

2015

Vol.64

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 現代産婦人科第64巻第2号（平成28年5月発行予定）の
原稿を募集しております。

応募者は、本号に掲載している最新の投稿規程に従い御投稿ください。

多数の御投稿をお願い申し上げます。

締切日 平成27年12月25日（金）（必着）

※年末は郵便事情が悪化いたします。

出来ましたら12月20日頃迄には御投函下さい。

<送付先・問い合わせ先>

〒700-8558

岡山市北区鹿田町2-5-1

岡山大学医学部産科婦人科学教室内

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

※締切りを過ぎますと編集の都合上次号にまわさせていただくことになりますので、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

中国四国産科婦人科学会々則

(会 則)

- 第1条 本会は中国四国産科婦人科学会と称す。
- 第2条 本会は中国四国9県の産科婦人科学会より構成され、各県産科婦人科学会々員は本会々員となる。
- 第3条 本会は産婦人科学の進歩発展に寄与し、併せて会員の親睦をはかることを目的とする。
- 第4条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。
- 1) 学術集会の開催。
 - 2) 機関誌の発行。
 - 3) 優秀論文の顕彰。
 - 4) その他必要事業。
- 第5条 本会に次の役員を置く。
- 1) 評議員 若干名
日本産科婦人科学会規約に依り選出された代議員は、そのまま本会の評議員となる。
 - 2) 理 事 若干名
各県の地方部会長および大学医学科の産科婦人科領域の教授を理事とする。
 - 3) 会 長 1名
学術集会開催地の理事の中の1名がこれに当る。
 - 4) 監 事 2名
評議員会で選出され、会務を監査する。
 - 5) 幹 事 2名
事務所に1名、開催地に1名とし会長がこれを任命する。これら役員の任期は特に規定されたものの他は、1ヵ年とする。但し、重任を妨げない。
- 第6条 本会に名誉会員を置くことができる。
- 第7条 本会の運営は評議員会の審議を経て理事会がこれに当る。
- 第8条 本会の運営に必要な経費は会員数に応じて各県産科婦人科学会の分担とする。但し、学術集会に必要な経費については、他に参加費を徴収するものとする。
- 第9条 本会則の改定は評議員会の議を経て総会に報告するものとする。
- 第10条 本会の事務所は当分の間
〒700-8558岡山市北区鹿田町2-5-1
岡山大学医学部産科婦人科学教室内に置く。

改定 昭和49. 10. 27
改定 昭和56. 10. 10
改定 平成21. 9. 27
改訂 平成22. 9. 19

(内 規)

- 第1条 機関誌の発行
- 1) 機関誌「現代産婦人科」の発行は毎年2回行う。(2月と7月)
 - 2) 編集は本会事務所において行う。
 - 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過去2年間に本学会機関誌「現代産婦人科」、The Journal of Obstetrics and Gynecology Research,あるいはピアレビュー制度のある雑誌に印刷、公表されたもので、かつ論文内容が中国四国産科婦人科学会で既に発表されたものとする。また、応募者は関連論文5編以内と履歴書を添付する。
- 2) 学会賞に応募、又は推薦を希望するものは本学会々員に限る。
- 3) 論文は単著、共著を問わない。但し共著の場合、受賞対象者は筆頭著者1名に限る。
- 4) 審査は学術委員会がこれに当たるが、応募論文題目は全評議員に公示されるものとする。
- 5) 応募者は論文別冊の指定部数を本学会総会開催1ヵ月前までに本会事務所に送付する。
- 6) 学会賞受賞者数は原則として1名とする。受賞者には賞状及び賞牌を授与する。
- 7) 学会賞受賞者には、次回の本学会学術講演会において受賞論文の内容について講演する機会を与える。

第4条 中国四国産科婦人科学会名誉会員の選出

- 1) 本学会に対し特に功績のあった会員を名誉会員として顕彰することができる。
- 2) 各県産科婦人科学会より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人当たり年間5,000円として各県産科婦人科学会毎にとりまとめ、毎年9月までに本会事務所に納入する。本会の会計年度は7月1日より翌年6月30日とする。

第6条 本内規の改変は評議員会の議を経なければならない。

改定 昭和49. 10. 27

改定 昭和50. 10. 19

改定 昭和53. 10. 22

改定 昭和57. 10. 2

改定 平成3. 9. 28

改定 平成5. 10. 23

改定 平成8. 10. 5

改定 平成10. 10. 17

改定 平成15. 9. 19

改定 平成18. 10. 8

改定 平成21. 9. 27

改訂 平成22. 9. 19

中国四国産科婦人科学会

役員及び委員会（平成27年9月7日～平成28年9月25日）

会 長 秦 利 之（香川）

理 事 苅 原 稔（徳島） 京 哲 （島根） 工 藤 美 樹（広島） 下 屋 浩一郎（岡山）

杉 野 法 広（山口） 杉 山 隆（愛媛） 秦 利 之（香川） 原 田 省（鳥取）

平 松 祐 司（岡山） 前 田 長 正（高知）

監 事 藤 田 卓 男（香川） 江 尻 孝 平（岡山）

幹 事 田 中 宏 和（香川） 鎌 田 泰 彦（岡山）

委員会委員名

運営委員会 委員長 秦 利 之（香川）

（副）下 屋 浩一郎（岡山） 工 藤 美 樹（広島） 田 中 宏 和（香川） 三 好 博 史（広島）

学術委員会 委員長 秦 利 之（香川）

苅 原 稔（徳島） 京 哲 （島根） 工 藤 美 樹（広島） 下 屋 浩一郎（岡山）

杉 野 法 広（山口） 杉 山 隆（愛媛） 秦 利 之（香川） 原 田 省（鳥取）

平 松 祐 司（岡山） 前 田 長 正（高知）

財務委員会 委員長 平 松 祐 司（岡山）

池 谷 東 彦（愛媛） 岩 部 富 夫（鳥取） 江 尻 孝 平（岡山） 内 藤 博 之（広島）

金 崎 春 彦（島根） 沼 文 隆（山口） 濱 脇 弘 暉（高知） 藤 田 卓 男（香川）

安 井 敏 之（徳島）

編集委員会 委員長 平 松 祐 司（岡山）

秦 利 之（香川） 前 田 長 正（高知） 鎌 田 泰 彦（岡山）

中国四国産科婦人科学会 評 議 員（平成27年9月7日～平成28年9月25日）

（鳥取）伊 藤 隆 志	岩 部 富 夫	谷 口 文 紀	
（島根）青 木 昭 和	岩 成 治	金 崎 春 彦	
（岡山）関 典 子	中 塚 幹 也	長谷川 雅 明	増 山 寿
（広島）上 田 克 憲	寺 本 秀 樹	内 藤 博 之	水之江 知 哉 三 好 博 史
村 上 朋 弘	山 本 暖		
（山口）田 村 博 史	沼 文 隆	藤 野 俊 夫	
（徳島）中 山 孝 善	古 本 博 孝	安 井 敏 之	
（香川）金 西 賢 治	田 中 宏 和	藤 田 卓 男	
（愛媛）越 智 博	矢 野 浩 史	横 山 幹 文	
（高知）池 上 信 夫	乾 泰 延	濱 脇 弘 暉	

中国四国産科婦人科学会 名 誉 会 員

（鳥取）長 田 昭 夫	前 田 一 雄	寺 川 直 樹	
（島根）北 尾 学	宮 崎 康 二	小 村 明 弘	
（岡山）工 藤 尚 文	河 野 一 郎	近 藤 和 二	関 場 香 堀 章一郎
本 郷 基 弘	平 野 隆 茂	武 田 佳 彦	奥 田 博 之 丹 羽 国 泰
（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	占 部 武
（山口）加 藤 紘	中 川 清	西 村 博 通	大 楽 高 弘
（徳島）青 野 敏 博	奈 賀 脩	吉 本 忠 弘	鎌 田 正 晴
（香川）猪 原 照 夫	神 保 利 春	半 藤 保	沼 本 明 高 田 茂
原 量 宏	樋 口 和 彦		
（愛媛）福 井 敬 三			
（高知）相 良 祐 輔	玉 井 研 吉	深 谷 孝 夫	

学 術 論 文 投 稿 規 程

■名称について

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

■投稿について

1. 本誌に投稿するものは共著者を含め原則として本会の会員に限る。
非会員の他科医師名を掲載する時は，単年度会費を事務局に納入する。
学生，初期研修医名を掲載する時は，1名につき1,000円を事務局に納入する。
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. 投稿論文は他誌に未発表のもので，それ自身で完結してなければならない。
続報形式のものは認めない。
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. オリジナル原稿1部，コピー（図表も含む）3部，保存CD，およびチェックリストを提出する。CDには筆頭著者名，使用コンピュータ（Windows, Macintosh），使用ソフト名を記載する。なお提出された原稿およびCDは返却しない。
7. 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。
8. 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。

■原稿の採否について

1. 原稿の採否は編集委員会で決定し，事務局から通知する。
2. 編集方針に従って，原稿の加筆，修正をお願いすることがある。

■論文の種類と原稿枚数

1. 論文の種類は原著，症例報告を主とし，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。
2. 原稿の長さは図表も含め下記の通りとする。なお表題，概要，英文抄録は字数に含めない。
(原稿1枚400字で換算，図表は1点400字で換算のこと)
原著，総説：20枚 症例報告：15枚
その他の原稿の長さは編集委員会の指示に従う。

■論文の書き方

1. 原稿はA4用紙に横書きでコンピュータ入力する。入力にはWord, Excel, PowerPointを使用すること。

他ソフトで入力時はテキストファイルで保存のこと。

査読のため各頁下に頁数、各頁左端に行番号を印刷すること。行番号は次の手順で設定できる。

Windows：ページレイアウト→行番号

Macintosh：書式→文書のレイアウト→その他→行番号

2. 論文の記述の順序は、

1 頁目：表題，所属，共著者名（日本語，英語），筆頭著者のメールアドレス

2 頁目：概要（邦文800字以内）とキーワード（日本語5つ以内，英語5つ以内）

3 頁目：英文抄録200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，図，表の順に記載する。

図表は1頁に1枚ずつ貼り付け，説明をつける。

3. 単位，記号はm, cm, mm, g, mg, μ g, ℓ , mL, μ l, $^{\circ}$ C, pH, N, Ci, mCi, μ Ciなどとする。

4. 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。

5. 学術用語は日本産科婦人科学科用語集および日本医学会の用語集に従う。

6. 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。

7. 投稿にあたり個人情報の取扱いは個人情報保護法を遵守すること。特に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3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。）また，対象となる個人からは同意を得ておくことが望ましい。

8. ガイドラインに記載されていないコンセンサスの得られていない診療方針を含む症例報告，臨床研究や治験に関する論文はインフォームド・コンセントを得たことや，所属施設・機関等の倫理委員会・治験審査委員会の承認を得た旨を記載すること。

9. 図表は学会発表に用いたPowerPointをそのまま使用せず，投稿に適した見やすい形に修正すること。また，他雑誌からの図表を引用する場合は，投稿者の責任で使用許諾をとっておくこと。

■利益相反について

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

■文献記載について

1. 記載例に従い，記載順，カンマ，ピリオド等を正確に記載すること。

【記載例】

学術雑誌 著者名（全員）：表題. 雑誌名，発行年（西暦），巻：頁一頁.

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

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

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），引用頁一頁

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

Hoffman MS, Cavanagh D: Malignancies of the vulva. 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 (1988) 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。

■校正について

- 編集委員会からの査読結果，意見を筆頭著者にメールで返信する。
- 投稿者は編集委員会の意見に対し，①どのように修正したかの回答書，②修正部を赤字あるいは下線で明記した修正原稿のプリントアウト，③それらを保存したCDを事務局に指定期限以内に再提出する。
- 初稿は執筆者が行う。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。2回目以降の校正は編集委員会で行う。

■罰則規定について

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

■転載許諾について

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

■原稿送付先・お問い合わせ

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2丁目5番1号

岡山大学医学部産科・婦人科学教室 内

「現代産婦人科」編集部

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：秦 利之，前田長正，鎌田泰彦

昭和61年10月18日改定

平成14年9月28日改定

平成15年9月28日改定

平成17年10月16日改定

平成18年10月8日改定

平成24年9月23日改定

平成26年9月14日改定

平成27年9月6日改定

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：

中国四国産科婦人科学会 御中

転 載 許 諾 の お 願 い

拝啓 時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

さて、
は、下記の刊行予定について執筆を行っております。

タイトル：

著者名：

刊行予定：

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

タイトル：

著者名：

巻 号：

ページ：

発行年：

図・表：

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

敬具

年 月 日

氏名

印

所属

〒

Tel:

Fax:

E-mail:

上記の件について、了承・許可します。

年 月 日

現代産婦人科

編集委員長

目 次

会則 役員及び委員会, 評議員, 名誉会員氏名, 投稿規程

原 著 欄

木内 理世, 他 卵巣チョコレート嚢胞の術中所見とCA125, CA19-9との関連の検討

Retrospective evaluation of the correlation between intraoperative findings and CA125 and CA19-9 levels in patients with ovarian endometrioma 1

三原由実子, 他 腹腔細胞診陽性の手術進行期 I 期子宮体癌 (旧ⅢA期) における再発症例の検討

Examination of recurrence cases of stage I endometrial carcinoma with positive peritoneal cytology 7

藤原 道久, 他 当科における性感染症 (STI) 症例20年間の検討

Single center survey of sexually transmitted infections (STIs): A 20-year study 13

鷹野真由実, 他 羊水過少を伴う胎児發育不全に対して人工羊水注入を施行したが胎児死亡に至った一例

Amnioinfusion for severe fetal growth restriction with oligohydramnios: A case report 19

塚尾 麻由, 他 子宮頸部異形成治療後における細胞診・HPV併用検査に関する検討

A study of cytology and HPV DNA co-testing after treatment of cervical dysplasia 25

田中 梓菜, 他 化学療法が奏功した肺転移・脳転移を来した絨毛癌の一例

Complete remission of choriocarcinoma with lung and brain metastases

by chemotherapy: Report of a case 31

濱田 史昌, 他 診断に苦慮した分娩時子宮内反症の1症例

A case of intrapartum uterine inversion with difficult diagnosis 39

國見 祐輔, 他 HPVタイピング検査に基づくCIN1-2症例の管理についての検討

Clinical efficacy of cervical intraepithelial neoplasia 1-2 management based on Human Papilloma Virus

genotyping 43

横山 隆, 他 子宮体癌根治的放射線治療例の予後因子と再発リスク分類 —Mayo criteria変法の有用性の評価—

Prognostic factors and classification of recurrence risk of uterine endometrial carcinoma patients treated

with curative radiation therapy —Evaluation of usefulness of modified Mayo criteria— 47

佐々木 晃, 他 非交通性副角子宮に同側卵巣内膜症性嚢胞を合併した若年女性の1例

A case of a young woman exhibiting unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn and

ipsilateral ovarian endometrial cyst 53

柏原 麻子, 他 子宮筋腫の鼠径管嵌頓の一例

A case of inguinal hernia containing uterine fibroid 59

芝 令子, 他 当院で周産期管理を行った腹壁破裂7例の検討

Investigation of seven cases of abdominal wall ruptures treated at our hospital 63

長治 誠, 他 当科におけるがん化学療法施行患者に対する有害事象評価方法

Systematic assessment of adverse events during cancer chemotherapy 67

香川 智洋, 他 バソプレッシン局注を併用し子宮鏡下手術で治癒し得た胎盤ポリープの一例

A case of placental polyp treated with transcervical resection using vasopressin injection 73

周防 加奈, 他 産褥期の脳梗塞を契機に診断したもやもや病の一例

A case of moyamoya disease presenting with cerebral infarction during puerperium 77

野口 聡一, 他 非妊時BMI (body mass index) 35以上の高度肥満妊婦の周産期予後

Perinatal outcomes in obese women with pre-pregnancy body mass index of 35 and over 81

羽間夕紀子, 他 中期中絶後に出血性ショックを来し経腹超音波カラードプラ法にて

胎盤ポリープを疑った症例

A case of placental polyp presenting massive hemorrhage associated with induced abortion in the second

trimester 85

萬 もえ, 他 当院で経験した子宮破裂の検討

Report on a series of eight cases of uterine rupture 91

森田 聡美, 他 Trousseau症候群を発症するも集学的治療により手術・化学療法を完遂した

原発性卵巣癌の一例

A case of successfully treated primary ovarian cancer complicated by Trousseau's syndrome 95

秋本由美子, 他 乳癌に対するtamoxifen治療後に発生した子宮体部明細胞腺癌の1例 Endometrial clear cell adenocarcinoma in a patient treated with tamoxifen for breast cancer	101
小塚 良哲, 他 当院における40歳以上の高齢妊娠の検討 Pregnancy outcome in women aged 40 years and over at our hospital	105
澤田 麻里, 他 抗HLA抗体による血小板輸血不応症を合併した 劇症型A型レンサ球菌感染症(分娩型)の救命例 A successfully treated case of invasive perinatal-type group A streptococcal accompanied by platelet transfusion refractoriness caused anti-HLA antibodies	111
山本 槇平, 他 腹腔鏡下に微小な卵巣成熟嚢胞性奇形腫を切除し得た抗NMDA受容体脳炎の1例 A case of Anti-NMDA-receptor encephalitis associated with an extremely small ovarian teratoma successfully treated by laparoscopic surgery	119
徳重 秀将, 他 <i>Edwardsiella tarda</i> を起因菌とした骨盤内炎症性疾患(PID)の1例 A case of pelvic inflammatory disease caused by <i>Edwardsiella tarda</i>	125
安藤 まり, 他 先天性第V因子欠乏症を合併した妊婦の一例 A case of a pregnant woman with congenital factor V deficiency	131
桑原 良奈, 他 妊娠37週, 卵管間膜内子宮静脈分枝が断裂し腹腔内出血を来した一症例 A case of intraperitoneal hemorrhage caused by utero-ovarian vein rupture at 37 weeks of gestation	135
地方部会欄	
平成27年度鳥取産科婦人科学会 鳥取県産婦人科医会総会ならびに学術講演会	141
平成27年度山口産科婦人科学会・山口県産婦人科医会総会ならびに学術講演会	143

卵巣チョコレート嚢胞の術中所見とCA125, CA19-9との関連の検討

木内 理世¹⁾・別宮 史朗¹⁾・祖川 英至¹⁾・牛越賢治郎¹⁾・名護 可容¹⁾・古本 博孝²⁾

1) 徳島赤十字病院 産婦人科

2) 徳島市民病院 産婦人科

Retrospective evaluation of the correlation between intraoperative findings and CA125 and CA19-9 levels in patients with ovarian endometrioma

Riyo Kinouchi¹⁾・Shirou Bekku¹⁾・Eishi Sogawa¹⁾・Kenjiro Ushigoe¹⁾・Kayo Myougo¹⁾
Hiroyuki Furumoto²⁾

1) Department of Obstetrics & Gynecology, Tokushima red cross Hospital

2) Department of Obstetrics & Gynecology, Tokushima municipal Hospital

子宮内膜症において、CA125やCA19-9は診断の補助や治療の効果判定などに広く用いられている。しかし、卵巣チョコレート嚢胞の癒着や嚢胞の破裂などの手術時の所見におけるそれらの意義についてはあまり知られていない。そこで今回、卵巣チョコレート嚢胞におけるCA125及びCA19-9の意義について、術中所見との関連を中心に検討した。

2008年2月から2013年7月までに当院にて卵巣チョコレート嚢胞に対し腹腔鏡下手術を施行した114例（rASRM分類 stageⅢ 57例, stageⅣ 57例）を対象とした。術前後に測定したCA125及びCA19-9値を用いて、stage別の平均値及び陽性率、重症度（rASRM score）、癒着、嚢胞のサイズ、嚢胞の破裂について検討した。

CA125はstageⅣでⅢに比べて有意に高値で、CA19-9はstageⅢとⅣで差を認めず、CA125の陽性率はstageⅢで31.6%、Ⅳで64.9%、CA19-9の陽性率はstageⅢ、Ⅳともに約40%であった。CA125、CA19-9ともに重症度と正の相関を認め、サイズとの相関は認めなかった。また、嚢胞破裂症例でCA19-9が有意に高値であった。

今回の検討で、CA125、CA19-9ともに重症度と正の相関を認めた。また、CA125は癒着と関連しており、100U/ml以上ではダグラス窩閉塞が疑われ、CA19-9は破裂と関連しており、400U/ml以上では破裂が疑われることが示された。

Measurement of cancer antigen (CA) 125 and CA19-9 levels is widely performed for the diagnosis of ovarian endometrioma and for selection of treatment options. However, the significance of intraoperative findings is unclear. This study aimed to evaluate the correlation between intraoperative findings and serum CA125 and CA19-9 levels in patients with ovarian endometrioma. All women who underwent laparoscopic surgery for ovarian endometrioma at the Tokushima Red Cross Hospital between February 2008 and July 2013 were included in this study (n=114: revised American Society for Reproductive Medicine [rASRM] stage III, 57 cases, rASRM stage IV, 57 cases). Preoperative CA125 and CA19-9 levels, and their correlation with rASRM scores, level of adhesion, size of ovarian endometrioma, and incidence of ovarian endometrioma rupture were analyzed. There was a positive correlation between rASRM score, and CA19-9 levels and rASRM score, and both CA125 and CA19-9 levels. There was no correlation with the size of the ovarian endometrioma and CA125 or CA19-9 levels. CA19-9 levels were significantly higher in cases of ovarian endometrioma rupture. Abnormal CA125 levels (>100 U/mL) were associated with higher levels of adhesion of the Douglas' pouch. Increased CA19-9 levels were associated with higher incidence of ovarian endometrioma rupture, particularly in cases with CA19-9 levels >400 U/mL.

キーワード：卵巣チョコレート嚢胞, CA125, CA19-9, 腹腔鏡下手術

Key words: endometrioma, CA125, CA19-9, laparoscopic surgery

緒 言

子宮内膜症の診断や治療効果の判定には、問診、内診、超音波断層法、MRIなどとともに腫瘍マーカーが頻繁に用いられている。腫瘍マーカーでは、特にCA125やCA19-9が広く用いられており、その意義については種々の報告がある^{1) 2) 3)}。しかし、卵巣チョコ

レート嚢胞の手術時の所見におけるこれらの意義についてはあまり知られていない。

そこで今回、卵巣チョコレート嚢胞におけるCA125及びCA19-9の意義について、癒着や破裂などの術中所見との関連を中心に検討した。

研究方法

2008年2月から2013年7月までの間に徳島赤十字病院産婦人科にて、卵巣チョコレート嚢胞に対して腹腔鏡下手術を施行した114例を対象とした。

手術前に測定した血中CA125及びCA19-9値を用い、revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) 子宮内膜症stage別の平均値と陽性率、重症度 (rASRM score)、癒着、嚢胞のサイズ、嚢胞の破裂との関連について後方視的に検討した。

腫瘍マーカーの正常値は血中CA125は35.0U/ml以下、血中CA19-9は37.0U/ml以下とした。

癒着は術中に確認したダグラス窩閉塞の程度で判断し、閉塞なし、部分閉塞あり、完全閉塞に分類した。

嚢胞のサイズは超音波断層法またはMRIにおける嚢胞の最大割面部における最大横径 (cm)、最大縦径 (cm)、最大前後径 (cm) の積の1/2の嚢胞体積の近似値 (cm³) で比較した。術中、卵巣チョコレート嚢胞

の存在部位から離れた上腹部などにまで広範囲にチョコレート様内容液の貯留や付着を認めた症例を、嚢胞の破裂症例と判断した。

統計学的検討は、平均値の差の検定は2群間のものに関してはMann-Whitney's U検定、3群間のものに関してはKruskal-Wallis検定、相関性の検定は回帰分析法を用い、危険率5%をもって有意な差とした。

研究成績

対象とした114例のうち、rASRM分類stageⅢは57例、stageⅣは57例であった。血中CA125の平均値はstageⅢでは38.6±32.2U/ml、stageⅣでは64.6±79.7U/mlであり、stageⅣの症例の方が有意に高値であった (表1)。血中CA19-9の平均値はstageⅢとstageⅣの間で差は認めなかった (表1)。また、CA125の陽性率はstageⅢで31.6%、stageⅣで64.9%であり、CA19-9の陽性率はstageⅢで40.4%、stageⅣで43.9%であった。

血中CA125及びCA19-9値と重症度 (rASRM score)

表1 CA125及びCA19-9のstage別の平均値と陽性率

	CA125値 (平均±SD U/ml)	CA125 陽性率	CA19-9値 (平均±SD U/ml)	CA19-9 陽性率
stageⅢ (n=57)	38.6±32.2	31.6%	47.4±65.5	40.4%
StageⅣ (n=57)	64.6±79.7*	64.9%	100.8±185.0	43.9%
全症例	51.6±61.9	48.2%	74.1±140.7	42.1%

*p<0.05 Mann-Whitney's U

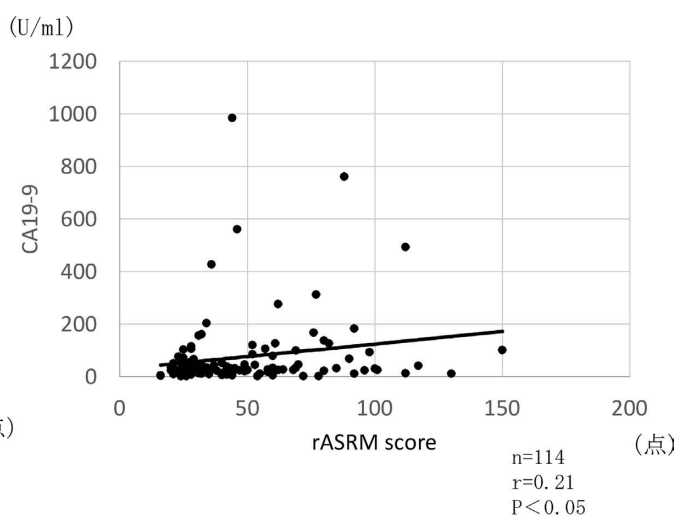
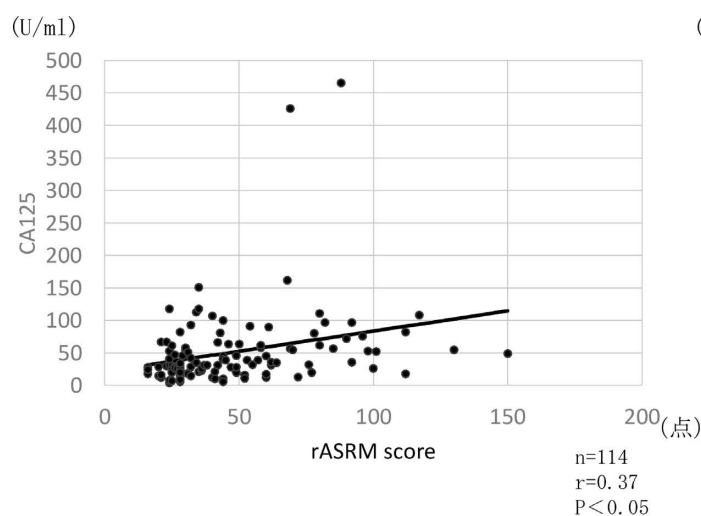


図1 重症度 (rASRM score) とCA125値、CA19-9値の関連

との相関をみるため、横軸に各症例のrASRM scoreを、縦軸に血中CA125またはCA19-9値をプロットしたグラフを図1に示す。CA125とrASRM scoreの間には $r=0.37$ の有意な正の相関 ($p<0.05$) を認めた。CA19-9とrASRM scoreの間にも $r=0.21$ の有意な正の相関 ($p<0.05$) を認めた。

癒着（ダグラス窩の閉塞）の程度と血中CA125及びCA19-9値との関連を表2に示した。部分閉塞及び完全閉塞群は、それぞれ閉塞なし群に比べて有意に血中CA125値が高値であった。部分閉塞群と完全閉塞群との間には血中CA125値に差は認めなかった。CA125の値を縦軸に、rASRM scoreを横軸にプロットしたところ、図2のようになった。血中CA125値が100U/ml以上の症例は11例でそのうち9例に癒着を認めた。100U/ml未満の症例は103例であり、そのうち癒着を認めたのは52例であった。また、血中CA19-9値は癒着の程度によって差は認めなかった。

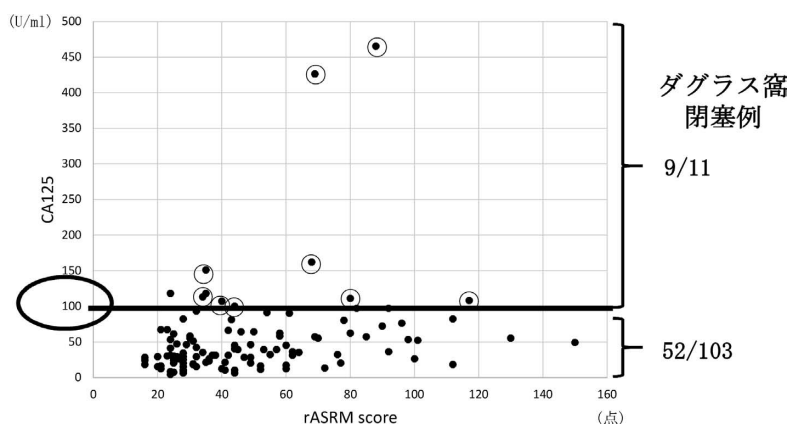
血中CA125及びCA19-9値と嚢胞のサイズとの相関をみるため、横軸に各症例のサイズ (cm^3) を、縦軸に血中CA125またはCA19-9値をプロットしたグラフを図3に示す。嚢胞のサイズと血中CA125及びCA19-9値との

間には、どちらも相関は認めなかった。

卵巣チョコレート嚢胞の破裂の有無と血中CA125及びCA19-9値の関係を表3に示した。血中CA125値は卵巣チョコレート嚢胞の破裂の有無で差は認めなかった。一方、血中CA19-9の平均値は未破裂群で $52.7 \pm 69.5 \text{ U/ml}$ 、破裂群で $549.4 \pm 367.0 \text{ U/ml}$ であり、破裂群で有意に高値であった ($p<0.01$)。嚢胞の破裂とCA19-9値、rASRM scoreとの関連を図4に示した。今回、破裂症例は4例であった。CA19-9の値を縦軸に、rASRM scoreを横軸にプロットしたところ、血中CA19-9値が400U/ml以上の症例は5例でそのうち4例で嚢胞が破裂していた。

考 案

子宮内膜症における血中CA125の陽性率は、諸家の報告^{1) 4) 5)} では43～67%であり、今回われわれが検討した結果は48.2%と同程度であった。われわれの検討症例はrASRM分類stageⅢ及びⅣのみであり、それぞれのstageごとの陽性率は31.6%、64.9%であった。CA125の陽性率がstageⅢでは60.0%、stageⅣでは72.0%という報告¹⁾ やstageⅢ及びⅣでの陽性率が66.7%などの報



○ ; CA125が100以上でダグラス窩の閉塞（完全または部分）を認める症例

図2 ダグラス窩閉塞とCA125値の関連

表2 ダグラス窩閉塞とCA125、CA19-9値の関連

	閉塞なし (n=52) (平均値±SD)	部分閉塞 (n=44) (平均値±SD)	完全閉塞 (n=17) (平均値±SD)
CA125	32.6±25.1	69.8±89.6*	61.8±37.5*
CA19-9	67.6±148.4	89.3±156.0	57.5±55.8

*閉塞なしと比較して有意差あり
 $p<0.01$ Kruskal-Wallis

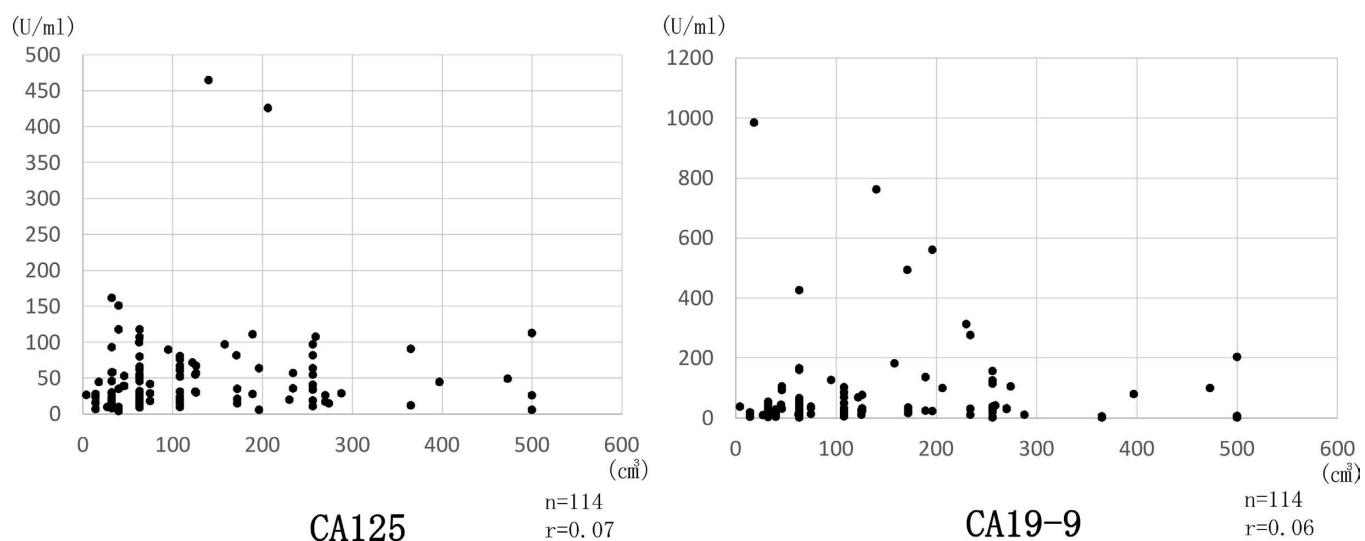


図3 嚢胞のサイズとCA125, CA19-9値の関連

表3 嚢胞破裂とCA125, CA19-9の値の関連

	CA125値 (平均値±SD)	CA19-9値 (平均値±SD)
未破裂(n=108)	48.4±49.2	52.7±69.5
破裂(n=4)	150.0±210.6	549.4±367.0*

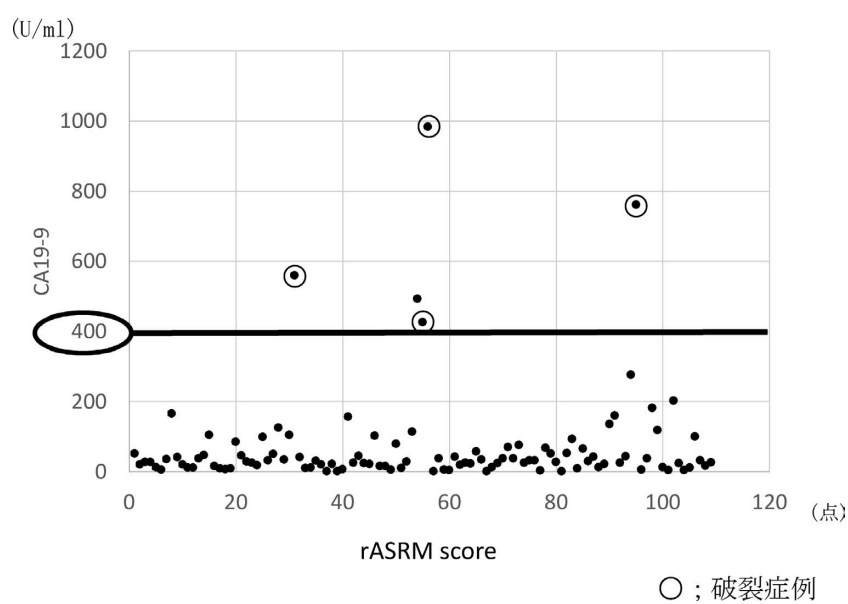
* $p<0.01$ Mann-Whitney's U

図4 嚢胞破裂とCA19-9値の関連

告³⁾があり、これらと比較すると、われわれの検討ではやや陽性率が低めであったと思われる。CA19-9の陽性率に関しては、30～41%との報告^{1) 4) 5)}があるが、われわれの検討では42.1%と同程度であった。内膜症において、CA125及びCA19-9は重症になるほど血清値が高くなり、また、CA19-9が基準値を超え陽性となる症例はstage I 及びIIでは認めないとの報告¹⁾がある。今回はstage I 及びIIの症例は含まれていないが、stage III 及びIVでは、CA125及びCA19-9はそれぞれrASRM scoreとの間に正の相関を認め、CA125、CA19-9ともに重症度を反映することが示唆された。

嚢胞のサイズと血清CA125及びCA19-9値の間に相関は認めなかった。内膜症組織におけるCA125やCA19-9の発現と血清のこれらの値との間に関連がないとの報告³⁾がある。また、子宮内膜症において血清CA125やCA19-9が高値となる機序はまだ明らかにはなっていないが、これが解明されると、サイズと血清CA125やCA19-9値の関連についても理解がすすむと期待される。

CA125はダグラス窩の閉塞なし群と比較し、部分閉塞群、完全閉塞群でそれぞれ有意に高値であり、CA125が高値の場合、癒着がある可能性が高いことが術前に予測される。癒着とCA125値の関連を示した図2より、血中CA125値が100U/ml以上の症例では、高頻度で癒着を認めることが術前に予測できると考えられた。また、部分閉塞群と完全閉塞群とでは差は認めなかったが、今回は癒着の程度の指標をダグラス窩の閉塞に限っており、卵管の癒着や嚢胞の周囲との癒着など様々な項目でのCA125と癒着の関連について今後の更なる検討が望まれる。癒着などでCA125が上昇するとの報告は過去にもあり、特に65IU/ml以上では強固な癒着や嚢胞の破裂の可能性が高いといわれている⁶⁾。

今回の検討で、卵巣チョコレート嚢胞が破裂していた群で、破裂していない群に比べ、有意にCA19-9が高値であった。図4に示したとおり、血中CA19-9値が400U/ml以上の症例は5例でそのうち4例で嚢胞が破裂していた。CA19-9値が400U/ml未満の症例で破裂例は認めなかった。卵巣チョコレート嚢胞の破裂例でCA19-9が異常高値を認めたとの報告は散見される^{7) 8) 9)}。今回の我々の検討からは、血中CA19-9値が400U/ml以上の症例では卵巣チョコレート嚢胞が破裂している可能性が高いことが示唆された。今回、破裂症例は4例のみであり、今後症例数を増やして更なる検討が望まれる。また、破裂後時間が経過するとCA19-9は低下していくとの報告もあり⁹⁾、CA19-9検査時期による検討も必要である。

卵巣チョコレート嚢胞の手術を施行する際、術前の内診や超音波検査、MRIなどでは癒着の程度や破裂の有

無を診断するのは容易ではない。しかし、強固な癒着や破裂を認める症例では手術の難易度や多臓器損傷などの合併症発症の危険性の上昇や、手術時間の延長などが生じる可能性が増加する。術前のCA125やCA19-9を測定し、CA125が100U/ml以上であれば強固な癒着、CA19-9が400U/ml以上であれば嚢胞の破裂の可能性がより高いことを予測して手術に臨むことが必要である。これらの指標が加わることで、事前のより十分な手術機材、人員、時間などの確保が可能となり、安全で完成度の高い手術につながると考えられる。

文 献

- 1) 原田竜也, 久保田俊郎, 麻生武志: 子宮内膜症の診断における腫瘍マーカーCA19-9の意義. 産婦人科の実際, 2002, 2: 275-279.
- 2) Imai A, Horibe S, Takagi A, Takagi H, Tamaya T.: Drastic elevation of serum CA125, CA72-4 and CA19-9 levels during menses in a patient with probable endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998, 78(1): 79-81.
- 3) 原田竜也, 麻生武志: 子宮内膜症と腫瘍マーカー. 産婦人科の実際, 2003, 9: 1313-1319.
- 4) 小畑孝四郎, 椎名昌美, 中井英勝, 梅本雅彦, 渡部洋, 塩田充, 星合昊: 卵巣子宮内膜症における腫瘍マーカーと画像診断 (その限界と向上への努力). エンドメトリオーシス研究会会誌, 2001, 22: 95-99.
- 5) Kataoka T, Watanabe Y, Hoshiai H.: Retrospective evaluation of tumor markers in ovarian mature cystic teratoma and ovarian endometrioma. J Obstet Gynecol Res. 2012, 38(8): 1071-1076.
- 6) Ya-Min Cheng, Shan-Tair Wang, Cheng-Yang Chou.: Serum CA-125 in Preoperative Patients at High risk for endometriosis. Obstet Gynecol. 2002, 99: 375-380.
- 7) Park BJ, Kim TE, Kim YW.: Massive peritoneal fluid and markedly elevated serum CA125 and CA19-9 levels associated with an ovarian endometrioma. J Obstet Gynecol Res. 2009, 35(5): 935-939.
- 8) 木村直樹, 大西賢人, 田口歩, 櫻橋彩子, 大垣洋子, 中西美紗緒, 折戸征也, 水主川純, 枡谷法生, 山城千珠, 定月みゆき, 五味淵秀人, 箕浦茂樹: 腫瘍マーカー高値を伴う良性卵巣腫瘍 (内膜症性嚢胞) 破裂の2例. 東京産婦会誌, 2011, 60(3): 393-396.
- 9) 花岡有為子, 榊原敏宏, 上田万莉, 田中康子, 久野敦, 金西賢治, 山城千珠, 田中宏和, 原量宏, 秦利

之：CA19-9が異常高値を示した卵巣チョコレート
嚢胞破裂の1例．産婦中四会誌，2000，49(1)：32-
36.

【連絡先】

木内 理世
徳島赤十字病院産婦人科
〒773-8502 徳島県小松島市小松島町字井利ノ口103番
電話：0885-32-2555 FAX：0885-32-6350
E-mail：riyokriyo@yahoo.co.jp

腹腔細胞診陽性の手術進行期 I 期子宮体癌（旧ⅢA期）における再発症例の検討

三原由実子・平林 啓・平田 博子・中川 達史・伊藤 淳・伊東 武久・沼 文隆

独立行政法人地域医療機能推進機構 徳山中央病院 産科婦人科

Examination of recurrence cases of stage I endometrial carcinoma with positive peritoneal cytology

Yumiko Mihara・Kei Hirabayashi・Hiroko Hirata・Tatsushi Nakagawa
Jun Ito・Takehisa Ito・Fumitaka Numa

Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Community Health Care Organization Tokuyama Central Hospital

2008年に子宮体癌FIGO分類が改訂され、ⅢA期から腹腔細胞診陽性の項目が削除された。今回、腹腔細胞診陽性の再発リスク因子としての重要性を検討することを目的とし、当院で平成16年1月から平成25年12月までの10年間に加療した子宮体癌206例中、腹腔細胞診陽性の進行期 I 期（旧ⅢA期）24例を対象とし、その再発率と組織型、分化度、筋層浸潤、脈管侵襲、腫瘍径との相関について、後方視的に検討を行った。ⅢA期から新しく I 期にDown Stageした症例（新 I 期とする）の再発率は21%（5/24例）、対象期間における旧 I 期の再発率は6%（8/132例）であり、新 I 期の再発率が有意に高かった。さらに、腹腔細胞診陽性以外の再発リスク（筋層浸潤 1/2 以上、類内膜腺癌G3、明細胞腺癌・漿液性腺癌、脈管侵襲あり）を除外した再発低リスク群についても再発率を検討したところ、新 I 期で25%（3/12例）、旧 I 期で3%（3/89例）であり、再発低リスク群においても新 I 期症例の再発率は旧 I 期症例よりも有意に高かった。対象症例における他の再発リスク因子との関連について検討を行ったところ、唯一、腫瘍径>20mmの症例が再発例に有意に多かった。腫瘍径の実測値の平均値を比較しても、再発例の腫瘍径の方が非再発例の腫瘍径よりも有意に大きかった。今回の結果からは腹腔細胞診陽性は単独の再発リスクである可能性が示唆された。さらに腹腔細胞診陽性かつ腫瘍径>20mmの症例においては再発リスクが高く、術後治療を行うべきであると考えられた。

Revision of the FIGO classification in 2008 deleted positivity of peritoneal cytology (PC) from stage IIIA. To examine the importance of PC positivity as a recurrence risk factor, we studied 206 retrospective cases of endometrial carcinoma, including 24 cases of stage I having positive PC (the new stage I cases) treated at our department from 2004 to 2013. Recurrence rate, histological type, differentiation, muscular permeation, vascular permeation, and size of tumor were examined. The recurrence rate of new stage I cases was significantly higher than that of stage I cases based on the old classification (21% vs. 6%). Also, in the low recurrence risk group, the new stage I cases had a significantly higher recurrence rate (25% versus 3%). Histological type, differentiation, muscular permeation, and vascular permeation showed no differences between the recurrence and non-recurrence groups in the new stage I cases. Significantly more cases showed diameter size of >20 mm in the recurrence group and the mean diameter size was also greater. Our results show that PC positivity can be an independent indicator for risk of recurrence. Furthermore, cases exhibiting both PC positivity and diameter size of >20 mm are at high risk and post-operative treatment must be considered.

キーワード：子宮体癌、腹腔洗浄細胞診、再発率、腫瘍径

Key words：endometrial carcinoma, peritoneal cytology, recurrence rate, tumor size

緒 言

2008年に子宮体癌FIGO分類が改訂され、ⅢA期から腹腔細胞診陽性の項目が削除された。今回、当院の過去10年間の子宮体癌症例206例中、腹腔細胞診陽性の進行期 I 期（旧ⅢA期）症例、24例を対象として、腹腔細胞診陽性の重要性について検討した。

対象および方法

対象は平成16年1月から平成25年12月までの10年間に当院で加療した子宮体癌206例中、腹腔細胞診陽性の進行期 I 期（旧ⅢA期）24例とした。癌肉腫、neuroendocrine carcinomaについては対象から除外した。診療録から画像、手術所見、術後病理組織所見、治療法、再発の有無などを検索し、再発率、組織型、分化度、筋層浸潤、脈管侵襲、腫瘍径の項目につい

て、後方視的に検討を行った。治療は子宮体癌治療ガイドラインに準じて施行し、臨床進行期Ⅰ/Ⅱ期の症例については基本術式として腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術、骨盤内リンパ節郭清術を施行した。頸部間質浸潤を認める症例については準広汎子宮全摘術または広汎子宮全摘術を施行した。類内膜腺癌G3や特殊組織型（漿液性腺癌、明細胞腺癌など）の再発リスクを有する症例、Ⅲ/Ⅳ期の手術可能症例では傍大動脈リンパ節郭清（または生検）、大網部分切除を追加して行った。術後補助療法について、旧FIGO分類ⅠC期以上の症例、または再発リスクが中リスク以上の症例を対象として、プラチナ製剤を含むレジメンの化学療法を施行している。

統計学的検討には、 χ^2 検定、Welchのt検定を用いて行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。尚、本研究においては当院倫理委員会の承認を得て、患者が特定されないよう配慮した。

結 果

新FIGO分類でⅢA期から腹腔細胞診陽性の項目が削除されたことによるⅢA期症例の進行期の変化について示す（表1）。対象期間におけるⅢA期症例は35例で、新FIGO分類に基づいて再分類したところ、ⅠA期が21例（60%）、ⅠB期が3例（9%）、Ⅱ期が4例（11%）、ⅢA期が7例（20%）であり、35例中28例（80%）の症例がDown Stageとなった。今回は特に、新しくⅠ期に分類された症例を対象として検討を行った。

今回の対象24例の患者背景を表2に示す。患者の年齢中央値は54.5（37-80）歳であった。進行期はⅠA期が21例（88%）、筋層浸潤1/2以上のⅠB期は3例（12%）であった。組織型は1例（4%）に明細胞腺癌を認めたが、その他の症例は類内膜腺癌であった。類内膜腺癌23例における分化度は、G1、G2が19例（83%）であり、G3は4例（17%）であった。脈管侵襲は6例（25%）に認められた。初診時の超音波検査もしくはMRI検査における腫瘍径（または子宮内膜厚）を評価したところ、24例中20例で評価可能であった。4例は子宮内膜全面搔爬術後の紹介であり、腫瘍径は評価不

能であった。評価可能であった20例のうち、腫瘍径 ≤ 20 mmの症例は12例（60%）で、腫瘍径 >20 mmの症例は8例（40%）であった。子宮体癌治療ガイドラインに基づいて、対象症例を再発リスクで分類したところ、低リスク群が12例（50%）、中リスク群が11例（46%）、高リスク群が1例（4%）であった。旧Ⅲa期からⅠ期にDown Stageした症例の再発症例は5例で、再発率は21%であった。

次に、旧Ⅰ期と新Ⅰ期の症例の再発率を比較した（表3）。対象期間における旧Ⅰ期132例中、再発は8例に認め、再発率は6%であった。新Ⅰ期24例の再発例は5例で、再発率は21%であり、新Ⅰ期症例で有意に高かった（ $p<0.05$ ）。さらに、腹腔細胞診陽性単独の再発

表2 対象症例24例の詳細

年齢	
中央値(歳)	54.5 (37-80)
進行期 (n=24)	
ⅠA	21 (88%)
ⅠB	3 (12%)
組織型 (n=24)	
類内膜腺癌	23 (96%)
明細胞腺癌	1 (4%)
分化度 (n=23)	
G1, G2	19 (83%)
G3	4 (17%)
脈管侵襲 (n=24)	
あり	6 (25%)
なし	18 (75%)
腫瘍径 (n=20)	
≤ 20 mm	12 (60%)
>20 mm	8 (40%)
再発リスク (n=24)	
低リスク群	12 (50%)
中リスク群	11 (46%)
高リスク群	1 (4%)
再発 (n=24)	
あり	5 (21%)
なし	19 (79%)

表1 当院の旧Ⅲa期症例35例における新FIGO分類での進行期の変化

新 FIGO分類	n	%
ⅠA	21	60
ⅠB	3	9
Ⅱ	4	11
ⅢA	7	20
計	35	100

リスクについて検討するため、旧Ⅰ期、新Ⅰ期症例から再発中、高リスク群のいずれかのリスク因子を有する症例（筋層浸潤1/2以上、類内膜腺癌G3、明細胞腺癌・漿液性腺癌、脈管侵襲あり）を除外した症例（再発低リスク群）で再発率を比較した（表3）。旧Ⅰ期症例のうち再発低リスク群は89例であり、再発例は3例で再発率は3%であった。新Ⅰ期症例の再発低リスク群は12例で、再発例は3例、再発率は25%であり、再発低リスク群においても新Ⅰ期症例で有意に高かった（ $p<0.01$ ）。

次に、腹腔細胞診陽性以外の再発リスク因子について検討を行った（表4）。再発リスク因子は筋層浸潤1/2以上、類内膜腺癌G3、明細胞腺癌・漿液性腺癌、脈管侵襲あり、腫瘍径 $>20\text{mm}$ とした。筋層浸潤1/2以上の症例は3例であったが、全例再発を認めず、浸潤度での有意差は認めなかった。類内膜腺癌G3の症例は再発例で1例（20%）、非再発例で3例（17%）認めたが、両群間に有意差はなかった。特殊組織型については、非再発例で明細胞腺癌を1例（5%）に認めた

が、有意差はなかった。脈管侵襲を認めた症例は再発例で1例（20%）、非再発例で5例（26%）であり、有意差は認めなかった。腫瘍径について評価可能であった症例は再発例で5例中4例、非再発例で19例中16例であった。腫瘍径 $>20\text{mm}$ の症例は再発例で4例中4例（100%）、非再発例で16例中4例（25%）であり、腫瘍径 $>20\text{mm}$ 例で有意に高かった。さらに腫瘍径について、再発例と非再発例におけるそれぞれの実測値の平均値で比較検討を行った（図1）。腫瘍径の平均値は再発例で $29\pm 4\text{mm}$ 、非再発例で $16\pm 10\text{mm}$ であり、再発例で有意に大きかった。また、腫瘍の発育様式として外向性発育を呈する症例について検討するために、筋層浸潤のないⅠA期症例（旧Ⅰa期）で、腫瘍径が評価可能であった9症例についても検討した（表5）。旧Ⅰa期症例は再発例に2例、非再発例に7例認めた。旧Ⅰa期症例において腫瘍径 $>20\text{mm}$ の症例は2例認め、いずれも再発症例であった。

再発症例についての詳細を表6に示す。1例（No.4）は患者の希望により術後化学療法を行わなかったが、

表3 旧Ⅰ期、新Ⅰ期症例における再発率の比較

	症例数	再発症例数	再発率		
旧Ⅰ期全体	132	8	6%	}	*
新Ⅰ期全体	24	5	21%		
旧Ⅰ期 再発低リスク群	89	3	3%	}	**
新Ⅰ期 再発低リスク群	12	3	25%		

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ χ^2 検定

表4 腹腔細胞診陽性と再発リスク因子との関連

筋層浸潤1/2以上 n=3	再発あり n=5	0/5 (0%)	}	n.s.
	再発なし n=19	3/19 (16%)		
類内膜腺癌 G3 n=4	再発あり n=5	1/5 (20%)	}	n.s.
	再発なし n=19	3/19 (16%)		
明細胞腺癌, 漿液性腺癌 n=1	再発あり n=5	0/5 (0%)	}	n.s.
	再発なし n=19	1/19 (5%)		
脈管侵襲 n=6	再発あり n=5	1/5 (20%)	}	n.s.
	再発なし n=19	5/19 (26%)		
※腫瘍径 $>20\text{mm}$ n=8	再発あり n=4	4/4 (100%)	}	**
	再発なし n=16	4/16 (25%)		

※腫瘍径については評価可能症例のみ（再発例n=4, 非再発例n=16）で検討を行った。

** $p<0.01$ χ^2 検定

その他の症例ではプラチナ製剤を含むレジメンで補助化学療法を施行した。再発部位としては腹腔内再発が3例、リンパ節転移が2例であった。

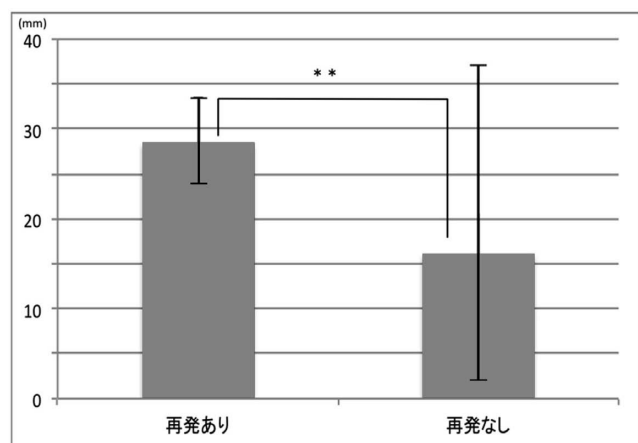
考 察

FIGO分類の改訂でⅢA期から腹腔細胞診陽性の項目が削除されたことにより、腹腔細胞診陽性のみでⅢA期に分類されていた症例が、大幅にDown stageすることとなった。当院での結果でも、35例中28例（80%）の症例がDown Stageとなり、その中でも24例（69%）の症例が新しくⅠ期に分類されることとなった。さらに、腹腔細胞診陽性の項目がⅢa期から削除されただけでなく、再発リスク分類の中リスク群からも削除されたことによって、腹腔細胞診陽性のⅠ期症例で再発低リスク群に分類される症例が出てくることとなった。そのような症例についての術後治療の必要性については一定の見解が得られていない。腹腔細胞診陽性例の術後補助療法に関しては、腫瘍が子宮内に限局し他の再発リスク因子が

認められない場合は、腹腔細胞診陽性は予後不良因子とはならず、術後治療は必ずしも必要とは言えない^{1, 2)}という報告がある。しかし一方で、腹腔細胞診陽性症例は陰性症例と比較して有意に生存率が低く、また他の再発リスク因子との関連をみても腹腔細胞診陽性は独立した予後不良因子であった³⁾とする報告や、子宮体癌ⅢA期症例において子宮付属器転移や漿膜への浸潤例は腹腔細胞診陽性単独例と比較して特に予後に差を認めなかったことから、腹腔細胞診陽性は単独で予後不良因子であり、術後治療が推奨される⁴⁾といった報告もあり、意見は二分している。

今回我々は、腹腔細胞診陽性が再発リスク因子として重要か否かを検討することを目的とし、過去10年間に当院で加療した腹腔細胞診陽性の子宮体癌Ⅰ期（旧ⅢA期）24例について検討を行った。

再発率について検討したところ、旧Ⅰ期症例の再発率が6%（8/132例）に対し、新Ⅰ期症例の再発率は21%（5/24例）であり、新しくⅠ期にDown Stageした症例



** p<0.01 Welchのt検定

図1 再発例、非再発例における腫瘍径（mm）の平均値の比較

表5 旧Ⅰa期症例における腫瘍径と再発の有無

腫瘍径	再発	
	あり	なし
≤ 20mm n=7	0	7
> 20mm n=2	2	0

表6 再発症例の詳細

Patient No.	年齢	組織型 Grade	進行期	脈管侵襲	術後治療	再発までの期間 (月)	再発部位
1	57	類内膜腺癌G2	ⅠA	ly1v0	+	36	腹腔内
2	51	類内膜腺癌G2	ⅠA	ly0v0	+	19	腸骨LN
3	62	類内膜腺癌G2	ⅠA	ly0v0	+	6	腹腔内
4	67	類内膜腺癌G1	ⅠA	ly0v0	—	9	腹腔内
5	53	類内膜腺癌G3	ⅠA	ly0v0	+	15	傍大LN 腸骨LN

の再発率が有意に高いという結果であった。この結果から腹腔細胞診陽性がやはり重要な再発リスク因子であることが示唆されるが、その他のリスク因子との関連の可能性もあることから、さらに I 期症例からその他の再発リスク因子（筋層浸潤 1/2 以上、類内膜腺癌 G3、明細胞腺癌・漿液性腺癌、脈管侵襲あり）を除外した症例（再発低リスク群）についての再発率を比較した。結果は旧 I 期の再発低リスク群の再発率が 3%（3/84例）であったのに対し、新 I 期の再発低リスク群の再発率は 25%（3/12例）であり、再発低リスク群での比較においても、新しく I 期に Down Stage した症例の再発率が有意に高いという結果であった。再発低リスク群は、通常、術後治療の必要性はなく、経過観察でよいとされていたが、今回の当院の結果からは腹腔細胞診陽性の再発低リスク群においては、術後治療が必要である可能性が示唆された。

また、腹腔細胞診陽性症例においてその他のリスク因子と再発との関係性を検討したところ、筋層浸潤 1/2 以上、類内膜腺癌 G3、明細胞腺癌・漿液性腺癌、脈管侵襲ありの項目では再発例と非再発例に有意差を認めなかったが、腫瘍径については、20mm をこえる症例で有意に再発率が高かった。さらに再発例、非再発例について腫瘍径の実測値を比較検討したところ、再発例の腫瘍径の方が非再発例よりも有意に大きいという結果であった。腫瘍径については、現時点で術後治療を考慮する上での再発リスク項目には挙げられていないが、腫瘍径が骨盤リンパ節転移の重要なリスクの一つであるという報告^{5, 6)}や、予後不良因子の一つとするいくつかの報告^{6, 7, 8)}がある。子宮体癌の発育様式として、筋層内浸潤を呈して発育する腫瘍と、子宮内腔へ外向性発育を呈して発育する腫瘍があるが、我々は、特に外向性発育を呈する腫瘍で、腫瘍径の大きいものは、腫瘍細胞が経卵管的に腹腔内へと漏出するリスクが高く、腹腔内播種性に転移、再発をきたすリスクが高いと考えている。そのような症例の微小な播種巣の存在を示唆するのが腹腔細胞診陽性という結果であり、再発リスク因子としてやはり重要であると考ええる。今回の我々の結果では、筋層浸潤のない旧 I a 期 9 例中、腫瘍径 > 20mm の症例は 2 例認め、いずれも再発症例であった。また、腹腔細胞診陽性症例の再発部位は 5 例中 3 例が腹腔内播種性の再発であった。子宮体癌の再発部位として、Esselenらは、膣が 18.1%、膣を除いた骨盤内が 12.5%、遠隔転移が 30.6%、腹腔内が 23.6%、リンパ節転移が 15.2%であったと報告⁹⁾しており、当院の検討における再発部位と比較すると、腹腔細胞診陽性症例の再発部位は腹腔内播種性の再発が多い可能性が示唆された。腹腔細胞診陽性症例には、既に存在する微小な播種巣を示唆しているものだけでなく、単に経卵管的に腹腔内に漏出し、浮遊して

いる腫瘍細胞を捉えているだけのこともあり、その他のリスクを伴わない腹腔細胞診陽性例に関して全例に術後治療が必要とはいえない。しかし、今回の検討から、腹腔細胞診陽性の項目に加えて腫瘍径を考慮することで、より術後の再発リスク評価を正確に行える可能性が示唆された。

今回の結果からは、まず腹腔細胞診陽性が単独の再発リスク因子となることが示唆された。また、腹腔細胞診陽性症例の再発例では、非再発症例よりも有意に腫瘍径が大きく、腹腔細胞診陽性症例において腫瘍径は重要な再発リスク因子であることが示唆された。腹腔細胞診陽性の項目が再発中リスク群から削除されたことにより、その他の再発リスク因子を伴わない症例についての術後治療の必要性が問題となる。今回の結果から、腹腔細胞診陽性単独の症例においても再発率が高かったことから、術後治療は安易に省略されるべきではないと考えられた。特に腹腔細胞診陽性かつ腫瘍径 > 20mm の症例については、再発リスクが高い可能性が示唆された。よって、上記の症例に対する術後治療について検討していく必要がある。しかし患者の負担となる術後治療を不必要に行ってはならず、腹腔細胞診陽性症例に対する術後治療の必要性については慎重に対応すべきであり、今後の症例の蓄積による検討が望まれる。

文 献

- 1) Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH.: Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecologic Oncology* 1992, 46(2): 145-149.
- 2) Takahiro Kasamatsu, Takeshi Onda, Yuko Sasajima, Tomoyasu Kato, Shu-ichi Ikeda, Mitsuya Ishikawa, Hitoshi Tsuda; Prognostic significance of positive peritoneal cytology in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 2009, 115: 488-492.
- 3) Yasushi Saga, Manami Imai, Toshiko Jobo, Hiroyuki Kuramoto, Kayoko Takahashi, Ryo Konno, Michitaka Ohwada, Mitsuaki Suzuki: Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecologic Oncology* 2006, 103: 277-280.
- 4) Laura J. Havrilesky, Janiel M. Cragun, Brian Calingaert, Angeles Alvarez Secord, Fidel A. Valea, Daniel L. Clarke-Pearson, Andrew Berchuck, John T. Soper: The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage III A endometrial cancer. *Gynecologic*

Oncology 2007, 104: 401-405.

- 5) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC.: Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology* 2008, 109: 11-18.
- 6) Julian C. Schink, MD, Alfred W. Rademaker, PhD, David Scott Miller, MD, John R. Lurain, MD.: Tumor Size in Endometrial Cancer. *Cancer* 1991, 67: 2791-2794.
- 7) Supratik Chattopadhyay, MRCOG, Paul Cross, FRCPATH, Anitha Nayar, FRCPATH, Khadra Galaal, MRCOG, Raj Naik, FRCOG.: Tumor Size A Better Independent Predictor of Distant Failure and Death Than Depth of Myometrial Invasion in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Endometrioid Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2013, 23(4): 690-697.
- 8) Roberto Berretta, Tito Silvio Patrelli, Costanza Migliavacca, Martino Rolla, Laura Franchi, Michela Monica, Alberto Bacchi Modena, Salvatore Gizzo.: Assessment of tumor size as a useful marker for the surgical staging of endometrial cancer. *Oncology Reports* 2014, 31: 2407-2412.
- 9) Esselen KM, Boruta DM, del Carmen M, Schorge JO, Goodman A, Growdon WB.: Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review. *International Journal of Gynecological Cancer* 2011, 21(6): 1078-1083.

【連絡先】

三原由実子

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院産科婦人科

〒745-8522 山口県周南市孝田町1番1号

電話：0834-28-4411 FAX：0834-29-2579

E-mail：andy_yu38@yahoo.co.jp

当科における性感染症 (STI) 症例20年間の検討

藤原 道久・鷹野真由実・香川 幸子・村田 晋・中田 雅彦

川崎医科大学附属川崎病院産婦人科

Single center survey of sexually transmitted infections (STIs): A 20-year study

Michihisa Fujiwara・Mayumi Takano・Yukiko Kagawa・Susumu Murata・Masahiko Nakata

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School

1993年4月～2014年3月までの21年間のうち、1995年4月～6カ月間および1997年10月～6カ月間の計1年を除いた20年間に当科を受診した外来患者を対象として性感染症 (STI) についての検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) STIの総数は2866例で、その内訳は性器クラミジア感染症1261例 (44.0%)、性器ヘルペス491例 (17.1%)、淋菌感染症473例 (16.5%)、腔トリコモナス症381例 (13.3%)、尖圭コンジローマ237例 (8.3%)、梅毒23例 (0.8%) であり、混合感染は249例 (8.7%) に認められた。
- 2) 各疾患の年齢分布のピークはいずれの疾患も20歳代にあり、次いで性器クラミジア感染症、淋菌感染症および尖圭コンジローマでは20歳未満に、腔トリコモナス症では40歳代に、梅毒では30歳代に分布していた。性器ヘルペスでは60歳以上・50歳代と続いており、50歳以上の多くは再発例と考える。
- 3) STI症例全疾患の年次推移では、集計を開始した1993年4月～1995年3月の240例より増加傾向を示し、2000年4月～2002年3月には590例と約2.5倍となった。その後減少傾向を示し、2012年4月～2014年3月には50例まで減少し、ピーク時の10分の1以下となった。
- 4) 性器クラミジアおよび淋菌の年代別DNA陽性率のピークは、いずれも20歳未満でそれぞれ35.0% (294/841)、13.8% (116/841) であった。年齢の上昇に伴い減少傾向を示し、全年代ではそれぞれ15.4% (1009/6556)、7.0% (458/6556) であった。
- 5) 性器ヘルペスのⅠ型・Ⅱ型の分離頻度は、各年代ともⅡ型が高く、全年代ではⅠ型25.8% (120/465)、Ⅱ型74.2% (345/465) であった。

Sexually transmitted infections (STIs) presenting at our clinic between April 1993 and March 2014 were examined retrospectively.

- 1) Overall 2866 STI patients were observed with the following infections: genital chlamydia (44.0%), genital herpes (17.1%), gonorrhea (16.5%), *Trichomonas vaginalis* (13.3%), condyloma accuminatum (8.3%), and syphilis (0.8%). Mixed infection was detected in 249 patients (8.7%).
- 2) Age distributions peaked between the ages of 20 and 30 years for all diseases, and at <20 years for genital chlamydial infection, gonococcal infection and condyloma accuminatum; 40 to 50 years for *Trichomonas vaginalis* infection; 30 to 40 years for syphilis; and 60 years or older for genital herpes.
- 3) The total number of patients treated between 1993 and 1995 was 240 which increased to 590 between April 2000 and March 2002 (approximately 2.5-fold), with a subsequent decline to 50 patients between April 2012 and March 2014 (<1/10 of the peak).
- 4) Chlamydial/gonococcal DNA-positive rates peaked at age <20 years (35.0% and 13.8%, respectively) and declined with age. Overall, the rates were 15.4% and 7.0%, respectively.
- 5) Overall type 1 and 2 genital herpes viruses were isolated in 25.8% and 74.2% of cases, respectively; type 2 viruses were more frequently isolated in all age groups.

キーワード：性感染症，婦人科外来，年次推移

Key words：STI, gynecological clinic, annual change

緒 言

性感染症 (sexually transmitted infection, STI) は近年の性風俗の多様化に伴い、性活動の活発な若年者を中心に広く蔓延している。また、STIの中には胎児感染

や産道感染による新生児感染を発症することもあり、産婦人科医にとってSTIの検索は重要な問題となっている。

今回、われわれは当科外来を受診した患者を対象としてSTIの検討を行ったので、若干の考察を加え報告する。

対象と方法

1993年4月～2014年3月までの21年間のうち、1995年4月～1995年9月の半年間および1997年10月～1998年3月の半年間の計1年間を除いた20年間に川崎医科大学附属川崎病院産婦人科外来を受診した患者のうち、臨床的に性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ、膣トリコモナス症、梅毒が疑われた患者およびSTI検査希望者を対象とした。なお、集計は2年毎に行った。

検索方法としては、性器クラミジア感染症では子宮頸管擦過細胞を用い、1993年4月～1995年3月までは免疫クロマトグラフ法（クリアビュークラミジア）、1995年10月～1999年7月まではMahonyらのプライマーによるPCR法¹⁾、1999年8月～2012年11月まではPCR法（アンプリコアSTD-1）、2012年12月以降はリアルタイムPCR法（コバス4800システム）で行った。淋菌感染症では1993年4月～1995年3月までは子宮頸管からの淋菌の培養同定法を行った。それ以降は培養同定法に加え、1995年10月～1999年7月まではHoらのプライマーを用いたPCR法²⁾、1999年8月～2012年11月まではPCR法（アンプリコアSTD-1）、2012年12月以降はリ

アルタイムPCR法（コバス4800システム）で行った。性器ヘルペスでは1993年4月～1995年3月までは潰瘍（水泡）部位の擦過細胞を用いた蛍光抗体直接法（マイクロトラックヘルペス）で行った。1995年10月～2011年3月まではPCR法で行い、HSV（herpes simplex virus）I型DNAをMatsumotoらのプライマー³⁾で、HSV II型DNAをNicollらのプライマー⁴⁾で検索した。2011年4月以降は視診あるいは潰瘍部位の擦過細胞診でウイルス性巨細胞の検索を行った。尖圭コンジローマは視診あるいは病理学的検索、膣トリコモナス症は鏡検によるトリコモナス原虫の確認、梅毒は血清学的検索を行った。

成 績

STIの総数は混合感染も含めて各疾患を1例として集計して延べ2866例であった。その内訳は性器クラミジア感染症1261例（44.0%）、性器ヘルペス491例（17.1%）、淋菌感染症473例（16.5%）、膣トリコモナス症381例（13.3%）、尖圭コンジローマ237例（8.3%）、梅毒23例（0.8%）であった（図1）。混合感染は249例（8.7%）に認められ、3種感染が7例、2種感染が242例であり、性器クラミジア感染症+淋菌感染症が多く、3種感染および2種感染を合わせると166例であった（表1）。

各疾患の年齢分布のピークはいずれの疾患も20歳代にあり、次いで性器クラミジア感染症、淋菌感染症および尖圭コンジローマでは20歳未満に分布し各疾患の平均年齢はそれぞれ24.0歳、24.9歳、25.0歳であった。膣トリコモナス症では20歳代に続き40歳代・30歳代に分布しており、平均年齢は36.4歳であった。梅毒では20歳代に続き30歳代に分布し、平均年齢は26.8歳であった。性器ヘルペスでは20歳代にピークはあるものの、次いで60歳以上・50歳代と2相性分布を示しており、平均年齢は42.6歳であった（表2）。

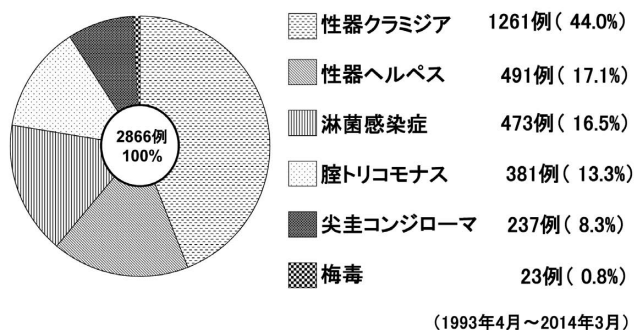


図1 性感染症症例の内訳

表1 混合感染の種類

クラミジア		+	淋菌		160 例
クラミジア		+	トリコモナス		25 例
クラミジア		+	コンジローマ		18 例
クラミジア		+	ヘルペス		16 例
ヘルペス		+	コンジローマ		6 例
ヘルペス		+	トリコモナス		6 例
クラミジア		+	梅毒		5 例
淋菌		+	トリコモナス		4 例
淋菌		+	ヘルペス		1 例
コンジローマ		+	トリコモナス		1 例
クラミジア	+	淋菌	+	トリコモナス	4 例
クラミジア	+	淋菌	+	ヘルペス	1 例
クラミジア	+	淋菌	+	コンジローマ	1 例
クラミジア	+	ヘルペス	+	トリコモナス	1 例
計					249 例 (8.7%)

(1993年4月～2014年3月)

表2 性感染症各疾患の年齢分布

	20歳未満	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60歳以上	計	平均年齢
クラミジア	346	702	160	42	11	0	1261	24.0
ヘルペス	44	141	66	51	70	119	491	42.6
淋菌感染症	118	252	81	18	3	1	473	24.9
トリコモナス	32	121	76	82	45	25	381	36.4
コンジローマ	49	132	34	20	2	0	237	25.0
梅毒	1	17	4	1	0	0	23	26.8
計	590	1365	421	214	131	145	2866	29.1

(1993年4月～2014年3月)

STI症例全疾患の年次推移では、集計を開始した1993年4月～1995年3月の240例より増加傾向を示し、2000年4月～2002年3月には590例と約2.5倍となった。しかしその後減少傾向が止まらず、2012年4月～2014年3月には50例まで減少し、ピーク時の10分の1以下であった（図2）。

STI症例各疾患の年次推移を図3に示した。性器クラミジア感染症は集計開始時の137例より増加傾向を示し、2000年4月～2002年3月には323例となった。その

後減少傾向を示し、2012年4月～2014年3月には17例となった。淋菌感染症は集計開始時の2例より増加傾向を示し、2002年4月～2004年3月には148例となった。その後減少傾向を示し、2012年4月～2014年3月には8例となった。性器ヘルペスは集計開始時は25例であったが、1995年10月～2010年3月までは約55～60例が続いた。その後減少し、2012年4月～2014年3月には14例となった。尖圭コンジローマは集計開始時は18例であったが、1995年10月～1997年9月および1998

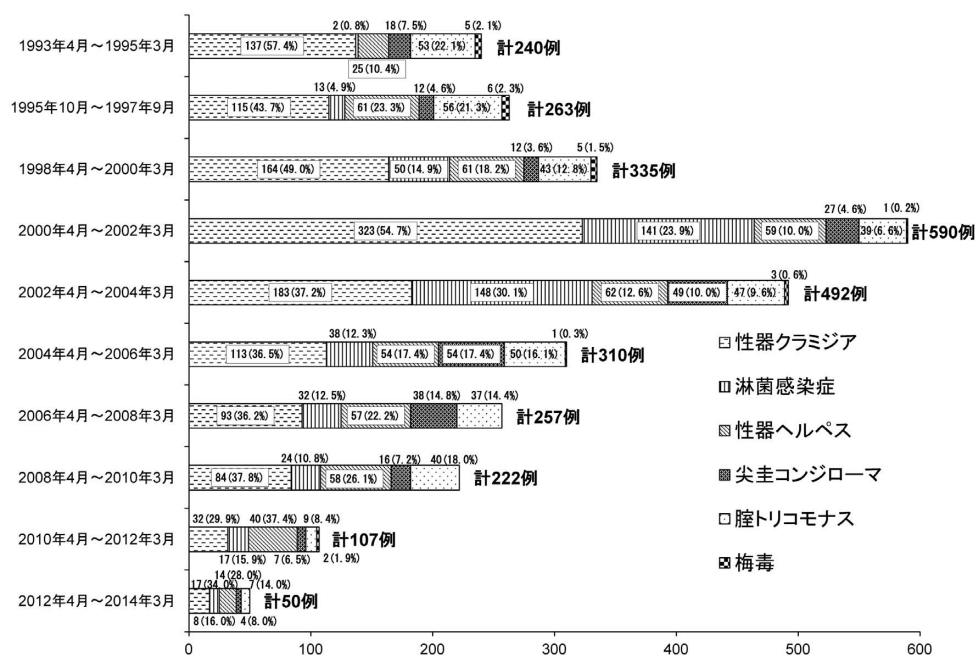


図2 性感染症症例の年次推移

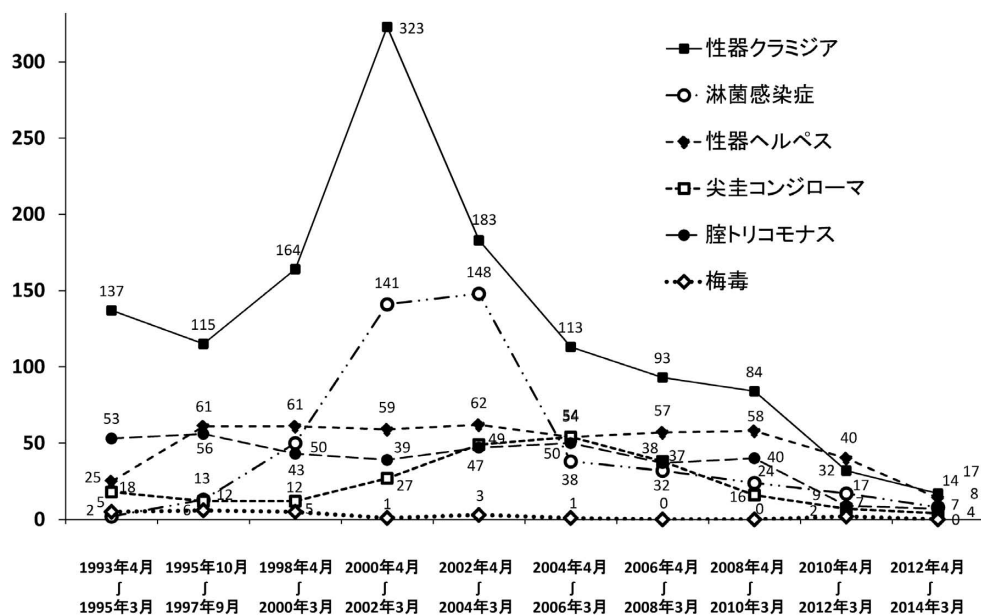


図3 性感染症各疾患の年次推移

年4月～2000年3月では12例とやや減少したが、その後増加傾向を示し2004年4月～2006年3月には54例となった。その後減少傾向を示し、2012年4月～2014年3月には4例となった。膣トリコモナス症は集計開始時より2008年4月～2010年3月まで約40～50例が続き、その後減少傾向を示し、2012年4月～2014年3月には7例となった。梅毒は集計開始時より1998年4月～2000年3月までは5～6例であったが、その後は0～3例が続いた。

性器クラミジア感染症および淋菌感染症の1998年4月～2014年3月までの16年間に於ける年代別DNA陽性率を表3に示した。DNA陽性率のピークは、いずれも20歳未満でありそれぞれ35.0% (294/841)、13.8% (116/841) であった。年齢の上昇に伴い陽性率は減少傾向を示し、全年代ではそれぞれ15.4% (1009/6556)、7.0% (458/6556) であった。

PCR法で検索した1993年4月～2011年3月までの18年

間における性器ヘルペスⅠ型・Ⅱ型の年代別分離頻度を表4に示した。各年代ともⅡ型の方が高率で、全年代ではⅠ型25.8% (120/465)、Ⅱ型74.2% (345/465) であり、年代による違いは明らかではなかった。

考 案

当院は岡山市の中心部に位置するが、当院の周辺には産婦人科開業医が数軒あり、以前よりいわゆる commercial sex workerを含むハイリスク患者はわずかである。大部分は会社員や主婦および学生であるが、無症状または軽度の帯下増量でSTIの検査希望者は激減している。実際、クラミジアおよび淋菌の同時検索を行った症例は2000年4月～2年間のピーク時で1240例であったが⁵⁾、その後減少を続け2012年4月～2年間は197例となっていた⁶⁾。

性器クラミジア感染症は6疾患の中で最も多く、年次推移では2000年4月～2002年3月をピークに以後減少傾

表3 *C. trachomatis*および*N. gonorrhoeae*の年代別DNA陽性率

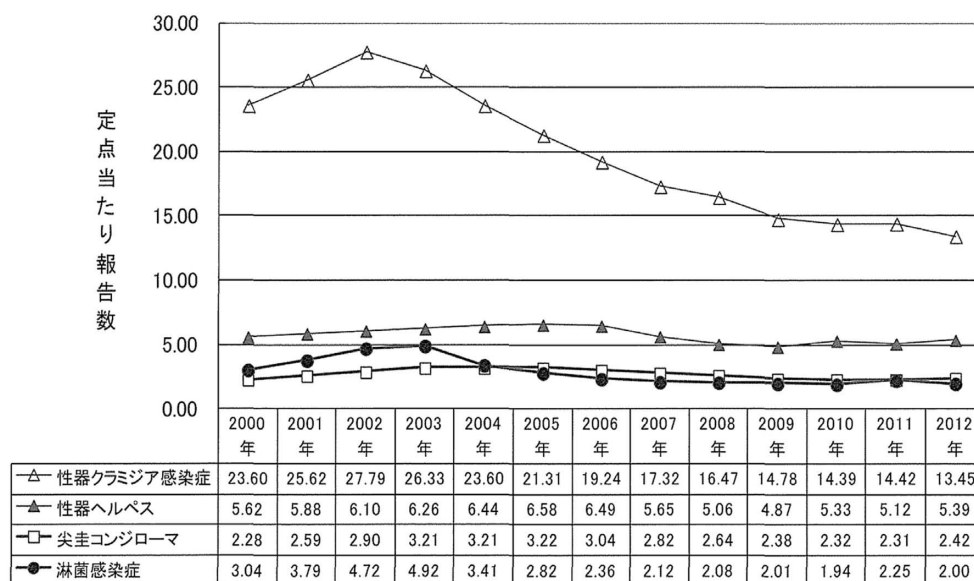
年 齢	<i>C. trachomatis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
<20	35.0% (294/841)	13.8% (116/841)
20～29	15.7% (540/3446)	7.0% (240/3446)
30～39	7.8% (131/1680)	4.7% (79/1680)
40～49	8.1% (35/431)	3.9% (17/431)
≥50	5.7% (9/158)	3.8% (6/158)
計	15.4% (1009/6556)	7.0% (458/6556)

(1998年4月～2014年3月)

表4 性器ヘルペスの年代別分離頻度

年 齢	Ⅰ 型	Ⅱ 型	計
<20	12 (27.3%)	32 (72.7%)	44
20～29	40 (30.3%)	92 (69.7%)	132
30～39	27 (42.2%)	37 (57.8%)	64
40～49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	49
50～59	18 (26.1%)	51 (73.9%)	69
≥60	11 (10.3%)	96 (89.7%)	107
計	120 (25.8%)	345 (74.2%)	465

(1993年4月～2011年3月)



(文献7より引用)

図4 定点把握性感染症の年次推移(女性)

向を示している。厚生労働省の性感染症定点報告（4疾患）の集計⁷⁾（図4）でも検出数は最も多く、2002年をピークに以後減少傾向を示しており同様の傾向であった。

淋菌感染症の年次推移は2002年4月～2004年3月にピークがあり以後減少傾向を示していた。厚生労働省の集計⁷⁾でも2003年をピークに以後減少傾向を示しており、同様の傾向であった。ただ2000年4月～2004年3月の急激な増加は、性風俗の多様化（殊にsex産業でのoral sex）および感度の高いアンプリコア法使用のためと考える。アンプリコアSTD-1キットは口腔内常在菌である*N.subflabe*および*N.cinerea*などと交叉することが知られており^{8)～10)}、近年の性風俗の多様化に伴い、子宮頸管より口腔内常在菌である*N.subflabe*や*N.cinerea*などを淋菌として検出したものと考ええる。その後販売元は判定方法を変更し、偽陽性の可能性を極力少なくしている。

性器ヘルペスは6疾患の中で2番目に多く、厚生労働省の4疾患集計⁷⁾でも2番目の報告数であった。年次推移では1995年10月～2010年3月まではほぼ横ばいであったが、2010年4月からの集計では減少傾向がみられた。この原因として、2011年3月まではPCR法を採用していたが、2011年4月以降は視診もしくは細胞診で検索したので、検出率が低下した可能性が考えられる。

性器ヘルペスの年齢ピークは20歳代にあるものの、次いで60歳以上・50歳代と続き、50歳以上は性器ヘルペスの約40%を占めていた。50歳以上の多くは性交渉がなく、初感染や再感染による発症は考えにくく、疲労やストレスまたは免疫の低下などにより、潜伏感染しているHSVが再活性化されて再燃したものと考ええる。

性器ヘルペスの型別分離頻度として、1994年川名¹¹⁾はⅠ型45%、Ⅱ型55%と報告しており、今後Ⅱ型の割合は増加していくであろうと述べている。その理由として、Ⅱ型は再感染率が高く、また無症状で経過する人も多いので、再発例が感染源となって増加していくとしている。われわれの集計でも全体でⅠ型25.8%、Ⅱ型74.2%とⅡ型の分離頻度は高率を呈していた。

腔トリコモナス症の年齢分布のピークは20代にあり、STI症例6疾患に占める割合は集計開始時より約10～20%が続き、若年者における腔トリコモナス症は減少していないと考える。なお、1987年から開始された厚生省（現厚生労働省）の性感染症サーベイランス事業では、腔トリコモナス症も性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマの4疾患とともに取り上げられ、全国レベルでの定点観測が行われてきた。1987年に8028例であった報告例は12年間減少が続き、1998年には2285例と大幅な減少となり、1999年より対象疾患から除外されている。

尖圭コンジローマの年次推移では2004年4月～2006年3月に54例とピークに達し、以後減少傾向を示し、2012年4月～2014年3月には4例となり、症例数は少ないが年度により大きな増減がみられた。しかし厚生労働省の4疾患集計⁷⁾での推移は、増減は少なくほぼ横ばいであった。

梅毒の集計では検出数が少なく、有意な傾向はみられなかった。しかし厚生労働省の梅毒の集計⁷⁾によると、2008年に小さなピークがあり、2009年～2010年の2年連続した減少を挟んで再び増加が続いている。若年女性の異性間性的接触による感染が増加しており、病型別では無症候が多い。

今回の集計でのSTI症例6疾患の年齢分布は、いずれの疾患も20歳代にピークがあり、性器クラミジア感染症を代表とするSTI疾患が性活動の活発な若年者に多くみられたことは、STIの若年化が継続していると考えられた。ただ性器クラミジア感染症等の検出数の低下は、われわれの啓発活動の成果も一部はあると考えられるが、最近では無症状の若年者が医療機関を受診することはほとんどなく、このことが検出数の低下の原因と考える。

無症候性感染者が多く存在していると言われている現在^{12) 13)}、自らの性の健康を守るためにも無症状若年者への社会的・医学的啓発活動をさらに展開していく必要があると思われた。

文 献

- 1) Mahony JB, Luinstra KE, Jang D, Sellors J, Chernesky MA: *Chlamydia trachomatis* confirmatory testing of PCR-positive genitourinary specimens using a second set of plasmid primer. *Mol Cell Probes*, 1992, 6: 381-388.
- 2) Ho BSW, Feng WG, Wong BKC, Egglestone SI: Polymerase chain reaction for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical samples. *J Clin Pathol*, 1992, 45: 439-442.
- 3) Matsumoto T, Yamada O, Itagaki A, Ishida S, Kamahora T, Kurimura T: Rapid DNA diagnosis of herpes simplex virus serotypes. *J Virol Methods*, 1992, 40: 119-126.
- 4) Nicol JAR, Kinrade E, Love S: PCR mediated search for herpes simplex virus DNA in sections of brain from patients with multiple sclerosis and other neurological disorders. *J Neurol Sci*, 1992, 113: 144-151.
- 5) 藤原道久, 佐々木優佳子, 河本義之, 中田敬一: 当科外来患者におけるSTDの現況（第4報: 2000年4月～2002年3月）. *日性感染症会誌*, 2003, 14(1): 69, 73.

- 6) 藤原道久, 中田雅彦: 川崎医科大学附属川崎病院産婦人科外来患者におけるSTIの現況 (第10報: 2012年4月~2014年3月). 日性感染症会誌, 2015, 26(1) (掲載決定, 印刷中).
- 7) 岡部信彦, 山岸拓也, 多田有希: 感染症発生動向調査から見たわが国の性感染症の動向, 2012年. 厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 性感染症に関する特定感染症予防指針に基づく対策の推進に関する研究 (H24-新興-一般-004) 研究代表者荒川創一. 平成24年度総括・分担研究報告書. 2013, 29-55.
- 8) 本藤徹, 菅生元康: AMPLICOR STD-1を用いた淋菌感染症の診断について. 日性感染症会誌, 2001, 12(2): 42.
- 9) 熊本悦明, 野口昌良, 松本哲郎: アンプリコアSTD-1ナイセリアゴノレアの特異性向上の検討. 日性感染症会誌, 2004, 15(2): 43.
- 10) 藤原道久, 岸田優佳子, 河本義之, 中田敬一: 子宮頸管淋菌検索における培養法とアンプリコアSTD-1キットでの検出率の比較. 日性感染症会誌, 2005, 16(1): 65-69.
- 11) 川名尚: 女性性器ヘルペス. Prog Med, 1994, 14: 1581-1586.
- 12) 小野寺昭一: 我が国における性感染症の現状と将来. 日本臨牀, 2009, 67: 5-15.
- 13) 野口靖之: 性器クラミジア感染症. 日性感染症会誌, 2009, 20(1): 32-36.

【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 岡山県岡山市北区中山下 2-1-80
電話: 086-225-2111 FAX: 086-232-8343
E-mail: m.fujiwara@med.kawasaki-m.ac.jp

羊水過少を伴う胎児発育不全に対して人工羊水注入を施行したが 胎児死亡に至った一例

鷹野真由実・香川 幸子・村田 晋・藤原 道久・中田 雅彦

川崎医科大学 産婦人科学 2

Amnioinfusion for severe fetal growth restriction with oligohydramnios: A case report

Mayumi Takano・Yukiko Kagawa・Susumu Murata・Michihisa Fujiwara・Masahiko Nakata

Department of Obstetrics and Gynecology 2, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

羊水過少および循環不全を伴う胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) に対して、人工羊水注入を行った症例を経験したので報告する。症例は36歳初産婦。妊娠18週よりFGRを認め、週に1回の定期経過観察を行っていたが、妊娠24週より羊水過少と臍帯動脈、臍帯静脈および静脈管の血流異常を認めるようになり、臍帯圧迫の解除による子宮内環境の改善を目的とした人工羊水注入を妊娠25週に施行した。人工羊水注入後、全ての血流異常の所見は改善し、胎児発育も認めていたが、2週間後より再度発育が停止し、羊水過少と臍帯動脈の拡張末期途絶を認めるようになった。羊水注入を再度行うことも検討されたが、羊水穿刺に伴う羊膜剥離のため施行できなかった。出生体重が500g未満の超低出生体重児における予後は不良であることから、本人および家族と相談の上、待機的管理を行い、人工羊水注入施行3週間後の妊娠28週に子宮内胎児死亡に至った。人工羊水注入は、生育限界により娩出できず待機的管理しか行えなかったFGR症例に対する積極的な治療介入として、選択肢の一つとなりうるが、その報告は少なく、適応、効果、合併症および予後に関するさらなる検討が必要である。

In recent years, amnioinfusion for oligohydramnios has been reported as a useful treatment strategy for severe fetal growth restriction (FGR). We report a case of severe FGR with oligohydramnios in which therapeutic amnioinfusion was performed. A 36-year-old primiparous woman was referred to our institution at 22 weeks of gestational age for perinatal management of severe FGR. At 24 weeks' gestation, the estimated fetal body weight was 315 g (-3.8 SD), and oligohydramnios, absence of end-diastolic flow velocity in the umbilical artery (UA), pulsation of umbilical venous flow, and reversed flow of 'A' wave in the ductus venosus were observed. Amniotic fluid injection was performed at 25 weeks' gestation. The end-diastolic flow in the UA and abnormal venous flow subsequently improved. Repeated injection was, however, not possible because of membrane detachment induced by amniocentesis for amnioinfusion. The fetal demise was detected at 28 weeks' gestation. Therapeutic amnioinfusion seemed effective for FGR with oligohydramnios. The literature concerning amniotic fluid injection for FGR is, however, limited. Further research is required to reveal the effects, complications, and prognosis of amnioinfusion for oligohydramnios in the management of FGR.

キーワード：人工羊水注入、胎児発育不全、羊水過少

Key words: amnioinfusion, fetal growth restriction, FGR, oligohydramnios

緒 言

胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) の原因は様々であり、その至適管理法は確立していないが、超音波検査や胎児心拍数モニタリングを用いて児の状態を評価しながら、可及的に妊娠期間の延長を図り、適切な時期に娩出を行うことが管理の主体となっている。推定体重が -2.0 SD未満のsevere FGRに循環障害を合併した場合は子宮内胎児死亡となる可能性が高いと予想されるが、特に出生体重が500 g未満の超低出生体重児における予後は未だ不良であり¹⁾、待機的

管理しか行えないのが現状である。近年、循環障害および羊水過少を伴うsevere FGRに対する積極的な治療介入として、子宮内環境の改善を目的とした人工羊水注入の報告があり、Takahashiらの報告では18例中11例 (61%) の生存が得られている²⁾。今回、羊水過少と循環障害を認めたsevere FGRに対して人工羊水注入を行った症例を経験したので報告する。

症 例

症例は36歳、2回経妊0回経産 (人工妊娠中絶2回)。既往歴や家族歴に特に異常は認めていない。

今回、自然妊娠にて妊娠が成立し、前医で妊婦健診を受けていた。妊娠22週3日の妊婦健診で児の推定体重が244 g (−3.3 SD) のsevere FGRを認めたため、精

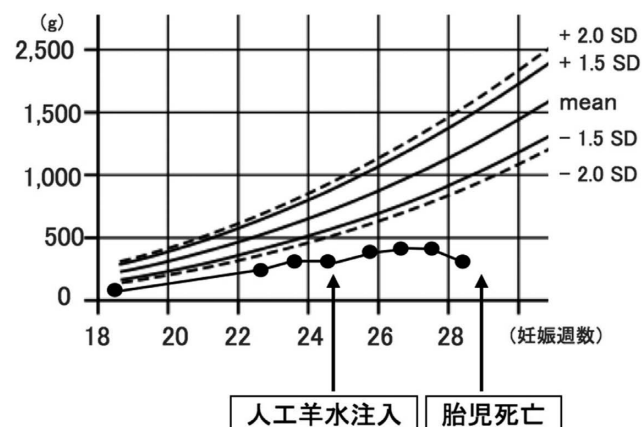


図1 推定体重の推移

査目的に妊娠22週4日に当院へ紹介初診となった。母体血液検査では特に異常を認めなかった(表1)。

初診時の超音波検査では推定体重284 g (−2.9 SD), Amniotic fluid index (AFI) 7.5, 最大羊水深度(maximum vertical pocket: MVP) 3.4 cm, 児の腎・膀胱は描出可能でその他の構造異常を認めなかった。pulsed Doppler法による血流計測では、臍帯動脈, 中脳動脈および静脈管の血流に異常所見を認めなかったが、臍帯静脈波形はpulsationを呈していた。その後は1週間に1度の定期的な管理の方針とした。妊娠23週4日の超音波検査で、羊水腔はAFI 4.6, MVP 1.9 cmであり羊水過少を認めた。妊娠24週4日では、推定体重が315 g (−3.8 SD) で発育を認めず、臍帯静脈のpulsationに加え、臍帯動脈血流の拡張末期途絶、静脈管血流の拡張期逆流の所見を認めた(図2)。本人および家族に、severe FGRに羊水過少と循環障害を認めて

表1 母体の血液検査所見

血液型	A 型 RhD(+)	風疹 HI 抗体価	256 倍
不規則抗体	陰性	サイトメガロウイルス IgM	陰性
白血球数	7,660 / μ l	単純ヘルペスウイルス IgM	陰性
赤血球数	395 $\times 10^4$ / μ l	トキソプラズマ IgM	陰性
ヘモグロビン	12.5 g/dl	梅毒 RPR 法	陰性
ヘマトクリット	36.3%	HCV	陰性
血小板数	26.3 $\times 10^4$ / μ l	HBs	陰性
血糖値	83 mg/dl	ヒトパルボウイルス B19 IgM	陰性
抗核抗体	陰性		

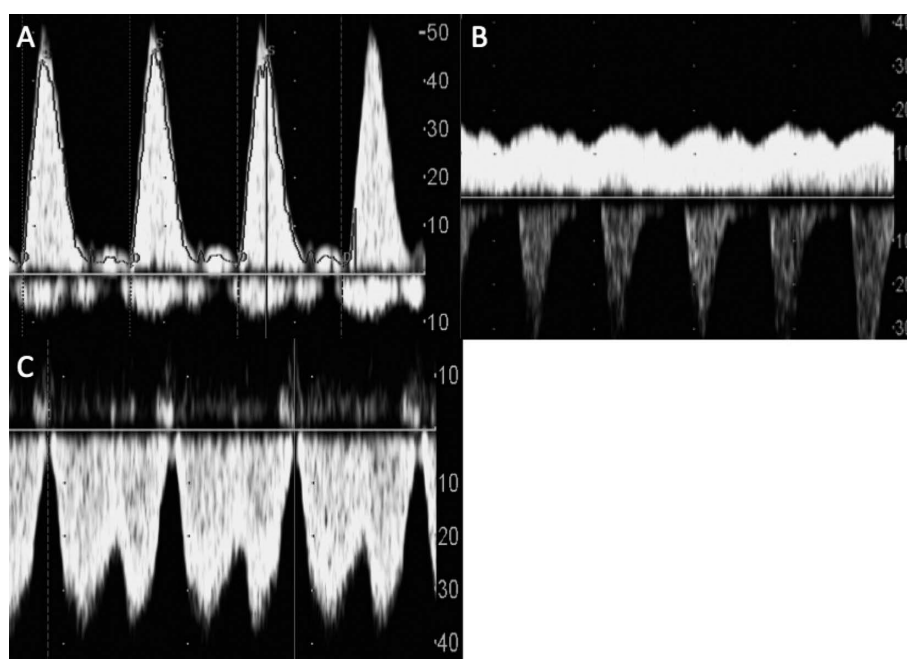


図2 人工羊水注入前の血流波形
A 臍帯動脈, B 臍帯静脈, C 静脈管

おり、待機的管理を行った場合は胎児死亡となる可能性が高いこと、娩出した場合も超低出生体重児であり予後不良となる可能性があることを説明し、治療の効果と限界、合併症を含めインフォームドコンセントを得た上で子宮内環境の改善を目的とした人工羊水注入を行う方針となった。

妊娠25週2日に入院となり、子宮筋収縮による子宮胎盤血流の低下を予防する目的で塩酸リトドリンの持続静脈内投与を開始し、同日に人工羊水注入を施行した。穿刺は超音波ガイド下に23 GのPTC針を用いて経腹的に行った。超音波断層法で最大羊水深度を確認し

ながら人工羊水275 mlを注入した。人工羊水は約37℃に加温した乳酸リンゲル液を用いた。人工羊水注入後、羊水腔はAFI 11.9, MVP 3.9 cmへ増大した。また、同時に施行した羊水染色体検査は46, XXの正常核型だった。

人工羊水注入後より臍帯動脈血流の拡張末期途絶が改善し、翌日より臍帯静脈のpulsationおよび静脈管血流の拡張期逆流の改善を認めた(図3)。しかし、人工羊水注入後9日目に羊膜の全周性の剥離を認めたため(図4)、人工羊水の追加注入を行うことは困難と考えられた。妊娠27週4日より児の発育を認めず、AFI 3.9

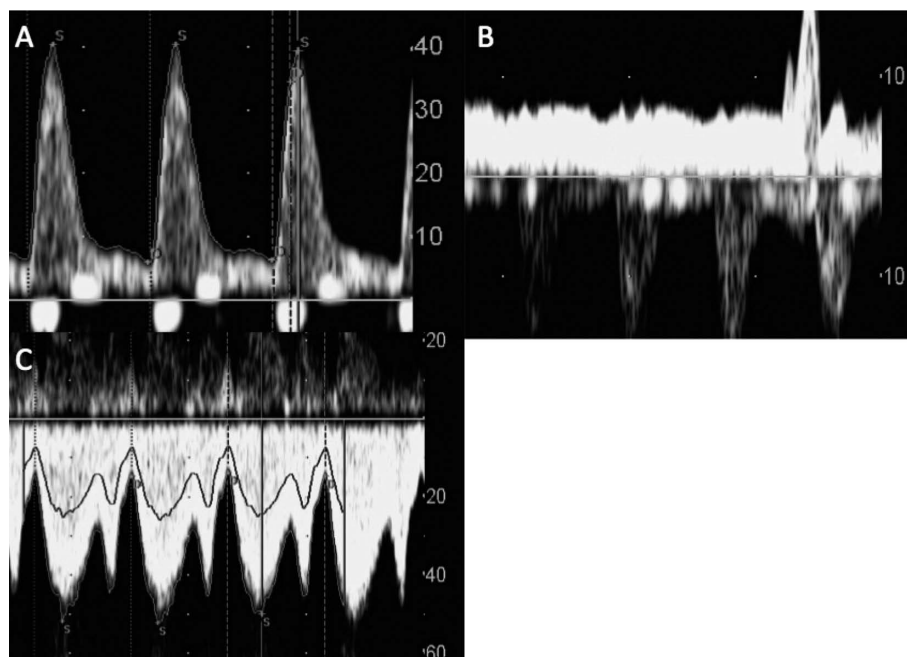


図3 人工羊水注入後の血流波形
A 臍帯動脈, B 臍帯静脈, C 静脈管

(▼) は剥離した羊膜

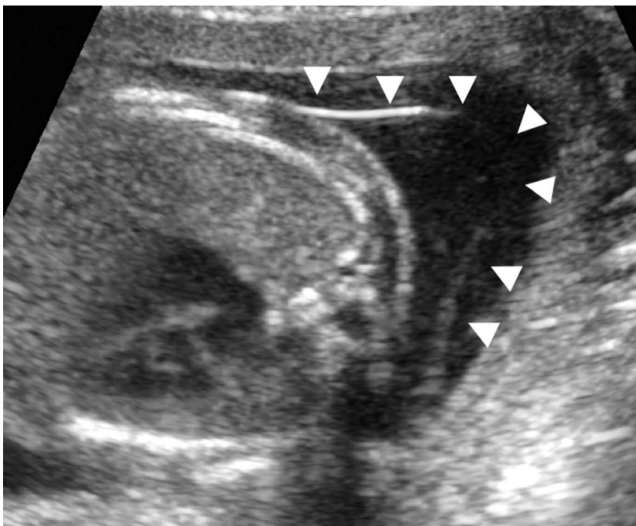


図4 人工羊水注入後の羊膜剥離

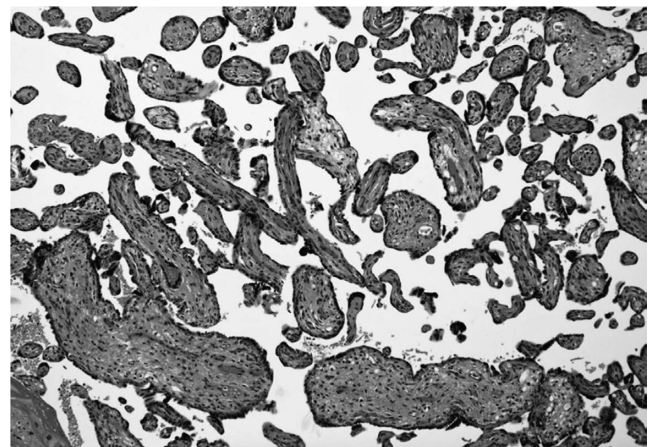


図5 胎盤病理所見
胎盤の虚血性変化として絨毛は小型で線維化を認め、Syncytial knotsが増加している。(HE染色, ×40)

と羊水過少を認め、臍帯動脈血流の拡張末期途絶を認めた。本人および家族と今後の方針を相談し、胎児死亡の危険性と出生後の児の予後を考慮した上で、推定体重が500 gを超えた時点での娩出の方針とし、待機的管理を行った。妊娠28週2日の時点では児の生存が確認されていたが、妊娠28週3日（人工羊水注入後22日目）に胎動消失の訴えがあり、同日子宮内胎児死亡を確認した。児は376 gの女児で明らかな外表奇形を認めなかった。胎盤重量は74 gで、胎盤の病理学的検索では軽度の虚血性変化を認めた（図5）。

考 察

人工羊水注入は、主に前期破水症例に対して、分娩時の臍帯圧迫の軽減を目的として行われ、一過性徐脈の改善や児のアプガースコアおよび臍帯血pH値の改善が報告されている³⁾。FGRにおいて、羊水過少は子宮収縮や物理的な臍帯の圧迫によって慢性的な低酸素状態を引き起こし、胎児機能不全を助長し得る。そのため人工羊水注入は臍帯圧迫を解除することによって子宮内環境の改善が期待され、徐脈や血流異常、発育、妊娠期間の延長などの効果が報告されている^{2) 4) 5) 6)}。しかし、その報告は少なく（表2）、治療の有効性に関しては議論の余地がある。本症例はsevere FGRに羊水過少と循環障害を認めたため人工羊水注入を行い、一時的に循環障害の改善を認めたが、再度循環障害を来たし子宮内胎児死亡に至った。

臍帯動脈、臍帯静脈や静脈管などの血流状態の悪化は、児の予後不良因子として報告されており^{7) 8)}、娩出を考慮する指標の一つとなっている。Takahashiらの報告では、臍帯動脈血流の拡張期途絶・逆流が見られた12例中4例で、人工羊水注入後に改善がみられており、静脈系血流では13例中6例で改善を認めている。本症例においても人工羊水注入後、臍帯動脈、臍帯静脈および静脈管血流の改善を認め、児の循環状態の改善の効果が示唆された。また、児の生存率に関して、Takahashiらの報告では全18例中11例（61%）の生存が得られているが、人工羊水注入前の血流評価において、臍帯動脈もし

くは静脈系の血流異常のどちらか一方を認めた場合は6例全例生存しているのに対し、臍帯動脈と静脈系の血流異常を同時に認めていた12例に関しては5例（42%）の生存しか得られていなかった²⁾。本症例は治療前に臍帯動脈と静脈系の血流異常の両者を認め、胎児死亡に至っており、継続的な羊水注入が行えなかったことによる影響も考えられるが、治療前に臍帯動脈と静脈系血流の両者に異常を認める症例では、人工羊水注入による生命予後改善効果が乏しい可能性が示唆された。

人工羊水注入の際の羊水穿刺は、羊水染色体検査の際にも行われ、頻用されている手技である。羊水穿刺により流産に至る可能性は0.3%未満と低い⁹⁾が、破水や感染、出血などの合併症を来し得る侵襲的な手技である。本症例では、人工羊水注入後9日目に合併症として羊膜剥離を認めた。羊膜剥離に伴う高位破水や切迫早産徴候を認めなかったが、継続的な羊水注入を施行することができなかった。過去の報告では、継続的に複数回の羊水注入を行っている症例が多く、本症例のように羊膜剥離のため施行できなかった症例は報告されていない^{2) 4) 5) 6)}。FGRに対する人工羊水注入では、母体の有害事象に関しても報告はなく、今後症例数を蓄積して母体合併症に対する検討も行っていく必要がある。

FGRの原因は、胎児側・母体側の要因を含め多岐にわたる。本症例では超音波検査上の胎児異常を認めず、染色体検査も正常核型であり、母体合併症も認めていなかった。娩出後の胎盤の検討では、重量が74 gであり、組織学的な異常としては胎児低酸素状態を示唆する虚血性変化¹⁰⁾を認めた（図5）。妊娠28週のAppropriate for gestational age児の平均胎盤重量が213.6 g（標準誤差24.70 g）であったとの報告¹¹⁾と比較すると、本症例の胎盤重量は約1/3程度であり、今回のFGRの原因は胎盤因子によると考えられた。

治療的人工羊水注入は、羊水過少を伴うsevere FGRの管理の選択肢の一つとなりうる。しかし、現在までに報告されている症例数が少ないため、今後有用性や合併症、予後に関するさらなる検討が必要である。

表2 FGRに対する人工羊水注入の報告（文献2, 4, 5, 6より引用）

	症例数	治療開始週数	妊娠延長期間	予後
Sarno et al. (1995年)	4	中央値 29.6 週 (27 - 32 週)	中央値 16 日間 (9 - 38 日)	全例生存
西田ら (2003年)	1	27 週 5 日	7 週間	生存
村上ら (2012年)	1	24 週 5 日	3 週間	生存
Takahashi et al. (2014年)	18	中央値 23.0 週 (18 - 25 週)	中央値 5.0 週 (0 - 14 週間)	11 例生存（生存率 61%） 11 例中 1 例 脳性麻痺

文 献

- 1) 板橋家頭夫：超低出生体重児の短期予後の推移．日本周産期・新生児医学会雑誌．2008, 44：804-807.
- 2) Takahashi Y, Iwagaki S, Chiaki R, Iwasa T, Takenaka M, Kawabata I, Itoh M: Amnioinfusion before 26 weeks' gestation for severe fetal growth restriction with oligohydramnios: Preliminary pilot study. J Obstet Gynaecol Res. 2014, 40: 677-685.
- 3) Hofmeyr GJ, Larie TA: Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2012, 1: CD000013.
- 4) Sarno AP, Polzin WJ, Feinstein SJ, Maslow A: Transabdominal Amnioinfusion in Preterm Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction, Oligohydramnios and Umbilical Cord Compression. Fetal Diagn Ther. 1995, 10: 408-414.
- 5) 西田正和, 西田欣広, 高井教行, 宮川勇生：人工羊水を用いた子宮内胎児発育遅延の1症例．産婦人科治療．2003, 86：887-891.
- 6) 村上幸祐, 大石さやか, 矢内晶太, 伊尾紳吾, 桐野智江, 上田あかね, 福永文緒, 堀川林, 大塚由有子, 内田崇史, 加計麻衣, 福原健, 中堀隆, 高橋晃, 長谷川雅明：人工羊水注入が有効であった羊水過少を伴う重症胎児発育不全の1例．現代産婦人科．2012, 61：205-209.
- 7) Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montegro N, Todros T: Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet. 1994, 344: 1664-1668.
- 8) Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR: Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetus with elevated placental blood flow resistance. Am J Obstet Gynecol. 2004, 191: 277-284.
- 9) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol. 2007, 110: 1459-1467.
- 10) 有澤正義：胎児発育不全（FGR）の胎盤．臨床胎盤学．京都：金芳堂，2013, 152-156.
- 11) Molteni RA, Stys SJ, Battaglia FC: Relationship of fetal and placental weight in human beings: fetal/placental weight ratios at various gestational ages and birth weight distributions. J Reprod Med. 1978, 21: 327-334.

【連絡先】

鷹野真由実

川崎医科大学産婦人科学2

〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

電話：086-462-1111 FAX：086-462-7897

E-mail：applephantea@icloud.com

子宮頸部異形成治療後における細胞診・HPV併用検査に関する検討

塚尾 麻由・吉富 恵子・平野 開士・小林 正幸

国立病院機構 浜田医療センター 産婦人科

A study of cytology and HPV DNA co-testing after treatment of cervical dysplasia

Mayu Tsukao・Keiko Yoshidomi・Haruhito Hirano・Masayuki Kobayashi

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamada Medical Center

近年、子宮頸がん検診において細胞診・HPV併用検診の有用性が示されている。

子宮頸部異形成治療後の細胞診・HPV併用検査に関して、諸外国では有用性に関する報告などがなされているが^{3) 4)}、本邦での報告は少ない。

そこで今回我々は、当院で子宮頸部異形成に対して子宮頸部レーザー蒸散術もしくは子宮頸部円錐切除術を施行した症例において、治療後の細胞診・HPV併用検査に関して検討した。

結果、治療後フォローアップ期間において、HPV陽性であった症例では細胞診異常・正常が混在していたが、HPV陰性であった症例では全例細胞診NILMであった。

今回の検討から、子宮頸部異形成治療後に、治療前のHPVを陰性化することが当面の治療目標の一つとなる可能性が考えられた。

また、治療後初回検査でHPVが残存していた症例でも、以後の経過を追跡可能であった全ての症例でHPVは一旦陰性化しており、再陽性になり細胞診異常を生じる際には治療前と異なる新たな型のHPV感染が関与していることが多く見られた。このことから、子宮頸部異形成治療後はHPV陰性化を確認することと同時に、新たな型のHPVに感染しないことも重要と考えられた。

Recently, the benefits of cytology and HPV DNA co-testing for cervical cancer screening have been reported. In countries outside Japan, the benefits of cytology and HPV DNA co-testing for follow-up after treatment of cervical dysplasia have also been described. There are few reports from Japan concerning co-testing strategies for cervical dysplasia. Thus, a retrospective study was performed on patients who underwent cervical conization or laser vaporization for cervical dysplasia. Following treatment, cases positive for HPV had both normal or abnormal cytology, while HPV negative cases showed only normal cytology. For this study, the negative conversion of HPV was considered one of the treatment goals of conization or laser vaporization. With regard to cases testing HPV positive at the first post-treatment evaluation, HPV negative conversion can be used to monitor patient progression. Those cases with HPV-positive conversion and abnormal cytology show a different HPV genotype with respect to the pretreatment genotype. In conclusion, key points of treatment for cervical intraepithelial neoplasia include HPV-negative conversion and prevention of recurring HPV infection.

キーワード：子宮頸部異形成，細胞診，HPV検査，併用検査

Key words：cervical dysplasia, cytology, HPV test, co-test

緒 言

鳥根県では平成26年現在、子宮頸癌のHPV併用健診を行っており、検診精度の向上、コスト削減、上皮内癌の増加・浸潤癌の減少、等の効果をあげている^{1) 2)}。

子宮頸部異形成治療後のフォローアップに関しては、HPV検査はASCUS以外での保険適用はなく、フォローアップに細胞診・HPV併用検査が行われることは少ない。

諸外国では子宮頸部異形成治療後の細胞診・HPV併用検査の有用性に関する報告が見られるが、本邦では

子宮頸部異形成治療後の細胞診・HPV併用検査に関する報告は少ない。

そこで今回我々は、当院で子宮頸部異形成に対して子宮頸部レーザー蒸散術もしくは子宮頸部円錐切除術を施行した症例において、治療後フォローアップにおける細胞診・HPV併用検査に関して検討した。

対象と方法

2007年10月から2012年6月の間に当院で子宮頸部異形成に対して子宮頸部レーザー蒸散術、子宮頸部円錐切除術のいずれかを行った症例のうち、治療後フォ

ローアップ期間に子宮頸部細胞診・HPVの併用検査を1回以上行った症例について、2008年9月～2014年6月までを追跡期間とし、治療後の細胞診とHPVに関して後方視的に検討した。

また、治療後の初回細胞診・HPV併用検査結果をHPV陰性・NILM, HPV陽性・NILM, HPV陽性・細胞診異常の3群にわけ、それぞれの自然経過についても追跡した。

HPV感染の検出には、HPV genotyping, hybrid capture II, HPV-ISH, のいずれかをを用いた。

細胞診は当院病理検査部の臨床検査技師、病理専門医によって行われた。

対象症例は、子宮頸部レーザー蒸散術13例、子宮頸部円錐切除術32例の全45例であった。

患者年齢は、レーザー蒸散術は19歳から52歳で、円錐切除術は18歳から49歳であった。

治療後の細胞診・HPV併用検査は各症例で1回～複数回（最も多い患者で7回）施行されていた。このように各症例で複数回検査が行われているため、検討対象となった治療後の細胞診・HPV併用検査数はレーザー蒸散術で34件、円錐切除術で74件の全108件であった。

（表1）

治療後の細胞診・HPV併用初回検査は、基本的には術後1～3カ月後に行い、その後は適宜追加検査を施行した。

なお、本研究は国立病院機構浜田医療センターの倫理委員会にて承認を得て施行した。

結 果

治療後の細胞診とHPVの関係に関して、レーザー蒸散術ではHPV陰性・NILM・22例、HPV陰性・細胞診異常0例、HPV陽性・NILM6例、HPV陽性・細胞診異常

常6例であった。円錐切除術では、HPV陰性・NILM53例、HPV陰性・細胞診異常0例、HPV陽性・NILM14例、HPV陽性・細胞診異常7例であった。（表2）

表2のHPV陰性・NILM75例の内、治療後初回検査にてHPV陰性・NILMであった症例は30例であった。その内訳は図1の通りであり、HPV陰性化後にHPV再陽性となった症例が5例存在した。5例中4例は治療前と異なる型のHPV感染、1例は治療前と同型のHPV感染であった。また、5例中3例は細胞診異常を伴っていた。（図2）

表2のHPV陽性・NILM20例の内、治療後初回検査にてHPV陽性・NILMであった症例は10例であった。それぞれの経過は図3の通りであり、初回以降の検査を追跡可能であった8例全てで、その後一旦HPVが陰性化していた。HPV陰性化後にHPV再陽性となった症例が3例存在し、うち1例は治療前とは異なる型のHPV感染、他2例は型不明であった。また、この3例中2例で細胞診異常がみられた。中でもNo.6に関しては、low risk型であるHPV68, 53, CP8304の感染では細胞診はNILM, ASCUSだったが、high risk型であるHPV31の感染時には細胞診はLSILへと変化していた。

治療後初回検査にてHPV陽性・細胞診異常であった症例は5例であった。それぞれの経過は図4の通りであり、初回以降の検査を追跡可能であった4例全てで、その後一旦HPVが陰性化し、それに伴い細胞診もNILMとなっていた。

これら3群の結果をまとめると、治療後にHPV陽性であった症例15例のうち、以後の経過追跡が可能であった12例全てで、経過追跡中に一旦HPVが陰性化し、多くは術後1年頃までにHPVが一旦陰性化していた。

また、治療後HPVが陰性化した後にHPV再陽性と

表1 対象

	レーザー蒸散術	円錐切除術	計
対象患者数(人)	13	32	45
対象検査数(件)	34	74	108
年齢(歳)	19～52	18～49	

表2 HPV・細胞診併用検査結果

	HPV-		HPV+	
	NILM	細胞診異常	NILM	細胞診異常
レーザー後	22	0	6	6
円錐後	53	0	14	7
計	75	0	20	13

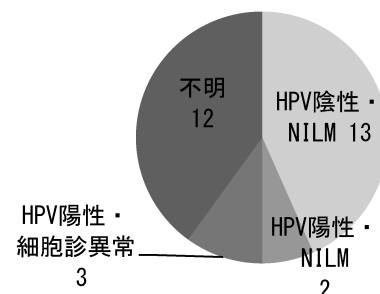


図1 治療後初回検査HPV陰性・NILM症例の経過

	治療前 HPV	HPV								
		細胞診/組織診								
		1-2M	3-4M	5-6M	7-11M	1-1.5Y	1.5-2Y	2Y-3Y	3Y-4Y	4Y-5Y
1	16		— NILM		6 NILM	— NILM				
2	—			— NILM			18 NILM			
3	33	— NILM				— NILM		— NILM		58 LSIL
4	18, 58			— NILM				58 ASCUS		
5	52	— NILM				18 LSIL	— NILM	— NILM		



治療前と同型のHPV感染



治療前と異型のHPV感染

図2 治療後初回検査HPV陰性・NILM例中、HPV再陽性化した症例の経過

	治療前 HPV	HPV							
		細胞診/組織診							
		1-2M	3-4M	5-6M	7-11M	1-1.5Y	1.5-2Y	2Y-3Y	3Y-4Y
1	52		52 NILM		— NILM			— NILM	
2	16	16 NILM		— NILM	— NILM		— NILM	— NILM	
3	16, 33		16 NILM	16 NILM	— NILM				
4	16	16 NILM		16 NILM	16, 53 NILM	— NILM			
5	58	58 NILM			58, 52 ASCUS	58, 16, 52 NILM	— NILM		+ NILM
6	16	16 NILM	— NILM			68, CP8304 NILM	CP8304 NILM	53, 6, CP8304 ASCUS	31, 53, 56, CP8304 LSIL
7	18				18 NILM	— NILM			+ ASCUS
8	52	58 NILM		+ LSIL		— NILM			
9	6, 16	18 NILM							
10	6, 58, 66				58 NILM				



治療前と同型のHPV感染



治療前と異型のHPV感染



治療前と同型・異型双方のHPV感染

図3 治療後初回検査HPV陽性・NILM例の経過

なった症例が8例あり、うち5例が治療前とは異なる新たな型のHPV感染、1例が治療前と同型のHPV感染、2例が型不明であった。

治療後HPVが陰性化した後にHPV再陽性となり細胞診異常もきたした症例が5例あり、うち3例が治療前とは異なるHPV感染、1例が同型の感染、1例が型不明であった。

考 案

今回、レーザー蒸散術・円錐切除術後にHPV陰性であった症例では全例細胞診はNILMであった。一方、HPV陽性の症例ではNILM、細胞診異常が混在していた。また、細胞診異常症例では全例HPV陽性であった。このことより、今回の検討ではHPV陰性であることは子宮頸部異形成治療判定において十分条件であると考えられ、細胞診異常検出においてHPV検査は感度100%であり、HPV陰性であれば細胞診異常の除外診断として利用できる可能性がある。

また、諸外国の報告では、子宮頸部異形成治療後の細胞診・HPV併用検査では、細胞診単独検査と比較しCINの残存・再発検出感度が高く、特異度は細胞診単独検査と同等とされている^{3) 4)}。

長井らは「円錐切除後HPV陰性だった症例では一例もCINの再発を認めず、HPV持続陽性であった患者では46%でCINの再発がみられた。術後持続HPV陽性は再発のリスクがあるとして定期的なフォローが必要である。」と報告している⁵⁾。

今回の検討で、NILMではHPV陰性、陽性の両者が混在しており、細胞診のみの術後検査では再発のハイリス

ク群であるHPV陽性患者を見逃し、不十分なフォローアップとなってしまう可能性がある。このため、細胞診だけでなくHPVと細胞診の併用検査を施行しハイリスク患者にはより慎重なフォローアップをすることが望ましい。

一方、今回の結果からは、治療後初回検査でHPV感染が残存していても、以後の経過を追跡できた全ての症例でHPVが経過中に消失し、HPV再感染を起こす場合には治療前とは異なる型のHPV感染であることが多い、ということがわかり、HPV持続陽性例をハイリスクとして扱うと同時に、新たなHPV感染を起こさないことも重要と考えられた。

また、HPV陰性化に伴い細胞診も一旦正常化するが、HPV再感染により再度細胞診異常も生じうるということがわかり、HPV陰性化を当初の治療目標とし、その後HPV再感染を起こさないことが2期的な目標と考えられる。

治療後HPV陰性化患者、HPV持続陽性患者、それぞれの治療後の適切なフォローアップ間隔に関しては、今回の検討では症例数が少なく結論を出すことは困難だが、HPVが一旦陰性化すればその後再感染したとしても新たな感染が多く、一般女性と同じ経過観察が可能と考えられる。HPV持続陽性患者では、先に述べた如く再発ハイリスク群として慎重なフォローアップが望まれる。つまり、治療後フォローアップに細胞診・HPV併用検査を用いることにより、細胞診単独検査と比較し、HPV陰性化例では過剰検査を防ぐことができ、HPV持続陽性例では過少検査となることを防ぐことができる可能性がある。

	治療前 HPV	HPV							
		細胞診/組織診							
		1-2M	3-4M	5-6M	7-11M	1-1.5Y	1.5-2Y	2Y-3Y	3Y-4Y
1	53	53 LSIL			— NILM				
2	16, 31	+				— NILM			
3	6, 53		53 LSIL	53 LSIL	— NILM				
4	6, 16		6 LSIL			52 NILM		— NILM	
5	18	18 LSIL							



治療前と同型のHPV感染



治療前と異型のHPV感染

図4 治療後初回検査HPV陽性・細胞診異常例の経過

ただし、治療後の新たな型のHPV感染の解釈に関しては、HPV検査(hybrid capture II)の感度は96%と高いものの100%ではなく、治療前から感染があったが治療後まで拾い上げることでできていなかったものも含まれている可能性があることには留意が必要であり、この点を含め今後、術後の細胞診・HPV併用検査の有用性に関して更なる検討が望まれる。

治療後にHPV感染が残存していても自然経過で消失し細胞診も正常化していくことや、一旦HPVが陰性化した後は治療前とは異なる型のHPVに感染することが多いことに関しては、免疫の関与が考えられる。小林らは、レーザー蒸散術や円錐切除術を行うことはHPV感染細胞の破壊と基底膜の傷害をおこしていることになり、ウイルスが血液中に暴露され免疫応答が惹起されることになる、という可能性を示唆している⁶⁾。

今回の結果と、免疫の関与を踏まえると、治療後早期のHPV感染は治療前と同型のHPVの持続感染である可能性が高く、一旦細胞診が正常化した後のHPV陽性は治療前と異なる新たなHPV感染の可能性が高いということも言える。

では、治療後に新たなHPVに再感染しないためにはどのような対策を行うのがよいのだろうか。第一には新たなHPVの暴露を避けること(既存のパートナー以外との性交渉を避けることなど)が重要である。治療後のHPVワクチンの有用性に関してはこれまで明らかになっていないが、今回の検討では治療前にHPV16, 18等ワクチンにて抗体産生可能な型のウイルスが同時陽性であった例は認めておらず、治療後のHPVワクチン接種による少なくともいずれかのHPVに対する抗体産生効果が期待しうるので、ワクチン投与も有益なHPV再感染対策であると考えられる。

結 語

今回の検討から、子宮頸部異形成治療後に、治療前のHPVを陰性化することが当面の治療目標の一つとなる可能性が考えられた。

また、治療後にHPV再陽性化したり細胞診異常をきたしたりする例では、治療前と異なる型のHPV感染が関与していることが多かった。

これらより、子宮頸部異形成の治療目標として治療前のHPVの陰性化を図ること、治療後の目標として新たなHPVに感染しないこと、が考えられた。

治療後フォローアップの観点からの子宮頸部異形成治療後の細胞診・HPV併用検査の有用性に関しては、今回の研究から結論を出すことは困難だが、過剰検査や過少検査を防ぎ、適切なフォローアップを行なうために有用となる可能性がある。

今回の検討は後方視的検討で限られた症例であり、今

後さらなる研究を重ねていきたい。

文 献

- 1) 岩成治, 林由梨, 今野良: 子宮頸がんのHPV検査・細胞診併用健診－高精度で効率化可能(受診間隔延長・高費用対効果・ワクチン時代対応可)－. 臨床婦人科産科, 2013, 67: 300-307.
- 2) 子宮頸癌検診リコメンデーションとHPVワクチンの普及に向けて－細胞診・HPV-DNA検査併用子宮頸がん検診－. 日本産婦人科医会.
- 3) Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE: Human Papillomavirus Testing Following Loop Electrosurgical Excision Procedure Identifies Women at Risk for Posttreatment Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 Disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev15: 908-914, 2006.
- 4) Marielle Kocken, Margot H. Uijterwaal, Anton L. M. deVries, Johannes Berkhof, Johannes C. F. Ket, Theo J. M. Helmerhorst, Chris J. L. M. Meijer: High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: Asystematic review and meta-analysis. Gynecologic Oncology125: 500-507, 2012.
- 5) Yutaka Nagai, Toshiyuki maehama, Tsuyoshi Asato, Koji Kanazawa: Persistence of Human Papillomavirus Infection after therapeutic Conization for CIN3: Is It an Alarm for Disease Recurrence? Gynecologic Oncology 79: 294-299, 2000.
- 6) 小林正幸, 村田晋, 平野開士, 長崎真琴, 石田克成, 波田地政代, 桃木美弥, 石田由香: CIN治療後同型のHPVの再感染はあるのか? 産科と婦人科, 2012, 79: 785-789.

【連絡先】

塚尾 麻由
島根大学医学部附属病院産婦人科
〒693-8501 島根県出雲市塩治町 89-1
電話: 0853-20-2268 FAX: 0853-20-2264
E-mail: mayu.k.mickey@gmail.com

化学療法が奏功した肺転移・脳転移を来した絨毛癌の一例

田中 梓菜¹⁾・山本 暖²⁾・原賀 順子³⁾・甲斐 憲治²⁾
澤田 麻里²⁾・永井 あや²⁾・中西 美恵²⁾・早瀬 良二²⁾

- 1) 姫路聖マリア病院 産婦人科
2) 独立行政法人 福山医療センター 産婦人科
3) 岡山大学大学院医歯薬学研究所 産科・婦人科学教室

Complete remission of choriocarcinoma with lung and brain metastases by chemotherapy: Report of a case

Azusa Tanaka¹⁾・Dan Yamamoto²⁾・Junko Haraga³⁾・Kenji Kai²⁾
Mari Sawada²⁾・Aya Nagai²⁾・Yoshie Nakanishi²⁾・Ryoji Hayase²⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Himeji St. Mary's Hospital
2) Department of Obstetrics and Gynecology NHO Fukuyama Medical Center
3) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School, Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Science

絨毛癌は化学療法の奏効率が高いとされているが、脳への転移や、多数の転移巣は予後不良因子である。今回、我々は、多数の肺転移・脳転移を来したが、治療継続により救命し、寛解に至った絨毛癌の一例を経験したので報告する。症例は36歳で、既往歴・家族歴に特記事項はない。3経妊3経産で、先行妊娠から5年が経過していた。当院受診3週間前に性器出血を主訴に前医を受診し、子宮体部腫瘍を認め、内膜細胞診はcarcinomaであったため、精査加療目的に当院紹介となった。呼吸困難で入院加療となった。CT検査で子宮体部に10cm大の腫瘍を認め、肺出血を伴う肺転移が多数みられた。血中HCG>225,000mIU/mlと高値であり、子宮内膜組織診でも絨毛癌と診断された。絨毛癌・肺転移の診断で、多剤併用化学療法(EMA/CO)を開始した。呼吸不全のため、気管切開のうえ、人工呼吸器管理を行いながら、EMA/CO療法を継続した。EMA/CO 3コース目を施行中に、腹腔内出血による出血性ショックとなった。EMA/CO 5コース目を施行中、脳転移と脳出血による意識障害、けいれん発作が出現した。右上肢の運動障害が残った。治療継続により、その後は頭部・胸部・腹部ともに病変は縮小した。呼吸状態も改善し、EMA/CO 7コース終了時には人工呼吸器を離脱した。血中HCGは著明に低下したが、EMA/CO 13コース施行後も陰性には至らず腫瘍の残存も認め、FA療法に変更した。FA 2コース目施行中にGrade 4の白血球減少、Grade 3の血小板減少を認めた。本人希望もあり、治療は中止となったが、病勢悪化なく、HCGは陰性化した。治療後1年経過した現在も、病勢悪化の所見はない。

Choriocarcinoma has a high response rate when treated with chemotherapy. Metastasis to the brain and a large number of metastatic foci are risk factors. We describe a case of choriocarcinoma with lung and brain metastases. A 36-year-old woman presented with vaginal bleeding 5 years after last vaginal delivery. A mass in the uterus was detected. Endometrial cytodiagnosis indicated carcinoma. The patient was subsequently admitted to our hospital with respiratory failure. Computed tomography showed a tumor in the uterus with numerous lung metastases. Serum human chorionic gonadotropin level was >225,000 mIU/mL. Choriocarcinoma was diagnosed. She underwent combination chemotherapy with etoposide, methotrexate, actinomycin D/cyclophosphamide and vincristine (EMA/CO), but her respiratory failure persisted. She underwent tracheotomy. During the third course of EMA/CO, intraabdominal bleeding and hemorrhagic shock developed. At the fifth course of EMA/CO, her consciousness level decreased due to metastasis to the brain, and her right arm became paralyzed. Ongoing chemotherapy resulted in shrinkage of tumor sites in the brain, lungs, and abdomen. After the seventh course of EMA/CO, respiratory status improved, tumor marker levels remained elevated, although the tumor persisted. Treatment was switched to 5-fluorouracil and Actinomycin-D (FA). After the second course of FA, treatment was stopped because of grade 4 leucopenia and grade 3 thrombopenia, however there was no increase in tumor size, and tumor markers became undetectable. One year after treatment, the patient remains free of symptomatic exacerbation.

キーワード：絨毛癌、EMA/CO療法、脳転移、多発肺転移、肺出血

Key words: choriocarcinoma, EMA/CO therapy, multiple lung metastasis, pulmonary hemorrhage

緒 言

絨毛癌とは、胞状奇胎を含むすべての妊娠に続発する悪性腫瘍で、胞状奇胎を先行妊娠とするものが多いが、正常産を先行妊娠とするものの割合が増えている。きわめてまれに、肺細胞由来または他癌の分化異常として発生する、非妊娠性の絨毛癌もみられる。絨毛癌は、化学療法を含めた集学的治療の進歩や、CT・MRIなどの診断技術の進歩により、寛解率は高いとされているが、脳への転移や、多数の転移巣は予後不良因子である。

今回、我々は、多数の肺転移による重度の呼吸不全や脳出血を伴った脳転移を示し、予後不良と思われたが、多剤併用化学療法継続により病変が縮小し、救命し得た絨毛癌の一例を経験したので報告する。

症 例

【患者】36歳

【既往歴】特記すべき事項なし

【家族歴】特記すべき事項なし

【妊娠分娩歴】3経妊 3経産

①25歳時 妊娠40週 正常分娩 女児 2325g

②28歳時 妊娠39週 正常分娩 男児 2266g

③31歳時 妊娠39週 正常分娩 女児 2302g 胎盤遺残等はなかった。

【月経】周期28日，整，持続10日

【最終月経】当院受診6週間前に10日間，平素と比較して量は多かった。

【現病歴】当院受診2週間前，不正性器出血を主訴に近医を受診した。子宮体部の不整な腫瘤性病変を認めた。子宮内膜細胞診でcarcinomaと診断され，精査加療目的に当院紹介となった。子宮体部に腫瘤を認め，子宮体癌の疑いで準広汎手術を予定したが，一週間後，

呼吸苦を主訴に再受診された。SpO₂ 88%と低値を示し，入院加療となった。

【初診時所見】帯下：茶色・少量，子宮体部：約12cmに腫大，エコーで子宮内を充滿する輝度の不均一な腫瘤あり（図1）

【入院時現症】体温36.7℃，血圧82/66mmHg，心拍数114回/分，SpO₂ 88%（room air），呼吸音減弱，咯血あり

【入院時検査所見】[CT検査] 子宮腫瘍には，造影効果の高い部分があり，通常の子宮体癌ではないように思われた（図2 左上）。腫瘍の一部には壊死がみられ，子宮周囲には静脈内腫瘍栓がみられた（図2 右）。また，多数の肺転移および転移巣からの出血がみられた（図2 左下）。[採血] 血中HCG>225,000 mIU/mlと高値を示した（表1）。[子宮内膜組織診] 免疫染色の結果もあわせて最終診断は絨毛癌となった（図3）。

【入院後経過（図9）】CT検査・採血・子宮内膜組織診から，絨毛癌・肺転移と診断した。FIGO臨床期別分類はStageⅢ，絨毛がん診断スコアは16点と臨床的絨毛癌と診断され，高リスク群と判断し（表2），多剤併用化学療法（EMA/CO）を開始した（表3）。開始後，呼吸状態は徐々に悪化し，EMA/CO 1コース目day 8には気管内挿管が必要となった。同日，血小板減少（105,000/ μ L）・FDP上昇（38.6 μ g/mL）がみられ，播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC）と判断した。全身状態の悪化から，治療継続は困難で，同日の化学療法は中断となった。気管内挿管後は呼吸状態が安定し，EMA/CO 1コース目day13には気管切開とした。呼吸不全に加えて，39℃の発熱と頻脈を認め，敗血症と判断し，パニペナム投与を行った。その後，全身状態は改善し，2コース目以降もEMA/COを継続した。血中HCGも低下がみられたが，EMA/CO 3コース目day 2に意識消失発作，



図1 （入院時エコー）
子宮体部に，輝度の不均一な腫瘤性病変を認めた。

血圧低下を認めた。CTで血性腹水が多量に貯留している像がみられ（図4）、腹腔内出血による出血性ショックと判断し、一時治療が中断された。輸血・輸液・昇圧剤投与で改善がみられ、その後もEMA/COを継続した。EMA/CO 4コース目施行中に、38℃台の発熱を認め、血液培養でMRSAが検出された。バンコマイシンを投与した。投与開始後5日目より乏尿となり、Cr 1.37mg/dlと急性腎不全を認めたが、バンコマイシン中止とドパミン投与により改善した。

EMA/CO 5コース目day 5より意識レベルの低下や痙攣発作がみられ、CTで脳出血・脳浮腫の所見がみられた（図5）。絨毛癌の脳転移と考えられた。脳圧亢進

の治療として、グリセリン投与を行った。右上肢の運動障害がみられたが、その後、神経症状の悪化なく経過した。EMA/CO 6コース目施行中より、人工呼吸器からの離脱を試み、EMA/CO 7コース目day 9より呼吸器を外し、自発呼吸となった。同日のCTでは、頭部、胸部、腹部ともに病変は縮小していた（図6）。以後、治療を中断することなく施行でき、効果がみられた。血中HCGは減少し始め、EMA/CO 8コース目施行時には血中HCG 15,459mIU/ml、9コース目施行時には血中HCG 670mIU/ml、10コース目施行時には血中HCG 87mIU/mlであった（図7）。経口摂取が開始でき、歩行などのリハビリも可能となった。その後も血

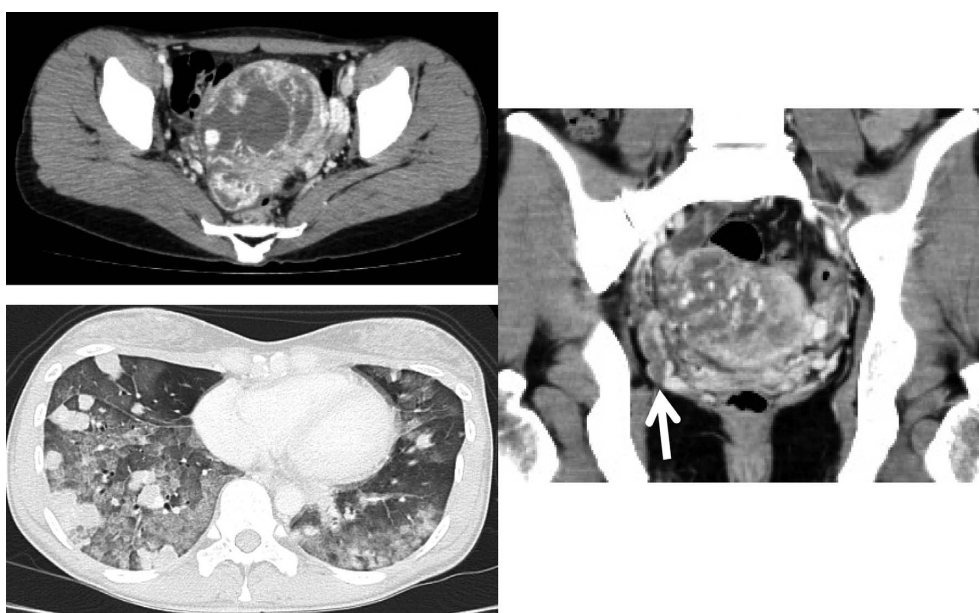


図2（入院時CT）

左上 子宮体部右半に境界が不鮮明な腫瘤あり。濃染される部分とされない部分が混在。
 右 子宮周囲の拡張した静脈内に腫瘍栓がみられる。
 左下 多発肺転移

表1 入院時血液検査

CRP	2.53	mg/dL	HCG	> 225000.00mIU/mL
TP	5.7	g/dL	CEA	3.98 ng/mL
ALB	3.2	g/dL	AFP	0.89 ng/mL
T-Bil	0.9	mg/dL	CA15-3	6.4 U/mL
D-Bil	0.2	mg/dL	SCC	1.1 ng/mL
CK	108	IU/L	WBC	9.8 $\times 10^3/\mu L$
AST	32	IU/L	RBC	2.41 $\times 10^6/\mu L$
ALT	13	IU/L	Hb	7.3 g/dL
CRE	0.54	mg/dL	Hct	22.2 %
UA	2.3	mg/dL	PLT	409 $\times 10^3/\mu L$
BUN	19	mg/dL	FDP	9.2 $\mu g/mL$
Na	136	mmol/L	D-ダイマー	3.0 $\mu g/mL$
K	4.2	mmol/L	ATⅢ	101 %
Cl	102	mmol/L		
Mg	2.4	mg/dL		
Ca	8.5	mg/dL		

表2 FIGO臨床期別分類とスコアリング (2000年)

Stage I : Disease confined to the uterus

Stage II : GTN extends outside the uterus, but is limited to the genital structures.

(adnexa, vagina, broad ligament)

Stage III : GTN extends to the lung with or without known genital tract involvement.

Stage IV : All other metastatic sites

Prognostic factors	0	1	2	4
Age (years)	< 40	> 40		
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion	Term	
Interval (months)	< 4	4~7	7~13	> 13
Pre-treatment serum hCG (IU/ml)	< 10 ³	10 ³ ~10 ⁴	10 ⁴ ~10 ⁵	> 10 ⁵
Largest tumor size (cm) (including uterus)		3~5cm	> 5cm	
Site of metastases	Lung	Spleen, kidney	GI tract, liver	Brain
Number of metastases		1~4	5~8	> 8
Previous failed chemotherapy			Single drug	2 or more drugs

Total score: ≤ 6, low risk; > 7, high risk

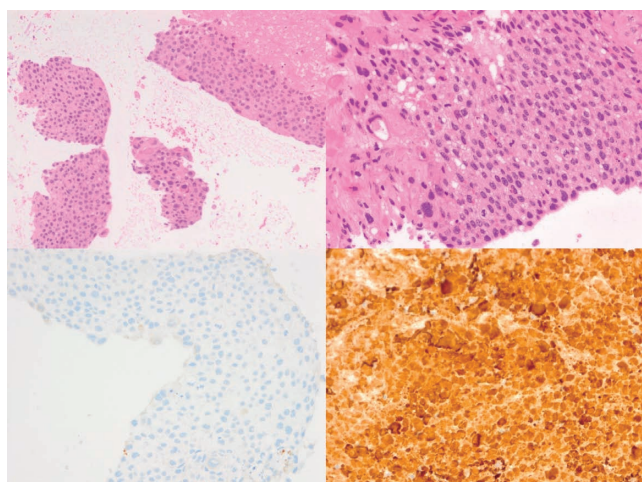


図3 子宮内膜組織診

左上) HE ×100 核の腫大や大小不同を示す異形細胞の増殖がみられる。

右上) HE ×400 核分裂像が散見される。

左下) 免疫染色 34βE12 (×400) 陰性

右下) 免疫染色 HCGβ (×400) 陽性

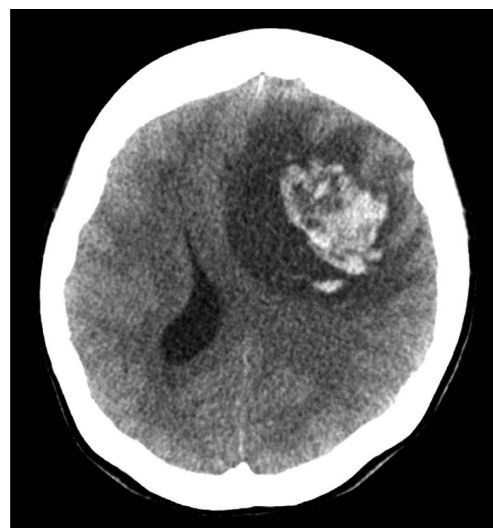
図4 EMA/CO 3コース目day 3 CT
血性腹水が多量に貯留していた。

表3 EMA/CO 療法

Day 1: ラステット® 150mg (100mg/m²)
 コスメゲン® 0.5mg (0.35mg/m²)
 メソトレキセート® 150mg (100mg/m²)
 メソトレキセート® 300mg (100mg/m²) (12 時間)

Day 2: ラステット® 150mg (100mg/m²)
 コスメゲン® 0.5mg (0.35mg/m²)
 ロイコボリン® 15mg 筋注 12 時間ごと4 回

Day 8: エンドキサン® 900mg (600mg/m²)
 オンコビン® 1.5mg (1.0mg/m²)

図5 EMA/CO 5コース目day 7 CT
脳出血・脳浮腫の所見がみられた

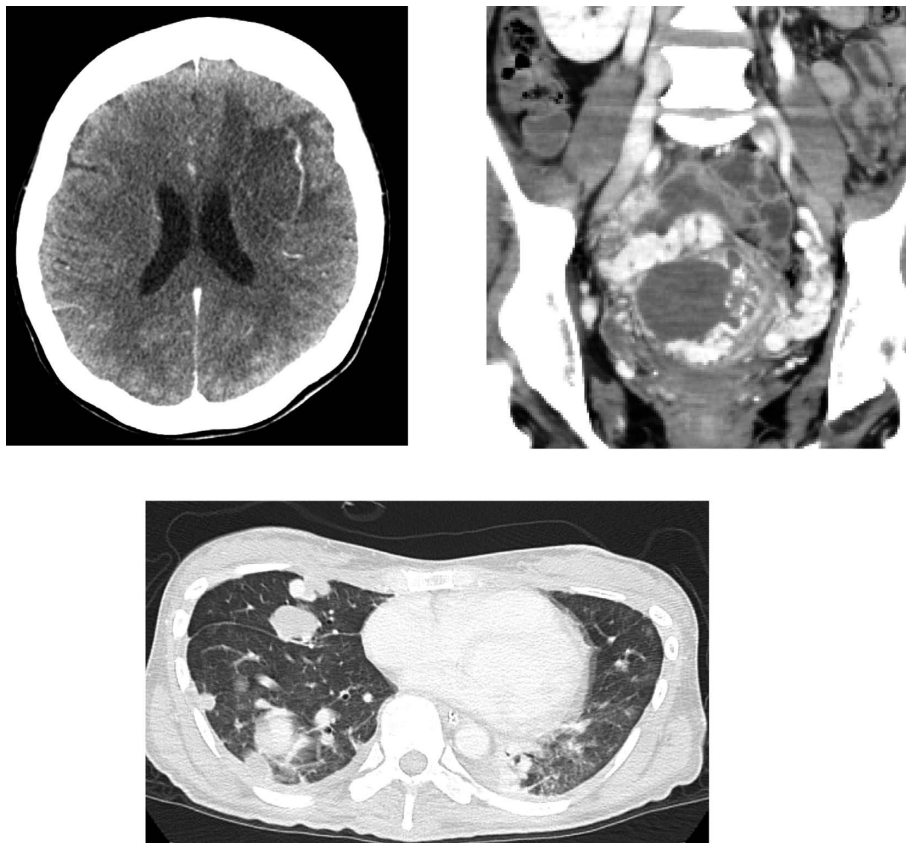


図6 EMA/CO 7コース目day 9 CT
肺・子宮に腫瘍の残存が認められた

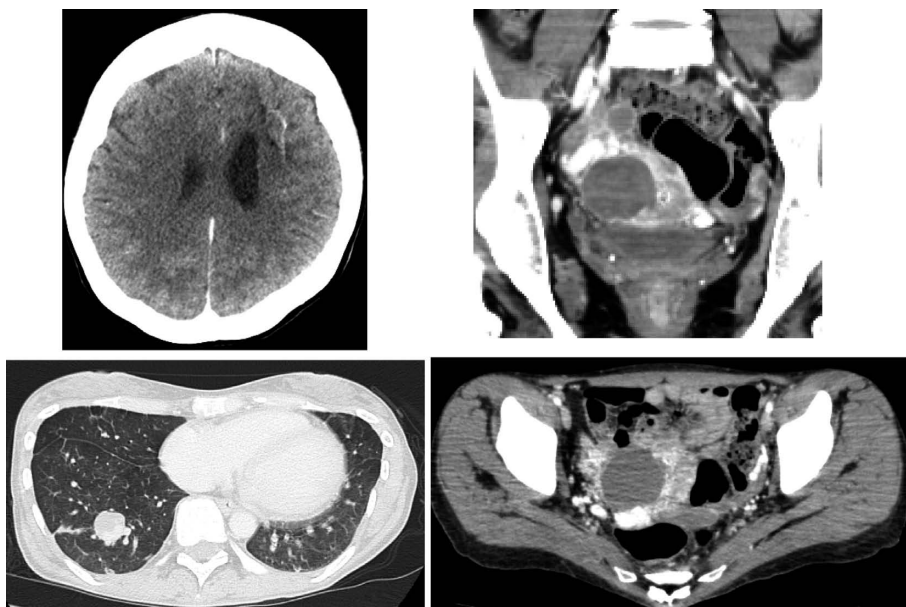


図7 EMA/CO 13コース目day 5 CT
肺・子宮に腫瘍の残存が認められる。

中HCGは順調に低下したが、EMA/CO 13コース目施行後、画像上も肺・子宮に腫瘍の残存が認められたため（図8）、FA療法（表4）に変更した。2コース施行したが、WBC $700/\mu\text{l}$ （Grade 4）、PLT $27,000/\mu\text{l}$ （Grade 3）と血球減少あり、G-CSF投与で改善するも、本人希望で治療終了となった。その後2ヶ月で、血中HCGは陰性化した。治療終了11ヶ月後の検査では、血中HCG

は陰性化したままであり、CT上も再発所見はみられなかった（図9）。現在も右上肢の運動障害は軽度残るものの、日常生活は送れている。

考 察

絨毛性疾患は、胞状奇胎、侵入胞状奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト腫瘍、類上皮性トロホプラスト腫



図8 治療終了後、11ヶ月後CT
多発結節の多くは縮小している。

表4 FA療法

FA療法 (5-Furorouracil (5-FU)とAct-D併用)

Day 1-5: コスメゲン® 0.5mg ($0.35\text{mg}/\text{m}^2$)
5-FU® 1500mg ($100\text{mg}/\text{m}^2$)

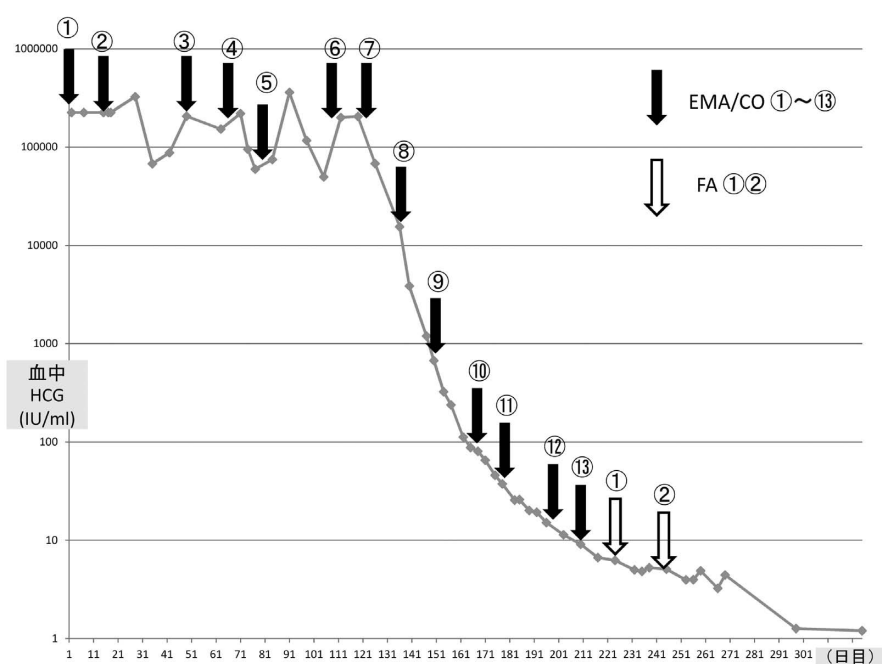


図9 入院後経過
EMA/CO 8コース目以降、血中HCGは急激に低下した。

瘍、存続絨毛症に分類される。絨毛性疾患は近年減少傾向にあり、絨毛癌の発生頻度も減少している。絨毛癌とは、異型性を示す栄養膜細胞の異常増殖からなる悪性腫瘍である。絨毛形態は認めず、合体栄養膜細胞、細胞性栄養膜細胞、中間型栄養膜細胞由来の腫瘍細胞からなり、これらが混在して充実性、シート状の増殖を示し、周囲組織や血管内に、浸潤・破壊し、出血・壊死を伴うものを言う¹⁾。

栄養膜細胞は、血管親和性があり、そのため絨毛癌は血行性転移を来しやすい。最も転移を来しやすい臓器は肺(80%)であり、ついで、膣(30%)、骨盤(20%)、肝臓(10%)、脳(10%)に多い。転移巣からの出血があれば、咯血・腹腔内出血・神経障害といった症状がみられる²⁾。これらの症状を契機として他科で発見されることも少なくない¹⁾。本症例は、肺出血、腹腔内出血、脳出血が発生した。肺出血は呼吸障害を引き起こし、人工呼吸器管理となり、治療の継続の障害因子となった。腹腔内出血はショック症状を起こし、一時期生命を脅かした。さらに、脳出血は、恒久的な脳神経障害を残す原因となった。各臓器の出血は、症状・治療・予後に重要な因子と考えられる。

絨毛癌は、組織学的検査により確定診断がなされる。HE像のみでは診断が困難なこともあるが、本症例は、子宮内膜組織診でも β HCGの強陽性像が確認できたため絨毛癌の診断に至った。組織検体を得ることが困難な場合には、絨毛癌診断スコアに基づいて、5点以上のものを臨床的絨毛癌と診断する。本症例では、先行妊娠(正期産:5点)、潜伏期間(三年以上:5点)、肺転移巣(直径30mm以上:5点、大小不同あり:4点、21個以上:5点)、基礎体温(二相性:5点)の29点であった。絨毛癌診断スコアを用いた臨床的診断の正診率は約91%と高い¹⁾。絨毛癌診断スコアとFIGOスコアの評価項目に大差はなく、絨毛癌診断スコアによる臨床的絨毛癌がFIGOスコアによる高リスク群に、臨床的侵入奇胎が低リスク群に相当する³⁾。

絨毛癌の治療は、初回から強力な多剤併用化学療法を用いることが推奨されており、メトトレキサート(MTX)、アクチノマイシン-D(ACT-D)、エトポシド(ETP)を含んだEMA/COがファーストラインの標準治療となっており、初回寛解率78~84%と良好な成績を上げている¹⁾。ファーストラインに薬剤抵抗性となる場合(20~30%)には、セカンドラインとして、シスプラチン(CDDP)を加えたEP/EMAやFA(5-FU+ACT-D)が使用されている¹⁾。化学療法抵抗性を示し、妊孕性の温存希望のない症例に対して、子宮全摘術が施行され、寛解に至った例も複数報告されている⁴⁾。

脳転移がみられた場合、脳圧亢進症状を認めれば開頭

腫瘍摘除を行い、減圧をはかり、脳圧亢進症状がなければ、化学療法を行う⁵⁾。孤立性病巣に対して定位放射線治療が行われることもある¹⁾。本症例では、感染症、各臓器の出血症状、腎不全などで治療が中断・延期されたが、化学療法の継続により、病変の縮小を認めた。現在も、左前頭葉にわずかに石灰化は残るものの、増大はない。

脳転移は予後不良因子であり、再発すれば死亡率30%という報告もある⁶⁾。また、脳転移を伴った、化学療法・子宮全摘術・脳腫瘍切除・放射線療法を行って15ヶ月の寛解期間の後、膣断端に再発し、感染・肝不全により亡くなった症例も報告されている²⁾。今後も注意深いフォローが必要である。

化学療法中は、血中HCG値を少なくとも一週間に一回測定する。化学療法中2~3サイクル以上にわたって血中HCG値が変化しない場合、または再上昇する場合は薬剤変更が必要であるが、薬剤投与中または直後には、一時的にHCG値が上昇する現象(細胞効果)をみることがある¹⁾。

本症例でも、薬剤投与後にHCG値の上昇を認めることもあった(図6)。また、敗血症、腹腔内出血によるショック、脳転移・脳出血による意識障害、などのため、EMA/COは予定通り遂行できず、たびたび延期・減量された。しかし、治療を断念せず、継続したことにより、1~7コース目施行時は緩やかにHCG値の低下がみられた。人工呼吸器からの離脱が、治療成功のポイントになったと考えられ、8コース目以降に血中HCGは激減した。13コース施行後、腫瘍の残存があり、FA療法に変更した。FA 2コース施行後、血中HCGはカットオフ値以下に至った。

HCG検出感度は限られており、血中HCGの陰性がそのまま腫瘍細胞(栄養膜細胞)ゼロの状態を意味しないことから、血中HCGがカットオフ値以下に至ってから、非絨毛癌群では1~3サイクル、絨毛癌群では3~5サイクルの追加化学療法を施行し、血中HCGのカットオフ値以下が続いていることを確認した時点で寛解と判定する¹⁾。

本症例では、EMA/CO 13コース、FA 2コース施行した後、患者の希望により、予定の追加化学療法は実施できなかった。にもかかわらず、血中HCGがカットオフ値以下に至ってから、現在に至るまで9ヶ月間、血中HCGの再上昇は認めていない。画像上も、腫瘍の増大は認めていないが、今後も注意深いフォローが必要と思われる。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編: 絨毛性疾患取り扱い規約. 改訂第3版. 東京: 金原出版,

2011, 10-73.

- 2) Milenković V, Lazović B, Mačvanski M, Jeremić K, Hrgović Z.: Clinical outcome of a FIGO Stage IV gestational choriocarcinoma. Case Rep Oncol 2013; 6: 504-507.
- 3) 西村隆一郎：絨毛性疾患の基礎知識，日産婦誌，2004, 56：N660-665.
- 4) 久保光太郎，楠本知行，黒川晴菜，斉藤雅子，西田 傑，長谷川徹，光井崇，澤田麻里，酒本あい，松田 美和，福島千加子，中村圭一郎，関典子，本郷淳司，児玉順一，平松祐司：当院で経験した臨床的絨毛癌の3例．現代産婦人科，2011, 60：467-473.
- 5) 岡本知光，野村誠二，友田豊：絨毛癌の手術療法．産婦人科治療，1997, 74：814-817.
- 6) Han SN, Amant F, Leunen K, Devi UK, Neven P, Berteloot P, Vergote I.: Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with weekly high-dose methotrexate-etoposide. Gynecol Oncol 2012; 127: 47-50.

【連絡先】

田中 梓菜

姫路聖マリア病院産婦人科

〒670-0801 姫路市仁豊野 650

電話：079-265-5111 FAX：079-265-5001

E-mail：candle_in_the_manhattan@yahoo.co.jp

診断に苦慮した分娩時子宮内反症の 1 症例

濱田 史昌・氏原 悠介・中野 祐滋

高知県立幡多けんみん病院 産婦人科

A case of intrapartum uterine inversion with difficult diagnosis

Fumiaki Hamada・Yusuke Ujihara・Yuji Nakano

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Prefectural Hata Kenmin Hospital

子宮内反症は、稀ではあるが致死的となりうる産科救急疾患のひとつである。今回、診断に苦慮したが、観血的に整復することができた分娩時子宮内反症の 1 例を経験したので報告する。

症例は30歳、初産婦。妊娠経過は順調であった。妊娠34週時里帰り分娩のため当院に紹介された。妊娠40週 2 日に陣痛発来した。微弱陣痛のため陣痛強化し、妊娠40週 3 日、3175gの女児をAsp 7/8で経膈分娩した。クレーデ胎盤圧出法にて胎盤娩出後、出血が持続するため子宮収縮剤の点滴を開始した。腔鏡診で、頸管裂傷や明らかな腫瘍は認めなかった。経腹超音波検査で子宮体部に子宮筋腫様エコー像を認めたが、子宮は硬度良好で腹壁から通常の子宮体部のように触知した。疼痛はほとんど認めなかった。その後も出血は持続しショック状態となり子宮全摘術を決断した。全身麻酔下に開腹すると子宮内反症を認めHuntington法にて整復した。

本症例は、大量出血は認めたが、疼痛はほとんど認めず、子宮内反症の症状として典型的でなかった。また、不全子宮内反症であったため確定診断が困難であった。

子宮内反症を防ぐためには強い臍帯の牽引や腹部からの胎盤圧出は慎重にする必要がある。胎盤娩出後に大量出血を認める場合は、子宮内反症という疾患を念頭におく必要がある。また、日頃より産科救急に対する院内での対策、シミュレーション等も重要であることを改めて認識した。

Uterine inversion is rare, but is an obstetric emergency that can be fatal. We report a difficult-to-diagnose case of intrapartum uterine inversion requiring invasive reduction. A 30-year-old woman, gravida 0, para 0 was referred to our hospital for homecoming delivery. She had no previous abnormalities. At 40 weeks of gestation, she was hospitalized for onset of labor pains. The next day she was induced because of weak pains, and gave birth to a girl, 3175 g in Asp7/8 via vaginal delivery. Following Crede's method of expressing the placenta, infusion of tocolysis agents was started because of continuous uterine bleeding. No abnormalities such as cervical lacerations were observed on vaginal examination. The uterine body showed a uterine myoma in the intravaginal ultrasonography, but it was hard and palpated as normal uterine body. The pain was modest. The bleeding continued, and she went into shock. We decided to perform a total hysterectomy. Surgery was started under general anesthesia, when uterine inversion was recognized and was reduced by the Huntington method. In this case, the bleeding was massive with moderate pain, atypical symptoms of uterine inversion. In addition, the case was difficult to diagnosis because of the incomplete uterine inversion. At the delivery of the placenta, we must be careful not to pull strongly at the umbilical cord and should press firmly on the abdomen to prevent uterine inversion. With massive after the delivery of the placenta, we should also consider uterine inversion. Consequently, we underline the need for appropriate measures at our hospital for obstetric emergencies.

キーワード：子宮内反症，産科ショック，産科救急

Key words：uterine inversion, obstetric shock, obstetric emergency

緒 言

子宮内反症とは、分娩第3期に、胎盤の剥離前あるいは剥離後に子宮体部が内方に反転して、頸管内に下降するか、これを通過して腔内あるいは腔外に脱出するものをいう¹⁾。反転の程度により、全内反症、不全内反症、子宮圧痕に分類される。発症頻度は7,000～8,000分娩に1例程度とされ、まれな疾患である^{2) 3)}

が、発症するとショック状態に陥り、時に致死的となりうる産科救急疾患のひとつである。今回、診断に苦慮したが、観血的に整復することができた分娩時子宮内反症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：30歳，初産婦

妊娠分娩歴：未経妊未経産

既往歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠成立後、近医にて妊娠管理されていた。妊娠34週で、里帰り分娩目的のため当院に紹介された。妊娠経過は特に異常は認めなかった。胎盤の付着位置は子宮底であった。妊娠40週2日に陣痛発来し入院した。

入院後経過：

18時に陣痛発来し、微弱陣痛のため分娩進行不良となり、オキシトシンで陣痛強化し、翌日20時17分に3175gの女児をAsp 7/8で経陰分娩した。臍帯巻絡は認めなかった。20時20分クレーデ胎盤圧出法で胎盤娩出した。胎盤はSchultze式で娩出され卵膜欠損等は認めなかった。頸管から持続出血を認めたため、オキシトシン、メチルエルゴメトリンを点滴した。腔鏡診で頸管裂傷や明らかな腫瘍は認めなかった。20時35分経腹超音波検査で子宮体部に子宮筋腫様エコー像を認め、子宮底部が陥凹しているようにも見えた(図1)が、子宮体部は硬度良好で腹壁から通常の子宮体部のように触知し、また疼痛もほとんど認めなかったため、子宮内反症の確定診断はつけられず、弛緩出血として対応した。その後もオキシトシン持続点滴、双手圧迫法、ガーゼによる圧迫止血を試みたが、21時25分出血量1,500g、BP80/40、脈拍108回/分となり輸血準備した。22時15分の時点で、出血約2,800g、BP68/38、

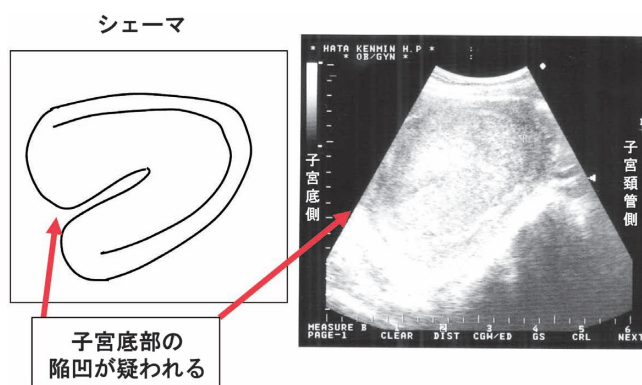


図1 経腹超音波検査(矢状断像)
子宮底部の陥凹が疑われる

表1 血液検査所見

	術直前	術中	術後8時間	術後2日目	術後4日目
WBC(/mm ³)	13580		21110	17970	9610
RBC($\times 10^4$ /mm ³)	285		455	263	361
Hb(g/dl)	8.9	6.6	13.4	7.7	10.5
Plt($\times 10^4$ /mm ³)	17.3		4.5	6.7	12.2
Fibrinogen(mg/dl)	267		161	394	478
FDP(μ g/ml)	7.8		76.3	10.5	10.1
ATIII(%)	44.6		52.4	75.0	75.0

脈拍150回/分となり、経過より子宮内反症や子宮破裂等も否定できず、開腹手術を決断した。22時20分より輸血を開始しながら、22時52分全身麻酔下に手術開始した。術直前の血液検査は、Hb8.9g/dl, Plt 17.3×10^4 /mm³, fib267mg/dl, FDP7.8 μ g/ml, ATIII44.6%であった(表1)。

開腹すると、子宮底部が子宮内腔に陥入した状態で(図2-1)あり、この時点で子宮内反症と確定診断した。Huntington法により子宮を整復し(図2-2)、再度の子宮内反を防ぐためオキシトシンで子宮収縮を促し双手圧迫を施行し子宮収縮が十分得られたことを確認して手術終了した。総出血量は約3,200gでMAP14単位、FFP6単位を輸血した。術後合併症なく、術後10日目に退院した。

考 察

子宮内反症は、胎盤剥離面からの大量出血、強烈な疼痛、ショック症状をきたし、重篤な産科救急疾患のひとつである。ショックの原因には、子宮の支持靱帯が進展することによる副交感神経の作用も関与してお

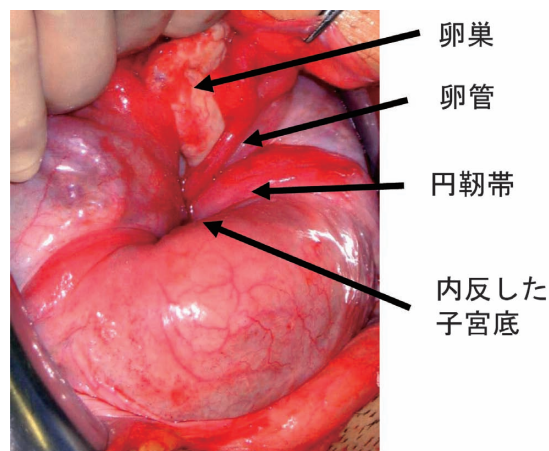


図2-1 術中所見

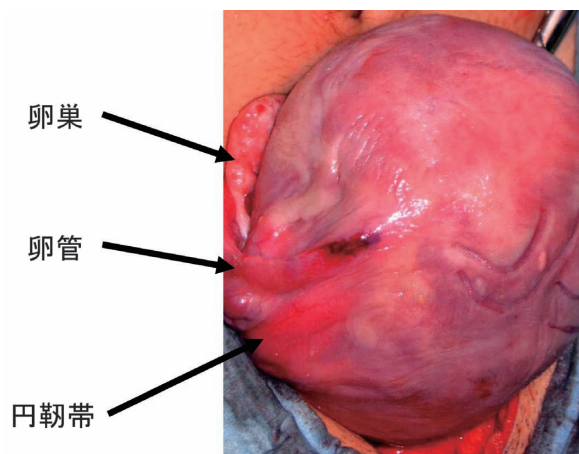


図2-2 術中所見；Huntington法により整復後

り、その場合は徐脈も伴う。原因として癒着胎盤、臍帯巻絡、胎盤底部付着、巨大児などの内因性のものや、胎盤娩出時の過度の臍帯牽引、胎盤用手剥離の痛みに伴う過強腹圧などが知られているが^{4) 6)}、自然発生的に発症する例も報告されている^{5) 6)}。

子宮内反症と診断された場合は、まず大量出血やショック症状に対して迅速に対応し、同時に子宮の用手的整復を試みる。用手的に子宮を整復する際、発症後すぐに整復する場合は、無麻酔でも可能であるが、発症より数時間経過した場合や内反症の程度が重症であるほど、子宮収縮抑制剤や無麻酔で整復が困難になる。用手的整復術としては、Johnson手技が一般的に行われる。本手技は、内反した子宮底部を手掌で把持して、外診指により内反漏斗付近と思われる部位を把持しつつ、緩徐に腔内に押し上げていく方法である。子宮収縮が強く整復が困難な場合には、子宮収縮抑制剤を使用する。子宮収縮抑制剤は、塩酸リトドリンやニトログリセリンが有効とされる⁷⁾。整復後も、内診指で子宮底部が下降しないように3～5分間保持し、再発予防のためオキシトシンやメチルエルゴメトリンを静注し、子宮収縮を確認してからゆっくり手指を抜去する。用手的整復が困難な場合は、観血的な整復術が必要である。観血的整復術としてはHuntington法とHaultain法がある。Huntington法は、子宮底部、次いで円靱帯を鉗子で把持してゆっくり引き上げながら、子宮体部を下方に押し下げるようにして整復する方法である。子宮の収縮が強く整復が困難な場合は、Haultain法を行う。Haultain法は、子宮下部の絞扼を解除するため子宮後壁を切開し、露出した子宮底を押し上げながら縫合・整復する方法である^{8) 9)}。これらの方法でも整復が困難であったり、内反症を繰り返したり、収縮不全のために子宮出血が持続する場合には子宮全摘術を施行する。

本症例は、大量出血は認めたが、疼痛はほとんど認めず、子宮内反症の症状として典型的でなかったが、発症時の経過としては、子宮内反症として典型的であったと言ってもよい。しかし、不全子宮内反症であったこと、子宮が硬度良好であり通常通りの子宮体部のように触知したことなどから子宮内反症の確定診断が困難であった。さらに、里帰りであったため子宮筋腫の存在も疑い、弛緩出血として対応し、最終的にショック状態となり開腹手術を選択せざるを得ない状態となった。しかし、夜間の手術であったにも関わらず、手術決定から30分余りで手術が開始でき、院内の連携により救命し得たものと考えられた。

当院では、夜間は、麻酔科医は院内に常在しているが、手術室看護師は呼び出しとなっており院内到着まで20～30分程度かかることが多い。そこで、産科救急時は、手術室看護師を呼び出すとともに、産婦人科医師、

産婦人科病棟、NICU看護師が手術室に入り、手術の準備ならびに器械出し等も行えるように手術室やNICUと取り組んできた。日頃より院内で緊急帝王切開などの産科救急時のシミュレーションを行い、また手術室やNICUと密に連携をとっており、実際に役立てる事ができたと考えられた。

本症の多くは分娩第3期の不適切な管理が原因といわれる。本症例でも、胎盤が子宮底に付着していたこと、クレーデ胎盤圧出法で胎盤娩出し多少なりとも子宮底を強圧し、臍帯を牽引したため、子宮内反症を発症した可能性が否定できない。胎盤が子宮底に付着している症例では、分娩第3期に過度な臍帯牽引や子宮底を圧迫することなく、自然発症内反症の兆候を注意深く観察することが重要と考える。

最後に、本症は稀な疾患であるが、一旦発症すると大量出血をきたしやすく、速やかにショックに移行するため、迅速な診断と治療が必要である。そのためには、子宮内反症という疾患を念頭におく必要がある。また、日頃より産科救急に対する院内での対策、シミュレーション等も重要であることを改めて再認識した。

文 献

- 1) 森一郎：子宮内反症．現代産科婦人科学大系17c，中山書店，1972；403-409.
- 2) Platt LD, Druzin ML: Acute puerperal inversion of uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 187-190.
- 3) Shah-Hosseini R, Evrard JR: Puerperal uterine inversion. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 567-570.
- 4) 平野秀人：子宮内反症とその整復法，産婦人科治療，2009；99：255-264.
- 5) 平松祐司：子宮内反症に対する整復手術，産婦人科治療，1997；75：345-352.
- 6) 小野洋輔：出血性ショック，DICに至るも集約的治療にて救命し得た子宮内反症の1例，臨床婦人科産科，2014；68：829-833.
- 7) Dayan SS, Schwalbe SS. The use of small-dose intravenous nitroglycerin in case of uterine inversion. *Anesth Analg* 1996; 82: 1091-1093.
- 8) 平松祐司：子宮内反症整復術，産婦人科治療，2007；94：215-221.
- 9) 平松祐司：子宮内反症，産婦人科の実践，2011；60：87-93.

【連絡先】

濱田 史昌

高知県立幡多けんみん病院産婦人科

〒788-0785 高知県宿毛市山奈町芳奈3番地1

電話：0880-66-2222 FAX：0880-66-2111

E-mail：boku3240@yahoo.co.jp

HPVタイピング検査に基づくCIN1-2症例の管理についての検討

國見 祐輔・牛若 昂志・前田 長正

高知大学医学部産科婦人科学教室

Clinical efficacy of cervical intraepithelial neoplasia 1-2 management based on Human Papilloma Virus genotyping

Yusuke Kunimi・Takashi Ushiwaka・Nagamasa Maeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School

目的：子宮頸部異型上皮（CIN）から子宮頸癌への進展リスクはヒトパピローマウイルス（HPV）のタイプが重要とされており、産婦人科診療ガイドラインではHPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58型を進展リスクが高いHPVとして管理指針を示しているが、臨床応用の報告は少ない。今回著者らは、CIN1-2症例へのHPVタイピング検査が臨床応用として有効であるか検討を行った。

方法：2012年4月より2014年6月までにHPVタイピング検査を行ったCIN1-2症例67例（CIN1 33例, CIN2 34例）を対象として本検査の有効性について統計学的な検討を行った。

成績：CIN1症例でHSILへと進展したものは進展ハイリスクHPV陽性症例17例中4例認めた。陰性症例ではいずれもHSILに進展しなかった。さらに陰性症例では陽性症例と比較し有意に短期間で子宮頸部細胞診はNILMとなった（中央値：陽性 607日 vs 陰性 357日, $p=0.035$ ）。CIN2症例で、HPVハイリスク陽性例のため円錐切除術を行った8例では、7症例が摘出標本においてCIN3と診断された。

結論：CIN1, CIN2いずれにおいても、HPVタイピング検査による管理方針の決定は、今後臨床上有用となることが示された。

Human Papilloma Virus (HPV) genotypes are risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In particular, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, and 58 intraepithelial infection tend to progress to CIN3+, and are defined high progressive HPV. For CIN management, the Guidelines for Gynecological Practice in Japan 2014 recommend intraepithelial HPV genotyping. However, HPV typing test results are rarely applied clinically. We followed Japanese women with CIN whose HPV genotyping was determined in our hospital to assess the clinical usefulness of highly progressive HPV. We investigated the prognosis of 67 CIN1-2 patients (33 CIN1 and 34 CIN2) who were tested by HPV typing in our hospital between March 2012 and December 2014, retrospectively. Four highly progressive HPV-positive CIN1 patients progressed to high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). Highly progressive HPV-negative CIN1 patients did not progress to HSIL. Highly progressive HPV-negative CIN1 cases regressed to noninvasive load monitoring more rapidly than positive cases ($p=0.035$). Eight highly progressive HPV-positive CIN2 patients underwent cone biopsy, and of these 7 biopsies were pathological and diagnosed as CIN3. HPV typing is a clinically useful examination for management of CIN1 and CIN2.

キーワード：ハイリスクHPV

Key words : cervical intraepithelial neoplasia (CIN), HPV genotype, cervical cancer

緒 言

子宮頸部異型上皮（cervical intraepithelial neoplasia: CIN）から子宮頸癌への進展リスクは、ヒトパピローマウイルス（human papilloma virus: HPV）に大きく依存しており、とくにそのタイプが重要とされている¹⁾。子宮頸癌を発症するほとんどの原因となるハイリスク型HPVは13もしくは14種類あるが、そのうちHPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58型（以下進展ハイリスクHPVと称する）のいずれかが陽性の症例と陰性症例では、CIN1-2がCIN3となる進展リスクやCIN消失

の有無が有意に異なり、HPVタイピング検査を行った上で区別して管理することが勧められている²⁾。

しかし、その臨床応用の報告は未だ乏しく、海外のガイドラインでもHPVタイピング検査は推奨されていない。産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014（以下、ガイドライン）にその管理方針が示されているものの、CIN管理指針を決めるための十分なエビデンスは依然として不足しているとの記載もあり、臨床応用のためには実地臨床上のデータ集積が求められる。

そこで著者らは、自院でHPVタイピング検査を行った上で管理したCIN1-2症例について、進展ハイリスク

HPVを含めたHPVタイピング検査の臨床応用への有用性について後方視的に検討を行った。

研究方法

高知大学医学部付属病院においてコルポスコピー下狙い組織診でCIN1-2と診断し2012年4月より2014年6月までにHPVタイピング検査を行った67例を対象とした。CIN1症例は33例、CIN2症例は34例であった。

HPVタイピング検査は子宮頸部をブラシで擦過し採取した細胞よりウィルス核酸を抽出し、クリニチップ® HPVキット（積水メディカル）を用い、LAMP（Loop Mediated Isothermal Amplification）法、電流検出型DNAチップ法を用いて上記進展ハイリスクHPVを含む13種類のハイリスク型HPVを検出した。

HPVタイピングの結果をCIN1とCIN2とで統計学的に比較検討した。

また、CIN1を組織診で確認してから1年以内にHPVタイピング検査を行った症例を、子宮頸部細胞診により経過観察を行ない、進展ハイリスクHPV陽性と陰性に群別し、HPVタイピング検査を施行後細胞診異常が消失するまでの期間を解析した。一度消失した後に再度細胞診異常を指摘されたものは消失していないものとして取り扱った。子宮頸部細胞診はブラシを用いてスライドグラスに直接塗抹してパパニコロウ染色を行い判定した。

CIN2症例では進展ハイリスクHPV陽性例に対して円錐切除術を施行した症例は8症例あり、病理組織結果を検討した。

統計学的解析にはRの画像インターフェースを変更したEZRを用いた（自治医科大学 埼玉医療センター）³⁾。解析方法としてはt検定、Fisher検定、log-rank検定を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

研究成績

HPVタイピング検査が陽性であった症例はCIN1で17症例、CIN2は31症例で、CIN2で有意に陽性患者が多かった（ $p<0.001$ ）。また進展ハイリスクHPV陽性患者数もCIN1で11症例、CIN2で25症例とCIN2で有意に多かった（ $p=0.002$ ）。個別にはHPV16型はCIN1で検出されず、CIN2で7例と有意に多かった（ $p=0.01$ ）が、他の進展ハイリスクHPVの型では有意差を認めなかった。年齢、HPV重複感染患者数や、NILMへと細胞診異常が改善された症例数は差を認めなかった（表1）。

CIN1症例でHSILへと進展したものは進展ハイリスクHPV陽性症例で4症例認めた。陰性症例ではいずれも進展しなかった。HSILへ進展した症例でも観察期間内ではいずれもCIN3以上への進行は認めなかった。

組織診でCIN1を確認してから1年以内にタイピング検査を行った症例を進展ハイリスクHPV陽性、陰性に群別し細胞診異常の消失までの期間についてlog-rank検定で検討し、カプランマイヤー曲線を作製した（図1）。進展ハイリスクHPV陽性例で中央値607日、陰性例で357日であり陰性症例では有意に短期間に細胞診異常が消失した（ $p=0.035$ ）。

CIN2の手術症例のうち、進展ハイリスクHPV陽性例で円錐切除術を行った8例では、7例が摘出標本でCIN3と診断された（表2）。

考察

HPVタイピング検査を行うことにより、CIN1症例では細胞診異常の消失する症例と、持続・進展する症例とを予測することが可能である。また、CIN2と診断された症例では進展ハイリスク陽性症例の場合、術後診断ではCIN3への進展を認め、進展ハイリスク陽性のもは確定診断も含め円錐切除術を行う必要性が示唆さ

表1 CIN1および2患者における患者背景

	CIN1	CIN2	p
n	33	34	
age	41.6±11.0*	41.0±8.4*	0.80 ^a
HPV typing test positive	17	31	<0.001 ^b
High progression HPV positive	11	25	0.002 ^b
16	0	7	0.01 ^b
18	0	1	1.0 ^b
31	3	1	0.36 ^b
45	0	2	0.49 ^b
52	6	13	0.10 ^b
58	2	2	1.0 ^b
Other type positive	6	6	1.0 ^b
Superinfection	5	9	0.37 ^b
Regression to NILM	20	18	0.59 ^b

*mean±S.D. ^aStudent's t-test ^bFisher's exact test

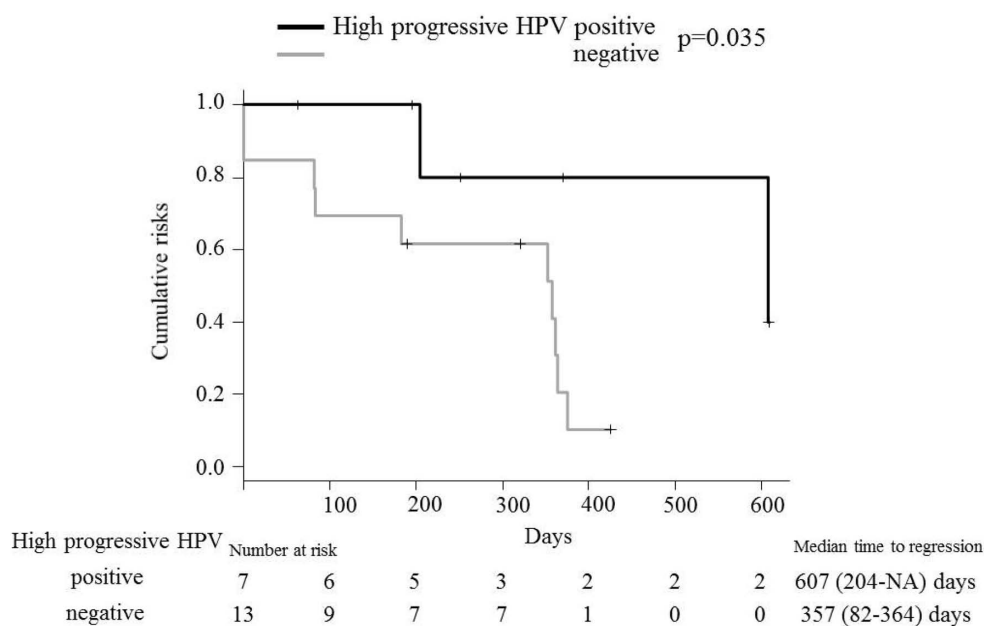


図1 CIN1症例において子宮頸部細胞診陰性に至る期間を示す Kaplan-Meier 曲線

表2 手術を行ったCIN2患者の背景と病理組織検査結果

Case	Age	HPV	Operation method	Duration after last biopsy (days)	Pathological diagnosis
1	39	16,33,68	LASER ablation	118	—
2	44	52	conization	17	CIN3
3	35	16	conization	78	CIN3 (CIS)
4	44	18	conization	57	CIN3 (CIS)+AIS
5	28	52	conization	120	CIN3
6	37	52	conization	52	CIN3 (CIS)
7	39	52	conization	22	CIN3
8	40	52,68	conization	9	CIN3
9	42	52,56	conization	23	CIN2

れた。このように、CIN1、CIN2のいずれの症例も現在ガイドラインで推奨されている管理方針を行うことが妥当と考えられた。

CIN1の管理は、ガイドラインでは進展ハイリスク陽性のものについては4-6ヶ月ごと、陰性のものは12ヶ月ごとの経過観察が勧められている(図2)²⁾。今回の検討でも観察期間内にCIN1症例がCIN3へと進展した例は無く、ガイドラインに従ったCIN1の管理方針は適切であると考えられた。CIN1の消退期間についてはわが国で行われたコホート研究において、進展ハイリスクHPV陽性症例で中央値21.4ヶ月、31/51/56/59/68型では中央値9.4ヶ月であり⁴⁾、筆者らの検討でも同様の結果であった。経過観察期間が延長することで問題となる検診からの脱落症例は、他院への紹介で追跡不能となった症例2例を除き本研究期間では認めなかった。CIN検診において脱落例を10%に認めたという報

告⁵⁾もあるが、筆者らの成績は、HPVタイピング検査を行う際にその後の検診の必要性についても十分インフォームドコンセントされていることが理由の一つと考えられた。

CIN2の管理は、ガイドラインでは進展ハイリスクHPV陽性症例では経過観察のほか治療を行う事も選択できるとされ、術式としては円錐切除術やレーザー蒸散術が選択される。当院でもガイドラインに準じ、経過観察や手術も含めた治療方針を提示し本人が希望された症例に関しては手術を行っている。

本研究において円錐切除術を行った進展ハイリスクHPVを合併するCIN2症例では87.5%もCIN3に進展していた。CIN2においては進展ハイリスクHPVが手術までの短期間に病変をCIN3に進行させた可能性が考えられた。一方、CIN2の診断の正確性については現在議論があり、術前診断がCIN2と診断された症例の中で術後診

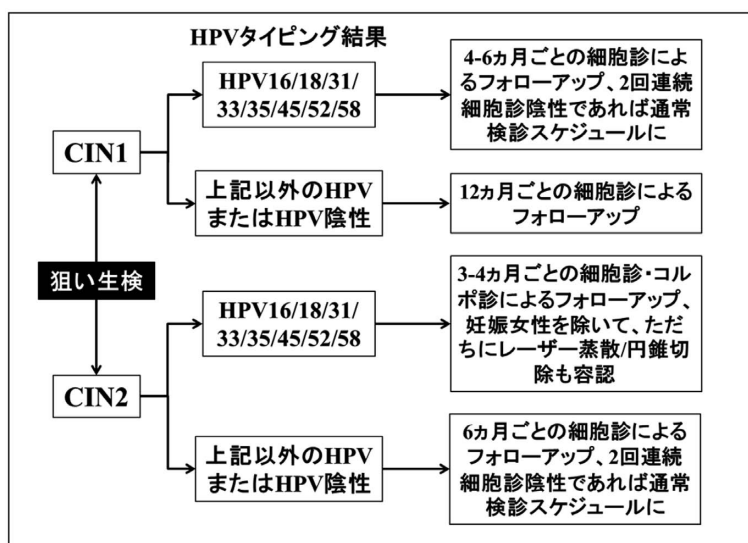


図2 HPVタイピング検査を行う場合の管理指針
産婦人科臨床ガイドライン 婦人科外来編2014より改変して引用

断がCIN3以上であったものが47%含まれていたとの報告⁶⁾もあり、診断の難しさがCIN3へ進展した症例が多い原因の一つとなった可能性も考えられる。

本研究は小規模な後方視的検討であるが、CIN1、CIN2いずれにおいても、進展ハイリスクHPVの有用性が確認でき、実地臨床上有用な検査法として広めるべきものと考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第52回癌治療学会学術講演会で発表した。

文 献

- 1) Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ, Sasaki T, Shirakawa Y, Abiko M, Kudo M, Kaneuchi M, Watari H, Kikuchi K, Sakuragi N: Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesion is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer* 2013, 132: 327-334.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014 東京: 日本産科婦人科学会事務局; 2014.
- 3) Kanda Y.: Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZ R” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013, 48: 452-458.
- 4) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsunashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai

Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; Japan HPV And Cervical Cancer Study Group.: Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus geno typing: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011, 128: 2898-2910.

- 5) 沖 明典: コホート研究に基づくCIN1/2の管理方針と高危険群の抽出. *日産婦誌* 2006; 58: 1739-1744.
- 6) 植木 健: 子宮頸部初期病変に対する管理法と治療的円錐切除術法の確立へのアプローチ. *日産婦誌* 2006; 58: 1752-1759.

【連絡先】

國見 祐輔

高知大学医学部産科婦人科学教室

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

電話: 088-880-2383 FAX: 088-880-2384

E-mail: yusuke@kochi-u.ac.jp

子宮体癌根治的放射線治療例の予後因子と再発リスク分類 —Mayo criteria変法の有用性の評価—

横山 隆¹⁾・楠本 真也¹⁾・山本弥寿子¹⁾・大亀 真一¹⁾
小松 正明¹⁾・白山 裕子¹⁾・竹原 和宏¹⁾・片岡 正明²⁾

1) 四国がんセンター婦人科臨床研究センター

2) 四国がんセンター放射線治療科臨床研究センター

Prognostic factors and classification of recurrence risk of uterine endometrial carcinoma patients treated with curative radiation therapy —Evaluation of usefulness of modified Mayo criteria—

Takashi Yokoyama¹⁾・Shinya Kusumoto¹⁾・Yasuko Yamamoto¹⁾・Shinichi Okame¹⁾
Masaaki Komatsu¹⁾・Yuko Shiroyama¹⁾・Kazuhiro Takehara¹⁾・Masaaki Kataoka²⁾

Department of Gynecology¹⁾ and Radiotherapy²⁾, Clinical Research Center,
National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

【目的】子宮体癌の主たる治療は手術療法であり、術後再発リスク分類を用いて術後治療が考慮される。子宮体癌根治的放射線治療症例において予後因子と再発リスク分類の有用性を後方視的に検討する。【方法】1995年から2011年の間に外部照射と腔内照射を併用した根治的放射線治療が施行された子宮体癌症例の中で、治療前に骨盤MRIおよび全身CT検査が施行された24例を対象とした。年齢、BMI、治療前血清CA125値、CA19-9値、組織型、分化度、治療前MRIおよびCT画像診断を用いた進行期（日産婦2011）、腫瘍径、筋層浸潤、頸部間質浸潤、付属器転移、基韧带進展、リンパ節転移の各因子について無増悪生存率を用いて予後因子を単変量解析した。ガイドラインの術後再発リスク分類に基づき、画像診断を用いた再発リスク分類を行なって治療成績を比較した。また、Mayo criteriaの腫瘍径を4 cmに変更したリスク分類（Mayo criteria変法）の有用性を評価した。【成績】観察期間の中央値1382日で6例の増悪が確認された。単変量解析で分化度（ $p=0.0348$ ）、進行期（ $p<0.0001$ ）、腫瘍径（ $p=0.0038$ ）、筋層浸潤（ $p=0.0141$ ）、頸部間質浸潤（ $p<0.0001$ ）、付属器転移（ $p<0.0001$ ）、基韧带進展（ $p=0.0018$ ）が有意な予後因子と認められた。再発リスク分類の低リスク群14例、中リスク群5例、高リスク群5例の5年無増悪生存率はそれぞれ92%、100%、0%であった。Mayo criteria変法を用いた低リスク群15例、高リスク群9例の5年無増悪生存率はそれぞれ92%、32%（4年）であった（ $p=0.0054$ ）。【結論】子宮体癌根治的放射線治療症例の予後因子として組織学的分化度、画像診断を用いた進行期、腫瘍径、筋層浸潤、頸部間質浸潤、付属器転移、基韧带進展を認めた。画像診断を用いたMayo criteria変法による子宮体癌根治的放射線治療例のリスク分類は、簡便でかつ有効な再発リスク分類として応用可能と考えられた。

This retrospective study aimed to evaluate prognostic factors and classification of recurrence risk of uterine endometrial carcinoma patients treated with curative radiation therapy. From 1995 to 2011, 24 patients with uterine endometrial carcinoma were treated with curative radiation therapy. Prognostic factors were assessed by univariate analysis with progression-free survival (PFS). Histological type, degree of tissue differentiation, stage (FIGO 2008), tumor size, myometrial invasion, cervical stromal invasion, spread to the adnexae, serosa, and cardinal ligament, and lymph node metastases on the basis of imaging diagnosis of pelvic MRI and CT were assessed. According to the classification of postoperative recurrence risk and modified Mayo criteria, PFS rates of each risk group were evaluated. At the median follow-up of 1382 days, progressive diseases were recognized in 6 patients. Degree of tissue differentiation, stage, tumor size, myometrial invasion, cervical invasion, spread to the adnexae, and the cardinal ligament were recognized as significant prognostic factors. Five-year PFS rates of high-risk groups for postoperative recurrence and modified Mayo criteria were significantly worse. In conclusion, according to the classification of postoperative recurrence risk and modified Mayo criteria, the PFS rates of high-risk groups were extremely worse than those of other risk groups.

キーワード：子宮体癌、根治的放射線治療、予後因子、再発リスク分類、Mayo criteria

Key words：uterine endometrial carcinoma, curative radiation therapy, prognostic factors, classification of recurrence risk, Mayo criteria

緒 言

子宮体癌の主たる治療は手術療法であり，術後再発リスク分類を用いて術後治療が考慮される。子宮体がん治療ガイドライン¹⁾では，高齢や合併症のため手術が望ましくない症例や，切除不能な進行癌に対して放射線治療が考慮されている。子宮体癌の根治的放射線治療症例において予後因子を後方視的に解析し，放射線治療例において術後再発リスク分類の応用や，Mayo criteria²⁾ リスク分類の応用が有用であるかを検討した。

研究方法

1995年から2011年の間に外部照射と腔内照射を併用した根治的放射線治療が施行された子宮体癌症例の中で，治療前に骨盤MRIおよび全身CT検査が施行された24例を対象とした。放射線治療の選択は，1例はⅢ期基韧带浸潤の診断で，22例は年齢と内科合併症を当時の周術期管理の基準で判断した。1例のみ患者の希望で放射線治療が選択された(表1)。放射線治療は外部照射が45-50.4Gy，腔内照射が18-30Gy施行され，外部照射50.4Gy/28分割，腔内照射24Gy/4分割施行例が

最も多くみられた(表2)。対象期間の初期には，手術治療例も含め，主治療後に抗癌剤の内服による維持化学療法を行っていた時期があり，放射線治療後の補助化学療法としてUFTが2例に，5'-DFURが2例に1-2年間投与されていたが，他の20例では補助療法は施行されていない。局所治療効果は放射線治療終了後2-4週後の内膜生検で，転移病変の治療効果はMRIあるいはCTを用い，その後の増悪の診断基準とした。年齢の中央値は74(47-86)歳，BMIの中央値は24.5(19-37)，組織型は23例が類内膜腺癌，1例が漿液性腺癌で組織学的分化度はG1を14例，G2を6例，G3を4例認めた。日産婦2011進行期分類を用いて推定した進行期はⅠ期20例，Ⅲ期4例で付属器転移2例，子宮傍結合織浸潤1例，骨盤リンパ節転移1例を画像診断で認めた。年齢，BMI，治療前血清CA125値，CA19-9値，組織型，分化度，治療前のMRIおよびCT画像診断を用いた進行期(日産婦2011)，腫瘍径(縦軸径)，筋層浸潤，頸部間質浸潤，付属器転移，基韧带進展，リンパ節転移の各因子についてKaplan-Meier法で無増悪生存率を算出した。p<0.05を有意とし，log-rank検定を用いて予後因子を解析した。増悪の判定は子宮内膜生検および画像診断を用いた。子宮体がん治療ガイドライン

表1 放射線治療選択理由

症例数		
年齢	≥80歳	7
合併症	高血圧症	11
	心血管障害	6
	肥満(BMI≥30)	5
	糖尿病	4
	呼吸器疾患	3
	脳血管障害	1
進行期	Ⅲ期(基韧带進展)	1
患者希望		1

(重複あり)

表2 放射線治療線量

線量		症例数
外部照射	45Gy / 25分割	7
	50Gy / 25分割	7
	50.4Gy / 28分割	10
腔内照射	18Gy / 3分割	1
	20Gy / 4分割	1
	24Gy / 4分割	13
	25Gy / 5分割	2
	30Gy / 5分割	7

表3 予後因子

予後因子	症例数	5年無増悪生存率	p値
年齢	<75歳	14	76%
	≥75歳	10	64%
BMI	<25	13	74%
	≥25	11	71%
CA125	≤16	9	89%
	>16	15	58%
CA19-9	≤37	14	69%
	>37	10	76%
組織型	類内膜腺癌	23	76%
	非類内膜腺癌	1	0%
分化度	G1/G2	20	84%
	G3	4	(25%)
進行期 (日産婦2011)	Ⅰ期	20	88%
	Ⅲ期	4	0%
腫瘍径 (縦軸径)	≤4cm	17	87%
	>4cm	7	(27%)
筋層浸潤	<1/2	16	86%
	≥1/2	8	40%
頸部間質浸潤	なし	22	79%
	あり	2	0%
付属器転移	なし	22	79%
	あり	2	0%
基韧带進展	なし	23	75%
	あり	1	0%
リンパ節転移	なし	23	76%
	あり	1	0%

(%):4年無増悪生存率

の子宮体癌術後再発リスク分類に基づき、画像診断を用いた再発リスク分類を行なった。ただし、脈管侵襲の評価は内膜生検では困難なため項目から除外した。各再発リスク群の治療成績を無増悪生存率で比較検討した。また、Mayo criteriaの3因子を用いたリスク分類を行ない、その有用性を評価した。尚、画像診断のデータは診療録の画像診断報告書より求めた。

研究成績

観察期間の中央値1382（181–5347）日で6例に増悪病変を認めた。病変は肺に4例、リンパ節と腹膜にそれぞれ2例、子宮に2例、腔に1例認めた。現在の標準的放射線治療線量（外部照射50.4Gy/28分割と腔内照射24Gy/4分割）が用いられた症例の局所制御率は88%（7/8）、非標準的放射線治療線量が用いられた症例の局所制御率は88%（14/16）と差異を認めないため、放射線治療線量に関わらず予後因子を評価した。

無増悪生存率を用いて予後因子を単変量解析した結果、分化度（ $p=0.0348$ ）、進行期（ $p<0.0001$ ）、腫瘍径（ $p=0.0038$ ）、筋層浸潤（ $p=0.0141$ ）、頸部間質浸潤

（ $p<0.0001$ ）、付属器転移（ $p<0.0001$ ）、基靭帯進展（ $p=0.0018$ ）を有意な予後因子と認めた（表3）。組織学的分化度G1あるいはG2、進行期（日産婦2011）I期、腫瘍径4cm以下、筋層浸潤1/2未満と頸部間質浸潤、付属器転移、基靭帯進展を認めない症例は予後良好であった。多変量解析では独立した予後因子は検出されなかった。

子宮体がん治療ガイドラインの子宮体癌術後再発リスク分類に基づき、画像診断を用いた再発リスク分類を行ない再発低リスク群14例、中リスク群5例、高リスク群5例に分類した（表4）。低リスク群、中リスク群、高リスク群の5年無増悪生存率はそれぞれ92%、100%、0%であり、高リスク群の治療成績は低リスク群、中リスク群と比較し有意に（ $p<0.0001$ ）不良であった（図1）。

また、Mayo criteria変法（表5）を用いて予後を解析した。子宮外進展を認めず、類内膜腺癌で組織学的分化度G1あるいはG2、腫瘍径4cm以下、筋層浸潤1/2以下の条件をすべて満たす低リスク群15例の5年無増悪生存率は92%で、条件を満たさない高リスク群9

表4 再発リスク分類（ガイドライン）

低リスク群（14例）	
類内膜腺癌G1あるいはG2で筋層浸潤1/2未満	（14例）
子宮頸部間質浸潤なし	
遠隔転移なし	
中リスク群（5例）	
類内膜腺癌G1あるいはG2で筋層浸潤1/2以上	（4例）
類内膜腺癌G3で筋層浸潤1/2未満	（1例）
漿液性腺癌、明細胞腺癌で筋層浸潤なし	
子宮頸部間質浸潤なし	
遠隔転移なし	
高リスク群（5例）	
類内膜腺癌G3で筋層浸潤1/2以上	（2例）
漿液性腺癌、明細胞腺癌で筋層浸潤あり	（1例）
付属器・漿膜・基靭帯進展あり	（3例）
子宮頸部間質浸潤あり	（2例）
腔壁浸潤あり	
骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移あり	（1例）
膀胱・直腸浸潤あり	
腹腔内播種あり	
遠隔転移あり	

脈管侵襲は除外

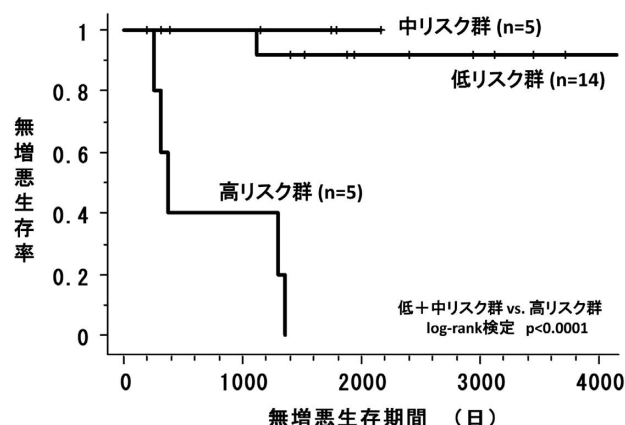


図1 無増悪生存率：再発リスク分類（ガイドライン）

表5 再発リスク分類（Mayo criteria 変法）

低リスク群（15例）	
子宮外進展	なし
組織学的分化度	類内膜腺癌G1またはG2
腫瘍径	4cm以下
筋層浸潤	50%以下
高リスク群（9例）	
上記以外	

例の4年無増悪生存率32%と比較し有意に ($p=0.0054$) 良好であった (図2)。

考 察

子宮体癌の主たる治療は手術療法である。子宮体がん治療ガイドラインでは術前にMRIを行ない筋層浸潤・子宮頸部浸潤を評価すること、リンパ節転移・遠隔転移をCT, MRIで評価することが奨められている。また、初回治療として手術がなされなかった症例の進行期はMRI, CTなどの画像診断で日産婦2011進行期分類を用いて推定される³⁾ため、放射線治療前のCT, MRIなどの画像検査は必須である。

矢吹ら⁴⁾は術前MRIによる画像診断の正診率は腫瘍径で92.2%, 筋層浸潤で82.3%と報告した。今岡⁵⁾はMRIによる子宮体癌の筋層浸潤の診断能は造影dynamic studyの有用性が高く, accuracyは85~93%であるが, 頸部浸潤のsensitivityは低く, リンパ節転移は短径で1 cm以上のものを病的腫大と診断するが, 小さくても転移のあるリンパ節や, 大きな反応性腫大を区別することができず, 十分な正診率は得られないと報告した。

子宮体癌の術後再発リスク因子として年齢, 組織型, 組織学的分化度, リンパ節転移, 腫瘍径, 筋層浸潤, 頸部浸潤, 付属器転移, 基幹部進展などが挙げられ^{6,7,8,9,10)}, 手術施行症例では術後病理組織診断を用いた子宮体癌術後再発リスク分類が用いられている。

放射線治療前の画像診断を用いて, 子宮体がん治療ガイドラインの子宮体癌術後再発リスク分類で再発のリスクを評価した結果は低リスク群, 中リスク群, 高リスク群の5年無増悪生存率はそれぞれ92%, 100%, 0%で, 放射線治療例でも高リスク群は有意に再発の危険性が高く, 術後再発リスク分類の応用は再発高リスク群症例の抽出に有用と考えられたが, 症例数も少なく低リスク群と中リスク群の差異はみられていない。

Mariani et al.²⁾は子宮体癌手術症例においてMayo criteria低リスク群ではリンパ節切除が省略可能と述べ

た。Mayo criteriaでは分化度, 筋層浸潤, 腫瘍径の3因子が用いられているが, 術後再発リスク分類では腫瘍径は評価されていない。Vargas et al.¹¹⁾はMayo criteriaに基づき, 類内膜腺癌分化度G1あるいはG2, 筋層浸潤50%以下, 腫瘍径2 cm以下の低リスク群のリンパ節転移率は有意に低いと報告した。Chattopadhyay et al.⁶⁾は腫瘍径3.75 cmで疾患特異生存率に差異を認め, Mahdi et al.¹²⁾は腫瘍径5 cmでリンパ節転移と疾患特異生存率に差異を認めており, 腫瘍径は子宮体癌の重要な予後因子の一つと考えられる。

我々の症例では腫瘍径2 cm以下の6例と2 cmを超える18例の5年無増悪生存率はそれぞれ67%, 75%で差異を認めなかった ($p=0.8192$) が, 腫瘍径4 cm以下の17例の5年無増悪生存率は87%で, 4 cmを超える7例の4年無増悪生存率27%と比較し有意な差異を認めた ($p=0.0038$)。この結果, Mayo criteriaの腫瘍径を2 cmから4 cmに変更し子宮外進展を認めず, 類内膜腺癌で組織学的分化度G1あるいはG2, 筋層浸潤50%以下, 腫瘍径4 cm以下の条件をすべて満たす症例を低リスク群と規定すると, 低リスク群の5年無増悪生存率は92%, 高リスク群の4年無増悪生存率は32%で, 低リスク群と高リスク群の無増悪生存率に有意な差異を認めた。Mayo criteria変法は術後再発リスク分類と比較して規定項目が少なく, 腫瘍径と筋層浸潤は画像診断での正診率も比較的に高いため, Mayo criteria変法は子宮体癌放射線治療例において, 簡便でかつ有効な再発リスク分類として応用可能と考えられた。

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会：子宮体がん治療ガイドライン 2013年版. 東京：金原出版, 2013.
- 2) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC: Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Am J Obstet Gynecol, 2000, 182: 1506-1519.
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本放射線学会, 日本放射線腫瘍学会：子宮体癌取扱い規約 第3版. 東京：金原出版, 2012.
- 4) 矢吹淳司, 甲木聡, 北見和久, 山口恭平, 伴野千尋, 吉田光紗, 小林浩治, 梅村康太, 河井通泰：Mayo criteriaを用いて低リスク子宮体癌を鑑別することの有用性の検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 2015, 33: 36-41.
- 5) 今岡いずみ：子宮体癌の画像診断. 日産婦誌, 2007, 59: N297-300.
- 6) Chattopadhyay S, Cross P, Nayar A, Galaal K, Naik R: Tumor size: a better independent predictor of distant failure and death than depth of myometrial

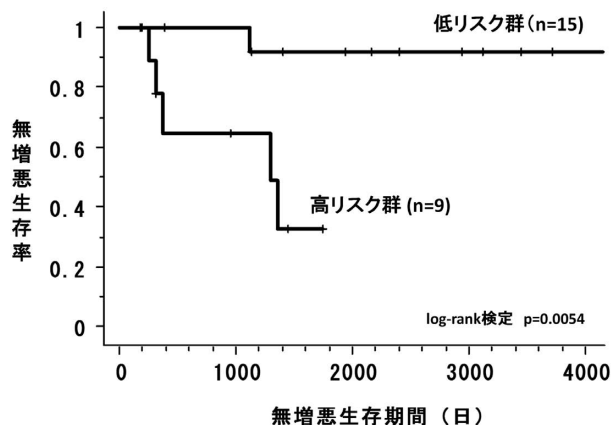


図2 無増悪生存率：再発リスク分類 (Mayo criteria 変法)

- invasion in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23: 690-697.
- 7) Bahng AY, Chu C, Wileyto P, Rubin S, Lin LL: Risk factors for recurrence amongst high intermediate risk patients with endometrioid adenocarcinoma. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23: 257-264.
- 8) Gadducci A, Cosio S, Fabrini MG, Fanucchi A, Barsotti C, Cristofani R, Greco C, Genazzani AR: Patterns of failures in endometrial cancer: clinicopathological variables predictive of the risk of local, distant and retroperitoneal failure. *Anticancer Res*, 2011, 31: 3483-3488.
- 9) 角田新平, 新井正秀, 新井努, 川口美和, 小野重満, 沼田彩, 今井愛, 上坊敏子, 蔵本博行, 海野信也: 子宮体癌治療の厳しさ 当院における子宮体癌の治療成績 I 型体癌, II 型体癌の予後因子の比較. *日本婦人科腫瘍学会雑誌*, 2010, 28: 511-523.
- 10) Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, Yüce K, Küçükali T: Risk factors for recurrence in clinically early endometrial carcinoma: an analysis of 183 consecutive cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1994, 57: 167-170.
- 11) Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, Schorge JO, Del Carmen MG, Horowitz NS, Boruta DM 2nd: Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*, 2014, 133: 216-220.
- 12) Mahdi H, Munkarah AR, Ali-Fehmi R, Woessner J, Shah SN, Moslemi-Kebria M: Tumor size is an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292: 183-190.

【連絡先】

横山 隆

四国がんセンター婦人科臨床研究センター

〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲 160 番

電話: 089-999-1111 FAX: 089-999-1100

E-mail: tyokoyam@shikoku-cc.go.jp

非交通性副角子宮に同側卵巢内膜症性嚢胞を合併した若年女性の 1 例

佐々木 晃¹⁾・三春 範夫¹⁾・正路 貴代¹⁾・阿部由実子¹⁾
坂下 知久²⁾・長谷川康貴¹⁾

1) 中電病院 産婦人科

2) 広島県厚生農業協同組合 JA 尾道総合病院 産婦人科

A case of a young woman exhibiting unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn and ipsilateral ovarian endometrial cyst

Akira Sasaki¹⁾・Norio Miharū¹⁾・Takayo Shoji¹⁾・Yumiko Abe¹⁾
Tomohisa Sakashita²⁾・Yasutaka Hasegawa¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, CHUDEN Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, JA Onomichi General Hospital

今回我々は、非交通性副角子宮に同側巨大卵巢内膜症性嚢胞を合併した若年女性の 1 例を経験したので報告する。症例は性交歴のない13歳で、月経は11歳より開始し順で月経困難症を認めた。最終月経より21日目に左下腹部痛を認め、近医内科を受診した。腹部CT検査にて子宮奇形と骨盤内腫瘍および左腎無形成を認めたため当科に紹介となった。骨盤MRI検査にて約17 cm大の血液成分を含んだ骨盤内腫瘍を認めたが、巨大な腫瘍のため子宮奇形の詳細、卵巢および卵管の形態が不明瞭であった。経腔的な診察や子宮卵管造影検査が困難なため、経腹超音波ガイド下に骨盤内腫瘍のドレナージを施行し1200 mlの血性内溶液を除去し腫瘍を縮小させ、再度骨盤MRI検査を施行した。子宮内腔を二ヶ所認め左の子宮は腔への連続性を認めず、ドレナージされた部分は管状に虚脱していた。以上より副角子宮の流出路閉鎖により卵管留血腫を形成したと考え、手術を施行した。開腹すると、左卵管と考えられていた腫瘍は左卵巢内膜症性嚢胞であった。左副角子宮の卵管や腔、対側子宮への疎通性は確認できなかった。ご本人、ご家族の強い希望があり、副角子宮は摘出せず、左卵巢内膜症性嚢胞の核出のみ施行し手術を終了した。手術から約半年後、卵巢内膜症性嚢胞が再発し再手術を行った。腹腔鏡下に確認すると左内膜症性嚢胞の再発を認めたため、左副角子宮切除、左卵管切除および左卵巢腫瘍核出術を施行した。術後経過は良好であり、以後再発所見なく経過している。Müller管の形成不全に子宮内膜症が合併する症例は文献的に21～33 %あると報告されており今回の症例も子宮奇形及び腎無形成に卵巢内膜症性嚢胞が合併していた。また副角子宮を切除しなければ内膜症の早期再発の可能性があるので、可能な限り摘出を試みるべきであると考えた。

We report the case of an ovarian endometrial cyst in the non-communicating smaller half of the uterus bicornis. A 13-year-old girl presented at a local clinic complaining of abdominal pain. The uterus was deformed a pelvic mass was detected; therefore, she was referred to our hospital. A 17-cm mass was detected by magnetic resonance imaging (MRI), but the uterus and appendicular form were indistinct because of a bulky mass. Transvaginal medical examination was difficult; therefore, we reduced the mass by drainage and repeated MRI. We identified two endometrial cavities, but the left uterus did not accept the continuity to a vagina. We hypothesized forming a mass by an outflow tract by choking the smaller half of the uterus bicornis. The patient agreed and we performed the enucleation of the ovarian endometrial cyst. Because the ovarian endometrial cyst recurred a half year later, she underwent repeat surgery. We performed a resection of the left smaller half of the uterus bicornis, tubectomy, and ovarian tumor enucleation. No recurrent findings were detected afterwards. Since early relapse of endometriosis symptoms is possible if the smaller half of the uterus bicornis is not resected, we believe extraction should be performed when necessary for this condition.

キーワード：非交通性副角子宮、内膜症性嚢胞

Key words：non-communicating rudimentary horn, ovarian endometrial cyst

緒 言

非交通性副角子宮はMüller管奇形分類によるとClass II bに分類され¹⁾、子宮奇形の中でも比較的稀な疾患である。今回、非交通性副角子宮に同側巨大卵巢内膜症

性嚢胞を合併し、診断および治療に難渋した13歳の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：13歳、0 経妊 0 経産

主訴：下腹部痛

月経歴：初経11歳，月経周期30日型，整順，持続5日間，月経困難症あり

既往歴：特記なし

家族歴：特記なし

現病歴：最終月経より21日目に左下腹部痛を認め近医を受診した。腹部CT検査で，子宮奇形と骨盤内腫瘍および左腎無形成を認めたため当科紹介となった。

臨床経過：13歳で性交歴がなく，内診や経直腸超音波検査は拒否されたため，経腹超音波検査のみ施行した。骨盤内に15×9 cm大の微細顆粒状エコー像を呈する腫瘍を認めた。腫瘍マーカーはCA125が90.9 U/ml（正常35以下）と高値を示していた。骨盤MRI検査では，約17 cm大の血液成分を含んだ骨盤内腫瘍を認めたが，巨大な腫瘍のため子宮奇形の詳細，卵巢および卵管の形態が不明瞭であった（図1）。右付属器が正常に見えるため，左付属器由来の腫瘍と思われた。経腔的な診察や子宮卵管造影検査が困難なため，骨盤内腫瘍のドレナージを施行し腫瘍を縮小させ，再度骨盤MRI検査を施行する事とした。全身麻酔下にて経腹的に超音波ガイド下にドレナージし約1200 mlのチョコレート状の液体をドレナージした。同時に診察も施行したが，左副角子宮の腔への開口部は確認できなかった。ドレナージ後の骨盤MRI検査では，子宮内腔を二ヶ所認め，右側の子宮は腔への連続性を認めるが，左側の子宮は腔への連続性を認めなかった（図2-a）。またドレナージされた箇所は管状に虚脱しており，ダグラス窩には囊胞性腫瘍を認めた（図2-b）。以上より，左副角子宮の流出路閉鎖により月経血が貯留，逆流し左卵管留血腫および左卵巢内膜症性囊胞を形成したと推

測した。後日，腹腔鏡下に手術する事となり腹腔鏡下に確認すると，ドレナージされていたのは左卵巢腫瘍で約10 cm大に腫大していた。オリエンテーションがつかないため腹腔鏡下手術は困難と考え，開腹手術とした。左卵管は1 cm程度に腫大し（図3），右子宮頸管付近に左副角子宮を確認した。右子宮との付着部の径は1 cm程度だった。術中にインジゴカルミン液を用いて副角子宮の卵管側と腔側それぞれの交通性を確認したが，どちらも確認できなかった。本人と家族の強い希望があり，副角子宮および卵管は摘出せず，ダグラス窩の囊胞性病変の切除と左内膜症性囊胞の核出術のみ施行し手術を終了した。手術時間は3時間7分，出血量は620 gであった。術後経過は良好で術後7日目に退院した。手術から約半年後，経腹超音波検査にて卵巢腫瘍を再度認めたため，左内膜症性囊胞の再発と診断した。本人および家族に副角子宮切除の必要性を説明し腹腔鏡下に再手術を施行した。左卵管は2 cm程度に腫大し約8 cmに腫大した左卵巢腫瘍を巻き込むように癒着していた（図4-a）。卵巢腫瘍周囲の癒着を剥離後，左副角子宮切除，左卵管切除および左卵巢腫瘍核出術を施行した（図4-b）。手術時間は2時間，出血量は50 gであった。術後経過は良好で術後5日目に退院した。摘出した副角子宮は左卵管との交通性は確認できたが，腔側との交通性は確認できなかった。病理組織検査にて副角子宮，卵巢腫瘍に内膜組織を認め，悪性所見は認めなかった。現在術後6ヶ月経過し再発所見なく経過している。

考 察

女性の内性器形成に必須であるMüller管は，子宮お

矢状断



水平断

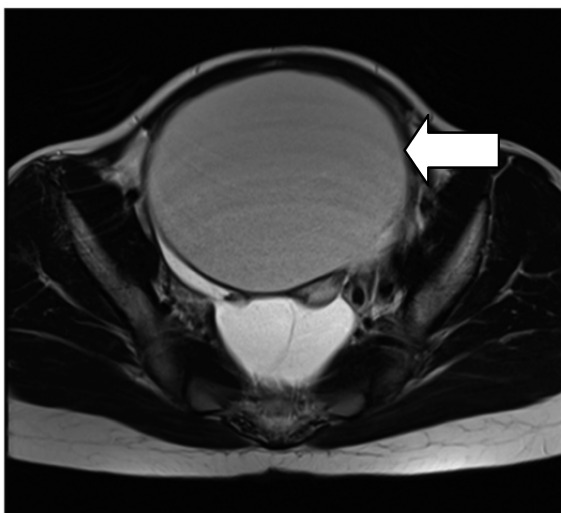
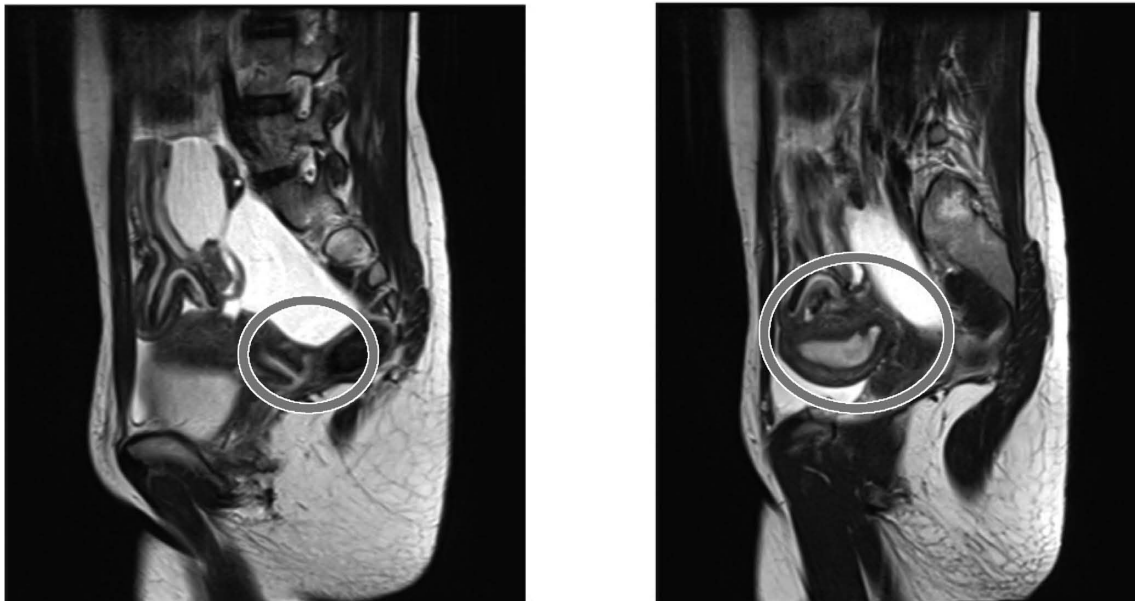


図1 骨盤MRI検査 T2強調画像
約17 cm大の血液成分を含んだ骨盤内腫瘍を認め，左付属器由来の腫瘍と思われた。

よび腔上部へと分化する。そのためMüllerの胎生期の発達過程の障害によって様々な形態の子宮奇形が起こり、その頻度は0.13～0.4 %とされている²⁾。1988年に米国不妊学会が子宮形態異常の新分類（ASRM分類）を発表し¹⁾、現在最も広く用いられる分類法となっている。その中で単角子宮はClass IIに分類され、さらに単角子宮と交通のある副角子宮（II a）、交通のない副角子宮（II b）、内腔のない副角子宮（II c）、副角のない子宮

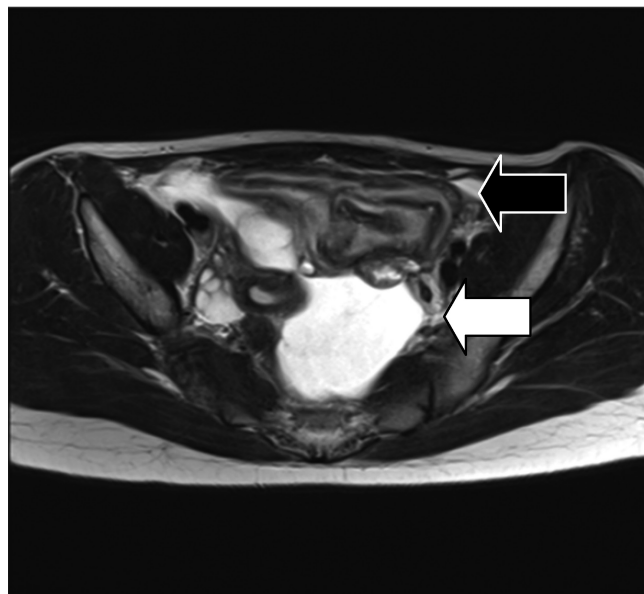
（II d）に分類され本症例はII bに分類される。単角子宮の頻度は子宮奇形の10 %、全女性の0.1 %とされ^{3), 4)}、分類別ではII cが最も多く、II b, II dと続き、II aは稀とされている³⁾。またMüller管の発達過程にはWolff管の存在が必須であるため、子宮奇形では腎無形成をはじめとする腎尿路系の異常を伴う事が多く、その合併頻度は38 %と報告されている^{3), 5)}。そのため診断を確実にするためだけではなく手術時の尿管損傷の回避

矢状断



a) 右側の子宮は腔への連続性を認めるが、左側の子宮は腔への連続性を認めなかった。

水平断



b) ドレナージされ管状に虚脱した腫瘍（→）とダグラス窩の嚢胞性腫瘍（⇨）

図2 ドレナージ後の骨盤MRI検査 T2強調画像

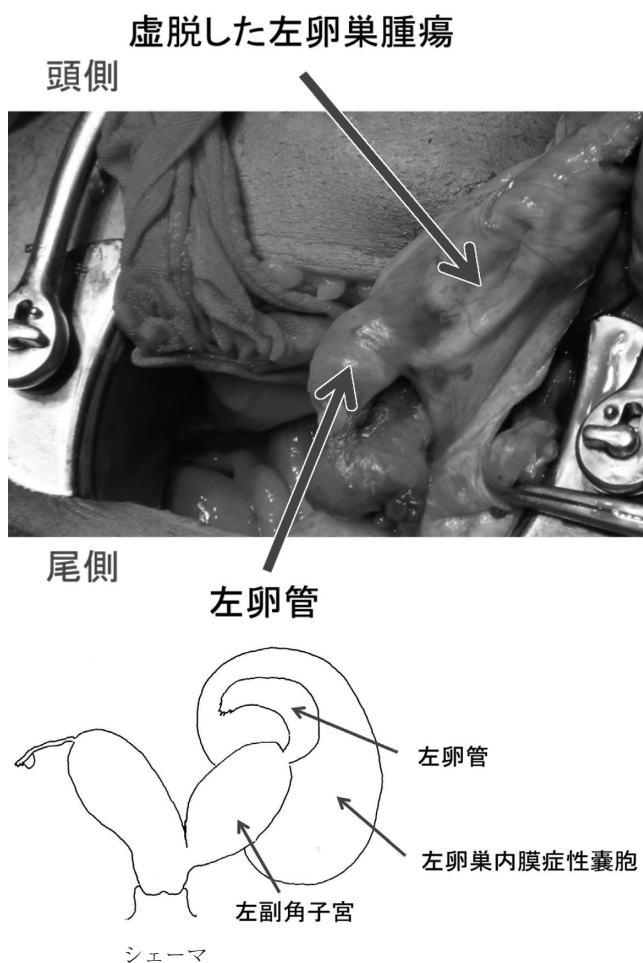
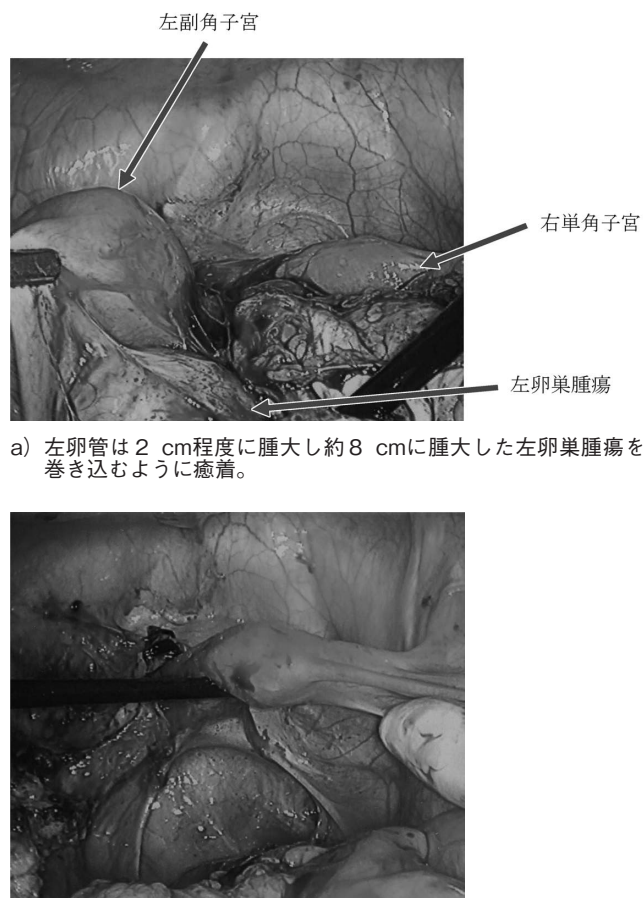


図3 手術所見

左卵管は1 cm程度に腫大しドレナージされた約10 cm大の卵巢腫瘍を確認した。



a) 左卵管は2 cm程度に腫大し約8 cmに腫大した左卵巢腫瘍を巻き込むように癒着。

b) 左副角子宮切除、左卵管切除および左卵巢腫瘍核出後。

図4 再手術所見

などのためにも画像診断などによる尿路系の精査が必要である。本症例では左腎無形成を術前に確認できたため尿管損傷のリスクがなく安全に副角子宮摘出術が可能であった。

子宮奇形は一般的には子宮卵管造影検査などの不妊症、不育症の精査によって偶然に診断される事が多いが、本症例のように機能性内膜を有する非交通性副角子宮を伴った場合、子宮瘤血腫や月経血の逆流による卵管留血腫、月経困難症を主訴として受診し指摘される例も多い⁶⁾。子宮内膜症の合併率は21-33%に見られると報告されており^{3), 4)}、本症例のように卵巢内膜症性嚢胞の合併も多い。その発症機序として月経血の逆流による内膜細胞の移植説や月経血の刺激による卵巢上皮の化生誘導説などが考えられている。副角子宮報告時の平均年齢は17-26歳といわれ、10代での報告もある^{7), 8)}。子宮内膜症の発症年齢が一般的な子宮内膜症の好発年齢と比較して若年であるのも、月経血の逆流が生じやすいことから説明が可能である。

診断には子宮鏡検査や子宮卵管造影検査も有用ではあ

るが、本症例のように若年患者や性交未経験患者の場合は検査に制約がある。そのような場合MRI検査が有用となる⁷⁾。

治療法として月経困難症の改善や子宮内膜症の再発予防、また副角子宮への妊娠の予防のために副角子宮および副角子宮側卵管切除術が推奨される^{7), 8)}。本症例は御本人と御家族の強い希望があったため、副角子宮および卵管は摘出せず、左内膜症性嚢胞の核出術のみ施行し手術を終了した。その結果、症状は改善したが約半年で子宮内膜症が再発し再手術に至った。今回の経験からも可能な限り副角子宮の摘出を試みるべきである。術式のアプローチとして近年は腹腔鏡手術症例が報告されており、手術の難易度は単角子宮と副角子宮の連結状態に影響されるといわれている⁹⁾。本症例では、初回手術の際に単角子宮と副角子宮の連結状態は比較的確であると判断したため、腹腔鏡下での再手術とした。また特に腹腔鏡下手術の場合は子宮動脈の走行に注意を要するが、単角子宮の場合は副角子宮側の子宮動脈本管は単角子宮頸部に入り上行枝が副角子宮に分布するため子宮動脈本管

の処理を行うことなく副角子宮切除が可能とされている^{9), 10), 11)}。

結 語

非交通性副角子宮に同側巨大卵巢内膜症性嚢胞を合併した若年女性の1例を経験した。若年女性の月経困難症や下腹部痛の原因として子宮奇形も考慮し診断、治療する必要がある。また副角子宮を切除せずに卵巢内膜症性嚢胞のみを除去しても、症状改善に至らない場合や早期再発の可能性があるため可能な限り副角子宮の摘出を試みるべきであると考えられる。

文 献

- 1) The American Fertility Society: The American fertility society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril, 1988, 49: 944-955.
- 2) 土岐利彦, 他: 性器の発達・形態・機能. 新女性医学大系 1, 2001: 157.
- 3) Heinonen PK, et al: Unicornuate uterus and rudimentary horn. Fertil Steril, 1997, 68: 224-230.
- 4) Olive DL, et al: Endometriosis and Mullerian anomalies. Obstet Gynecol, 1987, 69: 412-415.
- 5) 軸丸三枝子, 他: 腹腔鏡下手術を施行した, 非交通性副角子宮に同側卵巢子宮内膜症性嚢胞と強度の癒着を伴った単角子宮の一例. 日産婦内視鏡学会誌第26巻2号, 2010: 439-443.
- 6) 加藤俊, 他: 腹腔鏡下に切除した非交通性副角を伴う単角子宮の1例. 日産婦内視鏡学会誌第23巻1号, 2007: 96-99.
- 7) Jayasinghe Y, et al: The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. Obstet Gynecol, 2005, 105: 1456-1467.
- 8) Fedele L, et al: Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn. surgical aspect in 10 cases. Fertil Steril 2005, 83: 432-436.
- 9) Falcon T, et al: Laparoscopic management of a unicornuate uterus with a rudimentary horns. J Gynecol Surg 1995, 11: 105-107.
- 10) Schattman GL, et al: Laparoscopic resection of a noncommunicating rudimentary uterine horn. A case report. J Reprod Med 1995, 40: 219-220.
- 11) Giatras K, et al: Laparoscopic resection of a noncommunicating rudimentary uterine horn. J Am. Assoc Gynecol Laparosc. 1997, 4: 491-493.

【連絡先】

佐々木 晃

中電病院産婦人科

〒730-8562 広島県広島市中区大手町3丁目4-27

電話: 082-241-8221 FAX: 082-541-3404

E-mail: subaru57915@yahoo.co.jp

子宮筋腫の鼠径管嵌頓の一例

柏原 麻子・河西 邦浩

屋島総合病院産婦人科

A case of inguinal hernia containing uterine fibroid

Asako Kashihara・Kunihiro Kawanishi

Yashima General Hospital

鼠径ヘルニアの内容物として腸管や大網、卵巣などがよく知られているが、子宮筋腫の報告例はほとんどない。今回我々は、経腔超音波では診断が困難であり、MRIによって診断しえた漿膜下筋腫の鼠径ヘルニア嵌頓を経験したので報告する。症例は65歳女性、3経妊2経産、閉経53歳。40歳頃より直径10cmの子宮筋腫を指摘されていたが、貧血の治療のみで放置していた。以前より家族の介護をしていたが、最近になり長時間の立位や労作時に左鼠径部痛を自覚するようになっていた。今回子宮がん検診時に筋腫を指摘されたことを機に当科を受診した。経腔超音波及びMRIにて多発子宮筋腫（最大62×68mm大）と漿膜下筋腫（14×55mm大）の左鼠径管への嵌頓を認めた。また、底部に茎を有する内膜ポリープが疑われた。全身麻酔下に腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、鼠径管閉鎖術を施行した。左鼠径管に嵌頓した漿膜下筋腫は円靱帯と見分けが付きにくく、嵌頓した筋腫を引き出すため鞘状の周囲組織を剥離した。鼠径管は深さ3～4cm、径1cm程度であり、メッシュにて閉鎖した。病理組織学的検査では平滑筋腫と子宮内膜ポリープの診断で、悪性所見は認めなかった。術後の経過は良好で、術後11日目に退院し、左鼠径部痛の症状も消失した。

We report a case of inguinal hernia containing uterine fibroid diagnosed by magnetic resonance imaging (MRI) scan. A 65-year-old, gravida 3, para 2 woman had been diagnosed with 10-cm uterine fibroids since she was about 40 years old and had been subsequently observed only for the treatment of anemia. She was admitted to our hospital because of uterine fibroids detected at the time of the examination. She recently experienced lower abdominal pain by prolonged standing. Transvaginal ultrasonography demonstrated a uterine fibroid measuring 58×44 mm. MRI scan showed multiple uterine fibroids and subserosal fibroids incarcerating to the inguinal canal. Total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and hernioplasty were performed. She had a normal postoperative course, and lower abdominal pain disappeared.

キーワード：子宮筋腫、鼠径ヘルニア

Key words：uterine fibroid, inguinal hernia

緒 言

鼠径ヘルニアの内容物として腸管や大網、卵巣などがよく知られているが、子宮筋腫の報告例はほとんどない。今回我々は、経腔超音波では診断が困難であり、MRIによって診断しえた漿膜下筋腫の鼠径ヘルニア嵌頓症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：65歳、女性
主訴：左鼠径部痛
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし
妊娠分娩歴：3経妊2経産
月経歴：初経14歳、閉経53歳
現病歴：40歳頃より10cm大の子宮筋腫を指摘されてい

たが、貧血の治療のみで放置していた。以前より家族の介護をしていたが、最近になり長時間の立位や労作時に左鼠径部痛を自覚するようになっていた。今回、子宮がん検診時に筋腫を指摘されたことを機に当科を受診した。

初診時身体所見：身長153cm、体重66kg、血圧138/96mmHg

腹部：肥満、軟、腫瘤触れず、左鼠径部に軽度の限局性の圧痛あり

内診所見：子宮手拳大、圧痛なし、可動性あり、付属器触れず

腔鏡診：子宮腔部びらんなし、腔分泌物：黄色、少量
血液検査所見：白血球数 8,940/ μ l、赤血球数 499×104/ μ l、血小板数 20.9×104/ μ l、CRP 0.34mg/dlと明らかな異常所見なし。腫瘍マーカーはCA125 5.7U/ml、CA19-9 4.6U/ml、CEA 1.30ng/mlといずれも基準

値内であった。

腔部細胞診：NILM

内膜細胞診：陰性

経腔超音波所見：子宮体部右寄りに58×44mm大の筋腫を認めた（図1）。また、子宮内膜は15mmと肥厚を認めた。左右卵巣は腫大なし。腹水貯留なし。この時点では鼠径管への筋腫嵌頓には気付かなかった。

骨盤MRI所見：漿膜下～筋層に多数の筋腫を認め、最大で62×68mm大（図2）。明らかな悪性所見なし。子宮体部から発生した有茎性の漿膜下筋腫（14×55mm大）が左鼠径管に嵌頓しており、周囲に少量の液体貯留を認めた（図3）。子宮内腔ではT2強調画像で内膜よ

りやや低信号を呈する部分があり、同部に造影効果も見られ、底部に茎を有する内膜ポリープが疑われた。

経過：多発子宮筋腫と漿膜下筋腫の左鼠径管嵌頓の診断で、全身麻酔下に腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、左鼠径管閉鎖術を施行した。

子宮は多発する筋腫のため超手拳大に腫大し、子宮底部右寄りに鵝卵大の漿膜下筋腫を認めた。両側付属器は年齢相応に萎縮していた。癒着や腹水貯留は認めなかった。子宮体部から発生した有茎性の漿膜下筋腫が左鼠径管に嵌頓しており、円靱帯と見分けがつきにくかった（図4, 5）。嵌頓した筋腫を引き出すため鞘状の周囲組織の剥離が必要であった。鼠径管は深さ3～4cm、径1cm程度であり、メッシュ（ポリソフト法）にて閉鎖した。病理組織学的検査では多発筋腫及び嵌頓していた筋腫はいずれも平滑筋腫の診断で、悪性所見は認めなかった。また、子宮内膜ポリープも認めた。術後経過は良好で、術後11日目に退院し、その後は左鼠径部痛も消失している。

考 察

鼠径管は左右の腹壁下端を外側上後方から内側下方へ斜めに貫通しており、その長さは4～5cm程度で



図1 経腔超音波検査
子宮体部より発生する漿膜下筋腫（58×44mm大）

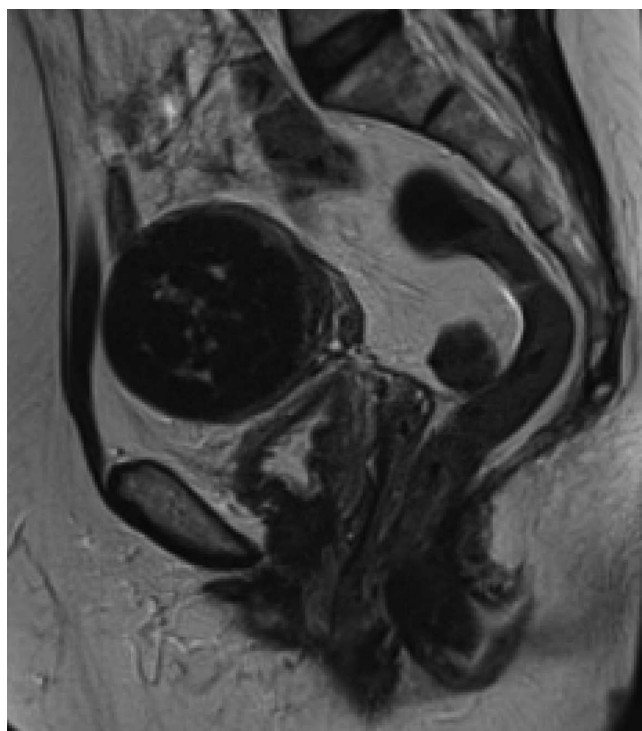


図2 MRI T2強調像 矢状断
子宮体部より発生する漿膜下筋腫（62×68mm大）



図3 MRI T2強調像 上：矢状断，下：冠状断
左鼠径管へ漿膜下筋腫（14×55mm大）が嵌頓しており、周囲に少量の液体貯留を認める。

ある。男性では精索が通っているため太く、女性では子宮円索が通っているのみで細いため、男性の方が鼠径ヘルニアを起こしやすく、全体の8割を占めるといわれている¹⁾。

鼠径ヘルニアは、腹部ヘルニアの中で最も発生頻度が高く、幼児期と50歳以降に発生のピークがある。乳幼児の場合は先天的な要因がほとんどだが、成人では腹壁の弱くなった老人や重労働者に好発する。本症例でも、患者は加齢と長年の家族の介護により、鼠径ヘルニアを発症しやすい条件下にあった。

ヘルニア内容としては移動性に富む小腸や大網であることが多いが、S状結腸や卵巣などの報告もある。ヘルニア内容の稀な例として結腸癌や脂肪腫などの腫瘍が報告されている²⁾が、子宮筋腫の報告例は本邦では医中誌で1例のみであった³⁾。また、大腿ヘルニアの子宮筋腫嵌頓も1例のみの報告を認めた⁴⁾。

症状は、内容が消化管の場合では、初期の段階では違和感のみの場合が多く、痛みを訴える例は比較的少な

い。腹圧がかかった際に鼠径部に膨隆ができるが、用指的圧迫で消失する。放置すると嵌頓を起こす危険性があり、腸閉塞や腹膜炎を起こすと緊急手術が必要になる場合もある。本症例では鼠径部に明らかな腫瘍は触れず、長時間の立位や労作時に軽度の鼠径部痛が出現する程度であった。経膈超音波では診断に至らず、MRIを施行して初めて鼠径部の筋腫嵌頓の発見に至ったが、鼠径部腫瘍の状態把握のためにMRI等による画像診断は有用であると思われる。

治療は原則として手術療法であり、最近では再発の少ないメッシュを用いた術式が広く行われている。本症例では、MRI上では嵌頓した筋腫は容易に摘出可能であると考えられたが、実際は、筋腫は鼠径管内の周囲の組織と一体化しており、摘出には周囲組織の剥離が必要であった。このことから嵌頓を起こしてからかなりの時間が経過していたと考えられた。

結 語

今回我々は、漿膜下筋腫の鼠径ヘルニア嵌頓を経験した。鼠径ヘルニア内容として子宮筋腫は稀であるが、鑑別として考慮すべきである。

文 献

- 1) 上村佳央：腹部ヘルニアについて、近畿中央病院医学雑誌，2011，32：9-20.
- 2) 小川尚洋，橋本洋，柳沢次郎雄，許斐康熙：脂肪平滑筋腫を内容とした鼠径ヘルニアの一例。臨牀と研究，1986，63：3269-3271.
- 3) 素輪善弘，中原実：術前診断が困難であった子宮円靱帯原発の巨大平滑筋腫の1例。日本形成外科学会会誌，2009，29：307-311.
- 4) Mika Fukuda, Nobuyuki Fukamachi, Takashi Matsuo, Mitsuhiro Yoshinaga, Takashi Ishizawa, Tsutomu Douchi: Irreducible femoral hernia containing large uterine fibroid. 日本産婦人科学会鹿児島地方部会雑誌，2008，16：20-23.

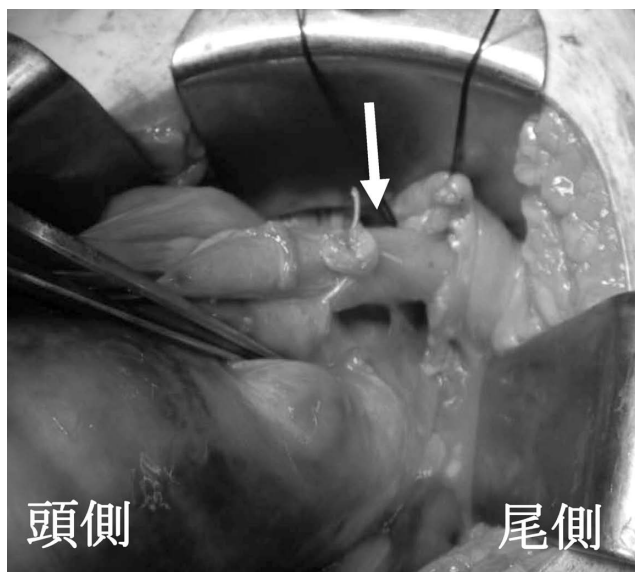


図4 術中所見
左鼠径管に嵌頓した筋腫（矢印）



図5 摘出標本肉眼所見
子宮体部より発生する漿膜下筋腫①と嵌頓していた筋腫②

【連絡先】

柏原 麻子
屋島総合病院産婦人科
〒761-0186 香川県高松市屋島西町 1857-1
電話：087-841-9141 FAX：087-841-7392
E-mail：akashih410@yahoo.co.jp

当院で周産期管理を行った腹壁破裂 7 例の検討

芝 令子・児玉 順一・野間 純・石田 理・上野 尚子
依光 正枝・沖本 直輝・舛本 佳代・関野 和・片山 陽介
植田麻衣子・松岡 敬典・宮原 友里

地方独立行政法人 広島市立病院機構 広島市立広島市民病院 産婦人科

Investigation of seven cases of abdominal wall ruptures treated at our hospital

Reiko Shiba・Junichi Kodama・Jun Noma・Makoto Ishida・Naoko Ueno
Masae Yorimitsu・Naoki Okimoto・Kayo Masumoto・Madoka Sekino・Yosuke Katayama
Maiko Ueda・Hirohumi Matsuoka・Yuri Miyahara

Department of Obstetrics and Gynecology, local National Hospital Organization Hiroshima Municipal Hospital
Organization Hiroshima City Hospital

胎児腹壁破裂は、臍帯ヘルニアと比較して染色体異常や合併奇形が少なく、出生後に外科治療を行えば予後良好な疾患といわれる。胎児の推定体重を測定する際、腹部横断面積の測定は必須のため、通常の妊婦健診で胎児診断される例が多い。妊娠後期のcardiotocogram (CTG) 異常や早産となりやすいことが一般的に知られているが、周産期管理に関しては一定の見解が得られていない。そこで今回我々は、2007年8月から2014年9月までに当院で出生前診断された腹壁破裂7例に対して、母体背景、新生児所見、妊娠経過、新生児経過について後方視的に検討した。既存の報告どおり、母体年齢は若く（中央値23歳）、初産の割合が高かった（6/7例）。出生週数は、中央値37週0日（34週4日～37週1日）であり、全例で予定帝王切開前に児娩出となっていた。緊急帝王切開術の理由として、CTG異常が多かった（6/7例）。CTG異常がみられた6例中5例でCTG異常所見が出現する数日前に胎児超音波で腸管拡張所見が見られた。出生体重は中央値2048g（1444g～2670g）であり、light-for-dates (LFD) 児も3例含まれていた。新生児経過については、全例が生存しており出生後に根治手術をうけていた。術後合併症は腸閉塞のため再手術したものが1例あったのみで、いずれも予後良好であった。今回の検討からは妊娠34週以降、あるいは胎児腸管拡張所見を認めた場合は、胎児機能不全の発生頻度を考慮して入院管理が必要と考えられた。

Fetal abdominal wall rupture is said to likely lead to premature birth and to cardiotocogram (CTG) abnormalities in late pregnancy. However, the perinatal management of the disease is not clearly defined. In this study, we retrospectively studied the maternal background, neonatal findings, and pregnancy course of seven cases of abdominal wall ruptures diagnosed before birth from August 2007 to September 2014 at our hospital. As expected from previous reports, maternal age was young (median 23 years old) and percentage of primipara was high (6/7 cases). The median of birth weeks was 37 weeks (from 34 weeks and 4 days to 37 weeks and 1 day), and all cases had been delivered before scheduled cesarean section. The most common reason for the emergency cesarean section was CTG abnormalities (6/7 cases). In 5/6 cases with CTG abnormalities, intestinal expansion findings of fetal ultrasound were observed a few days before the appearance of CTG abnormalities. The median of the birth weight was 2048 g (range, 1444 g to 2670 g), and three cases of light-for-dates children were observed. When fetal intestinal extensions are detected or after 34 weeks of pregnancy, hospital-based management is recommended because of the frequency of potential fetal dysfunction.

キーワード：腹壁破裂、周産期管理、予後

Key words：abdominal wall rupture, perinatal management, prognosis

緒 言

胎児腹壁破裂は出生6,000－10,000に対して1例程度の頻度であり、若年女性や初産婦に多く発症するといわれている。臍帯ヘルニアと比較して染色体異常や合併奇形が少なく、出生後に外科治療を行えば予後良好

な疾患といわれる。近年、胎児超音波診断の普及により胎児期に診断されるようになってきている。胎児の推定体重を測定する際、腹部横断面積の測定は必須のため、通常の妊婦健診で気づかれることが多い。出生後は、一次的閉鎖術が困難な症例では、Wound retractorを用いたサイロ形成術を行い腸管を二期的に

腹腔内へ還納することが多い。

目 的

腹壁破裂は、妊娠後期のcardiotocogram（CTG）異常や早産となりやすいことが一般的に知られているが、周産期管理に関しては一定の見解が得られていない。当院で経験した腹壁破裂症例を検討することにより、腹壁破裂症例の適切な周産期管理方法を検討することを本研究の目的とした。

対象と方法

対象は、2007年8月から2014年9月までに当院で出生前診断された腹壁破裂7症例である。母体背景、新生児所見、妊娠経過および新生児経過について後方視的に検討を行った。

結 果

表1に結果を示す。内訳であるが、母体年齢は中央値23歳（20歳～30歳）と若く、初産の割合も7例中6例（86%）と高かった。胎児診断された妊娠週数は、中央値20週6日（16週5日～36週1日）であった。性差はなく（男児3例：女児4例）、出生週数の中央値は37週0日（34週4日～37週1日）、全例が緊急帝王切開分娩であった。出生体重は中央値2048g（1444g～2670g）でやや小さめであり、light-for-dates（LFD）児も3例含まれていた。アプガースコア（1分値/5分値）は、中央値8点/9点であった。入院理由については、胎児発育不全が1例、切迫早産が3例、腸管拡張やCTG異常による胎児機能不全が2例、管理入院が1例であった。管理入院とは、胎児腹壁破裂では妊娠後期で胎児機能不全になることが多いことが知られているため、あらかじめ管理入院していた例をいう。周産期管理については一定の見解はなく、当院でも管理入院することは特に規定されていないため、外来担当医ごとに管理が異なっている状況であった。また、当院では腹壁破裂と胎児診断された場合、腸管保護を目的として在

胎37～38週での予定帝王切開による娩出を原則としているが、CTG異常（6例）と前期破水（1例）により全例が緊急帝王切開を施行した。6例のCTG異常の所見はさまざまで、細変動減少が3例、non-reactiveが2例、高度変動一過性徐脈が1例であった。また、CTG異常を来した6例中5例で、胎児超音波で腸管拡張所見を認めており、腸管拡張を確認した日から娩出までは中央値5日（0日～8日）であった。新生児経過については、全例が生存しており出生後に根治手術を受けていた。一期的手術が3例、二期的手術が4例であった。術後合併症は腸閉塞のため再手術したものが1例あったのみで、経腸栄養開始は術後、中央値14日目（6日目～37日目）でいずれも予後良好であった。

考 察

腹壁破裂は腹壁の欠損部より腹腔内臓器が体外に脱出する疾患である。欠損部は臍帯付着部の右側が多く、通常欠損部は径2～4cm程度と小さめである。若年女性からの出生が多く、喫煙、薬物、放射線との関連も示唆されている。臍帯ヘルニアとは異なり、染色体異常や他の合併奇形の頻度は少ない。近年の手術手技や新生児管理の進歩により生存率は90%以上と良好である。約70～80%が子宮内胎児発育不全を呈し、また12.5%が子宮内胎児死亡になったという報告もある¹⁾。羊水量の異常も合併しやすいが、羊水過多の有無にかかわらず、早産になることが多い。腹壁欠損部による腸管の圧迫や羊水中のサイトカイン等が、脱出腸管の損傷にかかわっているといわれている¹⁾。分娩時期については、羊水中に腸管が暴露されている期間を短縮するため、肺が成熟した時点で早期に分娩にすべきという意見がある一方で、胎児機能不全や腸管損傷の著明な症例をのぞき満期での分娩がのぞましいという意見もある^{1) 2)}。分娩様式については、経膈分娩と帝王切開による分娩で生命予後に差はないとされてはいるが³⁾、出生後すぐに新生児科や小児外科が介入しなくてはならないことや腸管保護を目的として、

表1 腹壁破裂7症例の内訳

症例	母体年齢	入院週数	入院理由	出生週数	緊急帝王切開術の理由	CTG異常	出生体重(g)	腸管拡張から娩出までの日数
1	23	35週3日	胎児発育不全	36週3日	CTG異常、血流異常	non-reactive pattern	1444	-
2	30	36週1日	切迫早産	37週0日	前期破水	-	2670	-
3	26	33週5日	切迫早産	36週3日	陣痛発来、CTG異常	non-reactive pattern	2048	5
4	20	37週0日	切迫早産	37週1日	CTG異常	細変動減少	2450	0
5	26	33週4日	腸管拡張あり	34週4日	CTG異常	細変動減少	2046	8
6	21	34週2日	管理入院	37週0日	CTG異常	細変動減少	2438	0
7	21	37週0日	CTG異常	37週0日	CTG異常	高度変動一過性徐脈	1830	7

施設によっては予定帝王切開を行っているところもある。おおむね予後良好な疾患ではあるが、いずれの文献でも妊娠第3半期に約10%の胎内死亡があると報告されていることから、特に妊娠後半期での周産期管理は重要である。しかしながら文献を検索した限りでは、積極的に入院管理をすすめるものは特に見当たらなかった。Crawfordらは(1992)、妊娠後期には胎内死亡が起るために、妊娠30～32週からはbiological profile score (BPS)を行うことを推奨している⁴⁾。予後不良にかかわる出生前の因子として、在胎週数、出生体重、腸管拡張、腸管壁肥厚、羊水過多、腸管のpeelなどが指摘されているが、村越らの検討⁵⁾や榎本らの検討⁶⁾によると、出生前の超音波所見や出生時の消化管合併症と予後との関連は見いだせなかったとしている。

今回の検討では、腹壁破裂症例は既存の報告どおり、母体年齢が若く、初産の割合が高かった。全症例で予定帝王切開前に緊急手術となっており、理由としてはCTG異常が多かった。CTG異常が見られた6例中5例で胎児超音波で腸管拡張所見がみられており、腸管拡張を認めてから5日前後で児娩出となっていた。腸管拡張とCTG異常との関連性を示した文献は検索した限り認めなかったが、今回の検討からは、腸管拡張を認めた場合は急な胎児機能不全を予想して入院管理させるべきと考えられた。また、分娩時期が妊娠34週～37週に集中していることから、妊娠34週以降は入院管理が望ましいと考えられた。分娩方法については、経膈分娩と帝王切開を比較した場合、児の生命予後に差はないと言われているが、CTG異常発生と緊急手術の割合を考慮すると、外来管理で出産予定日まで経過をみるのはリスクを伴うと考えられた。

結 語

腹壁破裂は、妊娠後期のCTG異常や早産となりやすいことが一般的に知られているが、周産期管理に関しては一定の見解が得られていない。今回の検討からは、妊娠34週以降あるいは胎児腸管拡張所見を認める時期には急な胎児機能不全に備えて入院管理が妥当である事が示唆された。しかしながら、今回の研究の問題点として、単施設での検討であるため、症例数が限られている事があげられる。今後さらに症例数を増やした検討が行われる必要があると考える。

文 献

- 1) 竹中俊文, 木暮圭子, 高木剛, 丸山憲一, 小泉武宣, 鈴木則夫: 腹壁破裂. 周産期医学. 2008, 11: 1427-1431.
- 2) 臼井規朗, 神山雅史, 福澤正洋: 臍帯ヘルニア・腹壁破裂 産科医が見逃したくない小児外科疾患. 産

科と婦人科. 2008, 9: 1104-1110.

- 3) Wilson RD1, Johnson MP: Congenital abdominal wall defects. Fetal Diagn Ther. 2004, 5, 385-98.
- 4) Crawford RA1, Ryan G, Wright VM, Rodeck CH: The importance of serial biophysical assessment of fetal wellbeing in gastroschisis. Br J Obstet Gynaecol. 1992, 99, 899-902.
- 5) 村越毅, 松下充, 神農隆, 松本美奈子, 成瀬寛夫, 中山理, 鳥居裕一: 出生前診断された胎児腹壁破裂症例における予後因子の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2011, 47, 808-812.
- 6) 榎本紀美子, 神保覚子, 渡辺英樹, 伊藤朋子, 尾堀佐知子, 三原卓志, 石川浩史, 萩原聡子, 山口直人, 柴崎淳, 豊島勝昭, 星野陸夫, 川瀧元良, 大山牧子, 猪谷泰史, 薄井佳子, 北河徳彦, 武浩志, 新開真人, 大濱用克: 胎児腹壁破裂症例における新生児予後との関連についての検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2011, 47, 813-815.

【連絡先】

芝 令子

地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院産婦人科
〒730-8518 広島県広島市中区基町7番33号

電話: 082-221-2291 FAX: 082-223-5514

E-mail: strawberry_banana_milk015@yahoo.co.jp

当科におけるがん化学療法施行患者に対する有害事象評価方法

長治 誠・早田 裕・清水 健治

鳥取市立病院産婦人科

Systematic assessment of adverse events during cancer chemotherapy

Makoto Nagaji・Yuu Hayata・Kenji Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori Municipal Hospital

がん化学療法では、治療効果と安全性の指標として、有害事象の評価は不可欠である。患者が治療を継続するには、有害事象に対し適切な対策が必要で、常にモニタリング、マネージメントすることが重要である。当科でもCTCAE v4.0を用いた、独自のチェック表を作成し、チーム医療に役立ててきた。また、患者自身が有害事象をモニタリングするツールとしてのセルフチェックシートを作成した。この運用方法ならびに問題点について報告する。

Continuous estimation and management of adverse events is essential for efficient and safe cancer chemotherapy. A medical checklist was designed based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 and used for this purpose. The checklist was available during the entire course of chemotherapy duration and information was shared by our medical team. In addition, a patient's self-checklist was developed and used. Its aim was to allow monitoring and evaluation of adverse events by patients themselves and by our team. Here, we report the availability and problems arising from the use and management of the medical and check sheet.

キーワード：がん化学療法, 有害事象, セルフチェックシート

Key words: cancer chemotherapy, CTCAE, self-check sheet

緒 言

がん化学療法では、治療効果と安全性の指標として、有害事象の評価は不可欠である。患者が治療を継続するには、有害事象に対し適切な対策が必要で、有害事象を常にモニタリングし、マネージメントすることが重要である。

薬物有害反応に関する基準として、1979年WHOはtoxicity criteriaを示し、広く使用されてきた。しかし全ての項目を網羅しておらず、不十分であった。この基準を基に、個々のグループが独自の判定基準を作成し使用してきた。

その後1988年米国国立がん研究所（NCI）が、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）を提唱した。わが国でも、1997年日本癌治療学会薬物有害反応基準が作成された。その後「新GCP（Good Clinical Practice）」と呼ばれる「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日厚生省令第28号）により、国際的共通基準の必要性が高まり、世界の多くのチームが参加・検討し、これまでのNCI-CTCを改訂し、1998年NCI-CTC v2.0が完成した。その後、がんの新しい治療法や治療モダリティ、

補助療法の評価を容易にし、全てのがんの領域や、治療モダリティ間での有害事象の記録や報告を標準化するため、2003年3月NCIがCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0（CTCAE v3.0）を公表した。現在CTCAE v4.0が発表され広く使用されている¹⁻⁶⁾。

当科でも化学療法を受ける患者に対し、2003年からCTCAE v3.0を用いた独自のチェック表を作成し、チーム医療に役立ててきた。現在はCTCAE v4.0を用い有害事象評価を行っている。当科で使用しているチェック表の使用方法は、使用する薬剤で可能性のある有害事象を挙げ、入院化学療法の場合は看護師が各勤務で評価し、主治医がチェック表と患者の状態を確認する。外来化学療法の場合も同様に外来担当医師が評価する。その他新たな有害事象が出現した場合は、観察項目を追加している。当初は紙媒体でチェック表を作成し、モニタリング、マネージメントを行っていたが、業務の重複、チェック漏れ、破損などさまざまな問題が発生した。そこで現在は、当院で2003年4月から運用されている、電子カルテシステムに上にチェック表を反映させ使用している。その現状について報告する。

また、患者自身が毎日チェック表を記入するセルフ

チェックシートの運用方法、ならびに問題点についても報告する。

方 法

1. 「CTCAEチェック表」の作成

婦人科がん化学療法で用いる抗がん剤で、出現頻度の高い有害事象をレジメン毎に挙げ、レジメン毎にチェック表を作成した(図1)。

2. 「CTCAEチェック表」の運用

有害事象の重症度はCTCAEにより評価し、0～5のGradeを数字で記入することとした。入院化学療法の場合は看護師が各勤務で評価し、主治医がチェック表と患者の状態を確認する。外来化学療法の場合も同様に、外来担当医師が評価することとした。新たな有害事象が出現した場合は、観察項目を追加することとした。

問 題 点

1. 看護師の不満

CTCAEチェック表記入にあたり、看護師より、「なぜ看護師が記入しないといけないのか?」、「なぜGradingが必要なのか?」と不満があった。これに対し、CTCAEについて教育、Gradingの方法・表記方法の共有を行い、評価を看護ケアに活かし実践出来る事、副作用の出現を予測した看護介入が可能である事など、看護のメリットもある事を説明し協力を得た。

2. 破損・紛失・チェック漏れ

当初紙媒体で作成し、入院化学療法の場合は、入院日から各勤務で看護師が記入し主治医が確認、外来化

学療法の場合は医師が記入していたが、紙媒体であるため破損・紛失という問題が出現した。また院内の他部門(薬剤部等)との情報の共有が出来なかった。更に、看護師のチェック表への記入漏れ、数字の乱雑さが問題となった(図2)。そこで、2003年から当院に導入されている電子カルテ(HOPE/EGMAIN-EX)内で、入力出来るように変更した。また、チェック漏れを防ぐために、看護指示に「CTCAEチェック表」入力を追加し、看護スケジュールで確認出来るようにした。

3. 業務の重複ならびに新たな問題

CTCAEチェック表の入力と、別画面での体温表の観察項目の入力と、業務が重複してしまった。このため、体温表でCTCAEチェック表も入力出来るように一本化した。また、ベッドサイドでもPDA(Personal Digital Assistant)で入力出来るようにした。これにより患者の状態を電子カルテの一画面で把握することができるようになった(図3-1～3-2)。

しかし、新たな問題も浮上した。PDAでの入力に気を取られ、患者とのコミュニケーションの妨げとなってしまった。また、観察項目のGrade内容を把握していないと、観察結果の信憑性に欠け、さらに入力に時間がかかってしまった。

電子カルテ画面の改善

体温表での入力より、紙媒体での入力の方が簡便であったため、電子カルテの別画面で作成・入力したCTCAEチェック表を、電子カルテの体温表画面で参照できるようにした。これにより業務の重複はあるが、週単位の変化や推移が見やすくなった(図4)。

★CTCAE v3.0チェック表★

月 日		PS() chemoの種類()																													
chemo後日数		入院日		chemo当日		2		3		4		5		6		7															
		S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J
アレルギー反応																															
過敏症																															
悪心																															
嘔吐																															
食欲不振																															
味覚変化(味覚障害)																															
下痢																															
便秘																															
疲労(倦怠感)																															
皮膚症状																															
皮膚/発疹																															
神経障害																															
運動性																															
感覚性																															
脱毛																															
体温(℃)																															
サイン																															
白血球 / μ l																															
好中球 / μ l																															
Hb / g/dl																															
血小板 / 万 μ l																															

図1 作成したCTCAEチェック表(TC療法)

★CTCAE v3.0チェック表★

月 日		PS() chemoの種類()																																									
chemo後日数		入院日	chemo当日			chemo後2日目			chemo後3日目			chemo後4日目			chemo後5日目			chemo後6日目			chemo後7日目																						
		S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J												
アレルギー反応																																											
過敏症																																											
悪心																																											
嘔吐																																											
食欲不振																																											
味覚変化(味覚障害)																																											
下痢																																											
便秘																																											
疲労(倦怠感)																																											
皮膚症状																																											
皮膚/発疹																																											
神経障害																																											
運動性																																											
感覚性																																											
脱毛																																											
体温(℃)																																											
サイン																																											
白血球 / μ l																																											
好中球 μ l																																											
Hb / g/dl																																											
血小板 / 万 μ l																																											

図2 CTCAEチェック表記載例①(TC療法)

紙媒体で作成し化学療法前日より各勤務で看護師が記入する。記入後はスキャナー取り込みによる電子保存を行う。

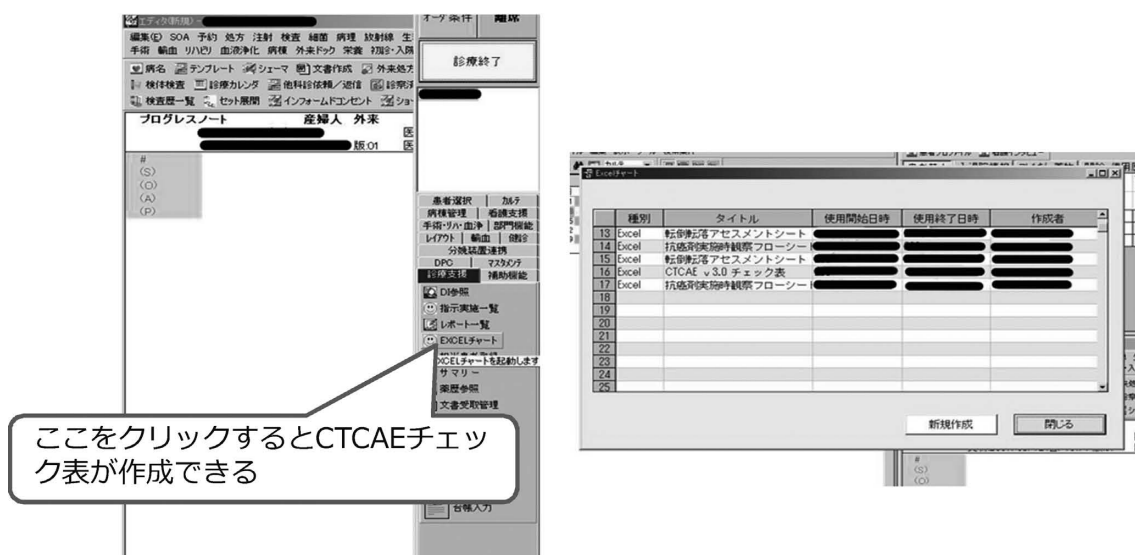


図3-1 電子カルテ画面

紙媒体の方が入力しやすいため、別画面で入力した CTCAE チェック表を、電子カルテの体温表画面で参照出来るようにした。

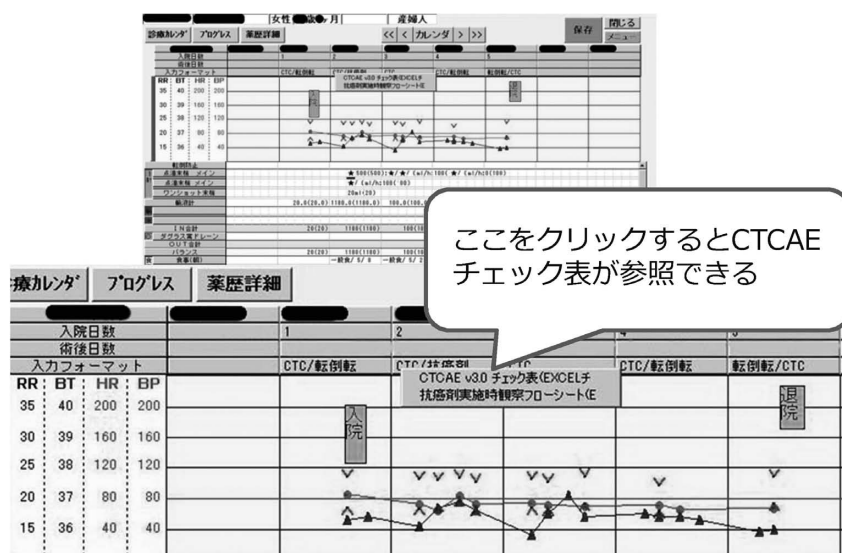


図3-2 電子カルテ画面

★CTCAE v3.0チェック表★

PS (0)

chemoの種類

月 日	chemo投与日												chemo投与日												chemo投与日												chemo投与日												chemo投与日																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
chemo投与日	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N	J	S	N

図4 CTCAEチェック表記載例②

業務は重複するが、週単位の変化や推移が見やすい。

結 果

1. 情報共有

医師、看護師、薬剤師が同時に同じ患者のデーターを参照可能となり、他部門への情報提供ができるようになった。

2. 情報整理

得たい情報を検索可能となった。また、臨床試験などのCRF (Case Report Form) の作成が容易となった。

セルフチェックシートの必要性及び作成

DPCの導入等により、入院化学療法から外来化学療法に移行し、看護師によるCTCAEチェック表の入力が出来なくなった。また、患者のセルフケアの重要性が高まり、いつどの程度の有害事象が出現したか、患者自身が把握する必要性が出て来た。このため、医療者が使用しているCTCAEチェック表以外に、患者自身が有害事象をモニタリングするツールとして、セルフチェック表を作成し2009年より開始した。患者に毎日記載してもらうためには、出来るだけわかりやすく、的確な表現が必要であった。また、必要最低限の項目に絞る必要があり、各癌腫、各レジメン毎に作成する事が必要であった(図5)。その結果、患者自身が有害事象に対する症状体験を語ってくれるようになり、セルフケアの意識が高まるとともに、患者と医療者間の主観的な有害事象に対する認識のずれが少なくなった。さらに、有害事象に対

してフィードバックがしやすくなった。しかし、セルフチェックシートの管理(電子カルテへの反映方法)等が問題となった。

また、セルフチェックシートについてのアンケートを作製し、2010年～2012年までの2年間に化学療法が終了した患者のうち、アンケートに協力が得られた15名から回答を得た(図6-1～6-5)。年齢の中央値は51歳(34歳～70歳)であった。すべての患者がセルフチェックシートの必要性を感じ、医療スタッフとのコミュニケーションが取りやすくなったという意見が多かった。

しかし観察項目数については約半数がわからないと回答し、さらに約3割がやや多い、多いと回答している。観察項目については検討する必要があると考えられた。表現についてはおおむね良好な結果であった。毎日記載する必要がある事に対し否定的な意見は全くなく、副作用についてのセルフケアができ、落ちついて治療向かうことが出来るといった肯定的な意見が多かった。

考 察

今回作成したCTCAEチェック表の特徴は、電子カルテが使用出来る環境であれば、院内の全てで有害事象のモニタリング、ならびに情報の共有が可能となった点である。医師、看護師、薬剤師の3者で有害事象をモニタリングし、その情報を共有することで、チーム医療において有用なツールとなった。ただし、患者のセルフケ

化学療法副作用セルフチェックシート

ID: 氏名: 種別: タキソールナパラプラチン(TC療法) ●コース目

化学療法経過日数		1	2	3	4	5	6	7
体温	測定値	36.2	36.4	36.4	36.2	36.2	36.2	36.2
呼吸	なし	0	0	0	0	0	0	0
咳	少し気持ち悪い	1						
	呼吸止まる使用すれば何とかなる	1						
	呼吸止まる使用すれば何とかなる	2						
食欲	普段と変わらず食事ができる	0	0	0	0	0	0	0
	少し食欲が低下しているが、食事摂取できる	1						
	何とかなる	2						
味覚の変化	ほとんど食事摂取不能	2~3						
	普段と変わらない	0	0	0	0	0	0	0
	味覚変化があるが食事摂取に影響しない	1						
だるさ	味覚が少し、味覚が乏しい	2						
	なし	0	0	0	0	0	0	0
	多少食べ物が日常生活に支障なし	1						
手足の感覚	しばしば痛くなる	1~2						
	起きるより寝る方が多い	2~3						
	1日中痛になっている	3						
関節痛、筋肉痛	しびれなし	0						
	多少しびれるが動作には影響しない	1	0	0	0	0	0	0
	起きるより寝る方が多い	2						
尿	しびれにより日常生活に支障をきたす	3						
	感覚がない	4						
	痛みなし	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	少し痛みが動作には影響しない	1						
	痛みがあるが日常生活に支障なし	2						
	痛みにより日常生活に支障をきたす	3						
便秘	回数	7	6	5	4	3	2	1
	回数	2	2	1	1	2	2	2
	回数	0	0	0	0	0	0	0
下痢	下痢(中等度)	0	0	0	0	0	0	0
	下痢(中等度)	0	0	0	0	0	0	0
	下痢(中等度)	0	0	0	0	0	0	0
血球	好中球(基準値)3500~9700(/μl)	3600						2400
	好中球(基準値)2700~5400(/μl)	2300						1000
	血球(基準値)11.2~15.2(g/dl)	10.6						10.6
血小板	血小板(基準値)140~379(万/μl)	310						360

鳥取市立病院産婦人科

化学療法副作用セルフチェックシート

ID: 氏名: 種別: ドキシル(PLD療法) ●コース目

化学療法経過日数		1	2	3	4	5	6	7
体温	測定値	36.6	36.7	36.7	36.7	36.4	36.4	36.2
呼吸	なし	0						
咳	少し気持ち悪い	1						
	呼吸止まる使用すれば何とかなる	1						
	呼吸止まる使用すれば何とかなる	2						
食欲	普段と変わらず食事ができる	0						
	少し食欲が低下しているが、食事摂取できる	1	0	0	0	0	0	0
	何とかなる	2						
味覚の変化	ほとんど食事摂取不能	2~3						
	普段と変わらない	0	0	0	0	0	0	0
	味覚変化があるが食事摂取に影響しない	1						
だるさ	味覚が少し、味覚が乏しい	2						
	なし	0						
	多少食べ物が日常生活に支障なし	1	0	0	0	0	0	0
手足の感覚	しばしば痛くなる	1~2						
	起きるより寝る方が多い	2~3						
	1日中痛になっている	3						
関節痛、筋肉痛	しびれなし	0	0	0	0	0	0	0
	多少しびれるが動作には影響しない	1						
	起きるより寝る方が多い	2						
尿	しびれにより日常生活に支障をきたす	3						
	感覚がない	4						
	痛みなし	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	少し痛みが動作には影響しない	1						
	痛みがあるが日常生活に支障なし	2						
	痛みにより日常生活に支障をきたす	3						
便秘	回数	0	0	0	0	0	0	0
	回数	2						
	回数	0	0	0	0	0	0	0
下痢	下痢(中等度)	0	0	0	0	0	0	0
	下痢(中等度)	0	0	0	0	0	0	0
	下痢(中等度)	0	0	0	0	0	0	0
血球	好中球(基準値)3500~9700(/μl)	5000						2400
	好中球(基準値)2700~5400(/μl)	2900						1000
	血球(基準値)11.2~15.2(g/dl)	11.3						10.6
血小板	血小板(基準値)140~379(万/μl)	260						360

鳥取市立病院産婦人科

図5 セルフチェックシート記載例

セルフチェックシートは必要ですか？

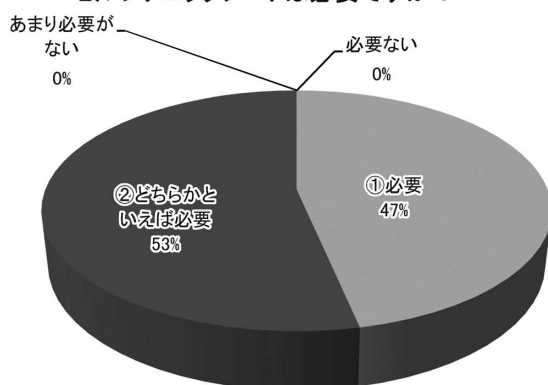


図6-1 アンケート結果

観察項目数についてはどう思われますか？

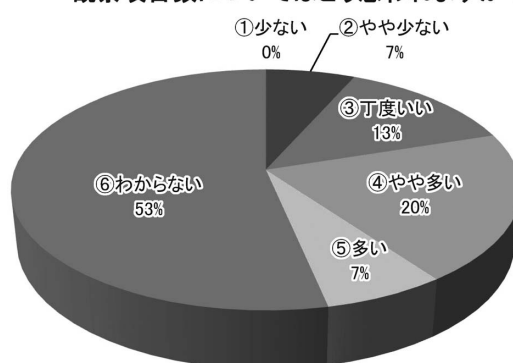


図6-4 アンケート結果

セルフチェックシートが必要と思われた理由は何ですか？

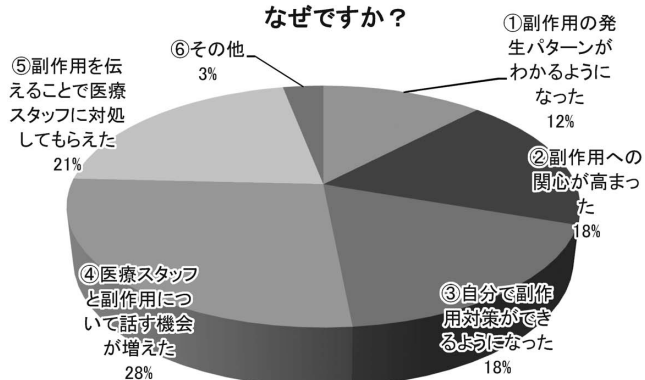


図6-2 アンケート結果

表現についてはどう感じましたか？

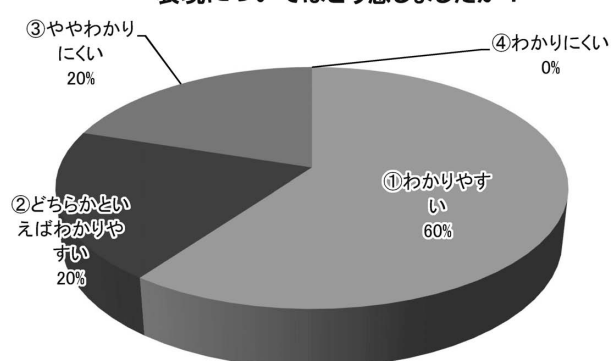


図6-5 アンケート結果

採血結果を知ることは必要ですか？

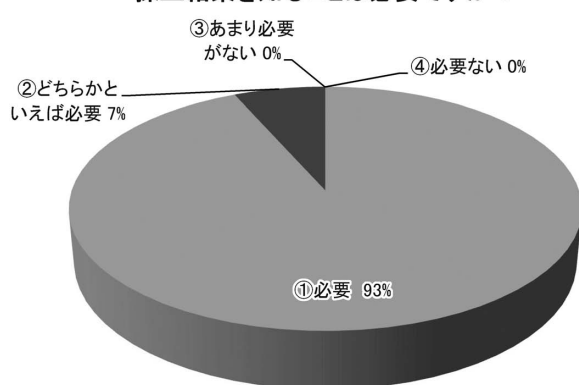


図6-3 アンケート結果

アの重要性を考えると、このチェックシートのみでは必ずしも有用とは言えない。そこで、セルフチェックシートを作成し、CTCAEチェック表と両方を用いる事で、有害事象に対し患者と医療者間の主観的なずれを少なくすることが出来た。

がん化学療法の有害事象対策として重要なことは、まずは患者との円滑なコミュニケーションである。患者の訴えに耳を傾け、情報を得て、それを評価・管理

し、迅速かつ適切な対策を行うことである⁷⁾。このことは患者のがん化学療法の有害事象に対する不安を軽減し、QOL向上にもつながると考えられる。

今回セルフチェックシートのアンケートに協力が得られた患者の評価は良好であったが、中には毎日記載する事が面倒であるといった理由で、セルフチェックシートの記載を拒否した患者も少なからず存在した。今後はCTCAEチェックシート、セルフチェックシートの記載方法の見直し、管理方法についてまだまだ課題は多く残されているが、円滑なコミュニケーションツールとして引き続き使用していきたいと考えている。

文 献

- 1) http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- 2) http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20110425.pdf. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版-2011年4月28日改訂.
- 3) 佐々木常雄：新しい薬物有害反応（副作用）判定基準. Expert Nurse Vol.18 No.1 : 40-41, 2002.
- 4) 川地香奈子：がん化学療法の有害作用をみるNCI-CTCをどう使う? Expert Nurse Vol.21 No.1 : 18-21, 2005.

- 5) 瀧川奈義夫, 木浦勝行: NCI-CTCA. 日本臨床67巻増刊号1: 447-453, 2009.
- 6) 喜多川 亮: NCI-CTCAE. 産科と婦人科第77巻5号: 527-534, 2010.
- 7) 木村美智男, 他: 副作用セルフチェックシートを用いた大腸がん化学療法 (FOLFOX4) の副作用対策. 日病薬誌, 43巻4号: 532-535, 2007.
- 8) 今村知世, 他: がん化学療法レジメンのエビデンスとなる臨床論文の副作用特性に基づいた「副作用グレード評価シート」の作成. 日病薬誌, 43巻6号: 796-799, 2007.
- 9) 河添 仁, 他: 患者参加型癌化学療法副作用モニタリング—患者の治療参加と情報の共有化—. 薬学雑誌126巻8号: 629-642, 2006.

【連絡先】

長治 誠

鳥取市立病院産婦人科

〒680-8501 鳥取市市場1-1

電話: 0857-37-1522 FAX: 0857-37-1553

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

バソプレッシン局注を併用し子宮鏡下手術で治癒し得た胎盤ポリープの一例

香川 智洋¹⁾・田村 貴央¹⁾・東元あゆか¹⁾・鎌田 正晴¹⁾・前川 正彦²⁾・苛原 稔³⁾

1) 公立学校共済組合四国中央病院 産婦人科

2) 徳島県立中央病院 産婦人科

3) 徳島大学病院 産婦人科

A case of placental polyp treated with transcervical resection using vasopressin injection

Tomohiro Kagawa M.D.¹⁾・Takao Tamura M.D., Ph.D.¹⁾・Ayuka Higashimoto M.D.¹⁾

Masaharu Kamada M.D., Ph.D.¹⁾・Masahiko Maegawa M.D., Ph.D.²⁾・Minoru Irahara M.D., Ph.D.³⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Central Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima Prefectural Central Hospital

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital

待機中に持続的な出血をきたした胎盤ポリープを、バソプレッシン局注を併用した子宮鏡下手術にて安全に切除することができた症例を経験したので報告する。28歳、1経妊1経産（39週で自然経腔分娩）。母体の身体的理由により、妊娠21週5日に中期人工妊娠中絶を施行された。中絶後4週目の定期診察において、超音波で子宮内腔に長径20mmの腫瘤を認めた。カラードップラーおよびMRI、CTにて腫瘤へ向かう豊富な血流を認めたことから胎盤ポリープと診断した。2週間程待機とし、自然排出がなければ子宮鏡下手術を行う方針となった。しかし、その1週間後に性器出血をきたし緊急手術を行った。経腹超音波ガイド下に100倍希釈バソプレッシン計20mlを経腹的に局注した。カラードップラーで血流が消失したことを確認し、子宮鏡下手術に移行した。切断面は白色（阻血状態）で、出血はほとんど認めなかった。子宮内腔のポリープを完全に切除した後、創面をローラー電極にて凝固止血した。カラードップラーでは子宮後壁筋層内の豊富な血流再開を認めたものの、子宮内腔へは膜一層を隔てて血流が遮断されている状態であった。子宮内腔からの出血がないことを確認し手術を終了した。術後経過は良好で、術後3日目に退院となった。本症例の経験から、バソプレッシンの局注を併用した子宮鏡下手術は、胎盤ポリープに対する有用な治療法の一つと考えられる。

A 28-year-old woman visited our hospital for a fourth week follow-up after an artificial abortion at 21 weeks of gestation. Color Doppler ultrasonography revealed a hypervascular mass of 20 mm in diameter in the uterine cavity. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) also showed a mass with abundant blood supply and was diagnosed as a placental polyp developing from the posterior wall. Under informed consent, we selected expectant management. One week after the diagnosis, she presented at our hospital complaining of bleeding, and underwent an emergent operation. Vasopressin was injected into the posterior wall of the uterus under observation using color Doppler ultrasonography. The disappearance of vascular flow was confirmed, and transcervical resection was undertaken. The placental polyp was removed completely. Voluminous vascular flow in the posterior myometrium was resumed, while active endometrial bleeding was not observed. The postoperative course was uneventful, and she was discharged from our hospital on the third day after the operation. Vasopressin is a useful local vasoconstrictor in cases of transcervical resection for the treatment of placental polyp.

キーワード：胎盤ポリープ、子宮鏡下手術、バソプレッシン

Key words: placental polyp, transcervical resection, vasopressin

緒 言

胎盤ポリープは、遺残した胎盤組織から発生した子宮腔内のポリープ状組織であり、分娩後あるいは流産後にみられる。血管新生、フィブリン沈着により腫瘤が増大し、時に大出血の原因となる。以前は確実な治療法として子宮全摘術が行われていたが、低侵襲で妊孕性温存の可能な子宮鏡下手術（transcervical resection: TCR）の有用性が示されている^{1) 2) 3)}。

TCRにおいては出血のコントロールが重要な課題であり、そのため子宮動脈塞栓術（uterine artery embolization: UAE）や血管収縮剤の局注などを併用する方法が試みられている^{2) 3) 4)}。一方、経過観察のみで腫瘤への血流の消失、腫瘤の縮小、腫瘤の自然排泄を認めたという報告もあり^{5) 6)}、待機療法も選択肢の一つである。しかし、待機中に大量出血を起こすリスクがあり、治癒までの期間が予測できないなどの問題点もあることから、腫瘤の大きさや患者の希望などを

考慮して治療方針を検討する必要がある。今回、待機中に持続的な出血をきたし、バソプレッシン局注を併用することにより、安全に子宮鏡下に胎盤ポリープを切除することができた症例を経験したので報告する。

症例および経過

症例は28歳，1経妊1経産（39週で自然経膈分娩）。既往歴および家族歴に特記事項なし。

母体の身体的理由により，妊娠21週5日に中期人工妊娠中絶を施行された。中絶後4週目の定期診察において，超音波で子宮内腔に長径20mmの腫瘤を認め，カラードップラーにて腫瘤へ向かう豊富な血流が証明された（図1，図2）。尿中hCG値は16.0IU/Lであり，胎盤ポリープが疑われた。MRIでは子宮体部後壁から内腔に発育した長径16mmの隆起病変が認められた。造影で早期相から強く濃染され，基部側の筋層に濃染域の連続と拡張蛇行した血管によるflow voidがみられた（図3）。CTでは，MRI同様子宮体部後壁から内腔に

隆起する病変が早期相から濃染され，主に右子宮動脈から筋層を貫通して病変に達する動脈が描出された（図4）。以上より，胎盤ポリープと診断された。

患者，家族に病状および治療方針について説明したところ，2週間程待機とし，自然排出がなければTCRを行う方針となった。しかしその1週間後，時間外に性器出血を訴えて来院した。出血は中等量で持続的であり，オバタメトロによるバルーンタンポナーデを行った。性器出血は止まったが，2時間後の超音波で

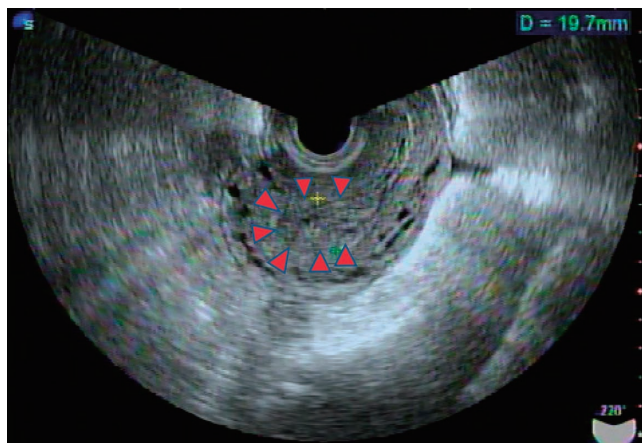


図1 経膈超音波
子宮内腔に長径20mmの腫瘤を認めた。

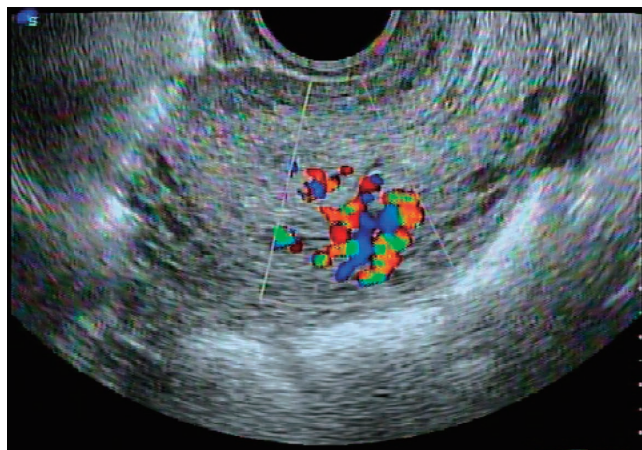


図2 経膈超音波
カラードップラーにて腫瘤へ向かう豊富な血流を認めた。

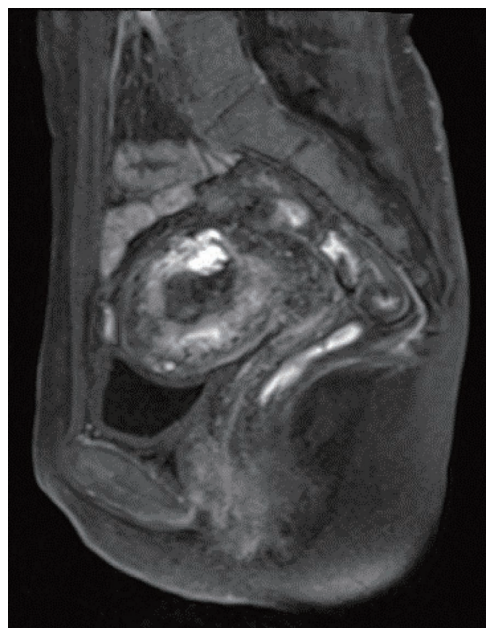


図3 造影MRI

子宮体部後壁から内腔に発育した長径16mmの隆起病変が認められた。造影で早期相から強く濃染され，基部側の筋層に濃染域の連続と拡張蛇行した血管によるflow voidがみられた。

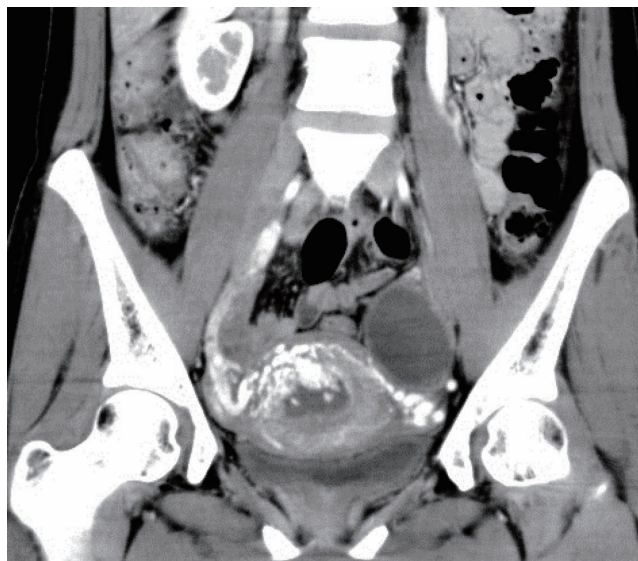


図4 造影CT

子宮体部後壁から内腔に隆起する病変が早期相から濃染され，主に右子宮動脈から筋層を貫通して病変に達する動脈が描出された。

ダグラス窩に液体貯留を認め、腹腔内への逆流が疑われた。貧血は認めていなかったが、今後多量性器出血のリスクがあると判断し緊急手術の方針となった。バソプレッシン投与に関し、その目的、作用、適用外投与であることを充分説明の上、同意を得た。

静脈麻酔下に碎石位で手術を開始した。カラードップラーで子宮後壁筋層内および胎盤ポリープに豊富な血流を確認し、経腔超音波ガイド下に100倍希釈バソプレッシンを18G PDT針にて後壁の頸部に5ml、体部中部に10ml、体部上部に5ml、計20mlを経腔的に局注した。カラードップラーで上記血流が消失したことを確認し（図5）TCRに移行した。切断面は白色（阻血状態）で出血はほとんど認めなかった（図6）。手術開始約30分後から切断面の出血が目立ち始めたので、凝固止血を併用しながら切除を進めた。子宮内腔のポリープを完全に切除した後、創面をローラー電極にて凝固止血した。カラードップラーでは子宮後壁筋層内の豊富な血流再開を認めたものの、子宮内腔へはローラー電極で凝固され

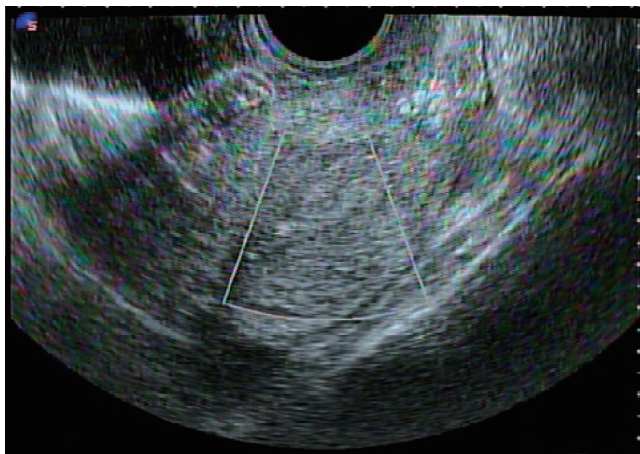


図5 経腔超音波

バソプレッシン局注後、カラードップラーで血流が消失したことを確認した。

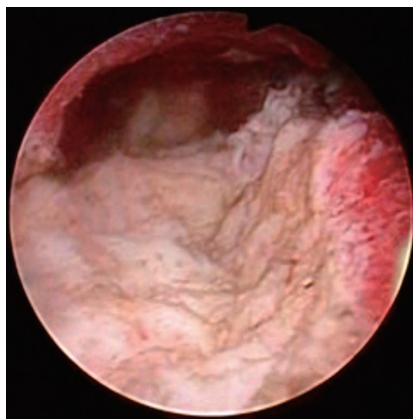


図6 子宮鏡

切断面は白色（阻血状態）で出血はほとんど認めなかった。

た薄い筋層を隔てて血流が遮断されている状態であった（図7）。子宮内腔からの出血がないことを確認し手術を終了した。

術後経過は良好で、術後3日目に退院となった。

採取した組織の病理診断は凝固壊死に陥った胎盤組織で、moleの所見なしとの結果であった。

考 察

胎盤ポリープは、分娩後あるいは流産後に遺残した胎盤組織から発生した子宮内腔内のポリープ状組織である。発生頻度は0.05～5.3%と稀であるが⁷⁾、血流が豊富なため、時に大出血をきたし緊急の処置を要することがある。超音波のカラードップラーやMRIにより、豊富な血流を認める子宮内腔内の腫瘍として診断される。分娩あるいは流産後、数週間～数か月後に性器出血を訴えて受診し、上記所見を認め診断に至ることが多い。

鑑別疾患として、胎盤遺残、癒着胎盤、粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、絨毛癌などが挙げられる。遺残した胎盤片に壊死、フィブリン沈着などの変化が生じ、ポリープ状に腫瘍を形成したものが胎盤ポリープと考えられており、胎盤遺残と胎盤ポリープは欧米の文献では明確に区別されておらず、retained placentaとして一括して扱われている⁸⁾。癒着胎盤は近年増加傾向にあり、そのリスク因子としては子宮内膜炎や子宮内膜搔爬術、帝王切開術の既往などがある。分娩以前に診断することは困難であるが、超音波検査やMRI検査が有用である。絨毛癌は画像上は鑑別が困難な場合があるが、hCGが著明な高値を示すことから鑑別可能である。

胎盤ポリープの治療として最も確実な方法は子宮全摘術であるが、近年、低侵襲であり、妊孕性温存も期待できる子宮内容除去術あるいはTCRが試みられている^{1) 2) 3)}。また、経過観察のみで腫瘍への血流の消

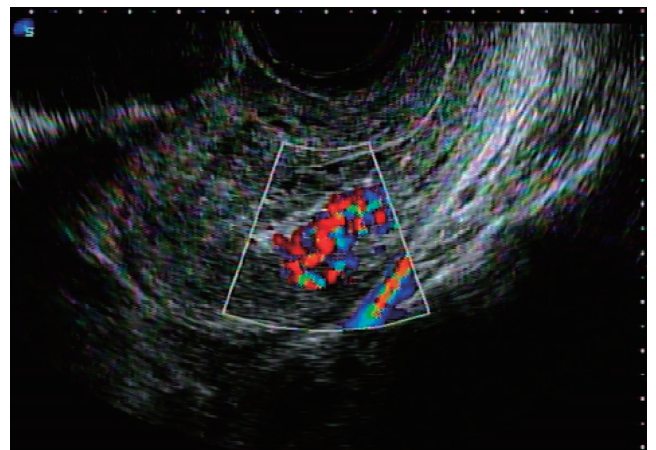


図7 経腔超音波

カラードップラーでは子宮後壁筋層内の豊富な血流再開を認めたものの、子宮内腔へは膜一層を隔てて血流が遮断されている状態であった。

失、腫瘍の縮小、腫瘍の自然排出を認めたという報告もあり^{5) 6)}、待機療法も選択肢の一つとして挙げられる。他の治療法と比較し侵襲が少ないことが最大の利点であるが、治癒までの期間が予測困難であることや、待機中の大量出血のリスクというデメリットがある。その他、絨毛細胞に対する殺細胞効果を期待したメトトレキサート (MTX) を投与する方法が癒着胎盤、異所性妊娠などで報告されている^{9) 10) 11)}。胎盤ポリープにおいても、胎盤組織の壊死化が促進され、待機療法中の大量出血のリスクを減らす効果や、子宮内容除去術あるいはTCRを行う際の出血のリスクを減らす効果が期待できるが、MTX治療中は待機療法と同様のデメリットがあり、副作用も考慮しなければならない。

胎盤ポリープは出血のコントロールが重要な課題である。血流遮断の方法として、UAEや血管収縮剤の局注が有効であったとの報告がある^{2) 3) 4)}。子宮出血に対するUAEはほぼ確立された治療法であるが、UAEには、合併症としての卵巣機能不全が起きるリスクや子宮内膜への悪影響を示唆する報告もあり、挙児希望のある患者にとっては問題がある。そのため、血管収縮剤の局注にて一時的に血流を遮断させ、その間にTCRを行う方法が試みられている。血管収縮剤としてはプロスタグランジンF2 α およびバソプレッシンが用いられ、それぞれ有効性が報告されている^{3) 12)}。

プロスタグランジンF2 α は自然分娩において主に脱落膜から産生される生理活性物質で、子宮収縮を促すことで知られている。この作用から、分娩誘発、陣痛促進に広く用いられている。

一方、バソプレッシンは下垂体後葉から分泌されるペプチドホルモンである。腎臓の細胞膜にある受容体を介して抗利尿作用を示すほか、血管収縮作用を有するため、子宮筋腫核出術などの婦人科手術の出血コントロールを目的として広く使用されている。

今回我々はバソプレッシンを用いることとしたが、その理由は、プロスタグランジンF2 α は子宮全体を収縮させるので子宮腔が狭くなるリスクがあるとのアドバイスを得たためである。後壁3ヶ所へのバソプレッシン局注で血流は完全に遮断され、その効果も約30分持続した。一方、子宮腔全体の拡張性は保たれ、子宮鏡操作に支障を来すことはなかった。

用いる血管収縮剤の種類、投与量、投与ルートなど解決すべき点も多いが、バソプレッシンの局注を併用したTCRは、胎盤ポリープに対する有用な治療法の一つと考えられる。

文 献

- 1) 貞森理子, 辻岡寛, 井上善仁, 江本精, 蜂須賀徹, 瓦林達比古: 子宮鏡下手術で治療し得た胎盤ポリ-

プ9例の検討. 日産婦内視鏡学会誌, 2006, 22: 371-374.

- 2) 亀田里美, 横溝玲, 田辺康次郎, 横山智之, 佐々木恵, 千葉純子, 野田隆弘, 渡辺孝紀: 胎盤ポリープの4症例. 仙台市立病院医誌, 2014, 34: 25-30.
- 3) Masahiko Maegawa, Ryuji Mitani, Yuka Miyatani, Saki Ueta, Satoko Endo, Miho Senuma, Yasuki Sakamoto, Masaharu Kamada, Minoru Irahara: A case of placental polyp treated with an intraoperative injection of prostaglandin F2 α followed by hysteroscopic resection. Reprod Med Biol, 2012, 11: 105-108.
- 4) 古澤嘉明, 杉林里佳, 秋本菜津子, 石黒共人, 鈴木真, 清水幸子, 亀田省吾: 胎盤遺残, 胎盤ポリープの取り扱い. 産科と婦人科, 2008, 75: 898-904.
- 5) 漆川敬治, 山田正代, 岡田真澄, 横山裕司, 鎌田正晴, 斎藤誠一郎, 大頭敏文: 経過観察を行った臨床的胎盤ポリープの6例. 現代産婦人科, 2012, 61: 85-90.
- 6) 川上剛史, 西里美奈子, 石野理恵, 中原博正: 自然退縮したと考えられる臨床的胎盤ポリープの1例. 日本周産期新生児医学会雑誌, 2014, 50: 891.
- 7) 小林博: 産後の出血の原因としての胎盤ポリープについて. 臨産婦, 1990, 44: 5.
- 8) F. Gary Cunningham, et al.: Williams Obstetrics 22nd edition. McGraw-Hill, 2005: 698.
- 9) 長坂久司, 長坂正仁: MTX投与が奏功した遺残嵌入胎盤の1例. 産科と婦人科, 2004, 9: 1249-1253.
- 10) 松下容子, 森川晶子, 和田潤郎, 佐藤秀平, 湯澤映, 熊坂諒大: MTX療法にて妊娠性を温存できた癒着胎盤の一例. 青森臨産婦誌, 2011, 26: 37-42.
- 11) 前田信彦, 中山孝善, 福家義雄, 鎌田正晴, 岸恭也, 遠藤誉富: 超音波ガイド下頸管縫縮術とMTX投与により子宮を温存できた頸管妊娠の一例. 産婦中四会誌, 1987, 35: 227-234.
- 12) Chang Y, Kay N, Chen YH, Chen HS, Tsai EM: Resectoscopic treatment of ectopic pregnancy in previous cesarean delivery scar defect with vasopressin injection. Fertility and Sterility, 2011, 96: 80-82.

【連絡先】

香川 智洋
公立学校共済組合四国中央病院産婦人科
〒799-0193 愛媛県四国中央市川之江町 2233 番地
電話: 0896-58-3515 FAX: 0896-58-3464
E-mail: heinrich2426@yahoo.co.jp

産褥期の脳梗塞を契機に診断したもやもや病の一例

周防 加奈・上垣 崇・村上 二郎・下雅意るり・門脇 浩司・大野原良昌

鳥取県立厚生病院産婦人科

A case of moyamoya disease presenting with cerebral infarction during puerperium

Kana Suo・Takashi Uegaki・Jiro Murakami・Ruri Shimogai・Koji Kadowaki・Yoshimasa Onohara

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori Prefectural Kousei Hospital

もやもや病は両側内頸動脈終末部から前大脳動脈・中大脳動脈近位部の狭窄あるいは閉塞と周囲の異常血管網を特徴とする原因不明の疾患である。今回、経陰分娩後の産褥期に脳梗塞を発症し、診断に至ったもやもや病の一例を経験したので報告する。症例は32歳、未経産婦で、既往歴、および家族歴に特記事項は認めなかった。妊娠11週から当院で管理し、妊娠経過は順調であった。妊娠41週0日に子宮収縮増強のため入院し、その際に遅発型軽症妊娠高血圧症と診断した。微弱陣痛と血圧上昇のため陣痛促進後、吸引分娩とし、3525gの男児をApgar Score 8/9点で娩出した。産褥3時間に3分間程度の意識消失発作、左上肢不全麻痺が出現した。頭部CT検査で明らかな脳出血や脳梗塞の所見はなく、産褥子癇発作と判断し、硫酸マグネシウムの持続静注を開始した。産褥3日に再度意識消失発作と左上肢麻痺が出現し、頭部CTおよびMRIを再検した。CT所見にて左尾状核付近に低吸収域を認めた。またMRIでは、左側優位の両側尾状核、右放線冠、右前頭葉における梗塞巣を確認した。さらに、MRAでは左側優位の両側内頸動脈遠位部の閉塞と、両側脳底部異常血管網がみられたため、もやもや病に伴う脳梗塞と診断し、抗血小板療法を開始した。産褥4日に左上肢不全麻痺に対してリハビリ療法を開始した。その後、病状は改善傾向となり、産褥22日に退院した。産褥8か月の時には麻痺症状はさらに改善した。周産期に意識障害や神経症状が出現した際には、脳出血や脳梗塞の可能性と、その原因疾患としてのもやもや病の存在にも留意しておくべきである。また、もやもや病合併妊娠の周産期管理としては妊娠中の厳重な血圧管理と、血圧変動に留意した分娩様式の選択が重要であると考えた。

Moyamoya disease is a cerebrovascular disease characterized by progressive bilateral steno-occlusion of a terminal internal carotid artery and an abnormal vascular formation of collateral vessels (moyamoya vessels) at the base of the brain. We describe a case of a 32-year-old primigravida female patient. She was asymptomatic during her gestation and was hospitalized for labor at 41 weeks of gestation, when late-onset mild pregnancy induced hypertension was diagnosed. We performed vacuum extraction for uterine inertia and severe hypertension. The male baby was delivered weighing 3525 g with Apgar score of 8/9. About three hours later, she showed loss of consciousness and left hemiplegia, but no abnormality was detected in computed tomography (CT). Continuous infusion of magnesium sulfate was started for puerperal eclampsia. On postpartum day three, similar symptoms appeared, and CT and magnetic resonance (MR) imaging/angiography identified cerebral infarction and distal obstructions of the bilateral internal carotid artery and extensive formations of collateral vessels. She received antiplatelet therapy and rehabilitation, and her left arm paralysis was gradually relieved. When disorders of consciousness or neurological disorders are identified during pregnancy, we must consider the possibility of cerebral hemorrhage or infarction, and the presence of moyamoya disease.

キーワード：妊娠、もやもや病、脳梗塞

Key words：pregnancy, Moyamoya disease, cerebral infarction

緒 言

もやもや病は両側内頸動脈終末部から前大脳動脈・中大脳動脈近位部の狭窄あるいは閉塞と周囲の異常血管網を特徴とする疾患である¹⁾。頭蓋内出血あるいは脳梗塞を含む脳虚血発作によって発症することが知られている^{2), 3)}。

今回、経陰分娩後の産褥期に脳梗塞を発症し、診断に至ったもやもや病の一例を経験したので、文献的考

察を踏まえて報告する。

症 例

患者：32歳 未経妊

既往歴：特になし

家族歴：高血圧や脳血管疾患なし

現病歴：不妊症のため他院でタイミング法により妊娠成立した。頭臀長より分娩予定日を算出され、妊娠11週時に周産期管理目的に当院を初診した。身長は

160cmで非妊娠時体重は61kgであった。妊娠経過に異常はみられなかった。妊娠41週0日に子宮収縮の増強を主訴に受診し、入院となった。入院後は血圧が130-150/80-90mmHg台であり、尿蛋白が陰性であったことから遅発型軽症妊娠高血圧症と診断した。分娩の進行がみられなかったため、41週0日にプロスタグランジンE2の内服、41週1日にオキシトシン持続静注による分娩誘発を行った。その後、分娩が進行したが、分娩Ⅱ期に微弱陣痛と200/143mmHgまでの血圧上昇がみられたため、吸引分娩により3525gの男児をApgar score 8/9点で娩出した。臍帯動脈血pHは7.21であった。分娩後、母体血圧は130-140/90mmHg台まで自然下降した。産褥3時間に、車椅子へ移乗する際、3分間程度の意識消失発作、下顎の痙攣様発作、左上肢不全麻痺が出現した。直ちに頭部CTを撮影したが、明らかな頭蓋内出血を示唆する所見はみられなかった(図1)。産褥子痙発作と判断し、硫酸マグネシウムの持続静注を開始した。その後も左上肢遠位部の不全麻痺と左顔面神経麻痺が残存していたため、頭部MRIを撮影した。両側前大脳動脈および中大脳動脈の描出が不良であったが、明らかな梗塞巣は認めなかった(図2)。神経症状の改善がみられていたことから産褥子痙発作後のTodd麻痺の診断の下、経過観察とした。140/90mmHg前後の高血圧が残存していたため、産褥2日よりニフェジピン20mg/日の内服を開始した。産褥3日に再度意識消失発作と左上肢麻痺が出現した。意識レベルはJapan Coma Scale I-20であり、応答遅延と左上肢麻痺を認めた。MRIが整備中のため撮影できず、やむを得ず頭部CTの再検とし、左尾状核付近に低吸収域を確認した(図3)。右半球病変は明らかではなかったが、産褥1日のMRI所見も併せて、背景にもやもや病を伴う脳梗塞と診断した。脳神経外科に紹介し、アスピリン内服とオザグレルナトリウムの持続静注による抗血小板療法を開始した。産褥4日にMRI

を再検し、拡散強調画像で左側優位の両側尾状核および右放線冠、右前頭葉における梗塞巣を確認した(図4)。MRAでは右優位の両側内頸動脈遠位部の閉塞と、両側の脳底部異常血管網(もやもや血管)を同定した(図5)。梗塞巣は左側が優位であったが、神経症状より右放線冠および右前頭葉の梗塞巣が責任病巣であると判断した。

産褥4日に左上肢の麻痺症状に対してリハビリ療法を開始した。産褥10日にはアスピリン導入後1週間が経過したため、オザグレルナトリウムを終了した。その後、病状は改善傾向となり、産褥22日に退院となった。産褥24日のSPECT検査では左大脳半球に血流低下がみられた。産褥1か月健診で子宮復古は異常を認めなかった。脳神経外科で外来管理を継続し、産後8か月の時点で左上肢の麻痺症状も日常生活に支障のない程度まで軽快した。

考 察

今回、経陰分娩後の産褥期に脳梗塞を発症し、診断に至ったもやもや病の一例を経験した。もやもや病は、両側内頸動脈終末部から前大脳動脈・中大脳動脈近位部の狭窄あるいは閉塞と、周囲の異常血管網を特徴とする疾患として、1959年にSuzukiらにより命名された¹⁾。受療患者数は人口10万人当たり3.16人で、男女比は1:1.8と女性に多く、発症年齢は10歳以下と25から49歳までの二峰性とされる⁴⁾。成人例では頭蓋内出血あるいは脳梗塞を含む脳虚血発作によって発症することが知られている^{2), 3)}。また本邦における妊産婦死亡における原因疾患の内訳をみると、脳出血・脳梗塞は産科危機的出血に次いで多く、全体の18%を占めている⁵⁾。

本症例では脳出血ではなく、脳梗塞を発症したため、幸い重篤な経過はたどらなかった。産褥3時間に神経脱落症状が出現した際には明らかな脳梗塞は発症



図1 CT (発作直後)

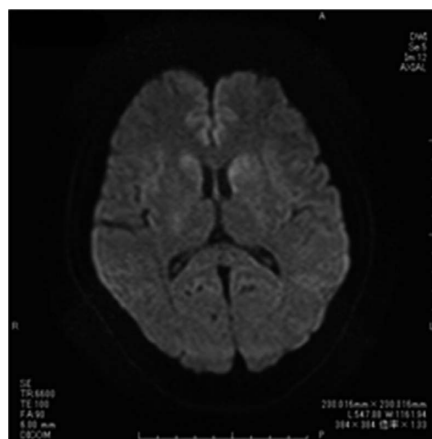


図2 MRI 拡散強調画像 (発作直後)



図3 CT (産褥3日)

しておらず、一過性の脳虚血発作であったと判断される。その原因としては、分娩直前的高血圧と分娩後の血圧下降という著しい血圧変動が考えられる。そのため、潜在的にもやもや病を合併した妊娠が存在することを考慮すると、妊娠高血圧症候群の有無に関わらず、周産期における血圧管理が重要である。具体的には、脳出血の原因となる著しい血圧上昇や、脳虚血発作および脳梗塞を誘発するような過降圧に注意して管理する。

もやもや病合併妊婦における分娩様式に関しては、脳出血や脳梗塞を発症した症例では緊急帝王切開術が考慮されることは議論の余地はないが、待機的な症例において、現時点では十分なコンセンサスは得られていない。経陰分娩における血圧変動や過換気発作に伴う脳虚血発作を回避する目的で、選択的帝王切開術が考慮される例も多い^{6), 7)}。一方で、池田らは硬膜外無痛分娩を試み、80%の症例において経陰分娩が成功したと報告している⁸⁾。

また、もやもや病の家族歴あるいは家族性もやもや病が10-15%にみられ、遺伝素因の関与も指摘されている^{4), 9), 10)}。従って、もやもや病の診断に至った患者へ

は出生児に対するスクリーニング検査についての情報提供も考慮する。本症例においては、患者が乳児期のMRI検査を希望した。

以上のように、周産期に意識障害や神経症状が出現した際には、脳出血や脳梗塞の可能性と、その原因疾患としてのもやもや病の存在にも留意しておくべきである。また、もやもや病合併妊娠の周産期管理としては妊娠中の厳重な血圧管理と、血圧変動に留意した分娩様式を選択が重要であると考えた。

文 献

- 1) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular "Moyamoya" Disease Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain. Arch Neurol, 1969, 20: 288-299.
- 2) 厚生労働省ウイリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班：もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン．脳卒中の外科，2009, 37：321-337.
- 3) Fukui M, Kono S, Sueishi K, Ikezaki K: Moyamoya

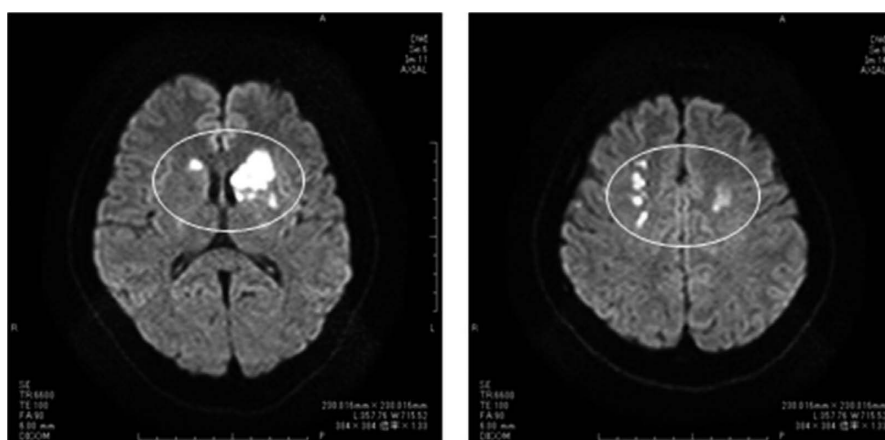


図4 MRI 拡散強調画像（産褥4日）

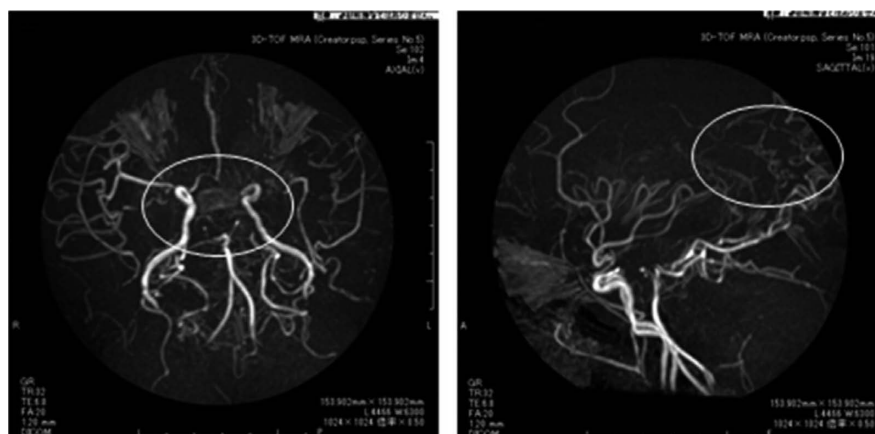


図5 MRA（産褥4日）

- disease. *Neuropathology*, 2000, 20 (Suppl) : S61-64.
- 4) Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Ohno Y: Epidemiological features of Moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99 Suppl 2: s1-5.
- 5) 公益社団法人日本産婦人科医：妊産婦死亡報告事業 妊産婦死亡146例の解析結果. 2014.
- 6) 高橋淳, 池田智明, 飯原弘二, 宮本享：もやもや病罹患女性の妊娠・分娩に関する全国産科施設および患者女性へのアンケート調査, 脳外誌, 2009, 18 : 367-375.
- 7) Komiyama M, Yasui T, Kitano S, Sakamoto H, Fujitani K, Matsuo S: Moyamoya disease and pregnancy: case report and review of the literature. *Neurosurgery*, 1998, 43: 360-368.
- 8) 池田智明, 根木玲子, 菅幸恵, 高橋淳, 飯原弘二, 宮本享：もやもや病における硬膜外麻酔下無痛分娩, 脳外誌, 2009, 18 : 376-382.
- 9) Kuroda S, Houkin K: Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 1056-1066.
- 10) Mieharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A: Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 1025-1029.

【連絡先】

周防 加奈
鳥取県立厚生病院産婦人科
〒682-0804 鳥取県倉吉市東昭和町 150
電話：0858-22-8181 FAX：0858-22-1350
E-mail：suouk@pref.tottori.jp

非妊時BMI (body mass index) 35以上の高度肥満妊婦の周産期予後

野口 聡一・菊井 敬子・中田 高公

岡山愛育クリニック

Perinatal outcomes in obese women with pre-pregnancy body mass index of 35 and over

Soichi Noguchi・Keiko Kikui・Takakimi Nakata

Okayama Aiku Clinic

(目的) 日本肥満学会はBMI (body mass index) 35以上を高度肥満と定義し、呼吸器、循環器、代謝系に重篤な合併症を生じやすいとしている。今回、非妊時BMI 35以上の高度肥満妊婦の周産期予後を検討することを目的とした。(対象・方法) 2009年1月から2013年12月までに当院で分娩となった5052例の中で、非妊時BMI 35以上の高度肥満妊婦の周産期予後を後方視的に検討した。(結果) 非妊時BMI 35以上の妊婦は23例で全体の0.46%であった。内訳は初産婦9例、経産婦14例であった。平均年齢は30.3歳で、非妊時平均BMI: 37.2、分娩時平均BMI: 39.1であった。妊娠高血圧症候群 (PIH) 発症率は21.7%、妊娠糖尿病 (GDM) の発症率は4.3%、帝王切開率は13.0%、分娩児体重は平均3170g、経膈分娩時出血量725gで、5項目とも非妊時BMI 35未満の妊婦と比較して有意に高値であった。非妊時BMI 35以上の妊婦の中で、妊娠中体重増加7kg以上 (9例) と7kg未満 (14例) で比較すると、出生体重・GDM発症率・帝王切開率に差は認めなかったが、PIH発症率・経膈分娩出血量は7kg未満で有意に低値であった。(結論) 高度肥満妊婦はPIHの頻度の上昇、帝王切開率の上昇、分娩時出血量の増加等ハイリスク分娩となりやすい。しかし、妊娠中の体重増加を7kgまでに押さえることで、出生体重・帝王切開率・GDM発症率は低下しないものの、PIH発症率および分娩時出血量は低下する可能性がある。

Maternal obesity increase risks pregnancy and delivery complications. The aim of the present study was to investigate associations between maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) of 35 and over and perinatal outcomes. This study included obese with women pre-pregnancy BMI of 35 and over who delivered at our clinic from January 2009 to December 2013. The study group was compared to a control group of women with pre-pregnancy BMI <35 who delivered during the same time period. There were no significant differences in terms of weeks of delivery, Apgar score (1 min, 5 min), or umbilical arterial blood pH between both groups. Increased risk for cesarean delivery, postpartum hemorrhage, and incidence of pregnancy induced hypertension (PIH) and gestational diabetes (GDM) was noted in obese women whose pre-pregnancy BMI was ≥ 35 . However, obese women who controlled weight gain within 7 kg during pregnancy showed reduced risks for postpartum hemorrhage and incidence of PIH.

キーワード: 高度肥満, 体重増加, 合併症, 周産期予後

Key words: Body Mass Index, obesity, perinatal outcome

緒 言

日本肥満学会は2011年、それまで「重症肥満」や「病的肥満」とも言われていたBMI (body mass index) 35以上の肥満を「高度肥満」と定義し、呼吸器 (睡眠時無呼吸など)、循環器 (心不全、冠動脈疾患、血栓症など)、代謝系に重篤な合併症を生じやすいとしている¹⁾。産科領域においても一般的に非妊時BMIが高いほど糖尿病や高血圧等の内科的合併症を有する割合の増加²⁾、妊娠高血圧症候群 (PIH)・妊娠糖尿病 (GDM) 等合併症発症の増加^{3) 4)}、巨大児分娩の増加⁵⁾、帝王切開率の増加⁶⁾、さらには胎児異常⁷⁾、胎児・新生児死亡の増加⁸⁾などが報告されている。有床診療所である当院でも高度肥満妊婦が受診されるが、総合病院や周

産期センターでは多いと思われる内科的合併症を有している妊婦の割合は低い。今回、内科的合併症を有さない高度肥満妊婦の周産期予後に関して検討を行った。

対象・方法

2009年1月から2013年12月までに当院で28週以降に分娩となった単胎分娩5052例を対象とし、非妊時BMI 35以上の高度肥満妊婦群と非妊時BMI 35未満の妊婦 (対照群) の間の周産期予後を後方視的に比較・検討した。また、高度肥満妊婦群の中で妊娠期間中の体重増加7kg以上の妊婦と体重増加7kg未満の妊婦と同様に比較・検討を行った。対象の内訳は高度肥満群23例 (初産婦9例、経産婦14例)、対照群5029例 (初産婦2414例、経産婦2615例)であった (表1)。統計学的検

討は χ^2 検定またはWelch's t-testで行い、有意水準5%未満を有意差ありとした。

成 績

非妊時BMI毎の人数分布は図1に示す通りで、BMI 14.6からBMI 46.9までで平均BMI 20.6 $\pm$ 2.9(平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、BMI 35以上の割合は全体の0.46%であった。

高度肥満妊婦群と対照群で比較すると(表2)、年齢(30.3 $\pm$ 4.3 vs 30.7 $\pm$ 4.7歳)、身長(155.9 $\pm$ 5.3 vs 158.2 $\pm$ 5.1cm)、分娩週数(39w0d $\pm$ 9d vs 38w6d $\pm$ 8d)、Apgar score 1分(8.1 $\pm$ 1.3 vs 8.5 $\pm$ 1.1) 5分(8.9 $\pm$ 0.5 vs 8.9 $\pm$ 0.6)、臍帯動脈血pH(7.26 $\pm$ 0.06 vs 7.29 $\pm$ 0.08)は両群に有意差を認めなかった。出生体重(3170 $\pm$ 394g vs 2928 $\pm$ 391g)は高度肥満妊婦群で有意に重く、出生体重3500g以上の割合(17.4% vs 6.3%)も高度肥満妊婦群で有意に高かった。帝王切開率(13.0% vs 3.7%)は高度肥満妊婦群で有意に高く、経膈分娩となった例では分娩時間(8.4 $\pm$ 8.6h vs 5.4 $\pm$ 1.4h)は有意差を認めなかったが、出血量(725 $\pm$ 432g vs 411 $\pm$ 364g)は高度肥満妊婦群が有意に多かった。PIHの発症率(21.7% vs 0.9%) GDMの発症率(4.3% vs 0.3%)は高度肥満妊婦群で有意に高かった。

高度肥満群を妊娠中の体重増加7kg以上の群(9例)と体重増加7kg未満の群(14例)で比較すると(表3)、分娩児体重(3202 $\pm$ 405g vs 3149 $\pm$ 408g)、帝王切開率(11.1% vs 14.3%)、GDM発症率(11.0% vs 0.0%)は両群間に有意差を認めなかったが、出血量(1051 $\pm$ 491g

表1 当院での非妊時BMI 35以上の高度肥満妊婦(対象)

	BMI 35以上	BMI 35未満
合計	23 (100)	5029 (100)
初産婦	9 (39.1)	2414 (48.0)
経産婦	14 (60.9)	2615 (52.0)

人数(%)

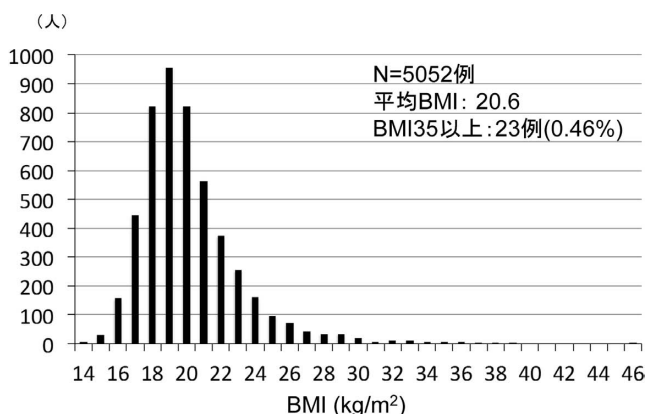


図1 非妊時BMI別人数分布

vs 507 $\pm$ 198g)、PIH発症率(44.1% vs 7.1%)は体重増加7kg未満群で有意に低値であった。

考 案

日本肥満学会はBMI 25以上を肥満、BMI 35以上を高度肥満と定義しているが、海外、特に欧米ではBMI 30以上をobese、BMI 50以上をsuper obeseとしている。日本人ではBMI 25以上になるとⅡ型糖尿病が増加すること、また、日本人のBMI 30以上の人口が全体の3%以下と米国人の30%以上と比較し明らかに少ないこと等、欧米人とは異なる肥満基準を採用することは合理的であると考えられる⁹⁾。

BMIが上昇した「肥満」であってもそれによる障害がなければ「肥満症」とはいえず、当院を受診した高度肥満妊婦は肥満以外の障害も認めていなかったため「肥満症」では無かった。それでも「肥満」自体が周産期予後に様々な悪影響を及ぼすことが考えられるため、今回、当院での検討を行った。

一般的に非妊時BMIが上昇すると児体重が増加し、HFD (heavy for date) 児の割合も増加すると報告されている。また、そのことが原因の一つとされる帝王切開率の増加や出血量の増加も同様に報告されてい

表2 当院での非妊時BMI 35以上の高度肥満妊婦(1)

	BMI 35以上	BMI 35未満
年齢(歳)	30.3 $\pm$ 4.3	30.7 $\pm$ 4.7
身長(cm)	155.9 $\pm$ 5.3	158.2 $\pm$ 5.1
非妊時体重(kg)	90.6 $\pm$ 8.9**	51.4 $\pm$ 7.7
非妊時BMI(kg/m²)	37.2 $\pm$ 2.9**	20.5 $\pm$ 2.5
分娩時体重(kg)	95.1 $\pm$ 7.6**	61.7 $\pm$ 8.2
分娩時BMI(kg/m²)	39.1 $\pm$ 2.3**	24.7 $\pm$ 3.3
分娩週数	39w0d $\pm$ 9d	38w5d $\pm$ 8d
早産率(%)	4.3	5.1
出生体重(g)	3170 $\pm$ 394*	2928 $\pm$ 391
児体重 2500g未満(%)	8.7	8.7
児体重 3500g以上(%)	17.4 *	6.3
Apgar (1 min)	8.1 $\pm$ 1.3	8.5 $\pm$ 1.1
(5 min)	8.9 $\pm$ 0.5	8.9 $\pm$ 0.6
臍帯動脈血pH	7.26 $\pm$ 0.06	7.29 $\pm$ 0.08
帝王切開率(%)	13.0 *	3.7
分娩時間(h)	8.4 $\pm$ 8.6	5.4 $\pm$ 1.4
出血量(g)	725 $\pm$ 432**	411 $\pm$ 364
PIH発症率(%)	21.7 **	0.9
GDM (%)	4.3 **	0.3

*: p<0.05

** : p<0.01

表3 当院での非妊時BMI 35以上の高度肥満妊婦(2)

	体重増加 $\geq$ 7kg	体重増加<7kg
分娩週数	38w4d $\pm$ 12d	39w2d $\pm$ 8d
出生体重(g)	3202 $\pm$ 405	3149 $\pm$ 408
Apgar (1 min)	8.2 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 1.6
(5 min)	9.0 $\pm$ 0.0	8.8 $\pm$ 0.7
臍帯動脈血pH	7.26 $\pm$ 0.07	7.26 $\pm$ 0.09
帝王切開率(%)	11.1	14.3
分娩時間(h)	9.0 $\pm$ 9.3	7.3 $\pm$ 8.5
出血量(g)	1051 $\pm$ 491**	507 $\pm$ 198
PIH (%)	44.4 *	7.1
GDM (%)	11.1	0.0

* : p<0.05

** : p<0.01

る^{10) 11)}。肥満以外の合併症を有さない今回の検討でも児体重は高度肥満群で有意に重く、3500g以上の児の割合も高度肥満群で有意に高かった。また帝王切開率・分娩時出血量も今までの報告同様高度肥満群で有意に増加していた。一般的に妊娠中の妊婦体重増加と児体重は相関することが多いが、高度肥満妊婦ではその相関は低下する。その原因の一つとして、高度肥満妊婦は、妊娠前より脂肪細胞より分泌されるアディポサイトカインによりインスリン抵抗性が高まっていることが考えられている¹²⁾。通常の血糖測定では異常を認めなくても、同時にインスリン値を測定すれば、インスリン抵抗性の状態がある程度把握できるため、肥満妊婦、特に高度肥満妊婦はインスリン値も測定すべきかもしれない。

非妊時BMIが高いとGDM、PIHの発症率が高くなることも以前より報告されており、今回検討した高度肥満妊婦も同様の結果であった。GDMの増加は前述の通りアディポサイトカインの関与が考えられるが、PIHの発症の中でも特に遅発型PIHの発症にアディポサイトカインが関与している可能性が報告されている¹³⁾。なお、当院でのGDMの発症率は対照群で0.3%と一般的にいわれているより低値である。これは、当院でのGDMスクリーニング法が随時血糖法のため、全体的に検出率が低下している可能性がある¹⁴⁾。

一般的にBMIが高くなると麻酔の手技が困難となると考えられ、帝王切開等の産科麻酔に関しても同様であると思われる。ある総合周産期母子医療センターでは、帝王切開の手術室搬入から執刀までの時間は、BMI 35未満で平均32.3分から34.8分であったのに対し、BMI 35以上で46.3分と有意に延長したと報告されている¹⁵⁾。当院でも高度肥満妊婦23例の中で硬膜外麻酔による無痛分娩13例、くも膜下麻酔+硬膜外麻酔による帝王切開3例を行っている。今回は麻酔に要した時間についての検討はできなかったが、当院でも高度肥満妊婦では麻酔の手技に、通常より多くの時間を要している印象がある。そのため特に緊急帝王切開となりそうな症例は、麻酔に時間がかかることも考慮して早めの決断・準備が必要である。

高度肥満妊婦の分娩で注意が必要な合併症の1つに、下肢静脈血栓症やそれに伴う肺血栓症が知られており、特に帝王切開でその頻度が増加する¹⁶⁾。今回の検討では症例が少ないこともあり下肢静脈血栓症やそれに伴う肺塞栓症の発症は認められなかったが、一般的に推奨される血栓症予防（早期離床・弾性ストッキング・ヘパリン投与など）は当院でも実施しており、特に帝王切開症例では必須であると思われる。

上記のように高度肥満妊婦は肥満のみで妊娠・分娩に様々な悪影響を及ぼすが、次に、妊娠中の体重増加を抑えることでその悪影響が軽減できる可能性があるかを検討した。現在のところ高度肥満妊婦の妊娠中の適正な体

重増加に関しては、人種差・個人差も大きく明確な統一基準は設けられていない。日本人の場合、厚労省「健やか親子21」の報告では、出生児の体重及び各種分娩異常との関連を見て、非妊時BMI 18.5～25.0の標準体重の妊婦の推奨体重増加量は7～12kg、非妊時BMI 25.0以上の肥満妊婦では個別対応としている¹⁷⁾。また、日本産科婦人科学会周産期委員会は、肥満妊婦に対する妊娠中毒症（現在のPIHとは診断基準が異なる）発症予防の観点より、妊娠中の体重増加を5～7kgとしている¹⁸⁾。実際に国内の報告では、肥満妊婦の妊娠中体重増加が大きいほどPIHの発症率が増加し、妊娠中体重増加が5kg以上になると分娩時出血量が増加するとされている¹⁹⁾。また、高度肥満妊婦の妊娠中の体重増加を平均7kgにコントロールすることで経陰分娩率を高める可能性があるとの報告もある²⁰⁾。今回の検討でも、妊娠中の体重増加が7kg未満の群でPIHの発症は有意に低下しており、分娩時出血量も有意に少ないことより、高度肥満妊婦の妊娠中体重増加を7kg未満に押さえることは意味があると思われる。しかし、今回の検討では妊娠中体重増加を7kg未満に押さえても、3500g以上の児の割合、帝王切開率、GDMの発症率は統計学的有意差を認めることは無かった。また、BMI 25以上の肥満妊婦が、妊娠中の体重増加を5kg以下に押さえても母児の有害事象は減少しないとの報告もあり²¹⁾、どの程度の体重増加の抑制が必要なのかは、更なる検討が必要と思われる。

妊娠中の体重増加をコントロールするために一般的には栄養指導が行われているが、当院では外来での栄養指導とともに毎回健診時に母体体重をグラフとして表示し、体重増加の状態を目で見分けて分かりやすくしている。それでも23例中9例（39%）で体重増加が7kg以上となっているため、今後さらに厳しく体重コントロールするためには教育入院等も考慮しなければならないのかもしれない。

結 語

非妊時BMI 35以上の高度肥満妊婦は、妊娠前に肥満以外の内科的合併症を有していなくてもGDMやPIH発症の頻度の上昇、帝王切開率の上昇、分娩時出血量の増加等が認められ、ハイリスク分娩となりやすい。しかし、非妊時BMI 35以上であっても妊娠中の体重増加を7kgまでに押さえることで、帝王切開率は低下しないものの、PIH発症率および分娩時出血量は低下する可能性がある。ただし、それでも児体重の増加や帝王切開率を下げることができないため、可能であれば妊娠前から減量指導を行い、より標準体重に近い状態で妊娠することを推奨するべきであろう。

文 献

- 1) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会：肥満症診断基準2011. 肥満研究, 2011, 17 : 1-78.
- 2) Visscher TL, Seidell JC: The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health*, 2001, 22: 355-375.
- 3) Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA: The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010, 10: 56.
- 4) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Sato S, Cho K, Minakami H: Effects of nulliparity, maternal age, and pre-pregnancy body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res Pregnancy*, 2013, 1: 75-80.
- 5) Yazdani S, Yosofniyapasha Y, Nasab BH, Mojaveri MH, Bouzari Z: Effect of maternal body mass index on pregnancy outcome and newborn weight. *BMC Res Notes*, 2012, 17: 34-37.
- 6) Chu SY, Kim SY, Schmidt CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, Curtis KM: Maternal obesity and risk of caesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev*, 2007, 8: 385-394.
- 7) Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J: Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009, 301: 636-650.
- 8) Tennant PWG, Rankin J, Bell R: Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod*, 2011, 26: 1501-1511.
- 9) 原 一雄, 門脇 孝: 肥満症の診断基準の設定における論拠と研究の進歩. *Pharma Medica*, 2012, 30 : 13-18.
- 10) Fyfe EM, Thompson JM, Anderson NH, Groom KM, McCowan LM: Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012, 12: 112.
- 11) Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U: Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 2011, 118: 305-312.
- 12) 杉山 隆: 妊娠と栄養・代謝 妊娠中の適切な栄養管理をめざして 妊娠時のインスリン抵抗性の機序と肥満・妊娠糖尿病との関連. *日産婦誌*, 2006, 5: 1540-1547.
- 13) Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y, Hiramatsu Y: Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early-and late-onset preeclampsia. *BJOG*, 2010, 117: 314-320.
- 14) 野口聡一, 菊井敬子, 中田高公: 当院における40歳以上の妊婦の検討. *現代産婦人科*, 2013, 62 : 29-33.
- 15) 佐藤祐一, 堀田訓久, 平林由広, 瀬尾憲正: 総合周産期母子医療センターにおける帝王切開: 一地方大学附属病院の現状. *麻酔*, 2010, 59 : 1063-1067.
- 16) Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, Bergholt T: Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One*, 2014, 9: e96495 1-10.
- 17) 厚生労働省: 妊産婦のための食生活指針―「健やか親子21」推進検討会報告書.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html>.
- 18) 中林正雄: 妊娠中毒症の栄養管理指針. *日産婦誌*, 1999, 51 : N507-510.
- 19) 牧野真太郎, 依藤崇志, 竹田 省, 内田豊義, 綿田裕孝: 肥満と妊娠. *臨床と研究*, 2011, 88 : 860-865.
- 20) 谷 杏奈, 別宮史朗, 木下 弾, 猪野博保: 当院における肥満妊婦の分娩についての検討. *現代産婦人科*, 2007, 56 : 97-99.
- 21) 村田将春, 太田志代, 山本 亮, 笹原 淳, 林周作, 中村 学, 岡本陽子, 石井桂介, 光田信明: 正期産単胎妊婦における妊娠中の体重増加量と周産期事象の関連. *周産期新生児誌*, 2014, 50 : 995-1000.

【連絡先】

野口 聡一
岡山愛育クリニック
〒703-8265 岡山市中区倉田 508-8
電話 : 086-276-8500 FAX : 086-276-8503
E-mail : noguchi@aiiku-clinic.com

中期中絶後に出血性ショックを来し経腹超音波カラードプラ法にて 胎盤ポリープを疑った症例

羽間夕紀子¹⁾・福家 信二¹⁾・杉原 弥香¹⁾・佐野 力哉²⁾・村田 卓也¹⁾
中井祐一郎¹⁾・中村 隆文¹⁾・塩田 充²⁾・森谷 卓也³⁾・下屋浩一郎¹⁾

1) 川崎医科大学 産婦人科学 1
2) 川崎医科大学 婦人科腫瘍学
3) 川崎医科大学 病理学 2

A case of placental polyp presenting massive hemorrhage associated with induced abortion in the second trimester

Yukiko Hazama¹⁾・Shinji Fuke¹⁾・Mika Sugihara¹⁾・Rikiya Sano²⁾・Takuya Murata¹⁾
Yuichiro Nakai¹⁾・Takafumi Nakamura¹⁾・Mituru Shiota²⁾・Takuya Moriya³⁾・Kouichiro Shimoya¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology 1, Kawasaki Medical School
2) Department of Gynecologic Oncology, Kawasaki Medical School
3) Department of Pathology 2, Kawasaki Medical School

自然流産や分娩後と比較し人工妊娠中絶後に発症することが多いといわれている胎盤ポリープは、非常に稀な疾患である。今回我々は、繰り返す中期中絶後に出血性ショックを発症し、子宮全摘出術後に診断された胎盤ポリープを経験したので報告する。

症例は43歳女性。8回経妊5回経産。3回目の中期中絶を当院にて施行した褥婦であった。中期中絶後28病日目に大量の性器出血にて出血性ショックをきたし当院へ搬送された。入院時の血中hCGは9.6mIU/mlであった。経腹超音波検査では、子宮体部左側後壁側に約3.3×1.9×2.7cm大の境界不明瞭なhyperechoic lesionを認め、更にカラードプラ法で腫瘍内に動脈性血流と低流速の静脈性血流が混在している所見がはっきりと観察でき、血流豊富な腫瘍を認めた。一方骨盤部造影MRIでは、子宮体部では後壁筋層内から内腔に突出するような境界不明瞭な高信号腫瘍を認め、造影にて早期濃染された。しかし、MRIでは腫瘍性病変への明らかなflow voidは認めなかった。子宮からの性器出血は制御できていたが、再出血の可能性があり挙児希望ないことから腹腔鏡下単純子宮全摘出術を行う方針とした。摘出標本は、子宮内腔に突出するポリープ状の腫瘍(3.4×2.2cm大)病変を認め、組織学的に胎盤ポリープの所見であった。術後経過は良好で術後5日目に退院した。

胎盤ポリープは、稀な症例で全妊娠の0.05～2.0%といわれている。発症機序や治療法は未だ確立しておらず、診断に難渋する症例も散見される。今回の症例のように、造影MRIではflow voidを検出することはできない場合もあり、超音波ドプラ検査法は有用な診断ツールになる可能性が高いと考えられる。

Placental polyps are intrauterine polypoids or pedunculated masses of placental tissue retained indefinitely after delivery or abortion. We report the case of placental polyp observed in a patient with hemorrhagic shock after repeated second trimester artificial abortion. A 43-year-old woman (gravid 8, delivery 5) underwent a third artificial abortion at our hospital. She arrived by ambulance 28 days after the abortion because of hemorrhagic shock with genital hemorrhage. Serum hCG level was 9.6 mIU/mL. We found a high echoic lesion with poorly defined margin of about 3.32×1.93×2.7 cm on the posterior wall in the left uterine body by transvaginal ultrasonography. Moreover, we identified a blood flow-rich mass by color Doppler method, while a flow void from tumor lesion in magnetic resonance imaging (MRI) was undetectable. She agreed to laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy and was diagnosed with placental polyp in pathology. She was discharged five days after surgery. Placental polyp is a very rare disease and develops in fewer than 0.25% of pregnancies. Pathogenesis and treatment have not yet been established and women often suffer from the treatment. It is difficult to detect a flow void in MRI; thus, the Doppler method may be considered a useful diagnostic tool for placental polyp.

キーワード：胎盤ポリープ、胎盤遺残、人工妊娠中絶、子宮内腫瘍

Key words: placental polyp, retained placenta, abortion, uterine tumor

緒 言

自然流産や分娩後と比較し人工妊娠中絶後に発症することが多いといわれている胎盤ポリープは、非常に稀な症例である。胎盤ポリープの発生頻度は全妊娠の0.05¹⁾–2.0%²⁾といわれている。近年胎盤ポリープの症例が数多く発表されているが、有用な検査方法は未だ確立されておらず臨床症状や経過から本疾患を最も疑い、最終的には病理組織検査で診断確定となる。術前検査として超音波検査での腫瘍内血流豊富像と、骨盤部造影MRIでflow void像が認められるとされているが血流所見に関する詳細な報告は少なく、診断確定に難渋することもしばしばである。しかし、MRIで典型的な所見がなくても、超音波ドプラ法で特徴的な所見が得られれば、胎盤ポリープが鑑別診断の最有力候補になり得るといった報告もされている³⁾。今回我々は、複数回の中期中絶後に出血性ショックを来し腹部超音波ドプラから胎盤ポリープの可能性を最も疑い、子宮全摘出術後に胎盤ポリープと診断された症例を経験したので、超音波血流ドプラの所見と合わせて報告する。

症 例

【患者】43歳 女性 8回経妊5回経産 過去2回人工妊娠中期中絶

【既往歴】虫垂炎、骨盤腹膜炎

【家族歴】特記事項なし

【嗜好】喫煙(–)、飲酒(–)

【内服薬】特記事項なし

【現病歴】当科で妊娠16週4日に中期中絶施行した患者。術後15日目頃から性器出血を認めており、術後28日目の19時から大量性器出血を認め近医受診した。その際一時出血性ショック状態に陥り、収縮期血圧70mmHg台まで低下したため輸血施行されながら当院救急搬送となった。到着時はショック状態から離脱し、意識レベル清であり管理・精査目的で入院した。

【搬送時身体現象】身長162cm 体重64kg
体温 35.9℃ 血圧 119/70mmHg 脈拍 83bpm SpO2 97% (room air)

顔面蒼白・四肢末消冷感あり

【入院経過】入院後に経腹超音波検査を施行し、子宮は鵝卵大で前屈、子宮体部左側後壁側に約3.3×1.9×2.7cm大のhyperechoicで内部不均一な境界不明瞭像を認めた(図1–1)。更に超音波カラードプラ法では同腫瘍内に動脈性血流と低流速の静脈性血流の混在部位を認め、3-D vessel viewでも腫瘍内に血流像が集簇し腫瘍へ連続する所見を認めた(図1–3)。そして、子宮内栄養血管と思われる動脈のresistance index (RI)

を測定すると0.45であった(図1–2)。次に骨盤部造影MRIでは、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示し、子宮体部後壁筋層内から内腔に突出する境界不明瞭な腫瘍を認めた。造影で早期濃染されるも明らかなflow voidは検出不可能であった(図2)。血液検査上、hCG 9.6mIU/mlを認める以外、各種腫瘍マーカーは陰性であった(表1)。以上からいくつか鑑別疾患はあげられるものの、その中で胎盤ポリープの可能性が最も高いと考えられた。

その後、子宮収縮剤・止血剤投与にて性器出血は軽減傾向であり、Hbの低下を認めなかったため、輸血はせず経過観察とし、一旦退院も考慮した。しかし、今後再出血の可能性も十分に示唆され、挙児希望がなかったことから、腹腔鏡下单純子宮全摘出術を施行する方針とした。

摘出した子宮の肉眼的所見は、子宮内腔に突出する3.4×2.2cm大のポリープ状の腫瘍病変を認めた(図3–1・3–2)。腫瘍性病変は組織学的にも多数の血管が陥入しており、凝血塊内に変性を伴う絨毛成分の残存を認めた(図3–5)。免疫染色でもhCG染色、サイトケラチンAE1/AE3染色でも陽性であり絨毛組織を確認した(図3–6)。以上から病理組織学的に胎盤ポリープと診断した。術後の経過は良好で術後5日目に退院した。

考 察

胎盤ポリープとは、妊娠組織の遺残に血管が浸潤し、フィブリン沈着によって腫瘍が増大し、血流豊富なポリープ状構造物を形成したものであると定義されている。しかし、欧米では一括して胎盤遺残(Retained placenta)として扱われており、「通常遺残胎盤片はフィブリンの沈着を伴った壊死をきたし、最終的には“胎盤ポリープ”といわれる状態を形成し、その痂皮が子宮筋層から剥離されるときしばしば激しい出血を起こしうる」とされている⁴⁾。胎盤遺残が疑われ、分娩後出血が持続し、止血困難例に対しては子宮全摘出術を考慮せざるを得ない。一方で、子宮温存希望例に対しての胎盤ポリープの治療方針は、大量出血を回避しコントロールするために子宮動脈塞栓術(UAE)後に子宮鏡下でのポリープ切除が積極的な管理として定着しつつある。しかし、胎盤遺残の多くは、時間経過とともに血流が減少・消失し、自然消失・排出が期待できるとする報告もあり、胎盤遺残の管理方法として待機療法も選択肢の一つとしてあるもの現状である⁵⁾。画像所見・性器出血の有無などの臨床症状、患者背景などから、それぞれにあった治療法を選択することが重要となる⁶⁾。胎盤ポリープの診断は超音波カラードプラ法やMRI検査で腫瘍に向かう血流を認めることによ

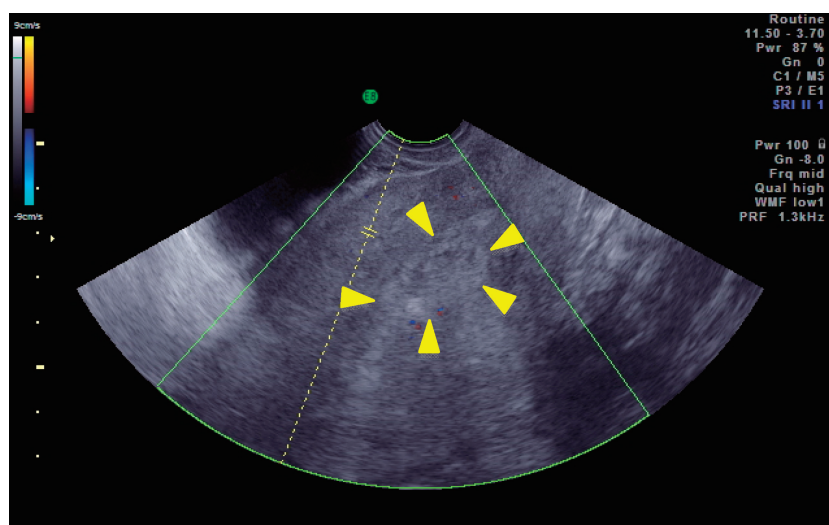


図 1 - 1

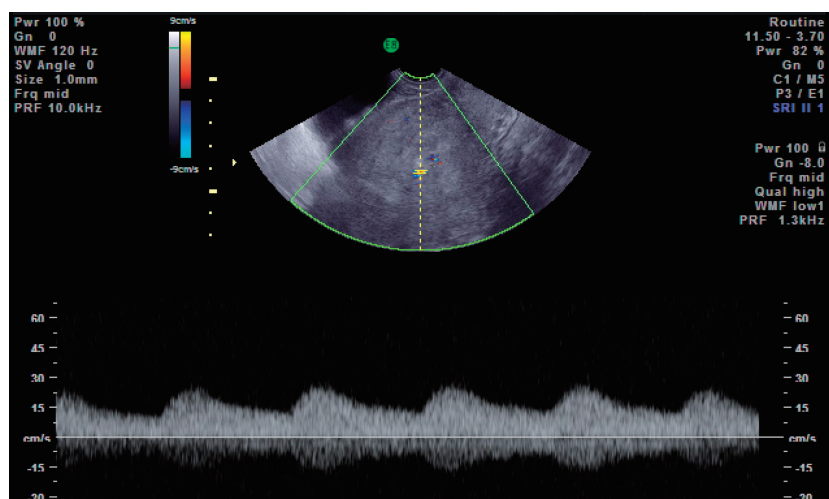


図 1 - 2

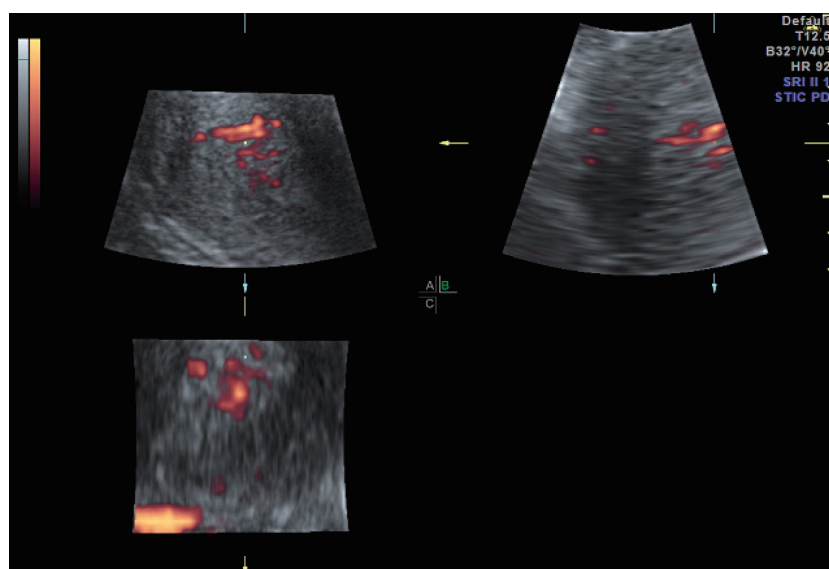


図 1 - 3

図 1 経腹超音波断層像

- 図 1 - 1 子宮内腔に約 3 cm 大の境界不明瞭な腫瘤影
 図 1 - 2 RI : 0.45 の腫瘤内動脈血流像
 図 1 - 3 3-D vessel view による腫瘤内の豊富な血管像

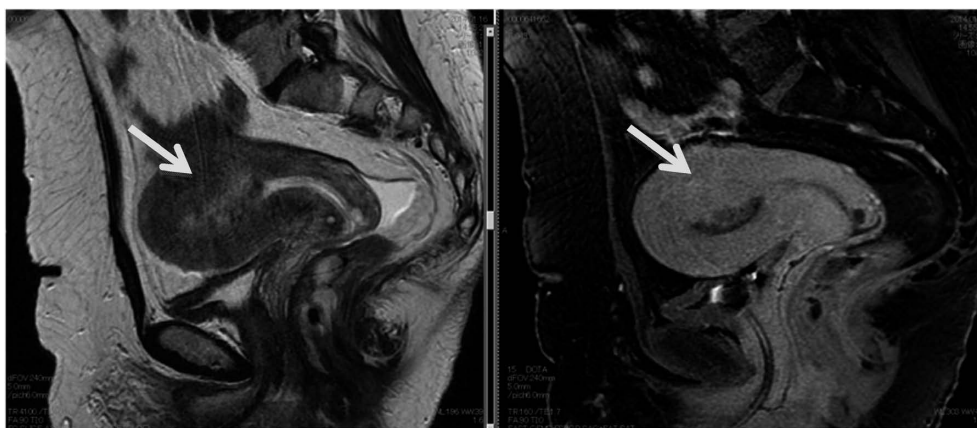


図2-1 T2/T1造影（矢状断面）

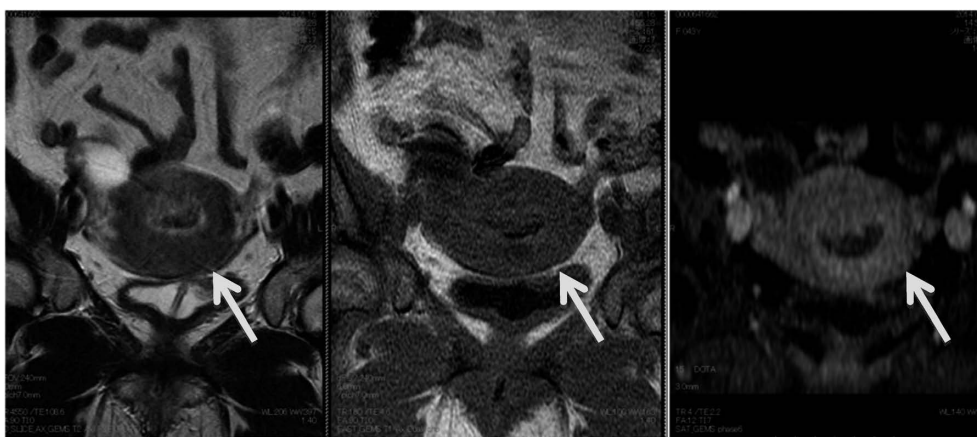


図2-2 T2/T1/T1造影（冠状断面）

図2 骨盤部造影MRI断層像

子宮体部後壁から内腔に突出する境界明瞭な腫瘍で造影にて早期濃染されるが、flow void検出なし。

り確定するとされている。またこれらの検査は血流の程度や付着部の同定をすることで、出血の予測や輸血の準備の判断に役立つと考えられている。胎盤ポリープの画像診断の特徴として、亀田らはカラードプラ法では腫瘍陰影の内部にみられる多くの血流パターンの存在を、MRIではT1強調画像で、その基底部に豊富な血流によるflow voidが認められることを報告している¹⁾。

今回の症例に関して、鑑別診断として産褥28日目であることから胎盤ポリープ・存続絨毛症を、子宮腔内に3.0cmの腫瘍性病変を超音波検査で認めたことから粘膜下子宮筋腫・内膜ポリープを、また中期中絶後であることから動静脈奇形を挙げた。その後のMRI検査にてT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号であり造影にて早期濃染されることから、T1強調画像で低信号、T2強調画像で低信号描写される粘膜下筋腫・子宮内膜ポリープは否定的であった。Achironらはカラードプラによる子宮内容周囲の子宮筋層内動脈血のRIが0.35以下であれば100%栄養芽細胞組織の残存があり、また0.45

以下の症例でも栄養芽細胞組織の残存を疑うべきだと述べている³⁾。今回の症例も腫瘍周囲の子宮筋層内ではないが、腫瘍内の血管のRIが0.45であり動静脈奇形というよりは、栄養芽細胞組織の残存を疑う胎盤ポリープや存続絨毛症が考えられた。存続絨毛症は、比較的分娩直後に発症し血流が乏しく血中hCG高値となることが多い一方、胎盤ポリープは分娩後数週間経って発症し、強い造影効果を有して血中hCG値は低値であることが多いとされている⁷⁾。今回の症例もhCGが9.6mIU/mlと陽性ではあるものの高値ではなく、その他の所見からも存続絨毛症や絨毛性疾患よりは胎盤ポリープの可能性が高いと考えた。

胎盤ポリープは、非常に稀な症例で全妊娠の0.05～2.0%といわれている。発症機序や診断法は未だ確立しておらず、診断に難渋する症例も散見される。今回の症例のように、造影MRIではflow voidを検出することはできない場合もあり、超音波ドプラ法は有用な診断ツールになる可能性が高いと考えられる。

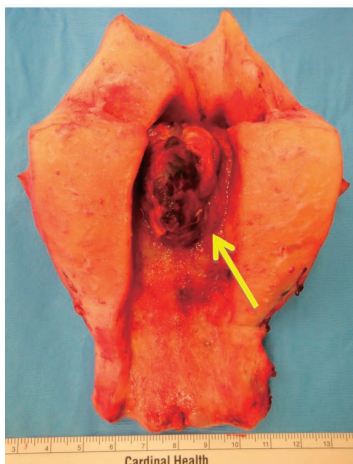


図3-1 摘出子宮標本前面／後面：ポリープ状の腫瘍（3.4×2.2cm大）

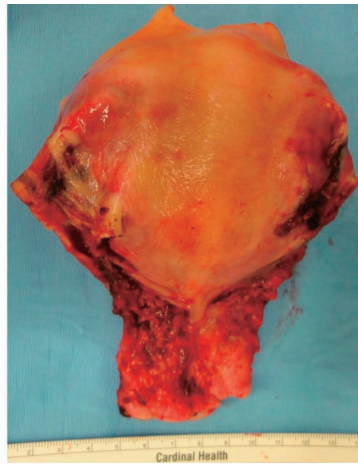


図3-2 摘出子宮標本側面固定後

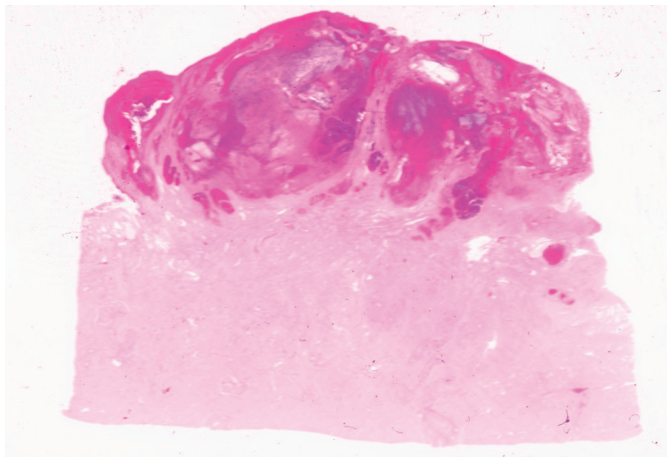


図3-3 病理組織標本ルーペ像

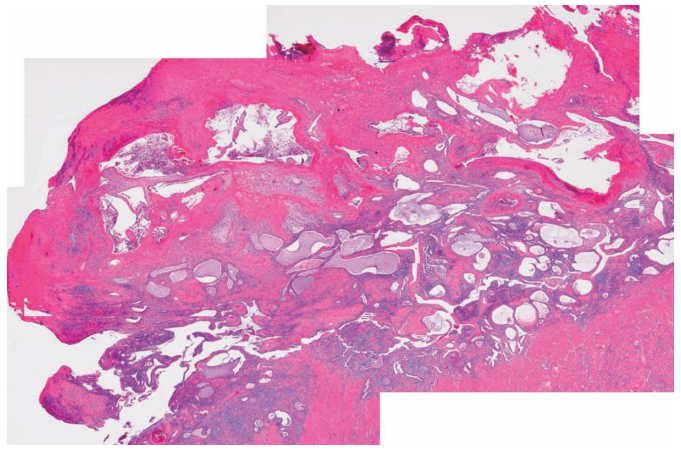


図3-4 病理組織像HE染色20倍

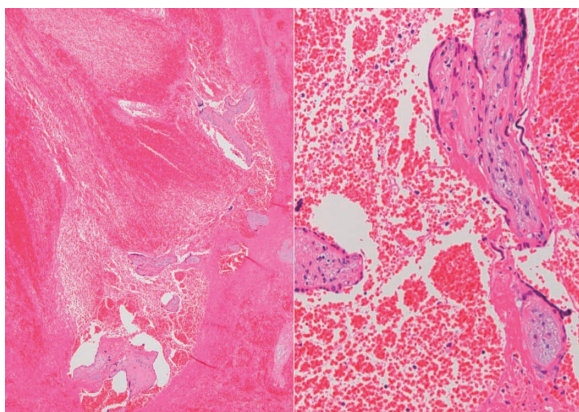


図3-5 病理組織像HE染色100倍：凝血塊内に、変性を伴う絨毛成分の残存

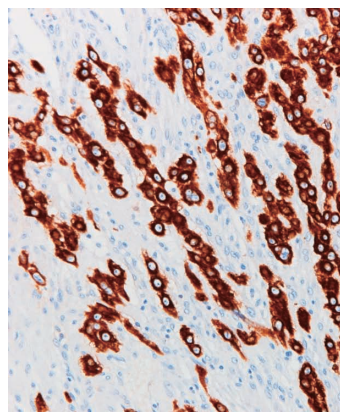


図3-6 病理組織像HE染色100倍：中間型トロホプラスト（左；hCG染色，右；サイトケラチンAE1/AE3染色）

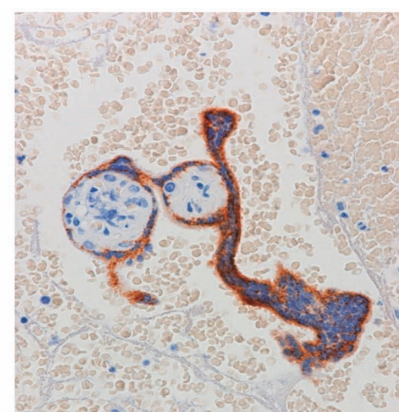


図3 摘出標本の肉眼所見と顕微鏡像

文 献

- 1) 亀田里美, 横溝玲, 田辺康次郎, 横山智之, 佐々木恵, 千葉純子, 野田隆弘, 渡辺孝紀: 胎盤ポリープの4例. 仙台市立病院医学雑誌 34: 2014, 25-30.
- 2) Dombrowski MP, Bottoms SF, Saleh AA, Hurd

WW, Romero R: Third stage of labor: analysis of duration and clinical practice. Am J Obstet Gynecol. 1995, 172: 1279-84.

- 3) Achiron R, Goldenberg M, Lipitz S, Mashiah S: Transvaginal duplex Doppler ultrasonography

in bleeding patients suspected of having residual trophoblastic tissue. *Obstet Gynecol* 81: 1993, 507-511.

- 4) Cunningham FG, et al: Williams Obstetrics 24rd edition. McGraw Hill Education, 2014, 671.
- 5) 奥田靖彦, 小笠原英理子, 笠井真祐子, 平田修司: 胎盤遺残, 胎盤ポリープ. 産科と婦人科 79巻9号: 2012, 1102-1108.
- 6) 亀田隆他, 宮本愛子: 胎盤ポリープの画像診断, 超音波, カラードップラー, MRI比較. 産婦治療 76巻5号: 1998, 607-611.
- 7) 秋山直子, 豊田尚之, 渡邊亮輔, 稗田雅司, 中村優子: Arterial embolization for hemorrhage from placental polyp: case reports. 臨床放射線 57巻6号: 2012, 820-824.

【連絡先】

羽間夕紀子

川崎医科大学産婦人科学 1

〒701-0114 岡山県倉敷市松島 577

電話: 086-462-1111 FAX: 086-462-1199

E-mail: gyne@med.kawasaki-m.ac.jp

当院で経験した子宮破裂の検討

萬 もえ・多田 克彦・谷 和祐・山下 聡美・桐野 智江
吉田 瑞穂・片山 典子・塚原 紗耶・立石 洋子・熊澤 一真

岡山医療センター 産婦人科

Report on a series of eight cases of uterine rupture

Moe Yorozu・Katsuhiko Tada・Kazumasa Tani・Satomi Yamashita・Satoe Kirino
Mizuho Yoshida・Noriko Katayama・Saya Tsukahara・Youko Tateishi・Kazumasa Kumazawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Medical Center

【目的】わが国における2013年の妊産婦死亡原因の1位は産科的危機的出血であり、子宮破裂は産科的出血を来す基礎疾患の2位に位置づけられた重要な病態である。当院で経験した子宮破裂症例を後方視的に検討し、臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2001年1月～2014年12月までに当院で経験した子宮破裂症例8例を対象とし、診療録を用いて後方視的に検討を行った。【成績】子宮破裂は全例院外発生の妊産婦症例であった。全子宮破裂は6例に認めた。妊産婦死亡例の1例に羊水塞栓症が合併し、もう1例は大量出血に伴う多臓器不全後死亡に至った。さらに、全子宮破裂例の中で胎児死亡例を1例、重症新生児仮死例を2例認めた。不全子宮破裂の2例では母児の予後は良好であった。子宮破裂の原因として、帝王切開を含め子宮手術を原因とした瘢痕性子宮破裂は認めず、陣痛促進剤の使用例が5例で、自然子宮破裂が3例であった。全例側壁の破裂であった。【結論】当院で経験した子宮破裂は、全例非瘢痕性子宮破裂であった。多産婦に対する分娩誘発は、非瘢痕性子宮破裂における最大のリスク因子であり、慎重な取り組みが必要であることが再認識された。

The purpose of this study was to assess the clinical features of uterine rupture. We performed a retrospective chart review of uterine ruptures at the Okayama Medical Center (OMC) during January 2001 to December 2014. We identified 8 cases of uterine rupture. All cases were transported to OMC from other clinics or hospitals. All cases were multiparas. There were 6 complete uterine ruptures and two incomplete uterine ruptures. There were two cases of maternal death, one stillbirth, and two severe neonatal asphyxias in the complete uterine rupture group. There were no deaths identified in the group of incomplete uterine rupture. All the uterine ruptures were unscarred uterine ruptures reported to be very rare. Induction of labor with oxytocin was an associated factor in 5 cases. Of those 5 cases, prostaglandin E₂ tablets were administered in three cases with the combination of oxytocin. Three cases were spontaneous uterine ruptures. In conclusion, we identified 8 cases of unscarred uterine ruptures. A uterine rupture is still the leading cause of maternal death, the importance of careful management of cases such as in induction of labor in multiparous women is emphasized.

キーワード：子宮破裂，非瘢痕性子宮破裂，多産婦，分娩誘発

Key words：uterine rupture, unscarred uterine rupture, induction of labor, multipara

緒 言

わが国における2013年の妊産婦死亡48例報告の中で、死亡原因の1位は産科的危機的出血であり、15例報告されている。子宮破裂は産科的出血を来す基礎疾患の2位に位置づけられた重要な病態である¹⁾。子宮破裂は妊娠中もしくは分娩中に発生する子宮壁の裂傷であり²⁾、母児救命のために手術を要する³⁾。裂傷の程度により分類され、子宮壁全層が断裂して子宮腔と腹腔とが相通じる全子宮破裂、裂傷が子宮壁の筋層のみに止まり漿膜に及ばない不全子宮破裂に分類される⁴⁾。子宮破裂の原因

は、帝王切開に代表される子宮手術既往による瘢痕性子宮破裂と、子宮手術既往のない非瘢痕性子宮破裂に大別される^{5)～7)}。

方 法

2001年1月から2014年12月までの当院の分娩総数は8404件であり、母体搬送症例は1107件であった。2001年1月から2014年12月までの14年間に当院で経験した子宮破裂症例8例を対象とし、診療録を用いて後方視的に検討を行った。

結 果

全症例の詳細を表1に示す。子宮破裂は全例院外発生であった。母体年齢は26歳から40歳であり、中央値は34歳であった。経産回数は1経産から4経産であり中央値は2.5回であった。子宮手術既往があったのは症例6のみであり帝王切開が行われていたが、切開創癒痕部はintactであった。オキシトシン点滴による分娩誘発は5例に行われ、症例1, 2, 8ではプロスタグランディンE₂錠の内服に引き続き、オキシトシン点滴を開始されていた。無痛分娩は3例に行われた。Dead on arrival (DOA) であった症例1を除く全例に腹式単純子宮全的術が施行された。破裂の様式は全子宮破裂が6例、不全子宮破裂が2例であった。全子宮破裂は全て側壁の縦裂傷であり、子宮前壁に裂傷を認めた症例はなかった。不全子宮破裂例の新生児予後は良好だった。全子宮破裂例でも、児が娩出後に症状が出現した症例1, 2, 5の新生児予後は良好であったが、児の娩出前に症状が出現した症例3, 6, 8の予後は不良であった。不全子宮破裂2例の母児予後は良好であったが、全子宮破裂の母児予後は不良であった。全子宮破裂6例中、妊産婦死亡2例、胎児死亡1例、重症新生

児仮死2例と6例中5例は母児予後が不良であった。妊産婦死亡の症例1は搬送依頼があった30分後にDOAで当院に到着し、病理解剖ならびに母体血清学的検査で羊水塞栓症と確定した。臨床経過から古典的羊水塞栓症と診断した。症例2は大量出血に伴う多臓器不全後死亡に至っており、急激に臨床症状が悪化した2症例は母体救命が困難であった。症例3は大量出血のため赤血球濃厚液28単位、新鮮凍結血漿30単位、血小板10単位の大量輸血を必要としたが救命することができた。分娩中の胎児心拍数図陣痛図(CTG)異常に関しては全例院外発生のため検討を行っていない。

考 察

今回のシリーズでは8例中7例には子宮手術既往がなく、残り1例は既往帝切後妊娠であったが、前回帝王切開層部はintactであり、全例が非癒痕性子宮破裂であったことが特徴的であった。先進国における子宮破裂の主たる原因は帝王切開などの子宮手術既往のある子宮に発生する癒痕性子宮破裂であると言われており^{5) 6)}、trial of labor after cesarean delivery (TOLAC) での子宮破裂の発生率は0.5%前後とされている^{2) 8)}。これに反して、非癒痕性子宮破裂の発生率

表1 2001～2014年までに当院で経験した子宮破裂症例 (PGE₂: プロスタグランディンE₂内服錠)

症例	年齢	分娩時 週数	経妊 回数	子宮手術既往	分娩誘発	硬膜外 麻酔	子宮 摘出	破裂の様式	新生児予後	母体予後
1	38	40	2P1G	—	オキシトシン PGE ₂	—	—	全子宮破裂 左側頭部から上方	生存、良好	死亡 羊水塞栓症合併
2	34	39	2P2G	—	オキシトシン PGE ₂	—	あり	全子宮破裂 右側峡部から10cm縦裂傷	生存、良好	死亡
3	34	41	3P3G	—	—	—	あり	全子宮破裂 右側峡部から上方	死産	生存
4	40	40	3G	—	オキシトシン	—	あり	不全子宮破裂 頸管内筋層断裂	生存、良好	生存
5	29	39	6P3G	—	—	—	あり	全子宮破裂 右側峡部に穴が開いた状態	生存、良好	生存
6	30	40	1P1G	あり (帝王切開術)	オキシトシン	あり	あり	全子宮破裂 左側峡部から上方	重症仮死→ 死亡退院	生存
7	26	40	4P2G	—	—	あり	あり	不全子宮破裂 筋層の一部断裂	生存、良好	生存
8	38	38	6P4G	—	オキシトシン PGE ₂ +機械的拡張	あり	あり	全子宮破裂 右側峡部から15cm縦裂傷	重症仮死→ 脳性麻痺	生存

は0.006%と極めて稀であると報告されている³⁾。今回のシリーズで瘢痕性子宮破裂例が1例もなかったことの原因として、TOLACを行う施設の減少があげられるとともに、TOLACを行う施設ではTOLACに慎重に対処していることが推測された。

非瘢痕性子宮破裂の原因は外傷性、産道通過障害、過強陣痛などが挙げられるが⁷⁾、経産婦に対する分娩誘発が最大のリスク因子であるとされている^{9) 10)}。出産回数が増加する程、子宮破裂のリスクは増加し、4経産以上の妊婦はそれ未満の妊婦に比べ、自然破裂のリスクは10倍増加するという報告もある¹⁰⁾。また、複数の分娩誘発剤の併用や、機械的頸管拡張をオキシトシンと併用する場合は注意が必要であると言及されている³⁾。今回のシリーズでは、8例中5例に分娩誘発が行われていた。特筆すべきは、そのうち3例にプロスタグランディンE₂製剤の内服がオキシトシン点滴による分娩誘発前に投与されていたことである。症例8ではプロスタグランディンE₂内服に加え、ミニメトロによる機械的頸管拡張が行われた上でオキシトシンにて陣痛誘発が行われた。分娩誘発剤使用例5例中4例が完全子宮破裂であり、2例が妊産婦死亡、2例が重症新生児仮死と母児予後は不良であった。経産婦に対する陣痛誘発、陣痛強化は慎重に行い、子宮破裂の発生を常に考慮して管理する事の重要性が再認識された。一方無痛分娩下での陣痛誘発は2例に施行されており、陣痛促進剤の過剰投与となっていた可能性も否定できない。

非瘢痕性子宮破裂の裂傷部位は非薄化した子宮下部に最も多い。子宮頸管のすぐ近傍に裂傷が入った場合には斜めや横に裂傷が延長され、裂傷が広間膜近傍の子宮部位であれば縦方向に延長される⁷⁾。破裂部位は子宮下部の前壁に最も多く発生し、側壁、後壁の破裂も存在するという報告がある⁶⁾。今回のシリーズの子宮破裂の裂傷部位は全例頸部側壁に認め、前壁には認められなかった。全子宮破裂を6例認め、不全子宮破裂を2例認めた。不全破裂症例で峡部側壁の筋層、血管断裂が認められた(写真1)。全破裂症例では峡部側壁にリング上の穴を認めた症例が1例(写真2)、その他の症例では側壁の裂傷を認め(写真3)、分娩時に過伸展された子宮峡部が筋層から断裂し、縦方向に裂けていくことが推測された。全子宮破裂の母児予後は不良であり、唯一良好であった症例が写真2に示したリング状の裂傷を認めた症例であった。母児予後の不良であった症例では全て裂傷が側壁全体に長く延長されており、裂傷の広がり母児予後に影響を与える事を示唆している。

子宮破裂は慎重な分娩管理によってほぼ予防可能であ

ると古くから言われている¹¹⁾が、子宮手術既往のない妊婦にも子宮破裂が起こり得る、という認識が日々の臨床で重要である⁹⁾。子宮破裂の臨床症状は様々で、全子宮破裂では突然の下腹部痛、大量の性器出血、出血性ショックによるvital signの悪化が出現する⁵⁾。不全子宮



写真1 症例7の摘出子宮。子宮峡部側壁に断裂した血管を認めた。

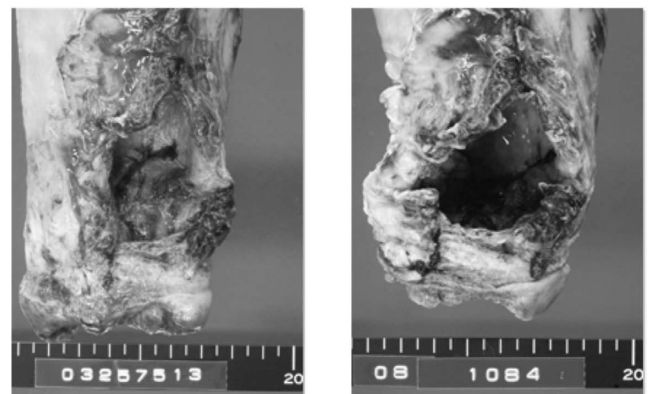


写真2 症例5の摘出子宮。子宮峡部側壁筋層にリング状の穴を認める。



写真3 症例8の術中所見。子宮頸部側壁から上方へ裂傷を認める。

破裂では症状は軽度であり典型的な症状を呈する事が少ない⁶⁾。子宮破裂の診断にはCTG, 超音波断層法が有用とされており, 時間的余裕がある場合にはX線CTやMRIも診断の補助となる。子宮破裂発生前に認められるCTG異常は, 変動一過性除脈, 遅発一過性除脈, 遷延一過性除脈などであるが, 子宮破裂に有意に出現するCTG異常は除脈であると報告されている¹²⁾。CTG異常は最も初期に出現しうる重要な症状であり³⁾, その時点で子宮破裂を疑う事ができるか, が臨床上重要である⁵⁾。不全子宮破裂は症状が軽度で, 経腹エコーでの筋層の断裂像も認められない事から診断が比較的困難である。今回経験した不全子宮破裂2例では, 超音波パルスドプラにて動脈性に子宮頸管内に吹き込む異常血流を認めた事により診断が可能であった。

子宮破裂は突然発症し, 適切な管理がなされなければ母児死亡に至る, 極めて重篤な産科合併症である。TOLAC症例, 多産婦に対する陣痛誘発などのリスク因子のある分娩を慎重に管理する事が子宮破裂の発生予防に重要である。

母体出血やCTG異常は子宮破裂特有の所見ではないが, 子宮手術既往の有無に関わらず子宮破裂の可能性を念頭におく事が早期発見につながり, 子宮破裂による母児予後の改善につながると考えられる。

文 献

- 1) 石橋勇, 関沢明彦: 日本産婦人科医会による妊産婦死亡報告事業の運用状況. 周産期医学, 2013, 43: 5-11.
- 2) Hofmeyr GJ, Say L, Gulmezoglu AM.: WHO systematic review of maternal mortality and morbidity; The prevalence of uterine rupture. BJOG 2005, 112: 1221-1228.
- 3) Miller DA, Goodwin TM, Gherman RM, Paul RH.: Intrapartum rupture of the unscarred uterus. Obstet Gynecol 1997, 89: 671-673.
- 4) 日本産婦人科学会編. 産科婦人科用語集・用語解説集改定第3版, 東京: 金原出版, 2013, 217,
- 5) 多田克彦: 子宮破裂, 江口勝人編. ハイリスク妊娠の診療を極める, 大阪: 永井書店, 2009, pp361-369.
- 6) 松浦眞彦, 山本樹正: 子宮破裂, 周産期医学, 2008, 38: 819-868.
- 7) Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Sprong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM.: Rupture of uterus. Williams obstetrics 24th ed. the United States of America: Mcgraw-Hill, 2014, 790-793.
- 8) Kieser KE, Baskett TF.: A 10-year population-based study of uterine rupture. Obstetrics and Gynecology 2002, 100: 749-753.
- 9) Landon MB.: Uterine rupture in primigravid women. Obstetrics & Gynecology 2006, 108: 709-710.
- 10) Sweeten KM, Graves WK, Athanassiou A.: Spontaneous rupture of the unscarred uterus. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1995, 172: 1851-1856.
- 11) James DG.: Uterine rupture during pregnancy. Obstetrics and Gynecology 1964, 23: 898-905.
- 12) Jefferey J et al.: Fetal Heart Rate Changes Associated With Uterine Rupture. American College of Obstetricians and Gynecologists 2004, 103: 106-512.

【連絡先】

萬 もえ
岡山医療センター産婦人科
〒701-1192 岡山県岡山市北区田益 1711-1
電話: 086-294-9911 FAX: 086-294-9255
E-mail: moe@okayama3.hosp.go.jp

Trousseau症候群を発症するも集学的治療により手術・化学療法を完遂した 原発性卵巣癌の一例

森田 聡美・牛若 昂志・池上 信夫・前田 長正

高知大学医学部 産科婦人科

A case of successfully treated primary ovarian cancer complicated by Trousseau's syndrome

Satomi Morita・Takashi Ushiwaka・Nobuo Ikenoue・Nagamasa Maeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi medical school

Trousseau症候群は悪性疾患に随伴する血液凝固異常により脳梗塞などの血栓症を生じる病態として、進行癌に併発しやすく予後は不良である。今回筆者らはTrousseau症候群を伴った卵巣癌IC期と診断され術後脳梗塞・感染性心内膜炎を発症したが、集学的治療により初回治療を完遂し得た1例を経験したので報告する。症例は51歳、1経妊1経産、下腹部痛および顔面神経麻痺を主訴に前医を受診した。CT検査で多量の腹水と骨盤内腫瘍を認め、MRI検査で多発する脳梗塞を、また心臓超音波検査で大動脈弁と僧帽弁に疣贅を認めた。血液検査でWBC上昇、PLTの低下を認めた。FDPとD-dimerは異常高値を示しDICと診断された。腫瘍マーカーはCA19-9とCA125に上昇を認めた。腹水細胞診class Vであり、卵巣癌に伴うTrousseau症候群が疑われた。診断早期に抗凝固療法を開始することにより全身状態を安定させ、原疾患の治療に至った。第37病日に腫瘍摘出術を施行し、卵巣漿液性腺癌（serous adenocarcinoma, Grade 3）と診断した。術後経過中に脳梗塞と感染性心内膜炎を認め、開胸手術による大動脈弁置換術を施行された。これらの集学的治療により原疾患の手術と化学療法を完遂し、術後半年経った現在まで再発を認めていない。Trousseau症候群の治療は早期診断と抗凝固療法によるコントロールを行った上で原疾患の摘出手術が重要となる。また、原疾患の進行期によらずTrousseau症候群を来すことがあり、治療期間中は集学的な治療が必要であることが示唆された。

Trousseau's syndrome involves thromboembolic disorders along with malignancy. A 51-year-old woman presented with abdominal pain and facial nerve palsy. The plasma D-dimer and fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) levels were markedly elevated, as was disseminated intravascular coagulopathy (DIC). Tumor markers, CA19-9 and CA125 showed higher than normal levels. Computed tomography (CT) demonstrated multiple cerebral infarctions. Transthoracic echocardiography identified infective endocarditis. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 6 cm-sized solid tumor in the pelvis. The solid tumor was a suspected ovarian cancer with Trousseau's syndrome. The patient started anticoagulant treatment with heparin and underwent total abdominal hysterectomy (TAH), bilateral salpingo-oophorectomy (BSO), and partial omentectomy for clinical stage IC (FIGO) serous adenocarcinoma of the right ovary. During the postoperative course, she developed cerebral reinfarction and infective endocarditis. She was operated, and the aortic valve was substituted by thoracotomy. Six cycles of paclitaxel and carboplatin chemotherapy were administered after the operation. There was no recurrence of cerebral infarction or ovarian until 6 months from thoracotomy. The malignancy was caused by a hypercoagulable state. Treating the underlying malignancy is the most effective therapy, and starting anticoagulant treatment is important for Trousseau's syndrome as this case.

キーワード：卵巣癌, Trousseau症候群, 脳梗塞

Key words: ovarian cancer, Trousseau's syndrome, cerebral infarction

緒 言

Trousseau症候群は、悪性腫瘍により血液凝固亢進状態となり、脳梗塞など血栓症を合併する病態を呈する^{1) 2)}。肺癌・胃癌・乳癌などの固形癌が原疾患として上げられ、婦人科疾患では進行した卵巣明細胞癌に

合併する報告が多い^{3) 4) 5)}。脳梗塞、肺梗塞、腎梗塞など全身性に血栓塞栓が生じるため予後は不良である^{6) 7) 8)}。今回われわれは、治療経過中に脳梗塞・心内膜炎を合併したが集学的治療により初回治療を完遂し、比較的良好な経過をたどったTrousseau症候群を伴う卵巣癌を経験したため報告する。

症 例

年齢：51歳

主訴：発熱・下腹部痛・左顔面神経麻痺・左空間無視

妊娠分娩歴：1経妊1経産

既往歴：双極性障害 糖尿病 高血圧

家族歴：母 大腸癌，父 膀胱癌，弟 精巣悪性腫瘍

現病歴：発熱・下腹部痛・左顔面神経麻痺・左空間無視を主訴に前医を受診した。採血所見はWBC $15700/\mu\ell$ ，RBC $486 \times 10^4/\mu\ell$ ，PLT $4.9 \times 10^4/\mu\ell$ ，FDP $122.5 \mu\text{g/dl}$ ，D-dimer $32.4 \mu\text{g/ml}$ ，INR 1.2と凝固系が著明に上昇しており，DICと診断された。腫瘍マーカーはCA19-9 3166U/ml ，CA125 1980U/ml と上昇していた。腹部・骨盤CT検査で多量の腹水及び骨盤内腫瘍を認め，また頭部MRI検査で多発する脳梗塞と腹部MRIで腎梗塞を認めた。腹水細胞診はclass Vであり，卵巣癌に伴うTrousseau症候群が疑われた。同日入院管理と

なり，ヘパリンNaによる抗凝固療法が開始された。脳梗塞の急性期を脱したことを確認し，原疾患の治療目的に第20病日に当院転院となった。

現症：身長158.6cm，体重52.4kg，血圧137/114mmHg，脈拍80/min，体温36.6℃，意識障害なし，左半側空間無視あり。

頭部MRI検査：拡散強調画像で両側大脳半球・小脳半球に多発する高信号域が散在し，広範囲にわたる梗塞を認めた（図1）。

骨盤MRI検査：子宮の頭側右に6×4cm大の境界明瞭な充実性腫瘍を認めた。T1強調画像で等信号，T2強調画像で軽度高信号を呈していた。内部はほぼ均一に造影されたが腫瘍前方部分に亀裂状の造影されない部分があり，腫瘍の破綻が示唆された（図2）。

心臓超音波検査：大動脈弁閉鎖不全を認め，大動脈弁に直径4×5mm，僧帽弁の前尖に2.7×33mm大の疣贅をそれぞれに認めた（図3）。

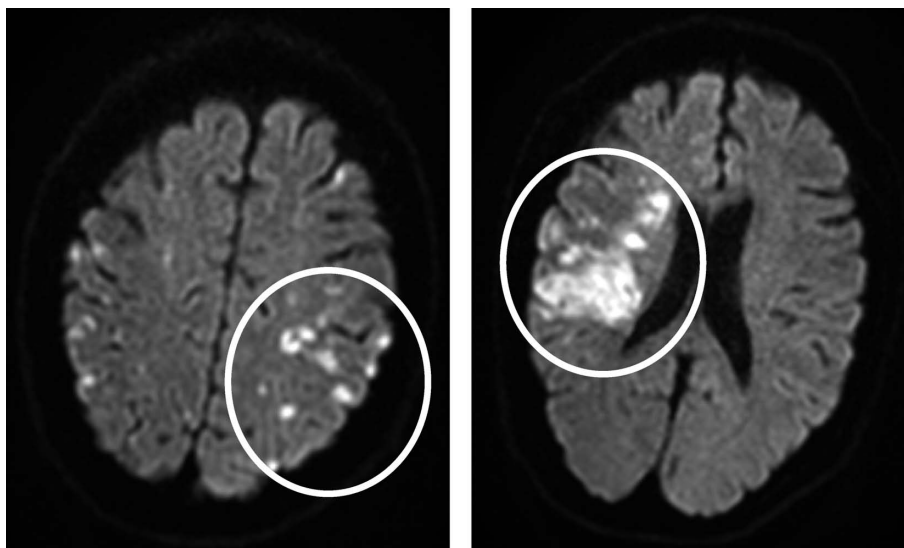


図1 頭部MRI：（初発時）拡散強調画像で左頭頂葉，右側頭葉に多発する高信号域を認めた。血栓性脳梗塞と診断した。

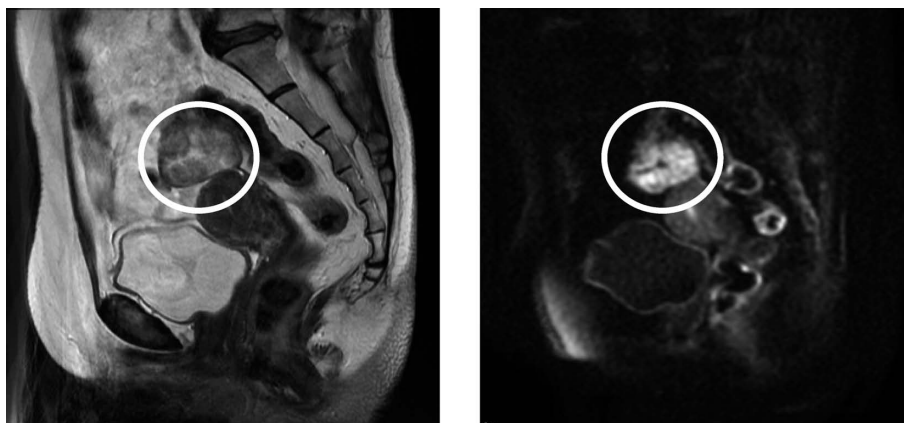


図2 腹部MRI：T2強調画像で子宮の頭側に充実性病変あり。拡散強調画像で内部に一部造影されない亀裂状変化を認め，腫瘍の破綻が疑われた。

入院後経過：当院へ転院後もヘパリンNaによる抗凝固療法を継続した。FDG-PET/CT検査で子宮頭側の腫瘤にSUVmax12.7の強い集積を認めた。第37病日に原発性卵巣癌に対する治療として、腹式子宮全摘術・両側付属器切除術・大網切除術を施行した。手術侵襲と出血のリスクから、骨盤リンパ節郭清は省略とした。腫瘍は右卵巣由来で鶏卵大、一部に皮膜の破綻を認め腹水は淡血性極少量であった。腹腔内に癒着はほとんどなく、播種や転移を思わせる所見を認めなかった。

病理所見：肉眼的には腫瘤内部は乳頭状充実性増殖巣で満たされ、被膜破綻もあり嚢胞部は認めなかった（図4）。組織像は高分化型で間質の乏しい乳突状の構造を示し多数の核分裂像を認めた。腹水細胞診は陽性であった。以上より、卵巣漿液性腺癌（serous adenocarcinoma, Grade 3）pT1c3NXMX, pStage IC3期（FIGO 2014）と診断した（図5）。

術後経過：術後24時間経過し、止血を確認してからヘパ

リンNaによる抗凝固療法を再開した。術後3日目に高度貧血認め、CT検査で腹腔内出血を疑い抗凝固療法を一旦中止して経過観察とした。しかし、その経過中に失語が出現し、頭部MRIで新規の脳梗塞を認めた（図6）。腹腔内出血のため抗凝固療法は中止のまま、脳保護療法のみにとどめた。術後6日目、腹腔内出血の増悪なく抗凝固療法を再開した。脳梗塞の急性期を脱してから術後化学療法を予定していたが、術後21日目に発熱を認め感染性心内膜炎と診断し、直ちに抗生剤投与を開始した。疣贅の増大を認め、新規の梗塞性病変を来す可能性があるとして第70病日（婦人科手術後27日目）に当院心臓血管外科で開胸による大動脈弁置換術（生体弁）と僧帽弁疣贅切除術を施行した。術後生体弁への感染を予防するため6週間抗生剤の投与を行い、第124病日（婦人科手術後87日目）にTC療法を施行した。婦人科手術後半年の現在、TC療法6コース終了し、新規梗塞性疾患なく全身状態は安定している。

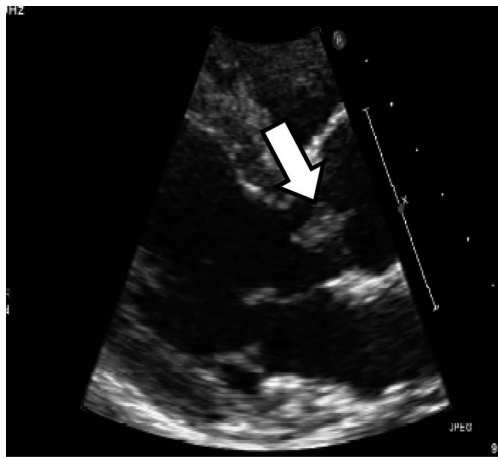


図3 経胸壁エコー：大動脈弁に直径4×5mm、僧帽弁の前尖と後尖に2.7×33mm大の疣贅を認めた。

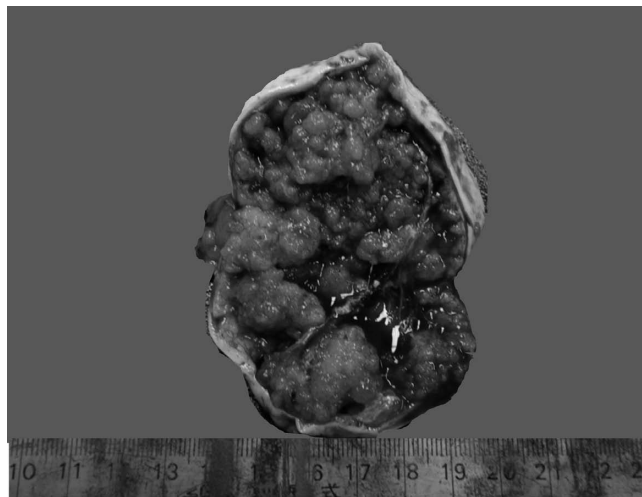


図4 摘出標本肉眼像：腫瘤内部は乳頭状充実性増殖巣で満たされている。

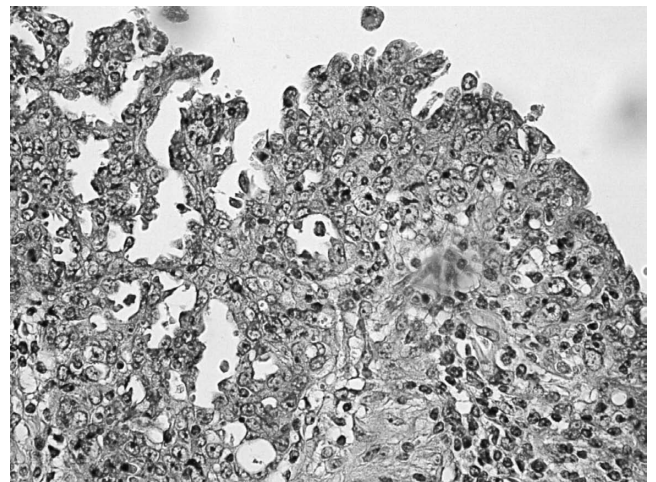


図5 病理組織（H.E.×400）：高分化型で間質の乏しい乳突状の構造を示し多数の核分裂像を認めserous adenocarcinomaと診断された。

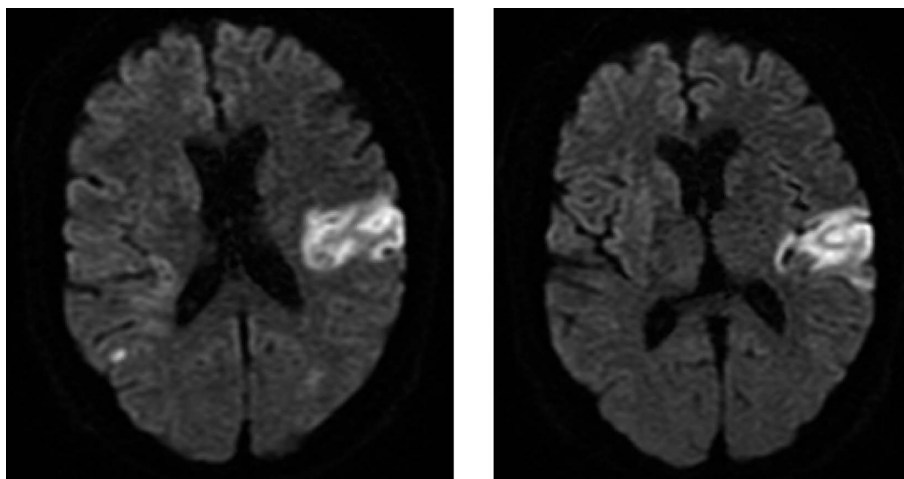


図6 頭部MRI：(術後) 拡散強調画像で左中大脳動脈領域に高信号あり，脳梗塞再発とした。

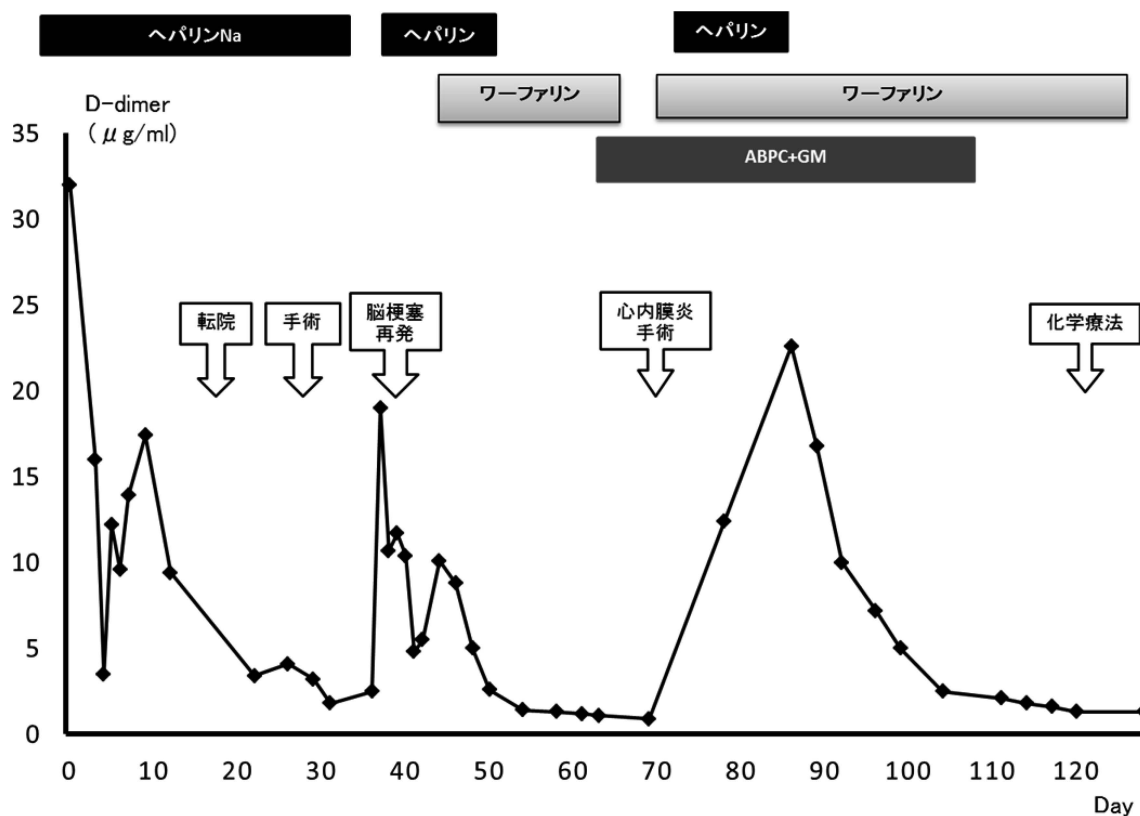


図7 治療経過：D-dimer推移

考 察

Trousseau症候群はArmand Trousseauによって悪性疾患に合併する血栓症として報告された¹⁾。悪性疾患の約11%に血栓塞栓症は併発し，ムチン産生性の腺癌である肺癌・胃癌・膵癌・乳癌・卵巣癌などに多い⁷⁾。これは，腫瘍細胞由来のムチンがトロンビンの生成を必要とせずに直接白血球中のL-セレクトリン，血小板中の

P-セレクトリンのリガンドとして働くことが関与している⁹⁾。それに加え，腫瘍細胞は組織因子(TF)やCancer Procoagulant (CP)などを産生し，サイトカインを介して単球や血管内皮細胞を活性化させ過凝固に傾く^{10) 11)}。これにより全身性の血管内血小板凝集を引き起こすと考えられる。Trousseau症候群の治療法は，原疾患の摘出手術と抗凝固療法が中心となる。ヘパリンはセレクトリンのリガンド部位を抑制し血栓凝集を抑制するた

め、Trousseau症候群における抗凝固療法として有用であるといえる。また、トロンビンの産生を抑制するワーファリンは無効と報告されている⁹⁾。本症例は発症から早期にヘパリンNaを使用しており、全身状態を安定させ、原疾患摘出手術を施行することが可能となった。腫瘍は完全摘出されたが大動脈弁と僧帽弁に認めた疣贅は残存していたため、心原性脳梗塞の予防のため抗凝固療法をワーファリン内服に切り替えて継続した。また、微小血管内で凝固カスケードが生じるため、血小板やフィブリノゲンの明らかな上昇を伴わないがFDPやD-dimerの上昇を認める場合がある。これら凝固マーカーの推移を新規血栓塞栓症発症の予測因子として用いることも推奨されている^{6) 12)}。本症例のD-dimer値は発症後高値であったが、抗凝固療法導入後に低下した。脳梗塞再発時や疣贅増大時にも上昇したが現在は正常範囲内を推移している(図7)。全身状態と新規血栓塞栓症と相関を認めD-dimerの計測は有用であったと考えられる。

Trousseau症候群を伴う卵巣癌では深部静脈血栓症や非感染性心内膜炎など多臓器に及ぶ血栓塞栓症を合併している場合が多く¹³⁾、原疾患摘出術後に梗塞性疾患を再発している症例も認められた^{5) 6)}。腫瘍細胞による凝固カスケードの影響は、原疾患摘出手術後もある程度継続する可能性が示唆された。また、悪性疾患と診断された患者の約14.6%に脳血管障害があり、その半数は脳梗塞であるとGrausらは報告している³⁾。悪性疾患を伴う脳梗塞の原因は、腫瘍塞栓・血液浸潤などの直接的要因と、凝固異常・血小板に伴う間接的要因により引き起こされる⁴⁾。脳はトロンボプラスチンが豊富である一方で、拮抗するトロンボモジュリンが乏しく、DICの標的器官となりやすい⁷⁾。このため、Trousseau症候群における治療過程で梗塞性疾患が再燃する可能性は高く、なかでも本症例のように脳梗塞が発症しやすいと考えられた。原疾患摘出手術後も、梗塞予防の抗凝固療法が必要な為、出血リスクを考慮した術式が検討される。

Trousseau症候群は進行癌で多い¹³⁾とされていたが、本症例のように卵巣癌早期であっても併発している例も散見された^{4) 9)}。早期癌であっても、Trousseau症候群を来す可能性があるとして、念頭においた管理が必要であると考えられた。腫瘍細胞からの凝固系カスケードの影響以外にも患者背景や環境因子もリスクとなる。卵巣癌にTrousseau症候群を併発した場合、早期に診断を下し、凝固亢進状態を安定させる必要がある。全身状態を安定させた後に原疾患摘出手術や化学療法を速やかに行う必要があると考えられた。また、原疾患の治療中は継続して集学的な管理が必要であるといえる。

結 語

Trousseau症候群においては早期の診断と抗凝固療法

が重要であった。Trousseau症候群を伴う卵巣癌に対して、集学的治療により原疾患摘出手術と化学療法を完遂することができた。

文 献

- 1) Trousseau A: Phlegmasia alba dolens. Clinique medicule de rHotel Dieu Paris. London: New Synham Society, 1865, 281-332.
- 2) Chaturvedi S, Ansell J, Rehi L: Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability. Stroke, 1994, 25: 1215-1218.
- 3) 宮本 泰斗, 今村 裕子, 青木 卓哉, 星野 達二, 玉木 良高, 吉村 元, 今井 幸弘, 北 正人: 脳梗塞の発症を契機に卵巣癌が発見されたTrousseau症候群の2例と文献的考察. 産婦人科の進歩, 2014, 66: 104-113.
- 4) 関野 和, 浅野 令子, 佐藤 麻夕子, 香川 幸子, 小松 玲奈, 中務 日出輝, 依光 正枝, 舩本 明生, 小坂 由紀子, 石田 理, 野間 純, 吉田 信隆: 卵巣明細胞癌I期で発症し予後良好な経過をたどったTrousseau症候群の1例. 現代産婦人科, 2012, 60: 373-376.
- 5) Evans TR, Mansi JL, Bevan DH: Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. Cancer, 1996, 77: 2544-9.
- 6) 澤田 潤, 片山 隆行, 浅野 明日香, 高橋 佳恵, 齋藤 司, 和田 始, 佐藤 正夫, 安栄 良悟, 鎌田 恭輔, 長谷部 直幸: 当院の脳血管障害と悪性腫瘍の合併症例に関する検討. 脳卒中, 2014, 36: 327-332.
- 7) 内山 真一郎, 清水 優子: 悪性腫瘍患者にみられる脳梗塞(Trousseau症候群). 神経内科, 2003, 58: 463-467.
- 8) Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood, 1983, 62: 14-31.
- 9) Mark Wahrenbrock, Lubor Borsig, Dzung Le, Nissi Varki, Ajit Varki: Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. J Clin Invest, 2003, 112: 853-862.
- 10) 川原 誠, 上野 聡: 担癌患者に見られる脳梗塞: Journal of Nara Medical Association, 2009, 60: 123-135.
- 11) 浦山 彩子, 内藤 博之, 野坂 豪, 藤本 悦子, 広岡 由実子, 占部 智, 児玉 美穂, 熊谷 正俊, 上田 克憲: 卵巣明細胞腺癌に合併したTrousseau症候群の

一例. 現代産婦人科, 2013, 62 : 43-47.

- 12) Ajit Varki: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood, 2007, 110: 1723-1729.
- 13) Graus F, Rogers LR, Posner JB: Cerebrovascular complications in patients with cancer. Medicine (Baltimore), 1985, 64: 16-35.

【連絡先】

森田 聡美
高知大学医学部産科婦人科
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
電話 : 088-880-2383 FAX : 088-880-2384
E-mail : jm-satomi-m@kochi-u.ac.jp

乳癌に対するtamoxifen治療後に発生した子宮体部明細胞腺癌の1例

秋本由美子¹⁾・谷本 博利¹⁾・川崎 正憲¹⁾・佐々木 充¹⁾
寺本 三枝¹⁾・寺本 秀樹¹⁾・金子 真弓²⁾

1) 地方独立行政法人 広島市立病院機構 広島市立安佐市民病院 産婦人科
2) 地方独立行政法人 広島市立病院機構 広島市立安佐市民病院 病理診断科

Endometrial clear cell adenocarcinoma in a patient treated with tamoxifen for breast cancer

Yumiko Akimoto¹⁾・Hirotoshi Tanimoto¹⁾・Masanori Kawasaki¹⁾・Mitsuru Sasaki¹⁾
Mitsue Teramoto¹⁾・Hideki Teramoto¹⁾・Mayumi Kaneko²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Asa Citizens Hospital
2) Department of Clinical Pathology, Hiroshima City Asa Citizens Hospital

Tamoxifen (TAM) は乳癌術後の補助療法に広く使用されており、子宮内膜癌の発生との関連についても周知されている。これまでTAM関連子宮体癌は一般的に類内膜腺癌が多いとされ、明細胞腺癌の発生の報告は少ないが、近年では高悪性度の腫瘍の発生の増加の比率が高いとの報告も見られる。我々は、TAM内服中に発生した子宮体部明細胞腺癌の症例を経験したので報告する。症例は53歳、2経妊2経産。48歳時に両側進行乳癌に対し手術後、補助療法として放射線治療、TAM内服をしていた。乳癌術後より半年毎に婦人科検診を施行していたが、TAM内服3年4ヵ月が経過した診察時より子宮内膜の肥厚を認め、4年間内服後の内膜組織診で子宮体部腺癌と診断し準広汎子宮全摘術、両側付属器切除術、骨盤リンパ節郭清術及び傍大動脈リンパ節生検を施行した。摘出子宮の内腔にはポリープ様の隆起性病変を認め、病理検査の結果、ポリープ内に限局する子宮体癌ⅠA期 (pT1aN0M0、腹水細胞診陽性)、明細胞腺癌と診断した。術後補助加療は施行せず経過観察し、3年6ヵ月を経過したが再発徴候は認めていない。

TAMは乳癌術後の補助療法として今後さらに使用が延長されることが予想される薬剤である。TAM関連子宮体癌の発生に関しては未だ不明な点が多く、臨床医にとっては早期発見が重要である。長期投与例では、子宮内膜厚の計測及び細胞診、組織診を積極的に行うこと、さらには投与終了後にも子宮組織に対する増殖作用は数年間持続することから、中止後も厳重な長期にわたるフォローが必要である。また、その増殖作用からポリープの発生率も増加するが、ポリープ内に発生する病巣は高悪性度のものであっても捉えにくいことを認識する必要がある。

Adjuvant tamoxifen reduces the recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer but also increases the risk of endometrial cancer. Many recent reports have suggested that type II endometrial carcinomas were more frequent in women with prior tamoxifen exposure than without. We report a case of endometrial clear cell adenocarcinoma in which tamoxifen was administered for breast cancer treatment. Four years after breast cancer therapy, a thickened endometrium was noted on ultrasound. Pathological examination of endometrial tissues revealed endometrial adenocarcinoma; thus, modified radical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and lymphadenectomy was performed. Histopathological analysis demonstrated clear cell adenocarcinoma, stage IA, exclusively within an endometrial polyp. Three years and six months after treatment, no recurrence of endometrial cancer was observed. The effects of tamoxifen on the endometrium remain for several years after administration. Accordingly, it is necessary to closely monitor the patient and perform histopathological examinations for prolonged periods.

キーワード：タモキシフェン、子宮体癌、明細胞腺癌

Key words: Tamoxifen, endometrial carcinoma, clear cell adenocarcinoma

症 例

患者：53歳、2経妊2経産、48歳閉経
主訴：癌検診
既往歴：14歳 虫垂炎 手術加療
39歳 子宮内膜ポリープ 子宮鏡下摘出術

48歳 乳癌

〈乳癌治療経過詳細〉

診断：両側乳癌（浸潤性乳管癌、ER陽性、PgR陰性、HER2陰性）右：Stage I, T1cN0M0、左：Stage IIB, T2N1M0
①術前化学療法

FEC療法4コース（エピルビシン 152mg/body day 1, エンドキサン 760mg/body day 1, 5FU 760mg/body day 1）

ドセタキセル4コース（ドセタキセル 114mg/body day 1）

②手術療法

両側乳房部分切除術，センチネルリンパ節生検

③術後放射線療法

両側乳房外照射 50Gy

④術後内分泌療法

術後2ヵ月～ TAM20mg/day内服4年間（5年間内服継続予定だったが，子宮体癌の診断後内服中止）

家族歴：父；肝臓癌

臨床経過：当院外科による乳癌術後より当科にて6ヵ月毎に内診，経腔超音波による内膜厚の計測，頸部及び内膜細胞診を行っていたが，TAM内服3年4ヵ月経過した時点で内膜厚及び内膜細胞診に変化が認められた。乳癌手術直後から4mm程度で経過していた内膜は16mmと肥厚し，内膜細胞診で疑陽性であったが，組織診は本人が検査に応じず施行できなかった。さらに6ヵ月後に受診した際に内膜は20mm（図1），内膜組織診にてTAMによる内膜腺の変化と構造異型及び核異型を伴う腺管の増生を認めたが，それ以上の診断が困難であり，さらに2ヵ月後（TAM内服4年間経過時）に再検したところ内膜組織診にて淡明な異型上皮細胞がシート状，腺管状に増殖しており，一部には微小乳頭状に異型細胞が増殖する部分も認めた。免疫染色ではp53の過剰発現，ER陰性であり，漿液性腺癌との鑑別を要したが，WT-1では一部のみ陽性であったことから，明細胞腺癌と診断した。MRI検査ではT2強調像で軽度高信号，fusion imageで高信号を呈する子宮内



図1 経腔超音波断層検査
子宮内膜は肥厚し，一部に低エコー部分を認めた。

膜腫瘍を認めたが明らかな筋層浸潤は認めなかった。腫瘍マーカーはCA19-9 36.7U/ml（正常値0-32U/ml），CEA 7.8ng/ml（正常値0-5ng/ml）でCA125，SCC，CYFRAは正常値であった。CT検査では乳癌の再発や他臓器への転移，リンパ節の腫大は認めず，子宮体癌の診断のもと準広汎子宮全摘術，両側付属器切除術，骨盤リンパ節郭清術，傍大動脈リンパ節生検を行った。

摘出標本（図2）では，子宮内腔に突出するポリープ様腫瘍を認めた。組織像（図3）では，ポリープ内で上皮を置換して増殖する淡明な胞体を有する腫瘍細胞を認めたが筋層浸潤は認めなかった。免疫染色の結果は内膜組織診と同様であった。腹水細胞診は陽性で付属器及びリンパ節に転移は認めず子宮体癌IA期（明細胞腺癌，pT1aN0M0）と診断した。本人と相談の上，乳癌と子宮体癌に対する補助療法は施行せず経過観察となった。



図2 摘出物標本
子宮底部から発育する4cmの広基性の隆起性腫瘍を認めた。

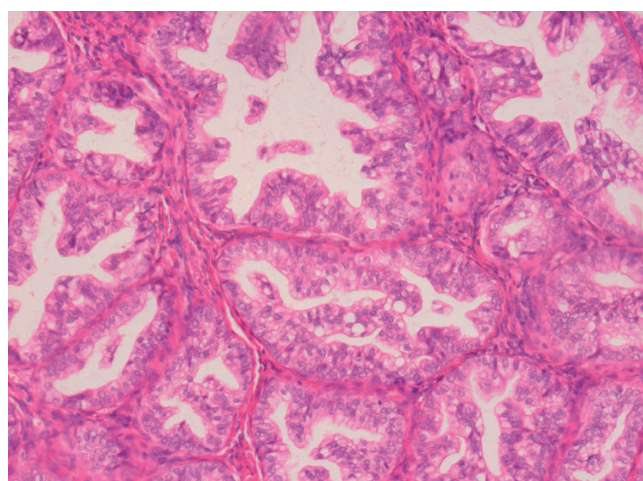


図3 摘出子宮病理標本（HE stain ×100）
淡明な胞体を有する腫瘍細胞が腺管を形成し増殖していた。

子宮体癌術後5ヵ月時に乳癌の左腋窩リンパ節再発に対してリンパ節郭清術を施行した。外科から提示された術後補助療法は希望されなかった。現在、子宮体癌術後3年6ヵ月を経過し、乳癌及び子宮体癌の再発は認めていない。

考 察

Tamoxifen (TAM) は非ステロイド性の抗エストロゲン剤で、ホルモン受容体陽性の閉経前・後の乳癌術後補助療法とし5年間 20mg/day の連日投与により、無治療と比較して再発の危険性が約半分に低下するとともに、死亡率も低下することが示されている¹⁾ことから、現在標準治療となっている。投与期間が短くなると再発抑制効果が低くなり、近年では10年間の継続で無治療の場合と比較して10年目以降の乳癌死亡率を半減させられることも報告²⁾されていることから、今後さらに使用は増加、延長することが予想される。

乳癌の再発抑制効果に比べると頻度は低いが、TAM内服により子宮体癌のリスクが増加することは、現在ではよく知られているところである。Leeuwen et al³⁾は2年以上の内服で2.3倍、5年以上の内服で3.0倍に発生リスクは増加すると報告している。

TAMによる子宮内膜の変化は増殖性変化と萎縮性変化であることがわかっている⁴⁾。子宮内膜病理組織像の特徴は、内膜細胞自体の増殖に加え、腺組織周囲の部分の間質凝縮、腺細胞の過形成と間質細胞増殖と線維化が著しいことであり^{4, 5)}、肉眼的にはしばしばポリープ様の形態をとる。Deligdisch et al⁶⁾はTAM治療をうけた患者700人の約1/3に内膜病変(内膜ポリープ、内膜増殖症、内膜上皮化生等)が発生し、中でもポリープは全体の約1/5に発生したと報告している。TAM関連ポリープは非関連のポリープに比べて、透明、浮腫、線維性、間質細胞が少なく、さらには癌化率が高い。そして、一番の問題点は、こうした内膜ポリープ表面の大部分は良性の萎縮内膜上皮におおわれているが、ごく一部にしか内膜増殖症や癌組織が存在しないことがしばしばあることである。

本症例においては、内膜肥厚の認められた時点の細胞診及び組織診でTAMによる変化が認められていた。摘出病理標本では、子宮内膜ポリープ内に明細胞腺癌が存在していたことと、萎縮性内膜を背景とした病変であったことが診断までに時間を要した一因にもなっていると考えられた。

TAM非関連の子宮内膜ポリープでは、発癌の危険因子や予後規定因子は通常の子宮体癌と同様である。TAM関連の子宮内膜病変における癌化の特徴はあるのか文献的に検索したところ、以下の報告を認めた。これまでTAM治療後に生じる子宮体癌は、予後良好の高分

化型の類内膜腺癌が多いとされてきた^{7, 8)}。しかし、近年ではTAM関連の子宮体癌は、類内膜腺癌に比べ高悪性度の漿液性腺癌、明細胞腺癌、癌肉腫などが多いとする報告が見られる^{9, 10)}。Bland et al¹¹⁾は少なくとも5年間のTAM服用があると高悪性度の子宮体癌を発症しやすくなり、なかでも癌肉腫の割合は高いと報告している。他にも、投与期間と悪性度には関連のある可能性があるとの報告もみられる¹⁰⁾。

高悪性度の子宮体癌がTAMのエストロゲン刺激にのみ誘発されるのか、またそれ以外の誘因があるのかは十分には解明されていないが、TAM長期投与によりp53蛋白の過剰発現、mTORやIGF-1Rの増加が認められることがわかっており^{10, 12)}、子宮内膜に対するエストロゲン作用発現における関与が示唆されている。

本症例ではp53遺伝子変異については検索されておらず、TAM内服期間も4年間と比較的短い。そのため、前述のような要因で発生した高悪性度癌とは断言できないが、婦人科の定期検診をTAM内服以前から継続して行い、繰り返し内膜検査を行ったことが早期発見、治療につながっている。

TAM投与により子宮体癌の発生するリスクは増加し、投与が長期になるとそのリスクはさらに増加する。しかし、乳癌治療においては治療効果がもたらすメリットが子宮体癌の発生率上昇というデメリットを大きく上回っているため、今後もTAMの使用は必要であり、臨床医にとっては早期発見こそが重要である。長期投与例では、子宮内膜厚の計測及び細胞診、組織診を積極的に行うこと、さらには投与終了後にも子宮組織に対する増殖作用は数年間持続することから、中止後も嚴重な長期にわたる経過観察を行うことが必要である。また、子宮内膜ポリープは癌の発生母地になることを念頭に、積極的に組織診や切除を行うことが重要と考える。

子宮内膜の発癌に対する予防として、海外では子宮内黄体ホルモン除放剤や子宮内膜マイクロ波アブレーションによる子宮内膜ポリープの発生抑制効果や子宮内膜保護作用がみられたとの報告^{13, 14)}がある。しかし、子宮内黄体ホルモン除放剤は本邦では2007年に導入され以降、避妊目的や子宮腺筋症、子宮筋腫に対して使用されその効果も認められているが、子宮体癌の発症予防として使用された報告はなく、臨床応用に関しては今後さらなる検討を要すると考えられる。

文 献

- 1) NCCN guideline: <http://www.nccn.org>
- 2) Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Alencar VHM, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF,

- Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013, 381: 805-816.
- 3) Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeny LA, Gimbrère CH, Otter R, Schouten LJ, Damhuis RA, Bontenbal M, Diepenhorst FW: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994, 343: 448-452.
- 4) 沖利道, 辻隆広, 藤野敏則, 三輪勝洋, 松元保, 二反田隆夫, 澤田七瀬, 吉永光裕, 堂地勉: 診療タモキシフェン投与患者における子宮体癌診断のpitfall. *産婦人科の実際* 2005, 54(4): 653-658.
- 5) Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendell M, Lage JM, Silverberg S: Endometrial Polyps: A Comparison Study of Patients Receiving Tamoxifen With Two Control Groups. *Int J Gynecol Pathol* 1998, 17(4): 302-311.
- 6) Deligdisch L, Kalir T, Choen CJ, Latour M, Bouedec GL, Llorca FP: Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000, 78: 181-186.
- 7) Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86(7): 527-537.
- 8) Nishimura N, Hachisuga T, Saito T, Kawarabayashi T: Subsequent endometrial carcinoma with adjuvant tamoxifen treatment in Japanese breast cancer patients. *Int J of Gynecological Cancer* 2001, 11(4): 272-276.
- 9) Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE: Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000, 356(9233): 881-887.
- 10) Tergas AI, Gutbrod RB, Gwin K, Kocherginsky M, Temkin SM, Fefferman A, Lengyel E, Yamada SD: Clinico-pathologic comparison of type II endometrial cancers based on tamoxifen exposure. *Gynecol Oncol* 2012, 127: 316-320.
- 11) Bland AE, Calingaert B, Secord AA, Lee PS, Valea FA, Berchuck A, Soper JT, Havrilesky L: Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol* 2009, 112(1): 150-154.
- 12) Yasue A, Hasegawa K, Udagawa Y: Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity. *Human Cell* 2011, 24: 65-73.
- 13) Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, Al-Azzawi F, Bell SC, Taylor DJ: Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000, 356(9243): 1711-1717.
- 14) Zhu Y, Yang J: Microwave endometrial ablation for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *J Obstet Gynaecol Res* 2013, 39(9): 1411-1414.

【連絡先】

秋本由美子

地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立安佐市民病院産婦人科
〒731-0293 広島県広島市安佐北区可部南二丁目1番1号

電話: 082-815-5211 FAX: 082-814-1791

E-mail: ym-aki@asa-hosp.city.hiroshima.jp

当院における40歳以上の高齢妊娠の検討

小塚 良哲・阿部恵美子・横山 真紀・河邊 麗美
上野 繁・池田 朋子・近藤 裕司・越智 博

愛媛県立中央病院 産婦人科

Pregnancy outcome in women aged 40 years and over at our hospital

Yoshiaki Kozuka・Emiko Abe・Maki Yokoyama・Remi Kawabe
Shigeru Ueno・Tomoko Ikeda・Yuuji Kondou・Hiroshi Ochi

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Central Hospital

近年、女性の社会進出や晩婚化などの社会背景に加え、生殖補助医療技術の進歩により高齢妊娠や高齢出産が増加している。また、40歳以上の妊娠・出産は以前より周産期合併症の増加が指摘されており、慎重な管理が必要とされる。今回当院での40歳以上の高齢出産に関して初産婦、経産婦に分けて検討を行った。対象は2010年1月から2013年12月までに当院で分娩となった5681例中分娩時年齢40歳以上の妊婦286例のうち、死産や人工妊娠中絶となった14例を除く272例（多胎8例を含む）を初産婦122例、経産婦150例に分けて検討を行った。経産婦に比べ初産婦で子宮筋腫手術既往や高血圧既往、重症妊娠高血圧症候群発症、子宮内胎児発育遅延など多く認められ、分娩事象でも微弱陣痛、吸引分娩など医療的介入を要する症例が多く認められた。また、帝王切開術も初産婦で有意に多く認められた。初産婦では特に妊娠中・分娩中に医療的介入を要することが多く、40歳以上の高齢妊娠のなかでも特にリスクが高いことが示されたが、背景リスク等の個別のリスクを評価し、慎重な管理を行うことで、児の予後では経産婦と比べ、有意な差を認めなかった。したがって高齢妊娠でも慎重に管理することによって、比較的安全な妊娠・出産を迎えることができるのではないかと考える。また、同時にこれから妊娠を考えている女性や家族に対して高齢妊娠・出産の現状やリスクなどを啓発していく必要性が考えられた。

Recent changes in society including women's social advancement and tendency towards marrying later, together with advances in assistive reproductive technology have led to an increase in the incidence of advanced maternal age pregnancies and births. Perinatal complications related to pregnancy and birth at ≥ 40 years of age are increasing and require careful management. We investigated advanced-maternal-age births at our hospital, dividing subjects into primipara and multipara patients. Of the 5681 births at our hospital between January 2010 and December 2013, maternal age was ≥ 40 years at the time of delivery in 286 cases. Fourteen of these cases were excluded due to stillbirth or abortion. Thus, we investigated 272 cases (including 8 multiple births) subdivided into 122 primipara cases and 150 multipara cases. Compared to multipara cases, primipara cases were more likely to have a history of uterine myoma surgery; hypertension or severe pregnancy-induced hypertension and fetal growth restriction were more common. With regards to delivery, primipara cases were also more likely to exhibit uterine inertia and require medical intervention such as vacuum extraction. Cesarean sections were also significantly more common in primipara cases. No significant differences were observed regarding infant prognosis. However, as primipara cases were more likely to require medical intervention during pregnancy and labor in particular, careful management of such cases is required and risks related to advanced-maternal-age pregnancy and birth need to be made more widely known.

キーワード：高齢妊娠，高齢出産，40歳以上

Key words：advanced maternal age, over 40 years old

緒 言

近年、女性の社会進出や晩婚化などの社会背景に加え生殖補助医療技術の進歩によって高齢妊娠や高齢出産が増加傾向にある。厚生労働省における人口動態統計によると40歳以上の高齢出産は2008年に2.6%だったも

のが2013年には4.6%まで増加している。また、晩婚化に伴い第一子の出産年齢が上昇し、高齢初産が増加傾向にある。高齢出産においては内科的合併症を有している割合が高い¹⁾ ことや流産率が高い²⁾ こと、出産時には分娩所要時間の延長や分娩時出血量の増加、帝王切開率の増加³⁾ が知られている。なかでも高齢初産婦で

は遷延分娩や分娩停止の頻度が高くなるとの報告もある^{4) 5)}。また、児の奇形・染色体異常の増加⁶⁾なども報告されている。高齢妊娠、特に高齢初産での妊娠・出産リスクがいわれている中で、経験的に経産婦の出産は初産婦に比べ順調に進むことが多い。今回、当院での40歳以上の高齢妊娠について初産婦、経産婦について比較検討を行った。

対象および方法

2010年1月から2013年12月に当院で分娩となった5681例中、分娩時年齢40歳以上の妊婦286例中死産・中絶となった14例を除く272例（多胎8例を含む）を初産婦122例、経産婦150例を対象に母体背景として不妊治療・生殖補助医療施行数、内科疾患合併症例数子宮筋腫合併・子宮筋腫手術既往数、精神疾患合併症例数などに関して検討、周産期事象として妊娠経過における産科合併症（重症妊娠高血圧症候群（PIH）、妊娠糖尿病、入院を要する切迫早産、常位胎盤早期剥離、胎盤位置異常、子宮内胎児発育遅延（FGR）など）、分娩事象として自然分娩数、分娩時合併症である微弱陣痛や弛緩出血症例数、分娩時出血量や帝王切開施行例（緊急帝王切開となった原因の内訳も検討）、新生児予後として分娩時週数、出生時体重、Apgar score、臍帯動脈血pH、早産児数、新生児科入院数、染色体異常児数などを後方視的に検討した。統計学的検討は母体背景・合併症妊娠の内訳・妊娠経過における産科合併症・分娩事象・緊急帝王切開の理由内訳に関して χ^2 検定を、出生時所見に関してWelch's t-testを用いて行い、有意水準5%未満を有意差ありとした。

30%近く認められ、特に40歳以上での分娩が年々増加傾向を示し、2012年以降では6%を越えている（図1）。母体背景では初産婦で生殖補助医療での妊娠、子宮筋腫や子宮筋腫手術後妊娠の割合が経産婦に比して有意に増加していた（表1）。合併症妊娠の割合は初産婦で高血圧合併妊娠が多い傾向にあり、経産婦で糖尿病合併妊娠を有意に多く認めた（表2）。また初産婦の方が、確定的出生前診断検査施行例や多胎の割合が高い傾向を認めた。産科合併症では、重症PIHやFGRに関して初産婦で多い傾向を示し、逆に入院を要する切迫早産については経産婦で多い傾向を認めた。常位胎盤早期剥離、前置胎盤などの胎盤位置異常に関しては初産婦、経産婦ともに4.0%で認められ同様の頻度であった（表3）。

分娩事象については、経産婦は自然分娩が94例（62.7%）であるのに対し、初産婦では32例（26.2%）と有意に少なかった。また、初産婦では微弱陣痛となる症例を有意に多く認め、分娩誘発や吸引分娩など医療的介入を要する症例が多く認められた。また、帝王切開分娩は初産婦で59例（48.4%）と多く、その中でも緊急帝王切開となる症例が44例で有意に多く認められた（表4）。緊急帝王切開術の原因の内訳では初産婦では胎児機能不全（NRFS）や分娩停止が多く、経産婦では選択的帝王切開術の前期破水または陣痛発来によるものが多く認められた（表5）。出生児に関しては、出生週数、出生体重、Apgar score、臍帯動脈血pH、早産児数、新生児科入院数では有意な差を認めなかった（表6）。また、出生児での染色体異常は2例（21trisomy, 18trisomy）認められた。

成 績

当院での分娩年齢分布では35歳以上での分娩が25～

考 案

厚生労働省における人口動態統計によると、40歳以

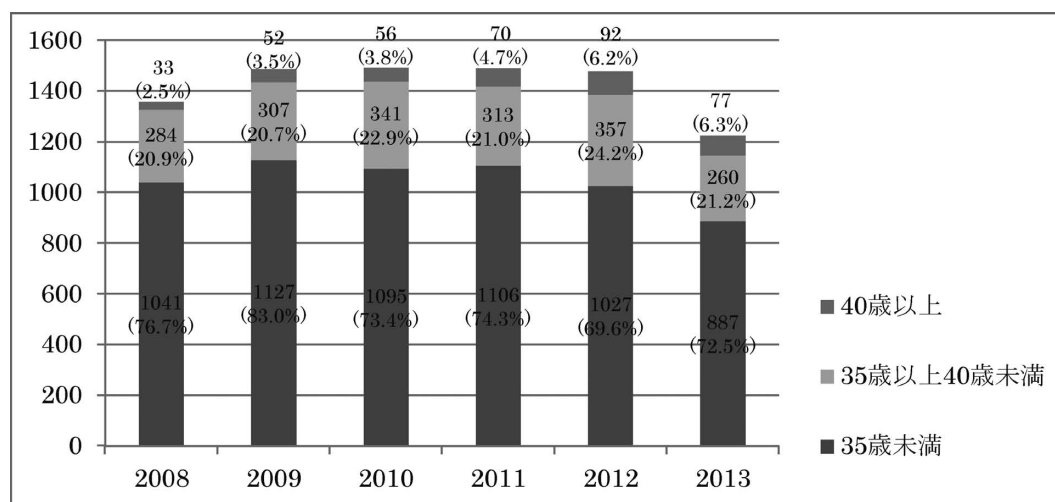


図1 当院における分娩時年齢分布

表1 母体背景

	初産婦	経産婦
一般不妊治療	11例 (9.0%)	7例 (4.7%)
生殖補助医療*	25例 (20.5%)	7例 (4.7%)
内科的疾患既往	23例 (18.9%)	24例 (16.0%)
子宮筋腫・ 子宮筋腫核出術後*	24例 (19.7%)	7例 (4.7%)
精神疾患	5例 (4.1%)	7例 (4.7%)

* P < 0.05

表2 合併症妊娠の内訳

	初産婦 23例 [†]	経産婦 24例 [†]
高血圧	7例 (30.4%)	3例 (12.5%)
糖尿病*	0例 (0%)	6例 (25.0%)
甲状腺疾患	4例 (17.4%)	6例 (25.0%)
喘息	5例 (21.7%)	4例 (16.7%)
腎疾患	3例 (13.0%)	0例 (0%)
抗リン脂質抗体	1例 (4.3%)	0例 (0%)
その他	8例 (34.8%)	9例 (37.5%)

*P<0.05 †重複有り

表3 妊娠経過における産科合併症など

	初産婦	経産婦
出生前診断施行	22例 (18.0%)	19例 (12.7%)
多胎	6例 (4.9%)	2例 (1.3%)
産科合併症	重症PIH ^{*1}	6例 (4.0%)
	妊娠糖尿病	13例 (8.7%)
	切迫早産 ^{*2}	20例 (13.3%)
	常位胎盤 早期剥離	1例 (0.7%)
	胎盤位置異常	6例 (4.0%)
	FGR ^{*3}	2例 (1.3%)
	その他	9例 (6.0%)

*¹ 妊娠高血圧症候群 *² 入院を要した症例*³ -2.0SD未満の子宮内胎児発育不全

表4 分娩事象

	初産婦	経産婦
総数	63例 (51.6%)	103例 (68.7%)
自然分娩*	32例 (26.2%)	94例 (62.7%)
経膈分娩		
微弱陣痛*	18例 (14.8%)	2例 (1.3%)
吸引分娩	8例 (6.6%)	3例 (2.0%)
弛緩出血	5例 (4.1%)	7例 (4.7%)
分娩時出血量(ml)	521±606	342±271
総数*	59例 (48.4%)	47例 (31.3%)
帝王切開術		
選択的帝王切開術	15例 (12.3%)	21例 (14.0%)
緊急帝王切開術*	44例 (36.1%)	26例 (17.3%)

*P<0.05

表5 緊急帝王切開の理由

	初産婦 44例	経産婦 26例
NRFS	10例 (22.7%)	4例 (15.4%)
分娩停止*	15例 (34.1%)	3例 (11.5%)
PIH	8例 (18.2%)	4例 (15.4%)
常位胎盤早期剥離	1例 (2.3%)	1例 (3.8%)
選択的帝王切開術 の前期破水、陣痛発来*	8例 (18.2%)	13例 (50.0%)
その他	2例 (4.5%)	1例 (3.8%)

*P<0.05

表6 出生児所見

	初産婦 128例 (児数)	経産婦 152例 (児数)
分娩週数(週)	38.5±2.6	38.6±2.1
体重(g)	2821±669	2933±540
Apgar score(1分)	7.8±0.9	7.9±1.0
Apgar score(5分)	8.8±0.7	8.8±0.6
臍帯動脈血pH	7.26±0.06	7.27±0.07
早産児	18例 (14.1%)	16例 (10.5%)
新生児科入院児数	23例 (18.8%)	18例 (11.8%)
染色体異常児	2例 (1.6%)	0例 (0.0%)

上の高齢出産は2008年に2.6%だったものが2013年には4.6%まで増加している。当院においても2.5%（1358例中33人）だったものが6.3%（1224人中77人）まで増加しており全国平均よりも増加率が高い。このことは当院が総合周産期母子医療センターでありハイリスク症例分娩を取り扱うことが多いということも関係があると思われる。母体背景に関し、今回の検討では初産婦に子宮筋腫合併・子宮筋腫核出術後の割合が多く、また生殖補助医療による妊娠も有意に多く認められた。子宮筋腫が原因での不妊が存在し、手術後に生殖補助医療が施行されていることが推察された。

母体年齢が上昇するにつれ胎児染色体異常が増加することは以前より知られており、羊水染色体検査を主とした出生前診断施行例が特に初産婦で多い傾向にあった。今回の検討では人工妊娠中絶例は含まれていないが、妊娠中胎児異常を指摘され、羊水染色体検査を施行し、2例で染色体異常（21trisomy, 18trisomy）が認められている。妊娠中の産科合併症では入院を要する切迫早産症例が経産婦で比較的多く認められるものの、早産児の出生では初産婦よりも少ない傾向が認められた。経産婦では、慎重に管理を行えば早産を減少させる可能性があることが示唆された。また、PIHは初産婦でリスクが高いが、40歳以上に発症する相対危険度はそれ以下と比し、初産婦で1.68、経産婦で1.96と経産婦で危険度が高いと報告されている⁷⁾。当院の結果では初産婦で重症PIHの頻度が高く認められたが、高血圧合併妊娠が多かったことも影響していると考えられる。また、加齢に伴い前置胎盤の頻度は上昇するといわれており、危険因子として、35歳以上の高齢妊娠、不妊治療、経産回数などを挙げている^{8) 9)}。今回の検討では初産婦で生殖補助医療での妊娠が多く認められたにもかかわらず、初産婦、経産婦とも頻度は変わらなかった。しかし、初産婦・経産婦ともに4.0%の症例で認めており、高齢妊娠が前置胎盤のリスクとなることと矛盾しない結果であった。

分娩に関して、Adashekらは、35歳以上の群では25歳～29歳の群に比べ、前者でオキシトシン使用例が多く、投与時間や使用量も多かったと報告している¹⁰⁾。また、佐藤らは35歳以上で分娩誘発・促進の頻度や吸引分娩の頻度は有意に増加していると報告している¹¹⁾。当院においても自然分娩の割合が初産婦では32例（26.2%）と低く分娩誘発や吸引分娩など医療的介入を要する症例が多く認められた。

DeniseらはLow riskの初産婦を対象に陣痛発来後の緊急帝王切開率に関して検討し、分娩停止や胎児機能不全を適応とした帝王切開が年齢とともに有意に増加すると報告している¹²⁾。また、長瀬らの報告では、35歳以上の群は35歳未満の群に比べ緊急帝王切開率は高く、中でも陣痛・産道因子によるものが多く認められたと報告し

ている。また、胎児機能不全よるものは特に35歳以上の初産婦で有意に多く認められたと報告している¹³⁾。今回我々の検討でも初産婦では59例（48.4%）が帝王切開分娩となっており、中でも緊急帝王切開は44例（74.6%）と高率であった。理由として胎児機能不全や分娩停止が多く認められた。また、産婦の出産への不安や年齢的な要素を加味し医師の判断から帝王切開術の方針となりやすい傾向があることも考えられた。

出生児に関しては初産婦、経産婦と有意な差は認められなかった。妊娠経過中、分娩経過中適切な介入が行われている可能性が示唆された。

昨今の社会的背景を鑑み、今後さらに40歳以上の妊娠・出産は増加していくものと考えられる。今回の検討で特に初産婦ではリスクが高いことが示されたが、年齢や背景リスク因子など個別のリスクを評価し、慎重な周産期管理を行い、高齢妊娠婦がより安全な妊娠・出産を迎えることができればと考える。また、同時にこれから妊娠を考えている女性や家族に対して高齢妊娠・出産の現状やリスクなどを啓発していく必要性が考えられた。

文 献

- 1) Luke B, Brown MB: Elevated risks of pregnancy complication and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod*, 2007, 22: 1264-1272.
- 2) Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M: Maternal age and fetal population based register linkage study. *BMJ*, 2000, 320: 1708-1712.
- 3) Diejomaoh MF, Al-Shamali IA, Al-Kandri F, Al-Qenae M, Mohd AT: The reproductive performance of women at 40 years and over. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006, 126: 33-38.
- 4) Edge V, Laros RK Jr: Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 168: 1881-1885.
- 5) Bianco A, Stone J, Lynch L: Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol*, 1996, 87: 917-922.
- 6) 佐々木愛子, 小澤伸晃, 林 聡, 佐合治彦: 高齢妊娠と胎児・新生児リスク. 産婦人科の実際, 2010, 59: 229-236.
- 7) Dukkitt K, Harrington D: Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systemic review of controlled studies. *BMJ* 2005, 330: 565.
- 8) Sheiner E: Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy out com. *J Matern Fetal Med*, 2001, 10(6): 414-419.
- 9) Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A: Comparison of risk factors for placental abruption and placental

- previa: Case-cohort study. J Obstet Gynecol Res, 2011, 37: 538-546.
- 10) Adashek JA, Peaceman AM, Lopez-Aeno JA: Factors contributing to the increased cesarean birth rate in older parturient woman. AmJ Obstet Gynecol, 1993, 169: 936-940.
 - 11) 佐藤多代, 岡村州博: 加齢と難産. 産婦人科の実際, 2001, 50: 1991-1995.
 - 12) Denise M, Elliot K, Dan H. Moore II: The relationship between maternal age and uterine dysfunction. AmJ Obstet Gynecol, 2000, 182: 1312-1320.
 - 13) 長瀬寛美, 高橋恒男: 高齢妊娠と難産リスク. 産婦人科の実際, 2010, 59: 209-213.

【連絡先】

小塚 良哲

愛媛県立中央病院産婦人科

〒790-0024 愛媛県松山市春日町83番地

電話: 089-947-1111 FAX: 086-943-4136

E-mail: zukazukalin@yahoo.co.jp

抗HLA抗体による血小板輸血不応症を合併した劇症型A型 レンサ球菌感染症（分娩型）の救命例

澤田 麻里¹⁾・石川 陽子¹⁾・甲斐 憲治¹⁾・永井 あや¹⁾・中西 美恵¹⁾・山本 暖¹⁾・早瀬 良二¹⁾
今福 紀章²⁾・青江 尚志²⁾

1) 独立行政法人 福山医療センター産婦人科

2) 福山市民病院 産婦人科

A successfully treated case of invasive perinatal-type group A streptococcal accompanied by platelet transfusion refractoriness caused anti-HLA antibodies

Mari Sawada¹⁾・Yoko Ishikawa¹⁾・Kenji Kai¹⁾・Aya Nagai¹⁾・Yoshie Nakanishi¹⁾・Dan Yamamoto¹⁾
Ryoji Hayase¹⁾・Noriaki Imafuku²⁾・Hisashi Aoe²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology NHO Fukuyama Medical Center

2) Department of Obstetrics and Gynecology Fukuyama City Hospital

劇症型A群レンサ球菌感染症（GAS）は非常に稀であるが、とりわけ分娩型は母体の敗血症性ショック、DIC、多臓器不全を急激に起こし母児ともに予後不良の疾患である。また妊娠や輸血により作られる抗HLA抗体は、血小板輸血不応症や新生児血小板減少症の原因となるといわれている。今回、劇症型A群レンサ球菌感染症による敗血症の加療中に抗HLA抗体が原因の血小板輸血不応症を引き起こし治療に難渋したが、母児ともに救命できた症例を経験したので報告する。症例は34歳1経産、妊娠37週時に突然40℃の高熱を認め受診した。その後に持続性の下腹部痛と嘔吐を発症し、胎児機能不全を認め当院に搬送となった。搬送時、血圧86/64mmHg、脈拍119回/分、体温39.6℃であった。CTGで基線細変動は消失して一過性徐脈を繰り返しており、緊急帝王切開を行った。母体は敗血症性ショックによるDICの状態、輸血と抗DIC療法を開始した。血液培養と悪露培養からA群レンサ球菌が検出され、抗生剤はアンピシリン（ABPC）とクリンダマイシン（CLDM）を併用した。術後3日目には凝固能も正常化したが、血小板のみ輸血に関わらず2万/ μ l台と低い状態が持続し、血小板輸血不応症であった。急性腎不全も合併し、術後4日目に集中治療目的に他院に搬送した。精査で抗HLA抗体陽性が原因であると考えられた。以降DICの改善に伴い血小板数は自然回復し、術後38日で退院となった。児は新生児仮死で脳低温療法を施行したが、感染兆候を認めず経過順調であった。妊娠中の高熱や腹痛はしばしば経験するが、急激な陣痛様の腹痛に胎児機能不全や母体DIC症状を伴う場合には劇症型A群レンサ球菌感染症を想定して治療にあたらねばならない。また血小板輸血不応症の原因の鑑別に抗HLA抗体などの存在も考慮する必要がある。

The perinatal type of invasive group A streptococcus (GAS) can cause septic shock, disseminated intravascular coagulation (DIC), and multiple organ failure. Anti-HLA antibodies arising because of pregnancy or blood transfusions can cause platelet transfusion refractoriness (PTR) and neonatal alloimmune thrombocytopenia. We describe a difficult to manage case of invasive perinatal-type GAS with DIC accompanied by platelet transfusion refractoriness and generation of anti-HLA antibodies. A healthy 34-year-old woman at 37 weeks' gestation suddenly developed fever over 40°C followed by persistent lower abdominal pain and vomiting. Fetal monitoring revealed repeated decelerations with loss of variability. After an emergency cesarean section, she developed septic shock, which was treated by a blood transfusion and anticoagulation agents. Group A streptococcus was confirmed from cultured blood and vaginal discharge, so ampicillin and clindamycin were administered. Solidification ability became normalized by POD 3, but the platelet count remained low despite blood transfusion. Finally, anti-HLA antibodies were identified as the cause of PTR. Pregnant women often develop high fever and abdominal pain during pregnancy. However, perinatal-type GAS infection should be considered when fetal dysfunction is accompanied by maternal DIC. The presence of anti-HLA antibodies should also be determined in the differential diagnosis of PTR.

キーワード：劇症型A群レンサ球菌感染症、劇症分娩型、敗血症性ショック、血小板不応症、抗HLA抗体

Key words: group A streptococcal toxic shock syndrome, perinatal-type GAS, septic shock, platelet transfusion refractoriness, anti-HLA antibodies

はじめに

劇症型A群レンサ球菌感染症（分娩型）は母体の敗血症性ショック、DIC、多臓器不全を急激に起こし母児ともに死亡率が高く予後不良な疾患である。今回、母体のDICによる血小板低下に対して輸血を施行したが、血小板輸血不応症を引き起こし治療に難渋した。補正血小板増加数（CCI）で免疫性機序が疑われ精査したところ、原因がDICの遷延でなく抗HLA抗体と判明した。

症 例

患者：34歳

妊娠歴：3経妊1経産

主訴：発熱、嘔吐、下腹部痛

既往歴：なし

輸血歴：なし

身体所見：身長170cm 体重72.7kg

前医での妊娠36週時の採血：WBC9800/ μ l, Hb10.5g/dl, Plt20.9万/ μ l

現病歴：自然妊娠で妊娠経過は順調であった。先行する上気道炎症状は認めなかったが、妊娠37週0日の17時頃に突然40℃の発熱を認め、前医を受診した。インフルエンザ迅速検査は陰性で一時帰宅したが、21時頃に持続性の下腹部痛と嘔吐を発症し再度受診し、胎児機能不全のため当院に緊急搬送となった。

経過：搬送時、意識は清明で血圧86/64mmHg、脈拍119回/分、体温39.6℃であった。常位胎盤早期剥離を疑わせる持続性の下腹部痛を認めたが、子宮口は閉鎖で、性器出血も認めず、エコーでも胎盤後血腫などの異常は認めなかった。CTGで基線細変動は完全に消失し、最下点80bpmまでの一過性徐脈を周期的に繰り返

していた。（図1）子宮は過強陣痛様で常に収縮していたためモニターで子宮収縮波形が拾えていないが、徐脈の波形から周期的な遅発一過性徐脈と診断した。胎児心拍計波形分類に基づく分娩時管理の指針よりレベル5であり、全身麻酔下に緊急帝王切開を行った。腹腔内出血や子宮のCouvelaire徴候は認めなかったが、中等度の羊水混濁を認めた。児は3006g女児でApgar score 2点（1分）4点（5分）のためNICUに入院となった。児の臍動脈血ガス分析はpH7.154, BE-17mmol/L, HCO_3^- ：10.8mmol/Lと代謝性アシドーシスを認めた。

術中の子宮収縮はまずまず良好であったが、閉腹段階で皮下と脂肪層からの出血が多く時間を要し、出血量は計1420mlであった。術後に確認できた入院時の血液データはWBC5800/ μ lと正常で、CRP2.7mg/dlと軽度炎症反応の上昇を認める程度であったが、FDPとD-dimerは測定不可能で凝固系の延長を認め、産科DICスコアは12点であった。（表1）血液培養と悪露培養を提出し、抗生剤は広域性のMEPMを選択した。術直後の採血でHb6.9g/dl, Plt7.5万/ μ l、フィブリノーゲン40mg/dl以下、ATⅢ54%と貧血の進行と凝固能の増悪を認めたため、ATⅢ製剤とFFPとRCCの輸血を開始した。術後1時間半の悪露が370gと多かったが、FFP6単位終了した段階で出血は少量付着程度となった。術後10時間でHb7.8g/dl, Plt4.6万/ μ lと血小板減少はさらに進行していたが、APTT, PTは改善傾向で、FDP900 μ g/ml, D-dimer199 μ g/mlと測定可能となった。フィブリノーゲンは82mg/dlとまだ低値であり、FFPをさらに6単位追加した。またCr1.78mg/dlと腎機能の悪化を認め、濃縮尿のためDOA製剤を低用量で開始した。

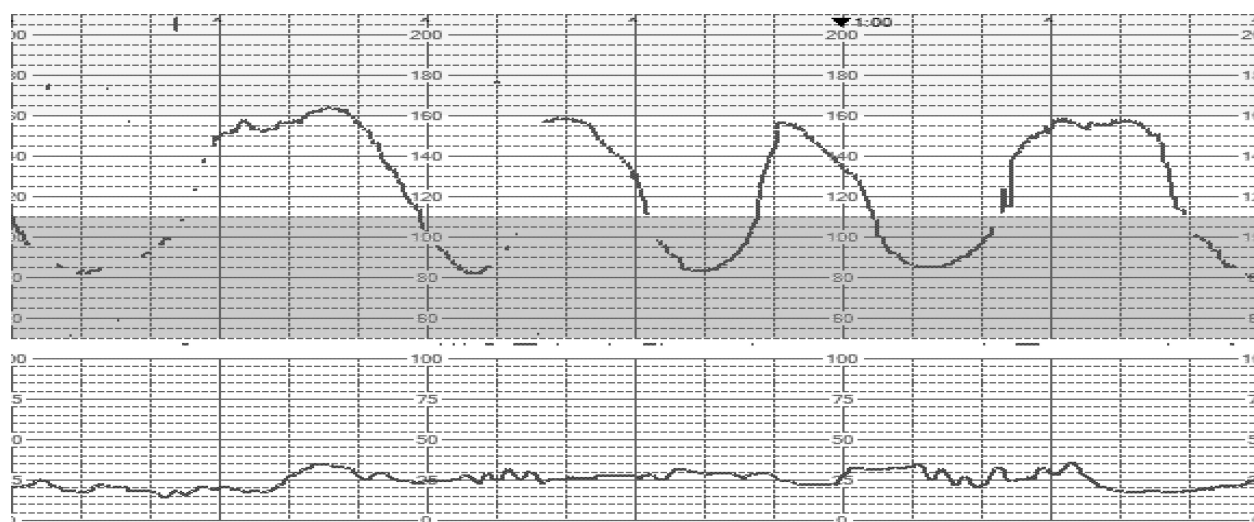


図1 搬送時CTG

基線細変動は完全に消失し最下点80bpmまでの一過性徐脈を周期的に繰り返していた

術後1日目：WBC22200/ μ l, CRP15mg/dlと炎症反応の上昇を認め、Cr3.86mg/dlと腎機能も増悪した。T-Bil4.1mg/dlと上昇し、肉眼的にも黄疸が認められた。この時点で血液培養からレンサ球菌が検出され、劇症型A群レンサ球菌感染症による敗血症性ショックと診断し、抗生剤をABPCとCLDMの併用に変更した。本患者ではCcr23ml/分と腎機能低下を認めたため、ABPC4g/日、CLDM1800mg/日に減量して使用した。また血小板に対しては4万/ μ lと低下傾向でありPC10単位輸血した。

術後2日目：CTで子宮切開創と創部腹膜直下に血腫を認めたが、腹腔内出血は少量でその他の感染源を疑う病巣は認めなかった。（図2）血液検査ではWBC30000/ μ l, CRP18mg/dlまで上昇した。抗DIC療法として免疫グロブリンやトロンボモジュリン（rTM）製剤を投与し、術後2日目には凝固能は正常化した。術後1日目にPC10単位輸血後であったが、血小板は4.1万/ μ lと横ばいでPC20単位輸血した。また、術後2日目に採取した血液培養のフォローではA群レンサ球菌は検出されず、バイタルなど全身状態は安定しており、多少の経口摂取はできる状態であった。

術後3日目：炎症反応は2日目をピークに低下した。血小板は3.5万/ μ lと輸血にも関わらず低下しており血小板不応症の状態であったが、この時点ではDICが遷延している可能性を考えていた。腎機能は増悪傾向でCHDF導入を考慮し、同日もPC10単位を行った。

術後4日目：データで凝固系はほぼ改善しているにも関わらず、血小板は2.7万/ μ lと輸血に全く反応せずに低下を続けた。DOA製剤やカルペリチド製剤投与により尿量は1200ml/日（40-50ml/h）と確保できていたが、Cr7.6mg/dl, BUN87mg/dlと腎機能はさらに増悪し、全身浮腫と黄疸も増悪した。当院では管理困難なため集中治療目的に他院救命救急センターに搬送となった。搬送までの経過は図3に示す。

表1 入院時データ

Laboratory data

WBC	5800/ μ l	AST	35IU/l	Blood type : AB Rh(+)
RBC	3.92 $\times 10^9$ / μ l	ALT	12IU/l	Influenza : (-)
Hb	12.4g/dl	LD	353IU/l	Vaginal culture : GBS(-)
Hct	35.9%	γ -GTP	17IU/l	
Platelet	126000/ μ l	T-bil	3.3mg/dl	
APTT	56.1s	D-bil	0.9mg/dl	
PT	16.1s	Cr	0.83mg/dl	
PT-INR	1.31	BUN	9mg/dl	
Fib	139mg/dl	BS	111mg/dl	
FDP	999>	Na	138mmol/l	
DD	400>	K	3.4 mmol/l	
AT3	95%	Cl	105mmol/l	
		CRP	2.74mg/dl	

搬送後経過：搬送直後からCHDF（持続血液透析濾過法）を開始し、1週間後には間欠透析となった。抗生剤はABPC12g/日とCLDM1800mg/日を最大量で投与し、2週間後にはABPC8g/日とCLDM1200mg/日に減量して約1ヶ月投与を継続した。また、免疫グロブリン投与と適宜輸血も行った。搬送先でも血小板3.1万/ μ lに対してPC20単位輸血したが、投与終了後の採血では2.7万/ μ lと同様に血小板輸血不応症の状態であった。補正血小板増加数（CCI）から免疫性機序が疑われ、血液センターでの抗HLA抗体検査（FCM 蛍光ビーズ法）で陽性（A11 B62 Cw4）であり、血小板輸血不応症の原因と判明した。その後はDICの完全回復に伴い、血小板輸血

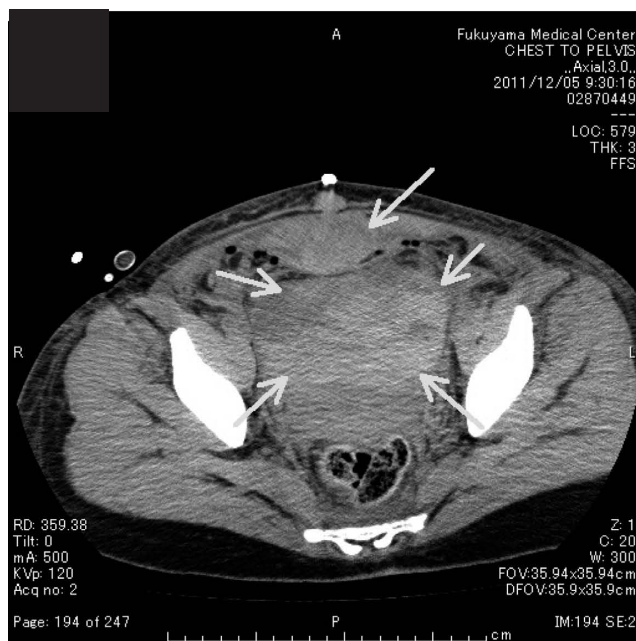


図2 術後2日目の腹部CT
切開創部に血腫形成を認めた

を行うことなく自然に増加し、搬送後4日目には血小板は17万/ μ lと正常化した。最終的に腎機能はCr1.17mg/dlまで改善し、術後から38日目に退院となった。

今回の治療で要した輸血の合計はRCC24単位, FFP36単位, PC60単位であった。搬送後の経過は図4に示す。

胎盤病理は炎症細胞浸潤が絨毛膜からわずかに羊膜にかけて認められ, grade 2の絨毛膜羊膜炎であったが, A群レンサ球菌の菌塊集積は認めなかった。

兄の経過: 耳培養からA群レンサ球菌が検出されたが, 臍培養, 胃液培養, 血液培養は陰性であった。耳培

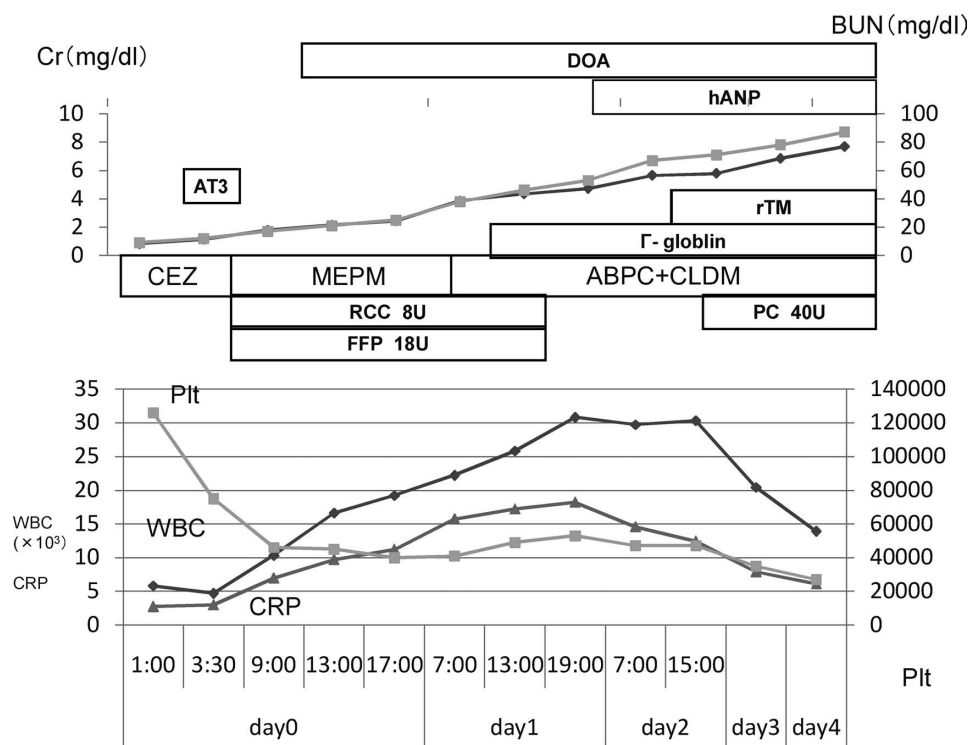


図3 入院後経過

DOA: 塩酸ドーパミン製剤 hANP: カルペリチド製剤 AT3: アンチトロンビンⅢ製剤
rTM: リコンビナント・トロンボモジュリン製剤 CEZ: セファゾリン MEPM: メロペネム
ABPC: アンピシリン CLDM: クリンダマイシン

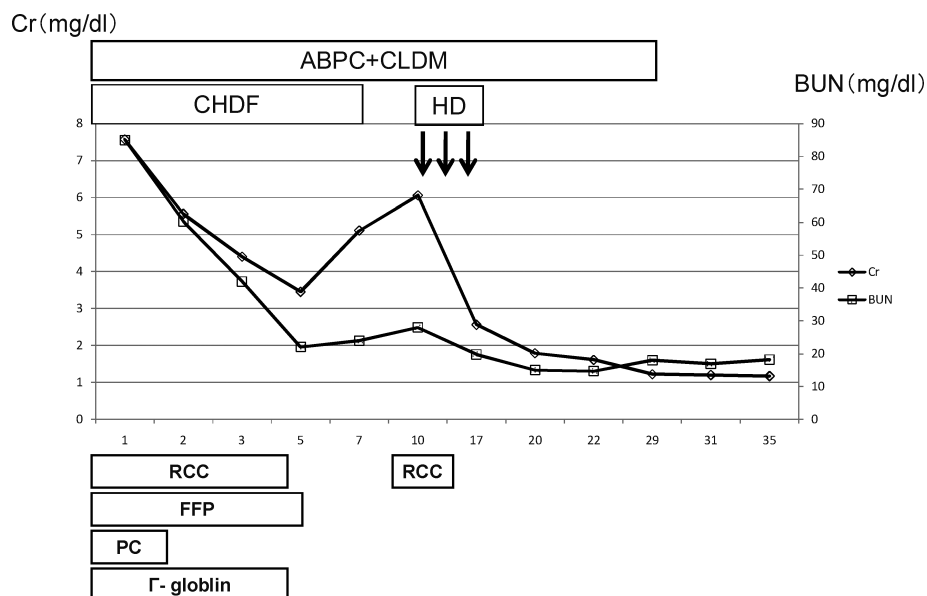


図4 搬送後経過

CHDF: 持続血液透析濾過法 HD: 血液透析

養は帝王切開時の母体血液の付着の影響と思われた。当院NICUで脳低体温療法を行い経過順調であったが、日齢19に39℃の発熱が出現し、殿部に著明な発赤を認めCRP7.47mg/dlと上昇を認めた。髄液検査は異常を認めず、その他の培養も陰性で抗生剤SBT/ABPC投与で軽快し、日齢26にCRP陰性化し抗生剤を中止した。経口哺乳確立後に日齢31で退院となった。現在3歳6ヶ月で2歳台まで当院小児科でフォローされており、発達には特に異常を認めていない。

また母体のその後の経過は搬送先で管理され、約1年後に月経が再開し自然妊娠された。腎機能も正常範囲で妊娠経過も特に問題なく経過し、今回の治療1年8ヶ月後で妊娠38週に2592gの女児を選択帝王切開で出産されている。

考 察

四肢の疼痛や腫脹から壊死性軟部組織炎を発症し多臓器不全に至る劇症型A群レンサ球菌感染症を米国のConeら¹⁾がtoxic shock-like syndrome (TSLS)として1987年に報告し、国内では1993年に清水ら²⁾がTSLSを報告した。産科領域では1993年に宇田川ら³⁾が妊娠34

週の実胎妊娠で咽頭痛と発熱で発症し、DICから母児死亡となった症例を報告した。その後1999年に過去の報告例をまとめ、レンサ球菌によるものをstreptococcal toxic shock syndrome (STSS)としてpuerperal group（産褥型）とperinatal group（分娩型）に分類し、周産期死亡率が高く母児ともに予後不良である劇症分娩型を提唱した⁴⁾。そして現在、劇症分娩型は「妊娠末期妊婦において上気道など遠隔部位からの血行性子宮筋層感染により発症し、陣痛を誘発し分娩進行させるとともに急激に敗血症性ショックが進行して高率に胎児、母体の死亡をもたらす病態」と定義されており⁵⁾、分娩時の創傷に感染が生じて分娩12時間以降に発熱や全身紅斑、ショックを引き起こす産褥型とは区別し取り扱われている。1993年に米国疾病管理予防センター（CDC）により劇症型の診断基準が作成され⁶⁾、劇症分娩型については1998年に厚生省の研究班より診断基準（案）（表2）^{7) 8)}が提示された。また感染症法においては5類感染症全数把握疾患であり7日以内に最寄りの保健所に届け出る必要がある。国立感染症研究所によると、届け出基準の変更された2006年以降～2011年までに劇症分娩型を含む一般の劇症型は計497例（2011年は143例）で、死亡率は約

表2 劇症型A群レンサ球菌感染症分娩型の診断基準（案）（文献8より引用）

下線部は本症例で合致する所見である

劇症型A群レンサ球菌感染症分娩型の診断基準(案)

A1: 通常無菌部位からのGAS検出(血液、胸腹水)

A2: 非無菌部位からのみGAS検出(咽頭、膣など)

A3: 咽頭痛など本人か家族のGAS感染(疑)症状、または迅速診断法でのGAS陽性

B: 下記のいずれか

血管(特に子宮筋層)内または絨毛間腔のGAS集簇

血液塗抹標本での白血球内の球菌

子宮頸管、内膜面、多臓器(咽頭など除く)の炎症を伴わない子宮筋層炎所見

C: 分娩前、分娩中または約12時間以内の敗血症またはSIRSの状態

D: 分娩前、分娩中または約12時間以内の下記のいずれか

①頻回で強い子宮収縮があり、モニターで胎児仮死が疑われる状態

②頻回で強い子宮収縮があり、常位胎盤早期剥離に似る状態

③予期しなかった胎児死亡④血圧低下⑤全身の紅斑⑥血小板減少、凝固異常、DIC

⑦ヘモグロビン尿、溶血⑧泡沫状血痰⑨腎、肝、呼吸器などの全身的障害

⑩予期しなかった母体死亡 ※経産婦、消化器症状は参考所見

	A1(無菌部位)	A2(非無菌部位)	A2(非無菌部位)
B(組織、塗抹)	◎(診断確実)	◎(診断確実)	○(疑い)
C(SIRS)&D	◎(診断確実)	○(疑い)	△(疑うべき)
C(SIRS)&D	○(疑い)	△(疑うべき)	△(疑うべき)

36%と報告されている。また本感染症の病原体サーベイランスとしてT血清型別、M血清型別と*emm*遺伝子型別、および薬剤感受性試験などの研究が行われており、その他A群以外の特にG群もSTSSの約1/4を占めることがわかってきた。

典型的な臨床症状は、潜伏期は1～3日で、妊娠末期の妊婦が上気道炎症状から高熱を認め、その後に常位胎盤早期剥離様の急激な下腹部痛を発症する。胎児除脈を認め、間に合えば帝王切開となるが、急速に死産で経膈分娩になることも多く、約半数はすでに子宮内胎児死亡(IUFD)となっている。胎児死亡の原因としては、直接の感染よりも子宮収縮による胎盤血流障害が大きな要因と考えられており⁵⁾、過去の報告例を見ても無事に出産した児の予後は良好である。児のCTG所見については、過去の報告例でも同様のモニター報告も多いが、基線細変動が完全に消失しており一過性徐脈を繰り返していた。基線細変動の消失は胎児の低酸素血症やアシドーシスと関連する最も重要な因子とされており、本例でもそれを反映していたと思われる。また心拍数基線については160bpmと正常上限であるが高めであり、母体発熱や感染の影響と考えられる。子宮は過強陣痛のために子宮収縮波形がとれていないが、徐脈の波形から遅発一過性徐脈と診断した。徐脈の程度については、胎児アシドーシスが重症化すると心筋傷害のために徐脈の深度が浅くなることが知られているが⁹⁾、本例では最下点80台と深めの徐脈を認めるのは、胎盤循環障害が急性期であったためと思われる。一方、母体は敗血症性ショックやDICを急激に発症し治療に反応せず、数日のうちに母体死亡にいたることが多い。劇症分娩型がより予後不良な原因として、子宮は筋肉の塊でありA群レンサ球菌の親和性が強く、妊娠末期の血流の豊富な子宮への感染と菌の増殖が起き、引き起こされた陣痛で血行性に菌が急速に全身に広がるためとされる⁵⁾。藤巻ら¹⁰⁾によると、さらにA群レンサ球菌が産生する細菌性スーパー抗原による機序が働き、過量の外毒素に曝されることで生理的調節機構が破綻して過量のサイトカインが産生され、この高サイトカイン血症が原因でショックや多臓器不全を引き起こす。検査として血液培養など各種培養を行うのに加えて、本症例では施行していないが、A群レンサ球菌上気道感染の有無を確認するのに免疫学的迅速検査という方法もある。猩紅熱が疑われた103例の患者の咽頭ぬぐい液を用いた検査で培養法と比較した検討では、キットにより差はあるが感度95.7%、特異度89.3%と報告され、結果も10分程度で済むため臨床的に有用である¹¹⁾。ただ、A群レンサ球菌においてはヒトの咽頭粘膜での保有率は年齢にもよるが5～10%と指摘されている。また治療後の死菌でもキットの場合は陽性にすることや、その他の咽頭常在菌との共通抗原の影響で擬陽性

になることも指摘されている¹¹⁾。そして、一般の上気道炎が劇症型にすべて進展するわけではなく、A群レンサ球菌のT血清型の違いや発熱性毒素産生性の違いなどの検討報告もあり¹²⁾、また宿主側の因子も大きく関与すると指摘されており、慎重に臨床症状と経過を確認し判断する必要がある。本症例は先行する上気道炎症状は認めなかったが、比較的典型的な症状で、帝王切開が早急に施行でき、児も後遺症なく救命できた。椎名¹³⁾らはA群レンサ球菌が全身に散布される前の子宮にある程度局限している状態での早期の帝王切開が、感染病巣の治療に最も有効となる可能性を述べている。本症例でも分娩2日目の血液培養では菌が検出されなかったことを考えると、やはり早期の帝王切開による分娩の終了が感染を増悪させないために有効であったと思われる。ただ児がIUFDである場合に帝王切開を第一選択にはできないこと、また母体の進行したDIC状態では手術侵襲がかえって病態を悪化させる危険性がある。しかし、高い致死率を考えると、劇症分娩型が疑わしい場合に、母体の状態が許すのであれば手術を考慮し、その後に抗DIC療法や抗生剤治療を含めた集中治療を継続するほうが予後の改善につながるのかもしれない。

抗生剤治療はペニシリンが第一選択で、具体的にアンピシリン(ABPC)大量12g/日(2g/4時間ごと)、また細胞内移行性が高く静菌的に作用するクリンダマイシン(CLDM)を(600-900mg/8時間ごと)投与する。国立感染症研究所での調査によると、ペニシリン系への耐性菌は認められていないが、CLDMは毎年5%前後の耐性株が分離されており、2009年にはCLDM耐性株の分離比率が15%に増加し、耐性株は*emm*遺伝子型と関連が深いことも報告されている。2013年に日本集中治療学会から提唱された日本版敗血症診療ガイドライン¹⁴⁾では敗血症発症早期からのγグロブリン製剤や抗凝固作用と抗炎症作用を併せもつトロンボモジュリン製剤の使用が有効とされており本症例でも積極的に使用した。また、急性血液浄化療法の導入については血中Cr値などの腎機能値に明確な指標はないが、敗血症性ショックの場合には早期開始が推奨されている。一般的に高サイトカイン血症に対してCHDFやエンドトキシン吸着も考慮されることが多いが、循環動態の改善をはかれる可能性は高いが、腎機能低下を伴わない場合には生命予後を改善するというエビデンスはないとされている¹⁴⁾。

また、本症例では抗HLA抗体が原因である血小板輸血不応症(PTR)を合併した。この原因として、非免疫性機序には出血、発熱、感染症、脾腫、DIC、薬剤などがあるが、これらに該当しない場合に抗HLA抗体や抗血小板抗体(HPA抗体)などの免疫性機序を疑い、鑑別として輸血後1時間と24時間の補正血小板増加数(CCI: corrected count increment)が用いられてい

る¹⁵⁾。CCIは〔輸血後血小板数($10^9/l$) - 輸血前血小板数($10^9/l$)〕 $\times$ 体表面積(m^2) $\div$ 輸血血小板数(10^{11})で求められる。(表3) 輸血後1時間では7500/ μl 以上, 24時間値は4500/ μl 以上が有効とされている。本例では搬送前のCCI24時間値はマイナス値で輸血前よりも血小板値は低下していた。搬送先でも輸血後のCCIはマイナス値で, CCI24時間値は7950/ μl であり, DICの遷延ではなく免疫性機序の可能性が考えられ¹⁵⁾, その後の精査で抗HLA抗体が原因と判明した。このような場合にHLA適合血小板の輸血も考慮されるが, 本例ではDICが原因の血小板減少であったため, 病態の改善とともに血小板値も輸血をすることなく搬送後4日目に正常値に回復した。

HLAはHuman Leukocyte Antigen (ヒト白血球抗原) のことで自己, 非自己の認識に関与し生体防御に関わる分子である。血小板膜上にはHLA-class I 抗原とヒト血小板抗原 (HPA), ABO抗原などが存在しており, 抗HLA抗体陽性の患者に血小板を輸血すると, 輸注された血小板上のHLA抗原と抗HLA抗体が免疫破壊反応を起こし血小板輸血不応症に陥る¹⁶⁾。この原因の90%以上は抗HLA抗体, 残り10%は抗HPA抗体とされている。反対に新生児血小板減少症の原因は重篤なものも含めて抗HPA抗体が原因であることが多い。抗HLA抗体は胎児と同じ胎盤の絨毛間質のHLA抗原により中和され胎児循環に移行することはまれで影響は少ないといわれており¹⁶⁾, 本例でも児の血小板減少は認めなかった。近年の輸血においては白血球除去フィルターを使用することでHLA抗原感作は減少しているが, 妊娠による抗原感作を予防する手段はなく, 妊婦の抗HLA抗体陽性率は初回妊娠では3.5%で, 妊娠回数が増すごとに上昇し全体では9.4%, 抗HPA抗体は0.91%と報告されている¹⁷⁾。抗HLA抗体や抗HPA抗体は検査自体にも時間も要するため, 本症例のようにDICの極期や遷延している状態では血小板輸血不応症の診断に苦慮するが, CCIなどを参考に鑑別をする必要がある。

今回, 帝王切開を含めて早期治療が行えた結果, 母児ともに救命できた症例を経験した。妊娠中の高熱や腹痛はしばしば経験するが, 急激な陣痛様の腹痛やDIC徴候を認める場合には劇症型A群レンサ球菌感染症を想定して治療にあたる必要があること, また血小板輸血不応症の際にCCIを鑑別して抗HLA抗体などの存在も考慮する

必要がある。過去の報告では劇症分娩型での母体救命例はわずかであったが, 2000年以降は救命例がほぼ半数となっており, 集中治療の進歩と疾患が認知されてきた結果といわれている。母体死亡例の多くは, 血液検査でも炎症反応すら認めずに死亡にいたっている症例が多く, 進行が急激なため感染に対する生体反応がおいっていないためと推察されている⁹⁾。本症例でも搬送時に著明なDICを認める一方で炎症反応はほとんど認めておらず, ハイリスク症例であった。数時間処置が遅れていたら, 母児ともに救命は困難であった可能性が高く, 疑い症例に遭遇した際には早急の対応が求められると痛感した。

文 献

- 1) Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS: Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to streptococcus pyogenes. N Engl J Med, 1987, 317: 146-149.
- 2) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典, 宮崎増美, 大江健二, 大河内康実: A群溶血性連鎖球菌によるtoxic shock like syndromeの1例. 感染症学誌, 1993, 67: 236-239.
- 3) 宇田川秀雄, 清水可方, 中田博一, 稲吉知加子, 宮下進, 小林康祐, 鈴木純行, 押尾好浩, 大江健二: A群溶連菌の激烈な敗血症により双胎胎児と母体が突然死した症例. 感染症学誌, 1993, 67: 1219-1222.
- 4) Udagawa H, Oshio Y, Shimizu Y: Serious Group A Streptococcal Infection Around Delivery. Obstet Gynecol, 1999, 94: 153-157.
- 5) 宇田川秀雄: 周産期感染症対策マニュアル 母体感染症 A群溶血性レンサ球菌. 産婦人科の実践, 2011, 60: 297-304.
- 6) The Working Group on Severe Streptococcal Infections: Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome. JAMA, 1993, 269: 390-391.
- 7) 清水可方, 五十嵐英夫, 村井貞子, 大国寿士, 渡辺治雄, 内山竹彦, 大江健二: 本邦における劇症型A群レンサ球菌感染症の現状と診断基準案の提示. 感染症学誌, 1998, 72: 258-265.
- 8) 竹林浩一: A群溶連菌感染の対策. 臨床婦人科産

表3 血小板輸血不応症における免疫性機序と非免疫性機序の鑑別

24時間後 CCI	1時間後 CCI	不応の機序	原因と病態		
低下	著しく低下	免疫性機序	抗 HAL 抗体	抗 HPA 抗体	自己抗体
低下	ほぼ正常	非免疫性機序	出血, 発熱, 感染症, 脾腫, DIC, 薬剤		

科, 2004, 58 : 26-29.

- 9) Murata Y, Martin CB Jr, Ikenoue T, Hashimoto T, Taira S, Sagawa T, Sakata H: Fetal heart rate accelerations and late decelerations during the course of intrauterine death in chronically catheterized rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 144: 218-223.
- 10) 藤巻わかえ, 内山竹彦: 細菌性スーパー抗原による疾患発症ートキシックショック症候群. *臨床検査*, 1997, 41 : 677-680.
- 11) 浦島真理子, 山中新也, 藤沢智美, 川合さなえ: A群溶血性連鎖球菌感染症(猩紅熱)診断における抗原迅速検出キットの有用性. *日皮会誌*, 2005, 115 : 1797-1803.
- 12) 奥野ルミ, 遠藤美代子, 下島優香子, 柳川義勢, 諸角聖, 五十嵐英夫, 大江健二: わが国における過去10年間の劇症型A群溶血性レンサ球菌感染症患者由来Streptococcus pyogenesに関する疫学調査. *感染症学誌*, 2004, 78 : 10-17.
- 13) 椎名有二, 石垣大輔, 清野学, 佐藤一賢, 仁木敬夫, 五十嵐あゆ子, 中原健次: 劇症型A群レンサ球菌感染症「分娩型」の緊急診断. *産婦人科の実際*, 2013, 62 : 241-246.
- 14) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン. *日本集中治療医学会誌*, 2013, 20 : 124-173.
- 15) 輸血検査と制度管理Fー血小板. 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会: スタンダード輸血検査テキスト第2版. 東京: 医歯薬出版, 2009, 140-145.
- 16) 大戸斉: 抗血小板抗体. 大戸斉, 大久保光夫編. *周産期・新生児の輸血治療*. 東京: MEDICAL VIEW, 2009, 143-147.
- 17) Ohto H, Miura S, Ariga H, Ishii T, Fujimori K, Morita S: The natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. *Transfusion Medicine*. 2004, 14: 399-408.

【連絡先】

澤田 麻里

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番17号

電話: 084-922-0001 FAX: 084-931-3969

E-mail: aqua0311marine@yahoo.co.jp

腹腔鏡下に微小な卵巣成熟嚢胞性奇形腫を切除し得た 抗NMDA受容体脳炎の1例

山本 慎平¹⁾・泉谷 知明¹⁾・佐島 和晃²⁾・山崎 正博²⁾・前田 長正¹⁾

1) 高知大学医学部 産科婦人科学教室

2) 社会医療法人近森会 近森病院 神経内科

A case of Anti-NMDA-receptor encephalitis associated with an extremely small ovarian teratoma successfully treated by laparoscopic surgery

Shimpei Yamamoto¹⁾・Chiaki Izumiya¹⁾・Kazuaki Sajima²⁾
Masahiro Yamasaki²⁾・Nagamasa Maeda¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School

2) Department of neurology, Chikamori Hospital

抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、若年女性に好発し、その約半数で卵巣奇形腫の合併が報告されている。奇形腫合併例では、腫瘍切除が寛解までの期間短縮や再発率の低下に寄与するとされる。今回、7 mm大の微小な卵巣奇形腫により本疾患を発症し、腹腔鏡下に腫瘍を摘出したことで良好な経過を得られた症例を経験したので報告する。

症例は27歳の女性。感冒様前駆症状から2週間後に統合失調症様の精神症状を発症し、前医を受診した。入院後3日目に意識障害、痙攣発作、呼吸障害を認め、人工呼吸器管理を開始された。初診時の髄液検査から抗NMDA受容体脳炎と診断され、ステロイドパルス療法、血漿交換を施行された。骨盤部MRIで左卵巣に奇形腫を疑う嚢胞性病変を指摘され、手術目的で当科紹介となった。当院で行った経腹超音波で、左卵巣に40mm径のhigh echoic lesionを呈す嚢胞性病変を認めた。さらに、右卵巣にも7 mm大のhigh echoic areaを認め、奇形腫の存在が疑われたが、骨盤部MRIでは右卵巣に明らかな嚢腫様病変は同定できなかった。前医入院から55日目に腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を施行した。腹腔内で左卵巣嚢腫を摘出し、右卵巣は体外法で7 mm大の嚢腫を摘出した。病理検査の結果、両側卵巣成熟嚢胞性奇形腫であり、右卵巣奇形腫のみに神経組織を認めた。術後は意識障害も改善し、前医でリハビリの後、入院から99日目に退院した。

本疾患に卵巣奇形腫を合併した場合、腫瘍内に必ず神経組織が含まれるとされており、本症例では7 mm大の微小な右卵巣奇形腫が脳炎の原因になったと考える。今回、極小径の奇形腫を摘出する際に、体外法で術中超音波検査を行って嚢腫を同定したことにより、確実な摘出が可能となり、さらに卵巣への侵襲を低減できたと考える。

We report a case of anti-NMDA encephalitis associated with a 7-mm sized ovarian teratoma in a 27-year-old woman successfully treated laparoscopically. The patient was admitted to another hospital because of psychiatric symptoms. On day 3 of hospitalization, she had disturbances of consciousness, seizures, and respiratory failure. The cerebrospinal fluid was positive for anti-NMDA receptor antibodies; therefore, she was diagnosed with anti-NMDA-receptor encephalitis. Plasmapheresis was started immediately. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) revealed left ovarian tumor; thus, she was transferred to our hospital for laparoscopic surgery. We recognized small high echoic lesion, suspicious of teratoma, in the right ovary by ultrasonography. On day 55 of hospitalization, laparoscopic ovarian cystectomy was performed on both the ovaries. An extremely small ovarian teratoma on the right side was detected by ultrasonography, and removed completely. At histological examination, the final diagnosis was mature cystic teratoma in both ovaries, while neural tissue was contained on the right side only. After surgery, the clinical symptoms resolved completely. All teratomas associated with anti-NMDA receptor encephalitis contain neural tissue. In this case, the cause of encephalitis was regarded as the extremely small teratoma in the right ovary.

キーワード：抗NMDA受容体脳炎、卵巣奇形腫、腹腔鏡下手術

Key words：anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, ovarian teratoma, laparoscopic surgery

緒 言

抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、中枢神経を中心に存在するグルタミン酸受容体の1つであ

るNMDA受容体に対する抗体を血液・髄液中に認める自己免疫性脳炎である。本疾患は若年女性に好発し、卵巣奇形腫との合併が多く報告されており、その摘除が症状改善と再発予防に有用とされている。卵巣奇形腫合併

例において、腫瘍径に関わらず本脳炎は発症する可能性があり、奇形腫内には必ず神経組織が含まれると報告されている¹⁾。

今回われわれは、抗NMDA受容体脳炎に対し、腹腔鏡下手術体外法で7mm大の極小径の神経組織を含む卵巢成熟嚢胞性奇形腫を術中超音波検査により同定したうえで摘出したことにより、良好な予後が得られた1例を経験したので報告する。

症 例

【年齢】27歳

【既往歴】アトピー性皮膚炎

【家族歴】特記事項なし

【月経歴】初経12歳，月経周期28日周期，月経痛中等度

【性交経験】なし

【現病歴】20XX年11月初旬に37度台の発熱と頭痛などの感冒様症状を認め、その2週間後に言動の異常などが出現した。症状は徐々に増悪し、独語や空笑などの統合失調症様症状や不随意運動が出現したため、前医神経内科を受診した。

【臨床経過】

〈前医での経過〉

前医初診時、意識レベルはJapan Coma Scale (JCS) I-3で、多動でじっとしていることができず、診察時も独語、空笑を認めた。初診時の血液検査では白血球数、CRPが上昇していた。髄液検査では単核球優位の細胞数増多を認め、各種自己抗体を検索した。頭部MRIでは明らかな異常は認めなかった。年齢、症状、髄液所見などからヘルペス脳炎などのウイルス性脳炎や抗NMDA受容体脳炎を疑い、入院となった。

入院後、アシクロビル1500mg/日投与とステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000mg/日，3日間）を開始した。入院3日目，左共同偏視，全身硬直，痙攣発作が出現し，呼吸状態が不安定になったため，鎮静下に人工呼吸器管理を開始した。その後も意識レベルは改善せず，四肢の不随意運動も続いていたため，入院14日目からステロイドパルス療法2クール目を開始した。入院21日目，初診時の髄液検査で抗NMDA受容体抗体が陽性であることが判明し，抗NMDA受容体脳炎と診断された。入院26日目から血漿交換を週2回施行したところ，簡単な受け答えが可能まで意識レベルは改善し，四肢の不随意運動はほぼ消失した。入院35日目に施行した骨盤部MRIで左卵巢奇形腫が指摘された。前医に婦人科がなかったため，入院36日目に当院に紹介され，卵巢奇形腫に対する手術を行う方針となり，入院49日目に転院となった。

〈当院での経過〉

当院入院時，開眼はなかったが頷きでの意思疎通は

可能であり，経管栄養と気管切開による酸素投与で全身状態は安定していた。当院で施行した経腹超音波（図1）では，左卵巢に奇形腫と考えられる40mm径のhigh echoic lesionを呈す嚢胞性病変を認め，さらに右卵巢にも7mm大のhigh echoic areaを認め，左卵巢と同様に奇形腫の存在が疑われた。骨盤部MRI（図2）を再施行し，左卵巢に45mm大の脂肪成分，毛髪塊，石灰化を疑う嚢胞性病変を認めた。右卵巢にも一部T1強調像で高信号を示す部位を認めたが，極小径であり質的評価は困難だった。前医入院より55日目に手術療法を施行した。

〈手術所見〉

腹腔鏡下両側卵巢嚢腫摘出術を施行した。臍窩および両側下腹部の3カ所にトロッカーを設置し手術を行った。まず腹腔内で左卵巢嚢腫を摘出し，E・Zパース®で体外へ回収した。右卵巢は鏡視下で明らかな腫瘍を認めなかったため，卵巢を体外に誘導し，直接超音波プローブを当てることで嚢腫部位が同定できた。超音波ガイド下に体外法で嚢腫を摘出し（図3），3-Ovicryl®で修復した後，腹腔内へ戻した。本脳炎に卵巢奇形腫を合併した場合，未熟奇形腫の割合が高いとされており，鑑別のために術中迅速病理検査を行った。その結果，未熟成分はなく，成熟嚢胞性奇形腫の診断であった。

〈病理診断〉

左卵巢は皮膚組織に覆われた嚢胞で形成され，多列線毛円柱上皮，軟骨，脂肪織を含んでいた。右卵巢は皮膚組織，脂肪織，骨成分の他に極少量の神経組織を認めた。左右ともに未熟成分は認めず，両側の成熟嚢胞性奇形腫と診断した（図4）。

〈術後経過〉

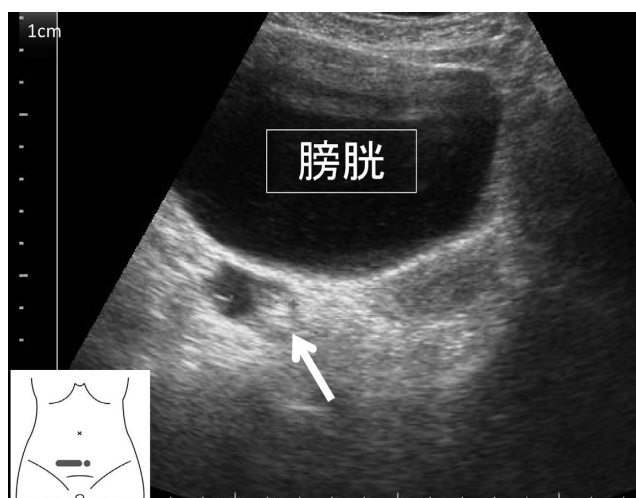


図1 経腹超音波検査所見

膀胱の背側に右卵巢（39×19mm）を認める。右卵巢内には7mm大のhigh echoic area（←）を認め、嚢胞性病変の存在が疑われる。

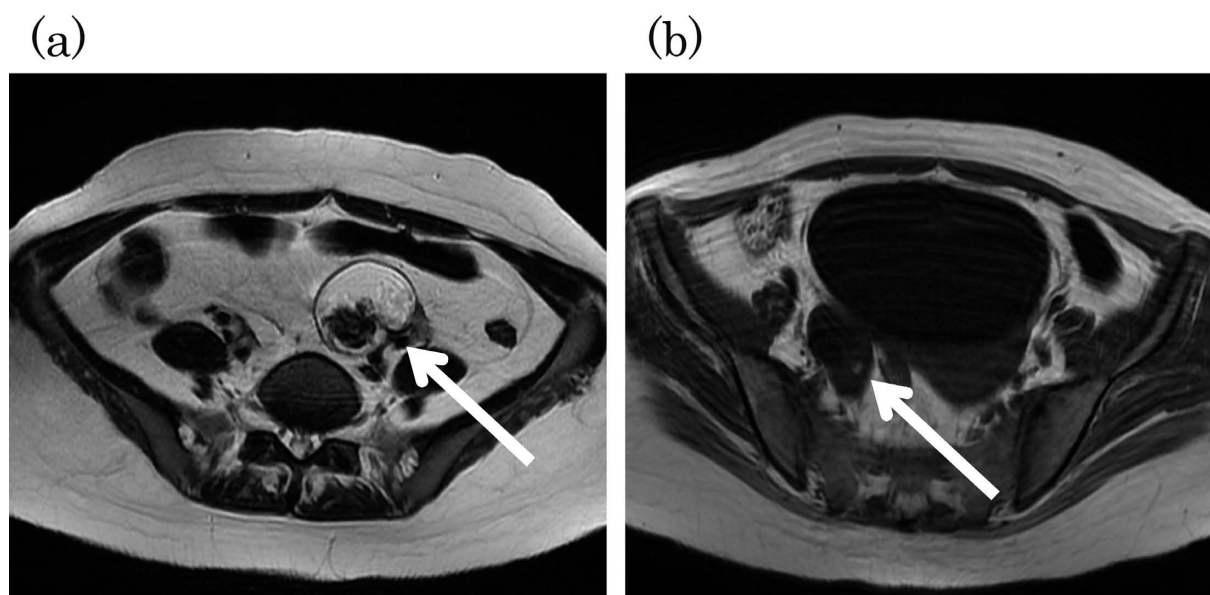


図2 骨盤部MRI所見

- (a) : T2強調画像 : (←) 左卵巣に45mm大の嚢胞性病変を認める。内容液は脂肪を含み、毛髪塊や石灰化が疑われ、奇形腫に矛盾しない所見だった。
 (b) : T1強調画像 : (←) 右卵巣にわずかに高信号の範囲を認める。小径であり、質的評価は困難だった。

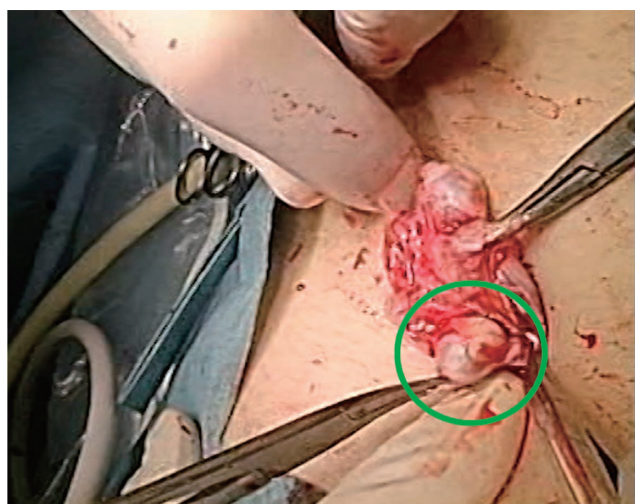


図3 術中写真

右卵巣嚢腫(○で囲む)は7mm大と非常に小径であったため、右卵巣を体外へ誘導し、超音波プローブを直接当ててことで嚢腫位置を確認して嚢腫摘出を行った。

気管切開による管理は継続したものの、術後早期から開眼し指示にも従えた。全身状態は安定して経過し、脳炎に対する加療を継続するため術後5日目に前医へ転院となった。転院後、リハビリが可能なまで意識レベルは改善し、前医入院より99日目にはADLは発症前の状態にまで回復し退院となった。

考 察

NMDA受容体は、興奮性シナプス伝達を担い、記憶・学習に関与するグルタミン酸受容体の一つであり、

海馬神経をはじめとした中枢神経の細胞質表面や樹状突起膜表面に発現している。その表面に存在するNR1/NR2 subunitヘテロマーから成る立体的細胞外成分をエピトープとするのが抗NMDA抗体である。本疾患は「抗NMDA受容体抗体を有する卵巣奇形腫に随伴する傍腫瘍性脳炎」として2007年にDalmauらによって提唱された²⁾。

その発生機序には定説はないが、多くの症例で感冒様前駆症状を認めることから、ウイルス感染が発症のトリガーになっていると推察されている。以前より本疾患は傍腫瘍性脳炎とされており、Titulaerらの2012年の報告では、12歳以降の女性例において腫瘍合併率は54%だった⁴⁾。また、免疫療法が無効な症例で、画像的には卵巣腫瘍は認めなかったが、付属器切除を行ったところ顕微鏡的卵巣奇形腫が同定され、症状が改善した報告もある⁵⁾。画像的には同定できない微小な腫瘍の存在も含めると、より高率に腫瘍を合併している可能性が示唆される。

女性における腫瘍合併症例では、その96%が卵巣奇形腫と報告されている³⁾。2014年のPedroらの検討では、卵巣奇形腫合併例174例中35例(20%)が未熟奇形腫(うち6例は成熟奇形腫との合併)であった。この報告によれば、未熟奇形腫例では成熟奇形腫例より平均腫瘍径が大きかったことから⁶⁾、腫瘍径や α FP高値などが、成熟奇形腫との鑑別の補助となる。

本疾患は、感冒様前駆症状を呈した後、数日～2週間以内に抑うつや統合失調症様症状で発症する。さらに進行すると、意識障害、中枢性低換気などの症状が出現す

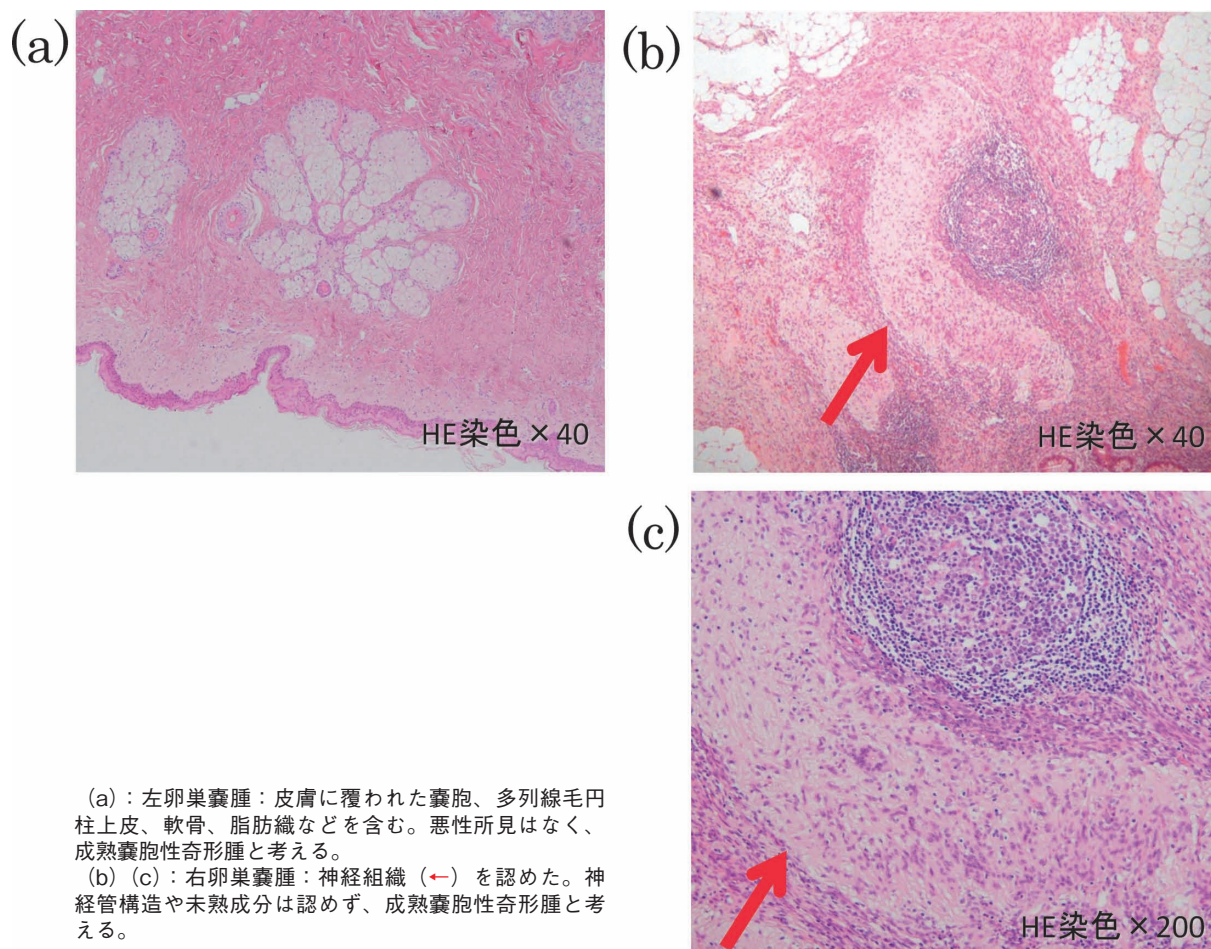


図4 病理組織標本

る¹⁾。診断は髄液または血清から抗NMDA受容体抗体を検出することによる。血清よりも髄液で抗体検出感度が高く、髄液のみ抗体陽性だった報告もあることから⁷⁾、診断には髄液検査が望ましいと考える。

本疾患の治療は、腫瘍合併例ではできるだけ早期の腫瘍切除が勧められる。Dalmauらは、腫瘍合併例において第一段階として腫瘍切除と同時に免疫療法（ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換）を開始するとしている。治療反応不良な場合は、第二段階としてリツキシマブ、シクロホスファミドの使用を推奨している³⁾。免疫療法のみで改善した報告もあるが⁸⁾、腫瘍切除を行ったほうが、寛解までの期間が有意に短くなるといわれている⁶⁾。手術時期については、発症後4ヶ月以内に行った症例で予後が良好であり、また脳炎再発率が最も低かったことから¹⁾、早期の腫瘍切除が望まれる。術式については一定した見解はなく、年齢・妊孕性温存の有無・腫瘍径・組織型などにより術式を決定する。本症例では、若年であったこと、腫瘍径が比較的小径で未熟奇形腫を疑う所見に乏しかったことから、腹腔鏡下両側卵巢嚢腫摘出術を選択した。ただし、本疾患においては未熟奇形腫の合併頻度が20%と高いた

め、術中迅速病理検査も行うこととした。右卵巢嚢腫は微小であったため、鏡視下では確認困難であったが、体外に卵巢を誘導し、超音波プローブを直接右卵巢に当てることで奇形腫の位置を同定でき、摘出が可能となった。病理検査の結果は両側卵巢成熟嚢胞性奇形腫の診断であり、右側のみ神経組織を認めた。脳炎の原因となる奇形腫内には必ず神経組織が含まれることから、本症例では右側の7mm大の奇形腫が脳炎の原因であったと考えた。

本疾患は腫瘍径にかかわらず発生することから、微小な卵巢奇形腫についても十分に検索を行う必要がある。さらに、本症例のように鏡視下での同定が難しい微小な奇形腫の摘出を行う際には、体外法で卵巢に直接プローブを当てる術中超音波検査が嚢腫の同定に有用である。嚢腫を明瞭に同定することにより、確実な摘出が可能となるだけでなく、卵巢への侵襲を低減できると考える。

文 献

- 1) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR.: Anti-NMDA-receptor

- encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 Dec; 7: 1091-8.
- 2) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR.: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
- 3) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R.: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10: 63-74, 2011.
- 4) Maarten Titulaer, Lindsey McCracken, Inigo Gabilondo Cuellar, Eugenia Martinez-Hernandez, Francesc Graus, Rita Balice-Gordon and Josep Dalmau: Clinical features, treatment and outcome of 500 patients with anti-NMDA receptor encephalitis (PL01.001). *Neurology* 2012; 78: PL01.001.
- 5) Iizuka T: Unique clinical features and pathophysiology of anti-NMDA receptor encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009 Nov; 49 (11): 774-778.
- 6) Pedro Acién, Maribel Acién, Eva Ruiz-Maciá and Carlos Martín-Estefanía: Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases. *Orphanet Journal Rare Disease*. 2014, 9: 157.
- 7) Suh-Lailam BB, Haven TR, Copple SS, Knapp D, Jaskowski TD, Tebo AE: Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay. *Clin Chim Acta*. 2013 Jun 5; 421: 1-6.
- 8) Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J.: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008 Feb 12; 70: 504-511.

【連絡先】

山本 槇平

高知大学医学部産科婦人科学教室

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

電話：088-880-2383 FAX：088-880-2384

E-mail：yamashimpei0630@yahoo.co.jp

*Edwardsiella tarda*を起因菌とした骨盤内炎症性疾患（PID）の1例

徳重 秀将・泉谷 知明・森田 聡美・松島 幸生・前田 長正

高知大学医学部産科婦人科学教室

A case of pelvic inflammatory disease caused by *Edwardsiella tarda*

Hidemasa Tokushige・Chiaki Izumiya・Satomi Morita・Sachio Matsushima・Nagamasa Maeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School

Edwardsiella tarda (*E. tarda*) は魚類や爬虫類の腸内常在菌で、ヒトへの感染は稀である。感染部位としては、消化管が約8割を占めるが、消化管以外の場合（特に髄膜炎、肝膿瘍、壊死性筋膜炎、蜂窩織炎に至った症例）では致死率は20%以上といわれ、極めてリスクの高い感染症である。今回、*E. tarda*が起因菌となった骨盤内炎症性疾患の症例を経験したので報告する。

症例は54歳、女性。下腹部痛と発熱を主訴に、近医婦人科を受診した。経膈超音波検査で卵管の嚢胞状腫大を認め、卵管留嚢腫に伴うPIDが疑われ、同日当科に紹介となった。初診時現症として、下腹部全体に圧痛を認め、内診では子宮腔部挙上痛と両側付属器の圧痛を認めた。血液検査では、WBC、CRPが著明に上昇していた。経膈超音波検査では両側付属器の嚢胞性腫大を認め、MRIで嚢胞内容はT1・T2強調画像ともにhigh intensityを示し、脂肪抑制で抑制されず、卵管留嚢腫を伴うPIDと診断し、加療目的で緊急入院となった。

入院後、抗生剤点滴による保存的治療を開始した。しかし、改善を認めなかったため、入院5日目に腹腔鏡下手術を行った。腹腔内所見では、両側卵管は棍棒状に腫大し、内容は膿血性であった。卵管と卵巣は一塊となっていたため、両側付属器切除を行った。術後、症状および炎症所見は速やかに改善し、術後5日目に退院となった。術中に採取した膿瘍内容液の培養結果から、*E. tarda*を同定した。さらに、グラム陰性桿菌の生化学的同定キットであるAPI20Eおよび遺伝子検査を用いて、*E. tarda*と確定した。

当院で2000年から2014年の15年間に細菌培養検査で*E. tarda*を検出したのは、本症例を含め4例のみであり、婦人科では唯一の症例であった。*E. tarda*感染は、敗血症などの重篤な状態に陥ることが多いが、本症例では早期に手術療法および抗生剤治療を行ったことにより良好な予後が得られた。

Extraintestinal infection by *Edwardsiella tarda* (*E. tarda*) is extremely rare in humans. We report a case of a 54-year-old who had pelvic inflammatory disease (PID) caused by *E. tarda*. She complained of lower abdominal pain and high fever (over 38°C) and consulted our hospital. We recognized tenderness on the left adnexal lesion and cervical motion tenderness by pelvic examination. Transvaginal ultrasonography revealed multilobular cystic mass on bilateral adnexal lesions. These masses showed a high intensity in T1WI and T2WI by magnetic resonance imaging (MRI). She was diagnosed with PID with tuboovarian abscess and admitted immediately to our hospital. She received antibiotics intravenously, but clinical symptoms did not improve. On day 5 of hospitalization, she had a bilateral laparoscopic salpingo-oophorectomy. After surgery, she improved immediately, and was released from our hospital on day 10 of hospitalization. The bacterial culture of pus obtained during operation produced only growth of *E. tarda*. Although *E. tarda* infections often lead to serious conditions such as sepsis, good prognosis was obtained by carrying out the surgical therapy in our patient.

キーワード：*Edwardsiella tarda*, PID, 骨盤内炎症性疾患, 卵管膿瘍

Key words：*Edwardsiella tarda*, PID

緒 言

Edwardsiella tarda（以下*E. tarda*）は魚類や爬虫類の腸内常在菌で、ヒトへの感染は稀である。ヒトでの感染部位としては、消化管が約8割を占めるが、消化管以外（特に髄膜炎、肝膿瘍、壊死性筋膜炎、蜂窩織炎などに至った場合）の感染では致死率は20%以上と高く¹⁾、

極めてリスクの高い感染症である。今回、*E. tarda*が起因菌となった骨盤内炎症性疾患（pelvic inflammatory disease, PID）の症例を経験したので報告する。

症 例

【症例】54歳，1経妊0経産

【主訴】下腹部痛，発熱

【月経歴】初経 11歳，月経周期 不整，月経痛なし

【最終月経】20XX年 9月X日（発症12日前）

【既往歴】

30歳 性器クラミジア感染症

33歳 卵管周囲癒着による卵管性不妊症 他院での腹腔鏡検査で確認。

52歳 バセドウ病 アイソトープ治療施行。現在，チラージン内服中。

52歳 子宮筋腫 当科で経過観察中。

海外渡航歴・ペット飼育歴・魚介類生食歴はいずれもなかった。

【現病歴】

子宮筋腫に対し，当科外来で半年ごとに定期検診を行っていた。

20XX年 9月X日，左下腹部痛が出現し，翌日38.3℃の発熱を認めた。下腹部痛，発熱が持続するため第3病日に近医内科を受診した。子宮付属器炎が疑われたため，同日近医婦人科クリニックを紹介され受診した。経膈超音波検査で卵管の嚢胞性腫大を認め，卵管留膿腫を伴うPIDと診断され，同日当院に紹介となった。

【初診時現症】

身長160cm 体重63kg 体温38.2℃ 血圧127/75mmHg 脈拍数111/分

腹部：平坦 軟，筋性防御なし。左下腹部に圧痛あり，Blumberg徴候なし。

内診所見：子宮 前屈，鵝卵大，子宮腔部の挙上痛著明
付属器 両側に著明な圧痛あり
膈分泌物 黄色，少量，臭気なし。

【入院時検査所見】

〈血液検査所見〉（表1）

WBC 14,200/ μ l, CRP 12.5mg/dlと著明に上昇していた。

〈細菌学的検査〉

膈分泌物培養：病原菌（-），細菌貪食像（-）

血液培養：病原菌（-）

〈クラミジア抗原・淋菌抗原〉 陰性

〈経膈超音波検査〉（図1）

両側付属器に卵管留膿腫を疑う径6cm大の多房性嚢胞腫瘍を認め，少量の腹水貯留をみとめた。また，子宮前壁に5cm大の子宮筋腫を認めた。

〈MRI所見〉（図2）

両側卵管は多房性嚢胞状に腫大していた。嚢胞内部はT1強調像，T2強調像ともに高信号を示し，脂肪抑制で抑制されず，卵管留膿腫を伴う付属器膿瘍が疑われた。

【臨床経過】（図3）

臨床所見および検査所見より，両側付属器膿瘍を伴うPIDと診断し，同日緊急入院となった。腹部所見およびバイタルサインから，汎発性腹膜炎には至っていないと考え，抗生剤投与による保存的治療を行うこととし，Ceftriaxone点滴（CTRX 1g/日）とMetronidazole

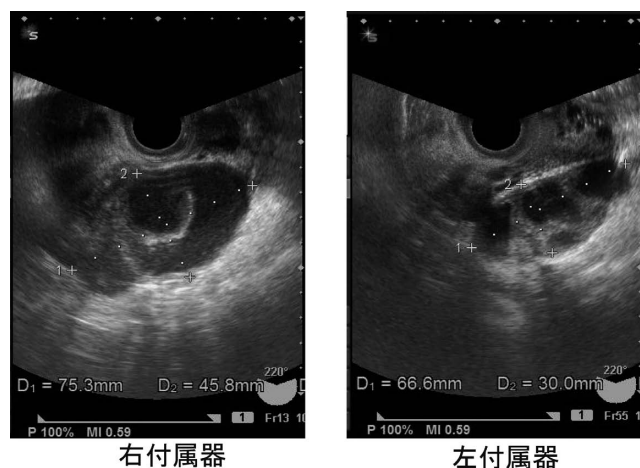


図1 経膈超音波所見：両側付属器に多房性嚢胞性腫瘍を認めた

表1 入院時検査所見

RBC	387	$\times 10^4/\mu$ l	ALP	218	U/L	C.トラコマチスIgG	(+)
WBC	14.2	$\times 10^3/\mu$ l	γ -GTP	41	U/L	C.トラコマチスIgA	(-)
Neu	89.2	%	T-Bil	0.8	mg/dl	C.トラコマチスrRNA	(-)
PLT	17.3	$\times 10^3/\mu$ l	ALT	17	U/L	淋菌rRNA	(-)
Ht	37.2	%	AST	16	U/L		
Hb	12.7	g/dl	LDH	133	U/L		
			CK	35	U/L		
			Crn	0.46	mg/dl		
CRP	12.5	mg/dl	BUN	10	mg/dl		
			UA	4.2	mg/dl		
			AMY	32	U/L		

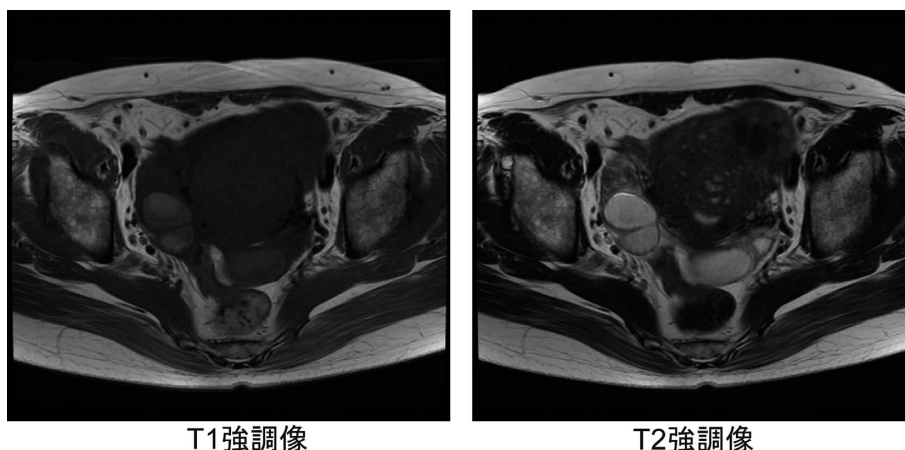


図2 MRI所見（水平断）：両側付属器にT1・T2強調像ともにhigh intensityを示す多房性嚢胞性腫瘍を認めた。

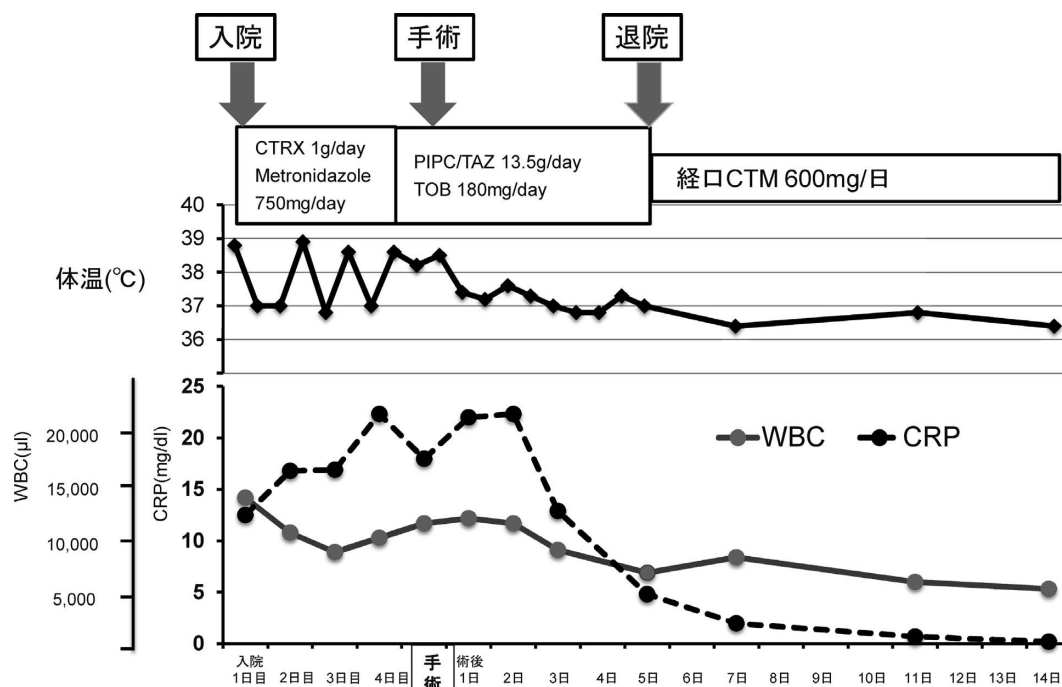


図3 治療経過

内服（750mg/日）を開始した。

しかし、入院4日目の時点でも、腹痛・発熱、およびWBC・CRP高値は依然続いており、保存的治療の限界と判断し、翌入院5日目に腹腔鏡下手術を行う方針とした。術式は、閉経前のため卵巣温存を考慮し両側卵管切除としたが、骨盤内の状況によっては付属器切除となることを説明し同意を得た。同日、抗生剤はPiperacillin/Tazobactam点滴（PIPC/TAZ 13.5mg/日）とTobramycin点滴（TOB 180mg/日）に変更した。

〈腹腔鏡下手術所見〉（図4）

両側卵管は著明に腫大しており、内容は膿血性で卵管留膿腫と判断した。両側卵巣は卵管と強固に癒着しており、さらに卵巣自体も感染が疑われたため、卵巣は温存

せず、両側付属器切除術を施行した。子宮と両側付属器は癒着は認めなかった。

〈術後経過〉

術前より使用していたPIPC/TAZとTOBは術後も継続した。術後2日目以降、38℃を越す発熱は認めず、術後3日目にはWBCおよびCRPの速やかな低下を認めた。その後も順調に経過し、術後5日目に退院となった。

術後3日目、術中に採取した膿瘍の細菌培養検査から *E. tarda* が検出されたとの報告を受けた。*E. tarda* がPIDの起因菌となることは極めて稀なため、さらにAPI20Eを用いた生化学的同定検査と遺伝子検査を行い、起因菌が *E. tarda* であることを確定した。検出された *E. tarda*

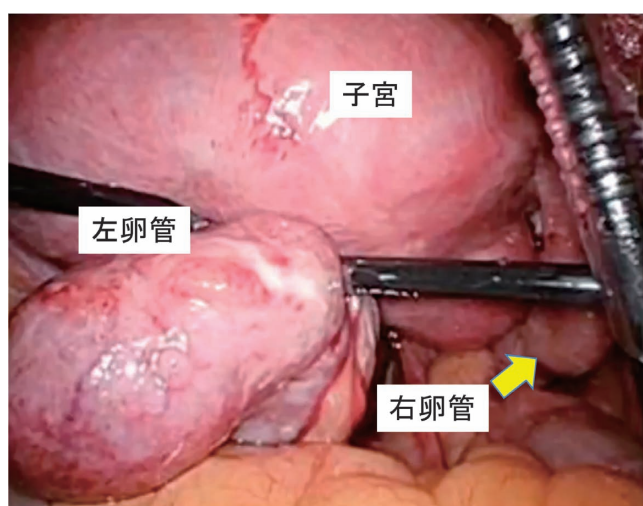


図4 腹腔内所見：両側卵管・卵巣は強固に癒着し、棍棒状に腫大した卵管内には膿血性の内容物が貯留していた。

表2 当院における*E. tarda*検出例（2000年1月－2014年12月）

報告日	検体	診療科
2001年3月	血液	内科
2008年7月	糞便	小児科
2012年3月	糞便	外科
本症例	付属器膿瘍	婦人科

表3 婦人科領域での*E. tarda*感染症の症例報告

	年齢	感染経路	症状	感染部位	検出部位	合併症	手術療法	敗血症
Wang IK, 2005 ¹⁾	41	不明	記載なし	卵管	膿	—	両側付属器切除	—
Slaven EM, 2001 ⁴⁾	39	不明	腹痛, 発熱, 下痢	卵管	膿	HCVキャリア	開腹でのドレナージ	—
Francis D, 1995 ⁵⁾	42	魚類生食	腹痛, 発熱, 下痢	卵管	膿	—	①腹腔鏡下癒着剥離・ドレナージ ②子宮全摘, 両側付属器切除	—
Yang CH, 1999 ⁶⁾	46	魚類生食	腹痛, 発熱, 嘔吐	子宮	血液	胆道系疾患	子宮全摘	+
Mikamo H, 2003 ⁷⁾	33	外陰部洗淨水	腹痛, 発熱	子宮	悪露	(産褥)	—	—
高橋, 2007 ⁸⁾	43	外陰部洗淨水	腹痛, 発熱	子宮	膿	—	子宮全摘, 左卵管切除	—
Golub V, 2010 ⁹⁾	42	不明	腹痛, 発熱	卵管	膿	—	両側卵管切除, 左卵巣切除	—
田中, 2013 ¹⁰⁾	46	不明	腹痛, 発熱, 嘔吐, 下痢	子宮	血液	—	子宮全摘	+
本症例	54	不明	腹痛, 発熱	卵管	膿	パセドウ病	腹腔鏡下両側付属器切除	—

はほとんどの抗生剤に感受性を認めたため、退院後は抗生剤をCefotiam内服（CTM 600mg/日）に変更し、10日間内服とした。退院後も、臨床症状および炎症反応の再燃を認めなかった。

考 察

*E. tarda*は、1965年にEwingら²⁾により命名されたGram陰性桿菌で、魚類や爬虫類の常在菌であり、熱帯・亜熱帯地方で水系環境に広く分布する。ヒトへは汚染された水との接触や魚介類生食などを介して感染し、主に腸管感染症を引き起こす³⁾が、ヒトへの感染は希である。実際、当院の細菌検査室において2000年1月～

2014年12月の15年間に行われた細菌培養検査10228件の中で、*E. tarda*を検出したのは本症例を含めわずか4例のみであった（表2）。

腸管感染症以外の*E. tarda*感染症としては、子宮および付属器感染症の他に、敗血症、髄膜炎、肝膿瘍、壊死性筋膜炎、蜂窩織炎などの報告がある。いずれも症例報告がほとんどであり^{1), 3), 4), 11)}であり、消化管以外の感染は極めて稀であった。このうち、子宮および付属器の感染症例の概要を表3^{1), 4) - 10)}に示す。感染経路が明らかでない症例が多いが、外陰部の洗淨水による感染が2例存在した^{7), 8)}。本症例では、魚介類生食や汚染水との接触、外陰部洗淨の習慣など感染原因となるような既往

はなく、感染経路は不明であった。ただし、クラミジア感染症による卵管周囲癒着の既往があり、これが卵管留膿腫を形成した要因と考えられた。臨床症状としては、下腹部痛、発熱と一般的なPIDの症状を認めるのみであり、*E. tarda*感染に特徴的な症状はなかった。診断は、血液・膿・悪露などの細菌培養での*E. tarda*検出によりなされていた。本症例では、*E. tarda*がPIDの起因菌としては極めて稀なため、一般的な細菌培養検査だけでなく、API20Eキットを用いた生化学的同定検査と遺伝子検査を行い、*E. tarda*であることを確認した。

*E. tarda*感染による敗血症や髄膜炎、肝膿瘍を呈した症例では、致死率が約45%^{4), 11)}と非常に予後不良であったが、子宮および付属器感染症例で死亡例の報告はなかった。*E. tarda*は薬剤感受性の高い菌であるにも拘わらず、極めて高い致死率を示す。その理由は明らかにされていないが、死亡例のほとんどは糖尿病、血液悪性疾患、肝疾患などの易感染性宿主であった¹¹⁾。子宮および付属器感染症例では、いずれも健康女性であり、さらに1例を除き外科的介入が行われていたことが、予後良好であった理由と考えられた。本症例においても、免疫能を低下させるような合併症がなく、早期に手術療法を行ったことにより良好な予後が得られた。

*E. tarda*によるPIDの治療方針は、通常のPIDと同様でよいが、重篤化し敗血症に及ぶ場合は致死率が高いことを念頭に、早期の外科的介入も考慮し対応することが重要と考える。

文 献

- 1) Wang IK, Kuo HL, Chen YM, Lin CL, Chang HY, Chuang FR, Lee MH: Extraintestinal manifestations of *Edwardsiella tarda* infection. Int J Clin Pract 2005, 59: 917-921.
- 2) Ewing WH, McWhorter AC, Escobar MR, Lubin AH. *Edwardsiella*, a new genus of Enterobacteriaceae based on a new species. *E. tarda*. Int Bull Bacteriol Nomen 1965, 15: 33-38.
- 3) Janda JM, Abbott SL: Infections associated with the genus *Edwardsiella*: the role of *Edwardsiella tarda* in human disease. Clin Infect Dis 1993, 17: 742-748.
- 4) Slaven EM, Lopez FA, Hart SM, Sanders CV: Myonecrosis Caused by *Edwardsiella tarda*: A Case Report and Case Series of Extraintestinal *E. tarda* Infections. Clin Infect Dis 2001, 32: 1430-1433.
- 5) Francis D. Pien, MD, Mary T, Jackson, MD: Tuboovarian abscess caused by *Edwardsiella tarda*. Am J Obstet Gynecol 1995, 173: 964-965.
- 6) Yang CH, Wang CK: *Edwardsiella tarda* bacteraemia complicated by acute pancreatitis and pyomyoma. J Infect. 1999, 38: 124-126.
- 7) Mikamo Hiroshige, Ninomiya Mochiyoshi, Sawamura Haruki, Tamaya Teruhiko: Puerperal intrauterine infection caused by *Edwardsiella tarda*. J Infect Chemother 2003, 9: 341-343.
- 8) 高橋 千果, 池田 仁恵, 松林 秀彦, 佐藤 茂, 中村 絵理, 呉屋 憲一, 鈴木 隆弘, 和泉 俊一郎, 三上 幹男: *Edwardsiella tarda*を起因菌とした子宮内感染症の1例. 日産婦関東連会報 2007, 44: 73-76.
- 9) Golub V, Kim AC, Krol V: Surgical wound infection, tuboovarian abscess, and sepsis caused by *Edwardsiella tarda*: case reports and literature review. Infection 2010, 38: 487-489.
- 10) 田中 千晴, 西川 尚実, 六鹿 正文, 川端 俊一, 坪井 文奈, 加藤 智子, 関 宏一郎, 若山 伸行, 三輪 美佐, 鈴木 佳克, 柴田 金光, 金倉 雄一, 高橋 伸幸: *Edwardsiella tarda*による敗血症を引き起こした子宮内感染症の1例. 東海産科婦人科学会雑誌 2013, 49: 285-289.
- 11) Clarridge JE, Musher DM, Fainstein V, Wallace RJ Jr: Extraintestinal human infection caused by *Edwardsiella tarda*. J Clin Microbiol. 1980, 11: 511-514.

【連絡先】

徳重 秀将
高知大学医学部産科婦人科学教室
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
電話: 088-880-2383 FAX: 088-880-2384
E-mail: jm-tokushige@kochi-u.ac.jp

先天性第Ⅴ因子欠乏症を合併した妊婦の一例

安藤 まり¹⁾・瀬川 友功¹⁾・佐藤麻夕子¹⁾・衛藤英理子¹⁾・延本 悦子¹⁾
早田 桂¹⁾・増山 寿¹⁾・平松 祐司¹⁾・木村 吉宏²⁾

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室
2) 地域医療支援病院 社会医療法人鴻仁会 岡山中央病院

A case of a pregnant woman with congenital factor V deficiency

Mari Ando¹⁾・Tomonori Segawa¹⁾・Mayuko Sato¹⁾・Eriko Eto¹⁾・Etsuko Nobumoto¹⁾
Kei Hayata¹⁾・Hisashi Masuyama¹⁾・Yuji Hiramatsu¹⁾・Yoshihiro Kimura²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Hospital
2) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Chuo Hospital Kohjin Healthcare Group

先天性第Ⅴ因子欠乏症は、発症頻度100万人に1人といわれる稀な疾患である。今回、術前検査の凝固能異常から本疾患が判明した症例を経験したので報告する。

38歳女性、1経妊1経産。出血傾向の既往や家族歴はなかった。自然妊娠後、経過順調であったが、骨盤位のため選択的帝王切開術とした。術前検査で凝固能異常を認め、妊娠36週、精査加療目的で血液内科に紹介となった。初診時、プロトロンビン時間(PT)48% (正常値:80~120%)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)47秒(正常値:25~36秒)と延長していた。凝固因子検査で第Ⅴ因子活性が3%未満と低値で、先天性第Ⅴ因子欠乏症と診断された。妊娠39週2日、入院管理のもと新鮮凍結血漿(FFP)15単位を輸血した。妊娠39週3日、手術開始前にFFP 5単位投与を追加した。術直前の血液検査でPT 77%、APTT 31.9秒に改善していることを確認し、全身麻酔下での予定帝王切開術を施行した。術中出血量は、羊水込みで約2020mlと多かったが、子宮収縮不良による弛緩出血が主な原因であり、創部の止血や悪露の排出量に異常はなかった。FFPは、術終了後から術後3日目までは5単位、術後4日目から術後5日目までは2単位を12時間毎に輸血をした。期間中に出血傾向を認めず、術後6日目以降はFFPの追加補充を行うことはなかった。経過良好で術後7日目に退院となった。先天性第Ⅴ因子欠乏症は、臨床症状が軽微なことから未診断の症例があるとされており、術前スクリーニングで凝固機能異常を認めた場合には本疾患を念頭において精査する必要があると考える。

Congenital Factor V deficiency is a rare disease that occurs in one of one million people. We report a case of the disease from a preoperative examination of coagulation abnormalities.

A 38 year-old woman, gravida 1, para 1, was scheduled for selective cesarean section, because of a breech presentation. In preoperative examination, we recognized coagulation abnormalities at 36 weeks; prothrombin time (PT) was 48%, activated partial thromboplastin time (aPTT) was 47 seconds. In the clotting factor exam, the Factor V activity was <3% and she was diagnosed with congenital Factor V deficiency. From the preoperative day 1, she was administered 15 units of fresh frozen plasma (FFP) prior to surgery. PT and APTT improved to 77% and 31.9 seconds, respectively. On 39 weeks 3 days, she underwent cesarean section under general anesthesia. The amount of bleeding during surgery was about 2000 mL, because of uterine contraction failure. She was administered 43 units of FFP over five days, gradually decreasing the amount over time. She was discharged from the hospital on post-operative day 7. The clinical symptoms of congenital Factor V deficiency are mild, if coagulation dysfunction is found in the preoperative screening; it is necessary to perform further investigations.

キーワード：第Ⅴ因子欠乏症、凝固能異常、妊婦

Key words: Congenital factor V deficiency disease, abnormality in blood coagulation ability, pregnant woman

緒 言

先天性第Ⅴ因子欠乏症は、常染色体劣性遺伝形式を示す非常にまれな疾患と言われている。その頻度は100万人に1人とされている¹⁾。本疾患を合併する妊婦において、数例の報告が認められているが、頻度に関する報告

はされていない。

臨床症状は皮下出血、鼻出血、歯肉出血、過多月経、筋肉内出血などがあるが、臨床症状は穏やかであり、無症状で経過することも多いと言われている。

今回、妊娠経過は順調であったが、帝王切開術の術前検査で発見された先天性第Ⅴ因子欠乏症の1例を経験し

たので報告する。

症 例

37歳，1 経妊 0 経産，自然流産 1 回

既往歴：特記すべきことなし（出血を疑うエピソードなし）

家族歴：父 高血圧，母 高血圧

内服歴：特記すべきことなし

アレルギー歴：特記すべきことなし

現病歴：自然妊娠成立後，近医で妊婦健診を受けていた。妊娠32週 0 日，里帰り分娩のため前医に紹介となった。妊娠経過は良好であったが，骨盤位のため，妊娠39週 0 日に選択的帝王切開術の予定であった。妊娠35週 6 日，前医で施行した術前検査にて凝固検査異常を認めたため（PT 26%，PT-INR 2.33，APTT 71 秒），妊娠36週 2 日に精査目的で当院血液内科に紹介となった。

当院で行った血液検査でも同様にAPTT 47.0秒，PT 48%と異常を認めた（表 1）。

生化学検査所見より，肝機能異常は認められず，抗凝固薬の服薬歴もなかった。PIVKA II は2.4mAU/ml と上昇なく，ヘパプラスチンテストでも延長を認めないことからビタミンK 欠乏症は否定的で，凝固因子欠乏症が疑われた。

凝固系カスケードは，内因系はAPTT を，外因系はPT を反映しており，今回APTT，PT の両方の延長を認めたことから共通系因子の異常と考えた。フィブリノーゲンは475mg/dl，第Ⅱ因子活性は82%（75－135%）であり正常値であった。第Ⅴ因子活性は3%未満（70－135%）と著明に低く，クロスマキシング試験より因子欠乏型であることから，先天性第Ⅴ因子欠乏症と診断した。凝固系カスケードと診断に至るフローチャートを図 1 に示す。治療経過とPT，APTT の推移を図 2 に示す。

止血に必要な凝固因子の最小必要量は25%とされており，帝王切開術前日よりFFP を輸血した。第Ⅴ因子活性値を25%以上に保つため，FFP を12時間毎に追加した。

妊娠39週 3 日 全身麻酔下で選択的帝王切開術を施行した。3248g の男児をApgar Score 8 点（1 分値）/9 点（5 分値），臍動脈血pH 7.314 で分娩となった。出血量は2020ml（羊水込み）と多かったが，子宮収縮不良による弛緩出血が主体であり，オキシトシン10 単位を投与したところ子宮の硬度は改善し止血が得られた。術後3 日目までは第Ⅴ因子活性を15－30%で維持できるようFFP 5 単位を12時間ごとに追加し，術後4，5 日目はFFP 2 単位を12時間ごとに追加した。術後6 日目以降はFFP の追加補充を行うことはなく，経過は順

調であり術後7 日目に退院となった。

考 察

先天性第Ⅴ因子欠乏症は常染色体劣性遺伝形式を示す非常にまれな疾患であり，その遺伝子座は第1 番染色体にあるとされている。頻度は100 万人に1 人とされているが，無症状で経過し診断されない例も多いため，頻度はもう少し高いかもしれない。また，術前検査で初めて発見される例も多いとする報告がある¹⁾。

一般的に第Ⅴ因子欠乏症は，出血傾向が軽微な事が多いとされているが，多喜ら²⁾は頭蓋内出血を伴った重症例を報告している。

本症例は，生来健康で，出血傾向を示すような症状もなかった。妊娠経過は問題なかったが，骨盤位のために帝王切開術を予定されていた。術前検査で行われた凝固検査で，初めて凝固能異常が指摘され，当院に紹介となった。

凝固系カスケードは内因系，外因系，共通系があり，

表 1 当院初診時血液検査所見

血算	
WBC	6960 / μ L
RBC	427×10^4 / μ L
Hb	11.9 /dL
Ht	35.7 %
Plt	19.2×10^4 / μ L
生化学	
AST	15 IU/L
ALT	9 IU/L
LDH	161 IU/L
T-Bil	0.58 mg/dL
TP	7.1 g/dL
Alb	3.6 g/dL
BUN	10.1 mg/dL
Cre	0.45 mg/dL
Fe	32 μ g/mL
CRP	0.1 mg/dL
凝固系	
PT	48 %
PT-INR	1.67
APTT	47 秒
フィブリノーゲン	475 mg/dL
FDP	3.9 μ g/mL
ATⅢ	112 %
D-dimer	1.6 mg/dL
PIVKA II	2.4 mAU/mL

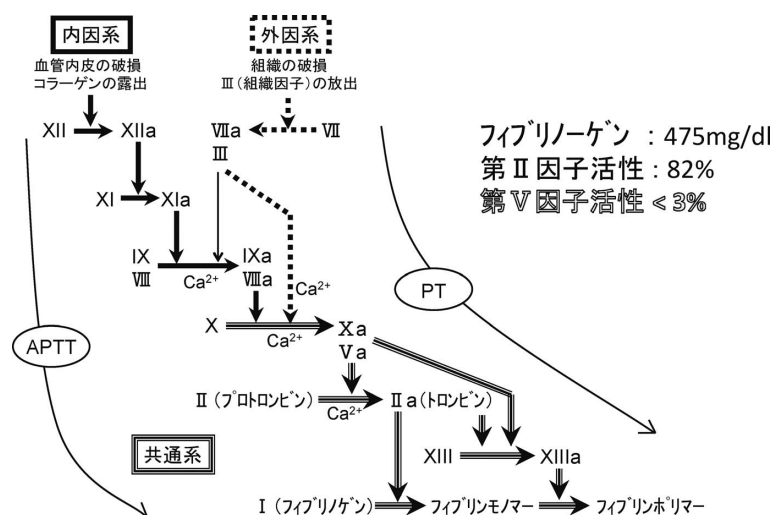


図1 凝固カスケードと診断に至るフローチャート

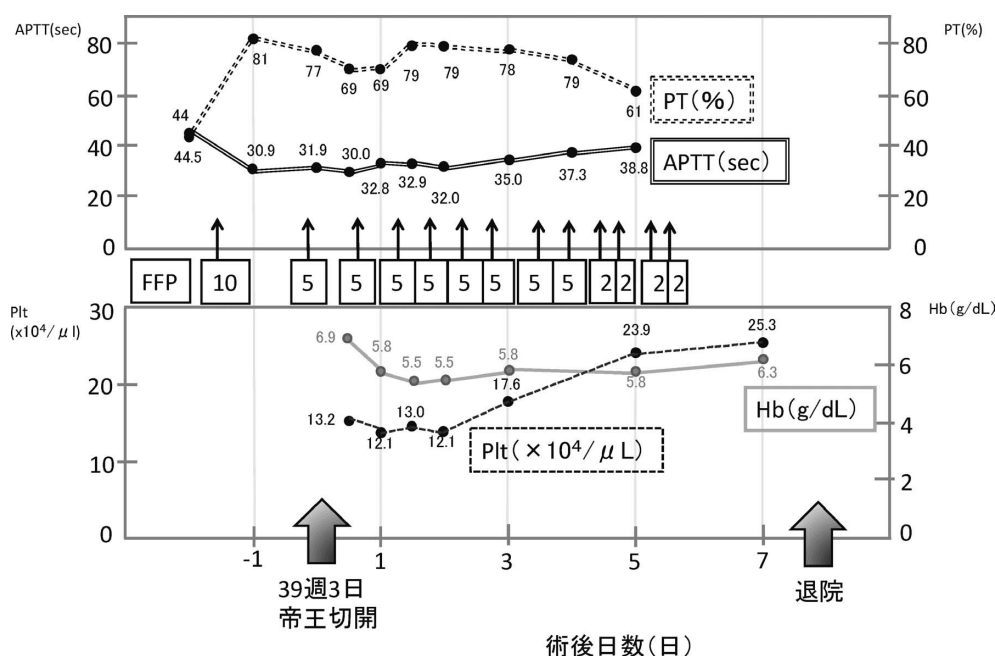


図2 治療経過とPT, APTTの推移 (PT活性 正常値: 80~120%, APTT 正常値: 25~36秒)

臨床的にはPT, APTT両者の延長を認める場合は、肝疾患、ビタミンK欠乏症、薬剤性（ヘパリン、ワーファリンなど）が原因であることが最も多い。それらが否定されれば凝固因子欠乏症（X, V, II, フィブリーノーゲン）と診断できる。

本症例は、PT, APTTの両方の延長を認め、生化学検査所見より、肝機能異常は認められず、抗凝固薬の服薬歴もなかった。PIVKA IIの上昇はなく、ヘパプラスチンテストの延長を認めないことから、ビタミンK欠乏症は否定的と考え、凝固因子欠乏症が疑われた。その中でも第Ⅴ因子が著明に低値であることから、第Ⅴ因子欠乏症と診断した。

第Ⅴ因子欠乏症には、先天性欠乏症と後天性欠乏症がある。

先天性第Ⅴ因子欠乏症は、Owrenによって報告され³⁾、遺伝子座は第一番染色体q23-24に存在していると言われている。

後天性第Ⅴ因子欠乏症は、凝固因子に対する自己抗体（インヒビター）が形成されることにより発症する。リスク因子として、ウシトロンビン製剤、自己免疫疾患、悪性腫瘍、感染症、抗生剤、高齢者、手術後などが報告がされている⁴⁾。本症例は、クロスミキシング試験を行ったところ、因子欠乏型であり、先天性第Ⅴ因子欠乏症と診断した。

治療は、手術や重症出血時などの止血管理目的には新鮮凍結血浆（FFP）の投与を推奨されている⁵⁾。第Ⅴ因子の血中半減期は12~15時間であり、止血に必要な第Ⅴ因子の最小必要量は25%とされる⁶⁾。このことよ

り、FFPの投与は12時間毎に行うことが推奨されている¹⁾。しかし、第V因子欠乏症の中で軽症例では、薬物治療を要さない症例もあると報告されている⁷⁾。

本症例は、今までに出血エピソードもないことから、重篤な出血を来さないと考えられた。しかし、第V因子活性値が3%未満と欠乏が重症であり、帝王切開術が予定されていたことより、出血のリスクが高いと考えられ、術前よりFFP投与を12時間毎に行った。しかし、FFPを投与したにもかかわらず術中出血は2020mlと多かった。手術前後のFFPの投与により、PT、APTTは正常値で経過していたことより、この出血は、凝固異常によるものとは考えにくく、子宮収縮剤で止血が得られたことより子宮収縮不良による弛緩出血が主体であると考えられた。

先天性第V因子欠乏症患者の帝王切開術においては、コントロールが十分になされていれば安全に手術を施行することは可能と考える。

本疾患による帝王切開時の大量出血を予防するためには、まず本疾患を発見することが重要である。そのためには、術前検査でPTおよびAPTTの異常を認めた場合に、第V因子欠乏症の可能性を考慮する必要があると考える。

文 献

- 1) 長江千愛, 瀧正志: その他の先天性凝固因子欠損症の診断と治療. 血栓止血誌, 2010, 21(3):297-300.
- 2) 多喜紀雄, 柴田丈夫, 村田昌稔, 大原富美夫, 老谷嘉一: 頭蓋内出血を初発症状とした先天性第V因子欠乏症の1乳児例. 小児科臨床, 1981, 34(5):993-996.
- 3) Owren PA: Parahaemophilia; haemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. Lancet 1947, Apr 5; 1(6449): 446-448.
- 4) Franchini M, Lippi G: Acquired factor V inhibitors: a systematic review. J Thromb Thrombolysis, 2011, 31; 449-457.
- 5) 三上貞昭, 上回直子, 森井直之, 根津智子, 岡島千賀子, 寺本好弘, 本部正樹, 川嶋満子: 術前凝固スクリーニング異常より発見され、子宮全摘出術を行った先天性第V因子欠乏症の1症例. 奈医誌, 1991, 42: 545-549.
- 6) 朝比奈俊彦: 先天性凝固因子異常症と妊娠. 産科と婦人科, 2013, 1(33): 36-37.
- 7) 西澤春紀, 多田伸, 奥村貴子, 黒木遵, 大原聡, 塚田和彦, 佐藤匡昭, 長谷川清志, 荻野博司, 澤田富夫, 河上征治, 岡本昌隆: 先天性第Vおよび第VII凝固因子欠乏症合併妊娠の2例. 日本産婦人科・新生

児血液学会誌, 1998, 8(2): 5035-5036.

【連絡先】

安藤 まり

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号

電話: 086-235-7320 FAX: 086-225-9570

E-mail: mariando17063@yahoo.co.jp

妊娠37週，卵管間膜内子宮静脈分枝が断裂し腹腔内出血を来した一症例

桑原 良奈・鍵元 淳子・金子 朋子・土谷 治子

医療法人あかね会 土谷総合病院 産婦人科

A case of intraperitoneal hemorrhage caused by utero-ovarian vein rupture at 37 weeks of gestation

Yoshina Kuwabara・Junko Kagimoto・Tomoko Kaneko・Haruko Tsuchiya

Department of Obstetrics and Gynecology, Tsuchiya General Hospital of Akane Medical Corporation

妊娠中の腹腔内出血は稀であるが，診断が困難であり，母児ともに生命の危険をもたらす可能性が高い。今回我々は卵管間膜内子宮静脈分枝の断裂により腹腔内出血をきたし緊急帝王切開術を施行した症例を経験したので報告する。

症例は36歳初産婦，妊娠経過には異常を認めなかった。妊娠37週5日下腹部痛を主訴に当院外来を受診した。外来診察では，超音波検査中，胎児心拍が徐脈を認めたが，胎盤所見には異常はなかった。子宮口は閉鎖であったが，周期的な下腹部の痛みがある為，陣痛開始の診断で入院とした。入院時，血液検査では，軽度貧血（Hb10.6g/dl）を認めた以外には異常所見はなく全身状態も安定していた。しかし，入院後，子宮収縮と一致しない間歇的な痛みが増強し，胎児心拍数陣痛図所見では，高度遷延一過性徐脈，高度変動一過性徐脈が繰り返し認められたため，常位胎盤早期剥離の疑いで緊急帝王切開術を決定した。開腹時，腹腔内に多量の出血を認めたが，まずは胎児娩出を先行し，2761gの女児（Apgar score 1分1点，5分4点，15分6点，臍帯動脈血ガス pH6.802，PaO₂15.9mmHg，BE-25.0mmol/L）を娩出した。児娩出後，腹腔内を確認したところ，左卵管間膜内に静脈性出血を認めたため縫合止血を行い，手術を終了した。術中出血量は2270gであり，赤血球濃厚液4単位輸血を行った。児は小児科医により蘇生処置後小児科管理となった。術後経過は良好であり，術後10日目に母児ともに退院となった。

妊娠中の血管破裂による腹腔内出血は稀であるが，重篤な転帰をたどることがあり，迅速な対応が必要と考えられた。

Intraperitoneal hemorrhage caused by utero-ovarian vein rupture during pregnancy is a rare and serious complication with high maternal and fetal mortality. We report a case of intraperitoneal hemorrhage caused by utero-ovarian vein rupture at 37 weeks of gestation. A 36-year-old woman, gravida 0, para 0, was admitted at 37 weeks 5 days of pregnancy with lower abdominal pain. Ultrasound examination showed normal placenta and blood testing, mild anemia (Hb10.6 g/dL). Following admission, abdominal pain became severe and cardiotocography showed prolonged decelerations; thus, emergency cesarean section was performed because of non-reassuring fetal status. The peritoneal cavity revealed massive blood and clots. A female baby was born with birth weight of 2761 g (Apgar score 1 at 1 min, 4 at 5 min, 6 at 15 min, umbilical arterial blood pH 6.802, PaO₂ 15.9 mmHg, PaCO₂ 112.0 mmHg, HCO₃⁻ 16.5 mmol/L, base excess -25.0 mmol/L). Active bleeding from the ruptured left utero-ovarian vein was controlled by suture. Total blood loss approached 2770 mL. She received 4 units of packed red blood cells and was discharged 10 days after surgery with her baby. Clinicians should consider intraperitoneal hemorrhage in the differential diagnosis of acute abdominal pain during gestation. Maintenance of adequate circulation and rapid surgical intervention may improve the outcomes for mother and child.

キーワード：腹腔内出血，妊娠，子宮卵巣静脈，静脈破裂

Key words：intraperitoneal hemorrhage, pregnancy, utero-ovarian vein, rupture of vein

緒 言

妊娠中の腹腔内出血は稀なものであるが，診断が困難であり，母児ともに生命の危険をもたらす可能性が高い疾患である。今回，我々は卵管間膜内子宮静脈分枝が断裂し腹腔内出血をきたし，Non-reassuring fetus status（以後NRFS）となり緊急帝王切開術を施行し母

児ともに救命しえた症例を経験したので報告する。

症 例

36歳。家族歴・既往歴には特記事項はない。

現病歴：今回が初回妊娠で，前医での妊娠経過は良好であった。妊娠33週1日当院での分娩を希望して初診となった。初診時の診察では胎児発育は良好であり，その

後定期的診察を行った。

妊娠37週5日深夜2時頃より不規則な下腹部痛あり9時35分当院受診。外来で超音波検査中に、胎児徐脈が認められたが、観察中、自然回復をした。胎盤は31mmで胎盤肥厚なく、胎盤後血腫など胎盤早期剥離の所見は認めなかった。内診所見では子宮口は閉鎖であったが、患者本人の自覚として3分毎の周期的痛みがあり、陣痛開始の診断で入院となった。この時点で分娩監視装置を装着していなかったが、超音波検査時に胎児徐脈が認められたため、ダブルセットアップとした。入院時の血圧114/86mmHg 脈拍78回/分、体温36.6度。血液検査では、Hb10.9g/dlと軽度の貧血を認める以外異常はなく（表1）、ヘモグロビンは妊娠36週時の値と変化はなかった。入院後、分娩監視装置装着、胎児心拍数基線は160bpmでreactiveであった。10時5分に子宮収縮と関係しない高度変動一過性徐脈（60bpmまで低下し約2分以内に回復）（図1）が出現したが、体位変換・酸素投与で回復した。その後はreassuringであったが、子宮収縮と一致しない間歇的な腹痛が出現し、体位変換時に強い痛みが出現してきた。10時52分高度遷延一過性徐脈（60bpmまで低下し約5分持続）、

高度変動一過性徐脈（80bpmまで低下し約2分以内に回復）が繰り返し出現した（図2）。再度、超音波検査施行、外来での超音波検査と同様に、胎盤早期剥離を疑う所見は認めなかったが、子宮左側の胎盤の位置に一致して圧痛が強く、常位胎盤早期剥離を疑い、NRFSの診断で緊急帝王切開術を決定した。

手術経過：

11時15分手術室入室。入室時血圧114/86mmHg 脈拍90回/分。11時31分手術開始。子宮表面には胎盤早期剥離を疑わせるCouvelaire徴候などの所見なく、腹腔内に多量の出血を認めた。11時34分第2頭位で児娩出。出生体重2761g、女児、Apgar score 1分1点、3分1点、5分4点、12分5点、15分6点。臍帯動脈血ガス pH6.802、PaO₂15.9mmHg、PaCO₂112.0mmHg、HCO₃⁻16.5mmol/L、BE-25.0mmol/Lと著明なアシドーシスが認められ、児は蘇生処置後NICU入院となった。児娩出後に出血点を検索し左卵管間膜内の持続性の静脈性出血を認め、縫合止血を行った（図3）。その後、消化器外科医師に応援を依頼し消化管および上腹部臓器を確認したがその他の出血点は認めず腹腔内ドレーンを留置して閉腹とした。腹腔内に明らかな内膜症病

表1 入院時血液検査所見

WBC	21300/ μ l	Fibrinogen	393mg/dl	γ -GTP	6 IU/L
RBC	389万/ μ l	AT-III	112%	LDH	266 IU/L
Hb	10.9g/dl	出血時間	1分30秒	BUN	9 mg/dl
Hct	32.9%	Dダイマー	5.6 μ g/ml	クレアチニン	0.6mg/dl
Plt	20.3万/ μ l	TP	6.6g/dl	Na	134.1mEq/l
PT (INR)	128.8% (0.88)	ALB	3.8g/dl	K	4.3 mEq/l
TT (INR)	20.0% (0.79)	AST	33IU/L	Cl	100mEq/l
APTT	143.1%	ALT	20 IU/L	Ca	9.0 mEq/l

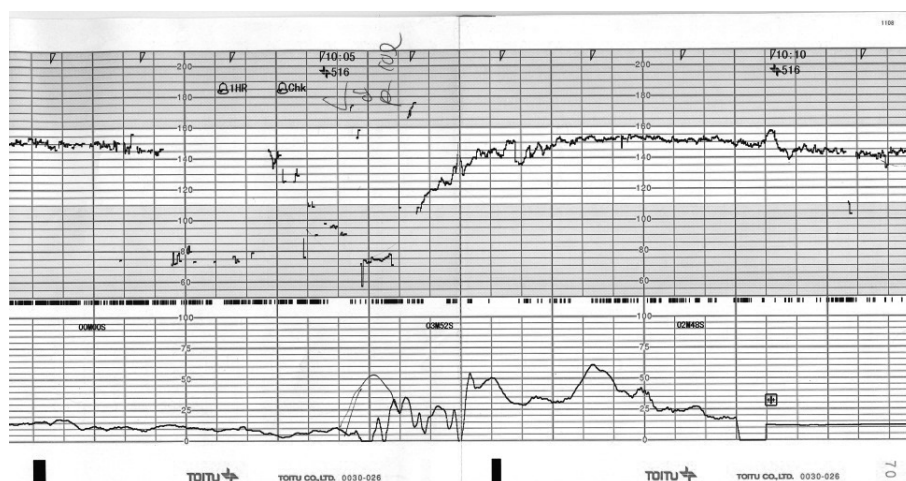


図1 入院後 10時5分に子宮収縮と関係しない高度変動一過性徐脈が出現した

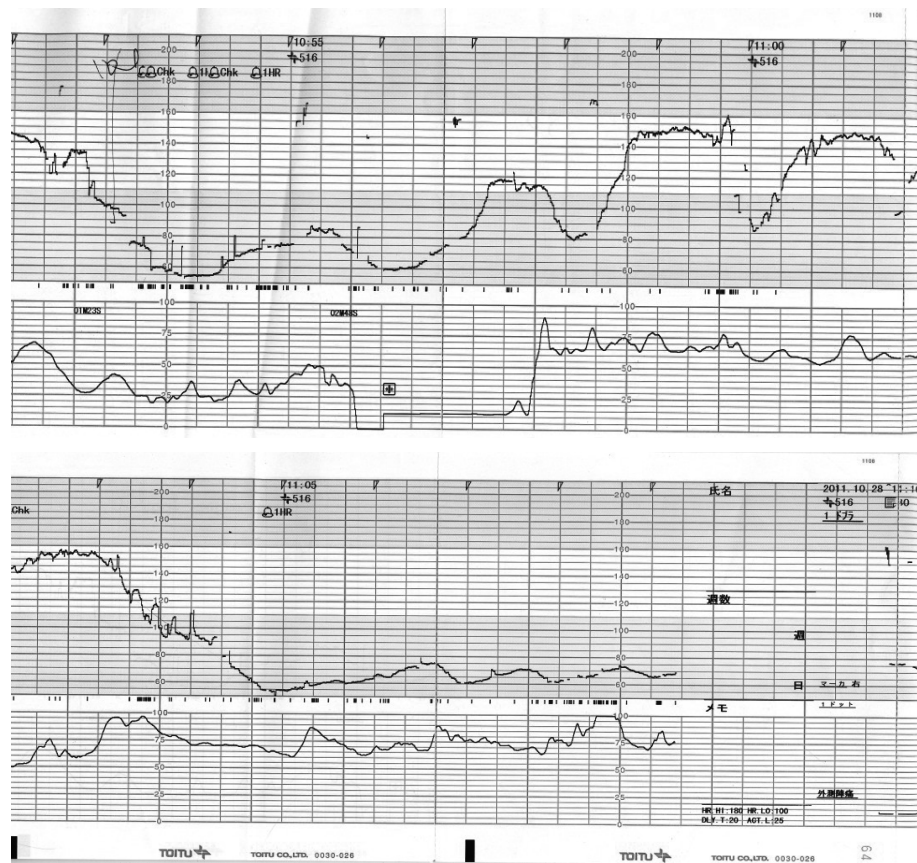


図2 10時52分 高度遷延一過性徐脈・高度変動一過性徐脈が繰り返し出現した

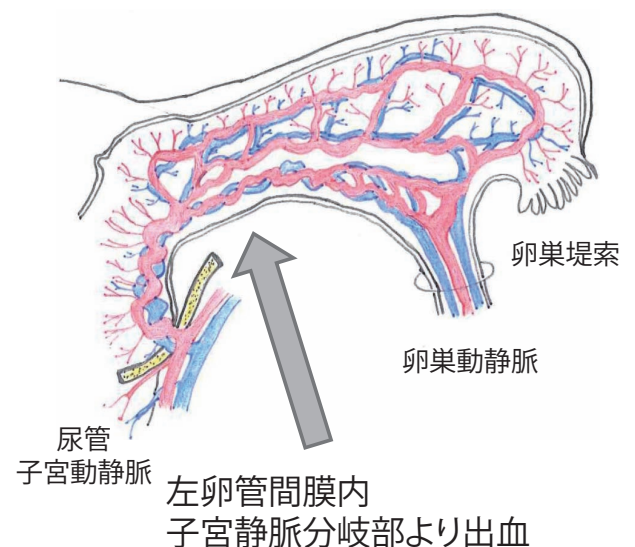
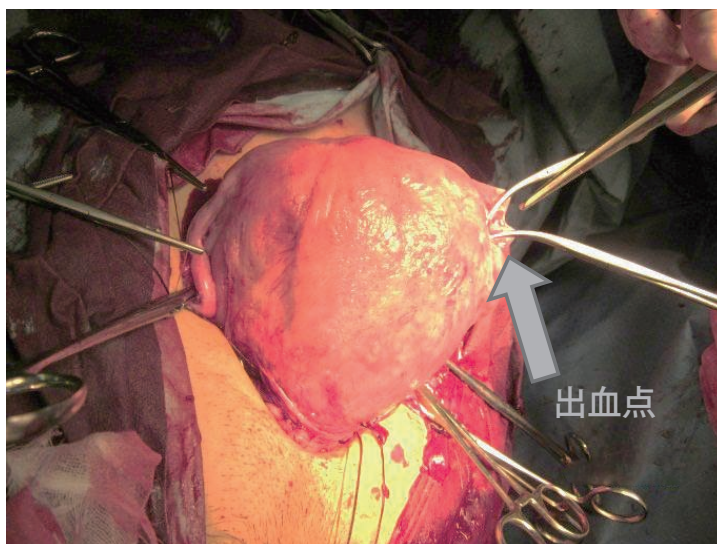


図3 左卵管間膜内子宮静脈分岐部よりの出血

変はみられなかった。術中の血液検査ではWBC16500/ μ l, Hb7.9g/dl, 術中出血量2270gのため，赤血球濃厚液4単位輸血を行った。

術後経過：

手術直後の血液検査（Hb10.4g/dl, FDP33.7 μ g/ml, フィブリノーゲン275mg/dl, Dダイマー13.9 μ g/ml）からはDICは疑われなかった。術後1日目Hb8.3g/dlと前

日より貧血が進行していたが，腹腔内ドレーンからの血液排出はなく，全身状態も良好であったため，輸血の追加は行わなかった。その後ドレーンから血液の排出なく術後3日目で腹腔内ドレーンを抜去した。その他の術後経過は良好であり，術後10日目で退院となった。児はNICU入院後，呼吸器管理となったが，日齢1日目で抜管し，日齢2日目で酸素投与は中止となった。哺乳力良

好であり日齢5日目にNICUを退室となり、日齢10日目
で退院となった。その後の経過でも発育に問題は認めな
かった。

考 察

妊娠中の子宮静脈出血は、非常に稀であるが、母児共
に重篤な状態となるため早急な治療が必要となる。

妊娠中の子宮静脈出血による母体死亡率は1950年の
Hodgkinsonらの報告¹⁾では49.3%であったが、1985年の
Takahashiらの報告²⁾では3.6%であった。

2009年のBrosensらの報告³⁾では、妊娠中の腹腔内出
血25例（静脈性出血20例・動脈性出血4例・不明1例）
を検討し、母体死亡は認めなかったが、周産期の児の死
亡率は36%（28例中10人）と高値であった。

本邦では2001年～2014年に妊娠中の子宮静脈出血は15
例報告されている（表2）^{4)～18)}。発症時期は、妊娠後期
が80%と最も多かった。周産期の児の死亡率は20%（子
宮内胎児死亡2例⁶⁾ 12)・出生後の死亡1例¹⁵⁾）であっ
た。母体死亡の報告はなかった。初産が80%であり、発

症した年齢は30歳代が66.7%と最も多かった。NRFSの
診断で緊急手術となったものは7例であった。Apgar
score 5分値まで新生児仮死であったものは3例であ
り⁹⁾ 10) 15)，2例は神経学的異常なく退院し、1例は日
齢12に死亡となった。

妊娠中の腹腔内出血は、子宮、子宮・卵巣の血管、脾
臓、骨盤内子宮内膜症病変、骨盤内癒着、腹膜妊娠破裂
などといった骨盤内臓器の破綻により生じる可能性がある¹⁹⁾。2009年のBrosensらの報告³⁾では、妊娠中腹腔内
出血のうち80%が子宮静脈由来であり、そのうちの90%
が子宮後壁または広間膜からの出血であった。本症例で
は左卵管間膜内の子宮静脈分枝からの出血であった。

またBrosensらは、妊娠中の腹腔内出血の25例中13例
（52%）で内膜症病変を指摘しており子宮内膜症がハ
イリスク因子であると報告している³⁾。また子宮内膜
症が原因による虫垂破裂やS状結腸破裂も報告されてい
る²⁰⁾。内膜症病変が妊娠により脱落膜化し、内膜症手術
による血管の露出があると、血管の脆弱性がさらに悪化
し出血しやすくなる。これに妊娠による子宮増大や分娩

表2 本邦での2001年～2014年における、妊娠中の子宮静脈出血の報告

No	年数	著者	発症時期	経産	歳	出血部位	転帰
1	2002	岡村ら ⁴⁾	妊娠 32 週	0	33	両側卵管角部および下節右側の漿膜下の静脈から出血	急性腹症・NRFSのためC/S。Ap8/9。
2	2002	山懸ら ⁵⁾	妊娠 33 週 経膈分娩後 5 日目	0	37	左子宮後壁の子宮傍結合組織に血腫・子宮静脈瘤からの出血	分娩後 5 日目に急性腹症・腹腔内出血の診断で開腹術、止血困難であり子宮摘出術(膈上部切断術)施行。
3	2003	杉山ら ⁶⁾	妊娠 29 週	2	34	子宮後壁左側部の子宮静脈出血	腹痛・腰痛で発症後、ショック・子宮内胎児死亡となり、止血術・C/S。止血困難であり単純子宮全的術施行。
4	2004	土光ら ⁷⁾	妊娠 33 週	1	21	子宮体部後壁 静脈瘤の破裂	前回帝王切開後妊娠・腹痛あり切迫子宮破裂の診断でC/S。
5	2004	楠本ら ⁸⁾	妊娠 36 週	0	42	子宮体部前壁 静脈性の出血	腹痛あり、NRFSのためC/S。Ap 9/10。
6	2007	杉浦ら ⁹⁾	妊娠 34 週	0	37	子宮内膜症による癒着・新生血管断裂	急性腹症・ショック・意識レベル低下・NRFSあり 常位胎盤早期剥離疑い C/S。Ap1/3。凍結骨盤・両 側卵管閉塞あり、癒着剥離術・卵巣囊腫内焼却術も 施行。
7	2010	仲谷ら ¹⁰⁾	妊娠 28 週	0	25	子宮右側 表在静脈瘤	腹痛・NRFSのためC/S。Ap 1/2/5(10分後)。
8	2011	藤原ら ¹¹⁾	妊娠 36 週	不明	32	右仙骨子宮靱帯付近からの静脈性出血	急性腹症・NRFSのためC/S。
9	2011	岩崎ら ¹²⁾	妊娠 34 週	0	28	子宮底部前面の静脈瘤様血管破裂	腹痛で発症、血圧低下・意識消失。前医で子宮内胎 児死亡確認。搬送後、腹腔内出血と診断され開腹術。
10	2012	永田ら ¹³⁾	妊娠 34 週	0	35	子宮静脈破裂	CTG異常なし。腹痛・貧血進行あり、卵巣囊腫破裂 疑いでC/S。Ap 3/8。
11	2012	勅使河原ら ¹⁴⁾	妊娠 30 週	0	35	右卵管角後方の静脈破綻	腹痛あり、NRFSのためC/S。
12	2012	天神林ら ¹⁵⁾	妊娠 27 週	0	34	子宮後壁左側に腹膜と大網が癒着 この部位の静 脈の破綻による出血	腹痛あり、NRFSのためC/S。Ap1/6。
13	2013	村岡ら ¹⁶⁾	妊娠 30 週	0	35	子宮表面のびまん性の異常増生血管破綻	腹痛・NRFSあり常位胎盤早期剥離疑いでC/S。Ap 6/8。
14	2013	和田ら ¹⁷⁾	妊娠 37 週 経膈分娩直後	0	31	右子宮静脈破裂	誘発分娩による経膈分娩直後に腹痛・ショック状態 となり、腹腔内出血の診断で開腹術。
15	2014	大上ら ¹⁸⁾	妊娠 22 週	0	42	右側卵管付着部の子宮静脈破裂	腹痛で発症し急性虫垂炎破裂疑われ、緊急開腹術。 開腹後、子宮静脈破裂認め止血術施行。その後、妊 娠継続し妊娠 39 週に NRFS で C/S。

表中のApはApgar Scoreの略であり、1分値/5分値を表示している。

といった物理的刺激が加わり出血が誘発されとの報告もある^{21) 22)}。内膜症病変がある患者では以前では妊娠が困難だったが、近年では子宮内膜症に対する手術後に生殖補助医療を駆使することで妊娠が可能となりつつある。本症例では子宮内膜症病変は認めなかったが、今後このような症例が増えることが危惧される。

妊娠中の腹腔内出血の原因ははっきりとわかっていない。妊娠中は子宮・卵巣への循環血流量が増加し血管内圧が非妊時の2～3倍上昇し、分娩第2期ではさらに血管緊張が上昇するといわれている。そのため、排便・咳・性行為などによる腹圧の上昇、陣痛や切迫早産に伴う子宮収縮により静脈圧が上昇することが出血の誘因として考えられる。また、子宮卵巣静脈の蛇行や弁の欠損や拡張などが、圧が加わったときの破綻の原因と考えられる¹⁹⁾。Hodgkinsonらの報告では、子宮静脈出血をおこした妊婦のうち50%に圧が加わる動作が見られている¹⁾。

臨床症状としては、腹痛・嘔気嘔吐などの消化器症状、頻脈・血圧低下・尿量低下・意識レベル低下などの出血性ショックの兆候などがあげられる³⁾。また、出血部位が後腹膜腔内や子宮広間膜内に限局する場合、背中や直腸に痛みを感じる。腹腔内に限局する場合には、腹膜刺激症状がみられる¹⁹⁾。経腹超音波検査では急性腹症の原因を同定することは難しく、経膈超音波検査・CT検査で腹腔内のfluidを確認できることもあるが、多くの症例では開腹術後に確定診断となっている³⁾。

本症例では、発症前の誘引は特になく突然の下腹部痛で発症した。超音波検査では腹腔内出血の診断はできず、発症後約8時間でNRFSとなり常位胎盤早期剥離の疑いで緊急帝王切開となった。本症例のように、臨床経過から常位胎盤早期剥離と診断され緊急帝王切開術が施行されることは多く、子宮破裂・急性虫垂炎・子宮血管破裂・腸閉塞などが、他の術前の診断名としてあげられている¹⁹⁾。

生殖医療の進歩により内膜症患者が妊娠可能となり、高齢妊娠が年々増えている事を考えると、今後、妊娠中の腹腔内出血症例に遭遇する頻度は増加してくると思われる。妊婦の痛みの原因を検索する際に、我々は子宮内疾患を第一に考えがちであるが、このような疾患も妊娠中の腹痛の原因として念頭に置かなければならない。子宮内だけではなく子宮外も十分に検索し、より早期の診断と加療の開始をすることが、母児の予後を改善するために重要であると考えた。

結 語

今回、我々は妊娠37週で卵管間膜内子宮静脈分枝からの出血でNRFSとなった症例を経験した。妊娠中の腹腔内出血の術前診断は困難であり、症状の発現から急激に

母児の全身状態が悪化するものが多く、このような疾患も念頭に入れて妊娠管理する必要があると考える。

文 献

- 1) Hodgkinson CP, Christensen RC: Hemorrhage from ruptured utero-ovarian veins during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1950, 59: 1112-1117.
- 2) Takahashi T, Kikuchi S: Spontaneous rupture of utero-ovarian vein in the 33rd week of pregnancy. *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol*, 1985, 11: 387-392.
- 3) Brosens I, Fusi L, Brosens J: Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. *Fertility and Sterility*, 2009, 92: 1243-1245.
- 4) 岡村 麻子, 福地 秀行, 砂川 空広, 花田 佐知子, 樽本 祥子, 花田 信継, 所 恭子, 横田 治重: 妊娠32週に発症した子宮静脈瘤破裂による腹腔内出血の1症例. *茨城県臨床医学雑誌*, 2002, 38: 84.
- 5) 山懸 芳明, 岩本 薫: 産褥5日目に発症した子宮静脈瘤破裂の1例. *日本産科婦人科中国四国合同地方部会雑誌*, 2002, 50: 107-109.
- 6) 杉山 紀子, 松原 健二, 島袋 剛二, 大原 基弘: 妊娠29週に発症した子宮静脈自然破裂の1例. *茨城県臨床医学雑誌*, 2003, 39: 80.
- 7) 土光 順子, 潮田 真里子, 福田 良夫, 伊藤 正昭: 妊娠33週重複子宮, 前回帝王切開分娩後妊婦の子宮静脈瘤破裂の1例. *日本産科婦人科学会東京地方部会誌*, 2004, 53: 516-518.
- 8) 楠本 和行: 妊娠36週に急性腹症を呈した腹腔内出血の1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 2004, 40: 362.
- 9) 杉浦 敦, 木戸 浩一郎, 綾部 琢哉: 【症例からみた妊娠の新しいリスクと対策】新しい生殖医療子宮内膜症による癒着・新生血管が妊娠中に断裂し出血性ショックをきたした1例. *産科と婦人科*, 2007, 74: 1062-1066.
- 10) 仲谷 傳生, 内田 季之, 乙め 雅子, 堀越 義正, 大川 直子, 小林 友季子, 中村 友紀, 平井 久也, 鈴木 一有, 杉原 一廣, 伊藤 宏晃, 金山 尚裕: 特発性の子宮静脈破綻出血により胎児機能不全をきたしたと考えられた1症例. *日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌*, 2010, 47: 337.
- 11) 藤原 葉一郎, 小藺 祐喜, 大井 仁美, 種田 直史, 森崎 秋乃, 山田 義治, 細田 修司: 子宮内膜症治療後妊娠における周産期異常 腹腔内出血の1例. *産婦人科の進歩*, 2011, 63: 435-437.
- 12) 岩崎 真一, 藤田 裕, 菊池 友美, 野木 才美,

- 神部 友香理, 水口 恵理子, 小林 織恵, 山崎 龍王, 田中 都夫, 大田 昌治, 田村 和也, 小林 弥生子, 梅澤 聡: 静脈瘤様の子宮血管破裂により子宮内胎児死亡の1例. 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌, 2011, 60: 170-173.
- 13) 永田 智美, 折田 有史, 内田 那津子, 岩川 富貴子, 新谷 光央, 吉富 奈央, 米原 幸愛, 吉永 光裕, 堂地 勉: 妊娠34週で腹腔内に大量出血をきたすも経過が緩徐であったために診断に苦慮した子宮静脈破裂の一例. 日本産科婦人科学会雑誌, 2012, 64: 855.
- 14) 勅使河原 利哉, 塚本 裕久, 池田 芳紀, 丸山 春子, 石田 時一: 妊娠30週に子宮血管の自然破綻を来した1例. 東海産科婦人科学会雑誌, 2012, 48: 37-40.
- 15) 天神林 友梨, 小島 真奈, 細川 義彦, 西田 恵子, 野口 里枝, 竹島 絹子, 安部 加奈子, 永井 優子, 小倉 剛, 濱田 洋実, 吉川 裕之: 子宮表面の血管破綻から腹腔内出血を来した子宮内膜症合併妊娠の一例. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌, 2012, 29: 451.
- 16) 村岡 彩子, 津田 弘之, 松川 哲, 中野 知子, 眞野 由紀雄, 炭竈 誠二, 小谷 友美, 吉川 史隆: 腹腔内大量出血をきたし, 超緊急帝王切開を要した重複子宮・右腎欠損合併妊娠の一例. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2013, 49: 667.
- 17) 和田 真一郎, 福士 義将, 川嶋 篤, 山本 雅恵, 蓑輪 郁, 小泉 明希, 竹中 裕, 中島 亜矢子, 白銀 透, 藤野 敬史, 佐藤 力: 仙骨子宮靱帯切除後の妊娠時に発症した子宮下垂による尿閉, および子宮静脈破裂の2症例. 日本エンドメトリオーシス学会会誌, 2013, 33: 256-258.
- 18) 大上 健太, 中野 朱美, 山本 浩子, 羽室 明洋, 浜崎 新, 寺田 裕之, 橘 大介, 古山 将康: 妊娠22週で子宮静脈破裂による腹腔内出血の修復術後, 正常産で生児を得た1例. 産婦の進歩, 2014, 66: 143-147.
- 19) Ginsburg KA, Valdes C, Schinder G: Spontaneous utero-ovarian vessel rupture during pregnancy: three case reports and a review of the literature. *Obstetrics & Gynecology*, 1987, 69: 474-476.
- 20) LH Steinberg, C Goodfellow, L Rankin: Spontaneous rupture of the uterine artery in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1993, 100: 184.
- 21) Passos F, Calhaz-Jorge C, Graca LM: Endometriosis is a possible risk factor for spontaneous hemoperitoneum in the third trimester of pregnancy. *Fertility and Sterility*, 2008, 89: 251-252.
- 22) Wada S, Yoshiyuki F, Fujino T, Sato C: Uterine vein rupture at delivery as a delayed consequence of laparoscopic surgery for endometriosis: A case report. *J Minimally Invasive Gynecol*, 2009, 16: 510-512.

【連絡先】

桑原 良奈

医療法人あかね会土谷総合病院産婦人科

〒730-8655 広島県広島市中区中島町3番30号

電話: 082-245-9274 FAX: 082-243-6378

E-mail: yoshina1221@gmail.com

地 方 部 会 欄

平成27年度 鳥取産科婦人科学会 鳥取県産婦人科医会 総会ならびに学術講演会

日時：平成27年5月17日（日）
場所：鳥取県西部医師会館

特別講演

（共催：キッセイ薬品工業株式会社）

座長 鳥取産科婦人科学会会長 原 田 省

「次期診療報酬改定への要望事項－産婦人科関連項目について－」

帝京大学医学部溝口病院

産婦人科 教授 西井 修 先生

一般講演

Session 1（14：30－14：51）

座長 皆 川 幸 久（鳥取県立中央病院）

1. 思春期遅延と高サイトカイン血症を認めた若年型卵巣顆粒膜細胞腫の一例

鳥取大学

○澤田真由美・小松 宏彰・島田 宗昭・野中 道子・佐藤 誠也

出浦伊万里・佐藤 慎也・大石 徹郎・板持 広明・原田 省

2. 高齢者における子宮付属器摘出術－腹腔鏡下手術と開腹術の比較－

鳥取県立中央病院

○竹中 泰子・上垣 憲雅・奈良井曜子・大畠 順恵・岡田 誠

皆川 幸久

3. 子宮悪性腫瘍に対する腹腔鏡手術導入の現況と今後の展望

鳥取大学

○島田 宗昭・出浦伊万里・板持 広明・原田 省

Session 2（14：51－15：26）

座長 岩 部 富 夫（山陰労災病院）

4. 分娩を契機に診断されたもやもや病の一例

鳥取県立厚生病院

○村上 二郎・上垣 崇・周防 加奈・下雅意るり・門脇 浩司

大野原良昌

5. 予後の異なる腸閉鎖症の2例

鳥取大学

○小作 大賢・原田 崇・柳楽 慶・荒田 和也・経遠 孝子
板持 広明・原田 省

6. 二絨毛膜二羊膜性双胎の両児にBody Stalk Anomalyを認めた一症例

ミオ・ファティリティ・クリニック

○井庭 貴浩・井庭裕美子・錦織 恭子・見尾 保幸

7. 当院へ救急搬送された妊娠高血圧症候群症例の検討

鳥取県立中央病院

○上垣 憲雅・竹中 泰子・奈良井曜子・大畠 順恵・岡田 誠
皆川 幸久

8. 医史からみた胎児, 新生児の命を守る闘い

安来市立病院

○水田 正能

Session 3 (15:26-16:01)

座長 大野原 良 昌 (鳥取県立厚生病院)

9. B-Lynch縫合で子宮温存が可能であった常位胎盤早期剥離による子宮弛緩症の1例

山陰労災病院¹・鳥取県立厚生病院²○岩部 富夫¹・工藤 明子¹・上垣 崇²

10. ボックストレーニングによる体腔内縫合結紮のスキルアップ

ータイムトライアルの導入と効果ー

鳥取大学

○小畑 愛・出浦伊万里・東 幸弘・島田 宗昭・谷口 文紀
原田 省

11. 女子大学生における食生活と月経困難症との関連に関する検討

鳥根県立大学看護学部看護学科¹・鳥根県立大学保健管理センター²鳥根県立大学短期大学部健康栄養学科³○秦 幸吉^{1,2}・野津 朱里²・川谷真由美³・名和田清子³

12. 帝王切開癒着症候群の3例

鳥取大学

○柳楽 慶・平川絵莉子・東 幸弘・谷口 文紀・原田 省

13. ヒト初期胚発生過程におけるcompaction開始時期と胚の転帰に関する動的解析

ミオ・ファティリティ・クリニック

○井庭裕美子・井庭 貴浩・錦織 恭子・見尾 保幸

平成27年度
山口産科婦人科学会・山口県産婦人科医会
総会ならびに学術講演会

日時 平成27年6月7日（日）

場所 山口県医師会館 会議室

アフタヌーンセミナー

特別講演 13:00～14:00 （共催：日本新薬株式会社）

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

『いのちを繋ぐエストロゲン－進化の視点から理解する』

演者 千葉大学大学院医学研究院 生殖医学講座 教授
生 水 真紀夫 先生

薬剤情報提供 14:00～14:10

『月経困難症治療剤の最近の話題』

日本新薬株式会社 中四国学術センター
大 西 博 士

一般演題Ⅰ（9:00～11:00）

9:00～9:24 不妊

座長 中 村 康 彦 先生

1 当院における卵子回収の現状及び回収卵子数が1個の場合の臨床成績

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 知代・福田 薫
渡辺 和美・山下 芳香・高杉 敏子・河野 弘美・影山 英子
高橋 美子・石井 雅子

2 OHSSの回避を目的としてGnRHaで排卵誘発を行った症例についての検討

山口県立総合医療センター

○吉富 恵子・中村 康彦・村上奈都子・鳥居麻由美・三輪一知郎
讃井 裕美・佐世 正勝・上田 一之

3 甲状腺刺激ホルモン値と体外受精の成績に関する検討

山口大学

○品川 征大・山縣 芳明・三原由実子・岡田 真紀・澁谷 文恵
竹谷 俊明・浅田 裕美・田村 博史・杉野 法広

9：24～9：48 腫瘍 I

座長 嶋 村 勝 典 先生

4 感染を契機に発見された子宮頸癌の一例

済生会山口総合病院

○古谷 信三

なわたクリニック

縄田 修吾

5 当科において術前化学療法を施行した子宮頸癌手術症例の検討

山口大学

○梶邑 匠彌・末岡幸太郎・中島 健吾・西本 裕喜・杉野 法広

6 治療に苦慮したMeigs症候群の一例

山口赤十字病院

○金森 康展・宮田 知子・南 星旭・月原 悟・西村 典子

申神 正子・高橋 弘幸

9：48～10：20 手術・症例

座長 金 森 康 展 先生

7 子宮筋腫表在血管破綻による腹腔内出血性ショックの1例

山口労災病院

○近藤 実・富士岡 隆

8 術前診断し腹腔鏡下手術を行った副角妊娠の一例

山口赤十字病院

○南 星旭・金森 康展・月原 悟・申神 正子・宮田 知子

西村 典子・高橋 弘幸

9 産科婦人科領域の出血に対しTAEを施行した自験例の検討

徳山中央病院

○岡田 真希・平林 啓・平田 博子・中川 達史

伊藤 淳・沼 文隆

10 当科における腹腔鏡下子宮全摘術の現状

山口大学

○竹谷 俊明・澁谷 文恵・杉野 法広

10：20～11：00 周産期 I

座長 佐 世 正 勝 先生

11 帝王切開術後に発症したトキシックショック症候群（TSS）の一例

下関市立豊浦病院

○岡田 理

山口大学

中島 健吾・杉野 法広

12 遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤が有効であった産科DICの3例

周東総合病院

○松原 正和・津山 重夫

13 硬膜外麻酔下に吸引及びクリステレル圧出法を行い非癒痕性子宮破裂をきたした一症例

済生会下関総合病院

○高木 遥香・折田 剛志・丸山 祥子・菊田 恭子・嶋村 勝典
高崎 彰久・森岡 均

14 Bakriバルーンを用いた子宮内バルーンタンポナーデ法で止血を試みた前置胎盤の検討

山口県立総合医療センター

○村上奈都子・三輪一知郎・吉富 恵子・鳥居麻由美・讃井 裕美
佐世 正勝・中村 康彦・上田 一之

15 弛緩出血に対してcompression suture及びBakriバルーン挿入を行い、術後に子宮壊死をきたした一症例

済生会下関総合病院

○折田 剛志・高木 遥香・丸山 祥子・菊田 恭子・嶋村 勝典
高崎 彰久・森岡 均

一般演題Ⅱ（14：20～15：24）

14：20～14：52 腫瘍Ⅱ

座長 沼 文 隆 先生

16 当院におけるペバシズマブの使用経験

徳山中央病院

○中川 達史・沼 文隆・岡田 真希・平田 博子・伊藤 淳
平林 啓

17 当科における卵巣癌および腹膜癌のプラチナ感受性再発・再燃症例に対するddTC療法の有用性

山口大学

○中島 健吾・末岡幸太郎・梶邑 匠彌・西本 裕喜・杉野 法広

18 卵巣腫瘍との鑑別が困難だった虫垂粘液腫瘍の一例

山陽小野田市民病院

○平野恵美子・藤田 麻美・住浪 義則

19 術後長期間を経て再発した顆粒膜細胞腫の一例

山口県立総合医療センター

○讃井 裕美・村上奈都子・吉富 恵子・鳥居麻由美・三輪一知郎
佐世 正勝・中村 康彦・上田 一之

14：52～15：24 周産期Ⅱ

座長 山 縣 芳 明 先生

20 帝王切開癒痕部妊娠の保存的加療後の妊娠で生児を得た一例

山口大学

○土井結美子・前川 亮・坂井 宜裕・藤村 大志・白蓋雄一郎
杉野 法広

21 肺血栓塞栓症予防のため、経膈分娩後に低分子量ヘパリンを投与した症例の検討

長門総合病院

○田邊 学・服部 守志

22 当科における超早産児の予後についての検討

山口大学

○白蓋雄一郎・前川 亮・坂井 宜裕・藤村 大志・土井結美子
杉野 法広

23 平成26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

査読者一覧

池上 信夫（高知）・泉谷 知明（高知）・苛原 稔（徳島）・金西 賢治（香川）

鎌田 泰彦（岡山）・京 哲（島根）・工藤 美樹（広島）・小泉 雅恵（愛媛）

塩田 充（川崎）・下屋浩一郎（川崎）・末岡幸太郎（山口）・杉野 法広（山口）

田中 教文（広島）・田中 宏和（香川）・中村圭一郎（岡山）・中村 隆文（川崎）

那波 明宏（愛媛）・橋本 尚（愛媛）・秦 利之（香川）・原田 省（鳥取）

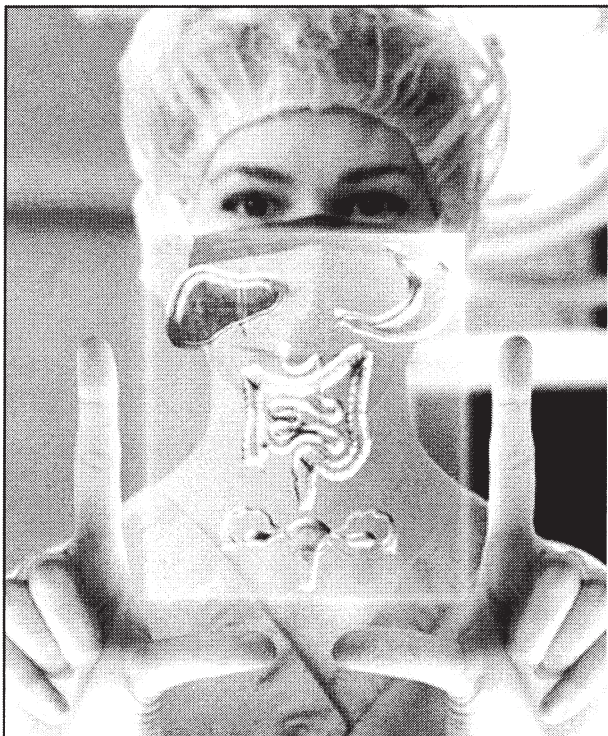
平松 祐司（岡山）・藤岡 徹（愛媛）・前田 長正（高知）・増山 寿（岡山）

松原 裕子（愛媛）・松元 隆（愛媛）

平成 27 年 11 月 10 日印刷
平成 27 年 11 月 20 日発行

〔非売品〕

発行所 岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号
中国四国産科婦人科学会
振込口座番号 01240-2-2932
岡山大学医学部産科婦人科学教室内
編集発行人 平松 祐司
印刷所 岡山市北区高柳西町 1-23
友野印刷株式会社



高度管理医療機器 保険適用

sepra/film®
ADHESION BARRIER

癒着防止吸収性バリア

セプトラフィルム®

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

- 一般的な使用方法及び禁忌・禁止、使用上の注意等の詳細については、添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入) サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 JP.SEP.14.01.01

〔資料請求先〕



科研製薬株式会社

〒113-8650 東京都文京区本駒込2-28-8
医薬品情報サービス室 ☎0120-519-874
(受付時間/9:00~17:00、土・日・祝日・弊社休日を除く)

SPF02CP
(2014年1月作成)



子宮内膜症治療剤

処方箋医薬品^注

薬価基準収載

D

ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg (ジェノゲスト・フィルムコーティング錠)

^注注意—医師等の処方箋により使用すること

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は添付文書をご参照ください。



製造販売元<資料請求先>

持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
☎ 0120-189-522 (くすり相談窓口)

2015年1月作成 (N7)

Hisamitsu®



処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること。）

経皮吸収型 エストラジオール製剤

エストラナテープ®

エストラジオール貼付剤 ESTRANA® TAPE

薬価基準収載

0.09mg
0.18mg
0.36mg
0.72mg



●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製品添付文書をご参照ください。

製造販売元 **久光製薬株式会社** 〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

資料請求先:
学術部 お客様相談室 〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1

2015年9月作成

ランタ 10mg/20mL
25mg/50mL
50mg/100mL

抗悪性腫瘍剤
動注用アイイーコール50mg・100mg
シスプラチン製剤

抗悪性腫瘍剤
ハイカムチン注射用1.1mg
ノキレタン塩酸塩製剤

抗悪性腫瘍性抗生物質
カルセド注射用20mg・50mg
注射用アムルピシリン塩酸塩

抗悪性腫瘍剤
ビロビリン注射用10mg・20mg
注射用ビロビリン塩酸塩

抗悪性腫瘍剤
ラステットSカプセル25mg・50mg
ラステットSカプセル

抗悪性腫瘍剤
ラステット錠100mg/5mL
ラステット錠

抗悪性腫瘍剤
フレオ注射用5mg・15mg
注射用フルオロウラシル塩酸塩

経口降血糖薬
オダイブ錠125mg
フルタジド錠

抗悪性腫瘍剤
ラエラストン錠40・60
ドレミフェンクエン塩酸塩

ヘスタデジカプセル10mg・30mg
日本薬協 つかへんメカスカプセル

抗悪性腫瘍剤
バフリタキセル注30mg/5mL
注100mg/16.7mL [NK]
バクリタキセル製剤

抗悪性腫瘍剤
カルボプラチン点滴静注液50mg・150mg・450mg [NK]
日本薬協 注 カルボプラチン注射液

代用抗悪性腫瘍性腫瘍剤
ゲムシタピン点滴静注用200mg・1g [NK]
点滴静注用ゲムシタピン塩酸塩

その他の生物学的製剤・抗悪性腫瘍剤
イムノプラゲ錠注用80mg・40mg
錠注用イムノプラゲ（日本株）生物学的製剤（錠剤）

抗悪性腫瘍剤
イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg [NK]
点滴静注用イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注液

抗悪性腫瘍剤
エビルピシン塩酸塩注射液10mg/5mL
50mg/25mL [NK]
エビルピシン塩酸塩注射液

抗悪性腫瘍剤
ドキシゾリン塩酸塩注射液10mg・50mg [NK]
日本薬協 注 注射用ドキシゾリン塩酸塩

ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤
ロセウス静注液10mg・40mg
ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤

抗悪性腫瘍剤
ビカルタミド錠80mg [NK]
ビカルタミド錠

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤
イクセメスタン錠25mg [NK]
イクセメスタン錠

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤
アナストロゾール錠1mg [NK]
アナストロゾール錠

代用抗悪性腫瘍剤
エヌケ-エスワン配合カプセルT20・T25
テガフル・ギメラシル・オデラシルカリウム配合カプセル剤

代用抗悪性腫瘍剤
エヌケ-エスワン配合顆粒T20・T25
テガフル・ギメラシル・オデラシルカリウム配合顆粒剤

抗悪性腫瘍剤
イマチニブ錠100mg [NK]
イマチニブ錠

タキソイド系抗悪性腫瘍剤
ドセタキセル点滴静注液20mg/1mL [NK]
点滴静注用ドセタキセル

タキソイド系抗悪性腫瘍剤
ドセタキセル点滴静注液80mg/4mL [ニプロ]
点滴静注用ドセタキセル

抗悪性腫瘍剤
オキサリプラチン点滴静注液50mg・100mg・200mg [NK]
オキサリプラチン点滴静注液

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤
レトロゾール錠2.5mg [NK]
レトロゾール錠

薬価基準収載
156作成

抗がん剤の製品ラインナップ

資料請求先 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

日本化薬医薬品情報センター 日本化薬医薬品情報
0120-505-282（フリーダイヤル） <http://minkunipponkayaku.co.jp>

*注意-医師等の処方箋により使用すること

NK
Speciality Biosimilar & Generic
plus IVR

※警告、禁忌、効能・効果、用法・用量、使用上の注意などは、製品添付文書をご参照ください。

LH-RH^{注1)} 誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤 注1) LH-RH: 黄体形成ホルモン放出ホルモン
 劇薬・処方箋医薬品^{注2)} 注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

リュープロレリン酢酸塩注射用キット

1.88mg・3.75mg「あすか」

(注射用リュープロレリン酢酸塩)



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



製造販売元(資料請求先)
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

2014年8月

ラブベビ.jp

LovesBaby.jp

愛する赤ちゃんを守るための
 感染症&ワクチン情報サイト

ワクチンデビューは
 生後2か月で!!

“いつでも どこでも” ママに役立つ
 感染症とワクチンに関する情報サイト
 それが「ラブベビ」



ワクチンの詳しい解説やスケジュール
 管理に便利なツールが満載です。

パソコン スマホ

ラブベビ 検索



スケジュール管理アプリ
「ラブベビ手帳」

赤ちゃんの生年月日を入力するだけで、接種スケジュールが簡単に作成できます。



「ラブベビ手帳」は
 こちらから
 ダウンロードできます。

iPhone版 Android版



ジャパンワクチン株式会社
 東京都千代田区四番町6



経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合
月経困難症治療剤〈薬価基準収載〉

ヤーズ® 配合錠

(ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠)

処方箋医薬品[※] 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

効能・効果, 用法・用量, 警告, 禁忌を含む使用上の
注意等につきましては, 添付文書をご参照ください。



資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

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

2014年10月作成

月経困難症治療剤 薬価基準収載

ルナベル® 配合錠LD・ULD

LUNABELL® tablets LD・ULD

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

●「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」については製品添付文書をご参照ください。

販売 (資料請求先)

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

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

2014年9月作成A4/2

ルナベル、ノーベルファーマ株式会社 登録商標



心とからだに
スマイル。

♡ + α = Smile!

製造販売承認承継

抗トリコモナス剤 [薬価基準収載]
メトロニダゾール錠

フラジール[®] 錠250mg

経口黄体ホルモン剤 [薬価基準収載]
処方せん医薬品²⁾
クロルマジノン酢酸エステル錠

ルトラル[®] 錠2mg

販売移管

排卵誘発剤 [薬価基準収載]
処方せん医薬品²⁾

日本薬局方 クロミフェンクエン酸塩

クロミッド[®] 錠50mg

製造販売元: 塩野義製薬株式会社

経口黄体ホルモン剤 [薬価基準収載]
処方せん医薬品²⁾
ノルエチステロン錠

ノルエチステロン錠

ノアルテン[®] 錠(5mg)

製造販売元: 塩野義製薬株式会社

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン剤 [薬価基準収載]

生物由来製品・処方せん医薬品²⁾

注射用ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

HMG 筋注用75単位[F]

HMG 筋注用150単位[F]

卵胞成熟ホルモン(FSH)製剤 [薬価基準収載]

生物由来製品・処方せん医薬品²⁾

フォリルモン[®] P注75

フォリルモン[®] P注150

Gn-RH誘導体製剤 [薬価基準収載]

処方せん医薬品²⁾

ブセレリン酢酸塩製剤

ブセレキュア[®] 点鼻液 0.15%

Gn-RH誘導体製剤 [薬価基準収載]

処方せん医薬品²⁾

酢酸ナファレリン点鼻液

ナファレリール[®] 点鼻液 0.2%

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は添付文書をご参照ください。
注) 注意・医師等の処方せんにより使用すること。



(資料請求先)

富士製薬工業株式会社

〒102-0075 東京都千代田区三番町5番地7

<http://www.fujipharma.jp>

2014年2月作成