

2010

Vol.59

No.1

現代産婦人科

Modern Trends in Obstetrics & Gynecology



 中国四国産科婦人科学会

原稿募集のお願い

中国四国産科婦人科学会雑誌第59巻第2号（平成23年2月発行予定）の原稿を募集しております。

御投稿に際しては、本号に掲載の投稿規定をお読みの上、投稿して下さい。

多数の御投稿をお願い申し上げます。

締 切 日：平成22年12月25日（土）（必着）

送 付 先・
問い合わせ先：〒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

中国四国産科婦人科学会

TEL 086-235-7320（直通）

FAX 086-225-9570

e-mail obgyn@cc.okayama-u.ac.jp

※締切日を過ぎますと編集の都合上次号に回させていただくこととなりますので、締切日は厳守下さいますようお願い申し上げます。

中国四国産科婦人科学会々則

(会 則)

(内 規)

- 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。これら役員の内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。
- 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

- 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) 編集は本会事務所において行う。
 - 3) 刊行費は運営費によってまかなわれる。
 - 4) 機関誌は各地方部会を通じて会員に配布される。
 - 5) 原著掲載料として組上り6頁を越える印刷代及び30部を越える別刷代は著者の負担となる。
 - 6) 投稿規定は別に定める。
- 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前年に本学会機関誌「現代産婦人科」、または、The Journal of Obstetrics and Gynecology Researchに印刷、公表されたもの、あるいは前年に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。但し、関連論文5編以内を添付することが出来る。
- 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評議員会に申請され、評議員会がこれを審議決定する。長らく各県産科婦人科学会の発展に功労のあった会員がその対象となる。
- 3) 日本産科婦人科学会名誉会員および功労会員は合同地方部会名誉会員となる。
- 4) 名誉会員の会費は徴収しない。
- 5) 名誉会員には、名誉会員証を贈る。

第5条 運営費は当分の間、会員1人当り年間（5000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 本内規の改定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. 27

中国四国産科婦人科学会

役員及び委員会 (平成21年9月28日～平成22年9月19日)

会 長 平 松 祐 司 (岡山)

理 事 伊 藤 昌 春 (愛媛) 苛 原 稔 (徳島) 工 藤 美 樹 (広島) 下 屋 浩 一 郎 (岡山)

杉 野 法 広 (山口) 原 田 省 (鳥取) 秦 利 之 (香川) 平 松 祐 司 (岡山)

深 谷 孝 夫 (高知) 宮 崎 康 二 (鳥根)

監 事 鎌 田 正 晴 (徳島) 奥 田 博 之 (岡山)

幹 事 桑 原 章 (徳島) 児 玉 順 一 (岡山)

委員会委員名

運営委員会 委員長 平 松 祐 司 (岡山)

(副) 苛 原 稔 (徳島) 原 田 省 (鳥取) 児 玉 順 一 (岡山) 桑 原 章 (徳島)

学術委員会 委員長 平 松 祐 司 (岡山)

伊 藤 昌 春 (愛媛) 苛 原 稔 (徳島) 工 藤 美 樹 (広島) 下 屋 浩 一 郎 (岡山)

杉 野 法 広 (山口) 原 田 省 (鳥取) 秦 利 之 (香川) 平 松 祐 司 (岡山)

深 谷 孝 夫 (高知) 宮 崎 康 二 (鳥根)

財務委員会 委員長 平 松 祐 司 (岡山)

池 谷 東 彦 (愛媛) 占 部 武 (広島) 奥 田 博 之 (岡山) 小 村 明 弘 (鳥根)

鎌 田 正 晴 (徳島) 岩 部 富 夫 (鳥取) 樋 口 和 彦 (香川) 沼 文 隆 (山口)

濱 脇 弘 暉 (高知)

編集委員会 委員長 平 松 祐 司 (岡山)

下 屋 浩 一 郎 (岡山) 宮 崎 康 二 (鳥根) 児 玉 順 一 (岡山)

中国四国産科婦人科学会

評 議 員

(鳥取) 伊藤隆志 井庭信幸 岩部富夫
(鳥根) 小村明弘 青木昭和 澤田康治
(岡山) 秋本眺久 奥田博之 丹羽国泰 児玉順一
(広島) 占部武 岡本悦治 勝部泰裕 内藤博之 藤原久也
水之江知哉 吉田信隆 早瀬良二
(山口) 縄田修吾 藤野俊夫 沼文隆
(徳島) 鎌田正晴 三谷弘 安井敏之
(香川) 塩田敦子 柳原敏宏 樋口和彦
(愛媛) 池谷東彦 草薙康城 清家秀登
(高知) 濱脇弘暉 乾泰延 前田長正

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
(岡山) 工藤尚文 河野一郎 近藤和二 関場香 高知床志
堀章一郎 本郷基弘 平野隆茂 武田佳彦
(広島) 大濱紘三 小林哲郎 田中敏晴 藤原篤 土光文夫
絹谷一雄 平林光司 平位剛
(山口) 加藤紘 木村春雄 中川清 鳥越正 西村博通
大楽高弘
(徳島) 岸恭也 阪口彰 青野敏博
(香川) 林要 猪原照夫 神保利春 半藤保 沼本明
高田茂 原量宏
(愛媛) 山内啓年 福井敬三
(高知) 相良祐輔 玉井研吉

学術論文投稿規定

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。
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学会に所属する。
4. 論文の種類は原著、臨床報告を主とし、総説、診療指針、内外文献紹介、学会関連記事、座談会記事等、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. 投稿用語は和文とし、欧文は受け付けない。ただし、図表はこの限りでない。
6. 症例について記載する時には、プライバシーの保護の観点から、必要最小限の情報のみ記載することとする。（例えば、明確な日付けは記載せず、第2病日、3年後、7日前といった記載法とする。摘出標本、病理組織、画像の中に含まれている個人を特定できる番号などは削除する。）
7. 原稿はA4用紙に横書きでコンピュータ入力し、オリジナル原稿1部、コピー（図表も含む）3部、MO、CD-ROMなどの電子媒体にMicrosoft Wordあるいはテキストファイル形式で保存したもの、およびチェックリストを提出する。電子媒体には筆頭著者名、使用コンピュータ（Windows, Macintosh）、使用ソフト名を記載する。なおコンピュータ入力できない場合は400字詰めの横書き原稿用紙を用いる。学術用語は本学会および日本医学会の所定に従う。
8. 論文の記述の順序は表紙に表題、所属、共著者名（日本語、英語）、2頁目に概要（邦文800字以内）とキーワード（日本語5つ以内、英語3つ以内）、3頁目に英文抄録200語以内（double spaceで入力のこと）、4頁目以降に緒言、研究（実験）方法、研究（実験）成績、考案、文献の順に記載する。
9. 投稿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。採否は編集委員会で決定する。
10. 論文の長さは印刷で10頁以内とする。
11. 単位、記号はm, cm, mm, g, mg, μg , l, ml, μl , °C, pH, N, Ci, mCi, μCi などとする。
12. 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。
13. 文献の引用は論文に直接関係あるものにとどめ、文献番号を1, 2, 3, …と付ける。文献は著者名全員と論文の表題を入れ次のように掲載する。本邦の雑誌名は、日本医学雑誌略名表（日本医学図書館協会編）に、欧文誌はIndex Medicsによる。

【記載例】

■ 学術雑誌 著者名：表題. 雑誌名, 発行年（西暦）, 巻：頁－頁.

1. 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.

2. 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.

■ 単行本 著者名：表題. 編者名. 書名. 発行所所在地：発行所, 発行年（西暦）, 引用頁－頁

3. 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.

4. Hoffman MS, Cavanagh D : Malignancies of the vulva. Thompson JD and Rock JA, eds.

TeLinde's Operative Gynecology, 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins, 1997,1331-1384.

上記の記載法はUniform Requirements of Manuscripts Submitted to Biomedical Journal(1998)に準じた。

本文中では引用文献の右肩に文献番号¹⁾ ²⁾ …をつける。なお著者名を記載する場合、2名以上の際には山川ら、Harris et al.と略す。

14. 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は著者負担とする。カラー写真の使用は著者負担とする。英文抄録は編集部で一括して校正に提出し別途校正費用を請求する。
15. 印刷の初校は著者が行う。ただし版組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。
16. 別冊30部は無料とする。30部を越える別冊については送料を含め全額著者負担とする。これらの費用は論文が掲載された時徴収する。
17. 投稿する場合の宛先は下記宛とする。

昭和61年10月18日改訂

平成14年9月28日改訂

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

〒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

中国四国産科婦人科学会

Tel 086-235-7320 Fax 086-225-9570

e-mail obgyn@cc.okayama-u.ac.jp

編集委員長：平松祐司

編集委員：下屋浩一郎，宮崎康二，児玉順一

中国四国産科婦人科学会誌
編集委員長殿

下記論文を中国四国産科婦人科学会誌に投稿させていただきます。
よろしくお取り計らいください。

論文名：

著者名

日産婦会員番号

- | | | |
|-----|-------|-------|
| 1. | _____ | _____ |
| 2. | _____ | _____ |
| 3. | _____ | _____ |
| 4. | _____ | _____ |
| 5. | _____ | _____ |
| 6. | _____ | _____ |
| 7. | _____ | _____ |
| 8. | _____ | _____ |
| 9. | _____ | _____ |
| 10. | _____ | _____ |
| 11. | _____ | _____ |
| 12. | _____ | _____ |

チェックリスト

1. 他誌に投稿した論文, 投稿中の論文ではない はい いいえ
2. 全員本学会会員である はい いいえ
学会員でない人は事務局に連絡し入会手続きをとるか, 本論文にのみ名前を掲載する場合は, 単年度会費 5,000 円を各県支部を通じて納入してください。
3. 送付するもの
- オリジナル原稿 1部
 - コピー原稿 (図表も含む) 3部
 - MO, CD-ROM などの電子媒体
 - ・ Word あるいはテキストファイル形式で保存している はい いいえ
 - ・ 使用コンピュータ名を記載している はい いいえ
 - ・ 使用ソフト名を記載している はい いいえ
 - チェックリスト (本用紙)

以上のとおり間違いありません。

年月日: 年 月 日

所属:

筆頭著者直筆サイン:

目 次

会則 役員及び委員会, 評議員, 名誉会員氏名, 投稿規定

原 著 欄

吉野 直樹, 他 胎児胸水・胎児心奇形を疑われ, 羊水検査にて13番長腕イソ染色体 (トリソミー13) と診断された1例

A case of suspected fetal pleural effusion and fetal cardiac anomalies diagnosed as chromosome 13 long arm isochromosome (trisomy 13) through an amniotic fluid test.....1

中川 達史, 他 子宮頸部液状細胞診を用いたHPV genotypingとintegrationの検出

Human papillomavirus (HPV) genotyping and detection of HPV genome integration in cervical lesions by liquid-based cytology.....5

弓削 乃利人, 他 分娩を契機に発症した後天性血友病の一例

A case of acquired hemophilia following normal vaginal delivery.....11

藤原 道久, 他 骨盤放線菌症10例の臨床的検討および文献的集計

Clinical investigation of 10 cases of pelvic actinomycosis and literature review.....15

毛山 薫, 他 胎児診断した潜在性二分脊椎の一例

Prenatal diagnosis of closed spina bifida: A case report.....23

小幡 綾, 他 大量性器出血により診断されUAEが有効であったXⅢ因子欠乏症の一例

A case of factor XIII inhibitors associated with massive vaginal bleeding that responded to uterine artery embolization.....29

根津 優子, 他 小児外科疾患を出生前診断する契機となった所見に関する検討

Important findings for detecting congenital anomalies prenatally with ultrasound examination.....33

徳毛 敬三, 他 神経障害性疼痛に対しケタミン併用が有効であった症例

A case of neuropathic pain for which concomitant ketamine hydrochloride medication was effective.....39

延本 悦子, 他 重積発作にてterminationを余儀なくされたてんかん合併妊娠の一例

A case of a pregnant woman with status epilepticus.....43

小林 正幸, 他 ヒトパピローマウイルスの型別分類から見たHPV予防ワクチンの有効性の検討

A study of the efficacy of the human papillomavirus (HPV) vaccine (Cervarix) based on HPV genotyping.....47

山本 由理, 他 抗NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 脳炎をきたした卵巣成熟奇形腫の一例

A case of paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian mature ovarian teratoma.....51

柴田 真紀, 他 妊娠初期に捻転を起こし腹腔鏡下手術を行ったmassive ovarian edemaの一例

Laparoscopic adnexectomy in pregnancy for massive ovarian edema with torsion.....55

吉田 加奈子, 他 骨盤内膿瘍に対する腹腔鏡手術の有用性

Utility of laparoscopic surgery for pelvic abscesses59

江川 美砂, 他 最近経験した子宮内膜間質肉腫の1例

A case of uterine endometrial sarcoma.....65

尾藤 安奈, 他 出生前診断し得た胎児肺分画症の一例

Prenatal diagnosis of bronchopulmonary sequestration.....69

小島 洋二郎, 他 術前に診断可能であった癒着胎盤の1例 A case of placenta accreta diagnosed before the operation.....	73
矢壁 和之, 他 胎児3次元超音波が形態異常の評価に有用であった結合体の1例 Prenatal diagnosis of conjoined twins with three-dimensional sonography.....	77
張 良実, 他 当院で経験したAT3欠損症合併妊娠の一症例 A case of successful outcome in a pregnant woman with antithrombin III deficiency.....	81
中井 祐一郎, 他 民事訴訟判決における妊娠高血圧症候群の捉えられ方 Preeclampsia/pregnancy-induced hypertension in Japanese civil judgments.....	85
多賀 茂樹, 他 イレウス合併妊娠の1症例 A case of intestinal obstruction during pregnancy.....	91
多賀 茂樹, 他 成熟奇形腫悪性転化の1症例 A case of mature cystic teratoma with malignant transformation.....	95
小出 千絵, 他 診断に難渋した胎児polycystic kidney diseaseの一症例 A case report of fetal polycystic kidney disease that was difficult to diagnose.....	99
田中 教文, 他 HPV感染を合併した特発性CD4陽性リンパ球減少症の1例 Genital human papillomavirus infection-related lesions in a patient with idiopathic CD4-positive lymphocytopenia.....	107
伊藤 雅之, 他 妊娠高血圧症候群における抗リン脂質抗体陽性例の周産期予後 Association between pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy-induced hypertension.....	113

地方部会欄

平成22年度 日本産科婦人科学会鳥取地方部会総会 日本産婦人科医会鳥取県支部総会ならびに学術講演会.....	117
平成22年度 日本産科婦人科学会山口地方部会 日本産婦人科医会山口県支部 総会ならびに学術講演会.....	119

胎児胸水・胎児心奇形を疑われ、羊水検査にて13番長腕イソ染色体（トリソミー13）と診断された1例

吉野 直樹・江川 恵子・泉 陽子・片桐 浩・高橋 也尚・上田 敏子・松岡さおり
栗岡 裕子・森山 政司・山本 和彦・岩成 治

島根県立中央病院 産婦人科

A case of suspected fetal pleural effusion and fetal cardiac anomalies diagnosed as chromosome 13 long arm isochromosome (trisomy 13) through an amniotic fluid test

Naoki Yoshino・Keiko Egawa・Youko Izumi・Hiroshi Katagiri・Narihisa Takahashi・Toshiko Ueda
Saori Matsuoka・Hiroko Kurioka・Masashi Moriyama・Kazuhiko Yamamoto・Osamu Iwanari

Shimane Prefectural Central Hospital Obstetrics & Gynecology

一般に妊娠中の超音波検査で染色体異常に特徴的な形態異常が確認された場合、周産期管理のために出生前に染色体検査が行われることがある。頻度の高い染色体異常症候群については臨床像や予後がよく知られており、遺伝カウンセリングの際参考になる。しかし、染色体の微細な欠失や過剰の症例報告は稀であるため、出生前に臨床像や予後を推測することは困難なことが多いので染色体分析を行いカウンセリングすることもある。また、両親の染色体分析を行う際には、異常が発見された場合の告知に苦慮することも少なくない。今回妊娠27週の胎児超音波検査で染色体異常を疑い、羊水の染色体検査で13番長腕イソ染色体（トリソミー13）を認め遺伝カウンセリングを行った症例を経験したので報告する。

When an ultrasound scan during pregnancy confirms morphological anomalies typical of chromosome abnormalities, a chromosome test may be carried out in order to manage the perinatal period before delivery. The clinical presentation and prognoses of high frequency chromosome abnormality syndromes are well known, and serve as a reference for genetic counseling. However, case reports for the slight deletion or overabundance of chromosomes are rare, and so it is difficult to predict clinical presentation and prognosis before birth. In addition, when chromosome differentiation is discovered, it is not uncommon for parents to worry themselves. The authors experience report a case in which chromosomal abnormalities were suspected in a fetal ultrasound scan in week 27 of pregnancy. In an amniotic fluid chromosome test, chromosome 13 isochromosome (trisomy 13) was confirmed, and genetic counseling carried out was provided.

キーワード：イソ染色体（トリソミー13）、遺伝カウンセリング、羊水の染色体検査

Key words: isochromosome (trisomy 13), genetic counseling, amniotic fluid chromosome test

緒言

13トリソミーは1960年Patauらにより最初に報告された13番染色体の過剰を有する染色体異常症である¹⁾。本症は種々の外表奇形・内臓奇形、精神運動発達遅延を呈し、生命予後が極めて不良である。発生頻度は出生5000～10000に1例とされ²⁾、大部分が標準型であるが、モザイク型、転座型、部分トリソミーも存在する。一般に妊娠中の超音波検査で染色体異常に特徴的な形態異常が確認された場合、周産期管理のために出生前に染色体検査が行われることがある。頻度の高い染色体異常症候群については臨床像や予後がよく知られており、遺伝カウンセリングの際参考になる。しかし、染色体の微細な欠失や過剰の症例報告は稀であるため、出生前に臨床像や予後を推測することは困難なことが多いので染色

体分析を行いカウンセリングすることもある。また、両親の染色体分析を行う際には、異常が発見された場合の告知に苦慮することも少なくない。今回妊娠27週の胎児超音波検査で染色体異常を疑い、羊水の染色体検査で13番長腕イソ染色体（トリソミー13）を認め遺伝カウンセリングを行った症例を経験したので報告する。

症例

クライアント：妻35歳，経産婦。夫37歳，会社員
既往歴：特記すべき事項なし

臨床経過：近医で妊娠初期より妊婦健診をうけていたが妊娠27週の妊婦健診にて胎児心奇形の疑いおよび胎児胸水貯留を認めたため、平成17年（妊娠27週6日）に当院へ紹介となる。初診時超音波検査で、左心低形成の疑い、口唇口蓋裂、胎児胸水、臍帯嚢胞が認められた。

入院後クライアントに臨床遺伝専門医により遺伝カウンセリング（第1回）を施行した。

遺伝カウンセリング内容

1. 超音波検査で、左心低形成の疑い、口唇口蓋裂、胎児胸水、臍帯嚢胞が認められたこと
2. 胎児心奇形および胎児胸水貯留を認めるため胎児の染色体異常も疑われること
3. 治療不可能な染色体異常も存在すること
4. 染色体異常が判明した時でも、当院で行いうる正常核型の児に対する治療と同様の治療行うこと（胎児心音低下等の帝王切開術の適応があれば帝王切開分娩とすること。当院で不可能な治療は他院に依頼することもあること、治療不可能な疾患については経過観察することもあること）
5. 染色体検査の結果によっては、クライアントの染色体異常も疑う場合もあること
6. 胎児染色体検査について、羊水穿刺は侵襲的であり、穿刺後破水、感染、胎児心停止等の危険性があること
7. 羊水染色体検査では、100%正しい判断ができないこと

クライアントは、以上の内容を熟慮し、羊水穿刺による胎児染色体検査を希望した。

妊娠28週4日超音波ガイド下に羊水穿刺を施行し、染色体検査を施行した。妊娠29週3日の時点で胎児胸水の増量、胎児水腫への移行を認めないため一旦退院とし外来経過観察とした。妊娠30週6日の時点で羊水染色体検査の結果は46, XY, i(13)(q10)（図1）であることが判

明し、臨床遺伝専門医・産婦人科医・新生児科医・小児循環器医とともに遺伝カウンセリング（第2回）を施行した。

遺伝カウンセリング内容

1. 羊水染色体検査の結果は46, XY, i(13)(q10)であったこと
2. 心臓疾患を疑うが、当院では治療が不可能であること
3. 妊娠中、分娩時および出産後突然死もありうること
4. 胎児の染色体異常は突然起こった可能性が高いこと
5. 家系図（図2）より、クライアントのどちらかが13番染色体長腕同士の間接型相互転座の保因者である可能性は否定できること
6. 今後の妊娠管理、分娩その他について、当院で行いうる正常核型の児に対する治療と同様の治療行うこと（当院で不可能な治療は他院に依頼することもあること、治療不可能な疾患については経過観察することもあること）

クライアントは、以上の内容を熟慮し、そのまま受け入れることを決定した。

妊娠33週0日、胎児胸水が増加してきたため胎児胸水穿刺を施行し退院とした。自宅待機中、妊娠35週6日にて陣痛初来したため当院来院するよう指示した。午前2時40分病院到着したが、その時点で子宮内胎児死亡であることを確認した。午前3時12分経陰分娩（死産）となった。死産児は、体重2115g、身長45.8cmの男児で

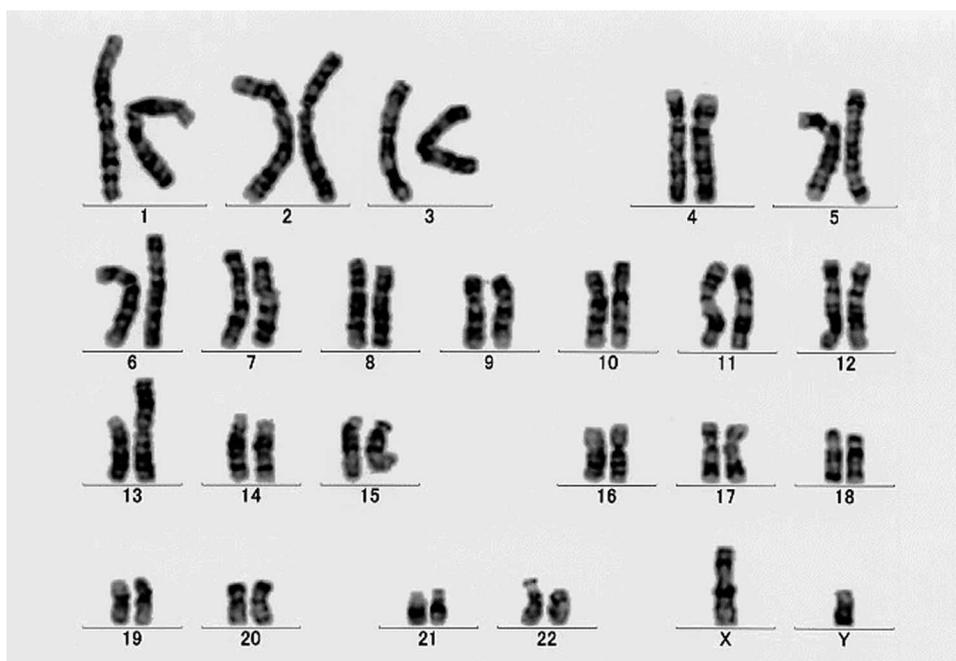


図1 染色体（羊水） 46,XY,i(13)(q10)

あった。口唇口蓋裂，臍帯嚢胞，手指重合，ゆり椅子状足底が認められた。病理解剖はできなかつたため心臓疾患については確認できなかった。産褥2日に退院とした。

産褥33日目にクライアント（35歳，経産婦。37歳，会社員）に遺伝カウンセリング（第3回）を施行した。

遺伝カウンセリング内容

1. 残念ながら子宮内胎児死亡となったこと
2. 死産児の表現型は46, XY, i(13)(q10)によるものと考えられること
3. クライアントのどちらかが13番染色体長腕同士の均衡型相互転座の保因者である可能性は否定できると考えられ，胎児染色体異常は偶然できたと考えられること
4. 46, XY, i(13)(q10)の染色体異常が偶然発生する可能性は，700000~1000000例に1例であること
5. クライアントの染色体検査は必要ないと考えられること
6. 胎児染色体検査について，羊水穿刺は侵襲的であり，穿刺後破水，感染，胎児心停止等の危険性があること
7. 羊水染色体検査では，100%正しい判断ができないこと

クライアントは，以上の内容を熟慮し，今回の妊娠継続時の心労を回避したいという望みがあり，次回妊娠時羊水穿刺による胎児染色体検査を行うこととなった。

平成18年第2子を妊娠し，当院紹介受診となった。妊娠14週，遺伝カウンセリングを施行し前回の遺伝カウンセリング時より考え方は変わっておらず，羊水穿刺による胎児染色体検査を行うことを確認した。妊娠16週羊水穿刺を施行し，羊水の胎児染色体の結果は46, XXであった。妊娠継続し，妊娠38週5日に分娩となった。新生児は，体重2850g，アプガースコア9点（1分後），9点（5分後），女児であった。

考 察

13トリソミーの大部分（75~80%）が標準型であるが，モザイク型（約5%）や転座型，部分トリソミーが存在する。今回我々が経験した症例の染色体は46, XY, i(13)(q10)であり，13番染色体の長腕同士が接合した同腕染色体（isochromosome）であり，いわゆる不均衡型のRobertson型転座であった。

今回の症例で認められた症状と13トリソミーの標準型で認められる症状と比較すると，表1に示すように判明している表現型では8表現型中4表現型（両眼隔離，唇裂・口蓋裂，多指・指の重なり・爪の変形，心房・心室中隔欠損）（50%）が認められた。その他，18トリソミーで認められることがある揺り椅子状の足底を認めた。

この染色体異常が発生原因と考えられるが，クライアントの染色体に異常を認めず新生突然変異によると考えられるde novo症例の可能性が高いと判断できる。片親が13番染色体長腕同士の均衡型相互転座であれば，遺伝学的には不均衡型相互転座が発生すると考えられる。家系図（図2）をみると，両クライアントとも正常児の出産後離婚しているため13番染色体長腕同士の均衡型相互転座の可能性はまずないと考えられる。

今回の症例の染色体は46, XY, i(13)(q10)であり，不均衡型相互転座のうち不均衡型Robertson型転座にあたる。梶井³⁾の報告によれば，一般的に不均衡型Robertson型転座の親が保因者である可能性は25%である。両親の染色体に異常を認めず新生突然変異によると考えられるde novo症例と考えられる場合の発症率を考える。Jacobs,P.A.ら⁴⁾やHook,E.ら⁵⁾の報告によれば，新生児集団における分染レベルでの染色体異常で不均衡型の構造異常のうちRobertson転座である確率は0.007%であり，Hook,E.B.ら⁶⁾はRobertson転座のうちD;D (13;13)である確率は2%であると報告している。

表1 トリソミー13で認められる一般的表現型異常

表現型	今回の症例
発育不全	×
精神薄弱	不詳
両眼隔離	○
無（小）眼球症・虹彩欠損	不詳
小頭症・無嗅脳症	不詳
耳介低位・斜位・変形	×
聾	不詳
唇裂・裂蓋口	○
多指・指の重なり・爪の変形	○
腎嚢胞・重複尿管	不詳
心房・心室中隔欠損	○
臍ヘルニア	×
停留睾丸	×
好中球分葉の増加	不詳

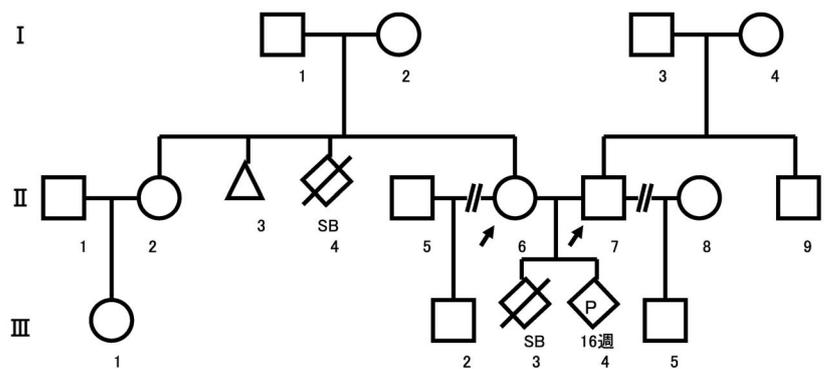


図2 家系図

あわせると $0.00007 \times 0.02 = 0.0000014$, つまり約714000例に1例発症すると考えられる。同様に黒木良和⁷⁾の報告を使って計算すると約1,037,000例に1例発症すると考えられる。両親の染色体に異常を認めず新生突然変異によると考えられるde novo症例は700,000~1,000,000例に1例発症すると考えられた。

上記結果を基に、産褥33日目に遺伝カウンセリング(第3回)を行った。クライアント(35歳, 経産婦。37歳, 会社員)の次子が46, XY, i(13)(q10)である可能性は非常に低いので, 次回妊娠時の羊水の染色体検査は必要ないとカウンセリングを行った。しかし, クライアントは今回の妊娠継続時の心労を回避したいという望みがあり, 羊水穿刺による危険性も考慮した上で次回妊娠時羊水穿刺による胎児染色体検査を受けることを決心した。幸い, 羊水検査時破水, 感染, 胎児心停止等のトラブルはおこらず, 染色体も46, XXであり, 出生児の表現型と相違なかった。

今回の3回目の遺伝カウンセリング時に, カウンセラーが意図する情報が伝わらなかった可能性があることは反省すべき点であった。

文 献

- 1) Patau K, Smith DW, Therman E : Multiple congenital anomaly caused by an extraautosome. *Lancet*, 1960, 1 : 790-793.
- 2) 黒澤健司, 福嶋義光 : 臨床染色体診断法. 金原出版, 1996, : 398-400.
- 3) 梶井 正 : II染色体. 遺伝の基礎と臨床, 2000, 28 : 15-37.
- 4) Jacobs,P.A., Browne,C., Gregson,N., Joyce,C. and White,H. : Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet*, 1992, 29 : 103-108.
- 5) Hook,E. and Hamerton,J. : The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies-differences between studies-results by sex and by severity of phenotypic involvement. In "Population cytogenetics" . Academic Press New York, 1977 : 63-79.
- 6) Hook,E.B., Cross,P.K. : Rates of mutant and inherited structural cytogenetic abnormalities at amniocentesis:Results on about 63000 fetuses. *Ann Hum Genet* 1987 : 51 : 27-55.
- 7) 黒木良和 : 新生児集団(5026例)の細胞遺伝学的研究. *米子医学誌*1983, 34 : 1-7.
- 8) Maeda,T., Ohno,M., Matsunobu,A., Yoshihara,K. and Yabe,N. : A cytogenetic survey of 14835 consecutive liveborns. *Jpn J Hum Genet.* ,1991, 36 : 117-129.
- 9) Hsu,L.Y.F. : Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis.:Genetic disorders and the fetus. *Diagnosis, Prevention, and Treatment.* The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1992 : 155-210.

【連絡先】

吉野 直樹
 島根県立中央病院 産婦人科
 〒 693-8555 島根県出雲市姫原 4-1-1
 電話 : 0853-22-5111 FAX : 0853-21-2975
 E-mail : funinshimane@spch.izumo.shimane.jp

子宮頸部液状細胞診を用いた HPV genotyping と integration の検出

中川 達史¹⁾・平野 開士¹⁾・小林 正幸¹⁾・石田 克成²⁾・石田世紀子²⁾・長崎 真琴²⁾

1) 浜田医療センター産婦人科

2) 浜田医療センター研究検査科

Human papillomavirus (HPV) genotyping and detection of HPV genome integration in cervical lesions by liquid-based cytology

Tatsushi Nakagawa¹⁾・Haruhito Hirano¹⁾・Masayuki Kobayashi¹⁾
Katsunari Ishida²⁾・Sekiko Ishida²⁾・Makoto Nagasaki²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Hamada Medical Center

2) Department of Clinical Laboratory, Hamada Medical Center

子宮頸癌の95%以上にHPV (human papillomavirus) 感染が確認され、その発癌過程においてとくにハイリスク型HPVの持続感染が関与している。近年、子宮頸部細胞診にHPV検査を併用することで検診の有効性をより高めようとする試みがなされている。そこで今回、子宮頸部細胞診でclass IIIa以上の既往がある症例に対して液状細胞診を行った86例(NILM 28例, ASC-US 7例, ASC-H 2例, LSIL 25例, HSIL 23例, SCC 1例)を対象に、HPV genotypingとHPVゲノムのintegrationの検出を行い細胞診判定との関連性を検討した。さらに、HPV陽性例の治療後におけるHPV陰性化について検討した。方法は、PCR-reserved hybridizationによって21種類のgenotypeを解析し、in situ hybridization (ISH)によってハイリスク型HPV DNAの核内での存在様式を染色し、integration pattern及びepisomal patternの割合を解析した。子宮頸部病変におけるHPV陽性率は97.9%で、遺伝子型別では52型が最も多く、次いで16型、18型、58型の順であった。複合感染はHPV陽性例の25.4%に認められた。ASC、LSIL症例においても一部の細胞ではintegrationが起り始めており、細胞異型が強くなるにつれintegration patternの頻度が増加した。レーザー蒸散および円錐切除後のHPV陰性化率はそれぞれ83.3%、91.7%であった。HPVゲノムのintegrationはHPVの持続感染と関連し、integration頻度の増加が癌化への重要な因子と考えられた。液状細胞診を用いてHPVのgenotypeを同定し、integrationの頻度を評価することは、子宮頸部前駆病変のハイリスク群を抽出でき、治療方針を立てるうえで有用と考えられた。

Human papillomavirus (HPV) infections have been verified in more than 95% of cases of cervical cancer, and in particular, long-lasting, high-risk type HPV infections play a role in the carcinogenic process. We examined 86 cases of HPV by liquid-based cytology (LBC), targeting cases diagnosed as class IIIa or higher by cervical pap smears (e.g., NILM 28, ASC-US 7, ASC-H 2, LSIL 25, HSIL 23, and SCC 1). We conducted HPV genotyping and detection of HPV genome integration to determine any association with diagnostic cytology. Moreover, we investigated negative changes following therapy in cases of HPV positivity. We examined 21 genotypes using PCR-reserved hybridization and studied the ratio of integration pattern and episomal pattern by staining the intra-nuclear arrangement of high-risk type HPV DNA using in situ hybridization (ISH). The ratio of HPV positivity in cases of cervical lesions was 97.9%. Classified by genotype, HPV 52 was the most abundant, followed by HPV 16, 18, and 58, in that order. We observed complex HPV infection in 25.4% of cases. Even in cases of ASC and LSIL, some cells had begun to integrate, and the frequency of the integration pattern increased as cell atypia increased. The ratio of HPV negativity following laser transpiration was 83.3%, and the rate of conization was 91.7%. Integration of the HPV genome is related to long-lasting HPV infection, and increased integration frequency is considered a major factor in malignant transformation. Determining the HPV genotype and evaluating the integration frequency with LBC allows for the identification of high-risk groups of cervical intraepithelial lesions; this is considered useful in the establishment of a treatment plan.

キーワード：液状細胞診, 子宮頸部病変, ヒトパピローマウイルス, ゲノムの組み込み

Key words: liquid based cytology (LBC), HPV genotype, integration

緒言

子宮頸部病変の多くにヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) 感染が確認され、その

発癌過程にHPVが深く関与している¹⁾。子宮頸部に感染するHPVは子宮頸癌の発症に関連するハイリスク型と、癌には検出されないローリスク型に大別される。ハイリスク型のHPVは13~15種類ほどで、子宮頸癌組

織からは95%以上の高率で検出されている²⁻⁴⁾。長期間にわたりハイリスク型HPVの感染が持続すると、その一部が異形成となり、上皮内癌を経て浸潤癌に進行すると考えられている。とくにHPV 16型や18型陽性の子宮頸癌では、HPVゲノムの宿主ゲノムへの組み込み (integration) が高率にみられ、前駆病変から浸潤癌への進行においてintegrationが重要な因子であるとされている⁵⁻⁷⁾。近年、液状細胞診 (Liquid Based Cytology: LBC) を導入したHPV検査の報告が数多くみられるようになり、子宮頸癌スクリーニングの精度向上に貢献している⁸⁻¹⁰⁾。しかし、LBC検体を用いてHPVの遺伝子型別判定とともにHPVゲノムのヒト染色体へのintegrationまで検討した報告はほとんどなく、実際にintegrationがどの時期から起こり、癌の進行にどれだけ重要な因子であるかは分かっていない。そこで今回、子宮頸部のLBC検体を用いて、HPV genotyping及びハイリスク型HPVゲノムのintegrationの検出を行い、細胞診判定との関連性について検討した。さらに、HPV感染を伴った子宮頸部病変に対して、レーザー蒸散もしくは

円錐切除を行うことによりHPVが陰性化するかどうかについて検討した。

対 象

子宮頸部細胞診で過去にclass IIIa以上と診断されたことのある症例に対して、2008年5月から2010年1月までにインフォームド・コンセントのもと子宮頸部液状細胞診 (LBC) を施行した86例を対象とした。LBCにおける細胞診判定はベセスダシステム (TBS2001) に準拠して診断した。内訳はNILM 28例, ASC-US 7例, ASC-H 2例, LSIL 25例, HSIL 23例, SCC 1例であった (NILM: Negative for intraepithelial lesion or malignancy, ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude HSIL, LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion, SCC: Squamous cell carcinoma)。年齢の中央値は35歳 (22-83歳) であった。NILMのうち10例は過去の細胞診異常に対して何らかの治療歴

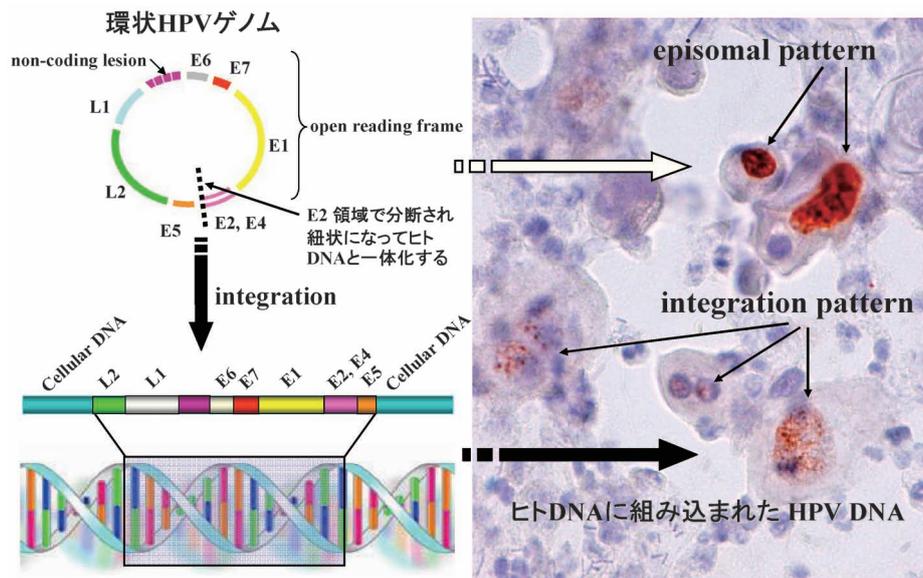


図1 HPV感染による細胞核内での存在様式

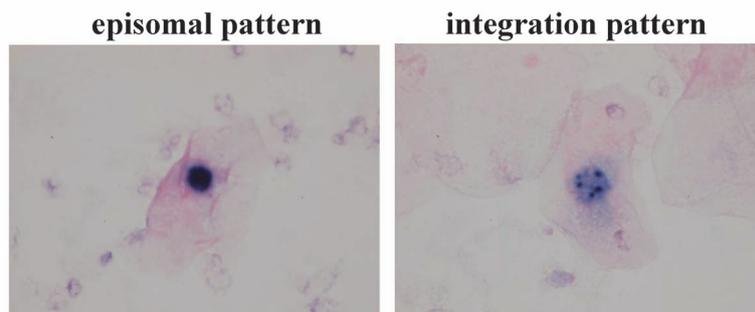


図2 液状細胞診における HPV-in situ hybridization pattern

(レーザー蒸散もしくは円錐切除)を有する症例で、残りの18例は検診でclass IIIaを指摘されたものの当院で再検したLBCではNILMと判定された症例であった。また、治療前後のHPV検査が可能になったのは18例で、レーザー蒸散が6例、円錐切除が12例であった。

方 法

子宮頸部をブルームブラシで擦過採取し、細胞診判定用のスライドガラスに直接塗抹した後、ブラシに付着した残りの細胞を専用のLBC用保存液に入れて十分にすすぎ細胞浮遊液として回収した。その後自動塗抹標本作製装置ThinPrep (CYTYC, USA) を用いて液状細胞診標本を作製した。

HPV genotypingは、HPV GenoArray Test Kit (Scitrove, Tokyo) を使用し、PCR-reserved hybridization法によって計21種類のgenotypeを検出した。PCRによって増幅された検体由来のDNAとメンブレン上にスポットされた型特異的なHPV遺伝子をハイブリダイズさせることで、ハイリスク型の16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 68, 59, 66, 68型とローリスク型の6, 11, 42, 43, 44, 53, CP8304型を判定した。

HPVゲノムのヒト染色体へのintegrationの有無については、12種類のハイリスク型HPV DNAと反応するHPV III High Risk Probe (Ventana Medical Systems, USA) を使用し、in situ hybridization (ISH) によって検出した。HPV感染による細胞核内での存在様式を図1に示した。環状のDNAウイルスであるHPVではE2がE6, E7の転写を制御しており、HPVの感染初期やローリスク型HPVではHPV DNAはヒトDNAに組み込まれず核のepisomeに存在するといわれている。この場合、核が均一に染色されepisomal patternを示す。E2領域で分断され紐状となってヒトDNAと一体化 (integration) すると、核はドット状に染色されintegration patternを示す。これによりE2の抑制が解除されE6, E7の発現

が恒常化する¹¹⁾。E6, E7は細胞増殖やアポドシス抑制などの重要な働きを担う、子宮頸癌で高発現している蛋白である。実際の液状細胞診における染色パターンを図2に示した。HPVゲノムの細胞核内での存在様式がepisomalなのか、integrationしているのかを評価し、それぞれの染色パターンを示す細胞の割合により以下の4つに分類した。E: episomal patternのみ観察される。E>I: episomal patternの方がintegration patternを示すものより多い。E<I: integration patternの方がepisomal patternを示すものより多い。I: integration patternのみ観察される。

成 績

PCR法における細胞診判定別のHPV陽性率と複合感染率を図3に示した。HPV陽性率はNILM 17.9%, ASC 66.7%, LSIL 100%, HSIL 95.7%, SCC 100%となり、ASCを含めた細胞診異常症例全体で93.1%, LSIL以上の子宮頸部病変では97.9%であった。過去に治療歴を有するNILM 10例のHPV陽性率は10.0%, 短期間に自然消退したと考えられるNILM 18例では22.2%であった。複合感染はLSILの40.0%, HSILの22.7%に認められ、HPV陽性例全体では25.4%に認められた。HPVの遺伝子型別検出数を図4に示した。52型が最も多く検出され、次いで16型, 18型そして58型の順であった。それぞれの型において細胞診判定の大きな偏りはみられなかったが、LSILには18型が、HSILには16型が多い傾向を認めた。年代別のHPV陽性率を図5に示した。20-30代のHPV陽性率がやや高い傾向を示し、20代でLSIL, 30代ではHSILの比率が高かった。

HPV-in situ hybridization (HPV-ISH) における細胞診判定別のハイリスク型HPV陽性率とHPVゲノムの染色パターンの内訳を図6に示した。HPV陽性率はNILM 0%, ASC 55.6%, LSIL 84.0%, HSIL 95.7%, SCC 100%で、細胞異型が強くなるにつれ陽性率が上昇

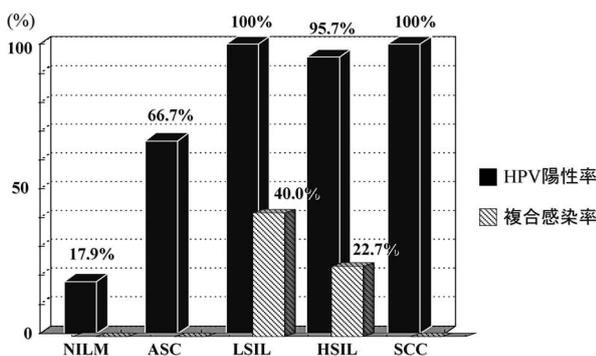


図3 PCR法におけるHPV陽性率と複合感染率

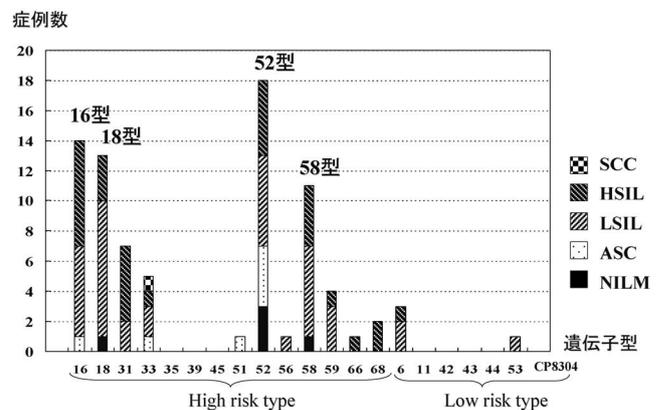


図4 HPVの遺伝子型別検出数

した。LSIL以上の子宮頸部病変におけるハイリスク型 HPV陽性率は89.8%であった。検出可能なHPV遺伝子型数や検出方法が異なるため単純には比較できないが、PCR法の方がHPV-ISHに比べて子宮頸部病変に対する感度は高かった(97.9% vs. 89.8%)。細胞核内におけるHPVゲノムの染色パターンは、ASC、LSILの約半数でepisomal patternとintegration patternが混在(E>IもしくはE<I)していたのに対し、HSILではepisomal patternを示す細胞が減少しintegration patternを示す細胞の割合が増加した。すべてがintegration pattern (I)である頻度はASC 40%、LSIL 38%であったのに対し、HSILでは82%と高率であった。ASCやLSIL症例においても一部の細胞でintegrationが起こり始めており、細胞異型が強くなるにつれintegration patternを示す細胞の割合が増加した。

HPV陽性例におけるレーザー蒸散および円錐切除後のHPV陰性化について、それぞれ表1、2に示した。治療後の最終的な細胞診判定は全例がNILMと診断されたが、HPVが陽性のままであった症例がそれぞれの治療後に1例ずつ認められた。ただし、複数タイプのHPV感染例は単一感染へと変化し、integration頻度の減

少がみられた。HPV陰性化率はレーザー蒸散が83.3%、円錐切除が91.7%で、全体では88.9%であった。

考 察

液状細胞診(LBC)は直接塗沫法と変わらない採取方法で、標本の乾燥がなく、細胞採取料の多さ、細胞の重積性・分布不均一性の少なさなどの利点がある。さらに保存性に優れるためHPV検査や免疫染色などを後日行うことも可能である¹²⁾。近年、子宮頸部細胞診の報告様式が従来の日母分類からベセスダシステムへと移行し、標本の適正・不適正を評価しHPV感染所見を取り入れて精度管理の向上をはかっている。LBCはこうした検体適正の条件をクリアし、HPV検査などの臨床応用における有用性が認められている^{8-10,12)}。

子宮頸癌に関わるHPVの遺伝子型は、人種や地域に差はあるもののHPV 16型、18型、31型、45型が高率に癌組織から検出されている¹⁻⁴⁾。日本では欧米に比べてHPV 52型、58型が比較的多いといわれており^{13,14)}、当院での結果も52型、58型の検出率が高く、諸家の報告と一致していた。そして、HPV感染者の約30%は多種類のタイプが同時に感染しているといわれているが¹⁴⁾、今

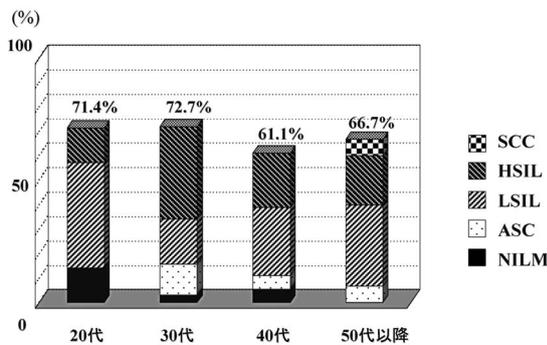


図5 年代別の HPV 陽性率

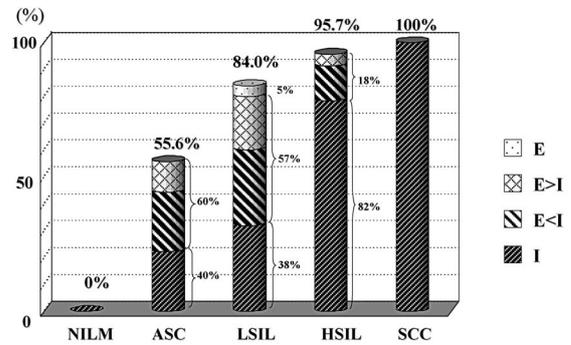


図6 HPV-ISHにおけるハイリスク型 HPV 陽性率

表1 レーザー蒸散前後の液状細胞診と HPV 検査

細胞診判定	HPV検査	治療後判定	最終判定日
1	LSIL, 18型	NILM, HPV(-)	6ヵ月後
2	LSIL, 18, 58型, E<I	NILM, HPV(-)	4ヵ月後
3	LSIL, 6, 16型, I	NILM, 6型, E	3ヵ月後
4	LSIL, 18, 52型, I	NILM, HPV(-)	3ヵ月後
5	LSIL, 53型, E<I	NILM, HPV(-)	8ヵ月後
6	LSIL, 52型	NILM, HPV(-)	3ヵ月後

表2 円錐切除前後の液状細胞診と HPV 検査

細胞診判定	HPV検査	治療後判定	最終判定日
1	HSIL, 68型, I	NILM, HPV(-)	3ヵ月後
2	HSIL, 52型, I	NILM, HPV(-)	6ヵ月後
3	HSIL, 6, 58, 66型, I	NILM, 58型, E>I	9ヵ月後
4	LSIL, 18, 52型, I	NILM, HPV(-)	3ヵ月後
5	HSIL, 18, 31型, I	NILM, HPV(-)	13ヵ月後
6	HSIL, 16型, I	NILM, HPV(-)	2ヵ月後
7	HSIL, 16, 18, 68型, E<I	NILM, HPV(-)	2ヵ月後
8	HSIL, 31型, I	NILM, HPV(-)	2ヵ月後
9	HSIL, 16型, I	NILM, HPV(-)	2ヵ月後
10	HSIL, 52, 58型, I	NILM, HPV(-)	2ヵ月後
11	HSIL, 31型, E<I	NILM, HPV(-)	2ヵ月後
12	HSIL, 16型, I	NILM, HPV(-)	1ヵ月後

回の検討における複合感染率はそれよりもやや低い結果であった。HPVは通常の性行為により日常的に伝播するため、性交経験のある女性の約80%はHPVに一度は感染するといわれている¹⁵⁾。しかし、HPVに感染してもほとんどの場合が一過性であり、その約90%は感染2年以内に自然排除するとされている¹⁶⁾。HPVが排除されず持続感染が成立した場合に、子宮頸部の細胞は異形成へと変化し、さらにその一部が浸潤癌へ進行していくと考えられている。HPVは遺伝子型により発癌の程度が異なるため、HPV genotypingによりハイリスク型なのか、複合感染なのかを同定することは意義が高い。さらに、ハイリスク型HPVの中でも遺伝子型によって浸潤癌への進行期間が異なることが報告されており^{9, 10, 17)}、遺伝子型別判定はリスク因子としても非常に有用である。また、HPV genotypingを複数回行うことで同一タイプのHPVが持続感染しているかどうかを判定可能となる。とくに子宮頸部前駆病変の状態が長期間持続している症例に対して、HPVの持続感染の有無を評価することは重要である。

子宮頸癌組織から高率にハイリスク型のHPV DNAが検出されており、子宮頸癌の発生にHPVが関与することは明らかであるが¹⁻⁴⁾、なぜ一部に持続感染が起こるのかについては分かっていない。癌細胞ではそのDNAにハイリスク型HPV DNAが組み込まれていることが多く、integrationが癌化にとって重要な過程であることが知られている⁵⁻⁷⁾。つまり、HPV DNAが宿主のゲノムにintegrationされると転写因子であるE2遺伝子の抑制効果が解除され、E6、E7遺伝子の発現が恒常化し増殖能を獲得すると考えられている¹¹⁾。子宮頸部組織標本を用いたHPVのintegrationに関する論文では、CIN1で0%、CIN2/3で25%、癌では80%以上にintegrationがみられ、子宮頸部前駆病変の多くがepisome状態にあると報告している¹⁸⁻²⁰⁾。しかしLBCを用いた今回の検討では、子宮頸部前駆病変においても非常に高い割合でHPVゲノムがintegrationされた細胞が含まれており、細胞異型が強くなるにつれintegrationの頻度が増加した。異型細胞の出現はHPVの持続感染の結果であり、一部の細胞にintegrationが起こっていることは不思議ではない。そして、短期間で自然消退したと推測されるNILM症例の多くがHPV陰性であった。HPVゲノムのintegrationはHPVの持続感染成立と密接に関係し、integration頻度の増加がE6、E7蛋白の安定的な発現につながるのではないかと考えられた。我々は外来診療で、細胞診異常症例の経過観察中に自然に正常化するケースを何度か経験した。興味深いことに、それらの症例は当初HPV陽性でintegrationも観察されていたが、細胞診正常化に伴い少し遅れてHPVも陰性化した。子宮頸部病変におけるintegration頻度の増加は癌化の重要な

因子と考えられるが、integration自体が癌の進行の本質的な原因かどうかは不明である。

近年欧米では、前癌病変の性格を有するCIN2では治療することが一般的となっている¹⁰⁾。当院ではCIN2症例に対して、複数回のHPV genotypingにより同一型のHPV持続感染が確認され、かつHPV-ISHにおいてintegrationが高頻度に見られる場合には積極的に治療を考慮している。今回、子宮頸部前駆病変に対する治療により細胞診判定はすべて正常化し、約90%でHPVが陰性化した。外来診療における印象ではあるが、治療によってHPV陰性化が確認された症例が短期間にHPVの再感染を起こすことは極めて稀であった。そして、治療直後はHPVが残存していた症例も、数ヶ月経過してから消失することがあった。これはHPVに対する免疫が、蒸散や切除によって誘導されるためではないかと推測している。

今回の検討では、子宮頸部病変の約98%にHPV感染が確認され、LSIL症例においても一部にHPVゲノムのintegrationが観察された。高度上皮内病変であるHSILになるとintegrationの頻度が明らかに増加した。Integrationを伴った異型細胞の出現はHPVの持続感染を示唆し、その頻度の増加が子宮頸癌の前癌病変である高度異形成あるいは上皮内癌、さらには浸潤癌への進行に関連すると考えられた。HPVの遺伝子型は癌の進行と強く相関しているため、HPV genotypeの同定とintegrationの頻度を合わせて評価することは、子宮頸部前駆病変のハイリスク群を抽出でき、治療方針を立てるうえで有用と考えられた。

文 献

- 1) Zur Hausen H.: Papillomavirus and cervical cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002, 2 : 342-350.
- 2) Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV.: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002, 55 : 244-265.
- 3) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia?. Int J Cancer 2006, 119 : 2713-2715.
- 4) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.: Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical

- cancer. *N Engl J Med* 2003, 348 : 518-527.
- 5) Hopman AH, Smedts F, Dignef W, Ummelen M, Sonke G, Mravunac M, Vooijs GP, Speel EJ, Ramaekers FC.: Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities. *J Pathol* 2004, 202 : 23-33.
 - 6) Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M.: Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 2004, 64 : 3878-3884.
 - 7) Cullen AP, Reid R, Champion M, Lörincz AT.: Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol* 1991, 65 : 606-612.
 - 8) 「子宮がん検診とHPV」に関する検討委員会: 子宮がん検診とヒトパピローマウイルス Questions & Answers集. 東京: 日本細胞診断学推進協会, 2009.
 - 9) Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, Sargent A, Peto J; ARTISTIC Trial Study Group.: HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006, 95 : 56-61.
 - 10) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference.: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197 : 340-345.
 - 11) Doorbar J.: Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006, 110 : 525-541.
 - 12) 林由梨, 浅尾有紀, 根津幸穂, 今野良: 子宮頸部細胞診の液状検体の利点と問題点. *臨婦産*, 2009, 63 : 1128-1133.
 - 13) Maehama T, Asato T, Kanazawa K.: Prevalance of human papillomavirus in cervical swabs in the Okinawa island, Japan. *Arch Gynecol Obstet* 2002, 267 : 64-66.
 - 14) Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M.: The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16 : 1007-1013.
 - 15) Keam SJ, Harper DM.: Human papillomavirus 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvant, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs* 2008, 68: 359-372.
 - 16) Moscicki AB, Siboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM.: Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004, 364 : 1678-1683.
 - 17) Vinokuro S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, Kisseljov F, Dürst M, Schneider A, von Knebel Doeberitz M.: Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res* 2008, 68 : 307-313.
 - 18) 古田玲子: 子宮頸癌発生とCINの病理組織学的所見. *産と婦*, 2006, 73 : 204-210.
 - 19) Pirami L, Giachè V, Becciolini A.: Analysis of HPV16,18, 31, and 35 DNA in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol* 1997, 50 : 600-604.
 - 20) Hopman AH, Kamps MA, Smedts F, Speel EJ, Herrington CS, Ramaekers FC.: HPV in situ hybridization: impact of different protocols on the detection of integrated HPV. *Int J Cancer* 2005, 115 : 419-428.

【連絡先】

中川 達史
徳山中央病院 産婦人科
〒745-8522 山口県周南市孝田町1-1
電話: 0834-28-4411 FAX: 0834-29-2579
E-mail: t-nakagawa@lapis.plala.or.jp

分娩を契機に発症した後天性血友病の一例

弓削 乃利人・本田 直利・東條 伸平・高木 香津子・大下 裕子・妹尾 大作・横山 幹文

松山赤十字病院産婦人科

A case of acquired hemophilia following normal vaginal delivery

Norihito Yuge · Naotoshi Honda · Shinpei Tojoh · Kazuko Takagi · Yuko Ohshita
Daisaku Senoh · Motofumi Yokoyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Matsuyama Red Cross Hospital

後天性血友病は年間100万人に1人の発症と言われる極めて稀な疾患であり、自己免疫疾患、悪性腫瘍、分娩などを背景に第Ⅷ因子に対する抗体が産生され、発症するものである。我々が経験した症例は1回経妊0回経産で、自然妊娠であり妊婦健診中、母児共にとくに異常を認めなかった。予定日超過の診断で陣痛誘発目的に入院となったが、入院後に陣痛発来し妊娠41週2日で自然頭位経陰分娩となった。分娩後30時間に血腫が陰壁左側に出現した。拇指頭大であった血腫は3日間で手拳大にまで徐々に増大した。血腫部位の陰壁を切開しドレーン留置で対応したが、同部位からの出血は動脈性で止血困難であったため動脈塞栓術を施行した。2度に及ぶ塞栓術を施行したが出血は持続した。産褥8日目には塞栓刺入部周囲から右下腿にかけて紫斑が出現した。この時点でPT, APTT値より血液疾患を疑い血液内科を受診した。APTTは72.3秒と著明に延長しており、第Ⅷ因子インヒビターが出現していた。後天性血友病の診断で、直ちに遺伝子組み換え活性型第Ⅷ因子(rFⅧa)製剤(ノボセブン)によるバイパス療法とステロイドパルス療法を開始した。以降は新鮮血の出血は殆ど認めなくなり、産褥32日目に退院となった。

Acquired hemophilia is a rare disease annually occurring in one person per million. We reported a case of the acquired hemophilia appearing 30 hours after a normal vaginal delivery at 41 weeks and 2 days of gestational stage. Based on the basis of the PT and APTT data, we were finally able to make a diagnosis 10 days after the delivery. We treated the disease with the recombinant activated factor Ⅷ (rF Ⅷ a), a so-called bypass therapy, and the steroid pulse treatment, that which finally led to a state of remission.

キーワード：後天性血友病, 分娩後, バイパス療法

Key words: acquired hemophilia, after delivery, recombinant activated factor Ⅷ (rF Ⅷ a)

緒 言

後天性血友病は年間100万人に1人の発症と言われる極めて稀な疾患であり、自己免疫疾患、悪性腫瘍、分娩などを背景に第Ⅷ因子に対する抗体が産生され、発症するものである^{1)・2)}。抗体発生の原因は未だに解明されておらず、27~87%が重症もしくは致死的な出血を起こすとされる。妊娠・分娩に関連した発症例はわが国では十数例の報告がされているのみである⁵⁾。我々は分娩後30時間で発症し、遺伝子組み換え活性型第Ⅷ因子(rFⅧa)製剤(ノボセブン)によるバイパス療法とステロイドパルス療法で寛解に至った後天性血友病を経験したので報告する。

症 例

【患者】 32歳

【妊娠分娩歴】 経妊1回 経産0回

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】 飲酒歴(-) 喫煙(-)

【現病歴】 自然妊娠後、妊娠8週4日に当科を初診し、以降は当科で妊婦健診を継続していた。妊娠経過中、母児ともに特に異常は認めなかった。妊娠41週1日に予定日超過の診断で陣痛誘発目的に当科に入院となった。

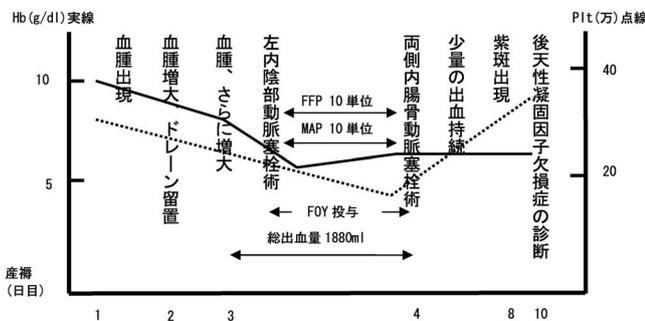
【臨床経過】 入院後に自然陣痛発来し、妊娠41週2日、2:00AMに自然頭位経陰分娩(右正中側切開)となった。児は2832gの男児で、アプガースコアは1/5分後:10/10点、分娩時出血量は200gであった。産褥1日目、8:00AMに左陰壁に拇指頭大の血腫を触知した。産褥2日目、血腫は鶏卵大に増大したため、同部位にドレーンを留置した。産褥3日目、血腫は手拳大に増大しており、左臀部の皮下出血も広範となり、ドレーンを交換した。処置後2時間の出血量は380gであったが、動脈性で出血部位の同定困難であり再縫合不能と判断し、20:00に透視下に右内陰部動脈塞栓術施行した。しかし

ながら22:00より再出血し、翌日午前5時までの7時間でのドレーン留置部からの総出血量は1500mlとなった。血色素量は5.3g/dlと高度に低下していたが、血小板数は24.4万/ μ lと正常範囲内であった。MAP10単位、FFP10単位を輸血し、DIC予防目的にFOY投与を開始した。加えてガーゼ圧迫(ヨードホルムガーゼ100cm)を施行し外出血は認めなくなったが、ガーゼ抜去で動脈性の再出血を認めたため、再動脈塞栓術を決定した。産褥4日目に両側内腸骨動脈塞栓術を再度施行した。以降、大量出血は認めないものの中等量の出血は持続した。この間血色素量は7g/dl前後を推移し、血小板数は20万/ μ lを下回ることにはなかった。産科DICスコアは2点であった。産褥8日目、塞栓刺入部周囲から右下腿にかけて紫斑が出現した。産褥10日目に血液内科を受診し、理学所見・血液凝固検査(表①)から後天性凝固因子欠損症の診断に至った(図①参照)。産褥11日目、血液内科へ転科しステロイドパルス療法(1000mg/day \times 3日間)と遺伝子組み換え活性型第7因子(rFVIIa)製剤(ノボセブ 4.8mg \times 3)によるバイパス療法を開始した。産褥14日目よりステロイド50mg/day内服を開始した。その後も少量の出血を子宮内より認めるため経膈超音波断層

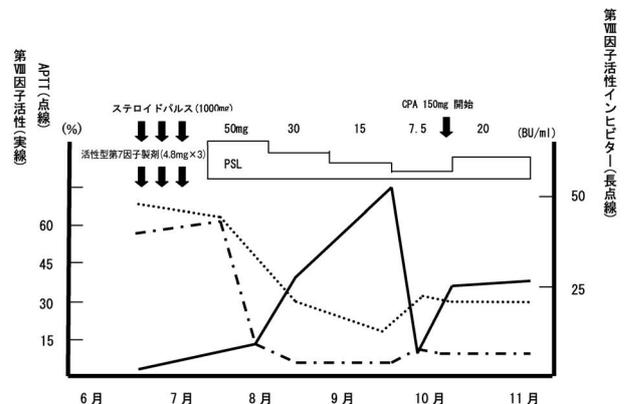
法施行し、子宮腔内に遺残胎盤を認めた。メチルエルゴメトリンマレイン酸塩内服で経過観察し、産褥21日目に遺残胎盤は自然排出した。以降新鮮血の出血は殆ど認めなかった。産褥32日目、退院(血腫はほぼ消失していた)となった。産褥2ヶ月目には第VIII因子凝固因子活性は112%、第VIII因子インヒビターは0.5BU/mlと基準値未満となった。プレドニゾロン内服で経過観察していたが、産褥3ヶ月目に第VIII因子凝固因子活性は14.2%、第VIII因子インヒビターは9.7BU/ml、APTTは42.3と延長し再発を認めた。プレドニゾロン・シクロフォスファミドによる免疫抑制療法を開始し、産褥5ヶ月目には第VIII因子インヒビターはほぼ消失した。現在(産褥1年目)はシクロフォスファミド単剤内服で経過観察中である(図②参照)。

考 察

後天性血友病は自己免疫疾患、悪性腫瘍、分娩などを背景に第VIII因子に対する抗体が産生され発症するものである。自己免疫疾患や悪性腫瘍、分娩などを背景に後天性に凝固因子(多くは第VIII因子)に対する抗体が産生され、第VIII因子活性が極端に低下するために出血症状を



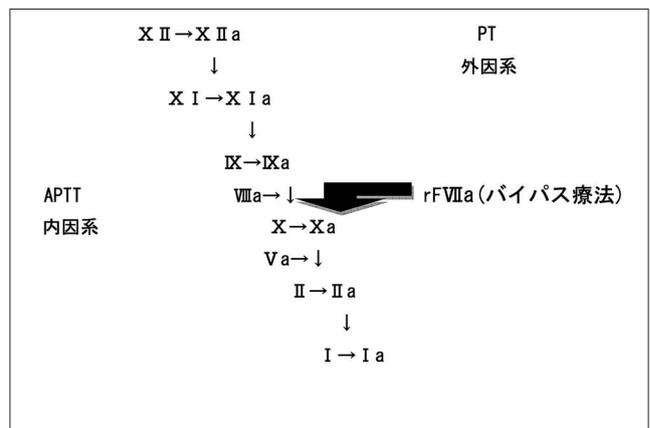
図① 臨床経過図



図② 治療経過図

表① 血液検査データ

【CBC】		【血友病 関連】	
WBC	9800 / μ l	第VIII因子インヒビター	52.2BU/ml
RBC	216 万 / μ l	第IX因子インヒビター	陰性
Hb	6.0 g/dl	第VIII因子凝固活性	1.4%(60~150%)
Ht	19.7 %	第IX因子凝固活性	162.0%
Plt	46.1 万 / μ l		
【凝固系】			
PT-INR	1.03		
APTT	72.3 秒		
Fib	489.0mg/dl		
FDP	14.0 μ g/dl		
AT-III	98.4%		



図③ rFVIIaの作用機序

呈するものである。分娩後の後天性血友病は1937年にRosenthalに最初に報告されている。後天性血友病全体の7～11%が妊娠・分娩に伴うとされ、発症時期としては分娩後1～4ヵ月後に多い^{1)・7)・8)・9)}。

後天性血友病が妊娠・分娩に伴う原因としていくつかの仮説がある。①母体が抗原性を異にする児の第Ⅷ因子に感作され、母体に同種抗体が産生されるとする説、②母体自身の第Ⅷ因子に対する一時的寛容の破綻に起因する説、③妊娠前期・中期のヘルパーT細胞の減少、サプレッサーT細胞の増加などリンパ球サブセットの変化やエストロゲン等の妊娠・分娩に伴うホルモンの変化が抗体産生に関与している説が考えられている。しかしながら、希少疾患であり、原因となる免疫系の異常が多岐にわたり病態が複雑化しているため、その後の研究は進んでおらず現在も原因不明のままである。

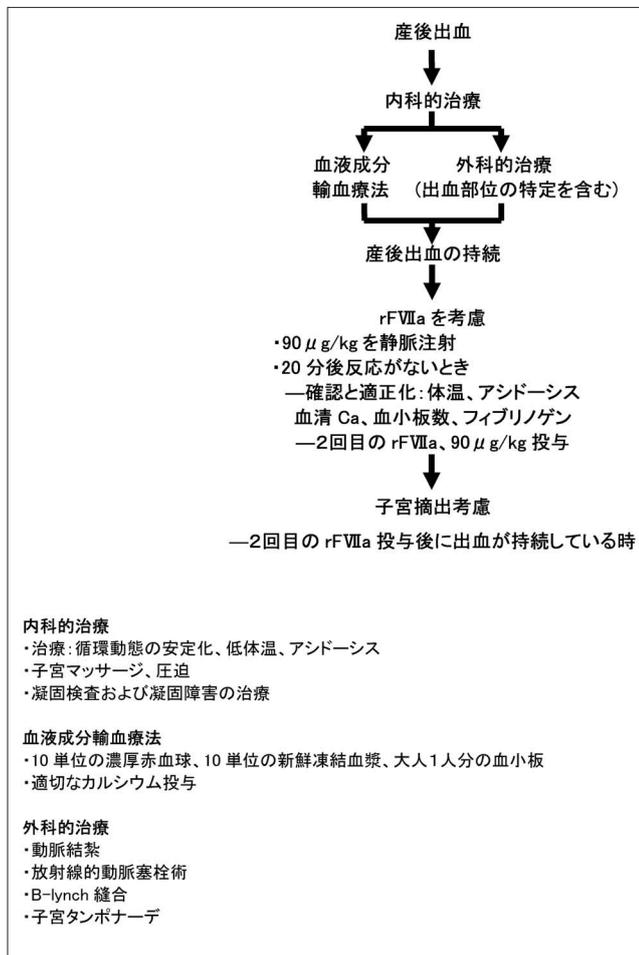
症状は、先天性血友病に関節内出血が多いのに対し、後天性血友病は皮下・筋肉内などの軟部組織内出血や消化管出血が多いのが特徴と言える。もっとも頻度が高いものは皮下出血(39%)であり、打撲部位・注射部位に発生しやすい。筋肉注射、カテーテル挿

入、気管切開など外科的処置後の出血遷延などが初発の症状であることもある^{3)・4)}。血液検査所見としてはプロトロンビン時間(PT)、血小板数、フィブリノゲンは正常で、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は延長し、第Ⅷ因子活性が単独に低下する。

一般的に産後血腫は分娩後24時間以内に多い。しかも会陰切開部が殆どだと思われる。しかしながら、本症例は発症自体がかなり特異的であった。すなわち血腫の出現部位は会陰切開部とは対側であり、発症までに30時間以上を要している。にもかかわらず一般的な産後血腫と考え、確定診断までに10日間を要した。動脈塞栓術でも完全な止血には至らず、紫斑が出現したためようやく血液内科を受診したことで後天性血友病の診断に至った。後方視的に考えれば、産褥3日目(血腫増大時)には診断可能であったと考えられる。同日の血液凝固検査でAPTTのみが62.0秒と延長しており、他の検査値に特記すべき異常は認めていない。本症例での腔壁からの総出血量は2000mlを超えている。迅速な診断・治療に速やかに移行できたならば、輸血や動脈塞栓術などの侵襲的治療を回避できた可能性が高い。今回の症例のように産後の難治性出血を認めた場合、産後に発症した血液疾患も念頭に置く必要があると強く考えさせられた。

治療法として、急性期には第Ⅷ因子製剤投与による補充療法はむしろ反応性に第Ⅷ因子インヒビターを上昇させる危険性があるため、rFⅧa製剤投与によるバイパス止血療法が有用とされる。(図③参照)加えて、診断がつき次第止血療法と平行してプレドニゾロン単独もしくはシクロフォスファミドとの併用による免疫抑制療法を開始する必要がある¹⁾。分娩後に第Ⅷ因子インヒビターを産生した症例の予後は比較的良好で、70%で寛解が得られるとされる。次回妊娠した10例の報告があるが、産後の抗体の再出現は認められていない^{4)・8)}。本症例でもFⅧa製剤投与後、直ちに肉眼的出血量は減少した。危機的産科出血において非常に有用であったと考える。

現在、rFⅧa製剤の産科出血に対する適応にも注目が集まりつつある。rFⅧa製剤はインヒビター保有血友病患者の止血薬として開発され、日本では2000年から臨床使用されているが、通常治療による止血が困難な産科出血においてもrFⅧa製剤の「適応外」使用が行われ症例報告や症例集積研究が蓄積され始めている⁶⁾。Franchiniは分娩時の大量出血においてrFⅧa製剤を使用した97症例について考察し、92例(94.8%)は止血効果が有効であったとしている¹⁰⁾。実際、オーストラリア・ニュージーランドでは2008年に大量産科出血におけるrFⅧa製剤使用のガイドライン(図④参照)も発表



図④ 産後出血の管理のフローチャート

されており，わが国でもその使用に対し適応の拡大を含め検討する必要があると考える⁶⁾。

文 献

- 1) 田中一郎：後天性血友病～疫学と止血療法～. 血液フロンティア. 2006. Vol.16 : 75-82
- 2) 田中一郎, 嶋緑倫：後天性血友病-本邦における実態と抗第Ⅷ因子自己抗体の免疫生化学的特性. 臨床血液. 2005. 46 : 91-97
- 3) 嶋緑倫：後天性血友病・後天性 von Willebrand病の診断と治療. 血栓止血誌. 2007. 18 : 575-579
- 4) 宮平健, 金城一志：分娩後後天性血友病の1例. 日本内科学会誌. 2007. 第96巻 : 174-175
- 5) 赤堀美佳：第二子分娩後に第Ⅷ因子インヒビターの発現を認めた非血友病症例. 臨床病理. 1999. 47 : 891-895
- 6) 新井盛大：危機的出血に対する遺伝子組み換え活性型第Ⅷ因子製剤の効果. 周産期医学. 2008.Vol38 : 823-829
- 7) Abbas Shobeiri : Postpartum Acquired Hemophilia:A Case Report and Review of the Literature. Obstetrics and Gynecological Survey.2000. Volume55 : 729-737
- 8) Jan Jacques Michil : Acquired Hemophilia A in Women Postpartum:Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. Clin Appl Trombosis/Hemostasis, 2000. 6 : 82-86
- 9) Hauser : Post-Partum Factor Ⅷ Inhibitors. Thrombosis and Haemostasis. 1995. 73 : 1-5
- 10) Franchini : The use of recombinant activated factor Ⅷ in life-threatening postpartum hemorrhage. Transfusion Alternatives in Transfusion. 2007. Med9 : 1-7

【連絡先】

弓削 乃利人
松山赤十字病院 産婦人科
〒790-8524 愛媛県松山市文京町1番地
電話：089-924-1111 FAX：089-922-6892
E-mail：yuge@matsuyama.jrc.or.jp

骨盤放線菌症 10 例の臨床的検討および文献的集計

藤原 道久・河本 義之

川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科

Clinical investigation of 10 cases of pelvic actinomycosis and literature review

Michihisa Fujiwara・Yoshiyuki Koumoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School

骨盤放線菌症自験例10例を提示し、最近20年間の女性骨盤放線菌症102例を加えた112症例について検討を加えた。

自験例10例はいずれもIUD装着で、骨盤内腫瘍を認め、白血球数増多およびCRP陽性であった。最初の2例は卵巣腫瘍およびPIDの診断で開腹手術を行い、摘出標本の病理組織学的検索により放線菌の菌塊を認めた。術後ペニシリン(PC)療法により、再発を認めていない。残りの8例もPID所見があり、いずれも子宮腔部スミアで放線菌と思われる菌塊が認められた。最初の2例の経験より手術は行わず、PC療法により腫瘍の縮小・消失、自他覚症状および炎症所見の消失を認め、その後の再発を認めていない。

国内報告例102例を加えた112例の検討では、白血球数増多91.0%、CRP陽性および赤沈亢進は100%であり、自覚症状を考え合わせると大部分はPIDと診断可能であった。しかし、112例中80例71.4%に開腹手術が行われ、生検のみで閉腹された症例は5例であった。

骨盤放線菌症のIUD装着率は90.7%と高率であり、IUD装着者のPIDに際しては放線菌感染も考慮し、子宮腔部スミアの十分な検索が必要である。骨盤放線菌症が考えられるならば、まずPC療法を行い、治療に抵抗を示す場合には外科的療法を併用するのが良いと考える。

All 10 patients were IUD users and presented with a pelvic mass, and all had leukocytosis and were CRP-positive. The initial two patients underwent abdominal resection based on diagnoses of ovarian tumor and pelvic inflammatory disease (PID). Histopathological examination of the resected specimens revealed actinomycotic clumping. There was no recurrence following postoperative treatment with penicillin (PC). The remaining eight patients also presented with PID, and a bacterial clump believed to be composed of *Actinomyces* organisms was noted in all cases by cervical smear. On the basis of our experience with the first two patients, the remaining patients were treated with PC without surgery. In all cases, the mass shrunk or disappeared, and objective and subjective symptoms and inflammation disappeared.

Examination of 102 previously reported cases and the present cases (total of 112 cases) revealed the mean age of the patients to be 48.2 years. The rate of IUD usage was 90.7%, and the period of use among users was on average 9.8 years. Of the published cases of blood testing, 91.0% (80/88) had leukocytosis; the CRP positive rate was 100% (83/83); and blood sedimentation accentuation was 100% (13/13). The majority of cases could have been diagnosed with PID on the basis of both lower abdominal pain and fever. However, in practice, many patients were diagnosed with actinomycosis histopathologically by abdominal resection of the pelvic mass (71.4%).

キーワード：放線菌感染, PID, IUD, ペニシリン療法

Key words : pelvic actinomycosis, IUD, penicillin therapy

緒 言

放線菌症(Actinomycosis)は、主に嫌気性グラム陽性桿菌 *Actinomyces israelii* によるまれな感染症で、膿瘍や瘻孔を形成する慢性の化膿性肉芽腫性疾患であり、婦人科領域においてはその発生と子宮内避妊器具(IUD)との関連が注目されている。また、放線菌による腫瘍は診断が困難であり、卵巣腫瘍の診断で手術が施行され、病理組織学的に放線菌症と診断されることが多

い。

骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease, PID) とは、子宮頸管より上部の性器に起こる感染で、骨盤内感染症(子宮内感染、子宮附属器炎、骨盤腹膜炎など)とほぼ同義語として使用されている。PIDの自他覚所見としては下腹部痛、子宮あるいは附属器の圧痛、発熱、白血球数増多、CRP陽性、赤沈亢進などがあり、診断は比較的容易である。

われわれの経験した放線菌感染によるPIDの10例を提

示し、最近20年間に組織診や細胞診検索により骨盤放線菌症と診断された国内の女性報告例102例の文献的集計を加えて考察する。

症 例

表1に自験例10例の概要をまとめた。症例1から症例9は既報告症例である^{1)~4)}。平均年齢は43.5歳(34~55歳)であり、1例を除きいずれも下腹部痛を主訴に受診。全員経産婦でIUDを装着しており、平均装着期間は13.6年間(2~25年間)であった。全症例とも子宮または付属器に圧痛を認め、白血球数增多およびCRP陽性であり、赤沈施行の6例全例が亢進していた。また、いずれの症例でも画像診断で腫瘤陰影が認

められ(図1, 図2)、PIDを伴った卵巣腫瘍またはPIDによる膿瘍と診断された。

表2に各症例の治療経過を示した。症例1および症例2は開腹手術が施行され、摘出標本の病理組織学的検索で放射状に配列する菌塊(Druse)を認め(図3, 図4)、放線菌症と診断された。そこで子宮腔部スミアの再検索を行ったところ、いずれにも放線菌と思われる菌塊が確認された(図5, 図6)。術後ペニシリン(PC)療法を行い、以後再発を認めていない。

症例3~症例10のいずれにも、子宮腔部スミア内に症例1および症例2と同様の放線菌と思われる菌塊が認められた。症例1および症例2の経験より開腹手術は行わず、PC療法により腫瘤の縮小・消失、自覚症

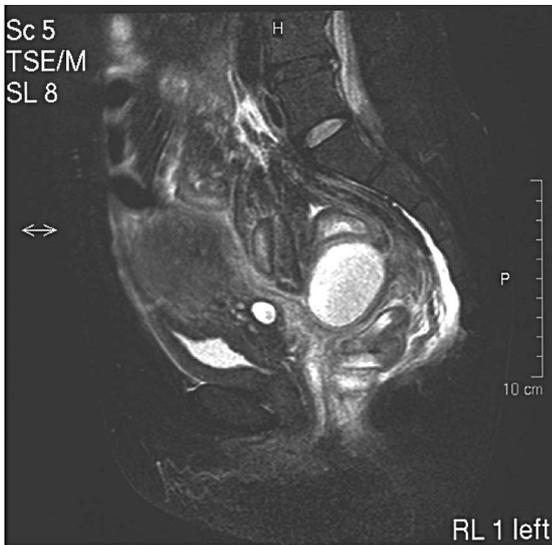


図1 症例9のMRI像(T₂)

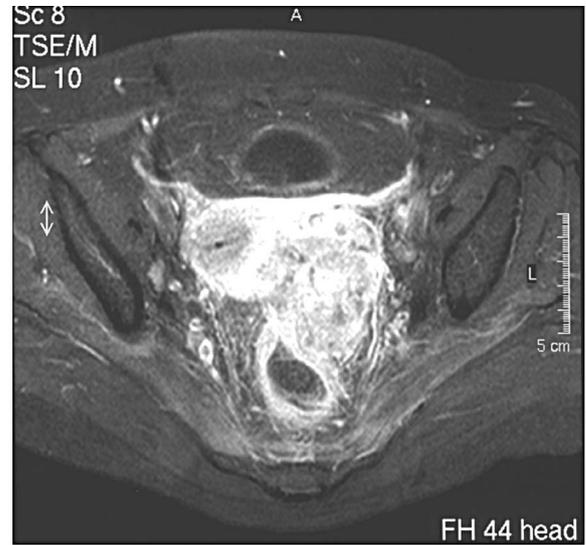


図2 症例10のMRI像(T₂)

表1 骨盤放線菌症の自験例

症例	年齢	主訴	IUD装着期間	子宮腔部スミア内の放線菌	内診所見	検査所見	
						炎症所見	腫瘍マーカー
1	39歳	下腹部痛(5日間)	13年間(太田リング)	(+)	子宮:正常大、圧痛(-) ダグラス窩腫瘍:超手拳大、圧痛軽度(+)	WBC:11400 CRP:1.5 mg/dl ESR:55 mm/hr	
2	34歳	下腹部痛+腰痛(7日間)	5年間(FD-1)	(+)	子宮及び左付属器:正常大、圧痛(-) 右付属器:鶏卵大、圧痛(++)	WBC:17500 CRP:10.3 ESR:71	CA125:22 CA19-9:<6 μ/ml
3	36歳	下腹部痛(4日間)	13年間(太田リング)	(+)	子宮及び付属器:正常大、圧痛(-) ダグラス窩腫瘍:超鶏卵大、圧痛(+)	WBC:10500 CRP:5.05	CA125:34
4	37歳	下腹部痛(10日間)	12年間(太田リング)	(+)	子宮:鶏卵大、圧痛軽度(+) 右付属器:超鶏卵大、圧痛(+)	WBC:9000 CRP:6.32	CA125:23 CA19-9:10
5	46歳	右下腹部痛(7日間)	16年間(優性リング)	(+)	子宮及び左付属器:正常大、圧痛(-) 右付属器:鶏卵大、圧痛(++)	WBC:15300 CRP:12.0	CA125:57 CA19-9:6
6	48歳	下腹部痛(2日間)	2年間(太田リング)	(+)	子宮:正常大、圧痛(++) 右付属器:鶏卵大、圧痛(+)	WBC:18000 CRP:16.67	CA125:31 CA19-9:2
7	45歳	下腹部痛(3日間)	10年間(FD-1)	(+)	子宮:正常大、圧痛(-) 右付属器:鶏卵大、圧痛(+)	WBC:21200 CRP:20.69 ESR:118	CA125:22.6 CA19-9:5.2
8	44歳	右下腹部痛+腰痛(5日間)	15年間(FD-1)	(+)	子宮:鶏卵大、圧痛(±) 右付属器:超鶏卵大、圧痛(++) ダグラス窩腫瘍:手拳大、圧痛(+)	WBC:31900 CRP:19.19 ESR:101	CA125:169.2 CA19-9:35.5
9	51歳	右下腹部痛(3日間)	25年間(FD-1)	(+)	子宮:鶏卵大、圧痛(+) 右付属器:クルミ大、圧痛(+) 左付属器:小鶏卵大、圧痛(+) ダグラス窩腫瘍:鶏卵大、圧痛(++)	WBC:15300 CRP:22.29 ESR:129	CA125:49.4 CA19-9:4.2
10	55歳	38℃台の発熱のみ	25年間(FD-1)	(+)	子宮:正常大、圧痛(-) 左付属器:超鶏卵大、圧痛(±)	WBC:14500 CRP:12.60 ESR:116	CA125:10.2 CA19-9:4.8

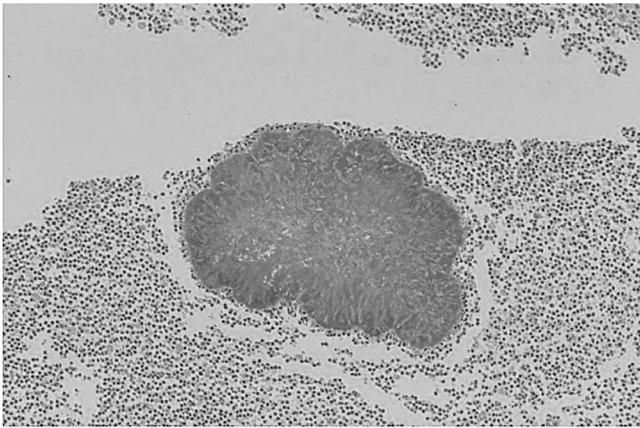


図3 症例1の抽出標本内放線菌

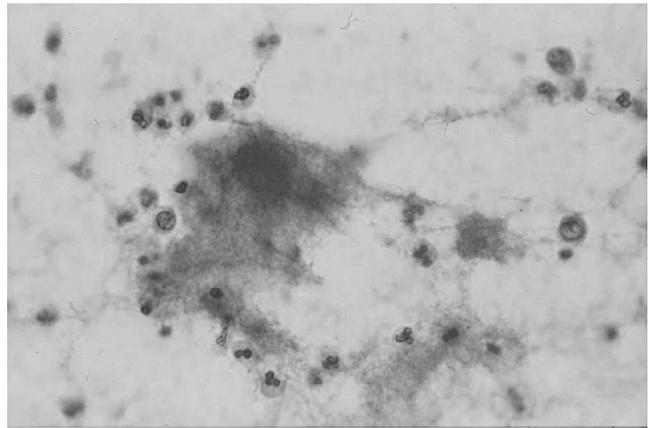


図5 症例1の子宮腔部スミア内放線菌

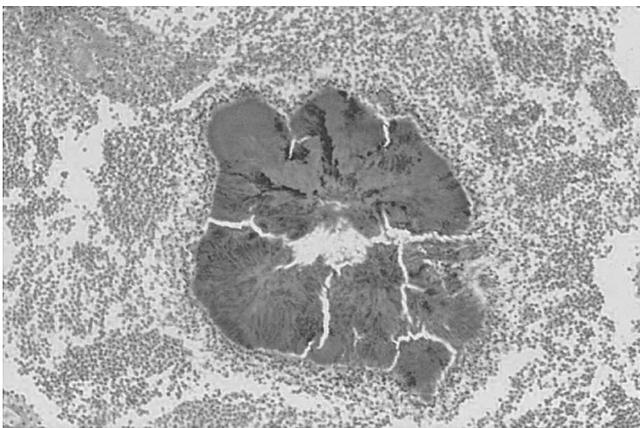


図4 症例2の抽出標本内放線菌

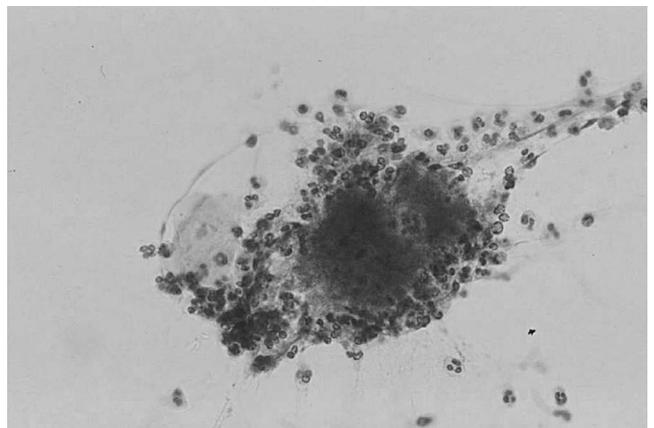


図6 症例2の子宮腔部スミア内放線菌

表2 骨盤放線菌症の治療経過

症例	初期治療	効果	ペニシリン療法	効果	追加治療	PC治療経過
1	<手術施行> 単純子宮全摘 +左付属器切除	(腫瘍抽出)	術後 PIPC 4g/日、7日間	判定不能	フェノキシメチルペニシリン ベンザチン錠 8錠/日、6ヵ月間	PC療法終了後、約22年間再発なし
2	<手術施行> 右付属器切除 +大網一部切除	(腫瘍抽出)	術後 {CFX 4g/日、5日間}	判定不能	ABPC 2g/日、6ヵ月間	PC療法終了後、約16年間再発なし
3	①TFLX 450mg/日、7日間 ②CTM-HE 600mg/日、7日間	①→② 無効	PIPC 2g/日、5日間 ↓ 4g/日、4日間	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、6ヵ月間	PC療法開始約3ヵ月で腫瘍消失 PC療法終了後、約16年間再発なし
4	CEZ(他院) 2g/日、7日間	無効	PIPC 4g/日、10日間	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、6ヵ月間	PC療法開始約3ヵ月で腫瘍消失 PC療法終了後、約11年間再発なし
5	①PAPM/BP(他科) 1g/日、3日間 ②CLDM(他科) 0.6g/日、3日間	① >併用 ② 無効	PIPC 4g/日、10日間	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、6ヵ月間	PC療法開始約2.5ヵ月で腫瘍消失 PC療法終了後、約10年間再発なし
6	MINO 200mg/日、5日間	無効	PIPC 4g/日、10日間	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、1ヵ月間	PC療法開始約1ヵ月で腫瘍消失 PC療法終了後、約10年間再発なし
7	MINO 200mg/日、10日間	無効	PIPC 4g/日、10日間	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、6ヵ月間	PC療法開始約4ヵ月で腫瘍消失 PC療法終了後、約6年間再発なし
8	CAZ 2g/日、6日間	無効	PIPC 4g/日、7日間 ダグラス窩穿刺併用 (治療開始時)	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、6ヵ月間 CLDM 600mg/日、7日間のみ併用 (Prevotella sp. 検出の為)	PC療法開始約6ヵ月間で腫瘍消失 PC療法終了後、約5年間再発なし
9	①PIPC 4g/日 開始 ②MINO 200mg/日、10日間	① >併用 ② やや有効	PIPC 4g/日、計14日間 ダグラス窩穿刺併用 (治療開始10日目)	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、3ヵ月間	PC療法開始約1ヵ月で腫瘍消失 PC療法終了後、約2年間再発なし
10	CFPN-PI(他院)	無効	PIPC 4g/日、7日間	自他覚症状 改善 WBC CRP >正常化	AMPC 1g/日、3ヵ月間	PC療法開始約1ヵ月で腫瘍消失 PC療法終了後、約1年間再発なし

状の改善・消失，炎症検査の正常化を認め，以後再発は認めていない。なお，症例8および症例9はダグラス窩穿刺を併用し，症例8ではダグラス窩穿刺液スミア内に放線菌と思われる菌塊を認めた(図7)。

考 察

放線菌症は口腔内や気管，消化管内に常在する嫌気性グラム陽性桿菌であるActinomyces属（大部分はActinomyces israelii）によって引き起こされる慢性の化膿性肉芽腫性疾患であり，膿瘍や瘻孔を形成し，しばしば膿汁内にsulfer granuleと呼ばれる特徴のある菌塊（Druse）が認められる。本菌は通常では病原性を示さないが，粘膜が炎症性変化や外傷により損傷を受けると，組織内に浸入し炎症が成立すると考えられる。

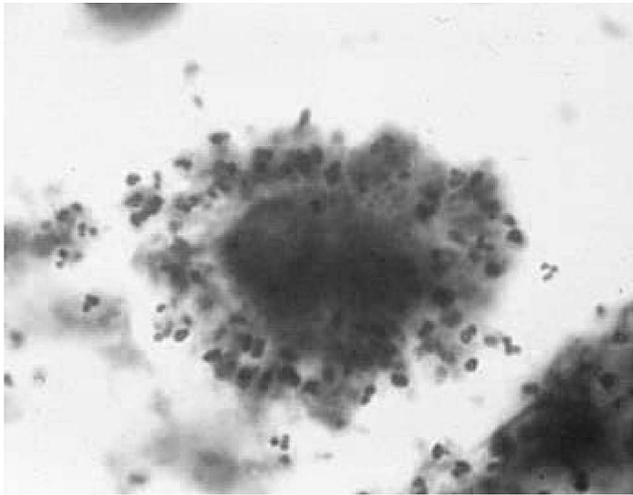


図7 症例8のダグラス窩穿刺液スミア内放線菌

放線菌症の好発部位は顔面・頸部40~60%，胸部20~30%，腹部10~20%であり，腹部では回盲部発症がもっとも多い⁵⁾。女性性器放線菌症は，従来回盲部からの波及と考えられていたが，1967年のBrennerら⁶⁾や1973年のHenderson⁷⁾によるIUD装着患者の上行性感染の報告以来，両者の関連が注目されている。

子宮腔部スミアにおける放線菌の存在は，1976年Guptaら⁸⁾がIUD装着者のスミア内に放線菌を認めて以来多くの報告がある。IUD装着者における子宮腔部スミアでの放線菌検出頻度は，Nayarら⁹⁾の2.8%からCurtisら¹⁰⁾の44%と報告者により差がある。青木ら¹¹⁾やGuptaら¹²⁾はIUDの形状や尾部の有無による検出率に差はないと報告している。一方IUD非装着者の検出率としては，青木ら¹¹⁾の0%やCurtisら¹⁰⁾の27%がある。Burkmanら¹³⁾はIUD装着者のうちスミアで放線菌陽性の女性は陰性の女性に比べてPIDで入院する危険性は3.6倍であり，PID患者のうちスミアで放線菌陰性の場合，附属器膿瘍の形成は28.9%であるのに対し，陽性者では87.5%で且つ外科的治療を要することが多かったと報告している。

放線菌症の確定診断には培養法が一番の方法であるが，放線菌の培養同定は極めて困難であり，Hagerら¹⁴⁾の報告では放線菌の検出率は，スミアの8%に対し培養法では2%となっている。そこで多くの場合病理組織学的に検索を行い，特徴的な菌塊を証明することにより放線菌症と診断されている。自験の10症例においては，いずれも子宮腔部スミアで放線菌と思われる菌塊が認められたが，技去したIUDや子宮腔内の培養では放線菌は検出されなかった。

表3 骨盤放線菌症 112 例の文献的集計（自験例 10 例を含む）

症例数 (報告年)	年齢	IUD 装着率	IUD 装着期間	開腹手術施行例	WBC 増多例	CRP 陽性例	ESR 亢進例
27例 (1990 ┆ 1999)	平均42.4歳 (14~63)	91.3% (21/23) (4例は不明等)	平均7.9年 (1.4~16)	88.9% (24/27)	82.6% (19/23)	100% (23/23)	100% (6/6)
38例 (1999 ┆ 2004)	平均48.2歳 (31~72)	92.1% (35/38)	平均8.4年 (2~28)	65.8% (25/38)	96.2% (25/26)	100% (23/23)	100% (2/2)
47例 (2004 ┆ 2009)	平均51.6歳 (32~83)	89.1% (41/46) (1例は不明)	平均12.0年 (5~30)	66.0% (31/47)	92.3% (36/39)	100% (37/37)	100% (5/5)
計112例 (1990 ┆ 2009)	平均48.2歳 (14~83)	90.7% (97/107) (5例は不明等)	平均9.8年 (1.4~30)	71.4% (80/112) (開腹生検のみの 5例を含む)	91.0% (80/88)	100% (83/83)	100% (13/13)

最近20年間に報告された国内の女性骨盤放線菌症102症例^{3), 15) ~51)}を追加した112例について検討を加えた。年齢は14~83歳で平均年齢は48.2歳であった。IUD装着率は14歳の2例および不明の3例を除いた107症例中97例90.7%と高率であり、IUD装着期間は1年5ヵ月から30年間で平均9.8年間であった(表3)。青木ら¹¹⁾の報告では放線菌検出群のIUD装着期間の平均は3.35年であり、またKeeblerら⁵²⁾によると装着期間が1~2年では放線菌感染率は8.4%であるが、2~3年では19%と高率になっており、IUD装着後2~3年で放線菌の検出頻度は増加するものと考えられる。一般に多くの細菌は、留置カテーテルなどの異物が存在する場合にはそれに付着してglycocalyxを産生し、それが母体となって菌が凝集し、細菌表面に膜を形成する。このような状態はバイオフィームと呼ばれ、バイオフィーム内部へは好中球などの食細胞の移行はほとんど認められず、細菌は長期間存在することになる。IUDにおいても同様にバイオフィームが形成され、内因性反復感染による炎症が徐々に進展していった可能性が推測される⁵³⁾。

PIDの検査所見として、白血球数の増多、CRPの陽性化、赤沈の亢進などがあると述べたが、112例の放線菌症の血液検査記載例において、白血球増多は88例中80例91.0%であり、CRP陽性は83例中83例100%、赤沈亢進は13例中13例100%であり、下腹部痛や発熱と合せて診断を行えば、大部分がPIDと診断できる症例である。しかし、腹膜炎等でも上昇すると言われている血清CA125の上昇も散見されることもあり、多くの場合は骨盤内腫瘍として開腹され(71.4%)、病理組織学的に放線菌症と診断されているのが現状である(表3)。

前述の如く、IUD装着者の放線菌感染は子宮腔部スミアによりある程度診断可能である⁵⁴⁾。そこでIUD装着者の子宮腔部や体部細胞診を依頼する際には、婦人科医からその旨を細胞診スクリーナーおよび診断医に伝え、十分な検索をしていただくことが重要である。最近では子宮腔部や体部細胞診により放線菌症と診断され、化学療法のみで治癒している報告が増加している。

放線菌症の治療としては、薬物療法と外科療法がある。放線菌に有効な薬剤として、ペニシリン(PC)系、テトラサイクリン系、マクロライド系、クロラムフェニコール系などがあるが、一般的にはPCの長期大量投与が用いられる。しかし放線菌症は肉芽形成が強く、一般に外科的療法との併用が有効であると言われている。自験の10症例のうち最初の2例は手術施行、その後PC療法を追加し治癒しているが、これらの経験より残りの8症例はいずれも開腹治療を行わず、PC療法により治癒に至り、再発徴候は認めていない。自験例を含めた非開腹の32例および開腹生検のみの5例の計37症例は、PC療法のみで治癒に至っている。これら37症例の

治療効果より、骨盤放線菌症が考えられるならば、まずPC療法を行い、治療に抵抗を示す場合には外科的治療を併用するのが良いと考える。

PC療法としてわれわれはピペラシリン(PIPC)を通常用法の1日4g/分2投与で非開腹の8症例すべてに有効性を認めたが、引用した文献では無効症例も散見される。欧米での通常用法は6~18g/分2~6であり、わが国の通常用法と大きく異っている。わが国の保険適応上の最大投与量は1日8gまでであるので、薬物動態(pharmakokinetics: PK)と薬力学(pharmakodynamics: PD)を考慮したPK/PD理論に基づいて⁵⁵⁾、PIPC 1日6~8g/分3~4が推奨される。

本論文の要旨の一部は、第57回日本化学療法学会西日本支部総会(2009年、名古屋)で発表した。

文 献

- 1) 藤原道久, 島田佳子, 河本義之, 吉田 孝, 山内英明, 藤原恵一, 河野一郎: IUDが原因と思われる骨盤放線菌症の3例. 産婦実録, 1995, 44: 689-693.
- 2) 藤原道久, 河本義之: 非観血的治療により治癒に至った骨盤放線菌症の3例. 産婦中四会誌, 1997, 48: 49-53.
- 3) 藤原道久, 岸田優佳子, 河本義之: 放線菌感染によるPID 8例の臨床的検討および文献的集計. 産婦中四会誌, 2005, 54: 13-20.
- 4) 藤原道久, 河本義之: ダグラス窩穿刺により開腹手術が回避できた骨盤放線菌症の2例. 川崎病院医学ジャーナル, 2009, 4: 47-49.
- 5) 池本秀雄, 渡辺一功: 放線菌症. 鎮目和夫ら編. 新内科学大系; 55, 感染症IV. 東京: 中山書店, 1975, 3-11.
- 6) Brenner RW, Gehring II SW: Pelvic actinomycosis in the presence of an endocervical contraceptive device. *Obstet Gynecol*, 1967, 29: 71-73.
- 7) Henderson SR: Pelvic actinomycosis associated with an intrauterine device. *Obstet Gynecol*, 1973, 41: 726-732.
- 8) Gupta PK, Hollander DH, Forst JK: Actinomycetes in cervico-vaginal smears: An association with IUD usage. *Acta Cytologica*, 1976, 20: 295-297.
- 9) Nayar M, Chandra M, Chitraratha K, Das SK, Chowdhary GR: Incidence of actinomycetes infection in women using intrauterine contraceptive devices. *Acta Cytologica*, 1985, 29: 111-116.
- 10) Curtis EM, Pine L: Actinomyces in the vaginas

- of women with and without intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 140 : 880-884.
- 11) 青木 正, 今村和子 : IUDと放線菌感染. *日臨細胞誌*, 1982, 21 : 535-540.
 - 12) Gupta PK, Woodruff JD: Actinomyces in vaginal smears. *JAMA*, 1982, 247 : 1175-1176.
 - 13) Burkman R, Schlesselman S, Mc Caffrey L, Gupta PK, Spence M: The relationship of genital tract actinomycetes and the development of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 143 : 585-589.
 - 14) Hager WD, Douglas B, Majmudar B, Naid ZM, Williams OJ, Ramsey C, Thomas J: Pelvic colonization with actinomyces in women using intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 135 : 680-684.
 - 15) 小野寺高幹, 森竹哲也, 小林由香利, 岩城知子, 豊岡理恵子, 川村 良, 小倉久男, 若山 恵 : IUD長期挿入により放線菌症が発生した一例. *日産婦東京会誌*, 2004, 53 : 130-133.
 - 16) 花田信継, 吉野 修, 山田 学, 久具宏司, 小島俊行, 矢野 哲, 上妻志郎, 武谷雄二 : 保存的治療が奏効した骨盤内放線菌症の1例. *日産婦関東連会誌*, 2004, 41 : 156.
 - 17) 大前真理, 服部 信, 椎名香織, 菊地紫津子, 沢井かおり, 鈴木 猛, 中山昌樹 : 骨盤内放線菌症の1例. *日産婦神奈川会誌*, 2004, 41 : 23-25.
 - 18) 岡田禎人, 鈴木勝一, 中山 隆, 渡辺 治 : 子宮内避妊器具の長期装着から腹部放線菌症を発症しS状結腸瘻, 膀胱瘻, 腹壁膿瘍をきたした1例. *日消外会誌*, 2004, 37 : 1930-1933.
 - 19) 温泉川真由, 塩野直子, 寺本秀樹, 永井宣隆 : 放線菌を検出した骨盤腹膜炎の1例. *日臨細胞広島会報*, 2004, 25号 : 72-74.
 - 20) 渡辺 優, 村田昌功, 安田師仁, 津田 晃, 提嶋真人 : IUD装着が誘因と考えられた骨盤放線菌症の2例. *市立秋病医誌*, 2004, 14 : 45-51.
 - 21) 尼木仁美, 宮本博之, 山中良彦, 立岩洋一, 梅本裕美子, 竹内康人, 片山和明, 橋本公夫 : 骨盤内放線菌症の2症例. *産婦の進歩*, 2004, 56 : 628.
 - 22) 田中千恵, 野崎英樹, 小林裕幸, 清水 稔, 秀村和彦, 佐々実穂 : Intrauterine deviceが原因と思われる骨盤内放線菌症の1例. *日臨外会誌*, 2005, 66 : 762-765.
 - 23) 松本敦夫, 吉松和彦, 石橋敬一郎, 横溝 肇, 成高義彦, 小川健治 : 子宮内避妊具が原因と考えられた骨盤放線菌症による直腸狭窄の1例. *日臨外会誌*, 2005, 66 : 2505-2508.
 - 24) 水沼正弘, 郷久晴朗, 佐藤正樹, 倉橋克典, 山川康 : 骨盤放線菌症の1症例. *日赤医学*, 2005, 57 : 152.
 - 25) 松村富二夫, 松田貞士, 益山貞治, 荒木利卓, 神尾多喜浩, 瀬井圭起 : 大腸放線菌症の1例. *臨外*, 2005, 60 : 1611-1614.
 - 26) 加嶋克則, 藤田和之, 青木陽一, 田中憲一, 夏目学浩 : コントロール不良の糖尿病に合併した骨盤内放線菌症の1症例. *日産婦新潟地方会誌*, 2005, 94 : 1-3.
 - 27) 吉田 誠, 岡島正純, 池田 聡, 清水洋祐, 恵木浩之, 石崎康代, 栗原 毅, 吉満政義, 沖山二郎, 徳本憲昭, 小川尚之, 川掘勝史, 浅原利正 : 骨盤内放線菌症の一例. *日臨外会誌*, 2005, 66 (増刊号) : 558.
 - 28) 廣岡映治, 竹田明彦, 小澤修太郎, 小川展二, 宮澤光男, 篠塚 望, 小山 勇, 伴 慎一 : 著明な直腸狭窄を呈した骨盤放線菌症の1例. *日外科連会誌*, 2006, 31 : 222-225.
 - 29) 宮本英雄, 沖田浩一, 草間 律, 藤森芳郎, 西村博行, 篠原直宏 : 回盲部放線菌症の1例. *外科*, 2006, 68 : 334-337.
 - 30) 矢野将嗣, 杉野圭二, 番匠谷将孝, 西原雅浩, 板本敏行, 浅原利正 : 長期留置子宮内避妊具が原因と考えられた腹部放線菌症の1例. *日臨外会誌*, 2006, 67 : 894-898.
 - 31) 三沢昭彦, 中島邦宣, 松本隆万, 高田 全, 柳田聡, 篠崎英雄, 平間正規, 鈴木永純, 安田 充 : 悪性腫瘍が疑われた骨盤内放線菌症の1例. *日産婦関東連会報*, 2006, 43 : 13-16.
 - 32) 高山尚子, 多久島康司 : 骨盤内炎症性疾患 (PID) と避妊リング (IUD) の関連について. *沖縄医学会雑誌*, 2006, 45 : 45-48.
 - 33) 西田寿郎 : 骨盤内放線菌症の2症例. *東広島地区医師会誌「竹林」*, 2006, 27 : 109-112.
 - 34) 根本 卓, 土田泰昭, 松本浩次, 神崎雅樹, 古田一裕, 柏木 宏, 前田 守, 森 博昭, 三好俊策, 手島伸一 : S状結腸膀胱瘻を伴った骨盤内放線菌症の1例. *同愛医学雑誌*, 2006, 24 : 77-82.
 - 35) 富尾賢介, 足立克之, 川名 敬, 三浦紫保, 中村久基, 有本貴英, 根井朝美, 高田恭臣, 中川俊介, 八杉利治, 矢野 哲, 武谷雄二 : 悪性腫瘍が疑われた放線菌症の2例. *日産婦関東連会報*, 2006, 43 : 331.
 - 36) 高田 全, 青木宏明, 杉本公平, 窪田尚弘, 田中忠夫 : 臨床所見より診断しえた骨盤内放線菌症の一例. *日産婦関東連会報*, 2006, 43 : 331.

- 37) 多賀茂樹, 松尾 環, 神余泰宏: 保存的治療が奏功した骨盤放線菌症の2症例. 産婦中四会誌, 2007, 55: 87-89.
- 38) 北島光泰, 松浦祐介, 吉村和晃, 川越俊典, 土岐尚之, 蜂須賀 徹, 柏村正道, 佐藤 斉, 小原光祥: IUDタッチスメアで確定診断し得た骨盤放線菌症の1例. 日臨細胞九州会誌, 2007, 38: 59-62.
- 39) 松田勝也, 森山伸吾, 小寺宏平, 平木宏一, 藤本洋子, 林田満能, 福居兼実, 行徳 豊, 中島久良, 増崎英明: IUD長期装着者に認められた骨盤内放線菌症の1例. 日臨細胞九州会誌, 2007, 38: 63-68.
- 40) 菊地真理子, 中山真人, 清水基弘, 梶原 健, 岡垣竜吾, 藤村正樹, 板倉敦夫, 石原 理: IUD長期留置者に発症した放線菌症の1例. 日産婦埼玉会誌, 2007, 37: 9-11.
- 41) 清水良彦, 真田佐知子, 林 嘉彦: 子宮内避妊リングの長期留置が原因と考えられる骨盤放線菌症の一例. 日産婦誌, 2007, 59: 749.
- 42) 野澤宏彰, 武藤泰彦, 有田白峰, 合阪幸三, 山田義直: 外科手術を回避し得た子宮内避妊具が誘因と考えられる骨盤放線菌症の1治療例. 日臨外会誌, 2007, 68: 2689.
- 43) 羽原章子, 温泉川真由, 中野正明, 横田康平: Tail付IUDが誘因と考えられる子宮付属器膿瘍の5例. 現代産婦人科, 2008, 56: 33-40.
- 44) 安食 隆, 稲葉行男, 太田 栄, 滝口 純, 佐藤清, 林 健一, 渡部修一: 放線菌症と考えられた腹腔内腫瘍の一例. 外科治療, 2008, 98: 433-436.
- 45) 水島大一: 骨盤放線菌症が疑われた2例. 日産婦神奈川会誌, 2009, 45: 137.
- 46) 宮崎博章: 子宮内避妊具 (IUD) 長期留置が原因と考えられた骨盤内放線菌症の1例. 臨牀と研究, 2009, 86: 246.
- 47) 米森敦也, 近江 亮, 米原利栄, 齋藤博紀, 山吹匠, 早馬 聡, 村上壮一, 猪俣 斉, 二瓶和喜: 骨盤放線菌症によるS状結腸狭窄の1例. 日本臨床外科学会雑誌, 2009, 70: 2570.
- 48) 定本麻理, 徳毛敬三, 山本 暖, 多賀茂樹, 早瀬良二: 術前診断が困難であった骨盤放線菌症の1例. 広島医学, 2009, 62: 515.
- 49) 横田奈朋, 段 泰行, 木田博勝, 仲沢経夫, 木村昭裕: 子宮内避妊器具抜去が誘因となったと考えられる骨盤内放線菌症の1例. 日産婦神奈川会誌, 2009, 45: 91-94.
- 50) 堀川雄平, 小泉文人, 山田大介, 陶山文三, 石原剛, 井上高明: 骨盤内放線菌症に伴い右水腎症を認めた2例. 西日本泌尿器科, 2009, 71 (増刊号), 162.
- 51) 浜口大輔, 松田勝也, 北島道夫, 小寺宏平, 森山伸吾, 中島久良, 増崎英明: IUD装着後の放線菌感染症が術後細胞診により確定した1例. 日本臨床細胞学会雑誌, 2009, 48: 381-385.
- 52) Keebler C, Chatwani A, Schwartz R: Actinomycosis infection associated with intrauterine contraceptive devices. Am J Obstet Gynecol, 1983, 145: 596-599.
- 53) 藤原道久, 河本義之, 吉田 孝, 小池浩文, 山内英明, 河野一郎: IUD装着婦人におけるIUD付着細菌の検討. 産婦中四会誌, 1994, 42: 298-302.
- 54) 中村泰昭, 落合尚美, 武藤聡子, 小山芳徳, 麻生晃, 山崎一人, 石田康生, 五十嵐敏男, 梁 善光: 骨盤放線菌症の診断における子宮頸・体部擦過細胞診の有用性. 日臨細胞会誌, 2006, 45 (別冊2): 445.
- 55) 宮崎修一: 抗菌薬におけるPK/PDパラメータおよびPK/PDパラメータと抗菌薬の投与方法. 戸塚恭一編. 日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD. 東京: ユニオンユース, 2006, 12-15.

【連絡先】

藤原 道久
川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科
〒700-8505 岡山市北区内山下2-1-80
電話: 086-225-2111 FAX: 086-232-8343
E-mail: info@kawasaki-hp.jp

胎児診断した潜在性二分脊椎の一例

毛山 薫¹⁾・加地 剛¹⁾・村上 雅博²⁾・須藤 真功¹⁾・佐藤 美紀¹⁾・前田 和寿¹⁾・苛原 稔¹⁾

1) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 発達予防医歯学部門 発生発達医学講座 産科婦人科学分野

2) 社会保険 紀南病院

Prenatal diagnosis of closed spina bifida: A case report

Kaoru Keyama¹⁾・Takashi Kaji¹⁾・Masahiro Murakami²⁾・Masanori Suto¹⁾
Miki Sato¹⁾・Kazuhisa Maeda¹⁾・Minoru Irahara¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School

2) Social Insurance Kinan Hospital

二分脊椎は神経構造が体表に露出した開放性二分脊椎と、体表に神経組織の露出がなく正常な皮膚で覆われている潜在性二分脊椎に分けられる。開放性では頭部に脳室拡大やChiari II型奇形といった異常所見を伴うことが多いため胎児期に見つかることが多いが、潜在性二分脊椎の胎児診断例の報告は稀である。

今回、胎児診断した潜在性二分脊椎（脊髄脂肪腫）の一例を経験したので報告する。

症例は29歳 G1P0 25歳より高血圧のためインダパミドを内服していた。

妊娠20週0日、高血圧合併妊娠のため当科に紹介となった。初診時の超音波検査にて腰仙部に10mmの嚢胞性腫瘍を認め、その部位における椎弓は欠損しているように見えた。しかし頭部に脳室拡大やChiari II型奇形等の異常所見は認めなかった。同日行ったMRIでこの腫瘍と脊柱管との連続性を確認できたため二分脊椎と診断し、頭部に異常所見がないことから潜在性である可能性が高いと判断した。

妊娠26週には経腹超音波検査にて腰仙部の嚢胞内に向け牽引される脊髄を認め、さらに経膈超音波検査により嚢胞上に皮膚が存在することが確認され潜在性二分脊椎と診断した。妊娠37週1日に高血圧の増悪のために帝王切開を行った。児は2370gの男児、Apgar score 9/10であった。腰仙部には4×4cmの皮膚で覆われた柔らかい腫瘍を認めた。下肢の運動制限はなく、後日行ったCTおよびMRIにて潜在性二分脊椎（脊髄脂肪腫）であることが確認された。生後3ヶ月に脂肪腫摘出・脊髄係留解除を施行し経過は良好である。

妊娠20週の超音波検査にて腰仙部の嚢胞性腫瘍を契機に胎児診断にいたった潜在性二分脊椎の一例を経験した。潜在性の診断には頭部に異常所見が無いことと嚢胞部の評価、特に経膈超音波検査による皮膚の有無の評価が有用であった。

Spina bifida is commonly classified in two main categories: open spina bifida and closed spina bifida. Most studies on the prenatal diagnosis of spina bifida have focused upon open spina bifida. We report a prenatally diagnosed case of closed spina bifida.

Case: A 29-year-old G1P0 woman was referred to our hospital for hypertension at 20 weeks of gestation. An ultrasound examination showed a cystic mass 10 mm in diameter in the lumbosacral region with normal cranial anatomy. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed that the cyst was in the lumbosacral region, extending from the neural canal. Closed spina bifida was suspected on the basis of ultrasonography and MRI findings. A follow-up scan at 26 weeks' of gestation showed that the spinal cord had shifted tugging toward the cyst. In addition, a transvaginal ultrasound revealed an intact skin overlying the cyst. The prenatal diagnosis of closed spina bifida was made. The Cesarean section was performed at 37 w 1 d due to progressively severe hypertension. A male infant was delivered weighing 2730 g with Apgar scores of 9 and 10 at 1 and 5 minutes, respectively. The infant had a 4 × 4 cm, skin-covered, spongy lesion at on the lower spinal column, but had no neurologic deficits except transient facial palsy.

Postnatal CT and MRI confirmed the prenatal diagnosis of closed spina bifida (spinal lipoma). Surgery was performed 3 months after birth, and the diagnosis was confirmed histologically.

キーワード：潜在性二分脊椎，脊髄脂肪腫，胎児診断

Key words：closed spina bifida, spinal lipoma, prenatal diagnosis

緒 言

二分脊椎とは先天性の脊椎の癒合不全であり、胎生初期の神経管の癒合閉鎖障害により生じる。二分脊椎は神

経構造が体表に露出した開放性二分脊椎と、体表に神経組織の露出がなく正常な皮膚で覆われている潜在性二分脊椎に分けられる¹⁾。

開放性二分脊椎では90%前後に水頭症やChiari II型奇

形といった頭部の異常を伴う。

よって超音波検査にて側脳室拡大，前頭骨の陥凹（レモンサイン），小脳の変形と大漕消失（レモンサイン）などの頭部の異常所見を契機に胎児期に見つかることが多い^{2)・3)・4)}。一方，潜在性二分脊椎は頭部に異常所見を伴うことは少なく，胎児診断例の報告は稀である。

今回，妊娠20週から経過をみることでできた潜在性二分脊椎（脊髄脂肪腫）の一例を経験したので報告する。

症 例

症例 29歳

産科歴 1経妊0経産（自然流産1回）

既往歴 25歳より高血圧のためインダパミド内服中

現病歴 近医にてAIH+プレドニン5mg，アスピリン80mg併用にて妊娠成立。葉酸の内服はしていなかった。妊娠後もインダパミド内服を継続していたが，213/120mmHgと高血圧の悪化を認め，妊娠15週6日より前医に紹介となり入院となった。精査により二次性高血圧は否定され本態性高血圧との診断に至りインダパミ

ドからアプレズリンに変更された。その後血圧は110～130/60～80mmHgとコントロール良好となり外来管理となった。

妊娠20週0日，高血圧合併妊娠のため妊娠・分娩管理目的にて当科に紹介となった。初診時の超音波検査にて腰仙部に10mmの嚢胞性腫瘤を認め，その部位における椎弓は欠損しているように見えた（図1）。しかしながら頭部に脳室拡大やバナナサインやレモンサインといったChiari II型奇形を示唆する異常所見を認めなかった（図2）。二分脊椎か仙尾部奇形種かの鑑別が困難であったため同日MRIを行ったところ，腰仙部の嚢胞が脊柱管から連続することを確認できた（図3）。以上から二分脊椎と診断し，頭部に異常所見を伴っていないことから潜在性を疑った。

妊娠26週には経腹超音波検査にて腰仙部の嚢胞内に向け牽引される脊髄を認めた（図4）。また経膈超音波検査にて脊柱管内から皮膚に連続する索状物が描出された。また嚢胞上には周囲から連続する正常皮膚の層を確認でき（図5），嚢胞が皮膚で覆われていると判断し

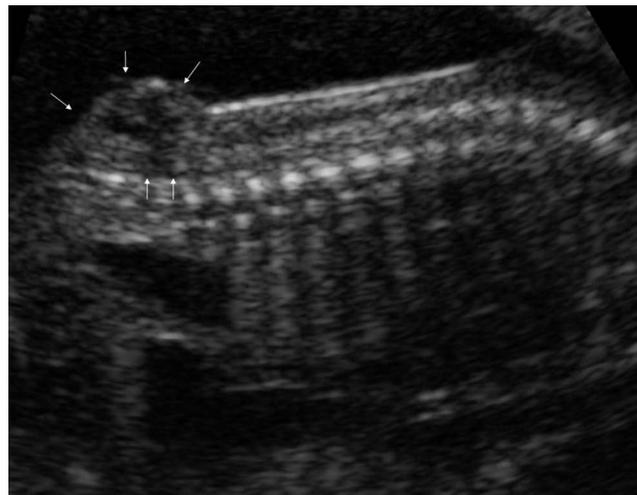


図1 妊娠20週0日
腰仙部に10mmの嚢胞性腫瘤を認める この部位で椎弓の連続性が失われている

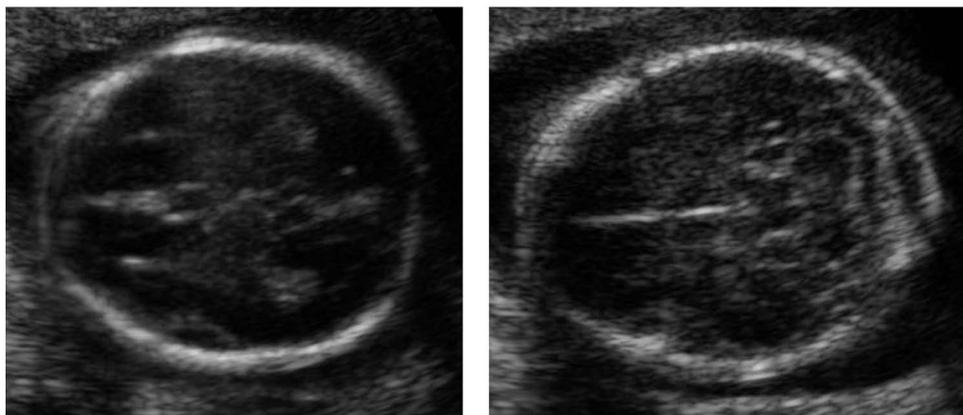


図2 妊娠20週0日
頭部に脳室拡大やバナナサインやレモンサインなどの異常所見を認めない

た。また右側大動脈弓と外性器の異常（尿道下裂疑い）を認めた。

妊娠31週2日の健診時に血圧が177/106mmHgであったため入院管理となった。

妊娠37週1日、高血圧の増悪のために帝王切開術を行った。児は2370g（-1.0SD）の男児、Apgar score

9（1分後）/10（5分後）であった。腰仙部には4×4cmの皮膚で覆われた柔らかい腫瘤を認めた（図6）。一過性の顔面神経麻痺を認めたが、他に下肢の運動制限等の神経学的異常所見は無かった。日齢6に行ったCTによりL2以下の二分脊椎を確認した（図7）。生後2ヵ月に行ったMRIにてS1レベルの皮下に約4×

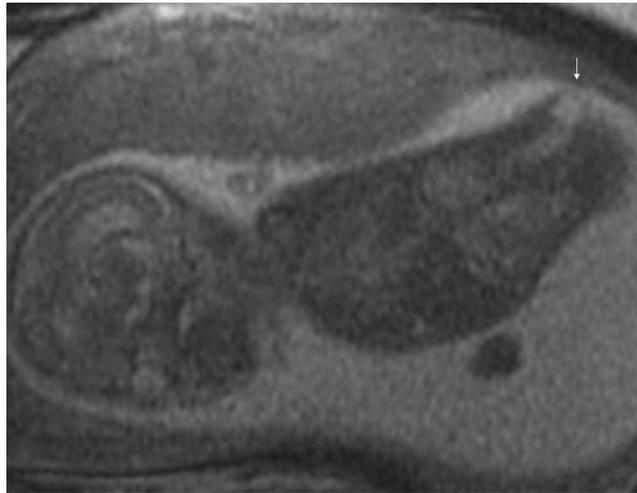


図3 妊娠20週0日 MRI
脊柱管から連続する嚢胞性腫瘤

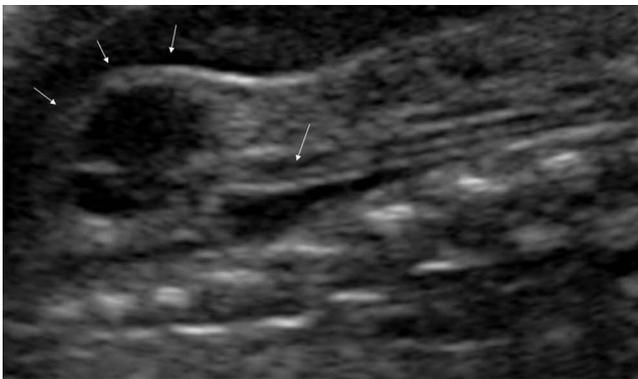


図4 妊娠26週 経腹超音波
嚢胞内に向け牽引される脊髄を認める

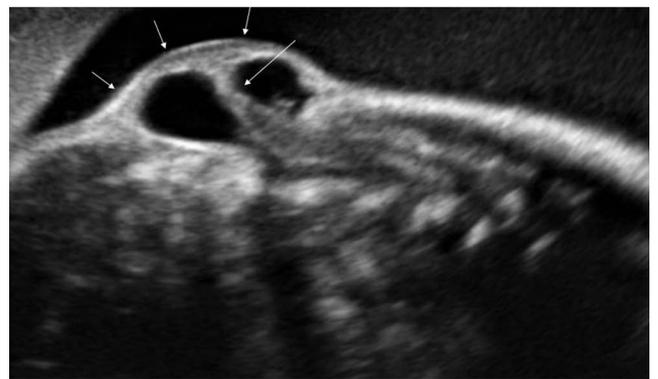


図5 経膈超音波
脊柱管内から連続する索状物を認める。嚢胞上には周囲から連続する正常皮膚の層を認め、嚢胞が皮膚で覆われていることが確認できる

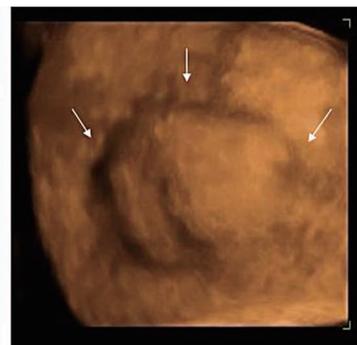


図6 腰仙部には4x4cmの皮膚で覆われた柔らかい腫瘤を認める。右は同部位の妊娠26週時の3D超音波像。



図7 日齢6 CT
L2以下に二分脊椎を認める

4 cmの脂肪性腫瘍を認めた(図8)。この腫瘍は二分脊椎を介して脊柱管内に連続していた。また脊柱管から突出するneural placodeと思われる索状構造を認めた。

以上より潜在性二分脊椎(脊髄脂肪腫)であることが確認された。他に尿道下裂を認め、心エコー検査にて右側大動脈弓、VSD、ASDと診断された。臍帯血の染色体検査では46, XYと正常核型であった。

生後3ヵ月時、脳外科にて脂肪腫摘出・脊髄繫留解除を施行し経過は良好である。なお組織学的検査にて脂肪腫であることが確認された。

考 察

二分脊椎は無脳症と同様に神経管の癒合閉鎖障害によっておこる先天性の脊椎の癒合不全である。二分脊椎にはさまざまな分類があるが、臨床上開放性と潜在性の2つに分けることが多い。神経構造が体表に露出した開放性では、感染予防のため出生後48時間以内に修復術を行う必要がある。また直腸膀胱障害、下肢の運動障害、水頭症、知能障害、呼吸障害などさまざまな後遺症を残すことが多い⁵⁾。一方体表に神経組織の露出がなく正常な皮膚で覆われている潜在性では、新生児期には治療の必要は無い。幼児期・学童期になって係留脊髄症候群による歩行障害、膀胱直腸障害、下肢の疼痛や足の変形などが現れてくるため、乳児期早期に予防的に手術を行うのが一般的であり、手術後の神経学的予後は良好である。

このように開放性か潜在性かにより児の予後および出生後の管理が大きく異なるため、出生前の鑑別は重要である。

胎児期の開放性と潜在性の鑑別には、超音波検査による嚢胞の性状や壁の厚さの評価が有効と報告されている

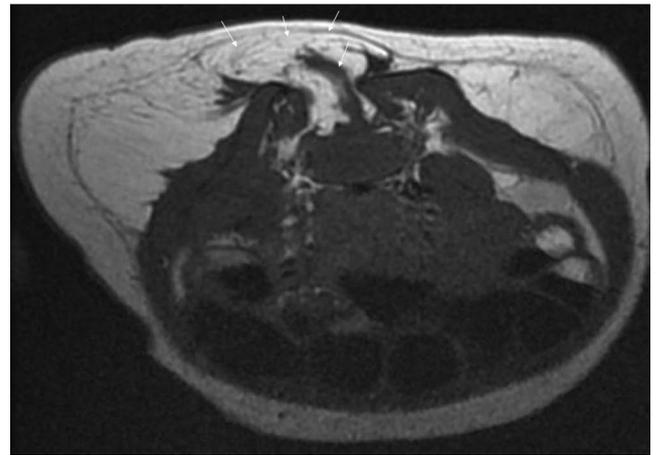


図8 生後2ヵ月 MRI

S1レベルの皮下に約4×4cmの範囲で脂肪性腫瘍を認める。この腫瘍は二分脊椎を介して脊柱管内に連続している。また脊柱管背側に突出するような索状のneural placodeを認める。

6)・7)・8)・9)。開放性では嚢胞内は無エコーで壁は薄く、潜在性では嚢胞内に内部構造を認め、壁が厚いと報告されている。一方GHIらは二分脊椎の胎児診断例66例(開放性:57例、潜在性:4例)を検討したところ、開放性では全例に脳室拡大やChiari II型奇形といった頭部所見を認めたが、潜在性では1例も頭部所見が無かったと報告し、頭部所見の有無が開放性か潜在性の鑑別には最も重要としている¹⁰⁾。また妊娠の初期～中期の早い週数においては嚢胞内の構造や壁の厚さの詳細な評価は難しいことが多いと報告している。我々も20週には嚢胞壁の厚さなどは評価できず、皮膚の有無は判定できなかった。頭部病変を認めないことから潜在性を疑った。しかしながら26週時には骨盤位であったため、高周波プローブを用いた経膈超音波検査を行うことにより、嚢胞の内部構造および嚢胞上には周囲から連続する正常皮膚が確認でき嚢胞が皮膚で覆われていることがわかった。

一方MRIは20週においても腰仙部の嚢胞と脊柱管の連続性を描出でき、二分脊椎と仙尾部奇形種と鑑別に有用であった。しかしながら分解能は超音波検査に劣るため、嚢胞部の皮膚の有無などの詳細な評価は不可能であった。

画像診断以外には羊水中や母体血中のAFP(alpha-fetoprotein)やacetylcholinesteraseの測定が鑑別に有用とされ、開放性ではともに増加している^{11)・12)}。海外ではAFPらを用いた母体血清マーカーの異常を契機に開放性二分脊椎が見つかることも多い¹²⁾。

妊娠20週の超音波検査にて腰仙部の嚢胞性腫瘍を契機に胎児診断にいたった潜在性二分脊椎の一例を経験した。潜在性の診断には頭部に異常所見が無いことと嚢胞部の評価、特に経膈超音波検査による皮膚の有無の評価が有用であった。

Obstet Gynecol Scand. 1998, 77 : 8-13.

文 献

- 1) Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology* 2000, 42 : 471-491.
- 2) Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986, 2 : 72-74.
- 3) Pilu G, Romero R, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Subnormal cerebellum in fetuses with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158 : 1052-1056.
- 4) Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred and thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162 : 322-327.
- 5) 胎児期水頭症ガイドライン編集委員会：胎児期水頭症診断と治療ガイドライン. 2005
- 6) Kim SY, McGahan JP, Boggan JE, McGrew W. Prenatal diagnosis of lipomyelomeningocele. *J Ultrasound Med* 2000, 19 : 801-805.
- 7) Thorne A, Pierre-Kahn A, Sonigo P. Antenatal diagnosis of spinal lipomas. *Childs Nerv Syst.* 2001, 17 : 697-703.
- 8) Meyer SH, Morris GF, Pretorius DH, James HE. Terminal myelocystocele: important differential diagnosis in the prenatal assessment of spina bifida. *J Ultrasound Med* 1998, 17 : 193-197.
- 9) Sharony R, Aviram R, Tohar M, Regev R, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. Prenatal sonographic detection of a lipomeningocele as a sacral lesion. *J Clin Ultrasound.* 2000, 28 : 150-2.
- 10) Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006, 28 : 899-903.
- 11) Watson WJ, Chescheir NC, Katz VL, Seeds JW. The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein: a review. *Obstet Gynecol* 1991, 78 : 123-128.
- 12) Brennand DM, Jehanli AM, Wood PJ, Smith JL. Raised levels of maternal serum secretory acetylcholinesterase may be indicative of fetal neural tube defects in early pregnancy. *Acta*

【連絡先】

毛山 薫
徳島大学病院
〒700-8503 徳島市蔵本町2丁目50-1
電話：088-631-3111 FAX：088-633-7009

大量性器出血により診断され UAE が有効であった X III 因子欠乏症の一例

小幡 綾¹⁾・平野 由紀夫¹⁾・菊井 敬子¹⁾・小池 浩文¹⁾・坂口 幸吉¹⁾
前田 嘉信²⁾・新谷 勝美²⁾

1) 岡山済生会総合病院 産婦人科

2) 岡山大学病院 血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科

A case of factor XIII inhibitors associated with massive vaginal bleeding that responded to uterine artery embolization

Aya Obata · Yukio Hirano · Keiko Kikui · Hirofumi Koike · Yukiyoishi Sakaguchi
Yoshinobu Maeda · Masami Niya

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Saiseikai General Hospital

2) Department of Hematology · Oncology · Respiratory and allergy medicine, Okayama University Hospital

症例は51歳，0経妊0経産，性交経験なし，既往歴：先天性軽度知的障害，48歳時Klippel-Weber病と診断。鉄欠乏性貧血あり精査にて子宮筋腫指摘され当科紹介，GnRH治療行なったが自己中断。今回出血性ショック，性器出血にて救急搬送され即日入院となり，RCC輸血，鉄剤投与，止血剤投与などの抗ショック療法行なったが，性器出血量1日600gと多量であり全身状態の悪化が懸念されたため，入院8日目に子宮動脈塞栓術（以下UAE）施行。UAE後から性器出血は80g/日と減少，貧血も改善傾向にあったが依然性器出血あり，凝固異常などを疑い血液内科受診，第XIII因子欠乏症が判明した。治療のため岡山大学血液内科受診，ヒト血漿由来乾燥血液凝固第13因子（商品名：フィブログアミンP）を注射。その後性器出血は止まっておらず，現在GnRH治療，外来フォロー中である。

We present the case of a 51-year-old woman who had zero gravidity, zero parity, and never had sexual intercourse. She had a medical history of congenital mild intellectual impairment. At the age of 48 years, the patient was diagnosed with Klippel-Weber syndrome. She had a history of iron-deficiency anemia, and clinical examination revealed a uterine myoma, for which she was referred to our department. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) therapy was performed, but she discontinued it. Recently, she was urgently hospitalized because of hemorrhagic shock and vaginal bleeding. Although antishock therapy, such as red cell concentrate (RCC) transfusion, iron administration, and hemostatic application, was administered, there was massive vaginal bleeding (600 mg/day). Exacerbation of the patient's general condition was feared, and hence, uterine artery embolization (UAE) was performed on the eighth day of hospitalization. Subsequent to the UAE, vaginal bleeding reduced to 80 g/day, and the anemia began to improve. However, vaginal bleeding persisted, and abnormal blood clotting and other abnormal phenomena were suspected. The patient was examined by the Department of Hematology and was diagnosed as having factor XIII deficiency. She visited the Department of Hematology, Okayama University Hospital, and received an injection of freeze-dried human plasma-derived blood coagulation factor XIII (product name: Fibrogammin P). Since then, her vaginal bleeding has stopped; the patient is presently undergoing outpatient follow-up and is receiving GnRH therapy.

キーワード：性器出血，XIII 因子欠乏症，子宮動脈塞栓術，フィブログアミンP

Key words：vaginal bleeding, factor XIII Inhibitors, uterine artery embolization

緒言

性器出血は，産科・婦人科領域ともに日常診療で最も遭遇する主訴のひとつだが，その原因・鑑別疾患は多岐に渡り，時に診断に難渋する症例もある。

とりわけ，血液疾患・凝固異常の場合，安易な手術療法の施行により，その出血管理・治療も困難な可能性がある。

今回我々は，大量性器出血により診断され，子宮動脈

塞栓術（以下UAEと略す）後の精査で判明したXIII因子欠乏症の一例を経験したので報告する。

症例

年齢：51歳

0経妊0経産，性交経験なし

既往歴：

先天性軽度知的発達障害（詳細不明）

48歳 Klippel-Weber病

鉄欠乏性貧血

子宮筋層内筋腫

(GnRH療法x6コース施行)

月経周期 28-30日, 整

現病歴:

月経12日目から大量性器出血を認め、月経14日目にはめまい症状が出現したため近医受診。Hgb8.1g/dlと貧血があり、近日中に当科紹介受診予定であった。

月経15日目、夜間排便後意識消失、けいれん発作を認めたため、前医に救急搬送され入院にて経過観察していた。

月経16日目、当科疾患が疑われたため、救急車にて来院した。血圧:96/56mmHg, 脈拍数:130/min, 臥位では意識清明で受け答え可能だが、座位にて意識消失を認めたため、出血性プレシヨック状態と判断し即日入院となった。

入院後、抗シヨック治療を行い次第にプレシヨック状態は脱したが、Hgb 6.6g/dlと高度貧血を認め、性器出血量も多く一日約600gの凝血塊を伴った出血を認めた。

<身体所見>

身長157cm, 体重63kg,

眼瞼結膜:貧血様, 左手~上腕・臀部皮膚に血管腫, 左手足の片側肥大を認め、Klippel-Weber症候群の所見と合致した。



図1 臀部皮膚の血管腫



図2 左手の片側肥大, 血管腫

局所所見:

経膈超音波:子宮は前屈, 10cmとやや腫大, 子宮内膜は10-16mmと肥厚。子宮筋層内に5×4cm大の筋腫。両側卵巣に異常なし。

子宮内膜細胞診: class I

子宮内膜組織診: 悪性所見なし

<血液検査>

(血液一般)

WBC:8870/ μ l, RBC:198 \times 104/ μ l, Hgb 6.0g/dl, Hct 18.6%, Plts 16.6 \times 104

(生化学)

AST:14 IU/l, ALT:10 IU/l, ALP:170 IU/l, γ -GTP:26 IU/l, BUN:9.9 mg/dl, Cr:0.70 mg/dl

LDH:108 IU/l, TP:5.0 g/dl, Alb:3.1 g/dl

CRP:0.07 mg/dl

(凝固系)

PT:11.6 sec, 76%

APTT:27.7 sec, 101%

SF:22.0 μ g/ml, D-dimer: 11.6 μ g/ml

(腫瘍マーカー)

CEA:0.5ng/ml, CA19-9:2.0 U/ml

CA125:19.0 U/ml

<造影MRI検査>

造影MRI T2強調画像, 矢状断で大きさ約5cmの子宮前壁筋層内筋腫を認める。子宮内膜は8mmと肥厚がみられたが、明らかな悪性所見を認めなかった。膈内に凝血塊がみられる。



図3 造影MRZ T2強調画像 矢状断

＜入院後経過＞

月経17日目（入院2日目）にはHgb 5.6g/dlと貧血の進行を認め、出血量も多くRCC 4単位輸血を行った。

同日の診察にて5 cm大の子宮筋層内筋腫を認めたため、酢酸リユプロレリン1.88mgを皮下注射した。

その後、出血量やや減少し200-300g/日となったが、月経20日目（入院5日目）には出血量が増大し、Hgb6.0g/dlと貧血改善認めず、RCC 2単位を3日間連続で輸血した。

貧血治療を行っても出血量が増大するため、子宮筋腫による性器出血と判断し、月経23日目（入院8日目）子宮動脈塞栓術を施行した。

＜子宮動脈塞栓術（UAE）＞

麻酔科に依頼し、硬膜外麻酔下にて行った。放射線科で右大腿動脈からガイドワイヤー下にサイドワンダーカテーテルを挿入し、内腸骨動脈から子宮動脈まで進め、ゼラチンスポンジにて塞栓術を行った。

＜UAE後経過＞

UAE後から全身状態は改善し、性器出血量も1日80g程度と減少したが完全止血には至らなかった。

血液検査で血小板数、PT/APTTは正常値だが、UAE後も一定量の性器出血を認めることから血液凝固異常の可能性を否定できず血液内科紹介受診した。XⅢ因子活性：44%と低下を認め、この時点で凝固因子異常の可能性が濃厚となった。

全身状態は改善傾向、Hgb :10.3g/dlまで改善したため、月経35日目（入院20日目）に当科退院となった。

退院後、精査・治療目的にて岡山大学血液内科を受

診、出血時間：正常、I～XⅡ因子活性は正常値、XⅢ因子活性が44%と低いこと、XⅢ因子インヒビターが陰性であることから先天性XⅢ因子欠乏症と診断された。

月経45日目（退院後10日目）、月経49日目（退院後14日目）にフィブロガミンP 20mlを静脈内投与した。その後XⅢ因子活性は70%に改善した。

現在、外来通院にて酢酸リユプロレリン1.88mg投与し、経過観察中である。

性器出血はフィブロガミンP投与後から全くみられなくなり、Hgb：13.0g/dlと貧血も改善した。

考 察

XⅢ因子は凝固反応の最終段階で、安定なフィブリン塊を形成し止血や組織の修復に働く血漿トランスグルタミナーゼ前駆体である。

先天性XⅢ因子欠乏症は常染色体劣性遺伝疾患で、世界で200例以上の報告が報告されており、その40%では血族結婚が確認されている。本邦でも33例の報告があり、妊娠管理に難渋したケースも報告されている。

XⅢ因子はトランスグルタミナーゼ本体であるaサブユニットとその保護に働くbサブユニットのそれぞれ2つずつからなる異種四量体として血漿中に存在する。

XⅢ因子はフィブリノゲン、フィブロンекチンを介して受精卵の着床や胎盤の子宮への接着に重要な役割を演じており、無治療ではすべての妊娠は流産に終る。

またサブユニットaは胎盤内に大量に存在し、分娩時の出血防止に役立っている。

日常的な小出血での止血に必要なXⅢ因子活性レベルは2～5%程度だが、妊娠時では20～30%に維持、また分娩時、手術時には30%以上に保つことが必要であると

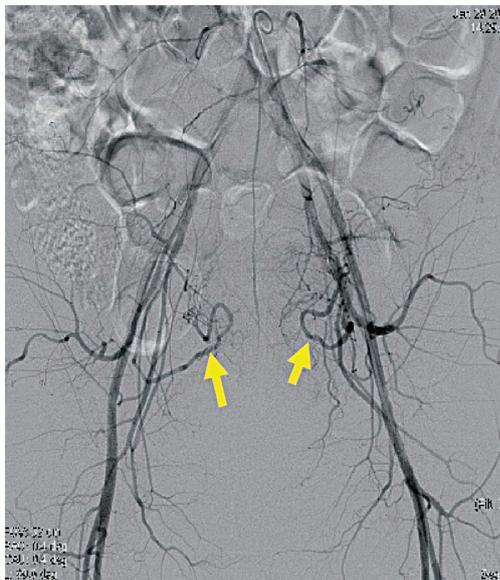


図4 子宮動脈塞栓前



図5 子宮動脈塞栓後

図4 前頁矢印の子宮動脈が造影されていない。

されている。

XⅢ因子欠乏症は、出生時に臍帯出血、重度の頭蓋内出血などで診断されることが大多数であるが、今回の症例のように出生時は問題なく、また以降も日常生活に差し支えなかったため、XⅢ因子欠乏症が判明しなかった例は極めて稀である。

XⅢ因子が10%台であれば、出生時より致死性的出血を引き起こすため疾患判明することが多いが、この症例ではXⅢ因子は40%と欠乏症の中では比較的高値であったため、これまで危機的出血を免れてきたと思われる。

しかし、今回は定期的な月経出血、および子宮筋腫による経血量増大が引き金となり急性出血、続発性貧血を起こし、さらにXⅢ因子欠乏症によってフィブリン安定化が図れず遷延する大量出血を招いたと考えられる。

治療方針については、手術療法も考慮されたが、連日続く大量性器出血からも術中の大量出血も懸念された。また悪性所見などの手術療法が必須である所見もなく、近年の文献でも大量性器出血時にはUAEにて一時止血を行い、その後手術療法を考慮されている例がほとんどであり、UAEを第一選択とした。結果的に、UAEにより性器出血量を大幅に減少することができ、貧血、全身状態の改善へとつながった。

最後に、このような症例におけるUAE施行時の麻酔方法について勘案した。

今回の症例では疼痛緩和に硬膜外麻酔を使用した。この時はXⅢ因子欠乏症の診断がついておらず、文献でもUAEの疼痛コントロールは硬膜外麻酔が有効との報告が多かった。UAE前凝固系検査で異常なかったため、麻酔医と相談のうえ硬膜外麻酔を併用したが、合併症のひとつである血腫による下半身麻酔のリスクが高かったことは否めない。今回の場合、XⅢ因子の欠乏レベルがさほど多くなかったことで結果的に硬膜外麻酔による合併症は起きなかったと思われる。しかし、今後UAE時の硬膜外麻酔併用については凝固系評価を十分行う必要があると思われた。

結 語

今回我々は大量性器出血により診断され、UAEが有効であったXⅢ因子欠乏症の一例を経験した。

UAEを行ったことで性器出血量は減少し、全身状態は改善したが、その後も一定量の性器出血が続いたことで、血液・凝固異常を疑い、XⅢ因子欠乏症と診断された。

先天性XⅢ因子欠乏症は臍帯・頭蓋内出血を契機に出生時～幼少期に診断が確定することが多い疾患だが、子宮筋腫を合併した大量性器出血で診断された貴重な症例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 大瀧 学, 稲葉 浩, 篠澤圭子, 藤田 進, 天野景裕, 福武勝幸: 第XⅢ因子遺伝子のLarge deletionを病因とする先天性XⅢ因子欠損症の解析, 臨床病理2008-3, 56: 187-194
- 2) 高橋 徹, 畑尾克裕, 鈴木宗弘, 王寺俊陽: 妊娠後期に高用量の第XⅢ因子製剤補充を要した先天性第XⅢ因子欠乏症患者, 臨床血液2008-5, 48: 418-420
- 3) 小林隆夫: 先天性凝固因子異常と妊娠・分娩, 周産期医学2008-7, 38, 7: 831-836
- 4) 朝比奈俊彦, 金山尚裕: 妊娠・分娩と先天性凝固・線溶因子の異常, 血液フロンティア2007-6, 17: 887-897
- 5) 鈴木隆史, 福武勝幸: 出血性素因を示す血液疾患患者の周術期管理. 2) 先天性凝固異常症に対する手術, 血液フロンティア2005-10, 15: 1649-1659
- 6) 深見達弥: 血液凝固第XⅢ因子欠乏症合併妊娠～周産期管理の経験, 産婦人科治療2005-6, 90: 1059-1062

【連絡先】

伊藤 綾
岡山赤十字病院 産婦人科
〒700-8607 岡山市北区青江2-1-1
電話: 086-222-8811 FAX: 086-222-8841

小児外科疾患を出生前診断する契機となった所見に関する検討

根津 優子・佐世 正勝・吉永 しおり・矢壁 和之・安澤 彩子
鳥居 麻由美・讃井 裕美・坂口 優子・中村 康彦・上田 一之

山口県立総合医療センター 産婦人科

Important findings for detecting congenital anomalies prenatally with ultrasound examination

Yuko Nezu・Masakatu Sase・Shiori Yoshinaga・Kazuyuki Yakabe・Ayako Yasuzawa
Mayumi Torii・Hiromi Sanai・Yuko Sakaguchi・Yasuhiko Nakamura・Kazuyuki Ueda

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi General Medical Center

小児外科的疾患を持って生まれた新生児の治療を円滑に行うためには、出生前診断がなされていることが望ましい。出生前診断のためには、その糸口となる胎児異常所見に注意を払うことが重要であるが、診断のきっかけとなる異常について検討した報告は乏しい。今回、当センターで経験した小児外科80症例における出生前診断の経過について、後方視的に検討を行った。41例（51%）が胎児超音波検査で出生前診断されていた。そのうち、嚢胞と胸腹水と低エコー領域を異常低エコー領域とすると、異常低エコー領域を示したものが26症例（65%）、羊水過多を示したものは10症例（24%）であった。異常低エコー領域あるいは羊水過多を示したものは、35症例（85%）であった。小児外科疾患のスクリーニングとしての嚢胞等の異常低エコー領域あるいは羊水過多所見を検出することは、新生児期に治療が必要となる小児外科疾患の診断率の向上につながり、周産期予後の改善に結びつくと思われた。

Prenatal detection is important in preparing for surgical treatment of congenital anomalies. The purpose of this study was to investigate the beginning of the diagnosis for congenital anomalies. Seventy patients with congenital anomalies were treated in our hospital between April 2004 and October 2009. Forty-one (51%) patients were prenatally diagnosed by ultrasound examination. Twenty-six patients (65%) had abnormal low-echo areas, which consisted of abnormal cystic masses and/or ascites. Ten patients (24%) exhibited polyhydramnios. Finally, 35 (85%) of 41 prenatally diagnosed patients had abnormal low-echo areas. Therefore, prenatal detection is useful for diagnosing congenital anomalies to detect abnormal low-echo areas.

キーワード：出生前診断, 小児外科疾患, 胎児超音波所見

Key words: prenatal diagnosis, neonatal surgery, the congenital anomalies, fetus ultrasound examination,

諸 言

対象および方法

近年、超音波技術の進歩により種々の胎児形態異常が出生前に診断されるようになってきた。様々な疾患の典型的な異常所見については、多くの報告がなされている¹⁾。出生前診断は、超音波検査を行った際に「何かおかしい」と思うことから始まることが多い。しかし、診断のきっかけとなる異常について検討した報告は乏しい^{2)・3)}。多くの産婦人科医は超音波診断を専門としているわけではない。したがって個々の胎児異常を診断することよりも、一次スクリーニングとして高次周産期センターに紹介するためのきっかけとなる所見に気がつくことが重要と考えられる。今回、当院で経験した小児外科症例における出生前診断の経過について検討を行った。

2004年4月1日～2010年3月31日までに当センターで先天性異常の小児外科管理を行った80症例を対象とした。疾患の種類、出生前診断の有無、最初に気がつかれた異常所見と検出時期について後方視的に検討を行った。また、その異常所見の有無について、出生後に診断がついた症例と比較検討を行った。

結 果

出生前診断は、41症例（51%）でなされていた（表1）。出生前診断例は、消化管閉鎖の症例が多く、中でも十二指腸閉鎖では全症例で出生前診断がなされていた。一方、出生前診断に至らなかった症例は、出生後に出現した呼吸障害、哺乳障害、外表奇形などから異常を疑われ、新生児搬送あるいは紹介されていた。鎖肛やヒ

表 1 小児外科症例の内訳

出生前診断あり		出生前診断なし	
疾患名	症例数	疾患名	症例数
十二指腸閉鎖	8	鎖肛	9
先天性嚢胞性腺腫様奇形	6	ヒルシュスプルング病	5
先天性横隔膜ヘルニア	3	臍腸管遺残症	3
先天性水頭症	2	リンパ管腫	3
頸部リンパ管腫	2	食道閉鎖	2
水腎症	2	回腸閉鎖	2
臍帯ヘルニア	2	腸回転異常、軸捻転	2
回腸閉鎖・胎便性腹膜炎	2	先天性横隔膜ヘルニア	2
胎便性腹膜炎	1	仙尾部奇形腫	2
食道閉鎖	1	尿道下裂	2
回腸閉鎖	1	胃破裂	1
結腸閉鎖	1	腹壁破裂	1
重複腸管	1	胆道閉鎖	1
乳び腹水	1	気管支原性肺嚢胞	1
メッケル憩室	1	横隔膜挙上症	1
胆道閉鎖	1	脂肪髄膜瘤	1
喉頭閉鎖	1	骨盤内神経芽細胞腫	1
乳び胸水	1		
常染色体劣性多嚢胞腎	1		
水陸症	1		
卵巣嚢腫	1		
後腹膜腫瘍	1		
計	41	計	39

表 2 出生前診断の有無と異常低エコー領域

	出生前診断あり	出生前診断なし
異常低エコー領域あり	26	8
異常低エコー領域なし	15	31

(P<0.01)

表 3 出生前診断の有無と羊水過多の有無

	出生前診断あり	出生前診断なし
羊水過多あり	10	2
羊水過多なし	31	37

(P<0.05)

表 4 出生前診断の有無と異常低エコー領域あるいは羊水過多の有無

	出生前診断あり	出生前診断なし
いずれかの所見あり	35	10
いずれかの所見なし	6	29

(P<0.01)

ルシスプルング病のような今後も超音波検査による出生前診断は困難と思われる症例が多かった。一方で横隔膜ヘルニア、食道閉鎖、回腸閉鎖のように診断可能と思われる症例も12例存在した。

超音波検査で最初に認めた異常所見と検出時期を疾患別に検討すると(図1)、出生前診断された疾患では消化器疾患が最も多く、上部消化管閉鎖では28週以降に羊水過多を検出されていた。また回腸閉鎖に胎便性腹膜炎を合併した症例では、腹水が診断のきっかけ

となっていた。他の疾患では、嚢胞の存在から異常を疑われた症例が多く、妊娠20週前後から検出されていた。

嚢胞と胸腹水を異常低エコー領域とすると、出生前診断がなされた41症例中で異常低エコー領域を示したものは26症例(65%)であった(表2)。また、出生前診断がなされた41症例中で羊水過多を示したものは、10症例(24%)であった(表3)。異常低エコー領域あるいは羊水過多を示したものは、35症例

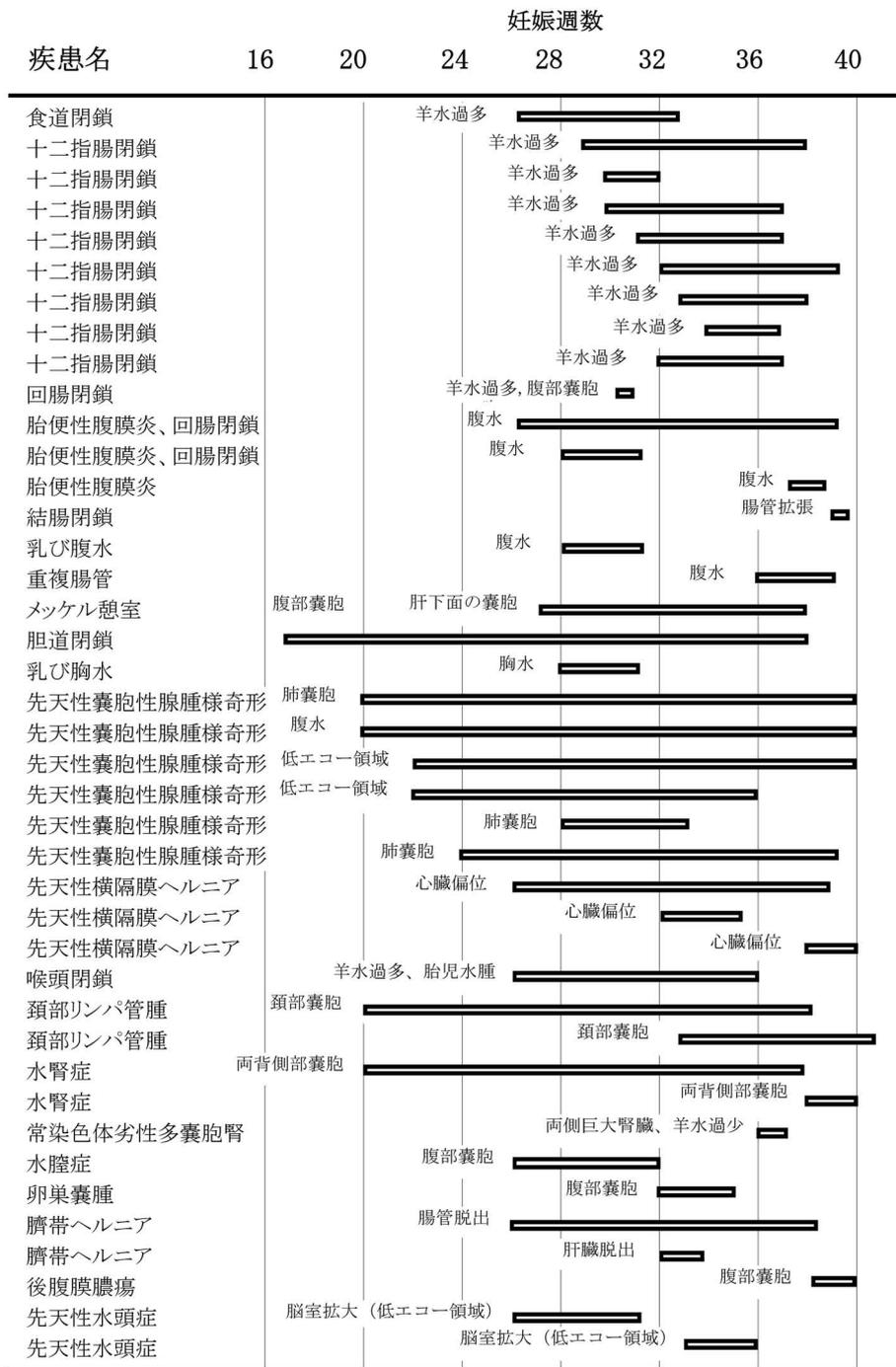


図1 超音波検査で最初に認められた異常所見と疾患別の検出時期

表5 感度と特異度

	感度	特異度
低エコー領域	0.63	0.79
羊水過多	0.24	0.95
低エコー領域 あるいは羊水過多	0.85	0.74

(85%)であった(表4)。それぞれをマーカーとして用いた場合、感度(sensitivity)は0.63/0.24/0.85, 特異度(specificity)は0.79/0.95/0.74であった(表5)。

考 察

先天的な異常は胎児の約6%に認められ⁴⁾, 単一の大奇形は約3%に認められるとされる⁵⁾。2003年新生児外科全国集計によると主要一般小児外科疾患症例数は2144例であり⁶⁾, 同年の総分娩数112万3610件の約0.2%を占めていた。症例の内訳としては嚢胞性腺腫様奇形, 横隔膜ヘルニアなどの呼吸器系疾患, 腸管閉鎖等の消化管疾患, 腹壁異常, 閉鎖性尿路疾患などの泌尿器疾患などが挙げられる。このうち, 1428例(55%)は日齢6までに緊急手術を必要とする疾患であり⁶⁾, 出生前診断は新生児の救命に関与しているといえる。

2003年新生児外科全国集計による出生前診断の施行率は27%と報告されている⁶⁾。胎児診断を専門としていない産婦人科医にとっては, 胎児異常の診断は必ずしも容易ではない。しかし, 胎児診断が正確に行われることは当然であるという風潮があり, 胎児のためだけではなく超音波検査を行う産婦人科医にとっても, 無用なトラブルを避けるために胎児診断の知識は必要となっている。一般の産婦人科医にとっては胎児異常の確定診断をすることは困難であるが, 専門の周産期センターに紹介するきっかけとなる異常に気がつくことは可能と思われる。

超音波検査では, 液体は低輝度~無エコーとして描出され, 多彩なエコー輝度を呈する臓器との区別が容易である。子宮内の胎児において超音波診断装置にて低輝度~無エコーの嚢胞状陰影に描出されるものは, 胃泡, 胆嚢, 膀胱である^{7), 8)}。この3臓器の異常な拡大あるいはこれらの臓器以外に嚢胞状陰影を認めた場合には, 胎児異常を疑う必要がある。また, 羊水も無エコー領域として描出され, 深さを計測することにより, 半定量的な評価が可能である⁹⁾。羊水量の異常は消化管疾患をはじめとした様々な母児の異常と関連することが報告されている¹⁰⁾。今回の検討からも, 出生前診断がなされた大部分の症例において異常を診断するきっかけは, 異常

低エコー領域と羊水量の異常であった。この2つの所見における胎児異常の検出率は85%であり, スクリーニング項目として有用であると思われる¹¹⁾。しかし感度は0.85であることより1/7は見逃す危険があり, 他の項目の追加を検討する必要がある。

異常低エコー領域の検出は妊娠20週前後から可能な症例もあり, 妊娠20週前後で行われる超音波スクリーニングの際には生存が困難な大奇形以外に, 小児外科疾患のスクリーニングとしての嚢胞等の異常低エコー領域の検出にも注意を払うべきである。消化管疾患では, 妊娠28週頃から腹水等の異常低エコー領域や羊水過多を認めた症例が多く, 妊娠中期のスクリーニングの際に注意を払うべき項目と思われる。

出生直後から重度の呼吸障害を来す可能性の高い先天性横隔膜ヘルニアでは羊水過多を来さない症例もあり, 異常低エコー領域と羊水量の異常にだけ着目したスクリーニングでは検出が困難な症例も存在する。胸腔内への肝臓脱出の有無と胃泡の位置の評価により重症の先天性横隔膜ヘルニア症例の診断を簡便でかつ正確に行うことが可能であるとの報告もあり¹²⁾, 心奇形のスクリーニングの際には, 心臓の形態だけではなく, 心臓の位置や心臓を取り囲む肺の性状など胸郭内の異常に注意を払うことも重要である¹³⁾。

日頃から超音波検査を施行する際に, 胃, 胆嚢, 膀胱といった嚢胞様形態を示す臓器の大きさや位置, また羊水量に注意を注目することが, 新生児期に治療が必要となる小児外科疾患の診断率の向上につながり, 周産期予後の改善に結びつくと思われる。今後, 早期診断のマーカーとなる所見について症例を集積した検討が行われることが期待される。

文 献

- 1) Cunniff FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, eds. CHAPTER13. prenatal Diagnosis and Fetal Therapy. Cunniff FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, eds. Williams OBSTETRICS 23th ed. New York 2009: Mc Gram Hill, 2009, 287-311.
- 2) 齊藤昌利, 室月 淳, 岡村州博: 胎児奇形の診断-胸部, 心臓, 腹部, 泌尿器. 周産期医学, 2008, 38: 103-108.
- 3) 篠塚憲男: 妊婦検診における超音波スクリーニング検査. 産と婦, 2007, 74: 1265-1270.
- 4) 川目 裕: 先天異常. 周産期医学, 2006, 36: 441-443.
- 5) Brent RL: Environmental causes of human congenital malformations: The pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems

- caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 113 : 957-968, 2004
- 6) 日本小児外科学会学術委員会：わが国の新生児外科の現況. *日小外会誌*, 2004, 40 : 919-934.
 - 7) 千葉喜秀：胎児消化管・腹部臓器. 千葉喜秀編. *産婦人科超音波診断アトラス*. 東京：ベクトルコア, 2004, 32-33.
 - 8) 篠塚憲男：胎児形態異常. *周産期医学*, 2007, 37 : 266-268.
 - 9) 日本産婦人科医会：羊水・胎盤・臍帯のスクリーニング. *妊娠中・後期の超音波検査*, 研修ノート, 2006, 76 : 16-19.
 - 10) 酒井正利, 小西奈保美, 前喜代子, 佐々木泰, 中川俊信, 川原領一：羊水過多, 羊水過少. *産婦人科の実際*, 2008, 57 : 475-480.
 - 11) 和田誠司, 佐合治彦, 松本隆万, 川口里恵, 杉本公平, 尾見裕子, 林 聡, 小澤伸晃, 藤井絵里子, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 田中忠夫, 名取道也：妊娠中期胎児超音波スクリーニング検査による胎児異常検出率. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 2004, 40 : 24-27.
 - 12) 林 聡, 佐合治彦, 中村知夫, 北野良博, 高安 肇, 森川信行, 黒田達夫, 本名敏郎, 北川道弘：先天性横隔膜ヘルニアの出生前診断症例55例の出生前予後因子と胎児治療の適応について. *日本周産期・新生児医学学会雑誌*, 2008, 44 : 1051-1054.
 - 13) 坂田麻里子, 重富洋志, 大野木輝, 成瀬勝彦, 春田祥治, 吉田昭三, 佐道俊幸, 大井豪一, 小林 浩：胎児胸部,腹部異常. *産婦人科の実際*, 2008, 57 : 501-508.

【連絡先】

根津 優子

山口県立総合医療センター 産婦人科

〒747-8511 防府市大崎77

電話：0835-22-4411 FAX：0835-38-2210

神経障害性疼痛に対しケタミン併用が有効であった症例

徳毛 敬三・岡崎 倫子・山本 暖・多賀 茂樹・早瀬 良二

独立行政法人 国立病院機構 福山医療センター 産婦人科

A case of neuropathic pain for which concomitant ketamine hydrochloride medication was effective

Keizo Tokumo・Michiko Okazaki・Dan Yamamoto・Shigeki Taga・Ryoji Hayase

Department of obstetrics and gynecology, national hospital organization, fukuyama medical center

癌性疼痛の中でも神経障害性疼痛はオピオイドに抵抗し、難治性である。このような場合、鎮痛補助薬が有効なことがある。今回我々は、子宮体癌の骨転移から脊髄圧迫による神経障害性疼痛に対し、ケタミンを使用し有効であった症例を経験したので報告する。症例は40歳代、女性。子宮体癌リンパ節再発治療後の経過観察中に、Th12, L1領域の骨転移が出現した。照射野内再発であったため、疼痛治療ならびに抗がん剤治療を行ったが、効果不十分で脊椎後方除圧固定術を行い、一旦在宅療養が可能となった。その後、病状進行し、急速にオピオイド増量となり、ADL低下した。同部位の骨浸潤、骨破壊から脊髄圧迫による神経障害性疼痛であることが判明し、ケタミン持続注射を追加したところ痛みは改善し、オピオイド増量必要なくなり、レスキューの回数は激減した。

Neuropathic pain can rarely be controlled by opioid analgesics, which makes it difficult to manage compared to other cancer-related pains. However, supplementary analgesics may be effective. In the present case, we found that ketamine hydrochloride was effective for treating neuropathic pain due to spinal cord compression caused by a metastatic lesion of uterine cancer. The patient was a woman in her 40s who developed bone metastases to Th12 and L1 during the follow-up after treatment for recurrent lymph node metastasis of uterine cancer. Since the recurrence was limited to the previously irradiated region, we concentrated on pain management in combination with anticancer therapy, but the therapeutic effects were unsatisfactory. Therefore, we performed posterior spinal fusion on the patient, which allowed the patient to be temporarily discharged from the hospital. Her condition advanced and required rapidly increasing doses of opioid analgesics with declining ADL. The severe pain was found to be neuropathic, due to spinal cord compression from regional bone invasion and destruction by the metastatic lesion. Therefore, a continuous infusion of ketamine hydrochloride was added to the treatment regimen. Ketamine hydrochloride lessened the pain effectively, and increased amount of opioid analgesics was no longer required, with a remarkable reduction in the need for rescue medication.

キーワード：ケタミン, 神経障害性疼痛, 子宮体癌, 骨転移

Key words : ketamine, neuropathic pain, uterine cancer, bone metastasis

緒言

癌性疼痛の中でも神経障害性疼痛はオピオイドに抵抗することが多く、難治性である。一方、鎮痛補助薬であるケタミンは、神経障害性疼痛の治療薬のひとつとして、有用性が報告されている。

今回我々は、子宮体癌の骨転移の治療に薬物療法、整形外科的治療を施行後、骨浸潤、骨破壊によるオピオイド抵抗性の神経障害性疼痛に対し、ケタミン持続注射の併用投与が有効であった症例を経験したので報告する。

症例

患者：40歳代、女性

既往歴：脳性麻痺, てんかん

治療経過：1年前よりの性器出血を主訴に2007年1月、当科を受診された。経膈超音波にて子宮内腔に腫瘍性病変を認め、子宮内膜細胞診はclass5であった。MRI検査にて、病巣は子宮内腔を占拠しており、筋層浸潤は1/2以上であった。CT検査にて、腹部大動脈リンパ節腫大を多数認めた。腫瘍マーカーはCA125：25.9U/ml, CA199：14.9U/mlと正常値であった。進行子宮体癌の診断にて、準広汎性子宮全摘出術、両側付属器摘出術、後腹膜リンパ節郭清術を施行した。腹部大動脈リンパ節は、広範囲に連続的に転移しており完全摘出は不可能であった。術後の病理組織検査は、endometrioid adenocarcinoma, G3, 筋層浸潤>1/2,

頸部浸潤認めず，脈管浸潤陽性，腹部大動脈リンパ節転移陽性であった。骨盤リンパ節転移は認めなかった。子宮体癌stage3c期，pT1cN1M0で術後TC療法（paclitaxl,carboplatin）を6コース施行し，終了後のCT検査にて残存した腹部大動脈リンパ節はPRであった。2008年4月に腹部大動脈リンパ節再増大し，新たに頸部リンパ節転移が出現したため，頸部と上腹部にそれぞれ50Gyの放射線治療を施行した。頸部リンパ節転移病巣はPRであったが，腹部大動脈リンパ節はNCであっ

た（再発後の治療経過を図1に示す）。放射線治療後，外来通院中の2008年11月頃より次第にリンパ節転移病巣の増大によると思われる腹痛が強くなり，オキシコドン内服を開始した。その後，内服困難となりフェンタニルパッチに変更，さらに2009年1月Th12, L1領域の骨転移が出現したが照射野内再発であったため，w-TC療法による抗がん剤治療を行った。しかしながら，効果が不十分で脊椎後方除圧固定術（図2）を行い，在宅療養が可能となった。次第に病状進行し，2009年8月，再入院

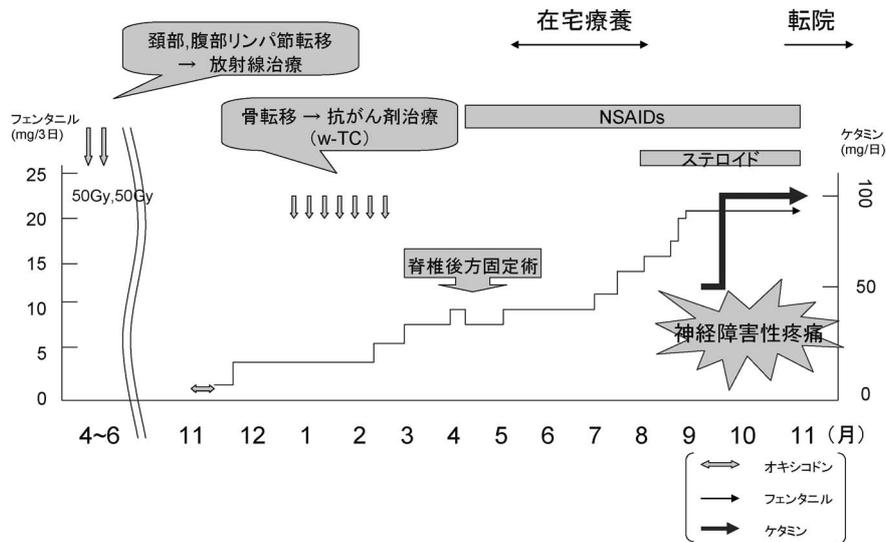


図1 再発後臨床経過

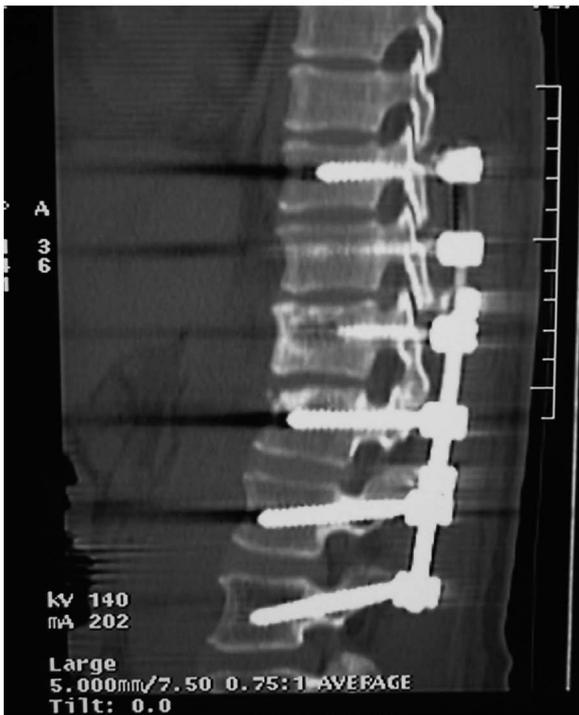


図2 脊椎後方除圧固定術



図3 骨転移による脊髄圧迫

となった。その他、骨転移の進行による神経圧迫（図3）による下半身麻痺を認めたため、ステロイド点滴投与したが、残念ながら症状の改善はなかった。痛みに対しては、レスキューの使用が頻回となりフェンタニルパッチを21.0mg/3日まで増量したが効果不十分であった。オピオイドが有効でないことと、CT検査（図4）にてTh12, L1領域の骨浸潤、骨破壊が原因と思われる右側鼠径部から大腿部の痛みが認められたことより、神経障害性疼痛と診断し、経口摂取が困難なため鎮痛補助薬であるケタミンの持続皮下投与することになった。投与量は50mg/日から開始し、100mg/日でオピオイド増量必要なくなり、レスキューの回数は激減しコントロール良好となった。

途中、皮下発赤と疼痛のため、CVポート挿入による持続静脈注射に変更した以外、副作用は認めなかった。

その後、自宅近くの病院へ転院となった。

考 察

子宮体癌は、肺、肝、リンパ節といった部位に再発することが多く、子宮頸癌に比し、骨転移は非常に稀¹⁻³⁾であり、海外の報告では、5～6%と言われている²⁾。しかしながら、近年の化学療法等による集学的治療により再発後も長期延命が可能となり、その結果、骨転移も稀でなくなった。

骨転移の主症状は、疼痛である。進行すると病的骨折や脊髄の圧迫によるしびれ、麻痺等の神経圧迫症状が出現し、急速に進行し、疼痛、運動障害、知覚障

害、膀胱直腸障害へと伸展し、QOLは極めて低下する。これは、癌救急治療の対象であり、時期を逸することなく、早期（48時間以内）の緊急放射線治療が必要となる。癌救急とは、発症後数時間から数日以内に非可逆的な機能障害をおこし全身状態が悪化、時に致命的となる病態で、脊髄圧迫症候群、頭蓋内圧亢進、上大静脈症候群、心タンポナーデ、咯血、気道閉塞、代謝異常（腫瘍崩壊症候群、高カルシウム、低ナトリウム、乳酸アシドーシス）がある⁴⁾。その他、骨破壊に伴い多量のカルシウムが血液中に流出し、高カルシウム血症による悪心、嘔吐、眠気などの中毒症状を起こすこともある。疼痛などの症状から疑いを持った場合、まずは骨シンチを行う。骨シンチの骨転移検出率は約95%と非常に高く、骨転移のスクリーニングに有用である。次に、集積部位に対しMRI検査を行い、骨の破壊程度、病的骨折の有無、脊髄圧迫の程度を診断する。

骨転移の治療において化学療法は有効でないことが多く、基本となる放射線治療のほか、薬物療法（ステロイド、NSAIDs、ビスホスホネート）、整形外科的治療などの集学的な緩和医療が行われる。本症例も脊椎後方除圧固定術にて痛みが改善し、在宅療養への移行が可能となりADLの改善に有効であった。整形外科的治療の適応は、骨転移に伴う病的骨折の治療あるいは予防、脊髄圧迫症状の改善である。近年、その施行症例数は増加傾向にありADL改善に有効な手段となっている⁵⁾。

通常、癌の痛みは侵害受容性、神経障害性、交感神経系が関与したものに分類され、内臓痛、体性痛に代表される侵害受容性は、オピオイドが奏効する。したがって、侵害受容性の痛みで分類される骨転移もオピオイドやNSAIDsが有効とされ、本症例も当初、骨転移による疼痛コントロールは良好であった。しかしながら、レスキューの使用が頻回となりオピオイドの増量にても痛みの改善がみられなくなり、CT検査にて腹部大動脈リンパ節転移からTh12, L1領域の骨浸潤、骨破壊が原因と思われる脊髄神経を支配する領域に一致し、皮膚分節の知覚低下を伴った痛みを認めたことより、神経障害性疼痛によるものと診断した。神経叢あるいは脊髄神経の圧迫が原因とされる神経障害性疼痛は、「刃物で刺す」あるいは「電気が走る」といった症状を呈し、オピオイドが無効なことが多く、第一選択薬であるガバペンチンをはじめケタミンなどの鎮痛補助薬の有用性が報告されている⁶⁻⁹⁾。多くは、侵害受容性の痛みと混在するため、オピオイドとの併用が必要である。本症例は、すでに内服が困難だったため、注射薬であるケタミンを使用したところ痛みは急激に改善した。

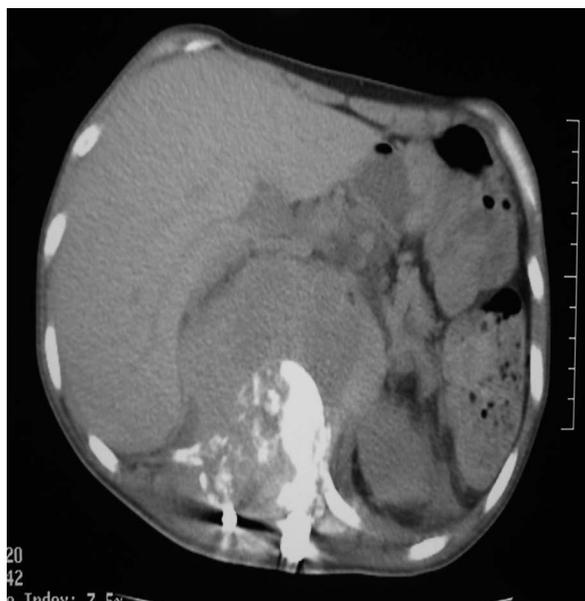


図4 骨浸潤、骨破壊

ケタミンは、麻酔作用と強力な鎮痛作用を有し、元来手術時の全身麻酔薬の一つとして用いられており、2007年には麻薬指定となった薬剤である。通常の麻酔量よりはるかに少ない量でがん疼痛に有効とされる。薬理作用として、脊髄後角に存在するNMDA受容体に拮抗的に作用し、カルシウムイオンの細胞内への流入を阻止することで、鎮痛作用を発現するものと考えられている。投与量は、50~200mg/日から開始し、効果をみながら増量する。副作用はめまい、眠け、倦怠感などである。また、皮膚刺激が強く、本症例も皮下注射部位の発赤と強い痛みが出現したため静注に変更した。合田ら⁷⁾は、神経障害性疼痛のがん患者66例に対し、平均最大投与量156.5mg/日のケタミンを使用し58例(87.9%)に有効で、中止後もモルヒネ単独で鎮痛効果が持続する例がみられ、ケタミンの離脱の可能性を述べている。Oshimaら⁸⁾は、60-360mg/日のケタミン持続皮下注射にて18人中13人に有効で、副作用として注射部位の炎症6人、流涙2人、不眠2人を認めたことを報告した。Jacksonら⁹⁾は、43件の癌性疼痛に対し100-300mg/日(最大500mg)のケタミンを短期間投与し、29件(67%)が有効であったこと、合田らと同様、ケタミン中止後も29件の癌性疼痛のうち24件に鎮痛効果が持続したことを述べている。さらに、300mg/日以上投与で精神神経症状が12件認められたと報告した。

以上、これまでの報告同様、オピオイド抵抗性の神経障害性疼痛に対し、鎮痛補助薬であるケタミンの持続注射は有効であると考えられた。

文 献

- 1) 奥田博之, 水谷靖司, 児玉順一, 工藤尚文: 子宮内膜癌 内膜癌患者の経過観察と再発癌の治療. 産科と婦人科, 1999, 66 : 157-161.
- 2) Kaya A, Olmezoglu A, Eren CS, Bayol U, Altay T, Karapinar L, Ozturk H, Oztekin D, Guvenli Y, Karadogan L. : Solitary bone metastasis in the tibia as a presenting sign of endometrial adenocarcinoma: a case report and the review of the literature. Clin Exp Metastasis 2007, 24 : 87-92.
- 3) 森脇昭介, 万代光一, 日浦昌道, 野河孝充, 千葉 丈: 女性性器腫瘍剖検例の骨髄転移に関する病理学的検討. 日婦腫瘍雑誌, 2000, 18 : 244-252.
- 4) 田村和夫: 腫瘍に関連する緊急事態. 悪性腫瘍のとりえかかた. 東京: 文光堂, 2005, 222-225.
- 5) Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S, Tanizawa T. : Surgical treatment of bone metastasis : indications and outcomes. J Clin Oncol 2005, 10 : 103-111.
- 6) 加藤 実: 神経障害性疼痛とがん性疼痛に対するケタミン持続点滴療法. ペインクリニック別冊, 2009, 30 : 189-195.
- 7) 合田由紀子, 剣物修: ケタミンによる癌疼痛の中樞性感作抑制に関する臨床成績. Pain Clinic, 1998, 19 : 673-679.
- 8) Oshima E, Tei K, Kayazawa H, Kayazawa H, Urabe N. : Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. CAN J ANAESTH 1990, 37 : 385-386.
- 9) Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisasale M, Brumley D, Hayes B. : "Burst" Ketamine for Refractory Cancer Pain : An Open-Label Audit of 39 Patients. J of pain and symptom management 2001, 22 : 834-842.

【連絡先】

徳毛 敬三
 福山医療センター
 〒720-8520 広島県福山市沖野上町4-14-17
 電話: 084-922-0001 FAX: 084-931-3969
 E-mail: tokumo_keizo@fukuyama-hosp.go.jp

重積発作にて termination を余儀なくされたてんかん合併妊娠の一例

延本 悦子・岡崎 倫子・政廣 聡子・岸本 佳子・赤堀 洋一郎・沖本 直輝・井上 誠司
増本 由美・瀬川 友功・増山 寿・平松 祐司

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 a pregnant woman with status epilepticus

Etsuko Nobumoto・Michiko Okazaki・Satoko Masahiro・Keiko Kishimoto・Yoichirou Akahori
Naoki Okimoto・Seiji Inoue・Yumi Masumoto・Tomonori Segawa・Hisashi Masuyama・Yuji Hiramatsu

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

てんかん合併妊娠は臨床上コントロールに苦慮することも多い。今回われわれは、重積発作にて termination を余儀なくされた1症例を経験したので報告する。

症例は24歳、1妊0産、てんかんにて当院小児神経科通院しバルプロ酸、クロバザム、葉酸の内服中であった。周産期管理のため当科紹介となる。バルプロ酸を減量し、外来フォローとなった。月に数度の軽いてんかん発作を認めるものの妊娠経過は良好であった。妊娠35週2日、数時間毎に全身痙攣発作を認め、バルプロ酸を追加内服したが改善せず左半身に麻痺を認めたため近医へ救急搬送となった。頭部MRIにて右後頭葉を中心にDWIにて高信号領域を認め、脳梗塞が疑われ当院へへり搬送となる。搬送中および当院到着後も数度の強直間代痙攣が出現した。当院にて脳波および再度頭部MRI施行。脳波は複雑部分発作の重積状態であり、MRIでは右後頭葉から右側頭葉の皮質優位にFLAIRおよびDWIにて高信号でてんかん重積発作による脳虚血が推測された。片側のみの変異であり、MRAにて明らかな動脈の途絶、血栓はなく高血圧性脳症、RPLS、脳梗塞、静脈洞血栓症は否定的であった。MRI検査中にも痙攣発作を認め、同日全身麻酔下に緊急帝王切開術施行し2381gの男児、AS 6/9にて出産となる。その後は鎮静のままICU管理となり、バルプロ酸の増量とフェニトインを追加し翌日抜管となる。術後2日目の脳波ではあきらかな発作時の変化は無く、頭部MRIではDWIでの高信号域の改善を認めた。左半身の麻痺も徐々に改善、術後経過は良好であり、術後15日目に退院となる。現在軽いてんかん発作を認めるものの、日常生活には問題なく小児神経科にて引き続きフォロー中である。

てんかん合併妊娠は、時に発作頻度が増え重積発作に至ることもあり神経内科と協力して厳重な管理が必要と思われた。

Treatment of pregnant women with epilepsy is difficult. We report a case of a pregnant woman with epilepsy who underwent termination of pregnancy because of status epilepticus. A 24-year-old nullipara with epilepsy received medications at Okayama University Hospital. At 28 weeks of gestation, she was admitted to our hospital and examined for headache and dizziness; however, we did not find any abnormalities during her examinations, including magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalography. At 35 weeks of gestation, she had severe convulsions, and the MRI finding was compatible with status epilepticus. Therefore, a Cesarean section was performed immediately. She delivered a male infant weighing 2381 g. The Apgar scores were 6 at 1 min and 8 at 5 min. After the operation, she was kept under sedation in the intensive care unit for 24 hours. After seizure was controlled by medications, she was discharged on the 15th hospital day. Close management by a neurologist is required to reduce the risk of adverse perinatal outcomes.

キーワード：てんかん合併妊娠、重積発作、MRI

Key words：pregnancy, epilepsy, status epilepticus, MRI

緒言

てんかんに対する社会的な偏見が是正され、また患者自身の疾患に対する認識も大きく変化してきており、更に抗てんかん薬を用いた治療法の進歩により多くのてんかん患者が妊娠、出産することが可能となってきた。しかしながらてんかん合併妊娠は、臨床上様々な問題点を抱えておりコントロールに苦慮することも多い^{1)・2)}。またてんかん重積発作では母体及び

低酸素による胎児への影響を防ぐため痙攣抑制を図ると共に、他の痙攣を起こす疾患、子癇発作、高血圧性脳症、RPLS (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)、脳梗塞、脳出血、静脈洞血栓症などとの鑑別を早急かつ正確に行う必要がある³⁾。今回われわれは、重積痙攣発作にて termination を余儀なくされたてんかん合併妊娠を経験したので報告する。

症 例

症例；24歳

家族歴；祖母 糖尿病

既往歴；頭頂葉てんかんにてバルプロ酸，クロバザム，葉酸内服中

妊娠分娩歴；1経妊0経産

現病歴；てんかんにて当院小児神経科に通院し，バルプロ酸，クロバザム，葉酸を内服していた。てんかん精査中に市販薬にて妊娠反応陽性であったため，小児神経科より当科紹介となった。受診時子宮内に胎嚢を認め，妊娠4週と診断。当科での妊娠管理希望あり，バルプロ酸を減量して徐放剤に変更し外来管理の方針となった。妊娠28週1日頭痛，めまいを訴え精査目的に当科入院となった。血圧は正常範囲内であり，頭痛時も変化は無かった。また尿蛋白は34mg/日とごく少量であり，脳波，頭部MRI等の精査も行うが，明らかな異常所見を認めず（図1），妊娠29週0日退院となった。その後は月に数度の軽いてんかん発作を認めるものの妊娠経過は良好であった。妊娠35週2日夜間より数時間毎に全身痙攣発作を認め，バルプロ酸を追加内服したが改善せず左半身麻痺を認めたため，翌日近医へ救急搬送となった。近医でのMRIにて右後頭葉を中心にDWI（diffusion

weighted image）にて高信号領域を認め（図2），CTでは出血は認めなかった。以上より脳梗塞が疑われたため，同日当院へヘリコプター搬送となった。当院搬送時および到着後も数度の強直間代痙攣が出現していた。当院到着時の血圧 119/66mmHg，心拍数 80/min，体温 36.9℃であった。当院にて脳波および再度頭部MRI検査施行した。脳波は複雑部分発作の重積状態であり，MRIでは右後頭葉から右側頭葉に皮質優位にFLAIR（fluid attenuated inversion recovery）及びDWIにて高信号でてんかん重積発作による脳虚血が推測された（図3）。片側のみの病変であり，MRA（MR angiography）にて明らかな動脈の途絶，血栓はなく，また臨床所見を考慮に入れ，高血圧性脳症，RPLS（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome），脳梗塞，静脈洞血栓症は否定的であった。MRI中にも痙攣発作を認め，同日全身麻酔下に緊急帝王切開術を施行し，2381g，アプガースコア 6/9点の男児分娩となった。その後はプロポフォールにて鎮静のままICU管理となり，バルプロ酸の増量とフェニトインを追加し翌日昼過ぎに抜管となった。術後2日目に脳波および頭部MRI施行したところ，脳波では明らかな発作時の変化は無いが本人の自覚症状は残存しており頭部MRIでは右後頭葉から頭頂葉の皮質下白質に脳回に沿うような高信号域を認めた。また

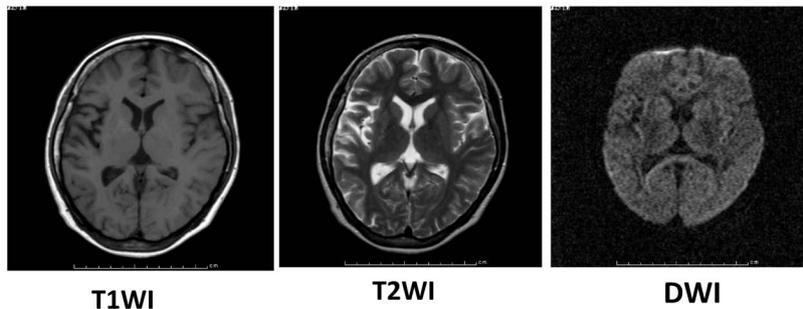


図1 初回入院時のMRI画像
明らかな異常所見は認めなかった

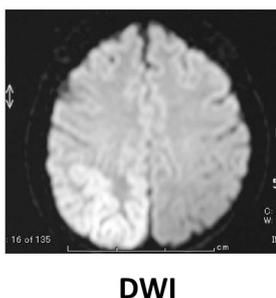


図2 前医でのMRI画像
右後頭葉を中心に高信号域を認めた

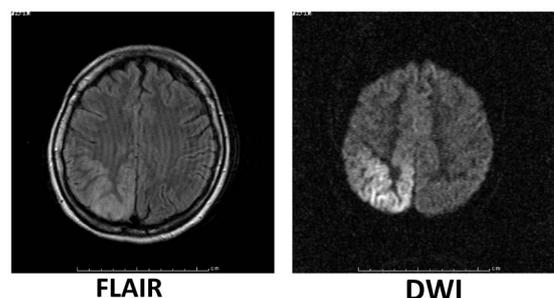


図3 当院でのMRI画像
右後頭葉から右側頭葉に皮質優位にDWI，FLAIRにて高信号域を認めた

DWIでの高信号域は改善を認めた(図4)。その後は左半身の麻痺も徐々に改善したが、視野狭窄(左下4分の1半盲)があり、眼科にてフォローアップすることとした。術後経過は良好であり術後8日目小児神経科へ転科し、薬物コントロール及び精査を行い、術後15日目に退院となった。術後一カ月後のMRIではDWIの高信号域は消失していた(図5)。臨床所見では、その後も軽いてんかん発作を認めるものの、日常生活には問題なく小児神経科にて引き続きフォローアップ中である。

考 察

妊娠によるてんかん発作の頻度は、抗てんかん薬をきちんと服薬している場合、約70%の症例で発作の頻度に変化がないが、約10-20%では悪化することが知られている⁴⁾。しかしながら妊娠中の血液希釈による抗てんかん薬血中濃度の減少や催奇形性を心配するための服用コンプライアンスの低下などから個々の患者のてんかん発作の有無を予想することは困難とされている⁴⁾。てんかん重積発作は約1.8%に起こり以前に比較すると周産期予後は改善されているが、胎児のみならず母体の生命予後にも重大な影響があるので直ちに適切な治療が必要である^{4)、5)}。また痙攣発作をおこす他の疾患、子癇発作、高血圧性脳症、RPLS、脳梗塞、脳出血、静脈洞血栓症などとの鑑別が必要であり、臨床症状とともに

MRI、脳波などにより総合的に診断を行っていかなければならない^{3)、6)}。臨床症状では既往歴や血圧、尿蛋白の有無、発作の起こった時期などが重要な所見となる。また、画像診断、特にMRIは重要な所見であり、FLAIR、DWI、ADC (apparent diffusion coefficient) map、MRAなどの撮影をすることにより、浮腫の種類や血管攣縮などを診断する事が可能であり診断に有用であるが^{6)、7)}、撮影時期などにより変化するため、鑑別診断の一助として考慮されるべきである。

今回のわれわれの症例ではてんかん発作が通常発作時にはほとんど変化のない頭頂葉てんかんであり、重積状態のときのみ軽度の脳波異常が出る稀なてんかんであったため、初回入院時には脳波異常を認めなかったものと考えられる。重積状態でのMRI所見ではT2強調像で片側に皮質優位に高信号領域を認めた。また、FLAIR、DWIでも同部位に高信号領域を認めた。てんかん重積状態ではよく認める所見であるが⁸⁾、子癇発作においても同様にT2強調像で高信号を呈するため、臨床所見の検討も重要である。子癇発作はRPLSという概念の一つとして考えられており、機序としては血管自動調節能を超える急激な血圧上昇により脳血管が拡張し、血流が増加して血管性浮腫がおこる、Forced dilatation theoryおよび脳血管攣縮による一過性の脳虚血、浮腫と考えられている⁹⁾。典型的にはMRI画像

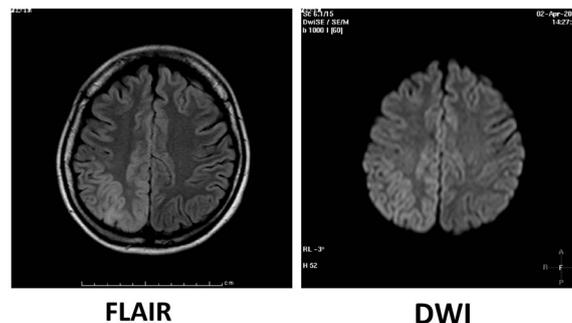


図4 術後2日目のMRI画像
高信号域の改善を認めた

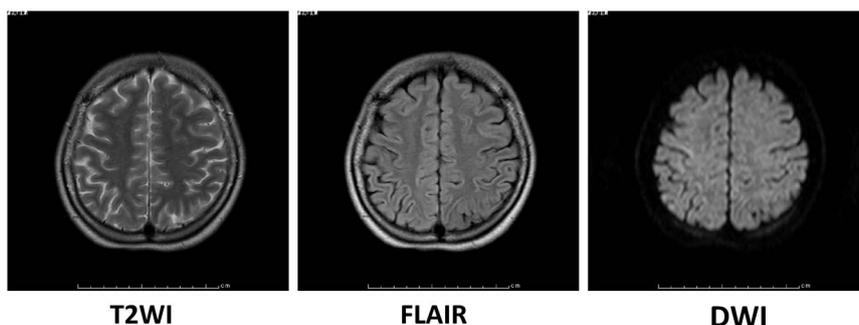


図5 術後1カ月後のMRI画像
高信号領域の消失を認める

で、後頭葉から頭頂葉領域を中心に両側性に浮腫性と思われる病変を認めるが、原因を是正することによりこれらの画像的異常が可逆的に消失する。しかしながら片側性に見られることもあり、また、FLAIR, DWI, ADC-MAPにおいても、経過時間により変化が見られるため、現在のところ画像診断のみでの急性期の確定診断は困難であることが多い。そのため、時間経過、臨床所見とともに注意深く検討を行っていく必要があると考えられる。

てんかん合併妊娠は、時に発作頻度が増え重積発作に至ることもあり小児神経科や神経内科と協力して厳重な管理が必要と思われた。痙攣発作の原因としては、妊娠合併症である子癇発作以外にも脳神経外科疾患、てんかんなどの神経内科疾患、代謝疾患など様々な疾患があり慎重かつ迅速な鑑別診断、治療が求められる。

文 献

- 1) 和田一丸, 兼子 直: てんかんと妊娠. 臨床精神医学, 2005, 34: 1529-1534.
- 2) 平松祐司, 山本 暖, 高田雅代, 石田 理, 増山 寿, 佐藤 靖, 江口勝人, 工藤尚文: 過去10年間のてんかん合併妊娠の臨床的検討. 産婦人科の実際, 1993, 42: 1997-2001.
- 3) 佐川典正: 痙攣があったら. 産科と婦人科, 2006, 73: 1400-1407.
- 4) The EURAP Study Group.: Seizure control and treatment in pregnancy. Neurology, 2006, 66: 354-360.
- 5) Walker SP, Permezel M, Berkovic SF.: The management of epilepsy in pregnancy. BJOG, 2009, 116: 758-767.
- 6) 平松祐司, 井上誠司: 痙攣, 意識障害時の頭部画像診断. 周産期医学, 38: 289-293, 2010.
- 7) 伊東宏晃: 痙攣. 周産期医学, 2007, 37: 124-128.
- 8) Huang YC, Weng HH, Tsai YT, Huang YC, Hsiao MC, Wu CY, Lin YH, Hsu HL, Lee JD.: Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. Epilepsy Res, 2009, 86: 72-81.
- 9) Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH.: Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. Stroke, 1997, 28: 1082-1085.

【連絡先】

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

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話: 086-235-7320 FAX: 086-225-9570

ヒトパピローマウイルスの型別分類から見た HPV 予防ワクチンの有効性の検討

小林 正幸・村田 晋・平野 開士・中川達史

浜田医療センター 産婦人科

A study of the efficacy of the human papillomavirus (HPV) vaccine (Cervarix) based on HPV genotyping

Masayuki Kobayashi · Susumu Murata · Haruhito Hirano · Tatsushi Nakagawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamada Medical Center

HPVの予防ワクチンであるサーバリックスは一般に子宮頸癌の発症を6割から7割予防できるといわれている。今回PCRを用いたHPVの型別分類を行い、その結果よりワクチンによるHPVの感染予防の有効性につき検討した。対象は細胞診で今までに異常が出た患者99名であり、内訳はベセスダ分類でNILM34例、ASC-US 9例、ASC-H 3例、LSIL 27例、HSIL 25例、SCC 1例である。High risk群のHPVの内の各型の陽性率は16型 20.0%、18型が15.0%で合わせて35%であった。cross protection効果が期待できるとされる31型、33型45型を加味してもサーバリックスによるHPVの感染予防効果は約40%程度と考える。HPVワクチンは悪性度の高い16型18型HPVの感染防止する点で重要ではあるが、子宮癌を60から70%予防できるというのは日本での子宮癌患者に於けるHPV16型、18型の占める割合にある程度cross protection効果を加味した値であり、実際のHPV感染予防効果は40%程度であることを念頭においておかないといけない。

The efficacy rate of the human papillomavirus (HPV) vaccine (Cervarix) has been reported to be 70-80% effective in protection against cervical cancer. We studied the effect of Cervarix by HPV genotyping. We studied 99 patients diagnosed by The 2002 Bethesda System, with liquid based cytology (LBC) consisting of NILM 34, ASC-US 9, ASC-H 3, LSIL 27, HSIL 25, and SCC 1; these patients had once been diagnosed with class IIIa or more on the basis of cervical pap smears. The positive rates of HPV types 16 and 17 were 20.0 and 15.0%, respectively. We expect that the protection rate of Cervarix against infection by high-risk HPV is almost 40% with cross-protection against HPV types 31, 33, and 45. Cervarix is extremely important for protection against HPV types 16 and 18 because there cause CIN higher rate from other types of high-risk group of HPV, but the protection rate against HPV infection is lower than 60-70%.

キーワード：子宮頸癌、サーバリックス、ヒトパピローマウイルス、予防ワクチン

Key words：HPV, cervical cancer, HPV vaccine

緒 言

HPVの予防ワクチンであるサーバリックスは一般に子宮頸癌の発症を6割から7割予防できるといわれている^{1)・2)・3)・4)}。今回PCRを用いたHPVの型別分類を行い、その結果よりワクチンによるHPVの感染予防の有効性につき検討した。

研究方法

対象は細胞診で異常が出た患者99名であり、内訳はベセスダ分類でNILM34例、ASC-US 9例、ASC-H 3例、LSIL 27例、HSIL 25例、SCC 1例である(表1)。対象期間は初診が平成20年5月～平成22年3月までの患者である。この中には組織診にてCISと診断された症例が16例含まれる。CIS患者は細胞診ではLCILの中に2名、HSILの中に14名存在した。これらの症例に21

種類の型別分類をPCR法にて行い、その頻度よりワクチンの効果を推測した。21種類のHPVの内訳はハイリスク群としてHPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68型、

ローリスク型としてHPV 6, 11, 42, 43, 44型、リスク不明HPV 53, CP8304型であり、リスク不明群は今回はローリスク群とした。PCR法での細胞診別陽性率、型別陽性率などを検討した。

研究成績

対象患者の年齢別の分布をみると30歳代が最も多く次いで20歳代次に40歳代となる(図2)。HPVの陽性率はNILMで20.6%、LSIL以上はほぼ100%であった。その中で混合感染がLSILで37.0%、HSILで20.8%に認められた(図3)。High risk群のHPVの内の各型の陽性率は16型 20.0%、18型が15.0%で合わせて35%であっ

た。その他52型が23.8%58型が13.8%と多かった。cross protection効果があると考えられる31, 33, 45型の陽性率は10%, 6%, 0%でありこれに16型, 18型を加えると51.3%となった。対象症例はベゼスタ分類によるものであるがこの中にLSIL中2例, HSIL中14例のCIS症例があり, これと進行癌の1例を含めたものを子宮癌群として, 16型18型の陽性率をみてみた。その結果NILM, LCIL, HSIL, 子宮癌となるにつれ16型の割合は増えていった。しかしLSILで18型が多かったため16型, 18型を足した割合はLSILのほうがHSILより多くなっ

た。子宮癌では50%が16型, 18型で占められていた。

考 案

HPVワクチンは16型18型に対してはほぼ100%の感染予防効果があると考えられているが, cross protection効果は2009年にLANCETに発表されたPATRICIAグループのデータでは31型, 33型では6ヶ月, 12ヶ月持続感染率, CIN2の発生率に於いて有意な効果が認められ, 45型は6ヶ月, 12ヶ月持続感染率で有意な感染防止効果が認められたが, 52型, 58型など他の型では

表 1 対象

- ・ 細胞診で以前細胞診で異常が出た患者 99名
- ・ 平成20年5月～平成22年3月まで

内訳		内CIS症例
NILM	34	
ASC-US	9	
ASC-H	3	
LSIL	27	2
HSIL	25	14
SCC	1	
計	99名	

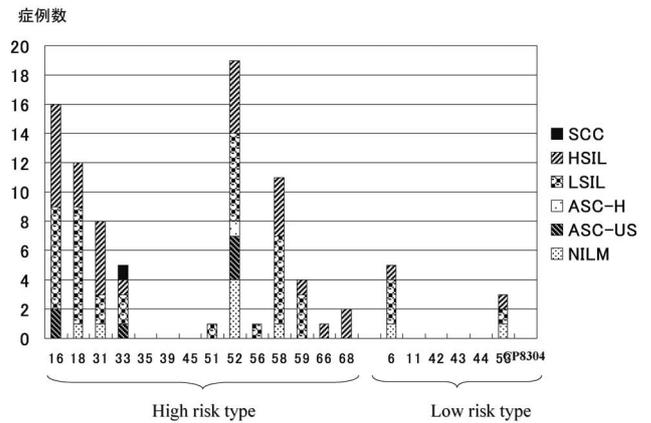


図 3 HPV の遺伝子型別検出数 (PCR)

症例

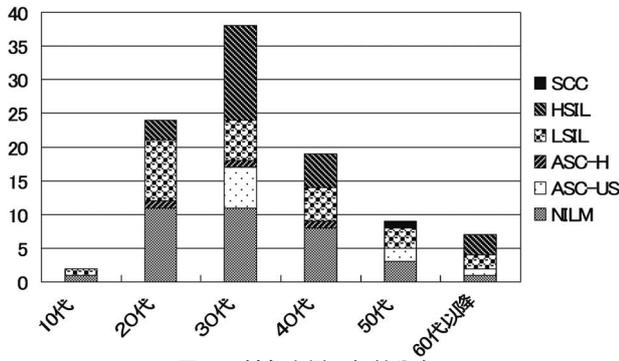


図 1 対象症例の年齢分布

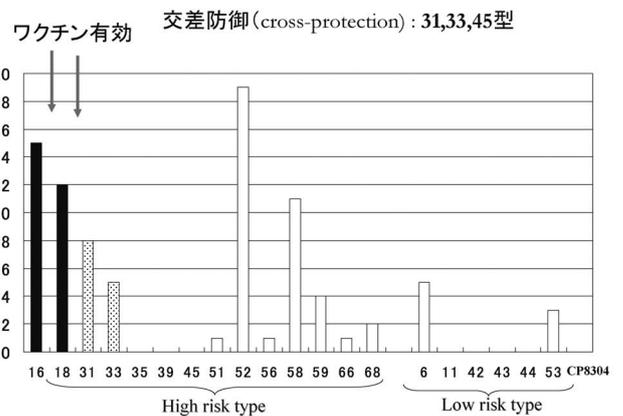


図 4 HPV ワクチン効果予想

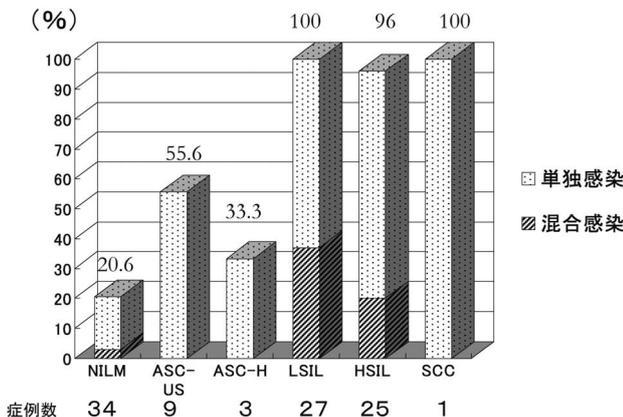


図 2 PCR 法での HPV 陽性率

当院の型別分類に於ける16型、18型割合

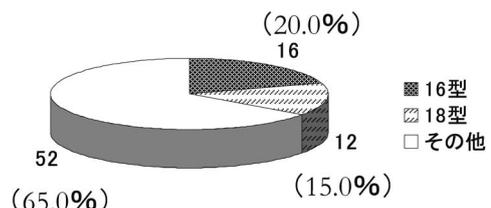


図 5 ワクチンの効果 (high risk 群において)

cross protectionは認められないという結果だった⁵⁾。サーバリックスのHPV感染予防効果を考えると16型18型のみでは35%の防止効果でしかない。31, 33, 45型のcross protection効果を含めても約40%程度しかハイリスクHPVの予防効果はないと考えられる。他の報告でも²⁾ HPVは細胞異常が出ないか軽い状態では16, 18型の割合は少なく、いろいろな種類のHPVが認められ、HSIL, 進行癌になるにつれ16型18型の割合は増加し子宮癌患者でみれば日本では約60%を占めるといわれている。これにある程度のcross protectionを期待して6から7割の子宮頸癌を予防できるといわれているものと考ええる。一方16型18型は他のHPVの型に比較しCINⅢへの累積発現率は高いことが報告されている⁶⁾

(図7)。これから考えるといろいろなタイプのHPVに感染しその中で異型細胞から子宮頸癌に移行するのは16型18型が多くまた早い段階で、病変の進んだ細胞からは16型, 18型の発現率が高いということであろう。しかし16型18型以外のHPVからも癌化するのも事実である。サーバリックスの投与は子宮頸癌の重大な原因となる16型, 18型のHPVを防御できるのは大変意味があるが、投与しても防御できるHPV感染はハイリスク群において約1/3であり、感染に気をつけなければワクチン投与後にHPVスクリーニングで陽性と出るとは少なからずあると考える。ワクチン投与の際その

ことは念頭において説明すべきである。1例報告する患者は18歳の女性であり、初交は13歳である、腹痛と帯下増加にて来院しクラミジア陽性であったとともに細胞診はLSIL, HPV16型陽性であった。コルポ診組織新にてCISと診断され円錐切除行いCIN3以上の病変はなく現在経過観察中である。この症例からもやはり16型は進行が早い場合があり5年たてば子宮頸癌になりうると痛感させられた。HPVスクリーニングとともに型別分類ができればリスクが予想でき経過観察期間の短縮など対処可能と思われる。

まとめ

HPVワクチンは悪性度の高い16型18型HPVの感染防止する点で重要ではあるが、子宮頸癌を60%から70%予防出来るというのは、子宮頸癌の患者の中で16型18型が占める割合がその程度ということであり、異形成上皮患者が中心となる当院のデータからすると、ワクチンのハイリスク群HPVに対する感染予防効果は、16型18型を合わせて全体の35%程度、それにcross protection効果を加味しても40%程度であることが推測される。

文献

- 1) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H.: Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia?. Int J Cancer 2006, 119 : 2713-2715.
- 2) 川名 敬 : 子宮頸癌の発生抑制をめざした予防的・治療的ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン開発に関する研究。日産婦誌, 2009, 61 : 1758-1767.
- 3) 松本光司 : 子宮頸癌抑制のためのHPVワクチン日産婦誌 2008, 60 : 199-205
- 4) 川名 敬, 武谷雄二 : HPVワクチンの有効性と限界, 産科と婦人科 2008, 75 : 1780-1787,
- 5) J Paavonen, L, Naud, J Salmeron, C M Wheeler, S-N Chow, D Apter, H Kichener, X Costellsague, J C Teixeira, S R Skinner, J Hedrick, U Jaisamrarn, G Jimson, S Garland, A Szarewski, B Ramanowski, F Y Aoki, T F Schwarz, W A J Popple, F X Bosch, K Hardt, T Zahaf, D Descamps, F Stuyf, M Lehtinen, G Dubin : Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by indigenous HPV types(PATRICIA): final analysis of a double blind, randomised study in young women. Lancet 2009 ; Doi:10.1016/S0140-

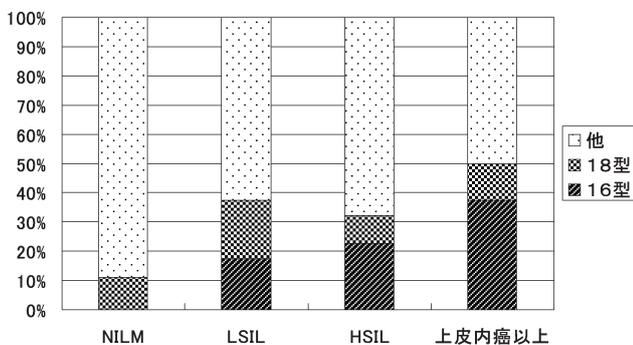


図6 各病気にしめる16型18型の割合 (ハイリスク HPV の中で)

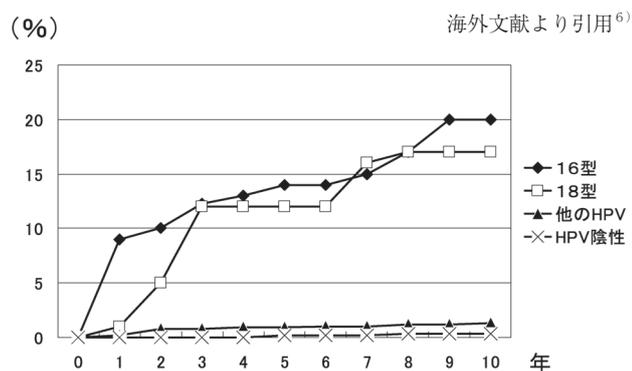


図7 CINⅢの累積発現率

6736(09)61248-4

- 6) Michelle J Khan, Philip E.Castle, Attila T. Lorincz, Sholom Wacholder, Mark Shaerman, David R. Scott, Brenda B. Rush, Andrew G. Glass, Mark Schiffman. The elevated 10-year Risk of cervical Precancer and Cancer in Women With Human Pappilomavirus(HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clical Testing in Clinical Practice. Journal of the National Cancer 2005, 1072-1079

【連絡先】

小林 正幸
浜田医療センター 産婦人科
〒 697-8511 島根県浜田市浅井町 777-12
電話：0855-25-0505 FAX：0855-28-7070
E-mail：koba@hamada.hosp.go.jp

抗NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 脳炎 をきたした卵巣成熟奇形腫の一例

山本 由理・加藤 剛志・炬口 恵理・吉田 加奈子・田中 優・加地 剛
山本 哲史・桑原 章・苛原 稔

徳島大学大学院 産科婦人科学分野

A case of paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian mature ovarian teratoma

Yuri Yamamoto・Takeshi Kato・Eri Takiguchi・Kanakano Yoshida・Yu Tanaka・Takeshi Kaji
Satoshi Yamamoto・Akira Kuwahara・Minoru Irahara

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima

抗NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 脳炎は2007年にDalmauらによって提唱された傍腫瘍性辺縁脳炎であり、グルタミン酸受容体 (GLuR) の一つであるNMDARに対する抗体を介して生じる自己免疫性脳炎である。今回我々は、卵巣奇形腫を合併した抗NMDAR脳炎の一例を経験したので報告する。

症例は19歳、妊娠歴なし。発熱、頭痛、嘔気を主訴に前医を受診した。髄膜炎が疑われアシクロビル等の薬物療法を開始された。意識レベルの低下、全身性痙攣を認めたため、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウムを投与された。髄液検査でHSVの抗体価の上昇を認めず、複視、不随意運動、構音障害等の症状の進行を認めたため、当院神経内科に転院となった。当院受診時のJCSはII-30であり、尿閉、麻痺性イレウスを合併していた。自己免疫性辺縁系脳炎を疑い、自己免疫性疾患・全身の腫瘍検索を行ったところ、4 cm大の左卵巣腫瘍（奇形腫疑い）を指摘された。抗NMDAR脳炎を強く疑い、ステロイドパルス療法を施行した。また、早期の腫瘍摘出が治療・予後の改善につながるという報告があるため、腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術を施行した。病理は脳組織を含む成熟奇形腫の診断であった。術後は発熱、意識障害も認めず経過良好で約1ヶ月後に退院した。

後日、血液・髄液検査で抗NMDAR抗体陽性と判明し、最終診断に至った。

Dalmau identified paraneoplastic encephalitis associated with antibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in 2007. Anti-NMDAR encephalitis usually develops in young women with tumors, most commonly ovarian teratoma. This is a case report of anti-NMDAR encephalitis with ovarian teratoma.

A 19-year-old woman developed fever and headache. Acyclovir was started for possible aseptic meningitis. She presented with decreased consciousness and seizures, and phenobarbital and sodium valproate were administered. She was negative for herpes simplex virus as determined by PCR, so acyclovir was discontinued. Furthermore, she presented with articulation disorder, involuntary movement, and dyskinesia, and was admitted to our hospital. Her JCS score was II-30, and she presented with urinary retention and paralytic ileus. We searched for systemic tumors and autoimmune disorders. A left ovarian teratoma (3 × 4 cm) was identified by MRI. Because we suspected paraneoplastic encephalitis associated with teratoma, she received corticosteroids. The result of antibodies against the NMDAR in CSF had not gone out yet, and laparoscopic cystectomy was performed on receiving the patient's informed consent.

The pathology results indicated that the mature cystic teratoma contained nerve tissue. One month later, she recovered completely and was discharged. Early tumor resection is an important factor for prompt and full recovery.

キーワード：辺縁系脳炎、奇形腫、NMDA受容体

Key words：paraneoplastic encephalitis, teratoma, NMDA receptor

緒 言

抗NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 脳炎は抗神経抗体であるNMDARに対する抗体を介して生じる傍腫瘍性辺縁系脳炎である。

若年女性に好発し、感冒様の前駆症状が存在し、精神症状、痙攣、不随意運動、意識障害などの症状をきたす。今回、卵巣奇形腫を合併した抗NMDAR脳炎の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：19歳女性

主訴：意識障害，複視，構音障害，上肢不随意運動

妊娠歴：G0P0

既往歴，家族歴：特記なし

現病歴：

発熱，頭痛，嘔気が出現し，近医で抗生剤投与された。第6病日，症状改善を認めないため前医に入院した。髄膜炎の診断で抗生剤とアシクロビルが投与された。第8病日に意識レベル低下，全身性けいれんのためフェノバルビタール，バルプロ酸ナトリウムを投与さ

れた。髄液検査にて細菌陰性，HSV抗体陰性のため，抗生剤とアシクロビルは中止となった。

第14病日に複視，構音障害，上肢不随意運動，下肢の脱力を認め，精査目的で当院神経内科へ精査加療目的で転院となった。

神経学所見：（表1）

検査所見：（表2，表3）

臨床経過：

当院受診時のJCSはII-30であり，尿閉，麻痺性イレウスを合併していた。

自己免疫性辺縁系脳炎と考えられたため，全身の腫瘍・自己免疫性疾患の検索が行われ，MRI検査で4cm

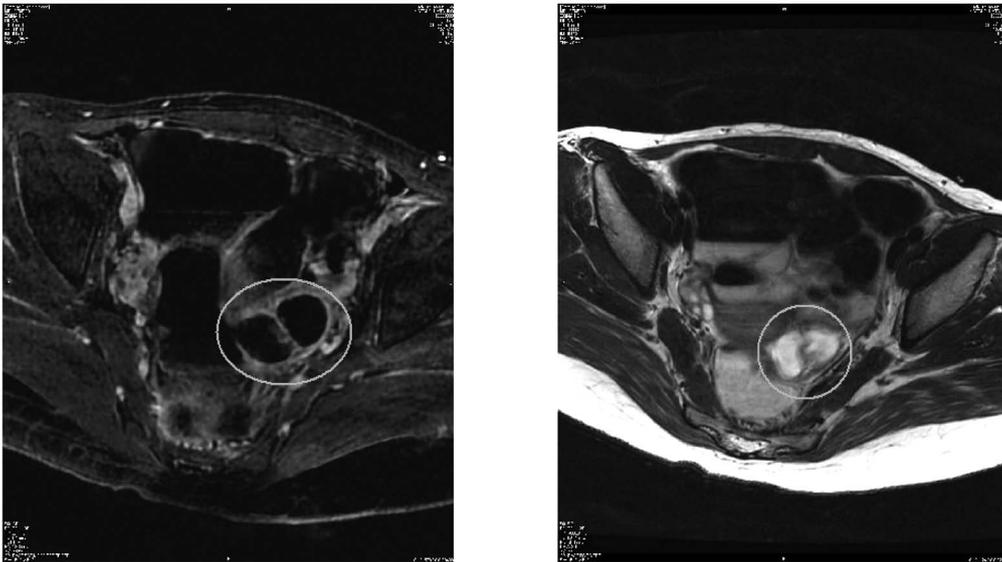


図1 MRI 所見
左付属器領域に4cm大の卵巢嚢腫（奇形腫疑い）を認める。

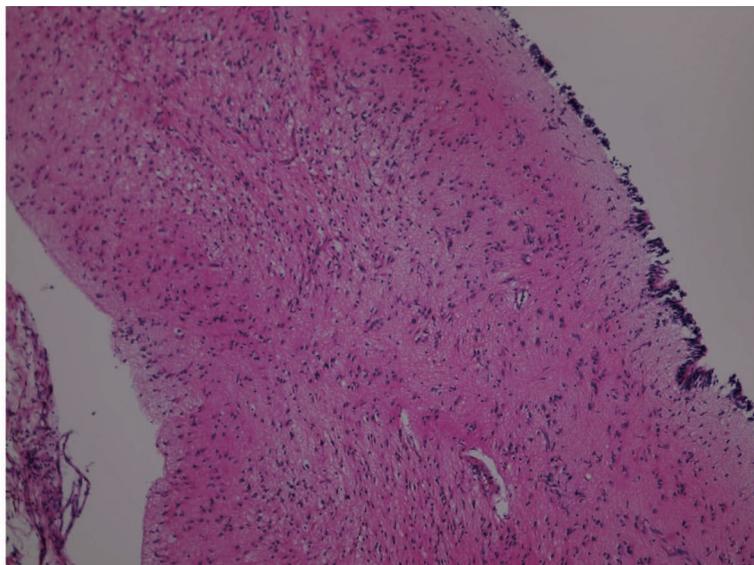


図2 摘出病理標本

大の奇形腫を指摘された。

抗NMDAR脳炎を強く疑い、髄液中のNMDAR抗体を提出するとともにステロイドパルス療法 (mPSL 1 g/day × 3 days) を施行した。奇形腫の精査ため当科紹介となった。早期の摘出が神経学的予後改善になると報告されていることより、手術を予定した。術前に敗血症となり、改善を待って第43病日に手術となった。術前診断通り、左付属器領域に4 cm大の腫瘍を認め、腹腔鏡下左卵巣囊腫摘出術を施行した。手術時間は1時間59分、出血量は10mlであった。病理組織はmature cystic teratomaであり、皮膚、脂肪組織、脳組織を含んでいた。(図2)

術後は発熱等認めず、経過良好であった。その後徐々に症状は改善し、

リハビリを行った上で第55病日、神経学的障害を残さず退院した。

後日、血液・髄液検査で抗NMDAR抗体陽性と判明し、最終診断に至った。

考 察

辺縁系脳炎は脳辺縁系 (海馬/扁桃体など) に病変を伴う脳炎であり、ウイルス性辺縁系脳炎と自己免疫性辺縁系脳炎に分類される。

自己免疫性辺縁系脳炎の中には2007年にDalmauらにより提唱された傍腫瘍性辺縁系脳炎と自己免疫性疾患に

関連する辺縁系脳炎がある。抗NMDAR脳炎はグルタミン酸受容体 (GluR) の一つであるNMDARのNR1/NR2 heteromersに対する抗体を介して生じる傍腫瘍性辺縁系脳炎である。約6割に卵巣奇形腫を合併し、若年女性に好発する。典型的な臨床症候は前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩回復期の5期に分けて捉えることができる。本症例でも認められたように、前駆期として非特異的な感冒用症状は85%の症例で認められる。精神病期には感情障害や認知行動障害が出現するため精神神経科を初診する患者も少なくない。無反応期では外的刺激に対する反応も欠如しはじめ、中枢性低換気により人工呼吸器を必要とする症例もある。不随意運動期を脱すると意識が回復しはじめる。

治療反応性の疾患であるが、完全緩解率は約7割であり、死亡例や重篤な後遺症をのこす症例もある¹⁾。

神経組織が脳実質以外に存在することが発症に重要であり、卵巣奇形腫の神経細胞膜上に発現している免疫原性の高い抗原が抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、CD4陽性T細胞を活性化し、B細胞から抗体を産生、何らかの炎症をきっかけに抗体が血液脳関門を通過するのではないかと推測されている²⁾。

自己免疫性辺縁系脳炎と診断した場合、本疾患を疑い、全身の腫瘍検索を行うことが重要である。

検査所見では、髄液所見は非特異的な炎症性変化を示し、頭部MRIで海馬から扁桃にかける高信号域を認めるのは約25%にすぎない²⁾。

診断には抗NMDAR抗体が用いられる。本抗体は精神症状発症急性期から血清・髄液両者から検出され、症状が改善すると減少するが、髄液中の抗体価の方が臨床症状と相関するといわれている。ただし、現在日本では結果判明まで数ヶ月を要するため、治療開始後に診断確定となる場合も多い。

治療としては免疫療法 (ステロイド、血漿交換、大量免疫グロブリン療法、免疫抑制剤)、腫瘍摘出術、支持療法があげられる。

表1 神経学所見

Consciousness: JCS2-3, GCS E3.V4.M6
Lung: no rale, heart: no murmur,
Abdomen: distended, bowel sound: disaudible
isocoric(1.5mm/1.5mm) light reflex sluggish/sluggish
EOM full, opsoclonus+
facial palsy-/-
uvula: midline, soft palatal movement good
tongue protrusion
Neck: neck stiffness(+), Kernig sign +
Motor: almost normal
DTRs: normal
Babinski-/-, Chaddock-/-
involuntary movement+ : myoclonus of bilateral arm
coordination: F-N clumsy/clumsy, H-N clumsy/clumsy
sensory system: normal
autonomic system: urinary retention(+)

表2 前医での検査結果

髄液 (入院時) : リンパ球 158, 好中球 24, 組織球 10, 蛋白 99, 糖 46, HSVIgG (-), 髄膜炎起炎菌検査キット全て陰性, 培養陰性
髄液 (第7病日) : リンパ球 188, 好中球 138, 組織球 4, 蛋白 159, 糖 47, MBP 132.0pg/ml, IgG index 0.63
甲状腺機能正常, CMV と EBV は既感染パターン, ANA (-), HPV B19 (-)

表3 当院での検査結果

腹部 XP : 胃, 大腸に多量のガス
脳 MRI : 脳実質に異常信号無し。脳溝に沿って髄膜の造影効果あり。
脳波 : 明らかな epileptic discharge を認めず。
脳血流 SPECT : 大脳皮質への集積が全体に充進
脳脊髄液 : オリゴクローナルバンド (+)
HLA B51 : 陽性
骨盤部 MRI : 左付属器由来の奇形腫を認めた。(図1)
傍腫瘍神経症候群関連抗体 (Ma1, Ma2, Amphiphysin, Ri, Yo, HuD) (-)
抗 GluR ε2 抗体 (抗 NR2B 抗体) : 血清 IgM- ε2 (+), IgM- δ2 (+), 髄液 IgG- ε2 (+/-)

免疫療法のみで回復したとの報告もあるが、回復までに数年以上要したと報告されている⁵⁾。

また、Dalmauらによると、100例のNMDAR脳炎の症例において、早期（4ヶ月以内）に腫瘍摘出を行った方が、その後に腫瘍を摘出した症例や、腫瘍が発見できなかった症例に比較して予後良好であり、再発率が少なかったと報告されている¹⁾。抗NMDAR脳炎は近年提唱された疾患概念であり、婦人科医にも周知が必要である。本疾患を理解した上で、早期の腫瘍摘出等の迅速な対応が必要と思われた。

文 献

- 1) Dalmau J : Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies Lancet Neurol. 2008, 7 (12) : 1091-8
- 2) 飯塚高浩 : 抗NR1/NR2抗体陽性脳炎の病態. 神経内科, 2009, 70 (1) : 56-68
- 3) Dalmau J : Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma Ann Neurol 2007, 61 : 25-36
- 4) Sansing LH, et al : A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies Nat Clin Pract Neurol.2007, 3 (5) : 291-296
- 5) Iizuka T: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan : Long-term outcome without tumor removal Neurology. 2008, 70 (7) : 504-511
- 6) 石浦浩之/辻省次 抗NR1/NR2抗体陽性脳炎-腫瘍非合併例-神経内科, 2009, 70 (1) : 69-73,
- 7) 鈴木重明 抗NR1/NR2抗体陽性脳炎の治療神経内科, 2009, 70 (1) : 74-79,
- 8) Iizuka.T:Anti-NMDA receptor antibody-mediated encephalitis / encephalopathy Rinsho Byouri. 2009, 57 (3) : 252-61

【連絡先】

山本 由理
徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部
発達予防医歯学部門 発生発達医学講座 産科婦人科学
〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
電話：088-633-7177 FAX：088-631-2630
E-mail：yuri0610@clin.med.tokushima-u.ac.jp

妊娠初期に捻転を起こし腹腔鏡下手術を行った massive ovarian edema の一例

柴田 真紀・加藤 剛志・吉田 加奈子・佐藤 美紀・田中 優・苛原 稔

徳島大学病院 産科婦人科

Laparoscopic adnexectomy in pregnancy for massive ovarian edema with torsion

Maki Shibata · Takeshi Kato · Kanako yoshida · Miki Satou · Yu Tanaka · Minoru Irahara

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University

massive ovarian edema は、若い女性で腹痛を契機に発見されることが多い稀な疾患である。症例は 25 歳女性、クロミフェン内服による排卵刺激で妊娠した。妊娠経過中に左卵巢腫大を指摘され、経過観察中に強い背部痛を起こし、当院搬送となった。超音波、MRI、及び臨床所見から massive ovarian edema の茎捻転を起こしたと診断し、腹腔鏡下に手術を行った。腫大した卵巢は、多数の卵胞の小嚢胞変化を伴い、多嚢胞性卵巢様であった。やや腫大した卵巢が間欠的な捻転をおこして、静脈やリンパ還流を遮断することで徐々にさらなる卵巢腫大を引き起こして MOE に至ったと推測される。そして最終的にさらに捻転を起こし、動脈還流も遮断することによって急激な強い疼痛を引き起こしたと考えられる。

Massive ovarian edema is a rare condition that occurs in young women with abdominal pain. A 25-year-old woman presented at our hospital at 13 weeks of gestation with severe back pain. She was treated with clomiphene citrate and was found to have a left ovarian mass. We diagnosed massive ovarian edema with torsion from the findings of transvaginal ultrasonography, magnetic resonance imaging (MRI), and her symptoms, so we performed laparoscopic adnexectomy. Follicles were polycystic in the left ovary. We think that the massive ovarian edema occurred as a result of intermittent torsion of the ovary and compromised venous or lymphatic drainage that subsequently involved the arteries, which is why she complained of severe abdominal pain.

キーワード：急性腹症

Key words：Massive ovarian edema torsion laparoscopy

緒 言

massive ovarian edema は 1969 年に Kalstone らが報告して以来、世界で百数十例が報告されているに過ぎない稀な病態である。そのうち妊娠中に発症したものは 6 例にとどまる。今回、妊娠中に発見された massive ovarian edema が茎捻転し、急性腹症として腹腔鏡下手術を行った一例を経験したので報告する。

症 例

年齢：25 歳

妊娠分娩歴：1 経妊 0 経産

既往歴、家族歴：特記事項なし

現病歴：他院でクロミフェン内服による卵胞刺激により妊娠した。以後、同院で妊娠管理されていたが、切迫流産と悪阻のため、実家に帰省して前医に転院した。前医受診時より、超音波検査で子宮の背側に 9 cm 大の腫瘍状エコー像を認め、左卵巢嚢腫又は漿膜下筋腫の診断で経過観察されていた。妊娠 11 週に早朝より左背部痛と嘔吐が出現し、当院へ紹介された。

初診時所見：身長 155 cm、体重 50 kg、脈拍 75/min、体温 37.5℃

血圧 101/59 mmHg、左上腹部に圧痛あり、Blumberg 徴候なし、背部叩打痛なし

CA125 45 U/ml、CA19-9 6 U/ml、CA72-4 3.2 U/ml

超音波検査では左側腹部に充実性腫瘍状エコー像を認めた。

MRI 検査では、子宮左上に 12 cm に腫大した腫瘍を認めた。腫瘍の内部は卵胞と正常卵巢実質を思わせる小嚢胞と充実性部分で構成されており、浮腫により腫大した左卵巢であると考えた。疼痛部位と一致し、突然の腹痛であることより massive ovarian edema の茎捻転を疑い腹腔鏡手術を施行した。腹腔内を観察したところ、淡血性の腹水が中等量貯留していた。左側腹部に手拳大の暗赤色腫瘍を認め、やや腫大した妊娠子宮に連続しており左卵巢と考えた。茎部は捻転し、腫瘍はうっ血壊死していたため左付属器切除術を行った。右卵巢に異常はみられなかった。手術病理組織学的所見では、摘出した左卵巢に腫瘍性病変は存在せず、全体に著明な鬱血を認めた。術後、左背部痛は改善し術後 4 日目に退院した。現

在も妊娠継続中である。

考 案

massive ovarian edemaは正常卵胞構造とは別に卵巣間質内に浮腫があり，黄体細胞が含まれ，男性化を来すものとして定義されている¹⁾。発生原因は，部分的あるいは間欠的な卵巣間膜の捻転により，静脈還流とリン

パ流が遮断されるものの，動脈血流が遮断されないことによって引き起こされ，結果的に著明な腫大をきたすとされているが不明な点も多い²⁾。現在までに百数十例が報告されているが，妊娠中の報告は本症例を含めて8例にすぎない。またクロミフェンによって卵胞刺激を行ったものとしては2例である³⁾。

Massive ovarian edemaは若年女性に多く，平均年齢



図1 MRI (T2強調矢状断)
左卵巣は12cm大に腫大，多数の卵胞の小嚢胞変化を伴っている。

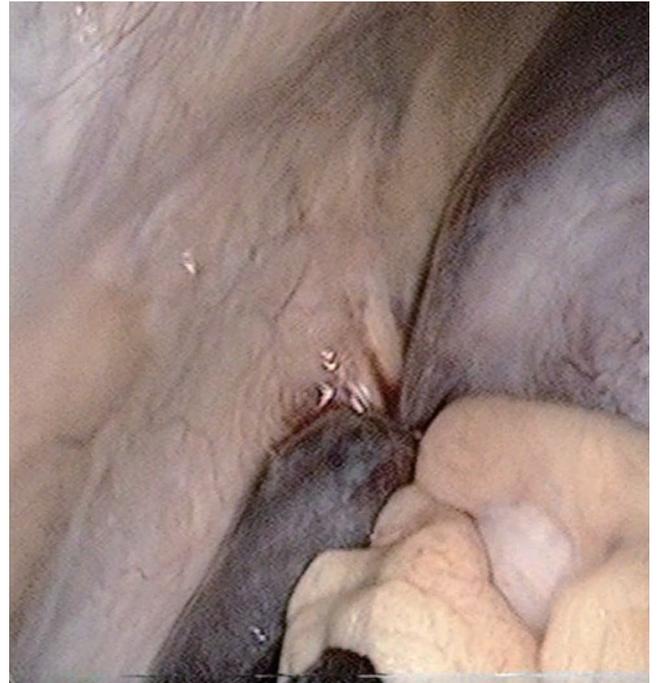


図2 術中写真
腫大した卵巣は茎部で捻転していた。



図3 術中写真
腫大した左卵巣はうっ血，壊死して暗赤色となっていた。

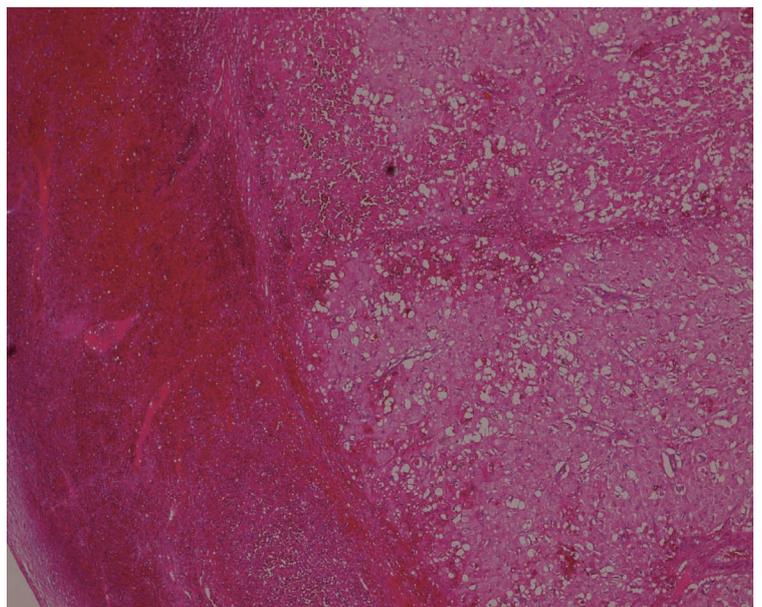


図4 病理所見 (HE染色 ×100)
摘出した左卵巣に腫瘍性病変は存在せず，全体に著明な鬱血を認めたが浮腫は目立たなかった。

は20歳であり、平均の卵巣径は10.4cmである^{4)・5)}。臨床症状は下腹部痛や下腹部膨満感を自覚する事が多く、多毛などの男性化兆候を伴うこともある。超音波やMRIによる画像検査と自覚症状で診断する。超音波検査では、充実部を伴った腫瘤と嚢胞状の部分が混在して見ることが多い。MRI検査では多数の嚢胞を伴ったT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号となる瀰漫性の卵巣腫大として認められる^{5)・6)}。病理組織学的には卵巣間質の浮腫を特徴とし、間質細胞の黄体化を認めることがあるとされている。

今回の症例ではMRIでは典型的なmassive ovarian edemaの所見であった。腫大した卵巣は、多数の卵胞の小嚢胞変化を伴い、多嚢胞性卵巣(PCO)様であった。本症例における不妊症に関する詳細は不明であるが、クロミフェン療法で妊娠していることから、排卵障害があったものと推測される。よって、本症例は以前よりPCOが存在し、やや腫大した卵巣が間欠的な捻転をおこして、静脈やリンパ還流を遮断することでmassive ovarian edemaに至ったと推測される。Chengらは本症例と同様にPCOSとMassive ovarian edemaを合併した症例を報告している⁷⁾。

病理組織学的には鬱血が著明で浮腫は目立たなかったが、捻転による影響と思われた。前医で子宮背側の腫瘤として指摘された時点では既にmassive ovarian edemaが発生していて、最終的に茎捻転を起こし急激な強い疼痛を引き起こしたと考えられる。

Massive ovarian edemaは稀な症例ではあるが、若年女性で下腹部の鈍痛を起こす疾患であり、さらに腫瘤性卵巣嚢腫と同様に茎捻転を起こし、腹痛を起こす症例として念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) Serov SF, Scully RE, SOBIN LM : Histological typing of ovarian tumors. World Health Organization, Geneva, 1974, pp52
- 2) Yilmaz Y, Turkyilmaz Z, Sonmez K, Erdem M, Yilmaz G, Erdem O, Can basaklar A, et al : Massive ovarian edema in adolescents. Acta ChirBerg, 2008, 105 : 106-109
- 3) Kawaguchi R, Ueda S, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Yamada Y, Ooi H, Kobayashi H : Massive ovarian edema in pregnancy after ovulation induction using clomiphene citrate. Arch Gynecol Obstet. 2008, 277 : 375-378
- 4) John RP, Phillip CG, Mary AM : Massive ovarian edema in awoman receiving clomiphene citrate. J Reprod med 1993, 38 : 475-479
- 5) Umeaki N, Tanaka T, Miyama M, Nishimura S, Kawamura N, Ogita S : Successful preoperative diagnosis of massive ovarian edema aided by comparative imaging study using magnetic resonance and ultrasound. Eur J Obset Gynecol. 2000, 89 : 97-99
- 6) Tamai K, Koyama T, Saga T, Kido A, Kataoka M, Umeoka S, et al : MR features of physiologic and benign conditions of the ovary. Eur Radiol. 2000, 16 : 2700-2711
- 7) Ming-Huei Cheng, Jeng-Hung Suen, jeng-Hung Tseng, Chih-Chun Yang : Laparoscopic Plication of Partially Twisted Ovary with Massive ovarian edema. J Chin Med Assoc. 2006, 69 : 236-239
- 8) 山本久美夫 金岡 靖 土田 茂 山本 啓司 山本 彰 梅咲 直彦 山片 重房 須川 侑 : 稀なる腫瘤 “massive ovarian edema” 日本産婦人科学会雑誌 5 : 1989 : 617-620

【連絡先】

柴田 真紀
 徳島大学病院 産婦人科
 〒770-8503 徳島市蔵本町2丁目50-1
 電話 : 088-631-3111

骨盤内膿瘍に対する腹腔鏡手術の有用性

吉田 加奈子・加藤 剛志・山本 由理・田中 優・苛原 稔

徳島大学 産科婦人科

Utility of laparoscopic surgery for pelvic abscesses

Kanako Yoshida, Takeshi Kato, Yuri Yamamoto, Yu Tanaka, Minoru Irahara

Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokushima Graduate School

骨盤内膿瘍に対する治療は、抗生剤による薬物療法が主体であるが、抗生剤無効例や、消化管から発生した膿瘍との鑑別を要する症例では外科的アプローチが必要となる。骨盤内膿瘍の場合、炎症による癒着が強いことが多く、手術は比較的難易度が高い。しかし、高度の炎症で疲弊した患者の負担を軽減するために、近年では腹腔鏡手術が積極的に導入されており、当院でも可能な限り腹腔鏡手術で対応している。抗生剤による治療が無効であった付属器膿瘍に対して腹腔鏡下手術を施行した4症例について報告する。4例とも輸血を要するような出血はなく、また他臓器損傷もなかった。術後は、速やかに炎症所見が改善し特に問題なく経過した。

骨盤内膿瘍に対する腹腔鏡手術は、ドレナージによりすみやかな炎症軽減が可能であり、かつ低侵襲であることから有用性は高い。一方で、(汎発性腹膜炎などで、)腸管麻痺を伴う症例では、腸管の膨隆のため腹腔鏡下の視野確保が困難であり、腹腔鏡手術の適応は慎重であるべきであると考えられる。

Tubo-ovarian abscesses are classically treated with broad-spectrum antibiotics. Frequently, this approach fails, and surgical intervention becomes necessary. In recent years, laparoscopic surgery was positively introduced, and in our hospital, laparoscopic surgery, which is minimally invasive for patients, is selected as much as possible. We performed laparoscopy for four patients with tubo-ovarian abscess that did not improve with antibiotic treatment. No hemorrhage damage to other internal organs was noted in any of the patients. Inflammation was improved immediately, and postoperative progress was good. Usually, surgery for tubo-ovarian abscess is often technically difficult and associated with complications. For peritonitis accompanied with intestinal tract paralysis, it is difficult to secure the field of vision with the laparoscope, and therefore, the indications for laparoscopic surgery should be carefully considered before conducting the surgery.

キーワード：付属器膿瘍，腹腔鏡

Key words：tubo-ovarian abscess, laparoscopic surgery

緒 言

骨盤内膿瘍は、急性骨盤内感染症の7～16%に合併すると言われている¹⁾。付属器膿瘍に対する最適の処置は、安全で有効かつ低侵襲であり、生殖年齢の女性についてはできるだけ妊孕性に影響を及ぼさないことが重要である。付属器膿瘍に対してはまず、抗生剤による保存的治療が行われるが、約25%は抗生剤無効であり、外科的治療を要すると言われている²⁾。外科的治療については、従来開腹手術で行われることが多かったが、近年腹腔鏡手術が積極的に導入されている。当院でも可能な限り腹腔鏡手術で対応しているが、イレウスによる腸管膨満が著明な症例は適応外としている。今回抗生剤による治療が無効であった付属器膿瘍に対して腹腔鏡下手術を施行した4症例について報告する。

症 例 1

患者：32歳，未婚妊

主訴：下腹部痛

既往歴：31歳骨盤骨折（自殺未遂で転落），うつ病，不安神経症

現病歴：2週間前から38～39℃の発熱，関節・筋肉痛の症状が持続し，1週間前に他院内科に入院（入院時WBC 12670/mn³，CRP 28mg/dl）。尿中レジオネラ抗原（-），肺炎球菌抗原（-），インフルエンザA（-）B（-），尿培養陰性であるが，肺炎として抗生物質（ceftriaxone1g/day，doripenem）を投与された。血液検査所見は急速に改善したが，発熱は持続した。入院中に左下腹部痛が出現し，経膈超音波検査で，68×46mm大の左卵巣嚢腫を指摘され，疼痛の程度から卵巣嚢腫捻転を疑われ当科へ転院搬送された。

身体所見：体温36.6℃，脈拍55/分，血圧94/61mmHg，腹部は平坦，左下腹部に圧痛あり，筋性防御なし。内診所見では帯下は白色，中等量，子宮頸部およびダグラス窩に圧痛を認めず，子宮は正常大，可動性良好，軽度の圧痛あり，左付属器に嚢胞性腫瘤を触知し，この部位に圧痛を認めた。

血液検査所見：WBC 7700/mm³，RBC 390万/ μ l，Hb:11.9g/dl，Hct 36.2%，Plt 63.2万/ μ l，CRP 0.43mg/dl

経膈超音波検査所見：左卵巣に6×4cmの多房性嚢胞あり，腹水貯留なし

CT検査所見（図1）：左付属器領域に長径7cm大の二房性嚢胞性腫瘤あり，造影後期相で壁には造影効果があり，完全に阻血されている所見はなく，嚢胞内には充実部分は認めなかった。

入院後経過：当院でのCTでは明らかな肺炎像はなく，血液検査でも炎症所見を認めないことから，抗生剤投与を中止し経過観察することとした。卵巣嚢腫についてはCTにて明らかな茎捻転の所見はなく，緊急手術の可能性も説明し経過観察とした。入院後も左下腹部

痛は改善せず，血液検査で，WBC 10300/mm³，CRP 0.17mg/dlと白血球増加傾向を示していたため，入院6日目に腹腔鏡下手術を施行した。

手術所見：左卵巣は8cm大に腫大しており周囲との癒着は認めなかった。卵巣壁を切開し嚢胞壁と卵巣実質との剥離をすすめる途中，嚢胞壁が破綻し漿液性の内容液が流出した。この漿液性嚢胞は4cm大であり，隣接して4cm大の嚢胞を認めた。嚢胞内を穿刺・吸引したところ内容液は膿性であり，嚢胞壁には子宮内膜症を疑う所見が見られた。病理結果は漿液性嚢胞腺腫と子宮内膜症性嚢胞であり，内膜症性嚢胞部分には白血球浸潤を認め炎症の存在がうかがわれた。

術後経過：自覚症状・他覚所見ともに速やかに改善した。術後経過は良好で，術後4日目に退院した。

症例 2

患者：50歳，1経妊1経産

主訴：下腹部痛

既往歴：42歳より子宮内膜症を指摘



図1 造影CT：左付属器領域に嚢胞性腫瘤あり，嚢胞内には充実部分は認めなかった。

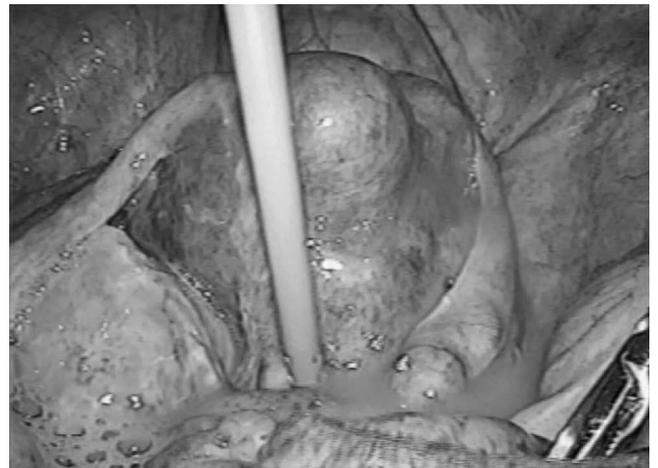


図3 腹腔内には膿性液体の貯留を認めた。



図2 造影CT：左付属器領域に5cm大の嚢胞性腫瘤あり，嚢胞壁の肥厚あり。



図4 造影CT：右卵管の拡張と壁の肥厚，周囲脂肪濃度の上昇があり，右卵管膿瘍が疑われた。子宮は腫大（以前より子宮腺筋症と子宮筋腫を指摘されている）。

現病歴：5年前に急性腹症・腹腔内出血の診断で、当院外科で腹腔鏡下手術を施行され、子宮内膜症による腹腔内出血と診断された。退院後は当科外来で経過観察を行っていたが、左卵巣には3～5cm大の子宮内膜症性嚢胞が残存していた。手術を勧めていたが、本人希望により経過観察していた。前日より下腹部痛と39℃の発熱が出現したため他院を受診し、鎮痛剤を処方されたが腹痛は増強傾向にあるため当科を受診した。経膈超音波検査で左卵巣嚢胞は6cm大に増大しており、子宮内膜症性嚢胞破裂の疑いで入院した。

身体所見：体温38.4℃，脈拍83/分，血圧114/96mmHg，腹部は平坦，下腹部に強い圧痛あり，筋性防御あり。内診所見では帯下は白色，中等量，子宮頸部およびダグラス窩に圧痛あり，子宮は正常大，やや可動性不良，圧痛あり，左付属器に嚢胞性腫瘍を触知した。

血液検査所見：WBC 9900/mm³，RBC 404万/ μ l，Hb:12.4g/dl，Hct 36.8%，Plt 12.6万/ μ l，CRP 16.08mg/dl
経膈超音波検査所見：左卵巣に64mm×62mmの嚢胞あり

CT検査所見（図2）：左付属器領域に5cm大の嚢胞性腫瘍あり，嚢胞壁の肥厚を認めた。

入院後経過：疼痛が強くなり，子宮内膜症性嚢胞の破裂による急性腹症を疑い，入院当日腹腔鏡下手術を施行した。

手術所見（図3）：腹腔内には膿性腹水の貯留を中等量認め，左付属器は周囲と癒着しており，子宮内膜症性嚢胞と思われる部分と，膿性成分を含んだ嚢胞があり，癒着を剥離して左付属器を摘出した。月経困難症改善のため術前の説明通り右付属器も摘出した。腹水培養からは，E.coliが検出された。左付属器の病理結果は，子宮内膜症性嚢胞と左卵管留膿症であった。

術後経過：術後よりampicillin 2g/day,clindamycin 1.2g/dayを開始したが，ダグラス窩に留置したドレーンから膿性排液があり，自覚症状が強いため，clindamycin 2g/day, imipenem 1g/dayに変更した。その後自覚症状は改善し，術後6日目には血液検査でもWBC 7100/mm³，CRP 2.63mg/dlと炎症所見も改善した。術後9日目にドレーンを抜去し，術後10日目に退院した。その後の外来通院でも異常所見を認めていない。

症 例 3

患者：52歳，0経妊

主訴：発熱

既往歴：39歳 子宮筋腫にて子宮筋腫核出術

現病歴：2日前に39℃の発熱と関節痛を主訴に近医内科を受診した。WBC 19600/mm³，CRP 15.3mg/dl，胸部X線で肺炎像を認めず，原発不明の感染症としてceftriaxone 2g, ciprofloxacin 400mg/dayを開始されたが，翌日になっても解熱せず，WBC 19360/mm³，CRP

39.9mg/dlと炎症所見の増悪を認めたため，前医産婦人科を紹介受診した。急性付属器炎，右付属器膿瘍を疑われ，当科を紹介され受診した。

身体所見：体温39.7℃，脈拍98/分，血圧101/54mmHg，腹部は平坦，圧痛なし，筋性防御なし。内診所見では帯下は暗赤色，少量，子宮頸部および付属器に圧痛なし，子宮は新生児頭大，圧痛なし。

血液検査所見：WBC 20700/mm³，RBC 481万/ μ l，Hb:14.0g/dl，Hct 41.5%，Plt 25.5万/ μ l，CRP 22.46mg/dl，膈分泌物培養検査：E.coli

CT検査所見（図4）：右卵管の拡張と壁の肥厚，周囲脂肪濃度の上昇があり，右卵管膿瘍が疑われた。子宮は以前より指摘されている子宮腺筋症と子宮筋腫のため腫大している。

入院後経過：全身状態は良好で，腹痛など自覚症状も認めなかったため，まず抗生剤による薬物療法を選択した。cefazopran 4g/day投与を開始したところ，入院後5日目には解熱し，WBC 8900/mm³，CRP 5.99mg/dlと炎症所見の改善を認めた。入院後8日目にはWBC 9000/mm³ CRP 1.74mg/dlとなり抗生剤を中止したが，11日より37℃台の微熱が持続したため，炎症の再燃と診断し，入院後14日目に腹腔鏡下手術を施行した。

手術所見：子宮付属器周囲は大網・直腸と強固な癒着を認めた。癒着のなかった右円靭帯を目印に周囲を剥離したところ，腫大した右卵管を同定することができた。右卵管は，子宮および大網・直腸との癒着が著明であった。癒着剥離の際に卵管壁が破綻し膿性液体の流出を認めた。腹腔鏡下に右付属器を摘出した。右付属器の病理結果は，卵管留膿症であった。

術後経過：術後より4日間sefotiam 2g/dayを投与した。術後は経過良好で，術後10日目に退院した。その後の外来通院でも異常所見を認めていない。

症 例 4

患者：53歳，0経妊

主訴：発熱，下腹部痛

既往歴：46歳 右卵巣嚢腫

現病歴：46歳時に近医にて右卵巣嚢腫（成熟嚢胞性奇形腫疑い）を指摘され，手術を勧められたが，本人希望により経過観察されていた。3日前より38℃の発熱と下腹部痛があり，近医で抗生剤を処方され軽快していたが，再度発熱あり，当科外来を受診した。骨盤腹膜炎と診断し，WBC 13500/mm³，CRP 15.58mg/dlと炎症所見を認め，ceftriaxone1g/day1g/day, cefditoren pivoxil内服を開始したが，自覚症状の増悪あり，経膈超音波検査にて右卵巣嚢腫の増大傾向を認めたため，付属器膿瘍の診断で入院した。

身体所見：体温37.1℃，脈拍103/分，血圧95/71

mmHg, 腹部は平坦, 圧痛なし, 筋性防御なし。内診所見では帯下は色, 少量, 子宮頸部および付属器に圧痛なし, 子宮は正常大, 圧痛なし。

血液検査所見: WBC 16000/mm³, RBC 404万/ μ l, Hb:11.7g/dl, Hct 37.0%, Plt 51.2万/ μ l, CRP 7.27mg/dl, 腔分泌物培養検査: E.coli (+) 淋菌 (-), クラミジア抗原 (-)

CT検査所見 (図5): 右付属器に8×5cm大, 左付属器に4×4cm大の腫瘤があり, 感染巣であることが疑われた。

入院後経過: 入院翌日に腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。

手術所見 (図6): 右卵巣は8cm大に腫大し, 子宮およびダグラス窩と強固な癒着を認めた。まず, 骨盤漏斗靭帯周囲の癒着を剥離して靭帯を同定した。さらに癒着を剥離して右付属器を摘出, 脂肪を含む嚢胞と膿性液体を含む嚢胞を認め, 皮様嚢腫と膿瘍が疑われた。左側は卵管留膿症であり, 左付属器も摘出した。病理結果は, 右成熟嚢胞性奇形腫, 両側卵管膿瘍であった。

術後経過: 術後ampicillin 2g/dayを5日間投与した。術後は自覚症状, 炎症所見ともに速やかに改善し術後11日目に退院した。

考 察

骨盤内炎症性疾患は, 通常, 子宮, 卵管と周辺臓器に上行性に感染することにより起こる。骨盤内炎症性疾患の4人の女性のうち1人は, 慢性的な腹痛や異所性妊娠, 不妊症などの後遺症を起こすとされている³⁾。付属器膿瘍のリスクファクターは, 骨盤内炎症性疾患と類似しており, 骨盤内炎症性疾患の既往, 複数の性的パートナー, 子宮内避妊器具の使用, 免疫不全などである⁴⁾。卵管卵巣膿瘍の多くのケースは, A群 β -溶連

菌, クラミジアトラコマチスや淋菌などの微生物を除いて, 患者の膣や子宮頸部に存在する常在菌の一部により起こる⁵⁾。Landersらは, 付属器膿瘍から培養される微生物として, 大腸菌 (37%), バクテロイデスフラジリス (22%), いろいろなバクテロイデス属種 (26%), peptostreptococci (18%)とpeptococci (11%)であったと報告している⁶⁾。当科での症例でも, 細菌検査を行った3例中3例で大腸菌が検出されている。骨盤内膿瘍は, 憩室炎, 虫垂炎, 炎症性腸疾患, 婦人科または産科の手術など他の原因から生じることもあり得るため, 鑑別が重要である。

閉経後の女性の付属器膿瘍については, 悪性腫瘍と関連があり鑑別が重要となる。Protopapasらは, 17例の閉経後女性の膿瘍のうち, 8例 (47.1%)で子宮体癌, 子宮頸癌, 卵巣癌など悪性腫瘍であったと報告している⁶⁾。これに対して, 16例の閉経後女性の膿瘍のうち, 悪性腫瘍はわずか1例 (6.3%)であったとの報告もある⁷⁾が, いずれにしても付属器膿瘍と診断された場合, 常に悪性疾患を除外しておく必要がある。

付属器膿瘍の症状として, 発熱の有無にかかわらず, 通常下腹部痛を呈する。付属器膿瘍の症状として, 98%に下腹部痛, 50%に発熱と悪寒, 28%に帯下増量, 26%に嘔気, 21%に不正性器出血を認めたと報告されている⁸⁾。白血球数は正常範囲のこともあるが, CRPは通常中等度上昇する⁹⁾。臨床症状と検査所見は非特異的であるため, 超音波検査やCT/MRIなどが診断において重要である。治療はまず抗生剤が主体であるが, バクテロイデスフラジリス, peptostreptococci, 好気性グラム陰性菌, クラミジアトラコマチスや淋菌に感受性のある薬剤を選択することが重要である。クリンダマイシン, ゲンタマイシン, アンピシリンの併用にて87.5%の付属器膿瘍が治癒したと報告されている¹⁰⁾。成功率抗

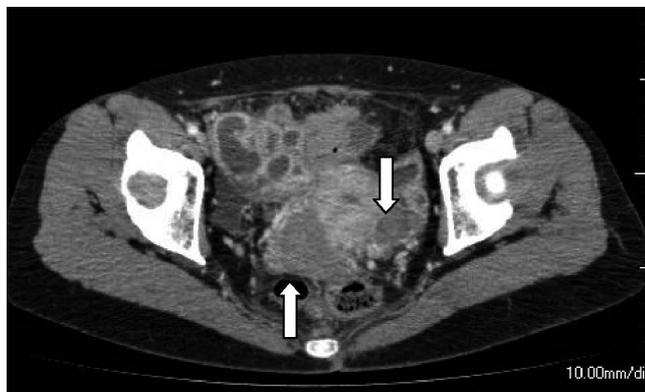


図5 造影CT: 両側付属器に嚢胞性腫瘤があり, 感染の原因であることが疑われた。



図6 右卵巣嚢腫と右卵管の腫大を認めた。

生剤治療が無効であれば、ドレナージや手術など外科的アプローチを選択する。複数の報告により、抗生剤投与に加えて経腔的ドレナージを行うことで、514例中472例(91.8%)で治癒している²⁾。膿瘍の診断が確実で、経腔的に穿刺可能であれば、ドレナージのみで対応可能であると思われる。

一方、膿瘍の破裂や腸穿孔が疑われるような緊急を要する場合や診断が不確実な場合、卵巣嚢腫などを合併している場合などは、手術を選択する必要がある。手術が必要な場合、可能な限り当院でも腹腔鏡手術を選択している。しかし付属器膿瘍の場合、炎症による癒着が強いことが多く、手術は比較的難易度が高い。Henryらは、50例の膿瘍に対して、抗生剤投与と腹腔鏡下癒着剥離とドレナージを試みたところ、45例(90%)で成功し、5例(10%)が更なる手術を必要としたと報告している¹¹⁾。癒着によりオリエンテーションがつかない症例では、円靭帯から卵管起始部を同定し、尿管の確認に続いて骨盤漏斗靭帯を同定することが癒着剥離の糸口となり、手術を完遂し得た。今回4例とも輸血を要するような出血はなく、また他臓器損傷もなかった。術後は、速やかに炎症所見が改善し特に問題なく経過した。

骨盤内膿瘍に対する腹腔鏡手術は、ドレナージによりすみやかな炎症軽減が可能であり、かつ低侵襲であることから有用性は高い。一方で、汎発性腹膜炎などで、腸管麻痺を伴う症例では、膨隆した腸管のために視野確保が不可能であり、腹腔鏡手術の適応は慎重であるべきであると考えられた。

文 献

- 1) Sweet RL, Gibbs RS: Infection Disease of the Female Genital Tract. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2002 : 197
- 2) Seth Granberg, Knut Gjelland, Consultant and Erling Ekerhovd: The management of pelvic abscess. Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2009, 23 : 667-678
- 3) P.E. Munday: Clinical aspects of pelvic inflammatory disease, Hum Reprod. 1997, 12 (11 Suppl) : 121-126.
- 4) A.E. Washington, S.O. Aral, P. Wolner-Hanssen, D.A. Grimes, K.K. Holmes: Assessing risk for pelvic inflammatory disease and its sequelae, JAMA 1991, 266 : 2581-2586.
- 5) R.L. Sweet, R.S. Gibbs: Mixed anaerobic-aerobic pelvic infection and pelvic abscess. Infections diseases of the female genital tract (4th ed.) , Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2002 : 176-206.
- 6) A.G. Protopapas, E.S. Diakomanolis, S.D. Milingos, A.J. Rodolakis, S.N. Markaki, G.D. Vlachos, D.E. Papadopoulos, S.P. Michalakis: Tubo-ovarian abscesses in postmenopausal women. gynecological malignancy until proven otherwise? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004, 114 : 203-209.
- 7) K. Gjelland, E. Ekerhovd and S. Granberg: Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases. Am J Obstet Gynecol 2005, 193 : 1323-1330.
- 8) D.V. Landers, R.L. Sweet: Tubo-ovarian abscess: contemporary approach to management. Rev Infect Dis 1983, 5 : 876-884.
- 9) H.C. Wiesenfeld, R.L. Sweet: Progress in the management of tuboovarian abscesses. Clin Obstet Gynecol 1993, 36 : 433-444.
- 10) S.G. McNeeley, S.L. Hendrix and M.M. Mazzoni, D.C. Kmak, S.B. Ranson: Medically sound, cost effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. Am J Obstet Gynecol 1998, 178 : 1272-1278.
- 11) J. Henry-Suchet, A. Soler, V. Loffredo: Laparoscopic treatment of tuboovarian abscesses. J Reprod Med 1984, 29 : 579-582.

【連絡先】

吉田 加奈子
 徳島大学医学部 産科婦人科
 〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15
 電話 : 088-633-7177 FAX : 088-631-2630
 E-mail : mima@clin.med.tokushima-u.ac.jp

最近経験した子宮内膜間質肉腫の1例

江川 美砂・川上 洋介・熊谷 正俊・佐村 修・竹原 和宏・水之江 知哉

独立行政法人国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 産婦人科

A case of uterine endometrial sarcoma

Misa Egawa・Yosuke Kawakami・Masatoshi Kumagai
Osamu Samura・Kazuhiro Takehara・Tomoya Mizunoe

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kure Medical Center / Chugoku Cancer Center

子宮内膜間質肉腫は子宮悪性腫瘍の0.2～5%を占めるとされ比較的稀な腫瘍である。今回われわれは子宮体部悪性腫瘍に対し手術を施行し、術後組織検査にて子宮内膜間質肉腫（高悪性度）と診断された症例を経験したので報告する。症例は65歳、3経妊2経産。腹満感と不正出血を主訴に近医産婦人科を受診し、子宮の腫大および内膜生検により子宮体部腫瘍の疑いで当院に紹介となった。腫瘍マーカーはCA125が97 IU/mlと軽度上昇を示しており、CTにおいても内腔の著明な拡大と、壁から突出する不均一な造影効果を伴う腫瘤を認め、子宮体部悪性腫瘍が疑われた。入院後、単純子宮全摘、両側付属器切除、骨盤リンパ節郭清、大網切除を施行した。摘出標本から子宮内膜間質肉腫（高悪性度、pT1bN0M0、臨床進行期分類Ib期）と診断された。術後doxorubicin単剤による化学療法を4サイクル施行後退院となった。術後1年10ヶ月経過した現在再発徴候なく経過良好である。

Endometrial stromal sarcoma (ESS) is a relatively rare tumor and it that accounts for 0.2--5% of the uterus malignant uterine tumors. We report a case of ESS arising from the corpus uteri, which was diagnosed as high-grade ESS by postoperative histopathology. A 65-year-old, (3 gravida, 2 multipara) womanen was transferred to our center for abdominal fullness and genital bleeding, with a suspecteding uterine tumor. As for theIn terms of tumor markers, CA125 were was slightly elevated (97 IU/ml), and the CT scan showed the a hypertrophic uterus, in which the uterine wall irregularly protrudesd inside with the enhancement, suggesting malignancy. She underwenttook total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic lymph node dissection, and omentectomy, after which she and was pathologically diagnosed as with ESS (high-grade), pT1bN0M0, FIGO stage Ib. Postoperative adjuvant chemotherapy with doxorubicin was subsequently performed in 4 four cycles. The patient is alivehas survived for one year and ten months after surgery and is free of local recurrences or metastasis.

キーワード：子宮内膜間質肉腫，細胞診，化学療法

Key words：endometrial stromal sarcoma, cytology, chemotherapy

緒 言

子宮内膜間質肉腫は比較的稀な腫瘍であり、現在明確な治療法が確立されておらず予後不良とされている。今回我々は手術療法および化学療法を行い、良好な経過をたどった症例を経験した。

症 例

症例：65歳，既婚
主訴：腹部膨満感，不正性器出血
月経歴：初経13歳，閉経55歳
妊娠分娩歴：3経妊2経産
生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし
既往歴：虫垂炎，尿道先天性狭窄，良性甲状腺腫瘍
現病歴：腹満感と不正性器出血を主訴に近医を受診し，

超音波検査にて子宮の腫大を認めた。骨盤MRI検査では子宮内腔を占拠するT2強調画像で不均一に高信号を呈す腫瘍像を認め、子宮筋層由来の腫瘍が疑われた。子宮内膜生検を施行したところ、子宮内膜間質肉腫の診断にて当院に紹介となった。

初診時所見：身長150cm，体重59kgで，BMIは26.2であった。内診上，子宮は手拳大に腫大し，子宮陰部から下鶏卵大の易出血性腫瘤の脱出を認めた。脱出腫瘍の擦過細胞診では核異型の強い紡錘形細胞の不規則な束状配列像を認める腫瘍細胞が多数出現し，非上皮性腫瘍が疑われたが（図1），組織診は壊死性変化のみで診断不能であった。

画像所見：経陰超音波では子宮は腫大し，まだら状に全体が高輝度を呈した。子宮内膜は不明瞭で，卵巣腫大はなく，腹水もみられなかった。腹部造影CTでは子宮は

腫大し、内腔の著明な拡大と壁から突出する不均一な造影効果を伴う腫瘍を認め、子宮体部の悪性腫瘍が疑われた。腫瘍の筋層を超える進展はみられず、胸部や上腹部諸臓器への転移や明らかなリンパ節腫大はみられなかった。

前医で撮影されたMRIでは子宮腔内を占拠するT2強調画像において不均一に高信号を呈する腫瘍像を認めた。Junctional zoneは腫瘍で伸展されて描出されず、筋層浸潤は明らかでなかった(図2)。また腫瘍は腔内まで連続して認められたが頸部浸潤の有無も不明瞭であった。骨シンチグラフィでは明らかな転移を示唆する異常集積を認めなかった。腫瘍マーカーはCA125値が97IU/mlと軽度上昇を認めたが、CEA, CA19-9値は正常範囲内であった。末梢血血液像、生化学検査では異常は認められなかった。

入院後経過：子宮体部悪性腫瘍の術前診断で手術を施行した。開腹すると子宮は新生児頭大で、後壁筋層内に超鳩卵大の筋腫核を認めた。摘出子宮の内腔には右壁より壊死性変化を伴う手拳大の有茎性腫瘍を認め、一部が腔内に脱出していた。両側卵巣、卵管、肝、脾、横隔膜に異常所見はなく、傍大動脈リンパ節も触診上有意な腫大は認めなかった。腹水貯留はみられず、腹腔洗浄細胞診は陰性であった。単純子宮全摘、両側付属器切除、骨盤リンパ節郭清、大網切除を施行した。

摘出物組織検査：摘出した子宮には底部筋層表層から内腔に突出する13×10cm大の柔らかい灰黄色調腫瘍が認められ、子宮筋腫との混在がみられた(図3)。組

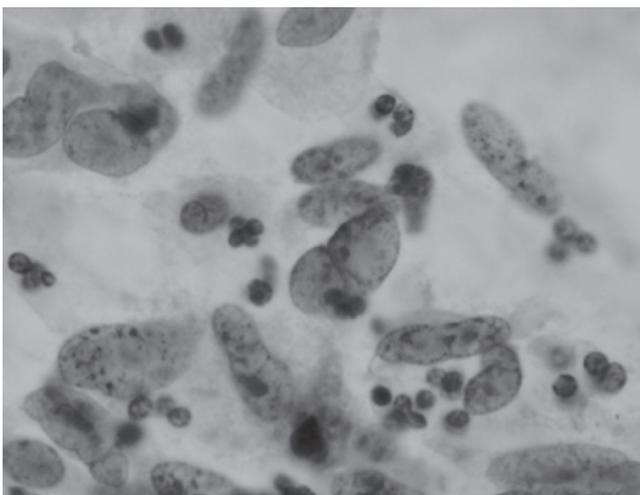


図1 初診時の腔内脱出腫瘍細胞像

織学的には短紡錘形細胞を主体とする肉腫の像で、間質には小血管が散在し、一部では腫瘍細胞が同心円状に配列していた。広範な出血壊死とともに、脈管侵襲像が見られた。腫瘍細胞の核は大型で異型性に富んで巨核も散見され、核分裂像は高倍率5視野中に19個認められた(図4)。免疫組織化学染色では腫瘍細胞はVimentin, CD10, Desmin, α 平滑筋actin陽性、一部はmyoglobin陽性であり、EMA(上皮膜抗原)、keratinは陰性であった。これらの所見より子宮内膜間質肉腫(高悪性度, pT1bN0M0, 臨床進行期分類Ib期)と診断された。術後はdoxorubicin(50mg/m²)単剤による化学療法を4サイクル施行後退院し、初回治療後7ヶ月経過した現在、画像上の再発傾向なく経過良好である。

考 案

子宮内膜間質肉腫は子宮体部非上皮性腫瘍の10~11.5%¹⁻³⁾、子宮悪性腫瘍の0.2~5%³⁻⁶⁾を占めるとされており、比較的稀な腫瘍といえる。閉経後に発症することが多く、好発年齢は51歳から64歳と文献によりばらつきがある^{7, 8)}。

子宮内膜間質肉腫は病理形態的には子宮内膜間質細胞に類似した紡錘形の均一な細胞からなり、腫瘍周辺部が浸潤性である。肉眼的にも壊死所見を伴い、ときにヒアリン化、リンパ管や静脈への浸潤を認める。組織学的異型度により①子宮内膜間質結節、②低悪性度子宮内膜間質肉腫、③高悪性度子宮内膜間質肉腫の3つに分類され、これらの悪性度は、核分裂像や細胞異型度、壊死の有無や程度により判断される。2003年のWHO分類では子宮内膜間質の分化傾向を重視し、子宮内膜間質の類似性を欠くことを理由に高悪性度子宮内膜間質肉腫の項目に代わってundifferentiated endometrial sarcomaが加えられたことから⁹⁾、今後は本邦においてもこれに準ずる分類となる可能性も考えられる。

本疾患の画像診断ではMRIやCTで内腔へ突出するポリープ状の腫瘍を認め、筋層浸潤やT2強調画像で中程度から高程度の高信号を示す不均一像を見ることを特徴とする¹⁰⁾。特異的な所見としては、低悪性度症例においては軽い内膜肥厚に連続したびまん性あるいは比較的辺縁明瞭な腫瘍が筋層内に存在するとの報告がみられる。この腫瘍はT2強調画像では均一に高信号を示し、内部に低信号の索状構造を有するが、ときに続発性変化をきたした筋腫と肉腫の鑑別が困難な場合もある²⁻¹¹⁾。本症例における術前MRI検査では子宮腔内を占拠する不均一な腫瘍はT2強調画像において不均一な信号を呈し、浸潤性発育を示した点から子宮由来の間葉系腫瘍は推定可能であったが、検査時の腫瘍径がすでに

大きく、内膜構造やjunctional zoneは過度に伸展されて詳細構造が明らかでなく、内膜間質肉腫の診断は不可能であった。

本疾患の術前病理学的診断に関しては、腫瘍がポリープ状に外向性発育を示して子宮内腔を占拠し、術前に組織生検を施行しえた場合であっても、正常内膜組織が腫瘍表面を被覆することも多いため困難な場合が多く¹²⁾、摘出子宮の病理組織診により確定診断されることがほとんどとされている。本症例でもCTで子宮内腔の著明な拡大と壁から突出する不均一な造影構造を伴う

腫瘍を認め子宮体部悪性腫瘍を疑い、MRIにおいては子宮内腔を占拠する不均一な腫瘍を認めることより本疾患が疑われたが、組織生検では全体が壊死組織で粘液腫状間質を認めるのみで、詳細な検討は困難であった。

本疾患の手術療法に関しては単純子宮全摘術（あるいは、準広汎子宮全摘術）、両側付属器摘出術、大網切除、骨盤リンパ節ならびに傍大動脈リンパ節郭清が標準術式とされており、とくにリンパ行性転移を主体とするためリンパ節郭清は必須であり、子宮内膜癌に準じてリンパ節郭清を行う方がよいとの報告もある^{9-11, 13)}。

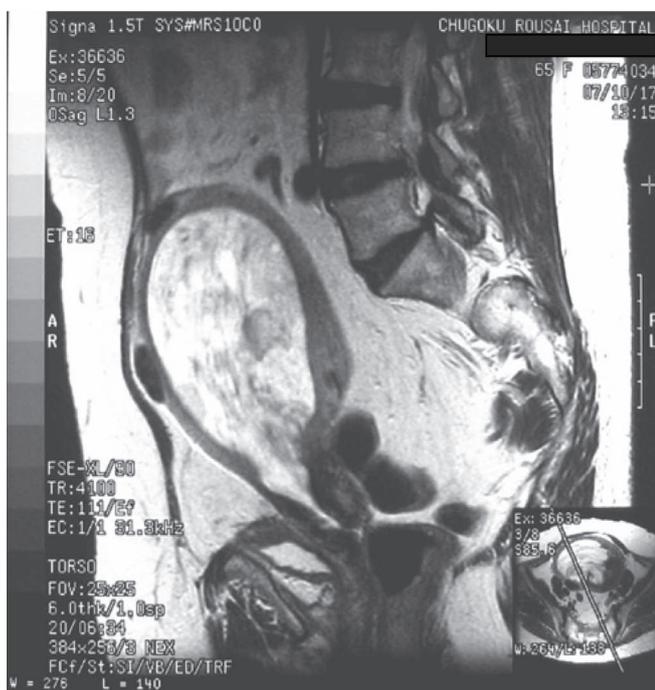
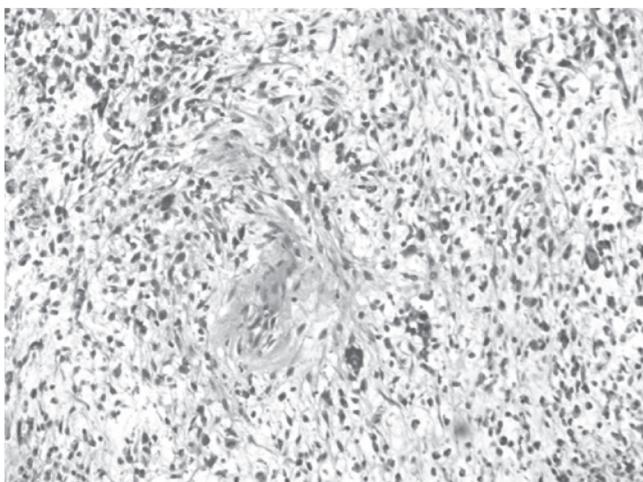


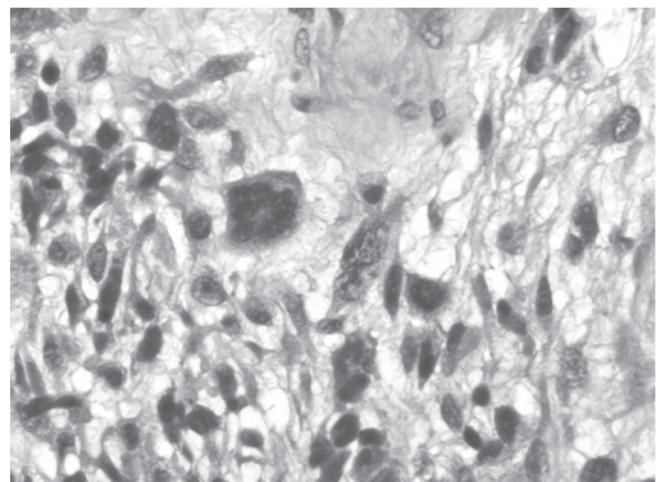
図2 骨盤部MRI像



図3 摘出腫瘍肉眼像



H.E染色 ×10



H.E染色 ×40

図4 摘出腫瘍組織像

放射線療法の有効性はいまだ不明でありエビデンスは確立されていないが、術後の追加療法として生存率や骨盤内局所再発の制御に有効であるとされるWeitmannらの報告もある^{9, 11, 13)}。

化学療法についても、本疾患のみを対象とした比較試験はなく、標準的なレジメンは確立されていない。子宮肉腫Ⅰ，Ⅱ期の完全切除例に対してdoxorubicin (ADM)を投与した群は、投与しなかった群に対して、有意差はないものの再発率が低かったとしている報告がある¹³⁾。多剤併用療法としてはADM単剤群とADM+cyclophosphamide群、ADM群とADM+dacarbazine群の比較がなされたが、奏効率においていずれもADM単剤群に対して有意差を認めなかったという報告もある^{13, 15)}。本症例の術後補助化学療法は以上の報告からADM単剤による化学療法を合計4サイクル施行した。腫瘍マーカーは手術直後より正常化し、初回治療後7ヶ月経過した現在、再発傾向や腫瘍マーカーの増悪なく無病生存中である。

今回我々の経験した症例は組織学的に多数の核分裂像を認め、筋層浸潤も有する進行腫瘍であることから、予後はきわめて不良と考えられるが、手術療法および術後補助化学療法を施行し、現在のところ再発徴候を認めていない。これには標準術式施行により病巣が完全摘出されたこと、あるいは些少な残存病変に対して術後補助化学療法が奏功した可能性などが原因として推察されるが、引き続き厳重な経過観察が必要である。本疾患は比較的稀な腫瘍であり、診断基準や治療法がいまだ確立されたとはいえず、不良予後の改善のため、これらの点の更なる検討が必要であると考えられる。

最後にご校閲いただきました独立行政法人国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター臨床研究部長、谷山清己先生に深謝致します。

文 献

- 1) Gregory S, John A, Robert P, Philip J, Neil R.: Ifoshamide Treatment of Recurrent or Metastatic Endometrial Stromal Sarcoma Previously Unexposed to Chemotherapy. *Obstetrics & Gynecology*, 1996, 87 : 747-749.
- 2) 角玄一郎, 中元剛, 中元章恵, 安田勝彦, 堀越順彦, 神崎秀陽: 高悪性度子宮内膜間質肉腫の1症例, 産婦の進歩, 2007, 59, 3 : 231-236.
- 3) 黒木博子, 安永耕介, 松浦祐介, 田中真由美, 川越俊典, 土岐尚之, 柏村正道: 子宮内膜間質肉腫5症例の臨床病理学的検討, 日本産婦人科腫瘍学会雑誌, 2004, 22, 3 : 277-282.
- 4) 多賀茂樹, 徳毛敬三: 子宮, 卵巣外より発生したと思われるendometrial stromal sarcomaの1症例, 日

本婦人科腫瘍学会雑誌, 2005, 23, 2 : 146-150.

- 5) 小林佑介, 倉橋崇, 池澤奈々, 服部純尚, 田中京子: 低悪性度子宮内膜間質肉腫 (Endometrial Stromal Sarcoma) の2症例, 日本産婦人科学会埼玉地方部会雑誌, 2007, 37 : 58-63.
- 6) 杉山紀子, 濱田佳伸, 堀中奈奈, 安藤昌守, 友部勝美, 矢追正幸, 堀中俊孝, 榎本英夫, 林雅敏, 大蔵健義: 筋腫分婉様に発育していた高悪性度子宮間質肉腫の1症例, 日本産婦人科学会埼玉地方部会雑誌, 2005, 35 : 86-89.
- 7) 井上理恵, 泉美貴, 永井毅, 中村浩, 井坂恵一, 向井清: Endocervical stromal sarcomaの1症例, 診断病理, 2006, 23 : 140-143.
- 8) Sandrea E, Miz Z, Timothy C, Claudia R.: Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999, *Gynecologic Oncology*, 2004 : 204-208.
- 9) 片瀨秀隆: 婦人科難治性癌の治療戦略 2) 子宮肉腫: 日産婦誌, 2006, 58, 9 : 253-259.
- 10) 井上正樹: 症例から学ぶ婦人科腫瘍学入門 16. 子宮体部間葉性腫瘍, 産婦人科治療, 2004, 88, 5 : 1160-1171.
- 11) 鈴木彩子: Obstetrical and Gynecological Practice 30. 子宮肉腫 (平滑筋種・内膜間質肉腫), 産婦人科の実際, 2007, 56 : 1748-1751.
- 12) 田中躍, 杉浦賢, 武内務, 黒瀬圭介, 佐治晴也, 加藤久盛, 中山裕樹: 子宮内膜間質肉腫の5例-その術前細胞診断は可能か-, 日本臨床細胞学会雑誌, 2003, 42 : 137-142.
- 13) 竹内聡: 婦人科 (腫瘍) 5. 子宮肉腫, 産科と婦人科, 72 : 267-271.

【連絡先】

川上 洋介
国立病院機構 呉病院センター・中国がんセンター 産婦人科
〒737-0023 広島県呉市青山町 3-1
電話 : 0823-22-3111 FAX : 0823-21-0478
E-mail : egawam@kure-nh.go.jp

出生前診断し得た胎児肺分画症の一例

尾藤 安奈¹⁾・松原 裕子¹⁾・片山 富博¹⁾・藤岡 徹¹⁾・松原 圭一¹⁾・伊藤 昌春¹⁾・米本 寿志²⁾

1) 愛媛大学大学院生殖病態外科学

2) 米本マタニティークリニック

Prenatal diagnosis of bronchopulmonary sequestration

Anna Bito¹⁾・Yuko Matsubara¹⁾・Tomihiko Katayama¹⁾・Toru Fujioka¹⁾
Keiichi Matsubara¹⁾・Masaharu Ito¹⁾・Hisashi Yonemoto²⁾

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

2) Yonemoto maternity clinic

肺分画症 (Bronchopulmonary sequestration: 以下BPS) とは、肺組織において通常の機能を有さない嚢胞性腫瘍を形成するまれな先天性疾患である。本疾患は出生前診断が可能であり、超音波断層法によって充実性で高輝度エコーを呈する腫瘍として認められる。腫瘍へ向かう体循環からの血流をカラードップラーで描出することにより診断が確定される。

今回我々は、妊娠20週に胎児肺分画症と診断し得た1例を経験したので報告する。

症例は24歳、1回経妊1回経産。近医にて妊婦健診をうけていたが、妊娠20週5日、超音波断層法にて胎児胸部嚢胞性疾患を疑われ、当科を紹介受診した。超音波断層法による精査で大動脈から直接分岐した腫瘍への栄養血管を確認し、胎児肺分画症と診断した。妊娠経過は順調で、妊娠40週3日、3512gの女児を正常経産分娩した。児は、造影CTにて肺分画症と確定診断され、生後10ヶ月に手術を施行し、その後の経過は良好である。

出生前診断の進歩により妊娠早期に胎児異常が診断される機会が増加している。妊娠・分娩管理を行う上で、正確な出生前診断および予後判定が必要である。BPSを早期に診断することによって、BPSの進行・胎児水腫の発生・胸水貯留・縦隔の偏位などに注意しながら、新生児科と連携した厳重な妊娠分娩管理を行うことが可能であった。

Bronchopulmonary sequestration (BPS) is a rare congenital malformation of the lower respiratory tract. BPS is a microscopic cystic mass of non-functioning pulmonary tissue that lacks obvious communication with the tracheobronchial tree. This report describes the case of a fetus presenting with an intrathoracic mass at 20 weeks of gestation that was diagnosed as BPS. A 24-year-old woman (gravida 1 para 1) was referred to us at 20 weeks of gestation for a detailed ultrasonographic examination of a fetal intrathoracic mass. We identified the systemic blood supply to the intrathoracic mass by color Doppler ultrasound and diagnosed her with BPS. Her pregnancy course was uneventful. Spontaneous labor occurred at 40 + 3 weeks of gestation, and a female infant was born without any complications (birth weight, 3514 g; umbilical arterial blood pH, 7.346). Computed tomography confirmed the diagnosis of BPS. The mass was electively resected 10 months after birth. Thus, accurate prenatal diagnosis is important and allows for sufficient time to counsel parents.

キーワード：胸部嚢胞性疾患，出生前診断，肺分画症

Key words：Bronchopulmonary sequestration, Prenatal diagnosis, Ultrasound

緒言

肺分画症 (Bronchopulmonary sequestration: 以下BPS) とは、機能を有さない異常な肺組織による嚢胞性腫瘍であり、気管・気管支との明らかな交通を欠き、ほとんどの場合、体循環から血液を供給されている¹⁾。新生児期に症状を発症することは稀で、胸部X線で偶然発見されるか肺嚢胞の反復する感染によって小児期に見つかることが多い^{2), 3)}。本疾患は出生前診断が可能であり、超音波断層法により充実性で高輝度エコーを呈する腫瘍として認められ、腫瘍へ向かう体循環からの血流を

カラードップラー法で描出することにより診断が確定される³⁾。今回我々は妊娠20週にBPSと診断した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：24歳

妊娠歴：1回経妊1回経産。

既往歴および家族歴：特記事項なし。

現病歴：自然妊娠成立後、近医にて妊婦健診を受けていた。妊娠20週5日、超音波断層法にて胎児の左胸部に嚢胞性腫瘍を指摘され、精査目的に当科紹介受診となった。

初診時、超音波断層法によって胎児の左胸部に存在する高輝度エコーを呈する腫瘍（図1）によって心臓は右方に偏位していた。さらに、カラードップラー法によって大動脈から直接分岐した胸部腫瘍への血流を確認することができたため（図2）、胎児肺分画症と診断した。他に明らかな合併奇形は認められなかった。本人及び家族に病態を説明したところ、妊娠継続を希望した。

妊娠経過中、腫瘍の大きさは直径約30mm程度で著変なく、胎児発育は良好で、胸水・胎児水腫も認めなかった。妊娠40週3日、新生児科医師立ち会いのもと3512gの女児をApgar score 8/8、臍帯動脈血pH7.35で経陰的に娩出した。児は出生後NICU管理となり、造影CTによって胸部腫瘍へ大動脈の分枝が流入しており、胸

部腫瘍から奇静脈への還流が認められたことから肺分画症と確定診断された（図3）。児には一過性の呼吸障害を認めたものの速やかに軽快し、生後10ヶ月に左肺下葉切除術を施行した後、経過良好である。

考 察

超音波断層装置の画像解像力の向上により妊娠早期から胎児の異常が発見されるようになってきた。胎児胸部の高輝度・腫瘍性の病変は比較的稀であり、予後の良い例が多いため、妊娠早期の発見および鑑別診断が必ずしも望まれるわけではない。しかし、胸腔内にspace occupied lesionがあるため肺が圧迫されその成熟が妨げられるとその圧迫の程度と期間によっては正常な肺の発達・発育ができず、肺低形成をもたらすこ



図1 超音波断層法 胸部横断面：左側に高輝度エコーを呈する腫瘍を認め、心臓は右側に偏位している。



図2 超音波断層法 胸部縦断面：カラードップラー法にて大動脈から胸部腫瘍へ血流を認める（矢印）。

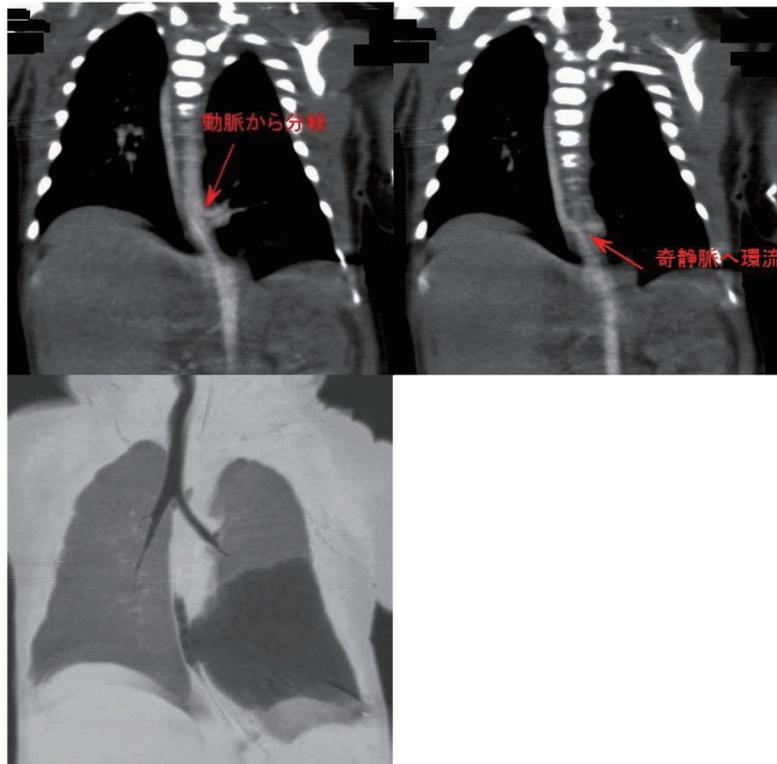


図3 新生児CT画像 左上：下行大動脈から腫瘍への血管の分枝を認める 右上：腫瘍から奇静脈への還流を認める 左下：左胸部における嚢胞性腫瘍

とがある。肺低形成は、出生10,000に対して11～14程度の頻度ではあるが、周産期死亡率は70%にも及ぶ。さらに、新生児死亡の15～20%が肺低形成に起因するとされているため、BPSにおいても肺低形成の存在は児の予後にとって致命的である^{4), 5)}。

BPSは過剰な肺芽が正常肺芽の尾側に発生し、食道の発育とともに尾側に移動することによって形成されると考えられている¹⁾。超音波断層法では胸部における充実性の高輝度エコー像として認められ、腫瘍に向かう体循環からの血流をカラードップラー法によって確認できれば診断は可能であるが、出生前診断の正診率は29～66%程度である^{6), 7)}。先天性横隔膜ヘルニア・嚢胞性腺腫様奇形（以下、CCAM）・縦隔奇形腫などの鑑別が必要とされ、予後が悪いとされているⅢ型CCAMとの鑑別は困難であるが重要である。

BPSは肺葉外型と肺葉内型の2つに分類される²⁾。肺葉外型は腫瘍が正常肺と胸膜を異にする壁側胸膜によって包まれており、60%に合併奇形が認められる。一方、肺葉内型では腫瘍が正常肺と同じ臓側胸膜によって包まれており、奇形が合併する確率は10%程度に過ぎない。

子宮内胎児死亡、新生児死亡となった少数例を除くとBPSにおける生命予後も肺の機能的予後もおおむね良好であるが、BPSの予後を決定する因子として肺低形成や胎児水腫が重要である。奇形を合併しないBPSが妊娠経過とともに増悪しない場合、満期での娩出が可能である。しかし、胎児水腫を伴う場合は致死性であることが多く、妊娠30週未満であれば胸腔-羊水腔シャントなどの胎児治療を、妊娠30週以降であれば早期娩出を考慮する²⁾がその予後は悪い^{6), 8)}。最近、胎児期の腫瘍の栄養血管PI (Pulsatility Index) 値の変化が腫瘍体積の変化と反比例し、胎児水腫発症の予測や重症度評価に有用であるという報告がある⁹⁾。

新生児期には、無症候性であっても感染・出血・悪性化などの可能性があるため、呼吸循環動態が安定していれば、児の成長を待ち1歳頃までに外科的切除を考慮すべきとされる。また、近年では臍帯動脈から行う栄養血管の塞栓術が有効であったとの報告もある^{7), 10)}。

本症例では、妊娠20週にBPSを診断し、本人と家族に病態および予後を説明した結果、妊娠継続を希望した。妊娠経過中、腫瘍の増大や胎児水腫を認めることなく満期での分娩に至り、出生直後より新生児科による管理がなされた結果、新生児の経過は良好であった。

結 語

今回、妊娠20週に肺分画症を診断することができた。早期に診断することによって、BPSの進行・胎児水腫の発生・胸水貯留・縦隔の偏位などに注意しながら、新生児科と連携した厳重な妊娠分娩管理を行うことが可能と

なる。

参考文献

- 1) Carter R.: Pulmonary sequestration. *Ann Thor Surg* 1959, 7: 68-88.
- 2) Collin PP, Desjardins JG, Khan AH.: Pulmonary sequestration. *J Pediatr Surg* 1987, 22: 750-753.
- 3) Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone F. Bronchopulmonary Sequestration. In: *Fetology: Diagnosis and Management of the fetal patient*. 2nd rev. Columbus: The McGraw-Hill Companies, 2000, 281-288.
- 4) Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D.: Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162: 46-52.
- 5) Lauria MR, Gonik B, Romero R.: Pulmonary hypoplasia; pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol* 1995, 86: 466-475.
- 6) Dolkart LA, Reimers FT, Helmuth WV, Porte MA, Eisinger G.: Antenatal diagnosis of pulmonary sequestration: a review. *Obstet Gynecol Surg* 1992, 47: 515-520.
- 7) Lee BS, Kim JT, Kim EA, Kim KS, Pi SY, Sung KB, Yoon CH, Goo HW. : Neonatal pulmonary sequestration: clinical experience with transumbilical arterial embolization. *Pediatr Pulmonol* 2008, 43: 404-413.
- 8) Adzick NS.: Management of fetal lung lesions. *Clin Perinatol* 2009, 36: 363-376.
- 9) 北園 雅, 上塘正人, 切原奈美, 三原慶子, 前田隆嗣, 野口啓幸, 茨 聡, 波多江正紀自然退縮を認めた肺分画症の一例. *日本周産期・新生児学会雑誌*, 2009, 45: 458
- 10) Chien KJ, Huang TC, Lin CC, Lee CL, Hsieh KS, Weng KP.: Early and late outcomes of coil embolization of pulmonary sequestration in children. *Circ J* 2009, 73: 938-942.

【連絡先】

尾藤 安奈
愛媛大学大学院医学系研究科 生殖病態外科学
〒791-0295 愛媛県東温市志津川
電話：089-960-5379 FAX：089-960-5381
E-mail：anna@m.ehime-u.ac.jp

術前に診断可能であった癒着胎盤の1例

小島 洋二郎・衛藤 英理子・小國 信嗣・林 裕治・江尻 孝平

岡山赤十字病院

A case of placenta accreta diagnosed before the operation

Youjirou Ojima, Eriko Eto, Nobutugu Oguni, Yuji Hayasi, Kohei Ejiri

Okayama Red Cross Hospital

近年帝王切開による出産の比率が増加している事は周知の事実である。これに伴い次回妊娠時の前置胎盤の頻度が増加し、診断・治療に苦慮する前置癒着胎盤に遭遇する機会が珍しく無くなってきた。

今回我々は術前に前置癒着胎盤を強く疑い、可能な限り準備を行った症例を経験した。具体的には児娩出後の大量出血および子宮全摘出術も考慮して他科と連携し、術前に自己血貯留を行い更に輸血を十分に準備し、尿管ステント挿入や両側総腸骨動脈バルーンカテーテル留置を施行した。ところが入念な準備の上で帝王切開とそれに続く後壁からの逆行性子宮摘出を施行したにもかかわらず、左側総腸骨動脈バルーンカテーテルが破損し、術中に強出血を起こし術後にも尿管腔瘻を発症した。今回の症例で経験した問題点とその改善点として、まず児娩出後子宮筋が下方に強固に収縮し胎盤が術操作の障害になる事は子宮底部横切開の検討が挙げられる。また総腸骨動脈のバルーン破損による不十分な止血効果には最適な塞栓部位・カテーテルの材質・遮断時間の考慮が必要である。短時間に大量出血している緊迫した状況下で迅速かつ的確な操作が求められることには準備を整え、様々な工夫をして対応するべきと考えた。

Currently, the rate of Cesarean sections at childbirth continues to grow steadily. Therefore, it is not rare to diagnose and treat placenta accreta, which is very troublesome. We report a case of placenta accreta diagnosed on the basis of ultrasonic and magnetic resonance imaging findings. We conducted the operation only after all other possible means of treatment were ruled out. Auto serum for transfusion, a urethral catheter, and a common iliac artery balloon catheter were prepared. During the operation, accreta was diagnosed, and a Cesarean hysterectomy was performed. However, the left side common iliac artery balloon catheter was ruptured. Massive bleeding occurred, and blood loss exceeded 5000 ml. Even worse, the patient suffered from a postoperative ureterovaginal fistula.

This case suggested that a transverse fundus uteri incision might be a great approach to prevent placental interference in the operation. And to think which is best choice in artery occupation that how long, what part and what kind of material is very important. The only various ideas and preparations may oppose a crisis phase.

キーワード：癒着胎盤, 両側総腸骨動脈バルーンカテーテル, 帝王切開後の子宮摘出, 逆行性子宮摘出, 尿管腔瘻

Key words: Placenta accrete, Cesarean hysterectomy, Common iliac artery balloon catheter

緒 言

癒着胎盤の発生頻度は年々増加しており、この50年で頻度は10倍になり、およそ2500分娩に1例と報告され¹⁾、日々の臨床の場で遭遇する可能性が高くなってきた。

その対応は慎重に行わないと大量出血をきたし母体生命まで脅かす危険があり、術前にさまざまな準備が必要となる。今回術前に癒着胎盤を強く疑い、入念な準備を整えて手術を行ったにもかかわらず、術中・術後の合併症をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

症例：35歳 2経妊1経産

既往歴・家族歴：特記事項なし

妊娠歴：28歳時に前置胎盤のため妊娠37週で男児を帝王切開分娩した。

現病歴：自然にて妊娠成立し初期より近医で妊婦検診を受けていた。排卵妊娠31週、前医より低置胎盤の診断にて紹介となる。初診時胎児発育は正常範囲内であったが、胎盤は内子宮口から子宮前壁中央部までを覆い、カラードプラーで胎盤と子宮筋層の間に豊富な血流を認め癒着胎盤を疑った。

入院後経過：

妊娠35週のMRIでは子宮前壁下部の筋層は薄く、著明に非薄化していた。膀胱と胎盤の境界面には多数のFlow voidあり境界面はやや不整でPlacenta accretaの可能性が考えられた。

今回の症例で認めた癒着胎盤で特徴的とされる超音波検査所見²⁾を列挙する。

- ①Clear zoneの欠如 (図2 a)
- ②Sponge like echo (図2 b)
- ③Placenta lacunae (図2 c)
- ④辺縁静脈洞の怒張 (図2 d)

本症例はこれら全ての所見を認め、術前より強く癒着胎盤を疑われた。

そこで術中の様々なトラブルに備えるため入念な準備を行った。まず本人・家族には繰り返し癒着胎盤手術の危険性を説明し、必要ならば子宮摘出することも伝えた。そして400ml自己血を貯血。貧血の改善が思わしく

なく、2回目以降は断念した。術前には大量輸血に備えMAP10単位FFP10単位を準備した。手術前日泌尿器科にて尿管ステント留置。当日放射線科にて左右総腸骨動脈にバルーンカテ留置。癒着胎盤では骨盤腔内は側副血行路が発達し、内腸骨動脈の閉鎖のみでは出血のコントロールは不十分なこともあり、外腸骨動脈からの支配領域である頸管部位の出血までは防ぐことができないとの報告から今回総腸骨にバルーンを留置した。単径部から同側の総腸骨動脈に留置するとバルーンが血流により外腸骨動脈に迷入する危険があるので位置がずれないように対側に左右交差させた。また当院では初症例であることから、塞栓時間は30分までとし以降は仮に止血できなくても一度バルーンを開放することを術前に麻酔科と打ち合わせた。

妊娠37週1日全麻下に手術開始、超音波検査で胎盤の位置を確認し、それを避けるように子宮体部上方を横切開し骨盤位の胎児を頭位で娩出。2676gの男児でAs 8/9であった。分娩直後より児の自発呼吸認め、待機

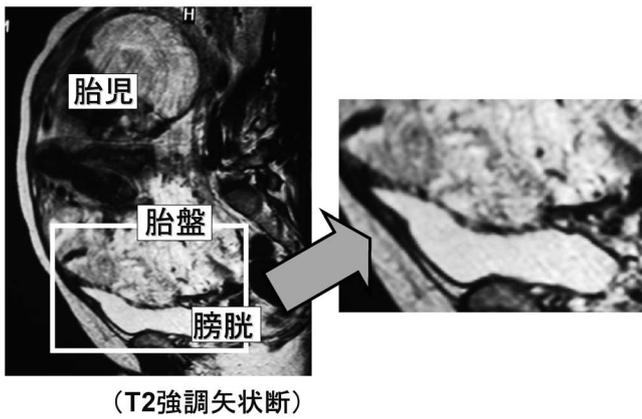


図1

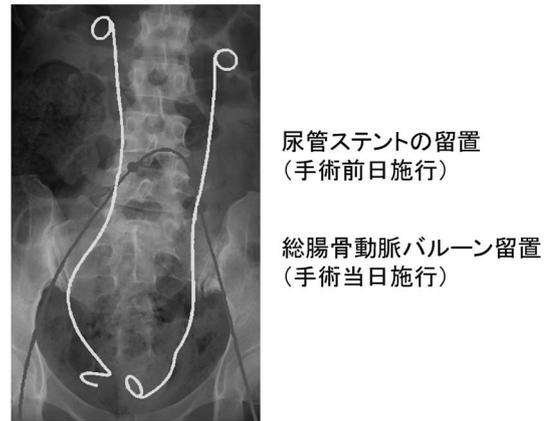


図3

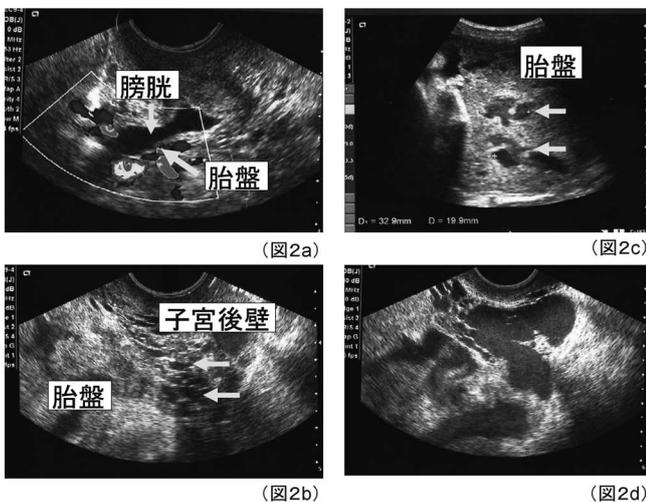


図2

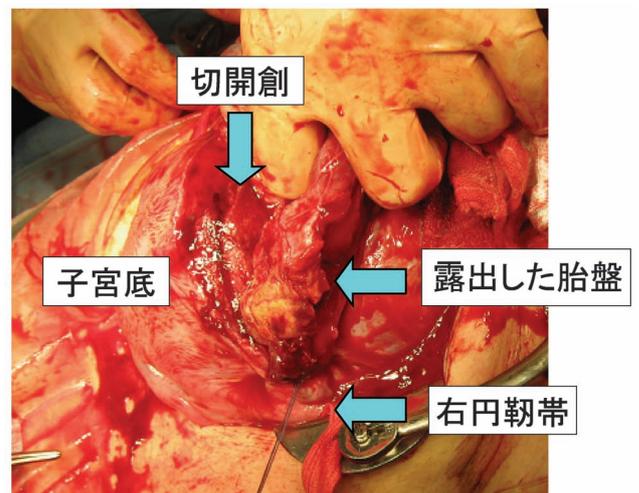


図4

していた小児科医の管理となった。児娩出後子宮筋の下方への強固な収縮を認め、胎盤の一部が切開創より露出した(図4)。胎盤はそれ以上剥離せず、出血も認めなかったため結紮した臍帯を子宮内に押し込み筋層を一層縫合した。術野確認すると子宮頸部は腫大しダルマ型となり、子宮壁越しに暗赤色の胎盤が透視でき、挙上した膀胱表面に怒張した多数の血管を認めた(図5)。癒着胎盤と診断し胎盤剥離を行わず逆行性子宮全摘出に移行した。

子宮摘出の操作途中、右下側の子宮壁が裂け、胎盤圧出され著明に出血増加。両側総腸骨バルーンカテーテルを膨らせ、子宮頸部後壁を縦切開し子宮腔部確認し逆行性に子宮を摘出した。その後止血操作繰り返し膀胱損傷を修復した。創部に止血剤を置き閉腹。栄養血管が豊富で怒張し、妊娠の影響で組織そのものが浮腫状で脆弱であることから非常に易出血性であり、かなり止血に苦慮した。手術時間は3時間41分、出血量は5830ml。輸血は自己血400mlとMAP12単位、FFP6単位を行った。

術後左側バルーンカテーテルが破損していたのが判明し、十分な止血効果が得られなかったと考えられた。術後ICU管理され、2日目一般病棟へ移る。術後7日目尿管ステント抜去した所多量の水様帯下が出現した。内診すると陰断端左側から尿の流出を疑う所見があり、造影CTにて左尿管が膀胱から3cmの距離で狭窄していることが判明した。再度ステント留置すると症状は消失した。全身状態安定し術後27日目退院となる。手術から6ヵ月後尿管ステント抜去され、その後著変を変認めていない。

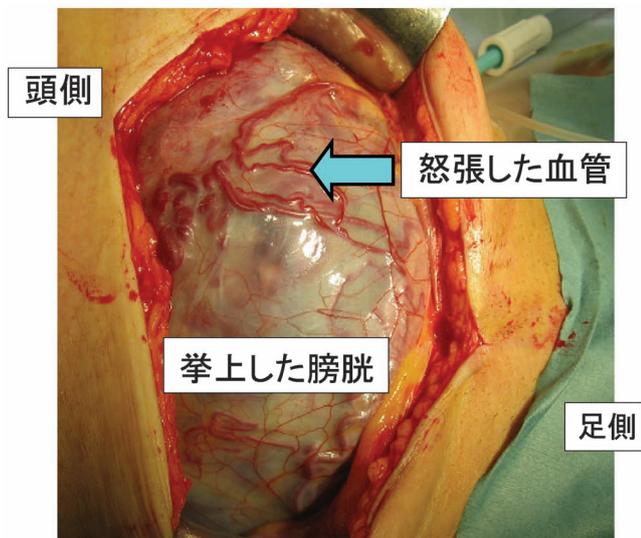


図5

病理所見：病理組織はPlacenta previa and placenta accretaであり、子宮壁は非常に菲薄化した部が見られ、その部位では平滑筋もわずかで薄く、脱落膜構造は示してなかった。

考 察

術前に癒着胎盤を強く疑ったのは経腹・経膈超音波検査で異常所見が多数見られたからであり、それにより準備を整えることが可能であった。診断の助けになった所見としては

- ①Clear zoneの欠如(胎盤と子宮筋層の間の脱落膜領域に相当する線状エコーが消失しているもの、癒着胎盤を直接的に示す所見であり特に重要と考えられるが単独の所見では正診率は低いとされる。)
- ②Sponge like echo(子宮頸管筋層内に認める楕円形エコー 5mm以上のものが5個以上存在するもので、胎盤が頸部近くに形成され血流が豊富になった状態を反映している。)
- ③Placenta lacunae(胎盤に認める1cm以上の虫食い像のような液体貯留像。Lacunaが多いほど癒着胎盤の可能性は高いとされる。)
- ④辺縁静脈洞の怒張(胎盤辺縁に緩やかな血流を伴う血管拡大像があるもので、胎盤側の血液が滞りやすい状態を反映している。)

を認めた。無論所見が重複すれば癒着胎盤の可能性は増加することが知られており、今回の症例では特徴的な所見が多数見られた。また超音波検査とMRI検査の有用性の比較では、呼吸等の影響で細かい構造を判断するのが困難なMRI検査とreal timeに拡大しつつ繰り返し低侵襲で観察できる超音波検査とでは、明らかに超音波検査が優れていた。

今回の症例から得た反省点・改善点を述べると、①子宮底部近くで切開したが予想以上に子宮筋の下方へ

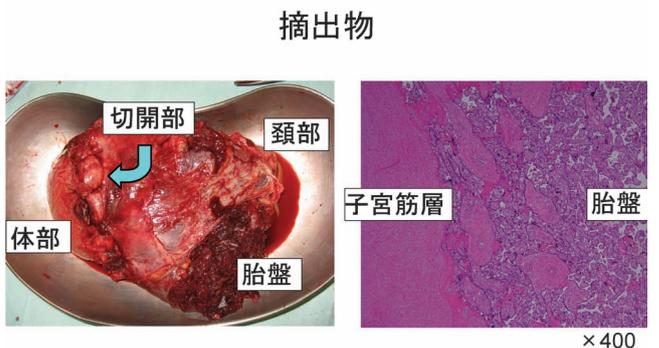


図6

の退縮が強く、切開層から胎盤が一部はみ出した。切開部位として報告されている子宮底部横切開³⁾も検討すべきと思われた。②総腸骨動脈バルーンカテーテル使用しても片側破損し十分な効果が得られなかった。総腸骨を塞栓しても実際には完全な血流遮断には至らない為、約1時間程度の塞栓は安全ではないかとする報告⁴⁾も有るが、今後挿入部位や塞栓時間の検討が必要と考えられた。バルーンの材質を通常の止血目的のものより強固にすることは可能だが、それにより血管損傷が起きた場合に内腸骨動脈では最終的に塞栓もできるが、総腸骨動脈では血管外科による修復が必要になる可能性があり、その適応は慎重に考慮すべきと思われた。③通常の様子に子宮動脈を集束結紮した所菲薄化した右側筋層から胎盤実質に容易に鉗子がかかり筋層が裂け、強出血した。これに対しては子宮動脈のみの分離・結紮が重要と思われた。④逆行性子宮全摘を進め鈍的に膀胱を剥離し、子宮陰部に沿うように陰管を切除するも術後尿管腔瘻を発症した。対策としては色素入り生理食塩水を注入し膀胱を同定する事や尿管ステントを頼りに尿管を後腹膜より分離し確実に損傷を防ぐ事が挙げられる。今回の癒着胎盤では膀胱の激しい挙上や子宮頸部の左尿管方向への偏移が見られた。子宮動脈や尿管や膀胱などの位置関係の正確な把握が的確な手術への近道と思われた。

また子宮切開創の漿膜縫合をしないことで、前置・癒着胎盤となったとしても膀胱が子宮切開創まで挙上されないため、膀胱への浸潤はあっても軽度になり、子宮摘出が必要になった場合でも手術操作が比較的容易になるとする報告がある。

他施設では癒着胎盤には児を娩出させ胎盤を剥離せずに一度閉腹し、内腸骨動脈を塞栓した数日後に再手術を行うとの報告がある⁵⁾。恐らく異常血管は速やかに萎縮し、出血量の減少や術中合併症の軽減が予測される。しかし胎盤剥離が生じ手術を一期的に行わなくてはいけなくなった事例や手術待機中に多量出血が生じ緊急手術が必要になった事例の報告もあり、今回の症例は総腸骨動脈バルーンを用いて一期的に手術を計画した。

更に術中の操作で反省すべき点は、総腸骨動脈バルーンカテーテルの挿入による止血効果を過信し、内腸骨動脈や子宮動脈の分離同定を大量出血が生じる以前に機会があったにもかかわらず準備しておかなかった点である。側副血行路の発達で完全な効果は得られなくても、子宮体部からの出血は減少され、手術操作が多少でも容易になり合併症の防止にもつながったと考え

られる。一見遠回りのようでも、その後生じるかもしれない危機的状况に対応するために、次の止血操作の準備を前もって行っておくべきと思われた。

文 献

- 1) Miller DA, Chollet, JA, Goodwin TM : Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete Am J Obstet Gynecol, 177 : 210-214, 1997.
- 2) 鮫島 浩 : 前置胎盤症例における癒着胎盤の画像診断, 産婦人科の実際 Vol.57 No.6 June, 899-903
- 3) 小辻文和, 西島浩二, 折坂 誠, 田嶋公久, 吉田好雄 : 前置胎盤, 低置胎盤, 前置血管の帝切法, 産婦人科の実際 Vol.57 No.6 June, 989-995
- 4) 村山敬彦, 岩田 陸, 板倉敦夫, 馬場一憲, 関博之, 竹田 省 : 埼玉医科大学総合周産期母子医療センターにおける取り扱い, 産婦人科の実際 Vol.57 No.6 June, 921-930
- 5) 炭窯誠二, 早川博生, 吉川史隆 : 名古屋大学における取り扱い (2007年度), 産婦人科の実際 Vol.57 No.6 June, 905-913

【連絡先】

小島 洋二郎
岡山赤十字病院 産婦人科
〒700-8607 岡山市北区青江 2-1-1
電話 : 086-222-8811 FAX : 086-222-8841
E-mail : ojima@okayama-med.jrc.or.jp

胎児3次元超音波が形態異常の評価に有用であった結合体の1例

矢壁 和之・佐世 正勝・吉永 しおり・根津 優子・安澤 彩子・鳥居 麻由美
讃井 裕美・坂口 優子・中村 康彦・上田 一之

山口県立総合医療センター 産婦人科

Prenatal diagnosis of conjoined twins with three-dimensional sonography

Kazuyuki Yakabe・Masakatsu Sase・Shiori Yoshinaga・Yuko Nedu・Ayako Yasuzawa
Mayumi Torii・Hiromi Sanai・Yuko Sakaguchi・Yasuhiko Nakamura・Kazuyuki Ueda

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi Grand Medical Center

結合体は一絨毛膜性双胎の形態異常で、30000～100000分娩に1例の発症といわれる稀な病態である。今回、我々は2次元、3次元超音波検査を用い妊娠13週に頭結合体と診断し、出生後のX線検査および3次元CTにより明瞭な骨形態の解明が可能であった1例を経験したので報告する。症例は29歳、初産婦。前医にて初期より妊娠管理されており、妊娠12週0日に超音波検査にて胎児仙尾部に嚢胞を認めた。髄膜瘤の疑いにて、妊娠13週6日に精査加療目的で当科紹介受診された。初診時、超音波検査にて結合体と診断され妊娠14週2日に人工妊娠中絶となった。新生児所見は、身長11cm、体重63g、頭部・胸部・腹部が癒合しており、頭部の前後面に顔のある頭結合体であり、腕4本、足4本、臍帯ヘルニア破裂（肝臓一部と小腸脱出）、1児の仙尾部髄膜瘤を認めた。結合体は、胸結合体、臍帯結合体、臀結合体、坐骨結合体など様々な形態があるが、頭結合体は極めて稀な形態である。胎児期の画像診断として、2次元超音波検査は鮮明な画像を得ることができ、形態の診断能力に優れた検査である。一方、3次元超音波検査は、結合体の外表形態について立体感を持った画像として表示され、妊婦や家族に提示することで、胎児の状況をより正確に把握できるという利点がある。今回、我々は超音波検査を用い結合体の診断に至ったが、3次元超音波検査は胎児の全体像および四肢の描出に有用であったと考えられる。また、胎児の娩出後の評価としてX線を用いた検査を行った。乳房石灰化検査用の設定で単純X線検査を行ったところ、胎児の未熟な骨格を詳細に描出することが可能であった。3次元CTは結合体胎児の立体的な骨格の描出に極めて優れており、正確な診断を行うための有用な方法と考えられた。

Conjoined twins are defined by the conjoined body area, which resulted from incomplete monozygotic twinning. The incidence of conjoined twins is estimated at 1 in 30000-100000 births. Cephalopagus twinning, an extremely rare type of conjoined twinning, is characterized by anterior union of the upper half of the body, with two faces each situated on opposite sides of a conjoined head. This report presents a case of cephalopagus twinning confirmed at 13 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. The initial two-dimensional ultrasound showed a single fetal head and thorax with two hearts and two separate cephalic poles. A subsequent three-dimensional ultrasound clearly demonstrated that the twins were joined over an area that extended from the top of the head to the upper abdomen, and four upper and four lower extremities were observed. Although the conjoined twins were diagnosed by two-dimensional ultrasound, the additional information provided by the three-dimensional ultrasound enabled accurate classification of the type of twinning, which could be used to evaluate the prognosis more realistically. In addition, X-ray and three-dimensional computed tomography were also valuable for demonstrating the skeleton in this case after birth.

キーワード：頭結合体、出生前診断、3次元超音波検査、3次元CT、人工妊娠中絶

Key words：Conjoined twin, Cephalopagus, Three-dimensional sonography

緒言

結合体は一絨毛膜性双胎の形態異常で、30000～100000分娩に1例の発症といわれる稀な病態である^{1～5)}。超音波検査の普及により多くの出生前診断がなされるようになってきた。また、3次元超音波の進歩により出生前に詳細な形態診断も可能となっている。本邦

でも74例の出生前診断が報告されているが、頭結合体の出生前診断はわずかし報告されていない^{3～13)}。今回、我々は2次元、3次元超音波検査を用い妊娠13週に頭結合体と診断し、出生後のX線検査および3次元CTにより明瞭な骨形態の解明が可能であった1例を経験したので報告する。

症 例

症例は29歳，初産婦。近親婚や遺伝疾患ならびに先天異常の家族歴はない。また，家族に双胎妊娠もなかった。前医にて初期より妊娠管理されていたが，妊娠12週0日の超音波検査にて仙尾部に嚢胞を認め胎児髄膜瘤を疑われ，妊娠13週6日に紹介受診となった。2次元超音波検査では頭殿長59mm，大きな頭蓋と向かい合う2本の椎体，異なる心拍数を示す2つの心臓を認めた（図1）。3次元超音波検査で頭部および体部は1つで，二組の手足を認めた（図2）。以上より結合体の中でも稀な頭結合体（Cephalopagus）と診断した。妊婦および夫に分離手術が不可能な結合体であることを説明し，妊娠14週2日に人工妊娠中絶を行った。胎児は体重63g，身長11cm，頭部は前方および後方の2方向にそれぞれ顔を認めた。3次元超音波検査で示された所見と同様に，二組の手足を認めた。また，臍ヘルニア破裂による肝・小腸脱出および1児の仙尾部髄膜瘤を認めた（図3）。単純X線撮影（図4）および3次元CT（図5）では1つの頭部に二組の顔面骨ならびに二組の体部および四肢の骨格を認めた。

考 案

結合体は1卵性双胎において，受精卵の分割の時期が遅い場合に発生すると考えられている。受精卵が，受精後1～3日頃に双胎に分割すると2絨毛膜性双胎，4～7日で分割すると1絨毛膜2羊膜性双胎，8～13日頃に分割すると1絨毛膜1羊膜性双胎となり，さらに遅れて分割したものが結合体となる¹⁾。

結合体は，胸結合体，臍帯結合体，臀結合体，坐骨結合体など様々な形態があるが，頭結合体は結合体の2%であり極めて稀な形態である²⁾。頭結合体の特徴として，顔が2つあり，下腹部，骨盤は分かれており，4つの上肢，4つの下肢を持っている³⁾。両児の分離手術は不可能であるため，予後は極めて不良である。したがって，早期の正確な出生前診断により，妊婦ならびに家族に対して正確な情報提供を行い，以後の対応を決めることが求められる。

頭結合体の出生前診断としては8例が報告されている^{3, 6)}。妊娠初期の経膈超音波検査の実施により，第1三半期に報告されて例もある。しかし，頭結合体は頭だけでなく胸部と腹部も癒合しているために，単胎として見過ごされ診断時期が遅くなる可能性もある。実際に，2次元超音波検査で頭結合体を描出できず，妊娠28週に初めて診断された例もある¹⁴⁾。われわれの症例は，経腹超音波検査によるものであったが，妊娠13週に診断が可能であった。妊娠第1三半期では頭殿長といった全体的な大きさの評価が一般的である。しかし，妊娠12週以降であれば，頭部や体幹部，四肢といった胎児の個々の部位を計測することは容易である。予後不良の疾患を早期に診断するためにも，妊娠12週以降は胎児の正確な形態的な評価を行う必要がある。

胎児期の画像診断として，2次元超音波検査はその鮮明な画像から，診断に優れた検査であり，3次元超



図1 妊娠13週の2次元超音波画像（経腹）

大きな頭蓋と向かい合う2本の椎体，異なる心拍数を示す2つの心臓を認めた。1児は髄膜瘤が認められる（矢印）。



図2 妊娠13週の3次元超音波画像

体部は1つで，2組の手足を認め，外表形態を立体的に捉えることができた。

音波検査は外表形態を立体的に捉え全体像を表すことができる。われわれの症例は2次元超音波検査にて頭部から上腹部の癒合を確認でき、3次元超音波検査にて上肢、下肢の状態を描出することができた。3次元超音波検査は、患者や家族にその画像を提示することで胎児のイメージをより正確に把握させることが可能であったと思われる¹⁻⁴⁾。

妊娠初期の詳細な超音波検査の普及により多くの先天異常が出生前診断され、そのうち、予後が極めて不良な例は人工妊娠中絶が選択されている。出生後の形態的な診断の方法として剖検は重要であるが、妊娠20週以前の死産胎児は剖検するには十分な大きさであるとは言い難い。したがって、しばしば外表のみの評価になりがちである。しかし、骨系統疾患のように出生後のX線診断が剖検以上に重要な場合もある。今回、妊娠14週の胎児に対する流産後の評価としてX線を用いた検査を行った。乳房石灰化検査用の設定で胎児の単純X線検査を行ったところ、胎児の未熟な骨格を詳細に描出することが可能であった。また3次元CTは結合体胎児の立体的な骨格の描出に極めて優れており、正確な診断を行うための有用な方法と考えられた。

今回、我々は極めて稀な頭部結合体の胎児例を経験した。2次元超音波検査は胎児体内構造の描出に有用であり、3次元超音波検査は胎児の全体像および四肢の描出に有用であった。また、流産胎児に対するX線検査は胎児の骨格の評価に有用であった。

文 献

- 1) Andrew M, Courtney S, Edmund F, Men-JeanL, IlanT : Three-dimensional ultrasound to differentiate epigastric heteropagus conjoined twins from a TRAP sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191 : 1737-1739.
- 2) Imad M, Dorith G, Marina O, Moshe B : Early prenatal diagnosis of conjoined cephalopagus twins. *Israel Med Assoc J* 2003, 5 : 530-531.
- 3) K.Kuroda, Y.Kamei, S.Kozuma, A.kikuchi, T.Fujii, N.Unno, K.Baba, Y.Taketani : Prenatal evaluation of cephalopagus conjoined twins by means of three-dimensional ultrasound at 13 weeks of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000, 16 : 264-266.
- 4) 鈴木俊治, 大村 浩, 武内 務 : 妊娠早期における結合双胎の出生前診断. *日医大医会誌* 2005, 1 : 117-120
- 5) 高橋佳容子, 桑田知之, 大口昭英, 新井富士美, 渡辺 尚, 泉 章夫, 松原茂樹, 鈴木光明 : 3D超音波で結合部位を診断したConjoined twinsの1例. *日産婦関東連会報* 2005, 42 : 61-64.
- 6) 松本勇太郎, 小田切範晃, 石井智浩, 天江新太郎, 神山隆道 : 結合双胎児分離手術 : 本邦報告例34組の検討. *日小外会誌* 2004, 40 : 757-763.



図3 実際の新生児画像

頭部の両側に顔を認め、2組の四肢が存在した。



図4 X線所見

頭部に存在する2組の顔面、2本の脊柱、2組の四肢を認める。



図5 3次元-CT

両児の骨格が明瞭に示されている。

- 7) MorimotoM, YoshimuraN, MiyabaraS : Nuchal blebを伴う腸骨胸結合体における心血管系奇形. *Congenital Anomalies* 2004, 44 : 47.
- 8) 高江正道, 井槌慎一郎, 難波千絵, 渡邊弓花, 嶋田彩子, 青木喜美恵, 五十嵐豪, 新橋成直子, 石山めぐみ, 中村 真, 田村みどり, 石塚文平 : 胸部結合体合併二絨毛膜性三胎かつ結合体妊娠の1例. *産婦関東連会誌* 2007, 44 : 290.
- 9) 平田哲也, 藤本晃久, 大石 元, 大井なぎさ, 藤原敏博, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二 : ICSI胚盤胞移植後の二絨毛膜三胎かつ結合体妊娠の一例. *日本生殖医学会雑誌* 2007, 52 : 335
- 10) 高江正道, 井槌慎一郎, 村上季美枝, 奥津由記, 新橋成直子, 石山めぐみ, 谷内麻子, 中村 真, 田村みどり, 石塚文平 : 超音波検査にて臓器所見を診断し得た頭胸結合体妊娠の1例1. *超音波医学* 2008, 35 : 490.
- 11) 難波千絵, 新橋成直子, 高江正道, 渡邊弓花, 嶋田彩子, 五十嵐豪, 青木喜美恵, 石山めぐみ, 近藤春裕, 谷内麻子, 中村 真, 井槌慎一郎, 田村みどり, 石塚文平 : 結合体合併品胎妊娠の1例. *神奈川医学会雑* 2008, 35 : 217.
- 12) 曹寿 勇, 土井田瞳, 吉田 彩, 伊藤亜希子, 笠松敦, 依岡寛和, 神崎秀陽 : 妊娠10週で診断した結合体を伴った1絨毛膜性2羊膜性品胎を周産期管理した一症例. *産婦の進歩* 2008, 60 : 433.
- 13) 田口彰則, 中村泰昭, 松本幸代, 松本泰弘, 清水泰樹, 町田亮太, 木戸浩一郎, 梁栄治, 篠塚憲男 : 胸腹部結合体妊娠の一例. *超音波学会* 2009, 36 : 88.
- 14) P.Chen, C.Shih, L.Shih, K.Huang, P.Huang, H.Lin, W.Wang : Prenatal diagnosis of cephalothoracopagus janiceps disymmetros using three-dimensional power Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, 22 : 299-304.

【連絡先】

矢壁 和之
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77番地
電話 : 0835-22-4411 FAX : 0835-38-2210
E-mail : yakabe@ymghp.jp

当院で経験したAT 3欠損症合併妊娠の一症例

張 良実・石田 剛・潮田 至央・郭 翔志・中井 祐一郎・中村 隆文・下屋 浩一郎

川崎医科大学 産婦人科

A case of successful outcome in a pregnant woman with antithrombin III deficiency

Yang Sil Chang · Tsuyoshi Ishida · Norichika Ushioda · Shoji Kaku
Yuichiro Nakai · Takafumi Nakamura · Koichiro Shimoya

Department of Obstetrics and Gynecology Kawasaki Medical School

Antithrombin III (以下ATⅢ) 欠損症は、1965年にOlav Egebergによりスカンジナビア人家系の深部静脈血栓症の家族内発生について報告に始まり、常染色体優性遺伝の形式をとるとされ、おおよそ600人に1人から5000人に1人とされている。AT Ⅲ欠損症患者が無治療であった場合、70-90%以上が血栓症を生じると考えられ、また、AT Ⅲ欠損症合併妊娠では妊娠中に60%もの妊婦が血栓症を発症し、産褥期には33%発症するとされている。経口抗凝固剤であるワーファリンは胎盤通過性があり、胎児奇形と胎児出血のリスクがあり、妊娠中はヘパリン投与による抗凝固療法の適応となる。ヘパリンは、AT Ⅲが不足したままなら、ヘパリン抵抗性があり、かつ、分娩周辺期には分娩時出血に備えヘパリン投与は中止となりうる。そのため、分娩周辺期にはAT Ⅲ製剤を補充するのが勧められている。

AT Ⅲ欠損症合併妊娠は母体血栓症のみならず、流産、子宮内胎児発育不全、子宮内胎児死亡等のリスクがあり、母児ともにハイリスク妊娠になりえる。

症例は28歳、2経妊1経産、前回妊娠時に深部静脈血栓症を発症し、AT Ⅲ欠損症と診断された。分娩後はワーファリン内服管理されていたが、自然妊娠し、当科受診となった。ワーファリンを中止の上、妊娠初期より、APTTが1.5-2倍になるように、AT Ⅲ製剤をしつつ、ヘパリンによる抗凝固療法を行った。妊娠経過中母体に深部静脈血栓症を認めず、また、胎児にも子宮内発育不全や羊水過少、胎児心拍異常を認めず、妊娠36週4日前回帝王切開のため、帝王切開術にて2403gの女児をAP8/8で分娩した。術後経過も良好で術後9日目に母児ともに退院となった。

今回、我々は、AT Ⅲ製剤の補充とヘパリンの持続投与による抗凝固療法によりAT Ⅲ欠損症合併妊娠の母児の良好な予後を得ることができた。AT Ⅲ製剤は費用も高価であり、ヒトパルボウイルスの感染の報告もあるが、AT Ⅲ欠損症患者が妊娠した場合、必要な薬剤であると再認識された。

Antithrombin III (AT III) deficiency was first described in 1965 by Olav Egeberg, in a Scandinavian family that exhibited venous thromboembolism. Inherited AT III deficiency is an autosomal dominant disorder, and the prevalence rate for inherited AT III deficiency is 1 in 600 to 1 in 5000 in the overall population. AT III deficiency carries a 70-90% lifetime risk of thromboembolism, and the risk of thrombosis increases to 60% during pregnancy and 33% during puerperium. Inherited AT III deficiency is associated with not only maternal thromboembolism but also miscarriage, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. Treatment guidelines recommend prophylactic anticoagulant therapy during pregnancy and puerperium for women with AT III deficiency, despite thromboembolism. Many studies have reported the safety of thromboprophylaxis with heparin administered in combination with AT III replacement therapy during pregnancy, delivery, and puerperium.

We report our experience with a pregnant woman with AT III deficiency who previously had thrombosis.

キーワード：AT Ⅲ欠損症、抗凝固療法、AT Ⅲ補充療法

Key words：Antithrombin III deficiency, anticoagulant therapy, Antithrombin III replacement therapy

緒 言

Antithrombin III (以下ATⅢ) 欠損症は、1965年にOlav Egebergによりスカンジナビア人家系の深部静脈血栓症の家族内発生について報告したことから始まる。常染色体優性遺伝の形式をとるとされ、非常にまれな疾患であり、おおよそ600人に1人から5000人に1人と

されている^{1, 2)}。今回、我々はAT Ⅲ製剤の補充とヘパリン投与により母児の良好な予後を得ることができたAT Ⅲ欠損症合併妊娠について経験したので報告する。

症 例

28歳、2経妊1経産。

家族歴；母にAT Ⅲ欠損症にてワーファリン内服中

第1子妊娠時、妊娠12週3日で左下肢に腫脹、疼痛認め、近医での下肢超音波検査にて左大腿部に血栓を認め、深部静脈血栓症と診断された。そのため、抗リン脂質抗体症候群の精査を行ったが、異常は認めず、ATⅢが34%と低下していたためATⅢ欠損症と診断された。入院管理の上、安静、ヘパリン持続点滴にて妊娠管理され、胎児発育停止、羊水過少のため、前医で33週4日1670gの男児を帝王切開分娩された。左下腿血栓を認めていたため、帝王切開時は下大静脈フィルター留置されていた。産後は当院脳卒中科にて、ワーファリン内服管理されていた。

市販の妊娠検査薬にて妊娠反応が陽性であったため、ワーファリン7mg内服を中止し、その4日後の妊娠7週0日に当科初診となった。来院時PLT $178 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、APTT 29.2 sec、PT-INR 1.15、ATⅢ43.9%、D-dimer $0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。APTTを1.5-2倍程度になるように、同日入院、乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤を3000単位投与の上、外出希望もあり、ヘパリンカルシウム7500単位皮下注射を12時間ごと投与開始とした。しかし、7週1日ヘパリンカルシウム投与後3時間でAPTTが100 sec以上と著明な延長を認めたため、一旦中止とした。しかし、妊娠7週2日にはAPTTが35.6 secであったため、ヘパリンナトリウム6000単位/dayで持続点滴を開始し、APTTを測定しながら、12000単位/dayと決定した。妊娠7週3日に下肢血栓を検索する

ため、下肢脈管超音波検査を行うと左浅大腿静脈に前回妊娠時に生じたと考えられる8cmにわたる器質化したflappingのない血栓を指摘された。血小板は徐々に減少し、妊娠8週5日PLT $137 \times 10^3/\mu\text{l}$ となったため、ヘパリン起因性血小板減少症を疑い、血小板第4因子を測定すると37mg/ml(正常 $\leq 20\text{mg}/\text{ml}$)であったが、その後は血栓傾向、 $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下の血小板減少とも認めなかった。

ATⅢ70%未満にならないように乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位を3日ごとに投与した。外来管理とするため、妊娠8週4日よりヘパリンカルシウム6500単位を12時間ごとに皮下注射とした。妊娠9週1日よりヘパリンカルシウム7000単位を12時間ごとに皮下注射とし、妊娠10週6日一旦退院とした(図1)。その後、外来にて乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位を週2回投与し、ヘパリンカルシウムを当院外来、近医外来にて12時間ごとに皮下注射とした。ヘパリンカルシウム皮下注射は妊娠12週6日に8000単位、妊娠13週3日に8500単位、妊娠13週6日に9000単位、妊娠15週3日に9500単位、妊娠17週3日より10000単位と増量した。乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位は妊娠15週0日より週3回、妊娠20週0日より週4回投与とした。妊娠29週1日に再度入院の上、乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤を2日ごとに投与とし、ヘパリンカルシウム皮下注射を12時間ごとに妊娠29週4日より12000単位、

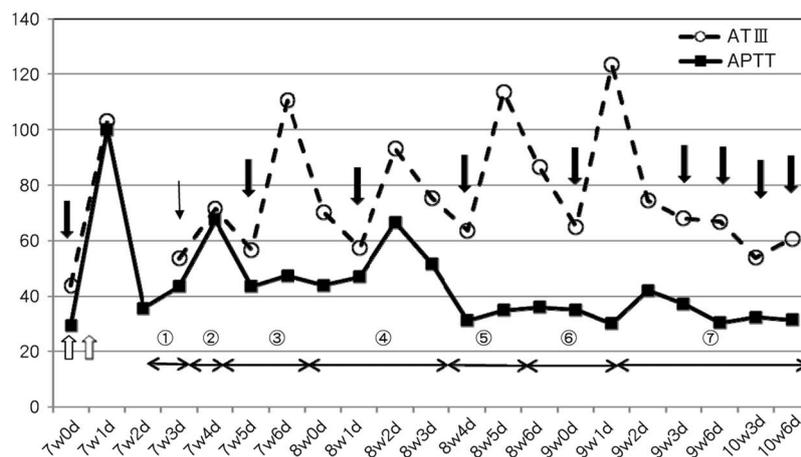


図1 第1回目入院でのAPTT、ATⅢの推移と抗凝固療法

注) ↓乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤1500単位投与

↓乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位投与

↑ヘパリンカルシウム7500単位皮下注射

①ヘパリンナトリウム6000単位/day開始し、12000単位/dayへ。

②ヘパリンナトリウム15000単位/day

③ヘパリンナトリウム12000単位/day

④ヘパリンナトリウム13000単位/day

⑤ヘパリンカルシウム6500単位12時間ごと皮下注射

⑥ヘパリンカルシウム7500単位12時間ごと皮下注射

⑦最終投与後7時間でAPTT83.8secのためヘパリンカルシウム7000単位

12時間ごと皮下注射

妊娠30週5日より15000単位、妊娠32週5日より13500単位、妊娠34週1日より12000単位を12時間ごとに投与とした。超音波検査上、胎児の発育は良好であり、羊水量も妊娠期間を通じ正常範囲内であった。また、連日の胎児心拍モニタリングにも異常所見を認めなかった。

妊娠33週3日肉眼的血尿を認めたが、PLT $126 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、APTT 37.5sec、尿沈査で細菌尿を認め、セフカペン300mg/dayを7日間投与した。しかし、妊娠34週1日に再度肉眼的血尿を認めたため、当院泌尿器科受診し、特発性腎出血と診断された。

妊娠34週5日に下肢脈管超音波検査を施行し、新たに形成された血栓は認めず、左浅大腿静脈に前回妊娠時に生じたと考えられる8cmにわたる器質化したflappingのない血栓が確認された。前回妊娠時に下大静脈フィルターを留置していたこともあり、循環器内科、心臓血管外科と相談の上、今回は新規血栓が形成されていないため、フィルター留置は行わないことにした。

前回帝王切開のため、妊娠36週4日に帝王切開予定とし、また、本人より卵管結紮術の希望があった。そのため、妊娠36週2日から妊娠36週6日は連日乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位投与とし、手術前日夜にヘパリンカルシウム12000単位を中止とした。妊娠36週4日PLT $115 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、ATⅢ 107.8%、APTT 29.7secのため硬膜外麻酔併用脊椎麻酔下にて反復帝王切開術、卵管結紮術を行い、2403gの女児をAP8/8、臍帯血pH

7.363、 $p\text{O}_2$ 22mmHg、 $p\text{CO}_2$ 45.5mmHg、BE -0.5にて分娩となった。

術後当日止血はしていたものの、PLT $93 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、ATⅢ 116.1%、APTT 32.7secのため、ヘパリンカルシウム12000単位は投与せず、術後1日目に12時間ごとに再開し、ワーファリン7mg内服開始した。術後3日目にヘパリンカルシウムは中止としたが、術後4日目ATⅢ125.7%、APTT 100sec以上、PT-INR 3.74となったため、ワーファリン6mg内服とし、APTT 52.1sec、PT-INR 3.49のため、術後7日目にワーファリン5mgとした。血栓については術後8日目に再度下肢脈管超音波検査を施行し、妊娠初期と変化ないことを確認の上、術後9日目に母児ともに退院となった(図2)。

考 察

ATⅢ欠損症患者が無治療であった場合、70-90%以上が血栓症を生じると考えられている^{1, 3)}。一方で妊娠女性は、避妊女性に比べ深部静脈血栓症発症のリスクが4-5倍であるとの報告がある⁴⁾。ATⅢ欠損症合併妊娠では妊娠中に60%もの妊婦が血栓症を発症し、産褥期には33%発症するとされている³⁾。また、ATⅢ活性が60%未満であった場合は全人口の0.02%であり、既往のない妊婦では3-7%が深部静脈血栓症となり、既往のある妊婦では、40%が深部静脈血栓症を発症するとの報告がある⁵⁾。それらの報告により、妊娠中、産褥

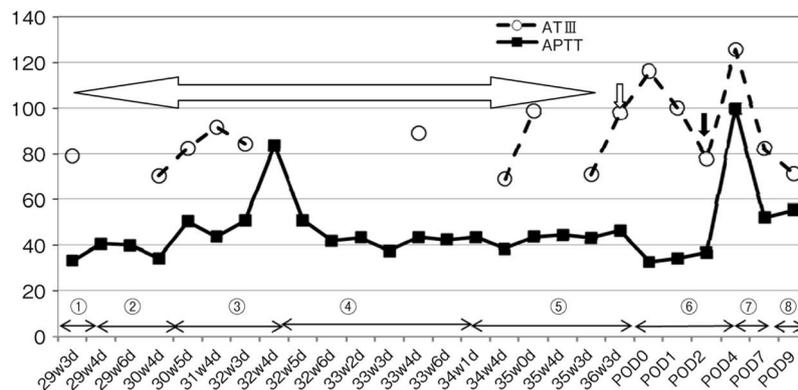


図2 第2回目入院でのAPTT、ATⅢの推移と抗凝固療法

- 注) ⇔第2回目入院では乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位は2日ごとに投与
 ↓妊娠36週2日から妊娠36週4日は連日乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位投与
 ↓術後3日目乾燥濃縮人アンチトロンビン3製剤3000単位投与
- ①ヘパリンカルシウム10000単位12時間ごと皮下注射
 - ②ヘパリンカルシウム12000単位12時間ごと皮下注射
 - ③ヘパリンカルシウム15000単位12時間ごと皮下注射
 - ④ヘパリンカルシウム13500単位12時間ごと皮下注射
 - ⑤ヘパリンカルシウム12000単位12時間ごと皮下注射
 - ⑥ヘパリンカルシウム12000単位12時間ごと皮下注射+ワーファリン7mg/day内服
 - ⑦ワーファリン6mg/day内服
 - ⑧ワーファリン5mg/day内服

期には血栓症発症による母体死亡のハイリスク群と考えられる。経口抗凝固剤であるワーファリンは胎盤通過性があり、胎児奇形と胎児出血のリスクがある⁸⁾。そのため、妊娠中はヘパリン投与による抗凝固療法の適応となる^{5, 6)}。ヘパリンに胎盤通過性はないとされ、妊娠中には通常選択されるが、AT IIIが不足したままなら、ヘパリン抵抗性があり、かつ、分娩周辺期には分娩時出血に備えヘパリン投与は中止となりうる。そのため、分娩周辺期にはAT III製剤を補充するのが勧められている⁹⁾。

AT III欠損症合併妊娠は母体血栓症のみならず、流産、子宮内胎児発育不全、子宮内胎児死亡等のリスクがあり、母児ともにハイリスク妊娠になりえるが、抗凝固療法を行っていた妊婦は母体の深部静脈血栓症も、妊娠後半期の合併症も少ない¹⁰⁾。

ま と め

今回我々は、深部静脈血栓症の既往のあるAT III欠損症合併妊娠の1症例を経験した。AT III製剤の十分な補充とヘパリン投与により母児ともに良好な予後を得ることができた。AT III製剤は費用も高価であり、ヒトパルボウイルスの感染の報告もあるが、AT III欠損症患者が妊娠した場合、必要な薬剤であると再認識された。

文 献

- 1) Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW. ; Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994, 87 : 106-12.
- 2) Patnaik MM, Moll S. ; Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 2008, 14 : 1229-39.
- 3) Lockwood, Charles J.; Inherited Thrombophilias in Pregnant Patients: Detection and Treatment Paradigm. *Obstetrics & Gynecology.* 2002, 99 : 333-341.
- 4) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd.; Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. 2005, 143 : 697-706.
- 5) Practice bulletin no. 113: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010, 116 : 212-22.
- 6) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン; 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会, Medical Front International Limited, 2004
- 7) Rodgers GM.; Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. *An update. Thromb Haemost.* 2009, 101 : 806-12.
- 8) Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA.; Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin III Study Group. *Am J Med.* 1989, 87 : 53S-60S.
- 9) The British Committee for Standards in Haematology.; Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. The British Committee for Standards in Haematology. *J Clin Pathol.* 1990, 43 : 703-9.
- 10) Sabadell J, Casellas M, Alijotas-Reig J, Arellano-Rodrigo E, Cabero L.; Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010, 149 : 47-51.

【連絡先】

張 良実
川崎医科大学
〒701-0192 倉敷市松島577番地
電話：086-462-1111 FAX：086-464-1135
E-mail：y.chang@med.kawasaki-m.ac.jp

民事訴訟判決における妊娠高血圧症候群の捉えられ方

中井 祐一郎・張 良実・石田 剛・潮田 至央・潮田 まり子
郭 翔志・中村 隆文・下屋 浩一郎・亀谷 英輝

- 1) 川崎医科大学 産婦人科学教室
- 2) 大阪医科大学 産科婦人科学教室

Preeclampsia/pregnancy-induced hypertension in Japanese civil judgments

Yuichiro Nakai · Yang Sil Chang · Tsuyoshi Ishida · Norichika Ushioda · Mariko Ushioda
Shoji Kaku · Takafumi Nakamura · Koichiro Shimoya · Hideki Kamegai

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School
- 2) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

公表されている判決文のうち妊娠高血圧症候群の存在が問題になった13例を検討した結果、概ね医療側の主張する病態を理解した判決が得られていた。しかしながら、常位胎盤早期剥離における児の救命可能性では全く異なる判断が出された例や、必ずしも論理的とはいえない理由によって医療側を有責と判断した例もあり、医学的な正しい見解とともに、現在の医療が実施可能な医療の現状を公表して行く必要があると考えられた。

We examined civil judgments in Japanese courts concerning medical management of preeclampsia/pregnancy-induced hypertension. In most of the 13 cases, medical management was accepted by the courts. However, the significance of placental abruption with regard to fetal life was not established. Moreover, one of them ignored the medical theories. We need to clarify and announce the limit of clinical medicine to avoid excessive compensation.

キーワード：妊娠高血圧症候群，医事紛争，民事訴訟，判決文
Key words：Pregnancy induced hypertension, Civil courts, Judgment

はじめに

周産期医療を巡る医療訴訟は後を絶たないが、この分野に注目した検討は余り行われることのないまま、医療側においても漠然とした不満が蓄積しているのが現状である。今回、我々は公表されている判決文を基に、妊娠高血圧症候群に関わる係争に関する裁判所の判断を検討した。また、本症がどのように受け入れられているのかを検討した上で、医療側の理解との差異の有無を明らかにすることを企図した。

対象と方法

裁判所公式ウェブ・サイト（www.courts.go.jp）ならびに株式会社TKCが運営する法律情報データベース「LEX/DB」において公開されている判決文のうち、平成元年以降に民事提訴されたものを対象として、“妊娠中毒症”または“妊娠高血圧（症候群）”と“妊娠”または“分娩”をキーワードとして判決文全文検索を行い、上記キーワードが含まれる判決文全文を入手した。これらの中から、“妊娠中毒症”または“妊娠高血圧

（症候群）”の用語が、判決文中に記される原告側・被告側の主張の要旨に含まれず、裁判の中での争点となっていないことが明らかなものを除外することによって、本症自体が争点となっている裁判を抽出した。判決文の内容の検討は、係争の主たる原因となった医療事象（結果）と損害賠償の認容額、さらにはその判断の根拠として裁判所が明示した内容を対象として行った。なお、本稿では、判決文の内容に関わる時以外においては、係争事象の発生時期に関わらず妊娠高血圧症候群の用語で統一することとした。

結 果

公開されている判決文のうち、“妊娠中毒症”または“妊娠高血圧（症候群）”と“妊娠”または“分娩”を文中に含むものは36件であった。これらのうち、原告側・被告側双方の主張に“妊娠中毒症”または“妊娠高血圧（症候群）”の用語が存在しなかった22例と被告側の主張にはあるものの裁判所の判断には記載がない1例は、本症が裁判における争点ではなかったものと判断し、残る13例を検討の対象とした。裁判所別の内訳は、

地方裁判所（一審）の判決文が12例，原審を覆した高等裁判所（控訴審）のものが1例であった。

各事案の民事訴訟提起に至った主たる医療事象と原告側の請求額，損害賠償の認容額を表1に示す。なお，主たる医療事象別に検討した原告側の請求額と認容額について，表2にまとめた。以下，個々の判決文の要旨と問題点を纏める。

母体死亡に関する5例のうち唯一有責となった平成元年（ワ）13592は，最高血圧177/105mmHg程度であり蛋白尿も（+）であったことから，必ずしも危機的とはいえない状況下で発生した被殻部出血例である。主訴が腹痛を伴う嘔吐であったにも拘らず，発症時期を腹部症状出現時と判断され，確実な救命可能性を指摘されたことは，聊か厳し過ぎるが，収縮期血圧が160mmHgを超えて2週間近く外来管理のままであった事実や入院後の血圧の記録がないという点が指摘されている。

賠償責任が認められなかった東京地裁平成元年（ワ）14676は，常位胎盤早期剥離後の死亡であるが，死産後18分で血圧低下が生じ，1時間40分後には心肺停止に至っており，臨床的には羊水塞栓症が強く疑われる。このような例では，昨今においても死因を出血性ショックとし，輸液・輸血管理の責任を問う訴訟が提起されることが多い。しかし，本事案では死産後搬送までの1時間50分余の間に，血液センターから取り寄せた血液を輸血するなどの手早い対応がされており，医療者の過失が一切否定されている。また，妊娠高血圧症候群の定義改訂前であるにも拘らず，浮腫のみでは妊娠中毒症としての

リスクが高まらないことを是認している。但し，搬送先の病理検査依頼伝票に，根拠が不明確な推定出血量の記載があったため，出血量が争点となってしまったことには，注意を払う必要がある。

同じく東京地裁平成3年（ワ）13258は，分娩5時間後に意識消失となった褥婦が急激に心肺停止に陥った事例である。羊水塞栓や肺塞栓の可能性が判示されたものの，最終的には死因不明としている。しかしながら，1,200ml余の出血では出血性ショックに陥る可能性は低いことを認めた上で，医療機関側の対応を是とした判決となった。本事案においても，搬送先病院の看護記録において，搬送前の出血量が特段の注記なく記載されていたことから，出血量そのものが争点となったことが問題である。

福岡地裁平成9年（ワ）1750は，220/110mmHgに及ぶ分娩時高血圧を伴った脳出血例である。妊娠中の相対的な血圧上昇や軽度の蛋白尿に対して過大な評価をすることなく，分娩開始後に発生した急激な血圧上昇に対する対応に不備がないことや子癇に対する治療の優先性を是認しており，本症の病態に即した判決となっている。

東京地裁平成16年（ワ）7007は，妊娠34週に発症した重症例である。子宮口全開後の痙攣発作だが，2分後の分娩にも拘らず発作が持続し，16分後には心停止に至っている。羊水塞栓症のchemical markerとして知られるZn-CP1及びSTNの測定値は正常範囲内に留まったにも拘らず，その臨床所見から子癇に続発する羊水塞栓症と認定されており，妊娠高血圧症候群の分娩様式を含め，

表1 対象事案における主たる医療事象と請求額，認容額

裁判所	事件番号	係争に至る原因となった主たる医療事象	請求総額 (円)	認容額 (円)
1 東京地裁八王子支部	平成元年（ワ）1360	胎児死亡	55,184,000	23,517,500
2 東京地裁	平成元年（ワ）13592	母体死亡（脳出血）	66,539,933	45,545,873
3 東京地裁	平成元年（ワ）14676	母体死亡	72,722,600	請求棄却
4 静岡地裁	平成3年（ワ）331	胎児死亡、母体妊孕性喪失	69,692,056	請求棄却
5 東京地裁	平成3年（ワ）2400	胎児死亡	44,000,000	2,200,000
6 東京地裁	平成3年（ワ）13258	母体死亡	78,658,150	請求棄却
7 名古屋地裁	平成4年（ワ）2275	新生児死亡	40,131,430	36,531,430
8 福岡地裁	平成9年（ワ）1750	母体死亡（脳出血）	107,907,704	請求棄却
9 東京高裁	平成9年（ネ）5309	母体後遺症（脳出血）	91,623,394	83,539,814
10 大阪地裁	平成10年（ワ）4276	児後遺症（判決時には死亡）	75,144,428	1,100,000
11 東京地裁	平成16年（ワ）1069	児後遺症	207,425,008	請求棄却
12 京都地裁	平成16年（ワ）3297	児後遺症、母体妊孕性喪失	229,550,665	14,300,000
13 東京地裁	平成16年（ワ）7007	母体死亡	135,956,438	請求棄却

表2 主たる医療事象別の原告側請求額

紛争原因となった主たる医療事象	例数	平均請求額 (円)	請求額の分布 (円)	棄却例	有責例の平均認容額 (円)
母体死亡	5	92,356,965	66,539,933 ~ 135,956,438	4	34,531,687
母体後遺症	1	91,623,394	91,623,394	0	83,539,814
胎児死亡・新生児死亡	4	52,226,871	40,131,430 ~ 69,692,056	1	20,749,643
新生児後遺症	3	112,170,098	75,144,428 ~ 229,550,665	1	7,700,000

今日的医学的所見に沿うものである。本事案では、妊娠中の投与が禁忌であったニフェジピンが投与されていることも注目されるが、判決文を見る限り、この事実が被告側への攻撃材料となった形跡はない。

脳出血による母体後遺障害に対し、原審破棄で逆転有責とした東京高裁（ネ）5309は、分娩誘発中に発症した脳出血に関するものである。誘発開始以後の血圧監視がされていなかった問題はあるが、絶対値基準ではなく、妊娠成立後の血圧との比較で30mmHg上昇したことを持って妊娠中毒症の罹患を認めていることは注目に値する。

胎児死亡に関する事案では、東京地裁八王子支部平成元年（ワ）1360と東京地裁平成3年（ワ）2400とにおいて有責とされているが、何れも常位胎盤早期剥離である。妊娠中毒症合併による胎児監視内容に関する特段の義務追加やその違反は認められていないが、前者では胎児心拍数図上の異常にもかかわらず、それを継続しなかった責任を問われている一方、後者では常位胎盤早期剥離の多くは胎児死亡後に発見されることが多いという理由で結果回避性を否定している。したがって、後者では医師自らが診察を行わなかったことに対する慰謝料200万円のみが認容されている。

一方、医療側の責任が否定された静岡地裁平成3年（ワ）331は羊水塞栓による母体ショックと胎児死亡であるが、必ずしも適応が明確ではない軽症例であるにも拘わらず、実施された分娩誘発を是認している。

有責となった新生児死亡事案である名古屋地裁平成4年（ワ）2275は双胎第2子の臍帯脱出であるが、母体が妊娠中毒症であったことが帝王切開の適応であったという原告の主張に対する判断は下されなかった。

米国産婦人科学会の見解に基づいて胎児仮死と脳性麻痺との因果関係を認めなかった大阪地裁平成10年（ワ）4276では、浮腫のみの妊娠中毒症に対する分娩誘発の適応については明確にこれを否定しつつも、その説明義務違反のみによる100万円のみを慰謝料として認定したに留まっている。

児の後遺障害例であり、2億円以上の高額請求であった東京地裁平成16年（ワ）1069では、重症妊娠中毒症による帝王切開後の児の呼吸障害と脳性麻痺との因果関係が争われた。本事案では、妊娠37週での娩出であり、妊娠中毒症と児の娩出時期ならびにその方法について争われた事実はない。

同じく請求額が2億円を超える京都地裁平成16年（ワ）3297は、妊娠中毒症（PH）例の分娩時に発生した常位胎盤早期剥離が主たる病態である。入院時胎児心拍数図において基線細変動の減少と単発性一過性徐脈が認められた後の中断中に発生したものであり、妊娠中毒症であったことから通常以上の監視義務を指摘し、注意義務違反を認める一方、これと重症新生児仮死や膈上部切断術に至った事実との因果関係は認められないと示している。

表3 有責となった主たる判決理由

紛争原因となった主たる医療事象	
平成元年（ワ）1360	胎児死亡 直接原因となった常位胎盤早期剥離について、軽症妊娠中毒症（ep）、軽度のLD、予定日超過妊娠という状況が重なっていたことから、胎児監視を連続すべきであったと結論。現在の基準では、妊娠高血圧症候群の範疇には入らない例。
平成元年（ワ）13592	母体死亡（脳出血） 妊娠中毒症（pH）に対し特段の加療をしないまま、急激に悪化した脳出血（病理解剖所見）初発の腹部症状（腹痛と嘔吐）時に脳出血発症とし、緩徐進行であったと推論することにより母体救命可能性を導き出すという判決。測定された最高血圧は、177/105mmHgである。
平成3年（ワ）2400	胎児死亡 妊娠中毒症（eph）で入院後、翌日に急激な出血で常位胎盤早期剥離診断。母体搬送後に胎児死亡を確認、母体も危機的状況に陥るが救命された。破局的所見に先立ちLDの発生を認容しつつも、常位胎盤早期剥離による児の救命可能性は極めて低いとする。一方、この間患者を訪室しなかった被告医師は、“患者を勇気付け意思の疎通を図ら”なかったことから患者に慰謝すべきであったとした判決。
平成4年（ワ）2275	新生児死亡 双胎経膈分娩時の第2子の臍帯脱出。陣痛発来前より妊娠中毒症もあったのだから、当初よりC/Sすべきとの原告側主張は判断対象とされず。
平成9年（ネ）5309	母体後遺症（脳出血） 妊娠中毒症（eh）、後者は収縮期圧30mmHgの上昇のみを持って診断。軽症であると言え、昇圧作用のあるアトニンを投与する際の血圧監視義務の懈怠とする。
平成10年（ワ）4276	児後遺症（判決時には死亡） 医学的適応がない誘発であるが、結果との因果関係はないと判断、誘発に関する説明義務違反のみを認容した。
平成16年（ワ）3297	児後遺症、母体妊孕性喪失 妊娠中毒症であったことから要求される通常以上の監視義務に対する違反を認める一方、これと重症新生児仮死や膈上部切断術に至った事実との因果関係は認められないとした。

考 察

周産期医療における医療訴訟の問題が話題となって久しいが、医療者にとって納得のいかない判決が下されることも稀ではない。この事実は、裁判官が代表するところである国民に、医療の現実が十分に理解されてはいないことを意味する。即ち、医療者が坐しているのみでは、医療の現状が遍く国民の共通理解になることは期待できない。

これらの事実を背景に、我々は民事上の争点となりやすいと考えられる問題点について、その現実を調査・公表する¹⁻³⁾とともに、争点となりかねない可能性を内包する問題についてはその解決を提案⁴⁾してきた。

たとえば、緊急帝王切開の決定から娩出までの時間を30分とすべきとする所謂“30分ルール”があるが、我々は、現状の産科医師にとって、それが非現実的なものに過ぎないことを明らかにした¹⁾。しかしながら、決定から児の娩出まで1時間16分かかったとされる大和市立病院の事案では、1億4000万円余の支払いを命じた横浜地裁判決（平成17年（ワ）3468）から大きく減額されたとはいえ、なお8000万円余の支払いを命じた東京高裁判決（平成20年3月27日）が、この遅延を1997年当時の医療水準に達していないと指摘している現状がある。一方、“相当因果関係の判断の前提としては、帝王切開に要する時間は最低1時間を要するものとし”と大阪高裁判決（平成19年（ネ）991および1928）が述べるなど、適切な資料を提出することによって医療側の現状に深い理解を示した判決が得られることもある。

このような結果から、理想とする医療を必ずしも展開することができない現状の医師を守るためには、今の医療資源において提供可能な医療の実像を明らかにした資料の公刊が不可欠であろう。また、医療者の常識からは予想外の主張がなされる場合もあるが、裁判官すなわち国民が疑問とするところに対しては、容易に理解され得る情報を発信しておくことも不可欠である。

以上より、我々は周産期医療を巡る医療訴訟において如何なる点が争点となり、それを巡る係争に対して如何なる判断が下されたのかを明らかにする必要があると考え、今回判決文を材料とする分析を行うことを企図した。

なお、本研究の主たる材料である判決文は、全ての国民が等しく閲覧する権利を有している。また、判決文には、如何なる著作権の関係も存在していない。更に、国民が等しくアクセスし得る裁判所の公式ウェブ・サイトにおいて、多くの判決文が公表されている。これらの事実からも、判決文の内容は個人情報として保護されるべき対象ではなく、国民一人一人が享受できる情報であると位置付けられていることが判る。また、日本国憲法

前文の“国政は、国民の厳粛な信託によるものであつて、その権威は国民に由来し、その権力は国民の代表者がこれを行使し、その福利は国民がこれを享受する”との有名な一節と、司法権を裁判所に委ねることを明記した同法第76条によって、裁判官が下す判決の権威は、全て主権者である国民の信託であることは明らかである。さらに、“国民の知る権利”を保障した同法21条や“裁判公開の原則”を規定した同法82条もこの考え方を支持するものと考えられる。

したがって、判決文に関しては、その権威の根源である国民が利用することには如何なる制限もなく、実際に法曹関係においては、判決文に関する研究者個人の見解が自由に述べられている。以上より、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針⁵⁾をも勘案しても、本研究の内容は倫理委員会の審査対象とはならないことは勿論、また係争当事者の同意を要するものではない。

また、今回検討した判決文は必ずしも確定したものではない。実際、羊水塞栓母体死亡事案で医療側有責とされた大阪地裁平成8年（ワ）2346は人口に膾炙しているが、大阪高裁によって医師側の完全無責が認められ、上告審によってそれは確定している。しかしながら、上級審の判断が公表されていない限り、それを当事者以外が確認することは困難であることや裁判所の考え方を検討する上では下級審のものであっても尊重されるべきものであるとの考えによって、敢えて公表されている判決文のみを対象として検討することにした。

さて、今回収集し得た判決文においては、概ね産科医にとっても首肯し得る内容となっているが、中には問題視すべきものも散見される。

常位胎盤早期剥離を巡る2件の判決はほぼ同時期のものであるが、胎児監視による救命可能性を認めた東京地裁八王子支部平成元年（ワ）1360がある一方で、本症が胎児死亡によって初めて診断されることが多いことを論拠に事実上の無責とした東京地裁平成3年（ワ）2400もあり、裁判所の判断は大きく割れている印象がある。医療側としては、胎児監視を的確に行うことは勿論であるが、実際に生じた胎児死亡例における胎児心拍数図の積極的な公表により、救命可能性の限界を検討して行くことも必要であろう。

一方、妊娠成立後の相対的な30mmHgの血圧上昇を持って妊娠中毒症の罹患を認めた東京高裁（ネ）5309の内包する問題は、極めて大きいと考えられる。本判決では、“高血圧を主症状とする妊娠中毒症は全妊娠の10%前後に発生し、妊娠中の脳出血の死亡率を0.002%以下である”と認めながらも、“脳出血とくも膜下出血を併せると妊産婦死亡原因の13.7%を占める”という事実から“脳出血が稀有の事柄とはいえない”と断じている。この言葉のマジックにも拘らず、事案が発生した平成14

年頃の妊産婦死亡率が出生10万対5程度で推移している事実と妊婦の脳内出血の死亡率が約50%と報告されている事実とを組み合わせれば、妊婦における脳内出血の発生率は出生10万に対して1件程度、高々0.001%程度であり、これを“稀有の事柄とはいえない”とされることには、強い違和感を覚えざるを得ない。更に、本判決は“訴訟上の因果関係の立証は、一点の疑義も許されない自然科学的証明ではなく、経験則に照らして全証拠を総合検討し、特定の事実が特定の結果発生を招来した関係を是認し得る高度の蓋然性を証明することであり、その判定は、通常人が疑いを差し挟まない程度に真実性の確信を持ち得るものであることを必要とし、かつ、それで足りるものである（最高裁昭和50年10月24日第二小法廷判決）を引用し、定義を無視した妊娠中毒症の認定に加えて血圧上昇作用を否定できないと判断したアトニン投与の事実から脳出血の発症を予見可能とするなど、論理的とは到底言い難い判決である。

一方、福岡地裁平成9年（ワ）1750の如く、本症の病態評価に理解を示すとともに子癩に対する治療の優先性を是認したものもあり、裁判所の理解にも大きな差があることが判る。この問題は、緊急帝王切開実施に要求される時間に対する理解の差と同様に、積極的な資料作成とその公刊によって解決される可能性があるものと考えられる。

羊水塞栓による死亡例である静岡地裁平成3年（ワ）331において、原告側は“医療過誤訴訟において債務不履行に基づく損害賠償請求をする場合、原告は診療行為から意外な結果が発生したことだけを主張立証すれば足りる”との首肯し難い論理展開を行っているが、裁判所はこれを明確に否定する見識を示している。医療者が負うべき責めの在り方について、京都地裁平成16年（ワ）3297は、“医師の注意義務違反と患者に生じた重大な後遺症との間の因果関係が証明されなくとも、医師の注意義務違反がなければ、その重大な後遺症が生じなかった相当程度の可能性の存在が証明されるときは、医師は、患者がその可能性を侵害されたことによって被った損害を賠償すべき不法行為責任を負うものと解するのが相当である。（最高裁平成15年11月11日）”を引用し、財産的損害は是認するのは困難として、精神的損害のみを認める判決を下している。

東京地裁平成元年（ワ）14676は、常位胎盤早期剥離後の死亡であるが、死産後18分で血圧低下が生じ、1時間40分後には心肺停止に至っており、臨床的には羊水塞栓症が強く疑われる。このような例では出血性ショックに対する輸液・輸血管理の責任を問われることも多いが、本事案では手早い対応もあり、医療者の過失が一切否定されているほか、浮腫のみでは妊娠中毒症としてのリスクが高まらないことを是認している。一方、本例に

における病理検査依頼要旨の根拠不明な推定出血量の記載や東京地裁平成3年（ワ）13258での看護記録における搬送前出血量の記載など、受け入れ先のカルテ以外の記載が、出血量を争点とした事実には注意を払う必要がある。

一定期間の検討に過ぎないが、母体死亡例や児の後遺症例では、請求額の増大傾向が明らかである。これには物価変動の影響も考えられるが、検討対象とした判決が下された平成元～16年の総合消費者物価指数⁶⁾は、16年を基準として、元年の91.3から4年には100.2まで上昇するも、その後は9年の103.3をピークとして、16年の100（基準値）に至るまで漸増・漸減をしているのみである。その変化の幅は12%に過ぎず、請求額の増大は物価の影響を受けたものではないことは明らかである。現実的には損害項目については算定基準があり、法外な賠償が認められる可能性は低いが、慰謝料については認定額に差があるので注意を要する。

おわりに

妊娠高血圧症候群に関して係争が生じた判決文を検討したが、多くは妊娠中毒症時代の事案にも拘らず、概ね医療側の見解を是とした判決がみられた。しかしながら、強引な理論を持って医療側を有責とした判決や見解の分かれた判決もあり、この分野の判決の動向については、まだまだ医療側も注目しておく必要がある。母体搬送例では、受け入れ側が前医での出血量が不正確である可能性を考慮して診療を行うことは正しいが、そのために出血量自体が問題となることが多く、カルテ記載については受け入れ側も十分に注意しておく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) 中井祐一郎, 亀谷英輝, 荻田和秀, 依岡寛和, 堂國日子, 松尾重樹. 緊急帝王切開術に要する時間の実態 大阪府下病院調査より. 産婦人科治療2007, 94: 197-200
- 2) 中井祐一郎, 橘大介, 荻田和秀, 亀谷英輝, 堂國日子, 衣笠万里, 伊東宏晃, 西尾順子, 下屋浩一郎. 産科出血に対する輸血の実態と問題点の検討. 産婦人科の実際2008, 57: 2177-2183
- 3) 中井祐一郎, 中野朱美, 亀谷英輝, 下屋浩一郎, 中川昌彦. 産科診療における電子カルテの普及と問題点に関するアンケート調査. 産婦人科の実際2009, 58: 601-607
- 4) 中井祐一郎, 西本幸代, 朴勤植, 古川さおり, 亀谷英輝, 下屋浩一郎, 中川昌彦. 産科外来診療に適合した電子カルテシステムの開発. 産婦人科の実際2009, 58: 37-45

- 5) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針 (平成20年7月31日全部改正). <http://www.imcj.go.jp/rinri/main/02.htm>
- 6) 総務省統計局. 消費者物価指数. <http://www.stat.go.jp/data/cpi/1.htm>

【連絡先】

中井 祐一郎
川崎医科大学 産婦人科学教室
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
電話：086-462-1111 FAX：086-462-1199
E-mail：pikapika08594693@yahoo.co.jp

イレウス合併妊娠の1症例

多賀 茂樹¹⁾・松尾 環²⁾・石原 佳代³⁾

- 1) 独立行政法人 福山医療センター産婦人科
- 2) 愛媛県立中央病院 産婦人科
- 3) 広島市立広島市民病院 産婦人科

A case of intestinal obstruction during pregnancy

Shigeki Taga¹⁾・Tamaki Matsuo²⁾・Kayo Ishihara³⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology Fukuyama Medical Center
- 2) Department of Obstetrics and Gynecology Ehime Prefectural Central Hospital
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology Hiroshima City Hospital

症例は33歳。3回経妊1回経産。既往歴として30歳の時に子宮外妊娠のためメソトレキセート投与後に手術を受けている。近医にて妊婦健診を受けており、妊娠28週に腹痛と嘔気があったが様子を見ていた。翌日頭痛、腹痛、嘔気を認め、同医を受診したがおさまらないため搬送となった。超音波検査にて胎児・胎盤に異常は見られなかったが、臍部周辺の痛みが強く、嘔吐がみられた。腹部単純X-PおよびMRIで腸管の拡張が見られ、イレウスと診断した。保存的に治療したが症状が改善しないため、来院より約7時間後の時点で開腹手術を行った。術中小腸が子宮の背面に癒着しており、鋭的および鈍的に剥離した。小腸の色調はよく、腸切除は施行しなかった。小腸内容を多量に認めたため、イレウス管を挿入し、内容を吸引後、腹腔内に戻し、手術を終了した。手術時間は2時間5分、総出血量は230mlであった。手術開始時より塩酸リトドリンの投与を開始したが、術後は創部痛が強く、39度までの発熱が見られ、CRPは最高11.6mg/dlまで上昇したが徐々に落ち着き、妊娠31週4日に退院となった。その後は外来にて妊婦健診を受けていたが、自然陣痛が発来し、妊娠38週2日に2772gの男児をApgar score 9/10点にて経膈分娩した。産後は著変なく、産後6日目に母児ともに退院となった。

Intestinal obstruction is a rare but serious complication of pregnancy with significant maternal and fetal mortality. Here, we report a case of intestinal obstruction in a pregnant woman. A 33-year-old woman (gravida 3, para 1) with a history of pelvic surgery due to ectopic pregnancy developed epigastric pain and nausea at 28 weeks of gestation. An abdominal radiograph and pelvic magnetic resonance image revealed small intestine obstruction. Lysis of the adhesion was performed without requiring resection of the intestine. The postoperative course was uneventful. She vaginally delivered a healthy infant at 38 weeks of gestation. Intestinal obstruction should be considered when a pregnant woman with a history of abdominal or pelvic surgery presents with epigastric pain.

キーワード：妊娠, イレウス, 腸閉塞

Key words: Pregnancy, intestinal obstruction, ileus

緒 言

妊娠中のイレウスは稀であるが母体死亡や胎児死亡にもつながる重篤な合併症である。以前は非常にまれな疾患とされてきたが、1940年以降急激に増加している。原因は、手術後の癒着であることが多く、特に開腹手術後の最初の妊娠はリスクが高いといわれている。症状は非妊娠時と同様に腹痛、悪心、嘔吐などであり、画像診断では腹部X線撮影、MRI、超音波検査が有用である。治療は補液と経鼻チューブによる閉塞腸管の減圧、抗生剤投与、外科的手術などであり、発症から手術までの時間の遅れが予後に関係すると報告されている。今回、妊娠28週でイレウスを合併した妊婦に癒着剥離術を行い、妊

娠38週で経膈分娩にて生児を得ることができたので報告する。

症 例

患者：33歳。
妊娠歴：3回経妊1回経産。
既往歴：20歳 尿路結石, 30, 31歳 肺炎, 30歳 子宮外妊娠のためメソトレキセート投与後手術を受けている。
家族歴：特記すべきことなし。
現病歴：近医にて妊婦健診を受けていた。妊娠28週に腹痛と嘔気があったが様子を見ていた。翌日頭痛、腹痛、嘔気を認め、同医を受診し、臭化ブチルスコポラミン

の投与を受けたがおさまらないため搬送，入院となった。

入院時所見：身長153cm，体重47.5kg，血圧118/75 mmHg，脈拍80/分，体温36.8℃。臍部周辺の痛みが強く，嘔吐がみられ，臭化ブチルスコポラミン，ファモチジン静注しても腹痛が軽減しなかった。内診では外子宮口は閉鎖で性器出血もなかった。超音波検査にて胎児・胎盤に異常はみられなかった。

入院時検査所見：血液検査（表1）ではアミラーゼが143 IU/lと高値であったが，WBC，CRPの値は正常であった。腹部単純X-P（図1）およびMRI（図2）で腸管の拡張が見られ，イレウスと診断した。経鼻胃チューブを挿入し，ペンタゾシンを投与したが，痛みは軽減せず，4時間後の血液検査でWBC 12560/ μ lとやや上昇した。外科医に診察を依頼し，保存的に診ていたが経過中疼痛が改善しないため，来院より約7時間後の時点でイレウス解除術を施行した。術中子宮を挙上すると回腸が約10cmにわたり子宮背面と癒着しており，この癒着により小腸間膜の捻転が生じていたため（図3），鋭的および鈍的に剥離した。小腸の色調はよく，腸切除は施行しなかった。小腸内容を多量に認めため，イレウス管を挿入し，内容を吸引後腹腔内に戻し，手術を終了した。手術時間は2時間5分，総出血量は230mlであった。手術開始時より塩酸リト

ドリンの投与を開始したが，術後は創部痛が強く，39度までの発熱が見られ，CRPは最高11.6mg/dlまで上昇したが徐々に落ち着き，術後4日目より水分摂取を開始し，術後6日目には常食開始となった。軟便剤にて便通管理し，切迫早産の治療を行っていたが，症状が改善し妊娠31週4日退院となった。その後は外来にて妊婦健診施行し，自然陣痛が発来し，妊娠38週2日に2772gの男児をApgar score 9/10点にて経膈分娩した。産後は著変なく，産後6日目に母児ともに退院となった。

考 案

妊娠中のイレウスは稀であるが母体死亡や胎児死亡にもつながる重篤な合併症である。以前は非常にまれな疾患とされてきたが，1940年以降急激に増加し，1500から66,431分娩に1件程度と報告されている^{1)~3)}。Perdue et al⁴⁾によると閉塞の原因は癒着が58%で最も多く，軸捻転が24%，腸重積が5%であり，癒着性腸イレウス患者の77%に骨盤内か腹腔内の手術既往があった。Chang⁵⁾は4例中3例に腹部手術の既往があったと報告している。本症例も子宮外妊娠の手術既往があった。また，開腹手術後の最初の妊娠



図1 入院時腹部単純X-P所見



図2 入院時骨盤MRI所見

表1 入院時血液検査所見

WBC	9950/ μ l	GOT	16IU/l	Na	137mEq/l
RBC	$363 \times 10^4/\mu$ l	GPT	9IU/l	K	3.3Eq/l
Hb	11.2g/dl	LDH	184IU/l	Cl	106Eq/l
Ht	32.5%	T-Bil	0.43mg/dl	Ca	8.4mg/dl
Plt	$19.8 \times 10^4/\mu$ l	CPK	87IU/l	BUN	6.2mg/dl
		TP	5.4g/dl	Cre	0.45mg/dl
		Amy	143IU/l	CRP	0.1mg/dl

はリスクが高いといわれている。腹腔鏡下手術では術後の癒着は少ないと考えられているが、松原ら⁶⁾は腹腔鏡下手術後の妊娠中に発症したイレウスの2例を報告している。

症状は非妊娠時と同様、腹痛、悪心、嘔吐、便秘、腹部圧痛、腸蠕動音異常などである。血液検査所見では、数時間にわたり持続的に白血球が増加傾向にある場合が多い。発症直後はほとんど異常所見がみられないが、数日たつと脱水により赤血球、ヘモグロビン値の増加や電解質バランスの異常が見られる。電解質では、イレウスの場合、腸液が腸管内に貯留して脱水となり、吐物や経鼻胃管よりHClが失われ、低クロル性アルカローシスを呈する⁷⁾。

画像診断では、Meyerson et al¹⁾の報告では9例中4例が超音波で診断されていた。本症例では超音波検査でも腸管拡張像がみられ、イレウスが疑われた。腹部単純撮影では典型的なニボー像が見られれば診断は容易であるが、典型的でない場合もあり、20%の症例では典型的なニボー像が見られないとされる。彼らの報告では腹部単純撮影で診断がついたのは9例中7例であった¹⁾。本症例では腹部単純撮影は臥位のみしか撮れず、ガスの貯留は明らかであったがニボー像は明らかでなく、診断には至らなかった。非妊娠時にイレウスが疑われた場合には通常CTが行われるが、妊娠中であつたのでCTは避けてMRI撮影を行なったところ、小腸の拡張を認め、閉塞部位もほぼ特定できた。しかし痛みが強いため一度は途中で中止になり、結局2回に分けて行なった。

治療は補液と経鼻チューブによる閉塞腸管の減圧、抗生剤投与、外科的手術などがあり、発症から手術までの時間の遅れは予後に関係するとされている。症状が軽度であればまず保存的治療も考えられるが、本症

例では痛みが強く、MRIでも腸管拡張が著明であり、外科との相談の結果早期の開腹術が必要と判断し、緊急手術を行なった。手術は通常は全身麻酔で開腹し、イレウスに対する処置のみを行うが、場合により同時に胎児娩出が必要となることがある。菊池ら⁸⁾は妊娠27週でイレウスの手術を行い、妊娠28週で肺塞栓を発症し母体死亡となった例を報告しており、妊娠、イレウスによる脱水、長時間の外科手術、術後の床上安静や妊娠子宮の静脈圧迫による血流停滞といったリスク因子を強調している。低血圧および低酸素血症は胎児死亡の原因となる⁹⁾ため術中の管理には注意が必要である。

予後に関しては、放射線被曝や薬剤の胎児に対する影響を考慮しすぎて診断や処置が遅れ、予後不良の場合が多いとされる。入院後4日以上経過して手術を行った場合、死亡および合併症の率が高くなる⁴⁾との報告がある。従って保存的治療にて改善が見られない場合は時期を逸さず手術に踏み切ることが必要である。Meyerson et al¹⁾は9例中8例が外科的に治療されたが、3例が胎児死亡となり、母体死亡はなかったが、Perdue et al⁴⁾は胎児死亡が66例中26%にみられ、母体死亡も6%にみられたと報告している。

今回、イレウス合併妊娠の1症例を経験した。腹部に手術跡のある妊婦が腹痛、嘔吐を訴えた場合、イレウスを疑い迅速に腹部単純撮影を行い、必要なら外科医に相談することが重要である。今回は診断に骨盤MRI検査が有用であり、外科医と協力して治療を行い、診断から手術までに迅速に遂行することで、その後の母児にも良好な妊娠継続をはかることができた。

文 献

- 1) Meyerson S, Holtz T, Ehrinpreis M, Dhar R : Small bowel obstruction in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995, 90 : 299-302.
- 2) Smith JA, Bartlett MK : Acute surgical emergencies of the abdomen in pregnancy. *N Eng J Med* 1940, 223 : 529-531.
- 3) Coughlan NB, O' Herlihy C : Acute intestinal obstruction during pregnancy. *J Coll Surg Edinb* 1978, 23 : 175-177.
- 4) Perdue PW, Johnson Jr HW, Stafford PW : Intestinal obstruction complicating pregnancy. *Am J Surg* 1992, 164 : 384-388.
- 5) Chang YT, Huang YS, Chan HM, Huang CJ, Hsieh JS, Huang TJ : Intestinal obstruction during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci* 2006, 22 : 20-23.
- 6) 松原英孝, 伊藤 誠, 西迫 潤, 野村祐久, 千

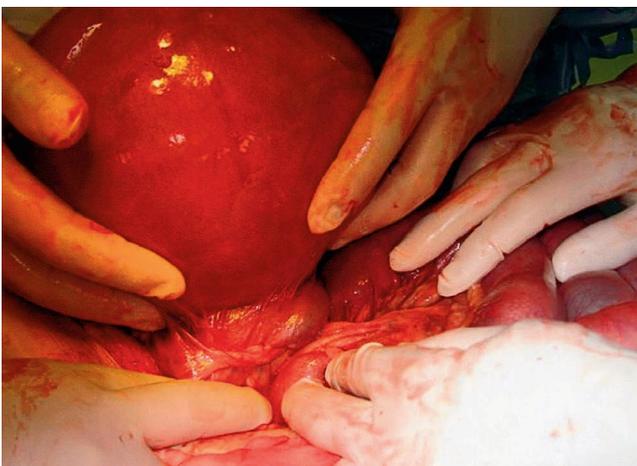


図3 開腹時所見

回腸が約10 cmにわたり子宮背面と癒着

- 原 啓：腹腔鏡下手術後の妊娠中に発生したイレウスの2例. 臨産婦, 2002, 56:1036-1039.
- 7) 佐藤靖郎：妊娠中に行なう手術の適応と問題点 妊婦のイレウス. 産と婦, 2004, 71:909-914.
- 8) 菊池彰彦 症例から学ぶ合併症妊娠 妊婦のイレウス. 臨産婦, 2004, 58:19-25.
- 9) Hill L, Symmonds R: Small bowel obstruction in pregnancy; A review and report of four cases. Obstet Gynecol 1977, 49:170-173.

【連絡先】

多賀 茂樹
独立行政法人福山医療センター 産婦人科
〒720-8520 広島県福山市沖野上町4丁目14-17
電話：084-922-0001 FAX：084-931-3969
E-mail：tagashigeki@yahoo.co.jp

成熟奇形腫悪性転化の1症例

多賀 茂樹¹⁾・松尾 環²⁾

1) 独立行政法人 福山医療センター産婦人科

2) 愛媛県立中央病院 産婦人科

A case of mature cystic teratoma with malignant transformation

Shigeki Taga¹⁾・Tamaki Matsuo²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology Fukuyama Medical Center

2) Department of Obstetrics and Gynecology Ehime Prefectural Central Hospital

成熟奇形腫は胚細胞性腫瘍の中で最も頻繁に見られる良性腫瘍で、10-20%を占めるが、1-2%の症例では悪性転化を示す。今回成熟奇形腫悪性転化の1症例を経験したので報告する。患者は67歳。3妊2産。下腹部痛で近医外科医院受診し、腹部腫瘍を指摘され紹介された。超音波検査では長径13.1cmの隔壁を有する嚢胞性腫瘍で、内容は中輝度均等なエコー像で、中に一部やや高輝度の部分を認めた。腫瘍マーカーの値はCEAが8.6ng/ml, CA125が84U/mlと高値であった。MRIでは、長径14cmの腫瘍で、内部はfat-fluid levelでhair ballを疑う部分があり、隔壁を有し多房性となっており、dermoid cystが疑われた。明らかな充実部分は見られず、リンパ節腫大もなかった。腹式単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を行った。腹腔内進展所見はなく、腹腔洗浄細胞診の結果はclass IIであった。手術時間は2時間00分、出血量は640gであった。摘出物は160g、内容液は900mlであった。術後の病理組織学的検査で、mature cystic teratoma with malignant transformationと診断された。術後Pacritaxel + Carboplatin療法を3コース行い、退院後経過観察中で、2年経過した現在再発所見を認めていない。

Malignant transformation of mature cystic teratomas is rare. The most common transformation is to squamous cell carcinoma. A 67-year-old woman presented with an abdominal tumor. Magnetic resonance imaging revealed a large cystic tumor with a diameter of 14 cm, and mature cystic teratoma was diagnosed. No obvious solid part or lymph node swelling was detected. The serum levels of CEA and CA125 were 8.6 ng/ml and 84 U/ml, respectively. Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. The histopathological diagnosis was mature cystic teratoma with malignant transformation. The patient had an uneventful postoperative course, and no complication occurred. She was discharged after three courses of postoperative chemotherapy and has been followed on an outpatient basis without specific findings.

キーワード：成熟奇形腫, 悪性転化

Key words : malignant transformation, mature cystic teratoma, dermoid cyst

緒 言

成熟奇形腫は胚細胞性腫瘍の中で最も頻繁に見られる良性腫瘍であり、10-20%を占めるが、本腫瘍の1-2%の症例では腫瘍を構成する一成分から成人型の悪性腫瘍が発生することがある。種類としては扁平上皮癌が80%と最も多く、その他腺癌、明細胞癌なども報告されている。進展形式は腹膜播種と直接浸潤が主であり、リンパ節転移や血行性転移は少ないとされる。診断は一般に術後の病理組織検査によってなされることが多く、超音波画像やCTでは悪性転化の診断は困難である。今回成熟奇形腫悪性転化の1症例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳。

月経歴：初経 14歳, 周期30日, 持続7日。

妊娠歴：3妊2産。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：65歳 痔の手術。

現病歴：下腹部痛で近医外科医院受診し、腹部腫瘍を指摘され当科に紹介された。超音波検査(図1)では長径13.1cmの隔壁を有する嚢胞性腫瘍で、内容は中輝度均等なエコー像であった。中に一部やや高輝度の部分を認めた。大きさから粘液性腫瘍を疑った。

入院時現症：身長146cm, 体重53.2kg。脈拍70/分, 血圧156/81mmHg。体温36.7℃, 内診では子宮体部はつきりせず、骨盤内中央に新生児頭大の嚢胞性腫瘍を触れた。出血はみられなかった。

入院時検査所見：腫瘍マーカーの値は、CA72-4は1.3U/mlで正常であったが、CEAが8.6ng/ml, CA125が84

U/ml と高値であった。MRI (図2) では、長径14cmの腫瘍で、内部はfat-fluid levelでhair ballを疑う部分があり、隔壁を有し多房性となっており、dermoid cystが疑われた。明らかな充実部分は見られず、リンパ節腫大もみられなかった。

入院後の経過：右卵巢内容吸引後、腹式単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を行った。腹腔内進展所見はなく、腹腔洗浄細胞診の結果はclass IIであった。手術時間は2時間00分、出血量は640gであった。摘出物(図3)は160g、内容液は900mlであった。術後の病理組織学的検査(図4)でmature cystic teratoma with malignant transformation (squamous cell carcinoma) と診断された。術後TC療法 (Paclitaxel 175mg/m², Carboplatin AUC=5 / 3週間毎) を3コース行い退院し、2年経過した現在再発所見を認めていない。

考 案

成熟奇形腫は胚細胞性腫瘍の中で最も頻繁に見られる良性腫瘍であり、10-20%を占めるが、本腫瘍の

1-2%の症例では腫瘍を構成する一成分から成人型の悪性腫瘍が発生することがある。Tangjitgamol et al¹⁾ は425例中4例0.94%に悪性転化がみられたと報告している。また、悪性転化の大部分は40歳以上の患者で、Park et al²⁾ によると11例の平均年齢が62.3歳で82%が45歳以上であった。Mori et al³⁾ は39例の平均年齢が54.7歳、Yamanaka et al⁴⁾ は5例の平均年齢が48.6歳、Hurwitz et al⁵⁾ は14例の平均年齢が49歳であったと報告している。病理組織学的には扁平上皮癌が80%と最も多く、その他腺癌、明細胞癌などがみられる。進展形式は腹膜播種と直接浸潤が主であり、リンパ節転移や血行性転移は少ないとされる。

診断は一般に術前は困難で、術後の病理組織検査によってなされることが多い、超音波画像やCTでは悪性転化の診断は困難であるが、最近MRIによって術前診断可能であったとの報告が見られる。画像上成熟奇形腫は様々な形態をとるが一般には脂肪成分が特徴的な像を示すため診断は容易である。悪性転化の場合MRIでは充実性部分が周囲へ直接浸潤しているのが典型的

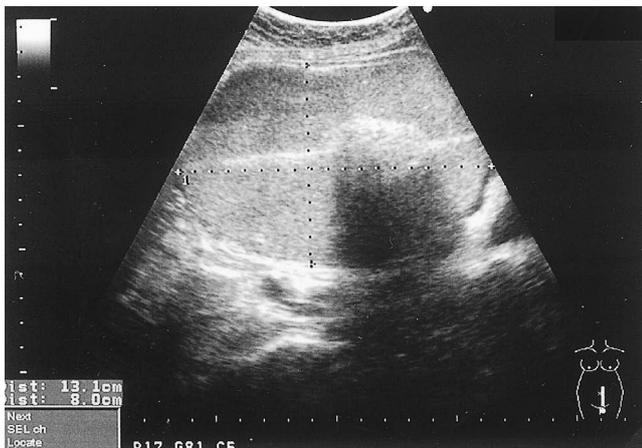


図1 超音波所見

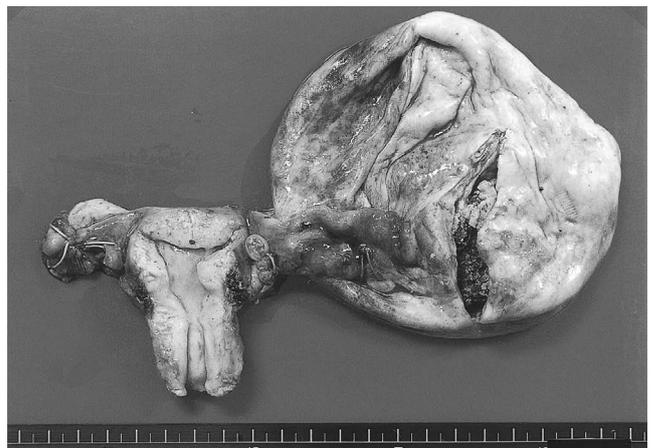


図3 摘出標本 (内容吸引後)

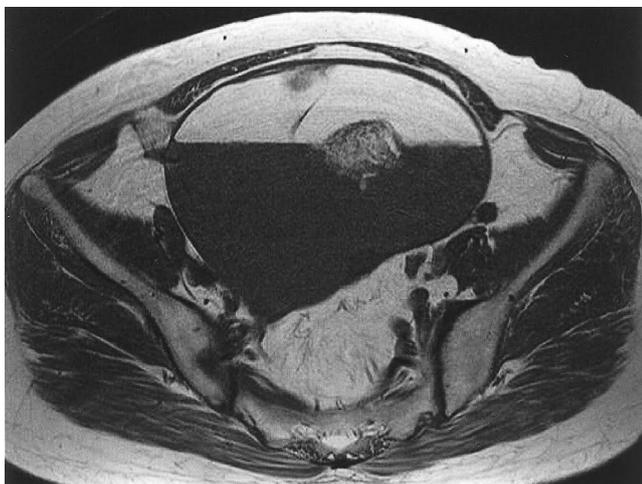


図2 骨盤MRI所見

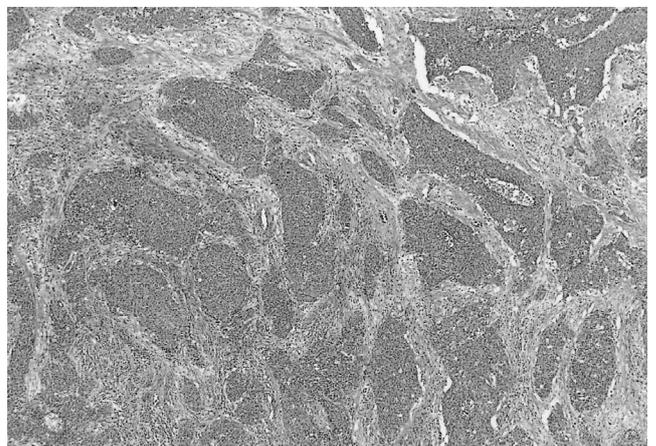


図4 病理組織所見 (H.E. 弱拡大)
Squamous cell carcinoma の像

な像である^{6, 7, 8)}。本疾患のMRIによるまとまった報告は少ないが, Kido et al⁸⁾の報告によると6例中4例が充実部分を示し, 3例で隣接臓器への浸潤があり, 扁平上皮癌の例では嚢胞壁外や局所浸潤の傾向が強かった。Gd-DTPAで造影されたのは2例で1例は強く造影されていた。大谷ら⁹⁾は充実部分がGd-DTPAで造影効果がみられた例を報告している。Park et al²⁾によると11例中9例(82%)が最大径9.9cm以上であった。軟部組織は9例(82%)に見られ, このうち8例(89%)が軟部組織と辺縁が鈍角を形成しており, 辺縁不正であったのは4例(44%)で, 外部への浸潤や転移がなければ画像での診断は難しいとしている。

腫瘍マーカーでは一般にSCCとCEAが有用であると報告されている。Park et al²⁾はCA125が67%, CA19-9が75%, SCCが50%, CEAが50%で高値であったと報告している。Mori et al³⁾はSCC2.5ng/mlに設定した場合のsensitivityは80% specificityは94%であったと報告している。Kikkawa et al¹⁰⁾はもっとも有用であったのはCEAで次がSCCであったとしている。本症例ではSCCは測定していないがCA125およびCEAが高値を示した。

実際の診断にはこれらを組み合わせて判断することとなる。Kikkawa et al¹⁰⁾は最大径99mm以上のdermoid cystで45歳以上の場合はCEA, SCCを測定すべきであるとしており, Mori et al³⁾は自験例4例と既報告例36例を検討し, 年齢40歳未満で血中SCCが2.5ng/ml未満(sensitivity 80%, Specificity94%)の場合は悪性転化の可能性は低く安全に腹腔鏡手術が可能であろうと述べている。Yamanaka et al⁴⁾は278例の成熟奇形腫中5例の悪性転化例を報告しているが, 60歳以上で片側の成熟奇形腫があり, SCCが2.0ng/ml以上か腫瘍最大径が10cm以上の場合は悪性転化のハイリスクであると述べている。

予後は上皮性卵巣癌よりも不良である。手術療法が第一である点では一致しており, 上皮性卵巣癌と同様に, 可能な限り腫瘍を縮小することが望まれる。標準術式は腹式単純子宮全摘術, 両側付属器摘出術および大網切除術とされ, 進行例ではoptimal debulkingが予後を改善するとされる。リンパ行性転移は少なく, 播種や直接浸潤が多い。補助療法は確立されたものはなく, 放射線療法や様々なレジメンの化学療法が報告されている。最近の報告では藤田¹¹⁾らがPacritaxel + Carboplatin療法の有効であった1例を報告しているが, 抗癌剤に関しては, 上皮性卵巣癌ほどは効果がないと考えられ, 一定したものはない。

文 献

- 1) Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thawaramara T, Jesadapatarakul S : Squamous cell carcinoma arising from dermoid cyst : Case reports and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2003, 13 : 558-563.
- 2) Park SB, Kim JK, Kim KR, Cho KS : Preoperative diagnosis of mature cystic teratoma with malignant transformation : Analysis of imaging findings and clinical and laboratory data. *Arch Gynecol Obstet* 2007, 275 : 25-31.
- 3) Mori Y, Nishii H, Takebe K, Shinozaki H, Matsumoto N, Suzuki K, Tanabe H, Watanabe A, Ochiai K, Tanaka T : preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003, 90 : 338-341.
- 4) Yamanaka Y, Tateiwa Y, Miyamoto H, Umamoto Y, Takeuchi Y, Katayama K, Hashimoto K : preoperative diagnosis of malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005, 26 : 391-392.
- 5) Hurwitz JL, Fenton A, McCluggage, McKenna S : Squamous cell carcinoma arising in a dermoid cyst of the ovary : a case series. *Gynecol Oncol* 2007, 114 : 1283-1287.
- 6) 今岡いずみ : 女性骨盤内腫瘍の鑑別診断 奇形腫 (3) 悪性転化, 未熟奇形腫. 今岡いずみ, 田中優美子編. 婦人科MRIアトラス. 東京 : 秀潤社, 2004, 176-177.
- 7) Takemori M, Nishimura R : MRI findings of an ovarian dermoid cyst with malignant transformation. *Magn Reson Med Sci J* 2003, 2 : 105-108.
- 8) Kido A, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Ueda H, Konishi J : Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation : MR appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1999, 172 : 445-449.
- 9) 大谷秀司, 山崎道夫, 古川 顕, 高橋雅士, 村田喜代史, 須藤慎介, 野田洋一, 小林勝弘 : 悪性転化したDermoid cystの一例. *臨床MRI*, 2001, 12 : 62-68.
- 10) Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K, Ishikawa H, Kuzuya K, Suganuma N, Hattori S, Furui K, Kawai M, Arii Y : Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer* 1998, 82 : 2249-2255.
- 11) 藤田欣子, 小濱隆文 : パクリタキセル+カルボプラチン療法が有効であった卵巣成熟奇形腫悪性転化の

1) Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C,

一例. 日産婦東北, 2002, 49 : 89.

【連絡先】

多賀 茂樹

福山医療センター

〒720-8520 広島県福山市沖野上町4丁目14-17

電話：084-922-0001 FAX：084-931-3969

E-mail：tagashigeki@yahoo.co.jp

診断に難渋した胎児 polycystic kidney disease の一症例

小出 千絵¹⁾・豊福 彩¹⁾・三春 範夫¹⁾・下戸 麻衣子¹⁾・長谷川 康貴¹⁾
正路 貴代²⁾・坂下 知久²⁾・工藤 美樹²⁾

1) 中電病院 産婦人科

2) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 産科婦人科学

A case report of fetal polycystic kidney disease that was difficult to diagnose

Chie Koide¹⁾・Aya Toyofuku¹⁾・Norio Miharuru¹⁾・Maiko Shimoto¹⁾
Yasutaka Hasegawa¹⁾・Takayo Syoji²⁾・Tomohisa Sakashita²⁾・Yoshiki Kudo²⁾

1) Department of Obstetrics and gynecology, Chuden Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate school of Biomedical Sciences, Hiroshima University

今回、胎児スクリーニング目的の超音波検査において胎児の片側の腎臓に多嚢胞性病変を認め診断に難渋したpolycystic kidney diseaseの一症例を経験した。

症例は39歳、1経産。妊娠23週時に施行した胎児スクリーニング超音波検査において右腎臓は長軸3.4cmと大きく、小嚢胞を多数認めた。反対側の腎臓は正常で他の合併奇形は認めず、児の発育も良好であった。妊娠33週0日に施行した胎児MRI検査では、胎児右腎臓に小嚢胞の集簇を認め、左腎の約3倍に腫大していた。明らかな充実性腫瘍は認めず、polycystic kidney disease (PKD) またはmulticystic dysplastic kidney (MCDK) が考えられた。しかし片側性で一般的なPKDの定義から除外されること、超音波検査からは非常に小さい嚢胞と充実部分の混在のようにみえること、超音波所見の経過からPKDに特徴とされる腎嚢胞の増大などを認めないことなどから、嚢胞性病変よりも腫瘍性病変、特にcongenital Mesoblastic nephroma (CMN) が考えられた。CMNであった場合には妊娠分娩経過中の腫瘍増大や腫瘍内出血の可能性も考えられること、出生後の腫瘍摘出や血圧などの新生児管理が必要となるため、妊娠34週1日に高次医療施設に母体搬送とした。切迫早産の治療の後、妊娠36週5日、骨盤位のため帝王切開術で2836gの男児を娩出した。児のApgar scoreは9点/9点、全身状態は良好で排尿障害や呼吸哺乳障害も認めなかった。軽度の高血圧を認めたが自然経過で改善し、血液検査からも腎機能異常は認めなかった。日齢1で施行したCT検査では右腎上極に6cm大の腫瘍があり、造影効果に乏しく正常腎実質との境界が不明瞭であり腫瘍性病変が考えられた。胎児期からの経過から腎腫大の速度は緩徐であり、悪性腫瘍は考えにくく自然縮小も期待できた。しかし日齢14に施行したCTでも腫瘍径は変わらず、また腫瘍内の多発点状出血を認めたため、日齢22に開腹手術を施行した。正常腎との境界は明瞭で右腎部分切除術を施行し正常部分を温存できた。術後病理での最終診断の結果は腫瘍性病変ではなくpolycystic kidney diseaseであった。術後経過は良好であり、術後9日目に退院し現在発達成長も良好である。

The patient was of a 39-year-old woman. In fetal screening ultrasonography performed at 23 weeks of gestation, the right fetal kidney was 3.4 cm and had multiple small cysts. The opposite kidney was normal, and no additional abnormalities were observed. Fetal growth was good. A fetal magnetic resonance imaging performed at 33 weeks of gestation showed a cluster of small cysts in the right fetal kidney, which was enlarged to approximately three times the size of the left kidney. Polycystic kidney disease (PKD) or multicystic dysplastic kidney (MCDK) was suspected. However, PKD was excluded because of the unilateral nature of the cysts, which appeared to be a mixture of very small cysts and solid parts in the ultrasonogram. Therefore, a tumor lesion rather than a cystic lesion, particularly congenital mesoblastic nephroma (CMN), was strongly suspected. At 36 weeks and 5 days of gestation, a 2836-g boy was delivered by Cesarean section due to breech presentation. The Apgar score was 9/9, his general condition was good, and no renal dysfunction was found in a blood test.

Computed tomography (CT) examinations performed on the first and fourteenth days of age showed a 6-cm tumor in the upper pole of the right kidney, which was poorly enhanced with an obscure boundary between the tumor and normal renal parts. Then, laparotomy was performed at 22 days of age. Right partial nephrectomy was performed, and the postoperative pathological diagnosis revealed PKD. The postoperative course was uneventful, and currently, the development and growth of the infant are good.

キーワード：片側性腎腫大、腫瘍性病変、polycystic kidney disease, congenital Mesoblastic nephroma
Key words：unilateral renal enlargement, polycystic kidney disease, congenital Mesoblastic nephroma

緒 言

超音波断層法による胎児泌尿生殖器のスクリーニングは、尿の産生が羊水量に反映する妊娠16週以降に胎児の膀胱や腎臓の形態・羊水量などを観察して行われる。妊娠20週頃から腎の長軸径を評価できるとされており、胎児期の尿路系異常を妊婦健診時に発見されるケースも多い。胎児画像診断によって出生前に診断された尿路系異常について、腫瘍性病変か非腫瘍性病変か、増大傾向の有無、羊水量などについて慎重に経過観察することは、分娩時の管理や出生後の血圧管理や手術適応などを検討する際の有用な情報となる。場合によっては腎血流シンチグラムなどにより重症度や分腎機能を評価し、治療方針を早期に検討することもできる。また、泌尿生殖器系の奇形をもった児では、循環器・消化器・中枢神経系など他の臓器奇形を合併することがあるため、慎重な観察も必要となる。

今回我々は、胎児スクリーニング検査で発見した胎児の片側性嚢胞性腎腫大の症例を経験し診断に難渋したので報告する。

症 例

患者：39歳

妊娠歴：1経妊1経産

既往歴・家族歴：特記なし

現病歴：自然妊娠後、当院にて妊娠管理を行った。羊水検査の希望はなく、妊娠初期の検査および経過に異常は認めなかった。

妊娠23週に施行した胎児形態スクリーニング目的の超音波検査において、右腎臓の多嚢胞性病変を認めた(図1)。右腎臓は長軸 3.4cm, 小嚢胞が多数みられ



図1 妊娠23週0日 腹部超音波所見

胎児形態スクリーニング目的の超音波検査において、右腎臓の多嚢胞性病変を認めた。

たが、反対側腎臓は正常で他に合併奇形はみられず、児発育も良好であった。妊娠27週より一過性に羊水過多 (AFI 32cm) を認めたが自然経過で改善しており、経過中に羊水過少となることはなかった。

妊娠33週0日に施行したMRI検査では(図2)、胎児右腎臓が左の正常腎の約3倍に腫大し、腎門部に正常構造を認めるものの外側部は不均一で、小さな嚢胞が集簇した形態を呈していた。明らかな充実性腫瘍は

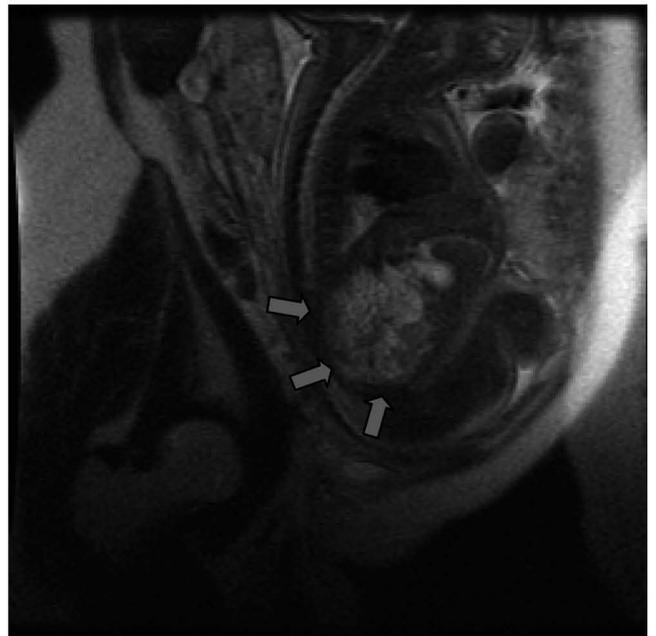
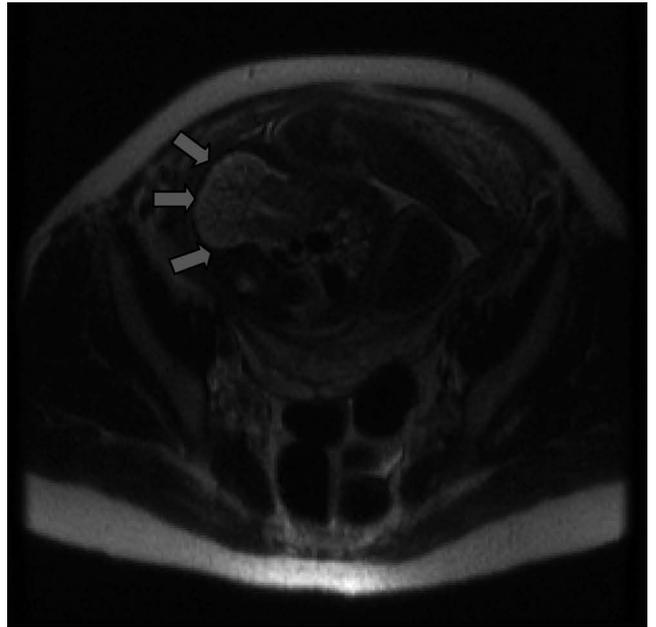


図2 妊娠33週0日 MRI所見

胎児右腎臓が左の正常腎の約3倍に腫大し、小さな嚢胞が集簇。腎門部に正常構造を認めるが外側部は不均一。明らかな充実性腫瘍は認めなかった。周囲脂肪組織との境界は明瞭。左腎臓は正常、膀胱内には尿産生を認め、他の合併奇形は明らかでなかった。

みられず、polycystic kidney disease (PKD) または multicystic dysplastic kidney (MCDK) が考えられた。左腎臓は正常、膀胱内には尿産生を認め、MRIでも他の合併奇形は明らかでなかった。妊娠33週6日の胎児超音波検査では(図3)、右腎臓の大きさは $5.3 \times 4.5 \times 6.7\text{cm}$ と著明に腫大していたが、以後の明らかな増大傾向は認めなかった。

片側性で一般的なPKDの定義から除外されること、超音波検査からは非常に小さい嚢胞と充実部分の混在のようにみえること、超音波所見の経過からPKDに特徴とされる腎嚢胞の増大などを認めないことなどから、嚢胞性病変よりも腫瘍性病変、特に先天性間葉芽腎腫(先天性中胚葉性腎腫) congenital Mesoblastic nephroma (CMN) が強く疑われた。

CMNであった場合には妊娠分娩経過中の腫瘍増大や腫瘍内出血の可能性も考えられること、出生後の腫瘍摘出や血圧などの新生児管理が必要となること、他の腫瘍性病変であった場合でも外科的治療が必要となる可能性があるため、妊娠34週1日に小児外科の併設された3次施設に母体搬送とした。妊娠全経過を通じて、児心音には異常を認めず、biophysical profile score および胎児発育も良好であった。

切迫早産に対する加療の後、妊娠36週5日、骨盤位のため選択帝王切開術での児娩出となった。児は2836gの男児、Apgar score 9点/9点、臍帯動脈血pH 7.308であった。出生後、児は軽度の高血圧(収縮期血圧80mmHg程度、拡張期血圧50mmHg程度)を認めたが自然経過で改善しており、血液検査所見では腎機能も異常なく、排尿障害や呼吸・哺乳障害などの症状も認めなかった。

日齢1で施行したCT検査では(図4)右腎上極に



図3 妊娠33週6日での経腹超音波所見

右腎臓の大きさは、 $5.27 \times 4.45 \times 6.72\text{cm}$ と著明に腫大をみとめる。

6cm大の腫瘍があり、造影効果に乏しく正常腎実質との境界は不明瞭であったため、やはりCMNなどの腫瘍性病変が疑われた。胎児期からの経過から腎病変の腫大する速度が緩徐であったことから、悪性度の強い腫瘍は考えにくく自然縮小も期待できた。しかし日齢14に施行したCTでも腫瘍径は変わらず、また腫瘍内の多発点状出血を認めた。縮小傾向を認めない腫瘍性病変があったため手術適応と考えられた。同日の腎シンチグラムでは左腎臓のUp takeが46%であるのに対して右腎臓は13%であり右腎機能の低下を認めるも腎機能の温存も期待できた。

日齢22日、小児外科医師により開腹手術を施行した(図5)。肉眼的に病変部と正常腎との境界は明瞭

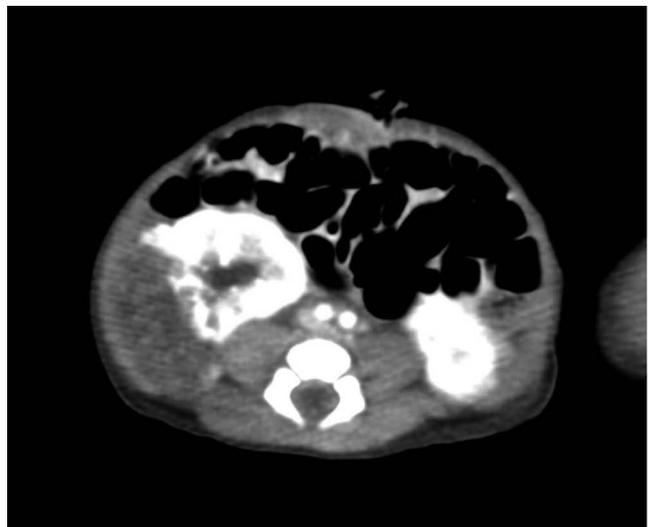


図4 日齢1 CT所見

右腎上極に6cm大の腫瘍があり、造影効果に乏しく正常腎実質との境界は不明瞭であった。



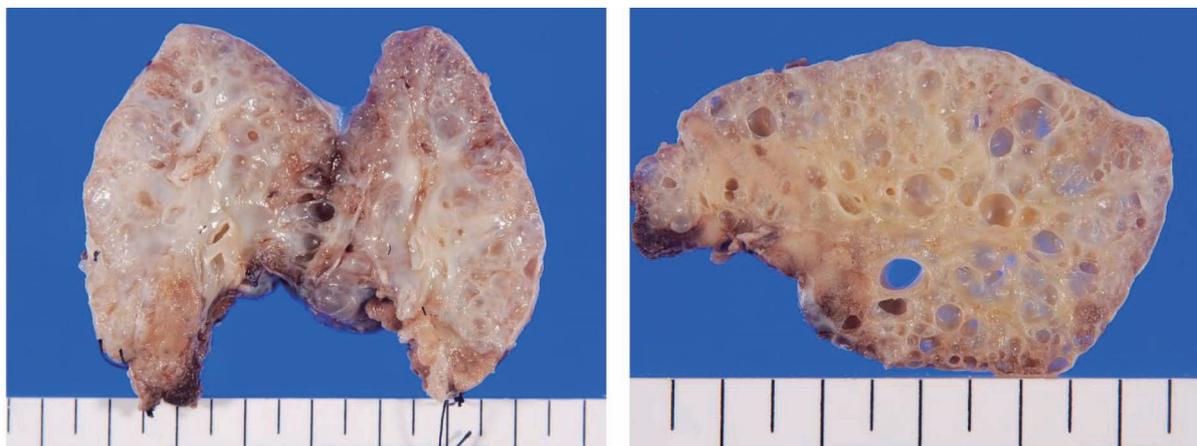
図5 日齢22日 開腹手術

正常腎との境界は明瞭で、右腎部分切除術を施行し正常部分を温存できた。

表1 妊娠週数と正常胎児腎臓長軸径

妊娠週数	腎臓長軸径
25 週	3.0±0.5cm
30 週	3.5±0.5cm
35 週	4.0±0.5cm
40 週	4.5±0.5cm

(2006 金西ら³⁾)



弱拡大 (×4)

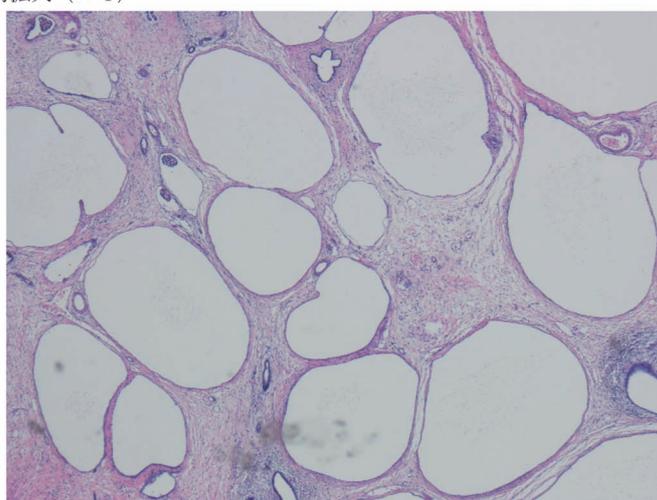


図6 病理所見

Blastemal cell は認めず、大小の嚢胞性病変が皮質・髄質に多数認め、嚢胞間の間質には糸球体や拡張した尿細管が存在する。嚢胞と正常腎が混在しながら移行していた。

で、術中超音波を用いて正常腎実質との境界を確認しながら右腎部分切除術を施行し正常部分を温存できた。迅速病理検査では腎芽腫が疑われたが、術後の永久病理診断ではBlastemal cellは認めず、大小の嚢胞性病変が皮質・髄質に多数認め嚢胞と正常腎が混在しながら移行しており、polycystic kidney diseaseと診断された。また、家族歴および病理所見からはautosomal recessive typeは否定的であった(図6)。

術後経過は良好であり、術後9日目に退院し現在小児科および小児外科でのフォローアップを継続している。術後の腎機能および成長発達も良好である。

考 察

胎児超音波検査の普及により胎児期に指摘される尿路系異常が増加している。尿路系異常の中で出生前に診断される頻度の最も高いのは先天性水腎症であるが、その診断率は0.1~2.0%¹⁾と低い。しかし、超音波やMRI等の画像を用いることでより正確な出生前診断が可能となりつつある²⁾。当院では妊娠20週~24週頃に胎児スクリーニング検査を行っている。本症例ではこのスクリーニング検査によって指摘された腎嚢胞性病変であり、診断に難渋したものの、小児科・小児外科との連携も図ることができ、出生後の治療方法を検討する十分な時間を確保することができた。

腎形態異常の児について、出生直後の予後を決定するのは腎機能と肺低形成の程度であり、羊水量や膀胱容量などを定期的に検査し、待機的に管理を行うことになる。腎臓の腫大の程度によっては腹部臓器や胸部臓器の圧迫症状などにも注意が必要であり、biophysical profile scoreを評価し場合によっては娩出の時期の検討を要することもある。

胎児の正常腎臓は妊娠20週頃から長軸径を計測できることが可能となり、これは妊娠週数に伴いほぼ直線的に増加する(表1)^{3), 4)}。本症例では、妊娠33週で胎児腎長径が6.72cmに及び腎腫大が顕著となったが、その後の増大傾向はなくほぼ一定であった。

胎児の腎腫大の鑑別疾患として、Multicystic dysplastic kidney (MCDK), polycystic kidney disease (PKD), Obstructive cystic dysplasia, 腎腫瘍(Wilms腫瘍, 後腎性間葉腫瘍metanephric stromal tumor (MST), 先天性間葉芽腎腫(先天性中胚葉性腎腫)congenital Mesoblastic nephroma (CMN)など、また、Trisomy 13などの染色体異常、Beckwith-Wiedemann syndromeなど腎腫瘍を合併しやすい奇形症候群、サイトメガロウイルス感染症、腎静脈血栓などが挙げられる。本症例では、画像および児の発育に他の異常を認めないこと、合併奇形のないこと、母体感染症を疑う所見のないことから嚢胞性病変または腫瘍性病変が考え

られ、超音波およびMRI所見からは、PKD, MCDK, CMNの鑑別が必要であった。

PKDの特徴は、腎嚢胞の増大、間質の繊維化、徐々に正常腎が消失して進行性に腎機能が悪化することとされる。autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)は常染色体優性遺伝であり、約2000~4000出生に1例の頻度で、約85%の患者に第16番染色体のPKD1遺伝子異常が、15%の患者に第4番染色体のPKD2遺伝子異常が認められる。一般的には両側性に、腎皮質および髄質に種々のサイズの嚢胞が認められ、加齢とともに嚢胞が大きくなり数も増加する。嚢胞内に出血をきたすものもある。組織学的には大型の嚢胞壁の上皮はほとんど剥離し線維性隔壁のみとなっているが、中小の嚢胞では1層の扁平から立方状の上皮に覆われ、嚢胞間の間質には糸球体や拡張した尿細管を認める。拡張した嚢胞により圧迫され実質は萎縮する。また高血圧のための動脈筋層の肥大や内膜の線維性肥厚がみられる。脳・肝・脾・膵・卵巣などにも嚢胞がみられることや頭蓋内動脈瘤破裂などの腎外症状も知られている。通常、30~50歳代で高血圧と腎不全から明らかになることが多いが、胎児期または出生3ヶ月以内に診断した症例中43%が1年以内に死亡し13%が3歳までに腎不全となった報告もある⁵⁾。常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドラインによると、家族内発生が確認されていない15歳以下の症例では、両側性に各々3個以上の嚢胞が確認され、他の疾患が除外されていることがADPKDの診断基準となっている。しかし幼少期には、左右非対称性、片側性、局所的、非進行性の症例も報告されており^{6)~9)}、また、ADPKDの5%が片側性とする報告もある¹⁰⁾。したがって本症例は、胎児および新生児期の片側性、非進行性のADPKDとして矛盾せず、時間経過とともに対側腎にも病変を認める可能性も考慮が必要となる。

autosomal recessive polycystic kidney diseaseは、常染色体劣性遺伝で40000~50000出生に1例の頻度で発生する。両側性に腎髄質を中心に3mm大までの紡錘状の拡張した嚢胞が密に放射状に並び、組織学的にはこの嚢胞は集合管由来であり扁平な1層の上皮により覆われる。被膜より垂直に腎乳頭へ向かう尿細管の拡張がみられ、その間に、特に被膜下に腎実質が認められる。胎児期にも腎臓は両側ともに高度に腫大し羊水過少を伴う。嚢胞のサイズは1mm程度で超音波上はむしろcysticにみえず¹¹⁾、腎臓エコーレベルが高輝度になる。早期に発症するものほど重症であり、胎児期に発症するものは予後が悪く、積極的治療介入の適応がないとされる。肝・脾の嚢胞形成や小胆管増生がほぼ必発し肝線維症の合併に注意が必要である。

MCDKは、3000出生に1例の頻度で男児に多い。大小の嚢胞が集合し「ぶどうの房状」と称される。不均一

な嚢胞が多数存在し腎実質はほとんどみられないが、嚢胞どうしの連続は認めない。一側性で羊水量が正常の場合は予後良好で経過観察が一般的であり、43%で退縮傾向を示した報告もある¹²⁾。しかし対側腎が異常の可能性が高く(39%)¹³⁾、両側性で羊水過少を伴う場合はPotter sequenceとなり予後不良である。出生後、保存的療法の主体であるが、MCDKに起因する尿路感染や呼吸障害、高血圧や腎不全を危惧される場合には手術適応となる。

先天性間葉芽腎腫(先天性中胚葉性腎腫)CMNは、小児腎腫瘍の約5%を構成する。90%を越える症例で生後1年以内に発症する。過去の報告例では、胎児の腎腫瘍が10cm大までに増大し横隔膜や下行大動脈の圧迫、心胸郭断面積比の増大などを認め緊急帝王切開術が施行された症例¹⁴⁾や、胎内での腫瘍破裂のため急激な胎児の貧血の進行を認めた症例¹⁵⁾もある。CMNに対する完全切除は有効な治療とされている。

今回の症例で診断が困難であった点として、一般的にPKDは両側腎に嚢胞を認めるが本症例が片側性であったこと、嚢胞の形成が非常に小さく嚢胞の増大傾向を認めなかったこと、充実性部分の並存が否定できなかったことなどにある。超音波やMRIなどでの診断から腫瘍性病変が疑われ、治療方針の決定のためにも組織検査が必要であった。術後病理診断の確定も困難で、最終的に病理学的にはpolycystic kidney diseaseと診断された。出生後のCT画像だけで評価するとWilms腫瘍が疑われる所見であり、術後化学療法を前提に腎摘出となる可能性もあった。今回の症例では正常部分の腎が温存できているが、これには胎児期からの経過が把握できている経過から悪性度の高いものは考えにくかったこと、術中肉眼所見からも正常部分腎の温存が可能と考えられたことにある。嚢胞性腎腫大について、出生前の経過、画像診断、腎機能の程度により、出生後の手術の必要性および術式を選択し、組織病理所見に基づいて適切な治療計画を再考することが必要な症例であった。

出生前診断の増加により胎内での発生異常の変化の特性が研究されつつある。児の機能温存のための治療方法の獲得、また児を育てていく家族への情報提供に関して、今後さらなる検討が必要である。

最後に、千葉こども病院病理 堀江弘先生、広島大学病院小児外科 檜山英三先生、亀井尚美先生、中電病院病理部 岩本俊之先生に深くお礼を申し上げます。

文 献

- 岡和田学, 山高篤行: 胎児・新生児以上の治療とその予後-水腎症, 多嚢胞腎など. 産婦人科の実際 2007, 56: 903-907.
- 牧野駿一, 小室広昭, 西明, 永井秀雄, 永井真由美, 尾上彰則, 中村みちる, 桃井真理子, 水上尚典: 嚢胞腎の出生前診断 特に画像上嚢胞および腎腫大所見を呈した 2 症例の検討. 日本小児外科学会雑誌2000, 36: 1078-1085.
- Hassn M: Quick easy reference formula in obstetrical measurement. Abstract, 7th Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Iology, 2004.
- 金西賢治, 秦利之: 泌尿・生殖器の異常-尿路の閉塞・狭窄, 嚢胞性腎異形成, 多嚢胞腎, 腎の無形成, 卵巣嚢腫. 周産期医学2006, 36: 205-210.
- Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease presenting in utero and prognosis for very early onset disease. J Med Genet 1998, 35: 13-16.
- Anton PA, Abramowsky CR: Adult polycystic renal disease presenting in infancy: A report emphasizing the bilateral involvement. J Urology 1982, 128: 1290-1291.
- Farrell TP, Boal DK, Wood BP: Unilateral abdominal mass: an unusual presentation of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. Pediatr Radiol 1984, 14: 349-352.
- Porch P, Noe NP, Stapleton FB: Unilateral presentation of adult-type polycystic kidney disease in children. J Urology 1986, 135: 744-746.
- Cho KJ, Thornbury JR, Bernstein J: Localized cystic disease of the kidney: angio-graphic-pathologic correlation. AJR 1970, 132: 891-895.
- Beebe, D.K. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Am Fam Physician 1996, 15: 925-931.
- 産婦人科超音波診断アトラス. 千葉喜英編集, 東京: ベクトルコア出版2004, 233-235.
- 浅野貴大, 秋田大輔, 岩谷壮太, 田淵和宏, 上田雅章, 坂井仁美, 吉形真由美, 溝淵雅巳, 芳本誠司, 中尾秀人: 胎児期に診断された多嚢胞性異形成腎35例の周産期臨床像および予後の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌2009, 45: 456.
- 上塘正人, 前田隆嗣, 松井貴子, 加々良一郎: 両側腎異形成と羊水減少. 周産期医学2008, 38: 1451-1456.
- 笹原淳, 山田京子, 生野寿史, 富田雅俊, 菊池朗, 高桑好一, 田中慶一: congenital Mesoblastic nephromaの1例. 日本産科婦人科学会新潟地方部会誌2007, 98: 1-3.
- 石戸圭之輔, 須貝道博, 高橋良博, 照井君典, 伊藤悦朗, 棟方博文: 嚢胞性先天性間葉芽腎腫の1例. 日本小児外科学会雑誌 2005, 41: 673-678.

【連絡先】

小出 千絵

中電病院 産科婦人科

〒730-8562 広島市中区大手町3丁目4番27号

電話：082-241-8221 FAX：082-541-3404

E-mail：268812@pnet.energia.co.jp

HPV感染を合併した特発性CD4陽性リンパ球減少症の1例

田中 教文・藤原 久也・藤本 悦子・平田 英司・工藤 美樹

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 産科婦人科学

Genital human papillomavirus infection-related lesions in a patient with idiopathic CD4-positive lymphocytopenia

Norifumi Tanaka · Etsuko Fujimoto · Eiji Hirata · Hisaya Fujiwara · Yoshiki Kudo

Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

特発性CD4陽性リンパ球減少症は、human immunodeficiency virus (HIV)感染などの明らかな原因なく、CD4陽性リンパ球が減少し、後天性に免疫不全の状態となる極めて稀な疾患である。特発性CD4陽性リンパ球減少症による免疫不全のため、子宮頸部上皮内癌、腔軽度異形成、外陰部・肛門周囲尖圭コンジローマを発症した症例を経験した。症例は33歳、1経妊1経産。生来健康であった。32歳時に肺膿瘍を生じ、その後も肺炎を繰り返すため精査が行われ、特発性CD4陽性リンパ球減少症と診断された。その診断から4ヶ月後、外陰部搔痒感を主訴に当科を受診し、その際に施行した子宮頸部細胞診がClass Vであった。コルボスコピー下生検での診断は高度異形成であり、子宮頸部円錐切除術を施行し、その摘出組織の診断は上皮内癌であった。また、円錐切除術時に外陰部と肛門周囲に尖圭コンジローマを認め、イミキモドによる治療が奏効しなかったため、CO₂レーザー蒸散術を施行した。その後も慎重に外来で経過をみていたが、円錐切除後23ヶ月時に腔に軽度異形成を生じていた。特発性CD4陽性リンパ球減少症では免疫不全の状態であり、human papillomavirus (HPV)感染により子宮頸部腫瘍が発生し易いため、慎重な経過観察が必要と考えられた。

Idiopathic CD4-positive lymphocytopenia (ICL) is a syndrome characterized by CD4-positive lymphocyte depletion without evidence of human immunodeficiency virus (HIV) infection; ICL is often detected after the occurrence of an opportunistic infection.

We report the case of a 33-year-old ICL patient with human papillomavirus (HPV) infection. Pathological and virological analyses were performed on the genital lesion and peripheral blood. The results of serological tests for HIV antibody and HIV-1 RNA analysis were negative. Lymphocytopenia (3% CD4-positive cells) with decreased number of total leukocytes and CD8-positive cells was noted. DNA analysis of cervical lesions revealed HPV-18 and HPV-33 DNA. Cervical cytology showed atypical cell clusters. Many keratotic atypical cells were also observed. On the basis of examination of a cervical biopsy specimen, severe dysplasia with koilocytic change was diagnosed. Cervical conization was performed, indicating carcinoma in situ. Vulvar and perianal condyloma acuminata were also observed. Because the lesions were treated with imiquimod for a few months and not cured completely, CO₂ laser vaporization was performed. Twenty-three months after conization, vaginal mild dysplasia was observed.

Because patients with ICL are in an immunosuppressive condition, women with ICL should be referred to a gynecologist for examination of HPV-associated lesions and be followed carefully even after treatment.

キーワード：子宮頸部, HPV, CD4陽性リンパ球減少症, 免疫不全, 細胞診

Key words: Cervical neoplasia, human papillomavirus, idiopathic CD4 positive lymphocytopenia

緒言

特発性CD4陽性リンパ球減少症 (Idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia: ICL) は、human immunodeficiency virus (HIV)感染などの免疫不全を惹起する明らかな原因なく、後天性にCD4陽性リンパ球が減少する極めて稀な疾患である^{1)・2)}。HIV感染時と同様にCD4陽性リンパ球の減少により免疫不全となり、日和見感染や悪性腫瘍を発症しやすい状態となる¹⁾。免疫不

全の状態ではHuman papillomavirus (HPV)に対しても易感染性であり、感染の持続や再感染が起こりやすい^{3)~5)}。子宮頸部上皮内癌、腔軽度異形成と外陰部・肛門周囲尖圭コンジローマを発症した特発性CD4陽性リンパ球減少症の症例を呈示する。

症例

初診時年齢は33歳、1経妊1経産、既往歴に特記事項なく、生来健康であった。29歳時に受けた子宮がん検診

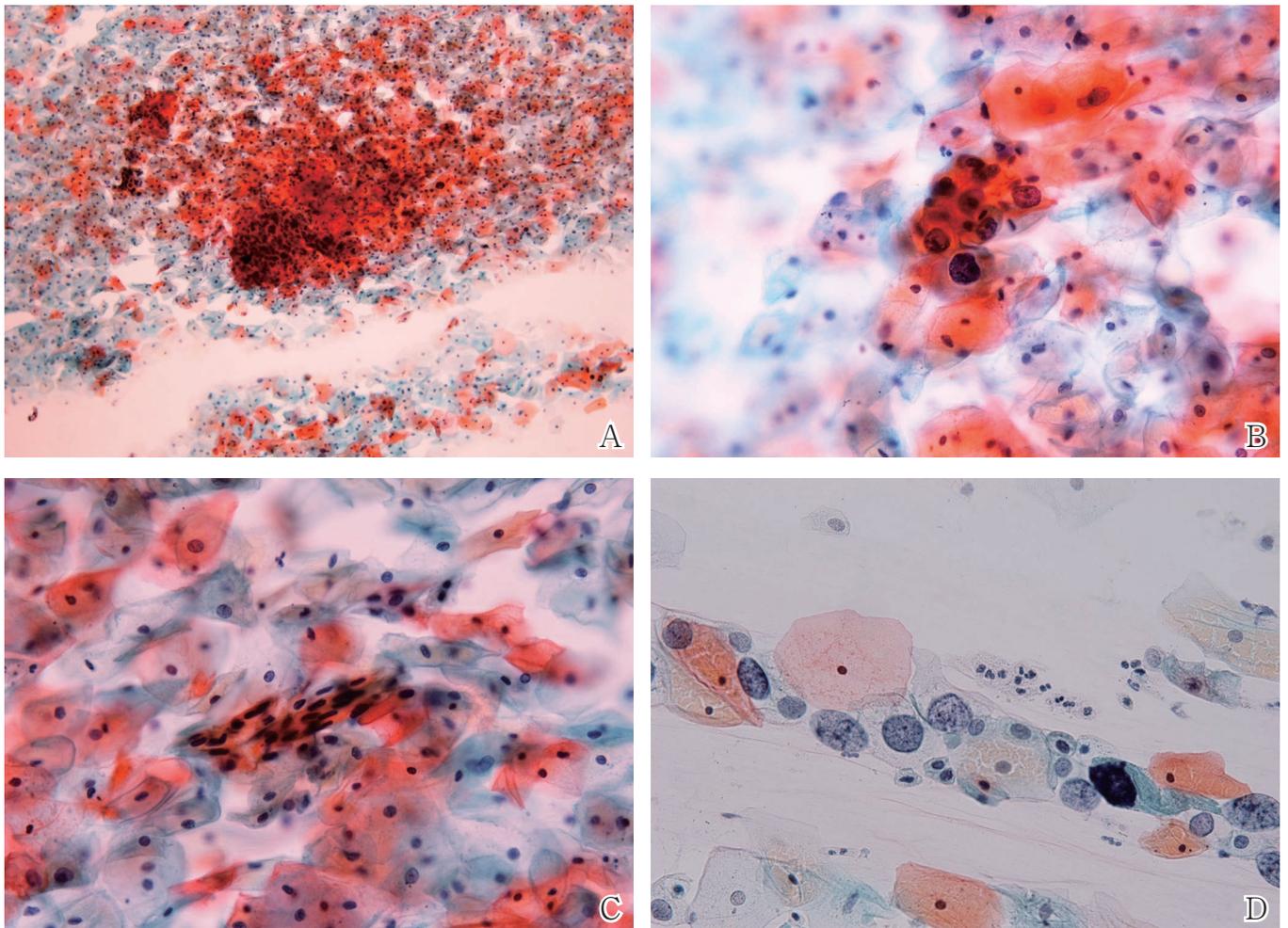


図1 子宮頸部細胞診

- (A) 背景は比較的きれいであるが、好酸性の細胞質を有する重積性の扁平上皮系異型細胞からなる集塊を認める。核の大小不同を認め、核濃縮を伴う細胞も多い。(Pap.染色：×10)
- (B) 細胞質が好酸性の細胞が主体の異型細胞の小集塊。核は腫大し、クロマチンは細顆粒状～顆粒状に増量し、核小体を有する細胞も認める。周辺の表層細胞にはコイロサイトーシスを認める。(Pap.染色：×40)
- (C) 好酸性の細胞質と濃縮した紡錘状の核を有する比較的小型の異型細胞を認める。(Pap.染色：×40)
- (D) 異型細胞がインディアンインク状に配列している。(Pap.染色：×40)

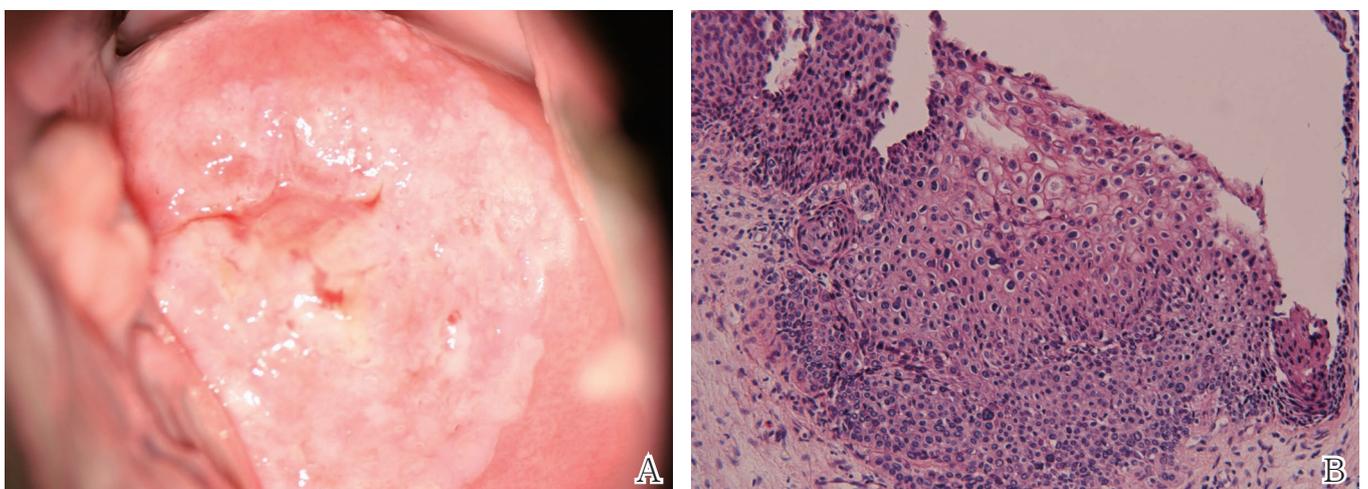


図2 コルポスコピー所見と子宮頸部生検の組織所見

- (A) 全周性に高度白色上皮を認め、12時方向に軽度赤点斑、3時方向に軽度モザイクを認める。
- (B) コイロサイトーシスを認め、核の大小不同を呈する。核の腫大、濃縮核を認める。高度異形成。(H.E.染色：×20)

では異常はなかった。

32歳時に肺膿瘍を発症し、その後も肺炎を繰り返すため精査を受け、特発性CD4陽性リンパ球減少症と診断された。診断時の血液検査所見は白血球数：14490 / μ l（基準値：4000-9000）（以下括弧内の値は基準値）、リンパ球数：434 / μ l、3%（27.5-43.4）、CD4陽性リンパ球数：13 / μ l、3%（25-56）、CD8陽性リンパ球数：98 / μ l、23%（17-44）、IgG：820mg/dl（880-1800）、IgA：63mg/dl（126-517）、IgM：95mg/dl（52-270）、HIV抗体：陰性であり、HIV-1 RNA定量では検出されなかった。

ICLの診断から4ヶ月後の33歳時に外陰部搔痒感を主訴に当科を受診した。膣分泌物の培養ではcandida albicansを認め、加療により治癒した。その際に施行した子宮頸部細胞診所見では、背景は比較的きれいであったが、クロマチンが増量した異型細胞を多数認めた。N/C比は低いものから裸核状のものまで様々であり、核濃縮を伴う異型細胞も多く、インディアンインク状に配列している部位もみられた。核の大小不同を認め、著明に腫大した核を有する細胞が散在し、角化した異型細胞も多数認めたため、浸潤性扁平上皮癌を推定し、Class Vと診断した（図1）。コルポスコピー検査では高度白色上皮、軽度赤点斑、軽度モザイクを呈し、生検組織診では扁平上皮細胞にコイロサイトーシス、核の大小不同、濃縮核を認めたが、極性は保たれ、基底膜への浸潤は認めず、高度異形成と診断した（図2）。経膣超音波検査、骨盤MRI、頸部～骨盤CTの画像所見では子宮頸部腫瘍、転移を認めず、血中SCC、シフラ、CEA値はそれぞれ、0.8 ng/ml（0-1.5）、<1.3 ng/ml（0-2.8）、0.8 ng/ml（0-5.0）といずれも基準値内であった。また、HPV-DNA検査では腫瘍化の高リスク群である18型、33型が陽性であった。以上の結果より、上皮内癌以上の病変の存在の可能性も考えて子宮頸部円錐切除術を施行した。病理組織学的所見では、扁平上皮に異型細胞を全層性に認めたが、基底膜は保たれ、多くの部位では極性も有していたものの、一部極性が失われ、細胞異型が強い部位もあり、角化型上皮内癌と診断した（図3）。コイロサイトーシス主体の層と核の腫大した異型細胞の層、クロマチンが増量し核濃縮をきたした異型細胞の層と多層化している部位（図3B）、異角化（図3C）、核が著明に腫大した細胞（図3D）など、細胞診所見と同様に多彩な組織所見を認めた。

また、円錐切除術の際に外陰部・肛門周囲に疣状の隆起性病変を認めたため生検を行い、病理組織診断は尖圭コンジローマであった（図4）。イミキモドによる治療を3ヶ月間施行し、軽度の改善がみられたが、完全には消失しなかったため、CO₂レーザー蒸散術を施行した。その後も定期的に検診していたが、円錐切除後22ヶ月時

の頸部細胞診でclass IIIaと診断し、コルポスコピー検査を行った。頸部には異常所見を認めなかったが、膣壁に軽度白色病変を呈する小隆起を認め、生検を行った。組織学的所見は軽度異形成であった。円錐切除術施行後24ヶ月現在、慎重に経過を観察し、新たな病巣はみられていない。

また、35歳時にICLに伴う自己免疫疾患として自己免疫性溶血性貧血をきたし、血中ヘモグロビン値は2.7g/dl（11.5-15.0）まで低下し、加療された。

考 察

ICLは1992年に初めてCenters for Disease Control（CDC）により定義された症候群である²⁾。CD4陽性リンパ球減少をきたす薬剤の投与やHIV感染などの病態を認めないにもかかわらず、CD4陽性リンパ球数が300 / mm^3 未満または総リンパ球数の20%以下に減少した状態である²⁾。Zonios et al.の報告ではICLと診断された39症例中、女性が22例（56%）であり、30～40代が29例（74%）と多い¹⁾。ICLでは本症例での肺膿瘍のように日和見感染により初めて診断されることが多く、しかもICLの診断時にはクリプトコッカス感染症（33%）についてHPV感染（21%）を合併していることが多いとされる¹⁾。免疫不全の状態では、HPVに感染しやすく、腫瘍化の高リスク群に感染している場合やCD4陽性リンパ球数が極めて低い場合には子宮頸部腫瘍の発症のリスクが高くなる^{3)・6)}。さらに、免疫不全時にはHPV関連病変の進行が早く、治療に抵抗的で、再発し易いとされる^{4)・5)}。ICLにおいても経過観察中に日和見感染症や浸潤性子宮頸癌などの二次性悪性腫瘍を発症する可能性がある¹⁾。37歳の若年のICL患者がIV期の外陰癌になった報告もある⁷⁾。以上のことから、ICLの女性患者では子宮頸部細胞診を含めた婦人科検診を行い、従来よりも慎重に経過観察すべきと考えられる。また、Zonios et al.の報告ではICLの23%に自己免疫疾患を合併し、本症例と同様に自己免疫性溶血性貧血をきたした症例も報告されている¹⁾。さらに、ICLの19%は平均31ヶ月で自然寛解しているが、10%はICLに関連した日和見感染で死亡している¹⁾。本症例のようにCD8陽性リンパ球数が180 / mm^3 未満のICLでは日和見感染による死亡率が高いとされ¹⁾、慎重な対応が必要と思われる。

今回の症例では、上皮内癌でありながら、子宮頸部細胞診では浸潤性扁平上皮癌を推定した。ICLにおける頸部細胞診の詳細な報告はないが、HIV感染者を対象とした細胞診での正診率は低いとされ、その原因は不明である^{8)・9)}。また、Suwankanta et al.の報告¹⁰⁾では、HIV感染者の子宮頸部細胞診で扁平上皮癌を推定した7例の中で最終診断が癌であったのは1例のみであり、6例は本症例と同様に細胞診で過大診断されていた。本症例で

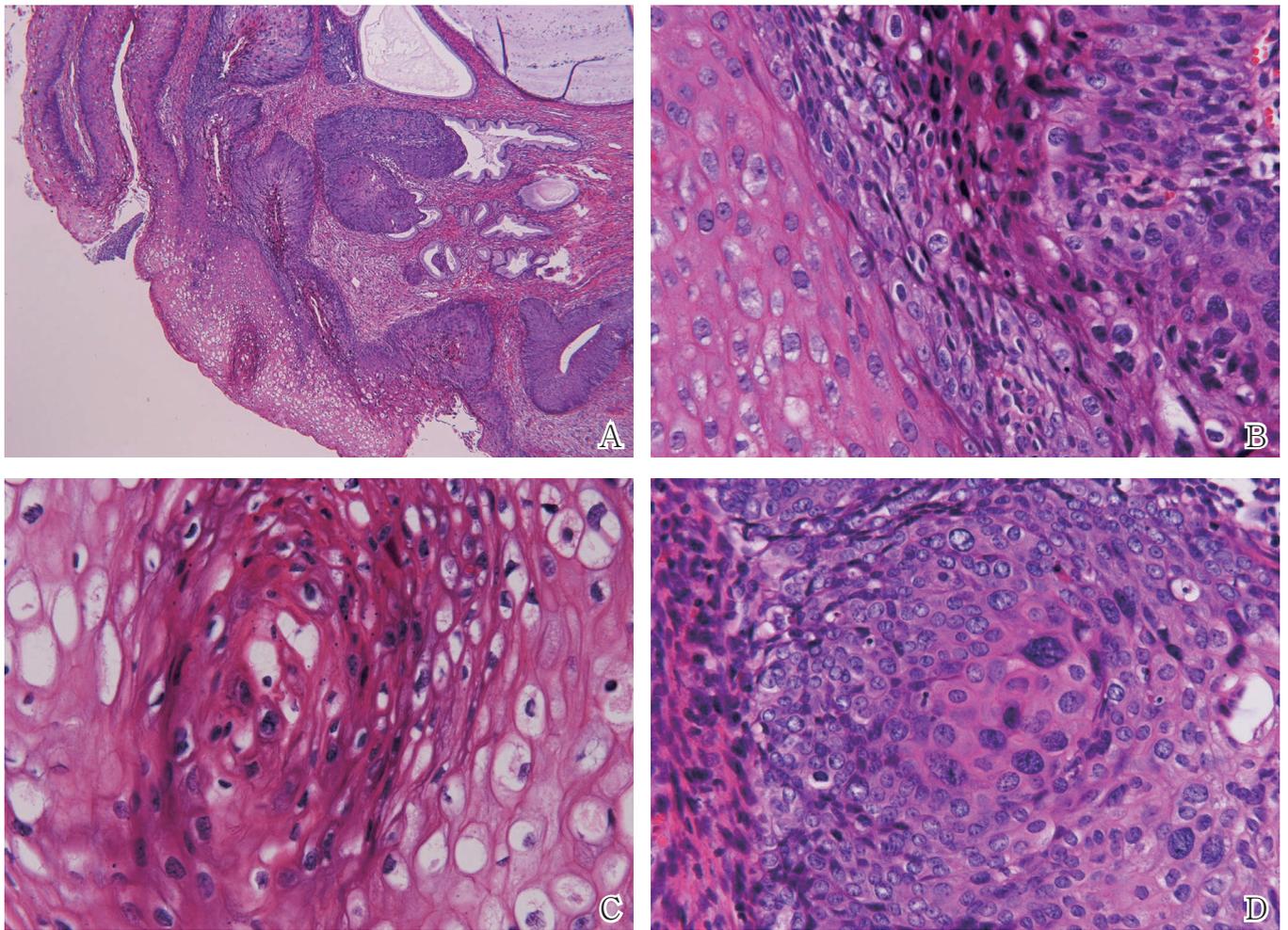


図3 円錐切除された検体の組織所見

- (A) コイロサイトーシス, 異型細胞を認める。高度異形成を主体とし, 一部に角化上皮内癌を認める (H.E.染色: $\times 4$)
 (B) コイロサイトーシス主体の表層, 核濃縮をきたした細胞層, 異型細胞の層と層状になっている部位。 (H.E.染色: $\times 40$)
 (C) 異角化を認める。 (H.E.染色: $\times 40$)
 (D) クロマチンの増量した腫大した核をもつ異型細胞。 (H.E.染色: $\times 40$)

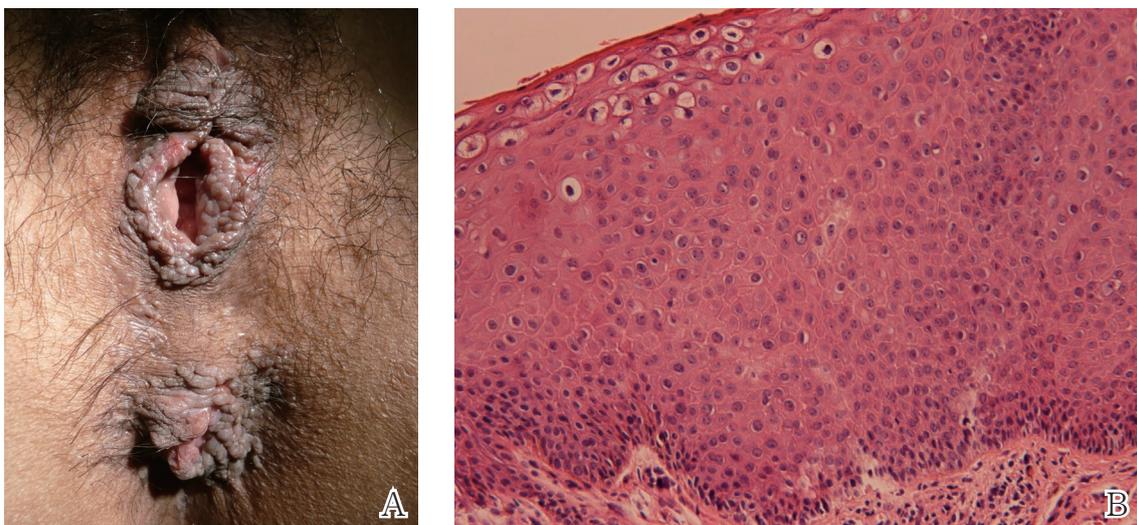


図4 尖圭コンジローマ

- (A) 外陰部と肛門周囲に疣状隆起を認める。
 (B) 軽度の異型を呈する細胞が増殖している。 (H.E.染色: $\times 20$)

も多彩な組織所見を反映して、角化した異型細胞や著明に核が腫大した異型細胞などの癌を示唆する所見を認めしたが、免疫不全の状態が細胞診の所見にも影響して過大診断の原因となった可能性がある。

イミキモド（ベセルナクリーム[®]）は尖圭コンジローマ治療薬であり、樹状細胞に作用し、サイトカイン産生を促す。分泌されたサイトカインにより、細胞性免疫の賦活化を介するウイルス感染細胞障害作用と細胞性免疫を介さないウイルス増殖抑制作用が促進される^{11) -13)}。主な作用である前者はCD4陽性細胞を介する作用であるため、本症例では作用が減弱し、奏効しなかったと考えられた。また、免疫不全状態が免疫応答の開始や維持に及ぼす影響については分かっていないが¹⁴⁾、HPVワクチンによる抗体産生（液性免疫）にもCD4陽性細胞が関与しているため、ICLの症例ではHPVワクチン接種による抗体産生が不十分となる可能性がある。

特発性CD4陽性リンパ球減少症では、免疫不全の状態であるため、HPV感染により子宮頸部腫瘍が発生しやすく、慎重な経過観察が必要と考えられた。

文 献

- Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, Shaw PA, Chaitt D, Baseler MW, Adelsberge JW, Metcalf JA, Polis MA, Kovacs SJ, Kovacs JA, Davey RT, Lane HC, Masur H, Sereti I: Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood*, 2008, 112 : 287-294.
- Centers for Disease Control (CDC): Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1992, 41 : 541-545.
- Paternoster DM, Cester M, Resente C, Pascoli I, Nanhorngue K, Marchini F, Boccagni P, Cillo U, Ribaldone R, Amoruso E, Cocca N, Cuccolo V, Bertolino M, Surico N, Stratta P: Human papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia in transplanted patients. *Transplant Proc*, 2008, 40 : 1877-1880.
- Sillman FH, Sedlis A: Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1987, 14 : 537-558.
- Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J: Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1990, 38 : 377-382.
- Marte C, Kelly P, Cohen M, Fruchter RG, Sedlis A, Gallo L, Ray V, Webber CA: Papanicolaou smear abnormalities in ambulatory care sites for women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166 : 1232-1237.
- Rijnders RJ, van den Ende IE, Huikeshoven FJ: Suspected idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in a young patient with vulvar carcinoma stage IV. *Gynecol Oncol*, 1996, 61 : 423-426.
- Spinillo A, Capuzzo E, Tenti P, De Santolo A, Piazzini G, Iasci A: Adequacy of screening cervical cytology among human immunodeficiency virus-seropositive women. *Gynecol Oncol*, 1998, 69: 109-113.
- Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A, Feldman J, Chen P, Burk RD, Minkoff H: Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol*, 1998, 68 : 233-239.
- Suwankanta N, Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khunamornpong S, Siriaunkgul S: Underlying histopathology of HIV-infected women with squamous cell abnormalities on cervical cytology. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008, 9 : 441-444.
- Schön MP, Schön M: Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol*, 2007, 157 Suppl 2 : 8-13.
- Harrison CJ, Miller RL, Bernstein DI: Posttherapy suppression of genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and enhancement of HSV-specific T-cell memory by imiquimod in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38 : 2059-2064.
- Chen M, Griffith BP, Lucia HL, Hsiung GD: Efficacy of S26308 against guinea pig cytomegalovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32 : 678-683.
- Heard I: Prevention of cervical cancer in women with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009, 4: 68-73

【連絡先】

田中 教文
 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御医科学講座 産科婦人科学
 〒734-8551 広島市南区霞1丁目2番3号
 電話：082-257-5262 FAX：082-257-5264
 E-mail：takyoubun@hiroshima-u.ac.jp

妊娠高血圧症候群における抗リン脂質抗体陽性例の周産期予後

伊藤 雅之・上垣 崇・高井 絵理・木山 智義・周防 加奈
出浦 伊万里・原田 崇・月原 悟・岩部 富夫・原田 省

鳥取大学 産科婦人科学教室

Association between pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy-induced hypertension

Masayuki Ito · Takashi Uegaki · Eri Takai · Tomoiki Kiyama · Kana Suou
Imari Deura · Takashi Harada · Satoru Tsukihara · Tomio Iwabe · Tasuku Harada

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine

抗リン脂質抗体 (aPL) と妊娠高血圧症候群 (PIH) との関連が注目されているが, aPLを有するPIH患者の臨床成績についての報告は少ない。本研究は, PIH患者におけるaPL陽性例と周産期予後との関連を知ることを目的とした。2005年1月から2010年3月までに当院で分娩した常位胎盤早期剥離の合併例を除くPIH53例を対象とした。そのうち妊娠高血圧腎症は48例であった。今回検討したaPLは抗カルジオリピン抗体と抗フォスファチジルエタノールアミン抗体IgGとIgMおよびループスアンチコアグラントであり, いずれかが陽性であればaPL陽性とした。aPL陽性例と陰性例との周産期予後を後方視的に比較検討した。PIH症例の34.0% (18/53例) にaPLは陽性であった。aPL陽性と陰性患者の間で年齢, BMI, 児の臍動脈血pHおよびApgar score 5 分値 8点未満の割合に差は認めなかった。PIH症例の早発型の割合は, 陽性例で72.2% (13/18) であり, 陰性例の20.0% (7/35) に比して有意に多く, 入院となった週数も有意に早かった。妊娠34週未満の分娩例は, 陽性例で66.7% (12/18) であり, 陰性例の20.0% (7/35) に比して多かった。今回の成績から, PIHのaPL陽性例では妊娠32週未満の発症が多く早期に娩出を要することから, 厳重な周産期管理が必要であると考えられた。

Objectives: The aim of this study was to evaluate the association between pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies (aPLs) in patients with pregnancy-induced hypertension (PIH). Methods: Fifty-three women with PIH who delivered in Tottori University Hospital between January 2005 and March 2010 were studied retrospectively. We evaluated aPL levels, including lupus anticoagulant, IgG and IgM anticardiolipin antibodies, and IgG and IgM antiphosphatidylethanolamine antibodies.

Results: aPLs were detected in 34.0% (18/53) of women with PIH and in 31.3% (15/48) of women with preeclampsia. There were no significant differences in age, body mass index, umbilical arterial blood gas pH, and 1- and 5-min Apgar scores between aPL-positive and aPL-negative patients. There was a statistically significant difference in the early onset of PIH between aPL-positive and aPL-negative patients (72.2% (13/18) vs. 20.0% (7/35), respectively).

The percentages of premature delivery earlier than 34 weeks of gestation in aPL-positive and aPL-negative patients were 66.7% (12/18) and 20.0% (7/35), respectively. Conclusion: We found that the presence of aPLs is associated with increased risk for early onset of PIH earlier than 32 weeks of gestation and early pregnancy termination. PIH patients with aPL positivity should be monitored carefully during pregnancy.

キーワード: 抗リン脂質抗体, 妊娠高血圧症候群, 周産期予後

Key words: APS, PIH, pregnancy outcome

緒 言

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) は動静脈血栓症と子宮内胎児死亡, 習慣流産, 子宮内胎児発育遅延, 胎盤早期剥離などの妊娠合併症を臨床症状とし, その病因に自己抗体の一種である抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody: aPL) が関与するとされている。以前よりAPSと妊娠高血圧症候

群 (pregnancy induced hypertension: PIH) との関連が指摘されているが^{1), 2)}, aPLを有するPIH患者の臨床成績についての報告は少ない。今回PIH患者におけるaPL陽性例と陰性例について比較し, 周産期予後との関連について検討した。

対象と方法

2005年1月から2010年3月までにPIHと診断され,

当院で入院加療した常位胎盤早期剥離の合併例を除く53例を対象とした。日本産婦人科学会の診断基準に基づいて、重症例と軽症であるが超音波胎児計測にて-1.5SDを超える子宮内胎児発育遅延 (IUGR) を認められた症例を入院管理とした。入院時の週数は妊娠25週4日から40週5日であった。入院時にインフォームドコンセントを行い、文書による同意を得てaPLの検査を行った。今回の検討では、抗カルジオリピン (CL) 抗体IgGとIgM, ループスアンチコアグラント (LA), キニノーゲン依存性抗フォスファチジルエタノールアミン (PE) 抗体IgGとIgMおよびキニノーゲン非依存性抗PE抗体IgGとIgMを測定した (表1)。いずれか1項目でも基準値以上であればaPL陽性とし、aPL陽性例と

陰性例との患者背景、周産期予後を後方視的に比較検討した。統計学的検討はFisherの直接法と t 検定を用い、5%未満の危険率をもって有意差ありとした。

成績

PIH53例のうち妊娠高血圧腎症は48例であった。aPLは53例中18例 (34.0%) に検出された。表2に各aPLの陽性率を示す。検索した中で最も陽性率が高かったのはキニノーゲン依存性抗PE抗体IgMで61.1% (11/18) に検出された。臨床所見および診断基準よりAPSと診断された症例は2例であった。表3にaPL陽性例と陰性例の患者背景を示す。年齢およびBMIに差を認めなかったが、入院となった週数はaPL陽性例では陰性例に比して有意に早かった。aPL陽性と陰性例を発症時期と重症度で分類した (表4)。妊娠32週未満にPIHを発症した早発型の割合は、aPL陽性例では72.2% (13/18) であり、陰性例の20.0% (7/35) に比して有意に多かった。PIHの重症例はaPL陽性例では94.4% (17/18) であり、陰性例の74.3% (26/35) に比して多かった。表5にaPL陽性と陰性例の周産期予後について示した。aPL陽性例では66.7% (12/18) が妊娠34週未満に分娩となっており、陰性例の20.0% (7/35) に比して早期に

表1 検索した抗リン脂質抗体 (APL)

・抗カルジオリピンIgG抗体(aCL-IgG)	:10 U/ml未満
・抗カルジオリピンIgM抗体(aCL-IgM)	: 8 U/ml未満
・ループスアンチコアグラント(LA)	:1.30未満
・抗フォスファチジルエタノールアミンIgG抗体(aPE-IgG)	
キニノーゲン依存性(d)	:0.30未満
キニノーゲン非依存性(i)	:0.30未満
・抗フォスファチジルエタノールアミンIgM抗体(aPE-IgM)	
キニノーゲン依存性(d)	:0.45未満
キニノーゲン非依存性(i)	:0.75未満

表2 APL 陽性率

症例	aCLIgG	aCLIgM	LA	aPEIgG(d)	aPEIgG(i)	aPEIgM(d)	aPEIgM(i)
1	●	●	●	●	●		●
2						●	
3			●	●	●		
4				●	●		
5				●	●		
6				●	●		
7				●	●		
8						●	●
9						●	●
10						●	●
11						●	●
12						●	●
13						●	●
14						●	●
15						●	
16							●
17							●
18							●
	5.6%	5.6%	11.1%	33.3%	11.1%	61.1%	44.4%

表3 患者背景

	APL 陽性	APL 陰性
症例数	18例	35例
年齢(歳)	32.0±6.5	30.7±5.5
BMI	23.1±2.9	23.2±3.5
入院時週数	30.4±4.1	34.4±3.7 *
初産	11例	24例
経産	7例	11例

* P < 0.05

表4 PIH 発症時期と重症度

	APL陽性(n=18)	APL陰性(n=35)
早発型	13	7
遅発型	5	28
早発型の割合	72.2 %	20.0 %*
重症	17	26
軽症	1	9
重症の割合	94.4 %	74.3 %

* P < 0.05

表5 周産期予後

	APL 陽性(n=18)	APL 陰性(n=35)
34週未満分娩	12例(66.7%)	7例(20.0%) *
帝王切開	15例(83.3%)	18例(57.1%)
Aps 8未満		
1分後	9例(50.0%)	12例(34.3%)
5分後	5例(27.8%)	4例(11.4%)
臍帯A pH	7.24±0.08	7.24±0.07

* P < 0.05

ターミネーションとなる症例が有意に多かった。児の臍帯動脈血pHおよびApgar score 5分値 8点未満の割合には差を認めなかった。

考 察

最近、1155人の妊婦に対し妊娠初期にaPL (LA, 抗CL抗体, 抗PE抗体, フォスファチジルセリン-プロトロンビン抗体) を測定し, PIH発症との関連を検討した研究が報告された³⁾。それによると, 抗CL抗体IgG, 抗PE抗体IgGおよびLAの陽性例では早産や重症PIHのリスクが増加しており, 妊娠初期のaPL測定はPIHや早産などの妊娠合併症の発症予測に有用ではないかと述べている。今回の検討では, PIHを発症した例にのみaPLを測定し, スクリーニング検査として妊娠初期のaPLは測定していない。そのためaPL陽性妊婦とPIH発症の関連については不明であるが, PIHを発症した妊婦のaPL陽性例では陰性例と比較して早発型と34週未満に分娩となる例が有意に多かった。このことより, PIHを発症したaPL陽性例では妊娠32週未満の発症が多く, 早期に娩出を要することからより厳重な周産期管理が必要となると考えられた。またaPL陽性例では陰性例に比して重症PIHが多い傾向にあったが有意差は認めなかった。これは今回対象となった症例の約8割(39/49例)が重症例であったためではないかと考えられた。

APSは動静脈血栓症と子宮内胎児死亡, 習慣流産, 子宮内胎児発育遅延, 胎盤早期剥離などの妊娠合併症を臨床症状とし, その病因に自己抗体の一種であるaPLが関与しているとされている。APSの診断基準に含まれるaPLはLA, 抗CL抗体IgG, IgMおよび β 2GPI依存性抗CL抗体IgG, IgMのみであるが, 診断基準に含まれていない抗PE抗体, 抗フォスファチジルセリン(PS)抗体, 抗フォスファチジルコリン(PC)抗体, 抗フォスファチジルイノシトール(PI)抗体などのaPLも妊娠合併症との関連が報告されている。今回の検討では, LA, 抗CL抗体IgGおよびIgMに加え, キニノーゲン依存性抗PE抗体IgGとIgM, キニノーゲン非依存性抗PE抗体IgGとIgMを測定した。抗CL抗体の目標抗原がCLに結合する血漿蛋白の β 2GPIであることと同様に, 中性のリン脂質であるPEに対する抗体である抗PE抗体の目標抗原はキニノーゲンである⁴⁾。抗PE抗体の臨床的意義はまだ明らかではないが, 現在測定可能なaPLのなかで最も陽性率が高く, 習慣流産, 妊娠中・後期の子宮内胎児死亡⁵⁾や血栓症⁶⁾との関連が報告されている。

以前よりAPS患者では妊娠高血圧腎症の発症が多いといわれてきた。1990年代前半の前方診的研究において, aPL陽性妊婦(LA, 抗CL抗体, β 2GPI依存性抗CL抗体, 抗 β 2GPI抗体)の10-50%が妊娠高血圧腎症を発症しており, aPLと妊娠高血圧腎症との関連が示唆されて

いた^{7), 8)}。しかし近年の前方視的研究では妊娠高血圧腎症の発症とLA, 抗CL抗体, 抗 β 2GP, 抗PS抗体, 抗PE抗体, 抗PI抗体などのaPLとの関連はないという報告も散見されており^{9), 10), 11), 12)}, aPLが妊娠高血圧腎症に関与しているかどうかははまだ議論のあるところである。

APS患者の妊娠合併症に対する治療法はエビデンスとして確立したものはないが, APS患者で血栓症を発症した既往のある妊婦にはヘパリン療法が広く行われている。PIHを発症したaPL陽性妊婦に対する治療の意義や有効性については明確なものはないが, 現在のところアスピリン療法もしくはアスピリン・ヘパリン療法が考慮される。PIH患者で次の妊娠でアスピリンを妊娠12週以降に用いることは発症予防効果に乏しいが12週未満から用いることが予防効果を持つ可能性が指摘されている¹³⁾。

いまのところ, 測定に保険適応のあるaPLはLA, 抗CL抗体IgG, β 2GPI依存性抗CL抗体IgGのみである。今回検討した抗PE抗体なども含め, その他のaPLと習慣流産, 子宮内胎児発育遅延, PIHなどの妊娠合併症との関連を示唆する報告も散見されるようになってきた。しかしながら, まだ臨床的意義について不明な点も多く, 周産期領域での症例データを蓄積し, 研究・解析を進めることが必要である。

文 献

- 1) Yamamoto T, Yoshimura D, Geshi Y, Sasamori Y, Okinaga S, Kobayashi T, Mori H. : Measurement of antiphospholipid antibody by ELISA using purified beta 2-glycoprotein I in preeclampsia. Clin Exp Immunol 1993, 94 : 196-200.
- 2) Allen JY, Tapia-Santiago C, Kutteh WH. : Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. Am J Reprod Immunol 1996, 36 : 81-85.
- 3) Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami M. : Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcome. J Reprod Immunol 2009, 79 : 188-195.
- 4) Sugi T, McIntyre JA. : Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex. Blood 1995, 86 : 3083-3089.
- 5) Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, Dan L, Makino T. : Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. J Obstet Gynaecol Res 2004, 30 :

326-332.

- 6) Sanmarco M, Gayet S, Alessi MC, Audrain M, de Maistre E, Gris JC, de Groot PG, Hachulla E, Harle JR, Sie P, Boffa MC. : Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. *Thromb Haemost* 2007, 97 : 949-954.
- 7) Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. : Antiphospholipid antibodies in pregnancy : prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, 100 : 909-913.
- 8) Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. : Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995, 86 : 555-559.
- 9) Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. : Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003, 102 : 294-300.
- 10) Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M' Berek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL. : Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001, 97 : 29-34.
- 11) Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF. : Association of antibodies to beta2-glycoprotein-I with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension: a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999, 93 : 193-198.
- 12) Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, Lindheimer MD, Klebanoff M, MacPherson C, VanDorsten JP, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau Get. : National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184 : 825-834.
- 13) Sullivan MHF, Clark NA, de Swiet M, Nelson-Piercy C, Elder MG. : Titration of antiplatelet treatment in pregnant women at risk of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1998, 79 : 743-746.

【連絡先】

伊藤 雅之

鳥取大学 産科婦人科学教室

〒 683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

電話 : 0859-38-6647 FAX : 0859-38-6649

E-mail : mitoh@med.tottori-u.ac.jp

地方部会欄

平成22年度 日本産科婦人科学会鳥取地方部会総会 日本産婦人科医会鳥取県支部総会ならびに学術講演会

日時：平成22年5月16日（日）

場所：鳥取県医師会館

特別講演

座長：原 田 省 先生（日産婦鳥取地方部会会長）

「産婦人科診療とガイドラインについて」

筑波大学 婦人周産期医学教授 吉 川 裕 之 先生

一般演題

座長：皆 川 幸 久 先生（鳥取県立中央病院）

1. 子宮頸部細胞診異常とHPV検査

鳥取大学

○工藤 明子・野中 道子・上垣 憲雅・浪花 潤・佐藤 慎也
島田 宗昭・大石 徹郎・板持 広明・原田 省・紀川 純三

2. 帝切に起因する筋層欠損部からの大量出血により子宮全摘を余儀なくされた1例

鳥取市立病院

○定本 麻里・甲斐 弦・長治 誠・伊原 直美・清水 健治

3. 分娩後に心不全を発症し、遺伝性出血性末梢血管拡張症と判明した一例

鳥取県立厚生病院

○上垣 崇・竹中 泰子・門脇 浩司・澤住 和秀

4. 当院における子宮外妊娠手術後の妊娠予後に関する検討

鳥取県立中央病院

○大野原良昌・大畠 順恵・池野 慎治・岡田 誠・皆川 幸久

座長：沢 住 和 秀 先生（鳥取県立厚生病院）

5. 帝切後の中期中絶中に子宮破裂を発症した1例

鳥取市立病院

○甲斐 弦・定本 麻里・長治 誠・伊原 直美・清水 健治

6. 胎児心拍数陣痛図にてサイノシイダルパターンを認め、母児間輸血症候群と診断した一例

鳥取大学

○木山 智義・工藤 明子・高井 絵理・周防 加奈・庄司 孝子
出浦伊万里・伊藤 雅之・岩部 富夫・原田 省

7. 妊婦の子宮頸部病変に関する検討

鳥取県立中央病院

○岡田 誠・皆川 幸久・池野 慎治・大畠 順恵・大野原良昌

座長：清水 健治 先生（鳥取市立病院）

8. 当院における凍結胚盤胞移植におけるSEET法の有用性の検討

タグチIVFレディースクリニック

○田口 俊章

9. ヒト卵子における受精過程の動的解析－多精子受精防御機構における新知見－

ミオ・ファティリティー・クリニック

○井庭裕美子・井庭 貴浩・錦織 恭子・見尾 保幸

10. ジェノゲストが奏功した膀胱子宮内膜症の一例

鳥取大学

○高井 絵理・周防 加奈・出浦伊万里・伊藤 雅之・谷口 文紀

岩部 富夫・原田 省

平成22年度
日本産科婦人科学会山口地方部会
日本産婦人科医会山口県支部
総会ならびに学術講演会

日時：平成22年5月30日（日）

場所：山口県医師会館

モーニングセミナー（共催：日本新薬株式会社）

I. 特別講演（11：00～12：00）

座長 山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学 教授
杉野法広先生

『絨毛ののう胞化－診断と管理の現状』

演者 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 教授
和氣徳夫先生

II. 製品説明（12：00～12：10）

ルナベル配合錠

『子宮内膜症治療薬の最新情報』

日本新薬株式会社 中四国学術センター 所長
石川智子

一般演題 I（9：00～10：57）

9：00～9：36 第一群 症例報告

座長 中村康彦先生

1 子宮頸管妊娠の一例

徳山中央病院

○平林 啓・沼 文隆・中川 達史・後 賢・伊藤 淳
伊東 武久

2 円錐切除術後に頸管閉塞を来した妊娠合併頸癌Ia期の2症例

山口労災病院

○近藤 実・尾縣 秀信・富士岡 隆・末廣 泰子

3 臨床的絨毛癌の1例

山口県立総合医療センター

○根津 優子・坂口 優子・吉永しおり・安澤 彩子・矢壁 和之
鳥居麻由美・讃井 裕美・佐世 正勝・中村 康彦・上田 一之

4 卵巣腫瘍を契機として発見された悪性リンパ腫の1例

周東総合病院

○松原 正和・津山 重夫

9 : 36~10 : 12 第二群 腫瘍

座長 縄田 修吾 先生

5 子宮体部小細胞癌の1例

岩国医療センター

○伊藤 裕徳・新居田一尚・新谷 恵司

6 婦人科悪性腫瘍の脳転移に対するサイバーナイフによる治療経験

済生会下関総合病院

○丸山 祥子・水本久美子・菊田 恭子・嶋村 勝典・高崎 彰久
森岡 均

7 子宮頸部扁平上皮癌pT2b, 骨盤リンパ節転移症例の予後について

山口大学

○吉富 恵子・福島千加子・末岡幸太郎・村上 明弘・縄田 修吾
杉野 法広

8 当科におけるCCRTの治療効果と副作用について

山口大学

○福島千加子・吉富 恵子・末岡幸太郎・村上 明弘・縄田 修吾
杉野 法広

10 : 12~10 : 57 第三群 不妊・内分泌

座長 高崎 彰久 先生

9 不妊症スクリーニングで発見された若年子宮体癌の3例

山口県立総合医療センター

○吉永しおり・中村 康彦・中島 優子・讃井 裕美・矢壁 和之
安澤 彩子・鳥居麻由美・坂口 優子・佐世 正勝・上田 一之

10 当院における母体年齢とART（高度不妊治療）による臨床成績の検討

山下ウイメンズクリニック

○山下 三郎・山下久美子・半田 利枝・田中 和代・古手川直子
福田 薫・渡辺 和美・山下 芳香・高杉 敏子・河野 弘美
影山 英子

しのはらクリニック

篠原 陽一

11 無月経症例の検討

山口大学

○田邊 学・李 理華・木塚 文恵・田村 功・前川 亮
浅田 裕美・竹谷 俊明・山縣 芳明・田村 博史・杉野 法広

12 卵巣予備能とAMH（Anti-Mullerian Hormone）

山口大学

○李 理華・田邊 学・木塚 文恵・田村 功・前川 亮
浅田 裕美・竹谷 俊明・山縣 芳明・田村 博史・杉野 法広

- 13 子宮内膜症を伴う体外受精症例に対するGnRHアナログのultralong protocol法の有用性の検討
- 4施設による共同研究 -

済生会下関総合病院

○高崎 彰久・嶋村 勝典・森岡 均

徳山中央病院

伊藤 淳・沼 文隆

山口県立総合医療センター

中村 康彦・上田 一之

山口大学

田村 博史・杉野 法広

一般演題Ⅱ (14:00~14:54)

14:00~14:54 第四群 周産期

座長 佐世正勝先生

- 14 Von Willebrand病合併妊娠の1例

山口県立総合医療センター

○矢壁 和之・佐世 正勝・吉永しおり・根津 優子・安澤 彩子

鳥居麻由美・讃井 裕美・坂口 優子・中村 康彦・上田 一之

- 15 帝王切開創部癒着胎盤の症例

済生会下関総合病院

○水本久美子・田邊 学・丸山 祥子・菊田 恭子・嶋村 勝典

高崎 彰久・森岡 均

- 16 帝王切開手術4時間後の歩行を可能にした腹横筋麻酔と塩酸モルヒネ硬膜外腔注入法

磯部レディースクリニック

○磯部 孟生・林 隆士

アベ産婦人科クリニック

阿部 和子

- 17 当院における帝王切開時麻酔法の検討 (オピオイド添加脊髄くも膜下麻酔)

下関市立豊浦病院産婦人科

○岡田 理

下関市立豊浦病院麻酔科

久保 直文

山口大学

木塚 文恵・前川 亮・杉野 法広

- 18 子宮奇形合併妊娠16症例の妊娠分娩経過の臨床的検討

津永産婦人科

○津永 長門・津永 甲次

徳山中央病院

伊藤 淳・沼 文隆

- 19 平成21年度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

平成 22 年 9 月 17 日印刷
平成 22 年 9 月 28 日発行

〔非売品〕

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

発行所

編集発行人 平松祐司

岡山市北区高柳西町 1-23
印刷所 友野印刷株式会社



〔薬価基準収載〕

経口エストロジオール・プロゲステロン配合
閉経後骨粗鬆症治療剤

ウェーナルナラ® 配合錠

エストロジオール・レボルゲステロン錠

処方せん医薬品* 注）注書、医師等の処方せんにより使用する

Wellnara®

〔効能・効果〕〔用法・用量〕〔禁忌を含む使用上の注意〕等につきましては、添付文書を参照してください。

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪府北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://www.bayer.co.jp/ryj/>



Bayer HealthCare

Bayer Schering Pharma

(2010年2月作成)

WEL-10-4001



広範囲経口抗菌製剤

〔処方せん医薬品*〕

クラビット®

錠 250mg・500mg 細粒 10%

CRAVIT® (レボフロキサシン水和物、略名：LVFX)

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔薬価基準収載〕

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。

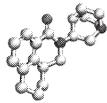
製造販売元（資料請求先）



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤

薬価基準収載

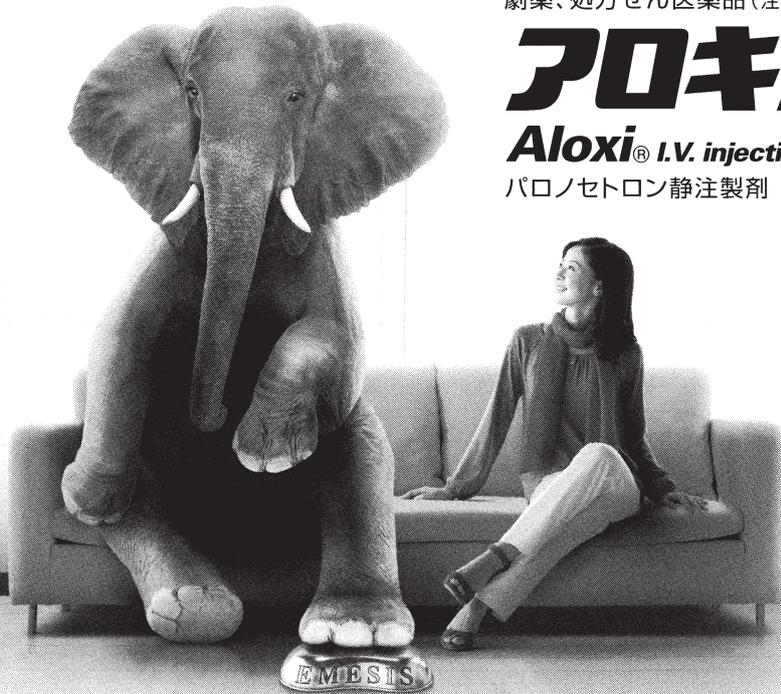
劇薬、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

アロキシ® 静注 0.75mg

Aloxi® I.V. injection 0.75mg

パロノセトロン静注製剤

新発売



効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元
資料請求先
(医薬品情報室)



大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区希田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 FAX.03-3293-2451
<http://www.taiho.co.jp/>

提携先 **HELSINN** スイス

本広告の象は、映画「星になった少年」(2005年公開)に出演したアジア象の“ランディ”です。なお、耳と牙は別のアフリカ象との合成です。

2010年4月作成



非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤



**ハイペン®錠 100mg
200mg**

Hypen®

薬価基準収載

エトドラク製剤

効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご覧ください。



製造販売元(資料請求先: 学術部)

日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

劇薬

2009年9月作成A4/2



子宮内膜症に伴う月経困難症治療剤 薬価基準収載

ルナベル[®]配合錠

LUNABELL[®] tablets ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

処方せん医薬品^注)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

©: ノーベルファーマ株式会社 登録商標



効能・効果、用法・用量、禁忌および
使用上の注意等につきましては、
製品添付文書をご参照ください。

販売元 [資料請求先]
富士製薬工業株式会社
東京都千代田区紀尾井町3番19号
<http://www.fujipharma.jp>

製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区日本橋小舟町12番地10

2010年6月作成



理想の母乳に近いから

いいこといっぱい

ラクトフェリン

母乳(特に初乳)に多く含まれ、乳幼児の健康と発育に重要なたんぱく質であるといわれています。

DHA・アラキドン酸

DHAとアラキドン酸を増強し、母乳の脂肪酸組成に近づけています。また、スフィンゴミエリンも母乳と同程度含んでいます。

ペプチド

たんぱく質の一部を消化し、ペプチドとすることで、消化吸収性に配慮しています。

オリゴ糖

2種類のオリゴ糖(ラクチュロース、ラフィノース)を配合。母乳育ちのようなほどよい便性が期待できます。

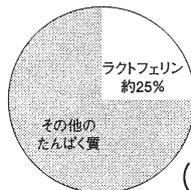
ビタミン

12種類のビタミンの量とバランスを調整するとともに、β-カロテンやイノシトールを適量配合しています。

ヌクレオチド

発育に大切な5種類のヌクレオチドを母乳と同程度配合しました。

●初乳(母乳)のたんぱく質中のラクトフェリンの割合



*初乳:黄色味をおびていて、産後4~5日ごろまで出る免疫物質をたくさん含んだおっぱい

(「母乳の栄養学」
清澤 功, 1998より)



サッと溶ける!
らくらく調乳

森永ドライミルク

はぐくみ

0カ月から

●妊娠・育児情報ホームページ「はぐくみ」 <http://www.hagukumi.ne.jp>

おいしいをデザインする
森永乳業

薬価基準収載



経皮吸収卵胞・黄体ホルモン製剤

処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

メノエイド[®]コンビパッチ

エストラジオール・酢酸ノルエチステロン経皮吸収型製剤

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照下さい。



製造販売元(資料請求先)

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

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

2009年9月