

2022

Vol.71

No.1

現代産婦人科

Modern Trends in Obstetrics & Gynecology



松江城（島根県）

 中国四国産科婦人科学会

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2号（令和5年5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12月25日（日）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 Gynaecology 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

改訂 令和4. 9. 18

中国四国産科婦人科学会

役員及び委員会（2022年9月19日～2023年9月17日）

会 長 京 哲 （島根）

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） 谷 口 文 紀（鳥取） 前 田 長 正（高知）

増 山 寿（岡山）

監 事 江 尻 孝 平（岡山） 金 崎 春 彦（島根）

幹 事 折 出 亜 希（島根） 鎌 田 泰 彦（岡山）

委員会委員名

運営委員会 委員長 京 哲 （島根）

（副）前 田 長 正（高知） 岩 佐 武（徳島）

折 出 亜 希（島根） 吉 田 加奈子（徳島）

学術委員会 委員長 京 哲 （島根）

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） 谷 口 文 紀（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 (2022年9月19日～2023年9月17日)

(鳥取)	伊 藤 隆 志	岩 部 富 夫	佐 藤 慎 也	
(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	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にとどめ、文献番号は本文に現れた順に1, 2, 3…と付ける。
2. 本文中では引用部位の右肩に文献番号1) 2) …を付ける。なお著者名を記載する場合、2名以上の際には「山川ら」（和文）、「Harris et al.」（英文）と略す。
3. 文献は著者名全員と論文の表題を入れ、次のように正確に記載する。和文誌の雑誌名は医学中央雑誌収集誌目録略名表（医学中央雑誌刊行会編）に、欧文誌はIndex Medicusによる。

例【学術雑誌】著者名（全員）．表題．雑誌名 発行年（西暦）；巻：頁-頁．

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

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

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

遠藤幸三．実地婦人科手術 改訂第2版．東京：金原出版，1982．

Rock JA, Thompson JD (eds) Te Linde's Operative Gynecology, 8th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

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

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

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

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

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

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

■査読・校正について

1. 編集委員会からの査読結果, 意見に対して, 筆頭著者はオンライン投稿・査読システム上で返答する。
2. 著者は編集委員会からの査読結果, 意見に対し, ①どこをどのように修正したかの回答書, ②修正部をハイライト表示 (もしくは赤文字と下線で表示) した修正原稿を指定期限以内に再提出する。
3. 期日を経て, 編集委員会に何の連絡もない場合には, 投稿を辞退したものと見なす。
4. 掲載論文は初校のみ著者校正とする。ただし組版面積に影響を与えるような改変や極端な組み替えは許されない。
5. 英文表題および抄録は, 事務局で一括してネイティブチェックを依頼し, 初校の際に著者が校正する。ネイティブチェックの費用は著者に別途請求する。ただし著者が独自にネイティブチェックを依頼することを妨げないので申し出ること。

■罰則規定について

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

■転載許諾について

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

■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

令和 4 年 9 月18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

南 星旭, 他 産後2か月の背部痛を契機に診断に至った臨床的絨毛癌の一例

A case of clinical choriocarcinoma diagnosed with back pain two months

after cesarean delivery 1

森本裕美子, 他 子宮体癌に対し, 結果的に4年間レボノルゲストレル徐放型子宮内システムが
留置されていた症例

A case of treating endometrial cancer with levonorgestrel extended-release intrauterine

system for four years 7

伊勢田侑鼓, 他 妊娠中に胎児頸部嚢胞を認めた先天性梨状窩瘻の1例

A case of congenital pyriform sinus fistula with a cervical cyst during the fetal period 13

中村 一仁, 他 経過観察中に急激に増大し子宮頸部STUMPと診断した一例

A case of cervical STUMP diagnosed due to rapid enlargement during follow-up 19

松井 風香, 他 体外受精による妊娠で二卵性一絨毛膜双胎(MCDZ双胎)と診断し
妊娠管理を行った一症例

Monochorionic dizygotic-twins after *in vitro* fertilization: A case report 27

山本 寄人, 他 子宮付属器悪性・境界悪性腫瘍の腫瘍径に関する臨床病理学的検討

Clinicopathological analysis of malignant and borderline malignant uterine adnexal

tumors of major tumor size 35

中野 仁美, 他 IV期卵巣癌の初回手術の完遂度と予後の関係

Relationship between the completion rate of initial surgery and prognosis

for patients with stage IV ovarian cancer 43

橋本 阿実, 他 虫垂穿孔による汎発性腹膜炎を発症し超早産に至った双胎妊娠の1例

A case of generalized peritonitis caused by appendiceal perforation

that led to a very preterm delivery of twins 51

篠崎真里奈, 他 腹腔鏡下に予防的性腺摘出術を施行した完全型アンドロゲン不応症の一例

A case of complete androgen inaccessibility treated with prophylactic gonadectomy under laparoscopy 57

岡本 和浩, 他 低用量エストロゲン・プロゲステン, ジエノゲストが使用できない

月経困難症に対し, ミニピルが著効した一例

A case of dysmenorrhea successfully treated with minipill after a treatment failure

with low-dose estrogen progestin and dienogest 63

福井 理仁, 他 胎児超音波検査にて臍帯嚢胞を指摘され, 出生後に尿管管開存症と診断した一例

A case of urachus with an umbilical cyst identified on fetal ultrasonography diagnosed after birth 67

高吉 理子, 他 妊娠中期胎児スクリーニングを契機に診断された臍帯卵膜付着の1例:

HDlive Flow with HDlive Silhouetteによる診断

A case of velamentous cord insertion diagnosed at midtrimester fetal screening:

HDlive Flow with HDlive Silhouette diagnosis 73

西本 裕喜, 他 卵巣腫瘍茎捻転に対する腹腔鏡下手術後に成熟嚢胞性奇形腫に合併した

卵巣原発カルチノイドと診断された1例

Primary ovarian carcinoid tumor with mature cystic teratoma diagnosed after

laparoscopic surgery for ovarian torsion 77

平野 章世, 他 腹壁再発を来した左卵巣Sertoli-Leydig腫瘍の1例

A case of left ovarian Sertoli-Leydig tumor with abdominal wall recurrence 83

青木 秀憲, 他 腺線維腫成分を含まない卵巣明細胞境界悪性腫瘍の一例

A case of ovarian clear cell borderline tumor without adenofibromatous component 89

湊 沙希, 他 当院における精巣内精子採取術・顕微授精 (testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection: TESE-ICSI) の治療成績と周産期予後の検討 Clinical outcomes of testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection (TESE-ICSI) and perinatal prognosis in our hospital	93
依田 尚之, 他 分葉状頸管腺過形成の診断で腹腔鏡下子宮全摘出術を施行し, 子宮頸部上皮内胃型腺癌が判明した1例 A case of laparoscopic total hysterectomy for lobular endocervical glandular hyperplasia, which turned out to be an intraepithelial gastric adenocarcinoma of the cervix	99
坂田周治郎, 他 当院における無痛分娩の検討 Clinical retrospective study of vaginal delivery with epidural anesthesia	105
小西 晴久, 他 急速に進行した黄色ブドウ球菌感染による子宮内胎児死亡の1例 A case of chorioamnionitis due to <i>Staphylococcus aureus</i> infection leading to intrauterine fetal death	111
長谷井稜子, 他 当科におけるマイクロサテライト不安定性検査とペムブロリズマブ投与の現況 Survey of microsatellite instability testing and pembrolizumab	117
松浦 拓也, 他 当院における遺伝性乳癌卵巣癌に対する腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術の成績 Outcomes of laparoscopic risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancer ...	123
伊藤 恵, 他 初回治療から7年の経過で診断し, 完全寛解となった低異型度漿液性癌の一例 A case of low-grade serous carcinoma diagnosed 7 years after initial treatment that resulted in complete remission	129
金城 国俊, 他 腹腔鏡下に摘出した骨盤内交感神経鞘腫の一例 Laparoscopic resection of retroperitoneal sympathetic schwannoma: A case report	135
大森由里子, 他 ロボット支援下子宮全摘出術後に診断された Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) の一例 Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) diagnosed after robot-assisted total hysterectomy	139
大原 涼, 他 HELLP症候群と鑑別を要した巨赤芽球性貧血の一例 A case of megaloblastic anemia mimicking HELLP syndrome	145
村田 卓也, 他 生児獲得に向けた不妊治療のステップアップフローと治療開始年齢別の治療成績 — 1 施設の1,078症例の実臨床データから — Retrospective analysis of the step-up strategy and results of fertility treatment to achieve a live birth in 1,078 cases from a single institution	149
鍵元 淳子, 他 産褥期に特発性冠動脈解離による急性心筋梗塞を発症した2例 Acute myocardial infarction due to spontaneous coronary artery dissection during puerperium: Two case reports	157
地方学会欄	
令和4年度鳥取産科婦人科学会 鳥取県産婦人科医会総会ならびに学術講演会	163
令和4年度山口産科婦人科学会・山口県産婦人科医会総会ならびに学術講演会	165

産後2か月の背部痛を契機に診断に至った臨床的絨毛癌の一例

南 星旭・高石 清美・小作 大賢・西村 典子
月原 悟・申神 正子・金森 康展

総合病院山口赤十字病院 産婦人科

A case of clinical choriocarcinoma diagnosed with back pain two months after cesarean delivery

Sung Ouk Nam・Kiyomi Takaishi・Daiken Osaku・Noriko Nishimura
Satoru Tsukihara・Masako Sarugami・Yasunobu Kanamori

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

絨毛癌は異型性を示す栄養膜細胞の異常増殖からなる悪性腫瘍で、近年は胎状奇胎管理の徹底などにより頻度は著明に減少している。分娩後発症の絨毛癌は、分娩後6か月以内の早期に発症する症例が約半数を占め、大量出血を起こすことも多い。また、栄養膜細胞は血管親和性があり、絨毛癌は血行性転移を来しやすい。今回、産後2か月時の背部痛を契機に診断に至った臨床的絨毛癌を経験したので報告する。症例は31歳、2妊1産で帝王切開の既往がある。今回、自然周期で妊娠に至り、帰省分娩目的で妊娠32週3日に当科を初診した。術前検査の胸部レントゲン撮影で斑状陰影を認めたため、胸部CT検査を施行したところ、結核が疑われたが、血液検査で結核は否定的であり、妊娠38週2日に既往帝王切開術後妊娠に対して選択的帝王切開術を施行した。新生児には貧血があり、胎児母体間輸血症候群の診断となった。産後50日目に大量の性器出血を認め、内膜組織病理検査を行ったが、脱落膜化を伴う子宮内膜組織のみでトロホプラスト成分は認められなかった。ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠内服を行い、性器出血は認められなくなった。産後61日目に右背部痛で救急外来を受診した際に画像検査を施行した。胸部CT検査では両肺の多発結節と粟粒影の増悪を認め、侵入奇胎や絨毛癌の肺転移が疑われ、血清hCGは376,574mIU/mLと高値であった。骨盤部MRI検査では、子宮体部後壁に48mm大の筋層に浸潤する腫瘍を認めたことから、絨毛癌診断スコア17点で臨床的絨毛癌と診断した。多剤併用化学療法(EMA/CO療法)を8コース行い、肺と子宮の病変は消失し、寛解後12か月を経て再発兆候はみられていない。絨毛癌はあらゆる妊娠に続発し、多様な症状で発症することから、妊娠や産後の経過中に逸脱した所見を認めた場合には本疾患を念頭に置いた対応が望まれる。

In recent years, the frequency of choriocarcinomas has significantly decreased. We report a case of clinical choriocarcinoma in a 31-year-old woman, gravida 2, para 1, who had back pain two months after cesarean delivery. The patient reported a history of a cesarean section. Chest radiography revealed abnormal military shadowing before the cesarean section. Computed tomography (CT) revealed no tuberculosis. A cesarean section was performed at 38 weeks of gestation, and fetomaternal transfusion syndrome was revealed. The patient presented with heavy genital bleeding approximately two months after the cesarean section. Magnetic resonance imaging revealed a mass in the uterus, and CT showed lung metastasis. Her human chorionic gonadotropin (hCG) level increased to 376,574 mIU/mL. Based on the choriocarcinoma diagnostic score, the patient was diagnosed with clinical choriocarcinoma. The patient received combination chemotherapy (etoposide, methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide, and vincristine), after which the hCG level reached the cut-off value and the masses in the uterus and lungs were in regression. The patient remained in remission. So, on the occurrence of any abnormal symptoms after pregnancy, it is necessary to consider the possibility of choriocarcinoma through the measurement of hCG levels and histopathological diagnosis.

キーワード：臨床的絨毛癌、絨毛癌診断スコア、EMA/CO療法、hCG

Key words：clinical choriocarcinoma, choriocarcinoma diagnostic score, EMA/CO therapy, hCG

緒 言

絨毛癌は異型を示す栄養膜細胞の異常増殖からなる腫瘍である。発生頻度は近年減少傾向にあり、全女性人口10万人あたり0.1未満、3～4万妊娠あたり1例¹⁾とまれであり、我々が日常診療で経験する機会は多くない。

絨毛癌は妊娠時の絨毛細胞から発生する妊娠性と、非妊娠性に大別されるが、非妊娠性はまれである。妊娠性絨毛癌は、正常妊娠・流産・胎状奇胎などあらゆる妊娠に続発し、先行妊娠としては正常妊娠が約半数を占め、流産、奇胎と続く。また、初期より血行性に肺、腔、肝、脳への転移を来すことがあり、脳への転移や多

数の転移巣は予後不良因子であると考えられる。

流産や正常分娩を先行妊娠とする場合は、正常妊娠に続発するため、進行するまで見落とされ致死的になることもあり、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG; human chorionic gonadotropin）を測定しない限り絨毛癌を疑うことは困難で、分娩後の大量の性器出血や、肺転移や他臓器転移の症状から紹介されることもある²⁾。

今回、産後2か月目での背部痛を契機に診断された臨床的絨毛癌の一例を経験したので報告する。

症 例

症例は31歳、2妊1産の既婚女性である。既往歴、家族歴に特記事項はなかった。前回の分娩は、胎児機能不全の適応で帝王切開であった。今回、自然周期で妊娠に至り、近医で子宮内妊娠を確認された。帰省分娩目的で妊娠32週3日に当科を初診した。以後、当科外来にて妊婦健診を行い、妊娠経過は特に異常は認めなかった。妊娠35週2日に術前検査目的で胸部レントゲン撮影を行い、斑状陰影を認めた。精査のため胸部CT検査を施行し、両肺に石灰化を伴う粒状影・結節を認め、陳旧性結核が疑われた（図1）。ERISPOT法を施行し、陰性であったため、妊娠38週2日に既往帝王切開術後妊娠に対して選択的帝王切開術を施行した。児は女児で、出生体重2,660g、Apgar score 1分値9点、5分値9点、臍帯動脈血ガス分析pH 7.277であった。臍帯動脈のHt 23%で児の貧血が疑われ、児の血液検査を行ったところ、Hb 8.9g/dLと貧血がみられた。さらに母体血でのAFP 1,774.9ng/ml、HbF 3.0%であったため、胎児母体間輸血症候群と診断して、児は当院NICUでの管理となった。母体の術後経過は良好で、産後7日目に退院した。

産後27日目に凝血塊の排出を認め、その後は少量の血性悪露の排出が持続していた。産後31日目に産後健診を行い、子宮内腔に少量の悪露貯留があり、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩錠内服で経過観察となった。その

後も少量の凝血塊を含む悪露が続くため、産後38日目に再診し、胎盤鉗子で子宮内容物を排出した。内容物は脱落膜を少量認めるのみであり、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩錠、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム錠内服で経過観察とした。産後50日目に大量の性器出血を認め、産後53日目に再診した。子宮内腔に軽度貯留が認められたため、内膜組織を胎盤鉗子で排出し病理組織検査に提出したが、脱落膜化を呈する子宮内膜組織のみでトロホプラスト成分は認めなかった。同日よりノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠内服を5日間行い、性器出血は認めなくなった。

産後61日目に右背部痛で救急外来を受診し、胸部CT検査を施行した。胸部CT検査では両肺の多発結節と粟粒影の増悪を認め（図2A）、侵入奇胎や絨毛癌が疑われたため、血清hCGを測定したところ376,574mIU/mLと異常高値であった。骨盤部MRI検査を施行し、子宮体部後壁に48mm大の筋層に浸潤する腫瘤がみられた（図2B）。以上より絨毛癌診断スコア 17点（先行妊娠：正期産 5点、潜伏期：半年以内 0点、原発病巣：子宮体部 0点、転移病巣：肺のみ 0点、肺転移巣：直径 20~30mm、大小不同性あり、個数 21個以上、12点、hCG：376,574mIU/ml、0点）で臨床的絨毛癌と診断した。FIGO 2000 staging and risk factor systemでは、stageⅢ期、score 9点（年齢：40歳未満 0点、先行妊娠：正期産 2点、先行妊娠からの発症期間：4か月未満 0点、治療前血中hCG： 10^5 以上 4点、腫瘍最大径：3~5cm未満 1点、転移部位：肺 0点、転移個数：9以上 4点、過去の化学療法抵抗性：0点）であった。産後67日目より多剤併用化学療法（EMA/CO: etoposide (100mg/m²), methotrexate (100mg/m²), actinomycin-D (0.5mg/body), cyclophosphamide (600mg/m²) and vincristine (1mg/m²) 療法）を開始し、EMA/CO療法開始後より、hCGは順調に低下した。EMA/CO療法5コース終了後にhCGはカットオフ



図1 妊娠38週1日

胸部CT検査；両肺に石灰化を伴う粒状影、結節（矢印）を認める。

値以下となり、EMA/CO療法を追加で3コース（計8コース）施行した。8コース終了後の胸部CT検査では肺転移巣は縮小あり（図3A）、骨盤部MRI検査では子宮体部腫瘍は消失した（図3B）。

本人転居のため他院に転院となったが、寛解後から現在まで12か月を経て再発兆候はみられていない。

考 案

絨毛性疾患は、異型を示す絨毛細胞（合胞体、細胞性、中間型栄養膜細胞）の異常増殖からなる腫瘍であり、胞状奇胎（全奇胎、部分奇胎）、侵入奇胎、絨毛癌（妊娠性、非妊娠性）、胎児トロホプラスト腫瘍、類上皮性トロホプラスト腫瘍、存続絨毛症の6つに分類される。絨毛癌とは、細胞性栄養膜細胞、合胞体性栄養膜細胞および中間型栄養膜細胞由来の腫瘍からなり、異型性を示す栄養膜細胞の異常増殖からなる絨毛を欠く悪性腫

瘍である³⁾。栄養膜細胞は、血管親和性があるため、絨毛癌は血行性転移を来しやすく、転移巣としては、肺が最も多く（80%）、次いで膣（30%）、骨盤（20%）、肝臓（10%）、脳（10%）である。今回の症例は、産後2か月目の右背部痛で受診となり、胸部CT検査を施行した。胸部CT検査では、肺転移巣が原因の肺炎、胸膜炎を合併しており、右背部痛の原因と考えられた。絨毛癌は、今回の症例のように肺転移や他臓器転移の症状から紹介されることも少なくない⁴⁾。絨毛癌の特異的マーカーとしてhCGがあり、絨毛癌の検査としては、血清hCG値測定や胸部・骨盤部の画像検査を行う。画像検査で肺、膣への転移がなければ、他臓器への転移は稀である。近年は、hCGの高感度測定技術の進歩や先行する胞状奇胎の管理の浸透により、2000年以降の臨床的絨毛癌は年間平均6.0例と稀な疾患となっている⁵⁾。

絨毛癌は、発生機序から妊娠性トロホプラストに由来

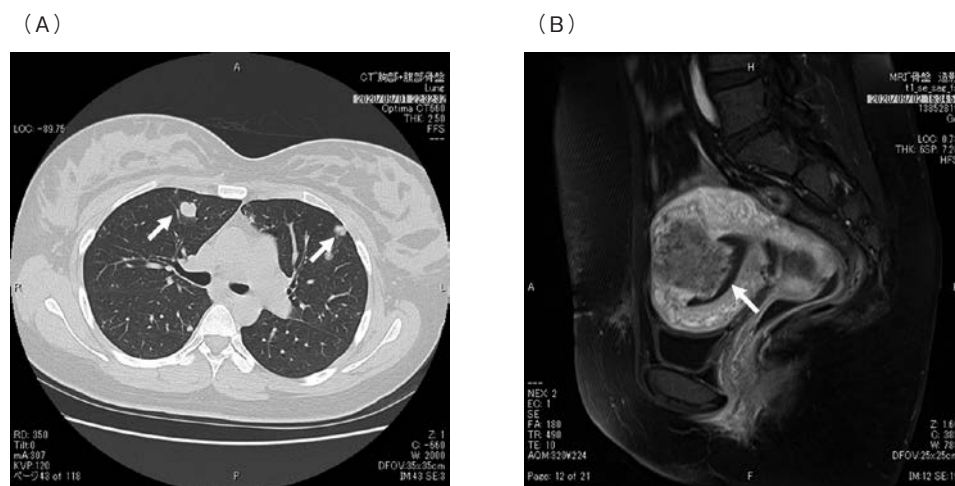


図2 産後61日目

- (A)：胸部CT検査；両肺に多発結節影（矢印）を認める。
(B)：骨盤部造影MRI（T2強調画像，矢状断）検査；子宮体部後壁に，48mm大の筋層内に浸潤する腫瘍（矢印）を認める。

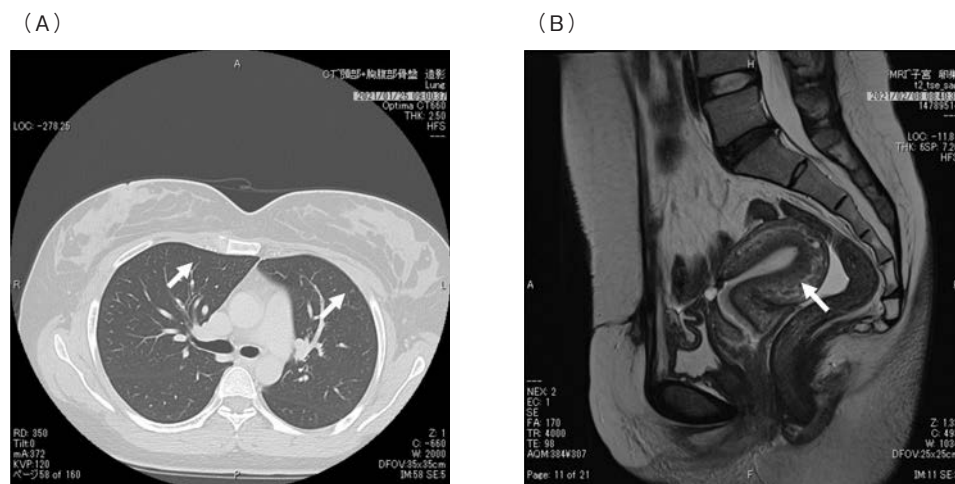


図3 EMA/CO療法8コース終了後

- (A)：胸部CT検査；肺転移巣の縮小がみられた。
(B)：骨盤部造影MRI（T2強調画像，矢状断）検査；子宮体部腫瘍は消失した。

する妊娠性絨毛癌と胚細胞腫瘍に伴う非妊娠性絨毛癌に大別される。妊娠性絨毛癌はあらゆる妊娠に続発し、先行妊娠からの発症期間は胎状奇胎寛解後では胎状奇胎後6か月以降、通常は1-2年以内遅くとも4年以内に発症するが、流産や正常妊娠後では、妊娠終了後早期に発症するものと数年の経過後に発症する2つのグループに分けられる⁶⁾。絨毛癌は胎状奇胎が先行妊娠の場合は、掻爬後の定期管理中にhCGが再上昇した場合、新たな妊娠を否定できた場合に絨毛癌を疑うことが可能であるが、流産や正常妊娠が先行妊娠の場合、hCGを測定しない限り絨毛癌を疑うことは困難である。そのため、今回我々が経験した症例のように、正常妊娠が先行した場合は、性器出血が持続していた場合でも産後経過として問題視されないことが多く、積極的に血清hCGを測定することは多くないため、診断に苦慮することが多い。また、本症例は、子宮内膜の病理組織検査では、脱落膜化を呈する子宮内膜組織のみでトロホプラスト成分を認めなかったことも、診断までに時間を要した要因であると考えられる。絨毛癌は組織学的検査により確定診断がなされるが、絨毛性疾患はその多くが妊娠性の温存を望む生殖年齢に発症し、挙児希望のある患者では生検や手術が行われることが少ないため、病理学的確定診断ができない場合も多くなっている。診断には、血清hCGの上昇が用いられ、治療前の病理学的診断は必須ではないため²⁾、血液検査は極めて重要である。妊娠性絨毛癌は、産後早期に発症する場合もあるため、本症例のように術前の肺病変や術後の性器出血の持続等、絨毛性疾患が鑑別として挙げられる場合は、積極的な血清hCG測定も考慮されるべきであり、hCG上昇を認める場合は、原発巣検索のための画像検査が必要であると考えられる。

絨毛癌は、従来から他臓器転移を来して初めて診断されるケースが多いとされており、骨盤内・肺以外の臓器に転移を来すと治療抵抗性となり予後不良になるリスクが上昇するため、病変が骨盤内・肺にとどまっているうちに早期に診断し治療介入することが生存期間の延長に大いに寄与する。絨毛癌は、化学療法の奏効率が高いため、初回治療として化学療法が行われることが多く、治療前に十分な病理学的な確定診断ができないこともある。組織検体を得ることが困難な場合には、本邦では絨毛癌診断スコアを用いて臨床診断を行っている。絨毛癌診断スコアを用いた臨床的診断の正診率は、臨床的侵入奇胎で94.1%、臨床的絨毛癌で91.4%と高い³⁾。本症例では、画像による骨盤部の病巣検索、全身の転移部位検索を行い、hCG高値であり絨毛癌診断スコアにて17点となったため臨床的絨毛癌と診断している。妊娠性絨毛癌の予後予測スコアとして2000年にFIGOから発表されたFIGO 2000 scoreの利用が国際的コンセンサスとして推奨されており、年齢、先行妊娠、先行妊娠からの発症

期間、治療前血中hCG、腫瘍最大径、転移部位、転移個数、過去の化学療法抵抗性の8つの項目でスコアリングされる。絨毛癌診断スコアとFIGOスコアの評価項目に大差はなく、絨毛癌診断スコアによる臨床的絨毛癌がFIGOスコアによる高リスク群に、臨床的侵入奇胎が低リスク群に相当し、高リスク群では多剤併用療法、低リスク群では単剤による治療を推奨している⁷⁾。予後予測スコアが低い場合は化学療法が奏功するため、正しく診断した上で速やかに治療を開始する必要がある。

本症例では、新生児貧血を来しており、貧血の原因精査の結果、胎児母体間輸血症候群と診断した。胎児母体間輸血症候群は80%が原因不明であるとされており⁸⁾、原因としては、腫瘍や外傷などがある。近年、悪性腫瘍の中でも胎児母体間輸血症候群を契機に胎盤内絨毛癌が発見される症例報告が散見され、胎盤内絨毛癌で胎児母体間輸血症候群を合併する頻度は26%と報告されている⁹⁾。胎盤内絨毛癌発症例の半数以上では、分娩までは母体は無症状もしくは不正性器出血などの軽度な症状のみといわれている一方で、50%程度の割合で、母体もしくは児に遠隔転移を来すとの報告もある⁹⁾。胎盤内絨毛癌では原因不明の死産、胎児発育不全、早産や胎児母体間輸血症候群などの産科合併症を起こすことも多い。胎盤内絨毛癌が原因で胎児母体間輸血症候群が発症する要因として、胎盤への腫瘍細胞の浸潤により、絨毛構造の破綻した部位から胎児血が母体血管内に流入することが推測される。胎盤内絨毛癌では母体や胎児に絨毛癌が続発すると言われており、既報告62例の胎盤内絨毛癌のうち、32例に母体への転移、2例に児への転移、20例に子宮内胎児死亡が認められている⁹⁾。今回の症例では、児への転移の有無を確認するため、出生後および1歳時に血清hCG β の測定を行い0.1未満で児への転移はないと判断した。母体の転移部位としては、肺(96%)が最も多く、次いで子宮(38%)、脳(29%)である。本症例でも、術前の胸部レントゲンにて粟粒影を認めており、新生児貧血や胎児母体間輸血症候群を発症していることから、妊娠中の胎盤内絨毛癌の発症の可能性も推察される。ただ、胎盤内絨毛癌の病変サイズは1-3cm程度と小さく、分娩後の通常の胎盤検索では病変を認めることが困難な場合も多い。今回の症例も、出生前に胎児貧血を示唆するような所見がなかったことと胎盤の肉眼的異常が確認されなかったため、胎盤内絨毛癌の可能性については当初は念頭に置いておらず、胎盤の病理学的検索は行わなかったが、病理学的検索を行っていれば、胎盤内絨毛癌が判明した可能性も考えられる。今回の症例は、画像検索により子宮体部に原発巣を認めたが、原発巣が明らかでないまま出産後数週間から数か月後に他臓器転移により診断される例もある¹⁰⁾ため、新生児重症貧血を来した場合は、胎盤内絨毛癌も念頭に

おき、詳細な病理学的検索を考慮する必要があると考えられた。また、本症例は、化学療法が奏功したが、診断時に転移を来している症例は予後不良となる傾向があるため¹¹⁾、いかに早期発見するかが課題となっている。

絨毛癌の治療は、化学療法が著効を示すことから妊娠性温存を希望している場合には原則として子宮摘出を行わない。初回から強力な多剤併用化学療法を用いることが推奨されており、メトトレキサート (MTX)、アクチノマイシン-D (ACT-D)、エトポシド (ETP) を含んだEMA/COがファーストラインの標準治療となっており、初回寛解率78-84%と良好な成績を上げている³⁾。絨毛癌は感度の高い腫瘍マーカー (hCG) があるため、治療の効果判定は治療前後のhCG値のモニタリングで比較的容易に判定でき、化学療法中は、hCG値を少なくとも1週間に1回測定する。化学療法コースごとのhCG下降率が1/2以上であれば有効と判断される。hCG値がカットオフ値以下に至ってから、非絨毛癌群では1-3サイクル、絨毛癌群では3-5サイクルの化学療法を施行し、hCGのカットオフ値以下が続いていることを確認した時点で寛解と判定する³⁾。本症例でも5コース終了後にhCGがカットオフ値となり、その後3コース追加で化学療法を行い、寛解と判断した。現在、再発なく経過している。

結 語

今回、産後2か月の背部痛を契機に判明した臨床的絨毛癌の一例を経験した。絨毛癌はあらゆる妊娠に続発し、多様な症状から判明することがある。また抗癌化学療法が著効し多くは寛解が期待しうる疾患である。妊娠や分娩経過に問題が認められなくても、経過中に逸脱した所見がみられた場合には、本疾患を念頭に置き、早期の診断かつ治療介入が望まれる。

文 献

- 1) Ojendiz-Nava RC, Niebla-Cárdenas D, Hernández-Flores SE, Audifred-Salomóns JR, Morales-Leyte AL. Metastatic-choriocarcinoma associated with Wunderlich syndrome: case report and literature review. *Gynecol Obstet Mex* 2015; 83: 189-194.
- 2) Seckl MJ, Rustin GJ, Newlands ES, Gwyther SJ, Bomanji J. Pulmonary embolism, pulmonary hypertension, and choriocarcinoma. *Lancet* 1991; 338: 1313-1315.
- 3) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 絨毛性疾患取り扱い規約 改訂第3版. 東京: 金原出版, 2011; 10-73.
- 4) 高石清美, 大竹秀幸, 岡村佳則, 田代浩徳, 大場隆, 片岡秀隆, 岡村均. 産褥1か月目に痙攣発作で

発症した胞状奇胎娩出後2年2か月の絨毛癌脳・肺転移の1例. *日産婦熊本地方部会誌* 2005; 49: 47-53.

- 5) 榎本孝之. 婦人科腫瘍委員会報告 (絨毛性疾患地域登録成績). *日産婦誌* 2018; 70: 1445-1448.
- 6) 青木陽一. 侵入奇胎と絨毛癌の診断と治療. *産婦人科の実践* 2006; 55: 623-632.
- 7) 西村隆一郎. 絨毛性疾患の基礎知識. *日産婦誌* 2004; 56: N660-665.
- 8) Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1039-1051.
- 9) Jiao L, Ghorani E, Sebire NJ, Seckl MJ. Intraplental choriocarcinoma: Systematic review and management guidance. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 624-631.
- 10) Tidy JA, Rustin GJ, Newlands ES, Foskett M, Fuller S, Short D, Rowden P. Presentation and management of choriocarcinoma after nonmolar pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 715-719.
- 11) Henningsen AK, Maroun LL, Havsteen H, Svare J. Massive fetomaternal hemorrhage caused by an intraplental choriocarcinoma: a case report. *Case Rep Med* 2010; 2010: 767218.

【連絡先】

南 星旭
総合病院山口赤十字病院産婦人科
〒753-8519 山口県山口市八幡馬場53-1
電話: 083-923-0111 FAX: 083-925-1474
E-mail: nam100021@outlook.com

子宮体癌に対し、結果的に4年間レボノルゲストレル徐放型子宮内システムが留置されていた症例

森本裕美子¹⁾・太田 啓明¹⁾・佐野 力哉¹⁾
鈴木聡一郎¹⁾・森谷 卓也²⁾・塩田 充¹⁾

1) 川崎医科大学 婦人科腫瘍学教室
2) 川崎医科大学 病理学教室

A case of treating endometrial cancer with levonorgestrel extended-release intrauterine system for four years

Yumiko Morimoto¹⁾・Yoshiaki Ota¹⁾・Rikiya Sano¹⁾
Soichiro Suzuki¹⁾・Takuya Moriya²⁾・Mitsuru Shiota¹⁾

1) Department of Gynecologic Oncology, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan
2) Department of Pathology, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

妊孕性温存を考慮する場合、子宮内膜に限局した類内膜癌Grade1 (G1) に対する黄体ホルモン療法は日本婦人科腫瘍学会のガイドラインでグレードC1であり、使用に当たってはその有用性及びリスクを症例ごとに検討する必要がある¹⁾。また、使用薬剤・投与量・投与期間に関してもコンセンサスがない。レボノルゲストレル徐放型子宮内システム (Levonorgestrel-releasing intrauterine system; LNG-IUS) についても同様であり、早期子宮体癌への長期使用による安全性や治療成績は不明である。今回、LNG-IUS挿入中に類内膜癌G1と診断されたが、音信不通のため、結果的に4年間LNG-IUSを留置されていた症例を報告する。症例は30歳代未産婦、主訴は子宮腺筋症による過多月経でLNG-IUSを挿入した。持続出血のためLNG-IUS挿入3か月後に施行した内膜組織診で類内膜癌G1であったが、その後連絡が取れず4年間未受診であった。再来時の内膜組織診では悪性所見は認めず、MRI検査でも子宮体癌を疑う所見はなかった。しかし、挙児希望がなく、子宮腺筋症があることから、手術目的で当院を紹介となり、子宮全摘術を行った。術後病理では類内膜癌G1で筋層浸潤や脈管侵襲はなく、病巣は子宮内膜に限局していた。今回われわれは子宮体癌と診断された後、4年間LNG-IUSを留置したまま経過し、その後、手術により子宮体癌類内膜癌G1 Stage IAと診断した症例を経験した。

Regarding fertility preservation, progestin therapy for grade 1 (G1) endometrial cancer confined to the endometrium is grade C1, according to the guidelines of Japanese Gynecologic Oncology, and its efficacy and risks should be considered on a case-by-case basis. The same applies to the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). However, the safety and outcome of its long-term use in early stage uterine cancer are unknown. We report a case of a 30-year-old, unmarried woman who had endometrial cancer G1 stage IA with a four-year history of indwelling LNG-IUS after the uterine cancer diagnosis. She complained of excessive menstruation due to uterine adenomyosis. A LNG-IUS was inserted into the patient at a previous hospital. Three months later, she was diagnosed with endometrial cancer G1, but had no follow-up for four years. Four years later, there was no malignancy, and magnetic resonance imaging (MRI) showed no findings. She had adenomyosis and had no desire to have children. Therefore, she was referred to our hospital for surgery and underwent a total hysterectomy. Postoperative pathology showed endometrial cancer G1 with no myometrial or vascular invasion, and the lesion was confined to the endometrium.

キーワード：LNG-IUS, レボノルゲストレル徐放型子宮内システム, 子宮体癌

Key words：LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system, endometrial cancer

緒 言

レボノルゲストレル徐放型子宮内システム (LNG-IUS) は機能性過多月経、子宮内膜症、子宮腺筋症や子宮筋腫に伴う過多月経および月経困難症、子宮内膜増殖症などに使用されている。子宮内という局所での高濃度プロゲステン (レボノルゲストレル20 μ g/日) による子

宮内膜への直接作用により疼痛改善が期待でき、5年間効果が持続するという特徴をもつ。子宮内膜症異型増殖症及び妊孕性温存療法を考慮する類内膜癌G1の場合、黄体ホルモン療法は治療オプションである。子宮内膜局所での高濃度の黄体ホルモンの効果を期待したLNG-IUS療法は海外で報告されているが²⁾、治療法としてはまだ確立されていない。本邦においては子宮体癌に対し保険

適用はない。また、これまで報告されている黄体ホルモン療法による内膜限局の類内膜癌G1の完全な病変消失は約半数程度とされ³⁾、使用については適応を慎重に検討する必要がある。今回、LNG-IUS挿入中に類内膜癌G1と診断されたが、4年間放置後に子宮を摘出し、子宮体癌類内膜癌G1 Stage IAと診断した症例を経験した。

症 例

40代 女性 未産 既婚。X-4年、過多月経で前医を受診し、LNG-IUSを挿入した。3か月後に持続する不正出血を認めLNG-IUS装着のまま施行された内膜キュレット組織診で類内膜癌G1と診断された(図1-a b)。そのため、患者に連絡をとろうとしたが音信不通となり、4年間病院未受診であった。前医を再診時、LNG-IUS装着したままでの内膜キュレット組織診では、異型性や悪性所見はなかった(図2-a b)。また腫瘍マーカーの上昇も認めず、MRI検査(図3-a b)、CT検査でも特に異常所見は認めなかった。しかし、腫瘍残存の可能性が否定できないこと、挙児希望がなかったこと、子宮腺筋症に対して手術希望があったことなどから手術目的で当院を紹介となった。当院で子宮全摘術、付属器切除術を実施した。術後病理所見では弱拡大にて脱

落膜化がみられるが、悪性所見は不明であり、強拡大にて異型のある腺管構造を認めた(図4-a b c)。病理診断では筋層浸潤はなく子宮体癌Stage IAの類内膜癌G1と診断した。

考 案

本症例は過多月経でLNG-IUS挿入後に子宮体癌類内膜癌G1と診断されたが、患者と音信不通のため、結果的に4年間LNG-IUSを留置していた。海外において保存的療法のオプションとして早期子宮体癌に対して行われるLNG-IUS単独療法は短期的なものである。そのため、子宮体癌に対しLNG-IUSを長期的に留置した報告はなく、本症例のようなケースは非常に稀である。

LNG-IUSは子宮内膜異型増殖症及び類内膜癌G1に対して本邦では保険適用ではないが、海外では単独あるいは他の薬剤との併用使用が試みられている^{2) 4)}。作用機序として、子宮内膜腺や間質のアポトーシスを促進し、子宮内膜増殖を著しく減少させる^{5) 6) 7)}。子宮内膜における萎縮性変化の機序には、Fas抗原の発現増加とBcl-2タンパク質の発現減少が関わる^{8) 9)}。また、血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を低下させることで、子

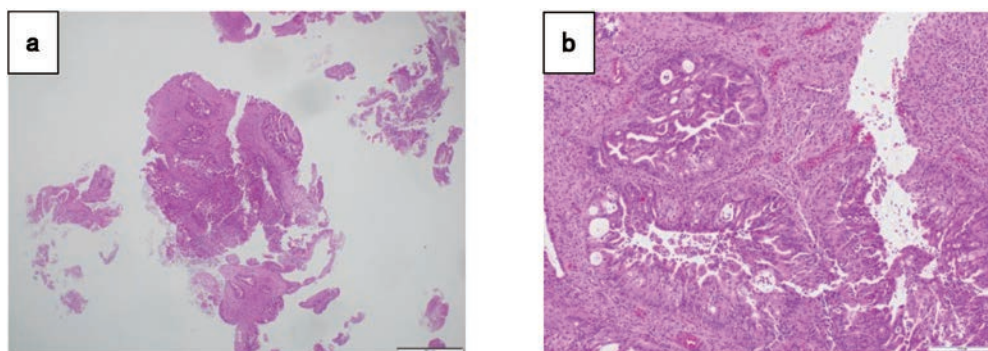


図1 LNG-IUS留置から3ヶ月後の内膜生検組織(HE染色)

a: 弱拡大(×20)
b: 強拡大(×100)
類内膜癌(G1)の所見。

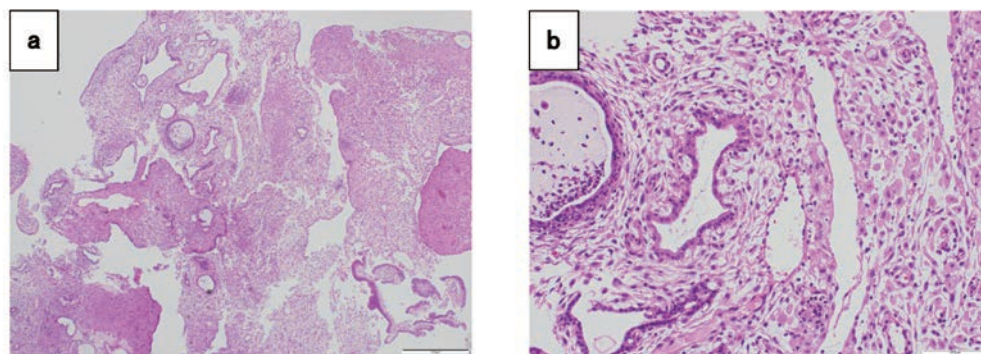


図2 再診時(LNG-IUS留置から4年後)の内膜生検組織(HE染色)

a: 弱拡大(×40) 間質のdecidual changeがみられる。
b: 強拡大(×200) 内膜組織に異型性はなく増殖性変化もみられない。

宮内膜の血管新生を抑制することができる¹⁰⁾。

世界で子宮体癌に対するLNG-IUS療法の有用性が報告されている一方、Baker et al., Montz et al. はLNG-IUS使用時の病理学的奏功率は子宮内膜異型増殖症で84%であるのに対し、子宮体癌は68%であり、子宮内膜異型増殖症と体癌で同等に治療効果を考えることはできないと報告している^{11) 12)}。本邦の多施設共同前方視的研究でも黄体ホルモン療法の使用による内膜限局の類内膜癌G1の完全奏効率は55%、再発率は57%と子宮内膜異型増殖症に比べて治療効果が悪かった³⁾。また、同研究では観察期間（中央値48ヶ月）における類内膜癌G1の再発率は57%であり、無増悪期間の中央値は35ヶ月であった。本症例はフォロー中の組織診断がなされていないため、4年間の間に類内膜癌が一度消失して再発したのか、遺残した状態が持続したのかは証明できない。妊孕性温存療法のレビューでは、黄体ホルモン療法奏効までの平均期間は3ヶ月とされている¹³⁾。また再発までの中央値は15ヶ月という報告¹⁴⁾や妊孕性温存療法の再発率が4年で40%というメタ解析がある¹⁵⁾。これらから本症例ではいずれのパターンも考えられるが、子宮体癌におけるLNG-IUS療法の長期使用の有用性は不明であり、本症例

では結果的に内膜に限局した癌細胞が存在していたということしか言及できない。

妊孕性温存療法として、高用量プロゲステロン投与（medroxyprogesterone acetate 600mg/日）が行われるが、治療中繰り返し子宮内膜全面掻爬を行うことが必要である。7か月以上かかる症例は治療が不成功に終わる可能性が高いとする報告¹⁶⁾や1年以上かかる症例で妊娠が成立したケースはないという報告¹⁷⁾がある。LNG-IUS使用時においても同様の観察は必要と思われるが、LNG-IUS装着時の組織診断の不正確性の問題は残る。

本症例は前医においてLNG-IUSを抜去せずに内膜組織診を実施されていた。Kim et al. は、子宮内膜増殖症における子宮内膜吸引生検と子宮内膜全面掻爬の診断率について報告しているが、両者の診断一致率は63%であり吸引生検の診断率が低かった¹⁸⁾。さらに吸引生検症例の23%は組織採取が不十分であった。LNG-IUS療法を行なっている子宮体癌においても同様の報告があり、LNG-IUS抜去後の子宮内膜全面掻爬と抜去前の吸引生検の診断一致率は53%であった¹⁹⁾。これまでの報告^{20) 21) 22) 23)}からみてもLNG-IUS留置中は吸引生検を選

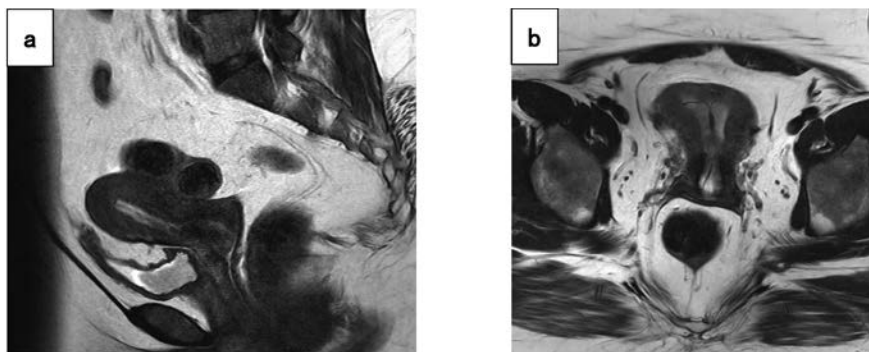


図3 術前骨盤部MRI検査（T2WI）

- a：漿膜下筋腫を認めるほかは子宮体癌を疑う所見はない。
b：子宮内腔にLNG-IUSを認める。

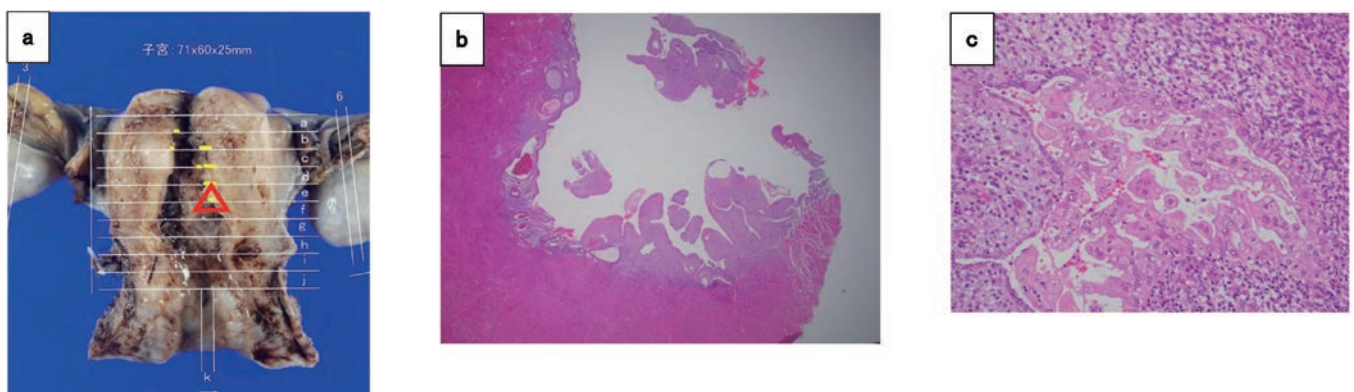


図4 子宮全摘術後の病理診断

- a：摘出検体，マーカー（黄色）は癌組織が観察された部分。
b：△を弱拡大（×20）脱落膜化がみられるが、悪性所見は不明。
c：△を強拡大（×200）異型腺管構造がみられる。

択されることが想定され、効果判定や治療方針決定の際、組織採取量が不十分な場合にはLNG-IUSを抜去しての全面搔爬が実施されるべきである。また、LNG-IUSは他の黄体ホルモン療法同様、再発率が時間の経過とともに上昇する可能性があることも使用する際は考慮すべきである^{15) 24)}。

妊孕性温存療法として早期子宮体癌に対して考慮されるLNG-IUS療法は本来の目的からしても基本的には短期的な治療である。そのため、子宮体癌においてLNG-IUSを単独で長期的に留置した報告はなく、本症例のようなケースは非常に稀である。ただし、現時点では子宮体癌に対するLNG-IUS療法の治療的意義は不明確であり、妊孕性温存療法としての適応と至適方法を明確にするためには、多数例での前方視的試験が必要である。

結 語

過多月経に対するLNG-IUS療法中に子宮体癌と診断されたが、音信不通のため、4年間LNG-IUSを留置していた子宮体癌症例を経験した。再診時内膜キュレット生検は陰性で、画像診断でも悪性所見は認めなかったが、妊孕性温存の希望がないため手術を行い、術後病理診断は子宮体癌類内膜癌G1 Stage IAであった。子宮体癌における黄体ホルモン療法はあくまでも妊孕性温存が考慮される症例でのオプションであり、LNG-IUSの子宮体癌に対する単独長期投与の有効性、安全性は不明である。さらにLNG-IUS留置中の組織診断は精度が下がる可能性があり、正確な診断を得るには必ず子宮内膜全面搔爬を行なう必要がある。

利益相反 なし。

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会 (編). 子宮体がん治療ガイドライン2018年版. 東京: 金原出版, 2018.
- 2) Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim ML, Yoon BS, Jun HS, Lee YH. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(4): 358. e1-4.
- 3) 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(19): 2798-2803.
- 4) Chen X. The current situation of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in conservative treatment for patients with early-stage endometrial cancer and atypical hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(4): e79.
- 5) Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Use of the levonorgestrel intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16(10): 2103-2108.
- 6) Dore M, Filoche S, Danielson K, Henry C. Efficacy of the LNG-IUS for treatment of endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer: Can biomarkers predict response? *Gynecol Oncol Rep* 2021; 36: 100732.
- 7) Steshenko A, Hanna L, Collins D. Development of endometrial cancer after long-term usage of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *BMJ Case Rep* 2021; 14(5): e242094.
- 8) Otsuki Y, Misaki O, Sugimoto O, Ito Y, Tsujimoto Y, Akao Y. Cyclic Bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle. *Lancet* 1994; 344(8914): 28-29.
- 9) Yamashita H, Otsuki Y, Ito Y, Matsumoto K, Ueki K, Ueki M. Fas ligand, Fas antigen and Bcl-2 expression in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1999; 5(4): 358-364.
- 10) Laoag-Fernandez JB, Maruo T, Pakarinen P, Spitz IM, Johansson E. Effects of levonorgestrel-releasing intra-uterine system on the expression of vascular endothelial growth factor and adrenomedullin in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reprod* 2003; 18(4): 694-699.
- 11) Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Effect of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 125(1): 263-270.
- 12) Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 651-657.
- 13) Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, Gonzalez-Martin A. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111(2 Suppl): S101-104.

- 14) Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, Nam JH. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013; 49(4): 868-874.
 - 15) Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2014; 101(3): 785-794.
 - 16) Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(7): 988-998.
 - 17) 上坊敏子, 今井愛, 新井努, 西井文乃, 海野信也. 子宮体癌と子宮内膜増殖症に対する妊孕能温存療法. *産婦人科の実際* 2009; 58(3): 351-358.
 - 18) Kim MK, Seong SJ, Song T, Kim ML, Yoon BS, Jun HS, Lee GH, Lee YH. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130(3): 470-473.
 - 19) Kim MK, Seong SJ, Kang SB, Bae DS, Kim JW, Nam JH, Lim MC, Lee TS, Kim S, Paek J. Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(2): e47.
 - 20) Ismail MT, Fahmy DM, Elshmaa NS. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci* 2013; 20(1): 45-50.
 - 21) Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* 2013; 24(2): 128-134.
 - 22) Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 686-690.
 - 23) Orbo A, Vereide A, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2014; 121(4): 477-486.
 - 24) Leone Roberti Maggiore U, Martinelli F, Dondi G, Bogani G, Chiappa V, Evangelista MT, Liberale V, Ditto A, Ferrero S, Raspagliesi F. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intrauterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: a retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(4): e57.
-
- 【連絡先】**
森本裕美子
川崎医科大学婦人科腫瘍学教室
〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577
電話：086-462-1111 FAX：086-462-1199
E-mail：y_morimoto@med.kawasaki-m.ac.jp

妊娠中に胎児頸部嚢胞を認めた先天性梨状窩瘻の 1 例

伊勢田侑鼓・中島祐美子・松島 彩子・加藤 俊平
浦山 彩子・白山 裕子・三好 博史

県立広島病院 産婦人科

A case of congenital pyriform sinus fistula with a cervical cyst during the fetal period

Yuko Iseda・Yumiko Nakashima・Ayako Matsushima・Syunpei Kato
Saiko Urayama・Yuko Shiroyama・Hiroshi Miyoshi

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima Prefectural Hospital

先天性梨状窩瘻は第3～4咽頭嚢遺残による先天異常で、出生時から頸部嚢胞を認める症例では気道圧排による呼吸障害や哺乳不良で緊急処置が必要となることがある。今回、妊娠36週に胎児頸部嚢胞を認め、出生後に先天性梨状窩瘻と診断した1例を経験したので報告する。38歳、3妊0産、人工授精で妊娠成立後、近医での妊婦健診では、順調に経過していた。妊娠36週4日、4cm大の胎児頸部嚢胞を認め、妊娠37週1日に当科に紹介初診となった。

初診時の超音波検査、MRI検査で、副咽頭間隙から左頸下部にかけて6.4×4.2×3.5cm大の嚢胞性病変を認め、嚢胞性リンパ管腫が考えられた。嚢胞により気道が圧排されていたが、羊水過多はなく胸部病変やその他の奇形は認めなかった。産婦人科、新生児科、小児感覚器科、小児外科、麻酔科合同で協議し、羊水過多を認めないため通常の気管内挿管が可能と判断して、EXIT (Ex utero intrapartum treatment) procedureは行わなかった。出生後挿管困難であった場合には、直ちにファイバー挿管や気管切開を行えるように準備のうえ、妊娠37週4日選択的帝王切開術を施行した。児は出生体重2898gの男児で、生後自発呼吸が不規則であり重度の陥没呼吸を認めたため気管内挿管が必要となったが、1回目で成功した。Apgar score 8/9点であった。

生後先天性梨状窩瘻と診断し、日齢27に瘻管摘出術を施行し、日齢45に退院した。

先天性梨状窩瘻は稀な疾患ではあるが、生後早期に哺乳による嚢胞増大、気道閉塞の報告もある。そのため、胎児頸部嚢胞を認めた場合には先天性梨状窩瘻も鑑別に挙げることが必要であり、出生後の気道確保について診療科間での検討、連携が重要である。

Congenital pyriform sinus fistula is an anomaly caused by the remnants of the 3rd and 4th pharyngeal sacs. In neonatal onset cases, respiratory problems may require emergency treatment at birth. We report a case of a fetal cervical cyst found at 36 weeks of gestation that was diagnosed as a congenital pyriform sinus after birth.

The patient was a 38-year-old woman, gravida 3, para 0, who underwent a maternity checkup at an obstetric family doctor. A fetal cervical cyst of 4 cm was observed in ultrasonography at 36 weeks and four days of gestation. The patient visited our department at 37 weeks and one day of gestation.

A cystic lesion of 6.4×4.2×3.5 cm from the dorsal epipharynx to the left neck was observed in ultrasonography and magnetic resonance imaging, suspecting cystic lymphangioma.

A selective cesarean section was performed at 37 weeks and four days of gestation.

A 2898 g male baby was delivered with an Apgar score of 8/9 and was intubated immediately after birth.

Congenital pyriform sinus fistulas must be distinguished from other diseases, after fetal cervical cyst observation. With regard to postnatal airway management, cooperation with clinical departments is important.

キーワード：胎児頸部嚢胞、先天性梨状窩瘻、EXIT

Key words：fetal neck cyst, congenital pyriform sinus fistula, EXIT procedure

緒 言

先天性梨状窩瘻は第3, 4咽頭嚢由来とされる下咽頭に発生する先天性瘻孔であるが、臨床的には急性甲状腺炎の原因疾患として重要である¹⁾。出生時から頸部嚢胞を認める例は稀であるが、気道圧排による呼吸障害などを伴い早期に対応が必要な症例も存在する。

今回、胎児期より頸部嚢胞を認めた先天性梨状窩瘻の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳 3妊0産（自然流産2回）
既往歴：なし
家族歴：なし

現病歴：

人工授精で妊娠成立後、近医で妊婦健診を受け特記する異常は認めていなかった。妊娠36週4日、妊婦健診時に4cm大の胎児頸部嚢胞を認め、妊娠37週1日に当科を紹介受診となった。

初診時の経腹超音波検査では胎児左後頸部から側頸部にかけて約7×3cm大の二房性嚢胞を認めた(図1)。明らかな気道狭窄所見は確認できず、AFI 15.8cmと羊水過多は認めなかった。その他明らかな合併奇形は認めなかった。MRI検査では副咽頭間隙から左顎下部にかけて6.4×4.2×3.5cm大の嚢胞性病変を認めた(図2左)。二房性に見えたが、内部にflow voidを認め、互いに交通していると思われた。頸部嚢胞により一部気道の圧排が

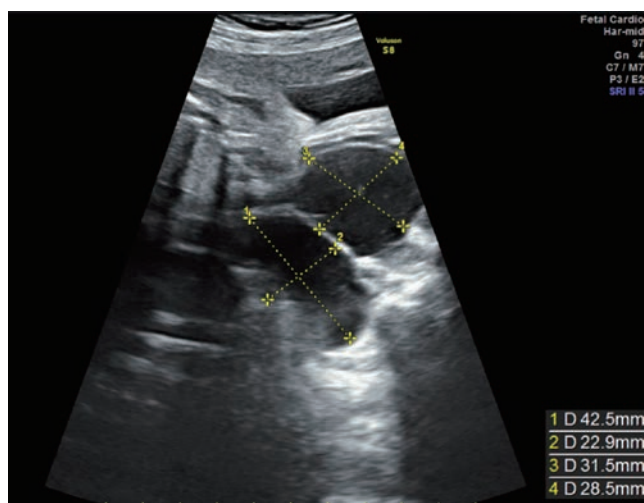


図1 初診時経腹超音波検査
左後頸部から側頸部にかけて、約70×30mm大の嚢胞を認めた。

疑われた(図2右矢印)。また嚢胞により総頸動脈や内頸静脈の正中への偏位が疑われた。画像所見から嚢胞状リンパ管腫が疑われた。

出生時に児の蘇生が必要であった場合、頸部嚢胞により気道確保に時間を要する可能性が考えられ、Ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedureを施行すべきかどうか診療科間で検討した。産婦人科、新生児科、小児感覚器科、小児外科、麻酔科合同で協議し、MRIで一部気道圧排が疑われたものの羊水過多は認められず、気道内腔が嚢胞の上下で確認できたことから、EXIT procedureは行わない方針とした。経陰分娩も検討したが、出生時の気道確保に要する人員確保を目的として予定帝王切開が安全であると判断した。

分娩は、新生児科、小児感覚器科、小児外科立ち会いのもと行うこととし、児の呼吸障害がみられた場合にはまずは通常の気管挿管を行い、困難であればファイバー挿管や気管切開を行う手順とした。気管切開時に嚢胞が妨げになるようであれば、嚢胞穿刺、内容液吸引や嚢胞切開を行うこととした。上記の流れに沿って実際に手術室でシミュレーションを2回行った。

陣痛発来の可能性を考慮し、妊娠37週4日、選択的帝王切開術を施行した。児は生後直ちに第1啼泣を認めたが、その後自発呼吸は不規則となり、陥没呼吸も重度であったため気管内挿管が必要となったが1回目で成功した。児は男児、出生体重2898g, Apgar Score 1分値8点, 5分値9点であった。

児は日齢3に造影CTを施行し嚢胞内部に一部含気を認めるものの(図3)、頸部嚢胞状リンパ管腫を疑い、日齢3, 10にOK-432による硬化療法を行った。日齢3

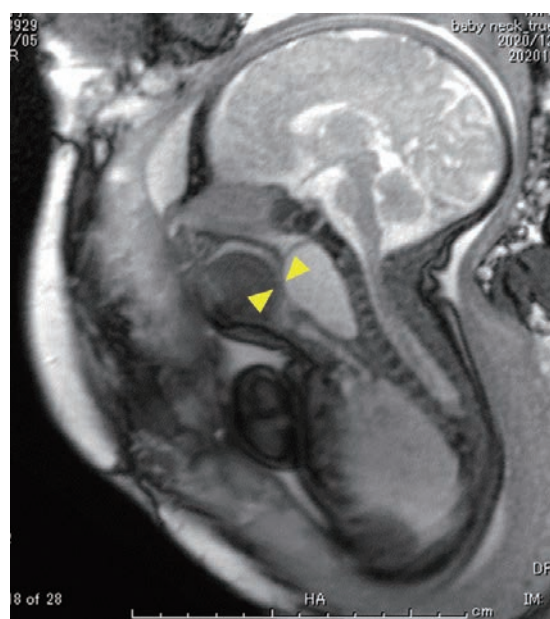
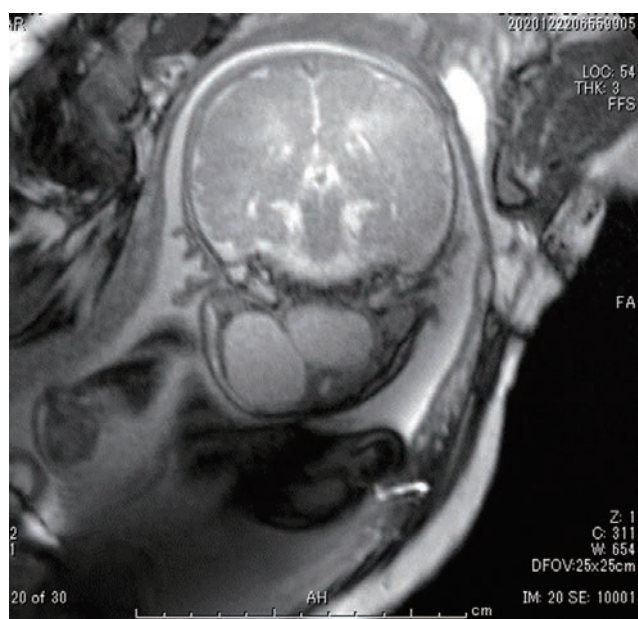


図2 MRI検査 T2強調画像

(左) 左副咽頭間隙から左顎下部にかけて6.4×4.2×3.5cm大の嚢胞性病変を認めた。
(右) 頸部嚢胞により一部気道の圧排が疑われた(矢印)。

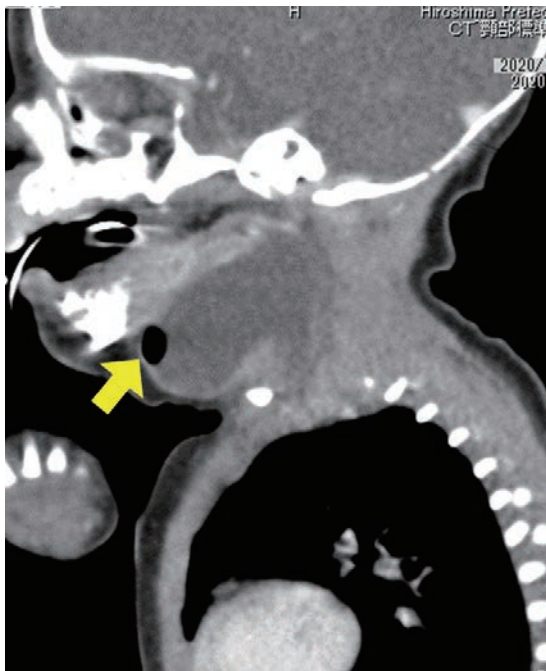


図3 日齢3 造影CT

左副咽頭間隙から左顎下部にかけて嚢胞性腫瘤を認めた。内部に含気を認めた（矢印）。

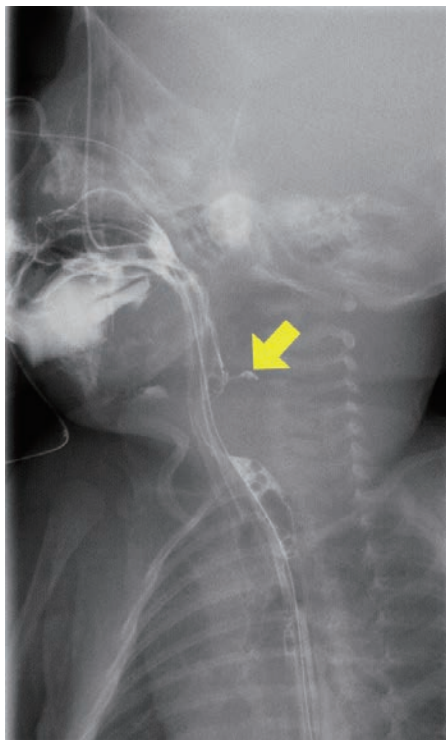


図4 食道造影検査
瘻孔を認めた（矢印）。

の硬化療法では縮小傾向を認めたが、再び増大傾向を認めたため、日齢10に再度硬化療法を行った。しかし嚢胞容積は著変なかった。日齢3の硬化療法時に採取した腫瘍内容液細胞診で扁平上皮細胞を認めたため先天性梨状窩瘻を疑い、日齢19に食道造影検査を行ったところ左梨状窩瘻が描出された（図4）。日齢27に瘻管摘出術を行

い、術後一過性反回神経麻痺を認めたもののその後改善し、日齢45に自宅退院した。

考 案

先天性梨状窩瘻は1973年にTucker et al.が初めて報告した²⁾。1979年にTakai et al.により急性化膿性甲状腺炎の感染経路として報告され³⁾、その後多数報告がある。多くは幼児期以降の発症であり、古田らによると新生児期発症例は7.1%と稀である⁴⁾。小児期以降の発症例では急性化膿性甲状腺炎として前頸部の炎症性腫脹と発熱、疼痛で発症することが多いが、新生児期に顕在化する例では哺乳により増大する頸部腫瘤を認め、呼吸器症状は89%に認めたとの報告もある⁵⁾。また、高次医療機関への搬送前に気道閉塞のため心肺停止に至った報告もある¹⁾ため、早期の紹介が望ましい。

新生児期の頸部腫瘤の鑑別診断としてはリンパ管腫、先天性梨状窩瘻、血管腫、側頸嚢胞、正中頸嚢胞、奇形腫、脂肪腫、食道憩室などがある^{1) 5)-7)}。性状や部位、皮膚の状態と内外瘻の有無、食道造影、穿刺液の性状、嚢腫造影などが鑑別に有用となる^{5) 7)}。

先天性梨状窩瘻は頻度に性差はなく¹⁾、部位としては右側に比べ左側で圧倒的に多い^{1) 5) 7) 8)}。堀らは86%の症例に頸部X線検査やCT検査で腫瘤陰影内の含気や鏡面形成を認め、本疾患に特徴的な所見であると報告している⁵⁾。また病理組織検査では、扁平上皮細胞で被覆された管腔構造を認めるため⁹⁾、穿刺液中に扁平上皮細胞を認めれば本疾患が疑われる¹⁰⁾。出生前診断は、胎児造影検査で診断に至った例¹¹⁾や、リンパ管腫が疑われ

たが頸部嚢胞穿刺で扁平上皮細胞の検出により本疾患と診断した例がある¹⁾。

今回我々は、胎児期に頸部嚢胞性腫瘍として発見された先天性梨状窩瘻の1例を経験した。本症例は、胎児期のMRI所見からは頸部嚢胞状リンパ管腫が疑われた。リンパ管腫のサブタイプには、嚢胞状と海綿状とがあり、二房性に見えたことから嚢胞状リンパ管腫に典型的な像と思われた。出生後のCT検査で含気所見を認め、リンパ管腫としては非典型的と思われたものの、胎児期よりリンパ管腫を疑っていたこともあり、リンパ管腫としての治療を開始したため、先天性梨状窩瘻の診断に至るまで時間を要した。頸部嚢胞性腫瘍としては圧倒的にリンパ管腫の頻度が高いが、本症例のようにCT検査で特徴的な含気所見を認めた場合には本疾患を疑う必要がある。

生後早期に処置や手術が必要となる可能性がある頸部リンパ管腫や奇形腫では、腫瘍による圧排で嚥下困難を呈していなければ通常通り哺乳を行える。しかし先天性梨状窩瘻では、気道圧排を認めていなかった症例でも梨状窩から瘻管が存在することにより哺乳開始後に嚢胞増大や感染のリスクがあり、炎症による癒着で手術に難渋する例がある^{6) 7)}。そのため、出生前診断で先天性梨状窩瘻を推定し、生後哺乳前に診断、瘻管摘出術を行うことが重要であるという点が頸部リンパ管腫や奇形腫と異なる。瘻管が完全摘出できれば予後良好である。本症例でも出生前診断で先天性梨状窩瘻を推定していれば、より早期に診断、治療可能であったと思われた。

先天性頸部嚢胞は気道圧排による出生時の呼吸障害や気道確保が問題となる。EXIT procedureは、出生直後の気道閉塞が予測される場合に、術野で胎児胎盤血流を維持した状態で気道確保を行う方法で、適応症例は慎重に検討する必要がある。先天性頸部嚢胞の場合は、congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) などの内因性気道閉塞とは異なり相対的な適応であり¹⁰⁾、EXITには胎児胎盤血流維持のための子宮弛緩による母体出血のリスクなどがあるため、正確な評価が必要となる。超音波検査やMRIでの気道評価が参考となるが、腫瘍による気道圧迫有無の補助的評価として羊水過多症の有無、つまり食道通過障害の有無が参考所見になるとされている^{10) 12)}。また超音波検査やMRIで経過を追うことで、羊水過多が改善し経膈分娩可能であったとの報告¹⁰⁾もあり、分娩直前まで評価が必要となる。

1984年から2018年までの34年間に本邦で報告された先天性梨状窩瘻は37例と稀である。そのうち分娩様式について記載のあった18例中、15例は経膈分娩、3例が帝王切開、うち1例はEXIT施行と帝王切開よりも経膈分娩が多い¹⁾。出生前に診断し得なかった症例が多いことも

理由の一つであると思われるが、嚢胞穿刺により児の反屈のリスクを低減させ経膈分娩が可能であったとの報告もある¹⁰⁾。

本症例は妊娠37週1日と満期での紹介受診であり、陣痛発来の可能性もあり嚢胞穿刺など出生前診断を検討する時間的余裕がなかった。より早期から頸部嚢胞を認めていた場合には、経過観察を行いながら嚢胞穿刺による出生前診断を検討し、経膈分娩を選択してもよいと思われた。また、本症例のように分娩後速やかに気道確保が必要な場合は、1次施設では新生児の蘇生や気道確保が困難であることが予測されるため、胎児頸部嚢胞を認めた場合には早期に高次医療機関への紹介が望ましい。

結 語

稀な先天性梨状窩瘻の症例を経験した。先天性梨状窩瘻は生後早期に哺乳による嚢胞増大、気道閉塞の報告もあり、胎児頸部嚢胞を認めた場合には先天性梨状窩瘻も鑑別に挙げることが必要である。

胎児頸部嚢胞性疾患は、生後気道圧排による呼吸障害を認める症例もあり、分娩方法や出生後の気道確保について診療科間での検討、連携が重要である。そのため、妊婦健診時に胎児頸部嚢胞を認めた場合には早期に高次医療機関への紹介が望ましい。

文 献

- 1) 中目和彦, 山田耕嗣, 山田和歌, 榊屋隆太, 川野孝文, 町頭成郎, 向井基, 加治建, 野口啓幸, 家入里志. 呼吸障害を呈し新生児期に発症した梨状窩瘻の3例. 日小外会誌 2018; 54: 1117-1123.
- 2) Tuckers HN, Skolnick ML. Fourth bronchial cleft (pharyngeal pouch) remnant Trans. Am Acad Ophthalmol Otol 1973; 77: 368-371.
- 3) Takai S, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K, Kosaki G. Internal fistula as a route of infection in acute suppurative thyroiditis. Lancet 1979; 8114: 751-752.
- 4) 古田一徳, 土田嘉昭, 本名敏郎, 上井義之, 古村真, 古賀慶次郎, 川城信子, 清水興一, 宮内潤. 両側性先天性梨状窩瘻の1治験例. 日小外会誌 1990; 26: 1321-1325.
- 5) 堀哲夫, 金子道夫, 池袋賢一, 雨海照祥, 瓜田泰久, 五藤周, 渡部誠一. 感染性頸部嚢胞として発症した梨状窩瘻の1新生児例. 日小外会誌 2002; 38: 1080-1085.
- 6) 本吉和美, 土師知行, 本多啓吾, 佐藤進一. 生下時より頸部腫瘍を認めた先天性梨状窩瘻の1例. 日気管食道会報 2008; 59: 563-568.
- 7) 榊原堅式, 佐藤陽子, 中前勝視, 栗原義之. 呼吸困

- 難を呈し感染性頸部嚢胞として発症した新生児梨状窩瘻の1例. 小児外科 2016; 48: 1230-1234.
- 8) 漆原直人, 中川賀清, 川嶋健, 藤本誠, 栗原信, 江口直宏. 呼吸障害を合併した新生児梨状窩瘻の1例. 日臨外医会誌 1996; 57: 1345-1348.
- 9) 藤野明浩, 大野通暢, 杓掛真衣, 藤田拓郎, 朝長高太郎, 山田洋平, 田原和典, 金森豊, 菱木知郎. 梨状窩瘻: 瘻孔が見つからない. 小児外科 2019; 51: 957-961.
- 10) 浮田真吾, 日高庸博, 笹原淳, 石井桂介, 田附裕子, 窪田昭男, 光田信明. 胎児の頸部嚢胞穿刺が出生前診断と分娩管理に有用であった先天性梨状窩瘻の1症例. 産婦の進歩 2013; 65: 277-282.
- 11) 倉持雪穂, 千葉隆, 前田美穂, 大坪保雄, 柴田浩之, 尾花和子, 橋都浩平. 胎児期より疑いえた先天性梨状窩瘻の1例. 日小児呼吸器会誌 1999; 10: 4-7.
- 12) Liechty KW, Crombleholme TM. Management of fetal airway obstructions. Semin Perinatol 1999; 23: 496-506.

【連絡先】

伊勢田侑鼓
県立広島病院産婦人科
〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田1丁目5-54
電話: 082-254-1818 FAX: 082-253-8274
E-mail: kon.yh1127@gmail.com

経過観察中に急激に増大し子宮頸部STUMPと診断した一例

中村 一仁・谷村 吏香・平野友美加・青江 尚志

福山市民病院 産婦人科

A case of cervical STUMP diagnosed due to rapid enlargement during follow-up

Kazuhito Nakamura・Rika Tanimura・Yumika Hirano・Hisashi Aoe

Fukuyama Municipal Hospital Obstetrics and Gynecology

【緒言】子宮筋腫は子宮平滑筋の良性腫瘍であり、産婦人科で最もよく見られる疾患の1つである。しかし子宮平滑筋腫瘍に含まれる子宮平滑筋肉腫は予後不良な疾患であることで知られている。そしてSmooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) は子宮平滑筋肉腫の診断基準の一部を満たすが、悪性と分類できない子宮平滑筋腫瘍である。今回、我々は子宮頸部筋腫として長期的に経過観察していた筋腫が急激に増大し、子宮摘出後の病理結果にてSTUMPと診断した症例を経験したため報告する。

【症例】36歳女性、1妊1産。子宮頸部筋腫の精査加療目的にX年10月に近医Aより当科に紹介となった。翌月に骨盤部造影MRIを施行すると、T2強調画像で低信号を認め、造影T1強調画像で筋層と等調な信号を認める腫瘍を認め、子宮筋腫と診断した。その後外来にて経過観察を行っていたところ、X+1年5月に持続する下腹部痛が出現した。患者より子宮動脈塞栓術の希望あり、X+1年7月にB医院にて子宮動脈塞栓術を施行され、施行後腹痛は消失した。X+1年8月に排便時に筋腫の一部が滑落したが、直径20mmほど頸部腫瘍は残存していたため、以後も経過観察した。X+7年までは子宮頸部腫瘍は直径28mm程度であったが、X+8年に過長月経を訴えて受診すると、直径73mmと急激な増大を認めた。骨盤部造影MRIのT1強調画像で腫瘍内に高信号域を認め、子宮平滑筋肉腫の可能性を考慮し、同年に腹式子宮全摘出術を施行した。摘出した病理結果はSTUMPであった。その後外来にて経過を観察しているが、X+10年の現在も再発なく経過している。

【考察】STUMPや子宮肉腫の発生由来については諸説あるが、本症例のように良性の子宮筋腫が悪性転化することにより発生する可能性があり、子宮筋腫の診療において長期的な経過をもって診療にあたる必要がある。

Uterine leiomyoma, a benign tumor of the uterine smooth muscle, is a common gynecological disease. We report a case of a myoma that had been under long-term observation as a cervical myoma growing rapidly. The pathological results post-hysterectomy revealed a diagnosis of STUMP.

Case: A 36-year-old woman (gravida 1, para 1) was referred to our department for close examination and treatment of cervical myoma in October of year X. Pelvic contrast-enhanced MRI was performed the following month, and uterine myoma was diagnosed. The patient was followed up in the outpatient clinic. In August of X+1, a part of the myoma slipped off during defecation, but a cervical mass of about 20 mm in diameter remained. The patient was followed up thereafter. On X+8, the patient visited the clinic complaining of excessive menstrual periods, and the mass had rapidly enlarged to 73 mm in diameter. Pelvic contrast-enhanced MRI revealed the possibility of uterine leiomyosarcoma, and she underwent total abdominal hysterectomy that year. The pathological result was a STUMP. She has been under outpatient observation since then, with no recurrence in X+10 years.

Discussion: STUMP may occur when a benign uterine fibroid transforms into a malignant tumor, as in this case.

キーワード：子宮頸部腫瘍、子宮肉腫、STUMP

Key words：uterine cervical tumor, uterine sarcoma, STUMP

緒 言

女性生殖器に発生する腫瘍のうち最も頻度の高いのは子宮平滑筋腫であり¹⁾、不正性器出血や月経困難症や腹部腫瘍感を主訴とするものが多いのが特徴である。子宮平滑筋腫は時に変性を認め、変性子宮筋腫は予後不良で知られる子宮肉腫との鑑別に苦慮することがある。そして子宮平滑筋腫と子宮肉腫の両方の特徴を併せ持つ存

在としてSmooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) があり、STUMPは子宮平滑筋肉腫の診断基準の一部を満たすが、悪性と分類できない子宮平滑筋腫瘍に対して診断される¹⁾。今回、我々は子宮頸部筋腫として長期的に経過観察を行っていた筋腫が急激に増大し、子宮摘出後の病理結果にてSTUMPと診断した症例を経験したため文献的考案を加えて報告する。

症 例

症例は36歳女性，1妊1産。パニック障害，21歳時に帝王切開術，32歳時に左大腿骨複雑骨折及び術後の肺梗塞の既往歴がある。アレルギー歴はなし。子宮頸部腫瘍の精査加療目的にX年10月に近医婦人科Aより当科に紹介となり，受診時の経腔超音波断層法では子宮頸部に辺縁が低輝度，内部に一部不均一で比較的高輝度の59×44mm大の子宮腫瘍を認めた（図1 a）。子宮頸部筋腫の精査目的にX年11月に骨盤部造影MRIを施行し，子宮頸部に径55×42mmの腫瘍を認め，腫瘍はT2強調画像にて低信号，造影T1強調画像で子宮筋層と同様の造影効果および等信号を伴うことから，子宮筋腫と診断した（図2）。

その後患者希望で外来にて経過観察をしたが，子宮頸部筋腫は緩徐な増大傾向を示し，X+1年5月には70×54mmまで増大を認めた（図1 b）。X+1年7月受診時に持続する下腹部痛及び性器出血の訴えがあった。患者より子宮動脈塞栓術の希望があり，当時は子宮筋腫に

対する子宮動脈塞栓術は自費診療であったため，施行可能なB医院にてX+1年7月に子宮動脈塞栓術を施行された。術後に頸部筋腫の大きさは70×54mmと変わらなかったが，変性所見を認め（図3 a），腹痛も消失した。その後外来にて経過をみたところ，X+1年8月には子宮頸部の筋腫は頸管から筋腫分娩の様相を認めていた。X+1年9月に排便時に筋腫の一部が滑落したが，経腔超音波断層法にて20×21mmの頸部腫瘍が子宮頸部左壁に残存していた（図3 b）ため，外来にて引き続き経過観察した。X+5年1月に腹痛が出現し，経腔超音波断層法にて右卵巣が64×54mmに腫大していることを確認した。卵巣腫瘍精査のため，骨盤部造影MRIを施行したところ右卵巣子宮内膜症性嚢胞と診断した（図4）。またこの際子宮頸部筋腫は20×24mmの大きさを保っていた。X+5年2月に右卵巣子宮内膜症性嚢胞に対して腹腔鏡下右付属器摘出術を施行した。術後の病理結果でも右卵巣内膜症性嚢胞であることを確認したため，その後も子宮頸部筋腫に対して外来にて引き続き経過観察した。

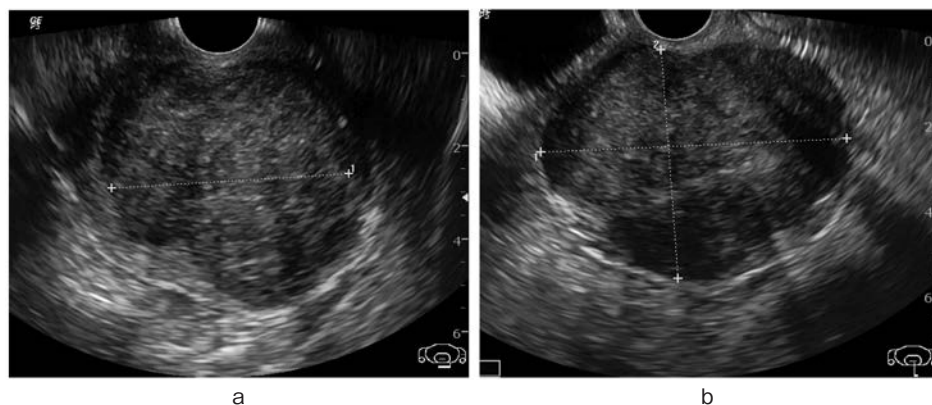


図1 経腔超音波検査

- a X年10月の経腔超音波検査による子宮頸部横断画像。
b X+1年5月における経腔超音波検査による子宮頸部縦断画像で，計測線1が70mm，計測線2が54mmであった。

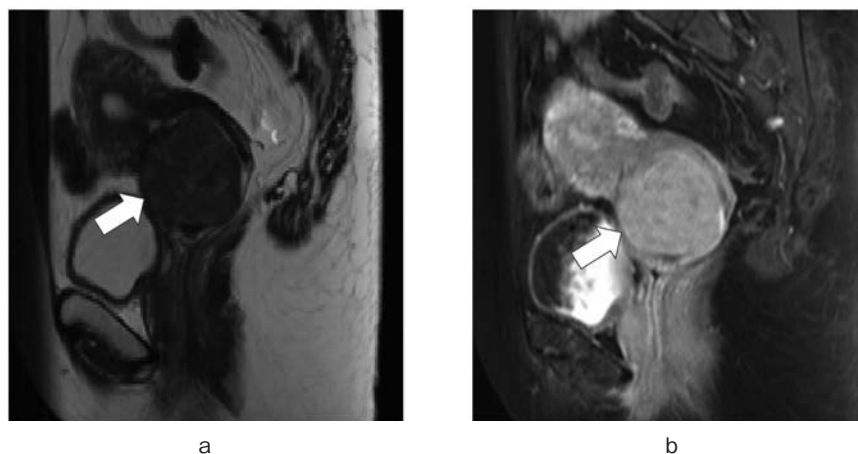


図2 骨盤部造影MRI検査

- a X年11月におけるT2強調矢状断画像。矢印は子宮頸部腫瘍の位置を示している。
b X年11月における造影T1強調矢状断画像。

X+6年までは子宮頸部腫瘍は $28 \times 26\text{mm}$ であったが、X+7年6月に $55 \times 45\text{mm}$ と増大を認めた(図5 a)。X+8年10月には過長月経及び貧血を認め、

経腔超音波断層法で子宮頸部腫瘍は $73 \times 54\text{mm}$ とさらに増大し、辺縁低輝度の内部に一部高輝度の所見を認めた(図5 b)。X+9年2月に骨盤部造影MRIを撮像すると

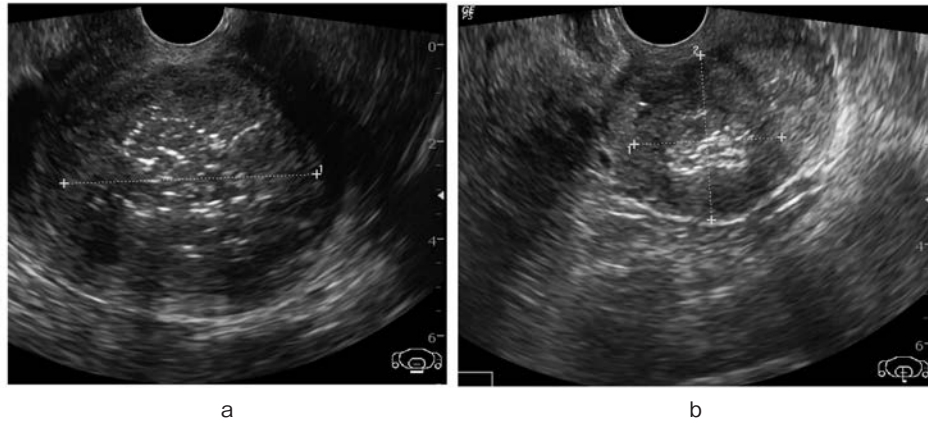


図3 経腔超音波検査

- a X+1年6月における経腔超音波検査による子宮頸部横断画像。子宮頸部左壁に直径70mm大の腫瘍を認めた。
b X+1年10月における経腔超音波検査による子宮頸部縦断画像。計測線1が20mm、計測線2が20mmであった。

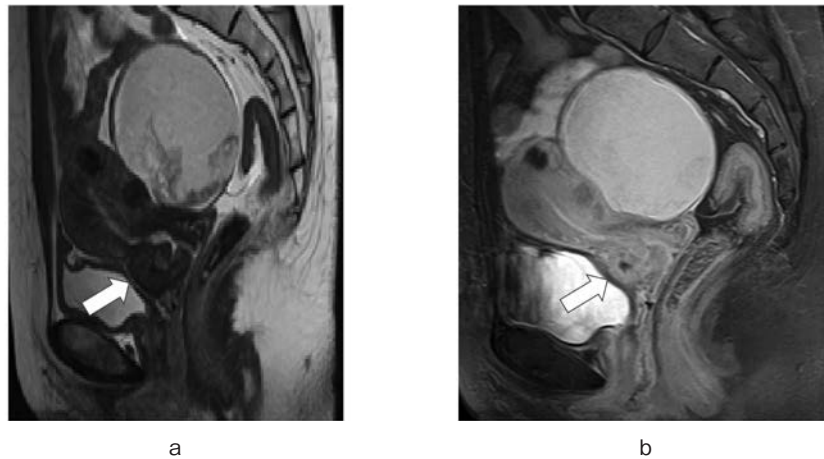


図4 骨盤部造影MRI検査

- a X+5年2月におけるT2強調画像。矢印は残存している子宮頸部腫瘍を示している。
b X+5年2月における造影T1強調画像。

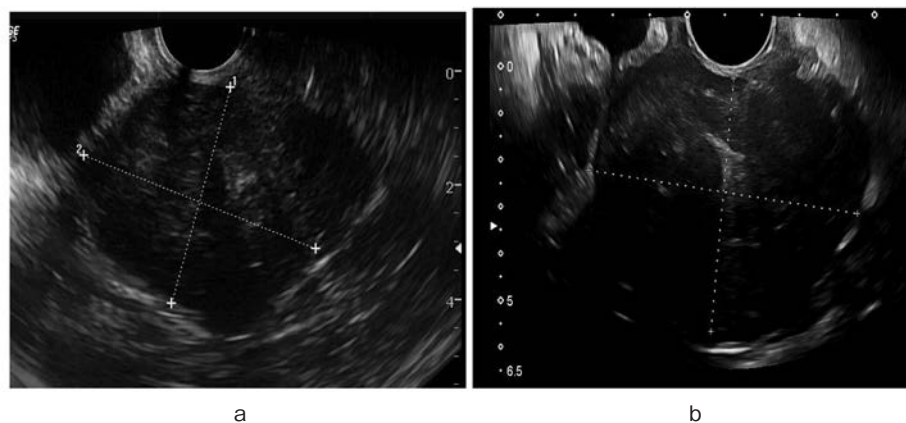


図5 経腔超音波検査

- a X+7年6月における経腔超音波検査による子宮頸部矢状断画像。計測線1が55mm、計測線2が45mmであった。
b X+8年3月における経腔超音波検査による子宮頸部矢状断画像。縦軸方向の計測線が73mm、横軸方向の径が54mmであった。

子宮頸部左壁から腔内に突出するT2強調画像で低信号腫瘍を認め、T1強調画像で内部には出血が示される高信号を認めた(図6)。MRIの画像所見上子宮平滑筋肉腫の可能性が考えられ、子宮平滑筋肉腫による遠隔転移がないかPET-CTを撮像した。PET-CTでは子宮頸部の腫瘍にのみSUVmax 21.48のFDG集積を認めた(図7)。以上から子宮頸部平滑筋由来の腫瘍は子宮平滑筋肉腫の可能性が否定できないと考え、X+9年3月に腹式子宮全摘出術及び左付属器摘出術の方針とした。手術は子宮円靱帯を処理して、腫瘍の表面を剥離しながら子宮動脈を結紮した後に子宮傍組織を処理した。剥離の際には腫瘍に切り込まないように注意を払った。子宮頸部の右側から腔管を開けて、直視下に腔管全周を切断して子宮と左付属器を摘出した。

手術時間は2時間46分、出血量は80mlであった。摘出した子宮では頸部左壁より白色腫瘍を認め、一見筋腫分娩の様子を呈していた(図8)。摘出した病理所見(図9)からは通常の子宮平滑筋腫と比べて青みが強く細胞密度が高いことが弱拡大にて認められる。強拡大にて観察すると腫瘍内に細胞密度の高い結節が見られ、全体として細胞密度が高い腫瘍だが、特に細胞密度が高い領域

が多結節状に認められ、同部位は核分裂像が散見された。また細胞異型の乏しい好酸性胞体を有する紡錘形細胞が密に束状増生しているが、高度な核異型はなく、核分裂像は強拡大10視野あたり2個(2/10HPF)までであり、STUMPと診断した。その後外来にて経過をみているが、術後2年が経過したX+10年の現在も再発所見を認めていない。

考 案

今回我々は子宮頸部筋腫の経過観察中に腫瘍の急激な増大を認め、摘出組織の病理組織検査でSTUMPと診断した1例を経験した。子宮筋腫は女性生殖器に発生する腫瘍のうち最も頻度の高いものだが、子宮筋腫と同じ子宮平滑筋腫瘍に位置づけされるものとして、子宮肉腫やSTUMPが存在する。子宮肉腫の大部分は子宮体部に発生し、子宮体部悪性腫瘍全体の4~9%と報告され¹⁾、発症年齢のピークは子宮平滑筋肉腫や子宮内膜間質肉腫が50歳前後であるのに対して、癌肉腫は60歳以降とされる。子宮平滑筋肉腫の全生存期間中央値は31か月¹⁾とされる。そして子宮肉腫は悪性に分類されるのに対し、STUMPは再発・転移リスクの予測が困難な悪性度不明

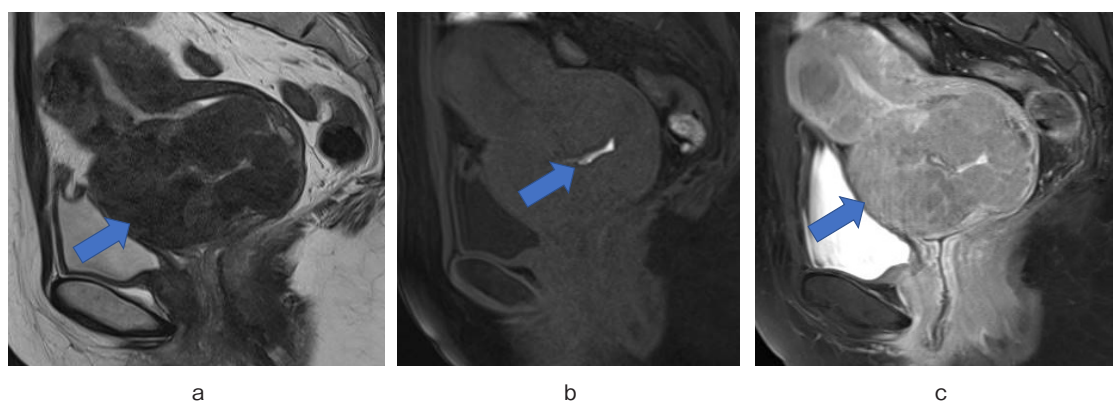


図6 骨盤部造影MRI検査

- a X+9年2月におけるT2強調矢状断画像。矢印は子宮頸部腫瘍を示している。
b X+9年2月におけるT1強調矢状断画像。矢印は子宮頸部腫瘍内部の高信号域を示している。
c X+9年2月における造影T1強調矢状断画像。矢印は子宮頸部腫瘍を示している。

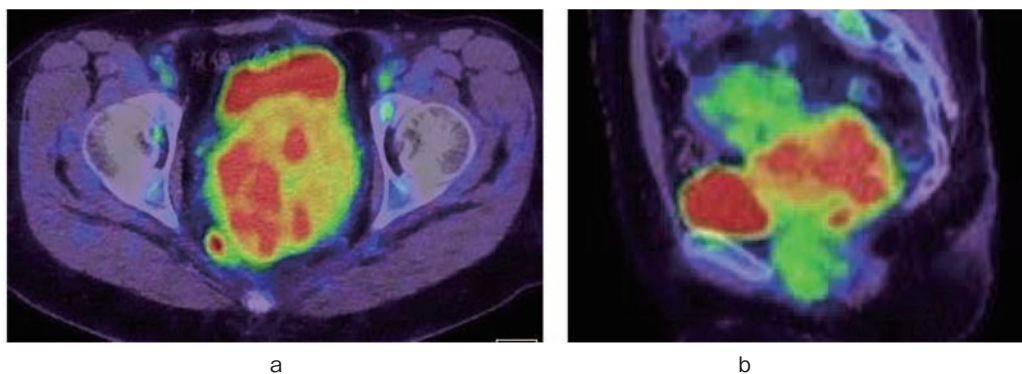


図7 PET-CT検査

- a X+9年2月におけるPET-CTの横断画像。
b X+9年2月におけるPET-CTの矢状断画像で、子宮頸部の腫瘍以外に異常集積像は認めない。

の平滑筋腫瘍として分類される²⁾。子宮筋腫は通常核分裂像は5/10HPF以下であり、細胞異型はみられない。それに対して子宮肉腫は核分裂像が10/10HPF以上で高度の核異型や壊死の存在の所見が認められる。そしてSTUMPは、核分裂像が5/10HPF以上と多いが核異型の乏しいもの、または高度の細胞異型はあるが核分裂像が5/10HPF以下のもの、あるいは腫瘍の変性等により核分裂像が計測できないものに対して診断される³⁾。一般的に子宮筋腫は骨盤部造影MRI画像において、T1強調画像およびT2強調画像で低信号を認める。子宮肉腫は内部に壊死を伴うことが多いため骨盤部造影MRI画像所見としてはT1強調画像で高信号を示すことが多い³⁾。しかし実際にはこれらの鑑別は容易ではなく、田中ら⁴⁾の報告でも術前の画像検査では変性子宮筋腫と診断していたが、術後に子宮平滑筋肉腫の診断となった事例もあり、筋腫と肉腫の診断には苦慮することが多い。またSteven et al.⁵⁾によると、子宮筋腫として手術を行った

症例の0.49%が術後の病理組織検査によって子宮平滑筋肉腫と診断されたと報告している。その原因は、変性子宮筋腫やSTUMPは時として、内部壊死を伴うことがあり、子宮肉腫と同様の画像所見を呈することがあるためである。以上から、肉腫の診断は最終的には摘出した病理標本によってなされる³⁾。本症例では子宮筋腫の娩出後に7年の経過観察を経て、子宮頸部腫瘍が直径20mmから直径70mmまでの急激な増大を認めた。初診時から経過観察した子宮頸部腫瘍の大きさの推移をグラフで示すと図10のようになる。また子宮摘出までの経過観察の間、骨盤部造影MRI検査を施行したのは子宮筋腫が娩出されてから4年後のX+5年と子宮摘出術を行う前のX+9年である。後方視的にみるとX+5年のMRI画像所見では子宮頸部左側の腫瘍は子宮筋腫と考える所見であったが、X+9年のMRI画像所見では子宮頸部左側の腫瘍増大とともに腫瘍が全体的に所見の変化を認めており、腫瘍の大きさの推移の図（図10）と比較してもX+5年

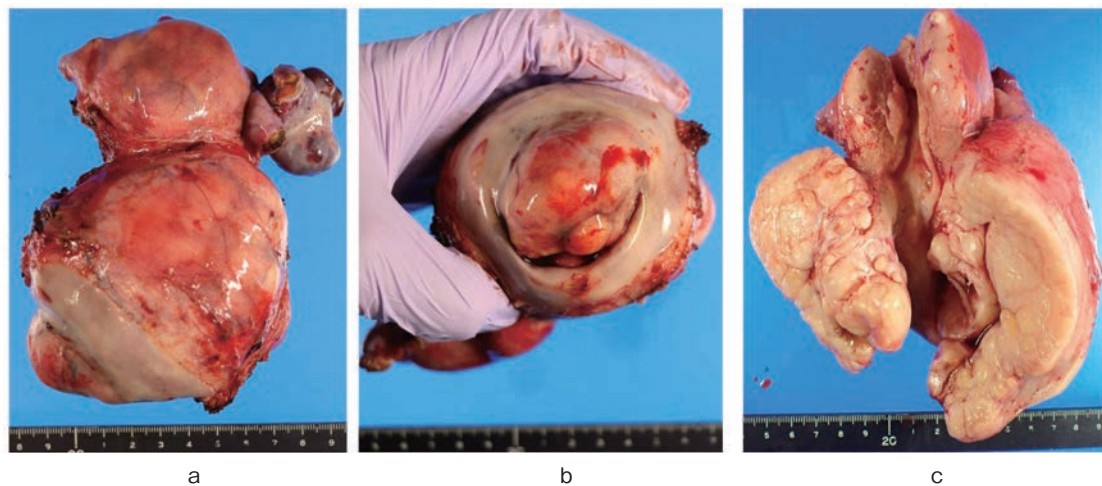
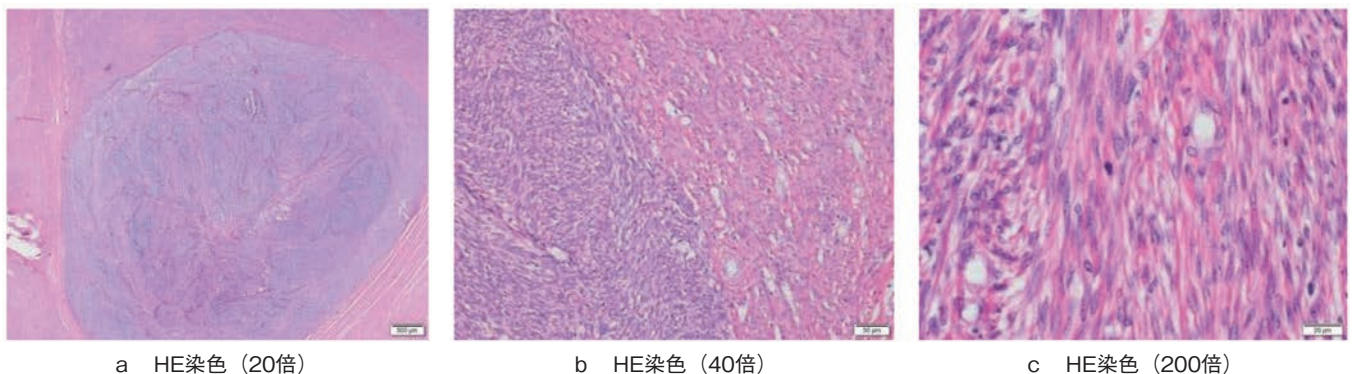


図8 摘出した子宮の画像

- a 摘出した子宮の全体画像。
- b 子宮を腔側から見た図。
- c 子宮前壁をY字切開した図。



a HE染色（20倍）

b HE染色（40倍）

c HE染色（200倍）

図9 摘出した子宮頸部腫瘍の病理画像

- a HE染色（20倍）。通常の子宮平滑筋腫と比べて細胞密度が高い印象があり、腫瘍内に細胞密度の高い結節が見られる。
- b HE染色（40倍）。細胞異型の乏しい好酸性胞体を有する紡錘形細胞が密に束状増生している。
- c HE染色（200倍）。核分裂像は2個/10HPFsまでであり、核分裂像の増加は認められない。

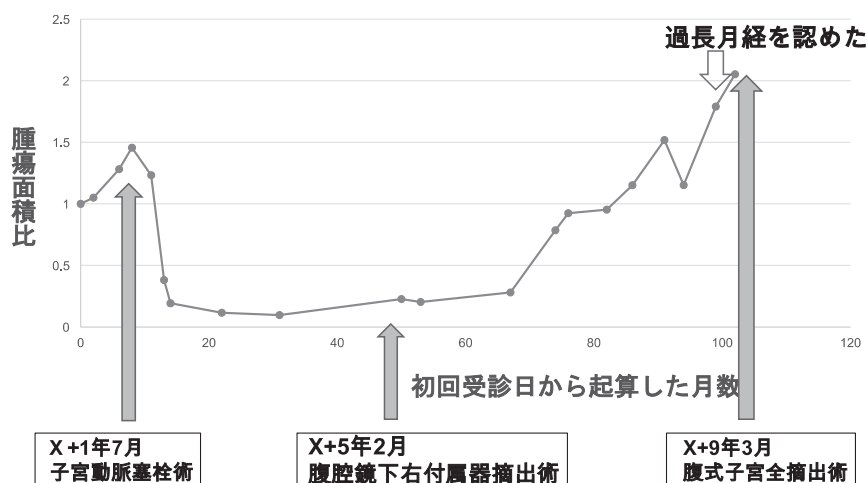


図10 子宮頸部腫瘍の面積比（長径×短径）推移のグラフ。
初診時の子宮頸部腫瘍の長径×短径を1として面積の推移を示すグラフ。

からX+9年の間にSTUMPが発生した可能性が考えられる。

子宮平滑筋腫瘍の治療法はそれぞれの診断によって異なる。良性とされる子宮筋腫では子宮動脈塞栓術や子宮筋腫核出術が妊孕性温存希望の患者に対して選択される治療となりうるが、悪性と位置付けられる子宮肉腫では両側付属器摘出術も含めた腹式単純子宮摘出術が基本となる。STUMPについては定まった第一選択はないが、妊孕性温存の希望がなければ基本的には子宮全摘出術が望ましい。本症例では子宮筋腫は子宮動脈塞栓術後に一度筋腫分娩となり滑落を認めている。子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術は、1995年にRavina et al.⁶⁾により最初に報告された後、欧米を中心に広く普及してきた治療法であり、欧米各国のガイドラインにおいては、子宮動脈塞栓術は症候性子宮筋腫に対する非侵襲的治療として外科的手術の代替治療に推奨されている⁷⁾。本症例が子宮動脈塞栓術を受けた際にはまだ保険適用ではなかったが、日本でも子宮筋腫に対する治療法として2014年より保険適用となった。子宮動脈塞栓術は筋腫への栄養血管を塞栓し、血流を遮断することにより筋腫組織の壊死・変性を促し、筋腫体積を退縮させることができる⁷⁾。そして壊死・変性した筋腫は時として筋腫分娩という形で娩出されることがある。Toor et al.の報告⁸⁾では子宮動脈塞栓術を施行したうちの4.7%に筋腫分娩が認められたと報告しており、術後1～2か月後に起こることが多いとされている⁷⁾。本症例においても、子宮動脈塞栓術2か月後に子宮筋腫が娩出されていることから、筋腫が壊死・変性を経て、筋腫分娩となったと思われる。残念ながら排出された子宮筋腫は患者宅のトイレで流されたため、子宮動脈塞栓術後の病理所見は特定できなかった。本症例では術前の画像診断では子宮肉腫の可能性も

考慮したため、子宮摘出術を選択した。

子宮肉腫の発生については子宮壁から発症するという説⁹⁾と子宮筋腫の悪性転化によって生じるという説¹⁾がある。川島ら¹⁰⁾の報告では、子宮筋腫の経過観察中に子宮肉腫を認めたことを報告している。本症例においても、子宮筋腫として8年にも渡り経過観察を行っていたところ、急激な増大を認め、摘出するとSTUMPであることが判明した。田中ら⁴⁾は10年前より約50mm大の子宮筋腫として毎年フォローされていた腫瘍が急激に約100mm大に増大し、摘出すると子宮平滑筋肉腫であったことを報告している。先述のSTUMPの病理学的特徴を踏まえるとSTUMPは子宮筋腫と子宮肉腫のそれぞれの特徴をもつものである。そして子宮平滑筋腫が子宮肉腫へと悪性転化する可能性があるのであれば、本症例は子宮平滑筋腫が子宮肉腫へと変化していく過渡期である可能性が考えられる。本症例の病理所見においても細胞密度が高い領域とそうではない領域があり、それぞれは境界明瞭であったこと、また細胞密度が高い領域では核分裂像が散見されたことを考慮すると筋腫からSTUMPに変化している裏付けとなるものと考えられる。また本症例と同様に伏木ら¹¹⁾は、検診の際には20mmほどであった子宮腫瘍が3年間のうちに60mmまで増大し、摘出するとSTUMPであったことを報告している。

STUMPの多くは良性の経過をたどると言われているが、Saketh et al.¹²⁾の報告では41人のSTUMP患者のうち3人(7.3%)が再発を認め、再発の3人のうち1人は術後68か月に再発が判明したことを報告している。そのため、STUMPの観察は短期間で終了せず5年以上にわたり慎重に経過観察する必要がある。

本症例は子宮筋腫に対する日々の診療において、良性とみられる子宮筋腫であっても、悪性転化する可能性が

あり、子宮筋腫については長期的な経過をもって診療にあたることが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 公益社団法人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; 181.
- 2) 公益社団法人日本産科婦人科学会. 産婦人科研修の必修知識2016-2018. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会, 2016; 537-540, 582-588.
- 3) 滝一郎. 婦人科腫瘍の臨床病理. 東京: 株式会社メジカルビュー, 2004; 108-113, 137-143.
- 4) 田中昭宏, 太田眞司, 大石孝, 高野敦, 石川惟愛, 菅三知雄. 最近経験した子宮体部平滑筋肉腫症例. 青森臨床産婦人科医会誌 2007; 21(2): 108-113.
- 5) Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr., Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1990; 162(4): 968-974.
- 6) Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolization to treat uterine myomata. Lancet 1995; 346(8976): 671-672.
- 7) 鈴木典子. 子宮動脈塞栓術における子宮筋腫治療の検討. 杏林医学会雑誌 2003; 34(4): 351-359.
- 8) Toor SS, Jaber A, Macdonald DB, McInnes MD, Schweitzer ME, Rasuli P. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Roentgenology 2012; 199: 1153-1163.
- 9) 阿部和弘, 船橋大, 松本貴. 診断に苦慮した子宮平滑筋腫瘍の一例. 青森臨床産婦人科医会誌 2006; 21(2): 28-31.
- 10) 川島直逸, 河原俊介, 安堂有希子, 羽田野悠子, 三瀬有香, 芦原隆仁, 吉岡信也, 若狭朋子. 子宮筋腫の経過観察中に筋腫内に子宮肉腫を発症した1例. 産婦人科の進歩 2014; 66(3): 290-295.
- 11) 伏木淳, 郡悠介, 吉田卓功, 梅木英紀, 染川可明, 若林晶. 術前は平滑筋肉腫を疑ったが, 低悪性度類上皮平滑筋腫瘍と診断した一例. 日本農村医学会雑誌 2016; 65(1): 70-75.
- 12) Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. Gynecologic Oncology 2009; 113(3): 324-326.

利益相反

今回の論文に関連して開示すべき利益相反状態はない。

【連絡先】

中村 一仁
福山市民病院産婦人科
〒721-8511 広島県福山市蔵王町5丁目23-1
電話: 084-941-5151 FAX: 084-941-5159
E-mail: kazukun374@gmail.com

体外受精による妊娠で二卵性一絨毛膜双胎（MCDZ双胎）と診断し 妊娠管理を行った一症例

松井 風香・品川 征大・鷹巣 剛・矢壁 和之・田邊 学
丸山 祥子・森岡 均・嶋村 勝典

山口県済生会下関総合病院 産婦人科

Monochorionic dizygotic-twins after *in vitro* fertilization: A case report

Fuka Matsui・Masahiro Shinagawa・Go Takasu・Kazuyuki Yakabe・Manabu Tanabe
Shoko Maruyama・Hitoshi Morioka・Katsunori Shimamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

卵性診断と膜性診断の大原則として、「二卵性双胎は必ず二絨毛膜双胎であり、一絨毛膜双胎は例外なく一卵性である」と言われていたが、近年、二卵性の一絨毛膜双胎（Monochorionic Dizygotic-twins: MCDZ双胎）の報告が散見され、その多くが生殖補助医療による妊娠例から報告されている。MCDZ双胎では両児間の吻合血管が存在するため一絨毛膜二羊膜双胎と同様に慎重な妊娠管理が必要であり、さらに血液キメラの危険性を伴っているため、妊娠初期に超音波検査で正確な膜性診断をすることが重要である。今回、体外受精-胚移植後の妊娠中にMCDZ双胎と診断し管理した症例を経験した。

症例は36歳初産婦。前医で体外受精-凍結融解胚移植（胚盤胞2個移植）により妊娠成立し、妊娠8週時の超音波検査で一絨毛膜二羊膜双胎と診断された。妊娠12週時に妊娠管理目的で当科に紹介受診され、妊娠16週以降は毎週超音波検査を施行した。妊娠20週時の超音波検査で両児の性別が異なる所見を認め二絨毛膜二羊膜双胎の可能性も疑ったが、前医と当科初診時の超音波検査画像の再考、さらに胎児間隔壁が薄く隔壁移行部がTサインであることを再確認しMCDZ双胎と判断した。妊娠30週時より両児間の推定体重差が生じ妊娠32週時に一絨毛膜双胎の一児発育不全Type Iの診断に至ったが、その後は両児の発育を認め血流異常は認めなかった。妊娠37週0日に一児横位のため選択的帝王切開術を施行した。出生児は第1子：1,841g女児、第2子：2,109g男児で共に外表奇形は認めなかった。分娩後の胎盤検索で吻合血管の存在を確認し、胎盤病理検査でMCDZ双胎の確定診断に至った。両親に血液キメラなど問題が生じる可能性を説明し、児の染色体検査を提案したが検査は希望されなかった。現在両児とも1歳児検診までは特に異常は認めていない。

Several reports have shown that monochorionic dizygotic (MCDZ) twins are associated with assisted reproductive technology. Herein, we report a 36-year-old case of MCDZ-twin pregnancy who was confirmed after an *in vitro* fertilization-frozen thawed embryo transfer of two blastocysts during a hormone replacement cycle.

She was initially diagnosed with monochorionic diamniotic (MD)-twins at eight weeks of gestation and was referred to our hospital at 12 weeks of gestation. She underwent weekly ultrasonography from 16 weeks of gestation due to an MD-twin pregnancy. At 20 weeks of gestation, ultrasonography revealed that the two fetuses were of a different gender. She was diagnosed with MCDZ twins and was managed as a single chorionic twin. At 32 weeks of gestation, the estimated body weights of the fetuses were 1,429 g (-1.90 SD) and 1,819 g (-0.16 SD). The patient was diagnosed with type I selective intrauterine growth retardation. She delivered at 37 weeks of gestation *via* cesarean section because of a transverse presentation. The birth weight was 1,841 g and 2,109 g for the female and male, respectively, without any external malformations. The placenta had anastomotic vessels between the two fetuses and was then diagnosed as MCDZ-twins by pathological examination.

キーワード：二卵性一絨毛膜双胎，生殖補助医療，膜性診断

Key words：monochorionic dizygotic (MCDZ)-twins, assisted reproductive technology, membranous diagnosis

緒 言

卵性診断と膜性診断の大原則として、「二卵性双胎は必ず二絨毛膜双胎であり、一絨毛膜双胎は例外なく一卵性である」と言われ¹⁾，population studiesによってもこ

の原則は支持され^{2) 3)}，一絨毛膜双胎の両児の性別や遺伝子は一卵性であるが故必ず一致すると認識されてきた。しかし近年、一絨毛膜双胎であるにも関わらず両児の性別が異なることで診断される二卵性一絨毛膜双胎（monochorionic dizygotic-twins: MCDZ双胎）の報告

が散見されるようになり、特にMCDZ双胎の発生と生殖補助医療（assisted reproductive technology: ART）との関連が報告されてきたが^{4) - 7)}、MCDZ双胎の発生機序や頻度など未だに不明な点は多く、産婦人科医にとっても周知されていないのが現状である。MCDZ双胎では胎盤に両児間をつなぐ吻合血管が存在するため、一絨毛膜双胎で起こりうる双胎間輸血症候群（twin-twin transfusion syndrome: TTTS）や一絨毛膜双胎の一児発育不全（selective intrauterine growth retardation: selective IUGR）を発症する可能性があり^{6) 8)}、一絨毛膜二羊膜双胎（monochorionic diamniotic-twins: MD双胎）と同様の慎重な妊娠管理が必要と考えられる。さらにMCDZ双胎では胎盤上の吻合血管を介して双胎間の造血幹細胞の相互移行が生じるため、出生後にも血液キメラや性分化異常・生殖器形態異常といった医学的問題が生じる可能性があり^{5) 6) 8)}、長期的なフォローアップが必要と考えられている。

今回我々は、体外受精-胚移植後の妊娠中に両児の性別が異なることからMCDZ双胎との診断に至り慎重な妊娠管理を行った1症例を経験した。特に生殖補助医療によるMD双胎には一部MCDZ双胎が存在する可能性があ

ることを認識し、またMCDZ双胎と診断し管理するためにも妊娠初期の膜性診断が重要であることを再認識したため報告する。

症 例

症例は36歳、1妊0産で既往歴・家族歴に特記すべき事項はない。前医で不妊治療中、体外受精-凍結融解胚移植（ホルモン補充周期、胚盤胞2個移植）を施行し妊娠成立した。妊娠8週時に前医で超音波検査によりMD双胎と診断された（図1 a, b）。妊娠12週時に以後の妊娠管理目的として当科に紹介受診となった。当科初診時に施行した超音波検査も前医と同様に胎児間の薄い羊膜と隔壁移行部のTサインを認めMD双胎と考えられる所見であった（図1 c, d）。MD双胎で問題となる羊水量不均衡や胎児発育のフォローアップ目的に、妊娠16週以降は毎週の超音波検査を施行した。妊娠20週時に施行した超音波検査で両児の性別が異なる所見を認めた（図2 a, b）。卵性診断と膜性診断の大原則¹⁾や妊娠10週までに当科で超音波検査を施行できなかったことなどから、二絨毛膜二羊膜双胎（Dichorionic diamniotic-twins: DD双胎）の可能性も疑ったが、羊膜厚は約1.2mmと薄く、

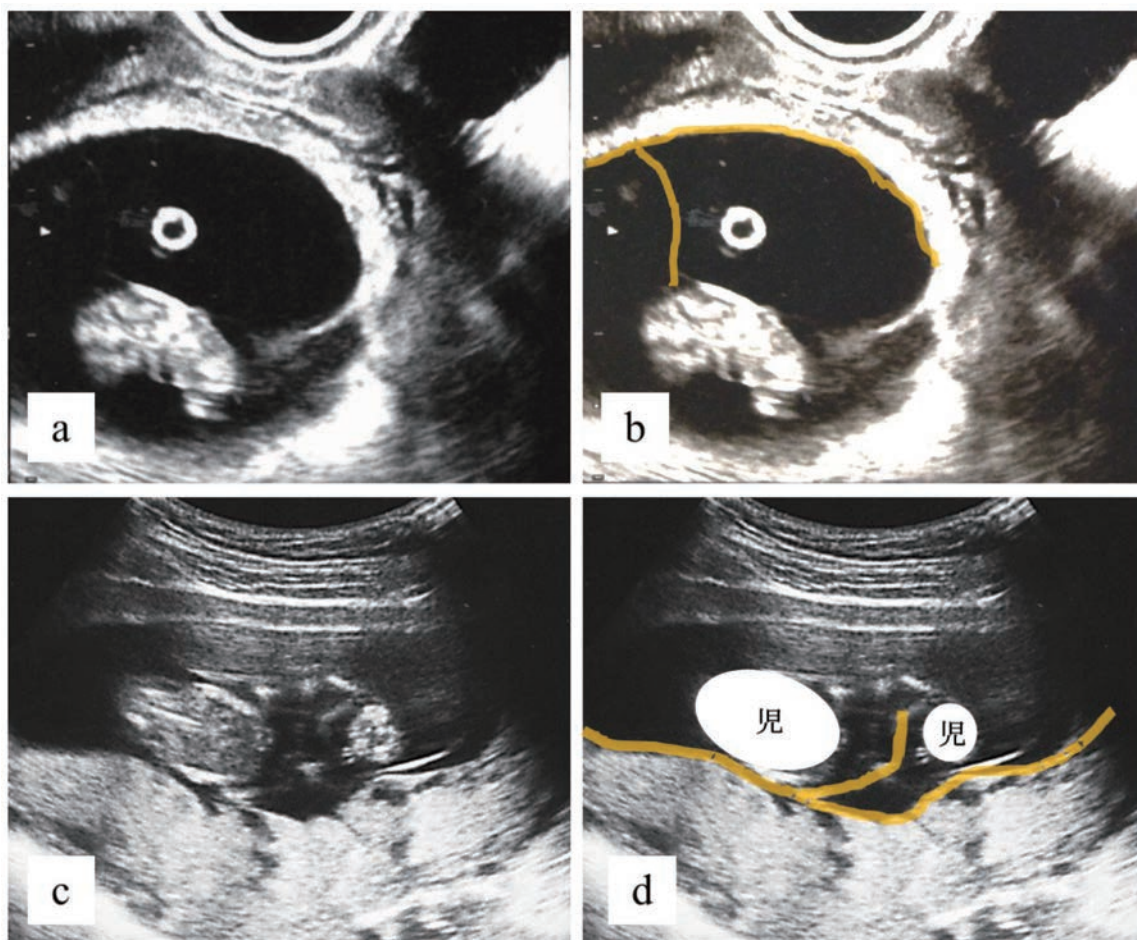


図1 妊娠8週時（前医 a: 実際の超音波画像, b: シェーマ）の超音波検査所見と妊娠12週時（当院 c: 実際の超音波画像, d: シェーマ）の超音波検査所見

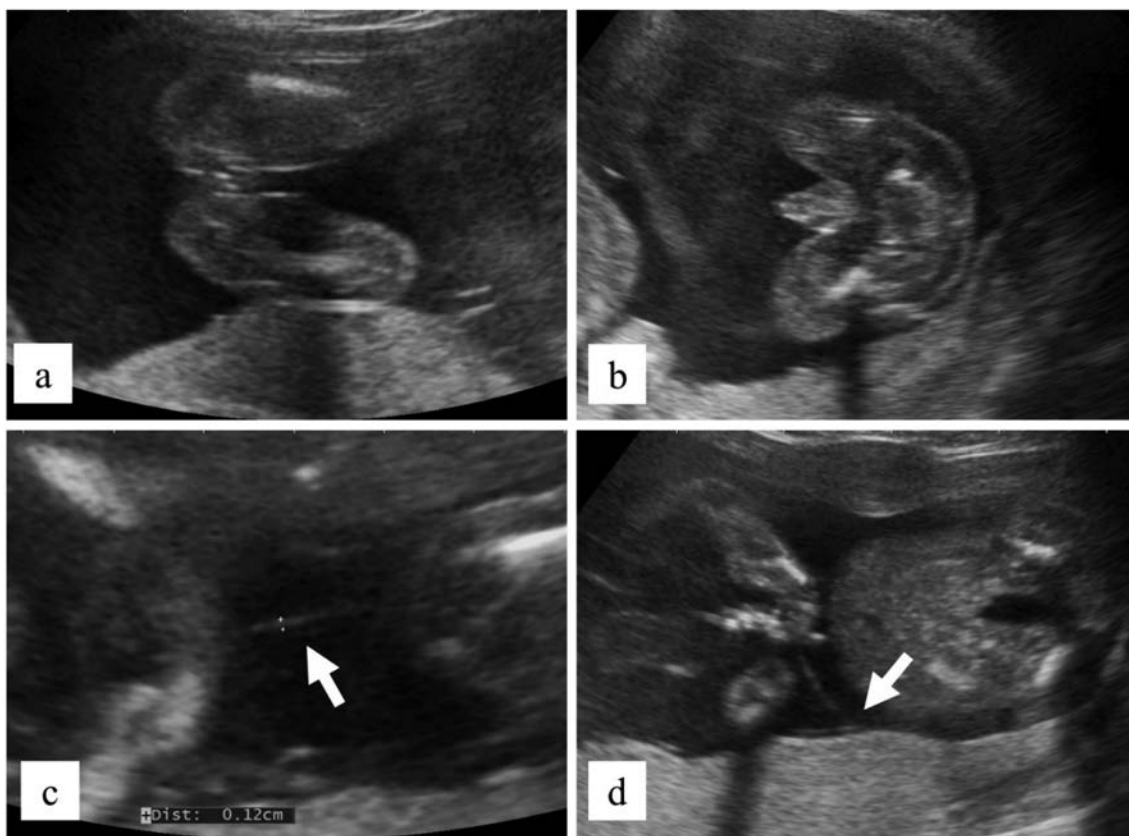


図2 妊娠20週時の超音波検査所見

a: 女児の外性器所見, b: 男児の外性器所見, c: 胎児間の隔壁 (矢印), d: 隔壁移行部 (矢印) のTサイン

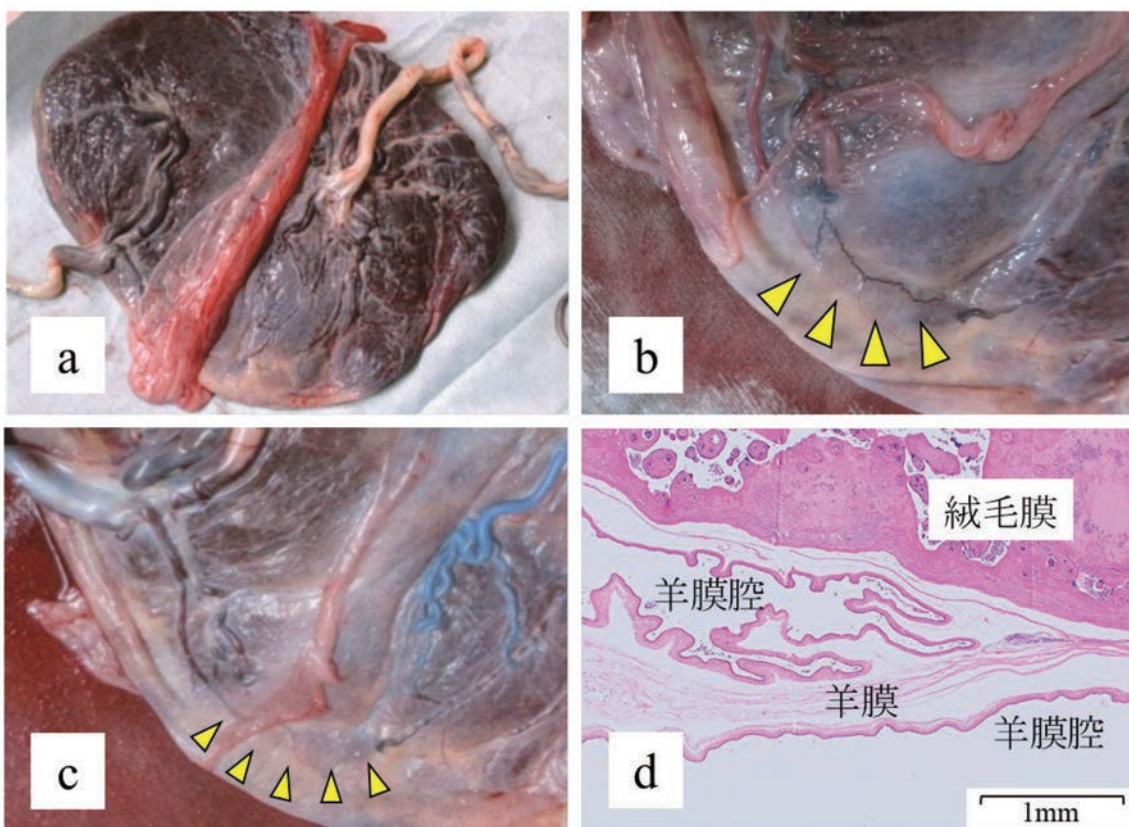


図3 娩出後の胎盤

a: 胎盤全体像, b: 胎盤の吻合血管 (矢頭), c: 胎盤の色素注入後の吻合血管 (矢頭), d: 胎盤病理検査 (HE染色, 4倍)

隔壁付着部には一絨毛膜双胎に特徴的なTサインを認め(図2 c, d), これらの超音波検査所見と妊娠12週時の超音波検査所見(図1 c, d), そして前医での妊娠8週時の超音波検査画像の確認からMCDZ双胎であると判断し, 一絨毛膜双胎としての管理を継続した。妊娠30週の妊婦健診時から両児間の推定体重差が生じはじめ, 妊娠32週時の超音波検査では第1子: 1,429g (-1.90SD), 第2子: 1,819g (-0.16SD) となり, selective IUGRと診断した。Gratacos et al.によって提唱されたselective IUGR児の臍帯動脈血流波形による病型分類⁹⁾に基づく, 両児とも臍帯動脈の拡張期血流が順行性であることからselective IUGR Type I と判断した。Type I の症例では待機的管理により児の予後は良好である^{9) 10)} ことを考慮し外来管理を継続した。その後は両児ともに胎児発育を認め, 血流異常は認めず経過した。妊娠37週0日で一児横位のため選択的帝王切開を行い分娩に至った。出生児は第1子: 1,841g (Light for date: LFD) 女児, UA-pH 7.229, 第2子: 2,109g (LFD) 男児, UA-pH 7.221で, ともに外表奇形は認めなかった。両児とも低出生体重児のためNICUに入院となったが経過は良好であり, 第1子は19生日に, 第2子は16生日にそれぞれ退院となった。分娩後の胎盤検索で, 吻合血管の存在を確認した(図3 a-c)。また両児の胎盤占有領域に明らかな差は認めなかった。胎盤病理検査では, 分離膜部位の両側に羊膜を認めるものの絨毛膜の介在は認めず, 一絨毛膜双胎の診断であったため, MCDZ双胎の確定診断に至った(図3 d)。出生児に関しては血液キメラを呈していた場合に将来的に血液型判定や遺伝子判定が困難になるといった医学的問題が生じる可能性²⁾を説明し, 児の染色体検査を提案したが, 両親が希望しなかったため染色体検査は施行しなかった。現在両児とも当院小児科で1歳児検診まで施行しており, 特に異常は認めていない。

考 案

今回の症例から, MD双胎と診断されて管理されている中にMCDZ双胎が一定の割合で存在し, 特にARTによる双胎妊娠の場合にはMCDZ双胎を念頭に置く必要性があることを認識した。そしてMCDZ双胎の診断や適切な妊娠管理を行うためにも, 超音波検査で妊娠初期に正確な膜性診断を行うことの重要性を再認識した。

以前からMD双胎でありながら両児の性別が異なる症例報告¹¹⁾や, 600例の双胎症例の検討から二卵性双胎の約8%に血液キメラを認めたという報告があったが¹²⁾, 2003年にSouter et al.¹³⁾が性別の異なるMD双胎に対し細胞遺伝子検査, DNA接合性試験を用いて, 二卵性双胎であることを証明したMCDZ双胎の症例報告をきっかけに, 近年MCDZ双胎の症例報告が散見され

ようになった^{8) 14) 15)}。特にARTによる妊娠とMCDZ双胎の報告が多く^{4)-7), 16) 17)}, Peters et al.⁶⁾は2017年のsystematic reviewでMCDZ双胎の82.1%はARTに起因(32.1%が体外受精, 25%が顕微授精に起因)しており, 自然妊娠に起因したものは17.9%だったと報告している。ARTではassisted hatching, 複数胚の同時移植, 胚盤胞の移植, 培養液による受精卵細胞表面の性状変化などにより2つの受精卵の外細胞塊が着床前に癒合することにより, MCDZ双胎が発生しやすいのではないかと考えられている^{6) 8) 16)}。一方, 自然妊娠では1つの透明帯に覆われた2つの卵子を持つ卵胞(binovular follicle)が受精することによってMCDZ双胎が発生するのではないかと考えられている^{8) 14)}。MCDZ双胎の多くは胎生期または出生後に両児の性別が異なることで診断されるが, 両児の性別が同じために出生後も診断されていないMCDZ双胎が存在する場合もあり正確な発生頻度は明らかになっていない。しかし近年, ART, 特に体外受精での妊娠率の上昇に伴い, 我が国の一絨毛膜双胎の発生率は2004~2005年の1.6%に対して2009~2010年では2.5%と増加しており¹⁸⁾, これに伴いMCDZ双胎の発生数も増加している可能性が高いと考えられる。本症例もARTによる妊娠である。前医での不妊治療なのでassisted hatchingの有無に関しては不明だが, 胚盤胞を2個同時に移植したことがMCDZ双胎の誘因となった可能性が考えられる。

多胎妊娠は膜性別に予後や合併症が異なるため, 妊娠管理を行う上で超音波検査による膜性診断が特に重要であり¹⁾, 妊娠8週頃から妊娠14週までに行うことが推奨されている¹⁹⁾。膜性診断の基本は超音波検査で羊膜や絨毛膜の数を直接数えることであり, 妊娠10週頃が一般に羊膜と絨毛膜が癒合しておらず, 最も正確に膜性診断が可能であるとされる^{19) 20)}。しかし不妊クリニックでARTにより多胎妊娠に至り, 妊娠の管理目的のため総合病院や周産期センターに紹介される症例では, 紹介時には妊娠10週を過ぎているために自院で妊娠初期の膜性診断ができない場合がある。本症例でも, 前医で妊娠8週時に超音波検査による膜性診断でMD双胎と診断されていたが, 当科外来紹介時はすでに妊娠12週であり, 最も確実に膜性診断できる妊娠10週頃の超音波検査はなされていなかった。そのため, 妊娠20週時の超音波検査で性別が異なる所見を認めた際にDD双胎の可能性を疑ったが, 当科初診時の超音波検査画像の再考と前医の超音波検査画像(妊娠8週が前医での最終の画像であった)を確認し, さらに妊娠20週時での超音波検査で胎児間隔壁が薄く隔壁移行部がTサインであることを再確認し, MCDZ双胎と診断可能であった。他院への双胎妊娠紹介の際には, 可能であれば妊娠10週前後ごろの超音波検査画像を添付することが, その後の妊娠管理の助けに

なる可能性があることも再認識した。

MCDZ双胎では主に2つの臨床的問題点が生じる可能性がある。まず1つ目は、MD双胎と同様に両児間の吻合血管が存在するため、TTTSやselective IUGRなどの病態発症に注意が必要なことである^{6) 8)}。一絨毛膜双胎のうちTTTS/selective IUGRを発症する割合はそれぞれ約8-9%/約12-14%^{21) 22)}と言われており、MCDZ双胎でも妊娠16週以降は少なくとも2週間毎に超音波検査を行い、羊水量の不均衡や胎児発育の評価を行うなどの入念な妊娠管理が必要である²³⁾。本症例ではTTTSの合併はなかったが、妊娠30週頃から双胎間の体重差を認め妊娠32週にはselective IUGRを認めた。分娩後の胎盤検索では肉眼的には両児の占有領域に差はなく、吻合血管の存在がselective IUGRの原因となった可能性が考えられた。

さらにもう1つの重要な臨床的問題点は、血液キメラのリスクを伴うことである。一絨毛膜双胎であれば胎盤上の血管吻合を介して双胎間の造血幹細胞の相互移行が起こりえる。一卵性であれば双胎間の遺伝子型は完全に一致しているため問題は生じない。しかしMCDZ双胎では、両児間の遺伝子型が異なり、さらには性別や血液型が異なる場合があるため、骨髄移植と同様に血液細胞に限局した血液キメラが生じる可能性がある^{5)-7), 16) 17)}。稀ではあるが、体細胞にもキメラを認めたMCDZ双胎の報告もある^{24) 25)}。血液キメラは輸血や移植、さらには将来テラーメイド医療などを行う際に性別や血液型、遺伝子型判定を困難にする可能性が考えられる^{5) 16)}。血液キメラがいつまで継続するかは定かではないが、70歳でMCDZ双胎が原因と考えられる血液キメラにより輸血判定に苦慮したという症例報告もあり²⁶⁾、血液キメラが生涯継続する可能性が高いと考えられる。また性別が異なるMCDZ双胎では約15%に子宮卵管欠損、精巣低形成、尿道下裂などの生殖器の異常を認めたという報告もあり⁶⁾、明確な原因は明らかになっていないが、吻合血管を介しての男児から女児への抗ミューラー管ホルモンや男性ホルモンの移行、また体細胞キメラが生じている状態がこのような生殖器異常の誘因となっている可能性が考えられている^{6) 25) 27)}。本症例では、染色体検査によって両児の末梢血の染色体核型がキメラ（chi 46, XX/46, XY）を呈する可能性があり、両親に上記のリスクを十分に説明した上で、まずは出生児の染色体検査を提案したが、現時点では両親は染色体検査を希望されずに検査は施行していない。しかし両児とも出生時には明らかな外性器異常は認めなかったが、今後性分化異常が判明する可能性もあること、輸血や遺伝子診療が必要になった際には検査判定が困難となる可能性があるなど懸念が残っている。このようにMCDZ双胎の両親には、妊娠中や出生後に両児に医学的問題が生じる可能性を十分説明

しておくことが重要であり、染色体検査や遺伝子検査によって将来的な医学的問題を認知できる可能性があることを情報提供する必要があると考える。また超音波検査ではMD双胎とMCDZ双胎を鑑別することは不可能であり、今回の症例のように妊娠中の超音波検査で両児の性別が異なる場合にMCDZ双胎と診断できる場合もあるが、性別が同じであればMCDZ双胎であることに気づくことなく分娩となる。分娩後の胎盤所見でもMD双胎とMCDZ双胎の鑑別は不可能なため、MD双胎の中には一定の割合でMCDZ双胎が存在していることを念頭に置く必要がある。MD双胎や本症例のように出生後に染色体検査や遺伝子検査を施行しなかったMCDZ双胎で将来的に医学的問題が生じた際には染色体検査や遺伝子検査を検討する必要があると考えられる。

ARTによる妊娠が増加していること、ARTによってMCDZ双胎が生じる可能性があること、MCDZ双胎ではキメラというリスクを伴う可能性が高いことから、不妊治療において特に複数胚の同時移植を予定する場合にはMCDZ双胎に関する遺伝カウンセリングを行う必要性を考えさせられた。

文 献

- 1) 村越毅. 超音波診断による膜性診断. 多胎妊娠 妊娠・分娩・新生児管理のすべて 2015; 22-33.
- 2) Vlietinck R, Derom C, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. The validity of Weinberg's rule in the East Flanders Prospective Twin Survey (EFPTS). *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1988; 37: 137-141.
- 3) Husby H, Holm NV, Gernow A, Thomsen SG, Kock K, Gürtler H. Zygosity, placental membranes and Weinberg's rule in a Danish consecutive twin series. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1991; 40: 147-152.
- 4) Miura K, Niikawa N. Do monozygotic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *The Japan Society of Human Genetics and Springer-Verlag* 2004; 50: 1-6.
- 5) 三浦清徳, 増崎英明. Assisted Reproductive Technologyにおけるキメラ発生の危険性. *Journal of Mammalian Ova Research* 2008; 25: 206-212.
- 6) Peters HE, König TE, Verhoeven MO, Schats R, Mijatovic V, Ket JC, Lambalk CB. Unusual twinning resulting in chimerism: A systematic review on monozygotic dizygotic twins. *The Research and Human Genetics* 2017; 20(2): 161-168.
- 7) Suzuki T, Kagami K, Mitani Y, Yamazaki R, Ono M,

- Fujiwara H. Twin anemia-polycythemia sequence with blood chimerism in monochorionic dizygotic opposite-sex twins. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2019; 45(6): 1201-1204.
- 8) 瀬山貴博, 小西久也, 大岡尚実, 寺尾美代子, 高木紀美代, 吉田志朗. 妊娠22週に分娩となった二卵性一絨毛膜二羊膜双胎 (MCDZT) の1例. *産婦人科の実例* 2017; 66(9): 1177-1180.
- 9) Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1): 28-34.
- 10) Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery doppler under expectant management. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2009; 26: 157-161.
- 11) Viëtor HE, Hamel BC, van Bree SP, van der Meer EM, Smeets DF, Otten BJ, Holl RA, Claas FH. Immunological tolerance in an HLA non-identical chimeric twin. *Human Immunology* 2000; 61(3): 190-192.
- 12) Van Dijk BA, Boomsma DI, de Man AJ. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 61: 264-268.
- 13) Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, Skogerboe K, Myerson D, Ton CC, Opheim KE, Easterling TR, Shields LE. A report of dizygous monochorionic twins. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 154-158.
- 14) Aoki R, Honma Y, Yada Y, Momoi MY, Iwamoto S. Blood chimerism in monochorionic twins conceived by induced ovulation: case report. *Human Reproduction* 2006; 21(3): 735-737.
- 15) Choi DH, Kwon H, Lee SD, Moon MJ, Yoo EG, Lee KH, Hong YK, Kim G. Testicular hypoplasia in monochorionic dizygous twin with confined blood chimerism. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2013; 30(11): 1487-1491.
- 16) 三浦清徳, 増崎英明. 不妊治療と双胎妊娠発生機序. *臨床婦人科産科* 2008; 62(3): 247-253.
- 17) 長和俊, 山田崇弘, 水上尚典. 二卵性一絨毛膜双胎の問題. *産婦人科の実例* 2015; 64(10): 1295-1299.
- 18) Hayashi M, Satoh S, Matsuda Y, Nakai A. The effect of single embryo transfer on perinatal outcomes in Japan. *International Journal of Medical Sciences* 2015; 12(1): 57-62.
- 19) 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ー産科編2020. 東京: 日本産科婦人科学会, 2020; 338-341.
- 20) 山下隆博. 双胎妊娠の分類と膜性診断. *産婦人科の実例* 2016; 65(5): 473-477.
- 21) Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 199(5): 514. e1-514. e8.
- 22) Nakayama S, Ishii K, Kawaguchi H, Hayashi S, Hidaka N, Murakoshi T, Mitsuda N. Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2012; 38(4): 692-697.
- 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ー産科編2020. 東京: 日本産科婦人科学会, 2020; 342-343.
- 24) Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monochorionic dizygotic twin. *Pediatrics* 2014; 133(4): e1097-e1100.
- 25) Rodriguez-Buritica D, Rojnueangnit K, Messiaen LM, Mikhail FM, Robin NH. Sex-discordant monochorionic twins with blood and tissue chimerism. *American Journal of Medical Genetics A* 2015; 167A(4): 872-877.
- 26) Sharpe C, Lane D, Cote J, Hosseini-Maaf B, Goldman M, Olsson ML, Hult AK. Mixed field reactions in ABO and Rh typing chimerism likely resulting from twin haematopoiesis. *Blood Transfus* 2014; 12: 608-610.
- 27) Bogdanova N, Siebers U, Kelsch R, Markoff A, Röpke A, Exeler R, Tsokas J, Wieacker P. Blood chimerism in a girl with Down syndrome and possible freemartin effect leading to aplasia of the Müllerian derivatives. *Human Reproduction* 2010; 25(5): 1339-1343.

【連絡先】

松井 風香

山口県済生会下関総合病院産婦人科

〒759-6603 山口県下関市安岡町八丁目5番1号

電話：083-262-2300 FAX：083-262-2316

E-mail：matsuif310@gmail.com

子宮付属器悪性・境界悪性腫瘍の腫瘍径に関する臨床病理学的検討

山本 寄人・難波 孝臣・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・林 和俊

高知医療センター 産婦人科

Clinicopathological analysis of malignant and borderline malignant uterine adnexal tumors of major tumor size

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

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Health Sciences Center

長径6 cm以上の卵巣嚢胞では、捻転のリスクが高く、手術を勧めるが、良性と思われる長径6 cm未満例では、捻転のリスクが低いため、経過観察が選択される場合もある。しかし、長径6 cm未満でも悪性腫瘍の場合がある。今回、子宮付属器悪性・境界悪性腫瘍の長径と臨床病理学的特徴の関係について後方視的に検討した。2011年9月から2021年5月の間に当科で手術を施行した子宮付属器悪性・境界悪性腫瘍症例を対象とした。長径6 cm未満症例の超音波所見、血清CA125値などの臨床的特徴を同時期に手術を施行した良性腫瘍症例と比較し検討した。また、悪性・境界悪性腫瘍症例を長径6 cm未満群と6 cm以上群とに分けて組織型、進行期を比較し後方視的に検討した。

長径6 cm未満の悪性腫瘍症例は41例（7例は転移性腫瘍）、境界悪性腫瘍症例は13例、良性腫瘍症例は268例であった。超音波所見の比較では、充実性所見は、悪性腫瘍症例、境界悪性腫瘍症例は、良性腫瘍症例に比べて多く認めた。腹水貯留は、悪性腫瘍症例で、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例に比べて多く認めた。

CA125陽性（35IU/L以上）率は、悪性腫瘍症例は、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例と比較し優位に高率であったが、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例間では差を認めなかった。

長径6 cm以上の症例（悪性腫瘍146例、境界悪性腫瘍51例）と比較すると悪性腫瘍例は、漿液性癌、転移性腫瘍、Ⅲ期・Ⅳ期症例が有意に多く認めた。境界悪性腫瘍例は、粘液性腫瘍が有意に少なく認めた。Ⅰ期の占める割合には差を認めなかった。長径6 cm未満の症例でも超音波検査で充実性所見や腹水を認め、血清CA125値が上昇している場合は、転移性腫瘍も念頭に置き悪性腫瘍の精査が必要で有る。

In this study, the relationship between the major tumor size and clinicopathological features of malignant and borderline malignant uterine adnexal tumors was examined. Patients with malignant and borderline malignant uterine adnexal tumors who underwent surgery at our department between September 2011 and May 2021 were included.

We investigated borderline and malignant tumors of the uterine adnexa measuring <6 cm. There were 13 and 41 patients with borderline and malignant tumors, respectively. Ultrasonography revealed solid findings in 59.3% and ascites in 57.4% of patients. Serum CA125 levels increased in 75.4% of cases.

We compared histological types and clinical stages among women with tumors <6 cm versus those with tumors ≥6 cm. When comparing tumors <6 cm with tumors ≥6 cm, serous tumors, metastatic tumors, and stage III/IV cases had a higher proportion of malignant tumors. There were significantly fewer mucinous tumors in patients with borderline malignancies.

Even in uterine adnexa <6 cm, if solid findings and ascites are found by ultrasonography and the serum CA125 level is elevated, it is necessary to closely examine the malignant tumor with metastatic tumor.

キーワード：子宮付属器腫瘍、転移性腫瘍、6 cm、超音波検査、CA125

Key words：uterine adnexa tumor, metastatic tumor, 6cm, ultrasonography, CA125

緒 言

卵巣がんは、発症初期に症状が乏しく大多数が進行が

ん（Ⅲ・Ⅳ期が60～70%）で発見される¹⁾ため予後不良であり、Silent Killerと呼ばれている。

卵巣がんの早期発見を効果的に行うことができれば死

亡率が減少することは明らかである。しかし、スクリーニング・早期発見のための研究は全世界で行われているが、現在のところ有効な手段は確立されていない。また、卵巣がんの主な腫瘍マーカーであるCA125は、卵巣がん再発のモニターとしては有用性が認められているが、早期卵巣がんの半数はCA125の上昇が見られない²⁾。さらに、子宮内膜症、子宮筋腫、骨盤内炎症などの婦人科疾患、月経、妊娠でもCA125の上昇を見ることがあり、スクリーニングとしては感受性、特異性に欠ける³⁾。従って、CA125単独では卵巣がんのスクリーニングに適しているとは言えない。長径6 cm以上の卵巣腫瘍は捻転のリスクが高く、手術を勧めるが、良性と思われる長径6 cm未満の卵巣腫瘍では捻転のリスクが低い⁴⁾ため、経過観察が選択される場合もある。当然、長径6 cm未満でも悪性腫瘍の場合があり鑑別が重要である。

今回、子宮付属器腫瘍の長径と年齢、超音波所見、血清CA125値などの臨床的特徴、組織型などの関係について後方視的に検討した。

対象と方法

2011年9月から2021年5月の間に当科で手術を施行した子宮付属器腫瘍1067例を対象とした。その中で、長径6 cm未満の子宮付属器腫瘍322例を悪性腫瘍症例、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例の3群に分けて、年齢、超音波所見、血清CA125値などの臨床的特徴を比較検討した。また、悪性・境界悪性腫瘍症251例を、長径6 cm未満群と6 cm以上群に分けて組織型、進行期を比較検討した。統計学的処理には χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。尚、本研究は高知医療センター臨床研究審査委員会の承認を得ている。

結 果

長径6 cm未満の悪性腫瘍症例は41例（7例は転移性腫瘍）、境界悪性腫瘍症例は13例、良性腫瘍症例は268例

であった。転移性腫瘍の原発巣は、乳癌2例、結腸癌2例、虫垂癌2例、直腸癌1例であった。年齢中央値は、悪性腫瘍症例は67歳、境界悪性腫瘍症例は39歳、良性腫瘍症例は40歳であった。年齢の比較では悪性腫瘍症例は、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例と比較し優位に高齢であった。境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例間では差を認めなかった（図1）。組織型は、悪性腫瘍症例は高異型度漿液性癌が1番多く、次いで転移性腫瘍であった。良性腫瘍症例は子宮内膜症性嚢胞が1番多く、次いで類皮様嚢腫であった（表1）。血清CA125値の中央値は、悪性腫瘍症例は485.9IU/l、境界悪性腫瘍症例は13.8IU/l、良性腫瘍症例は18.2IU/lで（表1）、CA125陽性（35IU/l以上）率は、悪性腫瘍症例は、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例と比較し優位に高率であったが、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例間では差を認めなかった（図2）。

超音波所見の比較では、充実性所見は、悪性腫瘍症例は20例（48.8%）、境界悪性腫瘍症例は12例（92.3%）に対して、良性腫瘍症例は86例（32.1%）であった。悪性腫瘍症例・境界悪性腫瘍症例と良性腫瘍症例との間に有意差を認めた。腹水貯留は、悪性腫瘍症例は29例（70.7%）に対して境界悪性腫瘍症例は2例（15.4%）、良性腫瘍症例は27例（10.1%）であり、悪性腫瘍症例と境界悪性腫瘍症例・良性腫瘍症例との間に有意差を認めた（図3）。

長径6 cm以上の悪性・境界悪性腫瘍例は、197例（悪性腫瘍146例、境界悪性腫瘍51例）であった。長径6 cm以上と6 cm未満に分けて悪性腫瘍例を比較する（表2）と、組織型では、長径6 cm未満群は、高異型度漿液性癌26例（63.4%）、明細胞癌2例（4.9%）、類内膜癌2例（4.9%）、粘液性癌1例（2.4%）、転移性腫瘍7例（17.1%）に対し、長径6 cm以上群は、高異型度漿液性癌52例（35.6%）、明細胞癌27例（18.5%）、類内膜癌21例（14.4%）、粘液性癌15例（10.3%）、転移性腫

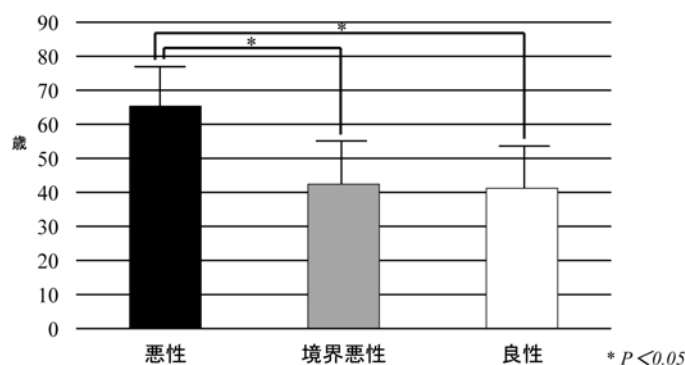


図1 長径6 cm未満症例の年齢の比較

平均年齢は、悪性腫瘍症例は65.3歳、境界悪性腫瘍症例は42.4歳、良性腫瘍症例は41.2歳であり、悪性腫瘍症例は、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例と比較し有位に高齢であった。

表1 長径6cm未満症例の患者背景

悪性腫瘍症例は41例（7例は転移性癌）、境界悪性腫瘍症例は13例、良性腫瘍症例は268例であった。年齢の中央値は、悪性腫瘍症例は67歳、境界悪性腫瘍症例は39歳、良性腫瘍症例は40歳であった。CA125の中央値（IU/l）は、悪性腫瘍症例は485.9、境界悪性腫瘍症例は13.8、良性腫瘍症例は18.2であった。組織型は、悪性腫瘍症例は高異型度漿液性癌が1番多く、次いで転移性腫瘍であった。良性腫瘍症例は子宮内膜症性嚢胞が1番多く、次いで類皮様嚢腫であった。

	悪性群 (n=41)	境界悪性群 (n=13)	良性 (n=268)
年齢中央値 (範囲), 歳	67 (37-84)	39 (26-66)	40 (13-84)
CA125, 中央値 (範囲), IU/l	485.9 (4.9-25010)	13.8 (9.3-504)	18.2 (3.3-674)
組織型			
高異型度漿液性癌	26	漿液性腫瘍 6	子宮内膜症性嚢胞 131
明細胞癌	2	漿液性腫瘍 3	類皮様嚢腫 74
類内膜癌	2	類内膜腫瘍 1	漿液性腺腫 31
粘液性癌	1	粘液性腫瘍 1	粘液性腺腫 13
転移性腫瘍	7	顆粒膜細胞腫 1	傍卵巣嚢腫 9
その他	3	その他 1	その他 20

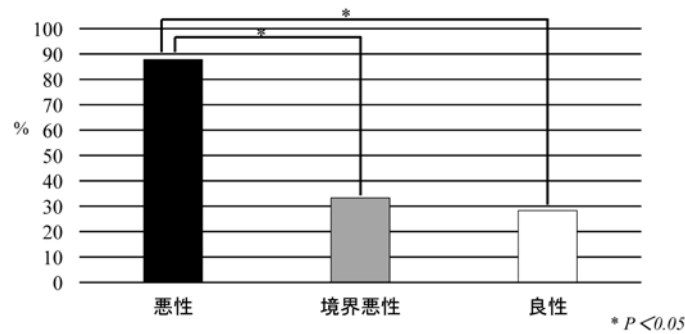


図2 長径6cm未満症例の血清CA125陽性率

血清CA125陽性（35IU/l以上）率は、悪性腫瘍症例は87.8%、境界悪性腫瘍症例は33.3%、良性腫瘍症例は28.3%であり、悪性腫瘍症例は、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例と比較し有意に高率であったが、境界悪性腫瘍症例、良性腫瘍症例間では差を認めなかった。

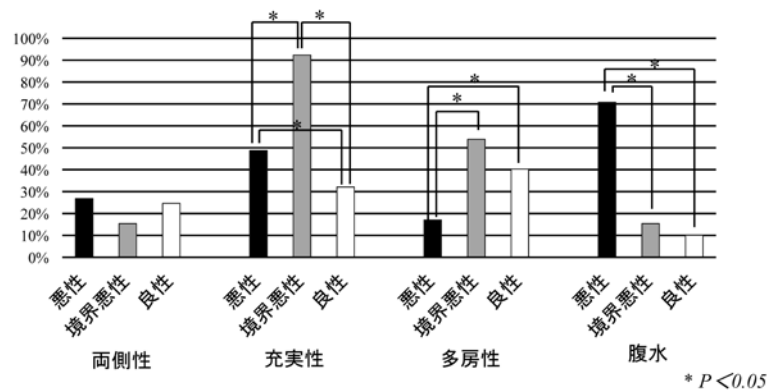


図3 長径6cm未満症例の超音波所見の比較

超音波所見の比較では、充実性所見を、悪性腫瘍症例の48.8%、境界悪性腫瘍症例の92.3%に認めたのに対して、良性腫瘍症例は32.1%であり有意差を認めた。腹水貯留は、悪性腫瘍症例は70.7%に認めたのに対して境界悪性腫瘍症例は15.4%、良性腫瘍症例は10.1%であり有意差を認めた。

表2 悪性腫瘍例の比較

長径6cm未満症例は41例、年齢中央値は67歳、CA125中央値は485.9IU/lであった。組織型は、高異型度漿液性癌が26例で1番多く、次いで転移性腫瘍が7例であった。進行期（FIGO）はⅠ期・Ⅱ期4例、Ⅲ期・Ⅳ期29例であった。それに対し長径6cm以上群は146例、年齢中央値は57.5歳、CA125中央値は254.6IU/lであった。組織型は、高異型度漿液性癌が52例で1番多く、次いで明細胞癌が27例であった。進行期（FIGO）はⅠ期・Ⅱ期70例、Ⅲ期・Ⅳ期60例であった。

悪性の患者背景	6cm未満 (41症例)	6cm以上 (146症例)
	中央値 or 例数 (範囲)	
年齢, 中央値 (範囲), 歳	67 (37-84)	57.5 (16-92)
腫瘍径, 中央値 (範囲), cm	3.4 (1.5-5.7)	10.4 (6.0-35)
CA125, 中央値 (範囲), IU/l	485.9 (4.9-25010)	254.6 (7.9-22840)
組織型		
高異型度漿液性癌	26	52
明細胞癌	2	27
類内膜癌	2	21
粘液性癌	1	15
Others	3	16
転移性腫瘍	7	16
FIGO stage		
Ⅰ	2	55
Ⅱ	2	15
Ⅲ	23	52
Ⅳ	6	8

瘍16例（11.0%）であり、占める割合に有意差を認めた（図4）。進行期（FIGO）では、長径6cm未満群は、Ⅰ期・Ⅱ期4例（12.1%）、Ⅲ期・Ⅳ期29例（87.9%）であり、それに対し長径6cm以上群は、Ⅰ期・Ⅱ期70例（53.8%）、Ⅲ期・Ⅳ期60例（46.2%）であり、Ⅲ期・Ⅳ期症例が有意に多く占めていた（図5）。境界悪性腫瘍例を比較する（表3）と、組織型では、長径6cm未満群は、漿液性腫瘍6例（46.2%）、漿液粘液性腫瘍3例（23.1%）、粘液性腫瘍1例（7.7%）に対し、長径6cm以上群は、漿液性腫瘍10例（19.6%）、漿液粘液性腫瘍8例（15.7%）、粘液性腫瘍26例（51.0%）であり、占める割合に有意差を認めた（図6）。進行期（FIGO）では、両群間でⅠ期の占める割合には差を認めなかった（図7）。

考 案

子宮付属器悪性腫瘍は、発症初期に症状が乏しく大多数が進行がんで発見されるため予後不良である¹⁾。卵巣がんの早期発見を効果的に行うことができれば死亡率が減少することは明らかである。しかし、スクリーニング・早期発見のための研究は全世界で行われているが、現在のところ有効な手段は確立されていない。卵巣腫瘍は、良性でも悪性でも軽度腫大しているだけでは症状がなく、婦人科検診や他の症状で内科の診察を受けたときに偶然発見される場合が多い⁵⁾。長径6cm以上の卵巣腫瘍では、捻転のリスクが高いため、良性と思われる場合でも手術を勧める場合が多いが、良性と思われる長径6cm未満症例では、捻転のリスクが低いため、経過観

察が選択される場合もある⁴⁾。しかし、長径6cm未満症例でも悪性腫瘍の場合があり、良・悪性の鑑別は重要である。

今回の検討での長径6cm未満症例における超音波所見による悪性・境界悪性腫瘍と良性腫瘍との比較では、悪性・境界悪性腫瘍共に、良性腫瘍と比較し充実性所見と腹水貯留を有意に認めた（図3）。血清CA125値は悪性腫瘍で有意に上昇していたが、境界悪性腫瘍と良性腫瘍間では差を認めなかった（図2）。超音波所見で、悪性・境界悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別はある程度可能と思われるが、血清CA125値での境界悪性腫瘍と良性腫瘍の鑑別は困難であると思われる。

腫瘍長径での比較では、悪性腫瘍の長径6cm未満群は、長径6cm以上群と比較し、組織型は発育速度がはやく進行例の多い高異型度漿液性癌が有意に多く認めていた（図4）。そのためか、Ⅲ期・Ⅳ期症例が有意に多く占めていた（図5）。超音波検査で充実性所見や腹水貯留を認め、腫瘍マーカー上昇を認めた場合は、長径6cm未満の子宮付属器腫瘍でも進行した悪性症例の可能性であることを念頭に置き、迅速に精査する必要がある。

Feuer et alが報告したnormal-sized ovary carcinoma syndrome 11例のうち卵巣原発は1例のみで、他は中皮腫、性腺外Müller管腫瘍、転移性腫瘍であった⁶⁾。山崎らの報告でも卵巣腫瘍と最終診断を下した症例は14例中2例であり⁷⁾、腫大していない卵巣悪性腫瘍は、転移性腫瘍の可能性が高いとの報告がある。一方、Nan et al.の報告では子宮付属器原発であったものは110例中

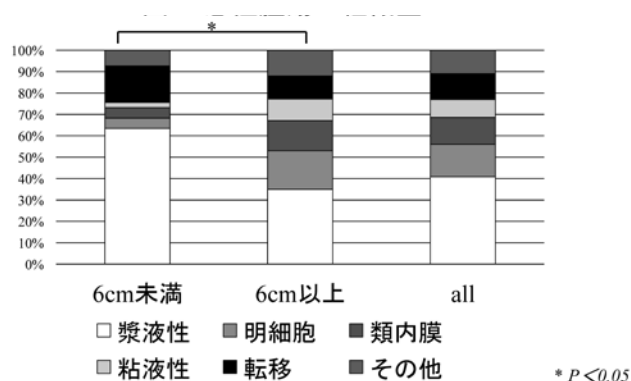


図4 悪性腫瘍の組織型

組織型では、長径6cm未満群は、高異型度漿液性癌63.4%、明細胞癌4.9%、類内膜癌4.9%、粘液性癌2.4%、転移性腫瘍17.1%に対し、長径6cm以上群は、高異型度漿液性癌35.6%、明細胞癌18.5%、類内膜癌14.4%、粘液性癌10.3%、転移性腫瘍11.0%であり占める割合に有意差を認めた。

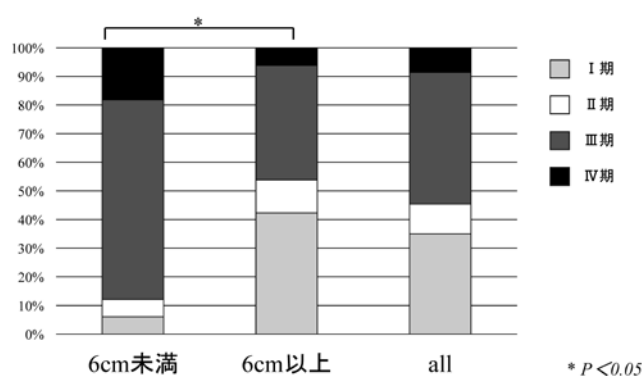


図5 悪性腫瘍の進行期

長径6cm未満群は、I期・II期12.1%、III期・IV期87.9%であり、それに対し長径6cm以上群は、I期・II期53.8%、III期・IV期46.2%でありIII期・IV期症例が有意に多く占めていた。

表3 境界悪性腫瘍例の比較

長径6cm未満症例は13例、年齢中央値は39歳、CA125中央値は13.8IU/lであった。組織型は、漿液性腫瘍が6例で1番多く、次いで漿液粘液性腫瘍が3例であった。進行期（FIGO）はI期が10例であった。それに対し長径6cm以上群は51例、年齢中央値は50歳、CA125中央値は28.3IU/lであった。組織型は、粘液性腫瘍が26例で1番多く、次いで漿液性腫瘍10例であった。進行期（FIGO）はI期が46例であった。

境界悪性の患者背景	6cm未満 (13症例)	6cm以上 (51症例)
	中央値 or 例数 (範囲)	
年齢, 中央値 (範囲), 歳	39 (26-66)	50 (9-88)
腫瘍径, 中央値 (範囲), cm	4.2 (2.2-5.9)	12.7 (6.0-24.7)
CA125, 中央値 (範囲), IU/l	13.8 (9.3-504)	28.3 (4.2-720)
組織型		
漿液性腫瘍	6	10
漿液粘液性腫瘍	3	8
類内膜腫瘍	1	0
粘液性腫瘍	1	26
顆粒膜細胞腫	1	4
Others	1	3
FIGO stage		
I	10	46
II	3	1
III	0	4
IV	0	0

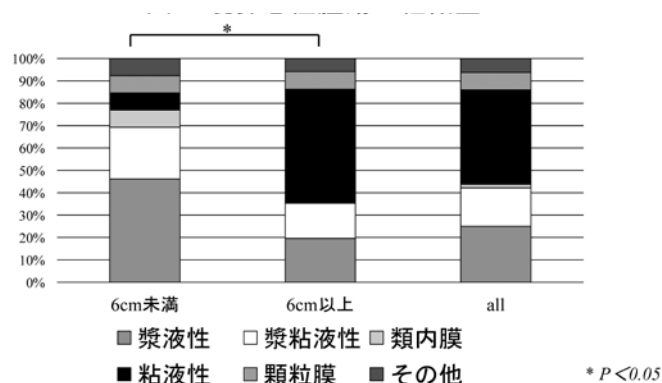


図6 境界悪性腫瘍の組織型

組織型では、長径6 cm未満群は、漿液性腫瘍46.2%、漿液粘液性腫瘍23.1%、粘液性腫瘍7.7%に対し、長径6 cm以上群は、漿液性腫瘍19.6%、漿液粘液性腫瘍15.7%、粘液性腫瘍51.0%であり占める割合に有意差を認めた。

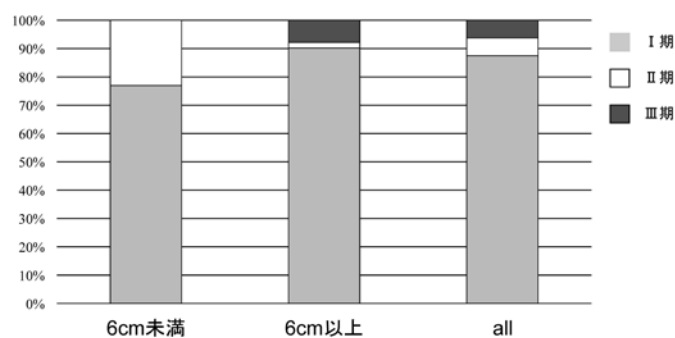


図7 境界悪性腫瘍の進行期

進行期（FIGO）では、両群間でI期の占める割合には差を認めなかった。

80例（72.7%）であったとの報告もある⁸⁾。今回の検討では、長径6 cm以上群では転移性腫瘍の頻度が11.0%に対して、長径6 cm未満群の17.1%が転移性腫瘍であり有意差を認めた（図4）。腫瘍径が小さくても悪性と思われる子宮付属器腫瘍を認めた場合は、転移性腫瘍も念頭に置き悪性腫瘍の精査が必要で有るとされる。

結 論

長径6 cm未満の症例でも超音波検査で充実部や腹水を認め、血清CA125値が上昇している場合は、転移性腫瘍も念頭に置き悪性腫瘍の精査が必要で有る。

文 献

- 1) Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet 2006; 95: 161-192.
- 2) Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1983; 309(15): 883-887.
- 3) Jacobs I, Bast Jr RC. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod 1989; 4(1): 1-12.
- 4) Huang C, Hong MK, Ding DC. A review of ovarian torsion. Tzu Chi Med J 2017; 29: 143-147.
- 5) 山本寄人, 徳重秀将, 永井立平, 松本光弘, 小松淳子, 木下宏実, 南晋, 林和俊. 良性卵巣腫瘍と境界悪性・悪性腫瘍の発症症状についての検討. 日本がん検診・診断学会誌 2013; 21巻2号: 180-183.
- 6) Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Normal-sized ovary carcinoma syndrome. Obstet Gynecol 1989; 73: 786-792.
- 7) 山崎輝行, 波多野久昭, 鈴木章彦, 菅生元康, 中村正雄, 関谷雅博, 上田典胤, 羽場啓子, 塚原嘉治, 藤井信吾. Normal-sized ovary carcinoma

syndrome, 14例の病理組織学的解析. 日本産科婦人科学會雑誌 1995; 47巻1号: 27-34.

- 8) Yu N, Li X, Yang B, Chen J, Wu MF, Wei JC, Li KZ. Clinical characteristics and survival of patients with normal-sized ovarian carcinoma syndrome: Retrospective analysis of a single institution 10-year experiment. World J Clin Cases 2020; 8: 5116-5127.

【連絡先】

山本 寄人
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: yoritoy33@yahoo.co.jp

Ⅳ期卵巣癌の初回手術の完遂度と予後の関係

中野 仁美・末岡幸太郎・高崎ひとみ・坂井 宜裕・爲久 哲郎・岡田 真希
梶邑 匠彌・田村 功・前川 亮・竹谷 俊明・杉野 法広

山口大学医学部附属病院 産婦人科

Relationship between the completion rate of initial surgery and prognosis for patients with stage IV ovarian cancer

Hitomi Nakano・Kotaro Sueoka・Hitomi Takasaki・Takahiro Sakai・Tetsuro Tamehisa・Maki Okada
Takuya Kajimura・Isao Tamura・Ryo Maekawa・Toshiaki Taketani・Norihiko Sugino

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

進行卵巣癌は予後不良な疾患であり、肉眼的残存腫瘍が無い状態を目指した最大限の腫瘍減量術が推奨されている。しかし、腹腔外病変があるⅣ期卵巣癌において、腹腔内の腫瘍減量をどの程度にするかについては苦慮することが多い。今回我々はⅣ期卵巣癌の最適な術式を探索するべく、当院で治療した患者の治療成績を後方視的に検討した。26症例が対象となり、ⅣA期が7例、ⅣB期が19例であった。ⅣB期の遠隔病変は単一部位ものが11例（遠隔リンパ節：5例、肺：1例、肝臓：3例、胸膜播種：1例、膣：1例）、複数部位に及ぶものが8例であった。組織型は高異型度漿液性腺癌が23例であった。手術先行群は11例で、腹腔内病変の手術完遂度はcomplete surgeryが1例、optimal surgeryが3例、sub-optimal surgeryが7例であった。化学療法後に2例がinterval debulking surgery (IDS) を施行され、完遂度はcomplete surgeryとoptimal surgeryが1例ずつであった。化学療法先行群は15例であり、その奏効率は100%であった。化学療法先行群のうち、13例でIDSが施行され、手術完遂度はcomplete surgeryが2例、optimal surgeryが7例、sub-optimal surgeryが4例であった。primary debulking surgery (PDS) とIDSを合わせた手術完遂度はcomplete surgeryが4例、optimal surgeryが11例、sub-optimal surgeryが9例であった。また、化学療法先行群と手術先行群で残存腫瘍を認めた症例を合わせた初回化学療法の85%でdose-dense paclitaxel + carboplatin (TC) 療法が行われ、その奏効率は70.8%であった。初回集学的治療によって15例が病変消失に至ったが、そのうち12例が再燃・再発した。全症例におけるprogression-free survival (PFS) 中央値は17ヶ月、overall survival中央値は49ヶ月、5年生存率は33.8%であった。手術完遂度別の予後については、complete surgery/optimal surgery群とsub-optimal surgery/no surgery群のPFS中央値はそれぞれ18ヶ月と15ヶ月で両群間に有意差は認めなかった。当院の結果ではⅣ期卵巣癌において腹腔内手術の完遂度によるPFSの差は見られなかった。その理由としてはdose-dense TC療法という化学療法の有効性が大きく影響したためと考えられた。現在の分子標的薬による維持療法が必須となっている治療戦略の中で、Ⅳ期卵巣癌の手術術式を改めて検討する必要がある。

We aimed to reveal the best surgical practice for patients with stage IV ovarian cancer.

26 patients with stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer who were treated from January 2009 to December 2017 in our hospital were enrolled in this study.

Of the 11 patients treated with primary debulking surgery, complete surgery was achieved in one patient, optimal surgery in three patients, and suboptimal surgery in seven patients. Of the 15 patients treated with neoadjuvant chemotherapy, 13 patients underwent interval debulking surgery that included complete surgery in two, optimal surgery in seven, and suboptimal surgery in four patients. The response rate to the initial chemotherapy was 70.8%. The median progression-free survival (PFS) and overall survival for all patients were 17 and 49 months, respectively. There was no significant difference between the median PFS of the patients with complete surgery or optimal surgery and those with suboptimal surgery or no surgery, which were 18 and 15 months, respectively.

Our results showed that the prognosis of patients with stage IV ovarian cancer did not depend on the completion rate of debulking surgery, and we believe that this was due to the effectiveness of dose-dense paclitaxel and carboplatin chemotherapy.

キーワード：Ⅳ期卵巣癌、腫瘍減量術、dose-dense TC療法

Key words：FIGO stage IV ovarian cancer, debulking surgery, dose-dense paclitaxel and carboplatin

緒 言

進行卵巣癌は予後不良な疾患であり、本邦の5年生存率はⅢ期が53.1%，Ⅳ期が30.8%と報告されている¹⁾。卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年度版の記載によると、ⅡB期以上の卵巣癌に対しては肉眼的残存腫瘍が無い状態（complete surgery）を目指した最大限の腫瘍減量術が推奨されている。また、進行例に対してはoptimal surgeryが困難あるいは不可能と予測される症例に対して、neo-adjuvant chemotherapy（NAC）+ interval debulking surgery（IDS）が推奨されている²⁾。しかしながら、腹腔外病変が存在するⅣ期卵巣癌において、腹腔内の腫瘍減量をどの程度にするかについては苦慮することが多い。今回我々は、Ⅳ期卵巣癌の初回手術の完遂度と予後との関係を明らかにすることを目的とし、2009年1月から2017年12月までに当院で治療した患者の治療内容および治療成績について後方視的に調査した。

方 法

2009年1月から2017年12月に当院で治療を行ったⅣ期卵巣癌患者26症例を対象とし、患者情報、治療方法、治療成績を診療録より収集した。

当院でのⅣ期卵巣癌の治療方針として、primary debulking surgery（PDS）の適応は全身状態が良好で、上腹部に大きな腫瘍形成がない症例、胸水あるいは腹水が少なく細胞診を施行していない症例、遠隔病巣が大きい症例などに対し総合的に判断し決定している。またIDSの適応については、Bristow et al.のNACのサイクル数が増えるごとに予後が悪化するという報告³⁾と、近年の前向き臨床試験においてNACが3～4サイクルと規定されていることから、全体のコンセンサスが得られていると考え、NAC 4サイクル後の時点でIDSが可能と判断した場合に施行し、5サイクル以降では原則IDSは行わないこととしている。リンパ節郭清はNACによって遠隔病変が制御でき、かつIDSによって腹腔内病変がoptimal以上の減量を達成出来た症例において施行した。

手術完遂度別予後の検討として、①complete surgery/optimal surgery群とsub-optimal surgery/no surgery群、②optimal surgery以上の症例におけるリンパ節郭清の有無についてprogression free survival（PFS）の群間比較をおこなった。統計解析はSPSS version20を用いて、生存率解析にはKaplan-Meier法、群間解析にはlog-rank法を使用し、有意差検定はP value<0.05とした。なお、本研究は院内IRBの承認を受けている。

成 績

本研究の対象の観察期間の中央値は36ヶ月であった。表1にその背景を示す。遠隔病変が胸水のためのⅣA期が7例（27%）、ⅣB期が19例（73%）であった。ⅣB期における遠隔病変は単一部位に認めるものが11例（遠隔リンパ節：5例、肺：1例、肝臓：3例、胸膜播種：1例、臍：1例）であり、複数部位に及ぶものが8例であった。組織型は高異型度漿液性腺癌が23例（88%）であった。

手術術式については、PDS、IDSを合わせた初回治療時に基本術式（腹式単純子宮全摘+両側副属器切除+大網切除）のみ施行した症例が10例、基本術式に至らなかった症例が6例、基本術式に加えてリンパ節郭清や腸管切除を追加した症例が5例、基本術式に至らなかったが腸管切除や臍切除等の腫瘍減量術を追加した症例が3例、手術未施行例が2例であった。化学療法については初回治療レジメンとして22例（85%）でdose-dense paclitaxel+carboplatin（TC）療法を施行した。初回治療のサイクル数の中央値は9サイクルであった（表2）。

図1に治療経過のフローチャートと手術完遂度および化学療法の効果を示す。手術先行群は11例、化学療法先行群は15例であった。手術先行群の腹腔内病変における手術完遂度はcomplete surgeryが1例、optimal surgeryが3例、sub-optimal surgeryが7例であった。sub-optimal surgery症例は化学療法により3例が

表1 患者背景

N=26		
年齢（中央値）		68 [範囲:45～88]
stage	ⅣA	7
	ⅣB	19
遠隔病変の部位	単一部位	11
	遠隔リンパ節	5
	肺	1
	肝臓	3
	胸膜播種	1
	臍	1
	複数部位	8
原発	卵巣	17
	卵管	1
	腹膜	8
組織型	high grade serous carcinoma	23
	mucinous carcinoma	2
	adenocarcinoma	1
PS	0	12
	1	8
	2	3
	3	3
血栓の有無	あり	8
	なし	18

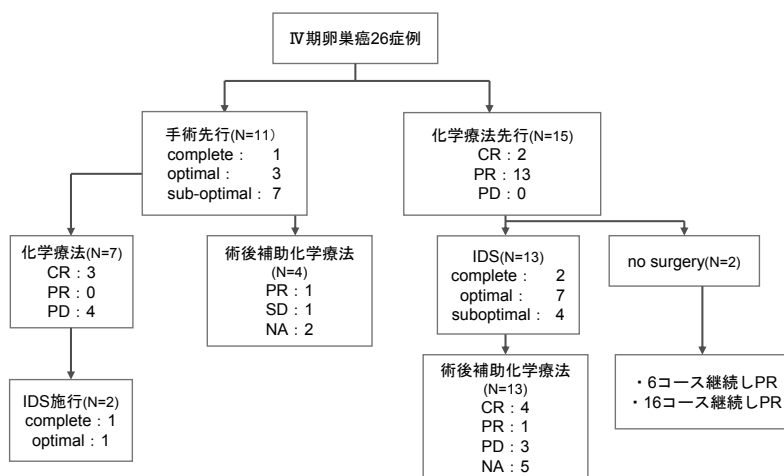
complete response (CR), 4例がprogressive disease (PD)となり, そのうち2例がIDSに至り, 手術完遂度はcomplete surgeryが1例, optimal surgeryが1例であった。化学療法先行群はCRが2例, partial response (PR) が13例で奏効率100%であり, 13例がIDSに至っ

た。残りの2例はPRとなったが腫瘍縮小率が低く, IDSは施行できないと判断し1例は16サイクルまで継続, もう1例は間質性肺炎のため6サイクルまで継続し中断した。化学療法先行群の手術完遂度はcomplete surgeryが2例, optimal surgeryが7例, sub-optimal surgeryが4

表2 手術と化学療法の詳細

surgery			chemo therapy		
手術術式	基本術式	10	初回治療レジメン	dose-dense TC	22
	基本術式以上	5		tri-weekly TC	3
	基本術式以下	6		weekly PTX +weekly CBDCA	1
	その他	3	初回治療サイクル数 中央値 [範囲]		9 [2-16]
IDS時の系統的リンパ節 郭清の有無	有り	5		bevacizumabの有無	有り 2
	無し	10			無し 20

基本術式：腹式単純子宮全摘＋両側付属器切除＋大網切除
その他：基本術式未達成かつ腸管切除、脾切除等の腫瘍減量術を施行



IDS=interval debulking surgery CR=complete response PR=partial response
SD=stable disease PD=progressive disease NA=not available

図1 治療経過のフローチャートと手術完遂度および化学療法の効果

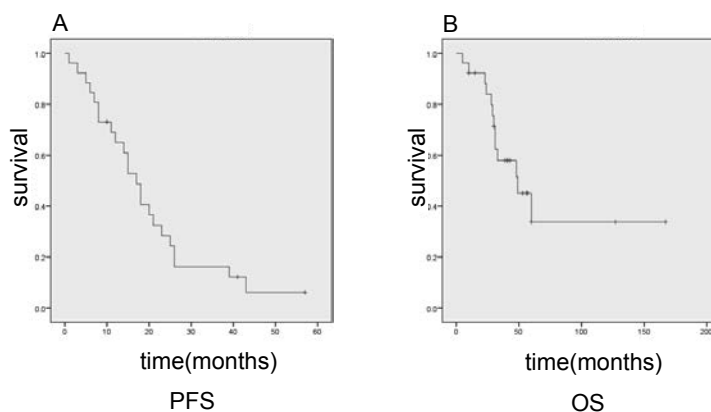


図2 (A) 全症例におけるPFS (B) 全症例におけるOS

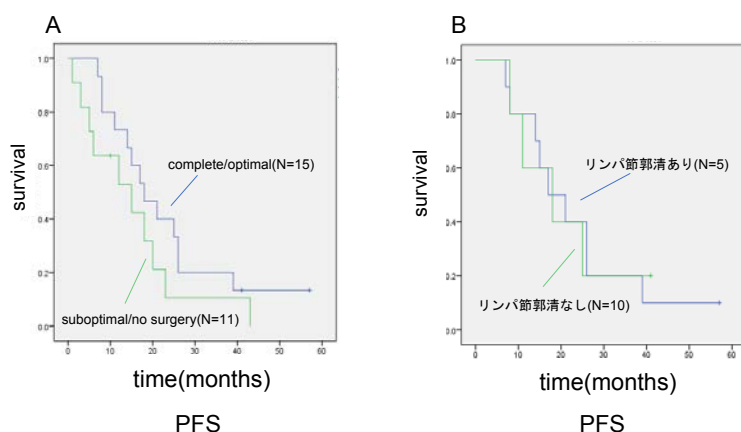


図3 (A) 手術完遂度別のPFS (complete surgery/optimal surgery vs sub-optimal surgery/no surgery)
(B) リンパ節郭清有無別のPFS

例であった。PDSおよびIDSを合わせた初回治療時の手術完遂度はcomplete surgeryが4例, optimal surgeryが11例, sub-optimal surgeryが9例, no surgeryが2例であった。化学療法先行群と手術先行群で残存腫瘍を認めた症例を合わせた初回化学療法の奏効率は70.8%であった。初回集学的治療により15例(58%)が病変消失に至ったが、その後12例で再燃・再発を認めた。

図2に全症例におけるPFSとoverall survival (OS)のKaplan-Meier曲線を示す。全症例におけるPFS中央値は17ヶ月, OS中央値は49ヶ月, 5年生存率は33.8%であった。手術完遂度別の予後については, complete surgery/optimal surgery群とsub-optimal surgery/no surgery群でのPFS中央値はそれぞれ18ヶ月と15ヶ月で両群間に有意差は認めなかった(図3A)。また, IDSにおいてoptimal surgery以上となった症例におけるリンパ節郭清有無別のPFS中央値(18ヶ月, 17ヶ月)にも有意差は認めなかった(図3B)。

考 案

本研究は単一施設における極めて少数例の後方視的研究の結果ではあるが、初回治療時の手術完遂度別のPFSやリンパ節郭清の有無別のPFSに有意差は認めなかった。

一般にⅢ～Ⅳ期の進行卵巣癌における腫瘍減量術の報告では、最大残存腫瘍径と予後は相関するとされており⁴⁾、腸管や横隔膜および脾臓への浸潤・転移を認めた場合には積極的な切除・再建術を含め⁵⁾、腹腔内病変に対する最大限の腫瘍減量術を行うことが推奨されている。

しかしながら、腹腔外病変が存在するⅣ期卵巣癌において、腹腔内の腫瘍減量術をどの程度施行するべきかについて、実臨床では苦慮することが多い。Ⅳ期卵巣癌に限った腫瘍減量術に関する報告では、Winter et al. は欧米のランダム化比較試験の後方視的検討にて、PDS

によって腹腔内残存腫瘍を肉眼的に認めない群のOS, PFSは0.1cm以上の残存腫瘍を認める群に比べて有意に延長したと報告しており⁶⁾、Ataseven et al., Sørensen et al. およびDabi et al.も、Ⅳ期卵巣癌患者で残存腫瘍なしが達成された群のOSは、残存病変0.1–1 cm群および1 cm以上群のOSと比較してそれぞれ有意に延長したと報告しており^{7), 8), 9)}、Ⅳ期卵巣癌においても、complete surgeryを達成することが望まれる。その一方で、Ⅳ期卵巣癌において残存腫瘍ゼロ以外の場合、つまり残存腫瘍が0.1cmでも残る場合の予後改善効果については意見が分かれている。Ataseven et al. およびSørensen et al. は残存腫瘍が1 cm以下であれば残存腫瘍ゼロのOSには劣るものの、OS改善のためにoptimal surgeryを行うメリットがあると報告している^{7), 8)}。一方で、Winter et al. は残存腫瘍が0.1–5 cm未満の範囲であれば残存腫瘍サイズによる予後の差はないが、5 cm以上になると予後の増悪を認めると報告しており⁶⁾、Wimberger et al. は、0.1–1 cmの残存腫瘍を有する患者と1 cmを超える残存腫瘍を有する患者は同様の予後であったと報告している¹⁰⁾。さらに、本邦での多施設共同研究においては、Akahira et al. がⅣ期卵巣癌に対する腫瘍減量術に関して、腹腔内病変のみならず腹腔外病変も含めた残存腫瘍径が2 cm以下となれば予後が改善したと報告しており¹¹⁾、腹腔外病変の制御の必要性を述べている。加えて、進行卵巣癌の拡大手術において周術期死亡率が高いという報告¹²⁾や、Ⅳ期卵巣癌症例において、PDSの方がIDSより手術の複雑さが有意に高度でありかつ、術後合併症の頻度も多い傾向にあったという報告⁹⁾があり、高度な侵襲を伴う最大限の腫瘍減量術において、手術完遂度をどこまで高めるべきかについては明確になっていない。

また、進行卵巣癌におけるリンパ節郭清の治療的意義については、LION試験において示された通り¹³⁾、当院での結果もリンパ節郭清群と非郭清群のPFS中央値に有

意差はなく、IV期卵巣癌においても系統的リンパ節郭清の治療的意義はないと考える。

その中で、本研究と近年のPDS vs NAC+IDSの前向き臨床試験を比較すると、本研究でのcomplete達成率は16.7%と低いにも関わらずPFS中央値は17ヶ月であり、諸家の報告（10.7–16.4ヶ月）^{14), 15), 16)}と比較して同等かやや良好な成績であった。その理由として、初回化学療法による病変制御が有効であった可能性が考えられる。当院では初回化学療法には基本的にdose-dense TC療法を第一選択としている。卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年度版の記載では、dose-dense TC療法はbevacizumabの追加と並んで化学療法レジメンのオプションとして位置づけられている。本邦ではJGOG3016試験で、II～IV期の卵巣癌を対象としたdose-dense TC療法の有効性が検証されており、PFS、OSともに、conventional TC療法群よりもdose-dense TC療法群で有意に延長したと報告されている^{17), 18)}。

一方で、IC～IV期卵巣癌を対象としてconventional TC療法、dose-dense TC療法、weekly TC療法の3群を検討したICON8試験においては、3群間のPFS中央値に有意差はなく¹⁹⁾、またbevacizumabの併用を任意とした上でのconventional TC療法とdose-dense TC療法の治療成績を比較検討したGOG262においても両群のPFS中央値に有意差はないと報告されている²⁰⁾。dose-dense TC療法の有益性については再現されていないが、これら3試験の結果の乖離については、人種間におけるパクリタキセルの有効性や薬物動態の差によるものと説明されている²¹⁾。また、dose-dense TC療法はGOG262のサブグループ解析において、bevacizumabを使用していない患者においてconventional TC療法よりもPFS中央値が有意に改善し、conventional TC + bevacizumab療法と同等の治療成績を有することが報告されており²⁰⁾、少なくとも本邦においてはdose-dense TC療法が有効なレジメンであると考えて当院では第一選択としている。実際、JGOG3016試験における奏効率はconventional TC療法で53.3%、dose dense TC療法で55.8%と報告されているが¹⁷⁾、本研究における初回化学療法の奏効率は70.8%と高く、このことが本研究でのIV期卵巣癌の治療成績向上に寄与していると考えている。

今回の検討では確定的なことは述べられないが、IV期卵巣癌において腹腔内手術の完遂度によるPFSの差はないという結果であり、その理由としてはdose-dense TC療法という化学療法の効果が大きく影響したためと考えている。近年は進行卵巣癌に対して、維持療法としてベバシズマブの他に、PARP阻害薬であるオラパリブ、ニラパリブの有効性も報告されており、化学療法の重要性は増してきている。現在の分子標的薬による維持療法が

必須となっている治療戦略の中で、IV期卵巣癌の手術術式を改めて検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会. 第62回治療年報. 日産婦会誌 2021 ; 73 : 717-795.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版. 東京：金原出版, 2020.
- 3) Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070-1076.
- 4) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259.
- 5) Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poyner EA, Aghajanian C, Jarnagin WR, DeMatteo RP, D'Angelica MI, Barakat RR, Chi DS. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1083-1090.
- 6) Winter WE, Maxwell L, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 83-89.
- 7) Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, Bois AD. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 215-220.
- 8) Sørensen S, Schnack TH, Høgdall C. Impact of residual disease on overall survival in women with Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIB-IIIC vs stage IV epithelial ovarian cancer after primary surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 34-43.
- 9) Dabi Y, Huchon C, Ouldamer L, Bendifallah S, Collient P, Bricou A, Darai E, Ballester M, Lavoue V, Haddad B, Touboul C. Patients with stage IV epithelial ovarian cancer: understanding the determinants of survival. *J Transl Med* 2020; 18: 134-142.
- 10) Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimming

- R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, Bois AD. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1642-1648.
- 11) Akahira J, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, Shiromizu K, Kuzuya K, Kamura T, Kikuchi Y, Kodama S, Yamamoto K, Sato S. Prognostic factors of stage iv epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 398-403.
 - 12) Gerestein C, Damhuis RAM, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 523-527.
 - 13) Harter P, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimming R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, Leffern IV, Schade-Brittinger C, Wagner U, Bois AD. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019; 380: 822-832.
 - 14) Vergot I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, Burg MEL, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GCE, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953.
 - 15) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-257.
 - 16) Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Mizutani T, Takehara K, Okamoto A, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Kanao H, Watanabe Y, Yamamoto K, Yaegashi N, Kamura T, Yoshikawa H. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020; 130: 114-125.
 - 17) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jodo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331-1338.
 - 18) Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Mishimae H, Kimura E, Aoki D, Jodo T, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020-1026.
 - 19) Clomp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, Hook J, Coyle C, Blagden S, Brenton JD, Naik R, Perren T, Sundae S, Cook AD, Gopalakrishnan GS, Gabra H, Lord R, Dark G, Earl HM, Hall M, Banerjee S, Glasspool RM, Jones R, Williams S, Swart AM, Stenning S, Parmar M, Koplán R, Ledermann JA. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 2084-2095.
 - 20) Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, DiSilvestro PA, Rubin SC, Martin LP, Davidson SA, Huh WK, O'Malley DM, Boente MP, Michael H, Monk BJ. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 738-748.
 - 21) Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, Teramukai S, Ohe Y, Kubota K, Williamson SK, Gautschi O, Lenz HJ, MxLeod HL, Lara Jr PN, Coltman Jr CA, Fukuoka M, Saijo N, Fukushima M, Mack PC. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A model for assessing population-related pharmacogenomics. *J*

Clin Oncol 2009; 27: 3540-3546.

【連絡先】

中野 仁美

山口大学医学部附属病院産婦人科

〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1

電話：0836-22-2288 FAX：0836-22-2287

E-mail：htsunaga@yamaguchi-u.ac.jp

虫垂穿孔による汎発性腹膜炎を発症し超早産に至った双胎妊娠の 1 例

橋本 阿実・塚原 紗耶・沖本 直輝・岡本 遼太
甲斐 憲治・吉田 瑞穂・熊澤 一真・多田 克彦

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 産婦人科

A case of generalized peritonitis caused by appendiceal perforation that led to a very preterm delivery of twins

Ami Hashimoto・Saya Tsukahara・Naoki Okimoto・Ryota Okamoto
Kenji Kai・Mizuho Yoshida・Kazumasa Kumazawa・Katsuhiko Tada

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

急性虫垂炎は、妊婦が遭遇する最も頻度の高い外科的緊急疾患である。今回、虫垂穿孔による汎発性腹膜炎を発症し、超早産に至った双胎妊娠の 1 例を経験した。症例は 40 歳、3 妊 2 産。患者は二絨毛膜二羊膜性双胎で、妊娠 25 週 4 日に右下腹部痛を主訴にかかりつけ医を受診し、虫垂炎の疑いで前医に紹介入院となった。入院時に 2 mg/dl だった C 反応性蛋白 (CRP) は翌日には 18 mg/dl と上昇を認め、超音波検査と腹部 CT 検査を施行したが、虫垂炎は否定的と判断された。妊娠 25 週 6 日に更なる CRP の上昇 (21 mg/dl) と子宮頸管短縮を認め、絨毛膜羊膜炎の疑いで塩酸リトドリンの持続投与下に同日当院に搬送となった。当院外科、放射線科にコンサルトし、前医 CT 画像で虫垂腫大、周囲脂肪組織濃度の上昇を認め急性虫垂炎の所見を得たため、同日緊急虫垂切除術を施行した。術中所見では、混濁した腹水と虫垂穿孔を認め、虫垂穿孔による急性汎発性腹膜炎と診断した。切迫早産の増悪を考慮し、入院直後に胎児成熟目的のベタメタゾン投与と、硫酸マグネシウムの持続投与を追加したが、虫垂切除術翌日 (妊娠 26 週 0 日) に陣痛が来し、胎胞脱出も認め、先進児骨盤位の胎児適応で緊急帝王切開術を施行した。第 1 子は 760 g、骨盤位、Apgar スコア 1 分 4 点；第 2 子は 748 g、頭位、Apgar スコア 1 分 5 点で出生した。母体は帝王切開術後 36 日目に絞扼性イレウスを発症し、緊急手術となったが、その後の経過は良好である。妊婦に発症した虫垂炎は重症化しやすく、穿孔し腹膜炎をきたすと流早産や死産の可能性が高くなることが知られている。虫垂炎が疑われた場合は、画像を用いた早期診断に努めるとともに、適切な治療介入が行えるよう母体の理学的所見や血液生化学所見を注意深く観察することが重要である。

We report a case of twin pregnancy resulting in very preterm delivery due to generalized peritonitis caused by perforated appendicitis. A 40-year-old gravida 3, para 2, pregnant woman visited her family doctor complaining of right lower abdominal pain at 25 weeks and four days of gestation. The doctor referred the patient to a tertiary center with suspected appendicitis. An abdominal CT ruled out appendicitis. At 25 weeks and six days of gestation, the patient was referred to our hospital with suspected chorioamnionitis from the shortened uterine cervix and a rapid C-reactive protein increase from 2 to 21 mg/dl. We diagnosed acute appendicitis based on computed tomography from the referring center. An emergency appendectomy was performed. Intraoperative findings revealed perforated appendicitis with generalized peritonitis. Labor onset necessitated an emergency cesarean section, and two male neonates (760 g and 748 g) were delivered the day after appendectomy (26 weeks of gestation). Appendicitis in pregnant women tends to be severe, and complications like perforation and generalized peritonitis increase the possibility of preterm delivery and stillbirth. Upon suspicion of appendicitis, early diagnosis should be made *via* imaging, and the mother's physical findings and blood chemistry should be monitored carefully to ensure appropriate therapeutic intervention.

キーワード：双胎妊娠、虫垂炎、汎発性腹膜炎、帝王切開術

Key words：twin pregnancy, appendicitis, generalized peritonitis, cesarean section

緒 言

急性虫垂炎は、産婦人科疾患以外で妊婦が遭遇する最も頻度の高い外科的緊急疾患であり、妊婦における発症率は 0.15% 程度と報告されている¹⁾。妊婦に発症した虫垂炎は重症化しやすく、穿孔し腹膜炎をきたすと流早産

や死産の可能性が高くなることが知られており、厳重な管理が必要である²⁾。今回、虫垂穿孔による汎発性腹膜炎を発症し、超早産に至った 1 例を経験したので、画像診断と臨床経過を中心に報告する。

症 例

症例：40歳

主訴：右下腹部痛

妊娠分娩歴：3妊2産

既往歴：特記事項なし

現病歴：最終月経以降の無月経を主訴に、かかりつけ医を受診し二絨毛膜二羊膜性双胎と診断され、以後妊娠管理を受けていた。妊娠25週4日に右下腹部痛を主訴に同医を受診し、虫垂炎の疑いで前医に紹介入院となった。入院後、絨毛膜羊膜炎や軽度の腸炎、虫垂炎の可能性を考慮しセフメタゾールでの加療が開始されたが、入院時に2 mg/dlだったC反応性蛋白（CRP）は翌日には18 mg/dlと上昇を認めた。腹部超音波検査、腹部CT検査を施行したが、虫垂炎は否定的と判断された。妊娠25週6日に更なるCRPの上昇（21 mg/dl）と子宮頸管短縮を認め、絨毛膜羊膜炎の疑いでタゾバクタム/ピペラシリン投与後、塩酸リトドリン93 μg/分の持続投与下に同日当院に搬送となった（図1）。

当院到着時身体所見：意識清明。体温 36.0℃，脈拍 110回/分・整，血圧 133/84 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 99%（室内気），呼吸数 30回/分。腹部は妊娠子宮により膨隆し、全体に圧痛と反跳痛を認めた。

経腹超音波検査所見：虫垂は確認できなかったが、腸管運動は停止していた。先進児は骨盤位，853 g；後進児は頭位，848 gで両児とも胎動は良好で、羊水量も正常であった。

胎児心拍数モニタリング所見：両児ともに異常所見はな

かった。明らかな子宮収縮は認められなかった。

内診所見：帯下は白色で、分泌物の悪臭や羊水の流出はなかった。

経膈超音波検査：子宮頸管長は20 mmであった。

膈分泌物培養：検出された細菌はLactobacillus species, Streptococcus agalactiaeで、bacterial vaginosis（BV）スコアは3点であった。

血液検査所見：白血球数 13,100/μl，好中球分画 91.7%，血小板数 33.9万/μl，CRP 22.7 mg/dlで、CRPの著明な上昇を認めた。

前医で撮影した腹部CT検査所見（図2，3）：子宮の右背側に、腫大した盲端状の構造物を認めた。同構造物は小腸との連続性はなく、画像では示されていないが、妊娠子宮により頭側に押し上げられた盲腸と連続しており、腫大した虫垂の可能性が示唆された（図2）。さらに、虫垂の周囲には、炎症の存在を示す所見である脂肪組織濃度の上昇を認め、虫垂炎を疑った（図3）。

入院後経過：腹部CT所見から虫垂炎が疑われ、腹部全体に圧痛が広がりCRPが著明高値であることを合わせると、虫垂穿孔による腹膜炎の可能性が考えられ、緊急開腹術を施行した。切迫早産の増悪を考慮し、入院直後に胎児成熟目的のベタメタゾン12 mg投与と、硫酸マグネシウム10 ml/時の持続投与を追加した（図1）。

術中所見：上腹部から臍下に至る正中切開で開腹すると、腹腔内に混濁した多量の腹水を認めた。上行結腸外側を後腹膜から授動し、回盲部へ剥離を進めると、子宮の背側で腫大した虫垂を認め、虫垂体部に小穿孔を認めた。虫垂穿孔による急性汎発性腹膜炎と診断し、虫垂根

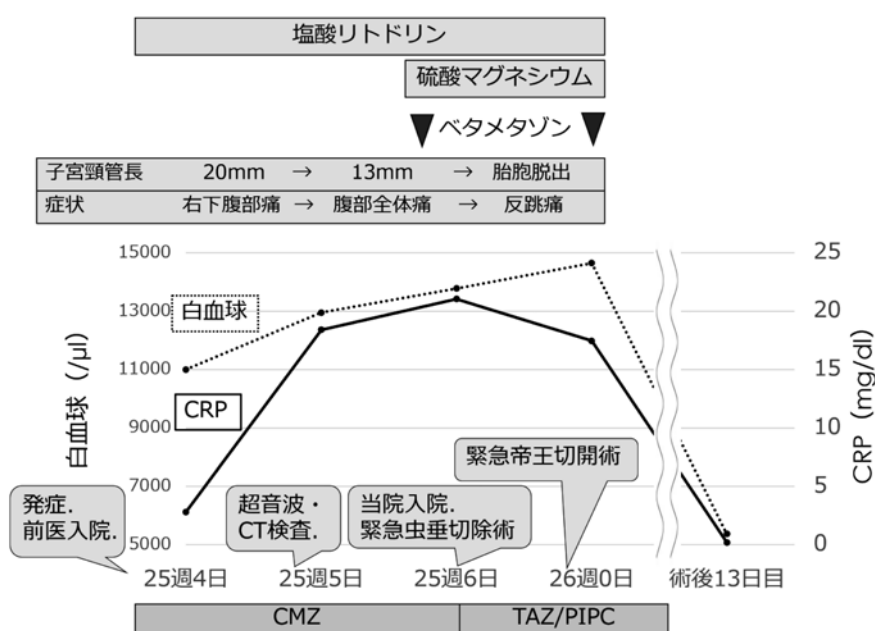


図1 臨床経過図

CRP, C-reactive protein; CMZ, Cefmetazole; TAZ/PIPC, Tazobactam/Piperacillin.

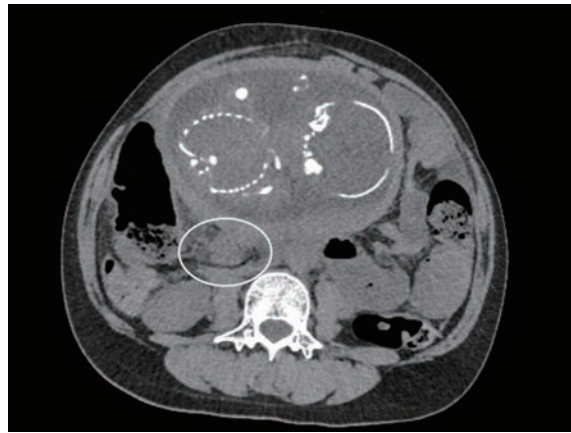


図2 前医で撮影した腹部単純CT画像（水平断）

子宮背側に、腫大した盲端状の構造物（○）を認め、周囲の脂肪組織濃度の上昇を伴っていた。同構造物は小腸との連続性を認めなかった。妊娠によって腫大した子宮により頭側に押し上げられた盲腸と連続しており、腫大した虫垂の可能性が示唆された。

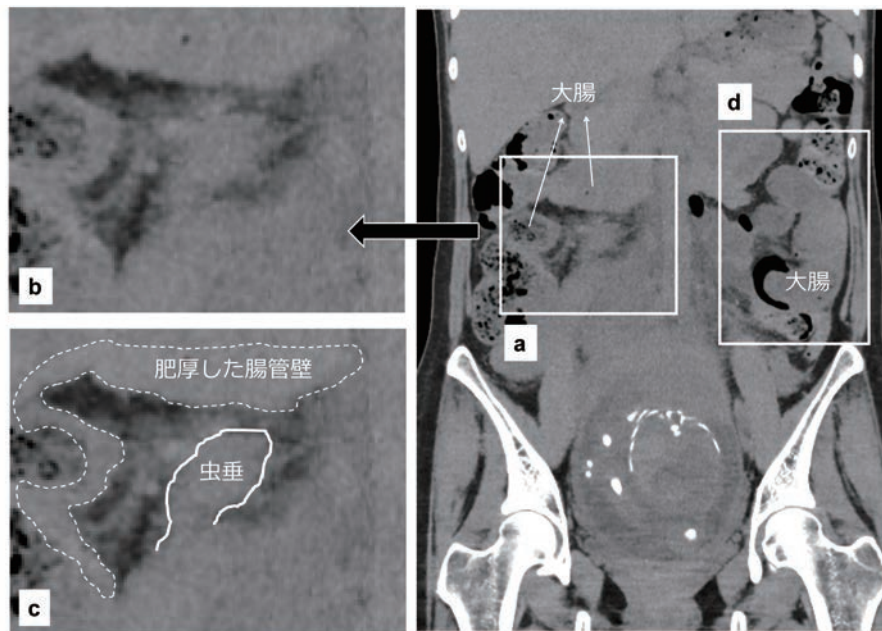


図3 前医で撮影した腹部単純CT画像（冠状断）

(a) 病変部。(b) 病変部の拡大像。(c) 拡大像bの説明。腫大した虫垂を実線で、肥厚した腸管壁を破線で囲んで示す。腫大した虫垂の周囲では炎症の存在を示す脂肪組織濃度の上昇を認めた。また、虫垂に隣接した腸管壁の肥厚を認め、炎症の波及が考えられた。(d) 炎症のない部位では腸管周囲の脂肪組織濃度の上昇は認めなかった。

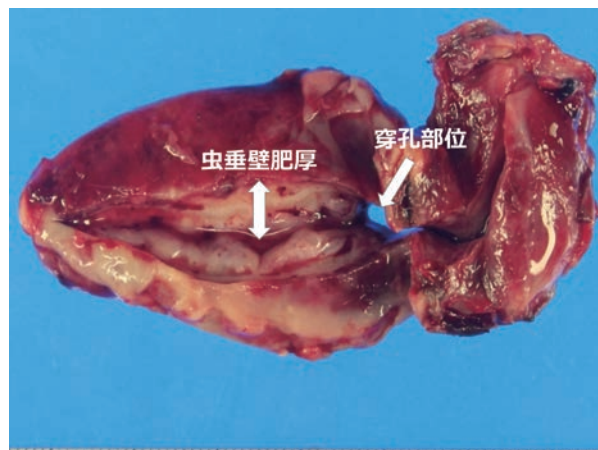


図4 虫垂摘出標本

穿孔した虫垂組織である。壁は著明に肥厚し、全層性の化膿性炎を呈し壊死していた。

部を切離後、ドレーンを留置して手術を終了した。手術時間は3時間5分、出血量は1,050 mlであった。後日、術中腹水培養から大腸菌が検出された。

病理所見：穿孔した虫垂組織であり、壁は著明に肥厚し、全層性の化膿性炎を呈し壊死していた（図4）。

術後経過：虫垂切除術の翌日に陣痛が発来し、先進児骨盤位の胎児適応で緊急帝王切開術を施行した。第1子は760 g、男児、骨盤位、Apgarスコア1分4点；第2子は748 g、男児、頭位、Apgarスコア1分5点で出生した。胎盤病理では第2子側の軽度絨毛膜羊膜炎（Blanc分類I度）のみで、両児とも臍帯血免疫グロブリンMが低値であったことから、明らかな子宮内感染はないと考えられた。両児ともに新生児集中治療室に入室し、出生直後より両児ともに呼吸窮迫症候群を認め人工呼吸管理を要したが、出生後の経過は概ね良好で、退院前の神経学的検査も問題なく、修正40週1日で両児ともに同室を退室した。現在外来で発達、発育を観察中である。母体経過は良好で、帝王切開術後13日目に退院となったが（図1）、退院後23日目に腹痛、嘔吐を主訴に救急外来を受診した。造影CT検査で絞扼性イレウスと診断し、同日緊急手術を施行した。小腸間膜と横行結腸間膜の間に形成された癒着により小腸の一部が絞扼されていた。小腸壊死はなく、癒着剥離のみで手術を終了し、以後の経過は良好であった。

考 案

妊娠に合併した穿孔性虫垂炎の予後は悪く、胎児死亡に関しては非穿孔性虫垂炎での1.5%に対し、穿孔性虫垂炎では37.5%と高率である²⁾。穿孔のリスクは経過時間に依存し、発症から24時間以上経過した場合、妊婦の穿孔性虫垂炎の割合は14～66%にのぼる^{1, 3)}。本症例においても、虫垂炎を発症したと考えられる妊娠25週4日の翌日にはCRPが急上昇し、2日後には開腹術で虫垂穿孔が確認された（図1）。また、前述したように妊婦における穿孔率は一般的な成人群の穿孔率（4～12.7%）と比べて高く^{4, 5)}、この理由として第一に、妊娠中の虫垂炎の診断の難しさが挙げられる⁶⁾。虫垂炎の診断に最初に用いられる超音波検査の診断能力は、妊娠中においても感度67～100%、特異度83～96%と良好との報告⁷⁾がある一方で、妊娠中には増大子宮により虫垂が移動するため描出が困難となる症例があることも知られており^{2, 8)}、本症例においても超音波検査では診断できなかった。第二にCT検査の躊躇による診断の遅れが指摘されている⁶⁾。超音波検査で診断できない場合はCT検査を検討しなければならない。1回の骨盤部CT検査の被曝量（平均25 mGy）には胎児に対する一定の安全性が担保されている⁸⁾ことは、産科医には周知であり、産科医が関与しない場合にこの問題が起こると思われ

る。本症例ではCT検査が実施されたが診断が困難だった。当院での虫垂切除術中所見を振り返ると、回盲部の後腹膜への生理的癒着が比較的緩く、移動盲腸の状態であった。そのため、増大した双胎妊娠子宮により通常よりもさらに頭側かつ背側に回盲部ならびに虫垂が存在しており、これが本症例でCT検査での虫垂炎の診断が困難であった理由と考えられた。

本症例では、開腹虫垂切除術の翌日に陣痛が発来し分娩に至った。開腹手術を必要とした妊娠中の虫垂炎の25%が切迫早産に、13%が早産に至ったとの報告もあり高い合併率が報告されている⁹⁾。本症例では穿孔性虫垂炎、汎発性腹膜炎により産生された炎症性物質が陣痛を誘発した可能性がある。虫垂炎も含め、肺炎、腎盂腎炎などの非生殖器感染症は早産に関連し、特に歯周病に関しては多数の報告がある^{10, 11)}。歯周病患者では、（1）歯周組織で増殖した歯周病原細菌あるいは（2）同組織で産生された炎症性物質が血行性に子宮に到達することで早産に至るとされている¹²⁾。卵膜には子宮収縮物質であるプロスタグランジン（PG）E₂、F_{2α}代謝経路が存在し、卵膜に細菌感染が起これば、局所で産生された炎症性サイトカインによりPGs産生は刺激され分解は抑制されることで局所でのPGs濃度が上昇し陣痛が起こる¹³⁾。上述の（2）は、子宮外で産生された炎症性サイトカインが血行性に卵膜に到達し、このPGs代謝経路に作用する経路である。

本症例では如何なる機序で陣痛が発来したのであろうか。自然早産の約90%が細菌性腔症からの上行性感染とされているが¹⁴⁾、本症例のBVスコアは3点と低かったこと、Blanc分類がI度であったことから、この経路による早産は否定的である。また、上述の（1）の機序では、卵膜への細菌感染の経路の違いのみで、卵膜には細菌感染が存在するはずであるが、Blanc分類がI度であったことより、この機序の関与も考えにくい。本症例では測定ができていないが、臨床所見からはかなりの高サイトカイン血症であったと推測され、以上の理由により（2）の機序が発動したと考えられる。また本症例では明らかな子宮収縮がなかったにもかかわらず、当院入院時の子宮頸管長は20 mmと短縮を認め、高サイトカイン血症によりコラゲナーゼが活性化し、子宮頸管熟化が誘導された可能性が考えられた¹⁵⁾。

本症例では、母体が絞扼性イレウスを起こし再開腹術を必要としたが、この理由として虫垂切除術が汎発性腹膜炎下に行われたことが挙げられる。また、児の長期神経学的予後にとって、妊娠25週6日で早産したことは大きな不利益であり¹⁶⁾、穿孔性虫垂炎は母児双方に悪影響を及ぼすことを再認識した。さらに妊娠中の虫垂炎の診断が困難で、かつ急速に穿孔性虫垂炎に進行することも実感できた。こういった妊娠中の虫垂炎が持つ背景を基

に、Williams産科学書では虫垂炎が疑われた場合には迅速な手術的評価が勧められている¹⁷⁾。

虫垂炎を疑う第一歩は理学的所見であり、妊娠すると圧痛点は子宮の増大に伴い頭側外側に移動すると考えられてきた。しかし近年、妊娠のいずれの時期においても右下腹部痛が最も多い腹部症状との報告もある¹⁸⁾。本症例においても、妊娠25週にかかりつけ医を受診した際的主訴は右下腹部痛であり、妊娠中の虫垂炎の診断の際に留意すべき点と考えられる。

我々産科医は、妊娠中の虫垂炎は急速に進行、悪化し、母児に重大な影響を及ぼす疾患であることを認識する必要がある。一旦虫垂炎が疑われた場合には、画像による早期診断に努めるとともに、適切な治療介入が行えるよう母体の理学的所見や血液生化学所見を注意深く観察することが重要である。

謝 辞

虫垂炎の診断、治療にご尽力頂いた外科 國末浩範医長、向原史晃医師、放射線科 岸亮太郎医師、病理診断科 神農陽子科長に深謝致します。

文 献

- 1) Machado NO, Grant CS. Laparoscopic appendectomy in all trimesters of pregnancy. JSLs 2009; 13: 384-390.
- 2) 庫本達, 大浦康宏, 鈴木重徳. 妊娠20週妊婦の急性虫垂炎に対して単孔式腹腔鏡下虫垂切除術を施行した1例. 日本大腸肛門病会誌 2020; 73: 252-257.
- 3) Silvestri MT, Pettker CM, Erousseau EC, Dick MA, Ciarleglio MM, Erekson EA. Morbidity of appendectomy and cholecystectomy in pregnant and nonpregnant women. Obstet Gynecol 2011; 118: 1261-1270.
- 4) 大下裕夫, 田中干凱, 伊藤隆夫. 急性虫垂炎の臨床的検討—年齢からみた特徴について. 日本消化器外科学会誌 1988; 21: 1294-1300.
- 5) 松田圭二, 岡田有加, 大野航平, 八木貴博, 塚本充雄, 福島慶久, 堀内敦, 島田竜, 小澤毅士, 端山軍, 土屋剛史, 野澤慶次郎, 橋口陽二郎. Complicated appendicitisの現状と関与因子. 日本腹部救急医学会雑誌 2019; 39: 629-635.
- 6) Kave M, Parooie M, Salarzaei M. Pregnancy and appendicitis: a systematic review and meta-analysis on the clinical use of MRI in diagnosis of appendicitis in pregnant women. World Journal of Emergency Surgery 2019; 14: 1-14.
- 7) Williams R, Shaw J. Ultrasound scanning in the diagnosis of acute appendicitis in pregnancy. Emerg Med J 2007; 24: 359-360.
- 8) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編2020. 東京: 日本産婦人科学会事務局, 2020; 57-59.
- 9) Yilmaz HF, Akgun Y, Bac B, Celik Y. Acute appendicitis in pregnancy-risk factors associated with principal outcomes: a case control study. Int J Surg 2007; 5: 192-197.
- 10) Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. Clinics in Perinatology 2005; 32: 523-559.
- 11) Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371: 75-84.
- 12) 中村梢, 立石ふみ, 中村利明, 野口和行. 歯周病と産婦人科疾患の関連性—最近の研究動向について—. 日歯周誌 2012; 54: 5-10.
- 13) Buhimschi CS, Mesiano S, Muglia LJ. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. In: Resnik R, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: W.B. Saunders, 2018: 96-126.
- 14) 米田哲, 丸山恵利子, 斎藤滋. 細菌性膣症. 周産期医学 2018; 48: 425-430.
- 15) Preterm Birth. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY (eds) Williams Obstetrics, 25th edn. New York: McGraw-Hill, 2018: 810-811.
- 16) 横塚太郎, 早川昌弘. 早産児の精神運動発達とその特徴. 周産期医学 2009; 39: 615-618.
- 17) Gastrointestinal Disorders. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY (eds) Williams Obstetrics, 25th edn. New York: McGraw-Hill, 2018: 1052-1053.
- 18) Mourad J, Elliott JP, Erickson L, Lisboa L. Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1027-1029.

【連絡先】

橋本 阿実
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター産婦人科
〒701-1192 岡山県岡山市北区田益 1711-1
電話: 086-294-9911 FAX: 086-294-9255
E-mail: amihashimoto1212@gmail.com

腹腔鏡下に予防的性腺摘出術を施行した完全型アンドロゲン不応症の一例

篠崎真里奈・久保光太郎・楠元 理恵・檜野 千明
光井 崇・長谷川 徹・鎌田 泰彦・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 of complete androgen insensitivity treated with prophylactic gonadectomy under laparoscopy

Marina Shinozaki・Kotaro Kubo・Rie Kusumoto・Chiaki Kashino
Takashi Mitsui・Toru Hasegawa・Yasuhiko Kamada・Hisashi Masuyama

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

【緒言】 アンドロゲン不応症 (androgen insensitivity syndrome, AIS) はX染色体長腕上のAR遺伝子変異による46, XY性分化疾患である。アンドロゲン作用の障害の程度により表現型は完全女性型から様々な程度の男性型を呈する。また将来的な性腺の悪性化も知られている。完全型アンドロゲン不応症 (complete AIS, CAIS) と診断し、予防的性腺摘出術を施行した1例につき報告する。

【症例】 17歳, 0妊。初経遅延を主訴に前医を受診し、精査目的に紹介となった。身長162 cm, 体重59.7 kg。MRI検査で子宮は欠損し、膣は盲端に終わり、骨盤内に両側性腺を認めた。乳房TannerⅣ度、恥毛TannerⅠ度で腋毛を欠き男性型発毛は認めなかった。外性器は女性型で膣が存在した。血液検査にてエストラジオール23.3 pg/mLであったが、テストステロン5.67 ng/mLと異常高値であった。染色体検査は46, XYであったが、性自認は女性であった。CAISと診断し、高校卒業時に予防的性腺摘出術を腹腔鏡下に施行した。性腺は卵巣様であったが円靭帯に連続して内鼠径輪へと向かうように存在し、正常女性のみならず、Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) 症候群の骨盤解剖とも異なっていた。病理組織診断は、性腺は精巣であり卵管様構造も認めた。術後経過は良好で、現在エストロゲン補充療法を施行中である。

【考察】 AISでは将来的な性腺の悪性化が知られており、予防的性腺摘出術の検討が必要となる。しかし、患者、家族の精神的負担も大きく、診断の告知や予防的性腺摘出術の時期など、慎重に個別対応する必要がある。また、男性生殖器の解剖及び発生学の知識を要し、性腺摘出術の際には、通常の付属器切除術とは骨盤解剖を異にすることに留意すべきである。

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a 46, XY disorder of sexual development. It is known to be associated with future gonadal malignancies. Here, we report a 17-year-old case of complete AIS (CAIS) in a patient who underwent prophylactic gonadectomy. She consulted with the scrutiny of delayed menarche. Her magnetic resonance imaging scans showed that her uterus was missing, a blind vagina, and the presence of bilateral gonads in her pelvis. Her external genitalia were female and contained a vagina. Blood tests showed estradiol was at 23.3 pg/mL and testosterone was at 5.67 ng/mL. Chromosomal examination revealed 46, XY, but the gender identity was female. She was diagnosed with CAIS and underwent laparoscopic prophylactic gonadectomy after graduating from high school. Ovarian-like gonads in the round ligament continuously toward the inner inguinal ring were present. Histopathological examination of the gonads revealed the testes and oviduct-like tubular structures. The postoperative course was good, and estrogen replacement therapy is currently being performed. In AIS, it is necessary to take careful individual measures such as notification and timing of prophylactic gonadectomy. Additionally, knowledge of male genital anatomy and embryology is required. During a gonadectomy, pelvic anatomy is different from normal adnexal resection.

キーワード：XY女性, 性分化疾患, 完全型アンドロゲン不応症, 腹腔鏡下予防的性腺摘出術

Key words：XY female, disorder of sex development, complete androgen insensitivity syndrome, laparoscopic prophylactic gonadectomy

緒 言

アンドロゲン不応症 (androgen insensitivity syndrome, AIS) は、X染色体長腕上のAR遺伝子変異による46, XY性分化疾患である。アンドロゲン受容体異

常によるアンドロゲン作用の障害の程度により、表現型は完全女性型から様々な程度の男性型を呈する疾患である^{1)・2)}。診断に関しては2次性徴遅延や原発性無月経を主訴に初診する 경우가ほとんどで身体所見や染色体検査などにより確定診断に至る。また、将来的な性腺の悪

性化についても知られており，原則として予防的性腺摘出術を行う³⁾。

今回，当院にて完全型アンドロゲン不応症（complete AIS, CAIS）と診断し，腹腔鏡下に予防的性腺摘出術を施行した1例について報告する。

症 例

患者：17歳 0妊

主訴：初経遅延

既往歴：鼠径ヘルニア 14歳時 手術

性交歴：なし

現病歴：

初経遅延のため前医を受診した。経腹超音波にて子宮同定困難であり，エストロゲン・プロゲステロン製剤を10日間投与するも消退出血認めず，中枢性無月経は否定的であった。さらにMRIで子宮が同定されなかったためMayer-Rokitansky-Küster-Hauser（MRKH）症候群が疑われ，精査加療目的に前医初診後4カ月で当院に紹介となった。

身長162 cm，体重59.7 kg，BMI 22.7，MRI検査にて子宮は欠損し，膣は盲端に終わり，骨盤内に両側性腺を認めた（図1）。身体所見は乳房TannerⅣ度，恥毛TannerⅠ度で腋毛を欠き，男性型発毛は認めなかった。外性器は女性型で膣が存在した（図2）。血液検査

にてエストラジオール23.3 pg/mLであったが，テストステロン5.67 ng/mL（正常値上限0.50 ng/mL）と異常高値であった。FSH 23.7 mIU/mL，LH 20.2 mIU/mLも生殖年齢女性の基礎値と比較し高値であった。染色体検査では46, XYであった。以上よりCAISと診断した。患者が未成年であることから，まず母親に診断名および今後の治療内容についての告知を行ったが，その際に患者の性自認が女性であることを確認した。患者には低エストロゲン血症に対して経口エストロゲン薬（プレマリン®0.625 mg/日）の投与を開始し，長期休暇の際には経腹超音波断層法で骨盤内腫瘍の有無を確認するようにした。進路決定にあわせて患者への告知を予定していたところ，思いがけず母親から患者本人への告知がなされていた。結果的に患者の受容は良好であり，高校卒業時に予防的性腺摘出術を腹腔鏡下に施行した。全身麻酔下で診察すると，Sクスコ挿入可能で経膣プローブが約12 cm挿入可能であった。

腹腔鏡手術所見：

臍中に12 mm trocarを挿入し，下腹部左右に5 mm trocarを挿入した。骨盤腔内観察すると，子宮はなく索状物が存在していた。左右の性腺は一見，正常卵巣様であった。また性腺の横には卵管様組織を両側ともに認めた（図3）。

正常女性では卵巣動静脈は外腸骨動静脈の軸から内側

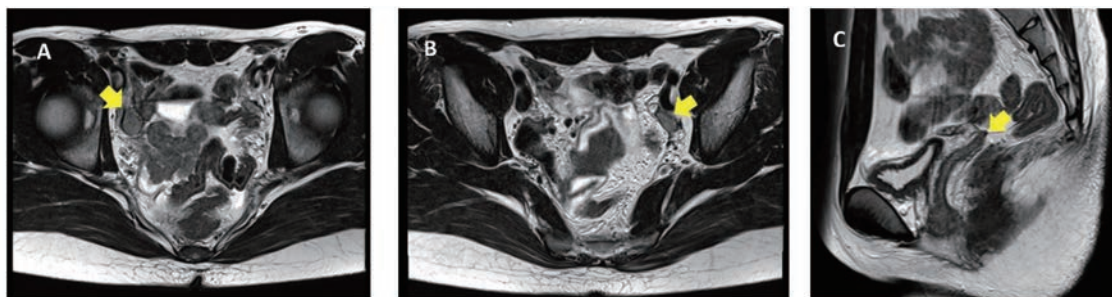


図1 造影MRI（T2強調画像）

- A. 横断像 右性腺（矢印），B. 横断像 左性腺（矢印）
C. 矢状断像 膣は盲端となり子宮欠損（矢印）

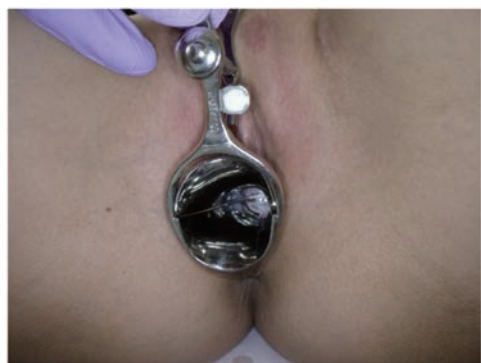


図2 膣鏡診
膣を認める。

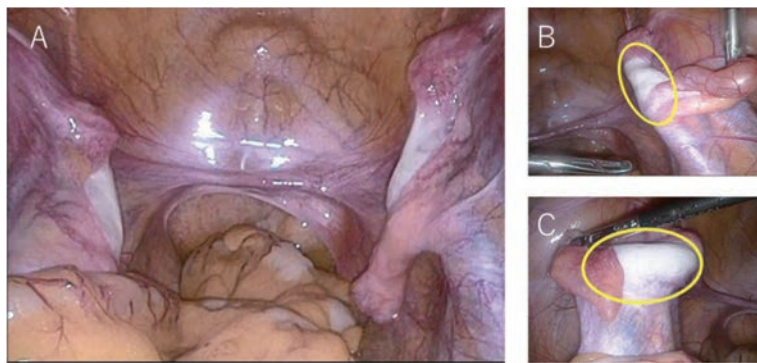


図3 術中所見

- A. 子宮は欠損しており索状物のみを認めた。
B. 右性腺 C. 左性腺

に向けて走行するが、本症例では生殖動静脈は外腸骨動静脈に並行して走行していた。骨盤漏斗靱帯の部位で、尿管に注意しながら生殖動静脈を1-0 Vicryl[®]糸で骨盤側2ヶ所、性腺側1ヶ所単結紮し、その間をバイポーラで凝固後に切断した。生殖動静脈は性腺の末梢側で2本に分岐しており、一方は右鼠径管に靱帯様構造とともに入っていた。鼠径管直近の部位を骨盤側で2箇所1-0 Vicryl[®]糸で単結紮し、その性腺側をバイポーラで凝固後に切断した(図4)。索状物と性腺の移行部を同様に尿管に注意しながら1-0 Vicryl[®]糸で結紮後、バイポーラで凝固切断して性腺を卵管様組織と共に切除した。左側の性腺も同様に切除した。手術時間は137分で出血量は少量であった。

病理診断：

左右性腺の肉眼的所見は長径約3 cm、白色調であった。病理所見は左右いずれも精巢、精巢網の形成を認め、精巢に未熟な精細管とライディッヒ細胞の形成がみられた。腫瘍性病変は認めなかった。精巢外に白色結節性病変の形成がみられ、紡錘形細胞が束状に増生しており、平滑筋細胞の過形成と考えられた。左右の卵管様組織は、鏡検上は卵管に類似した構造を認めた(図5)。

術後経過：

術後経過は良好で、術後3日目に退院した。テストステロン値は0.19 ng/mLと正常値まで低下した。現在エ

ストロゲン補充療法としてプレマリン[®]1.25 mg/日を内服中である。術中所見から性交可能と判断されたが、将来、性交困難があれば腔延長術も考慮する方針である。

考 案

性分化疾患(Disorder of Sex Development: DSD)とは2006年米国小児科学会が提唱した疾患区分²⁾で卵巣・精巣や性器の発育が非典型的である状態と定義され、性分化機構のそれぞれの過程のどこかに異常が存在するときに生じる。DSDは46, XY DSD, 46, XX DSDに大別され、さらに発症原因により細かく分類されている⁴⁾。AISは46, XY DSDの一つでアンドロゲン受容体の機能異常による疾患である。アンドロゲン受容体遺伝子の変異でX連鎖劣性遺伝疾患であるが、突然変異による孤発例もある⁴⁾。染色体は46, XYで十分なアンドロゲン分泌があるにもかかわらず、さまざまな男性化障害をきたす。発生頻度はおよそ1/10,000であり⁵⁾、2次性徴遅延や原発性無月経を主訴に初診する場合が多くを占める³⁾。鼠径ヘルニアの合併も多く、幼児・学童期のヘルニア手術の際に診断される症例もある。CAISの症例において鼠径ヘルニアの合併は90%という報告もある⁶⁾。

一般的に性染色体がXYである場合にはsex-determining region Y (SRY)が発現し、未分化性腺が胎児精巣へと分化する。胎児精巣はホルモン産生能を有

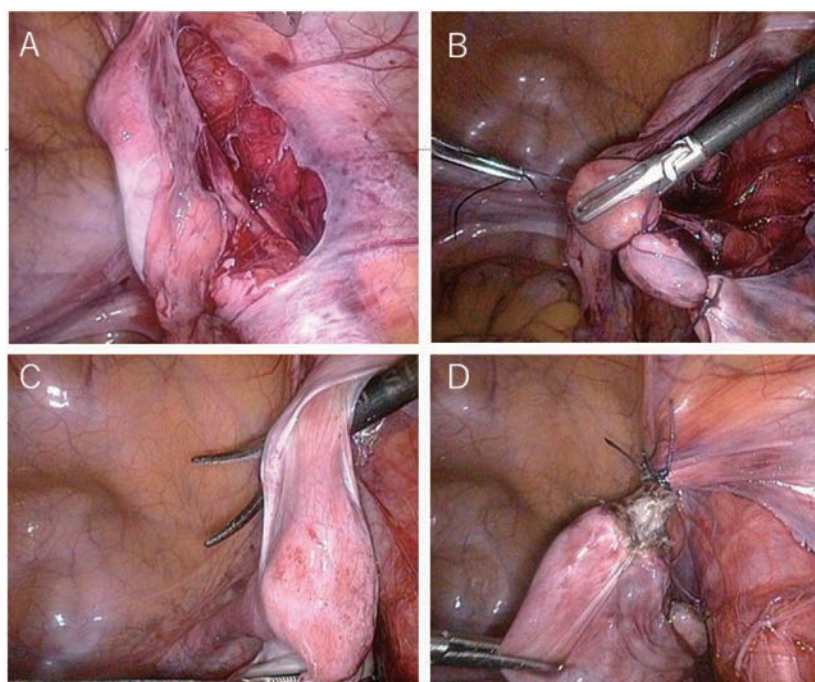


図4 術中所見

- A. 生殖動静脈は外腸骨動静脈に並行して走行していた。
- B. 生殖動静脈を3箇所1-0 Vicryl[®]で単結紮。バイポーラで凝固後に切断した。
- C. 生殖動静脈は性腺の末梢側で2本に分岐しており、一方は靱帯様構造とともに鼠径管へ入っていた。
- D. 鼠径管直近の部位を2箇所1-0 Vicryl[®]で単結紮し、性腺側をバイポーラで凝固後に切断した。

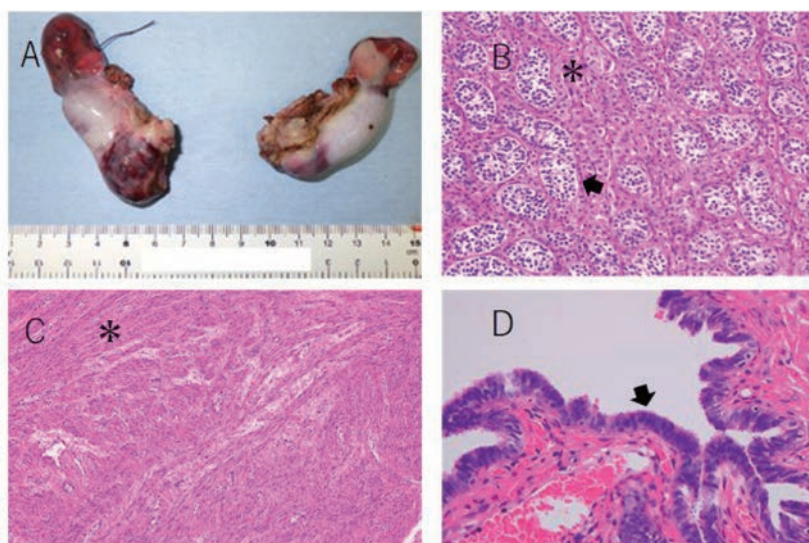


図5

- A. 摘出検体
左右性腺の肉眼的所見は長径約3 cm, 白色調であった。精巣外に白色結節性病変の形成を認めた。
- B. 摘出性腺の組織所見 (HE染色×400)
精巣網の形成を認め、精巣に未熟な精細管(→)とライディッヒ細胞の形成(*)を認めた。
- C. 精巣外の白色結節性病変の組織所見 (HE染色×400)
紡錘形細胞が束状に増生しており(*), 平滑筋細胞の過形成と考えられた。
- D. 精巣外の卵管様組織の組織所見 (HE染色×400)
線毛を伴う卵管様構造(→)を認めた。

し、ライディッヒ細胞はテストステロン、insulin-like3 (INSL3)を産生し、セルトリ細胞は抗ミュラー管ホルモン (AMH)を産生する。テストステロンは 5α -レダクターゼの作用により強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロン (DHT)に変換される。アンドロゲン不応症では性腺は精巣であるが、アンドロゲン作用が障害されているため、AMHの作用によってミュラー管が退縮するため卵巣、卵管、子宮、膈上部1/3が欠如し、テストステロン、DHTが作用しないため、ウォルフ管も退縮し、精巣上体・輸精管・精囊も存在しない。外性器は陰核・陰唇となる。

一般的にアンドロゲン不応の程度により完全型アンドロゲン不応症 (CAIS), 部分型アンドロゲン不応症 (partial AIS), 軽度アンドロゲン不応症 (mild AIS)に分類される¹⁾。CAISは、アンドロゲンから産生されたエストロゲンの作用により乳房の発育を認め、外性器は女性型だが、腋毛、陰毛は欠如している。内分泌検査ではテストステロン値、DHT値が正常男性相当であり、エストラジオール値が生殖年齢女性としては低値、LHおよびFSHは高値となる²⁾。本症例では、外性器が正常女性型であり、正常男性相当のテストステロン値であったこと、染色体検査の結果からCAISと診断した。

AISの性腺から胚細胞腫瘍やセミノーマが発生しうることが知られているため、原則として予防的性腺摘出術が施行される³⁾。AISの性腺の腫瘍化率は思春期から著

明に上昇し、50歳で33%に到達するとの報告がある。その一方で予防的性腺摘出術後の病理学的検討では、胚細胞腫瘍はCAISの0.8%, AIS全体の5.5%に認められ、他のDSDと比較して低値であった⁷⁾。そのためCAISでは2次性徴が完了する思春期年齢以降に予防的性腺摘出術を行い、手術は腹腔鏡下に施行するのが一般的である³⁾。したがって本症例でも高校卒業の際に性腺摘除術を施行した。

術中所見に関連して、胎児期における精巣の下降は腹腔内移動と鼠径部移動に大別される。腹腔内移動は大量のテストステロンによる腹膜鞘状突起の消失とINSL3による精巣導帯の発達によりもたらされ、鼠径部移動は少量のテストステロンの効果によりもたらされる⁴⁾。本症例での手術所見は、生殖動静脈は外腸骨動静脈にほぼ並行して走行していた。また性腺も外腸骨動静脈に沿って内鼠径輪に向かうように存在していた。これは上述した様に精巣の下降にはテストステロンとINSL3が関わるが、CAISではINSL3のみが機能しているため、下降が途中になったと考えられる。

病理学的には、AIS患者の精巣内の精細管は未熟で、精細管内胚細胞腫瘍が認められることもある。胚細胞は減少または消失し、間質はしばしば卵巣の間質に類似したパターンを示すとされている。ライディッヒ細胞の過形成も見られる。精巣外には子宮筋層を思わせる平滑筋細胞過形成や卵管様構造も認められる⁸⁾。AMH存在下

では卵管形成は起こらないが、なぜ卵管が認められるかは解明されていない。本症例においても未熟な精細管、平滑筋細胞の過形成、卵管様構造を認めた。

AISの患者は上述した様に、思春期・青年期に外科的治療が必要となり、以降は卵巣摘出後に相当したホルモン状態となるため、エストロゲン補充療法が必要となる。患者はAISと診断されるまで健常な女性として成長していることが多く、突然に染色体異常があることを知らされ、治療が必要であること、妊孕性の問題など様々な問題に直面することとなるため、本人はもちろん、家族にも衝撃が及ぶ。そのため確定診断に至った場合は、十分な準備の上で時間をかけて正確に説明を行う必要がある³⁾。不用意な告知により自殺に至った症例もあるため⁹⁾、とりわけ注意が必要である。診断後は、患者は表現型も性自認も女性であるため、染色体核型が46, XYの女性(XY女性)として対応する。診断の告知を殊更に急ぐ必要はないが、患者本人がインターネット等で容易に病名までたどり着ける現状を考えると、患者及び家族の受容状況を見ながら、時機を逸することなく告知のタイミングを計らなくてはならない。本症例では、患者が未成年であることから、まず母親に診断名および今後の治療内容についての告知を行った。その後暫くホルモン補充療法や超音波検査を行い、患者との関わりをもつようにしながら医師患者関係を構築していった。そして就学状況に合わせて告知を準備していたところ、思いがけず母親から患者本人への告知がなされていた。結果的に受容も良好であったため、その後の予防的性腺切除術にも寛容であった。

今回CAISの一例を経験した。AISの診断には理学所見、生化学検査、画像検査、遺伝学的検査による系統的なアプローチが必要であり、診断の後、告知や予防的性腺摘出術の時期など、慎重に個別対応する必要がある。また、性腺摘出術の際には、通常の付属器切除術とは骨盤解剖を異にすることに留意すべきである。

本論文にかかわる著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. Arch Dis Child 1993; 68(3): 343-344.
- 2) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF: LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91: 554-563.
- 3) 公益財団法人日本産科婦人科学会, 公益財団法人日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 東京, 2020; 127-128.
- 4) 性分化異常症の管理に関する合意見解. 日小児会誌 2008; 113: 565-578.
- 5) Sarpel U, Palmer SK, Dolgin SE. The incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernia and assessment of screening by vaginal length measurement. J Pediatr Surg 2005; 40: 133-137.
- 6) Viner RM, Teph Y, Williams DM, Patterson MN, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome: A survey of diagnostic procedures and management in the UK. Arch Dis Child 1997; 77: 305-309.
- 7) Cools M, Drop LSL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev 2006; 27: 468-484.
- 8) 深山正久, 森永正二郎, 小田義直, 坂元亨宇, 松野吉宏, 森谷卓也. 外科病理学Ⅱ, 第5版. 東京: 文光堂, 2020; 24: 1001-1003.
- 9) 磯崎由美. 境界を生きる: 性分化疾患/4 告知…娘は命を絶った. 毎日新聞. 2009, <http://mainichi.jp/select/opinion/hasshinbako/news/20091007k0000m070134000c.htm>. [2021.8.10]

【連絡先】

篠崎真里奈
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: sinoma.z.4922@gmail.com

低用量エストロゲン・プロゲスチン，ジェノゲストが使用できない 月経困難症に対し，ミニピルが著効した一例

岡本 和浩・入江 恭平・谷川真奈美・中務日出輝・片山 隆章

聖フランシスコ会姫路聖マリア病院 産婦人科

A case of dysmenorrhea successfully treated with minipill after a treatment failure with low-dose estrogen progestin and dienogest

Kazuhiro Okamoto・Kyohei Irie・Manami Tanigawa・Hideki Nakatsukasa・Takaaki Katayama

Department of Obstetrics and Gynecology, Himeji St. Mary's hospital

子宮内膜症の頻度は生殖年齢女性の7-10%とされ，日常診療でよく遭遇する疾患であるが，年齢や挙児希望の有無等，患者背景はさまざまである。治療は患者背景により異なり，最適なものを選択しなければならない。今回我々は強い月経困難症を有する患者で，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合錠（low dose estrogen progestin; LEP），ジェノゲストが使用できず，ミニピルのノアルテン錠[®]が著効した症例を経験したので，考察を踏まえて報告する。患者は21歳，0妊0産，不正性器出血とそれに伴う強い下腹部痛にて当院を受診された。月経不順に対して近医にてLEP（ルナベル配合錠ULD[®]）の周期投与法による治療中であつた。当院初診後も比較的頻繁に不正性器出血，下腹部痛を主訴に，救急外来を含めて複数回受診され，鎮痛剤の静脈投与，経肛門投与等で対応していた。内診ではダグラス窩に硬結を触知し，強い圧痛，子宮の可動痛を認め，臨床子宮内膜症と診断した。LEPによる疼痛コントロールは困難と判断し，黄体ホルモン療法，ジェノゲストの内服に変更した。黄体ホルモン療法開始後は，疼痛は改善されたものの，乳汁分泌が出現し，血中プロラクチン（PRL）167ng/mLと著明な高値を認めた。ジェノゲスト中止後に再検し，9ng/mLと正常化しており，乳汁分泌はジェノゲストによる薬剤性のものと判断した。LEP（ヤーズフレックス配合錠[®]）の連続投与法にて治療を開始するも，内服開始2日目に閃輝暗点を伴う片頭痛が出現したため，内服は中止とした。LEPは禁忌となり，ジェノゲストも高PRL血症の副作用のため使用できず，ミニピル（ノルエチステロン，ノアルテン錠[®]）による治療を開始した。ミニピル内服開始後は月経困難症の症状も消失し，日常生活への支障もなくなり，現在もミニピルによる治療を継続中である。

Endometriosis occurs in 7-10% of people at reproductive age and is a common disease in daily clinical practice. It is necessary to consider the patient's background while deciding on a therapeutic strategy. This report describes a case of dysmenorrhea successfully treated with minipill that had failed before management with low-dose estrogen progestin (LEP) and dienogest. The patient was a 21-year-old non-parous woman. She visited our hospital with the chief complaint of vaginal bleeding complicated by lower abdominal pain. She had already been diagnosed with dysmenorrhea and was treated with cyclic dosing of LEP prior to the visit to our hospital. Because she often visited our hospital complaining of dysmenorrhea, we changed the therapeutic regimen from LEP to dienogest. Although treatment with dienogest effectively improved symptoms, drug-induced galactopoiesis was developed. We changed the treatment from dienogest to continuous dosing LEP, but two days later, she developed a migraine headache complicated by aura. In a situation where both LEP and dienogest could not be applied to her, we started treatment with minipill. After the initiation of minipill management, the dysmenorrhea symptoms disappeared without any adverse effects.

キーワード：ミニピル，子宮内膜症，月経困難症，高プロラクチン血症

Key words：minipill, endometriosis, dysmenorrhea, hyperprolactinemia

緒 言

子宮内膜症の有病率は生殖年齢女性の7-10%とされ，日常的に遭遇する疾患であるが，患者の年齢，嚢胞病変の有無，挙児希望の有無等，患者背景はさまざまである。患者背景により治療内容は異なってくるため，多々ある治療の選択肢の中からその患者に最適なものを選択しなければならない¹⁾。子宮内膜症のホルモン療法

としては，低用量エストロゲン・プロゲスチン配合錠（low dose estrogen progestin; LEP），プロゲスチンが第1選択とされ，プロゲスチンとしてはジェノゲストの使用が多いと考える¹⁾。プロゲスチンに関しては，Oral Contraception（OC）の禁忌や慎重投与症例にOCの代用として使用されるエストロゲンを含まないプロゲスチンのみのミニピルに分類される薬剤が存在している。今回我々は強い月経困難症を有する臨床子宮内膜症の患者

で、LEP、ジェノゲストが使用できず、ミニピルのひとつであるノルエチステロンが著効した症例を経験したので、考察を踏まえて報告する。

症 例

21歳，0妊0産，未婚。近医で月経不順に対してLEP（ルナベル配合錠ULD[®]）の周期投与法（21日内服，7日間休薬）にて治療中であった。不正性器出血，それに伴う強い下腹部痛にて当院を受診された。LEPの内服継続，鎮痛薬による対症療法を指示したが，その後も比較的頻繁に同症状にて婦人科，救急外来を受診された。内診ではダグラス窩に硬結を触知し，圧痛，子宮の可動痛を認めた。経腔超音波検査では卵巣に明らかなチョコレート嚢胞を示唆する嚢胞性病変はなく，子宮に壁肥厚等の明らかな腺筋症を示唆する所見も認めなかった。深部子宮内膜症の存在も考慮し，骨盤MRI検査（腔と直腸にゼリーを入れるMRIゼリー法）を施行し，卵巣の器質的な病変，仙骨子宮靱帯の肥厚，ダグラス窩の腫瘍，直腸や膀胱壁の肥厚，鼠径部の異常信号等は認めず，画像上明らかな深部子宮内膜症，稀少部位子宮内膜症の所見は認めなかった（図1・図2）。画像上明らかな病変は認めなかったが，自覚症状，内診所見により臨床子宮内膜症と診断した。治療方針に関し，LEPでの症状のコントロールは困難と判断し，ジェノゲスト2mg/日の内服に変更した。

ジェノゲスト内服開始後は月経困難症の症状は改善されたが，内服開始1か月後の外来再診時に，乳汁分泌の症状があるとの訴えがあった。プロラクチン（PRL）の血中濃度の測定を行い，167ng/mLと著明な高値であった。ジェノゲストの内服を開始してからの症状であり，まずは薬剤性を疑い，内服中止を指示した。内服中止後

1か月以上経過した月経開始後1週間以内の午前中の来院を指示し，PRL血中濃度の再検を行ったところ9ng/mLと正常化しており，乳汁分泌の症状も消失していたことから，薬剤性の高PRL血症による乳汁分泌であったと診断した。尚，このジェノゲスト休薬中にも下腹部痛にて救急外来を受診された。

治療方針をLEPの連続投与法に変更し，ヤーズフレックス配合錠[®]の内服を開始したが，内服2日目に閃輝暗点を伴う片頭痛が出現したため，その翌日に受診された。前兆を伴う片頭痛であり，LEPは禁忌であり，ジェノゲストに続き，LEPも使用できないと判断した。強い月経困難症を伴う臨床子宮内膜症に対する治療は必要であり，治療方針をミニピルのひとつであるノルエチステロン（ノアルテン錠5mg[®]1錠/日）の連続投与へ変更した。ノルエチステロンの内服開始後は，月経を認めなくなり，不正性器出血の出現もなく，月経困難症の症状は消失，生活への支障もなくなり，予定受診日以外に受診することもなくなり，ノルエチステロンの内服による治療を継続中である。

考 案

子宮内膜症は月経困難症による生活の質の低下，妊孕性の低下といった社会にも重大な影響を与える疾患である。子宮内膜症の診断は病変の視認であり，また確定診断は病変の病理検査による子宮内膜に類似した腺構造と間質の存在の証明である¹⁾。しかし，手術による病変の肉眼的な確認や病理診断による確定診断を行わずとも，自覚症状，診察，検査所見より，嚢胞性病変を伴わない場合においても子宮内膜症の状態に矛盾がなければ，その診断を行い，医学的介入を行うことは正当であり，必要と考えられる¹⁾。



図1 骨盤MRI（ゼリー法）T2強調画像 矢状断
明らかな深部子宮内膜症，稀少部位子宮内膜症の所見は認めない

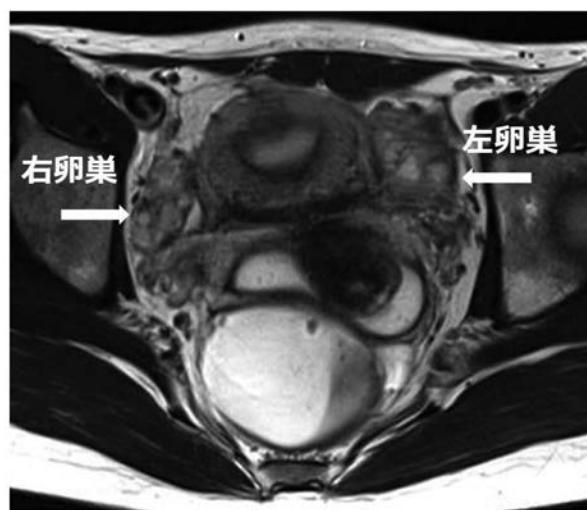


図2 骨盤MRI（ゼリー法）T2強調画像 体軸断
両側卵巣に嚢胞性病変を伴う子宮内膜症の所見を認めない。
明らかな深部子宮内膜症，稀少部位子宮内膜症の所見を認めない

嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症への治療において、鎮痛剤による対症療法が不十分な場合、治療時点で妊娠を考慮していない状況であれば、LEPやプロゲステンによる薬物療法が選択され、長期間の投与が可能である¹⁾。LEPの禁忌や慎重投与症例においては、ジェノゲストによる治療が日常的に選択されると考えるが、本症例の様に禁忌や副作用によりLEP、ジェノゲストの両方が使用できない症例にも稀に遭遇することが考えられる。

「ミニピル」はOCを使用したいが、禁忌等で使用が困難な場合にOCの代用として使用される卵胞ホルモンを含まない黄体ホルモンのみの製剤の慣用名であり、Progestin-only pillsとも呼ばれ、第1世代黄体ホルモンのノルエチステロン製剤であるノアルテン錠[®]、第3世代黄体ホルモンのデソゲストレル製剤であるセラゼッタ[®]などがある。主な使用目的は避妊であるが、月経調整で中用量ピルのノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠（プラノバル配合錠[®]）が使用できない場合の代用として使用されることも多い。ノアルテン錠[®]の薬価収載は1958年であり、極めて長い使用経験を有する現存する薬剤の一つである。効能効果は多岐にわたり、「月経周期の変更」として使用されることが多いと思われるが、「月経困難症」にも保険適用がある。

2016年にVercellini et al.は子宮内膜症においてノルエチステロン2.5mg/日とジェノゲスト2mg/日の比較検討を行い、両者は同等の疼痛軽減効果を有しており、経済的な観点からノルエチステロンでの治療が困難な場合に選択的にジェノゲストでの治療を考慮すべきと報告している²⁾。ジェノゲストとは違い、ノルエチステロンは一部がエストロゲンに代謝されるため、治療期間が長期に及んだ場合に骨量低下を予防できる可能性も示唆されている³⁾。また2017年にTaniguchi et al.は卵巣チョコレート

嚢胞に対するノルエチステロンの治療効果の検討を行い、全ての症例において月経困難症が改善されたと報告している⁴⁾。

LEP、ジェノゲストが使用できない本症例において、月経困難症の改善のために保険適用で処方ができるノアルテン錠[®]を使用したことは妥当と考える。但し、ノアルテン錠[®]はLEPの3剤、他の黄体ホルモン製剤と比較すると1日あたりのノルエチステロン換算量としては比較的高用量が含まれていることには十分留意すべきと考える⁵⁾（表1）。2011年にEndrikat et al.は排卵抑制に必要な黄体ホルモン量のシステマティックレビューを報告しており、その中でノルエチステロンは2.5mg/日では67–100%、5mg/日では92%、10mg/日以上では100%で排卵抑制できており⁶⁾、子宮内膜症、月経困難症の症状改善の鍵となる排卵抑制の達成のためには5mg/日の投与は妥当と考えられ、用法用量に従った処方ではあるが、黄体ホルモンの子宮内膜への萎縮作用を考慮すると、本症例の様に若年者へ長期間の投与となる場合には必要に応じて他の薬剤への変更も考慮すべきと考える。

高PRL血症に関し、画像検査を行うべき一定の見解はなく、PRLが正常上限から100ng/mLであれば、薬剤性や機能性の場合が多く、150ng/mL以上では大部分がプロラクチノーマとされている⁷⁾。ジェノゲストによる高PRL血症の副作用は国内臨床試験時には報告はなく、製造販売後調査にて1例の報告があるのみであり頻度は0.03%と非常に稀である⁸⁾。今回はジェノゲストの内服開始後からの症状出現であり、治療開始と同時期に偶発的にプロラクチノーマの存在が顕在化した可能性は低いと考え、まずは薬剤性を疑い、画像検査には進まず内服を中止し、PRLの至適測定時期での再検を行い、薬剤性の高PRL血症の診断を行った。

子宮内膜症の薬物療法では、LEPによる症状コント

表1 各ホルモン製剤と黄体ホルモン活性（文献6を一部引用、改変）

薬剤名（上段） 一般名（下段）	1日あたりの 黄体ホルモン量	配合黄体ホルモンの プロゲステロン活性	1日あたりの黄体ホルモンの ノルエチステロン換算量
ルナベル配合錠LD [®] 、ルナベル配合錠ULD [®] ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤	1mg	1	1000 μ g
ヤーズ配合錠 [®] 、ヤーズフレックス配合錠 [®] ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠	3mg	0.6	1800 μ g
ジェミーナ配合錠 [®] レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤	0.09mg	5.3	477 μ g
ディナゲスト錠1mg [®] 、ジェノゲスト錠1mg [®] ジェノゲスト	1–2mg*	5.3	5300–10600 μ g
デュファストン錠5mg [®] ジドロゲステロン錠	5–20mg	0.2	1000–4000 μ g
ノアルテン錠 [®] ノルエチステロン錠	5mg	1	5000 μ g

* 1mgでの適用は「月経困難症」のみ

ロールが困難な症例、禁忌や慎重投与に該当する症例において、多くはジェノゲストで対応可能であるが、LEP、ジェノゲストともに使用できない症例にも稀には遭遇すると考えられる。このような症例において、ミニピルは有用な治療の選択肢になると考えられる。同様の症例で、挙児希望を有する場合では、排卵抑制効果や基礎体温上昇作用がなく、妊娠成立、維持に悪影響を及ぼさないジヒドロゲステロン（デュファストン錠[®]）が選択肢の一つになると考える⁹⁾。

結 語

今回我々はLEP、ジェノゲストが使用できない月経困難症を有する臨床子宮内膜症の症例で、ミニピルが著効した症例を経験した。ホルモン製剤はOC、ミニピルも含めるとかなりの種類が存在しており、自費となるホルモン製剤も含め、知識を得ておくことが日常診療に役立つと考える。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020. 東京：日本産科婦人科学会事務局, 2020；78-81.
- 2) Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, Somigliana E. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 2016; 105(3): 734-743. e3.
- 3) Chwalisz K, Surrey E, Stanczyk FZ. The hormonal profile of norethindrone acetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis. *Reproductive Sciences* 2012; 19(6): 563-571.
- 4) Taniguchi F, Enatsu A, Ikebuchi A, Yamane E, Moriyama M, Murakami J, Harada T, Harada T. Efficacy of norethisterone in patients with ovarian endometrioma. *Yonago Acta Med* 2017; 60: 182-185.
- 5) 安井敏之, 福岡美和. 経口避妊薬と黄体ホルモン. 小西郁夫, 桑原慶充, 岡本愛光, 末岡浩, 堤治. 産婦人科の実践 66(5). 東京：金原出版株式会社, 2017；593-600.
- 6) Endrikat J, Gerlinger C, Richard S, Rosenbaum P, Düsterberg B. Ovulation inhibition doses of progestins: a systematic review of the available literature and of marketed preparations worldwide. *Contraception* 2011; 84(6): 549-557.
- 7) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 東京：日本産科婦人科学会事務局, 2020；144-145.
- 8) 持田製薬株式会社. ディナゲスト錠 医薬品インタビューフォーム. 2020, <https://med.mochida.co.jp/interview/dng-n11n7.pdf>. [2022.06.01]
- 9) 高村将司. 卵巣嚢胞を有する子宮内膜症に対する黄体ホルモンの可能性. 日本エンドメトリオーシス学会会誌 2019；40：130.

【連絡先】

岡本 和浩
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：kazuhiro.errero@gmail.com

胎児超音波検査にて臍帯嚢胞を指摘され、出生後に尿膜管開存症と診断した一例

福井 理仁¹⁾・片山 幸子¹⁾・木内 理世¹⁾
山本 哲史¹⁾・古本 博孝¹⁾・石橋 広樹²⁾

1) 徳島市民病院 産婦人科

2) 徳島大学病院 小児外科・小児内視鏡外科

A case of urachus with an umbilical cyst identified on fetal ultrasonography diagnosed after birth

Rijin Fukui¹⁾・Sachiko Katayama¹⁾・Riyo Kinouchi¹⁾
Satoshi Yamamoto¹⁾・Hiroyuki Furumoto¹⁾・Hiroki Ishibashi²⁾

1) Department of Obstetrics & Gynecology, Tokushima municipal Hospital

2) Department of Pediatric Surgery and Pediatric Endoscopic Surgery, Tokushima University Hospital

妊娠中期の胎児超音波検査にて臍帯嚢胞が認められ、出生後に尿膜管開存症と診断し、根治手術を施行した症例を報告する。症例は32歳、G2P0。前医にて妊娠17週に、臍帯嚢胞を指摘されていた。妊娠20週における当科での胎児超音波検査では、臍帯基部に21mm大の嚢胞を認め、臍帯血管のカラードプラ検査などから、臍帯嚢胞が考えられた。また嚢胞と胎児膀胱間には、非常に細い管状構造を認め、尿膜管開存症が疑われた。嚢胞径は妊娠35週までは漸増したが、妊娠37週に嚢胞が認められなくなった。その他の胎児異常などは認めなかった。妊娠41週に経膈分娩となり、児は体重3585 g、女児、Apgar Score 1 分後8点、5分後9点。臍帯動脈血pH7.206であった。臍帯に嚢胞は認めなかったが、臍帯基部に赤色組織を認め、その周囲から漿液性浸出液の漏出を認めた。児は精査のために日齢2日目に、小児外科のある高次医療機関へ転院となり、膀胱造影で尿膜管開存症と診断され、日齢11日目に尿膜管切除術が施行された。その後の経過は順調で、日齢15日目に退院となった。胎児臍帯嚢胞を認めた場合は本疾患を想定し、出生後管理を円滑に行える治療計画作成が重要と考える。

We report a case in which an umbilical cord cyst was found on fetal ultrasonography in the second trimester of pregnancy, the patient's urachus was diagnosed after birth, and radical surgery was performed. An umbilical cord cyst was identified at another clinic at 17 weeks of gestation. Fetal ultrasonography and color Doppler examination at our department at 20 weeks of gestation revealed an umbilical cord cyst. A very thin lumen was found between the cyst and the fetal bladder, and a patent urachus was suspected. The cyst diameter gradually increased until 35 weeks of gestation but disappeared at 37 weeks of gestation. No other fetal abnormalities were observed. At 41 weeks of gestation, a female infant weighing 3585 g was delivered vaginally. Red tissue was observed at the base of the umbilicus, from which a small amount of serous exudate was found. She was transferred to a higher medical institution for scrutiny, diagnosed with patent urachus by cystography, and underwent urachal resection 11 days after birth. The patient was discharged from the hospital on day 15. On observation of umbilical cord cysts, a patent urachus may be suspected, and postnatal treatment plans may be facilitated.

キーワード：臍帯嚢胞、尿膜管開存、出生前診断

Key words：umbilical cord cyst, patent urachus, prenatal diagnosis

緒 言

胎児の臍帯嚢胞は、胎児超音波検査で発見することが可能な疾患である。そして臍帯嚢胞を認めた場合は、尿膜管開存症、臍帯ヘルニア、臍帯静脈瘤、染色体異常などを考慮する必要がある。今回我々は、妊娠中期の胎児超音波検査で臍帯嚢胞を認め、出生後に尿膜管開存症と確定診断し、外科的根治術を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：32歳、G2P0

既往歴・家族歴：特記すべきものなし

現病歴：自然妊娠成立後、近医産婦人科にて妊婦健診を受けていた。妊娠17週の妊婦健診時に、臍帯基部（胎児側）に20mm大の嚢胞が認められたため、妊娠20週1日に当科を紹介受診となった。

当科での胎児超音波検査：妊娠20週1日の超音波検査（図1）では臍帯基部（胎児側）に、胎児腹壁に接する

ような単房性嚢胞を認めた。嚢胞は $21 \times 20 \text{ mm}$ の大きさであり、内部は均一で胎児膀胱と同様のエコー輝度であり、消化管などの存在は認めなかった。またカラードプラでは嚢胞周囲を走行する臍帯動静脈を確認でき、嚢胞が臍帯静脈瘤などではないことを確認した。妊娠22週1日の超音波検査(図2)では、嚢胞径は $26 \times 22 \text{ mm}$ と増大しており、また嚢胞と胎児膀胱間に非常に細い管状構造を認めた。これらの所見から尿膜管開存症が疑われた。また胎児膀胱径の変化(膀胱周期)に伴う、嚢胞径の明確な変化は確認できなかった。

妊娠・分娩経過:その後、妊娠35週まで嚢胞サイズの漸増(最大 $32 \times 25 \text{ mm}$)を認めていたが、妊娠37週4日の超音波検査では嚢胞を認めることができなくなった。またこの観察期間中に、他の胎児異常や羊水量異常、また胎児臍帯血流異常なども認めなかった。嚢胞の自然破裂も考えられたが、患者側との話し合いの上で経膣分娩を選択した。その後妊娠41週3日に自然陣痛発来し経膣分娩に至った。児は女児、体重 3585 g 、Apgar Score 1分後8点、5分後9点、臍帯動脈血 $\text{pH} 7.206$ であった。

新生児所見:児の臍帯基部には赤色組織の露出を認め(図

3)、嚢胞は認めなかったことより胎内での破裂が考えられた。また赤色組織の周囲から無色透明の漿液性浸出液の漏出が認められた。尿膜管開存症を考え、日齢2日目に小児外科のある高次医療機関へ紹介転院とした。高次医療機関での管理:日齢2日目に施行した膀胱造影検査では(図4)、膀胱頂部から臍への造影剤流入を認め、尿膜管開存症と診断された。日齢11日目に尿膜管切除術が施行された(図5)。摘出組織の病理組織検査では、移行上皮に被覆された管腔構造を認め、尿膜管として矛盾しない所見であった。児は術後経過順調で日齢15日目(術後4日目)に退院し、術後30日目の創部は目立った瘢痕を残さず、経過良好である(図6)。

考 案

胎児の臍帯嚢胞は稀な異常であり、第1三半期には約3%に見られるとされているが、その多くは自然消失する¹⁾。しかし第2三半期以降もみられるものには、染色体異常や奇形などの合併が高まるといわれている²⁾。臍帯嚢胞は病理学的には嚢胞を裏打ちする上皮を有さないものが仮性嚢胞、有するものが真性嚢胞と分類され、

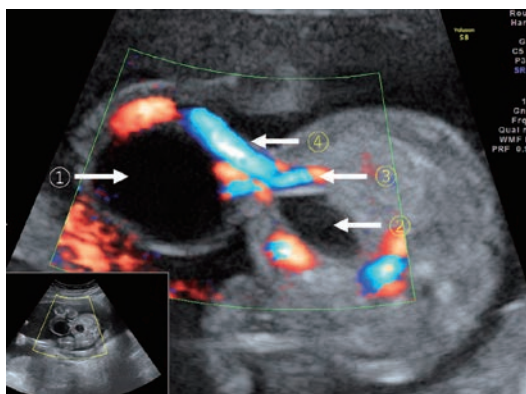


図1 妊娠20週1日 胎児超音波検査所見
矢印①臍帯嚢胞 矢印②膀胱
矢印③臍帯動脈 矢印④臍帯静脈



図2 妊娠22週1日 胎児超音波検査所見
矢印①臍帯嚢胞 矢印②膀胱 矢印③管腔様構造

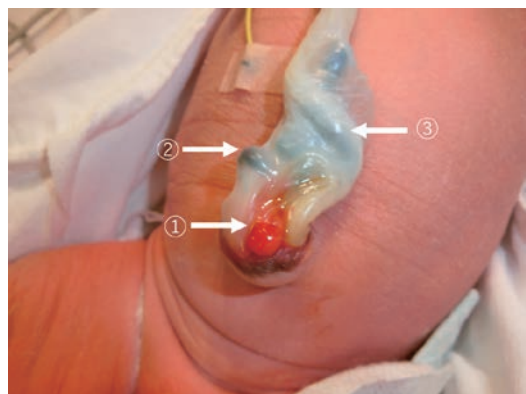


図3 出生児所見
臍帯嚢胞は認めず、赤色組織(矢印①)を認め、その周囲から漿液性浸出液漏出を認める。矢印②臍帯動脈 矢印③臍帯静脈



図4 日齢2日目の膀胱造影所見
膀胱頂部から臍への造影剤流入を認める

仮性嚢胞の方が真性嚢胞より遥かに高頻度であるとされる¹⁾。仮性嚢胞はWharton膠質の浮腫によるものといわれており、18 trisomyや13 trisomyなどの染色体異常や、臍帯ヘルニア（hernia into the umbilical cordが多い³⁾）などの胎児異常との関連が報告されている²⁾。真性嚢胞には尿膜管に由来する尿膜管嚢胞や、臍腸管に由来する卵黄腸管嚢胞などもある¹⁾。胎内で臍帯嚢胞を認

めた場合は、この仮性・真性嚢胞、臍帯ヘルニアやさらには臍帯静脈瘤なども念頭に置いた検索が必要となる。本症例においては妊娠20週1日の胎児超音波検査で、臍帯嚢胞内に消化管が存在しないこと、またカラードプラにて臍帯嚢胞周囲を走行する臍帯動静脈を確認していることから、臍帯ヘルニアと臍帯静脈瘤が否定された。そして妊娠22週1日の胎児超音波検査では、臍帯嚢胞と胎

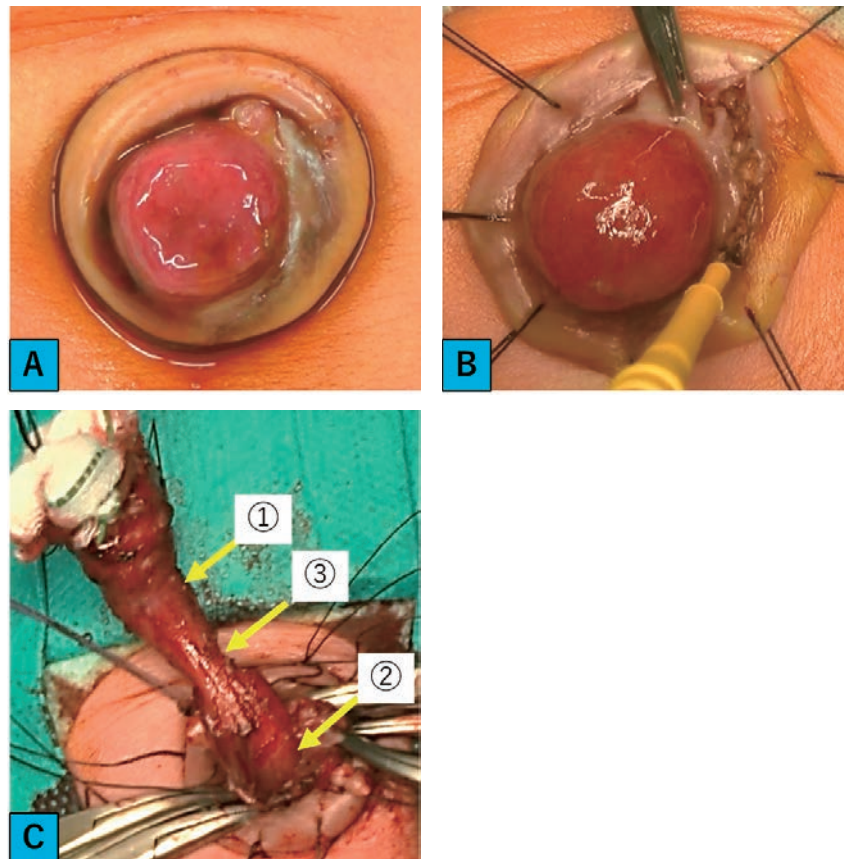


図5 日齢11日目、尿膜管切除術時の所見

- A：臍帯は脱落し赤色の粘膜部分を認め、尿膜管開口部と思われるpinholeも認められた
 B：円形の皮膚切開を加えた
 C：尿膜管（矢印①）を牽引し、膀胱（矢印②）との境界（矢印③）を明らかとし、この部位で切離した



図6 術後30日目の創部所見
目立った瘢痕を残さず、経過良好

児膀胱の間に管状構造を認めたことから、尿膜管開存症を疑った。ただし尿膜管は非常に小さい構造物なので⁴⁾、胎児超音波検査のみで尿膜管開存症を診断確定することは困難である。また胎児MRIを胎内診断に用いた尿膜管開存症の報告では⁵⁾、臍帯嚢胞と臍帯浮腫の存在や、胎児膀胱頂部の臍帯方向への突出などは確認できているが、臍帯と胎児膀胱との連続性を証明するまでには至っていない。また我々の症例（本症例）では、膀胱周期に伴う臍帯嚢胞径の経時的变化を観察したが、胎児排尿による臍帯嚢胞の増大を確認することはできず、膀胱から臍帯嚢胞への尿の流れは証明できなかった。本症例では日齢2日目の膀胱造影検査にて、MacNeilyの尿膜管遺残症分類⁶⁾における尿膜管開存症であることが確認され、あくまでも出生後の膀胱造影検査による診断確定が必要であると思われた。

臍帯嚢胞症例の分娩様式であるが、臍帯嚢胞周囲の臍帯血管圧迫による臍帯血流低下が、胎児機能不全を惹起することへの危惧から、帝王切開が選択されることがある。実際、臍帯嚢胞の圧迫によると思われる臍帯動脈血流異常と、引き続き高度遷延性徐脈の発生による緊急帝王切開症例も報告されている。また臍帯嚢胞径が大きい方が、臍帯血管圧迫の程度は強いと思われるが、帝王切開の適応基準となる臍帯嚢胞径は不明である。そして臍帯嚢胞の自然退縮例などでは、経膈分娩の選択例もみられる⁷⁾。本症例においては、妊娠37週の胎児超音波検査で臍帯嚢胞を認めなくなり、患者側と十分な話し合いのうえ経膈分娩を選択した。結果的には嚢胞の胎内自然破裂であると思われたが、経膈分娩中に胎児機能不全等は発生しなかった。臍帯嚢胞の経膈分娩症例報告は少ないので、その分娩経過についての予測は難しいが、分娩開始後の嚴重な胎児監視と、急速遂娩の準備は必要であると思われる。

出生後の管理であるが、臍帯嚢胞そのものは出生直後に児の生命を危うくするものではなく、また嚢胞破裂を認めた場合は感染に留意しつつ管理し、確定診断を行うという方針でよいと考えた。本症例の出生後には嚢胞を肉眼的に確認できず、臍帯基部には赤色組織を認めた。結果的にこの赤色組織は露出した尿膜管であり、嚢胞部分は胎内での破裂が考えられた。またその赤色組織の周囲に見られた漿液性浸出液は、児尿であると思われた（生化学検査は行わなかった）。これらの肉眼所見は、諸家の尿膜管開存症例報告にみられるものに類似しており^{8) 9)}、引き続き膀胱造影検査による診断確定と手術療法へと進むことになる。当院には小児外科がないために、近隣の高次医療機関への紹介・転院となった。本症例に関しては胎児期より、尿膜管開存症の可能性を同高次医療機関の小児科や小児外科等と情報共有していたため、出生後のスムーズな連携のもとに児の転院、検査と

手術が行われた。

結 語

本症例のような胎児臍帯嚢胞を認めた場合は、その他の胎児異常の有無、嚢胞径の変化、臍帯血流異常の有無などの検索を行い、患者側との十分な話し合いのうえで分娩様式を決定する必要がある。また尿膜管開存症を念頭に置き、出生後に児の他科管理が円滑に行われるように、医療機関同士の連携を確立しておくことが重要である。

文 献

- 1) Ross JA, Jurkovic D, Zosmer N, Jauniaux E, Hackett E, Nicolaides KH. Umbilical cord cysts in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 442-445.
- 2) Sepulveda W, Gutierrez J, Sanchez J, Be C, Schnapp C. Pseudocyst of the umbilical cord: prenatal sonographic appearance and clinical significance. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 377-381.
- 3) 浜島昭人, 鈴木則夫, 高橋篤, 黒岩実, 池田均, 土田嘉昭. 臍帯ヘルニアを合併した尿膜管開存の2例整容的に有用な臍形成術の同時施行による治療. *日小外会誌* 1999; 35(1): 51-57.
- 4) 牟田裕紀, 小高明雄, 井上成一朗, 側島久典, 田村正徳, 馬場一憲. 巨大臍帯嚢胞をきっかけに発見された尿膜管開存症の一例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2015; 51(4): 1270-1274.
- 5) 納所洋, 植村貞繁, 牟田裕紀, 久山寿子, 山本真弓, 吉田篤史, 渡部茂. 胎児MRIで臍帯嚢胞を認めた尿膜管開存症の1例. *日小外会誌* 2012; 48(6): 961-964.
- 6) MacNeily AE, Koleilat N, Kiruluta HG, Homsey YL. Urachal abscesses: protean manifestations, their recognition, and management. *Urology* 1992; 40: 530-535.
- 7) 平井雄一郎, 小西晴久, 張本姿, 綱掛恵, 藤本英夫. 臍帯嚢胞を認め、高次医療機関と連携することにより二次医療機関で分娩可能であった尿膜管開存症の1例. *現代産婦人科* 2020; 69(2): 229-232.
- 8) 加藤宏章, 阿部恵美子, 矢野晶子, 吉田文香, 阿南春分, 上野繁, 池田朋子, 田中寛希, 森美妃, 近藤裕司, 越智博. 臍帯嚢胞から尿膜管開存を出生前診断し得た一例. *現代産婦人科* 2018; 67(2): 239-242.
- 9) 升井大介, 深堀優, 愛甲崇人, 鶴久士保利, 東館成希, 橋詰直樹, 七種伸行, 石井信二, 田中芳明, 八木実. 胎児期に臍帯嚢胞を指摘され、出生後に尿膜管開存と診断された1例. *日小外会誌* 2018;

54(7) : 1357-1362.

【連絡先】

福井 理仁

徳島市民病院産婦人科

〒770-0812 徳島県徳島市北常三島町2丁目34番地

電話：088-622-5121 FAX：088-622-5313

E-mail：fukui.rijin@hosp.tokushima.tokushima.jp

妊娠中期胎児スクリーニングを契機に診断された臍帯卵膜付着の1例： HDlive Flow with HDlive Silhouetteによる診断

高吉 理子・秦 利之・伊藤 綾・三宅 貴仁

三宅医院 産婦人科

A case of velamentous cord insertion diagnosed at midtrimester fetal screening: HDlive Flow with HDlive Silhouette diagnosis

Riko Takayoshi・Toshiyuki Hata・Aya Itoh・Takahito Miyake

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyake Clinic

臍帯卵膜付着は、様々な周産期合併症と関連する、比較的頻度の高い胎盤形態異常である。我々は、妊娠中期の胎児スクリーニング超音波検査の際に、偶然臍帯卵膜付着を診断し、HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowにより詳細な立体構造を観察した症例を経験したので、本法が2D超音波やカラードプラのみでは位置関係の把握が難しい臍帯付着部異常の診断の一助となる可能性について報告する。症例は36歳女性、2妊1産。妊娠19週5日の胎児スクリーニング時に臍帯付着異常が疑われた。妊娠23週5日、臍帯が子宮壁に付着し、卵膜上を走行する数本の異常血管が胎盤にマングローブ状に流入する所見を認め、臍帯卵膜付着と診断した。HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowでは、卵膜上を走行するいくつかの異常血管が胎盤表面で無数に枝分かれする様子が立体的かつ明瞭に、より簡便かつ正確に描出された。満期経陰分娩後、臍帯卵膜付着が確認された。HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowは、臍帯付着異常の診断に有用な情報を提供してくれることが示された。HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowは、2D超音波やカラードプラのみでは位置関係の把握が難しい臍帯付着部異常の診断の有力な補助診断法となる可能性があり、臍帯卵膜付着が疑われた症例では本法を施行することが重要であると思われる。

Herein, we present a case of velamentous cord insertion using Radiant Flow and HDlive Flow with HDlive Silhouette in the second trimester of gestation. Radiant Flow showed a mangrove-like attachment of the umbilical cord to the fetal membrane. HDlive Flow with HDlive Silhouette clearly demonstrated the spatial relationships between velamentous cord insertion, aberrant vessels, and the placenta. HDlive Flow with HDlive Silhouette could provide useful information for precise prenatal diagnosis and assessment of velamentous cord insertion.

キーワード：臍帯卵膜付着、妊娠中期胎児スクリーニング、HDlive Flow, HDlive Silhouette

Key words: velamentous cord insertion, mid-gestation fetal ultrasound scan, HDlive Flow, HDlive Silhouette

緒 言

Radiant Flowはドプラ画像から得られる速度情報などに高さ方向の情報を加え、擬似的に2次元画像を立体画像とする技術である^{1), 2)}。HDlive Flowは、最新の3D超音波技術であり、仮想光源をあらゆる方向から当てることにより、血管情報に奥行き方向の描写を可能にした方法である³⁾。HDlive Silhouetteは、各ボクセルの輝度差に応じて不透明度を調整し、均質な輝度の内部の透過度を大きく、体表や臓器などの境界部位の透過度を小さくすることで、臓器や血管を立体的に表現する技術である³⁾。HDlive Silhouetteは、胎児や胎盤の輪郭を半透明に描き出すため、HDlive Flowで描出される血管像と組み合わせることにより、血管と周辺臓器の空間的位置関係の把握を容易にする。この方法を利用し、左鎖骨下動

脈起始異常を伴う右側大動脈弓を、ランドマークとなる脊椎の位置を重要な手がかりとして診断した報告⁴⁾や、胎児の眼球、レンズと硝子体動脈の位置関係を示す立体描写が可能になったとする報告⁵⁾がある。また、胎児肝臓血管腫と周囲臓器との位置関係を立体的に容易に把握できたとの報告もある⁶⁾。

臍帯卵膜付着は、臍帯が胎盤実質に入る前に卵膜上を走行する、胎盤形態異常である。流早産、small-for-gestational age (SGA)、低出生体重児、胎児の先天性疾患、周産期死亡、低アプガー・スコア、胎盤遺残などの周産期合併症と関連し、その頻度は約1%と、比較的頻度が高い胎盤形態異常である^{7), 8)}。現在、臍帯付着部の診断には主にカラードプラが用いられている。今回我々は、妊娠中期の胎児スクリーニングを契機に臍帯卵膜付着と診断し、HDlive Silhouetteを併用した

HDlive Flowにより、詳細な立体的血管構築の情報を得た症例を経験したので報告する。

症 例

36歳，2 妊 1 産。他院生殖外来の融解胚移植にて妊娠成立。妊娠分娩管理目的に，妊娠9週4日に当院を紹介受診した。妊娠19週5日，中期胎児スクリーニング検査で，臍帯が胎盤の辺縁付近に付着している様子がRadiant Flow (Voluson E10 BT20, GE Healthcare, Zipf, Austria) で観察され，臍帯辺縁付着，もしくは卵膜付着が疑われた (図1)。

妊娠23週5日の再検査では，臍帯が子宮壁に付着し，卵膜上を走行する数本の異常血管が胎盤にマングローブ状に流入する所見を認め，臍帯卵膜付着と診断した (図2)。HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flow (Voluson E10 BT20, GE Healthcare, Zipf, Austria) では，卵膜上を走行するいくつかの異常血管が胎盤表面で無数に枝分かれする様子が立体的かつ明瞭に描出された (図3)。その後は，胎児発育，切迫早産に注意しながら周産期管理を行った。

児は順調に発育し，里帰り分娩のため妊娠27週5日に転院した。里帰り先で妊娠39週4日に3,186gの女児を

Apgar Score 1 分値9点，5 分値10点で出産した。娩出後の胎盤重量は700gで，臍帯が卵膜にマングローブ状に付着した臍帯卵膜付着であった (図4)。分娩後は母児ともに順調に経過し産後5日目に退院した。児には心室中隔欠損があり，現在小児科でフォローアップ中である。

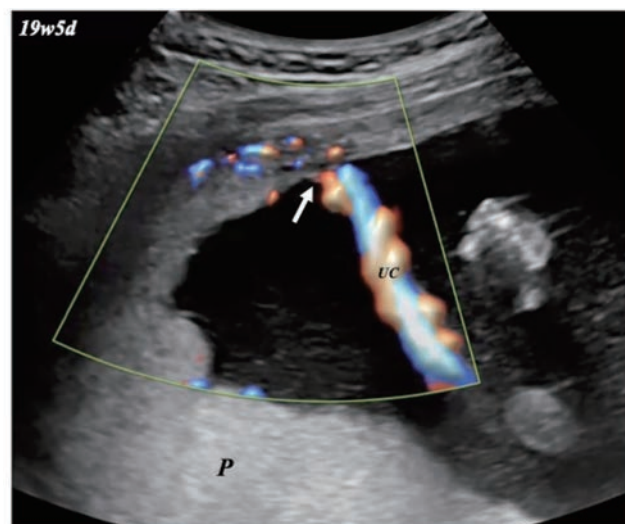


図1 妊娠19週5日，Radiant Flowで観察された胎盤の辺縁付近に付着した臍帯 (矢印)。臍帯辺縁付着，もしくは卵膜付着が疑われた。UC: 臍帯，P: 胎盤

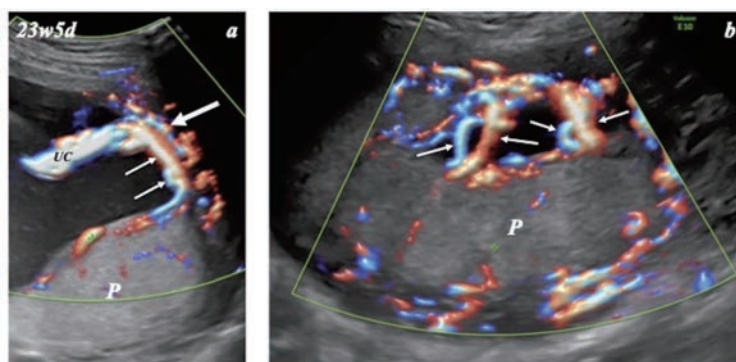


図2 妊娠23週5日，臍帯卵膜付着のRadiant Flow像。a. 子宮壁に付着する臍帯 (太矢印) と卵膜上を走行する異常血管 (細矢印)，b. 異常血管 (細矢印) が胎盤にマングローブ状に流入している。臍帯卵膜付着と診断した。UC: 臍帯，P: 胎盤

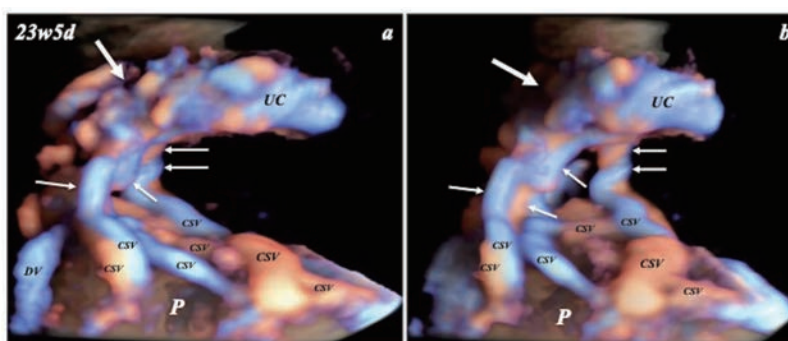


図3 妊娠23週5日，HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowで観察した臍帯卵膜付着。臍帯が子宮壁に付着 (太矢印) し，複数の異常血管 (細矢印) が胎盤表面で無数に枝分かれする様子が立体的に描出された。a. 側面像，b. 正面像。CSV: chorionic surface vessel, UC: 臍帯，P: 胎盤



図4 娩出後の胎盤。臍帯がマンガローブ状に枝分かれして卵膜上を走行する臍帯卵膜付着であった。

考 察

本症例は、妊娠中期の胎児スクリーニング超音波検査において、偶然見つかった臍帯付着部異常であった。当院では、妊娠18～21週、および妊娠28～32週の計2回、トレーニングを受けた超音波検査師による胎児スクリーニング超音波検査を行っている。スクリーニング、あるいは通常の妊婦健診で胎児疾患や羊水量の異常等が疑われた場合に、別枠で設けている超音波専門医による精密検査外来で診察を行い、高次施設への紹介や、出産後の小児科への紹介に繋げている。当院の妊娠中期のスクリーニングでは、胎児の形態異常の有無、羊水量、子宮頸管長の計測、胎盤付着部の確認を行っており、胎盤への臍帯付着部の同定は現在含まれていない⁹⁾。その理由として、当院の妊娠中期スクリーニングは胎児スクリーニングが主たる目的であり、胎盤への注意が欠けていたことが考えられる。本症例では、妊娠19週に胎児スクリーニングを行っていた際に、胎盤が前壁付着であったため臍帯が胎盤辺縁付近に付着にしている様子が偶然観察され、その後の精査で診断に至った1例であった。妊娠中の臍帯付着部位のスクリーニングについては、これまでもその是非が論じられてきた。臍帯卵膜付着は、出生前に診断することで、産科合併症を改善すると言われている一方で¹⁰⁾、ISUOG（世界産婦人科超音波学会）では臍帯付着部のスクリーニングは推奨されていない¹¹⁾。AIUM（アメリカ超音波学会）の臨床ガイドラインでは、技術的に可能な限り推奨となっている¹¹⁾。Sepulveda et al.¹²⁾ は、2D超音波とカラードプラの使用により、99%の症例で臍帯位置を確認することが可能で、そのうち95%は1分以内に位置の同定に至ったことを報告している。また、臍帯付着部位同定の高い成功率の要因は、カラードプラを使用したこと、検者の高い目的意識、検者が臍帯穿刺を行う専門医であったことを挙げている¹²⁾。一方で、臨床3～5年目の産科医が行ったスクリーニングでは、臍帯付着部位置の検出率は97.7%であったが、臍帯卵膜付着を検出した感度は62.5%だったとの報告もある¹³⁾。また、Hasegawa et al.¹⁰⁾ は、臍帯

辺縁付着や臍帯卵膜付着の症例では、臍帯付着部を同定できない頻度が高く、付着部の描出が困難な症例ほど、体位変換やカラードプラを使用するなどして、より注意して観察する必要があるとしている。Sun et al.¹⁴⁾ は、カラードプラによる臍帯付着部位置の検出率は、サードトライメスターよりもセカンドトライメスターの方が大きく上回る（80.0% vs. 94.1%, $P<0.05$ ）ことを報告している。本症例では、臍帯付着部異常を疑った際のRadiant Flowでは、臍帯の付着部位が胎盤辺縁か卵膜であるかを判別することが困難であったが、再検査時に、卵膜上を走行する数本の異常血管が胎盤にマンガローブ状に流入する所見を認めた。臍帯が卵膜上で分岐血管となる所見はマンガローブサインと呼ばれ、臍帯付着部の同定が困難な場合でも、臍帯卵膜付着の特徴的所見として有用とされている¹⁵⁾。以上より、我々の施設においても、妊娠中期の胎児スクリーニング時に臍帯付着部位の確認をチェック項目として加えることを、今後検討していきたいと考えている。

本症例では、HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowにより、卵膜上を走行する複数の異常血管が、胎盤表面で枝分かれする様子を立体的に、より簡便かつ正確に描出することができた1例であった。HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowは、2D超音波やカラードプラのみでは位置関係の把握が難しい臍帯付着部異常の症例の診断の一助となる可能性がある。装置が高価であり使用が一部の施設に限られた技術であること、超音波操作には長時間のトレーニングを要することなど、新技術ならではの課題もあり、臨床的な意義については更なる検討が必要であるかもしれない。

結 語

今回、妊娠中期の胎児スクリーニングを契機に臍帯卵膜付着と診断し、HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowにより、詳細な立体的血管構築の情報を得た症例を経験した。HDlive Silhouetteを併用したHDlive Flowは、2D超音波やカラードプラのみでは位置関係の把握が難しい臍帯付着部異常の診断の有力な補助診断法となる可能性があり、臍帯卵膜付着が疑われた症例では本法を施行することが重要であると思われる。

利益相反

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) Hata T, Mori N, AboEllail MAM, Ito M, Nitta E, Miyake T, Kanenishi K. Advances in color Doppler in obstetrics. J South Asian Feder Obst Gynae

- 2019; 11: 1-12.
- 2) Hata T, Koyanagi A, Yamanishi T, Bouno S, Takayoshi R, Nakahara Y, Miyake T. Fetal intra-abdominal umbilical vein varix assessed by the novel Doppler ultrasound. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 14(4): 342-345.
- 3) 秦利之, 小柳彩, 高吉理子, 三宅貴仁: 3D・4D超音波の最新機能. *周産期医学* 2021; 51: 1593-1596.
- 4) AboEllail MAM, Kanenishi K, Mori M, Koyano K, Hata T. Four-dimensional power doppler sonography with the HDlive Silhouette Mode in antenatal diagnosis of a right aortic arch with an aberrant left subclavian artery. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 661-667.
- 5) Pooh RK. A new field of 'Fetal Sono-ophthalmology' by 3D HDlive Silhouette and Flow. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 9: 221-222.
- 6) Tenkumo C, Hanaoka U, AboEllail MAM, Ishimura M, Morine M, Maeda K, Hata T. HDlive Flow with HDlive Silhouette mode in diagnosis of fetal hepatic hemangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 540-545.
- 7) Sepulveda W. Velamentous insertion of the umbilical cord. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 963-968.
- 8) O'Quinn C, Cooper S, Tang S, Wood S. Antenatal diagnosis of marginal and velamentous placental cord insertion and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 953-959.
- 9) 秦利之, 小柳彩, 高吉理子, 三宅貴仁. 第4章 心臓以外の超音波検査. 1. 臍帯・胎盤の異常. C. 臍帯卵膜付着・前置血管. *産婦人科の実際 臨時増刊号* 2020; 69: 1401-1404.
- 10) Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. Velamentous cord insertion. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45: 21-25.
- 11) Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, Cotter A. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes. *Systematic Reviews* 2017; 6: 242.
- 12) Sepulveda W, Rojas I, Robert JA, Schnapp C, Alcalde JL. Prenatal detection of velamentous insertion of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 564-569.
- 13) Hasegawa J. Velamentous cord insertion into the lower third of the uterus is associated with intrapartum fetal heart rate abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 425-429.
- 14) Sun J, Wang L, Li Y. Clinical value of color doppler ultrasound in prenatal diagnosis of umbilical cord entry abnormality. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 1414-1418.
- 15) Kuwata T, Suzuki H, Matsubara S. The 'mangrove sign' for velamentous umbilical cord insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 238-242.

【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

卵巣腫瘍茎捻転に対する腹腔鏡下手術後に成熟嚢胞性奇形腫に合併した 卵巣原発カルチノイドと診断された 1 例

西本 裕喜・三輪一知郎・平岡あさね・松井 風香・大谷 恵子
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

Primary ovarian carcinoid tumor with mature cystic teratoma diagnosed after laparoscopic surgery for ovarian torsion

Yuki Nishimoto・Ichiro Miwa・Akine Hiraoka・Fuka Matsui・Keiko Ohtani
Hiromi Asada・Hiromi Sanai・Masakatsu Sase・Yasuhiko Nakamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

卵巣原発カルチノイドは、全カルチノイドの約1.3%、卵巣腫瘍全体の0.1%以下と言われる非常に稀な疾患である。今回我々は、卵巣腫瘍茎捻転に対して腹腔鏡下付属器摘出術を行い、成熟嚢胞性奇形腫に合併した卵巣原発カルチノイドと診断された1例を経験したので報告する。症例は51歳、0妊0産。下腹部痛を主訴に救急搬送となり、超音波検査およびCT検査で12cm大の石灰化を伴った骨盤内嚢胞性腫瘤を認めた。腫瘍マーカーは、CA125 19.0U/mlで上昇は認めなかったが、SCC 2.7ng/ml, CA19-9 91.6U/ml, CEA 21.7ng/mlはいずれも軽度上昇していた。臨床症状と画像所見より右卵巣腫瘍茎捻転を疑い緊急腹腔鏡下手術を施行したところ、手拳大に腫大した右卵巣腫瘍の茎捻転を認めた。腹腔鏡下右付属器摘出術を行ったが、腫瘍が脆弱であり手術操作による被膜破綻を認めた。術後の病理組織検査にて成熟嚢胞性奇形腫に合併した索状カルチノイドと診断された。卵巣境界悪性腫瘍IC 1期と診断し、術後71日目に子宮全摘術、左付属器摘出術および大網切除術を施行した。病理組織検査ではカルチノイド成分の残存は認めず、腹水細胞診にも異常は認めなかった。非常に稀な卵巣原発カルチノイドの1例を経験した。I期の予後は良好とされているが、再発や死亡例の報告もあるので、慎重な管理が必要である。

Primary ovarian carcinoids is a very rare disease that accounts for approximately 1.3% of all carcinoids and <0.1% of all ovarian tumors. We report a case of primary ovarian carcinoid associated with mature cystic teratoma after laparoscopic adnexectomy for torsion of ovarian tumor. The patient, 51 years old (gravida 0, para 0), was transferred to the hospital complaining of lower abdominal pain, and ultrasound and CT scan revealed a cystic pelvic 12-cm mass with calcification. When emergency laparoscopic surgery was performed on suspicion of torsion of the right ovarian tumor, it had grown to the size of a fist and turned dark red. Laparoscopic adnexectomy was performed, but the tumor was fragile and the capsule ruptured during the surgery. Postoperative histopathological examination revealed a cord-like carcinoid associated with mature cystic teratoma; therefore, the patient was diagnosed with ovarian borderline malignant tumor stage IC1. Total hysterectomy, left adnexal resection, and partial omental resection were performed 71 days after the primary surgery. We encountered a very rare case of primary ovarian carcinoid. The prognosis for stage I is considered to be good, but reports of recurrences and deaths remain, so careful management is required.

キーワード：卵巣原発カルチノイド、成熟嚢胞性奇形腫、卵巣腫瘍茎捻転、腹腔鏡下手術

Key words: ovarian carcinoid, mature cystic teratoma, torsion of ovarian tumor, laparoscopic surgery

緒 言

カルチノイド腫瘍は、1907年にOberndorfにより命名された神経内分泌細胞に由来する腫瘍であり、細胞内に銀親和性あるいは好銀性の分泌顆粒が存在し、セロトニンを代表とする多数の生理活性物質を産生・分泌する¹⁾。当初、カルチノイド腫瘍は良性腫瘍と考えられていたが、現在では転移能を有する悪性腫瘍と認識されて

いる。卵巣原発カルチノイドは、全カルチノイドの約1.3%、卵巣腫瘍全体の0.1%以下と言われる非常に稀な疾患である^{2, 3)}。組織学的には卵巣胚細胞腫瘍に属する境界悪性腫瘍で、好発年齢は閉経後とされ、約60–76%に成熟嚢胞性奇形腫を合併すると言われている^{4, 5)}。また術前診断が難しく、術後に初めて診断される症例がほとんどである。

今回我々は、卵巣腫瘍茎捻転に対して腹腔鏡下付属器

摘出術を行い、成熟嚢胞性奇形腫に合併した卵巣原発カルチノイドと診断された1例を経験したので報告する。

症 例

51歳，0妊0産。既往歴，家族歴，アレルギー歴に特記すべき事項はなかった。下腹部痛を主訴に当院へ救急搬送となった。経腔超音波検査で右付属器領域に12cm大の嚢胞性腫瘤を認め，同部位に圧痛を伴っていた。緊急CT検査でも12×9cm大の多房性嚢胞性腫瘤を認め，内部に石灰化を疑う高吸収域を伴っていた（図1）。腫瘍マーカーは，CA125 19.0U/mlで上昇は認めなかったが，SCC 2.7ng/ml，CA19-9 91.6U/ml，CEA 21.7ng/mlはいずれも軽度上昇していた。以上より，右卵巣腫瘍茎捻転の診断で緊急腹腔鏡下手術を行った。腹腔内を観察すると，手拳大に腫大した右卵巣が反時計回りに720°捻転し，暗赤色を呈していた（図2）。腹腔鏡下右付属器摘出術を施行したが，腫瘍が脆弱であったため，手術

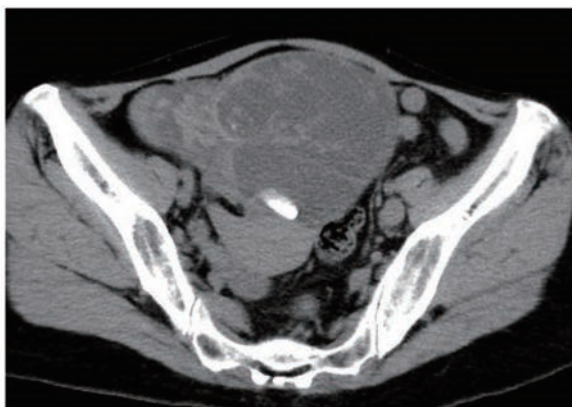


図1 CT検査

12×9 cm大の多房性嚢胞性腫瘤を認め，内部に石灰化を疑う高吸収域を伴っていた。

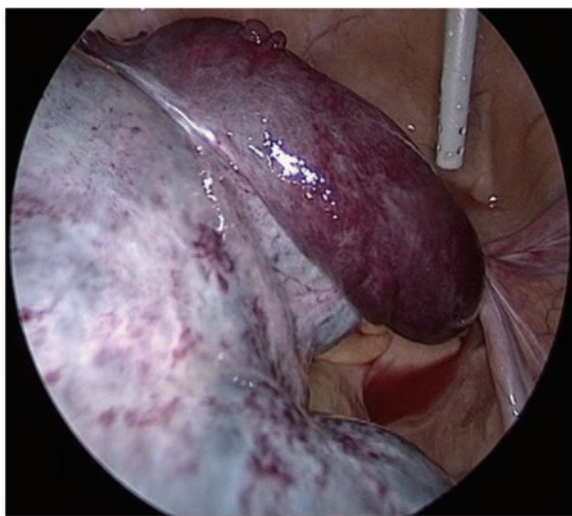


図2 腹腔内所見

手拳大に腫大した右卵巣が反時計回りに720°捻転し，暗赤色を呈していた。

操作による被膜破綻を認めた。切除した右付属器を回収袋に収納し，細切して腹腔外へ搬出した（図3）。病理組織検査では，茎捻転の影響で出血，壊死が目立ち，大部分は皮膚，皮脂腺からなる成熟嚢胞性奇形腫の所見を認めるが，一部に索状に配列した腫瘍細胞が認められ，免疫染色では神経原性マーカーであるChromogranin-Aが陽性であることが確認された（図4）。以上より，成熟嚢胞性奇形腫に合併した索状カルチノイド（卵巣境界悪性腫瘍IC1期）と診断し，術後71日目に追加手術を行った。上腹部を含めた腹腔内に明らかな播種病変はなく，淡黄色の腹水を少量認めた。子宮と対側の付属器も正常外観であった。子宮全摘術，左付属器摘出術および大網切除術を行った。病理組織検査でカルチノイド成分の残存は認めず，腹水細胞診にも異常を認めなかった。術後3年0ヶ月経過しているが，再発兆候は認めていない。

考 案

カルチノイドと呼ばれてきた腫瘍は主に膵・消化管腫瘍であり，2010年WHO分類で神経内分泌新生物（neuroendocrine neoplasms: NEN）と総称され，さらに増殖能の指標である核分裂像とKi-67指数を基にさらに高分化型の神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor: NET）G1，NET G2，低分化型の神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma: NEC）に分類された⁶⁾。2017年WHO分類では分化度により，まず高分化型のNETと低分化型のNECに分け，NETのなかでもKi-67指数が20%を超える腫瘍をNET G3としている。疾患名としてのカルチノイドという名称は廃止されたが，呼吸器や婦人科領域においてカルチノイドという疾患名は依

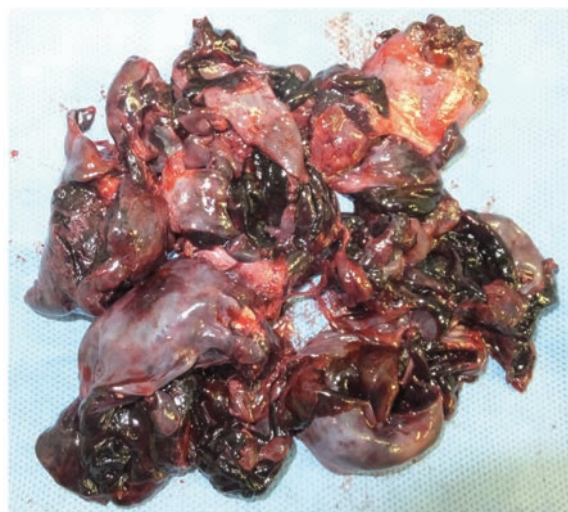


図3 摘出標本

腫瘍が脆弱であったため，手術操作による被膜破綻を認めた。切除した右付属器を回収袋に収納し，細切して腹腔外へ搬出した。

然存在している。卵巣原発カルチノイドは、全カルチノイドの約1.3%、卵巣腫瘍全体の0.1%以下と言われている^{2,3)}。卵巣腫瘍における組織学的分類としては、卵巣胚細胞性腫瘍の中の境界悪性腫瘍に属し、10-70歳代まで幅広い年齢層に発生するが、主に閉経後に好発する。さらに組織学的に甲状腺腫性カルチノイド、島状カルチノイド、索状カルチノイド、粘液性カルチノイド、混合型の5型に亜分類される⁴⁾。臨床症状としては、セロトニンなどの生理活性物質により下痢、顔面紅潮、腹痛・腹鳴などの症状を呈する古典的カルチノイド症候群を認めたり、逆にペプチドYYを産生し、強い便秘を呈したり、多毛症状などをきたす新カルチノイド症候群がある^{7,8)}。古典的カルチノイド症候群は島状カルチノイドで多くみられ、新カルチノイド症候群は甲状腺腫性カルチノイドで多くみられる。本邦で多いとされているのは甲状腺腫性および索状カルチノイドである。本症例は索状カルチノイドであったが、便秘や多毛症状は認められなかった。卵巣原発カルチノイドの特徴として、成熟嚢胞性奇形腫との合併頻度が高いことが報告されている。また成熟嚢胞性奇形腫の合併群と非合併群に分けて調査を行った報告では、合併していない群でサイズが大

きく、転移率が高く、予後も悪いことが報告されている⁹⁾。

画像診断の特徴として、CT検査では成熟嚢胞性奇形腫の壁に造影効果を有する充実性結節の存在が、MRI検査ではT2強調画像において腫瘍内に低信号を示す結節が存在することが診断の一助になり得ると報告されている¹⁰⁾。しかし、本症例のように成熟嚢胞性奇形腫の手術後に診断されることが多く、術前の画像診断や症状のみで本疾患を正確に診断することは困難とされている。

治療法は、卵巣胚細胞性腫瘍の境界悪性腫瘍に準じれば、子宮全摘術、両側付属器摘出術および大網切除術が基本術式であり、患者が妊孕性温存を希望する場合は、患側付属器摘出術および大網切除術のみの術式も検討される¹¹⁾。2011年にSociety of Gynecologic Oncology (SGO) は、婦人科臓器のカルチノイドは消化管カルチノイドの管理に準じて行うと報告した。最新の膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン2019では、残存病変なしを目指した腫瘍の外科的切除が標準治療である⁶⁾。一方、カルチノイドの組織学的亜分類により術式を考慮する有効性も報告されている。Kurman et al.¹²⁾ は、島状カルチノイドは閉経後もしく

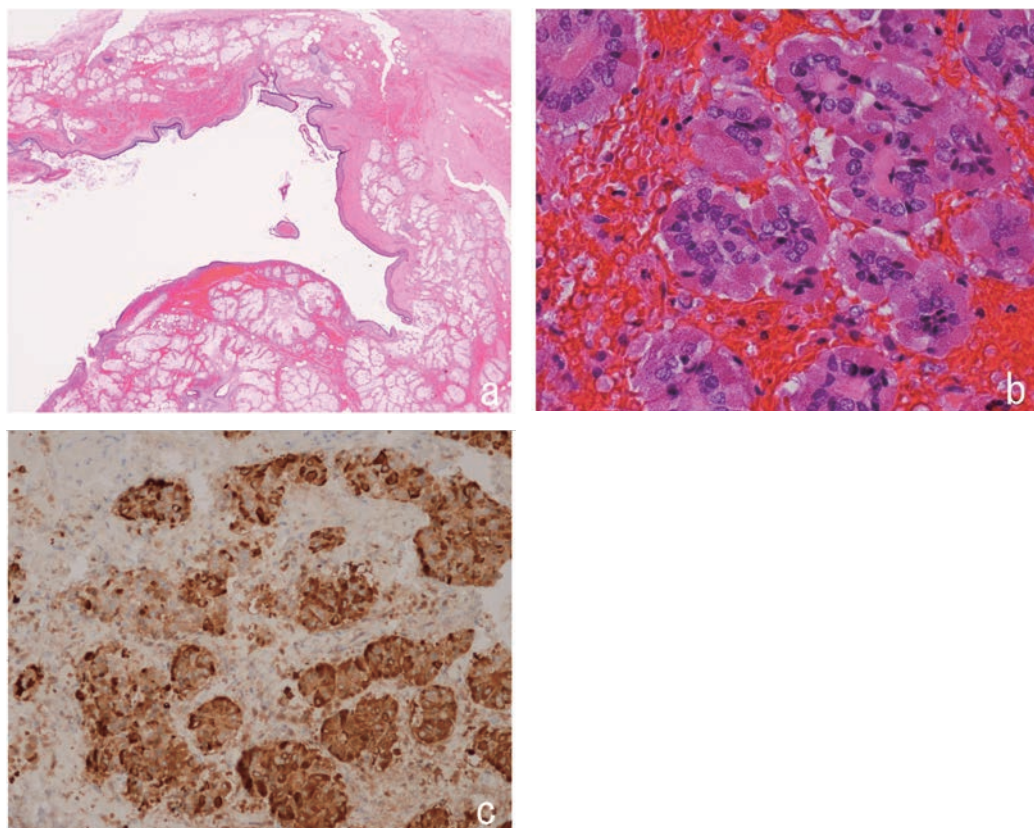


図4 病理組織検査

- a. 茎捻転の影響で出血、壊死が目立つが、大部分は皮膚、皮脂腺からなる成熟嚢胞性奇形腫の所見であった (HE染色, ×40)。
- b. 一部に索状に配列した腫瘍細胞を認めた (HE染色, ×400)。
- c. 神経原性マーカーであるChromogranin-Aが陽性であった (免疫染色, ×400)。

表1 卵巣原発カルチノイド腫瘍17症例の報告（文献3を一部改変）

TAH：腹式単純子宮全摘術 BSO：両側付属器摘出術
 USO：片側付属器摘出術 Cystectomy：卵巣腫瘍摘出術

症例	術式	組織型	奇形種の合併	Stage	Follow-up(年)	転帰
1	TAH+BSO	甲状腺腫性	有	I	2	生存
2	TAH+BSO	甲状腺腫性	有	I	2.5	生存
3	TAH+BSO	索状	有	I	13	死亡
4	TAH+BSO	島状	有	I	7	生存
5	Cystectomy	索状	有	I	3	生存
6	TAH+BSO	甲状腺腫性	無	I	12	生存
7	Cystectomy	甲状腺腫性	有	I	5	生存
8	TAH+BSO	島状	有	I	16	死亡
9	TAH+BSO	島状	無	I	4	生存
10	TAH+BSO	索状	無	I	20	生存
11	TAH+BSO	索状	有	I	21	生存
12	USO	島状	無	III	0.1	死亡
13	TAH+BSO	島状	無	III	7.4	死亡
14	TAH+BSO	島状	無	III	1.2	生存
15	TAH+BSO	島状	有	IV	1.5	死亡
16	TAH+BSO	島状	無	IV	1.5	死亡
17	BSO	島状	無	IV	0.5	生存

は閉経近くの患者に多いため、子宮全摘術および両側付属器摘出術が望ましく、索状カルチノイドは転移もなく予後良好なので、患側の付属器切除術のみで良いとしている。一方で粘液性カルチノイドは他のカルチノイドに比べて悪性度が高いと考えられており、リンパ行性に転移しやすく、初回手術時に転移が認められる症例も多いので、子宮全摘術、両側付属器摘出術に加えて大網切除術、骨盤内および傍大動脈リンパ節郭清も考慮されると報告している。卵巣原発カルチノイドは約91%がI期であり、一般的に予後良好で5年生存率はほぼ100%とされている¹²⁾。しかし、Davis et al.³⁾がまとめた17症例の報告では、早期症例であったにも関わらず、術後10年以上経過して再発した症例や多臓器転移のため死亡の転帰となった症例が認められる（表1）。術後は長期的なフォローが必要とされるが、特異的な腫瘍マーカーがないため、超音波検査やCT検査が評価手段となる。Ⅲ期以上の進行例における5年生存率は30%程度で、化学療法も放射線療法も効果が乏しい¹³⁾。進行および再発症例に対する治療は、卵巣胚細胞腫瘍の境界悪性腫瘍に準じればBEP療法などのレジメンや放射線療法も考慮されるが有効性については不明である。膵・消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン2019に準じると、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドやランレオチドが第一選択となる。また、細胞増殖や血管新生を阻害

するmTOR阻害剤であるエベロリムスの有効性も報告されているが⁶⁾、卵巣原発カルチノイドの進行再発症例に対する治療は報告されていない。

今回我々は、卵巣腫瘍茎捻転に対して腹腔鏡下付属器摘出術を行い、成熟嚢胞性奇形腫に合併した卵巣原発カルチノイドと診断された1例を経験した。I期の予後は良好とされているが、再発や死亡例の報告もあるので、慎重な管理が必要である。Ⅲ期以上の進行例の予後は不良であり、標準的な治療法も確立していないので、さらなる症例の蓄積が必要である。

文 献

- 1) 矢崎義雄. 朝倉内科学第10版. 東京：朝倉書店, 2013.
- 2) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. Cancer 2003; 97: 934-959.
- 3) Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. Gynecologic Oncology 1996; 61: 259-265.
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会. 卵巣腫瘍取り扱い規約 第1部. 東京：金原出版, 1990.
- 5) 本山悌一. 卵巣カルチノイドの特性と発生. 日本婦人科病理・コルポスコピー学会雑誌 1996; 14: 129.

- 6) 日本神経内分泌腫瘍研究会. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン 2019. 東京: 金原出版, 2019.
- 7) Motoyama T, Katayama Y, Watanabe H, Okazaki E, Shibuya H. Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. *Cancer* 1992; 70: 513-518.
- 8) 深川怜史, 宮原大輔, 漆山大知, 伊東智宏, 高橋庸子, 前原都, 宮川三代子, 近藤晴彦, 植田多恵子, 坂田則之, 宮本新吾. 便秘を伴う卵巣原発カルチノイド腫瘍の一例. *福岡産科婦人科学会雑誌* 2014; 38: 31-34.
- 9) Soga J, Osaka M, Yakuwa Y. Carcinoids of the ovary: An analysis of 329 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 271-280.
- 10) 我妻理重, 宮原周子. 成熟嚢胞性奇形腫に合併した卵巣索状カルチノイドの1例. *日本産婦人科内視鏡学会雑誌* 2019; 35: 175-179.
- 11) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん治療ガイドライン 2015年版. 東京: 金原出版, 2015.
- 12) Robert JK, Ronnett BM, Ellenson LH, Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Sixth Edition*. Germany: Springer US 2010; 883-889.
- 13) Nicholas SR, Eva GG, Dolores GR. Gynecologic cancerintergroup (GCIG) consensus review for carcinoid tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 35-41.

【連絡先】

西本 裕喜
山口県立総合医療センター産婦人科
〒747-8511 山口県防府市大字大崎 10077 番地
電話: 0835-22-4411 FAX: 0835-38-2210
E-mail: yuukiobgy@gmail.com

腹壁再発を来した左卵巢Sertoli-Leydig腫瘍の1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

A case of left ovarian Sertoli-Leydig tumor with abdominal wall recurrence

Fumiyo Hirano・Haruhisa Konishi・Mayu Masuno・Hideo Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

婦人科腫瘍の腹壁再発に関する報告は散見されるが、その中で卵巢Sertoli-Leydig 腫瘍の腹壁再発は極めて稀である。今回我々は、手術で完全摘出が可能であった再発卵巢Sertoli-Leydig 腫瘍の1例を経験したので報告する。症例は62歳。左卵巢中分化型Sertoli-Leydig 腫瘍 I A期。初回手術として下腹部正中切開で、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器切除術を施行し、腫瘍は破綻なく摘出した。術後2年6ヶ月でのフォローアップ目的の単純CTにて、臍部左側腹壁に径20mm弱の結節を認めた。臨床症状は認めなかった。後方視的に、術後1年6ヶ月時点の造影CTにおいても同部位に径10mmの結節を認め、緩徐に増大傾向であった。FDG-PET/CTで同部位にSUVmax2.82の異常集積を認め、その他に異常を認めなかったため、腹壁腫瘍摘出術を施行した。再発病変は、臍左横で前回の切開創頭側より4cm程度離れた部位に弾性硬で辺縁明瞭な腫瘤として存在し、完全摘出可能であった。摘出物の剖面は脂肪組織様で、病理組織診断はSertoli-Leydig 腫瘍の再発であった。術後5ヶ月現在、再発なく経過している。腹壁再発は稀であるが、卵巢境界悪性腫瘍や卵巢Sertoli-Leydig 腫瘍のフォローアップの際にも全身検索を行うことが大切である。

There have been many reports of abdominal wall recurrence of gynecological tumors. However, abdominal wall recurrence of ovarian Sertoli-Leydig tumors is extremely rare. We report a case of a left ovarian Sertoli-Leydig tumor that recurred two years and six months post-surgery and was completely removed by surgery. We report a case of a 62-year-old, gravida 2, para 0, female patient who underwent total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for the ovarian tumor through a lower-midline abdominal incision. The histopathological diagnosis was stage IA ovarian Sertoli-Leydig tumor (pT1aNxM0, moderately differentiated). Postoperatively, the patient was followed-up for a borderline malignant ovarian tumor. Two years and six months post-surgery, computed tomography (CT) showed a nodule less than 20 mm in diameter on the left side of the abdominal wall in the umbilical region. Retrospectively, a 10 mm-diameter nodule was seen in the same area on CT one year earlier, and it was slowly increasing in size. F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT showed an abnormal accumulation of SUVmax 2.82 at the same site with no other abnormalities, and abdominal wall tumor resection was performed. The histopathological diagnosis was a recurrence of a Sertoli-Leydig tumor. Five months post-surgery, no recurrence was observed.

キーワード：卵巢Sertoli-Leydig 腫瘍, 卵巢境界悪性腫瘍, 腹壁再発

Key words : Sertoli-Leydig tumor, ovarian borderline malignancy, abdominal wall recurrence

緒 言

卵巢Sertoli-Leydig 腫瘍は、混合型性索間質性腫瘍の一型¹⁾であり、間質結合組織中に管状・索状配列を呈し大型の明るい細胞核をもち様々な程度の分化を示すSertoli細胞と、その周囲間質に線維性で小型円形の好酸性細胞質をもつLeydig細胞、線維芽細胞が混在しつつ増殖する腫瘤である^{2) 3)}。全卵巢腫瘍の0.5%未満⁴⁾と稀であり再発の報告も少ない。また、婦人科腫瘍の腹壁再発に関する報告は散見されるが、卵巢Sertoli-Leydig 腫瘍の腹壁再発は極めて稀である。今回我々は、術後2年6ヶ月で腹壁再発を発見し、手術で完全摘出した左卵巢Sertoli-Leydig 腫瘍の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：62歳
月経・妊娠分娩歴：2妊0産 閉経50歳
既往歴：58歳 胆石に対して胆嚢摘出術
併存症：高血圧
内服薬：降圧薬（バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩）
家族歴：父 肺癌, 母 胃癌, 妹 乳癌
初回治療経過：整形外科での膝痛の精査目的に施行されたMRIにて12cm大の骨盤内腫瘤が疑われ当科紹介受診した。悪性の否定できない卵巢腫瘍または子宮筋腫が疑われ、造影CTでは子宮体部左側に接した13cm大の

分葉状腫瘍を認めた。その他に転移を示唆する所見は認めず、確定診断および治療のため子宮および両側付属器摘出の方針となった。腫瘍マーカーは血中CA125値が15.1U/ml（基準値35.0U/ml未満）、血中CA19-9値が2.0U/ml（基準値37.0U/ml 未満）、血中CEA値が0.6ng/ml（基準値0.0–5.0ng/ml）と上昇を認めなかった。恥骨上1横指から臍下2横指までの下腹部正中切開で手術を施行した。術中所見により、骨盤内腫瘍は左卵巢由来と考えられたが、S状結腸、骨盤壁と癒着し、また子宮と一塊となっており容易には遊離できなかったため腹式子宮全摘出術、両側付属器摘出術を施行した。手術終了時の腹腔内へのドレーンの留置は行わなかった。腫瘍は破綻なく摘出した。摘出物の断面の所見より上皮性卵巢腫瘍を疑わず、また視診上・触診上、骨盤リンパ節や傍大動脈リンパ節、大網に転移を疑う所見を認めないことから大網やリンパ節の摘出は行わなかった。骨盤内腫瘍は左卵巢腫瘍であり、腫瘍径は17.5cm×11cm大で断面は黄色充実性で中心部に出血様内容物を伴っていた。腹水細胞診は陰性であった。病理組織学検査では、中分化型Sertoli-Leydig 腫瘍Stage I A pT1aNxM0の診断であり、術後は卵巢境界悪性腫瘍に準じた経過観察を

行った。

再発時の所見：術後2年6ヶ月フォローアップ目的の単純CTにて、臍部左側の腹壁に径20mmの結節を認めた（図1）。臨床症状は認めなかった。後方視的に、術後1年6ヶ月時点の造影CTにおいても同部位に径10mmの結節を認め（図1）、緩徐に増大傾向であることが判明した。精査のためFDG-PET/CT施行し、同部位にSUVmax2.82の異常集積を認めた。その他に異常を認めなかった。血中エストラジオール値および血中遊離テストステロン値は正常域であった。腹壁再発と診断し腹壁腫瘍摘出術を行う方針とした。

手術所見：触診・経腹部超音波検査にて再発病変の部位、形状を確認した。臍左横で前回の切開創頭側より4cm程度離れた部位に存在したため、臍下1横指～臍左横まで臍を左に迂回し3cmの皮膚切開を行った。皮下脂肪組織の中に弾性硬で辺縁明瞭な腫瘍として存在しており、腫瘍からmarginを取るように腹直筋筋膜前鞘を一部切開し腫瘍と一塊となるようにして摘出した。摘出物は7.6gで手術時間は46分であった。

摘出物の断面は黄褐色調で脂肪組織様の1.7×1.2cm大の腫瘍であり、初回手術時の肉眼像と類似していた

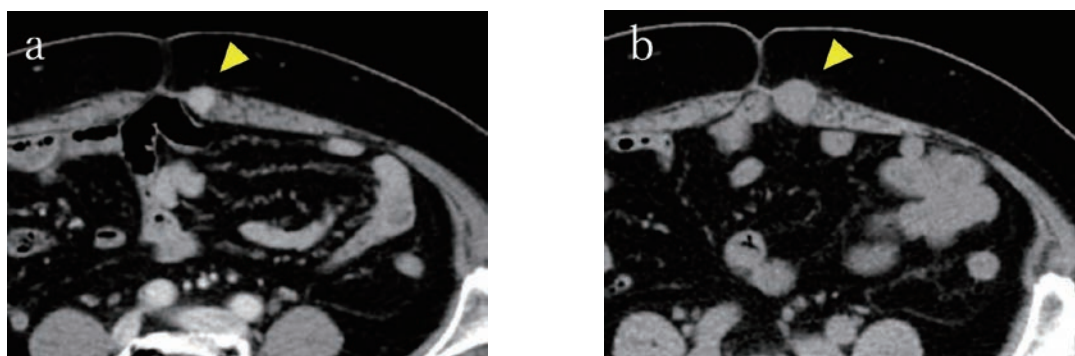


図1 CT検査所見

a) 術後1年6ヶ月
b) 術後2年6ヶ月
腹壁腫瘍は緩徐に増大傾向（径10mm大→径20mm大）である。臍部と再発腫瘍までの距離は1cm程度であった。その他に再発を疑う異常所見は認められなかった。



図2 摘出標本肉眼像

a) 初回手術時 断面は黄色充実性で中心部に出血様内容物を伴っている。
b) 再発手術時 断面は黄色脂肪様充実性を呈している。
肉眼像は類似していた。

(図2)。病理組織像では、索状・胞巣状の構造が主体にみられ、管腔構造も一部に存在し、さらに初回手術時に摘出された左卵巢腫瘍の病理組織所見と類似していることから中分化型Sertoli-Leydig 腫瘍の再発と診断した(図3)。免疫組織化学染色は α -inhibin・カルレチニンで陽性、EMAで陰性であった(図4)。腫瘍の捺印細胞

診では、核重積傾向のあるSertoli細胞の集団と主にシート状に配列するLeydig細胞の集団がみられた(図5)。いずれも核異型は軽度であり、中分化型Sertoli-Leydig 腫瘍が推察された。術後5ヶ月現在、再発なく経過している。

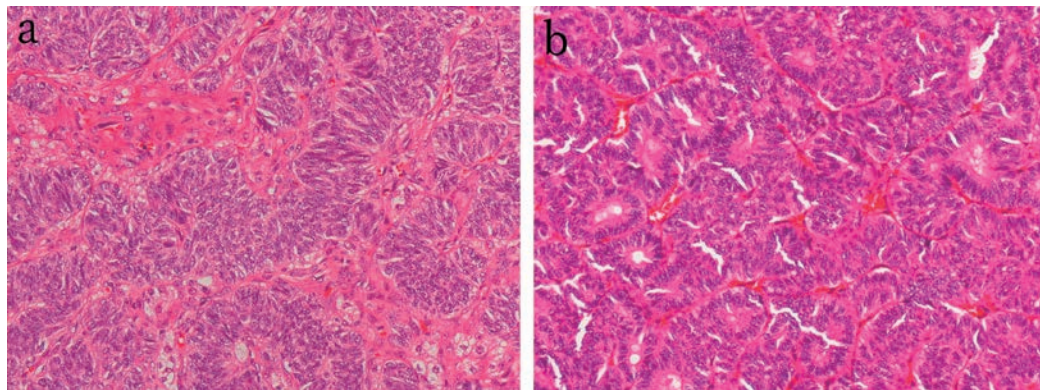


図3 摘出標本の病理組織像

a) 初回手術時 (HE染色, 200倍)
b) 再発手術時 (HE染色, 200倍)

索状・胞巣状の配列を呈し大型の明るい細胞核をもつSertoli細胞と、その周囲間質に線維性で小型円形の好酸性細胞質をもつLeydig細胞が存在している。索状・胞巣状の構造が主体で、管腔構造が一部に存在することから中分化型と推察される。また、初回手術時と再発手術時の病理組織像は類似しており、再発と診断した。

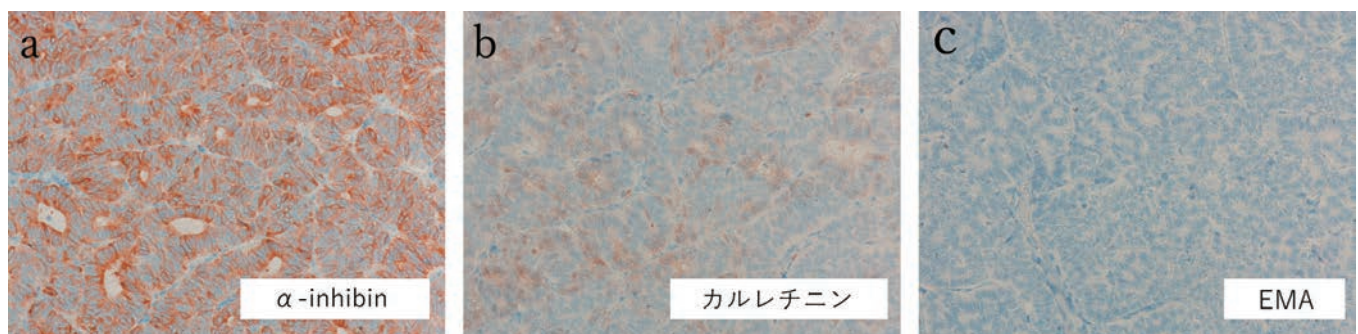


図4 再発手術時摘出標本 免疫組織化学染色 (200倍)

a) α -inhibin陽性
b) カルレチニン陽性
c) EMA陰性

性索間質性腫瘍に特徴的な α -inhibin, カルレチニンは陽性、一方で上皮性のマーカーであるEMAは陰性であった。

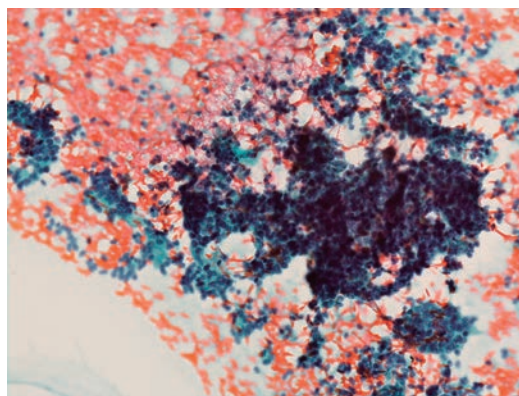


図5 捺印細胞診 (パパニコウ染色, 200倍)

核重積傾向のあるSertoli細胞の集団と比較的広く淡明な細胞質と明瞭な核小体をもち主にシート状に配列するLeydig細胞の集団を認めることから、Sertoli-Leydig 腫瘍と診断できる。

考 案

卵巣Sertoli-Leydig 腫瘍は、全卵巣腫瘍の約8%を占める混合型性索間質性腫瘍の一種¹⁾であり、全卵巣腫瘍の0.5%未満という稀な腫瘍である⁴⁾。全年齢層に生じうるが、主に20代に多く、50歳以降の患者は10%程度である^{5) 6)}。アンドロゲン産生により、無月経、多毛、男性化徴候を示すことがある一方で、エストロゲンを産生する症例もみられる⁷⁾。病理組織学的に主として高分化型、中分化型および低分化型、網状型という亜型に分類され、中分化型が最も多い^{5) 6) 8)}。中分化型では、Sertoli細胞の性索様の索状・胞巣状増殖が主体で管状構造は少なくなり、間にLeydig細胞が分布する一方で、高分化では管状構造が主体に、また低分化ではLeydig細胞がほとんど確認できなくなる⁹⁾。高分化、中分化、低分化となるに従って予後不良となり、それぞれ良性、境界悪性、悪性に相当し¹⁰⁾、高分化型は予後良好で5年生存率100%で完治が期待できるが、中～低分化型症例の生存率は77.8%程度と報告されている⁷⁾。性索間質性腫瘍におけるI期症例の再発リスク因子としては、米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにおいて、腫瘍の破綻、進行期IC期、低分化の組織型、異所性成分を含む腫瘍、腫瘍径10～15cm以上が挙げられている¹¹⁾。卵巣Sertoli-Leydig 腫瘍では、分化度の低い腫瘍の増大傾向が強く、腫瘍径が再発率と相関し⁷⁾、また再発例の70%は1年以内に再発し、好発部位としては腹腔内および後腹膜リンパ節が多く、対側卵巣、骨への転移も報告されている¹²⁾。本症例は、NCCNガイドラインにおける再発リスク因子のうち、腫瘍径のみ満たしていた。IA期であった場合も、中～低分化型と診断された症例に関してはこれらのリスク因子に注意し再発の可能性を念頭に置きつつ厳重にフォローを継続していく必要がある。

卵巣Sertoli-Leydig 腫瘍の腹壁再発症例は非常に稀であるが、婦人科腫瘍に関する腹壁再発症例は散見される。腹壁への転移再発様式の機序としては、1) 直接浸潤、2) リンパ行性転移、3) 血行性転移、4) 腹膜播種性転移、5) 手術操作によるimplantationなどが考えられる¹³⁾。本症例は、初回診断において、卵巣中分化型Sertoli-Leydig 腫瘍Stage IAであり、直接浸潤、腹膜播種性転移は否定的である。また、初回手術時の摘出標本の病理所見にて、脈管侵襲像は認めておらず、さらに筋肉など血流豊富な部位への再発ではないためリンパ行性転移・血行性転移の可能性も低いと考えられる。初回手術にて摘出した腫瘍は17.5×11cm大と大きく、S状結腸と骨盤壁と癒着していた。腹腔内へのドレーン挿入は行わず、腫瘍の破綻なく摘出しているが、手術時の腹壁の保護は行っておらず、手術操作によるimplantationを来

した可能性は否定できない。大腸癌についての報告ではあるが、術中に1回300～500mlの生理食塩水による洗浄を4回行い、遊離癌細胞が46.4%から17.9%に減少したとの報告¹⁴⁾もあり、腹腔内の洗浄および創部の洗浄はimplantationの予防に対して有効であると考えられる。腹壁腫瘍の鑑別としては、手術瘢痕部に発生するデスマイド腫瘍やSchloffer腫瘍、縫合糸膿瘍、また異所性子宮内膜症などが挙げられる¹⁵⁾。本症例は初回手術切開創から腹壁再発部位まである程度の距離があったことやFDG-PET/CTで異常集積が認められたことにより再発を疑ったが、FDG-PET/CTでは炎症性腫瘍との鑑別が困難なこともあり注意が必要である。さらに、今後とも様々な転移様式で再発を来す可能性はあると考えられ、定期的な全身検索を行う必要がある。

性索間質性腫瘍の再発症例の治療方針については現時点でエビデンスが少なく、標準的な治療はない。しかし、初回手術から何年も経過したのちに骨盤内や腹腔内に再発した場合は外科的切除も選択肢となり得る。日本婦人科腫瘍学会によるガイドラインでは、限局した病変に対する手術療法または放射線治療を提案し、手術適応とならない症例に対しては薬物療法を推奨するとしている¹⁶⁾。同じ性索間質性腫瘍に分類される顆粒膜細胞腫についての報告ではあるが、再発後手術にて外科的に全摘出を行えた症例はそうでない症例よりも無増悪生存期間および全生存期間が有意に延長したという報告があり¹⁷⁾、またNCCNガイドラインにおいて、secondary cytoreductive surgeryは再発治療の一つとして記載されている¹¹⁾。本症例は、FDG-PET/CTにて再発部位が腹壁に限局していることから外科的治療を選択した。病理組織学検査より再発腫瘍は完全摘出されており今後の良好な予後が期待される。

今回我々は、腹壁再発を来した左卵巣中分化型Sertoli-Leydig 腫瘍の一例を経験した。初回治療より2年6ヶ月経過後の再発発見となり、再発病変は後方視的にみて緩徐な増大傾向を示していることや摘出物の細胞像および組織像からも境界悪性腫瘍相当の生物学的態度をもった腫瘍であったと言える。手術により完全摘出されており今後の良好な予後が期待される一方で、再発の可能性を考慮し定期的な全身フォローアップが必要である。

文 献

- 1) Gee DC, Russell P. The pathological assessment of ovarian neoplasms. IV: The sex cord-stromal tumours. Pathology 1981; 13: 235-255.
- 2) 村山結美, 田中良道, 田中智人, 恒遠啓示, 佐々木浩, 金村昌徳, 寺井義人, 大道正英. 閉経後に発症したSertoli細胞腫の1例. 産婦の進歩 2016; 68:

- 36-41.
- 3) 刑部光正. セルトリ・ライディッヒ細胞腫. 産科と婦人科 2021 ; 63 : 199-202.
- 4) Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 543-569.
- 5) Talerma A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor (androblastoma) with retiform pattern. A clinicopathological study. *Cancer* 1987; 60: 3056-3064.
- 6) Caringella A, Loizzi L, Resta L, Ferreri R, Loverro G. A case of Sertoli-Leydig cell tumor in a postmenopausal woman. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 435-438.
- 7) Ting G, Dongyan C, Keng S, Yang J, Zhang Y, Yu Q, Wan X, Xiang Y, Xiao Y, Guo L. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 384-389.
- 8) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC 2014.
- 9) 片瀬秀隆, 森谷卓也. 一冊でわかる婦人科腫瘍・疾患. 東京: 文光堂, 2017.
- 10) Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, Cormio G, Marinaccio M, Mangili G. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 673-676.
- 11) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2022). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/default.aspx [2022.05.25]
- 12) Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary. Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009; 113: 86-90.
- 13) 小林慎二郎, 大橋正樹, 小熊英俊, 天満信夫, 草野央, 高崎健. 術後3年経過後に腹壁転移を来した小腸癌の1例. 日消外会誌 2005 ; 38 : 1363-1368.
- 14) 奥山和明, 小出義雄, 松原宏昌, 松原久裕, 木下弘寿, 舟波裕, 松下一之, 浦島哲朗, 加藤昌孝, 小林進, 中島伸之, 磯野可一. 大腸癌再発例からみた術前, 術中, 術後の治療の工夫. 日消外会誌 1994 ; 27 : 2298-2302.
- 15) 島田奈緒, 飯沼伸佳, 北川敬之, 秋田眞吾, 三輪史郎. 帝王切開の術後瘢痕部に生じた腹壁子宮内膜症の2例. 信州医誌 2018 ; 66 : 51-56.
- 16) 日本婦人科腫瘍学会. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版 (第5版). 東京: 金原出版, 2020.
- 17) Karalok A, Ureyen I, Tasci T, Basaran D, Turkmen O, Boran N, Cicik DA, Kimyon G, Tulunay G, Turan T. Maximum surgical effort is warranted for recurrent adult granulosa cell tumors of ovary. *Tumori* 2016; 102: 404-408.
-
- 【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

腺線維腫成分を含まない卵巣明細胞境界悪性腫瘍の一例

青木 秀憲・甲斐 由佳・滝川 稚也・木下 宏実

独立行政法人国立病院機構高知病院 婦人科

A case of ovarian clear cell borderline tumor without adenofibromatous component

Hidehori Aoki・Yuka Kai・Masaya Takikawa・Hiromi Kinoshita

Department of Gynecology, National Hospital Organization Kochi National Hospital

卵巣明細胞境界悪性腫瘍はWHO分類（2020）の定義では腺線維腫の形態をとるとされている。今回我々は非常に稀な腺線維腫成分を含まない卵巣明細胞境界悪性腫瘍の一例を経験したので報告する。50歳、2妊2産。閉経50歳。検診で子宮頸部細胞診異常、子宮筋腫を疑われて紹介された。経腔超音波検査で骨盤内を占める12cm大の内部均一に砂粒状エコー像を示す単房性嚢胞性腫瘍を認め、内部に嚢胞壁から連続する隆起性の2cm大の充実部分を認めた。造影MRI検査でも充実部分を認める嚢胞性腫瘍であり、充実部分は拡散強調画像で高信号を示した。造影CT検査では充実部分に造影効果を認めた。リンパ節転移や遠隔転移は指摘されなかった。腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。右卵巣癌疑いの診断で手術を行った。卵巣腫瘍は周囲と癒着しており途中で被膜破綻を認めた。右卵巣を摘出し術中迅速病理検査を行ったところ、組織型不明の境界悪性腫瘍の診断であった。境界悪性腫瘍に準じ単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を行った。術後病理検査では嚢胞壁、充実部分ともに明瞭な核小体、核溝、核線不整な中型円形核、明瞭な細胞膜、PAS陽性グリコーゲンが豊富な淡明な胞体を持つ腫瘍細胞を認めた。浸潤の可能性を示唆されたが2mm以下の微小浸潤の範囲であった。腺線維腫病変は認めないが明細胞腫瘍の特徴を示しており明細胞境界悪性腫瘍（IC期）と診断した。術後は境界悪性腫瘍に準じ化学療法を行わず経過観察しているが、51か月間再発を認めていない。

卵巣腫瘍取り扱い規約では明細胞境界悪性腫瘍とのみ定義されておりその形態に応じて亜分類はされておらず、WHO分類（2020）では腺線維腫の形態をとると定義された。しかし日本からsubtypeとして腺線維腫の形態を示さない嚢胞型（非腺線維腫型）が報告され本症例もこれにあたると考えられたため文献的考察を含め報告する。

A clear cell borderline tumor (CCBT) is defined as an adenofibromatous clear cell tumor with glandular crowding and low-grade nuclear atypia but no stromal invasion according to the World Health Organization classification (2020). We report a very rare case of a cystic clear cell tumor with intraepithelial proliferation of atypical cells without apparent invasive lesions or an adenofibromatous component.

A 50-year-old woman was referred for pelvic tumor with suspected myoma. Ultrasonography and magnetic resonance imaging demonstrated a 12-cm right ovarian cystic tumor with a small solid part, which was enhanced on contrast-enhanced computed tomography. Tumor marker levels were not elevated.

The surgery was then performed. Macroscopically, the right ovary contained a large cyst with a nodule component and a borderline malignancy was suspected on intraoperative pathological examination. Consequently, simple hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and omentectomy were performed.

Post-pathological examination revealed tumor cells with a cyst wall, well-defined nucleoli, nuclear groove, medium-sized circular nucleus with irregular nuclear lines, and hobnail cells, but no fibromatous component. The possibility of infiltration was suggested; however, it was within the range of microinfiltration of ≤ 2 mm. She was diagnosed with cystic CCBT (stage C) and had no evidence of disease for 51 months postoperatively.

キーワード：明細胞腫瘍、境界悪性腫瘍、非腺線維腫型、嚢胞型

Key words：clear cell tumors, borderline tumor, non adenofibroma type, cystic type

緒言

卵巣明細胞腫瘍の大部分は悪性腫瘍であるが¹⁾、良性腫瘍、境界悪性腫瘍は稀であり境界悪性腫瘍は5 - 8%程度と言われている²⁾。卵巣腫瘍取り扱い規約では明細胞腫瘍では良性腫瘍は嚢胞型と腺線維腫型とに分類されているが、境界悪性腫瘍では亜分類はされておらず¹⁾、WHO（2020）の定義では明細胞境界悪性腫瘍は腺線維

腫の形態をとるとされている³⁾。しかし腺線維腫病変を伴わない明細胞境界悪性腫瘍も非常に稀ではあるが報告されている^{4) 5)}。今回、我々は腺線維腫成分を含まない明細胞境界悪性腫瘍の一例を経験したので報告する。

症例

50歳、2妊2産。閉経50歳。

既往歴に20歳時にギランバレー症候群、32歳時に帝

王切開術。現在は不安神経症で加療中。性交時出血と腹痛を自覚していた。市の検診で子宮頸部細胞診異常（LSIL）を認め、また内診でも子宮筋腫が疑われたため当院に紹介となった。

初診時は、コルポスコピー検査のみ施行。子宮腔部のびらんは軽度で明らかな病変は認めなかった。1か月後に再受診した際に、検診で子宮筋腫が疑われていたことが判明し超音波検査を行ったところ、子宮は正常大で子宮筋腫を認めなかったが骨盤内を占める12cm大の内部均一に砂粒状エコー像を示す単房性嚢胞性腫瘤を認め、内部に壁より連続する隆起性の2cm大の充実部分を認めた。右卵巢悪性腫瘍の可能性があり造影MRI検査、造影CT検査を行った。造影MRI検査では嚢腫は脂肪抑制されずT1強調画像、T2強調画像ともに高信号を示し血液成分が疑われた。また、充実部は拡散強調画像で高信号を示した（図1）。造影CT検査では骨盤腔～腹腔内にかけて16cm大の嚢胞性腫瘤を認め、充実部分に造影効果を認めた。リンパ節転移や遠隔転移は指摘され

なかった。術前画像検査ではチョコレート嚢胞の悪性転化（卵巣癌）が疑われた。血液検査では腫瘍マーカーの上昇は認めず（CA125：4.8U/ml, CA19-9：9.5U/ml, CA72-4：<1.0U/ml），その他特記すべき所見はなかった。

卵巣癌の疑いで手術を行った。開腹時に明らかな播種病変を認めなかった。少量の腹水を認めた。腫瘍は右卵巢由来で周囲に癒着を認め、摘出時に被膜破綻した。内容液は淡褐色漿液性を示した。右側付属器摘出を行い、迅速病理検査に提出し境界悪性以上が疑われた。単純子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網切除術のみを行い手術を終了した。

肉眼所見は摘出腫瘤内部には隆起性の乳頭状の充実部分を認めた（図2）。病理組織検査では嚢胞壁、充実部分ともに明瞭な核小体、核溝、核線不整な中型円形核、明瞭な細胞膜、PAS陽性グリコーゲンが豊富な淡明な胞体を持つ腫瘍細胞を認めた（図3）。また明らかな浸潤はないが、組織学的に幼弱な線維芽細胞の増生を伴う異型腺管を認め、浸潤の可能性が示唆されたが2mm以

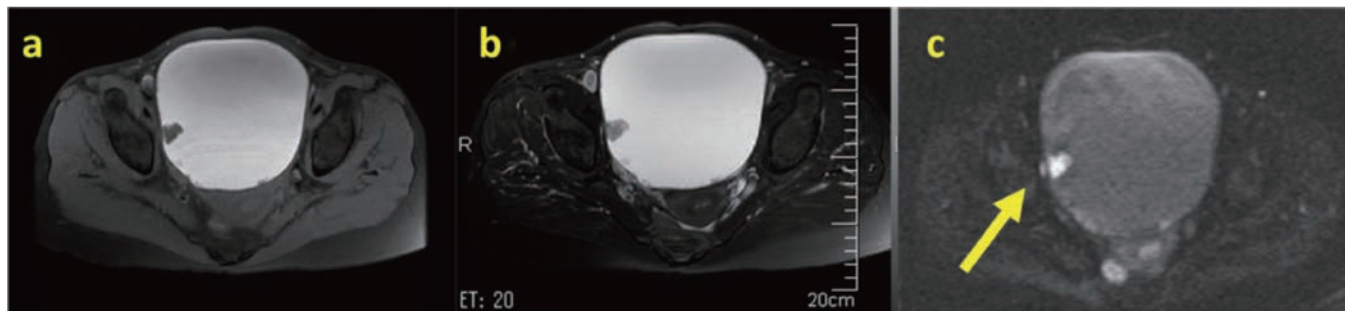


図1 造影MRI検査

- a) 脂肪抑制T1強調画像 高信号の内容と低信号の充実部分が確認できる
b) 脂肪抑制T2強調画像 高信号の内容と低信号の充実部分が確認できる
c) 拡散強調画像 充実部分が高信号を示す

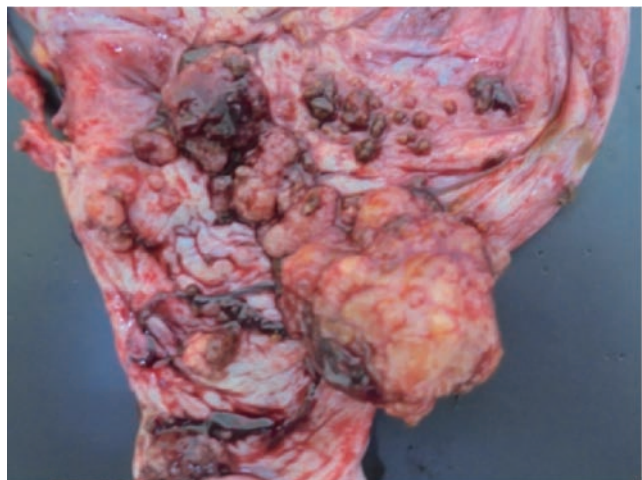


図2 肉眼所見

乳頭状の充実部分を認める

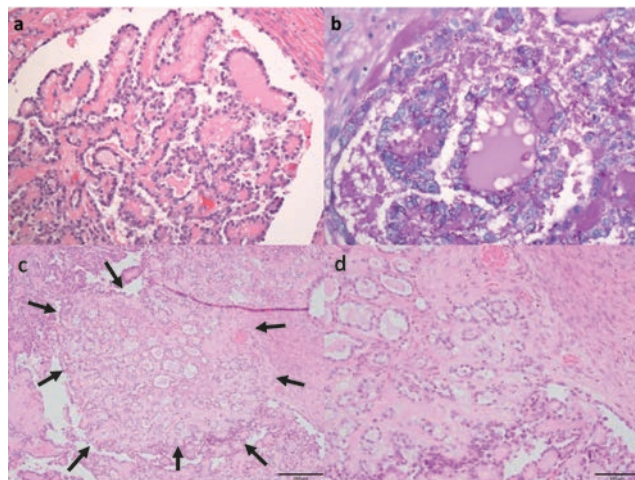


図3 病理組織検査所見

- a) HE染色, 200倍 淡明な胞体をもつ腫瘍細胞
b) PAS染色, 400倍 胞体はPAS陽性グリコーゲンが豊富
c) HE染色, 100倍 d) HE染色, 200倍
腺管が入り込んでおり、正常な間質に連続して、幼弱で薄い間質を認める。微小浸潤が疑われたが、2mm程度であった。

下の微小浸潤の範囲であった。子宮に小さい平滑筋腫を認めたが子宮頸部に異形成は認めず内膜にも病変は認めなかった。免疫組織化学検査ではER（-）、p53部分（+）、WT-1（-）を示した。腹水細胞診は陰性であった。以上より右卵巣明細胞境界悪性腫瘍stage I C 1期（pT1c1NxM0）と診断した。術後は境界悪性腫瘍に準じ、術後化学療法は行わずに経過観察しているが51か月間再発は認めていない。

考 案

明細胞境界悪性腫瘍は非常にまれな疾患である^{6) 7)}。明細胞腫瘍においては大部分が悪性腫瘍であり良性腫瘍、境界悪性腫瘍は数%にとどまる^{1) 2)}。

組織診断で明細胞癌は異形の強い淡明細胞やhobnail細胞、あるいは好酸性細胞によって構成される腫瘍であるとされている。明細胞腫瘍において悪性とするか境界悪性とするかの鑑別の定義は細胞異形の程度ではなく間質浸潤がないこととされているが、卵巣腫瘍取り扱い規約ではわずかな浸潤を認めることがあり、他の卵巣境界悪性腫瘍の定義と同じで5mm未満のものを微小浸潤としている。それに準じて本症例では明細胞境界悪性腫瘍と診断した。

明細胞腫瘍には嚢胞腺腫と腺線維腫のパターンを認めるが、明細胞良性腫瘍ではほとんどが腺線維腫の形態をとるとされている¹⁾。明細胞癌では45%が嚢胞腺腫、15%が腺線維腫、40%が分類不能に分類されたとする報告があるが⁸⁾、明細胞境界悪性腫瘍では腺線維腫の形態をとるものがほとんどとされる¹⁾。

2020年WHO分類では明細胞境界悪性腫瘍は密な腺組織と腺線維腫の像を示し、軽度の核異型があり間質浸潤がないものと定義された³⁾。しかし今回我々が経験した症例は腺線維腫病変を認めず、大型の単房性嚢胞を形成し一部に充実部分を伴う嚢胞腺腫の形態を示した。嚢胞腺腫の境界悪性腫瘍の報告も非常に少ないながら認める。Ricotta et al. は卵巣境界悪性腫瘍の複数の文献をまとめたreviewを報告しているがその中に腺線維腫成分を含まない境界悪性腫瘍の4症例を報告している⁷⁾。Suzuki et al. は2例の腺線維腫成分を含まない明細胞境界悪性腫瘍を嚢胞型としてhistological subtypeであると

初めて報告した⁴⁾。Hada et al. はWHO分類（2020）で変更された診断基準で卵巣境界悪性腫瘍を再評価したが腺線維腫成分を含まない症例を2例認めたと報告した⁵⁾。いずれも日本からの報告であり、明細胞腫瘍の割合が欧米に比して多いことを考えると興味深い。また、明細胞腫瘍は子宮内膜症の合併が多いとされているが、本症例では腫瘍は周囲に癒着を認め内膜症性病変が疑われたが病理学的には子宮内膜症の所見は確認できなかった。

悪性明細胞腫瘍は2種類の発生経路が提唱されている⁹⁾。いずれも子宮内膜症を母地として、線維化を経て明細胞腺線維腫の形態をとるパターンと内膜症嚢胞から異型内膜症嚢胞を経て明細胞癌となるパターンが考えられている。嚢胞腺腫型の境界悪性腫瘍は後者のパターンに関係していると言われており、嚢胞型明細胞癌の前駆病変である可能性が示唆されている。しかし嚢胞型明細胞境界悪性腫瘍では子宮内膜症病変も腺線維腫成分も含まない症例が本症例も含め5例中4例認め^{4) 5)}、別ルートでの発生の可能性も示唆された（表1）。

明細胞境界悪性腫瘍全体の予後は極めて良好とする報告が多い^{6) 7)}。大多数が病変は片側であり、過去の報告ではいずれもI期で診断されている。しかし腺線維腫型では再発例も少なからずあり、それらはいずれもIC期であり、再発に対して注意を要する。

今回我々は腺線維腫成分を含まない嚢胞型明細胞境界悪性腫瘍の1例を経験した。非常に稀な疾患であるが病理学的特徴を明らかにしその予後を含め検討するためにさらなる症例の収集が望まれる。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本病理学会. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取り扱い規約病理編 第1版. 東京: 金原出版, 2016.
- 2) 小西晴久, 占部智, 古宇家正, 山本弥寿子, 平田英司, 三好博史, 工藤美樹. 卵巣明細胞境界悪性腫瘍の2例. 現代産婦人科 2016; 65: 269-273.
- 3) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5ed., Vol.4. Lyon: WHO, 2020.

表1 嚢胞型明細胞境界悪性腫瘍の報告例

Reference	No	年齢	片側/両側	病期	術式	子宮内膜症	腫瘍マーカー	フォロー期間	再発
Suzuki ⁴⁾	1	52	片側	I A	ATH+BSO	なし	上昇なし	5年	なし
	2	76	片側	I A	ATH+BSO	なし	CA125上昇	16か月	なし
Hada ⁵⁾	3	43	片側	I	ATH+BSO+OMT	あり(異形)	上昇なし	37か月	なし
	4	42	片側	I	LSO+OMT+PLN	なし	上昇なし	20か月	なし
本症例	5	50	片側	I C	ATH+BSO+OMT	なし	上昇なし	51か月	なし

ATH:abdominal total simple hysterectomy, BSO:bilateral salpingo-oophorectomy, OMT:omentectomy, LSO:left salpingo-oophorectomy, PLN:pelvic lymph node dissection

- 4) Suzuki A, Shiozawa T, Mori A, Kimura K, Konishi I. Cystic clear cell tumor of borderline malignancy of the ovary lacking fibromatous components: Report of two cases and a possible new histological subtype. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 540-544.
- 5) Hada T, Miyamoto M, Ishibashi H, Matsuura H, Sakamoto T, Kakimoto S, Iwahashi H, Suzuki R, Tsuda H, Takano M. Clear cell borderline tumor without fibromatous component: Pathological and literature review and report of two cases. *Mol Clin Oncol* 2021; 14: 75.
- 6) Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, Morice P. Management and prognosis of clear cell borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 993-999.
- 7) Ricotta G, Maulard A, Candiani M, Genestie C, Pautier P, Leary A, Chargari C, Mangili G, Morice P, Gouy S. Clear cell borderline ovarian tumor: Clinical characteristics, prognosis, and management. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 1165-1170.
- 8) Veras E, Mao TL, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, Shih IM, Kurman RJ. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 844-853.
- 9) Zhao C, Wu LS, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (borderline) tumor, and carcinoma: Clinicopathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. *J Cancer* 2011; 2: 94-103.

利益相反

本稿に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

【連絡先】

青木 秀憲
独立行政法人国立病院機構高知病院 婦人科
〒780-8507 高知県高知市朝倉西町1丁目2番25号
電話：088-844-3111 FAX：088-843-6385
E-mail：aoki00q@gmail.com

当院における精巣内精子採取術・顕微授精 (testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection: TESE-ICSI) の治療成績と周産期予後の検討

湊 沙希・山本 由理・野口 拓樹・内芝 舞実・鎌田 周平
谷口 友香・河北 貴子・苛原 稔・岩佐 武

徳島大学病院 産科婦人科

Clinical outcomes of testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection (TESE-ICSI) and perinatal prognosis in our hospital

Saki Minato・Yuri Yamamoto・Hiroki Noguchi・Maimi Uchishiba・Shuhei Kamada
Yuka Taniguchi・Takako Kawakita・Minoru Irahara・Takeshi Iwasa

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital

無精子症および射精障害に対して精巣内精子採取術 (TESE) が行われているが、周産期予後まで検討した報告は少ない。本検討では、TESE実施あたりの治療成績と周産期予後について、無精子症の原因別に検討することを目的とした。2008年12月から2020年12月までに当院でTESEを施行した109例の原因別治療成績と、分娩に至った45例について周産期予後を検討した。対象とした症例のうち、TESEによる精子回収率は非閉塞性無精子症 (NOA) で25% (14/56)、閉塞性無精子症 (OA) で94% (33/35)、射精障害で94% (17/18) であった。受精率はそれぞれ36% (59/160)、49% (269/546)、43% (147/342) で、NOAはOAと比較して有意に低かった ($p<0.05$)。移植あたり妊娠率はそれぞれ42% (8/19)、48% (38/78)、36% (17/47)、移植あたり生産率はそれぞれ31% (6/19)、34% (27/78)、25% (12/47)、移植あたり流産率はそれぞれ5% (1/19)、11% (9/78)、10% (5/47) でいずれも群間において差を認めなかった。出産に至った45例のうち16例に周産期合併症を認めた。内訳は、NOAで胎児発育不全が1例、OAで胎児発育不全、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、絨毛膜羊膜炎、切迫早産、早産 (重複あり) が10例、射精障害で胎児発育不全、羊水過少、胎盤位置異常、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、絨毛膜羊膜炎、早産 (重複あり) が5例であった。NOAでは精子の回収率は低く、受精率もOAと比較すると低い結果であった。しかし、移植にまで至った場合は他の原因と同等の成績が得られていた。また、TESE-ICSIによる妊娠では周産期合併症の発症率が35% (16/45) と高い傾向にあり、慎重な周産期管理が必要と思われた。

Patients who underwent testicular sperm extraction (TESE) at the Tokushima University Hospital between 2008 and 2020 were enrolled. The clinical outcomes of 109 patients who underwent TESE and the perinatal prognosis of 45 patients who delivered were examined retrospectively. The sperm retrieval rates for non-obstructive azoospermia (NOA), obstructive azoospermia (OA), and ejaculatory disorders were 25%, 94%, and 94%, respectively. The fertilization rates were 36%, 49%, and 43%, respectively, and NOA was significantly lower than OA ($p<0.05$). The pregnancy rates per transfer were 42%, 48%, and 36%, the delivery rates per transfer were 31%, 34%, and 25%, respectively. The miscarriage rates per transfer were 5%, 11%, and 10%, respectively, and there were no significant differences between the groups. Of the 45 cases that led to childbirth, 16 experienced perinatal complications, such as fetal growth restriction, hypertensive disorders of pregnancy, gestational diabetes mellitus, chorioamnionitis, and premature birth. In NOA, the sperm retrieval rate was low, and the fertilization rate was low compared to that in OA. However, regarding embryo transfer, similar results as the other causes were obtained. Additionally, the incidence of perinatal complications tended to be high at 35% in pregnancies due to TESE-ICSI, and careful perinatal management was considered necessary.

キーワード：精巣内精子採取術、顕微授精、周産期予後

Key words：TESE, ICSI, perinatal prognosis

緒 言

1993年にShoysman et al.は、閉塞性無精子症において精巣精子を用いた顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) を行い妊娠に成功したことを報

告した¹⁾。これが精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction: TESE) の最初の報告とされている。さらに、1999年にSchlegel et al.は、顕微鏡下精巣精子採取術 (micro TESE) が精子回収率を上げることが報告した²⁾。その後、TESE-ICSIの手技は広く普及し、現在

では無精子症に対する一般的な治療法となっている。一般的に閉塞性無精子症(OA)に対してconventional TESE(c-TESE)を実施し、非閉塞性無精子症(NOA)に対してmicro TESEを実施している。TESEの精子回収率はc-TESEでは90~100%程度だが、micro TESEは造精機能障害のため32~48%程度とされている³⁾。

一方、回収精子を用いたICSIの治療成績と周産期予後についてはこれまで十分に検討されていない。今回、徳島大学病院(以下、当院)にて施行したTESE-ICSIの精子回収率、治療成績および周産期予後について、無精子症の原因との関連に着目して検討した。

方 法

2008年12月から2020年12月までに、無精子症および射精障害に対して当院でTESEを施行した109例を対象とした。非閉塞性無精子症(NOA)、閉塞性無精子症(OA)、射精障害の原因別に、精子回収率とICSIの治療成績を後方視的に検討した。ICSIの治療成績として、受精率、胚盤胞到達率、移植あたり妊娠率・生産率・流産率を比較した。

また、TESE-ICSIによって分娩に至った症例について周産期予後を検討した。周産期合併症として、頸管無力症、切迫早産、早産、前置胎盤、低置胎盤、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、子癇、羊水過少、羊水過多、胎児発育不全、絨毛膜羊膜炎を抽出し、出生児の先天性異常(外表奇形および内臓奇形)についても比較した。

原則としてNOAにはmicro TESE、OAと射精障害にはc-TESEを実施したが、ある程度精子回収が期待できるNOA症例はまずc-TESEを実施し精子が確認されなかった場合はそのままmicro TESEに移行した。TESE回収精子は原則として凍結保存し、採卵当日に融解してICSIを実施したが、精子回収の可能性が高いと思われた症例は採卵と同日にTESEを行い新鮮精子にてICSIを実施した。調節卵巣刺激は、Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist-Long法、またはGnRH antagonist法により行った。FSHまたはhMG150~450単位を連日投与し、トリガーとしてhCGまたはGnRH agonistを投与した後、約36時間後に採卵を行った。採卵した卵は3~6時間前培養した後ICSIを行い、ICSIの17~20時間後に受精確認を行った。新鮮胚移植はDay 2~3またはDay 5~6に行い、移植を行わなかった胚はDay 5~6まで培養を継続し、Gardner分類にて3BB以上の胚を凍結保存した。胚移植は経腹または経腔超音波ガイド下に行い、凍結融解胚盤胞移植は自然排卵周期またはホルモン補充周期で実施した。移植胚数は原則1個としているが、35歳以上で反復妊娠不成立の症例は2個移植も選択可能とした。

統計処理は、3群の年齢、ホルモン値、採卵数、分娩週数、出生体重はKruskal-Wallis検定を行い、有意差が認められた場合はSteel-Dwass法で多重比較検定を行った。精子回収率、受精率、胚盤胞到達率、妊娠率、生産率、流産率、帝王切開施行率、周産期合併症率、先天性異常率は χ^2 独立性の検定を行い、有意差が認められた場合はSteel-Dwass法で多重比較検定を行った。 $p<0.05$ の場合に統計的に有意差ありと判断した。統計ソフトはStatcel 4(オーエムエス出版)を使用した。

成 績

無精子症の原因としては、NOAが56例(51.4%)、OAが33例(32.1%)、射精障害が18例(16.5%)であった。NOAでは2例に対してのみc-TESEを実施し、その他の54例に対してはmicro TESEを実施した。OAでは、全例に対してc-TESEを実施した。射精障害ではc-TESEで精子が確認できず引き続きmicro TESEに移行可能であった1例に対してmicro TESEを実施し、その他の17例に対してはc-TESEを実施した。精子回収率は全体として58.7%(64/109)であり、原因別ではNOAで25.0%(14/56)、OAで94.3%(33/35)、射精障害で94.4%(17/18)であった。NOAでは、他の2群と比較して精子回収率が有意に低かった($p<0.01$)(図1)。

NOAの原因としてはKlinefelter症候群、精索静脈瘤、単径ヘルニアや停留精巣の手術後、原因不明などであった。OAの原因としては精管欠損、単径ヘルニアや停留精巣の手術後、原因不明などがあり、精索静脈瘤を合併する症例も多かった。射精障害の原因としては糖尿病や脊髄疾患に伴うものが多かった。TESE時年齢とテストステロンは3群間で有意差を認めなかったが、NOAは他の2群と比較してFSHとLHの有意な上昇を認めた($p<0.01$)。女性パートナーの採卵時年齢と採卵数は3群間で有意差を認めなかった(表1)。

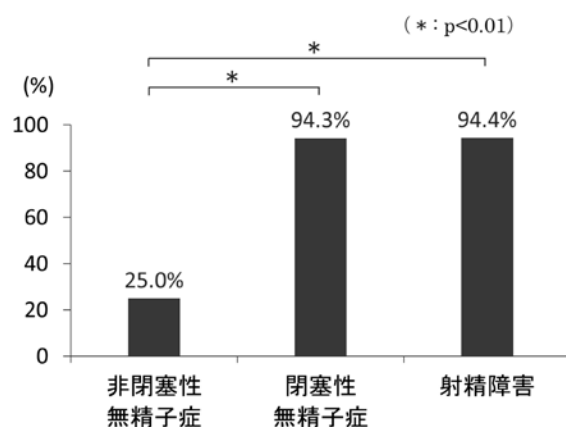


図1 原因別の精子回収率
非閉塞性無精子症では他の2群と比較して精子回収率が有意に低かった($p<0.01$)。

ICSIの治療成績については、受精率は全体として45.3% (475/1048) であり、原因別ではNOAで36.9% (59/160), OAで49.3% (269/546), 射精障害で43.0% (147/342) であった。胚盤胞到達率は全体として34.5% (164/475) であり、原因別ではNOAで30.5% (18/59), OAで35.3% (95/269), 射精障害で34.7% (51/147) であった。胚移植まで至った数は、NOAで19例, OAで78例, 射精障害で47例の全144例であった。初期胚移植は19.4% (28/144), 胚盤胞移植は80.6% (116/144) であり、新鮮胚移植は50.7% (73/144), 凍結融解胚盤胞移植は49.3% (71/144) であった。移植胚数は原則1個だが、12.5% (18/144) は2個移植を行った。移植あたり妊娠率は全体として43.8% (63/144) で

あり、原因別ではNOAで42.1% (8/19), OAで48.7% (38/78), 射精障害で36.2% (17/47) であった。移植あたり生産率は全体として31.3% (45/144) であり、原因別ではNOAで31.6% (6/19), OAで34.6% (27/78), 射精障害で25.5% (12/47) であった。移植あたり流産率は全体として10.4% (15/144) であり、原因別ではNOAで5.3% (1/19), OAで11.5% (9/78), 射精障害で10.6% (5/47) であった。原因別にICSIの治療成績を検討すると、NOAはOAと比較して受精率が有意に低い結果であった ($p<0.05$)。一方、胚盤胞到達率、移植あたり妊娠率、移植あたり生産率、移植あたり流産率は3群間で有意差を認めなかった (表2)。

妊娠転帰については、NOAでは8例の妊娠の内、1

表1 患者背景

	非閉塞性無精子症 (TESE n=14, 採卵 n=18)	閉塞性無精子症 (TESE n=33, 採卵 n=58)	射精障害 (TESE n=17, 採卵 n=40)	p値
TESE時年齢(歳)	37.9±9.7	38.0±9.0	40.9±8.0	N.S.
FSH (mIU/mL)	28.2±15.8	5.8±2.3	5.5±2.5	NOA vs OA : $p<0.01$ NOA vs 射精障害 : $p<0.01$
LH (mIU/mL)	10.1±6.1	3.5±1.6	3.3±1.8	NOA vs OA : $p<0.01$ NOA vs 射精障害 : $p<0.01$
Testosterone (ng/mL)	3.7±0.9	4.1±1.8	4.4±1.5	N.S.
採卵時年齢(歳)	34.1±4.7	34.6±4.1	35.6±5.1	N.S.
採卵数(個)	10.2±4.4	11.7±7.7	10.2±5.4	N.S.

平均±S.D., N.S.: not significant, NOA: 非閉塞性無精子症, OA: 閉塞性無精子症
NOAは他の2群と比較してFSH, LHの有意な上昇を認めた ($p<0.01$)。TESE時年齢, テストステロン, 女性パートナーの採卵時年齢, 採卵数は3群間で有意差を認めなかった。

表2 TESE-ICSI治療成績

	非閉塞性無精子症	閉塞性無精子症	射精障害	p値
受精率 (%)	36.9	49.3	43.0	NOA vs OA : $p<0.05$
胚盤胞到達率 (%)	30.5	35.3	34.7	N.S.
移植あたり妊娠率 (%)	42.1	48.7	36.2	N.S.
移植あたり生産率 (%)	31.6	34.6	25.5	N.S.
移植あたり流産率 (%)	5.3	11.5	10.6	N.S.

NOA: 非閉塞性無精子症, OA: 閉塞性無精子症

NOAはOAと比較して受精率が有意に低い結果であった ($p<0.05$)。胚盤胞到達率、移植あたり妊娠率、移植あたり生産率、移植あたり流産率は3群間で有意差を認めなかった。

表3 妊娠症例の周産期予後

	非閉塞性無精子症 (n=6)	閉塞性無精子症 (n=27)	射精障害 (n=12)	p値
分娩週数 (中央値)	38w3d	39w2d	39w4d	N.S.
出生体重 (中央値)	3102g	2932g	2817g	N.S.
帝王切開施行率 (%)	50.0	29.6	33.3	N.S.
周産期合併症率 (%)	16.7	37.0	41.7	N.S.
先天性異常率 (%)	0	11.1	0	N.S.
周産期合併症内訳	FGR	FGR、HDP、GDM 絨毛羊膜炎 切迫早産、早産	FGR、羊水過少、HDP GDM、胎盤位置異常 絨毛羊膜炎、早産	
先天性異常内訳		尿道下裂 両側口唇口蓋顎裂 左低形成腎+左尿管瘤		

FGR：胎児発育不全，HDP：妊娠高血圧症候群，GDM：妊娠糖尿病，N.S.：not significant
分娩週数，出生体重，帝王切開施行率，周産期合併症率，先天性異常率は3群間で有意差を認めなかった。

例は流産，1例は異所性妊娠，6例は生産に至った。OAでは38例の妊娠の内，9例は流産，1例は異所性妊娠，27例は生産に至った。また，1例は妊娠転帰が不明であった。射精障害では17例の妊娠の内，5例は流産，12例は生産に至った。

妊娠症例のうち35.6% (16/45) にいずれかの周産期合併症が認められた。周産期合併症の内訳は，NOAでは胎児発育不全を1例，OAでは切迫早産2例，早産1例，妊娠高血圧症候群+絨毛膜羊膜炎+早産1例，妊娠高血圧症候群1例，妊娠糖尿病4例，胎児発育不全1例，射精障害では早産1例，辺縁前置胎盤+絨毛膜羊膜炎+早産1例，妊娠糖尿病+低置胎盤1例，妊娠糖尿病+妊娠高血圧症候群1例，妊娠高血圧症候群+羊水過少+胎児発育不全1例であった。出生児の先天性異常は全体で6.7% (3/45) に認められた。いずれもOAにおいて認められ，その内訳は尿道下裂1例，両側口唇口蓋顎裂1例，左低形成腎+左尿管瘤1例であった。原因別に周産期予後を検討すると，分娩週数，出生体重，帝王切開施行率，周産期合併症率，先天性異常率は3群間で有意差を認めなかった (表3)。

考 案

今回我々は，TESE-ICSI症例における精子回収率とICSIの治療成績，周産期予後についてNOA，OA，射精障害の原因別に検討した。NOAの精子回収率は25.0%であり，他の2群と比較して有意に低い結果であった。

これまでの報告と比べ，当院でのNOAの精子回収率はやや低い傾向にあった。Okuyama et al.は精子回収率をそれぞれ，OAで97.1%，NOAで28.9%，Klinefelter症候群で42.2%と報告している⁴⁾。この報告では，NOAにはmicro TESEが実施され，OAにはc-TESEを実施し精子が見つからなかった場合にはmicro TESEに切り替えるという方法がとられていた。Vicdan et al.はKlinefelter症候群における精子回収率は39.8%と報告している⁵⁾。この報告では，研究期間の最初の数年間はc-TESEが実施され，その後はmicro TESEが実施されていた。

欧州泌尿器科学会やアメリカ生殖医学会では，生殖補助医療を希望する無精子症および高度乏精子症患者に対して，Y染色体微小欠失を含めた染色体検査を必須項目としている。同様に，日本生殖医学会もこれらの検査の施行を推奨している。AZFa欠失またはAZFb欠失では，精子回収の可能性はなくTESEの適応とはならないが，AZFc微小欠失では比較的高率に精子回収できると報告されている^{6) 7)}。NOAに対しては，AZF微小欠失検査を全例に行うことで精子回収率の向上に寄与し，患者は術後合併症のリスクを回避することができると考えられる。Erdem et al.はNOAに対するmicro TESEの精子回収率を52.4%と報告しているが⁸⁾，この報告では事前に遺伝カウンセリングが実施され，AZFa欠失およびAZFb欠失の症例にはTESEが実施されていなかった。

それでもNOAに対するmicro TESEの精子回収率は決して高くはなく，TESEによる術後合併症のリスクや，

血流低下による男性ホルモン低下をまねく恐れもあることから、手術適応については慎重に検討する必要がある。これに関して、術前のホルモン値や精巣容量などから精子回収予測が可能か検討されているが⁹⁾、現在のところ完全に予測することはできない。また、我々の検討では、NOAの多くで染色体検査は実施されていたが、特に検討期間初期においてY染色体微小欠失検査まで実施されている症例は少なかった。そのため、実際はTESE適応のないAZFa欠失またはAZFb欠失の症例が含まれており、これがNOAの精子回収率に影響を及ぼした可能性が考えられた。

ICSIの治療成績では、NOAの受精率は36.9%であり、OAの49.3%と比較すると有意に低い結果であった。これまでの報告では、OAはNOAに比べて受精率が高いとするものと、両者の間で受精率に差はないとするものが混在している。Ghanem et al.はTESE-ICSIを実施した無精子症において、OAはNOAに比べて受精率が有意に高かったと報告している¹⁰⁾。一方、Tsai et al.はNOAとOAの間で、受精率、妊娠率、生産率、流産率に有意差はなかったと報告している¹¹⁾。同様にAydin et al.はNOAとOAの間で受精率と妊娠率に差はなく、無精子症の原因はICSIの治療成績に影響を与えないと結論づけている¹²⁾。

また、新鮮精巣精子と凍結精巣精子のいずれを用いるかによって、ICSIの治療成績が異なる可能性が指摘されている。Okuyama et al.はTESE-ICSIにおいて新鮮精巣精子を使用した場合、凍結精巣精子を使用した場合と比べて受精率、妊娠率、生産率が高かったと報告している⁴⁾。この点に関して、当院では約8割の症例において凍結精巣精子を用いたICSIが実施されていた。NOAではTESEにより採取される精子の数が少なく運動率も低いことに加え、凍結融解の影響を受け受精率がさらに低下した可能性も考えられた。しかし、新鮮精巣精子を用いたICSIでは、精子が回収できなかった場合は卵子が無駄になり、場合により卵子凍結を実施するかどうかの相談が必要になることなど複雑な問題も発生しうることを念頭において、NOAではY染色体微小欠失を含めた染色体検査を徹底し適応症例を慎重に検討する必要がある。

周産期予後に関しては、日本産科婦人科学会周産期統計の産科合併症の内訳から今回検討した15の合併症を抽出し割合を求めると、2020年54.3%、2019年51.5%（胎児発育不全除く）、2018年55.9%、2017年57.1%、2016年55.9%（すべて重複あり）であった^{13)~17)}。一方、今回の検討での周産期合併症結果を同様に重複ありで割合を求めると62.2%となり、一般的な割合に比べて多い傾向にあった。内訳は妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、胎児発育不全、羊水過少、絨毛膜羊膜炎、胎盤位置異常の合併

症が多い傾向にあった。生殖補助医療妊娠では自然妊娠と比較して妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、分娩前出血、帝王切開分娩、早産、低出生児分娩が増加することが報告されており¹⁸⁾、今回認めた傾向は生殖補助医療を実施したことによる影響の可能性がある。一方、Kawwass et al.は男性不妊症における射出精子-ICSIとTESE-ICSIによる比較検討を行っており、両者で出生体重や正期産の割合に差はなかったと報告している¹⁹⁾。ただし、TESE-ICSIの周産期予後を検討した報告は少なく、今回の我々の検討を含め、今後症例の蓄積とエビデンスの確率が期待される。

今回の我々の検討では、症例が少ないことによる偏りがあると思われるが、TESEによって先天性異常の発生率が高まる可能性が示唆された。TESEが先天性異常の発生率に及ぼす影響についてはこれまでほとんど検討されていない。一方、IVF/ICSI妊娠における先天性異常の頻度に関しては、増加するという報告と自然妊娠と変わらないという報告が混在している。日本の2007年の報告では、生殖補助医療で出生した先天性異常の発生率は、IVF 1.21%、ICSI 1.68%と報告されており一般集団と差を認めていないのに対して²⁰⁾、他の報告ではIVF/ICSIによる先天性異常の増加が指摘されている²¹⁾。いずれにせよ、この点についても今後の症例の蓄積が望まれる。

今回の検討では、NOAでは精子回収率は低く、受精率はOAと比較して低い結果であった。一方、受精率以外については他の原因による無精子症と同等のICSI治療成績が得られていた。また、TESE-ICSIによる妊娠では、周産期合併症と先天性異常の発症率が高い傾向にあった。ただし、今回の検討では対象とした症例が少ないこと、対照群を設定していないことが課題点として挙げられる。今後症例を蓄積してより詳細な検討を行う必要性があると考えられた。

文 献

- 1) Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal-Bertin G, van de Casseye M. Successful fertilization by testicular spermatozoa in an in-vitro fertilization programme. Hum Reprod 1993; 8: 1339-1340.
- 2) Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod 1999; 14: 131-135.
- 3) Ishikawa T, Nose R, Yamaguchi K, Chiba K, Fujisawa M. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. Fertil Steril 2010; 94: 1008-1011.
- 4) Okuyama N, Obata R, Oka N, Nakamura Y, Hattori H, Nakajo Y, Aono N, Koizumi M, Toya M, Nagao

- K, Tai T, Hashimoto T, Igarashi H, Kyono K. Long-term clinical outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for infertile men. *Reprod Med Biol* 2018; 17: 82-88.
- 5) Vicdan K, Akarsu C, Sözen E, Buluç B, Vicdan A, Yılmaz Y, Biberoğlu K. Outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in 83 azoospermic men with Klinefelter syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 1558-1566.
- 6) Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15: 1431-1434.
- 7) Yamaguchi K, Ishikawa T, Mizuta S, Takeuchi T, Matsubayashi H, Koheguchi S, Habara T, Ichioka K, Ohashi M, Okamoto S, Kawamura T, Kanto S, Taniguchi H, Tawara F, Hara T, Hibi H, Masuda H, Matsuyama T, Yoshida H. Clinical outcomes of microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in Japanese men with Y chromosome microdeletions. *Reprod Med Biol* 2020; 19: 158-163.
- 8) Erdem E, Karacan M, Çebi Z, Uluğ M, Arvas A, Çamlıbel T. Results of intracytoplasmic sperm injection performed with sperm retrieved by microscopic testicular sperm extraction in azoospermic patients. *Turk J Urol* 2018; 44: 462-466.
- 9) Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997; 12: 80-86.
- 10) Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim AH. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl* 2005; 28: 16-21.
- 11) Tsai YR, Huang FJ, Lin PY, Kung FT, Lin YJ, Lan KC. Clinical outcomes and development of children born to couples with obstructive and nonobstructive azoospermia undergoing testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection: A comparative study Taiwan *J Obstet Gynecol* 2015; 54: 155-159.
- 12) Aydin T, Yücel B, Sofikerim M, Karadag M, Tokat F. Azoospermia type does not affect intracytoplasmic sperm injection results when microdissection testicular sperm extraction is performed. *J Reprod Med* 2016; 61: 581-584.
- 13) 杉山隆, 板倉敦夫. 周産期委員会. 日産婦誌 2022 ; 74 : 692-714.
- 14) 池田智明, 杉山隆. 周産期委員会. 日産婦誌 2021 ; 73 : 664-683.
- 15) 池田智明, 杉山隆. 周産期委員会. 日産婦誌 2020 ; 72 : 684-696.
- 16) 金山尚裕, 池田智明. 周産期委員会. 日産婦誌 2019 ; 71 : 862-888.
- 17) 金山尚裕, 池田智明. 周産期委員会. 日産婦誌 2018 ; 70 : 1504-1537.
- 18) Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2016; 105: 73-85.
- 19) Kawwass JF, Chang J, Boulet SL, Nangia A, Mehta A, Kissin DM. Surgically acquired sperm use for assisted reproductive technology: trends and perinatal outcomes, USA, 2004-2015. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 1229-1237.
- 20) 吉村泰典. 生殖医療の未来学—生まれてくる子のために—. 東京: 診断と治療社, 2010.
- 21) Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725-730.

【連絡先】

湊 沙希

徳島大学病院産科婦人科

〒770-8501 徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1

電話 : 088-633-7177 FAX : 088-631-2630

E-mail : shootingstar.53.mfn@gmail.com

分葉状頸管腺過形成の診断で腹腔鏡下子宮全摘出術を施行し、 子宮頸部上皮内胃型腺癌が判明した 1 例

依田 尚之・久保光太郎・田中 佑衣・兼森 雅敏
白河 伸介・岡本 和浩・松岡 敬典・小川千加子
中村圭一郎・長尾 昌二・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 of laparoscopic total hysterectomy for lobular endocervical glandular hyperplasia, which turned out to be an intraepithelial gastric adenocarcinoma of the cervix

Naoyuki Ida・Kotaro Kubo・Yui Tanaka・Masatoshi Kanemori
Shinsuke Shirakawa・Kazuhiro Okamoto・Hirofumi Matsuoka・Chikako Ogawa
Keiichiro Nakamura・Shoji Nagao・Hisashi Masuyama

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

子宮頸部に胃型粘液を産生する多嚢胞性病変を認めた場合に分葉状頸管腺過形成 (Lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH) と最小偏倚腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma: MDA) を含む胃型粘液性癌 (mucinous carcinoma, gastric type: GAS) とを鑑別することは非常に困難である。LEGHと診断し、腹腔鏡下子宮全摘出術を行い子宮頸部上皮内胃型腺癌と診断した 1 例を経験したので報告する。症例は56歳女性、4 妊 2 産。前医の子宮頸管細胞診にて atypical glandular cells (AGC) を認めた。その後の子宮頸管細胞診の再検や頸管内搔爬組織診では異常所見を認めないが、子宮頸部多発嚢胞があり LEGH 疑いにて精査加療目的に当科紹介となった。頸管内搔爬組織診の再検にて、子宮頸管線上皮は MUC5AC 陽性、MUC6 陽性、HIK1083 一部陽性を示し、Endocervical epithelium with gastric type mucin であり、LEGH と診断した。画像所見や子宮頸管細胞診・組織診から悪性を強く疑わず、経過観察又は、子宮摘出を提示したところ、患者は子宮摘出を希望した。腹腔鏡下子宮全摘出術、両側付属器摘出術を施行し、術後病理学的診断は Adenocarcinoma in situ (gastric type) associated with LEGH であった。その後、外来にて定期検診を施行しているが明らかな再発を認めない。MRI 所見、子宮頸管細胞診異常、gastric type mucin から術前診断し、LEGH の治療戦略を立てるべきだが、腹腔鏡下子宮摘出術を選択する場合には、AIS や MDA の合併している可能性に留意した術式を工夫すべきかもしれない。

It is very important to distinguish between lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) and mucinous carcinoma, gastric type (GAS), including minimal deviation adenocarcinoma (MDA), when a gastric-type mucus-producing polycystic lesion is found in the cervix. Herein, we report a case of adenocarcinoma in situ (gastric type) diagnosed as LEGH after laparoscopic total hysterectomy. The patient was a 56-year-old woman with four pregnancies and two deliveries. Atypical glandular cells (AGC) were detected on cervical cytology performed by a physician. Cervical endocervical curettage was repeated at our hospital, and the cervical epithelium was positive for MUC5AC, MUC6, and HIK1083. The patient's previous cervical cytological diagnosis of AGC and her desire for hysterectomy led to a decision to remove the uterus. Laparoscopic total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed, and postoperative pathological diagnosis was adenocarcinoma in situ (gastric type) associated with LEGH. The patient was followed up with no recurrence. A combination of magnetic resonance imaging findings, abnormal cervical cytology, and gastric-type mucin should be used to make a preoperative diagnosis, and a treatment strategy for LEGH should be developed. If laparoscopic hysterectomy is chosen, the procedure should be devised with the possibility of complications such as AIS and MDA.

キーワード：分葉状頸管腺過形成

Key words: lobular endocervical glandular hyperplasia, adenocarcinoma in situ, mucinous carcinoma, gastric type

緒 言

分葉状頸管腺過形成 (Lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH) は最小偏倚腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma: MDA) と鑑別が必要な子宮頸部嚢胞生変として1999年にNucci et al.によってはじめて報告された¹⁾。LEGHは単独で存在することもある一方で、子宮頸部上皮内腺癌 (Adenocarcinoma in situ: AIS) や胃型粘液性癌 (mucinous carcinoma, gastric type: GAS) を含むMDAと併存することが多く、また、ヒトパピローマウイルス非依存性のGASやMDAの前癌状態である可能性がある。そのため、LEGHは良性疾患であるが治療方針を決定する際には慎重な判断を要する。今回、LEGHと診断し腹腔鏡下子宮全摘出術を行い、子宮頸部上皮内胃型腺癌が判明した1例を経験したので報告する。

症 例

56歳女性、4妊2産

【既往歴】併存症：高血圧、2型糖尿病

【内服歴】メトホルミン塩酸塩錠、カンデサルタンシレキセチル錠、アゼルニジピン、ボグリボース、エンパグリフロジン、リナグリプチン、クレンプテロール塩酸塩

【生活歴】飲酒なし 喫煙なし

【アレルギー歴】特記事項なし

【家族歴】父：食道癌、糖尿病 母：胃癌

【現病歴】6年程前から前医で子宮頸管線の拡張、腹圧性尿失禁で経過観察をしていた。前医の子宮頸管細胞診にてatypical glandular cells (AGC) を認めた。子宮頸部多発嚢胞を認めるものの子宮頸管細胞診の再検ではNILM、頸管内搔爬組織診でも異常を認めなかった。骨盤MRIでは長径41mm大の多房性嚢胞性病変を認め、LEGHを疑う所見であり精査加療目的に当科紹介となった。頸管内搔爬組織診を当院でも再検したところ、子

宮頸管線上皮はMUC5AC陽性、MUC6陽性、HIK1083一部陽性を示し、Endocervical epithelium with gastric type mucinの結果であり、LEGHと診断した。当院で施行したMRI所見やCT所見、子宮頸管細胞診・組織診から悪性の合併を強く疑わなかった。LEGHは子宮頸部腺癌の前駆病変である可能性があるがその頻度は低く、腫瘍径の増大や細胞診の悪化がある場合には積極的な子宮摘出を勧めていること、子宮頸部円錐切除術や子宮頸管内組織診では確定診断し得ず、子宮摘出以外の確定診断の方法がないこと、子宮摘出して初めてAISやMDAの所見を認める場合があることなどを説明した上で、経過観察または単純子宮全摘出術の方針を提示した。本症例は前述の詳細な患者への説明事項から、患者が納得した上で、確定診断目的としての子宮全摘出術として腹腔鏡下子宮全摘出術を選択した。患者は術前HbA1c 8.6%と高値であったため、糖尿病管理および治療を入院にて行った後、手術目的に当科入院となった。

【入院時現症】

身長：163.0cm、体重：65.0kg、BMI：24.5

BP：126/79mmHg

血液検査所見：WBC 6770/ μ L、RBC 484万/ μ L、Hb 14.2g/dL、Plt 29.4万/ μ L、APTT 28.7sec、PT-INR 0.94、Dダイマー <0.5 μ g/mL、TP 7.2g/dL、Alb 4.2g/dL、T.Bil 0.51mg/dL、D.Bil 0.10mg/dL、AST 12U/L、ALT 16U/L、ALP 202U/L、 γ -GTP 12U/L、LD 119U/L、Na 140mmol/L、K 4.9mmol/L、Cl 106mmol/L、Ca 9.5mg/dL、UN 16.7mg/dL、CRTN 0.49mg/dL、UA 3.5mg/dL、eGFR 98.5mL/min/1.73m²、CRP 0.08mg/dL、CEA 1.63ng/mL、CA19-9 10.2U/mL、CA125 19.7U/mL、HbA1c 8.6%

コルボスコピー：特に異常所見を認めない

子宮腔部細胞診：NILM

子宮頸管内組織診：Endocervical epithelium with gastric type mucin

杯細胞を伴う頸管内上皮にMUC5AC陽性、MUC6陽

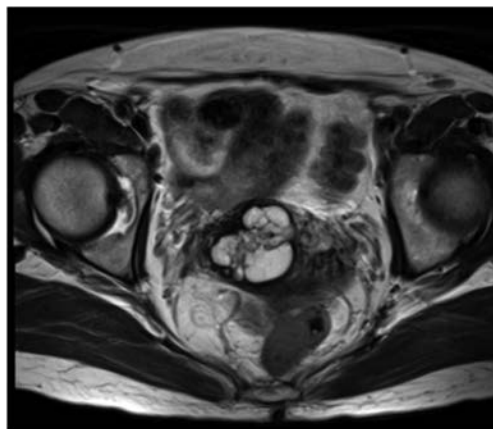
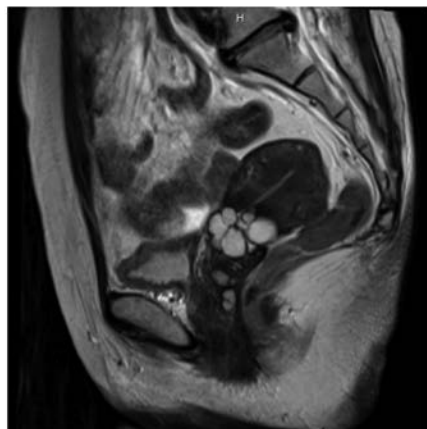


図1 骨盤MRI画像 T2強調矢状断と水平断。子宮頸部にコスモサインを認める。充実部分なし。

性、HIK1083一部陽性を示した。

MRI：子宮頸部に長径41mm大の多房性嚢胞性病変を認め、cosmos patternを示す。(図1)

CT：子宮の内子宮口付近の嚢胞性構造物あり。明らかな遠隔転移などなし。

【手術所見】腹腔鏡下单純子宮全摘出術，両側付属器摘出術を行い，経腔的に回収した。

手術時間1時間51分，出血量少量。腹腔内には明らかな悪性所見なし。

【病理所見】Adenocarcinoma in situ (gastric type) associated with LEGH (図2, 3, 4)

子宮体部尾側～子宮頸部にかけて多数の嚢胞あり。嚢胞の内腔面は豊富な細胞質内粘液を有する高円柱上皮に被覆されており杯細胞が混在。嚢胞の周囲に細胞質内粘液を有する高円柱上皮からなる腺管が分葉状に増殖し，軽度の核腫大，核の大小不同，重積があり，核分裂像も認める。間質浸潤や脈管侵襲なし。Atypical LEGH ないしはAdenocarcinoma in situで免疫染色の結果からGastric typeと考えられる。明らかな断端の熱変性などなし。

腹水細胞診：陰性

【治療経過】術後経過は特に問題なし。経過良好にて術

後5日目に退院となった。その後，9ヶ月間外来フォローをしているが，再発を認めない。

考 案

子宮頸部多嚢胞性病変を呈する疾患には，ナボット嚢胞，トンネルクラスター，微小腺管過形成，LEGHとMDAを含むGASなどが挙げられるが，それらを正確に診断し適切に取り扱う方法は未だ確立されていない。

術前の細胞診単独や組織診単独による診断率は高くなく，画像などの結果も加味して子宮頸部多嚢胞性病変を呈する疾患は鑑別されるべきである。画像検査ではMRIが診断に有用である²⁾。LEGHは子宮頸部に中心部に微小な集簇や充実部を示し，辺縁部に粗大な嚢胞が配列するコスモサインを呈することが多い。GASにおいては病変の境界が不明瞭で充実部の存在を特徴とする。子宮頸部嚢胞性病変の正診率は良性では86.7%，悪性では66.7%であり画像診断だけでも不十分である²⁾。

免疫組織化学染色では，胃幽門腺粘液を認識する抗体であるHIK1083の陽性率が高い³⁾が，この特徴はナボット嚢胞などの良性病変との鑑別に用いることができてはLEGHとGAS共に胃型粘液を産生するため鑑別に用いることはできない。当科の子宮頸部多嚢胞性病変の術前診断においては，MRI検査，子宮頸管細胞診，子宮頸管内搔爬による頸管組織採取，HIK1083ラテックス凝集反応による胃型粘液の検出を組み合わせることで臨床診断をしている。

MDAの50%，腺癌の40%にLEGHを合併し，LEGHの10%にAISを認めるとの報告もされている²⁾。このためLEGHは良性疾患と考えられているが，GASの前駆病変である可能性も指摘されている。GASは40歳台に好発し，80%が高分化型で，HPV非依存性である⁴⁾。GASは，水様性帯下や子宮頸部の嚢胞性病変を特徴とし早期に転移や浸潤をきたし予後不良である。GASとLEGHを鑑別する方法として頸管細胞診，画像検査が術前診断と

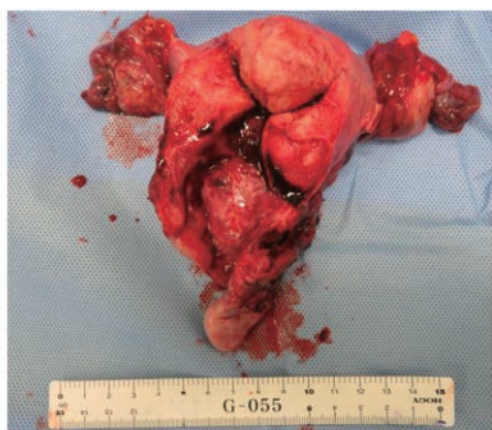


図2 手術摘出標本

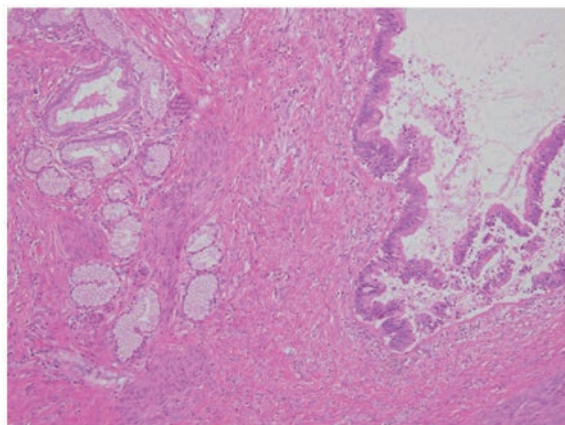


図3 HE染色 左LEGH 右AIS (gastric type) (×100)

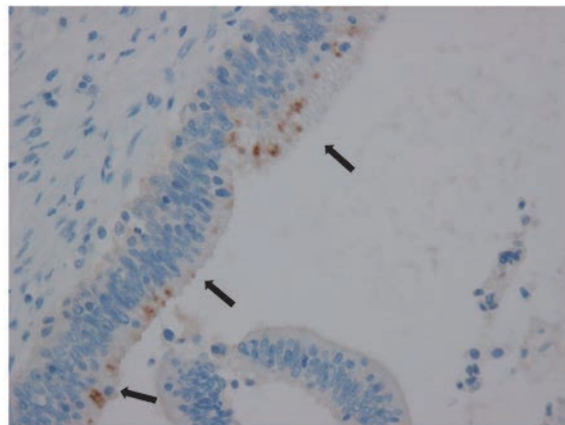


図4 HIK1083染色 AIS (gastric type) に弱陽性 (×400)

して有用であるとされる。GASにおいては頸管細胞診・組織診でAGC, AIS, Adenocarcinomaなどの異常が認められる場合があり, AGC以上は悪性の可能性を視野に入れて精査を行う必要がある。LEGHからGASへと悪性化する過程における異形成ないし上皮内癌的な中間病変の可能性としてMikami et al.によりAtypical LEGHの存在も近年指摘されている⁵⁾。形態学的にLEGHでありながら腺細胞に異型を伴い, その異型は核の腫大, 核の輪郭の不整, 明瞭な核小体, 粗造なクロマチン構造, 極盛の消失, 核分裂像, アポトーシス小体や核の破砕片, 線維性間質を伴う上皮の畳み像や乳頭状の突出などと示されているが, 十分なコンセンサスはなく, その管理に関するガイドラインも存在しないがMDAや腺癌の前駆状態である可能性から完全な外科的切除を推奨する報告もある⁶⁾。世界保健機関(WHO)分類第5版ではHPV independent AISの一つのスペクトラムとして記載がされており, AIS (gastric type) はAtypical LEGHと同義である⁷⁾。本症例はLEGHの一部にAISを認め, 腫瘍細胞の性質はGastric typeであり, LEGHがGASの前駆状態である可能性を裏付ける物証の一つであると考えられる。

LEGHが疑われる症例に対する治療としてKobara et al.の報告によると, 子宮頸部嚢胞性病変を認めた場合に, MRI所見, 子宮頸管細胞診, 胃型粘液の有無などで生検, 円錐切除術, 子宮鏡検査を行い, 経過観察か開腹または腹腔鏡下单純子宮全摘出術か広汎性子宮全摘出術を選択する⁸⁾。広汎性子宮全摘出術は, 大型の嚢胞が外方性に浸潤しているときに選択するとされている。子宮頸部の悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術の選択は, 近年報告されたLACC試験⁹⁾の結果を考慮し慎重に行うべきであると考えられる。LACC試験における低侵襲手術群で局所再発が多く認められた点から, 腹腔鏡下手術における腹腔内への腫瘍の曝露や散布, 腔管の切開や子宮の摘出方法に十分に留意する必要がある。本症例では悪性の合併を強く疑っていなかったため, 子宮マニピュレーターを留置しており, 回収の際にも回収袋を使用しなかった。しかし, 子宮頸部への切れ込みを防ぐ目的で尿管トンネルの確実な同定と岡林の直腸側腔の展開により尿管を外側に授動してできるだけ頸部を広く切除する工夫を行っている。術前の悪性の鑑別が困難で, 術後に初めて悪性と診断される可能性のあるLEGHに対して腹腔鏡下子宮全摘出術を行う場合には今後, 腔カフ形成をするといった子宮頸癌と同様のno-look, no-touchテクニックの必要性については議論を進める必要があるかもしれない。

結 語

今回, 術前にLEGHと診断し, 腹腔鏡下子宮全摘出術

を施行したところ子宮頸部上皮内胃型腺癌と診断した1例を経験した。AISまでの診断であれば従来の腹腔鏡下子宮全摘出術が許容されるが, MDA以上の場合には問題であった可能性がある。LEGHに対して腹腔鏡下手術を選択するときには, AISやMDAが合併している可能性に留意した術式を工夫すべきかもしれない。

文 献

- 1) Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 886-91.
- 2) Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, Kurosawa K, Kashima H, Yamada T, Kaku T, Mikami Y, Kiyokawa T, Tsuda H, Ishii K, Togashi K, Koyama T, Fujinaga Y, Kadoya M, Hashi A, Susumu N, Konishi I. Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(7): 1287-96.
- 3) Omori M, Hashi A, Ishii Y, Yuminamochi T, Nara M, Kondo T, Hirata S, Katoh R, Hoshi K. Clinical impact of preoperative screening for gastric mucin secretion in cervical discharge by HIK1083-labeled latex agglutination test. *Am J Clin Pathol* 2008; 130(4): 585-94.
- 4) Xu JY, Hashi A, Kondo T, Yuminamochi T, Nara M, Hashi K, Murata S, Katoh R, Hoshi K. Absence of human papillomavirus infection in minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(3): 296-302.
- 5) Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, Fujiwara K, Moriya T, Sasano H, Manabe T, Akahira J, Ito K, Tase T, Yaegashi N, Sato I, Tateno H, Naganuma H. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. *Mod Pathol* 2004; 17(8): 962-72.
- 6) Meserve EE, Nucci MR. Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, pathologic manifestations, and suggestions for recommending genetic testing in

pathology reports. Surg Pathol Clin 2016; 9(2): 243-68.

- 7) The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th Edition. Lyon; international Agency for Research in Cancer 2020; 372-73.
- 8) 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(10): 1480-87.
- 9) Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med 2018; 379(20): 1895-904.

【連絡先】

依田 尚之

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：pnww6nnf@okayama-u.ac.jp

当院における無痛分娩の検討

坂田周治郎・谷 和祐・三苫 智裕・横畑 理美・三島 桜子
大平安希子・桐野 智江・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

Clinical retrospective study of vaginal delivery with epidural anesthesia

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

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

【目的】当院では2004年より硬膜外無痛分娩を施行している。当院では本人希望、母体適応の患者は24時間体制で麻酔科医による硬膜外無痛麻酔を行っている。また、分娩時にも可能な限り麻酔科医が立ち会い急変に対応する。当院における3年間の硬膜外無痛分娩症例における周産期転帰について検討した。

【方法】正期産で分娩となった妊婦を対象とし、無痛あり経陰分娩を無痛分娩群、無痛なし経陰分娩を非無痛分娩群として診療録を後方視的に検討した。選択的帝王切開、多胎妊娠、子宮内胎児死亡の症例は除外した。

【結果】2018年1月から2020年12月までの総分娩数は1269例であった。除外例を除き無痛分娩群は142例、非無痛分娩群は643例であった。無痛分娩群では器械分娩19.7% (28/142例)、陣痛促進剤78% (111/142例)、分娩時出血量300ml (50-1800)、緊急帝王切開率5.3% (8/150例)であったのに対し、非無痛分娩群ではそれぞれ8.1% (52/643例)、51% (331/643例)、240ml (20-3130)、8.7% (62/710例)と無痛分娩群で有意に器械分娩率、陣痛促進剤使用率が高く、分娩時出血量が多かった。無痛分娩群の初産婦、経産婦の分娩第2期遷延率はそれぞれ26% (25/98例)、18% (8/45例)であり、非無痛分娩群ではそれぞれ17% (62/367例)、10% (29/281例)と両群で有意差は認めなかった。新生児のApgar score、臍動脈血pHには有意差を認めなかった。

【結論】既存の報告では硬膜外無痛分娩により帝王切開率は増加しないが、器械分娩率・陣痛促進率は増加するとされている。本検討でも同様の結果となり、非無痛分娩群と比較して母児の予後や帝王切開率は大きく変わらなかった。麻酔科の協力を得て計画分娩にすることなく適切な介入を行うことで帝王切開率を上昇させず、安全な無痛分娩を提供できていると考えられる。

Epidural painless delivery has been performed since 2004. Our anesthesiologists provide epidural painless anesthesia 24h a day for patients who request it and for maternal adaptation. Anesthesiologists also attend deliveries whenever possible and respond to sudden changes in patient conditions. We investigated the perinatal outcomes of epidural painless deliveries over a 3-year period at our hospital.

The total number of deliveries was 1269 from January 2018 to December 2020. We retrospectively reviewed the medical records of pregnant women who delivered at term and defined the painless vaginal delivery group as those who underwent painless vaginal delivery and the non-painless vaginal delivery group as those who completed delivery without painless vaginal delivery. Cases of elective cesarean section, multiple pregnancies, and intrauterine fetal deaths were excluded.

A recent study showed similar results to ours; epidural analgesia does not increase cesarean section rate, but increases instrumental delivery and labor acceleration rates. There were no differences in maternal and infant outcomes between the two groups. Safe painless delivery can be provided appropriately with the cooperation of the anesthesiology department even in unplanned deliveries.

キーワード：無痛分娩、正期産、硬膜外麻酔、産科麻酔

Key words: painless delivery, term delivery, epidural anesthesia, obstetric anesthesia

緒 言

硬膜外麻酔による無痛分娩は、欧米諸国では広く普及しており、フランスでは82.2%、米国では73.1%、フィンランド89%、英国60%など、多く行われている。日本では2016年時点では6.1%しか普及していないが、近年増加傾向である¹⁾。

無痛分娩の最大のメリットは陣痛に伴う疼痛を緩和できることである。妊婦にも肉体的・精神的余裕が生まれ、産後に児とふれあい母児愛着形成にも寄与する。分娩時の会陰裂傷・会陰切開縫合時の疼痛緩和にも有用である。また、妊娠高血圧症候群合併妊婦、脳疾患、心臓疾患、精神疾患合併妊婦にも無痛分娩を行うことで合併症増悪を避け安全に経陰分娩できる可能性があり、胎

児・新生児に対しても、Apgar score, 臍帯動脈血pH, 意識状態等に影響はないと言われている¹⁾。

当院では2004年から医学適応に加え、妊婦の希望に基づく硬膜外麻酔による無痛分娩を開始している。今回、当院で実施した無痛分娩について検討した。

方 法

2018年1月から2020年12月までの総分娩数1269件のうち、正期産での経陰分娩を対象とした。本検討では予定帝王切開例、早産、多胎妊娠、子宮内胎児死亡、胎盤早期剥離の経陰分娩例等、通常分娩から逸脱する症例は除外した。緊急帝王切開8例を除く無痛分娩施行経陰分娩(142例)を無痛分娩群、緊急帝王切開67例を除く無痛分娩非施行経陰分娩(643例)を非無痛分娩群とし、診療録を後方視的に検討した。分娩第2期遷延率、陣痛促進剤使用率、吸引分娩率、帝王切開移行率、分娩時出血量、臍帯血pHについて検討した。

当院での無痛分娩の方法を下記に示す。無痛分娩は希望した患者だけでなく、妊娠高血圧症候群、精神疾患、脳神経疾患、心疾患合併妊婦で適応があると判断した患者にも積極的に行っている。無痛分娩を行う患者には妊娠後期検査の際、凝固系採血を行い、麻酔科外来にて問診、説明を行い同意書を取得する。事前には無痛分娩を希望していなかったが分娩中に希望した場合や、母体搬送で無痛分娩の適応と判断した場合にも、入院後同様に麻酔科医より問診、説明を行った上で同意書を取得し無痛分娩を行っている。

無痛分娩は24時間体制で行っており、分娩時にも急変に備え麻酔科医の立ち合いを依頼している。麻酔導入基準については、陣痛間隔が3-5分以内であること、子宮口開大度が経産婦では5cm、初産婦では6cm以上であること、児頭が嵌入していることである。以上が確認できれば、分娩室で麻酔科医により硬膜外無痛麻酔を行う。当院での麻酔方法の一例では、L2/3より、硬膜外麻酔用カテーテルを挿入し、テストドーズとしてリドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液をボラス投与、副作用がないことを確認し、PCA(Patient Controlled Analgesia)ポンプで0.2%ロピバカイン塩酸塩水和物75mlとフェンタニルクエン酸塩0.1mg/2ml 2Aと生理食塩水21ml, total 100mlをローディング後にベース0ml、必要に応じて5ml、ロックアウト15分のボラスを繰り返すこととしている。当院では原則計画無痛分娩は行っていない。

統計学的手法には、Mann-Whitney-U検定および χ^2 検定を用いて行い、 $P<0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った(研2206-003)。

結 果

無痛分娩を開始した2004年から当院での無痛分娩の症例は徐々に増加しており、2018年から2020年では経陰分娩を試みた1017件中153件、15%の症例が無痛分娩を行っていた。

無痛分娩群、非無痛分娩群を、妊婦の年齢、経産回数、分娩週数、陣痛促進剤使用率、分娩第2期遷延率、吸引分娩率、緊急帝王切開移行率、分娩時出血量、新生児Apgar score、臍帯動脈血pHについて検討した。

患者背景については、母体年齢は無痛分娩群が21歳~44歳で年齢中央値34歳に対し、非無痛分娩群が14歳~45歳で年齢中央値35歳と有意差は認めなかった。無痛分娩群を施行した患者の割合は、35歳以上は56%(79人)、40歳以上は17%(24人)に対し、非無痛分娩群で35歳以上は42%(270人)、40歳以上は13%(81人)と35歳以上では無痛分娩群が有意に多かった。初産婦の割合は、無痛分娩群が69%(98人)に対し、非無痛分娩群が57%(366人)と有意に初産婦に無痛分娩施行率が高かった(表1)。

無痛分娩群と非無痛分娩群を比較した結果を示す。陣痛促進剤使用率は、無痛分娩群で78%(142例中111例)に対し、非無痛分娩群で55%(647例中331例)と有意に無痛分娩群で高かった。吸引分娩率は、無痛分娩群で19.7%(142例中28例)に対し、非無痛分娩群で8.1%(647例中52例)と有意に無痛分娩群で高かった。分娩時出血量は、無痛分娩群で300mlに対し、非無痛分娩群で240mlと有意に無痛分娩群で分娩時出血量が多かった(表2)。

次に分類を更に細かくし、初産婦と経産婦を分けて無痛分娩群と非無痛分娩群で比較を行った。初産婦の分娩第2期遷延率は、無痛分娩群で26%(98例中25例)に対し、非無痛分娩群で17%(366例中61例)と有意に初産婦で高かった。経産婦の分娩第2期遷延率は、無痛分娩群で18%(44例中8例)に対し、非無痛分娩群で10%(281例中28例)と有意差は認めなかった(表3)。

新生児転帰については、無痛分娩群のApgar score 1分値は8点、5分値は9点に対し、非無痛分娩群のApgar score 1分値8点、5分値9点と有意差は認めなかった。臍帯動脈血pHは、無痛分娩群で7.29に対し、非無痛分娩群で7.30と有意差は認めなかった(表4)。

緊急帝王切開率は、無痛分娩群で5.3%(150例中8例)に対し、非無痛分娩群で8.7%(709例中62例)で有意差は認めなかった(表5)。

考 案

近年、妊娠出産に対するニーズも変化し、分娩時の疼痛緩和目的に無痛分娩の希望が増加している。実際、日

表 1 患者背景

	無痛群(n=142)	非無痛群(n=647)	p 値
年齢(歳)	33.5(21-44)	33(14-45)	0.12
≥35 歳(例)	79(56%)	270(42%)	<0.05
≥40 歳(例)	24(17%)	81(13%)	0.16
初産婦(例)	98(69%)	366(57%)	<0.05
分娩週数(週)	39(37-41)	39(37-42)	0.15

表 2 分娩統計

	無痛群(n=142)	非無痛群(n=647)	p 値
陣痛促進(例)	111(78%)	331(55%)	<0.05
自然分娩(例)	114(80%)	596(92%)	<0.05
出血量(ml)	300(50-1800)	240(20-3130)	<0.05

表 3 分娩第 2 期遷延率

初産婦	無痛群(n=98)	非無痛群(n=366)	p 値
分娩第 2 期遷延	25(26%)	61(17%)	<0.05
経産婦	無痛群(n=44)	非無痛群(n=281)	p 値
分娩第 2 期遷延	8(18%)	28(10%)	0.17

表 4 児の転帰

	無痛群(n=142)	非無痛群(n=647)	p 値
出生体重(g)	3070(1754-4086)	3020(1472-4650)	<0.05
Apgar スコア(1 分値)	8(2-9)	8(1-9)	0.06
Apgar スコア(5 分値)	9(6-9)	9(1-10)	0.07
臍帯動脈血 pH	7.29(7.15-7.414)	7.3(6.836-7.5)	0.21

表 5 緊急帝王切開率

	無痛群(n=150)	非無痛群(n=709)	p 値
経膣分娩(例)	142(95%)	647(91%)	0.22
緊急帝王切開(例)	8(5%)	62(9%)	

本国内で無痛分娩を実施した割合は2007年で2.6%²⁾であったのに対し、2020年では8.6%³⁾と欧米諸国と比較すると少ないものの徐々に増加している。そのため、産婦人科診療ガイドライン産科編2020でも、CQ421「無痛分娩の安全な実施のために望ましい施設の体制は？」が新たに追加され、無痛分娩を安全に提供できる安全管理体制の構築が望まれている⁴⁾。

これらの現状を踏まえ、当院で実施している無痛分娩について、3年間の周産期転帰や合併症等の安全性について検討した。

無痛分娩を行う際の問題点として、器械分娩率の増加、陣痛促進剤の使用率増加、分娩第2期の延長、分娩時出血量、帝王切開率、新生児への影響が考えられる。

無痛分娩では器械分娩が多くなり^{5) 6) 7)}、陣痛促進剤使用率が高いこと⁸⁾が報告されている。当院での検討でも同様に無痛分娩での吸引分娩が非無痛分娩群と比べ2倍程度多く、陣痛促進剤使用率も無痛分娩群で多くなる結果となった。原因として無痛分娩により微弱陣痛となること、有効な努責をかけづらいこと、骨盤底筋群の弛緩により⁹⁾児の回旋異常が発生しやすいことが挙げられる。

無痛分娩では分娩第2期が延長するとされている。分娩第2期遷延の診断基準は「初産婦で2時間、経産婦で1時間以上経過したもの」とされるが、無痛分娩では分娩第2期が遷延するため、「初産婦3時間、経産婦2時間以上経過したもの」と定義され、分娩第2期の遷延はある程度許容されている¹⁰⁾。この基準で今回検討した場合、分娩第2期遷延率は初産婦の無痛分娩群で有意差を認めたが、経産婦で有意差を認めなかった。努責がうまくかけられないことが原因であるが、当院では対策として、子宮口全開大後に可能ならば麻酔薬のボーラス投与を控えたり、CTGや腹部触診にて陣痛のタイミングでの努責指導を行っている。さらに、分娩第2期の分娩遷延と判断した際には速やかに吸引分娩を行うことで、妊婦の負担を軽減するように努めている。また、当院では無痛分娩を陣痛発来後、活動期（当院での定義：子宮口開大度が経産婦では5 cm、初産婦では6 cm以上であること）に入ってから導入することにより、可能な限り分娩遷延のリスクを抑えていることも要因であると考えられた。活動期に入ると痛みにより硬膜外麻酔の手技が困難となるが、無痛分娩に習熟した麻酔科医が行うことで問題なく導入を行うことができています。

分娩時出血量に関しては、無痛分娩でも変わらないと報告¹¹⁾されている。しかし、今回の検討では分娩時出血量は無痛分娩群で多かった。これは吸引分娩が無痛分娩群で多かったことやそれに伴う産道裂傷が増えたこと、初産婦で分娩時間が長くなることで弛緩出血が増加することが原因と考えられる。当院では分娩時に麻酔科

医の立ち合いを依頼しており、急変時には速やかに対応できる体制を整えている。

新生児への影響に関しては、無痛分娩により臍帯動脈血pHやApgar scoreには影響を与えないと報告^{5) 12)}されており、本検討でも他の報告と同様に有意差は認めなかった。

帝王切開率に関しては、無痛分娩により上昇しないと報告^{5) 6)}されている。当院での検討でも同様に帝王切開率を有意に上昇させない結果となった。当院ではハイリスク高年妊婦の割合が高く、特に35歳以上の高年初産婦が無痛分娩を選択する率が高かった。無痛分娩が経陰分娩の成功率を上昇させるとの報告⁵⁾もあり、無痛分娩により疼痛が緩和され、母体疲労を軽減することで緊急帝王切開率の上昇を防いでいると考えられる。

今回の検討では、硬膜外麻酔による重篤な合併症である、高位脊髄くも膜下麻酔、局所麻酔薬中毒、硬膜外血腫、硬膜穿刺後頭痛などは認められなかった。手技に習熟した麻酔科医により硬膜外麻酔を行っていることが大きく影響していると考えられる。

2017年に無痛分娩による医療事故のニュースが大きく取り上げられた事を受け、平成29年厚生労働科学特別研究事業「無痛分娩の実態把握及び安全管理体制の構築についての研究」において「無痛分娩の安全な提供体制の構築に関する提言」が示された¹³⁾。また、平成31年3月には無痛分娩関係学会・団体協議会（The Japanese Association for Labor Analgesia: JALA）が「わが国における安全な無痛分娩の提供体制を構築するために必要な施策等について継続的に検討し必要な情報を共有することを通じて、相互に協働し連携した活動を展開できる体制を整備し、安全で妊産婦の自己決定権を尊重した無痛分娩とその質の向上を実現すること」を目的として発足している¹⁴⁾。今後も無痛分娩のニーズは増加していくことが想定される。当院は大学病院という性質上、ハイリスク妊婦の割合が多い。麻酔科の尽力により24時間体制で無痛分娩を行っており、安全性は確保できているが、今後も麻酔科との連携を強化し安全な無痛分娩を提供できる体制を維持していくことが重要であると考えられる。現在、低リスク妊婦は産科診療所が対応しており、無痛分娩の需要の高まりもあり産科診療所での安全な無痛分娩が提供できる体制づくりが求められる。しかし、産科診療所では常勤の麻酔科医を確保することは困難であり、産婦人科医が麻酔担当医を兼任する場合もありうる。急変時の迅速な対応が求められるため、無痛分娩に習熟した産婦人科医と非常勤麻酔科医との連携や、医師や医療スタッフの危機対応シミュレーションの定期的な実施が必要不可欠となるだろう。今後も無痛分娩実施施設や学会・団体等と連携し安全な無痛分娩の提供できる

体制の確立が急務である。

結 語

本検討では無痛分娩群で器械分娩率，陣痛促進率，初産婦の分娩第2期遷延率，分娩時出血量が増加したが，非無痛分娩群と比較して母児の予後や帝王切開率は変わらなかった。硬膜外麻酔による重篤な合併症も認めなかった。無痛分娩の需要は更に高まっていくと考えられる。今後も安全な無痛分娩を提供できるよう麻酔科と協力して行っていきたい。

文 献

- 1) 一般社団法人日本産科麻酔学会. 無痛分娩Q&A. 日本産科麻酔学会. 2022, <https://www.jsap.com/general/painless>. [2022.05.31]
- 2) 照井克生, 上山博史, 大西佳彦. 全国の分娩取り扱い施設における麻酔科診療実態調査 厚生労働科学研究費補助金 (こども家庭総合研究事業) 分担研究報告書 2009 ; 433-468.
- 3) 無痛分娩関係学会・団体協議会. わが国の無痛分娩の実態について (2020年度医療施設 (静態) 調査の結果から). JALA. 2022, <https://www.jalasite.org/archives/category/mutsuu>. [2022.05.31]
- 4) 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 : 275-278.
- 5) 菅裕佳子, 岩間洋亮, 佐々木宏輔, 佐野陽子, 大村伸一郎, 原澄子. 最近2年間における当院の硬膜外無痛分娩2646例に関する考察. 分娩と麻酔. 東京: 日本産科麻酔学会, 2013 ; 95 : 18-24.
- 6) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 177: Obstetric analgesia and anesthesia. Obstet Gynecol 2017; 129: e73-89.
- 7) Angeliki A, Dimitrios P. The effect of epidural analgesia on the delivery outcome of induced labour: a retrospective case series. Obstet Gynecol Int 2016; 5: 1-5.
- 8) 角倉弘行. 無痛分娩 (特集 経膣分娩を成功させる21の提言) - (経膣分娩を成功させるコツ). 周産期医学. 東京: 東京医学社, 2011 ; 41-7 : 919-922.
- 9) Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, Sundaram R, Lu Z, Hoffman MK. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. Obstet Gynecol 2014; 124: 57-67.
- 10) 天野完. 無痛分娩に求められる硬膜外麻酔. 日本臨床麻酔学会誌 2008 28-2 : 237-242.
- 11) 横田和美, 島本博子, 照井克生, 早瀬裕子, 宮尾秀樹, 竹田省. 当センターにおける硬膜外無痛分娩

法の変遷. 分娩と麻酔. 東京: 日本産科麻酔学会 2006 ; 88 : 32-36.

- 12) 天野完. 産科医のための無痛分娩講座. 東京: 克誠堂出版, 2018 ; 102-104.
- 13) 海野信也, 石渡勇, 板倉敦夫. 無痛分娩の実態把握及び安全管理体制の構築に関する提言. 第61回社会保障審議会医療部会. 2018, <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu-Shakaihoshoutantou/0000203226.pdf>. [2022.09.14]
- 14) 無痛分娩関係学会・団体協議会. JALA設立の目的. JALA. 2019, <https://www.jalasite.org/vision>. [2022.09.05]

【連絡先】

坂田周治郎
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話 : 086-235-7320 FAX : 086-225-9570
E-mail : shu.uw.0223@gmail.com

急速に進行した黄色ブドウ球菌感染による子宮内胎児死亡の 1 例

小西 晴久・平井雄一郎・益野 麻由・平野 章世・藤本 英夫

市立三次中央病院 産婦人科

A case of chorioamnionitis due to *Staphylococcus aureus* infection leading to intrauterine fetal death

Haruhisa Konishi・Yuichiro Hirai・Mayu Masuno・Fumiyo Hirano・Hideo Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎の発症は稀である。妊娠39週で黄色ブドウ球菌により絨毛膜羊膜炎を発症し、子宮内胎児死亡に至ったと考えられる 1 例を経験したので報告する。症例は41歳女性、2 妊 1 産、重複子宮。体外受精にて妊娠成立。帰省分娩目的に妊娠32週で当院紹介受診した。妊娠経過は順調であった。妊娠39週 0 日に陣痛発来と悪寒で入院した。母体は39.1℃の発熱と水様便を認め、胎児心拍数基線は200回/分と頻脈を認めた。母体の症状緩和目的に、輸液と解熱鎮痛剤の投与を行い、母体は37.9℃まで解熱し、胎児心拍数基線も110回/分となった。しかし、その 1 時間後に胎児心拍数基線細変動が増加後に60回/分程度の胎児徐脈が出現し、緊急帝王切開の準備中に胎児心拍が消失し、子宮内胎児死亡と診断した。経膣での児娩出を試みたが、分娩進行がないため帝王切開にて児を娩出した。羊水混濁は著明で、胎盤は脆く、子宮側壁と強固な癒着を認めた。胎盤剥離後の弛緩出血により、産科危機的出血となった。術後の胎盤病理検査は絨毛膜羊膜炎第 3 度、細菌培養検査では胎盤、子宮内、児の鼻腔及び肛門内から黄色ブドウ球菌が検出された。黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎は、稀であるが本症例のように急速に子宮内胎児死亡に至る可能性があり注意が必要である。

Chorioamnionitis due to *Staphylococcus aureus* infection is rare. Herein, we present a case of chorioamnionitis caused by *S. aureus* that ultimately led to intrauterine fetal death. The patient was a 41-year-old gravida 2 para 1 who had an uneventful pregnancy course. At 39 weeks of gestation, she presented with labor pains, diarrhea, and fever. On physical examination, a body temperature of 39.1℃ and fetal tachycardia at baseline was reported. Acetaminophen was administered intravenously to alleviate the patient's symptoms. Her body temperature decreased to 37.9℃, and the fetal heart rate decreased to 110 bpm with normal variability. However, 1 h later, a non-reassuring fetal status was observed, and the fetal heartbeat became non-appreciable within 30 min. She delivered via cesarean section. Hemorrhagic shock and disseminated intravascular coagulation occurred due to uterine malformation and intrauterine inflammation. Blood transfusions and uterine compression sutures were performed. The amniotic fluid was turbid, and the placenta was fragile. *S. aureus* was detected upon culture of swab specimens from the placenta, nasal cavity, and anus of the infant. Considering the clinical course and laboratory findings, this case was speculated as chorioamnionitis caused by intrauterine infection of the fetus, resulting in intrauterine fetal death.

キーワード：黄色ブドウ球菌、絨毛膜羊膜炎、子宮内胎児死亡

Key words : *Staphylococcus aureus*, chorioamnionitis, intrauterine fetal death

緒 言

絨毛膜羊膜炎は妊娠・分娩中の妊婦の 2～4 %で見られる疾患である¹⁾。子宮内の炎症が胎児に及ぶことで新生児肺炎、髄膜炎、敗血症、死産や慢性肺疾患や脳性麻痺などの広範かつ長期に及ぶ合併症と関連している²⁻³⁾。原因となる病原体は、*Escherichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*などが一般的である⁴⁾。黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*: *S. aureus*) による絨毛膜羊膜炎の報告は少ない

ものの、その臨床経過は急速で予後不良であるものが多い。今回黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎が原因と推察される急速に進行し子宮内胎児死亡に至った 1 例について報告する。

症 例

患者：41歳
妊娠分娩歴：2 妊 1 産。妊娠34週での早産及び弛緩出血の既往あり（他院のため詳細不明）
合併症：重複子宮
現病歴：凍結融解胚盤胞を前回妊娠と同側に移植して妊

娠成立した。妊娠経過に問題なく、帰省分娩目的に妊娠32週で当院紹介受診した。その後の妊娠経過は順調であった。妊娠39週0日に陣痛、悪寒及び水様便を主訴に入院した。同居する家族に発熱や水様便など同様の症状は認めなかった。また皮膚の切創や毛嚢炎など皮膚軟部組織感染症を示唆する所見は認めなかった。

入院後の経過：入院時の母体のバイタルサインは体温39.1度、血圧100/50mmHg、脈拍120回/分、呼吸数は22回/分であった。上気道症状、膀胱炎症状は認めなかった。内診所見は子宮口2cm開大、未破水で、子宮の圧痛などは認めなかった。胎児心拍数陣痛図では子宮収縮は不規則で、胎児心拍数の基線は200回/分と頻脈を認めた(図1A)。血液検査では白血球数8,500/ μ L、血中C-reactive protein (CRP) 値0.2g/dLでその他、生化学検査、凝固系検査は異常を認めなかった。母体の症状緩和目的に、輸液とアセトアミノフェン1000mgの静脈内投与を行い、母体は37.9度まで解熱した。胎児心拍数の基線は110回/分まで低下し約30分間基線細変動が増加(図1B)したのち基線細変動も正常となったと判断し慎重に経過観察を行った(図1C)。この時点でSARS-CoV-2 抗原検査で陰性が確認された。しかし、1

時間後に再度胎児心拍基線細変動が増加した(図1D)。2度目の基線細変動の増加を認めた時点で緊急帝王切開を決定したが、その約20分後に胎児心拍基線細変動減少となり、胎児徐脈を経て胎児心拍が消失した(図1E)。2度目の基線細変動の増加を認めてから胎児心拍消失まで約30分と急速に進行したため手術室入室に間に合うことができなかった。

子宮内胎児死亡後の経過：児娩出は、子宮内胎児死亡のため経膣分娩の方針とした。陣痛誘発を行ったが、子宮内胎児死亡から12時間経過後も分娩が進行しないため、患者と相談の上、帝王切開での娩出を決定した。入院後はアセトアミノフェンの使用は1回、抗生剤投与は行っていないが、子宮内胎児死亡後は37.5度を超える発熱や水様便は認めず、母体の状態は改善していた。血液検査では白血球数31,300/ μ L、CRP値3.0g/dLであった。

術中、腹水は少量で子宮漿膜表面には炎症所見を認めなかった。子宮下部筋層を切開すると緑色で著明に混濁した羊水が流出した。児娩出後に胎盤娩出を試みたが胎盤は脆く、子宮側壁と強固な癒着を認めた。加えて子宮内炎症や子宮奇形により子宮は薄く伸展し高度の収縮不全も重なり、弛緩出血による出血性ショック及び播

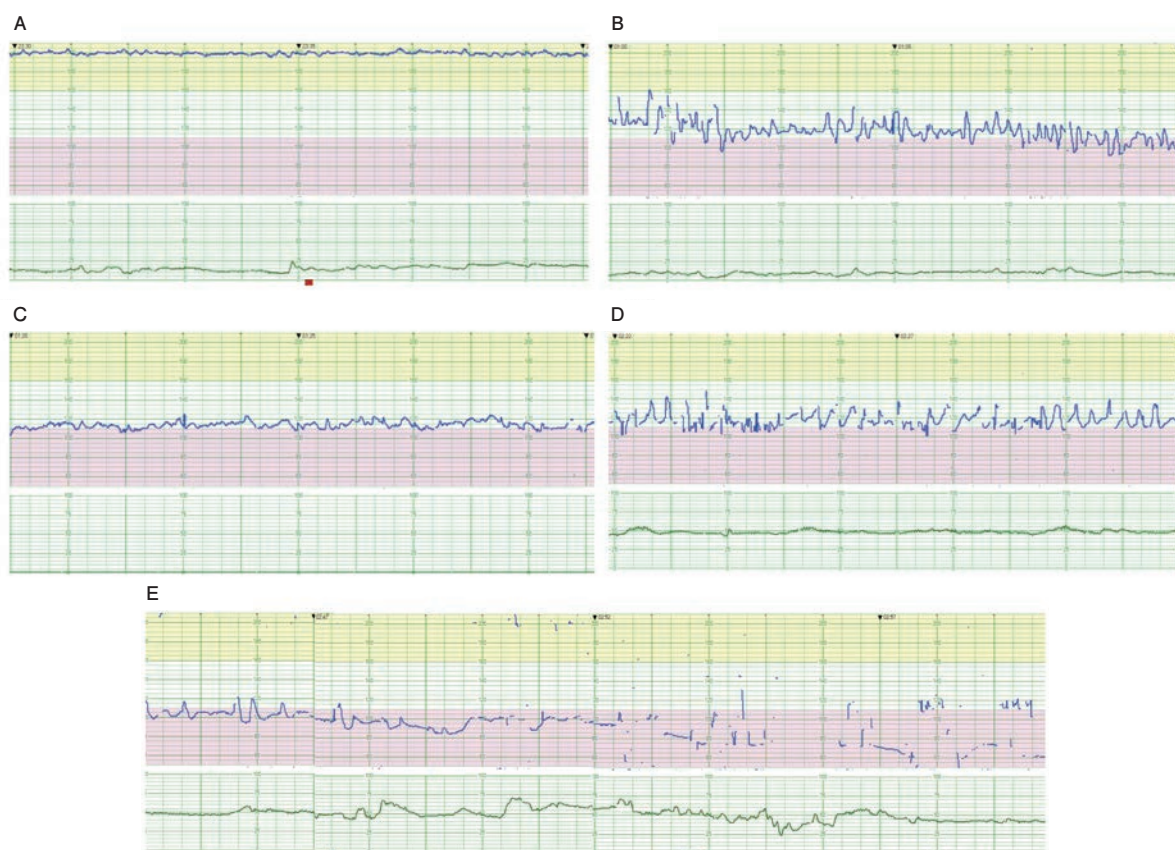


図1

- A：入院時の胎児心拍数陣痛。胎児心拍数の基線は200回/分と頻脈を認めた。
 B：解熱時の胎児心拍数陣痛図。胎児心拍数の基線は110～120回/分まで低下し約30分間胎児心拍数基線細変動が増加している。
 C：図1Bの胎児心拍数基線細変動が増加後の胎児心拍数陣痛図。
 D：図1Cの約1時間後の胎児心拍数陣痛図。胎児心拍数基線細変動が増加している。
 E：図1D約30分の胎児心拍数陣痛図。胎児心拍数基線細変動が減少、胎児徐脈が出現し、胎児心拍が消失した。

種性血管内凝固症候群をきたした。全身麻酔に切り替え、一時的に下行大動脈の用手圧迫と子宮を前後から用手圧迫し出血をコントロールした。出血は徐々に減少し、最終的には輸血及び子宮圧迫縫合を行うことで出血をコントロールし手術終了した。測定可能であった出血量は2980gで、輸血は異型輸血を含むRBC 8単位、FFP 6単位、PC 6単位とフィブリノゲン3gの投与を行った。術後は集中治療室にて集学的な治療を要した。術後2日目に胎盤、子宮内腔、胎児の鼻腔及び肛門の培養スワブ検体からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (*methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*) が検出された。これらの検体は、帝王切開の開始直前まで抗生剤は使用していないため、抗生剤不使用下での検体である。抗生剤は術後2日目までセフメタゾールナトリウム1gを1日2回、その後薬剤感受性試験結果に基づき、術後2日目から6日目までタゾバクタム/ピペラシリン3gを1日2回に変更し、7日目から11日目までレボフロキサシン500mgを1日1回経口投与した。術後2日目において、白血球数は15,100/ μ L、CRP値は33.0g/dL、術後3日目まで38度台の発熱を認めたがその後は全身状態及び血液検査での炎症反応も改善傾向となり術後10日目に退院となった。

胎盤の病理学的検査では、羊膜に高度の好中球浸潤を認め、羊膜は胎盤実質から剥離していた。また、好中球浸潤は一部胎盤絨毛間腔や臍帯根部の血管壁にも全層性に認められたことから絨毛膜羊膜炎stage III (Blanc and Nakayama分類)、臍帯炎と診断した (図2 A, 2 B)。細菌培養検査では先述した胎盤、子宮内、児の鼻腔及び

肛門内に加え術後3日目に抜去した腹腔ドレーン先端から *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* が検出された。一方で、術後2日目に採取した母体の血液及び術後3日目に採取した腔分泌物からは検出されなかった。さらに、グラム染色により胎盤の絨毛間腔に黄色ブドウ球菌のコロニーを認めた (図2 C)。児は3145gの男児で明らかな外表奇形はなく、ブドウ球菌性鱗屑性皮膚症候群を示唆する皮膚所見も認めなかった。絨毛染色体検査の結果は正常核型であった。

考 案

黄色ブドウ球菌は、皮膚、消化管内などに常在するグラム陽性球菌で、通常は無害であるが、皮膚の切創などに伴う皮膚軟部組織感染症から肺炎、腹膜炎、敗血症などに波及し様々な重症感染症の原因となりうる。また、エンテロトキシンなどの毒素を産生するため、エンテロトキシンが産生された食品を喫食すると、約3時間後に激しい嘔気・嘔吐、痙攣性腹痛、下痢を伴う急激な急性胃腸炎症状を発する⁵⁾。しかし、黄色ブドウ球菌が原因菌となる絨毛膜羊膜炎は非常に稀である⁶⁾。絨毛膜羊膜炎は多くの場合、腔内細菌が上行性に感染することによって引き起こされ、分娩時には破水を契機に起こることが多い。一方、上行性感染以外に経卵管感染や胎盤を介した血行性感染、羊水穿刺または絨毛採取の汚染によっても起こる可能性が指摘されている。黄色ブドウ球菌が原因菌となる絨毛膜羊膜炎は、上行性感染、血行性の経胎盤感染いずれもありうるが、本症例を含めて未破水での発症が多いことが特徴的である⁶⁾。腔分泌物での

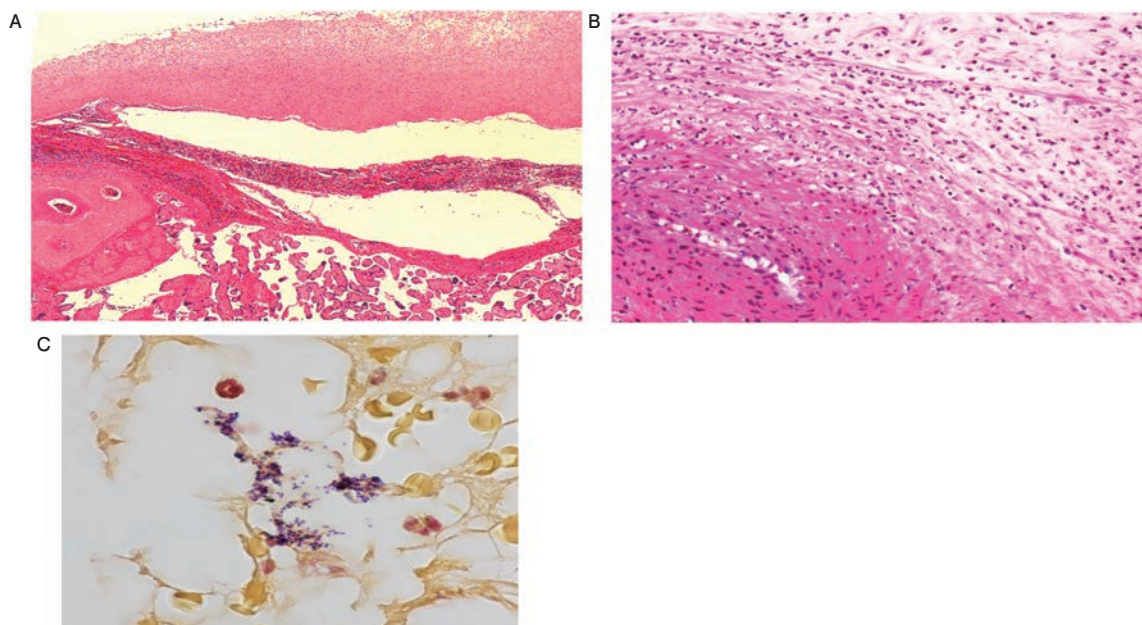


図2

- A : 羊膜に高度の好中球浸潤を認め、羊膜は胎盤実質から剥離していた (HE stain, $\times 40$)
B : 好中球浸潤は胎臍帯根部の血管壁にも全層性に認められた (HE stain, $\times 200$)
C : 胎盤の絨毛間腔に黄色ブドウ球菌のコロニーを認めた (Gram stain, $\times 1000$)

表1 黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎の特徴（症例1-8は文献6）より引用・抜粋）

症例	年齢	経妊	妊娠週数	原因菌	破水	新生児の経過	母体の特記所見
1	25	G5P2	30	MSSA	無	新生児死亡（day7）	妊娠13週で子宮頸管縫縮術
2	39	G2P1	25	MRSA	無	生存（壊死性腸炎）	
3	24	G2P1	38	MSSA	無	子宮内胎児死亡	Bacterial vaginosis by E. faecalis
4	30	G1P0	36	MRSA	不明	子宮内胎児死亡	妊娠34週で破水疑い
5	不詳	P0	40	MSSA	無	生存	反復する膀胱炎
6	19	G1P0	37	MRSA	無	生存	妊娠30週でバルトリン腺腫瘍
7	31	G1P0	23	MRSA	有	新生児死亡（day16）	妊娠21週 頸管無力症
8	22	G2P0	30	MSSA	無	生存（重症新生児仮死）	38週で外陰炎
本症例	41	G2P1	38	MSSA	無	子宮内胎児死亡	

MRSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*MSSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

黄色ブドウ球菌の保菌率は15%でGBSとの関連を示唆する報告もあるが⁴⁾、本症例では妊娠35週での膣分泌物培養でGBS陰性でグラム陽性球菌は認めず、膣分泌物からは黄色ブドウ球菌は検出されなかった。一方、母体血液培養からも検出されなかった。ただし、膣分泌物と母体血液培養の採取時期は抗生剤投与後であるため正確な評価は困難で、明らかな感染経路は不明であった。

本症例は急性の経過をたどり、来院から3時間で子宮内胎児死亡となった。黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎の臨床経過は、メチシリン感受性の有無によらず、急速な疾患の進行と予後不良であることが特徴的で、8例をまとめた報告と本症例を合わせ表1にまとめた。3例が子宮内胎児死亡、2例が新生児死亡、その他も重症新生児仮死や壊死性腸炎など予後不良である。一般的に絨毛膜羊膜炎を疑った場合、産婦人科診療ガイドライン産科編2020⁷⁾では、胎内感染のリスクを考慮して24時間以内の児の娩出を推奨している。しかし、本症例のような黄色ブドウ球菌感染症では、母体に臨床的絨毛膜羊膜炎から胎内感染が急激に進行することが考えられるため注意が必要である。その他胎児機能不全が急速に進行する絨毛膜羊膜炎の原因としては、リステリア感染症の報告もある⁸⁾。本症例は来院時に、38度以上の発熱に加えて母体の頻脈を認めLenckiの臨床絨毛膜羊膜炎の診断基準⁹⁾は満たしていたものの、子宮の圧痛や白血球増多、膣分泌物の悪臭はなく未破水であった。水様便があったことから胃腸炎などによる症状と考え、補液と解熱鎮痛剤による症状緩和を図りつつ検査を進めた。一度は基線細変動が正常に回復したと思われたが、その後急速に胎児徐脈、次いで児心拍消失に至った。胎児心拍基線細変動の増加に関して、チェックマークパターンと呼

ばれる基線細変動の増加の波形がある¹⁰⁾。低酸素ストレスに対して胎児のあえぎ呼吸様の呼吸運動を反映する波形である。呼吸運動による肺への急速な羊水の流入や流出が圧受容器を刺激すると推察され、心電図のQRS波形のごとく鋭く上下に変動することが特徴で、本症例でも確認できる（図1B, 1D）。チェックマークパターンが出現した際には胎児は極めて重篤な低酸素状態にある可能性を想起しなければならない。

絨毛膜羊膜炎から子宮内胎児死亡に至る機序としては、卵膜への感染によりIL-1 β 、IL-2、IL-6、GM-CSF、TNF- α 、IFN- γ などの炎症性サイトカインが誘導され⁴⁾、胎児に波及し、胎児炎症反応症候群（FIRS）となり、多臓器不全や胎児死亡が引き起こされと考えられている³⁾。本症例では臍帯血及び児の血液は凝固し採取できず、また病理解剖は未実施であるため、FIRSや敗血症の存在を示唆する所見は確認できていない。しかし、黄色ブドウ球菌が鼻腔内だけでなく、通常は出生後数日は無菌であるはずの児の腸管から検出されたことは、黄色ブドウ球菌が胎児の全身に広く及んでいた可能性を示唆する所見である。興味深いことに、入院時の母体発熱と水様便は子宮内胎児死亡後に消失した。これらの症状は、母体の黄色ブドウ球菌感染症による症状ではなく、胎児死亡による母体胎児循環の停止に伴いサイトカインの循環も停止し、発熱や水様便などの母体の症状が消失した可能性も考えてよいのかもしれない。

本症例は、黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎を発症し、子宮内胎児死亡に至ったと考えられる症例である。未破水、著明な発熱と胎児頻脈、胎児頻脈改善後は、胎児低酸素を示唆するチェックマークパターンが本症例では特徴的であった。黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎

の発症は非常に稀であるが、発症すると本症例のように急速に、深刻な状況となる可能性があることを念頭に置く必要がある。

5 (複雑な基線細変動)/. [2022.06.20]

文 献

- 1) Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 795-808.
- 2) Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol 2010; 37: 339-354.
- 3) Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. Semin Fetal Neonatal Med 2020; 25: 101146.
- 4) Doster RS, Kirk LA, Tetz LM, Rogers LM, Aronoff DM, Gaddy JA. Staphylococcus aureus infection of human gestational membranes induces bacterial biofilm formation and host production of cytokines. J Infect Dis 2017; 215: 653-657.
- 5) 甲斐明美, 五十嵐英夫. ブドウ球菌食中毒とは. 国立感染症研究所. 1998, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/511-aureus.html>. [2022.08.20]
- 6) Sorano S, Goto M, Matsuoka S, Tohyama A, Yamamoto H, Nakamura S, Fukami T, Matsuoka R, Tsujioka G, Eguchi F. Chorioamnionitis caused by Staphylococcus aureus with intact membranes in a term pregnancy: A case of maternal and fetal septic shock. J Infect Chemother 2016; 22: 261-264.
- 7) 公益社団法人日本産科婦人科学会編. 産婦人科診療ガイドラインー産科編2020. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局, 2020. 142-143.
- 8) 井ノ又裕介, 藤原ありさ, 片山由大, 村上真友, 青山瑠子, 魚住友信, 中野章子, 北村知恵子, 竹内正久, 小窪啓之, 松本直子, 高島健, 尼田覚. 胎児機能不全を契機に判明したListeria monocytogenesによる胎内感染の1例. 福岡産科婦人科学会雑誌 2019; 42: 12-17.
- 9) Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1345-1351.
- 10) 中井章人. 産婦人科ゼミナール. 中井教授のCTGマイスター. 公益社団法人日本産婦人科医会. 2019, <https://www.jaog.or.jp/lecture/29-ジャンプアップ>

【連絡先】

小西 晴久
市立三次中央病院産婦人科
〒728-8502 三次市東酒屋町 10531
電話: 0824-65-0101 FAX: 0824-65-0150
E-mail: haru.konishi@gmail.com

当科におけるマイクロサテライト不安定性検査とペムブロリズマブ投与の現況

長谷井稜子・松岡 敬典・入江 恭平・岡本 和浩
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

Survey of microsatellite instability testing and pembrolizumab

Ryoko Hasei・Hirofumi Matsuoka・Kyohei Irie・Kazuhiro Okamoto
Naoyuki Ida・Chikako Ogawa・Keiichiro Nakamura・Hisashi Masuyama

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

2018年12月、高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high; MSI-H) を有する固形癌に対して免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブが保険収載された。MSI-H症例は全固形癌の中で子宮体癌に最も多いと報告されている。そこで当科におけるMSI検査やペムブロリズマブ投与の現状、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events; irAE) の発症について調査した。対象は、2018から2021年に化学療法後に増悪し、MSI検査を実施した婦人科癌患者とし、当院の倫理委員会の承認を得ておこなった。MSI検査提出数は65例であり、内訳は卵巣癌24例 (36.9%)、子宮体癌21例 (32.3%)、子宮頸癌18例 (27.7%)、外陰癌1例 (1.5%)、子宮癌肉腫1例 (1.5%) であった。陽性例は7例 (10.8%) であり、内訳は子宮体癌6/21例 (28.6%)、卵巣癌1/24例 (4.2%) であった。陽性7例中6例でペムブロリズマブが投与され、奏功は4/6例 (66.7%)、progression free survivalの中央値は24.5ヶ月 (3-37) であった。ペムブロリズマブ投与サイクル数の中央値は26サイクル (3-52) であった。投与継続中は3例、一時中止・再開は1例、中止は2例であった。3/6例でirAEを発症し、Grade2が1例 (甲状腺機能亢進症)、Grade3が2例 (自己免疫性髄膜炎、自己免疫性肝炎) であり、Grade3のirAE発症例は2例ともペムブロリズマブ投与を中止した。MSI-H症例は子宮体癌で有意に多く、ペムブロリズマブ使用例では半数以上が奏功している。セカンドライン以降の化学療法の有効性が低い子宮体癌においては特に、ペムブロリズマブは有効な治療となり得るため、コンパニオン診断としてMSI検査を提出することは重要である。投与に際しては臓器非特異的なirAEが起り得るため、院内連携システムの構築が重要である。

In December 2018, pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor (ICI) targeting programmed death receptor-1 (PD-1), was approved for microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors. Endometrial cancer reportedly contains MSI-H more often (10-16%) than other solid tumors; explaining the increasing use of pembrolizumab in gynecologic cancers. However, ICIs is associated with immune-related adverse events (irAEs) that may be severe or fatal. We investigated MSI testing, pembrolizumab administration, and irAE in our hospital. Patients with gynecologic cancers who had progressed after chemotherapy in 2018-2021 and underwent MSI testing were included. We assessed 65 MSI testing, including 24 (36.9%) ovarian cancer, 21 (32.3%) endometrial cancer, 18 (27.7%) cervical cancer, one (1.5%) vulvar cancer, and one (1.5%) uterine carcinosarcoma. Of which, seven (10.8%) were positive (endometrial cancer, six [28.6%]; ovarian cancer, one [4.2%]). Pembrolizumab was administered to six patients. The response rate was 4/6 (66.7%). Progression free survival was 24.5 months (3-37 months). Three patients (50%) developed irAEs, one with Grade 2 (hyperthyroidism) and two with Grade 3 (autoimmune meningoencephalitis and autoimmune hepatitis). Both patients with Grade 3 irAE discontinued pembrolizumab. Although pembrolizumab is very effective in cases of MSI-H, irAEs may occur during administration; therefore, it is important to establish a hospital-based collaborative system for the use of ICIs.

キーワード：高頻度マイクロサテライト不安定性、ペムブロリズマブ、子宮体癌、卵巣癌、免疫関連有害事象
Key words: microsatellite instability-high (MSI-H), pembrolizumab, endometrial cancer, ovarian cancer, immune-related Adverse Events (irAE)

緒 言

2018年12月、高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high; MSI-H) を有する固形癌に対して免疫チェックポイント阻害剤であるペムブ

ロリズマブが保険収載された。本邦において、腫瘍の原発臓器や組織型に関わらず、特定の遺伝子検査の結果により抗腫瘍薬の保険適応が認められたのは、ペムブロリズマブが初めてである。MSI-H症例は全固形癌の中で子宮体癌に最も多い (10-16%) と報告されており¹⁾、婦人

科癌領域においてペムブロリズマブの使用症例の増加が予想される。一方で免疫チェックポイント阻害剤には、従来の殺細胞性抗癌剤とは異なる機序で発生する免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events; irAE) が知られており²⁾、ときに重症化し致死的な場合もあるが、臓器横断的な特徴を有するため、産婦人科医のみでは対応に苦慮する場合がある。

婦人科癌領域におけるMSI検査の実施状況とペムブロリズマブ投与の有効性と安全性を検証するため、2018年以降の当科の現況を報告する。

方 法

2018から2021年に当科で化学療法をおこなった後に増悪し、MSI検査を実施した婦人科癌患者を対象とした。MSI検査提出基準は原則として、初回治療時の病理組織が提出可能な再発婦人科癌において、再発に対する化学療法施行後に増悪を確認した全症例とした。ただし明らかな全身状態不良な症例や、その時点でのPS 2以上の症例は除外とした。また、検査方法についてはMSI検査キット (FALCO) に提出した症例のみを対象とし、がん遺伝子パネル検査によってのみMSI-Hと判明した症例は除外した。評価項目として癌種別のMSI陽性率とMSI陽性例の全生存期間 (overall survival; OS)、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS)、irAEの発症の有無、ペムブロリズマブ投与サイクル数、転帰 (投与継続、休薬、中止) とした。患者背景として年齢、癌種、組織型、進行期、再発部位、ペムブロリズマブ投与

前の化学療法レジメン数を検討した。

本検討は診療録を用いて後方視的におこない、岡山大学倫理委員会の認可を受けて実施した。(研2205-009)

結 果

表1にMSI検査を提出した癌種とそれぞれの陽性率を示す。MSI検査提出数は65例であり、手術摘出組織が48例 (73.8%)、生検組織が17例 (26.2%) であった。内訳は卵巣癌24例 (36.9%)、子宮体癌21例 (32.3%)、子宮頸癌18例 (27.7%)、外陰癌1例 (1.5%)、子宮癌肉腫1例 (1.5%) であった。陽性例は7例 (10.8%) であり、内訳は子宮体癌が6/21例 (28.6%)、卵巣癌が1/24例 (4.2%) となり、子宮体癌でMSI陽性率が高い結果となった。

陽性7例中、投与中の化学療法が奏功している1例を除いた6例でペムブロリズマブが投与された。表2にペムブロリズマブを投与した6例の要約を示す。奏功は4/6例 (66.7%) であり、子宮体癌が3例、卵巣癌が1例であった (症例①, ②, ③, ⑤)。

奏功群と非奏功群を比較し、組織型や進行期に偏りはみとめられなかった。ペムブロリズマブ投与前の化学療法レジメン数の中央値は2レジメンであり、再発子宮体癌の化学療法の選択肢が少ないことが窺えた。ペムブロリズマブ投与サイクル数の中央値は26サイクル (3-52) であった。投与継続中は3例、一時中止・再開は1例、中止は2例である。PFSの中央値 (mPFS) は24.5ヶ月 (3-37) であった。図1にペムブロリズマブを投与した6例の経過を示す。奏功している4例のうち、継続中の3例はいずれも長期投与している。それに対してMSI陰性例では観察期間における死亡転帰は39/58例 (67.2%) と高く、検査施行時点での残された治療選択肢が少ないため、急速に増悪している症例も散見された。

表1 MSI検査を提出した癌種と陽性率

癌種	MSI検査数	MSI陽性	MSI陽性率 (%)
子宮体癌	21	6	28.6
卵巣癌	24	1	4.2
子宮頸癌	18	0	0
外陰癌	1	0	0
子宮癌肉腫	1	0	0
計	65	7	10.8

表2 ペムブロリズマブを投与した6例の要約

症例	年齢	癌種	組織型	進行期	再発部位	ペムブロリズマブ投与前の化学療法レジメン数	ペムブロリズマブ投与サイクル	転帰	irAE	PFS (月)	OS (月)
①	66	子宮体癌	Undifferentiated	IVB	リンパ節 骨盤底	1	52	投与継続 PR	Grade2 甲状腺機能亢進症	37	38
②	58	子宮体癌	Clear cell carcinoma +Serosus carcinoma	III C1	リンパ節	2	49	投与継続 PR	なし	35	36
③	52	子宮体癌	Endometrioid Grade1	II	リンパ節 腹腔内 肝表面	2	5	irAEで中止 PR 縮小維持	Grade3 自己免疫性髄膜炎	32	32
④	47	子宮体癌	Endometrioid Grade1 (Lynch症候群確定)	IA	腔断端	1	27	中止→再開 PD→死亡	なし	12	34
⑤	50	卵巣癌	Clear cell carcinoma	IVB	リンパ節	3	25	継続 PR	なし	17	19
⑥	65	子宮体癌	Endometrioid Grade1	IA	腔断端	3	3	irAEで中止 PD→BSC	Grade3 自己免疫性肝炎	3	10

irAEを発症したのは3/6例(50%)であり、そのうち2例はGrade 3のirAE発症のため投与を中止している。以下にirAEを発症した3例について経過を述べる。

症例1はペムブロリズマブを2サイクル投与後にFT4、FT3の上昇がみとめられ、Grade 2の甲状腺機能亢進症と診断されたが、自然軽快し投与を再開、irAEの発症なく現在までに52サイクルの投与を継続し、無増悪生存を維持している。

症例3は子宮体癌再発に対しセカンドラインの化学療法で増悪後、ペムブロリズマブを投与開始し、4サイクル後のCTで病変の改善を認めた(図2)。5サイクル投与7日後に意識障害が出現し、緊急受診された。見当識が失われており、JCS I-3で直ちに神経内科に連絡した。髄液検査で単核球優位の細胞数、蛋白増加、頭部MRIで両側尾状核、左被殻、両側視床、中脳水道周囲にT2 FLAIR高信号、脳波で前頭部優位のびまん性徐波がみとめられ、Grade 3の自己免疫性髄膜脳炎と診断された。ステロイドパルス療法により意識障害は速やかに軽快し、後遺症は残らなかった(図3)。ペムブロリズマブの投与は中止とし、中止後29ヶ月経過するが、無治療で無増悪生存を維持している。

症例6では、ペムブロリズマブを2サイクル投与後か

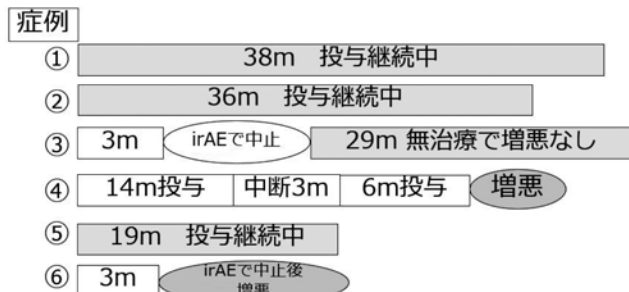


図1 ペムブロリズマブを投与した6例の経過

ら肝機能障害(ALT 275IU/L)をみとめ、Grade 3の自己免疫性肝炎と診断された。ペムブロリズマブの投与は中止した。その後、再度プラチナ製剤を含む化学療法を施行したが2ヶ月後にprogressive diseaseとなり、best supportive careに移行した。

考 案

二本鎖DNAの塩基配列はある一定の割合で複製時にエラーが起こる。細胞自体には恒常性の維持のため、塩基対のエラーを修復するMMR (mismatch repair) 機構が備わっている。MMR機構が低下している状態をdMMR (MMR deficient) と表現する。dMMRの状態では、マイクロサテライトの繰り返し配列にエラーが起こり、ゲノムの不安定を呈する。このように、dMMRによって生じたゲノムの不安定性をマイクロサテライト不安定性 (MSI) といい、MSIが高頻度に認められる状態をMSI-Hという。

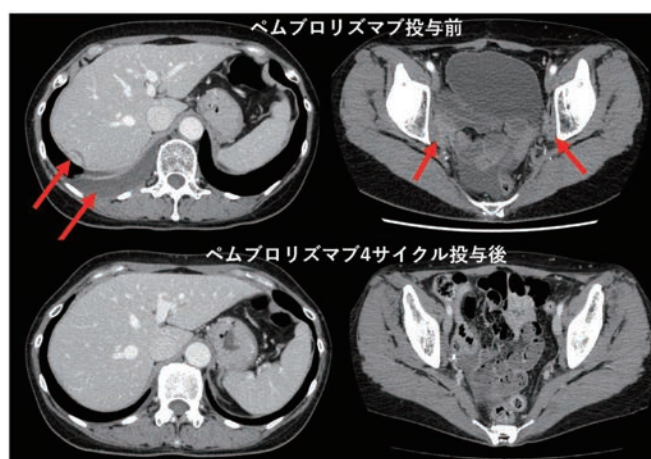


図2 症例3のペムブロリズマブ投与前後のCT比較
ペムブロリズマブを4サイクル投与したところ、肝表の播種や胸水は消失し、骨盤リンパ節の縮小をみとめた。

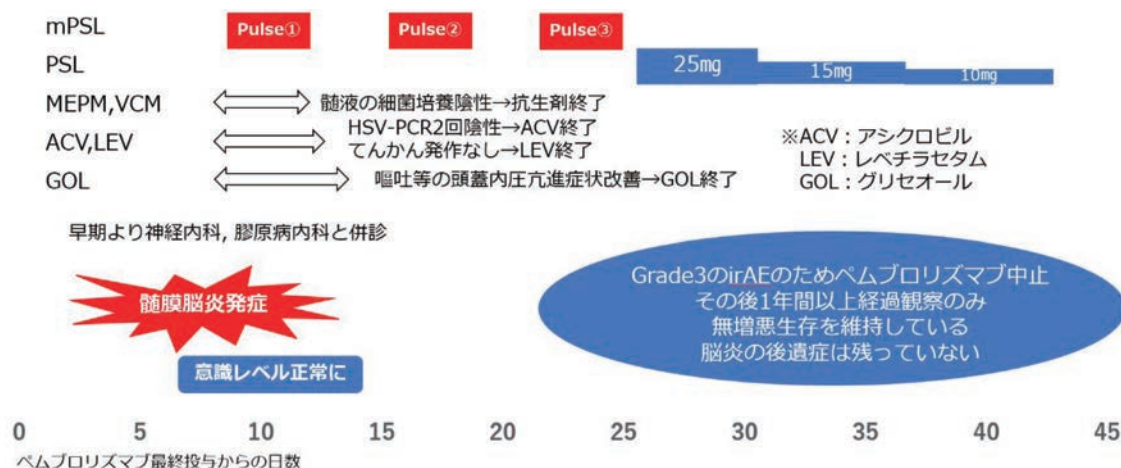


図3 症例3のirAEを発症した後の治療経過

MSI-Hの固形癌では、変異遺伝子がコードする異常タンパク質の発現により、ネオアンチゲンとしてCD8リンパ球などの免疫細胞の標的となりやすく、免疫チェックポイント阻害薬により癌の免疫逃避機構を解除することで、抗腫瘍効果を発揮するとされている¹⁾。ある研究ではCD8が発現している患者の割合は、MSI陽性42人中23人(55%)、MSI陰性107人中30人(28%)とMSI陽性群において有意に高かった($p=0.002$)と報告される。また、PD-1が高発現している割合においても、MSI陽性42人中12人(29%)、MSI陰性107人中8人(7%)とMSI陽性群において有意に高く($p=0.001$)、抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの投与はMSI-Hの固形癌において有用であるといえる³⁾。

癌種別のMSI-H陽性の頻度についての研究では、頻度の高い順に子宮体癌(16.9%)、小腸癌(8.6%)、胃がん(6.7%)、十二指腸癌(5.6%)、大腸癌(3.8%)となり、全固形癌の中で子宮体癌が最も高い結果であった。卵巣癌では2.22%、子宮頸癌では1.81%、子宮肉腫では0.89%であった¹⁾。本検討においても、MSI-H陽性7例中6例が子宮体癌であった。

ペムブロリズマブ適応の根拠となった臨床試験KEYNOTE158では、標準的な化学療法歴のある切除不能な進行あるいは転移性のMSI-H/dMMRを有する、大腸癌以外の固形癌患者合計233名を対象にしており、ペムブロリズマブの奏功率は34.3%(80/233例)、mPFS 4.1ヶ月、OS 23.5ヶ月であった。婦人科癌は子宮体癌49例(21%)、卵巣癌15例(6.4%)が含まれており、子宮体癌における奏効率は57.1%(28/49例)、mPFS 25.7ヶ月、卵巣癌における奏効率は33.3%(5/15例)、mPFS 2.3ヶ月であり、他の癌腫と比較し子宮体癌における奏効率が高い結果となった⁴⁾。本検討ではペムブロリズマブが奏功したのは4例(66.7%)、mPFSは24.5ヶ月であり、現在も3例が投与継続しているため、PFSはさらに延長され则认为する。子宮体癌においては5例中3例(60%)が奏功しており、先に示した研究の結果と一致する。セカンドライン以降の化学療法の有効性が低い子宮体癌においては特に、ペムブロリズマブは有効な治療であることがわかった。また、卵巣癌1例においても奏功を示し現在投与継続中であり、卵巣癌においても有効性が示された。MSI陰性例は選択可能なレジメンも少なく予後不良であり、MSI-H症例においてもペムブロリズマブを投与していなかった場合は同様に不良な予後になることが推測される。奏功が期待できる症例に対してペムブロリズマブを投与するためにも、癌種を問わず積極的にMSI検査を提出すべきと思われる。

免疫チェックポイント分子の阻害により、賦活化された免疫細胞が過剰に自己抗原に対する免疫の活性化を引き起こし、自己免疫疾患様の状態が生じる副作用

のことをirAEという²⁾。irAEの頻度は全Gradeで多い順に肝障害(16.6%)、甲状腺機能障害(14.4%)、間質性肺炎(4.5%)、腸炎(4.4%)、腎障害(2.4%)、infusion reaction(2.4%)であり、Grade 3以上で肝障害(5.1%)、腸炎(3.3%)、間質性肺疾患(1.6%)、腎障害(0.9%)である⁵⁾。今回irAEを発症したのは6例中3例(50%)であり、症例1はGrade 2の甲状腺機能亢進症を発症したが自然軽快し投与継続、症例3はGrade 3の自己免疫性髄膜脳炎、症例6はGrade 3の自己免疫性肝炎を発症し、ステロイドによる治療をおこない、ペムブロリズマブ投与は中止している。irAEの対応については、一部の神経毒性、血液毒性、心毒性を除きGrade 1のirAEでは慎重に副作用のモニタリングをしながら投与継続し、Grade 2では投与中断を考慮しステロイド投与をおこない、Grade 1まで回復すれば投与再開、Grade 3では一般的に投与中止し、高用量のステロイド投与(プレドニゾン1~2 mg/kg/日またはメチルプレドニゾン1~2 mg/kg/日)を開始し、少なくとも4~6週間にわたって漸減、Grade 4では投与は永久的に中止とされている²⁾。再投与に関してはエビデンスが確立していないのが現状であり、再投与をおこなった6123例のうち452例(7.4%)で奏功がみとめられ、452例中130例(28.8%)で初回投与時と同じirAEの再発がみとめられたという報告があり⁶⁾、本検討においても再投与はおこなわなかった。抗PD-1/抗PD-L1抗体における治療奏功と有害事象発生の関係を調べた研究では、奏功群351人中、irAE発症100人(28%)、非奏功群1396人中、irAE発症167人(12%)であり、irAE群はOS(全生存期間)が改善した(HR, 0.53; 95% CI, 0.43 to 0.66)⁷⁾。本検討の症例3はペムブロリズマブを5サイクル投与後に重篤なirAEを発症した例であるが、ペムブロリズマブ中止後も増悪なく長期間経過しており非常に奏功した例である。奏功している症例ほどirAE発症に注意すべきであり、免疫チェックポイントを投与している際は常にirAEの発症に留意し診療をおこなっていく必要がある。

最近の動向としては、婦人科癌領域においてもICIの適応は拡大してきている。2022年に発表されたKEYNOTE-775/309試験ではプラチナ製剤を含む化学療法歴のある進行・再発の子宮体癌患者を対象に、ペムブロリズマブ・レンバチニブ併用と単剤化学療法の比較試験がおこなわれ、有効性、安全性の検討がされた。その結果、MMRのプロファイリングに関わらず、化学療法群と比較してPFS、OSともに有意に延長した⁸⁾。この発表を受けて2022年2月より本邦では、子宮体癌に対してはMSI検査を未施行であっても、ペムブロリズマブ・レンバチニブ併用が使用可能となっている。MSI陽性例に対するペムブロリズマブ単剤投与とペムブロリズマブ・レンバチニブ併用投与の検討については発表されて

いないが、レンパチニブ併用療法における有害事象を考慮すると、実臨床においてMSI陽性例に対してはペムブロリズマブ単剤を選択する可能性もある。そのため、治療効果を予測する観点から、今後もMSI検査の重要性は変わらないものと考えられる。

結 語

MSI-H症例は子宮体癌で有意に多く、ペムブロリズマブ使用例では半数以上が奏効している。セカンドライン以降の化学療法の有効性が低い子宮体癌においては特に、ペムブロリズマブは有効であるといえる。irAEは非特異的に様々な病態を引き起こすため、診療科横断的に診療をおこなう必要がある。

文 献

- 1) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, Nakatani K, Aoki D, Kuwata T, Yoshino T. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci* 2021; 112(3): 1105-1113.
- 2) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768.
- 3) Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Nakamura K, Ishibashi T, Sanuki K, Ono R, Sasamori H, Minamoto T, Iida K, Sultana R, Ishikawa N, Kyo S. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget* 2017; 9(5): 5652-5664.
- 4) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Gori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(1): 1-10.
- 5) キイトルーダ適正使用ガイドp.6 MSD株式会社.
- 6) Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, Fedrizzi S, Chrétien B, Da-Silva A, Plane AF, Legallois D, Milliez PU, Lelong-Boulouard V, Alexandre J. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6(6): 865-871.
- 7) Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, Ning YM, Singh H, Suzman D, Xu J, Goldberg KB, Sridhara R, Ibrahim A, Theoret M, Beaver JA, Pazdur R. Analysis of the association between adverse events and outcome in patients receiving a programmed death protein 1 or programmed death ligand 1 antibody. *J Clin Oncol* 2019; 37(30): 2730-2737.
- 8) Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, Guerra EM, Sanli UA, McCormack MM, Smith AD, Keefe S, Bird S, Dutta L, Orlowski RJ, Lorusso D. Study 309-KEYNOTE-775 investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(5): 437-448.

【連絡先】

長谷井稜子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5-1

電話：086-223-7151 FAX：086-235-6761

E-mail：ryokohasei@gmail.com

当院における遺伝性乳癌卵巣癌に対する腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術の成績

松浦 拓也¹⁾・泉谷 知明¹⁾・樋口やよい¹⁾・山本 槇平¹⁾・氏原 悠介¹⁾
牛若 昂志¹⁾・谷口 佳代¹⁾・田代 真理²⁾・杉本 健樹²⁾・前田 長正¹⁾

1) 高知大学医学部 産科婦人科

2) 高知大学医学部附属病院 臨床遺伝診療部

Outcomes of laparoscopic risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancer

Takuya Matsuura¹⁾・Chiaki Izumiya¹⁾・Yayoi Higuchi¹⁾・Shinpei Yamamoto¹⁾・Yusuke Ujihara¹⁾
Takashi Ushiwaka¹⁾・Kayo Taniguchi¹⁾・Mari Tashiro²⁾・Takeki Sugimoto²⁾・Nagamasa Maeda¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School Hospital

2) Department of Clinical Genetics, Kochi Medical School Hospital

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary breast and ovarian cancer; HBOC) は、*BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する乳癌・卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群である。卵巣癌において確立したサーベイランス方法はなく、最も有効とされるのがリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy; RRSO) である。当院では、2017年に倫理審査委員会の承認を得て腹腔鏡手術によるRRSOを導入し、2020年4月の乳癌既発症例での保険収載後、当院でも保険診療でのRRSOを開始した。RRSOは予防手術であり、安全に実施することが前提であり、当院でのRRSOの安全性を評価する目的で、腹腔鏡下RRSOの手術成績について後方視的に検討した。対象は、2017年1月から2022年5月の間に当科を受診した*BRCA1/2* 病的バリエーション保持者のうちRRSOを希望した33例とした。33例中6例で、術前に実施したPET-CT検査ならびに血清CA125検査の結果によりRRSOが中止となった。27例でRRSOを実施し、年齢中央値は*BRCA1*、*BRCA2*ともに49歳であった。RRSO単独は11例で、半数以上で子宮全摘 (TLH) や対側リスク低減乳房切除術 (CRRM)、乳癌根治術等を併施したが、全例腹腔鏡手術で完遂していた。RRSOの出血量は全例で少量であり、手術時間は同時期に当院で行った良性付属器腫瘍に対する腹腔鏡下両側付属器切除と同等であった。乳癌根治術を併施した2例に術後合併症を認めたが、RRSOに起因したものではなく、RRSOは安全に実施されていた。RRSOに関して、安全性以外に、術前の画像検査の適否、推奨年齢でのRRSO実施、RRSO後の原発性腹膜癌サーベイランス方法など複数の課題があり、今後も継続的な検討が必要である。

Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) is a susceptibility to breast and ovarian cancers caused by a germline pathogenic variant in *BRCA1/2*. There is no established surveillance method for ovarian cancer, and risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) is considered the most effective treatment. To evaluate the safety of laparoscopic RRSO at Kochi Medical School Hospital, we retrospectively assessed the surgical outcomes of laparoscopic RRSO. Our subjects included 33 women with *BRCA1/2* pathogenic variants who visited our department between January 2017 and May 2022 and requested RRSO. Out of the 33 cases, 6 were cancelled due to abnormal PET-CT or serum CA125 findings, and 27 cases received laparoscopic RRSO, 11 of which underwent RRSO alone and 16 underwent RRSO and other procedures such as total laparoscopic hysterectomy (TLH), contralateral risk-reducing mastectomy (CRRM), or surgery for breast cancer. RRSO and laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy were performed for benign adnexal tumors. Two patients who underwent surgery for breast cancer had postoperative complications that were not caused by RRSO. This study indicated that laparoscopic RRSO is safe. However, it is necessary to continue investigating other RRSO problems.

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌, リスク低減卵管卵巣摘出術, *BRCA1/2*, 腹腔鏡手術

Key words: HBOC, RRSO, *BRCA1/2*, laparoscopic surgery

緒 言

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary breast and ovarian cancer; HBOC) は、*BRCA1* と *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群である。常染色

体顕性遺伝形式を示し、わが国の卵巣癌患者の11.8%に *BRCA1/2* 病的バリエーションを認めるとされる¹⁾。また、*BRCA1/2* 病的バリエーション保持者の70歳までの卵巣癌の累積罹患リスクは*BRCA1*で40%、*BRCA2*で18%であり²⁾、組織型では高異型度漿液性癌が81%を占め、Ⅲ-Ⅳ期の進行癌が8割を占める³⁾。HBOCでは癌の早期発

見・早期治療を目的としたサーベイランスが重要であるが、現在のところ卵巣癌において確立したサーベイランス方法はなく、HBOCにおける卵巣癌への対策として最も有効とされるのがリスク低減卵管卵巣摘出術（Risk reducing salpingo-oophorectomy; RRSO）である。さらにRRSOは、卵巣癌・卵管癌の発症リスクを下げるだけでなく、乳癌発症リスクの低減や全生存期間の延長にも寄与する⁴⁾。

当院では、2017年に倫理審査委員会の承認を得て腹腔鏡手術によるRRSOを導入したが、自費診療のため2017年から2019年に実施したのは2例のみであった。2020年4月に乳癌既発症のBRCA1/2病的バリエーション保持者に対するRRSOが保険収載され、当院でも保険診療によるRRSOを開始したところ、急速にRRSOを希望する症例が増加した。RRSOは予防手術であり、安全に実施することが前提となることから、当院でのRRSOの安全性を評価する目的で、当院で腹腔鏡下RRSOを施行した症例について検討した。さらに、症例が増加するなかで気付いた課題についても考察を加えた。

方 法

対象は、2017年1月から2022年5月の間に当科を受診したBRCA1/2病的バリエーション保持者のうちRRSOを希望した33例で、RRSO実施前の検査、患者背景、術式、手術成績、摘出標本の病理診断、術後の原発性腹膜癌のサーベイランスについて、後方視的に検討した。

当院ではHBOCの診断後、RRSOを希望し当科を受診した際には、必ず臨床遺伝専門医資格をもった産婦人科医が改めて、遺伝カウンセリングを行っている。その後、RRSOの可否について、まずは臨床遺伝診療部でカンファレンスを行い、その後、産婦人科カンファレンスで検討を行っている。当院でのRRSO実施時の要点として、RRSO実施前には、経膈超音波検査、血清CA125検査、子宮・卵巣MRI検査に加えて、乳癌既発症者ではPET-CT検査を行った。MRI検査、PET-CT検査は症例の状況に応じて自費もしくは保険で実施した。手術の方法としては原則腹腔鏡手術で、産婦人科内視鏡技

術認定医が術者もしくは第一助手を行い、NCCNガイドライン⁵⁾、日本婦人科腫瘍学会の「産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての考え方」⁶⁾、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）の遺伝性乳癌卵巣癌診療ガイドライン⁷⁾で推奨されている方法に準じて行った。ポート配置はダイヤモンド法とし、マニピュレーターの装着は閉経の有無や子宮のサイズに応じて決定した。摘出した卵管・卵巣の病理組織学診断に関しては、sectioning and extensively the fimbriated end (SEE-FIM) プロトコル⁸⁾に準じて標本を作成し評価した。なお、統計学的検討はt検定を用いた。

結 果

対象とした33例のうち、RRSO実施前の検査の結果により6例がRRSO中止となった。中止理由としては、PET-CT検査異常所見が4例、血清CA125高値が2例であった（表1）。PET-CT検査で中止となった4例の内訳は、乳癌の転移発見が3例（肝転移2例、骨転移1例）、偶発的な肺癌発見が1例であった。肝転移の2例はいずれもtriple negative (TN) 乳癌で、転移発見後に化学療法を実施したが奏功せず、発見1年以内に原癌死となった。骨転移の1例は化学療法中であり、当院で卵巣癌サーベイランスを行っている。また肺癌が発見された1例は、直ちに当院呼吸器外科で手術を受け、初期癌であったため手術のみで治療は終了となり、今後RRSOを実施予定である。血清CA125高値（症例①：67歳、81.2U/mL、症例②：61歳、68.9U/mL）であったのは2例で、症例①は乳癌治療後にRRSO希望で受診した際の検査でCA125高値が判明した。症例②はRRSO決定までに5年を要し、その間は3か月毎にサーベイランスを実施していたが、RRSO希望後の検診時にCA125高値が判明した⁹⁾。試験開腹もしくは審査腹腔鏡の結果、症例①は卵巣癌ⅢC期、症例②は卵管癌ⅢB期と診断され、当科で加療した。

以上の結果、RRSOを実施したのは33例中27例であった。患者背景（表2）として、年齢の中央値は49歳

表1 RRSO前検査によりRRSOを中止した症例

	例数	転帰
PET-CT検査		
乳癌肝転移	2	2例ともに、発見後1年以内に原癌死
乳癌骨転移	1	発見後1年経過。現在も化学療法中
肺がん	1	偶発的に肺癌を発見。肺癌手術を実施。肺癌は初期癌であり、現在RRSO計画中
血清CA125高値	2	1例：卵巣癌ⅢC期、1例：卵管癌ⅢB期 いずれも、当科で加療

(41–68歳)で、閉経前が6例、未産が7例であった。*BRCA1*病的バリエーション保持者は10例、*BRCA2*は17例で、年齢の中央値は*BRCA1* 49歳(41–68歳)、*BRCA2* 49歳(42–64歳)と同じだった。血清CA125値の中央値は9.2U/mLで、全例基準値以下であった。乳癌未発症例は1例のみであり、既発症例26例のうち、乳癌根治術実施時にRRSOを併施したものは3例であった。乳癌の進行期は、ほとんどが0期–Ⅱ期で、Ⅲ期以上は1例のみであった。自費手術は2例で、1例は未発症例で、もう1例はRRSO保険収載前に実施した症例であった。

施行した術式は、RRSO単独が11例、全腹腔鏡下子宮全摘術(total laparoscopic hysterectomy; TLH)併施が7例、TLHと対側リスク低減乳房切除術(contralateral risk reducing mastectomy; CRRM)併施が2例、CRRM併施3例、乳癌根治術併施2例、乳癌根治術とティッシュ・エキスパンダー(tissue expander; TE)挿入併施1例、さらにTE抜去・インプラント挿入時とRRSO・TLHを併施したのが1例と、半数以上が併施手術を行っていた(表3)。TLH併施に関しては子宮筋腫

の有無など、症例に応じて自費もしくは保険で行った。出血量は、いずれの術式においても少量であった。手術時間は、RRSO単独で148分(102–202分)で、当科での良性付属器腫瘍に対する腹腔鏡下両側付属器摘出術(2021年施行例の手術時間:103分)と比べやや長くみえるが、有意差はなかった。併施例において手術全体に要した時間は、TLH併施で295分(213–469分)、乳癌外科・形成外科との共同手術を行った9例で306分(165–473分)であり、このうちRRSOに要した時間は、TLH併施で135分(73–199分)、他科との共同手術で115分(82–140分)と、RRSO単独との差は認めなかった。術中合併症は認めなかったが、術後合併症を乳癌根治術併施例2例に認めた。術後肺炎が1例、術後にTE挿入部位で再出血した1例では、止血のための再手術が行われた。入院期間の中央値はRRSO単独で8日(5–8日)、他手術併施例で10日(7–21日)であり、当院のクリニカル・パスから逸脱したものは術後合併症を生じた2例のみであった。

腹水ならびに腹腔洗浄細胞診の結果は、全例陰性で

表2 RRSO実施症例の背景 (n=27)

年齢	中央値 49歳 (41–68歳)
有経 / 閉経	6例 / 21例
未産 / 経産	7例 / 20例
病的バリエーション: <i>BRCA1</i> / <i>BRCA2</i>	10例 / 17例
術前CA125値 (<35U/mL)	中央値 9.2U/mL (4.9–22.1U/mL)
乳癌 未発症 / 既発症	1例 / 26例
乳癌進行期 0 / I / II / III / IV	2例 / 10例 / 11例 / 1例 / 0例
タモキシフェン使用歴 有り / 無し	9例 / 18例
自費 / 保険	2例 / 25例

表3 RRSOの手術成績

術式	例数	出血量 中央値 (ml)	手術時間、 全体	中央値 (分) RRSOのみ	入院日数 中央値 (日)	術後合併症
RRSO単独	11	5	148	–	7	
+子宮摘出 (TLH)	7	56	317	135*	9	
+TLH, CRRM	2	5	334		9	
+CRRM	3	17	222	115	10	
+乳癌根治手術	2	5	294		16	肺炎 1例
+乳癌根治手術, TE挿入	1	20	318		15	出血(乳房) 1例
+TLH, TE抜去 インプラント挿入	1	5	473		7	

TLH: total laparoscopic hysterectomy, CRRM: contralateral risk reducing mastectomy, TE: tissue expander

*: 気腹開始から摘出した卵管・卵巣を体外に回収するまでの時間

表4 RRSO後の評価

腹水・腹腔洗浄細胞診	陰性 27例 / 陽性 0例
卵管・卵巣病理診断	
悪性所見なし	27例
STIC	0例
潜在癌	0例
原発性腹膜癌サーベイランス実施例	27例
サーベイランス期間	中央値12ヵ月（1-33ヵ月）
原発性腹膜癌発生	0例

STIC: serous tubal intraepithelial carcinoma

あり、摘出した卵管・卵巣の病理組織診断で、漿液性卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma; STIC）および潜在癌を認めた症例はなかった。

当院ではRRSO実施後、原発性腹膜癌サーベイランスとして6ヵ月毎の経膈超音波検査とCA125測定を施行している。全例でサーベイランスを実施しており、2022年5月の時点で脱落例はなく、観察期間は中央値12ヵ月（1-33ヵ月）である。原発性腹膜癌を発症した症例は認めていないが、1例で血清CA125値の上昇を認めPET-CT検査を行ったところ臍癌が発見された。

考 案

RRSOは、BRCA1/2病的バリエーション保持者における卵巣癌発症予防として最も有効な手段とされるが、予防手術である以上、安全に実施することが前提となる。乳癌既発症のBRCA1/2病的バリエーション保持者に対するRRSOが保険収載されて以降、当院でもRRSOを希望する症例が増加した。RRSOの安全性については、全例腹腔鏡手術で完遂し、手術時間は良性付属器腫瘍に対する両側付属器摘出術と同等、出血量は少量で、RRSOに起因する術後合併症は認めなかったことから、安全に実施可能だったと判断した。ただ、RRSOの一部保険収載により併施手術が増えており、各々の手術リスクは高くはないものの、併施により手術時間がながくなるため、周術期合併症リスクが高まる懸念がある。実際、術後肺炎を1例に認めており、今後併施手術の許容範囲について検討が必要と考えた。

さらに、症例を重ねることでいくつか気付いた課題がある。1つめは、RRSO実施前のPET-CT検査である。RRSOは予防手術であり長期予後が見込める症例に行うべきと考え、乳癌既発症例に対するRRSOが保険収載されたこともあり、乳癌の転移・再発の有無を確認する目的でRRSO前にPET-CT検査を実施した。その結果、PET-CT検査を実施した24例中3例に乳癌の転移を認め、肝転移の2例はともにトリプルネガティブタイプ（TN）のⅡ期とⅢ期の症例で、骨転移の1例は

Luminal HER2タイプ、Ⅱ期であった。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン¹⁰⁾では、再発リスクの低いⅠ・Ⅱ期乳癌術後における定期的な全身画像検査は、早期発見につながるが、5年および10年生存割合の改善には寄与せず、推奨されていない。また、同ガイドラインでは、乳癌初期治療後のPET-CT検査は、乳癌再発の検出において、マンモグラフィ、CT、骨シンチグラフィなど従来の画像検査（conventional imaging; CI）に比べ感度・特異度は高いが、報告ごとのばらつきがあり、PET-CT検査がCIに取って代わるものではないとしている。今回の検討ではPET-CT検査を実施した12.5%に乳癌転移を認めたことから、決して有用が低いとは言えないが、癌の易罹患性症候群であるHBOCにおける被爆リスクやPET-CT検査費用面から、PET-CT検査をRRSO予定症例全例に行うことは控えたほうがよいと思われ、PET-CT検査については症例ごとに乳癌専門医と検討することが望ましいと考える。

2つめの課題は、RRSOの施行年齢についてである。NCCNガイドライン¹¹⁾では、BRCA1/2病的バリエーション保持者において35-40歳で最後の出産が終了次第施行することが推奨されているが、BRCA2病的バリエーション保持者ではBRCA1病的バリエーション保持者より卵巣癌発症が8-10年遅いことからRRSO施行を40-45歳まで引き上げることが妥当としている。当院でのRRSO施行年齢の中央値は、BRCA1、BRCA2ともに49歳で、全例が40歳以上であった。RRSOが推奨年齢で実施できていない理由としては、HBOC診断目的のBRCA1/2遺伝学的検査の保険適用が卵巣癌もしくは一部の乳癌既発症例に限られており、遺伝学的検査が20-30代であまり行われていないこと、RRSOの保険適用が乳癌既発症例のみのためRRSO実施時期がほとんどの症例で乳癌の診断・治療後となること、また閉経前でのRRSO施行後の卵巣ホルモン欠落症状に対する懸念などが考えられた。当院のRRSO実施症例は推奨年齢を超えているが、現在のところSTICや潜在癌は認めていない。しかし、RRSO前の血清CA125高値から卵巣癌・卵管癌と診断された症例が

2例あり、いずれも60代でⅢ期以上の進行癌であったことから、推奨年齢でのRRSO実施の意義を改めて認識した。RRSOを推奨年齢で実施するには、血縁者におけるBRCA遺伝学的検査や未発症者に対するRRSO実施を進めていく必要があり、乳癌既発症だけでなく、未発症者への保険適用拡大が望まれる。

3つめの課題は、RRSO実施後の原発性腹膜癌サーベイランスについてである。BRCA1/2病的バリエント保持者におけるRRSO後の腹膜癌発症の頻度は、4.9%と報告されている¹²⁾。RRSO後に原発性腹膜癌を発症した36例の検討では、RRSO実施から原発性腹膜癌発症までの期間の中央値は54.5か月（11–292か月）であり、86.1%がBRCA1病的バリエント保持者であった¹³⁾。原発性腹膜癌発症リスクとして、STICや推奨年齢より高齢でのRRSO施行が挙げられている^{13), 14)}。原発性腹膜癌サーベイランスの具体的な方法についてはエビデンスが乏しく、各種ガイドラインでも示されていないが、当院ではRRSO実施後の原発性腹膜癌サーベイランスとして、6か月ごとの経膈超音波検査とCA125測定を行っている。今後さらに症例を重ね、サーベイランスの方法および間隔について検討する必要があると考える。

当院において、少数ながらRRSOは概ね安全に実施されていた。ただし、RRSOに関しては、安全性以外に、術前の画像検査の適否、推奨年齢でのRRSO実施、RRSO後の原発性腹膜癌サーベイランス方法など複数の課題があり、今後も継続的な検討が必要である。

文 献

- 1) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D. Prevalance of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 112258–112267.
- 2) Sining C, Giovanni P. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 (11): 1329–1333.
- 3) Sekine M, Nagata H, Tsuji S, Hirai Y, Fujimoto S, Hatae M, Kobayashi I, Fujii T, Nagata I, Ushijima K, Obata K, Suzuki M, Yoshinaga M, Umesaki N, Satoh S, Enomoto T, Motoyama S, Tanaka K. Localization of a novel susceptibility gene for familial ovarian cancer to chromosome 3p22–p25. *Hum Mol Genet* 2001; 10(13): 1421–1429.
- 4) George UE, Ahizechukwu CE, Ifeanyichukwu UE, Joseph II, Emmanuel OU, Onyinye OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRAC1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8): CD012464.
- 5) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN guidelines Version 1. 2022. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf>. [2022.08.01]
- 6) 日本婦人科腫瘍学会. 産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群の保険診療についての考え方. 日本婦人科腫瘍学会. 2021, <https://jsgo.or.jp/opinion/05.html>. [2022.08.01]
- 7) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC). 遺伝性乳癌卵巣癌症候群ガイドライン 2021年版. 東京: 金原出版, 2021.
- 8) Christopher PC, Ronny D, Alexander M, Tan AI, Michael M, David WK, Yonghee L. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19 (1): 3–95.
- 9) 松浦拓也, 泉谷知明, 黒川早紀, 山本慎平, 松島幸生, 山田るりこ, 前田長正. 遺伝性乳がん卵巣癌症候群 (HBOC) に対する卵巣癌サーベイランス中に発見された進行卵管癌の一例. *現代産婦人科* 2018; 67(1): 115–120.
- 10) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2018年版. 東京: 金原出版, 2018.
- 11) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN guidelines Version 2. 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. [2022.08.01]
- 12) Laura C, Elisabetta DM, Angela T, Isabella M, Veronica M, Giannina C, Anjeza X, Giovanni G, Angelo C, Massimo F. Evaluation of transvaginal ultrasound plus CA-125 measurement and prophylactic salpingo-oophorectomy in women at different risk levels of ovarian cancer: The Modena Study Group Cohort Study. *Oncology* 2017; 93(6): 377–386.
- 13) Marline GH, Jurgen MJP, Johan B, Murray JC, Timothy RR, Maian JM, Mark HG, Brigitte FMS, Marc B, Leon FAGM, Nicoline H, Joanne AH. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation 2 carriers. *Cancer* 2018; 124(5): 952–959.
- 14) Miranda PS, Majke HDB, Johan B, Julia AH, Joep B, Christine G, Han TC, Karen HL, Heleen JB, Lucas M, Katja NG, Marielle NH, Mateja K, Vilius R, Barbara MN, Elizabeth MS, Marian JEM, Leon FAGM, Nicoline H, Rosella PMGH, Joanna I,

Joanne AH. Risk of peritoneal carcinomatosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy: A systematic review and individual patient 10 data meta-analysis. J Clin Oncol 2022; 40(17): 1879-1891.

【連絡先】

松浦 拓也
高知大学医学部産科婦人科学講座
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
電話：088-866-5811 FAX：088-880-2499
E-mail：jm-takuya.m1129@kochi-u.ac.jp

初回治療から 7 年の経過で診断し、完全寛解となった低異型度漿液性癌の一例

伊藤 恵・鶴田 智彦・花岡有為子・鎌田 恭輔
香西亜優美・田中 圭紀・金西 賢治

香川大学医学部 母子科学講座 周産期学婦人科学

A case of low-grade serous carcinoma diagnosed 7 years after initial treatment that resulted in complete remission

Megumi Ito・Tomohiko Tsuruta・Uiko Hanaoka・Kyosuke Kamata
Ayumi Khozai・Tamaki Tanaka・Kenji Kanenishi

Department of Perinatology and Gynecology Kagawa University Graduate School of Medicine

近年、卵巢癌のうち最も頻度の高い漿液性癌は低異型度漿液性癌（Low-grade serous carcinoma; LGSC）と高異型度漿液性癌（High-grade serous carcinoma; HGSC）の 2 つのサブタイプに分類された。HGSC は TP53 変異に起因することが特徴であるのに対し、LGSC ではそれがほとんど認めないなど、その性質や臨床経過も大きく異なる特徴の病態であることが知られている。症例は進行卵巢癌の診断で、初回手術を行ったが切除困難で試験開腹に終わった。生検した病理組織では漿液性腺癌の診断であったため術前化学療法を行ったが効果を認めなかった。抗がん剤の効果は乏しく、ベバシズマブを加えて継続したが、治療効果は限定的であった。プラチナ抵抗性の卵巢癌として治療を継続したが、明らかに通常の漿液性癌と異なる経過を示し 7 年間で緩徐に増大を認めた。その間に改定された病理所見で LGSC と診断され、症状も強かったことから手術による切除を試みる方針となった。再手術ではベバシズマブの効果と考えられる腫瘍性の癒着は改善しており、最終的には optimal surgery に至った。術前化学療法が奏功しない卵巢癌で緩徐な経過をとるもののなかには LGSC が存在し、あらためて病理組織検査の重要性を再認識した。また、LGSC の治療では抗がん剤抵抗性であり、可能であれば初回手術による完全切除を考慮する必要がある。

Epithelial ovarian cancer has various histological subgroups. Recently, the most common serous ovarian carcinomas were subdivided into high-grade serous carcinomas (HGSC) and low-grade serous carcinomas (LGSC). HGSC is characterized by the presence of TP53 mutations, whereas LGSC has only a few such mutations. These two types of serous ovarian cancers have different molecular abnormalities and clinical courses.

The present case was diagnosed with advanced ovarian cancer and underwent initial surgery, which was difficult to resect and resulted in an exploratory laparotomy. Biopsy pathology showed serous adenocarcinoma and neoadjuvant chemotherapy (NAC) was ineffective. Bevacizumab was subsequently added, but therapeutic effects were limited. The patient continued to be treated for platinum-resistant ovarian carcinoma, but the course clearly differed from that of usual serous carcinomas and showed gradual growth over 7 years. During the secondary debulking surgery, bevacizumab likely improved the adhesion due to carcinoma, and the patient ultimately underwent optimal surgery.

LGSC are slow-progressing ovarian cancers that do not respond well to chemotherapy, and their resistance to anticancer therapy makes histopathological sampling highly important. Surgery should be considered for complete resection if possible.

キーワード：低異型度漿液性癌、卵巢癌、癌性腹膜炎、ベバシズマブ、KRAS

Key words：low grade serous adenocarcinoma, ovarian cancer, carcinomatous peritonitis, bevacizumab, KRAS

緒 言

卵巢癌のうち最も頻度の高い漿液性癌は LGSC と HGSC の 2 つのサブタイプに近年分類された¹⁾。HGSC は TP53 変異に起因する一方、LGSC ではほとんど認めないなど、その性質や臨床経過も大きく異なる病態である。今回我々は、漿液性腺癌の診断により、約 7 年間化

学療法を行った経過で緩徐に増大を認め、最終的に再手術で LGSC の診断に至った症例を経験した。術前化学療法が奏功しない卵巢癌で緩徐な経過をとる症例の中には LGSC が存在し、この場合手術による完全切除を考慮すべき 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：29歳 女性 身長154.9cm 体重48.9kg

妊娠分娩歴：0妊0産

既往歴，アレルギー歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：X年6月，腹痛，発熱のために近医を受診し，CT検査にて骨盤内に腫瘤を認めたため，当院に紹介受診となった。

身体所見：臍下1横指まで腫瘤を触知し，軽度の圧痛を認めた。

検査所見：子宮頸部，内膜細胞診は陰性で，経腔超音波で子宮内膜に不整像を認めなかった。超音波で左右それぞれ長径8cmを越える多房性充実性腫瘤を認め，付属器悪性腫瘍を疑った。転移性卵巣腫瘍も考慮し，上部/下部消化管内視鏡検査を行ったが異常所見は認めなかった。また，骨盤部造影MRI検査では，腹水と両側付属器に左85mm×76mm×99mm，右61mm×57mm×66mmの多房性囊胞性に充実部分を伴う腫瘤を認め，充実部分は拡散強調像で高信号で，同部位に造影

効果も認めた（図1．A）。造影CT検査でも両側多房性充実性腫瘤が指摘され，囊胞部分と造影される充実部分を認めた（図1．B）。PET/CT検査では骨盤内の多房性囊胞性腫瘤影の充実部分にFDGの集積亢進を認め（SUVmax=14.78），腹膜には結節状に見える場所もあり，腹膜播種も示唆された。左鎖骨上窩にもFDG集積を認め，リンパ節転移が示唆された（図1．C）。左鎖骨上窩リンパ節腫大に対し，超音波ガイド下リンパ節穿刺吸引を施行したが，疑陽性classⅢであり，リンパ節転移の確定診断には至らなかった。

血液腫瘍マーカーの検査ではCEA<0.5 ng/dL未満，CA19-9 8U/mLと基準範囲であったが，CA125 929U/mL，CA72-4 37.8U/mLと上昇を認めた。

手術所見：X年7月に試験開腹術の方針とした。骨盤内に小児頭大の腫瘤がダグラス窩を占拠し腹膜播種も多数認め腫瘍と骨盤腹膜，膀胱側の腹膜は広範囲で癒着していた。易出血性であり骨盤内腫瘍と子宮の境界もはっきりせず，摘出は困難と判断し，腹膜播種部分切除と骨盤内腫瘍の部分切除，大網部分切除にとどめた。また頻回

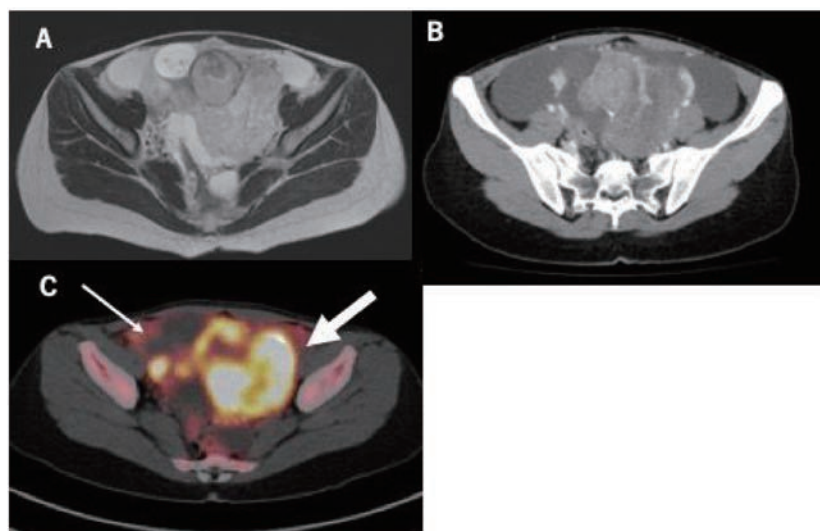


図1 A：初診時のMRI，T2強調画像水平断 両側の付属器腫瘤に長径8cm以上の多房性囊胞性に充実部分を伴う腫瘤と腹水が認められる
B：初診時造影CT 腹水と骨盤内の多房性囊胞性および充実性腫瘤
C：初診時PET-CT 骨盤内の多房性囊胞性腫瘤影にFDGの集積亢進を認めた（太矢印）。腹水内の結節状に見える集積は播種も示唆された（細矢印）

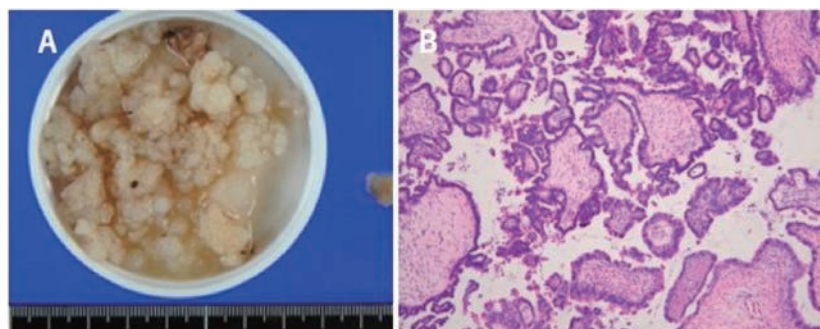


図2 A：摘出した左卵巣の一部 B：HE染色×100 腺癌細胞が乳頭状，微小乳頭状に浸潤増殖し，一部にhobnail cell様構造を認める

の腹水抜去が必要と想定されたため、腹腔内リザーバーを留置し試験開腹術は終了した。腹水は4600ml、腹水細胞診はclassVであった。

術後経過：病理検査では、serous adenocarcinoma（漿液性腺癌）の診断であり、腺癌細胞が乳頭状、微小乳頭状に浸潤増殖していた。一部にhobnail cell様構造（全体の5%未満）を認め、一部に漿液性腺腫～境界病変の成分も認めた（図2）。腹膜と大網にも2cm大の播種巣を認めた。これより卵巣癌stageⅢc（FIGO, 1988年）期と診断し、術前化学療法の方針とした。化学療法の経過は図3に示す通りである。パクリタキセル（T）とリポソーム化ドキシソルピシン（PLD）へのアレルギー症状のため、両薬剤を使用する化学療法は投与中止となり、続くゲムシタビン/カルボプラチン（GEM+C）療法（GEM：1000mg/m², day1, 8, C：AUC5, day1, 3週毎）は、3サイクル投与可能であった。腫瘍の縮小効果を認めず、X年11月、4サイクル時からベバシズマブ（bevacizumab; bev）（15mg/m², 3週毎）を追加した。6サイクル投与し、腹水が減少傾向になったものの、腫瘍の縮小効果を認めなかった。X+1年4月タキサン製剤へのアレルギーの可能性についてinformed consent（IC）を行った上でドセタキセル+カルボプラ

チン（DC）療法（D：70mg/m², C：AUC5, 3週毎）を施行し、投与可能であった。3サイクル投与後のCA125は低下傾向を認めたが、腫瘍の縮小傾向を認めなかった。通常の漿液性腺癌とは経過が異なるため、再度試験開腹術を医師間で検討したが、縮小効果を認めていなかったため見送った。X+1年7月よりDC+bev療法（D：70mg/m², C：AUC5, bev：15mg/m², 3週毎）を継続した。CA125が低下傾向となり腹水減少を認めたが、CTでは腫瘍径には変化がない状態が続き、X+2年7月まで12サイクルを施行した。初回化学療法で寛解に至らず、新たなレジメンを検討しX+2年8月からドセタキセル+イリノテカン（D+CPT-11）療法²⁾にbevを加え（D：70mg/m², CPT-11：150mg, bev：15mg/m²）を5サイクル施行したが、腫瘍マーカーや画像所見は大きく変わらなかった。これまでの治療で最も耐用性がよく、腫瘍抑制効果もあったDC+bev療法を前回と同様の投与量でX+3年1月から再開し、15サイクル投与した。X+4年2月、CT検査では新たに肺転移、胸水貯留が認められた。更なる腫瘍の進展が認められることから化学療法の変更を検討し、負担軽減と胸腹水コントロールなどの緩和的な目的でエトポシド単剤にbev（E+bev）を加えた治療（E：50mg/m²,

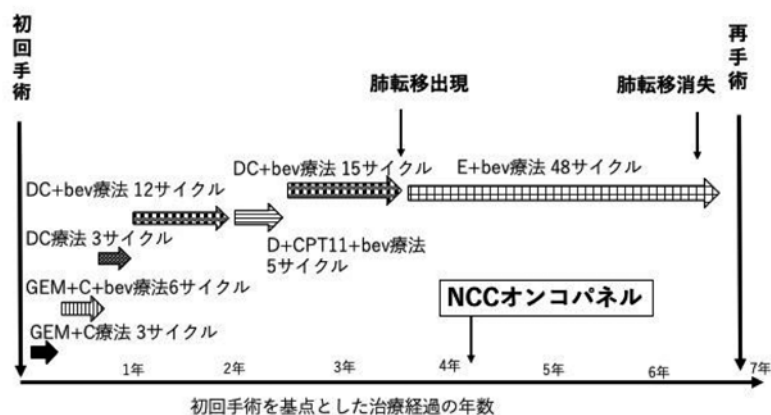


図3 初回手術を基点とした治療経過年数

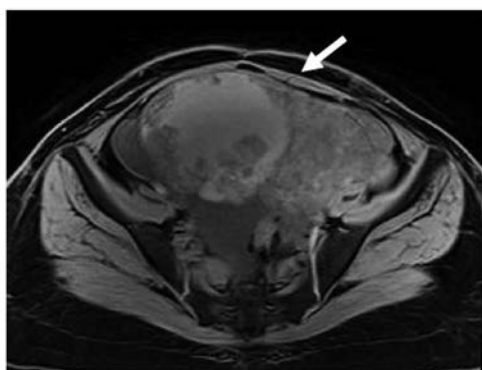


図4 再手術前MRI T1造影水平断 初回手術前（図1）より増大した卵巣腫瘍（矢印）

bev: 15mg/m², 4週毎)をX+4年3月より開始した。DC+bev, D-CPT-11+bev, E+bev共に殺細胞系抗癌剤とbevを組み合わせる目的で香川大学のプロトコル審査委員会で審議し承認され使用した。X+4年8月にNCCオンコパネル検査を自費で受け、KRAS G12D変異の指摘があったが、適合する薬剤はなかった。X+6年にはmicrosatellite instability検査を行ったがmicrosatellite stableであった。肺転移、胸水が消失したが、腹水貯留は持続し、腫瘍自体は緩徐に増大傾向であった。X+7年2月多量腹水による腹腔内圧上昇により鼠径ヘルニアが認められ、日常生活に影響を及ぼすようになった。E+bev療法は、外来で7年の経過の中で48サイクル継続したが、再度治療方針を見直す方針とした。癌ゲノム解析でKRAS遺伝子変異が認められていたことから病理組織診断を見直し、著明な核の多形性が認められず、核分裂像はおおむね5個/10high power field (HPF)で著しい増加がない点で新たな規約に準拠するLGSCと診断された。化学療法抵抗性であるが進行が遅い臨床経過であったこと、LGSCという病理診断が、臨床経過と矛盾しなかったこと、日常生活が困難となったことにより、腫瘍減量手術を行う方針とした。初回手術より腫瘍量は増加し、再度摘出が困難な可能性や大量出血の危険性を本人、家族にICを行った上で決定した。再手術所見：術前のMRI検査では初回治療時よりも増大した腫瘍を認めたが(図4)、造影CT画像より腫瘍への栄養血管が主に右卵巢動脈と左子宮動脈と判断し、術前に両側子宮動脈塞栓術を行い、総腸骨動脈バルーンを留置した上で手術を開始した。腫瘍と骨盤漏斗韧带周囲、子宮や付属器腫瘍と周囲組織の間には初回手術時に認められた強固な癒着は認められず、通常の単純子宮全摘術+両側付属器切除術を遂行できた。腹膜播種病変は、数mm大の結節状病変を後腹膜に多数認めたが、可能な範囲で腹膜ごと切除し、optimal surgeryと考えられた。両側鼠径ヘルニアに対しては消化器外科と形成外科とともにヘルニア修復術、皮膚形成を行った。病理組織検査：腹水細胞診はclass V腺癌であった。左右付属器の充実性腫瘍はLGSCの診断で腹膜播種を疑う粒状の病変は癥痕様の繊維化と砂粒体、少数の異型上皮を認めた。癌遺伝子プロファイル(再手術摘出検体で再検)：KRAS G12D変異が認められた。術後経過：術後維持療法として、bevでの維持を提案したが希望されなかった。現在、術後1年が経過しているが、再発病変を認めず、完全寛解を維持している。

考 案

本症例は、初回手術では切除困難のため試験開腹となった後の術前化学療法においても効果を認めず、7年

間にわたり癌性腹膜炎を伴う両側卵巢腫瘍が骨盤内に存在した症例である。化学療法の効果に乏しいが、全身状態は保たれているなど通常の漿液性癌とは異なる臨床経過を示し、この7年間に病理取扱規約が変更され、LGSCの概念も浸透していくなかでこれを考慮した治療指針を立てられなかったことは反省すべき点と考える。腹水による腹腔内圧増加により鼠径ヘルニアが増大し、日常生活に著しい支障が認められ、本人の要望もあり手術療法の可能性を検討したことが、病理診断を見直す契機となった。

2014年のWHO分類の改定により卵巢漿液性癌は、組織発生や臨床像の異なる2群、LGSCおよびHGSCに分類された³⁾。核異型度が軽度から中等度で核分裂像が10 high power fieldあたり12個までの腫瘍はLGSCに分類され、核分裂像がそれより多く核異型度が著しい腫瘍はHGSCに分類される⁴⁾。

LGSCは漿液性癌の約10%であり⁵⁾、本症例が30歳での発症であったようにHGSCの患者に比べ若年での発症が多い⁶⁾。治療は手術加療とプラチナ系化学療法であり、HGSCと同様の治療が選択されるのが一般的である⁷⁾が、化学療法に対して感受性が低いことが示されている⁸⁾。同時にLGSCは進行が遅いことも知られるが、化学療法抵抗性は、細胞周期が長いことに一部起因しているのかもしれない⁹⁾。本症例においても現在は完全寛解を維持しているが、再発の際には化学療法抵抗性であることを考慮し、手術での摘出を第一に考えた治療選択を検討すべきである。本症例でも初回手術の際にLGSCとの診断があれば、化学療法に抵抗性であるが、進行が遅いことが予測でき、より早く手術に踏み切った可能性がある。

LGSCに対するプラチナ製剤による治療成績は良好といえないが、bevを併用した治療では47.5%の奏功率を認めたとの報告もある¹⁰⁾。本症例では7年の経過で骨盤内腫瘍は徐々に増大傾向であったが、再手術では、初回手術時は切除不能と考えた強固な癒着は消失しoptimalな手術が可能となった。一般的にbevは治療開始後1年の時期に最も効果があり、2年程度経過すると効果が消失し、癌種に関わらず2年以上の使用はoverall survivalを延長しない¹¹⁾。憶測にはなるが、本症例は殺細胞系薬剤とbev併用療法が、充実性腫瘍や特に腹膜播種に部分的に効果を示し、浸潤を抑制したと推測された。結果として病態進行が緩徐であったことが今回再手術で切除可能となった理由と考える。また腹水産生を長期間抑制したことにより、結果的に殺細胞系薬剤とbev併用を長期間行うこととなった。腫瘍が増大傾向であることと、手術が可能かどうかに関しては必ずしも相関せず、画像検査でのprogressive diseaseの判断や腫瘍マーカーの推移の

みで、手術選択を決定することの困難さを実感した。

近年、卵巢癌治療のコンパニオン診断として相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency: HRD) 検査も広く用いられる背景のもと、切除不能と判断される場合においても審査腹腔鏡などを用いた積極的な組織診断を行った上で、治療選択を検討する必要性があるといえる。

文 献

- 1) Cho KR, Shin LM. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 287-313.
- 2) Ushijima K, Kamura T, Tamura K, Kozuya K, Sugiyama T, Noda K, Ochiai K. Docetaxel/irinotecan combination chemotherapy in platinum/taxane-refractory and -resistant ovarian cancer: JGOG/WJGOG Intergroup Study. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 126-131.
- 3) Kurmann RJ, Carcngiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC: 2014. 4th ed 12-24.
- 4) Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 496-504.
- 5) Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 41-44.
- 6) Plaxe SC. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198, 459. e1-459. e9.
- 7) Romero I, Sun CC, Wong KK, Bast Jr RC, Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma: new concepts and emerging therapies. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 660-666.
- 8) Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Birrer MJ, Ozols R, Baergen R, Emerson RE, Steinhoff M, Behmaram B, Rasty G, Gershenson DM. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a gynecologic oncology group study. *Cancer* 2012; 118: 3087-3094.
- 9) Schmeler KM, Gershenson DM. Low-grade serous ovarian cancer: a unique disease. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 519-523.
- 10) Dalton HJ, Fleming ND, Sun CC, Bhopsale P, Schmeler KM, Gershenson DM. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 37-40.
- 11) 松村謙臣. PARP阻害剤時代における進行卵巢癌の初回治療. *日産婦会誌* 2022 ; 74 : 539-560.

【連絡先】

伊藤 恵
香川大学医学部母子科学講座 周産期学婦人科学
〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1
電話 : 087-891-2174 FAX : 087-891-2175
E-mail : ito.megumi@kagawa-u.ac.jp

腹腔鏡下に摘出した骨盤内交感神経鞘腫の一例

金城 国俊¹⁾・菅野 潔¹⁾・柳井しおり¹⁾・大森 昌子²⁾・安藤 正明¹⁾

1) 倉敷成人病センター 産婦人科
2) 倉敷成人病センター 病理診断科

Laparoscopic resection of retroperitoneal sympathetic schwannoma: A case report

Kunitoshi Kinjo¹⁾・Kiyoshi Kanno¹⁾・Shiori Yanai¹⁾・Masako Omori²⁾・Masaaki Andou¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki medical center, Okayama, Japan
2) Department of Pathology, Kurashiki medical center, Okayama, Japan

神経鞘腫は骨盤内腫瘍の中でも頻度は少なく、その多くは後腹膜腔に発生する。今回、下腹神経鞘腫に対して腹腔鏡下に摘出を行い自律神経障害を来すことなく良好な転帰を辿った一例を経験したので文献的考察を踏まえ報告する。症例は36歳、2妊2産。月経困難症に対して経過観察中、頻尿と排尿時痛を認めるようになり、膀胱子宮内膜症の疑いで骨盤部MRIを撮像した。MRIでは3×3cm大の膀胱子宮内膜症に加え、右卵巢背側で骨盤底に付着するようにT2高信号、T1低信号で造影効果を伴う1.8×1.5cm大の円形結節を認め後腹膜腫瘍（神経原性腫瘍）が疑われた。膀胱子宮内膜症、後腹膜腫瘍に対して腹腔鏡手術の方針となった。手術所見では子宮と膀胱は強固に癒着しており、右の広間膜後葉から後腹膜腫瘍が透見された。剥離操作を進めたとく後腹膜腫瘍は下腹神経と連続性があることが確認された。下腹神経由来の神経鞘腫が疑われたが、境界は明瞭で周囲へ浸潤している所見はなく、慎重に剥離し下腹神経を温存したまま腫瘍のみを摘出した。病理組織学的診断は良性の神経鞘腫であった。術後に明らかな自律神経障害を来すことなく経過は良好であった。腹腔鏡による拡大視野や深部到達能による由来神経との解剖学的位置関係の把握は、神経鞘腫に対する手術治療においても有用であると考えられた。

Schwannomas are rare pelvic tumors. Herein, we describe a case of laparoscopic excision of a hypogastric schwannoma without autonomic neuropathy, resulting in a good outcome, and discuss the usefulness of laparoscopic surgery for this tumor. The patient was a 36-year-old woman. During outpatient follow-up for dysmenorrhea, the patient developed new symptoms of frequent urination and pain during urination. Pelvic magnetic resonance imaging was performed to confirm the suspicion of bladder endometriosis, and a retroperitoneal tumor was suspected. Laparoscopic surgery was planned for both the bladder endometriosis and right retroperitoneal tumor. Surgical findings revealed that the uterus and bladder were tightly adherent, and the retroperitoneal tumor was transparent through the right posterior mesometrium. The retroperitoneal tumor was continuous with the hypogastric nerve; therefore, schwannoma derived from the hypogastric nerve was suspected. The border of the hypogastric nerve was carefully dissected, and only the tumor was removed while preserving the nerve. Histological findings revealed a benign schwannoma. The patient's condition progressed without postoperative autonomic neuropathy. Additionally, the magnified view and deep reachability of laparoscopic surgery to determine the anatomic location of the nerve of origin may be useful for the surgical treatment of schwannomas.

キーワード：神経鞘腫、腹腔鏡、下腹神経、神経障害、後腹膜腫瘍

Key words：hypogastric nerve, laparoscopy, neuropathy, retroperitoneal tumor, schwannoma

緒 言

神経鞘腫は骨盤内腫瘍の中でも頻度は少なく、その多くは後腹膜腔に発生することが知られている^{1) 2)}。神経鞘腫の多くは良性であるが確定診断のためには病理組織学的検査が必要であるが、腫瘍を摘出する際には由来神経によって重篤な合併症に繋がる可能性があるため慎重な判断が必要である。今回、MRIと術中所見により下腹神経鞘腫が疑われた後腹膜腫瘍に対して、腹腔鏡下に腫瘍摘出術を行い神経障害もなく良好な転機を辿った一例

を経験したので文献的考察を踏まえ報告する。

症 例

患者：36歳、女性
主訴：頻尿、排尿時痛
妊娠分娩歴：2妊2産
既往歴：子宮内膜症

現病歴：

月経困難症に対して経過観察中であったが、頻尿と排

尿時痛を新たに認めるようになり当院を受診された。

初診時現症：

身長 159cm 体重 58.5kg BMI：23.2kg/m²

血液検査所見：

血算：WBC 2600/ μ L, Hb 12.1g/dL, Ht 36.0%, Plt 16.7×10^4 / μ L

生化学：BUN 15mg/dL, Cre 0.67mg/dL

腫瘍マーカー：CA19-9 12U/mL, CA125 39U/mL

画像所見：

経膈超音波検査：

子宮：前屈鶏卵大，両側付属器：腫大なし，膀胱壁に3cm大の結節性病変あり

経腹超音波検査：左水腎症あり（Grade1）

骨盤部MRI：

膀胱後壁と子宮との間に線維化と癒着が見られ，膀胱壁には31×30mm大の肥厚が見られ膀胱子宮内膜症として矛盾しない所見であった。

右卵巢背側で右骨盤底に付着するように1.8×1.5cm大の円形結節を認め，腫瘍は後腹膜腔に存在した。

T1強調画像で低信号，T2強調画像では腫瘍の辺縁部が中心部よりも高信号を呈するtarget sign様の円形結節を認めた（図1 a，図1 b）。腫瘍の辺縁部が中心部よりよく造影される円形結節であり，後腹膜腔に存在する事から神経鞘腫が疑われた（図1 c）。

以上より，膀胱子宮内膜症と後腹膜腫瘍の術前診断で腹腔鏡手術の方針となった。

手術所見：

全身麻酔下で碎石位にて手術を開始した。臍部に12mmカメラ用ポート，下腹部正中と両側側腹部に5mm操作用ポートを配置し手術を開始した。腹腔内は膀胱と大網，子宮前壁に内膜症性の癒着を認めた。右の広間膜後葉から後腹膜腫瘍が透見された（図2 a）。広間膜後葉を切開し腫瘍を確認し後腹膜の剥離を進めたところ，腫瘍と下腹神経との連続性を認め下腹神経由来の神経鞘腫が疑われた（図2 b）。腫瘍は下腹神経や周囲組織へは浸潤しておらず境界は明瞭であり，鉗鉗子を用いて慎重に剥離し腫瘍を摘出した。下腹神経を温存したまま腫瘍を摘出することができた（図2 c）。その後，膀胱子宮内膜症に対して膀胱部分切除を行い膀胱壁を2層に縫合・修復し手術を終了とした。手術時間は67分，出血量は少量，後腹膜腫瘍は2.0gであった。

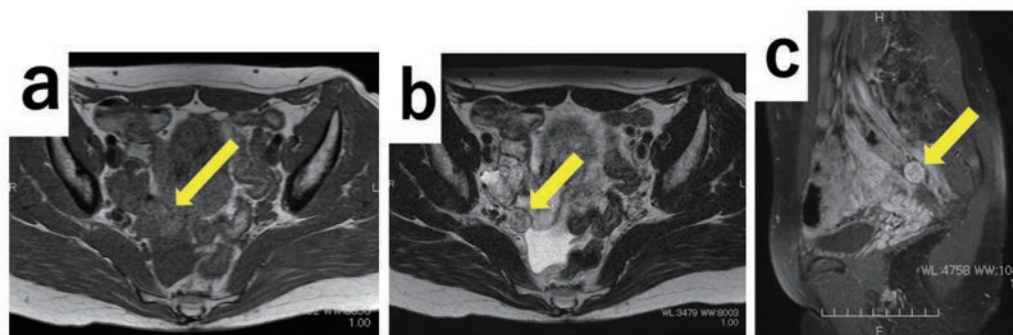


図1

図1 a：T1強調水平断。右卵巢背側，骨盤底に付着するように低信号を呈する1.8×1.5cm大の円形結節を認めた。（矢印）
図1 b：T2強調水平断。腫瘍の辺縁部が中心部よりも高信号を呈する円形結節を認めた。（矢印）
図1 c：T1造影像。腫瘍の辺縁部が中心部よりよく造影される円形結節であり神経鞘腫に矛盾しない所見であった。（矢印）

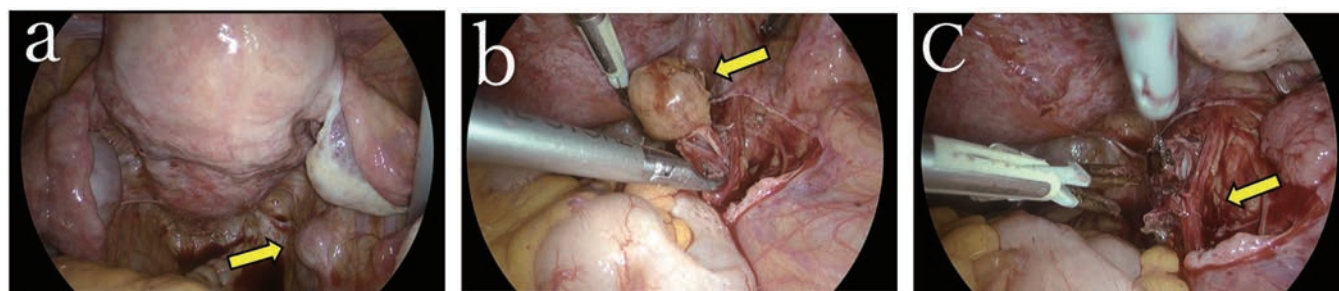


図2

図2 a：右広間膜後葉から透見される後腹膜腫瘍（矢印）
図2 b：下腹神経と腫瘍との境界の剥離（矢印）
図2 c：摘出後に温存された下腹神経（矢印）

病理組織学的所見：

肉眼では1.5cm大の淡黄色腫瘍であった（図3 a）。

ヘマトキシリン・エオジン染色では異型のない紡錘形の腫瘍細胞が疎密を伴って増殖しており、腫瘍の中には血管壁に硝子化を伴った血管が見られた（図3 b）。免疫染色では腫瘍細胞の核と細胞質にびまん性のS-100染色陽性を示し神経鞘腫の所見であった（図3 c）。悪性所見は認めなかった。神経鞘腫は皮膜に覆われていたが、皮膜表面に正常な神経組織は確認されなかった。

術後経過：

術後経過は良好であり予定退院となった。現在術後15ヵ月が経過するが、これまでに明らかな排尿・排便障害といった症状もなく、神経鞘腫の再発も認めていない。

考 案

神経鞘腫は末梢神経のSchwann細胞からなる皮膜に覆われた良性腫瘍であり、末梢神経由来の腫瘍の中では最も頻度が高い^{1) 2)}。神経線維腫症Ⅰ型に合併するものや、メラニン性神経鞘腫を除いて悪性転化することはほとんど無い^{3) 4)}。神経鞘腫はあらゆる年代に発生しうるとされ、発症年齢は20～50代がピークであり性別や人種差に偏りはない¹⁾。多くは頭頸部や四肢に好発し、後腹膜に発生するものは3～5%とされている⁵⁾。大半は無症状であるが、隣接する神経を圧迫し知覚異常、神経性疼痛、運動障害などを発症する事がある⁶⁾。

画像による補助診断として、CTやMRIが広く用いられている。CTでは表面が平滑で造影効果を伴う嚢胞であり、筋肉に対してCT値が低い。内部に出血や壊死を認める事が多い。MRIではT1強調画像では筋肉に似た中間的な信号強度を示し、T2強調画像では高信号となる事が多い⁷⁾。しかしながら、いずれも非特異的なもの

で確定診断には至らない。CTガイド下での吸引細胞診も診断の一助となりうるが、変性がある場合などでは正確な診断がつかない場合もある。確定診断のためには手術による腫瘍摘出による病理組織学的検査、免疫組織化学的検査が必要である⁸⁾。

治療方法について、後腹膜神経鞘腫82例をまとめた報告によると腫瘍の完全切除が行われた症例が60例（73%）、部分切除や生検のみを施行された症例が22例（27%）であった。稀ではあるものの悪性の神経鞘腫を認める場合があり、周囲の臓器への浸潤がない場合には完全切除が推奨されている⁹⁾。

一方、神経鞘腫に対する手術療法において問題となるのが術後の神経障害などの合併症である。下腹神経は腹部大動脈の前面を下行する上下腹神経叢から、総腸骨動脈分岐部より尾側で左右に分岐する。それぞれの下腹神経は骨盤内壁の湾曲に沿ってほぼ尿管の走行と並行するように走行し下腹神経叢（骨盤神経叢）に移行する。下腹神経の損傷は術後に排尿障害や尿閉、排便障害を引き起こす事があり十分に注意しなければならない¹⁰⁾。

仙骨神経鞘腫についての外科的治療68例についてまとめた報告によると運動機能低下やしびれが7例（10%）、腸管の蠕動運動低下や排尿障害が4例（6%）生じていた。転帰については、12例（18%）に再発がみられ、うち6例（9%）に再手術が必要であった⁸⁾。

手術方法について、いくつかの研究で後腹膜神経鞘腫に対する腹腔鏡手術の有用性について検討されており、後腹膜神経鞘腫は隣接する組織に浸潤する事は稀であるため、大血管などの主要臓器に注意すれば腹腔鏡手術による摘出は安全に行うことができると考えられている^{11) 12)}。

後腹膜神経鞘腫に対して開腹手術と腹腔鏡手術を比較検討した文献によると、腹腔鏡手術では開腹手術に比べて入院日数が短く良好な経過を示し、輸血を要する患者

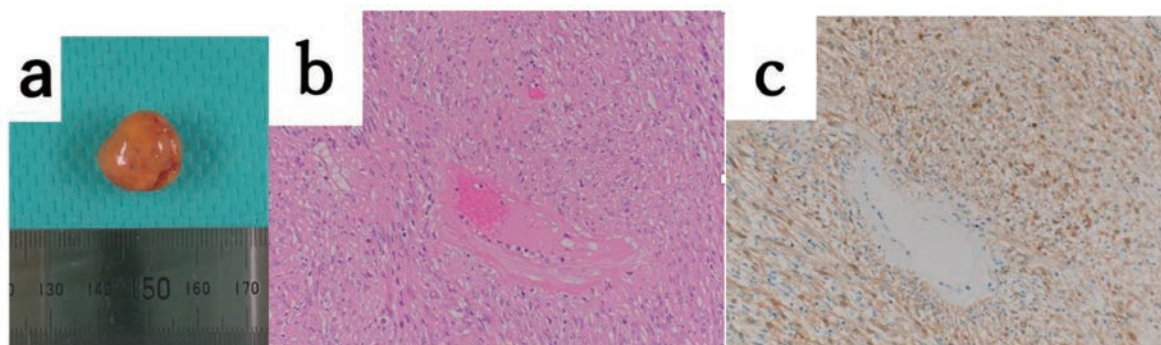


図3

図3 a：肉眼像 15mm×12mm大、淡黄色、表面は平滑で弾性軟の腫瘍であった。

図3 b：ヘマトキシリン・エオジン染色（強拡大）では異型のない紡錘形の腫瘍細胞が疎密を伴って増殖しており、腫瘍の中には血管壁に硝子化を伴った血管が見られた。

図3 c：S-100染色陽性（強拡大）
免疫染色では腫瘍細胞の核と細胞質にびまん性のS-100染色陽性を示した。

は少なかった¹³⁾。再発症例も認められなかった。局所再発や悪性化の観点からは、腫瘍の完全切除が非常に重要であると考えられており、腹腔鏡手術による拡大視野と深部到達能は開腹手術に比べ有益性が高いと考えられる¹³⁾。実際に本症例でも合併症なく安全に摘出され、摘出標本は全周性に皮膜に覆われた状態であり、皮膜表面に正常神経組織の付着も認められなかったことから由来神経を傷つけることなく安全に完全切除されたと考えられる。

結 論

腹腔鏡下に摘出した骨盤内神経鞘腫の一例を経験した。神経鞘腫の多くは良性腫瘍であり、腫瘍の摘出は由来神経の損傷に繋がる可能性もあるため慎重な判断が必要であるが、腹腔鏡による拡大視野や深部到達能による由来神経との解剖学的位置関係の把握は、神経鞘腫に対する手術治療においても有用であると考えられた。

文 献

- 1) Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, Skordalaki A, Zampoukas T, Drevelengas A. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: pictorial review. *Eur J Radiol* 2004; 52 (3): 229-239.
- 2) Meany H, Dombi E, Reynolds J, Whatley M, Kurwa A, Tsokos M, Salzer W, Gillespie A, Baldwin A, Derdak J, & Widemann B. 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) evaluation of nodular lesions in patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas (PN) or malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *Pediatric Blood & Cancer* 2013; 60: 59-64.
- 3) Bhattacharyya AK, Perrin R, Guha A. Peripheral nerve tumors: management strategies and molecular insights. *J Neurooncol* 2004; 69(1-3): 335-349.
- 4) Tiel R, Kline D. Peripheral nerve tumors: surgical principles, approaches, and techniques. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15(2): 167-175.
- 5) Song JY, Kim SY, Park EG, Kim CJ, Kim DG, Lee HK, Park IY. Schwannoma in the retroperitoneum. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 371-375.
- 6) El-Sherif Y, Sarva H, Valsamis H. Clinical reasoning: an unusual lung mass causing focal weakness. *Neurology* 2012; 78(2): e4-7.
- 7) Crist J, Hodge JR, Frick M, Leung FP, Hsu E, Gi MT, Venkatesh SK. Magnetic resonance imaging appearance of schwannomas from head to toe: A pictorial review. *J Clin Imaging Sci* 2017; 7: 38.
- 8) Daneshmand S, Youssefzadeh D, Chamie K, Boswell W, Wu N, Stein JP, Boyd S, Skinner DG. Benign retroperitoneal schwannoma: a case series and review of the literature. *Urology* 2003; 62: 993-997.
- 9) Li Q, Gao C, Juzi JT, Hao X. Analysis of 82 cases of retroperitoneal schwannoma. *ANZ J Surg* 2007; 77 (4): 237-240.
- 10) Moore KL, Dalley AR. Clinically Oriented Anatomy, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
- 11) Yoshino T, Yoneda K. Laparoscopic resection of a retroperitoneal ancient schwannoma: a case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2008; 28(5B): 2889-2891.
- 12) Kang CM, Kim DH, Seok JY, Lee WJ. Laparoscopic resection of retroperitoneal benign schwannoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18(3): 411-416.
- 13) Ji JH, Park JS, Kang CM, Yoon DS, Lee WJ. Laparoscopic resection of retroperitoneal benign neurilemmoma. *Annals of Surgical Treatment and Research* 2017; 92: 149.

【連絡先】

金城 国俊
倉敷成人病センター産婦人科
〒710-8522 岡山県倉敷市白楽町 250
電話：086-422-2111 FAX：086-422-4150
E-mail：kunitoshi.aih@gmail.com

ロボット支援下子宮全摘出術後に診断された Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) の一例

大森由里子・関根 仁樹・宮原 新・伊勢田侑鼓・藤田真理子・宇山 拓澄
野村 有沙・榎園 優香・中本 康介・森岡 裕彦・寺岡 有子
野坂 豪・友野 勝幸・山崎 友美・向井百合香・古宇 家正・工藤 美樹

広島大学病院 産科婦人科

Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) diagnosed after robot-assisted total hysterectomy

Yuriko Oomori・Masaki Sekine・Shin Miyahara・Yuko Iseda・Mariko Fujita・Takuto Uyama
Arisa Nomura・Yuka Enokizono・Kosuke Nakamoto・Hirohiko Morioka・Yuko Teraoka
Suguru Nosaka・Katsuyuki Tomono・Tomomi Yamazaki・Yurika Mukai・Iemasa Koh・Yoshiki Kudo

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University Hospital

Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) は、卵巣性索間質腫瘍と類似した組織形態を示す、稀な子宮腫瘍である。UTROSCTの多くは良性の経過をたどるとされるが、再発や転移を認める報告もある。今回、ロボット支援下子宮全摘出術後に診断されたUTROSCTの一例を経験したので報告する。症例は63歳、3妊1産。数日間持続する不正性器出血を主訴に前医を受診し、2 cmの子宮腫瘍を認めたため、当科へ紹介となった。骨盤部造影MRI検査では、子宮体部筋層内から粘膜下に類円形の腫瘍を認め、富細胞性筋腫または低悪性度子宮内膜間質肉腫を疑う所見であった。悪性腫瘍の可能性が否定できず、不正性器出血の症状を伴うため子宮摘出を行う方針とし、術式決定のために経頸管的針生検を施行した。採取した組織の病理組織診断は類上皮平滑筋腫の像であり、悪性所見を認めなかったため、ロボット支援下子宮全摘出術と両側付属器摘出術を施行した。子宮は細切することなく経腔的に体外へ搬出した。摘出した子宮腫瘍の病理組織診断の結果は、UTROSCTであった。本症例は、術前にUTROSCTを鑑別疾患の一つとしてあげることができなかったが、手術検体を踏まえて針生検の検体を再度観察すると、UTROSCTとして矛盾しない像を認め、術前に評価できた可能性が示唆された。再発や転移の可能性があるため、術前診断にて本疾患を疑うことが重要であり、ロボット支援下手術を含めた術式の選択に関して慎重に判断すべきである。

Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) is a rare uterine tumor with histology similar to that of ovarian sex cord tumors. Herein, we report a case of UTROSCT that was diagnosed after robot-assisted total hysterectomy. The 63-year-old patient was referred to our department because of a 2-cm uterine mass. Pelvic contrast-enhanced magnetic resonance imaging revealed a submucosal uterine mass, with imaging findings suggestive of a rich cell myoma or low-grade endometrial stromal sarcoma. Because the patient had symptoms of irregular genital bleeding, hysterectomy was performed. As malignancy could not be ruled out, transcervical needle biopsy was performed to determine the surgical approach. The histopathological diagnosis was epithelioid leiomyoma, which is not a malignant tumor. Robot-assisted total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. The uterus and bilateral uterine adnexa were removed transvaginally, without sectioning. The histopathological diagnosis of the excised uterine tumor was UTROSCT. Reexamination of the needle biopsy tissue revealed findings suspicious for UTROSCT. Owing to the possibility of recurrence or metastasis, it is important to suspect this disease in the preoperative diagnosis, and surgical techniques, including robot-assisted surgery, should be carefully selected.

キーワード：UTROSCT, 子宮筋腫, 卵巣性索間質腫瘍, 経頸管的針生検, ロボット支援下子宮全摘出術
Key words: UTROSCT, leiomyoma, ovarian sex cord tumor, transcervical needle biopsy, robot-assisted total hysterectomy

結 言

Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) は、卵巣性索間質腫瘍と類似した組織

形態を示す、稀な子宮腫瘍である。症例数が少ないため、適切な治療方法や管理方法が定まっていない。画像所見だけでは術前に本疾患を診断することは困難であり、術後の病理組織検査により診断されることが多い。

UTROSCTの多くは良性の経過を辿るが、再発や転移を認めたという報告¹⁾もあるため、術後の経過観察も必要となる。今回、ロボット支援下子宮全摘出術を行い、術後に診断されたUTROSCTの一例を経験したので報告する。

症 例

症例は63歳，3妊1産，50歳に閉経した。数日間持続する不正性器出血を主訴に前医を受診した。経陰超音波検査で子宮内に2cmの腫瘤を認めたため，精査加療目的で当科を紹介受診した。子宮頸部細胞診，子宮内膜組織診では異常所見は認めなかった。骨盤部造影MRI検査では，子宮内膜は薄く，子宮体部筋層内から粘膜下に発育する24×20×21mmの類円形の腫瘤を認め，T1強調・T2強調画像はともに軽度高信号であった（図1-A，

B）。拡散強調画像では異常信号を呈し，造影早期相で濃染し，後期相では筋層より低信号で造影剤の排泄を認めた（図1-C，D）。画像上は，富細胞性筋腫または低悪性度子宮内膜間質肉腫を否定できない所見であった。全身検索目的に造影CT検査を行い，リンパ節腫大や遠隔転移を疑う所見は認めなかった。画像上では子宮悪性腫瘍の可能性が否定できず，不正性器出血の症状を伴うため子宮摘出を行う方針とした。鏡視下手術を希望されたため，術式を選択するために経頸管的針生検を施行した。採取した組織の病理組織診断は類上皮平滑筋腫の像であり，悪性所見を認めなかったため，子宮平滑筋腫に対してロボット支援下手術を選択した。経頸管的針生検から1か月後に，da vinci Xi[®]を用いたロボット支援下子宮全摘出術と両側付属器摘出術を施行した（図2-A）。子宮を細切することなく経腔的に子宮と

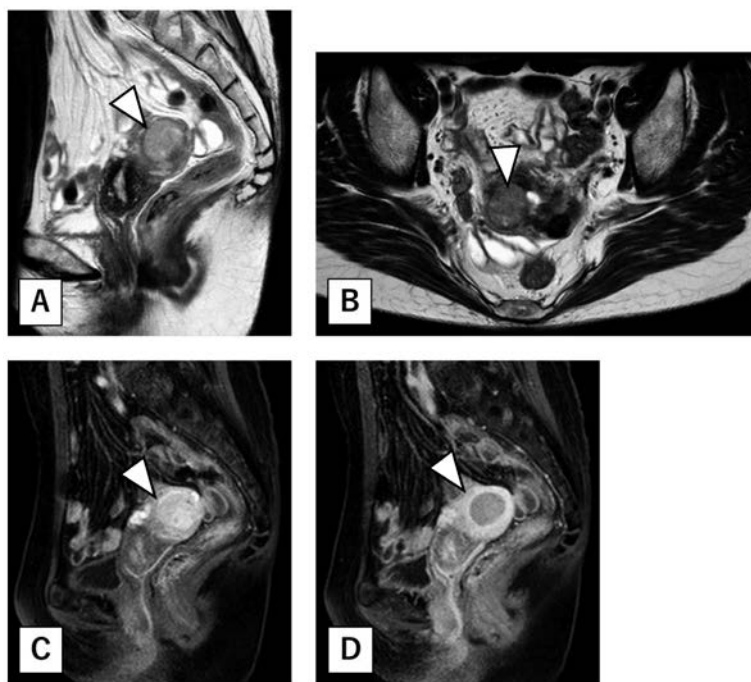


図1 骨盤部造影MRI検査

（A）T2強調矢状断（B）T2強調水平断：子宮体部に筋層内から粘膜下に突出する腫瘍を認め，T2強調像で高信号を呈している（C）造影早期相：腫瘍は濃染している（D）造影後期相：腫瘍内の造影剤は排泄されている

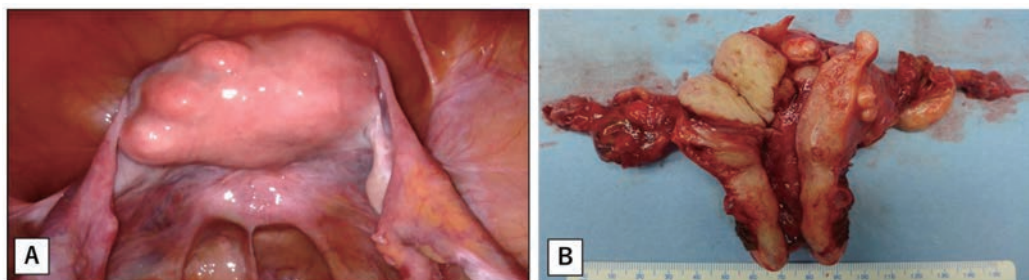


図2 術中写真と摘出標本

（A）ロボット支援下子宮全摘術施行時の骨盤内所見：子宮は鶏卵大で，周囲との明らかな癒着は認めなかった（B）摘出標本：子宮体部前壁に，境界明瞭な黄白色の弾性のある腫瘍を認めた

両側付属器を体外へ搬出した。手術時間は 95 分、コンソール時間は 60 分、術中出血量は 20g であった。摘出した子宮と両側付属器は合わせて 91g で、子宮体部前壁に 2.5cm の弾性のある腫瘤を認め、肉眼的には黄白色で境界明瞭であった (図 2-B)。摘出物の病理組織検査では、子宮体部腫瘍の大部分において、核異型が軽度な細胞がシート状に増殖し、細胞質は乏しく不明瞭な像を認めた (図 3-A, B, C)。免疫組織化学的検査では、calretinin (図 3-D), CD99, ER, PgR, cytokeratin (AE1/AE3), vimentin がいずれも陽性を示した。WT1, inhibin, α -SMA (smooth muscle actin), desmin, caldesmon, S100, CD10, chromogranin A, synaptophysin, EMA, HMB45 は陰性であった。以上の所見は性索間質腫瘍の特徴を示しており、UTROSCT と診断した。手術検体の所見を踏まえて、類上皮平滑筋腫と診断した針生検の組織検体を再度観察すると、上皮

様細胞は充実性で胞巣状に増殖する像を認め (図 3-E), UTROSCT として矛盾しない所見であった。

術後は、再発や転移の報告があることから経過観察の方針とし、現在術後 1 年が経過したが再発を認めておらず、引き続き慎重に経過観察を継続していく。

考 案

UTROSCT は非常に稀な腫瘍であり、その臨床像、診断、術式を含めた治療方法、術後管理や予後についていずれも明確になっていない。本症例から、経頸管的針生検による組織採取によって術前に鑑別疾患の一つとして UTROSCT をあげることが可能だったかもしれないこと、術式に関して適応や工夫によってロボット支援下子宮全摘出術も選択肢となりえることが考えられた。これらについて考察する。

UTROSCT は、卵巣性索間質腫瘍に類似した子宮腫

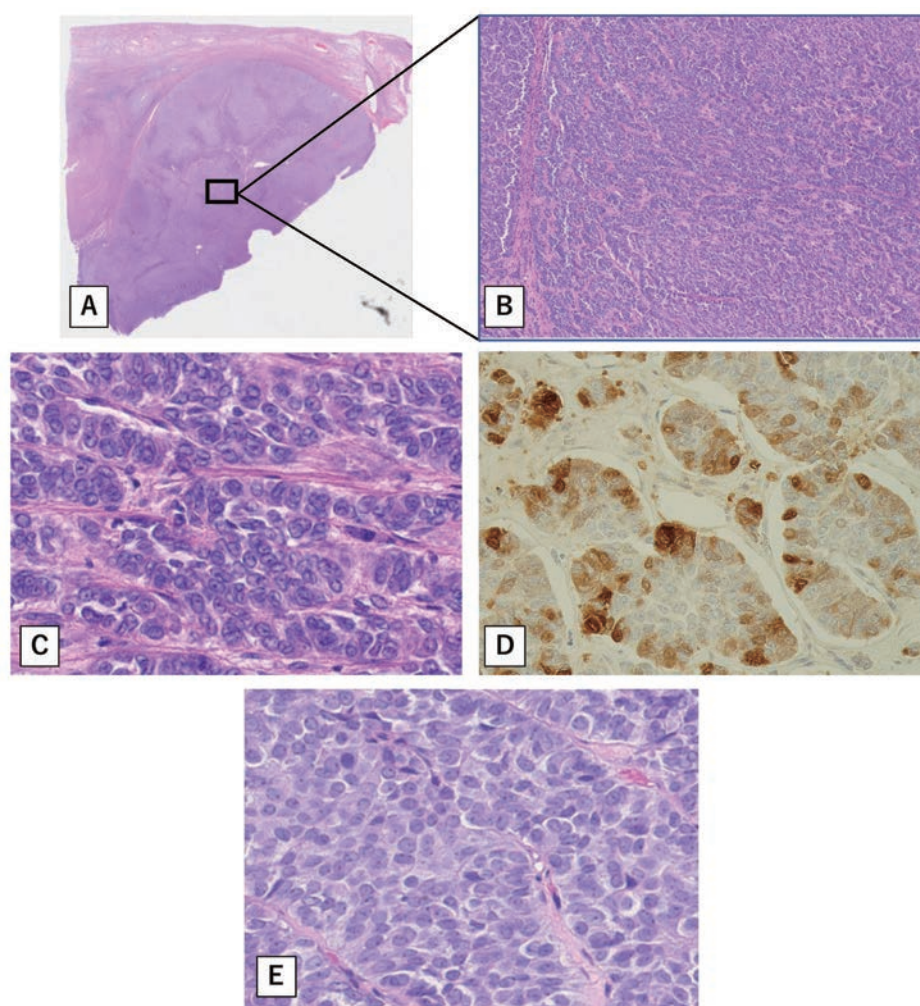


図 3 病理組織標本

(A) ~ (D) 子宮摘出標本 (A) HE 染色・弱拡大 (B) HE 染色・50 倍：腫瘍細胞はシート状に増殖 (C) HE 染色・400 倍：核異型は軽度、細胞質は乏しく不明瞭 (D) 免疫組織化学染色・400 倍：腫瘍細胞は calretinin 陽性 (E) 経頸管的針生検標本の HE 染色・400 倍：上皮様細胞は充実性で胞巣状に増殖

瘍である。1945年に卵巣の顆粒膜細胞腫と形態学的に同一の腫瘍を子宮に認め、性索様分化を伴う子宮腫瘍として最初に報告された²⁾。その後、この卵巣性索間質腫瘍に類似した子宮腫瘍は、腫瘍内の性索間質成分が50%未満で子宮内膜間質腫瘍様の組織像を認める Endometrial stromal tumors with sex cord elements (ESTSCLE) と、性索間質成分が50%以上を占める腫瘍である UTROSCT に分類された³⁾。ESTSCLE は低悪性度子宮間質肉腫に類似した腫瘍として扱われているのに対し、UTROSCT の多くは良性の経過を辿るとされている。しかし、UTROSCT においても再発や転移を認めたという症例報告が散見される。手術後の経過を追えた52症例の検討では、10例(19.2%)に再発を認めたと報告している¹⁾。UTROSCT の転移部位としては、卵巣、腹膜、小腸、腸間膜、骨盤リンパ節、虫垂、肺、皮下組織などの報告がある^{1) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)}。肺転移と腹腔内転移を認め、診断から9ヶ月後に死亡した症例も報告されている¹⁾。再発や転移に関する複数の報告から良性疾患と同様の管理ではなく、慎重な対応が必要であると考える。そのため、診断や術式選択についても注意が必要である。

UTROSCT は閉経前後の女性に好発するとされるが、90症例の検討報告では、20~86歳(平均年齢は50.6歳)と年齢の幅は広い¹⁾。主な症状は不正性器出血であり、腹部腫瘤感や腹痛を認める症例もある。多くは子宮筋層内、粘膜下、および子宮内腔にポリープ状に発生し、子宮内膜細胞診で疑われた報告はない。また、超音波検査や骨盤部MRI検査などの画像診断における特徴的な所見についてはほとんど報告されていない。そのため、画像診断だけでは術前にUTROSCTを疑うことは困難である。画像診断で子宮筋腫や子宮肉腫を疑い、子宮全摘出術後にUTROSCTと診断される報告が多い。

卵巣性索間質性腫瘍ではホルモンを産生するものも多くあるが、UTROSCT において血中のホルモン値を測定した報告は検索した範囲内では一編のみであった¹¹⁾。本症例では術前にUTROSCTを疑っておらず、ホルモン値を測定していなかった。UTROSCT におけるホルモン産生の有無については不明であり、今後の検討課題と考える。

UTROSCT の病理組織学的な特徴は、腫瘍細胞が小型で、円形から卵形の核を持ち、核の異型は目立たず、細胞質が乏しい。この異型に乏しい上皮様細胞が索状、網状、胞巣状、管状、シート状などの多様な構築をとり、性索間質腫瘍に類似した形態がみられる。また、免疫組織化学染色が有用であり、性索マーカーであるcalretininが陽性となる。これに加えて、inhibin, CD99, Melan-Aなどの性索マーカーのうち少なくとも一つが陽性となる場合にはUTROSCTが強く示唆され

る^{12) 13)}。さらに、上皮性マーカーであるcytokeratin (AE1/AE3) やepithelial membrane antigen, 平滑筋マーカーであるSMAやdesmin, その他のマーカーとしてCD10, エストロゲン受容体(ER), プロゲステロン受容体(PgR), S100, CD117などが陽性となることもある¹²⁾。このように、多様なマーカーの発現を認めることもUTROSCTの特徴であり、本症例も同様であった。また本症例では、p16が腫瘍の20%で、p53が腫瘍の5%未満で染色されていた。再発症例や転移症例では、染色される範囲が異なる可能性があるかもしれない。本症例では、術前の画像診断でUTROSCTを疑うことができず、子宮全摘出術にて摘出した腫瘍の病理組織診断でUTROSCTとして矛盾しない所見を認め診断に至った。また、術前の画像診断で悪性腫瘍を否定できない所見であったことから、術式を選択する目的で経頸管的針生検による組織採取を行った。術前の評価ではUTROSCTの認識がなく、類上皮平滑筋腫と診断したが、術後に再度観察すると上皮様細胞は充実性で胞巣状に増殖する像であり、UTROSCTと疑える所見であった。術前に針生検を行うことでUTROSCTを鑑別診断に挙げることができた症例も報告されている¹⁴⁾。子宮腫瘍に対する経頸管的針生検の有用性については、子宮筋腫と子宮肉腫を鑑別し治療選択に有効であったことや重篤な合併症なく安全に実施できることが報告されている^{15) 16)}。当科でも子宮腫瘍の術前診断が困難で管理に困る場合に経頸管的針生検を行っており、本症例でも選択した。今回の結果から、UTROSCTを知ることで、経頸管的針生検による組織採取によって術前に鑑別疾患の一つとしてUTROSCTをあげることが可能になるかもしれない。一方で、経頸管的針生検に関しては、採取できる組織が小さく、腫瘍径が大きい場合に診断精度が低くなる可能性や腫瘍の位置によっては検査に難渋する場合があることを考慮しておく必要がある。

UTROSCT の治療は、再発や転移の報告もあることから、腹式子宮全摘出術を選択している症例が多く報告されているが、鏡視下手術の報告もある。本症例では術前診断で良性の平滑筋腫と判断し、ロボット支援下子宮全摘出術を行った。結果として腫瘍を含め子宮を細切することなく摘出できたが、症例によっては細切が必要な場合がある。また、妊孕性温存が必要な症例では腫瘍摘出を行うが、UTROSCT に対して子宮を温存した症例では術後の再発もしばしば報告されている^{4) 17)}。そのため、術後はより慎重なフォローアップが求められる。術前にUTROSCTを疑った場合には慎重に術式の選択を行う必要がある。悪性の間葉系腫瘍の場合は腹式子宮全摘出術が望ましいと考えるが、現在のところUTROSCTは多くが良性の経過をたどる疾患として知られており、鏡視下手術も選択肢と考える。しかし再発や転移の報告もある

ことから、ロボット支援下手術を選択する場合には、腫瘍の大きさを含めた症例の選択や、子宮の回収方法の工夫などを考慮する必要がある。術式選択のためにも術前診断は重要であり、経頸管的針生検は有用と考えられ、適切な症例選択を行えばロボット支援下手術も選択肢となる可能性がある。

結 語

ロボット支援下子宮全摘術後にUTROSCTと診断された症例について報告した。UTROSCTは再発や転移の可能性があるので、術前診断にて本疾患を疑うことが重要であり、ロボット支援下手術を含めた術式の選択に関して慎重に判断すべきである。今後も症例集積を行い、診断や治療が確立されることが望まれる。

文 献

- 1) Zhou FF, He YT, Li Y, Zhang M, Chen FH. Uterine tumor resembling an ovarian sex cord tumor: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2021; 9(23): 6907-6915.
- 2) Morehead RP, Bowman MC. Heterologous mesodermal tumors of the uterus report of a neoplasm resembling a granulosa cell tumor. *Am J Pathol* 1945; 21: 53-61.
- 3) Clement PB, Scully RE. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: a clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 512-515.
- 4) Liu CY, Shen Y, Zhao JG, Qu PP. Clinical experience of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: a clinicopathological analysis of 6 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(4): 4158-4164.
- 5) Kantelip B, Cloup N, Dechelotte P. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors: Report of a case with ultrastructural study. *Hum Pathol* 1984; 17(1): 91-94.
- 6) Biermann K, Heukamp LC, Bütner R, Zhou H. Uterine tumor resembling an ovarian sex cord tumor associated with metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 58-60.
- 7) O'Meara AC, Giger OT, Kurrer M, Schaer G. Case report: Recurrence of a uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 140-142.
- 8) Umeda S, Tateno M, Miyagi E, Sakurai K, Tanaka R, Tateishi Y, Tokinaga A, Ohashi K, Furuya M. Uterin tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) with metastasis: clinicopathological study of two cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(3): 1051-1059.
- 9) Kondo Y, Sakaguchi S, Mikubo M, Naito M, Shiomi K, Ohbu M, Satoh Y. Lung metastases of a uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: report of a rare case. *Diagn Cytopathol* 2018; 46: 88-91.
- 10) Kimyon Cömert G, Kilic C, Cavusoglu D, Türkmen O, Karalok A, Turan T, Basaran D, Boran N. Recurrence in uterine tumors with ovarian sex-cord tumor resemblance: a case report and systematic review. *Turk Patoloji Derg* 2018; 34: 224-233.
- 11) 勝矢聡子, 樋口壽宏, 寺島剛, 竹内英二, 高倉賢二. 子宮体部原発の性索間質類似腫瘍の1例. 産婦の進歩 2010 ; 62(4) : 340-344.
- 12) Pradhan D, Mohanty SK. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1832-1836.
- 13) Irving JA, Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Modern Pathology* 2006; 19: 17-24.
- 14) 塩原正規, 伏見聡一郎, 苗村智, 猪飼信康, 堀田真智子, 和仁洋治, 九嶋亮治. 子宮頸部Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor (UTROSCT) の1例. 診断病理 2020 ; 37(3) : 204-210.
- 15) Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, Ishiko O, Haba T, Wakasa K, Ogita S. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002; 94: 1713-1720.
- 16) Kawamura N, Ichimura T, Takahashi K, Tsujimura A, Ishiko O, Ogita S. Transcervical needle biopsy of uterine myoma-like tumors using an automatic biopsy gun. *Fertil Steril* 2002; 77: 1060-1064.
- 17) 島松一秀, 永山祥代, 岩下弘子, 大橋裕, 畑瀬哲郎. 子宮頸部に原発したuterine tumor resembling ovarian sex-cord tumorの1例. 診断病理 2003 ; 20(4) : 369-372.

【連絡先】

大森由里子
広島大学病院産科婦人科
〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
電話 : 082-257-5262 FAX : 082-257-5264
E-mail : yuomori@hiroshima-u.ac.jp

HELLP症候群と鑑別を要した巨赤芽球性貧血の一例

大原 涼・本田 裕・梅木 崇寛・隅井ちひろ・熊谷 正俊

広島市立北部医療センター安佐市民病院 産婦人科

A case of megaloblastic anemia mimicking HELLP syndrome

Ryo Ohara・Hiroshi Honda・Takahiro Umeki・Chihiro Sumii・Masatoshi Kumagai

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City North Medical Center Asa Citizens Hospital

妊娠性貧血は妊婦の約半数に認められるが、ほとんどは鉄欠乏性貧血に伴う小球性貧血が主である。今回、我々はHELLP症候群（Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets）と鑑別を要した巨赤芽球性貧血を合併した妊娠例を経験したため報告する。症例は34歳の4経産婦。妊娠36週4日の妊婦健診にて上腹部痛を訴え、中等度の貧血と高LDH血症を認めた。病歴からHELLP症候群を疑い、管理入院とした。当初、HELLP症候群に伴う溶血性貧血を疑ったが、血圧上昇やAST上昇、血小板減少を認めず、HELLP症候群に特徴的な所見を欠いた。貧血は大球性貧血で、葉酸・ビタミンB12低下を認めたため、葉酸とビタミンB12欠乏による巨赤芽球性貧血と診断した。葉酸・ビタミンB12の補充を行い、徐々に貧血が改善したため、妊娠37週5日に退院となった。妊娠41週3日に経膈分娩にて児を分娩した。本症例では巨赤芽球性貧血の原因として、妊娠に伴う葉酸・ビタミンB12の需要増加と、偏食に伴う摂取不足が考えられた。妊娠中の貧血として、鉄欠乏性貧血のほか、巨赤芽球性貧血を鑑別に挙げるのが重要であると考えられた。

In general, about half of pregnant women have anemia during pregnancy; most of these cases have microcytic anemia due to iron deficiency. Here, we report a case of megaloblastic anemia mimicking hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet (HELLP) syndrome. A 34-year-old multiparous woman presented with moderate anemia, hyper-LDH, and epigastric pain. Based on her medical findings, we suspected HELLP syndrome. Further examination revealed that she had megaloblastic anemia due to severe deficiencies of both folic acid and vitamin B12. After folic acid and vitamin B12 supplementation, hematopoietic function gradually improved. The patient's baby was born transvaginally at 41 weeks gestation. In the present case, the cause of the megaloblastic anemia was mainly inadequate intake of folic acid and vitamin B12 due to an unbalanced diet, in addition to an increase in vitamin requirements due to pregnancy. It is important to distinguish megaloblastic anemia from other common types of anemia, such as iron-deficiency anemia, during pregnancy.

キーワード：HELLP症候群、巨赤芽球性貧血、葉酸、ビタミンB12

Key words：HELLP syndrome, megaloblastic anemia, folic acid, vitamin B12

緒 言

世界保健機関は妊娠中のいかなる期間においても、ヘモグロビンが11 g/dL未満またはヘマトクリットが33%未満であることを妊娠貧血と定義している¹⁾。妊娠中の貧血は全妊婦の約半数が罹患しており、その原因として鉄欠乏性貧血が最も多いが、稀に巨赤芽球性貧血など鉄欠乏性貧血以外の貧血を呈することがある。今回我々は、妊娠後期での妊婦健診にて貧血と高LDH血症、上腹部痛を認め、HELLP症候群（Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets）と鑑別を要した巨赤芽球性貧血合併の妊娠例を経験したため報告する。

症 例

患者：34歳、6妊4産

主訴：上腹部痛

既往歴：パニック発作・うつ病（25歳）、急性薬物中毒（27歳）、気管支喘息（年齢不詳）

アレルギー：なし

生活歴：夫、子供4人、弟、甥と8人暮らし

現病歴：自然妊娠後、前医にて妊婦健診が行われていた。妊娠中期より貧血のためクエン酸第一鉄の内服が開始された。前医は分娩施設ではないため、妊娠32週時（体重：56.15 kg）に周産期管理目的で当院紹介となった。当院紹介時の血液検査ではHb 8.8 g/dLであり、クエン酸第一鉄を継続とした。妊娠36週4日に妊婦健診のため当院を受診。上腹部痛に加え、血液検査にてHb 7.3 g/dL, LDH 1484 IU/Lと異常所見を認めたため、HELLP症候群を疑い、経過観察目的で入院となった。理学的所見：腹部軟、圧痛なし、上腹部に自発痛あり。身長：154 cm 体重：55.85 kg（非妊時52 kg）非妊時BMI：21.9

血圧 105/58 mmHg 脈拍 104回/分 体温 36.8℃

腹部超音波所見：胎児推定体重 2440 g (−0.54SD), 羊水インデックス 14.3 cm, 呼吸様運動あり, 軀幹・四肢の運動活発

高LDH血症やハプトグロビンの低下を認めたが, ビリルビンやASTの上昇, 末梢血の鏡検で破碎赤血球像はなかった。また, 血小板数の経時的な低下を認めたが, 凝固系検査に異常を認めなかった。高LDH血症の原因として, 肝炎や心筋梗塞, 白血病などが鑑別に挙がるが, 胸痛や徐脈といった症状なく, 白血球の異常増加や肝酵素の上昇もなく否定的と考えた。

入院後経過：貧血精査のため血液検査を行った(表1)。貧血はMCV高値の大球性で, 網赤血球数の減少を認めた。血清鉄やフェリチンは正常範囲内, ビタミンB12・葉酸は低下を認めた。また, 末梢血の鏡検にて好中球の

過分葉を認めた。以上によりビタミンB12欠乏・葉酸欠乏に伴う巨赤芽球性貧血と診断した。同日より治療としてメコバラミン(500 μ g/隔日)の経静脈投与と葉酸(15 mg/日)の内服を開始した(図1)。入院第6病日(妊娠37週3日)に血小板数の上昇を認めたため, 造血能が改善したと判断し, 入院第8病日(妊娠37週5日)にメコバラミン(1500 μ g/日)内服に変更し, 退院とした。また, LDHは徐々に低下し, 退院日には448 IU/Lまで低下した。入院時に訴えのあった上腹部痛は入院翌日には消失し, 再度出現することはなかった。妊娠中にほとんど食事摂取をしておらず, 多量の水分摂取とわずかな乳製品を摂食するという偏食があったことが判明した。退院後の食事について, 1800 kcal/日を目標に3食摂取すること, 緑黄色野菜を中心に栄養バランス良く様々な食品を取り入れること, 1.5 L/日を目安に水分摂

表1 妊娠36週・入院時の血液・尿所見

末梢血液検査		生化学検査				凝固系検査	
RBC	194 $\times 10^6/\mu$ L	TP	6.4 g/dL	Fe	278 μ g/dL	PT	11.6 秒
Hb	7.3 g/dL	Alb	3.5 g/dL	TIBC	289 μ g/dL	APTT	27.2 秒
Ht	20.4 %	TBil	0.8 mg/dL	UIBC	11 μ g/dL	Fib	276 mg/dL
MCV	105 fL	DBil	0.3 mg/dL	フェリチン	272 ng/mL	FDP	24.6 μ g/dL
MCHC	35.8 %	AST	42 IU/L	VitB12	126 pg/mL	ATIII活性	97 %
RDW	19.9 %	ALT	25 IU/L	葉酸	<0.6 ng/mL	D-dimer	13.8 μ g/mL
WBC	4940 μ L	LDH	1484 IU/L	FT4	1.04 ng/dL		
血小板	12.8 $\times 10^4/\mu$ L	BUN	6 mg/dL	TSH	0.87 μ IU/mL		
網赤血球	1.5 $\times 10^4/\mu$ L	Cr	0.5 mg/dL	ハプトグロビン	<10 mg/dL	尿検査	
		Na	136 mEq/L			尿蛋白	±
		K	4.2 mEq/L			尿糖	—
		Cl	105 mEq/L			尿ケトン	—
		血糖	95 mg/dL			尿ウロビリ	—

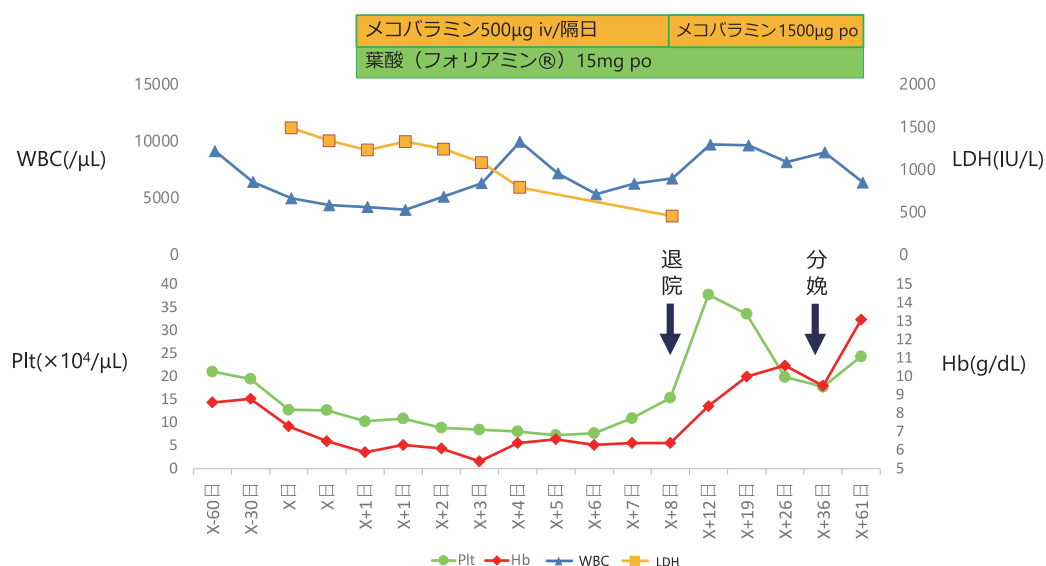


図1 血液検査データの経過

取を行うことなど、入院中に栄養指導を行った。退院後も体重増加はほとんどなく、分娩時の体重は56.6 kgと非妊時より4.6 kgの増量に留まった。

妊娠・出産経過と児の転帰：退院後の妊婦健診にて毎週末梢血血液検査を行い、Hbの上昇を確認した。妊娠41週3日より予定日超過のためPGE₂内服による分娩誘発を行い、同日経膈分娩に至った。児は体重 2695 g (−1.82SD)、身長 48.9 cm (−0.67SD) の女児で、Apgar score 1 分値9点、5分値10点、臍動脈血pH: 7.304であったほか児に外表奇形を認めなかった。分娩後もメコバラミン (1500 μg/日) と葉酸 (15 mg/日) の内服を継続し、分娩1ヶ月後の血液検査ではHb 13.1 g/dLまで上昇を認めたため、内服終了とした。

考 案

妊娠中の貧血は妊婦のおよそ半数が罹患している¹⁾。妊娠中の生理的な貧血は赤血球量が約25%増加するのに対して血漿量が約50%増加することに起因する。妊娠貧血のほとんどは鉄欠乏性貧血が原因で、そのほかの原因として葉酸やビタミンB12の欠乏による巨赤芽球性貧血が挙げられる²⁾。

巨赤芽球性貧血は巨赤芽球の出現を伴う造血異常による貧血群であり、ビタミンB12または葉酸の欠乏によるものがその代表である。ビタミンB12または葉酸が欠乏するとDNA (deoxyribonucleic acid) 合成障害をきたし、骨髓造血細胞の巨赤芽球性貧血がおこる。巨赤芽球とは細胞質の成熟がほぼ正常であるのに対し、核のクロマチン凝集が遅延するため、核-細胞質成熟解離がみられる赤芽球である。この異常赤芽球の多くは赤芽球の段階で崩壊し無効造血となる。無効造血は顆粒球系や巨核球系の細胞にもおこるため、汎血球減少を呈する³⁾。無効造血を反映して汎血球減少に加えて血管外溶血と同様にLDHの上昇を呈する⁴⁾。その他の所見として、核の成熟不全のために細胞分裂の期を逸した4nのDNAをもったまま成熟好中球となった過分葉好中球を呈する⁵⁾。本症例でも汎血球減少に加え、高LDH血症、ハプトグロビンの低下、過分葉好中球を認め、無効造血に伴う血管外溶血をきたしていた。

妊娠中は葉酸需要が亢進するといわれており、480 μg/日の葉酸摂取を推奨されている⁶⁾。国民健康・栄養調査では妊婦の葉酸摂取の平均値は243 μg/日であり⁷⁾、多くの妊婦は摂取推奨量に達していなかった。本症例では血清葉酸値が感度以下であり、著明な葉酸欠乏状態であった。妊娠後に欠乏したとは考えにくく、妊娠前から葉酸欠乏状態であったと推測された。葉酸の摂取量について、神経管閉鎖障害児の妊娠防止に関して、1992年に米国疾病管理予防センターは妊娠可能年齢全女性に対し、1日0.4 mgの葉酸摂取を勧告している⁸⁾。ま

た葉酸を含む微量栄養素の不足と妊娠高血圧や妊娠糖尿病など妊娠合併症の関連について報告や先天性心疾患との関連を示した報告がある^{9) 10)}。一方、妊娠期間を通じて1日5 mgを超える葉酸の摂取は、生後1歳児の運動神経発達遅延のリスクが高まる等、長期服用による有害事象が否定できない報告もある¹¹⁾。本症例では葉酸だけでなくその他の微量栄養素の欠乏も示唆されるが、妊娠期間を通じて妊娠高血圧症や妊娠糖尿病の発病は認めなかった。葉酸欠乏に対して短期間での葉酸摂取であるが、今後の児の神経学的所見については注意が必要である。

健康な成人の平均的なビタミンB12貯蔵量は2–3 mgであり、1日あたりの必要量は貯蔵量の0.1–0.2%であるとされ、ビタミンB12を全く摂取しなくても1年以上は不足なく生活できるとされている。妊娠中は2.8 μg/日の摂取を推奨されている⁶⁾が、国民健康・栄養調査では妊婦のビタミンB12摂取の平均値は4.9 μg/日⁷⁾と摂取推奨量を十分に達していた。しかし、本症例では血清ビタミンB12は基準値 (197–771 pg/mL) を下回っており、ビタミンB12欠乏と診断した。葉酸同様、妊娠前からビタミンB12の貯蔵量が減少していることが推測された。

本症例は上腹部痛と高LDH血症を認めたためHELLP症候群を疑った。ハプトグロビンの低下より溶血の存在が示唆され、血小板も軽度低下しており、HELLP症候群を支持する検査所見であった。一方、血圧は正常範囲であり、肝逸脱酵素の上昇を認めず、末梢血の鏡検でも破碎赤血球を認めなかった。妊娠中であるにもかかわらずMCVが高値であることから大球性貧血を考え、葉酸とビタミンB12が低値であること、末梢血中に過分葉好中球を認めたことにより巨赤芽球性貧血と診断した。また、巨赤芽球性貧血の原因として、野菜などに多く含まれる葉酸や動物性食品に多く含まれるビタミンB12をほとんど摂取していないため、摂取不足による葉酸ならびにビタミンB12欠乏症であると考えられた。本症例では、精神疾患罹患歴があったが、妊娠期間中に精神科受診歴や抗不安薬などの内服はなく、精神状態は安定していたと考える。一方、自宅での食事の準備で満腹感が得られたため食事摂取が進まなかった、と本人の訴えがあり、本症例では多産婦であるという社会的リスクが巨赤芽球性貧血を引き起こしたことも考えられた。本症例のようにHELLP症候群と鑑別を要した葉酸欠乏やビタミンB12欠乏に起因する妊娠貧血の報告例が散見される^{12) 13)}。HELLP症候群と巨赤芽球性貧血はいずれも溶血性貧血をきたす疾患ではあるが、HELLP症候群は赤血球の物理的な破壊による溶血、巨赤芽球性貧血は血管外溶血という異なる特徴がある。

結 論

妊娠中の貧血は全妊婦の約半数が有する疾患ではあるが、原因はさまざまである。巨赤芽球性貧血は高LDH血症をきたす点ではHELLP症候群と同様の検査所見をきたし、時に鑑別に苦慮する。妊娠中の貧血の原因として巨赤芽球性貧血も鑑別診断の一つとして考慮することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control: A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
- 2) Milman N, Byg KE, Agger AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(2): 89-98.
- 3) 松田晃. 貧血と多血症：診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌 2006 ; 95巻10号 : 30-35.
- 4) 張替秀郎. 貧血—診断と治療のアプローチ—. 日本内科学会雑誌 2015 ; 104巻 3 号 : 567-571.
- 5) 牟田正一. ラボタイズ7月号の解答と解説. 検査と技術 2003 ; 31巻 8 号 : 709.
- 6) 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>. [2022.5.28]
- 7) 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. 厚生労働省. 2019, <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>. [2022.5.28]
- 8) Centers for Disease Control (CDC): Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects-1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40: 513-516.
- 9) Kanasaki K, Kumagai A. The impact of micronutrient deficiency on pregnancy complications and development origin of health and disease. *JOGR* 2021; 47(6): 1965-1972.
- 10) Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Bakhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013; 5(11): 4760-4775.
- 11) Valera-Gran D, Hera MG, Navarrete-Munoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Julvez J, Forms J, Lertxundi N, Ibarluzea JM, Murcia M, Rebagliato M, Vioque J. Folic acid supplements during

pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr* 2014; 168: e142611.

- 12) Govindappagari S, Nguyen M, Gupta M, Hanna RM, Burwick RM. Severe vitamin B12 deficiency in pregnancy mimicking HELLP syndrome. *Case Rep in Obstet and Gynecol* 2019: 4325647.
- 13) Gupta RS, Rajaram S, Goel N, Singh KC. Severe folate deficiency mimicking HELLP syndrome--report of two cases. *J Indian Med Assoc* 2003; 101(1): 32-34.

【連絡先】

大原 涼
広島市立北部医療センター安佐市民病院産婦人科
〒731-0293 広島県広島市安佐北区亀山南1丁目2-1
電話 : 082-815-5211 FAX : 082-814-1791
E-mail : clsprts93@outlook.jp

生児獲得に向けた不妊治療のステップアップフローと治療開始年齢別の治療成績 — 1 施設の1,078症例の実臨床データから —

村田 卓也^{1) 2)}・松田 美和¹⁾・名越 一介¹⁾

1) 名越産婦人科

2) 川崎医科大学 産婦人科学 2

Retrospective analysis of the step-up strategy and results of fertility treatment to achieve a live birth in 1,078 cases from a single institution

Takuya Murata^{1) 2)}・Miwa Matsuda¹⁾・Kazusuke Nagoshi¹⁾

1) Nagoshi Ladies Clinic

2) Department of Obstetrics and Gynecology 2, Kawasaki Medical School

不妊治療においてはタイミング指導 (Timed Intercourse, 以下TIと略す), 人工授精 (Intrauterine Insemination, 以下IUIと略す), 生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology, 以下ARTと略す) の順にステップアップするのが一般的であるが, 初期治療の選択やステップアップに関する明確な基準はない。また, ステップダウンの有効性に関しても明確ではない。そこで, 当院における不妊治療の各ステップの治療フローを作製し, 実施症例数と生児獲得率を治療開始年齢別に後方視的に検討した。対象は, 当院初診が2005年2月から2017年4月の1,078症例とした。治療開始年齢 (当院初診時の年齢) が29歳以下 (A群), 30から34歳 (B群), 35から39歳 (C群), 40歳 (D群) の4群に分け, それぞれの群における各治療ステップ (TI, IUI, ART) の実施率 (各ステップの実施症例数/症例数), 累積生児獲得率 (生児獲得症例数/各ステップの実施症例数) を解析した。その結果, 全症例における累積生児獲得率は68.1% (734/1,078) であり, TIによる生児獲得率は12.5% (119/949), IUIによる生児獲得率は29.0% (163/563), ARTによる生児獲得率は68.4% (437/639) であり, 全ての治療段階において治療開始年齢が低いほど成績が良好であった。また, 症例数は少ないもののART実施後のステップダウンにより妊娠した症例が14例あり, ステップダウンも治療の選択肢となりうることが示唆された。

In fertility treatment, it is common to step up in the order of timed intercourse (TI), intrauterine insemination (IUI), and assisted reproductive technology (ART). We retrospectively analyzed patients undergoing each step of infertility treatment at our clinic and the live birth rate by age at treatment initiation. In total, 1,078 patients whose first visit to our clinic was between February 2005 and April 2017 were included. Patients were divided into groups: aged ≤ 29 years (group A), 30–34 years (group B), 35–39 years (group C), and 40 years (group D). The implementation rate of each treatment step (TI, IUI, and ART) in each group (number of cases in which each step was performed/number of cases) and the live birth rate (number of cases in which a live birth was achieved/number of cases in which each step was performed) were analyzed. (number of cases for each step/number of cases for each step). The results indicated that the earlier the treatment initiation in all treatment phases, the better the outcomes. Outcomes tended to be better the earlier the treatment initiation in all treatment stages. There were 14 cases in which pregnancy was achieved by step-down after ART, suggesting that step-down may be an option.

キーワード: 不妊治療, TI (タイミング指導), IUI, ART, ステップアップ

Key words: fertility treatment, TI (timed intercourse), IUI (intrauterine insemination), ART (assisted reproductive technology), step-up

緒 言

不妊治療においてはタイミング指導 (Timed Intercourse, 以下TIと略す), 人工授精 (Intrauterine Insemination, 以下IUIと略す), 生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology, 以下ARTと略す) があり, 原因不明の不妊治療においては排卵誘発を併用するなどしてこの順番に従ってステップアップしていくのが一般

的である^{1) 2)}。しかし, 30歳代後半では, 卵子の質の低下が急速に進行し, 妊娠率, 生児獲得率が共に低下するため, こうした年代ではTI, IUIの治療ステップを飛ばして, 妊娠率, 生児獲得率が最も高いARTをはじめから実施することが行われている²⁾。また, TI, IUIともに数回以上実施しても妊娠率, 生児獲得率は頭うちとなるため, 卵子の質の問題を考慮しなくてもよい場合には, TIで半年から1年, IUIは3から6回実施し, ART

にステップアップするのがガイドラインなどでも方針として示されている^{3) 4) 5)}。しかし、患者のステップアップの希望や卵子の質の低下が懸念される場合には、それぞれのステップで早期にステップアップしており、こうした方針には明確な基準がない⁶⁾。さらに、ART実施後にTIやIUIにステップダウンすることに関しては、有効性が明らかでない。こうしたことから、我々の1施設における不妊治療の実臨床データを後方視的に解析し、不妊治療のステップアップフロー、各治療ステップの治療開始年齢別の成績、ステップダウン症例の生児獲得例等について検討したので報告する。

方 法

対象は、当院で不妊治療を受けた患者で、初診が2005年2月から2017年4月の1,078症例である。治療開始年齢を初診日の年齢とし、29歳以下 (A群)、30から34歳 (B群)、35から39歳 (C群)、40歳 (D群) の4群に分け、それぞれの群における各治療ステップ (TI, IUI,

ART) の実施率 (各治療ステップの実施症例数/症例数)、生児獲得率 (生児獲得症例数/各治療ステップの実施症例数)、ステップダウン症例の生児獲得率 (ART施行後にステップダウンして生児を獲得した症例数/ステップダウンした症例数) をカルテベースで後方視的にデータ解析を行った。統計解析については2群間の比較を χ^2 検定にて行った。

成 績

1,078名の解析対象の全症例のうちTIを実施したのは949名であり、IUIにステップアップした症例が563名、また、ARTにステップアップした症例は639名であった。そして、それぞれの治療において生児獲得した症例数は、TIが119名、IUIが163名、ARTが437名であった (図1)。各治療の実施率は、全体ではTIが88.0%, IUIが52.2%, ARTが59.3%であり、当院初診の年齢別でみるとTIはどの年齢群においても80%以上の高い実施率であった。一方、IUIの実施率は各年齢群で約50%であっ

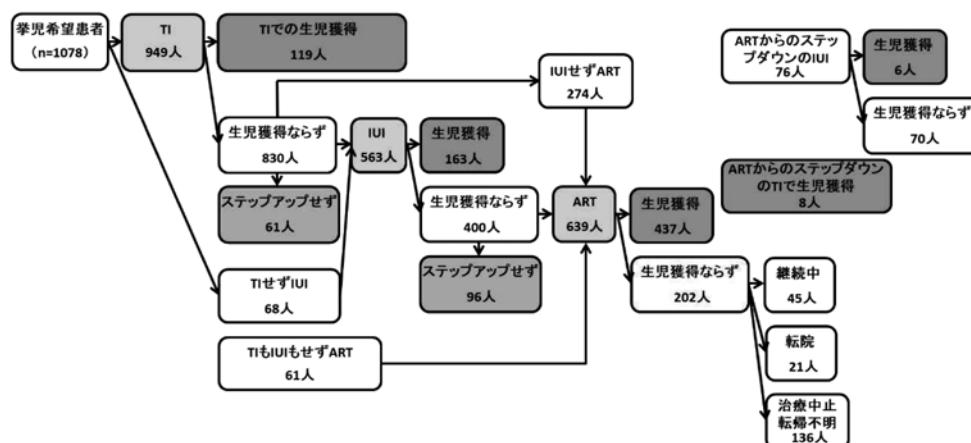


図1 不妊治療患者の治療ステップアップフロー (全体)
生児獲得ならずには、継続中・転院・治療中止・転帰不明を含む

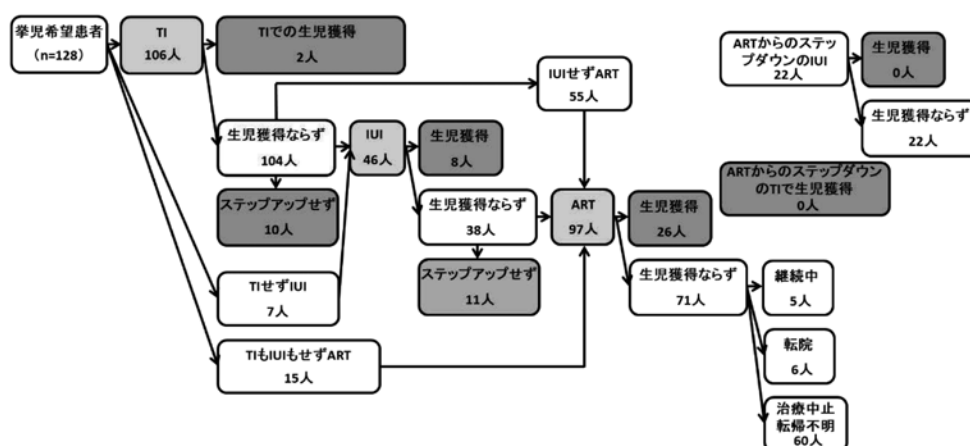


図2 不妊治療患者の治療ステップアップフロー (治療開始時40歳以上)
生児獲得ならずには、継続中・転院・治療中止・転帰不明を含む

た。ARTについては、A群、B群、C群、D群と治療開始年齢（当院初診時の年齢）が上がるに従ってその実施率が上昇していた（表1）。

累積生児獲得率では、ステップダウンで生児獲得した症例を含めて全体で734例の生児獲得症例があり、症例当たりの累積生児獲得率は68.0%（734/1,078）であった（図2）。各治療別で見ると、全症例におけるTI、IUI、ARTによる症例当たりの生児獲得率はそれぞれ12.5%（119/949）、29.0%（163/563）、68.4%（437/639）であった（表2）。 χ^2 検定の結果、IUIはTIと比較して有意に良い成績であった（ $p<0.001$ ）。また、ARTはIUIと比較して有意に良好な成績であった（ $p<0.001$ ）。また、全治療における年齢別の成績は、A群、B群、C群、D群でそれぞれ77.0%、76.0%、63.4%、28.1%であり、ARTの成績と同様の成績であった（表2）。40歳以上のD群を、A群、B群、C群と比較した結果、どの群との比較においても有意に成績が不良であった（すべて $p<0.001$ ）。そのため年齢が40歳以上では有意に症例当

りの累積生児獲得率が低下していることが改めて示された。

このD群では128名に対して治療を行い、TIを106名、IUIを46名、ARTを97名に実施していた。このうち、TIは実施率が83%と高いものであったが、2名しか生児獲得できなかった。一方、IUIで8名、ARTで26名が生児獲得に成功した（図2）。この群では、全症例における症例当たりの累積生児獲得率が14.5%（36/249）であり、TI、IUI、ARTによる症例当たりの累積生児獲得率は、それぞれ1.9%（2/106）、17.4%（8/46）、26.8%（26/97）であった（表2）。IUIはTIと比較して有意に良い成績であった（ $p<0.001$ ）。IUIとARTの比較では、成績に有意差は認めなかった（ $p=0.217$ ）。

ART症例に関しては、症例当たりの累積生児獲得率がA群、B群、C群、D群でそれぞれ84.9%、79.1%、68.3%、26.8%であった（表2）。統計学的解析の結果、A群、B群、C群それぞれとD群との2群間比較においてD群は有意に症例当たりの累積生児獲得率が他の群と

表1 各治療の実施率（治療開始年齢別）

治療開始時年齢	TI	IUI	ART	各群の構成比
A群 (29歳以下)	93.5% (216/231)	58.4% (135/231)	45.9% (106/231)	21.4% (231/1078)
B群 (30から34歳)	88.9% (345/388)	57.7% (224/388)	55.4% (215/388)	36.0% (388/1078)
C群 (35から39歳)	85.2% (282/331)	47.7% (158/331)	66.8% (221/331)	30.7% (331/1078)
D群 (40歳以上)	82.8% (106/128)	35.9% (46/128)	75.8% (97/128)	11.9% (128/1078)
全体	88.0% (949/1078)	52.2% (563/1078)	59.3% (639/1078)	

表2 各治療の症例当たりの累積生児獲得率（治療開始年齢別）

治療開始時年齢	TI	IUI	ART	全治療
A群 (29歳以下)	19.0% (41/216)	34.8% (47/135)	84.9% (90/106)	77.0% (178/231)
B群 (30から34歳)	13.6% (47/345)	34.8% (78/224)	79.1% (170/215)	76.0% (295/388)
C群 (35から39歳)	10.3% (29/282)	19.0% (30/158)	68.3% (151/221)	63.4% (210/331)
D群 (40歳以上)	1.9% (2/106)	17.4% (8/46)	26.8% (26/97)	28.1% (36/128)
全体	12.5% (119/949)	29.0% (163/563)	68.4% (437/639)	66.7% (719/1078)

* $p<0.001$

比較して低い率であった（すべて $p<0.001$ ）。また、A群とB群では有意差がなかった（ $p=0.21$ ）ものの、A群とC群、B群とC群ではいずれも有意にC群の方が低かった（ $p=0.001, 0.011$ ）。当院初診年齢が低いほど成績が良好であることが示された。

公開されている成績とART症例の成績を比較するために胚移植時の年齢における移植あたりのデータを集計した。その結果、当施設の胚移植では、移植あたりの生児獲得率が全体で26.7%であり、移植時の年齢が29歳以下、30歳から34歳、35歳から39歳、40歳以上でそれぞれ40.6%、37.4%、30.1%、10.7%であった。2019年の本邦の報告⁷⁾と比較した結果、全体と35歳から39歳で有意に当施設の方が良い成績であった（全体 $p=0.001$ 、35歳から39歳 $p=0.047$ ）（表3）。

各治療の生児獲得がその段階の何回目の治療であったかを検討した結果、最大でTIは12回目、IUIは13回目、ARTは7回目であった。初診年齢40歳以上の生児獲得までの回数は、最大でTIが1回目、IUIが3回目、ART

が5回目であり、どれも平均が1から2回であった（表4）。高齢の場合は同じ治療を繰り返しても生児獲得につながりにくいことが示唆された。また、初診から妊娠した周期の月経開始日までの期間を調べた結果、A群からD群のいずれの群においてもTI-IUI-ARTと治療ステップが進むに従って妊娠までの期間が長くなる傾向が示された。これは多くの症例でTI-IUI-ARTと治療ステップアップを行っていた結果であると考えられる。また、ART症例においては、C群、D群では約13か月であったのに対して、A群、B群では約17か月であり妊娠までの期間が長かった。C群、D群では早めにステップアップしているためであると考えられた（表5）。

ART開始後のステップダウン症例に関しては生児を得られた症例が12例（TIが7例、IUIが5例で全て39歳以下）認められた（図1）。ART中もしくはART後にTIもしくはIUIを実施した症例の周期数がTIで1,312周期、IUIで272周期の計1,584周期であったため、ART中もしくはART後にステップダウン（TIまたはIUI）を行った

表3 2019年の本邦報告と本報告データのART成績比較

移植開始時年齢別	移植あたりの生児獲得率		p 値
	ART データブック 2019 より	当施設データ	
29 歳以下 (生産周期数/移植周期数)	36.5% (4635/12691)	40.6% (54/133)	0.331
29 歳から34 歳 (生産周期数/移植周期数)	33.9% (19059/56154)	37.4% (156/417)	0.136
35 歳から39 歳 (生産周期数/移植周期数)	26.5% (25357/95595)	30.1% (181/601)	0.047*
40 歳以上 (生産周期数/移植周期数)	11.1% (9935/89153)	10.7% (56/523)	0.752
全体 (生産周期数/移植周期数)	23.3% (58986/253593)	26.7% (447/1674)	0.001*

*は有意差があったことを示す

表4 生児獲得までの各治療ステップの実施回数

治療開始時年齢	TI		IUI		ART	
	実施回数	生児獲得までの回数	実施回数	生児獲得までの回数	実施回数	生児獲得までの回数
	(平均)	(平均)	(平均)	(平均)	(平均)	(平均)
A 群 (29 歳以下)	1-18 (3.2)	1-8 (3.1)	1-10 (3.1)	1-8 (2.5)	1-6 (1.3)	1-6 (1.3)
B 群 (30 から34 歳)	1-34 (3.1)	1-8 (2.6)	1-13 (3.5)	1-13 (3.1)	1-15 (1.6)	1-6 (1.3)
C 群 (35 から39 歳)	1-12 (2.6)	1-12 (3.3)	1-13 (3.1)	1-13 (2.5)	1-26 (2.1)	1-7 (1.5)
D 群 (40 歳以上)	1-39 (2.7)	1 (1.0)	1-5 (2.4)	1-3 (1.5)	1-25 (3.6)	1-5 (1.8)
全体	1-39 (2.9)	1-12 (2.9)	1-13 (3.2)	1-13 (2.8)	1-26 (2.1)	1-7 (1.4)

全体の中でステップダウン（TIもしくはIUI）で生児獲得した周期当たり生児獲得率は0.76%（12/1,584）であった。

考 案

今回我々は不妊治療のステップアップフローと成績を初診時から追跡して検討した。こうした治療フローを提示した報告は少ない。Brandes et al.は原因不明不妊症の437例を後方視的に解析し、I) 待機治療-IUI-ARTの順にステップアップ、II) IUI-ARTの順にステップアップ、III) はじめからART、の3とおりの治療戦略を取り、妊娠（妊娠20週以上継続した場合）に至った症例を治療フローを示して検討している⁸⁾。そして、408例に対して待機治療を行い、206例が自然妊娠（妊娠20週以上継続した場合）し、累積妊娠率（妊娠20週以上継続した場合）が55.9%と高かったことを報告している。我々の施設では、症例当たりの累積生児獲得率として、TIで12.5%、IUIで29%、ARTで69%の生児獲得率であり、TIの生児獲得率はBrandes et al.の報告の待機治療の成績と比較してかなり低い結果となった。待機治療とTIの違いがあるが、当院における症例は不妊原因が子宮内膜症や子宮筋腫などの症例が含まれていることや、初診時に他院で不妊治療を行って生児獲得ができなかった症例が多数含まれており、TIにおける成績が低くなったと考えられた。

ライフスタイルの多様化や晩婚化により不妊外来への受診時期が高齢化しており、受診時に既に40歳を越えていることも珍しくない。当施設でも11.9%が初診時の年齢が40歳以上であった（表1、各群の構成比）。女性の高齢化は卵巣機能が低下してARTを用いても妊娠率が低下する事が明らかとなっており、われわれの結果も同様であり、年齢因子が方針決定に最も重要である²⁾。

Velde et al.は最後の児を出産できるのは閉経の10年前という説を唱えており、これに従えば40歳台前半が妊娠の限界となると考えられる⁹⁾。今回の結果から、初診年齢が40歳以上においては、TIでは83%と高い実施率であったが、106名中2名（1.9%）しか生児獲得できなかった。また、TIと比較して、IUI、ARTでは有意に生児獲得率が高かった（どちらも $p<0.001$ ）。このことから40歳以上ではTIから早期のステップアップが望ましく、TIを省略して、はじめからIUIもしくはARTを実施することが望ましいと考えられた²⁾。一方、IUIではなく、はじめからARTを選択することに関しては、40歳以上でIUIとARTで症例当たりの累積生児獲得率に差がなかった（ $p=0.217$ ）ことから、まずはIUIを行うことが良いと考えられた。

我々は以前に、2005年3月から2013年4月に当院で施行したIUI（878症例、2,165周期、平均施行回数2.5回、平均年齢33.9歳）の成績を発表した¹⁰⁾。精液処理前の前進精子総数（精子濃度×液量×高速前進精子率）が 15×10^6 未満では実施周期あたり出産率3.2%（3/93）、 15×10^6 以上では同14.2%（295/2,072）で有意差があった。また、症例ごとの累積出産率はIUI実施時の女性年齢が30から34歳では5回目で33.5%（87/260）、35から39歳では5回目で28.2%（53/188）、40歳以上では2回目で6.8%（4/59）であり、それらの回数ではほぼプラトーに達していた。これらの実績を患者に伝えてIUIからARTにステップアップする時期の参考にしている。これに準じてTIからIUIにステップアップする時期も40歳未満では概ね3から5回、40歳以上では2から3回程度不成功の場合としている。更に卵管機能や卵巣予備能などに問題があれば迅速にステップアップを行っている。治療フローの解析から、ステップアップせずIUIを繰り返し行う症例も存在し、TIで生児獲得できずステップアップ

表5 初診から妊娠した月経開始日までの期間（月数）

治療開始時年齢	TI	IUI	ART
	妊娠までの月数 (平均±標準偏差)	妊娠までの月数 (平均±標準偏差)	妊娠までの月数 (平均±標準偏差)
A群 (29歳以下)	0-37 (3.6±6.9)	0-56 (10.3±11.0)	1-75 (17.4±14.4)
B群 (30から34歳)	0-41 (3.6±6.9)	0-105 (9.2±13.0)	1-88 (17.6±16.9)
C群 (35から39歳)	0-17 (3.7±4.8)	0-35 (6.5±7.0)	0-69 (13.0±10.5)
D群 (40歳以上)	0-3 (1.5±2.1)	0-10 (3.9±3.3)	2-43 (13.3±11.9)
全体	0-41 (3.6±6.3)	0-105 (8.7±11.2)	0-88 (15.7±14.3)

しなかった症例が7.3% (61/830), IUIで生児獲得できずステップアップしなかった症例が24.0% (96/400) 存在した。IUIで生児獲得できずステップアップしなかった症例がARTへステップアップした場合の生児獲得率は75.0% (228/304) と高率であったので、これらの症例にARTへのステップアップを促すことが出来れば生児獲得数は更に増加する可能性があると考えられた。

ステップダウン症例についてはARTの合間にTIやIUIを行っている例が含まれる。これにより妊娠できる症例があり、推奨する報告もある^{8) 11)}。我々の施設でも採卵直後の周期を含めて行っており、ステップダウンとしての生児獲得例がTIで7例、IUIで5例の計12例で認められた (1.9%; 12/637)。Brandes et al.の報告ではART実施例のうち5例が待機治療で妊娠 (妊娠20週以上継続した場合) しており、その妊娠率 (妊娠20週以上継続した場合) は5.3%であった⁸⁾。ART周期の合間にTIもしくはIUIを試みることは、選択肢として考慮に値すると考えられた。一方、早すぎるステップアップの懸念については、ステップダウン症例の周期当たりの生児獲得率がTIで0.53% (7/1,312), IUIで1.8% (5/272) であり、これはステップアップでの周期当たりの生児獲得率 (TI 3.1%, IUI 10.8%) と比較してかなり低く、早すぎるステップアップの懸念はないと考えられた。

一般的に不妊治療はTI, IUI, ARTの順にステップアップしながら継続する事が多いが、高齢だと初めからARTを行うなど、女性の年齢を考慮して治療法の計画を考える必要がある。今回我々は、TI-IUI-ARTと適切な時期にステップアップを行いながら一連の不妊治療を実施した結果、各治療ステージでどれくらい的人数が治療を実施し、生児獲得に至ったか、そして、最終的に対象のどれくらいが生児獲得に至ったかを集計し、それを女性の初診時年齢別に検討した。この治療フローは、治療全体を把握する上で有効であると考えられる。初期治療の選択とステップアップの時期の決定には、身体的・経済的負担が少ない状態で妊娠できる可能性のある患者は、まず一般不妊治療を試してからステップアップすることが標準とされているが、少しでも早く妊娠に至るために、あるいは多くの受精卵を凍結して1回の採卵で複数の児を得るために、ステップアップの基準を甘くして、早めに、そして少しでも若い時期にARTを開始するという方針を必ずしも否定は出来ない。2020年のアメリカ生殖医学会ガイドラインでは原因不明不妊症に対して、3から4回のクロミフェン併用IUI後に妊娠が成立しない場合はゴナドトロピン併用IUIより体外受精療法にステップアップすることを推奨している¹²⁾。しかしながらARTの相対適応である他の原因 (排卵障害、子宮内膜症、卵巣予備能低下による不妊など) に関しては、ARTが待機療法またはIUIを含む一般不妊治療と比べて

有用であるかどうかに関するエビデンスは乏しいのが現状である¹³⁾。どのようにステップアップを行うことが患者に有利なのかは、着床前診断も実用的になった現在において更に研究されるべき課題である。

文 献

- 1) 日本生殖医学会編. 生殖医療の必須知識. 東京: 一般社団法人日本生殖医学会, 2014.
- 2) Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. JAMA 2021; 326 (1): 65-76.
- 3) Harris ID, Missmer SA, Hornstein MD. Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women. Fertil Steril 2010; 94(1): 144-148.
- 4) Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. Fertil Steril 2003; 79 Suppl 3: 1625-1632.
- 5) 日本産科婦人科学会編. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 東京: 日本産科婦人科学会事務局 2020; 135-137.
- 6) 北島道夫. 一般不妊治療におけるステップアップと体外受精への切り替えのタイミング. 産科と婦人科 2021; 88: 1483-1488.
- 7) 日本産科婦人科学会. ARTデータブック2019. https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=12 [2022.08.01]
- 8) Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, Kremer JA. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. Hum Reprod 2011; 26 (2): 360-368.
- 9) te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update 2002; 8 (2): 141-154.
- 10) 仲麻微, 丸山仁子, 平松篤子, 田村彩, 坂井涼子, 名越一介. 精液所見不良あるいは未破裂黄体化卵胞 (LUF) 周期を除外した子宮内精子注入 (IUI) の成績. 日本生殖医学会雑誌 2013, 58: 298 (430) (会議録).
- 11) 辰巳賢一. 一般不妊治療. 産婦人科の実際 2018; 67: 825-829.
- 12) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril 2020; 113(2): 305-322.
- 13) 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドライン. 東京:

一般社団法人日本生殖医学会, 2021 ; 9-11.

利益相反

本発表に関して開示すべきCOIはありません。

【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

産褥期に特発性冠動脈解離による急性心筋梗塞を発症した2例

鍵元 淳子・土谷 治子・小出 千絵・吉本真奈美・道方 香織・金子 朋子

医療法人あかね会 土谷総合病院 産婦人科

Acute myocardial infarction due to spontaneous coronary artery dissection during puerperium: Two case reports

Junko Kagimoto・Haruko Tsuchiya・Chie Koide・Manami Yoshimoto・Kaori Michikata・Tomoko Kaneko

Department of Obstetrics and Gynecology, Akane-Medical Corporation Tsuchiya General Hospital

若年女性の急性心筋梗塞は稀だが妊産婦では罹患率3～4倍になる。一般的な急性心筋梗塞の病因は、動脈硬化であるが、妊産婦では冠動脈解離（spontaneous coronary artery dissection: SCAD）の頻度が高い。冠動脈造影検査（coronary angiography: CAG）症例におけるSCADの頻度は0.07～1.1%との報告があるが妊産婦の急性心筋梗塞では40%に及ぶ。今回我々は産褥期にSCADによる急性心筋梗塞を発症した2例を経験した。【症例1】40歳2妊1産。凍結胚融解移植で妊娠成立した。高血圧・心室性期外収縮を合併していた。切迫早産のため塩酸リトドリン・黄体ホルモンを投与し、妊娠39週に経陰分娩した。産褥7日目に胸痛のため救急受診し、CAG・血管内超音波検査（IVUS）でSCADによる心筋梗塞と診断された。経皮的バルーン血管形成術（POBA）により血流改善し、第23病日に退院した。【症例2】37歳2妊1産。心室性期外収縮を合併していた。自然妊娠後、妊娠経過異常なく妊娠40週に経陰分娩した。産褥11日目に自宅で倒れているのを家人が発見し救急要請した。約1時間前に左肩の痛みを訴えていた。救急隊到着時、無脈性電気活動（pulseless electrical activity: PEA）であり、心肺蘇生開始し当院へ救急搬送された。経皮的心肺補助（PCPS）を挿入され、CAG・IVUSでSCADによる心筋梗塞と診断された。POBAが行われICU入室、低体温療法を施行された。第7病日にPCPSを離脱したが、第24病日に永眠された。妊娠関連急性心筋梗塞（pregnancy-related acute myocardial infarction: PAMI）は増加傾向にあり、その原因としてSCADが高頻度に認められる。妊産婦が胸痛や放散痛を訴えた場合は、SCADの可能性も念頭に入れ迅速な対応が必要である。

Pregnancy increases acute myocardial infarction (AMI) risks. Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a rare cause of AMI, but accounts for up to 40% of pregnancy-associated myocardial infarction (PAMI). Herein, we report two cases.

Case 1: The patient was a 40-year-old multiparous woman. Ritodrine and progesterone were administered for threatened preterm deliveries. On the 7th day of puerperium, she complained of chest pain and was diagnosed with AMI due to SCAD by coronary angiography (CAG) and intravascular ultrasound (IVUS). Plain balloon angiography (POBA) was performed. She was discharged on the 23rd day of illness.

Case 2: The patient was a 37-year-old multiparous woman with an uneventful pregnancy. On the 11th day of puerperium, her family discovered that she had fainted after complaining of shoulder pain an hour prior. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was initiated and she was admitted to our hospital. A percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) was inserted, and the patient was diagnosed with AMI due to SCAD using CAG and IVUS. POBA was performed. She entered the ICU but died on the 24th day of illness.

PAMI incidence is increasing, and SCAD is the most common cause, necessitating prompt response when patients complain of chest or radiating pain.

キーワード：妊娠関連心筋梗塞、特発性冠動脈解離

Key words: pregnancy-related acute myocardial infarction, PAMI, spontaneous coronary artery dissection, SCAD

緒 言

近年の結婚年齢の上昇と生殖医療の進歩による妊婦の高齢化に伴い、妊産婦の心疾患発症頻度は増加している。従来健康であった妊産婦が心疾患を発症し、母児ともに生命の危険に晒されることが稀だが生じており、妊娠関連急性心筋梗塞（PAMI）は、その一つである。

PAMIの病因として、特発性冠動脈解離（spontaneous coronary artery dissection: SCAD）の発症頻度が高く重篤な病態に陥ることが多い¹⁾。今回我々は、産褥期にSCADによる急性心筋梗塞（acute myocardial infarction: AMI）を発症した2例を経験したので報告する。

症 例 1

患者：40歳

身長：173cm 体重：60kg

主訴：胸痛

妊娠分娩歴：2妊1産 第1子妊娠時、妊娠38週に妊娠高血圧腎症発症したため、分娩誘発し、経膈分娩している。降圧薬は必要なかった。

家族歴：祖母 突然死

既往歴：高血圧 第2子不妊治療前に循環器内科受診し、二次性高血圧は否定され、本態性高血圧として、降圧薬メチルドパ750mg/日を二ヵ月内服、血圧正常化し妊娠したため、内服中止となっていた。他、心室性期外収縮あり。

現病歴：前医で凍結胚融解移植により妊娠成立し、妊娠8週に分娩希望のため当科紹介受診した。妊娠20週で頸管長25mmと短縮し、子宮収縮を認めたため、塩酸リトドリン20mg/日を内服開始した。妊娠28週に頸管長15mmとさらに短縮を認めたため、切迫早産に対し入院管理とし、塩酸リトドリンを内服継続し、黄体ホルモン製剤17-OHPC250mg/週を筋肉注射とした。妊娠35週になり退院し、外来管理とした。妊娠39週3日に陣痛発来のため入院となり、経膈分娩で3366gの男児をApgar score 9/10（1/5分）で出産した。分娩時出血量995gであり、弛緩出血に対し、オキシトシンを点滴投与した。妊娠中、血圧は正常範囲で経過し、分娩後は一時的に高血圧軽症域へ上昇あるのみで降圧薬は投与せず、産褥6日目に退院となった。

産褥7日目に胸痛を認め、当院救急外来を受診した。心電図・心臓超音波検査で急性心筋梗塞、たこつぼ心筋症が疑われ、冠動脈造影（coronary angiography: CAG）（図1左）・血管内超音波検査（IVUS）（図2）でSCADによる心筋梗塞と診断された。左前下行枝（left anterior descending coronary artery: LAD）#6-7（左前下行枝第2対角枝分岐部まで）に99%閉塞を認め、経

皮的バルーン血管形成術（plain old balloon angioplasty: POBA）が行われ、血流改善を認めた（図1右）。その後、抗血小板薬、血管拡張薬、βブロッカーを内服開始した。第20病日にCAGでLADの血流が保たれていることが確認され、第23病日に退院となった。

分娩から4年後、実母が胃大網動脈瘤破裂による腹腔内出血を発症し、他院で左大網動脈・中結腸動脈塞栓術が行われた。その後、多発動脈瘤（右肝動脈、両側腎動脈、下腸間膜動脈、左外腸骨動脈、左内頸動脈、弓部大動脈）を認めたため、遺伝性結合組織疾患であるロイス・ディーツ症候群疑いで他院遺伝子診療科を紹介受診し、遺伝カウンセリング予定となったが、その後肺癌が判明し、精査できないまま永眠した。このため患者本人がSCADの既往もあることから、遺伝カウンセリングを希望受診した。カウンセリング後、遺伝子検査が行われ、ロイス・ディーツ症候群は否定された。

なお、患者は、SCAD発症後5年4ヵ月再発を認めていない。

症 例 2

患者：37歳

身長：157cm 体重：53.5kg

妊娠分娩歴：2妊1産 第1子妊娠分娩経過異常なし。

家族歴：特記事項なし

既往歴：心室性期外収縮 B型肝炎キャリア

現病歴：自然妊娠後、妊娠経過に異常はなかった。妊娠12週に指摘されていた心室性期外収縮に対し、循環器科内科で心機能評価を行ったが、異常所見は認めなかった。妊娠40週1日に陣痛発来のため入院となり、経膈分娩で3110gの男児をApgar score 9/10で出産した。産褥経過良好のため、産褥5日目に退院した。産褥11日目、左肩の疼痛を訴えてから1時間後、自宅で意識を失い倒れているのを家族に発見され、救急要請した。救急隊到着時、PEA（無脈性電気活動）であり、ドクターカー接触後、心肺蘇生（CPR）が開始され当院へ救急搬送と

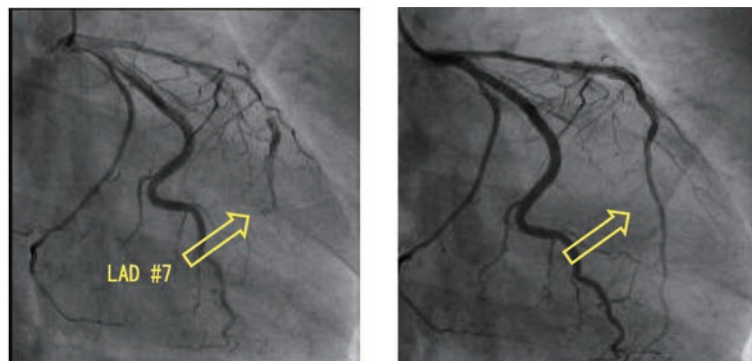


図1 症例1 CAG

左 POBA前 LAD #6-7に99%閉塞を認める
右 POBA後 血流改善を認める

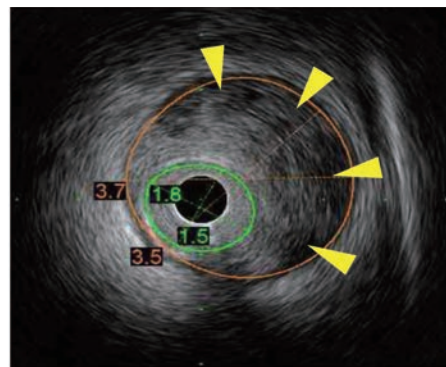


図2 症例1 IVUS
偽腔に血腫を認める（▷）

なった。来院時JCS300, 自動心臓マッサージ機でCPRが継続されていた。心室細動持続するため、心臓カテテル検査室に直接入室し、経皮的心肺補助装置(PCPS)を挿入された。CAG(図3左)・IVUS(図4)でSCADによる心筋梗塞と診断された。LAD#8(左前下行枝第2対角枝分岐部から末梢まで)に100%閉塞を認め、POBAが行われ、再灌流を認めた(図3右)。全身CTによる精査では、脳血管障害等の異常は確認されなかった。その後、ICU入室し、低体温療法が開始された。第7病日にPCPSを離脱したが、第22病日に腎機能増悪し、高カリウム血症を認め、第24病日に永眠した。

考 察

妊娠可能年齢の女性における急性心筋梗塞(AMI)は稀であるが、妊娠関連急性心筋梗塞(PAMI)は、100,000分娩に3~10例とされており、妊娠により約3倍に上昇する^{2) 3)}。また、近年、出生数が低下しているにもかかわらず、ライフスタイルの欧米化、妊婦の高齢化によりPAMIは増加傾向にある^{2) 4)}。

PAMIの40%以上は、35歳以降の高齢出産で多く、妊娠後期及び産褥期に多い^{3) 4)}。経産婦に多く、梗塞部位は前壁が多い。母体死亡は、発症時あるいは発症2週間以内に最も多く、母体死亡率は従来、21~50%と報告されている⁵⁾。最近の報告では、診断、治療の進歩により死亡率は5.1~11%に低下している^{2) 6)}。死亡原因は、高度心不全、心原性ショック、不整脈、左室心筋破裂などである。母体死亡と同時に胎児死亡率も高い⁶⁾。

一般的なAMIの発症原因は、冠動脈硬化が最多であるが、PAMIの発症原因としては、世界的にも、また本邦においても、特発性冠動脈解離(SCAD)の頻度が高い特徴が示されており、一般のAMIと発症機序が異なることが示唆される^{3) 4)}。

SCADは、1931年にPrettyが剖検症例で初めて報告した⁷⁾。冠動脈の中膜外側1/3に起こり、壁内血腫を伴って真腔圧排、末梢への血流低下をもたらす。発症率

は、CAGの0.07~0.1%⁷⁾、症状は急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)と同様の症状を呈し、突然死することもある疾患である。冠動脈硬化の危険因子をほとんど有さないことが重要な特徴であり、線維筋異形成を併存している症例が多いことが報告されている⁸⁾。一般の心筋梗塞におけるSCADは、0.28~1.1%とまれであるが⁹⁾、妊娠中の心筋梗塞では16~40%以上に認めている^{3) 4) 6)}。また、出産直後に発症することが多い¹⁰⁾。

SCADの診断、治療に関するガイドラインはなく、特異的な治療法はない。CAG, IVUSで診断されることが多く、治療として、虚血所見なく、血行動態が安定していれば保存的加療が選択される。心原性ショック、致死性不整脈、進行性の虚血変化を伴う症例に関しては、血行再建術が行われる¹¹⁾。血行再建術の方法に関しては、解離の部位、病変枝数、血行動態、発症時期により経皮的冠動脈インターベンション(PCI)、または冠動脈バイパス術(CABG)が選択される。PCI不成功例では、緊急CABGが必要となるが、CABGではPCIでのバルーン拡張による血腫の偏移や解離の進展を抑制する可能性がある¹¹⁾。

SCADは、近年の研究で再発率が高い一方で、死亡率が低いことが分かってきたが、妊産婦では、解離が急速に、また広範囲に進行し、妊娠していない女性に比べて重症化しやすい。左冠動脈主幹部と複数の血管病変を認め、高率にST上昇型心筋梗塞、左室前壁病変を認め、妊娠していない女性に比べ著明に左室駆出率の悪化を認める^{12) 13)}。

このことから、妊娠中、血管壁の変化が冠動脈全体に及んでいることが予想されている^{3) 6)}。妊娠時のSCADの原因は、妊娠による血管壁への壁応力の増大、抗リン脂質抗体、血管外膜の炎症、嚢胞性中膜変性、高プロゲステロン血症などの関与が指摘はされているが、明確ではない¹⁰⁾。妊娠中のプロゲステロンの分泌過剰は、冠動脈中膜弾性線維の断裂、嚢胞性中膜壊死を生じる。エストロゲンも、マトリックスメタロプロテアーゼの分泌を

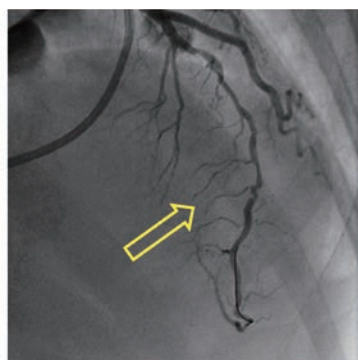
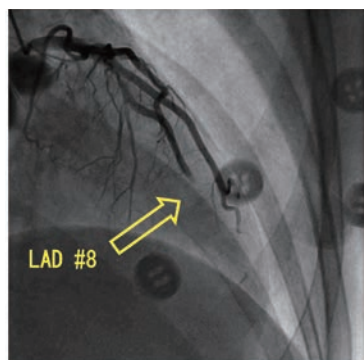


図3 症例2 CAG

左 POBA前 LAD#8に100%閉塞を認める
右 POBA後 血流改善を認める

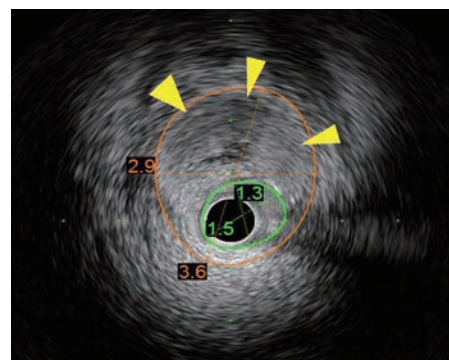


図4 症例2 IVUS
偽腔に血腫を認める(△)

亢進し、細胞外マトリックスの分解を行い、嚢胞性中膜壊死の進行を促進する。このようなホルモン変化が影響している可能性が考えられる^{3) 14)}。

切迫早産治療として使用する塩酸リトドリンは、心拍数と心収縮力の増加により、心筋酸素需要量及び血管のずり応力を増大させ、解離の発生に関与する可能性が言われており、注意が必要である¹⁾。

今回は産褥期に発症した症例であったが、月経中、GnRH療法や黄体ホルモンなどのホルモン療法中にSCAD発症例の報告も散見され^{15) 16) 17)}、産婦人科医として、産科診療のみならず婦人科診療においても留意すべき疾患と言える。

今回、2例のSCADによるPAMIを経験した。2例とも、高年妊娠、経産婦であり、左前下行枝病変を認め、血行再建術を要した。症例1では、実母が疑われたロイス・ディーツ症候群は、マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群などの遺伝性結合組織疾患の一つであり、SCADの患者に認められる報告があるが¹²⁾、否定された。現時点で行われていないが、SCADに多く認められる線維筋異形成の有無について精査が勧められるべきと考える。

PAMIは増加傾向にあり、原因としてSCADが高頻度に認められる。妊産婦のSCADは、重症化しやすく、妊産婦が、胸痛、放散痛を訴えた場合には、SCADによるPAMIの可能性を考え、迅速かつ集学的な管理が必要である。

文 献

- 1) 佐藤洋, 佐野誠, 林秀晴. 妊娠関連の急性心筋梗塞に対する集学的管理の重要性. 循環器専門医 2016; 24: 21-26.
- 2) James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564-1571.
- 3) Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014; 129: 1695-1702.
- 4) Satoh H, Sano M, Suwa K, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H. Pregnancy-related acute myocardial infarction in Japan: A review of epidemiology, etiology and treatment from case reports. *Circulation Journal* 2013; 77: 725-733.
- 5) Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996; 125: 751-762.
- 6) Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 171-180.
- 7) Pretty H. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: Rupture. *Br Med J* 1931; 1: 667.
- 8) 木村一雄. 特発性冠動脈解離. 急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版). 一般社団法人日本循環器学会. 2019, https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_kimura.pdf. [2022.06.01]
- 9) Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini R, Blin D, Machecourt J. Prevalence, therapeutic management and mediumterm prognosis of spontaneous coronary artery dissection: result from a database of 11605 patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 250-254.
- 10) 赤木禎治, 池田智明. 妊娠中の虚血性心疾患 (急性冠症候群) の発症. 心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理に関するガイドライン (2018年改訂版). 一般社団法人日本循環器学会. 2019, https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_akagi_ikeda.pdf (j-circ.or.jp). [2022.06.01]
- 11) 中島啓裕. 冠動脈解離が原因の急性冠症候群—特異的な診断と治療. *ICUとCCU* 2020; 44: 489-495.
- 12) Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Patricia Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 426-435.
- 13) Havakuk O, Goland S, Mehra A, Elkayam U. Pregnancy, and the risk of spontaneous coronary artery dissection. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: e004941.
- 14) 丹羽公一郎. 妊娠, 経口避妊薬と心筋梗塞. 成人病と生活習慣病 2014; 44: 1352-1357.
- 15) 坂田鋼治, 平野秀治, 漆間雅人, 長友美達, 竹永誠. 月経中に特発性冠動脈解離による急性前壁心筋梗塞をきたした1例. *心臓* 2015; 47: 85-90.
- 16) Doi K, Ishii M, Ishigami K, Aono Y, Ikeda S, An Y, Iduchi M, Ogawa H, Masunaga N, Abe M, Akao M. Spontaneous coronary artery dissection in a woman undergoing pseudomenopause therapy with leuprolerin: A case report. *J Cardiol Cases* 2019; 20: 8-10.
- 17) Okura T, Takahashi K, Sakaue T, Ueda S, Enomoto D, Yamamoto D, Sasaki D, Kono T, Uemura S. A case report of coronary artery with early de novo

recurrence. J Cardiol Cases 2019; 20: 1-3.

【連絡先】

鍵元 淳子

医療法人あかね会土谷総合病院産婦人科

〒730-8655 広島県広島市中区中島町 3-30

電話：082-243-9191 FAX：082-241-1865

E-mail：junjun-h26@ceres.ocn.ne.jp

地 方 学 会 欄

令和4年度 鳥取産科婦人科学会 鳥取県産婦人科医会 総会ならびに学術講演会

日時：令和4年5月29日（日）13時30分

会場：西部医師会館／鳥取県医師会館／中部医師会館

特別講演

座長 鳥取産科婦人科学会会長 谷 口 文 紀

『稀少疾患の出生前診断と周産期管理～治療の進歩による新しい方向性～』

鳥取大学医学部附属病院 周産期・小児医学分野 教授

難 波 範 行 先生

一般講演

Session 1（14：40～15：08）

座長 岩 部 富 夫（山陰労災病院）

1. CA19-9, CA125が異常高値を呈した処女膜閉鎖症の1例

鳥取県立厚生病院

○山本 康嗣・松本 芽生・森山真亜子・木山 智義・周防 加奈
大野原良昌・皆川 幸久

2. 融解胚移植により妊娠に至った腠子宮内膜症の一例

鳥取県立中央病院

○有田 紫乃・上垣 崇・山根恵美子・野中 道子・荒田 和也
竹中 泰子・高橋 弘幸

3. 変性筋腫との鑑別を要した巨大子宮頸部憩室の一例

鳥取大学

○元村 衣里・松本 芽生・東 幸弘・長田 広樹・和田 郁美
池淵 愛・柳樂 慶・佐藤 絵理・谷口 文紀

4. 子宮留膿症に対するドレナージ

鳥取赤十字病院

○木内 誠・竹内 薫・坂尾 啓

Session 2（15：08～15：29）

座長 高 橋 弘 幸（鳥取県立中央病院）

5. 無痛分娩で分娩第2期が遷延した褥婦は神経因性膀胱のリスクが上昇する

鳥取大学

○宮本 圭輔・原田 崇・元村 衣里・長田 広樹・柳樂 慶
小松 宏彰・谷口 文紀

6. 心肺虚脱型羊水塞栓症の1例

山陰労災病院

○岩部 富夫・村上 二郎・坂本 靖子

7. 鳥取県内におけるCOVID-19感染妊婦の現状

鳥取県立中央病院

○高橋 弘幸・山根恵美子・上垣 崇・野中 道子・荒田 和也
竹中 泰子

Session 3 (15:29~16:00)

座長 佐藤 慎也(鳥取大学)

8. 子宮頸部からの検体自己採取を目的としたself-visualization methodの考案

鳥取赤十字病院

○竹内 薫

9. 当院におけるPARP阻害剤の使用経験

鳥取県立中央病院

○野中 道子・山根恵美子・上垣 崇・荒田 和也・竹中 泰子
高橋 弘幸

10. 再発子宮体癌新規治療の紹介

鳥取大学

○曳野 耕平・工藤 明子・大川 雅世・飯田 祐基・細川 雅代
澤田真由美・小松 宏彰・千酌 潤・佐藤 慎也・谷口 文紀

11. 医史の中の婦人科学「手術篇」

安来市立病院

○水田 正能

令和4年度
山口産科婦人科学会・山口県産婦人科医会
総会ならびに学術講演会

日時：令和4年6月19日（日）午前8時55分

会場：山口県医師会館 会議室

特別講演1 11:00～12:00

座長 山口県産婦人科医会 会長 藤野 俊夫 先生

『ゲノム編集技術を用いた希少性遺伝病の病態解明と創薬展開』

演者 山口大学大学院医学系研究科分子細胞生理学講座 教授

宮本 達雄 先生

特別講演2 13:00～14:00

座長 山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座 教授 杉野 法広 先生

『婦人科がん治療の曲がり角：進まざれば必ず退く』

演者 岩手医科大学産婦人科学講座 主任教授

馬場 長 先生

※特別講演1, 2：日本専門医機構の産婦人科領域講習1単位を発行いたします。

一般演題I（9:00～10:52）

9:00～9:24 内分泌不妊・女性医学

座長 浅田 裕美 先生

1 巨大頭部精子症による男性不妊の一例

山口大学

○中村真由子・三原由実子・田村 功・城下 亜文・藤村 大志

白蓋雄一郎・田村 博史・杉野 法広

2 当科における分娩後骨密度検査の現況

山陽小野田市民病院

○村上 明弘・田中結美子・川崎 真奈・平野恵美子・藤田 麻美

住浪 義則

3 メラトニンの服用はどのような症例により有効か

山口大学

○城下 亜文・田村 功・中村真由子・藤村 大志・白蓋雄一郎

三原由実子・田村 博史・杉野 法広

9:24~9:48 腹腔鏡下手術 1

座長 平 林 啓 先生

4 腹腔鏡下子宮全摘出術後に発生した卵巢捻転の1例

山口県済生会豊浦病院

○岡田 理

山口大学

藤村 大志・竹谷 俊明・杉野 法広

5 腹腔鏡で診断的加療を行った卵巢妊娠の1例

山口赤十字病院

○高石 清美・小作 大賢・南 星旭・西村 典子・月原 悟

申神 正子・金森 康展

6 腹腔鏡下手術後に悪性腫瘍の診断に至った卵巢腫瘍の1例

山口県立総合医療センター

○松井 風香・三輪一知朗・平岡あきね・西本 裕喜・大谷 恵子

浅田 裕美・讃井 裕美・佐世 正勝・中村 康彦

9:48~10:20 腫瘍

座長 末 岡 幸太郎 先生

7 子宮体がん術後難治性リンパ漏に対して、鼠径リンパ節穿刺によるリンパ管造影と経静脈的胸管塞栓術が有効であった1例

済生会下関総合病院

○伊藤麻里奈・関谷 彩・品川 征大・折田 剛志・田邊 学

丸山 祥子・森岡 均・嶋村 勝典

8 肺血栓塞栓症を伴った進行子宮頸部腺癌の一例

周東総合病院

○松原 正和・津山 重夫

9 難治性混合型胚細胞腫瘍に対しTIP療法を行った1例

徳山中央病院

○高木 遥香・中野 仁美・檜部真央子・平田 博子・澁谷 文恵

中川 達史・山縣 芳明・平林 啓・沼 文隆

10 当院におけるプラチナ感受性再発卵巢癌に対するオラパリブの使用経験

山口大学

○今川 天美・末岡幸太郎・米田 稔秀・坂井 宜裕・爲久 哲郎

岡田 真希・前川 亮・竹谷 俊明・杉野 法広

10:20~10:52 周産期 1

座長 金 森 康 展 先生

11 当院における胎児心エコー検査の実際

山口赤十字病院

○月原 悟・小作 大賢・南 星旭・高石 清美・西村 典子

申神 正子・金森 康展

12 当院における胎児超音波スクリーニングの現状

済生会下関総合病院

○品川 征大・伊藤麻里奈・関谷 彩・折田 剛志・田邊 学

丸山 祥子・森岡 均・嶋村 勝典

13 妊娠初期稽留流産の転帰～待機的管理と外科的治療～

山口県立総合医療センター

○平岡あきね・浅田 裕美・松井 風香・西本 裕喜・大谷 恵子
三輪一知郎・讃井 裕美・佐世 正勝・中村 康彦

14 子宮頸部円錐切除後妊娠の周産期予後に関する検討

徳山中央病院

○檜部真央子・山縣 芳明・中野 仁美・高木 遥香・平田 博子
澁谷 文恵・中川 達史・平林 啓・沼 文隆

一般演題Ⅱ（15：00～16：20）

15：00～15：32 症例

座長 嶋 村 勝 典 先生

15 経膈分娩後の癒着胎盤に対して待機的管理を行った3症例

済生会下関総合病院

○関谷 彩・品川 征大・伊藤麻里奈・折田 剛志・田邊 学
丸山 祥子・森岡 均・嶋村 勝典

16 一過性の胎児腹水を認めた先天性サイトメガロ感染症の1例

山口大学

○田村 雄次・前川 亮・松尾 美結・中村真由子・三原由実子
村田 晋・杉野 法広

17 妊娠中に広範囲の小腸壊死を起し劇症化した宿便性閉塞性大腸炎の一例

徳山中央病院

○中野 仁美・山縣 芳明・檜部真央子・高木 遥香・平田 博子
澁谷 文恵・中川 達史・平林 啓・沼 文隆

18 COVID-19ワクチン接種後に急性外陰部潰瘍を繰り返した1例

済生会山口総合病院

○古谷 信三

なわたクリニック

縄田 修吾

15：32～15：56 腹腔鏡下手術2

座長 竹 谷 俊 明 先生

19 パラレル法で行う腹腔鏡下子宮筋腫核出術

山口赤十字病院

○小作 大賢・南 星旭・高石 清美・西村 典子・月原 悟
申神 正子・金森 康展

20 新規導入2病院において行った腹腔鏡下仙骨膣固定術（LSC）の2年間68例の治療成績

長門総合病院

○中島 健吾・鷹巣 剛・中島 博子

徳山中央病院

中野 仁美・檜部真央子・高木 遥香・平田 博子・澁谷 文恵
中川 達史・山縣 芳明・平林 啓・沼 文隆

21 当院における早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術の検討

山口大学

○米田 稔秀・竹谷 俊明・今川 天美・坂井 宜裕・爲久 哲郎
岡田 真希・前川 亮・末岡幸太郎・杉野 法広

15：56～16：20 周産期2

座長 前川 亮 先生

22 当院および県内産婦人科診療施設で管理した妊産婦におけるCOVID-19ワクチン接種状況についての検討

山口県立総合医療センター

○西本 裕喜・佐世 正勝・平岡あきね・松井 風香・大谷 恵子
浅田 裕美・三輪一知郎・讃井 裕美・中村 康彦

梅田病院

北川 博之

山口県周産期医療研究会

森岡 均

藤野産婦人科医院

藤野 俊夫

23 TTTSにおけるレーザー治療後の早産予測因子の検討

山口大学

○松尾 美結・村田 晋・田村 雄次・中村真由子・三原由実子
前川 亮・杉野 法広

24 令和3年山口県周産期死亡調査報告

山口県周産期医療研究会

○佐世 正勝・森岡 均

査読者一覧（あいうえお順）

岩佐 武（徳島）・宇佐美知香（愛媛）・牛若 昂志（高知）・太田 啓明（川崎）

大森由里子（広島）・小川千加子（岡山）・折出 亜希（島根）・金西 賢治（香川）

鎌田 泰彦（岡山）・京 哲（島根）・工藤 美樹（広島）・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）

田中 宏和（香川）・谷口 佳代（高知）・谷口 文紀（鳥取）・都築たまみ（高知）

鶴田 智彦（香川）・寺岡 有子（広島）・友野 勝幸（広島）・永井 立平（高知）

長尾 昌二（岡山）・中村 隆文（川崎）・野坂 豪（広島）・花岡有為子（香川）

早田 桂（岡山）・藤岡 徹（愛媛）・本郷 淳司（川崎）・前田 長正（高知）

増山 寿（岡山）・松原 圭一（愛媛）・松原 裕子（愛媛）・森 信博（香川）

森本 明美（愛媛）・山崎 友美（広島）

令和4年12月1日印刷
令和4年12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



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





hvc
human health care

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。

思いをつないで、薬をつくる。

「患者さんの笑顔が見たい。」

たくさんの方のその思いから、私たちの薬づくりがはじまります。
領域にとらわれないことなく、必要とする人がいる限り。

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

ノーベルファーママシナリー
必要なのに頼みづらい医薬品・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)



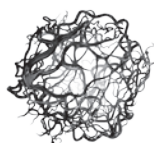
CHUGAI

すべての革新は患者さんのために

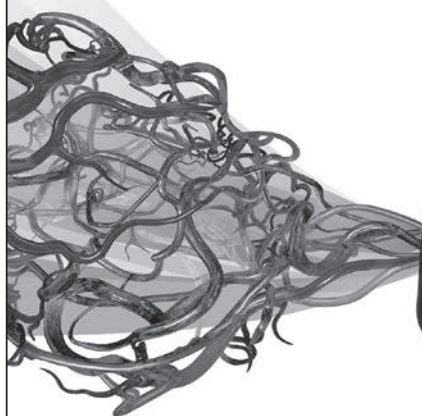
中外製薬



ロシュ グループ

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/16mL

AVASTIN[®]
bevacizumab

ベバシズマブ(遺伝子組換え) 注

注1) VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor(血管内皮増殖因子)

注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

※効能又は効果、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



遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (FSH) 製剤 薬価基準収載

レコベル® 皮下注

12 μ g/36 μ g/72 μ g ペン

Rekovel® ホリトロピン デルタ 生物由来製品・処方箋医薬品^注
(遺伝子組換え) ^注注意—医師等の処方箋により使用すること

本剤の効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については、電子化された添付文書をご参照ください。

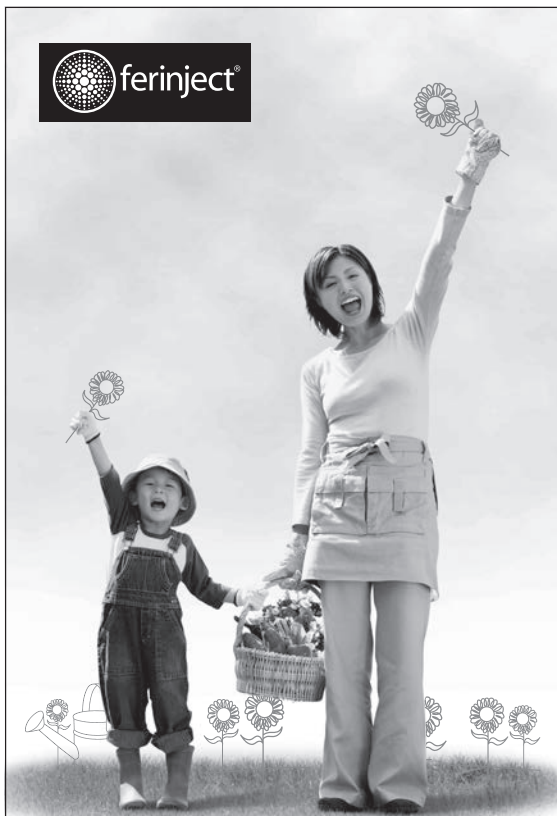
FERRING
PHARMACEUTICALS

製造販売元(輸入) フェリング・ファーマ株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号
文献請求先および問い合わせ先 くすり相談室
フリーダイヤル：0120-093-168 FAX：03-3596-1107

レコベル®, Rekovel®はフェリング・ファーマB.V.の登録商標です
© 2022 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.

F/331PA/02/22/J
2022年4月作成(第3版)



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

TERUMO

スプレーなら、狙いやすい

癒着防止吸収性バリア

Ad[®]Spray



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

一般名称:癒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

TERUMO, Ad[®]Spray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



月経困難症治療剤 処方箋医薬品[※] 薬価基準収載

ディナゲスト錠 0.5mg
DINAGEST Tablets 0.5mg ジエノゲスト

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は添付文書をご参照ください。

製造販売元<文献請求先及び問い合わせ先>
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522 (くすり相談窓口)

2020年5月作成 (N2)



FujiPharma

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 (注意一医師等の処方箋により使用すること)

※：登録商標 (BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG S.A.R.L. 所有)

「効能又は効果」「用法及び用量」「禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、電子化された添付文書等をご参照ください。

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)

2022年9月作成



GnRHアンタゴニスト
創薬 処方箋医薬品[※]

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

●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]
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



INVENTING FOR LIFE

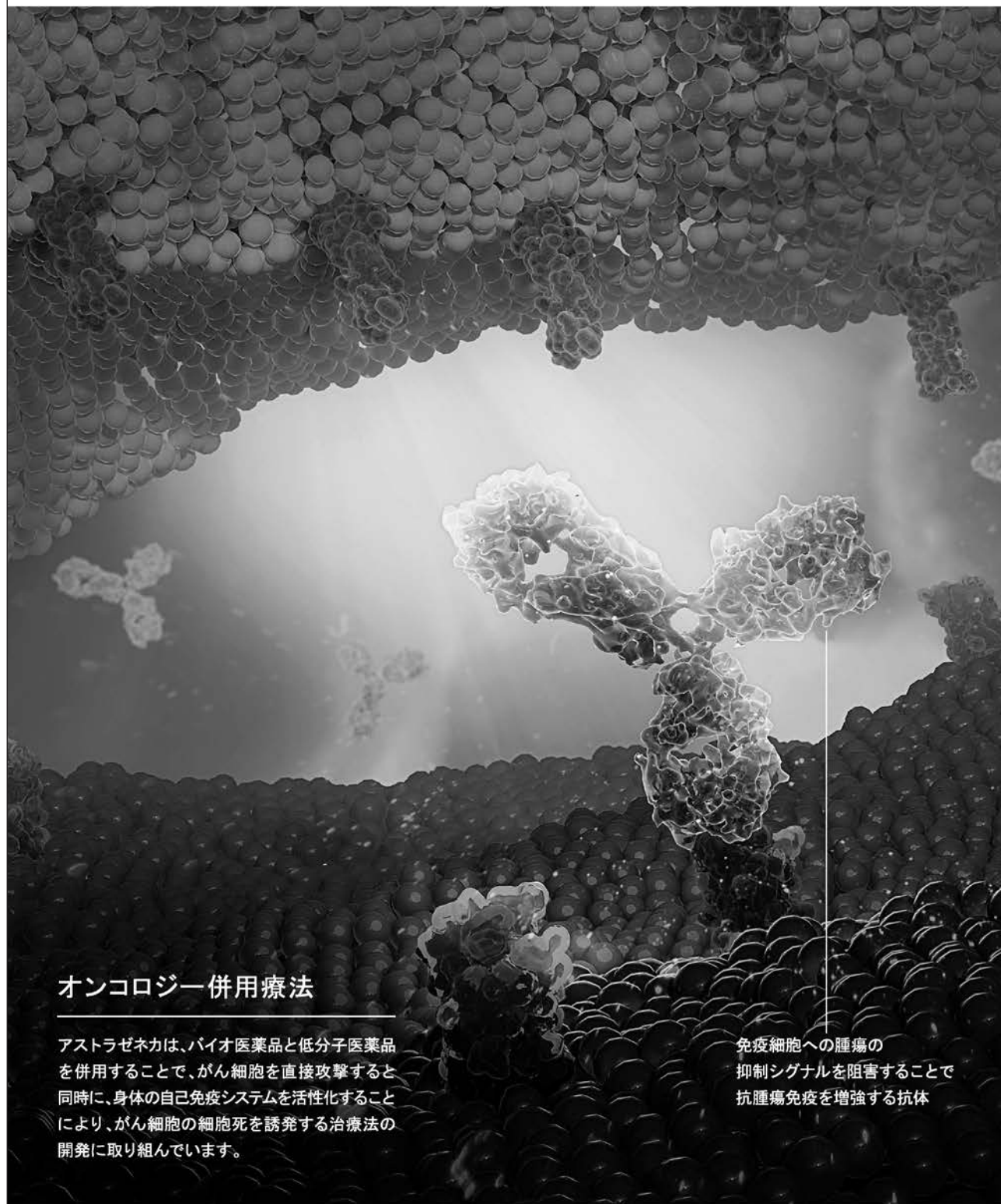
人々の生命を救い
人生を健やかにするために、挑みつづける。

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、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

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

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)