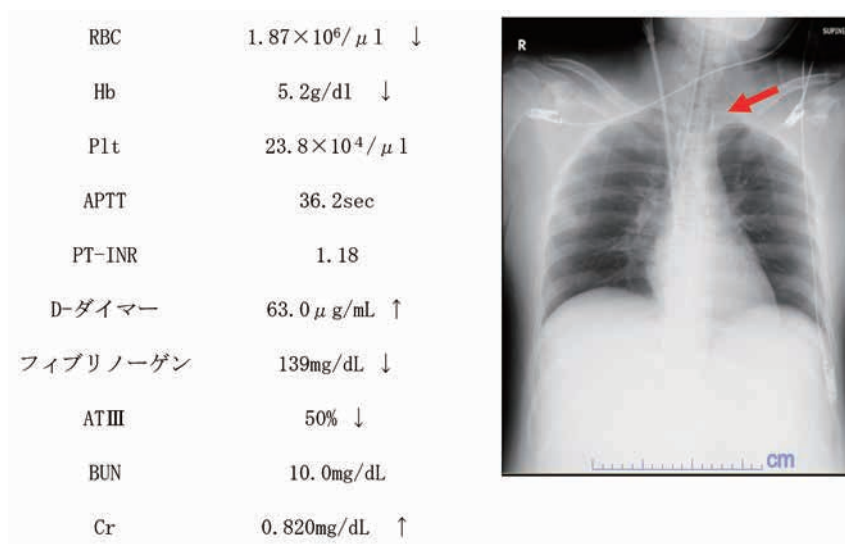


図4

(左) 当院到着時血算、凝固、腎機能データ

(右) REBOA挿入後のレントゲン写真：先端は鎖骨下動脈まで到達（矢印）

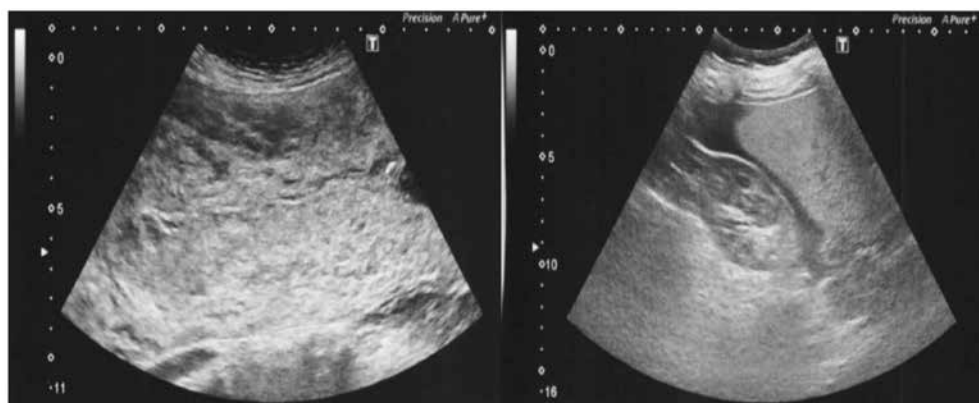


図5 腹部超音波FAST検査

(左) 到着時：子宮周囲には明らかな液体貯留を認めなかった

(右) 緊急輸血開始10分後：輸血開始後より肝腎窩に液体貯留を認めた

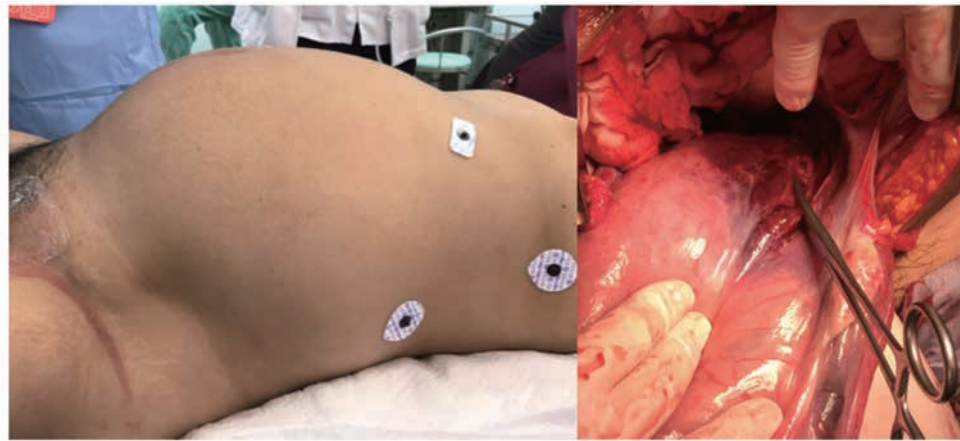


図6

(左) 輸血開始後の腹部写真：著明な腹部膨満化を認めた
(右) 術中写真：右側に縦裂した頸管裂傷と血管破綻を認めた

内でバルーンを拡張させることで大動脈内腔を閉塞し、腹腔内や後腹膜内への大量出血を一時的に止血するデバイスである³⁾。主に外傷による腹部・後腹膜・骨盤外傷による出血性ショック症例に用いられてきた。海外では蘇生的なIABOをREBOAとして出血性ショックに対する蘇生的開胸術 (Re-suscitative thoracotomy; RT) と比較され、注目されている⁴⁾。現在REBOAの適応は外傷症例だけでなく、大動脈瘤破裂、消化管出血、子宮破裂や腫瘍切除、後腹膜出血など非外傷性疾患の出血コントロールにも有用であるという報告が散見される⁵⁾。産婦人科領域では前置胎盤・癒着胎盤症例での予定帝王切開時に予防的に術中出血量を低減させる目的で使用されることがある⁶⁾。当院で産科危機的出血例に対してREBOAを挿入した例はこの2症例のみでありまだ明確な基準は確立されていないが、いずれも後述するiPicss[®]により搬送前より致死の状態を把握し救急医と事前協議を行い、到着前より準備を行った。

2症例とも、岡山県の全分娩取り扱い施設に配備されている妊産婦搬送補助システム (iPicss[®])²⁾ による院内外他部署と病着前に情報共有を行った。iPicss[®]とはiPicssApp[®] (アイピクスアプリ) を設定したスマートフォンを搬送元施設に配備し、産前・産後の緊急事態に特化した情報を紙ベースの搬送シートに記入し、撮影したものを搬送受入施設へデータ送信する⁷⁾。牧ら²⁾によると、iPicss[®]導入以前の2011年から2016年までの院外搬送の超緊急帝王切開6例の施設到着から児娩出までの時間が20.5分 (14-43)、iPicss[®]導入以降の2017年から2019年までの13例では、13.3分 (10-28) まで短縮された。成田ら⁸⁾は2013年4月から2016年9月までに救命救急センターで診療を行った重症妊産婦52例 (うち院外症例29例) のうち、輸血を要した症例において、初療室搬入から輸血開始までの平均時間は32.1分であった。手術や血管内治療を要した症例において、初療室搬入から

根本的治療の開始までの平均時間は39.1分であった。本例の平均は初療室搬入から輸血開始まで19分、REBOA挿入の開始まで31.5分であり、報告よりも円滑に対応することが可能であった。

REBOAの使用に関する文献は散見されるが、臨床的な特徴から有用性に関する検討は大規模なケースシリーズに限られている⁹⁾。最大の有用性としては出血部位より中枢側で大動脈を遮断することで、高い止血効果および中枢側での昇圧作用が得られることである。Osborn et al.によると、単一施設で6年間に腹腔内出血に対して緊急開腹手術を受けた44人でREBOAを受けた19人について収縮期血圧の平均を 75 ± 10 mmHgから 124 ± 12 mmHgへと改善させることができたと報告している⁹⁾。またStensaeth et al.は、2008年から2015年の間で産科危機的出血症例に透視不要のREBOAで治療された36人の患者の検討で、REBOA挿入により収縮期血圧の上昇が認められ、結果的に子宮収縮薬の効果発現まで待機し、出血の改善が認められなければ子宮動脈塞栓術を施行し、子宮全摘術を行うことなく止血が可能であると報告していた¹⁰⁾。

Matsumura et al.によると日本のREBOA挿入を行った外傷による難治性出血性ショック患者において、早期挿入完了群が止血到達までの時間が有意に短く、かつ高い生存率を示した¹¹⁾。同様の報告ではアクセスまでの平均時間は生存者で25分、非生存者で47分であった⁹⁾。また、Irahara et al.がREBOAの総閉塞時間に関して生存群の総閉塞時間の平均が 46.2 ± 15.0 分に対し、非生存群は 224.1 ± 52.1 分と報告している¹²⁾。本例では、挿入が完了する時間は生存者群に属し平均に近い挿入時間であった。また総閉塞時間は、断続的に血流再開を行っていたため合計時間は不明であった。報告論文が少なく、挿入までの時間やどの程度バルーン閉塞が可能かについては今後の検証が待たれる。

REBOAの限界としては、骨盤骨折症例において骨盤内動脈損傷がない場合、REBOAが骨盤内静脈出血を一時的に抑えるのに十分であるが、腸骨静脈切断や骨盤内動脈出血がある場合REBOA単体での出血制御は難しく、パッキングなどの追加処置が必要であると述べられている¹³⁾。また、前述の通り止血効果は一時的で、生存率は閉塞時間に相反するという報告もある¹²⁾。さらに、Sovik et al.は非透視下でREBOAを挿入したPPH症例6例のうち1例に副腎大動脈の損傷を認め、血管外科医による修復が必要であったと述べている¹⁴⁾。本症例でも症例1ではREBOAのアクセスで一時的な止血効果が得られ、追加輸血剤の待機中の血行動態の安定化に繋がった。また手術中に出血減少に寄与したため、手術操作において安全上有用であった。一方で、REBOA解除後の左後腹膜から腔壁下の再出血による少量出血の持続により、手術後にIVR施行を余儀なくされた。症例2では、左基靱帯部の子宮動脈損傷は挟鉗で止血に至ったが、左仙骨子宮靱帯の中間辺りから円蓋部に縦列に認められる頸管裂傷部の出血点は多岐にわたった。REBOA挿入後も腹腔内膨隆は短時間で進行したことから、十分な止血効果が得られなかった可能性が示唆された。またバルーン的位置が大動脈弓と下大動脈部の辺りであったことが判明し、救急処置室にて修正された。その後も腹腔内出血の増悪と血圧の急変を認めたため、超緊急手術の宣言に至り、REBOAが十分に効果を発揮しなかった可能性もある。

以上のように、産科危機的出血のREBOA使用例は少なく有用性や限界について明確なエビデンスは確立されていないが、外傷性出血では有用性の報告が蓄積されてきており、類似した対応が求められる産科危機的出血において、一刻を争う際の緊急事態に行える手段になり得る。これらは、搬送受入施設到着前からの情報連携や医療体制の整備を行った上で迅速な対応ができる施設での手段であると考えられる。

結 語

2症例とも妊産婦緊急搬送補助システム(iPicss®)を利用し、到着前より他部署と情報共有を行い、事前に輸血やREBOA挿入の準備を行うことで、病着後円滑に処置を遂行し救命に寄与した可能性がある。REBOAの産科危機的出血使用例はまだ少なく、有用性や限界について明確なエビデンスは確立されていないが、出血制御の応急処置の手段の1つとして考慮しておくことは大切である。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 井上潤一, 大友康裕. 外傷外科を取り巻く最新のトピックス 3. REBOA (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta). 日本外科学会雑誌 2019; 120巻3号: 282-289.
- 2) 牧尉太. 【救急隊の分娩対応】妊産婦の緊急搬送補助システム“iPicss®”について. プレホスピタル・ケア. 2019; 32(5): 30-35.
- 3) 苛原隆之, 諸江雄太, 磐井佑輔. 大動脈閉塞バルーン併用下の手術が有効であった腹部外傷の3例. 日本臨床外科学会雑誌 2015; 76(5): 989-993.
- 4) 家城洋平, 木下順弘, 石田健一郎, 曾我部拓, 中倉晴香, 高橋恭輔, 下野圭一郎, 島原由美子, 岩佐信孝, 上尾光弘, 定光大海. 大量の腹腔内出血に対して開腹術と同時にIABOを併用し救命した一例. 日本外傷外科学会誌 2017; 31(4): 453-456.
- 5) 藤田健亮, 小倉嵩以. 医工連携がもたらす重度侵襲病態治療の最前線と近未来の治療REBOAによる出血性ショック治療の最前線. 外科と代謝・栄養 2020; 54(4): 10: 163-169.
- 6) 田辺瀬良美, 肥川義雄. 大動脈閉塞バルーン(IABO)を用いて出血をコントロールした前置癒着胎盤2症例. 分娩と麻酔 2011; 93: 43-48.
- 7) 山下範之, 牧尉太. 母体救急搬送における情報共有補助システムiPicss®の災害時小児・周産期リエゾン用情報共有システムへの転用について. 情報処理学会第81回全国学会論文集 2019; 1: 397-398.
- 8) 成田麻衣子, 中尾彰太, 松岡哲也, 前中隆秀, 荻田和秀. 特集: 救急のチームワークとヒヤリハット救命救急センターと周産期センターのコラボレーションとチームワーク. 日本腹部救急医学会雑誌 2018; 38(3): 489-493.
- 9) Osborn LA, Brenner ML, Prater SJ, Moore LJ. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: current evidence Open Access Emergency Medicine 2019; 11: 29-38.
- 10) Stensaeth KH, Sovik E, Haig INY, Skomedal E, Jorgensen A. Fluoroscopy-free Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta (REBOA) for controlling life threatening postpartum hemorrhage. PLOS ONE. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174520> (2021.9.21)
- 11) Matsumura Y, Matsumoto J, Kondo H, Idoguchi K, Ishida T, Okada Y, Kon Y, Oka K, Ishida K, Toyoda Y, Funabiki T, DIRECT-IABO Investigators. Early arterial access for resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta is related to survival

- outcome in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 85(3): 507-511.
- 12) Irahara T, Sato N, Moroe Y, Fukuda R, Iwai Y, Unemoto K. Retrospective study of the effectiveness of Intra-Aortic Balloon Occlusion (IABO) for traumatic haemorrhagic shock *World. journal of emergency surgery.* 2015; 10(1).
<https://wjeb.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1749-7922-10-1.pdf> [2022/2/7]
- 13) Brenner M, Teeter W, Hoehn M, Pasley P, Hu P, Yang S, Romagnoli A, Diaz J, Stein D, Scalea T. Use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta for proximal aortic control in patients with severe hemorrhage and arrest. *JAMA Surg* 2018; 53(2): 130-135.
- 14) Søvik E., Stokkeland P, Storm BS, Åsheim P, Bolås O. The use of aortic occlusion balloon catheter without fluoroscopy for life-threatening post-partum haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56(3): 388-393.

【連絡先】

栗山 千晶

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田2-5-1

電話：086-235-7320 FAX：086-225-9570

E-mail：kurichiforwork@gmail.com

帝王切開術後に外陰部血腫を発症した 1 例

藤塚 捷・黒田 亮介・西村 智樹・原 理恵・田中 優
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

Vulvar hematoma after cesarean section: A case report

Suguru Fujitsuka・Ryosuke Kuroda・Tomoki Nishimura・Rie Hara・Yu Tanaka
Tomoyuki Kusumoto・Ken Fukuhara・Takashi Nakahori・Masaaki Hasegawa・Tetsuro Honda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

腹部手術後の外陰部血腫は稀である。今回、帝王切開術後に外陰部血腫を発症した 1 例を経験したので報告する。症例は 33 歳経産婦で、妊娠 34 週 3 日に妊娠高血圧腎症の診断で管理入院とした。35 週 0 日に肝胆道系酵素の上昇、胸水、腹水が認められた。35 週 1 日に激しい頭痛が出現し、緊急帝王切開術を行った。術前術後の血液検査では血小板減少や凝固能の異常はなかった。術後血栓症予防目的に未分画ヘパリン 5000 単位 2 回/日の皮下注投与を行った。術後 3 日目に急性発症の外陰部痛が出現し、10 cm 大の左外陰部血腫が認められた。造影 CT 検査で腹部創部からの出血が外陰部へ下降したと考えられた。同日緊急手術を行った。腹部と外陰部からアプローチしたところ、腹部皮下（腹直筋膜外）血腫と外陰部血腫が皮下で交通していた。動脈性出血はなく出血源の同定は困難であり、血腫除去、微細出血の止血、ドレーン留置を行い、手術を終了した。術後経過良好で、血腫除去術後 11 日目に退院した。

腹部手術後の外陰部血腫の報告例は少なく、我々の検索では過去に 5 例であった。症例数が少なく、外陰部血腫の確立した治療法はないのが現状である。治療戦略として手術治療のほかに保存治療や Interventional radiology (IVR) が治療選択肢として挙げられ、症例ごとに応じた対応が望ましい。本症例では、造影 CT で腹壁に動脈性出血が認められたが末梢血管で IVR の適応外と考えられたこと、および疼痛が高度であったことから手術治療を選択した。経腹手術後の外陰部血腫は稀であるが、このような病態が起こりうることを知っておくことが重要と考えられた。

Vulvar hematoma (VH) rarely occurs after abdominal surgery. We report a case of a patient who developed VH after undergoing cesarean section. A 33-year-old multiparous woman was hospitalized for pre-eclampsia at 34+3 weeks. At 35+0 weeks, increased hepatobiliary enzyme levels, pleural effusion, and ascites were observed. At 35+1 weeks, severe headache occurred, and an emergency cesarean section was performed. Preoperative and postoperative blood tests revealed absence of thrombocytopenia or coagulation abnormalities. Routine post-operative heparin was administered to prevent thrombosis. On postoperative day 3, acute vulvar pain occurred, and a 10-cm VH was observed. Contrast-enhanced computed tomography showed bleeding from the abdominal wound to the vulva; hence, emergency surgery was performed. When the imaging was performed from the abdomen to the vulva, abdominal subcutaneous hematoma and VH were noted. Moreover, there was active arterial bleeding, but the source of the bleeding was not identified. She was discharged from the hospital 11 days after hematoma evacuation. Five cases of VH after abdominal surgery were reported in the literature: two cases of VH that occurred after laparoscopic ovarian cystectomy and three cases after cesarean section. The onset of VH ranged from postoperative days 0 to 6. Here, the management of VH after abdominal surgery was discussed.

キーワード：外陰部血腫，帝王切開術

Key words：vulvar hematoma, cesarean section

緒 言

外陰部血腫は経膈分娩後や外傷においては日常診療上よく遭遇するが、それら以外での発症は稀である。我々が知る範囲では腹部手術後の外陰部血腫は 5 例の報告があるのみで、稀な事象と考えられる。今回、帝王切開術後に外陰部血腫を発症した 1 例を経験したので報告する。

症 例

33 歳の経産婦（3 妊 1 産）で、既往歴と家族歴に特記事項なし。

現病歴：自然妊娠成立し、前医で妊婦健診を受け順調に経過していた。妊娠 31 週に血圧上昇、32 週に下腿浮腫が出現し、33 週に 155/102 mmHg の高血圧および、尿蛋白（3+）を認め当科に紹介となった。妊娠高血圧腎症の診断で、34 週 3 日より入院管理となった。

入院時所見：身長158 cm，体重57.4 kg（非妊時46 kg），血圧156/108 mmHg，両側下肢浮腫あり，胎児推定体重は1907 g（-1.4 SD）で，軽度の子宮動脈拡張期逆流が認められた。

入院時検査所見：表1に示す。

入院後経過：入院当日に血圧が181/102 mmHgと重症域であったため，ニフェジピン内服，および子癇発作予防目的に硫酸マグネシウム投与を行った。血圧は非重症域にコントロールできていた。連日の血液検査や胎児心拍モニタリングなどにより嚴重な経過観察を行った。妊娠35週0日に肝逸脱酵素の上昇や胸腹水が出現し，また複数回のニフェジピン内服後でも179/105 mmHgと重症域の高血圧でありニカルジピン持続静注での血圧コントロールを開始し，翌日から陣痛誘発の方針とした。しかし35週1日にNumerical Rating Scale（NRS）8/10程度の拍動性の頭痛が出現し，妊娠高血圧腎症の高血圧による頭痛と思われ，早急な娩出が必要と考えられたが，頸管熟化に乏しかったため緊急帝王切開術を行った。帝王切開術前の血液検査所見でも，血小板数低下や凝固系異常は認められなかった（表1）。帝王切開術は脊椎クモ膜下麻酔の下，下腹部正中切開で行った。開腹にはメスを使用し，止血処置にはバイポーラーを使用した。筋膜下の微細出血は入念に止血したが，皮下脂肪組織には目立った出血はなく止血処置を行わなかった。皮下脂肪組織縫合は行わず，真皮埋没縫合を行い手術終了とした。手術時間は1時間17分で，出血量は羊水込みで1215 gであった。児は1856 g女児で，Apgar score 1分

値8点，5分値9点，臍動脈血pH 7.217であった。術後は肝逸脱酵素の低下を認め，妊娠高血圧腎症の病態は改善傾向にあるものと思われたが，胸水貯留による呼吸苦のため離床が進まなかった。深部静脈血栓症予防目的に術後2日目から未分画ヘパリン皮下注（5000単位2回/日）を開始した。血圧はニフェジピン錠の内服により正常域で推移していた。腹部創部から持続出血および皮下出血はなく，圧痛を認めたが術後の正常範囲内であった。術後3日目の初回離床時に，急性発症の左外陰部痛が出現した。腹部皮下出血を認めるも膨隆はしていなかった一方，左外陰部に10 cm大の血腫が認められた（図1）。造影CT検査では腹壁創部に動脈相で造影剤流出像を伴う液体貯留を認め，液体貯留は外陰部へと連続していた（図2）。腹壁創部の動脈性出血が尾側へ下降しているものと考えられた。血液検査では血小板数低下や凝固系異常は認められなかった（表1）。放射線科にintervention radiology（IVR）の適応について相談したところ，責任血管が末梢であり，動脈塞栓は困難であることが予想されるとの返事であった。そのため，同日緊急で経腹的・経腔的血腫除去術を行った。腹部の皮下，筋膜上に血腫を認め，外陰部血腫との交通を認めた（図3）。筋膜下に血腫は認められなかった。術中に動脈性出血は認められず，造影CT検査で指摘された出血源の特定は困難であった。血腫の可及的除去，バイポーラーやモノポーラーでの微細出血の止血，ドレーン留置を行って手術を終了した。術後ドレーンからの血性排液はなく，止血が得られたと考えられた。術後3日目にド

表1 妊娠34週3日（入院時），妊娠35週1日（帝王切開術当日），産後3日目（外陰部血腫発症日），産後4日目（外陰部血腫術後1日目）の検査所見。

	妊娠34週3日	妊娠35週1日	産後3日目	産後4日目	単位
Hb	14.9 ↑	15.4 ↑	10.4 ↓	6.8 ↓	g/dL
WBC	9500	7300	18500	13600	/μL
Plt	16.6	16.7	18.2	15	×10 ⁴ /μL
APTT	33.6	34.5	39.8		sec
PT	11.2	11.2	11.9		sec
PT-INR	0.82	0.82	0.91		
Fib	365	442	551		mg/dL
AT-III	80	85			%
TP	5.5	5	4.1 ↓		g/dL
Alb	2.7	2.2	1.6 ↓		g/dL
T-Bil	0.5	0.5	1.6 ↑		mg/dL
AST	28	68 ↑	50 ↑		U/L
ALT	20	60 ↑	50 ↑		U/L
LDH	259	290	280		U/L
γ-GTP	28	47 ↑	52 ↑		U/L
UA	6.4	6.2			
Cre	0.8	0.77	0.52		mg/dL
BUN	13	19	15		mg/dL
尿蛋白	(3+) ↑				
1日尿蛋白	7.2 ↑				g/day

レーンを抜去したが、その後も左外陰部痛は再燃せず、血腫除去術後11日目に退院した。

考 案

我々の検索の限りでは、経腹術後に外陰部血腫を発症した報告は、過去に5例¹⁻⁵⁾で、その全てが産婦人科手術であった(表2)。発症は術後0～6日目にまたがっていた。2例^{3,4)}は腹腔鏡下卵巣嚢胞摘除術後に発症しており、そのうち1例では手術が行われ、ほか1例では保存的治療が行われた。残り3例^{1,2,5)}は本症例と同じく帝王切開術後に発症した症例であり、1例では分娩第一期に、ほか2例では本症例と同じく陣痛発来前に帝王切開術が行われていた。したがって、産道損傷に伴う外陰部血腫である可能性は否定してよいと思われる。帝王切開術後症例の外陰部血腫治療であるが、2例で外陰部

血腫の穿刺あるいは切開が行われ、1例で保存治療が行われた。

経腹手術後の外陰部血腫の責任血管および成立機序について考察する。責任血管について言及してある報告は、腹腔鏡手術の1例³⁾のみで、Superficial epigastric vessel(浅腹壁血管)であると述べている。ほか4例では責任血管が同定されていない。本症例においては術前の造影CT検査では腹壁下に動脈性出血が認められたが、手術時には明らかな動脈出血は認められなかった。このことから、血腫自体による自然圧迫で止血可能な小動脈が出血したのであろうと推察される。外陰部血腫の成立機序であるが、腹壁下に生じた血腫が尾側へ下降し、より疎な空間である外陰部で血腫として表現されたものと考えられる。

腹部手術後の外陰部血腫発生後の管理について述べ



図1 帝王切開術後3日目に発症した左外陰部血腫。

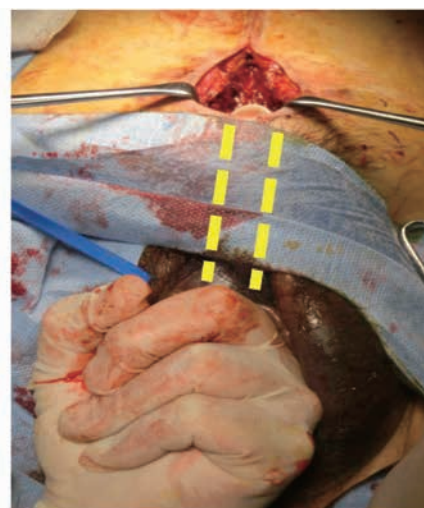


図3 血腫除去術の術中所見。外陰血腫腔より示指を差し入れると、腹壁創部下の血腫腔まで連続していた。

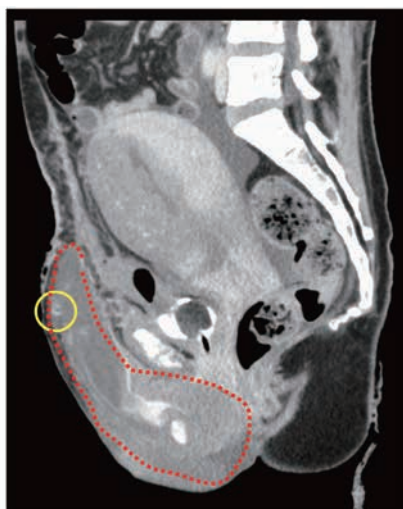


図2 造影CT。腹部から外陰部まで広がる皮下の液体貯留を認める(赤点線で囲まれた範囲)。腹壁創部の出血(黄色丸)が尾側へ下降していると疑われる。

表2 腹部手術後の外陰部血腫報告。

報告年	報告者	発症時期	術式	治療
1944	谷ら ¹⁾	術後6日目	帝王切開術	外陰部血腫 穿刺排出
1961	久保 ²⁾	術後6日目	帝王切開術	外陰部血腫 切開排出
2001	Marcovici, et al. ³⁾	術後1日目	腹腔鏡下 卵巣嚢胞摘除術	手術
2015	Tokmak, et al. ⁴⁾	術後2日目	腹腔鏡下 卵巣嚢胞摘除術	保存治療
2019	Benali, et al. ⁵⁾	術日	帝王切開術	保存治療

る。治療の選択肢として、(1) 腹部および外陰部血腫の手術的除去、(2) 外陰部局所の切開あるいは穿刺による血腫減量、(3) 保存治療、(4) IVRなどの選択肢が挙げられる。どれがよいかというのは、報告症例数が少なく結論を導くのは困難であると思われるが、血腫除去では早く疼痛緩和が得られるという長所がある一方、開腹した場合には入院日数が長くなるという短所がある。本症例においては、造影CTで腹壁創部下に出血が認められ、放射線科にIVRの適応について相談したところ、責任血管が末梢であり動脈塞栓が困難であることが予想され、IVRは選択肢から外した。動脈性出血がCTで描出されたこと、外陰部の疼痛が高度であったことなどから手術を選択した。個々の症例において患者の状況に応じた治療選択の検討が望ましいと考えられる。

深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症予防目的のヘパリン投与も再出血の一因となった可能性がある。肺血栓塞栓症は致死的となることもある病態であり、帝王切開術は深部静脈血栓症のリスク因子であることが知られており、その術後にはしばしば抗凝固薬が使用される。帝王切開術後に抗凝固薬の使用により出血イベントの増加はなかったとする報告もある⁶⁾が、一方で感染や創部離開など創部トラブルの発生率を有意に上昇させるという報告もある⁷⁾。後者の報告では、出血イベントの発症率が抗凝固薬を投与されなかった群では発症率1.3%なのに対し投与された群では9.1%で、有意差はないが($P=0.063$)抗凝固薬投与群で高い傾向にあった⁷⁾。抗凝固薬はその作用機序から、自然止血が得られにくくなるため、使用する際には術中微細出血の止血も重要であると思われた。

本症例は妊娠高血圧腎症であったが、血小板数減少や凝固異常は伴っていなかった。過去の報告で凝固能について記載しているものはなかった¹⁻⁵⁾。ただし、1944年の症例¹⁾と1961年の症例²⁾は、外陰部血腫排出で軽快していることから、また2000年以降の3例³⁻⁵⁾は術前検査を行っていたであろうと考えられることから、いずれの症例も凝固異常があった可能性は低いと考えられる。このことから、凝固異常がなくとも術後に血腫を生ずる可能性があるということを念頭に置いて丁寧な止血を心掛けた手術に臨まねばならないと考えられた。

腹部手術後の外陰部血腫の1例を報告した。稀ではあるが、こういった事例の存在を知っておくことは臨床医に有用であると考えられ報告した。

文 献

- 1) 谷勝生, 花岡需. 産褥第8日目及び帝王切開術後第6日目に発生せる外陰部血腫2例. 臨牀産科婦人科 1944; 19: 70-72.
- 2) 久保信夫. 腹式帝王切開後反覆して発生した外陰部

血腫の1例. 産婦の実際 1961; 10: 974-977.

- 3) Marcovici I, Shadigian E. Operative laparoscopy and vulvar haematoma: an unusual association. JSLS 2001; 5: 87-88.
- 4) Tokmak A, Gulbasaran I, Akar S, Yesilyurt H. Vulvar haematoma following laparoscopic endometrioma excision: report of a rare complication. J Clin Diagn Res 2015; 9: 9-10.
- 5) Benali S, Kouach J. A rare cause of postpartum hemorrhage: the genital thrombus. Pan Afr Med J 2019; 33: 241.
- 6) Cavazza S, Rainaldi MP, Adduci A, Palareti G. Thromboprophylaxis following cesarean delivery: One site prospective pilot study to evaluate the application of a risk score model. Thromb Res 2012; 129: 28-31.
- 7) Limmer JS, Grotegut CA, Thames E, Dotters-Katz SK, Brancazio LR, James AH. Postpartum wound and bleeding complications in women who received peripartum anticoagulation. Thromb Res 2013; 132: e19-e23.

【連絡先】

藤塚 捷
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: sf15706@kchnet.or.jp

緊急帝王切開時に診断がついたSpontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) の1例

佐々木佳子・平松 祐司・川西 貴之・大道 千晶・根津 優子・徳毛 敬三

岡山市立岡山市市民病院 産婦人科

Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy diagnosed during the emergency cesarean section: A case report

Keiko Sasaki・Yuji Hiramatsu・Takayuki Kawanishi・Chiaki Omichi・Yuko Nezu・Keizo Tokumo

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama City Hospital

Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) は、妊娠中から産褥期における外傷、子宮破裂、卵巣出血、異所性妊娠を除く急性腹腔内出血である。頻度は稀だが、周産期予後不良となりうる疾患である。症状が非特異的なため、緊急帝王切開の開腹時に確定診断がつくことが多い。今回、緊急帝王切開時に初めて診断がついたSHiPを1例経験した。症例は40歳、1妊0産。子宮筋腫合併妊娠で経陰分娩は困難と判断されたため、帝王切開での分娩予定だった。妊娠37週0日、急性腹症のため、救急車で受診となった。受診時、vital signは正常で、不規則な子宮収縮を認めた。経陰超音波でダグラス窩に血腫様のエコー像を認める他は、胎児心拍数陣痛図、経腹超音波、血液検査に異常を認めなかった。腹痛の確定診断は得られなかったが、緊急帝王切開の方針とした。開腹時、腹腔内に150ml程度の出血を認めた。子宮筋腫表層の血管からの出血と子宮頸部後壁からの出血を認め、この時点でSHiPの診断がついた。術中出血量は735mlで、児は出生体重2,504g、Apgar score 8点(1分)/8点(5分)、臍帯動脈pH7.32だった。母児ともに経過良好であった。

妊娠中の急性腹症では、鑑別診断の1つにSHiPを念頭に置き、腹腔内出血の有無を検索する必要がある。そして、診断後は母体と胎児の状態を総合的に判断し治療方針を立てることが重要である。

Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) is defined as acute intraperitoneal hemorrhage during pregnancy or puerperium, excluding trauma, uterine rupture, ovarian hemorrhage, or ectopic pregnancy. Although it is a rare disorder, its perinatal prognosis is poor. A definitive diagnosis is made upon opening the abdominal cavity during a cesarean section. We report the case of a 40-year-old primiparous woman diagnosed with SHiP during an emergency cesarean section. It was complicated by uterine myoma; hence, cesarean section was performed. At 37 weeks of pregnancy, the patient visited the emergency room due to sudden abdominal pain. Fetal cardiotocography showed reassuring fetal status and irregular uterine contractions, while the results of transabdominal ultrasound and blood tests were normal. Transvaginal ultrasonography revealed a small hemorrhage in the pouch of Douglas. As the onset of labor was not spontaneous, cesarean section was performed. Laparotomy revealed bleeding from the vessels on the surface of the uterine myoma and uterine cervix. At that time, she was diagnosed with SHiP. The Apgar scores were 8 points at 1 min and 8 points at 5 min; the umbilical artery pH was 7.32. If a pregnant woman complains of abdominal pain, SHiP must be considered and intraperitoneal hemorrhage should be assessed.

キーワード：spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP)、腹腔内出血、急性腹症、妊娠

Key words：spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP), hemoperitoneum, acute abdomen, pregnancy

緒 言

Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy (以下SHiP) は、妊娠中から産褥期における外傷、子宮破裂、卵巣出血、異所性妊娠を除く急性腹腔内出血である¹⁾。発症時期は妊娠後期が最多で、頻度は10,000分娩に1例と稀だが、母体死亡率が1.7%、周産期死亡率は27%と高く、周産期予後不良となりうる疾患である^{2) 3)}。症状が非特異的なため診断が困難で、確定診断は帝王切開で開腹した時に初めてつくことが最も多

い⁴⁾。

今回、我々は、急性腹症で発症し、確定診断がつかないまま行った緊急帝王切開で初めて診断されたSHiPを経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例は40歳、1妊0産。既往歴、家族歴に特記すべきことなし。自然妊娠で、10cm大の子宮筋腫を合併していたため、妊娠10週5日に近医より当院に紹介となった。妊娠経過は良好だった。妊娠32週3日、分娩様式を

決定するためにMRIを行ったところ、児頭より下方に筋腫を認めた(図1)。経陰分娩は困難と考えられたため、妊娠37週3日で選択的帝王切開と子宮筋腫核出術を行う方針となった。

妊娠37週0日、朝食後に突然強い腹痛が出現し、持続していたため、救急車で受診となった。受診時、呼吸は促迫していたが、vital signは異常なかった。胎児心拍数陣痛図はreassuring fetal status (以下RFS) で(図2)、不規則ではあるが、患者本人の自覚する子宮収縮を認めた。破水や性器出血はなく、経腹超音波で胎盤の異常も認められなかった。経陰超音波でダグラス窩に境界不明瞭な、低エコーで内部が不均一な腫瘤を認めた(図3)。卵巣出血時の超音波像に類似する所見であり、血腫と推測された。他に異常所見なく、血液検査も異常はなかった(表1)。

急性腹症のため、救急車で受診したものの、診察時には痛みは軽快し、軽度の腹痛を認めたものの、全身状態

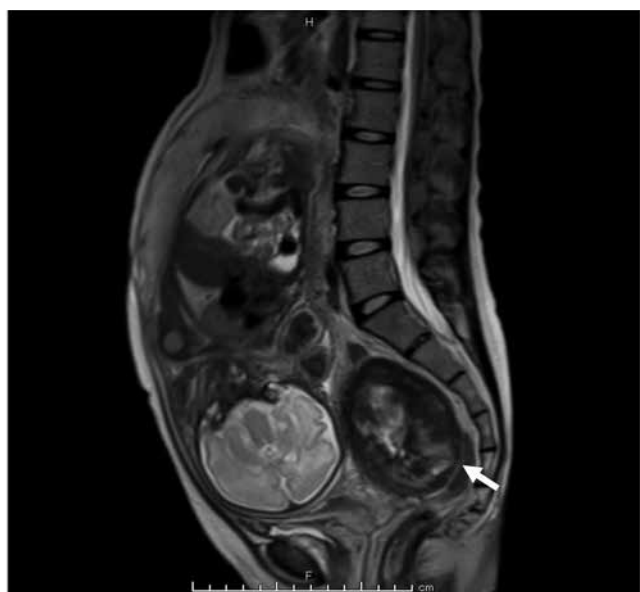


図1 妊娠37週3日のMRI (長径10cmの子宮筋腫を認めた。)

は落ち着いていた。腹痛の確定診断はつかなかったが、正期産であり、痛みを伴う子宮収縮を認めることから、予定していた帝王切開を行うこととした。

開腹時、腹腔内に150ml程度の出血を認めた。定型的な帝王切開術を完遂後に出血部位の確認を行った。子宮頸部後壁に10cm超の漿膜下筋腫を認め、筋腫直上の漿膜下を走行する数本の血管の断裂による出血が確認された(図4-①)。筋腫核出後、ダグラス窩の血腫を除去すると、新たに子宮頸部後壁からの出血を認めた(図4-②)。術中出血量は735mlで、児は出生体重2,504g、Apgar score 8点(1分)/8点(5分)、臍帯動脈pH7.32だった。

術後は貧血もなく、経過は良好だった。児は呼吸障害を認めることなく順調に経口哺乳が進んだ。術後6日目に母子共に退院した。

考 案

今回の症例は、選択的帝王切開での分娩を計画していた。妊娠37週0日、急性腹症のため救急車で受診となった。胎児心拍数陣痛図は不規則な子宮収縮を認めた。RFSだったが、受診時には呼吸が促迫するほどの痛みであったため、陣痛発生や常位胎盤早期剥離を念頭において検査を進めた。超音波では胎盤後血腫を認めず、血液検査では肝腎機能、凝固機能は正常だった。経陰超音波でダグラス窩に血腫を疑う像を認めたが、vital signが正常であったため、特記すべき所見ではないと考えた。腹痛の確定診断はつかず、症状は軽快していたが、患者の不安が強く、正期産であったため、緊急帝王切開を行った。開腹時に腹腔内に出血を認め、この時点でSHiPの診断がついた。本症例が帝王切開を予定していなかった場合、緊急帝王切開の判断が行えたかどうか、不安が残る。

SHiPの主な症状は、急性腹症(70%)、循環血流量減少性ショック(18%)で3rd trimesterに発症することが

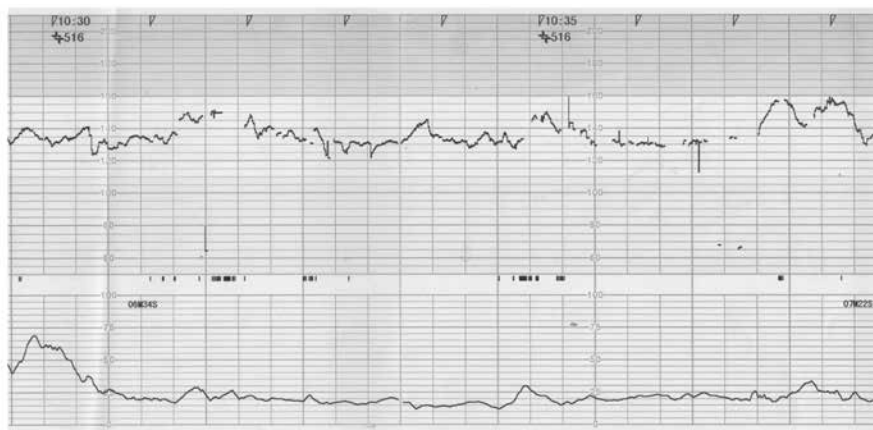


図2 受診時の胎児心拍数心電図

多い⁵⁾。症状が非特異的であるため、診断は容易ではない。確定診断は緊急帝王切開を行った際の開腹時につくことが多く、術前診断としては、原因不明の腹腔内出血(37%)、常位胎盤早期剥離(26%)、子宮破裂(11%)、急性虫垂炎(7%)が挙げられる⁶⁾。

診断は、腹部所見と超音波検査が決め手となるが、妊娠後期では妊娠子宮により経膈超音波での腹腔内出血の診断は難しく、経腹超音波や腹骨盤CTが診断に有用となる場合がある⁷⁾。被曝のリスクを考慮し、妊娠中のCTは敬遠されがちだが、妊娠中の腹痛ではSHiPを疑っ

て腹腔内出血を検索する必要があると、診断が困難な場合は、腹骨盤CTも考慮するべきと考える。

SHiPのリスク因子として、子宮内膜症と生殖補助医療(assisted reproductive technique)による妊娠、が報告されており、出血部位は子宮漿膜後壁や子宮傍組織の子宮卵巢血管叢とされている³⁾。子宮筋腫の破裂や肝臓表面、脾臓、血管周囲類上皮細胞腫瘍や動静脈奇形からの出血症例も認められる^{4) 8) 9) 10)}。Brosens et al.のレビュー-25症例の検討では、出血部位の90%が子宮後壁または子宮傍組織で、52%に肉眼的に子宮内膜症病変を認め、出血部位の生検が可能であった5例すべてにおいて組織学的に血管新生と脱落膜化を特徴とした子宮内膜病変を認めている¹¹⁾。出血の原因として、子宮の増大や脱落膜化した子宮内膜症組織が退縮したため、近接した血管が破綻すること、循環血液量の増加に加え、排便・性交・陣痛などで腹圧が上昇することにより、血管内圧が上昇し血管が破綻すること、が考えられる⁵⁾。

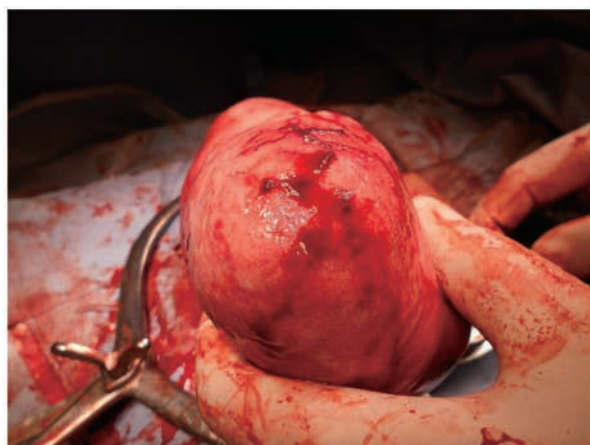
今回の症例は、子宮筋腫表面の血管と子宮頸部後壁からの出血を認めた。子宮内膜症病変は認められなかった。一般に、30～49歳の経産婦で筋腫の直径が10～16cmの症例で表面の血管からの出血が起こりやすい、との報告がある¹²⁾。出血が起こる機序として、10cm以上の筋腫では、表面の血管が引き延ばされていて破綻し



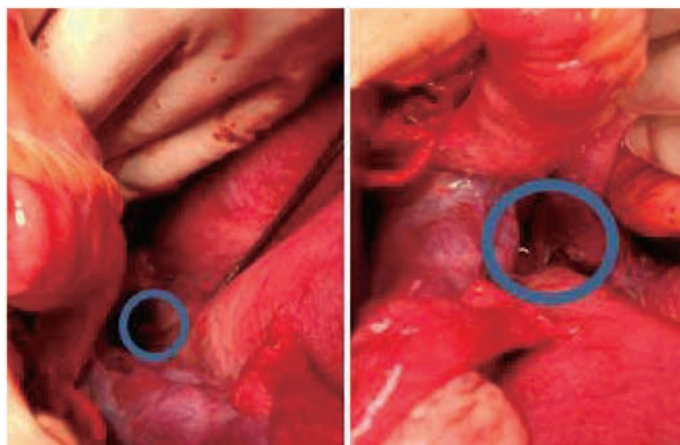
図3 経膈超音波(ダグラス窩に血腫様エコー像を認めた。)

表1 受診時の血液検査所見

WBC	6540/ μ l	AST	23 IU/L
RBC	365×10^4 / μ l	ALT	12 IU/L
Hb	11.4 g/dl	LDH	229 IU/L
Ht	34.2%	APTT	29.4 sec
Plt	19.6×10^4 / μ l	PT	94 %
CRP	0.12 mg/dl	PT INR	1.05 INR
Cr	0.64 mg/dl	Fib	356 mg/dl
血糖	103 mg/dl		



①子宮筋腫表層の血管からの出血



②子宮頸部後壁からの出血

図4 腹腔内所見

やすい状態になっていること、筋腫が増大することにより栄養血管が分断されること、胎児発育や胎動による子宮の変形や腹圧の上昇により静脈がうっ血し、筋腫表面の血管が破綻すること、が考えられる⁸⁾。本症例は、当院初診時より10cm大の子宮筋腫があり、筋腫の周囲には著明な血流を認めていた。筋腫の表面に血管が豊富に存在し、子宮の変形や腹圧の上昇により破綻したと考えられる。

1950年のHodgkinson et al.の報告では母体死亡率は49.3%と高値であるが²⁾、輸血医療の進歩により改善され、2017年のLier et al.のシステマティック・レビューでは、母体死亡率は1.7%まで減少しているが、周産期死亡率は27%と高く、新生児予後は依然として不良である³⁾。新生児予後が不良である理由として、母体の循環血液量の減少により胎児胎盤循環が悪化するから、という考えがある。しかし、全国の周産期センターから集計したSHiP35症例を検討したHagimoto et al.によると、母体の腹腔内出血量と児の臍帯動脈のpHに相関関係は認められなかった¹⁰⁾。また、臍帯動脈のpHで分類した新生児予後の不良群では良好群と比較すると、32週未満の早産や、術前診断が常位胎盤早期剥離であったものが多かった¹⁰⁾。SHiPでは、腹腔内出血の刺激によって、常位胎盤早期剥離と同様に持続的な子宮収縮を起こすことが報告されている。母体の循環血液量の減少によるものに加え、持続的な刺激による子宮収縮や子宮の過緊張が胎児機能不全を伴い、それが新生児予後の悪化につながると考えられる。

SHiPの治療方針として明確なガイドラインはないが、止血と同時に帝王切開術を行う方針と、止血のみを行い妊娠を継続する方針がある¹³⁾。出血源が特定でき、止血可能で胎児機能不全を伴わない場合は、妊娠継続が可能であり、早産に伴う合併症を減らすことができる。佐久間らは、妊娠33週2日で発症し、胎児機能不全を伴わないSHiPを保存的に管理し、再出血を起こした時点で帝王切開を行い、新生児予後が良好な症例を報告している¹⁴⁾。SHiPでは、母体の循環動態や妊娠週数、胎児の状態を総合的に判断して管理を行う必要がある。

今回、帝王切開時に診断がついたSHiPを1例経験した。急性腹症の妊婦では、鑑別診断の1つとしてSHiPを念頭に置く必要がある。腹腔内出血の検索を行い、超音波検査で不明瞭な場合は腹骨盤CTを行い、診断がついた場合は母体と胎児の状態を総合的に判断し治療方針を立てることが重要である。

文 献

- 1) Kapila P. Fatal non-traumatic spontaneous hemoperitoneum in second trimester of pregnancy-autopsy findings. *J Forensic Leg Med* 2011; 18: 139-140.
- 2) Hodgkinson CP, Choristensen RC. Hemorrhage from ruptured utero-ovarian veins during pregnancy. Report of three cases and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 1112-1117.
- 3) Lier MC, Malik RF, Ket Johannes CF, Lambalk CB, Brosene IA, Mijatovic V. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis-a systematic review of recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 219: 57-65.
- 4) Sameer H, Bishr A, Nasreen H, Jessica R. Spontaneous intraperitoneal hemorrhage in the third trimester of pregnancy: Clinical suspicion made the difference. *J Obstet Gynecol Res* 2018; 44: 161-164.
- 5) Foley MR, Sonek JD, Lavender M, Zuspan FP. Spontaneous rupture of uteroovarian veins in pregnancy: Two case reports. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 962-964.
- 6) Ginsburg KA, Valdes C, Schnider G. Spontaneous utero-ovarian vessels rupture during pregnancy: Three case reports and review of literature. *J Obstet Gynecol* 1987; 69: 474-476.
- 7) Lier MCI, Malik RF, van Waeberghe JHTM, Maas JW, van Rumpt-van de Geest DA, Coppus SF, Berger JP, van Rijn BB, Janssen PF, de Boer MA, de Vries JIP, Jansen FW, Brosens IA, Lambalk CB, Mijatovic V. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy and endometriosis: a case series. *BJOG* 2017; 124: 306-312.
- 8) Swarray-Deen A, Shirley A, Brown M, Coleman J. Rare complication of fibroids in pregnancy: Spontaneous fibroid rupture. *J Obstet Gynecol Res* 2017; 43: 1485-1488.
- 9) Nitahara K, Sasaki M, Ichikawa S, Tsuji K, Yoshida Y. Rupture of perivascular epitheloid cell neoplasm at 34weeks' gestation: A nonendometriosis case of spontaneous hemoperitoneum in pregnancy. *J Obstet Gynecol Res* 2017; 45: 709-713.
- 10) Hagimoto M, Tanaka H, Osuga Y, Miura K, Saito S, Sato S, Sugawara J, Ikeda T. Nationwide survey (Japan) on spontaneous hemoperitoneum in pregnancy. *J Obstet Gynecol Res* 2021; 47: 2646-2652.
- 11) Brosens IA, Fus L, Brosen JJ. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during

pregnancy. Fertil Steril 2009; 92: 1243-1245.

- 12) Ihama Y, Miyazaki T, Fuke C. Hemoperitoneum due to rupture of a subserosal vein overlying a uterine leiomyoma. Am J Forensic Med Pathol 2008; 29: 177-180.
- 13) Jang JH, Kyeong KS, Lee S, Hong SH, Ji I, Jeong EH. A case of spontaneous hemoperitoneum by uterine vessel rupture in pregnancy. Obstet Gynecol Sci 2016; 59: 530-534.
- 14) 佐久間早希, 関口将軌, 大石愛菜, 稲垣麻衣, 栗原大地, 関文恵, 蓬田裕, 中村玲子, 辰巳崇征, 宮坂尚幸. 出血を反復したspontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) の1例. 東京産婦会誌 2020 ; 69 : 235-239.

【連絡先】

佐々木佳子

岡山市立岡山市民病院産婦人科

〒700-8557 岡山県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：keichima0823@yahoo.co.jp

子宮内反症を呈した若年子宮体部癌肉腫の1例

榎園 優香¹⁾・白山 裕子²⁾・森岡 裕彦³⁾・上田 明子⁴⁾
中島祐美子²⁾・児玉 美穂⁵⁾・三好 博史²⁾

- 1) 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
- 2) 県立広島病院 産婦人科
- 3) 広島大学病院 産科婦人科
- 4) JA 尾道総合病院 産婦人科
- 5) 日本赤十字社 広島赤十字・原爆病院 産婦人科

Non-puerperal uterine inversion associated with uterine carcinosarcoma in a young woman: A case report

Yuka Enokizono¹⁾・Yuko Shiroyama²⁾・Hirohiko Morioka³⁾・Akiko Ueda⁴⁾
Yumiko Nakashima²⁾・Miho Kodama⁵⁾・Hiroshi Miyoshi²⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai Hospital, Japan Organization of Occupational Health and Safety
- 2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima Prefectural Hospital
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University Hospital
- 4) Department of Obstetrics and Gynecology, JA Onomichi General Hospital
- 5) Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Society, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital

非産褥期の子宮内反症は稀であり、悪性腫瘍に伴うものは極めて稀である。子宮体部癌肉腫に伴う子宮内反症を呈した若年の症例を報告する。27歳、0妊、持続する不正性器出血を主訴に救急搬送された。腔内に充満する不整形腫瘍を認め、持続する出血を伴っていた。経腹超音波検査で子宮内反症が疑われ、造影CT検査では骨盤内に11 cm大の腫瘍があり、子宮底部の陥凹を認めた。また、右腎に6 cm大の内部不均一な腫瘍があり、右腎と肝の間に2 cm大の腫瘍を認めた。腹痛の増強と多量の持続出血のため緊急手術を施行した。子宮底部は内反し、ダグラス窩に播種を疑う腫瘍を認めた。腔内の腫瘍は非常に脆く、経腔的に可能な範囲で摘出した。子宮内反を整復し、子宮体部前壁を切開して底部に残存した腫瘍基部を切除した。肉眼的には悪性腫瘍が疑われたが、若年、未婚であることから子宮摘出は行わず手術を終了した。病理組織診断は子宮体部癌肉腫であった。PET-CT検査でリンパ節に異常集積を認めなかった。本人と家族に治療方針について改めて説明し、再手術の方針とした。腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清、大網部分切除術を施行した。病理組織診断は癌肉腫であり、子宮体癌IVB期と診断した。化学療法 TC療法6サイクルを施行した。また、右腎腫瘍は生検の結果、腎原発の淡明細胞癌であり泌尿器科で腹腔鏡下経腹膜右腎摘出術を施行した。その際に摘出した右腎と肝の間の腫瘍は、子宮体癌の播種の診断であり、化学療法を施行予定である。悪性腫瘍に伴う子宮内反症は極めて稀だが、本症例のように若年の子宮内反症でも悪性腫瘍を考慮する必要がある。また、コントロール困難な疼痛や多量の出血から緊急の手術を要する場合もあり、子宮全摘出術の可能性や二期的手術の可能性などを十分に考慮して術前説明を行い、治療を選択しなければならない。

Nonpuerperal uterine inversion is a rare condition, and its association with malignant tumors is extremely uncommon. Here, we report a case of a young woman with uterine inversion due to carcinosarcoma (CS). A 27-year-old gravida 0 patient was hospitalized due to continuous abnormal vaginal bleeding. A hemorrhagic vaginal mass was detected, and ultrasonography revealed uterine inversion. Computed tomography (CT) also showed uterine inversion and a tumor located in the uterus. Vaginal bleeding persisted, and the intensity of abdominal pain increased; hence, emergency surgery was performed. The tumor was resected transvaginally, and an incision was made in the anterior wall of the uterus, thereby repositioning the uterus. Although malignancy was suspected, hysterectomy was not performed as the patient was young, unmarried, and infertile. The pathological diagnosis was uterine CS. After explaining the treatment plan to the patient and her family twice, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, retroperitoneal lymph node dissection, and omentectomy were carried out, and six cycles of chemotherapy (carboplatin/paclitaxel) were administered. A mass was also detected in the right kidney, and biopsy revealed the presence of clear cell renal cell carcinoma. Laparoscopic nephrectomy was performed, and the tumor between the liver and the right kidney was removed. The pathological diagnosis was CS. Further chemotherapy will be administered in the future. Malignancy should be considered in young patients as in the present case.

キーワード：子宮内反症、子宮体部悪性腫瘍、癌肉腫

Key words: uterine inversion, uterine malignant tumors, uterine carcinosarcoma

緒 言

子宮内反症は、産褥期にみられる稀な疾患であるが、非産褥期においてはさらに稀である。また、非産褥期の子宮内反症の多くは子宮筋腫に伴うものであり、悪性腫瘍によるものは極めて少ない。今回、子宮体部癌肉腫に伴う子宮内反症を呈した若年の症例を報告する。

症 例

27歳，0 妊

主訴：不正性器出血

既往歴：12歳 アトピー性皮膚炎，26歳 気管支喘息

家族歴：父 腎癌，母方祖父 肺癌，

母方おば 両側乳癌

現病歴：8 か月前に近医で子宮筋腫を指摘されていた。

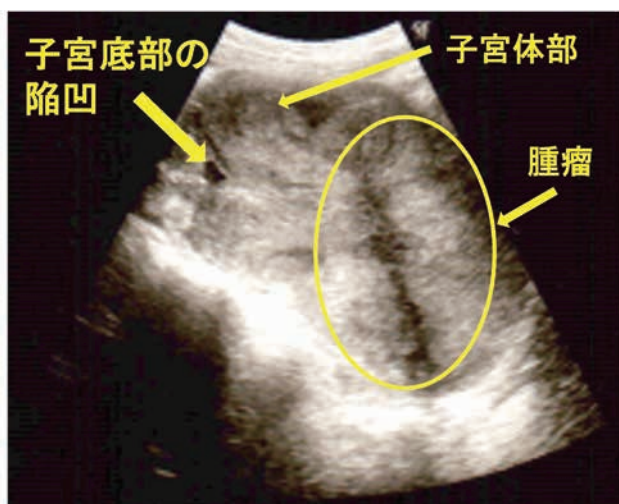


図1 経腹超音波検査

頸部細胞診は異常なかった。多量の性器出血があり，持続するため救急要請，当院救急搬送となった。

初診時所見：身長 156.5 cm，体重 57.5 kg，血圧 126/86 mmHg，脈拍 100回/分，SpO₂ 100%（室内気），体温 37.0 ℃，軽度の下腹部痛はあるが反跳痛，筋性防御はなかった。血液検査でHb 9.4 g/dlと軽度の貧血を認めた。内診で腔内に充満する不整形腫瘍があり，腫瘍の奥に頸管を全周触知した。腔鏡診では腫瘍表面から持続出血を認めた。経腹超音波検査で子宮底部の陥凹がみられ，内反症が疑われた（図1）。造影CT検査では骨盤内に11.5×8.2 cm大の腫瘍がみられ，子宮の内反が確認できた（図2）。その他，右腎下極に7.0×5.5 cm大の腫瘍があり，右腎と肝の間には2.6×1.3 cm大の結節様病変がみられた。以上より腫瘍分娩，子宮内反症，右腎腫瘍と診断し緊急入院とした。休日であったためこれ以上の検査はできず，平日にMRI検査，細胞診を行った後に治療方針を決定することとした。

経過：

入院から翌朝までの出血量は105 gであったが，Hb 7.4 g/dlと貧血の進行を認めたため第2病日にRBC 4単位を輸血した。午後から急激な下腹部痛の増強と，1,080 gの出血があり，緊急手術の方針とした。術前の腫瘍の肉眼所見からは悪性の可能性も考えられたが，休日のため術中迅速病理検査はできず，疼痛と出血のコントロール目的に腫瘍摘出，および子宮内反整復を施行した。術前に，止血困難であれば子宮全摘出の可能性があり，また腫瘍は悪性の可能性もあること，術後病理組織診断の結果次第で再手術の可能性あることを患者と家族に説明した。

開腹時，子宮内反の深さは約6 cmで両側付属器は子

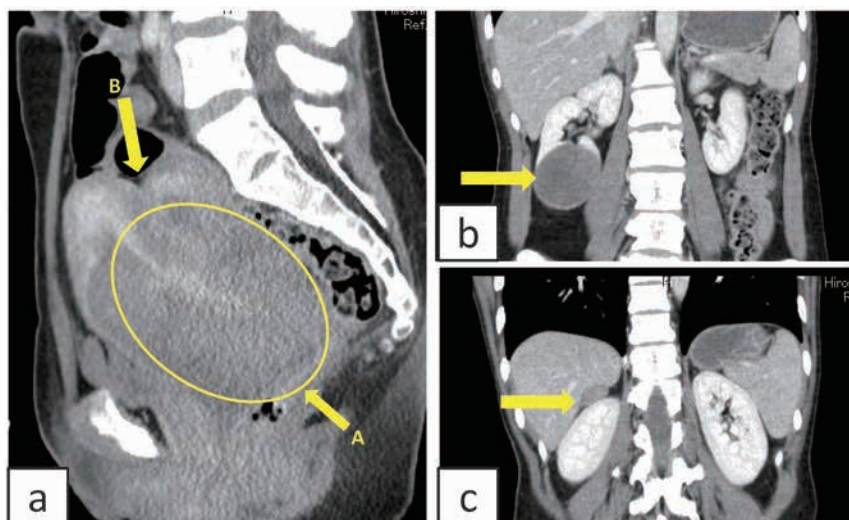


図2 造影CT検査

- a：骨盤内に11.5×8.2 cm大の腫瘍（矢印A），子宮底部の陥凹（矢印B）
b：右腎に7.0×5.5 cm大の内部不均一な腫瘍
c：右腎と肝の間に2.6×1.3 mmの結節

宮底部陥凹部に引き込まれていた（図3）。ダグラス窩に2 cm大の腫瘍があり、播種が疑われた。手術はまず経腔的に腫瘍を摘出した。腫瘍は非常に脆く、数回に分けて用手的に摘出した。経腔的にヘガール拡張器No.20で内反子宮を可能な限り整復した。腹腔内操作に戻り、子宮前壁を縦切開し、子宮底部に残存していた2 cm程の腫瘍茎部を電気メスで切断した。この時点で子宮口からの出血がほとんどないこと、子宮の内反が整復されたことを確認した。ダグラス窩の腫瘍を生検し手術を終了した。摘出した子宮腫瘍は171 gであった。術中出血量は466 mlで、術中にRBC 6単位、FFP 6単位を輸

血した。腹腔洗浄細胞診は陰性であった。術後病理組織診断は、子宮癌肉腫であった。癌種成分は類内膜癌で、核/細胞質比の高い異型上皮細胞の増殖と腺管構造を認めた。また、腺腔が不明瞭で充実性に増殖する部分も認めた。肉腫成分は多角形あるいは紡錘形の間葉系腫瘍細胞が充実性に増殖しており、腫瘍細胞は核/細胞質比が高く、核異型が高度であった。免疫染色では、サイトケラチン（CK）AE1/AE3やEpithelial Membrane Antigen（EMA）陽性の上皮成分を認め、充実部の一部にCKおよびEMA陰性、vimentin陽性の間質成分を認めた（図4）。ダグラス窩腫瘍も同様に癌肉腫の所見であっ

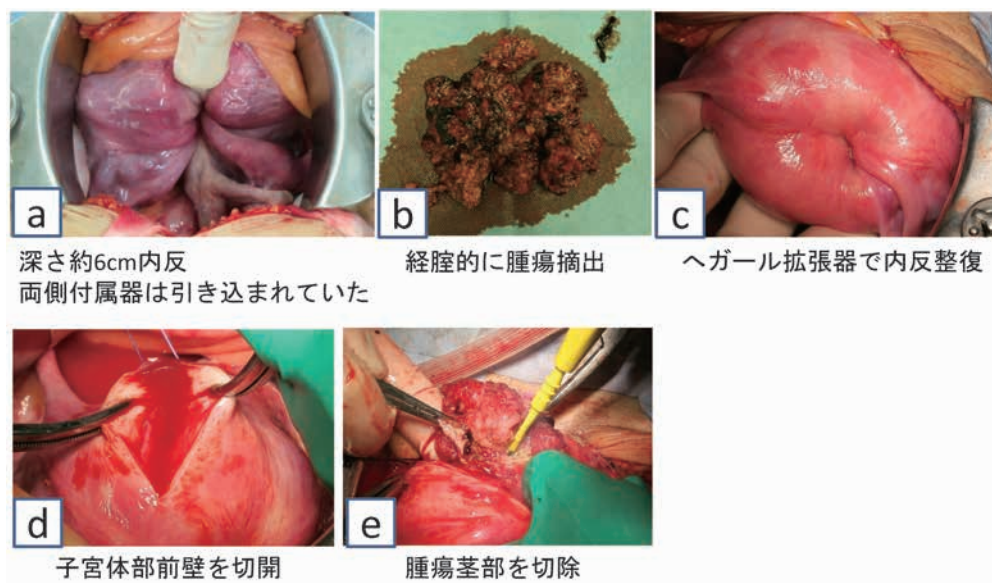


図3 第1回手術所見

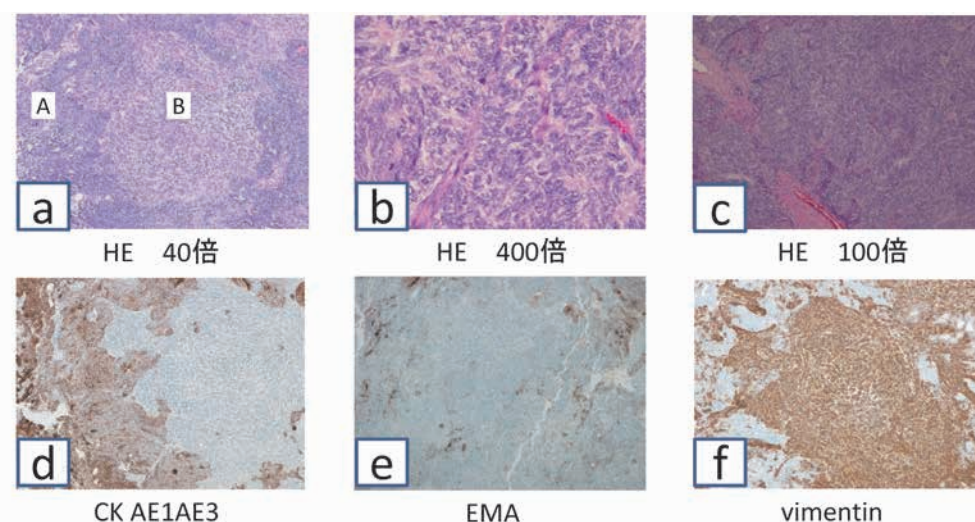


図4 第1回手術 子宮腫瘍の病理組織

- a：上皮成分（A）と間質成分（B）ともに充実性に腫瘍細胞の増殖あり
- b：核異型が高度な上皮成分
- c：紡錘形細胞の増殖を認める間質成分
- d：充実部の一部でCK AE1/AE3陰性
- e：充実部の一部でEMA陰性
- f：d、eと同部位でvimentin陽性の肉腫成分あり

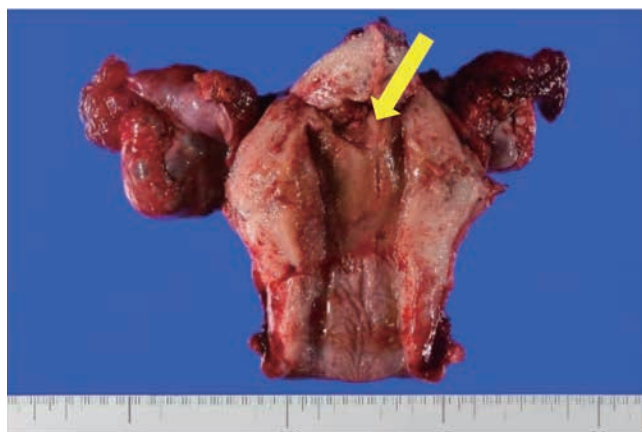


図5 第2回手術摘出標本
子宮体部に癌の残存あり

た。

術前血液検体での腫瘍マーカーはCEA 3.1 ng/ml (≤ 5 ng/ml), CA19-9 13 U/ml (≤ 37 U/ml), CA125 38 U/ml (≤ 35 U/ml)であった。術後19日目のPET-CT検査では子宮にSUVmax 6.9, ダグラス窩播種にSUVmax 4.2のFDG集積を認めたが、いずれも術後変化との鑑別は困難であった。右腎と肝の間の腫瘍にSUVmax 3.6のFDG集積を認めた。その他、明らかなリンパ節転移を疑う集積はみられなかった。以上より癌肉腫の診断で追加手術の方針とした。

第39病日に腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清、大網部分切除術を行った。ダグラス窩に播種があり、直腸表面は粗造であった。その他、骨盤内に明らかな播種はなかった。PET-CT検査で骨盤内および傍大動脈リンパ節に集積はなく、術中も腫大を認めなかったため、傍大動脈リンパ節郭清は施行しなかった。また、右腎の頭側の腫瘍は確認できなかった。術後病理組織診断では子宮体部の4.5×3.0×0.5 cmの範囲に癌の残存があり(図5)、筋層浸潤2 mm, リンパ管侵襲および静脈侵襲がみられた。リンパ節転移はなく、ダグラス窩腫瘍は播種であったが、大網に播種はなく、両側付属器に悪性所見はみられなかった。この時点で右腎と肝の間の腫瘍は組織学的に診断できていないが、PET-CT検査で集積を認め癌肉腫の腹膜播種の可能性が否定できなかった。以上より子宮体癌 癌肉腫 pT3aN0M1, Stage IVBと診断した。

第70病日よりTC療法(パクリタキセル175 mg/m²+カルボプラチンAUC6)を6サイクル施行した。TC療法6サイクル終了後のCT検査では局所の再発所見は認めなかった。右腎下極の腫瘍は著変なく、右腎と肝の間の腫瘍は4.0×3.4 cm大と増大傾向であった。第224病日にCTガイド下腎生検を施行し、病理組織診断の結果、腎原発の淡明細胞癌であった。第269病日に泌尿器科にて腹腔鏡下経腹膜右腎摘出術を施行した。CT検査で指

摘されていた右腎と肝の間の4 cm大の腫瘍の他に、右横隔膜に2 cmと1 cm弱の播種病変があり、すべて切除した。病理組織検査では、腎腫瘍は異型度G2の淡明細胞癌であり、右腎と肝の間の腫瘍および腹膜播種は子宮癌肉腫の転移であったため、子宮体癌 癌肉腫 pT3aN0M1, Stage IVBの診断であった。第305病日よりパクリタキセル135 mg/m²+イホスファミド1.6 g/m²(3日間)による化学療法を開始し、3サイクル施行予定である。

考 案

産褥期子宮内反症は2,000-3,000分娩に1例と稀であるが^{1,2)}、非産褥期子宮内反症はさらに稀で、内反症全体に占める非産褥期子宮内反症の割合は1/6程度との報告もある³⁾。Dasは非産褥期子宮内反症のうち筋腫によるものが87%, 子宮肉腫によるものが7.4%, 癌によるものが5.6%と報告している⁴⁾。非産褥期子宮内反症の好発年齢は31-60歳で多くは経産婦である^{4,5)}。産褥期子宮内反症では下腹部の激痛、悪心・嘔吐、大量出血、ショックなどの症状がある。非産褥期子宮内反症では腫瘍の増大に伴い慢性に発症・進行するとされ、産褥期に比較し症状に乏しいが、不正性器出血や腔内腫瘤感、下腹部痛、過多月経、排尿障害などの症状が典型的である²⁻⁶⁾。

子宮内反症は内診で本来の位置に子宮底を触れないことや、子宮底部の陥凹を触知することが特徴とされるが、腫瘍が大きいと指摘できないこともあり、MRI検査などの画像検査が診断に有用である。MRI検査では矢状断で子宮腔がU字型を呈し、また水平断では低信号の子宮筋層周囲を中等度信号の子宮内膜が取り囲み、bull's eyeと呼ばれる像を呈する⁷⁾。本症例ではコントロール困難な疼痛や多量の出血など、非産褥期子宮内反症では非典型的な症状を呈し、緊急手術を要したため、MRI検査は施行できなかったが、経腹エコー検査およびCT検査で子宮底部の陥凹を認め、術前に子宮内反症を診断して手術をすることができた。

治療法は産褥期子宮内反症に準じて用手的整復や手術による整復が行われるが、非産褥期子宮内反症では慢性的な経過のため子宮が拘縮しており用手的に整復することは困難であると考えられる。本症例でも経腔的腫瘍摘出とヘガール拡張器の使用だけでは内反の整復は不十分であり、経腹的に子宮を切開して整復ができた。本邦の報告では腫瘍による子宮内反症では子宮摘出した症例がほとんどであった⁸⁾。子宮摘出の場合でも、子宮動脈や尿管などの解剖学的位置関係の把握のため、子宮内反を整復してから子宮を摘出することが望ましい^{8,9)}。また、子宮体癌による子宮内反症では、術前化学療法を施行して腫瘍縮小後に手術を施行した症例の報告もあ

る¹⁰⁾。

子宮癌肉腫は悪性の上皮成分と悪性の間質成分の両成分を認める腫瘍である。癌腫成分としては子宮内膜癌として発生する癌はすべてあり得るが、類内膜癌が半数を占める。肉腫成分は本来子宮組織成分である平滑筋肉腫や内膜間質肉腫などの同所性のものと、本来子宮の成分でない横紋筋肉腫や軟骨肉腫などの異所性のものに分かれ、同所性と異所性の割合はほぼ同等である¹¹⁾。子宮癌肉腫は子宮体部悪性腫瘍全体の4-9%と報告され¹²⁾、癌肉腫の好発年齢は60歳以降である¹³⁾。5年生存率はⅠ期75.7%、Ⅱ期55.9%、Ⅲ期48.6%、Ⅳ期14.5%と報告されている¹⁴⁾。予後不良とされる類内膜癌G3の5年生存率はⅠ期90.7%、Ⅱ期87.9%、Ⅲ期66.8%、Ⅳ期25.4%とされ、癌肉腫のほうがさらに予後不良であることがわかる¹⁴⁾。子宮癌肉腫は、早期に骨盤や傍大動脈リンパ節に転移する傾向があり、骨盤腔内に腫瘍が限局していた症例の14%でリンパ節転移を認めたと報告されている¹⁵⁾。治療は子宮体癌に準じて行われ、第一選択は手術療法である。腹式子宮全摘出、両側付属器摘出、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）、大網切除が標準術式であり、子宮外病変が判明していれば最大限の腫瘍減量術を行う¹⁶⁾。術後治療はイホスファミドやプラチナ製剤、パクリタキセルなどを含む化学療法や放射線治療（全骨盤照射）が考慮される¹⁷⁻²⁰⁾。イホスファミドとパクリタキセルの併用療法（TI療法）とパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法（TC療法）を比較検証したGynecologic Oncology Group（GOG）261第Ⅲ相試験では、全生存期間（overall survival: OS）がTI: 29.0か月、TC: 37.3か月、無増悪生存期間（progression free survival: PFS）がTI: 11.7か月、TC: 16.3か月とTI療法に対するTC療法の非劣性が示された²¹⁾。しかしながら癌肉腫に対する薬物療法の選択肢は乏しい。本症例でも術後化学療法としてTC療法を施行し、重篤な有害事象なく投与できたが、骨盤外の播種病変の増大があり、TI療法に変更した。今後の奏効を期待する。

また、本症例は若年での子宮癌肉腫と腎細胞癌の重複癌であった。遺伝性腫瘍であるリンチ症候群の関連腫瘍は大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、小腸癌、胆道癌、睪癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍、皮膚腫瘍が挙げられ²²⁾、本症例およびその家族歴に子宮内膜癌以外に該当するものはなかった。しかし、若年の同時発生重複癌であり、遺伝性腫瘍の可能性は考えられる。また今後の治療選択の点からも、がん遺伝子パネル検査の検討が必要と考える。

結 語

非産褥期子宮内反症を呈した若年子宮体部癌肉腫に対して、コントロール困難な疼痛や多量の出血を認めたた

め、緊急手術を要した症例であった。腫瘍による非産褥期子宮内反症は慢性に進行することが多く、本邦の報告症例のほとんどはMRI検査や組織学的検査を行い、術前化学療法や待機的手術ができた症例であったが、本症例のように、緊急手術が必要な症例もある。また、若年の子宮腫瘍であっても、術前に悪性の可能性や子宮全摘出の可能性、二期的手術の可能性などを十分に考慮して説明を行い、治療法を選択していく必要がある。

文 献

- 1) Platt LD, Druzin ML. Acute puerperal inversion of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 187.
- 2) Coad SL, Dahigren LS, Hutcheon JA. Risks and consequences of puerperal uterine inversion in the United States, 2004 through 2013. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017; 217: 377.
- 3) Krenning RA. Nonpuerperal uterine inversion. Review of literature. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1982; 9: 12-15.
- 4) Das P. Inversion of the uterus. *J Obstet Gynecol* 1940; 47: 525-548.
- 5) 中浜之雄, 高永松夫, 太田孝夫, 沖永莊一, 荒井清. 筋腫分娩を合併した子宮内反症の1例. *産科と婦人科* 1977; 44: 86-89.
- 6) Gowri V. Uterine inversion and corpus malignancies: a historical review. *Obstet Gynecol* 2000; 703-707.
- 7) Levin N. Nonpuerperal Inversion of the Uterus. *Obstet Gynecol* 1955; 5: 826-829.
- 8) 滝真奈, 寒河江悠介, 稲田収俊, 宮崎有美子, 和田美智子, 横山玲子, 坂田晴美, 吉田隆昭, 中村光作. 子宮内反および膀胱破裂をきたした子宮癌肉腫の1例. *産婦の進歩* 2013; 65: 26-31.
- 9) 勝部貴子, 信實孝洋, 平田英司, 工藤美樹. 子宮底部より発生した子宮癌肉腫により非産褥期子宮内反症を呈した1例. *現代産婦人科* 2013; 62: 55-58.
- 10) 大亀真一, 白山裕子, 楠本真也, 山本弥寿子, 横山隆, 竹原和宏, 野河孝充. 術前化学療法を施行した非産褥期子宮内反症合併子宮体部類内膜腺癌. *現代産婦人科* 2014; 63: 277-279.
- 11) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO Classification Tumors of Female Reproductive Organs. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014.
- 12) Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2,677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204-208.

- 13) Akahira J, Tokunaga H, Toyoshima M, Takano T, Nagase S, Yoshinaga K, Tase T, Wada Y, Ito K, Niikura H, Yamada H, Sato A, Sasano H, Yaegashi N. Prognoses and prognostic factors of carcinosarcoma, endometrial stromal sarcoma and uterine leiomyosarcoma: a comparison with uterine endometrial adenocarcinoma. *Oncology* 2006; 71: 333-340.
 - 14) 第61回治療年報 (2013年治療開始例), 日本産科婦人科学会雑誌 2020 ; 72 : 750-763.
 - 15) Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 215-219.
 - 16) Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 82-88.
 - 17) 日本婦人科腫瘍学会, 子宮体がん治療ガイドライン 2018年版. 金原出版株式会社 2018, 184-189.
 - 18) Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, Cohn DE, Ioffe OB. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus (GOG150). *Gynecol Oncol* 2007; 107: 177-185.
 - 19) Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, Futagami M, Yokoyama Y, Shibata K, Kamoi S, Arakawa A, Nishiyama H, Katsuta T, Kudaka W, Shimada M, Sato N, Kotera K, Katabuchi H, Yaegashi N. Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus: a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 92-97.
 - 20) Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 8-13.
 - 21) Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, Hung HQ, Moore KN, Tewari KS, Copeland LJ, Secord AA, Mutch DG, Santin A, Richrds W, Warshal DP, Spirtos NM, Disilverstro P, Ioffe O, Miller DS. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naïve patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 5500.
 - 22) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HFA, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability: *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-268.
-
- 【連絡先】**
榎園 優香
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
〒737-0193 広島県呉市広多賀谷1丁目5番1号
電話 : 0823-72-7171 FAX : 0823-74-9371
E-mail : yuka_m1006@yahoo.co.jp

腹腔鏡下子宮全摘出術における尿管損傷の一例と、その再発予防策

齋藤 光・中山健太郎・石橋 朋佳・波多野 渚
山下 瞳・石川 雅子・佐藤 誠也・京 哲

島根大学医学部附属病院 産科婦人科

Total laparoscopic hysterectomy induced ureteral injury and proposed preventive strategies: A case report

Hikaru Saito・Kentarō Nakayama・Tomoka Ishibashi・Nagisa Hadano
Hitomi Yamashita・Masako Ishikawa・Seiya Sato・Satoru Kyo

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane University Faculty of Medicine

腹腔鏡下子宮全摘出術（TLH）は、開腹手術と比較して侵襲が少ないが、尿管損傷の合併症のリスクは上がるとされている。当院では良性疾患におけるTLH中の尿管損傷を経験した。症例は43歳、2妊2産の女性で月経困難症と過多月経を主訴に受診した。MRIでは最大7 cm大の多発子宮筋腫、子宮腺筋症、両側卵巣子宮内膜症性嚢胞（右6 cm、左5 cm）を認め、TLH+ bilateral salpingectomy + ovarian cystectomyを施行した。ダグラス窩は癒着で完全閉鎖しており、子宮内膜症性の癒着のため左右の尿管が子宮体部側に変位していた。左側は膀胱子宮靱帯前層処理を行い、尿管を外側へ遊離したが、右尿管の変位は左側ほどではないと判断し、通常の単純子宮全摘術の処理とした。術後3日目に血液検査で炎症反応が著明に上昇し（WBC 20740 / μ l, CRP 24.14 mg/dl）、ダグラス窩留置ドレーンからの排液量が1012 ml/日に増加した。ドレーン排液中のクレアチニン値が16 mg/dLと高いことから尿管損傷を疑い、逆行性膀胱尿管造影と造影CTを施行し、右尿管損傷と診断した。術後22日目に膀胱尿管新吻合術を施行し、その後の経過は良好で、術後12日目（TLHからは34日目）に退院した。当院では2015年4月から2020年4月までの5年間で、630例の良性疾患に対するTLHを施行し、そのうち本症例を含む2例（0.32%）で尿管損傷の合併症を認めた。尿管損傷を予防する方法として、術前の尿管ステント留置を有用とする報告は多いが、TLH全例に留置する必要はないとされている。そこで当院は、3D-CT撮影による尿管変位の評価を行い、特にリスクが高い症例を選別し、術前に尿管ステントを留置することとした。その後の1年間で、良性疾患におけるTLHで尿管損傷は発生していない。

Total laparoscopic hysterectomy (TLH) is associated with a higher risk of ureteral injury than that observed with abdominal hysterectomy. We describe ureteral injury attributable to benign TLH in a 43-year-old woman with dysmenorrhea and hypermenorrhea. Magnetic resonance imaging revealed multiple leiomyoma, adenomyosis, and bilateral ovarian endometriotic cysts, and we performed TLH with bilateral salpingectomy and bilateral ovarian cystectomy. Intraoperatively, we observed severe adhesion-induced obliteration of Douglas' pouch. Results of blood tests performed on the 3rd postoperative day showed evidence of significant inflammation. The drainage volume from Douglas' pouch was >1000 mL/day, and the creatinine level in this fluid was 16 mg/dL; therefore, we suspected ureteral injury and diagnosed right-sided ureteral injury in this patient who underwent ureterocystoneostomy, 22 days after the initial operation. Between April 2015 and 2020, we performed TLH in 630 patients, among whom only two (0.32%) patients, including the patient described in this report, developed ureteral injury. Some authors recommend preoperative ureteral stent placement to prevent ureteral injury; however, ureteral stent placement is challenging in some patients. Therefore, we performed three-dimensional computed tomography to determine ureteral displacement and identify patients at a high risk of ureteral injury in whom preoperative ureteral stent placement is warranted.

キーワード：腹腔鏡下子宮全摘出術、尿管損傷、尿管ステント、3D-CT

Key words: total laparoscopic hysterectomy, ureteral injury, ureteral stent, 3D-CT

緒 言

腹腔鏡下子宮全摘出術（Total laparoscopic hysterectomy: TLH）は産婦人科領域における基本術式の一つであり、開腹手術と比較して傷が小さいこと、術

後疼痛が少ないこと、入院期間を短縮できること、などの利点から、近年増加傾向にある。しかしながら、TLHにおいて最も注意すべき合併症として尿管損傷があり、その頻度は開腹子宮全摘出術と比べて高いとされている¹⁾。TLHにおける尿管損傷の頻度は文献によって

異なり¹⁻³⁾，その背景には国ごと，施設ごとの手術の手術レベルが大きく関与している。本邦でもTLHにおける尿管損傷の報告は認めるものの⁴⁾，一般的な頻度と自施設を比較したものはない。尿管損傷の原因が自施設の手術手技レベルによるものかを明確にすることは重要であり，我々はその点に着目した。

尿管損傷を予防する方法として，術前に尿管ステントを留置しておくことは有効とされている⁵⁾⁶⁾。本邦でもTLH全例に尿管ステント留置を行っている施設⁷⁾⁸⁾はあるが，時間やコスト，留置に伴うリスク等を考慮すると，ある程度症例を選別する必要があると考える。子宮頸部筋腫や重症子宮内膜症などの存在により解剖学的に尿管の変位を来している場合は，特に尿管損傷のリスクが高いとされている⁹⁾が，これまでそれを可視化する方法がなかった。そこで我々は尿管の3D-CTを撮影し，尿管の変位を視覚的に評価することで，リスクが高い症例のみに術前に尿管ステントを留置することを新たに導入した。

本論文では当院で経験した良性疾患におけるTLHでの尿管損傷の症例を報告し，一般的な頻度のまとめと自施設との比較，さらには再発予防に向けた取り組みを検討したので報告する。

症 例

年齢：43歳 女性

主訴：月経困難症，過多月経

妊娠分娩歴：2妊2産（正常経陰分娩2回）

既往歴：なし

家族歴：父 高血圧，母・弟 腎臓病

現病歴：月経困難症と過多月経を主訴に近医を受診した。経陰超音波検査にて子宮筋腫と両側卵巣腫瘍を認め，精査加療目的に当院紹介となった。

診察所見：子宮可動性は高度不良，ダグラス窩に圧痛あり。

検査所見：

〈経陰超音波検査〉 子宮体部は12.1×7.4cm

〈血液検査〉 Hb 10.3 g/dL，CA19-9 28.2 U/mL，CA125 125.8 U/mL

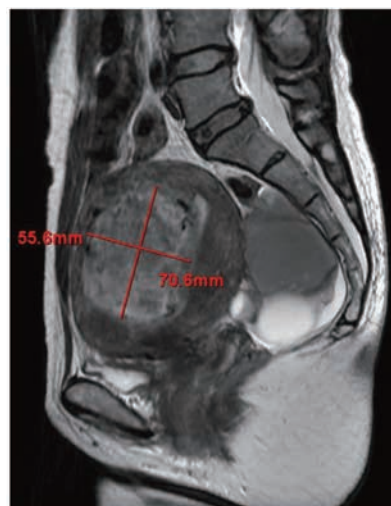
〈骨盤部造影MRI（図1）〉 最大7×6×6cm大の多発子宮筋腫，後壁子宮腺筋症，両側卵巣子宮内膜症性嚢胞（右6cm大，左5cm大）を認め，ダグラス窩閉鎖を疑う。

診断：多発子宮筋腫，子宮腺筋症，両側卵巣子宮内膜症性嚢胞

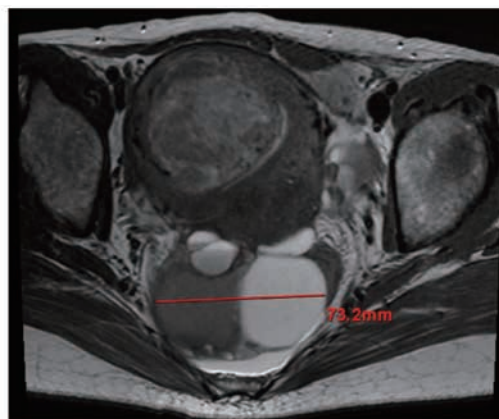
治療経過：

月経困難症，過多月経，貧血を認めることから手術適応と判断し，TLH + bilateral salpingectomy + ovarian cystectomyを施行した。直腸と子宮後壁は強固に癒着

しており，ダグラス窩に両側子宮内膜症性嚢胞がはまり込み，ダグラス窩は完全に閉鎖していた。左尿管は子宮内膜症の癒着のため，子宮体部に近接していたため，左膀胱子宮靱帯前層を処理し，子宮頸部から外側へ十分に遊離した。右尿管は左側ほど子宮に近接していないと判断し，通常の単純子宮全摘術の要領で右子宮傍結合織を処理した。剥離した両側尿管に十分な蠕動があることを確認して，ダグラス窩にドレーンを留置し，手術終了した。手術時間は3時間24分，出血量は620ml，revised-ASRMスコア92点：Ⅳ期であった。術後1日目の血液検査ではWBC 9870 / μ l，CRP 3.64 mg/dl，ドレーン排液量は1100 ml/日と多量であった。術後2日目にはドレーン排液量は600 ml/日に減少した。術後3日目の血液検査ではWBC 20740 / μ l，CRP 24.14 mg/dlと炎症反応が著明に上昇し，ドレーン排液量も1012 ml/日と増加した。尿管損傷を疑いドレーン排液中のクレアチンを測定したところ16 mg/dLと高く，逆行性膀胱尿管造影



矢状断



水平断

図1 骨盤部MRI（T2強調像）

最大7×6×6cm大の多発子宮筋腫，子宮腺筋症，両側卵巣子宮内膜症性嚢胞（右6cm大，左5cm大：上図は両側合わせて測定）を認め，ダグラス窩閉鎖を疑う。

(図2)と造影CT検査(図3)を行い、右下部尿管損傷と診断した。術後の手術ビデオの検証では、右側の膀胱剥離と仙骨子宮靱帯の処理が不十分な状態で、子宮傍結合組織の切離位置が基靱帯寄りになってしまったため、超音波凝固切開装置で右尿管を損傷した可能性が考えられた(図4)。セフェム系抗菌薬の投与を開始し、術後6日目までは37度台の発熱と腹部の反跳痛を認めていたが、術後7日目からは腹痛が軽減し、血液検査でも炎症反応(WBC 8170/μl, CRP 0.62 mg/dl)や腎機能(Cre 0.69 mg/dL, eGFR 73.1)は正常であった。右尿管ステント留置を試みたが困難であり、また右水腎症を認めないことから腎瘻造設も不可能であった。ダグラス窩に留置したドレーンや、腔断端から尿の排出が継続する状態のため、自然軽快は困難と判断し、術後22日目に開腹膀胱尿管新吻合術を施行した。術後経過は良好であり、術後12日目(TLHからは34日目)に退院した。

考 案

子宮全摘出術における尿管損傷の合併症の頻度は幅広く報告されている。Gilmour et al.¹⁰⁾によると、婦人科手術での尿管損傷の頻度は総じて1-2%であり、その2/3は術後に認識される。より大規模なコクラ



図2 逆行性膀胱尿管造影
右尿管下部で造影剤が腹腔内に漏出する。

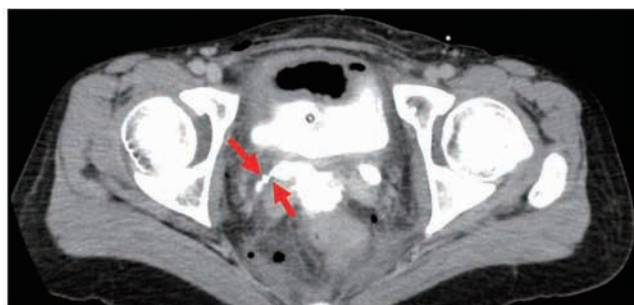


図3 造影CT
右尿管下端から造影剤が腹腔内に漏出している(矢印)。

ンレビュー¹⁾では、TLHにおける尿管損傷の頻度は、腹式子宮全摘出術の2.44倍とされている。その理由として、尿路付近の組織を過凝固止血することによる血流障害が、遅発性の壊死やダメージを起こす可能性がある⁹⁾。良性のTLHに限定すると、Tan-Kim et al.²⁾は尿管損傷の頻度は1.3%(46/3523)と報告している。近年本邦でも大規模な検討(3949例)が行われ³⁾、TLHの尿管損傷の頻度は0.35%であると報告された。このことから、世界各国と比較しても我が国は手術手技のレベルが高いことが推察された。

当院で施行した良性のTLHにおける尿管損傷の合併症に関して、後方視的に検討した。2015年4月から2020年4月までの5年間で、TLHを630例施行し、そのうち本症例を含む2例(0.32%)で尿管損傷を認めた。この頻度は前述の既報と比較しても高くなく、手術操作や指導体制といった問題よりも、症例の難治性に原因があると考えられた。特に尿管損傷のリスクが高い症例としては、子宮頸部筋腫や重症子宮内膜症など、尿管の走行に変位を生じていると考えられる状況が挙げられている⁹⁾。当院で尿管損傷をきたした2例は大型子宮筋腫や重症子宮内膜症の症例であり、子宮のサイズや癒着の存在により、尿管が変位していた可能性が考えられる。

尿管損傷を予防する方法として、術前の尿管ステント留置を有用とする報告は多く⁵⁾⁶⁾、発光式尿管カテーテルなど、より尿管の視認性を高める工夫も発表されている⁷⁾。一方でWood et al.¹¹⁾はTLH全例に尿管ステント留置の必要はないとしている。尿管損傷は発見が遅れるほど治療成績が悪く¹²⁾、術中に尿管損傷が発見できれば、適切な修復術が可能で合併症が少ないという報告¹³⁾もあることから、あらかじめ泌尿器科との緊密な連携をはかっておくという意味でも、尿管ステント留置は有用といえる。しかしながら、尿管ステントを留置していたにも関わらず尿管損傷を起こしてしまった症

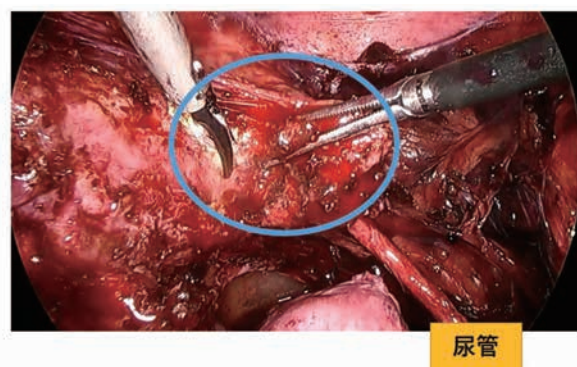


図4 右尿管損傷時の手術画像
右側の膀胱剥離と仙骨子宮靱帯の処理が不十分な状態で、子宮傍結合組織の切離位置が基靱帯寄りになってしまったため、超音波凝固切開装置で右尿管を損傷した可能性が考えられる。

例⁸⁾や尿管ステント留置に起因する血尿のために急性腎不全を発症した症例¹⁴⁾の報告もある。前者⁸⁾は尿管ステントを留置していることで、尿管損傷が起こるはずがないという思い込みから術中に尿管の確認を怠り、尿管ステントが途中で抜けていることに気が付かなかった例であり、注意が必要である。後者¹⁴⁾は尿管ステント挿入時のステントやガイドワイヤーによる尿管損傷あるいは術中の尿管とステント間での摩擦によって生じた凝血塊により尿管が閉塞し、急性腎不全を発症した例である。特に術後血栓予防のために抗凝固療法が行われている場合は、尿管閉塞をきたすほどの出血となることがあるため、血尿を認める場合はステントをしばらく留置して経過観察し、抗凝固療法の開始を遅らせるなどの工夫が必要である。婦人科手術における予防的尿管カテーテル留置の合併症の頻度についてはMerritt et al.¹⁵⁾が報告しているが、urinary tract infection (1.48%), acute renal failure (0.6%), uretero-vaginal fistulae (0.3%)と、その頻度は決して高くなく、ステント留置のメリットの方が上回ると考えられる。

これらの報告を検討し、当院では2020年6月からTLH全例に対して3D-CT(図5 A, B)を撮影し、術前に尿管ステント留置が必要な症例を選別することとした。腹部から骨盤部におけるCTの排泄相で造影し、尿管の3D構築を行う撮影方法であり、排泄性尿路造影と異なりCTのスライス断面をコマ送りにすることができるため、子宮と尿管の位置関係がより分かりやすい。尿管に変位がある症例や、内診で子宮可動性が高度に不良な症例等、特に尿管損傷のリスクが高いと予想される症例を総合的に評価し、術前に尿管ステント留置を行った。その結果、2020年6月からの1年間で89例の良性疾

患におけるTLHを行い、7例(7.9%)に術前に尿管ステントを留置し、尿管損傷の発生はなかった。尿管ステント留置症例が比較的少ないのは、尿管損傷のリスクが高いと判断した症例に対してTLHから開腹手術へ切り替えた症例があったためと推察される。

文 献

- 1) Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, J Mol BW, Kluivers KB. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; (8): CD003677.
- 2) Tan-Kim J, Menefee SA, Reinsch CS, O'Day CH, Bebachuk J, Kennedy JS, Whitcomb EL. Laparoscopic hysterectomy and urinary tract injury: Experience in a health maintenance organization. J Minim Invasive Gynecol 2015; 22(7): 1278-1286.
- 3) Taniguchi F, Wada-Hiraike O, Hirata T, Tajima H, Masuda H, Kitade M, Kumakiri J, Uchiide I, Saito J, Kurose K, Takeshita T, Harada T. A nationwide survey on gynecologic endoscopic surgery in Japan, 2014-2016. J Obstet Gynaecol Res 2018; 44 (11): 2067-2076.
- 4) 奥村昌央, 森井章裕, 桐山正人. 腹腔鏡下子宮全摘出術による医原性尿管損傷の3例. 日泌尿会誌 2019; 110(2): 138-143.
- 5) Shirk GJ, Johns A, Redwine DB. Complications of laparoscopic surgery: how to avoid them and how to repair them. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13:

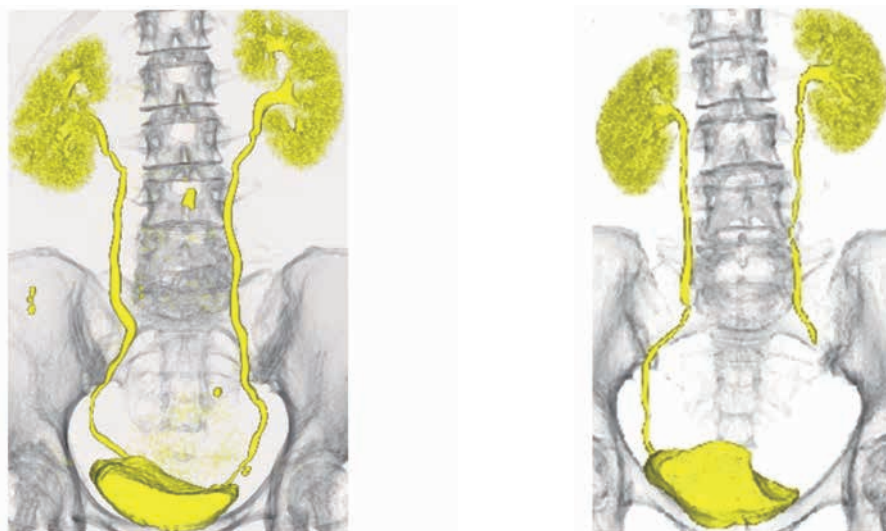


図5 3D-CT

A, 腎臓, 尿管, 膀胱が描出されている。尿管変位は認めない。

B, 左尿管下部から膀胱までが描出されておらず、膀胱左側も圧排されている。左尿管変位を疑う所見である。

352-359.

- 6) Park JH, Park JW, Song K, Jo MK. Ureteral injury in gynecologic surgery: a 5-year review in a community hospital. *Korean J Urol* 2012; 53(2): 120-125.
- 7) 松野孝幸, 山代美和子, 角田郁夫, 木下哲郎, 川口英佑. 尿管損傷予防のため発光式尿管カテーテルを用いて全腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した1例. *日大医学雑誌* 2021; 80(3): 115-119.
- 8) 高橋伸卓, 坂口健一郎. 術前に尿管ステントを留置するも, 尿管損傷を発生したTLH 1症例. *日産婦内視鏡会誌* 2014; 30(1): 199-202.
- 9) Janssen PF, Brolmann HAM, Huirne JAF. Causes and prevention of laparoscopic ureter injuries: an analysis of 31 cases during laparoscopic hysterectomy in the Netherlands. *Surg Endosc* 2013; 27(3): 946-956.
- 10) Gilmour DT, Dwyer PL, Carey MP. Lower urinary tract injury during gynecologic surgery and its detection by intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 883-889.
- 11) Wood EC, Maher P, Pelosi MA. Routine use of ureteric catheters at laparoscopic hysterectomy may cause unnecessary complications. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(3): 393-397.
- 12) 松村善昭, 家村友輔, 福井真二, 影林頼明, 三馬省二. 医原性尿路損傷に対する尿路修復術の検討. *泌尿器科紀要* 2018; 64: 95-99.
- 13) Durrani SN, Rehman AU, Khan S, Ullah H, Khan MK, Ullah A. Ureteral trauma during open surgery: aetiology, presentation and management. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2013; 25: 86-89.
- 14) 井吹ゆき, 藤井由紀子, 佐近普子, 西澤千津恵, 森篤. 腹腔鏡下広汎子宮全摘術の予防的尿管ステント留置に起因する血尿のために急性腎不全を発症した1例. *日産婦内視鏡会誌* 2020; 36(2): 268-271.
- 15) Merritt AJ, Crosbie EJ, Charova J, Achiampong J, Zommere I, Winter-Roach B, Slade RJ. Prophylactic pre-operative bilateral ureteric catheters for major gynaecological surgery. *Gynecol Obstet* 2013; 288: 1061-1066.

【連絡先】

齋藤 光

島根大学医学部附属病院産科婦人科

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1

電話: 0853-20-2268 FAX: 0853-20-2264

E-mail: h.saito@med.shimane-u.ac.jp

当院での子宮頸部筋腫に対する子宮全摘術における腹腔鏡手術と開腹手術の比較検討

駒水 達哉・横山 幹文・井上 奈美・吉里 美慧・矢野 晶子
高杉 篤志・信田 絢美・青石 優子・梶原 涼子・栗原 秀一・本田 直利

松山赤十字病院 産婦人科

Laparoscopic vs. open hysterectomy for cervical myoma: A comparative study at our hospital

Tatsuya Komamizu・Motofumi Yokoyama・Nami Inoue・Misato Yoshizato・Akiko Yano
Atsushi Takasugi・Ayami Shinoda・Yuko Aoishi・Ryouko Kajiwara・Shuichi Kurihara・Naotoshi Honda

Department of Obstetrics and Gynecology, Matsuyama Red Cross Hospital

過去21年間に当院で施行した子宮頸部筋腫に対する子宮全摘術を検討した。対象期間は2000年1月1日から2021年9月30日までとし、腹腔鏡手術11例（以下腹腔鏡群）及び開腹手術5例（以下開腹群）で診療録より後方視的に検討した。検討項目は年齢、経産回数、GnRHa投与前後の最大筋腫径、出血量、手術時間、摘出子宮重量、術中術後合併症、腹腔鏡群での尿管ステント挿入の有無、開腹移行の有無とした。またGnRHa投与後にMRI検査を施行した症例の推定子宮重量を求め摘出子宮重量との相関について検討した。腹腔鏡群と開腹群で上記の各検討項目の中央値（最小値-最大値）p値を下記に示した。年齢、経産回数に有意差はなかった。GnRHa投与前最大筋腫径は腹腔鏡群108mm (78-137) vs開腹群167mm (100-220) $p=0.03$, GnRHa投与後最大筋腫径は腹腔鏡群98mm (73-130) vs開腹群136mm (90-184) $p=0.02$ で腹腔鏡群が有意に小さかった。出血量は腹腔鏡群219mL (少量-850) vs開腹群572mL (389-3845) $p=0.02$ で腹腔鏡群が有意に少なかった。手術時間は腹腔鏡群278分 (100-364) vs開腹群220分 (157-303) $p=0.26$ で有意差はなかった。摘出子宮重量は腹腔鏡群450g (247-623) vs開腹群1350g (462-1816) $p=0.02$ で腹腔鏡群が有意に小さかった。術中合併症及び開腹移行症例はなかった。GnRHa投与後にMRI検査を施行した7例の推定子宮重量と摘出子宮重量の相関係数は $r=0.97$ であり良好な相関を認めた。摘出子宮重量の中央値は開腹群1356g, 腹腔鏡群450gであり、腹腔鏡群の最大値が623gであったことから、術前推定子宮重量が600g程度であれば子宮頸部筋腫に対して腹腔鏡下子宮全摘術は可能と考えられた。

We compared laparoscopic hysterectomy (11 patients, LH group) and open hysterectomy (5 patients, open group) for cervical fibroids between January 2000 and September 2021. Outcome measures included the maximum fibroid diameter, estimated blood loss, operative time, uterine weight, operative complications, and laparotomy conversion rates. The median diameter of the largest fibroid was 108 mm (78-137) in the LH vs. 167 mm (100-220) in the open group before gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRHa) administration and 98 mm (73-130) in the LH vs. 136 mm (90-184) in the open group after GnRHa administration. The median estimated blood loss was 219 mL (negligible-850) in the LH vs. 572 mL (389-3845) in the open group (significantly lesser blood loss in the LH group). The median operative time was 278 min (100-364) in the LH vs. 220 min (157-303) in the open group, without significant intergroup differences. The median uterine weight was 450 g (247-623) in the LH vs. 1350 g (462-1816) in the open group (significantly lower weight in the LH group). No operative complications or conversion to laparotomy was observed. Laparoscopic hysterectomy may be feasible for cervical fibroids after uterine weight reduction to approximately 600 g.

キーワード：子宮筋腫, 子宮頸部筋腫, 子宮全摘術, 腹腔鏡手術, 腹腔鏡下子宮全摘術

Key words: cervical myoma, laparoscopic hysterectomy

緒 言

近年、子宮筋腫に対する手術療法として腹腔鏡下子宮全摘術が幅広く行われるようになった。しかしながら子宮筋腫の大きさ、部位あるいは同時に存在する骨盤深部子宮内膜症などによる骨盤内癒着が存在すると腹腔鏡手

術が困難な場合がある。中でも子宮頸部に筋腫がある場合は子宮動静脈、尿管などの後腹膜腔の諸構造の偏位、子宮可動性の低下、腔壁の伸展や延長を来し、手術手技が困難になることが多い。当院ではGnRHアゴニストあるいはアンタゴニスト（GnRHa）投与、子宮動脈本幹処理、子宮頸部筋腫核出、必要に応じて尿管ステント挿

入の手技を組み合わせで子宮頸部筋腫に対して腹腔鏡下子宮全摘術を施行してきた。当院では腹腔鏡下子宮全摘術の適応を拡大してきた25年間の過程で、子宮頸部筋腫に対する術式選択は主に担当する術者の基準で行われていた。そこで子宮頸部筋腫に対する腹腔鏡手術の適応基準を明らかにするために、過去21年間に当院で施行した子宮頸部筋腫に対する子宮全摘術での腹腔鏡手術と開腹手術を比較検討したので報告する。

方 法

2000年1月1日から2021年9月30日までに子宮頸部筋腫に対して子宮全摘術を施行した腹腔鏡手術11例（以下、腹腔鏡群）及び開腹手術5例（以下、開腹群）を対象とした。年齢、経産回数、GnRHa投与前・後最大筋腫径、出血量、手術時間、摘出子宮重量、合併症、腹腔鏡手術で尿管ステント挿入の有無、開腹手術への移行の有無の項目について、診療録記事より抽出し、後方視的に検討した。また腹腔鏡群11例のうち尿管ステント挿入した症例は5例であった。ステント挿入群（5例）とステント未挿入群（6例）に分けて、GnRHa投与前後の最大筋腫径、出血量、手術時間、術後合併症を検討した。統計解析はソフトウェアとしてEZR¹⁾を用いて、Mann-Whitney U 検定を行い、p値0.05以下を有意差ありと定義した。さらにGnRHa投与後にMRI検査を施行した症例については推定子宮重量を求め、摘出子宮重量

とのPearsonの積率相関係数を検討した。推定子宮重量は Y : 推定子宮重量 (g), $X = a \times b \times c$ {a: MRI矢状断像にて子宮体部頂点から外子宮口までの距離 (cm), b: MRI横断像で子宮断面の最大長径 (cm), c: MRI横断像でbと垂直に交わる長径 (cm)}, として $Y = 0.503X - 35.9$ の計算式で推定した²⁾。尚、本研究は当院の院内医療倫理委員会審査（承認番号：931）での承認を得た。

成 績

当科で対象期間に子宮頸部筋腫に対して子宮全摘術を施行した症例は16例（表1）で、内訳は腹腔鏡群11例、開腹群5例であった。術式は担当する術者の基準で選択されていた。腹腔鏡群と開腹群で各検討項目の中央値ならびに最小値、最大値、p値を示した（表2 A）。以下の各検討項目の中央値のみを示した。GnRHa投与前の最大筋腫径は腹腔鏡群108mm、開腹群167mm ($p = 0.03$)で腹腔鏡群が有意に小さかった。GnRHa投与後の最大筋腫径は腹腔鏡群98mm、開腹群136mm ($p = 0.02$)で腹腔鏡群が有意に小さかった。出血量は腹腔鏡群219mL、開腹群572mL ($p = 0.02$)で腹腔鏡群が有意に少なかった。手術時間に有意差はなかった。子宮重量は腹腔鏡群450g、開腹群1350g ($p = 0.02$)で腹腔鏡群が有意に小さかった。両群ともに術中合併症はなかったが、術後合併症として腹腔鏡群で肝機能障害を1例、低髄液圧症候群を1例、尿管狭窄を1例、開腹群で肝機能障

表1 当院で子宮頸部筋腫に対して子宮全摘術を施行した症例の内訳

	年齢	経妊経産回数	GnRHa前最大筋腫径 (mm)	GnRHa後最大筋腫径 (mm)	出血量 (mL)	手術時間 (min)	子宮重量 (g)	手術合併症
腹腔鏡手術 (尿管ステントあり)	49	G3P2	80	-	197	300	623	尿管狭窄 (加療なし)
	49	G3P2	113	80	220	335	450	なし
	49	G3P2	90	73	210	303	310	なし
	43	G4P3	108	120	850	249	450	なし
	44	G0P0	88	84	少量	278	446	なし
腹腔鏡手術 (尿管ステントなし)	47	G3P3	130	130	219	326	579	なし
	44	G2P2	108	96	644	265	不明	なし
	49	G1P1	120	100	370	241	540	なし
	47	G0P0	78	78	少量	100	247	なし
	42	G1P0	137	122	173	264	540	なし
	49	G2P2	130	123	307	364	不明	なし
開腹手術	50	G2P2	220	136	3076	300	1816	なし
	47	G3P3	134	134	572	197	1291	なし
	49	G3P3	100	90	389	157	462	なし
	47	G0P0	167	184	409	303	1459	なし
	51	G2P2	180	170	3845	220	1350	なし

害を1例認めた。腹腔鏡手術から開腹手術へ移行した症例はなかった。また、腹腔鏡群でGnRHa投与前後の最大筋腫径の中央値を比較したところGnRHa投与前は108mm, GnRHa投与後は98mm ($p=0.48$) で有意差を認めなかったが、縮小傾向であった。さらに、腹腔鏡群で尿管ステント挿入の有無に関して、GnRHa投与前・後とも最大筋腫径の中央値は尿管ステントの有無で有意差を認めなかった。出血量、手術時間、術後合併症も有意差はなかった(表2B)。

さらにGnRHa投与後にMRI検査を施行した7例について推定子宮重量と摘出子宮重量の相関係数は $r=0.97$ であり、良好な相関を認めた(図1)。

実際に当院で子宮頸部筋腫に対してGnRHa投与、尿管ステント挿入、子宮動脈本幹処理、子宮頸部筋腫核出

の手技を組み合わせる子宮頸部筋腫に対して腹腔鏡下子宮全摘術を施行した症例を提示する。

症 例

患者：44歳 0妊0産

既往歴：特記事項なし

現病歴：下腹部痛と発熱を主訴に前医を受診した。子宮頸部筋腫(63×40×48mm)を含む多発子宮筋腫及び両側卵巣子宮内膜症性嚢胞を認めたが手術加療の希望なく経過観察となった。14ヶ月後に頸部筋腫は88×80×84mmに増大し、手術加療の方針とした(図2)。

術前経過：GnRHアンタゴニストを4ヶ月投与したが、子宮頸部筋腫は縮小しなかった。子宮の大きさは104×112×84mm、頸部筋腫の大きさは84×74×77mm、推定

表2A 当院で子宮頸部筋腫に対して子宮全摘術を施行した症例の結果

	年齢	経産回数	GnRHa前 最大筋腫径 (mm)	GnRHa後 最大筋腫径 (mm)	出血量 (ml)	手術時間 (min)	摘出 子宮重量 (g)	手術操作に よる 術後合併症	開腹術へ 移行
腹腔鏡手術 (n=11)	47 (42-49)	未産 n=8 経産 n=3	108 (78-137)	98 (78-130)	219 (少量-850)	278 (100-364)	450 (247-623)	尿管狭窄 1例	なし
開腹手術 (n=5)	49 (47-51)	未産 n=4 経産 n=1	167 (100-220)	136 (90-184)	572 (389-3076)	220 (157-303)	1350 (462-1816)	なし	-
			$p=0.03$	$p=0.02$	$p=0.02$	$p=0.26$	$p=0.02$		

※年齢、GnRHa投与最大筋腫径、出血量、手術時間、摘出子宮重量について、上段に中央値、下段に(最小値-最大値)を記載

表2B 腹腔鏡手術症例のみの結果

	年齢	経産回数	GnRHa前 最大筋腫径 (mm)	GnRHa後 最大筋腫径 (mm)	出血量 (ml)	手術時間 (min)	摘出 子宮重量 (g)	手術操作に よる 術後合併症
ステント あり (n=5)	49 (43-49)	未産 n=4 経産 n=1	90 (80-113)	82 (73-120)	210 (少量-850)	300 (249-335)	450 (310-623)	尿管狭窄 1例
ステント なし (n=6)	47 (42-49)	未産 n=4 経産 n=2	125 (78-137)	111 (78-130)	263 (少量-644)	264.5 (100-364)	540 (247-579)	なし
			$p=0.14$	$p=0.17$	$p=0.86$	$p=0.54$	$p=0.71$	

※年齢、GnRHa投与最大筋腫径、出血量、手術時間、摘出子宮重量について、上段に中央値、下段に(最小値-最大値)を記載

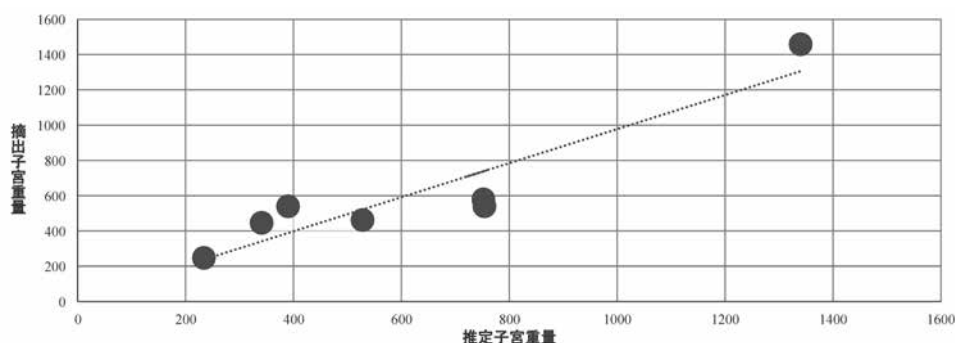


図1 当院の頸部筋腫における推定子宮重量と摘出子宮重量の相関

子宮重量は492gであった。

術中所見：主な手順及び所見を以下に示す。

1. 硬膜外麻酔併用全身麻酔下で泌尿器科医師により両側尿管ステントを挿入した。
2. ポート配置は4孔式パラレル法とした。
3. 腹腔内所見：子宮頸部前壁内に子宮頸部筋腫70mm大、子宮後壁に筋層内筋腫40mm大、子宮底部に漿膜下筋腫20mm大をそれぞれ認めた（図3a）。上行結腸、大網が右骨盤壁に癒着し、S状結腸が左子宮広間膜広葉、左骨盤漏斗靱帯に癒着していた。両側卵巣の内膜症性病変は明らかではなかった。
4. 側方アプローチで後腹膜腔を展開した。右子宮広間膜後葉を展開し、ステントを挿入した尿管、右側臍靱帯、右子宮動脈を同定し、右子宮動脈本幹を結紮した。右上部靱帯を処理した。（右側は卵巣温存）左上部靱帯を処理し（左側は付属器切除）、右側同様に左子宮動脈本幹を結紮した（図3b）。
5. 膀胱子宮窩腹膜を切開し、膀胱を尾側へ腔前壁から剥離した。
6. 可能な範囲で両側基靱帯組織を頸部外縁から切離した。
7. 子宮頸部筋腫のカプセルを切開し、子宮頸部筋腫を核出した（図4a）。
8. 腔パイプを挿入した。菲薄化した核出後の頸部前壁

は一部穿破しており（図4b）、同部位より縦切開を行い、腔内腔を視認後、腔管の切開ラインを確認した。基靱帯を含む傍子宮結合組織の処理を追加し腔管を切断した。

9. 子宮及び核出した頸部筋腫を経腔的に細切し回収した後、腔断端を縫合した（図4c）。

10. 腔断端腹膜を縫合し、腹膜欠損部にアドスプレー®を散布した。

手術時間は278分、出血量は少量、摘出子宮重量は446gであった。術中合併症はなかった。

術後経過：合併症なく術後経過は良好で、術後4日目に退院となった。

考 案

腹腔鏡下子宮全摘術は1989年にReich et al. により初めて報告され³⁾、以後低侵襲な手術として国内外の多くの施設で行われている。しかし子宮の大きさや筋腫の位置及び骨盤深部子宮内膜症の合併の有無などにより、その難易度は異なっている。中でも子宮頸部に筋腫がある場合は術野確保が困難となり、さらに解剖学的偏位により臓器損傷や出血のリスクが高くなる。腹腔鏡下子宮全摘術のなかでも、骨盤深部子宮内膜症を合併した子宮全摘とともに、良性疾患では難易度が高い術式である。子宮頸部筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘術についての報告

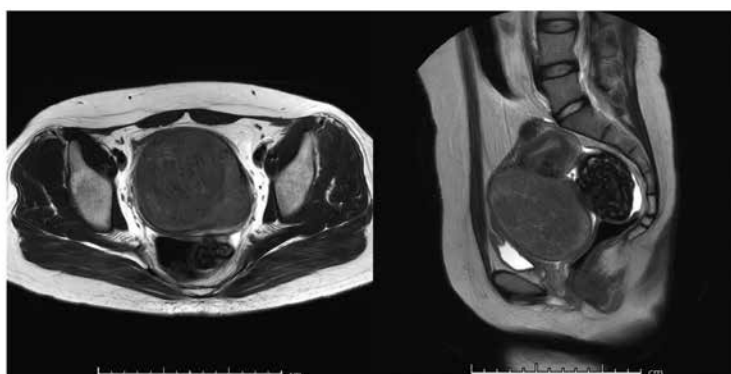


図2 当院初診時のMRI所見（T2強調像）
子宮頸部前壁に80mm大の頸部筋腫及び子宮後壁に60mm大の漿膜下筋腫を認める。

表3 子宮頸部筋腫に対する腹腔鏡手術の報告

文献	手技に関する記載
横山ら ⁴⁾	GnRHa投与、尿管ステント、子宮動脈本幹処理、筋腫核出
蔵盛ら ⁵⁾	子宮動脈本幹処理、逆行性アプローチでの頸部側方～後方の処理
藤原ら ⁶⁾	子宮動脈本幹処理、筋腫半核出/核出
Patel P. et al ⁷⁾	GnRHa投与、筋腫核出、尿管ステント、子宮牽引用のポート追加
Nakayama K. et al ⁸⁾	膀胱子宮靱帯前層の処理、術者の立ち位置を工夫
斎藤ら ⁹⁾	子宮動脈本幹処理、自在鉤での腔切開ラインの同定
望月ら ¹⁰⁾	GnRHa投与、尿管ステント、子宮動脈本幹処理、自在鉤での腔切開ラインの同定
山本ら ¹¹⁾	尿管ステント、子宮動脈本幹処理、Vagiパイプによる子宮の押し上げ、消息子を併用した腔切開ラインの同定
野添ら ¹²⁾	子宮動脈本幹処理、筋腫核出
Isidera Y. et al ¹³⁾	逆行性アプローチでの頸部側方～後方の処理、自在鉤での腔切開ラインの同定

をまとめた⁴⁾⁻¹³⁾(表3)。2004年以降、子宮頸部筋腫の全核出あるいは一部核出により、子宮頸部筋腫に伴う解剖学的偏位が是正され術野展開や処理が可能になると報告された^{4) 6) 7) 12)}。一方2014年以降、筋腫核出を行わない場合は早い段階で膈前壁を切開し、頸部を膈内腔側から確認しつつ頸部側方～後方の傍子宮結合織の処理を行う方法^{5) 13)}やその他自在鉤を利用した膈切開ラインの同定など様々な工夫⁸⁾⁻¹¹⁾が報告された。当院では子宮頸部筋腫に対して、子宮筋腫を縮小させるために

GnRHa投与すること、子宮への血流を減少させ出血を抑えるために子宮動脈本幹を処理すること、頸部の解剖学的偏位を是正するために筋腫核出をすること、尿管位置を把握しやすくするために術者の判断で尿管ステントを挿入することにより腹腔鏡手術による子宮全摘術を施行している。尿管ステント挿入群と未挿入群でGnRHa投与後最大筋腫径に有意差はなかったことから、術前の手術難易度評価はほぼ同等と考えられ、手術時間及び出血量に有意差を認めなかった(表2B)ため、尿管ステ

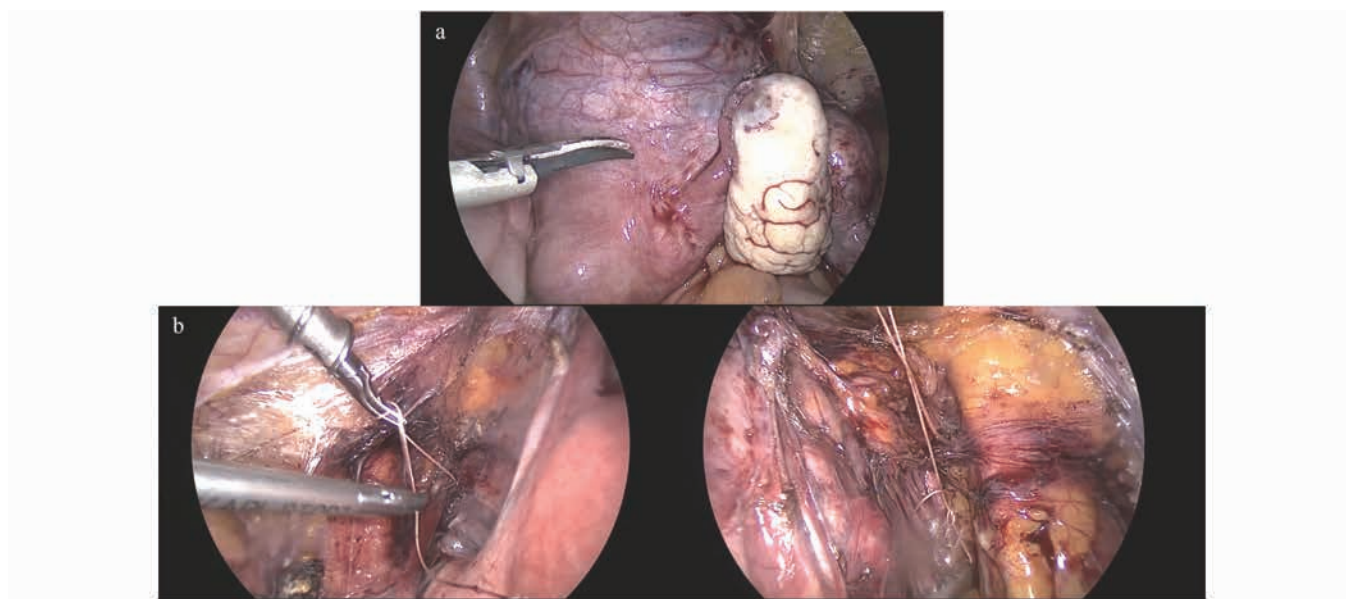


図3

- a 腹腔内所見：子宮頸部前壁に筋腫を認めた
b 両側子宮動脈本幹を結紮した

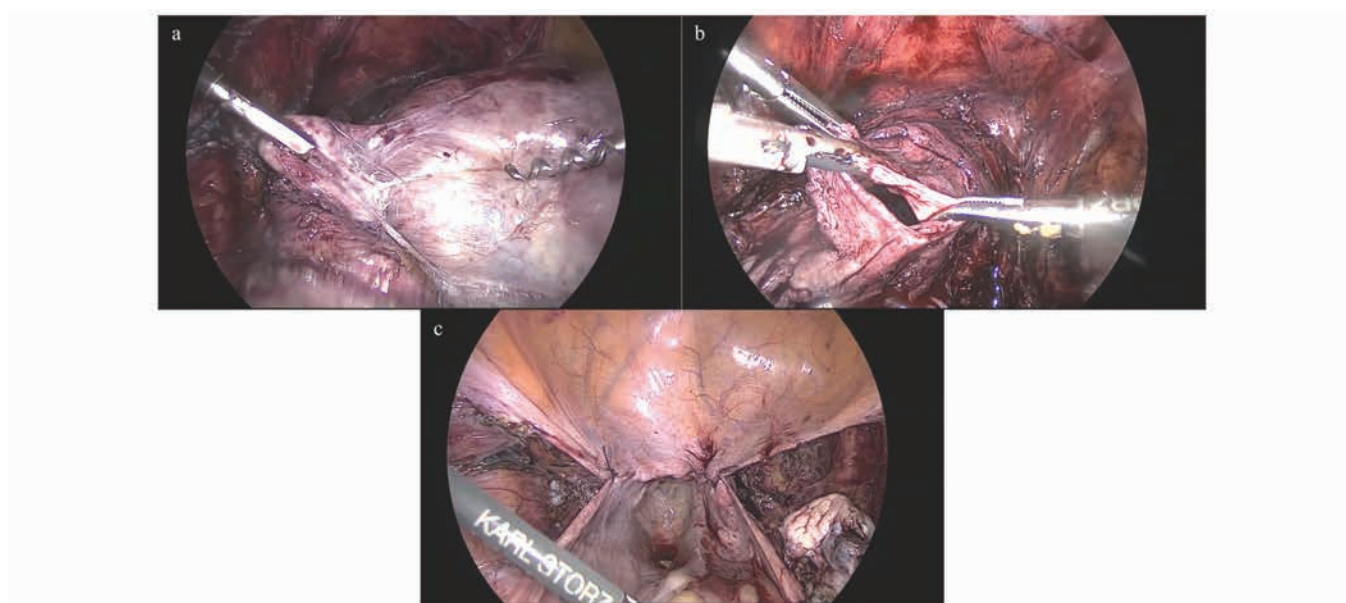


図4

- a 子宮頸部筋腫を核出した
b 核出後の子宮頸部前壁は菲薄化しており一部破綻していた
c 手術終了時の骨盤内所見

ントの挿入は術者の方針に委ねても問題ないと思われる。

また、術後合併症について肝機能障害や低髄液圧症候群は抗菌薬投与あるいは麻酔によるものと思われ、手術操作による合併症は腹腔鏡手術群で尿管ステント挿入した症例に尿管狭窄が1例認められた。この尿管狭窄症例は加療なく経過観察のみで消失した。

さらに腹腔鏡手術の適応については術前評価、特に子宮重量の評価を十分に行う必要がある。術前評価の要点は腹腔鏡手術での摘出可能な子宮重量の推定が重要であると考えられた。今回用いた推定式を後方視的に今回の症例に適用すると良好な相関を認めた(図1)ことから、術前にこの推定式を用いて子宮重量を推定することが可能と考えられた。術前の推定子宮重量を基に開腹手術あるいは腹腔鏡手術かの術式選択に有用と考えられた。

今回の検討では開腹群での子宮重量の中央値は1356gであること、腹腔鏡群での子宮重量の中央値は450gであること及びその最大値は623gであったことから、GnRHa投与により推定子宮重量が600g程度まで縮小できていれば腹腔鏡手術による子宮全摘術が可能であることが示唆された。当然のことながら、手術の完遂度は術者の技量に依存することになるため、日本産科婦人科内視鏡学会の技術認定取得及び腹腔鏡下子宮全摘術の十分な経験を積んだ上で、熟練した指導医のもとで行うことが重要である。患者にとって、より低侵襲で安全な術式を提供することは産婦人科医にとって重要な使命であるため、術前評価を十分行った上で腹腔鏡手術、開腹手術を選択する事が必要である。

結 論

当院での過去21年間にわたる子宮頸部筋腫に対する子宮全摘術について腹腔鏡手術と開腹手術を比較検討した。GnRHa投与により、推定子宮重量が600g程度まで縮小できれば、子宮動脈本幹処理、子宮頸部筋腫核出の手法を組み合わせることで、開腹手術を選択せずに、腹腔鏡手術が可能であると考えられた。

文 献

- 1) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452-458.
- 2) 飛梅孝子, 梅本雅彦, 小谷泰史, 塩田充, 星合昊. 子宮筋腫の術前子宮重量推定に関する検討. 日産婦内視鏡会誌 2008; 24: 213-217.
- 3) Reich H, Decaprio J, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. Journal of Gynecologic Surgery 1989; 5: 213-216.

- 4) 横山幹文, 小金丸泰子, 北條哲史, 梅崎美奈, 城戸裕子. 子宮頸部筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘術〜当科での術式. 日産婦内視鏡会誌 2004; 20: 203-207.
- 5) 蔵盛理保子, 松本貴, 橋本佳子, 佐伯愛, 奥久人, 久野敦, 伊熊健一郎. 子宮頸部が不明瞭な症例やダグラス窩高度癒着症例における逆行性アプローチ法の手術手技とその有用性について. 日産婦内視鏡会誌 2011; 27: 272-277.
- 6) 藤原和子, 長瀬瞳子, 海老沢桂子, 羽田智則, 太田啓明, 梅村康太, 金尾祐之, 安藤正明. 難症例でTLHを安全に完遂する方法. 日産婦内視鏡会誌 2012; 128: 448-452.
- 7) Pravin Patel, Manish Banker, Sujal Munshi, Aditi Bhalla. Handling cervical myomas. J Gynecol Endosc Surg 2011; 2: 30-32.
- 8) Nakayama K, Tsukao M, Ishikawa M, Ishibashi T, Nakamura K, Sanuki K, Yamashita H, Ono R, Minamoto T, Kyo S. Total laparoscopic hysterectomy for large uterine cervical myoma. Mol Clin Oncol 2017; 16: 655-660.
- 9) 齋藤将也, 柳下玲子, 田島泰宏, 櫻井信行. 腔部に発育した子宮頸部筋腫に対して腹腔鏡下子宮全摘術を安全に施行し得た1例. 東京産婦会誌 2017; 66: 510-517.
- 10) 望月亜矢子, 飯田智子, 川西智子, 平井強. 子宮頸部筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘術の初期経験. 静岡産科婦人科学会雑誌 2017; 6: 60-66.
- 11) 山本憲子, 小堀宏之, 熊切優子, 荻原聖子, 加藤紀子, 村上圭祐, 北出真理. 子宮頸部筋腫に対する全腹腔鏡下子宮全摘術の手術戦略. 日産婦内視鏡会誌 2018; 34: 165-170.
- 12) 野添大輔, 田上和磨, 前川純子, 菅原登, 加賀敬子. 子宮後壁頸部筋腫に対して筋腫核出術を併用した腹腔鏡下子宮全摘術の考察. 岩手県立病院医学会雑誌 2020; 60: 78-82, 87-88.
- 13) Ishidera Y, Furugori M, Wakabayashi R, Shigeta H, Yoshida H. Total laparoscopic hysterectomy for anterior cervical myoma: Possible significance of presurgical assessment by magnetic resonance imaging. Gynecology and Minimally Invasive Therapy 2021; 10: 61-64.

【連絡先】

駒水 達哉
松山赤十字病院産婦人科
〒790-8524 愛媛県松山市文京町1番地
電話: 089-924-1111 FAX: 089-922-6892
E-mail: komamin48@yahoo.co.jp

婦人科がん骨転移の2例

平野 章世・小西 晴久・益野 麻由・藤本 英夫

市立三次中央病院 産婦人科

Bone metastasis of gynecologic cancer: Two case reports

Fumiyo Hirano・Haruhisa Konishi・Mayu Masuno・Hideo Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

婦人科がんにおいて骨転移は比較的稀な病態といえる。今回我々は、発見の契機や症状が異なる骨転移2例を経験したので報告する。【症例1】62歳、2妊2産、PS 0。子宮平滑筋肉腫IVB期T3bN1M1。8回にわたる再発治療（手術療法、化学療法、放射線治療）を繰り返し、初回治療から4年10ヶ月経過した時点で、肝S6および多発肺転移を認めるも無症状にて経過観察中であった。フォローアップのFDG-PET/CTにて第4腰椎転移の新規病変あり、その他の病変に変化はなかった。放射線治療（30Gy/10Fr）終了後8ヶ月現在、無症状でデノスマブを投与継続中である。【症例2】63歳、2妊2産、PS 0。卵巣癌IVB期T2bNxM1、混合癌（漿液性癌/明細胞癌）に対して初回治療（術前化学療法、手術、術後化学療法）終了後1年1ヶ月後に傍大動脈リンパ節および肺転移再発を認めた。手術にて完全摘出し、パクリタキセルとカルボプラチンによる化学療法4サイクル後にカルボプラチンアレルギーを認め、オラパリブによる維持療法を開始した。維持療法開始1年7ヶ月後、左上腕部痛および左手指のしびれが出現しMRIにて第7頸椎転移再発を認めた。その他の再発病変は認めなかった。神経症状があるため診断翌日より放射線治療（30Gy/10Fr）を開始した。化学療法（パクリタキセル、シスプラチン、ペバシズマブ）およびデノスマブを投与し、治療8ヶ月現在、症状は軽快傾向である。骨転移は稀な病態であるが、早急な治療が望ましい場合があり、また分子標的薬などの治療の発展に伴い増加傾向で今後再発形式が変化してくる可能性もある。より個々の患者に沿った対応が必要である。

Bone metastasis rarely occurs in patients with gynecological cancers. Here, we report two patients with bone metastasis. Case 1: A 62-year-old woman was diagnosed with uterine leiomyosarcoma stage IVB (T3bN1M1). Eight recurrent treatments were administered. Metastases were found in the liver and lungs 4 years and 10 months after the initial treatment; however, the patient was asymptomatic. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography examination during follow-up revealed new bone metastasis in the L4 spine. The patient remained asymptomatic and was treated with radiation therapy. Case 2: A 63-year-old woman was diagnosed with stage IVB ovarian cancer (T2bNXM1). After the initial treatment, surgical resection was performed as treatment for paratracheal lymph node and pulmonary metastases. After four cycles of chemotherapy, maintenance therapy with olaparib was initiated. One year and seven months later, the patient developed pain in the left upper arm and numbness in the left fingers; magnetic resonance imaging showed recurrence of metastasis in the C7 spine. Radiotherapy was initiated the day after diagnosis. The patient's symptoms tended to improve after receiving chemotherapy and denosumab. Although bone metastasis rarely occurs, prompt treatment is desirable. Moreover, owing to the development of therapies such as molecular targeted drugs, the number of patients who develop bone metastasis is increasing, and the mode of recurrence may change. Therefore, a more individualized approach should be adopted.

キーワード：骨転移，婦人科がん，放射線治療，デノスマブ

Key words：bone metastasis, gynecologic cancer, radiation therapy, denosumab

緒 言

骨は、がんの転移の好発部位であり、前立腺がん、乳がん、肺がんにおいて頻度が高いことが知られているが、婦人科がんにおいて骨転移は稀な病態である。骨転移の治療目標は、骨転移をコントロールし、骨痛、病的骨折などにより著しく低下しうる患者のQOLを維持することである。また、神経麻痺などにより早急な治療が望ましい場合もある。今回我々は、当科において発見の

契機や症状が異なる婦人科がんの骨転移2例を経験したので報告する。

症 例 1

患 者：62歳 PS 0
月経・妊娠分娩歴：2妊2産 閉経48歳
既往歴：胃潰瘍、皮膚炎
家族歴：特記事項なし
診 断：子宮平滑筋肉腫IVB期T3bN1M1

経過：

初回治療として、子宮全摘出術+両側付属器摘出術+大網部分切除術を行い、病理組織学検査で子宮平滑筋肉腫の診断であった。初回手術から1ヶ月半後に、肝臓S6転移に対して肝後区域切除を施行し、病理組織学検査は平滑筋肉腫であったため、子宮平滑筋肉腫IVB期と診断した。その後4年10ヶ月の間に、肺、腹膜、肝臓、右副腎、S状結腸腸間膜、大網に対して8回にわたる再発治療（手術療法、化学療法、放射線治療）を繰り返した。直近は大網病変に対する手術を4ヶ月前に施行した。増大なく経過している多発肺病変や肝転移の治療効果および再発病変の検索に対して撮影したFDG-PET/CTで第4腰椎転移の新規病変を認めた（図1）。臨床症状は認めなかった。その他の病変に変化は認めなかった。診断翌週より放射線治療（30Gy/10Fr）、デノスマブ投与を開始した。治療後4ヶ月での造影CTにおいて、骨転移病変は増大なく経過していたが（図2）、肝臓の新規病変出現のため放射線治療終了4ヶ月後よりbest supportive care（BSC）の方針となった。放射線治療終了から8ヶ月現在、無症状で経過している。

症 例 2

患 者：63歳 PS 0

月経・妊娠分娩歴：2妊2産 閉経52歳

既往歴：55歳 子宮脱に対して腔式子宮全摘出術、前後
腔壁形成術

55歳 膝粘液産生腫瘍に対して膝尾部切除術

家族歴：特記事項なし

診 断：卵巣癌IVB期T2bNxM1、混合癌（漿液性癌/明
細胞癌）

経過：

初回治療として、術前化学療法（dose dense TC療法（パクリタキセル80mg/m² day 1, 8, 15, q3w, カルボプラチンAUC 5day 1）を3サイクル後、両側付属器摘出術+直腸定位前方切除術+大網部分切除術を施行し、完全摘出した。病理組織学検査では、混合癌（漿液性癌/明細胞癌）の診断であった。術後化学療法としてdose dense TC療法を3サイクル施行し、初回治療を終了した。その1年1ヶ月後にCA125が上昇し、FDG-PET/CTで傍大動脈リンパ節1ヶ所、左肺門リンパ節および左肺上葉転移再発を認めた。当院外科と協議し、腹部手術後に胸部手術を行う方針となった。まず、

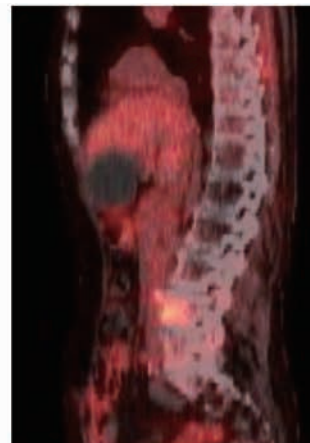
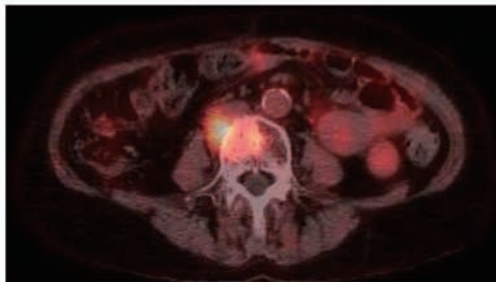


図1 FDG-PET/CT検査所見
第4腰椎転移の新規病変を認める。

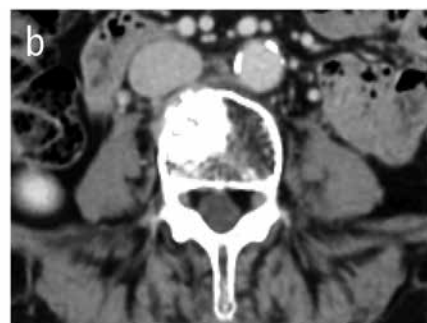
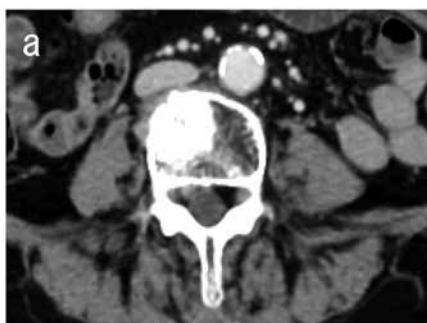


図2 造影CT検査所見
a：治療前
b：治療後4ヶ月

産婦人科にて傍大動脈リンパ節摘出を行い、その1ヶ月後に肺上葉切除術、肺門リンパ節郭清術を行い、転移部位を手術にて完全摘出した。その後、dose dense TC療法4サイクルを施行し、カルボプラチンアレルギーを認めたため、オラパリブによる維持療法を開始した。維持療法開始から1年6ヶ月後のフォローアップの造影CTでは明らかな再発病変は認められなかったが、その1ヶ月後、左上腕部痛および左手指のしびれが出現し近医整形外科を受診し、MRIにて第7頸椎転移を認めた（図3）。FDG-PET/CTでもMRIと同部位の第7頸椎に異常集積を認めた（図4）。その他の再発病変は認めず、血中CA125値の上昇も認めなかった。脊髄圧迫症状があるため診断翌日より放射線治療（30Gy/10Fr）が開始となった。浮腫予防にデキサメタゾンを6mgから開始し、漸減しつつ15日間投与を行った。放射線治療終了後に、パクリタキセル、シスプラチン、ペマシズマブによる化学療法およびデノスマブの継続投与を行った。放射線治療による有害事象なく経過し、神経障害性疼痛に關

してプレガバリン処方を継続している。放射線治療から4ヶ月後のFDG-PET/CTでは第7頸椎の集積亢進像の消失を認めた（図4）。治療後8ヶ月現在、脊髄圧迫症状は改善し、握力およびManual Muscle Test（MMT）（表1）も改善を認めている。

考 案

骨転移は、原発、続発を合わせた悪性骨腫瘍中で最多である。近年、分子標的薬や新規抗腫瘍薬が登場し、がんの治療成績が向上したことに伴い、生存期間が延長していること、画像診断の進歩などにより発見機会が増加したことから、骨転移患者は増加傾向にある^{1) 2)}。各癌における骨転移の頻度の詳細な報告は見られていないが、森脇の報告では、がんで死亡した症例の31.4%に骨転移を認め、乳がんや前立腺がんでは約75%、肺がんや甲状腺がんでは約50%程度に骨転移が認められている³⁾。婦人科がんにおいて骨転移は稀であり、生存時の診断に関する報告は少ない。子宮頸癌においては

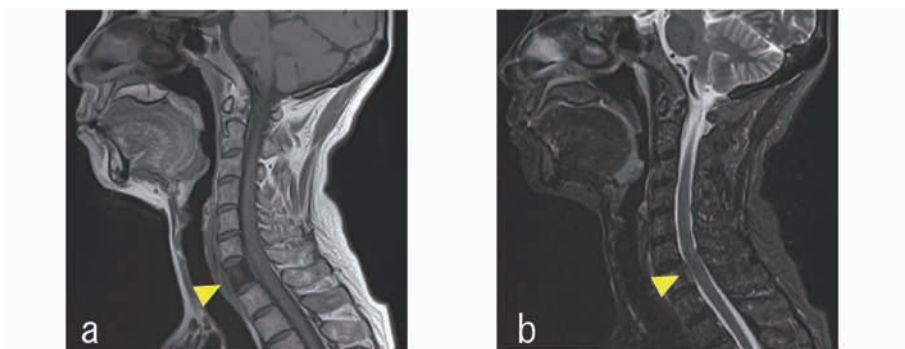


図3 MRI検査所見

a：第7頸椎転移再発を認める。
b：椎間孔は狭窄している。

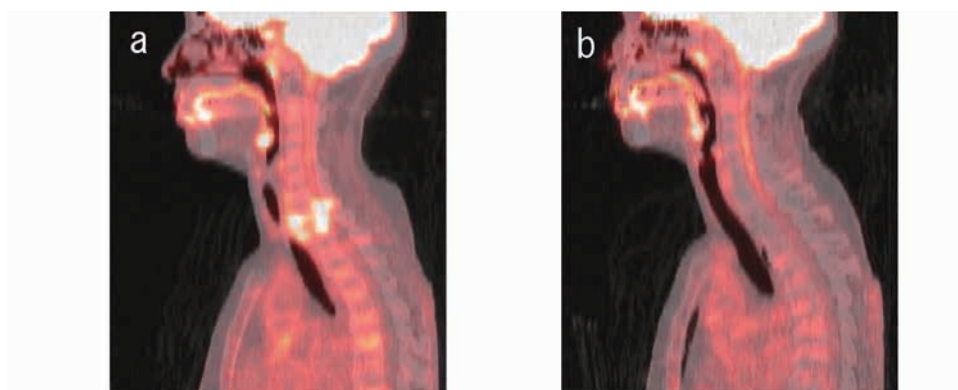


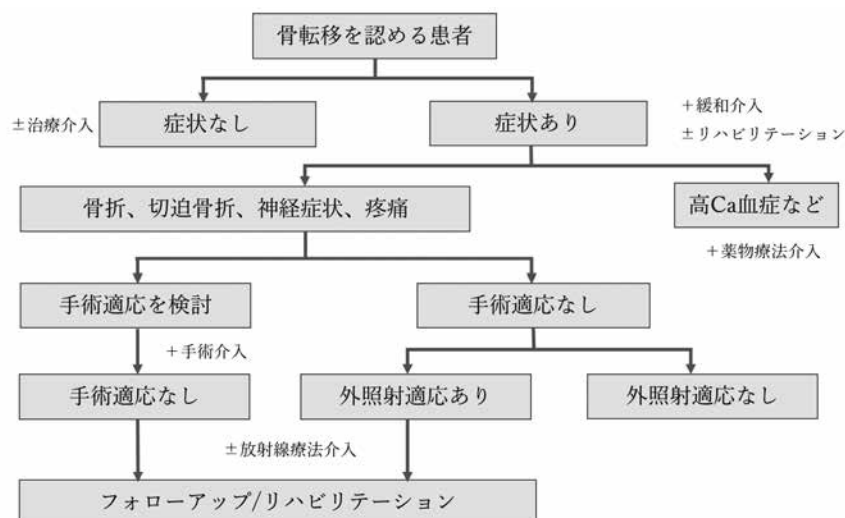
図4 FDG-PET/CT検査所見

a：治療前 MRIと同部位の第7頸椎に異常集積を認める。
b：治療後4ヶ月 異常集積像の消失を認める。

表1 治療経過

	治療前	治療後3ヶ月
握力 (kg)	左16, 右33	左27, 右29
Manual Muscle Test	左手関節 伸展/屈曲 4/4	左手関節 伸展/屈曲 5/5

表2 骨転移診療のアルゴリズム



1.1～2.42%^{4) 5)}、子宮体癌においては1.16%⁶⁾、卵巣癌は0.61%⁷⁾、子宮肉腫では3.81%⁸⁾と報告されている。一方、剖検例についての森脇の報告によると、子宮がんにおいては27.8%に、卵巣癌においては22.9%に骨転移を認めたとしている⁹⁾。組織型による骨転移出現の頻度の違いについての報告はなく、骨転移単独の症例報告は極めて稀でしばしば多発性の転移病巣が認められる。

骨転移が起こる部位は、腰椎、胸椎、頸椎、仙骨の順に多く、四肢骨、特に末梢骨への転移は極めてまれである¹⁰⁾。骨転移の初期の場合には、無症状であることも少なくなく、骨転移の初診断時には27～60%が無症状であったとの報告もある^{11) 12)}。症状としては、一般的に疼痛、神経症状、病的骨折などがあげられるが、脊髄圧迫、高カルシウム血症を来すこともあり、その際は緊急な対応が必要となる。今回経験した症例は、一例は無症状でフォローのFDG-PET/CTにて発見され、またもう一例は神経症状のためMRIを撮像し発見に至っており、発見契機の異なるものであった。転移部位としては、それぞれ、腰椎(L7)、頸椎(C4)であり、発見時期は、症例1は担癌経過観察中、症例2は維持療法中であった。癌のフォローアップ中には骨転移が認められる可能性があると考え、症状に注意しつつ診察することが重要と考える。

骨転移単独である場合、肝臓や肺などの臓器転移に比べて予後は良好といえる。前立腺がん、乳がん、胃がん、大腸がんにおいて、骨転移のみの生存期間の中央値は肺転移や肝転移と比較して良好であった^{13) 14) 15)}。婦人科がんについての報告はないが、同様の傾向があることが予想され、骨転移単独の再発である症例2に関しては放射線治療およびデノスマブで骨転移のコントロールは可能であったこと、また、白金製剤感受性再発でもあるため、ある程度の予後は期待できると考えられる。

骨転移の治療に関しては、骨転移の有無が直接的には生命予後に関連することは少ないため、骨転移をコントロールし、患者のQOLを改善させることが主な目的となる。内科的治療では、通常の進行・再発癌治療と同様に化学療法を行う。疼痛緩和のため非ステロイド性消炎鎮痛薬や麻薬の投与を、神経障害性疼痛に対しては、プレガバリンなどの鎮痛補助薬も有効である。骨転移の発生、進行には破骨細胞の活性化が大きく関わっており、破骨細胞の分化や活性化を抑制する骨修飾薬(bone modifying agents: BMA)であるゾレドロン酸や抗RANKL抗体の投与も有用である。ゾレドロン酸は骨細胞に取り込まれて破骨細胞の活動を抑制しアポトーシスを誘導するビスホスホネート製剤であり、抗RANKL抗体であるデノスマブは、我が国では2012年に骨転移での承認が認められた薬剤である。骨転移患者における、ゾレドロン酸とデノスマブを比較した第3相試験によると、デノスマブ群ではゾレドロン酸群に比べて有意に骨関連事象を低下させたものの、生存期間と病勢進行については変わらなかった¹⁶⁾。デノスマブの副作用では、ゾレドロン酸より有意に低カルシウム血症が多かった。また、どちらも顎骨壊死や骨髄炎に注意が必要である。放射線治療は、疼痛軽減や病的骨折の予防、麻痺の予防や治療を目的とする。外照射により、骨転移の疼痛が分割照射では59～73%の症例で改善され、23～34%の症例で消失する^{17) 18) 19)}。外照射した部位に、疼痛の改善が見られなかった場合や、疼痛が再燃した場合には再照射も考慮される。急性期の粘膜障害や晩期障害に注意が必要だが、患者の身体的負担が少なく、積極的に用いられるべき治療と言える。その他症例によっては、外科的治療やリハビリテーションも有用である。本症例では、骨転移診療ガイドライン²⁰⁾のアルゴリズム(表2)を参考に、2例ともにデノスマブの投与と放射線治療を行っ

た。治療の副作用なく経過し、どちらもPS 0のためリハビリテーションや看護介入は行っていない。症例1は標準治療を終了していたため追加治療は行わず、症例2は放射線治療後に化学療法を併用して行った。症例2は、末梢神経障害を認めていたため、整形外科と併診し、握力測定やMMTによる治療経過評価、また動作指導等を行った。症例にもよるが、外科的治療等が考慮される場合やより早急な対応が必要な場合もあり、整形外科や放射線治療科、また場合によってはリハビリテーション科、さらには顎骨壊死の点において歯科等と連携を取りつつ対応していくことが必要と考えられる。

今回我々は、発見の契機や症状が異なる婦人科がんの骨転移2例を経験した。骨転移には早急な治療が望ましい場合があり、患者の症状をくみ取り他科と連携をとったフォローアップが必要である。また、分子標的薬の出現で獲得耐性や抵抗性など従来とは異なる課題²¹⁾が出現してきている。骨転移症例は含まれていないが、卵巣癌で、PARP阻害剤による維持療法中の患者の3分の1の再発はoligoprogressionを来し、全身化学療法ではなく局所療法が選択肢となったという報告もある²²⁾。症例1での経過のような多発性の転移病巣を同時に認めている骨転移再発症例に加え、症例2のような順調な経過の中で骨転移単独再発を来すような、従来とは発見の契機や再発形式が異なる症例が増えていく可能性があり今後の症例の集積が大切である。

文 献

- 1) 眞鍋淳. 骨転移に対する診断と治療. 癌と化学療法 2010; 37: 211-216.
- 2) 眞鍋淳. がん骨転移に対する集学的治療. 癌の臨床 2012; 43: 43-50.
- 3) 森脇昭介. 癌の骨(髄)転移の病理形態と問題点. 病理と臨床 1999; 17: 28-34.
- 4) Zhang Y, Gou X, Wang G, Ma W, Liu R, Han X, Li L, Baklaushev VP, Bryukhovetskiy AS, Wang W, Wang X, Zhang C. Real-World Study of the Incidence, Risk Factors, and Prognostic Factors Associated with Bone Metastases in Women with Uterine Cervical Cancer Using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data Analysis. Med Sci Monit 2018; 24: 6387-6397.
- 5) Thanappapasr D, Nartthanarung A, Likittanasombut P, Ayudhya NIN, Charakorn C, Udomsubpayakul U, Subhadarbandhu T, Wilailak S. Bone metastasis in cervical cancer patients over a 10-year period. Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 373-378.
- 6) Uccella S, Morris JM, Bakkum-Gamez JN, Keeney GL, Podratz KC, Mariani A. Bone metastases in endometrial cancer: report on 19 patients and review of the medical literature Gynecol Oncol 2013; 130: 474-482.
- 7) Baize N, Mahamat A, Benizri E, Saint-Paul MC, Mounier N. Bone metastasis from endometrioid ovarian carcinoma: a case study and literature review. Eur J Gynaecol Oncol 2009; 30: 326-328.
- 8) Yoney A, Eren B, Eskici S, Salman A, Unsal M. Retrospective analysis of 105 cases with uterine sarcoma. Bull Cancer 2008; 95: E10-7.
- 9) 森脇昭介. 骨転移病態, 診断, 治療, 骨転移の病理. 金宝堂 1995: 33-42.
- 10) 森脇昭介. 病理解剖から見た脊椎癌転移の病態と統計学的考察. 整形・災害外科 1993; 36: 233-241.
- 11) Ursavas A, Karadag M, Uzaslan E, Rodoplu E, Demirdogen E, Burgazlioglu B, Gozu RO. Can clinical factors be determinants of bone metastases in non-small cell lung cancer? Ann Thorac Med 2007; 2: 1, 9-13.
- 12) Hopkins GB, Kristensen AB, Campbell CG. Skeletal scintigraphy: the use of technetium 99M-labeled complex in the detection of early osseous involvement by metastatic tumors. West Med 1974; 120: 448-451.
- 13) Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, Tangen CM, Rosenthal M, Petrylak DP, Hussain M, Vogelzang NJ, Thompson IM, Chi KN, Bono J, Armstrong A, Eisenberger MA, Fandi A, Li S, Araujo JC, Logothetis C, Quinn D, Morris MJ, Higano CS, Tannock IF, Small EJ. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2016; 34: 1652-1659.
- 14) Kanthan R, Loewy, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas. Dis Colon Rectum 1999; 42: 1592-1597.
- 15) Turkoz FP, Solac M, Kilickap S, Ulas A, Esbah O, Oksuzoglu B, Yalcin S. Bone metastasis from gastric cancer: the incidence, clinicopathological features, and influence on survival. J Gastric Cancer 2014; 14: 164-172.
- 16) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined

- analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. Eur J Cancer 2012; 48: 3082-3092.
- 17) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 594-605.
- 18) Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy: a systematic review of the randomized trials. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD004721.
- 19) Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol 2012; 24: 112-124.
- 20) 日本臨床腫瘍学会. 骨転移診療ガイドライン. 東京: 南江堂, 2015.
- 21) 矢野聖二. 分子標的薬と治療抵抗性のメカニズム. 医学のあゆみ 2020; 275: 596-601.
- 22) Cerda VR, Lu D, Scott M, Kim KH, Rimel BJ, Kamrava M. Evaluation of patterns of progression on poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) maintenance in ovarian cancer: a cross-sectional study. Gynecol Cancer 2021; 0: 1-6.

【連絡先】

平野 章世
市立三次中央病院産婦人科
〒728-8502 広島県三次市東酒屋町 10531
電話: 0824-65-0101 FAX: 0824-65-0150
E-mail: marumaru001713do0t@gmail.com

当院でのジノプロストン腔内留置用製剤の使用成績について ～従来法との比較および留置時間についての検討～

村越まどか・福原 健・新垣 紀子・細部 由佳・山野 和紀
藤塚 捷・黒田 亮介・露木 大地・原 理恵・西村 智樹・田中 優
伊藤 拓馬・楠本 知行・中堀 隆・長谷川雅明・本田 徹郎

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科

Outcome and duration of vaginal administration of dinoprostone in labor induction

Madoka Murakoshi・Ken Fukuhara・Noriko Aragaki・Yuka Hosobe・Kazuki Yamano
Suguru Fujitsuka・Ryosuke Kuroda・Daichi Tsuyuki・Rie Hara・Tomoki Nishimura・Yu Tanaka
Takuma Ito・Tomoyuki Kusumoto・Takashi Nakahori・Masaaki Hasegawa・Tetsuro Honda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

【目的】当院でのジノプロストン腔内留置用製剤（以下ジノプロストン腔用剤）の使用成績について検討した。

【方法】2020年9月～2021年7月にジノプロストン腔用剤により分娩誘発された妊婦（以下ジノプロストン群、58例）と、ジノプロストン腔用剤導入前の2020年3月～8月に当院での従来法により分娩誘発された妊婦（以下従来群、61例）、（両群とも妊娠37週以降の単胎、誘発前のBishop score（以下BS） ≤ 4 点）を対象に分娩成績を後方視的に検討した。

【成績】両群間で経陰分娩率（初産婦：53% vs. 50%，経産婦：100% vs. 93%）、経陰分娩までの日数に大きな差を認めなかった。初産婦ではジノプロストン群の誘発開始前の子宮頸管熟化が有意に不良であった（BS中央値：1点 vs. 3点, $p=0.006$ ）。また有意差はなかったが誘発前BS 0-2点の初産婦での比較では、ジノプロストン群の分娩成績が良好な傾向であった（全体の経陰分娩率：50% vs. 38%，24時間以内の経陰分娩率：17% vs. 6%）。ジノプロストン群を留置時間で分けて比較すると、抜去基準にかかり8時間以内に抜去した群は9時間以上留置した群と比較して、有意に24時間以内の経陰分娩率が高かった（全体の経陰分娩率：75% vs. 55%，24時間以内の経陰分娩率：50% vs. 3%， $p=0.002$ ）。

【結論】ジノプロストン腔用剤の使用成績は従来法に劣らないことが確認された。特に頸管熟化が不良な初産婦において有用である可能性が示唆された。またジノプロストン腔用剤留置後8時間以内に有効陣痛に至らない場合は、24時間以内の分娩に至る可能性は低いことが示され、ジノプロストン腔用剤の抜去のタイミングの判断基準になる可能性がある。

This retrospective study aimed to evaluate the outcome of vaginal administration of dinoprostone for labor induction in women admitted to our hospital. We divided women with singleton pregnancies of ≥ 37 weeks' gestation and a Bishop score ≤ 4 in two groups: 1) those who underwent vaginal administration of dinoprostone from September 2020 to July 2021 (58 women; dinoprostone group); and 2) those who underwent conventional mechanical vaginal dilation from March to August 2020 (61 women; conventional group). The vaginal delivery rates did not differ significantly between the groups. However, primiparae in the dinoprostone group, with a Bishop score 0-2, showed better outcomes (total: 50% vs. 38%; within 24 hours: 17% vs. 6%). Women for whom dinoprostone administration was discontinued within 8 hours according to removal criteria had a significantly higher vaginal delivery rate than others (total: 75% vs. 55%; within 24 hours: 50% vs. 3%; $p=0.002$). The study findings suggest that vaginal administration of dinoprostone may be effective in primiparae with poor cervical ripening. If labor pain does not start within 8 hours of dinoprostone administration, it should be discontinued to avoid anticipation of early delivery.

キーワード：分娩誘発，子宮頸管熟化不良，経陰分娩率，ジノプロストン，留置時間

Key words：labor induction, poor cervical ripening, vaginal birth rate, dinoprostone, inserted duration

緒 言

ジノプロストン腔内留置用製剤（以下ジノプロストン腔用剤，商品名：プロウベス®腔用剤10mg）は、2020年1月に「妊娠37週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」を効能又は効果として承認を取得した

プロスタグランジンE2製剤である。海外のガイドライン^{1, 2, 3, 4)}ではプロスタグランジンE2の経陰投与は頸管熟化促進の標準的な処置とされており、本剤はその代表的な薬剤の1つである。

国内では妊娠37週から41週未満でBishop score（以下BS）4点以下の妊婦を対象とした多施設共同非盲検

第Ⅲ相試験（261試験），並びに妊娠41週0日以上41週6日以下でBS 4点以下の妊婦を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（262試験）において有効性および安全性が評価されている⁵⁾が，承認後の使用経験はまだ十分ではない。

当院では2020年8月から本剤を導入した。本剤の有効性や適正な使用方法を検討することを目的として本研究を行った。

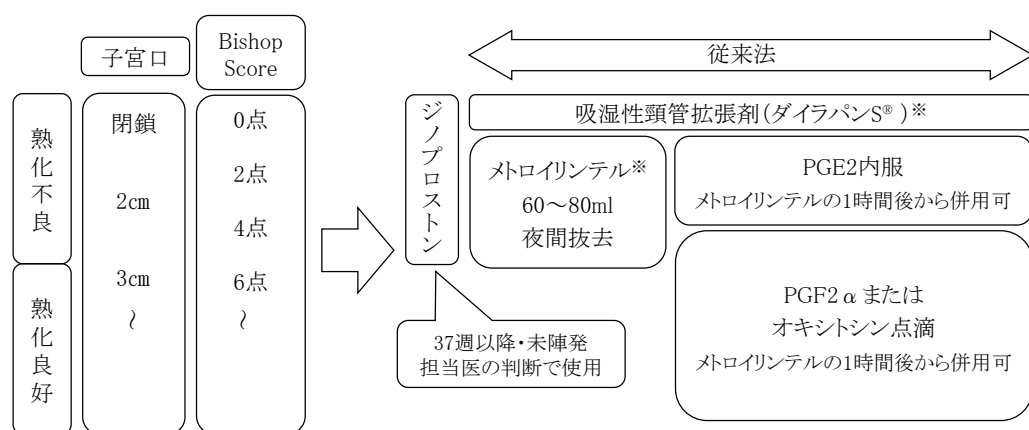
方 法

2020年9月～2021年7月にジノプロストン腔用剤により分娩誘発された妊婦（以下ジノプロストン群）と，ジノプロストン腔用剤導入前の2020年3月～8月に当院での従来法により分娩誘発された妊婦（以下従来群）のうち，妊娠37週以降の単胎で誘発前のBSが4点以下であるものを対象として後方視的に検討した。

当院の分娩誘発方法を図1に示す。BSなど子宮口の

所見をもとに誘発方法を決定している。土日祝日・夜間の誘発は原則行っておらず，誘発日数の制限はしていない。低置胎盤・前期破水症例では，器械的拡張を行っていない。ジノプロストン腔用剤の使用は担当医の判断としており，ジノプロストン腔用剤で分娩に至らなかった場合，それ以降の誘発は従来法を継続している。従来法では，子宮口閉鎖の場合のみ吸湿性頸管拡張剤を挿入しており，それ以外は，メトロイリント挿入後に子宮収縮薬使用，もしくは直接子宮収縮薬を使用している。なおジノプロストン腔用剤の抜去は添付文書に従い，（1）30分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う3分間隔の子宮収縮（2）新たな破水（3）人工破膜を行うとき（4）過強陣痛やその徴候の発現（5）胎児機能不全やその徴候の発現（6）悪心，嘔吐，低血圧等の全身性の副作用の発現（7）留置後長時間経過した時（最大12時間）とした。

ジノプロストン群と従来群で母体背景（年齢，分娩誘



※ 子宮口閉鎖症例のみ吸湿性頸管拡張剤を挿入，午後に再拡張（最終6本以上）
破水症例は吸湿性頸管拡張剤，メトロイリントは使用しない

図1 当院の分娩誘発方法

表1 患者背景と全体の分娩成績

	初産婦(n=79)			経産婦(n=40)		
	ジノプロストン群(n=45)	従来群(n=34)	p値	ジノプロストン群(n=13)	従来群(n=27)	p値
年齢	32歳(17-42)	31歳(20-44)	0.558	30歳(22-39)	34歳(26-43)	0.139
誘発週数	39週3日 (37/1-41/1)	40週1日 (37/3-41/4)	0.040	38週5日 (37/0-41/3)	39週3日 (37/0-41/2)	0.583
分娩時BMI	24.8 (17.1-51.1)	25.6 (20.2-42.9)	0.705	29.2 (22.5-40.5)	25.7 (19.4-35.3)	0.056
児体重	3135g (1928-3875)	2994g (2390-3910)	0.373	3355g (2620-3975)	3110g (2735-3980)	0.119
誘発前BS	1点(0-4)	3点(0-4)	0.006	1点(0-4)	2点(0-3)	0.699
経膈分娩までの日数	2日(1-5)	2日(1-3)	0.334	2日(1-4)	2日(1-7)	0.908
経膈分娩数	24例(53%)	17例(50%)	1.00	13例(100%)	25例(93%)	1.00

経膈分娩数以外は中央値、()内はその範囲

発週数，分娩時のBMI，誘発前BS），出生児体重，経腔分娩率，24時間以内の経腔分娩率，経腔分娩までの期間（日数）を比較検討した。分娩に至るまでの時間は，いずれの群でも初回の分娩誘発処置または投薬開始時からとした。またジノプロストン群においては留置中の有害事象および留置時間別の分娩成績についても検討した。

統計解析は統計ソフトEZRを用いてMann-WhitneyのU検定またはFisherの直接確率検定を行い， $P<0.05$ で有意差ありとした。また本研究は当院の医の倫理委員会で承認を得て施行した（承認番号第3765号）。

成 績

本研究では初産婦79例，経産婦40例の計119例の産婦が分析対象となった。初産婦のうちジノプロストン群が45例，従来群が34例であり，経産婦のうちジノプロストン群が13例，従来群が27例であった（表1）。経腔分娩率は両群間で大きな差を認めなかった（初産婦；53% vs. 50%，経産婦；100% vs. 93%）が，患者背景を比較すると，初産婦ではジノプロストン群で誘発週数が有意に早く，誘発前のBSが有意に低値（BS中央値；1点 vs.

3点， $p=0.006$ ）だった。一方，経産婦では有意ではないものの，ジノプロストン群の母体の分娩時BMIが高い傾向を認めた（BMI中央値；29.2 vs. 25.7， $p=0.056$ ）。経腔分娩までの日数は，両群間で有意な差は認めなかった。

初産婦でジノプロストン群の誘発前BSが有意に低かったことから，さらに誘発前BS別に比較検討を行った（表2）。誘発前BS 0－2点の初産婦では，有意差はないがジノプロストン群の分娩成績が良好な傾向であった（経腔分娩率；50% vs. 38%，24時間以内の経腔分娩率；17% vs. 6%）。

次に誘発適応別に経腔分娩率を検討した（表3）。経産婦では前述のとおり経腔分娩率がほぼ100%であるため，ここでは初産婦のみ検討した。前期破水では両群とも経腔分娩率は高く（100% vs. 80%），過期産予防・巨大児予防では両群とも経腔分娩率は低い傾向にあった（過期産予防；30% vs. 38%，巨大児予防；33% vs. 0%）。妊娠高血圧症候群・胎児発育不全ではジノプロストン群で経腔分娩率は低い傾向にあった（妊娠高血圧症候群；67% vs. 100%，胎児発育不全；33% vs. 100%）。

表2 Bishop score 別の分娩成績

		誘発前BS0-2点		p値	誘発前BS3-4点		p値
		ジノプロストン群	従来群		ジノプロストン群	従来群	
初産婦	症例数	36	16		9	18	
	経腔分娩数	18 (50%)	6 (38%)	0.787	6 (67%)	11 (61%)	1.00
	24時間以内の経腔分娩数	6 (17%)	1 (6%)	0.661	3 (33%)	7 (39%)	1.00
経産婦	症例数	10	21		3	6	
	経腔分娩数	10 (100%)	19 (90%)	1.00	3 (100%)	6 (100%)	1.00
	24時間以内の経腔分娩数	5 (50%)	7 (33%)	0.723	1 (33%)	5 (83%)	0.604

表3 誘発適応別の経腔分娩率（初産婦）

	ジノプロストン群 (n=45)		従来群 (n=34)	
	症例数	経腔分娩数	症例数	経腔分娩数
硬膜外和痛分娩	11	6 (55%)	7	2 (29%)
過期産予防	10	3 (30%)	14	5 (38%)
巨大児予防	6	2 (33%)	1	0 (0%)
妊娠高血圧症候群	6	4 (67%)	3	3 (100%)
糖尿病合併妊娠	1	1 (100%)	2	1 (50%)
前期破水	5	5 (100%)	5	4 (80%)
胎児発育不全	3	1 (33%)	2	2 (100%)
その他	3	2 (66%)	—	—

ジノプロストン腔用剤留置中の有害事象は胎児機能不全4例(6%), および血圧上昇3例(5%)を認めた(症例の重複あり)。胎児機能不全のうち3例はジノプロストン腔用剤抜去で改善したが, 1例は持続したため帝王切開に移行した。血圧上昇については降圧剤により対応した。母児の転帰が不良となった症例はなかった。また有害事象ではないが, ジノプロストン腔用剤の早期脱落を4例に認めた。

最後に初経産を合わせてジノプロストン腔用剤の留置時間別に分娩成績を検討した(図2)。抜去基準にかかり8時間以内に抜去した群では24時間以内の経陰分娩が多く, 9時間以上の留置群ではその割合は低下した。両群を比較したところ24時間以内の経陰分娩率に有意差を認めた(全体の経陰分娩率: 75% vs. 55%, 24時間以内の経陰分娩率: 50% vs. 3%, $p=0.002$)。ジノプロストン腔用剤の抜去理由を検討したところ, 24時間以内の分娩に至った15例のうち, 14例は8時間以内に抜去されていたが, そのうち陣痛発来が8例, 頻回の子宮収縮3例, 破水2例, 高血圧1例だった。一方, その他の有害事象や早期脱落で抜去に至った症例は24時間以内の分娩には至っていなかった。

考 案

国内の第Ⅲ相試験でジノプロストン腔用剤の有用性が示されたが, この試験は単アームまたはプラセボとの比較であり, 従来の器械的拡張を中心とした子宮頸管熟化法との比較はなされていない⁵⁾。今回当院での新規導入にあたって, 従来法との治療成績を比較し, 有効な使用方法を検討する目的で本研究を行った。結果として全体ではジノプロストン腔用剤の治療成績は従来法と同等だった。海外ではプロスタグランジンE2の腔内投与の

有用性について多数の検討がなされている。コクランレビューによれば, プロスタグランジンE2の腔内投与と器械的頸管拡張で, 全体での経陰分娩率は変わらない。また24時間以内の経陰分娩率も変わらない。しかし, 経産婦に限った検討では, 24時間以内の経陰分娩率が有意に高いことが示されている⁶⁾。このことは症例を選択することで, 従来法より有効な成績を期待できることを示唆している。今回の検討では, ジノプロストン群で, 初産婦の誘発前の頸管熟化が有意に不良であった。また経産婦では, 有意差はないもののジノプロストン群にわずかに肥満傾向を認めた。子宮頸管の熟化不良や肥満は分娩誘発の不成功因子として挙げられており⁷⁾, そのような条件で従来群と同等の分娩成績であることから, ジノプロストン腔用剤の効果は, 従来法に劣らないことが示された。また本剤は腔内に留置するだけであり, 従来の器械的拡張で懸念される診察時の患者の疼痛や手技の困難さ, 手技に伴う感染や出血のリスクはほとんどないと考えられる。そのことも考慮すれば, 頸管熟化不良症例や肥満などの内診困難症例, 内診痛の強い患者などの分娩誘発において積極的に選択するメリットはあると考えられた。

誘発適応別の検討でジノプロストン腔用剤の使用を考慮する状況として, 子宮頸管熟化不良例での前期破水に対する分娩誘発があげられる。文献的には前期破水症例に対するプロスタグランジンE2の腔内投与に関して, 器械的処置に比較して分娩所要時間が短く, 帝王切開率や安全性は同等とする報告⁸⁾や, 他の適応での誘発に比較して分娩所要時間が短く, 帝王切開率や合併症が少ないとする報告⁹⁾がある。今回の当院の検討でも, 前期破水に対するジノプロストン腔用剤投与例では5例全例が経陰分娩に至っていた。また前期破水で頸管熟化が

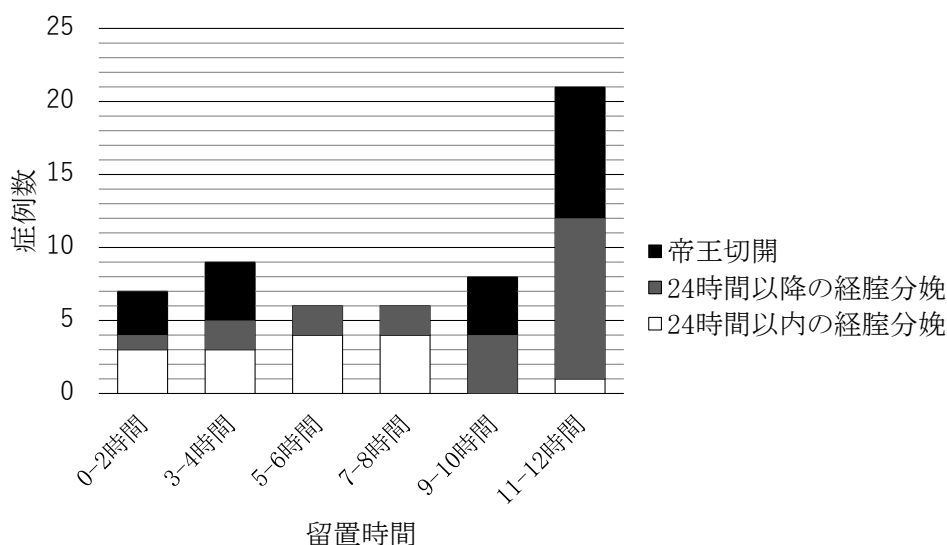


図2 留置時間別の分娩成績

不良の場合、感染や臍帯脱出のリスクを考えると、従来の器械的拡張は選択しにくい。その点も考慮すると、前期破水症例はジノプロストン腔用剤の良い適応である可能性がある。ただし本剤の添付文書上は、子宮からの羊水流出により腔内のpHが上昇している患者では、本剤からの薬物放出速度が上昇するおそれがあるため慎重投与の対象となっている。また本剤留置中に新たに破水が生じた場合は、上記の懸念からすみやかに抜去することとなっているため注意を要する。

ジノプロストン腔用剤の有害事象として、今回の検討では、胎児機能不全と母体の血圧上昇が認められた。前述の国内の第Ⅲ相試験では、胎児機能不全を含む胎児の心拍異常が3.6%、母体の血圧上昇や妊娠高血圧が合わせて1.8%と報告されている⁵⁾。今回の検討症例では適切に対応することで重篤な合併症には至っていないが、胎児機能不全の可能性が高い症例や血圧上昇の懸念のある症例について、本剤の使用は慎重であるべきと考えられた。

ジノプロストン腔用剤の留置時間別の分娩成績に関する検討では、8時間以内に抜去に至った症例の方が、それ以上留置した症例に比較して経腔分娩率が高く、24時間以内の経腔分娩率では有意差を認めた。ジノプロストン腔用剤の留置時間は、最大12時間までとされているが、朝から分娩誘発を開始しても、12時間後は夜勤帯になってしまうため、その時間帯まで留置を継続すると母児の観察やケアが十分できない懸念がある。一方でジノプロストン腔用剤の投与は妊娠期間中1回までの制約があるため、その1回の投与で少しでも効果を得るためにより長時間の留置を目指したいジレンマがある。今回の検討から、添付文書に示すような有効陣痛や新たな破水などで8時間以内に抜去できた群は、既にその時点で活動期に入っているために24時間以内に分娩となる可能性が高いことが示された。一方、9時間以上の留置となった群では、その後有効陣痛に至る可能性が低く、長期留置の有用性は低い可能性が示された。ジノプロストン腔用剤留置中は、持続的な胎児モニタリングを要するため、長期の留置による妊婦の負担や、準夜帯でのスタッフの制約などを考慮した場合、挿入から8時間が抜去のひとつの目安になる可能性がある。

本論文に開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Pharmacological-based methods. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Induction of Labour. London: RCOG Press, 2008.
- 2) ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114: 386-397.
- 3) Evidence and recommendations. WHO Recommendations for Induction of Labour. Geneva: World Health Organization, 2011.
- 4) Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J. Clinical Practice Obstetrics Committee; Special Contributors. Induction of labour. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35: 840-857.
- 5) Itoh H, Ishii K, Shigeta N, Itakura A, Hamada H, Nagamatsu T, Ishida T, Bungyoku Y, Falahati A, Tomisaka M, Kitamura M. Efficacy and safety of controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS) in Japanese pregnant women requiring cervical ripening: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Obstet Gynaecol Res 2021; 47: 216-225.
- 6) Jozwiak M, Bloemenkamp KWM, Kelly AJ, Mol BWJ, Irion O, Boulvain M. Mechanical methods for induction of labour (Review). Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD001233.
- 7) Schoen C, Navathe R. Failed induction of labor. Seminars in Perinatology 2015; 39: 483-487.
- 8) Athiel Y, Crequit S, Bongiorno M, Sanyan S, Renevier B. Term prelabor rupture of membranes: Foley catheter versus dinoprostone as ripening agent. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020; 49: 101834.
- 9) Wang X, Zhang X, Liu Y, Jiang T, Dai Y, Gong Y, Li Q, Wang X. Effect of premature rupture of membranes on time to delivery and outcomes in full-term pregnancies with vaginal dinoprostone-induced labour. Arch Gynecol Obstet 2020; 301: 369-374.

【連絡先】

村越まどか

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科
〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

電話：086-422-0210 FAX：086-421-3424

E-mail：Madoka.mrks@gmail.com

分葉状内頸部腺過形成 4 症例の検討

今川 天美・大谷 恵子・高崎ひとみ・西本 裕喜
三輪一知郎・浅田 裕美・讃井 裕美・佐世 正勝・中村 康彦

山口県立総合医療センター 産婦人科

Lobular endocervical glandular hyperplasia: A report of four cases

Amami Imagawa・Keiko Ohtani・Hitomi Takasaki・Yuki Nishimoto
Ichiro Miwa・Hiromi Asada・Hiromi Sanai・Masakatsu Sase・Yasuhiko Nakamura

Department of Obstetrics & Gynecology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

分葉状内頸部腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH) は子宮頸部に嚢胞を形成する疾患の一つで基本的に良性の疾患だが、最少偏倚腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma: MDA)、胃型粘液性癌 (gastric-type mucinous carcinoma: GAS) との鑑別が困難な症例もあり診断に苦慮することがある。2016年4月から2020年8月までに当科を受診し、病理組織検査でLEGHと診断された4症例を検討した。

症例1：頸部細胞診で異型腺細胞の診断となり円錐切除術を施行した。病理検査で異型を伴うLEGHの診断となり単純子宮全摘術を施行し、最終病理診断は異型を伴うLEGHであった。

症例2：頸部細胞診はNILMだが内膜細胞診でLEGH疑いと診断され、円錐切除術を施行しLEGHの診断であった。

症例3：水様性帯下があり、経陰超音波で子宮頸部に多発する嚢胞性病変を認めたが、頸部細胞診はNILMであった。MRI検査にてMDAが疑われ、円錐切除でも同等の結果であった。準広汎子宮全摘術を施行し、最終病理診断はLEGHであった。

症例4：子宮筋腫で全腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した症例で、摘出組織でLEGHを認めた。術前の自覚症状はなく、子宮頸部細胞診はNILM、MRI検査も筋腫が大きく頸部を圧排しており、読影は困難であった。

LEGHと診断された症例でも異型を伴うLEGHやMDAが存在する可能性があり、正確な診断と慎重な管理が求められる。当院では子宮頸部細胞診、MRI、円錐切除を基に診断しているが、今回の検討でも術前診断と最終診断が一致しない症例や術前にLEGHと診断できない症例を認めた。LEGHの管理について今後の更なる検討が望まれる。

Although lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) is a benign disorder of the uterine cervix, it is often indistinguishable from minimal deviation adenocarcinoma and gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix. We report four cases of LEGH.

Case 1: The patient's Papanicolaou smear showed atypical glandular cells. She underwent conization and was histopathologically diagnosed with slightly atypical LEGH. We performed abdominal simple total hysterectomy, and histopathological findings confirmed slightly atypical LEGH.

Case 2: The patient showed gastric-type mucin, which suggested LEGH. She underwent conization, with histopathologically confirmed LEGH.

Case 3: The patient had watery discharge with multicystic uterine cervical lesions. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a microcystic pattern, suggestive of LEGH or malignancy. She underwent modified radical hysterectomy and was histopathologically diagnosed with LEGH.

Case 4: The patient underwent total laparoscopic hysterectomy for uterine myoma. Although preoperative findings did not suggest multicystic uterine cervical lesions, the final histopathological findings confirmed LEGH.

Multicystic lesions are usually diagnosed based on cervical Papanicolaou cytology, MRI, and conization. However, accurate preoperative diagnosis is challenging. Further studies are warranted to establish definitive therapeutic management of such lesions.

キーワード：分葉状内頸部腺過形成、最少偏倚腺癌、胃型粘液性癌

Key words: lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH), minimal deviation adenocarcinoma (MDA), gastric-type mucinous carcinoma (GAS)

緒 言

分葉状内頸部腺過形成 (lobular endocervical

glandular hyperplasia: LEGH) は子宮頸部に嚢胞性病変を形成し、水様性帯下や胃型粘液産生を特徴とする良性疾患である¹⁾。しかし、臨床症状や画像所見が最少偏倚

腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma: MDA) や胃型粘液性癌 (gastric-type mucinous carcinoma: GAS) などの悪性腫瘍と類似しており鑑別を要する。また比較的若年での発症も認められ、妊孕性温存などが問題となることもある。しかしながら、LEGHの管理方法はガイドラインに定められておらず、診療方法は各施設によって様々である。今回2016年4月から2020年8月までに当科を受診し、病理組織検査でLEGHと診断された4症例を経験したので報告する。

症 例

症例1：44歳，0妊。不正性器出血を主訴に前医受診し，子宮腔部に4 cm大の表面平滑な腫瘤を指摘され，当院紹介となった。内診で外子宮口から突出する腫瘤と多量な水様性帯下を認めた。また，経腔超音波検査では子宮頸部に小囊胞の散在を認めた（図1 a）。子宮頸部細胞診はNILMであり，MRI検査では子宮頸部の腫大と多発する囊胞を指摘され，LEGHが疑われた（図1 b）。円錐切除術施行する方針とし，病理組織検査でLEGHの

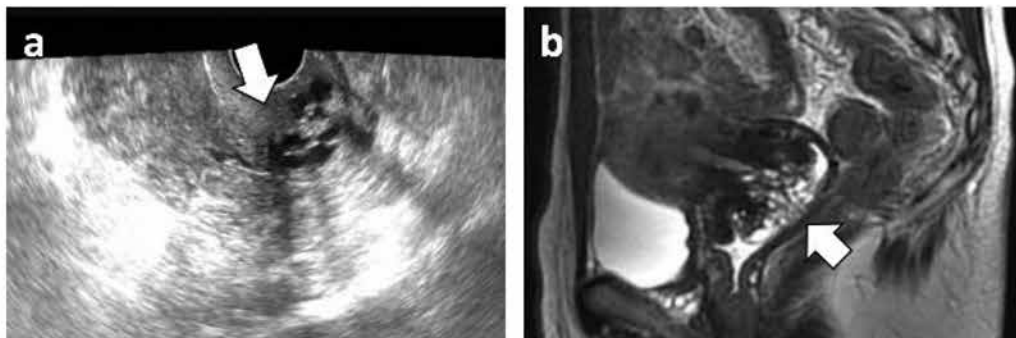


図1 症例1画像

- a：経腔超音波断層像。子宮頸部に小囊胞の散在を認めた。
b：MRI T2強調画像（矢状断）。子宮頸部の腫大と多発する囊胞を認めた。



図2 症例2画像

- a：経腔超音波断層像。子宮頸部に小囊胞の集簇を認めた。
b：MRI T2強調画像（矢状断）。子宮頸部に多発する小囊胞とその周囲を比較的大な囊胞が取り囲むコスモパターンを認めた。

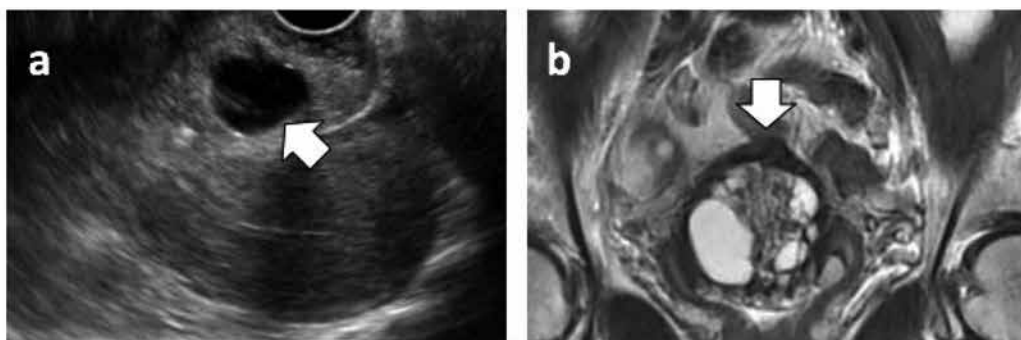


図3 症例3画像

- a：経腔超音波断層像。子宮頸部に多数の囊胞を認めた。
b：MRI T2強調画像（冠状断）。子宮頸部に微細なものも含めて大小の囊胞が混在して集簇している。

診断であった。3ヶ月毎の細胞診で経過観察を継続していたが、半年後の頸部細胞診で異型腺細胞（AGC）を認め、再度円錐切除術を施行した。異型を伴うLEGHという病理診断となり、腹式単純子宮全摘術を施行した。最終的な病理組織検査も異型を伴うLEGHの診断であった。

症例2：70歳，2妊2産（経膈分娩2回）。前医のCT検査で偶発的に子宮頸部嚢胞性病変を指摘されて当院紹介となった。内診で白色帯下であり，経膈超音波検査では子宮頸部に小嚢胞の集簇を認めた（図2a）。子宮頸部細胞診はNILMであったが，子宮内膜細胞診でLEGHが疑われた。また，MRI検査でも子宮頸部に多発する小嚢胞とその周囲を比較的粗大な嚢胞が取り囲むコスモスパターンを認め，LEGHが疑われた（図2b）。精査目的に円錐切除術を施行し，病理組織検査でLEGHの診断となった。その後，3ヶ月毎の細胞診での経過観察を継続しているが，NILMのまま著変なく経過している。

症例3：44歳，4妊2産（経膈分娩2回，人工中絶2回）。不正性器出血や性交後出血を認めていた。人間ドックで子宮頸部腫大を指摘され，当院紹介となった。内診で多量の水様性帯下を認め，経膈超音波検査では子宮頸部後唇の腫大と多数の嚢胞を認めた（図3a）。コルポスコピー下生検では明らかな悪性所見を認めず，MRI検査では子宮頸部に微細なものも含めて大小の嚢胞集簇を指摘され，LEGHやMDAも否定できない所見であった（図3b）。精査目的に円錐切除術を施行し，病理組織検査で大部分はLEGHだが，極一部に腺管構造が乱れMDAと鑑別を要する部位を認めた。手術の侵襲とMDAであった場合の根治性を考慮し，準広汎子宮全摘術を施行した。最終的な病理組織検査でLEGHの診断であった。

症例4：42歳，1妊1産（帝王切開1回）。約10年前から当院で子宮筋腫を指摘されており，3度の子宮筋腫核出術の既往あり。その後も子宮筋腫の増大傾向を認め，月経困難症も伴うため，全腹腔鏡下子宮全摘術を施行

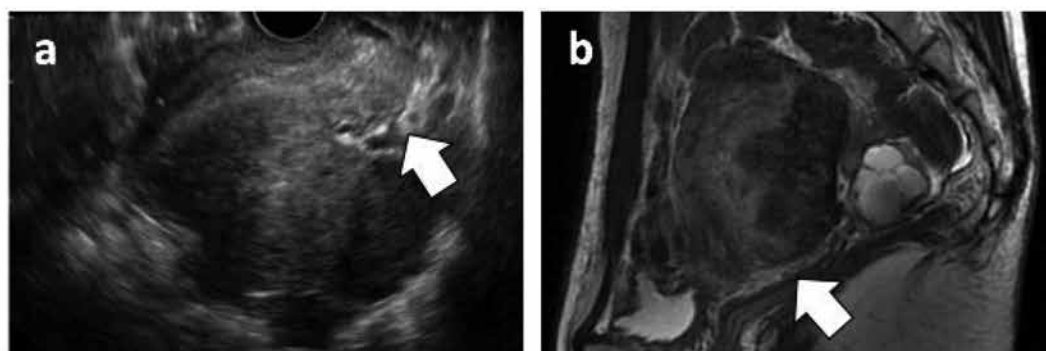


図4 症例4画像

a：経膈超音波断層像。子宮頸部に明らかな異常所見なし。

b：MRI T2強調画像（矢状断）。子宮頸部に明らかな異常所見なし。

表1 当院で経験したLEGH 4症例の比較

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢	44歳	70歳	44歳	42歳
水様性帯下	+	-（白色帯下）	+	-（白色帯下）
子宮頸部細胞診	NILM→AGC	NILM (ESメアでLEGH疑い)	NILM	NILM
経膈超音波検査	小嚢胞が散在	小嚢胞が集簇	多数の嚢胞	頸部病変不明瞭
MRI検査	微小嚢胞・ 粗大嚢胞が混在	コスモスパターン	微小嚢胞・ 粗大嚢胞が混在	頸部病変不明瞭
円錐切除後診断	LEGH（異型あり）	LEGH	LEGH＋MDA疑い	—
最終手術	単純子宮全摘術	円錐切除術	準広汎子宮全摘術	全腹腔鏡下子宮全摘術
最終診断	LEGH（異型あり）	LEGH	LEGH	LEGH

した。術前の子宮頸部細胞診はNILMであり、水様性帯下を認めず、経膈超音波検査では子宮の腫大を認めたが子宮頸部病変を認めなかった（図4 a）。MRI検査でも子宮筋腫と子宮腺筋症を認めたが、明らかな子宮頸部病変は認めなかった（図4 b）。病理組織検査で偶発的にLEGHの診断となった。

考 案

子宮頸部に嚢胞を形成する重要な疾患として、LEGH、ナボット嚢胞、MDA、GASなどが挙げられる。LEGHは1999年にNucci et al.²⁾が初めて、子宮頸管内のムチン産生上皮細胞の分葉状小腺増殖を特徴とする良性腫瘍として報告した。LEGHは良性腫瘍であるが、MDA・GASとの鑑別が難しく、これらは子宮頸

部腺癌の中でも予後不良な悪性腫瘍であり³⁾、術前診断が重要となる。表2にLEGH、MDA、GAS、ナボット嚢胞の特徴を比較した。LEGHの特徴としては、好発年齢は40歳台¹⁾、臨床症状は水様性帯下と不正性器出血が挙げられる。そのため若年発症の場合、妊孕性温存の可否が問題となりうる。頸部細胞診異常は認めない、もしくは異型腺細胞（AGC）を認めることがある。また、MRI画像所見では中心部に微小嚢胞の集簇を示す高信号、辺縁部に粗大嚢胞が配列するコスモスパターンが特徴的である。しかし、表2からも分かるように、LEGHとMDA、GASの特徴は共通点が多く、このことがこれらの疾患の鑑別を困難なものにしている。また、LEGH自体がMDAやGASの発生母地となる可能性も示唆されている^{4) 5)}。また、子宮頸癌はhuman

表2 子宮頸部嚢胞性疾患の比較

	ナボット嚢胞	LEGH	MDA	GAS
分類	良性	良性	悪性	悪性
好発年齢		40代	40代	40代
症状	なし	水様性帯下 (不正性器出血)	水様性帯下 不正性器出血	水様性帯下 不正性器出血
頸部細胞診異常	-	- / +	- / +	+
胃型粘液	-	+	+	+
経膈超音波検査		嚢胞性病変		
MRI検査	粗大嚢胞 の集簇	コスモス パターン	充実部領域が優位・ 微小嚢胞と粗大嚢胞が混在	

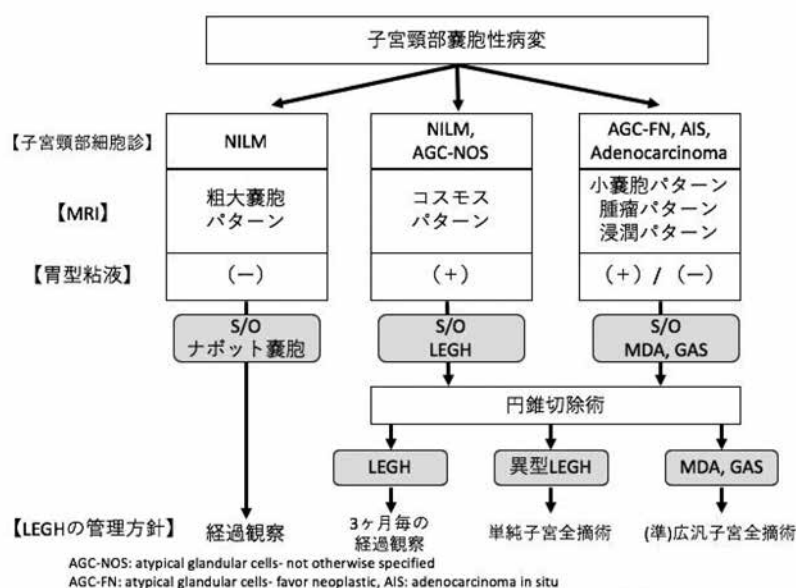


図5 LEGHの診断・治療プロトコル（文献1より引用）

papillomavirus (HPV) 感染が発症に関与しているが、LEGHやMDA、GASはHPV感染とは無関係に発症するとの報告もある³⁾。LEGHは稀な症例であり比較的新しい分類であるため、現在その管理方法はガイドラインに明記されていない。

当院では、2016年～2020年の間にLEGHの診断となった4症例(表1)を経験したが、そのうち症例1～3ではAndo et al. が報告しているプロトコル(図5)¹⁾を参考にし精査加療を行った。LEGHの症状としては胃型粘液を含む多量の水様性帯下や不正性器出血があるが、当院では2/4症例(50%)でこれらの臨床症状を認めた。経膈超音波では、子宮頸部に多嚢胞性病変を認めるが、当院でも3/4症例で子宮頸部に嚢胞性病変を認めている。子宮頸部細胞診はLEGHではNILMもしくは異型腺細胞(AGC)を認めるが、MDAは悪性であるものの、頸部細胞診で陰性と判断されることも多い。当院では、初診時の頸部細胞診は4症例ともにNILMであったものの、経過観察中に症例1でAGCを認めるようになり精査を施行した。また、保険収載はされていないものの頸管粘液中の胃型粘液を検出する方法としては、胃型粘液を認識する抗体(HIK1083)を用いたラテックス凝集反応キットがある⁷⁾。また、パパニコロウ染色で通常の細胞診を行い胃型粘液を調べる方法もあり、通常の頸管粘液はパパニコロウ染色でピンク色に染色されるが、胃型粘液では黄色に染色されることで診断可能である^{7) 8)}。このように胃型粘液が陽性となればLEGHやMDA、GASの診断の一助となる。症例2では、子宮内膜細胞診でパパニコロウ染色で黄色に染色される粘液を指摘され、LEGHが疑われた。MRI検査では、ナボット嚢胞は粗大嚢胞の集簇を認め、LEGHは中心部に微小嚢胞の集簇を示す高信号、辺縁部に粗大嚢胞が配列するコスモパターンが特徴的とされる。一方、MDAやGASでは微小嚢胞と粗大嚢胞が混在していたり、充実部領域が優位なのが特徴である(表2)。しかし、LEGHでもMRI検査で微小嚢胞と粗大嚢胞が混在しているものも少なくなく、MDAやGASと鑑別困難な例が多い。細胞診・画像検査のいずれかでLEGHが疑われる場合、精査目的に円錐切除術を施行している。円錐切除術を施行した後でも円錐切除術では取り切れなかった部位に悪性細胞が残っている可能性があること、LEGHの悪性転化率は1.4%であったとの報告もあることから⁶⁾、今後追加の手術が必要となる可能性について十分にインフォームドコンセントを行い、外来での3～6ヶ月毎の経過観察¹⁾をする必要がある。当院でも、LEGHの診断となった症例はインフォームドコンセントを行った上で、本人の希望があれば経過観察を行っている。ただし、経過観察中に病変の増大傾向や子宮頸部細胞診で異常所見を認めれば手術療法を行う。MRIで腫瘍のサイズを3方向で

測定し、最も変化が大きい値で増加率を算出すると、38.1%を超える増大傾向を示す場合に悪性転化が疑わしいという報告があり⁶⁾、経過観察時の指標となる可能性がある。一方、LEGHの悪性転化率の1.4%は単純子宮内膜増殖症が子宮体癌へと悪性転化する確率とされている1～3%⁹⁾と同程度であり、定期的な経過観察で十分であるとの報告もある⁶⁾。異型を伴うLEGHについては、MDAの前癌病変の可能性があることを示唆した報告がある⁵⁾。また、MDAでは核異型を認めるため、LEGHにおいて軽度の異型であってもMDAやGASを疑うことは重要である。そのため症例1では単純子宮全摘術を施行した。症例3では、病理組織検査で大部分はLEGHと考えられるものの一部に浸潤傾向や細胞異型は認めないものの腺管構造の乱れを認め、MDAと鑑別を要するという診断であった。MDAであるならば根治術として広汎子宮全摘術を行うべきであるが、LEGHであった場合の手術侵襲も考慮し、準広汎子宮全摘術を施行した。MDA・GASなどのHPV非関連子宮頸部腺癌はHPV関連子宮頸部腺癌よりも予後不良であり³⁾、早期手術が必要な疾患で、過小評価がないことが重要と考えられる。Ando et al. のプロトコル¹⁾に基づいて診断・加療を行った場合、MDAの過小評価はなかったと報告されている¹⁾。症例4では子宮腺筋症の影響で子宮頸部が圧排されていたが、細胞診検査ではNILMであった。経膈超音波検査やMRI検査でもあきらかな嚢胞性病変は認めなかった。LEGHの報告症例は頸部嚢胞性病変から精査されて診断されたものがほとんどであり、術前診察ではLEGHを疑わずに偶発的に診断に至った症例は少数と思われるが、術前には診断できないLEGH症例があることも留意する必要があると考えられる。

結 語

今回、当院ではLEGHの診断となった4症例を経験した。当院では子宮頸部嚢胞性病変の診断は子宮頸部細胞診、MRI検査、円錐切除を基に行っている。しかし、今回の検討においても円錐切除後の診断と最終診断が一致しない症例を認め、またLEGHを術前に診断できていなかった症例もあり、LEGHが疑われる場合はより正確な診断のために円錐切除術を施行し、また経過観察をする場合には3～6ヶ月毎に細胞診の悪化や病変の増大がないかなど慎重に管理する必要がある。LEGHの管理に関しては明確な指針が示されておらず、今後さらなる検討を行っていく必要があると考える。

文 献

- 1) Ando H, Miyamoto T, Kashima H, Takatsu A, Ishii K, Fujinaga Y, Shiozawa T. Usefulness of a management protocol for patients with cervical

- multicystic lesions: A retrospective analysis of 94 cases and the significant of GNAS mutation. *J Obstet Gynaecol* 2016; 42: 1588-1598.
- 2) Marisa RN, Philip BC, Robert HY. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 886-891.
- 3) Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, Yaegashi N, Satoh T, Saito M, Okamoto A, Kasamatsu T, Miyamoto T, Shiozawa T, Yoshioka Y, Mandai M, Kojima A, Takehara K, Kaneki E, Kobayashi H, Kaku T, Ushijima K, Kamura T. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix – An aggressive tumor with a poor prognosis: A multi-institutional study. *Gynecologic Oncology* 2019; 153: 13-19.
- 4) Sugihara T, Nakagawa S, Sasajima Y, Matsumoto Y, Takeshita S, Ayabe T. Case of minimal deviation adenocarcinoma: Possible clinical link to lobular endocervical glandular hyperplasia as its origin. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(3): 483-487.
- 5) Mikami Y. Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix and its precursors-historical overview. *Histopathol* 2020; 76(1): 102-111.
- 6) Kobara H, Miyamoto T, Ando H, Asaka R, Takatsu A, Ohya A, Asaka S, Shiozawa T. Limited frequency of malignant change in lobular endocervical glandular hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1480-1487.
- 7) 塩沢丹里. 子宮頸部嚢胞性病変の取り扱い. 日産婦医会報: 令和元年11月1日: 10-11.
- 8) Hata S, Mikami Y, Manabe T. Diagnostic significance of endocervical glandular cells with “golden-yellow” mucin on pap smear. *Diagn Cytopathol* 2002; 27(2): 80-84.
- 9) WHO classification of tumors of breast and female genital organs: pathology and genetics. Tavassoeli FA, Devilee P, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2003; 217-257.

【連絡先】

今川 天美
山口県立総合医療センター産婦人科
〒747-8511 山口県防府市大崎 10077 番地
電話: 0835-22-4411 FAX: 0835-38-2210
E-mail: neko.31081104@gmail.com

産後の過多出血におけるダイナミック造影CT検査は治療方針選択に有用である

大前 彩乃・早田 桂・三島 桜子・大平安希子
谷 和祐・牧 尉太・衛藤英理子・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

Role of dynamic contrast-enhanced computed tomography in post-partum hemorrhage for selection of treatment policies

Ayano Omae・Kei Hayata・Sakurako Mishima・Akiko Ohira
Kazumasa Tani・Jota Maki・Eriko Eto・Hisashi Masuyama

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

目的：産後の過多出血に対する客観的評価として、ダイナミック造影CT検査の有用性が報告されている。ダイナミック造影CT検査を施行することは、視診や超音波検査のような主観的評価よりも優れた検査特性を示すか否かを検討した。

方法：産後の過多出血の診断でダイナミック造影CT検査を施行した37例を対象とし、早期相で子宮腔内に血管外漏出を認めた群と、後期相のみで子宮腔内に血管外漏出を認めた群、早期相、後期相ともに子宮腔内に血管外漏出を認めなかった群に分けて後方視的研究を行った。

結果：早期相で子宮腔内への血管外漏出を認めた群は14例あり、うち12例が経カテーテル的動脈塞栓術を施行、2例が峡部裂傷部位を内側から圧迫する子宮内バルーンタンポナーデにより加療した。後期相で初めて子宮腔内への血管外漏出を認めた3例は全て保存的療法の奏功し、早期相、後期相とも子宮腔内への血管外漏出を認めない10例もすべて保存的療法の奏功した。早期相で子宮腔内への血管外漏出を認めた場合は、その時点での目に見える出血量が少なくとも、基本的に経カテーテル的動脈塞栓術を行わないと止血されないことが示唆された。また、ダイナミック造影CT検査は産後の過多出血に対して診断の遅れや病変の見逃しがなく、正確な診断と瞬時の治療方針決定に有用であることが示された。

結論：産後の過多出血は出血の程度や超音波検査のみで治療方針を選択するのではなく、ダイナミック造影CT検査を行い動脈性の活動性出血の有無で選択することの有用性が示された。

Aim: Many studies have reported the usefulness of dynamic contrast-enhanced computed tomography (CT) for objective evaluation of postpartum hemorrhage. We investigated whether dynamic contrast-enhanced CT was superior to subjective evaluations including visual examination and ultrasonography with regard to test characteristics.

Methods: We retrospectively investigated 37 patients who underwent dynamic contrast-enhanced CT for evaluation of postpartum hemorrhage. Based on extravascular leakage into the uterine cavity during each phase, patients were categorized into the following three groups: first group with early-phase leakage, second group with only late-phase leakage, and the third group without leakage during either phase.

Results: Extravascular leakage into the uterine cavity during the early phase did not achieve hemostasis and necessitated transcatheter arterial embolization. In the other case, we did not observe that conservative therapy was successful in early phase with or without leakage in the late phase.

Conclusion: We highlight the usefulness of dynamic contrast-enhanced CT for selection of a treatment policy for postpartum hemorrhage.

キーワード：産後の過多出血，ダイナミック造影CT検査，経カテーテル的動脈塞栓術

Key words：post-partum hemorrhage, dynamic contrast-enhanced computed tomography, transcatheter arterial embolization

緒 言

妊産婦死亡症例検討評価委員会による母体安全への提言2019¹⁾によると、2010～2019年に集積した事例解析において、本邦における妊産婦死亡の最大の要因は産科危機的出血である。分娩後の産科危機的出血に至った場

合、高次医療施設で多職種による一刻も早い集学的医療を要するが、視診や超音波検査による個々の主観的評価のみでは治療選択が一定せず、万一選択した治療が功を奏さない場合は母体の予後に影響を与える。一方、出血点同定が困難な症例においてCT検査の有用性は以前から指摘されている²⁻⁴⁾。特にヨード造影剤を経静脈的

に投与した後に同じ部位を繰り返し撮影し、経時的变化を観察するダイナミック造影CT検査は、組織の血行動態を時間的かつ空間的に精密に把握することが可能であり、産後の過多出血における客観的評価としての使用が期待できるとされる。初期治療開始後のいまだ全身状態が不安定な中、治療を一時中断してまでダイナミック造影CT検査を施行することは、視診や超音波検査のような主観的評価よりも優れた検査特性を示すであろうか。今回我々は、この臨床的疑問に対して、産後の過多出血時にダイナミック造影CT検査を施行した症例に対して後方視的研究を行った。

方 法

2015年10月～2020年3月までに、我々の施設において産後の過多出血の診断でダイナミック造影CT検査を施行した37例を対象とした。院外発症は子宮破裂が明らかで緊急手術を施行した1例以外の全例に、院内発症は分娩第3期の積極的管理によっても止血が得られない症例に施行した。ダイナミック造影CT検査は、造影前、早期相、後期相を撮像した。造影剤は2 ml/秒で注入し、横断、矢状断、冠状断三方向の断層面を評価に用いた。早期相と後期相で子宮腔内への造影剤血管外漏出の有無を確認し、早期相で子宮腔内への造影剤漏出症例を動脈性の活動性出血ありと診断した(図1)。早期相で造影剤漏出を認めない場合は後期相で造影剤の広がりを確認した。以下の3群に分けて後方視的に検討した。

1. 早期相で子宮腔内への血管外漏出あり
2. 早期相で子宮腔内への血管外漏出なし、後期相で子宮腔内への血管外漏出あり

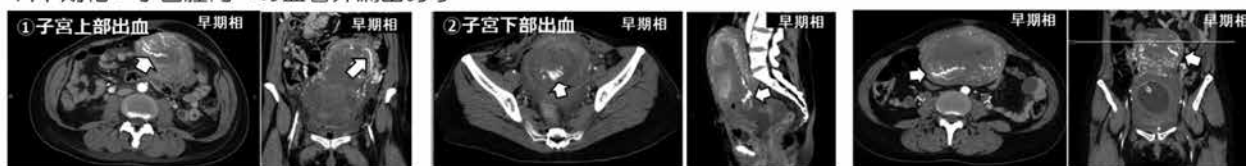
3. 早期相、後期相ともに子宮腔内への血管外漏出なし

撮像されたダイナミック造影CTの読影は放射線診断専門医の画像診断を依頼するのではなく、現場で対応した産婦人科医師の読影で治療選択を行い、後に作成された放射線診断専門医による画像診断報告書をもって最終診断とした。

結 果

37例のうち院外発症34例、院内発症3例であった。最終診断は弛緩出血25例、胎盤遺残5例、産道裂傷6例、子宮限局型羊水塞栓症1例であり、ダイナミック造影CT検査前の平均ショックインデックス1.2(0.6～2.1)、平均ヘモグロビン値6.9g/dl(3.5～11.5)、フィブリノゲン値150mg/dl未満が17例、ダイナミック造影CT検査前までの出血量 2379 ± 934 ml(700～5000ml)であった。胎盤遺残4例は用手剥離術、産道裂傷6例は裂傷修復術で加療した。残り27例の内訳を表1に示す。早期相で子宮腔内への血管外漏出を認めた症例は14例あり、うち12例が経カテーテル的動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)を施行、2例が峡部裂傷による子宮腔内への血管外漏出のため、子宮腔内にバルーンを挿入して拡張させ、峡部裂傷部位を内側から圧迫する処置(子宮内バルーンタンポナーデ)により加療した。また、14例中3例は早期相で血管外漏出像を認めていたにも関わらず、視診による分娩後出血が少ないと現場で対応した産婦人科医師が判断し、保存的療法を試みるも止血されず、最終的にTAEへ移行していた。これらの症例は後に放射線科医による読影において早期相で血管外漏出ありとされ、現場判断と最終診断に相違が生じてい

1.早期相：子宮腔内への血管外漏出あり



2.早期相：子宮腔内への血管外漏出なし 後期相：子宮腔内への血管外漏出あり



3.早期相：子宮腔内への血管外漏出なし 後期相：子宮腔内への血管外漏出なし



図1 ダイナミック造影CT検査での造影剤の広がり方による分類
矢印はそれぞれ、子宮腔内への造影剤の血管外漏出部を示す。

たといえる。後期相で初めて子宮腔内への血管外漏出を認めた3例は全て、輸血や止血剤投与などの保存的療法の奏功し、早期相、後期相とも子宮腔内への血管外漏出を認めない10例も全て保存的療法の奏功した。

考 案

分娩後の過多出血に対するダイナミック造影CT検査の有用性につき検討した。ダイナミック造影CTは、ヨード造影剤を静脈から急速に注入した後、造影剤が目的領域に到達する数十秒から分単位での時相を見計らい、同じ部位を複数回撮影する検査であり、組織の血行動態を時間的かつ空間的に精密に把握できるようになる。動脈が造影される早期相、静脈が造影される後期相を撮影するために、通常の造影CTに比し被爆線量は必然的に多くなるものの、子宮腔内からの動脈性出血を診断するには欠かせない検査であるといえる。今回の検討において、早期相で子宮腔内への血管外漏出を認めた場合は、その時点での目に見える出血量が少なくとも、基本的にはTAEでの治療が必要であることが示された。また、ダイナミック造影CT検査は産後の過多出血に対して診断の遅れや病変の見逃しがなく、正確な診断と瞬時の治療方針決定に有用であることが示された。

妊産婦死亡症例検討評価委員会による母体安全への提言2019によれば、産科危機的出血が本邦における妊産婦死亡の最大の要因(19%)である。産科危機的出血の原因別頻度では、子宮限局型羊水塞栓症(45%)が最も多く、次いで子宮破裂(11%)、常位胎盤早期剝離(10%)、

癒着胎盤(9%)、弛緩出血(8%)である。年次推移では、2010年に約30%(年間症例数10~15例)であった産科危機的出血での妊産婦死亡割合は、約10~15%(年間症例数5例前後)と約半数まで減少している¹⁾。これは、2010年に日本産科婦人科学会や日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会等の関連5団体により作成された「産科危機的出血への対応ガイドライン」が一定の役割を果たしてきたと考えられる。その後、周産期管理の進歩やエビデンス集積により、「産科危機的出血への対応指針2017」へ改定されている⁵⁾。

「産科危機的出血への対応指針2017」においても、分娩後の過多出血に対してダイナミック造影CT検査が必須であることは示されていないが、ダイナミック造影CT早期相で子宮腔内へ漏出像を認める症例の多くは子宮収縮剤が無効であり、有意に子宮動脈塞栓術を要する頻度が高いという報告⁴⁾もあるように、我々の施設でも産後の過多出血と判断した全ての症例に対してダイナミック造影CT検査を行っている。本検討において、早期相で血管外漏出像を認めた症例に対しては全てTAEまたは子宮内バルーンタンポナーデを要し、早期相で血管外漏出を認めない症例に対しては全て保存的加療が奏功する結果となり、ダイナミック造影CT検査は、視診や超音波検査のような主観的判断のみでは治療選択に迷いが生じる場合の指標になり得ると考えられた。実際、症例2, 3および6は、早期相で子宮腔内に血管外漏出を認めていたにも関わらず、その時点の腔鏡診や子宮輪状マッサージで止血傾向にあると判断され保存的加療を

表1 ダイナミック造影CT検査を施行した27症例の内訳

症例	診断	SI	造影CT前 出血量(ml)	CT早期相	CT後期相	治療	Hgb(g/dl)	RBC(単位)	Fib(mg/dl)	FFP(単位)	PLT(μ/ml)	PC(単位)	TXA(g)	総出血量 (ml)
1	子宮限局型羊水塞栓	1.3	900	(+)	(+)	TAE+IVCフィルター	11.1	20	76	26	15.3	20	2	7602
2	弛緩出血	1.5	3337	(+)	(+)	保存的治療→TAE	6.5	34	222	36	13.5	40	(-)	10000
3	弛緩出血	1.3	3000	(+)	(+)	保存的治療→TAE	6.3	26	<50	20	6.7	20	7	4000
4	弛緩出血	1.8	3000	(+)	(+)	バルーン(200ml)→TAE	4.3	18	153	20	8.9	10	(-)	5000
5	弛緩出血	0.7	2300	(+)	(+)	TAE+バルーン(200ml)	10.4	(-)	404	(-)	31	(-)	(-)	3060
6	弛緩出血	0.8	2000	(+)	(+)	保存的治療→TAE	5.8	14	110	16	13.6	10	1	5000
7	弛緩出血	0.9	3000	(+)	(+)	TAE+バルーン(300ml)	8.8	8	<50	12	7.6	(-)	1	4000
8	弛緩出血	1.3	2626	(+)	(+)	バルーン(200ml)→TAE	7.9	14	166	14	11.2	(-)	1	5976
9	弛緩出血	1.5	3200	(+)	(+)	バルーン(150ml)→TAE	6.6	10	194	14	18	(-)	1	3500
10	弛緩出血	0.8	1927	(+)	(+)	TAE	6	6	198	4	20.1	(-)	(-)	2127
11	弛緩出血	0.6	700	(+)	(+)	TAE	9.9	(-)	242	(-)	37.6	(-)	(-)	1154
12	胎盤遺残	0.9	2500	(+)	(+)	バルーン(130ml)+TAE +胎盤遺残除去	7.3	14	205	10	9.4	(-)	1	5000
13	子宮峡部裂傷	0.7	2070	(+)	(+)	バルーン(200ml)	6.2	6	127	6	13.3	(-)	(-)	3690
14	子宮峡部裂傷	2	3470	(+)	(+)	バルーン(300ml)	5.3	16	78	16	2.5	10	(-)	7000
15	弛緩出血	0.7	1600	(-)	(+)	保存的治療	6.3	6	107	6	20.9	(-)	1	2210
16	弛緩出血	1.6	3000	(-)	(+)	バルーン(150ml)	5	4	118	2	16.2	(-)	1	4000
17	弛緩出血	1	2500	(-)	(+)	保存的治療	7.1	10	82	12	4.9	10	(-)	3000
18	弛緩出血	1.9	3000	(-)	(-)	保存的治療	4.4	14	119	8	9.1	20	(-)	3500
19	弛緩出血	0.6	1000	(-)	(-)	保存的治療	5.7	6	128	6	27	(-)	(-)	1800
20	弛緩出血	0.8	1600	(-)	(-)	保存的治療	8.6	2	317	(-)	26.7	(-)	(-)	1600
21	弛緩出血	1.5	1912	(-)	(-)	バルーン(200ml)	3.5	10	<50	12	7.1	30	1	3662
22	弛緩出血	1.1	3600	(-)	(-)	バルーン(100ml)	5.2	16	178	10	13.2	(-)	2	5600
23	弛緩出血	0.8	2115	(-)	(-)	バルーン(90ml)	7.1	2	308	4	16.3	(-)	(-)	2567
24	弛緩出血	0.9	2700	(-)	(-)	保存的治療	5.2	6	148	4	13.7	(-)	2	2770
25	弛緩出血	1.1	1715	(-)	(-)	保存的治療	7.6	6	310	(-)	14.3	(-)	1	2325
26	弛緩出血	0.7	3000	(-)	(-)	保存的治療	10.9	(-)	330	(-)	16.5	(-)	1	3020
27	弛緩出血	1.5	3000	(-)	(-)	保存的治療	6.4	8	280	4	25.7	(-)	1	4000

SI: Shock index TAE: transcatheter arterial embolization IVC: inferior Vena Cava
FFP: fresh frozen plasma PC: platelet concentrates TXA: tranexamic acid

選択したものの、止血が得られずに赤血球濃厚液と新鮮凍結血漿、血小板濃厚液を大量に使用した後に、TAEとなっていたことが今回の検討で示された。

次に、ダイナミック造影CT検査は産後の過多出血に対して診断の遅れや病変の見逃しがなく、正確な診断と瞬時の治療方針決定に有用であることが示された。本検討では、症例2, 3および6のような主観的判断による治療選択の見誤りを除けば、ダイナミック造影CT検査は出血点を確実に同定することが可能である。出血点がバルーンにより直接圧迫ができる子宮下部に位置するのか、バルーンが届かない子宮上部や子宮底部に位置するのかを判断した上で、TAEを選択することも可能である。出血点が子宮下部に位置している場合でも、バルーン単独で出血点を直接圧迫できる見込みが低いと判断された場合は、最初からTAEを選択することは問題がない。けれども、TAEの決定から実際治療が開始され止血効果が得られるまでには相応の時間を要する。そのため、バルーン単独で直接出血点を圧迫して止血を得ることは困難な症例においても、バルーンを拡張させることで子宮からの出血を減量させることは可能である。タンポナーデ効果によりTAE施行中の患者の状態を安定させることが期待できるため、TAEを選択した症例でもバルーンを留置することは勧められる。TAEには次回妊娠時の子宮破裂等の重篤な合併症^{6, 7)}の報告もあり、その適応には慎重な判断を要するが、治療の遅れによる母体急変や、全身状態不良ななかで外科的止血法による子宮摘出に踏み切るリスクを考慮すると、ダイナミック造影CT早期相の所見によりTAEの施行を判断することは、迅速な方針決定と不必要なTAEを回避するためにも有用であると考えられる。

我々の施設では分娩後の過多出血に対し、院外症例では救急外来初療室において救命救急科と協同で診療にあたる。産科危機的出血の宣言後、赤血球濃厚液および新

鮮凍結血漿や子宮収縮剤のオーダーと投与、採血等を実施し、救命救急科医により循環動態の安定化を図った後、ダイナミック造影CTを施行する。

以下に我々の施設における産後の過多出血時対応とフローチャート（表2）を示す。

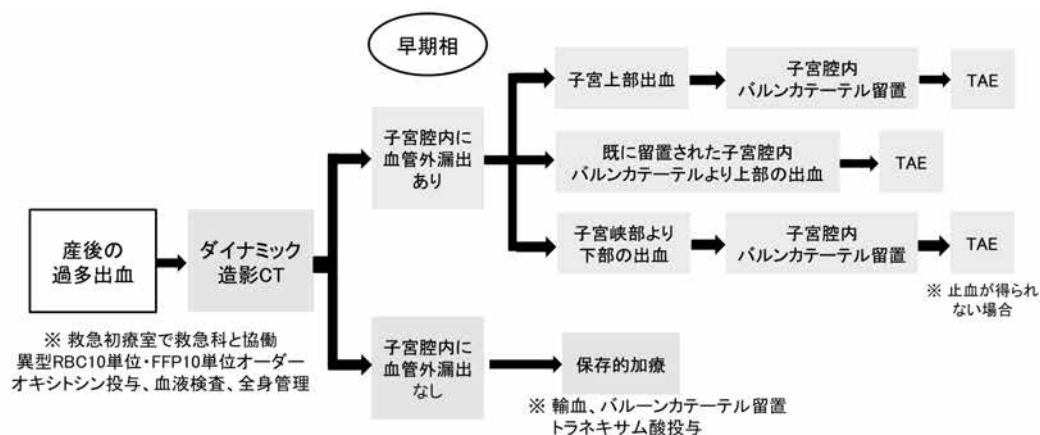
①ダイナミック造影CT早期相で子宮腔内への造影剤の血管外漏出像を認める場合は動脈性の活動性出血ありと判断し、子宮上部出血または、既に子宮腔内バルーンタンポナーデが挿入されている症例に対して留置部位より上部からの出血の場合は、TAEを選択する。子宮峡部より下部出血の場合は子宮腔内バルーンタンポナーデ留置による止血を行う。止血が得られない場合はTAEに移行する。

②ダイナミック造影CT早期相で子宮腔内へ血管外漏出を認めない場合は、後期相での血管外漏出の有無にかかわらず、輸血や子宮収縮薬などの保存的加療や子宮腔内バルーンタンポナーデ留置で止血可能と判断する。

なお、TAE施行に関しては「産科危機的出血に対するIVR施行医のためのガイドライン2017」を指針とする⁸⁾。

ただし我々の施設では緊急CT検査室は救急初療室に隣接し、放射線技師も24時間在中しているという利点がある。そのため初期治療開始後、わずかな動線で迅速にダイナミック造影CT検査が可能である。全ての施設が同じ診療体制ではないため、救急医による初期治療や全身管理が行われない中でのCT撮影や、放射線技師の到着を待ってのCT撮影、処置室から遠く離れたCT検査室への移動は返って母体の生命予後を著しく悪化させる可能性がある。日常より産後の過多出血が起こった場合の院内各科との連携を構築し、有事に備えることこそ、母体の生命予後の改善に最も寄与するのではないかと考える。

表2 産後の過多出血における対応フローチャート



今回、産後の過多出血におけるダイナミック造影CT検査の有用性に関して検討を行った。動脈性出血か否かは、ダイナミック造影CT検査の早期相で子宮腔内に血管外漏出を認めることで診断可能であり、保存的療法では止血が得られないことが示された。また子宮腔内への血管外漏出の有無は放射線診断専門医の読影結果を待たずとも現場での判断が可能であるため、造影CTは出血源同定だけでなく瞬時の治療方針決定にも極めて有用であることが示唆された。

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2019 Vol.10. 2021, https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2020/11/botai_2019.pdf. [2021.12.16]
- 2) Nam KL, Suk K, Jun WL, Yu LS, Chang WK, Kim HS, Ho JJ, Dong SS. Postpartum hemorrhage: Clinical and radiologic aspects. *Eur J Radiol*. 2010; 74: 50-59.
- 3) Kawamura Y, Kondoh E, Hamanishi J, Kawasaki K, Fujita K, Ueda A, Kawamura A, Mogami H, Konishi I. Treatment decision-making for postpartum hemorrhage using dynamic contrast-enhanced computed tomography. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 67-74.
- 4) Ikeda A, Kondoh E, Chigusa Y, Mogami H, Kameyama Nakao K, Kido A, Horie A, Baba T, Hamanishi J, Mandai M. Novel subtype of atonic postpartum hemorrhage: dynamic computed tomography evaluation of bleeding characteristics and the uterine cavity. *J Matern Fetal National Med* 2020; 19: 3286-3292.
- 5) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会. 産科危機的出血への対応指針 2017. https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/iryo/k_isyoku/yuketsu-manual.files/29guideline.pdf. [2021.12.16]
- 6) Takeda J, Makino S, Ota A, Tawada T, Mitsuhashi N, Takeda S. Spontaneous uterine rupture at 32 weeks of gestation after previous uterine artery embolization. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 243-246.
- 7) 上田江里子, 大橋容子, 泉有紀, 山下薫, 岩本真理子, 平田真由美, 井上格, 田村充利, 佐久本薫. 子宮動脈塞栓術後の妊娠9例の検討. 沖縄産科婦人科学会雑誌. 2016; 38: 29-31.
- 8) 日本IVR学会. 産科危機的出血に対するIVR施行医のためのガイドライン2017. https://www.jsir.or.jp/docs/sanka/2017sanka_GL180710.pdf. [2021.12.16]

【連絡先】

大前 彩乃
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
電話: 086-235-7320 FAX: 086-225-9570
E-mail: aya.sue24@gmail.com

先天性横隔膜ヘルニアによる胸部異所性腎を出生前診断した1例

杉原 花子・光井 崇・谷 和祐・三島 桜子・大平安希子
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・婦人科学教室

Prenatal diagnosis of ectopic intrathoracic kidney with right congenital diaphragmatic hernia: A case report

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

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

先天性横隔膜ヘルニア（Congenital Diaphragmatic hernia: CDH）に合併した胸部異所性腎は非常に稀な疾患である。今回、我々は出生前診断に至った症例を経験したため報告する。

症例は30歳代。2妊1産。自然妊娠で妊娠成立し、妊娠36週3日の胎児超音波検査で右CDHが疑われ、当院へ紹介となった。妊娠37週0日に当院を受診し、超音波検査で右胸腔内に腸管及び腎臓と考えられる実質臓器を認め、右肺は著明に圧排されており、右CDHが疑われた。MRIを施行した結果、右CDHを認め、ヘルニア裂孔は後側方に位置しており、Bochdalek孔ヘルニアと考えられた。右胸腔内には腸管の他、超音波検査で指摘された右腎臓の脱出を認め、胸部異所性腎合併右CDHと診断した。CDHの重症度の予測因子である肺胸郭断面面積比は0.11、肺断面面積児頭周囲長比は0.18であった。新生児治療を行うにあたり、妊娠38週3日に全身麻酔下で帝王切開術を施行した。出生体重3334gの女児を娩出し、臍動脈血pH 7.233、Apgarスコアは1分値2点、5分値3点であった。出生直後に見は速やかに挿管され、NICUへ入室した。軽度の肺高血圧を認めたが、循環動態は安定しており、NICU入室後に高頻度振動換気を開始した。日齢1に胸腔鏡下横隔膜ヘルニア直接縫縮術を施行した。ヘルニアは有嚢性で小腸、大腸とともに右腎も胸腔内に脱出していたが、肺は成熟しており、分葉も認めた。術後経過良好にて日齢19に退院となった。

Bochdalek孔ヘルニアにおいて胸部に腎嵌入を認めるのは、非常に稀であり、肺と腎は実質臓器であるため超音波で区別にくく、出生前に診断される例は稀である。今回、我々は超音波及びMRIを用いることによって、出生前に胸部異所性腎合併右CDHを診断でき、出生後速やかに新生児治療を行えた症例を経験した。

Intrathoracic ectopic kidney associated with congenital diaphragmatic hernia (CDH) is rare. We describe this entity in a woman who presented to our hospital after fetal ultrasonography at 36 weeks' gestation revealed suspected right CDH. Fetal ultrasonography performed at our hospital at 37 weeks' gestation revealed herniation of the gastrointestinal tract and a parenchymal organ (most likely the right kidney) into the right thoracic cavity. Similar to ultrasonography findings, fetal magnetic resonance imaging revealed a posteriorly located hernia suggestive of Bochdalek hernia. The patient underwent cesarean delivery at 38 weeks' gestation under general anesthesia, to treat the infant and delivered a female infant (birth weight 3334 g, 1- and 5-min Apgar scores 2 and 3, respectively and umbilical cord arterial blood pH 7.23). The infant underwent thoracoscopic diaphragmatic hernia repair via direct plication, 2 days after birth. Her postoperative course was uneventful, and she was discharged 19 days after birth. An intrathoracic ectopic kidney with CDH is rare (incidence 0.25%). Both the lungs and kidneys are parenchymal organs, which are often ultrasonographically indistinguishable; therefore, prenatal diagnosis is challenging. We describe a patient in whom fetal ultrasonography and magnetic resonance imaging enabled prenatal diagnosis of right CDH accompanied by an intrathoracic ectopic kidney and facilitated prompt postnatal treatment.

キーワード：先天性横隔膜ヘルニア，胸部異所性腎，出生前診断

Key words：congenital diaphragmatic hernia, ectopic intrathoracic kidney, prenatal diagnosis

緒 言

先天性横隔膜ヘルニア（congenital diaphragmatic hernia: CDH）は、胎児期の横隔膜の形成異常により、

主に胃や小腸、脾臓、肝臓などの腹腔内臓器が胸腔内に認められる。胎児期より胸腔内に嵌入した腹腔内臓器により肺が圧迫され、肺の形成不全が生じ、出生後に呼吸不全や肺高血圧をきたす疾患である。CDHの発生率

は、およそ2000～4000人に1例であり、75%が左側、20%が右側、5%が両側性である。症例の約60%は孤発性で、40%は合併奇形あるいは症候群として発症する¹⁾。

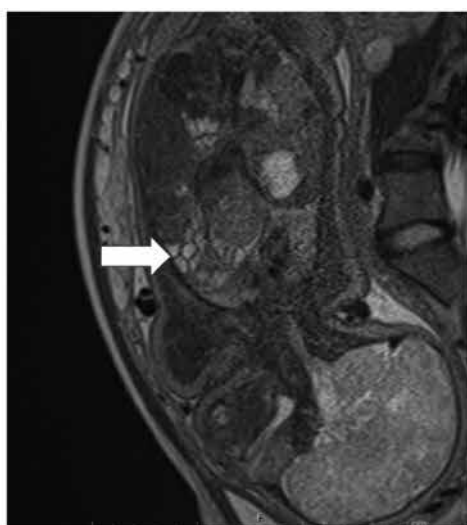
胸部異所性腎は、約16000人に1例の非常に稀な先天性疾患であり、異所性腎の中でも最も発生率が低く、5%未満と報告されている²⁾。胸部異所性腎は、①背側横隔膜が正常な真の胸部異所性腎、②横隔膜弛緩症によるもの、③CDHによるもの、④外傷性横隔膜ヘルニアによるものの4つに分類される³⁾。CDHに合併した胸部異所性腎は非常に稀な疾患であり、出生前診断例は少な

く出生後の呼吸不全や発熱などにより診断されることが多い⁴⁾。

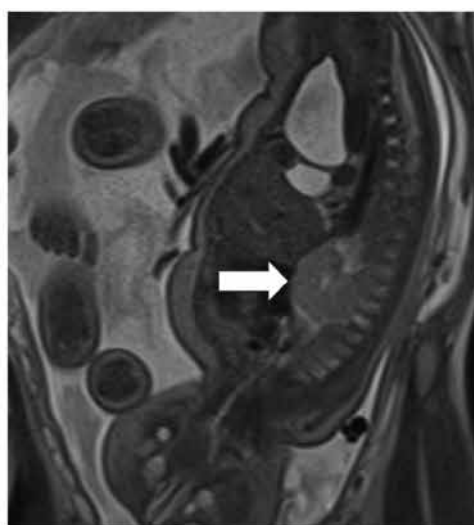
今回、我々は胎児超音波検査及びMagnetic Resonance Imaging: MRIを用いることによって、出生前にCDHによる胸部異所性腎を診断でき、出生後速やかに新生児治療を行えた症例を経験したので報告する。

症 例

症例は30歳代。2妊1産。自然妊娠にて妊娠成立後、妊娠経過は順調であった。妊娠36週3日の妊婦健診時の胎児超音波検査で右胸腔内に腸管を認め、右CDHが



A:T2強調画像 矢状断



B:T2強調画像 前額断

図1 胎児MRI

A：胎児MRI矢状断。矢印は右胸腔内へ嵌入した腸管を示す。
B：胎児MRI前額断。矢印は右胸腔内へ嵌入した右腎臓を示す。



図2 胎児超音波検査

Lung to thorax transverse ratio: Area B / Area A: 6.36 / 59.04 = 0.11
Lung to head circumference ratio: Area B / HC: 6.36 / 34.52 = 0.18

疑われたため、精査加療目的に当院へ紹介受診となった。妊娠37週0日に当院を初診し、同日の胎児超音波検査で胎児推定体重は2803g (0.76SD) と胎児発育良好であったが、右胸腔内に腸管及び腎臓と思われる実質臓器を認め、右肺は著明に圧排されており、右CDHを認めた。心構築異常を含め、その他の合併奇形は認めなかった。胎児MRIを施行した結果、右CDHを認め、ヘルニア裂孔は後側方に位置しており、Bochdalek孔ヘルニアと考えられた。右胸腔内には腸管の他、胎児超音波検査で指摘された右腎臓の脱出を認め、胸部異所性腎合併右CDHと診断した(図1 A, B)。胎児超音波検査による肺胸郭断面積比 (lung to thorax transverse ratio: LTR) は0.11, 肺断面積児頭周囲長比 (lung to head circumference ratio: LHR) は0.18, observed/expected LHR (o/e LHR) は8.64%であった(図2)。新生児治療を行うにあたり、新生児科医、小児外科医と分娩方法を協議した結果、妊娠38週3日に全身麻酔下で選択的帝王切開を施行した。女児、出生体重3334g, 臍動脈血pH 7.233, Apgar score 1分値2点, 5分値3点であった。児は出生直後に挿管され、一酸化窒素(NO)吸入療法を開始し、人工呼吸を行いながらNeonatal Intensive Care Unit: NICUへ入室した。NICU入室後に高頻度振動換気 (high frequency oscillation: HFO) を開始した。軽度の新生児遷延性肺高血圧症を認めたが、呼吸循環動態は安定しており、日齢1に先天性右横隔膜ヘルニアの診断で胸腔鏡下横隔膜ヘルニア根治術を施行した。胸腔鏡で胸腔内を観察したところ、肺の低形成は軽度であり、分葉も認めた。ヘルニアは有囊性で小腸、結腸とともに右腎臓が胸腔内に脱出していた。横隔膜は外側、背側は完全に欠損していたが、内側に存在しており、内側の横隔膜は胸郭まで牽引可能であったため、直接縫縮術を施行した(図3)。脱出臓器は人工気胸によりほぼ自然に腹腔内に還納され、右胸腔内にドレーンを留置し、手術を終了した。術後より新生児遷延性肺高血圧症は改善傾

向を認めたためNOは漸減、日齢4にはNO吸入療法は中止した。日齢5に右胸腔ドレーン抜去、日齢8に抜管し、呼吸状態は増悪なく経過した。その後、術後経過良好にて日齢19に退院となった。

考 案

本症例は、初診時の胎児超音波検査で、腹腔内に右腎臓が特定できなかったことに加え、右胸腔内に圧排された肺や脱出した腸管の他に実質臓器を認めたことが診断の契機となった。胎児MRIを確認したところ、右CDH (Bochdalek孔ヘルニア) によって脱出した右腎臓を胸腔内に認め、胸部異所性腎合併右CDHの診断に至った。

胸部異所性腎は①背側横隔膜が正常な真の胸部異所性腎、②横隔膜弛緩症によるもの、③先天性横隔膜ヘルニア (Bochdalek孔ヘルニア) によるもの、④外傷性横隔膜ヘルニアによるものの4つに分類され²⁾、Bochdalek孔ヘルニアにおいて胸部に腎嵌入を認めるのは0.25%と、先天性横隔膜ヘルニアとの合併例は非常に稀である²⁾。これまでの報告において、Bochdalek孔ヘルニアに伴う胸部異所性腎を出生前診断できた症例は、本症例を含めた5例のみであった(表1)⁵⁻⁸⁾。本症例と同様に30週以降でCDHの診断となった症例は予後不良因子である肝ヘルニアを認めていたにも関わらず、出生後HFOのみで管理され、CDH閉鎖術を施行し経過良好で退院となっている⁷⁾。また、前述の4例全て出生後の経過は良好で日齢0-4に閉鎖術を施行され、その後順調に退院となっており、CDHに合併した胸部異所性腎の症例は、出生後の予後は良好であることが報告されている。

CDHの児の臨床的予後は、肺低形成の程度と肺高血圧の重症度に左右される¹⁾。肺低形成の重症度を決定するのは、ヘルニア臓器が隣接する肺を圧迫する時間の長さ範囲であり、CDHに合併する肺低形成が、その罹患率と死亡率を決定する主要な因子である¹⁾。重症度の評

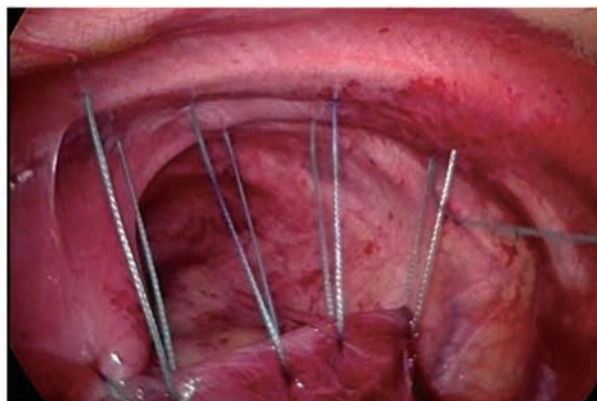


図3 術中所見
内側に残存していた横隔膜を胸郭まで牽引し、直接縫縮術を施行した。

表1 Bochdalek孔ヘルニアに合併した胸部異所性腎を出生前診断した症例

著者	左右	性別	診断週数	分娩週数	分娩様式	脱出臓器	外科的治療
Juricic et al. ⁵⁾	右	女兒	22 週	39 週	経腔分娩	小腸, 結腸, 右腎臓, 副腎	縫縮術
Panda et al. ⁶⁾	左	男児	28 週	40 週	経腔分娩	左腎臓, 脾臓, 小腸, 結腸	縫縮術
Masturzo et al. ⁷⁾	右	男児	32 週	35 週	経腔分娩	右腎臓, 肝右葉, 小腸, 結腸	パッチ術
Hidaka et al. ⁸⁾	左	男児	28 週	38 週	帝王切開	左腎臓, 胃, 脾臓, 小腸, 結腸	縫縮術
本症例	右	女兒	36 週	38 週	帝王切開	右腎臓, 小腸, 結腸	縫縮術

本症例を含めて、これまでに報告されたBochdalek孔ヘルニアに伴う胸部異所性腎を出生前診断できた5症例を表1に示す。

価値指標の一つとして、胎児の肺自体の大きさを画像的に評価したもので、胎児期の健側肺の大きさの評価法としてLHRとo/e LHRがある⁹⁾。日本では軽症例の生存率は80%であり、重症例については北野分類Group III¹⁰⁾で生存率48%、o/e LHR<25%未満の症例では生存率49%と報告されている⁵⁾。北野分類Group III、あるいはo/e LHR<25%未満などの重症群に対してはCDHの胎児治療である胎児鏡下気管閉塞術(fetoscopic endoluminal tracheal occlusion: FETO)の適応を検討する必要がある⁹⁾。日本で実施された「FETOの早期の安全性試験」のプロトコールでは、o/e LHR<25%未満の重症例では、27-30週にFETOを行い、o/e LHR<25%から45%の中等症では30-32週にFETOを行い、34週台でバルーンを抜去するとされている¹¹⁾。また、LTR0.2未満と0.2以上の2群間においても、HFO、体外式膜型人工肺(Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)施行症例の割合、生存率に関し、有意な相関がみられ¹²⁾、胎児超音波検査から計測したLTRは、CDHにおける重

症度を反映することが示唆され、臨床的に計測可能な出生前指標となりうる¹²⁾。

本症例では、妊娠36週3日の妊婦健診までCDHを指摘されていなかった。妊娠中期から後期にかけてヘルニア裂孔のサイズは一定であることから³⁾、裂孔は存在していたものと考えられるが、CDHの発症時期は不明であった。妊娠36週時点での診断であったため、胎内治療の適応はなかったが、LTR及びLHRが重症群であること、実質臓器が胸腔内に嵌頓していることなどを考慮し、新生児科医、小児外科医と協議した結果、出生後ただちに新生児治療が行えるよう、手術室で全身麻酔下を選択的帝王切開術を行った。出生前の胎児超音波検査では重症群であったが、胸腔内への脱出が妊娠後期であったため、肺の低形成は軽度であったと考えられた。今回、我々は胎児超音波検査及び胎児MRIを用いることによって、出生前に胸部異所性腎合併右CDHを診断でき、出生後に速やかな新生児治療を行うことができた。

文 献

- 1) Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound in Obstet Gynecol* 2007; 29: 276-283.
- 2) Campbell MF. Renal ectopy. *J Urol* 1930; 24: 187-190.
- 3) Donat SM, Donat PE. Intrathoracic kidney: a case report with a review of the world literature. *J Urol* 1988; 140: 131-133.
- 4) Sarac M, Bakal U, Tartar T, Tartar S, Kara A, Kazaz A. Bochdalek hernia and intrathoracic ectopic kidney: Presentation of two case reports and review of the literature. *Niger J Clin Pract* 2018; 21: 681-686.
- 5) Juricic M, Cambon Z, Baunin C, Abbo O, Puget C, Crouzet K, Galinier P, Bouali O. Prenatal diagnosis of right-sided diaphragmatic hernia and ipsilateral intrathoracic kidney in a female fetus: a rare observation. *Surg Radiol Anat* 2016; 38: 419-423.
- 6) Panda B, Rosenberg V, Confeld D, Stiller R. Prenatal diagnosis of ectopic intrathoracic kidney in a fetus with a left diaphragmatic hernia. *Journal of Clinical Ultrasound* 2019; 37: 47-49.
- 7) Masturzo B, Kalache K.D, Cockell A, Pierro A, Rodeck H. Prenatal diagnosis of an ectopic intrathoracic kidney in right-sided congenital diaphragmatic hernia using color Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 173-174.
- 8) Hidaka N, Fujita Y, Satoh Y, Fukushima K, Wake N. Sonographic appearance of intrathoracic kidney in a fetus with left diaphragmatic hernia. *Journal of Clinical Ultrasound* 2012; 40: 600-602.
- 9) 伊藤裕司. 重症先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の新生児管理. *日本周産期・新生児医学科会雑誌*, 2021 ; 56 : 688-699.
- 10) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, et al. Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia. A multicenter survey in Japan. *Ultrasonendosc Obstet Gynecol* 2011; 37: 277-282.
- 11) Wada S, Ozawa K, Sugibayashi R, Suyama F, Amari S, Ito Y, Kanamori Y, Okuyama H, Usui N, Sasahara J, Kotani T, Hayakawa M, Kato K, Taguchi T, Endo M, Sago H. Feasibility and outcomes of fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. A Japanese experience. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research* 2020; 46(12): 2598-2604.
- 12) 長谷川利路. 胎児超音波検査による肺胸郭断面積比 (LT比) の計測, 及び先天性横隔膜ヘルニアにおける出生前診断, 及び重症度の判定. *日小外会誌* 1996 ; 32 : 276-284.

【連絡先】

杉原 花子
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-0914 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 : h.sugihara0520@gmail.com

卵巢甲状腺腫に合併した卵巢甲状腺腫性カルチノイドの1例

牛尾 友紀・小川千加子・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

A case report of strumal carcinoid of the ovary with struma ovarii

Yuki Ushio・Chikako Ogawa・Hisashi Masuyama

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

カルチノイドとは、内分泌細胞に由来する腫瘍で、神経内分泌腫瘍（NET）と呼ばれる。神経内分泌細胞はホルモンやペプチドを分泌する細胞であるため、全身に分布し腫瘍も全身の臓器に発生しうる。多くは消化器や肺、気管支に発生すると言われ、卵巢原発性カルチノイドは全カルチノイドの約0.5～1.7%、卵巢腫瘍全体では0.1%以下と言われている。今回、非常に稀な卵巢腫瘍の一つである卵巢甲状腺腫性カルチノイドが甲状腺腫に合併した症例を経験したので報告する。

症例は76歳 2妊2産、閉経55歳。主訴は上腹部違和感であった。便秘やカルチノイド症候群は認めなかった。近医を受診し、腹部超音波検査にて卵巢腫瘍を指摘され当院紹介となった。骨盤部MRIにて左卵巢由来の最大径11cm大の腫瘍を認め、卵巢甲状腺腫を疑った。一部で拡散の低下を認めたため、悪性も考慮し開腹による両側付属器切除術を行った。術後病理組織診断の結果、卵巢甲状腺腫を主体とし一部に甲状腺腫性カルチノイドの組織像を認めた。本症例では術後追加治療は行わず、現在外来にて経過観察中である。

A 76-year-old woman visited our hospital with a complaint of upper abdominal discomfort. Ultrasonography revealed an ovarian mass. Further, pelvic magnetic resonance imaging (MRI) revealed suspected struma ovarii. Considering the risk of malignant conversion, we performed a bilateral salpingo-oophorectomy.

The intra-operative pathological diagnosis was strumal carcinoid of the left ovary. She received no additional postoperative treatment. She is currently being followed up as an outpatient. Further, 85% of ovarian strumal carcinoid is associated with other teratomas, such as mature cystic teratoma and struma ovarii. Benign tumors generally have good contrast effect; however, they do not show diffusion reduction on MRI. However, when the diffusion-weighted image shows a high signal and the apparent diffusion coefficient map shows a low signal, a strumal carcinoid of the ovary should be suspected as in the present case.

キーワード：卵巢甲状腺腫性カルチノイド、卵巢甲状腺腫、悪性転化

Key words：Strumal carcinoid of ovary, struma ovarii, transformation

緒 言

卵巢原発性カルチノイドは、全カルチノイドの約0.5～1.7%と言われ^{1) 2)}、また卵巢腫瘍全体の0.1%以下^{3) 4)}と非常に稀な卵巢腫瘍である。卵巢原発性カルチノイドの特徴としては、境界悪性腫瘍に分類され、好発年齢は主に閉経後とされる。また多くに成熟嚢胞性奇形腫を合併するとされる。また、卵巢カルチノイドは島状カルチノイド、索状カルチノイド、甲状腺腫性カルチノイド、粘液性カルチノイドの4つの組織型に分類される。索状、甲状腺腫性カルチノイドはペプチドYYを産生することが多く、島状はセロトニンを産生する。予後は基本的には良好であるが、転移や浸潤を認める場合には予後は極端に悪くなると言われる。今回我々は、卵巢甲状腺腫に合併した卵巢甲状腺腫性カルチノイドの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳 2妊2産

主訴：上腹部違和感

既往歴：右大腿骨頸部骨折手術、梅毒（詳細不明）

家族歴：妹 乳癌・大腸癌

現病歴：上腹部違和感を主訴に近医内科を受診したところ、当科紹介となった。

身体所見：腹部は柔らかく、臍下2横指までの腫瘍を触知。内診では子宮は小さく、左付属器領域に双手拳大の腫瘍を認めた。腔鏡診では腔粘膜の萎縮を認め白色帯下を少量認めた。

経腔超音波所見：子宮は25.6×12.5mm大、子宮内膜厚1mm。卵巢腫瘍は113.0×61.4mm大の2房性、エコーパターンⅡ型、一部に壁肥厚を認める卵巢腫瘍を認めた（図1）。

MRI所見：骨盤内に約11×8×7cm大、T1強調では

房によって低信号から高信号まで様々なステンドグラスパターンを示し、T2強調では高信号域が大部分を占めるが一部に均一に強く低信号な房を認めた(図2, 図3A, 3B)。また造影効果が非常に良好であった(図4A, 4B)。このことから左卵巢甲状腺腫を強く疑った。また拡散の低下があり、悪性転化を疑った(図5A, 5B)。

PET/CT所見：左卵巢に強い集積は認めなかった。

術前腫瘍マーカー：CA19-9 167U/ml, CEA 2.6ng/ml, CA125 12U/ml

臨床経過：術前の画像所見より卵巢甲状腺腫を強く疑うが、MRIで拡散の低下があり一部悪性転化も否定できないため、手術療法の方針とした。まずは腫瘍減量術に留めることとし、術中迅速病理診断は行わず、腹式両側付属器切除術を行った。

術中所見：腹水はなく、腹腔洗浄液細胞診を提出し悪性細胞は検出されなかった。腫大した既知の左卵巢腫瘍を認めた。左卵巢腫瘍全体の大きさは14×10×2cm程度であった。右卵巢は正常所見だった。左卵巢腫瘍剖面からは半透明黄褐色色調の嚢胞性病変や黄白色調の結節性病変から構成される大きさ4.5×1.5cmの充実性病変が認められた。

術後病理：肉眼的にコロイド様の部位では線維性の嚢胞壁を円柱上皮が裏装しており、多数の大小不同を形成し、卵巢甲状腺腫の像を認めた(図6)。結節性の部位では、類円形の腫大核を有する腫瘍細胞が、不規則に吻合した索状配列をとりながら増殖しており、甲状腺腫性カルチノイドの組織像を認めた(図7)。また、両者には移行ないしは衝突像を認めた。免疫組織化学検査では、カルチノイド成分であるCD56(+),

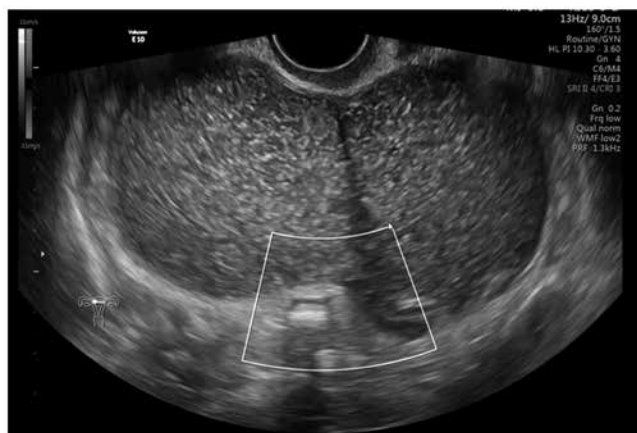


図1 経膣超音波検査所見

左下腹部に113.0×61.4mm大の2房性嚢胞性腫瘍を認めた。

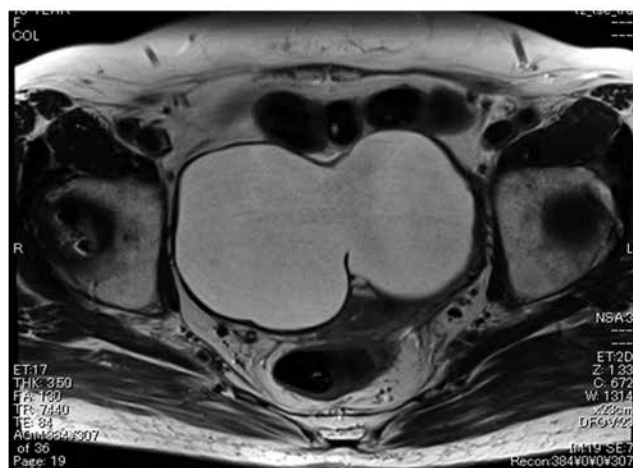


図2 骨盤部MRI検査所見 (T2強調 水平断)



図3A 骨盤部MRI検査所見 (T2強調 矢状断)

高信号域が主体であるが、一部に強く均一に低信号な房(矢印)を認める。



図3B 骨盤部MRI検査所見 (T1強調 矢状断)

矢印①脂肪と同程度の明瞭な高信号
矢印②軽度高信号
矢印③病変の頭側の房に強い低信号
様々な信号強度を示すステンドグラスパターンを認める。



図4 A 骨盤部MRI (脂肪抑制T1強調 水平断)



図4 B 骨盤部造影MRI (脂肪抑制T1強調 水平断)
矢印部分に造影効果のある結節を認める。図4-Aと比較して造影効果良好。

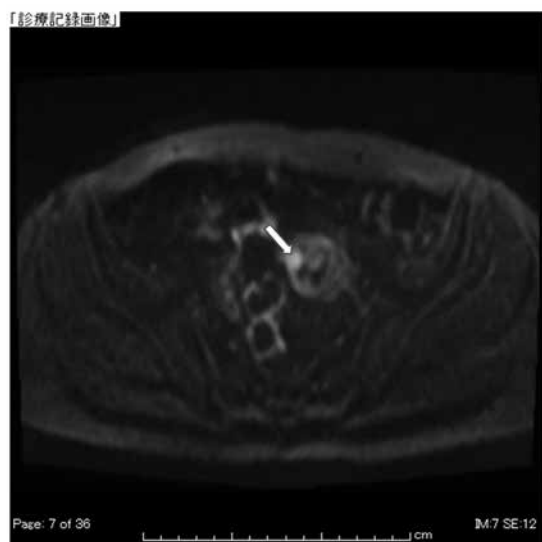


図5 A 骨盤部MRI検査所見 (拡散強調像)
拡散強調像にて高信号を認める。



図5 B 骨盤部MRI検査所見 (ADCmap)
ADCmapで低信号を認める。

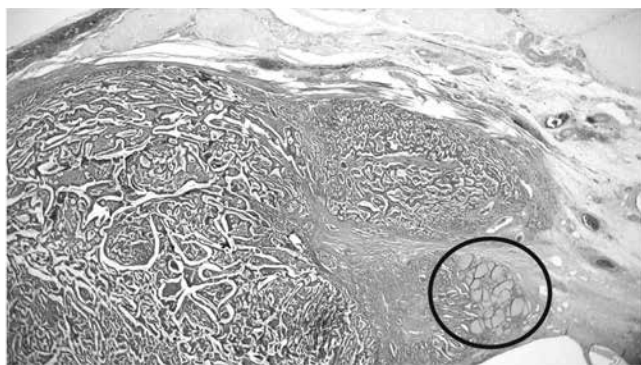


図6 病理学的所見 (HE染色, 100倍)
卵巣甲状腺腫の病理像。



図7 病理学的所見 (HE染色, 400倍)
索状配列をとる甲状腺腫性カルチノイドの組織像。

Synaptophysin (+), Chromogranin A (+) で、濾胞成分はTTF-1 (+) であった。

術後経過：術後経過は良好。術後追加治療は行わず外来にて経過観察中である。腫瘍マーカーも正常値となった。

術後腫瘍マーカー：CA19-9 21.7U/ml, CEA 1.9ng/ml, CA125 5.0U/ml

考 案

カルチノイドは神経内分泌腫瘍の一種で、通常、消化器系や呼吸器系に発生する。消化管カルチノイドは良性腫瘍とされていたが、転移を来し予後不良である例も存在することから、神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor, NET) として扱われる⁵⁾。一方、消化管以外ではカルチノイドの名称が用いられるが、卵巢原発性カルチノイドは非常に稀であり、カルチノイド全体の0.5～1.7%、卵巢癌の約1%を占める。卵巢原発性カルチノイドの特徴としては、境界悪性腫瘍に分類され、好発年齢は主に閉経後とされている。また、約60～70%に成熟嚢胞性奇形腫を合併し^{7) 8)}、約10%に粘液性腫瘍を合併するとされる。組織学的には、胚細胞腫瘍の単胚葉性および高度限定型奇形腫に分類され、さらに、島状カルチノイド、索状カルチノイド、甲状腺腫性カルチノイド、粘液性カルチノイドの4つの組織型に分類される。日本で最も多いのは卵巢甲状腺腫性カルチノイドであり、80%以上を占める。

NETやカルチノイドは時にホルモン様の物質を分泌し、特徴的な症状を引き起こすことで知られている。カルチノイド症候群として、下痢や皮膚潮、心不全などが知られており、卵巢原発の場合は代謝物質が門脈系を迂回するため、症状が現れやすい。島状カルチノイドの多くは平滑筋収縮作用を持つセロトニンを産生し、約1/3の症例でカルチノイド症候群 (顔面紅潮・高血圧・下痢など) を呈する⁷⁾ とされる。一方、卵巢甲状腺腫性カルチノイドではカルチノイド症候群を呈することは極めて稀である⁷⁾。卵巢甲状腺腫性カルチノイドは、濾胞を有する甲状腺組織とカルチノイド細胞が隣接・混在する組織像を呈し、卵巢特有の組織型でそのほとんどが片側発生で両側発生は10%と稀である。卵巢カルチノイドの場合は有用とされる腫瘍マーカーは無い。そのため、卵巢甲状腺腫性カルチノイドの術前診断は困難とされている。

本症例では閉経後・経産婦・片側発生という点では卵巢カルチノイドの特徴と合致する。一方、持続する便秘症状・カルチノイド症候群は呈していなかった。また成熟嚢胞性奇形腫との合併が多いとされるが、甲状腺腫は奇形腫の一亜型と考えられるため特徴と一致しているといえる。卵巢甲状腺腫の画像診断は複数の嚢胞が集簇し

た形態の多房性分葉状の形態を取り、MRI T2強調像での明瞭な低信号部分、MRI T1強調像での高信号部分の存在、また造影効果が非常に良好であるにも関わらず同部位での拡散の低下を伴わないといった特徴的な所見から多くの場合、術前診断可能である。本症例のように甲状腺腫に拡散の低下を来した場合は悪性転化を疑う必要があり、その場合は甲状腺乳頭癌や濾胞癌が多い。FDG-PET検査はカルチノイドのような高分化な腫瘍では集積が低くなるため、鑑別や予後予測に役立つ可能性がある。

消化器以外のNETのガイドラインは存在しないため、治療法については文献を参考にしながら患者個々の状態により選択される。卵巢カルチノイドの多くは限局性であり、片側もしくは両側付属器摘出による完全腫瘍切除によって良好な成績が報告されている^{3) 8) 11)}。妊孕性温存の必要性がない場合には子宮全摘を含む術式が選択肢となるが、実際には過去の報告でも子宮全摘は約半数にとどまっており、I期の場合子宮全摘出の有無によって予後に差はない^{9) 11)} という報告もある。粘液性カルチノイドではリンパ行性に転移を来しやすいため、リンパ節郭清を含む術式が選択されることもある。転移や播種を有する症例では化学療法が考慮されるが、その有効性については未だ不明瞭な部分が多い。卵巢カルチノイドの予後は比較的良好であり、発育は緩慢で転移例は少ない¹⁰⁾。I期の5年生存率は95%と極めて良好な一方で、II期以上の症例では53%と低い¹¹⁾。そのため、卵巢カルチノイドでも、分類や進行期、年齢などを考慮して治療法が決定される。本症例でも、卵巢甲状腺性カルチノイドが判明したのち、追加手術侵襲と治療効果について検討し、患者の希望もあり、追加手術は行わない方針とした。

本症例では術後1年間は2ヶ月毎の経過観察の方針とした。問診、内診、経膈超音波検査は毎回実施し、CT検査は6ヶ月毎に実施とした。腫瘍マーカーの有用性については明らかではないものの、CEA, CA19-9, CA125を用いた。現在術後2年が経過しているが、本症例では再発すること無く経過良好である。しかしながら、早期にも関わらず約3年後に骨転移を来した症例も報告されており、今後も慎重な経過観察が必要である¹²⁾。

結 語

卵巢甲状腺腫に合併した卵巢甲状腺腫性カルチノイドという極めて稀な1例を経験した。本症例のように、MRIにて拡散の低下を認めた場合は悪性腫瘍などの合併を念頭に置くことも必要であり、乳頭癌などのほか、本症例のようにカルチノイドも鑑別疾患として挙げる必要がある。また、卵巢カルチノイドに対する治療エビデン

スは確立しておらず、膵・消化管内分泌腫瘍と同様に疾患の概念の整理や治療指針の確立のためには、引き続き症例の蓄積が重要である。

and breast metastases. J obstet Gynaecol Res 2010; 36(3): 567-571.

文 献

- 1) Tavassoli FA, Devilee P. World health organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs, IARC Press, Lyon, 172-173.
- 2) 本山悌一, 坂本穆彦. 卵巣腫瘍. 本山悌一, 坂本穆彦編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 東京: 株式会社文光堂, 2012; 138-140.
- 3) Modlin M, Kevin L, Mark K. A5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. Cancer 2003; 97: 934-959.
- 4) Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. Gynecologic Oncology 1996; 61: 259-265.
- 5) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン, 2019年 (第2版). 東京: 金原出版, 2019.
- 6) 日本臨床産科婦人科学会, 日本病理学会編. 卵巣腫瘍取扱い規約第一部 組織分類ならびにカラーアトラス. 東京: 金原出版, 1990; 38-39.
- 7) Robboy SJ, Norris HJ, Scully RE. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. Cancer 1975; 36: 404-418.
- 8) Robboy SJ, Scully RE. Strumal carcinoid of the ovary. An analysis of 50 cases of a distinctive tumor composed of thyroid tissue and carcinoid. Cancer 1980; 46: 2019-2034.
- 9) Kozłowski M, Nowak K, Kordek A, Cymbaluk-Płoska A. Therapeutic management of rare primary ovarian neoplasms: Carcinosarcoma, leiomyosarcoma, melanoma and arcinoid. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(15): 7819.
- 10) Soga J. Carcinoid tumors: A statistical analysis of a Japanese series of 3126 reported and 1180 autopsy cases. Acta Med Biol (Niigata) 1994; 42 (3): 87-102.
- 11) Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, Caputo TA, Holcomb K. Primary malignant ovarian carcinoid; management and outcomes. Gynecol Oncol 2020; 157(1): 101-105.
- 12) Kurabayashi T, Minamikawa T, Nishijima S, Tsuneki I, Tamura M, Yanase T, Hashidate H, Shibuya H, Motoyama T. Primary strumal carcinoid tumor of the ovary with multiple bone

【連絡先】

牛尾 友紀
聖フランシスコ会姫路聖マリア病院産婦人科
〒670-0801 兵庫県姫路市仁豊野 650
電話: 079-265-5111 FAX: 079-265-5001
E-mail: ukiuki.yukstar@gmail.com

当院における生殖外科手術の現況と検討

三宅 貴仁^{1, 2)}・酒本 あい¹⁾・伊藤 綾¹⁾・高吉 理子¹⁾・清川麻知子¹⁾
小田 隆司^{1, 2)}・橋本 雅¹⁾・秦 利之¹⁾・宮木 康成²⁾・高田 智价¹⁾

1) 三宅医院 産婦人科

2) 三宅おおふくクリニック 婦人科

Retrospective analysis of the efficacy of reproductive surgery for infertile patients

Takahito Miyake^{1, 2)}・Ai Sakamoto¹⁾・Aya Ito¹⁾・Riko Takayoshi¹⁾・Machiko Kiyokawa¹⁾
Takashi Oda^{1, 2)}・Tadashi Hashimoto¹⁾・Toshiyuki Hata¹⁾・Yasunari Miyagi²⁾・Tomoyoshi Takata¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Miyake Clinic

2) Department of Gynecology, Miyake Ofuku Clinic

不妊症治療において子宮鏡手術、腹腔鏡手術といった生殖外科手術は従来治療の選択肢の1つとして行われてきた。近年の不妊症治療では生殖補助医療（ART）により妊娠成立する症例も増加してきたが、卵管周囲癒着、卵管通過性障害、子宮内腔病変などの原因を治療することで、より自然に近い形で妊娠を期待することが出来る生殖外科手術は依然として治療の選択肢の1つとして考えられる。今回、卵巣機能が保たれており、卵管通過性障害が疑われる症例および数周期のタイミング法や人工授精で妊娠成立しない症例に対して腹腔鏡手術を施行した。また、超音波検査で子宮内腔病変が疑われた症例に対しては子宮鏡手術を施行した。いずれの術式でも問題となる術中術後合併症は認めなかった。術後タイミング法もしくは人工授精を行い、妊娠成立しない症例では体外受精へのステップアップを行った。妊娠率並びに妊娠までの期間を検討したところ、腹腔鏡手術では非ART群で57%、ART群で43%が妊娠成立した。妊娠成立までの期間の中央値は非ART群で169日、ART群で367日であった。子宮鏡手術では非ART群で28%、ART群で67%が妊娠成立した。本検討から、生殖外科手術は依然として不妊症治療における治療の選択肢の1つとして位置づけられると考えられる。

To determine the efficacy of reproductive surgery for infertile patients with ovarian reserve and suspected with poor fallopian tubal passage, or suspected with endometrial polyp or myoma, a retrospective analysis was conducted. Thirty-two patients underwent laparoscopic surgery, while 31 were underwent hysteroscopy assess for endometrial polyps or myomas. After the surgery, several cycles of timed intercourse or artificial insemination was performed. Patients who did not become pregnant after a timed intercourse underwent artificial insemination and assisted reproductive technology (ART), including in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection followed by embryo transfer. The pregnancy rates in patients who underwent laparoscopic surgery were 57% without ART and 43% with ART. The proportions of patients who underwent hysteroscopy were 28% without ART and 67% with ART. In conclusion, reproductive surgery remains the choice of therapy for patients with remaining ovarian reserve and poor fallopian tubal passage, endometrial polyp, or myoma.

キーワード：不妊症，生殖外科手術，子宮鏡手術，腹腔鏡手術，卵管鏡下卵管形成術

Key words：infertility, reproductive surgery, hysteroscope, laparoscopic surgery, falposcopic tuboplasty

緒 言

生殖可能年齢のカップルが正常な性交渉を持つにもかかわらず1年以上妊娠しない状態を不妊症と定義する¹⁾。我が国での不妊症症例は年々増加の一途を辿っており、その原因として主には晩婚化による卵巣機能の低下が挙げられているが、子宮内膜症、クラミジア感染症などによる腹腔内・骨盤内癒着もその一因である。不妊症に対する腹腔鏡手術は診断的意義と治療的意義の両方を持ち合わせており、診断的意義を重視すれば不妊治療開始前に行うべき検査ともされている²⁾。その一方で技術の進歩や自治体による不妊治療助成金により生殖補助

医療（ART）が普及し、ARTにより妊娠し出生する児は年々増加している。2019年には約6万人の児が出生しており、出生数全体の6.8%を占めている³⁾。生殖外科手術を受ける症例は年々減少の一途を辿っているが、不妊の原因や年齢などの状況によれば、生殖外科手術も依然として不妊治療の選択肢の1つとして重要である。

今回我々は当院不妊外来（三宅医院生殖医療センター）を受診し、生殖外科手術を行った症例の現況とその有用性について検討したので報告する。

対象と方法

2019年1月から2020年12月に三宅医院生殖医療セン

ター（生殖医療センター）を受診し、三宅おおふくクリニックで生殖外科手術を受けた63症例を対象とした。生殖医療センターではまず不妊スクリーニングによる不妊原因の検索を行う。ゴナドトロピンの基礎値や抗ミュラー管ホルモン（AMH）値にて卵巣機能が保たれていると判断され、男性因子も否定されたうえで、スクリーニング検査項目である子宮卵管造影で異常所見を認めた場合や、数周期のタイミング指導や人工授精にても妊娠成立しない場合に、ARTへのステップアップか腹腔鏡手術を提示し、手術を希望された症例は隣接する三宅おおふくクリニックで腹腔鏡手術を施行した。術後は子宮筋腫核出術症例では子宮筋層切開の所見に応じて3ヶ月から6ヶ月間の避妊期間を設けた後に、生殖医療センターで継続して不妊治療を施行した。

また、経腔超音波検査で子宮内膜ポリープや粘膜下子宮筋腫を疑った症例に対しては、ヒステロファイバース

コープで病変を確認の上で子宮鏡下手術を実施した。

2年間で延べ69症例が対象となり、うち31例が子宮鏡手術、38例が腹腔鏡手術を施行された（図1）。腹腔鏡手術を施行する症例で術前の子宮卵管造影で卵管の通過性障害が疑われた症例は、腹腔鏡下に通色素試験を行い卵管采周囲の癒着を認めた症例では癒着剥離を、卵管閉塞を認めた症例では卵管鏡下卵管形成術（Falloposcopic tuboplasty: FT）を施行した。腹腔鏡手術を施行した38例中6例に卵管閉塞を認めたため、FTを施行した。

術前診断、術式、術後妊娠の有無、妊娠確認までの期間を後方視的に検討した。本研究は院内倫理委員会の承認を得ている。

結 果

生殖外科手術施行した69例で周術期および術後に特記すべき合併症は認められなかった。手術後に生殖医療セ

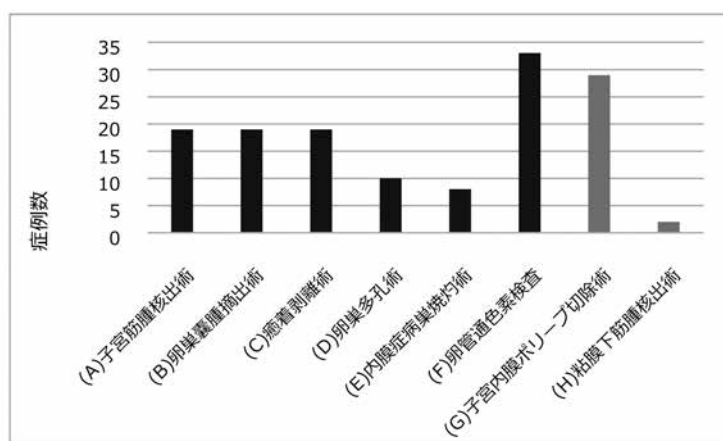


図1 生殖外科手術の内訳
(A)－(F)：腹腔鏡手術，(G)，(H)：子宮鏡手術

表1 腹腔鏡手術

症例数	38 例
年齢（中央値）	32 歳
継続診療症例	27 例 (71%)
非 ART 群	15 例 (56%)
妊娠数	7 例 (47%)
生産数	6 例 (40%)
妊娠までの期間（中央値）	169 日
年齢（中央値）	29 歳
ART 群	12 例 (44%)
妊娠数	11 例 (92%)
生産数	10 例 (83%)
妊娠までの期間（中央値）	309 日
年齢（中央値）	30 歳

ンターで診療を継続した症例は69例中54例（78％）であり，子宮鏡手術症例では31例中27例（87％），腹腔鏡手術症例では38例中27例（71％）と子宮鏡手術で診療継続する症例が多い傾向であった。

腹腔鏡手術を施行した38例中27例に対し継続し診療を行い15例がタイミング法，人工授精による治療（非ART群）を，12例が生殖補助医療による治療（ART群）を受けた。非ART群15例中7例（47％）で妊娠成立し6例に生児を得た。非ART群の妊娠成立までの期間は169日であった。ART群12例中11例（92％）で妊娠確認され，そのうち10例に生児を得た。ART群の妊娠成立までの期間は309日であった。腹腔鏡手術後に妊娠成立した症例の年齢は非ART群で29歳，ART群で30歳と2群間で差を認めなかった（表1）。腹腔鏡手術施行の際

にFTを施行した症例（FT群）では全例で卵管通過性を確認した。FT群のみで検討すると，6症例全例で以後の診療を継続したが，半数の症例でタイミング法や人工授精では妊娠を認めず，生殖補助医療へと移行した。また，妊娠率も非ART群では33％であったのに対してART群では3例全例で妊娠を認めた（表2）。

子宮鏡手術施行しその後治療継続した27症例のうち，タイミング法，人工授精で妊娠成立した症例（非ART群）は18例中5例（28％）でそのうち4例に生児を得た。妊娠成立までの期間は115日であった。9例は体外受精（ART群）を施行し6例（67％）で妊娠成立し5例に生児を得た。妊娠成立までの期間は235日であった（表3）。子宮鏡手術後に妊娠成立した症例の年齢の中央値は非ART群で32歳，ART群で35歳であった。

表2 卵管鏡下卵管形成術

症例数	6 例
年齢（中央値）	34 歳
継続診療症例	6 例(100%)
非 ART 群	3 例(50%)
妊娠数	1 例(33%)
生産数	1 例(33%)
妊娠までの期間	198 日
年齢	32 歳
ART 群	3 例(50%)
妊娠数	3 例(100%)
生産数	3 例(100%)
妊娠までの期間（中央値）	367 日
年齢（中央値）	29 歳

表3 子宮鏡手術

症例数	31 例
年齢（中央値）	35 歳
継続診療症例	27 例(87%)
非 ART 群	18 例(67%)
妊娠数	5 例(28%)
生産数	4 例(80%)
妊娠までの期間（中央値）	115 日
年齢（中央値）	32 歳
ART 群	9 例(33%)
妊娠数	6 例(67%)
生産数	5 例(83%)
妊娠までの期間（中央値）	235 日
年齢（中央値）	35 歳

考 案

挙児希望にて産婦人科を受診する患者は増加傾向を示しているが、その原因は多岐にわたる。また晩婚化により挙児希望する年齢が高齢化しており、産婦人科を受診した時点で卵巣予備能が低下している症例も見られる。卵巣予備能が低下している症例やARTを強く希望して受診した症例では、十分な説明を行い早期にARTの開始を提示する。一方で若年者での子宮内膜症やクラミジア感染症既往症例も増加しており、その結果として腹腔内・骨盤内癒着、卵管通過性障害を認める症例も増加している。年齢が若く、卵管通過性障害や卵管周囲の癒着が明らかに疑われる症例では腹腔鏡手術により癒着剥離、子宮内膜症病巣の焼灼を行う事で、その後タイミング法や人工授精など、より自然に近い方法での妊娠を期待することが出来る。今回の検討でも、腹腔鏡手術後にタイミング法や人工授精で妊娠した症例が認められており、治療の選択肢として考慮されるべきと考えられる。一方FT施行例では全例に卵管通過性の回復を確認できており、これは既報⁴⁾と比しても良好な結果であった。その後のタイミング法や人工授精による妊娠率が3例中1例と、これまでに報告されているFT後の妊娠率⁵⁾と比較しても同様の結果であった。生殖補助医療が一般化している現状ではFT施行後に2～3周期の経過観察の後に生殖補助医療へのステップアップを希望する症例も多く見られる。今後、生殖補助医療の保険適応によりこの傾向はより多く見られる可能性が考えられる。

ARTを施行する症例において、現在は凍結融解胚移植が主流となっている。胚移植に際して子宮内膜ポリープなどの内膜病変が着床率やその後の出産率に影響を与えるかどうかについては依然として議論がある^{6), 7)}。一方で子宮鏡手術後にタイミング法や人工授精などで妊娠成立し生児を得た症例も一定数認められた。有意差は認められていないが、非ART群ではART群より年齢が若い傾向を示しており、若年者で子宮内腔病変を疑われる症例では子宮鏡手術も治療法の選択肢として期待される。

本報告は、腹腔鏡手術、卵管鏡手術、子宮鏡手術などの生殖外科手術についてその後の妊娠率について検討を行った。子宮鏡手術、腹腔鏡手術ともに安全に施行することができ、治療の選択肢の1つとして検討されるべきものと考えられる。一方で手術を施行した症例でもタイミング法、人工授精で妊娠成立する症例はいずれの術式でも4分の1程度であった。これらの症例では妊娠成立までの期間が比較的短期間であることから、ある一定期間タイミング法、人工授精を施行し妊娠成立しない場合には体外受精へのステップアップを提示するべきと考えら

れる。本研究では限られた症例数のために検討を行えていないが、今後症例を蓄積し生殖外科手術による妊娠率向上を期待できる因子、ステップアップの際に生殖外科手術と生殖補助医療の治療法選択に寄与する因子についての検討を進めていく。

結 語

不妊症治療における生殖外科手術（腹腔鏡手術、卵管鏡手術、子宮鏡手術）について検討した。手術は安全に施行され、その後の妊娠率も良好な結果であった。卵巣予備能が保たれている症例では、生殖外科手術も治療の選択肢の1つとして考慮される。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会（編）. 産婦人科用語集・用語解説集. 改訂第4版. 東京：日本産科婦人科学会事務局, 2018.
- 2) 日本産科婦人科内視鏡学会（編）. 産婦人科内視鏡手術ガイドライン2019年. 東京：金原出版, 2019.
- 3) 日本産科婦人科学会. ARTデータブック2019年PDF版. 日本産科婦人科学会. 2019, https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf. [2022.01.25].
- 4) Sueoka K, Asada H, Tsuchiya S, Kobayashi N, Kuroshima M, Yoshimura Y. Falloposcopic tuboplasty for bilateral tubal occlusion. A novel infertility treatment as an alternative for in vitro fertilization? Hum Reprod 1998; 13(1): 71-74.
- 5) Matsubayashi H, Takaya Y, Takeuchi T, Doshida M, Ohara Y, Ishikawa T. Falloposcopic tuboplasty: an easy, quick, and safe technique. Fertil Steril 2021; 116(6): 1669-1672.
- 6) Lass A, Williams G, Abusheikha N, Brinsden P. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. J Assist Reprod Genet 1999; 16(8): 410-415.
- 7) Elias RT, Pereira N, Kapripcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. J Minim Invasive Gynecol 2015; 22(4): 590-594.

【連絡先】

三宅 貴仁
三宅医院産婦人科
〒701-0204 岡山県岡山市南区大福 369-8
電話：086-282-7532 FAX：086-281-3033
E-mail：tmiyake@miyakegroup.jp

外傷等の誘因なく発症し慢性経過を辿ったと考えられた重症母児間輸血症候群の1例

岡本 遼太・多田 克彦・熊澤 一真
沖本 直輝・塚原 紗耶・吉田 瑞穂

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 産婦人科

Severe fetomaternal hemorrhage with a chronic course and without a traumatic episode: A case report

Ryota Okamoto・Katsuhiko Tada・Kazumasa Kumazawa
Naoki Okimoto・Saya Tsukahara・Mizuho Yoshida

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

母児間輸血症候群(fetomaternal hemorrhage, FMH)は種々の原因により胎児血が経胎盤的に母体側へ流入する疾患である。今回我々は、切迫早産加療中に外傷の存在なく発症し、慢性的に経過したと考えられた、重症FMH症例を経験したので報告する。症例は36歳、4妊1産。妊娠26週に切迫早産と診断され、前医に入院の上塩酸リトドリンの持続点滴で治療されていた。妊娠35週に胎動減少に加え、胎児心拍数モニタリングにおいて、sinusoidal patternを疑う所見と遅発一過性徐脈を認めたため、胎児機能不全の疑いで当院へ母体搬送となった。当院での胎児心拍数モニタリングではsinusoidal patternの診断基準を満たす所見を認め、経腹超音波検査で胎児中大脳動脈収縮期最高血流速度が155 cm/sと異常高値を示したため、重症の胎児貧血が疑われた。また、ヘモグロビン(Hb)F 3.2%、 α フェトプロテイン6272 ng/mlと共に高値だったため、胎児機能不全の原因はFMHによる胎児貧血と診断し、緊急帝王切開術を施行した。出生児のHb値5.6 g/dl、ヘマトクリット値18.8%と重症貧血を認め、FMHによる失血を反映していたが、Apgarスコアは1分値5点・5分値8点、臍帯動脈pHは7.404だった。児は赤血球輸血が施行され、日齢11に退院となった。本症例は胎児の失血量推定(77~154 ml)からは重症のFMHだったと考えられるが、出生児の状態は比較的良好で、慢性経過を辿った重症のFMH症例だったと考えられた。FMHの多くは原因不明であり、妊婦の胎動減少の自覚が診断の契機となることが多い。FMHの早期発見と適切な対応のために、胎動減少を訴える妊婦に遭遇した際には、外傷などの誘因なく発症するFMH症例を念頭に置いて迅速かつ適切な診療を進めることが重要と考えられた。

We report a case of severe fetomaternal hemorrhage (FMH) with a chronic course and without a traumatic episode. A 36-year-old multiparous pregnant woman being treated for preterm labor was referred to our hospital at 36 weeks' gestation because of decreased fetal movement and a late deceleration shown by fetal heart rate monitoring. Our findings suggested severe fetal anemia, based on a sinusoidal pattern in fetal heart rate monitoring and an abnormally high fetal middle cerebral artery peak systolic velocity of 155 cm/s in ultrasonography. The high 3.2% hemoglobin (Hb) F value led to diagnosing FMH as the cause of fetal anemia. An emergency cesarean section was performed because of fetal non-reassuring status. The neonate with pH 7.404 umbilical artery blood had severe anemia, with 5.6 g/dl of Hb, reflecting blood loss from FMH. The neonate underwent red blood cell transfusion at the neonatal intensive care unit and was discharged on day 11. The relatively good condition, despite estimated massive hemorrhage of 77-154 ml from Hb F and the neonatal Hb, suggests a severe FMH case with a chronic course. Prompt management of pregnant women complaining of reduced fetal movement is important for improving the prognosis of neonates with FMH.

キーワード：母児間輸血症候群，胎動減少，胎児機能不全，サイナソイダルパターン，胎児心拍数モニタリング
Key words：fetomaternal hemorrhage, fetal movement, non-reassuring fetal status, sinusoidal pattern, fetal heart rate monitoring

緒 言

母児間輸血症候群(fetomaternal hemorrhage, FMH)は種々の原因により胎児血が経胎盤的に母体側へ流入する疾患である。移行した胎児血の量によっては胎児貧血をきたし、重症化すれば胎児水腫、胎児機能不

全、子宮内胎児死亡などを来す予後不良となりうる疾患の一つである。FMHは、交通事故をはじめとした外傷によって発生することが良く知られているが^{1) 2)}、60~80%では原因不明と言われている^{2) 3)}。今回我々は、切迫早産加療中に外傷の存在なく発症し、慢性的に経過したと考えられた、重症FMH症例を経験したので

報告する。

症 例

36歳，4 妊 1 産。

既往歴：なし。

現病歴：自然妊娠成立し，妊娠初期から前医で妊娠管理を受けていた。妊娠26週4日に切迫早産と診断され，前医に入院の上塩酸リトドリンの持続点滴で治療されていた。妊娠35週5日ごろから胎動の減少を訴えていたが，この時点で前医ではFMHは疑われていなかった。妊娠35週6日に胎児心拍数モニタリングにおいて，心拍数細変動の減少を伴う変動一過性徐脈の出現を認め，また sinusoidal patternを疑う所見も認めた（図1 a）。モニタリング異常は一時改善したが，妊娠36週0日に再び同様の所見に加えて遅発一過性徐脈を認めた（図1 b）ため，同日胎児機能不全の疑いで当院へ母体搬送となった。

入院後経過：入院時の内診所見は子宮口2 cm開大，腔鏡診では羊水流出や性器出血は認めなかった。当院での胎児心拍数モニタリング所見は以下の通りであった（図2）：1）心拍数基線が150 bpm，2）基線を中心とした振幅10 bpm，周波数3～4サイクル/分の10分以上続くサイン曲線，3）short term variabilityの減少，4）一過性頻脈の欠如。これらの所見は sinusoidal patternの診断基準²⁾を満たし，前医での臨床経過および胎児心拍モニタリング所見と併せて胎児貧血の可能性を考慮し精査を行った。経腹超音波検査で，頭位，推定体重は2763 gだった。胎児中大脳動脈収縮期最高血流速度は155 cm/s (2.89 multiple of the median) と異常高値を認め，重症の胎児貧血が疑われた^{4) 5)}。また，胎児心臓を含め明らかな胎児形態異常は認めず，心胸郭面積比は28%であったが，右房壁まで達する高度三尖弁逆流（流速410 cm/s）を認めた。貧血の原因となる可能性のある，胎児腫瘍や胎盤腫瘍は認めなかった。経腹超音波



図1 前医での胎児心拍数モニタリング所見

a : sinusoidal patternを疑う所見を認めた（妊娠35週6日）。
b : 遅発一過性徐脈を認めた（妊娠36週0日）。

検査中に3分程度持続する60~70 bpmの胎児徐脈を認めたため、胎児心拍モニタリング所見と併せ緊急帝王切開術の方針とした。血液検査では全血算、生化学検査では異常なく、血液型はA型Rh (D) 陽性、不規則抗体陰性であった。帝王切開術決定後にヘモグロビン (Hb) F 3.2%, α フェトプロテイン (AFP) 6272 ng/mlと共に高値が判明し、FMHによる胎児貧血が胎児機能不全の原因として最も考えられたため、緊急帝王切開術を施行した。

出生児所見および経過：出生児は体重2963 gの女児で貧血様だった。Apgarスコア1分値5点と軽度新生児仮死を認めたが、ルームエアーでのバッグ・マスクを用いた蘇生への反応は良好で、Apgarスコア5分値は8点に改善した。臍帯動脈血ガス所見はpH 7.404、乳酸値

29 mg/dl, base excess -4.4 mEq/lでアシドーシスはなかった。同時に実施した児の血液検査(表1)でHb値5.6 g/dl, ヘマトクリット値18.8%と重症貧血を認め、FMHによる失血を反映した結果と考えられた。児は新生児集中治療室に入院し赤血球輸血が施行された。経胸壁心臓超音波検査では右心系の拡大、軽度~中等度の三尖弁逆流を認めたが、先天性心疾患はなかった。日齢とともに三尖弁逆流は減少を認め、日齢11に退院となった。母体は術後経過良好で術後7日目に退院した。

胎盤病理検査：胎児血管内の有核赤血球数増加や絨毛間質血管核崩壊像、無血管絨毛の大型集簇領域を認めた。これらは胎児貧血や胎児血管灌流異常が示唆される所見であり、FMHに矛盾しないものであった。胎盤腫瘍は認めなかった。

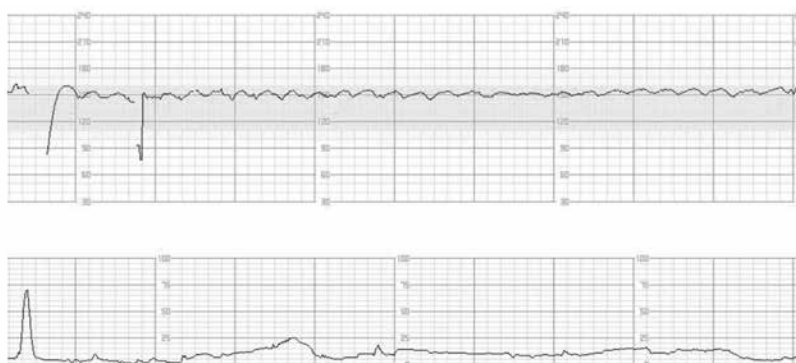


図2 当院入院時の胎児心拍数モニタリング所見
sinusoidal patternを認めた(妊娠36週0日)。

表1 母体および新生児血液所見

母体の末梢血					
HbF (%)	3.2	血液型	A 型	不規則抗体	陰性
AFP (mg/dl)	62711	Rh (D)	陽性		

臍帯動脈血		出生児の末梢血			
pH	7.404	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	20	APTT (秒)	39.4
PCO ₂ (mmHg)	32.3	RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	1.41	PT	11.7
PO ₂ (mmHg)	48.1	Hb (g/dl)	5.6	PT (%)	79
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	20.2	Hct (%)	18.8	PT-INR	1.12
Base excess (mEq/l)	-4.4	Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	224	Fibrinogen (mg/dl)	161
Na (mEq/l)	144	TP (g/dl)	4.2	D-dimer ($\mu\text{g/ml}$)	4.2
K (mEq/l)	4.3	Alb (g/dl)	2.9	AT III (%)	74
Cl (mEq/l)	112	CK (U/l)	69		
Ca (mmol/l)	1.26	AST (U/l)	75		
Lactate (mg/dl)	29	ALT (U/l)	7		
Glucose (mg/dl)	89	LD (U/l)	939		
		Cre (mg/dl)	0.50		
		BUN (mg/dl)	9		
		CRP (mg/dl)	<0.03		
		IgM (mg/dl)	6		

考 案

全妊娠期間を通して、生理的に少量の胎児血は母体循環に流入し、移行血液量は妊娠週数を経るごとに増加することが知られている⁶⁾。移行血液量は多くの場合は0.1～0.2 mlとごく少量であり臨床的に問題となることはないが、20 ml/kg以上の多量の血液移行が起ると胎児死亡や輸血を要する新生児貧血の頻度が増加する⁷⁾。20 ml以上の胎児の失血を来す頻度は1000分娩に1.1例とされ⁸⁾、80 mlを超える失血量ではその約50%が周産期死亡になると報告されている⁹⁾。

本症例における胎児の失血量を母体HbFの比率¹⁰⁾および出生児の新生児HbF³⁾から算出するとそれぞれ77 ml, 154 mlと推定された(図3)。両者の差の原因として(1)出血から分娩までの時間差で母体血中のHbF赤血球が寿命のため溶血すること、(2)出血の時期によって胎児の赤血球中のHbF赤血球の占める比率が80～100%と異なること、(3)造血によりHb値の回復がみられる前に血漿の血管内シフトが生じること、(4)胎児造血能により代償が起り貧血の改善がみられること、などが考えられる¹⁾。本症例の失血量が77 mlであったとしても、これは約50%が周産期死亡になるとされる80 ml⁹⁾に近い大量の失血であり、出生時の新生児Hb値が5.6 g/dlと低値だったことがこの事実を裏付けている。

しかし、本症例ではApgarスコアは比較的良好で臍帯動脈血pHは正常であった。FMHでは、失血量和ともに血液移行の経過も胎児の状態に影響する¹¹⁾。急激な血液移行が生じれば胎児の状態は急激に悪化するが、血液移行が慢性的なものであれば貧血に対して造血や循環による代償機構が働くため、この代償が破綻するまでは全身状態の悪化や胎児の心拍数異常を認めない可能性がある¹¹⁾。本症例での失血量は77～154 mlと大量であったにもかかわらず、児の状態が比較的良好だったことを考えれば、慢性経過を辿った重症のFMH症例であったと思われる。慢性FMHは、重度の貧血の存在にも関わらず、分娩時の児の循環動態が安定していること、出生児

のガス分析値が正常であることで診断されることが多く¹²⁾、本症例はこれに合致していた。また、慢性FMHでは網状赤血球の上昇などといった胎児の代償反応が重要な所見とされている¹³⁾。本症例では網状赤血球は検査できていないが、総合的に判断すると慢性の経過を辿ったと考えられた。FMHの具体的な発症時期については、正確に確定することは困難であるとされている¹³⁾。しかし、FMH発症の初期症状は胎動減少であることが多い¹⁴⁾ということを考え合わせれば、この症例は少なくとも前医で胎動減少を認めた妊娠35週5日にはFMHは顕在化していたと考えられる。

FMHは母体血中における胎児赤血球の存在によって診断され、一般的にはKleihauer-Betke試験や、より正確性の高い診断にはフローサイトメトリーが用いられる¹⁵⁾が、これらの検査は実地臨床では一般的ではない¹⁵⁾。一方で、日常的検査として利用可能であるHbFおよびAFP¹⁶⁾に関しては、産科医療補償制度の再発防止に関する報告書・提言¹⁷⁾において、FMH症例で高値を示すことが報告されている。今回の症例においても、HbFおよびAFPは共に高値を示し、その有用性が示されたと言える。日常診療では、超音波検査や胎児心拍数モニタリングで胎児貧血が疑われた場合には、HbFやAFPと組み合わせて総合的に判断することになる。

本症例で認めた胎児心拍数モニタリングにおけるsinusoidal patternは、胎児の重症貧血や重症低酸素症などで出現する、胎児機能不全を示唆する¹⁸⁾、急速遂娩を行うべき所見である²⁾。sinusoidal patternと鑑別すべき所見として、滑らかなサイン曲線ではなく「鋸歯状」の所見を呈するpseudo-sinusoidal patternがある²⁾¹⁹⁾。pseudo-sinusoidal patternは、分娩時の胎児心拍数モニタリングの15%に認められたとの報告²⁰⁾もある稀な所見ではないが、胎児の吸啜や周期的臍帯圧迫といった明らかな病的状態以外で起こり得る所見²⁾¹⁸⁾²⁰⁾であるため、真のsinusoidal patternとの鑑別が極めて重要となる。sinusoidal patternと診断した症例については、pseudo-sinusoidal patternの存在を念頭に置きつつ、他

・母体ヘモグロビン (Hb) Fからの出血量の推定式¹²⁾

$$2400 \times \frac{\text{HbF} (\%) }{100}$$

・新生児 Hb からの出血量の推定式³⁾

(妊娠 36 週の循環血液量を 80 ml/kg, 正常児出生時 Hb を 16 g/dl と仮定)

$$\text{出生体重 (kg)} \times \text{循環血液量 (ml/kg)} \times \frac{(\text{正常児出生時 Hb} - \text{出生時 Hb})}{\text{正常児出生時 Hb}}$$

図3 胎児出血量の推定式

の所見と併せて総合的に慎重な胎児評価を行う必要がある。

FMHの原因としては、外傷を始め、産科的処置、前置胎盤、胎盤早期剥離などが知られているが、その60～80%では原因が不明であり^{1) 3)}、妊婦の胎動減少の自覚が診断の契機となることが多いとされている⁴⁾。したがって、外来フォロー中で妊婦が胎動減少の自覚に乏しければ診断の機会を失い、子宮内胎児死亡に至る可能性がある。FMHは死産の3～14%に関連していること²¹⁾、単胎妊娠の子宮内胎児死亡例の25～40%が原因不明であること²²⁾を考えれば、現在考えられている以上にFMHに起因する子宮内死亡症例があることが推測される。本症例でも切迫早産のために2ヶ月以上入院の上安静加療されていたにもかかわらずFMHを発症し、胎児心拍数モニタリングで一過性徐脈の出現を認めるようになったのは妊婦が胎動減少を自覚して以降であり、妊婦の胎動自覚の重要性を再認識した。胎動減少の取り扱いの重要性については日本のガイドライン²³⁾にも取り上げられており、胎動減少を訴える症例では、胎児心拍数モニタリングと超音波検査を組み合わせる頻回な胎児機能評価を施行することが望ましいと考える。

FMH症例の新生児の長期神経学的予後を悪化させる因子として、重症貧血（新生児Hb $\leq$ 4.5 g/dl）と代謝性アシドーシスの存在が報告されており²⁴⁾、FMHの早期発見と胎児・新生児への適切な対応が益々強調される。そのためには、胎児機能不全に陥る原因疾患としてFMHが存在することを認識した上で、胎動減少を訴える妊婦に遭遇した際には、外傷などの誘因なく発症するFMH症例を念頭に置いて迅速かつ適切な診療を進めることが重要と考えられた。

文 献

- 1) 細野茂春. 胎児・新生児の出血・輸血対策 緊急輸血をきたす疾患と対応—胎児母体間輸血症候群. 周産期医学 2014; 44: 5681-5683.
- 2) 藤森敬也. 胎児心拍数モニタリング講座 改訂第3版. 大阪: メディカ出版, 2017.
- 3) 高萩恭子, 藤原郁子, 木下典子, 柴田晶美, 林安里, 中川真哉, 山本正仁, 鈴木淳史, 成宮正朗, 柳貴英, 越田繁樹. 著明な貧血を呈した胎児母体間輸血症候群の1例. 周産期医学 2011; 41: 553-556.
- 4) Mari G, Deter RI, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. N Engl J Med 2000; 342: 9-14.
- 5) Moise KJ Jr. The fetus with immune hydrops. In: Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, Holzgreve W. eds. The Unborn Patient. 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 2001; 513-523.
- 6) Choavaratana R, Uer-Areewong S, Makanantakosol S. Feto-maternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. J Med Assoc Thai 1997; 80: 96-100.
- 7) Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, Tunez V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. Obstet Gynecol 2007; 110: 256-260.
- 8) Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Richards DS, Bennett ST, Ilstrup SJ, Henry E. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system. J Perinatol 2013; 33: 429-434.
- 9) de Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. Obstet Gynecol 1994; 83: 323-328.
- 10) Mollison PL. Quantitation of transplacental haemorrhage. Br Med J 1972; 3: 31-34.
- 11) Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. Obstet Gynecol 2010; 115: 1039-1051.
- 12) Willis C, Foreman CS Jr. Chronic massive fetomaternal hemorrhage: a case report. Obstet Gynecol 1988; 71: 459-461.
- 13) Singh P, Swanson T. Acute and chronic fetal anemia as a result of fetomaternal hemorrhage. Case Rep Obstet Gynecol 2014; 2014: 296463.
- 14) Solomon N, Playforth K, Reynolds EW. Fetal-maternal hemorrhage: a case and literature review. AJP Rep 2012; 2: 7-14.
- 15) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY (eds). Williams Obstetrics 25th edition. New York: McGraw-Hill, 2018; 300-314.
- 16) Maier JT, Schalinski E, Schneider W, Gottschalk U, Hellmeyer L. Fetomaternal hemorrhage (FMH), an update: review of literature and an illustrative case. Arch Gynecol Obstet 2015; 292: 595-602.
- 17) 公益社団法人日本医療機能評価機構. 第6回産科医療補償制度再発防止に関する報告書～産科医療の質の向上に向けて～. 産科医療補償制度. 2016, http://www.sanka-hp.jcqhc.or.jp/documents/prevention/report/pdf/Saihatsu_Report_06_All.pdf.

[2022. 1. 31]

- 18) Modanlou HD, Murata Y. Sinusoidal heart rate pattern: Reappraisal of its definition and clinical significance. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 169-180.
- 19) Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrachan E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131: 13-24.
- 20) Murphy KW, Russell V, Collins A, Johnson P. The prevalence, aetiology and clinical significance of pseudo-sinusoidal fetal heart rate patterns in labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 1093-1101.
- 21) Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, Bukowski R, Carpenter M, Hogue C, Willinger M, Dudley D, Saade G, Stoll B. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 433-444.
- 22) Haruyama R, Gilmour S, Ota E, Abe SK, Rahman MM, Nomura S, Miyasaka N, Shibuya K. Causes and risk factors for singleton stillbirth in Japan: Analysis of a nationwide perinatal database, 2013-2014. *Sci Rep* 2018; 8: 4117.
- 23) 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 : 33-35.
- 24) Kadooka M, Kato H, Kato A, Ibara S, Minakami H, Maruyama Y. Effect of neonatal hemoglobin concentration on long-term outcome of infants affected by fetomaternal hemorrhage. *Early Hum Dev* 2014; 90: 431-434.

【連絡先】

岡本 遼太

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話 : 086-235-7320 FAX : 086-225-9570

E-mail : r.okamoto.1104@gmail.com

卵巣癌のSister Mary Joseph's noduleに対して臍切除を行った3例

小川麻理子・依田 尚之・入江 恭平・岡本 和浩
松岡 敬典・小川千加子・中村圭一郎・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

Umbilical resection for Sister Mary Joseph's nodule in ovarian cancer: A report of three cases

Mariko Ogawa・Naoyuki Ida・Kyohei Irie・Kazuhiro Okamoto
Hirofumi Matsuoka・Chikako Ogawa・Keiichiro Nakamura・Hisashi Masuyama

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

Sister Mary Joseph's nodule (SMJN) は腹腔内または骨盤の悪性腫瘍の臍転移であり, 1 - 3 % と稀である。SMJNの転移経路は腹膜播種からの転移が90%以上といわれているが, 術中所見で腹膜播種を伴わない卵巣癌のSMJNの3例を経験したので報告する。

症例1は75歳女性。卵巣癌IVB期 (pT1cN0M1, 類内膜癌) に対し単純子宮全摘出術 (TAH) + 両側付属器摘出術 (BSO) + 大網部分切除術 (pOMT) + 臍切除を施行しComplete surgeryが完遂できた。術後補助化学療法としてtri-weekly Paclitaxel + Carboplatin (tri-TC) + Bevacizumabを8サイクル施行後, Bevacizumabの維持療法を行い現在再発はない。症例2は74歳女性。卵巣癌IVB期 (pT1aN0M1, 類内膜癌) に対しTAH + BSO + pOMT + 臍切除を施行した。後療法は本人の希望で施行せず, 術後3ヶ月に死亡の転帰となった。症例3は50歳女性。初診時の画像所見から卵巣癌疑い, 子宮体癌疑い, 腹膜播種疑い, 臍腫瘍を指摘された。子宮内膜組織診や臍生検から癌の同定はできなかったが, 臨床的に卵巣癌または子宮体癌と診断し, weekly Paclitaxel + Carboplatin 14サイクルを術前化学療法として施行した。TAH + BSO + pOMT + 臍切除を施行し, 卵巣癌IVB期 (ypT3bN0M1, 類内膜癌) の診断であった。同抗癌剤を継続後, Niraparibにて維持療法中であるが再発所見を認めない。

3症例共に臍切除を施行したが, 術後合併症は生じなかった。症状や画像所見から臍転移を疑う卵巣癌症例では積極的に切除し, 病期が変わることで治療方針の決定や予後に影響を及ぼす可能性がある。

Sister Mary Joseph's nodule (SMJN) refers to rare (1%-3%) umbilical metastasis of intra-abdominal or pelvic malignancies. We describe SMJN in three patients with ovarian cancer without peritoneal dissemination observed intraoperatively.

Case 1: A 75-year-old woman underwent total abdominal hysterectomy (TAH)+bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) and partial omentectomy (pOMT)+umbilical resection for stage IVB ovarian cancer (pT1cN0M1 endometrioid carcinoma). She completed eight courses of paclitaxel+carboplatin+bevacizumab as postoperative adjuvant chemotherapy and received maintenance therapy using bevacizumab, without recurrence.

Case 2: A 74-year-old woman underwent TAH+BSO+pOMT+umbilical resection for stage IVB ovarian cancer (pT1aN0M1 endometrioid carcinoma). Intraoperative ascites cytology showed positive results; however, she refused postoperative therapy and died 3 months postoperatively.

Case 3: A 50-year-old woman with suspected ovarian and uterine cancer with peritoneal dissemination and an umbilical tumor underwent TAH+BSO+pOMT+umbilical resection and was diagnosed with stage IVB ovarian cancer (ypT3bN0M1 endometrial carcinoma). She was administered niraparib maintenance therapy after sustained treatment using this anticancer drug and showed no recurrence.

All patients underwent umbilical resection without any postoperative complications. Aggressive resection and changes in disease stage may affect treatment decision-making and prognosis in patients with ovarian cancer accompanied by suspected umbilical metastasis, based on symptoms and imaging findings.

キーワード : SMJN, 臍転移

Key words : Sister Mary Joseph's nodule, umbilical metastasis

緒 言

Sister Mary Joseph's nodule (SMJN) は腹腔内または骨盤の悪性腫瘍の臍転移と定義されており、予後不良因子の一つである。腹腔内または骨盤悪性腫瘍のなかで臍転移のある症例は1 - 3%と稀であり¹⁾、女性においては卵巣癌のSMJNは胃癌のSMJNに次いで多く、42~47.7%が卵巣癌由来であるとの報告もある²⁾。

今回、我々は卵巣癌のSMJNの3例を経験したので報告する。

症 例 1

患者：75歳、女性

主訴：腹部膨満感、臍部搔痒感

現病歴：腹部膨満感を自覚し、前医を受診した。CT、MRIで卵巣悪性腫瘍を疑う所見を認め当科紹介受診となった。

検査所見：

視診 臍は搔痒感があったが、外表からは悪性を疑う所見はなし (図1)。



図1 表面上は臍に明らかな病変なし

腫瘍マーカー CA19-9 25.4U/mL, CA125 39.0U/mL
骨盤造影MRI 長径27cm大の境界明瞭な腫瘤性病変を認め、内部はT1強調像でやや低信号、T2強調像でやや高信号を示し、内部に隔壁様構造や結節様構造あり、T2強調像で低信号を示した。隔壁に沿って拡散強調像で高信号、ADCマップで低下を伴う成分が散在性であり、ダイナミックMRIで軽度造影効果があった。臍はヘルニア様に腫大していたが、明らかな悪性を疑う所見はなかった。

PET-CT 造影MRIでも隔壁に沿ってFDGの異常集積を認めたため卵巣癌を疑った。臍には、軽度異常集積を認めた。その他転移は認めなかった (図2)。

臨床経過：卵巣癌疑いに対して、単純子宮全摘出術 (TAH: total abdominal hysterectomy) + 両側付属器摘出術 (BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy) + 大網部分切除術 (pOMT: partial omentectomy) を施行した。術中、臍腹側に壊死病変を背景にした腫瘤性病変を認め転移を疑い、臍切除を追加した。

病理結果：右卵巣は腺状に増殖する類内膜癌様部分、細胞質内粘液に富む細胞増殖が主体となる部分、乳頭状増

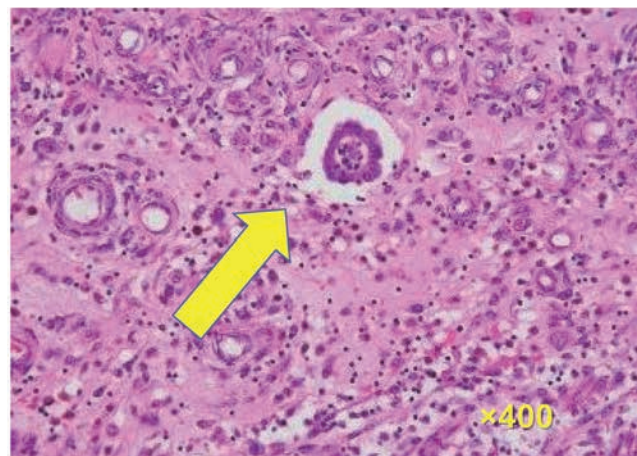


図3 臍切除標本 HE染色 ×400 臍の一箇所に左卵巣に転移した組織構造によく似た小胞巣状の浸潤をみとめた

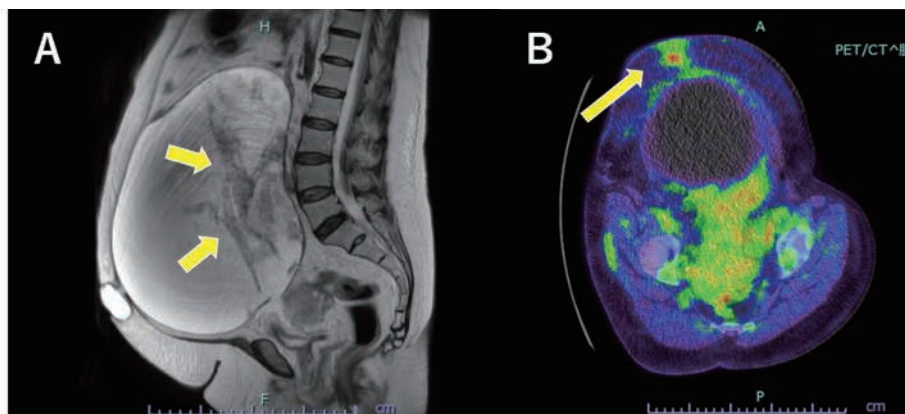


図2 A: MRI T2強調像 矢状断像 内部に隔壁様構造あり, B: PET-CT 横断像 臍の異常集積あり

殖を示す部分が混在するような所見であった。左付属器に転移を認めた。臍の一箇所にも左卵巣に転移した組織構造によく似た小胞巣状の浸潤を認めたため臍転移と診断した(図3)。腹水細胞診は陽性であった。以上の所見から右卵巣癌IVB期(pT1cN0M1, 類内膜癌 旧分類漿液粘液性癌)と診断した。

術後tri-weekly Paclitaxel 150mg/m² + Carboplatin AUC 4 (tri-TC) + Bevacizumab 15mg/kg (Bev) 療法を8サイクル施行後、Bev維持療法を行い術後再発はなく経過している。臍切除の合併症を認めなかった。

症 例 2

患者: 74歳, 女性

主訴: 腹部膨満感, 浸出液・悪臭を伴う臍腫瘍, 下腹部皮膚発赤

現病歴: 浸出液・悪臭を伴う臍腫瘍を主訴に前医を受診した。CTで卵巣の腫大を認め、臍部腫瘍生検で扁平上皮癌(奇形腫の悪性転化の疑い)と診断された。卵巣悪性腫瘍の臍転移の疑いで当科紹介となった。

検査所見:

視診 臍に浸出液・悪臭を伴う腫瘍, 下腹部の皮膚発赤



図4 浸出液・悪臭を伴う臍腫瘍と臍周囲に発赤あり

あり(図4)。

腫瘍マーカー CEA 5.55U/mL, CA19-9 216.0U/mL, CA125 324.1U/mL

造影MRI 長径26cm大の境界明瞭な腫瘍性病変を認めた。腫瘍内部の一部はT1強調像で低信号, T2強調像で中等度信号の充実成分であった。

PET-CT 同部位に異常集積を認め卵巣癌と診断した。長径3cm大の臍腫瘍にもPET-CTで異常集積を認めた。(図5)

臨床経過: 卵巣癌の臍転移を疑い, TAH+BSO+pOMT+臍切除を施行した。

病理結果: 右卵巣には細胞質内に粘液を有する円柱上皮の腺管乳頭状増殖や多边形細胞の充実性胞巣状増殖を認めた。臍腫瘍には右卵巣と類似した多边形細胞の充実性胞巣状増殖部分を認めた(図6)。臍以外に転移は認めなかった。腹水細胞診は陰性であった。以上の所見から右卵巣癌IVB期(pT1aN0M1, 類内膜癌 旧分類漿液粘液性癌)と診断した。

本人の強い希望で術後補助化学療法は施行しなかった。術後3ヶ月で急激な進行に伴う多臓器不全となり死亡した。臍切除に伴う合併症やその後の体表への転移は認めなかった。

症 例 3

患者: 50歳, 女性

主訴: 臍部掻痒感, 性器出血

現病歴: 多量の不正性器出血を認め、前医を受診した。ヘモグロビン5g/dLの重症貧血であり、胸部から下腿の造影CT検査では左肺動脈と左大腿動脈や両側下腿の深部静脈に血栓を認め、当科救急搬送となった。

検査所見:

視診 臍は掻痒感あったが、外表からは悪性を疑う所見はなし(図7)。

臍腫瘍部位の皮膚生検 悪性所見は認めなかった。

腫瘍マーカー CEA 5.3ng/mL, CA19-9 8683.0U/mL,

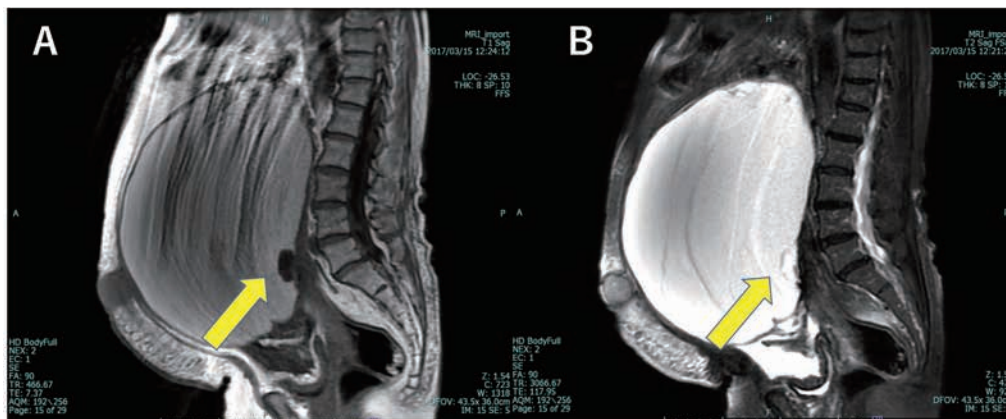


図5 A: MRI T1強調像 B: MRI T2強調像 矢状断像 卵巣背側に充実部を疑う病変あり

CA125 1429.0U/mL

骨盤造影MRI 子宮内膜肥厚と長径13cm大の多房性で充実性成分を伴った腫瘍性病変を認めた(図8)。腫瘍内部はT1強調像で一部高信号, T1脂肪抑制像で脂肪抑

制されず, 子宮内膜症を背景とした卵巣癌が考えられた。子宮と直腸には癒着を疑う所見あり。また, 腹腔内には腹膜播種を疑う所見を認めた。臍に腫瘍性病変を伴い転移を疑った。

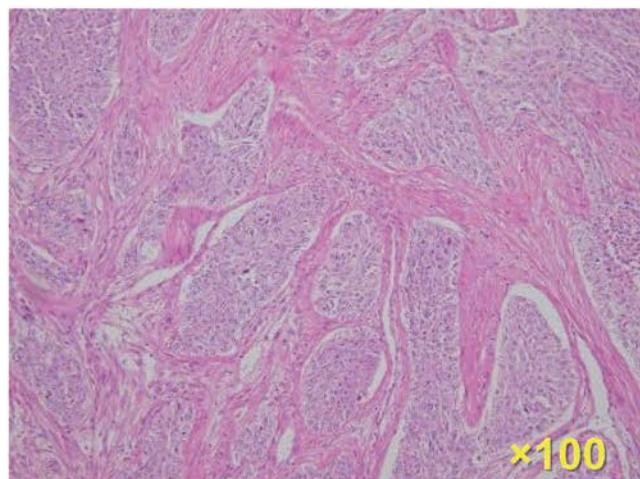


図6 臍切除標本 HE染色 ×100 臍腫瘍には右卵巣と類似した多辺形細胞の充実性胞巣状増殖部分を認めた



図7 表面上は臍に明らかな病変なし

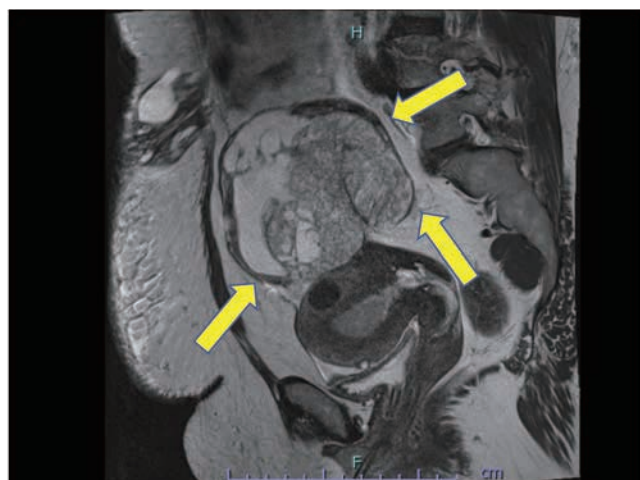


図8 MRI T2強調像 矢状断面 多房性で充実部を伴う卵巣部分あり

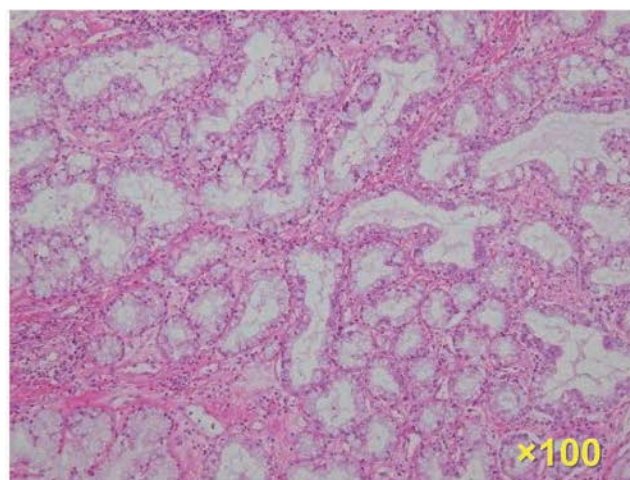


図9 臍切除標本 HE染色 ×100 臍の一部に右卵巣と同様の異型細胞からなる腺管を認めた

表1 各症例のまとめ

	症例1	症例2	症例3
年齢・性別	75歳女性	74歳女性	50歳女性
臍症状	掻痒感	浸出液・悪臭を伴う臍腫瘍	掻痒感
NAC	なし	なし	あり(wTC)
手術	TAH+BSO+pOMT+臍切除	TAH+BSO+pOMT+臍切除	TAH+BSO+pOMT+臍切除+虫垂切除術
病理	卵巣癌IVB期(pT1cN0M1、類内膜癌)	卵巣癌IVB期(pT1aN0M1、類内膜癌)	卵巣癌IVB期(ypT3bN0M1、類内膜癌)
腹水	陽性	陰性	陰性
術後	tri-TC+Bev療法後、Bevで維持療法	化学療法なし	wTC追加後、Niraparibで維持療法
経過	維持療法継続中	術後3ヶ月で死亡	維持療法継続中

臨床経過：血栓症やBMI 38の高度肥満、深部子宮内膜症による高度癒着の可能性もあり周術期合併症のリスクが高く、腹膜播種も画像上指摘されていたため一次的な手術を施行しなかった。臨床的に卵巣癌と診断し、術前化学療法の方針とした。Weekly-TC療法（Paclitaxel 80mg/m² + Carboplatin AUC 2）を14サイクル施行したが、治療効果判定はstable disease（SD）であった。血栓コントロールがついた時点で外科的切除の方針とした。TAH+BSO+pOMT+臍切除術を施行した。術中、粘性の卵巣腫瘍の内溶液であったこと、大網周囲に粘液を含む嚢胞を認めたことから粘液性癌や腹膜偽粘液腫を疑い消化管外科に依頼し虫垂切除も同時に施行した。病理結果：右卵巣は粘膜を有する立方上皮が腺管を構築しながら増殖していた。臍の一部にも同様の異型細胞からなる腺管を認めた（図9）。子宮漿膜側筋層内にも転移を認めたが、虫垂や大網への転移は認めなかった。腹水細胞診は陰性であった。以上の所見から卵巣癌IVB期（ypT3bN0M1、類内膜癌 旧分類 漿液粘液性癌）と診断した。

同抗癌剤を継続後、Niraparibにて維持療法中であるが再発所見を認めない。臍切除による合併症も認めなかった。

各症例のまとめを表1に記す。

考 案

SMJNは悪性腫瘍の臍転移と定義され、稀な病態である。八木らによる本邦154例のSMJNの症例の検討では、その原発巣の内訳は胃が60例（39%）、膵臓・卵巣がそれぞれ25例、大腸が17例（11%）と続き、卵巣癌のSMJNは胃癌転移に次いで多いと報告されている³⁾。

臍部への転移経路は播種性転移、直接転移、リンパ行性転移、血行性転移が考えられる。SMJNの91%は腹膜播種を認めており、解剖学的に皮下脂肪と筋層が欠如しているため腹膜播種からの播種性転移が最も一般的なメカニズムと報告されている⁴⁾。直接転移は外科的切開や腹腔鏡検査のポート部からの発生が最も頻度が高い。卵巣癌のリンパ管の広がりには主に大動脈周囲リンパ節、閉鎖神経および骨盤リンパ節、外腸骨および鼠経リンパ節への3つの経路がある。その中で皮膚転移を起こすには鼠経リンパ節を通る必要があり、リンパ行性転移は鼠経リンパ節の転移の後に生じると考えられる。血行性転移は稀であるが、腹腔内および骨盤内の悪性腫瘍の静脈は肝臓の門脈領域に収束する⁵⁾。門脈から胎児循環の名残である肝門索（臍静脈）を介する側副血行路ができることで臍へ転移する経路が考えられる^{6)~8)}。

本症例は手術時3例とも術中所見で腹膜播種を認めなかったため、それぞれ異なる転移経路を考察した。

症例1の臍間質への浸潤形態が右卵巣と類似しているため、臍の周囲間質に腹水中の癌細胞が生着し、浸潤・転移をきたしたと考えた。また、臍に内膜症病変を認めず、臍の異所性内膜症からの発癌は否定的であると考えられる。子宮内膜症由来の悪性転化は1~2.5%との報告があるが、そのうち80%が卵巣由来でその他の部位が20%である⁹⁾。2005年Ulrich et al. は卵巣以外の子宮内膜症の悪性転化135例の発生部位について検討し、臍からの発生も報告している¹⁰⁾。

症例2は腹膜播種を伴わず、腹水細胞診も陰性であった。病理組織学的所見で強い脈管侵襲を認めたため血行性転移をきたしたと考えた。充実性胞巣状増殖部分は扁平上皮の形態であり、卵巣部分は扁平上皮化成分と考えられた。臍も同様の形態であり臍原発癌も考えられるが、臍の扁平上皮と病変部位に連続性がないため臍の原発癌は否定的と考えた。

症例3は化学療法前の画像所見では腹膜播種を疑う所見があったが、手術時は腹膜播種病変を認めなかった。化学療法による腹膜播種の消失の可能性もあるが、病理組織学的所見にて脈管侵襲を認めたため臍部への転移は血行性経路または播種性経路であった可能性がある。

臍転移を示す卵巣癌の組織型について8つの報告をまとめると漿液性腺癌が9例、類内膜癌が4例、明細胞癌が1例であった^{5) 11)~17)}。本症例では3例とも類内膜癌であった。本邦での組織型別発生頻度は漿液性腺癌36%、粘液性腺癌11%、類内膜腺癌17%、明細胞腺癌24%であることを考慮すると¹⁸⁾ 漿液性腺癌や類内膜癌が臍転移を起こしやすい何らかの機序があるのかもしれない。

また本症例のうち2例では腹腔外からの目視や皮膚生検で臍転移と診断できなかった。何らかの臍症状と画像所見で臍転移の疑いがあれば外科的に切除し、確定診断をつけることで病期が変わる可能性もあるため重要である。

臍切除は臍転移増悪による浸出液の増加、感染、悪臭などの症状回避にもつながる。卵巣癌のSMJNの予後は積極的な治療により、予後やQuality of Life（QOL）の改善を認めた症例報告が多数ある^{19)~21)}。Majmudar et al. は女性の臍転移癌25例を検討し、治療をしなかった患者、または、手術もしくは補助療法のみで治療した患者と比較して積極的な手術と化学療法で治療した患者の予後は最もよく、卵巣癌の場合はより予後が良い傾向があると報告した²²⁾。一般にSMJNをきたした場合、その後の生存期間の中央値は10~12ヶ月であったとの報告もあり、予後不良の徴候と知られる²³⁾。しかし、卵巣癌のSMJNは積極的に臍切除などの治療を行うことで一概に予後不良の徴候とはいえない可能性がある。

我々が経験した3症例は、卵巣癌の標準的手術と同時

に臍切除も行ったが、術後合併症なく終了することができた。臍の症状もなくなり、QOLも向上した。また術後、積極的に化学療法を行った3例中2例は無再発で生存しており、予後良好である。

結 語

我々は卵巣癌のSMJNを3症例経験し、全症例で臍切除を施行したが、術後合併症は生じなかった。症状や画像所見から臍転移を疑う卵巣癌症例では積極的に臍摘出を含む卵巣癌根治手術を施行するべきである。

文 献

- 1) Touraud JP, Lentz N, Dutronc Y, Mercier E, Sagot P, Lambert D. Umbilical cutaneous metastasis (or Sister Mary Joseph's nodule) disclosing an ovarian adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28: 719-721.
- 2) Brustman L, Seltzer V. Sister Joseph's nodule: Seven cases of umbilical metastases from gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol* 1984; 19 (2): 155-162.
- 3) 八木正彦, 野内伸浩. Sister Mary Joseph's Nodule の1例. *皮膚臨床* 2006; 48: 1725-1727.
- 4) Otsuka I. Cutaneous metastases in ovarian cancer. *Cancers* 2019; 11: 1292.
- 5) 大塚伊佐夫, 松浦拓人, 遠見才希子, 末光徳匡, 鈴木陽介, 寺岡香里, 古澤嘉明, 清水幸子, 亀田省吾. 臍転移 (Sister Mary Joseph's nodule) を生じた上皮性卵巣癌の検討. *日本癌治療学会* 2014; 52: 66.
- 6) 小林和貴, 辻本広紀, 矢口義久, 伊藤希, 原田学, 土屋智, 神津慶多, 板崎勇二郎, 長谷和生, 上野秀樹. 胸部食道癌手術後にSister Mary Joseph nodule を来した1例. *防医大誌* 2020; 45: 11-14.
- 7) 榎本浩士, 上野正嗣, 高山智, 松本壮平, 若月幸平, 中島祥介. 早期胃癌術後に発生した臍転移 (Sister Mary Joseph's nodule) の1例. *消外会誌* 2009; 70: 3309-3314.
- 8) 鶴田雅士, 長谷川博俊, 西堀英樹, 石井良幸, 遠藤高志, 似鳥修弘, 岡林剛史, 浅原史卓, 向井万起男, 北島政樹. Sister Mary Joseph's nodule の1例. *日消外会誌* 2007; 40: 517-521.
- 9) Gorp TV, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 349-371.
- 10) Ulrich U, Rhiem K, Kaminski M, Wardelmann E, Trog D, Valter M, Richter ON. Parametrial and rectovaginal adenocarcinoma arising from endometriosis. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1206-1209.
- 11) 大塚伊佐夫, 松浦拓人, 遠見才希子, 末光徳匡, 鈴木陽介, 寺岡香里, 古澤嘉明, 清水幸子, 亀田省吾. 臍転移 (Sister Mary Joseph's nodule) を生じた上皮性卵巣癌の検討. *日本癌治療学会* 2014; 52: 66.
- 12) Ogino M, Kinuta T, Hori M, Mori T. Sister Mary Joseph nodule as a first manifestation of a metastatic ovarian cancer. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; Article ID 1087513.
- 13) 茂樹一将, 長船綾子, 青木智英子, 山田千恵, 永井孝, 松井純子, 梅津朋和, 山本真一. 初発から10年経過後に臍転移 (Sister Mary Joseph's nodule) を来した卵巣癌の1例. *日産婦誌* 2015; 67: 54.
- 14) 松原正和, 長田久美, 小松みほ子, 本道隆明, 木村薫. 臍転移により発見された卵巣癌の一例. *日本産婦人科学会関東連合地方部会会報* 2004; 41: 377-382.
- 15) Petch S, Sobota A, Saadeh FA. Sister Mary Joseph nodule: an unusual site for endometrioid cancer metastasis. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e229187.
- 16) 三村貴志, 八木由里子, 朝見友香, 宮本真豪, 飯塚千祥, 小貫麻美子, 石川哲也, 九島巳樹, 松本光司, 関沢明彦. 転移性臍腫瘍 (Sister Mary Joseph nodule) から診断に至った卵巣癌の一例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2018; 55: 479-484.
- 17) 福島治朗, 篠原諭史, 多賀谷光, 深澤宏子, 大森真紀子, 端晶彦, 平田修司. Sister Mary Joseph's nodule (悪性腫瘍臍転移) により発見された進行付属器悪性腫瘍の2例. *関東連合産科婦人科学会誌* 2013; 50: 452.
- 18) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報 2012年度患者年報. *日産婦誌* 2014; 66: 1024-1038.
- 19) Traiman P, Luca LA, Bacchi CE. An extremely large, cauliflower-type, cutaneous metastasis of ovarian cancer associated with good prognosis. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 239-241.
- 20) Cowan LJ, Roller JI, Connolly PJ, Nahhas WA. Extraovarian stage IV peritoneal serous papillary carcinoma presenting as an asymptomatic skin lesion—A case report and literature review. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 433-435.
- 21) Demirci S, Yavas F, Ozsaran Z, Ozsaran A, Dikmen Y, Zekioglu O, Karabulut B, Aras AB. Palliative radiotherapy for the skin metastasis of ovarian cancer: A case report and review of the

literature. Med Oncol 2010; 27: 628-631.

- 22) Majmudar B, Wiskind AK, Croft BN, Dudley AG. The Sister (Mary) Joseph nodule: it's significance in gynaecology. Gynecol Oncol 1991; 40: 152-159.
- 23) Dubreuil A, Domp martin A, Barjot P, Louvet S, Leroy D. Umbilical metastasis or Sister Mary Joseph's nodule. Int J Dermatol 1998; 37: 7-13.

【連絡先】

小川麻理子
香川労災病院産婦人科
〒763-8502 香川県丸亀市城東町3丁目3番1号
電話：0977-23-3111 FAX：0877-24-1147
E-mail：maaa05ri@gmail.com

Trousseau症候群様症状を認めた良性疾患 2 例の報告

谷村 吏香・中村 一仁・平野友美加・青江 尚志

福山市民病院 産婦人科

Benign gynecological diseases with Trousseau's syndrome-like symptoms: A report of two cases

Rika Tanimura・Kazuhito Nakamura・Yumika Hirano・Hisashi Aoe

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama City Hospital

Trousseau症候群とは、悪性腫瘍により凝固亢進状態を来し脳梗塞を生じる傍腫瘍性神経症候群の1つである¹⁾。中でも婦人科系悪性腫瘍はTrousseau症候群を発症しやすい悪性腫瘍として知られている²⁾。今回Trousseau症候群様の多発性脳梗塞を認めたが、手術病理組織診断にて良性疾患であった2例を経験したので報告する。

症例1は46歳、多発性脳梗塞を繰り返し前医で加療されており、前医初診時の精査で子宮筋腫と左卵巣嚢腫を指摘されていた。過去の喫煙歴以外は明らかな脳梗塞のリスクは認めず、脳梗塞発症日が月経周期と重なっており高度の貧血を呈していたことから、子宮筋腫による過多月経が凝固異常を引き起こしたと推定された。子宮筋腫の手術を予定されていたが、再度多発性脳梗塞を発症しCA125、CA19-9も上昇傾向でありTrousseau症候群の可能性も否定できず、手術目的に当院へ転院となった。症例2は52歳、多発性脳梗塞を発症し近医で脳梗塞治療を開始されたが、その際月経周期と重なっており過多月経と高度貧血を認めたため婦人科のある前医へ転院となった。精査では子宮腺筋症のみで悪性所見は認めなかったが、CTにて傍大動脈、両側外腸骨、両側鼠径リンパ節腫大を認めたためTrousseau症候群が否定できず手術目的に当院へ転院となった。上記2例の経過を文献的考察を加えて報告する。

We report two cases of benign gynecological diseases associated with Trousseau's syndrome-like symptoms. Case1: A 46-year-old woman (G1P0) with a history of recurrent multiple cerebral infarctions was diagnosed with uterine leiomyoma and left ovarian cyst by a previous physician. She showed no clear risks for cerebral infarction; however, the onset of cerebral infarction coincided with her menstrual cycle, and the patient presented with severe anemia; therefore, menorrhagia secondary to uterine leiomyoma was implicated as a cause of abnormal coagulation. The patient was scheduled for uterine leiomyoma surgery; however, she developed multiple recurrent cerebral infarctions and elevated cancer antigen (CA)125 and CA19-9 levels and was therefore transferred to our hospital for surgical evaluation.

Case 2: A 52-year-old woman (G0P0) with a history of treatment for multiple cerebral infarctions visited a former gynecologist for evaluation of menorrhagia and severe anemia. Comprehensive examination revealed uterine adenomyosis without evidence of malignancy; however, computed tomography revealed multiple lymphadenopathy. Trousseau syndrome could not be excluded, and the patient was transferred to our hospital for surgical evaluation. We describe two cases with the aforementioned clinical presentation along with a literature review.

キーワード：Trousseau症候群，多発性脳梗塞，子宮筋腫，子宮腺筋症，月経

Key words：Trousseau's syndrome, multiple cerebral infarction, uterine leiomyoma, adenomyosis, menstruation

緒 言

Trousseau症候群とは、悪性腫瘍により凝固亢進状態を来し脳梗塞を生じる傍腫瘍性神経症候群の1つであり、婦人科系悪性腫瘍はTrousseau症候群を発症しやすい腫瘍として知られている^{1) 2)}。今回Trousseau症候群様の多発性脳梗塞を認めたが、手術病理組織診断にて良性疾患であった2例を経験したので報告する。

症 例

症例 1

年齢：46歳

妊娠分娩歴：1 妊 0 産（人工妊娠中絶 1 回）

既往歴：45歳 左網膜中心静脈閉塞症（左失明状態）

アレルギー：アトピー性皮膚炎

月経歴：初経10歳，26日周期，5日間持続，月経量多い，月経痛軽度

嗜好歴：喫煙の既往あり（詳細不明），飲酒なし

現病歴：月経初日より右上肢脱力ありX日に前医初診，頭部MRIにて右小脳半球，左前頭葉の多発性脳梗塞と診断され入院，ヘパリンナトリウム投与を開始された。その際未破裂脳動脈瘤（左前大脳動脈瘤5 mm，前交通動脈瘤5 mm），未破裂左内頸動脈瘤1.5 mmも指摘あり。精査にて15 cm大の子宮筋腫と11 cm大の左卵巣嚢腫を認めた。月経出血に伴い急激に貧血進行（X日 Hb 10 g/dl→X+4日 Hb 5.1 g/dl）したためヘパリンナトリウムは中止された。TAT高値であり，脳梗塞の原因として子宮筋腫の過多月経による凝固異常が疑われた。その後ADLも自立し症状も消失したためX+17日に退院となった（再発予防の抗血小板薬なしで退院）。

子宮筋腫の手術が予定されていた矢先，月経初日のX+52日に突然構音障害あり頭部MRIで左小脳半球，両側大脳半球に多発性脳梗塞再発を認め前医へ入院となった。下肢超音波で左後脛骨静脈血栓あり。ヘパリンナトリウム投与を開始するも性器出血増加，貧血進行あり抗血小板薬内服に変更された。CA125 1610 U/ml，CA19-9 127 U/mlと上昇も認め，Trousseau症候群の可能性もあり精査加療目的にX+66日当院転院となった。

前医検査：

脳梗塞再発時血液検査（X+52日）：凝固線溶系の亢進，CA125，CA19-9の上昇を認めた。（表1）。

頭部MRI（X+52日）：左小脳半球，両側大脳半球に多発性脳梗塞を認めた（図1）。

胸～骨盤CT（X+60日）：長径15 cm大の子宮腫瘍，両側卵巣嚢胞性病変あり（図2）。

心電図：心拍数70回/分，sinus，regular

心臓超音波検査：左室駆出率63.1%，壁運動異常なし，心腔内に明らかな血栓認めず。

下肢超音波検査：右後脛骨静脈に深部静脈血栓あり。

骨盤MRI：最大10 cm大の変性を伴う多発子宮筋腫，両側卵巣腫大（右卵巣嚢胞は長径5.5 cmで機能性嚢胞疑い，左卵巣嚢腫は長径11.5 cm）を認めたがいずれも悪性所見なし（図3）。

当院来院時現症：身長157 cm，体重53.4 kg，BMI 21.7 kg/m²，意識清明，ADL自立，構音障害軽度あるもコミュニケーションに差し支えるほどの歪みなし，体温36.5℃，血圧117/65 mmHg，心拍数72/min，呼吸数16/min，SpO₂ 99%（room air）

当院入院後経過：当院初診時血液検査にてCA125

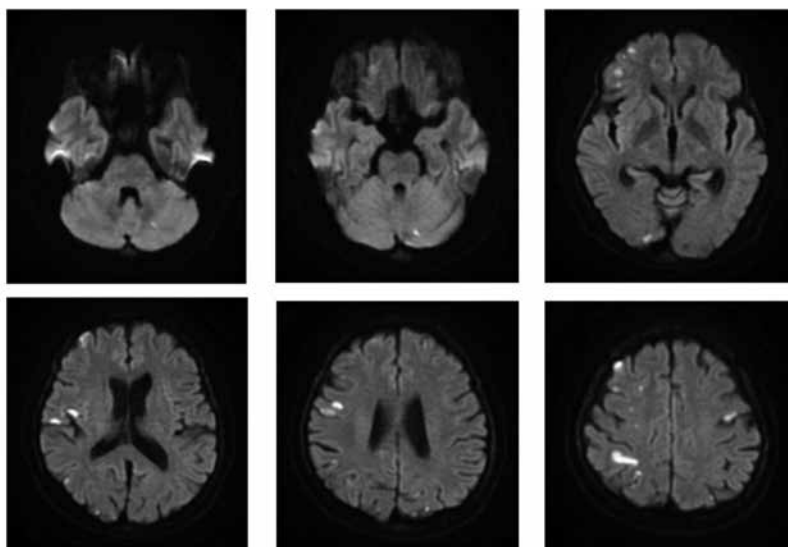


図1 頭部MRI 拡散強調画像 軸位断
左小脳半球，両側大脳半球に多発性脳梗塞を認めた。

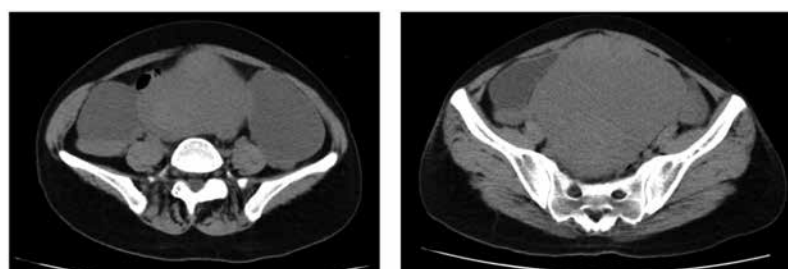


図2 胸～骨盤 単純CT 軸位断
15 cm大の子宮腫瘍，右卵巣嚢胞性病変6 cm大，左卵巣嚢胞性病変10 cm大あり。

186 U/ml, CA19-9 18 U/mlと低下あり（表1）。経腹超音波にて骨盤内に子宮筋腫様腫瘤あり，子宮は前側に偏位，付属器は不明瞭，頸部細胞診NILM，内膜細胞診陰性，内膜組織診は悪性所見なし，下肢超音波で血栓なし，性器出血なしであった。X+68日より手術に向けて抗血小板薬の内服を中止し，X+72日に全身麻酔下で腹式単純子宮全摘+両側付属器切除術を施行した。手術時間は1時間52分，出血量は100 ml，摘出子宮+右付属器の重さ1250 g，左付属器44 g，病理組織結果は子宮平滑筋腫，左卵巣漿液性嚢胞腺腫，右卵巣機能性嚢胞，腹水細胞診は陰性であった（図4）。X+75日より抗血小板薬内服再開し，術後から構音障害は軽減するなど，術後経過良好でありX+79日に自宅退院となった。以降脳梗塞の再発なく前医で経過観察されている。

症例2

年齢：52歳

妊娠分娩歴：0妊

既往歴：0歳 臍ヘルニア手術，31歳 子宮筋腫指摘

アレルギー：特記事項なし

月経歴：初経11歳，不順，10-14日間持続，月経量多い，月経痛なし

嗜好歴：喫煙 10本/日×34年，飲酒 ビール350 ml 7-8本/日

現病歴：5日前より3か月ぶりに月経あり，倦怠感，左片麻痺，視力異常（ぼやける），ふらつきを認めY日に近医脳外科受診し，頭部MRIにて両側小脳，両側大脳半球の多発性脳梗塞と診断された。エダラボンにて治療開始されたがY+1日にHb 5.5 g/dlと貧血進行したため，婦人科のある前医へY+2日に転院となった。

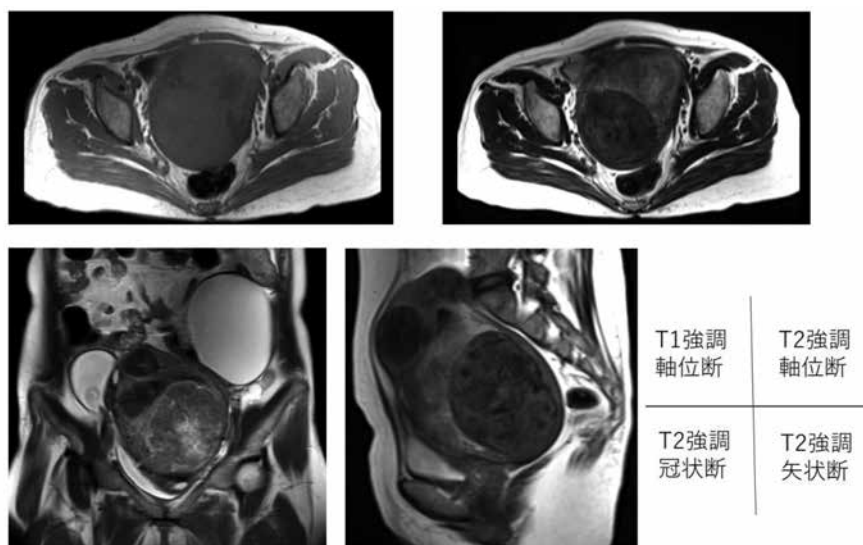


図3 骨盤MRI

子宮の粘膜下から筋層内に多発子宮筋腫あり，T2強調像にて一部変性を疑う高信号を認めるも，内部に明らかな出血や壊死は認めず。両側卵巣はT1強調像にて低信号，T2強調像にて高信号であり経過から左卵巣は卵巣嚢腫，右卵巣は機能性嚢胞が疑われた。

表1 脳梗塞再発時（X+52日），当院転院時（X+66日）の血液検査

【血算】 X+52日 X+66日			【凝固線溶系】 X+52日 X+66日		
WBC	6240	5720 / μ l	PT INR	1.16	1.03
RBC	414	323 万/ μ l	APTT	30	33 sec
Hb	13.0	9.5 g/dl	Fib	231	229 mg/dl
PLT	8.7	36.4 万/ μ l	FDP	31.2	μ g/ml
【生化学】			D-D	22.5	2.6 μ g/ml
TP	7.4	6.3 g/dl	ATIII	67	%
Alb	4.0	3.4 g/dl	TAT	12.9	
Na	140	142 mEq/l	PIC	0.7	μ g/ml
K	3.5	4.5 mEq/l	トータルPAI-1	58	ng/ml
Cl	104	107 mEq/Ll	プロテインC活性	70	%
AST	35	16 U/Ll	プロテインS活性	39	%
ALT	24	13 U/l	【腫瘍マーカー】		
T-bil	0.4	0.2 mg/dl	CA125	1610	186 U/ml
CRP	1.16	0.01 mg/dl	CA19-9	127	18 U/ml
BUN	11.8	11.2 mg/dl	CEA	1.48	ng/ml
Cre	0.77	0.64 mg/dl			

Hb 5.6 g/dlでありRBC 2単位輸血施行された。Y+3日頭部MRI再検にて橋下部正中に新規病変あり増悪傾向と判断されヘパリンナトリウムの投与が開始された。Y+12日より抗血小板薬内服に変更, Y+16日よりワルファリンカリウム 1 mg/日内服に変更, Y+24日からワルファリンカリウム 2 mg/日に増量した。前医精査では子宮腺筋症のみで悪性所見は認めなかったが, 画像精査にて傍大動脈, 両側外腸骨, 両側鼠径リンパ節腫大を認めた。Trousseau症候群が否定できないため手術目的にY+25日当院転院となった。

当院転院までの検査:

脳梗塞発症時血液検査 (Y日): Hb 6.7 g/dlであり, Dダイマー上昇, CA125とCA19-9の上昇を認めた(表2)。

頭部MRI (Y+3日): 両側小脳半球, 橋下部正中, 両側大脳半球に多発性脳梗塞を認めた(図5)。

胸～骨盤CT (Y+12日): 子宮腫大, 鼠径, 外腸骨, 傍大動脈リンパ節腫大, 脾臓・両側腎梗塞あり(図6)。

心電図: 心拍数81回/分, sinus, regular

心臓超音波検査: 左室駆出率68.7%, 壁運動異常なし, 心腔内に明らかな血栓認めず。

骨盤MRI (Y+13日): 子宮腺筋症のみ, 内膜も悪性

所見なし(図7)。

来院時現症: 身長152 cm, 体重61.7 kg, BMI 26.7 kg/m², 意識清明, 食事・排泄は自立(清拭や更衣は一部介助), 左不全麻痺残存あるも杖歩行独歩可能, 体温36.6℃, 血圧107/52 mmHg, 心拍数81/min, 呼吸数16/min, SpO₂ 97% (room air)

当院入院後経過: Hb 5.8 g/dlでありRBC 4単位投与した。CA125 45 U/ml, CA19-9 10 U/mlと低下あり(表2)。内診にて子宮は前屈, 新生児頭大, 経膈超音波にて子宮は112×101 mm, 子宮内膜 2 mm, 子宮前壁は56 mm, 後壁は29 mmと子宮筋層の肥厚あり子宮腺筋症疑い, 頸部細胞診NILM, 内膜細胞診陰性, 内膜組織診は悪性所見なし, 性器出血を少量認めた。Y+26日にワルファリンカリウム 2 mg/日内服中止し, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩300 mg/日内服に変更した。Y+31日手術に向けダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を休薬しY+32日に全身麻酔下で腹式単純子宮全摘+両側付属器切除術を施行した。手術時間は2時間35分で出血量は400 ml, 摘出子宮+両側付属器の重さ767 g, 病理組織結果は子宮腺筋症, 腹水細胞診陰性であった(図8)。臍ヘルニア手術

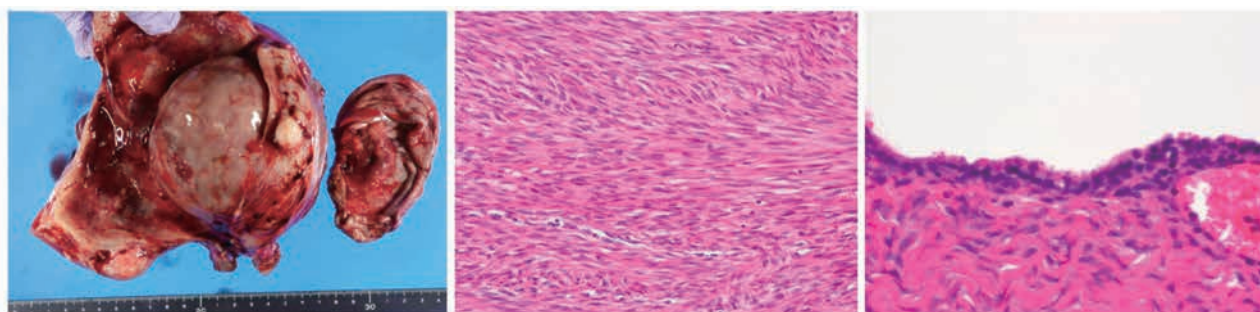


図4 摘出病理標本

左(摘出写真): 左卵巣腫瘍は後腹膜に強く癒着しており子宮全摘+右付属器切除後に左付属器切除施行した。
中央(子宮標本×200): 紡錘形細胞が疎密をなして増生, 核分裂像や細胞異型は目立たず子宮平滑筋腫の診断。
右(左卵巣標本×200): 線毛を有する1層の細胞に裏打ちされた嚢胞を認め, 漿液性嚢胞腺腫の診断。

表2 脳梗塞発症時(Y日), 当院転院時(Y+25日)の血液検査

【血算】Y日			Y+25日	【凝固線溶系】			Y日	Y+25日
WBC	9380	3610	/μl	PT INR	1.12	1.06		
RBC	299	290	万/μl	APTT	28.4	27.9	sec	
Hb	6.7	5.8	g/dl	Fib	353	272	mg/dl	
PLT	8.0	14.7	万/μl	FDP	3.4	<2.5	μg/ml	
【生化学】				D-D	12.6	0.7	μg/ml	
TP	6.0	6.9	g/dl	ATIII	96		%	
Alb	3.5	4.4	g/dl	プロテインC活性	81		%	
Na	141	142	mEq/l	プロテインS活性	90		%	
K	4.4	4.4	mEq/l	抗核抗体価	<40		倍	
Cl	104	102	mEq/l	【腫瘍マーカー】				
AST	61	10	U/l	CA125	794	45	U/ml	
ALT	27	8	U/l	CA19-9	705	10	U/ml	
T-bil	0.3	0.5	mg/dl	CEA	<1.73		ng/ml	
CRP	3.82	0.04	mg/dl	SCC	0.6		ng/ml	
BUN	10.6	14.0	mg/dl					
Cre	0.66	0.61	mg/dl					

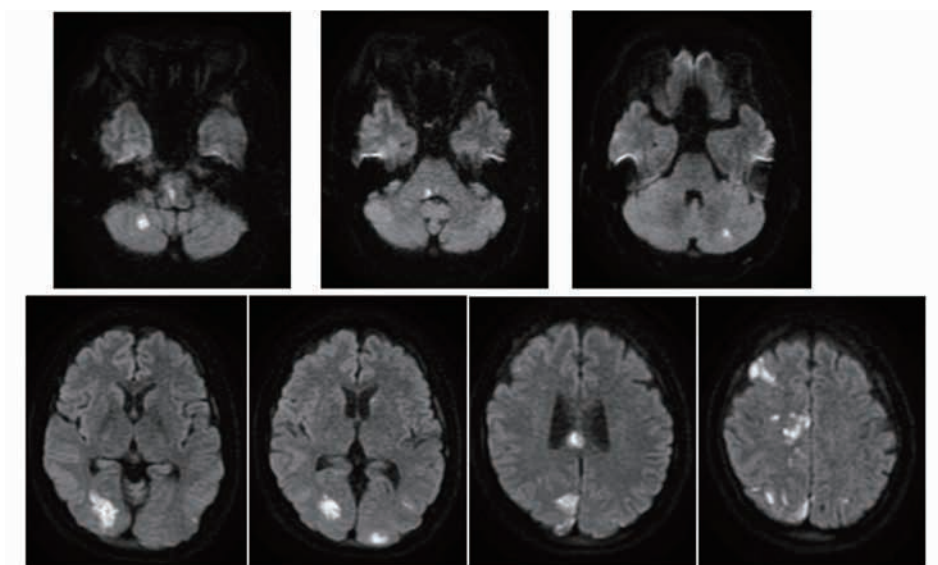


図5 頭部MRI 拡散強調画像 軸位断
両側小脳半球，橋下部正中，両側大脳半球に多発性脳梗塞を認めた。

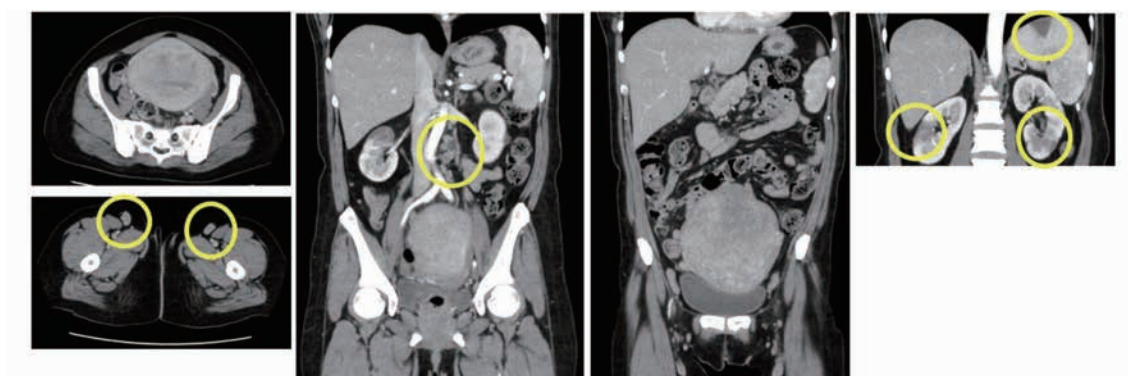


図6 胸～骨盤 造影CT 左が軸位断，右3枚は冠状断
子宮腫大，鼠径，外腸骨，腹部傍大動脈リンパ節腫大，脾腫，脾梗塞，両側腎梗塞あり。

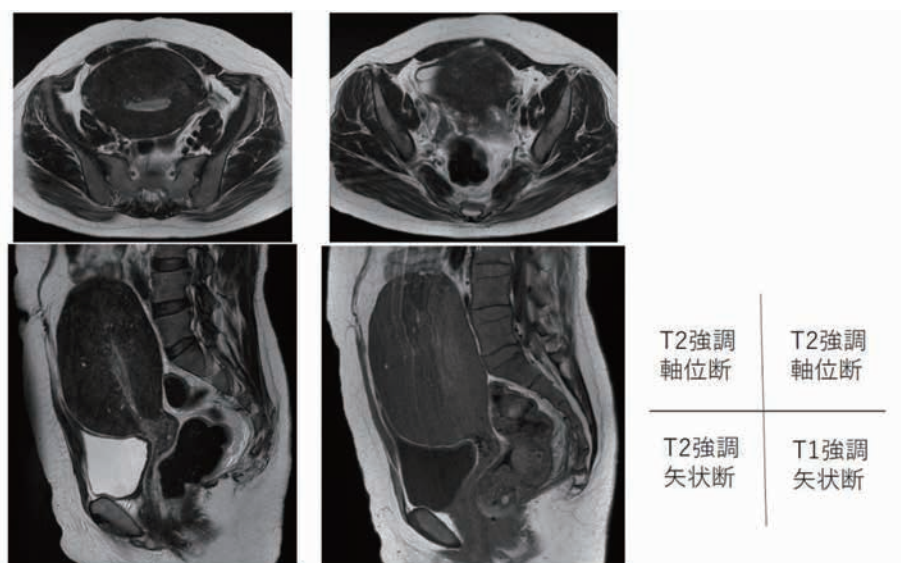


図7 骨盤MRI
T2強調像にて子宮前壁優位に境界不明瞭な筋層のびまん性肥厚あり，内部に点状高信号が多発している。T1強調像でも筋層内部に点状高信号あり子宮腺筋症の診断。子宮内膜や両側付属器は異常所見なし。

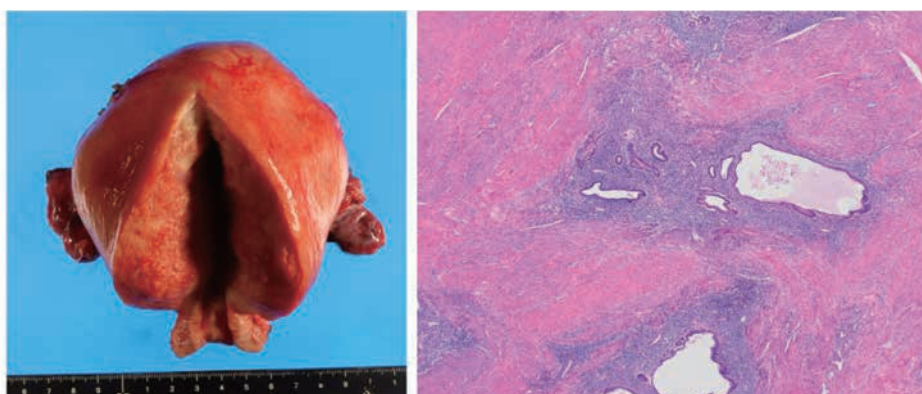


図8 摘出病理標本

左（摘出写真）：子宮前壁は著明に肥厚あり，内膜は異常なし。
 右（子宮標本×40）：筋層内に内膜間質を伴った異型の乏しい内膜線を散見し子宮腺筋症の診断。

既往によるとと思われる腹腔内癒着が強く癒着剥離に時間がかかった。Y+33日にヘパリンナトリウム15000単位/日で投与開始，Y+36日にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩300 mg/日に変更し，術後経過良好でありY+40日に前医へ転院となった。前医転院後の胸部腹部CTにて腫大リンパ節は縮小しており，以降脑梗塞再発もなく経過観察中である。

考 案

月経のある子宮筋腫や子宮腺筋症などの婦人科良性疾患症例では経過中に脑梗塞を発症した例が報告されており，婦人科疾患に対する手術を行うまでは脑梗塞再発を繰り返す症例も存在する^{3) 4)}。子宮筋腫や子宮腺筋症などにより腫大した子宮により骨盤内の総腸骨静脈や外腸骨静脈が圧迫され血流が鬱滞することにより血栓が発症しやすいことはよく知られている。しかし子宮腺筋症では子宮が腸骨静脈を圧迫しない程度の大きさであっても深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症を発症した例が報告されている⁵⁾。原因は未だ説明されていないが子宮腺筋症の内膜における組織因子の発現が正常子宮に比較して上昇しており，組織因子が凝固のカスケードを活性化させ慢性的な凝固亢進状態を引き起こし，血栓傾向を助長している可能性が指摘されている⁶⁾。また子宮腺筋症が原因とされる播種性血管内凝固（DIC）も報告されており，DIC発症の契機として月経・消退出血が最多であった⁷⁾。月経などが契機で子宮腺筋症病変の広汎な筋層内出血と組織崩壊が生じた場合，組織因子が大量に放出されることにより凝固カスケードが活性化され，DICに陥りやすい環境となる。また月経など出血を伴う子宮内膜には炎症性サイトカインの産生が知られており，循環血中への多量のサイトカイン流入がDICの発症に関与している可能性も指摘されている⁸⁾。

ところでTrousseau症候群は悪性腫瘍による血液凝固能亢進により血栓塞栓症を惹起する病態であり，婦人

科系悪性腫瘍で発症しやすいことが知られている⁹⁾。Trousseau症候群の約半数に経食道超音波検査などで非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）が認められ，NBTEによる脳塞栓症は脳主幹動脈から末梢までいずれの領域にも起こり，しばしば多発性，両側性で大小不同の比較的境界明瞭な梗塞巣を呈するのが特徴的とされる¹⁰⁾。頭部MRIでは拡散強調画像またはFLAIR画像で新旧の病変が区別できることもある。症状としては片麻痺，失語や構音障害，視野欠損などが報告されている¹¹⁾。またCA125やCA19-9はいずれもムチン産生腫瘍のマーカーであり，血液中ではシアロムチン巨大因子として存在しているが，単に腫瘍マーカーであるのみならず，そのシアル酸残基が血中で直接プロトロンビンを活性化し，それ自体が塞栓やNBTEを形成し脳塞栓症を引き起こす可能性が注目されている^{12) 13)}。血液中のムチンは第X因子を活性化したり¹⁴⁾，白血球表面のL-selectinや血小板表面のP-selectinとの相互作用により血小板凝集を惹起したりし，血栓形成を促進させることも報告されている¹⁵⁾。

今回我々が経験した症例1では左小脳半球，両側大脳半球に多発性脑梗塞を認め，構音障害を呈していた。症例2では両側小脳半球，両側大脳半球，橋の多発性脑梗塞を認め，倦怠感，左片麻痺，視力異常，ふらつきを呈しており，いずれもTrousseau症候群様の所見であった。また2例とも月経中に脑梗塞を発症し，ともに高度貧血を呈していた（症例1：Hb 5.1 g/dl，症例2：Hb 5.5 g/dl）。精査ではどちらも悪性疾患は強くは疑われなかったが，発症時のCA125，CA19-9がともに高値であった。筆者が調べた範囲で，本症例同様に子宮腺筋症で脑梗塞を発症した例での発症時にCA125またはCA19-9が高値であった症例報告は5例認めた。悪性疾患以外でもCA125が高値となる原因としては，子宮内膜症や子宮筋腫，腹水，妊娠，月経，良性卵巢腫瘍などが知られており，CA19-9では良性卵巢腫瘍，子宮内膜

症、肝胆膵疾患などが知られている¹⁶⁾。本症例では手術病理組織診断にてともに良性疾患であり、腫瘍マーカー高値については症例1では子宮筋腫、月経、良性卵巣腫瘍での上昇、症例2では子宮腺筋症、月経による上昇が疑われた。実際当院初診時である月経が落ち着いてきた頃の腫瘍マーカーは2例とも低下してきており月経の影響が強く考えられた。なお、本症例は手術病理結果にて悪性所見は認めなかったため術後に腫瘍マーカーは測定していない。

こういった背景から本症例における多発性脳梗塞発症の機序を推察すると、症例1は子宮筋腫の過多月経に伴い高度貧血となり、凝固線溶系が亢進し、さらに月経によると思われるCA125やCA19-9の著明な上昇に関連した凝固異常が加わった結果、発症した可能性がある。症例2は月経時の組織因子の大量放出など子宮腺筋症特有の因子も関与していた可能性が考えられた。

本症例を振り返り、子宮筋腫や子宮腺筋症などの婦人科良性疾患であっても月経時に高度貧血を来とし、かつCA125やCA19-9が高値を示している場合は、月経を契機にTrousseau症候群様の多発性脳梗塞を発症する例があることを念頭に置き診療を行う必要がある。

文 献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 第1版. 東京:協和企画, 2015.
- 2) 坂口学. がん患者に潜む血栓塞栓症のリスク～脳梗塞～. *Thrombosis Medicine* 2017; 7: 72-99.
- 3) 樋口瑛子, 水野聡子, 白井優香, 遠井素乃, 吉澤浩志, 清水優子, 飯嶋睦, 北川一夫. 子宮筋腫が原因と考えられた再発性若年性脳梗塞の女性例. *神経治療* 2017; 34: 196.
- 4) 本隆央, 下山隆, 松本典子, 村賀香名子, 鈴木健太郎, 木村和美. 子宮腺筋症の経過中に脳梗塞を発症し主幹脳動脈狭窄を伴った1例. *日医大医会誌* 2018; 14: 218.
- 5) 岩崎奈央, 市川雅男, 明楽重夫, 峯克也, 桑原慶充, 山田隆, 阿部裕子, 小野修一, 高屋茜, 山下恵理子, 早川朋宏, 米山剛一, 竹下俊行. 子宮腺筋症は深部静脈血栓症のリスクファクターである—深部静脈血栓症を併発した3症例の検討—. *日エンドメトリオーシス会誌* 2008; 29: 103-108.
- 6) Liu X, Nie J, Guo SW. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Hum Reprod* 2011; 26: 337-345.
- 7) 中村祐介, 小原久典, 宮本強, 橘涼太, 岡賢二, 塩沢丹里, 鹿島大靖. 播種性血管内凝固を発症した子宮腺筋症の2例. *信州医誌* 2015; 63(4): 215-223.
- 8) Berbic M, Ng CH, Fraser IS. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric* 2014; 2: 47-53.
- 9) 吉田卓功, 渡邊豊治, 武長智, 水戸裕二郎, 田口圭祐, 秋葉靖雄. 脳梗塞を契機に婦人科悪性腫瘍が発見されたTrousseau症候群の2例. *日農医誌* 2019; 68(1): 88-93.
- 10) Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: adiffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2002; 33: 1267-1273.
- 11) 上浪健, 木村紀久, 森雅秀. 腫瘍随伴症候群の1つとしてのTrousseau症候群. *呼吸と循環* 2014; 62(12): 1195-1200.
- 12) 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.
- 13) Donati MB. Cancer and thrombosis: from Phlegmasia albadolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* 1995; 74: 278-281.
- 14) Wahrenbrock M, Borsig L, Le D. Secktin-mucin interaction as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2003; 112: 853-862.
- 15) Jovin TG, Boosupalli V, Zivkovic SA. High titers of CA-125 may be associated with recurrent ischemic strokes in patients with cancer. *Neurology* 2005; 64: 1944-1945.
- 16) Jacobs IJ. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 355-366.

【連絡先】

谷村 吏香
福山市民病院産婦人科
〒721-8511 広島県福山市蔵王町5-23-1
電話: 084-941-5151 FAX: 084-941-5159
E-mail: rikat.1001@gmail.com

脳出血合併妊娠の3例

島瀬奈津子・池田 朋子・市川瑠里子・伊藤 恭・丹下 景子・行元 志門
今井 統・阿南 春分・田中 寛希・森 美妃・阿部恵美子・近藤 裕司

愛媛県立中央病院 産婦人科

Hemorrhagic stroke during pregnancy: A report of three cases

Natsuko Shimase・Tomoko Ikeda・Ruriko Ichikawa・Hisashi Ito・Keiko Tange・Shimon Yukimoto
Matome Imai・Haruchika Anan・Hiroki Tanaka・Miki Mori・Emiko Abe・Yuji Kondo

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Central Hospital

脳出血合併妊娠は妊産婦死亡の原因として重要な疾患で、特に妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy: HDP）、HELLP（hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet）症候群合併例は予後不良とされる。今回、脳出血合併妊娠3例を経験したので報告する。

症例1は31歳、2妊1産、妊娠34週4日に頭痛と嘔吐、発語困難、右片麻痺を生じ、前医の画像検査で脳出血を認め当院搬送となった。頭部CTにて脳室内穿破を伴う脳出血を認めたが、出血源は特定できなかった。緊急帝王切開術を施行し、その後の脳血管造影検査でも出血源不明であり保存療法を行った。高次機能障害は残存するが麻痺症状と失語は改善し入院32日目に転院した。

症例2は35歳、3妊2産、妊娠32週5日に自宅で倒れているところを発見され、前医の画像検査でも膜下出血を認め当院搬送となった。頭部CTにて脳室内穿破を伴うくも膜下出血と右椎骨動脈-後下小脳動脈分岐部の動脈瘤を認めた。緊急帝王切開術を施行し、その後コイル塞栓術を施行した。神経学的後遺症は認めず入院25日目に自宅退院した。

症例3は32歳、1妊0産、妊娠34週4日に頭痛と嘔吐、意識障害、左片麻痺、160/60 mmHgの高血圧を認め、前医にて脳出血を疑われ当院搬送となった。頭部CTにて右脳出血と脳室内穿破を認め、血液検査よりHELLP症候群と診断した。緊急帝王切開術を施行し、引き続き内視鏡的脳室内血腫除去術を施行した。術後は降圧療法と抗DIC療法を行い再手術も要した。自発開眼と右上下肢の自動運動は可能となったが発語は不可能な状態で入院29日目に転院した。

脳出血合併妊娠の中でもHDP、HELLP症候群合併例は予後不良とされており、その対応には脳神経外科等との緊密な連携が重要である。

Pregnancy complicated by cerebral hemorrhage is an important contributor to maternal mortality. Cases complicated by hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets (HELLP) syndrome are associated with poor prognosis; therefore, early treatment is important. We report three cases of hemorrhagic stroke during pregnancy. A 31-year-old woman (G2P1) developed headache, vomiting, aphasia, and right hemiplegia at 34 weeks' gestation. Imaging revealed cerebral hemorrhage. Although higher brain dysfunction persisted, paralytic symptoms and aphasia improved after treatment. A 35-year-old woman (G3P2) was discovered lying unconscious at home at 32 weeks' gestation. Imaging revealed subarachnoid hemorrhage with intraventricular perforation and an aneurysm at the posterior inferior cerebellar artery bifurcation of the right vertebral artery. No neurological sequelae were observed after treatment. A 32-year-old woman (G1P0) presented with headache, vomiting, disturbance of consciousness, hemiplegia, and high blood pressure at 34 weeks' gestation. Imaging revealed right cerebral hemorrhage and intraventricular perforation, and blood test results indicated HELLP syndrome. The patient showed severe neurological sequelae. Pregnancy associated with cerebral hemorrhage is a serious condition, and patients with HDP and HELLP syndrome typically show poor prognosis; therefore, close interdepartmental collaboration between neurosurgery and other specialties is important.

キーワード：妊娠、出血性脳卒中、妊娠高血圧症候群、HELLP症候群

Key words：pregnancy, hemorrhagic stroke, HDP, HELLP syndrome

緒言

妊娠に関連した脳血管障害は、妊産婦死亡の原因として重要な疾患で、2010年から2019年では産科危機的

出血に次いで、脳出血・脳梗塞が妊産婦死亡原因の第2位となっている¹⁾。脳出血の割合は年齢とともに上昇し、40歳以上の妊娠では産科危機的出血を抜いて死因の第1位となっている²⁾。脳出血合併妊娠の中でも、妊

妊高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy: HDP), HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet) 症候群合併例は特に予後不良とされる。今回、当院にて2019年1月から2020年4月までに3例の脳出血合併妊娠を経験したので報告する。

症 例 1

年齢：31歳

妊娠分娩歴：2妊1産（経陰分娩1回）

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠成立後、近医で妊娠管理を行っていた。妊娠34週4日3時30分頃に嘔気が出現し、続いて激しい頭痛や発語困難、右片麻痺が出現したため10時46分に前医に救急搬送された。頭部CT・MRI検査にて脳梁近傍の脳出血と脳梗塞を認め、ドクターヘリで14時43分に当院へ緊急母体搬送となった。

入院時現症：JCS 1, 血圧 103/60 mmHg, 脈拍数 90 bpm, SpO₂ 99% (room air), 発語困難, 右片麻痺あり, 従命可能

経腹超音波断層法：推定胎児体重 2046 g, 羊水量正常, 胎盤異常なし

胎児心拍数陣痛図：Reassuring fetal status, 子宮収縮 2分毎

血液検査・尿検査：WBC 10700/ μ l, Hb 10.8 g/dl, Plt 22.5×10^4 / μ l, PT 126%, APTT 25.9 sec, Fib 449 mg/dl, D-dimer 15.7 μ g/ml, ATⅢ 101.2%, T-Bil 0.5 mg/dl, AST 32 IU/l, ALT 11 IU/l, LDH 200 IU/l, BUN 8.3 mg/dl, Cre 0.37 mg/dl, CRP 0.14 mg/dl, 尿蛋白 (+)

画像検査：頭部CT検査にて左側脳室体部の頭側から脳室穿破を認めた（図1）。頭部MRA検査では明らかな異常血管は指摘できなかった。

経過：明らかな出血源が特定できず、妊娠週数も考慮し

胎児娩出後に脳出血の精査を行う方針とした。全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行し、17時41分に体重1791 g, 身長41 cm, Apgar score 2/7 (1/5分), 臍動脈血 pH 7.28の女児を娩出した。術後、脳血管造影検査を施行したが出血源は不明であった。保存療法が選択され、抗痙攣薬レベチラセタムの投与とグリセロールによる抗浮腫療法を行った。高次脳機能障害は残存するものの麻痺症状及び失語は改善し、入院32日目にリハビリテーション目的に転院した。

症 例 2

年齢：35歳

妊娠分娩歴：3妊2産（帝王切開術2回）

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠成立後、近医にて妊娠管理を行っていた。妊娠32週5日20時0分に自宅で倒れているところを家人に発見され、21時0分に前医に救急搬送された。頭部CT検査にてくも膜下出血を認め、救急車で23時40分に当科へ緊急母体搬送となった。

入院時現症：JCS 20, 血圧 110/80 mmHg, 脈拍数 80 bpm, SpO₂ 99% (room air), 四肢麻痺なし, 項部硬直あり, 嘔吐あり

経腹超音波断層法：推定胎児体重 1857 g, 羊水量正常, 胎盤異常なし

胎児心拍数陣痛図：Reassuring fetal status, 子宮収縮なし

血液検査・尿検査：WBC 10900/ μ l, Hb 8.7 g/dl, Plt 36.0×10^4 / μ l, PT 106%, APTT 25.9 sec, T-Bil 0.3 mg/dl, AST 29 IU/l, ALT 16 IU/l, LDH 202 IU/l, BUN 9.4 mg/dl, Cre 0.41 mg/dl, CRP 0.29 mg/dl, 尿蛋白 (3+)

画像検査：頭部CT検査にて後頭蓋窩に優位で脳室内穿破を伴うくも膜下出血（図2）と、右椎骨動脈-後下小



図1 頭部CT検査（症例1）
左側脳室体部の頭側から脳室穿破を認める。

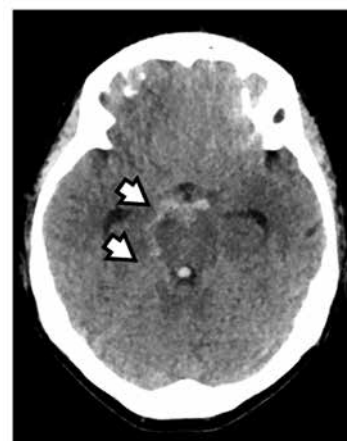


図2 頭部単純CT検査（症例2）
後頭蓋窩優位、脳室内穿破を伴うくも膜下出血を認める。

脳動脈分岐部の脳動脈瘤を認めた(図3)。

経過：今後の母体治療と妊娠週数を考慮し、胎児娩出を行う方針とした。全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行し、妊娠32週6日 2時29分に体重1771 g、身長41 cm、Apgar score 1/8 (1/5分)、臍帯動脈血pH 7.29の女児を娩出した。同日脳血管造影検査を施行し、右椎骨動脈-後下小脳動脈分岐部に出血源と推測される動脈瘤を認め、コイル塞栓術を施行した。抗血小板薬アスピリンと抗凝薬レベチラセタムの投与を行った。意識障害は消失し、神経学的後遺症なく、入院25日目に自宅退院した。

症 例 3

年齢：32歳

妊娠分娩歴：1妊0産

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠成立後、前医にて妊娠管理を行っていた。妊娠33週0日の健診時、血圧137/93 mmHg、尿蛋白陰性、2週間で1.2 kgの体重増加を認めた。妊娠34週4日20時0分に自宅にて激しい頭痛と嘔吐が出現し、続いて意識障害と左片麻痺を認め、22時0分前医へ救急搬送された。血圧は160/60 mmHgと上昇しており、症状から脳出血を疑われ、救急車にて23時51分に当科へ緊急母体搬送となった。

入院時現症：JCS 200、血圧 163/66 mmHg、脈拍数 69 bpm、SpO₂ 100% (酸素10 L)、左片麻痺と除皮質硬直あり、両側対光反射あり

経腹超音波断層法：胎児心拍を確認、羊水量正常、胎盤異常なし

胎児心拍数陣痛図：Severe variable deceleration、不規則な子宮収縮を認める

血液検査・尿検査：WBC 22510/ μ l、Hb 12.5 g/dl、Plt 11.7×10^4 / μ l、PT 119%、APTT 18.7 sec、Fib

369 mg/dl、D-dimer 13.5 μ g/ml、ATⅢ 76.3%、T-Bil 2.1 mg/dl、AST 781 IU/l、ALT 605 IU/l、LDH 2010 IU/l、BUN 14.6 mg/dl、Cre 0.66 mg/dl、CRP 0.43 mg/dl、尿蛋白 (3+)

画像検査：頭部CT検査にて右脳出血及び脳室内穿破、正中偏位を認めた(図4)。

経過：HDP、HELLP症候群による脳出血と診断し、全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行し、妊娠34週5日1時13分に体重1715 g、身長40 cm、Apgar score 7/9 (1/5分)、臍帯動脈血pH 7.24の女児を娩出した。常位胎盤早期剥離の所見は認めなかった。閉腹後、引き続き脳神経外科にて内視鏡的脳室内血種除去術及び脳室ドレナージ術を施行した。術後は降圧療法、ナファモスタットメシル酸塩による抗DIC療法とグリセロールによる抗浮腫療法を行った。術後2日目の頭部CT検査にて側脳室拡張の増悪と正中偏位の進行を認め、再度内視鏡的脳室内血種除去術を施行した。自発開眼と右上下肢の自動運動は徐々に可能となったが、発語はほとんど不可能な状態で、入院29日目にリハビリテーション目的に転院した。

考 案

日本における妊産婦脳卒中の発症率は、分娩10万件あたり10.2件と推計される³⁾。妊娠中の脳出血の原因は、HDPやHELLP症候群、子癇などの産科的全身合併症によるものと、脳動脈瘤や脳動静脈奇形などの既存の血管病変に由来するものがある⁶⁾。両者併存例や原因不明例もある。妊娠中の脳出血の原因疾患としては、脳動静脈奇形破裂が25.8%、破裂脳動脈瘤が16.5%、出血型もやや病が10.3%、産科的合併症が12.4%、出血源不明が32.0%であり、血管病変の87%は発症まで未診断であったと報告されている⁴⁾。また、妊娠中の脳出血の好発時期は妊娠後期といわれており³⁾、今回の3症例も全て妊



図3 頭部CTA検査(症例2)
右椎骨動脈-後下小脳動脈分岐部に脳動脈瘤を認める。



図4 頭部単純CT検査(症例3)
右脳出血及び脳室内穿破を認め、正中偏位を伴っている。

娠後期の発症であった。妊娠初期から後期にかけて母体の脳血流量は最大20%増加し、脳血管抵抗は低下する⁵⁾。分娩時には疼痛に伴う血圧上昇や過呼吸など脳血流を増減させる要因が複合的に影響し脳循環動態が劇的に変化するため、脳血管破綻のリスクが高くなる⁶⁾。

妊娠中の脳出血での初発症状は意識障害が最多(66.7%)で、頭痛(56.4%)、痙攣(23.1%)、麻痺(23.1%)が続く、くも膜下出血では頭痛(88.6%)、意識障害(55.6%)、悪心嘔吐(33.3%)、痙攣(16.7%)であった⁷⁾。今回全例で頭痛や嘔吐、意識障害が認められた。発症時、発見時の症状から、症例1, 2では地域の拠点病院へ救急搬送となり、速やかに画像診断が行われた。症例3は産婦人科一次施設に救急搬送となったが、高血圧と臨床症状から脳出血を疑われ速やかに当院へ搬送となった。早期の診断により生存率が高まる可能性を示す報告⁸⁾がある一方で、発症から診断までの時間は予後と相関せず、発症時の出血量と出血部位による報告もある⁹⁾。症例1では、頭痛と嘔吐がみられてから麻痺症状が出現するまで患者が自宅で経過をみていたため、発症から当院到着までに11時間を要したが、症例2, 3は発症から4時間以内に当院へ到着していた。今回の3症例においては診断までの時間と予後との関連は確認されなかった。

HDPは血管内皮細胞の障害から血管が脆弱になること、HELLP症候群は著明な血小板減少と肝機能低下から凝固因子の欠乏を呈することから脳出血の危険度が高まる^{10, 11)}。そのためHELLP症候群が脳出血の背景に加わると、状態はより重症化すると考えられており、HELLP症候群での死亡原因は脳出血が最多で45%を占めるとする報告もある¹²⁾。HELLP症候群の診断は、Sibaiの診断基準(Tennessee分類)¹³⁾やMartinの診断基準(Mississippi分類)¹⁴⁾により行われ、臨床的にはMississippi分類のClassⅢを満たす場合に重症化リスクを念頭に置いた管理が望まれる。症例3はSibaiの診断基準は満たさないが、Mississippi分類ではclassⅢとなりHELLP症候群として対応した。HDP, HELLP症候群を合併していた症例3では、他の2例と比較し出血量が多く発症時の症状も重篤で、二度の血腫除去術を要した。脳出血急性期の血圧は、できるだけ早期に収縮期血圧140 mmHg未満に下降させることが望ましいとされている¹⁵⁾が、症例3では当院到着1時間後には麻酔導入開始しており、術前に降圧薬投与は行わなかった。術後は降圧治療、抗DIC治療などの集学的治療が行われたが、重度の神経学的後遺症が残存した。HELLP症候群に脳出血合併を疑った場合は、即座に画像診断を行い、凝固異常のために血腫除去術が止血困難となる可能性や⁶⁾、DICの十分な治療を要することを念頭に置き、産科と脳神経外科が緊密に連携し早期に集学的治療を開始

する必要がある。

脳神経外科手術適応がある場合、胎児娩出とどちらを優先するか、明確な指標はないが、多くの症例では脳神経外科手術の緊急度が最優先される⁸⁾。症例1, 2は産科・脳神経外科で協議し、妊娠週数や臨床所見と脳神経外科的な治療を鑑み緊急帝王切開術を先行した。症例3は脳神経外科手術が緊急を要する状況であったが、同時にHELLP症候群の改善を図る必要もあり、両科で協議の上、帝王切開術に続いて血腫除去術を行う方針とした。脳出血合併妊娠は重篤で、その対応には緊急を要する状況下、母体にとって最善と考えられる胎児娩出のタイミングを決定する必要がある、この点においても脳神経外科との緊密な連携が非常に重要と思われた。

結 語

脳出血合併妊娠は妊産婦死亡につながる重篤な疾患であり、積極的な画像検査による原因検索を行い、迅速に診断と治療を開始する必要がある。また、HDP, HELLP症候群を背景に発生した脳出血は特に予後不良であることを念頭に置き、治療方針や管理については、脳神経外科をはじめ関連各部署との緊密な連携による対応が重要である。

文 献

- 1) 妊産婦死亡症例検討評価委員会 日本産婦人科医学会. 母体安全への提言 2019 Vol.10. 2020, https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2020/11/botai_2019.pdf. [2021.12.1]
- 2) 妊産婦死亡症例検討評価委員会 日本産婦人科医学会. 母体安全への提言 2013 Vol. 4. 2014, http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/01/botai_2013.pdf. [2021.12.1]
- 3) Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, Suzuki N, Ogawa A, Miyamoto S. Strokes associated with pregnancy and puerperium a nationwide study by the Japan Stroke Society. *Stroke* 2017; 48: 276-282.
- 4) Takahashi JC, Iihara K, Ishii A, Watanabe E, Ikeda T, Miyamoto S. Pregnancy-associated intracranial hemorrhage: results of a survey of neurosurgical institutes across Japan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2014; 23: e65-e71.
- 5) Nevo O, Soustiel JF, Thaler I. Maternal cerebral blood Flow During normal pregnancy: a cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics and gynecology* 2010; 203: 475. e1-6.
- 6) 吉田和道, 高橋淳, 宮本享. 脳出血. 関沢明彦, 長谷川潤一. 日本の妊産婦を救うために 2020. 東京: 東京医学社, 2020; 274-278.

- 7) 吉松淳, 池田智明. 周産期のリスクマネージメント
我が国における妊娠関連脳血管障害. 日本周産期・
新生児医学会雑誌 2008; 44: 1107-1111.
- 8) 吉松淳. 日本産科婦人科医会の登録症例からみた妊
産婦の脳出血. 青木大輔編. 産科と婦人科. 東京:
診断と治療社, 2014; 559-562.
- 9) 神元有紀, 池田智明. 妊産婦脳卒中の現状と課題.
Thrombosis Medicine 2014; 4: 69-72.
- 10) Moodley J. Maternal deaths associated with
hypertensive disorder of pregnancy: a population-
based study. Hypertension in Pregnancy 2004; 23:
247-256.
- 11) Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose
CH, Cushman J, May W. Stroke and severe
preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift
focusing on systolic blood pressure. Obstetrics and
Gynecology 2005; 105: 246-254.
- 12) Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P,
Myatakeli C, Kanna E, Gourgiotis S. HELLP
syndrome: Understanding and management of a
pregnancy-specific disease. Journal of Obstetrics
and Gynecology 2013; 33: 331-337.
- 13) 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). American Journal of Obstetrics and
Gynecology 1993; 169: 1000-1006.
- 14) 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. American
Journal of Obstetrics and Gynecology 1999; 180:
1373-1384.
- 15) 工藤俊介, 武居哲洋. 脳卒中治療ガイドライン2015
アップデート. INTENSIVIST 2017; 9: 829-840.

【連絡先】

島瀬奈津子
愛媛県立中央病院
〒790-0024 愛媛県松山市春日町 83
電話: 089-947-1111 FAX: 089-943-4136
E-mail: Shima.n.57528@gmail.com

生体腎移植後患者に対して腹腔鏡下子宮全摘出術を行った1例

市川瑠里子・田中 寛希・伊藤 恭・丹下 景子・行元 志門
今井 統・阿南 春分・池田 朋子・森 美妃・阿部恵美子・近藤 裕司

愛媛県立中央病院 産婦人科

Total laparoscopic hysterectomy for a patient with prior renal transplantation: A case report

Ruriko Ichikawa・Hiroki Tanaka・Hisashi Ito・Keiko Tange・Shimon Yukimoto
Matome Imai・Haruchika Anan・Tomoko Ikeda・Miki Mori・Emiko Abe・Yuji Kondo

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Central Hospital

近年、末期腎不全患者に対する腎移植件数は増加傾向にあり、生存率・生着率ともに年々改善傾向となっている。レシピエントの女性比率は約36.5%で、年齢分布では40歳代が最も多く、腎移植既往の婦人科疾患による手術症例は今後増えると考えられる。今回、腎移植後6年経過した後、子宮筋腫のため腹腔鏡下子宮全摘出術（total laparoscopic hysterectomy: TLH）を行った症例を経験した。

症例は46歳女性、40歳時に腎硬化症による末期腎不全のため生体腎移植を施行されている。過多月経を主訴に当科を受診し、粘膜下筋腫を認めたためTLHを施行した。手術時、移植腎を損傷しないよう留意して右下腹部の5mmトロッカーは通常よりやや内側に穿刺した。移植尿管の走行は通常と異なり腹腔内からは視認できず、移植外科医立ち合いの下で術野を観察し、手術操作に影響しないことを確認した。その後、右子宮動脈の処理を行うべく同定を試みたが、移植腎動脈は内腸骨動脈に端端吻合されており右子宮動脈の拍動は認めなかったため結紮は行わなかった。その他は定型的に手術を完遂し、術後経過は良好であった。腎移植手術の詳細な所見や手術内容に基づく解剖学的差異を把握しておくことが重要であると考えられる。

腹腔鏡下手術では気腹圧に伴う尿量減少などの懸念がある一方、創部が小さいため疼痛や感染コントロールが良好であるという利点がある。移植後患者は拒絶反応抑制のため数種類の免疫抑制剤やステロイドを内服しており、腎移植後手術の際にも休薬しないことが原則とされている。周術期における感染や腎毒性薬剤の使用などは、腎機能悪化の原因となり得るため注意を要する。腎移植後患者に対して婦人科手術を施行する場合には、移植外科や麻酔科など関連各科と連携し、管理を行う必要がある。

In recent years, the number of renal transplants for patients with end-stage kidney disease has increased, and the survival rate has improved. The ratio of female recipients was 36.5%, and the age distribution was the highest in the 40s age group; the number of patients who underwent surgical due to gynecological diseases with a history of renal transplantation will increase. Herein, we report a case of a patient who underwent total laparoscopic hysterectomy (TLH) for uterine myoma after receiving renal transplantation 6 years ago.

Although the decrease in urine volume associated with pneumoperitoneum pressure during laparoscopic surgery remains a concern, the pain intensity and risk of infection control are relatively low as the wound is small. Post-transplant patients take several types of immunosuppressive agents and steroids to suppress rejection; in principle, these medication treatments should not be discontinued during post-renal transplant surgery. Perioperative infections and the use of nephrotoxic drugs can cause the deterioration of renal function. When performing gynecological surgery in patients who received renal transplantation, it is necessary to understand the anatomical differences based on the surgical procedure and manage them in cooperation with related departments, such as transplant surgery and anesthesiology.

キーワード：腎移植、腹腔鏡手術、子宮筋腫

Key words：renal transplantation, laparoscopic surgery, uterine myoma

緒 言

近年、末期腎不全患者に対する腎移植件数は増加傾向にあり、2019年には年間2057件の腎移植が行われた¹⁾。そのレシピエントの女性比率は約36.5%で、年齢分布で

は40歳代が約21.7%と最も多く、腎移植既往の婦人科疾患による手術症例は今後増えると考えられる。今回、腎移植後6年経過した後、子宮筋腫のため腹腔鏡下子宮全摘出術（total laparoscopic hysterectomy: TLH）を行った症例を経験した。腎移植後患者に対する腹腔鏡下手術

では、手術操作や周術期管理において留意すべき点が多く、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：46歳女性

主訴：過多月経

妊娠分娩歴：2妊2産，妊娠高血圧腎症の既往あり

月経歴：12歳初経，30日周期，整

既往歴：38歳 高血圧症のため内服加療開始

39歳 腎硬化症による末期腎不全のため血液透析開始，
右卵巢腫瘍のため腹腔鏡下右卵巢腫瘍摘出術，右甲状腺
乳頭癌のため甲状腺右葉切除術

40歳 生体腎移植

家族歴：特記事項なし

内服薬：レルゴリクス 40mg/日，タクロリムス水和物
5mg/日，ミコフェノール酸モフェチル 500mg/日，ア
スピリン 100mg/日，メチルプレドニゾロン 2mg/日，
アジルサルタン 20mg/日，スルファメトキサゾール
400mg/日，トリメトプリム 80mg/日，アズレンスルホ
ン酸ナトリウム水和物 1.5g/日，耐性乳酸菌 3g/日

現病歴：腎移植後のため当院泌尿器科通院中，過多月経
の訴えがあり当科を紹介受診した。

初診時理学所見：身長147cm，体重58kg，BMI
26.8kg/m²，血圧117/81mmHg，脈拍76回/分，酸素飽
和度99%（室内気），体温37.1度

内診所見：外陰部，腔に異常所見を認めなかった。子宮
は前傾，鶯卵大で両側付属器は触知しなかった。

経腔超音波断層法：体部下部から頸管内に21×14mmの
腫瘍陰影を認めた（図1）。子宮内膜は7mmと明らか
な肥厚は認めなかった。

血液検査：血球算定には異常所見を認めなかった。BUN
25.6mg/dl，Cre 1.60mg/dl，eGFR 29ml/min/1.73m²

子宮頸部細胞診：negative for intraepithelial lesion or
malignancy (NILM)

子宮内膜細胞診：器具の挿入が困難であり，採取できな
かった。

骨盤部MRI検査：子宮体部下部から頸部にかけて3cm
大の腫瘍を認め，子宮後壁に茎を有しており，粘膜下筋
腫を疑う所見だった（図1）。

以上の所見より，月経時に大量出血の可能性がある
と考えられGnRHアンタゴニストの内服を開始した。腎移
植手術時に血管吻合部の狭小化を認めたため，血栓形成
予防のためにアスピリンを内服していたが，GnRHアン
タゴニスト内服開始後に出血の増加と貧血進行を認めた
ためアスピリン内服を中止し，鉄剤内服を開始した。子
宮鏡下筋腫切除術（transcervical resection of myoma:
TCRM）も検討される状況であったが，インフォームド
コンセントの結果，再発やその際の再手術の可能性を考
慮し子宮全摘出を希望された。貧血改善を確認後，移植
外科医と移植腎の位置や尿管走行についてカンファレン
スし，TLHの方針とした。

手術所見：全身麻酔下に碎石位で手術を開始した。
臍部から5mmトロッカーをダイレクト法にて穿刺し
10mmHgで気腹を行った。左下腹部に5mmトロッカー

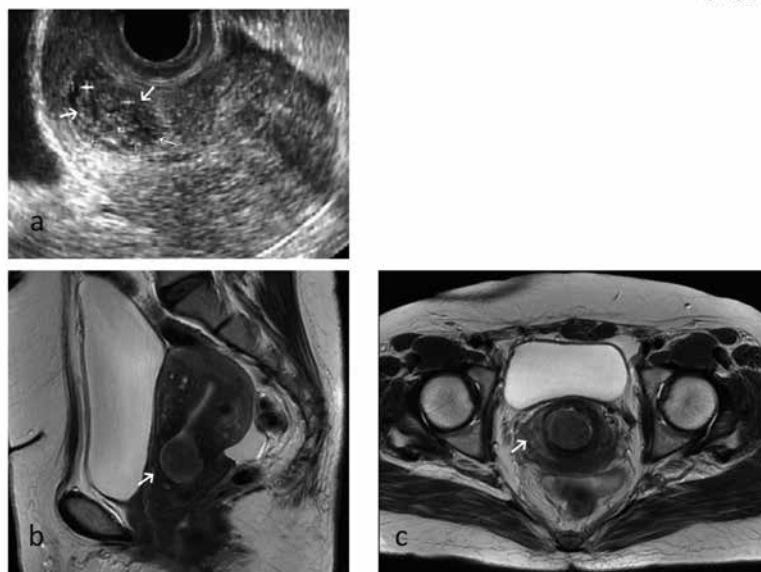


図1 画像所見

a：経腔超音波断層法

b：骨盤部MRI検査（T2強調像矢状断）

c：骨盤部MRI検査（T2強調像水平断）

子宮体部下部から頸部にかけて3cm大（↑）の腫瘍を認めた。子宮後壁に茎を有しており粘膜下筋腫を疑う所見だった。

を穿刺後に腹腔内を観察すると、移植腎は右腸骨窩に位置しており（図2）、右下腹部のトロッカー穿刺が移植腎を損傷しないよう注意して通常よりやや内側に5mmトロッカーを穿刺した。その後、下腹部正中に5mmトロッカーを穿刺した。腹腔内を観察すると右付属器は切除後のため認めず、また腎移植時に右円靱帯は切断されていた（図2）。自己尿管は広間膜から透視確認できた（図3）。移植尿管の同定を試みたが同定できなかったため、移植外科医に立ち合いを依頼し、移植尿管は腹壁に沿って走行しており手術操作に影響しないことを確認した後に手術操作を進めた。その後、右子宮動脈の処理を行うべく同定を試みたが、解剖学的には子宮動脈と考えられる血管を認めるものの動脈性の拍動を認めなかった（図3）。子宮動脈であるとの確信が持てない状況であったため再度移植外科医に確認し、移植腎動脈は内腸骨動脈に端端吻合されていたため、右子宮動脈の拍動は

認めないことが分かった。このため、右子宮動脈は結紮せず手術を進めた。左側についても機能腎ではないものの、尿管損傷は感染等のリスクになると考えられるため、尿管を同定後、左子宮動脈の処理を通常通り行った。最後に膀胱鏡で移植尿管から尿の流出を確認し手術を終了した。出血は少量で、手術時間は3時間2分だった。

術後はintravenous patient-controlled analgesia（IVPCA）とアセトアミノフェン内服で疼痛コントロールを行った。尿量減少等なく経過し、術後3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

近年、末期腎不全患者に対する腎移植件数は増加傾向にあり、本邦では2019年には年間2057件の腎移植が行われた。そのレシピエントの女性比率は約36.5%で、年齢

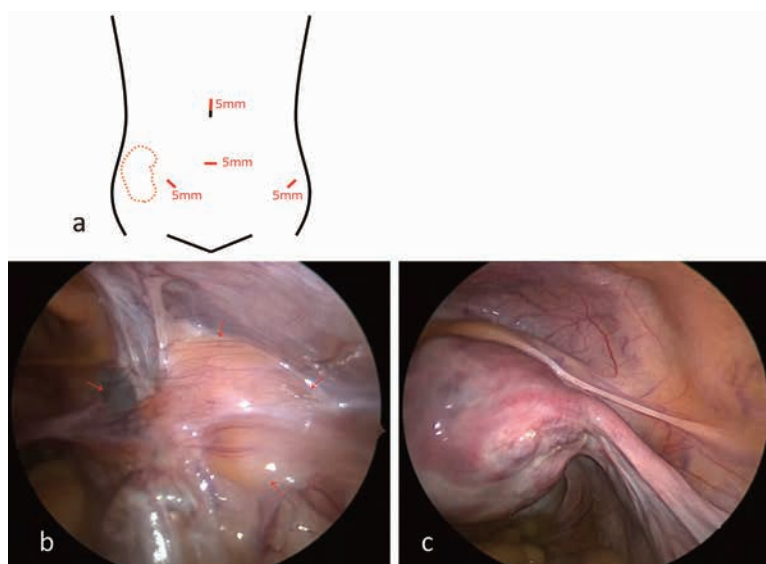


図2 手術所見

- a：移植腎を損傷しないよう右下腹部トロッカーは通常よりやや内側に穿刺した。
b：右腸骨窩に位置する移植腎（↑）をカメラで確認し、右下腹部のトロッカー穿刺が移植腎を損傷しないよう注意して5mmトロッカーを穿刺した。
c：右付属器は切除後のため認めず、また腎移植時に右円靱帯は切断されていた。

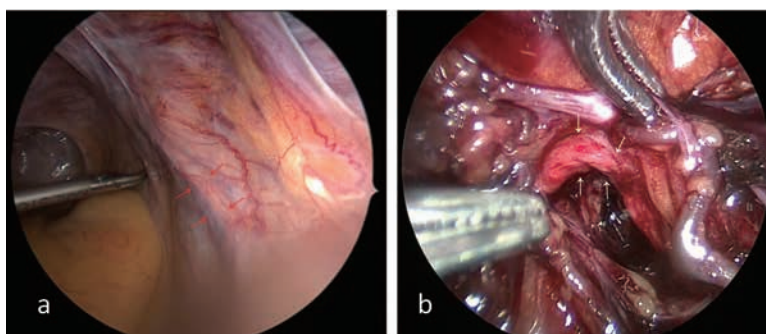


図3 手術所見

- a：自己尿管（↑）は後間膜から透視確認することができた。
b：解剖学的には子宮動脈と考えられる血管（↑）を認めるものの、動脈性の拍動を認めなかった。

分布では40歳代が約21.7%と最も多い¹⁾。新たな免疫抑制薬の導入などにより生存率・生着率ともに年々改善傾向となっており、腎移植既往患者の婦人科疾患による手術症例は今後増えると考えられる。

腎移植既往患者の手術時には、その解剖学的差異、周術期の腎機能障害や感染の予防等について考慮する必要がある。移植腎は右腸骨窩に位置することが多く、これは移植腎静脈を吻合する外腸骨静脈が左側に比して浅部に位置するためである。また、移植腎は通常腎より肥大していることが多いため、トロッカー留置の際に損傷しないよう注意する必要がある。本症例においてはカメラで移植腎の位置を確認しながらトロッカー穿刺を行ったが、術中に体表エコーを用いて位置を確認し穿刺を行った報告も見られる²⁾。また、移植腎からの尿管は膀胱と新たに吻合されるため走行が通常と異なっており、腹腔内からは視認できない場合がある。本症例においても術中所見では尿管を同定できず、時間を要する結果となった。移植外科医の立ち合いにより尿管が手術操作に影響しない位置を走行していることを確認し手術操作を行ったが、術前にCT検査や尿路造影、尿管ステント留置などを行うことで安全に手術を施行できたという報告も見られ³⁾、尿管走行の確認方法については術前に考慮すべき点であると考えられる。次に血管吻合については、内腸骨動脈が端端吻合で移植腎動脈に吻合されることが多く、その場合内外腸骨動脈分岐部より末梢の内腸骨動脈分枝は結紮切離されるため、子宮動脈は拍動せず同定が困難になる。児希望のある患者や動脈硬化の強い高齢レシピエント、長期透析患者などでは外腸骨動脈が選択され、移植腎動脈と端側吻合される⁴⁾。この場合には子宮動脈の処理も通常通り必要となる。このように症例によっての違いもあるため、術前に腎移植手術の詳細な所見や手術内容に基づく解剖学的差異を把握しておくことが必要であると考えられる。

腹腔鏡手術では気腹圧による腎血流低下に伴う尿量減少などの報告もあり、注意を要する。気腹圧が15mmHgを超える場合には腎静脈圧の上昇により乏尿が引き起こされる場合がある一方⁵⁾、15mmHg未満の気腹圧に起因する腎機能障害は認めないとされている。しかし、持続的気腹時間の延長とともに腹腔内圧上昇、腎静脈圧迫をきたし腎血流量が低下することで尿量漸減が認められると考えられ、長時間の気腹を行う際には一時的な尿量減少の可能性を念頭に置く必要があるとされている⁶⁾。今回の症例においては10mmHgで約170分間の気腹を行ったが、術中尿量は1.6ml/kg/hr程度と保たれていた。

トロッカー穿刺や気腹圧に留意する必要がある一方、腹腔鏡下手術では開腹手術と比較して創部が小さく、疼痛および感染コントロールが行いやすいという利点があり、子宮筋腫や子宮腺筋症、子宮脱、異所性妊娠など非

悪性疾患に対する腎移植後患者の腹腔鏡下手術の報告は複数みられる⁷⁾。腎移植後患者では拒絶反応抑制のため数種類の免疫抑制剤やステロイドを内服しており、腎移植後手術の際にも休業しないことが原則とされている。本症例においては術当日まで内服を行い、飲水開始後から内服も再開した。術直前および術後1日目にセファゾリンナトリウム1gずつの投与を行い、発熱や炎症反応上昇はなく経過した。術後長期間内服ができない場合に経静脈的投与に切り替えたとの報告もあり、その場合には血中濃度測定により容量調整が必要になる場合もある⁸⁾。また、腎移植後は移植腎サイズとレシピエント体重によって血清クレアチニン値が変動するため、血清クレアチニン値で腎機能障害を評価することは困難であり、抗生剤などはそれぞれの症例に応じて適切な投与量に調整する必要があるとされている⁹⁾。周術期における感染や腎毒性薬剤の使用、脱水などは、腎機能悪化の原因となり得るため注意を要する。腎移植後患者に対して婦人科手術を施行する場合には移植外科や麻酔科など関連各科と連携し、管理を行う必要があると考えられる。

結 語

腎移植件数の増加に伴い、腎移植既往患者の婦人科疾患による手術症例は今後増えると予想される。腎移植既往患者の手術時には、腎移植手術所見を念頭に置き、解剖学的差異を意識した手術手技、および腎機能障害や免疫抑制に伴う感染等に留意した周術期管理が必要となると考えられる。

謝 辞

本症例に対しご助言いただきました当院泌尿器科 岡本賢二郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 一般社団法人日本移植学会. 2020臓器移植ファクトブック. 一般社団法人日本移植学会. 2020, <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2020.pdf>. [2021.12.19].
- 2) Kusada M, Kobayashi E, Tanaka Y, Ueda Y, Yoshino K, Kimura T. Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer in a renal transplantation patient receiving peritoneal dialysis: Case report and literature review. J Obstet Gynaecol Res 2017; 43: 1232-1237.
- 3) 貴島雅子, 片岡恵子, 松枝さやか, 津田知輝. 生体腎移植後に腹腔鏡手術を行った2症例. 日産婦人視鏡会誌 2018; 34: 153-158.
- 4) 齋藤満, 井上高光, 佐藤滋, 羽渕友則. 腎移植手

術. 臨検 2008 ; 52 : 767-772.

- 5) Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W. Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. Ann Surg 1983; 197: 183-187.
- 6) 岩瀬和裕, 竹中博昭, 阪口勝彦, 大畑俊裕, 石坂透, 高垣元秀, 大嶋仙哉. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における腎機能の経時的変化. 日臨外医会誌 1993 ; 54 : 907-910.
- 7) 武田哲, 谷村悟, 舟本寛, 野村学史, 田中友理, 細野隆, 炭谷崇義, 舌野靖, 中島正雄, 南里恵, 飴谷由佳, 中野隆. 腎移植後に単孔式で行った腹腔鏡下異所性妊娠手術. 日産婦内視鏡会誌 2015 ; 31 : 218-221.
- 8) 倉田信彦, 蜂須賀丈博, 栃木宏介, 鹿野敏雄, 橋本好正, 森敏宏. 腎移植患者に発症した消化器癌3症例における周術期管理の検討. 日消外会誌 2016 ; 49 : 569-577.
- 9) 木下亜希, 石川博士, 剣持敬, 岡嶋祐子. 腎移植後患者に対し腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術を施行した2例. 日産婦内視鏡会誌 2020 ; 36 : 187-192.

【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 : richikawa0725@gmail.com

重複癌の診断に至った若年子宮体癌の 1 例

難波 孝臣・山本 寄人・林 和俊・塩田さあや・山本 眞緒
高橋 成彦・森田 聡美・脇川 晃子・上野 晃子・松島 幸生
川瀬 史愛・永井 立平・小松 淳子・南 晋

高知県・高知市企業団立高知医療センター 医療局 産科・婦人科

Double cancer in a young woman with primary endometrial cancer: A case report

Takaomi Namba・Yorito Yamamoto・Kazutoshi Hayashi・Saaya Shiota・Mao Yamamoto
Naruhiko Takahashi・Satomi Morita・Akiko Wakikawa・Akiko Ueno・Sachio Matsushima
Fumie Kawase・Ryuhei Nagai・Junko Komatsu・Susumu Minami

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Health Sciences Center

【緒言】

若年女性の子宮体癌では卵巣癌との重複癌の症例が数例報告されている。今回子宮体癌と卵巣癌の重複症例を経験したため報告する。

【症例】

（既往歴）甲状腺機能亢進症（家族歴）母：大腸癌，父：骨髓異形成症候群，母方祖父：大腸癌，母方伯父：肺癌，母方伯母：膵臓癌

（経過）35歳。X年，不妊治療中に類内膜癌Grade 1を認め当院紹介となる。MRI・CT検査で筋層浸潤，転移所見を認めず。妊孕性温存を希望され，ヒスロンH®内服を開始した。6か月後の子宮鏡検査は異常を認めず，不妊治療継続した。X+2年，不妊治療中に子宮内膜異型増殖症を認め，当科紹介となりヒスロンH®を再開した。内服再開から3か月後の組織診で類内膜癌Grade 1を認め，根治術を提示した。重複癌の可能性もあり卵巣摘出についても提案，子宮全摘術，両側付属器切除を施行した。

（術中所見）両側卵巣に肉眼的異常所見なし。

（病理検査）Uterine corpus cancer, endometrioid carcinoma, G1, Ovarian cancer, endometrioid carcinoma, G1: both ovaries
術後ホルモン補充療法を開始した。化学療法施行するもアレルギー症状のため完遂できず。術後1年経過するも再発所見を認めず外来管理中である。

【考案】

ガイドラインでは45歳以下の子宮体癌では29%で卵巣癌との重複症例を認めていると報告がある。若年女性の子宮体癌では卵巣温存を選択した場合には通常よりも慎重な経過観察が必要になると考えられる。

【結語】

若年女性の子宮体癌を診療する際には常に重複癌の可能性を念頭に置きつつ治療に当たる必要がある。

Double cancers have been reported in several young women with primary endometrial cancer. Herein, we report a case of double cancer in a 35-year-old woman with primary endometrial cancer. She had undergone infertility treatment for 10 years and was diagnosed with grade 1 (G1) endometrial carcinoma. Magnetic resonance imaging and computed tomography showed no evidence of myometrial invasion or metastasis. She was treated with medroxyprogesterone acetate. A hysteroscopy performed 6 months later showed no malignant findings. Two years after the initial diagnosis, atypical endometrial hyperplasia was diagnosed and the medroxyprogesterone acetate was restarted. A histological examination performed 3 months later revealed G1 endometrial carcinoma. We performed total hysterectomy and bilateral adnexal resection owing to the possibility of double cancer. A histopathological examination revealed G1 uterine corpus endometrial cancer and bilateral G1 ovarian endometrial cancer. Due to an allergy, we could not complete the chemotherapy. No recurrence was reported until 1 year postoperatively. Secondary ovarian cancer reportedly occurs in 29% of endometrial cancer cases in women aged < 45 years. If ovarian preservation is chosen during endometrial cancer surgery, more careful follow-up is necessary. Therefore, clinicians must consider the possibility of multiple cancers in young women with endometrial cancer.

キーワード：子宮体癌，卵巣癌，重複癌，子宮鏡検査，遺伝性腫瘍

Key words：endometrial cancer, ovarian cancer, uterine cancer, hysteroscopy, hereditary tumor

緒 言

子宮体癌は閉経前後の女性に見られる悪性疾患であり、多くは不正性器出血を主訴に医療機関を受診し、診断される。近年、食生活やライフサイクルの変化などにより増加傾向にある。2018年の全国がん登録のデータによると2018年に子宮体癌と診断された症例は17089例であり、2010年の40480例と比較し増加傾向にある。2010年の統計と比較して、35～44歳での発症も10349例から12902例と増加している^{1, 2)}。このような若年発症の子宮体癌の場合には、妊孕性温存や卵巣機能の温存が問題となってくる場合がある。若年発症では卵巣癌を併発する重複癌となる頻度が高いと言う報告もある^{3, 4)}。45歳以下の子宮体癌では17例中5例(29%)⁴⁾に、閉経前の子宮体癌102例中26例(25%)に卵巣腫瘍を合併している⁵⁾という報告もあり、45歳未満での発症の場合、注意して経過を見ていく必要がある。

今回30歳代で子宮体癌を指摘され、妊孕性温存を行ったものの再発し、根治術を施行し最終診断では卵巣癌との重複癌と診断された子宮体癌症例を経験したため報告する。

症 例

主訴：子宮内膜組織診異常

現病歴：35歳、未妊妊。X年前医にて不妊治療中に、経腔超音波検査で子宮内膜ポリープを疑う所見を認めた。子宮鏡下に組織診を施行したところ、類内膜癌Grade 1の診断だった。X年11月に精査加療目的に当院紹介受診となった。

家族歴：母：大腸癌、父：骨髓異形成症候群、母方祖父：大腸癌、母方伯父：肺癌、母方伯母：脾臓癌

生化学検査：CA125は9.0U/mlで正常範囲、その他異常所見なし(表1)。

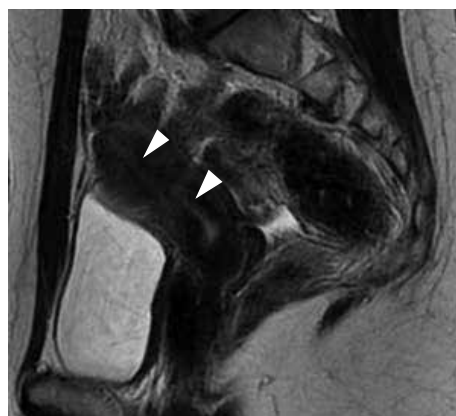
画像検査：造影MRI検査では明らかな子宮内膜肥厚、子宮筋層浸潤は認めない。両側付属器にも異常所見は認めない(図1)。

子宮鏡検査：左卵管角付近に隆起性病変を認めた(図2A)。

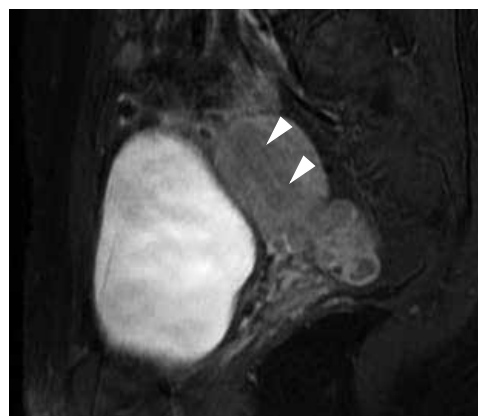
病理検査：子宮内膜組織検査にて類内膜癌 Grade 1が検

表1：初診時血液検査

検査項目		単位
総蛋白	7.2	g/dL
アルブミン	4.6	g/dL
AST(GOT)	16	U/L
ALT(GPT)	13	U/L
LD(LDH)	178	U/L
ALP	124	U/L
γ-GT(γ-GTP)	18	U/L
CK(CPK)	116	U/L
尿素窒素(UN)	11	mg/dL
クレアチニン	0.54	mg/dL
尿酸(UA)	4.9	mg/dL
ナトリウム(Na)	143	mEq/dL
クロール(CL)	107	mEq/dL
カリウム(K)	3.7	mEq/dL
カルシウム(Ca)	9.7	mEq/dL
総コレステロール	180	mg/dL
グルコース	86	mg/dL
白血球数	5630	/μL
赤血球数	484	×10 ⁴ /μL
ヘモグロビン	14.7	g/dL
ヘマトクリット	44.3	%
血小板数	21.1	×10 ⁴ /μL
MCV	91.5	fL
MCH	30.4	pg
MCHC	33.2	%
プロトロンビン(秒)	11.2	秒
プロトロンビン(%)	119.8	%
PT-INR	0.94	
活性化トロンボプラスチン時間	29.1	秒
フィブリノーゲン	201	mg/dL
CA125	9.0	U/ml



単純MRI (T2WI)



造影MRI

図1：初診時MRI画像

△が子宮内膜であるが、子宮内膜の肥厚、筋層浸潤は認めない。

出された。

病歴経過：妊孕性温存の希望があり，類内膜癌Grade 1であることや，画像検査では明らかな子宮筋層への浸潤所見を認めなかったことから，子宮体がん治療ガイドラインを参照し，妊孕性温存を行った。高用量酢酸メドロキシプロゲステロン（Medroxyprogesterone acetate: MPA）療法として，ヒスロンH® 600mg/日で内服を開始した。内服開始後3か月，6か月で子宮鏡検査を行い，腫瘍消失を確認した（図2B）。腫瘍を認めた左卵管角付近の子宮内膜生検を行うも，悪性所見は認めなかった。当院一旦終診とし，紹介医にて不妊治療を継続とした。半年毎に子宮鏡検査を行い，再発初見がないか経過観察を行った。X+1年2月，当院初診時と同様の場所に隆起性病変を認め，組織診を施行した。明らかな悪性所見は認めなかったが，その6か月後の再検査では子宮内膜異型増殖症の診断となったため，X+1年12月に再度当院へ精査加療目的に紹介となった。

子宮内膜異型増殖症の診断で，再度MPA療法としてヒスロンH® 600mg/日で内服開始した。3か月後のX+2年2月に子宮鏡検査を施行し，左卵管角近傍に表面粘膜の不整な隆起性病変を認めた（図2C）。組織診を施行し，類内膜癌Grade 1の診断であり，再発と診断した。MPA療法を行ったものの，病変の消失が得られず，病理所見の悪化も認めたことから，根治治療としての子宮摘出を提案した。本人のセカンドオピニオンの希望があり，がんセンターを受診。子宮摘出の際には併せ

て付属器切除を勧められた。

子宮体癌IA期と診断し，腹式単純子宮全摘術，両側付属器切除を施行した。肉眼所見では既知の腫瘍病変を認める以外に明らかな異常所見は認めなかった（図3）。

病理検査では左卵管角付近の隆起性病変は子宮内膜のみに限局していたが，両側卵巣よりごく小さな範囲で類内膜癌G1を認めた（図4）。子宮病変は内膜に限局しており，筋層浸潤，脈管侵襲は認めず，子宮外への浸潤の可能性は極めて低いと考えられた。組織学的にも子宮内膜から検出された組織像と，卵巣から検出された組織像に類似性が乏しいことから，卵巣転移とは判断しなかった。両側卵巣の組織像には類似点が多く認め，子宮体癌IA期（TNM分類 pT1aNxM0），卵巣癌IB期（TNM分類 pT1bNxM0）の重複癌と診断した。

卵巣摘出を施行したためエストロゲン補充療法を開始した。重複癌であったことから，今後の治療選択について，再度セカンドオピニオン目的にがんセンター受診，病期決定のためのstaging laparotomyを行うか，化学療法を行うかを提案された。手術希望はなく，術後化学療法としてパクリタキセル・カルボプラチン療法を行うこととしたが，両剤にアレルギー反応が出現したため治療は完遂できていない。家族歴から家族性腫瘍症候群が疑われたため，家族性腫瘍外来に紹介し，遺伝カウンセリングを施行した。家族歴からはまずLynch症候群を疑い，マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability: MSI）検査を施行するも陰性だった。Lynch

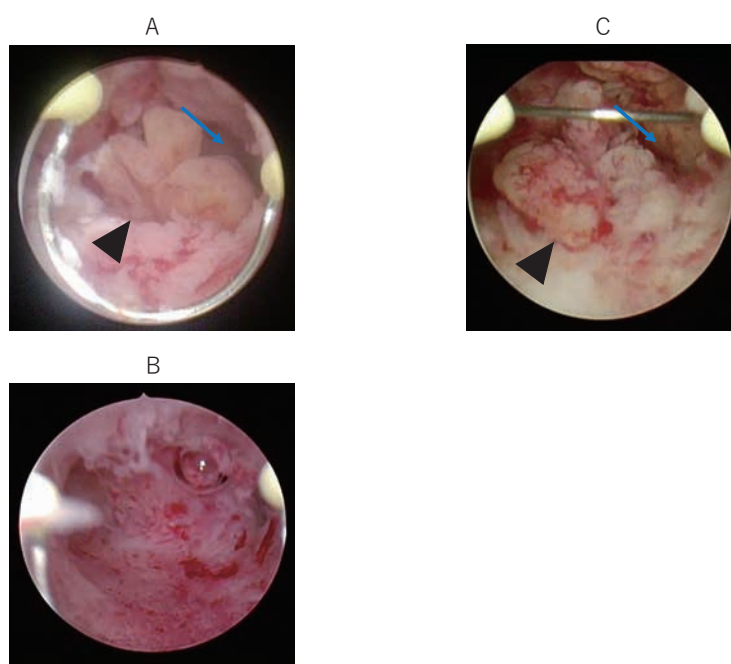


図2：子宮鏡所見

(A) 初回子宮鏡検査時 (B) MPA療法開始3か月後 (C) 再発後，MPA療法再開3か月後
▲で示した腫瘍性病変を病理検査へ提出した。再発時はMPA療法3か月後にもかかわらず腫瘍性病変の残存を認めた。青い矢印は左卵管角を示しており，(A)と(C)が同様の場所であることが分かる。



図3：摘出標本肉眼所見

△は子宮鏡で認めた腫瘍性病変である。卵巣には肉眼的異常所見は認めない。

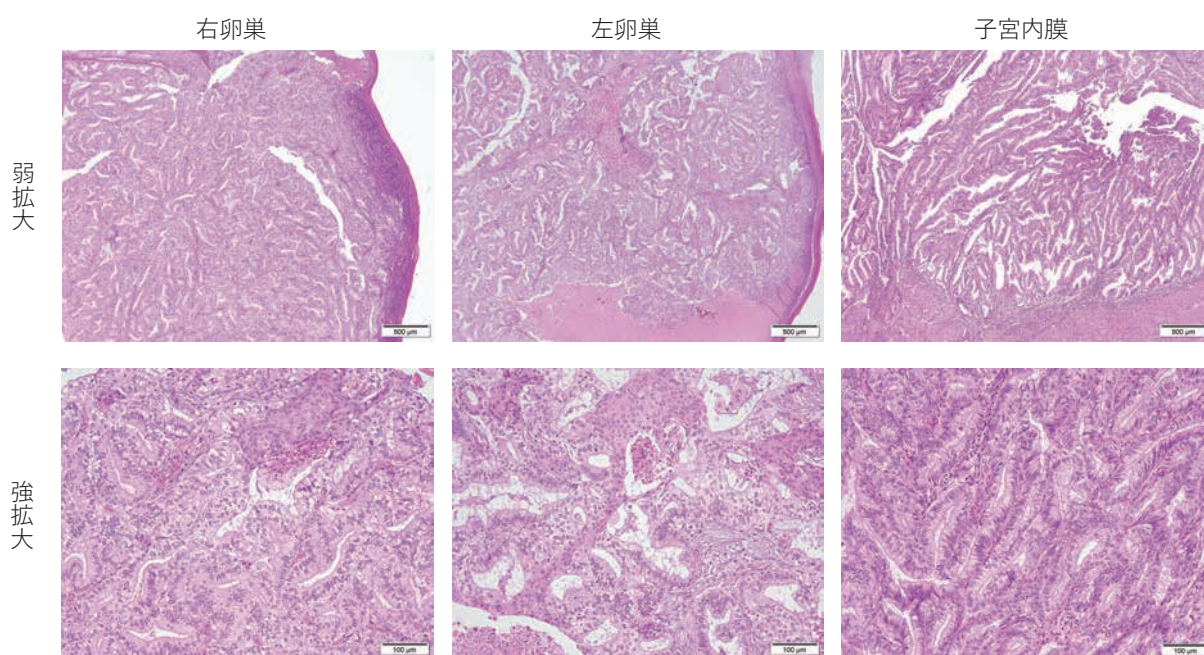


図4：組織病理検査

ヘマトキシリン・エオジン染色

組織学的には全て類内膜癌Grade 1であるが、子宮内膜と両側卵巣の病理学的所見に明らかな類似性は見られない。

症候群、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC) の精査のため、DNAミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 遺伝子検査、マルチパネル検査の遺伝子検査を施行したが、明らかな異常所見は認めなかった。現在術後約1年が経過しているが、再発所見はなく外来管理中である。

考 案

的確な治療の提案・決定のためには正確な診断が必要である。子宮体癌の標準治療に関して、子宮体がん治療ガイドラインでは子宮全摘術、両側付属器切除、所属リンパ節郭清を行い、進行期を決定することが推奨されている。子宮内膜異型増殖症、もしくは子宮内膜に局限する類内膜癌Grade 1の子宮体癌において、基準を満たす

場合には妊孕性温存を考慮することが可能である⁶⁾。しかし妊孕性温存を行う場合には、再発・増悪を早期に診断するため厳格な経過観察を行うべきである。

本症例では腫瘍が子宮底部に近く、また非常に小さなポリープ状の病変であるため、通常の子宮内膜組織診の方法では、確実な検査が行えず偽陰性となる恐れがあった。偽陰性を避けるために、また病変の再発がないことを確認するため、子宮鏡検査による経過観察の方針とした。異型ポリープ状腺筋腫に合併した子宮体癌の症例において、子宮鏡検査を用いることで鑑別に有用との報告⁷⁾もあり、子宮体癌の症例に対する子宮鏡検査の有益である。

子宮内膜異型増殖症、筋層浸潤のない子宮体癌 I A 期相当の類内膜癌Grade 1において妊孕性温存を行った

際にはMPAを用いたホルモン療法を施行する場合がある。MPA療法に関しては文献的報告では子宮内膜異型増殖症、類内膜癌Grade 1では病変消失率55～82%であるが、再発率も38～57%と報告されており⁸⁾、治療終了後も再発には特に注意をする必要がある。本症例でもMPA療法で一度良好な治療結果を得られたが、1年以上経過してから再発を認めている。再発症例に対しても初回治療と同様の治療効果を得られたとの報告⁹⁾もあるため、黄体ホルモン再投与のリスクを説明した上で再度治療を行うことも考慮されている⁶⁾が、本症例では再発時には治療効果を得られなかった。

若年女性の子宮体癌、卵巣癌の重複症例では何らかの遺伝疾患の関連が示唆されている。代表的な遺伝性疾患としてはHBOCやLynch症候群があり、様々な悪性腫瘍の合併の可能性がある。Lynch症候群は遺伝性非ポリポーシス大腸がんとして知られていたが、大腸癌以外にも子宮体癌や卵巣癌、胃癌、小腸癌、腎盂腎癌、尿管癌などの悪性腫瘍の合併が知られている¹⁰⁾。

Lynch症候群では、MMR遺伝子の異常が関与し発癌に関連していると言われている。MMR遺伝子によって、DNA複製時に起きる塩基配列のミスマッチを修復できないため、MSIが発生し発癌関連遺伝子に変異が生じるため発癌確率が上昇する。知られている遺伝子変異としてはhMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS2の4つがある¹¹⁾。

遺伝性大腸癌診療ガイドラインにおいて、Lynch症候群を診断するまでに大きく3つのステップを経ることが推奨されている¹²⁾。家族歴や発症年齢などが改変アムステルダム診断（1998年）、もしくは改訂ベゼスタ分類（2004年）に当てはまるかを確認する。条件に当てはまる場合に、腫瘍組織のMSI検査、MMRタンパク検査を行い、陽性所見を認めた場合にはMMR遺伝子検査にて遺伝子変異の検索を行い、確定診断を行う。

改変アムステルダム診断基準の内容としては、3名以上の血縁者がHNPCC関連がん（大腸癌、子宮内膜癌、小腸癌、腎盂癌・尿管癌）に罹患しており、かつ下記の5つの条件に当てはまる場合に診断される。①罹患者の1名は他の2名の第1度近親者である。②少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる。③罹患者の1名は50歳未満で診断されている。④家族性腺腫性ポリポーシスが除外されている。⑤がんの診断が組織学的に確認されている。これら条件に合致する場合はLynch症候群の可能性があり、と診断される¹³⁾。

改訂ベゼスタ分類はLynch症候群の補助診断として、MSI検査の施行する基準として作成された。下記のいずれか1つが当てはまる場合にはMSI検査を施行すべきであるとされている。①50歳以下の大腸癌を発症した場合。②年齢に関わらず、大腸癌およびLynch症候群関連

腫瘍を同時性・異時性に発症した場合。③60歳で診断された大腸癌で、病的にMSI-Highの像を示す大腸癌。④第1近親者が1人以上50歳未満でLynch症候群と診断されている大腸癌症例。⑤年齢に関わらず、第2近親以内の血縁者が2人以上Lynch症候群と診断されている場合¹⁴⁾。

本症例では改変アムステルダム基準、改訂ベゼスタ分類共に当てはまる項目は認めなかった。しかし家族歴からLynch症候群が疑われたためMSI検査を施行した。MSI検査は陰性であったが、その他の遺伝性腫瘍の否定はできず、MMR関連遺伝子検査とマルチパネル検査を行った。こちらにも有意な所見は認めなかったが、未知の遺伝性腫瘍の可能性も考慮し慎重に経過観察を行う方針とした。

Lynch症候群の女性における、子宮体癌の罹患頻度は40～60%、卵巣癌の罹患頻度は10～12%と報告¹⁵⁾がある。またLynch症候群の女性においては、大腸癌の罹患率より子宮体癌の罹患率が高いという報告¹⁵⁾もある。今後は若年子宮体癌患者の経過観察において、大腸癌などの他臓器悪性疾患の発生についても注意が必要であると考ええる。しかしLynch症候群に対する治療法が現在確立しておらず、子宮体癌治療後は消化器癌の発生がないか内視鏡検査を密に行い、早期発見を目指すほかないと考ええる。今後の遺伝子研究・治療の発展に期待したい。

今回若年女性の子宮体癌、卵巣癌の重複症例を経験した。MPA治療中の経過観察の際に子宮鏡検査を併用することにより、病変を直視下に確認した。病変を確実に判断し、適切な時期での手術加療を提案できたと考ええる。妊孕性温存の希望がある子宮体癌症例の診療を行うにあたり、病変の位置やサイズに応じて適切な経過観察の方法を考える必要がある。

文 献

- 1) 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) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/pref_cancer_incidenceNCR_2016-2018.xls [2021.12.14].
- 2) 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) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidence_1975-2015.xls [2021.12.14].
- 3) Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young woman with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery Fertil Steril 2012; 98: 1229-1235.
- 4) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker N.

- Endometrial cancer in premenopausal woman 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 504-508.
- 5) Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 693-699.
- 6) 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：金原出版株式会社 2018, 166-172.
- 7) Yamagami W, Susumu N, Ninomiya T, Nakadaira N, Iwasa N, Kuwahata M, Nomura H, Kataoka F, Banno K, Aoki D. Hysteroscopic transcervical resection is useful to diagnose myometrial invasion in atypical polypoid adenomyoma coexisting with atypical endometrial hyperplasia or endometrial cancer with suspicious myometrial invasion. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 768-775.
- 8) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798-2803.
- 9) Jeong-Yeol P, Sang-Hun L, Seok-Ju S, Dae-Yeon K, Tae-Jin K, Jae-Weon K, Jong-Hyeok K, Yong-Man K, Young-Tak K, Duk-Soo B, Joo-Hyun N. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 7-11.
- 10) 市川喜仁. Lynch症候群と子宮体癌. 産科と婦人科 2011 ; 78 : 1084-1088.
- 11) NCBI 「Lynch Syndrome」 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/> [2022.02.28].
- 12) 大腸癌研究会「遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版」 http://www.jsccr.jp/guideline/2020/hereditary_particular.html#no3 [2022.03.31].
- 13) Anna P, Jeanne N, Géraldine P, Romain C, Florence C, Yann P, Magali S, Alex D, Thierry A. Lynch syndrome: What is new? *Société Française du Cancer* 2018; 106: 647-655.
- 14) Umar A, Boland R, Terdiman J, Syngal S, Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor N, Burgart L, Hamelin R, Hamilton S, Hiatt R, Jass J, Lindblom A, Lynch H, Peltomäki P, Ramsey S, Rodriguez-Bigas M, Vasen H, Hawk E, Barrett C, Freedman A, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; Vol.96(4): 261-268.
- 15) Singh N. Synchronous tumours of the female genital tract. *Histopathology* 2010; 56: 277-285.

【連絡先】

難波 孝臣

高知県・高知市企業団立高知医療センター医療局産科・婦人科
〒781-8555 高知県高知市池2125-1

電話：088-837-3000 FAX：088-837-6766

E-mail：aoitakuma313@gmail.com

MEA (Microwave Endometrial Ablation) を施行後、子宮内膜炎を発症した一例

堀口 育代・坂田周治郎・矢野 友梨・小林笑美子
永坂 久子・高田 雅代・米澤 優・中西 美恵

香川県立中央病院 産婦人科

Endometritis following microwave endometrial ablation: A case report

Ikuyo Horiguchi・Shujiro Sakata・Yuri Yano・Emiko Kobayashi
Hisako Nagasaka・Masayo Takata・Masaru Yonezawa・Yoshie Nakanishi

Department of Obstetrics and Gynecology, Kagawa Prefectural Central Hospital

MEA (Microwave Endometrial Ablation) は過多月経の治療として2012年に我が国で保険収載され、子宮全摘術に代わる治療法として確立されている。

今回我々は抗凝固療法中の過多月経に対してMEAを施行後、子宮内膜炎を発症した一例を経験したので報告する。症例は40歳、SLE、抗リン脂質抗体症候群、両側頭頂葉脳梗塞、甲状腺機能亢進症、冠動脈狭窄症の既往症があり、左冠動脈にステント挿入中であった。このため、抗血小板剤（クロピドグレル硫酸塩75mg/日）、経口FXa阻害剤（エドキサバントシル酸塩水和物30mg/日）内服中であった。過多月経、貧血治療目的に当院紹介受診となった。漿膜下子宮筋腫を認めたが過多月経の原因ではないと判断し、抗凝固療法による過多月経と考えた。LNG-IUS（Levonorgestrel-releasing Intrauterine System）を挿入するも大量の出血とともに脱出した。貧血を改善する目的でGnRH antagonistの内服を開始し、貧血改善後MEAを施行した。術後28日目に発熱、腹痛、性器出血のため受診した。子宮内膜炎と診断し、抗生剤投与を行い、速やかに治癒した。その後は経血量は著明に減少し、貧血は改善した。ご本人のQuality of lifeが上昇し、月経中でも通常通りの生活をおくれるようになった。

MEAは低侵襲であり、外科的治療のリスクが高いと考えられる症例には有効な治療法と考えられる。しかし、合併症を有する症例は、感染、出血など術後の合併症の頻度が上昇することを考慮し、術後の管理及び治療を行う必要があると考えられる。

We report the case of a patient with a history of anticoagulation therapy, who developed endometritis after she underwent microwave endometrial ablation (MEA) for menorrhagia while she received an anticoagulant. The patient was diagnosed with systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid antibody syndrome, bilateral parietal lobe cerebral infarction, hyperthyroidism, coronary artery stenosis, and left coronary artery stent insertion. Therefore, she received an antiplatelet agent and an oral Factor Xa inhibitor. She presented to our hospital for evaluation and treatment of menorrhagia and anemia. Evaluation revealed a subserous uterine myoma; however, we concluded that this lesion did not contribute to menorrhagia, which was most likely attributable to anticoagulation therapy.

We initiated gonadotrophin-releasing hormone antagonist therapy for anemia and performed MEA. She developed fever, stomachache, and genital bleeding on postoperative day 28. The patient was diagnosed with endometritis and was administered antibiotic therapy, which led to immediate improvement. Subsequently, her menstrual blood loss decreased significantly, with improvement in anemia.

MEA is a novel minimally invasive therapeutic option in patients who show a high risk of surgical complications. However, cases with complications are transmitted, and it is necessary to treat these patients postoperatively to avoid postoperative complications, including bleeding.

キーワード：MEA, 抗凝固療法, 機能性過多月経, 子宮内膜炎, 合併症

Key words：MEA, anticoagulant therapy, functional menorrhagia, endometritis, complications

緒 言

過多月経の患者に対してこれまで種々の治療法が行われてきた。過多月経の原因として機能性過多月経の他、子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮腺筋症などの器質的疾患があげられる。子宮筋腫による

過多月経の外科的治療として、挙児希望のない症例には子宮全摘術、挙児希望のある症例には子宮筋腫核出術が考慮されてきた。MEA (Microwave Endometrial Ablation) は過多月経の治療法として2012年に我が国で保険収載された。子宮全摘術に代わる治療法として確立されている。本治療はマイクロ波の照射により生じる誘

電加熱を利用したタンパク凝固で子宮内膜を基底層も含めて破壊し、その機能を消失させる治療法である¹⁾。感染（子宮内膜炎）はMEAの術後合併症の一つであり、10%程度の頻度で起こる可能性があるとして報告されている²⁾。手術部位感染におけるリスク因子は、心臓血管外科領域における深部胸骨創感染の術前のリスク因子の検討の結果、糖尿病、肥満、慢性閉塞性呼吸障害、喫煙歴、高齢、心不全及び心機能低下、女性、腎機能低下あるいは透析例、抗血小板剤の投与、ステロイド使用症例、末梢血管疾患の既往、長期の入院日数、緊急あるいは準緊急手術例など³⁾があげられており、合併症を有する症例ではよりリスクが高いことを考慮し、治療及び術後の管理にあたる必要がある。

今回我々は抗凝固療法中の過多月経に対してMEAを施行後、子宮内膜炎を発症した一例を経験したので報告する。

症 例

症例は40歳既婚の未産婦、既往歴として32歳両側頭頂葉脳梗塞、合併症が10歳よりSLE、抗リン脂質抗体症候群、33歳より甲状腺機能亢進症、39歳冠動脈狭窄症があり、冠動脈ステント挿入中であつた。このため、抗血



図1 MR T2強調画像

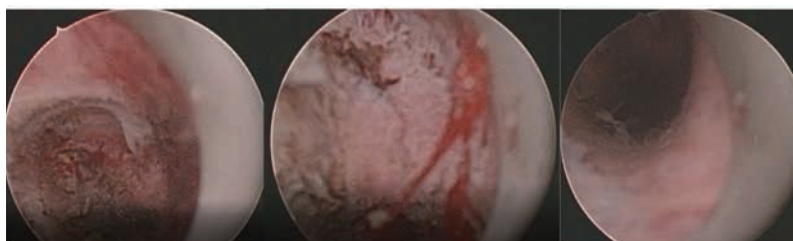
子宮壁の厚みは全部で10mm以上は認められた。子宮底部が12mmで最も薄かった。子宮体部前壁に漿膜下筋腫を認めた。

小板剤（クロピドグレル硫酸塩75mg/日）、経口FXa阻害剤（エドキサバントシル酸塩水和物30mg/日）、SLEに対してプレドニゾン5mg/日内服中であつた。過多月経、貧血に対する精査加療目的に当院紹介受診となつた。

初診時の所見として、経腔超音波検査にて20mm大の漿膜下子宮筋腫を認めた。血液検査にてHb: 7.8g/dLの貧血、Plt: 7.8万/ μ LのSLEによる血小板減少を認めた。筋腫は過多月経の原因ではないと判断し、抗凝固療法による過多月経と考えた。LNG-IUS（Levonorgestrel-releasing Intrauterine System）を挿入するも大量の出血とともに脱落した。過多月経による鉄欠乏性貧血に対して内科よりクエン酸第一鉄Na錠100mg/日内服、腎性貧血に対してエリスロポエチンの投与を検討されていた。抗凝固療法中であること、SLEによる血小板減少の合併症のため、子宮全摘を選択した場合術中出血のリスクが高いと判断し、MEAの適応と考えた。貧血を改善する目的でGnRH antagonistの内服を開始した。内服中は子宮出血を認めなかった。

術前の血液検査ではHb: 8.4g/dL、Ht: 25.1%と貧血の軽度改善を認めた。血小板数は5.6万/ μ Lと減少しており、APTT: 101.8sec、PTINR: 1.28と抗凝固療法によるAPTT、PTの延長を認めた。MRI検査で子宮壁はどの部位も10mm以上は認めることを確認した。子宮底部が12mmで最も薄かった。T2強調画像矢状断で子宮体部前壁に20mm大の漿膜下筋腫を認めた（図1）。

抗凝固薬は通常通り内服し、麻酔は全身麻酔とした。子宮鏡にて子宮内腔を観察し、異常所見を認めなかった。機種はマイクロターゼAZM-550サウンディングアプリーケーターSAC51-J（アルフレッサファーマー株式会社）を使用した。サウンディングの出力は70W、通電時間を50秒とした。経腹超音波で確認しながら子宮体部中央1回、左側1回、右側1回で計3回焼灼した。子宮鏡で確認し、3回で十分であると判断した。最後に子宮鏡で内腔に異常がないこと、子宮内膜全面が焼灼できていること、子宮頸管には焼灼が及んでいないことを確認し（図2）、手術を終了した。



① 体部の全体像

② 焼灼面近接画像

③ 頸管の画像

図2 子宮鏡画像

子宮鏡にて子宮内膜全面が焼灼できていること、頸管には焼灼が及んでいないことを確認した。

MEA翌日、経腔超音波検査にて子宮内腔に血腫を認めず、外出血は少量のみであり、退院とした。MEA後8日目再診時、経腔超音波検査にて子宮内腔に異常な貯留物質を認めなかった(図3)。術後28日目に発熱、腹痛、性器出血のため受診時、内診にて子宮に圧痛を認め、腔鏡診にて凝血塊及び大量の出血排出を認めた。経腔超音波検査にて子宮内に血腫と思われる24.0mm×30.6mm大の陰影を認め、腹部CT画像検査にて子宮の腫大、子宮内に血腫像を認めた(図4)。血液検査にて、WBC: 10500/ μ L, Hb: 6.1g/dL, Plt: 5.2万/ μ L, CRP1.3mg/dLとWBC, CRPの上昇、貧血の進行を認めた。子宮内膜炎と考え、入院加療とした。子宮内膜炎に対してCTR(ceftriaxone) 1g/日を投与開始した。子宮留血腫に対してネラトンカテーテルを子宮内に挿入して子宮内容を吸引、培養に提出した。3ml程度の血液が引けたが、凝血塊があり、すべての除去は困難であった。培養結果を(表1)に示す。*Streptococcus agalactiae* H(B群)を主な起炎菌と考え、CTRを7日間継続、腹痛、発熱、炎症反応ともに改善した。貧血に対してRCC4単位を輸血した(図5)。出血は徐々に減少し感染の治癒とともに消失した。MEA後50日目(退院後14日目)経腔超音波検査にて、子宮内血腫は消失していたが、内膜の壊死組織と思われる血流のない6.8mm×19.5mmの腫瘤を認めた。MEA後4カ月経腔超音波にて排卵期であったが、子宮内膜は、ほぼ線状であった(図

6)。月経血は著明に減少し、貧血は改善した。ご本人のQuality of lifeが上昇し、日常生活が普通におくれるようになった。

考 案

MEAはマイクロ波照射によって生じる組織誘電加熱を利用した蛋白凝固で、子宮内膜基底膜も含めて破壊しその機能を低下させる方法である¹⁾。子宮全摘術と比較すると侵襲は少ない術式であるが、手術時の子宮穿孔や子宮外臓器への熱傷、子宮内感染の併発の危険性もあるため手術の実施、及び周術期の管理には注意を要する。MEAの治療効果に関する諸家の報告によると、経血量の減少は80~90%と高い治療効果が得られ、無月経も30~40%程度でみられる。また、随伴する月経痛についても30~40%程度で改善の効果が認められる⁴⁾。疾患別にみると、Nakamura et al.は、機能性過多月経及び子宮内膜ポリープにおいてMEAは治療効果が高い一方、48歳以下の筋腫合併例や子宮腺筋症合併例においては治療効果が乏しいことを報告している⁵⁾。本症例は過多月

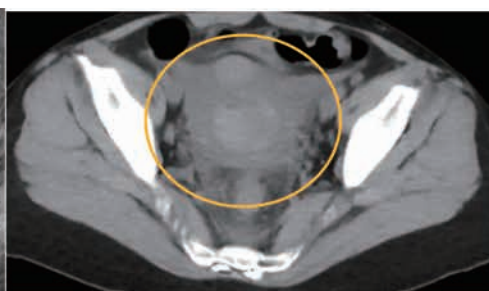
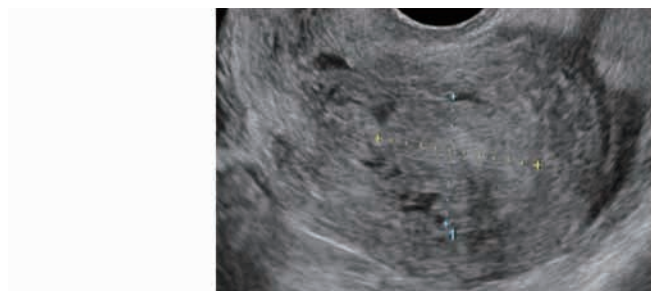
表1 子宮内容物の培養同定結果

塗抹鏡検にて好中球の貪食像が認められ、*Streptococcus agalactiae* H(B群)、グラム陽性桿菌、嫌気性菌が認められた。

同定菌名	同定量量
<i>Streptococcus agalactiae</i> H(B群)	少量
グラム陽性桿菌	1+
嫌気性グラム陰性桿菌	1+
嫌気性グラム陰性桿菌	1+
嫌気性グラム陽性球菌	1+
嫌気性グラム陽性桿菌(無芽胞)	1+
嫌気性グラム陰性球菌	1+



図3 MEA後8日目の経腔超音波画像
子宮内腔に異常な貯留物質を認めない。



① 経腔超音波画像

② CT画像

図4 MEA後28日目(再入院時)の経腔超音波画像及びCT画像
子宮は腫大し、子宮内に血腫と思われる24.0mm×30.6mm大の腫瘤を認めた。

経の原因となる器質的異常を認めず、抗凝固療法による過多月経と考えられ、MEAが著効したと考えられる。表2にMEAの適応基準、除外基準を示す^{6) 7)}。

本症例はこの適応基準に従い施行した。過多月経の原因として、内科的疾患により抗凝固剤治療中であれば、原因を除去するという直接的な解決法の選択は難しい。より低侵襲的な手術が必要であるがゆえに、同様な症例に対しMEAが非常に有用な手術法になり得る。一方、

広岡らの報告によると表3²⁾に示すような合併症が起こりえるため、術前の十分な説明と同意、術後の慎重な観察が必要である。その中で子宮内膜炎は約10%の頻度で起こる可能性がある⁸⁾と報告されている。術後の予防的抗菌薬投与の有効性は証明されていない⁸⁾。子宮内膜炎を予防する方法としてMEA後にレゼクトスコープを併用し壊死組織除去を行う術式⁹⁾や、次亜塩素酸水(残留塩素200ppmの濃度)を用いた子宮内洗浄を行う術式¹⁰⁾

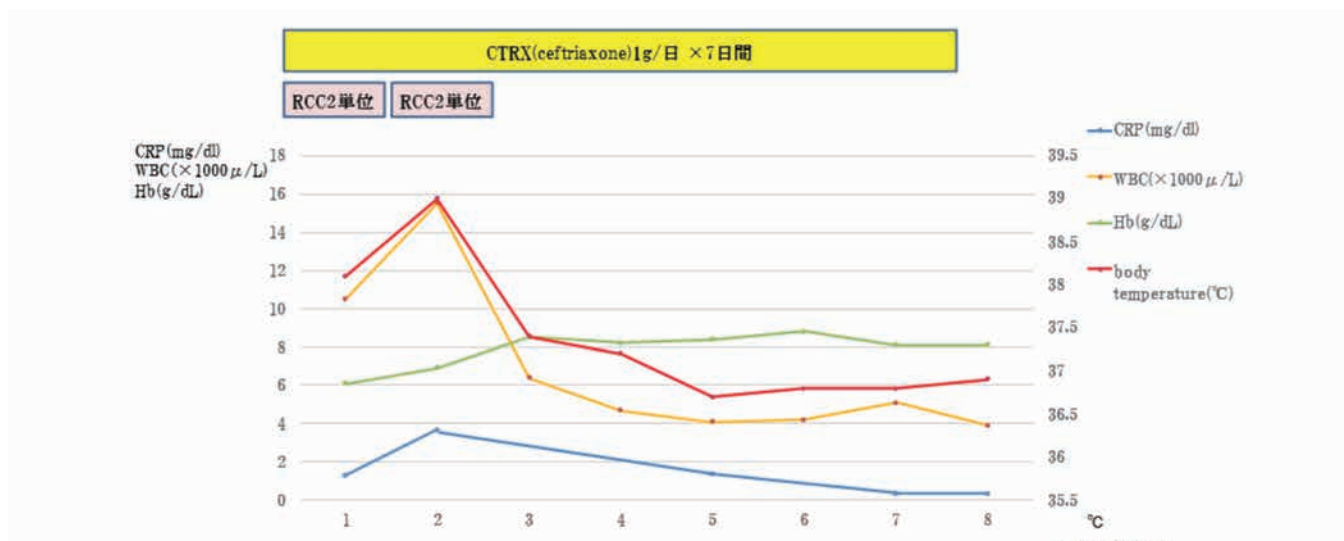


図5 入院後治療経過

CTR (ceftriaxone) 1 g/日を7日間投与し、腹痛、発熱、炎症反応ともに改善。貧血に対してRCC 4単位を輸血した。

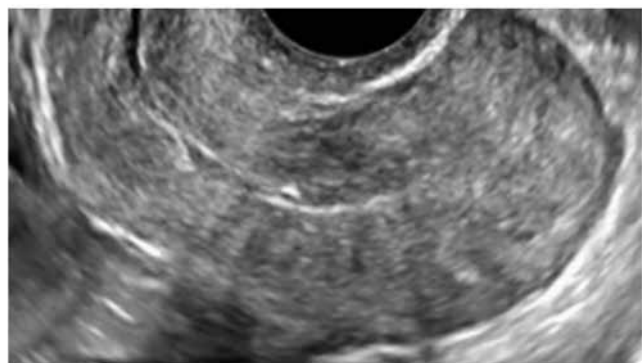


図6 術後4カ月の経膈超音波画像
月経周期12日目、線状の子宮内膜。

表2 MEAの適応、除外基準(文献4より引用)

MEAは子宮摘出術の代替療法であるのでMEAの対象となる女性は上記の条件を満足すべきである。

【MEAの適応基準】

- ・ 良性疾患による過多月経
- ・ 血液凝固不全などの全身疾患に原因する過多月経
- ・ 機能性過多月経

【MEAの除外基準】

- ・ 将来の妊娠希望
- ・ 大きい粘膜下筋腫
- ・ 子宮内腔の著しい変形
- ・ 悪性疾患
- ・ 薄い子宮筋層(10mm未満)

表3 MEAの合併症の頻度(文献2より引用し改変)

子宮内膜炎	13/127例	10.2%
子宮留血症(術後8、10、20カ月後)	3/127例	2.3%
子宮穿孔	1/127例	0.8%

が報告されている。発症時期は術後3日以内であることが多いが、術後20～50日の発症も報告されている¹¹⁾。本症例も術後28日目に発症しており、術後数週間は帯下の増加・下腹部痛・発熱などの症状があれば早めに受診するよう説明しておくことが望ましいと考えられる。MEAを行う場合は、子宮内膜炎を予防する術式を考慮するとともに、子宮内膜炎は起こりえる合併症として常に念頭に置き、適切な治療を行うことが大切である。本症例はSLEを合併しており、ステロイド内服中であった。免疫抑制状態であり、易感染性であったこと、血小板減少及び抗凝固療法中であり、出血のリスクがあったことから子宮内膜炎と月経が重なり、感染を契機に大量出血を起こしたと考えられる。膠原病では多彩な末梢循環障害が基盤にあり、血流障害による皮膚潰瘍や壊死を生じやすい¹²⁾。コルチコステロイドは生体の恒常性を維持するのに必須なホルモンである。グルココルチコイドやその合成アナログであるステロイドは炎症性疾患や自己免疫性疾患に対して広く使用されている。長期間のステロイド治療により易感染性、創部治癒遅延、精神症状を引き起こすと報告されており、術前ステロイドの内服量が80mg/日以上患者では重篤な合併症を起こしうるとの報告がある¹³⁾。手術部位感染におけるリスク因子は、心臓血管外科領域における深部胸骨創感染の術前のリスク因子の検討の結果、糖尿病、肥満、慢性閉塞性呼吸障害、喫煙歴、高齢、心不全及び心機能低下、女性、腎機能低下あるいは透析例、抗血小板剤の投与、ステロイド使用症例、末梢血管疾患の既往、長期の入院日数、緊急あるいは準緊急手術例など³⁾があげられている。本症例は心機能低下、女性、腎機能低下、抗血小板剤の投与、ステロイド使用症例のリスク因子を有していたため、術後感染のハイリスクであったと考えられる。合併症を有する症例にMEAは治療の選択肢としてあげられるが、術後の合併症の頻度が上昇することを考慮し、治療及び術後の管理を行う必要があると考えられる。

結 語

MEAは低侵襲であり、合併症などにより外科的治療のリスクが高いと考えられる症例には有効な治療法といえる。子宮内膜炎は起こりえる合併症として、適切な予防対策をとることが望ましいが、確実に予防する方法はないことから、発症した場合には適切な治療を行うこと、そして今後さらなる発症率低下の方法が検討されることが望ましい。

さらに、合併症を有する症例は術後の合併症の頻度が上昇することを考慮し、治療及び術後の管理を行う必要があると考えられる。

利益相反

今回の論文に関して、著者全員に開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Kanaoka Y, Hirai K, Ishiko O. Microwave Endometrial Ablation for an enlarged uterus. Arch Gynecol Obstet 2003; 269: 30-32.
- 2) 広岡潤子, 石川雅彦, 野口貴史, 瀬川恵子, 加藤宵子, 上田麗子, 粒来拓, 埴真輔, 荒田与志子, 長谷川哲哉. 当院でのマイクロ波子宮内膜アブレーションMicrowave Endometrial Ablationの治療成績—6ヵ月以上観察し得た症例の検討—. J. Microwave Surg 2019; 37(1): 1-7.
- 3) 森崎晃正, 柴田利彦. 心臓血管外科領域における深部胸骨創感染のリスク因子. 日本外科感染症学会雑誌 2019; 16(1): 47-59.
- 4) 氷室裕美, 渡辺正, 平賀裕章, 黒澤大樹, 宇賀神智久, 鈴木久也, 中西透, 酒井哲治, 渡部洋. 当院でのマイクロ波子宮内膜アブレーションの治療成績. 産科と婦人科 2020; 87(8): 969-974.
- 5) Nakamura K, Nakayama K, Sanuki K, Minamoto T, Ishibashi T, Sato E, Yamashita H, Ishikawa M, Kyo S. Long-term outcomes of microwave endometrial ablation for treatment of patients with menorrhagia: A retrospective cohort study. Oncology Letters 2017; 14(6): 7783-7790.
- 6) 三嶋すみれ, 畑瀬哲郎, 愛甲啓. 抗凝固療法中の過多月経に対しMEA (Microwave Endometrial Ablation) が有効であった一例. 福岡産科婦人科学会雑誌 2015; 39(1): 41-44.
- 7) 金岡靖, 石川雅彦, 浅川恭行, 中山健太郎. 2.45GHzマイクロ波で行うマイクロ波子宮内膜アブレーション実施ガイドライン 2012. 東京: メジカルレビュー社, 2018; 100-111.
- 8) Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): D005637.
- 9) 加藤雄一郎, 山本和重, 平工由香, 豊木廣, 柴田万祐子, 谷垣佳子, 尹麗梅, 細江美和. 当院で行っているレゼクトスコープを併用したMEAについて. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2017; 33(1): 97-100.
- 10) Tsuda A, Kanaoka Y. Hypochlorous acid water prevents postoperative intrauterine infection after microwave endometrial ablation. J Obstet Gynaecol

Research 2020; 46(11): 2417-2422.

- 11) Sharp H. Endometrial ablation: postoperative complication. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 242-247.
- 12) 長谷川稔, 竹原和彦. 膠原病に伴う末梢循環不全と皮膚壊死. Medical Practice 2003; 20(4): 613-615.
- 13) 井口友宏, 調憲, 井上健太郎, 伊藤修平, 大賀丈史, 野添忠浩, 江崎卓弘, 吉住朋晴, 内山秀昭, 副島雄二, 池上徹, 山下洋市, 川中博文, 池田哲夫, 佐伯浩司, 森田勝, 前原喜彦. 長期ステロイド内服患者の術後合併症におけるステロイド内服量の影響. 福岡医学雑誌 2013; 104(12): 499-506.

【連絡先】

堀口 育代

香川県立中央病院産婦人科

〒760-8557 香川県高松市朝日町 1-2-1

電話: 087-811-3333 FAX: 087-802-1188

E-mail: 97102iy@jichi.ac.jp

初回治療から12年経過し傍結腸溝に再発した原発性卵巣大細胞神経内分泌癌に対して、化学療法後に腫瘍摘出術を施行した1例

八幡 美穂¹⁾・本田 裕²⁾・平野 章世³⁾・佐藤 優季¹⁾・熊谷 正俊²⁾

1) 東広島医療センター 産婦人科

2) 広島市立安佐市民病院 産婦人科

3) 市立三次中央病院 産婦人科

A case of ovarian large-cell neuroendocrine carcinoma recurrence in the paracolic sulcus 12 years after initial treatment

Miho Yahata¹⁾・Hiroshi Honda²⁾・Fumiyo Hirano³⁾・Yuki Sato¹⁾・Masatoshi Kumagai²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Higashi Hiroshima Medical Center

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Asa Citizens Hospital

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

再発卵巣癌の80%は3年以内に発生し、10年以上経過して再発することはほとんどないと言われている。今回、初回治療から12年後に骨盤内に再発した原発性卵巣大細胞神経内分泌癌に対して、完全摘出術ができた症例を経験したので報告する。症例は54歳、12年前に卵巣癌に対して、単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検、大網部分切除術を施行し、卵巣癌Ⅲb期、大細胞神経内分泌癌と類内膜癌G3の混合癌と診断された。術後化学療法としてTC療法（パクリタキセル/カルボプラチン療法）6コース施行し、再発なく10年間経過したため、当院での定期的なサーベランスは終了した。しかし、半年前から右下腹部に腫瘍を触知するようになり、徐々に右下腹部痛と右大腿外側のしびれが出現したため他院内科を受診した。造影CT検査で右傍結腸溝に4 cm大の腫瘍影を認め、CA125は38.4 U/mLと上昇を認めたため、再発卵巣癌を疑われ当科紹介となった。PET-CT検査では同部位のみにSUVmax 20.1の集積があり、腫瘍のCTガイド下生検で類内膜癌を認め、再発卵巣癌と診断した。再発巣は腸腰筋に浸潤しており、化学療法後に腫瘍摘出を行う方針とした。TC療法を4コース施行後、腫瘍径は45 mmから26 mmまで縮小したため、他科と連携して腫瘍を腸腰筋とともに摘出し得た。本症例のように晩期再発卵巣癌では単発再発例の報告が多く、完全摘出可能と判断されれば積極的に手術療法を考慮してもよいと思われた。

An estimated 80% of ovarian cancer recurrence cases occur within 3 years of initial treatment; however, recurrence beyond 10 years rarely occur. Herein, we report a case of ovarian cancer that recurred 12 years after initial treatment. A 54-year-old woman was diagnosed with stage IIIB ovarian cancer, constituting a mixture of large cell neuroendocrine carcinoma and grade 3 endometrial adenocarcinoma. She underwent a primary debulking surgery followed by six courses of taxotere and cyclophosphamide (TC) therapy. Complete remission was achieved and lasted for 12 years. A palpable mass in the right lower abdomen, right lower abdominal pain, and numbness in the right lateral thigh developed; 6 months later, she was referred to our hospital. Computed tomography showed a 4-cm mass in the right paracolic groove. A cancer antigen 125 test showed an elevated level (38.4 U/mL) suggestive of recurrent ovarian cancer. After four courses of TC therapy, the tumor was completely resected with the iliopsoas muscle. In recurrent ovarian cancer cases, longer progression-free survival is expected after complete resection of the recurrence. Therefore, in recurrent ovarian cancer cases, complete surgical resection should be considered if possible.

キーワード：再発卵巣癌、晩期再発、完全摘出、手術療法、大細胞神経内分泌癌

Key words: recurrent ovarian cancer, late recurrence, complete resection, surgical resection, LCNEC

緒言

再発卵巣癌の80%は3年以内に発生し¹⁾、10年以上経過して再発することはほとんどない。近年、分子標的薬の登場や分子バイオマーカーの実用化により、再発卵巣癌に対する薬物療法の選択肢が増え、分子標的薬など含

めて化学療法が主たる治療とされている。一方で、再発卵巣癌の手術療法（secondary debulking surgery: 以下SDSと略す）時に完全切除できた場合、無増悪生存期間（Progression-Free Survival: 以下PFSと略す）は延長し、有用性が示されたとの報告もある²⁾。今回我々は、初回治療から12年後に晩期再発した卵巣癌に対して、化

学療法後に完全摘出できた1例を経験したので報告する。

症 例

再発時年齢：55歳

3妊3産（経産分娩3回）

既往歴：23歳 バセドウ病 甲状腺腫摘出術

現病歴：12年前に、当科で卵巣癌Ⅲb期（大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC）と類内膜癌G3の混合型）に対して、両側付属器摘出術、単純子宮全摘出術、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検、大網部分切除術を施行し、術後TC療法を6サイクル施行した。その後10年間、再発なく経過したため、当科でのフォローアップは終了し、近医産婦人科での経過観察が行われていた。半年前から右下腹部に腫瘤を触知するようになり、徐々に右下腹部痛と右大腿外側のしびれも自覚するようになったため他院内科を受診した。造影CT検査で右傍結腸溝に4 cm大の腫瘤影を認め、CA125は38.4 U/mlと上昇を認めたことから、再発卵巣癌を疑われ当科紹介となった。

初診時現症：身長153 cm、体重46 kg、BMI 19.7。

右鼠径部より2横指上にクルミ大の硬結を触れ、同部位に軽度圧痛を認めた。右大腿外側のしびれを認めた。

血液検査（表1）では、腫瘍マーカーのCA125が38.4 U/mL（基準値35 U/mL未満）と上昇を認めたが、CA19-9は6.2 U/mL（基準値35 U/mL未満）と上昇を認めなかった。その他、異常所見はなかった。

骨盤造影MRI検査（図1）では、骨盤内右側の上行結腸起始部近傍にDWIで高信号、T2WIでは不均一な高信号、不均一な造影効果のある45 mm大の腫瘤を認め、上行結腸、腸骨筋、腹壁への浸潤が疑われた。画像所見から、右大腿外側のしびれは、腫瘤が右外側大腿皮神経を圧排していることが原因と考えられた。

PET-CT検査（図2）は、右骨盤内の腫瘤にSUVmax

20.1の集積を認め、その他に骨盤内再発や他臓器への転移を疑う集積はなかった。

CTガイド下に腫瘤の針生検を行い、採取した組織に類内膜癌の増殖像を認め、卵巣癌の再発と診断した。

治療経過：再発巣は腸腰筋および腹壁に強固に固着しており、摘出の際、これら周辺組織を含めた広汎な合併切除が必要であったため、他科との合同カンファレンスでは術後に右下肢運動機能障害や腹壁ヘルニアなどを引き起こす可能性を指摘された。本症例は、初回手術では完全切除とはならなかったもののTC療法の追加で長期間完全寛解の状態が続いたことから、プラチナ感受性と判断し、合併切除範囲の縮小を目的として術前化学療法を行った。

TC療法（カルボプラチンAUC6 /パクリタキセル

表1 初診時の血液検査所見
腫瘍マーカーCA125の上昇を認めた。

血算			凝固系		
WBC	2,950	/μL	D-dimer	0.6	μg/mL
Hb	12	g/dL	APTT	29.1	Sec
Plt	17.3 万	/μL	PT 活性	94	%
生化学			腫瘍マーカー		
T-Bil	0.6	mg/dL	CA125	38.4	U/mL
AST	18	IU/L	CA19-9	6.2	U/mL
ALT	11	IU/L			
LDH	194	IU/L			
BUN	12	mg/dL			
Cre	0.81	mg/dL			
TP	7.4	g/dL			
Alb	4.1	g/dL			
Na	139	mEq/L			
K	3.7	mEq/L			
Cl	103	mEq/L			
CRP	0.013	mg/dL			

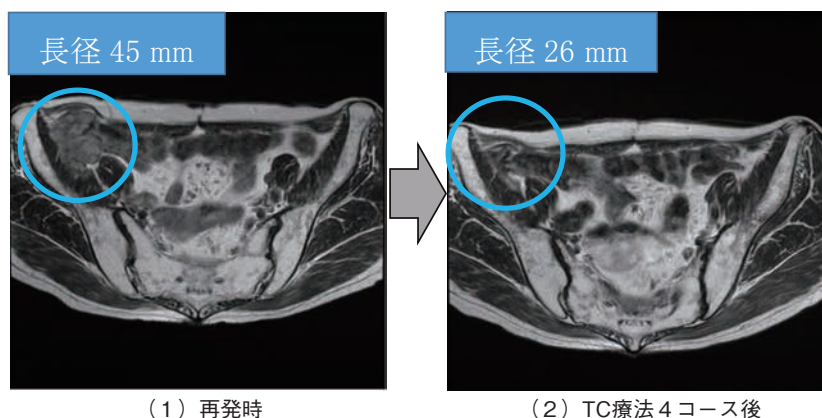


図1 骨盤部造影MRI検査、T2WI
腫瘤は、長径45 mmから長径26 mmまで縮小した。

175 mg/m²) を4サイクル施行後、腫瘍は長径26 mmまで縮小した(図1)ため、外科と合同で手術を施行した。病変は4 cm大の白色の硬結として確認でき、右腸骨翼と接しており、背側に向けて腸腰筋へ高度に浸潤し可動性は不良であったが、腹壁や結腸には浸潤はなかった。また、その他の部位に明らかな播種性病変はなかった。

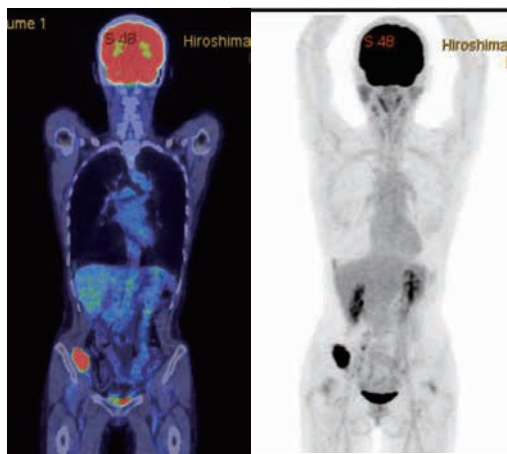


図2 PET-CT検査

右骨盤内の腫瘍にSUVmax 20.1の集積を認めた。その他に骨盤内再発や他部位への転移を疑う集積はなかった。

た。右尿管、結腸を内側に受動し、右外腸骨動脈を剥離した。腫瘍から1 cm程度の切除マージンを確保しながら後腹膜を切開し、腸腰筋とともに腫瘍を摘出した。手術時間は2時間39分で、出血量は190 mLであった。病理組織所見として、微細顆粒状の核クロマチンを有する大型多角形の異型上皮がロゼット配列を示しつつ充実性に増殖する腫瘍組織を認めた。免疫組織染色では、CD56やchromogranin Aが陽性となる細胞を認める一方、エストロゲンレセプターやビメンチンが陽性となる細胞もあり、初回手術時と同様のLCNECと類内膜癌の混合癌と診断した(図3)。なお、synaptophysinは陰性であった。術後、TC療法を3サイクル追加した。その後、PARP阻害剤のオラパリブの内服(600 mg/日)を追加したが、嘔気が強く、約1か月で内服を中断した。右大腿外側のしびれは術後、軽快したものの残存した。現在経過観察中で、術後から10か月を経過しているが再発所見を認めていない。

考 案

再発卵巣癌では再発病変が多発していることが多く、化学療法を主体とした治療が行われているが、プラチナ

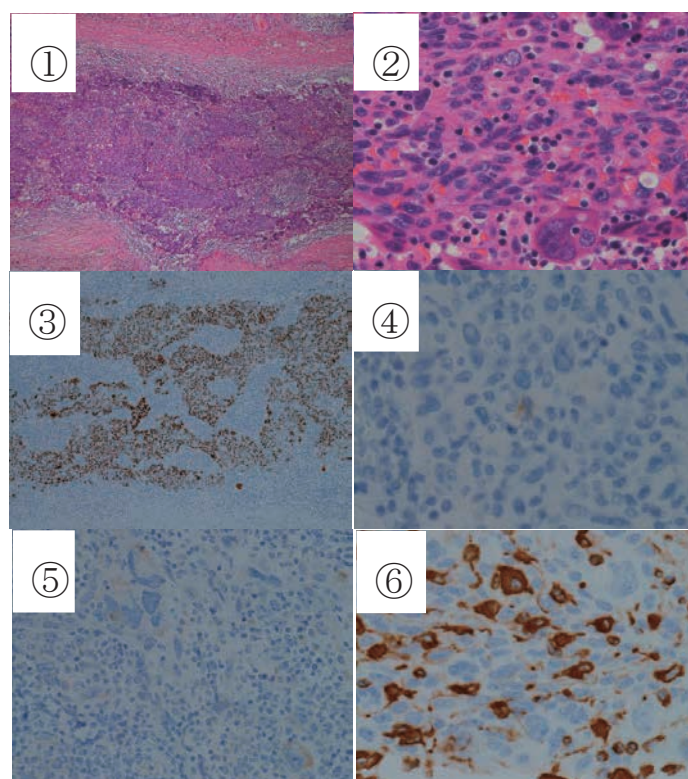


図3 病理組織検査

- ①HE染色(×100), ②HE染色(×400), ③ER陽性, ④CD56弱陽性, ⑤chromogranin A弱陽性, ⑥vimentin陽性
- ・ホルモン受容体のエストロゲンレセプター(ER)が陽性、vimentin陽性であり、類内膜癌と判断した。
 - ・微細顆粒状の核クロマチンを有する多角形の異型上皮が、ロゼット配列を示しつつ充実性に増殖する腫瘍組織を認めている。また、神経内分泌マーカーの1つであるCD56が陽性、chromogranin A陽性であることで、LCNECと判断した。

表2 本邦における晩期再発卵巣癌の症例

	再発までの期間(年)	単発 or 多発再発	進行期/組織型	治療	報告年
本症例	12	単発	IIIb 期/ 類内膜癌+LCNEC	化学療法、手術	
高橋ら ⁶⁾	13	多発	Ia 期/明細胞癌	手術、化学療法	2010
二神ら ⁷⁾	13	多発	Ib 期/移行上皮癌	化学療法、手術	2009
佐藤ら ⁸⁾	15	単発	I 期/類内膜癌	手術、化学療法	2013
中島ら ⁹⁾	21	多発	IIc 期/明細胞癌	手術、放射線療法、化学療法	2004
Otsuka ら ¹⁰⁾	25	単発	I 期/漿液性癌	化学療法	2016
Inoue ら ¹¹⁾	29	単発	III 期/漿液性癌	手術、化学療法	2020
佐藤ら ⁸⁾	15	単発	I 期/未分化胚細胞腫	化学療法	2013
西村ら ¹²⁾	35	単発	不明/漿液性癌	手術、化学療法	2018
林ら ¹³⁾	43	単発	不明/漿液性癌	手術、化学療法	2020

製剤感受性再発かどうかでその治療内容が決定される。プラチナ製剤感受性再発症例のなかには、本症例のように再発巣が単発または少数で、SDSが考慮されることがある。これまでSDSが二次化学療法に比して予後を改善するかどうかに関して十分なエビデンスがなかったが、最近、GOG-213試験²⁾、AGO DESKTOP III試験³⁾、SOC-1試験⁴⁾など、SDS+術後化学療法群と化学療法単独群の予後を比較したランダム化第Ⅲ相試験が行われた。GOG-213試験では、PFS、全生存期間（OS）とも、SDS+術後化学療法群と化学療法単独群の間に有意な差を認めなかったが、AGO DESKTOP III試験では、PFS、OSともSDS+術後化学療法群で有意な延長を、SOC-1試験では、OS（中間解析）で有意差はなかったものの、SDS+術後化学療法群でPFSの有意な延長を認めた。このように、全体では一定の結果が得られなかったものの、サブグループ解析では、3つの試験ともSDSで再発巣が完全切除された群において、SDS+術後化学療法群でPFSがより延長されることが示され、SDSを選択する上での重要なエビデンスとなった。ただし、OSについては、サブグループ解析でも一定の見解が得られなかった。再発巣の完全切除を予測する因子には、臨床進行期Ⅰ・Ⅱ期の再発、初回手術時での完全切除、良好なperformance status (PS)、腹水が500 mL以下であること、孤発性再発、腫瘍径10 cm以下などが挙げられている⁵⁾。これらのうち、本症例ではPS、腹水、再発個数、腫瘍径の因子が完全切除可能の予測因子にあたるが、再発個数が単発であったことがSDSを選択する上で最も重要な根拠となった。

卵巣癌再発症例の約80%が3年以内に再発するため、5年以上の無病期間を経た再発症例は稀で、晩期再発と定義されている。特に10年以上の無病期間を経た晩期再発は極めて稀で、本邦では本症例以外に9例が報

告されている（表2）^{6)–13)}。臨床進行期はⅠ期からⅢ期まで様々であったが、本症例と同様、多くが孤発性再発であった。手術による完全切除が期待できたため、経験的に多くの症例でSDS+術後化学療法が選択されていた。非晩期再発卵巣癌においてSDSで完全切除できた症例は少なくとも化学療法単独群よりPFSが延長するエビデンスが得られたため、今後はこれに準じて、孤発性再発の多い晩期再発卵巣癌は積極的にSDS+化学療法を考慮すべきである。晩期再発卵巣癌の組織型は漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌の順で多かった。それに対して、海外からの報告例のうち、20年以上経過した晩期再発症例はすべて漿液性癌であった¹⁴⁾。一方、本症例のようなLCNEC/類内膜癌が晩期再発を来した症例は文献検索したかぎりでは見当たらなかった。

卵巣原発のLCNECは、現在までに本邦、海外を併せて45例しか報告がない、稀な組織型である^{15)–17)}。LCNECのほとんどの症例で、粘液性腫瘍や類内膜癌、漿液性癌などの他の上皮性卵巣腫瘍成分が混在しており、本症例では類内膜癌との混在であった。全生存期間の中央値は8か月（0–68か月）と極めて予後不良といわれており¹⁵⁾、本症例のような12年以上の長期生存の報告例はない。稀な組織型という点だけではなく長期生存例という点からも極めて稀な症例であるが、既報のLCNEC 45症例について予後因子を検討したところ、臨床進行期やプラチナ製剤使用の有無が予後との相関を示した。また、腫瘍組織においてsynaptophysinが陽性を示す症例では、臨床進行期や術後の残存腫瘍の有無に関係なく予後不良であったとの報告がある¹⁸⁾。本症例は、臨床進行期がⅢb期の進行例で、初回手術で残存腫瘍があったにもかかわらず、PFSが12年間と極めて長期間であった理由に、プラチナ製剤を基軸とした化学療法に高感受性を示したことや再発巣のsynaptophysin 発現が陰

性であったことが挙げられる。また、既報のLCNEC45症例では検討されていなかったが、本症例の初回手術時の原発巣で、腫瘍の脈管侵襲がなかった。本症例は潜在的にリンパ行性や血行性の遠隔転移を起こしにくかったと考えられ、脈管侵襲の有無も予後因子になるかもしれない。

今回我々は、稀な組織型であるLCNECのプラチナ感受性の晩期再発卵巣癌で、SDSと化学療法を組み合わせた治療を行った1例を経験した。近年、卵巣癌に対する治療は、新規に分子標的薬や分子バイオマーカーが出現し、治療の選択肢が増えており、プラチナ感受性再発卵巣癌に対しては、PARP阻害剤の維持療法が行われている。晩期再発の卵巣癌は症例数が少なく確立した治療法がないため、通常のプラチナ感受性再発卵巣癌の治療に準じた治療を行うしかない。晩期再発卵巣癌は孤発性再発が多くプラチナ製剤への感受性が期待できるため、SDSと化学療法を組み合わせることで、化学療法単独より少なくともPFSの延長が期待できる。従って、画像診断等で再発巣の完全切除が可能と判断されれば、積極的に手術療法を選択してもよいと思われた。

文 献

- 1) Michael A, Bookman MD. Can we predict who lives long with ovarian cancer? *Cancer* 2019; 125 Suppl 24: 4578-4581.
- 2) Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Kim JW, Park SY, Kim BG, Nam JH, Fujiwara K, Walker JL, Casey AC, Secord AA, Rubin S, Chan JK, DiSilvestro P, Davidson SA, Cohn DE, Tewari KS, Basen-Engquist K, Huang HQ, Brady MF, Mannel RS. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(20): 1929-1939.
- 3) Bois AD, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghami S, Reinthaller A, Harter P. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 6000.
- 4) Zang R, Zhu J, Shi T, Liu J, Tu D, Yin S, Jiang R, Zhang P, Jia H, Luan Y, Zhang Y, Chen X, Huang X, Tian W, Gao W, Feng Y, Yang H, Cheng X, Cai Y. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC 1 /SGOG-OV2. *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 6001.
- 5) Jiang C, Li Z. Prediction models for complete resection in secondary cytoreductive surgery of patients with recurrent ovarian cancer. *Frontiers in Oncology* 2021; 11: 674637.
- 6) 高橋一彰, 上田和, 横須賀治子, 山本瑠伊, 土橋麻美子, 田中邦治, 斎藤元章, 小林重光. 初回治療から13年後に再発した卵巣明細胞腺癌の1例. *日本産科婦人科学会東京地方部会会誌* 2010; 59(1): 32-37.
- 7) 二神真行, 福山麻美, 横田恵, 重藤龍比古, 横山良仁, 樋口毅, 水沼英樹. 初回治療より13年後に腹腔内に再発した卵巣移行上皮癌の1例. *青森県臨床産婦人科医会誌* 2010; 24(2): 56-61.
- 8) 佐藤香月, 山本和重, 平工由香, 波多野香代子, 山本志緒理, 柴田万祐子, 山田鉄也. 悪性卵巣腫瘍治療後10年以上経過し、再発が確認され治療を行った2症例. *東海産科婦人科学会雑誌* 2013; 49: 149-153.
- 9) 中島亜矢子, 宇津木久仁子, 清水敬生, 荷見勝彦. 初回治療より21年後に胸椎に晩期再発を来した卵巣明細胞腺癌の1症例. *産婦人科の実際* 2004; 53(10): 1551-1555.
- 10) Otsuka I, Shoji K. Paraaortic node recurrence 25 years after removal of epithelial ovarian carcinoma. *J Obstet Gynecol Res* 2016; 42: 1609-1612.
- 11) Inoue E, Yotsumoto T, Inoue Y, Fukami T, Kitani M, Hirano Y, Nagase M, Morio Y. Mediastinal metastasis from ovarian serous carcinoma 29 years after initial treatment. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020; 29: 101003.
- 12) 西村良平, 船本寛, 神田龍人, 本多真澄, 草開友理, 竹村京子, 炭谷崇義, 舌野靖, 中島正雄, 南里恵, 館谷由佳, 谷村悟. 35年後に晩期再発した卵巣癌の1例. *富山県立中央病院医学雑誌* 2018; 41: 47-50.
- 13) 林浩三, 諸星直輝, 川原洋一郎, 松毛眞一, 細川誉至雄. 初回治療から43年を経て前縦隔に孤立性転移をきたした卵巣癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2020; 81(8): 1643-1647.
- 14) Menczer J, Schreiber L, Peled O, Levy T. Very late recurrence (after more than 20 years) of epithelial ovarian carcinoma: case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 1199-1203.
- 15) Burkeen G, Chauhan A, Agrawal R, Raiker R, Kolesar J, Anthony L, Evers BM, Arnold S. Gynecologic large cell neuroendocrine carcinoma:

- A review. *Rare Tumors* 2020; 12: 1-11.
- 16) Oshita T, Yamazaki T, Akimoto Y, Tanimoto H, Nagai N, Mitao M, Sakatani A, Kaneko M. Clinical features of ovarian large-cell neuroendocrine carcinoma: Four case reports and review of the literature. *Exp Ther Med* 2011; 2(6): 1083-1090.
- 17) 成松昭夫. 卵巣原発の大細胞神経内分泌癌の1例. *産科と婦人科* 2017 ; 84(5) : 635-640.
- 18) Yang X, Chen J, Dong R. Pathological features, clinical presentations and prognostic factors of ovarian large cell neuroendocrine carcinoma: a case report and review of published literature. *Journal of Ovarian Research* 2019; 12: 69.

【連絡先】

八幡 美穂
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
電話 : 082-423-2176 FAX : 082-422-4675
E-mail : yahata.miho.dg@mail.hosp.go.jp

妊娠中の反復性急性膵炎に対して中心静脈栄養を行い妊娠継続した一例

豊田祐里子・荒木 ゆみ・木山 泰之・山根 尚史・菅 裕美子
佐川麻衣子・中村 紘子・本田 奈央・水之江知哉

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 産婦人科

Total parenteral nutrition for management of acute recurrent pancreatitis during pregnancy: A case report

Yuriko Toyota・Yumi Araki・Yasuyuki Kiyama・Naofumi Yamane・Yumiko Kan
Maiko Sagawa・Hiroko Nakamura・Nao Honda・Tomoya Mizunoe

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

【緒言】妊娠中の急性膵炎は稀であるが、早産や子宮内胎児死亡、母体死亡の原因となりうるため早期診断と厳重な管理が必要である。今回、中心静脈栄養（total parenteral nutrition: TPN）が妊娠継続に有用であった反復性急性膵炎の一例を経験したので報告する。【症例】35歳、2妊0産（自然流産1回）、妊娠10週から当院で妊娠管理を行い経過は良好だった。妊娠25週2日に左上腹部痛のため緊急受診し、急性膵炎と診断した。3日間の絶食、大量補液で軽快し退院したが、妊娠27週1日に再び急性膵炎を発症し再入院した。脂質異常症や胆石症は認めず、妊娠子宮増大による膵管内圧上昇が膵炎の原因と考えられた。絶食補液で改善したが、食事を再開すると膵炎が再燃したため経口摂取困難と判断し、妊娠29週1日よりTPNを開始した。以降は膵炎の再燃なく経過し胎児発育も良好であった。長期間の絶食による精神的ストレスが増大し現行治療の継続が困難となったため、妊娠35週3日に選択的帝王切開術を施行した。児は2332 gの男児、Apgar score 1分値5点/5分値9点であり、新生児一過性多呼吸を認めたが酸素投与のみで改善した。母体の産褥経過は問題なく、術後1日目より食事開始し、術後11日目に退院した。現在も膵炎の再燃なく経過している。【結語】妊娠に伴う子宮増大により膵管内圧が上昇することによって繰り返した急性膵炎に対してTPN管理を行い、母児ともに良好な臨床経過を得られた。妊婦の栄養管理は妊娠継続と胎児発育のために重要であり、長期間の絶食が必要な妊婦に対してTPNは有用な手段であると考えられた。

Acute pancreatitis in pregnancy is diagnosed in approximately 1/1000-4000 pregnancies and is a serious complication associated with high maternal and fetal mortality. We report the case of a pregnant woman with recurrent acute pancreatitis that improved with total parenteral nutrition (TPN). A 35-year-old woman (G2P0) presented with upper abdominal pain at 25 weeks' gestation and was diagnosed with acute pancreatitis. Comprehensive evaluation excluded other etiologies of acute pancreatitis, and we concluded that the pancreatic duct was compressed secondary to uterine enlargement during pregnancy, which consequently led to acute pancreatitis. She recovered following conservative treatment and was discharged home after 7 days. However, she was readmitted for a recurrent episode of acute pancreatitis and was treated using TPN. During TPN, fetal weight increased normally, and the patient did not show recurrent pancreatitis. She underwent cesarean delivery at 35 weeks and 3 days' gestation with the birth of a healthy male infant (birth weight 2332 g). The patient was discharged home without any complications, on postpartum day 11. TPN is useful in pregnant women to meet the nutritional demands of both the mother and fetus.

キーワード：急性膵炎、中心静脈栄養、妊娠

Key words：acute pancreatitis, total parenteral nutrition, pregnancy

緒 言

妊娠中の急性膵炎の発症頻度は稀で、1000～4000妊娠に1例と推定されている¹⁾。妊娠中に急性膵炎を発症すると母児ともに重篤な経過を辿ることが多く、母体致死率2.2%、児致死率7.0%との報告がある¹⁾。そのため早期診断と厳重な管理が必要である。今回、中心静脈栄養（total parenteral nutrition: TPN）が妊娠継続に有用であった反復性急性膵炎の一例を経験したので報告する。

症 例

症例：35歳 2妊0産（自然流産1回）
主訴：左上腹部痛
既往歴：適応障害
内服薬：なし
家族歴：特記事項なし
現病歴：自然妊娠し、妊娠10週2日から当院で妊娠管理し経過は良好であった。妊娠25週2日に突然の左上腹部

痛を認めたため緊急受診した。

来院時理学所見：身長162 cm，体重58.4 kg，BMI 22.3 kg/m²，意識清明，血圧99/59 mmHg，脈拍86 拍/分，体温36.5 ℃，呼吸数18 回/分，SpO₂100%

(room air)，腹部軟，左上腹部に自発痛あり，圧痛・反跳痛なし，下腹部痛なし

内診所見：子宮口閉鎖，硬，後方

腔鏡診：出血なし

経腹超音波検査所見：頸管長33 mm，funnelingなし

経腹超音波検査所見：羊水ポケット>2 cm，胎盤後血腫なし，胎盤肥厚なし，胎盤辺縁整

ノンストレステスト：基線140 bpm，基線細変動5 bpm，一過性頻脈あり，一過性徐脈なし，子宮収縮波形なし

経過：〈第1回入院〉表1に受診時の血液検査の結果

を示す。圧痛は認めなかったが，左上腹部痛，膵アミラーゼ1373 U/L（正常値：18 - 53 U/L），リパーゼ4385 IU/L（12 - 54 IU/L）から急性膵炎と診断し，絶食とし大量補液（細胞外液3000 ml/日）を開始した。翌日に当院消化器内科へコンサルトし，経腹超音波検査では胆石や胆管拡張を認めず，血液検査でも脂質異常症を認めなかったことから妊娠子宮増大による膵管圧迫が膵炎の原因と考えた。厚生労働省の急性膵炎重症度判定基準²⁾（表2）では本症例は0点（軽症）であり，基本的な治療となる絶食補液管理を継続した。CTやMRIなどの画像検査は本症例では治療方針に関わらないため施行しなかった。保存的加療により自覚症状は改善し，膵アミラーゼ値も正常化したため，妊娠25週5日より流動食を開始した。段階的に食事形態を上げ，経過良好で妊娠26週1日に退院した。

表1 第1回入院時の血液検査所見
第1回入院時の血液検査所見を示す（下線は異常値）。

【生化学】			【血算】	
AST	22	U/L	WBC	12300 /μL
ALT	20	U/L	RBC	348×10 ⁴ /μL
LDH	141	U/L	Hb	11.0 g/dL
ALP	187	U/L	Plt	22.1×10 ⁴ /μL
γ-GTP	16	U/L	Neut%	85.1 %
AMY	1378	U/L		
P-AMY	1373	U/L		
LIPASE	4385	IU/L		
			【凝固】	
BUN	5.9	mg/dL	PT-INR	1.00
Cre	0.47	mg/dL	APTT	28.4 秒
UA	4.2	mg/dL	Fib	342.1 mg/dL
T-Bil	0.4	mg/dL	FDP	<5.0 μg/dL
CRP	0.45	mg/dL	AT-Ⅲ	82 %
Alb	2.9	g/dL	D-dimer	3.1 μg/dL
TG	110	mg/dL		
T-cho	262	mg/dL		
HDL-c	89	mg/dL		
LDL-c	134	mg/dL		
Ca	8.1	mg/dL		

表2 急性膵炎重症度判定基準（文献2より引用）

予後因子	
1.	BE≤-3 mEq またはショック（収縮期血圧≤80 mmHg）
2.	PaO ₂ ≤60 mmHg (room air) または呼吸不全（人工呼吸管理が必要）
3.	BUN≥40 mg/dL (またはCre≥2.0 mg/dL) または乏尿（輸液後も1日尿量が400mL以下）
4.	LDH≥基準値上限の2倍
5.	血小板≤10万/mm ³
6.	総Ca値≤7.5 mg/dL
7.	CRP≥15 mg/dL
8.	SIRS診断基準における陽性項目数≥3
9.	年齢≥70歳
※	SIRS診断基準項目：(1) 体温>38℃ または <36℃, (2) 脈拍>90回/分, (3) 呼吸数>20回/分またはPaCO ₂ <32 Torr, (4) 白血球数>12000/mm ³ かつ<4000mm ³ または10%幼若球出現
※	判定：予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症，3点以上を重症とする。

〈第2回入院〉妊娠27週1日に再び左上腹部痛が出現し、緊急受診した。膵アミラーゼ 3135 U/Lを認めたため急性膵炎の再燃と診断し再度絶食補液管理とした。今回も重症度判定は0点（軽症）であった。急性膵炎再燃の原因検索を行ったが、血液検査や経腹超音波検査では明らかな原因を認めず、やはり妊娠子宮増大による膵管圧迫が原因と考えられた。急性膵炎の炎症によって早産となる可能性を考慮し、ベタメタゾンの投与を行った。絶食補液加療で自覚症状は改善し、膵アミラーゼ値も正常化したため妊娠27週5日に全粥食を開始したが、妊娠28週3日に膵炎が再燃し再度絶食補液管理とした（図1）。分娩が終わるまで経口摂取は困難と判断し、絶食期間が長期に及ぶことが予想されたため中心静脈栄養（以下、TPN）を行う方針とした。妊娠29週1日に中心静脈カテーテルを挿入し、ワンパル® 2号液1600 ml

（1680 kcal）/日の投与を開始した。TPNに加えて、脂肪を含まない清涼飲料水の飲水を少量許可した。以降、1日に2回（朝と夕）血糖を測定し、週に1回膵アミラーゼ値を測定した。さらに週に1回胎児超音波で胎児の評価を行った。絶食、TPN管理により膵炎の再燃なく経過し、胎児発育も良好であった（図2）。妊娠34週を迎えた頃から長期間の絶食による精神的ストレスの訴えが強くなり、現行治療の継続が困難となったため妊娠35週3日に選択的帝王切開術を施行した。出生児は2332 gの男児（Apgar score 1分値5点/5分値9点、臍帯動脈血pH 7.295）であった。児は新生児一過性多呼吸を認めたが、酸素投与のみで改善した。また、新生児黄疸に対し光線療法も行った。現在修正月齢4ヶ月であり、成長発達に異常を認めていない。母体は術後1日目より流動食を開始し、段階的に常食へ戻した。膵炎を発症する

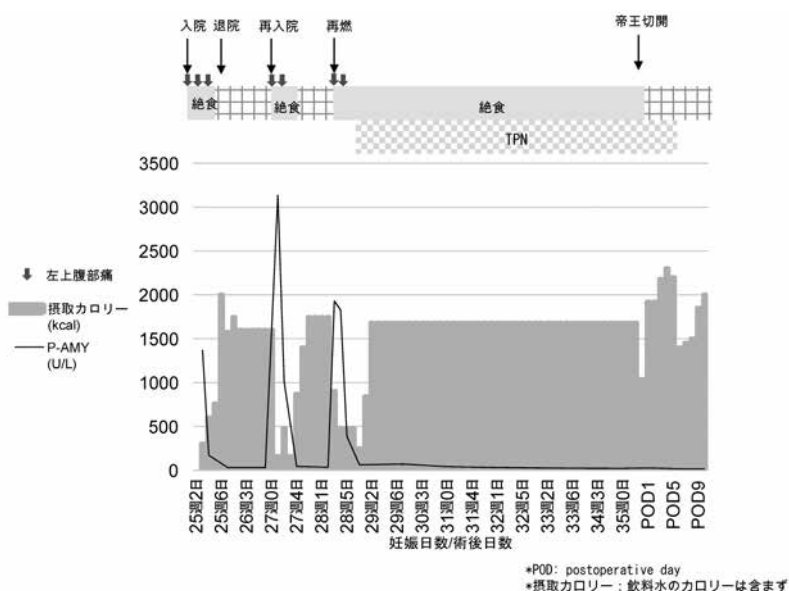


図1 入院後の経過
入院後の絶食期間、TPN期間、症状、膵アミラーゼ値の推移、摂取カロリーを示す。

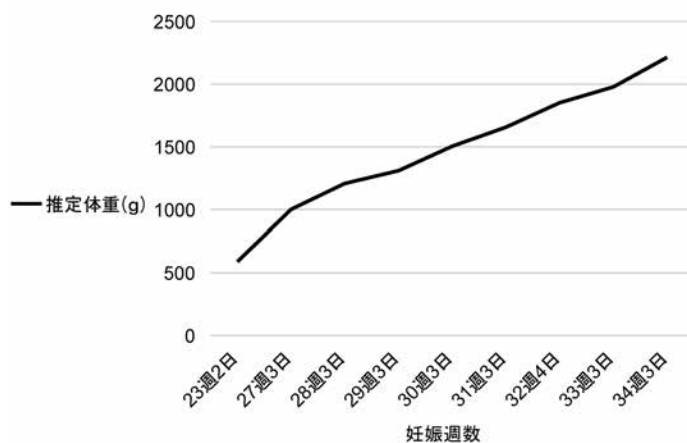


図2 胎児発育曲線
本症例における妊娠23週～妊娠35週までの推定体重の推移を示す。

ことなく術後11日目に退院した。現在も膵炎の再燃なく経過している。

考 案

妊娠中及び産褥期の急性膵炎の発症頻度は稀で、1000～4000妊娠に1例と言われている¹⁾。妊娠中に急性膵炎を発症すると母子ともに重篤な経過を辿ることが多く、1982～2019年に我が国で報告された妊娠に関わる膵炎152例を解析した阪上らの検討では母体致死率2.2%、児致死率21.5%と高率であった¹⁾。早期診断・治療の進歩、NICUの完備により、近年では母体致死率、児致死率ともに低下傾向にあり、同検討にて2010年代の症例に限定すると児致死率7.0%と急激に低下している¹⁾。本症例のように保存的加療で妊娠継続できることがあるが、急性膵炎と診断後、救命のため直ちに妊娠終結が必要であった報告もあり、重症度に関わらず迅速な対応が求められる^{3) 4)}。我が国では初妊初産での発症頻度が高く、発症時期は妊娠後期で多いと報告されている¹⁾。原因としては高脂血症(34.9%)、特発性(30.9%)、胆石症(11.8%)、先天性胆道拡張症(5.9%)、HELLP症候群(5.3%)、副甲状腺機能亢進症(2.6%)の順に多い¹⁾。特発性については、妊娠後期の増大する子宮により腹腔内圧が上昇し、膵管内圧の上昇、膵管の破綻をきたし、膵外分泌酵素の逸脱により膵炎が発症すると推定されている。また、妊娠中・産褥期には膵液分泌能が亢進するため、膵炎発症リスクが非妊時より高いことが予想されている⁵⁾。妊娠以外に特に成因の特定ができない症例ではこうした生理的变化が急性膵炎の原因となっていると考えられる。本症例においては、血液検査や経腹超音波検査では明らかな膵炎の原因を特定できなかった。しかし絶食補液加療で軽快し産後に再燃を認めないことから、増大した妊娠子宮による膵管圧迫が原因として最も考えられた。

妊娠に関わる急性膵炎の診断方法は基本的には非妊時と同様である⁶⁾。妊娠中の造影CTは被曝や造影剤の胎児へのリスクを考慮し検査が回避されることがある。しかし、妊娠に関わる急性膵炎は重篤な経過を辿ることが多く、造影CTで早期に原因検索、重症度判定、治療方針の決定を行うことが重要と考えられる。また、近年では急性膵炎の診断にMRIが有用であると言われている⁷⁾。本症例は軽症であり、画像検査を行っても治療方針に関わらないため施行しなかったが、重症例では積極的に施行すべきであると考え。妊娠中の急性膵炎の鑑別疾患としては、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、急性妊娠脂肪肝といった産科救急疾患の他に、尿路結石や腸炎なども挙げられる。また、妊娠初期では膵炎の炎症波及が異所性妊娠や卵巣出血との鑑別を要する場合があり、妊娠中期以降ではリトドリン塩酸塩によるアミ

ラーゼ上昇と誤って判断されてしまう場合もある。本症例では来院時に膵アミラーゼの著明な上昇を認め、上記疾患が否定的であったことから来院後早期に急性膵炎の診断に至った。

治療は非妊時の急性膵炎発症時と同様に適切な輸液管理や循環・呼吸管理に加え、母体の栄養管理、妊娠の継続、胎児の生存発育にも留意が必要である⁸⁾。初期治療は絶食補液による保存的加療が基本である⁶⁾。胆石性膵炎では早期のERCP・ESTや、腹腔鏡下胆嚢摘出術が行われている⁶⁾。高脂血症による膵炎では脂肪制限やTPNに加え、血漿交換やLDL吸着療法などが行われる⁴⁾。本症例では経口摂取によって膵炎を反復したためTPNの方針とした。妊娠中のTPNの管理方法、投与組成や投与量などについては未だ一定の見解がないが、妊婦に対して長期のTPNを行っても妊婦栄養所要量を投与していれば胎児に発育遅延などの悪影響はないとされている⁹⁾。厚生労働省の日本人の食事摂取基準の計算方法では、妊娠後期の推定エネルギー必要量は基礎代謝量×身体活動レベル+450 kcal/日である¹⁰⁾。本症例における推定エネルギー必要量は、入院により活動量が平時より減少していると考えしactive factorを1.2とすると1840 kcal/日である。ワンパル[®]2号液1600 mlで1680 kcalを確保し、脂肪を含まない少量の清涼飲料水を含めると必要量とほぼ同量を摂取していた。また、TPNによる高栄養投与で血糖値が上昇し、糖尿病妊婦と同様にlarge for dateを引き起こす危険も指摘されている^{8) 11)}。本症例でも血糖測定を継続し、概ね120 mg/dL前後を維持した。ワンパル[®]2号液をはじめとした脂肪を含まないTPN製剤では原則として脂肪乳剤投与が必要であるが、本症例では脂肪乳剤投与による膵炎再燃のリスクを考慮し投与しなかった。妊娠中の急性膵炎のTPN期間中に脂肪乳剤を投与しても血清TG値の上昇はみられなかったとする報告⁸⁾と、逆に脂肪乳剤投与によって血清TG値が上昇したとする報告¹²⁾があり判断が難しいが、本症例ではTPN開始時には高TG血症を認めなかったことから、定期的なTGモニタリング下に脂肪乳剤を投与することも検討すべきであったと考える。また、妊娠中にTPNを行う際には特に感染症と血栓症の合併に注意しなければならない¹³⁾。本症例では6週間TPN管理を行い、大きな有害事象なく週数相当の児を娩出することができた。

結 語

妊娠中の反復性急性膵炎に対して6週間のTPN管理を行い、母児ともに良好な臨床経過を得られた。妊婦の栄養管理は妊娠継続と胎児発育のために重要であり、長期間の絶食が必要な妊婦に対してTPNは有用な手段であると考えられた。

本稿において開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 阪上順一, 片岡慶正, 保田宏明, 十亀義生, 加藤隆介, 土井俊文, 三宅隼人, 諏訪兼敏, 提中克幸, 高田智規, 小山友季, 竹村圭祐, 澤井裕貴, 伊藤義人. 妊娠にかかわる膵炎. 胆と膵 2019; 40: 1255-1262.
- 2) 武田和憲. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改訂案. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 27-34.
- 3) 長尾健, 斎藤圭介, 山中美智子. 妊娠中に増悪した高脂血症により急性膵炎を発症した1例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2020; 56: 158-161.
- 4) 佐倉考信, 清水一好, 廣井一正, 鈴木聡, 林真雄, 賀来隆治, 森松博史. 高トリグリセリド血症起因性急性膵炎にLDL (low density lipoprotein) 吸着療法が奏功した妊婦の1例. 日本集中治療医学会雑誌 2017; 24: 26-30.
- 5) Rosenberg V, Rudick J, Robbiou M, Dreiling D. Pancreatic exocrine secretion during and after pregnancy. Ann Surg 1975; 181: 47-50.
- 6) 急性膵炎診療ガイドライン2015改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 第4版. 東京: 金原出版, 2015: 47-129.
- 7) Ducarme G, Chatel P, Alves A, Hammel P, Luton D. Management of necrotizing pancreatitis in the third trimester of pregnancy. Archives Gynecology and Obstetrics 2009; 279: 561-563.
- 8) 高井敏昭, 長山正義, 奥野匡宥, 須加野誠治, 山本嘉治, 梅山馨. 妊娠時の急性膵炎に対する完全静脈栄養の経験. 日臨外医会誌 1991; 52: 1776-1781.
- 9) Theilla M, Lawinski M, Cohen J, Hadar E, Kagan I, Perkewick M, Singer P. Safety of home parenteral nutrition during pregnancy. Clinical Nutrition 2017; 36: 288-292.
- 10) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会. 日本人の食事摂取基準 2020年版. 厚生労働省. 2020, <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>. [2022.02.10]
- 11) 新井由季, 玉田喜一, 松原茂樹. 高カロリー輸液と妊婦. 周産期医学 2008; 38: 1565-1569.
- 12) 椎名美知子, 茨木さつき, 長谷部忠史, 篠原未来, 中川温美, 早田邦康. 妊娠中の難治性再発性膵炎の栄養管理一症例報告一. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2015; 30: 976-979.
- 13) 吉田瑞穂, 熊澤一真, 矢野肇子, 福井花央, 山下聡美, 萬もえ, 塚原沙耶, 政廣聡子, 沖本直輝, 立石洋子, 多田克彦. 産科管理入院患者における peripherally inserted central catheter (PICC) 挿入日数, 合併症の検討. 現代産婦人科 2018; 67: 31-35.

【連絡先】

豊田祐里子
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婦人科
〒737-0023 広島県呉市青山町3番1号
電話: 0823-22-3111 FAX: 0823-21-0478
E-mail: yu03.lalalala@gmail.com

審査腹腔鏡が有用であった虫垂原発goblet cell adenocarcinomaの卵巣転移の1例

村田 卓也・藤原 道久・太田 博明・本郷 淳司

川崎医科大学 産婦人科学2

A case of appendiceal goblet cell adenocarcinoma secondary to ovarian metastasis diagnosed by laparoscopic surgery

Takuya Murata・Michihisa Fujiwara・Hiroaki Ota・Atsushi Hongo

Department of Obstetrics and Gynecology 2, Kawasaki Medical School

虫垂がんは腹膜播種をきたすことがあり、ときに卵巣がんとの鑑別が困難である。卵巣がんと診断され開腹されてはじめて虫垂がんが見つかることも少なからず報告されている。症例は42歳、主訴は胃部不快感と圧迫感にて近医を受診し、単純CTにより腹膜播種を伴った卵巣がんと診断された。そのため当施設の産婦人科に紹介され、腹部骨盤造影CT、骨盤造影MRI、PET-CTを行ったが、虫垂がんの卵巣転移なのか卵巣がんの虫垂転移なのか鑑別が困難であった。そのため当施設外科と共同で審査腹腔鏡を行い、切除虫垂からgoblet cell adenocarcinomaが見つかり、虫垂がんの卵巣転移であることが明らかとなり、腹腔鏡手術（腹腔鏡下右付属器摘除術、虫垂切除術、盲腸部分切除術、大網部分切除術）にてすみやかに術後抗がん剤治療に入った。FOLFOX治療にBevacizumabを併用した治療が奏功しており、現在治療を継続中である。

Appendiceal cancer features peritoneal dissemination; therefore, it is difficult to diagnose correctly preoperatively. A 42-year-old woman visited her doctor with complaints of stomach discomfort and tightness. Computed tomography (CT) revealed ovarian cancer for which she was referred to our hospital. Pelvic magnetic resonance imaging, contrast-enhanced CT, and positron emission tomography-CT performed at our hospital revealed both ovarian and appendiceal cancer. However, we could not identify the origin of either cancer. A diagnostic laparoscopic surgery was performed followed by a histopathological examination of the lesion that revealed an appendiceal goblet adenocarcinoma. This finding confirmed the metastatic nature of the primary ovarian tumor. Therefore, we performed right salpingo-oophorectomy, appendectomy, partial cecal resection, and partial omentectomy. After the diagnostic laparoscopic surgery, she started chemotherapy (FOLFOX + bevacizumab), which was effective and continues till today.

キーワード：審査腹腔鏡，虫垂がん，卵巣転移

Key words：diagnostic laparoscopic operation, appendiceal cancer, ovarian metastasis

緒 言

虫垂がんは大腸がん手術症例では約0.2%の頻度であるまれな疾患である¹⁾。腹膜播種をきたすことが多く、その場合stageIVa期となり予後不良である²⁾。解剖学的に近い位置にあることから卵巣がんとの鑑別が困難な場合があり、両方に腫瘍を認めた場合はどちらが原発であるのかを術前に決定することは困難である。今回我々は、当初単純CTにて腹膜播種を伴った卵巣がんを診断され、婦人科紹介となり、画像検査にて虫垂にも腫瘍を認め、審査腹腔鏡を行い、術中病理診断で虫垂がんを診断され、審査腹腔鏡が術式決定に有用であった虫垂原発goblet cell adenocarcinomaの卵巣転移の1例を経験したので報告する。

症 例

42歳，8妊3産。既往歴として抗リン脂質抗体症候群がある。家族歴は父方の祖父に胃がんがあった。約1か月前から食後の胃部不快感，圧迫感にて前医の内科を受診した。CEA 12.3 ng/mLと高値であったが，上部消化管内視鏡検査にて異常を認めなかった。腹部単純CTにて右卵巣の不整を認め，腹膜播種の疑いのため当科紹介初診となった。

内診では右付属器の可動性がやや不良であり，軽度の圧痛を認めた。超音波検査にて5×4 cmの卵巣腫大を認めた（図1a）。骨盤造影MRIでは右卵巣に腫瘍（図1b）および多発性腹膜播種の所見であった。腹部骨盤造影CTにて右卵巣がんの診断であったが，虫垂も腫大し造影されており，虫垂がんの可能性も指摘された（図1cと図2a）。リンパ節転移や遠隔転移は認めな

かった。また、PET-CTにおいても同様の所見であり（図1dと図2b）、腫瘍サイズでは卵巢腫瘍の方が虫垂腫瘍より大きかったものの、原発が卵巢なのか虫垂なのか、あるいは両方が原発である衝突がんなのかははっきりしなかった。

下部内視鏡検査を行ったが、虫垂開口部には腫瘍性粘膜は認めず、生検を行ったが結果はGroup 1であった。腫瘍マーカーは、CA125 74.4 U/mL, CEA 31.7 ng/mL

と高値を示したが、CA19-9 < 5.0 U/mL, HE4 32.2 pmol/Lと上昇を認めなかった。このため、審査腹腔鏡を実施する方針とした。オープン法で臍部に5 mmのポートを挿入し腹腔内を観察したところ、右卵巢腫瘍と血性腹水を認めた。右卵巢腫瘍の肉眼所見は表面不整で嚢胞を伴った結節状であり、大きさは過るみ大であった。また、壁側腹膜、大網、腸間膜に多数の結節性播種病変を認めた。下腹部正中および左に5 mmのポートを

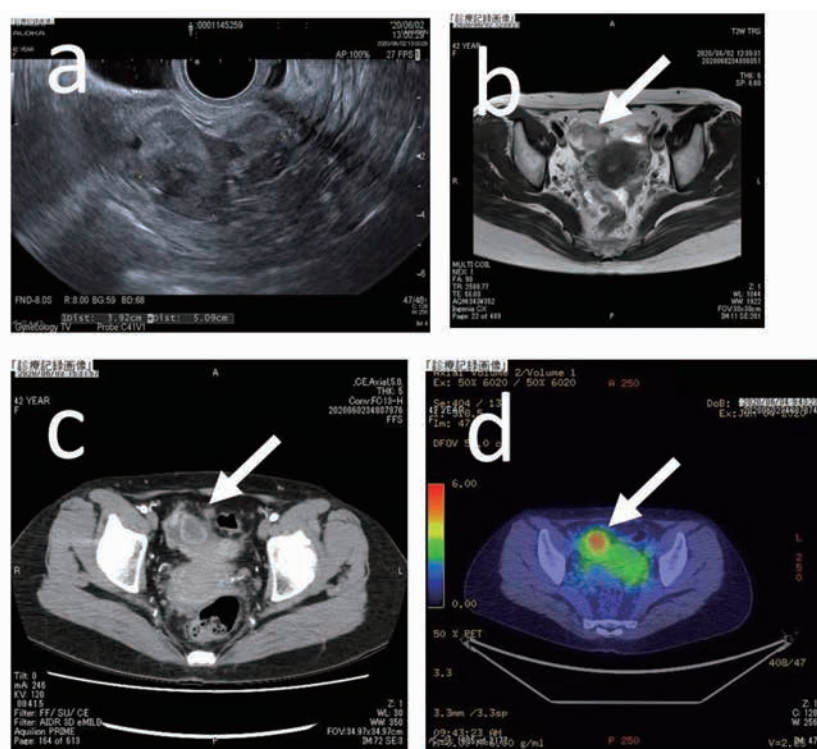


図1 卵巢転移の画像検査結果

- a 経膈超音波像 39×51mmの右卵巢がんが描出されている。
- b 骨盤MRI T2強調 30mm大の多嚢胞性腫瘍を示す右卵巢（矢印）。
- c 腹部骨盤造影CT 造影された右卵巢がん（矢印）。
- d PET-CT 右卵巢がんへの集積を認める（矢印）。

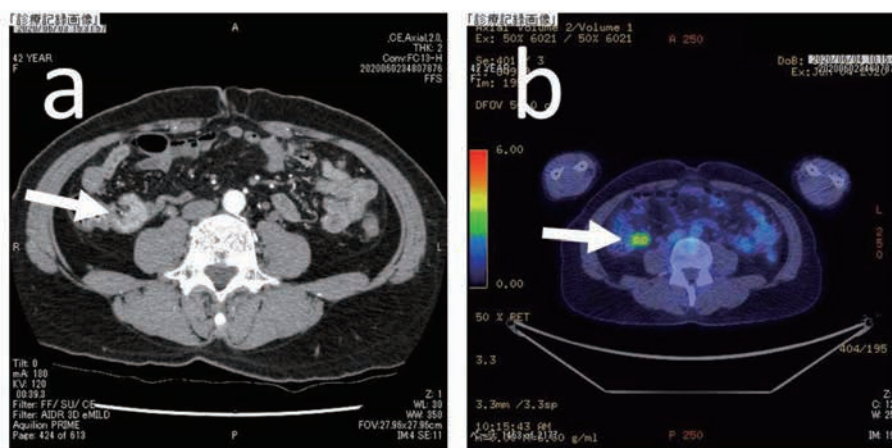


図2 虫垂がんの画像検査結果

- a 腹部骨盤造影CT 造影された原発性虫垂がん（矢印）。
- b PET-CT 虫垂がんの集積（矢印）。

挿入し、小腸を頭側に展開すると、回盲部が露出され、多結節状に腫大した虫垂を認めた。右下腹部に5 mmのポート留置を1ヵ所追加し、外科医師のもと、虫垂切除および盲腸部分切除術が行われた。また、腹膜の結節病変を生検し、共に迅速組織診に提出した。その結果、虫垂原発のgoblet cell adenocarcinomaの病理診断であり、結節病変はそのうちの低分化型adenocarcinomaであった。卵巣は転移の可能性が高くなったため、腹腔鏡下手術を続行し、右付属器摘除術を行った。左付属器は腸管

と癒着しており肉眼的に異常を認めなかったため切除を行わなかった。その後、大網部分切除を追加し手術を終了した。術式としては、腹腔鏡下右付属器摘除術、虫垂切除術、盲腸部分切除術、大網部分切除術を行った。手術時間3時間8分、出血量は血性腹水を含めて50 mLであった。術後の永久病理標本にて、免疫染色CDX2陽性、MUC2陽性の腫瘍細胞が認められ、high gradeの低分化型腺がんの充実性成分が主体であり、high gradeのgoblet cell adenocarcinomaの成分とlow gradeの杯細胞

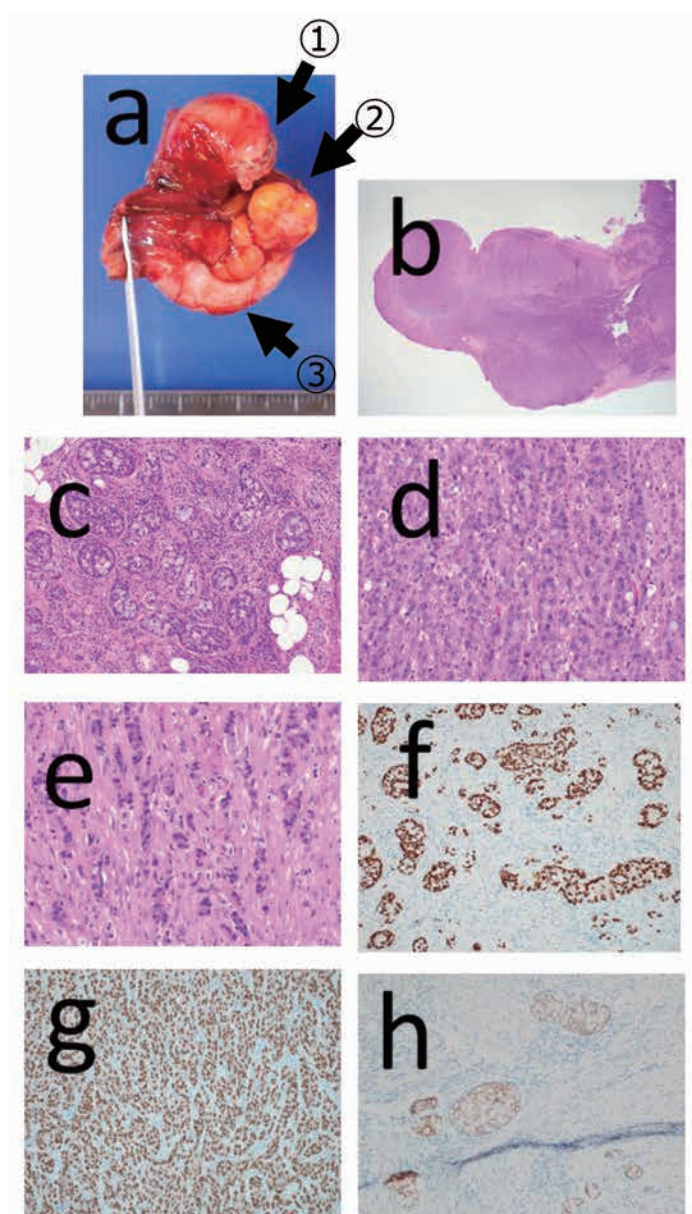


図3 虫垂がんの病理写真

- a 原発性虫垂がんのマクロ病理写真 虫垂が輪状に変形している ①矢印：盲腸の切除部
 ②矢印：虫垂先端部の結節状病変 ③矢印：虫垂
 b 虫垂がんの先端の結節部のHE染色 (×4)
 c 杯細胞様粘液細胞からなる胞巣形成 (Low gradeの部分) (×40)
 d 腫瘍のHE染色 低分化型腺がん (高異型度) からなる充実性増殖巣 (×100)
 e 腫瘍のHE染色 Signet ring cell carcinomanの高異型度の部分 (×100)
 f CDX2の免疫染色 杯細胞様腫瘍が染色されている (×40)
 g CDX2の免疫染色 低分化型腺がんの腫瘍細胞はびまん性に染色されている (×40)
 h MUC2の免疫染色 杯細胞部分が染色されている (×100)

様粘液細胞からなる胞巣形成が認められた虫垂原発の虫垂がんと診断された(図3)。右卵巢は虫垂がんの成分と同様の腫瘍細胞が充実性に浸潤増殖し、胚細胞型異型細胞も混在しており、虫垂がんの転移と考えられた(図4)。また、腹水細胞診はclassV, carcinomaの診断であった。図5に審査腹腔鏡の術中画像を示す。切除虫垂を把持鉗子にて把持しており、画面左に右卵巢腫瘍が認められる。術後20日目からFOLFOXの化学療法を開始

し、3コース目からFOLFOXにBevacizumabを加えた抗がん剤2剤併用療法を実施し、奏功しており、現在治療継続中である。

考 案

原発性虫垂がんは術前に診断することはむずかしく、正診率が14.7%から22.2%と低率であったと報告されている³⁾。下部消化管内視鏡検査において異常を認めてい

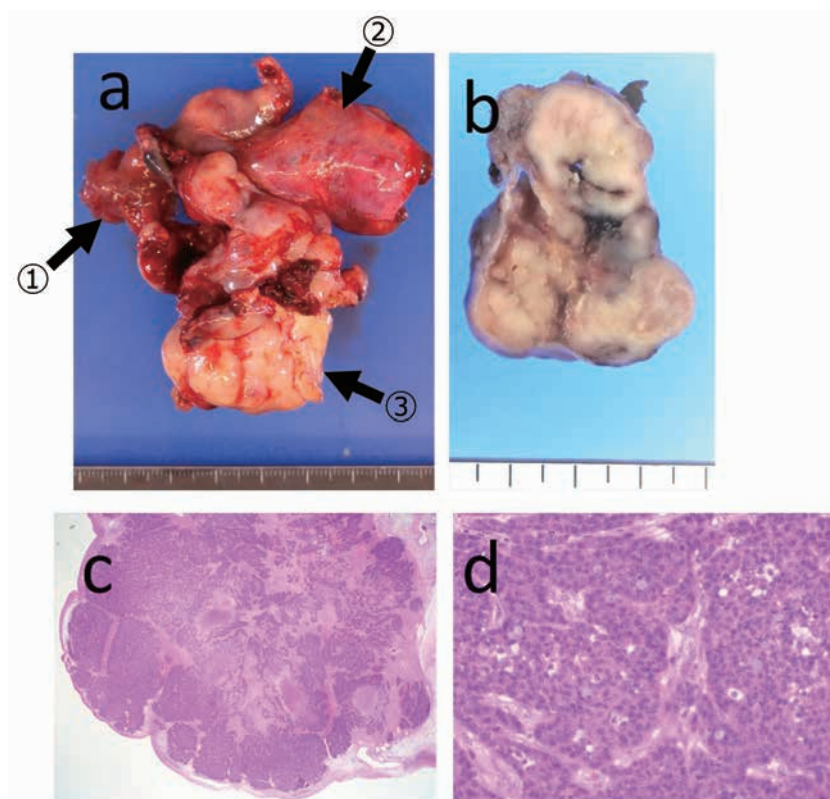


図4 卵巢転移の病理写真

- a 摘出右卵巢のマクロ病理写真 ①矢印：卵管采 ②矢印：卵管と卵巢固有索 ③矢印：卵巢腫瘍
- b aのホルマリン固定標本 断面より充実性の腫瘍であることがわかる
- c 右卵巢腫瘍のHE染色 ヘマトキシリン好性の島状の腫瘍が認められる(×4)
- d 右卵巢転移巣のHE染色 充実性低分化型腺がんの成分からなる(×100)

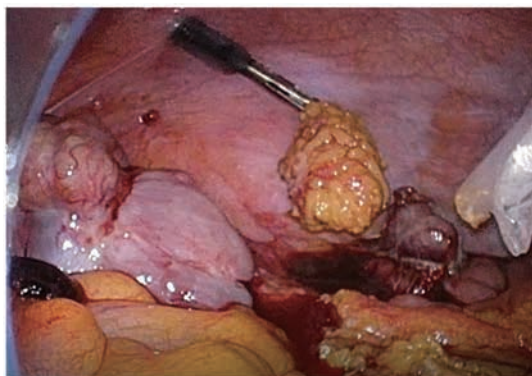


図5 審査腹腔鏡手術画像

画面中央に把持鉗子にて把持された切除虫垂、画面左に右卵巢腫瘍が認められる

でも生検により確定診断に至ったのは、31.5%にすぎなかったとの報告もあり、術前に確定診断することは簡単ではない^{3) 4)}。

卵巣がんの虫垂転移に関する報告では、2006年に米国MDアンダーソン大学のグループがstage I, II期の卵巣がん57例について後方視的に解析した結果が報告されている。それによると、全例で虫垂への転移を認めず、虫垂切除に伴う合併症を認めなかったもののルーチンでの卵巣がん手術における虫垂切除の必要性を否定している⁵⁾。一方、トルコのグループは285例の上皮性卵巣がんについて虫垂切除を行い、37%に虫垂転移を認め、stage I, II期に限ると、4.9%に虫垂転移を認め、アップステージとなり、卵巣がん手術における虫垂切除の必要性を主張している⁶⁾。本邦では、大久保らが上皮性卵巣がん86例のうち10例(12%)において病理学的虫垂転移を認めたと報告しており、組織型の内訳は漿液性腺がん5例、類内膜腺がん3例、明細胞腺がん2例であり、粘液性腺がん以外の組織型において虫垂転移を高率に認めた。そして7例(8%)は肉眼的には虫垂に異常を認めないoccult metastasisであり、また虫垂切除による合併症は認めなかったことから、卵巣がん手術では肉眼的に転移を認めない症例でも虫垂切除の必要性を主張している⁷⁾。

腹膜播種については、卵巣がん、虫垂がんともに頻度が高く、その存在は鑑別診断には有用ではないが、治療方針を決定する上では重要な所見となる。卵巣がんであれば完全切除(R0)を目指した減量手術の方針となるが、虫垂がんでは、腹膜播種の存在はstage IV期となる。全身化学療法の適応となり、播種を伴う卵巣がんと虫垂がんでは治療方針が大きく異なる^{4) 8)}。そのため、診断をつけるための審査腹腔鏡が極めて有用なものとなる。本症例では、虫垂がんの卵巣転移であることが判明し、卵巣に対する手術は患側の付属器摘除術のみとし、低侵襲手術で終了し、すみやかに化学療法への移行を可能とした。

虫垂がんの全身化学療法の抗がん剤の選択については、虫垂がんが希少がんであるため臨床試験がこれまでに行われていないためNational Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines, VER3.0, 2021) のガイドラインにおいても大腸がん治療に準じて行うことが推奨されている⁸⁾。本症例においては、腹膜播種と卵巣転移があり、intensive therapyに適していたためmFOLFOX6 (Oxaliplatin 85 mg/m², LEV OFOLINATE 200 mg/m², 5-FU 2400 mg/m²) 療法にBevacizumabを加えた多剤併用療法が選択され実施された^{8) 9)}。

卵巣がんの虫垂転移であるのか虫垂がんの卵巣転移であるのか鑑別が困難であり審査腹腔鏡が診断にきわめて有用であった虫垂がんgoblet cell adenocarcinomaの1例

を経験した。虫垂と卵巣にがんが疑われる病変がある場合は、積極的に審査腹腔鏡を行い、確定診断をつけ、方針を決定することが重要である。

文 献

- 1) 小澤平太, 固武健二郎, 松井孝至. 虫垂悪性腫瘍の統計データ—大腸癌全国登録と病理剖検輯報から—, 大腸癌Frontier 2012; 5: 150-153.
- 2) Reid MD, Basturk O, Shaib WL, Xue Y, Balci S, Choi HJ, Akkas G, Memis B, Robinson BS, El-Rayes BF, Staley CA, Winer JH, Russell MC, Knight JH, Goodman M, Krasinskas AM, Adsay V. Adenocarcinoma ex-goblet cell carcinoid (appendiceal-type crypt cell adenocarcinoma) is a morphologically distinct entity with highly aggressive behavior and frequent association with peritoneal/intra-abdominal dissemination: an analysis of 77 cases. Modern Pathology 2016; 29: 1243-1253.
- 3) 及川芳徳, 梅谷直亨, 田村徳康. 原発性虫垂癌 10例の検討. 日本大腸肛門病会誌 2015; 68: 403-408.
- 4) Hoehn RS, Rieser CJ, Choudry MH, Melnitchouk N, Hechtman J, Bahary N. Current management of appendiceal neoplasms. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2021; 41: 1-15.
- 5) Ramirez PT, Slomovitz BM, McQuinn L, Levenback C, Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006; 103: 888-890.
- 6) Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, Yuce K, Usubutun A, Kucukali T. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? Obstet Gynecol 2005; 105: 719-724.
- 7) 大久保理恵, 吉岡恵美, 中塚伸一, 宮城香乃子, 村上淳子, 塩見真由, 桑鶴知一郎, 浦上希吏, 中川美生, 鶴田智彦, 田島里奈, 堀謙輔, 伊藤公彦. 卵巣悪性腫瘍における虫垂切除の意義に関する後方視的検討. 第53回日本癌治療学会ワークショップ. http://archive.jsco.or.jp/detail.php?sess_id=5694. [2022.03.09].
- 8) NCCN guideline VER3 2021 Colon Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. [2022.03.09].
- 9) 大腸癌研究会, 大腸癌治療ガイドライン2019年版. <http://www.jsccr.jp/guideline/2019/cq.html#cq7>. [2022.03.09].

【連絡先】

村田 卓也

川崎医科大学産婦人科学 2

〒700-8505 岡山市北区中山下 2-6-1

電話：086-225-2111 FAX：086-232-8343

E-mail：tmurata@med.kawasaki-m.ac.jp

ジノプロストン腔内留置製剤（プロウベス[®]）投与による分娩誘発症例の検討

宮岡 愛¹⁾・卜部 理恵¹⁾・伊勢田侑鼓²⁾・榎園 優香¹⁾
日比野佑美³⁾・勝部 泰裕¹⁾・藤原 久也¹⁾

1) 中国労災病院 産婦人科

2) 県立広島病院 産婦人科

3) 独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 婦人科

Administration of the dinoprostone intravaginal delivery system (PROPESS vaginal inserts[®]) for labor induction

Ai Miyaoka¹⁾・Rie Urabe¹⁾・Yuko Iseda²⁾・Yuka Enokizono¹⁾
Yumi Hibino³⁾・Yasuhiro Katsube¹⁾・Hisaya Fujiwara¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima Prefectural Hospital

3) Department of Gynecologic oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

子宮頸管熟化不全の新しい治療薬として、2020年4月にジノプロストン（PGE₂）腔内留置製剤（商品名：プロウベス[®]腔用剤10mg、以下プロウベス）の使用が始まり、その有用性について検討した。

当院で2020年7月から2021年3月までにPGE₂経腔製剤を投与し分娩誘発を行った症例を対象とし、誘発開始から分娩に至るまでに要した処置や時間、出生児の状態について後方視的に検討した。

2020年7月から2021年3月までの総分娩数は272件、そのうち既往帝王切開後妊娠や骨盤位等で選択的帝王切開術を施行した以外の分娩数は195件、分娩誘発を行った症例は57件、PGE₂経腔製剤の投与を行ったのは29件であった。29件の妊娠週数の平均値は39週4日（37週2日～41週2日）、母体年齢の平均値は31.0歳（23～40歳）、経産回数の中央値は0（0～2経産）、経腔分娩に至った割合は66%（初産婦44%、経産婦92%）、経腔分娩に至った19症例中17症例はPGE₂経腔製剤の投与のみで、2症例はPGE₂錠内服とオキシトシンの投与を必要とした。また、誘発開始から児娩出までに要した時間の中央値は10時間7分であった。プロウベス投与中に胎児機能不全を認めた症例は全体の20%で、緊急帝王切開術施行の原因として最も多く50%を占めた。また、出生児のApgar scoreの中央値は8/9（1分値/5分値）、臍動脈血pHの平均値は7.278であった。

児の状態に異常はなく、今後症例数を増やし、より効果的な使用方法についての検討が必要である。

We investigated the usefulness of a controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS vaginal inserts[®]), which was introduced in Japan in April 2020, as a novel therapeutic agent in women with incomplete cervical maturation.

We retrospectively investigated women who received PROPESS at our hospital between July 2020 and March 2021 for labor induction. We focused on the procedure and time required between the commencement of induction and delivery and also evaluated the condition of the newborn. Between July 2020 and March 2021, the total number of deliveries was 272, of which 195 were delivered, except for women who were pregnant after previous cesarean delivery or those with a breech presentation, who underwent elective cesarean delivery. We induced labor in 57 patients, and the PROPESS insert was introduced in 29 women. The vaginal delivery rate was 66% (primipara: 44%, multipara: 92%). Fetal distress was observed in 20% of all patients during PROPESS administration. The mean 1- and 5-min Apgar scores were 8 and 9, respectively, and the mean umbilical cord arterial blood pH was 7.278.

The newborns showed no abnormalities. Accumulation of a greater number of cases is warranted to determine more effective methods for labor induction in future.

キーワード：ジノプロストン腔内留置製剤、分娩誘発、子宮頸管熟化剤

Key words: controlled-release dinoprostone vaginal delivery system, induction of labor, cervical ripening agents

緒 言

子宮頸管熟化不全治療として、米国産婦人科学会のガ

イドラインではプロスタグランジン（PG）の経腔投与が標準的な方法として位置づけられている¹⁾。しかし、日本においては治療薬としてのPG経腔製剤はなく、

2020年4月に新しい子宮頸管熟化促進方法として、ジノプロストン（PGE₂）腔内留置製剤（商品名：プロウペス[®]腔用剤10mg，以下プロウペス）の使用が始まった。当院でプロウペスを使用し分娩誘発を行った症例において、その有用性と安全性を検討した。

方 法

2020年7月から2021年3月までの間に当科でプロウペスを用いて分娩誘発を行った症例を対象とし、診療録から後方視的に検討を行った。また、本研究は診療録より情報を抽出し解析を行う研究で、介入および侵襲を伴わないものであり、中国労災病院の倫理委員会の承認を受けている。同期間の総分娩数272件中既往帝切後妊娠や骨盤位等で選択的帝王切開術を施行した以外の分娩数は195件、この中で分娩誘発を行った症例は57件であった。①妊娠週数37週0日以降，②頸管熟化不十分症例（Bishop Score 6点以下），③患者の同意が得られた3条件を満たす29症例を対象とし，プロウペスを用いて分娩誘発を行った。除外基準としては，すでに分娩開始している場合，メトロイリントルやオキシトシンなどを投与中の場合，子宮筋層の切開を伴う手術歴又は子宮破裂の既往歴のある場合，胎児機能不全がある場合，経腔分娩が禁忌となる場合（前置胎盤など）とした。また，同時期に従来の方法で誘発分娩を行った28症例は，すでに頸管熟化が得られている症例が17件，子宮内胎児発育遅延のため誘発を行った症例が2件，残りの9件は誘発開始時にCTG Level 2の範囲内であるが基線細変動の減少や軽度変動一過性徐脈等のモニター異常を認めていた症例であり，結果の抽出時に比較対象とするのは不適切と考えた。

母体背景を表1に示した。妊娠週数は37週2日～41週2日（平均値：39週4日），母体年齢は23～40歳（平均値：31.0歳），経産回数は0～2経産（中央値：0），初産婦16件，経産婦13件。年齢の区分は，若年妊娠（20歳未満），高齢妊娠（初産婦は35歳以上，経産婦は40歳以上）で分類した。主な誘発理由は，過期妊娠の予防が最

多で20件，巨大児疑い4件，前期破水3件，妊娠高血圧症候群2件であった。

プロウペス投与前に少なくとも30分間CTGモニタリングを実施し，胎児機能不全や陣痛を示唆する子宮収縮を認めないことを確認後，投与を開始した。プロウペス投与開始後は30分臥位で安静とし，CTGモニタリングを継続し最長12時間まで投与した。

評価項目は，①経腔分娩に至った症例の割合，②頸管熟化成功率（頸管熟化成功を，投与後12時間以内にBishopスコアが7点以上または経腔分娩に至った場合と定義した），③陣痛発来率，④誘発開始から分娩までに要した時間，⑤有害事象，⑥出生児の状態とした。

結 果

1. 分娩転帰（図1）

経腔分娩の症例は29件中19件と全体の66%，初産婦では16件中7件の44%，経産婦では13件中12件の92%であり，初産婦と比べて経産婦で誘発成功率が高かった。緊急帝王切開を行った10件の適応は胎児機能不全が5件と最も多く半数を占めており，次に分娩停止が4件，高血圧緊急症が1件であった。

プロウペス投与後，陣痛発来や新たな破水で抜去した症例は9件であり，その後9件全例が経腔分娩に至った（陣痛発来のため抜去：7件，新たな破水で抜去：2件）。一方，陣痛発来することなく投与時間の限界のため抜去した12件は，経腔分娩が6件（プロウペス抜去後，4件は自然に陣痛発来し経腔分娩に至り，2件はPGE₂錠内服とオキシトシンの投与を要した），帝王切開が6件と誘発成功率が50%となった。NRFSのため抜去した症例は5件であり，うち4件は帝王切開を施行，1件は経腔分娩となった。また，プロウペス投与後自然落下に至った症例は3件であり，その後3件とも経腔分娩に至った。自然落下の原因として，1件は内診時に誤って取り出し用紐を牽引したことにより起因したため，以降の内診では取り出し用紐を誤って牽引しないよう周知徹底することを対策とし以後の落下を防げた。また，残り2

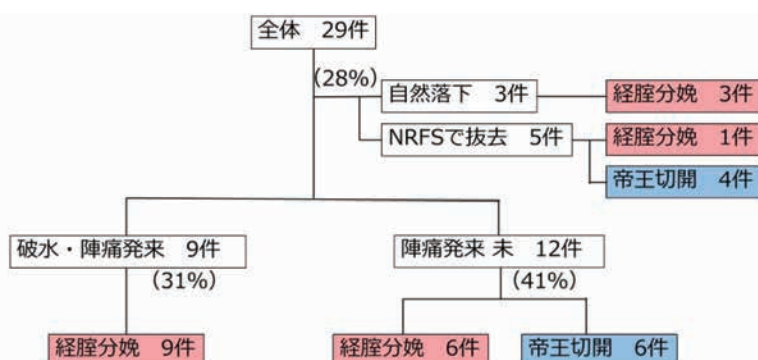


図1 分娩転帰

件は排泄時に誤って落下したものであり、取り出し用紐を腔外に出し過ぎないことを対策とした。

プロウベス抜去後に従来の誘発方法と併用した症例は6件であり、3件が機械的頸管熟化を要し、他の3件が子宮収縮薬を要した。

2. プロウベスの有効性

2-1. 子宮頸管熟化成功率

投与開始時、抜去時のBishop scoreの中央値はそれぞれ2点、4点であった。投与後12時間以内にBishopスコアが7点以上または経腔分娩に至り頸管熟化が得られた症例の割合は、29件中12件で41%、初産婦では16件中6件で37%、経産婦では13件中6件で46%であった。ま

た、頸管熟化が得られた上記12件のうち、11件は経腔分娩に至った。

2-2. 陣痛発来率

プロウベス投与中に陣痛発来した症例は、29件中11件（初産婦6件、経産婦5件）で37.9%、プロウベス投与開始から陣痛発来までの時間の中央値は6時間25分であった。

2-3. 誘発開始から分娩に至るまでの時間

誘発開始から分娩に至るまでの時間の全体の中央値は10時間7分で、そのうち、経腔分娩に至った初産婦の中央値は8時間12分、経産婦の中央値は10時間6分、帝王切開を要した症例の中央値は9時間24分であった。初産婦・経産婦、経腔分娩・帝王切開を合わせ全体の65.5%（29件中19件）が入院当日中に分娩となった。

表1 母体背景

項目		n = 29	%
年齢	20-34	24	82.8
	35-40	4	13.8
	>40	1	3.4
経産(回)	0	16	55.2
	1	10	34.5
	≥2	3	10.3
分娩誘発の理由	過期妊娠予防	20	69
	巨大児疑い	4	13.8
	前期破水	3	10.3
	妊娠高血圧症候群	2	6.9

3. 有害事象

過強陣痛、臨床的絨毛膜羊膜炎は0件、胎児機能不全は29件中5件であった。出現した胎児徐脈の詳細を表2に示した。胎児機能不全に至った5件中4件が帝王切開での出生となったが、出生した児はいずれも特別な蘇生を要さなかった。

4. 出生児の状態

1分値 6点以下の新生児仮死は0件で、蘇生を要し

表2 胎児機能不全を来した症例

SPD: 高度遷延一過性徐脈

SLD: 高度遅発一過性徐脈

胎児徐脈の詳細

- ・症例1 回復に3分を要す基線130bpmから最下点60bpmまでの高度遷延一過性徐脈
- ・症例2 基線130bpmから最下点80bpmまでの高度遅発一過性徐脈
- ・症例3 基線140bpmから最下点100bpmまでの高度遅発一過性徐脈
- ・症例4 回復に7分を要す基線140bpmから最下点60bpmまでの高度遷延一過性徐脈
- ・症例5 基線155bpmから最下点140bpmまでの高度遅発一過性徐脈

	誘発開始週数	誘発理由	初産/経産	出現した胎児徐脈	CTG Level分類	徐脈の出現から児娩出までの時間	分娩転帰	児のApgar score (1/5分値)	臍帯動脈血pH
症例1	39週2日	前期破水	初産	SPD	4	2時間28分	帝王切開	8/9	7.339
症例2	40週4日	過期産予防	初産	SLD	3	3時間52分	帝王切開	9/10	7.445
症例3	37週5日	巨大児	初産	SLD	3	2時間28分	帝王切開	8/9	7.351
症例4	40週4日	過期産予防	初産	SPD	4	1時間42分	帝王切開	8/10	7.282
症例5	40週1日	過期産予防	初産	SLD	4	2時間29分	経腔分娩	8/9	7.305

表3 児の蘇生を要した症例の詳細

	分娩週数	誘発理由	初産/経産	抜去から児娩出まで	胎児徐脈の有無	分娩転帰	児のApgar score (1/5分値)	要した処置
症例6	40週2日	過期産予防	経産	6時間45分	無	経腔分娩	7/9	酸素投与
症例7	40週1日	過期産予防	経産	4時間39分	高度遅発一過性徐脈	帝王切開	7/10	酸素投与
症例8	38週6日	巨大児	経産	2時間46分	無	経腔分娩	8/9	CPAP

た症例は29件中3件であり、その詳細を表3に示した。それらはいずれもプロウペス抜去後に陣痛発来し分娩に至った症例であり、児に重篤な合併症は生じなかった。

考 案

プロウペスは、ジノプロストンを含有する親水性ポリマーと取り出し用の紐から成り、ジノプロストンを持続的に放出することで子宮頸管の熟化を促す腔内留置製剤である。ジノプロストンによるコアグネーゼ活性が上昇しコラーゲン繊維の分解が促進され、伸展刺激などに伴うヒアルロン酸の増加と相互に影響し子宮頸管の熟化が進行する。従来本邦で使用されていた分娩誘発法であるPGE₂経口投与やPGF_{2α}またはオキシトシンの点滴静注に比べて投与薬剤の血中濃度よりも妊娠子宮局所の濃度が上昇すると考えられることから、より自然な分娩発来に近い投与法であるとされている²⁾。米国産婦人科学会のガイドラインにおいては、PGE₂経腔製剤は頸管熟化不全症例の分娩誘発において推奨度Level Aで推奨されており¹⁾、本邦でも2020年4月にジノプロストン(PGE₂)腔内留置製剤の使用が始まった。

分娩誘発の成功率は頸管熟化の状態に依存しており、頸管熟化の状態が不良であると帝王切開率が上昇することが前方視的コホート研究で示されている³⁾。また、子宮頸管熟化が不良な例においてオキシトシンの単独使用での分娩誘発は経腔分娩不成功の可能性が高まるとされており⁴⁾、誘発分娩の成功には子宮頸管の熟化が必須と言える。当院での検討でも、投与後12時間以内に子宮頸管熟化が得られた12症例中11症例が経腔分娩に至っており、プロウペスの使用により子宮頸管熟化が得られたことが分娩誘発の成功に寄与していることが示唆された。また、本検討では入院当日に分娩に至った症例の割合は全体の65.5% (29件中19件)と、分娩時間、入院期間の短縮につながる可能性が示唆された。

PGE₂の腔坐剤とFoleyカテーテルによる分娩誘発をRCTで検証したPROBAAT-P trialでは、両者の有効性に差はないと結論付けられている一方で、Foleyカテーテルの方が子宮筋の過剰刺激例がより少ないことも報告されている⁵⁾。本検討ではプロウペス投与中に頻収縮を来した症例はなかったが、プロウペスは頸管熟化作用のみでなく子宮収縮作用も持ち合わせているため、胎児心拍に影響のある頻収縮が多くなることが胎児機能不全の出現に影響していると考えられる。ただし、胎児機能不全が生じた場合も適切なタイミングでプロウペスを抜去することで安全に使用でき、本検討においても児へ重篤な合併症を生じた症例はなかった。

今後の可能性として、例えば誘発分娩開始時に既に破水をしている症例など、子宮頸管熟化が不十分であるが従来本邦で用いられてきたメトロイリント等の機械的

頸管熟化法を施行できない症例においても、プロウペスは子宮頸管熟化の選択肢を増やすことができたと言える。また、機械的頸管熟化法を施行した際の、臍帯下垂や物理的刺激による破水などのリスクも軽減できることが利点である。今後もさらに症例数を増やし、より効果的な使用方法について検討を重ねていきたい。

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) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics: ACOG Practice Bulletin No.107: induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114: 386-397.
- 2) Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, Tang Y. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labor. BJOG 2016; 123(3): 346-54.
- 3) Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, Akker AS, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstet Gynecol 2005; 105(4): 690-697.
- 4) Kelly AJ, Alfievic Z, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2009 (4): CD003246.
- 5) Jozwiak M, Rengerink KO, Eikelder ML, Pampus MG, Dijksterhuis MG, Post JA, Salm P, Scheepers HC, Schuitemaker N, Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp KW. Foley catheter or prostaglandinE2 inserts for induction of labor at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170(1): 137-45.

【連絡先】

宮岡 愛
中国労災病院産婦人科
〒737-0193 広島県呉市広多賀谷1丁目5-1
電話：0823-72-7171 FAX：0823-74-0371
E-mail：am10132786@gmail.com

第73回中国四国産科婦人科学会理事会議事録

理 事 会： 2021年9月18日（土） 10：50-12：05

於：WEB会議（ZOOM）

出 席 者： 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） 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）

（欠席者：原田 省，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：今回学術講演会ならびに総会を開催させていただくこととなり、ありがとうございます。昨年はコロナ禍で1年間延期とさせていただくこととなり、今回は現地開催でと準備を進めて参りましたが、残念ながらコロナが終息せず、急遽オンラインでの開催となりご迷惑をお掛けしました。一般演題には104演題の登録があり、特別講演は慶應義塾大学の青木先生に卵巣がんに関する講演をお願いしております。その他にも教育講演、ランチョンセミナーが計8件、指導医講習会、また教室員が企画しました、がんゲノム、死戦期帝王切開、災害医療といったシンポジウム、ワークショップもございますのでご聴講いただければと思います。どうか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2年度会員数および会費納入状況、令和3年度会費納入状況、会誌発行状況について報告があった。

質問等、特になし。

- 2) 増山会長より、本年度の学会賞（八木賞）に、三宅おおふくクリニック（岡山県）の宮木康成先生から応募があったことが報告された。

前田理事より、学術委員会にて厳正に審議され、全会一致で学会賞にふさわしいと決定した旨が報告された。

- 3) 増山会長より、令和3年度臨床公募研究に、岡山大学の松岡敬典先生より「進行・再発卵巣癌におけるPARP阻害剤維持療法に伴う副作用発症リスクの検討」に関する応募があったことが報告された。

前田理事より、学術委員会で慎重に検討した結果、研究内容についていくらか検討すべき事案があったこと。これらについて検討した上でbrush upしたものを、後日通信理事会で再度審議したうえで、助成につき最終決定することとなった旨が報告された。

質問等、特になし。

協議事項：

- 1) 令和2年度決算書

増山会長より指名を受け、鎌田幹事より令和2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、1,272名の会員より計6,360,000円の会費納入があった。機関誌収入の掲載料が2,608,914円であった。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、『現代産婦人

科』のオンライン投稿・査読システムの年間使用料として35万円と、オンライン化に伴う学会ホームページ改訂費用の15万円の計50万円を拠出した。小計が9,714,105円で、前年度繰越金と合わせて18,650,685円が収入合計となる。

支出の部は、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総会費の支出はなし。機関誌刊行費は6,957,989円。なお『現代産婦人科』のオンライン投稿・査読システムの年間利用料は投稿数60編で345,910円（税込）であったが、投稿数が不採録や審査中のものも含めると計86編あり、超過料金が発生している。学会賞は該当なし。2名の名誉会員を表彰した。公募研究助成金は該当なし。Plus One産婦人科セミナーは、同様に開催延期のため支出はなし。以上より小計が8,399,734円で、繰越金が10,250,951円であると説明がなされた。

江尻監事より監査報告があった。

そして令和2年度決算書は、全会一致で承認された。

2) 令和3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1,277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1,277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185万円を計上した。学術基金からの学術支援費は、学術講演会・総会の開催費支援の増額分である50万円、公募臨床研究支援費の増額分である70万円、『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、そして昨年の総会で承認された学会ホームページの全面改訂費用（スマホ対応）の120万円の計275万円を計上した。利息は昨年同様で策定した。小計が11,285,000円で、前年度繰越金と合わせて21,535,951円が収入合計である。支出の部については、総会費は令和元年度の総会で承認された通りに200万円とした。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390万円、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は投稿数60編として35万円を計上した。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。学会賞費は例年通り3万円とした。名誉会員表彰費は3名分計上した。管理費は例年通りとした。ホームページは学会ホームページの全面改訂費用（スマホ対応）120万円、およびサーバーレンタル料、メンテナンス料として15万円を計上し、計135万円とした。公募研究助成金は、令和元年度の総会で承認された通りに100万円とした。Plus One産婦人科セミナーは100万円を上限に予算を計上した。小計が12,470,000円で、予備費と合わせて21,535,951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

前田理事から、来年の第74回は高知大学が担当させていただき、2022年9月17、18日に高知市の高知県民文化ホール、ザ クラウンパレス新阪急高知での開催を予定し準備しています。プラスワンセミナーは南海トラフ地震を想定した災害救急でのトリアージ。指導医講習会、共通講習、領域講習のほか、教育講演として再生医療について企画しています。現地開催でお迎えできればと思いますとの挨拶があった。

第75回（2023年）担当の島根大学の京理事からは、開催地を松江にするか出雲にするかこれから検討しますとの挨拶があった。第76回（2024年）担当の徳島大学の岩佐理事、第77回（2025年）の担当に決定した山口大学の杉野理事からそれぞれ挨拶があった。

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。次期会長は前田理事に交代し、各役員の交代についても別紙の如くとなり、任期は2021年9月20日から2022年9月18日までとすることが報告された。

5) 名誉会員推薦について

増山会長から、徳島産科婦人科学会より苛原 稔先生の推薦があったことが報告された。

協議の結果、全会一致で苛原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

増山会長から、令和2年度はセミナーの開催がなかったことが報告された。

7) 学会ホームページの全面改訂（スマホ対応）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：会員からの学会ホームページへのアクセス向上のため、学会ホームページをスマホ対応にして全面改訂することにつき、昨年の本会および総会でご承認いただきました。そこで今回は、ホームページを運営している友野印刷株式会社からのリニューアル案を呈示いたします。見積金額は約112万円と昨年の本会資料として呈示いたしました。これからホームページ作成に取り掛かりますが、それに際してのご提案やご意見等ございましたら、事務局までメールや電話等でご連絡いただければと思います。WEB構築に反映させていただきますと存じます。

増山会長：特に意見が無いようでしたら、スマホ向けのホームページ改訂はこのまま進めさせていただければと思います。資料をお読みになり、もしも何か感じられる点、こうしたほうが良いのではという点がございましたら、ご連絡いただけたらと思います。

特に異議無く、原案通り承認された。

8) 医師・医学生以外からの本学会入会希望について

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：この1年間に、一般の方（医師・医学生以外）からの本学会への入会問い合わせが数件、事務局にございました。大きく分けて、①本学会活動に興味があり入会したい、②「現代産婦人科」に投稿したい、のいずれかでした。

①ですが、会則では第2条に、「中国四国9県の産科婦人科学会の会員であること」と記されています。また日産婦学会では、学生・初期研修医は各県の産科婦人科学会を通じての入会となっています。他科の医師の入会も同様かと存じます。しかし一般の方の入会については、日産婦ホームページにも記載がございません。もし助産師や薬剤師等で入会を希望された場合、事務局として今後どのように取り扱うべきかご意見を伺いたいです。

②ですが、中国四国で研修中の本学会非会員の産婦人科医師および他科の医師（病理医や内科医など）は、単年度会費を納入することで「現代産婦人科」への投稿が可能となっています。実際には筆頭著者の先生が支払われていることが多いようです。なお学生・初期研修医は、単年度会費の納入なしでの投稿が可能となっています。医師でない助産師、胚培養士、臨床心理士などから共著者として、あるいは筆頭著者として「現代産婦人科」への投稿を希望されることが今後あるかと思いますが、事務局の対応につきご意見を願います。なおこの場合、おそらくは資格維持のための論文投稿先として「現代産婦人科」を選ばれているのかと思われます。

①の本学会入会と②の単年度会費納入では若干意味合いが異なると思われますが、それぞれ先生方のご意見と、学会としての在り方をご検討いただければと思います。

杉野理事：会則通りに取り扱われたら良いと思います。「中国四国産科婦人科学会は中国四国9県の産科婦人科学会から成る」ことが会則に明記されています。また会員としては、「各県産科婦人科学会の会員が本会会員となる」とありますから、本会会員になりたいのであれば、まずは各県の産科婦人科学会員になっていただくということにされたら宜しいのではと思います。雑誌に投稿したいという件については、こちらも学術論文投稿規程にありますので、これに準じてされれば宜しいかと思います。

下屋理事：会則から行きますと「各県の産科婦人科学会」とありますので、地方学会の会員になれば中四の会員になれるということになるかと思います。ただ各県の学会によってコメディカルの人たちを含めるかどうか。病理の先生とかを入れるかどうかについては差がないと思いますが、そこは各地方学会の考えに委ねるのでよいのかどうかは一点。もう一点、学会誌に関しては産婦人科を中心に投稿される場合に、現時点ではその内容について問わないのですが、多職種の方が入ってきたときは雑誌によっては「out of field」で

rejectすることがあるかと思います。そこらあたりが例えば看護系であるとか、いわゆる産婦人科分野でないものについてどのように考えるか。投稿規程にはフィールドについて書かれていないので、内容を評価して×（バツ）というのは十分あるのですが、「out of field」で×というのはなかなかしづらいので、そのあたりを考えたほうがよいかと思いました。

杉野理事：下屋先生の一点目の職種が違う場合ですね。これは各県で入りたいと言われる方はいろいろおられると思います。この場合は、学会本部の意見を聞いてから決めているのではと思います。例えば山口県では助産婦はいませんが、医師でない方、研究等で産婦人科の仕事に関わるPh.D.が会員になってよいかという経験はあって、それは問題なかったと思います。だから個別の案件は本部と相談しながら各県で決めるというのが一番現実的かなと思っています。

増山会長：そうですね。日産婦の会員の中には産婦人科医でない方も結構おられます。何十人か、もうすこしおられたかと思いますが。そういった経緯で入会された方もそれなりにおられるかと思いますが。それは各県の対応で、そこで会員になられたら中四の会員になれるという、そこはルール通りということで良いでしょうか。

もう一つの、医師でない方、助産師や胚培養士、臨床心理士等からの投稿希望につきましてどうするかということですが、現在の投稿規程では「共著者を含め原則として本会の会員に限る」ということで、それ以外の「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。」という規程しかありませんので、助産師や胚培養士等を論文の共著者に入れるのはいかがいでしょうか。この規程通りにすると掲載できないことになるのでしょうか。

下屋理事：この共著者の方が地方部会の会員になればいいわけですね。杉野先生のご発言通りに地方部会が認めて中四の会員になっていれば、非医師でも名前を載せられることになります。そうすると共著者を希望する非医師の方には会員になってくださいということで対応するののも一つの方法のような気もしますが。

鎌田幹事：下屋理事からの「out of field」に関しては、共著者が中四の会員の産婦人科医であれば少ないのではと思われます。なお共著者でなく、筆頭著者で投稿される場合も今後はあるかと思われます。

増山会長：この投稿規程通りにいくのであれば、会員になっていただくことにしてそこにはコメディカルも含めるという形をとるのか。「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。」に医師だけでなくコメディカル等もここに書き加えるのかどうか。

杉野理事：費用としてはどう違いますか。つまり論文に載せたいだけなら会員になっておかないとならないということですね。単年度会費ですが、各県の産科婦人科学会会費と中国四国産科婦人科学会の会費と2つ必要になりますよね。投稿のための単年度会費だけでしたら、そちらの方が安くなりますよね。学会としては多くの論文を投稿してもらった方がいいし、それに関与した先生の業績にもなりますので、これは医師だけでなく、非会員でも単年度会費を払えば共著者になれるとしたほうが妥当かと思いますが。

増山会長：「医師名」というのを外して、「非会員を掲載する場合は」としてもよいかもしれません。

鎌田幹事：事務局からですが、ちなみに現時点では単年度会費のみを支払っていただいております。各県の産科婦人科学会への会費納入については関与していません。

下屋理事：この「非会員の医師名を掲載する場合は」というのはfirst authorを含むのですよね。

鎌田幹事：これまでは、初期研修医や中国四国の医療機関で研修中の医師については、非会員の医師が筆頭著者の投稿はあります。

下屋理事：そうですね。基本的には筆頭著者は医師を想定していると思われますが、私が懸念しているのは、看護系の方が単年度会費を払ってfirst authorとして単名で投稿してもOKということになりますと、先ほどの「out of field」な論文が投稿されてしまう可能性があるということです。

鎌田幹事：これまではないですが、看護師さんを筆頭にずらっと名前があって、最後に会員の産婦人科医が名前を連ねるといった論文も今後はあるかもしれません。

杉野理事：下屋先生のおっしゃるのは、これは中四産科婦人科学会の雑誌の内容とは違うということでrejectとなった場合に、せっかく5,000円払って投稿してきたのに可哀そうではないかということですね。

下屋理事：かわいそうということもありますけど、投稿規程にはその内容に関する項目がないですね。

杉野理事：それは仕方ないと思いますよ。投稿する権利として5,000円払って会員とならないといけなくて、そのあとは論文内容に対しての編集委員会の決定ということなので。内容的に産婦人科学会に合わないと審

査したということになりますから、仕方ないのではないのでしょうか。

下屋理事：それでいいのですが、通常の雑誌ですとreproduction fieldとか、投稿規程にある程度fieldの記載がありますよね。それが無いので、投稿があった場合にこれは「out of field」だといっても、なにがfieldなのか分からないのではないかと思った次第です。それを明記してコメディカルの人もどうぞとしておけば、編集の方でこれは「out of field」だといっても問題はないわけで。逆に投稿規程にそこを少し書き加えておいて、「どうぞ」というのがwelcomeではないかと思いました。

杉野理事：下屋先生のはあまりに細かすぎるので、そこは触らずに産科婦人科学会誌だから産婦人科関係でということではいいのではないのでしょうか。そこまで細かいことを考えるとときりが無いのではと思います。

下屋理事：ありがとうございます。自分でもそう思いながら話していましたが、事務局より出た議案の理由はそのあたりにあるのではと。逆にそこが不安になったので。

増山会長：それでは「非会員を掲載する場合は、単年度会費を事務局に納入する。」という形のままで、編集委員会で内容に齟齬がある場合にはrejectを決定するという流れで行きましようか。

下屋理事：私はそれでいいですが、JOGRで以前にそれで非常に困ることがあったので、看護系の投稿があったときに取り扱いに難渋したことがあったので、それを懸念したまでです。事務局から具体的な職種名があったので、そのような事案があったのかと思い、懸念をお伝えしたまでです。

増山会長：私が思うに基本的に本会会員がだれか必ず入っていることにはならないのでしょうか。「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。」なので、責任医師として本会会員がいるという認識でよいのでしょうか。非会員だけで投稿が来るということは基本的にないと考えてよいのでしょうか。

鎌田幹事：これまでに、そのようなことは無いです。

増山会長：本会会員が入っていることを前提に、「非会員を掲載する場合は、単年度会費を事務局に納入する。」とだけ改訂するというのでいかがでしょうか。

杉野理事：投稿規程の一行目に「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。」とあります。「ただし非会員を掲載する場合は、単年度会費を事務局に納入する。」とすれば、少なくとも筆頭著者は本会会員でおねがいしますということで意味が伝わるのではと思います。それで非会員が共著者になるのであれば単年度会費をお支払いいただくというのでどうでしょうか。

増山会長：それでは「ただし非会員を掲載する場合は、単年度会費を事務局に納入する。」と改訂するので宜しいでしょうか。今後は投稿規程をそのように改定して運用してまいります。ありがとうございました。

特に異議無く、原案通り承認された。

9) 川崎医科大学産婦人科学2特任教授 太田博明先生の中国四国産科婦人科学会でのお立場について

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：日本産科婦人科学会の名誉会員であられる太田博明先生が、この度、川崎医科大学にご着任されました。岡山産科婦人科学会に入会され、同時に中国四国産科婦人科学会に入会されとのことで会費を受け取りましたが、本会の内規第4条3)に、「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。」とあります。会費を徴収すべきかどうか、また名誉会員の名簿にお名前を入れてよいものかどうか事務局では判断がつかないため理事会に諮りました。

下屋理事：太田先生が川崎医科大学総合医療センター（岡山市）での女性医学分野での診療にあたられるということで特任部長としてお越しになりました。息子さん夫婦が岡山県にいらっしゃるということもあって岡山に来られたという経緯もあるかと伺っております。会則には「日本産科婦人科学会名誉会員は名誉会員となる。」とありますが、今まで名誉会員の先生が中四国に異動されてくるということはなかったと思います。この文章のままだと本学会の名誉会員になりますが、推戴が無くても名誉会員となるというのがこの文章の意味なのか、今までになかったことなのでよくわかりません。

増山会長：東京の方で、日産婦の名誉会員でいらっしゃる太田先生がこの度岡山に来られたとのことで、規約上は中四の名誉会員となりますが、如何せん初めてのケースですので先生方のご意見をください。

杉野理事：太田先生から、名誉会員に推戴するよう求められたのですか？ 会費納入の問題でしょうか。名誉会員に推戴するのであれば議論が必要ですね。基本的には、「中国四国産科婦人科学会に対しとくに功績のあった会員を名誉会員とする」というのが一番の建前なので、名誉会員の推戴には問題があるのではと

思います。会費につきましては免除でもよいかと思ひます。

鎌田幹事：事務局的にはそれで問題ございません。

増山会長：中四の名誉会員として名簿に上げるかどうかの審議をするとなると少し難しくなりますよね。太田先生からとくに名誉会員に推戴するようご希望があったわけではないので、会費については免除する方向で今後は対応いたします。

下屋理事：「合同地方部会名誉会員となる。」とはどういう意味ですか。

鎌田幹事：かつては本会をこのように呼んでいました。この条項がそもそも古いと思われるので、この機に改訂してもよいのかもしれませんが如何でしょうか。

増山会長：第4条のタイトル通り、中国四国産科婦人科学会名誉会員でよいかと思ひます。ご指摘の通り、合同地方部会名誉会員は間違っておりますので、来年になりますが、この条項については修正したものを諮らせていただきます。

特に異議無く、原案通り承認された。

10) その他

鎌田幹事より、「現代産婦人科」編集委員会の投稿・査読状況につき発言があった。

鎌田幹事：「現代産婦人科」のオンライン投稿・査読システムは順調に稼働しております。先生方におかれましては適切な査読者をご推薦いただき有難うございます。観察研究のIRB、施設内倫理委員会審査を経た上での投稿につきましても、最近ではほぼなされているものと思ひます。保険適用外の症例に対する腹腔鏡下手術はがんの症例ですが、一例報告なのでIRB承認は要求しないものの、雑誌として掲載するのはいかがかというのが数件ございました。

あと査読者の中には、稀ですが査読内容が適切でない先生がいらっしゃいますので、こちらは事務局より何らかの形で先生方に反映させていただきます。引き続き宜しくお願いいたします。

工藤理事：今回コロナ禍で、学会開催までが大変であったかと思ひます。次回からは現地開催になるのかも知れませんが、増山先生より、今後学会を開催するにあたり何かアドバイス等あればお聞かせください。

増山会長：今回はギリギリまで現地開催の予定で学会準備を進めてまいりましたが、コロナの状況でやむを得ずWEB開催となりました。学会参加費につきましては、どちらになってもよいようにオンライン決済とし、会費も1万円に値上げさせていただきました。ハイブリッド開催は経費が倍かかるので、この規模の学会では難しいと思われました。次回以降に学会を開催される先生におかれましては、私共でできることがございましたら是非とも協力させていただきますのでご相談いただければと思ひます。

増山会長より閉会の辞あり、閉会。

以上

第73回中国四国産科婦人科学会評議員会議事

1. 会 長 挨 拶

2. 報 告 事 項

1) 令和2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	91	83	415,000
鳥 根	92	92	460,000
山 口	154	137	685,000
広 島	317	283	1,415,000
岡 山	285	257	1,285,000
徳 島	131	116	580,000
高 知	87	75	375,000
愛 媛	157	132	660,000
香 川	104	97	485,000
計	1,418	1,272	6,360,000

会員数（免除者を含む、令和2. 8. 31現在） 会費納入者数 令和3. 6. 30現在

2) 令和3年度会費納入状況（令和3. 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	90	425,000	5	徳 島	130	570,000	16
鳥 根	93	465,000	0	高 知	89	385,000	12
山 口	156	675,000	21	愛 媛	159	530,000	22
広 島	313	1,260,000	37	香 川	108	480,000	7
岡 山	290	1,130,000	31	計	1,428	5,920,000	151

会員数（免除者を含む）

3) 会誌発行状況

令和 2年度	第69巻1号	1, 6 0 0部	181頁	原著35
	第69巻Supplement		未発行（※）	
	第69巻2号	1, 6 0 0部	226頁	原著39
令和 3年度	第70巻1号	1, 6 0 0部	238頁	原著41
	第70巻Supplement	1, 6 0 0部	94頁	演題104

※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2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	6,345,000	6,360,000	15,000	
当年度会費	6,345,000	6,355,000	10,000	R2年度 @5,000×1,271名
過年度会費	0	5,000	5,000	R1年度 @5,000×1名
2. 機関誌収入	1,990,000	2,852,778	862,778	
刊行協力費	250,000	210,000	△ 40,000	広告費
掲 載 料	1,700,000	2,608,914	908,914	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	33,864	△ 6,136	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	500,000	500,000	0	
4. 利 息	10,000	1,327	△ 8,673	
小 計	8,845,000	9,714,105	869,105	
5. 前年度繰越金	8,936,580	8,936,580	0	
収 入 合 計	17,781,580	18,650,685	869,105	

支 出 の 部

科 目	予 算 額	決 算 額	増 減	備 考
1. 総 会 費	0	0	0	第73回（岡山）延期のため
2. 機関誌刊行費	5,600,000	6,957,989	1,357,989	第69巻第1号，第2号
印 刷 費	3,800,000	5,140,300	1,340,300	
発 送 費	350,000	236,266	△ 113,734	
編集協力費	1,000,000	1,000,000	0	
英文校正代	100,000	85,602	△ 14,398	
オンラインシステム 初期設定料	0	0	0	
オンラインシステム 年間利用料	350,000	495,821	145,821	令和3年度分（サポート料含む）
3. 委 員 会 費	100,000	0	△ 100,000	WEB開催のため
4. 学 会 賞 費	30,000	0	△ 30,000	
5. 名誉会員表彰	90,000	63,800	△ 26,200	2名分
6. 管 理 費	1,200,000	1,139,465	△ 60,535	
事務局人件費	1,000,000	1,000,000	0	
通 信 事 務 費	100,000	39,552	△ 60,448	郵送代等
消 耗 品 費	100,000	99,913	△ 87	文具・コピー代等
7. ホームページ	300,000	238,480	△ 61,520	「現代産婦人科」HP改訂
8. 公募研究助成金	0	0	0	
9. Plus One産婦人科セミナー	0	0	0	第73回（岡山）延期のため
小 計	7,320,000	8,399,734	1,079,734	
予 備 費	10,461,580		△ 10,461,580	
次年度繰越金		10,250,951		
支 出 合 計	17,781,580	18,650,685	869,105	

収入合計 支出合計 次年度繰越金
 18,650,685** - 8,399,734* = 10,250,951[○]
 中国四国産科婦人科学会学術基金 38,190,000

令和2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3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3年度 中国四国産科婦人科学会予算案

収 入 の 部

科 目	令和2年度 予 算	令和3年度 予 算	増 減	備 考
1. 会 費	6,345,000	6,385,000	40,000	@5,000×1,277名分
2. 機関誌収入	1,990,000	2,140,000	150,000	
刊行協力費	250,000	250,000	0	広告費
掲 載 料	1,700,000	1,850,000	150,000	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	500,000	2,750,000	2,250,000	総会開催費,公募臨床研究支援費, 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	8,845,000	11,285,000	2,440,000	
5. 前年度繰越金	8,936,580	10,250,951	1,314,371	
収 入 合 計	17,781,580	21,535,951	3,754,371	

支 出 の 部

科 目	令和2年度 予 算	令和3年度 予 算	増 減	備 考
1. 総 会 費	0	2,000,000	2,000,000	岡山大学へ
2. 機関誌刊行費	5,600,000	5,700,000	100,000	
印 刷 費	3,800,000	3,900,000	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	0	0	0	
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	30,000	30,000	0	
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	300,000	1,350,000	1,050,000	HP 全面改訂
8. 公募研究助成金	0	1,000,000	1,000,000	川崎医科大学へ(田中圭紀先生)
9. Plus One産婦人科セミナー	0	1,000,000	1,000,000	
小 計	7,320,000	12,470,000	5,150,000	
予 備 費	10,461,580	9,065,951	△ 1,395,629	
支 出 合 計	17,781,580	21,535,951	3,754,371	

収入合計 支出合計 (繰越金以外)

$$21,535,951^{**} - 12,470,000^{*} = 9,065,951^{\circ}$$

査読者一覧（あいうえお順）

岩佐 武（徳島）・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）・折出 亜希（島根）・勝部 貴子（広島）

金西 賢治（香川）・鎌田 泰彦（岡山）・京 哲（島根）・工藤 美樹（広島）

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）

谷口 文紀（鳥取）・寺岡 有子（広島）・友野 勝幸（広島）・長尾 昌二（岡山）

中村圭一郎（岡山）・中村 隆文（川崎）・中山健太郎（島根）・野坂 豪（広島）

花岡有為子（香川）・早田 桂（岡山）・原田 省（鳥取）・本郷 淳司（川崎）

前田 長正（高知）・増山 寿（岡山）・松原 圭一（愛媛）・向井百合香（広島）

森本 明美（愛媛）・安岡 稔晃（愛媛）・山崎 友美（広島）・横山 真紀（愛媛）

渡邊 理史（高知）

令和4年6月1日印刷
令和4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



患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

闘うあなたを、 独りにしない。

必要なのに
顧みられない薬があります。
私たちが創ります。
あなたが待ち望むその薬を。



Nobelpharma
ノーベルファーマ株式会社

ノーベルファーマのフィロソフィー
必要なのに顧みられない医薬品・医療機器の提供を
通じて、社会に貢献する

〒104-0033 東京都中央区新川一丁目17番24号 NMF茅場町ビル
<https://www.nobelpharma.co.jp>
医療関係者向けサイト NobelPark <https://nobelpark.jp/>
製品に関するお問い合わせ 0120-003-140（土・日・祝日、会社休日を除く）



Better Health, Brighter Future

タケダは、世界中の人々の健康と、
輝かしい未来に貢献するために、
グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業として、
革新的な医薬品やワクチンを創出し続けます。

1781年の創業以来、受け継がれてきた価値観を大切に、
常に患者さんに寄り添い、人々と信頼関係を築き、
社会的評価を向上させ、事業を発展させることを日々の行動指針としています。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp





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。
懸命な研究開発の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



TERUMO

スプレーなら、狙いやすい

瘻着防止吸収性バリア
AdSpray

一般的名称: 瘻着防止吸収性バリア 販売名: アドスプレー 医療機器承認番号: 22800BZX00234

製造販売業者 **テルモ株式会社** 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-44-1 www.terumo.co.jp

TERUMO、AdSprayはテルモ株式会社の商標です。
テルモ、アドスプレーはテルモ株式会社の登録商標です。
©テルモ株式会社 2016年5月



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® YazFlex. 配合錠

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) 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

新発売

天然型黄体ホルモン製剤

薬価基準収載

エフメノ® カプセル100mg

F-meno® capsules 100mg プロゲステロンカプセル

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

(注)：登録商標 (BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG S.A.R.L. 所有)

「効能又は効果」「用法及び用量」「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。

製造販売元(輸入)、文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社

富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

TEL. 0120-956-792 (富山工場 学術情報課)

2021年11月作成

Seprafilm
ADHESION BARRIER



承認番号20900BZY00790000

高度管理医療機器 保険適用

癒着防止吸収性バリア

セプラフィルム®

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

- 禁忌・禁止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(輸入) バクスター株式会社
東京都中央区晴海一丁目8番10号

発売元
文献請求先
及び問い合わせ先



科研製薬株式会社

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
医薬品情報サービス室

JP-AS30-200100 V1.0
SPF04CP (2021年3月作成)

月経困難症治療剤 処方箋医薬品^(注)

D **ディナゲスト錠 0.5mg**
DINAGEST Tablets 0.5mg

ジェノゲスト
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)

MOCHIDA

薬価基準収載

2020年5月作成 (N2)



GnRHアンタゴニスト
劇薬 処方箋医薬品^{注)}

レルミナ[®]錠 40mg

RELUMINA[®] Tablets 40mg (レルゴリクス)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

「子宮内膜症に
基づく疼痛の改善」
の効能又は効果が
追加されました。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者[7.1、9.5、9.6参照]
- 2.2 診断のつかない異常性器出血の患者[悪性疾患の可能性がある。][8.1参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 効能又は効果

- 子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善
過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
- 子宮内膜症に基づく疼痛の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

(子宮筋腫)

本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはレルゴリクスとして40mgを1日1回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。[2.1、9.5参照]
- 7.2 エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと。6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。[2.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 粘膜下筋腫のある患者

観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、一度に大量の出血が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者に対し注意を与えること。重度の不正出血があらわれることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。動物試験(ウサギ)におけるレルゴリクス8mg/kg/日以上での投与で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている。また、動物試験(ラット)において、胎盤通過性がみられている。[2.1、7.1参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物試験(ラット)で乳汁への移行がみられている。[2.1参照]

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白質(P-gp)の基質である。[16.2.3参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。	P-gpが阻害されることによると考えられる。
リファンピシン [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	P-gpが誘導されることによると考えられる。
性ホルモン剤 エストロゲン誘導体 エストロゲン誘導体 結合型エストロゲン製剤 卵胞ホルモンと黄体ホルモンの合剤 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果が減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ状態(1%未満)

エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.3 狭心症(1%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり(43.0%)、頭痛、多汗	めまい、不眠、閉経期症状		
女性生殖器	不正出血(46.8%)、月経異常(15.5%)	外陰腔炎		
筋・骨格系	骨吸収試験異常	関節痛、手指等のこわばり、骨塩量の低下	血清リン上昇	
皮膚		脱毛	発疹、ざ瘡、蕁麻疹	
精神神経系		眠気、しびれ	抑うつ気分	
肝臓		AST、ALT、ALP、γ-GTPの上昇、肝機能異常		血中ビリルビン上昇
消化器		悪心、下腹部痛	下痢、嘔吐	
その他		倦怠感、総コレステロール上昇、浮腫	動悸、LDLコレステロール上昇、高脂血症、疲労	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。



製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売元

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2021年12月作成

What science can do

オンコロジー併用療法

アストラゼネカは、バイオ医薬品と低分子医薬品を併用することで、がん細胞を直接攻撃すると同時に、身体の自己免疫システムを活性化することにより、がん細胞の細胞死を誘発する治療法の開発に取り組んでいます。

免疫細胞への腫瘍の抑制シグナルを阻害することで抗腫瘍免疫を増強する抗体

アストラゼネカ株式会社

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号 グランフロント大阪タワーB
www.astrazeneca.co.jp/

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/



CHUGAI

中外製薬



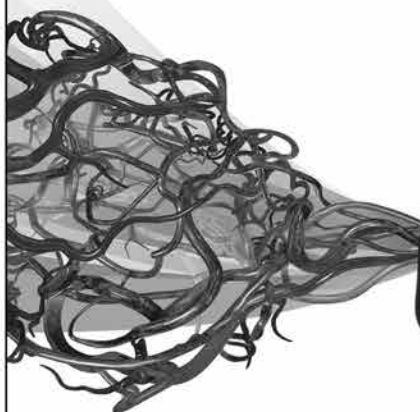
ロシュグループ

すべての革新は患者さんのために



AVASTIN®

bevacizumab



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

アバズチン® 点滴静注用 100mg/4mL
400mg/16mLAVASTIN®
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

※効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等は電子化された添付文書をご参照ください。

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



ロシュグループ

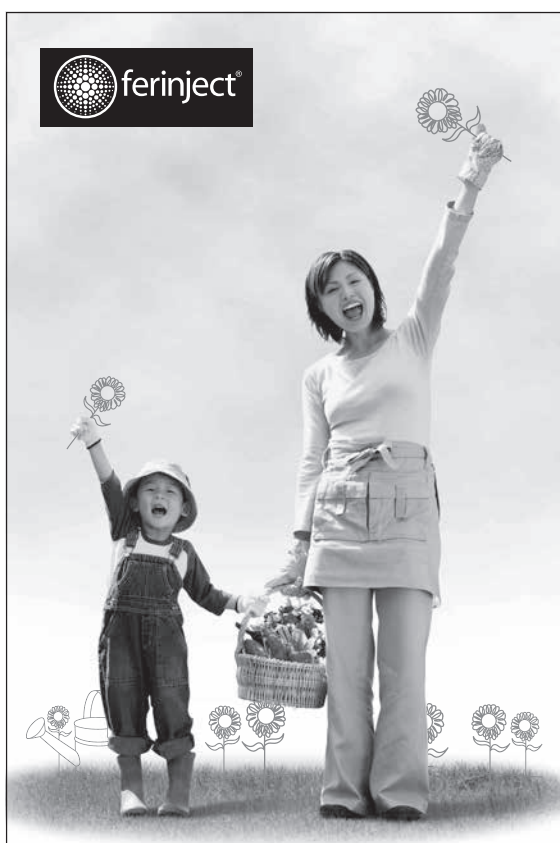
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部

TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕

<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>

2022年3月作成



鉄欠乏性貧血治療剤

処方箋医薬品[※] 薬価基準収載

フェインジェクト[®] 静注500mg

Ferinject[®] solution for injection/infusion 500mg カルボキシマルトース第二鉄注射液

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」等については、製品添付文書をご参照ください。



製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社

〔文献請求先及び問い合わせ先〕 お客様相談室
東京都中央区日本橋小舟町10-11 〒103-8351 TEL.(03)3661-0277 / FAX.(03)3663-2352

製品情報サイト

<https://medical.zeria.co.jp/di/ferinject/#tabRelation>

PC、スマホ、タブレットで
ご覧になれます。



2021年8月作成

