

2016
Vol.65

No.2

現代産婦人科

Modern Trends in Obstetrics & Gynecology



中国四国産科婦人科学会

会 告

第70回中国四国産科婦人科学会総会 ならびに学術講演会

会 期 2017年9月23日（土・祝）～24日（日）

会 場 広島県医師会館

会 長 工藤 美樹（広島大学医学部産科婦人科学教室 教授）

演題募集期間 2017年4月20日（木）～6月1日（木）正午

ホームページ <http://www.congre.co.jp/cs-jsog2017>

大会事務局 広島大学医学部産科婦人科学教室
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3 臨床研究棟3F
TEL：082-257-5262
FAX：082-257-5264
Email：chushisanf70@hiroshima-u.ac.jp

担当 平田英司、田中教文、（秘書）大脇桃子

【運営事務局】 株式会社コングレ
〒541-0047 大阪市中央区淡路町3-6-13
TEL：06-6229-2561
FAX：06-6229-2556
Email：cs-jsog2017@congre.co.jp

原稿募集のお願い

現代産婦人科（中国四国産科婦人科学会雑誌）第66巻第1号（平成29年11月発行予定）の原稿を募集しております。

応募者は、最新の投稿規定に従いご投稿ください。多数のご投稿をお願い申し上げます。

また、該当地方部会におかれましては、地方部会欄の原稿もよろしくお願い申し上げます。

締切日 平成29年6月30日（金）（必着）

<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

学会ホームページ <http://tyuushi-obgyn.jp/index.html>

※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、

締切日は厳守くだ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に、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
学術集会に関する事項。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ぬ。

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 产 科 妇 人 科 学 会

役員及び委員会 (平成28年9月26日～平成29年9月24日)

会長 工藤美樹(広島)

理事 菅原稔(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 内藤博之(広島) 江尻孝平(岡山)

幹事 三好博史(広島) 鎌田泰彦(岡山)

委員会委員名

運営委員会 委員長 工藤美樹(広島)

(副) 秦利之(香川) 杉山隆(愛媛) 三好博史(広島) 藤岡徹(愛媛)

学術委員会 委員長 工藤美樹(広島)

菅原稔(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 产 科 妇 人 科 学 会 評 議 員 (平成28年9月26日～平成29年9月24日)

(鳥取) 伊藤 隆志 岩部 富夫 谷口 文紀
(島根) 中山 健太郎 栗岡 裕子 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 林 和俊 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
(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
(徳島) 青野 敏博 奈賀 優 吉本 忠弘 鎌田 正晴 三谷 弘
(香川) 猪原 照夫 神保 利春 半藤 保 沼本 明 高田 茂
　　原 量宏 橋口 和彦
(愛媛) 福井 敬三 池谷 東彦
(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号の〆切は6月30日、第2号の〆切は12月25日とする。なお、Supplementは学会抄録集とする。
3. 本誌に投稿した論文の著作権は学会に所属する。
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, μg, ℓ, mℓ, μℓ, °C, pH, N, Ci, mCi, μCi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。

2. 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

1. 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。
2. 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修正部を赤文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。
3. 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

1. 本誌に掲載された図表の、他誌への転載を希望する場合には、別紙の「転載許諾のお願い」に記載し、切手を貼付した返信用封筒を同封の上、当編集部宛に郵送する。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。
2. 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。
3. 転載の際には、掲載を予定する書籍にその出典を明示する必要がある。

■原稿送付先・お問い合わせ

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2丁目5番1号

岡山大学医学部産科・婦人科学教室 内

「現代産婦人科」編集部

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

昭和61年10月18日改定

編集委員：秦 利之, 前田長正, 鎌田泰彦

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（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宜しくお願いいたします。

敬具

年 月 日

氏名

印

所属

〒

Tel:

Fax:

E-mail:

上記の件について、了承・許可します。

年 月 日

現代産婦人科
編集委員長

目 次

会則 役員及び委員会、評議員、名誉会員氏名、投稿規程

原 著 欄

高橋 也尚, 他 産褥期乳腺膿瘍治療に黄連解毒湯・五苓散を併用し早期に軽快した1例 A case of early improvement of a breast abscess treated with orengedokuto and goreisan	139
田村 貴央, 他 子宮筋腫の悪性転化によって発生したと考えられる子宮平滑筋肉腫の1例 A case of uterine leiomyosarcoma arising from malignant transformation of a leiomyoma	143
山崎 友美, 他 卵管妊娠破裂による出血性ショックに対して輸血を行い, 輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury: TRALI) を発症した1例 A case of transfusion-related acute lung injury after transfusion in a patient with hemorrhagic shock	151
鎌田 周平, 他 子宮頸部円錐切除後の高度頸管短縮症例に経腹的頸管縫縮術を行った一例 A case of transabdominal cervical cerclage in a patient with a history of premature delivery and cervical conization	157
谷本 博利, 他 婦人科がん患者における終末期医療の現状 End-of-life care for gynecological cancer patients	163
大谷 恵子, 他 ART後妊娠における絨毛膜下血腫の発生頻度と周産期予後の検討 Pregnancy outcomes in women with subchorionic hematoma conceived by assisted reproductive technology	167
富士田祥子, 他 妊娠30週で劇症1型糖尿病を発症した1例 A case of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy	171
村田 晋, 他 当院にて開始した双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の初期成績 Fetoscopic laser photocoagulation of vascular anastomoses in a monochorionic twin complicated with twin-twin transfusion syndrome	177
甲斐 由佳, 他 当院におけるV-Loc TM 180を腔断端縫合に使用した単孔式全腹腔鏡下子宮摘出術の検討 Comparison of V-Loc TM 180 suture used for vaginal cuff closure during single-port total laparoscopic hysterectomy in our hospital	183
梶邑 匠彌, 他 救命し得た子宮型羊水塞栓症の2症例 Two cases of uterine-type amniotic fluid embolism successfully treated with transfusion of fresh frozen plasma and hysterectomy	187
鎌田 周平, 他 CINに対するサージットロンを用いた病巣切除を併用したレーザー蒸散の治療成績 Treatment outcome of laser vaporization with surgical excision in cervical intraepithelial neoplasia	193
松本 桂子, 他 当院におけるTVM手術の成績について Results of tension-free vaginal mesh surgery in our hospital	197
井上 彩, 他 治療抵抗性再発卵巣顆粒膜細胞腫に対してMPA療法が臨床的に有用であった一例 A case of recurrent granulosa cell tumor of the ovary that responded to medroxyprogesterone acetate therapy	201
乾 宏彰, 他 肺静脈の観察から胎児診断に至った先天性両側性横隔膜弛緩症の一例 Prenatal diagnosis of congenital bilateral diaphragmatic eventration: a case report	207
酒本 あい, 他 血中エストラジオール濃度を指標にしたジエノゲストの至適投与量に関する検討 Determining optimal dienogest dose using serum estradiol levels	211
矢野 肇子, 他 子宮内膜癌再発に対する妊娠性温存治療後, 生殖補助医療で妊娠し生児を得た一例 A woman with recurrence of endometrioid adenocarcinoma got pregnancy with assisted reproductive technology (ART) and delivered a baby	217
三島 桜子, 他 胎児完全房室ブロックに対してデキサメタゾン内服と塩酸リトドリン点滴にて治療を行った抗SS-A抗体陽性初産婦の一例 A case report of congenital atrioventricular block in a primipara with anti-SS-A antibody treated with dexamethasone and ritodrine hydrochloride therapy	223
寺脇奈緒子, 他 当院におけるpartial HELLP症候群に関する検討 Maternal outcomes of pregnant women with partial HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome in our hospital	229
稻葉 優, 他 弛緩出血の発症時期と予後およびリスク因子の検討 Analysis of risk and prognostic factors associated with atonic bleeding presenting after discharge from the labor ward	235

荒木 ゆみ, 他 Cushing症候群術後の妊娠に対し、ステロイド補充療法を行い正期産となった1例	
A case of term delivery with steroid replacement therapy after adrenalectomy for Cushing syndrome	241
加藤 俊平, 他 腫瘍隨伴性皮膚病変としての皮膚筋炎を合併した卵巣癌の1例	
A case of ovarian cancer with dermatomyositis of cutaneous paraneoplastic syndrome	247
松原 圭一, 他 腹腔鏡下広汎子宮全摘術を安全に行うためのdevice選択	
Useful devices for performing safer laparoscopic radical hysterectomy	253
上田 明子, 他 経腔分娩後に <i>Clostridium difficile</i> 関連腸炎を発症した一例	
A case of <i>Clostridium difficile</i> -associated disease after vaginal delivery	259
平野友美加, 他 卵巣境界悪性腫瘍破裂の4例	
Four cases of ruptured borderline ovarian tumors	263
小西 晴久, 他 卵巣明細胞境界悪性腫瘍の2例	
Two cases of ovarian clear cell borderline tumors	269
河原 俊介, 他 0.8mmの合成吸収糸による予防的頸管縫縮術（McDonald法）の報告	
Prophylactic cervical cerclage with 0.8-mm delayed absorbable multifilament sutures in our hospital	275
佐々木 充, 他 子宮付属器切除後に同側残存卵管妊娠をきたした自然妊娠の1例	
A case of spontaneous ectopic pregnancy occurring in the remnant tube after ipsilateral adnexitomy	279
小原 勉, 他 異なる転帰を辿った胎児母体間輸血の2症例	
Two cases of fetomaternal hemorrhage with contrasting outcomes	283
堀 玲子, 他 巨大漿膜下子宮筋腫茎捻転の1例	
A case of torsion of a giant subserosal uterine myoma	289
瀧谷 文恵, 他 卵巣子宮内膜症性囊胞に対して腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を行い卵巣異型内膜症と診断され再手術を要した一例	
A case of ovarian atypical endometriosis diagnosed using laparoscopic ovarian cystectomy	293
林 優理, 他 深部子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術後に血気胸を発症した一例	
A case of hemopneumothorax after laparoscopic surgery for deep infiltrating endometriosis	297
林 広典, 他 腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後妊娠に癒着胎盤を発症した一例	
A case of placenta accreta after laparoscopic myomectomy	301
第69回 中国四国産科婦人科学会理事会議事録	305
第69回 中国四国産科婦人科学会理事会議事	308
地方部会欄	
平成28年度第41回岡山産科婦人科学会総会ならびに学術講演会	311

産褥期乳腺膿瘍治療に黄連解毒湯・五苓散を併用し早期に軽快した1例

高橋 也尚・山上 育子・西村 淳一・奈良井曜子・栗岡 裕子・森山 政司・岩成 治

島根県立中央病院 産婦人科

A case of early improvement of a breast abscess treated with orengedokuto and goreisan

Narihisa Takahashi · Ikuko Yamagami · Junichi Nishimura · Yoko Narai
Hiroko Kurioka · Masashi Moriyama · Osamu Iwanari

Department of Obstetrics & Gynecology, Shimane prefectural central hospital

産後乳腺膿瘍は一般的には切開排膿を行うが、完治まで時間がかかる症例が多い。そこで、産褥期乳腺膿瘍に対して漢方療法が有効であった症例を報告する。症例は43歳女性、産後50日目で、主訴は発熱、右乳房痛であった。2週間前頃より、右乳腺炎を認めていたが様子をみていた。今回38.7℃の発熱をきたし、当院受診。右乳房CD領域に10cmの発赤、疼痛、波動を認め、乳腺エコー上も乳房皮下に4cm大のlow echoic lesionを認めたため、乳腺膿瘍の診断で入院となった。漢方学的所見は、体格中等度、やや実証、胃腸、便通は普通、乾燥、口渴、倦怠感などもなく、比較的活気のある状態であった。入院当日よりセフメタゾール3g/日、黄連解毒湯7.5g/日、五苓散7.5g/日を開始した。入院2日目に乳腺膿瘍切開排膿を行い、ドレーンを留置、入院4日に排膿は消失、乳房はやや赤紫色となり、黄連解毒湯、五苓散の投与を終了し、乳腺鬱滯改善の目的で葛根湯7.5g/日の服用に変更とした。入院6日目には、炎症反応低下、乳房発赤もほぼなく、乳腺エコー上も膿瘍消失を確認し、退院となった。当院での2010年から2015年の間に産後乳腺膿瘍で切開排膿を行った症例の膿瘍消失までの期間を調査したところ、平均20日前後であった。よって、本症例の膿瘍消失期間が切開排膿後3日というのは、とても短い結果であった。黄連解毒湯は炎症による発赤を呈する皮膚炎に対して有効な清熱剤であり、また五苓散は利水剤の一つである。乳腺炎による皮膚の炎症および発熱を有し、水滯の所見と捉えられる膿瘍の所見を有する乳腺膿瘍に対し、これらの漢方療法は切開排膿の補助療法として有効であると考えられた。産後乳腺膿瘍に対して、黄連解毒湯、五苓散の併用を行いきわめて速い膿瘍消失を経験した。今後、細菌性急性乳腺炎や乳腺膿瘍に対して黄連解毒湯や五苓散を証をあまり気にしなくても投与できる可能性があり、速やかな膿瘍消失、症状軽快に有効である可能性が示唆された。

Postpartum breast abscess is generally treated with incision and drainage, but complete recovery takes time in many cases. Our patient, a 35-year-old woman who was 50 days postpartum, complained of fever (38.7°C) and right breast pain. She was diagnosed with a right breast abscess at CD area, which was treated with incision and drainage. She was diagnosed with a hyperfunctional constitution and heat pattern. Orengedokuto and goreisan were prescribed, and pus outflow disappeared immediately. This finding suggests that orengedokuto and goreisan can effectively treat breast abscesses.

キーワード：乳腺膿瘍、黄連解毒湯、五苓散、化膿性乳腺炎

Key words : breast abscess, orengedokuto, goreisan, mastitis

緒　　言

産褥期は乳腺が著明に発達し、さらに乳管の閉塞などにより容易に鬱滯する。そこにさらに児の口腔内や皮膚の常在菌からの感染症をきたしやすい状況であり、鬱滯性乳腺炎から細菌性の急性乳腺炎となり、さらに悪化し、乳腺膿瘍に移行する例が少なからず存在する。そのような状況になれば非常に治療に難渋し軽快するまで長い時間が必要となる場合が多い。治療の方法としては、漢方薬使用症例も少数例はあるが、ほとんどの症例で抗菌薬や解熱鎮痛剤で対処されている¹⁾。今回、産後乳腺膿瘍で切開排膿を行った症例に、黄連解毒湯、五苓散を併用し、ごく短期間に膿瘍消失、症状軽快をみたので報告する。

[症例] 43歳 女性

[主訴] 発熱、右乳房痛

[既往歴] 鼠径ヘルニア 妊娠高血圧症候群

[家族歴] 特記事項なし

[妊娠歴] 初経13歳 3経妊娠2経産

[現病歴] 2週間前頃（産褥50日目）より、右乳腺炎を認めていたが放置していた。3日前に近所の助産院を受診し、2日前に当科を受診した。右乳房CD領域に硬結、発赤を認めた。体温36.3℃で明らかな膿瘍形成を認めず、抗菌薬内服および葛根湯、解熱鎮痛剤で帰宅となった。今回、38.7℃の発熱があり、当院救急外来受診し、即日当科入院となった。

[入院時現症]

身長160cm 体重50kg

[乳房肉眼的所見]

右乳房CD領域に比較的境界明瞭な10cm大の著明な発赤を伴う、波動、疼痛のある腫瘍を認める。(図1)

[乳腺エコー]

乳腺内に4cm大の楕円形の低エコー領域を認める。辺縁は境界明瞭で内部は一部隔壁様構造を認める。(図2)

[入院時検査所見]

血液検査所見：WBC 15570/ μ L RBC 413万/ μ L

Hb 12.7 g/dL Ht 38.2%

Plt 26.4万/ μ L 好中球数 13624/ μ L CRP 3.16 mg/dL

(乳汁培養) MSSA (+)

[漢方学的所見]

体格中等度、やや実証、胃腸、便通：普通

乾燥、口渴なし 倦怠感などもなく、比較的活気あり

舌診、脈診、腹診：所見はとっていない

[経過]

入院当日よりセフメタゾール3g/日、黄連解毒湯7.5g/日、五苓散7.5g/日を開始した。入院2日目に乳腺膿瘍切開排膿を行い、ドレーン留置とし、体温37.2°Cと微熱になった。自覚症状も、“だいぶ楽になった”と改善傾向となった。入院3日目の血液検査所見は、白血球9510/ μ L、CRP7.48 mg/dLと改善傾向になり、排膿も少量のみで体温も平熱となった。自覚症状も“傷の痛みが少しある程度になりました”とのことであった。入院4日目には排膿は消失し、乳房はやや赤紫色となり、黄連解毒湯、五苓散の投与を終了し、乳腺鬱滯の改善を目的に葛根湯7.5gの服用とした。入院6日目には、白血球4610/ μ L、CRP1.30 mg/dLと著明に改善し、乳房発赤も

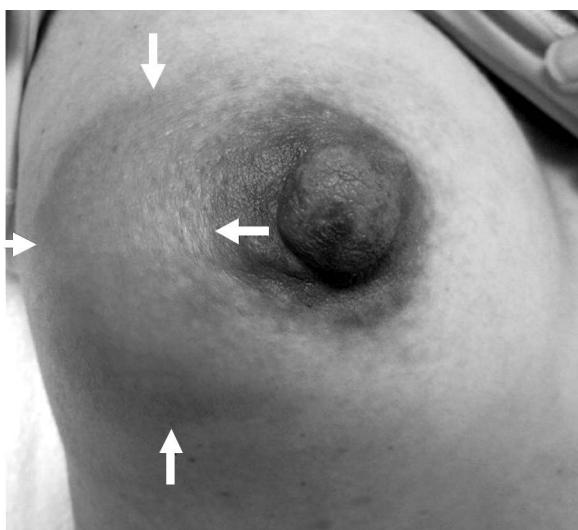


図1 右乳房肉眼所見

右乳房CD領域に比較的境界明瞭な10cm大の著明な発赤を伴う、波動、疼痛のある腫瘍を認める。

ほぼ消失し、硬結も軽度残存程度、乳腺エコー上も膿瘍消失を確認したため、ドレーンを抜去し退院となり、きわめて早い症状軽快を認めた。(図3)

当院で産後乳腺膿瘍で切開排膿を行った症例について、排膿消失までの期間について調査を行った。2010年から2015年にかけて、産後乳腺膿瘍で切開排膿を行った症例は、本症例を含めて9例で、年齢26–43歳（平均年齢33.7歳）、産後発症日数6–117日（平均日数54.2日）、漢方薬使用が5例（55.6%）で本症例以外は葛根湯の使用だけであった。起炎菌はMSSA 4例（44.4%）、CNS 3例（33.3%）、不明が2例であった。排膿消失期間3–42日（平均期間20.1日）であった。また、全症例で抗菌薬の内服もしくは点滴を施行されていた。(表1) 膿瘍が消失するまでの期間を漢方薬使用の有無、起炎菌、年齢、産後発症日数で比較した。漢方薬使用が20.2日、不使用が20日で、35歳未満で20.2日、35歳以上で20日、産後の発症日数50日以上で21日、50日未満で19日と、漢方薬使用の有無、年齢、産後発症日数では違いを認めなかった。MSSAが13日、CNSが24.3日とCNSで長い傾向があった。1例のみCNSの症例で、膿瘍の再再発を来た例が存在した。

考 案

産後乳腺炎は主に鬱滯性乳腺炎と化膿性乳腺炎に分けられる¹⁾。

鬱滯性乳腺炎に関しては、乳房マッサージ、搾乳、哺乳を十分に行い鬱滯の除去が先決であるが、漢方治療では葛根湯が有効である²⁾との報告がなされている。また、急性の乳腺炎の発病初期においては表熱実証の状態であり、軽度の細菌性乳腺炎であれば葛根湯も有効であると言われている。しかし、細菌性乳腺炎が進行し、細菌感染が乳腺内深くに侵入し、漢方学的に半表半裏の状態となった場合は葛根湯の効果は十分ではないと考えら

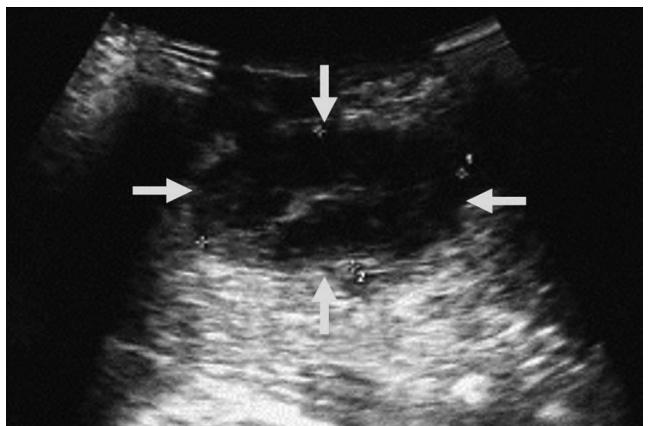


図2 乳腺エコ像

乳腺内に4cm大の楕円形の低エコー領域を認める。辺縁は境界明瞭で内部は一部隔壁様構造を認める。

れ、葛根湯以外の漢方薬などの使用の報告が散見される。

化膿性乳腺炎に対しての漢方薬の使用報告例を調べてみると、小柴胡湯と抗生剤の併用で、局所硬結、圧痛、自発痛が優位に改善したとの報告³⁾がある。

細菌感染が乳腺内深くまで達した乳腺膿瘍の場合には、切開排膿と抗菌薬投与が一般的だが、排膿消失、症状改善までが比較的長くかかり、最終的に治癒を確認するまでに1か月以上を要する場合もあり⁴⁾治療に難渋する症例が多い。

急性化膿性乳腺炎に対するその他の漢方療法として、化膿性乳腺炎の初期で発赤、疼痛があるものに、十味敗毒湯が、化膿してもなかなか排膿せず、疼痛の強いとき、排膿促進作用を期待して排膿散及湯が、実証で便

秘、瘀血があり、腫脹、疼痛が強いのに排膿が少ないものに大黃牡丹皮湯を使用するとの記載がある⁵⁾。

今までの報告では、産褥期の化膿性乳腺炎、乳腺膿瘍に対して、黄連解毒湯、五苓散の使用報告例はなく、今回が初めての使用報告例である。

今回使用した、黄連解毒湯は外台秘要に記載され、「三焦ノ積熱、邪火妄行スルガ故ニ用ウ」とあり、三焦の実火に対する基本処方で、黄連、黄芩、黄柏、山梔子の4味から構成されている。すべての薬味が寒苦で、消炎解熱の作用を有するものばかりである⁶⁾。基本的には、比較的体力があるものに用い、熱をさます、清熱剤に分類される。腹証は心下痞で、腹力は中等度で、のぼせ、赤ら顔などで、比較的実証向けな方への使用の目安となる。

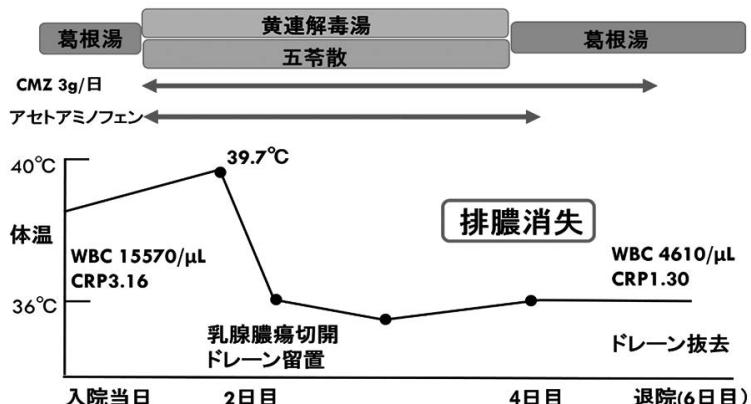


図3 入院後の経過

入院後より黄連解毒湯7.5g/日、五苓散7.5g/日およびセフメタゾール3g/日を開始した。翌日に乳腺膿瘍切開を行いドレーン留置を行った。切開排膿後より解熱し、排膿後3日後には排膿が消失した。入院6日目にはエコー上も膿瘍が消失し、炎症反応も低下したため、ドレーン抜去し、退院となった。

表1

年齢	発症日数	漢方使用	起炎菌	排膿消失期間(日)
31	38	葛根湯	MSSA	7
35	97	なし	MSSA	14
32	6	なし	CNS	34
26	54	なし	CNS	18
39	28	葛根湯	CNS	21
35	117	葛根湯	施行なし	42
32	28	なし	施行なし	14
30	70	葛根湯	MSSA	28
43	50	葛根湯、黄連解毒湯、五苓散	MSSA	3

当科で2010年から2015年の産後乳腺膿瘍で切開排膿を行った症例。年齢26–43歳（平均年齢33.7歳）、産後発症日数6–117日（平均日数54.2日）、漢方使用が5例（55.6%）。起炎菌はMSSA 4例（44.4%）、CNS 3例（33.3%）、不明が2例であった。排膿消失期間3–42日（平均期間20.1日）であった。また、全症例で抗菌剤の内服もしくは点滴を施行されていた。

また、黄連にはberberine, palmatine, coptisine, 黄芩にはwogonin, baicalin, 黄柏にはberberine, palmatine, obakunone, obakulactoneが、山梔子にはgardenoside, geniposideなどを含有している。berberineは抗菌作用を有することも知られており、細菌性の乳腺炎にとっては加療の一助になる可能性がある⁷⁾。さらに、五苓散は傷寒論・金匱要略に記載され代表的な利水剤である。茯苓、猪苓、白朮、沢瀉、桂枝の5味よりなる。小便不利、煩渴或いは水飲停滞を治す方剤で、太陽病の病邪が太陽膀胱經脈を伝って膀胱に伝入し、膀胱の気が巡らなくなつて水をさばくことができなくなり、そのため水飲が内に蓄積するというのが病態である。腹証は心下痞、臍下悸で、口渴、浮腫、小便不利などが使用目標となる⁶⁾。水分代謝にはアクアポリンの存在が関わっており、皮膚にはアクアポリン1, 3, 4が存在すると言われている。特に皮膚にはアクアポリン3の発現が多く、五苓散はアクアポリンに働きかけ水分調整をすることが明らかにされており⁸⁾、乳腺膿瘍そのもの、もしくはその周囲に起こった浮腫性変化に対して、五苓散を使用することは効果の改善を期待できる可能性がある。また、漢方学的にも乳腺膿瘍は膿瘍内やその周囲の水滯が生じた状態とを考えることもできる。黄連解毒湯、五苓散の組み合わせで清熱、利水の点から膿瘍消失期間が早まり、しつては、疾患の症状改善を早期に治癒せしめた可能性がある。

また、本症例は、舌診・脈診・腹診所見はとはいひが、体格中等度、やや実証、胃腸、便通も普通で、乾燥、口渴なく、倦怠感などもなく、比較的活気がある状態であった。産後は、疲労などにより虚している状態とも考えられるが、よほど基礎疾患のない限り、妊娠可能な比較的元気な年齢層の患者が多い。乳腺膿瘍などを来す比較的炎症の強い場合は、実の状態を示し、ベースが或る程度虚弱な症例でも一時的には実証タイプの漢方薬を使うことができると考えられる。このような急性疾患である乳腺膿瘍には患者の全体的な状態、バイタルサインなどを参考に、脈診、腹診、舌診を詳細にとらなくても、投与できる可能性があり、効果があると考えられた。

本症例で用いた黄連解毒湯・五苓散の使用症例は膿瘍切開後、膿瘍消失までの期間が3日ときわめて短い結果となった。漢方薬使用例が本症例以外、すべて葛根湯であり、漢方使用の有無で膿瘍消失までの期間にあまり差がない傾向にあったということは、すなわち、適切な時期に適切な漢方薬を使わなければ、効果が薄いということを示しているのかもしれない。膿瘍消失までの期間が平均20日前後と考えれば、本症例の膿瘍消失期間が3日というのはとても短いことがわかる。黄連解毒湯は炎症による発赤を呈する皮膚炎に対して有効な清熱剤であ

り、また五苓散は利水剤の一つである。乳腺炎による皮膚の炎症および発熱を有し、水滯の所見と捉えられる膿瘍の所見を有する乳腺膿瘍に対し、これらの漢方療法は切開排膿の補助療法として有効であると考えられた。

結語

産後乳腺膿瘍に対して、黄連解毒湯、五苓散を併用し、切開排膿後、きわめて早い膿瘍消失、症状軽快を認めた症例を経験した。漢方学的な証を本来はとるべきではあるが、本症例のように証をあまり気にしなくても、速やかな膿瘍消失、症状軽快に有効である可能性が示唆された。今後さらに症例数を増やし検討を行うとともに、また、乳腺膿瘍を両者の漢方を使って保存的にみることができるのか、または、乳腺膿瘍になる前の化膿性乳腺炎の状態でも両者の漢方薬が有効なのかを検討していきたいと考えている。

文献

- 1) 佐藤信昭, 畠山勝義: 産褥乳腺炎. 周産期医学. 2001, 21 : 274-275.
- 2) 佐藤芳昭, 須藤祐悦, 梶原俊彦: 乳汁うっ滞性乳腺炎に対する葛根湯の投与効果と母乳移行について. 産科と婦人科. 1983, 50 : 1722-1727.
- 3) 佐藤芳昭: 乳腺炎. 日本医師会雑誌. 1989, 102 : 41-42.
- 4) 町田稔文: 乳腺炎, 乳腺膿瘍. 周産期医学. 2011, 41 : 258-260.
- 5) 財満敬: 乳腺炎. 漢方保険診療指針 日本東洋医学会漢方保険診療指針編集委員会編. 1986, 380.
- 6) 高山宏世: 腹証図解 漢方常用処方解説(55版). 三考塾. 1989, 86 : 234.
- 7) 桑野重昭: 黄連の生化学. 現代東洋医学. 1981, 2 : 44-47.
- 8) 磯濱洋一郎: 利水作用とアクアポリン 漢方薬の特徴的作用を支える標的分子. 産婦人科漢方研究のあゆみ. 2015, 32 : 1-5.

【連絡先】

高橋 也尚

島根県立中央病院産婦人科

〒 693-8555 島根県出雲市姫原4丁目1番地1

電話 : 0853-22-5111 FAX : 0853-21-2975

E-mail : gyne-t@spch.izumo.shimane.jp

子宮筋腫の悪性転化によって発生したと考えられる子宮平滑筋肉腫の1例

田村 貴央¹⁾・乾 宏彰¹⁾・香川 智洋¹⁾・鎌田 正晴¹⁾・山本 洋介²⁾

1) 公立学校共済組合 四国中央病院 産婦人科

2) 公立学校共済組合 四国中央病院 臨床検査科

A case of uterine leiomyosarcoma arising from malignant transformation of a leiomyoma

Takao Tamura¹⁾・Hiroaki Inui¹⁾・Tomohiro Kagawa¹⁾・Masaharu Kamada¹⁾・Yousuke Yamamoto²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

2) Clinical Laboratory, Shikoku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

症例は61歳の未産婦、8年前に10cm大の子宮筋腫を指摘され、5年前に4cm大に自然縮小した後、閉経した。下腹部痛を主訴に再診し、MRI検査で不整な信号強度を示す10cm大の子宮腫瘍と、CT検査で肺野に複数の結節状陰影を認めた。経皮的針生検の結果、いずれも異型を伴う紡錘形細胞より成り、さらに多数の核分裂像と凝固壊死像が認められたため、子宮平滑筋肉腫および多発性肺転移と診断し、手術を施行した。子宮腫瘍は柔らかく、子宮漿膜、膀胱子宮窩腹膜、腸管表面、腸間膜、および大網に多数の播種性腫瘍を認め、これらをすべて摘出した。病理組織学的・免疫組織学的検索の結果、同一の腫瘍内に平滑筋腫と平滑筋肉腫が併存していることが示され、閉経前に一旦自然縮小した臨床経過と併せて、既存の平滑筋腫が悪性転化した可能性が高いと判断した。術後、肺転移の増大に加えて肝転移が出現し、ゲムシタビン+ドセタキセル（GD療法）を開始した。4コース施行後に転移巣は縮小・消失し、有効性が認められたものの、6コース施行後に新たな肺・肝転移が出現したため、GD療法を中止した。分子標的治療薬パゾパニブの投与を開始し、10週後の転移巣は不变でstable diseaseと判断したが、24週後には再び増大・増加し、腹水貯留と癌性疼痛の増強をみたため、パゾパニブ投与を中止した。その後、急速に転移巣は増大・増加し、呼吸・全身状態も悪化して、再診よりわずか1年で死亡した。

A 61-year-old woman, gravida 0, was referred our hospital with lower abdominal pain. She had been diagnosed with a 10-cm uterine leiomyoma (LM) 8 years prior; however, it naturally reduced in size to 4 cm after 3 years. Magnetic resonance imaging and computed tomography scan revealed a 10-cm irregularly enhanced uterine tumor and multiple lung nodules. A percutaneous needle biopsy revealed that both consisted of spindle cells with nuclear atypia. Furthermore, a large number of mitotic cells and coagulative necrotic findings were also observed. She was diagnosed with uterine leiomyosarcoma (LMS) and multiple lung metastases and underwent a total abdominal hysterectomy, a bilateral salpingo-oophorectomy, and total resection of the intra-abdominal disseminated lesions. Histopathological and immunohistochemical examination revealed the coexistence of LM and LMS within the same tumor; therefore, malignant transformation of the existing LM was strongly suspected. She was administered gemcitabine plus docetaxel (GD) against the residual lung lesions and newly appeared liver metastases. Although a partial response was obtained after four courses of GD, the disease progressed again after six courses. She was administered pazopanib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. The disease was stable 10 weeks after the initiation of therapy but progressed once again at 24 weeks. The lung and liver lesions rapidly advanced, while the respiratory failure progressed gradually. She died just 1 year after onset. Our findings suggest that periodical evaluation of LM may be necessary for the exclusion of LMS, even in the postmenopausal period.

キーワード：子宮平滑筋肉腫、悪性転化、針生検、GD療法、パゾパニブ

Key words : uterine leiomyosarcoma, malignant transformation, needle biopsy, gemcitabine/docetaxel, pazopanib

症 例

患者；61歳、未経産

既往歴；8年前（53歳）に10cm大の子宮筋腫を指摘され、定期的に経過観察された。筋腫は年々縮小し、5年前（56歳）に4cm大となった。同時期に閉経したこともあり、その後は受診していなかった。

現病歴；1か月程前より持続する下腹部痛を主訴に再診し、超音波検査にて不整なエコーパターンを示す10cm大の子宮腫瘍を認めた。CT検査では左肺に複数の結節状陰影を認め、MRI検査では子宮腫瘍はT1-強調像で出血を示唆する高信号域、T2-強調像で不均一な信号強度を示し、Gd-造影で変性壊死を示唆する広範な造影不良域を認めた（図1）。血液検査上、LDHは322 IU/L

(119~229 IU/L)と上昇していたが、CA-125値は13.7 U/mlと正常であった。また、子宮頸部・内膜細胞診とともに陰性であった。

第5病日、超音波ガイド下に経皮的針生検を施行した。子宮腫瘍は異型を伴う紡錘形細胞より成り、広範な凝固壊死像が認められた。さらに第15病日、CTガイド下に肺生検を施行した。肺腫瘍も同様に異型を伴う紡錘形細胞より成り、核分裂像が多く認められた。

以上の結果から、子宮平滑筋肉腫および多発性肺転移と診断し、第25病日、開腹手術を施行した。子宮体部前壁に手拳大の柔らかい腫瘍を認め、子宮漿膜～膀胱子宮窩腹膜に広範囲の黒色変性した播種性腫瘍を形成していた(図2-a)。さらに腸管表面、腸間膜および大網に多数の播種性腫瘍を認め、単純子宮全摘・両側付属器切除・大網切除に加え、これらの播種性腫瘍をすべて摘出

した。

肉眼的に腫瘍剖面は充実部分と壊死部分が混在し(図2-b)，さらに同一腫瘍内に色調の異なる2つの領域が認められた(図3-a)。病理組織学的には、正常の紡錘形細胞と軽度の異型を伴う紡錘形細胞が膠原線維を介して接しており、さらに異型領域においては高度の核分裂像と凝固壊死像を伴った、より異型の強い領域が浸潤性に増殖していた(図3-b, c, d)。免疫組織学的には、2つの領域はともに α -SMA陽性であったが、異型領域ではcalponin陰性(ごく少数で陽性)、desmin陰性で、Ki-67陽性率は60~70%と高値を示していた(図4)。以上の所見より、同一腫瘍内に平滑筋腫と平滑筋肉腫の所見が混在し、さらに両者の間には移行帶に相当する領域が存在することが示された。すなわち、子宮平滑筋腫を発生母体とし、悪性転化によって生じた子宮平

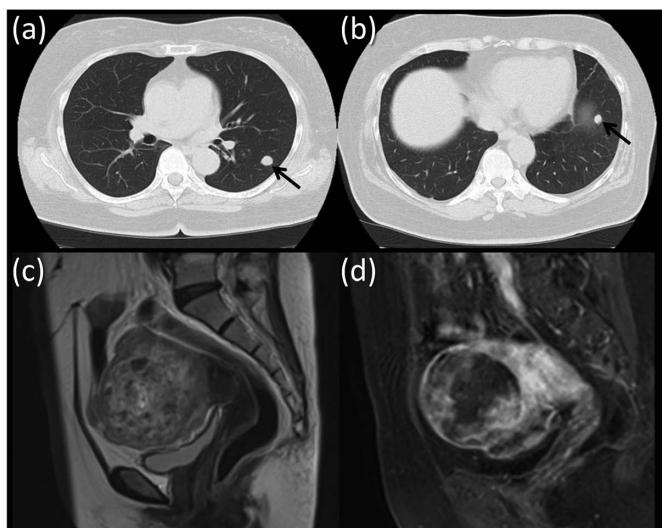


図1 初診時のCT, MRI像

(a), (b) 胸部CTで転移を疑う多発性腫瘍(矢印)を認める。
(c) MRI T2-強調像で不整な信号強度を示す手拳大の腫瘍を認める。
(d) Gd-造影で不整な増強効果と広範な造影不良域を認める。

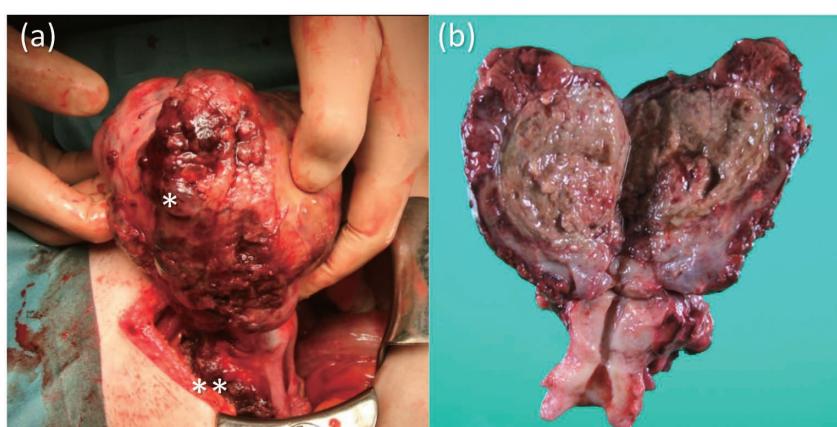


図2 手術所見

(a) 子宮体部前壁に手拳大の柔らかい腫瘍を認め、漿膜(*)および膀胱子宮窩腹膜(**)に広範な播種性腫瘍を形成している。
(b) 割面は出血を伴い、充実部分と壊死部分が混在している。

滑筋肉腫である可能性が高いと考えられた。

第32病日、CT検査にて肺転移巣の増大に加え、肝臓に新たな転移巣の出現を認めた(図5-a)。第42病日よりGD療法(ゲムシタビン900mg/m² day 1, 8 + ドセタキセル75mg/m² day 8, 3週毎)を開始した。4コース終了時のCT検査では、転移巣の縮小または消失を認めた(図5-b)ものの、さらに2コース追加した後のCT検査では、肺および肝臓に新たな転移巣の出現に加えて、両側下肺野に線状・スリガラス状陰影を認め

た(図5-c)。ゲムシタビンによる間質性肺炎を疑ったが、血清マーカーであるSP-AおよびKL-6は正常範囲内であり、肺機能にも異常を認めなかったためステロイド療法は施行せず経過観察とした。両側下肺野の陰影はその後自然に消退した。

第185病日より分子標的治療薬であるパゾパニブ(ヴォトリエント® 800mg/day)を開始した。10週後のCT検査では肺および肝転移巣の大きさは不变であったが(図6-a, b), 24週後には転移巣の増大・増加に加

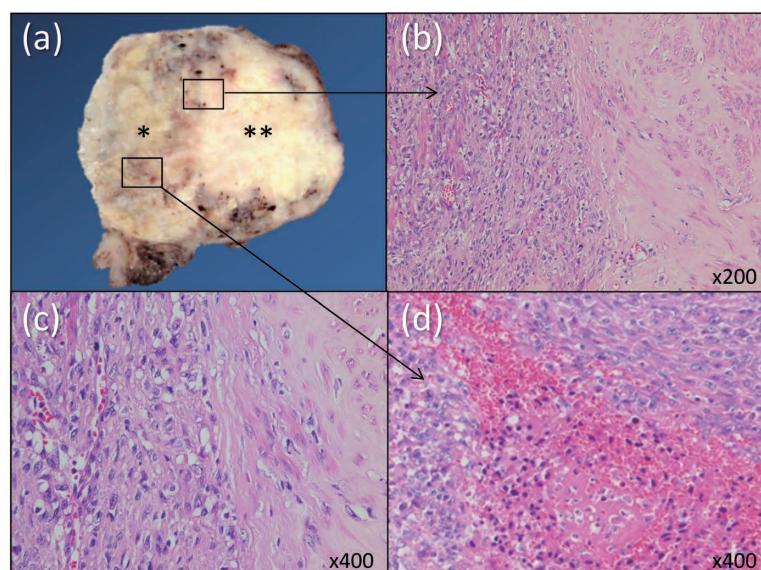


図3 腫瘍の肉眼所見と病理組織(HE染色)

- (a) 同一腫瘍内に色調の異なる2つの領域を認める。(＊がLMS, ＊＊がLMに相当する。)
- (b), (c) ともに紡錘形細胞より成り、異型領域と正常領域が併存して接している。
- (d) より強い異型を示す領域には、凝固壊死像を認める。

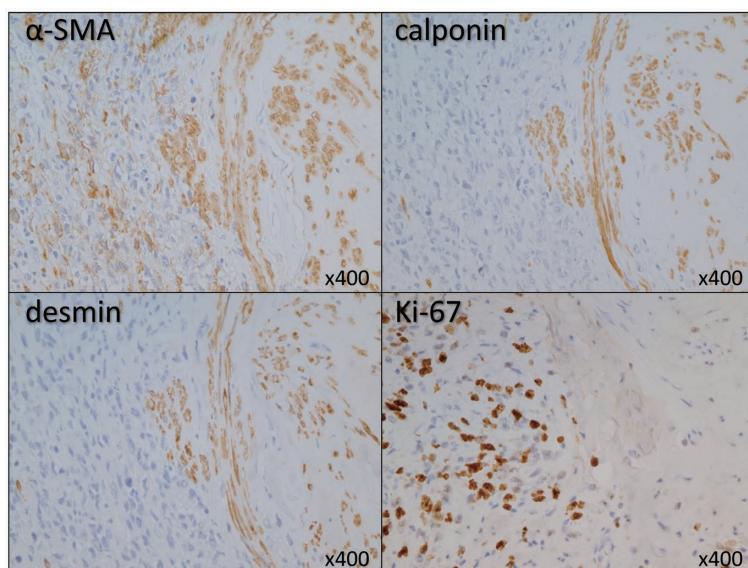


図4 免疫組織染色

2つの領域はともにα-SMA陽性であるが、異型細胞の領域(左半分)は、calponin陰性、desmin陰性、Ki-67強陽性である。

え腹水貯留を認めた(図6-c)。癌性疼痛も増強したため、本人・家族と相談した上で、第354病日よりbest supportive careに移行した。

第379病日より呼吸苦が出現した。CT検査では短期間での転移巣の増大・増加が認められ、特に両肺野は無数の転移性腫瘍に占拠されている状態であった(図7)。その後急速に呼吸状態・全身状態は悪化し、第398病日、再診よりわずか1年で死亡した。

考 案

子宮肉腫は子宮体部悪性腫瘍全体の8%と発症頻度が少なく、婦人科腫瘍の中でも予後不良な疾患である。約半数を癌肉腫(carcinosarcoma; CS)が占め、平滑筋肉腫(leiomyosarcoma; LMS)、内膜間質肉腫(endometrial stromal sarcoma; ESS)がこれに続く¹⁾。その中でも、LMSは早期から肺・肝臓に転移を生じやすく、有効な化

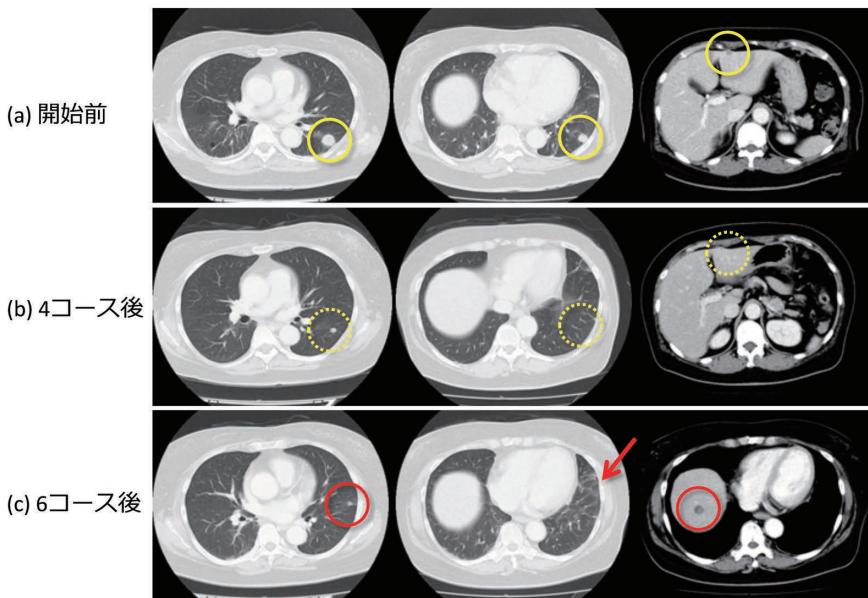


図5 GD療法による転移病変の推移

- (a) 肺および肝臓に多発性転移巣(黄丸実線)を認める。
- (b) 転移巣の縮小または消失(黄丸点線)を認める。
- (c) 肺および肝臓に新病巣(赤丸)と下肺野に線状・スリガラス影(赤矢印)を認める。

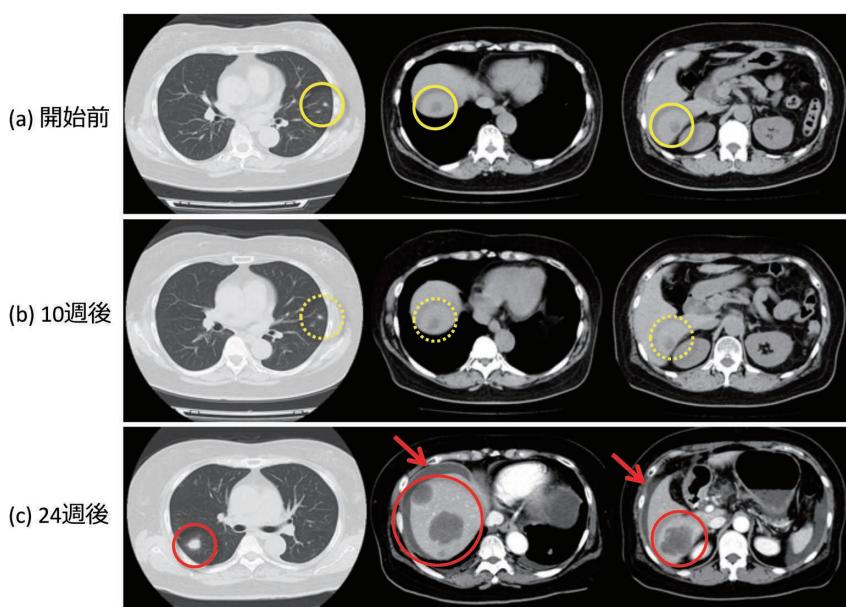


図6 パズパニブによる転移病変の推移

- (a) 肺および肝臓に多発性転移巣(黄丸実線)を認める。
- (b) 転移巣の大きさは不变(黄丸点線)である。
- (c) 転移巣の増大・増加(赤丸)および腹水貯留(赤矢印)を認める。

学療法は確立しておらず、放射線療法も無効であることから、特に予後不良である^{2)~4)}。現在のところ有効な治療法は早期の完全摘出のみであるが、症状や所見が子宮筋腫（leiomyoma; LM）と類似している点が手術の遅れを生じる一因となっている。LMSに認められる腫瘍内出血や凝固壊死はMRIにおける不整な信号強度として検出されるが、同様の画像所見は変性を伴うLMでも認められるため、術前に両者を明確に鑑別することは困難である。確定診断は病理組織学的検査によって行われ、術後に初めてLMSと診断されることも多い。

近年、子宮平滑筋腫瘍に対する術前診断として、経皮的あるいは経頸管的に針生検を施行した報告^{5)~6)}がみられる。子宮平滑筋腫瘍の鑑別診断では、Stanford大学のHendricksonら⁷⁾が提唱した、腫瘍細胞異型、凝固壊死、核分裂指数の3つを指標とした診断基準が現在最も一般的である。術前針生検においてこれらを陽性とした場合、感度100%、特異度98.9%と極めて高い診断精度を示すと報告されている⁸⁾。針生検の検体は微小であるため過小評価となる可能性は否定できないが、子宮平滑筋腫瘍の管理方針決定には極めて有用であると考えられる。今回の症例では、子宮腫瘍だけでなく肺腫瘍に対しても針生検を施行し、いずれも異型紡錘形細胞と多くの核分裂像を認め、さらに子宮腫瘍では広範な凝固壊死像を認めたため、LMS IVB期（FIGO分類）の診断を得ることができた。臨床的には閉経後5年を経過して増大した子宮腫瘍であり、画像所見からもLMSを強く疑うことができたため、生検を省略することは可能であったかもしれない。しかしながら、肺腫瘍が子宮腫瘍からの転移であれば臨床進行期はIVB期で根治は困難であり、緩和治療も選択肢の一つに挙げられる。組織型によっては、化学療法や放射線療法が考慮されることがある。極めて稀ではあるが、変性LMに合併した良性転移性平滑筋腫（benign metastasizing leiomyoma; BML）の可能

性も考えられた。したがって、十分なインフォームドコンセントによる治療方針の決定を目的として、生検を行うことは有用であると判断し、さらに経皮的アプローチも容易であったため、針生検を施行した。

LMSの進行例、完全切除不能例、および再発例に対する治療方針は確立されていない^{2)~4)}。今回の症例では、すでに針生検によって診断が得られており、しかも遠隔転移巣が多発性で完全切除は困難であったため通常は手術療法の対象となり難い。しかしながら、疼痛の抑制が困難であったため、原発巣切除による腫瘍制御と症状緩和、および追加治療の方針決定を目的として手術療法を選択した。結果的に、骨盤内に多数の播種性病変を認めたものの肉眼的にはすべて摘出することができ、追加治療の対象を遠隔転移巣に絞ることができた。疼痛も消失しQOLの向上にも繋がったといえる。

LMSは正常平滑筋よりde novoに発生すると考えられてきたが、近年、既存のLMが悪性転化して生じたと考えられる報告^{9)~13)}がみられる。臨床上、同一の子宮内にLMとLMSが独立して存在することはあるが、同一の腫瘍内に併存することはほとんどない。これらの報告では、同一の腫瘍内にLMとLMSの両方の領域が存在して連続性が認められることを悪性転化の根拠としているが、Mittalら¹⁴⁾はさらに、両方の領域に共通する遺伝子異常とLMS領域における新しい別の遺伝子異常の存在を示すことで悪性転化を証明した。今回の症例における子宮腫瘍は、閉経前に10cm大から4cm大まで自然縮小した臨床経過から、当初はLMであったと判断するのが妥当である。さらに、術後の病理組織学的・免疫組織学的検索において、同一腫瘍内にLMとLMSの併存が認められたことから、LMの悪性転化によって生じた可能性が極めて高いと考えられた。

LMSに対する化学療法に関しては、ドキソルビシンとイフオスマツミドがkey drugであり、単剤での奏効率

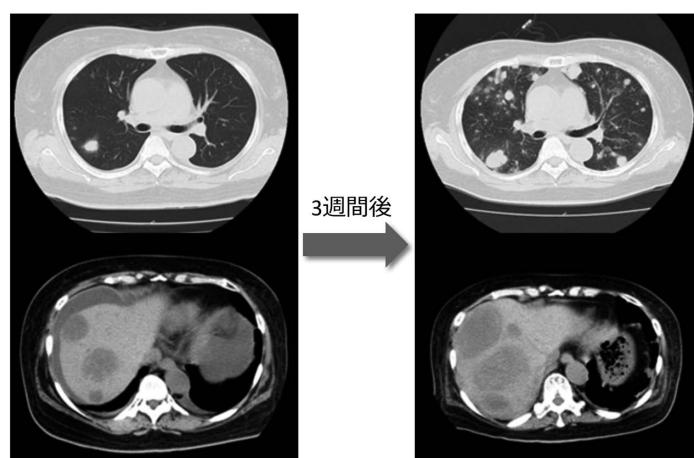


図7 抗腫瘍薬中止後の転移病変の推移
短期間での転移巣の増大・増加を認める。

はそれぞれ25%と17%，さらに両者の併用では30.3%¹⁵⁾と報告され，欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインにおける推奨一次治療レジメンである¹⁶⁾。従来有望とされていたCYVADIC療法（シクロフォスファミド+ビンクリスチン+ドキソルビシン+ダカルバジン）の有効性は，本邦においては示されていない¹⁾。近年，ゲムシタビンとドセタキセルの併用（GD療法）の有効性が示され^{17) 18)}，GOGによる検討では，切除不能の進行・再発例における奏効率は初回化学療法で35.8%¹⁹⁾，セカンドラインで27%²⁰⁾と報告されている。現在，GD療法はNCCNガイドラインにおける推奨レジメンとされており²¹⁾，ESMOガイドラインにおいても推奨二次治療レジメンとなっている¹⁶⁾。今回の症例では，術後早期に進行した肺・肝転移に対してGD療法を施行した。4コース終了時点までは効果が認められたものの，6コース終了時点では再び病状の進行をみた。さらに，両側下肺野に間質性肺炎を疑う所見が出現したためGD療法を中止した。セカンドラインとして，ドキソルビシンとイフオスマミドの併用あるいは単剤投与を検討したが，化学療法抵抗性で根治は困難であると考えられ，QOLを念頭においた治療を必要とした。

悪性軟部腫瘍（soft tissue sarcoma; STS）では血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF），血小板由来増殖因子（platelet-derived growth factor; PDGF），および幹細胞因子（c-kit）が過剰発現しており，悪性度や化学療法抵抗性に関与することが示されている^{22) ~24)}。パゾパニブ（ヴォトリエント®）はこれらの受容体に対して阻害作用を示す分子標的治療薬であり，本邦ではSTSに対する抗腫瘍薬として2012年に承認された。化学療法無効のSTS（うち45%がLMS）に対する第Ⅲ相臨床試験（PALETTE試験）では，プラセボ群と比較して有意に無増悪生存期間（PFS）を延長する（1.6か月 vs 4.6か月，p<0.0001）ことが示された²⁵⁾。奏効率は6%程度であるものの，stable diseaseを含めると61%の疾患制御率が示されており²⁶⁾，経口投与であることに加えて，主な副作用が疲労や高血圧と比較的軽度であることから，化学療法抵抗例におけるQOL維持には適した抗腫瘍薬であるといえる。今回の症例では，パゾパニブ投与開始後10週の時点ではstable diseaseであったが，24週の時点ではさらなる病状の進行をみたため，やむなく治療を断念した。結果的には数か月間の疾患制御に過ぎなかったものの，高血圧以外に大きな副作用もなく，自宅で家族と過ごす時間を長く確保できたことから，QOL維持には十分貢献できたと思われる。

閉経前に典型的なLMと診断されて手術が行われなかつた場合，通常は問題なく経過することがほとんどで，特に閉経後は定期的な経過観察が途絶えてしまうことも多々ある。しかしながら，ごく稀であるとしても悪

性転化が生じるリスクのあることを考えれば，閉経後も継続した管理が考慮されるべきである。

文 献

- 藤田宏行，安達進，紀川純三，杉山徹，竹内聰：子宮肉腫の臨床病理学的検討－KCOGおよび平成14年度厚生労働省子宮肉腫研究班によるretrospective study－産婦の進歩2004, 56(4) : 463-465.
- Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS: Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003, 89(3): 460-469.
- Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF Jr, Lee H, Goodman A: The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. Gynecol Oncol 2004, 92(2): 648-652.
- Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS: Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol 2007, 106(1): 82-88.
- 田村貴央，香川智洋，東元あゆか，鎌田正晴，松山和男，坂下直実：円錐管から発生し，鼠径管内で発育した異所性平滑筋腫の一例 現代産婦人科 2014, 63(2) : 193-197.
- 木谷由希絵，田中教文，兵頭麻希，平田英司，藤原久也，工藤美樹：経頸管的針生検で診断し，術前に子宮動脈塞栓術を施行した子宮平滑筋肉腫の1例 現代産婦人科 2011, 60(1) : 143-147.
- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR: Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. Am J Surg Pathol 1994, 18(6): 535-558.
- 川村直樹：針生検による子宮筋腫管理の実際とその問題点 日産婦誌 2007, 59(9) : 1671-1678.
- Kim LH, Choi YJ, Kim DC, Lee SJ: Leiomyosarcoma arising in a patient with prior mitotically active leiomyoma. J Obstet Gynecol Res 2010, 36(1): 187-190.
- Yanai H, Wani Y, Notohara K, Takada S, Yoshino T: Uterine leiomyosarcoma arising in leiomyoma: clinicopathological study of four cases and literature review. Pathol Int 2010, 60(7): 506-509.
- Di Luigi G, D'Alfonso A, Patacchiola F, Di Stefano L, Palermo P, Carta G: Leiomyosarcoma: a rare malignant transformation of a uterine leiomyoma.

- Eur J Gynaecol Oncol 2015, 36(1): 84-87.
- 12) 木原淳, 飯原久仁子, 上野山麻水, 杉田匡聰, 角田肇, 堀内啓: 平滑筋腫内に発生した子宮平滑筋肉腫の2例 日婦腫瘍雑誌 2012, 30(4): 667-672.
- 13) 川島直逸, 河原俊介, 安堂有希子, 羽田野悠子, 三瀬有香, 芦原隆仁, 吉岡信也, 若狭朋子: 子宮筋腫の経過観察中に筋腫内に子宮肉腫を発症した1例 産婦の進歩 2014, 66(3): 290-295.
- 14) Mittal KR, Chen F, Wei JJ, Rijhvani K, Kurvathi R, Streck D, Dermody J, Toruner GA: Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyoma-like areas. Mod Pathol 2009, 22: 1303-1311.
- 15) Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH: Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1996, 62 (2): 226-229.
- 16) The ESMO / European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012, 23(7): 92-99.
- 17) Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, Konner J, Tew W, Spriggs D, Aghajanian CA.: Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I - IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol 2009, 112(3): 563-567.
- 18) Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002, 20(12): 2824-2831.
- 19) Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG: Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. Gynecol Oncol 2008, 109(3): 329-334.
- 20) Hensley ML, Blessing JA, DeGeest K, Abulafia O, Rose PG, Homesley HD: Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol Oncol 2008, 109(3): 323-328.
- 21) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines Version 2. 2016 <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/japanese/uterine.pdf>
- 22) Wang J, Coltrera MD, Gown AM: Cell proliferation in human soft tissue tumors correlates with platelet-derived growth factor B chain expression: an immunohistochemical and *in situ* hybridization study. Cancer Res 1994, 54(2): 560-564.
- 23) Potti A, Ganti AK, Foster H, Knox S, Hebert BJ, Tendulkar K, Sholes K, Koch M, Kargas S: Immunohistochemical detection of HER-2/neu, c-kit (CD117) and vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue sarcomas. Anticancer Res 2004, 24(1): 333-337.
- 24) Yoon SS, Segal NH, Park PJ, Detwiler KY, Fernando NT, Ryeom SW, Brennan MF, Singer S: Angiogenic profile of soft tissue sarcomas based on analysis of circulating factors and microarray gene expression. J Surg Res 2006, 135(2): 282-290.
- 25) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012, 379: 1879-1886.
- 26) Yoo KH, Kim HS, Lee SJ, Park SH, Kim SJ, Kim SH, La Choi Y, Shin KH, Cho YJ, Lee J, Rha SY: Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series. BMC Cancer 2015, 15: 154.

【連絡先】

田村 貴央

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 : taka0324chinu@yahoo.co.jp

卵管妊娠破裂による出血性ショックに対して輸血を行い、輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury: TRALI) を発症した1例

山崎 友美¹⁾・加藤 俊平¹⁾・友野 勝幸²⁾・中村 紘子²⁾・本田 裕²⁾・澤崎 隆²⁾・水之江知哉²⁾

1) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 産科婦人科

2) 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター 産科婦人科

A case of transfusion-related acute lung injury after transfusion in a patient with hemorrhagic shock

Tomomi Yamazaki¹⁾ · Shumpei Kato¹⁾ · Katsuyuki Tomono²⁾
Hiroko Nakamura²⁾ · Hiroshi Honda²⁾ · Takashi Sawazaki²⁾ · Tomoya Mizunoe²⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kure Medical Center

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury: TRALI) は、最も重篤な輸血合併症のひとつである。卵管妊娠破裂による出血性ショックに対して輸血を行い、TRALIを発症した症例を経験したので報告する。

症例は34歳、0経妊0経産。突然の腹痛を主訴に救急搬送された。妊娠反応が陽性で、腹部エコーでは腹腔内液体貯留像を認め、異所性妊娠破裂と診断し緊急手術を行った。腹腔内に1,720mlの出血を認め、術中にRCC 8単位、FFP 6単位、PC20単位を輸血した。輸血中に明らかな副作用を認めず、術後のバイタルに異常なく、抜管後に帰室した。手術終了4時間後から徐々に呼吸状態が増悪し、胸部X線画像検査では心陰影の拡大を認めず、両側肺野の浸潤影を認めた。超音波検査でも心原性の肺水腫は否定的であった。TRALIを疑い、人工呼吸管理とステロイド投与を行った。呼吸状態は改善し、術後2日目に人工呼吸器離脱、術後9日目に退院となった。日本赤十字血液センターに報告し、精査を行った。患者の抗血漿蛋白質抗体検査はすべて陰性、血漿蛋白質欠損なし、輸血直後のNT-pro-BNPは141pg/mlであった。輸血製剤と患者血液の抗体検査を行ったところ、患者検体では抗体陰性であったが、輸血したRCCの1本で抗HNA抗体が検出された。患者顆粒球と輸血血液の交差試験は陰性であった。本症例は輸血前にショック状態であったためpossible TRALIと判定された。

出血性ショックに対する輸血後にTRALIを発症した症例を経験した。TRALIは比較的まれな病態であるが、輸血を行う際には念頭におく必要がある。

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is defined as the acute onset of severe hypoxia and bilateral pulmonary edema in temporal relation to a transfusion. Here we report a case of TRALI after transfusion in a patient with hemorrhagic shock. A 34-year-old woman was taken by ambulance to our emergency center with acute severe lower abdominal pain. We diagnosed a ruptured ectopic pregnancy and she underwent an emergency laparotomy. She received blood transfusions during the operation. After surgery, her SpO₂ decreased from 100% (3L O₂) to 90% (10L O₂). Chest radiography showed diffuse bilateral pulmonary edema without heart enlargement, while echocardiography revealed normal cardiac function. Based on the findings and clinical course, we diagnosed TRALI, started respiratory support with positive end expiratory pressure ventilation, and administered methylprednisolone. Pulmonary edema improved and the trachea was extubated 36 hours after surgery. We reported this case to the Japanese Red Cross Center and requested a survey. Antibodies against human leukocyte antigen were detected in the RBC donor serum sample, but a crossmatch test between the patient lymphocytes and donor serum was negative. This case was diagnosed as possible TRALI.

キーワード：輸血、輸血関連急性肺障害、異所性妊娠、出血性ショック

Key words : transfusion, TRALI, ectopic pregnancy, hemorrhagic shock

緒 言

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury: TRALI) は輸血後に発症する非溶血性輸血副作

用の中で、最も重篤な副作用のひとつである。多くの症例は輸血後6時間以内に発症する呼吸困難、両側肺水腫、低酸素血症、低血圧、頻脈などの所見を呈し、輸血関連循環負荷 (transfusion-associated circulatory

overload: TACO), 心原性肺水腫, アナフィラキシー, 細菌感染症などとの鑑別が重要となる^{1)~3)}。卵管妊娠破裂による出血性ショックに対し輸血を行い, TRALIを発症した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 34歳女性

妊娠分娩歴: 0経妊0経産

月経歴: 初経12歳, 月経周期不整

既往歴: 特記なし

家族歴: 特記なし

主訴: 下腹部痛

現病歴: 最終月経は約2か月前, 1か月前から少量の性器出血が持続していた。2週間前に近医産婦人科を受診した際に内膜の肥厚を指摘され, 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤の注射を施行された。その後も少量の出血が持続しており, 突然の下腹部痛にて救急車を要請し, 当院に救急搬送となった。

来院時現症: 血圧77/40mmHg, 心拍数64回/分, 体温36.6度, SpO₂ 100%, 呼吸数20回/分, 下腹部痛のため歩行は困難で, 内診台での診察は不可能であった。

入院時検査所見: WBC 9,300 /μl, Hb 9.7 g/dl, Plt 18.7 × 10⁴/μlと貧血を認めた。尿検査で妊娠反応陽性であり, 血清hCG 53,037 mIU/mlであった。経腹超音波検査で子宮周囲に血液貯留を疑うエコーフリースペース(EFS)を認め, 肝表面にも少量のEFSを認めた。

入院後経過: 救急外来で診察中に脈拍数が増加しショックインデックス>1となった。hCG高値, 腹腔内EFSよ

り異所性妊娠の破裂を疑い, 急速輸液を行いショックインデックス<1と改善した後, 緊急手術を施行した(図1)。開腹すると腹腔内に多量の血液貯留を認め, 腹腔内出血量は1,720mlであった。右卵管膨大部が破裂しており, 同部位より持続出血を認めたため右卵管切除術を施行した。腹腔内の凝血塊の中に胎嚢, 絨毛成分を確認した。手術中Hb 3.4 g/dl, Plt 3.4 × 10⁴/μlであり, RCC 8単位, FFP 6単位, PC 20単位を輸血した。輸血開始とともにバイタルも安定し, 輸血投与中には明らかな副作用は認めなかった。術後のバイタルに問題なく, 抜管後に帰室した。

術後経過: 帰室時は酸素3 l/min投与にてSpO₂ 95%以上であった。徐々にSpO₂ が低下し, SpO₂ 90%以上を保つべく酸素投与量も増え, 帰室4時間後にはリザーバーマスクにて10 l/minの酸素投与を必要とした(図2)。胸部聴診上著明な湿性ラ音を認めたため胸部X線画像検査を行ったところ, 両側の肺水腫の像を認めたが, 心陰影の拡大は認めなかった(図2A)。心臓超音波検査にて心機能の低下および壁運動の異常を認めず, また中心静脈圧の上昇も認めなかったことより, TACOや心不全は考えにくく, 経過からTRALIが強く疑われた。呼吸状態の増悪のため, PEEPを用いた陽圧人工呼吸管理を開始し, Methylprednisolone 0.5gのステロイドパルス療法を3日間施行した。翌日には酸素化は改善し, 胸部X線画像検査(図2B)でも両側肺水腫の改善を認めた。術後4日目には酸素投与不要となり, 胸部X線画像検査(図2C)で肺水腫の像は消失した。その後の経過は良好で術後8日目に退院となった。TRALIを

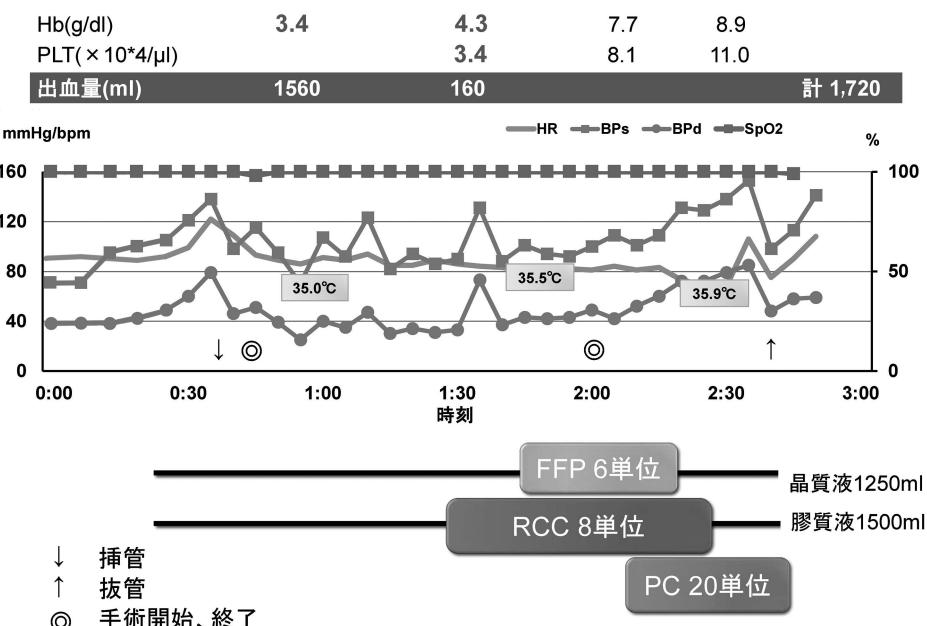


図1 術中経過

強く疑い、日本赤十字血液センターに報告し、精査を依頼した。

日本赤十字社による原因検索：

患者の輸血前検体を用いて、抗血漿蛋白質抗体検査、血漿蛋白質欠損検査、抗HLA (human leukocyte antigen) 抗体、および抗HNA (human neutrophil antigen) 抗体検査を行った。患者の抗血漿蛋白質抗体はすべて陰性で、血漿蛋白質欠損はなし、抗HLA抗体、抗HNA抗体はいずれも陰性であった。輸血前のNT-proBNPは66 pg/ml、輸血直後のNT-proBNPは141 pg/mlであった。

輸血血液についてもそれぞれ抗HLA抗体、抗HNA抗体の検査を施行した。抗HLA抗体はすべて陰性であったが、RCC (2単位製剤) の1本で抗HNA抗体が検出

された。この輸血血清と患者顆粒球を用いて、フローサイトメトリー法により交差試験を行ったところ陰性であった。本症例は輸血前にショック状態であったため、日本赤十字社で検討の結果possible TRALI (以下p-TRALI) と判定された。

考 察

TRALIは、輸血後数時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難を呈することで特徴づけられる重篤な輸血副作用である。国際的な定義は2004年に確立され(表1)⁴⁾、ALIの危険因子を有する症例については、TRALIの疑い(possible TRALI)と診断することになった。国内においては日本赤十字社への副作用自発報告に基づく統計で、2004年から2014年の間にTRALIあるいは

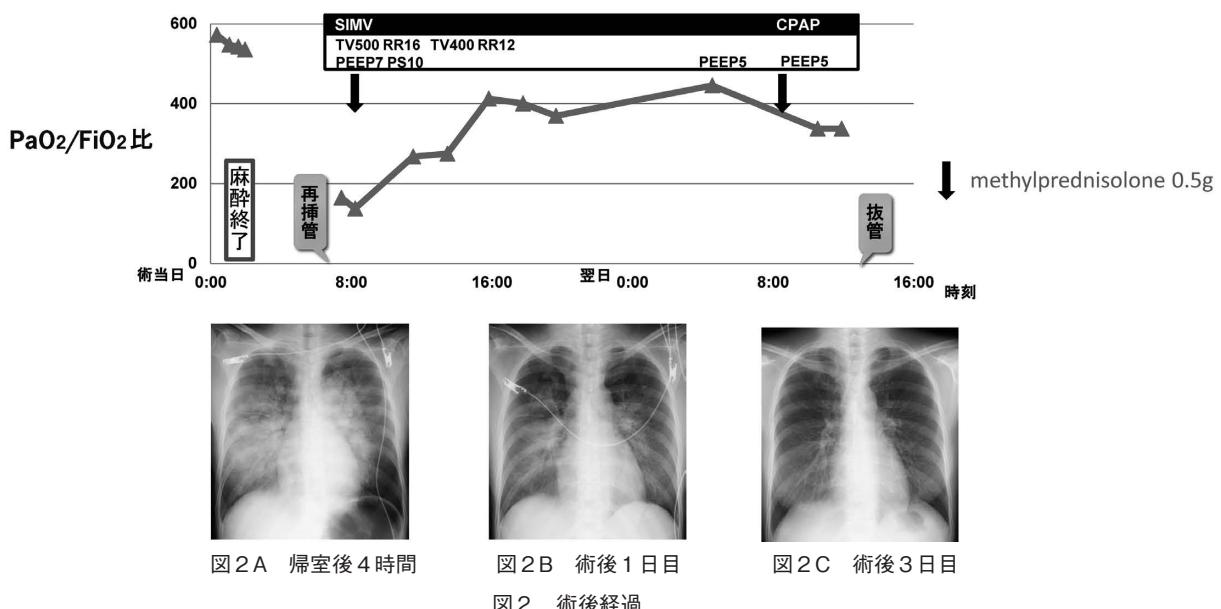


図2A 帰室後4時間

図2B 術後1日目

図2C 術後3日目

図2 術後経過

表1 TRALIの診断基準（文献4より引用）

- | 1. TRALI | | ALIの危険因子※ |
|-------------------------------|---|---|
| a. ALI(急性肺障害) | i. 急性発症
ii. 低酸素血症
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ または $\text{SpO}_2 < 90\%$ (room air)
またはその他の低酸素血症の臨床症状
iii. 胸部正面X線上両側肺野の浸潤影
iv. 左房圧上昇(循環過剩負荷)の証拠がない | 直接的肺障害
誤嚥、肺炎、有害物吸入、
肺挫傷、溺水
間接的肺障害
重症敗血症、ショック、多発性外傷
熱傷、重症肺炎、心肺バイパス、
薬物過剰投与 |
| b. 輸血以前にALIがない | | |
| c. 輸血中もしくは輸血後6時間以内の発症 | | |
| d. 時間的に関係のある輸血以外のALIの危険因子※がない | | |
| 2. possible TRALI | a～cはTRALIの診断基準と同じ | |
| | d. 時間的に関係のある輸血以外のALIの危険因子※が存在する | |

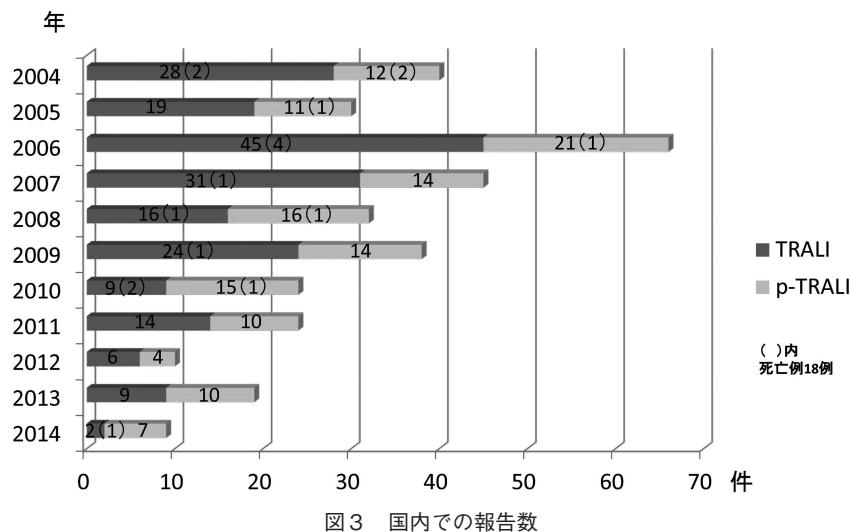


図3 国内での報告数

はp-TRALIと判定された症例は337件、うち死亡例は18件であった（図3）⁵⁾。本症例は輸血前にALIの危険因子であるショック状態であったことからp-TRALIと判定された。

TRALIの発症機序は詳細不明であるが、two event hypothesisが提唱されている⁶⁾。これによるとまずfirst eventとして患者側にある種の病態が存在する。手術や悪性腫瘍の影響で肺の血管内皮細胞や好中球が活性化される。ついでsecond eventとしての輸血製剤との反応によりさらに活性化され、透過型肺水腫を呈するという考え方である。輸血製剤との反応は抗白血球抗体の関与する免疫学的機序と、非免疫学的機序の2つが考えられている。2004年から2013年の間に報告されたTRALIあるいはp-TRALI症例の55%で、輸血製剤中あるいは患者血液中からいずれかの抗体が検出され、そのうち交差試験が陽性となったのは36%であった。本症例は輸血したRCCの1本で抗HNA抗体が検出されたが、輸血血清と患者顆粒球の交差試験は陰性であった。抗白血球抗体検査法の検出感度の問題も考慮し、検出できなかつた何らかの抗体が存在する可能性、または抗白血球抗体以外の非免疫学的機序が考えられる。非免疫学的機序として、活性脂質の関与が報告されている^{6)～8)}。これらの活性脂質は、血球を含まない血液製剤などには存在せず、また新鮮な製剤でも認められることから、血球の老化に伴う細胞変性によって産生されるものと考えられている。

治療に関しては、確立された治療法はなく、Supportive careを中心とした治療がほとんどである。呼吸困難に応じた呼吸管理が必要であり、酸素投与は100%の患者で必要であり、70～90%の患者が人工呼吸管理を必要とする^{1), 9)}。本症例ではTRALIを疑い早期にステロイドを投与し、呼吸状態が速やかに改善した。これまでにも薬物療法としてステロイドの有用性がいくつ

か報告されているが^{10)～12)}、今のところ明確なエビデンスはない。

TRALIの予防対策として、2004年半ばよりTRALIに関係した抗白血球抗体陽性のドナー血液は、その後は輸血用には用いないことにしており、国内で毎年20人前後の献血者に対してその後輸血用血液に用いないという措置をとっている¹³⁾。本例の抗HNA抗体陽性であったドナー由来の血液製剤も今後使用されない予定である。また抗白血球抗体が関与する免疫学的TRALIの多くは、経産婦由来の輸血血液が原因であるとされている¹⁾。妊娠中、胎児・父親由来の白血球抗原に感作され抗体を產生すると考えられており、経産婦の17～40%にHLAあるいはリンパ球障害性抗体、1～20%に顆粒球反応性抗体、0.1～1%に顆粒球特異抗体が検出されると報告されている¹⁴⁾。本邦においても、400ml全血採血から製造するFFPを中心に男性由来血漿の優先使用を実施しており、現在FFP-LR-240製剤の99%以上が男性由来となっている^{5), 13)}。血漿以外の製剤についてのTRALI予防に関する、疫学的に効果があると認められたものは現時点ではなく、今後の検討課題である。

結 語

卵管妊娠破裂による出血性ショックに対して輸血を行い、TRALIを発症した症例を経験した。輸血後に急性肺障害を認めた際、TRALIも鑑別にあげて対応する必要がある。また、発症時には日本赤十字社に報告し、本邦における症例の蓄積、治療ガイドラインの作成が望まれる。

謝 辞

本論文の投稿にあたり、ご指導いただきました広島西医療センター臨床研究部長、高蓋寿郎先生に感謝致します。

文 献

- 1) Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathologic consideration in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985, 25: 573-577.
- 2) Hicks WA, Strait RT, Finkelman FD: History, pathophysiology, and role of the clinical laboratory. *ASHI Quarterly Third Quarter* 2004, 92-95.
- 3) Shander A, Popovsky MA: Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest* 2005, 128: 598-604.
- 4) Kleimann S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, MaPhedran S: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004, 44: 1774-1789.
- 5) 日本赤十字社ホームページ：血液事業本部 <http://www.jrc.or.jp/mr/index.html>
- 6) Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR: Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and aprespective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003, 101: 454-462.
- 7) Silliman CC, Thurman GW, Ambruso DR: Stored blood components contain agents that prime the neutrophil NADPH oxidase through the platelet-activating-factor receptor. *Vox Sang* 1992, 63: 133-136.
- 8) Vlaar AP, Juffermans NP: Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013, 382: 984-994.
- 9) Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE: Single hospital experience of TRALI: *Transfusion* 2003, 43: 1053-1059.
- 10) 重松明夫, 米積昌克, 今井陽俊, 小林直樹, 木山善雄, 小笠原正浩, 比嘉敏夫, 千野瞳, 三浦玲子, 佐藤進一郎, 藤原満博, 関本達也, 宮崎孔, 池田久實, 笠井正晴: 抗HLA抗体による輸血関連急性肺障害 (Transfusion-related Acute Lung Injury, TRALI) を発症した胃癌合併骨髄異形成症候群. *日本輸血学会雑誌* 2004, 50 : 720-725.
- 11) Fung YL, Williams BA: TRALI in 2 cases of leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006, 28: 391-394.
- 12) 増岡和宏, 山口麻里子, 馬場佐江子: ステロイドパルス療法と非侵襲的陽圧換気療法にて救命できた輸血関連急性肺障害 (Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI) を発症した特発性血小板減少性紫斑病合併大腸癌. *日本輸血細胞治療学会誌* 2012, 58 : 467-472.
- 13) 岡崎仁: 輸血関連急性肺障害－最近の進歩－. *呼吸* 2014, 33 : 215-221.
- 14) Bux J, Jung KD, Kauth T, Mueller-Eckhardt C.: Serological and clinical aspects of granulocyte antibodies leading to alloimmune neonatal neutropenia. *Transfus Med* 1992, 2: 143-149.

【連絡先】

山崎 友美
広島大学大学院医歯薬保健学研究科産科婦人科
〒734-8551 広島県広島市南区霞1丁目2-3
電話: 082-257-5262 FAX: 082-257-5264
E-mail: yama1030@hiroshima-u.ac.jp

子宮頸部円錐切除後の高度頸管短縮症例に経腹的頸管縫縮術を行った一例

鎌田 周平・福井 理仁・白河 紗・山本 哲史・古本 博孝

徳島市民病院 産婦人科

A case of transabdominal cervical cerclage in a patient with a history of premature delivery and cervical conization

Shuhei Kamada · Rijin Fukui · Aya Shirakawa · Satoshi Yamamoto · Hiroyuki Furumoto

Department of Obstetrics & Gynecology, Tokushima municipal Hospital

経腹的頸管縫縮術（transabdominal cervical cerclage: TAC）は子宮頸部円錐切除術後などで子宮頸管が高度に短縮した症例のうち、その後の妊娠において経腔的頸管縫縮術を施したにも拘らず、早産に至ったような症例が適応となる。我々の症例は過去の子宮頸部円錐切除術により子宮頸部が高度に短縮し、その後の妊娠において経腔的頸管縫縮術を施行したにも拘らず、妊娠28週で前期破水・絨毛膜羊膜炎となり早産に至っている。今回の妊娠においては妊娠16週でTACを施行し、その後妊娠34週までの妊娠期間延長が可能であった。今回のような症例にTACを考慮すべきだと考えられた。

For patients with a uterine cervix that has been highly reduced after conization despite a premature birth and undergoing transvaginal uterine cervical cerclage, transabdominal cervical cerclage is indicated. Our patient had a history of conization, and despite transvaginal cervical cerclage, her previous pregnancy resulted in preterm birth with premature rupture of the membranes and chorioamnionitis at 28 weeks' gestation. In her current pregnancy, she underwent transabdominal cervical cerclage placement at 16 weeks' gestation and continued the pregnancy until 34 weeks' gestation. Our findings suggest that transabdominal cervical cerclage be recommended for patients with a history of cervical conization and prior history of failed transvaginal cervical cerclage.

キーワード：経腹的頸管縫縮術

Key words : transabdominal cervical cerclage

緒 言

経腹的頸管縫縮術（transabdominal cervical cerclage: TAC）は子宮頸部円錐切除術、大きな頸管裂傷、広汎性子宮頸部摘出術などによって子宮頸部が高度に短縮し、それによる流早産が経腔的頸管縫縮術によって防ぎきれない場合や、同手術そのものが物理的に困難な場合などに適応となる。我々は子宮頸部円錐切除術によって、子宮頸部の高度短縮をきたしたため経腔的頸管縫縮術を施行したが、妊娠28週にて前期破水・絨毛膜羊膜炎・早産に至った既往のある症例にTACを施行し、妊娠34週までの妊娠期間延長が可能であった症例を提示する。

症 例

32歳 経妊3回、経産3回（19、20歳時に正常経腔分娩。23歳時に28週早産〔後述〕）

既往歴：22歳時に子宮頸部円錐切除（子宮頸部高度異形

成のためにレーザーメスにて施行。切除最大深度は約20mm。切除標本重量1.97g。病理組織診断は高度異形成であった。)

【前回（23歳時）の妊娠経過】

円錐切除術後1年にて自然妊娠。同手術による子宮頸部の高度短縮のために、妊娠14週にて経腔的頸管縫縮術（シロッカーハンドル）を施行した。術後の経腔超音波検査にて、外子宮口から縫縮糸までの距離（External os-String距離：E-S距離）は約10mmであった（図1）。術後外来にて滅菌水による腔洗浄を行い経過観察していたが、妊娠27週6日に突然の破水と子宮収縮のために緊急入院となった。入院後の血液検査所見や発熱、疼痛を伴う子宮収縮などから、臨床的絨毛膜羊膜炎（clinical chorioamnionitis: c-CAM）と診断した。子宮収縮抑制不能となり妊娠28週0日に緊急帝王切開となった。出生児は1100g、アプガールスコア5／7点であり、ただちに気管内挿管施行のうえNICU収容となった。その後30日間の呼吸管理を要した。また未熟児網膜症（stage II）

を発症したがレーザー治療は必要としなかった。

胎盤・臍帯の病理検査にて、組織学的絨毛膜羊膜炎 (histological chorioamnionitis: h-CAM) Blanc stage I, ならびに臍帯炎stage Iを認めた(図2)。児は日齢90日に退院となった。

【今回（32歳時）の妊娠経過】

自然妊娠し近医にて初期妊婦健診をうけていた。その後妊娠15週3日に当科紹介となった。当科での腔鏡診では、外子宮口は認めるが子宮腔部は腔壁内に埋没した状態であり、円錐切除術による子宮頸管の高度短縮所見を認めた。前回の妊娠経過を鑑み、患者側への十分なインフォームドコンセントのもとTACを行うこととした。

【TAC時所見】

妊娠16週0日。全身麻酔下に前回帝王切開手術瘢痕を切除しつつ、下腹部正中切開を恥骨上から臍下3cm程度までくわえて開腹した。次に膀胱子宮窩腹膜を切開し尾側へ十分剥離した。手指にてまず右側子宮動脈拍動を確認しつつ子宮を左方に牽引し、子宮頸管右側前方の無血管野に滅菌針付子宮テープを通し、子宮後面の仙骨子宮韌帯子宮付着部位のやや頭側に貫通させた。次に子宮を右方に牽引し、左側子宮動脈拍動を確認しつつ、子宮後面から子宮頸管左側前方に向かって同様にテープを通した(図3)。そしてテープは内子宮口位置にてしっかりと縫縮した。その後切開した膀胱子宮窩腹膜を縫合し手術を終了した。

なお妊娠16週の子宮は意外と大きく、特に子宮後壁の術野確保に難渋し、手術完遂のために皮膚切開を臍部まで延長する必要があった。それにも拘らず子宮後部における運針は、おおむね手指の感覚に頼るものとなった。術中には経腹的（術野において）超音波検査を併用し、縫縮糸の位置および子宮頸管周囲の血腫発生などが無い

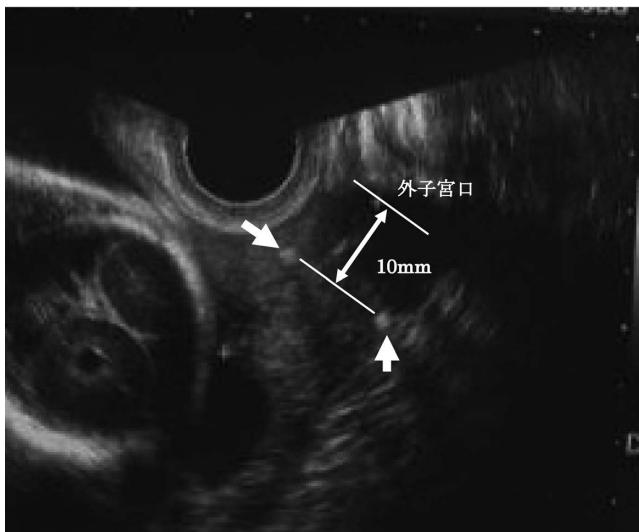


図1 前回の経腔頸管縫縮術後のE-S距離（10mm）。矢印は縫縮糸

ことを確認しつつ手術をすすめた。手術時間は49分、総出血量は約10mlであった。

術後は子宮収縮、感染などは認めず補液と安静のみで管理し術後6日目に退院となった。

【TAC後経過】

術後の経腔超音波検査では、E-S距離は約30mmに維持されており(図4)、頸管の開大やfunnelingなどの早産所見を認めることはなかった。前回の妊娠経過を鑑み、外来では超音波検査のほか腔分泌物培養、局所炎症性マーカーである子宮頸管顆粒球elastase値測定、母体血液検査を頻回に行った(図5)。また前回妊娠時同様に健診毎の滅菌水による腔洗浄を施行したが、抗生素等の腔内投与は施行しなかった。

各検査値や臨床所見に著変なく経過していたが、妊娠33週0日に子宮頸管顆粒球elastase値ならびに母体白血球の上昇を認め、その一週間後の妊娠34週0日に自然破水となった。入院後は増強する子宮収縮を認めたため帝

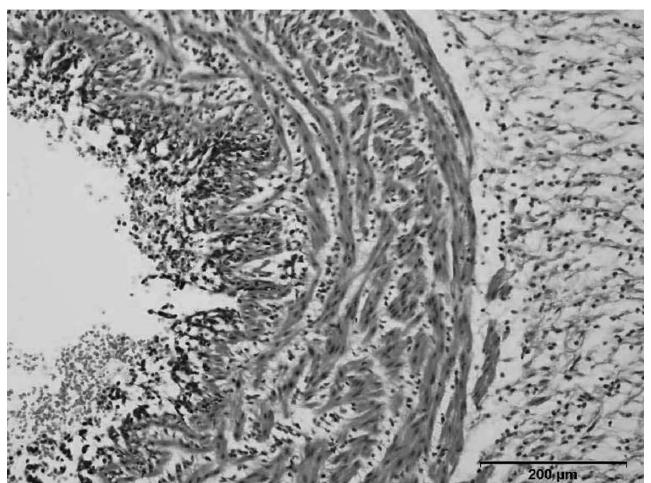
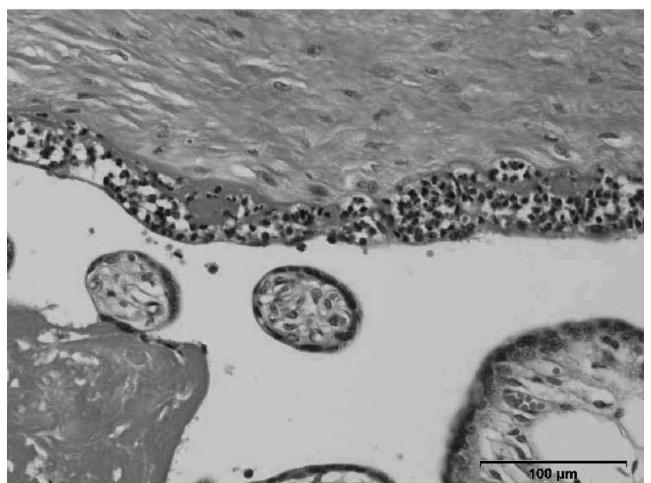


図2 前回妊娠における病理所見
(上：絨毛膜の好中球浸潤所見 Blanc stage I, 下：臍帯の好中球浸潤所見 臍帯炎 stage I)

王切開を施行した。帝王切開は腰椎麻酔で施行し、児娩出および子宮切開創縫合後に、子宮頸管前壁にやや埋没していた縫縮糸を容易に切離抜去し得た（図6）。手術時間は43分で出血量は羊水含み620mlであった。出生児は2036g、アプガールスコア9／9点であり呼吸管理の必要なく、その後の体重増加を待って日齢29日に退院となった。なお今回妊娠の絨毛膜および臍帯の病理検査では、組織学的絨毛膜羊膜炎および臍帯炎は認めなかった（図7）。

考 察

円錐切除術と早産の関係については以前から指摘されており¹⁾、特にメス（レーザーメスを含む）を使用した円錐切除術が早産の相対リスクを増加させるという報告がある²⁾。手術による頸管切除・短縮は、コラーゲン豊富な頸管結合組織による物理的妊娠維持能力を減少させるばかりでなく、同時に免疫グロブリンやサイトカインの豊富な頸管粘液が減少することにより、化学的妊娠維持能力も減じることが考えられる。本症例の前回妊娠帰

結が、妊娠28週におけるc-CAM・h-CAMを伴う前期破水であったことは、手術による頸管の感染防御力低下が、早産の大きな原因になったと推察させるものであった。どの程度の頸管切除量（範囲や深度）であれば、早産リスクが高まるかということに関しては、切除深度が10mmを境界として早産相対リスクの上昇を認めた報告などがある²⁾。本症例は切除最大深度が約20mmであり、やはり早産リスクの高いグループに属していたと思われる。また大きな円錐切除は、その治癒過程において子宮頸管の短縮と萎縮をきたし、その後の妊娠における経腔的頸管縫縮術が手技的に困難なものとなり、不十分な手術に終わる可能性がある。近年はLEEPによる子宮頸管病変切除の増加により、以前の円錐切除手術によるような高度な頸管短縮症例は減少してゆくと思われるが、現在生殖年齢の女性にはやはり同手術による相当な頸管短縮症例も存在し、いまだに早産ハイリスクグループを形成している。

経腹的頸管縫縮術 (transabdominal cervical

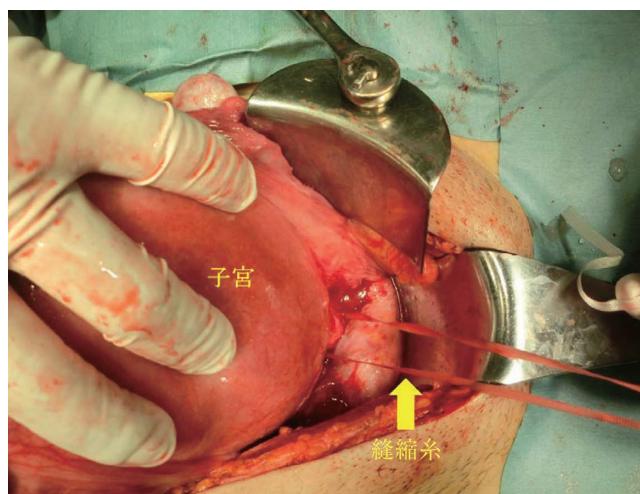


図3 TAC術中写真。頸管全周に縫縮糸を通したところ。矢印は縫縮糸。

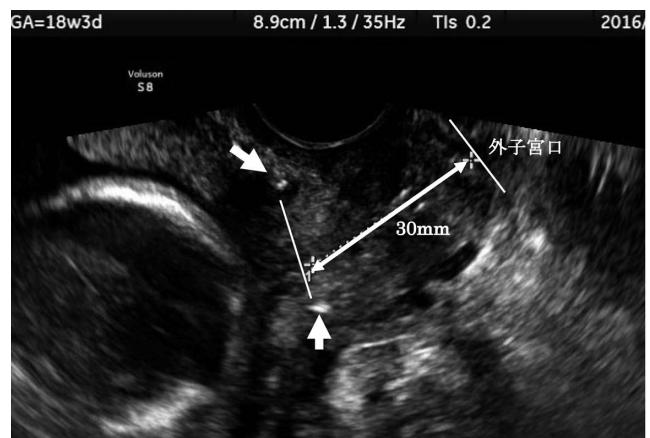


図4 今回の経腹的頸管縫縮術後のE-S距離（30mm）。矢印は縫縮糸

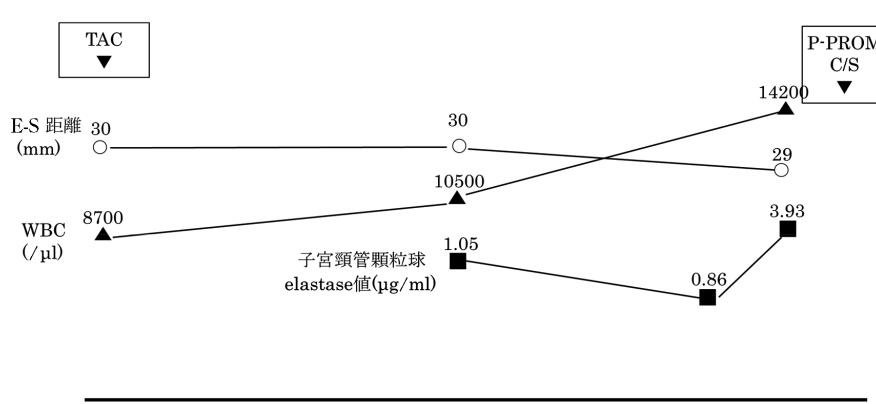


図5 TAC後の経過（E-S距離、母体白血球数ならびに子宮頸管顆粒球elastase値）

cerclage: TAC) は、Bensonら³⁾によって1965年に報告されて以来、現在まで欧米では多くの報告がなされており、近年ではロボット支援腹腔鏡下手術によるTACも報告されている⁴⁾。

TACの適応については完全に統一されたものはないが、過去に経腔的頸管縫縮術を施行したにも拘らず流早産に至った症例、深い頸管裂傷痕をもつ頸管や先天的な頸管形成不全など、経腔的頸管縫縮術が物理的に困難な場合などが一般的適応と考えられる。また広汎子宮頸部摘出術に関連してTACが施行されることがあるが、その場合は妊娠前に予めTACを行っている報告もある⁵⁾。本症例のように過去の円錐切除術によって頸管が高度に短縮し、それが原因と思われる早産を経腔的頸管縫縮術によって十分抑止できなかった場合も、TACの適応としては問題ないところと考える。

TACの利点は経腔的頸管縫縮術と比較して、子宮頸管のより高位(頭側)において確実に縫縮を行うことができる。これは開腹により直接内子宮口位置を確認しつつ縫縮し得るために、本症例のように術中の清潔野において超音波検査を併用すれば、さらに確実な位置での縫縮ができる。経腔的頸管縫縮術は技術的な要素もあるが、やはりある程度盲目的に行う術式であるがゆえに、目的とする縫縮位置を十分に確保できていない場合も多いと思われる。また頸管そのものが高度に短縮している症例では、さらに経腔的操作が困難となり、不十分な位置での縫縮となり得る。TACによって高位縫縮が行われた場合、本症例で観察されたように、外子宮口から縫縮糸までの距離(External os-String距離: E-S距離)が十分に確保される。このE-S距離は頸管線を有する本来の頸管と、子宮下節(内子宮口～解剖学的内子宮口)の一部を含んだもので、これを長く維持できるこことは、妊娠中の頸管を通した上行感染のbarrierとして

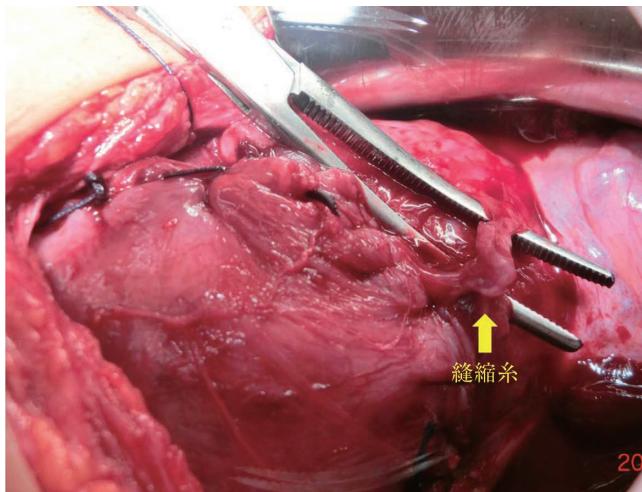


図6 帝王切開、子宮縫合後に縫縮糸を抜糸しているところ。矢印は縫縮糸。

の効果や、頸管が子宮内腔側から開大することを物理的に抑制する効果などが強まると思われる。Songら⁶⁾もTAC後に頸管長が25mm以上に保たれることが、34週未満の早産リスクを減じると述べている。本症例においてもTACによって、経腔的頸管縫縮術よりも長いE-S距離を保つことができ、それが妊娠期間の延長ならびに、CAMの重篤化を防ぐことができた大きな要因と考えて差し支えないと思われる。その結果妊娠34週までの妊娠継続ができ、出生児は呼吸管理を必要とせず、児の未熟性による障害リスク回避や入院日数の短縮などが可能となつた。

TAC手技において注意すべきことは、縫縮針穿刺の際に頸管に近接する子宮動脈を損傷することによる出血や、その後の血腫形成である。これを回避するためには、膀胱子宮窩腹膜を十分剥離した後に、穿刺側と逆方向に子宮を牽引し、手指にて子宮動脈拍動を触知確認しつつ、子宮頸管の無血管野に針をすすめることが重要である。この子宮動脈の拍動は非妊時子宮では触知が難しいが、妊娠子宮においては子宮動脈血流量増加や血管拡

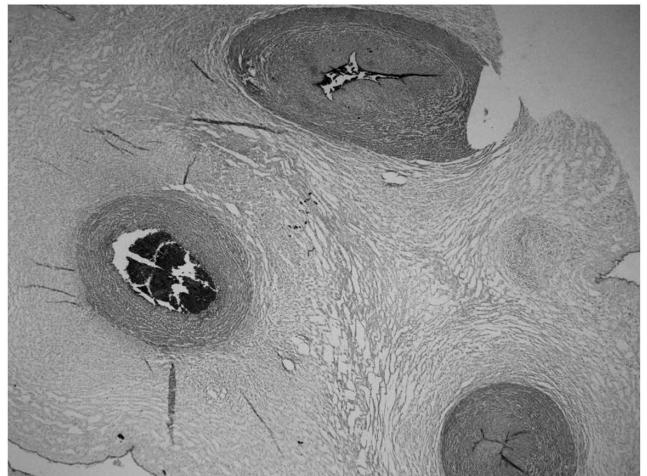
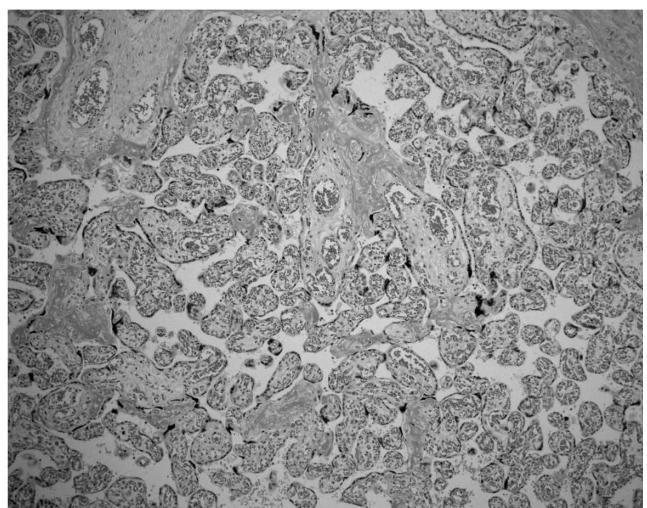


図7 今回妊娠における病理所見
(上：絨毛膜 下：臍帯 どちらも好中球浸潤無し)

張のために容易に触知可能となる。また同時に清潔野での超音波検査を行うことによって血腫発生の有無を確認でき、また縫縮糸の位置確認も可能となるので必ず併用すべきである。麻酔に関しては今回、TAC手技に不慣れなことや出血への対応なども考慮して全身麻酔としたが、腰椎麻酔などでも十分可能と考えられる。

TAC施行週数について一般的には妊娠11週～14週がよいとされるが、本症例は紹介時期の関係で妊娠16週での施行となり、増大した子宮のために皮膚切開を臍部まで延長する必要があった。それにも拘らず子宮後面の仙骨子宮韌帯子宮付着部位を直視することができず、子宮後面は手指の触感を頼りに運針せざるを得なかつたことが反省材料の一つであった。

TACにおける問題点であるが、まず開腹手術であることから術中出血や感染などの一般的なリスクをはじめ、子宮に対する直接刺激によって惹起される切迫流産症状（子宮収縮）なども、経腔的頸管縫縮術同様もしくはそれ以上に注意を払う必要がある。次に術後の分娩様式が、基本的に帝王切開に限定される問題がある。もちろん妊娠中に再度開腹もしくは腹腔鏡下に縫縮糸を切離し、経腔分娩にのぞむという方法も考えられなくはないが、抜糸のためだけに開腹などの再手術を行うことは現実的ではなく、帝王切開分娩を選択するのが一般的である。さらにTAC後に流産に至った場合や、中絶を希望された場合の対処法も問題である。TAC後であっても妊娠18週までは、物理的頸管拡張により中絶が可能であったとの報告もあるが⁷⁾、それ以上の週数の場合は腹腔鏡などを用いた縫縮糸切離が必要になる。このようにTAC独自の問題点に対する確実な解決法は、いまだに確立されていない部分があるということも念頭に置きつつ、手術計画やインフォームドコンセントを行う必要があると思われる。

文 献

- 1) Armamik S, Sheiner E, Piura B, Meirovitz M, Zlotrik A, Levy A: Obstetric outcome following cervical conization. Arch Gynecol Obstet. 2011, Apr; 283 (4): 765-769.
- 2) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsh P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaides E: Obstetric outcome after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2008, Feb 11; 367 (9509): 489-48.
- 3) Benson RC, Durfee RB: Transabdominal service uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. Obstet Gynecol. 1965, Feb; 25: 145-155.
- 4) Gungor M, Afsar S, Ozbasli E, Genim CE: The interval robotic transabdominal cerclage in morbidly obese patient. J Robot Surg. 2016, Mar; 10 (1): 6-72.
- 5) 長尾沙智子, 石岡伸一, 杉尾明香, 森下美幸, 明石祐史, 馬場剛, 遠藤俊明, 金山尚裕, 斎藤豪: 開腹子宮頸管縫縮術（TAC）が奏功した流産既往を持つ広汎子宮頸部摘出術（RT）後妊娠の一例. 日本産科婦人科学会誌. 2015, 67卷第2号: 959.
- 6) Song JE, Lee KY, Son GH: Prediction of outcome for transabdominal cerclage in women with cervical insufficiency. Biomed Res Int. 2015; (2015): 985764, 5.
- 7) Chandiramani M, Chappell L, Radford S: Successful pregnancy following mid-trimester evacuation through a transabdominal cervical cerclage. BMJ Case Rep 29. 2011; 3841.

【連絡先】

鎌田 周平

徳島市民病院産婦人科

〒770-0812 徳島県徳島市北常三島町2丁目34番地

電話: 088-622-5121 FAX: 088-622-5313

E-mail: mondragon0230@yahoo.co.jp

婦人科がん患者における終末期医療の現状

谷本 博利・加藤 俊平・佐々木 充・秋本由美子・寺本 三枝・寺本 秀樹

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

End-of-life care for gynecological cancer patients

Hirotoshi Tanimoto · Shunpei Kato · Mitsuru Sasaki · Yumiko Akimoto
Mitsue Teramoto · Hideki Teramoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Asa Hospital

目的：がん患者の多くは人生の最後を自宅で過ごしたいと希望されているが、現実には医療を行う側や受ける側の体制の問題や、病状の不安定性などの問題から自身の希望に沿った終末期医療を受けられない場合もある。婦人科がん患者の終末期での医療について現状と問題点を明らかにするため検討を行った。

対象と方法：2006年から2015年の10年間に当院で診断し死亡した婦人科がん患者のうち予期しない他病死や事故死を除いた87例を対象とし、治療内容、闘病期間、終末期の療養場所、死亡の経緯などを当院倫理委員会の規定に従って後方視的に検討した。

結果：年齢は17-95歳、中央値67歳。がん治療として手術は69例（79.3%）、化学療法は68例（78.2%）、放射線治療は29例（33.3%）に施行（重複あり）、集学的治療は68例（78.2%）、がん治療無しは2例（2.3%）であった。全例に緩和ケアは施行されていた。死亡場所は療養型病院44例（50.6%）、当院27例（31.0%）、自宅16例（18.4%）であったが当院死亡のうち7例は自宅療養中の状態悪化による入院後の死亡であった。療養型病院のうち緩和ケア病棟の認定施設への転院は11例であった。治療開始から死亡までの平均闘病期間は療養型病院24.9ヶ月、当院21.6ヶ月、自宅20.0ヶ月で療養型病院へ転院後から死亡までの期間の平均は5.2ヶ月、自宅へ退院後から死亡までの期間の平均は2.8ヶ月であった。

考察：在宅緩和ケアの普及は十分とは言えず、現状では病院での死亡事例が多数を占めていた。その中には病状の不安定性に対する不安から病院受診の継続を求める事例も少なくないと思われた。今後人生の最後を自宅で過ごしたいと考える人々の希望に沿えるように在宅支援の充実やがん診療早期からの啓蒙活動が重要と考えられた。

Many cancer patients hope to spend their last days of life at home. However, it may be difficult to provide end-of-life care at home. Here we reviewed the medical care of gynecological cancer patients at the end of life. We retrospectively analyzed 87 gynecological cancer patients who were diagnosed and died at our institution between 2006 and 2015. We analyzed each patient's treatment content, illness period, and convalescent location at the end of life.

Palliative care was provided in all cases. The place of death was a convalescent hospital in 44 (50.6%), our institution in 27 (31.0%), and the patient's home in 16 (18.4%) cases. The average period of illness from the start of treatment to death was 24.9 months in a convalescent hospital, 21.6 months in our institution, and 20.0 months at home.

In the present circumstances, many patients die in the hospital. Among these are many patients who continue to repeatedly visit the hospital due to anxiety about the instability of their medical condition. We conclude that improving home medical care and providing an educational campaign about cancer treatment from an early stage are essential.

キーワード：終末期医療、婦人科がん、在宅

Key words : end-of-life care, gynecological cancer patients.

緒 言

がん患者の多くは人生の最期を自宅で過ごしたいと希望されているが、現実には自身の希望に沿った終末期医療を受けられない場合もある。その理由はさまざまであり、一元的に論ずることはできないが、医療を行う側の問題としては、地域内でのがん診療連携拠点病院を中心とした病診連携のルールが個々で病態の異なるがん患者に円滑に適応できない、また、在宅療養支援診療所での対応にばらつきがあり患者の要望に合致しないことなどが挙げられる。一方で患者側の問題として、病状が不安定であるためどう対応していいのかわからないという不安や、患者を支える立場の人も身体的な問題を抱えている場合もある。その他にも社会的な問題として、地域や

家庭によっては介護人員の不足や、経済的な問題があるなど、複雑な要因が絡んでいます^{1) 2)}。

今回我々は、婦人科がん患者の終末期での医療の現状を明らかにするため検討を行った。

対象と方法

2006年から2015年の10年間に当院で診断し死亡した婦人科がん患者のうち、予期しない他病死や事故死を除いた87例を対象とした。

治療内容、闘病期間、終末期の療養場所、死亡の経緯などを当院倫理委員会の規定に従って診療録などから後方視的に検討した。

結果

患者年齢は17～95歳で、中央値は67歳であった。疾患別にみると卵巣・卵管・腹膜がん36例、子宮体がん（肉腫含む）27例、子宮頸がん23例、外陰がん1例であった（表1）。がん治療は85例に行われており、その内容は手術69例（79.3%）、化学療法68例（78.1%）、放射線治療29例（33.3%）（重複を含む）であった。87例中2例ではがん治療は行われていなかった。一方、緩和ケアについては87例全例で施行されていた（表2）。

死亡場所については療養型病院・施設が44例（50.6%）で、このうち緩和ケア病棟認定施設は11例（12.6%）であった。当院での死亡は27例（31.0%）でこの中には自宅療養中の状態悪化により当院に入院後、死亡された症



図1 死亡場所の内訳

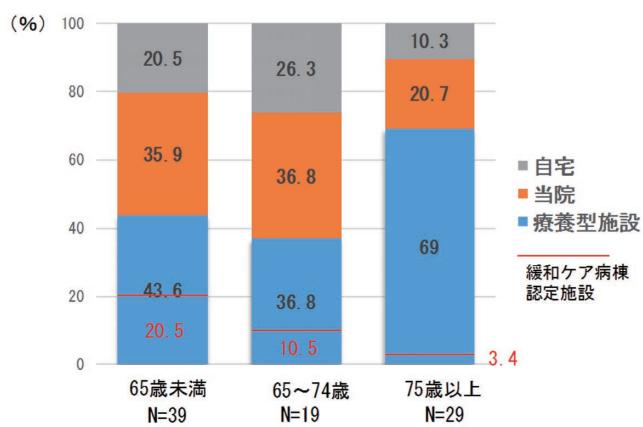


図2 年齢別にみた終末期の場所

例が7例含まれていた。自宅での死亡は16例（18.4%）であった（図1）。65歳未満（39例）、65～74歳（19例）、75歳以上（29例）の3群に分けて年齢別にみると、75歳以上では療養型病院・施設での死亡が多く、自宅での死亡は少ない傾向があった。緩和ケア病棟認定施設での死亡は65歳未満では20.5%（8/39）、65～74歳では10.5%（2/19）、75歳以上では3.4%（1/29）と、若い年齢ほど多い傾向がみられた（図2）。

治療開始から死亡までの平均闘病期間は療養型病院・施設例では24.9ヶ月、当院例では21.6ヶ月、自宅例では20.0ヶ月であった。療養型病院・施設へ転院後から死亡までの期間は2日～53ヶ月4日、平均5.2ヶ月であった。自宅へ退院後から死亡までの期間は13日～15ヶ月8日、平均2.8ヶ月であった。

考察

日本人の死因の第一位はがんであり³⁾、がん患者が、住み慣れた場で安心して自分らしい生活を送ることのできる社会の実現が求められている。2012年に厚生労働省が策定したがん対策推進基本計画では、「がん診療連携拠点病院は、在宅緩和ケアを提供できる医療機関などとも連携して、医療従事者の在宅医療に対する理解を一層深めるための研修などを実施するとともに、患者とその家族が希望する療養場所を選択でき、切れ目なく質の高い緩和ケアを含めた在宅医療・介護サービスを受けられる体制を実現するよう努める。また、国はこうした取り組みを支援する。」と地域連携や在宅医療・介護サービスについて行政や医療機関を含めた社会全体の取り組みとして充実させることを推進している⁴⁾。その背景には、がんにより人生の最期を迎えるとする患者にとっ

表1 原疾患

卵巣・卵管・腹膜がん	36例
子宮体がん（肉腫含む）	27例
子宮頸がん	23例
外陰がん	1例
合計	87例

表2 がんに対する治療

手術	69例（79.3%）
化学療法	68例（78.1%）
放射線治療	29例（33.3%）
がん治療なし	2例（2.3%）

治療の重複あり
全例に緩和ケアは施行されていた

て、自らが望んだ場所で終末期療養を行えるかどうかは重要であるが、がん医療や支援については地域格差がみられ、それぞれの状況に応じた適切ながん医療や支援を受けられていないという現状があると考えられる⁵⁾。終末期の療養場所に関する意識調査では、末期がんであるが、食事はよくとれ、痛みもなく、意識や判断力は健康なときと同様の場合、一般国民の71.7%が自宅で過ごすことを希望していた⁶⁾。また、橋本らの報告¹⁾では、在宅緩和ケアを受けた終末期がん患者の58.0%が自宅での看取りを希望していた。しかし現実にはがん患者の自宅死亡率は全がん死者の8.2%と報告されている⁷⁾。今回の検討では婦人科がん患者の死亡場所は療養型病院・施設が50.6%と最多であり、自宅での看取りは18.4%にとどまっていた。また、当院での死亡は31.0%であったが、この中の約1/4は自宅療養中の状態悪化により当院に緊急入院された後、死亡させていた。本研究では事前に個々の患者がどの場所での死亡を希望されていたかを特定できておらず、希望との違いを明確に数値化できないが、「人生の最後を自宅で過ごし、そのまま看取られたい。」と願われた人々の希望に沿えなかった場合が少なからずあったと考えられた。

死亡場所について年齢別にみると、75歳以上では療養型病院・施設での死亡が多く、自宅での死亡は少ない傾向があった。高齢者の方が認知症などがん以外の疾病の合併症は多く、自宅での療養では介護者の負担が大きいことなどが背景にあると考えられた。一方で緩和ケア病棟認定施設での死亡は若い年齢ほど多く、65歳未満では20.5%であったのに対し、75歳以上では3.4%であった。若い年齢のがん患者ほど積極的に緩和ケア病棟認定施設での診療を希望される傾向がみられた。ただし、緩和ケア病棟認定施設での死亡は全体の12.6%程度であり、緩和ケア病棟認定施設への入院希望はあっても現実には順番待ちなどが日常的であり、施設数そのものが社会のニーズに十分に対応できるほどに充足するには至っていない印象があった。

今回の検討では病院・施設での死亡が多かったが、自宅死亡例が少数にとどまる要因は、患者側にもあると考える。その一つは、がん終末期での病状は不安定であり、それに対する漠然とした不安から患者本人や家族が、がん治療をした病院への受診の継続を求める事例も少なくないと思われた。今回の検討でも当院での死亡例の約1/4は自宅療養中に状態が悪化し、自宅から当院に緊急入院された後に死亡させていた。在宅療養やその支援システムについてもっと知識をもっていただくことは重要であると考えられる。

今後、人生の最期を自宅で過ごしたいと願う人々の希望に沿うためには在宅支援の充実が重要である。それと同時に、がん診療早期から担がん状態での生活や終末状

態に至った場合の生活に関する意識調査を行い、どのような対応が適切であるかを多職種チームで検討し情報を共有することも重要であると考えられた。我々は今回の検討を通じ、終末期医療への取り組みが治療早期から開始されていないことを反省点として自覚することができた。今後これらを課題として取り組むと共に患者への啓蒙活動を推し進めたいと考える。

文 献

- 1) 橋本孝太郎, 佐藤一樹, 内海純子, 出水明, 藤本肇, 森井正智, 佐々木琴美, 宮下光令, 鈴木雅夫: 在宅緩和ケアを受けた終末期がん患者の実態調査. Palliative Care Research, 2015, 10(1) : 153-161.
- 2) 山本莉沙, 吉岡さおり, 岩脇陽子, 山中龍也: 終末期がん患者の在宅療養移行が困難な要因についての文献的考察. 京都府立医科大学看護学科紀要, 2015, 25 : 35-40.
- 3) 厚生労働省: 平成27年(2015)人口動態統計の年間推計, 2016.
- 4) 厚生労働省: がん対策推進基本計画, 2012.
- 5) 森山恵, 三宅泰裕, 岸本雅之, 松田真奈美, 岡義雄, 小川弘之, 池田聰之, 根津理一郎: 西宮市における終末期がん患者の療養場所の選択. 癌と化学療法, 2015, 42 : 9-10.
- 6) 厚生労働省 終末期医療に関する意識調査等検討会: 人生の最終段階における医療に関する意識調査報告書, 2014.
- 7) 宮下光令, 今井涼生, 渡邊奏子: データでみる日本の緩和ケアの現状. ホスピス緩和ケア白書2013第Ⅱ部, 公益財団法人日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 2013, 54-69.

【連絡先】

谷本 博利

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: h-tanimo@asa-hosp.city.hiroshima.jp

ART後妊娠における絨毛膜下血腫の発生頻度と周産期予後の検討

大谷 恵子・中村 康彦・坂本 優香・三輪 照未・鳥居麻由美
三輪一知郎・讃井 裕美・佐世 正勝・上田 一之

山口県立総合医療センター 産婦人科

Pregnancy outcomes in women with subchorionic hematoma conceived by assisted reproductive technology

Keiko Ootani・Yasuhiko Nakamura・Yuka Sakamoto・Terumi Miwa・Mayumi Torii
Ichiro Miwa・Hiromi Sanai・Masakatsu Sase・Kazuyuki Ueda

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi Grand Medical Center

絨毛膜下血腫（subchorionic hematoma, SCH）は日常診療においてしばしば遭遇する所見であるが、自然に吸収され周産期予後に影響しないものがある一方で、流早産に影響を及ぼすものがある。今回我々は、生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）はSCHの発症に関与するのか、またSCH合併は周産期予後に影響しているのかを検討した。
2013年1月から2015年7月の間に当院で妊娠初期より妊娠管理を行い、分娩までフォローが可能であった803例（うちART症例47例）を対象とした。SCHが存在した症例において、年齢、流産既往、SCHの大きさ、周産期合併症、分娩転帰について、ART群（融解胚移植群と新鮮胚移植群）とその他の妊娠群（non-ART群）で比較検討した。
SCHの発症頻度は、ART群ではnon-ART群と比較し有意に高く、また融解胚移植群ではnon-ART群と比較し有意に高かった。SCHの平均径、年齢、産科歴は両群間で明らかな差を認めなかった。融解胚移植群ではnon-ART群と比較し、妊娠高血圧症候群（pregnancy induced hypertension, PIH）の発症と緊急帝王切開率が有意に高かった。
ART後妊娠、特に融解胚移植後妊娠ではSCHの発症が有意に多く、ARTがSCHの形成に何らかの影響を与えることが示唆された。また、SCH発症融解胚移植後妊娠では、PIHの発症が有意に多く緊急帝王切開率も高率であったことより、これらの症例についてはより慎重な周産期フォローが必要と思われた。

Subchorionic hematoma (SCH) is a common abnormal finding detected by ultrasonography in early pregnancy. Although most cases of SCH spontaneously disappear, pregnancy outcomes are affected by SCH in some cases. Some reports indicate an increase in SCH complications in pregnancy after assisted reproductive technology (ART). Here we examined the incidence of SCH and pregnancy outcomes in women with SCH who conceived using ART. We studied 803 pregnant women, including 47 (5.9%) who conceived by ART between January 2013 and July 2015. The incidences of SCH, pregnancy-induced hypertension (PIH), and caesarian section were significantly higher in pregnant women in the ART group than in those in the non-ART group. SCH size and patient age and obstetrical history did not differ between SCH patients in the ART group ($n = 12$) and those in the non-ART group ($n = 71$). In conclusion, pregnancy after ART, especially involving frozen embryo transfer, increases the incidence of SCH and risks of PIH and caesarian section. Intensive care is necessary in such cases.

キーワード：絨毛膜下血腫、生殖補助医療、融解胚移植、妊娠高血圧症候群

Key words : subchorionic hematoma, assisted reproductive technology, frozen embryo transfer, pregnancy induced hypertension

緒 言

絨毛膜下血腫（subchorionic hematoma, SCH）は日常診療においてしばしば遭遇する所見であり、胎盤形成の際に何らかの原因で血管が破綻して生じるものと考えられている。超音波検査で卵膜と子宮壁の間にecho free spaceを認める状態と定義され、病理学的には絨毛膜板と脱落膜の剥離により胎盤辺縁にそって形成された

母体血由来の血腫である。しかし、SCHの診断基準は不明確であり、切迫流産症例にSCHを合併する頻度の報告は4-40%と報告者により大きく異なる。妊娠初期にみられるSCHはほとんど消失するが、その後妊娠中期まで持続し、子宮収縮、性器出血を伴うものが0.5%ある¹⁾。また、SCHが妊娠予後に与える影響については賛否両論があり結論は得られていないのが現状であるが、流産、切迫流早産、pregnancy induced hypertension (PIH),

fetal growth restriction (FGR), preterm premature rapture membranes (pPROM), 常位胎盤早期剥離, 早産等との関連性も指摘されている¹⁻⁵⁾。血腫による脱落膜の損傷, 壊死はプロスタグランдинの産生を促し, また外出血や上行性感染は局所サイトカインの産生を促進して破水や子宮収縮につながるとされている。SCHのリスク因子としては不育症でよく用いられるアスピリンも挙げられており⁶⁾, その他, 経産婦, 流産既往もリスク因子とされている⁵⁾。

今回我々は, 生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology, ART) はSCHの発症に関与するのか, またSCHの発症は周産期予後に影響しているのかを検討した。

研究方法

2013年1月から2015年7月の間に, 妊娠初期より当院で妊娠管理を行い分娩までフォローが可能であった症例803例（うちART症例47例）を対象とした。SCHが存在した症例において, SCHの平均径（2方向の平均径）, 年齢, 流産既往, 周産期合併症, 分娩転帰について, ART群（融解胚移植群と新鮮胚移植群）とその他の妊娠群（non-ART群）で比較検討した。

なお, 妊娠12週までの流産症例, バイアスピリン内服症例, 双胎妊娠は除外した。検討はt検定とX²検定を用い, p<0.05を有意差ありとした。

研究成績

SCHの発症頻度は全体では10.3%で, 融解胚移植群が31.8%, 新鮮胚移植群が20.0%, non-ART群が9.4%であった。ART群ではnon-ART群と比較し有意に高く(p<0.01), また融解胚移植群ではnon-ART群と比較し有意に高かった(p<0.01)。なお, SCHの平均径に有意差は認めなかった（表1）。

各群におけるSCH症例の年齢, 流産既往を比較したが, 明らかな差を認めなかった（表2）。

SCH症例における周産期合併症（PIH, FGR, pPROM, 前置胎盤, 常位胎盤早期剥離, 癒着胎盤）について検討したところ, PIHの発症は, 融解胚移植群ではnon-ART群と比較し有意に高かった(p<0.01)（表3）。

SCH症例における分娩転帰について, 緊急帝王切開率は融解胚移植群ではnon-ART群と比較し有意に高かった(p<0.01)（表4）。

次にART群, 特に融解胚移植群においてPIHが多い原因として, SCHの存在以外にもART自体のPIH発症への関与が考慮されたため, ART群においてSCHの有無が与える影響について検討した（表5）。SCHあり群では12例中3例(25.0%), SCHなし群では35例中3例(8.6%), さらに融解胚移植群ではSCHあり42.8%, SCHなし13.3%とSCHの影響が疑われたが, 有意差を認めなかった。また, 融解胚移植群でSCHを認めた症例は緊急帝王切開率が高い傾向にはあったが, 有意差を認めなかった。

表1 各群のsubchorionic hematoma (SCH) の発生頻度と平均径

	ART群 (n=47)		non-ART群 (n=756)		計
	融解胚移植群	新鮮胚移植群			
対象症例数	22	25	756	803	
SCH症例数	7 (31.8%)	5 (20.0%)	71 (9.4%) ^{a,b}	83 (10.3%)	
SCHの平均径 (mm)	28.±1.38	34.3±11.9	25.8±7.4		

a : ART群 v.s. non-ART群 ; p<0.01, b : 融解胚移植群 v.s. non-ART群 ; p<0.01

表2 SCH症例における年齢, 産科歴の比較

	ART群 (n=12)		non-ART群 (n=71)		計
	融解胚移植群	新鮮胚移植群			
症例数	7	5	71	83	
年齢 (歳, Mean±SD)	32.3±3.6	35.4±3.4	31.1±4.7		
流産既往	3 (42.9%)	1 (20.0%)	27 (38.0%)		

考 案

今回我々の検討では、ART後妊娠、特に融解胚移植後妊娠ではSCHの発症が有意に高く、ARTがSCHの形成に何らかの影響を与えることが示唆された。融解胚移植、胚盤胞移植はSCHのリスク因子として報告されており⁷⁾、今回の我々の検討と一致する。また、当院での成績ではホルモン補充周期下融解胚移植の方が自然周期融解胚移植よりもSCHの頻度が高い印象であるが、今回の検討では症例数が少なく今後の検討課題である。

SCHを認める融解胚移植群ではPIHの発症が有意に多

かったが、そもそもSCHとPIHは関連するのか、ART妊娠がPIH発症に関連するのではないかという疑いが生じてくる。まず、PIHの発症機序について、妊娠初期の免疫不全による絨毛侵入障害に起因する胎盤形成不全説など、妊娠成立のlimiting factorである免疫の関与説などが中心的課題になっているが、その本態はいまだ不明と言わざるを得ない⁸⁾。SCHは胎盤形成期に発生した血管破綻による絨毛膜下の母体血由来であり、SCH合併はPIHのリスク因子であるとの報告もある⁵⁾。しかし一方で、ART妊娠ではPIHが増加することも多く報告されており、ART妊婦特有の背景（双胎妊娠、PCOS、年齢、

表3 SCH症例における周産期合併症

	ART群 (n=12)		non-ART群 (n=71)		計
	融解胚移植群	新鮮胚移植群			
症例数	7	5	71	83	
PIH	3 (42.9%)	0	3 (4.2%) a,b	6 (7.2%)	
FGR	1 (14.2%)	0	3 (4.2%)	4 (4.8%)	
pPROM	0	1 (20.0%)	3 (4.2%)	4 (4.8%)	
前置胎盤	0	1 (20.0%)	0	1 (1.2%)	
常位胎盤早期剥離	1 (14.2%)	0	1 (1.4%)	2 (2.4%)	
癒着胎盤	0	0	0	0	

PIH: pregnancy induced hypertension, FGR: fetal growth restriction
pPROM: preterm premature rupture membranes

a : ART群 v.s. non-ART群 ; p<0.01, b : 融解胚移植群 v.s. non-ART群 ; p<0.01

表4 SCH症例における分娩転帰

	ART群 (n=12)		non-ART群 (n=71)		計
	融解胚移植群	新鮮胚移植群			
症例数	7	5	71	83	
早産	0	0	7 (9.9%)	7 (8.4%)	
緊急帝王切開*	5 (71.4%)	2 (40.0%)	8 (11.3%) a,b	15 (18.1%)	
(適応)					
NRFS	1	2	5		
PIH悪化	2	0	2		
常位胎盤早期剥離	1	0	1		
分娩停止	2	0	0		
全帝王切開	5 (71.4%)	3 (60.0%)	15 (21.1%)	22 (26.5%)	

*重複あり

NRFS: non reassuring fetal status

a : ART群 v.s. non-ART群 ; p<0.01, b : 融解胚移植群 v.s. non-ART群 ; p<0.01

表5 SCHに関する融解胚移植群と新鮮胚移植群の比較

	融解胚移植群		新鮮胚移植群	
	SCHあり	SCHなし	SCHあり	SCHなし
症例数	7	15	5	20
年齢（歳、Mean ± SD）	32.3 ± 3.6	35.5 ± 4.0	35.4 ± 3.4	34.8 ± 6.0
早産	0	1	0	2
PIH	3 (42.9%)	2 (13.3%)	0	1 (5.0%)
緊急帝王切開 (適応)	5 (71.4%)	5 (33.3%)	2 (40.0%)	2 (10.0%)
NRFS	1	2	2	0
PIH悪化	2	1	0	1
常位胎盤早期	1	0	0	0
剥離				
分娩停止	2	2	0	1

初産、肥満等)との関連も指摘されているが⁹⁾、今回はこれらの因子すべてについて検討出来ていない。表5の結果からは、ART妊娠でもさらにSCHの存在はPIH発症や緊急帝王切開率の増加の一因である可能性が示唆されるが、さらなる症例の積み重ねが必要である。

今回の検討から、ART後妊娠、特に融解胚移植後妊娠ではSCHの発症が有意に多く、ARTがSCHの形成に何らかの影響を与えることが示唆された。また、SCH発症融解胚移植後妊娠では、PIHの発症が有意に多く、緊急帝王切開率も高率であったことより、これらの症例についてはより慎重な周産期フォローが必要と考えられた。

文 献

- 1) Takeda S, Baba K, Kojima T, Kinoshita K, Satoh K, Sakamoto S.: Ultrasonographic monitoring of the placenta in patients with bleeding during the first and second trimesters. Asia Oceania J Obstet Gynecol 1990, 16(3): 211-218.
- 2) Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinsky RH, Gardo S.: Clinical significance of subchorionic and retroplacental haematomas detected in the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 2003, 102 (1): 94-100.
- 3) Bushtyreva IO, Kuznetsova NB, Barinova VV, Kovaleva AV, Dmitrieva MP.: Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with Subchorionic Hematoma. International journal of Biomedicine 2015, 5(3): 137-140.
- 4) Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dickey JM, Crane JP, Cahill AG.: Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. Obstet Gynecol 2010, 116: 311-315.
- 5) Biesiada L, Krekora M, Krasomski G.: Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion. Ginekol Pol 2010, 81(12): 902-906.
- 6) Truong A, Sayago MM, Kutteh WH, Ke RW.: Subchorionic hematomas are increased in early pregnancy in women taking low dose aspirin. Fertil Steril 2016, 105(5): 1241-1246.
- 7) Asoto K, Mekaru K, Heshiki C, Sugiyama H, Kinjyo T, Masamoto H, Aoki Y.: Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014, 181: 41-44.
- 8) 日本妊娠高血圧学会編：妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン2009. メジカルビュー社, 東京, 2009.
- 9) Wang YA, Chugtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA.: Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. Fertility and Sterility 2016, 105(4): 920-926.

【連絡先】

大谷 恵子
山口県立総合医療センター産婦人科
〒747-8511 山口県防府市大字大崎77番地
電話：0835-22-4411 FAX：0835-38-2210
E-mail : domi44@ymghp.jp

妊娠30週で劇症1型糖尿病を発症した1例

富士田祥子・林 子耕・内芝 舞実・今井 秀彰・中川 康

紀南病院 産婦人科

A case of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy

Sachiko Fujita・Shiko Hayashi・Maimi Uchishiba・Hideaki Imai・Yasushi Nakagawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinan Hospital

劇症1型糖尿病は、膵 β 細胞の破壊が非常に急激に進行することで内因性インスリン分泌が低下し、数日間でアシドーシスを伴って発症する疾患である。通常、上気道感染症状の後、数日で口渴、多飲、多尿などの糖尿病症状が出現し、早ければ数時間で糖尿病昏睡に陥るため、早期診断早期治療が必要である。妊娠との関連も示唆されており、妊娠中に発症した1型糖尿病のうち75%が劇症1型糖尿病であったとの報告もある。

今回我々は、妊娠30週で劇症1型糖尿病を発症した症例を経験した。症例は31歳、1経妊娠1経産。妊娠30週1日、発熱と腹部緊満を主訴に外来を受診した。頸管長の軽度の短縮と子宮収縮の自覚を認めたことからリトドリン錠が処方された。その後口渴や多尿が出現し、30週6日朝、著明な倦怠感と呼吸困難感を訴え受診した。胎児徐脈を認め、緊急帝王切開にて児を娩出したが死産であった。母体の血糖値は427mg/dLと高値であったがHbA1cは6.2%と正常範囲内であり、経過より劇症1型糖尿病が疑われた。直ちに輸液やインスリン投与を含む治療が開始された。アシドーシスおよび高血糖は徐々に改善し、術後24日目に退院した。現在は外来でインスリン治療を継続中である。

Fulminant type 1 diabetes is characterized by an intrinsic insulin deficiency resulting from the drastic destruction of pancreatic β -cells and occurs with acidosis over a few days' time. Normally, symptoms of diabetes such as thirst, polydipsia, and polyuria appear several days after an upper respiratory infection, and in some cases, the patient may fall into a diabetic coma within several hours. As such, early diagnosis and treatment are necessary. Studies have suggested that this disease is related to pregnancy.

We experienced a case of fulminant type 1 diabetes occurring at 30 weeks' gestation. The patient was 31 years old, gravida 1, para 1. At 30 weeks and 1 day, she was admitted to our hospital with complaints of fever and abdominal tension. She was conscious of uterine contraction and showed mild shortening of the cervix length for which ritodrine tablets were prescribed. At 30 weeks and 6 days, she was admitted with marked fatigue and dyspnea. Fetal bradycardia was observed, and the child was delivered by emergency caesarean section but was stillborn. The maternal blood sugar level was as high at 427 mg/dL, but the glycated hemoglobin value was within the normal range at 6.2%; therefore, fulminant type 1 diabetes was suspected. Treatment including infusion and insulin administration was immediately started. The acidosis and hyperglycemia gradually improved, and she left the hospital on the 24th postoperative day. She continues treating the diabetes with insulin self-injections.

キーワード：劇症1型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、インスリン

Key words : fulminant type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis, insulin

緒 言

劇症1型糖尿病は、膵 β 細胞の破壊が非常に急激に進行することで内因性インスリン分泌が低下し、数日間でアシドーシスを伴って発症する疾患である。早ければ数時間で糖尿病昏睡に陥るため、早期に診断し治療を開始することが重要である。妊娠との関連も示唆されている。今回、妊娠30週で劇症1型糖尿病を発症した症例を経験したので報告する。

症 例

31歳。1経妊娠1経産。既往歴に特記なし。父・伯父・父方祖母に糖尿病の家族歴あり。妊娠経過に大きな異常は認めなかった。29週5日、妊婦健診時の尿検査でケトン $3+$ を認め、尿糖は陰性、空腹時血糖値は73mg/dLであった。特に自覚症状もなく経過観察とした。30週0日、倦怠感があり、翌30週1日夕方に37度台後半の発熱と腹部緊満感を認めたため救急外来を受診した。子宮頸管長は26mmと軽度短縮を認め、リトドリン錠が処方された。30週2日には自然に解熱した。30週5日、口渴・

多尿の自覚あり。30週6日、朝から著明な倦怠感および呼吸困難感が出現し、当科を受診した。来院中の車内で1回嘔吐があった。受診後NSTを施行しようとしたところ児心音を聴取できず、経腹超音波にて確認したところ40-50bpm程度の胎児徐脈を認めたため、胎児機能不全の診断で全身麻酔下に緊急帝王切開を行った。児は1480gの女児で、Apgar score 0/0であった。娩出後直ちに小児科医による蘇生を行ったが反応なく死産となった。臍帯血pHは測定感度以下であった。血性羊水や胎盤後血腫等、常位胎盤早期剥離を疑う所見はなく、胎盤の病理検査では緘毛膜羊膜炎を疑うような所見は認めなかった。術中に術前検査の結果が判明し（表1）、血糖値427mg/dl、K6.7と高値を認め、尿糖4+・尿中ケトン体4+と高値であった。血液ガス所見はpH6.913と著明なアシドーシスを呈しており、糖尿病ケトアシドーシスを疑い直ちに大量補液とインスリンの投与を開始した。HbA1c（NGSP）は6.2%と正常範囲であった（表1）。術後はICUに入室し、同様の加療を継続した。術後1日目には高血糖およびケトアシドーシスは改善傾向となり、術後2日目に一般病棟へ転棟となった。血清Cペプチドは0.04ng/mlと低値で抗GAD抗体や抗IA-2抗体等の膵島関連自己抗体は陰性であった。また、膵外分泌酵

素であるエラスター γ 1は1939ng/dlと高値であった（表1）。経過および検査結果より劇症1型糖尿病の確定診断に至った。

以後は血糖自己測定およびインスリン自己注射を導入し、術後24日目に退院となった。現在も当院内科にて経過フォロー中である。

考 察

1型糖尿病の病態は膵 β 細胞の崩壊によるインスリン欠乏であり、抗GAD抗体や抗IA2抗体といった膵島関連の自己抗体が陽性の自己免疫型（約90%）とそれらの自己抗体が陰性の特発型（約10%）に分類される¹⁾。特発性の多くは劇症1型糖尿病である。また、発症・進行の様式によって劇症、急性、緩徐進行性に分類される²⁾。劇症型は数日の単位で膵 β 細胞の破壊が急激に進行し、通常発症から1週間以内にケトアシドーシスに陥る。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリン作用不足により生じる高血糖、高ケトン血症、アシドーシスを特徴とし、年間発生率は糖尿病患者の0.46~0.8%で、そのうち1~10%の死亡率を認める糖尿病の深刻な合併症の1つである³⁾。主に1型糖尿病で認められ、誘因としてはインスリン治療の中止、切迫早産時のリトドリン投与、高度脱

表1 検査所見（異常値に下線）

術前検査

WBC	<u>14400 /μL</u>
Hb	<u>13.5 /dL</u>
Ht	40.7 %
Plt	<u>47.8 ×10⁴/μL</u>
Cr	0.87 mg/dL
BUN	<u>22.0 mg/dL</u>
Na	<u>129 mEq/L</u>
K	<u>6.7 mEq/L</u>
Cl	<u>95 mEq/L</u>
BS	<u>427 mg/dL</u>
APTT	30.9 sec
PT	83 sec
フィブリノーゲン	<u>712 mg/mL</u>
FDP	<u>8.47 μg/mL</u>
D-dimer	<u>5.48</u>
AT-III	104 %

尿糖	4+
尿ケトン体	4+
尿蛋白	2+

精査

HbA1c(NGSP)	6.2 %
アミラーゼ	139 IU/L
エラスター γ 1	<u>1939 ng/dL</u>
リバーゼ	119 U/L
血中C-ペプチド	<u>0.04 ng/mL</u>
尿中C-ペプチド	0.5 μ g/24hr
抗GAD抗体	陰性
抗IA-2抗体	陰性
インスリン抗体	陰性

動脈血液ガス(術中)

pH	6.913
PCO ₂	33.7 mmHg
PO ₂	184.0 mmHg
HCO ₃	6.5 mM/L
BE	-26.1 mM/L

水、ペットボトル症候群等が挙げられる。急性型は糖尿病症状出現後3ヵ月以内にケトアシドーシスに陥る。緩徐進行型は発症時ケトアシドーシスに至ることはなく、糖尿病発症後3ヵ月以降にインスリン治療が必要になることがあると定義されている。中でも劇症1型糖尿病は経過が急激で、診断が遅れると生命予後に関わるため、可能な限り早期に診断し治療を開始することが重要である。

劇症1型糖尿病のスクリーニング基準および診断基準を示す⁴⁾(表2, 3)。高血糖であるにも関わらず発症時のHbA1cは正常もしくは軽度上昇にとどまり、発症時には内因性インスリン分泌が枯渇しており、尿中・血中Cペプチドは低値となる。本症例は全ての項目を満たし劇症1型糖尿病の確定診断に至った。また、参考所見のうちA), B), C), D), E)に該当した。

劇症1型糖尿病の成因としては未だ不明な点が多いが、遺伝因子としてclass II HLAが多数例で関連が確認

されている⁴⁾。また、ウイルス感染が関与することも推測されており、ウイルス感染に伴って抗ウイルス免疫反応が惹起され、その反応に膵β細胞が巻き込まれる形で障害されると考えられている⁴⁾。

本疾患は妊娠との関連が示唆されており、2000年から2004年に行われた劇症1型糖尿病の全国調査では、典型例161例中妊娠関連発症は22例(13.7%)であった⁵⁾。これは妊娠可能年齢女性70例の31.4%にあたる。また、妊娠中に発症した1型糖尿病のうち75%が劇症1型糖尿病であったとの報告もある⁶⁾。症例の多くは妊娠後期から分娩後2週間にかけての発症であった。妊娠後期には胎盤ホルモンや女性ホルモンの働きにより免疫応答はTh2優位となる。Th2優位な状態での炎症防御機構は脆弱であると考えられ、前述した劇症1型糖尿病の原因の1つに想定されているウイルス感染が起こりやすい可能性がある⁷⁾。

妊娠関連発症劇症1型糖尿病の胎児予後は極めて不良

表2 劇症1型糖尿病スクリーニング基準(文献4より引用)

劇症1型糖尿病スクリーニング基準(2004) (下記の基準を満たす場合は入院の上精査が必要)

- ・糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。
- ・初診時の(随時)血糖値が $\geq 288\text{mg/dl}(16.0\text{mmol/l})$ 以上である。

表3 劇症1型糖尿病診断基準(文献4より引用)

劇症1型糖尿病診断基準(2012)

下記1~3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める。)
2. 初診時の(随時)血糖値が $\geq 288\text{mg/dl}(16.0\text{mmol/l})$ 以上であり、かつHbA1c値(NGSP)<8.7%である(劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。)
3. 発症時の尿中Cペプチド $<10\mu\text{g/day}$ 、または空腹時血清Cペプチド $<0.3\text{ng/ml}$ かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血清Cペプチド $<0.5\text{ng/ml}$ である。

＜参考所見＞

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1~2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターーゼなど)が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状(発熱、咽頭痛など)、消化器症状(上腹部痛、悪心、嘔吐など)を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1 04:05-DQB1 04:01との関連が明らかにされている。

であり、上記の妊娠関連発症劇症1型糖尿病22例のうち妊娠中に発症したのは18例で、そのうち胎児死亡もしくは新生児死亡は12例（67%）にのぼる⁵⁾。糖尿病性ケトアシドーシスを来たした母体では重篤な循環血漿量の減少が起こり、これが胎盤循環血漿量の減少を引き起こして子宮内胎児死亡の原因となると考えられている³⁾。また、母体の高血糖およびアシドーシスは胎児の乳酸アシドーシスや低酸素症を引き起こす³⁾。

臨床所見より劇症1型糖尿病を疑った場合、迅速に治療を開始する必要がある。原則は輸液とインスリン治療で、ケトン体は主に尿から排泄されるため大量輸液によりケトン体を尿排泄することが重要である。インスリンの急速注入は急激なKの低下による致死性不整脈を引き起こす可能性があるため、インスリンは最初から多量に使用しない。体重あたり0.2～0.4uくらいのインスリンを少量ずつ使用し、血糖150～200mg/dl程度を目標値として下げていく。インスリン投与によりKが低下した場合には血清K値4～5mEq/L程度を維持するために、適宜Kの補充を行う必要がある。急性期を脱した後に内因性インスリン分泌能が回復したという報告はなく、永続的にインスリン療法が必要となる。

劇症1型糖尿病の予後調査によると、発症早期より

糖尿病合併症が出現し、その頻度は自己免疫性より高い⁸⁾。高率に合併症が出現する背景として平均血糖値が高いことや血糖値の不安定さが関与すると考えられている⁸⁾。血糖自己測定（self-monitoring of blood glucose；SMBG）の結果を生かして責任インスリン量をうまく調節することが合併症予防の鍵となると考えられる。

本邦で報告された妊娠中および産褥期に発症した劇症1型糖尿病症例を示す（表4）。医中誌で「妊娠」「劇症1型糖尿病」という語で検索したもののうち、2000年から2016年に論文として発表された24症例について検討した^{9)～28)}。経産婦の割合は17例と高く（70%）、発症前に上気道炎症状や消化器症状等の前駆症状を認めた症例は16例（67%）であった。妊娠後期に発症した症例は13例（54%）で、産褥期の発症は4例（17%）であった。妊娠後期に発症した症例中7例（54%）が子宮内胎児死亡、1例が新生児死亡となっており、劇症1型糖尿病の児への影響が重篤であることを示唆している。多くの症例で前駆症状や糖尿病症状を認めてから、医療機関を受診して高血糖等が判明するまで数日程度であり、本疾患の進行の急激さを示す結果となった。医療機関への受診時既に胎児心音異常や子宮内胎児死亡を来ており、早急な娩出が必要となるケースが多いが、症例18や症例24

表4 これまでに報告された症例のまとめ

報告年	年齢	経産	前駆症状	分娩週数	胎児心音異常	分娩様式	胎児予後	症状出現から診断まで
1 ⁹⁾	2000	31	1	—	36	+	帝王切開 生産(Ap 8/9)	1日
2 ¹⁰⁾	2001	26	1	発熱	産褥2週間	不明 不明(39週)	生産(Ap不明)	10日
3 ¹⁰⁾	2001	31	0	上気道炎症状	29	+	帝王切開 生産(Ap不明)	13日
4 ¹⁰⁾	2001	29	0	発熱	31	IUFD	帝王切開 死産	6日
5 ¹¹⁾	2001	29	1	上気道炎症状	産褥1週間	—	経産(39週) 生産(Ap不明)	4日
6 ¹²⁾	2002	37	1	嘔気、腹部膨満感	19		経産 死産	1日
7 ¹²⁾	2002	36	2	—	産褥1日目	—	経産(28週) 不明	1日
8 ¹³⁾	2002	33	1	嘔気、嘔吐	7		流産	5日
9 ¹⁴⁾	2003	33	2	発熱、嘔吐	産褥2週間	—	経産(週数不明) 生産(Ap不明)	7日
10 ¹⁵⁾	2005	27	1	上腹部痛、発熱	5		流産	8日
11 ¹⁶⁾	2005	38	0	—	30	IUFD	不明 死産	2日
12 ¹⁷⁾	2006	30	0	嘔吐	21	IUFD	経産(誘発) 死産	約2週間
13 ¹⁸⁾	2006	30	1	上気道炎症状	38	IUFD	経産(誘発) 死産	約1週間
14 ¹⁹⁾	2007	29	1	—	25	IUFD	経産(誘発) 死産	6日
15 ²⁰⁾	2007	34	0	感冒症状	34	IUFD	経産(誘発) 死産	約10日間
16 ²¹⁾	2009	33	0	—	30	+	帝王切開 生産(Ap 3/6)	2日
17 ²¹⁾	2009	29	1	—	30	+	帝王切開 生産(Ap 4/8)	2日
18 ²²⁾	2010	27	1	—	38	—	帝王切開 生産(Ap 8/9)	自覚症状なし
19 ²³⁾	2012	38	1	嘔氣	5		自然流産	6日
20 ²⁴⁾	2013	35	0	—	35	+	帝王切開 生産(Ap 5/8)	1日
21 ²⁵⁾	2013	33	1	嘔気、嘔吐、頭痛	32	IUFD	不明 死産	4日
22 ²⁶⁾	2014	33	2	感冒症状	36	IUFD	帝王切開 死産	約10日間
23 ²⁷⁾	2015	35	1	上腹部痛	32	IUFD	帝王切開 死産	10日
24 ²⁸⁾	2016	33	1	胃痛、感冒症状	37	—	経産 生産(Ap2/8)	3日

※産褥発症の症例は発症した時期を分娩週数の欄に示した。

※前駆症状ーのものは、不明もしくは全身倦怠感、口渴、多飲・多尿等の糖尿病症状を主訴に受診。

※症例3の児は生後2日目に死亡。

※症例11はCSIIを導入し、2年後に生児を獲得した(39週、3350g、女児)。

※症例18は妊娠36、37週に尿糖陽性のため75gOGTTを施行し、妊娠糖尿病の診断で管理入院となった。

その後の精査で劇症1型糖尿病が疑われた。強化インスリン療法にて血糖値の改善を認め、妊娠38週で選択的剖切にて分娩に至った(2910g、男児)。

※症例19は流産の約2週間前に急性肺炎のエピソードあり。

※症例20は胎動減少を主訴に受診。

※症例24は妊娠21週の健診時、尿糖陽性および高血糖を指摘され、その後の精査で劇症1型糖尿病と診断された。

強化インスリン療法を行いながら妊娠を継続し、妊娠37週で経産分娩した(3466g、男児)。

のように健診時に尿糖陽性を指摘されたことを契機に劇症1型糖尿病の診断に至り、妊娠中に強化インスリン療法を行うことで妊娠を継続できた症例もある。また、症例11では死産後よりCSII（インスリン持続皮下注入療法）を導入して血糖値を安定化させ、2年後に生児を得ることができた。

劇症1型糖尿病自体は頻度の低い疾患であるが、発症すると急激な経過を辿り死亡率も高い。しかし発症前には耐糖能異常を認めないため、発症時に直ちに糖尿病性ケトアシドーシスを疑うことは難しい。また、妊娠中の糖尿病性ケトアシドーシス発症の際には糖尿病に特異的な症状が少なく、感冒や消化器系の感染症などと誤診されることが多い。約70%の症例で発症の数日前に発熱や咽頭痛などの上気道炎症状や、恶心・嘔吐などの消化器症状を認めたとの報告もある²⁹⁾。したがって感冒や消化器症状を認める妊婦には検尿にて尿糖、尿ケトンの検査を行い、これらが陽性の場合は採血にて血糖値、HbA1cの検査を行うことが早期発見につながる可能性がある²⁹⁾。高血糖が進行していくと多飲・多尿などの症状が出現する。妊娠中は尿糖の排泄閾値が低下するため尿糖が出やすい⁸⁾。また、尿ケトン体も肥満や脂質代謝亢進により出現しやすくなるため糖尿病性ケトアシドーシスは見逃されやすい可能性がある⁸⁾。このように疾患を見逃しやすいピットフォールが多数あるため、我々医療従事者は疾患および病態に対する認識を持っておくことが重要と考えられる。

本症例でも29週の定期健診時には尿中ケトン陽性であったもののこの時点では血糖値は正常範囲内であり、糖尿病は疑われなかった。30週1日に感冒症状を呈しており、これを契機に劇症1型糖尿病を発症した可能性があるが、この時点で尿検査や血液検査を行っていれば早期診断に至っていたかもしれません、反省すべき点である。また、30週1日の受診時に切迫早産と診断されリトドリンを処方されたが、リトドリンは一過性の著明な高血糖を起こす可能性があり、糖尿病性ケトアシドーシスの契機となるおそれがある³⁾。今回の経過にリトドリンが影響を与えていた可能性は否定できない。

妊娠中に感冒様症状を訴え、尿検査にて尿糖や尿ケトンを認める妊婦においては、劇症1型糖尿病も鑑別診断として考え、追加の検査や治療を考慮すべきであると考えられた。

文 献

- 1) 清水一紀：劇症1型糖尿病の診断と管理. 周産期医学, 2011, 12 : 1583-86.
- 2) 清水一紀：妊娠関連発症劇症1型糖尿病. 産婦人科の実際, 2015, 64(2) : 175-80.
- 3) 鈴木利彦, 吉田英樹, 藤谷茂樹：妊婦の内分泌併存症 DKA, 甲状腺クリーゼを中心に. INTENSIVIST, 2016, 8(2) : 331-45.
- 4) 徳永あゆみ, 今川彰久：劇症1型糖尿病の病態と成因. 最新医学, 2015, 70 : 541-48.
- 5) Shimizu I, Makino H, Imagawa H, Iwahashi Y, Uchigata A, Kanatsuka E, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Maruyama T, Hanafusa T: Clinical and Immunogenetic Characteristics of Flumonant Type 1 Diabetes Associated with Pregnancy. The Journal of clinical Endocrinology&Metabolism, 2006, 91(2): 471-76.
- 6) 川崎英二, 清水一紀, 花房俊昭, 今川彰久, 岩橋博見, 内湯安子, 金塚東, 小林哲郎, 島田朗, 丸山太郎, 牧野英一：妊娠関連発症1型糖尿病に関する全国調査. 糖尿病と妊娠, 2006, 6(1) : 104-07.
- 7) 清水一紀：劇症1型糖尿病への対応. 周産期医学, 2010, 40(6) : 733-37.
- 8) 清水一紀：妊娠関連発症劇症1型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes with pregnancy; PF) の病態と治療. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2013, 36(1) : 14-21.
- 9) 辻みさ, 田中剛史, 三崎盛治：妊娠後期にケトアシドーシスを伴って急性発症した糖尿病の1例. 糖尿病, 2001, 44(3) : 217-20.
- 10) 清水一紀, 藤井靖久, 高上悦志, 近藤しおり, 井谷修, 竹田治代, 長谷川雅昭, 大沼裕, 大澤春彦, 牧野英一：非自己免疫性劇症1型糖尿病と考えられた5例の臨床的検討. 糖尿病, 2001, 44(4) : 315-22.
- 11) 谷田貝利光, 六角久美子, 草鹿育代, 中村友厚, 長坂昌一郎, 石川三衛, 齋藤寿一, 石橋俊：分娩後にケトアシドーシスで発症した1型糖尿病の1例. 糖尿病, 2002, 45(5) : 325-28.
- 12) Inagaki T, Nishii Y, Suzuki N, Suzuki S, Koizumi Y, Aizawa T, Hashizume K: Fulminant Diabetes Mellitus Associated with Pregnancy: Case Reports and Literature Review. Endocrine Journal, 2002, 49 (3): 319-22.
- 13) 早川伸樹, 牧野真樹, 柿澤弘章, 今村繁夫, 山本恵子, 藤原健太郎, 澤井喜邦, 織田直久, 伊藤光泰：妊娠7週に発症した「劇症1型糖尿病」の1例. 糖尿病, 2002, 45(12) : 881-87.
- 14) 三崎麻子, 小谷智美, 清野弘明, 山口日吉, 木村美奈子, 宮口修一, 山崎俊朗, 菊池宏明, 阿部隆三：正常分娩後13日目に糖尿病性ケトアシドーシスにて発症した非自己免疫性劇症1型糖尿病の1例. 日本国内科学雑誌, 2003, 92(4) : 659-61.
- 15) 小林倫子, 五十嶺伸二, 後藤眞理亜, 佐藤美香子, 金澤剛, 境田康二, 岩岡秀明：妊娠初期に発症し,

- 心電図変化を来たした劇症1型糖尿病の1症例. 日本集中治療医学会雑誌, 2005, 12(1) : 25-30.
- 16) 八木十詩子, 坂本益雄, 釣谷大輔, 大場健司, 岩鬼裕之, 加藤夏野, 中村浩淑: CSIIにて正常妊娠・出産に至った妊娠関連発症劇症1型糖尿病の1例. 糖尿病, 2005, 48(6) : 429-34.
- 17) 丸山雅史, 小松健一, 浜野英明, 越知泰英, 宮林秀晴, 青木雄次, 吉澤要, 川茂幸, 清澤研道: 妊娠21週時に劇症1型糖尿病を発症し重症急性臍炎を合併した1例. 信州医学雑誌, 2006, 54(6) : 395-99.
- 18) 前川亮, 嶋村勝典, 谷口憲, 高崎彰久, 森岡均: 子宮内胎児死亡により発見された劇症1型糖尿病の一症例. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌, 2006, 55(1) : 1-4.
- 19) 末次麻里子, 竹林晃三, 麻生好正, 犬飼敏彦: 妊娠25週に発症した劇症1型糖尿病と考えられる1例. 臨床と研究, 2007, 84(3) : 419-23.
- 20) 古宇家正, 坂下知久, 大亀真一, 三好博史, 工藤美樹: 妊娠中に発症し子宮内胎児死亡に至った劇症1型糖尿病の1例. 現代産婦人科, 2007, 56(1) : 133-36.
- 21) 田野島美城, 三原卓志, 小川幸, 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 児を救命し得たケトアシドーシスで発症した非自己免疫性劇症1型糖尿病の2例. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2009, 45(1) : 156-60.
- 22) 佐藤賢一郎, 森下美幸, 鈴木美紀, 田原泰夫, 山内一暁, 水内英充, 水内将人, 北島義盛: 妊娠37週で発症した妊娠関連発症劇症1型糖尿病と考えられた1例. 臨床婦人科産科, 2010, 64(11) : 1573-77.
- 23) 中島進介, 高橋哲也, 田中裕子, 西本祐希, 中東由佳, 大野恭太, 喜多哲也, 田守義和: 妊娠初期に急性臍炎が先行して発症した劇症1型糖尿病の1例. 糖尿病, 2012, 55(12) : 987-92.
- 24) 福田貴則, 日下剛, 門間美佳, 外山唯奈: 胎動減少を契機に診断した妊娠関連発症劇症1型糖尿病の1例. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2013, 49(4) : 1276-80.
- 25) 檀浦裕, 和田典男, 小原慎司, 柳澤克之, 後藤公美子, 羽田健一, 晴山仁志, 宮崎知保子: 妊娠後期に発症し下垂体前葉機能低下症を合併した劇症1型糖尿病の1例. 糖尿病, 2014, 57(1) : 41-46.
- 26) 中澤正典, 川島茂樹, 三浦真梨子, 中川元希, 河嶋英里, 滝克己: 妊娠後期に劇症1型糖尿病を発症し胎児死亡に至った1例. 山梨産科婦人科学会雑誌, 2014, 4(2) : 34-40.
- 27) 君島知彦, 升田好樹, 今泉均, 巽博臣, 後藤京子, 喜屋武玲子, 山蔭道明: 妊娠経過中に発症した劇症1型糖尿病の1例. 日本集中治療医学会雑誌, 2015, 22(4) : 273-74.
- 28) 藤部佑哉, 根岸秀明, 飯坂徹, 岩渕有紗, 水沼正弘: 妊娠21週に妊娠関連劇症1型糖尿病を発症したが生児を得た1例. 北海道産科婦人科学会会誌, 2016, 60(1) : 24-30.
- 29) 村越毅: 劇症1型糖尿病. 周産期医学, 2013, 1 : 97-99.

【連絡先】

富士田祥子
紀南病院産婦人科
〒 646-8588 和歌山県田辺市新庄町 46-70
電話 : 0739-22-5000 FAX : 0739-26-0925
E-mail : shujita@kinan-hp.tanabe.wakayama.jp

当院にて開始した双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の初期成績

村田 晋・鈴木聰一郎・松本 良・松本 桂子・羽間夕紀子・杉原 弥香・佐野 力哉
石田 剛・潮田 至央・村田 卓也・中井祐一郎・中村 隆文・塩田 充・下屋浩一郎

川崎医科大学附属病院 産婦人科

Fetoscopic laser photocoagulation of vascular anastomoses in a monochorionic twin complicated with twin-twin transfusion syndrome

Susumu Murata・Soichiro Suzuki・Ryo Matsumoto・Keiko Matsumoto・Yukiko Hazama
Mika Sugihara・Rikiya Sano・Tsuyoshi Ishida・Norichika Ushioda・Takuya Murata
Yuichiro Nakai・Takafumi Nakamura・Mitsuru Shiota・Koichiro Shimoya

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School Hospital

双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome; 以下TTTS) は周産期予後不良な疾患であったが、2002年から本邦でも胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoagulation of vascular anastomoses in monochorionic twin; 以下FLP) が開始され、児の生存が高率に期待できるようになった。更に2012年には本邦における治療成績が海外の成績と同等であることが確認され、先進医療から保険医療に切り替わった。当施設でも2015年10月より、筆頭著者がFLPを開始したため、開始後1年間における治療成績を提示する。2015年10月から2016年9月までに手術が施行され、かつ分娩となった症例は10例で、TTTSのQuintero分類でstage 1:1例、stage 2:4例、stage 3:3例、stage 4:2例であった。FLP施行週数の中央値は20.0週であった。手術時間の中央値は85分であった。10例中1例で術後1日目に供血児の胎児死亡を認めた。10例中他の1例では妊娠21週で流産となった。分娩週数の中央値は34.9週であり、双胎であることから多くの症例が帝王切開 (78%) となっていた。新生児死亡は認めなかった。分娩成績は、流産1例(10%)、早産6例(60%)、正期産3例(30%)であった。FLP開始後1年が経過したが、胎児喪失は3/20人(15%)であり、現在の所母体や新生児に重篤な合併症は認めていない。今後も中国四国地方で発生するTTTS症例に対応し、その治療成績と新生児短期・長期予後も明らかにしていく予定である。

Fetoscopic laser photocoagulation of vascular anastomoses (FLP) is the essential choice in twin-twin transfusion syndrome (TTTS). We started FLP for monochorionic twin pregnancies complicated by TTTS in our institution in October 2015. This report describes the clinical experiences and operative outcomes of FLP complicated by TTTS between 2015 and 2016. Ten cases were enrolled at our institutions. All patients fulfilled the study inclusion criteria for Quintero's TTTS staging. During that period, 10 women underwent FLP; of them, one was Quintero stage I, four were stage II, three were stage III, and two were stage IV. The mean gestational age at surgery was 20.0 (16.4–27.4) weeks. The mean operative time was 84.5 (48–151) minutes. The mean timing at delivery was 34.9 (32.4–37.6) gestational weeks, but one case was terminated because of the shortening of the uterine cervical length at 21 weeks' gestation. Donor intrauterine fetal demise after FLP occurred in one case.

キーワード：双胎妊娠、双胎間輸血症候群、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術、sequential法

Key words : twin pregnancy, twin-twin transfusion syndrome,

fetoscopic laser photocoagulation of vascular anastomoses, sequential method.

緒 言

双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome; 以下TTTS) は周産期領域において非常に重篤な疾患であり、その管理や新生児予後は以前から産科医、新生児科医にとって悩ましい課題であった。しかし、周知のように1990年代初頭から欧米を中心に胎児治療、

即ち胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoagulation of vascular anastomoses in monochorionic twin; 以下FLP) が開始された。FLPは一定の効能が確認されたことが契機となり、本邦でも2000年代初頭から海外留学経験者を中心に各地でFLPが開始されたことで、「TTTSは胎内治療が可能な疾患」へと変遷を遂げた。この事が現在、本邦において様々な

胎児治療の幕開けに繋がり、TRAP sequenceに関するラジオ波凝固術、先天性乳糜胸水に対する胸腔羊水腔シャント術など、胎内治療の選択肢が広がりつつある。

そのような中で、2012年、それまで先進医療であったFLPが保険収載となった。このことは、先駆者らの絶え間ない努力により、FLPが先進的医療行為との位置づけから、一定の治療効果を有する手法として正式に認可された結果である。FLP開始当初は、国内4施設のみでFLPを行っていたが、現在では国内10施設において治療が可能となっており、万が一妊婦がTTTSを発症したとしても、それぞれの地域で治療が可能となっている。このことは、双胎の重症妊婦が治療のために数百kmも離れた専門施設へ移動しなくてはならないという危険性を軽減するものであり、各地域への貢献度は高いものと考える。

このような現状の中、筆頭著者は平成27年10月から川崎医科大学附属病院においてFLPを開始した。今回は治療開始後1年が経過し、比較的良好な成績が得られたので報告する。

研究方法

対象：平成27年10月から平成28年9月までに、川崎医科大学附属病院においてFLPが行われ、分娩に至った10例のTTTS発症患者を対象とした。分娩は基本的に紹介元施設において帰結している。TTTSの手術適応は妊娠16週以上、妊娠28週未満とし、妊娠16～25週は受血児羊水深度8cm以上、供血児羊水深度2cm以下を満たすものとした。また妊娠26週～28週未満のTTTSに関しては、妊娠週数の進行による生理的羊水深度の増加も考慮し受血児羊水深度10cm以上を基準とした。TTTSのstagingはQuintero分類に従った（表1）¹⁾。その他の母体、胎児適応に関しては本邦で行われているTTTS手術基準を遵守した。手術時の麻酔法は、全例硬膜外麻酔、静脈麻酔を併用し、内視鏡刺入部位には局所麻酔を施行した。研究内容：手術前母体背景、手術成績、母体分娩成績、新生児成績を検討した。なお本検討に関する倫理的妥当性に関しては、川崎医科大学倫理委員会において「双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー凝固術を受けた

表1 QuinteroによるTTTS staging（文献1より引用一部改変）

stage	羊水過多/過少 (8 cm以上, 2 cm以下)	供血児膀胱	血流異常*	胎児水腫	胎児死亡
I	有	見える	-	無	無
II	有	見えない	-	無	無
III	有	-	有	無	無
IV	有	-	-	有	無
V	有	-	-	-	有

* ドップラー計測にて臍帶動脈拡張期途絶または逆流、静脈管心房収縮波の途絶または逆流、臍帯静脈の連続する波動のいずれかを認める場合を「有」とする。供血児、受血児は問わない。

表2 母体背景 (n=10)

項目	
母体年齢（歳） ^a	30.5 (23-40)
初産婦：症例数 (%)	5 (50%)
自然妊娠：症例数 (%)	5 (50%)
生殖補助医療：症例数 (%)	5 (50%)
胎盤位置：前壁：症例数 (%)	4 (40%)
後壁：症例数 (%)	6 (60%)
術前子宮頸管長 (mm) ^a	39.5 (22-50)
術前白血球数 ($\mu\ell$) ^a	8,865 (7,640-13,200)
術前CRP値 (mg/dl) ^a	0.18 (0.10-1.53)
術前羊水除去の施行：症例数 (%)	0 (0%)
術前子宮頸管縫縮術の施行： 症例数 (%)	0 (0%)

^a中央値、最小値-最大値

表3 手術成績 (n=10)

TTTS Quintero stage	
stage 1	1 (10%)
stage 2	4 (40%)
stage 3	3 (30%)
stage 4	2 (20%)
FLP 施行週数 (週) ^a	20.0 (16.4-27.4)
吻合血管数 ^a	11 (5-18)
動脈-動脈吻合の有無：症例数 (%)	4 (40%)
sequential 法施行：症例数 (%)	8 (80%)
手術時間 (分) ^a	84.5 (48-151)
術前人工羊水注入施行：n (%)	1 (10%)

^a中央値、最小値-最大値

症例における母体成績と児の予後の検討」として承認済みである。

成 績

表2に術前母体背景を示す。年齢の中央値は30.5歳で、初産婦が半数であった。生殖補助医療による妊娠が半数を占めていた。胎盤位置は4例が前壁であり、6例は後壁付着であった。子宮頸管長は全例で20mm以上であり極端に短縮した症例は無かった。手術目的に紹介になるまでに、緊急避難的な羊水除去や、子宮頸管無力症の診断で頸管縫縮術が施行された症例は無かった。表3に手術成績を示す。TTTSのstage 1：1例、stage 2：4例、stage 3：3例、stage 4：2例であった。FLPの施行は中央値20.0週であり、妊娠16週3日から妊娠27週3日まで行った。吻合血管総数の中央値は11本であ

り、10例中4例に少なくとも1本以上の動脈-動脈吻合を認めた。現在、当施設でのTTTSに対する内視鏡手術は原則的に、吻合血管の吻合部位が確認できた症例には後述するsequential法を行っており、8症例においてsequential法を施行した。手術時間の中央値は約85分であり、吻合血管の同定または焼灼に時間を要した症例では151分を必要とした。また、内視鏡が胎盤を穿刺する可能性が考えられた胎盤前壁付着の1例に関しては、子宮壁の伸展を目的に、手術前に人工羊水注入を施行し、手術を完遂した。

表4に術後合併症、分娩成績と表5に10例の詳細を示す。今回の10例では1例のみ、術後1日目に供血児の胎児死亡（表5、症例番号3）を認めた。破水を2例（表5、症例番号3, 6）に認めた。症例番号3は内視鏡挿入時に医原性破水を來した。この症例は破水が持続したが、その後16週間の妊娠延長が可能であった。症例番号6は術後2日目に高位破水が疑われる羊水流出を認めたものの、3日後には羊水流出は消失した。その後妊娠32週で陣痛発来のため分娩となっている。10例中1例が流産（表5、症例番号4）となったが、これは、FLP後7日目に子宮頸管長が10mmと短縮したため、治療的頸管縫縮術または子宮収縮抑制剤の投与による積極的加療を提案したが、結果的に妊娠の中止を希望された1例である。分娩週数の中央値は34.9週であり、双胎であることから多くの症例が帝王切開（7/9例；78%）となった。今回の10例の分娩成績は、人工的処置による流産1例、早産6例、正期産3例であった。新生児死亡となった症例は無かった。総計として受血児は10例中9例が生存、供血児は10例中8例が生存となっている。受血児の1例のみ、5分値Apgar scoreが4点（表5、症例番号3）であった。この症例は出生前に受血児（供血児はFLP後に胎児死亡）の絨毛羊膜炎由来による胎児感染が示唆

表4 術後成績、分娩成績（n=10）

受血児胎児死亡：症例数 (%)	0 (0%)
供血児胎児死亡：症例数 (%)	1 (10%)
破水：症例数 (%)	2 (20%)
流産：症例数 (%)	1 (10%)
早産：症例数 (%)	6 (60%)
正期産：症例数 (%)	3 (30%)
分娩週数 a,b	34.9 (32.4-37.6)
分娩方法 b 経腔分娩：症例数 (%)	2 (22%)
帝王切開：症例数 (%)	7 (78%)
供血児出生体重 (g) a,c	1,931 (1,222-2,316)
供血児 Apgar score 5分値 7点未満 c	0 (0%)
受血児出生体重 (g) a,b	2,086 (1,548-2,614)
受血児 Apgar score 5分値 7点未満 b	1 (11%)

a中央値、最小値-最大値

b中絶を除く9例で検討

c中絶、供血児死亡1例を除く8例で検討

表5 10症例の詳細

症例番号	TTTS stage	手術週数 (週)	胎盤位置	吻合血管総数	手術方法	手術時間 (分)	分娩週数 (週)	分娩方法	供血児体重 (g)	供血児Apgar score*	受血児体重 (g)	受血児Apgar score*	特記事項
1	I	20	前壁	8	※	151	37	帝王切開	2316	8/9	1976	9/9	
2	II	18	後壁	11	sequential	62	37	帝王切開	2146	8/9	2451	8/9	
3	II	16	前壁	5	※	91	32	帝王切開	-	-	1548	3/4	破水、供血児死亡（術後1日目）
4	II	20	前壁	8	sequential	48	21	人工流産	-	-	-	-	
5	II	24	後壁	13	sequential	81	36	帝王切開	2002	8/9	2266	8/9	
6	III d*	16	後壁	18	sequential	63	32	経腔分娩	1532	8/10	1998	7/9	破水、sealingあり
7	III d*	22	前壁	12	sequential	134	37	帝王切開	1408	8/9	2614	8/9	術前羊水注入（2,000ml）
8	III d*	18	前壁	11	sequential	56	34	帝王切開	1222	8/8	2086	8/9	
9	IV	27	後壁	11	sequential	112	34	経腔分娩	2286	8/9	2348	8/9	
10	IV	19	後壁	13	sequential	88	33	帝王切開	1859	5/7	1671	6/8	胎盤早期剥離にて帝王切開

*: sequential 法以外の手法、隔壁を通過した血管を全て凝固する手法

#stage III d：供血児の血流異常（臍帶動脈拡張期途絶または逆流）を認め、受血児には血流異常を認めない

* : Apgar score は1分値／5分値

され、緊急帝王切開となった1例である。また、TTTS stage 4 のためFLPを行った症例番号10（表5）は、33週で緊急帝王切開となつたが、術中所見として胎盤後血腫を認めた。この一例は胎盤早期剥離の発生により陣痛発来を来たした症例であった。

考 察

従来、TTTSは羊膜穿破による羊水過多・過少の改善、または羊水除去（amnioreduction：以下AR）による受血児羊水減量術などが行われていた。しかし、これらの治療を行つても児の周産期予後は非常に不良であり、約半数の生存しか期待できず、更に生存児の神経学的予後不良も最大で25%前後に認めていた。そこで、1990年代に入ると両児間の吻合血管を遮断することを目的として、欧米を中心にTTTSに対するFLPが行われるようになった。

FLPの発端は1990年にDe LiaらがTTTSの3例に対して開腹術によるFLPを行い、6例中4例の胎児は生存を得たとする報告が最初である²⁾。その後経皮的手技へと移行し³⁾、2004年にはFLPとARとのランダム化比較試験の結果が報告された。その成績は、児生存率がFLP群57%，AR群41%，少なくとも一児の生存率FLP群76%，AR群51%，生後6か月における新生児intact survivalはFLP群52%，AR群31%であり、全てにおいてFLP群の治療成績が優れていたという結果であった⁴⁾。同時期、2002年より海外留学経験者を中心に本邦でも本格的にFLPが開始され、初期治療経験として報告が散見されるようになった^{5, 6)}。その後、各専門施設において症例が蓄積され、2010年には左合ら⁷⁾により本邦におけるTTTS181例の手術成績と、新生児6か月生存率・神経学的予後に関して報告が出された。平均分娩週数は32.9週、両児生存率62%，少なくとも一児以上の生存率90%，生存児の神経学的後遺症合併率は5%であることが判明した。この成果を基に、開始当初は先進医療との位置づけであったが、2012年にFLPは胎児治療として初めて保険収載された。以降、手術が可能な専門施設が徐々に増加し、2016年12月現在、全国10か所においてFLPは施行可能となっている。更に、2013年時点で既に国内のFLP施行件数は1,000件を超え、少なくとも一児生存は95%にまで上昇したことが確認されている⁸⁾。現在もFLPの年間施行件数は日本胎児治療グループにより集計が行われており、年間150件以上のペースで手術が行われている。

FLPの開始から10年以上が経過し、新生児予後は飛躍的に改善したが、手術成績に関して問題点が無い訳ではない。それは供血児の死亡率が受血児に比べ高い傾向を示すことである。これは供血児の胎盤占有領域が受血児に比べ小さい事が多く、FLPが供血児胎児死亡の直接原

因となっている可能性がある事、更に、TTTS発症時には、供血児の循環血液量は受血児に比べ減少している事が挙げられる⁹⁾。この状態でFLP手術時に吻合血管の焼灼による共通胎盤領域を失うと、供血児はさらなる循環不全を招き胎児死亡に至る可能性が推測される。事実、本邦の2010年の報告⁷⁾でも、FLP術後の胎児死亡率は供血児31%，受血児17%となっている。更にMartinezらも胎児死亡率は供血児29%，受血児17%と報告している¹⁰⁾。これらの成績は、TTTSの病態として慢性的な血流不足の状態にある供血児が、手術刺激により更なる血流減少を起こしうるということを想起するものである。このような状況から、供血児の手術成績を向上させるべく、Quinteroらは“sequential laser photocoagulation of communicating vessels”，以下sequential法という手法を案し報告した¹¹⁾。吻合血管は基本的に胎盤内で吻合する動脈—静脈吻合と、胎盤表面を走行し直接両児の臍帯同士を繋ぐ動脈—動脈吻合、静脈—静脈吻合の3種類がある。本法は、供血児から受血児へ流れる動脈—静脈吻合（以下AVDR）をまず凝固し、次に受血児から供血児へ流れる動脈—静脈吻合（以下AVRD）を凝固、その後動脈—動脈吻合、静脈—静脈吻合を凝固する手法である。血流は動脈から静脈へ向かい流れるため、手術中に受血児から供血児へ流れる血管（AVRD）を一時的に残存させることで、供血児の循環血液量が不足することを予防する事を目的としている。なお、FLP開始当初はこのような吻合血管の特徴を個別に評価する点には着目しておらず、明らかな吻合では無くとも、羊膜隔膜（分離膜）を通過する血管を遮断する方法¹²⁾、もしくは吻合血管のみを特異的にレーザー凝固する方法がとられていた¹³⁾（これらの手法を、本稿では従来法とする）。Quinteroらはsequential法の導入により、それまでの従来法に比して供血児生存率は63%から83%に向上し、両児生存率も57%から80%へ向上したと述べている。同时期に中田らは、Quinteroらのsequential法の変法としてmodified sequential法を考案した¹⁴⁾。これはsequential法に則り、動脈—動脈吻合がFLP手術時に最後まで残存した場合、供血児の循環血液量増加や血圧の上昇により、動脈—動脈吻合が機能的な動脈—静脈吻合（AVDRと同義）となり、更に供血児が循環不全に陥るのではないか、という仮説に基づいている。この手法では凝固順を動脈—動脈吻合、静脈—静脈吻合、AVDR、AVRDの順とした。本検討は、供血児が循環障害を起こしていると想定されるTTTS stage3 donorの52例に限定したものであるが、modified sequential法施行により、従来法に比べ供血児死亡率は52%から13%に有意に減少したとしている。筆者の施設では、このような両児の循環状態を鑑み、中田らが提案したmodified sequential法を第一選択として施行しており、今回の10例中8例に行う事が可

能であった。しかし、吻合血管自体が供血児の羊水腔内にあり十分な観察ができない場合（表5の症例1, 3）は羊膜隔膜を通過する血管を凝固する従来法を行った。10症例中、供血児の術後胎児死亡は1例、受血児の胎児死亡は無く、現時点ではmodified sequential法を行う事で生存に関する成績は問題ないが、この点に関しては今後も症例数を蓄積し検討する必要がある。なお、2014年にはメタアナライシス法にて、少なくともsequential法（modified法を含む）を行うことが従来法よりも術後供血児死亡率を低下させること（34%から10%へ低下）が証明されている¹⁵⁾。現在の所、FLPの手術法に関しては、この結果からsequential法による吻合血管焼灼を行う事が推奨される。

FLPの手術法に関しては、吻合血管の凝固順を考慮した焼灼法とは別の面からのアプローチも検討されている。近年「solomon法」と呼ばれる手技であり、これは吻合血管を同定し吻合血管のみを凝固した後、凝固した部位（点）を凝固しながら線としてつないで、胎盤の端から端まで分離する手法である^{16, 17)}。Solomon法に関しては、既にランダム化比較試験¹⁸⁾が行われ、従来法と比較して術後の双胎貧血多血症候群（TAPS）が少なく（16%から3%に低下）、TTTSの再発症率が低下（7%から1%に低下）する事が明らかとなった。本検討で注目すべきは、（モニターを通して術者が視認できるような）目に見える範囲の吻合血管のみを凝固する手法では、胎盤表面の非常に細い吻合血管は残存する可能性があり、術後にTAPSなどを起こす頻度が高い事を証明した点である。筆者もsequential法を施行した症例には原則的にsolomon法を追加している（症例1, 3以外）。今回の10例中、技術的な問題でsolomon法が施行できなかつた2例を含め、術後のTAPSやTTTSが再発症した症例は幸い無かった。

次にFLP後に起りやすい合併症に関して述べる。内視鏡手術である以上、一定頻度での破水はやむを得ず、5-10%に認める。今回は症例3と6、共に妊娠16週の症例で術後破水を認めた。症例3は手術中に破水を来し、その後も少量の羊水の漏出が持続したが、幸い術後16週間の延長が可能であった。症例6は術後2日目に破水したが、経過観察にて術後5日目には自然停止した。自然破水と異なり医原性破水の場合は改善することも経験的が多く、今回も自然停止などにより2例とも妊娠32週まで妊娠延長が可能であった。16週などの早期の症例では破水への懸念から、できるだけ手術時期を遅らせることも考慮されるが、既に児の状態が悪化している場合もあり、手術が不可避の場合もある。よって患者へは破水のリスクを十分に周知しておく必要がある。また、症例10では妊娠33週で胎盤早期剥離による緊急帝王切開となっている。FLP術後の妊婦は子宮壁への内視鏡挿入に

よる刺激や胎盤表面の血管凝固により、該当部位の胎盤小葉は無機能となることから、胎盤早期剥離が起こりやすいものと考える。このように、TTTSにさらに手術侵襲が加わることで、発症し易くなる合併症も念頭において術後周産期管理が必要であろう。

このように、TTTSに対するFLPはsequential法やsolomon法を導入することで、世界的にも治療成績は開始当初に比べ良好となっている¹⁹⁾。当科として、今後も症例の蓄積を行い、中国四国地方で発生するTTTSに対するFLPの治療成績を明らかとする予定である。更に、新生児の長期予後に関しては今回の検討では明らかとなっていないため、この点に関しても今後検証していく予定である。

今回の論文に関して、特に開示すべき利益相反は無い。

文 献

- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999; 19 (8 Pt 1): 550-5.
- De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR, Jr. Fetaloscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990; 75 (6): 1046-53.
- Ville Y, Hecher K, Ogg D, Warren R, Nicolaides K. Successful outcome after Nd: YAG laser separation of chorioangiopagus-twins under sonoendoscopic control. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992; 2 (6): 429-31.
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351 (2): 136-44.
- 中田雅彦, 日下恵美子, 三輪一知郎, 住江正大, 佐世正勝, 杉野法広. 双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した2症例. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌. 2005; 53 (2) : 276.
- 村越毅, 松本美奈子, 渋谷伸一, 成瀬寛夫, 大木茂, 鳥居裕一. 重症双胎間輸血症候群に対する内視鏡下選択的胎盤吻合血管レーザー焼灼術の4経験. 日本新生児学会雑誌. 2003; 39 (2) : 282.
- Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Takahashi Y, Murotsuki J, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T. The outcome and prognostic factors of twin-twin

- transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn.* 2010; 30(12–13): 1185–91.
- 8) 左合治彦. 胎児治療の今後. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2015; 50(4): 1175–7.
 - 9) Ishii K, Chmait RH, Martinez JM, Nakata M, Quintero RA. Ultrasound assessment of venous blood flow before and after laser therapy: approach to understanding the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(2): 164–8.
 - 10) Martinez JM, Bermudez C, Becerra C, Lopez J, Morales WJ, Quintero RA. The role of Doppler studies in predicting individual intrauterine fetal demise after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22(3): 246–51.
 - 11) Chmait RH, Khan A, Benirschke K, Miller D, Korst LM, Goodwin TM. Perinatal survival following preferential sequential selective laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(1): 10–6.
 - 12) Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(4): 446–53.
 - 13) Quintero RA, Morales WJ, Mendoza G, Allen M, Kalter CS, Giannina G. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; 53(12 Suppl): S97–103.
 - 14) Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Ishii K, Takahashi Y, Hayashi S, Murata S, Miwa I, Sumie M, Sugino N. Modified sequential laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome to prevent fetal demise of the donor twin. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(4): 640–7.
 - 15) Akkermans J, Peeters SH, Klumper FJ, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D. Is the Sequential Laser Technique for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Truly Superior to the Standard Selective Technique? A Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014.
 - 16) Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(3): 234. e1–8.
 - 17) Ruano R, Rodo C, Peiro JL, Shamshirsaz AA, Haeri S, Nomura ML. Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using ‘Solomon technique’. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4): 434–9.
 - 18) Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingerter AS. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2014; 383(9935): 2144–51.
 - 19) Akkermans J, Peeters SH, Klumper FJ, Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D. Twenty-Five Years of Fetoscopic Laser Coagulation in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 38(4): 241–53.

【連絡先】

村田 晋
川崎医科大学附属病院産婦人科
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
電話：086-462-1111 FAX：086-462-7897
E-mail : smurata@med.kawasaki-m.ac.jp

当院におけるV-Loc™ 180を腔断端縫合に使用した単孔式全腹腔鏡下子宮摘出術の検討

甲斐 由佳・高橋 洋平・田中 優・平野 浩紀

高知赤十字病院 産婦人科

Comparison of V-Loc™ 180 suture used for vaginal cuff closure during single-port total laparoscopic hysterectomy in our hospital

Yuka Kai · Yohei Takahashi · Yu Tanaka · Koki Hirano

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Red Cross Hospital

婦人科領域における腹腔鏡手術は低侵襲手術として急速に普及し、単孔式腹腔鏡手術はその整容性において、多孔式より優れた方法として進化してきた。しかし全腹腔鏡下子宮摘出術では腔断端縫合の際に技術を要する。V-Loc™ 180は、結紮を要さずかつ有棘的構造による縫合創部を弛緩させないことを特徴としている縫合糸であり、単孔式での腔断端縫合に使用しやすい。今回、V-Loc™ 180を用いて施行した単孔式TLH症例32例について検討した。手術完遂率は90.6%，完遂した症例群での手術時間は 154.1 ± 30.4 分、出血量は 158.9 ± 150.6 ml、摘出子宮重量は 263.9 ± 153.7 gであった。周辺臓器損傷例、腔断端離開、術後イレウス等の合併症は認めなかった。単孔式TLHにおいて腔断端縫合でのV-Loc™ 180の使用は非常に有用であると考えられる。

Single-port access laparoscopic surgery has been used increasing to improve cosmetic results by reducing the number of incisions. However, it is difficult to achieve vaginal cuff closure using sutures in single-port total laparoscopic hysterectomy. However, this problem was overcome using a barbed suture (V-Loc™ 180). Here we report the results of single-port total laparoscopic hysterectomy (S-TLH) using V-Loc™ 180 sutures. The success rate of S-TLH was approximately 90.6%. For S-TLH, the mean operative time was 154.1 minutes, mean blood loss was 158.9 mL, and mean weight of the removed uterus was 263.9 g. There were no instances of vaginal dehiscence, ileus, or organ injury. V-Loc™ 180 sutures can be used to achieve vaginal cuff closure during S-TLH.

キーワード：単孔式TLH, V-Loc™ 180

Key words : single port total laparoscopic hysterectomy, V-Loc™ 180

緒 言

婦人科領域における腹腔鏡手術は低侵襲手術として急速に普及し、単孔式腹腔鏡手術はその整容性において、多孔式より優れた方法として進化してきた。当院でも2011年より単孔式を取り入れ、現在までに計600例以上を行ってきた。しかし単孔式全腹腔鏡下子宮摘出術（single port total laparoscopic hysterectomy, 以下単孔式TLH）では、腔断端縫合の際に技術を要するため敬遠されがちであり、当院でも子宮動脈処置、基韌帶処理までを腹腔鏡下に行い、あとは経腔的に操作を行う、単孔式腹腔鏡下子宮全摘出術（single port laparoscopic hysterectomy, 以下単孔式LH）にとどまっていた。V-Loc™ 180 (COVIDIEN) は、結紮を要さずかつ有棘的構造により縫合創部を弛緩させないことを特徴としている縫合糸であり、当院では2011年より、単孔式子

宮筋腫核出術 (laparoscopicmyomectomy, 以下LM) に使用してきた経験を経て^{1) 2)}、腔断端縫合にV-Loc™ 180を使用することで単孔式TLHを開始するに至った。V-Loc™ 180の使用は、従来の縫合と比べると結紮操作を必要とせず創閉鎖が可能であり、骨盤の深い部位で操作が困難な腔断端縫合を容易にかつ短時間で行える。単孔式TLHにおいて腔断端縫合にV-Loc™ 180を使用することで従来の縫合より縫合時間、手術時間が短縮したとの文献的報告も見られる³⁾。2016年10月まで当院で行った計32例のV-Loc™ 180使用による単孔式TLHの手術成績について報告する。

対象及び方法

2011年4月～2016年10月に当院にて腹腔鏡下子宮摘出術を行った症例計32例を対象とした。これは全て同一術者により執刀された。当院では単孔式腹腔鏡手術での子

宮摘出は、経腔分娩歴のある症例では単孔式LHを、経腔分娩歴のない症例では単孔式TLHを術式として採用しており、今回はV-Loc™ 180を使用した単孔式TLH症例を対象とした。適応疾患は子宮筋腫、子宮腺筋症等、良性疾患と子宮頸部高度異形成（CIN3）までの症例としている。子宮の大きさについては多孔式と同様に、全体の大きさが小児頭大以下、MRIによる評価では岬角以下の骨盤内にあれば適応とした。なお、ほとんどの症例で術前に自己血貯血を行っている。

まず、当院での単孔式TLHの内容を以下に示す。全身麻酔導入後にウテリンマニピュレーター™（アトムメディカル）を装着、臍部を約2.5cmの縦切開を加え、オーブン法にて開腹、創部のプラット・フォームにはEZアクセス™（八光）を使用し、臍部に装着、気腹を行う。膀胱子宮窓腹膜を切開し、前方アプローチ、あるいは側方アプローチにて子宮動脈、尿管を同定し、子宮動脈をリガチュア™プラントチップ（COVDIEN）にて切断する。円錐帯、及び骨盤漏斗錐帶もしくは卵巣固有錐帶、卵管を切断する。次に子宮傍結合織をリガチュア™プラントチップで処理する。腔内に腔パイプを挿入し、これをガイドとして腔管をモノポーラーで円周状に切離する。子宮を経腔的に摘出し、腔管をV-Loc™ 180にて連続縫合し、同じ糸で腹膜縫合を行い閉鎖。止血を確認

後、腔断端、後腹膜腔を覆うようにインターパード®（ETHICON）を2枚貼り終了とする。腔断端縫合の方法であるが、バーブが腹腔内にないことに細心の注意を払う必要がある。まず、腔壁を全周性にプランケット縫合し、腔断端片側から反対側まで前後を合わせる連続縫合を行い、最後に腹膜連続縫合を行い、閉鎖した（図1）。

有意差検定としてはstudent t-testを用いた。

結 果

患者の平均年齢は 45.8 ± 2.1 歳であった。適応疾患を以下に示す。術前診断では、子宮筋腫が28例（87.5%）と大部分を占め、他は腺筋症が1例（3.0%）、子宮筋腫と腺筋症の合併が1例（3.0%）、CIN3が2例（6.25%）であった（表1）。

手術完遂症例と開腹手術に移行した症例の手術結果を示す（表2）。開腹手術に移行した例は32例中、3例（9.37%）であり、2例（66%）に手術既往があった。

完遂症例での手術既往は29症例の内、10例（34.5%）であった。開腹手術に移行した手術の内訳であるが、2例は、内膜症によりダグラス窓閉鎖を認め、内膜症性囊胞も合併しており、癒着が強く、出血が増加してきたため開腹に移行した。1例は開腹手術既往（帝王切開2

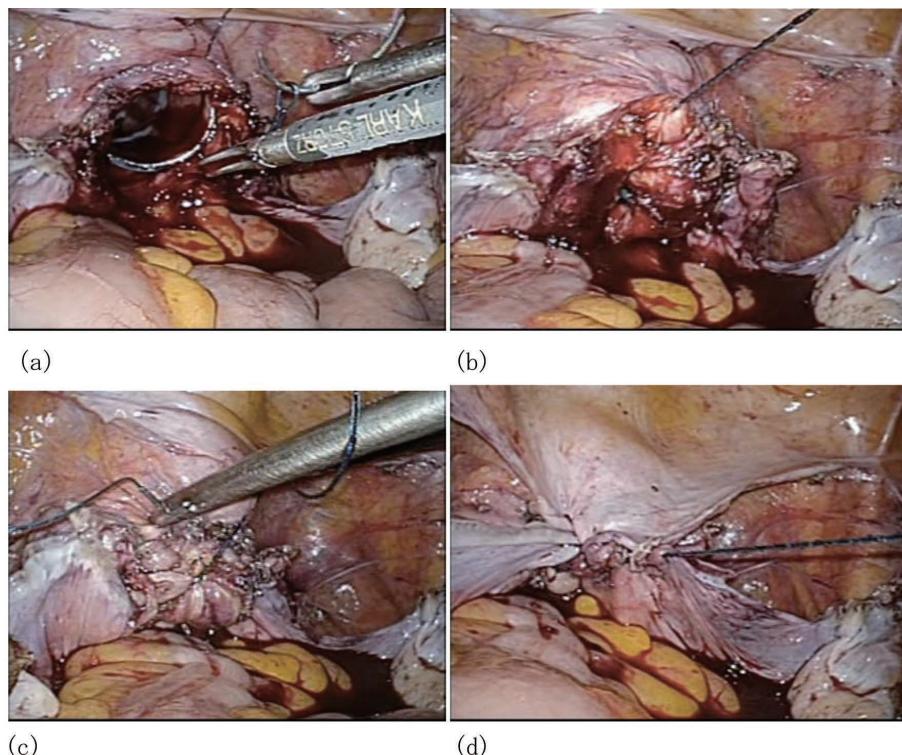


図1 V-Loc™ 180による腔断端縫合

- (a) 末端部のループに針を通す
- (b) 腔壁をプランケット縫合にて全周縫合する
- (c) 次に断端前後壁を連続縫合する
- (d) 腹膜連続縫合する

回）であり、腹腔内癒着が強く癒着剥離中、マニピュレーター操作時に帝王切開瘢痕創が開放されたため、開腹手術に移行した。

完遂症例と開腹手術に移行した症例とでは平均手術時間、摘出子宮重量にはあきらかな差は認めなかつたが、出血量は開腹症例で有意に多かつた（ $p<0.001$ ）。どちらも同種血輸血症例はなく、術後合併症としての周辺臓器損傷例、腔断端離開例、術後イレウス症例は認めなかつた。

考 察

単孔式腹腔鏡手術はその整容性において多孔式より優れた方法として進化してきた。当院でも2011年よりE.Zアクセス™による単孔式を取り入れており、今までに計600例以上を行ってきた。導入当初は縫合操作を必要としない術式（付属切除術、卵管切除術等）より始まり、続いて卵巣腫瘍摘出術までにとどめていた。なぜなら単孔式は多孔式手術に比べ、鉗子間角度が十分確保できないため、縫合、結紮操作の確実性に劣ると考えられたためである。しかし、V-Loc™ 180が登場したことにより、2011年より、まず単孔式での腹腔鏡下子宮筋腫核出術（単孔式LM）に同糸を用いて症例を重ねてくることができた^{1) 2)}。子宮摘出術においては、単孔式であると腔断端縫合が技術的に困難であると判断し、単孔式LHにとどまっていたが、2011年6月よりV-Loc™ 180を使用した単孔式TLHを開始するに至った。

V-Loc™ 180は、Barbed Suture（有棘縫合糸）とされる縫合糸で、糸に多数のバーブと呼ばれる返しがついており、それによって糸が緩むことなく縫合が可能となる。材質はマクソン™と同じポリギロコネート糸であり、吸収期間は約180日とされる。尾側の輪に針を通して結紮が不要となり、連続縫合後の終了後も結紮することなく糸を切断するのみであり、手術時間の短縮につながる。

V-Loc™ 180に関しては文献的には2010年頃より泌尿器科領域の鏡視下手術での使用例が報告されており、前立腺全摘術をはじめとする多くの泌尿器科領域において尿管、膀胱の縫合に用いられている^{4) 5)}。その他、消化

管、腹膜、表皮等多くに用いられており、婦人科領域でもLM時の子宮筋層縫合や、子宮摘出時の腔断端縫合に用いられるようになっており多くその有用性が認められている^{6) 7)}。

TLHでの腔断端縫合に焦点を当てた文献をみると、多孔式TLHでは、Barbed Suture群の方が、縫合回数が増えても断端縫合時間が短縮し、さらに合併症は認めなかつたなどの報告が認められる⁸⁾。単孔式TLHに限つたものでも、従来の縫合に比べBarbed Suture群の方が手術時間、縫合時間を短縮し、手術の困難さを軽減すると報告している文献も見られる³⁾。当院では整容性を重視し、単孔式手術を選択してきた。また経腔分娩歴があり、経腔的アクセスがよい症例には、手術時間の短縮を目的とし、単孔式LHを行ってきた背景がある。従って同時期での同一術者による比較はできない。実際に、同時期に行った計73例の単孔式LHの平均手術時間は 99.67 ± 20.82 分と単孔式TLHに比較し速い。しかし執刀医は異なるが、同時期に施行した多孔式TLHの手術時間 174.6 ± 44.2 分と比較しても速いという結果であったため、経腔分娩歴のない症例に対して、単孔式TLHは非常に有用な方法と思われる。

また、今回の検討で開腹手術になった症例を3例認めた。開腹に移行する前にまず、多孔式で行うということも考えられたが、術者の判断により、多孔式に移行しても困難な強い癒着と思われたため、開腹手術となった。多孔式で可能と判断した場合は、より小さい創で行えるようにと考慮し、3mmの細径式のポート、鉗子を準備している。

一方、V-Loc™ 180による合併症の報告もでてきてている。本邦でも腹腔鏡下ヘルニア修復術の腹膜閉鎖後にイレウスをきたし、腹腔内に突出したV-Loc™ の断端が小腸間膜が癒着したことであった⁹⁾。当院でも、腔断端縫合の際には糸のバーブが腹腔内になるべく突出しないように気をつけており、腔断端を縫合した同じ糸で、腔断端部を覆うように腹膜を連続縫合し、バーブが腹腔内に露出するのを最小限にするよう留意し、また、腹膜閉鎖部には癒着防止材としてインターフィード®等を使用して糸の表面を覆っている。

表1 症例疾患の内訳

疾患名	症例数
子宮筋腫	28
子宮頸部高度異型性	2
子宮腺筋症	1
筋腫、腺筋症合併	1
合計	32

表2 単孔式TLH完遂症例と開腹症例の手術成績

	単孔式 TLH完遂症例	単孔式 TLH開腹症例
症例数	29	3
年齢	45.9 ± 3.8	44.3 ± 1.2
手術時間（分）	154.1 ± 30.4	150.0 ± 5.0
出血量（ml）	158.9 ± 150.6	$630.0 \pm 147.3^*$
摘出子宮重量(g)	263.9 ± 153.7	346.7 ± 221.8

* P<0.001 (Mean±SD)

今回、当院でのV-LocTM 180を使用した単孔式TLHについて報告した。今後も安全性に留意しつつ使用し、データを蓄積していきたい。

今回の検討に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

着性イレウスをきたした1例. 日本国内視鏡外科学会雑誌, 2015, 20(2) : 187-191.

文 献

- 1) 平野浩紀, 甲斐由佳, 田中優, 河見貴子, 灰口恵理: V-LocTM 180を用いた単孔式腹腔鏡下子宮筋腫核出術後の分娩3例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 2015, 31(1) : 188-192.
- 2) 田中優, 平野浩紀, 河見貴子, 甲斐由佳: 当院におけるV-LocTM 180を使用した単孔式および多孔式腹腔鏡下子宮筋腫核出術後の検討. 現代産婦人科, 2014, 63(2) : 215-218.
- 3) Song T, Lee SH: Barbed suture versus traditional suture in single-port total laparoscopic hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol 2014, 26: 825-829.
- 4) Tewari AK, Srivastava A, Sooriakumaran P, Slevin A, Grover S, Waldman O, Rajan S, Herman M, Berryhill R Jr, Leund R: Use of a novel absorbable barbed plastic surgical suture enables a "self-cinching" technique of vesicourethral anastomosis during robotic-assisted prostatectomy and improves anastomotic times. J Endourol 2010, 24: 1645-1650.
- 5) Shah HN, Nayyar R, Rajamahanty S, Hemal AK: Prospective evaluation of unidirectional barbed suture for various indications in surgeon-controlled robotic reconstructive urologic surgery. Wake Forest University experience. Int Urol Nephrol 2012, 44: 775-785.
- 6) Angioli R, Plotti F, Montera R, Damiani P, Terranova C, Oronzi I, Luvero D, Scaletta G, Muzii L, Panici PB: A new type absorbable barbed suture for use in laparoscopic myomectomy. Int J Gynecol Obstet 2012, 117: 220-223.
- 7) Manoucheri E, Einarsson JI: The use of barbed suture in hysterectomy and myomectomy. Surg Technol Int 2013, 23: 133-136.
- 8) Kim JH, Byun SW, Song JY, Kim YH, Lee HJ, Park TC, Lee KH, Hur SY, Park JS, Lee SJ: Barbed versus conventional 2-layer continuous running sutures for laparoscopic vaginal cuff closure. Medicine 2016, 95(39): 1-5.
- 9) 黒河内喬範, 谷島雄一郎, 兼平卓, 道駄隆行, 梶本徹也, 柏木秀幸: 腹腔鏡下ヘルニア修復後の腹膜閉鎖に用いたBarbed Suture (有棘縫合糸) が術後癒

【連絡先】

甲斐 由佳

高知赤十字病院産婦人科

〒780-8562 高知県高知市新本町2丁目13番51号

電話: 088-822-1201 FAX: 088-822-1056

E-mail: memento-mori@mbr.nifty.com

救命し得た子宮型羊水塞栓症の2症例

梶邑 匠彌・嶋村 勝典・森岡 均・折田 剛志・丸山 祥子・菊田 恵子・高崎 彰久

済生会下関総合病院 産婦人科

Two cases of uterine-type amniotic fluid embolism successfully treated with transfusion of fresh frozen plasma and hysterectomy

Takuya Kajimura · Katsunori Shimamura · Hitoshi Morioka · Tsuyoshi Orita
Syoko Maruyama · Kyoko Kikuta · Akihisa Takasaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

近年、弛緩出血の症例の中に、早期から播種性血管内凝固症候群を発症しアナフィラクトイド反応（アナフィラキシー様反応）を認める子宮型羊水塞栓症の存在が報告され、産科危機的出血の一因として注目されている。今回、救命し得た子宮型羊水塞栓症2症例を経験したので報告する。【症例1】40歳初産婦、特記すべき既往歴、家族歴なし。妊娠39週に前期破水を認め、分娩誘発施行したが胎児機能不全を認め緊急帝王切開となった。術後、多量の子宮収縮剤投与にもかかわらず子宮は非常に柔らかく性器出血は持続し、フィブリノーゲンの減少を認めたため子宮型羊水塞栓症を疑い、新鮮凍結血漿（FFP）の投与を行ったが十分な止血が得られず、子宮全摘術施行し救命に成功した。【症例2】29歳1経産婦。経腔分娩後4時間で性器出血は1500mlを超える、弛緩出血を疑われ当院に救急搬送された。症例1と同様に多量の子宮収縮剤投与にもかかわらず子宮は非常に柔らかく性器出血は持続し、フィブリノーゲンの減少を認めたため子宮型羊水塞栓症を疑い、FFPの投与を行ったが十分な止血が得られず、子宮全摘術施行し救命に成功した。摘出子宮の組織所見では、両症例とも子宮静脈内に亜鉛コプロポルフィリン陽性所見、子宮体部及び頸部にC5a受容体染色陽性細胞を認め、子宮型羊水塞栓症と診断された。子宮型羊水塞栓症は非常に柔らかく収縮不良の子宮と早期から減少するフィブリノーゲン値が特徴であるので、弛緩出血と思われる症例の中には子宮型羊水塞栓症が存在することを常に考慮し、子宮収縮剤に反応しない症例ではフィブリノーゲン値の早期測定が重要である。また、新鮮凍結血漿やアンチトロンビン投与などの薬物療法でも十分な効果が得られない場合は、子宮全摘術などの外科療法を躊躇せずに進行する判断も救命には必要である。

The pathophysiology of uterine-type amniotic fluid embolism (AFE) is presumed to be an anaphylactoid reaction caused by the exposure to fetal component in which disseminated intravascular coagulation develops in many cases. CASE 1: A 40-year-old primipara underwent an emergency caesarean section at 39 weeks' gestation because of a non-reassuring fetal status during labor induction for premature rupture of the membranes. After the operation, uterine contractions were extremely weak despite treatment with plenty of uterotonic agents. Massive bleeding continued and the plasma fibrinogen level became very low. CASE 2: A 29-year-old multipara underwent vaginal delivery at 38 weeks' gestation at a local maternity clinic. Due to massive genital bleeding after delivery, she was transported to our hospital. Despite treatment with uterotonic agents, uterine contractions were extremely weak. The patient showed massive bleeding and an extremely low plasma fibrinogen level. Both cases were diagnosed with uterine-type AFE and successfully treated with fresh frozen plasma (FFP) transfusion and hysterectomy. When a patient is diagnosed with AFE, a massive FFP transfusion and hysterectomy should be provided.

キーワード：子宮型羊水塞栓症、アナフィラクトイド反応、播種性血管内凝固症候群、フィブリノーゲン、弛緩出血

Key words : uterine type amniotic fluid embolism, anaphylactoid reaction, disseminated intravascular coagulation, fibrinogen, atonic bleeding

緒 言

本邦における妊産婦死亡数は分娩10万あたり約5人で、うち約25%が産後の出血である^{1,2)}。産科危機的出血が生じた際に、その原因が子宮収縮不良による弛緩出血と考えられていた症例の中に子宮型羊水塞栓症に

よるもののが含まれていることが近年明らかとなってきた³⁻⁶⁾。

子宮型羊水塞栓症の子宮は非常に柔らかく収縮が不良で、短時間で進行する播種性血管内凝固症候群（DIC）を特徴とし、羊水が母体血中に流入することによって引き起こされるアナフィラクトイド反応（アナフィラキ

シ一様反応)が発症機序と考えられている³⁻⁸⁾。治療としてはDIC対策が主となり、新鮮凍結血漿(FFP)の十分な投与などが必要であるが、薬物療法で十分な止血が得られない際には外科的治療を速やかに行うことも必要である⁶⁾。今回、薬物療法では止血が得られず子宮全摘術にて救命し得た子宮型羊水塞栓症を2症例経験したので報告する。

症 例 1

40歳

産科歴：0経妊0経産

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：人工授精で妊娠成立し、妊娠経過は良好であった。妊娠39週0日に前期破水のため入院し、妊娠39週1日にプロスタグランジン(PG)F2 α 製剤、その翌日と翌々日はオキシトシンによる分娩誘発を行った。妊娠39週3日に羊水混濁及び胎児心拍陣痛図で基線細変動の減少と高度変動一過性徐脈を認め、胎児機能不全の診断で緊急帝王切開を施行した。術前の検査値はWBC 10200/ μ l, CRP 1.59 mg/dl, フィブリノーゲン 652 mg/dlであった。

帝王切開開始8分後、2773gの女児をApgar score 8/9で娩出。子宮切開開始25分後に突然39℃を超える発熱、痙攣と収縮期血圧190 mmHgへの血圧上昇を一過性に認めたが自然に改善した。手術所用時間47分、術中出血量1030g(羊水量込み)であった(図1)。

帰室後、子宮収縮は不良で柔らかく子宮底は臍上3-4指で性器出血が持続し、術後1時間半時までの出血量は480 mlであった。検査値はWBC 9200/ μ l、軽度の貧血(Hb 9.3 g/dl)とアンチトロンビンIII(ATIII)の

低下(65%)、フィブリノーゲン値は213 mg/dlと術前より低下を認めたが、血小板(12.7万/ml)とも正常値であった。オキシトシン、PGF2 α 投与と子宮輪状マッサージ、ATIII製剤(3000単位)、ガベキサートメシリ酸塩(1 g/日を翌日まで2日間投与)投与を行うも子宮収縮は不良で止血効果無く、出血もサラサラとした非凝固性となり、前回採血から2時間後の検査値もHb 4.5 g/dl、フィブリノーゲン 87 mg/dl、血小板 7.8万/mlと増悪したためFFPと赤血球製剤(RBC)の輸血を確保し準備でき次第FFP投与を開始した。FFP投与にもかかわらず出血は持続し子宮型羊水塞栓症を疑い、さらなる輸血(FFP、RBCと血小板製剤)の確保・追加を行いながら子宮全摘術を施行した(図2)。摘出した子宮の筋層はスポンジ状で柔らかく重量は640gであった。術後、DICは改善し術後7日目軽快退院となった。

子宮全摘術中出血量：3800g(6030g+α)、術中輸血量：RBC 20単位(26単位)、FFP 1200 ml(2400 ml)、濃厚血小板20単位(20単位)※()内…全経過中の総量

病理組織学的所見：子宮頸部静脈内にAlcian blue染色及び亜鉛コプロポルフィリン(Zn-CP1)陽性部位を認め子宮血管内への羊水流入が示唆された。また子宮頸部間質にびまん性にアナフィラクトイド反応を示唆するC5a受容体(C5aR)陽性細胞を認め、子宮型羊水塞栓症と診断された(図3)。

血清羊水マーカー：Zn-CP1は10.6 pmol/ml(cut-off値1.6 pmol/ml以下)と高値であったが、シアリルTn(STN)は32.0 U/ml(cut-off値45.0 U/ml以下)と陰性であった。

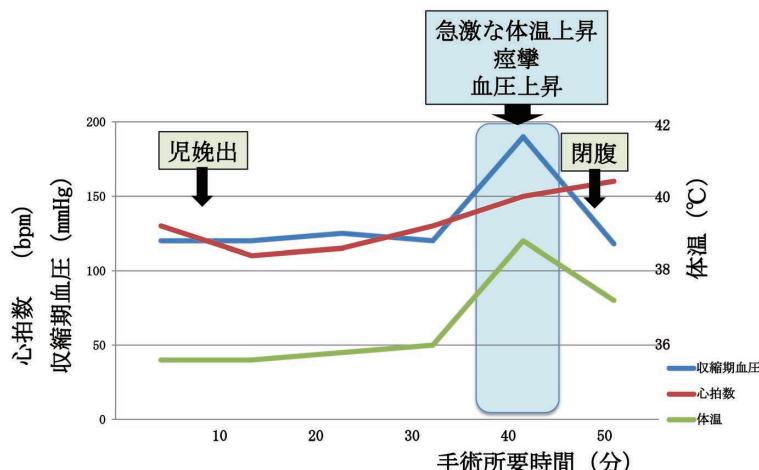


図1 症例1における帝王切開中経過

手術開始8分後女児2773g娩出。Apgar score 8/9(1分値/5分値)。子宮切開後25分後程で急激な体温の上昇、痙攣、及び収縮期血圧の上昇といったアナフィラキシー様症状を一過性に認めた。手術所要時間47分。術中出血量1030g(羊水量込み)。

症 例 2

29歳

産科歴：1経妊娠1経産

既往歴：気管支喘息

現病歴：自然妊娠で、近医にて妊娠管理され妊娠経過は良好であった。妊娠38週4日に自然経産分娩したが、子宮収縮不良で後産期出血多くPGF2 α 投与で改善せず、分娩後4時間で出血量は1500mlを超え、弛緩出血の診断で当院に救急搬送された。

入院時所見と経過：

子宮収縮は極めて不良で非凝固性の出血を認めた。血液検査結果を待たずに直ちにFFPを確保し、ATⅢ製剤(3000単位)、ガベキサートメシル酸塩(1g/日を翌日

まで2日間投与)、ウリナスタチン(10万単位を2回投与)、PGF2 α 、オキシトシンの投与と子宮輪状マッサージを行い、準備でき次第FFP(1200ml)投与した。搬送時の検査結果はHb 7.1 g/dl、血小板14.2万/ml、フィブリノーゲン154 mg/dl、ATⅢ 51%。FFP投与にもかかわらず出血は持続し子宮収縮は不良で、搬送後2時間(分娩後6時間半)で分娩後の総出血量は3800mlに達し、検査所見はHb 3.4 g/dl、血小板6.9万、フィブリノーゲン100 mg/dlと増悪を認め子宮型羊水塞栓症を疑い、さらなる輸血の確保・追加を行いながら子宮全摘術施行した(図3)。摘出した子宮の筋層はスポンジ状で柔らかく子宮重量は780gであった。術後、DICは改善術後7日目軽快退院となった。

術中出血：2480g(6360ml)

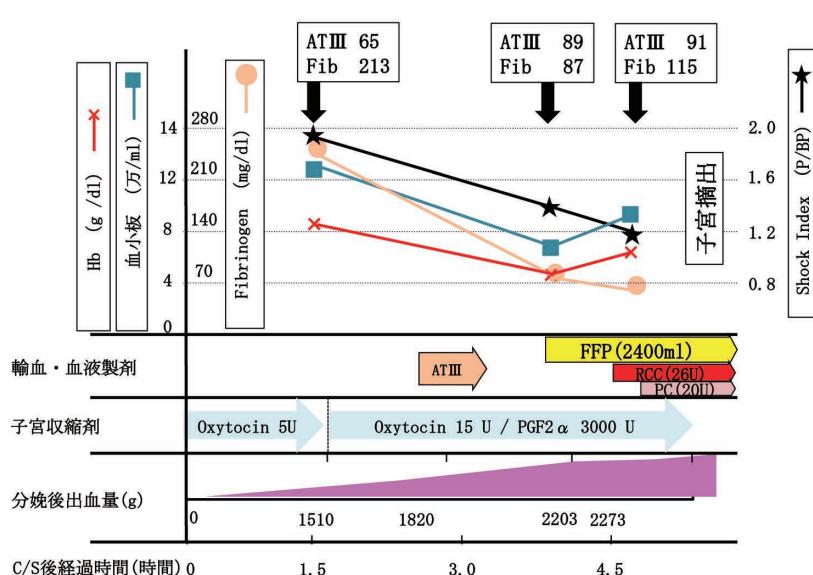


図2 症例1の帝王切開後から子宮摘出までの経過表

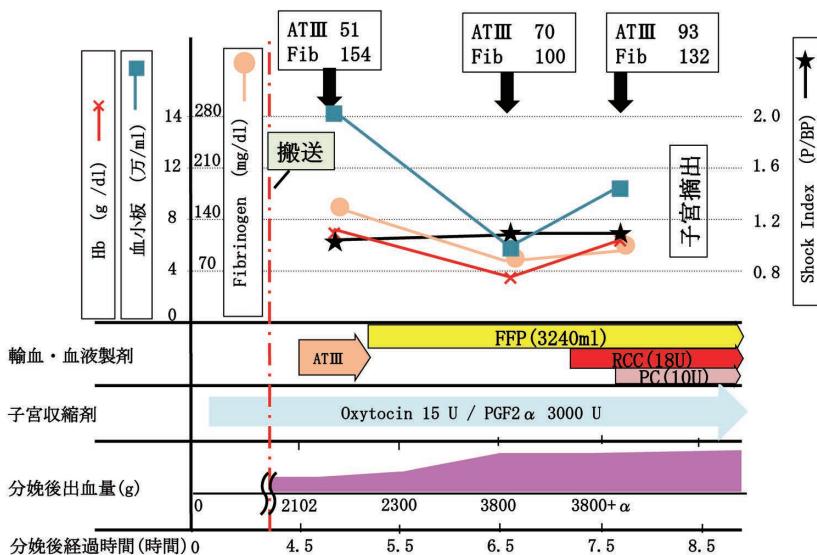


図3 症例2の経産分娩後から子宮摘出までの経過表

術中輸血量：RBC 10単位（18単位）、FFP 480 ml（3240 ml）濃厚血小板 10単位（10単位）※（）内は全経過中量総量

病理組織学的所見：Alcian blue染色は弱陽性であったが、子宮頸部静脈内に一部Zn-CP1陽性部位を認め、羊水の子宮内流入が示唆された。また子宮頸部間質にC5aR陽性細胞を多く認めた。病理学的に子宮型羊水塞栓症の診断であった（図4）。

血清羊水マーカー：Zn-CP1 <1.6 pmol/ml、STN 16.0 U/mlと双方陰性であった。

考 察

以前より、分娩後に子宮収縮が著しく不良で子宮収縮剤や子宮輪状マッサージなどの治療に抵抗性で、比較的早期にDICを合併する原因不明の症例が報告され、これらの症例の中に子宮局所のアナフィラクトイド反応に起因する子宮型羊水塞栓症が含まれていることが近年明らかとなってきた³⁻⁶⁾。羊水塞栓症は古くは羊水及び胎児成分が母体血中に流入することによって生じる肺塞栓と考えられていたが、近年では物理的塞栓よりはアナフィラクトイド反応による発症機序が主なものと考えられており、肺・心臓・子宮など全身で生じるアナフィラクト

イド反応により心肺虚脱やDICが発症する³⁻⁶⁾。このためClarkら⁷⁾は「羊水塞栓症」という用語は不適切であり“anaphylactoid syndrome of pregnancy”と呼ぶことを提唱している。

全身ではなく子宮局所にアナフィラクトイド反応が発症するタイプがあり、重症の子宮弛緩症と短時間で進行するDICを特徴とし、金山らはこのタイプを子宮型羊水塞栓症と命名した³⁾。子宮型羊水塞栓症ではアナフィラクトイド反応によりフィブリノーゲン自身が分解されるため一般的なDICに比べ早期よりフィブリノーゲン値が減少することが知られている。短時間でDICを発症し、対応が遅れると死に至るため早期診断・早期治療が大切であり³⁾、早期診断・早期治療の重要性から「妊娠婦・胎児死亡減少のための小委員会」は2016年6月号の日産婦誌⁸⁾に子宮型羊水塞栓症の暫定早期診断基準（表1、2）を報告している。迅速な診断のためには、触診で子宮底が臍上2指以上で子宮が非常に柔らかくないか、サラサラとした非凝固性の出血を認めないかを念頭におき、末梢血一般検査以外にフィブリノーゲン値を早急に測定することが重要である。

また、Clarkら⁷⁾は47症例の解析から羊水塞栓症のときに見られる全身徵候は敗血症性ショックや他のアナ

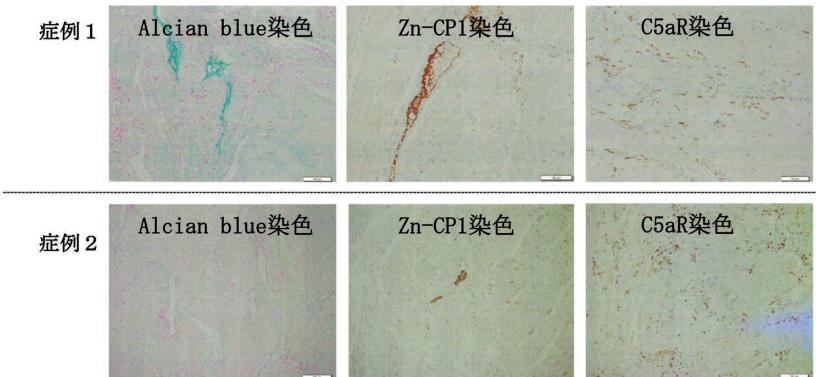


図4 摘出子宮標本組織像

症例1、2ともに子宮頸部静脈内にZn-CP1陽性部位と、子宮頸部間質内にC5aR強陽性部位を認める。Alcian blue染色は症例2では弱陽性であった。（病理組織染色：浜松医科大学 産婦人科教室提供）

表1 臨床的羊水塞栓症の診断基準（＊文献6より引用）

- ①妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場合
- ②下記に示した症状・疾患（1つまたはそれ以上でも可）に対して集中的な医学治療が行われた場合
 - A) 心停止
 - B) 分娩後2時間以内の原因不明の大量出血（1500ml以上）
 - C) 播種性血管内凝固症候群
 - D) 呼吸不全
- ③観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合

3項目を満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

表2 子宮型羊水塞栓症の暫定早期診断基準（＊文献8より引用一部改変）

臨床的羊水塞栓症のうち、

- 1) 子宮底が臍上2指（3～4cm以上）以上
- 2) 子宮筋層が浮腫状で非常に柔らかい
- 3) 発症時フィブリノーゲン値 150mg/dl以下

上記3項目を満たすものを子宮型羊水塞栓症と考える。

フィラキシーショックのときに見られる徵候と類似しており、アナフィラクトイド反応という類似した病態のためと述べており、11%の症例で一過性の高血圧を認めたと報告している。

羊水塞栓症の血清マーカーとして比較的よく知られているものは羊水や胎便中に多く含まれるZn-CP1やSTNで、全身性に羊水が流入した羊水塞栓症では陽性となることが多いが、子宮型羊水塞栓症ではこれら羊水マーカーの検出率は低く、C3、C4の著明な低下、IL-8の高値が特徴とされている^{6, 9, 10)}。これは羊水と母体免疫系との接触により子宮にアナフィラクトイド反応が起きているためと考えられている。

子宮の組織所見としては、①子宮静脈への羊水・胎児成分の検出（Alcian blue染色、Zn-CP1染色、STN染色など）、②子宮血管にDIC所見（HE染色）、③間質浮腫（Alcian blue染色）④間質の炎症細胞浸潤及びアナフィラクトイド反応検出（C5aR染色）が特徴的なものである⁶⁾。2症例とも血清と摘出子宮の組織を浜松医科大学に送り検査していただいた。今回の症例1では血清Zn-CP1値は10.6 pmol/mlと陽性で、子宮の組織所見で子宮血管内にAlcian blue染色及びZn-Cp1陽性部位を、子宮内にびまん性にC5aR陽性細胞を認め、羊水が子宮静脈から全身に流入し一過性の発熱や高血圧といったアナフィラクトイド反応を伴う子宮型羊水塞栓症を発症したと考えられた。症例2では血清の羊水マーカーは陰性であったが、子宮組織所見で子宮体部血管内にZn-Cp1陽性部位を、また子宮頸部にC5aR陽性細胞を多く認め子宮局所にアナフィラクトイド反応が発症した子宮型羊水塞栓症と診断された。浜松医科大学のFarhana M et alは、臨床的羊水塞栓証を疑われた原因不明の後産期出血症例について施行した子宮の病理組織検索から、子宮内感染とは関係なく羊水成分や胎児成分が補体を活性化して子宮間質浮腫、間質の炎症細胞浸潤などのアナフィラクトイド反応を引き起こし（この状態をpostpartum acute myometritisと提唱），その結果、子宮は弛緩し多量の後産期出血を生じると推測している¹¹⁾。

2症例とも分娩後の子宮収縮が不良で多量の後産期出血をきたした際の血液検査では、フィブリノーゲン値は各々 213 mg/dl、154 mg/dlと子宮型羊水塞栓症の暫定早期診断基準を完全には満たしていなかった。しかし、症例1ではフィブリノーゲン値は帝王切開直前の652 mg/dlから術後213 mg/dlへ急に低下しており、また、2症例ともFFP投与にも関わらずフィブリノーゲン値はさらに低下している。いずれの症例も摘出子宮の病理組織検査で後に子宮型羊水塞栓症と診断されたが、今回の症例より、1回のみの採血結果でフィブリノーゲン値が 150 mg/dl以下でなくても、分娩後に極めて不良な子宮収縮と非凝固性の出血を認める際には絶えず子宮

型羊水塞栓症を念頭におき、頻回の血液検査と早期からのFFP投与が必要であると考えさせられた。

また、近年羊水塞栓症の予知マーカーとしてC1エステラーゼインヒビター（C1インヒビター）が報告され、羊水塞栓症の死亡例ではC1インヒビター活性値の著しく低下していることも報告された。C1インヒビターは補体系の抑制だけでなくキニン系、線溶系にも作用し、羊水塞栓症の子宮弛緩、DICやアナフィラクトイド反応はC1インヒビターの低下から発症していると考えられている¹²⁾。実際に帝王切開術での分娩後に子宮型羊水塞栓症を発症した症例にC1インヒビター（ベリナート[®]）1000単位を静脈内投与したところ急速な子宮収縮の改善と速やかな止血に成功した症例報告もあり、今後期待できるマーカーと思われる¹³⁾。

母体安全への提言2015によると、2010年1月から2015年までの日本産婦人科医会に報告された妊娠婦死亡事例のうち症例評価が終わった266事例に関して、妊娠婦死亡の原因で最も多かったのが産科危機的出血で23%，古典的羊水塞栓症（心肺虚脱型）は13%。産科危機的出血の原因の内訳では、分娩直後から多量の子宮出血及び凝固障害を呈する羊水塞栓症は子宮型と混合型を合わせて51%，弛緩出血は10%であると報告している²⁾。また、子宮型羊水塞栓症は、心肺虚脱型の羊水塞栓症のように発症から30分以内で心停止している症例は無く、発症から1-3時間で心停止に至っている症例が多く²⁾、迅速な診断・迅速な治療により救命できる症例を増やすことが可能と考える。

子宮型羊水塞栓症を疑った際にはマンパワーを確保しDIC対策を行うことが治療の柱となるため、産婦人科診療ガイドライン産科編2014などを参考にFFPの大量投与（10～15単位以上）、ATⅢ製剤（1500～3000単位）を中心とした輸血が大切である。フィブリノーゲン値測定を依頼しても結果が出るまでに時間を要すること、また、FFPは解凍されるまでに時間を要すると考慮すると、サラサラとした非凝固性の多量後産期出血を認める際には、フィブリノーゲン値の結果が出る前でもFFPを躊躇無く準備し投与開始することも必要であり、フィブリノーゲン製剤の投与も有効と考える。アナフィラクトイド反応に対する処置としてステロイドの大量投与（ヒドロコルチゾン200～1500mg）も有効とされている^{6, 14)}。薬物療法で十分な止血が得られない場合は外科的療法が必要で、子宮動脈塞栓術や子宮全摘術を考慮する必要がある。今回の2症例ではFFP、ATⅢ製剤、子宮収縮剤投与などの薬物療法のみでは十分な効果が無く、子宮全摘術を追加することでDICから脱却し救命できたが、子宮全摘術によって子宮に含まれる多量のアナフィラキシンが除去され病態が改善に向かうことが多いので、子宮全摘術を躊躇せずに行う判断も救命には必要である。

文 献

- 1) 妊産婦死亡症例検討評価委員会：母体安全への提言. 2013, vol.4 : 17-20.
- 2) 妊産婦死亡症例検討評価委員会：母体安全への提言. 2015, vol.6 : 14-20.
- 3) 金山尚文：DIC型後産期出血は子宮型羊水塞栓か？産科と婦人科, 2011, 10 : 1253-1259.
- 4) Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J, Ikeda T.: Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(1): 58-63.
- 5) Kanayama N, Tamura N.: Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(6): 1507-17.
- 6) 金山尚文：羊水塞栓症. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 2016, 52(3) : 803-814.
- 7) Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF.: Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172(4-1): 1158-67; discussion: 1167-9.
- 8) 日本産科婦人科学会周産期委員会：妊娠婦・胎児死亡減少のための小委員会報告. *日産婦誌*, 2016, 68 : 1400-1403.
- 9) Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T.: Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol*, 2001, 97(4): 510-514.
- 10) Busardò FP, Frati P, Zaami S, Fineschi V.: Amniotic fluid embolism pathophysiology suggests the new diagnostic armamentarium: β -tryptase and complement fractions C3-C4 are the indispensable working tools. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (3): 6557-70.
- 11) Farhana M, Tamura N, Mukai M, Ikuma K, Koumura Y, Furuta N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Kanayama N. Histological characteristics of the myometrium in the postpartum hemorrhage of unknown etiology: a possible involvement of local immune reactions. *J Reprod Immunol*, 2015, 110: 74-80.
- 12) Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N.: C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med*, 2014, 42(6): 1392-6.
- 13) Todo Y, Tamura N, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N.: Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. *Clin Case Rep*, 2015, 3(7): 673-5.
- 14) 妊産婦死亡症例検討評価委員会：母体安全への提言. 2011, vol.2 : 29.

【連絡先】

梶邑 匠彌
済生会下関総合病院産婦人科
〒759-6603 山口県下関市安岡町 8-5-1
電話 : 083-262-2300 FAX : 083-262-2301
E-mail : tkaji@yamaguchi-u.ac.jp

CINに対するサージトロンを用いた病巣切除を併用したレーザー蒸散の治療成績

鎌田 周平¹⁾・古本 博孝¹⁾・白河 紗綾¹⁾・山本 哲史¹⁾・福井 理仁¹⁾・別宮 史朗²⁾・苛原 稔³⁾

1) 徳島市民病院 産婦人科

2) 徳島赤十字病院 産婦人科

3) 徳島大学病院 産婦人科

Treatment outcome of laser vaporization with surgical excision in cervical intraepithelial neoplasia

Shuhei Kamada¹⁾ · Hiroyuki Furumoto¹⁾ · Aya Shirakawa¹⁾ · Satoshi Yamamoto¹⁾
Rijin Fukui¹⁾ · Shiro Bekku²⁾ · Minoru Irahara³⁾

1) Department of Obstetrics & Gynecology, Tokushima municipal Hospital

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

3) Department of Obstetrics & Gynecology, Tokushima university Hospital

妊娠性を温存する必要がある子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical Intraepithelial Neoplasia 以下CIN）に対してレーザー蒸散は子宮に対する侵襲が少なく、有用な治療法であるが、病理学的な診断が確認できないという欠点がある。当院では可視範囲にあるCINに対してサージトロン（ellman A Cynosure Company）による病巣切除を併用したレーザー蒸散を行ってきた。今回、その治療成績について後方視的に検討した。対象は2005年2月から2016年6月の間にCINの診断で、治療し転帰が明らかな148例である。術前診断ではCIN1が3例、CIN2が37例、CIN3が108例（CISが20例）であった。年齢は21～61歳、観察期間は4～66か月であった。治療後は4か月毎に細胞診を行い、必要に応じcolposcopy、生検を施行した。術後に連続して3回細胞診で陰性であったもの、あるいは細胞診とHPV-DNAの両方が陰性であったものを治癒とした。結果は、148例中137例（92%）で治癒が得られた。また、HPN-DNAを検討した131例中119例（90%）でHPVの消失がみられた。術後浸潤癌が発見された症例はなかった。また頸管閉鎖等の副作用も認めなかった。本治療法は子宮の変形も最小限で、高い確率で治癒が期待でき、また病理学的に診断も可能であり、若年女性におけるCINの治療として有用であると考えられた。

Laser vaporization is less invasive than conization and useful in the treatment of young women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). However, it cannot be used to confirm pathological diagnoses and may miss invasive cervical cancer. We performed lesion resection using a Surgitron with laser vaporization in cases of satisfactory colposcopy findings. The objective of this study was to evaluate the feasibility and outcomes of this method. A total of 148 cases of CIN treated between February 2005 and June 2016 were retrospectively reviewed. The subjects consisted of three with CIN1, 37 with CIN2, and 108 with CIN3. The median patient age was ** (21–61) years and median observation period was ** (4–66) months. Defining cases with three consecutive negative smear tests or a negative smear test and negative HPV-DNA test as curative, 137 of 148 cases (92%) were curative. Human papilloma virus DNA (HPV-DNA) tests were negative postoperatively in 119 of 131 cases (90%). There were no cases of invasive cervical cancer or with side effects of cervical atresia or constriction. This method safely and effectively treats young women with CIN requiring fertility preservation.

キーワード：子宮頸部異形成、サージトロン、レーザー蒸散、妊娠性、HPV-DNA

Key words : cervical dysplasia, surgitron, laser vaporization, fecundity, HPV-DNA

緒 言

近年、若年女性における子宮頸癌の罹患数や晩婚化に伴い、子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical Intraepithelial Neoplasia 以下CIN）に対して妊娠能を温存した保存的治療の需要が高まっている。CINの妊娠性温存治療は、1) レーザー蒸散、2) 円錐切除、3) 冷凍凝固、4) 光線力学療法（photodynamic therapy）以下

PDT）があるが、円錐切除以外の方法は病巣の病理学的な確認ができないので、浸潤癌を見落とす可能性があり^{1) 2)}、子宮頸癌の治療ガイドラインでは子宮頸部上皮内癌（carcinoma in situ 以下CIS）に対して推奨される治療法は円錐切除とされている。しかし一方円錐切除には早産率を有意に増加させることが報告されている^{3) 4) 5) 6)}。そこで当科では可視範囲にあるCINに対して病巣を全てサージトロン（ellman A Cynosure

Company) で切除し、その後にレーザー蒸散を追加する方法を行っている。今回当科で本治療を行った148例について治療成績を後方視的に検討した。

対象と方法

対象は2005年2月から2016年6月にCINの診断で本治療を施行し、その転帰が明らかな148例で、以下の条件を満たすものとした。

- 1) 病巣が全てコルポスコピーで可視範囲にあり、円柱上皮が全周で確認できること。
- 2) 生検がCINで細胞診、コルポスコピー、生検の全てにおいて浸潤癌を示唆する所見がないこと。
- 3) CINまでは基本的に経過観察としたが、長期間治癒



図1

しない場合は治療を行った。

年齢は21歳から61歳までで中央値は35歳、術前診断はCIN1が3例、CIN2が37例、CIN3が108例（うちCISが20例）であった。

手術方法はコルポスコピー下に病巣をサージトロンで切除し、その子宮頸部全体をホルミウムレーザー（Energy 1.0J RATE 8.0 pulse/min）（高井医科工業株式会社）で約3～5mmの深さでドーム状に蒸散した。（図1）

治療後は4か月毎に細胞診、必要に応じてcolposcopy、生検、ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus 以下HPV)検査を併用した。

術後に細胞診が3回連続で陰性であったもの、もしくは細胞診とHPV-DNAの両者が陰性であったものを治癒とした。

成 績

サージトロンによる病巣切除とレーザー蒸散を行った術後の頸部を図1に示す。本方法であれば子宮頸部はほぼそのままの形で温存される。

サージトロンによる病巣切除とレーザー蒸散を行った148例の術前の生検の結果と転帰を表1に示す。CIN1～2は基本的に待機しているが、1.5年以上治癒しない場合は治療している。ここに示したCIN1～2は長期間治癒しなかった症例であり、一般的なCIN1～2とは異なる可能性がある。細胞診が連続3回陰性または細胞診とHPV-

表1 サージトロンによる病巣切除＋レーザー蒸散の治療成績

組織	罹患数(例)	治癒(例)
CIN1	3	3
CIN2	37	34
CIN3	108	100
(CIS)	20	18

表2 治癒基準を満たさなかった例

症例	術前生検	追跡期間(month)	転帰
1	CIN2	16	CIN2 持続で経過観察中
2	CIN2	66	CIN2 持続で経過観察中
3	CIN2	4	フォローの細胞診で NILM, HPV +
4	CIN3	24	CIN3 持続で TLH
5	CIN3	36	CIN2 持続で経過観察中
6	CIN3	36	直近の組織診で CIS 認め治療予定
7	CIN3	36	直近の組織診で CIS 認め治療予定
8	CIN3	16	術後細胞診異常持続も現在治癒
9	CIN3	24	術後細胞診異常持続も現在治癒
10	CIS	8	フォローの細胞診で ASCUS, LSIL
11	CIS	12	CIN3 持続で TLH

DNAの両者が陰性の場合を治癒と定義すると、148例中137例（92%）が治癒した。観察期間は4か月～66か月で、近年はHPV-DNA検査が導入され、治癒と診断するまでの期間が短縮している。治癒しなかった11例（表2）のうち3例では治癒基準は満たさないが細胞診陰性が続いている。4例ではCIN2が再発し経過観察中である。2例ではCIN3が再発し子宮摘出を追加し、2例ではCIN3が再発し近日中に再治療予定である。術後再治療を要したのは4例（3%）であった。

HPV-DNAを検討できた129例中120例（93%）で術後HPV-DNAが陰性化した。HPV感染が術後も持続した9例中2例は治癒、1例は細胞診陰性で経過観察中、2例は細胞診異常が継続し経過観察中、4例ではCIN3が再発した。

輸血や手術場での止血をする症例は認めなかった。また頸管狭窄や閉鎖などの症例も認めなかった。

考 察

近年、子宮頸癌の罹患数の増加に伴いCINの罹患数も大幅に増加している。また患者の若年化や女性の晩婚化に伴い、妊娠性を温存する必要がある症例が増加している。CINに対する妊娠性温存治療には、1) レーザー蒸散、2) 円錐切除、3) 冷凍凝固、4) 光線力学療法(PDT)があるが、円錐切除以外の方法は病巣の病理学的な確認ができないので、浸潤癌を見落とす可能性がある。井上らは細胞診・コルポスコピー・生検の全てがCISであった86例中64例（74%）がCISであったが、21例（24%）が微小浸潤癌であり、1例（1.2%）の浸潤癌を認めたと報告している⁷⁾。このように円錐切除以外の方法は浸潤癌を見落とす可能性があるのでCIN2までの適応にすべきであり、子宮頸癌治療ガイドラインではCISに対して推奨される治療法は円錐切除とされている^{1) 2)}。

しかし一方で円錐切除は早産率を有意に増加させることが報告されている^{3) 4) 5) 6)}。そこで当科では病巣の全てが可視範囲にあるCINに対して病巣を全てサージトロンで切除し、その後にレーザー蒸散を追加する方法を行っている。この方法であれば病巣の病理学的な確認ができる、子宮の変形は円錐切除に比して非常に少なく、症例によって子宮腔部はほぼそのままの形で温存される。浸潤癌の見落としを避けるために1) 病巣の全てが可視範囲にあり、円柱上皮が全周で確認できる。2) 細胞診、コルポスコピー、生検のいずれにおいても浸潤を示す所見がないの2つを満たす症例に対して行っているが、今回の検討では術後に浸潤癌が発見された症例は認めなかった。

術後細胞診が連続して3回陰性かまたは細胞診とHPV-DNAの両者が陰性を治癒と定義すると148例中137

例（92%）が治癒した。治癒の基準は満たさないが細胞診が陰性化している症例が3例（表2）あり、治癒率は94%になる可能性がある。再治療を要した例は4例（表2）であった。円錐切除の治癒率は93～98%，レーザー蒸散の治癒率は91～94%と報告されている⁷⁾ので文献、本法の治療成績は充分満足できるものであると考える。

HPVが検討できた129例中120例（93%）でHPVの消失がみられ、本法はHPV感染に対しても有効な治療法であると考えられる。この結果から本法をCIN1などのより軽い症例に適応できる可能性があると思われるが、現在のところはCIN1～2は基本的に経過観察としており、長期間治癒しない症例に限っては治療している。術後4か月毎に経過観察してきたが、近年はHPV-DNA検査が導入され⁸⁾、術後早期に治癒と判断し、観察期間を長くすることが可能になり患者の負担も減少している。

本法で治療された症例の妊娠出産に関しては今回検討できなかったため、今後調査を予定しているが、子宮頸部の変形の少なさから考えて、円錐切除に比して妊娠出産に対する影響は少ないと考える。

本法は病巣の病理学的な確認ができ、また手技が容易で侵襲も少なく、CINに対して有用な治療法である。全経過を通して浸潤癌の発症はなく、安全な治療法と考えるが、これは適応症例を厳選した結果であり、慎重な適応が必要である。今後も症例の蓄積が望まれる。

利 益 相 反

著者全員が本論文に関わる研究に関して利益相反はありません。

文 献

- Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, et al. Diagnostic and therapeutic lase conization for cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2006; 101: 143-6.
- Yamaguchi H, Ueda M, Kanemura M, Izuma S, Nishiyama K, Tanaka Y, et al. Clinical efficacy of conservative laser therapy for early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 455-9.
- Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 2004; 291: 2100-6.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions:

- systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 367: 489-98.
- 5) Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. BJOG 2007; 114: 70-80.
- 6) Arbyn M, Krygiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia; meta-analysis. BMJ 2008; 337: 1284.
- 7) 井上芳樹, 野田起一郎 : 子宮腔部病変のレーザー治療, 産科と婦人科, 59(4), 511~515. 1992.
- 8) 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 Intrapithelial Neoplasia Grade 2 or 3 Disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15: 908-914, 2006.

【連絡先】

鎌田 周平

徳島市民病院産婦人科

〒 770-0812 徳島県徳島市北常三島町 2 丁目 34 番地

電話 : 088-622-5121 FAX : 088-622-9341

E-mail : mondragon0230@yahoo.co.jp

当院におけるTVM手術の成績について

松本 桂子¹⁾・石田 剛¹⁾・木村 俊夫³⁾・鈴木総一郎²⁾・松本 良¹⁾・羽間夕紀子¹⁾
杉原 弥香¹⁾・佐野 力哉²⁾・潮田 至央¹⁾・村田 晋¹⁾・村田 卓也¹⁾・中井祐一郎¹⁾
中村 隆文¹⁾・塩田 充²⁾・下屋浩一郎¹⁾

1) 川崎医科大学 産婦人科学
2) 川崎医科大学 婦人科腫瘍学
3) 市立芦屋病院 産婦人科

Results of tension-free vaginal mesh surgery in our hospital

Keiko Matsumoto¹⁾・Tsuyoshi Ishida¹⁾・Toshio Kimura³⁾・Souichirou Suzuki²⁾・Ryo Matsumoto¹⁾
Yukiko Hazama¹⁾・Mika Sugihara¹⁾・Rikiya Sano²⁾・Norichika Ushioda¹⁾・Susumu Murata¹⁾
Takuya Murata¹⁾・Yuichiro Nakai¹⁾・Takahumi Nakamura¹⁾・Mituru Shiota²⁾・Kouichiro Shimoya¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology Kawasaki Medical School
2) Department of Gynecologic Oncology, Kawasaki Medical School
3) Department of Obstetrics and Gynecology Ashiya Municipal Hospital

2011年のFDA (Food and Drug Administration: アメリカ食品医薬品局) からの警告により骨盤性器脱 (POP: Pelvic Organ Prolapse) 手術におけるメッシュの使用に一定の配慮が必要となった。そこで今回、当院の成績及び合併症について検討した。

【方法】

2007年6月から2016年9月までに腔式メッシュ手術を行われたTVM (Tension-free Vaginal Mesh) 手術の症例における治療成績及び合併症を後方視的に検討し、一般に報告されているTVM手術と比較した。

【成績】

症例は62症例、平均年齢は69.1歳、平均手術時間117.5分、平均術中出血量51.3mlであった。術中合併症は膀胱損傷、メッシュ露出がそれぞれ1例(1.6%)ずつであった。500mlを超える出血は2例(3.2%)に認め、1例は腔式子宮全摘術をした症例であった。残りのもう1例は術後にメッシュ露出を来たした。術後合併症として、術後1週間以降に残尿が100ml以上の症例はなく、腹圧性尿失禁は7例(11.3%)、切迫性尿失禁が3例(4.8%)であった。術後の平均経過観察月数51.7±34.22ヶ月で再発例はなかった。

【結論】

当院で行われているTVM手術の成績はこれまでの本邦での報告と比較して大きな差はなかった。POPの手術法としてTVM手術に加えて現在では腹腔鏡技術の進歩に伴いLSC (Laparoscopic Sacrocolpopexy) が広まっている。POPはほとんどがQOL疾患であることから特に手術法についてはそれぞれの長所・短所を充分に把握した上で患者と相談し選択していくことが重要である。

It was reported that the use of tension-free vaginal mesh (TVM) significantly decreased recurrence rates compared with native tissue repair (NTR). However, mesh complications such as mesh erosion or dyspareunia were reported. Here we compared the outcomes and complications of TVM to those of previous reports. We retrospectively analyzed the complications and outcomes of cases of TVM repair for the treatment of pelvic organ prolapse (POP) between June 2007 and September 2016. Sixty-two patients were enrolled in the present study. There are two perioperative complications: one each of bladder injury (1.6%) and mesh erosion (1.6%). There were two cases of massive blood loss > 500 mL (3.2%). There were seven cases of stress urinary incontinence (11.3%) and three cases of urge incontinence (4.8%). There were no cases of recurrence in the postoperative mean follow-up of 51.7 ± 34.22 months. There was no significant difference in outcomes or complications between our report and previous studies. In addition to TVM, laparoscopic sacral colpopexy is becoming a main surgery for POP. The selection of surgical method must include consideration of the advantages and disadvantages of each.

キーワード：骨盤性器脱、TVM手術、合併症

Key words : POP, TVM, complication

緒 言

骨盤臓器脱（POP: Pelvic Organ Prolapse）は妊娠・出産などの原因により骨盤底筋群や内骨盤筋膜が損傷されることで生じる骨盤底のヘルニアである。性器脱の部位によって膀胱瘤・子宮脱・小腸瘤・腔断端脱に分類される。出産経験者の半数弱に何らかの性器脱症状が出現するといわれており、本邦でも高齢化やヘルスケアに対する意識の変化から受診者は増加傾向にある。De Lanceyは、Level Theoryを提案し、Level 1-3 の不具合により骨盤性器脱は発生すると考えられている¹⁾。

治療法には保存的治療として骨盤底筋体操（Kegel体操）、腔内装具（リングペッサリー）などが挙げられる。しかし保存的治療は進行の予防目的、または対症療法であり、根治は望めない。その為、対症療法にて管理困難なトラブル（リングペッサリーにおける腔壁びらんや疼痛など）が生じた場合や、対症療法では症状の改善が認められない場合は特に手術療法が検討される²⁾。

手術療法としては腔壁形成術などの従来法（NTR: Native tissue Repair）に加え、腔式メッシュ手術（TVM: Tension-free Vaginal Mesh）や腹腔鏡下仙骨腔固定術（LSC: Laparoscopic sacrocolpopexy）が本邦でも盛んに行われるようになった。TVMは、前腔壁に関してはコクランレビューでも従来法に比べ有意に再発率を低下することが示されたが³⁾、一方でメッシュ露出や骨盤痛、性交痛などメッシュに関連した合併症が報告され、米国FDAの経腔メッシュ手術に対する警告により、本邦でもPOPに対する術式の再検討が必要となつた⁴⁾。当院では2007年6月からTVMを行っており、その成績とともに安全性について検討を試みた。

対象と方法

2007年6月から2016年9月までに当院産婦人科で行われた腔式メッシュ手術の症例における治療成績及び合併症を後方視的に検討し、これまでの本邦での報告と比較した。

症例は電子カルテより抽出し治療成績及び合併症を後方視的に検討した。なお、本研究は川崎医科大学及び附属病院の倫理委員会の承認を得て行った（課題番号1941-1）。

結 果

患者背景を表1に示す。症例は合計61症例、平均観察期間は 51.7 ± 34.22 カ月であった。症例の平均年齢は69.1（54-84）歳、平均BMI24.2（17-35）、POP-Q分類においてStageⅢの症例（46人、72.1%）が最多であった。病名は膀胱瘤の症例が最多で（38人、62.2%）次いで子宮脱・断端脱・直腸瘤の順であった。術式はA-TVM+

後腔壁会陰形成術が最多であった（40人、65.5%）。

当院でのTVM（術式別）手術成績を表2に示す。平均手術時間は117.5分、平均出血量は55gであった。出血量が最多であった術式はVT+C-TVM+後腔壁会陰形成術であった（n=5 平均出血量 183 ± 282.3 g）。基本的な術式別出血量は10g以下であったが合併症を認めた症例に関して多い出血量を示した（表2）。術中合併症は膀胱損傷、メッシュ露出がそれぞれ1例ずつ（1.6%）ずつであった。500mlを超える出血は2例（3.2%）に認め、1例は腔式子宮全摘術をした症例であった。残りのもう1例は術後にメッシュ露出を来たした。

考察・結論

骨盤性器脱における手術療法は、メッシュ手術の概念が生まれるまではNTRとして本邦でも、腔式子宮全摘術、腔壁形成術、仙棘韌帯固定術、腔閉鎖術など様々な

表1 患者背景

	症例数(%)
年齢(歳)	平均:69.1(54-84)
50歳代	8(13.1%)
60歳代	25(40.1%)
70歳代	22(36.0%)
80歳代	6(9.8%)
BMI(kg/m ²)	平均:24.2(17-35)
25以下	32(52.4%)
25-29.9	27(44.2%)
30以上	2(3.2%)
POP-Q	
StageⅡ	1(1.6%)
StageⅢ	46(72.1%)
StageⅣ	14(22.9%)
病名	
膀胱瘤	38(62.2%)
子宮脱	15(24.5%)
断端脱	2(3.2%)
断端脱(小腸瘤)	2(3.2%)
断端脱(膀胱瘤)	3(4.9%)
直腸瘤	1(1.6%)
術式	
A-TVM	1(1.6%)
A-TVM+後腔壁会陰形成術	40(65.5%)
AP-TVM	9(14.7%)
P-TVM+腹膜縫合術	2(3.2%)
P-TVM+会陰形成術	1(1.6%)
C-TVM	1(1.6%)
VT+C-TVM	1(1.6%)
VT+A-TVM+後腔壁会陰形成術	1(1.6%)
VT+C-TVM+後腔壁会陰形成術	5(8.1%)

術式が行われていた。TVM手術が2004年にフランスで始まり、メッシュを用いた手術という概念が広まり、TVM手術は従来法に比べ有意に再発率を低下することが報告されていた。本邦には2005年に島田、竹山らによって導入され広まった⁵⁾。一方で、腔壁からのメッシュの露出や性交時痛などのメッシュに関連した合併症が報告され、2011年のFDAからの警告によりPOP手術におけるメッシュの使用は困難なものとなった。そこから現在では腹腔鏡技術の進歩に伴って、LSCが広まっている²⁾。本邦においてもLSCはメッシュ露出や性交時痛が少ないという利点から、POPにおける主たる手術として広まりつつある。しかしながらLSCにおいても、手術時間が長いことや出血、血腫などの合併症が問題となることがある。また、欧米のTVMキットを用いた方法と

は若干異なることから、合併症の頻度も異なると思われる⁵⁾。

そこで今回はこれまでに国内で報告されたTVMの合併症についての報告をもとに、我々のデータと比較した。当院での平均手術時間は 117.5 ± 34.6 分、平均出血量は 55.0 ± 114.9 gであった。瀬戸口らの報告によるとそれぞれ 117.8 分及び 128.0 gであったことから当院での手術はほぼ同等のレベルにあると考えられた。更にTVM手術の術中合併症をこれまでに国内に発表された8文献^{6)~13)}と比較したところ、当院においても認めた出血と膀胱損傷の頻度はこれらの文献と比較して有意な差は認めなかった（表3）。また当院では直腸損傷や尿管損傷を起こした症例は認めなかった。以上から、当院での平均手術時間、平均出血量、術中・術後合併症とともに

表2 TVM（術式別）手術成績

	手術時間(分)	出血量(g)
全体平均	117.5 ± 34.6	55.0 ± 114.9
A-TVM(n=1)	60	0
A-TVM+後腔壁会陰形成術(n=40)	105.9 ± 25.6	46.07 ± 89.1
AP-TVM(n=9)	148 ± 26.9	69.55 ± 96.9
P-TVM+腹膜縫合術(n=2)	107.5 ± 17.7	10 ± 0
P-TVM+会陰形成術(n=1)	62	10
C-TVM(n=1)	194	10
VT+C-TVM(n=1)	121	100
VT+A-TVM+後腔壁会陰形成術(n=1)	118	10
VT+C-TVM+後腔壁会陰形成術(n=5)	168 ± 15.7	183 ± 282.3

表3 TVM手術の術中合併症 文献との比較 (%)

術中合併症	当院	文献 ^{6)~13)}
出血(500ml 以上)	3.2(2/61)	0.3-2.1
膀胱損傷	1.6(1/61)	1.0-3.7
直腸損傷	0(0/61)	0-1.1
尿管損傷	0(0/61)	0-0.3

表4 TVM手術の術後合併症 文献との比較 (%)

術後合併症	当院	文献 ^{6)~13)}
血腫	0(0/61)	0-1.6
排尿障害	0(0/61)	0.3-12.5
術後尿失禁	11.4(7/61)	2.6-11
メッシュ露出	1.6(1/61)	1.6-8.8
再発	0(0/61)	7.7-18.6

表5 当院での成績と術中・術後合併症の報告 (%)

著者	症例数	観察期間(M)	出血	血腫	膀胱損傷	直腸損傷	尿管損傷	排尿障害	術後尿失禁	メッシュ露出	再発
加藤ら(2009) ⁷⁾	300		0.3	0.7	3.7	0.3	0.3	0.3		2.3	
草西ら(2010) ⁸⁾	360		0.3	1.1	1.1	1.1					
高橋ら(2010) ⁹⁾	330		1	1.6	1.6	1.6		1	2.6	3.2	7.7
多和田ら(2010) ¹⁰⁾	100	3-12		1	3	3		3	11	3	12
衛藤ら(2010) ¹¹⁾	400	2-35	1		1	1				8.8	
金崎ら(2011) ¹²⁾	39		2.1	0	0	0	0	0	10.3	0	0
竹山ら(2013) ¹³⁾	1018	1-34	0.7	0.8	2.2	2.2		12.5		1.6	13.1
瀬戸口ら(2014) ⁶⁾	42	3-49	0	0	2.3	2.3	0	2.3	7.1	4.7	18.6
当院	61	2.8-114	3.2	0	1.6	0	0	0	11.3	1.6	0

文献と比較し有意な差を認めず、術後再発症例もなくTVM手術は骨盤臓器脱に対して有効な治療法であると考える(表4,5)。しかしながら、TVMよりもLSCに利があるとされる性交時痛¹⁴⁾の評価は困難であり、今後検討する必要がある。

当院における術式の選択は、基本的に比較的全身状態が良く、性交渉がある患者に対してはLSCを選択肢として提示し、希望された場合はLSCを行っている専門施設に紹介、もしくは当院へ応援に来て頂く方針をとっている。その上で当院での治療を希望された患者に対して、NTRとTVMの合併症の頻度と再発率など、メリットデメリットを説明し、患者の生活スタイルも考慮して術式を選択している。基本的に膀胱瘤を中心の症例に対してはA-TVMと後壁形成術、子宮脱を中心の症例に対してはAP-TVMまたは腔式子宮全摘術とC-TVM、直腸瘤を中心の症例に対してはP-TVM、腫瘍端脱を中心の症例に対してはヘルニア内容により術式を選択している(小腸瘤の場合は高位腹膜縫合術)。

骨盤臓器脱は基本的にはQOL疾患であることからも¹⁵⁾、特に手術法についてはそれぞれの長所・短所を充分に説明した上で、患者と相談し決定することが重要である。

文 献

- 1) DeLancey JO. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1992, 166: 1717-24.
- 2) 石川哲也、三村貴志、瀬尾晃平、清水華子、飯塚千祥、宮本真豪、森岡幹、関沢明彦：骨盤臓器脱に対する腹腔鏡下仙骨腔固定術(LSC)とTVM(Tension-free Vaginal Mesh)の手術成績の検討. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 2016, 31(2) : 357-361.
- 3) Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C.: Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev. 2013, Apr 30.
- 4) FDA Safety Communication: UPDATE on Serious Complications Association with Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse. 2011. (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm262435.htm>)
- 5) 島田誠：TVM手術の合併症：合併症の原因・対策・予防：Japanese Society of Endourology 2012, 25 : 258-266.
- 6) 瀬戸口志保、奥田比佐志、溝口翔悟、和田晶紗、渡辺栄子、小内友紀子、前田佳子、田邊一成：当院におけるTVM手術合併症の検討：日泌尿会誌, 25巻, 2号, 2014 : 318-321.
- 7) Kato K, Suzuki S, Yamamoto S, Furuhashi K, Murase T, Gotoh M. Clinical pathway for tension-free vaginal mesh procedure: Evaluation in 300 patients with pelvic organ prolapse. Int J Urol. 2009, 17: 314-317.
- 8) 草西洋、春田祥治、野村昌良：当院でのTVM手術の予後と周術期合併症. 日本女性骨盤底医学会誌, 2010, 7 : 21-28.
- 9) Takahashi S, Obinata D, Sakuma T, Nagane Y, Sato K, Mochida J, Ichinose T, Yamaguchi K. Tension-free vaginal mesh procedure for pelvic organ prolapse: A single-center experience of 310 cases with 1-year follow up. Int J Urol. 2010, 18: 353-358.
- 10) 多和田哲夫、衛藤志保、今野秀洋、的野博、飯田信：骨盤臓器脱に対するTVM手術(tension-free vaginal mesh)100例の周術期合併症と短期的予後についての検討、日本産婦人科学会 神奈川会会誌, 2010, 46 : 93-96.
- 11) 衛藤志保、島田誠、井上克己、椎木一彦、青木慶一郎、奥村太輔、永田将一、押野見和彦、松原英司、前田智子：当院で施行したTVM手術400例の成績についての検討～メッシュびらんを中心に～. 日本女性骨盤底医学会誌, 2010, 7 : 132-135.
- 12) 金崎春彦、宮崎康二：当院で開始したTension-free vaginal mesh(TVM)手術症例の検討. 現代産婦人科, 2011, 60 : 57-60.
- 13) 竹山政美：新女性泌尿器科テキスト第2版：メディカ出版株式会社、大阪, 2014, 53-166 : 199-205.
- 14) 三輪好生、野村昌良、イダ・リリワティ、日野安見子、宮下由紀恵、星野香、岩谷泰江、平川倫恵、宮原夏子、清水幸子：泌尿器外科, 2015, 28(3) : 375-379.
- 15) 五十嵐智博、高橋悟：骨盤臓器脱手術の機能的成績：Japanese Society of Endourology 2012, 25: 254-257.

【連絡先】

松本 桂子
川崎医科大学産婦人科学1
〒701-0192 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

治療抵抗性再発卵巣顆粒膜細胞腫に対してMPA療法が臨床的に有用であった一例

井上 彩・松元 隆・上野 愛実・村上 祥子・安岡 稔晃・内倉 友香
高木香津子・宇佐美知香・松原 裕子・藤岡 徹・松原 圭一・杉山 隆

愛媛大学大学院医学系研究科 産婦人科学

A case of recurrent granulosa cell tumor of the ovary that responded to medroxyprogesterone acetate therapy

Aya Inoue · Takashi Matumoto · Megumi Ueno · Sakiko Murakami · Toshiaki Yasuoka · Yuka Uchikura
Kazuko Takagi · Tomoka Usami · Yuko Matsubara · Toru Fujioka · Keiichi Matsubara · Takashi Sugiyama

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

卵巣顆粒膜細胞腫は比較的まれな卵巣性索間質性腫瘍である。一般的には良好な経過を辿るとされているが、進行が緩徐でまれに晚期再発をきたし、治療に難渋する症例を経験することがある。今回初回治療後9年を経過して再発した治療抵抗性の症例に対して、MPA療法が臨床的に有用であった一例を経験したので報告する。

Granulosa cell tumors of the ovary are relatively rare neoplasms that belong histologically to the category of sex cord stromal tumors. Granulosa cell tumors grow slowly and may recur or metastasize many years after initial treatment. Here we report a case of recurrent and chemoresistant granuloma cell tumor of the ovary that responded to medroxyprogesterone acetate therapy.

キーワード：卵巣顆粒膜細胞腫、MPA療法

Key words : granulosa cell tumor, MPA therapy

緒 言

卵巣顆粒膜細胞腫 (granulosa cell tumor) はエストロゲン産生性の性索間質性卵巣腫瘍であり、悪性卵巣腫瘍の2～5%，悪性性索間質性腫瘍の70%を占める¹⁾比較的まれな疾患である。組織像の特徴より成人型と若年型に分けられ、特に成人型顆粒膜細胞腫は臨床進行期I期が75～95%と大部分を占めるが、5年生存率95%，10年生存率85%，25年生存率70%と長期的な予後が不良であることが報告されている²⁾。また、卵巣顆粒膜細胞腫の再発までの期間は中央値が5年とされており、10年以上経過してからの再発の報告も多く³⁾、長期間の経過観察が必要となる。再発した症例に関しては、手術以外の有効な治療の報告は極めて少なく、また再発治療に関してはエビデンスがほとんどないため、臨床での取り扱いに苦慮する疾患である。今回、初回治療後9年を経過して再発した治療抵抗性の症例に対して、MPA療法が臨床的に有用であった一例を経験したので報告する。

症 例

患者：62歳、4回経妊3回経産

既往歴：45歳 子宮筋腫に対して子宮摘出術

現病歴：検診にて腹水貯留を指摘され当院受診した。造

影CT検査にて径15 cmの充実性の骨盤内腫瘍を認め、また血液検査にてE2：335 pg/mlと上昇を認め、卵巣腫瘍が疑われた。両側付属器摘出術および骨盤内播種病巣摘出術を行い、摘出標本の病理検査にて卵巣顆粒膜細胞腫と診断された。術後補助療法としてDC療法 (docetaxel 70 mg/m², carboplatin 5AUC) 3サイクルを施行し、以後再発なく経過していた。

術後9年目に膀胱炎を発症し近医泌尿器科を受診し、精査のために施行したCT検査にて腹腔内に多発する充実性腫瘍を認め、当科紹介となった。造影MRI検査では骨盤腔内に造影効果を認める径3～5 cmの充実性腫瘍を複数認め、PET-CT検査では同部位にFDGの集積 (SUVmax=2～5) を認めた（図1）。血清中のE2の上昇は認めなかったが、抗ミューラー管ホルモン (anti-mullerian hormone: 以下AMH) は41.24 ng/ml（閉経後の正常値： $<2\sim1.5$ ng/ml）と上昇を認めた。以上の結果より卵巣顆粒膜細胞腫の再発が疑われ、開腹手術を行った。腹腔内には淡血性腹水を認め、腹水病理細胞診は陽性であった。骨盤底および大網には多数の播種病巣を認め、周囲の腸管との瘻着を認めた。腹腔内播種病巣摘出および大網切除術を施行し、摘出標本の病理検査結果より卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断された。術後補助療法としてTC療法 (paclitaxel 175 mg/m², carboplatin

6AUC) 3サイクルを施行し以後経過観察していたが、術後6か月後頃よりAMHの上昇を認めた。造影CT検査にて腹腔内に多発する充実性腫瘍を認め(図2)，卵巣顆粒膜細胞腫の再々発と診断された。

前回手術時の所見として癒着が著明であったこともあり、まず化学療法による治療を行うこととし、TC療法を開始した。TC療法3サイクル後および6サイクル後に施行した造影CT検査にて腫瘍は縮小傾向を認め、AMHも低下傾向を認めたためTC療法継続するも、TC療法9サイクル後の造影CT検査にて腫瘍の増大を認めた。その後化学療法を変更し、gemcitabine療法・経口etoposide療法を施行するも腫瘍は増大し(図1)，膀胱および腸管の圧迫所見を認めるようになったため、2回目の再発腫瘍摘出術を行った(図3)。腹腔内播種病巣は腸管や脾臓に浸潤していたため、播種病巣とともに小腸および脾臓下極の合併切除を行った。術後補助療法は施行せず経過観察としていたが残存腫瘍の増大を認め、

術後3か月後よりTC療法を開始した。carboplatinに対するアレルギーを認めたため、TA療法(paclitaxel 175 mg/m², nedaplatin 100 mg/m²)へ変更し化学療法を継続し一時的に腫瘍縮小を認めたものの、その後腹腔内播種病巣は増大傾向を認めた。

摘出標本はPgR陽性でありホルモン療法を行うこととし、MPA療法(600 mg/日の経口投与)を開始した。MPA療法開始3か月後のAMHは低下傾向を認め、造影CT検査では再発腫瘍は一部を除き縮小を認めたためMPA療法を継続した(図4)。MPA療法開始5か月後頃よりAMHの上昇を認め、またMPA療法開始6か月後の造影CT検査ではいずれの腫瘍も増大および新出病変を認め(図4)、その後はBest Supportive Careの方針となった。

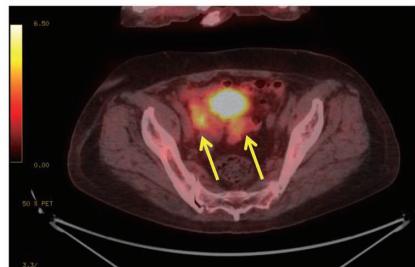
考 察

卵巣顆粒膜細胞腫の再発に関しては、10年以上経過し

再発部①(←:腔断端周囲)



造影MRI(T2強調画像)



PET-CT

再発部②(←:腹腔内播種)



造影MRI(T2強調画像)



PET-CT

図1 初回再発腫瘍摘出前の画像所見



造影CT
(←:上腹部播種病巣)



造影CT
(←:骨盤内播種病巣)

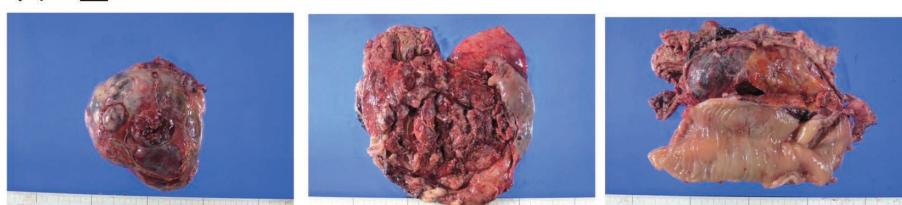
図2 2回目の再発手術前の画像所見

手術所見:

術式:腹腔内播種病巣摘出術+小腸部分切除+脾臓部分切除

手術時間:5時間58分

出血量:3520 ml



病理検査結果:

granulosa cell tumor

PgR陽性, ER陰性

図3 2回目の再発手術時の所見および病理結果

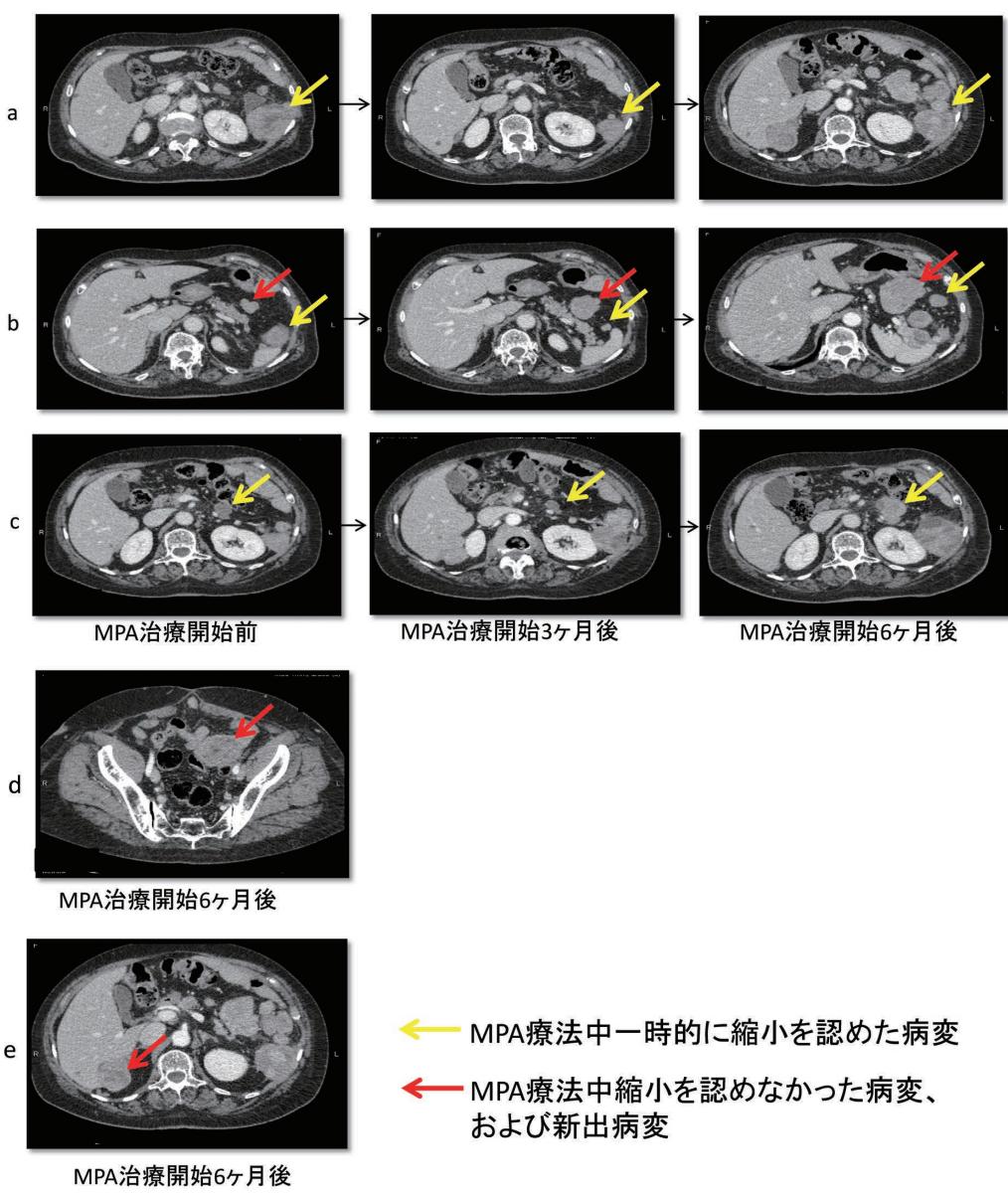


図4 MPA療法前後の治療経過

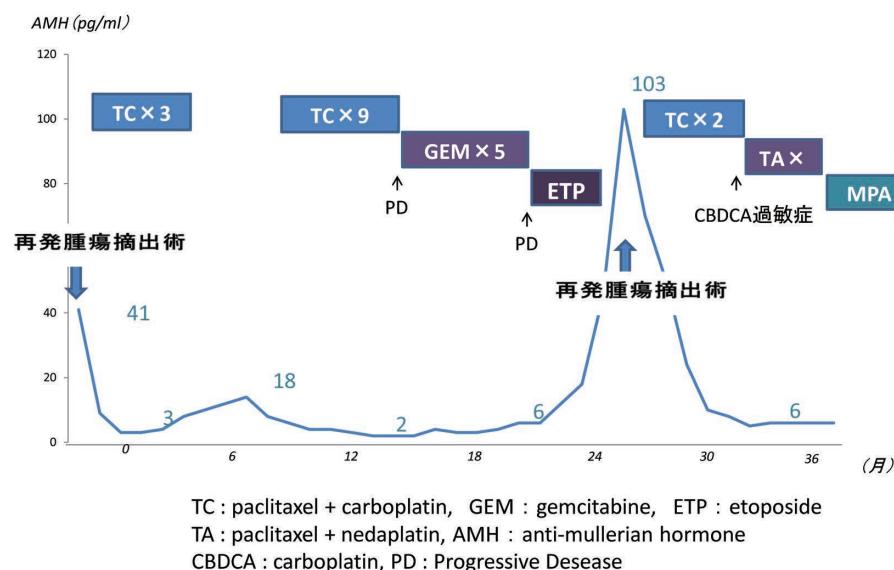


図5 初回再発後の治療経過

てからの再発も多いとの報告があり、治療後長期の経過観察が必要である³⁾。その際、経過観察で用いる腫瘍マーカーとしては、エストラジオール・インヒビンB⁴⁾・抗ミューラー管ホルモン (anti-mullerian hormone: AMH)⁵⁾ があげられるが、エストラジオールの産生には莢膜細胞が必要であることより、卵巣温存例以外では臨床経過を反映しない可能性がある。今回の症例においても、初回手術時に両側付属器を摘出していたため再発時にはエストラジオールの上昇を認めなかつたが、腫瘍マーカーとしてAMHが臨床経過を反映しており、再発の指標として有用であった（図5）。

卵巣顆粒膜細胞腫の再発時の治療に関しては、エビデンスがほとんどなく各ガイドラインにおいても推奨される治療方針は記載されていないが、手術療法により腫瘍が完全摘出した場合には長期予後が良好であったとする報告があり⁶⁾、まずは手術療法が考慮される。再発時の化学療法のレジメンとしてはシスプラチニを含むレジメンとしてPVB療法 (cisplatin + vinblastine + bleomycin) やBEP療法 (bleomycin + etoposide + cisplatin) が標準治療とされているが⁷⁾、重篤な血液毒性や治療関連死亡の報告があり⁸⁾、また再発卵巣顆粒膜細胞腫では再発を繰り返すことがあるため、蓄積毒性のあるレジメンは使用しにくいことが多い⁹⁾。そのため、上皮性卵巣癌に対する標準化学療法であるタキサン製剤やタキサン製剤とプラチナ製剤併用のレジメンも治療の選択肢として検討される⁹⁾。

再発卵巣顆粒膜細胞腫に対するその他の治療としては、Anastrozole・Megestrol・Letrozole・MPA・GnRHagonist等のホルモン療法があげられる¹⁰⁾。これら

のホルモン療法によりComplete Response (CR) 3例を含めた腫瘍縮小効果を認めたとの報告もあり¹⁰⁾、化学療法抵抗性の再発顆粒膜細胞腫の治療の選択肢の一つとして考慮される。

今回、一時的ではあるものの化学療法抵抗性の再発卵巣顆粒膜細胞腫に対してMPA療法により腫瘍縮小を認めた症例を経験した。MPA療法は化学療法と異なり副作用が軽微であり、治療抵抗性卵巣顆粒膜細胞腫に対して治療の選択肢の一つとなり得ると考えられた。

文 献

- Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A.: Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944-2951.
- Kurman RJ: WHO Classification Tumor of Female Reproductive Organs 4th ed. IARC Press, 2014.
- Lee YK, Park NH, Kim JW, Song YS, Kang SB, Lee HP.: Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 642-647.
- Mon CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, Ten Hoor KA, de Vries EG.: Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 365-372.
- Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J.: The role of inhibins B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 847-855.
- Chua TC.: Prolonged survival following maximal

cytoreductive effort for peritoneal metastases from recurrent granulosa cell tumor of ovary. J gybecol Oncol 2011; 22: 214-217.

- 7) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン
2015年版. 金原出版, 2015, 181-187.
- 8) Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM.: Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1999, 72: 131-137.
- 9) 中井英勝, 万代昌紀：卵巣性索間質腫瘍. 産婦人科の実際, 2016, 65 : 47-54.
- 10) Vijaykumar DK, Michelle AA, Indu RN, Keechilat P.: Recent Advances in Granulosa Cell Tumor Ovary: A Review. Indian J Surg Oncol 2013, 4: 37-47.

【連絡先】

井上 彩

愛媛大学大学院医学系研究科産婦人科学

〒791-0295 愛媛県東温市志津川

電話 : 089-960-5379 FAX : 089-960-5381

E-mail : inoue.aya.mj@gmail.com

肺静脈の観察から胎児診断に至った先天性両側性横隔膜弛緩症の一例

乾 宏彰¹⁾・加地 剛¹⁾・七條あつ子¹⁾・米谷 直人¹⁾・前田 和寿^{1) 2)}・苛原 稔¹⁾

1) 徳島大学病院 産婦人科

2) 独立行政法人 国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター 産婦人科

Prenatal diagnosis of congenital bilateral diaphragmatic eventration: a case report

Hiroaki Inui¹⁾ · Takashi Kaji¹⁾ · Atsuko Hichijyo¹⁾ · Naoto Yonetani¹⁾
Kazutoshi Maeda^{1) 2)} · Minoru Irahara¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Medical Center for Children and Adults

胎児超音波検査による肺静脈の観察が診断の契機となった、先天性両側性横隔膜弛緩症の一例を経験した。症例は32歳の1回経産婦で、妊娠12週の健診時にNuchal translucency (NT) の増大があり、妊娠14週に当科に紹介された。初診時、NTは6.7mmあったが、妊娠17週に施行した羊水検査では正常核型であった。以後胎児超音波検査を繰り返し行ったが、心四腔断面像で心臓の左右への偏位は認められなかった。一方で肺静脈は1本も描出することができなかった。妊娠25週、心四腔断面像において肺静脈ではなく肝静脈が描出されたことから、肝臓が胸郭内に挙上していることを疑った。そこで矢状断および冠状断にて胸腹部を詳細に観察すると、胸郭内は挙上した肝臓で占められており、肺は頭側に小さく観察されるのみであった。一方で肺肝境界は明瞭で横隔膜の欠損ではなく、横隔膜が弛緩・挙上した状態であると考えられた。妊娠37週に行なったMRIでも超音波と同様の所見が確認され、肺低形成を伴った先天性両側性横隔膜弛緩症と診断した。妊娠37週、新生児管理目的にて分娩誘発を行った。出生した児は呼吸不全のため生後約3時間で死亡した。病理解剖において、両側横隔膜は著明に菲薄化し高度に挙上していることが確認された。また両側肺の高度低形成も確認された。先天性横隔膜異常は、心四腔断面像での心臓の左右への偏位が診断の契機となることが多い。本症例では両側横隔膜が弛緩して腹部臓器が均等に挙上したため心臓の偏位が認められなかつたものの、肺静脈が描出困難で肝静脈が通常より高い位置で認めたことが胎児診断の契機となつた。

A 32-year-old multigravida woman was referred to our hospital with increased nuchal translucency at 14 weeks' gestation that measured 6.7 mm. Amniocentesis revealed a normal karyotype. Repeated fetal echocardiography displayed a normal cardiac position and axis on a four-chamber view (4CV) of the heart, but no pulmonary veins were visualized. At 25 weeks' gestation, the hepatic vein was visualized on the 4CV with color Doppler; therefore, the liver was suspected to be elevated in the chest. Sagittal and coronal views of the fetus revealed an elevated liver, hypoplastic lungs, and an intact diaphragm. Magnetic resonance imaging confirmed these findings. We diagnosed congenital bilateral diaphragmatic eventration with lung hypoplasia. She delivered a male infant at 37 weeks' gestation; however, the baby died of respiratory failure 3 hours after birth. An autopsy revealed a thin and elevated diaphragm without defects and severe lung hypoplasia. Although deviation of the heart on the 4CV is suggestive of a prenatal diagnosis of diaphragmatic abnormalities, there can be no cardiac shift in fetuses with bilateral diaphragmatic abnormalities. Visualization of the hepatic vein on the 4CV could be a clue for the prenatal detection of bilateral diaphragmatic abnormalities.

キーワード：先天性両側性横隔膜弛緩症、肺静脈、肝静脈、胎児診断、超音波

Key words : congenital bilateral diaphragm eventration, pulmonary vein, hepatic vein prenatal diagnosis, ultrasonography

緒 言

先天性横隔膜異常は横隔膜に欠損孔を認める横隔膜ヘルニアが大多数を占めるが、横隔膜に欠損がない横隔膜弛緩症も存在する¹⁾。先天性横隔膜弛緩症は横隔膜の筋線維の形成不全により起こる。横隔膜は薄く弛緩してお

り、腹部臓器が胸郭内に挙上している²⁾。軽症例では無症状のまま経過することが多いが、重症例では挙上した腹部臓器によって肺低形成が生じ呼吸不全を呈することがあるため胎児診断が重要とされている^{2) 3)}。

先天性横隔膜異常の胎児診断は、心四腔断面で心臓の左右への変位が契機となることが多い。これは挙上した

腹部臓器により心臓が圧迫され左右に変位するためである。今回、心臓の左右への変位がないことから当初横隔膜の異常に気づかず、その後肺静脈の観察に際し、肝静脈が四腔断面像で描出されたことが胎児診断の契機となった先天性両側性横隔膜弛緩症の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：32歳、1経妊娠1経産

既往歴：特記事項なし

現病歴：自然妊娠後、近医で妊婦健診を受けていた。妊娠12週時にNuchal translucency (NT) の増大があり、妊娠14週2日に当科へ紹介された。初診時NTは6.7mmあった。妊娠17週に羊水検査を行ったところ、正常核型(46, XY) であった。妊娠25週までに繰り返し行った超音波検査で大動脈縮窄を認めたが、心四腔断面像は正常であり心臓の左右への偏位は認められなかった（図1）。



図1 妊娠25週時の胎児心四腔断面像
心臓の偏位は認められない

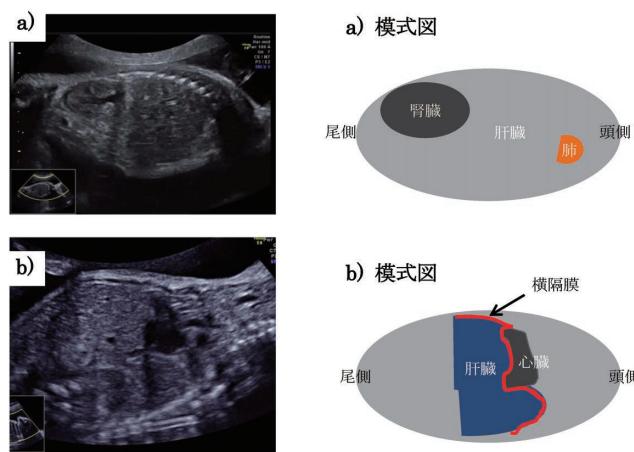


図3 妊娠28週時の矢状断像(a)と冠状断像(b)
肝臓の著明な挙上と高度肺低形成を認めるが、肺肝境界の連続性は保たれている。肝臓の挙上は左右均等で心臓を取り囲むようになっている。

1）。一方で肺静脈はカラーおよびパワードプラを用いても1本も描出できなかった。妊娠26週、心四腔断面像においてカラードプラで左下肺静脈様の血管が描出された。しかしながらこの血管の血流をパルスドプラで計測すると、逆流波を伴った3峰性の典型的な肝静脈の血流波形であり、描出された血管は肺静脈ではなく挙上した肝静脈であることが判明した（図2）。すなわち心臓の左右は肺ではなく、挙上した肝臓が占拠していると考えられた。そのため矢状断および冠状断にて胸腹部を詳細に観察すると、胸郭内は挙上した肝臓で占められており、肺は頭側に小さく観察されるのみであった。一方、胃や腸管は肝臓より尾側の正常位置にあり、肺肝境界は明瞭で横隔膜の明らかな欠損はないことから、横隔膜が弛緩・挙上した状態であると考えられた（図3）。妊娠28週に行ったMRIでも超音波と同様の所見が確認され、両側性の横隔膜弛緩症と診断した（図4）。肺は両側ともに非常に小さく、高度の肺低形成が予測された。他に

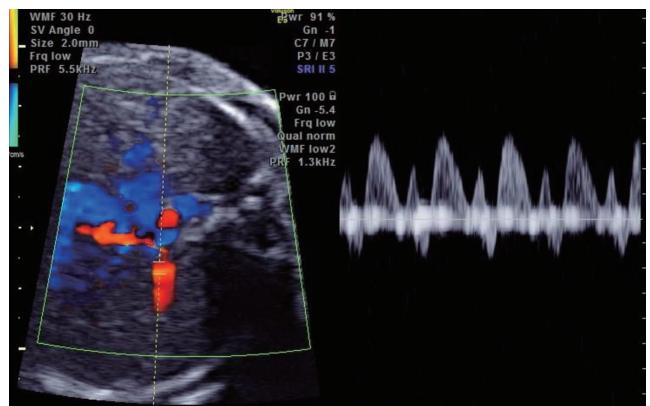


図2 妊娠26週時の心四腔断面像

カラードプラ（左）にて左下肺静脈が描出されているように見えるが、パルスドプラ（右）で逆流を伴った3峰性の肝静脈血流波形を呈しており、肺静脈ではなく肝静脈であることがわかる

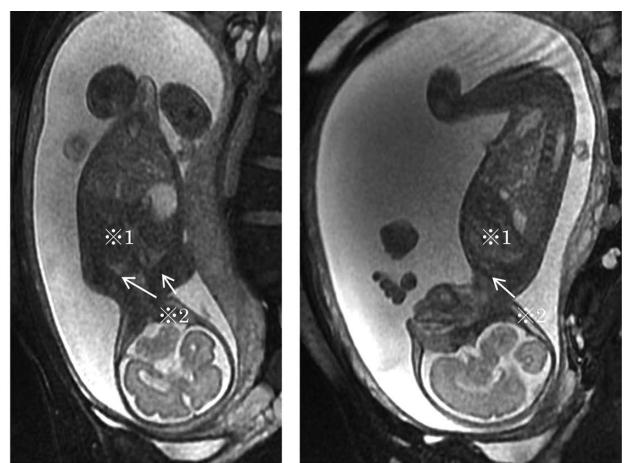


図4 妊娠28週時のMRI所見(T2強調画像)
肝臓の著明な挙上（※1）と両側肺の高度低形成（※2）を認める肺肝境界（横隔膜）の形態は保たれている

羊水過多および小顎の合併も認めた。

新生児管理のため妊娠37週6日に分娩誘発を行い、2510gの男児を、Apgar score 2/3で経腔分娩した。出生後直ちに気管内挿管を行い高頻度振動換気法（high-frequency oscillation: HFO）を開始したが、換気は困難であった。胸部レントゲン写真では横隔膜は高度に拳上しており、胸腔の上部にわずかな含気を認めるのみであった（図5）。超音波検査では肺高血圧が著明で、大動脈縮窄症が確認された。一酸化窒素（NO）吸入療法も導入したが呼吸状態は改善なく、生後3時間で死亡した。

家族の同意の下、病理解剖を施行した。両側横隔膜は著明に菲薄化していたが、欠損孔はなかった。両側の腹部臓器は左右均等に高度に拳上し、両側肺は高度低形成（右肺2.3g、左肺3.1g、肺体重比=0.0021（正常:>0.012））であった。心臓については胎児および新生児超音波で認められた大動脈縮窄は明らかでなく、その他の構築異常もなかった。肺静脈も非常に細かったが、還流異常などの異常を認めなかった。

組織学的検査では、横隔膜の筋線維は大部分で欠損し、膜状の結合組織に置き換わっていた（図6）。以上の所見から、先天性両側性横隔膜弛緩症による高度両側肺低形成と最終診断した。

考 察

両側性の先天性横隔膜弛緩症による高度肺低形成を呈した胎児例を経験した。先天性横隔膜弛緩症は先天性横隔膜異常の約5%と稀な疾患であり、そのほとんどは片側性（多くは右側）で両側性は極めて稀である^{1) 2) 4)}。片側性で横隔膜拳上が軽度なものは無症状に経過することが多いが、両側性の場合には肺低形成による呼吸不全が問題となりうる^{2) 3)}。

横隔膜弛緩症の胎児診断は、片側性か両側性かによって異なる。片側性では横隔膜ヘルニア同様、心四腔断面像において心臓の左右の偏位を契機に診断されることが多く、横隔膜ヘルニアとの鑑別が問題となる⁵⁾。一方、両側性では本症例のように、腹部臓器が左右均等に拳上し心臓の左右への変位が認められないことがある³⁾。そのため本症例では当初、横隔膜異常に気づかなかった。幸い本症例では初期にNTの増大があり、大動脈縮窄を認めたことから胎児心臓超音波検査を繰り返し行った。その際、四腔断面像で肺静脈が描出されず、肝静脈が描出されたため肝臓の拳上を疑うに至った。その後は、肺肝境界を矢状断や冠状断像で観察することで横隔膜弛緩症を疑うことができ、鑑別に有用とされるMRIで確認することができた⁶⁾。

胎児肺静脈の観察は、総肺静脈還流異常症の検出およ

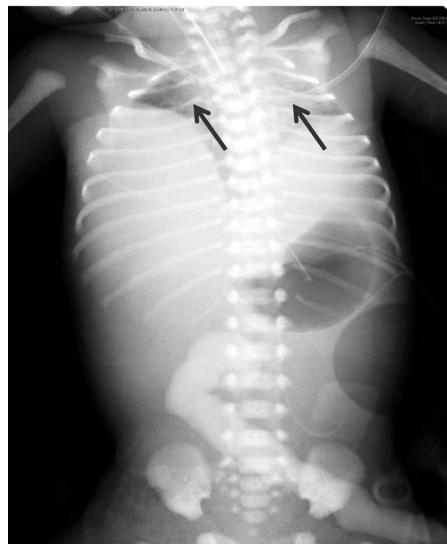


図5 出生直後の児の胸部レントゲン写真
横隔膜は高度に拳上し、胸郭内にわずかに肺野を認めるのみである（矢印）

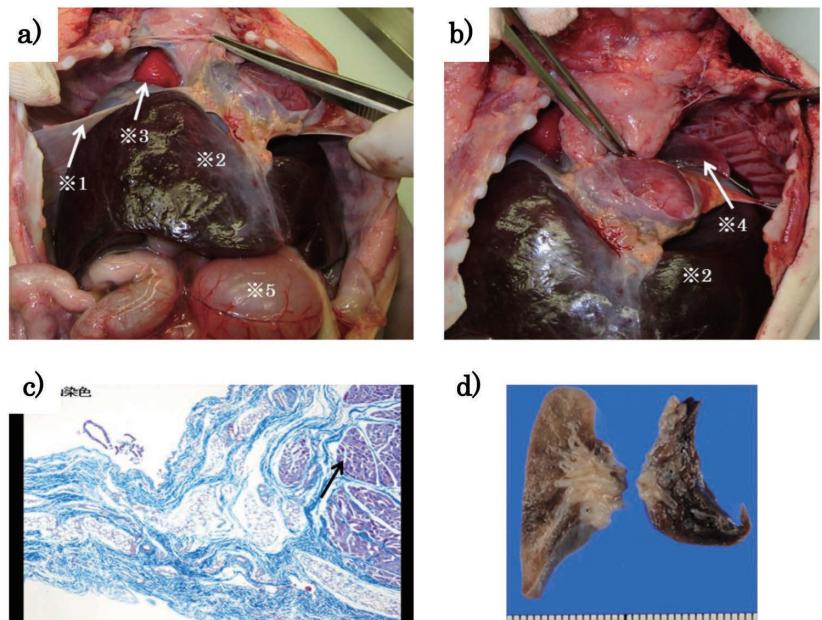


図6 病理解剖所見

- a) b) : 両側の横隔膜（※1）は高度に菲薄化しているが、欠損孔は認められない
肝臓（※2）は高度に拳上し、肺は両側（※3、※4）とも高度低形成である
胃（※5）は拳上していない
- c) : 横隔膜のAZAN染色病理所見（×100）、筋線維（矢印）は大部分で欠損し、膜状の結合組織に置換されている
- d) : 両側肺の肉眼的所見および重量、右肺2.3g、左肺3.1g、肺体重比=0.0021（正常>0.012）

び診断のために行われる。通常胎児心臓の精査の際には行われるが、スクリーニングとしては行われないことが多い。しかしながら、近年は超音波装置の向上によりカードプラやパワードプラを用いると肺静脈の描出は比較的容易にできるようになってきている。肺静脈は心四腔断面およびその近傍で左心房に還流するのが描出される。一方、肝静脈は下大静脈に合流するため上腹部横断面で描出され、正常では心四腔断面で描出されることはない。本症例では両側横隔膜の弛緩によって肺が心臓より大きく挙上しており、心臓の周囲を肝臓が占拠した状態となっていた。そのために心四腔断面で肝静脈が描出されたと考えられる。また、肺静脈が描出できなかったのは肺の挙上に加え、高度肺低形成により肺静脈が非常に細くなっていたことが原因と考えられる。なお、横隔膜ヘルニアにおいて、肝静脈の観察は肝臓の胸腔への脱出の有無や程度をみるのに有用とされている³⁾。

先天性横隔膜弛緩症の予後因子としては、片側性か両側性かに加えて肺低形成や羊水過多の有無が挙げられている²⁾。肺低形成の評価方法として、横隔膜ヘルニアで用いられるlung to head ratio (LHR) や肺胸郭断面積比 (LT比 : lung to thorax transverse area ratio) が用いられることがあるが⁷⁾、本症例ではそもそも四腔断面で肺が全く描出されていなかったためこれらの指標による評価は不可能であり、超音波やMRIの矢状断や冠状断像から肺低形成を強く疑った。

横隔膜の異常は両側性に起こることは非常に稀ではあるが、高度の肺低形成を来し予後不良となりうるため胎児診断は重要である。しかしながら、両側性では心臓の左右への偏位を認めず胎児診断が難しいことがあることを念頭に置くことが重要と考えられる。また、心四腔断面像での肝静脈の描出は横隔膜異常を示唆する所見として有用な可能性があると思われる。

文 献

- 1) Jurcak-Zaleski S, Comstock CH, Kirk JS.: Eventration of the diaphragm. Prenatal diagnosis.: J Ultrasound Med, 1990, 9: 351-354.
- 2) Joseph A Garcia-Prats, MD.: Eventration of the diaphragm in infants.: www.update.com last updated Mar 30, 2016.
- 3) Alamo L, Gudinchet F, Meuli R: Imaging findings in fetal diaphragmatic abnormalities. Pediatr Radiol, 2015, 45(13): 1887-900.
- 4) Yazici M, Karaca I, Arikhan A, Erikci V, Etensel B, Temir G, Sencan A, Ural Z, Mutaf O.: Congenital eventration of the diaphragm in children: 25 years' experience in three pediatric surgery centers.: Eur J Pediatr Surg, 2003, 13(5): 298-301.
- 5) Yang JI: Left diaphragmatic eventration diagnosed as congenital diaphragmatic hernia by prenatal sonography.: J Clin Ultrasound, 2003, 31(4): 214-7.
- 6) Tsukahara Y, Ohno Y, Itakura A, Mizutani S.: Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic eventration by magnetic resonance imaging: Am J Perinatol, 2001, 18(5): 241-4.
- 7) Bahlmann F, Merz E, Hallermann C, Stopfkuchen H, Krämer W, Hofmann M.: Congenital diaphragmatic hernia: ultrasonic measurement of fetal lungs to predict pulmonary hypoplasia.: Ultrasound Obstet Gynecol, 1999, 14(3): 162-8.

【連絡先】

乾 宏彰

徳島大学病院産婦人科

〒 770-8503 徳島県徳島市蔵本町 2 丁目 50-1

電話 : 088-631-3111 FAX : 088-633-7009

E-mail : kanhi108@gmail.com

血中エストラジオール濃度を指標にしたジエノゲストの至適投与量に関する検討

酒本 あい¹⁾・鎌田 泰彦¹⁾・樋野 千明¹⁾・松岡 敬典¹⁾
長谷川 徹¹⁾・小谷早葉子¹⁾・中塚 幹也²⁾・平松 祐司¹⁾

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

2) 岡山大学大学院保健学研究科

Determining optimal dienogest dose using serum estradiol levels

Ai Sakamoto¹⁾・Yasuhiko Kamada¹⁾・Chiaki Kashino¹⁾・Hirofumi Matsuoka¹⁾
Toru Hasegawa¹⁾・Sayoko Kotani¹⁾・Mikiya Nakastuka²⁾・Yuji Hiramatsu¹⁾

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

緒言 ジエノゲスト(DNG)の一投与量は2mgと規定されているが、治療費や副作用の問題から、減量を検討する症例はしばしば経験される。本研究では、DNGの至適投与量を、血中エストラジオール(E2)値を指標として決定することができるかどうかにつき検討した。

方法 当科外来に通院中の子宮内膜症患者38例に対し、血清中E2値30-50 pg/mlを目標値に定め、DNG投与量を決定した。DNG 2mg投与開始後のE2を3ヶ月毎に測定し、50 pg/ml以下となった時点で1mgへの減量を施行した。減量した症例では、減量後3ヶ月以降のE2値と臨床所見より、1mg継続の可否を判断した。

結果 29例に1mgへの減量を行った。23例は1mgで良好な管理が得られた(A群、「1mg群」)。また不正出血などの副作用のため2mgに再増量した6例(B群)および、減量基準を満たさず減量しなかった9例(C群)を合わせて「2mg群」とした。

1mg群と2mg群では、平均年齢、体重、BMIに有意差はなかった。A群とB群の比較では、減量直前のE2はA群で有意に低かった(A: 19.0±12.8 pg/ml B: 30.1±22.0 pg/ml, P=0.037)。また、減量までに要した期間は、A群で有意に短かった(A: 3.0±2.9ヶ月, B: 6.0±2.3ヶ月, P=0.042)。1mg/dayで使用中にCA125・CA19-9の上昇、子宮内膜症性嚢胞の増大などの臨床所見の悪化を認めた症例はなく、3例において2mg使用時に見られた更年期様症状やうつ症状が減量に伴い改善した。

結論 血中E2値を指標にDNGの至適投与量が決定できる可能性が示唆された。またDNG至適投与量は年齢、体重、BMIには規定されず、減量前の血中E2値が低い症例、および、2mg投与開始後短期間で血中E2値が低下する症例において、1mgでの良好な管理が得られやすい可能性が示唆された。

The standard dienogest (DNG) dose for endometriosis is 2 mg/day. However, because of cost problems and side effects, dose decreases are often required. Here we investigated the optimal DNG dosing using serum estradiol (E2) level indicators. We targeted 38 outpatients with endometriosis treated with DNG. We examined E2 levels every 3 months and analyzed the dose changes. Of the 29 cases in which the dose was reduced to 1 mg/day, 23 cases did not have good courses (group A) and six required increases to 2 mg/day after the dose decrease (group B). In the other nine cases, levels were high on the 2 mg/day dose and not subjected to dose decreases (group C). A comparison of group A and groups B+C revealed no significant difference in mean age, body weight, or body mass index. The mean E2 level just before the dose decrease was significantly lower in group A than in group B ($P < 0.05$), while the mean period until the dose decrease was significantly shorter in group A than in group B ($P < 0.05$). E2 levels may be used to predict optimal DNG dosing. Optimal DNG doses were not prescribed by age or body weight.

キーワード：ジエノゲスト、エストラジオール濃度、子宮内膜症、至適投与量

Key words : dienogest, estradiol level, therapeutic window, endometriosis, optimal dose

緒 言

子宮内膜症は生殖年齢女性の1割が罹患するといわれており、月経困難症や骨盤痛および不妊の原因となる。子宮内膜症に対する薬物療法としては現在、主に低用量ピルや黄体ホルモン製剤が使用されている。黄体ホルモ

ン製剤のひとつであるジエノゲスト(DNG)は第四世代プロゲスチンであり、2011年1月に発売されて以来、子宮内膜症取扱い規約¹⁾に収載されるなど広く使用されている。

DNGの1日の投与量は2mgであり、患者の1ヶ月間の自己負担額は、健康保険の負担額が3割の場合、約

9000円である。主な副作用としては不正性器出血や更年期様症状が知られている。これらの副作用や経済的な事情による「DNG減量」は、臨床実地ではしばしば考慮されるが、これまでにその明確な減量基準に関する報告はない。

我々は本研究において、DNGの至適投与量を、血中エストラジオール(E2)濃度を指標として決定することができるかどうかについて検討を行った。

研究方法

倫理委員会の承認のもと、当科外来に通院する(臨床的)子宮内膜症患者のうち、DNGによる治療を行う38例を対象として検討を行った。なお手術未施行例では、卵巣子宮内膜症性囊胞に特徴的なすりガラス状の超音波画像所見を有し、月経困難症・下腹部痛などの臨床症状を伴う症例を臨床的子宮内膜症と診断した。治療に際して、血中E2・CA125・CA19-9値の測定、内診および直腸診、経腔超音波断層法を随時施行した。なお、DNG 2mg/dayが無効であり、DNG以外の治療法に変更した症例は検討から除外した。

通常の2mg/dayでDNG投与を開始し、投与開始後3ヶ月の時点で血中E2値の測定を行い、血中E2値が30pg/ml未満の症例、および、30-50pg/mlで減量を希望する症例に対し、1mg/dayに減量した。

DNG 2mg/day開始後3ヶ月で血中E2値が50pg/ml以上の場合は減量の対象とせず、2mg/dayの投与を継続し、3ヶ月おきに血中E2値の測定を継続し、50pg/ml以下となった場合に、減量の対象とした。減量を

行った場合は3ヶ月おきに再度血中E2値を測定し、E2高値が継続する場合や、卵巣子宮内膜症性囊胞の増大や骨盤痛、許容しがたい不正出血など臨床所見の悪化がある場合には2mg/dayに再増量した。(図1)

統計学的検討には、Mann-WhitneyのU検定を用い、 $p<0.05$ の場合を有意差ありとした。

研究成績

対象38名のうち、29例に対し、DNG 1mg/dayへの減量を行った。このうち、23例は1mg/dayで長期的な管理が可能であり、この23例を「1mg至適群」(A群、全体の79.3%)とした。1mg/day投与中に血中E2値の上昇や不正出血など臨床所見の悪化があり2mg/dayに戻した症例は6例であった。この6例をDNG 1mg管理不良群(B群)とした。またDNG 2mg/day使用中の血中E2値が50pg/ml以上であったため減量の適応でないと判断した例は9例であった。この9例を2mg継続群(C群)とした。DNG 1mg管理不良群と2mg継続群を合わせて、「2mg至適群」(全体の39.5%)とした。(表1)

DNG 1mgが至適であるA群についてさらに詳細に検討すると、2mg/day使用時と同様に副作用なく良好な管理を得られている例は16例であった(管理良好群)。A群の中には、血中E2濃度の上昇を時に認め、卵胞発育抑制が不完全と考えられるも、臨床所見の増悪を認めず、1mg/dayでの管理継続が可能であった例が5例見られた(排卵抑制不完全群)。副作用として、2mg/day投与中に、更年期様症状を3例、うつ症状を2例で認めた。1mg/dayへの減量に伴うE2値上昇により3例

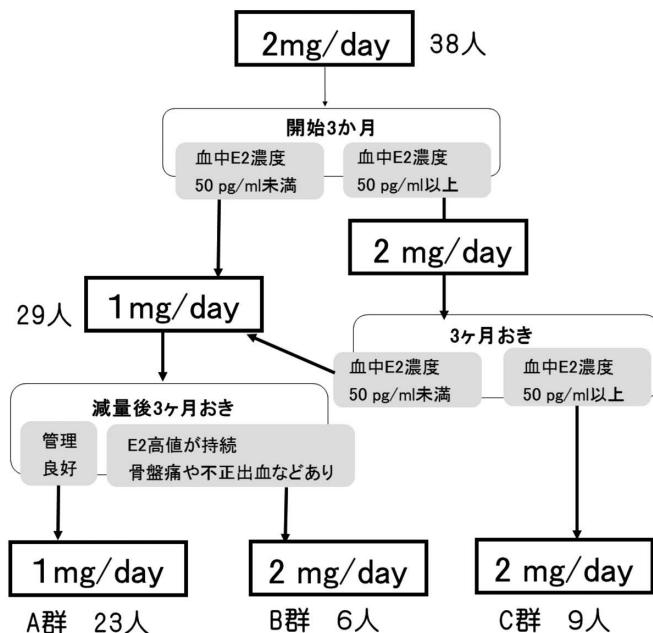


図1 研究のフローチャート

ではこれらの症状は消失した。しかし、2例では1 mg/dayでも血中E2濃度が低く更年期様症状が継続したため、エストロゲン製剤によるAdd-back療法を追加した（Add-back群）。Add-back群ではほかの2群とくらべ高齢の傾向、排卵抑制不完全群では体重が軽い傾向を認めたが、いずれも有意差はなかった。

2 mg至適群のうち、1 mg管理不良群（B群）では、2 mg/day使用時の血中E2値（ 38.8 ± 20.5 pg/ml）は低いが、1 mg/day使用時のE2値（ 237.3 ± 205.7 pg/ml）は高値となった。1 mg/dayが継続困難であった理由としては、許容しがたい不正出血が6例、骨盤痛の増悪が2例であった。

減量を行った全症例において、DNG 1 mg/day投与中に血中CA125やCA19-9値の上昇、卵巣子宮内膜症性囊胞の増大を認めた症例はなかった。減量前の血中E2値は、A群（血中E2値 19.0 ± 16.5 pg/ml）でB群（ 30.1 ± 22.0 pg/ml）に対し、有意に血中E2値が低い結果となった（P=0.037）。また、減量までに要した期間は、A群（ 3.0 ± 2.9 ヶ月）、B群（ 6.0 ± 2.3 ヶ月）と有意に短かった（P=0.042）。

考 案

DNGの作用機序には、プロゲスチンとして子宮内膜症の異所性内膜間質細胞に脱落膜化変化を起こし増殖を

抑制する「直接作用」と、卵巣に働きかけ卵胞発育を抑制すること、視床下部一下垂体に働きかけLHサージを抑制し、排卵抑制することで、血中E2濃度を低下させることによる「間接作用」があると考えられている²⁾。

直接作用については、2 mg/day内服反復時の血中DNG濃度は 42.9 ± 2.7 ng/ml、1 mg/day内服反復時は 22.3 ± 3.9 ng/mlであるとされる³⁾。子宮内膜症間質細胞を用いた研究では、 10^{-8} M（ 3.11 ng/ml）では増殖抑制効果は有意ではなかったが、 10^{-7} M（ 31.14 ng/ml）以上の濃度において、有意な増殖抑制効果が確認されている⁴⁾。これより、1 mg/day内服時は2 mg/day内服時と同等とは言えないものの、一定の直接効果は期待される。

間接作用に関しては、子宮内膜症の進行が抑制され、かつエストロゲン低下に伴う骨塩減少が軽微となる血中E2濃度は $30\text{--}50$ pg/mlとされており、この濃度が子宮内膜症におけるTherapeutic windowであると考えられている⁵⁾。本研究ではこのTherapeutic windowの血中E2値を、DNG減量の指標とした。

DNGの用量探索試験として行われた研究⁶⁾において、DNGを2 mg/dayで8週間以上連続使用した場合に中央値がこのTherapeutic window内となることが示されている。しかし、2 mg/day内服時も1 mg/day内服時も症例による血中E2濃度のばらつきは大きく、1 mg/day投与時は血中濃度が高い症例が増加する一方で、

表1 各群の年齢・体重・BMI・血中エストラジオール（E2）値

統計解析にThe Mann-Whitney U testを用い、p < 0.05を有意差ありとしたところ、年齢・体重・BMIはいずれの群間にも有意差はなかった。

	年齢（歳）	体重（kg）	BMI	血清 E2 (pg/ml)	血清 E2 (pg/ml)
				2 mg/day	1 mg/day
1 mg 至適群 n=23	36.4 ± 8.0 (27-46)	51.1 ± 8.0 (45.0-76.3)	20.5 ± 3.0 (18.5-28.4)	25.3 ± 31.2	34.4 ± 82.0
(A群) 管理良好 n=16 (69.6%)	35.3 ± 6.4 (28-46)	52.4 ± 8.8 (45.0-76.3)	20.8 ± 3.5 (17.1-28.4)	23.4 ± 33.7	28.8 ± 20.7
排卵 抑制不完全 n=5 (21.7%)	38.6 ± 9.0 (26-46)	45.6 ± 2.5 (42.1-48.7)	19.1 ± 0.4 (18.5-19.6)	30.0 ± 17.7	107.7 ± 112.8
Add-back n= 2 (8.7%)	43.5 ± 6.4 (39-48)	54.0 ± 4.2 (51.0-57.0)	21.6 ± 1.7 (20.4-22.8)	25.9 ± 1.7	17.9 ± 10.3
2 mg 至適群 n=15	37.6 ± 5.2 (28-43)	53.7 ± 10.1 (39.0-73.7)	20.8 ± 2.8 (16.0-26.2)	55.7 ± 43.7	
1mg 管理不良 (B群) n=6 (40%)	37.6 ± 5.9 (28-43)	54.4 ± 9.0 (44.0-73.7)	21.4 ± 2.5 (18.1-26.2)	38.8 ± 20.5	237.3 ± 205.7
2mg 繼続 (C群) n=9 (60%)	37.5 ± 2.1 (36-39)	51.6 ± 17.8 (39.0-64.1)	19.2 ± 4.5 (16.0-22.4)	106.4 ± 66.6	

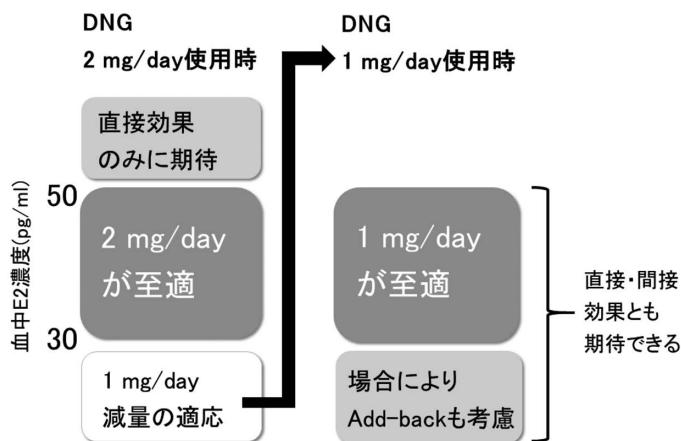


図2 血中E2濃度を指標としたDNGの至適用量決定法

Therapeutic windowの範囲に収まる症例も存在する。そのため我々は、症例を選択すればDNG 1 mg/dayでの管理が可能ではないかと着想した。

なお、1 mg/day投与中の安全性については、同研究⁶⁾において、1 mg/day使用中の子宮内膜症の症状について、2 mg/dayに比し「著明に改善」と答えた被験者の比率が下がるもの、不变および悪化と答えた被験者の比率は増加しなかった。

今回の研究結果より、血中E2値をDNGの至適用量を決定する指標として使用でき、2 mg/day投与中比較的早期に血中E2値が十分低下する例では、1 mg/dayが至適用量である可能性が高いことが示唆された。しかし年齢・体重・BMIにおいて、1 mg至適群と2 mg至適群の値はいずれも近似した値であり、有意差を認めず（表1）、これらの因子はDNGの至適投与量には関与しないと考えられた。そして今回の検討では、DNG投与開始後に短期間で血中E2値が低下する症例における特徴を見出すことはできなかった。

さらに副作用の面では、DNG投与量を1 mg/dayとすることで、2 mg/day投与時に見られていた血中E2値低下に起因する更年期様症状やうつ症状が改善した症例が3例存在したことから、これらの血中E2値低下に起因すると思われる副作用の軽減に1 mg/dayへの減量が有効な症例が存在することが示された。

以上より血中E2濃度を指標としたDNGの至適用量決定法を図2にまとめた。2 mg/day使用時に血中E2値が30–50 pg/mlとなる場合にはDNGの直接、間接作用の両方が期待される。2 mg/day使用中でも血中E2値が高い症例では、直接効果のみを期待することとなる。2 mg/day使用時に血中E2が30 pg/ml未満に低下する症例は1 mg/dayに減量する対象と考えられる。1 mg/day使用時に血中E2値が30–50 pg/mlとなればDNGの直接および間

接作用の両方に期待した使用が可能であり、1 mg/dayが至適用量であると考えられる。1 mg/day使用時にもなお血中E2値が20 pg/ml以下である症例では、更年期様症状に応じてエストロゲン製剤によるAdd-back療法を考慮する。DNG 1 mg/dayに減量後に臨床所見の悪化が見られる場合には再增量が必要となる。しかし臨床所見に悪化がない場合、50 pg/ml以上の血中E2値を認めてでもDNGの直接作用により1 mg/dayでの管理が可能と思われる症例も存在した。経済的理由等により1 mg/dayでの管理を強く希望する患者には、臨床所見を慎重に観察しながら管理していくことも可能かもしれない。

今後さらに症例数を増やした、各群の長期的な治療効果や副作用を含めた詳細な検討が望まれる。

結論

本研究により、血中E2値を指標にDNGの至適投与量が決定できる可能性が示唆された。DNGの治療効果を確保しつつ、使用中の過度な血中E2値低下に伴う副作用を回避するためにも、患者一人一人に最適な投与量でDNGを使用することが肝要である。

また、DNG至適投与量は年齢、体重、BMIには規定されず、減量前の血中E2値が低い症例、および、2 mg投与開始後短期間で血中E2値が低下する症例において、1 mgでの良好な管理が得られやすい可能性が示唆された。

本研究に関する利益相反状態はない。

文献

- 日本産婦人科学会；子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編 第2版、2010；金原出版。
- Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, Tokado H, Imada K, Mizuguchi K.: Dienogest, a selective

progesterin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(7): 636-41.

- 3) ディナゲスト錠 1 mg 医薬品インタービューフォーム.
- 4) Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, Yasuda K, Kanzaki H.: The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum reprod*, 2001, 7(4): 341-347.
- 5) Barbieri RL: Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(2): 740-745.
- 6) 百枝幹雄：ジエノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験－ランダム化二重盲検多施設協働並行群間比較試験－. 薬理と治療, 2007, 35(7) : 770-783.

【連絡先】

酒本 あい

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 : aisakamoto@cc.okayama-u.ac.jp

子宮内膜癌再発に対する妊娠性温存治療後、生殖補助医療で妊娠し生児を得た一例

矢野 肇子¹⁾・酒本 あい¹⁾・安藤 まり¹⁾・樋野 千明¹⁾・松岡 敬典¹⁾
長谷川 徹¹⁾・早田 桂¹⁾・小谷早葉子¹⁾・楠本 知行¹⁾・鎌田 泰彦¹⁾
中村圭一郎¹⁾・関 典子¹⁾・増山 寿¹⁾・中塚 幹也²⁾・平松 祐司¹⁾

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

2) 岡山大学大学院保健学研究科

A woman with recurrence of endometrioid adenocarcinoma got pregnancy with assisted reproductive technology (ART) and delivered a baby

Hatsuko Yano¹⁾・Ai Sakamoto¹⁾・Mari Andou¹⁾・Chiaki Kashino¹⁾・Hiroyuki Matsuoka¹⁾
Toru Hasegawa¹⁾・Kei Hayata¹⁾・Sayoko Kotani¹⁾・Tomoyuki Kusumoto¹⁾・Yasuhiko Kamada¹⁾
Keiichiro Nakamura¹⁾・Noriko Seki¹⁾・Hisashi Masuyama¹⁾・Mikiya Nakatsuka²⁾・Yuji Hiramatsu¹⁾

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

近年40歳以下の若年子宮内膜癌患者は増加しており、その妊娠性温存が注目されている。我々は子宮内膜癌IA期発症後にmedroxyprogesterone acetate (MPA) による高用量黄体ホルモン療法後の再発に対し再度MPA療法を行い、生殖補助医療により生児を得た症例を経験したので報告する。症例は32歳女性既婚、未経妊。不正性器出血を主訴に前医を受診した。子宮内膜組織診でendometrioid adenocarcinoma, Grade 1と診断され、当科紹介となった。当院での精査で、子宮内膜癌IA期相当と診断、妊娠性温存希望のため、MPA療法を6ヶ月間行った。子宮内膜組織診で悪性所見の消失を確認後、妊娠を試みるも妊娠成立せず、初回治療から3年2ヶ月後に組織診でendometrioid adenocarcinomaの再発が指摘された。依然挙児希望は強く、リスクを十分に説明した上で再度MPA療法を6ヶ月間行った。子宮内膜組織診で悪性所見の消失を確認し、不妊治療を再開した。生殖補助医療を選択し、GnRHアンタゴニスト法で14個の卵子を採取し体外受精した。受精後6日目に胚盤胞まで達した3AA胚1個を凍結した。子宮内膜組織診で陰性を確認後、ホルモン補充周期で凍結融解胚移植を行い、妊娠成立了。妊娠経過は順調で、妊娠40週4日に胎児機能不全の適応で帝王切開術を施行した。MPA療法は治療後1~3年内に再発する症例が多く、寛解後早期の不妊治療開始が推奨され、体外受精により妊娠する症例が多い。本症例のように子宮内膜癌再発後にMPA療法と生殖補助医療を行い、生児を得た症例の報告は散見されるが、本邦のガイドラインでは推奨されていないため、十分な説明と同意のもとに慎重に行われるべきである。

The number of young women who suffer from endometrial cancer and hope for uterine preservation for pregnancy is increasing. Here we report a case of a woman with recurrence of stage IA, grade 1 endometrioid adenocarcinoma who became pregnant using assisted reproductive technology (ART) and delivered a baby. At 32 years of age, she noticed abnormal bleeding and visited a gynecologist. Although stage IA, grade 1 endometrioid adenocarcinoma of the uterus was detected, she hoped for uterine preservation. Medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy was performed for 6 months. Without pregnancy, grade 1 endometrioid adenocarcinoma recurred 3 years and 2 months after the first therapy. Although she still desired to have a baby, we explained the risk of cancer worsening and recurring and she decided to undergo 6 more months of the MPA therapy. After remission was confirmed, in vitro fertilization was performed. A total of 14 oocytes were retrieved and a 3AA blastocyst was vitrified. The frozen embryo was transferred during hormone replacement therapy and the patient became pregnant. She delivered a baby by caesarian section at 40 weeks' gestation. Our findings suggest that women who suffer from recurrence of endometrioid adenocarcinoma and choose uterine preservation should be observed more carefully.

キーワード：子宮内膜癌、妊娠、再発、生殖補助医療、妊娠性温存

Key words : endometrioid adenocarcinoma, pregnancy, recurrence, assisted reproductive therapy, fertility preservation

緒 言

子宮内膜癌患者は増加傾向にあり、40歳以下で発症する若年子宮内膜癌患者の全体に占める割合は増加している¹⁾。また不妊治療の進歩とともに挙児希望のある子宮内膜癌患者が増えているのも現状である。妊娠能温存を希望する子宮内膜癌患者には、子宮体がん治療ガイドラインでmedroxyprogesterone acetate (MPA) を用いた高用量黄体ホルモン療法の後、再発のないことを確認し、早期の妊娠成立を目的とし不妊治療を行うことが望ましいとされている²⁾。子宮内膜癌再発後のMPAの再投与は再再発が多いため、現状では推奨されない。今回我々は、挙児希望のある子宮内膜癌IA期の再発症例に対して、患者の強い希望により再度MPA療法を行い、その後、生殖補助医療により生児を得た症例を経験したので報告する。

症 例

32歳、未経妊、既婚。

身長165cm 体重 55kg BMI 20.2

既往歴：なし 家族歴：母、胃がん

月経歴：初経：15歳、周期：30日間、順調、過多月経あり

2年前より、前医で子宮内膜ポリープを疑われ、内膜細胞診を行いつつ定期的に経過観察されていた。不正性器出血を認めたため、前医を受診した。子宮内膜細胞診では陰性であり、超音波検査とMRIで子宮内膜ポリープの増大と診断し、子宮内容除去術を施行した。病理組

織診はendometrioid adenocarcinoma, Grade 1であり、子宮内膜癌の加療目的に当科紹介となった。当科初診時は少量の褐色帯下を認め、子宮は鶏卵大、経腔超音波検査で子宮内膜肥厚を認めなかった。子宮内膜細胞診はclass IIIであり、atypical hyperplasia以上の病変が疑われた。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9, CA125, CA72-4のいずれも上昇を認めなかった。MRIでは子宮内容除去後のため明らかな病変は指摘されなかった（図1）。子宮内膜癌IA期相当と診断し、患者に強い挙児希望があったため、妊娠性温存治療としてMPAを用いた高用量黄体ホルモン療法を選択した。MPA療法（600mg/day × 24week）を施行し、終了後の子宮内膜全面搔爬にて悪性所見を認めなかった。子宮内膜全面搔爬直後より、不妊症に対するスクリーニング検査を開始し、搔爬4ヶ月後より妊娠を許可した。高温期にMPA 15mg/dayを投与し、排卵時の子宮内膜が菲薄であったためVitamin Eとしてトコフェロールニコチン酸エステル600mgを併用しつつ、タイミング療法・人工授精を行うも妊娠成立しなかった。その後、本人都合のため不妊治療は中断していた。子宮内容全面搔爬後、3ヶ月毎に細胞診・超音波検査を実施していたが再発所見はなく、MPA療法後2年目からは再度近医で細胞診による定期管理を行った。初回治療から3年2ヶ月後、子宮内膜細胞診でclass Vが指摘され、再度当科に紹介となった。子宮内容除去術による子宮内膜組織診ではendometrioid adenocarcinoma, Grade 1、腫瘍マーカーはいずれも正常値であった。MRIでも早期濃染を示す1cm大の再発腫瘍を疑う構造が指摘された（図2）。子宮鏡検査と

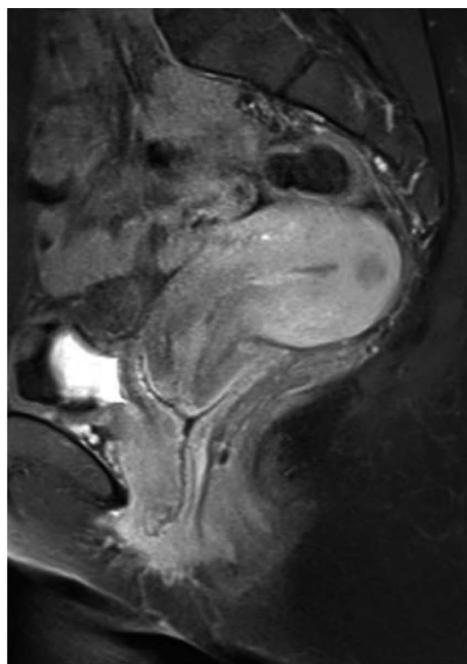
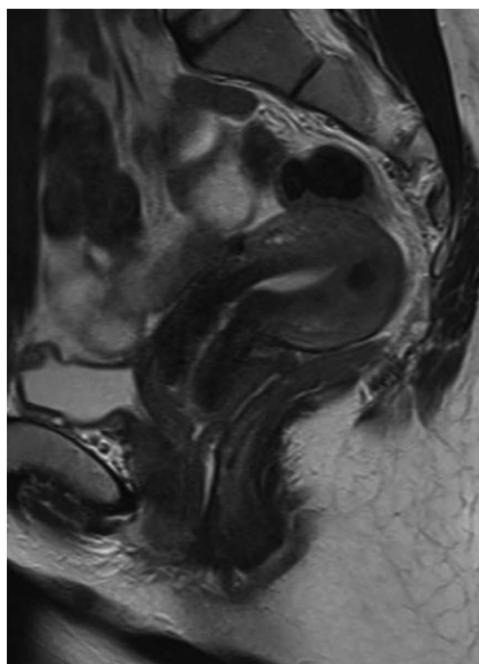


図1 初診時のMRI画像所見 T2強調画像（左）、造影T1強調画像（右）

子宮内膜搔爬を行い、子宮内膜組織診でendometrioid adenocarcinoma, Grade 1を確認し、子宮内膜癌の再発と診断した。子宮摘出を勧めたが、挙児希望が非常に強く、十分なリスクの説明を行い、再度MPA療法（600mg/day×24week）を行うこととなった。MPA療法8週施行後のMRIでは病変は変わらず存在し、Partial Response（PR）の評価であった。24週終了後（治療終了時）、子宮鏡検査および子宮内膜全面搔爬での子宮内膜組織診にて悪性所見を認めなかった。

2ヶ月毎の子宮内膜細胞診を継続しつつ、全面搔爬の2ヶ月後から不妊治療を再開した。タイミング療法と3回の人工授精を行うも妊娠成立しなかったため、体外受精を選択した。調節卵巣刺激はGnRH（gonadotropin

releasing hormone）アンタゴニスト法を用いた。FSH（follicle stimulating hormone）計1500単位、hMG（human menopausal gonadotropin）計2700単位を投与し、卵子14個を採卵し体外受精に供した。受精後6日に胚盤胞に至った3AA胚1個を凍結した。

採卵の1ヶ月後に子宮内膜細胞診で陰性を確認し、GnRHアゴニスト（ブセレリン）併用のホルモン補充周期で凍結胚移植を計画した。子宮内膜の菲薄化を認めたため、Vitamin Eを併用しつつ、19日間にわたりエストラジオール貼付剤を使用するも、黄体化直前の子宮内膜は5.4mmであった（図3）。患者と相談の上、凍結融解胚移植を行い、同周期で妊娠成立した。エストラジオール貼付剤は妊娠8週まで、切迫流産兆候を認めたためヒ

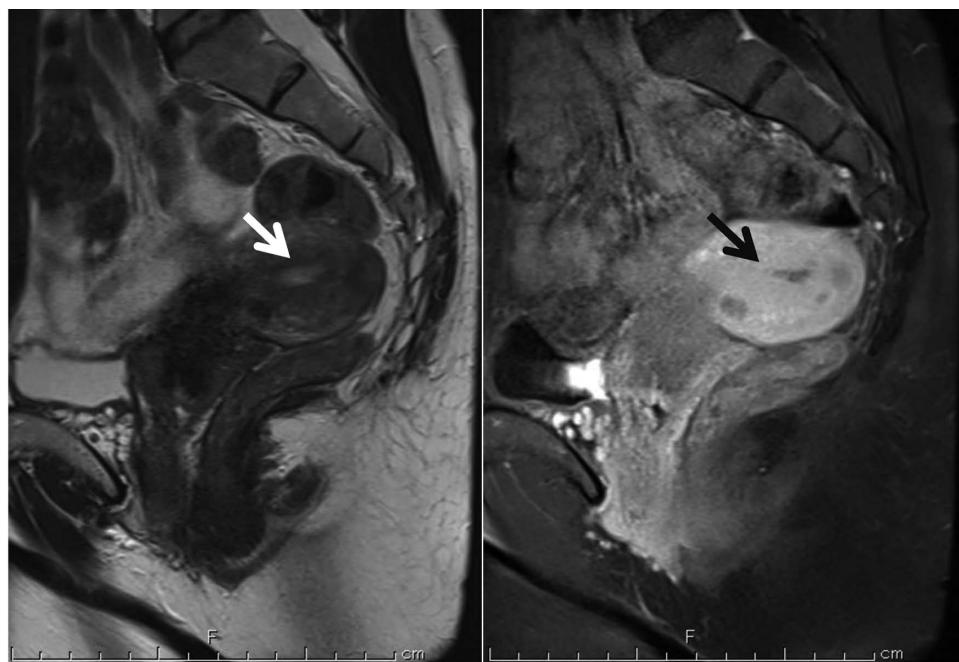


図2 再発時のMRI画像所見 T2強調画像（左）、造影T1強調画像（右）
子宮体部前壁内膜がT2強調画像で低信号、造影効果あり

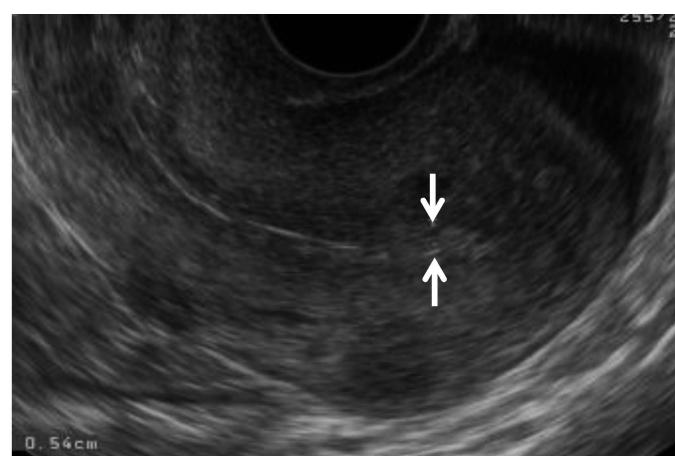


図3 凍結融解胚移植前の子宮内膜の経腔超音波検査所見
子宮内膜は5.4mmであった

ドロキシプロゲステロン酸エステル、ジドロゲステロンによる黄体ホルモン補充を妊娠15週まで行った。

妊娠経過は順調であったが、妊娠40週4日で高度遅発一過性徐脈、遷延一過性徐脈が出現し、胎児機能不全の適応で緊急帝王切開を行った。Apgar scoreは6点（1分値）/7点（5分値）で2690gの女児を出産した。胎盤は癒着所見無く容易に娩出された。第二子の強い希望があったため、帝王切開時の子宮全摘術は選択しなかった。産褥3ヶ月後の子宮内膜細胞診は陰性で、現在も3ヶ月毎に子宮内膜細胞診を継続し、次回妊娠に向けての治療を計画している。

考 察

今回我々は、挙児希望のある子宮内膜癌IA期の再発症例に対して、再度MPA療法を行ったのち、生殖補助医療により生児を得た。近年子宮内膜癌患者は増加しており、40歳未満の患者は子宮内膜癌患者全体の5.5%を占め、妊娠性温存が必要な症例も増加している¹⁾。子宮体がん治療ガイドライン2013では、妊娠性温存治療の適応を子宮内膜増殖症と、内膜に限局した類内膜腺癌Grade 1に限定している²⁾。初発の子宮内膜癌に対するMPA療法の奏功率は7割程度であるといわれているが、MPA療法後1～3年で、約4割に再発が認められるとの報告があり³⁾、またMPA療法中に卵巣癌を併発する症例も少なくない⁴⁾。このため妊娠性温存を目的としないMPA療法は推奨されず、治療中または治療後に再発を認めた場合は子宮摘出が望ましいとされている²⁾。

MPA療法後の管理では、エストロゲンやプロゲスチンを用いて定期的に消退出血を起こす維持療法を継続した症例では再発率が低いことが報告されている⁵⁾。また、挙児希望のため維持療法を行わない場合は、妊娠成立例では非妊娠例よりも再発が少ないことが報告されており⁶⁾、挙児希望例では寛解後早期の妊娠成立が望まれる。

生殖補助医療に伴う一時的な高エストロゲン環境は、子宮内膜癌の発症リスクには影響しないとする報告が近年は多い^{7), 8)}。さらに、子宮内膜癌の妊娠性温存治療後は長期にわたるMPA投与や複数回の内膜搔破により子宮内膜が菲薄化することが知られており⁹⁾、自然妊娠よりも、不妊治療を行った症例で妊娠率が有意に高く、特に生殖補助医療を用いた症例で高い妊娠率、出産率を得られる⁶⁾。本邦での多施設共同研究においても、MPA療法後に成立した妊娠の多くが体外受精によるものであった¹⁰⁾。本症例でも再発までの期間に妊娠が得られなかつたことより、再発寛解後に体外受精を選択し、生児を得た。

子宮内膜が6mm以下の症例では着床率が低く、流産

や癒着胎盤のリスクを上昇させることが報告されている¹¹⁾。本症例でも十分な厚さの子宮内膜を得るために通常より長期間に渡り、エストラジオール貼付薬を用いたが、子宮内膜は5.4mmと十分に肥厚しなかった。幸いにも、本症例は妊娠成立し、癒着胎盤となることもなく出産まで至ることができた。

本症例は第二子の挙児希望があったため、帝王切開時の子宮全摘術を選択しなかったが、再発のリスクを認識し、腫瘍専門医と生殖医療専門医が連携しながら更に注意深い管理と不妊治療を行う必要がある。本症例と同様に子宮内膜癌の妊娠性温存療法中に再発し、再度MPA療法を行い、生児を得たとの報告も散見される^{6), 12), 13)}。十分なリスクの説明を行った上で、定期的な子宮内膜組織診で再発のないことを確認しつつ、計画的な不妊治療、適切な妊娠管理を行えば再発例でも妊娠性を温存することは可能な場合がある⁶⁾。しかし、このような症例の再発予防や不妊治療法、妊娠管理方法については未だ一致した見解が得られておらず、今後の慎重な症例の選択と集積が望まれる。

参考文献

- 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告：2011年度子宮体がん患者年報. 日産婦誌, 2012, 64: 2340-2388.
- 日本婦人科腫瘍学会(編)：子宮体がん治療ガイドライン, 2013版. 東京 金原出版, 2013, 144-159.
- Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK.: Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2012, 207: 266.e1-12.
- Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I.: Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005, 106: 693-699.
- Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, Nam JH.: Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). Eur J Cancer 2013, 49: 868-874.
- Park JY, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, Nam JH.: Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. Obstet Gynecol 2013, 121: 136-142.

- 7) Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET.: Controlled ovarian hyper stimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013, 19: 105-123.
- 8) Jensen A, Sharif H, Kjaer SK.: Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2009, 170: 1408-1414.
- 9) Fujimoto A, Ichinose M, Harada M, Hirata T, Osuga Y, Fujii T.: The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. *J Assist Reprod Genet* 2014, 31: 1189-1194.
- 10) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T.: Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007, 25: 2798-2803.
- 11) Mahajan N and Sharma S.: The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci* 2016, 9: 3-8.
- 12) Wu HM, Lai CH, Huang HY, Wang HS, Soong YK.: A successful live twin birth by in vitro fertilization after conservative treatment of recurrent endometrial cancer. *Chang Gung Med J* 2008, 31: 102-106.
- 13) Park JY, Lee SH, Seong SJ, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Bae DS, Nam JH.: Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013, 129: 7-11.

【連絡先】

矢野 肇子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号

電話：086-235-7320 FAX：086-225-9570

E-mail : me20087@s.okayama-u.ac.jp

胎児完全房室ブロックに対してデキサメタゾン内服と塩酸リトドリン点滴にて治療を行った抗SS-A抗体陽性初産婦の一例

三島 桜子¹⁾・玉田 祥子¹⁾・岡本 和浩¹⁾・谷 和祐¹⁾・牧 尉太¹⁾・江口 武志¹⁾
光井 崇¹⁾・衛藤英理子¹⁾・早田 桂¹⁾・増山 寿¹⁾・平松 祐司¹⁾・沖本 直輝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) 国立病院機構岡山医療センター 産婦人科

A case report of congenital atrioventricular block in a primipara with anti-SS-A antibody treated with dexamethasone and ritodrine hydrochloride therapy

Sakurako Mishima¹⁾・Shoko Tamada¹⁾・Kazuhiro Okamoto¹⁾・Kazumasa Tani¹⁾
Jota Maki¹⁾・Takeshi Eguchi¹⁾・Takashi Mitsui¹⁾・Eriko Eto¹⁾・Kei Hayata¹⁾
Hisashi Masuyama¹⁾・Yuji Hiramatsu¹⁾・Naoki Okimoto²⁾

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

抗SS-A抗体陽性母体児に房室ブロックが生じる確率は1～7.5%と報告されており、適切な治療がなされなければ胎児死亡となってしまう症例も少なくない。今回我々は、胎児完全房室ブロックに対し、塩酸リトドリン点滴とデキサメタゾン内服にて胎児の心不全予防を行った一例を経験したので報告する。症例は27歳、0経妊娠0経産。妊娠24週の健診時、胎児徐脈および心囊液貯留を認め、精査目的に前医を紹介受診した。心室拍数60bpm、心房拍数120～130bpmの完全房室ブロックを認めたため、入院し胎児心拍数改善目的に塩酸リトドリン持続点滴を開始した。また母体の抗SS-A/SS-B抗体陽性が判明し、デキサメタゾン4mg/日内服も開始した。妊娠30週より新生児治療を含めた周産期管理のため当院転院となった。入院時超音波検査では、胎児推定体重1839g (+1.7SD)、心室拍数65bpm、心房拍数120bpm、心胸郭比34%、左室収縮率60%で、心囊液はごくわずかに貯留していたが、胎児水腫は認めなかつた。デキサメタゾン内服と塩酸リトドリン点滴を継続し、心室拍数70bpmとわずかに改善し心囊液貯留はほぼ消失した。しかし母体に塩酸リトドリンに対する薬疹が出現し投与を中止したところ、胎児心室拍数は次第に減少し55bpmを下回るようになり、心囊液も増悪した。イソクスプリン持続点滴を開始し再び55bpm以上まで改善したが、早期娩出が望ましいと判断し35週6日に選択的帝王切開にて分娩に至つた。出生児は男児、2413g、Apgar score 7/8 (1分値/5分値)、臍帶動脈血pH7.384であった。出生時心拍60～70bpmの除脈であり、イソプロテノール点滴による加療を行つたが改善を認めず、日齢68に恒久的ペーシング埋め込み術を施行され、日齢91に退院となった。胎児完全房室ブロックを発症した場合、徐脈性心不全への進行を予防することが重要であり、胎児心拍数が55bpmを下回った場合胎児死亡となる可能性がある。本症例では、ステロイド内服とβ刺激剤点滴にて胎児徐脈の改善および心不全への進行を予防し、妊娠期間を延長することができた。

Congenital atrioventricular block is prenatally diagnosed in 1-7.5% of pregnancies with anti-SS-A antibody. We treated congenital complete atrioventricular block with maternal dexamethasone (DEX) and ritodrine hydrochloride. A 28-year-old woman (para 0) was referred to our hospital for the perinatal care of fatal bradycardia at 30 weeks' gestation. Her referral doctor detected anti-SS-A antibody on a maternal examination and treated her with DEX and ritodrine therapy. The fetus had an atrial 120 bpm and ventricular 65 bpm heart rate and pericardial effusion on ultrasonography. The fetal left ventricular ejection fraction was good. We continued the treatment and his heart beat increased. However, at 33 weeks' gestation, a drug eruption due to ritodrine occurred, so we reluctantly stopped it. Soon the fetal heart beat decreased to <55 bpm and his cardiac function decreased. We increased the DEX from 4 mg/day to 6 mg/day and added isoxsuprime hydrochloride to the maternal treatment. The fetal ventricular heart rate improved somewhat, but we decided that early delivery would improve his prognosis, so we performed a caesarean section at 35 + 6 weeks' gestation and a 2413-g male infant was delivered. He showed bradycardia and underwent permanent pacemaker implantation.

キーワード：胎児房室ブロック、抗SS-A抗体、ステロイド、β刺激剤

Key words : congenital atrioventricular block, anti-SS-A antibody, steroid, beta-sympathomimetics

緒 言

抗SS-A抗体陽性母体児に房室ブロックが生じる確率は1～7.5%と報告されており、適切な治療がなされなければ胎児死亡となってしまう症例も少なくない。今回、我々は胎児完全房室ブロックに対し、塩酸リトドリン点滴とデキサメタゾン内服にて胎児の心不全予防を行った一例を経験したので報告する。

症 例

症例：27歳、女性

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

月経歴：初経13歳 持続5日間 32日周期 整順

妊娠分娩歴：0経妊0経産

妊娠経過：自然妊娠にて妊娠成立し、近医にて妊婦健診を受けていた。妊娠24週の健診時、胎児心拍数60bpm程度の徐脈および心囊液貯留を指摘され、精査目的に前医を紹介受診したところ、心室拍数60bpm、心房拍数120～130bpmの完全房室ブロックを認め、同日精査加療目的に入院となった。胎児心拍数改善を期待し、塩酸リトドリンの持続点滴を開始した。また母体の抗SS-A抗体、抗SS-B抗体陽性が判明し、デキサメタゾン4mg/日の内服も開始した。妊娠30週より新生児治療を含めた周産期管理のため当院転院となった。

【入院時超音波検査】

胎児推定体重1839g (+1.7SD)、心房拍数108～116bpm（図1）、心室拍数63～67bpm（図2）、心胸郭比34%，左室収縮率60%で心機能は保たれており、心囊液はごくわずかに貯留していたが、胎児水腫の所見は認めなかつた。

【入院経過（図3）】

入院後もデキサメタゾン4mg/日の内服と塩酸リトド

リン持続点滴を継続した。胎児心拍数は低下することなく、心囊液貯留は改善傾向を認め、臍帯静脈のpulsationは認めなくなった。胎児発育は週数相当で経過していた。しかし妊娠32週頃より母体の手掌から前腕にかけて紅斑が出現し始めた。ルテオニン®による薬疹が疑われた。同効薬であるウテメリソ®点滴や、ウテメリソ®内服への変更を行うも、次第に顔面、足裏、体幹へと紅斑の拡大を認めた。薬疹に対し、胎児の心不全予防目的に投与していたデキサメタゾンを4mg/日から6mg/日へ增量し継続した。妊娠33週5日、粘膜症状の出現もあり、塩酸リトドリン投与を中止したところ、胎児心拍数の低下および心囊液貯留傾向を認め、心胸郭比はリトドリン中止前の27%から34%へとやや増大し、臍帯静脈のpulsationも再び出現し始めた。

妊娠34週6日、胎児心拍が55bpmを下回るようになつたため、胎児へのβ作用効果を期待し、イソクスプリン点滴を開始したところ、わずかに胎児心拍の改善を認めた。しかし、55bpm以下の徐脈で数日経過したため、早期娩出が望ましいと判断し、妊娠35週6日、選択的帝王切開を施行した。児は2413g、男児、Apgar Scoreは1分値7点、5分値8点、臍帯動脈血pHは7.384であった。母体は産褥経過良好であり、デキサメタゾンを漸減し退院となった。児は出生時心拍数60～70bpmの完全房室ブロック（図4）であり、イソプロテレノール点滴による加療が行われたが心拍改善を認めず、日齢24に一時的ペーシング挿入術が施行された。体重増加を待って日齢68に恒久的ペーシング挿入術が施行され、日齢91に退院となった。

考 察

胎児房室ブロック（Congenital atrioventricular block; CAVB）は、抗SS-A抗体陽性母体の1～7.5%に発症し、抗体が妊娠14週～27週頃に母体から胎児循環へ

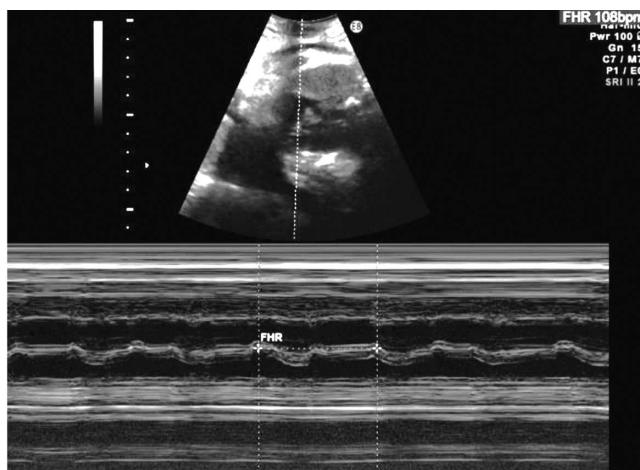


図1 入院時（30週2日）胎児超音波 心房拍数108bpmを示す

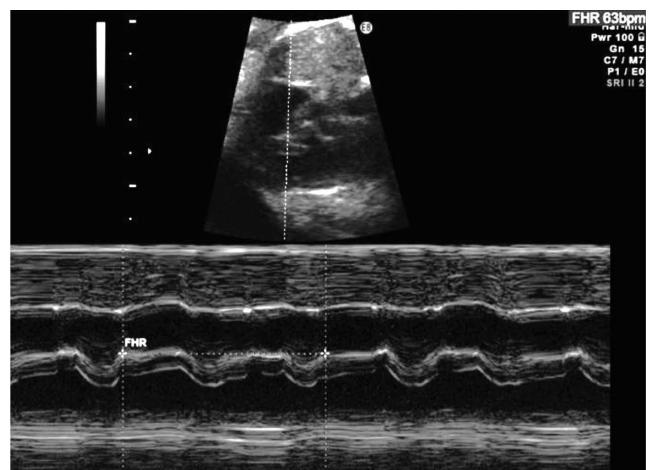


図2 入院時（30週2日）胎児超音波 心室拍数63bpmを示す

流入し、房室結節や心筋の炎症を引き起こし、壊死にいたらしめることで房室ブロックが完成する¹⁾。胎児水腫、胎児心房拍数120bpm以下、心室拍数55bpm以下は予後不良因子であると報告されており²⁾、娩出時期を決定するひとつの要素といえる。本症例でも胎児心室拍数55bpm以下を確認した時点での早期娩出を決定し、生児を得ている。

経胎盤治療としては、母体へのステロイド投与や β 刺激剤投与、大量 γ グロブリン療法がある³⁾。Lopes et al.²⁾の報告では、116例中57例の胎児心奇形のない症例のうち41例（72%）に母体抗核抗体陽性が認められており、このうち何の治療もされていない32例で生児を得たのは30例（93%）、1年生存率90%であった。Jaeggi et al.¹⁾は、CAVBの診断後、経過観察した群と経胎盤治療を行った群とを比較し、治療群で有意に生存率が上昇したと報告している。

ステロイドは、CAVBの治療と、合併しうる心筋炎や心内膜弹性線維症の治療としての役割がある。一般的

に用いられているプレドニゾロンは胎盤に存在する11 β hydroxysteroid dehydrogenaseによって不活化されやすいため、胎盤通過性の高いフルカステロイド（デキサメタゾンまたはベタメタゾン）を4-8mg/日で内服投与することが多い⁴⁾。完全房室ブロック（Congenital complete atrioventricular block: CCAVB）は通常不可逆的変化でありいったん発症すると胎児水腫や心機能低下を引き起こし、予後不良となる⁵⁾。通常ステロイド治療によるブロックの改善は困難であるとされる一方、デキサメタゾンによる胎児治療を行った17例中4例において房室伝導が改善し心機能の改善に有効であった報告もある⁶⁾。ステロイドの副作用である母体の耐糖能異常や児の中枢神経系発達への影響・羊水過少、副腎不全などに関しては結論がでておらず、これらの症状出現に注意を払いながら使用すべきである。

β 刺激剤には子宮収縮抑制剤としての塩酸リトドリンやテルブタリンがある。Eliasson et al.⁷⁾は、CAVBと診断された胎児175例のうち41例に対し β 刺激剤である

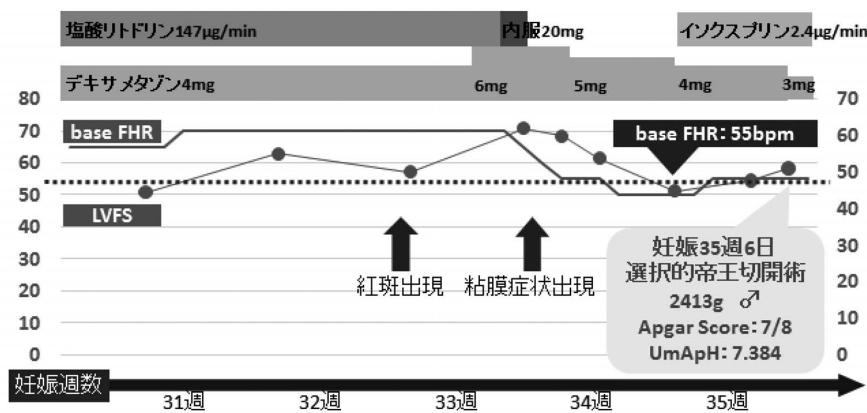


図3 入院後経過
母体に使用した薬剤とその投与量、胎児心室拍数、左室駆出率の推移を示す。
baseFHR: fatal heart rate baseline; LVFS: left ventricular fractional shortening

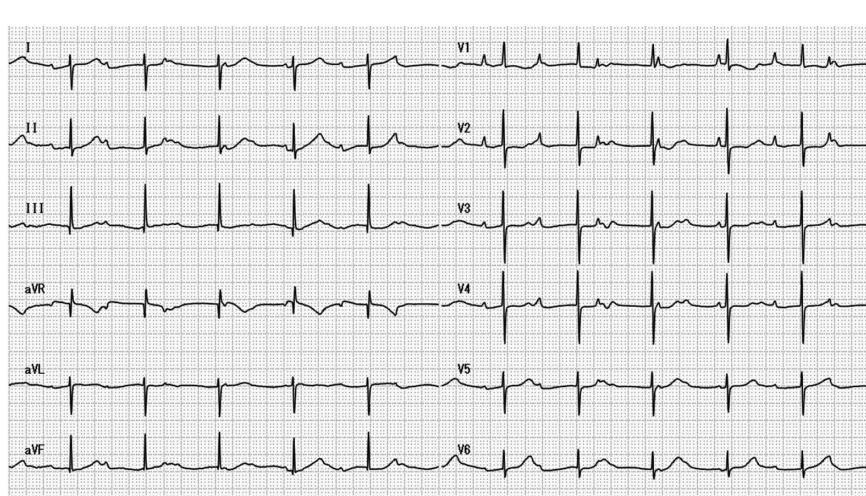


図4 出生時心電図 完全房室ブロックを示す

サルブタモールを約8週間経胎盤投与した結果、胎児心拍数が5～10%増加し、胎児水腫が改善したと報告している。CAVBの3症例におけるイソプレナリンとサルブタモールの治療効果の比較研究⁸⁾において、サルブタモールが優位に胎児心拍数を増加させ、うち胎児水腫を認めた症例ではこれを改善させたが、1症例の娩出後にイソプレナリン投与したところこの児の除脈は改善したことから、同じβ刺激作用を有していてもイソプレナリンに胎盤通過性がないことを示している。なお本症例で使用したイソクスピシンについては海外では採用されておらず、胎児除脈に対して使用したとの報告はないが、今回使用開始後もなくより5bpm程度の改善が得られており、治療効果が期待できる。

母体の自己抗体陽性によるCAVBに対し、およそ35～70%が恒久的ペースメーカー埋め込み術を施行されている^{2) 9)}。経胎盤治療の有無によってペースメーカー埋め込み術の施行率に明らかな差はなく^{1) 7)}、周産期の母児管理は、埋め込み術の施術可能な施設で行うことが望ましい。

抗SS-A抗体陽性女性がCAVB児妊娠を繰り返す確率は11～20%と高値である^{3) 8) 10)}。こうした母体に対し予防的にフッ化ステロイドの投与を行う報告がある³⁾が、その効果や副作用に関しては結論がでていない。

胎児にCAVBが現れる時期は主に妊娠18～24週の間にされ、抗体陽性女性やCAVB児妊娠既往の女性など特にリスクの高い症例に対してはこの時期に定期的にスクリーニングすることが望ましい。Friedman et al.¹¹⁾はPRIDE studyにおいて、ハイリスクの女性に対し胎児心エコーを妊娠16週～26週に毎週、その後34週まで2週おきに行なうことを推奨しており、CAVBの早期発見、早期治療を提唱している。

結 語

胎児完全房室ブロックを発症した場合、徐脈性心不全への進行を予防することが重要であり、胎児心拍数が55bpmを下回った場合、胎児死亡となる可能性がある。子宮収縮抑制剤として頻繁に用いられているβ刺激薬は、胎児徐脈をわずかに改善することができる。母体と胎児の状況から、症例に応じた適切な娩出時期を見定めることが大切である。本症例では、ステロイド内服とβ刺激剤持続点滴にて、胎児徐脈の改善および心不全への進行を予防し、妊娠期間を延長することが可能であった。

文 献

- 1) Jaeggi ET, Fourin JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK: Transplacental Fetal Treatment Improves the Outcome of Prenatally

Diagnosed Complete Atrioventricular Block Without Structural Heart Disease: Circulation. 2004, 110: 1542-1548.

- 2) Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Lopes MA, Aiello VD, Schultz R, Zugaib M: Perinatal Outcome of Fetal Atrioventricular Block--One-Hundred-Sixteen Cases From a Single Institution: Circulation. 2008, 118: 1268-1275.
- 3) Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E.: The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. J Am Coll Cardiol. 2010, 55: 2778-2784.
- 4) 伊藤真也・村島温子編：薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂2版. 東京：南山堂, 2014, 212-216.
- 5) Buyon JP, Hiebert R, Copel JA, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML: Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rate obtained from a national neonatal lupus registry. J Am Coll Cardiol 1998, 31: 1658-1666.
- 6) Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moom-Grady AJ, Silverman E, Silverman N, Hornberger LK: Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2011, 57: 715-723.
- 7) Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, Jicinska H, Tomek V, Dangel J, Zielinsky P.: Maria Respondek-Liberska, PhD, MD; Matthias W. Freund, MD; Mats Mellander, PhD, MD; Joaquim Bartrons, MD; Helena M. Gardiner, PhD, MD; for the Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology.: Isolated Atrioventricular Block in the Fetus --A Retrospective, Multinational, Multicenter Study of 175 Patients: Circulation. 2011, 124: 1919-1926.
- 8) Groves AM, Allan LD, Rosenthal E.: Therapeutic Trial of Sympathomimetics in Three Cases of Complete Heart Block in the Fetus: Circulation. 1995, 92: 3394-3396.
- 9) Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, Friedman D, Buyon JP.: Maternal

- and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. Circulation 2011; 124: 1927–1935.
- 10) 村島温子：抗SS-A抗体妊娠女性の妊娠に関する診療の手引き. 厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究」研究班 国立成育医療研究センター母性医療診療部, 2013.
- 11) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, BS; Phoon CKL, Glickstein JS, Buyon JP, for the PRIDE Investigators Utility of Cardiac Monitoring in Fetuses at Risk for Congenital Heart Block --The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study: Circulation. 2008; 117: 485–493.

【連絡先】

三島 桜子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号

電話：086-235-7320 FAX：086-225-9570

E-mail : me20081@s.okayama-u.ac.jp

当院におけるpartial HELLP症候群に関する検討

寺脇奈緒子・田中 教文・三好 博史・工藤 美樹

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 産科婦人科学

Maternal outcomes of pregnant women with partial HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome in our hospital

Naoko Terawaki · Norifumi Tanaka · Hiroshi Miyoshi · Yoshiki Kudo

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

【目的】HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets)症候群は早期診断が求められる重篤な疾患であるが、3主徴すべてがそろわない場合でも同様に注意を要する症例が存在する。Sibaiの基準の1または2項目のみを満たすpartial HELLP症候群(pHELLP)の中で、HELLP症候群に準じる管理を要するハイリスク症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的として検討を行った。

【方法】2006年からの10年間に当院で妊娠管理した3640例から、分娩前にSibaiの基準の1または2項目のみを満たし、妊娠前から基礎疾患有する症例を除外した44例を対象とし、臨床経過、妊娠分娩転帰、母体合併症について後方視的に検討した。

【結果】上記44例のうち34例はHELLP症候群以外の基礎疾患を診断され(O群)、残り10例中2例が分娩後にHELLP症候群へ移行し(H群)、8例は分娩後もpHELLPのままであった(P群)。H群とP群10例のうち、8例と高率に妊娠高血圧症候群(PIH)と胎児発育不全を合併した。H群はPIHの発症と同時に心窩部痛と検査値異常を認め、急激な経過であった。P群ではDIC2例、肺水腫2例、胎盤早期剥離1例を認め、それらの合併症はSibaiの基準2項目を満たす症例に多かった。O群では心窩部痛やPIH合併例は少なく、重篤な母体合併症はなかった。また、P群では少なくとも2項目が正常範囲を逸脱しており、一方O群では多くの症例で3項目中2項目は正常値であった。

【結論】HELLP症候群に準じる病態と考えられた症例の中には、分娩後にHELLP症候群へ移行する症例や重篤な合併症を発症しうる症例が含まれた。一方で、Sibaiの基準の1または2項目のみ満たす症例の多くは妊娠後に他の基礎疾患を診断され、重篤な母体合併症はなかった。心窩部痛やPIHの有無に加え、HELLP症候群の3項目の各検査値がそれらの鑑別の参考になると考えられた。

Objective: Partial hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome (pHELLP) is defined as the presence of only one or two features of HELLP syndrome. However, the importance of this definition remains unclear. Here we aimed to reveal the clinical characteristics of high-risk cases of pHELLP.

Method: We retrospectively reviewed the charts of 44 pregnant women with only one or two features of HELLP syndrome by Sibai criteria and without underlying disease before pregnancy.

Result: Thirty-four of the pregnant women were diagnosed with diseases other than HELLP syndrome after pregnancy (O group). Of the other 10 cases, two progressed to HELLP syndrome (H group) and eight remained as pHELLP after delivery (P group). Both patients in the H group had pregnancy-induced hypertension (PIH) and worsened rapidly. In the P group, some cases had disseminated intravascular coagulation or abruption. On the other hand, many cases in the O group did not have PIH, and all were free of severe complications.

Conclusion: In our study, cases of pHELLP syndrome exclusive of other diseases progressed to HELLP syndrome or severe complications. On the other hand, many patients with only one or two features of HELLP syndrome had other diseases but no severe complications.

キーワード：HELLP症候群、partial HELLP症候群、妊娠高血圧症候群

Key words : HELLP syndrome, partial HELLP syndrome, pregnancy-induced hypertension

緒 言

HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets)症候群は溶血(H), 肝逸脱酵素上昇(EL), 血小板減少(LP)を3主徴とする妊娠中または産褥期

に発症する血栓性微小血管障害の一つである。HELLP症候群は妊娠高血圧症候群(PIH)と同様に血管内皮障害を背景として発症すると考えられており、重症妊娠高血圧腎症の20%に合併し、逆にHELLP症候群の80%は重症妊娠高血圧腎症を伴う¹⁾。また、HELLP症候群

では21%にDIC、16%に胎盤早期剥離、その他急性腎不全、肺水腫、脳卒中、肝被膜下血腫などの母体合併症を発症するとされており、母体死亡率は1～3%と報告されている^{1) 2)}。日本では、脳卒中による妊娠婦死亡は増加傾向であり、2010年から2014年までの症例数は35例であり直接的死因の第2位を占める。そのうち5例がHELLP症候群の合併例であったと報告されている³⁾。

このようにHELLP症候群は母体死亡につながる重篤な疾患であるため、早期診断と治療が求められる。診断基準としてSibaiの基準が多く用いられるが（表1）¹⁾、3主徴すべてがそろわない場合でもHELLP症候群と同様に注意を要する症例も存在する⁴⁾。

Sibaiの基準の1または2項目のみを満たすものをpartial HELLP症候群（pHELLP）と呼ぶことがある⁵⁾。しかし、この範疇にはHELLP症候群以外の病態も含まれるため、肝機能障害や血小板減少をきたす他の疾患の除外を要する。またpHELLPの臨床的意義や管理方法は未だ明らかではない。pHELLPの中でも、HELLP症候群に準じた管理を要する合併症リスクの高い症例の臨床的特徴を明らかにするため、当院におけるpHELLPの症例について検討した。

方 法

2006年4月から2016年3月までの10年間に当院で妊娠分娩管理した3640例を対象とし、妊娠中にSibaiの基準の1または2項目のみを満たす症例を抽出した。なお、溶血（H）は乳酸脱水素酵素（LDH）が600 IU/L以上[正常範囲119-229]、肝逸脱酵素上昇（EL）はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が70 IU/L以上[正常範囲13-33]、血小板減少（LP）は血小板数100×10³/μl以下[正常範囲150-360]をSibaiの基準を満たす項目と定義した（表1）。抽出した症例から、妊娠前に基礎疾患を診断されていた症例を除外すると、44例であった（図1）。その44例を対象とし、臨床経過、妊娠分娩転帰、母体合併症について診療録から後方視的に検討した。

結 果

分娩前にSibaiの基準の1または2項目のみを満たした44例のうち、34例は妊娠中または分娩後にHELLP症

表1 Sibaiの基準（文献1より引用）

項目	溶血 (H)	肝逸脱酵素上昇 (EL)	血小板減少 (LP)
血液検査所見	LDH [IU/L]	AST [IU/L]	血小板数 [万/mm ³]
Sibaiの基準	≥600	≥70	≤10

候群以外の基礎疾患を診断された（O群）。これらの34例を除いた10例は、2例が分娩後にHELLP症候群へ移行したが（H群）、8例は分娩後もSibaiの基準のすべては満たさなかった（P群）（図1）。

まず、O群を除く10例（H群2例、P群8例）について検討した（表2）。

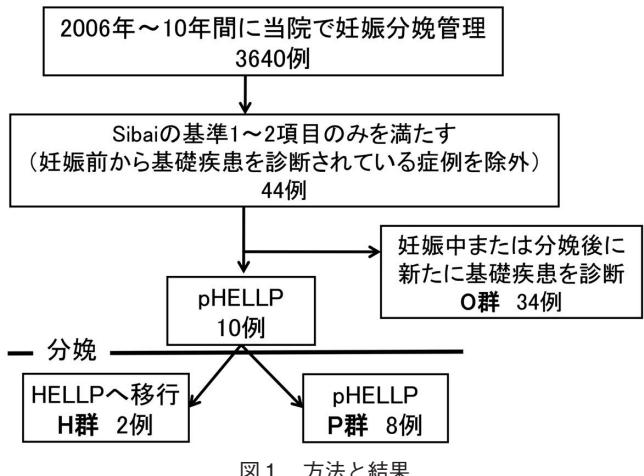
分娩時の年齢は24-43歳（34.7±5.0歳）（平均値±標準偏差、以下同様）で7例（70%）が高年妊娠であった。また6例（60%）が初産婦であった。初めてSibaiの基準1項目以上を満たした時期は妊娠29-39週（31.9±3.9週）と全例で妊娠後期であった。分娩週数は妊娠29-39週（32.0±3.2週）で、9例（90%）が早産であった。

初発症状として、H群の2例はいずれも心窩部痛を認めた。P群8例では、6例が何らかの自覚症状を認めたが心窩部痛は3例のみであった。

H群はいずれも重症妊娠高血圧症を合併し、1例は早発型、1例は遅発型であった。P群8例中6例がPIHを合併し、5例が早発型、4例が重症、2例が妊娠高血圧症であった。

分娩方法はH群、P群ともに全例が緊急帝王切開であった。帝王切開の適応は、H群でいずれも高血圧緊急症であった。P群では、高血圧緊急症1例、胎児発育停止3例、肺水腫1例、pHELLP2例、肝逸脱酵素の異常高値1例であった。

H群はいずれも突然重症妊娠高血圧症を発症し、それと一緒に心窩部痛と検査値の異常を認め、高血圧緊急症のためにたちに妊娠終結を要するという急激な経過をたどった。一方、P群8例のうちPIHを合併した6例では、1例がPIHと同時にpHELLPを発症したが心窩部痛はなくPIHは軽症であった。他の5例はPIHが先に発症しており、入院管理中であった。それらの症例ではpHELLPの発症とともに高血圧緊急症や胎児発育停止などを認め妊娠終結を要した。PIHを合併しなかった2例の妊娠終結の適応は、1例がpHELLP、1例が肝逸脱酵



素の異常高値であった。

合併症は、H群では2例ともPIHと胎児発育不全(FGR)を認めた。その他の合併症は認めなかった。P群8例では、前述の通り6例でPIHを認め、いずれもFGRを伴った。その他にDIC2例、肺水腫2例、胎盤早期剥離1例、急性腎不全1例、分娩時異常出血1例を認

めた。母体死亡はなかった。

次に、Sibaiの基準の1または2項目のみを満たした症例のうち、妊娠中または分娩後にHELLP症候群以外の基礎疾患を診断された症例について検討した(表2のO群)。

分娩時の年齢は19–41歳(32.2 ± 5.6 歳)で高年妊娠は

表2 各群の母体背景、HELLP症候群の3項目と症状、産科合併症

群	症例	年齢	経産	基準を満たした時期 [週]	分娩週数 [週]	H	EL	LP	心窓部痛	PIH	FGR	DIC	産科合併症
H	1	35	0	39	39	○	○	○	あり	PH-LO	あり	なし	なし
	2	39	0	28	28	○	○	○	あり	pH-EO	あり	なし	なし
P	3	36	1	32	32	△	○	○	あり	Ph-EO	あり	あり	部分早剥、肺水腫
	4	36	0	35	35	△	○	○	あり	なし	なし	あり	分娩時異常出血
	5	43	2	30	30	△	○	○	なし	h-EO	あり	なし	なし
	6	31	0	29	29	△	○	○	なし	h-EO	あり	なし	なし
	7	36	0	33	33	△	○	△	なし	PH-EO	あり	なし	肺水腫、急性腎不全
	8	32	2	30	30	×	○	△	なし	H-EO	あり	なし	なし
	9	35	0	33	33	△	○	×	なし	H-LO	あり	なし	なし
	10	24	1	30	31	△	○	×	あり	なし	なし	なし	なし
	11	35	2	34	34	△	○	○	なし	ph-EO	なし	なし	分娩時異常出血
	12	36	0	34	37	×	×	○	なし	H-LO	あり	なし	なし
妊娠性 血小板 減少症 (17例)	13	41	3	26	37	△	△	○	なし	なし	なし	なし	なし
	14	33	2	29	38	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	15	35	0	12	38	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	16	33	0	30	38	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	17	36	0	37	38	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	18	25	2	34	37	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	19	31	0	28	36	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	20	28	0	35	38	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	21	37	0	23	35	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産
	22	29	0	11	36	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産
	23	34	0	12	39	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	24	29	0	25	39	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	25	39	0	34	37	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	26	34	0	25	37	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	27	39	1	21	38	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
O	28	26	1	11	29	×	×	○	なし	なし	なし	なし	IUFD、低置胎盤
	29	30	0	10	37	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	30	26	0	10	37	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	31	19	0	15	37	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産
	32	24	0	11	33	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産
	33	23	0	12	37	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産、創部血腫
	34	30	1	16	36	×	×	○	なし	なし	なし	なし	なし
	35	34	0	29	38	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産
	36	31	2	10	36	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産、pPROM
	37	37	2	21	22	△	×	○	なし	ph-EO	あり	なし	IUFD
再生不良性 貧血(1例)	38	41	0	12	33	×	×	○	なし	なし	なし	なし	切迫早産
	39	34	1	32	33	△	○	×	なし	なし	なし	なし	双胎、切迫早産
薬剤性 肝機能障害 (5例)	40	40	0	34	35	△	○	×	なし	PH-LO	なし	なし	双胎、切迫早産
	41	25	1	32	32	×	○	×	なし	なし	なし	なし	切迫早産
	42	28	2	30	41	△	○	×	なし	なし	なし	なし	なし
	43	36	1	31	34	×	○	×	なし	なし	なし	なし	前置胎盤
	44	36	0	37	38	○	○	×	あり	なし	なし	なし	なし

○…Sibaiの基準を満たす
△…Sibaiの基準には満たないが、異常値
×…正常値

* PIH=妊娠高血圧症候群
FGR=胎児発育不全
DIC=播種性血管内凝固
ITP=特発性血小板減少性紫斑病
IUFD=子宮内胎児死亡
SLE=全身性エリテマトーデス
PROM=前期破水

34例中13例（38%）であった。また、21例（62%）が初産婦であった。Sibaiの基準1項目以上を満たした時期は妊娠10-37週（ 23.7 ± 9.7 週）と妊娠初期から後期まで認めた。分娩週数は宮内胎児死亡（IUFD）症例も含めて22-41週（ 35.9 ± 3.4 週）であり、早産は12例（35%）であった。

O群34例の基礎疾患の内訳は、妊娠性血小板減少症17例、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）9例、薬剤性肝機能障害5例、急性膵炎1例、全身性エリテマトーデス1例、再生不良性貧血1例であった。なお、妊娠性血小板減少症と妊娠時初発のITPはともに除外診断であり、妊娠中の正確な鑑別診断は困難である。今回の検討では、分娩後に血小板数が正常化した症例を妊娠性血小板減少症、血小板減少が持続した症例をITPとした。自覚症状では、心窩部痛を認めたのは急性膵炎の1例のみであった。合併症として、PIHを4例に認め、うち1例がFGRを伴った。2例でIUFDを認めたが、いずれも後に抗リン脂質抗体症候群と診断された。DICや胎盤早期剥離などの合併症は認めなかった。

妊娠性血小板減少症では、多くの症例で血小板減少がSibaiの基準を満たすのみで他の2項目は正常値であった。しかし、1例で経腔分娩直後に血小板減少に加え肝逸脱酵素上昇もSibaiの基準を満たし、LDHも559 IU/LとSibaiの基準は下回るもの高値となり、HELLP症候群に準じる病態に移行した。この症例はPIH合併例であった。2000mlの分娩時異常出血を認めたが、DICを含め他の合併症はなかった。

各群のHELLP症候群の診断基準である3項目について検討した。P群8例では、4例がSibaiの基準の2項目を満たし、4例が1項目のみを満たした。またP群のSibaiの基準を満たさなかった項目では、Sibaiの基準までは達しないものの正常範囲を逸脱する症例が多く、少なくとも2項目が正常範囲から逸脱していた。胎盤早期剥離、DICなどの合併症は、Sibaiの基準を2項目満たす症例で多かった。一方、O群ではSibaiの基準を2項目満たすのは前述の妊娠性血小板減少症1例と急性膵炎1例のみであり、残り42例は1項目を満たすのみであった。また、P群と異なり、Sibaiの基準を満たさなかった項目のほとんどが正常値であった（表2）。

考 察

Sibaiらの報告¹⁾によると、HELLP症候群では初発症状として、65%に心窩部痛、36%に恶心嘔吐、31%に頭痛を認めるとしている。そのため妊娠30週以降に上腹部症状を訴える妊婦には、HELLP症候群を疑い血液検査を行うことが推奨される（グレードC）⁶⁾。そしてLDH、肝逸脱酵素、血小板数のいずれか1つ以上が異常値であった場合、それがSibaiの基準を満たさなくても、継

続的に検査を行っていくように日本妊娠高血圧学会から注意喚起がされている⁷⁾。さらに産科ガイドラインでは、血小板数12万未満にAST>45IU/LまたはLDH>400IU/Lのいずれかを伴う場合には、HELLP症候群への進展を想定し監視を強めるか、妊娠週数を勘案し早期の分娩を考慮する、としている⁶⁾。このように定義は様々だが、HELLP症候群の診断基準は満たさないものの検査値異常を認め、HELLP症候群へ移行する可能性のある症例は、早期に診断し慎重に管理することが勧められている。しかし、妊娠終結の適応に関する明確な基準はなく、特に早産期の場合にはその判断に苦慮する場合も少なくない。その一助となるように、Sibaiの基準に則って症例を抽出し、今回の検討を行った。

当院の症例を検討すると、Sibaiの基準の1または2項目のみを満たし、他の基礎疾患を除外した10例のうち、HELLP症候群へ移行したのは2例であった。その2例はいずれも重症妊娠高血圧腎症の発症と同時に心窩部痛と血液検査の異常値を認め、重症高血圧のために発症から数時間以内に妊娠終結を要した。このように心窩部痛と重症妊娠高血圧腎症を併せ急激な経過をたどる症例は、HELLP症候群へ移行する可能性があり、HELLP症候群に準じた慎重な管理を要すると考えられる。母体安全への提言2014でもpHELLPに心窩部痛や重症高血圧、胎盤早期剥離、子癪などを伴う場合にはHELLP症候群と同様に管理するとしている⁴⁾。

上記H群2例を除く42例は急激な増悪ではなく、そのうち34例（81%）はO群であり、妊娠後に新たに基礎疾患が判明した。よってこのような症例では、まずは他の基礎疾患の存在を疑う必要がある。pHELLPの鑑別診断では、急性妊娠脂肪肝や血栓性血小板減少性紫斑病に加えて薬剤性肝機能障害やITPなどの肝機能障害や血小板減少のみを生じる病態が含まれる。O群では初めて1項目以上がSibaiの基準を満たした時期は、基礎疾患により妊娠初期から後期まで様々であったが、分娩までの期間が長い症例が多く65%は正期産であった。また、O群の9割の症例で心窩部痛やPIHを認めなかった。HELLP症候群の3項目の血液検査所見について検討すると、Sibaiの基準の1項目のみを満たし、他の2項目は正常値であった。O群の合併症は、IUFDや血小板減少による創部血腫など基礎疾患によるもののみで、DICや早剥などは認めなかった。このように、O群では基礎疾患に起因する合併症の他には重篤な母体合併症ではなく、基礎疾患に対する管理により予後は良好であった。

ただし、注意を要する病態として妊娠性血小板減少症がある。妊娠性血小板減少症では凝固線溶系の亢進を認め、特にPIHを合併する症例はHELLP症候群の前段階であるという報告がある⁸⁾。当院の症例でも妊娠性血小板減少症17例のうちPIHを合併した2例中1例が、分娩

後にHELLP症候群に準じる病態へ移行した。産科ガイドラインでは妊娠性血小板減少症は非血小板減少妊婦に比べ高率にHELLP症候群へ進展するため、血小板数が13万未満の妊婦では肝臓逸脱酵素やLDH値の推移に注意するとしており⁶⁾、これもHELLP症候群への移行に注意が必要な病態である。

つづいて、他の基礎疾患が除外されHELLP症候群へ移行しなかった8例（P群）について述べる。PIHを合併した6例ではPIHの増悪を伴っており、合併しなかった2例では検査所見が日毎に増悪していた。そのため、総合的に判断して、検査値異常を認めてから短期間で妊娠終結となり、ほとんどの症例が早産となった。それらの中にはDIC、早剥、肺水腫や急性腎不全などの母体合併症を伴う、HELLP症候群に準じる病態が含まれていた。しかし、緩徐に進行する症例が多く、その間の妊娠終結の判断に難渋することが多かった。このようなSibaiの基準を完全には満たさない症例の母体合併症リスクについて、相反する報告が存在する。Sibaiは重症妊娠高血圧腎症にpHELLPを合併した症例としていない症例で母体合併症の発症率に有意差を認めず、HELLP症候群とは区別するべきであるとしている⁵⁾。しかし、HELLP症候群とpHELLPを比較し、輸血率はHELLP症候群が有意に高いものの、その他の母体合併症については有意差を認めなかったという報告もある⁹⁾。当院の症例をみると、症例数は少ないながら重篤な母体合併症を認める症例が含まれていた。母体合併症は特にSibaiの基準の2項目を満たす症例に多く認められた。そのような症例はよりHELLP症候群に近い、注意を要する病態であったと考えられ、HELLP症候群と同様の慎重な管理が求められる。

またP群では、HELLP症候群へ移行せずとも、PIH合併例ではpHELLPの発症と同時期にPIHの増悪を認めた。当院の症例では、P群の多くは重症高血圧や胎児発育停止などPIHの増悪により妊娠終結となった。PIHの管理中に血小板減少や肝逸脱酵素の上昇などを認める場合にはPIHの増悪が予想され、それにより数日以内に妊娠終結を要する可能性が高いと考え、慎重に管理する必要がある。

このようにP群にはHELLP症候群に準じる病態が含まれ、またO群では基礎疾患毎の対応が必要となるため、この2つを鑑別することが重要と考える。HELLP症候群の3項目の血液検査所見では、P群ではSibaiの基準を満たさない項目でも正常範囲を逸脱する症例が多く、すべての症例で少なくとも2項目が正常範囲を逸脱していた。一方O群では多くの症例でSibaiの基準を満たすのは1項目のみで、かつ2項目が正常範囲内であった。このような検査所見や、検査値異常を認めた妊娠週数、心窩部痛やPIHの有無などがP群とO群の鑑別に有用である

と考えられる。

結語

基礎疾患が除外されHELLP症候群に準じる病態と考えられた症例の中には、分娩後にHELLP症候群へ移行する症例や、完全にはSibaiの基準を満たさないもののDICや早剥等の重篤な合併症を発症しうる症例が含まれていた。一方で、今回の検討対象であったSibaiの基準の1または2項目のみ満たす症例の多くは他の基礎疾患が背景にあり、それらの症例では重篤な母体合併症を認めなかつた。

心窩部痛やPIHの有無に加え、HELLP症候群の3項目の各検査値がそれらの鑑別の参考になると考えられた。

文献

- 1) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA: Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(4): 1000-1006.
- 2) James NM Jr.: Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2013, 121: 202-207.
- 3) 妊産婦死亡症例検討評価委員会：2010-2014年の妊娠婦死亡で事例検討の終了した213例の解析結果。日本産婦人科医会. 母体安全への提言2014 vol.5 : 2014, 7-13. http://www.jaog.or.jp/medical/ikai/project03/PDF/botai_2014.pdf
- 4) 妊産婦死亡症例検討評価委員会：2014年度の提言 提言2. 日本産婦人科医会. 母体安全への提言2014 vol.5 : 2014, 23-29. http://www.jaog.or.jp/medical/ikai/project03/PDF/botai_2014.pdf
- 5) Francois A, Steven AF, Antonie YF, and Bahia MS: Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol, 1996, 175(2): 460-464.
- 6) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会（編）：CQ313 HELLP症候群・臨床的急性妊娠脂肪肝の早期発見法は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 日本産科婦人科学会事務局. 東京：2014, 198-201.
- 7) 日本妊娠高血圧学会（編）：CQ2 HELLP症候群の診

- 断は？ 妊娠高血圧症候群の診療指針2015. 株式会
社メジカルビュー社. 東京：2015. 144-145.
- 8) 水上尚典, 森川守, 山田崇弘, 山田俊：妊娠性血小
板減少症 (gestational thrombocytopenia). 産科と
婦人科, 2013, 80(1) : 27-32.
- 9) Serdar A, Firat E, Cemal A and Cagri AA: Partial
HELLP syndrome: Maternal, perinatal, subsequent
pregnancy and long-term maternal outcomes. The
Journal of Obstetrics and Gynecology Research,
2014, 40(4): 932-940.

【連絡先】

寺脇奈緒子
広島大学大学院医歯薬保健学研究科産科婦人科学
〒734-8551 広島県広島市南区霞1丁目2-3
電話：082-257-5262 FAX：082-257-5264
E-mail : terawaki@hiroshima-u.ac.jp

弛緩出血の発症時期と予後およびリスク因子の検討

稲葉 優・福原 健・西川 貴史・西村 智樹・原 理恵・安井みちる
井上 彩美・高口 梨沙・池田真規子・山本 彩加・上田あかね・河原 俊介
中堀 隆・本田 徹郎・高橋 晃・長谷川雅明

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科

Analysis of risk and prognostic factors associated with atonic bleeding presenting after discharge from the labor ward

Yu Inaba · Ken Fukuwara · Takashi Nishikawa · Tomoki Nishimura · Rie Hara · Michiru Yasui
Ayami Inoue · Risa Takaguchi · Makiko Ikeda · Ayaka Yamamoto · Akane Ueda
Shunsuke Kawahara · Takashi Nakahori · Tetsuro Honda · Akira Takahashi · Masaaki Hasegawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

産後の過多出血の多くは弛緩出血に起因し、子宮収縮不全状態の早期発見が肝要である。しかし、弛緩出血のうち分娩後に時間をあけて発症する症例に関しては、定期的な観察が終了している場合もあり、初期対応の遅れをしばしば経験する。今回、弛緩出血のリスク因子の検討に加え、分娩室での処置が一旦終了し、病室へ帰室後に異常出血を来たした症例の予後やリスク因子を明らかにすることを目的として検討を行った。2013年から3年間に当院で単胎経腔分娩に至った2596例のうち、分娩後24時間以内に500g以上の出血を来たした68例の弛緩出血症例（出血群）を、弛緩出血を来さなかった症例から抽出した180例（非出血群）と比較し、リスク因子（母体年齢、経産数、分娩週数、児体重、生殖補助医療（ART）、分娩時間、妊娠高血圧症候群（PIH）、妊娠糖尿病、急速遂娩）に関して検討した。また出血群のうち、分娩室から病室へ帰室後に500g以上の出血を来たした群（帰室後出血群、18例）を抽出し、帰室後の出血量は500g未満であった群（分娩時出血群、50例）と比較することで、上記のリスク因子、予後因子（産褥24時間以内の出血量、Shock index (SI)、機械的圧迫、プロスタグランジンF2 α (PGF2 α) 追加投与、輸血）につき検討した。出血群のリスク因子として、ART、分娩週数の進んだ症例、児体重の大きい症例、第2期遷延分娩、PIHを抽出できた。また帰室後出血群は分娩時出血群と比して、産褥24時間以内の出血量が多く、SI最大値が高く、機械的圧迫やPGF2 α の追加投与を要した症例が有意に多く、より重篤な状況に陥りやすい傾向にあった。一方、帰室後出血群に特有のリスク因子を同定することはできなかった。経腔分娩後、一旦出血が落ちていた後であっても、重篤な性器出血が生じるリスクがあることを認識し、出血の増加などの徵候を認めた際には早期の介入を検討すべきと考えられる。

Atonic bleeding is a major cause of postpartum hemorrhage but sometimes presents after regular observation is discontinued. Here we retrospectively compared cases of >500 g of atonic hemorrhaging within 24 h of delivery ($n = 68$) to those without bleeding ($n = 180$) sampled from 2596 vaginal singleton deliveries within the 2013–2016 period for risks (maternal age, parity, gestational age, birth weight, assisted reproductive technology [ART], labor duration, pregnancy-induced hypertension [PIH], gestational diabetes mellitus, and forced delivery). Patients with >500 g of bleeding after discharge from the labor ward ($n = 18$) were compared to those with <500 g ($n = 50$) for prognostic factors (hemorrhage within 24 h of delivery, shock index [SI], mechanical compression, prostaglandinF2 α [PGF2 α], and transfusions) and the abovementioned risks. ART, greater gestational age, larger birth weight, prolonged second stage of labor, and PIH were associated with atonic bleeding. Furthermore, the post-discharge group was associated with increased hemorrhage within 24 h of delivery and higher maximum SI values and were more likely to require PGF2 α and/or mechanical compression. Although we observed risk factors for atonic bleeding, none were specific to the post-discharge group. Severe genital bleeding may occur after bleeding has ceased following delivery, and intervention should be considered early upon signs of hemorrhage.

キーワード：弛緩出血、経腔分娩、出血性ショック、リスク因子

Key words : atonic bleeding, vaginal delivery, hemorrhagic shock, risk factor

緒 言

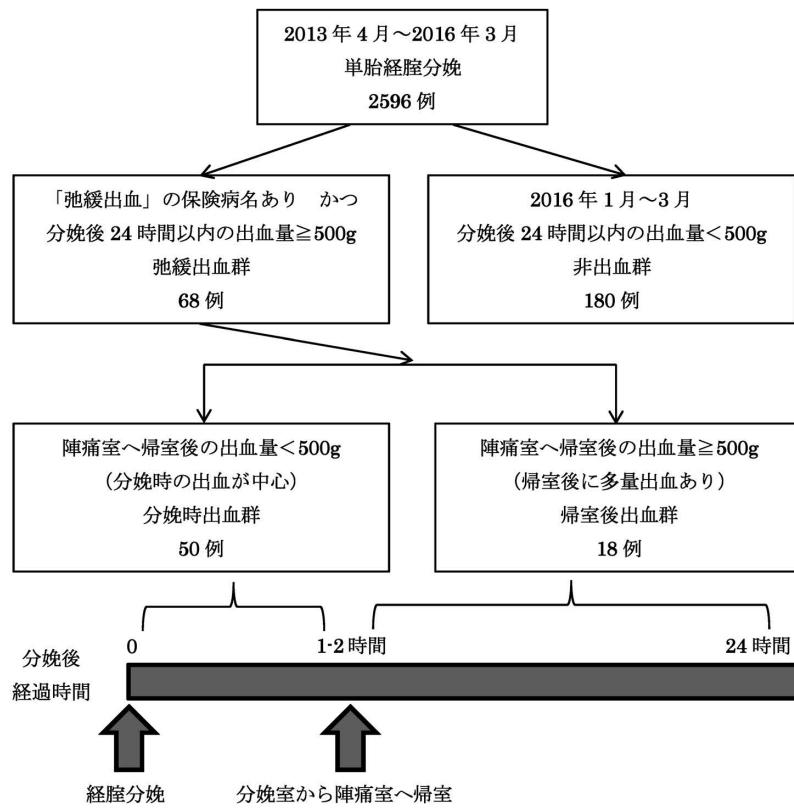
産後の過多出血（PPH; postpartum hemorrhage）は分娩後24時間以内の出血量が500gを超えるものと定義されることが多い。PPHの頻度は全分娩の2%程度とされている¹⁾。PPHの原因として最も多いのが弛緩出血であり、PPHの少なくとも8割を占めているという報告もある²⁾。PPHによる母体死亡の多くは分娩後24時間以内に発生し、このうち大半は早期の適切な処置による予防が可能とされている¹⁾。その中でも、特に胎盤娩出後2時間は分娩第4期と呼ばれ、弛緩出血をはじめとするPPHが好発する危険な時間帯として認識されている³⁾。

当院ではLDR方式をとらず、陣痛室にて分娩進行を観察した後に分娩室へ移動して分娩処置を行い、分娩後約1~2時間で処置が終了し、出血が落ち着いた段階で陣痛室へ帰室するという方式をとっている。また分娩後から第4期終了まで、30分間隔で血圧、脈拍測定、性器出血量の測定や子宮硬度の確認を行い、弛緩出血をはじめとするPPHやそれに伴う出血性ショックの早期発見に努めている。分娩時は、胎盤娩出後に全例予防的にオキシトシン5単位を生理食塩水100mlに混注して点滴投与しており、弛緩出血を認めた際には、双手圧迫やオキシトシンの追加点滴を行い、反応が不良であれば、機械的圧迫（腔内ガーゼ、子宮内バルン）やプロスタグランジンF2 α （PGF2 α ）の追加投与（通常オキシトシン20単位

+ PGF2 α 4000 μ g + 生理食塩水40mlとし、3~6 ml/hrで持続静注）を行っている。しかし陣痛室帰室後、特に分娩第4期以降に一旦性器出血が落ち着いた後で弛緩出血が生じた場合には、定期的な観察が終了していることもあり、初期対応の遅れをしばしば経験する。今回、経産分娩後、分娩室から陣痛室へ帰室した後に異常出血を来たした症例のリスク因子や予後を明らかにすること目的として検討を行った。

研究方法

2013年4月から2016年3月までの3年間において当院で管理を行った単胎経産分娩2596例のうち、「弛緩出血」の保険病名を有し、かつ分娩後24時間以内の総出血量が500g以上であった68症例を弛緩出血群と定義した。胎盤遺残、頸管裂傷、腔壁裂傷など、他に多量出血を来す原因を有していた症例は除外した。また、2016年1月から3月までの期間において当院で管理を行った単胎経産分娩のうち、分娩後24時間以内の出血量が500g未満であった180症例を非出血群と定義した（図1）。弛緩出血群と非出血群の2群において、リスク因子（母体年齢、経産数、分娩週数、児体重、生殖補助医療（ART）の有無、分娩所要時間、妊娠高血圧症候群（PIH）もしくは高血圧合併妊娠の有無、妊娠糖尿病（GDM）の有無、急速遂娩の有無）に関する電子カルテの情報をもとに後ろ向きコホート解析を行った。分娩所要時間に関しては、総



分娩時間、分娩第1期・第2期・第3期それぞれの所要時間、分娩第2期遷延（初産婦2時間以上、経産婦1時間以上）の有無につき検討した。

また弛緩出血群のうち、分娩室での処置が終了して陣痛室へ帰室した後の出血量が500g以上であった18例を帰室後出血群、陣痛室へ帰室した後の出血量が500g未満であった50例を分娩時出血群とした（図1）。帰室後出血群、分娩時出血群の2群において、前述のリスク因子に加え、予後因子（分娩後24時間以内の出血量、Shock index、輸血の有無、止血方法）に関する後ろ向きコホート解析を行った。また帰室後出血群18例について、出血の経過や時間帯に関する検討を行った。

統計方法として、Mann-Whitney検定、Kruskal-Wallis検定、Fisherの正確確率検定を用い、 $p<0.05$ を有意水準とした（使用ソフト：GraphPad Prism 6）。

研究成績

弛緩出血群と非出血群の2群において、リスク因子に関する検討を行った（表1）。ART症例は弛緩出血群で14例（21%）、非出血群で12例（6.7%）であり、弛緩出血群で有意に多かった（オッズ比 3.63、95% CI 1.58-8.32、 $p<0.01$ ）。分娩時の妊娠週数は弛緩出血群で39.4±

1.7週、非出血群で38.7±1.7週であり、弛緩出血群は分娩週数が有意に遅く（ $p<0.01$ ）、児の出生体重は弛緩出血群で3162±413g、非出血群で2931±517gであり、弛緩出血群では児の出生体重が有意に大きかった（ $p<0.01$ ）。また、分娩第2期の遷延した症例（初産婦2時間以上、経産婦1時間以上）は、弛緩出血群で13例（19%）、非出血群で17例（9.4%）と、弛緩出血群で有意に多かった（オッズ比 2.27、95% CI 1.03-4.97、 $p=0.049$ ）。PIHもしくは高血圧合併妊娠症例は弛緩出血群で8例（12%）、非出血群で6例（3.3%）と、弛緩出血群で有意に多かった（オッズ比 3.87、95% CI 1.29-11.6、 $p=0.03$ ）。

次に、帰室後出血群と分娩時出血群の間において前述のリスク因子に関する比較検討を行ったが、両群間には有意差を認めなかった（表2）。さらに帰室後出血のリスク因子に関して検討するため、前述の検討と同じリスク因子に関して、帰室後出血群、分娩時出血群、非出血群の3群間で検討を行ったところ、分娩週数（ $p<0.01$ ）、児体重（ $p<0.01$ ）、ART（ $p<0.01$ ）、PIHもしくは高血圧合併妊娠（ $p=0.02$ ）の4項目において有意差を認めた。ただし表2の通り、前述の4項目をはじめとする全ての項目において、帰室後出血群と分娩時出血群の間には有意差を認めておらず、これらの4項目はいずれも帰室後

表1 弛緩出血群と非出血群のリスク因子に関する検討（平均士標準偏差）

	弛緩出血群（N=68）	非出血群（N=180）	p 値
母体年齢（歳）	32.0±5.1	31.2±5.5	0.22
初産婦	28例（41%）	94例（52%）	0.15
多経産婦（3回以上）	7例（10%）	10例（5.6%）	0.26
ART症例	14例（21%）	12例（6.7%）	<0.01
分娩週数（週）	39.4±1.6	38.7±1.7	<0.01
児体重（g）	3162±413	2931±517	<0.01
総分娩時間（分）	533±401	517±413	0.34
第1期	468±390	468±392	0.59
第2期	53.6±66	39.6±55	0.07
第2期遷延	13例（19%）	17例（9.4%）	0.049
第3期	11.4±12	9.8±5.8	0.85
妊娠高血圧症候群／高血圧合併妊娠	8例（12%）	6例（3.3%）	0.03
妊娠糖尿病／糖尿病合併妊娠	5例（7.4%）	5例（2.8%）	0.14
急速遂娩	19例（28%）	35例（19%）	0.17

出血群に特有のリスク因子とはいえないと判断した。

さらに帰室後出血群と分娩時出血群の予後に関する検討を行った(表3)。産褥24時間以内の総出血量、Shock index(SI)の最大値、機械的圧迫(腔内ガーゼ、子宮内バルン)施行の有無、子宮収縮剤としてオキシトシンと併用したPGF2 α 追加投与(前述)の有無、輸血の有無に関する、2群間で検討を行った。産褥24時間以内の総出血量は、帰室後出血群で1518±559g、分娩時出血群で1135±465gと、帰室後出血群で多く(p<0.01)、

SI最大値は帰室後出血群で1.23±0.33、分娩時出血群で0.89±0.37と、帰室後出血群でより高かった(p<0.01)。機械的圧迫を要した症例は帰室後出血群で15例(83%)、分娩時出血群で24例(48%)と、帰室後出血群で多かった(p=0.01)。PGF2 α 追加投与例は帰室後出血群で12例(67%)、分娩時出血群で16例(32%)と、帰室後出血群で多かった(p=0.01)。輸血症例は帰室後出血群で3例(17%)、分娩時出血群で2例(4%)と今回の検討では有意差を認めなかつたが(p=0.11)、輸血症例自体

表2 分娩時出血群と帰室後出血群のリスク因子に関する検討(平均±標準偏差)

	分娩時出血群(N=50)	帰室後出血群(N=18)	p値
母体年齢(歳)	31.7±5.6	33.0±3.5	0.61
初産婦	23例(46%)	5例(28%)	0.26
多経産婦(3回以上)	4例(8.0%)	3例(17%)	0.37
ART症例	10例(20%)	4例(22%)	1.00
分娩週数(週)	39.4±1.7	39.3±1.5	0.75
児体重(g)	3141±389	3220±469	0.48
総分娩時間(分)	524±425	560±324	0.41
第1期	454±410	508±325	0.38
第2期	57.6±71	42.7±47	0.64
第2期遷延	10例(20%)	3例(17%)	1.00
第3期	12.4±14	8.72±2.3	0.90
妊娠高血圧症候群/高血圧合併妊娠	7例(14%)	1例(5.6%)	0.67
妊娠糖尿病/糖尿病合併妊娠	3例(6.0%)	2例(11%)	0.60
急速遂姫	11例(22%)	8例(44%)	0.12

(注) 上記2群に表1の非出血群を加えた3群間でも比較検討を行ったが、いずれの項目においても有意な差は認められなかった。

表3 分娩時出血群と帰室後出血群の予後に関する検討(平均±標準偏差)

	分娩時出血群(N=50)	帰室後出血群(N=18)	p値
産褥24時間の総出血量(g)	1135±465	1518±559	<0.01
Shock index最大値	0.89±0.37	1.23±0.33	<0.01
機械的圧迫例(ガーゼ、バルン)	24例(48%)	15例(83%)	0.01
PGF2 α 追加投与	16例(32%)	12例(67%)	0.01
輸血	2例(4%)	3例(17%)	0.11

が少ないため、今後、症例を追加しての再検討が望ましいと考えられた。

帰室後出血群18例の検討では、分娩時出血が500g以内と正常範囲内であったものが11例（61.1%）と半数以上を占めていた。またそのうち分娩時出血が100g以内とごく少量のものも4例（22.2%）あった（図2）。帰室後出血の時間帯は、分娩後3時間以内が13例（72.2%）と過半数であり、分娩第4期とされる分娩後2時間までに出血を来した例は上記のうち7例（38.9%）であった。そのうち最短のものは分娩後1時間30分の時点で出血を來した3例（16.7%）で、いずれも分娩室スタッフが定期観察で訪室した際に出血量の増加や気分不良を発見したものであった。分娩後2時間以降、3時間以内に出血を來した例は6例（33.3%）であった。分娩後3時間以降に出血を來した例は5例（27.8%）存在し、そのうち最も遅い時間帯に出血を來した例は分娩後8時間での出血2例（11.1%）であった（図3）。

考 案

今回の検討では弛緩出血群は2596例中68例と約2.7%であった。経腔分娩後の弛緩出血の頻度に関する詳細な報告は少ないが、限られた報告によるとその頻度は約1.9%とされている⁴⁾。当院は周産期センターでハイリスク分娩を多数扱っていることを考慮すると、約2.7%という頻度は妥当と考えられる。

PPHの発症時期に関しては、分娩直後から産褥24時間以内のprimary PPHと産褥24時間から6-12週間までのsecondary PPHに分類して論じられることが多い⁴⁾。Secondary PPHは全分娩の1%程度であり、胎盤遺残や子宮内感染、子宮内仮性動脈瘤等が原因となり時に重篤な出血が生じる^{5) 6)}。産褥24時間を境界としたprimary PPHとsecondary PPHという分類での検討は今まで多くなされている⁷⁾が、primary PPHの発症時期に関する検討はあまりなされていない。今回はprimary PPHの

うち弛緩出血に着目して発症時期と予後やリスク因子に関する検討を行った。胎盤遺残や感染などの因子を有さずとも、分娩から一定以上の時間をあけて、もしくは分娩時の出血が一旦制御された後にもかかわらず、単発性に子宮収縮不全を来す例が一定数存在し、またその予後はより重篤となる傾向があることを確認できた。

今回の検討では、帰室後出血群は分娩時出血群よりも産褥24時間以内の総出血量が有意に多く、またShock indexの最大値が有意に高かった。帰室後出血群は分娩時出血群と比較して、出血量が増加し、全身状態が不安定となりやすい傾向にあると考えられた。分娩時出血群は胎盤娩出後ただちに子宮収縮不全に陥った例、もしくは胎盤娩出後の処置中に子宮収縮不全を来した例から成っており、子宮収縮不全状態や出血量の増加を早期に発見することが可能であった。一方、帰室後出血群は、分娩後の定期観察時に偶発的に多量出血を発見した例や、褥婦が気分不良を訴えたことにより初めて子宮収縮不全状態を発見した例から成っており、結果的に子宮収縮不全状態の発見が遅れていた可能性がある。帰室後出血群では子宮収縮不全状態を早期に発見することができおらず、結果的に治療開始が遅れ、全身状態が不良となる傾向があると考えられた。

また今回の検討では、弛緩出血全体に関してはART、妊娠週数、児体重、第2期遷延分娩、PIHもしくは高血圧合併妊娠というリスク因子を抽出することができた。弛緩出血をはじめとするPPHのリスク因子に関しては今まで様々な報告がなされており^{2) 5) 8) 9) 10)}、今回の検討結果もこれらの報告と概ね一致した結果となつた。これらのリスク因子を有する症例に対しては、重篤な多量出血を来す可能性を考慮して処置にあたる必要があると考えられる。

一方、今回の検討では帰室後出血に特有のリスク因子を抽出することはできなかった。しかし、従来言われている弛緩出血群のリスク群の中でも分娩後時間をあけて

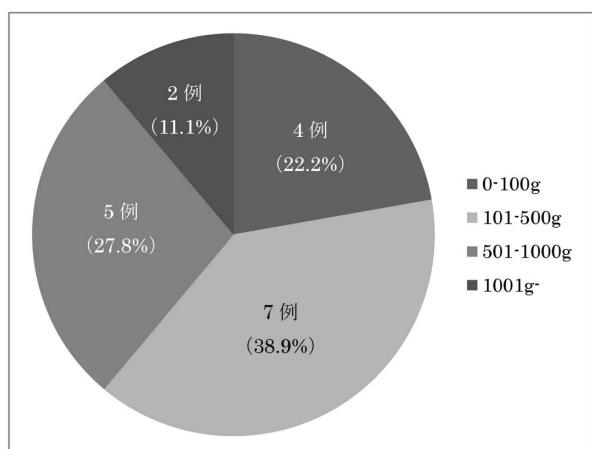


図2 分娩時出血量

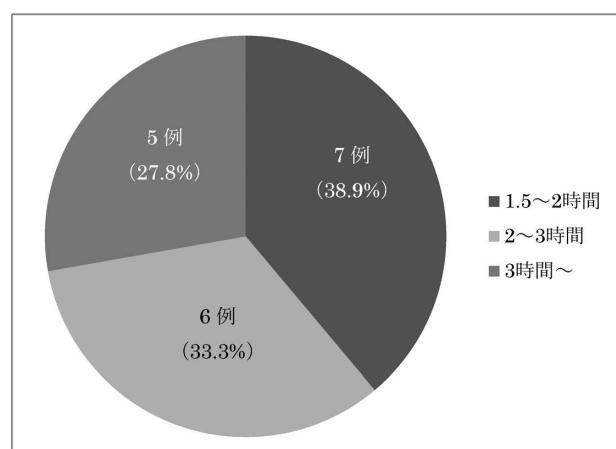


図3 帰室後出血の時間帯（分娩後）

出血する例は認められ、また今回検討した以外の要因により帰室後出血に至る可能性もある。リスクのある症例のみならず、特にリスク因子を有さない症例であっても分娩後に時間をおいてから多量出血を来すことがあるということを、我々は常に意識しておくべきと考える。また、さらに多くの項目において検討を行うことにより、今後新たに帰室後出血のリスクを特定できる可能性があり、さらなる検討が必要と考えられる。

帰室後出血群のうち半数以上においては分娩時出血量が正常範囲内であった。分娩直後には子宮収縮が良好で出血量が少量であったとしても、遅発性に重篤な弛緩出血を生じる場合があり、帰室後に出血量の増加をみた場合には積極的に診察を行い、全身状態の悪化がないことの確認や、処置や追加治療の必要性を検討する必要があると考えられた。

また今回の検討の結果をみると帰室後出血が生じた時間帯は全て産後8時間以内であり、産褥24時間のうち最初の8時間程度を特に注意して対応にあたるべき時間帯として位置づけることが可能かもしれない。特に帰室後出血のうち過半数以上が分娩後3時間以内に出血を来しており、出血リスクを有する症例に関しては分娩後数時間は分娩室内で管理する、分娩室の状況により帰室が必要な場合には静脈ルートを抜去せずに慎重に管理を行う、などの対応を当院では試みており、結果に関しては今後さらなる検討を行う予定である。

文 献

- 1) World Health Organization: WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva. 2012, 8.
- 2) Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita AT: Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol. 2013, 51: e1-6.
- 3) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS: Williams obstetrics 24th edition. McGraw-Hill Education. 2014, 546-548.
- 4) Vendittelli F, Barasinski C, Pereira B, Lémery D; HERA Group: Incidence of immediate postpartum hemorrhages in French maternity units: a prospective observational study (HERA study). BMC Pregnancy and Childbirth. 2016, 16: 242.
- 5) ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: Postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2006, 108: 1039-1047.
- 6) Debost-Legrand A, Rivière O, Dossou M, Vendittelli F: Risk factors for severe secondary postpartum hemorrhages: a historical cohort study. Birth. 2015, 42(3): 235-241.
- 7) Dossou M, Debost-Legrand A, Déchelotte P, Lémery D, Vendittelli F: Severe secondary postpartum hemorrhage: a historical cohort. Birth. 2015, 42(2): 149-155.
- 8) 日本産婦人科学会/日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン－産科編2014. 184-187.
- 9) Nakamura Y, Yaguchi C, Itoh H, Sakamoto R, Kimura T, Furuta N, Uchida T, Tamura N, Suzuki K, Sumimoto K, Matsuda Y, Matsuura T, Nishimura M, Kanayama N: Morphologic characteristics of the placental basal plate in in vitro fertilization pregnancies: a possible association with the amount of bleeding in delivery. Hum Pathol. 2015, 46(8): 1171-1179.
- 10) Schieve LA, Cohen B, Nannini A, Ferre C, Reynolds MA, Zhang Z, Jeng G, Macaluso M, Wright VC; Massachusetts Consortium for Assisted Reproductive Technology Epidemiological Research (MCARTER): A Population-Based Study of Maternal and Perinatal Outcomes Associated with Assisted Reproductive Technology in Massachusetts. Matern Child Health J. 2007, 11(6): 517-525.

【連絡先】

稲葉 優

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

電話 : 086-422-0210 FAX : 086-421-3424

E-mail : yil3947@kchnet.or.jp

Cushing症候群術後の妊娠に対し、ステロイド補充療法を行い正期産となった1例

荒木 ゆみ^{1) 2)}・寺岡 有子¹⁾・占部 智¹⁾・沖 健司³⁾・三好 博史¹⁾・工藤 美樹¹⁾

1) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院総合健康科学部門 産科婦人科学

2) 東広島医療センター 産婦人科

3) 広島大学病院 内分泌・糖尿病内科

A case of term delivery with steroid replacement therapy after adrenalectomy for Cushing syndrome

Yumi Araki^{1) 2)}・Yuko Teraoka¹⁾・Satoshi Urabe¹⁾・Kenji Oki³⁾・Hiroshi Miyoshi¹⁾・Yoshiki Kudo¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology Graduate School of Biomedical Sciences Maternity and Perinatal Center Hiroshima University Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

3) Department of Endocrinology and Diabetes, Hiroshima University Hospital

副腎機能異常は無月経や不妊の原因となるが、稀に妊娠例も報告されている。しかし妊娠中の管理について、確立された指標はない。今回我々は、Cushing症候群に対し副腎摘出術後1ヶ月で自然妊娠し、ステロイド補充療法を行い正期産となった1例を経験したので報告する。症例は32歳、2経妊娠0経産。10年前より月経不順、5年前より体重増加を認めていた。健診での胸部X線異常の精査目的に当院へ紹介となつたが、来院時に満月様顔貌、野牛肩、多毛、痤瘡などの身体症状を認め、CT検査で右副腎腫瘍を指摘された。内分泌内科での精査の結果、副腎性Cushing症候群と診断され、腹腔鏡下右副腎摘出術を施行された。術後ステロイド補充療法としてhydrocortisone 40 mg/day内服していたところ、術後1ヶ月で妊娠が判明し当科紹介となった。妊娠中期まではhydrocortisone 20 mg/dayまで漸減し、生理的な変化に合わせて妊娠28週から30 mg/dayに增量した。電解質や耐糖能を含め異常なく経過し、胎児発育も正常であった。妊娠37週4日に前期破水したため、陣痛発来に備えて内服量を45 mg/dayに增量した。翌日陣痛は発来したが発熱を認め、オキシトシンによる陣痛促進を開始した。陣痛発来後は6時間毎にhydrocortisone 50mg静注とし、経腔分娩に至った。児は2,886g、女児、Apgar Score 9/10、副腎機能を含め異常は認めなかつた。産褥2日目にhydrocortisone内服を20 mg/dayに減量し、母児共に経過良好で産褥7日に退院となつた。Cushing症候群術後1ヶ月という早期の妊娠であったが、適切なステロイド補充を行うことで、良好な母児管理が可能であった。

Pregnancy in patients with Cushing syndrome is very rare since adrenal insufficiency causes amenorrhea and infertility. Here we report a case of successful term delivery in a patient prescribed steroid replacement therapy after an adrenalectomy. The 32-year-old woman (gravida 2, para 0) was diagnosed with Cushing syndrome and an adrenal tumor, for which a right adrenalectomy was performed. One month after the operation she became pregnant while being treated with hydrocortisone 40 mg/day as steroid replacement therapy. We gradually reduced the hydrocortisone by 20 mg/day until the second trimester. Since cortisol levels increase naturally in the third trimester, we increased the dose to 30 mg/day. The patient followed an uneventful course without any complications. At 37 weeks' gestation, she was admitted to our hospital with premature rupture of the membranes. We increased the dose of hydrocortisone to 45 mg/day to prepare for labor. The next day she developed a fever, so we accelerated the labor using oxytocin. During labor, we changed the dose to 50 mg intravenous injection every 6 hours. She delivered a 2886-g female infant with no abnormalities. This case demonstrates that it is possible to well manage adrenal insufficiency with no problems until term delivery using steroid replacement therapy in a patient who becomes pregnant shortly after an adrenalectomy.

キーワード：妊娠、Cushing症候群、副腎機能不全、ステロイド補充療法

Key words : adrenal insufficiency, Cushing syndrome, pregnancy, steroid replacement therapy

緒 言

Cushing症候群は、コルチゾール過剰分泌により特徴的な身体所見と様々な代謝性疾患を合併する。治療はホ

ルモン産生腫瘍の摘出術が第一選択である。術後は一時的に副腎不全状態となるため、正常な内分泌機能が回復するまで一定の期間ステロイド補充療法が必要となる。今回我々は、Cushing症候群に対し副腎摘出術後1ヶ月

で自然妊娠し、ステロイド補充療法を行い正期産となつた1例を経験したので報告する。

症 例

32歳、164cm、58kg。

月経歴：初経12歳。22歳頃より周期不順。

妊娠分娩歴：2経妊0経産（自然流産2回）。

既往歴および家族歴：特記事項なし。

現病歴：10年前より月経不順、5年前より10kgの体重増加を認めていた。健診で撮影した胸部X線検査で異常陰影を指摘され、当院総合診療科に紹介となった。来院時に満月様顔貌、野牛肩、多毛、痤瘡などの身体症状を認め、CT検査で肺野に異常はなかったが、右副腎に31mm大の腫瘍を指摘された。当院内分泌内科にて精査された結果、早朝血中コルチゾール $26.9\text{ }\mu\text{g/dl}$ 、ACTH感度以下、尿中コルチゾール $218.3\text{ }\mu\text{g/day}$ （基準値10-85）と異常値を認めた。その後DEX（8mg）抑制試験でコルチゾール抑制されず、CRH負荷試験でACTH低反応との結果より副腎性Cushing症候群と診断され、腹腔鏡下右副腎摘出術を施行された（図1、表1）。術後副腎不全に対し、術当日から翌日はhydrocortisone 200mg/dayを静注、術後2日目よりhydrocortisone内服を60mg/dayから開始し、術後5日目に40mg/day、術後

1ヶ月で30mg/dayと漸減していたところ、妊娠反応陽性となつたため当科に紹介された。

臨床経過（図2）：妊娠が判明した5週時点ではhydrocortisone 30mg/dayまで漸減していた。ステロイドの補充に関しては有用な指標はないため、以降のステロイド補充量に関しては文献¹⁾を参考にした。術後2ヶ月（妊娠9週）で25mg/day、術後3ヶ月（妊娠13週）で20mg/dayと維持量まで漸減した。副腎不全症状なく経過し、生理的にコルチゾール分泌が増加するとされる妊娠28週から30mg/dayに增量した。その後も電解質や耐糖能を含め異常なく経過し、胎児発育も正常であった。妊娠37週4日午前4時、前期破水のため入院。入院後は陣痛発来に備え、hydrocortisone内服を45mg/dayに增量した。午後6時半に陣痛発来し、以降は6時間毎にhydrocortisone 50mgを静注した。翌朝39.5℃の発熱を認めたため、午前9時半よりオキシトシン点滴で陣痛促進を開始した。陣痛開始から12時間後の午後6時に2,886gの女児をApgar Score 9/10で娩出した。児は副腎機能を含め異常を認めなかつた。胎盤病理診断では、Blanc Stage IIIの絨毛膜羊膜炎を認めた。以後、産褥1日目にhydrocortisone内服量を30mg/dayとして授乳を開始した。2日目には20mg/dayに減量し、母児共に経過良好で産褥7日目に退院した。

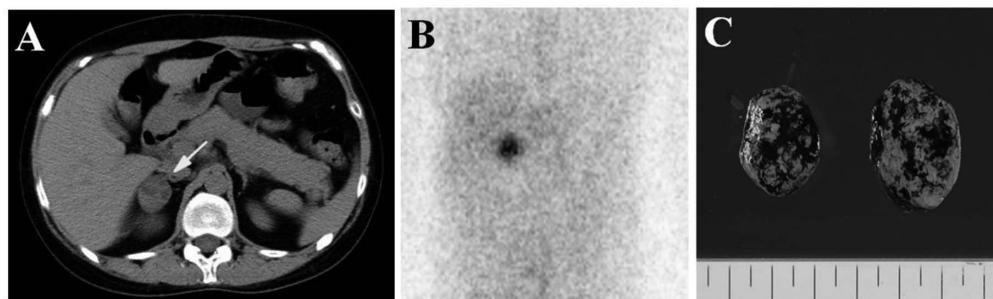


図1 副腎腫瘍の画像所見と摘出した副腎腺腫

A: 腹部CT（矢印が腫瘍部） B: ^{131}I -adosterolによる副腎シンチグラフィ C: 摘出標本

表1 術前の検査所見

WBC	7080 / μl	TP	5.6 g/dl	Glu	93 mg/dl
RBC	$424 \times 10^4/\mu\text{l}$	Alb	3.6 g/dl	HbA1c	5.3 %
Hb	14.3 g/dl	BUN	13.7 mg/dl		
Plt	$18.8 \times 10^4/\mu\text{l}$	Cre	0.70 mg/dl	コルチゾール	<u>26.9</u> $\mu\text{g/dl}$
T-Bil	1.1 mg/dl	UA	4.8 mg/dl	ACTH	<u>≤ 0.5</u> pg/ml
AST	17 U/l	Na	141 mEq/l	レニン活性	1.1 ng/ml/h
ALT	22 U/l	K	4.0 mEq/l	アルドステロン	19.2 ng/dl
LDH	199 U/l	Cl	106 mEq/l		
ChE	161 U/l	Ca	4.3 mEq/l	尿蛋白	(-)
γ GTP	14 U/l	CRP	0.02 mg/dl	尿糖	(-)

考 察

Cushing症候群は、コルチゾールの慢性的な分泌過剰状態によって引き起こされる疾患と定義され、20代から40代の性成熟期女性に比較的多く発症することが知られている^{2), 3)}。満月様顔貌、中心性肥満、野牛肩、多毛などの身体症状に加えて、高血圧、耐糖能異常、精神障害、月経異常など様々な症状を引き起こす。発症機序は大きく2種類に分類され、ACTH分泌過剰のためにコルチゾール分泌が促進されるACTH依存性と、副腎からのコルチゾール自律分泌によるACTH非依存性がある。前者は下垂体腺腫または異所性ACTH産生腫瘍、後者は副腎腺腫によるものが多い。治療は外科的な腫瘍切除が原則である。術後は、正常な視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA axis)が回復するまでの1~2年程度、一時的な副腎不全状態となるため、その間副腎皮質ホルモンの補充が必要となる⁴⁾。本症例は性成熟期女性に生じた副腎腺腫によるACTH非依存性Cushing症候群の典型例であり、満月様顔貌などの特徴的な身体症状や月経不順を認めていた。

母体のコルチゾールは、妊娠に伴って増加する循環血漿量を保つために必要である一方、適切に代謝されることによって正常な胎児発育を促す働きも持っている⁵⁾。妊娠初期は胎盤が未熟なため、母体由来のコルチゾールは胎児へ移行して胎児自身のHPA axisを抑制しているが、妊娠中期以降は胎盤で代謝され生理活性を失うため、胎児副腎の発達が促され、その後胎児自身に由来するコルチゾールにより全身の臓器が成熟していく(図

3)。副腎機能異常を合併する妊娠は、母体・胎児共にリスクが高く、全妊娠期間を通して慎重な管理が必要である。本症例は副腎摘出術直後の妊娠であったため、ステロイドを内服しながら妊娠管理を行った。具体的な補充量に関しては、2013年に発表された、副腎不全合併妊娠に関するレビュー文献を参考とした(表2)¹⁾。妊娠初期から中期にかけては、一般的副腎腺腫術後と同様に、生理的な分泌量に相当するhydrocortisone 20 mg/dayまで漸減した。コルチゾール分泌量が増えるとされる第3三半期には、内服量を1.5倍(30 mg/day)に增量することで、副腎不全症状なく経過し正期産となった。

過去の文献では、妊娠中にCushing症候群と診断し片側副腎摘出術を施行後、ステロイド補充を行いながら妊娠管理した例が報告されている⁶⁻¹²⁾。本邦の文献で、具体的な術後ステロイド投与量が記載されていたものを示す⁶⁻⁸⁾(表3)。このうち上田ら⁶⁾の報告のみ、妊娠中にACTHが正常化したため正常なHPA axisが回復したと判断され、ステロイドを漸減中止している。本症例でもACTHを定期的に測定していたが、妊娠中に回復は認めなかっただ。羽田野ら⁸⁾の報告では、術後一度軽快した高血圧が再度増悪し、降圧療法開始後もコントロール不良のため、33週で帝王切開分娩となっている。Cushing症候群術後は、HPA axisが回復するまでは内分泌環境が不安定と考えられるため、慎重な管理が求められる。

結 語

今回、Cushing症候群術後1ヶ月という早期の妊娠に対し、ステロイド補充療法を行い良好な母児管理が可能

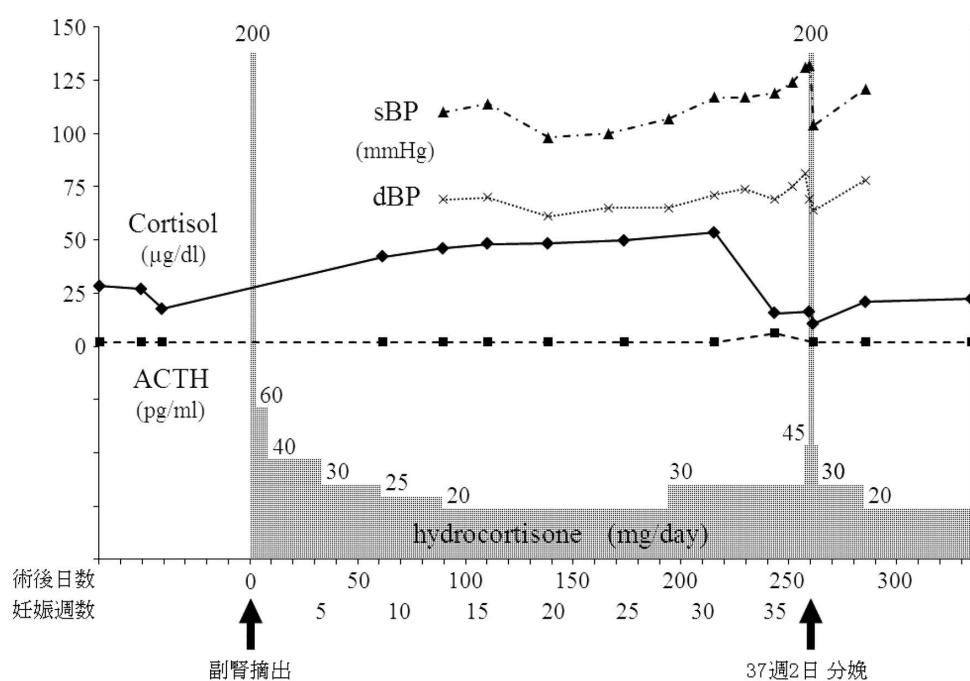


図2 臨床経過

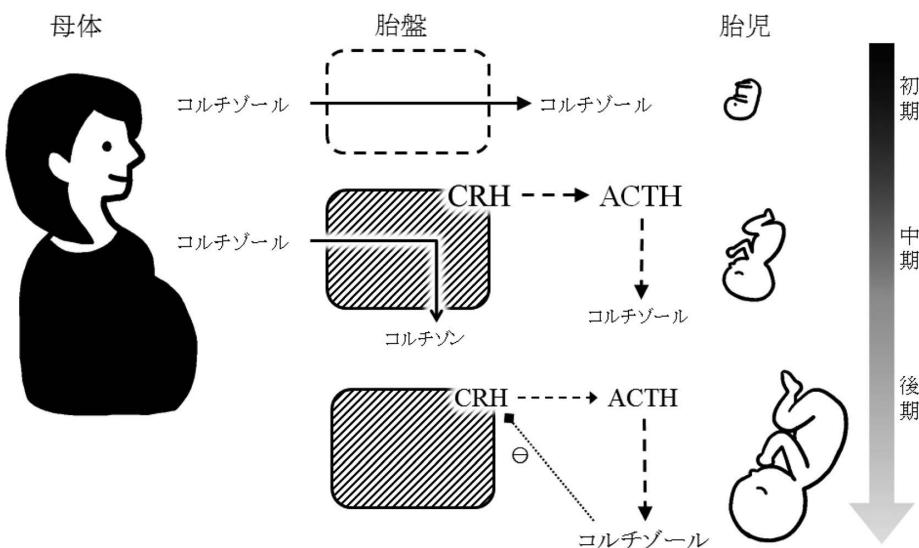


図3 妊娠中ステロイドホルモンの代謝経路

表2 妊娠中の副腎不全管理指針 文献5より改変

時期	hydrocortisone 投与量
第1～第2三半期	12-15 mg/m ² 分2(午前2/3-午後1/3) or 分3(朝1/2-昼1/4-夕1/4)
第3三半期	20-30 mg/day 分2(午前2/3-午後1/3) or 分3(朝1/2-昼1/4-夕1/4)
陣痛発来～分娩	2倍に增量 嘔気嘔吐症状(+) → 50-100 mg 静注 帝切時 6-8時間ごと 100 mg 静注 or 生食に混注 6-8時間かけて投与
ショック時	初回 100-200 mg ボーラス → 以後 6-8時間ごと 50-100 mg 静注
産褥期	20-30 mg/day

表3 Cushing症候群術後の周産期管理

年	著者	年齢	手術時期	妊娠中 hydrocortisone	形式	週数	分娩時補充量
1998	上田ら ⁶⁾	29	妊娠 19 週	100 mg/day から漸減中止	VD	40 週	なし
2010	辻ら ⁷⁾	35	妊娠 28 週	30 mg/day	VD	35 週	275mg 静注
2013	羽田野ら ⁸⁾	34	妊娠 24 週	30 mg/day	CS	33 週	記載なし
2015	本症例	32	1ヶ月前	20 mg/day まで漸減 後期に 30 mg/day に增量	VD	37 週	50mg 静注/6h

であった1例を経験した。副腎皮質機能異常合併妊娠は稀であるが、妊娠中の母体の循環、代謝の変化や分娩によるストレスに応じて適切なステロイドの投与を行う必要がある。

文 献

- Yuen KC, Chong LE, Koch CA: Adrenal insufficiency in pregnancy: challenging issues in diagnosis and management. Endocrine, 2013, 44: 283-292.
- Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY: Cushing syndrome in pregnancy. Obstet Gynecol,

1992, 79: 130-137.

- Barber HR, Gruber EA, O'Rourke JJ: Pregnancy and delivery after previous bilateral total adrenalectomy. Obstet Gynecol, 1966, 27: 414-419.
- Sammour RN, Saiegh L, Matter I, Gonon R, Shechner C, Cohen M, Ohel G, Dickstein G: Adrenalectomy for adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165: 1-7.
- 山田恭聖：胎児副腎皮質の発達と母体ステロイド投与の影響. 東海産婦誌, 2012, 49: 11-15.

- 6) 上田健, 中島耕一, 野澤英雄, 西見大輔, 永尾光一, 原啓, 桑原孝, 黒田加奈美, 高波真佐治, 石井延久, 三浦一陽, 白井将文: 妊娠合併Cushing症候群に対し副腎摘除術後満期正常分娩に至った1例. 日泌尿会誌, 1998, 89: 678-681.
- 7) 辻佳穂里, 浦田陽子, 小倉さやか, 金高友妃子, 山口俊一, 小松篤史, 吉田志朗, 兵頭博信, 亀井良政, 藤井知行, 上妻志郎, 武谷雄二: 左副腎摘出術を行い血圧コントロール良好となったCushing症候群合併妊娠の1例. 日産婦東京会誌, 2010, 59: 358-361.
- 8) 羽田野悠子, 賴裕佳子, 河原俊介, 砂田真澄, 三瀬有香, 長野英香, 川島直逸, 西川毅, 吉岡信也, 山下唯, 若狭朋子: 妊娠中に高血圧を契機に発見されたクッシング症候群の1例. 産婦の進歩, 2013, 65: 126-132.
- 9) 野崎英樹, 舟橋啓臣, 佐藤康幸, 今井常夫, 高木弘, 倉内修: クッシング症候群で副腎全摘後に正常な妊娠出産をした1例. 日臨外医会誌, 1990, 51: 2278-2282.
- 10) 白石章子, 原鐵晃, 津田幹夫, 兵頭麻希, 豊福彩, 吉本真奈美, 佐村修, 三好博史, 三春範夫, 大濱絢三: 初回妊娠時は早産となり, 副腎摘除術後正常満期分娩が可能となったCushing症候群合併妊娠の1例. 産婦中四会誌, 2002, 50: 130-136.
- 11) 重藤龍比古, 湯沢映, 木村秀崇, 田中幹二, 尾崎浩士, 水沼英樹: 母体胸腹水で搬送されたCushing症候群合併妊娠の1例. 青森臨産婦誌, 2007, 22: 72-75.
- 12) 今井更衣子, 江川晴人, 関山健太郎, 難波多拳, 垣田真以子, 高倉賢二: Cushing症候群合併妊娠の1例. 産婦の進歩, 2014, 66: 11-17.

【連絡先】

荒木 ゆみ

東広島医療センター産婦人科

〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513 番地

電話: 082-423-2176 FAX: 082-422-4675

E-mail: yumiaraki513@gmail.com

腫瘍随伴性皮膚病変としての皮膚筋炎を合併した卵巣癌の1例

加藤 俊平・谷本 博利・佐々木 充・秋本由美子・寺本 三枝・寺本 秀樹

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

A case of ovarian cancer with dermatomyositis of cutaneous paraneoplastic syndrome

Shunpei Kato · Hirotoshi Tanimoto · Mitsuru Sasaki · Yumiko Akimoto
Mitsue Teramoto · Hideki Teramoto

Hiroshima City Asa Citizens Hospital Obstetrics and Gynecology

腫瘍随伴性皮膚病変とは内臓悪性腫瘍に随伴してみられる皮膚病変の総称であり、皮膚筋炎、Raynoud症候群、Leser-Trelat徵候などがある。今回我々は、皮膚筋炎の発症を契機に発見された卵巣癌の1例を経験したので報告する。

症例は67歳、女性。1ヵ月前から眼瞼の腫脹、体幹、四肢の紅斑、筋力低下、嚥下困難、発語困難を認め、症状が増悪するため前医を受診し、精査、加療のため当院を紹介受診となった。血液検査にてCPK 850IU/L, LDH 518IU/Lと上昇を認め、上肢MRI検査、筋電図、筋生検の所見から皮膚筋炎と診断した。同時に腫瘍マーカーはCA125 193.2U/mlと上昇しており、CT検査にて、右付属器に53mm大の腫瘍、腹水の貯留、多数の腹腔内結節を認め卵巣癌と診断した。これらの所見より、卵巣癌に伴う皮膚筋炎と診断し、卵巣癌に対し手術療法を施行後、ステロイドパルス療法、 γ グロブリン大量静注療法を施行し、皮膚筋炎症状の改善を得た。現在、TC療法を継続し、卵巣癌は寛解を維持している。術後3ヵ月経過時に手背の紅斑の増強を認めたが、その後緩徐に筋炎症状は改善傾向にある。

腫瘍随伴性皮膚病変は悪性腫瘍の治療により、皮膚症状の改善が得られることもあるため、全身状態が許す限り積極的に原疾患の治療を行うことが重要と考えられる。

Cutaneous paraneoplastic syndromes, which include dermatomyositis, Raynaud syndrome, and Leser-Trelat sign, are types of dermatosis with a malignant tumor of the internal organs. Here we describe our experience with a case of ovarian cancer with dermatomyositis. A 67-year-old woman presented with swelling of the eyelids, erythema of the trunk and extremities, muscle weakness, and dysphagia. Serologic tests revealed elevated creatine phosphokinase (850 IU/L), lactate dehydrogenase (518 IU/L). Findings of upper-extremity magnetic resonance imaging and electromyography, and histologic findings on muscle biopsy were consistent with dermatomyositis. Serologic tests also revealed elevated CA125, and ovarian cancer was found on a computed tomography scan. The patient was diagnosed with dermatomyositis accompanied by ovarian cancer. We performed surgery and administered chemotherapy for the ovarian cancer and administered steroid pulse therapy and high-dose intravenous immunoglobulin for the dermatomyositis. The patient's symptoms of dermatomyositis improved. Three months after surgery, erythema developed on the back of her hand but was well controlled by prednisolone tablets. Thereafter, this patient's condition was stable without the need for medication. Cutaneous paraneoplastic syndrome may be improved by treatment of the associated malignant tumor. As such, it is important to treat the malignant tumor when the patient's symptoms are mild.

キーワード：卵巣癌、皮膚筋炎、腫瘍随伴性皮膚病変

Key words : ovarian cancer, dermatomyositis, cutaneous paraneoplastic syndrome

緒 言

腫瘍隨伴性皮膚病変とは内臓悪性腫瘍に隨伴してみられる皮膚病変の総称であり、皮膚筋炎、Raynoud症候群、Leser-Trelat徵候などがある¹⁾。皮膚筋炎は筋症状、特徴的な皮膚症状を伴う自己免疫性疾患であり、10歳前後の若年型と40~60歳をピークとする成人型の二峰性の年齢分布をとり、年間発病率は5~10/100万人とされている。筋・皮膚症状以外に悪性腫瘍を合併する

ことがあり、合併率は成人では10~30%程度とされている²⁾。悪性腫瘍を合併した皮膚筋炎の症例報告は多数存在するが、治療のプロトコールやタイミングについてのエビデンスの高い研究に乏しい³⁾。今回皮膚筋炎を合併した卵巣癌に対し、卵巣癌治療、ステロイドパルス療法、 γ グロブリン大量静注療法を施行したところ、皮膚筋炎の改善も得られた1例を経験したため報告する。

症 例

【患者】 67歳 女性 【妊娠分娩歴】 3経産

【主訴】 体幹・四肢の紅斑、筋力低下、嚥下困難

【既往歴】 57歳 緑内障、59歳 慢性C型肝炎、63歳 尿管結石、64歳 脂質代謝異常症、65歳 右頬部有棘細胞癌

【嗜好歴】 飲酒：なし 喫煙：なし

【現病歴】 2月に眼瞼の腫脹、頸部・体幹・大腿の近位部に小紅斑を認め、前医を受診した。同年3月より筋力低下、嚥下困難、発語困難が出現し、症状の改善を認めなかつたため、当院に総合診療科紹介受診となつた。総合診療科にて、症状から皮膚筋炎、多発筋炎などの自己免疫性疾患が疑われた。悪性腫瘍の合併の可能性も踏まえ全身CT検査を施行されたところ、卵巣癌を疑う所見を認め、当科に紹介となつた。

【初診時現症】 体温37.4°C、脈拍111回/分、血圧：130/73mmHg、SpO₂：98% (room air)、上下肢に圧痕性浮腫、嚥下障害、徒手筋力検査で右側の上肢2、手指4、下肢3、左側の上肢1、手指4、下肢3の筋力低



図1 造影CT
右卵巣腫瘍を認める

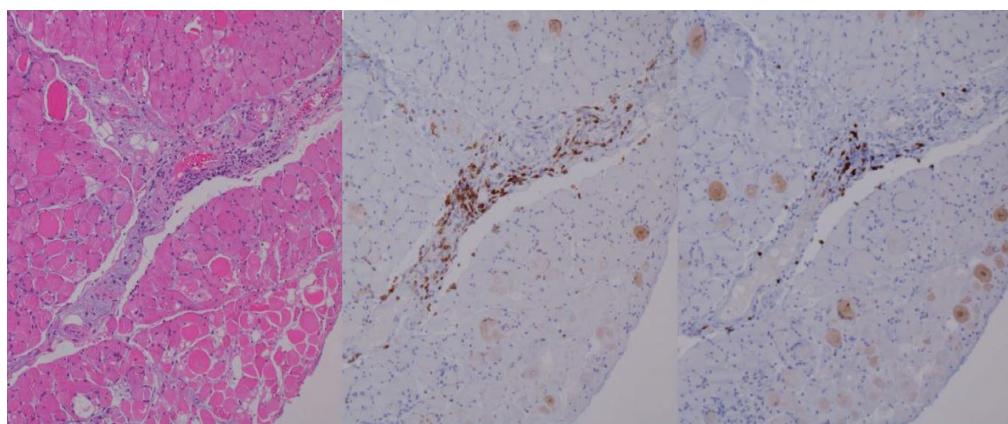


図2 (a) HE染色

図2 (b) CD4

図2 (c) CD8

(a) 筋線維の萎縮、変性を認める
(b) (c) CD4>CD8のリンパ球浸潤を認める

下、ゴットロン徵候、ヘリオトロープ疹、頸部のV徵候を認めた。Performance Status (PS) は4であった。

【経腔超音波検査】

子宮内膜の肥厚は認めず、子宮に接して約4cm大の腫瘍、周辺腹膜に播種像を認めた。また腹水を中等量認めた。

【入院時検査所見】

【血液検査】 CPK: 850IU/L, GOT: 98IU/L, GPT: 54IU/L, LDH: 518IU/Lと上昇しており筋疾患が疑われる所見であった。血沈1時間値: 27mm, 抗核抗体: 160倍と高値、また腫瘍マーカーはCA125: 193.2U/mLと上昇していた。

【画像検査】 造影CT検査では53mm大の右卵巣腫瘍を認めた。また腹水貯留、ダグラス窩の腹膜肥厚、多数の腹腔内結節を認め、卵巣癌、腹膜播種が疑われた。また腹部大動脈周囲のリンパ節の腫大も認めた(図1)。骨盤MRI検査でも55mm大の右卵巣腫瘍を認め、骨盤壁の浸潤や骨盤腹腔内の播種の所見を認め、造影CT検査と同様卵巣癌、腹膜播種の所見であった。上肢MRI検査では筋にT2強調像で高信号を認め、筋炎の所見であった。

【筋電図所見】

安静時にPositive Sharp Wave (PSW), Fibrillation Potentialを認め、活動性病変、炎症の存在が示唆された。また、強収縮時の振幅が0.5mVと低振幅であり、筋原性異常の存在が示唆された。

診 断

皮膚筋炎

術前臨床診断 卵巣癌stage III C (T3cNxM0)

術後病理診断 漿液性腺癌、腹水細胞診陽性 卵巣癌 stage III C (pT3cpNxM0)

【治療および経過】 筋力低下と全身浮腫が著明であり、Performance Status (PS) は4と全身状態は不良であった。上腕二頭筋の筋生検にて、筋線維の一部に萎縮、変

性を認め、免疫染色にてCD8よりもCD4優位のリンパ球浸潤を認め、皮膚筋炎と診断した(図2(a)(b)(c))。皮膚筋炎の診断後に、内科医師と協議し、悪性腫瘍の治療により皮膚筋炎の症状の改善に寄与するとの報告もあるため、卵巣癌手術を皮膚筋炎治療に先行する方針となつた。全身麻酔下に開腹手術を施行した。開腹所見は、右付属器が虫垂先端を巻き込み手拳大の腫瘍となり、骨盤底に浸潤し全く可動性を認めなかつた。淡黄色の腹水を中等量、腸間膜、大網に粟粒大の播種病変を多数認めた。骨盤内腹膜にも粟粒大の播種病変を多数認めた。手術は子宮全摘術、両側付属器切除術、大網生検、虫垂切除術、腸間膜腫瘍切除術を施行した。骨盤底および腫瘍浸潤面に粗大な播種病変の残存を認めた(残存腫瘍径>1.0cm)。病理組織結果で漿液性腺癌、腹水細胞診陽性であり、卵巣癌stageⅢC(pT3cpNxM0)と診断した(図3(a)(b))。

術後4日目より3日間メチルプレドニゾロン1000mg/dayを投与、術後8日目より4日間の γ グロブリン20000単位/dayの投与を行つた。術後15日目にTC療法

(Paclitaxel250mg/body day 1, Carboplatin580mg/body day1)を施行した。四肢・体幹の紅斑は徐々に消失、筋力低下も改善し、術後28日目の徒手筋力検査にて右側の上肢3、手指4、下肢3、左側の上肢3、手指4、下肢3と改善を認め、徐々に自力歩行も可能となつた。しかし、嚥下困難の改善は乏しく、術後24日目に胃瘻造設、術後26日目にCVポートを造設し、術後39日目にリハビリ目的に転院となつた(図4)。

術後3ヵ月経過時に手背の紅斑が再燃したが、プレドニゾロンの内服を再開し、速やかに紅斑は消失した。現在、術後7ヵ月経過しTC療法を5コース施行し、腫瘍マーカーCA125が18U/mLと寛解状態が得られており、プレドニゾロンの内服も減量中である。今後も化学療法を6コースまで施行し、慎重に管理を行う方針である。

考 察

腫瘍隨伴性皮膚病変とは内臓悪性腫瘍に隨伴してみられる皮膚病変である。病変は皮膚筋炎、Raynoud症候群、Leser-Trelat徵候など多彩であり、これらの病変は



図3 (a) 摘出右卵巣標本

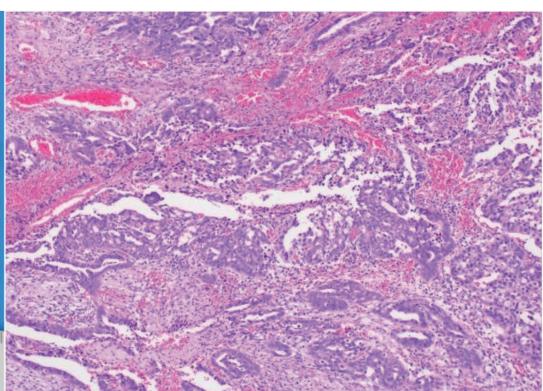
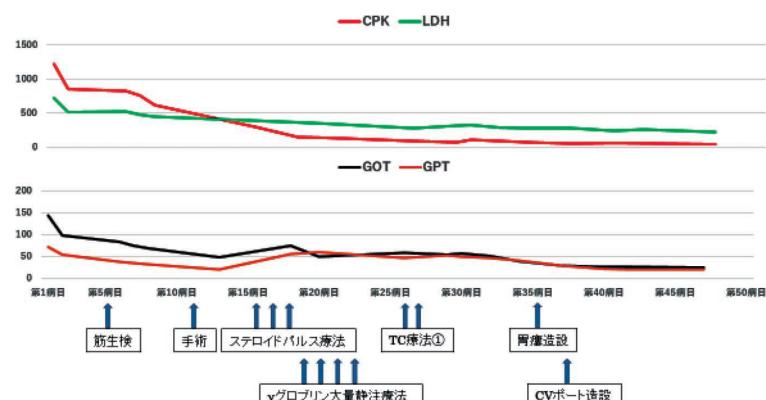


図3 (b) HE染色
乳頭状の腫瘍細胞の増殖を認める



手術：単純子宮全摘術+両側付属器切除術+大網生検+虫垂切除術+腸間膜腫瘍切除術
ステロイドパルス療法：mPSL 1000mg/day γ グロブリン大量静注療法：グロベニン20000単位/day

図4 臨床経過

悪性腫瘍の経過と並行して変化するのを特徴とする¹⁾。原因に関しては悪性腫瘍に対する自己抗体、ウイルス感染などが提唱されているが、明らかではない^{4) 5)}。

今回報告した皮膚病変の一つである皮膚筋炎は骨格筋を病変の首座とする自己免疫性疾患であり、筋症状に加えて特徴的な皮膚病変を伴う。筋症状は四肢近位筋の筋痛と徐々に進行する筋力低下を特徴とし、上肢の挙上や臥床からの起き上がり、階段昇降が困難になる。頸部筋や咽頭筋が障害されると構音障害、嚥下困難が出現する。皮膚症状としては、上眼瞼の浮腫性紅色変化を特徴とするヘルオトロープ疹と、手・指・肘・膝などの関節伸側に落屑を伴う紅斑を呈するGottron徵候がみられる²⁾。

発症率は10万人に0.7~1.0人で、7~34%に悪性腫瘍を合併するとされている⁶⁾。本邦では胃癌、肺癌、乳癌の順に多くみられる。女性に限定すると胃癌が最も多いが、乳癌、子宫癌、卵巣癌が全体の3分の2を占める⁵⁾。

血液検査では骨格筋障害を反映して、CK, AST, ALT, LDHなどの筋原性酵素が上昇する。皮膚筋炎が疑わしければ筋電図検査と針生検を行う。炎症性破壊による一つの神経筋単位に属する筋線維数の減少を反映して、筋電図では短持続時間かつ低振幅の筋原性変化が見られる。筋生検では、筋周膜の血管周囲や筋束内へのリンパ球を主体とした細胞浸潤、筋線維の大小不同、変性壞死を認める²⁾。画像検査ではMRIが有用な症例もある。活動性病変の存在する皮膚筋炎ではT1強調画像で正常、T2強調画像で高信号像が得られる。MRI検査により筋生検に適した部位を示すことができる⁷⁾。

治療には副腎皮質ステロイドが第一選択薬として用いられる。一般的にはプレドニゾロン換算で0.6~1 mg/kg/日で開始し、筋痛や筋力の回復、血清CK値の正常化および皮膚症状の改善を指標に、2~4週間ごとに10%程度の原料を考慮する。副腎皮質ステロイドに抵抗性の場合、次の治療薬としてcyclophosphamide (CPA), cyclosporin A (CyA) あるいはtacrolimus (TAC) が選択されることが多い。その他の治療薬としては、azathioprin (AZA) とmethotrexate (MTX) が以前から用いられてきたが、AZAの長期効果には限界があり、MTXは肺症状を増悪させる可能性があるため間質性肺炎合併患者への使用は難しい。免疫グロブリン大量静注療法は難治性の筋・皮膚症状に効果が証明されており、咽頭筋障害にも有効性が報告されている²⁾。

悪性腫瘍合併筋炎において、悪性腫瘍と筋炎の両者の治療が必要となるが、治療のプロトコールやタイミングに難渋することが多い。皮膚筋炎ガイドラインでは、悪性腫瘍合併筋炎の治療について、明確なエビデンスはないものの、悪性腫瘍治療後に筋炎が寛解した例が存在す

ること、筋炎の治療を先行させた場合、筋炎の治療反応性が悪く腫瘍の治療により反応性が増したと考えられる症例があることや、後の手術・化学療法の際に副腎皮質ステロイドによる創傷治癒遅延・感染症の影響を検討する必要が出てくること、免疫抑制薬が悪性腫瘍の進展に影響を与える可能性などから、筋炎の治療を待てる場合は悪性腫瘍の治療の先行を検討すべきとされている。ただし、高度な筋炎、嚥下機能障害、呼吸筋障害、間質性肺炎などがあり、経過観察が困難と考えられる場合はリスクを検討したうえで筋炎の治療を開始することが望ましいとされている³⁾。

医中誌にて国内外での初発の卵巣癌と皮膚筋炎の合併例を検索したところ6例の報告を認めた(表1)。組織分類は6例中5例が漿液性腺癌、進行期は6例中4例がⅢ期以上の進行癌であった。皮膚筋炎に関しては手術のみで改善したもの、手術+化学療法で改善、手術+ステロイド療法で改善した症例など、一定の傾向を認めなかつたが、卵巣癌の治療または手術後のステロイド療法で改善を認めた症例を多く認めた。腫瘍隨伴性皮膚病変の治療に関し、原疾患と皮膚病変の治療のどちらを優先するかは苦慮するところであるが、諸家の報告例からも、皮膚筋炎ガイドラインの推奨と同様に全身状態の許す限り積極的に原疾患の治療を検討するべきという傾向が得られた。

海外の報告ではAlan Christie等が卵巣癌に合併した皮膚筋炎に対し、Neo-adjuvant chemotherapy施行後にInterval debulking surgeryを施行した症例を報告している。Alan等は卵巣癌治療の前にプレドニゾロンによる皮膚筋炎の治療を行っているが、CKの減少は見られたものの、皮膚筋炎症状の改善は認めなかった。PaclitaxelとCarboplatinによる化学療法を施行し、CKの減少とともに皮膚筋炎症状にも改善が見られ、その後の手術療法と術後のプレドニゾロン投与で、さらに皮膚筋炎症状の改善を認めた(表1)¹²⁾。またMun-Kun等も卵巣癌に合併した皮膚筋炎の症例を報告している。彼らはまず皮膚筋炎に対し、アザチオプリンとプレドニゾロンにより加療を行ったが、皮膚筋炎症状の改善を認めなかつた。卵巣癌に対し手術療法を施行し、術後にPaclitaxelとCarboplatinによる化学療法が施行され、皮膚筋炎に関する採血所見の改善を認めた(表1)¹³⁾。いずれの症例も卵巣癌治療を行うことで皮膚筋炎症状の改善を認めており、本邦の皮膚筋炎ガイドラインの推奨を裏付ける結果となっている。

本症例は入院時、自力歩行困難な筋力低下を認め、四肢の浮腫も著明、嚥下障害も認め、PS4と全身状態不良であり、原疾患の治療と皮膚筋炎の治療のいずれを先行させるか非常に苦慮する1例であった。皮膚筋炎症状が

表1 国内での初発卵巣癌と皮膚筋炎の合併症例

報告者	年齢	組織分類	進行期	皮膚筋炎の経過
安立ら ⁸⁾	74	serous adenocarcinoma	ⅢB	ステロイド投与で改善せず 手術+化学療法で改善
石田ら ⁹⁾	60	serous adenocarcinoma	ⅢC	姑息的子宮付属器切除術で皮膚症状一部改善 術後ステロイド投与で皮膚筋炎寛解
内田ら ¹⁰⁾	68	serous adenocarcinoma	ⅢC	術前化学療法で一部改善 手術+化学療法でその他症状も改善
高島ら ¹¹⁾	52	serous papillary adenocarcinoma	ⅢC	手術直後より軽快
松下ら ⁶⁾	48	clear cell adenocarcinoma	I C(A)	手術後症状改善せず ステロイド内服にて改善
高村ら ⁵⁾	44	serous cystadenocarcinoma	記載なし	加療開始前に死亡 (全身状態悪く、本人より手術の同意得られず)
Alanら ¹²⁾	57	serous carcinoma	記載なし	ステロイド投与で改善せず、NACTで改善 手術療法、術後ステロイド投与でさらに改善
Mun-Kunら ¹³⁾	48	serous carcinoma	ⅢC	ステロイド、アザチオプリン投与で改善せず 手術+化学療法で改善
本症例	67	serous adenocarcinoma	ⅢC	手術+化学療法+ステロイドパルス療法+ γ グロブリン大量静注療法にて症状改善

急激に増悪した場合、原疾患の治療が困難になると判断し、手術療法を先行させた。手術療法後早期のステロイドパルス療法、 γ グロブリン大量静注療法により、術後61日目には自力歩行可能となった。卵巣癌に対する手術後に、皮膚筋炎に対する治療を行う場合、その時期について一定の見解は得られていない。また、皮膚筋炎の治療はプレドニゾロン0.75g～1mg/kg/dayでの治療が推奨されているが¹⁴⁾、本症例では術後早期に化学療法を施行する方針であったため、プレドニゾロンの持続的な内服は免疫抑制の副作用が、化学療法による血球減少と重複することを危惧し施行せず、ステロイドパルス療法とした。また、 γ グロブリン大量静注療法に関しては、嚥下障害を伴う皮膚筋炎に対し有効であるとの報告が認められており施行した¹⁵⁾。その後皮膚筋炎症状は劇的に改善を認めたが、術後3ヵ月に皮膚筋炎症状が再燃するまでは卵巣癌に対する化学療法のみ行っており、卵巣癌の治療が皮膚筋炎の病勢の鎮静に寄与した可能性も考えられた。

本症例はPS4という全身状態が非常に不良な状態で、原疾患の手術療法を施行し、劇的に状態の改善を得た点で、今後の同様な症例の治療法の決定に関して有用であると考えられた。また、ガイドラインの推奨通り悪性腫瘍合併筋炎では原疾患の治療が重要であることが改めて示唆された。

文 献

- 中川明彦、平松義文、小島善詞、真田俊明、山中英治、川口雄才、日置紘士郎、山本政勝、赤枝民世：腫瘍随伴性皮膚病変としての多形慢性痒疹を合併した食道癌の1例。日本消化器外科学会雑誌、1990, 23(5) : 1135-1138.
- 下島恭弘：多発筋炎・皮膚筋炎～難治性病態とその治療戦略～。信州医学雑誌、2011, 59(4) : 213-222.
- 悪性腫瘍合併筋炎では、悪性腫瘍の治療とともに筋炎に対する治療を行うべきか。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）自己免疫疾患に関する調査研究班多発性筋炎・皮膚筋炎分科会。多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン。東京：株式会社 診断と治療社、2015 : 47-48.
- 岡本司、江草国之、武誠、大原信哉：卵巣癌を合併した皮膚筋炎の1剖検例。癌の臨床、1995, 41(2) : 201-204.
- 高村郁世、菅三知雄、貝森光大、竹越美佐江、一戸志津子、水野博子、石沢ひとみ、桜庭厚：皮膚筋炎を合併した、正常大の卵巣漿液性腺癌の1症例。日本臨床細胞学会雑誌、1991, 30(3) : 593-599.
- 松下宏、倉田仁、西野幸治、渡邊稔、菊池真理子、青木陽一、田中憲一：皮膚筋炎に合併した卵巣癌の1例。産婦人科治療、2001, 83(1) : 115-117.
- 竹口文博、西海正彦、秋谷久美子、橋本尚明、東條毅、新関寛徳：MRIで活動性筋炎が示唆された皮膚筋炎の1症例。医療、1998, 52(12) : 742-745.
- 安立匡志、水野薰子、米澤真澄：卵巣癌治療により劇的に症状改善した皮膚筋炎の1例。山梨産科婦人科学会雑誌、2011, 1(2) : 46-51.
- 石田正、水川良子、塩原哲夫、塩川滋達、岩下光利：卵巣癌の姑息的手術後に改善がみられた皮膚筋炎。臨床皮膚科、2007, 61(13) : 1039-1042.
- 内田温、杉原誠人、伊藤聰、野渡剛之、國方俊雄、鈴木豪、後藤大輔、松本功、堤明人、住田孝之：右

- 上肢腫脹の精査中にKL-6上昇を契機として卵巣癌が発見されたamyopathic dermatomyositis, 傍腫瘍症候群の1例. 日本国内科学会雑誌, 2006, 95(4) : 130-132.
- 11) 高島明子, 安田豊, 深谷暁, 矢野ともね, 木下俊彦, 伊藤元博: 皮膚筋炎に合併した卵巣癌の一例. 日産婦関東連会報, 2005, 42(1) : 15-19.
- 12) Alan C, Neil M, Fiona N: Dermatomyositis as presenting feature of ovarian cancer, treated with neo-adjuvant chemotherapy and interval debulking surgery. Gynecol Oncol Case Rep, 2013, 6: 13-15.
- 13) Mun-Kun H, Ming-Hsun L, Dah-Ching D, Sung-Chao C, Tang-Yuan C: High grade serous ovarian carcinoma with serous tubal intraepithelial carcinoma in a case presented with atypical glandular cell favor neoplasm cervical cytology and dermatomyositis. Taiwasene Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015, 54: 183-186.
- 14) 妥当な副腎皮質ステロイドの初期投与量はいくらくか. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）自己免疫疾患に関する調査研究班多発性筋炎・皮膚筋炎分科会. 多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン. 東京: 株式会社 診断と治療社, 2015, 10.
- 15) 嘔下障害を伴う場合の治療法は何か. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）自己免疫疾患に関する調査研究班多発性筋炎・皮膚筋炎分科会. 多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン. 東京: 株式会社 診断と治療社, 2015, 35.

【連絡先】

加藤 俊平

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: doctor24jp@yahoo.co.jp

腹腔鏡下広汎子宮全摘術を安全に行うためのdevice選択

松原 圭一・藤岡 徹・松元 隆・井上 彩・宇佐美知香・安岡 稔晃・松原 裕子
内倉 友香・高木香津子・村上 祥子・上野 愛実・濱田 雄行・杉山 隆

愛媛大学医学部 産婦人科

Useful devices for performing safer laparoscopic radical hysterectomy

Keiichi Matsubara · Toru Fujioka · Takashi Matsumoto · Aya Inoue · Tomoka Usami
Toshiaki Yasuoka · Yuko Matsubara · Yuka Uchikura · Katsuko Takagi · Sakiko Murakami
Megumi Ueno · Katsuyuki Hamada · Takashi Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University School of Medicine

早期の子宮頸がんには開腹による広汎子宮全摘術や放射線治療が一般的に用いられているが、近年、腹腔鏡下手術によって患者への身体的負担を軽減することができるようになった。腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて術中出血量が少なく、早期回復により経済的負担を軽減できる。当院では昨年からの1年間で6例の腹腔鏡下広汎子宮全摘術を行い、満足のいく成績を納めている。2016年、当院でも本術式が厚生労働省から先進医療として認められ、子宮頸がんの臨床進行期IA2, IB1, II A1の症例に対して腹腔鏡下広汎子宮全摘術を行うことができるようになった。しかしながら、開腹術とは異なり、腹腔鏡下に手術を行うには手術における十分な術野を確保し、結紮縫合や止血操作などの困難さを解決するために適切なdeviceを使用する必要がある。止血操作・靭帯の切断・リンパ節郭清などにおいて我々が使用しているdeviceについて考察を加えて報告する。

Abdominal radical hysterectomy and radiation therapy have traditionally been used to treat early-stage uterine cervical cancer. However, the adverse effects are physically demanding and the effects are sometimes irreversible. The advent of laparoscopic radical hysterectomy has recently minimized such adverse effects as well as decreased financial burden and improved blood loss. We performed the surgery in six cases and obtained satisfactory results. In 2016, the surgery received certification as an approved advanced medical care method by the Ministry of Health, Labour and Welfare in our institution (uterine cervical cancer stages IA2, IB1, and II A1). However, the surgery requires the use of some special devices to maintain an adequate surgical field, minimize hemorrhaging, and apply a ligature to blood and lymph vessels. Here we report our experience using some useful devices for aiding hemostasis, ligament sectioning, and pelvic lymphadenectomy.

キーワード：子宮頸がん、腹腔鏡下広汎子宮全摘術、止血操作、術野確保

Key words : hemostasis, laparoscopic radical hysterectomy, surgical field secure, uterine cervical cancer

緒 言

子宮頸がんは、20~30歳代の若年女性が罹患する最も多いがんであり、その死亡率は上昇している¹⁾。ヒトパピローマウイルスに対するワクチン接種の普及が国内で停滞している上、子宮頸がん検診の受診率が諸外国に比べて低いことから、今後も子宮頸部の浸潤がんが多くの若い女性を煩わせるものと推測される。従来、子宮頸がんIA2~II期に対して、広汎子宮全摘術や放射線療法が行われ、良好な成績を収めてきた。しかしながら、その副作用が患者のquality of lifeを低下させることも多く、特に広汎子宮全摘術におけるリンパ浮腫や排尿障害は、しばしば術後患者の生活の質を低減してきた。また、術中の大量出血に対しては輸血を行わねばならず、

術式の侵襲性の高さが問題になることがあった。

子宮体がんに対する腹腔鏡手術はすでに保険適用となり全国に広まっているが、近年、腹腔鏡下広汎子宮全摘術（Total laparoscopic radical hysterectomy: 以下TLRH）が先進医療として行われるようになり、その低侵襲性が報告されている²⁾。しかし、その手術を完遂するには、骨盤リンパ節郭清・基靭帯や膀胱子宮靭帯の切断などの過程で、血管や尿管などに注意しながら安全に手術を行う必要がある。そのためには、安全なスペースに十分な術野を確保し、適切なdeviceを用いることが必要である。以下に本術式の幾つかの過程において使用するdeviceについて考察する。

術野の展開とリンパ節郭清

骨盤リンパ節郭清

後腹膜腔内で骨盤リンパ節を郭清するため、まず、膀胱側腔と直腸側腔を展開する。二つの腔が十分展開されるとその間に基靭帯が明らかになる。

- ・子宮の牽引：子宮卵管角の辺りを鉗子で把持し、そのハンドルにケント牽引開創器（KENT retractorTM, Takasago）のワイヤーを装着して適切な位置に子宮を牽引する（図1）。
- ・膀胱側腔の展開：円靭帯をベッセルシーリングシステム（LigaSureTM Maryland, Covidien）で切断し、モノポーラーフック付き吸引注水管（StrykeFlow 2TM, Stryker）と有窓把持鉗子を用いて疎な結合織を開放

し、外腸骨動脈の内側に側臍靭帯を見つけ、2-0モノクリル直針で左右の側臍靭帯を腹壁に向けて釣り上げる。

- ・直腸側腔の展開：広間膜前葉を骨盤漏斗靭帯に沿って尿管が総腸骨動脈をまたぐ位置まで切開し、広間膜後葉に付着する尿管の位置を確認する。尿管と内腸骨動脈との間の疎な結合織をStrykeFlow 2と有窓把持鉗子を用いて開放する。
- ・骨盤リンパ節郭清：まず、助手が有窓把持鉗子で外腸骨動脈を内側に牽引し、StrykeFlow 2と有窓把持鉗子で腸腰筋との間の疎な結合織を閉鎖神経が見えるまで開放する。このスペースをさらに広げたい時には、組織圧排子（Endo Mini-RetractTM, Covidien）によって外腸骨動脈を牽引する。次に、外腸骨動脈の血管鞘をメリーランド鉗子で把持しStrykeFlow 2のフック型

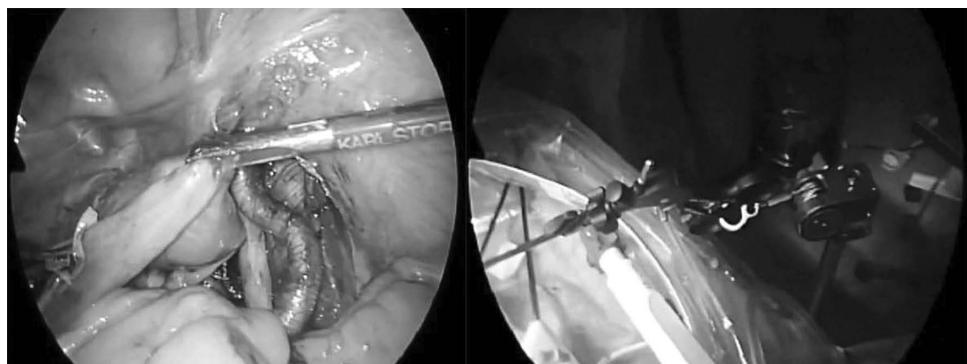


図1 ケント牽引開創器による子宮牽引

左) 鉗子を用いて子宮を牽引する
右) KENT retractorを手術台に固定し、ワイヤーに鉗子を装着して子宮を牽引する

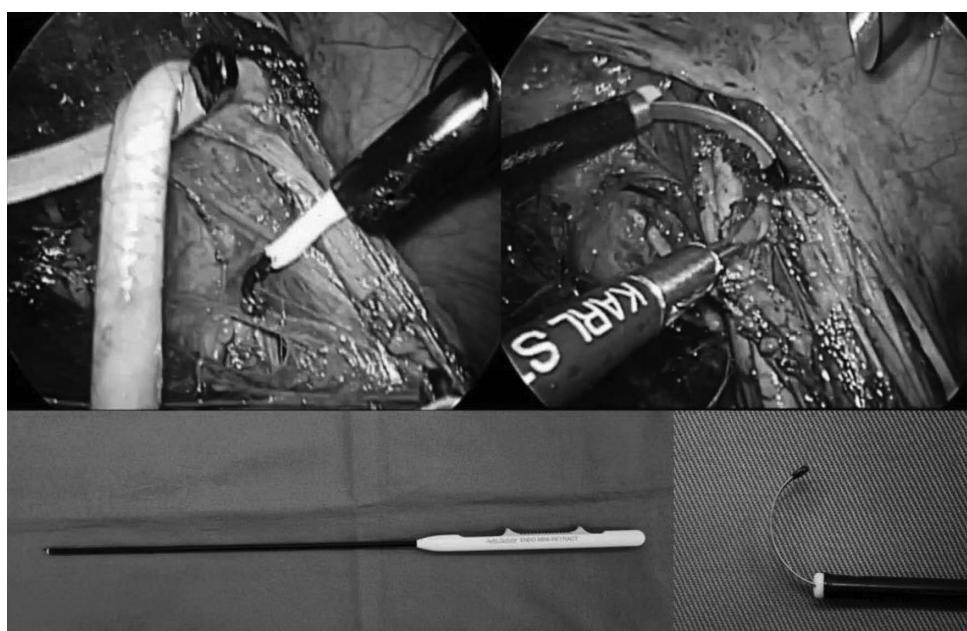


図2 組織圧排子による術野確保

左上) 外腸骨動脈の牽引 右上) 外鼠径上節郭清時の術野確保
左下) Endo Mini-Retract全体像 右下) Endo Mini-Retract先端部

電気メスあるいはバイポーラシザーズで切開する。外腸骨節～外鼠径上節を郭清過程において、外鼠径上節を処理する際にEndo Mini-Retractによって十分な術野を確保することがポイントである（図2）。また、リンパ瘻やリンパ嚢胞を防ぐため、頭側および足側におけるリンパ管断端はクリップアプライヤー（Endo ClipTM III 5 mm, Covidien）でクリッピングした後、LigaSure Marylandで切断する（図3）。次に、閉鎖神経・閉鎖動脈の損傷に注意しながら内鼠径上節～閉鎖節～内腸骨節を摘出する。この際の術野確保にもEndo Mini-Retractが有用である。リンパ節は左上腹部に挿入した12mmのトロッカーカラーパウダーフリー手袋の親指部分に入れて腹腔外に取り出す。

靭帯の切断

基靭帯切断

2-0モノクリルを抜去し、側臍靭帯を骨盤側に牽引して子宮動脈を分離し、子宮側をクリップアプライヤー（Weck[®] Hem-o-lok[®] Auto Endo5[®], Teleflex）で、骨盤側をEndo Clip III 5 mmでクリッピングし、LigaSure Marylandで切断する。骨盤漏斗靭帯を内頭側に助手が牽引し、膀胱側腔と直腸側腔をStrykeFlow 2と有窓把持鉗子で十分開放し、基靭帯節を摘出することによって子宮静脈・腔動脈・膀胱静脈を含む基靭帯を露出する。

血管を1本ずつ分離し、骨盤側をEndo Clip III 5 mmでクリッピングし、LigaSure Marylandで切断する操作を繰り返す。この際、直角型剥離鉗子を用いると血管の分離が容易である。基靭帯最深部の断端をWeck Hem-o-lok Auto Endo 5でマーキング用にクリッピングする（図4）。

膀胱子宮靭帯の切断

- ・膀胱剥離：子宮を頭側に牽引し、膀胱子宮窩腹膜を電気メスで切開し、断端を把持しながらStrykeFlow 2で足側に剥離する。ここで十分に膀胱を剥離することによって、膀胱子宮靭帯の切断が容易になる。
- ・膀胱子宮靭帯前層の切断：Weck Hem-o-lok Auto Endo 5でマーキングした子宮動脈の断端を持ち上げ、尿管はベッセルテープでマーキングした上で、助手が骨盤側に牽引する。尿管の子宮側でStrykeFlow 2やLigaSure Marylandを用いて尿管トンネルを少しづつ開放し、前層をLigaSure Marylandで切断する（図5）。この時、把持鉗子や吸引管で尿管を骨盤側に圧排しながら切断するとより安全な操作を行うことができる。
- ・膀胱子宮靭帯後層の切断：尿管の子宮側にある薄い組織を電気メスで切開し尿管を骨盤側に転がす。Weck Hem-o-lok Auto Endo 5でマーキングした基靭帯の断

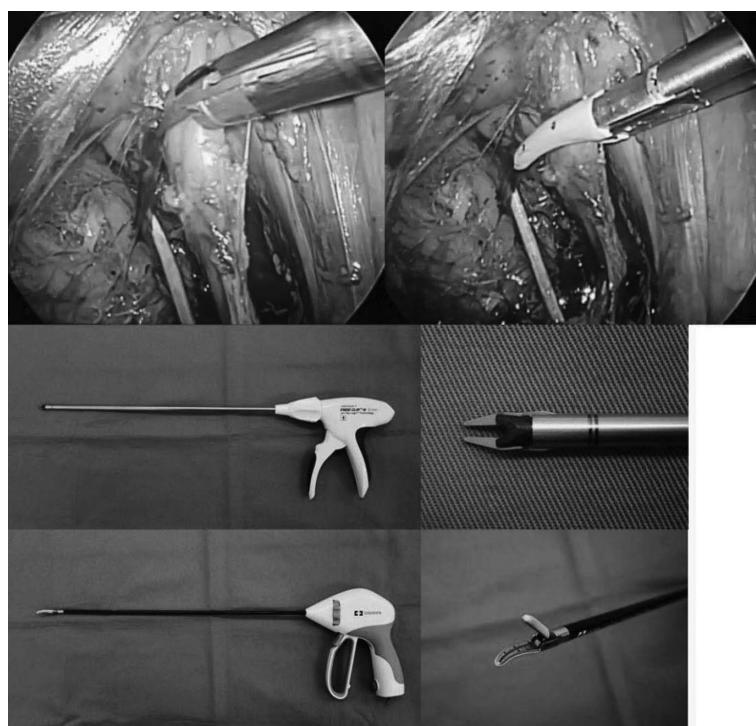


図3 クリップアプライヤーとベッセルシーリングシステムを用いた骨盤リンパ節郭清

- 左上) Endo Clip III 5 mmによるリンパ管のクリッピング
 右上) LigaSure Marylandによるリンパ管のシーリングと切断
 左中) Endo Clip III 5 mm全体像 右中) Endo Clip III 5 mm拡大像
 左下) LigaSure Maryland全体像 右下) LigaSure Maryland先端部



図4 クリップによるマーキング

左上) 基靭帯の最下部断端にWeck Hem-o-lok Auto Endo 5 (矢印) を用いてマーキングする
右上) 子宮動脈断端・基靭帯最下部断端のマーキング (矢印)
左下) Weck Hem-o-lok Auto Endo 5 全体像 右下) Weck Hem-o-lok Auto Endo 5 先端部

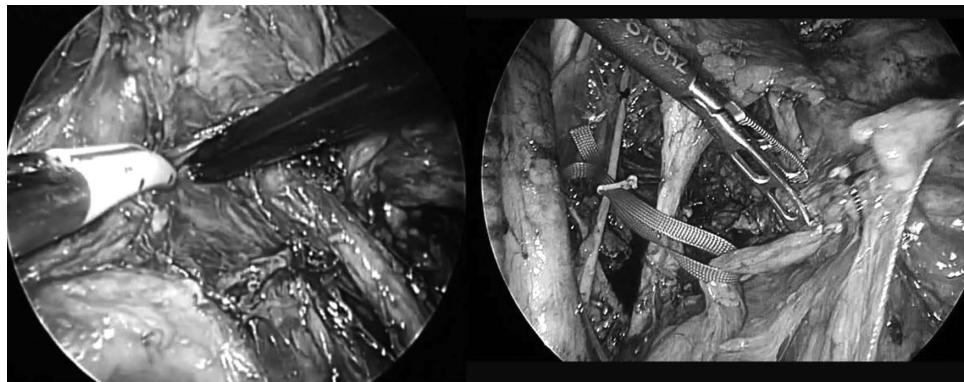


図5 吸引注水管とベッセルシーリングシステムを用いた膀胱子宮靭帯切斷

左) 膀胱子宮靭帯前層の切断
右) ベッセルテープはWeck Hem-o-lok Auto Endo 5で固定する

端をLigaSure Marylandで切り上げ、下腹神経叢を分離した上で、神経損傷をなるべく防ぐように後層を切断する。

考 察

子宮頸部の浸潤がんは30～40歳に好発し、早期浸潤がんに対する標準的な治療は開腹による広汎子宮全摘術である³⁾。国内（2001年）では、IB2期に広汎子宮全摘術を行った場合の5年生存率は86.3%と優れた成績を納めており⁴⁾、現在に至るまで広く用いられている治療法である。しかしながら、リンパ嚢胞や排尿障害など、術後のquality of lifeを低下させる合併症が問題となっていた。その後、神経温存術式の開発やリンパ節郭清術の進歩に伴い、術中合併症の発現は減少したが、いまだ、術

後疼痛や体力の回復に時間がかかるなど、幾つかの問題点が残されている。最近、先進医療として認められたTL-RHでは、手術野を拡大することができることから、より安全に手術ができると考えられる。その結果、術中出血量減少によって輸血の機会を減少させ、術中合併症（膀胱・尿管・腸管・大血管損傷）を減少させることができる。術後疼痛の減少などによって入院期間も減らすことができるため、患者の身体的な負担も軽減される⁵⁾。そして、何より術創が小さく、美容的なメリットは計り知れない。本術式は、術後長期間に及ぶ患者のquality of life向上に寄与するものと考えられる。

TL-RHでは、開腹術と違って多くの手を使うことができない分、十分な術野を確保し、安全な手術を目指すためには様々なdeviceを使用する必要がある。我々は、

本術式の導入以来、術野の確保にEndo Mini-Retractを多用している。特に骨盤リンパ郭清の際、側臍靭帯をつり上げるが、それだけでは郭清領域を確保できない。一般的には有窓把持鉗子を用いるが、Endo Mini-Retractは血管や尿管の牽引・圧排にも使用でき、さらに、狭い骨盤に用いる際に適当な大きさであるため、本術式に欠かせない非常に有用なtoolとなった。また、子宮マニピュレーターを子宮頸がんに対して用いない場合、術野を確保するための子宮の牽引は大きな問題となる。当初、第二助手が鉗子を使って牽引したが、第二助手が患者の頭側に立つことによって執刀医の鉗子操作に支障を来すことがあった。KENT retractorは、腹式手術の際に開創器を牽引するために用いられるが、ワイヤーに鉗子を装着することによって、腹腔鏡下でも十分な子宮の牽引を行うことができる。

一方、リンパ節郭清におけるリンパ管切断では、その頭尾側をしっかりと遮断しなければ高度のリンパ瘻・リンパ囊胞が発生して術後のquality of lifeを低下させることになる。開腹術では結紮操作が行われるところであるが、一般的に、TL-RHではクリップが用いられる。我々も血管やリンパ管の切断にクリップを用いているが、2種類のクリップを使い分けている。一種類は、Endo Clip III 5 mmで、基靱帯の血管やリンパ管に用いている。チタン製のクリップでサイズが小さいため狭い場所でも邪魔にならない。しかしながら、抜けやすく、視認性が悪いため、ベッセルテープの固定や子宮動脈断端・基靱帯骨盤側断端のマーキングにはWeck Hemolok Auto Endo 5を用いている。比較的大きなポリマークリップであり、視認性が高く、血液や脂肪組織の中でも見失うことがない。また、外れにくいため、ベッセルテープの固定にも有用である。

さらに、血管やリンパ管の切断にはベッセルシーリングシステムが有用である。現在、様々なタイプの機器が利用できるが、当院では本術式導入当初からLigaSure Marylandを用いている。先端がメリーランド型になっているため、剥離操作が容易で、特に尿管トンネルや基靱帯などの狭いスペースで操作を行う際にその威力を發揮し、尿管トンネルの開放や膀胱子宮靱帯の切断を容易かつ安全に行うことができる。Léonardらは、腹腔鏡下単純子宮全摘術で尿管損傷の頻度が開腹術よりも少ないと報告したが⁶⁾、尿管への侵襲がより高いと思われる腹腔鏡下広汎子宮全摘術でも、開腹術と比べて尿管損傷の頻度に有意差はなかった⁵⁾。さらに、術後合併症（感染症・排尿障害）に関してもその発症率に差は無かったと報告している。術式に適したベッセルシーリングシステムを選択することで尿管の熱損傷を防ぐことができる。

また、広汎子宮全摘術では術後の排尿障害を防ぐために、自律神経である下腹神経・骨盤内臓神経・骨盤神経

叢の膀胱枝を温存する⁷⁾。Possoverらは⁸⁾、腹腔鏡が広汎子宮全摘術で行われる神經温存に適したtoolであることを報告している。その理由として、腹腔鏡によって拡大視野による低侵襲の手術が行えること、細かい止血操作や神経の正確な同定が可能なことなどを挙げている。

TL-RHは悪性腫瘍の手術であるため、その予後は大切なoutcomeである。Namらは⁵⁾、開腹による広汎子宮全摘術263例、TL-RH263例を比較した結果、5年間の無再発生存率はともに95%前後で有意な差を認めなかつたと報告している。Protopapasらも²⁾、TL-RHと開腹下の広汎子宮全摘術において再発率に差が無かったことを報告している。すなわち、腹腔鏡でも開腹術と同様の質の高い手術を提供できる。

TL-RHはこの様に安全かつ低侵襲性の手術であり、術後予後についても開腹下の広汎子宮全摘と比べて遜色のない術式である。しかしながら、TL-RHを完遂するには、十分なskillに加えて、十分な術野を確保した上で、適切なdeviceを選択する必要がある。

「利益相反」

著者全員が、本論文に関わる研究に関して利益相反はありません。

文 献

- 1) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
- 2) Protopapas A, Jardon K, Bourdel N, Botchorishvili R, Rabischong B, Mage G, Canis M.: Total laparoscopic radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 712-722.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会：子宮頸がん治療ガイドライン。金原出版、2011、12-13。
- 4) 斎藤俊章：クリニカルディベート 1) 腫瘍 ③子宮頸がんⅠb2期に対する治療 5) 広汎子宮全摘術適用の立場に立って。日本産科婦人科学会雑誌、2011; 63: N140-N145.
- 5) Nam JH, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT.: Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol* 2012; 23: 903-911.
- 6) Léonard F, Fotso A, Borghese B, Chopin N, Foulot H, Chapron C.: Ureteral complications from

laparoscopic hysterectomy indicated for benign uterine pathologies: a 13-year experience in a continuous series of 1300 patients. *Hum Reprod* 2007; 22: Epub.

- 7) Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, Yamamoto R, Sato T.: A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 389-397.
- 8) Possover M, Quakernack J, Chiantera V.: The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 913-917.

【連絡先】

松原 圭一
愛媛大学医学部産婦人科
〒791-0295 愛媛県東温市志津川
電話：089-960-5379 FAX：089-960-5381
E-mail : keiichi@m.ehime-u.ac.jp

経産分娩後に*Clostridium difficile*関連腸炎を発症した一例

上田 明子²⁾・中村 紘子¹⁾・友野 勝幸¹⁾・山崎 友美¹⁾・本田 裕¹⁾・澤崎 隆¹⁾・水之江知哉¹⁾

1) 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 産婦人科

2) 市立三次中央病院 産婦人科

A case of *Clostridium difficile*-associated disease after vaginal delivery

Akiko Ueda²⁾・Hiroko Nakamura¹⁾・Katsuyuki Tomono¹⁾・Tomomi Yamasaki¹⁾
Hiroshi Honda¹⁾・Takashi Sawasaki¹⁾・Tomoya Mizunoe¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization KURE Medical Center and Chugoku Cancer Center

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

*Clostridium difficile*関連腸炎 (*Clostridium difficile*-associated disease: CDAD) は抗生素などにより腸管内の腸管細菌叢が抑制され、*Clostridium difficile* (*C. difficile*) が過剰に増殖し毒素産生を起こすことで生じる疾患である。経産分娩後に抗生素を内服し、CDADを発症した一例を経験したので報告する。症例は31歳、未経妊。既往歴に特記事項なし。妊娠39週4日に陣痛発来し、翌日自然頭位分娩となった。分娩当日からcefdinirを3日間内服した。産褥3日目から39度台の発熱、産褥4日目から1日に9回の下痢を認めた。血液生化学検査では炎症反応は上昇しており、*C. difficile*トキシン検出法は陽性であった。便培養検査では*C. difficile*が検出された。CDADと診断したためcefdinirは中止し、metronidazoleの内服を開始した。産褥7日目、下痢の回数が改善しないためvancomycinの内服に変更した。その後下痢の回数は改善し、産褥13日目に退院した。周産期は抗生素治療を必要とする様々な周産期特有の疾患や感染症を発症する可能性があり、CDAD発症のリスクがある。*C. difficile*は院内感染の原因となることや、CDADを発症すれば重症化することもあるため、CDADを疑う症状を認めた場合は早期に診断し、抗生素治療や感染対策などが必要である。

Clostridium difficile-associated disease (CDAD) occurs due to toxins produced by excessively proliferative *C. difficile* when antibacterial agents inhibit the intestinal flora. Here we describe a case of a patient with CDAD onset after vaginal delivery.

Case: A 31-year-old primipara patient had a spontaneous delivery at 39 weeks and 5 days of gestation after 18 hours of labor. As a routine postpartum treatment, cefdinir was administered for 3 days to prevent intrauterine infection. She developed a fever >39°C on postpartum day 3, while diarrhea episodes began at a frequency of nine times a day on postpartum day 4. Biochemical blood tests revealed elevated inflammatory markers and positive *C. difficile* toxin status. Stool culture results were also positive for *C. difficile*. Therefore, she was diagnosed with CDAD. The cefdinir was discontinued and metronidazole administration was initiated. Since she still presented with diarrhea on postpartum day 7, the antibiotic was switched to vancomycin. The diarrhea improved and the patient recovered well. Various diseases and conditions that require antibacterial therapy may occur during the perinatal period, and the therapy can increase a patient's risk of developing CDAD. *C. difficile* is one of causes of healthcare-associated infections, and CDAD can become severe. If symptoms of CDAD are suspected, early diagnosis is significant and the implementation of antibacterial therapy and infection control are required.

キーワード : *Clostridium difficile*関連腸炎

Key words : *Clostridium difficile*-associated disease

緒 言

*Clostridium difficile*関連腸炎 (*Clostridium difficile*-associated disease: CDAD) は抗生素により腸管内の腸管細菌叢が抑制され、*Clostridium difficile* (*C. difficile*) が過剰に増殖し毒素産生を起こすことで生じる。CDADの発症には抗生素などの薬剤の投与の他、複数疾患の合併、炎症性疾患、免疫低下、高齢であることなど様々な

要因が関与しており、周産期女性もリスク因子として挙げられる。経産分娩後に抗生素を使用し、CDADを発症した一例を経験したので報告する。

症 例

【年齢】 31歳

【妊娠分娩歴】 未経妊

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】特記事項なし

【現病歴】妊娠中は特に問題なく経過し、妊娠39週5日、陣痛発来から18時間後に3102gの女児をApgar Score 9/10点で経産分娩した。児娩出の際、会陰切開、会陰縫合を行った。分娩当日からcefdinir 300 mg/日を3日間内服し、産褥3日目から39.2度の発熱が出現した。腹痛や悪露の異常は認めないものの子宮内感染の可能性を考え、膣分泌物培養検査を施行したが細菌は検出されなかった。乳房の疼痛、硬結など乳腺炎を疑う症状は認めなかつた。産褥4日目からは1日に9回の水様性の下痢を認めたためCDADを疑い、血液検査、便培養検査、*C. difficile*トキシン検出法を施行した。血液検査は表1で示したようにWBCは13,800/ μ lと高値で、Hb 8.8g/dlと貧血がある以外に大きな異常は認めなかつた。産褥5日目、*C. difficile*トキシン検出法が陽性と判明したため、CDADと診断した。

【治療経過】今回は表2に示すようにFred A. Zarらの分類¹⁾を参考にした。本症例では該当する項目がないため、軽症と判断し産褥5日目からmetronidazole 1.5g/日の内服を開始した。治療中のWBC、体温の推移、下痢の回数について図1に示した。3日間 metronidazole を内服したが、下痢の回数が改善せず37度台の発熱を認

めるため、産褥7日目からvancomycin 2g/日の内服に変更した。その後は下痢の回数は減少し、解熱した。産褥12日目にWBC 5900/ μ l、CRP 0.49 mg/dlに改善したため産褥13日目に退院した。

考 察

*C. difficile*は腸内に存在するグラム陽性偏性嫌気性細菌であり、毒素を産生する有毒株と毒素産生性のない無毒株に分けられる。抗生素により腸管内の腸管細菌叢が攪乱される結果、*C. difficile*が異常増殖し有毒株からトキシンA、トキシンBなどの毒素が産生される。毒素は腸管上皮細胞を障害し、偽膜性大腸炎を含むCDADが引き起こされる。典型的な症状として発熱、腹痛、下痢などを認める。重症化すると下血、中毒性巨大結腸、腸穿孔を合併し、死亡例も報告されている。症状の出現する時期は抗生素を投与し数日後のこと、また中止してから10週以上経過して発症することもある²⁾。fluoroquinolone、clindamycin、carbapenem、第2、3世代cephemで頻度が高い³⁾が、基本的にすべての抗生素が原因となり得るため注意が必要である。抗生素以外にもプロトンポンプインヒビター、免疫低下患者、炎症

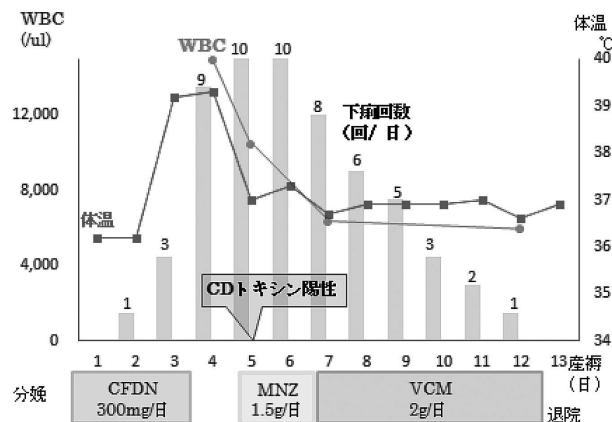
表1 産褥4日目の血液・生化学検査

WBC	13,800 / μ l	AST	13 U/l
RBC	325 $\times 10^4$ / μ l	ALT	10 U/l
Hb	8.8 g/dl	LDH	208 U/l
Ht	27.5 %	BUN	6 mg/dl
PLT	17.2 $\times 10^4$ / μ l	Cre	0.7 mg/dl
		Na	138 mEq/l
APTT	34.5 sec	K	3.3 mEq/l
PT-INR	1.04	Cl	105 mEq/l
		TP	5.4 g/dl
T-Bil	0.4 mg/dl	Alb	2.9 g/dl

表2 CDADの重症度分類（参考文献1より）

年齢	>80 歳
体温	>38.3 度
血性 Alb 濃度	<2.5g/dl
WBC	>15000/ μ l

*このうち2項目以上を満たすものを重症とする



CFDN: cefdinir MNZ: metronidazole VCM: vancomycin

図1 分娩後からの退院までの症状、検査結果の推移及び治療経過

性疾患を有する患者、介護施設での長期間滞在などがありリスク因子となる⁴⁾。周産期女性もリスク因子の一つであり、CDADの発症頻度は0.04~0.07%⁵⁾である。周産期のCDADについての文献は少ないが、Jenniferらは周産期にCDADを発症した症例について検討しており、帝王切開症例、絨毛膜羊膜炎、抗生素を多剤併用した症例（特にampicillin, gentamicin, clindamycin併用時）が周産期でのリスク因子になると報告している⁵⁾。本症例では妊娠中の抗生素投与歴はなく、産褥感染症の予防として単剤での抗生素投与によりCDADを発症した。Jenniferらが検討したリスク因子は認めないが、使用したcefdinir等の第2世代cephemはCDAD発症の高リスク群に当たる³⁾、今回発症した原因になった可能性がある。診断のための検査法としては分離培養法、トキシン検出法、*C. difficile*が產生するグルタミン酸デヒドロゲナーゼ（GDH）の検出、遺伝子検査があり、本症例では本邦において最も多くの検査室で実施しているトキシン検出法を用いた。他の検査と比較するとやや感度が十分ではないが、約30分で結果が得られ測定手技が簡便であることから、有用性の高い検査法である⁶⁾。

次に治療についてであるが、抗生素の投与がCDAD発症の原因である場合、原則として誘因となっている先行抗生素を中止する。その上でCDADの治療薬である抗生素の投与が必要となる。metronidazoleは1.0~1.5g/日（分3~4）を7~14日間、vancomycinは1.0~0.5g/日（分4）を7~14日間を投与する。Fred A. Zarらはmetronidazoleとvancomycinの効果について比較検討した文献の中で、重症のCDADに対してはvancomycinによる治療が優れており、重症度を分類し軽症～中等症であればmetronidazole、重症ではvancomycinの投与を推奨している¹⁾。治療開始後に症状が軽快したとしても*C. difficile*を保菌しトキシンが持続的に陽性となることがあるため、下痢、発熱、腹痛などの臨床症状や血液検査結果をもとに抗生素の効果を判定する。本症例では原因と考えられたcefdinirの内服は産褥3日目に終了したが、下痢が持続するため産褥5日目、表2の重症度分類から軽症または中等症であると判断しmetronidazoleの投与を開始した。通常7~14日間投与して効果を判定するが、本症例は下痢の回数が改善しないため3日後の産褥7日目にvancomycinに変更し、症状の改善を認めた。退院後、本症例ではCDADを再発することなく経過したが、*C. difficile*に対して適切な治療が行われたとしても約15%で再発がみられる⁷⁾。再発例に対しては初回治療のレジメンと同様の対応を行うが、再発例が重症であればvancomycinでの治療が推奨される。その他、重症症例や再発例に対する治療方法として、腸内細菌への影響が少ない毒素吸着法⁸⁾や免疫グロブリンの静脈内投与⁹⁾、糞便注入法¹⁰⁾が症状の改善及び治癒に有効であつ

たとの報告もある。

周産期は分娩時以外にも抗生素治療を必要とする様々な疾患や感染症により、CDADを発症するリスクがある。*C. difficile*は院内感染の原因となることや、CDADを発症すれば重症化することもあるため、抗生素を使用した症例やCDADのリスクがある症例で発熱、下痢などの症状を認めた場合はCDADを想起し、抗生素治療や感染対策などを行う必要がある。

文 献

- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB.: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clinical Infectious Diseases 2007, 45: 302-307.
- 吉田敦、稻松孝思：細菌性腸管感染症 ディフィシル菌関連下痢症（CDAD）。臨床と微生物、2013, 40(2) : 141-147.
- 渡辺学、草地信也、浅井浩司、松清大、齋藤智明、児玉肇、榎本俊行、中村陽一、斎田芳久、長尾二郎：*Clostridium difficile*感染症を起こしやすい抗菌薬とは。日本外科感染症学会雑誌、2014, 11(1) : 21-25.
- 神谷茂：ディフィシル菌感染症の基礎と臨床。モダンメディア、2010, 56 : 233-241.
- Unger JA, Whimbey E, Gravett MG, Eschenbach DA.: The emergence of *Clostridium difficile* infection among peripartum women: a case-control study of a *C. difficile* outbreak on an obstetrical service. Infect Dis Obstet Gynecol 2011, 2011: 267249.
- 豊川真弘：病原体と遺伝子検査 *Clostridium difficile*。臨床と微生物、2012, 39 (増刊号) : 530-538.
- Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB: *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A review. Arch Intern Med 2001, 161(4) : 525-533.
- Hookman P, Barkin JS.: *Clostridium difficile*-associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009, 15: 1554-1580.
- McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ.: Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *C. difficile* diarrhea. Dis Colon Recum 2006, 49: 640-645.
- Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S.: Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. J Clin Gastroenterol 2004, 38: 475-483.

【連絡先】

上田 明子

独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター産婦人科

〒737-0023 広島県呉市青山町3番1号

電話：0823-22-3111 FAX：0823-21-0478

E-mail : hituji_bouken@yahoo.co.jp

卵巣境界悪性腫瘍破裂の4例

平野友美加・青江 尚志・今福 紀章

福山市民病院 産婦人科

Four cases of ruptured borderline ovarian tumors

Yumika Hirano · Hisashi Aoe · Noriaki Imahuku

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama City Hospital

【緒言】良性の卵巣腫瘍破裂は臨床上遭遇することが多いが、卵巣境界悪性腫瘍あるいは卵巣悪性腫瘍の破裂は報告が少ない。今回、卵巣境界悪性腫瘍の破裂を4例経験したため、4症例について後方視的に検討を行い、そのうち診断に至るまでに苦慮した1症例を提示し文献的考察も含めて報告する。【研究方法】2012年1月から2016年11月まで当院で卵巣腫瘍の破裂で緊急手術を施行した13例のうち、術後に卵巣境界悪性腫瘍と診断された4症例を対象とし、患者背景、術前検査所見、施行術式、病理組織学的診断、予後について後方視的検討を行った。【研究成果】平均年齢は 53 ± 17.9 歳であった。手術直前の採血では、WBCが1例のみ上昇であったが、CRPは全例上昇していた。腫瘍マーカーは、全例でCA19-9が高値であったが、CA125は2例が正常値で2例が高値であった。腹部CTを全例術前に施行し、4例中3例は多房性の卵巣腫瘍で充実部分を認めたため境界悪性腫瘍または悪性腫瘍が疑われた。4例中2例は腫瘍からの出血を認め、1例は術前に、もう1例は術中に輸血を行った。術式は、片側もしくは両側付属器切除術を行った。術後の病理組織検査結果は、全例、粘液性境界悪性腫瘍で、臨床進行期はIC2期であった。術後、1例に追加手術を行った。現在のところ全例再発は認めていない。【結語】当院では、卵巣境界悪性腫瘍破裂と診断されれば速やかに手術を施行し、まず症状緩和を主とした付属器摘出術を選択する。卵巣境界悪性腫瘍の破裂は、被膜破綻に伴い腫瘍血管も破綻し腹腔内出血をきたす場合があるため注意が必要である。

Introduction: Ruptured benign ovarian tumors are often reported, whereas ruptured borderline or malignant ovarian tumors are rare. Here we describe four cases of ruptured borderline ovarian tumors treated with emergency operations for which we retrospectively reviewed the clinical and surgical parameters.

Methods

We retrospectively reviewed the clinical and surgical parameters of four patients who underwent emergent surgery between January 2012 and November 2016 for ruptured ovarian tumors which were post-operatively diagnosed as borderline.

Results

The mean patient age was 53 ± 17.9 years. All patients underwent abdominal computed tomography. Two patients required blood transfusions because of bleeding from the tumors. A lateral or bilateral salpingo-oophorectomy was performed in all cases. Four cases were pathologically diagnosed as mucinous borderline tumors and staged as IC2. One patient underwent a secondary surgery. All patients have been disease-free since treatment.

Conclusions

We must recognize that ruptured borderline or malignant tumors increase a patient's risk of intra-abdominal hemorrhage. In our institute, we quickly performed a salpingo-oophorectomy in patients with ruptured borderline ovarian tumors to alleviate their symptoms.

キーワード：卵巣境界悪性腫瘍、卵巣腫瘍破裂、粘液性境界悪性腫瘍

Key words : borderline ovarian tumors, ruptured ovarian tumor, mucinous borderline tumor

緒 言

良性の卵巣腫瘍破裂は臨实际上遭遇することが多いが卵巣境界悪性腫瘍あるいは卵巣悪性腫瘍の破裂は報告が少ない。今回、卵巣境界悪性腫瘍の破裂を4例経験したため、4症例について後方視的に検討を行い、そのうち診断に至るまでに苦慮した1症例を提示し文献的考察も含

めて報告する。

対象・方法

2012年1月から2016年11月まで当院で卵巣腫瘍の破裂で緊急手術を施行した13例のうち、術後に卵巣境界悪性腫瘍と診断された4症例を対象とした。4症例の患者背景、術前検査所見、施行術式、病理組織学的診断、予

後について後方視的検討を行った。

結 果

当院で卵巣腫瘍破裂のため緊急手術を施行した13例の内訳は、良性腫瘍が5例（内膜症性囊胞2例、粘液性囊胞腺腫2例、成熟奇形腫1例）、境界悪性腫瘍は4例（全例、粘液性境界悪性腫瘍）、悪性腫瘍が4例（類内膜腺癌1例、明細胞腺癌1例、成人型顆粒膜細胞腫1例、癌肉腫1例）であった。なお、成人型顆粒膜細胞腫は、2014年WHO分類¹⁾で境界悪性腫瘍から悪性腫瘍に分類されたため悪性腫瘍に含めた。4症例の卵巣境界悪性腫瘍破裂の患者背景、術前検査所見、施行術式、病理組織学的診断、予後を表1に示す。平均年齢は53±17.9歳であった。初発症状は4例中3例が腹痛で筋性防御を認めた。発症から手術までの時間は、中央値24時間（22-48時間）であった。全例、他院または他科からの紹介のた

め発症から当科受診までに時間がかかっていた。当科受診した後、卵巣腫瘍破裂もしくは卵巣茎捻転と診断されたため速やかに手術を選択した。

手術直前の採血では、WBCは1例のみ上昇であったが、CRPは全例上昇していた。腫瘍マーカーは、全例でCA19-9が高値であったが、CA125は2例が正常値で2例が高値であった。

腹部CTを全例術前に施行し、1例は単房性卵巣腫瘍の破裂で充実部分を認めず良性腫瘍と判断した。その他3例は破裂後にもかかわらず腫瘍最大径が15cm、18cm、23cmと大きく、多房性の卵巣腫瘍で充実部分を認めたため境界悪性腫瘍もしくは悪性腫瘍が疑われた。

4例中2例は腫瘍からの出血を認め、1例は術前に、もう1例は術中に輸血を行った。腹水は、流出した内容液や出血を含めて中央値2425ml（600-6500ml）であった。術式は、片側もしくは両側付属器切除術を行った。

表1 境界悪性卵巣腫瘍4例の臨床像

	症例1	症例2	症例3（提示症例）	症例4
病理組織	粘液性境界悪性腫瘍	粘液性境界悪性腫瘍	粘液性境界悪性腫瘍	粘液性境界悪性腫瘍
年齢（歳）	35	41	66	71
主症状／筋性防御	腹痛／あり	腹痛／あり	呼吸苦／なし	腹痛・出血性ショック／あり
採血結果（受診時）				
CA125(U/ml)	26	35	237	116
CA19-9(U/ml)	232565	229	430	7611
Hb(g/dl)	12.5	15.7	10.7→7.8（術中）	7.1
採血結果（術直前）				
発症～術直前までの経過時間	22時間	24時間	24時間	48時間
WBC(/p)/CRP(mg/dl)	7100/13.85	6400/5.59	13300/11.17	5400/10.8
術前CT画像				
腫瘍径(cm)／充実部分	13×12×7／なし	15×13×10／あり	23×21×15／あり	18×18×10／あり
術前診断	卵巣良性腫瘍破裂	卵巣境界悪性腫瘍または悪性腫瘍の茎捻転	卵巣境界悪性腫瘍または悪性腫瘍破裂	卵巣境界悪性腫瘍または悪性腫瘍破裂
輸血	なし	なし	あり	あり
術式	LSO+腹水細胞診	RSO+腹水細胞診	RSO+pOMT 腹水細胞診	BSO+腹水細胞診
腹水(ml)	3250	600	6500	1600
術後診断	粘液性境界悪性腫瘍 破裂	粘液性境界悪性腫瘍 破裂	粘液性境界悪性腫瘍 破裂	粘液性境界悪性腫瘍 茎捻転及び破裂
進行期（日産婦2014） ²⁵⁾	IC2	IC2	IC2	IC2
追加治療	なし	TAH+LSO+pOMT	なし	なし
再発	なし	なし	なし	なし
期間	3年4か月	1年4か月	2か月	1年4か月

LSO : left salpingo-oophorectomy

RSO : right salpingo-oophorectom

BSO : bilateral salpingo-oophorectomy

TAH : total abdominal hysterectomy

pOMT : partial omentectomy

全例、術後の病理組織検査結果は粘液性境界悪性腫瘍で、臨床進行期はⅠC2期であった。術後の追加治療は、腹式単純子宮全摘術+片側付属器切除術+大網切除術を追加したのが1例、その他は1例が挙児希望のため、残り2例は希望されなかつたため経過観察となつた。現在のところ全例再発は認めていない。

症例（表1の症例3）

患者：66歳 女性

主訴：呼吸苦

妊娠歴：1経妊1経産

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：当院受診の2か月前から徐々にお腹が大きくなり体重減少を認めた。1か月前から息苦しさがあったが病院には行かなかった。朝5時、呼吸苦で目が覚め嘔吐し、さらに呼吸苦が増悪したため当院へ救急車搬送された。

現症：意識レベル清明、身長157cm、体重35.9kg、血圧83/55mmHg、脈拍84分/回、体温36.3度、SpO₂ 97% (room air)、腹部膨隆・緊満あり、圧痛なし。

血液検査所見：WBC 16400/ μ 、CRP 1.4mg/dl、Hb 10.7g/dl、CA125 237U/ml、CA19-9 430U/ml

腹部超音波検査所見：多量の腹水および下腹部に巨大な多房性囊胞性腫瘍を認める。

単純CT（胸部～骨盤部）所見：23×21×14.5cm大の多房性囊胞性腫瘍あり卵巣腫瘍を疑う。

経過：卵巣腫瘍が疑われ当科へ紹介されたのち入院精査

となった。急激な症状発症のため卵巣腫瘍破裂の可能性も考えられたが、呼吸苦は坐位にて軽減し明らかな腹痛は認めなかつたため、今回の症状は卵巣腫瘍の破裂ではなく卵巣腫瘍による腹水貯留によるものと考えた。翌日、特に症状の増悪は見られなかつたがCRPが1.4mg/dlから11.17mg/dlと急上昇したので腹部造影CTを追加した。巨大な多房性腫瘍の隔壁には造影効果を認め卵巣境界悪性腫瘍または卵巣悪性腫瘍と考えられた（図1）。さらに腫瘍の一部が虚脱しており破裂の可能性が考えられた。患者とその家族に卵巣腫瘍破裂の可能性があるため緊急手術を行うことと、術後の病理組織検査結果では再手術を行う可能性があることを十分説明した上で緊急手術を施行した。腹腔内には6500mlにおよぶ血性腹水と、20cmを超える巨大右卵巣腫瘍を認めた。さらに右卵巣腫瘍の被膜破綻を2か所認め、腫瘍表面に多数走行している血管も同部位で断裂し静脈性に持続する出血を認めた（図2）。左卵巣はほぼ正常大で子宮に強固に癒着していた。強固に子宮に癒着している左卵巣は摘出せず右付属器切除術および大網部分切除のみで終了した。術中にHbが7.8g/dlまで低下したためRBC 2単位を輸血した。術後、呼吸苦は改善し、経過良好のため術後10日目に退院とした。術後の病理組織検査では、右卵巣腫瘍の間質浸潤を認めず粘液性境界悪性腫瘍と診断された（図3）。摘出した大網にも播種所見はなく、腹水細胞診も陰性であった。患者とその家族に、術後病理組織検査結果と追加治療として再開腹によるstaging laparotomyを説明したが、追加治療は希望されなかつた。臨床進行期



図1 腹部造影CT画像（冠状断面）横隔膜を挙上するほど多量の腹水と、造影効果を認める多房性の巨大腹部腫瘍（右卵巣境界悪性以上の腫瘍）を認めた。

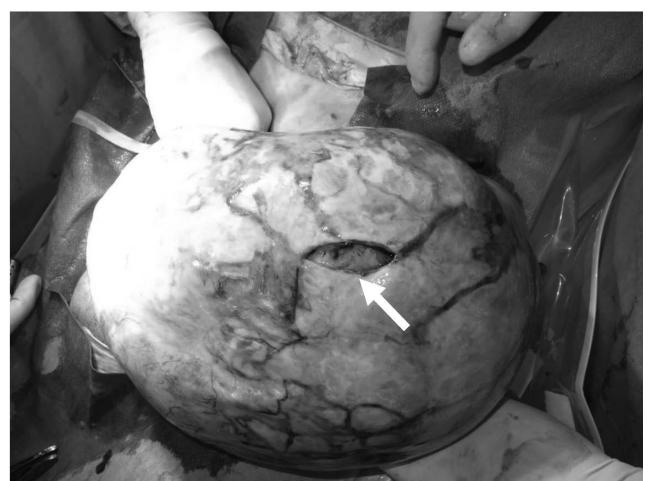


図2

術中写真：20cmを超える巨大右卵巣腫瘍。腫瘍表面に多数走行している血管をみるとめる。

「白矢印」：被膜破綻部位。同部位で血管も断裂し静脈性に持続する出血を認めた。（骨盤漏斗韌帯を結紮切除しており、写真では出血は止まっている）



図3 病理組織所見（H-E染色） 中拡大（200倍）
間質浸潤を認めず粘液性境界悪性腫瘍と診断した。

（日産婦2014、FIGO2014）はIC2期、pT1cNxM0と診断した。術後2か月経過する現在、再発兆候はなく外来経過観察中である。

考 察

卵巣腫瘍破裂とは卵巣腫瘍内容液が腹腔内に漏出し腹膜刺激症状を呈するものである²⁾。良性の卵巣腫瘍破裂は臨床上遭遇することが多く、報告もこれまで多数されている。良性の卵巣腫瘍破裂の頻度の高いものは内膜症性囊胞（62.5%）、粘液性囊胞腺腫（12.5%）、皮様囊腫（12.5%）³⁾である。治療はまず保存的治療（抗菌薬投与、疼痛管理）を行い、症状が軽快しない場合は手術を考慮していく必要がある。一方、卵巣境界悪性腫瘍または卵巣悪性腫瘍破裂の報告は少ない。卵巣悪性腫瘍の破裂に関する報告は、10年間の婦人科の急性腹症手術367例中2例⁴⁾、20年間の卵巣悪性腫瘍剖検症例70例中6例⁵⁾とあり稀な病態と言える。また、卵巣悪性腫瘍破裂の治療についての報告も極めて少ない。これまで日本語文献で数例の明細胞癌破裂の症例が報告され^{6) 7)}、英語文献では2016年にZhenらが、初めて文書化された明細胞癌破裂として報告した⁸⁾。その他、粘液腺癌の破裂⁹⁾、外傷性破裂により発見された悪性ブレンナー腫瘍¹⁰⁾、2014年WHO分類¹⁾で境界悪性腫瘍から悪性腫瘍に分類された成人型顆粒膜細胞腫の破裂の報告^{11) 12)}がある。胚細胞腫瘍（悪性腫瘍）の卵黄囊腫瘍や混合性胚腫瘍では約10%で被膜破綻や出血、捻転による急性腹症を呈するとされ¹³⁾、未熟奇形腫¹⁴⁾や悪性転化を伴う卵巣成熟囊胞性奇形腫の破裂¹⁵⁾の報告がある。しかし、境界悪性腫瘍の破裂に関しては、ほとんど報告なく頻度も不明である。これまで境界悪性腫瘍の破裂は1例報告され¹⁶⁾、粘液性境界悪性腫瘍であった。今回経験した4例の境界悪性腫瘍の破裂も全て粘液性境界悪性腫瘍であつ



図4 超音波検査所見
△ 卵巣腫瘍が破裂した像

た。境界悪性腫瘍の卵巣破裂の中で粘液性境界悪性腫瘍が多い理由はいくつか考えられる。まず、境界悪性腫瘍の90%以上を粘液性腫瘍と漿液性腫瘍が占め、本邦では粘液性腫瘍（68%）^{17) 18)}が最多である。次に卵巣破裂の痛みの原因は内溶液の漏出による腹膜刺激であるため腫瘍内容が漿液性の場合には症状は軽いと報告されている¹⁹⁾。その他、卵巣腫瘍の破裂の機序は、腫瘍の癒着に伴う腫瘍壁壊死、腫瘍内外圧の上昇、悪性変化、感染などが考えられ²⁰⁾、外傷や分娩、茎捻転後に破裂する場合や自然破裂の場合もあるが、粘液性腫瘍は、漿液性腫瘍に比べ巨大化するため腫瘍内圧が上昇し破裂するリスクが高いためと考える。ただ漿液性境界悪性腫瘍が破裂しているのか、破裂しても症状が軽く気が付かないだけなのかは報告がないため不明である。

卵巣腫瘍破裂の診断は、臨床症状と画像検査で行われる。茎捻転も同様に急性腹症をきたす。これまでも茎捻転との鑑別の検討はされており、破裂例は茎捻転例に比して、白血球数增多、38度以上の発熱、筋性防御を認める例が多いとの報告がある²⁰⁾。超音波検査では、ダグラス窩に漏れ出した腫瘍内容液のecho free spaceや卵巣腫瘍辺縁の変形、单房性の破裂の場合は「風船が破れたような」像（図4）が特徴的であり、破裂前後の画像があれば診断は容易となる。しかし、境界悪性腫瘍の場合、ダグラス窩のecho free spaceが腫瘍に伴う腹水である可能性、さらに粘液性境界悪性腫瘍は大きく多房性であることが多いため一部の被膜が破綻しても一部の房が破綻するのみで卵巣腫瘍が破裂しているのか診断が難しいケースもある。本症例でも術前では茎捻転と考えて手術を行い、術中に卵巣腫瘍の破裂と判明した症例が1例あった。

卵巣境界悪性腫瘍破裂の治療に関する報告はこれまでない。良性と同様に症状が安定していれば保存的治療

(抗菌薬投与、疼痛管理)を行い可能な限り精査を行ったうえで手術を行うことも選択されるだろう。しかし、境界悪性腫瘍または悪性腫瘍の場合、被膜破綻部分に血管が走行していると(図2)腹腔内出血をきたし出血性ショックに至ることがある。これまでの卵巣悪性腫瘍破裂の症例報告でも腹腔内出血を伴い^{6) 11)}、本症例でも4例中2例に出血のため輸血を必要とした。1例は、症例提示した表1の症例3に該当する。もう1例は、表1の症例4に該当する。症例4は茎捻転による壊死を伴った被膜破綻部分からの出血で腹腔内出血及び腫瘍内出血を伴い、受診時には出血性ショックに至っていた。卵巣境界悪性腫瘍または悪性腫瘍破裂の場合、腹腔内出血のため緊急手術を回避できないケースがあることを認識することが重要だと考える。また良性の場合は手術をせずに経過観察できる症例も多いが、卵巣境界悪性腫瘍または悪性腫瘍の場合はいずれ手術が必要となる。卵巣腫瘍破裂症例は、時間の経過とともに炎症が強度となり周囲の臓器と癒着し困難な手術になりやすいため、無用に手術時期を延長するのは得策とは言えず早期の手術が望ましいと考える。

卵巣境界悪性腫瘍または悪性腫瘍破裂で緊急手術となった場合、術前に十分な良悪性の評価を行うことが難しく、術中迅速診断を行えるかどうかも施設による。一般的に卵巣悪性腫瘍の指標として用いられる腫瘍マーカー上昇は、良性の卵巣腫瘍破裂でも異常高値を示し、粘液性腫瘍の良悪性的判定において腫瘍マーカーの診断的意義は低い²¹⁾とされているため、破裂時の腫瘍マーカーは良悪性的鑑別の指標とはならない。一方、画像では充実部分を伴う場合は約50-70%で境界悪性腫瘍または悪性腫瘍であると報告され²²⁾、良悪性的鑑別に画像所見は重要である。しかし、粘液性腫瘍では組織学的に壁や隔壁に沿った腫瘍の広がりが主体で囊胞の内腔に突出するような壁在結節の形態はあまりみられないため、悪性であっても術前の画像検査で明らかな充実部分が指摘できることや²³⁾、破裂後は内部出血や内腔がつぶれて充実分部が不明瞭になることからその判断には注意が必要である。また、卵巣境界悪性腫瘍における術中迅速診断の精度は低く(正診率64-67%)、その結果により治療法を決定するのには注意を要すると報告されている²⁴⁾。

当院では、術後の病理診断の結果で追加手術が必要となる可能性を十分に説明した上で、症状緩和を主目的とし緊急手術で術中迅速診断は行わず付属器切除術を行った。術後の病理結果で追加手術を施行した症例は1例のみであった。今回の4例の進行期はいずれも、自然被膜破綻であったためI期でもup gradeしIC2期と診断されたが、進行症例はなかった。また、全症例で再発は認めず経過している。

結語

当院では、卵巣境界悪性腫瘍破裂と診断されれば速やかに手術を施行し、まず症状緩和を主とした付属器摘出術を選択する。卵巣境界悪性腫瘍の破裂は、被膜破綻に伴い腫瘍血管も破綻し腹腔内出血をきたす場合があるため注意が必要である。

文献

- WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th, volume 6 ed. WHO, 2014.
- 谷垣伸治, 片山素子, 松島実穂, 橋本玲子, 岩下光利: 産婦人科救急の超音波検査. Jpn J Med Ultrasonics, 2011, 38(4) : 413-420.
- 伊藤高太郎, 村山由紀, 伊藤仁彦, 西野るり子, 北井啓勝, 青木純一, 金子宣淳: 卵巣腫瘍に起因し緊急手術を要した急性腹症48例の検討. 日産婦埼玉地方部会誌, 1990, 20 : 1-4.
- 斎藤潔, 上坊敏子, 蔵本博行, 牛嶋公生, 大田俊一郎, 熊谷晴介, 薬師寺道明, 神代正道, 森松稔: 産婦人科領域の急性腹症について 卵巣囊腫の茎捻転・破裂. 日産婦神奈川会誌, 1988, 25 : 50-54.
- 片岡明生, 西田敬, 杉山徹: 卵巣癌剖検症例70例における転移様式についての検討. 日産婦会誌, 1994, 46 : 337-344.
- 大村素, 中村弘樹, 池辺孝, 久保正二, 木下博明: 腹腔内出血をきたした卵巣明細胞癌破裂の1例. 日臨外科会誌, 2001, 62(6) : 1526-1528.
- 有村賢一郎, 梁英治, 杉崎聰一, 林崇, 佐藤智之, 小泉仁嗣, 竹下茂樹, 布施養慈, 綾部琢哉, 冲永莊一: 腹腔内破裂を来した卵巣子宮内膜症性囊胞に合併した卵巣明細胞腺癌の2例. 日本産婦人科学会関東連合地方部会会報, 2004, 41(3) : 251.
- Zhou ZN, Tierney C, Rodgers WH, Nguyen L, Fishman D.: Ruptured clear cell carcinoma of the ovary presenting as acute abdomen. Gynecologic Oncology Reports, 2016, 16: 1-4.
- 古株哲也, 吉原雅人, 真山学徳, 鵜飼真由, 小出菜月, 近藤真哉, 宮崎のどか, 原田統子, 北川諭, 西尾洋介, 宇野枢, 田野翔, 岸上靖幸, 小口秀紀: 基礎疾患有する超高齢者に緊急腹腔鏡下手術を施行した2例. 日産婦内視鏡学会, 2014, 30(1) : 258-265.
- 大朏祐治, 降幡睦夫, 園部宏, 岩田純, 真鍋由以子, 斎田知紀, 井戸英司, 岡良成, 山本泰三, 川崎

- 俊夫：外傷性破裂により発見された悪性ブレンナー腫瘍の1例. 癌の臨床, 2001, 37(4) : 471-475.
- 11) 加藤俊, 黒星晴夫：腹腔鏡下手術を施行した顆粒膜細胞腫の2例. 日産婦内視鏡学会, 2004, 20(2) : 125-129.
- 12) 岡田理, 竹谷俊明, 木塚文恵, 杉野法広：急性腹症をきたした成人型顆粒膜細胞腫の1例. 現代産婦人科, 2009, 57(3) : 61-64.
- 13) Talerman A: A Management of germ cell tumors of the ovary. Kruman RJ eds. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer Verlag, 1987, 659-721.
- 14) 本田裕, 横山貴紀, 谷本博利, 寺本三枝, 寺本秀樹：急性腹症を契機に発症した未熟奇形腫の1例. 現代産婦人科, 2012, 61(1) : 115-119.
- 15) 谷本博利, 横山貴紀, 高尾佑子, 岡本啓, 本田裕, 寺本三枝, 寺本秀樹：若年発症した悪性転化を伴う卵巣成熟囊胞性奇形腫の1例. 現代産婦人科, 2012, 61(1) : 55-58.
- 16) 藤本真理子, 東山希実, 川村明緒, 砂田真澄, 佐々木聖子, 堀江克行：内頸部型粘液性境界悪性腫瘍(EMBT) 3期の一例. 三菱京都病院医学総合雑誌, 2015, 22 : 26-29.
- 17) Yokoyama Y, Moriya T, Takano T, Takahashi O, Nakahara K, Yamada H, Yaegashi N, Okamura K, Izutsu T, Sugiyama T, Tanaka T, Kurachi H, Sato A, Tase T, Mizunuma H.: Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. Br J Cancer, 2006, 94: 1584-1591.
- 18) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告2011年度卵巣腫瘍患者年報. 日産婦誌, 2012, 64 : 2340-2388.
- 19) 石丸直人, 新井ゆう子：特集 腹痛－本当に帰していいのか？若い女性の急性腹症. 大西弘高, 福士元春, 木村琢磨 編. レジデントノート vol.11. 東京：羊土社, 2009, 868-74.
- 20) 吉形玲美, 矢島正純, 石巻静代, 安達知子, 中林正雄：当院における卵巣腫瘍破裂症例の検討－卵巣腫瘍茎捻転との鑑別を中心にして. 日産婦関東連会報, 2000, 37 : 25-27.
- 21) 長谷川清志, 宇田川康博：女性性器がんと腫瘍マーカー. 産婦治療, 2004, 89 : 273-178.
- 22) 日本超音波医学会用語・診断基準委員会：卵巣腫瘍のエコーパターン分類. J Med Ultrasonic, 2000, 7 : 912-914.
- 23) 三森天人, 松原伸一郎, 道家哲哉：付属器良性疾患. 臨床画像, 2006, 22 : 380-388.
- 24) 清川貴子：卵巣境界悪性腫瘍と術中迅速診断. 産婦治療, 2010, 101 : 276-280.
- 25) 小西郁夫, 青木大輔：卵巣癌・卵管癌・腹膜癌手術進行期分類の改訂および外陰癌, 膿瘍, 子宮肉腫, 子宮腺肉腫手術進行期分類の採用について. 日産婦誌, 2014, 66 : 2736-2737.

【連絡先】

平野友美加
福山市民病院産婦人科
〒721-8511 広島県福山市蔵王町5-23-1
電話：084-941-5151 FAX：084-941-5159
E-mail : hiranoyumika@gmail.com

卵巣明細胞境界悪性腫瘍の2例

小西 晴久・占部 智・古宇 家正・山本弥寿子・平田 英司・三好 博史・工藤 美樹

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 産科婦人科

Two cases of ovarian clear cell borderline tumors

Haruhisa Konishi · Satoshi Urabe · Iemasa Koh · Yasuko Yamamoto
Eiji Hirata · Hiroshi Miyoshi · Yoshiki Kudo

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

卵巣明細胞腫瘍の大部分は悪性腫瘍であり良性腫瘍や境界悪性腫瘍は極めて稀である。今回我々は、卵巣明細胞境界悪性腫瘍の2例を経験したので文献的な考察を加えて報告する。症例1は46歳。1年半前からの腹部膨隆を主訴に前医を受診したところ巨大腹腔内腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科紹介となった。MRIでは両側卵巣腫瘍を認め、右は32cmの多房性囊胞性腫瘍、左は6cmの単房性腫瘍を認めた。FDG-PET/CTでは明らかなFDGの集積はなかった。血中CA19-9値は715 U/mlと上昇を認めた。両側卵巣腫瘍に対して両側付属器切除術、大網切除術を施行した。巨大な右卵巣腫瘍は粘液性腺線維腫であった。左卵巣腫瘍は一部にhobnail細胞の増殖を認め、明細胞腫瘍と考えられたが間質浸潤は認めなかたため明細胞境界悪性腫瘍IA期と診断した。症例2は45歳。前医で卵巣腫瘍を指摘され当科紹介となった。MRIで6cm大的左卵巣子宮内膜症性囊胞の所見であったが、内部に造影効果を伴う小結節を認めたため悪性腫瘍の可能性が疑われた。FDG-PET/CTでは明らかなFDGの集積はなかった。血中CA19-9値は60 U/mlと上昇を認めた。子宮筋症及び左卵巣腫瘍に対して単純子宮全摘出術・両側付属器摘出術を施行した。内膜症性癒着が強く、術中にチョコレート様の内容液が腹腔内に漏出した。術中病理診断では左卵巣子宮内膜症性囊胞、腹腔細胞診は陰性であったが、術後の病理組織診断で卵巣腫瘍の一部に核異型を伴うhobnail細胞からなる腺腔構造を認めた。明らかな間質浸潤は認めず、左卵巣明細胞境界悪性腫瘍IC1期と診断した。症例1,2ともに追加治療は行わず、現在外来管理中であるが再発は認めていない。

Most ovarian clear cell tumors are malignant, and borderline tumors are extremely rare. Here we report two cases of ovarian clear cell borderline tumor and review the literature. Case 1: a 46-year-old woman with bilateral ovarian tumors (right, 32-cm multi-cystic; left, 6-cm simple cystic). There was no clear fludeoxyglucose (FDG) accumulation. A bilateral salpingo-oophorectomy was performed. The huge right ovary was a mucinous adenofibroma. The proliferation of hobnail cells was seen in the left ovary, but no stromal invasion was observed; the diagnosis was clear cell borderline tumor stage IA. Case 2: 45 years old woman. The left ovarian tumor was 6 cm and resembled an endometriotic cyst. However, a malignant tumor was suspected because of an inner nodule with a contrast effect. There was no clear FDG accumulation. A total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. A histopathological examination revealed a glandular structure composed of hobnail cells with nuclear atypia in part of the tumor. No stromal invasion was observed, and the diagnosis was left ovarian clear cell borderline tumor stage IC1. Recurrence has not been recognized without adjuvant treatment in either case.

キーワード：卵巣明細胞境界悪性腫瘍、子宮内膜症

Key words : ovarian clear cell borderline tumor, endometriosis

緒 言

上皮性境界悪性腫瘍は上皮性卵巣腫瘍の約17%を占め、近年増加傾向にある¹⁾。組織学的には90%以上を粘液性腫瘍と漿液性腫瘍が占め、明細胞境界悪性腫瘍は1%未満と稀な腫瘍である²⁾。また、卵巣明細胞腫瘍の内訳では悪性腫瘍が最も多く、境界悪性腫瘍は5~8%程度である。さらに、純粋な明細胞境界悪性腫瘍は極めて少なく、ほとんどが明細胞癌と共に存して認められる。そ

のため明細胞境界悪性腫瘍の臨床像などに関する情報も少なく、症例の蓄積が望まれる疾患である。今回、明細胞境界悪性腫瘍を2例経験したので文献的な考察を加えて報告する。

症 例 1

患者：46歳

主訴：腹部膨隆

妊娠分娩歴：3経妊娠2経産（帝王切開2回）

月経歴：28日周期 整 過多月経なし 月経困難症なし

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：1年半前からの腹部膨隆を主訴に前医を受診した際に腹腔内に巨大腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科に紹介受診。

理学的所見：身長165cm体重59kg 腹部は膨隆し、腫瘍を触知可能 圧痛なし

内診所見：腹腔内全体を占拠する弾性軟の巨大囊胞あり。子宮は前屈、鷄卵大。超音波検査で巨大卵巣腫瘍は内部に隔壁を有する多房性囊胞性腫瘍を、左卵巣は6cmの多房性腫瘍を認め、共に隔壁肥厚や異常血流、充実部分は認めなかった。

検査所見：血液一般、生化学、凝固系検査では異常は認めず、腫瘍マーカーはCA19-9が715 U/mlと高値を示した。CEA、CA125は正常範囲内だった。

画像所見：骨盤造影MRI検査では腹腔内に32cmに腫大した多房性囊胞性腫瘍、骨盤内左側に6cmに腫大した単房性囊胞性腫瘍を認めた。両側とも腫瘍内部の隔壁肥

厚や充実部分は認めなかつた（図1 A）。FDG-PET/CTでは両側とも囊胞内に異常集積を認めず（図1 B）、リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見も認めなかつた。上部下部消化管内視鏡検査では異常は認めなかつた。

治療経過：良性～境界悪性粘液性卵巣腫瘍の術前診断で開腹手術を行つた。巨大卵巣腫瘍は右卵巣由来であり、周囲との癒着は認めなかつた。左卵巣は6cmに腫大し表面の一部にblue berry spotが散見された。右付属器を被膜破綻なく摘出し、迅速病理検査に提出した。迅速病理診断は腺線維腫で悪性所見は認めなかつたため両側付属器摘出術を施行した。

永久病理組織所見：巨大な右卵巣腫瘍は多房性囊胞性腫瘍で囊胞内容液は粘液性で、粘液性腺線維腫と診断された。左卵巣腫瘍は単房性腫瘍（図1 C）で、内容液は透明漿液性であった。一部には大型の類円形囊胞形成を示して増殖する腫瘍組織を認め、hobnail細胞や細胞質の明るい淡明細胞の増殖が認められた。腫瘍細胞は、核分裂像やクロマチンの凝集など強い核異型を認めた。基底膜の破綻はなく間質浸潤は認めなかつた（図1 D）。免

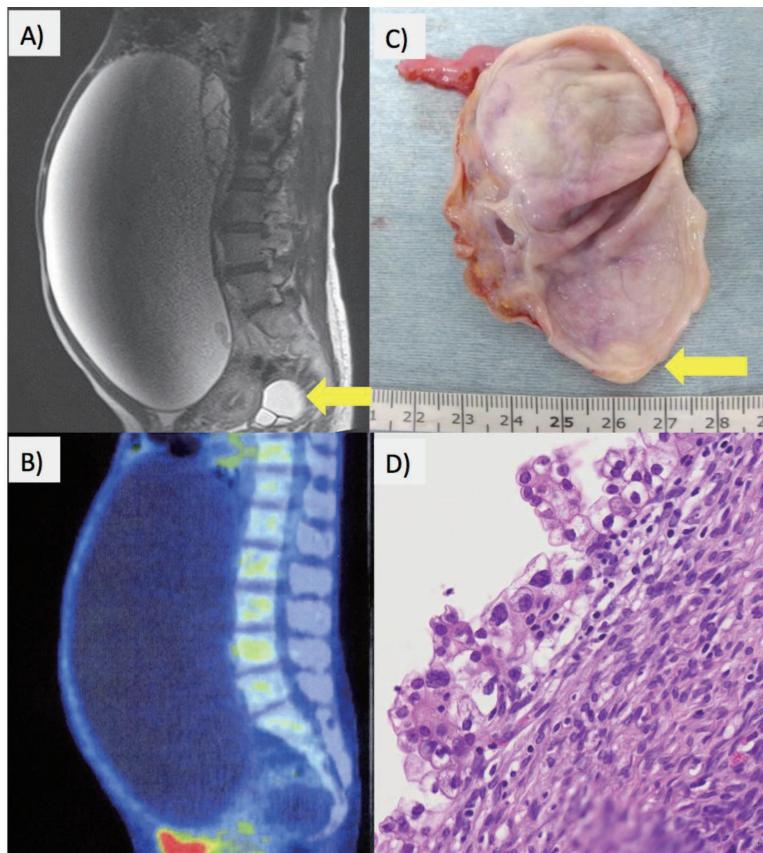


図1 症例1

- A) 骨盤造影MRI: T2強調画像子宮腹側に巨大な右卵巣腫瘍を、子宮背側に左卵巣腫瘍を認める。
- B) FDG-PET/CT: 異常集積は両側卵巣腫瘍とともに認めない。
- C) 摘出標本：左卵巣腫瘍は約6cm大でその一部に境界悪性腫瘍変化を認めた。
- D) HE染色（×400倍）：細胞質の明るい淡明細胞の増殖を認める。間質浸潤は認めない。

疫組織化学染色ではER (+), p53 (-), WT-1 (-) であった。腫瘍付近には異型子宮内膜症の像も認めたが、腫瘍との連続性は認めなかった。また、腺線維腫の所見は認めなかった。

以上より、左卵巣明細胞境界悪性腫瘍 IA期 pT1aNxM0と診断した。

術後補助化学療法は施行せず、術後1年6ヶ月時点での再発は認めていない。

症例2

患者：45歳

主訴：腔搔痒感

妊娠分娩歴：2経妊1経産（帝王切開）

月経歴：30日周期 整 過多月経なし 月経困難症なし

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：腔搔痒感を主訴に前医受診時に内部に充実成分を含む約7cmの右卵巣腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科に紹介受診。

検査所見：血液一般、生化学、凝固系検査では異常は認め

めず、腫瘍マーカーはCA19-9が60 U/mlと高値を示したがCEA、CA125は正常範囲内だった。

画像所見：骨盤造影MRI検査では左卵巣は6cmに腫大し、T1、T2強調画像とともに高信号であり子宮内膜症性囊胞の所見であった（図2 A）。内部に造影効果を伴う小結節を認めたがFDG-PET/CTでは小結節に異常集積を認めず、リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見も認めなかった（図2 B）。

治療経過：悪性腫瘍の可能性が否定できない子宮内膜症性囊胞及び子宮腺筋症の術前診断で開腹手術を行った。

開腹時、卵巣は左7cmに腫大し、両側付属器及び骨盤腹膜は内膜症性に子宮後面で強固に癒着しダグラス窓は完全閉塞していた。膀胱子宮窓に多数のblue berry spotが散見された。癒着剥離時に卵巣囊胞の囊胞壁が破綻しチヨコレート様の内容液が漏出した。左付属器を迅速病理検査に提出し、子宮内膜症性囊胞で悪性所見なしとの結果であった。最終的には単純子宮全摘出術、両側付属器摘除術を施行した。

病理組織所見：左卵巣腫瘍内的一部分に小囊胞が集簇した小結節を認め（図2 C）、その結節には軽度の核異型

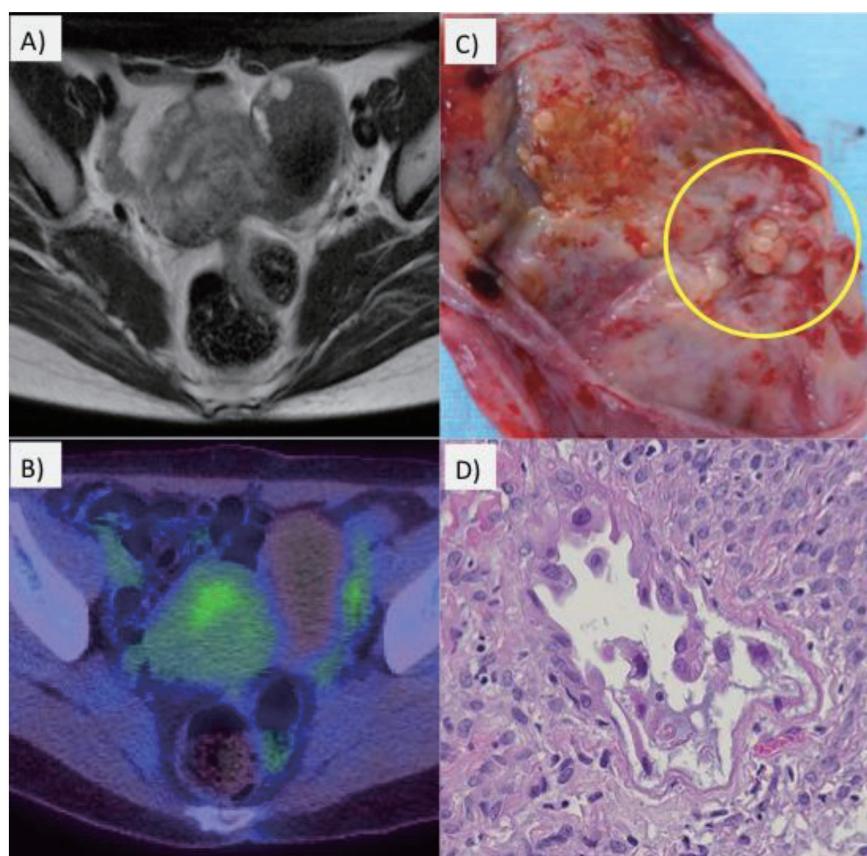


図2 症例2

- A) MRI T2強調画像 左卵巣腫瘍内に充実成分を認める。
- B) FDG-PET/CT 左卵巣腫瘍に異常な集積は認めない。
- C) 左卵巣腫瘍内的一部分に小囊胞が集簇した小結節を認める。
- D) HE染色（×400倍）Hobnail細胞の増殖を認める。明らかな間質浸潤は認めない。

を伴うhobnail型細胞よりなる腺腔構造を認めた(図2D)。明らかな間質浸潤はなく、腹腔細胞診は陰性であったことから左卵巣明細胞境界悪性腺線維腫IC1期pT1cNxM0と診断した。

術後補助化学療法は施行せず術後1年4ヶ月時点で再発は認めていない。

考 察

卵巣明細胞腫瘍のうち圧倒的多数の症例は悪性腫瘍であり、境界悪性腫瘍のこれまでの英文での報告は約80例にとどまり非常に稀な疾患である³⁾。明細胞境界悪性腫瘍の多くは閉経後にみられ、片側性であることが多い。腫瘍径の平均は6cm程度で、充実部分に囊胞を伴うが微小であることが多く、大きな囊胞を伴うことは稀である。腫瘍マーカーはCA125値が7例中4例で上昇(39-164IU/L)との報告があるが³⁾今回2症例とも上昇していたCA19-9に関する報告は見当たらなかった。腫瘍細胞は透明な細胞質に豊富なグリコーゲンを貯留し、あるいは、鉢釘状に突出するhobnail型であることが明細胞腫瘍の共通の特徴である。子宮内膜症や腺線維腫を合併することが多く、発生母地と考えられている。

現在、日本における上皮性境界悪性腫瘍の治療は両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術+腹腔細胞診が基本術式である⁴⁾。ただし、妊娠性温存が必要な場合や術後に境界悪性腫瘍が判明した場合には、浸潤性腹膜インプラントが疑われるかどうかなども含めて個別の対応がなされるべきとされている。逆に、肉眼的に残存病変がある場合や浸潤性腹膜インプラントの症例ではプラチナ製剤、タキサン製剤による術後化学療法を行うことも考慮される。現在、卵巣明細胞腺癌は予後不良であることから他の組織型とは異なりIA期であっても術後補助化学療法が推奨されており、また妊娠性温存は許容されていない⁴⁾。しかし、明細胞境界悪性腫瘍においては、組織型別の治療法の違いは明記されていない。Uzanら³⁾の報告によると、腹腔細胞診は検討した7例全例で陰性で、子宮内膜の悪性病変の合併がないこと、再発例の報告は2例のみと予後は非常に良いことなどから明細胞境界悪性腫瘍においても他の組織型同様に妊娠性温存は許容されると思われる。ただし、7例中2例が子宮内膜増殖症を合併した報告があるため子宮温存の場合などには内膜搔爬術等も含めた慎重な対応が求められる。今回は2症例いずれも術後に明細胞境界悪性腫瘍の診断がついたが、術前～術中所見により症例1, 2とも残存病変などないと考えられたため再手術によるstaging laparotomyや術後補助化学療法は実施しなかった。

明細胞腫瘍は子宮内膜症としばしば関連し、明細胞腺癌のうち21~54%は子宮内膜症を合併している⁵⁾。明細

胞境界悪性腫瘍に関しても64例中10例で子宮内膜症を認めており³⁾、一定の関連性はあると考えられる。子宮内膜症の癌化に関しては未だ明らかになってはいないものの2つの説が提唱されている⁶⁾。一つは、子宮内膜症性囊胞の異型上皮からの癌化説で、もう一つは囊胞性病変を伴わない子宮内膜症が周囲組織の線維化を促進し腺線維腫を形成し、明細胞境界悪性腫瘍、さらには明細胞腺癌の発生母地になるというものである。明細胞腺癌の中には良性や境界悪性腫瘍病変が高率に見られること、ヘテロ接合性の消失が明細胞良性腫瘍や境界悪性腫瘍と悪性腫瘍間で一致率が高いことから明細胞良性腫瘍及び境界悪性腫瘍は明細胞腺癌の前駆病変であると考えられている⁷⁾。

病理組織学的には、卵巣境界悪性腫瘍を癌から区別するのは細胞異型の程度ではなく明らかな浸潤がないという点が重要である。卵巣腫瘍では、浸潤巣の大きさが5mmに満たない微小浸潤は境界悪性腫瘍の所見の一つであり、明細胞腫瘍についてもその定義は同様である⁸⁾。微小浸潤を認めない明細胞境界悪性腫瘍73例には再発は認めず予後は非常に良いのに対して、非常に稀ではあるものの10mm以下の微小浸潤を認めた明細胞境界悪性腫瘍7例中2例に境界悪性腫瘍の再発を認めていたことから、微小浸潤がある際には、明らかな浸潤癌がないかどうか入念な観察を行うことと、子宮摘出を追加することが大切である³⁾。

今回、非常に稀な明細胞境界悪性腫瘍を2例経験した。明細胞境界悪性腫瘍は明細胞腺癌と併存する場合が多く、診断する際には浸潤癌の有無を入念に検索することが必要とされる。本邦では欧米に比べて明細胞腺癌が多く、また、未婚未産人口の増加に伴い子宮内膜症を発生母地とする明細胞腫瘍は今後ますます増加が予想される。これまでの報告から明細胞境界悪性腫瘍の予後は良好であると考えられるが、今後さらなる症例の蓄積によるエビデンス構築が求められる。

文 献

- Yahata T, Banzai C, Tanaka K: Histology-specific long-term trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumor in Japanese females: a population-based study from 1983 to 2007 in Niigata. J Obstet Gynaecol Res. 2012; 38: 645-50.
- 日本産科婦人科学会雑誌2016; 68: No3 1200-1231.
- Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, Morice P. Management and prognosis of clear cell borderline ovarian tumor. Int J Gynecol Cancer. 2012; 22: 993-9.
- 卵巣がん治療ガイドライン2015年度版 金川出版: 119-129.

- 5) Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol.* 2009, 14: 378-82.
- 6) Zhao C, Wu LS, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (borderline) tumor, and carcinoma: clinicopathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. *J Cancer.* 2011, 21: 94-106.
- 7) Yamamoto S, Tsuda H, Yoshikawa T, Kudoh K, Kita T, Furuya K, Tamai S, Matsubara O. Clear cell adenocarcinoma associated with clear cell adenofibromatous components: a subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma with distinct clinicopathologic characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2007, 31: 999-1006.
- 8) 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編第1版 日本産科婦人科学会・日本病理学会編：28-36.

【連絡先】

小西 晴久
広島大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科
〒734-8551 広島県広島市南区霞1丁目2-3
電話：082-257-5262 FAX：082-257-5264
E-mail：hkonishi@hiroshima-u.ac.jp

0.8mmの合成吸収糸による予防的頸管縫縮術（McDonald法）の報告

河原 俊介・福原 健・高口 梨沙・稻葉 優・池田真規子・山本 彩加
上田あかね・中堀 隆・本田 徹郎・高橋 晃・長谷川雅明

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科

Prophylactic cervical cerclage with 0.8-mm delayed absorbable multifilament sutures in our hospital

Shunsuke Kawahara · Ken Fukuwara · Risa Takaguchi · Yu Inaba · Makiko Ikeda · Ayaka Yamamoto
Akane Ueda · Takashi Nakahori · Tetsuro Honda · Akira Takahashi · Masaaki Hasegawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

子宮頸管縫縮術は非吸収糸またはテープで行うのが一般的である。当院では2012年より従来の非吸収テープによる方法に加えて、0.8mmの合成吸収糸を用いた方法を導入している。その有用性を後方視的に検討した。2012年1月から2014年12月までの3年間に頸管無力症・不全症と診断し、吸収糸による予防的頸管縫縮術（McDonald法）を施行し、分娩まで当院で管理した妊娠のうち、多胎や子宮奇形を除いた12例を対象とし、適応、縫縮週数、分娩週数、抜糸の要否について同時期に非吸収テープで縫縮術（Shirodkar法）を施行した23例と比較した。吸収糸群、非吸収テープ群ともに既往妊娠歴から頸管無力症・不全症を疑った症例や円錐切除既往がある症例を適応としたが、吸収糸を用いた理由としては既往手術の瘢痕や断裂による手術操作困難、肥満等による不十分な視野、頸管の熟化などがあった。平均縫縮週数は吸収糸群、非吸収テープ群ともに妊娠14週3日であった（P=0.16）。平均手術時間は17.5分、44分と有意差があった（P<0.01）。分娩週数は吸収糸群では妊娠35週での早産が1例、その他は正期産であったのに対し、非吸収テープ群では術後の子宮内感染による妊娠16週での流産が1例、妊娠36週での早産が1例、その他は正期産であった。吸収糸群で抜糸を要した症例はなく、非吸収テープ群では7例で外来での抜糸が困難であったため、入院管理の上で脊椎麻酔下に抜糸を行った。0.8mmの合成吸収糸を用いた予防的頸管縫縮術は手技が簡便で、手術時間が短く、従来の非吸収テープと同等の妊娠維持効果を期待できると思われた。

Cervical cerclage is commonly performed using non-absorbable sutures or tape. In 2012, we started performing cervical cerclage with 0.8-mm delayed absorbable multifilament sutures in addition to non-absorbable tape. To clarify the effect on clinical outcomes resulting from the introduction of a delayed multifilament suture, we compared the data of 12 patients who underwent prophylactic cervical cerclage with absorbable sutures (McDonald procedure) to those of 23 patients in whom non-absorbable tape was utilized (Shirodkar procedure) between 2012 and 2014. The operation time was shorter in the absorbable sutures group than in the non-absorbable tape group (17.5 minutes vs 44 minutes, respectively) (P < 0.01). Late abortion did not occur in the absorbable sutures group versus in one case in the non-absorbable tape group, while premature delivery occurred in one case (35 weeks' gestation) and one case (36 weeks' gestation), respectively. Suture removal was generally difficult in the non-absorbable tape group and unnecessary in the absorbable suture group. Our results suggest that the new procedure using absorbable sutures results in less patient harm and may be as effective as the existing procedure using non-absorbable tape.

キーワード：子宮頸管無力症、予防的子宮頸管縫縮術、吸収糸

Key words : cervical incompetence, prophylactic cerclage, absorbable sutures

緒 言

子宮頸管縫縮術は子宮頸管無力症・不全症の予防や治療目的で施行される。非吸収糸またはテープで行うのが一般的であるが、吸収糸を用いた報告も散見される^{1) 2)}。吸収糸の利点は感染リスクの軽減や抜糸の容易

さが挙げられるが、一方で抗張力が長期間持続しないという問題点がある。当院では2012年より従来の非吸収テープによる方法に加えて、0.8mmの合成吸収糸を用いた方法を導入している。今回われわれは吸収糸を用いて予防的縫縮術を行なった症例について、その有用性と安全性を後方視的に検討した。

方 法

当院での予防的頸管縫縮術は、既往妊娠歴から頸管無力症・不全症と診断した症例を対象に妊娠12~15週に施行している。原則としては非吸収テープを用いたShirodkar法を採用しているが、従来のShirodkar法が困難な症例に限って吸収糸を用いたMcDonald法を施行した。2012年1月から2014年12月までの3年間に当科で吸収糸を用いて予防的頸管縫縮術を施行し、分娩まで当院で管理した妊婦のうち、多胎や子宫奇形を除いた12例（吸収糸群）を対象とした。手術を施行した週数、手術時間、術後入院日数、流・早産症例、抜糸の要否、分娩様式、合併症（感染や頸管裂傷の有無）について同時期に非吸収テープを用いて予防的頸管縫縮術を施行し、分娩まで当院で管理した23例（非吸収テープ群）と比較検討を行なった。手術を施行した週数、手術時間、術後入院日数に関してはMann-Whitney's U testを用いて検定した。なお吸収糸の使用にあたっては、抗張力の低下による早産リスクについて十分に説明し、書面による同意を得ている。

当院での予防的頸管縫縮術の適応

- ① 既往妊娠の経過から頸管無力症と診断した症例
- ② 円錐切除後の症例（広範囲な切除を行なった症例に限る）
- ③ 早産リスクの高い多胎（早産既往、円錐切除既往、筋腫合併など）

縫縮糸と周術期および術後管理

当院で使用している合成吸収糸はエチコン社製の0.8mmPDSコード®（PDSの編糸）で、メーカーの資料

によると6週間後でも16ニュートンの抗張力が維持されるとある。針はCT-2 plusという径26mmの半円形の丸針で、針がやや太く扁平な形状のため通常の丸針より刺入が容易で、剛性が強く曲がりにくいという特徴がある。臨床的には小児の開胸手術における胸骨閉鎖などに用いられている（図1）。

周術期管理は術前から塩酸イソクスプリン（ズファジラン®）を2.5mg/hで術翌日まで点滴投与を行い、抗生素はセファゾリン（1g×2回/日）を術翌日まで投与する。術後は腹部緊満などの症状を認めなければ、5日間で退院とし、外来管理は1~2週間毎に行なっている。縫縮糸は経腔分娩予定であれば妊娠36週前に抜糸を行い、選択的帝王切開を行う場合は手術終了時に抜糸を行った。

吸収糸群の患者背景

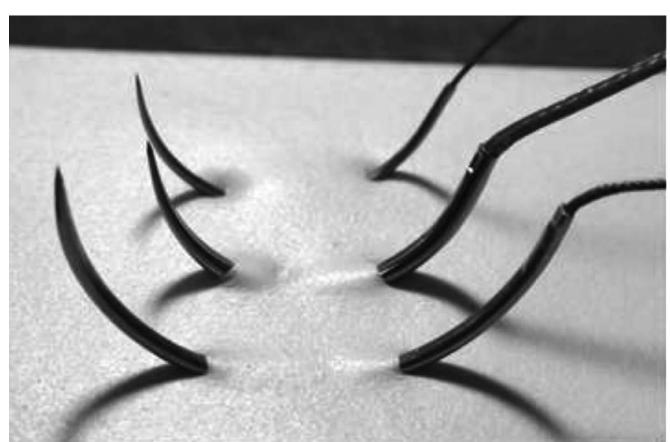
吸収糸は従来のShirodkar法が困難な症例に限って用いた。その理由としては内診所見から頸管の熟化を認めた症例が3例、手術時に妊娠16週以上であったものが3例、肥満等による十分な視野が得られなかつたものが3例、既往手術瘢痕による操作困難が2例、深い頸管裂傷既往が1例、深い円錐切除既往が1例であった（表1）。

結 果

平均の縫縮週数は吸収糸群が妊娠14週3日、非吸収テープ群が妊娠14週3日と同等であった。ただし、吸収糸群では妊娠16週以降の症例が3例であったのに対し、非吸収テープ群では1例もなかつた。平均手術時間は吸収糸群が17.5分であったのに対し、非吸収テープ群で44分と有意に吸収糸群で有意に短かった（P<0.01）。術後の平均入院日数は吸収糸群が5.7日であったのに対



a : パッケージ



b : 他の糸針との比較
上：糸 PDS II 2-0 鈎 SH
中：糸 0.8mmPDSコード 鈎 CT-2 plus
下：糸 1号vicryl 鈎 CT-1

図1 0.8mmPDSコードの写真

し、非吸収テープ群で4.9日と有意差は認めなかった（P=0.38）。流・早産は吸収糸群では妊娠35週で早産に至った症例を1例認めたのに対し、非吸収テープ群では妊娠16週で子宮内感染による流産に至った症例を1例、妊娠36週で早産に至った症例を1例認めた。抜糸に関して、吸収糸群は妊娠36週において縫縮糸が抗張力を失っている、もしくは自然に脱落しており、抜糸を要した症例は認めなかったのに対し、非吸収テープ群では7例（30.4%）で外来での抜糸が困難であったため脊椎麻酔下に手術室での抜糸を行った。分娩様式は吸収糸群では9例（75%）が、非吸収テープ群では17例（73.9%）が経膣分娩を行なっており、頸管裂傷は吸収糸群では認めず、非吸収テープ群では1例（4.3%）に認めた（表2）。

考 察

頸管無力症の定義については一定の見解はなく、正確に診断することは困難である。頸管短縮症例に対する治療的頸管縫縮術に関しては、有効性を示した報告が散見されるが^{3) 4) 5)}、予防的縫縮の有効性を示すエビデンスは乏しいのが現状である。1993年の英国を中心とした多国籍多施設研究（RCT）では、妊娠中期での流・早産既往が3回以上あった症例でのみ予防的頸管縫縮術の有用性が示唆された⁶⁾。またCochrane Libraryのreviewによると予防的縫縮術は児の予後については有意差はないものの、反復流産既往症例においての早産率を有意に下げるとしている。しかし一方で、帝王切開率は予防的縫縮術により有意に上昇するとしている⁷⁾。流・早産に関する因子は単一ではないこともあり、当院では個々の症例についてリスクを評価し、手術適応を決定している。

Shirodkar法とMcDonald法では頸管無力症に対する早産予防効果に差はないとの報告があるが⁸⁾、より高位

で縫縮を行うShirodkar法の方が感覚的には頸管の開大圧力に対して物理的抵抗力は高いものと思われ、当院でも原則としてはShirodkar法を採用している。しかしながら、Shirodkar法はMcDonald法と比較して、手術操作の難易度が高く、手術が長時間になり侵襲も大きくなる傾向にある。そこでShirodkar法が困難な症例に限って、McDonald法を採用することで、そういうたるリスクを軽減できると思われた。また、非吸収テープでShirodkar法による縫縮術を行なった症例では抜糸困難な症例に度々直面し、患者に苦痛を与えることも少なくないが、この点は吸収糸を用いることで著明に改善することができた。

以前に、当科で妊娠28週未満の胎胞形成および頸管長短縮症例に対して0.8mm合成吸収糸を用いて治療的縫縮術（McDonald法）を施行した15例について経膣分娩症例では妊娠36週で、選択的帝王切開症例では妊娠38週で術直後に抜糸を試みたところ、縫縮後97日以内では全例抜糸を要したが、縫縮後129日以降では全例自然に吸収されていた。この結果から、約100日程度は抗張力が維持するものと考えた⁹⁾。予防的縫縮術の場合は治療的縫縮術と比較して早期に手術を行っていることから、妊娠30週頃までには抗張力を失っている可能性が高いものと思われる。われわれは経験的に胎胞形成などの頸管無力症による早産徵候は妊娠20週台前半に好発している印象をもっており、この時期を乗り切ることに意義があるのではないかと考えていた。2014年の日本産科婦人科学会の周産期委員会データを用いた、早産発症に関連する因子の分析で、早産のリスクは週数により異なる背景因子が関与しており、妊娠22週から25週の早産では頸管無力症（頸管短縮）と絨毛膜羊膜炎（子宮内感染）が高リスク因子となることが示された¹⁰⁾。このデータはわれわれ

表1 吸収糸群の患者背景

頸管の熟化	3例
手術時に妊娠16週以上	3例
肥満等による不十分な視野	3例
既往手術瘢痕による操作困難	2例
深い頸管裂傷既往	1例
深い円錐切除既往	1例

表2 各群の手術・術後経過の比較

	吸収糸	非吸収テープ	P値
症例数	12例	23例	
縫縮週数	14週3日 (12週1日～16週4日)	14週3日 (12週0日～15週6日)	0.16
手術時間（分）	17.5（8～47）	44（17～82）	<0.01
術後入院日数（日）	5.7（4～11）	4.9（3～7）	0.38
流・早産	35週早産 1例 （子宮内感染） 36週早産 1例	16週流産 1例 （子宮内感染） 36週早産 1例	
抜糸	全例不要	7例で抜糸困難 脊椎麻酔下に抜糸	
分娩様式	経膣分娩 9例 帝王切開 3例	経膣分娩 17例 帝王切開 6例	
頸管裂傷	なし	1例	

の想定と一致するもので、合成吸収糸の抗張力が持続しないという弱点を補うデータであると考える。

合成吸収糸を用いた予防的頸管縫縮術は手技が簡便で、手術時間が短く、従来の非吸収テープと同等の妊娠維持効果を期待できる可能性があり、従来のShirodkar法が困難な症例に限っては選択肢の一つとして、試みる意義があると思われる。

本論文の要旨は、第51回日本周産期・新生児医学会学術集会において発表した。

今回の検討に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Abdelhak YE, Sheen JJ, Kuczynski E, Bianco A.: Comparison of delayed absorbable suture v nonabsorbable suture for treatment of incompetent cervix. *J Perinat Med.* 1999; 27: 250-252.
- 2) Yorifuji T, Makino S, Yamamoto Y, Tanaka T, Itakura A, Takeda S.: Effectiveness of delayed absorbable monofilament suture in emergency cerclage. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014; 53: 382-384.
- 3) Heath VCF, Souka AP, Erasmus I, Gibb DMF, Nicolaides KH.: Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12: 318-322.
- 4) Althuisius SM, Dekker G, Hummel P, Bekedam D, Geijn HP.: Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): effect of therapeutic cerclage with bed rest vs. bed rest only on cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20: 163-167.
- 5) Althuisius SM, Dekker G, Hummel P, Bekedam D, Geijn HP.: Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185: 1106-1112.
- 6) MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage.: Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 516-523.
- 7) Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL.: Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
- 8) Harger JH.: Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol.* 1980; 56: 543-548.
- 9) 福原健, 矢内晶太, 伊尾紳吾, 桐野智江, 村上幸祐, 上田あかね, 内田崇史, 中堀隆, 長谷川雅明: 0.8mmの合成吸収糸による子宮頸管縫縮術の有用性と安全性の報告. *産婦人科の実際.* 2013; 62: 1553-1559.
- 10) 大槻克文: 日産婦データベースを用いた因子解析と多施設共同RCTに基づく背景別早産予防対策. *日産婦誌.* 2014; 66: 2499-2511.

【連絡先】

河原 俊介

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

電話 : 086-422-0210 FAX : 086-421-3424

E-mail : skawahara@kuhp.kyoto-u.ac.jp

子宮付属器切除後に同側残存卵管妊娠をきたした自然妊娠の1例

佐々木 充・谷本 博利・加藤 俊平・秋本由美子・寺本 三枝・寺本 秀樹

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

A case of spontaneous ectopic pregnancy occurring in the remnant tube after ipsilateral adnexitomy

Mitsuru Sasaki · Hirotoshi Tanimoto · Shunpei Kato
Yumiko Akimoto · Mitsue Teramoto · Hideki Teramoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Asa Hospital

異所性妊娠は性感染症に伴う卵管炎、骨盤腹膜炎、不妊治療の増加に伴い増加傾向にある。今回、子宮付属器切除後に同側残存卵管妊娠をきたした自然妊娠の1例を経験したので報告する。【症例】31才、1経妊1経産。26才時に右卵巣未熟奇形腫に対して開腹右付属器切除術を行った。術後3年目で自然妊娠し経腔分娩があり、術後5年目まで再発なく経過した。右下腹部痛を主訴に来院。最終月経より妊娠7週相当であったが経腔超音波で子宮内に胎嚢を認めず、右付属器領域に16mm大の胎嚢様エコーを認めた。血中hCG値は1430 mIU/mlと上昇していた。異所性妊娠の疑いで同日緊急開腹手術を行い残存右卵管と思われる部位に2cm大の腫瘍を認め切除した。左付属器には異常所見を認めなかった。摘出した残存右卵管内には肉眼的に絨毛成分を認めた。術後血中hCG値は順調に低下し、経過良好で退院となった。【考察】異所性妊娠が疑われる場合、子宮付属器切除後であっても温存された対側付属器領域のみでなく、卵管切除断端にも注意する必要があると考えられた。

Ectopic pregnancy rates are increased by salpingitis and pelvic inflammatory disease (PID) due to sexually transmitted diseases (STD) and assisted reproductive technology (ART). Here we report a case of spontaneous ectopic pregnancy occurring in the remnant tube after ipsilateral adnexitomy. Case: A 31-year-old gravid 1 para 1 woman who underwent a right adnexitomy for right ovarian immature teratoma 5 years prior and experienced no recurrence visited our hospital with right abdominal pain. She conceived spontaneously and presented at gestational day 49. Transvaginal ultrasonography showed no evidence of an intrauterine pregnancy but revealed a right adnexal mass measuring 16 mm. Her blood human chorionic gonadotropin level was 1430 mIU/mL. An emergency operation was performed with the suspicion of an ectopic pregnancy. A 2-cm mass in the right remnant tube that contained the villi was surgically removed. Spontaneous ectopic pregnancy occurring in the remnant tube after ipsilateral adnexitomy is rare. It is important that the salpingectomy stump be managed if ectopic pregnancy occurs after adnexitomy.

キーワード：異所性妊娠、残存卵管妊娠、付属器切除

Key words : ectopic pregnancy, remnant tube pregnancy, adnexitomy

緒 言

異所性妊娠は性感染症に伴う卵管炎、骨盤腹膜炎、不妊治療の増加に伴い増加傾向にある^{1,2)}。今回、子宮付属器切除後に同側残存卵管妊娠をきたした自然妊娠の1例を経験したので報告する。

症 例

【患者】 31才

【家族歴】 特記なし

【妊娠分娩歴】 1経妊1経産

【月経歴】 初経：14才、月経：整

月経痛：軽度、鎮痛剤の内服なし

【既往歴】

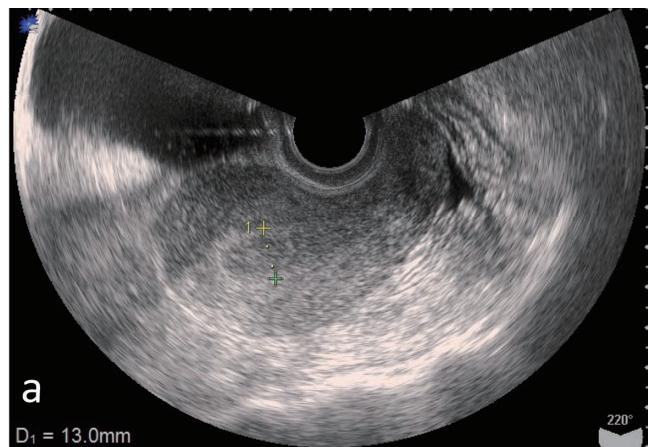
26才：右卵巣腫瘍に対して腹腔鏡下右卵巣腫瘍核出術
病理検査で未熟奇形腫 grade 1と診断し開腹右付
属器切除術を追加施行

クラミジア感染、子宮内膜症の既往なし

【現病歴】

26才時に右卵巣囊胞性腫瘍に対して当院にて腹腔鏡下右卵巣腫瘍核出術を行い、術後病理検査で未熟奇形腫 grade 1と診断した。造影CT検査で明らかな転移、再発所見を認めず、腹腔鏡下右卵巣腫瘍核出術後16日目に病期決定手術を行った。未婚未妊であり、術前に妊娠性温

存の希望があり、卵巣癌治療ガイドラインに沿って説明した上で右付属器切除+腹腔内精査の方針とした。腹腔内所見では子宮、両側付属器に肉眼的に明らかな異常を認めなかった。小腸の腸間膜に小豆大のリンパ節を触知し、妊娠性温存希望があるため右付属器、腸間膜リンパ節を摘出した。右付属器切除断端は吸収糸にて結紮、切断を行い、パワーソースを用いなかった。術後病理診断にて腫瘍の残存を認めず経過観察となった。術後3年目で自然妊娠し経腔分娩があり、術後5年目（今回受診時）まで再発なく経過した。受診1週間前より右下腹部痛を自覚し増強、市販の妊娠検査薬陽性であり最終月経より妊娠7週0日相当に当科受診した。内診所見では、腹部は柔らかく、右下腹部に圧痛を認めたが反跳痛を認めなかった。子宮、左付属器には圧痛を認めなかった。経腔超音波で子宮内に胎嚢を認めず、右付属器領域に16mm大の胎嚢様エコーを認めた（図1）。左付属器に異常所見を認めなかった。ダグラス窓にごく少量の液体貯留を認めた。血中hCG値は1430 mIU/mlと上昇しており、残存右卵管妊娠もしくは右卵管間質部妊娠疑いで同



a : 矢状断像 子宮内に胎嚢を認めず

図1 経腔超音波検査

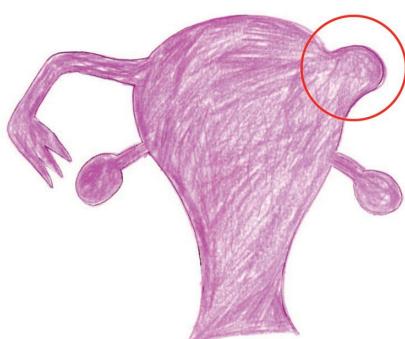


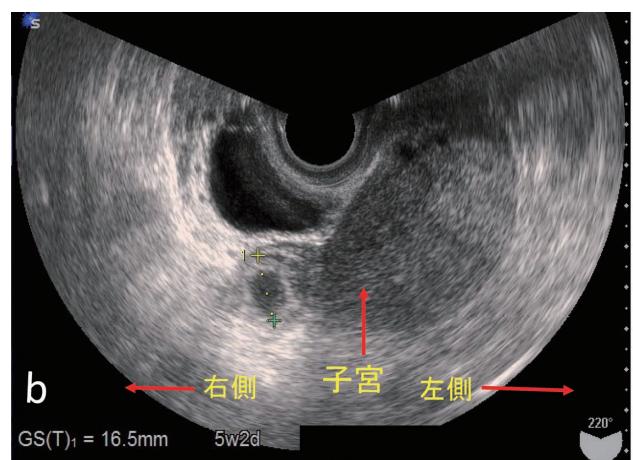
図2 腹腔内所見 模式図

右卵管切除後の残存部と思われる部位に2cm大の腫瘍を認めた腫瘍からの出血、破裂は認めず

日緊急開腹手術を行った。腹腔内所見は残存右卵管と思われる部位に2cm大の腫瘍を認め切除した（図2）。左付属器には異常所見を認めなかった。摘出した残存右卵管内には肉眼的に絨毛成分を認め、残存右卵管妊娠と診断した（図3）。病理検査で卵管粘膜に絨毛組織の付着を一部に認め、卵管への異所性妊娠に矛盾しない所見であった。術後血中hCG値は順調に低下し、経過良好で術後8日目に退院となった。

考 察

異所性妊娠は全妊娠の1-2%の頻度で認められ、性感染症による卵管炎、骨盤腹膜炎の増加、不妊治療の発達により増加傾向である^{1, 2)}。海外の文献では、卵管切除後の同側残存卵管妊娠の症例は今回のように腫瘍性病変での摘出よりも異所性妊娠により卵管切除された症例が多い^{3, 4, 5, 6, 7)}。異所性妊娠の再発率は10%前後とされ^{3, 8, 9)}、そのうち同側残存卵管妊娠は1%前後という報告もある¹⁰⁾。卵管切除後に同側残存卵管妊娠を来すメカニズムに関して以下の3つが考えられている^{2, 5, 10)}。



b : 横断像 子宮右側に接して16mm大の胎嚢様エコーを認めた

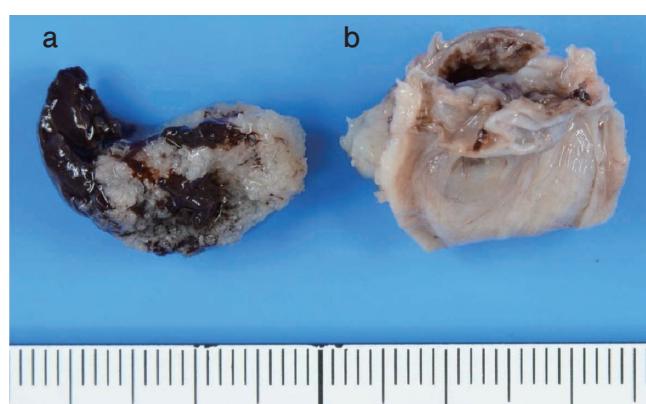


図3 摘出標本

a : 切除した残存卵管内に肉眼的に絨毛成分を認める
b : 切除した残存卵管

①対側の正常卵管内で受精した受精卵が子宮から残存卵管内へ移動して着床する（図4）。②残存卵管断端の内腔の再開通により同側卵巣から排卵された卵子が残存卵管内で受精、着床する（図5）。③精子が子宮内から正常卵管を通じて腹腔内を移動し、卵管切除側の卵巣から排卵された卵子と受精し、残存卵管断端に着床する（図6）。本症例では右付属器切除後であり、①のように対側の正常卵管内で受精した受精卵が子宮から残存卵管断端へ移動して着床したと考えられた。

診断については血中hCG値の測定と経腔超音波検査である程度早期に発見することが可能と考えられる。本症例においても血中hCG値が1000 mIU/ml以上、かつ子宮内腔に胎嚢が認められず、右付属器領域に胎嚢様エコーを認めたため当初より異所性妊娠を疑ったが、既往歴として同側付属器切除があったため同側卵管間質部妊娠もしくは同側残存卵管妊娠の可能性も考慮して手術の方針とした。本症例では摘出した残存卵管に肉眼的に絨毛成

分を認めたため、残存卵管切除のみで手術可能であったが、卵管間質部にまで絨毛成分を認めていれば楔状切除術が必要であった可能性があった。卵管切除術を施行する際、どの程度卵管が残存していれば次回妊娠時に残存卵管妊娠が起こる可能性があるかについては海外の論文でも詳しく検討されたものはないが、本症例では既往の付属器切除の際、十分な長さの卵管切除を施行されていたにも関わらず残存卵管に妊娠している。手術時に大きく卵管を残した場合には残存卵管妊娠の起こる可能性は高まると思われるが、十分な長さの卵管切除を行っていても、術後の創部の治癒過程で瘢痕化した部位の状態で残存卵管妊娠の発生するリスクが高まるのかもしれないと思われた。異所性妊娠が疑われる場合、卵管切除後であっても、温存された対側付属器領域のみでなく、卵管切除断端にも注意する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Trabert B, Holt VL, Yu O, Van Den Eeden SK, Scholes D: Population-based ectopic pregnancy trends, 1993–2007. Am J Prev Med 2011, 40: 556–560.
- 2) Yano T, Ishida H, Kinoshita T: Spontaneous ectopic pregnancy occurring in the remnant tube after ipsilateral salpingectomy: a report of two cases. Reprod Med Biol 2009, 8: 177–179.
- 3) Tamizian O, Arulkumarman S: Bleeding in early pregnancy. Current Obstet Gynecol 2004, 14: 23–33.
- 4) Al-Inizi S: Recent Ectopic pregnancy following ipsilateral proximal salpingectomy. J Clinical Obstet Gynecol 2015, 4: 188–1903.
- 5) Samiei-Sarir B, Diehm C: Recurrent ectopic

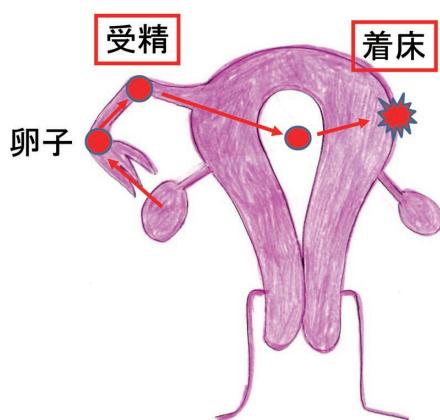


図4 残存部卵管妊娠発症のメカニズム①

対側の正常卵管内で受精した受精卵が子宮から残存卵管内へ移動して着床

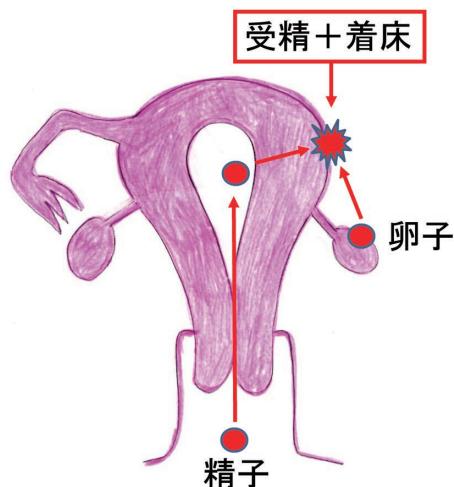


図5 残存部卵管妊娠発症のメカニズム②

残存卵管断端の内腔の再開通により同側卵巣から排卵された卵子が残存卵管内で受精、着床

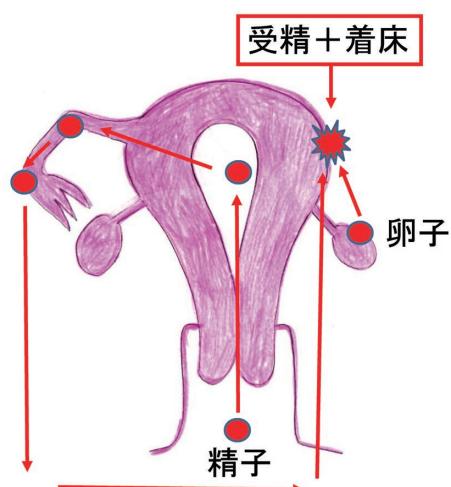


図6 残存部卵管妊娠発症のメカニズム③

精子が子宮内から正常卵管を通じて腹腔内を移動し、卵管切除側の卵巣から排卵された卵子と受精し、残存卵管断端に着床

pregnancy in the tubal remnant after salpingectomy.

Case Rep Obstet Gynecol 2013; 1-3.

- 6) Kumari P, Lal P: Ectopic pregnancy in tubal remnant. J Case Rep 2011; 1.
- 7) Abraham C, Seethappan V: Spontaneous live recurrent ectopic pregnancy after ipsilateral salpingectomy leading to tubal rupture. Int J Surg Rep 2015, 7: 75-78.
- 8) Tabandeh A, Besharat M: Recurrent ectopic pregnancy in the fallopian tubes. J Clin Diag Reseach 2012, 6: 493-494.
- 9) Zuzarte R, Khong CC: Recurrent ectopic pregnancy following ipsilateral partial salpingectomy. Singapore Med J 2005, 46: 476-478.
- 10) Takeda A, Manabe S, Mitui T, Nakamura H: Spontaneous ectopic pregnancy occurring in the isthmic portion of the remnant tube after ipsilateral adnexectomy: report of two cases. J Obstet Gynecol 2006, 32: 190-194.

【連絡先】

佐々木 充

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：misotonkotsushoyu@live.jp

異なる転帰を辿った胎児母体間輸血の2症例

小原 勉・小林 弘尚・原田由里子・原田 龍介・森 陽子・神余 泰宏・後藤 真樹

高松赤十字病院 産婦人科

Two cases of fetomaternal hemorrhage with contrasting outcomes

Tsutomu Ohara · Hironao Kobayashi · Yuriko Harada · Ryusuke Harada
Yoko Mori · Yasuhiro Shinyo · Masaki Goto

Department of Obstetrics and Gynecology, Takamatsu Red Cross Hospital

症例1は33歳、1経産。妊娠34週0日から胎動減少を自覚し、超音波検査で胎盤肥厚（厚さ45mm）を認めていた。cardiotocogram (CTG) で妊娠34週3日にsinusoidal patternを呈していたため、胎児機能不全と診断の上、同日緊急帝王切開術を施行し、2796g, Apgar score 5点（1分値）/6点（5分値）の女児を娩出した。児はHemoglobin (Hb) 4.5g/dLで重度の貧血を認めた。母体血中においてHemoglobin-F (HbF) 7.1%（基準値1.1%以下）、 α -fetoprotein (α -FP) 6551ng/mL（基準値130–590ng/mL）とそれぞれ上昇を認めたため、胎児母体間輸血 (fetomaternal hemorrhage: FMH) と診断した。児は日齢20日目に退院した。症例2は30歳、1経産。妊娠36週1日に胎動減少を自覚し、CTGで高度遷延一過性徐脈を認めた。母体血中においてHbF 5.6%, α -FP 9595ng/mLとそれぞれ上昇を認めたため、FMHによる胎児機能不全と診断した。同日緊急帝王切開術を施行し、2282g, Apgar score 2点（1分値）/8点（5分値）の女児を娩出した。児はHb 4.0g/dLで重度の貧血を認めた。日齢2日目に肺出血を発症し死亡した。症例1では出血が緩徐であったのに対して、症例2では急激であったと推察され、出血の速度が児の予後に影響した可能性がある。

Case 1 was a 33-year-old para 1. At 34 weeks' gestation, she detected a decrease in fetal movements and subsequent ultrasonography demonstrated placental hypertrophy. Cardiotocography (CTG) showed a sinusoidal pattern 3 day later. Diagnosed with non-reassuring fetal status (NRFS), she gave birth by cesarean section to a 2796-g female infant with Apgar scores of 5/6 (1/5 minutes) and severe anemia (hemoglobin [Hb], 4.5 g/dL). The maternal levels of fetal hemoglobin (HbF) (7.1%) and α -fetoprotein (α -FP) (6551 ng/mL) were elevated and the diagnosis of fetomaternal hemorrhage (FMH) was made. The infant left the hospital 20 days after birth. Case 2 was a 30-year-old para 1. At 36 weeks' gestation, she detected a decrease in fetal movement and subsequent CTG showed severe prolonged deceleration. The maternal HbF (5.6%) and α -FP (9595 ng/mL) levels were elevated. Diagnosed with NRFS resulting from FMH, she gave birth by cesarean section to a 2282-g female infant with Apgar scores of 2/8 (1/5 minutes) and severe anemia (Hb, 4.0 g/dL). The infant died of pulmonary hemorrhage 2 days after birth. We remain unsure whether acute or chronic bleeding contributed to the neonate's prognosis.

キーワード：胎児母体間輸血、胎児貧血、胎児機能不全

Key words : fetomaternal hemorrhage (FMH), fetal anemia, non-reassuring fetal status

緒 言

胎児母体間輸血 (fetomaternal hemorrhage: FMH) は、妊娠中あるいは分娩時に胎盤の絨毛構造が破綻し、胎児血が経胎盤的に母体循環に流入することで様々な病態を呈する疾患である。1948年にWiener¹⁾によって初めて報告されたFMHは、1954年にChown²⁾が免疫学的に確認し、以来その存在が認識されるようになった。微量の胎児母体間輸血はほぼ100%で起こっているとされている。発症は全妊娠期間で起こり得るとされ、ほとん

どが妊娠後期、特に陣痛発来時に発症することが多いとされる。発症原因として、外回転術、腹部外傷、胎盤用手剥離、常位胎盤早期剥離、一絨毛膜一羊膜双胎、妊娠高血圧症候群、胎盤腫瘍、羊水穿刺などが挙げられる³⁾が、これらの発症原因と大量出血との因果関係については未だ明らかとなっておらず、30mL以上の出血を来たした症例の80%以上は原因不明である⁴⁾。出血の程度によっては、子宮内胎児死亡や新生児死亡などのような転帰を辿る可能性もある。今回我々は、異なる転帰を辿ったFMHの2例を経験したので報告する。

症 例 1

33歳の1経妊1経産婦（A型RhD型陽性）で、前回の妊娠時は妊娠39週に分娩停止の適応で緊急帝王切開術を施行された。

自然妊娠成立後、他院で妊婦健診を受けていたが、当院での周産期管理を希望し、妊娠15週0日から当科で妊婦健診を受けていた。妊娠18週0日に頸管長が22.4mmと短縮していたため、同日から塩酸リトドリンの内服を

開始したが、妊娠20週0日には頸管長が13.1mmとさらに短縮していたため、同日に入院となった。塩酸リトドリンの点滴を開始した後、tocolysisが良好であったにも関わらず、妊娠20週4日には頸管長が3.9mmとさらに短縮したため、頸管無力症と診断し、同日にMcDonald頸管縫縮術を施行した。術後も塩酸リトドリンの点滴を継続し、妊娠経過は良好であった。

妊娠34週0日から胎動減少を自覚していた。同日の胎児心拍数陣痛図（cardiotocogram (CTG)）でnon-

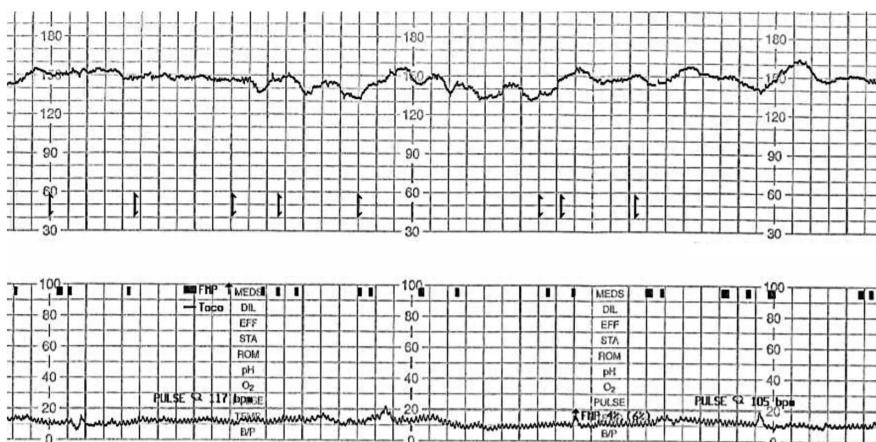


図1 (症例1・妊娠34週0日)：一過性頻脈を認めない。



図2 (症例1)：胎盤の肥厚（45mm）を認める。

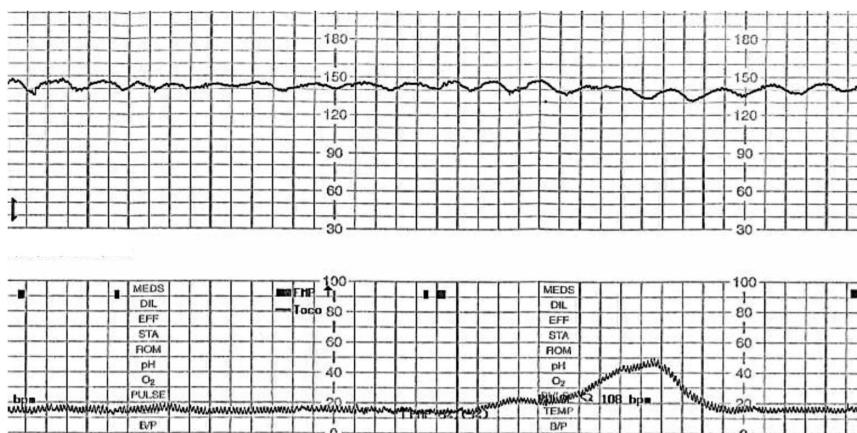


図3 (症例1・妊娠34週3日)：sinusoidal patternを呈する。

reactiveであったが（図1），経腹超音波検査で羊水量は正常（amniotic fluid index (AFI) 10.0cm前後）であり，呼吸様運動，胎動及び筋緊張を認めていた。心囊液や腹水の貯留は認めなかった。胎盤が45mmに肥厚していた（図2）。biophysical profile score (BPS) は8点であったため，経過観察とした。

妊娠34週3日のCTGでsinusoidal patternを認めた（図3）。経腹超音波検査で羊水量は正常であったが，呼吸様運動の消失，胎動の減少及び筋緊張の低下を認め，BPSは2点であった。胎児機能不全（Level 4）と診断の上，同日緊急帝王切開術を施行した。

児（A型RhD陽性）は2796g，Apgar score 5点（1分値）/6点（5分値），臍帶動脈血pH 7.33であった。全身蒼白で，重度の貧血（red blood cell (RBC) 1270000/ μ L, hemoglobin (Hb) 4.5g/dL, hematocrit (Ht) 15.8%）及び低蛋白血症（total protein (TP) 3.7mg/dL, albumin (Alb) 2.1mg/dL）を認めた。直ちに濃厚赤血球輸血（計70mL）を施行し，Hb 12.1mg/dLまで改善した。血圧は60/30mmHg前後で比較的保たれ，また酸素投与のみで呼吸状態は安定していた。出生直後から心不全及び肝腫大を認めており，日齢1日目の血液検査で肝酵素の上昇（aspartate transaminase (AST) 640IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 124IU/L）を

認めていたが，利尿剤で心不全は改善し，肝酵素の上昇も改善傾向を認めた。日齢20日目に退院し，現在も後遺症なく経過している。

分娩後の母体血清でHemoglobin-F (HbF) は7.1%（基準値1.1%以下）， α -fetoprotein (α -FP) は6551ng/mL（基準値130–590ng/mL）とそれぞれ上昇しており，FMHと診断した。

血性羊水は認めず，胎盤は960g（24×24×2.0cm）で白色調，脆弱であったが，肉眼的に梗塞や早期剥離を疑う所見は認めなかった（図4）。胎盤病理では一部の緘毛膜板下や緘毛間腔に層状のフィブリン析出と赤血球を伴う血腫を認める以外に，異常所見はなかった。

症例 2

30歳の1経妊1経産婦（O型RhD陽性）で，前回の妊娠及び分娩経過に異常は認めなかった。

自然妊娠成立後，前医で妊婦健診を受け，妊娠経過は良好であった。

妊娠36週1日に胎動減少を自覚したため，前医を受診した。CTGで基線細変動の減少，150bpmから80bpmまで下降し，回復まで約4分間を要する高度遷延一過性徐脈を認めた（図5 A）。胎児機能不全が強く疑われたため，同日当院へ母体搬送となった。



図4 (症例1)：白色，脆弱である。梗塞や早期剥離を疑う所見は認めない。

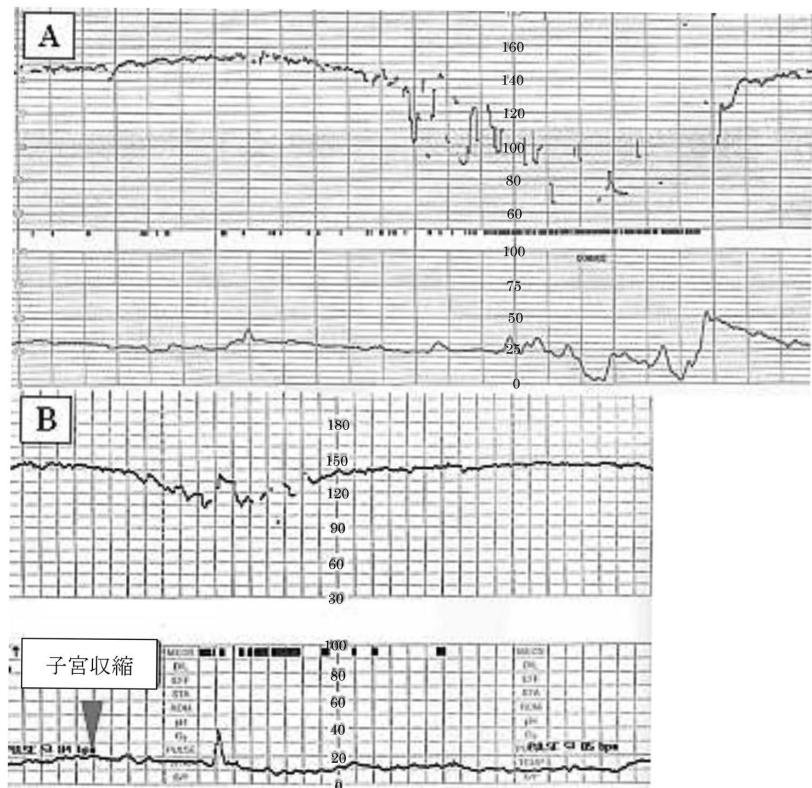


図5 A (症例2・前医)：基線細変動が減少し，基線150bpmから再下点80bpmまで下降し回復まで約4分間を要する高度遷延一過性徐脈を認める。

図5 B (症例2・当院)：基線細変動の減少，140bpmから110bpmまで下降し2分以内に回復した高度遅発一過性徐脈を認める。

当院到着時のCTGでも基線細変動の減少、140bpmから110bpmまで下降し、2分以内に回復した高度遅発一過性徐脈を認めた(図5B)。sinusoidal patternは認めなかった。経腹超音波検査では羊水量は正常(AFI 13.7cm)であったが、呼吸様運動の消失、胎動の減少及び筋緊張の低下を認め、BPSは2点であった。胎盤肥厚は認めなかった。母体血清でHbFは5.6%、 α -FPは9595ng/mLとそれぞれ上昇しており、FMHによる胎児機能不全(Level 5)と診断し、同日緊急帝王切開術を施行した。

児(O型RhD陽性)は2282g、Apgar score 2(1分値)/8点(5分値)、臍帶動脈血pH 7.20であった。全身蒼白であり、重度の貧血(RBC 1160000/ μ L、Hb4.0g/dL、Ht 12.3%)及び低蛋白血症(TP 2.6mg/dL、Alb 1.7mg/dL)、乳酸高値(14.8mmol/L)、代謝性アシドーシス(pH 7.020, pCO₂ 52.8mmHg, pO₂ 32mmHg, HCO₃ 13.6mmol/L, BE -17mmol/L)を認めた。心不全や肝腫大は認めなかった。直ちに濃厚赤血球輸血(計50mL)を施行し、Hb 10.5g/dLまで改善した。血圧は40/20mmHg前後でやや低値を示し、呼吸状態が不安定であった。胃液マイクロバブルテストがweakでrespiratory distress syndrome(RDS)が疑われた。心臓超音波検査で動脈管の開存や心奇形は認めなかった。気管内挿管を施行し、人工肺サーファクタントを投与した後、人工呼吸器管理を開始した。日齢1日目には呼吸状態が安定していたため抜管したが、徐々に酸素化が不良となった。日齢2日目に再挿管したが、同日肺出血を認めたため蘇生処置を行うも、呼吸不全で死亡した。血性羊水は認めず、胎盤は570g(20×18×2.0cm)で、肉眼的及び病理学的に異常な所見は認めなかった(図6)。

考 察

0.025mL以上、0.5mL以上、15mL以上の出血を来すFMHの発症率はそれぞれ25%、4%、1%とされ⁵⁾、



図6 (症例2)：肉眼的にも病理学的にも異常は認めない。

80mLあるいは150mL以上となると、その頻度はそれぞれ0.09%、0.02%とされている⁶⁾。20mL/kg以上の胎児失血は臨床的に重大な事態を引き起こすことが知られており、Rubodらの報告では、重症胎児貧血患者48例のうち、6例(12.5%)が死亡、9例(18.7%)が新生児集中治療室に搬送、5例(10.4%)が輸血されていた⁴⁾。Wylieらの報告では、分娩前の臨床症状について、50mL以上の胎児失血を来たした120例の中で、胎動減少が32例(26.7%)、胎児水腫が9例(7.5%)、CTG異常が8例(6.7%)、sinusoidal patternが2例(1.7%)であった³⁾。中でも胎動減少は最もよく認められる症状であり、FMHの早期診断に重要な所見の1つと考えられる。他方、胎児モニタリング異常を示す症例は10%未満と少なく、特に貧血の所見として解釈されるsinusoidal patternの頻度はさらに低率であることに留意する必要がある^{3,7)}。自験例においても、どちらも胎動減少を契機に診断に至った。sinusoidal patternについては、症例1は認めたのに対して、症例2では認めていなかった。

FMHの診断には母体血中のHbF定量が有用である⁸⁾。胎動減少時の対応として、まずCTGとBPSを評価し、CTGでsinusoidal patternが認められた場合、32-34週以降では分娩とし、32-34週未満では胎児middle cerebral arterial(MCA)-peak systolic velocity(PSV)、母体血HbF定量を測定し、FMHの診断を行いつつ、胎児輸血または分娩の準備を推奨している。CTGでsinusoidal patternが認められなかった場合であっても、non-reassuringでBPSが8点未満の場合は、FMHを疑い、母体血HbF定量を測定する³⁾。症例1は胎動減少時CTGがnon-reactiveであったが、BPSは8点であったため、経過観察としていた。胎動減少から3日後にsinusoidal patternを認めたため、terminationした。症例2は胎動減少時から高度一過性徐脈を認め、BPSは2点であったため、同日にterminationした。失血量を予測する方法として、Mollisonら⁹⁾によるHbFを用いた計算式($2400 \times \text{HbF\%}/100$)が頻用されている。同計算式から、症例1では170.4mL、症例2では134.4mLのそれぞれ出血があったと予想できる。症例1は症例2よりも出血量が多いにも関わらず、新生児は異なる転帰を迎ることとなった。

転帰が異なった原因として、臨床経過の進行速度に着目した。羊胎仔を用いた実験で、2時間かけて全血液量の30%を失血させた場合、耐え得るのに対して、同量を10分で失血させた場合、30%が死亡したとの報告がある¹⁰⁾。また、他の動物実験において、慢性的な出血が生じた場合、間質からの蛋白質、水分の再配分が起こり、胎仔は失血に耐えうるとされる¹¹⁾。症例1では胎動減少を自覚してからCTG異常、BPSの増悪までの時間が数日かかっていたに対して、症例2では胎動減少を自覚した

時点でCTG異常、BPSの増悪を認めたことから、症例1では出血が緩徐であったのに対して、症例2では急激であったと推察され、また、この出血の速度の違いが2症例の児の転帰を分けたと推察される。

臍帶動脈血pHは2症例ともに正常範囲 (7.27 ± 0.069) ではあったが、症例2において、出生直後の児の動脈血pHは著明なアシドーシスを認めていたことから、子宮内から重度のストレスがかかっていたと考えられる。出生直後は蘇生による一時的な回復を認めたが、肺出血による呼吸不全によって死亡に至った。肺出血は複数の原因が重なって発症する症候と考えられており¹²⁾、症例2においては、新生児仮死、代謝性アシドーシス、RDS、輸血などが原因であったと推察される。

出血量に加えて出血の速度が児の予後に影響すると考えられるが、現段階では出血が急激であるか緩徐であるかを推定する方法は見出されていない。症例1では妊娠中の経腹超音波検査で胎盤肥厚を認め、娩出した胎盤も腫大し白色調で脆弱であったのに対して、症例2では胎盤に明らかな異常は認めなかった。また、症例1では新生児に心不全及び肝腫大を認めたのに対して、症例2では認めなかった。症例1で認めた心不全及び肝腫大の原因は緩徐な出血に対する代償性変化と推察される。

結 語

異なる転帰を辿ったFMHの2例を経験した。児の予後に出血の速度が影響する可能性はあるが、現時点でそれらを推定する方法は見出されていない。重篤なFMHは頻度が非常に少ないが、胎動減少やCTG異常を認めた場合、FMHを念頭に置いて診断にあたらなければならない。

本論文の要旨は香川産科婦人科学会・香川県産婦人科医会合同学術講演会（平成28年3月5日 高松市）で発表した。

利益相反関係：なし

文 献

- 1) Wiener AS.: Diagnosis and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage., Am J Obstet Gynecol 1948, 56: 717-722.
- 2) Chown B.: Anemia from bleeding of the fetus into the maternal circulation., Lancet 1954, 1: 1213-1215.
- 3) Wylie BJ, D'Alton ME.: Fetomaternal Hemorrhage., Obstet Gynecol 2010, 115: 1039-1051.
- 4) Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, Tunez V, Fournier M, Subtil D.: Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage.,

Obstet Gynecol 2007, 110: 256-260.

- 5) Sebring ES, Polesky HF: Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects., Transfusion 1990, 30: 344-357.
- 6) De Almeida V, Bowman JM.: Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience., Obstet Gynecol 1994, 83: 323-328.
- 7) Giacoia GP: Severe fetomaternal hemorrhage: a review. Obstet Gynecol Surv 1997, 52: 372-380.
- 8) 沢田健：新生児の貧血－新生児貧血の特殊性－，小児科診療 2009, 72 : 250-259.
- 9) Molison PL: Quantitation of Transplacental Haemorrhage., British Med J 1972, 1: 31-34.
- 10) Brace RA, Cheung CY: Fetal blood volume restoration following rapid fetal hemorrhage., Am J Physiol 1990, 259: 567-573.
- 11) Brace RA: Mechanisms of fetal blood volume restoration after slow fetal hemorrhage., Am J Physiol 1989, 256: 1040-1043.
- 12) 藤村正哲：新生児肺出血 出血性肺浮腫の成因と治療，周産期医学 1993, 23 : 509-517.

【連絡先】

小原 勉

高松赤十字病院産婦人科

〒760-0017 香川県高松市番町4丁目1-3

電話：087-831-7101 FAX：087-834-7809

E-mail : ohara71@kuhp.kyoto-u.ac.jp

巨大漿膜下子宮筋腫茎捻転の1例

堀 玲子・濱田 洋子

愛媛県立今治病院 産婦人科

A case of torsion of a giant subserosal uterine myoma

Reiko Hori・Yoko Hamada

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Imabari Hospital

子宮筋腫は、頻度の高い腫瘍で女性の20～30%に認められる疾患であるが、急性腹症の原因となることは稀である。今回、われわれは巨大な腹部腫瘍を伴う急性腹症として紹介され、術前に漿膜下筋腫茎捻転と診断した症例を経験したので報告する。

症例は45歳、0経妊0経産、突然の下腹痛、嘔吐出現したため前医入院となり、造影CTで造影効果の乏しい巨大な腹部腫瘍を指摘され、精査目的にて当院転院となった。入院時体温38.1℃と発熱を認め、疼痛により仰臥位の保持が困難な状態であった。腹部に剣状突起下まで達する巨大な硬い腫瘍を触知した。血液検査ではWBC 22180/ μl , CRP 17.89 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。経腔超音波にてダグラス窩腹水中に両側卵巣が同定可能であった。MRIは疼痛のため造影が行えず、矢状断T2強調像のみの撮像となつたが、子宮底部を付着部とする $30 \times 20 \times 13\text{cm}$ の巨大な有茎性漿膜下筋腫と診断された。前医の造影CT、当院で施行した超音波検査、単純MRI結果により、巨大有茎漿膜下筋腫茎捻転と診断し、緊急開腹手術を施行した。筋腫の茎部は子宮底部に付着し時計回りに360度捻転していた。患者に子宮温存の希望はないため、単純子宮全摘術および両側卵管切除術を施行した。捻転した有茎漿膜下筋腫重量は4500gであり、内部には高度の鬱血が認められた。病理組織診では循環障害による変性を伴う平滑筋腫と診断された。術後経過は良好で、術後8日目に退院となった。

腹部腫瘍を認める急性腹症の場合には、頻度は少ないが有茎性漿膜下筋腫の茎捻転も念頭において超音波検査、CT、MRIなどの画像診断を行い、有茎性漿膜下筋腫茎捻転と診断がついた場合は、速やかに手術を行うことが重要であると考えられた。

Here we report a case of preoperatively diagnosed torsion of a subserosal myoma. A 45-year-old woman (gravida 0 para 0) who presented with sudden-onset lower abdominal pain and vomiting was admitted to a hospital. Because contrast-enhanced computed tomography (CT) images showed a giant abdominal mass with poor contrast enhancement, she was transferred to our hospital for closer examination. On admission, she had a fever of 38.1°C and difficulty remaining in the supine position due to pain. We found a giant solid palpable mass reaching the subxiphoid region of the abdomen. Blood test results showed a white blood cell count of 22180 cells/ μl and a C-reactive protein level of 17.89 mg/dl, indicating an increased inflammatory response. Transvaginal ultrasonography identified both ovaries within peritoneal fluid in the pouch of Douglas. Because a magnetic resonance imaging (MRI) examination could not be performed due to pain, only the T2-weighted sagittal image was used to diagnose a $30 \times 20 \times 13\text{cm}$ giant pedunculated subserosal myoma attached to the uterine fundus. She was diagnosed with torsion of a giant pedunculated subserosal myoma based on contrast-enhanced CT images from the previous hospital along with ultrasound and non-contrast MRI findings at our hospital. An emergency laparotomy was performed, and we found that the pedicle of a fibroid was attached to the uterine fundus and rotated 360 degrees clockwise. A total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed because she did not wish to preserve the uterus. The pedunculated subserosal myoma weighed 4500 g and was severely congested. The histopathological diagnosis was degenerated leiomyoma caused by circulatory failure. She had a good postoperative course and was discharged on postoperative day 8.

In cases of acute abdomen with an abdominal mass, it is important to perform ultrasound examination and analyses of CT, MRI, and other images while considering that torsion of a pedunculated subserosal myoma occurs occasionally. When torsion of a pedunculated subserosal myoma has been diagnosed, immediate surgery is crucial.

キーワード：漿膜下子宮筋腫、茎捻転、急性腹症

Key words : subserosal myoma, torsion, acute abdomen

緒 言

子宮筋腫は性成熟期の女性の20~30%に認められる頻度の高い疾患であるが、急性腹症の原因となることは稀である。漿膜下子宮筋腫は過多月経や貧血などの症状を呈することが少なく経過観察されることも多いが、有茎性漿膜下筋腫が茎捻転を発症した場合は急性腹症となり、充実性卵巣腫瘍茎捻転との術前の鑑別診断が問題となる。今回われわれは臨床経過、画像診断から術前に巨大有茎漿膜下筋腫の茎捻転と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：45歳

主訴：突然の下腹痛、嘔吐

既往歴：2歳 頸部リンパ嚢胞摘出術

妊娠分娩歴：0経妊0経産

現病歴：数年前から下腹部の膨隆に気づいていたが、胃

表1 入院時血液・生化学検査

WBC	22180	/μl	↑	BUN	10.4	mg/dl
RBC	332 ×10 ⁶ /μl			Cre	0.40	mg/dl
Hb	8.2	g/dl	↓	Na	133	mEq/l
Ht	24.9	%	↓	K	3.6	mEq/l
Plt	32.0 ×10 ³ /μl			Cl	99	mEq/l
PT	62	%	↓	Ca	8.7	mg/dl
APTT	38.4	sec	↑	CK	43	IU/l
D-dimer	1.4	μg/dl	↑	Fe	4	μg/dl
AST	14	IU/l		CRP	17.89	mg/dl
ALT	6	IU/l				
LDH	247	IU/l	↑	CEA	1.11	ng/ml
TP	6.6	g/dl	↓	CA19-9	2.59	U/ml
Alb	3.2	g/dl	↓	CA-125	308.0	U/ml
						↑



図1 他院CT画像（A: 単純CT, B: 造影CT）

入院時に撮影した単純CTと比べて翌日撮影した造影CTでは腫瘍が90度時計方向に回転（↖）している。造影CTでは腫瘍に造影効果は認められない。

下垂と自己判断して受診はしていなかった。2日前の深夜に突然の下腹痛、嘔吐出現したため救急指定病院を受診して入院となった。翌日施行された造影CTで造影効果の乏しい多房性の腫瘍を指摘され、腹部巨大腫瘍（卵巣腫瘍疑い）の精査目的にて当院転院となった。

入院時現症：意識は清明で、体温38.1°C、心拍数98回/分、血圧118/56mmHg、疼痛により仰臥位の保持が困難であった。腹部に剣状突起下まで達する硬い腫瘍を触知し、同部位に強い圧痛を認めた。腔鏡診では少量の茶褐色分泌物を認め、子宮頸部は腫瘍の圧排により背側に偏位していた。

血液・生化学検査（表1）：前日に前医で施行された血液検査ではWBC 12100/μl、CRP 3.29 mg/dl、Hb 7.8g/dlであったが、当院入院時にはWBC 22180/μl、CRP 17.89 mg/dl、Hb 8.2g/dlと炎症反応の増悪を認めた。貧血は小球性低色素性で増悪傾向はなく、血清鉄が4 μg/dlと低値であることから、急性の腹腔内出血ではなく、以前から鉄欠乏性貧血が存在したと考えられた。

超音波所見：前医では卵巣腫瘍を疑っていたが、経腹超音波では腫瘍は筋腫を疑う所見であった。経腔超音波では子宮体部に囊胞性変性を伴う筋層内筋腫と考えられる腫瘍を認め、中等量のダグラス窓腹水中に両側卵巣が同定可能であった。

前医CT所見（図1）：造影効果の全くない腹部腫瘍および腹水貯留を認めた。入院時の単純CTと翌日の造影CTを比較すると筋腫が90度時計方向に回転している所見および腹水の増加が指摘された。

MRI所見（図2）：鎮痛剤投与後に施行したが、疼痛、嘔気のため造影が行えず、矢状断T2強調像のみの撮像となった。子宮底部を付着部とする30×20×13cmの巨大な有茎性漿膜下筋腫を認めた。その他子宮体部に複数の筋腫核を認めた。

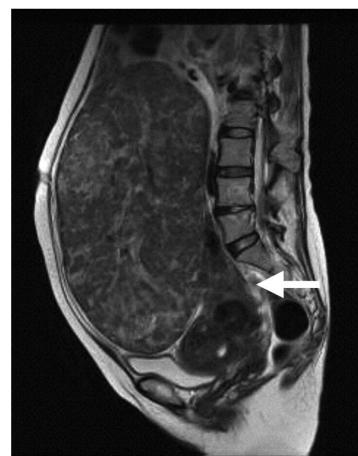


図2 MRI T2強調画像

子宮底部に茎部を認める（↖）

臨床経過：理学的所見、超音波検査、CT、MRI所見から巨大有茎漿膜下筋腫茎捻転と診断し、同日緊急開腹手術を施行した。臍上部までの腹部正中切開で開腹すると、暗紫色に変性した子宮底部に茎を有する有茎漿膜下筋腫を認め、時計回りに360度捻転していた（図3）。腹腔内には中等量の淡血性腹水を認めた。子宮体部には漿膜下、筋層内筋腫が多発していた。術前の病状説明時に患者に子宮温存の希望はないことを確認していたため、筋腫茎部を結紮切断して捻転した巨大有茎漿膜下筋腫を摘出後、単純子宮全摘術および両側卵管切除術を施行した。術中出血量は腹水込みで450g、術中採血でHb6.7g/dlと貧血の増悪を認めたため赤血球製剤（RBC）を4単位輸血した。捻転した有茎漿膜下筋腫重量は4500gで、漿膜面および内部は高度の鬱血、変性が認められた（図4）。病理組織診では循環障害による変性を伴う平滑筋腫と診断された。術後経過は良好で、術後8日目に退院となった。

考 察

子宮漿膜下筋腫茎捻転は本邦では藤瀬¹⁾が1953年に妊娠合併症例を発表して以来いくつか報告されているが、子宮筋腫手術症例の約0.1～0.3%に認められる稀な合併症である²⁾。症状は突然の下腹部激痛であり、腹膜刺激症状、発熱、ショック症状などの急性腹症を呈する

ことも多い。鑑別疾患としては、頻度の高い卵巣腫瘍茎捻転が問題となる。とりわけ纖維腫や莢膜細胞腫は画像診断上、子宮筋腫と鑑別が困難であり、術前に確定診断されず卵巣腫瘍茎捻転として緊急手術となる例も多いと考えられるが、本症例では経腔超音波でダグラス窓腹水中に浮かぶ両側卵巣が同定可能であり、MRIにより子宮底部の筋腫茎部が確認できたことから有茎漿膜下筋腫と診断可能であった。有茎漿膜下筋腫と卵巣腫瘍との鑑別のため超音波ドッパー法³⁾やMR angiography⁴⁾を用いて茎部血流を証明することが有用であったという報告もあるが、本症例においては、筋腫が巨大であったため超音波断層法では筋腫茎部の描出が困難であった。画像診断の発達、普及により有茎漿膜下筋腫の術前診断は以前に比べると容易になってきたが、捻転の有無の確定診断は困難である。造影MRIによる造影効果欠損の所見などが診断に有用とする報告⁵⁾もあるが、本症例では疼痛のため仰臥位の保持が困難であり、造影ができなかつた。造影MRIは有茎漿膜下筋腫茎捻転の診断に非常に有用であるが、時間外に緊急MRI検査が可能な施設は限られる上、CTと比較して撮像に時間がかかるため、充分な疼痛抑制、全身状態の安定化を図った後に施行るべきと考える。造影CTは腫瘍の質的診断能力はMRIに劣り、本症例でも前医の診断は卵巣腫瘍疑いであった。ただし、本症例では造影CTにより腫瘍に造影効果が認め



図3 術中所見
有茎漿膜下筋腫は時計方向に360度捻転していた。



図4 摘出標本
捻転筋腫には高度の鬱血、変性を認めた。

られず、腫瘍の位置が時間を置いた2回のCT検査で移動している所見があることに加えて、当院で施行した経腔超音波、単純MRI所見により有茎漿膜下筋腫茎捻転の術前診断が可能であった。腹部腫瘍を認める急性腹症の場合、患者の全身状態、施設の画像診断能力に応じて超音波断層法、CT、MRIを組み合わせて確定診断を行う必要があると考えられた。

治療は筋腫核出術、子宮全摘術などの手術的治療が必要である。鎮痛剤、抗生剤投与により待機的手術が可能であった症例⁶⁾も報告されているが、保存的経過観察により周囲臓器との癒着が発生して手術の難易度が上がる可能性が指摘されているため⁷⁾、診断が確定すれば速やかに手術を行う必要があると考えられた。近年の腹腔鏡下手術の普及により、腹腔鏡下に筋腫核出術を施行した報告数が増加している。浜口らの報告⁸⁾によると茎捻転を発症した筋腫であっても腹腔鏡下に問題なく緊急手術が可能であり、積極的に腹腔鏡下手術を検討する必要があるとしている。腹腔鏡下手術では筋腫核の体外への搬出時に電動モルセレーターを使用することが一般的であったが、2014年4月の米国FDAによる勧告を受け、医原性parasitic myomaや術前診断されなかつた子宮肉腫の播種を防ぐためin-bag morcellation法による筋腫核出術が施行されるようになってきている⁹⁾。本症例のような、長径30cm、重量4500gと巨大な筋腫では困難であるが、症例により腹腔鏡下手術も考慮すべきと考える。茎捻転を起こした筋腫核の大きさについては様々であるが、大きなものでは新生児頭大¹⁰⁾、腫瘍内出血を伴う1850gの症例¹¹⁾、小児頭大の症例^{3) 12)}、妊娠に伴う1980gの症例¹²⁾が報告されている。本症例における4500gという大きさは、本邦で報告された症例では最大のものと考えられる。患者の自覚が乏しく放置されていたためであるが、これほどの巨大筋腫であっても有茎性であれば茎捻転が起こりうるということを念頭に置くべきと考える。

結 語

4500gの巨大漿膜下子宮筋腫茎捻転の症例を経験した。腹部腫瘍を認める急性腹症の場合には、頻度は少ないが有茎性漿膜下筋腫の茎捻転も念頭において超音波断層法、造影CT、MRIなどの画像診断を行い、有茎性漿膜下筋腫茎捻転と診断がついた場合は、速やかに手術を行うことが重要である。

文 献

- 1) 藤瀬久夫：妊娠6ヶ月目に合併した漿膜下筋腫茎捻転の1例。産科と婦人科, 1953, 20: 51-56.
- 2) 吉岡美和子、坂井昌人、長野浩明、香山文美、木村好秀：急性腹症を呈した漿膜下子宮筋腫茎捻転の1例。日本産科婦人科学会東京地方部会会誌, 1993, 42: 190-193.
- 3) 古屋潮、森田哲夫、井上純、村瀬隆之、田村彰浩、田方眞一、森宏之：術前に診断し得た変性漿膜下子宮筋腫の一例。日本産科婦人科学会東京地方部会会誌, 1996, 45: 262-264.
- 4) 片野坂まり、松元保、吉永光裕、永田行博、有馬正俊、有馬直他：有茎性子宮筋腫の画像診断 とくにMRIについて。日本産科婦人科学会鹿児島地方部会雑誌, 1996, 4: 71-75.
- 5) Marcotte-Bloch C1, Novellas S, Buratti MS, Caramella T, Chevallier P, Bruneton JN: Torsion of a uterine leiomyoma: MRI features. Clin Imaging, 2007, 31(5): 360-362.
- 6) 本間寛之、菅原芳佳、田中綾一、山中郁仁、宝金秀一、遠藤俊明、斎藤豪：術前に疑われた漿膜下子宮筋腫茎捻転の1例。産科と婦人科, 2006, 73: 671-674.
- 7) 河西明代、五十畠葵、西山絃子、大野暁子、弟子丸亮太、亀井清、岸郁子：有茎性漿膜下筋腫茎捻転初期対応が腹腔鏡下手術の成否を分けた2例。東京産科婦人科学会会誌, 2014, 63: 490-495.
- 8) 浜口大輔、藤下晃、河野通晴、北島百合子、平木裕子、荻野歩、津田暢夫、小寺宏平、入江準二：腹腔鏡下手術を施行した子宮漿膜下筋腫茎捻転の2例。日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 2015, 31: 193-198.
- 9) 萩原聖子、小堀宏之：腹腔鏡下子宮筋腫核出術におけるin-bag morcellationの検討。日本内視鏡外科学会雑誌, 2016, 21: 521-526.
- 10) 尾松公平、栗下昌弘、温泉川真由、小林穂波、野口崇夫、下山哲、服部加苗、伊藤博之、薦幸治、植草利公、斎木茂樹：急性腹症を呈した漿膜下子宮筋腫茎捻転の1例。日本産科婦人科学会東京地方部会会誌, 1998, 47: 519-522.
- 11) 吉良さおり、山口美奈、河野康志、檣原久司、宮川勇生：漿膜下子宮筋腫茎捻転の1症例。産科と婦人科, 2005, 2: 259-162.
- 12) 奥田美加、北川雅一、高橋恒男：漿膜下子宮筋腫の妊娠中離断。産科と婦人科, 2007, 74: 1024-1029.

【連絡先】

堀 玲子
愛媛県立今治病院産婦人科
〒794-0006 愛媛県今治市石井町4丁目5-5
電話：0898-32-7111 FAX：0898-22-1398
E-mail: reiko1963@mac.com

卵巣子宮内膜症性囊胞に対して腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出術を行い卵巣異型内膜症と診断され再手術を要した一例

瀧谷 文恵・竹谷 俊明・中島 健吾・梶邑 匠彌・末岡幸太郎・田村 博史・杉野 法広

山口大学大学院医学系研究科 産科婦人科

A case of ovarian atypical endometriosis diagnosed using laparoscopic ovarian cystectomy

Fumie Shibuya · Toshiaki Taketani · Kengo Nakashima · Takuya Kajimura
Kotaro Sueoka · Hiroshi Tamura · Norihiro Sugino

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

異型内膜症とは、子宮内膜症のうち組織学的に上皮成分の異型や過形成、化生が認められるもので、1988年にLaGrenadeとSilverbergにより初めて概念として提唱され、また卵巣における異型内膜症は卵巣癌や卵巣境界悪性腫瘍と密接な関係があるとされている。今回我々は卵巣子宮内膜症性囊胞の診断で腹腔鏡下手術を行い異型内膜症の診断を得た症例を経験したので報告する。症例は35歳女性。2経妊娠1経産。前医にて左卵巣に5cm大の卵巣子宮内膜症性囊胞を指摘され経過観察されていた。1年後に6cm大と増大傾向を認めたため、精査加療目的にて当院紹介受診となった。経腔超音波検査、MRIにて同診断とし腹腔鏡下卵巣囊腫摘出術を施行した。周囲に高度な癒着を認めASRM scoreは62点でstage IVであった。洗浄腹水細胞診は陰性であった。永久病理標本では上皮細胞が中等度の異型性を示し、細胞の重層化や細胞密度の増加している所見が認められたため異型内膜症と診断された。診断後は挙児希望があったため腹腔鏡下左付属器摘出術のみの追加施行とした。異型内膜症は前癌病変と考えられており、異型内膜症を認めた場合はその他の部位での異型内膜症の合併、さらには癌、境界悪性腫瘍の発生の可能性があるため、長期の厳重な経過観察が必要である。

Atypical endometriosis, a term first coined by Legrenade and Silverberg in 1988, is rare. Here we report a case of ovarian atypical endometriosis diagnosed using laparoscopic ovarian cystectomy. A 35-year-old woman (gravida 2, para 1) underwent laparoscopic ovarian cystectomy for a growing ovarian endometrial cyst. The cyst had a broad range of adhesion and an American Society for Reproductive Medicine score of 62 points (stage IV). Peritoneal washing cytology was negative. A histological examination demonstrated moderately polymorphic epithelial cells, cellular crowding, and stratification, and the permanent pathological diagnosis was atypical endometriosis. In addition, we performed laparoscopic left adnexitomy on two month postoperative day. Atypical endometriosis is significantly more common in cases of associated ovarian cancers. Atypical endometriosis seems to represent a transition from benign endometriosis to carcinoma. This observation in a surgical specimen should indicate a careful examination of the entire lining of the cyst and strict long-term patient follow-up.

キーワード：卵巣異型内膜症、腹腔鏡、卵巣子宮内膜症性囊胞

Key words : atypical endometriosis, Laparoscopy, endometrial cyst

緒 言

異型内膜症とは、子宮内膜症のうち組織学的に上皮成分の異型や過形成、化生が認められるもので、1988年にLaGrenadeとSilverbergにより初めて概念として提唱され¹⁾、また卵巣における異型内膜症は卵巣癌や卵巣境界悪性腫瘍と密接な関係があるとされている²⁻⁶⁾。しかし、一定の治療方針については定義されていないのが現状である。今回我々は卵巣子宮内膜症性囊胞の診断で腹腔鏡下手術を行い異型内膜症と診断され、再手術を要し

た症例を経験したので報告する。

症 例

【年齢】 35歳

【産科歴】 2経妊娠1経産、34歳 異所性妊娠（自然流産）

【既往歴】 0歳 川崎病

【現病歴】

挙児希望のため前医を受診した際、径5cm大の左卵巣子宮内膜症性囊胞を指摘されていた。1年後に径6cm大と増大を認めたため手術目的にて当院を紹介受診

した。

来院時、経腔超音波検査では、左卵巣に 57×39 mmのびまん性で均一な内部エコーを示す多囊胞性腫瘍を認めた。内部に充実性エコーは認めなかった(図1)。MRIでは、内部にT1強調で高信号、T2強調でshadingを伴う 56×38 mmの左卵巣多囊胞性腫瘍を認めた。内部に充実部は認めなかった(図2-1)。右卵巣にも径1cm大の左卵巣囊胞と同様の所見を示す囊胞を認めた(図2-2)。腫瘍マーカーはCA125 57 IU/ml(0-35)と軽度上昇を認めた。

卵巣子宫内膜症性囊胞の診断にて腹腔鏡下左卵巣腫瘍摘出術と右卵巣腫瘍切開・洗浄を施行した。腹腔内所見は、左卵巣に径6cm大の多房性内膜症性囊胞、右卵巣に径1cm大の内膜症性囊胞を認め、左右付属器とともに周囲と高度に癒着をしており、Douglas窩は一部閉鎖

をしていた。ASRM scoreは62点でstage IVであった(図3)。洗浄腹水細胞診は陰性であった。左卵巣囊胞の内容液はチョコレート様であり、囊胞を摘出した。右卵巣の内膜症性囊胞は、被膜の一部を切開し内容を吸引後洗浄をした。摘出標本は明らかな充実部分を認めなかった(図4)。

術後の永久病理組織診断で、上皮細胞が中等度の異型性を示し、細胞の重層化や細胞密度の増加している所見が認められたため異型内膜症と診断された。典型的な内膜症から異型内膜症への移行像は認められなかった(図5)。そのためインフォームドコンセントを行い、初回手術より2か月後に腹腔鏡下左付属器切除術を施行した。腹水細胞診は陰性であった。摘出標本は特記すべき所見を認めなかった(図6)。右卵巣は正常大で囊胞を認めなかった。病理組織診断でも、特記すべき所見は認

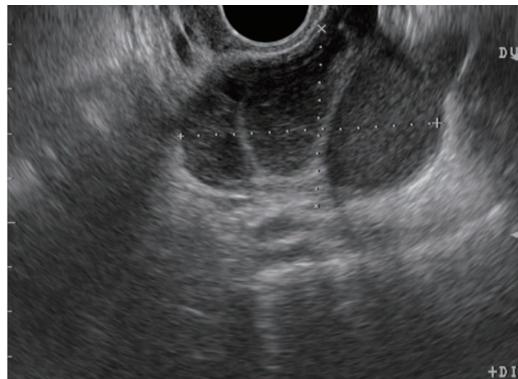


図1 経腔超音波検査

左卵巣に 57×39 mmのびまん性で均一な内部エコーを示す多囊胞性腫瘍を認めた。



図3 腹腔内所見

左卵巣に径6cm大の多房性内膜症性囊胞、右卵巣に径1cm大の内膜症性囊胞を認めた。左右付属器とともに周囲と高度に癒着をしており、Douglas窩は一部閉鎖をしていた。虫垂及び上腹部は正常外観であった。

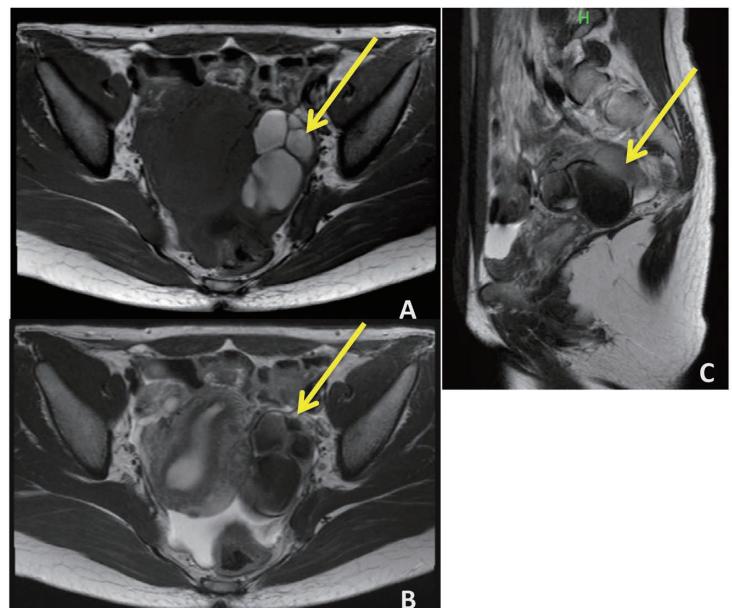


図2-1 MRI検査

径 $56 \times 33 \times 38$ mm大の左多囊胞性卵巣腫瘍
(A) T1WI: 高信号
(B,C) T2WI: shadingを伴う
充実部分はなし

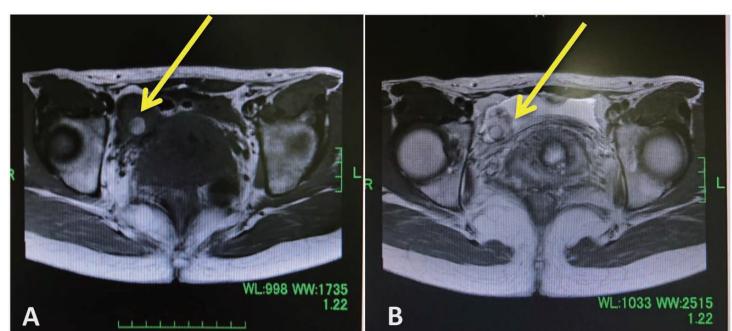


図2-2 MRI検査

径1cm大の右卵巣腫瘍
(A) T1WI: 高信号
(B) T2WI: shadingを伴う

めなかった。

現在6か月毎の血液検査（腫瘍マーカーCA125）と経腔超音波検査で経過観察中である。術後2年経過をしているが、明らかな病変の出現を認めていない。

考 察

異型内膜症とは、細胞異型及び構造異型を伴った子宮内膜症であり、1988年にLaGrenadeとSilverbergにより提唱された概念である。内膜症の腺上皮において、①中等度より高度の多型性 ②クロマチンに富むあるいは淡明な大型の核 ③核細胞質比の増加 ④上皮細胞の密在、重層化ないし房状増生のうち、3所見以上が観察される場合と定義されている¹⁾。現在は、これらをさらに細分化したFukunagaらの基準に準じて ①hyperchromasia（クロマチンに富む）②increased nuclear to cytoplasmic ratio（N/C比の増大）③cellular crowding（細胞の密在）④stratification（重層化）⑤tufting（房）⑥crowding of glands（腺の密在）のうち3所見以上が観察される場合に診断される（表1）^{2) 7)}。本症例では、①クロマチンの増加、②N/C比の増大、④重層化が認められており異型内膜症と診断された。

卵巣における異型内膜症の頻度は、卵巣腫瘍（悪性

腫瘍・境界悪性腫瘍）を伴わない場合1.7%でその頻度は極めて低く、限局性である。しかし、卵巣腫瘍（悪性腫瘍・境界悪性腫瘍）を伴う場合にはその頻度が61%と高いとされる^{2) 8)}。特に明細胞腺癌で66.7%、類内膜腺癌で53.8%と高率に異型内膜症を伴うと報告されている²⁾。また、卵巣異型内膜症摘出術後、異型内膜症の76%に典型的な内膜症から異型内膜症への移行像がみられ、異型内膜症の79%に癌への移行像が認められる報告³⁾からも、異型内膜症は卵巣癌の前癌病態であることが示唆されている。卵巣がん治療ガイドライン2015年版⁹⁾に従うと、卵巣上皮性境界悪性腫瘍に対して推奨される基本術式は、両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術+腹腔内細胞診に加え腹腔内精査である。しかし海外を含め報告は数例にとどまり、現在卵巣異型内膜症に対する明確な指針は示されていない。本症例では、挙児希望が強いためインフォームドコンセントを行い対側の付属器は温存し、左付属器の悪性病変の有無を確認するため左付属器摘出術のみにとどめ、腹腔鏡下手術で二期的に加療した。

異型内膜症は、術後長期間経過後に悪性腫瘍が出現することが問題である。両側付属器切除術後7年と17年後に卵巣外類内膜腺癌が認められたり¹⁰⁾、付属器摘出術後



図4 左卵巣囊胞摘出標本

内容液はチョコレート様で、明らかな充実部分は認めなかった

表1 atypical endometriosisの診断基準
(文献2より引用)

下記の所見を3つ以上認めるendometriosisをatypical endometriosisとする

1. hyperchromasia
2. increased nuclear to cytoplasmic ratio
3. cellular crowding
4. stratification
5. tufting
6. crowding of glands

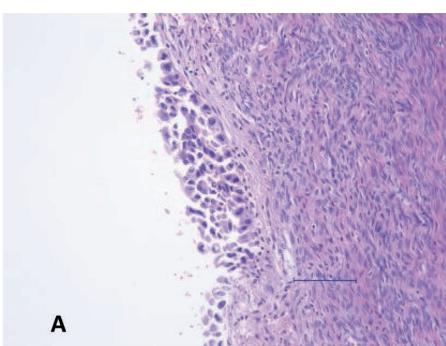


図5 左卵巣囊胞病理標本

(A) 内膜症の腺上皮において重層化 (B) クロマチンの増加、核細胞質比の増大

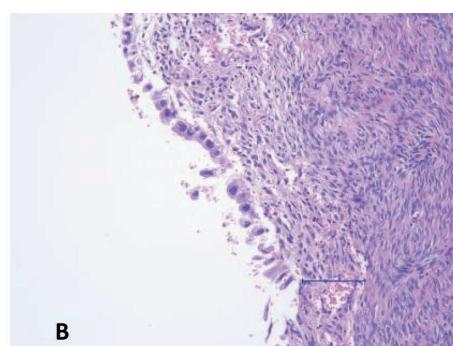


図6 左付属器摘出標本

肉眼的に特記所見を認めない

1.5年で腹壁に類内膜腺癌が認められたり²⁾、卵巣囊胞摘出術後10年で卵巣に類内膜腺癌が発症した報告がある¹¹⁾。本症例は、文献的な再発率及び悪性化を考慮すると、発症率は低いため半年毎の血液検査（腫瘍マーカーCA125）と経腔超音波検査による管理としているが、長期的な経過観察が必要である。

症例報告を確認すると、卵巣癌根治術施行時の病理組織に連続して異型内膜症が診断される症例が多くを占めており^{8) 11)}、画像診断及び腫瘍マーカーのみで術前に通常の子宮内膜症性囊胞と異型内膜症の鑑別は困難である。よって異型内膜症と診断された後の経過観察が重要であると考える。

結 語

病理組織診断で異型内膜症が認められた場合、近接する部位の悪性所見の有無を念頭に確認する必要があり、その他の部位での異型内膜症の合併、さらには癌、境界悪性腫瘍の発生の可能性があるため、長期の厳重な経過観察が必要である。腫瘍マーカー及び画像所見より、術前に卵巣子宮内膜症性囊胞と診断されている症例においても、術後病理組織診断で異型内膜症と診断され再手術が必要となる可能性がある。よって、術前の説明を含めて異型内膜症の概念に対する注意が必要である。

文 献

- 1) LaGrenade A, Silverberg SG: Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. Hum Pathol 1988, 19: 1080-1084.
- 2) Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S: Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. Histopathology 1997, 30: 249-255.
- 3) Munksgaard PS, Blaakaer J: The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. Gynecol Oncol 2012, 124: 164-169.
- 4) 小畠孝四郎, 小池英爾, 椎名昌美: 【卵巣腫瘍 卵巣子宮内膜症と卵巣癌】卵巣子宮内膜症の悪性化 分子病理学的背景と治療的対応. 病理と臨床, 2006, 24 : 249-255.
- 5) 土岐尚之, 鏡誠治, 川越俊典, 松浦祐介, 蜂須賀徹: 悪性腫瘍 子宮内膜症と悪性腫瘍. 産婦人科治療, 2010, 100 : 979-985.
- 6) 福永真治: 【卵巣腫瘍 卵巣子宮内膜症と卵巣癌】異型子宮内膜症の診断基準と臨床病理. 病理と臨床, 2006, 24 : 270-273.
- 7) 小畠孝四郎: 卵巣チヨコレート囊胞の癌化 その発生メカニズムと鑑別診断. 日本エンドメトローシス学会会誌, 2009, 30 : 63-73.

- 8) 福永真治: 子宮内膜症とそれに関連する腫瘍の病理診断. 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 2013, 31 : 107-113.
- 9) 卵巣がん治療ガイドライン 2015年版. 日本婦人科腫瘍学会編. 東京: 金原出版株式会社, 2015, 119-123.
- 10) Hyman MP: Extraovarian endometrioid carcinoma. Review of the literature and report of two cases with unusual features. Am J Clin Pathol 1977, 68: 522-527.
- 11) Tanase Y, Furukawa N, Kobayashi H, Matsumoto T: Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. Case Rep Oncol 2013, 6: 480-484.

【連絡先】

瀧谷 文恵
山口大学大学院医学系研究科産科婦人科
〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1
電話 : 0836-22-2288 FAX : 0836-22-2287
E-mail : kiduka@yamaguchi-u.ac.jp

深部子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術後に血氣胸を発症した一例

林 優理・瓦林 靖広・林 広典・曲淵 直未・梶原 涼子
今村 紘子・河本 裕子・本田 直利・横山 幹文

松山赤十字病院 産婦人科

A case of hemopneumothorax after laparoscopic surgery for deep infiltrating endometriosis

Yuri Hayashi · Yasuhiro Kawarabayashi · Hironori Hayashi · Naomi Magarifuchi
Ryouko Kaziwara · Hiroko Imamura · Yuuko Kawamoto · Naotoshi Honda · Motofumi Yokoyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Matsuyama Hospital

【概要】Porous diaphragm syndromeは先天性あるいは後天性に発生した横隔膜の小孔を通して貯留液、気体などが胸腔と腹腔内を交通することから生じる様々な症候のことである。今回我々は深部子宮内膜症に対して腹腔鏡下手術を施行し、術後に血氣胸を発症した一例を経験したので報告する。症例は34歳、0経妊0経産。挙児希望、月経困難を主訴に近医を受診し加療目的に当院を受診した。卵巣腫瘍、腸管子宮内膜症、深部子宮内膜症と診断し、腹腔鏡下手術を施行した。腹腔内は直腸、S状結腸、膀胱、壁側腹膜が子宮と高度に瘻着し、子宮と両側付属器を確認できず難航したが、腹腔鏡下右付属器摘出術、深部子宮内膜除去術、低位前方切除術を施行した。手術時間は10時間3分（婦人科手術6時間9分、外科手術3時間54分）、術中出血量は693mLであった。術前の血色素量は12.3g/dLであったが術中に5.4g/dLに低下しており、術中出血量と乖離する貧血があったため濃厚赤血球を輸血した。術後の胸部単純X線写真で右胸水、右気胸を認めた。胸部CT検査で右血氣胸が疑われたが、横隔膜に瘻孔は確認できなかった。胸水穿刺で血液が採取され、血氣胸と診断した。持続胸腔ドレナージで血氣胸は軽快し、術後11日で退院した。本症例では術前に血氣胸を来す疾患はなく、長時間の気腹による腹圧上昇および骨盤高位により横隔膜小孔を通じて腹腔内の血液および気体が胸腔内に流入するPorous diaphragm syndromeの病態が考えられた。腹腔鏡下手術後に血氣胸を発症する病態は数例の症例報告のみであり稀な病態と考えられるが、患者の予後に関わる病態であり、長時間におよぶ腹腔鏡下手術においては念頭におくべき合併症と考える。

Porous diaphragm syndrome is associated with the presence of diaphragmatic fenestrations creating peritoneopleural communication. Such defects may occur in conditions associated with increased intraabdominal pressure including laparoscopic surgery, and thoracic complications of laparoscopic surgery may occur as a result. A 34-year-old woman underwent a total laparoscopic right salpingo-oophorectomy, deep infiltrating endometriosis resection, and low anterior resection for deep infiltrating endometriosis. The operative time was 10 hours and 3 minutes, and the operative hemorrhage was 693 g. She suffered from severe anemia and a right hemopneumothorax after the operation for which she was treated with a blood transfusion and chest drainage. The hemopneumothorax resulted from the extended time in laparoscopic surgery and Trendelenburg's position. Cases of porous diaphragm syndrome are rare but related with patient convalescence. Clinicians should be aware of the possibility of serious thoracic complications related to laparoscopic surgery.

キーワード：血氣胸、深部内膜症、Porous diaphragm syndrome、腹腔鏡下手術

Key words : hemopneumothorax, deep infiltrating endometriosis, Porous diaphragm syndrome,
laparoscopic surgery

緒 言

Porous diaphragm syndromeは先天性あるいは後天性に発生した横隔膜の小孔を通して貯留液、気体などが胸腔と腹腔内を交通することから生じる様々な症候のこと

である。今回我々は深部子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術後に血氣胸を発症し、Porous diaphragm syndromeの病態を推定した一例を経験したので報告する。

症 例

34歳、0経妊0経産。不妊、挙児希望、月経困難、排便時痛を主訴に近医を受診した。腹腔内の精査目的に腹腔鏡検査を施行された。腹腔内の瘻着が高度であったため加療目的に当院を受診した。初診時、腔鏡診で腔壁および子宮頸部に肉眼的異常はなく、内診で子宮頸部は鳩卵大、子宮体部は鶏卵大であった。子宮の可動性は不良

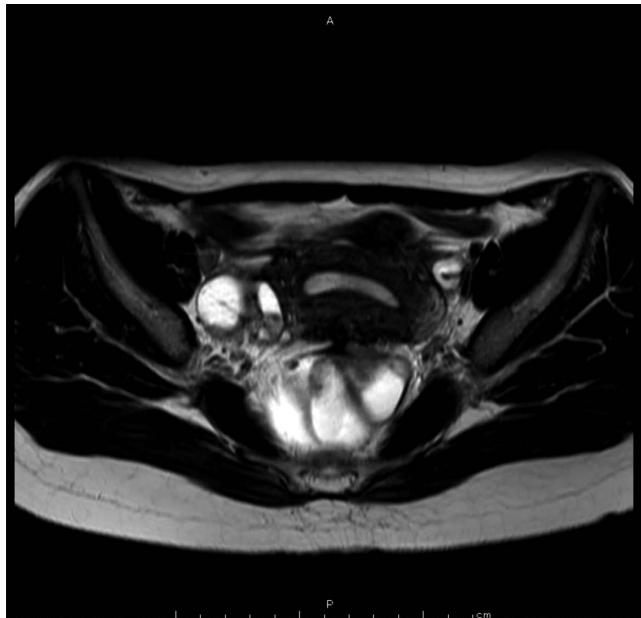


図1 骨盤MRIゼリー法検査（横断面）

T1強調画像で高信号、T2強調画像で等信号を呈する両側卵巣腫瘍を認める。



図2 骨盤MRIゼリー法検査（矢状断面）

直腸壁にT2強調画像で低信号を呈する領域を認める（矢印）。

であり、可動に伴い強い疼痛があった。両側付属器を触知できなかった。経腔超音波断層法で両側付属器に径4-5cm大の内部に低エコー輝度を呈する腫瘍を認めた。骨盤MRIゼリー法検査で径4-5cm大のT1強調画像で高信号、T2強調画像で等信号を呈する両側卵巣腫瘍を認め、卵巣子宮内膜症性囊胞と考えられた（図1）。S状結腸が両側卵巣腫瘍に挟まれて狭窄しており、さらに膀胱および直腸壁にT1強調画像で高信号、T2強調画像



図3 注腸造影検査

S状結腸に鋸子状の狭窄がみられる。



図4 術後胸部レントゲン写真

で低信号を呈する領域を認め、膀胱内膜症、直腸内膜症を疑った(図2)。注腸造影検査でS状結腸に鋸子状の狭窄がみられ、深部子宮内膜症による高度の狭窄を疑った(図3)。下部消化管内視鏡検査でS状結腸の粘膜面に異常はなかったが、壁のひきつれおよび進展性不良を認め、壁外からの子宮内膜症病変の浸潤を疑った。病変切除に下部消化管切除を含めた腹腔鏡下手術が必要と考えられ、当院外科医師の手術参加を要請し、人工肛門造設のリスクを下げるため腹腔鏡下低位前方切除術を追加して施行する予定とした。また広範囲の子宮内膜症病変の切除を行うため卵管温存が困難となる可能性があり、患者と話し合い術後に不妊治療を開始する方針とした。子宮内膜症に対して硬膜外麻酔併用全身麻醉下に腹腔鏡下手術を施行した。腹腔内は直腸からS状結腸にかけて子宮後面を覆う形で癒着しており、膀胱は子宮体部前壁に癒着し吊り上がり、膀胱底部に拇指頭大の腫瘍を形成していた。壁側腹膜は子宮に収束するように扇子状にひきつれ、子宮と両側付属器は癒着により確認できなかつた。癒着を剥離し、右卵巢囊腫および右卵管を切除した。右卵巢周囲の内膜症性組織も除去したため、大部分の右付属器は切除した。左卵巢は切開したが、囊胞性腫瘍を確認できなかつた。子宮後壁には弾性硬な内膜症性腫瘍を介して狭窄した直腸が強固に癒着しており、約7cmの直腸内膜症病巣を含む形で腸管切除を行い端々吻合した。膀胱壁は一部肥厚していたが膀胱鏡にて尿管からの尿の流出は良好であったため切除は行わなかつた。施行術式を腹腔鏡下右付属器摘出術、深部子宮内膜症除去術、低位前方切除術とした。手術時間は10時間3分(婦人科手術6時間9分、外科手術3時間54分)、術中

出血量は693mLであった。術前の血色素量は12.3g/dLであったが術中に5.4g/dLに低下しており、計測上の術中出血量と乖離した貧血を認めた。術中に濃厚赤血球液4単位を輸血し、血色素量は10.6g/dLに回復した。術後に酸素3L投与下で酸素飽和度が95%前後であり、右呼吸音が低下していたため、胸部単純X線写真を施行し右胸水、右気胸を認めた(図4)。胸部CT検査で右血氣胸が疑われたが、横隔膜に瘻孔は確認できなかつた(図5)。胸水試験穿刺で血液が採取され、持続胸腔ドレナージを施行して血氣胸は軽快し(図6)、術後6日に胸腔ドレンを抜去した。全身状態良好で術後11日で退院となつた。月経困難、排便時痛は消失し、術後203日現在前医にてIVF-ETを施行中である。

考 察

Kirschnerは先天性あるいは後天性に発生した横隔膜の小孔を通じて腹腔内と胸腔内が交通し、貯留液、液体、気体、組織などの腹腔内の物質が胸腔内に流入して様々な病態を来す症候群をPorous diaphragm syndromeとして報告した¹⁾。横隔膜は胸腔と腹腔とを隔てているが、バリアとしては不完全であり、食道裂孔、大動脈裂孔、Bochdalek孔、Morgagni孔などを通して腹部臓器の胸腔へのヘルニアを生じることが知られている。腱組織と筋肉組織で成り立っている横隔膜のうち腱組織に不連続な部分があり、この脆弱な部分および横隔膜、腹膜のブラ、ブレブの破裂による穿孔が小孔を形成し、横隔膜の欠損部となるとされている²⁾。この小孔は画像で確認できる大きさではないが、Rubinsteinらは放射性核種を用いて横隔膜の物質の交通を証明して

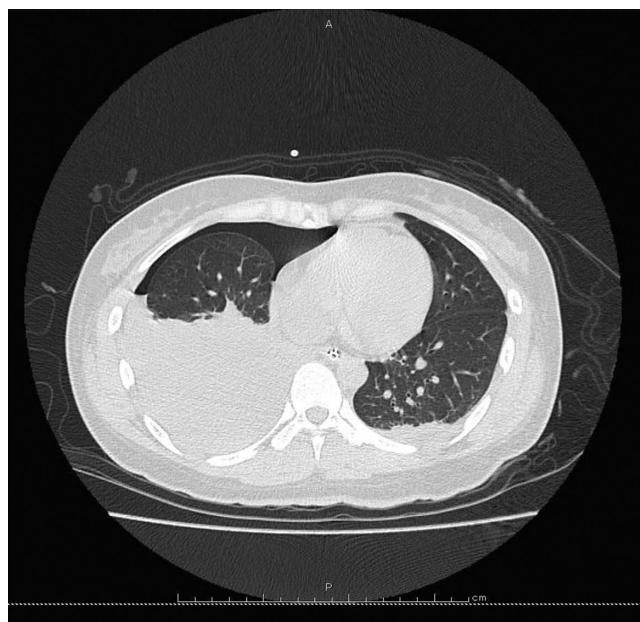


図5 術後胸部CT検査
右血氣胸を認める。



図6 術後6日 胸部レントゲン写真

いる³⁾。KirschnerはPorous diaphragm syndromeの臨床病態として肝硬変に伴う腹水、Meigs症候群、月経随伴性気胸、腹膜透析時の胸水等を挙げており、Porous diaphragm syndromeの概念に合致する症例報告がみられる^{4) 5)}。

横隔膜の小孔は右側に多いとされており、先に述べたPorous diaphragm syndromeに含まれる臨床病態は右側を患側とする報告がほとんどである。これは横隔膜の後天的な小孔の形成には肝臓のピストン効果、腹腔内の時計回りの循環などが関与しているためと考えられている⁶⁾。肝臓のピストン効果とは右横隔膜の収縮により固定された肝臓が呼吸によりピストンの役割を果たして局所的な腹腔内圧の上昇を来し気体や液体を捉えて、以前から存在していたあるいは新たにできた横隔膜の小孔を通して押し込むという仮説である⁷⁾。一方で左上腹部は胃、結腸、脾が比較的緩やかな配列のため左横隔膜は自由な可動性を有し、圧の上昇が最小ですむため右側のような圧力は生じないと考えられている¹⁾。

本症例においては術前に血氣胸を来す疾患および月経随伴性気胸の既往はなく、術前の胸部レントゲン写真で気胸はなかった。右側が患側で両側性ではないこと、術中の比較的短時間に低酸素状態に至る急性の病態であったことから、病理学的検索がなく術後の胸部CT検査で小孔は確認できなかったものの、慢性の病態である子宮内膜症の病態より長時間の気腹による腹圧上昇および骨盤高位により横隔膜小孔を通じて腹腔内の血液および気体が胸腔内に流入するPorous diaphragm syndromeの病態が考えられた。

婦人科領域のPorous diaphragm syndromeとしてVaughanらは帝王切開後に血胸を来した症例を報告しているが⁸⁾、近年では腹腔鏡手術の導入により、腹腔鏡下手術で血胸を来した症例は数例の症例報告がある^{2) 9) 10)}。

腹腔内圧は通常0.5–2.2cmH₂Oであるが、腹腔鏡手術時は腹腔内に二酸化炭素圧が8–10cmH₂Oかかることになり、Porous diaphragm syndromeの発症が懸念される。

腹腔鏡下手術後に血氣胸を発症する病態は数例の症例報告のみであり、稀な病態と考えられるが、患者の予後に関わる病態であり、長時間におよぶ腹腔鏡下手術においては念頭におくべき合併症と考える。

文 献

- 1) Kirschner PA.: Porous diaphragm syndromes. Chest Surg Clin N Am. 1998, 8(2): 449–72.
- 2) May J, Ades A.: Porous diaphragm syndrome: haemothorax secondary to haemoperitoneum following laparoscopic hysterectomy. BMJ Case Rep. 2013. Dec 5.
- 3) Rubinstein D, McInnes IE, Dudley FJ.: Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: diagnosis and management. Gastroenterology. 1985, 188–191.
- 4) Strauss RM, Boyer TD.: Hepatic hydrothorax. Semin Liver Dis. 1997, 17(3): 227–232.
- 5) Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, Sakai H, Osawa G, Ota K, Kawaguchi Y, Sakai T, Sakai S, Shibata M.: Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis--a collaborative study of 161 centers. Am J Nephrol. 1989, 9(5): 363–367.
- 6) Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD.: Pleural and paraenchymal pulmonary endometriosis. Obstet Gynecol. 1981, 58(5): 552–556.
- 7) Kirschner PA.: Catamenial pneumothorax: an example of porous diaphragm syndromes. Chest. 2000, 118(5): 1519–1520.
- 8) Vaughan P, Hooper PJ, Duffy JP.: Spontaneous hemothorax after caesarian section: an unusual manifestation of diaphragmatic fenestrations. Ann Thorac Surg. 2005, 80(4): 1517–1519.
- 9) 宮野奈緒美, 中山毅, 石橋武蔵, 田中一範: 腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に血胸を発症した一例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 2011, 27(1) : 131.
- 10) 杉山重里, 浅田弘法, 有馬宏和, 古谷正敬, 青木大輔, 吉村泰典: 腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に血胸をきたした一例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 2009, 25(1) : 182.

【連絡先】

林 優理
松山赤十字病院産婦人科
〒790-8524 愛媛県松山市文京町1番地
電話: 089-924-1111 FAX: 089-922-6892
E-mail: yuri.h.obgy@matsuyamajrc.or.jp

腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後妊娠に癒着胎盤を発症した一例

林 広典¹⁾・林 優理¹⁾・曲淵 直未¹⁾・今村 紗子¹⁾・瓦林 靖広¹⁾
河本 裕子¹⁾・本田 直利¹⁾・横山 幹文¹⁾・矢野 浩史²⁾

1) 松山赤十字病院 産婦人科
2) 医療法人 矢野産婦人科

A case of placenta accreta after laparoscopic myomectomy

Hironori Hayashi¹⁾・Yuri Hayashi¹⁾・Naomi Magarifuchi¹⁾・Hiroko Imamura¹⁾・Yasuhiro Kawarabayashi¹⁾
Yuuko Kawamoto¹⁾・Naotoshi Honda¹⁾・Motofumi Yokoyama¹⁾・Kouji Yano²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Matsuyama Hospital
2) Yano Maternity Clinic

【概要】近年晩婚化・晩産化の影響により腹腔鏡下子宮筋腫摘出術が増加しており、子宮筋腫摘出術後妊娠の周産期管理を行うことは稀ではない。子宮術後妊娠は子宮破裂、癒着胎盤、産科出血のリスクが高まるとされる。今回、腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後妊娠に癒着胎盤を合併した症例を経験したので報告する。症例は35歳、0経妊0経産。不妊を主訴に近医を受診し、同院にて多発子宮筋腫に対して腹腔鏡下子宮筋腫摘出術を施行され、凍結胚移植にて妊娠成立した。妊娠34週4日に重症妊娠高血圧腎症のため当院へ母体搬送され、胎児機能不全、骨盤位の診断で当日緊急帝王切開術を施行した。児娩出後、前回子宮筋腫を摘出した子宮底部に約2cmにわたり胎盤が癒着していた。胎盤癒着部は筋層が欠損し子宮漿膜のみで、子宮底部から胎盤を透見できる状態であり癒着胎盤と考えられた。患者の希望により子宮温存手術を行った。報告は少ないものの腹腔鏡下子宮筋腫摘出術は癒着胎盤を発症するリスクとなる。また凍結融解胚移植は新鮮胚移植よりも癒着胎盤を発症するリスクが高まるとの報告もあり、本症例は二つの癒着胎盤を発症するリスクを含んでいた。近年増加している腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後妊娠において子宮破裂、癒着胎盤を想定して、可能な限り術前診断をつけ、また合併した場合のシミュレーションを普段から行っておくことが重要である。

Here we report a case of placenta accreta after laparoscopic surgery. The case involved a 35-year-old woman with a history of infertility. Magnetic resonance imaging revealed multiple uterine myomas for which she underwent a laparoscopic myomectomy. She then underwent frozen-thawed blastocyst transfer and became pregnant. She was transferred to our hospital with severe preeclampsia at 34 weeks' gestation. She delivered a baby by caesarean section for non-reassuring fetal status and breech position. During the cesarean section, a 2-cm placenta accreta was noted at the inferior end of the uterus. The patient required blood transfusions for the bleeding but hoped to avoid hysterectomy. We removed the placenta and partially resected the muscular layer. We inserted a balloon in the uterus for tamponade and successfully preserved it. Laparoscopic myomectomy increases the risk of placenta accreta, and frozen-thawed blastocyst transfer is reportedly associated with a higher risk of placenta accreta than fresh blastocyst transfer. This patient had the two risk factors for placenta accreta. Clinicians must recognize the increased risk of placenta accreta in pregnancy after laparoscopic myomectomy and frozen-thawed blastocyst transfer.

キーワード：癒着胎盤、腹腔鏡下子宮筋腫摘出、凍結融解胚移植

Key words : placenta accreta, laparoscopic myomectomy, frozen-thawed blastocyst transfer

緒 言

近年晩婚化・晩産化の影響により腹腔鏡下子宮筋腫摘出術が増加しており、子宮筋腫摘出術後妊娠の周産期管理を行うことは稀ではない。子宮筋腫摘出術後妊娠の分娩は高率に帝王切開術が施行されている。子宮術後妊娠は子宮破裂、癒着胎盤、産科出血のリスクが高まるとさ

れる。今回、腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後妊娠に癒着胎盤を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：35歳 0経妊0経産

既往歴：34歳 腹腔鏡下子宮筋腫摘出術

現病歴：不妊を主訴に近医を受診し、骨盤MRI検査で子

宮底部に径3cm大、子宮前壁に径2cm大の筋層内筋腫を始めとする多発子宮筋腫を認めた(図1)。同院にて腹腔鏡下子宮筋腫摘出術を施行された。子宮底部に径3cm、子宮前壁に径2cm大の筋層内筋腫を、子宮後壁に2個、子宮右側に1個のそれぞれ径2cm大の漿膜下筋腫を認めた。子宮筋腫を摘出し、子宮底部は2層に分けて吸収糸で連続縫合し、その他の摘出部は吸収糸で1層縫合して手術を終了した(図2)。腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後6か月後に同院で凍結融解胚移植を施行され妊娠が成立し、妊娠管理を行っていた。妊娠30週より血圧が140/80mmHg台に上昇し、妊娠32週から妊娠34週にかけて体重が6kg増加した。妊娠34週4日に血圧が170/101mmHgに上昇したため周産期管理目的に当院へ母体搬送された。入院時、血圧は175/99mmHg、両側下肢に著明な浮腫を認めた。頭痛、眼華閃発、心窓部痛はなく、上下肢の腱反射は亢進していた。血液検査で肝機能障害、腎機能障害を認めず、尿中蛋白/クレアチニン比は15.99であった。胎児心拍数陣痛図で胎児心拍は180bpm、基線細変動は減少し、胎児一過性頻脈を認めなかった。経腹超音波断層法で児は骨盤位で、羊水最大深度は5cmであった。胎盤は底部から前壁にかけて付着していた。以上の所見より重症妊娠高血圧腎症(HP-LO)と診断し、胎児機能不全、骨盤位、子宮筋腫摘出術後妊娠の適応で緊急帝王切開分娩を行う方針とした。子瘤発作予防目的に硫酸マグネシウムを投与しつつ硬膜外

麻酔併用脊髄クモ膜下麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。下腹部を約10cm縦切開して開腹し、腹腔内に癒着はなかった。子宮体下部を横切開して2224gの女児を骨盤位で娩出した。apgar score 1分値7点、5分値9点、臍帶動脈血pH 7.301、BE -1.7であった。児は早産児、低出生体重児のため新生児科に入院となった。児娩出後に前壁に付着していた胎盤の用手剥離を試みたが、胎盤が子宮底部に強固に癒着していた。胎盤癒着部は筋層が欠損し、子宮漿膜のみで子宮底部から胎盤を透見できる状態であり、前回の子宮筋腫摘出部から発生した癒着胎盤と考えられた。子宮底部の胎盤剥離部から持続する出血があり、危機的出血量となることが予測された。出血部を圧迫して止血しつつ、麻酔科医師の協力の下、動脈血管の確保、輸血準備を行った。患者本人へ止血目的に子宮摘出を行う可能性があることを説明し了承を得たが、患者は初産婦で今後の挙児希望があり、子宮温存を希望された。胎盤が癒着している範囲は径2cm程度であったため胎盤のみの摘出も可能と判断した。全身麻酔へ変更し、輸血の準備が整った上で胎盤摘出を開始した。癒着部以外の胎盤を慎重に剥離した上で子宮底を内反させて胎盤癒着部を可視化した。癒着部の周囲を子宮筋層の一部を含めるようにマージンをとって鋭的に切除し、胎盤を摘出した(図3)。胎盤癒着部に内膜、筋層と思われる部位はなく、漿膜のみであった。胎盤癒着部周囲の筋層を吸収糸でZ縫合して止血し、2層に分けて



図1 術前の骨盤MRI検査(T2強調画像)

子宮内膜に接するように子宮底部に筋層内腫瘍を認める。

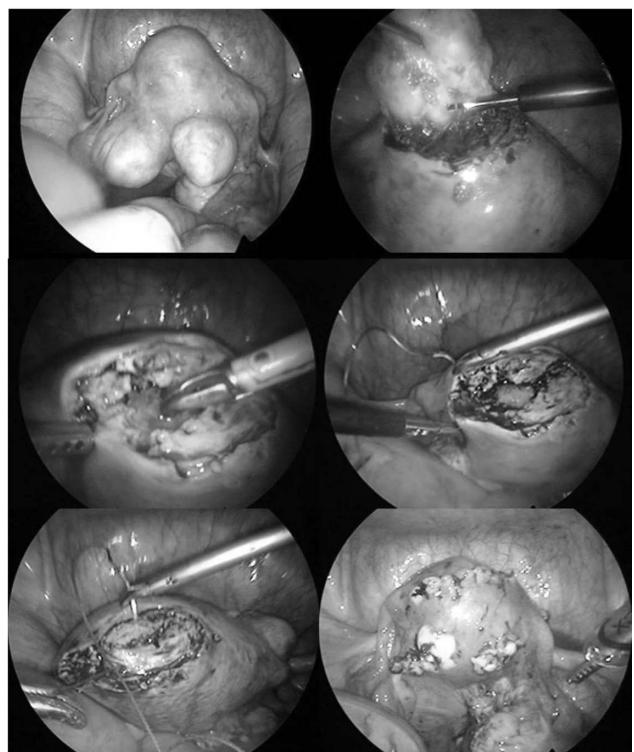


図2 腹腔鏡下子宮筋腫摘出術中

子宮底部の筋腫摘出後、吸収糸で2層に分けて連続縫合を行った。

筋層縫合を行った。さらに子宮内バルーンタンポナーデを行った。手術時間は1時間26分、術中出血量は羊水込んで3145mlであり、濃厚赤血球2単位、新鮮凍結血漿4単位を輸血した。術後ICUにて管理し、術後2日に子宮内バルーンを抜去して止血を確認し、一般病棟へ転棟した。術後7日で血圧は正常化し、術後8日に母体のみ退院となった。

考 察

近年、女性のライフスタイルの変化に伴い晩婚化となり、不妊治療の需要が高まっている。産婦人科内視鏡手術ガイドライン2013年版では不妊の原因が子宮筋腫と思われる場合は腹腔鏡下子宮筋腫摘出術が開腹術と同様に有効であるとされ、特に子宮筋腫以外に不妊原因がなく子宮内腔の変形を認める若い症例に最も効果的とされている¹⁾。子宮筋腫の標準治療は子宮摘出であったが、不妊治療を目的とした子宮温存へと変化してきており、低侵襲である腹腔鏡下子宮摘出術が生殖手術の主流になりつつある。一方で子宮筋腫摘出後妊娠は子宮破裂、癒着胎盤、産科出血の危険性が高まるとしており、腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後妊娠の周産期予後について症例の集積がなされつつある。子宮術後妊娠の合併症で、開腹下、腹腔鏡下いずれの場合でも子宮破裂、癒着胎盤について母児の生命に関わる重篤な病態である。癒着胎盤

の頻度は1/540から1/93000とされ、子宮筋腫摘出術、帝王切開術の他前置胎盤、子宮内膜搔爬、子宮鏡、血管塞栓術の既往等が原因となり得る^{2) 3) 4)}。近年増加した腹腔鏡下子宮筋腫術後妊娠において癒着胎盤を合併した症例の報告は少なく、正確な頻度は不明であるが、Yu-Jinらは腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後に分娩に至った455例中に3例(0.6%)の子宮破裂を認め、22例(4.2%)の前置胎盤、癒着胎盤を認めたと報告している。ただしこの報告の中では前置胎盤、癒着胎盤の区別はつけていない⁵⁾。本邦ではMatsunagaらが1796例の帝王切開分娩症例のうち31例(1.7%)で癒着胎盤を合併し、そのうち2例が腹式子宮筋腫摘出術、2例が腹腔鏡下子宮筋腫摘出術および子宮腺筋症摘出術後の症例であったと報告している。この2例の腹腔鏡下子宮筋腫および腺筋症摘出術は病変が子宮内膜に近接していたため子宮筋層および内膜の欠損があり、そこに癒着胎盤が形成されたと考えられている⁶⁾。一方で本邦での腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後の周産期予後を検討する論文では、伊藤らが腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後に分娩に至った64例のうち全前置胎盤およびsilent ruptureが1例ずつ発症したが、癒着胎盤を合併した症例はなかったと報告している。この報告の中でsilent ruptureの部位は子宮筋腫摘出部位とは異なっていたとのことであった⁷⁾。また小林らは腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後に分娩に至った31例について3例で前置胎盤を認めたが、子宮破裂、癒着胎盤を合併した症例はなかったと報告している⁸⁾。腹腔鏡下子宮筋腫術後妊娠に癒着胎盤を発症する症例は少ないものの、子宮筋腫摘出による子宮筋層の欠損、また筋腫摘出による子宮内膜の欠損が癒着胎盤の原因となると考えられており⁹⁾、先のMatsunagaらの報告のように本症例も摘出した子宮底部の筋腫は術前のMRI検査から子宮内膜に近接しており、癒着胎盤の素地になっていたと考えられる。しかし本症例のように子宮内膜に近接した子宮筋腫は不妊の原因となり得るものであり、不妊治療を目的とすれば当然摘出対象となるものである。このような症例では妊娠後も癒着胎盤を発症する可能性のある妊娠という認識が必要である。また本症例にはもう一つの癒着胎盤を発症するリスクがあった。Ishiharaらは48158例の胚移植後妊娠の症例を解析し、98例(0.2%)で癒着胎盤を合併した。さらに新鮮胚移植に比べて凍結融解胚移植の方が約3倍癒着胎盤を発症しやすいと報告した。Ishiharaらは新鮮胚移植の場合は、卵巣刺激を行い高エストロゲン状態となっているため子宮内膜が厚くなる傾向があることが関係しているのではないかとする仮説を述べている¹⁰⁾。本症例では凍結融解胚移植を行っており、これも癒着胎盤を発症するリスクとなっていた可能性がある。

このように本症例は子宮内膜に近接した子宮筋腫に対して腹腔鏡下子宮筋腫術を施行した後の妊娠であったこ

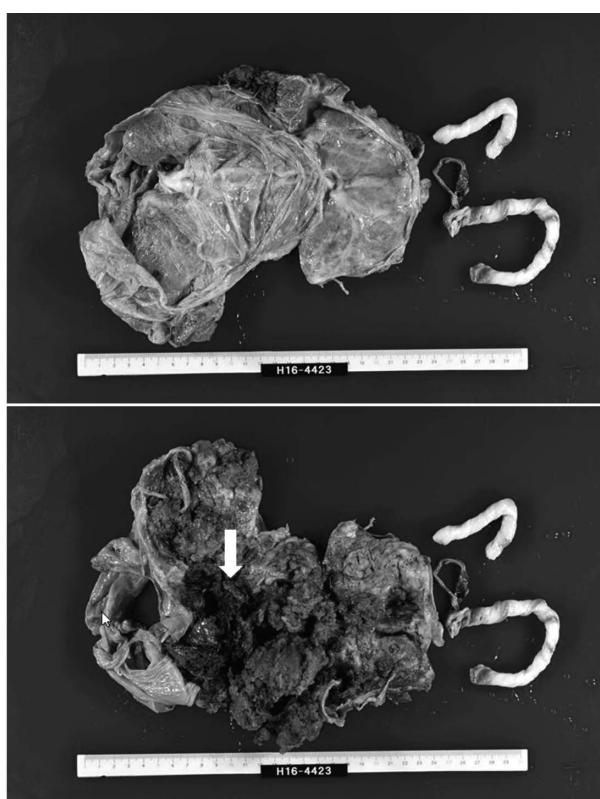


図3 摘出した胎盤

矢印が癒着していた部位で、マージンとなる筋層をつけて切除している。

と、凍結融解胚移植後であったことから癒着胎盤を合併する可能性のある症例であったが、当院へ搬送された時間帯が夜間であること、可及的速やかに分娩帰結が必要となったことから癒着胎盤を想定した上での帝王切開術に臨むことができなかった。Matsunagaらは癒着胎盤の診断にMRI検査より超音波検査が有用であると報告しており、子宮筋層の欠損および菲薄化の超音波画像が癒着胎盤の特徴であるとしている⁶⁾。本症例でも癒着胎盤のリスクを考慮して胎盤付着部の超音波検査を行い、術前評価をなしておくべきであったことは著者の反省点である。本症例は幸いにも胎盤癒着部の範囲が狭く、また麻酔科医の緊密な協力の下で子宮を温存し、母体を救命することができた。多量出血時には麻酔科医師の協力が不可欠であり、日常診療時から良好なコミュニケーションをとることは重要であり、また危機的産科出血を想定したシミュレーションを日常診療で行っておくことも重要である。

子宮破裂、癒着胎盤自体の頻度は少ないが、母体死亡につながりかねない病態である。近年増加している腹腔鏡下子宮筋腫摘出術後妊娠において子宮破裂、癒着胎盤を想定して、可能な限り術前診断をつけ、また合併した場合のシミュレーションを普段から行っておくことが重要である。

文 献

- 1) 日本産科婦人科内視鏡学会：産婦人科内視鏡手術ガイドライン2013年版：金原出版株式会社，2013, 83-85.
- 2) Fox H, Elston CW.: Pathology of the placenta. Major Probl Pathol 1978, 7: 1-491.
- 3) Bauer ST, Bonanno C.: Abnormal placentation. Semin Perinatol 2009, 33: 88-96.
- 4) Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM.: Clinical risk factors for placenta previa placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 1997, 177: 210-214.
- 5) Koo YJ, Lee JK, Lee YK, Kwak DW, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Kim TJ.: Pregnancy Outcomes and Risk Factors for Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy: A Single-Center Experience and Literature Review. J Minim Invasive Gynecol 2015, 22(6): 1022-1028.
- 6) S Matsunaga, T Uotani, K Ohara, Y Takai, K Baba, H Seki.: Two cases of placenta accreta identified during pregnancy after laparoscopic myomectomy and resection of adenomyosis. Hyperteneion Research in pregnancy 2015, 3: 38-41.
- 7) 伊藤嘉佑子、浅田弘法、有馬宏和、西山紘子、古谷正敬、佐藤健二、内田浩、浜谷敏生、丸山哲夫、久慈直明、末岡浩、吉村泰典：当院における腹腔鏡下子宮筋腫核出術後の妊娠に関する検討. 日産婦内視鏡学会誌, 2012, 28(2) : 662-666.
- 8) 小林良成、田中浩彦、中野譲子、朝倉徹夫、谷口晴記：腹腔鏡下子宮筋腫核出術後のその後の妊娠に与える影響についての検討. 日本周産期・新生児医学雑誌, 2015, 51(3) : 1051-1055.
- 9) Garmi G, Goldman S, Shalev E, Salim R.: The effects of decidual injury on the invasion potential of trophoblastic cells. Obstet Gynecol 2011, 117 (1) : 55-59.
- 10) Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD.: Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. Fertil Steril 2014, 101(1): 128-133.

【連絡先】

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

第69回 中国四国産科婦人科学会理事会議事録

理 事 会： 2016年9月24日（土） 11：30-12：30

於：サンポートホール高松 5階 55会議室

出 席 者： 会 長 秦 利之（香川）

理 事 京 哲（島根） 下屋浩一郎（岡山） 杉野 法広（山口）

杉山 隆（愛媛） 前田 長正（高知）

監 事 藤田 卓男（香川）

幹 事 田中 宏和（香川） 鎌田 泰彦（岡山）

（欠席者：苛原 稔，工藤 美樹，原田 省，平松 祐司，江尻 孝平）

会長挨拶：

秦会長より、理事会開催の挨拶があった。

苛原教授、工藤教授、原田教授、平松教授が他の学会で欠席です。また学術委員会は、学会賞論文と臨床公募研究の応募が無かったことから、今回は「無し」と言うことでお願いします。

第69回中国四国産科婦人科学会を香川大学が開催させていただくこととなり、ありがとうございました。今、ランチョンセミナーをしておりますが、プラスワンには約80人の出席がありました。医療安全講習会と指導医講習会も無事に行われました。午後からは公募臨床研究の発表、学会賞受賞講演、特別講演2題、Meet the Expert 3題、教育セミナー3題を行う予定です。そのあとクレメントで懇親会。うどんと骨付鶏、お雑煮を準備しております。明日は朝早くからタイトですが、お昼までに終了しますので、時間のある先生は讃岐うどんを食べてお帰りください。

報告事項：

1) 秦会長より指名を受け、鎌田幹事より平成27年度会員数および会費納入状況、平成28年度会費納入状況、会誌発行状況について報告があった。

杉野理事より、「現代産婦人科」でrejectはあるのですかとの質問があった。鎌田幹事より、先生方のご査読により論文がbrush upされた結果、採択率は高いです。ただし修正が大変な場合などは、投稿者自身から辞退される場合もございますと回答があった。

京理事より、「現代産婦人科」の査読システムでCD-Rでデータが送られてくるのがよくない。オンラインでの投稿システムへの変更とかは検討されていないのかとの質問があった。鎌田幹事より、経費がかかるので直ちには困難である。メールでのやり取りを中心にするとか、改善策を今後検討していきたいと回答があった。

2) 秦会長より指名を受け、鎌田幹事より今年度の学会賞（八木賞）は応募が無かったことが報告された。

3) 秦会長より指名を受け、鎌田幹事より平成29年度臨床公募研究への応募が無かったことが報告された。

4) 下屋理事より臨床公募研究のあり方について提議があった。

下屋理事：学会賞は応募が無くても仕方ないが、臨床公募研究が途切れるのはもったいない。6月末くらいで一旦締めて、応募が無ければ改めて公募し直すとかしてはどうか。各領域の素朴な疑問等でも各施設から数例ずつ集めて、ある程度（数十例）数がまとまれば、トップジャーナルではなくても良い内容の論文を出すことができる。途切れないように何らかの工夫をしてはどうか。

杉野理事：忙しいとか、誰かが出でであろうと思っているうちに忘れてしまう。締め切りが近づいたら、連絡を回すとかしてみてはどうか。

秦会長：臨床公募研究の応募は事務局が取りまとめているのですか。

鎌田幹事：はい。

下屋理事：1か月ほど、追加募集をして待ってみてはいかがでしょうか。中堅の先生にとっては業績にもなるし、出すかどうか迷っていたような内容の課題を提出してもよいかもしれません。

秦会長：本日の理事の出席は過半数以上ですので、本会議での決定権はございます。臨床公募研究の再公募に1-2か月の猶予をもってもよいのではないのでしょうか。先生方、異存はございませんでしょうか。

臨床公募研究の再公募に関しては全会一致で承認された。その後、本学術集会で口演予定の島根大学の「癒着胎盤の保存的治療」に着目して、理事間での討議がなされた。とりあえず前置胎盤の症例を全て集めておいてクライテリアを作成してはという意見もあったが、京理事より前置胎盤全てを対象にすると研究の焦点がぶれるのではないかとの発言があった。下屋理事よりスタディデザインを2つ、1つは「子宮温存の功罪」、もう一つは「子宮摘出の功罪」と先に決めてから研究を進めてはという提案もなされたが、最終的に京理事に一任してはということとなった。

秦会長：それでは鎌田幹事に、事務局でホームページに、10月末締め切りで臨床公募研究の再応募をすることに関する掲示をお願いします。明日の総会でもアナウンスいたします。事務局から、本日欠席の理事の先生にメール等でお伝えください。その際におそらく島根大学から応募がある旨も併せてお伝えください。また来年からは、7月20日くらいまでに応募が無かった場合は、事務局から各大学にアナウンスを流してください。

5) その他の報告事項は、特になし。

協議事項：

1) 平成27年度決算書

秦会長より指名を受け、鎌田幹事より、平成27年度会計の報告があった。

次いで下屋理事より、支出の部の「Plus One産婦人科セミナー」の会計報告の追加がなされた。収入は日産婦からの100万円および本会予算の150万円であり、支出が2,295,813円であったと説明があった。その件に関しては特に意見なし。

続いて、藤田卓男監事より監査報告があり、全会一致で承認された。

2) 平成28年度予算案

鎌田幹事より報告があった。すでに各財務委員からの承認を頂いている旨が伝えられた。

収入の部については、今年度の会費納入の義務のある会員数は1,256名で、会費納入率は例年99%以上であること、また若干名の過年度会費納入と併せて考え1,256人分で計算した。また機関誌収入について、掲載料は過去5年間の投稿件数および1編あたりの掲載料より150万円を計上した。利息は昨年同様で策定した。

支出の部については、機関誌刊行費の印刷費を430万円に増加した以外は、例年通りに策定したと説明がなされた。

秦会長より、プラスワンは今年から日産婦本部からの予算は50万円に減額され、そのため計200万円の経費で開催することになることが追加されたが、その件に関しては特に意見なし。

そして予算案は、全会一致で承認された。

3) 次期および次々期開催の件

秦会長から、来年の（第70回）本会は平成29年9月23、24日に広島で工藤教授が開催されること。また第71回は、昨年の理事会で第69回を香川県と交代したので、愛媛大学の杉山教授にお願いしますとの報告があった。

杉山理事より、2年後の第71回の本会は平成30年9月下旬に、会場は未定ですが松山市で開催いたしますとの挨拶があった。

4) 役員交代について

各役員の改選については別紙の如く改選された。期間は平成28年9月26日から平成29年9月24日までとする。

5) 名誉会員推戴について

愛媛産科婦人科学会より池谷 東彦先生、徳島産科婦人科学会より三谷 弘先生の計2名の推薦があり、協議の結果承認された。

杉野理事より大楽 高弘先生のご逝去、鎌田幹事より丹羽 国泰先生のご逝去につき報告があった。

6) プロジェクトPlus One産婦人科セミナー収支報告について

下屋理事より、昨年は50万円予算が多かったので助かった。飲食が出せるので懇親会の費用の充填等ができたと発言があった。費用対効果として、参加者1人あたり約5万円かかる計算だが、実際のところ、どうなのかなとも思われる。学会としてもあまり議論していないところで、また他にも勧誘等があるので何と

も言えないが、お金やマンパワー等の負担は大きい。

前田理事より、プラスワンは学生には人気が高い。参加費を大学から出してもらうようにしたいが、今後もぜひ続けてほしいとの発言があった。

7) 「現代産婦人科」の査読様式に関して

京理事より、再度「現代産婦人科」の査読様式についての発言あり。現在のCD-Rだと、一度コピーしてから修正し、それを再度別のCD-Rにコピーして送付し直すのが難。そのまま書き直して送れるようなメディアでお願いしたいとのこと。またメールの場合は教室（医局秘書）宛てに送ってほしいとの依頼があった。

鎌田幹事より、事務局で検討させていただくこと。さしあたりCD-RWに変更するなど検討したいと回答があった。

秦会長より閉会の辞あり、閉会。

以上

第69回 中国四国産科婦人科学会理事会議事

1. 会長挨拶

2. 報告事項

1) 平成27年度会員数および会費納入状況

県名	会員数	会費納入者数	会費納入額(円)
鳥取	86	80	400,000
島根	97	96	480,000
山口	149	132	660,000
広島	318	273	1,365,000
岡山	283	244	1,220,000
徳島	134	127	635,000
高知	79	67	335,000
愛媛	151	141	705,000
香川	110	101	505,000
計	1,407	1,261	6,305,000

会員数（免除者を含む、平成27. 8. 31現在） 会費納入者数 平成28. 6. 30現在

2) 平成28年度会費納入状況（平成28. 8. 31現在）

県名	会員数	会費納入状況	会費免除者数	県名	会員数	会費納入状況	会費免除者数
鳥取	89	405,000	7	徳島	139	265,000	13
島根	94	460,000	1	高知	75	320,000	11
山口	154	660,000	21	愛媛	150	585,000	18
広島	322	1,315,000	44	香川	111	495,000	12
岡山	287	985,000	38	計	1,421	5,490,000	165

会員数（免除者を含む）

3) 会誌発行状況

平成 27年度	第64巻1号	1,700部	146頁	原著26
	第64巻Supplement	1,700部	69頁	演題105
	第64巻2号	1,700部	326頁	原著59
平成 28年度	第65巻1号	1,700部	作成中	原著21
	第65巻Supplement	1,700部	89頁	演題102

3. 協議事項

1) 平成27年度 中国四国産科婦人科学会決算書

収入の部

科目	予算額	決算額	増減	備考
1. 会費	6,195,000	6,305,000	110,000	
当年度会費	6,195,000	6,290,000	95,000	@5,000×1,258名
過年度会費	0	15,000	15,000	@5,000×3名
2. 機関誌収入	1,540,000	2,073,135	533,135	
刊行協力費	300,000	200,000	△ 100,000	広告費
掲載料	1,200,000	1,831,469	631,469	投稿料・超過別冊代
文獻許諾・包括利用使用料・ 許諾抄録利用料	40,000	41,666	1,666	メディカルオンライン・ 医学中央雑誌
3. 利息	20,000	13,530	△ 6,470	
小計	7,755,000	8,391,665	636,665	
4. 前年度繰越金	14,916,886	14,916,886	0	
収入合計	22,671,886	23,308,551	636,665	**

支出の部

科目	予算額	決算額	増減	備考
1. 総会費	1,500,000	1,500,000	0	川崎医科大学へ
2. 機関誌刊行費	5,350,000	6,368,729	1,018,729	
印刷費	4,000,000	4,962,945	962,945	
発送費	250,000	308,923	58,923	
編集協力費	1,000,000	1,000,000	0	
英文校正代	100,000	96,861	△ 3,139	
3. 委員会費	100,000	100,000	0	
4. 学会賞費	30,000	25,920	△ 4,080	
5. 名誉会員表彰	90,000	51,840	△ 38,160	2名分
6. 管理費	1,200,000	1,131,835	△ 68,165	
事務局人件費	1,000,000	1,000,000	0	
通信事務費	100,000	66,800	△ 33,200	
消耗品費	100,000	65,035	△ 34,965	文具・コピー代等
7. ホームページ	150,000	86,400	△ 63,600	サーバレンタル料・ メンテナンス料
8. 公募研究助成金	300,000	300,000	0	川崎医科大学へ
9. Plus One産婦人科セミナー	1,500,000	1,295,813	△ 204,187	ALSO・腹腔鏡セミナー開催費
小計	10,220,000	10,860,537	640,537	*
予備費	12,451,886		△ 12,451,886	
次年度繰越金		○	12,448,014	
支出合計	22,671,886	23,308,551	636,665	

収入合計 支出合計 次年度繰越金

23,308,551** - 10,860,537* = 12,448,014○

中国四国産科婦人科学会学術基金 40,000,000

平成27年度決算につき慎重に監査いたしましたところ、正確かつ妥当であることを認めます。

平成28年8月

監事 藤田卓男 印
江尻孝平 印中国四国産科婦人科学会
会長 秦利之 殿

2) 平成28年度 中国四国産科婦人科学会予算案

収入の部

科 目	平成27年度 予 算	平成28年度 予 算	増 減	備 考
1. 会 費	6,195,000	6,280,000	85,000	@5,000×1,256名分
2. 機関誌収入	1,540,000	1,840,000	300,000	
刊行協力費	300,000	300,000	0	広告費
掲載料	1,200,000	1,500,000	300,000	投稿料・超過別冊代
文献許諾・包括利用使用料・ 許諾抄録利用料	40,000	40,000	0	メディカルオンライン・ 医学中央雑誌
3. 利 息	20,000	20,000	0	
小 計	7,755,000	8,140,000	385,000	
4. 前年度繰越金	14,916,886	12,448,014	△ 2,468,872	
**				
収入合計	22,671,886	20,588,014	△ 2,083,872	

支出の部

科 目	平成27年度 予 算	平成28年度 予 算	増 減	備 考
1. 総 会 費	1,500,000	1,500,000	0	香川大学へ
2. 機関誌刊行費	5,350,000	5,650,000	300,000	
印 刷 費	4,000,000	4,300,000	300,000	
発 送 費	250,000	250,000	0	
編集協力費	1,000,000	1,000,000	0	
英文校正代	100,000	100,000	0	
3. 委員会費	100,000	100,000	0	
4. 学会賞費	30,000	30,000	0	
5. 名誉会員表彰	90,000	90,000	0	@30,000 × 3名分
6. 管理費	1,200,000	1,200,000	0	
事務局人件費	1,000,000	1,000,000	0	
通信事務費	100,000	100,000	0	
消耗品費	100,000	100,000	0	文具・コピー代
7. ホームページ	150,000	150,000	0	
8. 公募研究助成金	300,000	300,000	0	岡山大学へ
9. Plus One産婦人科セミナー	1,500,000	1,500,000	0	
* 小 計	10,220,000	10,520,000	300,000	
○ 予備費	12,451,886	10,068,014	△ 2,383,872	
支 出 合 計	22,671,886	20,588,014	△ 2,083,872	

収入合計 支出合計 (繰越金以外)

$$20,588,014^{**} - 10,520,000^* = 10,068,014^{\circ}$$

地方部会欄

平成28年度 第41回岡山産科婦人科学会 総会ならびに学術講演会

日時：平成28年11月20日（日）
会場：岡山県医師会館 三木記念ホール

開会（10：20）

平 松 祐 司 会長

第1群 腫瘍・手術（10：25～11：25）

座長 川崎医科大学 中 村 隆 文 先生

1. 産後3ヶ月で症状が出現し、意識障害・巨大腹部腫瘍で救急搬送となった悪性リンパ腫の一例

岡山大学病院 臨床研修センター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⁾血液腫瘍内科³⁾

○三苦 智裕¹⁾・春間 朋子²⁾・西條 昌之²⁾・依田 尚之²⁾
 大道 千晶²⁾・西田 傑²⁾・楠本 知行²⁾・中村圭一郎²⁾
 関 典子²⁾・増山 寿²⁾・池川俊太郎³⁾・西森 久和³⁾
 平松 祐司²⁾

2. 黄体ホルモン療法が著効した子宮体癌転移再発の一例

津山中央病院 産婦人科

○佐藤麻夕子・清時 肇典・岡 真由子・河原 義文

3. 当科の卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対するベバシズマブ治療の現状

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

○依田 尚之・中村圭一郎・大道 千晶・原賀 順子・西田 傑
 春間 朋子・楠本 知行・関 典子・増山 寿・平松 祐司

4. 当院におけるTVM手術の成績について

川崎医科大学附属病院 産婦人科学¹⁾ 市立芦屋病院 産婦人科²⁾

○松本 桂子¹⁾・石田 剛¹⁾・木村 俊夫²⁾・佐野 力哉¹⁾
 中村 隆文¹⁾・塩田 充¹⁾・下屋浩一郎¹⁾

5. 当院産婦人科における緊急腹腔鏡下手術の現状の検討

倉敷中央病院 産婦人科

○山本 彩加・西川 貴史・西村 智樹・原 理恵・安井みちる
 稲葉 優・井上 彩美・高口 梨沙・池田真規子・上田あかね
 河原 俊介・福原 健・中堀 隆・本田 徹郎・高橋 晃
 長谷川雅明

6. 生存率解析における人工知能の応用

岡山大福クリニック¹⁾ 三宅医院²⁾

○宮木 康成¹⁾・小田 隆司²⁾・柴田 真紀²⁾・清川麻知子²⁾
 橋本 雅²⁾・高田 智介²⁾・三宅 貴仁²⁾

昼食（11：30～12：20）各自でお取りください。

役員会（11：30～12：20）岡山県医師会館5階 第3会議室

総会（12：25～12：40）

第2群 周産期（12：40～13：30）

座長 倉敷中央病院 長谷川 雅明 先生

7. Closed gastroschisisの1例

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 産婦人科

○福井 花央・立石 洋子・萬 もえ・山下 聰美・桐野 智江
吉田 瑞穂・塚原 紗耶・政廣 聰子・沖本 直輝・熊澤 一真
多田 克彦

8. 妊娠16週時に可逆性脳血管攣縮症候群に続発した脳梗塞の1例

岡山赤十字病院 産婦人科

○宮原 友里・林 裕治・渋川 昇平・三枝 資枝・大村由紀子
佐々木佳子・熊澤 一真・江尻 孝平

9. 帝王切開瘢痕部妊娠の1例

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

○相本 法慧・牧 尉太・岡本 和浩・玉田 祥子・江口 武志
光井 崇・衛藤英理子・早田 桂・増山 寿・平松 祐司

10. 切迫流早産患者における末梢挿入型中心静脈カテーテル挿入日数の検討

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 産婦人科

○山下 聰美・熊澤 一真・福井 花央・萬 もえ・吉田 瑞穂
桐野 智江・沖本 直輝・塚原 紗耶・政廣 聰子・立石 洋子
多田 克彦

11. 同種血輸血を要した産後出血の検討

岡山愛育クリニック

○野口 聰一・菊井 敬子・中田 高公

休憩（13：30～13：40）

特別講演①（13：40～14：10）

座長 岡山大学 平松祐司 先生

Laparoscopic uterine suspension using one-side fixation around round ligament and extraperitoneal technique by a straight needle

Fu Jen Catholic University Prof. Ching-Hung Hsieh

特別講演②（14：10～14：40）

座長 岡山大学 平松祐司 先生

Recent strategies and impact of a critical pathway for management of postpartum hemorrhage

Yonsei University Prof. Yong-Won Park

休憩（14：40～14：50）

特別講演③ (14:50~15:50)

座長 岡山大学 平 松 祐 司 先生

婦人科がん再発の手術療法

国立病院機構京都医療センター院長 小 西 郁 生 先生

第3群 生殖内分泌・ヘルスケア (15:50~16:40)

座長 岡山大学 鎌 田 泰 彦 先生

12. 当院を受診した若年子宮内膜症患者の現況

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室¹⁾保健学研究科²⁾○樋野 千明¹⁾・鎌田 泰彦¹⁾・安藤 まり¹⁾・柏原 麻子¹⁾松岡 敬典¹⁾・長谷川 徹¹⁾・酒本 あい¹⁾・小谷早葉子¹⁾中塚 幹也²⁾・平松 祐司¹⁾

13. 当院における性感染症定点報告過去16年間の年次推移

川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科¹⁾ 泌尿器科²⁾ 皮膚科³⁾○藤原 道久¹⁾・香川 幸子¹⁾・小澤 秀夫²⁾・牧野 英一³⁾青山 裕美³⁾・本郷 淳司¹⁾

14. 岡山県におけるSTD調査

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室¹⁾岡山県産婦人科医会²⁾○玉田 祥子¹⁾・原賀 順子¹⁾・松原 侑子¹⁾・山崎 善久²⁾平松 祐司¹⁾

15. 体外受精におけるタイムラプス前核観察評価の有用性

名越産婦人科

○名越 一介

16. DET（2個胚移植）が中心だった時代とSET（1個胚移植）が中心になった時代の初回生産に至るまでの治療期間と費用の後方視的検討（39歳以下の検討）

倉敷中央病院 産婦人科¹⁾ 臨床検査技術部²⁾○本田 徹郎¹⁾・西村 智樹¹⁾・西川 貴史¹⁾・原 理恵¹⁾安井みちる¹⁾・井上 彩美¹⁾・稻葉 優¹⁾・高口 梨沙¹⁾池田真規子¹⁾・山本 彩加¹⁾・上田あかね¹⁾・河原 俊介¹⁾福原 健¹⁾・中堀 隆¹⁾・高橋 晃¹⁾・長谷川雅明¹⁾中西 智宏²⁾・河内 佳子²⁾・高原 里枝²⁾・綱島 充英²⁾高橋 司²⁾

閉会 (16:40)

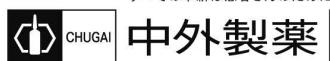
平 松 祐 司 会長

査読者一覧（あいうえお順）

池上 信夫（高知）・井上 彩（愛媛）・苛原 稔（徳島）・宇佐美知香（愛媛）
内倉 友香（愛媛）・占部 智（広島）・折出 亜希（島根）・金西 賢治（香川）
鎌田 泰彦（岡山）・京 哲（島根）・工藤 美樹（広島）・古宇 家正（広島）
塩田 充（川崎）・下屋浩一郎（川崎）・末岡幸太郎（山口）・杉野 法広（山口）
杉山 隆（愛媛）・田中 教文（広島）・田中 宏和（香川）・中井祐一郎（川崎）
中村圭一郎（岡山）・中村 隆文（川崎）・中山健太郎（島根）・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 圭一（愛媛）・松原 裕子（愛媛）・松元 隆（愛媛）
皆本 敏子（島根）・山本弥寿子（広島）

平成 29 年 5 月 10 日 印刷
平成 29 年 5 月 10 日 発行 [非売品]

岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 番 1 号
発 行 所 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
岡山市北区高柳西町 1-23
印 刷 所 友 野 印 刷 株 式 会 社



すべての革新は患者さんのために

中外製薬 |

A member of the Roche group



AVASTIN®
bevacizumab



[日本標準商品分類番号 874291]

抗悪性腫瘍剤 抗VEGF^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

薬価基準収載

アバズチン®点滴静注用 100mg/4mL
400mg/16mL

AVASTIN®
bevacizumab

ベバシズマブ(遺伝子組換え) 注

注1) VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor(血管内皮増殖因子)

注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に
関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕

製造販売元 中外製薬株式会社 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

ホームページで中外製薬の企業・製品情報をご覧いただけます。
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

2016年7月作成

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson



抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

ドキシル[®]注 20mg

DOXIL[®] Injection ドキソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤

劇薬 処方箋医薬品* *注意—医師等の処方箋により使用すること

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

製造販売元（資料請求先）

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

www.janssen.com/japan

www.janssenpro.jp (医薬品情報)

まだないくすりを 創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。



明日は変えられる。



アステラス製薬

www.astellas.com/jp/



REPRODUCTIVE
HEALTH
BUILDING THE FUTURE
ON PROVEN SCIENCE



黄体ホルモン剤

[薬価基準未収載]

ルティナス[®] 膜錠 100mg

Lutinus[®] Vaginal Tablet プロゲステロン膜錠 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

製造販売元(輸入)

FERRING
PHARMACEUTICALS

フェリング・ファーマ 株式会社

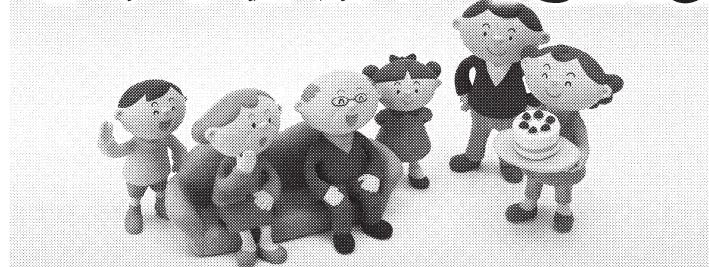
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

資料請求先／くすり相談室 TEL:03-3596-1109 FAX:03-3596-1107

●「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては製品添付文書をご参照ください。

2015年11月作成

人も 地球も 健康に **Yakult**



薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤〔イノテカント酸塩水和物〕
創薬・処方箋医薬品※

**カンプト[®]点滴静注 40mg
100mg「ヤクルト」**

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤〔クムシタビン塩酸塩〕
創薬・処方箋医薬品※

**ゲムシタビン[®]点滴静注用 200mg
1g「ヤクルト」**

抗悪性腫瘍剤〔チコシナト・セウヒビクターマチニペミル塩酸塩〕
創薬・処方箋医薬品※

**イマチニブ錠 100mg
200mg「ヤクルト」**

活性型葉酸製剤〔レボホリナートカルシウム〕
処方箋医薬品※

**レボホリナート点滴静注用 25mg
100mg「ヤクルト」**

副腎癌化学療法剤・副腎皮質ホルモン合成阻害剤〔ミトラン〕
創薬・処方箋医薬品※

オペプリム[®]

抗悪性腫瘍剤〔オキサリプラチン〕
毒薬・処方箋医薬品※

**エルプラット[®]点滴静注 50mg
100mg
200mg「ヤクルト」**

タキソイト系抗悪性腫瘍剤〔トピクセラル〕
毒薬・処方箋医薬品※

**ドセタキセル[®]点滴静注 20mg/1mL
80mg/4mL「ヤクルト」**

アロマターゼ阻害剤・閉経後乳癌治療剤〔レトロゾール〕
創薬・処方箋医薬品※

レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」

5-HT受容体拮抗剤〔インジセトロン塩酸塩〕
創薬・処方箋医薬品※

シンセロン[®]錠 8mg

道伝子組換えヒトG-CSF液体剤〔ヤクルトラストム〕(遺伝子組換え)
処方箋医薬品※

**ノイアップ[®]注入 25
100
250
250
250mg「ヤクルト」**

抗悪性腫瘍剤〔シスプラチナ〕
毒薬・処方箋医薬品※

**シスプラチナ点滴静注 10mg
25mg「マルコ」
50mg**

骨吸収抑制剤〔ゾレドロン酸〕
創薬・処方箋医薬品※

**ゾレドロン酸[®]点滴静注 4mg/100mLパック
4mg/5mL「ヤクルト」**

前立腺癌治療剤〔フルタミド〕
創薬・処方箋医薬品※

フルタミド錠 125「KN」

※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」等については添付文書をご参照ください。

2015年6月作成

〈資料請求先〉

株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

☎ 0120-589601 (医薬学部 くすり相談室)



子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤
薬価基準収載



**ディナゲスト錠 1mg
DINAGEST Tab.1mg**

ジエノゲスト・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)

2016年11月作成(N8)



天然型黄体ホルモン製剤

薬価基準未収載

ウトロゲスタン[®] 膣用カプセル 200mg

UTROGESTAN[®] vaginal capsules 200mg

プロゲステロン 膣用カプセル

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

®：登録商標 (BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG S.A.R.L. 所有)

「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕
富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
<http://www.fujipharma.jp>



2017年2月作成

NK

Speciality, Biosimilar & Generic
plus IVR

婦人科領域の製品ラインナップ

抗悪性腫瘍剤 新薬・処方箋医薬品*
カルボプラチニン点滴静注液 50mg・150mg・450mg「NK」
日本薬局方 カルボプラチニン注射液

抗悪性腫瘍剤 新薬・処方箋医薬品*
**パクリタキセル 注 30mg/5mL
100mg/16.7mL「NK」**
パクリタキセル製剤

抗悪性腫瘍剤 新薬・処方箋医薬品*
ラステット 注 100mg/5mL
エトボソル製剤

抗悪性腫瘍剤 新薬・処方箋医薬品*
ラステットSカプセル 25mg・50mg
エトボソル製剤

*注意—医師等の処方箋により使用すること

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 医療従事者向け情報サイト
0120-505-282 (フリーダイヤル) <https://mrnk.nipponkayaku.co.jp>

※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。



薬価基準収載
'16.6作成



[薬価基準収載]

子宮内膜症に伴う疼痛・月經困難症治療剤
ヤーズフレックス™
YazFlex™ 配合錠

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠
処方箋医薬品^(注) 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

新発売

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む
使用上の注意につきましては製品添付文書を
ご参照ください。

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://bayer.co.jp/byl>

L.JP.MKT.WH.03.2017.0890

2017年4月作成



高度管理医療機器 保険適用

seprafilm®
ADHESION BARRIER

癒着防止吸収性バリア
セプラフィルム®

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

- 禁忌・禁止を含む使用上の注意等については
添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入) 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 SAJP-SEP.16.03.0570

発 売 元
(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丁目28-8
医薬品情報サービス室

SPF03CP
(2016年4月作成)

視認性と吸収性が求められる術後創へ

ロイコメドC フィルムドレッシング

ハイドロゲルパッドが
視認性と吸水性を提供

- 創の観察を容易にする視認性
- 湿潤環境を維持するための適度な吸水性
- 固定性と肌への優しさ

THERAPIES. HAND IN HAND.



一般的名称: 救急絆創膏 / 販売名: ロイコメドC フィルムドレッシング / 医療機器届出番号: 13B1X10103000034

詳細は添付文書をご参照ください



テルモ株式会社 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2-44-1 www.terumo.co.jp

TERUMOはテルモ株式会社の商標です。
Leukomedはビーエスエヌ・メディカル社(ドイツ)の登録商標です。
©テルモ株式会社 2016年6月



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

エストラーナ®テープ[®]

エストラジオール貼付剤 ESTRANA[®] TAPE

薬価基準取扱

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
学術部 お客様相談室 〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1
2016年3月作成