

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.75 No.1 2023

研 究

■原 著

子宮頸癌に対するBevacizumab併用化学療法の検討 —多施設後ろ向きケースコントロール研究—	横江 巧也他	1
当科におけるMSI-High婦人科がんに対するペムブロリズマブの使用経験 および治療効果と好中球／リンパ球比の関係	田村 年規他	10
精神疾患合併妊娠の妊娠中・産後増悪誘因ならびに周産期事象に与える影響	喜多ともみ他	16
次世代シーケンサーを用いた流産絨毛・胎児組織染色体異数性の解析	本多 秀峰他	26
Late Pretermにおける経母体ステロイド投与の効果についての単施設後方視的検討	伊田 昂平他	32

■症例報告

単一胚盤胞移植後に発生した結合双胎の1例	秋田 絵理他	39
分娩進行中に前置血管が顕在化した1例	大和奈津子他	45
二絨毛膜二羊膜双胎の1児胎内死亡後にdelayed interval delivery (DID) で 出産となった1例	松本 培世他	51
MRI検査で腹膜妊娠を疑い腹腔鏡手術にて治療し得た1例	野田 拓也他	57
子宮癌肉腫と診断し頭蓋骨転移を認めた1例	堂前 有紀他	62
GnRHアンタゴニスト療法で縮小傾向を示した卵巣平滑筋腫の1例	今北 幸他	71
創部感染との鑑別に苦慮した帝王切開創部に発症した壊疽性膿皮症の1例	坂元 優太他	79
2度の妊娠中に高度水腎症を反復した膀胱尿管逆流症術後の1例	前田万里紗他	85
急激な経過をたどった急性リンパ性白血病合併妊娠の1例	吉田 篤史他	93

臨 床

■臨床の広場

婦人科領域における生理的開口部からの内視鏡手術	天野 創	100
-------------------------	------	-----

■今日の問題

超音波で診る胎児消化管閉鎖	栗原 康	106
---------------	------	-----

■会員質問コーナー

③③①難治性ITP合併妊婦に対する治療について	回答／三杵 卓也	109
③③①硫酸マグネシウムの神経保護作用について	回答／川崎 薫	110

第75巻1号(通巻399号)
2023年2月1日発行

定 価／2,000円(本体) + 税

発行所／「産婦人科の進歩」編集室
〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル
知人社内 TEL. 075-771-1373 FAX. 075-771-1510
sanpu-sinpo@chijin.co.jp

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE
Medical Online

<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja>
<http://www.medicalonline.jp/>

THE OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN

近 畿 産 科 婦 人 科 学 会

Adv Obstet Gynecol

産 婦 の 進 歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

■会 告

日産婦学会近畿ブロック理事候補選出 1 / 第148回総会ならびに学術集会 2 / 演題応募方法 3 / 電子投稿・電子査読についてのお知らせ 4 / 著作権ポリシーについて他 5 / 構成・原稿締切 6

■投稿規定他

—112

～学会へのお問合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

TEL : 075-751-6354 FAX : 075-771-1510

URL : <http://www.kinsanpu.jp>

E-mail : kinsanpu@chijin.co.jp



GnRHアンタゴニスト
劇薬 処方箋医薬品^{注)}

レルミナ[®]錠 40mg

RELUMINA[®] Tablets 40mg (レルゴリクス)

薬価基準収載

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

●効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売元
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2021年12月作成

■ORIGINAL

Chemotherapy with Bevacizumab for uterine cervical cancer:a multicenter retrospective case-control study ————— Takuya YOKOE, et al. 1

Our experience with pembrolizumab in MSI-High gynecologic cancer and the relationship between treatment response and neutrophil/lymphocyte ratio ————— Toshiki TAMURA, et al. 10

Exacerbating factors and adverse effects on perinatal events of psychiatric disorders complicating pregnancies ————— Tomomi KITA, et al. 16

Chromosomal analysis in products of conception at early pregnancy loss with next-generation sequencers ————— Hidemine HONDA, et al. 26

A single-center retrospective study of the effects of steroid administration to pregnant women with expected preterm labor ————— Kohei IDA, et al. 32

■CASE REPORT

Development of conjoined twins after single blastocyst transfer: a case report ————— Eri AKITA, et al. 39

A case of vasa previa diagnosed at the time of full opening of the uterine cervix ————— Natsuko YAMATO, et al. 45

A delayed interval delivery (DID) after a single fetal demise in dichorionic diamniotic twin pregnancy ————— Masuyo MATSUMOTO, et al. 51

Peritoneal pregnancy diagnosed and treated laparoscopically: a case report ————— Takuya NODA, et al. 57

A case of uterine carcinosarcoma with scalp metastasis ————— Yuki DOMAE, et al. 62

Preoperative reduction in ovarian leiomyoma volume using gonadotropin-releasing hormone antagonists ————— Sachi IMAKITA, et al. 71

A case of pyoderma gangrenosum in a cesarean section wound that was difficult to distinguish from wound infection ————— Yuta SAKAMOTO, et al. 79

Recurrent severe hydronephrosis in two subsequent pregnancies in a woman who underwent surgery for vesicoureteral reflux in childhood: a case report ————— Marisa MAEDA, et al. 85

Acute lymphoblastic leukemia resulting in maternal death : a case report ————— Atsushi YOSHIDA, et al. 93

次期日本産科婦人科学会近畿ブロック理事候補選出について

次期（令和5年4月～令和7年3月）の日本産科婦人科学会（以降、日産婦と略記）近畿ブロック理事候補を選出するための選挙を、選出規定に基づき、下記の要領で実施いたします。

記

- 1) 日 時 令和5年2月12日（日）午後
- 2) 場 所 からすま京都ホテル
- 3) 定 員 日産婦学会の定める定数（現在のところ4名選出予定）
- 4) 被選挙人
 - 第1項 近畿ブロックに所属する日産婦会員であること
 - 第2項 （イ）本人自らの立候補
 - （ロ）会員の推薦（本人の承諾書付き）によるもの
 - （ハ）日産婦学会委員会の推薦によるもの
- 5) 立候補の届出
 - （イ）届出締切 令和5年2月1日（水）午後4時まで
 - （ロ）近畿産科婦人科学会事務局内 選挙管理委員会
 [〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル8]
 に届出用紙を請求，必要事項を記入の上，期限内に届け出ること
- 6) 選挙人 近畿ブロック，各府県より選出された新（次期）代議員
- 7) その他 近畿産科婦人科学会の日本産科婦人科学会理事候補選出規定により選出する

以 上

令和5年2月1日

日本産科婦人科学会近畿ブロック選挙管理委員会

委員長 柏木 智博

第148回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内
(第2回予告)

第148回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。
多数のご参加をお願い申し上げます。

2023年度近畿産科婦人科学会 会長 矢本 希夫
第148回近畿産科婦人科学会学術集会 会長 井篁 一彦

記

会 期：2023年6月17日（土）、18日（日）

会 場：アバローム紀の国

〒640-8262 和歌山市湊通丁北2-1-2

TEL：073-436-1200

演題募集について：演題申込・抄録登録は、本学会ホームページ・トップ画面の「第148
回一般演題申込み・新規登録」よりお願いいたします。詳しくは後
掲の＜演題応募方法について＞をご参照ください。

演 題 申 込 締 切：2023年2月14日（火）15：00

お問い合わせ先：第148回近畿産科婦人科学会学術集会 運営事務局
kinsanpu148@nta.co.jp

※本学術集会では、一般演題の中から優れた発表に対して優秀演題賞を授与します。

学会事務局

〒641-8510 和歌山市紀三井寺811-1
和歌山県立医科大学産科婦人科学講座
担当：岩橋 尚幸
TEL：073-441-0631／FAX：073-445-1161
E-mail：sanpu1@wakayama-med.ac.jp

運営事務局

〒541-0051 大阪市中央区備後町3-4-1
山口玄ビル6階
第148回近畿産科婦人科学会学術集会
運営事務局
株式会社日本旅行 大阪法人営業統括部MICE
営業部
TEL：06-4256-3869／FAX：06-6204-1763
E-mail：kinsanpu148@nta.co.jp

＜演題応募システム 申込方法について＞

■申込方法について

- 1) 本学会のホームページ, <http://www.kinsanpu.jp> トップ画面の新規登録より「演題応募の留意点」をご確認いただき、下部の「登録」ボタンをクリックし入力画面へ進んでください。
- 2) 入力した内容をご確認いただき、「送信」にて申込み完了後に、登録内容とともに受領メールを配信いたします。登録時には演題受付番号が自動発行され、ご自分で演題パスワードも設定していただきます。
- 3) 登録時にお送りする確認画面には、演題受付番号とご自分で設定した演題パスワードが掲載されています。紛失しないよう保存をお願いいたします。事務局では、演題受付番号とご自分で設定した演題パスワードの問い合わせには応じられませんのでご注意ください。
- 4) この演題受付番号とご自分で設定した演題パスワードにより、募集期間内に限り登録した内容（抄録本文、未入会の場合の仮会員番号、いろいろなチェック欄等）の修正が何度でも可能です。
- 5) 登録いただいた原稿はそのまま抄録集に掲載いたします。事務局では原稿訂正の対応は一切できませんので十分にご確認ください。
- 6) 演題募集締切後の修正は一切お受けできませんのでご注意ください。（募集期間内の内容修正は可能です。）

■注意事項

- 1) 演者・共同演者は最大120字まで、筆頭演者と異なる共同演者の所属先および診療科がある場合は120字まで入力可能です。
- 2) 演題名は最大40字まで、本文は最大430字まで入力可能です。
- 3) 英数字半角文字2文字を日本語全角文字1文字とします。図・表は挿入できません。
- 4) 演題の採否については学術集会会長にご一任ください。
- 5) 学術集会プログラムは近畿産科婦人科学会ホームページ上で公開いたします。

・個人情報について

個人を識別できる可能性がある情報については、「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせをご参考ください。（学会誌 産婦人科の進歩に毎号掲載）

演題登録システムでは、Firefox, Google Chrome, Microsoft Edge, Safariの最新バージョンで動作確認を行っております。演題登録には各ブラウザの最新バージョンをご利用ください。

【電子投稿・電子査読についてのお知らせ】

会員各位

近畿産科婦人科学会へ投稿される論文について、2018年（平成30年）11月10日より電子査読システムを導入しております。これまでの郵送による投稿・査読から、WEBを利用したオンライン投稿システムに変更になっております。

論文を投稿される際は、近畿産科婦人科学会ホームページから投稿フォームにアクセスし、表示される指示に従って投稿してください。

電子投稿・電子査読システムについてご不明の点がございましたら、下記、杏林舎へお問い合わせください。その他一般的なお問い合わせ等に関しては編集室までお願いいたします。

■システムの操作に関するお問い合わせ先
株式会社 杏林舎

E-mail : sl-support@kyorin.co.jp

TEL : 03-3910-4517

■論文投稿に関するお問い合わせ先

「産婦人科の進歩」編集室

E-mail : sanpu-sinpo@chijin.co.jp

（お問い合わせはメールにてお願いいたします。）

【近畿産科婦人科学会の著作権ポリシーについて】

会員各位

近畿産科婦人科学会の著作権ポリシーについて、編集委員会で審議し理事会の承認を経て下記の通り決定しましたのでご報告いたします。

近畿産科婦人科学会は、著作者本人が出典表示を明記することにより、査読後論文を機関リポジトリを通じてインターネット上で公開することを認める。

近畿産科婦人科学会
編集委員会
委員長 松村 謙臣

【著作物への複写権等委託済表示】

本誌は複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会（JAC）に委託しています。

著作権法で定められた例外を除き、本誌の無断複製は禁止されています。複写を希望される場合は事前にJACの許諾を受けてください。

一般社団法人学術著作権協会（JAC）
〒107-0052東京都港区赤坂9-6-41乃木坂ビル
Fax：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

公益社団法人日本複製権センターと包括複写許諾契約を締結している企業等法人の場合、社内利用を目的とした複写については許諾を得る必要はありませんが、社外頒布を目的とした複写については許諾が必要です。

ただし、転載・翻訳等に関しては、直接「産婦人科の進歩」編集室へお問い合わせください。

近畿産科婦人科学会
編集委員会
委員長 松村 謙臣

「産婦人科の進歩」誌 構成・原稿締切日等のご案内（第75巻（2023年））

	1号（2月1日号） ・論文	2号（5月1日号） ・春期学術集会 プログラム・抄録 （一般演題）	3号（8月1日号） ・論文 ・医会報告	4号（10月1日号） ・前年度秋期学術集会記録 （研究部会記録） ・秋期学術集会 プログラム・抄録 （研究部会演題） ・巻総目次 ・総会記録
会 告	12月10日	3月10日	6月10日	8月10日
掲載対象論文 研究部会記録 （投稿システムにて受付）	前年11月末までの受理論文	—	5月末までの受理論文	—
「臨床の広場」 「今日の問題」 「会員質問コーナー」	—	—	—	7月20日
学術集会 プログラム抄録	10月20日	1月20日	4月20日	6月20日
常任編集委員会 （査読審査） 開催日	—	2月末日	—	7月末日
	10月	12月	2月	6月

投稿に際しましては、投稿規定をご一読のうえ、近畿産科婦人科学会HPから投稿フォームにアクセスし、表示される指示に従って投稿してください。

論文掲載号は1・3号となります。

ご論文受付後の修正依頼は、常任編集委員会での審議後にお送りいたします。

内容によっては審査に時間がかかり、掲載が遅れる可能性があることをご了承ください。

一般掲載で3月末までの受理を希望され、掲載される場合は、10月5日までにご投稿ください。

特別掲載は受理希望の2カ月前までにご投稿ください。

掲載につきましては、1号は前年11月末まで、3号は5月末までの受理論文が対象となります。

掲載証明書は受理後に発行させていただきます（希望者のみ）。

研究部会記録はシステム投稿となります。秋期学術集会後、翌年7月20日まで受付いたします。

【原 著】

子宮頸癌に対するBevacizumab併用化学療法の検討
—多施設後ろ向きケースコントロール研究—横江 巧也¹⁾, 北 正人¹⁾, 角 玄一郎¹⁾, 佛原 悠介¹⁾
久松 洋司¹⁾, 中井 英勝²⁾, 松村 謙臣²⁾, 岡田 英孝¹⁾

1) 関西医科大学産科学・婦人科学講座

2) 近畿大学医学部産科婦人科学教室

(受付日 2021/9/6)

概要 子宮頸癌に対する術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy ; NAC) の症例と緩和的全身化学療法の症例で, TC (paclitaxel + carboplatin) 療法とBevacizumab (Bev) の併用療法とBevによる維持療法の効果と安全性を比較検討する目的で, 後ろ向き多施設共同研究を行った。関西医科大学附属病院および近畿大学医学部附属病院で, 2016年から2019年までの間に子宮頸癌に対して化学療法が実施された患者のうち, 他の化学療法や放射線療法の治療歴がない36例を対象とした。NACと腹式広汎子宮全摘術が実施された患者25例をNAC群, 進行期子宮頸癌に対して化学療法を実施した患者11例を緩和的化学療法群とした。Bev併用はNAC群で8例 (32%), 緩和的化学療法群で4例 (36.4%) であり, NAC群は4例, 緩和的化学療法群では全例がBevによる維持療法に移行した。腫瘍減量効果, 副反応等について, Bev併用の有無での比較・検討を行った。術前・術後補助化学療法の期間中にはBev併用による有害事象は認められなかったが, Bevの維持期間中に腸穿孔を含む有害事象を認め, 治療の中断を要した。Bev併用療法群はベースライン時にリンパ節腫大を伴う症例を多く含んでいたが, 術中出血量・手術時間・Down Stage率・病理学的な再発リスク因子はBevの有無で有意差を認めなかった。子宮頸癌に対するBev併用療法は, 許容される安全性で実施可能であり, とくに長期間のBev維持期間には有害事象のマネジメントが重要であるが, NACや緩和的全身化学療法の有効性を向上させる可能性が示唆された。〔産婦の進歩75 (1) : 1-9, 2023 (令和5年2月)〕

キーワード: 子宮頸癌, Bevacizumab, 術前化学療法, 多施設共同研究

【ORIGINAL】

Chemotherapy with Bevacizumab for uterine cervical cancer:
a multicenter retrospective case-control studyTakuya YOKOE¹⁾, Masato KITA¹⁾, Genichiro SUMI¹⁾, Yusuke BUTSUHARA¹⁾
Yoji HISAMATSU¹⁾, Hidekatsu NAKAI²⁾, Noriomi MATSUMURA²⁾ and Hidetaka OKADA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University faculty of Medicine

(Received 2021/9/6)

Abstract This study aimed to compare the efficacy and safety of bevacizumab (Bev) with paclitaxel (paclitaxel + carboplatin) and maintenance with Bev in preoperative (neoadjuvant chemotherapy [NAC]) and palliative systemic chemotherapy for cervical cancer. We categorized 36 patients who received cervical cancer chemotherapy during 2016-2019 at Kansai Medical University and Kindai University Hospital into NAC and palliative chemotherapy groups. Bev was administered to eight and four patients in the NAC and palliative chemotherapy groups, respectively ; four in the NAC group and all in the palliative chemotherapy group were switched to maintenance therapy with Bev. Tumor reduction efficacy and adverse events were compared and evaluated with and without combined Bev use. No adverse events were observed during NAC and adjuvant chemotherapy with Bev ; however, treatment had to be interrupted during maintenance owing to gastroin-

testinal perforation. The Bev combination therapy group included more patients with lymph nodal enlargement at baseline. There were no significant differences in intraoperative blood loss, operative time, down stage rate, or pathologic risk factors for recurrence between patients with and without Bev. Bev combination therapy for cervical cancer was feasible and could potentially improve NAC and palliative systemic chemotherapy efficacies, although adverse events should be carefully managed.

[Adv Obstet Gynecol, 75 (1) : 1-9, 2023 (R5.2)]

Key words : uterine cervical cancer, Bevacizumab, neoadjuvant chemotherapy, multicenter study

緒 言

子宮頸癌に対するBevacizumab (Bev) 併用化学療法の有効性が示されており、全生存率 (overall survival : OS) の延長^{1,2)} や安全性^{3,5)} が報告されているが、副作用の懸念などから実臨床では頸癌の化学療法に対してBevを併用している施設は多くはない。また、子宮頸癌の化学療法を含む戦略の1つに、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy ; NAC) を併用した外科的切除がある⁶⁾。消化器癌を含む固形癌において術前化学療法のエビデンスが確立されつつある⁷⁾。NACのメリットとしては、down stagingと切除率の向上、微小転移に対する早期の治療が可能である⁶⁾ ことが挙げられる。また、OSの延長の報告⁸⁻¹²⁾ やNACの化学療法の奏効率が、予後に相関するという報告もある^{8-10,12)}。一方で、NACに予後改善効果がないという報告もあり¹³⁻¹⁸⁾、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインにおいてもNACは推奨されておらず¹⁸⁾、子宮頸癌に対するNACの有用性については議論が分かれている。さらにBevは進行性子宮頸癌に対する単剤維持療法が救済化学療法として有効という報告があるが、この戦略についても一般的ではない¹⁹⁾。今回、子宮頸癌に対するTC (paclitaxel plus carboplatin) 療法とTC+Bev療法について、NACと手術を前提としない緩和的全身化学療法の症例で、Bevの併用、維持療法の安全性と有効性を検討する目的で、後ろ向き多施設共同研究を行った。

方 法

対象患者と治療レジメン : 対象患者は、2016年から2019年までの期間で、子宮頸癌に対して関西医科大学と近畿大学医学部産婦人科で化学

療法が実施された患者合計59人であった。化学療法のレジメンはTC療法 (パクリタキセル (PAC 175 mg/m²) とカルボプラチン (CBDCA AUC 5 mg/mL · min)、またはTC+Bev療法 (TC療法とBev (15 mg/kg) の併用) であり、それぞれをTC群・TC+Bev群とした。使用するレジメンの選択は各医療者の裁量とした。このレジメンの初回治療効果を評価するため、他の化学療法、化学放射線治療、放射線単独治療を含む治療歴をもつ症例 (23例) は除外された。術前治療として同化学療法が行われ、腹式広汎子宮全摘術が施行された患者25人をNAC群、それ以外の11名を進行期子宮頸癌に対する緩和的化学療法群とした。

NAC群の術前投薬回数は2回を目標とし、手術前後4週間以内の化学療法はTC療法が用いられ、術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy ; AC) はNACと合計で6回となるよう計画された。そしてNAC群では病理学的な再発リスク因子 (リンパ節転移、脈管・傍組織・間質浸潤の陽性例) を伴う症例に対し、緩和的化学療法群は全例に対し、Bev単剤 (15 mg/kg tri-weekly) による維持療法を実施した。Bevの維持療法は延長中止を要する有害事象が生じない限り、術前化学療法を合わせて21回を上限として施行された。研究デザインについて図1に示す。

研究デザイン : 研究デザインは多施設における後方視的なケースコントロール研究であり、本研究は関西医科大学および近畿大学の審査委員会による承認を得ている。全ての患者は化学療法の前に画像検査と腫瘍マーカー扁平上皮癌抗原 (SCC) を含む血液検査を受けた。全身転移の評価は胸腹部CT、局所の広がり骨盤部MRIを用いた。化学療法後も骨盤部MRIを撮像

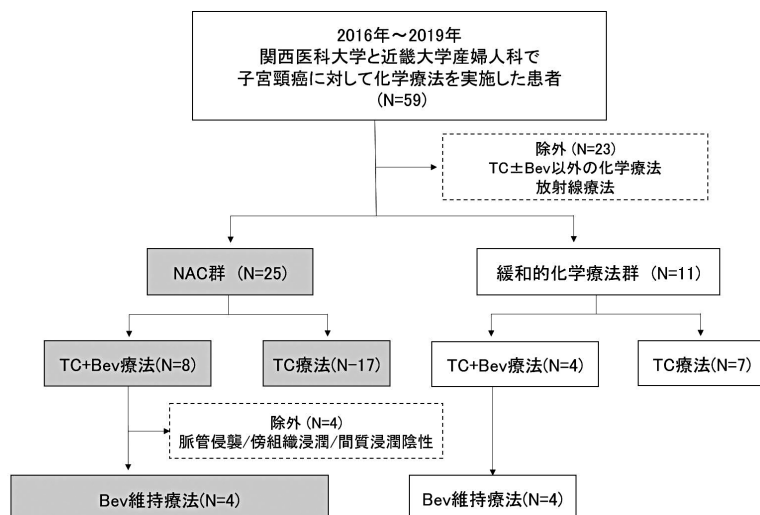


図1 研究デザイン

子宮頸癌に対しTC (pacitaxel + carboplatin) またはBevacizumab (Bev) の併用レジメンを使用した症例を対象とした。術前化学療法 (NAC) と広汎子宮全摘術を行ったNAC群と、進行例に対する緩和的化学療法群に分類した。Bev併用症例はNAC群で8例 (32%)、緩和的化学療法群で4例 (36.4%) であり、NAC群は4例、緩和的化学療法群では全例がBevによる維持療法に移行した。腫瘍減量効果、副反応等について、Bev併用の有無での比較・検討を行った。

し、固形腫瘍の応答評価基準 (RECIST) に従って腫瘍が検出できない場合は臨床的CR、30%以上の退縮は臨床的PRとした。病理学的に腫瘍が消失した場合を病理学的CRとし、臨床的ステージと病理学的ステージの差異によって、Down/Up stagingと評価した⁶⁾。

統計分析：統計解析はR version 3.5.2を使用し、生存分析はLog-rank検定、カテゴリカルデータはFisherの正確検定、連続量データはt検定とWilcoxon順位和検定を使用した。p値は両側検定で<0.05を有意差、0.05-0.1を有意傾向とした。

結 果

患者集団はNAC群25人、緩和的化学療法群11人に分類され、別々に解析された。

NAC群はTC + Bev療法群8人、TC療法群17人に分類された。対象患者の内訳を表1に示す。また、clinical N1症例 (術前画像検査でリンパ節腫大を指摘された症例) の比率はTC療法群が17.6%であることに對し、TC + Bev群では

62.5%であり、術前にリンパ節転移が予想される症例にTC + Bevが選択されている有意傾向を認めた ($p=0.07$)。

CTCAE grade 3以上で投与終了となった有害事象は表1に示すとおりで、TC + Bev群で3例、TC群で2例生じた。Bev併用群の有害事象は、いずれもTCとの併用期間ではなく、その後の維持療法中に生じていた。1例の消化管穿孔症例は、TC + BevによるNACを4回終了しCRを得た後、腹式広汎子宮全摘術を実施しBev単剤による維持療法に移行したが、3回の投与後に回腸穿孔をきたした。開腹手術による穿孔部位の修復を実施し、術後はPSの低下や子宮頸癌の再発を認めることなく経過している。

図2AにNAC期間、AC期間、Bev維持療法期間を箱ひげ図により示し、治療開始の時点でSCCが陽性 (>1.5/ng/mL) の症例に限定して、化学療法開始後の腫瘍マーカーSCCの推移をSpider-plotとして示した。NAC、ACの期間の中央値はBevの併用の有無で有意差を認めなか

表1 患者背景と治療による有害事象

変数	NAC群 (N=25)		緩和的化学療法群 (N=11)	
	TC+Bev群 (N=8)	TC群 (N=17)	TC+Bev群 (N=4)	TC群 (N=7)
平均年齢 (歳)	55.5 (49.5–63.0)	52.0 (43.0–65.0)	49.0 (47.0–51.0)	72.0 (59.0–76.0)
FIGO stage (人数(%))				
I	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
II	6 (75.0)	17 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
III	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (28.6)
IV	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (50.0)	5 (71.4)
組織型 (人数(%))				
扁平上皮癌	5 (62.5)	13 (76.5)	3 (75.0)	7 (100)
腺癌	2 (25.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
明細胞癌	1 (12.5)	1 (5.9)	1 (25.0)	0 (0.0)
治療前の最大腫瘍面積 (cm ²)	14.1 (0.83–22.6)	15.9 (12.1–23.6)	23.4 (17.9–29.1)	16.5 (13.7–20.1)
clinical N1 (人数(%))	5 (62.5)	3 (17.6)	4 (100)	6 (85.7)
化学療法の終了を要した有害事象 (人数(%))	回腸穿孔 1例 尿蛋白 1例	末梢神経障害 1例	尿蛋白 1例	薬物アレルギー 1例

NAC群、緩和的化学療法群のベースラインのデータを中央値（四分位範囲）で示した。術前画像検査でリンパ節腫大を認めた症例をclinical N1として集計した。また全化学療法期間に生じた有害事象について、その数と内訳を記載した。

表2 NAC群の術中所見と術後病理所見

	TC+Bev群 (N=8)	TC群 (N=17)
術中所見		
腹式/腹腔鏡下 (人数(%))	8 (100) / 0 (0)	17 (100) / 0 (0)
出血量 (mL)	924.1	1157.7
手術時間 (分)	331.0	367.5
術後病理所見 (人数(%))		
Up Stageあり	0 (0)	0 (0)
Down Stageあり	3 (37.5)	4 (23.5)
リンパ節転移陽性	0 (0.0)	4 (23.5)
断端陽性	0 (0.0)	1 (5.9)
脈管侵襲陽性	1 (12.5)	2 (11.8)
傍組織浸潤陽性	2 (25.0)	9 (52.9)
間質浸潤陽性	2 (25.0)	10 (58.8)

NAC群の術中所見、病理学的な再発リスク因子の比較を示す。臨床的ステージと病理学的ステージの差異によって、Down/Up stagingとして集計した。

った。両群ともにNAC開始から3カ月以内に半数以上の症例でSCCが陰性化を示した。TC療法群の1例で術後半年以内のSCC高値再発を認めた。Bev併用群では4例がBevによる維持療法に移行し、そのうち2例が表1に示す有害事象により維持療法を終了した。次に、NAC群の手術成績と術後病理所見について表2に示す。

Down Stage率、病理学的な再発リスク因子(リンパ節転移、断端陽性、脈管・傍組織・間質浸潤の陽性例)はBev併用の有無で有意差を認めなかった。図3Aに原発巣と腫大リンパ節の変化量について示す。有意差・有意傾向は認めなかったが、腫瘍面積減量率と腫大リンパ節合計面積の減少率はTC + Bev群で大きい傾向を認

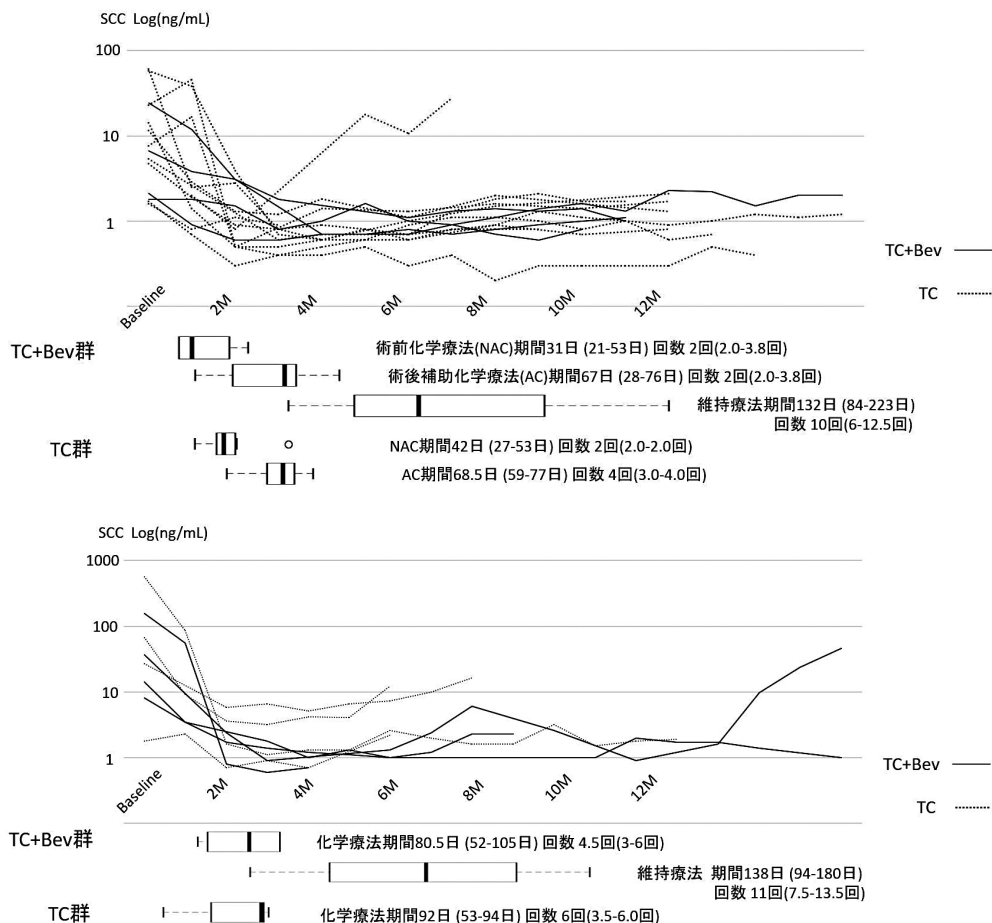


図2A (上), B (下) 化学療法の施行期間と、腫瘍マーカーの推移
NAC期間, AC期間, Bev維持療法期間を箱ひげ図により示し, 治療開始の時点で SCCが陽性 (>1.5/ng/mL) の症例に限定して, 化学療法開始後の腫瘍マーカー SCCの推移をSpider-plotとして示した。(A) はNAC群, (B) は緩和的化学療法群を示す。NAC: neoadjuvant chemotherapy, AC: adjuvant chemotherapy

めた。NAC期間中の腫瘍の増大は原発巣・腫大リンパ節ともTC療法群にのみ観察された。図4に予後解析の結果を示す。調査期間内では両群ともに死亡イベントは確認できなかった。NAC後のPFSはBevの併用で有意差を認めなかった。

緩和的化学療法群はTC+Bev療法群4人, TC療法群7人に分類された。患者内訳について表1に示す。腫瘍マーカーの経過と投薬期間について図2Bに示す。治療開始から両群ともに大半が6カ月以内にSCCが陰性化を示した。TC+Bev群は全例がBevによる維持療法に移行し,

そのうち1例が表1に示す有害事象により投与を終了した。図3Bで原発巣と腫大リンパ節の変化量について示す。有意差・有意傾向は認めないが、腫瘍減量率, 最大腫大リンパ節およびの腫大リンパ節合計の減少率ともTC+Bev群が大きい傾向であった。化学療法中の腫大は、腫瘍では両群とも認めなかったが、リンパ節では最大腫大リンパ節, 腫大リンパ節の合計とも、有意ではないがTC+Bev群に少なかった。予後分析の結果を図4に示す。Log-rank解析で、少なくとも観察期間において、有意差・有意傾向は認めなかった。

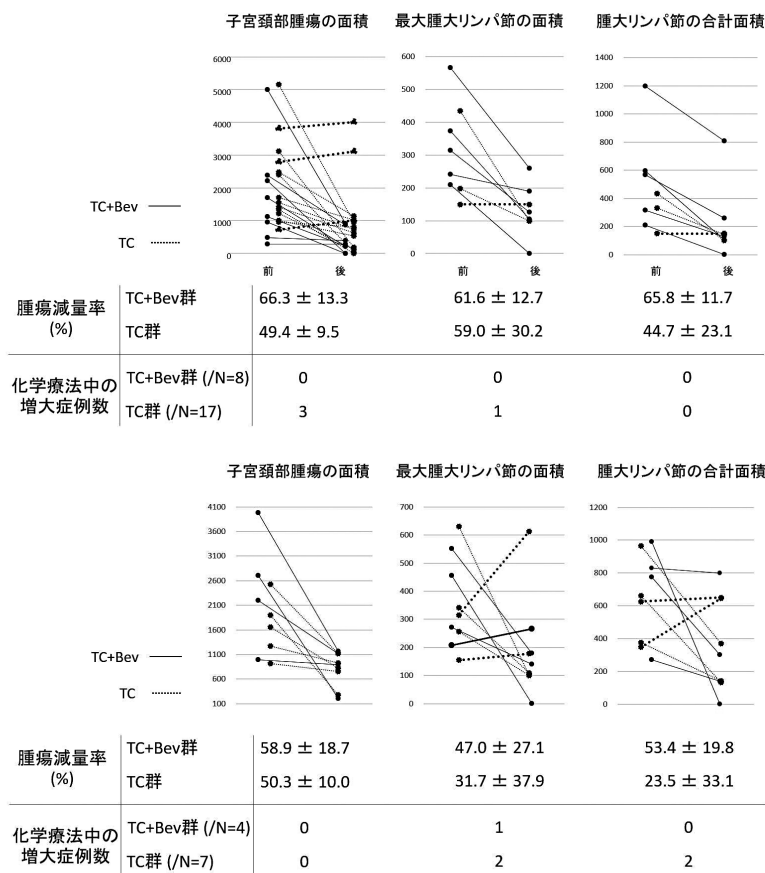


図3A (上), B (下) 化学療法前後の腫瘍・腫大リンパ節の縮小の傾向
子宮頸部腫瘍, 最大腫大リンパ節および腫大リンパ節合計の面積の変化と減少率の中央値を示す。(A)はNAC群, (B)は緩和的的化学療法群を示す。データは平均値±標準誤差で示した。

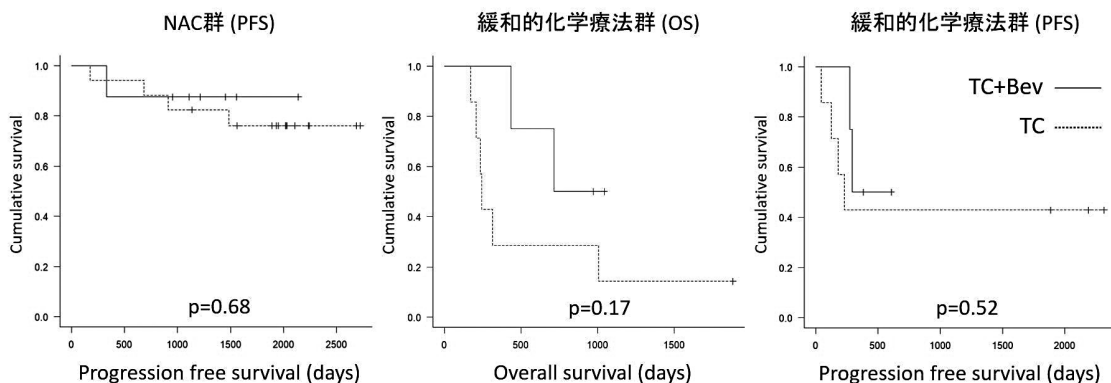


図4 生存期間分析

考 察

今回、子宮頸癌に対するTC療法とTC+Bev療法について、NACと緩和的全身化学療法の症例で、後ろ向き多施設共同研究を行った。その結果、子宮頸癌に対する維持療法を含むBev併用化学療法は許容される安全性で実施可能であり、有用性を示唆するいくつかの結果が得られた。

まず、安全性については1例ではあるが重篤な副作用である消化管穿孔を認めたことには注意を要する。本研究の回腸穿孔症例では、Bevの維持療法の中止と一時的な患者のPerformance Status (PS) の低下を伴ったが、その後PSは回復し再発も認めていないことから、治療上の不利益は少なかったものと考えられる。Tewariら²⁵⁾は、Bevの併用で瘻孔の頻度が増加したが、外科的緊急事態、敗血症、または死亡を引き起こさなかったと述べている。しかし、Bevは引き続き補助放射線治療を要する患者に対しては、より慎重に選択すべき治療手段である。Kimら²⁶⁾は放射線治療前にBev併用化学療法が施行されていると消化管穿孔が増加することを報告している。一方、Yeら¹¹⁾はNACにより術後補助放射線治療の必要が、統計学的に有意に低下すると報告している。いずれにしても、Bev併用時の消化管穿孔には、注意を要すると考えられる。

また、維持療法による長期間のBev投与については、有害事象のマネジメントが重要であるが、われわれの研究では、TC+Bev群の有害事象は維持期間にのみ出現し、その内訳は尿蛋白が最多であった。蛋白尿は、適宜Bevを休薬、減量することで薬物の継続が可能とされている²⁴⁾。

次に、有効性について考察する。

NAC症例では、とくにTC+Bev群においてclinical N1症例を多く含む傾向を認めた。そのような治療前ベースラインにもかかわらず、Down Stage率や病理学的な再発リスク因子(リンパ節転移、断端陽性、脈管・傍組織・間質浸潤の陽性例)、生存期間分析におけるPFSが

Bevの有無で有意差を認めなかった。これらの結果は、TC+Bev療法がより進行例・リンパ節転移が予想される例に適している可能性を示唆している。さらにHeら²⁰⁾は、組織型が非扁平上皮癌で腫瘍径がFIGO stage IIBを超える子宮頸癌患者にはNACが有用としている。また、Junkerら⁶⁾は、NACによりR0手術の成績が増加すると報告し、同時にNACにおいてBevの併用で臨床的完全寛解率とdown gradingの増加を認めたと報告している。

また、本研究における緩和的化学療法群は、観察期間内でOS・PFSに有意差は認めなかった。先行研究では子宮頸癌に対するBev併用化学療法の有効性が示されており、OSの延長^{1,2)}や安全性^{3,5)}が報告されている。Bevは血管新生阻害剤として働くだけでなく、制御性T細胞、骨髄由来抑制細胞、腫瘍関連マクロファージ等の腫瘍局所の免疫環境を負に調整する細胞群を抑制する作用をもつ。この結果、腫瘍微小環境を改善し、同時に併用する化学療法の作用を増強する作用を有すると報告されている²¹⁾。

さらに、Bev併用療法の強みとして、維持療法が可能である点がある。われわれの研究においても、NAC後、緩和的化学療法群ともに中央値4カ月のBev維持療法として行っており、これが再発リスクを低下させた可能性もある。殺細胞性抗腫瘍薬の投与を終了した後も、Bevは比較的少ない副作用で維持的な投与が可能である¹⁹⁾。卵巣癌では初回治療後の維持療法にBevやPARP inhibitorが導入され、優れた有用性が示されている^{22,23)}。TC+Bev療法は、その後Bevの維持療法を行えることも、TC療法に対する優位性と考えられる。

結 語

子宮頸癌に対する維持療法を含めたBev併用化学療法は、許容される安全性で実施可能であり、化学療法との併用中の消化管穿孔や維持療法中の尿蛋白などの副作用に注意する必要があるが、NACや緩和的全身化学療法の有効性を向上させる可能性が示唆された。ただし、本研究は症例数が少なく後ろ向き試験であるため、

結果は慎重に解釈する必要がある、症例の蓄積と検証するための前向き研究が望まれる。

謝 辞

本研究に際し、データを登録していただきました近畿大学医学部産科婦人科学教室の先生方に、深謝申し上げます。

引用文献

- 1) Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. : Bevacizumab for advanced cervical cancer : final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*, 7 : 390(10103) : 1654-1663, 2017.
- 2) Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. : Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 20 : 370(8) : 734-743, 2014.
- 3) Suzuki K, Nagao S, Shibutani T, et al. : Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 154(3) : 554-557, 2019.
- 4) Godoy-Ortiz A, Plata Y, Alcaide J, et al. : Bevacizumab for recurrent, persistent or advanced cervical cancer : reproducibility of GOG 240 study results in “real world” patients. *Clin Transl Oncol*, 20(7) : 922-927, 2018.
- 5) Sugiyama T, Mizuno M, Aoki Y, et al. : A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in Japanese patients with advanced cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 47(1) : 39-46, 2017.
- 6) Junker P, Puppe J, Thangarajah F, et al. : Neoadjuvant Therapy of Cervical Carcinoma with the Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab : a Single-Centre Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 78(8) : 768-774, 2018.
- 7) Yanagawa M, Tatsumi M, Miyata H, et al. : Evaluation of Response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer : PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 53(6) : 872-880, 2012.
- 8) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration : Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer*, 39(17) : 2470-2486, 2003.
- 9) Selvaggi L, Loizzi V, Gilio ARD, et al. : Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer : a 67 patients experience. *Int J Gynecol Cancer*, 16(2) : 631-637, 2006.
- 10) Park DC, Suh MJ, Yeo SG : Neoadjuvant Paclitaxel and Cisplatin in Uterine Cervical Cancer : Long-Term Results. *Int J Gynecol Cancer*, 19(5) : 943-947, 2009.
- 11) Ye Q, Yuan HX, Chen HL : Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients : a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 139(11) : 1887-1898, 2013.
- 12) Yang Z, Chen D, Zhang J, et al. : The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer : A randomized multicenter study. *Gynecol Oncol*, 141(2) : 231-239, 2016.
- 13) Kenter G, Greggi S, Vergote I, et al. : Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol*, 37(15) : suppl.5503, 2019.
- 14) Kim HS, Kim JY, Park NH, et al. : Matched-case comparison for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy before surgery in FIGO stage IB1-IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 119(2) : 217-224, 2010.
- 15) Maene C, Salihi RR, Nieuwenhuysen EV, et al. : Combination of weekly paclitaxel-carboplatin plus standard bevacizumab as neoadjuvant treatment in stage IB-IIB cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 31(6) : 824-828, 2021.
- 16) Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, et al. : Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy : a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol*, 106(2) : 362-369, 2007.
- 17) Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, et al. : Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer : a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer*, 108(10) : 1957-1963, 2013.
- 18) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Cervical Cancer Version 4.2019*.
- 19) Toyoshima M, Shimada M, Sasaki S, et al. : A Single Arm Prospective Pilot Study Examining the Efficacy and Safety of Bevacizumab Single Maintenance Therapy Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced or Recurrent Cervical Cancer. *Tohoku J Exp Med*, 254(3) : 145-153, 2021.

- 20) He L, Wu L, Su G, et al. : The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 134 (2) : 419-425, 2014.
- 21) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. : Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 382 : 1894-1905, 2020.
- 22) Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. : Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*, 27 ; 379 (26) : 2495-2505, 2018.
- 23) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. : Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*, 381 : 2391-2402, 2019.
- 24) Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. : Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm*, 66 (11) : 999-1013, 2009
- 25) Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. : Bevacizumab for advanced cervical cancer : final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*, 390 (10103) : 1654-1663, 2017.
- 26) Kim N, Choi SH, Chang JS, et al. : Use of bevacizumab before or after radiotherapy increases the risk of fistula formation in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 31 (1) : 59-65, 2021.

【原 著】

当科におけるMSI-High婦人科がんに対するペムブロリズマブの使用経験
および治療効果と好中球／リンパ球比の関係田村年規^{1,2)}, 濱西潤三¹⁾, 千草義継¹⁾, 山ノ井康二¹⁾
砂田真澄¹⁾, 堀江昭史¹⁾, 山口 建¹⁾, 万代昌紀¹⁾

1) 京都大学医学部婦人科学産科学教室

2) 大阪赤十字病院産婦人科

(受付日 2022/3/31)

概要 本邦において2018年にMSI-High固形がんに対して、抗PD-1抗体ペムブロリズマブが薬事承認されたが、本邦における婦人科がんに対する治療効果や有害事象に関する報告は少ない。そこで当科においてMSI-Highの婦人科がんに対してペムブロリズマブを投与した患者背景、治療効果、有害事象および治療経過と末梢血中の好中球／リンパ球比（neutrophil-to-lymphocyte ratio；NLR）との関係について後方視的に評価した。その結果、再発婦人科がん128例のうちMSI検査陽性率は9.4%（12例）であり、ペムブロリズマブを投与した8例の年齢中央値は71歳、最良治療効果は、完全奏効（CR）1例、部分奏効（PR）3例、増悪（PD）3例、評価不能1例で奏効率は50%（4/8例）であった。また無増悪期間（PFS）中央値は10カ月、奏効例の奏効持続期間（DRR）中央値は12.5カ月であった。有害事象は、関節痛1例、浮腫1例、視力低下1例、皮膚掻痒感1例を認め、いずれもgrade 1であった。また8例のうち6例では、治療効果や腫瘍マーカーと末梢血中のNLRの変化が連動していた。本結果よりMSI-High婦人科がんに対してペムブロリズマブの一定の有効性と安全性を確認するとともに、NLRの変化を評価することで治療効果を推測する補助診断に有用となる可能性が示された。

〔産婦の進歩75（1）：10-15，2023年（令和5年2月）〕

キーワード：MSI-High，ペムブロリズマブ，好中球／リンパ球数比，バイオマーカー

【ORIGINAL】

Our experience with pembrolizumab in MSI-High gynecologic cancer and
the relationship between treatment response and neutrophil/lymphocyte ratioToshiki TAMURA^{1,2)}, Junzo HAMANISHI¹⁾, Yoshitsugu CHIGUSA¹⁾, Koji YAMANOI¹⁾
Masumi SUNADA¹⁾, Akifumi HORIE¹⁾, Ken YAMAGUCHI¹⁾ and Masaki MANDAI¹⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Red Cross Osaka Hospital

(Received 2022/3/31)

Abstract In 2018, pembrolizumab, an anti-PD-1 antibody, was approved for treatment of microsatellite instability (MSI)-high solid tumors in Japan. Here, we retrospectively evaluated the relationship of patient background, treatment efficacy, adverse events, and treatment course with the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood of patients treated with pembrolizumab for MSI-high gynecological cancer. Among 128 patients with recurrent gynecological cancer, the MSI positivity rate was 9.4% (12 patients) of which eight patients (median age, 71 years) were treated with pembrolizumab. The response rate was 50% (4/8 patients). The median progression-free period was 10 months, and the median duration of response in the responders was 12.5 months. Adverse events included arthralgia, edema, decreased vision, and pruritus, all of which were grade 1. Of the eight patients who received pembrolizumab, one underwent craniotomy for a benign brain tumor, and another, palliative irradiation for a recurrent pelvic lymph node. In addition,

in six of the eight cases, the peripheral blood NLR fluctuated in conjunction with the treatment effect and tumor markers. These results confirm the clinical efficacy and safety of pembrolizumab against MSI-high gynecological cancer. They also support estimation of the treatment effect by evaluating change in the NLR. [Adv Obstet Gynecol, 75(1): 10-15, 2023 (R5.2)]

Key words : MSI-High, pembrolizumabu, neutrophil/lymphocyte ratio, biomarker

緒 言

ミスマッチ修復欠損 (mismatch repair deficiency : MMRd) による高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形がんは、婦人科がんを含めてがん種横断的に存在し、とくに子宮体癌でその頻度が最も高いことが知られている^{1,2)}。本邦では2018年にMSI-High固形がんに対して、免疫抑制性補助シグナル受容体programmed cell death-1 (PD-1) に対する完全ヒト型モノクローナル抗体ペムプロリズマブが薬事承認され、婦人科領域では膣・外陰部の悪性黒色腫に次いで免疫チェックポイント阻害薬の実臨床での投与が可能となった³⁾。しかしながら本邦におけるMSI-Highの婦人科がんに対する使用実績は依然として多くはなく、また治療効果に関わる因子の解明は進んでいない。近年、固形がんの進行期や薬物療法の治療効果と末梢血中の好中球/リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR) との関係が注目されている。好中球は急性炎症や自然免疫に関わる免疫細胞であり、血管新生や転移に関する癌促進因子とされ、リンパ球は慢性炎症や獲得免疫により主に抗腫瘍因子として働くことから、NLRは、全身の免疫状態の指標とされている⁴⁾。とくにNLRは胃癌、大腸癌、頭頸部癌、肺癌患者などにおいて、生存予後に影響を与える因子であるとともに、免疫チェックポイント阻害薬の有効性に関係することも報告されている⁶⁻¹¹⁾。一方で、MSI-high腫瘍は腫瘍免疫との関係が知られているが^{11,12)}、MSI-High固形がんNLRに対する検討はされていない³⁾。そこで当科でMSI-Highの婦人科がんの治療経験とともに、治療効果とNLRとの関係について検討し文献的考察を行った。

目 的

当科における婦人科がんのMSI-High症例の頻度ならびにMSI-High婦人科がんに対するペムプロリズマブの有効性と安全性について、臨床情報とともに後方視的に検討し、さらに治療経過と末梢血中のNLRとの関係について検討し、文献的考察を行った。

方 法

当科にて、2018年12月から2021年2月までにMSI検査が施行された再発婦人科がん118例を対象として、患者背景、治療効果、有害事象および治療経過と末梢血中のNLRとの関係について後方視的に評価した。治療効果判定はRECIST v1.1、有害事象はCTCAE version 4.04、ペムプロリズマブ使用に際しては適正使用ガイドを参照した。本研究は当院倫理委員会承認を得ている。

結 果

当院における再発婦人科がんのうちでMSI検査を行った118例のMSI検査にてMSI-Highの割合は10% (12例) であり、がん種別では子宮体癌が30% (7/23例)、卵巣癌が9% (4例/45例)、子宮頸癌が3% (1例/35例)の順に多かった(表1)。

これらMSI-High婦人科がんに対してペムプロリズマブ投与に至った症例は8例あり(表2)、それらの症例の年齢中央値は71歳 (65-72歳) であり、組織型別では子宮体癌では類内膜癌が3例 (75%)、明細胞癌が1例 (25%) であった。卵巣癌では高異型度漿液性癌が3例 (75%)、明細胞癌が1例 (25%) であった。ペムプロリズマブ投与サイクルの中央値は18サイクル (4-32サイクル) であった。

最良効果判定は、完全奏効 (CR) が1例、部分奏効 (PR) が3例、増悪 (PD) が3例、評価不能1例であり、奏効率は50% (4/8例) であっ

表1 当院におけるMSI-High婦人科がん症例数と陽性割合

がん種	計 (数)	陽性 (数)	陰性 (数)	MSI-High 陽 性率 (%)
全体	118	12	106	10
子宮体癌	23	7	16	30
類内膜癌	16	6	10	38
明細胞癌	1	1	0	100
漿液性癌	6	0	6	0
卵巣癌*	45	4	41	9
高異型度漿液性癌	32	3	29	9
低異型度漿液性癌	2	0	2	0
明細胞癌	8	1	7	13
粘液性癌	1	0	1	0
類内膜癌	2	0	2	0
子宮頸癌	35	1	34	3
扁平上皮癌	20	0	20	0
腺扁平上皮癌	2	0	2	0
通常型線癌	6	1	5	17
胃型腺癌	3	0	3	0
腸型腺癌	3	0	3	0
印環細胞癌	1	0	1	0
子宮肉腫	7	0	7	0
癌肉腫	5	0	5	0
平滑筋肉腫	1	0	1	0
腺肉腫	1	0	1	0
外陰，腔癌その他	8	0	8	0

*腹膜癌1例含む

た。がん種別の奏効率では子宮体癌で75% (3/4例：1例は効果判定未)，卵巣癌では25% (1/4例) であった。組織型別の奏効率は類内膜癌では75% (3/4例)，明細胞癌では100% (2/2例)，高異型度漿液性腺癌では0% (0/3例) であった。無増悪期間 (PFS) 中央値は10カ月 (2-24カ月)，奏効例の奏効持続期間 (DRR) 中央値は12.5カ月 (10-24カ月) であった (表2)。

また，8例中6例では，ペムプロリズマブ治療経過中の治療効果や各症例でがん病勢とともに変化していた腫瘍マーカー (CA125あるいはCA19-9) の変化とともに末梢血中のNLRも同じように変化していた (図1)。とくに症例2，7，8は腫瘍増大と腫瘍マーカーの増加と一致してNLRが増加した。また症例2，5，6および7では治療前に腫瘍マーカーもNLRも高値であったが，ペムプロリズマブ治療で無再発の状態では低値を維持していた。症例2では腫瘍マーカーとNLRはリンパ節転移

表2 当院におけるMSI-High婦人科癌に対するペムプロリズマブの治療経過と腫瘍マーカーと好中球リンパ球比との関係

症例	年齢	癌種	組織型	再発部位	投与回数	最良効果	PFS (月)	有害事象	腫瘍マーカー	NLRと腫瘍マーカーの関係
1	60	子宮体癌	CC	PEN PAN	32	PR	24	関節痛，羞明，浮腫，筋力低下	CA19-9	一致なし
2	72	子宮体癌	UD +EM (G3)	腔 断端	19	PR	11	なし	CA19-9	増減一致
3	71	子宮体癌	UD +EM (G1)	腹膜	22	CR	14	なし	CA19-9	増減一致
4	73	子宮体癌	EM (G1)	腹膜	2	判定未	判定未	皮膚掻痒	CA19-9	—
5	71	卵巣癌	CC	腹膜	18	PR	10	なし	CA19-9	無再発時低値
6	69	卵巣癌	HGSC	腹膜	4	PD	2	なし	CA125	無再発時低値
7	65	卵巣癌	HGSC	腹膜	4	PD	2	なし	CA125	増減一致
8	71	卵巣癌	HGSC	腔 断端	8	PD	5	なし	CA125	増減一致

CC，明細胞癌；UD，未分化癌；EM，類内膜癌；HGSC，高異型度漿液性癌；G3，grade 3；G1，grade 1，CR，完全奏効；PR，部分奏効；PD，増悪；PFS，無増悪生存期間；NLR，好中球リンパ球比；PEN，骨盤リンパ節；PAN，傍大動脈リンパ節

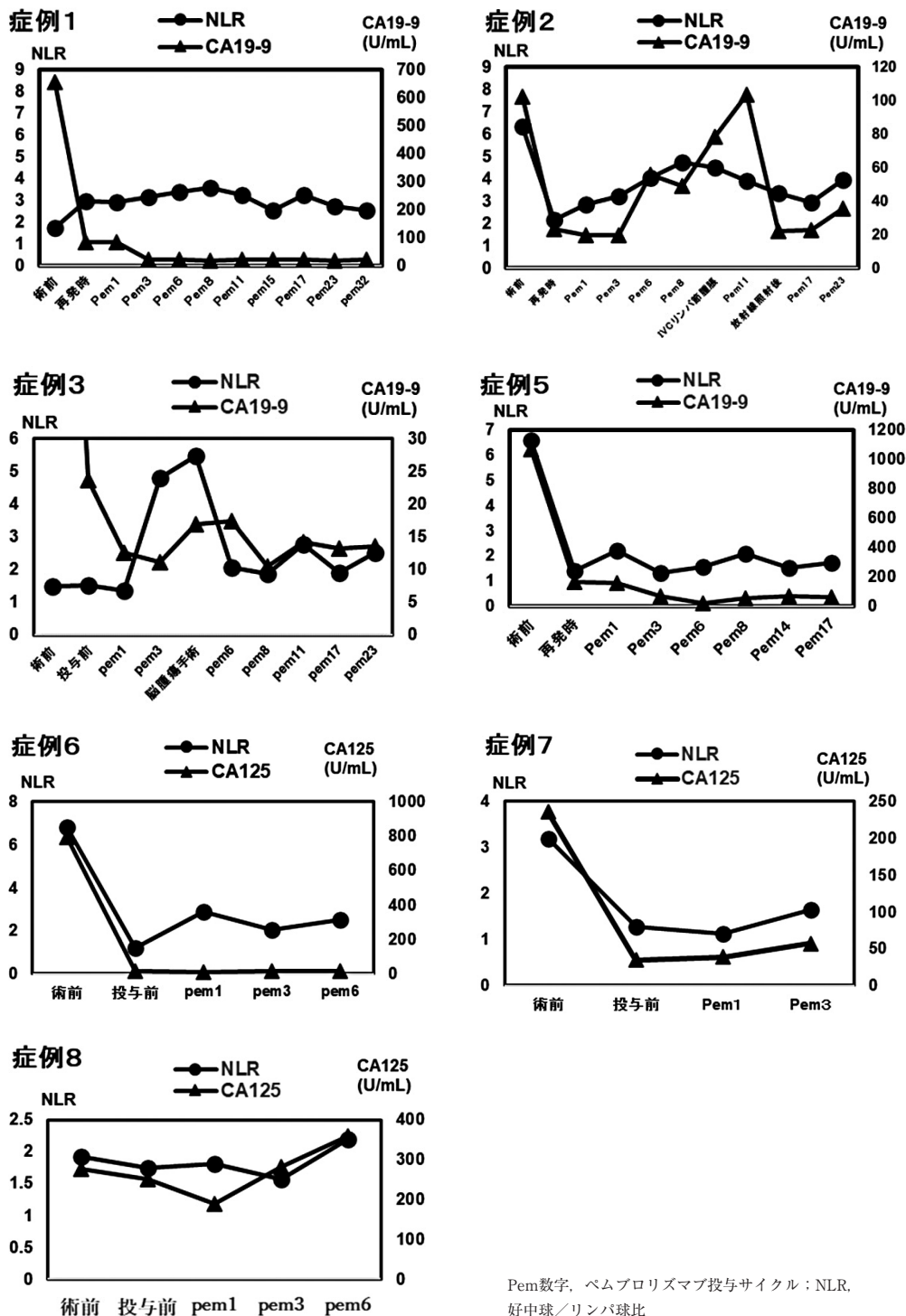


図1 ペムブロリズマブ治療例の腫瘍マーカーと好中球リンパ球比との関係

再増大とともに増加したが、緩和的放射線治療後に転移腫瘍の縮小とともにNLRも低下した。また症例2と3では腫瘍マーカーが増加する前にNLRが増加しており、腫瘍マーカーの変動前に免疫状態が変化している可能性も示唆された。また一方で、症例1のように腫瘍マーカーとNLRの変化が関係していない症例も認めた。

有害事象では関節痛1例、浮腫1例、視力低下1例、皮膚掻痒感1例を認めたが、いずれもgrade 1であり、grade 3以上の重篤な有害事象はなく、また有害事象による中止や死亡例はなかった。

考 察

固形がんのうち婦人科においてMMRd（あるいはMSI-High）例の頻度は、子宮体癌（17%）、子宮頸癌（4%）、卵巣癌（1%）、子宮肉腫（3%）と報告され¹⁾、また本邦でもMyriad MSI検査にて子宮体癌（17%）、子宮頸癌（2%）、卵巣癌（2%）、子宮肉腫（1%以下）との報告がある²⁾。本検討118例においてもMSI-High例の頻度は、既報と同様に子宮体癌が最も多く、頻度は少ないものの卵巣癌、子宮頸癌でも陽性例があったが、子宮肉腫や外陰・陰癌ではMSI-Highがんは認めなかった。

MSI-High固形がんに対するペムプロリズマブの婦人科がんに対する治療効果は、KEYNOTE158試験（第II相試験）では奏効率は51%（34/66例）であったが³⁾、本検討では奏効率は50%（4/8例）と同等の治療効果を認めた。さらに同試験のサブ解析での婦人科がんの奏効率は、子宮体癌で57%、卵巣癌で33%と報告されていたが³⁾、本検討では症例数は少ないものの、子宮体癌で75%（3/4例：1例は効果判定未）、卵巣癌では25%（1/4例）と比較的高い奏効率を認めた。これらの結果はMSI-High子宮体癌に対して免疫チェックポイント阻害薬は非常に有望であることを示唆する。

またMSI-Highがんに対する組織型別での層別化による治療評価や治療効果のサブ解析の報告はないが、本検討において組織型別の奏効率は子宮体癌では類内膜癌で3/3例、明細胞癌で

1/1例、卵巣癌では高異型度漿液性癌で0/3例、明細胞癌で1/1例であった。症例数は少ないものの子宮体癌では組織型による違いはないが、卵巣癌では組織型によって治療効果の違いが生じる可能性も考えられ今後の症例の蓄積が待たれる。

有害事象については、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象（irAE）が知られており、KEYNOTE158試験では、全体で151/233例（65%）でそのうち疲労15%、掻痒症13%、下痢12%、無力症11%でさらに重篤なものは8%、副作用による中止は9%、死亡例が1例（肺炎）と報告されていた³⁾。本検討での有害事象発症は2例（25%）で関節痛、羞明、浮腫、皮膚掻痒でいずれもgrade 1であり、中止や死亡に至る重篤な有害事象は認めなかった。これらの結果は既存の報告より少ない結果であったが今後症例の蓄積とともに予期せぬ重篤な有害事象を認める可能性もあり最適正使用ガイドラインに沿った管理が必要と考える⁵⁾。

免疫チェックポイント阻害薬の治療効果と末梢血中の好中球／リンパ球比（neutrophil-to-lymphocyte ratio；NLR）との関係については、これまでにさまざまながん種で報告されており、胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、頭頸部癌、腎癌では、治療効果を認める場合はNLRが低下し、治療抵抗性となると上昇することが多い。また16種類の固形がん1714例のがんゲノム解析による腫瘍遺伝子変異量と治療前NLRを組み合わせることさらに同治療薬の効果のバイオマーカーになる可能性も報告されている⁶⁻¹¹⁾。実際、NLRは、腫瘍マーカーと比べて血球分画検査であるため安価でかつ簡便であり、より早くがん病勢の悪化を捉えられる可能性もある。また化学療法では、副作用による血球減少などの影響を受けやすいが、ペムプロリズマブには血球減少作用は少ないため、NLRと抗腫瘍効果との関係をより評価しやすいと考えられる。本検討では症例数は少ないもののペムプロリズマブを投与した8例中6例では、ペムプロリズマブ治療経過中の治療効果や腫瘍マーカー

ー (CA125あるいはCA19-9) の変化とともに末梢血中のNLRも同じように変化している可能性が示唆された (図1)。今後の症例の蓄積によってMSI-High固形がんのどのような症例でペムプロリズマブの治療効果がNLRと連動するかが判明すれば、より早期の治療効果を予測することができるようになり治療継続、終了のタイミングなど個別の治療方針組み立てへの一助になる可能性が期待される。一方で、ペムプロリズマブによる自己免疫疾患の誘導などが生じるとNLR比にも少なからず影響が出る可能性もあり、その場合は正確な抗腫瘍効果と一致しない可能性もありえる。

結 語

MSI-high婦人科がんに対するペムプロリズマブの一定の有効性と安全性を確認するとともに、NLRがMSI-High婦人科がんにおいても免疫チェックポイント阻害薬投与中の治療効果に関わるバイオマーカーとなりえる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. : Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349) : 409-413, 2017.
- 2) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. : Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci*, 112(3) : 1105-1113, 2021.
- 3) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. : Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer : Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*, 38 : 1-10, 2020.
- 4) Miyatani K, Saito H, Kono Y, et al. : Combined analysis of the pre-and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcomes of patients with gastric cancer. *Surgery Today*, 48(3) : 300-307, 2018.
- 5) 厚生労働省 : 最適使用推進ガイドライン ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) (販売名 : キイトルーダ点滴静注 20 mg, キイトルーダ点滴静注 100 mg) —高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌—, 2018.
- 6) Namikawa T, Yokota K, Tanioka N, et al. : Systemic inflammatory response and nutritional biomarkers as predictors of nivolumab efficacy for gastric cancer. *Surg Today*, 50(11) : 1486-1495, 2020.
- 7) Chen S, Li R, Zhang Z, et al. : Prognostic value of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio for survival in advanced non-small-cell lung cancer patients with poor performance status receiving PD-1 inhibitors. *Transl Lung Cancer Res*, 10(3) : 1397-1407, 2021.
- 8) Choi WM, Kim JY, Choi J, et al. : Kinetics of the neutrophil-lymphocyte ratio during PD-1 inhibition as a prognostic factor in advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 41(9) : 2189-2199, 2021.
- 9) Park JC, Durbeck J, Clark JR, et al. : Predictive value of peripheral lymphocyte counts for immune checkpoint inhibitor efficacy in advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol*, 13(6) : 87, 2020.
- 10) Lalani AA, Xie W, Martini DJ, et al. : Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*, 6(1) : 5, 2018.
- 11) Valero C, Lee M, Hoen D, et al. : Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors. *Nat Commun*, 12(1) : 729, 2021.
- 12) Chen DS, Mellman I : Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39, 1-10, 2013.

【原 著】

精神疾患合併妊娠の妊娠中・産後増悪誘因ならびに周産期事象に与える影響

喜多ともみ¹⁾, 谷村憲司¹⁾, 施裕徳¹⁾, 内田明子¹⁾
今福仁美¹⁾, 出口雅士¹⁾, 蓬萊政²⁾, 寺井義人¹⁾

1) 神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

2) 神戸大学大学院医学研究科精神医学分野

(受付日 2022/4/1)

概要 近年、精神疾患の患者数は増加しており、妊娠に合併することもまれではない。精神疾患合併妊娠では妊娠中・産後の原疾患の増悪や周産期事象への悪影響が問題となる。そこで、精神疾患合併妊娠における妊娠中・産後の原疾患増悪に関連する誘因、精神疾患が妊娠と児に与える影響を後方視的に検討した。2017年から2019年の間に当院で分娩した精神疾患合併妊娠を対象とし、妊娠中と産後それぞれで精神疾患増悪有り群と無し群に分けて臨床背景を比較し、さらに、精神科医が増悪誘因と考察した事象、妊娠・分娩帰結と児所見についても検討した。当該期間中の精神疾患合併妊娠は116症例であり、妊娠中の増悪は29症例(25.0%)に認められ、妊娠中の増悪有り群では妊娠中の増悪無し群に比し、向精神薬を中止した割合(31.0% vs 10.3%, $p < 0.05$)と定期投薬有りの割合(82.8% vs 47.1%, $p < 0.005$)が高かった。また、精神科医が妊娠中の増悪誘因と考察した事象は、向精神薬の中断・減量15症例(51.7%)、パートナーとの不仲7症例(24.1%)などであった。一方、産後増悪は12症例(10.3%)に認められたが、産後の増悪有り群と産後の増悪無し群で臨床背景に差を認めなかった。精神科医が増悪誘因と考察した事象は向精神薬の中断2症例(16.7%)、不明10症例(83.3%)であった。また、妊娠中増悪29症例中9症例(31.0%)、産後増悪12症例中6症例(50.0%)で精神科病棟への入院を要した。また、早産27症例(23.3%)、妊娠糖尿病12症例(10.3%)、妊娠高血圧症候群8症例(6.9%)などの産科異常症を認めた。分娩帰結は、帝王切開術48症例(41.3%)、緊急帝王切開術33症例(28.4%)であった。さらに、11症例(9.5%)で児に形態異常を認めた。精神疾患合併妊娠は、早産、先天性形態異常などのリスクがあることに加え、投薬中止・減量が増悪につながり、医療保護入院を要する場合もあるため産科、精神科、新生児科が密に連携する施設での管理が望ましい。

〔産婦の進歩75 (1): 16-25, 2023 (令和5年2月)〕

キーワード: 精神疾患合併妊娠, 増悪誘因, 抗精神病薬, 産科異常症, 先天性形態異常

【ORIGINAL】

Exacerbating factors and adverse effects on perinatal events of
psychiatric disorders complicating pregnancies

Tomomi KITA¹⁾, Kenji TANIMURA¹⁾, Yutoku SHI¹⁾, Akiko UCHIDA¹⁾
Hitomi IMAFUKU¹⁾, Masashi DEGUCHI¹⁾, Tadasu HORAI²⁾ and Yoshihito TERAI¹⁾

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

2) Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine

(Received 2022/4/1)

Abstract The aim of this retrospective study was to assess the factors associated with exacerbation of psychiatric disorders (ePD) during and after pregnancy as well as the negative effects of psychiatric disorders (PD) on pregnant women and their newborns. From 2017 to 2019, 116 women with PD delivered at our hospital. Twenty-nine women (25.0%) had ePD during pregnancy, and 12 (10.3%) after delivery. In the group with ePD during pregnancy, the proportion of women who stopped antipsychotic medications and those who regularly consumed them were higher than in the group without it. The psychiatrists determined that

the discontinuation of antipsychotics was responsible for 51.7% of ePD during pregnancy. The following adverse events occurred among the subjects: preterm birth (23.3%), emergency cesarean delivery (28.4%), and morphological abnormalities in infants (9.5%). Pregnant women with PD are at a higher risk of ePD, obstetrical complications, and congenital abnormalities in their newborns. As a result, pregnant women with PD should be closely monitored by a multidisciplinary team that includes obstetricians, psychiatrists, and neonatologists. [Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 16-25, 2023 (R5.2)]

Key words : pregnancies complicated by psychiatric disorders, exacerbating factors, antipsychotic drugs, obstetrical adverse events, congenital abnormalities

緒 言

近年、本邦の精神疾患を有する患者数は増加傾向にあり¹⁾、なかでもパニック障害、不安障害やうつ病の生涯有病率は女性において高率であると報告されている²⁾。そのため、精神疾患を有する妊婦と遭遇することはまれではなく、わが国の周産期統計でも精神疾患合併妊娠は、全分娩の約2.5%と報告されている³⁾。また、2020年には日本精神神経学会と日本産科婦人科学会の共同で「精神疾患を合併した、あるいは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド：総論編」が作成されるなど⁴⁾、精神疾患を有する妊産婦に対するケアだけでなく、一般妊産婦のメンタルヘルスケアへの関心も高まっている。

妊産婦は妊娠や分娩をとおして母体に生理的・内分泌的变化などが起こることにより精神的・不安定な状態に陥りやすい⁵⁾。とくに精神疾患の合併や既往のある妊婦では妊娠・分娩による原疾患の再燃・悪化などによって精神障害をきたすリスクがより高いと考えられ、妊産婦の自殺や児への他害行為につながる危険性もある。また、精神疾患合併妊娠では早産や低出生体重児のリスクが高いとの報告があり⁶⁾、児に及ぼす影響についても懸念される。

このように、妊婦の精神疾患やその病勢が妊娠や児の予後に関わるならば、妊娠中に精神疾患を適切にコントロールすることで周産期予後の改善につながる事が期待される。

当院は精神科病棟を有する総合周産期母子医療センターであるため、医療保護入院を要するような重度の精神疾患合併妊娠を管理する機会も少なくない。

今回、当院で管理した精神疾患合併妊娠にお

いて妊娠中・産後の精神疾患増悪に関連した因子や事象、ならびに、精神疾患が妊娠や児に及ぼす影響を明らかにすることを目的として後方視的検討を行った。

方 法

2017年1月から2019年12月の間に当院で分娩した妊婦のうち、精神疾患を合併する妊婦を対象とした。精神科診療録から精神疾患の国際疾病分類第10版（ICD-10分類）（表1）による分類、妊娠中・分娩後の精神疾患の経過、とくに精神科疾患に対する投薬、精神疾患の悪化や精神科病棟への入院の有無についての情報を、産科診療録から母体年齢、妊娠分娩歴、妊娠糖尿病（GDM）、胎児発育不全（FGR）、妊娠高血圧症候群（HDP）や早産の産科異常症発生の有無、分娩週数、分娩方法、児の性別、出生体重、Apgar scoreなどの情報を、小児科診療録から新生児の診察所見、とくに形態異常や薬物離脱症状の有無についての情報を収集した。

妊娠中の精神疾患増悪に関連する因子を調べるために、全対象116症例を妊娠中増悪有り群29症例と妊娠中増悪無し群87症例に分類した。なお、妊娠中・産後ともに精神科医が精神疾患の増悪と診断し、内服薬の増量や精神科病棟への入院を要した場合を精神疾患増悪有りと定義した。なお、産後8週間以内の精神疾患増悪を産後増悪と定義した。2群間において、母体年齢、妊娠回数・分娩回数、ICD-10コードの別、妊娠前の向精神薬投薬の有無、妊娠中の向精神薬投薬中止の有無、妊娠中の向精神薬定期投与（妊娠中に投薬中止した後の投薬再開例を含む）の有無のそれぞれについて比較するとともに、精神科医が妊娠中の精神科疾患増悪誘因と考察し

表1 国際疾病分類第10版 (ICD-10分類) 一部抜粋

コード	病名
F0	症状性を含む器質性精神障害 アルツハイマー型認知症, 血管性認知症 etc.
F1	精神作用物質使用による精神および行動の障害 アルコール飲酒, アヘン類使用 etc.
F2	統合失調症, 統合失調症型障害および妄想性障害 統合失調症, 持続性妄想障害 etc.
F3	気分〔感情〕障害 双極性感情障害, うつ病 etc.
F4	神経症性障害, ストレス関連障害および身体表現性障害 パニック障害, 強迫性障害 etc.
F5	生理的障害および身体的要因に関連した行動症候群 摂食障害, 非器質性睡眠障害 etc.
F6	成人のパーソナリティおよび行動の障害 情緒不安定性パーソナリティ障害 etc.
F7	精神遅滞 軽度精神遅滞, 中等度精神遅滞 etc.
F8	心理的発達の障害 アスペルガー症候群, 自閉症 etc.
F9	小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害 多動性障害, 行為障害 etc.
F99	特定不能の精神障害 精神障害, 他に特定できない

たイベントを診療録より抽出した。

一方, 産後の精神疾患増悪に関連する因子を調べるために, 全対象116症例を産後増悪有り群12症例と産後増悪無し群104症例に分け, 母体年齢, 妊娠回数・分娩回数, ICD-10コードの別, 妊娠前の向精神薬投薬の有無, 妊娠判明後の向精神薬投薬中止の有無, 妊娠中・産後の向精神薬定期投与（妊娠中に投薬中止した後の投薬再開例を含む）の有無, 妊娠中の産科異常症（GDM, FGR, HDP, 早産）発生の有無, 分娩週数, 分娩様式, 児性別が男児, 出生体重, Apgar score 1分値・5分値のそれぞれについて2群間で比較するとともに, 精神科医が産後の精神科疾患増悪誘因と考察したイベントを診療録より抽出した。精神疾患合併妊婦は全例, 当院精神科に紹介し, 妊娠中は, 当院精神科での外来診療を原則とした。しかし, 患者の強い希望があり, かつ, 精神状態が安定していれば, 元々のかかりつけ精神科医での外来診療も容認している。また, 産後の精神状態が安定している患者はかかりつけ医または近医への通院とし, それ以外の患者は当院精神科への通院が継続された。

2群間の比較にはMann-WhitneyのU検定, Fisherの直接確率検定, または, χ^2 検定を用い, p 値<0.05を有意水準とした。統計解析にはEZR Version 1.40 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)を使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである⁷⁾。

なお, 本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った。

結 果

本研究対象期間（2017年1月～2019年12月）において妊娠22週以降に当院で分娩となった症例（死産含む）は1587症例であり, うち116症例（7.3%）に精神疾患が合併していた。116症例のうち, 同期間に2回妊娠した患者が4人（計8症例）, 3回妊娠した患者が1人（計3症例）であった。双胎妊娠は5症例（4.3%）であった。

精神疾患合併妊娠116症例における母体の分娩時年齢の中央値は34歳（範囲：20-44歳）, 初産は69症例（59.5%）であった。また, 体外受精, 顕微授精による生殖補助医療での妊娠は9症例（7.6%）であった。精神疾患のICD-10分類コードによる内訳は, F1(薬物中毒等)7症例（6.0%）,

F2（統合失調症等）30症例（25.9%）、F3（うつ病等）35症例（30.2%）、F4（パニック障害等）43症例（37.1%）、F5（摂食障害等）4症例（3.4%）、F6（パーソナリティ障害等）7症例（6.0%）、F7（精神遅滞）3症例（2.6%）、F8（心理的発達障害）2症例（1.7%）であり、うち16症例で重複を認め、2コードでの重複15症例、3コードでの重複が1症例であった。

当科で分娩した精神疾患合併116症例のうち、29症例（25.0%）で妊娠中に精神疾患の増悪を、12症例（10.3%）で産後に精神状態の増悪を認めた。また、妊娠中に精神疾患増悪を認めた29症例中6症例（20.7%）では、産後、さらに精神状態が増悪した。

妊娠中増悪有り群と妊娠中増悪無し群における患者背景の比較を（表2）に示す。妊娠中増悪有り群では妊娠中増悪無し群に比して、妊娠中に向精神薬が中止された割合（31.0% vs 10.3%, $p < 0.05$ ）、ならびに、妊娠中に向精神薬の定期投薬有りの割合（82.8% vs 47.1%, $p < 0.005$ ）が有意に高かった。年齢、妊娠・分娩回数、ICD-10コード分類（図1）、妊娠前投薬の有無については2群間で差はなかった。

一方、産後増悪有り群と産後増悪無し群にお

ける患者背景の比較を（表3）ICD-10コード分類（図2）を含め、いずれの項目についても示す。産後増悪有り群と産後増悪無し群で有意な差を認めなかった。

妊娠中に精神疾患の増悪を認めた29症例において精神科医が増悪誘因と判断した事象は、妊娠判明後の向精神薬の中断・減量15症例（51.7%）、パートナーとの不仲7症例（24.1%）、産科での入院管理3症例（10.3%）、不明4症例（13.8%）であった。向精神薬の中断・減量が精神疾患増悪誘因であった15症例のうち、患者が自己判断で内服中断・減量したのは9症例であり、残りの6症例は医師と患者の相談のうえで内服中断・減量となっていた。一方、産後に精神疾患が増悪した12症例について精神科医が増悪誘因と判断した事象は、向精神薬の内服拒否・自己中断2症例（16.7%）、不明10症例（83.3%）であった。

また、対象116症例のうち12症例（10.3%）で、妊娠中・産後に精神科病棟への入院を要した（表4）。精神科病棟への入院を要した症例のICD-10分類コードによる内訳ではF2 7症例（58.3%）、F3 3症例（25.0%）、F4 3症例（25.0%）、うち1症例はF2とF3の重複であった。妊娠中に

表2 妊娠中増悪有り群と増悪無し群の臨床背景の比較

	妊娠中増悪有り群 (n=29)	妊娠中増悪無し群 (n=87)	p値
年齢(歳)	34[20-41]	33[20-44]	0.67
妊娠回数	2[1-9]	2[1-9]	0.45
分娩回数	0[0-7]	0[0-6]	0.54
ICD-10コード			
F0	-	-	-
F1	6.9%	5.7%	0.82
F2	27.6%	25.3%	0.81
F3	37.9%	28.7%	0.36
F4	37.9%	37.9%	1.00
F5	0.0%	4.6%	0.90
F6	6.9%	5.7%	0.82
F7	0.0%	3.4%	0.99
F8	3.4%	1.1%	0.43
F9	-	-	-
向精神薬			
妊娠前投薬有り	55.2%	50.6%	0.67
妊娠中に投薬中止	31.0%	10.3%	0.01
妊娠中に定期投薬有り (中止後再開例含む)	82.8%	47.1%	<0.01

中央値 [範囲]、もしくは%で記す。

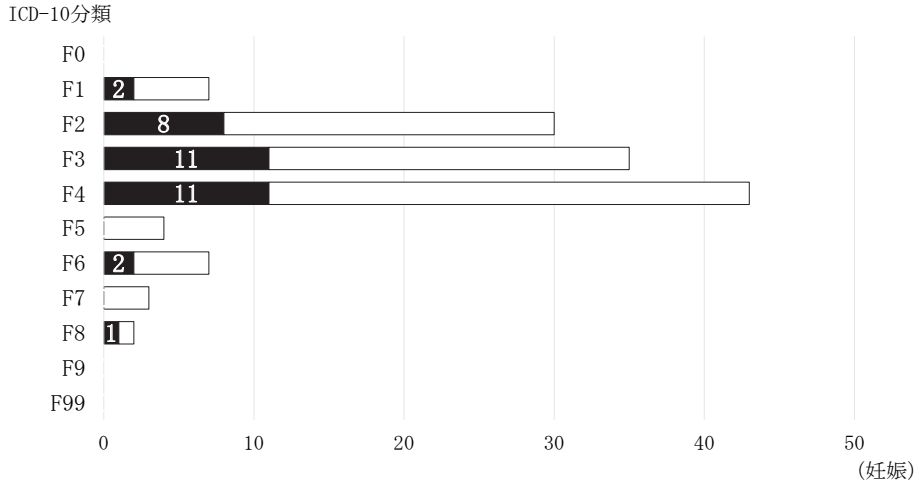


図1 ICD-10分類別の妊娠中精神疾患増悪の有無（重複例あり）
棒グラフの黒色は妊娠中の精神疾患増悪症例を、白色は増悪がなかった症例を示す。
(数字は症例数)。

精神疾患が増悪した29症例中9症例（31.0%）、産後に増悪した12症例中6症例（50.0%）で精神科病棟への入院を要した。なお、妊娠中と産後の両方で精神疾患増悪を認めた症例は3症例であった。

一方、当科で分娩した精神科疾患合併116症例における産科異常症の発生頻度はGDM 12症例（10.3%）（うち1症例が双胎妊娠）、FGR 4症例（3.4%）、HDP 8症例（6.9%）、早産27症例（23.3%）（うち3症例が双胎妊娠）であった。精神疾患増悪のために人工早産となった症例は4例であり、精神疾患悪化以外の早産原因として、陣痛抑制困難・前期破水14症例、HDP 3症例、常位胎盤早期剥離2症例、重症HDP既往で血圧上昇傾向を認めたために人工早産2症例、骨盤位かつFGR 1症例、家庭の都合で希望の分娩日に強く固執したために社会的適応での人工早産1症例であった。分娩帰結について、分娩週数（中央値〔範囲〕）は38週〔26–41週〕であり、帝王切開48症例（41.3%）（うち5症例が双胎妊娠）、緊急帝王切開33症例（28.4%）（うち2症例が双胎妊娠）であった。帝王切開のうち精神疾患の増悪を理由に帝王切開となった症例は3症例（2.6%）であった。緊急帝王切開の適応の内訳は、既往帝切後妊娠や早産期の陣痛抑制困難7症例

（うち1症例が双胎妊娠）、NRFS 6症例、分娩停止6症例、HDP 5症例（うち1症例が双胎妊娠）、精神疾患の増悪3症例、前期破水3症例（うち双胎妊娠1症例）、常位胎盤早期剥離2症例、FGR 1症例であった。

出生児の所見（子宮内胎児死亡の1例を除く）について、出生体重2840 g [922–4100 g]、Apgar score 1分値 8点[1–10点]、5分値 9点[3–10点]であり、重症仮死（Apgar score ≤ 3点）1症例（0.9%）、軽症仮死（Apgar score 4–6点）2症例（1.7%）であり、低出生体重児は31症例（26.7%）であった。さらに、11症例（9.5%）において児に先天性形態異常を認めた（表5）。児の先天性形態異常の内訳は、心房中隔欠損、心室中隔欠損等の心形態異常が9症例（Ebstein病で妊娠31週に子宮内胎児死亡1症例、21トリソミー1症例を含む）、水腎症1症例、胃軸捻転1症例であった。児に形態異常を認めた11症例中5症例（45.5%）で器官形成期中に向精神薬の投薬はなく、また、11症例全員で妊娠中の飲酒歴・喫煙歴はなかった。一方で、11症例中7例（63.6%）で妊娠中の精神状態悪化を認めていた。新生児薬物離脱症候群が疑われた症例は3症例（2.6%）あり、母体が服用していた薬剤はアリピプラゾール、ロラゼパム、リスペリド

表3 産後増悪有り群と増悪無し群の臨床背景の比較

	産後増悪有り群 (n=12)	産後増悪無し群 (n=104)	p値
年齢(歳)	34[20-41]	33[20-44]	0.32
妊娠回数	2[1-7]	2[1-9]	0.58
分娩回数	1[0-5]	0[0-7]	0.15
ICD-10コード			
F0	-	-	-
F1	8.3%	5.8%	0.73
F2	41.7%	24.0%	0.20
F3	41.7%	29.8%	0.40
F4	25.0%	39.4%	0.34
F5	0.0%	3.8%	0.99
F6	0.0%	6.7%	0.99
F7	0.0%	2.9%	0.99
F8	0.0%	1.9%	0.99
F9	-	-	-
向精神薬			
妊娠前投薬有り	66.7%	49.0%	0.28
妊娠中に投薬中止	16.7%	15.4%	0.91
妊娠中に定期投薬有り (中止後再開例含む)	83.3%	51.9%	0.06
妊娠・分娩帰結			
産科異常症発生有り	16.7%	32.7%	0.40
分娩週数	38[34-40]	38[26-41]	0.62
帝王切開分娩	58.3%	38.5%	0.22
男児	58.3%	51.0%	0.59
児体重(g)	2981[2286-3664]	2846[922-4100]	0.86
Apgar score 1分値 (点)	8[3-9]	8[0-9]	0.05
Apgar score 5分値 (点)	9[7-9]	9[0-10]	0.05

ただし、児所見（性別、児体重、Apgar Score）にはIUFD1例（産後増悪無し）を含む。
中央値〔範囲〕、もしくは%で記す。

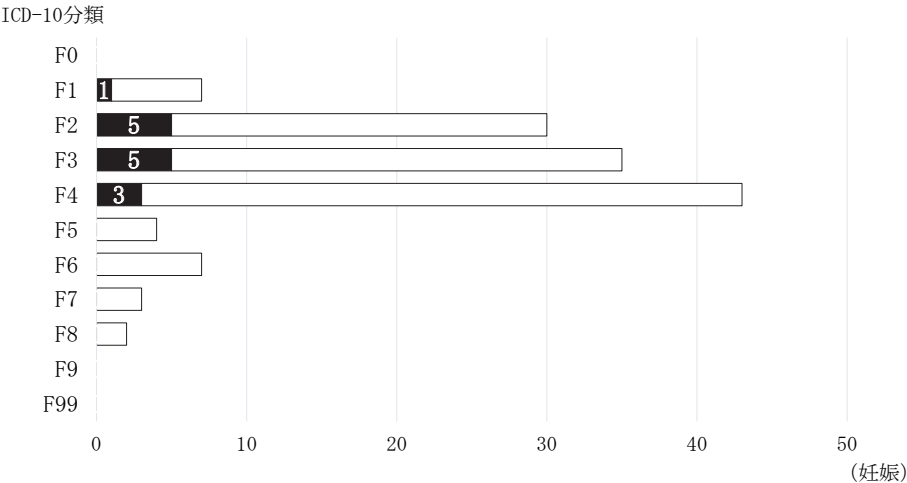


図2 ICD-10分類別の分娩後精神疾患増悪の有無（重複例あり）
棒グラフの黒色は分娩後の精神疾患増悪症例を、白色は増悪がなかった症例を示す。
(数字は症例数)

表4 精神科病棟に入院となった12症例の詳細

症例	年齢	妊/産	ICD-10分類	妊娠中/産後の精神疾患増悪の有無	入院時期	入院理由	入院形態	分娩方法 (帝王切開の場合の適応)
1	31	1/0	F2 (統合失調)	有り/無し	妊娠中	他傷行為、意思疎通困難	医療保護入院	経膣分娩
2	36	1/0	F2 (統合失調)	有り/無し	妊娠中	幻覚妄想、希死念慮	医療保護入院	経膣分娩
3	36	2/0	F2 (統合失調), F3 (うつ)	有り/無し	妊娠中	意思疎通困難	医療保護入院	緊急帝王切開 (双胎妊娠、陣痛抑制不能)
4	35	1/0	F3 (うつ)	有り/有り	産後	希死念慮 (自殺企図)	医療保護入院	予定帝王切開 (陣痛への強い恐怖)
5	41	1/0	F4 (不安)	有り/有り	産後	希死念慮	医療保護入院	経膣分娩
6	29	1/0	F2 (統合失調)	有り/無し	妊娠中	幻覚妄想	医療保護入院	経膣分娩
7	34	2/1	F3 (うつ)	無し/有り	産後	意思疎通困難	医療保護入院	経膣分娩
8	37	2/1	F2 (統合失調)	有り/有り	妊娠中	幻覚妄想	医療保護入院	経膣分娩
9	34	3/0	F2 (統合失調)	無し/有り	産後	意思疎通困難	医療保護入院	緊急帝王切開 (胎児機能不全)
10	29	1/0	F2 (統合失調)	有り/無し	妊娠中	幻覚妄想	医療保護入院	経膣分娩
11	32	2/1	F4 (パニック)	無し/有り	産後	パニック発作	任意入院	経膣分娩
12	35	1/0	F4 (適応障害)	有り/無し	妊娠中	幻覚妄想、意思疎通困難	医療保護入院	経膣分娩

表5 児に形態異常を認めた11症例の詳細

症例	年齢	妊/産	ICD-10分類	妊娠中内服していた薬剤名/器管形成期中投薬の有無	妊娠中の精神疾患増悪の有無	分娩週数/体重/性別	形態異常
1	37	9/7	F1 (覚醒剤), F2 (統合失調)	カルバマゼピン、ビベリデン/ 有り	有り	34週/ 1962g/ 男	心房中隔欠損
2	28	8/2	F3 (うつ), F4 (解離性)	バルプロ酸ナトリウム/ 有り	有り	32週/ 1792g/ 女	心房中隔欠損, 肺動脈狭窄
3	33	5/2	F3 (うつ), F4 (不安)	内服無し/ 無し	無し	39週/ 3482g/ 男	心室中隔欠損
4	20	1/0	F3 (うつ), F4 (不安)	セルトラリン/ 有り	有り	37週/ 3250g/ 男	水腎症
5	36	2/0	F2 (統合失調), F3 (うつ)	リスベリドン, ソルビデム, フルニトラゼパム/ 無し	有り (医療保護入院)	34週/ 2348g/ 女	心房中隔欠損, 心室中隔欠損
6	44	1/0	F2 (統合失調), F4 (パニック)	内服無し/ 無し	無し	39週/ 2912g/ 男	心房中隔欠損, 肺動脈狭窄
7	37	1/0	F3 (うつ)	ロフラゼパ酸エチル, トラゾドン, スボレキサント, クエチアピン/ 有り	有り	34週/ 2286g/ 女	心室中隔欠損
8	32	2/1	F4 (パニック)	内服無し/ 無し	無し	39週/ 3002g/ 女	心室中隔欠損
9	25	1/0	F2 (統合失調)	エスシタロプラム, プロナサンセリン, アリピプラゾール/ 無し	無し	37週/ 2546g/ 男	心室中隔欠損 (21trisomy)
10	35	2/0	F3 (うつ)	ロラゼパム/ 無し	有り	39週/ 2520g/ 女	胃軸捻転
11	20	2/1	F4 (適応障害)	エチゾラム, ゴルビデム, スボレキサント/ 無し	有り	31週/ 1255g/ 女	Ebstein病 (子宮内胎児死亡)

ン、エスゾピクロン、エチゾラム、クエチアピ
ンであった。

考 察

本研究期間に当院で分娩となった1587症例
(妊娠22週以降の死産を含む)のうち精神疾患
合併妊娠の頻度は7.3%であり、2016年の周産
期統計で報告された精神疾患合併妊娠の頻度
(約2.5%)³⁾よりも高率であった。その理由と
して、当院が総合周産期母子医療センターと精
神科病棟の両方を有する県下唯一の施設であり、
県内の精神疾患合併妊婦が当院へ多数紹介され
たためと考えられる。

本検討において、妊娠中の精神疾患増悪例の
約半数以上(51.7%)で妊娠判明後の向精神薬
の中断・減量が誘因となっていると精神科医が
判断しており、実際に妊娠中の精神疾患増悪有
り群では増悪無し群よりも妊娠判明後に向精神
薬を中止した症例の割合が高かった(31.0% vs
10.3%, $p < 0.05$)。Cohenらは、うつ病合併妊
娠について妊娠判明後も薬物療法を継続した場

合のうつ病再発率は26%であったのに対し、妊
娠前に薬物療法を中断した場合は再発率が68%
に上昇したことを報告している⁸⁾。同様に
Vigueraらは、双極性障害合併妊娠で妊娠中も
薬物療法を継続した場合の再発率は37%であ
ったのに対し、中断した場合の再発率は86%で
あり、それに加えて再発までの期間も有意に短か
ったと報告している⁹⁾。本研究結果と過去の研
究結果は一致しており、妊娠判明後の向精神薬
中止が妊娠中の精神状態増悪に関係している可
能性が高い。本研究において、向精神薬の中断・
減量により精神疾患が増悪した15症例のうち9
症例が自己判断による中断・減量であった。妊
娠前から精神疾患に対し薬物治療を行っている
妊婦に対して、自己判断による薬物中断や減量
により、妊娠中に精神疾患が再燃する危険性が
高く、妊娠中も引き続き投薬の必要性があるこ
とに加え、妊娠中の薬剤投与による児への影響
についても十分な情報提供を行っておく必要が
あると考えられる。一方、今回の検討で、妊娠

中の精神疾患増悪有り群では増悪無し群よりも妊娠中に向精神薬を定期内服していた症例の割合が高く (82.8% vs 47.1%, $p < 0.005$), 妊娠中にも投薬なし, もしくは, 頓服でコントロールできないような病勢の精神疾患では妊娠中の増悪の可能性が考えられる.

また, 本検討で精神科医は産後の精神疾患増悪の誘因として, 妊娠中と同様に向精神薬の内服拒否・自己中断を挙げたが, その頻度は16.7% (2/12症例) のみであり, 83.3% (10/12症例) の症例で誘因不明と判断していた. 実際, 産後の精神疾患増悪有り群と増悪無し群の間で今回, 検討した臨床背景の全ての項目に関して有意差を認めなかった. 産後の精神疾患の増悪は, 妊娠中の増悪よりもハイリスク症例の選定が困難な可能性がある.

さらに, 妊娠中に精神疾患が増悪した29症例中8症例 (27.6%), 産後に増悪した12症例中6症例 (50.0%) で精神科病棟への入院を要し, また, 妊娠中・産後に精神科病棟への入院を要した12症例中7症例 (58.3%) がF2 (統合失調症等) に分類される精神疾患だった. これらのことより統合失調症を合併する妊婦や投薬を自己中断して精神疾患増悪リスクのある精神疾患合併妊婦は精神科病床を有する総合病院で周産期管理を行うほうが良い可能性がある.

一方, わが国における早産率は約5%とされるが¹⁰⁾, 当科で分娩した精神科疾患合併116症例中27症例 (23.3%) に早産を認めており, 一般妊婦よりも明らかに高率であった. しかし, 当該期間における当院での総早産率は28.2%であり, 精神疾患患者で有意に高率であるとはいえなかった. 早産率が高い理由として, 当院が妊娠22週より対応可能な総合周産期母子医療センターであることが考えられた. ただし, 過去の報告で精神疾患合併妊娠における早産率は10.5%であり¹¹⁾, 精神疾患を合併していない妊娠における早産率より高率であったと報告されている. 早産が増える原因として, 妊娠継続が困難となるほどの母体精神状態増悪による人工早産, 妊娠中の喫煙・飲酒や妊娠中の精神的ス

トレスに起因する血中コルチゾール上昇によるHDP, FGR発症による人工早産が想定されている. 今回の検討では精神疾患合併妊娠でのFGR (3.4%), HDP (6.9%) の発症率はそれほど高いとはいえなかったが, 精神状態増悪による人工早産なども考慮し, 早産率が上がる可能性を念頭に置き, 周産期管理を行う必要性が示唆される.

また, 精神疾患合併妊婦における帝王切開率は30%超で, 一般集団における帝王切開率 (約19%) より高いという報告があり³⁾, 今回の検討においても精神疾患合併妊娠の帝王切開率は41.3%であった. しかし, 同期間に当院で分娩した全症例での帝王切開率は48.3%であり, 総合周産期母子医療センターで管理される妊娠の中で精神疾患合併妊娠の帝王切開率がとくに高率であるとはいえないが, 少なくとも一般集団における帝王切開率よりは高率であると思われる. 本研究の116症例の中で精神疾患の増悪により帝王切開となった3症例は, 陣痛に耐えられず経膈分娩不可能であった1症例と妊娠継続を拒絶し, 帝王切開を執拗に希望した2症例であった. 本3症例以外は産科適応での帝王切開であった. また, 精神疾患合併妊娠では前述のように早産, FGR, HDPを合併しやすくNRFSとなりやすいなどの理由もあり, 緊急帝王切開が必要となる可能性を念頭に置いて分娩管理する必要がある.

さらに, 今回の検討においても約9%の症例に児の形態異常を認め, 一般的な胎児形態異常の発生頻度 (2.3%) より明らかに高率であった. 抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウムは児の口唇口蓋裂, 心臓の形態異常, 二分脊椎のリスクを上昇させると報告されている¹²⁾. 一方, 抗うつ薬や抗精神病薬などを妊婦に投与した場合の安全性に関する明確なエビデンスは得られておらず, 児の先天性形態異常との明らかな関連性はないが, 心血管形態異常に限定すると発生リスクを増加させる可能性があるとの報告がある¹³⁾. 今回の検討で児に形態異常を認めた症例の約半数で器官形成期中の薬剤投与はなく,

形態異常発生に妊婦への薬剤投与が関連しているかは不明である。したがって、薬剤投与の有無にかかわらず、精神疾患合併妊娠では胎児に形態異常がないか詳細に胎児超音波検査を行うことが必要な可能性がある。

また、妊娠中の投薬は新生児薬物離脱症候群の危険性を考慮したうえで行う必要がある。海外の報告ではオピオイドとの関連が多く報告されている^{14,15)}が、本邦では麻薬常用者は非常に少なく、問題となることは少ない。その他、新生児薬物離脱症候群の発生に関連する薬剤としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、抗精神病薬などが挙げられ¹⁴⁻¹⁷⁾、本研究において本症発生が疑われた症例で使用されていた薬剤と一致する。新生児薬物離脱症候群の発生機序として、長期間服用している薬物が胎盤を通過して胎児に移行し、出生後に児への薬物移行がなくなることにより発症すると考えられている¹⁷⁾。主な症状としては、傾眠傾向や易刺激性、哺乳不良などがあるが、いずれも一過性の症状であり重篤な有害事象はないとされる。しかし、本症発症によって母児分離を余儀なくされることや母児分離による産後の母体精神疾患増悪の可能性が考えられる。妊娠中から産後において、産婦人科と精神科間だけでなく新生児科とも連携を取り合い、十分な情報共有が望まれる。

本研究には、後方視的検討であること、症例数も十分に多くないこと、精神疾患の増悪誘因については精神科医の主観的な判断であることなどの限界があり、今後、症例数を増やした前向きコホート研究などによるさらなる検討が必要である。

結 論

精神疾患合併妊娠は早産や先天性形態異常などの児のリスクが高いことに加え、向精神薬の中断・減量は精神疾患増悪の主な誘因となるにもかかわらず胎児や新生児への影響を恐れて服薬を自己中断する症例も珍しくない。精神疾患が増悪した場合に医療保護入院を要する可能性

があり、さらに、精神疾患合併妊娠では早産児出生リスクが高いため、精神科病棟と周産期センターが併設された施設など、産科・精神科・新生児科が密に連携する施設で管理することが望ましいと考えられる。

利益相反の開示

全ての著者において、本研究に関わる開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) 厚生労働省：第7次医療計画の指標に係る現状について。 <https://www.mhlw.go.jp/content/12200000/000892236.pdf>
- 2) 川上憲人：精神疾患の有病率等に関する大規模疫学調査研究：世界精神保健日本調査セカンド（2016年）。 <http://wmhj2.jp/WMHJ2-2016R.pdf>
- 3) 厚生労働省医政局地域医療計画課：合併症を有する妊娠と周産期医療体制。 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000134646.pdf>
- 4) 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会：精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦診療ガイド：各論編 第1.1版（2020年）。 http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20200601_guide.pdf
- 5) O'Hara MW, Wisner KL : Perinatal mental illness : definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28(1) : 3-12, 2014.
- 6) 厚生労働省医政局地域医療計画課：うつ病等の精神疾患合併妊産婦の診療と支援について。 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000134647.pdf>
- 7) Kanda Y : Investigation of the freely available easy -to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48 : 452-458, 2013.
- 8) Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. : Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*, 295 : 499-507, 2006.
- 9) Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. : Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy : prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*, 164 : 1817-1824, quiz 1923, 2007.
- 10) 公益財団法人日本医療機能評価機構：第7回 産科医療補償制度 再発防止に関する報告書～産科医療の質の向上に向けて～。 http://www.sanka-hp.jc-qhc.or.jp/documents/prevention/report/pdf/Sai-hatsu_Report_07_All.pdf
- 11) Kitai T, Komoto Y, Kakubari R, et al. : A comparison of maternal and neonatal outcomes of pregnancy with mental disorders : results of an analysis us-

- ing propensity score-based weighting. *Arch Gynecol Obstet*, 290(5) : 883-889, 2014.
- 12) Włodarczyk B, Palacios A, George T, et al. : Anti-epileptic Drugs and Pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A*, 158 : 2071-2090, 2012.
- 13) Sophie G, Emily HV, Lana M, et al. : Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations : is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*, 74 : 293-308, 2013.
- 14) Kocherlakota P : Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*, 134(2) : e547-561, 2014.
- 15) McQueen K, Murphy-Oikonen J : Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med*, 22 ; 375(25) : 2468-2479, 2016.
- 16) Kieviet N, Dolman KM, Honig A : The use of psychotropic medication during pregnancy : how about the newborn? *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9 : 1257-1266, 2013.
- 17) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル新生児薬物離脱症候群, 2021. <https://www.pmda.go.jp/files/000240116.pdf>

【原著】

次世代シーケンサーを用いた流産絨毛・胎児組織染色体異数性の解析

本多 秀 峰, 瀧 内 剛, 辻 沙 織, 後 藤 剛
伊 藤 風 太, 伴 田 美 佳, 三 宅 達 也, 木 村 正

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座産科学婦人科学

(受付日 2022/6/27)

概要 昨今、次世代シーケンサー（Next Generation Sequencing；NGS）の登場により微量な検体量でも染色体解析を行うことが可能になった。今回われわれは、流産絨毛組織などの検体に対しG分染法とNGS法を用いた染色体解析を行い、その性能を比較・検討した。また、母体血液から抽出した核酸DNAを用いて母親細胞の混入（maternal cell contamination；MCC）の確認のため、STR（short tandem repeat）分析を行った。対象は臨床的に流産と診断され、流産物を回収できた症例とした。評価項目は、G分染法とNGS法の染色体異数性検査結果の一致率、検査を実施・解析できた割合の比較、母体組織の混入によるMCC発生率を評価した。今回、G分染法とNGS法と比較した症例は全10症例であり、そのうち4症例でSTR分析を実施した。NGS法では全症例で染色体解析に成功した。G分染法では培養不成功のため、検査を実施できなかった症例が2症例であった。G分染法およびNGS法の両方で解析し得た8症例のうち、染色体検査の一致率は87.5%（7/8例）であった。G分染法（47, XY, +14）とNGS法（mos 48, XY, +13, +14/47, XY, +14）で検査結果が異なった例を1症例認めた。NGS法にて染色体異数性と判明した割合は70%（7/10例）であった。一方、染色体が正常核型であった症例は30%（3/10例）であった。STR分析を実施した4症例のうち2症例で、MCCが疑われた。NGS法による流産絨毛染色体異数性解析は、G分染法において検査実施が困難となる症例においてもNGS法で解析することが可能であることが示され、STR分析を加えることで、母体血液または母体組織の混入による偽陰性を除外することが可能であった。〔産婦の進歩75（1）：26-31，2023（令和5年2月）〕

キーワード：次世代シーケンサー、流産、G分染法、流産絨毛染色体検査、STR分析

【ORIGINAL】

Chromosomal analysis in products of conception at early pregnancy loss
with next-generation sequencersHidemine HONDA, Tsuyoshi TAKIUCHI, Saori TSUJI, Takeshi GOTOH
Futa ITO, Mika HANDA, Tatsuya MIYAKE and Tadashi KIMURA

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

(Received 2022/6/27)

Abstract The advent of next generation sequencing (NGS) has made it possible to perform chromosomal analysis even in small sample volumes. In this study, we compared the G staining and NGS methods for analyzing aborted chorionic villi tissue samples. In addition, short tandem repeat (STR) analysis was performed using the DNA extracted from maternal blood to confirm the presence of maternal cell contamination (MCC). The patients were clinically diagnosed with miscarriages, and the aborted chorionic villi were collected. We evaluated the concordance rate of the chromosome aneuploidy test results between the G staining and NGS methods. A comparison of the percentage of successfully tested and analyzed samples and the incidence of MCC due to contamination with maternal tissues was made between both the techniques. A total of 10 cases were selected for the study, and STR analysis was performed in four of them. One case was confirmed to have different results for G staining (47, XY, +14) and NGS(mos 48, XY, +13, +14/47, XY, +14). Chromosome aneuploidy was detected by NGS in 70% (7/10) of the cases and 30% (3/10) were found to have normal karyotypes. MCC was suspected in two of the four cases for which STR analysis was performed.

Aneuploidy analysis of the aborted chorionic chromosome by NGS showed that NGS could be used to analyze cases that may be difficult to test using the G staining method, and STR analysis could be used to exclude false negatives that may occur due to contamination with maternal blood or tissue.

[Avd Obstet Gynecol, 75(1) : 26-31, 2023 (R5.2)]

Key words : NGS, miscarriage, G staining, POC, STR analysis

緒 言

臨床的妊娠あたりの流産リスクは10-15%であるとされ、その頻度は少なくない¹⁾。流産の原因は母体要因と胎児要因にわけられ、なかでも胎児の染色体異数性が最多である。本邦では流産絨毛染色体検査として細胞培養が必要なG分染法が汎用されているが、流産物が自然排出された場合は、細菌の混入のため流産物を適切に培養できず、検査自体が不可能となる。無菌的に流産物を回収するためには子宮内容除去術（流産手術）が必要となり待機対応を選択できない。加えて、G分染法は検査結果が不安定であると報告されており、慎重に流産物の洗浄を行っても約29%の症例において母体組織の混入を認め、検査結果が偽陰性を示す原因となることが知られている。また、約10%が何らかの要因で培養不成功となり検査が実施できないとされる²⁾。

流産の原因の多くは医学的に介入が困難な胎児染色体数的異常に起因する。胎児の染色体検査が実施不可となることは、流産に関わる最も重要な要因を同定し得ないこととなり、結果的に患者とその担当医は、経験的な代替治療を行うことになり、その介入の有効性は不確実である³⁾。加えて患者にとって、流産は予期せぬ、身体的・精神的な負担となり患者は罪悪感や自己非難に苛まれることが多い⁴⁾。正確な流産絨毛染色体検査は、流産管理のマネジメントに影響し、患者の身体的・精神的な負担を軽減する可能性がある。

昨今、次世代シーケンサー（Next Generation Sequencing ; NGS）の登場により、疾患の原因となる染色体・遺伝子の変異を全ゲノムシーケンスまたは全エクソームシーケンスで検索できるようになった⁵⁾。しかし、流産などの原因

究明を目的としたNGSの利用は進んでおらず、本邦での報告も限られている^{6,7)}。NGS法では、従来法のG分染法と異なり、微量な検体量で検査を実施することが可能であり、検体採取に無菌的操作は必須ではない。また凍結組織の検体を用いて解析を行うことも可能である。

今回われわれは、流産絨毛組織（products of conception ; POC）などの検体に対しG分染法とNGS法による染色体解析の一致率を比較した。また、母体血液から抽出した核酸DNAを用いて母体細胞の混入（maternal cell contamination ; MCC）有無の確認のため、STR（short tandem repeat）分析を行った。

研究方法

1. 対象・方法

今回の妊娠で臨床的に流産と診断され、1) 子宮内に流産胎児・絨毛が残存し、流産手術で流産物を回収できた場合、または、2) 体外に自然排出されたが、流産物を回収できた場合の両方の検体を対象とした。検体回収の期間は2021年8月から2022年2月まで10症例の絨毛組織を対象とした。10症例の絨毛サンプルの染色体解析を、従来法のG分染法とNGS法の両方を用いて実施した。

また、そのうち4症例に対し、流産胎児・絨毛の核酸DNAおよび母体血液から抽出した核酸DNAを用いて、母体細胞の混入を評価するため、STR分析を行った。

本研究は、大阪大学医学部附属病院観察研究等倫理審査委員会（委員会番号1500039）の承認を得て実施した。開示すべき利益相反はない。

2. 評価項目

今回の研究では、G分染法とNGS法の染色体異数性検査結果の一致率、検査を提出した症例のうち、実際に検査を実施・解析できた割合の

比較（染色体G分染法とNGS法）の2点を主要評価項目とした。また、副次評価項目として、母体組織の混入によるMCC発生率を評価した。

3. 検体の回収・データ解析方法

母体細胞（子宮内膜や末梢血など）の混入を防ぐため、回収した組織は生理食塩水を用いて十分に洗浄し、母体組織は可能な限り除去したうえで、絨毛組織を回収した。母体の血液検体は血液凝固阻害剤を添加したプラスチック製真空採血管を用いて回収した。NGS法で染色体検査を行う検体は5 mm大に細切し、液体窒素を用いて急速凍結し保存した。G分染法に使用した検体は原則として回収後速やかに培養液に浸漬した。絨毛組織が排出された段階でG分染法を行わなかった症例において、NGS法との比較を目的として、凍結した絨毛検体を用いてG分染法を実施した。

G分染法およびNGS法は、日本衛生検査所協会に登録された異なる臨床検査施設で実施され、NGS法はタカラバイオ株式会社に委託し実施した。NGS法では流産絨毛・胎児組織から核酸抽出し、抽出核酸からEmbgenix™ PGT-A Kit (Beta version, Takara Bio Inc.) を用いて

全ゲノム増幅（whole genome amplification ; WGA）し、DNAライブラリーの調製後、次世代シーケンサー（MiSeq® System, Illumina）を用いて塩基配列を決定した。得られた塩基配列データからEmbgenix™ Analysis Software (Beta version, Takara Bio Inc.) を用いて染色体の数的異常、不均衡型構造異常を検出した。

また、流産絨毛・胎児組織から抽出した核酸と母体血液から抽出した核酸からまずPowerPlex® 16 System (Promega) を用いてPCR増幅し、続いてキャピラリーシーケンサーを用いてSTR型をタイピングした。その後、流産絨毛・胎児組織と母体血液に由来する各STRアليلパターンからMCCを算出することで、MCCの可能性を検討した⁸⁾。MCCは推定母体由来核酸割合の範囲で報告され、その割合が60%未満では母体核酸混入がNGS法に及ぼす影響は小さく、60%以上80%未満ではNGS法で異数性が検出されない可能性があると考えられ、80%以上ではNGS法で異数性が検出されない可能性が高いと判断した。

結 果

G分染法とNGS法と比較した結果の要約を表1

表1 今回検討の対象となった全症例

Case No.	年齢	週数	超音波所見	回収法	G分染法	NGS法	MCC	備考
1	43	8	FHB+	DE	47,XY,+14	mos 48, XY,+13,+14/47, XY, +14		
2	43	7	FHB+	DE	47,XX,+22	47,XX,+22		
3	41	8	FHB+	DE	47,XY,+21	47,XY,+21		
4	37	10	FHB+	DE	45,X	45,X		
5	34	8	FHB+	DE	培養不成功	47,XX,+15		凍結検体でG分染法実施
6	32	5	GS	自然排出	培養不成功	46,XX		凍結検体でG分染法実施
7	41	8	FHB+	DE	46,XX	46,XX	80%以上	
8	29	8	FHB+	DE	47,XY,+13	47,XY,+13	0%	
9	41	7	FHB+	自然排出	46,XX	46,XX	80%以上	
10	41	7	GS	DE	47,XX,+16	47,XX,+16	7%	

DE (dilatation and evacuation : 子宮内容除去術)

FHB (fetal heartbeat : 胎児心拍)

GS (gestational sac : 胎嚢)

に示す. 全10症例において, NGS法での染色体解析に成功した. G分染法では培養不成功のため, 検査を実施できなかった症例が2症例 (Case 5, 6) あったが, いずれも解析検体は凍結検体であった. G分染法およびNGS法の両方で解析し得た8症例のうち, 染色体検査の一致率は87.5% (7/8例) であった. G分染法 (47, XY, +14) とNGS法 (mos 48, XY, +13, +14/47, XY, +14) で検査結果が異なった例

を1症例 (Case 1) 認めた (図1A). NGS法にて染色体異数性と判明した割合は70% (7/10例) であった. 一方, 染色体正常の症例は30% (Case 6, 7, 9全て46, XX) であり, これらの症例はMCCを除外できなかった.

今回, MCCの診断目的に一部の症例でSTR分析を実施した. STR分析において, 母体核酸混入率が低率であれば図2 (Case 10) のような結果を得るが, STR分析を実施した4症例のう

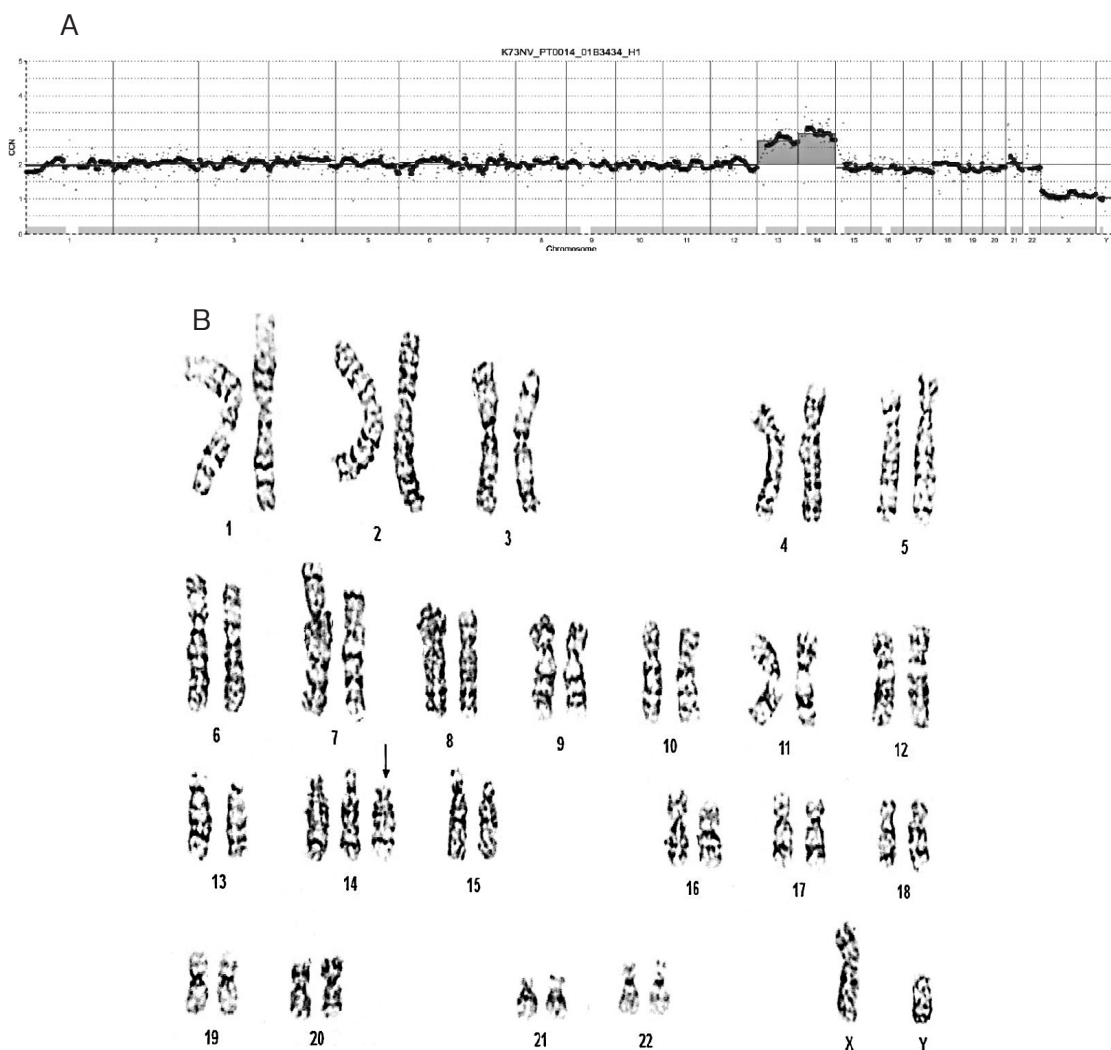


図1 NGS法とG分染法の比較グラフ例

A: 横軸が染色体番号, 縦軸がコピー数を示す. 14番染色体トリソミーと13番染色体モザイクトリソミー (69%) がNGS法で検出された.

B: 14トリソミーがG分染法で検出された.

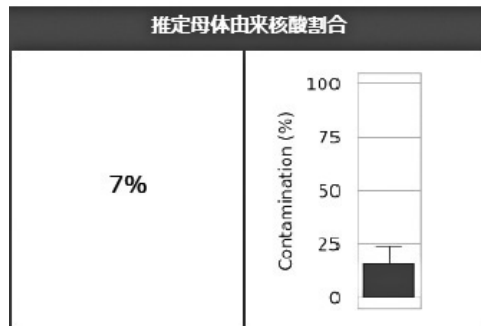


図2 STR分析の例 (Case 10)

母体核酸混入率が7%であり、母体核酸混入がNGS結果に及ぼす影響は小さい。

ち2症例 (Case 7, 9) で、母体由来核酸割合が80%以上であり、MCCが疑われた。

考 察

流産の原因には母体要因として遺伝子異常、子宮形態異常、内分泌機能障害、免疫疾患、血栓性疾患などがあるが⁹⁾、流産の50-78%は胎児要因である染色体数的異常によるものと考えられている¹⁰⁾。本研究ではNGS法にて70%が染色体数的異常による流産を疑われたが、一方で30%はMCCが除外できず、流産における胎児染色体異数性が占める割合を正確に反映できていない可能性が示唆された。

従来法であるG分染法に対して、NGS法の性能を比較評価したところ、両解析結果の一致率は87.5%であった。Case 1では14番染色体トリソミーに加えて、G分染法で検出し得なかった13番染色体モザイクトリソミーを検出したことから、NGS法がより高感度であることが示唆された。NGS法による解析はG分染法と同等の結果が得られるだけでなく、G分染法では検出が困難な染色体異常を同定可能であるといえる。

また、NGS法で染色体検査を行った症例は凍結検体を使用したか、全症例で検査が可能であった。一方で、凍結検体を用いたG分染法は染色体検査が不成功であった。G分染法で検査不可であると判断された検体はアレイCGH (comparative genomic hybridization) 法を追加したが、検体量不足のため検査不成功であっ

た。検査に使用した検体量や保存状況はNGS法で使用した検体と同等であった。これはNGS法がG分染法に比して極少量の検体でも検査実施が可能であり、凍結保存が可能であることから検体の長期保存にも優れることを示している。NGS法では、染色体検査実施の有無を流産直後には決断できない患者において、後に追加で染色体検査を行うことが可能であり、また、絨毛組織が少量しか回収できない症例においても染色体検査が可能であることを示唆しており、この2点がNGS法のメリットとして挙げられる。一方、NGS法のデメリットとして、3倍体あるいは4倍体の検出方法が確立されていないことには留意する必要がある。また、アレイCGH法は、G分染法に比して高感度であり、染色体転座や部分欠失まで検出することが可能で¹¹⁾、流産絨毛組織検査においてもG分染法で培養不良であった検体のレスキュー、検出できなかった染色体異常を検出可能とされる。NGS法はこのアレイCGH法より高感度に染色体の異常を検出が可能で、コスト面においても優れると報告されている¹²⁾。

胎児染色体が正常女性核型 (46, XX) の場合、流産原因は母体要因が疑われるが、同時にMCCの可能性も検討する必要がある。今回、NGS法で解析した流産物の核酸と母体血液から抽出した核酸を用いてSTR分析を行い、MCCによる検査結果の偽陰性の検証も行った。

STR分析で母体核酸混入率が80%以上であった症例 (Case 7, 9) において、NGS法の結果は46, XXであった。これら症例の結果から、回収した流産物は十分洗浄し、絨毛様組織のみを選別したつもりでも実際には母体組織が混入している可能性が推察された。経腔超音波断層法の所見で胎児・胎嚢が小さい、自然排出の場合、明瞭な絨毛組織は肉眼的に確認されることが多く、このような場合ではMCCによる検査結果の偽陰性のリスクが高いと考える。正確な検査を実施するためには適切に絨毛組織を採取することが重要であるが、先述した条件下では絨毛組織の回収が容易ではない。STR分析を

併用することで染色体検査結果が46,XXの場合には母体組織の混入を疑うことが可能である。また、染色体検査結果が46, XXであった3症例のうち、少なくとも2症例はMCCにより、胎児染色体を検出できていなかった可能性があることを考慮すると、母体要因による流産発生頻度の割合は既知の報告に比して少ない可能性がある。

本研究の限界として、対象症例数が少ないため解析症例数を増やし、さらなる比較評価が必要である。

結 論

NGS法による流産絨毛染色体異数性解析は、従来法のG分染法と同等の結果が得られるだけでなく、G分染法において検査実施が困難な症例においてもNGS法で解析することが可能であることが示された。さらに染色体検査結果が46,XXの場合にはSTR分析を加えることで、母体血液または母体組織の混入による偽陰性を除外することが可能であり、母体要因を原因とする流産を繰り返す真の不妊症患者の診断につながる可能性がある。

参考文献

- 1) Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, et al. : Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol*, 192 : 240-246, 2005.
- 2) Lathi RB, Milki AA : Tissue sampling technique affects accuracy of karyotype from missed abortions. *J Assist Reprod Genet*, 19 : 536-538, 2002.
- 3) Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH, et al. : Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*, 93 : 1234-1243, 2010.
- 4) Dai R, Xi Q, Wang R, et al. : Chromosomal copy number variations in products of conception from spontaneous abortion by next-generation sequencing technology. *Medicine (Baltimore)*, 98 : e18041, 2019.
- 5) de Ligt J, Veltman JA, Vissers LE : Point mutations as a source of de novo genetic disease. *Curr Opin Genet Dev*, 23 : 257-263, 2013.
- 6) Capalbo A, Poli M, Riera-Escamilla A, et al. : Pre-conception genome medicine : current state and future perspectives to improve infertility diagnosis and reproductive and health outcomes based on individual genomic data. *Hum Reprod Update*, 27 : 254-279, 2021.
- 7) Kato T, Miyai S, Suzuki H, et al. : Usefulness of combined NGS and QF-PCR analysis for product of conception karyotyping. *Reprod Med Biol*, 21 : e12449, 2022.
- 8) Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, et al. : MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*, 13 : 7-11, 2011.
- 9) Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al. : Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*, 73 : 300-304, 2000.
- 10) Foyouzi N, Cedars MI, Huddleston HG, et al. : Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss. *Fertil Steril*, 98 : 151-155, 2012.
- 11) 山本俊至 : アレイCGH法によるデジタル染色体解析の進歩と臨床応用。脳と発達, 42 : 138-143, 2010
- 12) Wang Z, Gerstein M, Snyder M, et al. : RNA-Seq : a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet*, 10 : 57-63, 2009.

【原 著】

Late Pretermにおける経母体ステロイド投与の効果についての
単施設後方視的検討

伊田 昂平, 川崎 薫, 森内 芳, 大須賀 拓真

松坂 優, 滝 真奈, 山口 綾香, 千草 義継

最上 晴太, 近藤 英治, 万代 昌紀

京都大学医学部婦人科学産科学教室

(受付日 2022/7/6)

概要 後期早産（妊娠34週0日-36週6日）が予測される妊婦へのステロイド投与は新生児呼吸障害を低下させると報告されているが、本邦における投与指針は確立していない。本研究では、2014年から2015年の間にステロイドを投与されずに後期早産に至った49例（非投与群）と、2016年から2020年の間にステロイド投与後に後期早産に至った31例（投与群）の2群間で比較検討を行った。2群間で新生児一過性多呼吸（transient tachypnea of the newborn；TTN）や新生児呼吸窮迫症候群（respiratory distress syndrome；RDS）の発症やサーファクタント製剤の使用に有意差は認めなかった。分娩週数ごとの比較でもTTN、RDSの発症やサーファクタント製剤の使用に有意差を認めなかった。合併症として新生児低血糖の発症は2群間で有意差を認めなかった。またステロイド投与による母体合併症も認めなかった。今回の単施設後方視的検討では、late Pretermにおける経母体ステロイド投与の効果は示されなかった。今後本邦での多施設共同研究による検討が望まれる。〔産婦の進歩75（1）：32-38，2023（令和5年2月）〕

キーワード：後期早産，ステロイド，新生児一過性多呼吸，新生児呼吸窮迫症候群

【ORIGINAL】

A single-center retrospective study of the effects of steroid administration
to pregnant women with expected preterm labor

Kohei IDA, Kaoru KAWASAKI, Kaori MORIUCHI, Takuma OHSUGA

Yu MATSUZAKA, Mana TAKI, Ayaka YAMAGUCHI, Yoshitsugu CHIGUSA

Haruta MOGAMI, Eiji KONDO and Masaki MANDAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto University Graduate School of medicine

(Received 2022/7/6)

Abstract Administration of corticosteroids to pregnant women who are expected to deliver in late preterm has been reported to reduce neonatal respiratory complications, but in Japan guidelines for administration have not been established. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of corticosteroids administration in late preterm. 49 cases of late preterm labor without steroids from 2014 to 2015 (non-treated group) and 31 cases of late preterm labor with steroids from 2016 to 2020 (treated group) were statistically compared. There was no significant difference in the incidence of TTN (Transient tachypnea of the newborn), RDS (respiratory distress syndrome) and surfactant treatment between the two groups. The incidence of neonatal hypoglycemia was not significantly different between the two groups. There were no maternal complications due to steroid administration. This single-center retrospective study did not demonstrate the effect of antenatal steroid treatment in late preterm. Future multicenter prospective studies are required to establish evidence for antenatal steroid treatment in late preterm in Japan. [Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 32-38, 2023 (R5.2)]

Key words : late preterm labor, corticosteroids, transient tachypnoea of the newborn, respiratory distress syndrome

緒 言

本邦の2019年度の早産率は5.61%であり、そのうち87%が後期早産である¹⁾。後期早産児は正期産児と比較し、新生児一過性多呼吸(transient tachypnea of the newborn ; TTN)や新生児呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome ; RDS)などの呼吸障害が起きやすいことが問題となる²⁾。新生児呼吸障害を予防するため、妊娠34週未満の早産が1週間以内に予測される場合は妊婦へのステロイド投与が勧められている³⁾。近年、後期早産が予測される妊婦に対しても、ステロイド投与により新生児呼吸障害が減少したと報告されている⁴⁾。海外の治療指針においては後期早産が予想される妊婦へのステロイド投与が推奨されているが^{5,6)}、本邦における投与指針は確立していない。京都大学医学部附属病院では、2016年以降高難度医療・未承認医薬品等管理室の承認のもと後期早産が予想される妊婦へのステロイド投与を行っている。本研究ではLate Pretermにおける経母体ステロイドの効果と新生児合併症を検討することを目的とした。

方 法

2014年1月から2020年5月までに京都大学医学部附属病院で後期早産となった症例を対象とした。2014年から2015年の間にステロイドを投与されずに後期早産に至った49例を非投与群、2016年から2020年の間にステロイド投与後に後期早産に至った31例を投与群として比較検討を行った。ステロイド投与の基準は、子宮口の開大を伴う有痛性の周期的子宮収縮を認め、子宮収縮抑制のためリトドリン塩酸塩100 ug/min以上を要した場合とした。投与群では妊娠34週0日から妊娠36週6日までにベタメタゾン1回12 mgの筋肉内注射を24時間ごと計2回施行した。多胎、胎児形態異常や胎児染色体異常を伴う症例、ベタメタゾンを2回投与される前に分

娩に至った症例は除外した。母体背景(年齢、妊娠回数、分娩週数、分娩様式、妊娠合併症)、新生児一過性多呼吸や新生児呼吸窮迫症候群、人工呼吸管理(high-flow nasal cannula ; NHF, continuous positive airway pressure ; CPAP, 気管挿管)の有無、サーファクタント製剤投与の有無、肺炎、エアリーク、低血糖、光線療法やNICU入院の有無を評価項目とし、2群間と、それぞれの群で分娩週数ごとの比較を行った。統計学的解析はfishers exact test, Mann-Whitney U-testはGraphPad Prism6を用い、多変量ロジスティック回帰分析はEZR (version 1.61 自治医科大学)を用いて行った⁷⁾。有意水準5%をもって有意とし、比較検討を行った。本研究は、京都大学医学部附属病院倫理委員会承認のもと行った(課題番号R2825)。

結 果

投与群のステロイド投与週数の中央値(範囲)は35.4 (34.5-36.0) 週であった。分娩週数の中央値(範囲)は、投与群は35.4 (34.9-36.1) 週、非投与群は35.9 (34.7-36.1) 週であった。分娩週数ごとの症例数の内訳は、投与群は妊娠34週が9例、妊娠35週が12例、妊娠36週が10例、非投与群は妊娠34週が14例、妊娠35週が12例、妊娠36週が23例であった。投与群と非投与群で年齢に有意差を認めたが、妊娠歴、分娩様式、分娩週数、妊娠合併症(妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全)の有無に有意差は認めなかった(表1)。ステロイドを投与した母体に、ステロイド投与による合併症として、高血糖、低血糖、感染症、胸腹水を認めなかった。

次に、出生児の合併症、サーファクタント製剤投与の有無、人工呼吸管理について投与群と非投与群で比較した。TTN(投与群 : 16症例(52%), 非投与群 : 25症例(51%), $p = 0.96$)、RDS(投与群 : 0症例(0%), 非投与群 : 4症例(8%), $p = 0.12$)、サーファクタント製剤使用(投

表1 母体背景

	投与群 (n=31)	非投与群 (n=49)	p値
年齢	34.0 (29.5-37.0)	36.0 (33.0-38.0)	0.029
妊娠歴 (初産婦)	21 (67.7%)	29 (59.2%)	0.44
分娩様式 (帝王切開)	19 (61.3%)	38 (77.6%)	0.12
分娩週数	35.4 (34.9-36.1)	36.0 (34.7-36.1)	0.63
妊娠糖尿病	3 (10%)	1 (2.0%)	0.3
妊娠高血圧症候群	10 (32.3%)	12 (24.5%)	0.46
胎児発育不全	6 (19.4%)	9 (18.4%)	0.91

表2 新生児予後

	投与群 (n=31)	非投与群 (n=49)	p値
UmA pH	7.265	7.284	0.52
TTN	16 (52%)	25 (51%)	0.96
RDS	0 (0%)	4 (8%)	0.12
サーファクタント	0 (0%)	4 (8%)	0.12
CPAP	5 (16%)	7 (14%)	1
NHF	3 (10%)	2 (4%)	0.65
気管挿管	4 (13%)	9 (18%)	0.24
肺炎	0 (0%)	0 (0%)	1
エアリーク	2 (6%)	3 (6%)	1
低血糖	21 (68%)	19 (39%)	0.38
光線療法	22 (71%)	24 (49%)	0.92
NICU入院の有無	18 (58%)	18 (37%)	0.68

UmA pH: Umbilical Arterial pH, TTN: transient tachypnea of the newborn,

RDS: respiratory distress syndrome,

CPAP: continuous positive airway pressure,

NHF: high-flow nasal cannula, NICU: neonatal intensive care unit

表3 経母体ステロイド投与と新生児合併症との関連

	オッズ比	95% 信頼区間	p値
TTN	0.784	0.285-2.160	0.638
RDS	1.66E-16	0-inf	0.995
CPAP	0.331	0.059-1.860	0.209
NHF	4.240	0.669-26.900	0.125
気管挿管	0.397	0.083-1.900	0.247
低血糖	1.38	0.49-3.880	0.542

母体年齢, 妊娠歴, 分娩様式, 分娩週数, 妊娠合併症 (妊娠糖尿病・妊娠高血圧症候群・胎児発育不全) の有無を交絡因子として多変量ロジスティック回帰分析を行った.

TTN: transient tachypnea of the newborn, RDS: respiratory distress syndrome, CPAP: continuous positive airway pressure, NHF: high-flow nasal cannula

与群: 0症例 (0%), 非投与群: 4症例 (8%), $p = 0.12$) はいずれも2群間で有意差を認めなかった. 人口呼吸管理に関しても, CPAP (投与群: 5症例 (16%), 非投与群: 7症例 (14%), $p = 1.0$), NHF (投与群: 3症例 (10%), 非投与群: 2症例 (4%), $p = 0.65$), 気管挿管 (投与群: 4症例 (13%), 非投与群: 9症例 (18%), $p = 0.24$) のいずれも両群で有意差を認めなかった. 新生児合併症については, 肺炎 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 0症例 (0%), $p = 1.0$), エアリーク (投与群: 2症例 (6%), 非投与群: 3症例 (6%), $p = 1.0$), 低血糖 (投与群: 21症例 (68%), 非投与群: 19症例 (39%), $p = 0.38$) のいずれも2群間で有意差は認めなかった (表2). ステロイド投与と呼吸器合併症 (TTN, RDS), 人工呼吸管理 (CPAP, NHF, 気管挿管), 新生児低血糖の関連について, 母体年齢, 妊娠歴, 分娩様式, 分娩週数, 妊娠合併症 (妊娠糖尿病, 妊娠高血圧症候群, 胎児発育不全) の有無を交絡因子として多変量ロジスティック回帰解析を行ったが, いずれも有意差は認めなかった (表3).

ステロイド投与時期と分娩時期について検討すると, ステロイド投与1日目から分娩日までが7日以内であった症例は28例, 8日以上であった症例は3例であった. これらの2群で呼吸器合併症 (TTN, RDS), 人工呼吸管理 (CPAP, NHF, 気管挿管), 新生児合併症 (肺炎, エアリーク, 低血糖, 光線療法やNICU入院の有無) に有

意差を認めなかった。

次に、分娩週数ごとに、呼吸器合併症 (TTN, RDS), 人工呼吸管理 (CPAP, NHF, 気管挿管), 新生児合併症について投与群と非投与群とで比較を行った。妊娠34週で分娩となった症例の中では、TTN発症 (投与群: 4症例 (44%), 非投与群: 10症例 (71%), $p=0.38$), RDS発症 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 3症例 (21%), $p=0.25$), サーフアクタント製剤使用症例 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 3症例 (21%), $p=0.25$) のいずれも2群間で有意差は認めなかった。人工呼吸管理に関してもCPAP (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 3症例 (21%), $p=0.25$), NHF (投与群: 2症例 (22%), 非投与群: 2症例 (14%), $p=1.0$), 気管挿管 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 3症例 (21%), $p=0.25$) のいずれも両群間に有意差は認めなかった。新生児合併症については、肺炎 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=1.0$) とエアリーク (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=1.0$), 低血糖 (投与群: 6症例 (67%), 非投与群: 7症例 (50%), $p=0.67$) のいずれも2群間で有意差は認めなかった。妊娠35週で分娩となった症例の中では、TTN (投与群: 6症例 (50%), 非投与群: 7症例 (58%), $p=0.85$), RDS (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=1.0$), サーフアクタント製剤使用 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=1.0$) と有意差を認めなかった。人工呼吸管理は、CPAP (投与群: 1症例 (8%), 非投与群: 3症例 (25%), $p=0.217$), NHF (投与群: 2症例 (17%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=0.478$), 気管挿管 (投与群: 2症例 (17%), 非投与群: 3症例 (25%), $p=1.0$) といずれも有意差を認めなかった。新生児合併症は、肺炎 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=1.0$), エアリーク (投与群: 1症例 (8%), 非投与群: 1症例 (8%), $p=1.0$), 低血糖 (投与群: 6症例 (50%), 非投与群: 5症例 (42%), $p=0.54$) といずれも有意差を認めなかった。妊娠36週で分娩となっ

た症例では、TTN (投与群: 4症例 (40%), 非投与群: 8症例 (35%), $p=1.0$), RDS (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 1症例 (4%), $p=1.0$), サーフアクタント製剤使用 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 1症例 (4%), $p=1.0$) に有意差を認めなかった。人工呼吸管理はCPAP (投与群: 2症例 (20%), 非投与群: 1症例 (4%), $p=0.17$), NHF (投与群: 1症例 (10%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=0.147$), 気管挿管 (投与群: 1症例 (10%), 非投与群: 3症例 (23%), $p=0.84$) といずれも有意差を認めなかった。新生児合併症は、肺炎 (投与群: 0症例 (0%), 非投与群: 0症例 (0%), $p=1.0$), エアリーク (投与群: 1症例 (10%), 非投与群: 2症例 (9%), $p=1.0$), 低血糖 (投与群: 3症例 (30%), 非投与群: 7症例 (30%), $p=1.0$) といずれも有意差を認めなかった (図1)。

考 察

本研究では後期早産に至った妊婦を対象とし、新生児呼吸障害予防を目的とした経母体ステロイド投与の有効性を検討した。ステロイド投与群と非投与群とで新生児呼吸障害や人工呼吸管理の頻度に有意差を認めず、Late Pretermにおける経母体ステロイド投与の新生児呼吸障害に対する有効性は示されなかった。

後期早産が予測される妊婦に対するステロイドの有効性については、2010年以降7件のランダム化比較検討試験が報告されている (表4)^{4,8-13)}。7件のランダム化比較試験をまとめたメタアナリシスによると、TTN (RR = 0.90 [0.66-1.24], $p=0.53$) やRDS (RR = 0.64 [0.35-1.17], $p=0.15$) は投与群と非投与群の間に有意差を認めておらず、本研究と同様の結果であった。7件のランダム化比較試験を個別にみると、投与群と非投与群で有意差を認めた試験は、RDSは7件中3件、TTNは5件中1件であり、試験により結果は一貫していない。人工呼吸管理については、1件の論文にてステロイド投与により人工呼吸器、CPAP、NHFが有意に減少した (RR = 0.68 [0.47-0.98], $p=0.04$)¹⁴⁾ と報告されている。このように報告により結果が異なることは、症

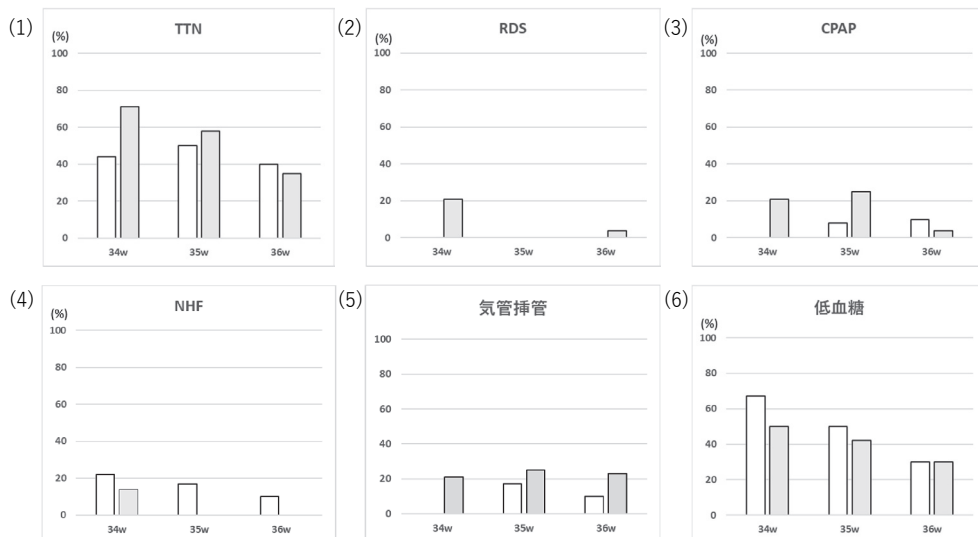


図1 新生児予後（週数ごとの比較）

白棒：投与群，黒棒：非投与群

TTN：Transient tachypnea of the newborn, RDS：respiratory distress syndrome,

CPAP：continuous positive airway pressure, NHF：high-flow nasal cannula

表4 経母体ステロイド投与の効果（文献報告）

文献	RDS			TTN			人工呼吸管理			NICU入院		
	投与群 (%)	非投与群 (%)	p値	投与群 (%)	投与群 (%)	p値	投与群 (%)	非投与群 (%)	p値	投与群 (%)	非投与群 (%)	p値
Balci 2010	2 (4.0)	8 (16.0)	0.046	N/A			16 (32.0)	7 (14.0)	0.032	N/A		
Porto 2011	2 (1.4)	1 (0.8)	0.54	34 (23.8)	29 (22.3)	0.77	28 (19.6)	14 (18.5)	0.81	47 (32.9)	53 (33.1)	0.97
Kassab 2013	4 (4.0)	16 (16.0)	0.021	N/A			14 (14.0)	32 (32.0)	0.013	N/A		
Attwantantakul 2015	5 (5.2)	5 (5.1)	0.97	2 (2.1)	1 (1.0)	0.55	1 (1.0)	5 (5.1)	0.1	N/A		
Gyamfi-Bannerman 2016	79 (5.5)	87 (6.4)	0.36	95 (6.7)	138 (9.9)	0.002	145 (10.2)	184 (13.1)	0.01*	596 (41.8)	629 (44.9)	0.09
Ontela 2018	13 (84)	10 (6.5)	0.5	51 (33.1)	46 (29.7)	0.51	2 (1.3)	2 (1.3)	0.99	18 (11.7)	13 (8.4)	0.33
Mirzamoradi 2020	0 (0)	10 (8.3)	0.01	1 (0.8)	2 (1.7)	0.56	3 (2.5)	12 (10.0)	0.016*	11(9.2)	32 (26.7)	<0.001

* CPAP (continuous positive airway pressure) または high-flow nasal cannula

これまでに報告された7つのRCTの結果をまとめた。

RDS：respiratory distress syndrome, TTN：transient tachypnea of the newborn, NICU：neonatal intensive care unit

例数の違いの他に、試験によってはステロイドを2回投与できず1回で分娩になっている症例が含まれることや、ステロイドを投与されるも妊娠37週以降に分娩になった症例が含まれていることによると考えられる。NICU入院の有無についてはステロイド投与群の方が非投与群に比して少ない結果であったランダム化比較検討試験もあるが^{8,13)}、メタアナリシスでは有意差を認めていない (RR=0.84 [0.59-1.19], p=0.32)¹⁴⁾。本研究ではNICU病床を含む新生児病床内でのベッドコントロールや、家庭の事情による退院日調整など社会的理由により退院日が変動することがあるため、NICU入院期間に関する正確な比較ができなかった。

7件のランダム化比較検討試験の中で、ステロイドによる呼吸器合併症発症への影響を分娩週数ごとに検討した報告は4件ある^{9,11-13)}。このうち3件では有意差は認めていないが、1件はいずれの週数においても投与群では有意に呼吸器合併症が減少していた。本研究ではいずれの週数においてもステロイド投与による新生児呼吸障害への有効性は認めなかった。妊娠34週台にベタメタゾンを投与され6日以内に分娩となった症例と投与されていない症例の肺胸郭コンプライアンスを比較した報告によると、ベタメタゾン投与群では非投与群に比して25%以上肺胸郭コンプライアンスが増加していた¹⁵⁾。また、CPAP使用例はステロイド投与群16%、ステロ

イド非投与群68%であり、24時間以上の酸素投与が必要になった症例は投与群12%、非投与群48%といずれもステロイド投与群が有意に少なかった ($p=0.007$, $p=0.046$)¹⁵⁾ と報告されている。胎児の肺成熟は、妊娠34週ごろから肺サーファクタントが産生され、レシチンの増加により肺胞の表面活性が活性され、肺胞コンプライアンスが上昇することにより促進されと考えられている。後期早産の中での週数ごとの新生児呼吸障害の発症については、19施設19,334症例を対象とした多施設共同研究により示されている¹⁶⁾。妊娠34週、妊娠35週、妊娠36週で比較すると、RDS発症は10.5%、6.0%、2.8%、TTN発症は6.4%、4.6%、2.2%、気管挿管は6.6%、4.5%、3.0%、気管挿管以外の人工呼吸器使用 (CPAP/BiPAP) は8.5%、5.0%、2.2%であり、週数ごとに肺成熟が進む結果と考えられる。ステロイドの効果については後期早産の中でも分娩週数による違いがあることが予想され、分娩週数ごとの前向き研究による検討が今後望まれる。

後期早産が予想される妊婦に対するステロイド投与の合併症として、新生児低血糖の頻度が増加するとの報告もある (表5)^{4,8-13)}。新生児低血糖は、ステロイド投与による母体高血糖に起因する一過性高インスリン血症により引き起こされると推察されている。新生児低血糖症は新生児の神経予後や生命予後にも関わる合併症である。後期早産が予測される妊婦に対してベタメタゾンを投与する場合は、新生児低血糖症が生じうる危険性を十分に留意し、新生児低血糖症に対して迅速に対応できる施設での分娩が望

ましいと考える。また、妊娠糖尿病など耐糖能異常を伴う場合は、母体高血糖から新生児低血糖を発症するリスクが高く、後期早産が予想される場合のステロイド投与は慎重に行う必要がある。

母体へのステロイド投与による児への長期的な影響については、母体へのステロイド投与を行い正期産で出生となった児は投与されていない児に比して有意に精神・行動障害が増加した (8.89% vs 6.31%, HR1.47 [95% CI, 1.36-1.69])¹⁷⁾ との報告がある。動物モデルでは、出生前のステロイド曝露は脳容量の減少や髄鞘形成遅延、末梢神経形成不全、床下部-下垂体系損傷などと関連があると報告されている¹⁴⁾。本研究においては、新生児の神経学的予後に関して長期的な追跡調査を施行できておらず、今後の検討課題である。

結 語

今回の単施設後方視的研究では、late pretermにおける経母体ステロイド投与の新生児呼吸障害予防に対する有効性は示されなかった。今後、本邦での多施設共同前向き研究により、late pretermにおける経母体ステロイドの効果が検証されることが望まれる。

参考文献

- 1) 政府統計の総合窓口 e-Stat : 妊娠期間 (4週区分・早期-正期-過期再掲) 別にみた年次別出生数及び百分率. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003411613> (2021.10.1)
- 2) Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, et al. : "Late-preterm" infants : a population at risk. *Pediatrics*, 120 (6) : 1390-1401, 2007.
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドラインー産科編2020, CQ302切迫早

表5 経母体ステロイド投与の新生児合併症 (文献報告)

文献	低血糖			高ビリルビン血症			敗血症		
	投与群 (%)	非投与群 (%)	p値	投与群 (%)	非投与群 (%)	p値	投与群 (%)	非投与群 (%)	p値
Balci 2010		N/A			N/A			N/A	
Porto 2011	15 (10.5)	9 (6.9)	0.31	76 (53.1)	73 (56.2)	0.57	6 (4.2)	9 (6.9)	0.32
Kassab 2013		N/A			N/A			N/A	
Attwantantakul 2015	9 (9.4)	4 (4.1)	0.14	11 (11.5)	7 (7.1)	0.3		N/A	
Gyamfi-Bannerman 2016	343 (24.0)	210 (15.0)	<0.001	167 (11.7)	140 (10.0)	0.15	9 (0.6)	11 (0.8)	0.62
Ontela 2018		N/A			N/A			N/A	
Mirzamoradi 2020		N/A			N/A			N/A	

これまでに報告された7つのRCTの結果をまとめた。

産の診断と管理の注意点は？. 2020.

- 4) Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. : Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*, 374 : 1311-1320, 2016.
- 5) Committee on Obstetric Practice : Committee opinion no.713 : antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*, 130 : e102-109, 2017.
- 6) ACOG Committee Opinion No.764 : Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol*, 133 : e151-e155, 2019.
- 7) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48 : 452-458, 2013.
- 8) Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, et al. : The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 70 : 95-99, 2010.
- 9) Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, et al. : Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants : randomised clinical trial. *Bmj*, 342 : d1696, 2011.
- 10) Kassab F : The effect of antenatal steroids on fetal outcome after the 34 weeks of pregnancy in women at high risk of preterm labor. *AAMJ*, 10 : 262-272, 2013.
- 11) Attawattanakul N, Tansuspswatdikul P : Effect of Antenatal Dexamethasone on Respiratory distress in Late Preterm Infant : A Randomized controlled trial. *Thai J Obstet Gynecol*, 23 : 25-33, 2015.
- 12) Ontela V, Dorairajan G, Bhat VB, et al. : Effect of Antenatal Steroids on Respiratory Morbidity of Late Preterm Newborns : A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr*, 64 : 531-538, 2018.
- 13) Mirzamoradi M, Hasani Nejhad F, Jamali R, et al. : Evaluation of the effect of antenatal betamethasone on neonatal respiratory morbidities in late preterm deliveries (34-37 weeks). *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33 : 2533-2540, 2018.
- 14) Mangesh D, Sanjay Patole : Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36+6 weeks) deliveries-A systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS One*, 22;16 : e0248774, 2021.
- 15) Go M, Schilling D, Nguyen T, et al. : Respiratory Compliance in Late Preterm Infants (34^{0/7}-34^{6/7}Weeks) after Antenatal Steroid Therapy. *J Pediatr*, 201 : 21-26, 2018.
- 16) Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, et al. : Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*, 304 : 419-425, 2010.
- 17) Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E : Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA*, 323 : 1924-1933, 2020.

【症例報告】

単一胚盤胞移植後に発生した結合双胎の1例

秋田 絵理, 谷口 武, 鈴木 史明, 富山 俊彦
根来 英典

谷口病院

(受付日 2022/1/6)

概要 双胎は一卵性双胎から発生し、胚発生のきわめて後期に、胚盤が不完全に分離あるいは異常分離することによって生じるとされている。今回われわれは、単一胚盤胞移植後に生じた結合双胎の症例を経験したので報告する。症例は33歳、両側卵管閉塞のため体外受精を施行した。アンタゴニスト法で採卵施行、7個の胚盤胞を得て全凍結した。IVF (in vitro fertilization) 後118時間で凍結した胚盤胞を単一融解胚移植し、妊娠成立した。妊娠6週で心拍を1つ認めたが、妊娠10週で多量の性器出血を生じ、妊娠11週で胎児臍帯ヘルニアと頸部右側を中心に著明な皮下浮腫を認めた。妊娠12週で胎児水腫と胎児心拍停止が確認され、流産処置を行ったところ、娩出された児は頭胸腹部結合双胎であった。染色体検査では46XY、染色体異常は認めなかった。〔産婦の進歩75 (1) : 39-44, 2023 (令和5年2月)〕
キーワード：結合双胎、体外受精、単一胚移植、凍結融解胚移植

【CASE REPORT】

Development of conjoined twins after single blastocyst transfer: a case report

Eri AKITA, Takeshi TANIGUCHI, Fumiaki SUZUKI, Toshihiko TOMIYAMA
and Hidenori NEGORO

Taniguchi Hospital

(Received 2022/1/6)

Abstract Conjoined twins originate from monozygotic twins and they develop when incomplete or abnormal separation of the scutellum occurs at a very late stage of embryogenesis. We report a case of conjoined twins that developed after single blastocyst transplantation. A 33-year-old patient underwent in vitro fertilization (IVF) due to bilateral tubal blockage. Eggs were collected by the antagonist method, and seven blastocysts were obtained and completely frozen. A single thawed embryo was transferred to a frozen blastocyst 118 hours after IVF, and pregnancy was established. After transplantation, one heartbeat was observed at six weeks gestation, but extensive vaginal bleeding occurred at 10 weeks gestation, and fetal omphalocele and marked subcutaneous edema mainly on the right side of the neck were observed at 11 weeks gestation. Hydrops fetalis and fetal heartbeat arrest were confirmed at 12 weeks of gestation; and, after administering medication for inducing a miscarriage, conjoined twins were delivered that were joined at the head, chest, and abdomen. Chromosome examination revealed 46XY without chromosomal abnormalities.

[Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 39-44, 2023 (R5.2)]

Key words : conjoined twins, in vitro fertilization, single embryo transfer, freeze-thaw embryo transfer

緒 言

結合双胎は一卵性双胎から発生し、胚発生のきわめて後期に胚盤が不完全に分離、あるいは異常分離することによって生じるとされている^{1,2)}。その発生機序はいまだ不明であるが、排卵誘発³⁾、胚盤胞移植⁴⁾、ICSI (intracytoplasmic sperm injection)⁵⁾、assisted hatching (AHA)⁶⁾などの関連が指摘されている。

今回われわれは、単一胚盤胞移植後に生じた結合双胎の症例を経験したため報告する。

症 例

症例は33歳、0妊0産、結婚後、避妊なしで5カ月間妊娠に至らないため、不妊検査希望で当院初診となった。身長157 cm、体重48 kg、月経周期は31日型であり、特記すべき既往歴および家族歴は認めなかった。初診時内診所見で子宮は前傾前屈、鶏卵大で可動性は良好であり、両側付属器は触知しなかった。経陰超音波検査で子宮および両側付属器に異常所見は認めなかった。LH基礎値は3.0 mIU/mL、FSH基礎値は9.0 mIU/mLであり、TSH、PRL、テストステロン値にはいずれも異常は認めなかった。精子所見は、精液量1.5 mL、総精子濃度8,000万×10⁶/mL、運動率80.6%、奇形率42.5%で正常であった。過去にクラミジア感染歴があり、血中クラミジアIgM抗体陰性、IgG抗体陽性であったが、頸管内分泌液中クラミジア抗原は陰性であった。子宮卵管造影検査で両側卵管閉塞を認め、子宮鏡下での選択的卵管造影を施行したが両側とも造影されなかったため、体外受精を施行する方針となった。

採卵周期では、月経5日目よりFSH皮下注225単位による卵胞刺激を連日行い、卵胞径が15 mmを越えた時点でリコンビナントFSH皮下注150単位へ減量すると同時にセトロレクス注射を併用し、連日投与した。採卵決定時の卵胞は8個、血中E2値1338.10 pg/mLであり、トリガーとしてhCG (human chorionic gonadotropin) 筋注5000単位を使用した。20 G採卵針を用いて経陰超音波ガイド下で採卵を行った。得られた卵子は成熟卵子9個、変性卵子1個であった。成熟卵

子に対しIVF (in vitro fertilization) を行い、そのうち受精しなかった1個に対しレスキューICSIを行った。胚盤胞まで至った胚7個を全胚凍結した。培養液はcontinuous single culture complete (CSCM-C)を使用した。採卵後の1周期のみ低用量ピルを投与し、移植周期では月経3日より経皮吸収エストロジオール製剤を隔日投与した。子宮内膜が8 mmを越えた時点でプロゲステロン腔錠300 mgと、腔剤脱落などにより子宮内濃度が不安定になる可能性を考慮しクロルマジノン酢酸エステル錠6 mgを追加投与した。黄体ホルモン投与開始後108時間の時点で融解胚を移植し、妊娠成立した。移植した胚はIVF後118時間で凍結したgrade 3BAの胚盤胞であり、AHAは施行しなかった (図1)。その後、妊娠6週で心拍を1つ認めた。妊娠10週6日で多量の性器出血を生じ、53×16 mmの絨毛膜下血腫を認めたため入院管理とした。妊娠11週5日には血腫は縮小傾向であったが、胎児臍帯ヘルニアと頸部右側を中心に著明な皮下浮腫を認めた (図2)。妊娠12週2日に胎児水腫と胎児心拍停止が確認された。翌日、子宮収縮腔坐剤を用いて流産処置を行ったところ、娩出された児は結合双胎であり、手足2対、顎2個、眼球3個を認める頭胸腹部結合双胎であった (図3)。両親の希望で染色体検査を施行した結果、46, XY、染色体異常は認められなかった。

考 察

結合双胎は一卵性双胎からのみ発生し、受精後約13-14日で生じると考えられている^{1,2)}。一卵性双胎の頻度は全出産の0.40-0.45%、自然発生の双胎妊娠の約30%を占め^{7,8)}、結合双胎は一卵性双胎の1%、自然妊娠では約10万出生あたり1.47に発生する⁹⁾。生殖補助医療 (assisted reproductive technology; ART) 後の一卵性双胎は1984年に初めて報告されたが¹⁰⁾、それ以降ART後の一卵性双胎の発生は増加し続け、ART後一卵性双胎の発生率は自然発生の約2.25倍に¹¹⁾、一絨毛膜性双胎の発生率は8倍に増加した¹²⁾。排卵誘発剤の使用や複数個胚移植も多胎が増加した一因であったと思われるが、2008

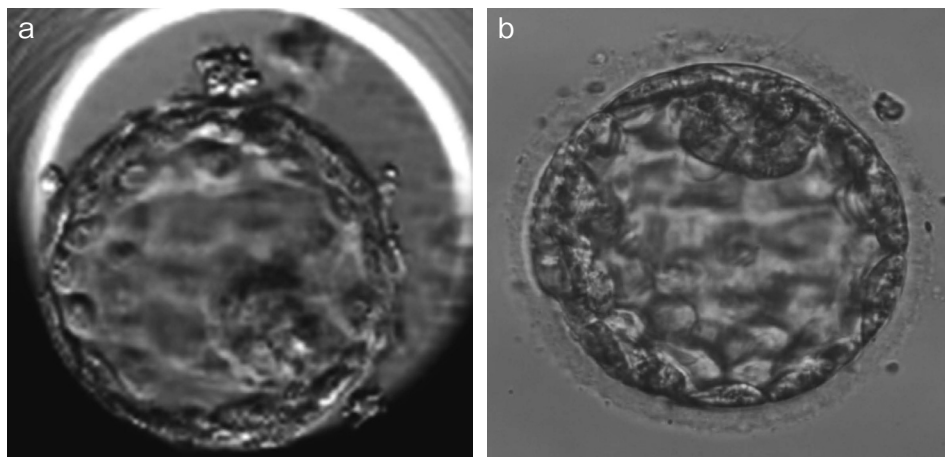


図1 (a) 凍結時, (b) 移植時

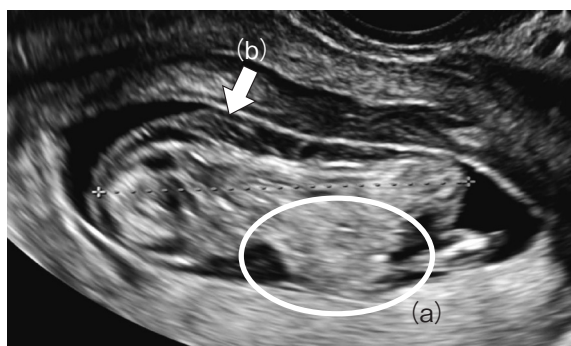


図2 (a) 臍帯ヘルニア, (b) 頸部の皮下浮腫

年4月には「生殖補助医療における多胎妊娠に関する見解」で「移植する胚は原則として単一」とし、単一胚移植 (single embryo transfer; SET) が主になった後はARTによる多胎の発生率は10%未満へ減少している。しかし、SETが主流になり二卵性以上の多胎は減少したが、一卵性双胎の報告は後を絶たない。

ART後の一卵性双胎の発生要因としては、排卵誘発¹³⁾、母親の年齢^{14,15)}、胚盤胞移植¹⁶⁻¹⁹⁾、ICSI²⁰⁾、AHA¹⁸⁾、培養条件や長期培養、胚培養士の手技²¹⁾などが指摘されている。

透明帯は*in vitro*培養条件の影響を受けやすいためICSIやAHAなどの透明帯の操作が胚のヘルニアを引き起こし、その結果、多胎妊娠の増加や結合双胎の発生に寄与する可能性がある

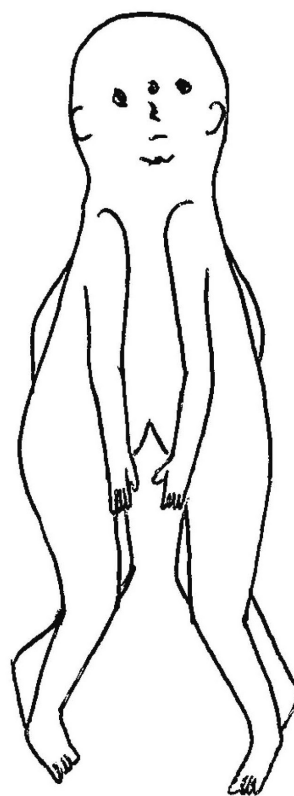


図3 手足2対、顎2個、眼球3個を認める頭胸腹部結合双胎

ことが指摘されている^{3,4)}。ARTにおける長期間の培養凍結保存、AHAなどの人工的操作により透明帯劣化が起こり、拡張胚胞が透明帯開口部からhatchingする際に内細胞塊 (inner cell mass : ICM) が分離したとの報告もある^{22,23)}。透明帯の有無による双胎妊娠率の増加を示した論文²⁴⁾や、培養液に含まれるグルコース濃度が関係しているという意見もある²¹⁾。また、胚盤胞初期の胞胚腔が拡張と虚脱を繰り返していく過程でICMが分離していく経過や²⁵⁾、胚盤胞形成時のStrand現象によるICMの分離がタイムラプスインキュベーターで観察されており²⁶⁾、透明帯への影響を考慮すると胚盤胞期まで胚培養を継続すること自体が一卵性双胎の発生リスクとなっている可能性は否定できない。さらには、胚の虚脱は胚盤胞の凍結の過程でも生じることから凍結融解胚移植も一卵性双胎の発生リスクになると考えられ、胚盤胞での凍結融解胚移植はリスクがさらに上昇する可能性がある。実際に以前の研究では、卵割期の胚と比較して胚盤胞移植後に一卵性双胎の発生率が増加した報告が多くなされており^{16,19)}、ARTにおける一卵性双胎の発生頻度はDay 3の胚移植で0.72-1.88%^{27,28)}、胚盤胞移植で2.7-13.2%とされた²⁹⁾。一方で初期胚で2.6%、胚盤胞で1.8%との報告や⁸⁾、全ての双胎は胚盤胞期以降の胚の分離で成立している可能性があるとの指摘もあり^{30,31)}、胚盤胞移植により必ずしも一卵性双胎が増加するとの結論には至っていない。本症例の場合はIVFにより受精し、凍結および融解は施行しているが、IVF後118時間での胚凍結は一般的にみても長時間とはいえず、AHAの実施はない。移植胚はタイムラプスインキュベーターで観察されており、胚盤胞に至るまでにICMの分離等の異常経過も認められておらず、結合双胎のリスクが高い症例と事前に判断することはきわめて困難と思われる。

実際に最近の研究では、ICSIやAHAは双胎発生との関連はないとの報告もみられ^{19,32,33)}、これらの事実から一卵性双胎の発生要因は単一ではなく複数の要因が関与している可能性が示

唆されるが、近年SobekらはART後の一卵性双胎の発生率が高いことは遺伝的要因によって条件付けられていると提唱している³⁴⁾。

現在、結合双胎の発生原因としては「核分裂理論」と「融合理論」の2つのメカニズムが提唱されている。通常は受精後8-12日で胚が特定の器官や構造に発達し分化を始めるが、胚がこれより遅い受精後13-15日で分裂すると一卵性双胎を形成する。核分裂理論ではそのプロセスが完了する前に分離が停止することで結合双胎が生じると考えられている³⁵⁾。胚の分裂およびプロセスが中断される理由は不明であるが、双胎発生時の胚軸の完全な分裂が起こるタイミングよりもわずかに遅れて胚軸の部分的な分離だけが起こると推論される¹⁾。一方、融合理論は一度分離された胚が再び融合するとする説で、最近では融合理論を支持する報告が増えてきている^{3,36,37)}。

結合双胎の予後は融合部位と合併する奇形によって異なり、Winklerらが融合部位によって①anterior (thoracopagus)、②posterior (pyopagus)、③cephalic (craniopagus)、④caudal (ischiopagus) に分類している³⁸⁾。結合双胎の主要な先天性異常の発生率は融合部位の欠陥を除いて10-20%に認められ³⁹⁾、先天性心疾患、二分脊椎、嚢胞性ヒグロマ、四肢欠損、腹壁欠損、横隔膜ヘルニアが含まれる⁴⁰⁾。結合双胎、とくに大きな先天性異常のある症例は高い死亡率を示し⁴¹⁾、約60%が子宮内で死亡、約35%が死産または出生後24時間以内に死亡する³⁸⁾。本症例もヒグロマと腹壁破裂を認め、妊娠12週で子宮内胎児死亡となった。出生まで至ることもあるが、出生後の分離手術の成功率は融合の複雑さ、臓器の共有の程度、異常の重症度、術後の臨床状態に依存する。

以上のことから人工妊娠中絶を含めた方針決定のため妊娠中の両親へのカウンセリングが必須であり、可能な限り早期診断が望まれるが、妊娠10週より前の超音波検査は胎児の動きが制限されるために結合双胎が単胎のように見えることが多いため、結合双胎の診断に最適な時期

は妊娠11-14週とされている¹⁾。また、本症例のように頭胸腹部結合など融合が広範囲におよぶ場合にはより単胎に近い超音波所見を示し、さらに診断が困難となると思われるため、常に結合双胎を視野に入れた注意深い観察が必要である。

結 論

わが国ではARTの需要が増えており、今後一卵性双胎とともに結合双胎の発生も増加する可能性がある。本症例のように結合双胎は一卵性双胎のリスク因子の少ない症例からも生じる可能性があることから、排卵誘発、胚盤胞移植、ICSI、AHA、家族歴の有無にかかわらず、全ての症例において結合双胎の可能性を視野に入れた管理が必要とされる。結合双胎発生の原因解明のためデータ蓄積が急がれるとともに、早期診断のための診断ツールの発展にも期待したい。

参考文献

- 1) Ajayi A, Atiba A, Ajayi V, et al. : Case report on "conjoined embryos". *Int J Pregn & Chi Birth*, 2(1) : 1-3, 2017.
- 2) Conjoined Twins : Conjoined twins are classified by the site of union followed by the suffix 'pagus', a Greek word meaning 'what is fixed'. From : *Twining's Textbook of Fetal Abnormalities (Third Edition)*, 2015.
- 3) Mercan R, Oktem O, Salar Z, et al. : Conjoined twins after intracytoplasmic sperm injection and transfer of day-3 embryos. *Fertil Steril*, 96(2) : e111-114, 2011.
- 4) Hirata T, Osuga Y, Fujimoto A, et al. : Conjoined twins in a triplet pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst transfer : case report and review of the literature. *Fertil Steril*, Mar ; 91(3) : 933, e9-12, 2009.
- 5) Goldberg Y, Ben-Shlomo I, Weiner E, et al. : First trimester diagnosis of conjoined twins in a triplet pregnancy after IVF and ICSI. *Hum Reprod*, 15 : 1413-1415, 2000.
- 6) Skupski DW, Streltsoff J, Huston JM, et al. : Early diagnosis of conjoined twins in triplet pregnancy after in vitro fertilization and assisted hatching. *J Ultrasound Med*, 14 : 611-615, 1995.
- 7) Aston KI, Peterson CM, Carrell DT : Monozygotic twinning in the human is associated with the zona pellucida architecture. *Hum Reprod*, 9 : 1318-1321, 1994.
- 8) Papanikolaou EG, Fatemi H, Venetis C, et al. : Monozygotic twinning is not increased after single blastocyst transfer compared with single cleavage-stage embryo transfer. *Fertil Steril*, 93 : 592-597, 2010.
- 9) Mutchinick OM, Luna-Munoz L, Amar E, et al. : Conjoined Twins : A Worldwide Collaborative Epidemiological Study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med GENET C Semin Med Genet*, 157C(4) : 274-287, 2011.
- 10) Yovich JL, Stanger JD, Graubau A, et al. : Monozygotic twins from in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 41 : 833-837, 1984.
- 11) Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, et al. : The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 15(1) : 45-55, 2009.
- 12) Westrom KD, Syrop CH, Van Voorhis BJ, et al. : Increased risk of monochorionic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril*, 60 : 510-514, 1993.
- 13) Derom C, Vlietinck R, Derom R, et al. : Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet*, 1 : 1236-1238, 1987.
- 14) Franasia JM, Dondik Y, Molinaro TA, et al. : Blastocyst transfer is not associated with increased rates of monozygotic twins when controlling for embryo cohort quality. *Fertil Steril*, 103(1) : 95-100, 2015.
- 15) Liu X, Shi J : Maternal age is associated with embryo splitting after single embryo transfer : a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet*, 38(1) : 79-83, 2021.
- 16) Behr B, Fisch JD, Racowsky C, et al. : Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Genet*, 17 : 349-351, 2000.
- 17) Milki AA, Jun SH, Hinckley MD, et al. : Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril*, 79 : 503-506, 2003.
- 18) Alikani M, Noyes N, Hohen J, et al. : Monozygotic twinning in the human is associated with the zona pellucida architecture. *Hum Reprod*, 9 : 1318-1321, 1994.
- 19) Wright V, Schieve LA, Vahratian A, et al. : Monozygotic twinning associated with day 5 embryo transfer in pregnancies conceived after IVF. *Hum Reprod*, 19 : 1831-1836, 2004.
- 20) Tarlatzis BC, Qublan HS, Sanopoulou T, et al. : Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst

- stage embryo transfer. *Fertil Steril*, 77 : 196-198, 2002.
- 21) Spitz L, Kiely EM : Conjoined twins. *JAMA*, 289 : 1307-1310, 2003.
- 22) 三宅美夏, 小川 紗, 栗原 恵, 他 : 当院で経験した一卵性双胎とAssisted Hatchingの関連性. 受精着床誌, 33 : 72-76, 2016.
- 23) Shu Y, Peng W, Zhang J, et al. : Pregnancy and live birth following the transfer of vitrified-warmed blastocysts derived from zona-and corona-cell-free oocytes. *Reprod Biomed Online*, 21 : 527-532, 2010.
- 24) Frankfurter D, Trimarchi J, Hackett R, et al. : Monozygotic pregnancies from transfers of zona-free blastocysts. *Fertil Steril*, 82 : 483-485, 2004.
- 25) 見尾保幸 : Time-lapse cinematographyによるヒト初期胚発生過程の動的解析. 日産婦誌, 60 : N389-398, 2008.
- 26) Mio Y, Maeda K : Time-lapse cinematography of dynamic changes occurring during in vitro development of human embryos. *Am J Obstet Gynecol*, 199 : 660. e1-660. e5, 2008.
- 27) Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, et al. : Monozygotic twinning following assisted conception : an analysis of 81 consecutive cases. *Hum Reprod*, 18 : 1937-1943, 2003.
- 28) Edward RG, Mettler L, Walters DE : Monozygotic twinning is not increased after single blastocyst transfer compared with single cleavage-stage embryo transfer. *Fertil Steril*, 93 : 592-597, 2010.
- 29) Sugawara N, Fukuchi H, Maeda M, et al. : Sex-discordant twins despite single embryo transfer : a report of two cases. *Reprod Med Biol*, 9 : 169-172, 2010.
- 30) 京野廣一 : 双胎の新発生機序—実際に確認された事実のみからの検証—. 日IVF会誌, 15 (1) : 13-19, 2012.
- 31) 土信田雅一, 戸屋真由美, 荒木康久, 他 : 単一胚移植から発生した二絨毛膜性二羊膜性双胎 : レビュー. 受精着床誌, 29 : 1-4, 2012.
- 32) Schachter M, Raziel A, Friedler S, et al. : Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques : a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod*, 16 : 1264-1269, 2001.
- 33) Sills ES, Moomjy M, Zaninovic N, et al. : Human zona pellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF. *Hum Reprod*, 15 : 890-895, 2000.
- 34) Sobek A Jr, Zborilova B, Prochazka M, et al. : High incidence of monozygotic twinning after assisted reproduction is related to genetic information, but not to assisted reproduction technology itself. *Fertil Steril*, 103 : 756-760, 2015.
- 35) Volpes A, Sammartano F, Coffaro F, et al. : Number of good quality embryos on day 3 is predictive for both pregnancy and implantation rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*, 82 : 1330-1336, 2004.
- 36) Spencer R : Theoretical and analytical embryology of conjoined twins : Part I : Embryogenesis. *Clin Anat*, 13 : 36-53, 2000.
- 37) Xiang G, Wen Y, Zhang L, et al. : Three-dimensional ultrasonographic features of diamniotic conjoined twins with body stalk anomaly. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20 (1) : 221, 2020.
- 38) Winkler N, Kennedy A, Byrne J, et al. : The imaging spectrum of conjoined twins. *Ultrasound Q*, 24 : 249-255, 2008.
- 39) Jones KL : Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia : Elsevier ; 2006.
- 40) Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, et al. : Conjoined twins pregnancies : experience with 36 cases from a single center. *Prenat Diagn*, 31 : 1120-1125, 2011.
- 41) Fernandes GL, Matsubara FK, Marques FK, et al. : Three-dimensional prenatal diagnosis of monocephalus diprosopus tetraophthalmos. *J Ultrasound Med*, 29 (3) : 501-503, 2010.

【症例報告】

分娩進行中に前置血管が顕在化した1例

大和奈津子^{1,2)}, 窪田詩乃¹⁾, 金子めぐみ¹⁾, 荻野美智¹⁾
松本培世¹⁾, 平久進也¹⁾, 船越 徹¹⁾

1) 兵庫県立こども病院周産期医療センター産科

2) 甲南医療センター産婦人科

(受付日 2022/1/31)

概要 前置血管は1万妊娠に2-6例発生するが、超音波断層装置の性能向上と普及に伴い、妊娠中期に93%が診断可能でlate pretermでの帝王切開が生児獲得率を高めるとされる。今回、子宮口全開大時に前置血管が顕在化したため緊急帝王切開を施行した症例と当院で過去に経験した5例を報告する。症例は35歳、3妊2産で自然妊娠し妊娠30週に胎児心奇形を疑われたため妊娠34週に当院を紹介受診した。胎児心エコーで三尖弁閉鎖Ic型と診断されたが、それ以外に異常を認めず、妊娠39週に社会的適応のため計画分娩を行った。メトロイリントル留置前後の経腔超音波検査で異常を認めなかった。分娩第2期に入り臍帯因子によるCTG異常を認めたため施行した内診時に胎胞上に索状物を触知し、経腔超音波検査で児頭先進部より尾側の胎胞内面を走行する血流像を認め腔鏡診で血管様索状物を視認したため前置血管と診断した。緊急帝王切開にて2904 g女児、Apgar score 1分値6点/5分値9点で娩出した。胎盤所見は臍帯卵膜付着であり、臍帯付着部より臍帯動脈と臍帯静脈がおのおの約10 cmと約12 cm卵膜上を走行しており前置血管 (type 1) であった。当院で経験した前置血管5例を含めいずれも臍帯付着部異常を認めたため、臍帯付着部未確認例は前置血管のリスク因子であると考えられる。さらに、本例のように初診時および入院時、そしてメトロイリントル留置前後の経腔超音波検査で前置血管を認めていなくても、子宮口の開大とともに前置血管が顕在化する例も存在するため、臍帯因子によるCTG異常が認められる際は、とくに注意深い内診ならびに経腔超音波検査が重要である。

〔産婦の進歩75巻 (1): 45-50, 2023 (令和5年2月)〕

キーワード: 前置血管, 出生前診断

【CASE REPORT】

A case of vasa previa diagnosed at the time of full opening of the uterine cervix

Natsuko YAMATO^{1,2)}, Shino KUBOTA¹⁾, Megumi KANEKO¹⁾, Michi OGINO¹⁾
Masuyo MATSUMOTO¹⁾, Shinya TAIRAKU¹⁾ and Toru FUNAKOSHI¹⁾

1) Department of Obstetrics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Konan Medical Center

(Received 2022/1/31)

Abstract Vasa previa is a rare but clinically important obstetrical complication that occurs in 2-6 of 10,000 pregnancies. Approximately 93% of cases are diagnosed in the second trimester, and a late preterm cesarean section increases the neonatal survival rate. We report a case of vasa previa diagnosed in the second stage of labor and refer to five previous cases. A 35-year-old female was referred to our hospital at 34 weeks of gestation for further examination of her fetal heart malformation. Fetal echocardiography showed tricuspid atresia (Ic). Transvaginal ultrasound (TVUS) showed no vasa previa or placenta previa. Induction of labor was performed at 39 weeks of gestation because she and her family live far away from the hospital. No vasa previa was found on TVUS at admission. The delivery progressed, and a cord-like object was palpated by pelvic examination at the time of full opening of the uterine cervix. We diagnosed vasa previa by TVUS and performed an emergency cesarean section. A healthy 2904g female infant was successfully delivered, with an

Apgar score of 6/9. There was no blood loss during delivery. Evaluation of the placenta confirmed the diagnosis of vasa previa. We could know that we should examine carefully when the delivery progressed especially we couldn't determine insertion of the umbilical cord clearly. [Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 45-50, 2023 (R5.2)]

Key words : vasa previa, prenatal diagnosis

緒 言

前置血管は子宮頸部、または内子宮口から2 cm以内の卵膜上に血管が走行する病態とされる^{1,2)}。1万妊娠に2-6例発生し、妊娠中期では93%が診断可能とされる。また、妊娠34-35週で帝王切開術を行うことがリスクを最大限に減らし、生存率はほぼ100%となる³⁾。しかし、診断されずに分娩に至る場合の新生児死亡率は56%と高率である¹⁾。前置血管はWharton's jellyを欠くため、分娩時に子宮頸部と児頭先進部に挟まれると圧迫や断裂を起こしやすく⁴⁾、新生児蘇生時の適切な対応がその転帰に影響する^{5,6)}。今回、分娩進行の過程で顕在化した前置血管を経験したので、当院で過去に経験した5症例の臨床像とともに報告する。

症 例

35歳、3妊2産。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。自然妊娠後、前医で妊娠管理され妊娠30週の胎児心エコーで 四腔断面像が描出で

きないため当院を紹介された。胎児心エコーで、三尖弁閉鎖 (tricuspid atresia : TA) Ic型の診断となり、以後当院で周産期管理となった。

初診時診察所見は、子宮頸管長2.4 cm、内子宮口周辺に前置血管を認めず (図1)、臍帯附着部は、胎盤が後壁付着であり胎児で隠れて確認できなかった。胎児に心疾患以外の異常所見を認めなかった。妊娠経過は異常なく、自宅が遠方であり墜落産予防のため妊娠39週5日に計画分娩目的で入院となった。妊娠39週5日に入院し、頸管熟化のためメトロイリントを留置した。留置前後の経腔超音波検査で前置血管を認めなかった。妊娠39週6日にオキシトシンによる分娩誘発を開始した。妊娠40週0日、陣痛発来し徐々に分娩は進行した。胎児心拍数陣痛図 (cardio tocogram ; CTG) で、高度変動一過性徐脈、レベル分類³⁷⁾ を認めた (図2) ため内診したところ、子宮口は全開大しており、胎胞の辺縁11時から8時方向に走行する索状物を触知

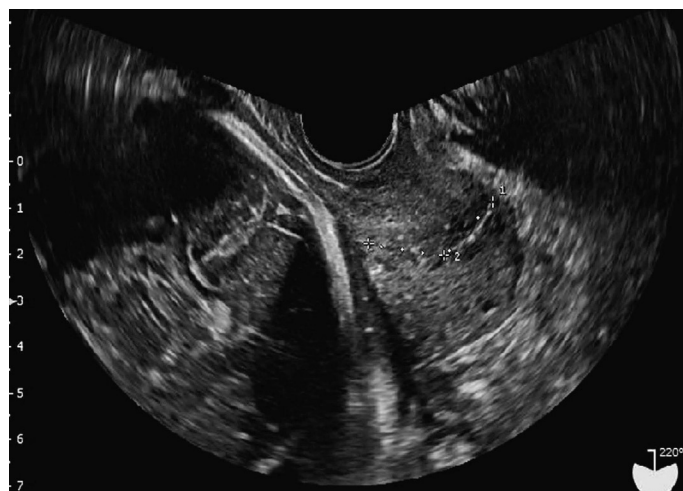


図1 初診時経腔超音波

した。経膈超音波検査（図3）で児頭先進部より尾側の卵膜内面に血流を認め、膈鏡診で明らかな血管を視認した。前置血管と診断し「超緊

急帝王切開術」を施行した。術中は、子宮筋層切開時に破膜せず、また、児頭の下に手掌を入れる際には臍帯血管に影響がないように十分に

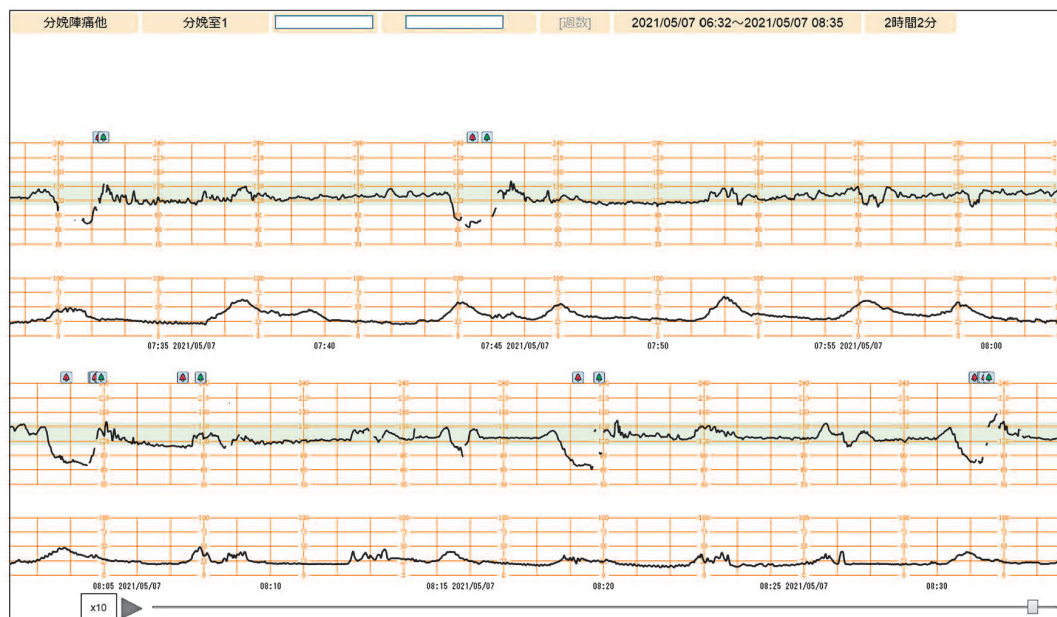


図2 CTG

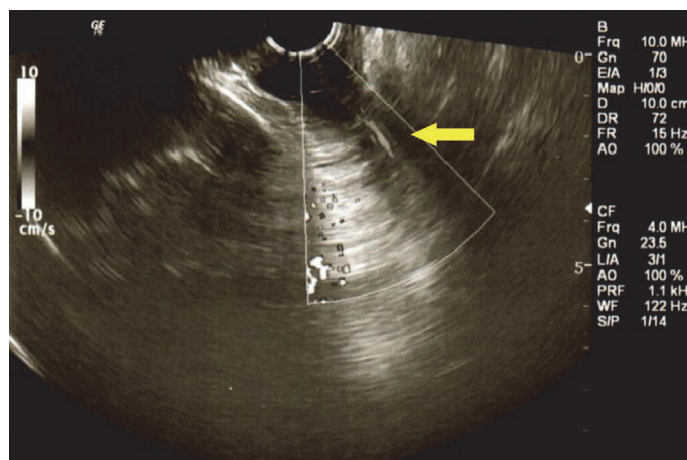


図3 子宮口全開大時の経膈超音波 color dopplerとそのシェーマ (←：臍帯血管部分)



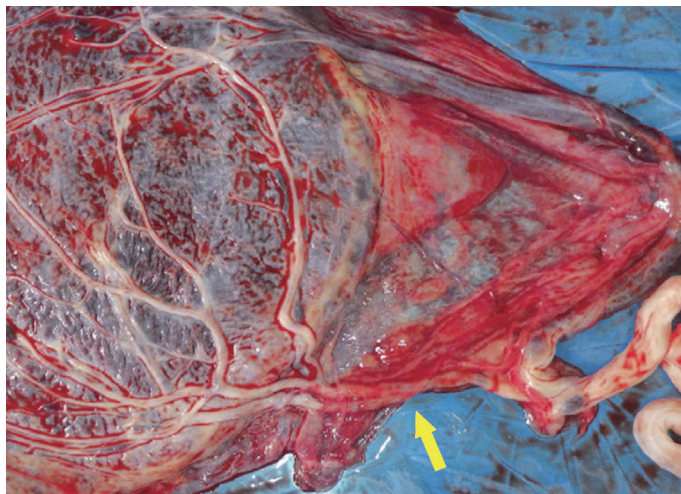


図4 肉眼的胎盤 (←：触知した部分)

気をつけて行い、卵膜破膜後は早急に児を娩出して臍帯血管を早急にクランプした。

児は2904 g女児，Apgar score 1分値6点/5分値9点，臍帯動脈血pH 7.303，BE-2.7，ヘモグロビン18 g/dL，初期処置により安定し著明な呼吸障害はなかった。出生後精査より，TAIc型，動脈管開存，卵円孔開存，左上大静脈遺残と診断された。肉眼的胎盤所見(図4)は臍帯卵膜付着であり，臍帯付着部より臍帯動脈と臍帯静脈が別れておのおの約10 cmと約12 cmの長さにわたって卵膜上を走行しており前置血管と診断した。分類はType 1であり，内診で触知した索状物は明らかに血管であったことから，臍帯動脈であったと考察した。胎盤病理は，絨毛炎Stage II(Blanc分類)，血管壁炎症Stage II(中山分類)，部分的な絨毛付着フィブリンを認めた。母体の術後経過は順調で，産褥7日目に退院した。児は日齢10で肺動脈絞扼術，動脈管開存術を受けた。

考 察

前置血管のリスク因子には体外受精，妊娠第2三半期の前置胎盤，臍帯卵膜付着，多胎妊娠，分葉胎盤，副胎盤，単一臍帯動脈がある。また前置血管は主に3つに分類される。Type 1は，臍帯卵膜付着を有し，前置血管の大部分を占め

る。Type 2は，胎盤と，二葉胎盤または副胎盤の間にある卵膜表面に血管が走行している。Type 3は非定型であり，Type 1，2以外に分類され，臍帯付着部は胎盤中央または辺縁にあるが内子宮口付近に血管が走行し，出生前診断は困難とされている⁸⁾。Naら⁹⁾の報告によると，Type 1-3の発生頻度はそれぞれ，89.8%，7.6%，2.6%であり，Kamijiら¹⁰⁾によるとそれぞれ，64%，0%，36%であった。また，臍帯卵膜付着が，胎児発育不全，低出生体重児，胎児異常，胎児機能不全および胎盤遺残の発生率を高くさせ，妊娠初期の胎盤発達障害と胎児胎盤成長の遅延に関連する²⁾。第2三半期に前置血管と診断された後の管理指針としては，妊娠28-32週までにステロイド筋注，妊娠30-32週までに入院管理を開始し，単胎であれば妊娠34-36週，多胎であれば妊娠32-34週で予定帝王切開を行う^{6,11)}。経過順調な単胎妊娠であれば，妊娠35-36週で分娩を行う施設¹⁾もあるが，妊娠37週を超えての管理は有益ではない¹²⁾とされる。

前置血管を診断するためには，今回のように経腔カラードプラ法を用いて前置血管の血流を確認することが有用である。本症例は臍帯卵膜付着であったが，妊娠34週の初診時，胎盤が後壁付着であったために臍帯付着部を確認するこ

表1 当科における過去の前置血管例

	初診年 (週数)	年齢	妊娠 分娩歴	児数	妊娠 方法	診断 週数	入院時週 数/理由	分娩 週数	分娩 様式	胎盤・臍帯付 着部所見等	出生 体重(g)	Apgar score	児の転帰	児の合併症
1	2006 (11週)	35	G1P0	DD双胎	体外受精	30週	27週/出血	30週	緊急C/S	卵膜 正中付着	1,504 /1,506	8/8 8/9	退院	なし
2	2011 (32週)	38	G1P0	単胎	自然	33週	33週/羊水 過多症	33週	緊急C/S	卵膜 単一臍帯動脈	1,764	5/7	退院	十二指腸 閉鎖
3	2017 (21週)	37	G1P0	単胎	凍結融解 胚移植	21週	21週/出血	34週	緊急C/S	卵膜	2,262	8/9	退院	なし
4	2018 (20週)	30	G2P1	単胎	自然	初期	37週/ 予定手術	37週	緊急C/S	卵膜	3,144	8/8	退院	なし
5	2020 (27週)	40	G1P0	単胎	自然	26週	31週/ 切迫早産	36週	選択的C/S	卵膜 分葉胎盤	2,350	8/9	退院	左多嚢胞性 異形成腎

DD双胎：二絨毛膜二羊膜双胎

とは困難であった。また、入院時、メトロイリンテル留置前後に施行したカラードブラ法を加えた経腔超音波検査で児頭先進部周辺に前置血管の所見を認めなかったことから、内子宮口周辺から離れたところに存在した前置血管が、子宮口全開大の時点で顕在化したものとする。

表1に当科の経験症例を提示する。

症例1は、二絨毛膜二羊膜性双胎で、不正性器出血のために入院となったが経腔超音波検査で出血の原因となる病態は認められず、内子宮口付近には多数の血管があり臍帯下垂を認めていた。妊娠週数が進むにつれて前置血管が明らかとなり、また、頻回の子宮収縮と頸管長短縮を認めたため妊娠30週で緊急帝王切開となった。病理学的に臍帯血管の破綻はなく、第1子臍帯の前置血管を認めた。症例2は、徐々に羊水量が増加し、羊水過多症により入院となるも入院時の経腔超音波検査で前置血管を認め、破水前に緊急帝王切開を行った症例である。症例3は、妊娠初期より不正性器出血があり、低置胎盤と前置血管を認めていた。徐々に胎盤のmigrationがみられ低置胎盤は除外され性器出血はみられなくなった。しかし、前置血管は依然存在し、妊娠34週で前期破水が生じたため緊急帝王切開を行った症例である。症例4は妊娠前半期までに前置血管と診断されており、妊娠36週台での帝王切開を予定していたが、術前検査で母体PVCが判明し、精査を行っていたところ破水したため、妊娠37週2日で緊急帝王切開を行っ

た。症例5は、前医で胎児水腎症と前置血管を認めたため妊娠26週に当院を受診し、計画的に帝王切開を行った症例である。妊娠30週で行ったMRI検査で多嚢胞性異形成腎と前置血管を認めていた。いずれの症例も前述したリスク因子を少なくとも1つは認めており、全ての症例で臍帯卵膜付着を認めていた。当科では過去の症例を踏まえて外来初診時ならびに入院時、また、子宮頸管拡張の処置前後に必ずカラードブラ法も加えた経腔超音波検査を行い、子宮頸管ならびに内子宮口周辺を観察している。

過去の症例報告からも臍帯付着部位を確認する重要性は明らかであり、臍帯付着部の確認困難な場合も工夫をして臍帯付着部を描出することは意義がある。

現実的な検索方法としては超音波検査になるが、週数にかかわらず臍帯付着部が確認できない場合、とくに妊娠中期までに臍帯付着部の確認ができなかった場合は、前置血管のリスク因子を有すると認識して分娩に際しては内子宮口周辺の経腔超音波検査を入念に行うこと、また、CTG異常を認めた際の内診時にも再度経腔超音波検査を行うことが肝要であるとする。

結 語

臍帯付着部未確認例も前置血管のリスク因子と考えるべきである。

前置血管のリスク因子を有する場合は、その存在を念頭に置いて内子宮口周辺の広い範囲をカラードブラ法も加えた経腔超音波で検索する

ことが重要である。

また、初診時ならびに入院時に前置血管が認められていなくても、分娩進行とともに本例のように前置血管が顕在化することもあるため、CTG異常が認められる際は、とくに注意深い内診ならびに経陰超音波検査が重要である。

利益相反の開示

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。研究参加については本人・家族にインフォームド・コンセントを得ています。

参考文献

- 1) Yinka O : Vasa previa : time to make a difference. *Am J Obstet Gynecol*, 221(6) : 539-541, 2019.
- 2) Anthony M, Cande V, John C : Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 213(4) : S70-77, 2015.
- 3) Ruiter L, Kok N, Limpens J, et al. : Systematic review of accuracy of ultrasound in the diagnosis of vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45 : 516-522, 2015.
- 4) Jantarasaengaram S, Suthipintawong C, Kanchanawat S, et al. : Ruptured vasa previa in velamentous cord insertion placenta. *J Perinatol*, 27 : 457-459, 2007.
- 5) Mirela Anișoara S, Cristian G, Mihail-Relu S, et al. : Velamentous insertion of the umbilical cord vessels with vasa praevia : a case report. *Rom J Morphol Embryol*, 56(1) : 301-308, 2015.
- 6) Robert G : No.231-Guidelines for the Management of Vasa Previa. *J Obstet Gynaecol Can*, 39(10) : e415-421, 2017.
- 7) 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2022, CQ411 : 228-232, 2020.
- 8) Suekane T, Tachibana D, Misugi T, et al. : Type-3 vasa previa : normal umbilical cord insertion cannot exclude vasa previa in cases with abnormal placental location. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55 : 552-558, 2020.
- 9) Na L, Qing H, Hua L, et al. : Vasa previa : Perinatal outcomes in singleton and multiple pregnancies. *Biosci Trends*, 15(2) : 118-125, 2021.
- 10) Kamiji K, Miyamoto T, Ando H, et al. : Clinical characteristics of a novel "Type 3" vasa previa : case series at a single center. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 35(25) : 7730-7736, 2022.
- 11) Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. : Vasa Praevia : Diagnosis and Management. RCOG Green-top Guidelines No.126. *BJOG*, 27b : e50-61, 2018.
- 12) Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications Committee, Rachel G, Anthony O : #37 : Diagnosis and management of vasa previa. *Am J Obstet Gynecol*, 213(5) : 615-619, 2015.

【症例報告】

二絨毛膜二羊膜双胎の1児胎内死亡後に
delayed interval delivery (DID) で出産となった1例松本 培世, 平久 進也, 金子 めぐみ, 窪田 詩乃
萩野 美智, 船越 徹

兵庫県立こども病院周産期医療センター産科

(受付日 2022/2/10)

概要 多胎妊娠で第1子娩出後、妊娠が継続し第2子の出産までに24時間以上期間が空くことをdelayed interval delivery (DID) という。DIDに関するいくつかの報告はあるが、双胎1児減胎術後に起こったDIDの症例は報告がない。今回、二絨毛膜二羊膜双胎で1児減胎術後11週間妊娠が継続し、妊娠28週で死亡児が娩出となりその4日後に第2子が早産となった症例を経験した。症例は32歳、日本人女性、1妊0産。排卵誘発法で妊娠成立後二絨毛膜二羊膜双胎と診断された。妊娠15週で第1子に脳瘤を認めたため当院に紹介となったが、予後が不良であることを説明すると自己判断で妊娠17週6日に他院で減胎術を受けた。妊娠28週4日に突然、死亡児が娩出となり第2子の胎胞形成を認めたため、子宮収縮抑制剤、黄体ホルモン、抗菌薬の投与を行い、妊娠継続をはかり母体にベタメタゾン投与を行ったが4日後の妊娠29週1日陣痛抑制困難となり経陰分娩となった。1172 g、女児、Apgar score5/7点であった。胎盤病理で第1子の胎盤に絨毛膜羊膜炎を認めた。出生児は経過良好で日齢76で退院となった。妊娠週数が早い場合DIDを施行したほうが第2子の予後が改善するとの報告はあるが、第1子出産週数によっては予後に差がないとの報告もある。また、第1子が胎内死亡後のDIDに関する決まった指針はなく、絨毛膜羊膜炎の原因となる可能性も存在する。DIDを行うかどうかは妊娠週数、感染徴候などに注意して本人・パートナーに十分な説明を行ったうえで決定する必要がある。〔産婦の進歩75 (1) : 51-56, 2023 (令和5年2月)〕

キーワード：遅延分娩、双胎一児死亡、新生児予後

【CASE REPORT】

A delayed interval delivery (DID) after a single fetal demise
in dichorionic diamniotic twin pregnancy

Masuyo MATSUMOTO, Shinya TAIRAKU, Megumi KANEKO, Shino KUBOTA

Michi OGINO and Toru FUNAKOSHI

Department of Obstetrics, Hyogo prefectural Kobe Children's Hospital

(Received 2022/2/10)

Abstract DID is defined as occurring when a pregnancy continues for at least 24 hours beyond the birth of a singleton in a multiple pregnancy. Some literature discuss DID, but not a single fetal demise in a twin pregnancy. We present a case of DID in a dichorionic diamniotic twin pregnancy after a single fetal reduction. The patient was 32-year-old pregnant Japanese woman, G1P0. At 15th weeks gestation, a large encephalocele was found in one twin, and the patient selected a fetal reduction at 17th weeks gestation in another hospital. At 28th weeks 4days gestation, the twin that had died in utero was delivered, and the remaining fetal membrane prolapsed into the vagina. The patient was admitted to our hospital and treated with tocolytic agents, progesterone replacement, antibiotics, and corticosteroids. The remaining fetus was delivered four days later at 29th weeks 1day gestation. The placental pathology of the demised fetus was chorioamnionitis. The baby's progress was good, and she was discharged on the 76 days of life. There are reports of DID decreasing neonatal morbidity because too little gestational age is dangerous. The decision to select DID should be made with great care after considering gestational age and any signs of infection. [Adv Obstet Gynecol, 75 (1) : 51-56, 2023 (R5.2)]

Key words : delayed interval delivery, single fetal demise, neonatal morbidity

緒 言

DIDとは多胎妊娠において第1子娩出後妊娠が継続し、第2子の出産までに24時間以上期間が空くことである¹⁾。DIDに関するさまざまな報告があるが、双胎1児胎内死亡後妊娠が継続し、第2子がDIDとなった報告はまだない。今回われわれは、二絨毛膜二羊膜双胎で第1子に脳瘤を認め、妊娠17週に1児減胎術を受けた11週間後、妊娠28週で死亡児が娩出となり、その4日後に第2子が出産となったDIDの症例を経験したので報告する。

症 例

症例は32歳、1妊0産、既往歴として多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺機能低下症がありレボチロキシナトリウム水和物50 μ g/日を内服していた。排卵誘発剤内服、タイミング療法で妊娠成立後、二絨毛膜二羊膜双胎と判明しA病院で妊婦健診を受けていたが、妊娠15週で第1子に脳瘤を認めたため当院に紹介となった。第1子の予後が不良であることを説明したところ、本人の自己判断でB病院を受診し妊娠17週6日に第1子の減胎術を受け、A病院で妊婦健診を継続していた。妊娠25週5日で少量の性器出血を認めたためA病院より切迫早産管理目的で再度当院に紹介となった。受診時の経膈超音波にて内子宮口の直上に死亡児と一塊となった7.1×2.1 cm大の血腫像を認めたが(図1)、子宮頸管長は3.4 cmと保たれており出血も少量であった。膈分泌物培養検査を実施し、癌胎児性フィブロネクチン検査、頸管粘液中エラスターゼ定量検査を施行、結果は後日、膈培養 *Streptococcus agalactiae*10³、*Lactobacillus* sp.10³、BVスコア0-3、癌胎児性フィブロネクチン陰性、頸管粘液中エラスターゼ陰性であった。受診時、子宮収縮もなく出血も落ち着いていたため塩酸リトドリン内服で経過観察とした。妊娠28週4日、自宅にて出血と破水感、膈内の違和感を主訴に当院を緊急受診した。膈内に死亡児の足がすでに排出されておりそのまま娩

出となった。臍帯は自然に切断されており死亡児の胎盤の娩出はなかったが、長径4.5 cmの第2子の胎胞が膈内に突出していたため(図2)緊急入院となった。第2子に関して妊娠継続するか早期の分娩が望ましいか判断に苦慮したが、入院時母体体温37.5度、血液検査はWBC 11,300/ μ L、Hb 11.7 g/dL、血小板26.0万/ μ L、CRP 0.75 mg/dL、D-Dダイマー1.2 μ g/mLと炎症反応の上昇は軽度であり、著明な凝固系の異常も認めず陣痛発来もなかった。膈分泌物培養検査を実施し、癌胎児性フィブロネクチン、頸管粘液中エラスターゼ定量検査を施行し、後

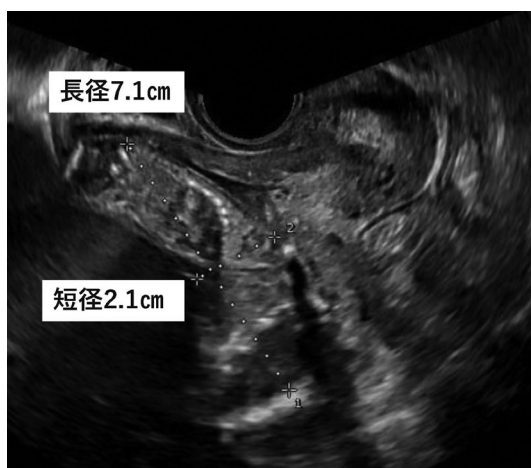


図1 死亡児娩出前の経膈超音波
内子宮口直上に死亡児と一塊となった7.1×2.1 cmの血腫を認めた。



図2 死亡児娩出直後の経膈超音波
膈内に突出する長径4.5 cmの胎胞を認めた。

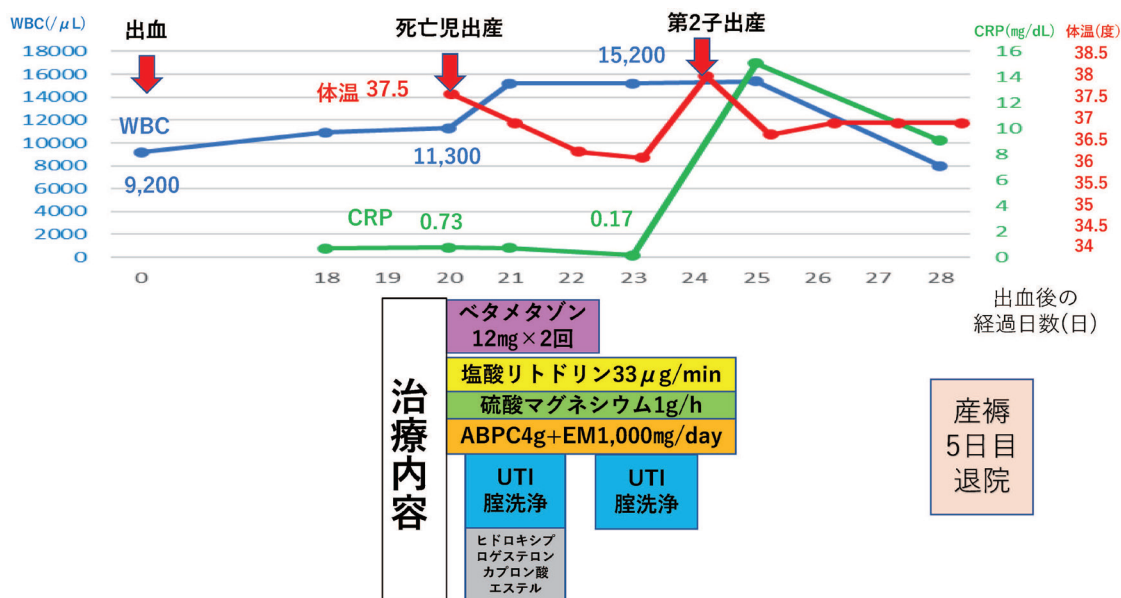


図3 臨床経過 UTI (urinary trypsin inhibitor)

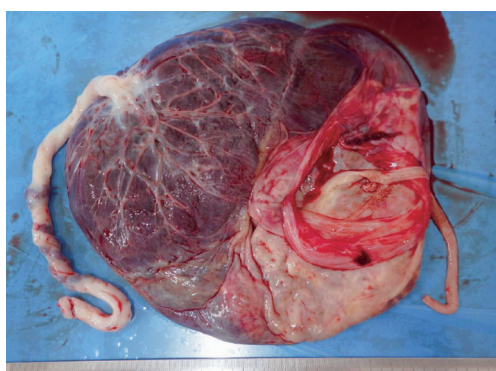


図4a 胎盤写真（卵膜面）
右側（第1子）の臍帯は紙様に壊死し卵膜は黄白色に変色している。



図4b 胎盤写真（母体面）
右側（第1子）の胎盤実質面も黄白色に変色し病理では絨毛の大部分が壊死している状態であった。

日、結果は腔培養Streptococcus agalactiae 10^3 , BVスコア4-6, 癌胎児性フィブロネクチン陽性, 頸管粘液中エラスターゼ陰性と判明した。第2子の早産のリスクは高い状態であり, 母体にベタメタゾンの投与を行う必要があると考え, 患者夫婦に感染増悪の可能性を説明したうえで妊

娠継続をはかる方針とした。塩酸リトドリン, 硫酸マグネシウムの持続点滴で子宮収縮抑制をはかり, ウリナスタチン腔洗浄, およびヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル125 mgの筋注を行った。感染予防目的にアンピシリンナトリウム1 g, エリスロマイシンス

テアリン酸塩250 mgをそれぞれ1日4回点滴投与し、入院当日と翌日にベタメタゾン12 mgの筋肉注射を行った。しかし、死亡児娩出後4日目に陣痛が発来し第2子が経膈分娩となった(図3)。出産時の母体体温37.8度、脈拍102回/分、WBC: 15,200/ μ L、子宮の圧痛や悪膈分泌物の悪臭は認めなかった。妊娠29週1日、1172 g、女児、Apgar score: 5点(1分値)、7点(5分値)、臍動脈血pH: 7.375、BE: -2.0。死亡児の胎盤と臍帯は壊死し、白く変色していた(図4a, 4b)。胎盤病理では、第1子の胎盤にBlanc分類Stage3の絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis; CAM)、第2子の胎盤にBlanc分類Stage 2の絨毛膜羊膜炎を認めた。出生児は分娩室で挿管されNICUに入院となったが、日齢2には抜管でき日齢76に軽快退院となった。その後、早産による合併症は認めていない。母体は産後セファクロル250 mg 3 Cap分3、4日間内服のみで発熱なく経過良好で産褥5日目に退院となった。

考 察

日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドライン産科編2020では双胎1児死亡時の対応について二絨毛膜二羊膜双胎の場合、母体DICに注意しながら待機的に管理することを推奨レベルBとしている²⁾。しかし、死亡児が娩出された後の管理方法については明確に決まっていない。DIDに関するさまざまな報告があるが、第1子が流産もしくは生児としての出産例が多く、1児胎内死亡後妊娠が継続し死亡児が娩出後に第2子がDIDとなった報告は少ない。双胎1児死亡後の例ではないが、DIDを行うことで残児の早産による合併症や死亡率を低下させることがありと報告がある³⁻¹⁰⁾(表1)。一方、第1子のお産時期や妊娠延長期間によっては残児のsmall for gestational age (SGA) の増加につながるの報告もある⁵⁾。Oyeleseらは第1子出産時期が妊娠22週から28週であった4257症例について検討を行い、DIDを行った群(n=258)、行わなかった群(n=3,999)を比較し、第1子のお産時期が妊娠22週から23週の場合、妊娠延長期間が1週間以上であればDIDを行った方が周産期死

亡率を有意に減少させることができる($P<0.05$)⁶⁾が、第1子出産時期が妊娠24週から28週の場合は、DIDを行った群と行わなかった群で第2子の周産期死亡率には有意差がなく、妊娠延長期間が4週間以上の場合、第2子のSGAの割合が増加すると報告している⁵⁾。DIDを行うための決まった管理方針は現在のところ存在しないが、Cristinelliらは推奨レベルA、B、Cに分けてDIDの禁忌、管理方針についての提案をしている(表2)⁶⁾。また、DIDの管理指針に関する複数の報告をまとめると、第1子の臍帯はできるだけ子宮側で切除し^{3,6,8)}、第1子の胎盤の娩出は行わない^{3,4,6,8)}。症例によっては子宮頸管縫縮術^{1,3,4,6,10)}を行い、子宮収縮抑制剤^{1,3,4,6,10)}、広域スペクトルの抗菌剤を使用^{1,3,4,6,8-10)}する。母体へのベタメタゾン投与^{6,8)}や抗凝固⁸⁾を行う。母体がRh(-)の場合は第1子出産後に抗D免疫グロブリンを投与する⁶⁾。血液検査⁶⁻¹⁰⁾、膈分泌物培養^{6,8,10)}、羊水検査^{3,4)}などで感染徴候に注意する。経膈超音波検査で子宮頸管長の測定を行い^{6,9,10)}、内診はできるだけ避ける^{7,8)}。胎児心拍数陣痛図のモニタリングや聴診で残児の状態を確認する^{4,6)}。子宮頸管縫縮術に関しては感染症の合併に注意して選択する必要がある⁶⁾。DIDが禁忌である症例は胎児機能不全、胎児先天奇形、第1子が帝王切開で出産、残児の前期破水、全前置胎盤、多量出血、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧腎症、すでに分娩進行中である場合などで^{6,7)}、絨毛膜羊膜炎、羊水過多症、妊娠30週以降の症例も強く推奨はされていない⁶⁾。

結 論

今回、二絨毛膜二羊膜双胎で1児胎内死亡後11週間妊娠が継続し、妊娠28週で死亡児の娩出後4日目に第2子がDIDとなった症例を経験した。入院時、母体は臨床的CAMの診断基準を満たしてはいなかったため、予防的抗菌薬を投与しDIDを行うことで早産のリスクに備えて母体にステロイド投与を行うことができた。しかし、第2子出産時、母体は臨床的CAMの診断基準を満たしていなかったが、発症初期状態であった

表1 DIDに関する報告例

著者/年	症例数 (例)	第1子出産(週) 中央値(範囲)	第2子出産(週) 中央値(範囲)	妊娠延長(日) 中央値(範囲)	第1子 生存率 (又は結果)	第2子 生存率 (又は結果)	産後母体合併症
PorrecoRP,1998 ³⁾	9	23(19-27)	27.9(21.1-37.1)	34(3-76)	<24週 0% 24-28週 50% 平均 30%	<24週 60% 24-28週 100% 平均 82%	不詳
Farkouh LJ,2000 ⁴⁾	24	22.7(16.4-28.6)	28.5(21.1-33.6)	36(3-123)	26%	63%	感染症
Oyelese Y,2005 ⁵⁾	114(22-23週) 144(24-28週)	不詳(22-23) 不詳(24-28)	不詳 不詳	不詳 不詳	1週以上延長で17.5% 1週以上延長で63.2% (周産期生存率)	1週以上延長で34.2% 1週以上延長で73.6% (周産期生存率)	不詳
Cristinelli S,2005 ⁶⁾	6(自施設) 148(data base)	23(17-25) 24(17-35)	26.5(21-33.8) 30(26-39.3)	7(2-93) 31(2-153)	0% 記載なし	13.3% 記載なし	感染症 不詳
Arabin B,2009 ⁷⁾	15(20-24週) 15(25-28週) 5(29-31週)	不詳(20-24±6) 不詳(25-28±6) 不詳(29-31±6)	不詳 不詳 不詳	28(1-103) 16(1-53) 8(1-9)	0% 50% 100%	60% 94% 100%	絨毛膜羊膜炎、弛緩出血、胎盤剥離困難、尿路感染、一過性心房細動など
Raposo MI,2017 ⁸⁾	1	20+6	25+3	32	(20週 流産)	(25週 生存)	子宮内感染症
Daskalakis G,2018 ⁹⁾	1	24+4	29+2	34	(日齢1新生児死亡)	(29週 生存)	合併症なし
Soares CA,2020 ¹⁰⁾	1	15	37+1	154	(15週 流産)	(37週 生存)	合併症なし

表2 DIDの管理方針⁶⁾

	Level A	Level B	LevelC
DID禁忌症例	前置胎盤 常位胎盤早期剥離 妊娠高血圧腎症 胎児先天奇形 生存児の分娩進行中の場合 第1子帝王切開後第2子の前期破水		絨毛膜羊膜炎 羊水過多症 妊娠30週以上の症例
治療方針	臍帯を胎盤側で吸収糸で結紮 第1子出産後定期的に腔培養を採取 抗D抗体陰性の場合抗D免疫グロブリン投与 感染徴候のある場合の抗菌薬の投与 胎児肺成熟のためのステロイド投与 ベッド上安静 精神的サポート	子宮頸管無力症の場合、抗菌薬、 子宮収縮抑制剤を投与し子宮頸管 縫縮術 第1子出産後ただちに予防的子宮 収縮抑制剤の投与 広域スペクトルの抗菌剤併用療法 72時間後培養陽性であれば7日間 の内服薬単剤投与 子宮収縮を認める場合治療的子宮 収縮抑制剤の投与	予防的子宮収縮抑制剤の投与(7日 間) 血栓予防療法
管理方針	定期的な診察 炎症反応(CBC,CRP)、血液凝固異常の フォロー 超音波検査 胎児心拍モニタリング	入院管理 定期的な腔培養	外来管理 経腔超音波検査

と考えられ、最終的に第1子の胎盤病理でCAMが判明した。入院時に母体が臨床的CAMの診断基準を満たしていなくても病理学的CAMが存在している場合があるため、死亡児が娩出された後にDIDを選択するかどうかは妊娠週数や感染徴候に十分注意して決定する必要がある。

利益相反の開示

本論文に関する開示すべき利益相反はありません。
本論文の要旨は第144回近畿産科婦人科学会において発表し、本論文は患者の同意を得て、当院における臨床研究倫理委員会によって承認を得た。

参考文献

1) Feys S, Jacquemyn Y : Delayed-interval delivery can save the second twin : evidence from a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn*, 8(4) : 223-231, 2016.

2) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン産科編2020：346-347, 2020.

3) Porreco RP, Sabin ED, Heyborne KD, et al. : Delayed-interval delivery in multifetal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 178 : 20-23, 1998.

4) Farkouh LJ, Sabin ED, Heyborne KD, et al. : Delayed-interval delivery : Extended series from a single maternal-fetal medicine practice. *Am J Ob-*

- stet Gynecol*, 183 : 1499-1503, 2000.
- 5) Oyelese Y, Ananth CV, Smulian JC, et al. : Delayed interval delivery in twin pregnancies in the United States : Impact on perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 192 : 439-444, 2005.
 - 6) Cristinelli S, Fresson J, André M et al. : Management of Delayed-Interval Delivery in Multiple Gestations. *Fetal Diagn Ther*, 20 : 285-290, 2005.
 - 7) Arabin B, van Eyck J : Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies : 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol*, 154 : e1-e8, 2009.
 - 8) Raposo MI, Cardoso M, Ormonde M, et al. : Obstetrics Management of Delayed-Interval Delivery. *Case Report in Women's Health*, 16 : 11-13, 2017.
 - 9) Daskalakis G, Fotinopoulos P, Pergialiotis V, et al. : Delayed interval delivery of the second twin in a woman with altered markers of inflammation. *BMC Pregnancy and Children*, 18 : 206, 2018.
 - 10) Soares de Frias CA, Alvarez de Faria Queirós ASP, Simões HTF : Delayed-Interval Delivery in Dichorionic Twin Pregnancies : A case report of 154 Latency Days. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 42(1) : 61-64, 2020.

【症例報告】

MRI検査で腹膜妊娠を疑い腹腔鏡手術にて治療し得た1例

野田 拓也, 和田 卓磨, 植村 遼, 林 雅美
長 嶋 愛子, 中川 佳代子, 田中 和 東, 西尾 順子

泉大津市立病院産婦人科

（受付日 2022/2/14）

概要 腹膜妊娠は希少部位異所性妊娠に分類され、全妊娠の約0.01%で生じるとされている。異所性妊娠の多くを占める卵管妊娠と比較して死亡率が高いとする報告がある。今回、われわれはMRI検査にて術前に腹膜妊娠を疑い、腹腔鏡手術にて診断・治療し得た1例を経験したので報告する。症例は35歳、5妊1産であった。月経歴は初経が11歳で月経周期は整であった。既往歴に特記事項は認めなかった。妊娠反応陽性にて前医を受診し、経腔超音波検査で子宮腔内に胎嚢を認めず、左卵管起始部付近に胎嚢を認めたため、異所性妊娠の診断で当院紹介受診となった。最終月経からは5週0日であった。当院初診時の経腔超音波検査では左卵管間質部付近に胎嚢を認め、左卵管間質部妊娠を疑ったが、MRI検査では胎嚢と子宮内膜に連続性は認めずダグラス窩左側に胎嚢を認めた。子宮漿膜もしくはダグラス窩腹膜妊娠の疑いと診断した。血中hCG値は20,930 mIU/mLであった。腹腔鏡手術を施行し子宮後壁に膜状に癒着する2.5 cm大の胎嚢を切除した。術中所見と病理組織検査より子宮漿膜に着床した腹膜妊娠と診断した。術後経過は良好で術後3日目で退院となった。術後1カ月後の血中hCG値は0.5 mIU/mL未満と低下を認めた。腹膜妊娠はまれな疾患であり、卵管妊娠と比べると治療法が確立されているとは言いがたい。また経腔超音波検査のみでは診断に苦慮することがあり、術前の着床部位の診断にMRI検査が有用であると考えられた。〔産婦の進歩75（1）：57-61，2023（令和5年2月）〕

キーワード：異所性妊娠，腹膜妊娠，腹腔鏡手術，MRI

【CASE REPORT】

Peritoneal pregnancy diagnosed and treated laparoscopically: a case report

Takuya NODA, Takuma WADA, Ryo UEMURA, Masami HAYASHI
Aiko NAGASHIMA, Kayoko NAKAGAWA, Kazuharu TANAKA and Junko NISHIO

Department of Obstetrics and Gynecology, Izumiotsu Municipal Hospital

（Received 2022/2/14）

Abstract Among ectopic pregnancies, the incidence of peritoneal pregnancies is approximately 1%. Peritoneal pregnancies are classified as rare cases. It has been reported that peritoneal pregnancy is less likely to be symptomatic than oviductal pregnancy. By the time symptoms appear, a large amount of intra-abdominal bleeding may occur leading to a high mortality rate (as high as 7.7 times). The technique of abdominal operation may be selected depending on the general condition of the patient. We report a case of peritoneal pregnancy managed laparoscopically. Our patient is a 35-year-old woman who was referred to us with suspected ectopic pregnancy. There was no intra-uterine fetal sac, however, fetal sac and fetal beat were found in the interstitial portion of the fallopian tube on transvaginal ultrasonography. On blood investigations and magnetic resonance imaging (MRI), she was suspected to be a case of tubal or peritoneal pregnancy and she underwent laparoscopic surgery. During the surgery, we were able to confirm the diagnosis of peritoneal pregnancy. [Adv Obstet Gynecol, 75 (1) : 57-61, 2023 (R5.2)]

Key words : ectopic pregnancy, peritoneal pregnancy, laparoscopic surgery, magnetic resonance imaging

緒 言

異所性妊娠は全妊娠の約1%の頻度であり、そのうち腹膜妊娠の頻度は約1%（全妊娠の0.01%）とまれな疾患である^{1,2)}。腹膜妊娠は卵管妊娠と比較して自覚症状に乏しく、症状が出現するころには多量の腹腔内出血をきたしている可能性が高い。そのため、他の異所性妊娠と比べ死亡率が7.7倍と高いことが報告されており^{3,4)}、早期発見および適切な治療が望まれる。異所性妊娠に対する手術療法は腹腔鏡手術が一般的であり、腹膜妊娠に対しても腹腔鏡手術で治療可能であったとの報告が散見される。また腹膜妊娠は術前の確定診断が難しく、術中に腹膜妊娠と診断がつくことがほとんどである。今回、異所性妊娠に対して術前にMRI検査を施行し腹膜妊娠の可能性も念頭に置き、腹腔鏡手術にて治療し得た症例について報告する。

症 例

症例は35歳、5妊1産であった。月経歴は初経が11歳で月経周期は整であった。既往歴に稽留流産に対して2回の子宮内容除去術を認めた。妊娠反応陽性にて近医を受診した。経陰超音波検査で子宮腔内に胎嚢を認めず、左卵管起始部付近に胎嚢を認め、異所性妊娠の疑いで当院紹介受診となった。また、最終月経からは妊娠5週0日であった。当院初診時の経陰超音波検査では左卵管間質部付近に15.4 mmの胎嚢、頭殿長3.7 mmの胎芽を認めたが、胎児心拍は認めなかった（図1）。左卵管間質部妊娠が疑われた。また、両側の卵巣に腫大は認めず、ダグラス窩にわずかにecho free spaceを認めた（図2）。骨盤部MRI検査では子宮腔内に胎嚢は認めず、ダグラス窩左側に壁の厚い嚢胞性腫瘤を認め、絨毛組織に取り囲まれた胎嚢が疑われた。左卵巣と胎嚢は離れており、また胎嚢の周囲に拡張した卵管様構造は認めなかった。子宮漿膜やダグラス窩腹膜妊娠が疑われた（図3, 4）。血中hCG値は20,930 mIU/mLであった。以上より、左卵管間質部妊娠や腹膜妊娠も念頭に置き、異所性妊娠に対して緊急腹腔鏡手術を施行した。受診時からの異常は認めなかった。

手術所見：全身麻酔下、碎石位にて手術開始した。臍部より12 mm、両側下腹部に5 mmのポートを挿入した。腹腔内ではダグラス窩に血性腹水の貯留を認めた。両側の付属器に明らかな異常は認めなかった（図5）。子宮後壁に膜状に癒着する2.5 cm大の胎嚢を認め、着床部位は子宮漿膜と判断した（図6）。同部位をバイポーラで焼灼し、鉗鉗子で切除することで摘出した（図7）。腹腔内に内膜症を疑う病変は認めなかった。腹腔内の止血確認後にマニピュレータより卵管通水検査をし、異常がないことを確認し手術終了とした。手術時間は98分、出血量75 mLであった。

術後病理検査では摘出物から絨毛成分を認めたが、子宮漿膜組織は認めなかった。術後経過は良好で術後3日目で退院となった。術後1カ月後に受診した際の血中hCG値は0.5 mIU/mL未満と低下を認めた。

考 察

腹膜妊娠の頻度は異所性妊娠の約1%と非常にまれな疾患である¹⁾。発生部位はダグラス窩・膀胱子宮窩（24.3%）、子宮・卵管の漿膜（23.9%）、多発性（12.8%）、大網（11.1%）、腸管（6.7%）など多岐にわたる⁴⁾。腹膜妊娠は原発性腹膜妊娠と続発性腹膜妊娠に分類されている。原発性は受精卵が腹膜面に直接着床するものであり、続発性は卵管、卵巣などに着床した受精卵が腹腔内に流れていき、腹膜に着床するものである。両者を厳密に鑑別することは困難だが多くは続発性とされる。診断基準はStuddifordらの分類が用いられ以下の3項目が挙げられている。①両側の卵管・卵巣が正常であり、破裂痕が存在しない、②子宮内腔と腹膜間に瘻孔痕がない、③着床部が腹膜に局限しており、原発性着床部位からの続発性着床の可能性を否定できる⁵⁾。後にFriedrichらにより、④妊娠12週未満であることが診断基準に加えられている⁶⁾。今回の症例は①～④の全てを満たしており、原発性腹膜妊娠であったと考えられた。臨床症状としては下腹部痛、性器出血、腹部膨満などがあり、その他の異所性妊娠と同様の症

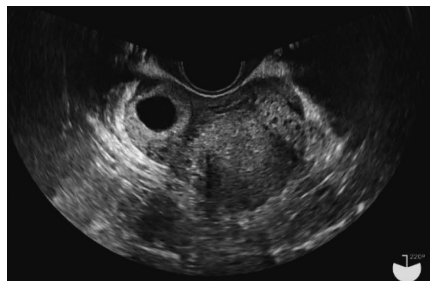


図1 左卵管間質部付近に15.4 mmの胎嚢を認めた。



図2 ダグラス窩に少量の腹水を認めた。



図3 子宮体下部左側に認める胎嚢は左卵巣の位置とは離れている。

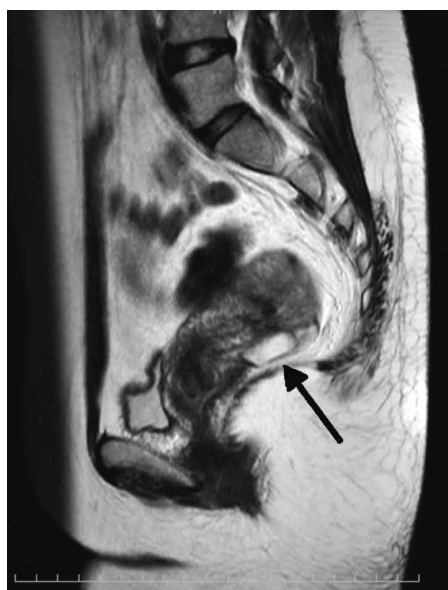


図4 胎嚢は子宮背側のダグラス窩に認める。

状を呈するとされている。腹膜妊娠のリスクファクターとして避妊リング (IUD)、骨盤内炎症性疾患 (PID)、子宮内膜症、体外受精などがある⁷⁾。本症例では明かなリスクファクターは認めなかった。異所性妊娠の診断は経腔超音波によるものが一般的であり、感度、特異度ともに90%以上とする報告が多く見られる^{8,9)}。しかし、これらは異所性妊娠全体についての診断率を検討したものであり、正確な妊娠部位の診断率を検討したのではなく、腹膜妊娠を含む稀少部位異所性妊娠の診断率はより低いと考える。MRIの有用性に関する報告が散見されるが、稀少部位異所性妊娠に対するMRI検査の正診率を検討した報告はない¹⁰⁻¹²⁾。本症例で経腔超音波検査において子宮左側と接するように胎嚢が存在しており左卵管間質部妊娠が疑われたが、これは超音波検査では撮像断面がプローベの挿入方向により一定しないことが原因の1つと考えられた。一方、MRI撮像では子宮内膜と胎嚢の連続性は認めず、卵管間質部妊娠の可能性は低いと思われた。また、卵巣とも離れている子宮体下部背側に胎嚢を認め、最も頻度の多

い卵管膨大部への妊娠も否定的であり子宮漿膜やダグラス窩腹膜妊娠が疑われた。腹膜妊娠の腹腔鏡手術の適応条件に関しては十分に議論されていない。腹膜妊娠における腹腔鏡手術の適応は、妊娠9週未満かつ病巣4 cm未満とする報告がある¹³⁾。一方で、病変4 cm以上の症例でも腹腔鏡手術にて治療し得ている報告例も散見される^{14,15)}。また、絨毛が広範囲に深く侵入しているものや病巣径3 cm以上であれば止血が十分に行えない可能性も高く、腹腔鏡手術での治療が困難であるとの報告もある¹⁶⁾。今回は病巣が2.5 cmで絨毛の侵入も明らかなではなかった

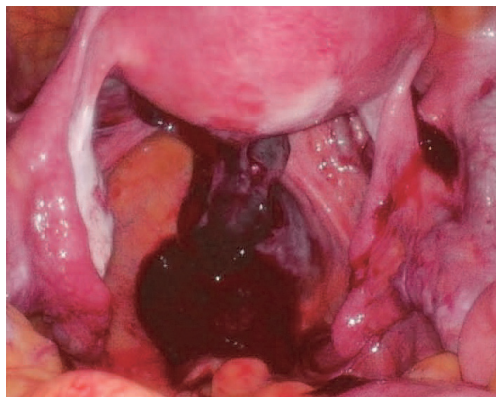


図5 血性腹水の貯留を認めたが、両側付属器に異常は認めなかった。

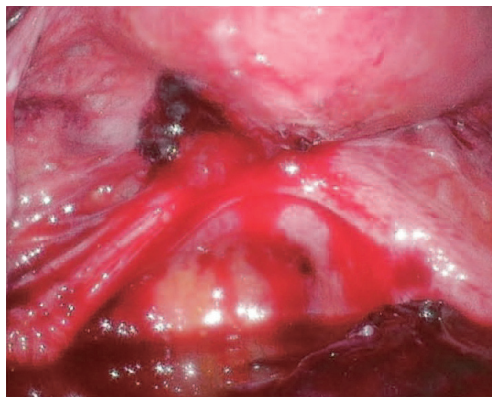


図7 胎嚢様腫瘍の摘出後

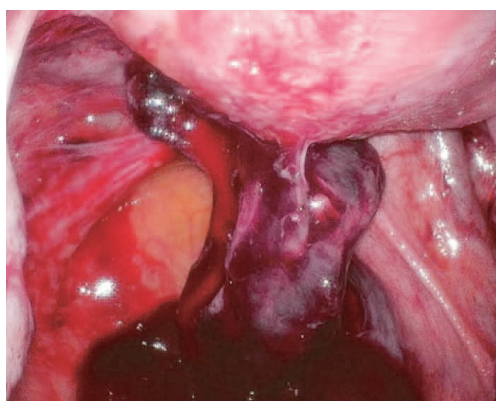


図6 子宮後壁に癒着した胎嚢様腫瘍

ため、腹腔鏡手術の良い適応であったと考えられた。腹腔鏡手術の利点としては拡大視により良好な視野が得られ繊細な手術操作が可能であること、腹壁創が小さく低侵襲であることから術後の回復が早いことなどが挙げられる。逆に欠点として、平面視野のため奥行きが把握が難しく、感触が得にくいこと、癒着・出血により視野が妨げられやすいことなどが挙げられ、出血コントロールが重要になる。子宮漿膜妊娠の場合は絨毛組織とともに子宮筋層の切除が必要になる場合もある。筋層切開による出血に対し、切開前にバソプレッシン局注を行うことが有効という報告がある^{17,18)}。病変サイズが大きいもののや子宮筋層へ絨毛が深く侵入していると思われる症例に関してはバソプレッシン局注などの

止血操作の工夫が必要となってくる。本症例では病巣サイズも小さく、筋層への浸潤も認めず、妊娠部位の除去と止血にて手術を終了することができた。着床部位が重要臓器に隣接しており、手術療法による病変の摘出は困難な場合にはメソトレキセート (MTX) による治療を検討すべきであると考えられる。腹膜妊娠にMTXの投与が有用であったとの報告も散見されるが^{13,19,20)}、MTXを使用し急速な組織壊死によると思われる敗血症や死亡例の報告や²¹⁾、MTXを投与した後に症状の増悪を認め手術加療にて治療された症例の報告もある^{22,23)}。これらのことより診断とともに処置可能である手術療法が腹膜妊娠に対する治療の第一選択であると考えられる。稀少部位異所性妊娠の海外レビュー²⁴⁾では32例の子宮漿膜妊娠およびダグラス窩腹膜妊娠において死亡した1症例を除き、31例で手術療法を施行されていた。手術加療となった症例のうち開腹手術が25例 (80.6%)、腹腔鏡手術が6例 (19.4%) であった。3症例でMTXが追加で投与されていた。診断された方法としては手術時14例 (43.8%)、超音波検査11例 (34.4%)、MRI検査6例 (18.8%)、剖検1例 (3.0%) であった。腹腔鏡手術の選択が少ないように思われるが、医療体制の整っていない地域の症例も多く、治療が行われた週数が20週以降のものが21症例と過半数を超えていることが要因であると考えられ、今回の症例やわが国の医療状況に一

概に当てはめられるものではないと思われた。腹膜妊娠では開腹手術・腹腔鏡手術の選択や止血法の工夫などが必要となるが、今回の症例のように、術前MRI検査により着床部位の予測がある程度ついた後に腹腔鏡手術を行うことで、比較的スムーズに手術操作を進めることができた。異所性妊娠の多くは緊急性を要し、時間のかかるMRI検査を行うことが困難なことも多いが、超音波検査にて付属器領域に胎嚢を認めないような腹膜妊娠を含む稀少部位異所性妊娠も疑われる症例では、MRI検査が着床部位の術前診断に有用であると思われた。

結 論

MRI検査にて術前に腹膜妊娠を疑い、腹腔鏡手術にて診断・治療し得た子宮漿膜に着床した腹膜妊娠の1例を経験した。腹膜妊娠では他の異所性妊娠と比べ開腹手術・腹腔鏡手術の選択や止血法の工夫などが必要となることが多い。超音波検査にて付属器領域に胎嚢を認めないような異所性妊娠の着床部位に迷う場合は、全身状態が安定していればMRI検査が考慮される。今回、MRI検査が腹膜妊娠において着床部位を診断する一助となる可能性が示唆された。

参考文献

- Morita Y, Tsutsumi O, Kuramochi K, et al. : Successful laparoscopic management of primary abdominal pregnancy. *Hum Reprod*, 11 : 2546-2547, 1996.
- 野口靖彦 : 腹膜妊娠. 臨婦産, 63 : 35-37, 2009.
- Atrash HK, Friede A, Hogue CJ, et al. : Abdominal pregnancy in the United States : frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol*, 69 : 333-337, 1987.
- Poole A, Haas D, Magann EF : Early abdominal ectopic pregnancies : a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*, 74 : 249-260, 2012.
- Studdiford WE : Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 44 : 487-491, 1942.
- Friedrich EG, Rankin CA : Primary pelvic peritoneal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 31 : 649-653, 1968.
- Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, et al. : The forgotten child-a case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. *Hum Reprod*, 14 : 1372-1374, 1999.
- Condous G, Okaro E, Khalid A, et al. : The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod*, 20 : 1404-1409, 2005.
- Kirk E, Bourne T : Diagnosis of ectopic pregnancy with ultrasound. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23 : 501-508, 2009.
- Köroğlu M, Kayhan A, Soyulu FN, et al. : MR imaging of ectopic pregnancy with an emphasis on unusual implantation sites. *Jpn J Radiol*, 31 : 75-80, 2013.
- Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S : Magnetic resonance imaging in tubal and non-tubal ectopic pregnancy. *Eur J Radiol*, 93 : 76-89, 2017.
- Tamai K, Koyama T, Togashi K : MR features of ectopic pregnancy. *Eur Radiol*, 17 : 3236-3246, 2007.
- 鈴木りか, 菅原 登, 鈴木博志, 他 : 腹腔鏡下に治療した腹膜妊娠の2症例. 日産婦内視鏡会誌, 20 : 70-73, 2004.
- Morita Y, Tsutsumi O, Kuramochi K, et al. : Successful laparoscopic management of primary abdominal pregnancy. *Hum Reprod*, 11 : 2546-2547, 1996.
- Siow A, Chern B, Soong Y : Successful laparoscopic treatment of an abdominal pregnancy in the broad ligament. *Singapore Med J*, 45 : 88, 2004.
- 梅崎美奈, 江上りか, 大塚末砂子, 他 : 腹腔鏡下手術が困難であった子宮広間膜後面に着床した腹膜妊娠の1例. 日産婦内視鏡会誌, 19 : 177, 2003.
- Hishikawa K, Fukuda T, Inoue H, et al. : Laparoscopic Management of Abdominal Pregnancy with Local Injection of Vasopressin Solution : A Case Report. *Am J Case Rep*, 17 : 637-640, 2016.
- 黒須博之, 大田昌治, 阿部実波, 他 : 腹腔鏡下に診断・治療した子宮底部漿膜着床の異所性妊娠の1例. 日産婦内視鏡会誌, 35 (1) : 221-224, 2019.
- Crespo R, Campillos JM, Villacampa A, et al. : Successful methotrexate treatment of an abdominal pregnancy in the pouch of Douglas. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 35 : 289-290, 2008.
- Cobellis L, Stradella L, Messalli EM, et al. : Contribution to the choice of therapy in abdominal pregnancy. *Panminerva Med*, 42 : 159-161, 2000.
- Martin JN, Sessums JK, Martin RW, et al. : Abdominal pregnancy : current concept of management. *Obstet Gynecol*, 71 : 549-557, 1988.
- Koo HS, Bae JY, Kang IS, et al. : Laparoscopic management of early primary peritoneal pregnancy : a case report. *Clin Exp Reprod Med*, 38 : 109-114, 2011.
- delRosario R, el-Roeiy A : Abdominal pregnancy on the bladder wall following embryo transfer with cryopreserve-thawed embryos : a case report. *Fertil Steril*, 66 : 839-841, 1996.
- Eisner SM, Ebert AD, David M : Rare Ectopic Pregnancies - A Literature Review for the Period 2007-2019 on Locations Outside the Uterus and Fallopian Tubes. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 80 : 686-701, 2020.

【症例報告】

子宮癌肉腫と診断し頭蓋骨転移を認めた1例

堂前有紀^{1,2)}, 久米川綾²⁾, 竹中由夏²⁾, 矢本希夫²⁾
谷本 敏²⁾

1) 和歌山県立医科大学産科婦人科学講座

2) 和歌山労災病院産婦人科

(受付日 2022/4/4)

概要 子宮癌肉腫は子宮悪性腫瘍の5%未満と頻度の少ない疾患であり、子宮内膜悪性腫瘍の骨転移症例は少ない。今回われわれは、強い炎症所見を伴う子宮腫瘍に対して早急に手術を行い、術後の病理検査で子宮癌肉腫と診断され、術後に頭蓋骨転移が判明した症例を経験した。症例は69歳、2妊2産。主訴は不正性器出血と発熱であった。超音波検査で子宮体部に12 cm大の腫瘍を認め、子宮内膜組織診は類内膜癌を疑う結果であった。PET-CT検査で子宮腫瘍の辺縁および左前頭骨に異常集積を認めたが、その他に明らかなリンパ節腫大や遠隔転移は認めなかった。手術6日前の頭部MRI検査で左前頭骨に10 mm大の腫瘍および微小な脳梗塞巣を数カ所に認め、Trousseau症候群の診断で入院管理にてヘパリンを投与し、神経学的異常は発症しなかった。初診から約2週間後に腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、癒着剥離術を実施し、術後の病理検査で子宮癌肉腫と診断された。術後は早急に化学療法を開始する予定であったが、左前頭骨腫瘍は術後3週で35 mm大、術後6週で50 mm大まで増大した。左前頭骨腫瘍の経皮的皮下腫瘍生検で類内膜癌の病理所見を認め、術後7週で開頭下頭蓋骨腫瘍摘出術が実施され、術後病理検査で子宮癌肉腫の癌腫成分の転移であると診断された。現在はパクリタキセル、カルボプラチン併用療法にて加療中である。〔産婦の進歩75 (1) : 62-70, 2023 (令和5年2月)〕

キーワード : 子宮体部, 癌肉腫, 骨転移

【CASE REPORT】

A case of uterine carcinosarcoma with scalp metastasis

Yuki DOMAE^{1,2)}, Aya KUMEGAWA²⁾, Yuka TAKENAKA²⁾, Mareo YAMOTO²⁾
and Satoshi TANIMOTO²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Rosai Hospital

(Received 2022/4/4)

Abstract This is a case of a 69-year-old woman diagnosed with uterine carcinosarcoma which metastasized to the skull. Uterine carcinosarcoma is a rare disease and few cases of bone metastasis in the setting of endometrial malignancies have been reported. The patient initially presented to the clinic complaining of genital bleeding and was febrile. A 12 cm-sized endometrial tumor was identified, and the patient underwent biopsies of the endometrium, which was later diagnosed endometrioid carcinoma. PET/CT showed high FDG uptake in the margin of the intrauterine tumor and the mass on the left frontal bone. MRI showed a 10 mm-sized tumor at the left frontal bone and several cerebral infarctions. She was also diagnosed with Trousseau syndrome, which was treated with heparin. We performed total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and adhesiolysis. Pathological examination revealed uterine carcinosarcoma. We planned to begin treatment with postoperative chemotherapy, but the left frontal bone tumor increased rapidly to 35 mm in size three weeks after the operation. seven weeks after the initial total hysterectomy, neurosurgeons performed excision of the skull tumor. Pathological examination revealed metastasis of the carcinoma component of uterine carcinosarcoma. Currently, she is being treated with paclitaxel and carboplatin combination therapy. [Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 62-70, 2023 (R5.2)]

Key words : uterine body, carcinosarcoma, bone metastasis

緒 言

子宮癌肉腫はまれな疾患で婦人科腫瘍のなかでも予後不良であり、標準的治療法は確立していない。今回われわれは、子宮内膜癌の術前診断にて手術を行い術後病理検査で子宮癌肉腫と診断され、術前から指摘されていた頭蓋骨腫瘍が急速に増大し治療方針の決定に難渋した症例を経験した。われわれは子宮癌肉腫の転移様式や骨転移症例に関して文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例は69歳、2妊2産、初経13歳、閉経55歳であった。既往歴に関節リウマチがあり、メトトレキサートにて治療していた。約2年前から不正性器出血を認め、当科受診の5日前より夜間に38度台の発熱が起きようになり、前医婦人科を受診した。超音波検査で骨盤内腫瘍を認め、精査加療目的に当科紹介受診となった。

初診時の体温は36.5度、血圧は138/87 mmHg、脈拍数は88回/分であった。内診にて臍下正中に弾性硬の腫瘍を触れ、圧痛はなく明らかな腹膜刺激症状は認めなかった。超音波検査で子宮内膜の構造は同定できないが、子宮体部に発生する12×13 cm大の充実性腫瘍を認め、ダグラス窩に少量の腹水貯留があった。腔鏡診で子宮腔部にびらんはなかったが、外子宮口より血性の膿汁様分泌物の排出があり、子宮頸部細胞診および子宮内膜吸引組織診を実施した。子宮頸部細胞診はNILM、子宮内膜吸引組織診では高度異型核を有する小腺管の融合する組織片を数個認めたが、採取した子宮内膜組織が少量で凝血塊の混入が多く、全体像は不明であったため、病理診断はprobable endometrioid carcinomaの結果であった。

初診時の血液検査では、WBC: $106 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 、Hb: 8.4 g/dL、Plt: $21.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、CRP: 13.23 mg/dL、LDH: 144 IU/Lで貧血および強い炎症所見を認めた。腫瘍マーカーはCEA: 1.4 ng/mL、CA125: 51 U/mL、CA19-9: 24 U/mL、SCC: 1.9 ng/mLでCA125およびSCCの軽度上昇を認めるのみであった。その他の項目に異常所見は認めなかつ

た。このように骨盤内腫瘍は子宮悪性腫瘍の可能性が高く、かつ強い炎症所見を伴っていたため、早急な手術が必要と判断し、初診から約2週間後に手術を行う方針とした。

骨盤部MRI検査で子宮体部にT2強調像で内部不均一な高信号を呈する最大径13 cm大の腫瘍性病変を認め、子宮内膜の構造は同定できなかった(図1)。手術から約1週間前のPET-CT検査で、辺縁が造影される不整形の子宮腫瘍を認め、同部位にSUVmax = 17.08の異常集積を認めた。また左前頭骨に骨破壊を伴う腫瘍を認め、SUVmax = 9.01の異常集積を認めた(図2)。その他、明らかな遠隔転移やリンパ節転移を示唆する所見は認めなかった。

手術6日前に左前頭骨腫瘍の精査目的に当院脳神経外科へ紹介し、頭部MRI検査で左前頭骨に造影T1強調像で造影効果のある10 mm大の腫瘍性病変を認めた(図6)。また、右頭頂葉や後頭葉に拡散強調像で高吸収域、ADCで低吸収域の微小梗塞巣を認めた(図3)。血液検査ではPT 91%、APTT 31秒、Dダイマー 6.1 $\mu\text{g/mL}$ とDダイマーの上昇を認めた。左前頭骨付近の頭皮に視触診で明らかな膨隆はなく、同部位の自発痛や圧痛等の自覚症状は認めなかった。本症例は、Trousseau症候群の診断で手術6日前より入院管理にてヘパリンおよびエダラボンが投与され、明らかな神経学的異常を発症しなかった。また、炎症所見に対しセフメタゾールを投与した。入院中、日中は発熱なく経過していたが、夜間に37度台の発熱を認めた。

本症例は術前の骨盤部MRI検査で子宮体部腫瘍が巨大で子宮筋層・内膜の構造を同定することができなかったため、筋層浸潤は1/2以上であると想定し、術前進行期FIGO Stage II以上の子宮内膜癌を疑った。頭蓋骨腫瘍については脳神経外科と協議の結果、複数の画像診断で明らかな遠隔転移が他になく、頭蓋骨のみの転移性腫瘍の報告が非常に少ないことから、転移性腫瘍よりも孤発性の頭蓋骨腫瘍(軟骨肉腫、骨肉腫、巨細胞腫、髄膜腫など)の可能性が大きいと考え、まずは婦人科手術を行う方針とした。

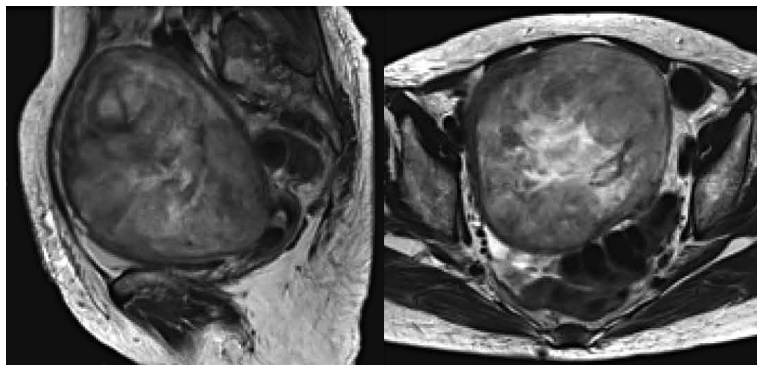


図1 骨盤部単純MRI検査（T2強調，術前）
子宮体部に13 cm大のT2強調像で内部不均一な高信号を呈する充実性腫瘍を認めた。

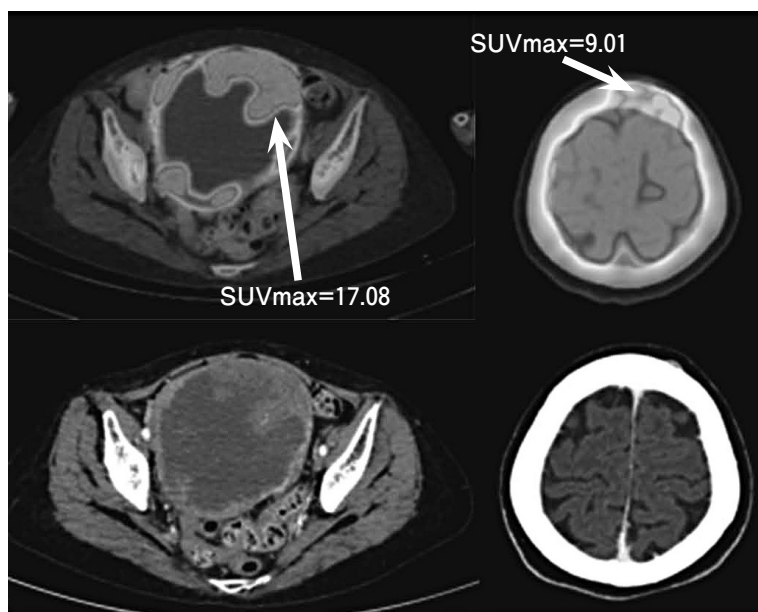


図2 造影PET-CT検査（術前）
骨盤腔内に径14 cm大の腫瘍を認め、腫瘍辺縁には造影効果がありSUVmax = 17.08の異常集積を認めた。左前頭骨に10 mm大の腫瘍を認め、SUVmax = 9.01の異常集積を認めた。

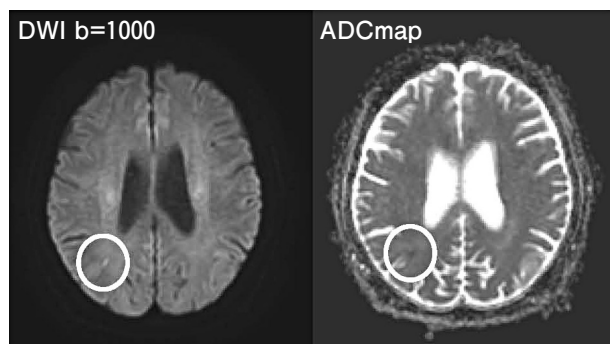


図3 頭部造影MRI検査（術前）
右後頭葉に拡散強調像で高吸収域、ADCで低吸収域の微小梗塞巣を認めた（丸囲み）。

頭蓋骨腫瘍の生検は、術後の化学療法の効果を見て時期を検討する予定とした。

手術所見では、子宮は新生児頭大に腫大しており、子宮底左側に5 mm程度の漿膜の破綻を認め、進行期FIGO Stage IIIA以上の子宮内膜癌と推定された。両側付属器は肉眼的に正常であった。腹腔内に血性腹水を少量認めた。子宮後面左側とS状結腸に強固な癒着を認め、外科の協力を得ながら癒着剥離を行い、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を実施した。術中の腹水細胞診は陰性で出血量は612 mLであった。骨盤リンパ節は明らかな腫大を触れず、大網は肉眼的に正常であった。子宮および両側付属器の重量は1238 gであり、子宮腫瘍の内部は柔らかく、壊死および悪臭を伴っていた(図4)。

病理組織学的所見では、子宮体部内膜の大部分は変性壊死に陥り、腺腔状および篩状・一部充実性構造で増殖する癌腫成分と紡錘形細胞が胞巣状に増殖する肉腫成分とが混在していた。癌腫成分は漿膜に達しており、癒着部剥離面にもおよび脈管浸潤が疑われた。肉腫成分は多核・巨核細胞を伴い、分裂像が散見され壊死が目立ち、浸潤は漿膜には及んでいなかった。癌腫成分はGrade 2の類内膜癌(図5A)、肉腫成分は非特異的で(図5B)特殊免疫染色にてCD10陽性であり同所性と考えられた。両側付属器に転移はなかった。マイクロサテライト不安定性検査は陰性の結果であった。

術後に炎症所見は速やかに消失し経過は良好であった。術後1カ月以内に化学療法を実施する予定であったが、術後に本人の治療意欲が低下し化学療法実施の同意を早期に取得することができなかった。一方、左前頭骨腫瘍は術後急速に増大し、術前のMRI検査では長径10 mm大であったが、術後3週間で長径35 mm大、術後6週間で長径50 mm大にまで増大し、骨破壊と硬膜外への浸潤を認めた(図6)。左後頭葉には4 mm大の転移巣を認めた(図7)。左前頭骨部の頭皮は膨隆し明らかな発赤や熱感認めず、触診で弾性硬の可動性のある腫瘤を認めた。左前頭骨腫瘍の経皮的皮下腫瘍生検で類内膜癌の病理結果であり、肉腫成分は認めなかった。以上より左前頭骨腫瘍は子宮癌肉腫による転移と考え、可能な限りの腫瘍減量術が望ましいと判断し、術後7週で開頭下頭蓋骨腫瘍摘出術の方針とした。

手術所見では、左前頭骨に50×40×13 mm大の弾性軟で可動性のある腫瘤を認めた(図8)。頭蓋骨に脆弱化した部分を認め、腫瘍の浸潤が疑われた。腫瘍部位の頭蓋骨と硬膜外腫瘍を摘出したが、硬膜表面に腫瘍が残存しており、硬膜と腫瘍の境界は不明瞭であったため、可及的に搔爬し腫瘍を減量した。摘出した頭蓋骨の欠損部はチタンプレートを用いて被覆した。

病理組織学的所見では、頭皮皮下腫瘍および硬膜外腫瘍は核異型の目立つ腫瘍細胞が腺管構



図4 摘出子宮標本

子宮は新生児頭大に腫大していた。子宮内腫瘍は柔らかく、内部は大部分が壊死していた。両側付属器は肉眼的に正常であった。

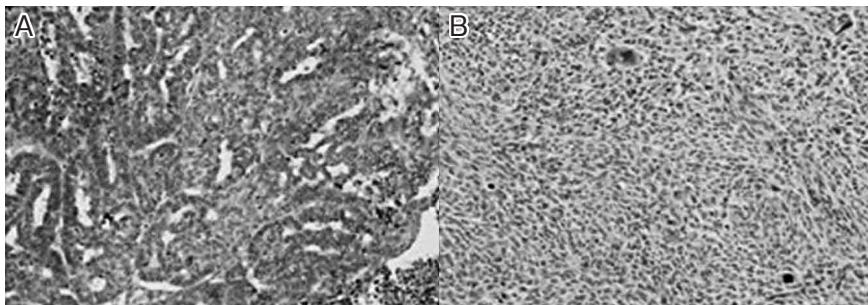


図5 摘出子宮組織の病理所見

A：HE染色，100倍

B：HE染色，100倍

子宮体部は腺腔状に一部充実性構造の増殖する癌腫成分（A）と多核・巨核細胞を伴い、分裂像が散見される紡錘形細胞が胞巣状に増殖する肉腫成分（B）が混在していた。

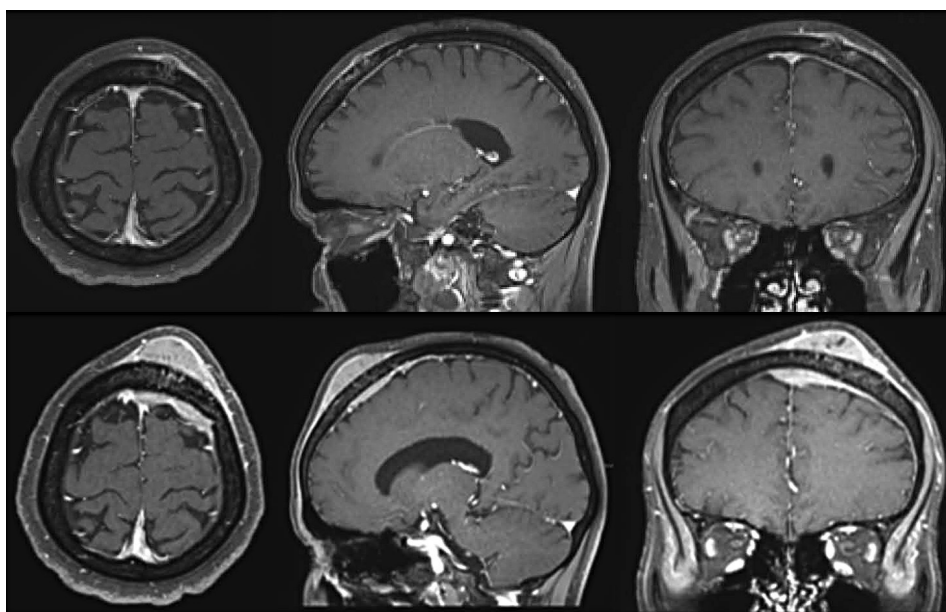


図6 頭部造影MRI検査（脂肪抑制T1強調，上段：術前1週，下段：術後6週）

左前頭骨に術前1週で10 mm大，術後6週で50 mm大の腫瘤を認め，術後6週では硬膜外に腫瘍が進展し強い造影効果を認めた。

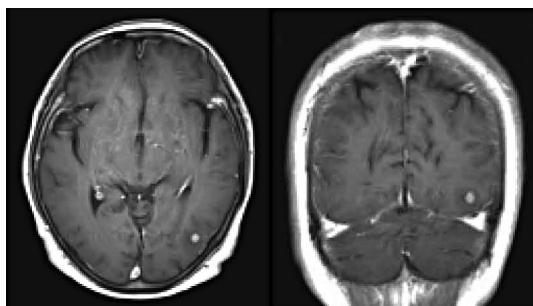


図7 頭部造影MRI検査（T1強調，術後6週）

左後頭葉にT1強調像で高信号を呈する4 mm大の転移性病変を認めた。

造・胞巣構造を呈して増殖し、多数の核分裂像・壊死を伴い、子宮癌肉腫の癌腫成分と考えられ、子宮癌肉腫の転移として矛盾しなかった(図9)。帽状腱膜、皮下脂肪層の組織は結合組織の増生・炎症細胞の浸潤を伴っていたが、明らかな癌細胞の浸潤は認めなかった。

以上より、子宮癌肉腫(同所性、pT4NXM1, FIGO stage IVB)と診断した。左後頭葉の転移巣に対しては術後5日目に他院でガンマナイフ治療を施行した。術後2週でパクリタキセル、カルボプラチン併用(paclitaxel and carboplatin; TC)療法を開始し、現在も同化学療法にて加療中であり再発の有無を慎重に経過観察している。

考 察

子宮癌肉腫は高異型度の癌腫成分と肉腫成分

からなる悪性腫瘍であり、子宮肉腫の中で上皮性・間葉性混合腫瘍に分類される。肉腫成分が子宮に存在する間葉系組織に分化している場合には同所性とされる。軟骨・横紋筋や骨など本来子宮に存在しない間葉系組織への分化を示す場合には異所性とされる。発症頻度は子宮悪性腫瘍の5%未満とまれな疾患であり¹⁾、発症年齢のピークは60歳以降と比較的高齢で、全生存期間中央値は28カ月と予後不良である²⁾。臨床病理学的に癌腫に類似した性格を有しており、手術や術後治療は高悪性度子宮体癌(類内膜癌G3)に準じて行われる³⁾。危険因子としては類内膜癌と同様にタモキシフェン服用やエストロゲン補充療法が示唆され、放射線治療後10-20年で発症することがあり、骨盤への放射線照射の晩期障害としても知られている¹⁾。組織発生につ



図8 頭蓋骨腫瘍摘出手術の術中所見

左前頭部に50 mm大の弾性軟の腫瘍を認めた。頭蓋骨本体と硬膜外腫瘍を摘出したが、硬膜表面に境界不明瞭な腫瘍が残存していたため、可及的搔爬にて腫瘍減量した。

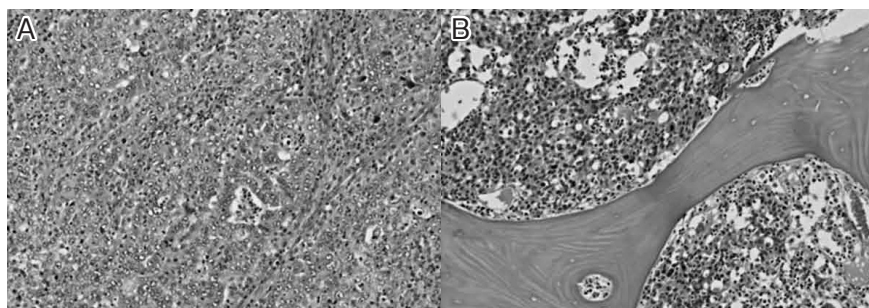


図9 頭蓋骨病変の病理所見

- A : 頭皮腫瘍 (HE染色, 100倍) 異型の強い腫瘍細胞が一部腺腔を形成し胞巣状に増殖浸潤していた。
 B : 頭蓋骨腫瘍 (HE染色, 100倍) 骨表面から一部骨破壊を伴い、骨梁間に増殖浸潤する腫瘍を認めた。

いては、クロナリティー解析により癌肉腫の約85%が単一細胞由来で腫瘍発生の過程において癌腫成分と肉腫成分に分化するcombination tumor theoryが示されている⁴⁾。

子宮癌肉腫の転移は骨盤リンパ節や傍大動脈リンパ節への転移が特徴であり、ときに肺や脳、骨への血行性転移がみられることもある¹⁾。子宮癌肉腫の子宮外転移病変には癌腫成分だけが存在することがGynecologic Oncology Group (GOG) などによる複数の研究で報告されている^{5,6)}。本症例でも転移性頭蓋骨腫瘍は肉腫成分を認めず、癌腫成分のみが検出された。

子宮内膜悪性腫瘍の骨転移症例は少なく、とくに頭蓋骨転移はまれである。子宮内膜悪性腫瘍1632例の報告では、19例(1.16%)で骨転移を認め、転移部位は脊椎、股関節が多く、頭蓋骨は1例のみであった⁷⁾。子宮内膜癌6144例の報告では、21例(0.35%)に骨転移を疑う所見を認め、そのうち14例(0.23%)がStageIII-IVであり、診断時に骨転移を認めたのは6例(0.1%)であった⁸⁾。骨転移を有した子宮内膜癌60例のレビューでは組織学的に類内膜癌が54例(89%)と最も多く、明細胞癌が2例(3%)、未分化癌が3例(5%)、癌肉腫が1例(1.5%)で、骨病変での穿刺吸引細胞診が診断に有用であったと報告されている⁹⁾。

子宮癌肉腫の骨転移症例として文献検索できた3例を表1にまとめた¹⁰⁻¹²⁾。発症年齢の平均は

71.7歳と高齢で本症例と共通していた。また診断時の進行期は各症例で異なっていたが、全症例で本症例と同様に、子宮癌肉腫の診断後3カ月以内までに骨転移病変が出現していた。骨転移の部位は症例ごとに異なり、本症例と同様に頭蓋骨転移を認めたのは1例のみであった。

本症例は婦人科手術前の段階で頭蓋骨腫瘍が転移性腫瘍であると診断できていなかった。本症例は原発病巣である子宮に持続する出血と発熱を伴う強い炎症所見を認めていたため、可及的速やかに子宮の摘出を行う必要があり、頭蓋骨腫瘍の精査より婦人科手術を優先した。術中に病変が子宮漿膜まで達する所見を一部分で認め、進行期はIIIA期以上であると推定し、リンパ節郭清に関しては診断的意義があるものの治療的意義に関しては確立していない点を踏まえ、術中の判断でリンパ節郭清は不要とした。

さらに、摘出子宮の術後病理検査で子宮癌肉腫と診断され、頭蓋骨腫瘍が急速に増大し、頭皮下腫瘍生検の病理検査で子宮癌肉腫の癌腫成分が検出されたことから、頭蓋骨腫瘍は転移性腫瘍と判断した。本症例では転移性頭蓋骨腫瘍に対してどの治療法を先行すべきかを婦人科医、脳神経外科医、放射線科医で協議した。

子宮癌肉腫の進行例の予後は、残存腫瘍が少ないほど改善するとされており¹³⁾、子宮全摘出術と可及的な腫瘍減量術が可能であれば手術療法が推奨されている³⁾。また子宮癌肉腫では骨

表1 子宮癌肉腫の骨転移症例の報告

症例	報告者(年)	年齢(歳)	FIGO 進行期	転移部位	治療	転帰
1	Hamaneh WA, et al. (2012) ¹⁰⁾	59	IV	後頭骨 大脳の後頭葉	緩和的放射線治療 化学療法	不明
2	Rice BM, et al. (2014) ¹¹⁾	86	I A	踵骨	子宮全摘 両側付属器摘出 骨盤内リンパ節郭清 傍大動脈リンパ節郭清 TC 療法	踵骨転移判明後 1ヶ月で死亡
3	武田, 他 (2015) ¹²⁾	70	III C	大腿骨近位部骨幹	子宮全摘 大腿骨近位部切除	不明

盤内外再発が多く認められることから術後治療の検討が必要であり、術後化学療法としてイホスファミド、プラチナ製剤、パクリタキセルなどが推奨されており、術後放射線治療も提案されている³⁾。子宮癌肉腫Stage I-IVで完全摘出あるいは残存腫瘍1 cm未満の手術を実施した51例に対して術後にTC療法を実施したところ、2年無増悪生存率78.2%、2年全生存率87.9%であり、TC療法の有用性が示唆された¹⁴⁾。また子宮あるいは卵巣癌肉腫Stage I-IVの449例に対して術後補助療法としてTC療法とイホスファミド+パクリタキセル (ifosfamide and paclitaxel ; IT) 療法を比較したところ、無増悪生存期間はTC療法 16.3カ月、IT療法 11.7カ月、全生存期間中央値はTC療法 37カ月、IT療法 29カ月であり、TC療法の非劣勢が証明された¹⁵⁾。

転移性頭蓋骨腫瘍の治療方針は、転移部位や症状などによって異なる。円蓋部への転移では、硬膜への浸潤、上矢状・横静脈洞の閉塞の回避、整容を目的に治療方針を検討する。頭蓋底への転移は脳神経障害、疼痛、頭蓋内圧亢進などにより生活の質を低下させることが多く、迅速な診断と治療が必要である。円蓋部の転移に対する外科治療の適応には神経学的な異常を伴う、大きな骨破壊や硬膜への浸潤がある、腫瘍が疼痛を伴う、転移が単発である、病理診断の必要がある時などが挙げられる¹⁶⁾。一方、頭蓋底への転移では外科治療による根治は困難であることが多く、適応は少数に限られている¹⁷⁾。放射線照射の適応は3 cm以下の病変、初期治療や術後残存病変や再発病変であり、奏効率は65-90%と報告されている¹⁸⁾。症候性の骨転移に対する放射線治療の有効率は50-80%と高く、とくに疼痛の緩和に有効である¹⁹⁾。無症候性の場合でも、静脈洞閉塞のリスクがある場合は回避するために放射線治療を勧められる。また手術や放射線治療の適応がない頭蓋骨転移でも生活の質の低下があれば、各悪性腫瘍の薬物療法感受性を根拠として化学療法や内分泌療法を行う。

本症例では、頭部MRI検査にて頭蓋骨腫瘍が骨破壊を伴い、上矢状静脈洞周辺や硬膜に癒着している可能性が高く、完全切除は困難であると予測された。しかし化学療法では治療の即効性が望めない可能性や治療への反応性が乏しければ頭蓋骨腫瘍がさらに増大し、人工骨で被覆できなくなる可能性が考えられた。そのため、本症例では第一に可能な限りの腫瘍減量をするために頭蓋骨腫瘍摘出術を行った。頭蓋骨腫瘍は硬膜表面に浸潤していたため可及的に腫瘍を摘出し、頭蓋骨腫瘍摘出術後の治療としてTC療法を選択した。現時点で頭蓋骨腫瘍病変部に再発はなく、局所の制御はできているが、頭蓋骨病変の化学療法に対する反応性が乏しくなった際には放射線治療を行う方針としている。

結 語

今回、子宮癌肉腫に頭蓋骨転移を伴う症例を経験した。この疾患で頭蓋骨転移を有する症例で文献検索できたのは1例のみであった。子宮癌肉腫の治療は可能な限りの腫瘍減量術が予後に左右するが、再発例は多く、術後補助治療は必要不可欠となる。子宮内膜悪性腫瘍症例に骨腫瘍を認める場合は、まれながらも転移性腫瘍である可能性を念頭におき、可能であれば生検等で診断を確定し、早期に各症例に適した治療を個別に検討する必要がある。

謝 辞

本症例の診断、治療にあたり尽力いただきました和歌山労災病院脳神経外科林宣秀先生と医療関係者の皆様に感謝いたします。

利益相反の開示

全著者について開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会、日本病理学会 (編): 子宮体癌取り扱い規約 病理編. 第4版. p42-43, 金原出版, 東京, 2017.
- 2) 藤田宏行, 安達 進, 紀川純三, 他: 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, 67: 33-39, 2004.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会 (編): 子宮体がん治療ガイドライン 2018年版, p181-190, 金原出版, 東京, 2018.

- 4) Wada H, Enomoto T, Fujita M, et al. : Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res*, 57 : 5379-5385, 1997.
- 5) Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. : Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 71 : 1702-1709, 1993.
- 6) Bitterman P, Chun B, Kurman RJ : The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumors of the uterus. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*, 14 : 317-328, 1990.
- 7) Uccella S, Morris JM, Bakkum-Gamez JN, et al. : Bone metastases in endometrial cancer : Report on 19 patients and review of the medical literature. *Gynecol Oncol*, 130 : 474-482, 2013.
- 8) Kehoe SM, Zivanovic O, Ferguson SE, et al. : Clinicopathologic features of bone metastases and outcomes in patients with primary endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 117 : 229-233, 2010.
- 9) Boukhar SA, Kaneshiro R, Schiller A, et al. : Tibial bone metastasis as an initial presentation of endometrial carcinoma diagnosed by fine-needle aspiration cytology : A case report and review of the literature. *Cytojournal*, 12 : 11, 2015.
- 10) Hamarneh WA, Das S, Cherian SV, et al. : Uterine carcinosarcoma with scalp metastasis; a rare presentation. *Intern Med*, 51 : 131, 2012.
- 11) Rice BM, Todd NW, Jensen R, et al. : Metastatic calcaneal lesion associated with uterine carcinosarcoma. *J Foot Ankle Surg*, 53 : 364-368, 2014.
- 12) 武田広子, 鈴木宏明, 山城勝重, 他 : 血管肉腫様の形態を示した子宮癌肉腫の骨転移の1例. 診断病理, 32 : 146-150, 2015.
- 13) Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, et al. : Prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma : a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Clin Oncol*, 21 : 168-176, 2016.
- 14) Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, et al. : Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus : a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Gynecol Cancer*, 25 : 92-97, 2015.
- 15) Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. : Randomized phase III trial of paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and ifosfamide in patients with carcinosarcoma of the uterus or ovary : An NRG Oncology trial. *J Clin Oncol*, 40 : 968-977, 2022.
- 16) Stark AM, Eichmann T, Mehdorn HM : Skull metastases : clinical features, differential diagnosis, and review of the literature. *Surg Neurol*, 60 : 219-225, 2003.
- 17) Chamoun RB, Suki D, DeMonte F : Surgical management of cranial base metastases. *Neurosurgery*, 70 : 802-809, 2012.
- 18) Chamoun RB, DeMonte F : Management of skull base metastases. *Neurosurg Clin N Am*, 22 : 61-66, 2011.
- 19) Chow E, Harris K, Fan G, et al. : Palliative radiotherapy trials for bone metastases : a systematic review. *J Clin Oncol*, 25 : 1423-1436, 2007.

【症例報告】

GnRHアンタゴニスト療法で縮小傾向を示した卵巢平滑筋腫の1例

今北 幸, 富田 裕之, 高 一 弘, 田中 梓 菜
松原 慕慶, 松下 克子, 藤原 潔

天理よろづ相談所病院産婦人科

(受付日 2022/4/7)

概要 卵巢平滑筋腫はまれな疾患で、良性卵巢腫瘍の1%と報告されている。今回、多発子宮筋腫に対してGnRHアンタゴニスト療法を行ったところ、縮小を得た卵巢平滑筋腫の1例を経験したため報告する。症例は36歳0妊。検診で多発子宮筋腫を指摘され受診した。経腔超音波検査および造影MRI検査で2 cm大の左卵巢嚢腫と、子宮体部の筋層から漿膜下に最大8 cmでMRIにてT1およびT2強調像で低信号を示す筋腫様腫瘤を多数認めた。それとは別に、子宮背側に8×6 cmで前述の腫瘤と同様の信号を呈する境界明瞭な子宮筋腫を疑う充実性腫瘍を認めた。その頭側に浮腫状の右卵巢を認め、両側の卵巢が存在すると考えられたため、子宮背側の腫瘍は漿膜下子宮筋腫と診断された。無症状のため経過観察としていたが、妊娠中の変性や分娩障害などの可能性を考え初診から1年11カ月後にGnRHアンタゴニスト（レルゴリクス40 mg1日1回朝食前）内服による偽閉経療法を開始した。5カ月後に骨盤MRI検査を再検したところ子宮の底部筋層内の腫瘤は最大7 cmと縮小した。子宮背側の腫瘍も6×5 cmに縮小し、浮腫状の卵巢が子宮背側の腫瘍の周囲を包囲しているように見えたことから、右卵巢由来の線維腫または莢膜細胞腫が疑われた。内服開始から6カ月後に腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術および両側卵巢腫瘍摘出術を行った。子宮背側の腫瘍はHE染色で紡錘形の核を有する細胞が束状に増殖し、核異型や核分裂像は認めず正常卵巢組織と連続していたことから、卵巢原発の平滑筋腫と診断した。免疫染色では腫瘍細胞でdesmin, A-actin, M-actinがいずれも陽性で、平滑筋腫に矛盾しない所見であった。卵巢に充実性腫瘍を認めた場合、頻度の高い線維腫や莢膜細胞腫が鑑別に挙がるが、まれな腫瘍として卵巢平滑筋腫も存在する。通常卵巢子宮筋腫の病理学的診断はHE染色で可能なことが多いが、診断が困難な場合はdesminやactinなどの免疫染色も有用である。また、卵巢由来と思われる充実性腫瘍が、併存する子宮筋腫に対するGnRHアンタゴニストにより縮小した場合にも卵巢子宮筋腫を鑑別に挙げる。〔産婦の進歩75（1）：71-78, 2023（令和5年2月）〕

キーワード：卵巢原発平滑筋腫, 卵巢充実性腫瘍, 卵巢線維腫, GnRHアンタゴニスト

【CASE REPORT】

Preoperative reduction in ovarian leiomyoma volume using gonadotropin-releasing hormone antagonists

Sachi IMAKITA, Hiroyuki TOMITA, Kazuhiro KO, Azusa TANAKA
Motonori MATSUBARA, Katsuko MATSUSHITA and Kiyoshi FUJIWARA

Department of Gynecology and Obstetrics, Tenri Hospital

(Received 2022/4/7)

Abstract Ovarian leiomyomas are rare and may be indistinguishable from ovarian fibromas; therefore, preoperative diagnosis is difficult. We report a case of ovarian leiomyoma shrinkage following preoperative gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist administration. A 36-year-old woman diagnosed with multiple uterine leiomyomas underwent transvaginal ultrasonography and pelvic magnetic resonance imaging (MRI), which revealed multiple uterine masses (up to 8 cm in diameter), a left ovarian cyst, and a pelvic mass (8 cm in diameter) above the uterus, with signal intensity resembling that of uterine leiomyoma. The right ovary appeared separate from the mass; therefore, the pelvic mass was diagnosed as a uterine leiomyoma. The uterine and pelvic mass reduced in size (to 6 cm in diameter) following 6-month GnRH therapy.

Repeat pelvic MRI revealed that the pelvic mass was separate from the uterus; therefore, we corrected the diagnosed ovarian fibroma. The patient underwent fertility-preserving laparoscopic myomectomy and bilateral ovarian cystectomy. Intraoperatively, the pelvic mass was identified as a right ovarian tumor. Histopathological evaluation confirmed diagnosis of an ovarian leiomyoma. Ovarian leiomyoma should be considered in the differential diagnosis of an ovarian solid tumor and should be suspected in patients in whom GnRH antagonists administered for a uterine leiomyoma cause tumor shrinkage.

[Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 71-78, 2023 (R5.2)]

Key words : ovarian leiomyoma, ovarian solid tumor, ovarian fibroma, GnRH antagonist

緒 言

卵巢平滑筋腫はまれな疾患で、良性卵巢腫瘍の1%と報告されている¹⁾。多くが無症状で偶発的に発見されるため、術前に診断することは難しいとされている。

今回、多発子宮筋腫に対してGnRHアンタゴニスト療法を行ったところ縮小を得た卵巢平滑筋腫の1例を経験したため報告する。

症 例

症例は36歳0妊。検診で多発子宮筋腫を指摘され受診した。経腔超音波検査では子宮体部に低エコーの境界明瞭な筋腫様腫瘤を多数認め、骨盤造影MRI検査では2 cm大の左卵巢囊腫と、子宮底部の筋層内に6×5 cm、子宮後壁の漿膜下に8×5 cm、その他筋層内に2 cm以下のT1およびT2強調像で低信号を示す境界明瞭な筋腫様腫瘤を認めた (図1)。それとは別に子宮背側

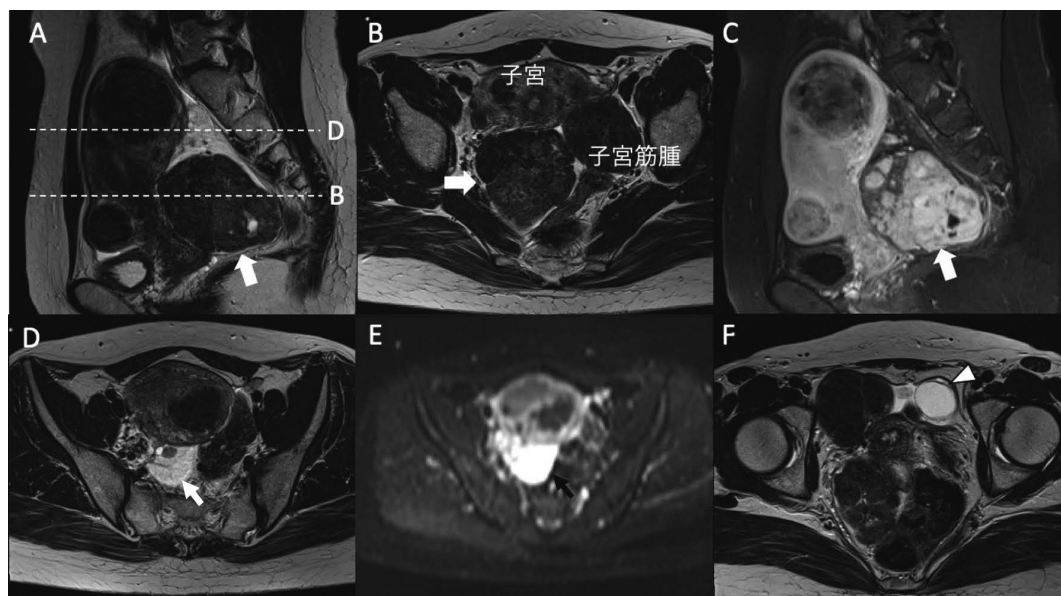


図1 初診時の骨盤造影MRI画像

A, B, C : 子宮背側の腫瘍 (A, B : T2強調像, C : 脂肪抑制造影T1強調像)

D, E : 浮腫状の右卵巢 (D : T2強調像, E : 拡散強調像)

F : 左卵巢囊腫 (T2強調像)

A, B, C : 子宮背側にT1およびT2強調像で低信号、造影で不均一に濃染する部位を含むが強い造影効果を示す部分が多い腫瘍性病変を認めた (白矢印)。

D, E : 子宮背側の腫瘍の頭側にT1強調像で低信号、T2強調像で著明な高信号を呈し、辺縁に卵胞を疑う小囊胞を有する、腫大した浮腫状卵巢を認めた (白矢印)。

F : 左卵巢には2 cm大の単房性囊胞を認めた (白矢頭)。

に8×6 cmで前述の腫瘍と同様T1およびT2強調画像で低信号を呈し、拡散強調画像で低信号を示す境界明瞭な腫瘍性病変を認めた。これは子宮底部の筋層内筋腫と子宮後壁の漿膜下筋腫に挟まれるように位置していた。子宮背側の腫瘍の頭側にT1強調画像で低信号、T2強調画像で著明な高信号、拡散強調画像で高信号、ADC値は高値を呈し、辺縁に卵胞を疑う小嚢胞を有する、腫大した浮腫状卵巣を認めた。子宮背側の腫瘍とは連続性がなく、両側の卵巣が存在すると考えられたことから、子宮背側の腫瘍は漿膜下子宮筋腫と診断した。

無症状のため経過観察としていたが、妊娠中の変性や分娩障害などの可能性を考え手術の方針とした。5 cmを超える筋腫様腫瘍が複数あることから、手術の時間短縮および創部の可能な限りの縮小を期待し、初診から1年11カ月後にGnRHアンタゴニスト（レルゴリクス40 mg1日1回朝食前）内服による偽閉経療法を開始した。頻回の通院が困難で外来通院での注射投与が困難であることおよびフレアアップがなく不正出血などの有害事象が起りにくいという理由からGnRHアゴニストではなくGnRHアンタゴニストを選択した。

GnRHアンタゴニスト内服から5カ月の時点での骨盤MRIでは、子宮底部の筋層内筋腫は5×4 cm（縮小率17%）に、子宮後壁の漿膜下

子宮筋腫は7×5 cm（縮小率13%）に縮小した。子宮背側の腫瘍も6×5 cm（縮小率25%）と縮小した。GnRHアンタゴニストにより骨盤内の腫瘍が縮小したことで、子宮背側の腫瘍の頭側にみられた卵巣の境界が明瞭に同定できるようになり、浮腫状の卵巣が子宮背側の腫瘍の周囲を包囲していることが判明した（図2）。これにより子宮背側の腫瘍は右卵巣由来の線維腫または莢膜細胞腫などであることが疑われた。

GnRHアンタゴニスト開始から6カ月後、多発子宮筋腫、右卵巣充実性腫瘍、左卵巣嚢腫に対して腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術および両側卵巣腫瘍摘出術を行った。ダイヤモンド型のポート配置で腹腔鏡操作を開始した。腹腔内所見では子宮体部には多発の筋腫様腫瘍を認めた。右卵巣は6 cm大に腫大し、表面は平滑であった（図3）。左卵巣には2 cm大の単房性嚢胞を認め、内容液は透明な漿液性であった。卵管は両側ともに異常を認めなかった。

最初に子宮体部の筋腫様腫瘍を腹腔内で核出した後、下腹部正中の5 mmポートを頭尾側に7 cm延長して子宮を腹腔外へ挙上し、残る筋腫様腫瘍を直視下で核出した。合計14個の筋腫様腫瘍を核出した後、それぞれを1-0 vicrylで数層に分けて縫合した。右卵巣を体外へ挙上し、表層をモノポーラで切開し充実性腫瘍を核出した。腫瘍は周囲の卵巣組織と境界明瞭で、卵巣



図2 GnRH療法後の骨盤単純MRI画像（矢状断）

A, B: T2強調画像 C: T1強調画像

子宮体部の多発筋腫および子宮背側の腫瘍（白矢頭）はともに縮小（A, C）。別の断面像では正常卵巣に囲まれているのがより明瞭に確認できる（B）。

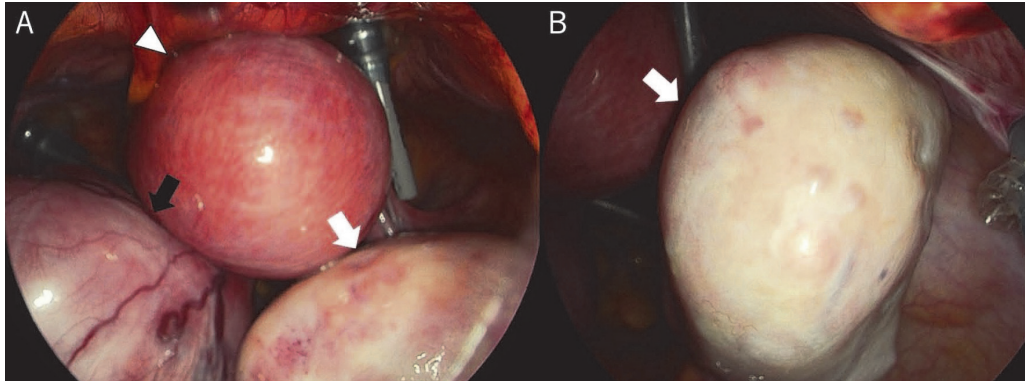


図3 術中所見（腹腔内所見）

子宮（矢頭）の背側に子宮後壁由来の漿膜下子宮筋腫（黒矢印）と、その右側に右卵巢由来の充実性腫瘍（白矢印）を認め、子宮背側の腫瘍が右卵巢由来であったことがわかった。

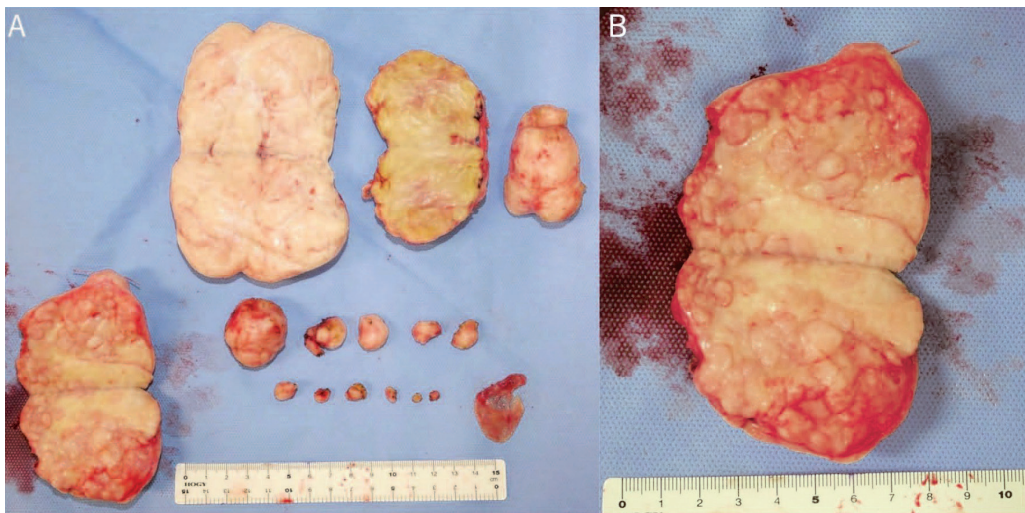


図4 標本写真

A：摘出した子宮体部の筋腫様腫瘍および右卵巢腫瘍

B：右卵巢腫瘍

右卵巢腫瘍は子宮の筋腫様腫瘍と同様、断面は全体的に白色で渦巻き状を呈した、弾性硬の腫瘍であった。

組織をおおむね温存して腫瘍を核出した。その後2-0 polysorbで組織を数層にわけて連続縫合した。左卵巢腫瘍も同様に、表面をモノポーラで切開し、薄い壁の単房性腫瘍を摘出した。左卵巢も右と同様に2-0 polysorbで数層にわけて連続縫合した。手術時間は3時間58分、気腹時間は1時間39分、出血量は665 mLであった。摘出標本は子宮の筋腫様腫瘍は合計346 gで、右卵巢充実性腫瘍は106 g、左卵巢腫瘍は0.6 gであった。右卵巢充実性腫瘍の肉眼所見は子宮の

筋腫様腫瘍と同様、断面は全体的に白色で渦巻き状を呈した、弾性硬な腫瘍であった（図4）。

病理学的には、右卵巢充実性腫瘍はHE染色で紡錘形の核を有する細胞が束状に増殖していた。核異型や核分裂像はなく、壊死や出血も認めなかった（図5）。腫瘍細胞の近傍には正常な卵巢組織が存在し、正常卵巢と平滑筋腫の境界は不明瞭で連続性を認めたことから卵巢原発の平滑筋腫と診断した。正常卵巢は一部が浮腫状であった。免疫染色では腫瘍細胞でdesmin、

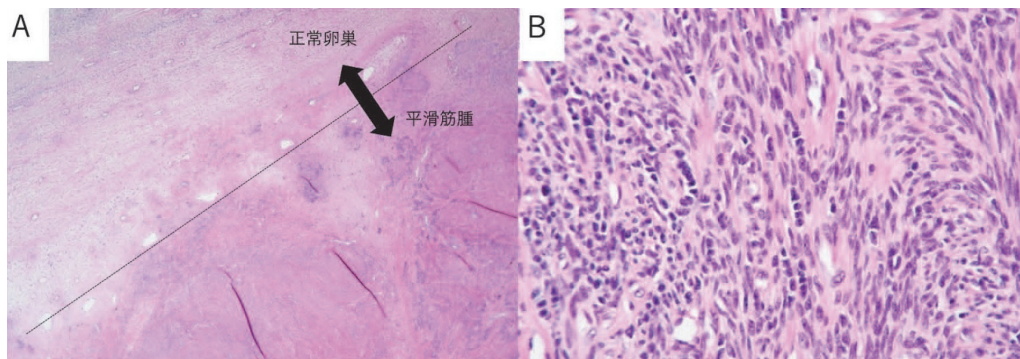


図5 右卵巢腫瘍のHE染色像

A: HE染色 (×2) B: HE染色 (×40)

HE染色で紡錘形の核を有する細胞が束状に増殖し、核異型や核分裂像、壊死は認めなかった。腫瘍細胞の近傍には正常な卵巢組織が存在し連続性を認めたことから卵巢原発の平滑筋腫と診断した。

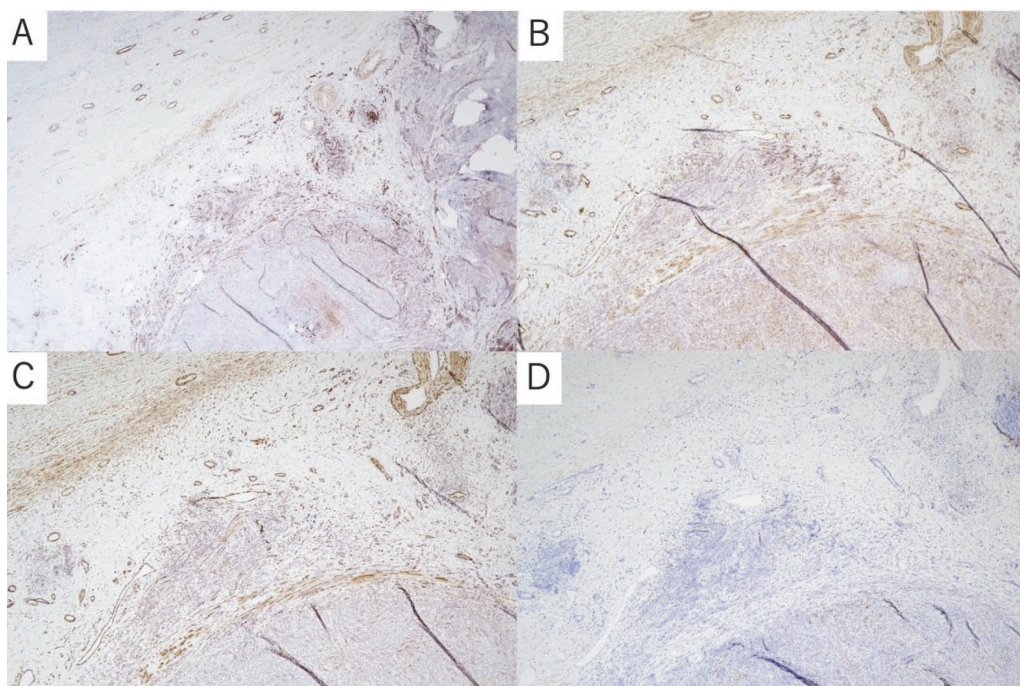


図6 右卵巢腫瘍の免疫組織化学染色像

A: Desmin (×2) B: A-actin (×4) C: M-actin (×4) D: α -inhibin (×2)

腫瘍組織はDesmin, A-actin, M-actinが陽性、 α -inhibinが陰性で平滑筋腫に矛盾しない結果であった。

A-actin, M-actinがいずれも陽性で、 α -inhibinは陰性であり、平滑筋腫に矛盾しない所見であった(図6)。左卵巢嚢腫は異型に乏しい円柱上皮が単層性に配列し、漿液性嚢胞腺腫の診断であった。

考 察

卵巢平滑筋腫はまれな疾患である。1862年にSangalliらが初めて報告してから、国内外で約70症例程度しか報告がない¹⁾。しかし実際にはサイズが小さすぎて通常の検査では見逃されたり、卵巢線維腫と間違われている場合もあり、

報告されていない例を含めると症例数はそれ以上とされている²⁾。20歳から65歳の生殖年齢の女性で見つかることが多いが、約17%は閉経後に発見されており、3歳から103歳まで幅広い年齢で確認されたという報告もある^{3,5)}。片側で3.5 cm以下であることが多く、無症状かもしくは軽度の下腹部違和感を有するのみであるため偶発的に発見されることが多いが、時に両側性や腫瘍が巨大なために捻転や壊死による急性腹症、水尿管、無痛性の腹部膨満感、胸腹水をきたす^{1,4)}。本症例は既報同様、生殖可能年齢の若年女性であった。GnRHアンタゴニストを使用する前は6 cmと既報の中でも比較的大きな腫瘍であったが、無症状で偶発的に発見された。

卵巢平滑筋腫の起源に関してはいくつか仮説があるが、いまだに解明されていない^{6,7)}。Fallahzadehらは卵巢平滑筋腫5例を検討し、いずれも卵巢門から発生していたことから卵巢門に存在する血管の平滑筋細胞が由来であると報告しており、この仮説が最も有力とされている³⁾。Kleitmanらは卵巢間質の幹細胞が何らかの刺激により平滑筋細胞へ化生すると報告している。卵巢皮質の間質細胞や卵巢子宮内膜症性嚢胞の内膜間質細胞、粘液性嚢胞腺腫などのさまざまな卵巢腫瘍の間質細胞などが平滑筋細胞に化生したという報告もあるが、他の卵巢腫瘍が併存している例は少ない^{3,6)}。Lastarriaらはdesminによる免疫染色により、卵巢平滑筋腫は正常な卵巢の間質に存在する平滑筋細胞に由来していると報告しており⁸⁾、起源はいまだに解明されていない。今回の症例は腫瘍核出術を行ったため正常卵巢はほとんど摘出できておらず、正常卵巢との関連性は評価できなかった。しかし、術前の画像評価および術中所見、病理診断ではいずれも平滑筋腫以外の卵巢腫瘍は確認できず、他の間質細胞が化生した可能性は低いように思われた。

組織学的に卵巢平滑筋腫は子宮平滑筋腫と同様、紡錘形の細胞が束状ないし渦状に増生し、核異型や核分裂像に乏しい像を呈する。そして、その腫瘍が卵巢組織から連続している場合に卵

巢原発の平滑筋腫と診断される。組織学的に核の異型や核分裂像を評価することで良悪の判断をするが、子宮筋腫の診断基準を卵巢平滑筋腫にもそのまま適応することを疑問視する意見も存在する⁵⁾。卵巢平滑筋腫の診断には免疫染色も有用といわれており、筋原性マーカーである α -SMAやdesminが陽性であることで平滑筋腫と診断する^{2,6)}。しかし線維腫や莢膜細胞腫でも α -SMAやdesminが弱陽性を示すという報告があり^{9,11)}、診断に迷う場合は α -inhibinやcaldesmon、HHF-35といった他の免疫染色も有用とされている¹²⁾。 α -inhibinは平滑筋腫では陰性だが線維腫や莢膜細胞腫で陽性となることから鑑別に有用とされ^{10,13)}、caldesmonもまた平滑筋腫と線維腫あるいは莢膜細胞腫の鑑別に使用され、線維腫および莢膜細胞腫では陰性だが平滑筋腫では陽性であったという報告がある¹²⁾。Olivaらは平滑筋腫の同定においてcaldesmonはdesminと同等に有用と報告しており、鑑別に難渋する場合はこのような免疫染色の追加も考慮される¹³⁾。本症例は卵巢組織から連続的に平滑筋細胞が増生しており、境界が不明瞭であったことから卵巢原発の平滑筋腫と診断した。またHE染色像から平滑筋腫と診断可能であったものの、免疫染色の結果でもdesminが陽性、HHF-35に相当するactinが陽性、 α -inhibinが陰性で平滑筋腫の診断に矛盾しない結果であった。Caldesmonは院内採用がなく施行しなかった。

術前に卵巢充実性腫瘍を認めた場合の鑑別診断には、線維腫、莢膜細胞腫、漿膜下子宮筋腫、卵巢悪性腫瘍、消化管間質腫瘍の転移が挙げられる^{5,6)}。その中でも、発生頻度が高く臨床的に問題となることが多いのは線維腫や莢膜細胞腫、漿膜下子宮筋腫である。子宮腫瘍なのか卵巢腫瘍なのかは画像上、子宮筋層由来の血管が直接流入していることが明らかな場合や卵巢が別に同定できる場合は、有茎性の漿膜下子宮平滑筋腫が鑑別に挙がる⁴⁾。線維腫や莢膜細胞腫との鑑別にはMRIが有用である⁴⁾。卵巢平滑筋腫は漿膜下子宮筋腫と同様、MRIにおいてT1およびT2強調画像で低信号、造影MRIで子宮筋層

と同程度の造影効果を示す一方、線維腫や莢膜細胞腫はdynamic contrast studyでは晩期に強い増強効果を示す点で鑑別が可能であるが、平滑筋腫が変性や捻転をしている場合は判断が困難となる^{4,14)}。Kozawaらは卵巢が浮腫をきたしたためにT2強調像で低信号と高信号が混在する像を呈した卵巢平滑筋腫を報告し、卵巢が浮腫状になっている場合画像診断に注意を要するとしている¹⁵⁾。本症例では、右卵巢が浮腫で腫大したために輪郭が不鮮明であったことが、当初漿膜下子宮筋腫と診断した一因であった。病理学的にも正常卵巢は浮腫を呈しており、腫瘍の捻転などをきたした所見がなかったことから平滑筋腫の物理的圧迫による静脈やリンパ管の血流障害が考えられた。

卵巢は一般的に性ホルモン分泌臓器であり、その産生細胞が腫瘍化した場合、産生機能を維持することがある。性ホルモン産生卵巢腫瘍として、顆粒膜細胞腫や莢膜細胞腫などの性索間質性腫瘍や未熟奇形腫や未分化胚細胞腫などの胚細胞腫瘍、上皮性卵巢がんなどの存在が知られている。またRajaniemiらは、良性卵巢腫瘍の18%、悪性卵巢腫瘍の27%にゴナドトロピンレセプターを検出したと報告している¹⁶⁾。ヌードマウスに移植した悪性卵巢腫瘍に対して、GnRHアゴニスト投与によりマウス血中のLH、FSHレベルが低下し、腫瘍増大の著明な抑制が認められたという動物モデルでの報告もある¹⁷⁾。子宮筋腫ではエストロゲン受容体やプロゲステロン受容体が多く、性ステロイドホルモンを介した増殖因子の関与があるとされているが、PubMedおよび医学中央雑誌インターネット版で検索した限りでは、卵巢平滑筋腫に対してGnRHアゴニスト療法を行った報告はこれまでにない。本症例では卵巢平滑筋腫がGnRHアゴニスト投与により縮小することが示された。卵巢平滑筋腫は子宮由来の平滑筋腫と併存することが多いとされており^{2,4,5,9)}、卵巢由来と思われる充実性腫瘍が、併存する子宮筋腫に対するGnRHアゴニストで縮小した場合はホルモン産生腫瘍を鑑別に挙げる必要があり、ま

れな疾患ではあるが卵巢平滑筋腫も考慮する必要がある。

子宮筋腫は、病理学的に良性平滑筋腫と診断された症例でも子宮筋腫核出後や子宮摘出後に子宮外への再発や遠隔転移をきたすことがある¹⁸⁾。卵巢平滑筋腫でも再発することがあるかは症例数が少なく明らかにはなっておらず、さらなる検討を要する。

結 語

卵巢に充実性腫瘍を認めた場合、頻度の高い線維腫や莢膜細胞腫が鑑別に挙がるが、まれな腫瘍として卵巢平滑筋腫も存在する。通常、卵巢平滑筋腫の病理学的診断はHE染色で可能なことが多いが、診断が困難な場合はdesminやactin、 α -inhibinなどの免疫染色も有用である。また、卵巢由来と思われる充実性腫瘍が、併存する筋腫に対するGnRHアンタゴニストにより縮小した場合にも卵巢平滑筋腫を鑑別に挙げる必要がある。GnRHアンタゴニストが卵巢平滑筋腫に与える影響や術後の再発に関してはさらなる検討を要する。

参考文献

- 1) Ozcimen EE, Oktem M, Zeyneloglu HB, et al. : Primary leiomyoma of the ovary in a young woman : literature review and report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol*, 27 : 310-312, 2006.
- 2) Matamala MF, Nogales FF, Aneiros J, et al. : Leiomyomas of the ovary. *Int J Gynecol Pathol*, 7 : 190-196, 1988.
- 3) Fallahzadeh H, Dockerty MB, Lee RA, et al. : Leiomyoma of the ovary : report of five cases and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*, 113 : 394-398, 1972.
- 4) Yoshitake T, Asayama Y, Yoshimitsu K, et al. : Bilateral ovarian leiomyomas : CT and MRI features. *Abdom Imaging*, 30 : 117-119, 2005.
- 5) Lerwill MF, Sung R, Oliva E, et al. : Smooth muscle tumors of the ovary : a clinicopathologic study of 54 cases emphasizing prognostic criteria, histologic variants, and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*, 28 : 1436-1451, 2004.
- 6) Kobayashi Y, Murakami R, Sugizaki K, et al. : Primary leiomyoma of the ovary : a case report. *Eur Radiol*, 8 : 1444-1446, 1998.
- 7) Sari I, Kurt A, Kadanali S, et al. : Leiomyoma of the ovary : report of two cases and review of the lit-

- erature. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74 : 480-482, 1995.
- 8) Lastarria D, Sachdev RK, Babury RA, et al. : Immunohistochemical analysis for desmin in normal and neoplastic ovarian stromal tissue. *Arch Pathol Lab Med*, 114 : 502-505, 1990.
- 9) Lastarria D, Sachdev RK, Babury RA, et al. : Immunohistochemical analysis for desmin in normal and neoplastic ovarian stromal tissue. *Arch Pathol Lab Med*, 114 : 502-505, 1990.
- 10) Tiltman AJ, Haffajee Z : Sclerosing stromal tumors, thecomas, and fibromas of the ovary : an immunohistochemical profile. *Int J Gynecol Pathol*, 18 : 254-258, 1999.
- 11) Costa MJ, Morris R, DeRose PB, et al. : Histologic and immunohistochemical evidence for considering ovarian myxoma as a variant of the thecoma-fibroma group of ovarian stromal tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 117 : 802-808, 1993.
- 12) 秋田英貴, 鄭子文野, 呂瀬朋子, 他 : 卵巣平滑筋腫の2例 病理診断科の症例報告. 診断病理, 32 : 74-78, 2015.
- 13) Oliva E, Young RH, Amin MB, et al. : An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus : A study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol*, 26 : 403-412, 2002.
- 14) 浦山彩子, 中野正明, 岡本 啓, 他 : 卵巣平滑筋腫の1例. 現代産婦人科, 64 : 213-216, 2015.
- 15) Kozawa E, Inoue K, Tanaka J, et al. : Unusual MR findings in ovarian leiomyoma. *Magn Reson Med Sci*, 12 : 57-61, 2013.
- 16) Rajaniemi H, Kauppila A, Ronnberg L, et al. : LH (hCG) receptor in benign and malignant tumors of human ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 101 : 83-86, 1981.
- 17) Peterson GM, Zimniski SJ : A long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist inhibits the growth of a human ovarian epithelial carcinoma (BG-1) heterotransplanted in the nude mouse. *Obstet Gynecol*, 76 : 264-7, 1990.
- 18) Barnas E, Ksiazek M, Ras R, et al. : Benign metastasizing leiomyoma : A review of current literature in respect to the time and type of previous gynecological surgery. *PLoS One*, 12 : e0175875, 2017.

【症例報告】

創部感染との鑑別に苦慮した帝王切開創部に発症した壊疽性膿皮症の1例

坂元 優太¹⁾, 山中彰一郎²⁾, 岡本 美穂¹⁾, 中澤 遼¹⁾濱田 健吾³⁾, 三宅 龍太¹⁾, 赤坂珠理晃¹⁾, 成瀬 勝彦¹⁾木村 文則¹⁾

1) 奈良県立医科大学産婦人科学教室

2) 大阪暁明館病院産婦人科

3) 奈良県立医科大学皮膚科学教室

(受付日 2022/4/7)

概要 症例は35歳, 1妊0産。既往歴にうつ病があり, 家族歴に糖尿病と高血圧症が指摘されていた。自然に妊娠が成立し, 妊娠36週3日に重症妊娠高血圧腎症の診断で分娩誘発の方針とした。妊娠36週5日に分娩停止の診断で緊急帝王切開を施行した。術後3日目に38.0℃の発熱、炎症反応高値を呈したためセフメタゾールナトリウム2g/日の投与を術後5日目まで延長させて投与した。術後5日目に創部が離開した。腹部造影CTでは膿瘍形成はなかったが, 治療抵抗性であった。徐々に創部に硬結, 水疱が出現し, 創上部の発赤が拡大した。その後抗菌薬を変更したが, 硬結が癒合し, 創部に潰瘍形成を認めた。創部培養検査は陰性であったことから, 壊疽性膿皮症を疑った。術後10日目から抗菌薬と並行しプレドニゾロン30 mg/日の全身投与を開始したところ, 徐々に創部の肉芽組織が増殖し, 改善傾向となった。外来管理が可能となった術後50日目で退院となり, 術後150日目に創部がほぼ上皮化したことからステロイド投与を終了した。壊疽性膿皮症は疼痛を伴う無菌性潰瘍を主徴とする好中球性皮膚症で, 感染に対する治療は奏効せず, デブリドマンなどの外科的治療が行われるとかえって悪化する。術後の創部合併症において感染治療が奏効しない場合は, 壊疽性膿皮症の可能性を考慮すべきである。〔産婦の進歩75 (1): 79-84, 2023 (令和5年2月)〕

キーワード: 壊疽性膿皮症, 帝王切開, 創部感染, ステロイド

【CASE REPORT】

A case of pyoderma gangrenosum in a cesarean section wound that was difficult to distinguish from wound infection

Yuta SAKAMOTO¹⁾, Syoichiro YAMANAKA²⁾, Miho OKAMOTO¹⁾, Ryo NAKAZAWA¹⁾Kengo HAMADA³⁾, Ryuta MIYAKE¹⁾, Jyuria AKASAKA¹⁾, Katsuhiko NARUSE¹⁾and Fuminori KIMURA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Gyoumeikan Hospital

3) Department of Dermatology, Nara Medical University

(Received 2022/4/7)

Abstract A 35-year-old, one gravidity and zero parity woman had labor induced at 36 weeks and three days of gestation due to a hypertensive disorder and emergency Caesarean section was performed at 36 weeks and five days due to labor arrest. On day five after surgery, wound dehiscence occurred, and blood examinations revealed an elevated inflammatory response. We suspected wound infection. However, the patient was refractory to treatment. On day seven after surgery, the induration had expanded, and nine days after surgery, ulcers were newly observed. We therefore suspected pyoderma gangrenosum and administered prednisolone 30

mg/day. The proliferation of granulation tissue was observed, and on day 150 after the operation, the wound had almost completely epithelialized, and steroid administration was discontinued. Pyoderma gangrenosum is a neutrophilic dermatosis characterized by painful, aseptic ulcers. It is often misdiagnosed as a wound infection when it occurs in a surgical wound and does not respond to antimicrobial therapy. Pyoderma gangrenosum is said to worsen when surgical treatments, such as debridement, are performed. This entity should be considered in the management of wound complications of patients who fail to respond to treatment of surgical site infection. [Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 79-84, 2023 (R5.2)]

Key words : pyoderma gangrenosum, caesarean section, surgical site infection, steroid treatment

緒 言

壊疽性膿皮症は疼痛を伴う無菌性潰瘍を主徴とする好中球性皮膚症の1つで、頻度は100万人あたり年間3.4人とまれな疾患である¹⁾。その内の70-90%は炎症性腸疾患、関節炎、血液疾患、大動脈炎症候群など何らかの合併疾患が存在するとされる²⁾。特異的な病理組織像や検査所見はなく、臨床像と除外診断により本症と診断される。壊疽性膿皮症は、発症直後に発熱や創周囲の発赤、腫脹が生じるため、術後の創部感染との鑑別に苦慮することが多い。今回われわれはリスクとなるような背景疾患がないにもかかわらず、帝王切開の皮膚切開創部に壊疽性膿皮症を発症した症例を経験したため報告する。

症例報告に際して患者同意を得た。

症例提示

現病歴：症例は35歳、1妊0産。既往歴にうつ病があり、家族歴に糖尿病と高血圧症があった。自然妊娠が成立し、当院で妊娠17週から妊婦健診を受診し、妊娠経過に異常はなかった。妊娠36週3日に重症域の血圧上昇、蛋白尿のため妊娠高血圧腎症と診断し、同日管理目的に入院を指示した。妊娠高血圧腎症の適応により、分娩誘発の方針とした。同日夕方より37.7℃の発熱および炎症反応上昇を認めた。入院時よりメトロイリントルによる頸管拡張を行っており子宮内感染を疑った。臨床的絨毛膜羊膜炎の可能性も考慮し、アンピシリン4 g/日、エリスロマイシン800 mg/日の投与を開始した。妊娠36週5日には36.4℃に解熱した。分娩誘発を施行するも分娩進行なく、分娩停止の診断にて同日緊急帝王切開を施行した。児は2116 gの男児、Apgar score 8 (1分値) / 10 (5分値)、臍帯動

脈血pH 7.195であった。羊水混濁や腹水貯留は認めなかった。術前にセフメタゾールナトリウム (CMZ) 1 gの投与を行い、術中に腹腔内を生理食塩水1500 mLで、皮膚切開創部を生理食塩水500 mLで洗浄した。皮下組織を2-0 VICRYLで単縫合、真皮は4-0 PDSで埋没縫合した。術後3日目に子宮の圧痛や悪露の性状変化はなかったが38.0℃の発熱を認め、血液検査でWBC : 18,000/ μ L, CRP : 6.04 mg/dLであったため、術後感染症の可能性を考慮し抗菌薬 (CMZ 2 g/日) 投与を延長した。

術後5日目に皮膚切開創部に疼痛が出現し、同時に大量の淡血性排液を伴う創部離開を認めた。同日の血液検査でWBC : 24,300/ μ L, CRP : 21.58 mg/dLと炎症反応が増悪した。原因検索のために撮影した胸腹部造影CTでは下腹部皮下に著明な脂肪組織の混濁を認めるも、同部位に明らかな膿瘍形成はなく、筋膜への炎症の波及や腹腔内感染を示唆する所見は認めなかった。創部感染を疑い、同日より創部洗浄およびセファゾリン3 g/日投与を開始した (図1)。術後6日目には創部に硬結、水疱が出現し、創上部の紅斑の拡大を認めた (図2a)。術後7日目には硬結が癒合して増悪傾向にあった (図2b)。皮膚科と治療について協議を行い、創部培養を採取した上で抗菌薬をセフトリアキソン4 g/日に変更し、引き続き創部感染を念頭に置いた治療を継続した。術後7日目の創部培養検査で起因菌は同定できず、術後9日目に創部に潰瘍形成を認め、術後10日目 (図2c) にも治療への反応がなく、対称性・遠心性に潰瘍形成の拡大を認めた。これらの経過から壊疽性膿皮症を疑い、皮膚生検を施行し、セフトリアキ

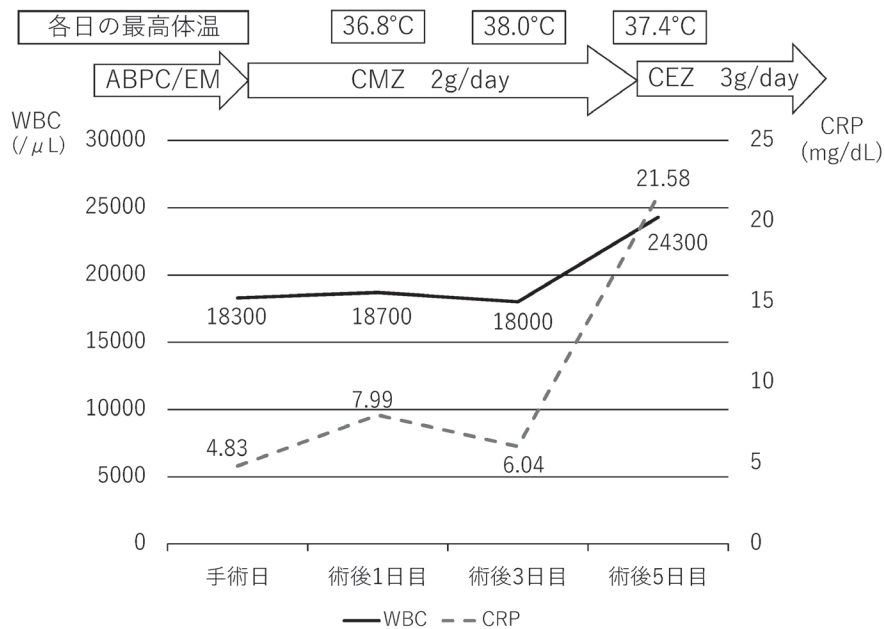


図1 帝王切開術後経過

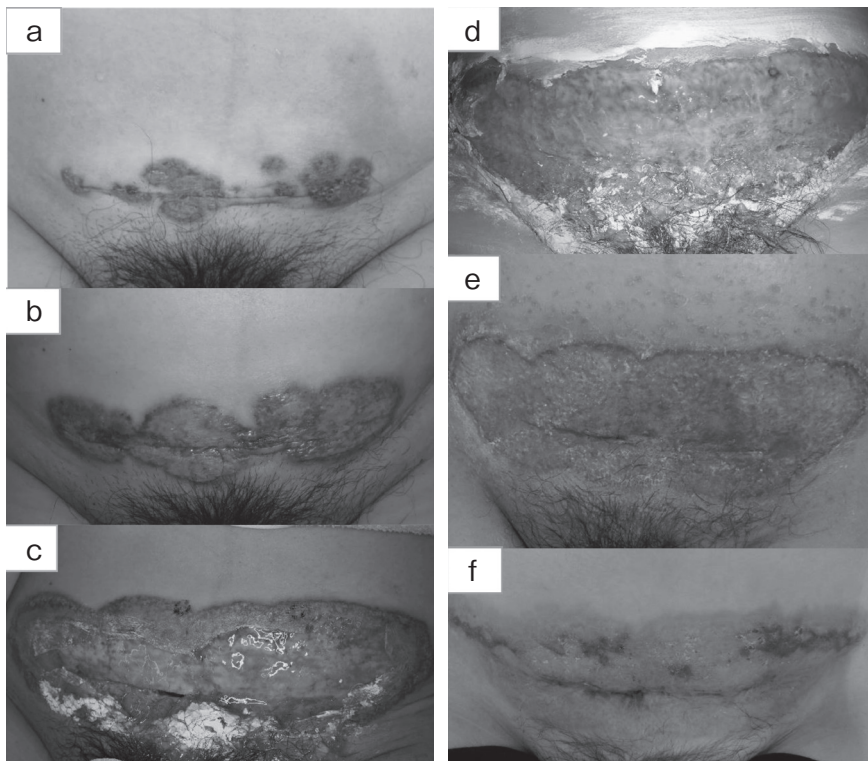


図2 患部写真

a: 術後6日目, b: 術後7日目, c: 術後10日目, d: 治療1週目: e: 治療6週目, f: 治療19週目

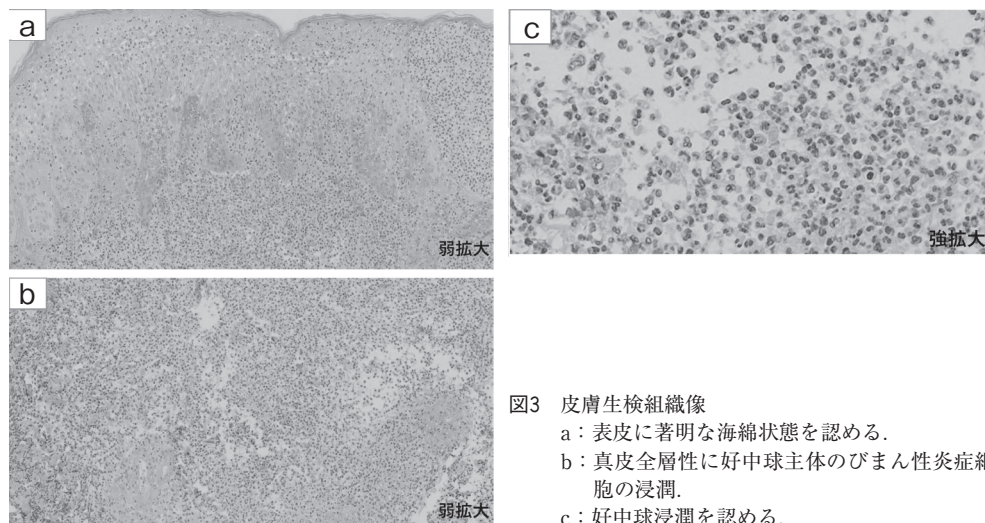


図3 皮膚生検組織像

- a: 表皮に著明な海綿状態を認める.
- b: 真皮全層性に好中球主体のびまん性炎症細胞の浸潤.
- c: 好中球浸潤を認める.

ソンを継続のうえでプレドニゾロン (PSL) 30 mgの全身投与を開始した. また, 局所療法として創部洗浄の後, トラフェルミンスプレーの散布とベタメタゾン軟膏, 酸化亜鉛軟膏塗布を連日施行した. ステロイド治療開始後1週間で新規の皮膚病変の出現は抑制され (図2d), 血液検査で炎症反応は改善したためセフトリアキソンの投与を終了した. 病理組織検査は表皮に著明な海綿状態を認め (図3a), 真皮全層性に好中球主体のびまん性炎症細胞が浸潤していた (図3b) ことから, 壊疽性膿皮症に矛盾しない所見であった. ステロイド治療後6週目 (図2e) にPSL内服量を10 mgまで漸減し, 退院となった (図4). 退院後皮膚科外来で治療を行い, ステロイド治療開始後19週目で創部はほぼ上皮化した (図2f).

考 察

壊疽性膿皮症は, 壊死性, 非感染性の炎症性潰瘍を呈する原因不明の疾患であり, 炎症性腸疾患, 関節炎, 血液疾患, 大動脈炎症候群などの合併症を伴うことが多い. 臨床像は有痛性紅斑, 結節, 膿疱などで始まり, 急速に拡大して穿掘性の潰瘍を形成する³⁾. また, 壊疽性膿皮症では創部が対称性, 遠心性に分布することが特徴的な所見とされており⁸⁾, 本症例においても同様の所見が確認された. 現時点で統一され

た壊疽性膿皮症の診断基準は存在しないが, 皮膚潰瘍の原因となる他疾患 (感染・血管炎・血栓症など) が除外でき, 進行性の経過をたどること, ステロイドによる治療反応性を認める, 病理組織学的に無菌性の好中球浸潤があることなどから総合的に診断される. 本症例のように基礎疾患がない患者に発症する壊疽性膿皮症はまれであるが, 本邦で2002年から2018年に報告された, 帝王切開術後に発症した壊疽性膿皮症13例の内7例 (53.8%) は合併疾患のない症例であった. また帝王切開術後に発症した壊疽性膿皮症の13例全例において手術当日から術後3日までに発熱し, 術後2-7日で潰瘍形成を認めたと報告されている⁴⁾. 本症例でも同様の経過をたどっていることが確認された. また好中球増加, GM-CSFの賦活化などの妊娠による生理的な体内環境の変化が発症の一因である可能性⁵⁾も指摘されており, 妊娠そのものが壊疽性膿皮症のリスクとなる可能性がある. 妊娠に関連する壊疽性膿皮症は帝王切開後に発症する例が大多数を占めるが, 会陰切開創部に発症した症例⁶⁾も報告されている.

壊疽性膿皮症を診断し, 治療するにあたっては, 感染と経過が類似することから創部感染との鑑別, とくに全身状態不良となりうる壊死性筋膜炎との鑑別は重要である. 本邦で帝王切開

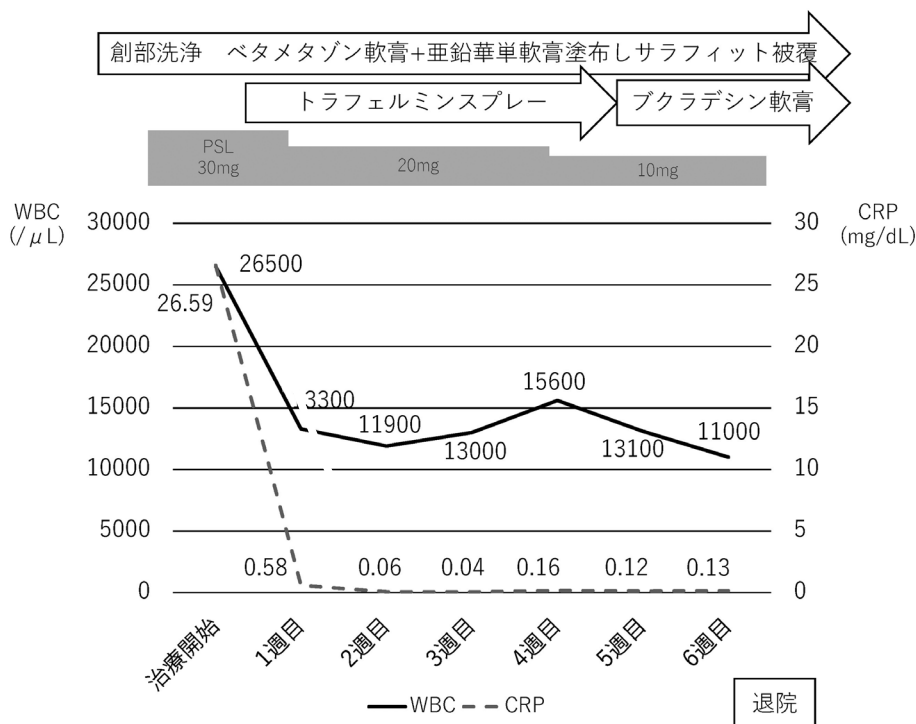


図4 壊疽性膿皮症に対する治療内容と治療経過

術後に壊死性筋膜炎を発症した報告では、いずれもCTにて骨盤内に膿瘍形成などの感染所見が確認されている⁴⁾ことから、画像検査上、炎症が筋膜や筋組織に波及していない場合は鑑別の一助となる。本症例でも創部離開が生じた時点で胸部造影CTによる画像検索を行い、炎症は皮下組織に局限しており、腹腔内感染や壊死性筋膜炎を積極的に疑う所見は認めなかった。

壊疽性膿皮症の治療の第一選択はステロイド内服でPSL 0.5-1.0 mg/kg/日の投与が一般的である。無効例にはシクロスポリン3-5 mg/kg/日の投与も有用とされる。外科的な壊死組織の切除は病変の拡大のリスクがあるため、原則として避けられるべきである⁷⁾。ステロイドが有効である場合は1-2週以内に潰瘍の進行停止や新生皮疹出現の抑制がみられる⁹⁾。本症例でもステロイド投与1週間程度で潰瘍病変出現の抑制を認め、皮膚生検で好中球性皮膚症を認めたため壊疽性膿皮症と診断をした。次回妊娠時に分娩様式は選択的帝王切開術となるため、今回

と同様に帝王切開創部に壊疽性膿皮症を発症する可能性がある。予防治療としてステロイド内服が考慮されるが、ステロイドの使用は易感染性や縫合不全などのリスクもあり、予防治療の必要性については今後の症例の集積による検討が必要である。

壊疽性膿皮症では、サイトカインストームが生じてDICやショックに至り、全身状態不良となった症例の報告も存在しており¹⁰⁾、早期にステロイド治療を開始できるかが重要である。皮膚切開創部の感染を疑い抗菌薬を含む適切な治療を開始するも、48時間以降に症状が改善しない場合は¹¹⁾、壊疽性膿皮症も鑑別疾患に含めた迅速で濃厚な対応が求められる。具体的には炎症性腸疾患、関節炎、血液疾患、大動脈炎症症候群の合併症がある患者に創部離開を伴う場合、もしくは、リスク因子がない患者であっても前述した特徴的な所見を伴う創部離開を認めた場合は、腹部造影CTの画像検査に加え、広域、重症量の抗菌薬を開始する。また、Mycoplasma

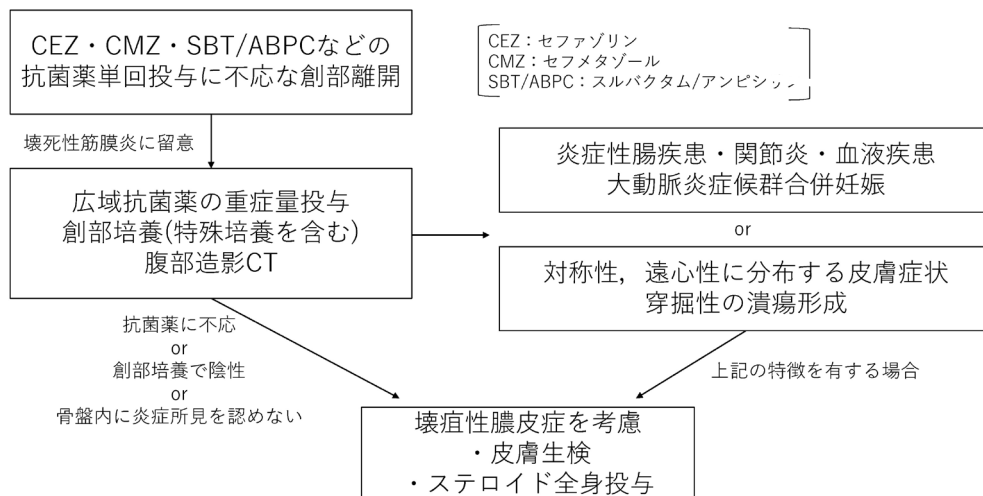


図5 壊疽性膿皮症を鑑別に含めた抗菌薬に不応な創部離開の対応例

hominisなどの一般培地で検出されない起因菌¹²⁾も考慮した創部培養を提出し、細菌が確認できない時点で皮膚生検とステロイドの全身投与を併用するといった対応が1例として提案できる(図5)。壊疽性膿皮症はまれな疾患であるが、急速に増悪すること、経過観察で改善しないことなどから、術後創部合併症の鑑別疾患として重要な疾患である。

結 論

創部感染との鑑別に苦慮した帝王切開創部に発症した壊疽性膿皮症の1例を経験した。術後の創部合併症において感染治療が奏効しない、対称性・遠心性の分布を特徴とする急速に進行する皮膚病変を認めた際は壊疽性膿皮症の可能性を考慮すべきである。

附 記

本論文の要旨は第57回日本周産期・新生児医学学会学術集会で報告した。

利益相反の開示

本論文に関連して開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) Suárez-Pérez JA, Herrera-Acosta E, López-Navarro N, et al. : Pyoderma gangrenosum : a report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*, 103 (2) : 120-126, 2012.
- 2) DeFilippis EM, Feldman SR, Huang WW : The ge-

netics of pyoderma gangrenosum and implications for treatment : a systematic review. *Br J Dermatol*, 172 : 1487-1497, 2015.

- 3) 大東淳子, 井口 愛, 臼井智彦, 他 : 急速に拡大した壊疽性膿皮症の1例. *臨皮*, 62 : 589-592, 2008.
- 4) 奥根真里, 山田延未, 伊藤美佳子, 他 : 帝王切開手術創に壊疽性膿皮症を生じた2例. *皮膚臨床*, 60 (8) : 1249-1253, 2018.
- 5) Steele RB, Nugent WH, Braswell SF, et al. : Pyoderma gangrenosum and pregnancy : an example of abnormal inflammation and challenging treatment. *Br J Dermatol*, 174 (1) : 77-87, 2016.
- 6) 佐々木裕子, 玉内学志, 下村裕司, 他 : 分娩時の会陰切開創に発症した壊疽性膿皮症の1例. *周産期医*, 45 (8) : 1165-1168, 2015.
- 7) 渡邊英孝, 上村哲司 : 皮膚・軟部組織疾患 壊疽性膿皮症 形成外科. 形成外科の治療指針update 2019 : S91, 2019.
- 8) Touil LL, Gurusinghe DAR, Sadri A, et al. : Postsurgical Pyoderma Gangrenosum Versus Necrotizing Fasciitis : Can We Spot the Difference? *Ann Plast Surg*, 78 (5) : 582-586, 2017.
- 9) 岡 昌宏 : 壊疽性膿皮症の臨床と病態. *皮膚臨床*, 60 (7) : 1069-1077, 2018.
- 10) 塙 真輔, 計良和範, 小幡新太郎, 他 : 産科的創部に発症し診断と管理に苦慮した好中球性皮膚症の2症例. *産と婦*, 79 (5) : 654-659, 2012.
- 11) 竹末芳生, 池内浩基 : 消化器癌併存症-周術期の対処法 感染症に対する周術期管理. *外科*, 74 (10) : 1051-1056, 2012.
- 12) 八幡美穂, 本田 裕, 向井百合香, 他 : 集学的治療を要した帝王切開術後のMycoplasma hominis感染症の1例. *現代産婦人科*, 69 : 77-81, 2020.

【症例報告】

2度の妊娠中に高度水腎症を反復した膀胱尿管逆流症術後の1例

前田万里紗¹⁾，下地 彩²⁾，水津 愛²⁾，岩見州一郎²⁾
岡田能幸³⁾，野々垣多加史¹⁾

1) 大阪赤十字病院産婦人科

2) 京都桂病院産婦人科

3) 京都桂病院泌尿器科

（受付日 2022/4/8）

概要 妊娠中に水腎症をきたすことは古くから知られている。今回われわれは、小児期に膀胱尿管逆流症（vesicoureteral reflux；以下VUR）手術を受けた妊婦が高度水腎症を繰り返し、治療に難渋したので報告する。症例は36歳，3妊1産。5歳時にVURに対する逆流防止術の既往があった。第1子妊娠中，妊娠17週で左腰痛が出現し左水腎症が判明し，妊娠26週には高度左水腎症と腎盂内の血腫を認めるようになり入院管理となった。輸血と抗生剤投与を行い経尿道的左尿管ステントと膀胱留置カテーテルを挿入した。経過中，膀胱留置カテーテルを抜去後に*enterococcus faecalis*起因の敗血症をきたしたため，膀胱留置カテーテルと抗生剤を再開した。妊娠38週時に再度尿路感染徴候を認めたため，分娩誘発にて健児を経膣分娩し，膀胱留置カテーテルは分娩直前に抜去した。分娩後水腎症は速やかに改善し尿管カテーテルも抜去できた。36歳時に第2子を妊娠し，左水腎症が出現したため妊娠11週で経尿道的左尿管ステントを留置した。抗生剤内服を継続したところ，水腎症は第1子妊娠時よりも高度であったが疼痛および尿路感染管理は良好であった。妊娠38週時に分娩誘発を行い，健児を経膣分娩した。第2子分娩後，尿管カテーテルを抜去し水腎症はしばらく残存していたが約6カ月後には消失した。一般的に妊娠水腎症による疼痛の多くは一過性で保存的治療により改善することが多いが，一方で尿管ステントや腎痙などによる尿ドレナージが必要になる症例が存在する。とくにVURなどの先天的腎尿路疾患既往を有する妊婦を管理する際は，高度水腎症や尿路感染症のリスクを念頭に置き，その徴候がみられた際には早期に尿ドレナージおよび抗生剤投与を開始し継続することが感染の重症化を防ぎ，腎機能保護に寄与すると考えられた。〔産婦の進歩75（1）：85-92，2023（令和5年2月）〕

キーワード：膀胱尿管逆流症，妊娠水腎症，尿管ステント

【CASE REPORT】

Recurrent severe hydronephrosis in two subsequent pregnancies in a woman
who underwent surgery for vesicoureteral reflux in childhood: a case report

Marisa MAEDA¹⁾，Aya SHIMOJI²⁾，Ai SUIZU²⁾，Shuichiro IWAMI²⁾
Yoshiyuki OKADA³⁾ and Takafumi NONOGAKI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Red Cross Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Katsura Hospital

3) Department of Urology, Kyoto Katsura Hospital

（Received 2022/4/8）

Abstract Hydronephrosis is a common gestational complication in pregnancy ; however, it is transient and generally improves by conservative treatment. Urinary drainage may be required during pregnancy by ureteral stents or renal fistulas in some patients, especially in cases of congenital renal urinary tract diseases including vesicoureteral reflux in childhood. We report a case of recurrent intractable severe hydronephrosis in pregnancy in a woman who underwent surgery for vesicoureteral reflux in childhood. The woman was diag-

nosed with severe left hydronephrosis and hematoma in the renal pelvis at 26 weeks. She had been hospitalized continuously until delivery and received blood transfusions, antibiotics, a transurethral left ureteral stent placement, and a urethral catheter at this time. Her hydronephrosis improved rapidly after her natural-term delivery. Four years later, she had her second pregnancy and received a transurethral left ureteral stent placement at 11 weeks for her left hydronephrosis. She continued to receive oral antibiotics while her pain and urinary tract infection were well controlled. She had a natural-term delivery, and her hydronephrosis disappeared at six months postpartum. Early initiation and continuation of urinary drainage and antibiotics are useful to prevent severe renal infections and protect the renal function.

[Adv Obstet Gynecol, 75(1): 85-92, 2023 (R5.2)]

Key words : vesicoureteral reflux, hydronephrosis in pregnancy, ureteral stent

緒 言

妊娠中に腎盂、尿管の拡張がしばしば認められることは古くから知られている¹⁾。その要因として、妊娠子宮の増大による機械的圧迫³⁾やプロゲステロンの尿路弛緩作用²⁾などの生理的要因、また尿路結石や先天性尿路疾患による尿路の通過障害など非生理的要因が考えられる。今回、膀胱尿管逆流症 (vesicoureteral reflux; 以下VUR) 手術既往のある妊婦が2度の妊娠中に高度水腎症を繰り返し、積極的加療を必要とした症例を経験したので、妊娠水腎症の管理について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は36歳、3妊1産。家族歴は母が高血圧、姉が5歳時にVURを指摘されている。既往歴として5歳時に左VURに対する逆流防止術、7歳時に右鼠径ヘルニア手術、28歳時に左卵巣嚢腫摘出術がある。当科で卵巣嚢腫摘出術前に施行したMRI検査で左尿管狭窄と水腎症を指摘され、卵巣嚢腫術後に当院泌尿器科で左尿管拡張術を受け、以後水腎症は消失していた。32歳時に第1子を自然妊娠し、妊娠初期より当科で管理を行っていた。妊娠17週時に左腰痛が出現し、左水腎症が判明したためアセトアミノフェン内服にて経過観察とした。その後も左水腎症は増悪し、妊娠24週時には左腎盂径が11×9 cmまで拡張していた (図1A)。妊娠26週時に腰痛が増強し、繰り返す子宮収縮も認めるようになったため入院管理となった。入院時には左腎盂腎炎をきたし、左腎盂内を占拠する血腫 (図1B) を認めたため、当院泌尿器科で経尿道的左尿管

ステント留置および膀胱留置カテーテルを留置し、抗菌薬 tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 投与を開始した。血尿が持続しHb 7.5 g/dLの貧血を認めたが、腎盂尿の細胞診は陰性でMRI検査においても悪性所見は認めず、腎盂内の出血と炎症性消耗による貧血と考えられ、赤血球濃厚液4単位を輸血した。腎盂腎炎の改善を認めたため抗菌薬をcefcape pivoxil (CFPN-PI) 内服に変更し、膀胱留置カテーテルのみを抜去したところ、38度の発熱と白血球増多 (17,870/ μ L) を認め、*enterococcus faecalis* 起因の敗血症をきたしたためTAZ/PIPC投与と膀胱留置カテーテルを再開した。尿路感染と血尿は改善し、左腎盂拡大も縮小傾向にあり妊娠30週で抗生剤は終了した。その後、水腎症の一時的な増悪は認めたが膀胱留置カテーテルを交換すると改善し、妊娠38週2日、尿路感染の再燃を認めたためTAZ/PIPCを再開した。同日オキシトシンによる分娩誘発を行い、3036 gの女児を頭位、Apgar score 10/10点で経陰分娩した。膀胱留置カテーテルは分娩直前に抜去した。逆行性腎盂造影では尿路狭窄部位を認めず、腎盂尿の細胞診を再度施行したが悪性所見は認めなかった。分娩後3カ月には超音波検査にて水腎症の再発なく終診となった。その後36歳時に第2子を自然妊娠した。妊娠8週の診察時、左腎盂径が3 cm大に拡張していた (図2A)。妊娠継続による水腎症増悪が予想されたため妊娠11週に経尿道的左尿管ステントを留置し、抗菌薬 Cefalexin (CEX) 内服を開始した。膀胱内尿貯留による尿管ステントを介した尿の逆流が懸

念され、膀胱留置カテーテル挿入を勧めたが患者が強く拒否したため挿入せずに管理し、感染や腎機能の悪化を認めた場合に再度勧める方針とした。以後も左腎盂拡張は増大し、左下腹部痛と膿尿を認めることもあったが抗生剤をCFPN-PIに変更し、一時的に増量することで感染のコントロールが可能であった。また妊娠期間中、一貫して血清Cre値は基準値内であり、膀胱留置カテーテルを挿入せずに管理を続けた。妊娠37週時に左腎盂径は13 cm大にまで拡張し(図2B)、夜間の腰背部痛が出現するようになり左水腎症の改善のため早期分娩が望ましいと

判断し、妊娠38週2日より分娩誘発を開始し、妊娠38週5日オキシシン投与下にて3098 gの男児を頭位、Apgar score 9/10点で経膈分娩した。分娩後、速やかに腰背部痛は改善し、産褥4日には左腎盂径は5.8 cmまで縮小し同日退院した。分娩後は腰背部痛などの有症状時のみCEX内服を行い、産褥17日に左尿管ステントを抜去した。産褥3カ月時には超音波検査にて腎盂径3 cmほどの左水腎症が残存していたが産褥6カ月時には消失した。本症例の臨床経過を図3、4に示した。

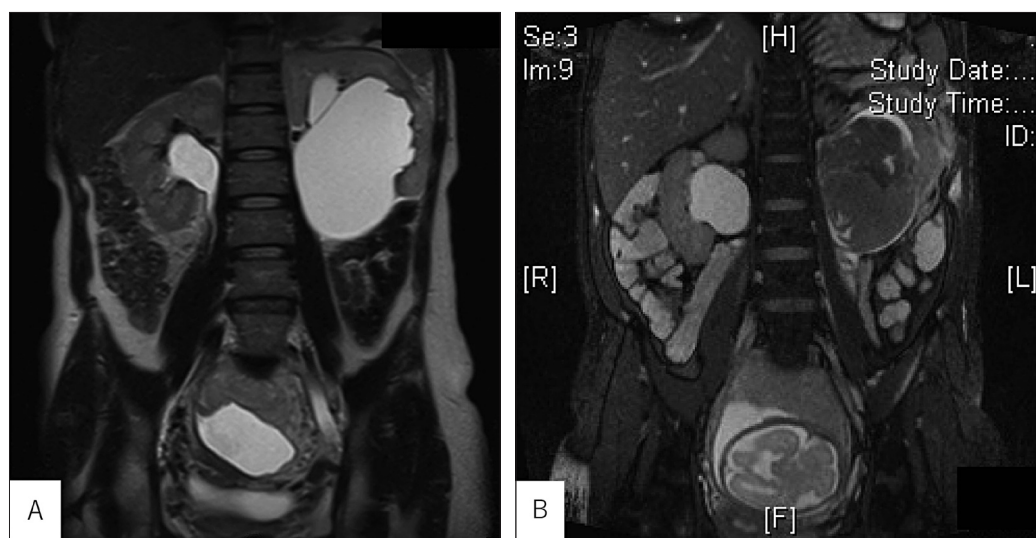


図1 第1子妊娠時のMRI・T2強調画像

A：妊娠24週時。両側水腎症を認め、左は腎盂径11×9 cmに拡大していた。

B：妊娠28週時。左腎盂内に血腫が出現していた。

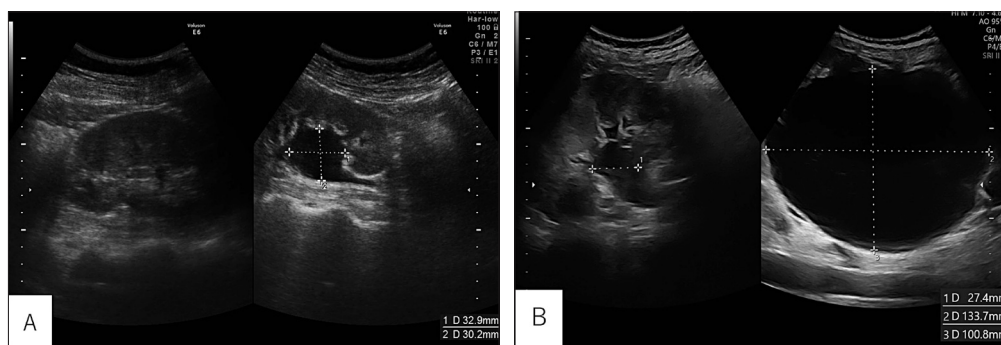


図2 第2子妊娠時の腎盂エコー検査所見

A：妊娠8週時。左水腎症を認めた。

B：妊娠37週時。左尿管ステント留置後も腎盂は拡大傾向を示した。

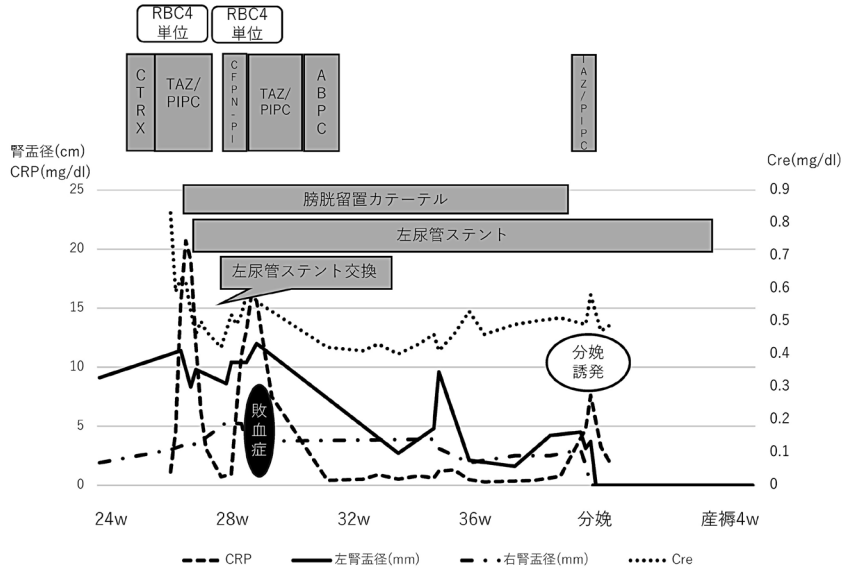


図3 第1子妊娠時経過

妊娠26週から膀胱留置カテーテルと左尿管ステントを分娩まで継続し、水腎症は改善したが尿路感染を繰り返し入院継続を要した。

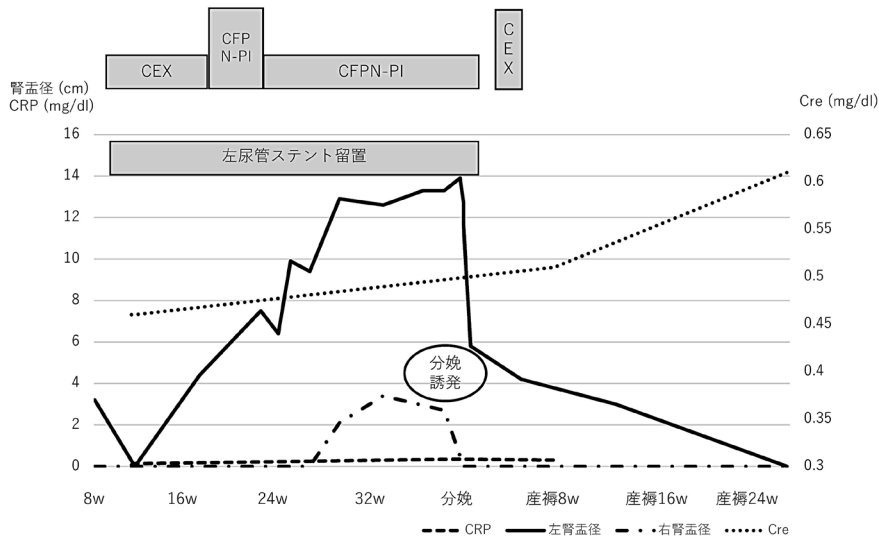


図4 第2子妊娠時経過

妊娠11週に左尿管ステントを留置し、水腎症は増悪したが、尿路感染のコントロールは良好で分娩まで外来管理が可能であった。

考 察

妊娠中に水腎症が高頻度でみられることは古くから知られており、Peakeらは妊娠時に右腎で90%，左腎では67%に水腎症が認められたと

報告している¹⁾。妊娠中に水腎症が生じる生理的要因として、プロゲステロンの尿路平滑筋に対する弛緩作用²⁾，小骨盤入口部における増大子宮による尿管の機械的圧排³⁾，妊娠期の卵巣

静脈症候群⁴⁾があげられており、非生理的要因として尿路結石や先天性尿路疾患があげられる。

妊娠水腎症による疼痛の多くは一過性で、患側を上にした側臥位、鎮痛剤および鎮痙剤投与などの保存的治療を行うが、保存的治療で改善しない場合、または急性腎不全、難治性尿路感染症、尿路結石を合併した場合、腎盂外溢流などを認めた場合は侵襲的治療が必要になる⁵⁾。胎児が成熟している場合は分娩誘発あるいは帝王切開によって妊娠を終了させ拡大した子宮による尿路の圧迫を解除するが、分娩が不可能な妊娠週数の場合は経尿道的尿管ステント留置や経皮的腎瘻造設が検討される⁵⁾。Puskarら⁶⁾の妊婦3400例における水腎症の頻度と治療結果を検討した報告では、腎尿路疾患既往のない妊娠水腎症103例のうち97例は保存的治療で改善したが6例は尿管ステント留置が施行された。本邦における腎尿路疾患の既往および合併を有さない妊娠水腎症例のうち、治療を要した報告を表1に示す。水腎症の発症時期は妊娠16週から39週とさまざまであるがほとんどが初産婦で右側と両側が多かった。積極的治療として尿管ステント留置例が多く、ステント留置困難例では

腎瘻を選択されていた。また3例が硬膜外麻酔による疼痛管理が行われていた。周産期予後は母児ともに良好であるが、早期産では帝王切開によるterminationが多い。また、分娩後はほとんどの症例で水腎症の改善を認めた。

本症例では第1子妊娠時は尿管ステントおよび膀胱留置カテーテル留置にて水腎症が改善した。一方で、第2子妊娠時は尿管ステント留置のみ施行し水腎症は増悪したが、疼痛コントロールは良好で外来管理が可能であった。妊娠水腎症の疼痛について、必ずしも水腎症の程度のみではなく、短期間に高度水腎症をきたす場合⁷⁾や、尿路感染が加わることにより疼痛が発生しやすくなる⁸⁾と考えられている。本症例では第2子妊娠時、早期に尿管ステントを留置し抗菌薬内服を継続したことにより、水腎症の急激な悪化や尿路感染を防ぐことで疼痛管理が可能であったと考えられる。尿管ステント留置中は、異物留置および尿の逆流による尿路感染症をきたしやすいため抗菌薬投与が必要になる場合がある。

本症例では、第1子妊娠時に高度水腎症による感染の管理に難渋したことを考慮して、第2

表1 腎尿路疾患の既往および合併のない妊娠水腎症の国内文献

報告者	年齢 (歳)	妊娠歴	週数	患側	治療	分娩方式	分娩 週数	分娩後の 水腎症	原因
本村ら ¹⁴⁾ (1985)	23	P0	妊娠7か月	両	尿管ステント	経腔	満期	改善	妊娠
山田ら ¹⁷⁾ (1992)	33	G1P0	30	左	腎瘻	経腔	38	改善	妊娠(双胎)
林ら ¹⁸⁾ (1999)	35	不明	35	不明	尿管ステント	帝王切開	35	不明	筋腫、妊娠
	29	不明	30	不明			30	不明	
若菜ら ¹⁹⁾ (2000)	31	G2P1	33	両	尿管ステント	帝王切開	35	改善	妊娠 やせ(BMI 16)により尿管周囲の脂肪組織が少ない
	29	G1P0	31	右	尿管ステント 硬膜外カテーテル	経腔	37	改善	妊娠
中西ら ²⁰⁾ (2000)	35	不明	39	両	尿管ステント	帝王切開	39	改善	妊娠
斎藤ら ²¹⁾ (2001)	35	G3P0	25	右	尿管ステント	経腔	38	改善	妊娠
川添ら ²²⁾ (2003)	26	G1P0	25	右	尿管ステント 硬膜外カテーテル	経腔	39	改善	妊娠
川口ら ²³⁾ (2004)	31	G2P0	18	右	尿管ステント	帝王切開	37	改善	妊娠
	38	G1P0	21	右	尿管ステント	帝王切開	40	不明	妊娠
Ushiodaら ²⁴⁾ (2008)	27	G1P0	21	右	尿管ステント	経腔	39	改善	妊娠
櫻井ら ²⁵⁾ (2011)	38	G1P0	16	両	尿管ステント	帝王切開	35	改善	筋腫、妊娠
佐藤ら ²⁶⁾ (2013)	34	G1P0	34	両	Termination	帝王切開	35	改善	妊娠(双胎)
Oishiら ²⁷⁾ (2014)	35	P0	22	両	尿管ステント 腎瘻	帝王切開	33	不明	開腹歴による腹腔内癒着
Iwasakiら ²⁸⁾ (2019)	41	不明	34	右	硬膜外カテーテル	帝王切開	35	不明	下大静脈後尿管 妊娠

子妊娠中は尿管ステント留置と同時に抗菌薬の予防的長期投与を開始し分娩後まで継続した。抗菌薬長期投与は耐性菌増加の面から問題視されるが、一方で小児のVUR患者では反復性有熱性尿路感染症をきたしやすく、これが腎瘢痕形成による腎機能障害のリスクとなることから予防的抗菌薬投与を推奨する意見があり⁹⁾、本症例も腎保護の観点から抗菌薬投与を継続した。また尿路感染症は敗血症やARDS、多臓器不全など重篤な合併症を引き起こす例があり、子宮収縮とも関連し切迫流産のリスクを上昇させるとの報告がある¹⁰⁾。本症例においても、第1子妊娠中は腎盂腎炎発症時に頻回な子宮収縮を認めリトドリン点滴による子宮収縮抑制が必要であった。敗血症も経験したが抗菌薬治療と尿ドレナージにより重篤化は免れ、尿路感染の治療とともに子宮収縮も改善した。妊娠水腎症では尿路感染症の管理が周産期予後の観点からも重要と考えられる。

また、本症例ではVUR手術既往が妊娠水腎症に影響していると考えられた。VUR既往に関連した妊娠水腎症についての文献は非常に少ないが、検索しえた国内外の文献を表2に示す。Morらは2003年に、VUR患者でPolitano-

Leadbetter法による逆流防止術を施行された場合には妊娠中に高度の尿管閉塞から急性腎不全に至る症例があることを報告した¹¹⁾。本症例も逆流防止術後症例であり、高度水腎症をきたし腎盂内に血腫を形成したのは妊娠に伴い尿路狭窄が生じたことが原因と考えており、尿のうっ滞に生じた感染により尿路上皮が破綻し出血、血腫が生じたと考えられた。Morらの報告を含むVUR術後に妊娠水腎症をきたした10例のうち、自験例を含めた6例は第2子分娩まで追跡されていた。10例中、血清Cre値が1 mg/dLを超えるような急性腎不全をきたした症例は7例あり、尿ドレナージ法としてほとんどが腎瘻を選択されており、尿管ステント単独で管理されていたのは自験例のみであった。本症例は片側の高度水腎症であり、健側の腎機能が保たれていたことで重篤な腎不全を免れたのかもしれない。10例中5例は分娩後に尿路の再手術が施行されており、松本らは2例が第1子分娩後に尿管閉塞解除手術を受け母子ともに問題なく第2子を出産できたと報告している¹²⁾。これらの報告では重篤な腎不全をきたす例においても分娩後に水腎症が軽快しており、腎尿路疾患既往のない妊娠水腎症と同様に妊娠期の一時的な現象と考え

表2 VUR術後に妊娠水腎症をきたした症例の文献

	VUR手術 時の年齢	妊娠時の 年齢	妊娠週数	患側	Cre 最高値 (mg/dl)	治療	分娩	分娩週数	分娩後の 水腎症
Laversonら ²⁹⁾	8	16	28	両	3.6	両側尿管ステント	経腔(死産)	30	改善
		17	25	両	1.4	右尿管ステント+経皮的左腎瘻	経腔	37	再手術
Austenfeld and Snow ³⁰⁾	-	-	30	左	-	開腹左腎瘻	経腔	正期産	改善
Morら ¹¹⁾	12	29	30	左	2.6	経皮的左腎瘻	経腔	33	改善
		32	25	左	0.9	経皮的左腎瘻	経腔	39	改善
	4	21	20	両	2.4	経皮的右腎瘻	経腔	38	再手術
		24	29	両	-	経皮的両側腎瘻	経腔	36	改善
	7	24	15	両	10	経皮的両側腎瘻	経腔	正期産	再手術
	4	26	24	右	2	経皮的右腎瘻	経腔	35	追跡不能
松本ら ¹²⁾	7	27	26	両	10.1	経皮的両側腎瘻	経腔	38	再手術
		-	-	両	-	自然観察	経腔	正期産	改善
	6	19	28	両	23.3	経皮的両側腎瘻	経腔	40	再手術
		-	-	両	-	自然観察	経腔	正期産	改善
	4	30	18	両	0.9	経皮的左腎瘻	経腔	38	改善
		36	8	左	0.4	左尿管ステント	経腔	38	改善

られ、次回妊娠に備えて尿路再手術を選択する他に、本症例のように次回妊娠時早期に尿管ステントを留置し尿路を確保する方法も有用であると考え、一方で、加藤らの報告ではVUR、巨大尿管症および腎盂尿管移行部狭窄の術後症例における妊娠合併症について検討し、全妊娠17例のうち11例（64.7%）が患側の尿路通過障害をきたしており、妊娠の度に水腎症を繰り返した症例では、3回目の分娩後に99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) 腎シンチグラムを施行し患側の腎機能廃絶が認められた¹³⁾。本症例では第2子妊娠中、早期に尿管ステントを留置したが膀胱留置カテーテルを挿入していなかったためステントを介した尿の逆流による腎盂拡張が生じたと考えられ、第1子妊娠時よりも水腎症は高度であった。第2子妊娠中は血清Cre値の異常を認めなかったが患側の腎機能低下は否定できず、今後の妊娠による患側の腎機能廃絶リスクを説明し第3子妊娠は希望されていない。

妊娠水腎症の尿ドレナージ法に関して、腎瘻は局所麻酔と超音波ガイド下で施行できる利便性と胎児への放射線被爆回避が可能である。一方、尿管ステント留置は一般的に透視下で行われ、妊娠期は胎児被爆を避けるため超音波ガイド下尿管ステント留置が推奨されるが、妊娠子宮からの圧迫による尿管の屈曲例や本症例のような尿路術後症例では超音波ガイド下ステント留置が困難な場合があり、尿路狭窄・屈曲部位にカテーテルを通す際の透視が必要になる。現在、放射線被爆と胎児催奇形性について100 mGy以下の照射量ではほとんど胎児に影響ないと考えられており、国際原子力機関（International Atomic Energy Agency ; IAEA）の報告によると尿管ステント留置手技の平均実効線量は4.7 mSvとされている¹⁴⁾。妊娠初期の尿ドレナージ方法として膀胱鏡と超音波検査をガイドにし、透視を最小限に抑えて尿管ステント留置を試みることは可能である。また透視時に使用する造影剤について、ヨードは妊娠末期に長期間投与すると新生児甲状腺機能

低下症や甲状腺腫をきたす可能性があるが、これまでにヨード造影剤による新生児甲状腺機能低下症や甲状腺腫の報告はない¹⁵⁾。逆行性腎盂尿路造影では造影剤が血管内に入ることはいくつかあり、造影剤による副作用はほとんどないとされているため胎児への影響も少ないと推測する。とはいえ、妊娠中のヨード造影剤の安全性は確立されていないため、使用する際は最小限にとどめることが望ましい。本症例においては、第1子妊娠時、第2子妊娠時ともにエコーガイド下でガイドワイヤー挿入を開始し尿管膀胱移行部の屈曲部で透視と造影剤が必要になったが、造影剤により尿路の走行を一度確認するのみでステント留置が可能であった。

結 語

今回、2度の妊娠中に高度水腎症を反復したVUR術後の1例を経験した。妊娠水腎症の多くは一過性で保存的加療により経過観察されるが、なかには尿管ステント留置や腎瘻増設などの侵襲的治療が必要となる症例が存在する。VURなどの先天性腎尿路疾患手術を受けた患者は妊娠水腎症による疼痛管理および尿路感染治療に難渋する場合があります。妊娠の度に高度水腎症を繰り返す可能性があることに留意すべきである。尿路感染を合併する高度水腎症をきたした場合は、早期に尿ドレナージおよび抗生剤投与を開始し継続することが感染の重症化を防ぎ、腎機能保護に寄与すると考えられた。

利益相反の開示

全ての著者は開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Peake SL, Roxburgh HB, Langlois SL : Ultrasonic assessment of hydronephrosis of pregnancy. *Radiology*, 146 : 167-170, 1983.
- 2) Berman LB : The pregnant kidney. *JAMA*, 230 : 111-112, 1974.
- 3) Roberts JA : Hydronephrosis of pregnancy. *Urology*, 8 : 1-4, 1976.
- 4) Bellina JH, Dougherty CM, Mickal A : Pyeloureteral dilatation and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 108 : 356-363, 1970.
- 5) 山田 学, 森田 豊, 島内昌仁, 他 : 腎瘻造設により疼痛管理が可能となった水腎症合併双胎妊娠

- の1例. 日産婦東京会誌, 41 (2) : 160-163, 1992.
- 6) Puskar D, Balagvic I, Filipovic A : Symptomatic physiologic hydronephrosis in pregnancy : incidence, complications and treatment. *Eur Urol*, 39 : 260-263, 2001.
- 7) 梶山 浩, 塚原 裕, 八木 謙, 他 : 産婦人科疾患と尿路通過障害—超音波断層波による水腎症のスクリーニング. 日産婦東京会誌, 37 : 20-23, 1988.
- 8) 那須保友, 林 俊秀, 荒巻謙二, 他 : 妊娠水腎症に対する臨床的検討. 西日泌尿, 51 : 521-524, 1989.
- 9) Bergman D, Baltz RD, Cooley JR, et al. : Practice parameter : the diagnosis, treatment, and evaluation of initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*, 103 : 843-852, 1999.
- 10) Graham JM, Oshiro BT, Blanco JD, et al. : Uterine contractions after antibiotic therapy for pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 168 : 577-580, 1993.
- 11) Mor Y, Leibovitch I, Fridmans A, et al. : Late post-reimplantation ureteral obstruction during pregnancy : A transient phenomenon? *J Urol*, 170 : 845-848, 2003.
- 12) 松本成史, 畑中祐二, 杉本公一, 他 : 小児期逆流防止手術の長期合併症 : 妊娠中に高度水腎症を来たし緊急処置を要した3症例. 日小児泌会誌, 15 (2) : 184-188, 2006.
- 13) 加藤正典, 坂井清英, 竹田篤史, 他 : 先天性腎尿路疾患の既往のある女性の妊娠にかかわる合併症について. 日小児泌会誌, 15 (2) : 176-183, 2006.
- 14) IAEA (International Atomic Energy Agency) : Radiation protection in urology. <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/other-specialities-and-imaging-modalities/urology/patients>.
- 15) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020. CQ104-4添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品のうち, 妊娠中の使用に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は? : あ 70-72, 2020.
- 16) 本村勝昭, 石井大二, 大塚 晃 : はげしい腰痛をきたした妊娠による高度水腎尿管症の1例. 旭川病医誌, 17 (1) : 64-67, 1985.
- 17) 山田 学, 森田 豊, 島内昌仁, 他 : 腎瘻造設により疼痛管理が可能となった水腎症合併双胎妊娠の一例. 日産婦東京会誌, 41 (2) : 160-163, 1992.
- 18) 林 正敏, 関 博之, 竹田 省, 他 : 子宮筋腫及び子宮腺筋症合併妊娠症例の帝王切開術後感染症に関する検討. 日産感染症講集, 16 : 26-27, 1999.
- 19) 若菜公雄, 桑江千鶴子, 鶴谷亜紀, 他 : 疼痛を伴った, 妊娠合併水腎症の2例. 日産婦東京会誌, 49 (2) : 149-152, 2000.
- 20) 中西公司, 町田竜也, 豊島豊照, 他 : 妊娠に伴う自然腎盂外溢流の1例. 泌紀, 46 (10) : 719-721, 2000.
- 21) 斎藤美貴, 橋本吏可子 : 切迫流産管理中に発症した腎盂腎炎への尿管ステント挿入. 青森臨産婦誌, 16 : 36-41, 2001.
- 22) 川添夏衣, 志賀淑之, 荒木彰弘, 他 : 疼痛管理に難渋した妊婦水腎症の1例. 泌外, 16 (11) : 1209-1211, 2003.
- 23) 川口牧子, 羽田智則, 中川博之, 他 : 妊娠中期に発症した水腎症の2症例. 栃木産婦医報, 31 (1) : 35-37, 2004.
- 24) Ushioda N, Matsuo K, Nagamatsu N, et al. : Maternal urinoma during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Re*, 34 : 88-91, 2008.
- 25) 櫻井理奈, 司馬正浩, 松本泰弘, 他 : 妊娠悪阻による脱水と子宮筋腫による尿路圧迫から水腎症・尿路感染症・敗血症をきたした1例. 東京産婦会誌, 60 (3) : 493-497, 2011.
- 26) 佐藤賢一郎, 福島安義, 岩渕有紗, 他 : 妊娠34週で両側水腎症に起因すると思われる腎機能障害を認めた双胎妊娠の1例. 産と婦, 80 (6) : 813-817, 2013.
- 27) Oishi M, Tanaka K, Chiba H, et al. : Conception by IVF-ET after four previous laparotomies, but requiring extraperitoneal cesarean section at 33 weeks due to hypertension and deteriorated renal function. *Hypertension Research in Pregnancy*, 2 : 30-32, 2014.
- 28) Iwasaki S, Hamada K, Takahashi T, et al. : Epidural analgesia for the treatment of colic attack with retrocaval ureter in late pregnancy complicated with marginal placenta previa : a case report. *JA Clinical Reports*, 5 : 1-4, 2019.
- 29) Laverson PL, Hankins GDV, Quirk JG : Ureteral obstruction during pregnancy. *J Urol*, 130 : 327, 1984.
- 30) Austenfeld MS, Snow BW : Complications of pregnancy in women after reimplantation for vesico-ureteral reflux. *J Urol*, 140 : 1103, 1988.

【症例報告】

急激な経過をたどった急性リンパ性白血病合併妊娠の1例

吉田 篤 史¹⁾, 澤田 雅 美¹⁾, 布出 実 紗¹⁾, 大門 篤 史¹⁾永 易 洋 子¹⁾, 杉 本 敦 子¹⁾, 藤 田 太 輔¹⁾, 三 好 拓 児²⁾大 道 正 英¹⁾

1) 大阪医科薬科大学産婦人科学教室

2) 大阪医科薬科大学内科学 I 教室血液内科

(受付日 2022/5/6)

概要 妊娠中に急性白血病を発症することはきわめてまれである。今回われわれは、妊産婦死亡に至った急性白血病合併妊娠の1例を経験したので報告する。症例は、45歳、2妊1産の経産婦であった。鼻出血を主訴に来院し、リンパ性白血病と診断され、同時に妊娠17週であることが判明した。著明な血小板数低下と貧血を認め、DICの状態であったため、輸血と化学療法を優先し、血液データの改善を待って人工妊娠中絶の方針となった。しかし造血不全は改善せず、妊娠18週5日に子宮内胎児死亡と破水を確認したため、輸血を行いながら妊娠19週0日にゲメプロスト腔坐剤を用いて死産児を娩出した。出血増加や子宮内感染は認めなかったが、全身状態が改善しないまま、産後16日目に死亡退院となった。急性白血病は診断後早急に治療を開始しなければならないが、妊娠初期の場合は、治療により流産や子宮内胎児死亡に至る頻度が高く、人工妊娠中絶を選択せざるをえないことが多い。しかし病状によっては、人工妊娠中絶自体のリスクが高く、白血病の病態にも影響する場合もある。症例によっては、本症例のように白血病の治療を優先させて、よりリスクの低い時期に処置を行う必要がある。白血病合併妊娠の治療や産科的処置のタイミングについては、血液内科と連携しながら、適切に判断することが必要である。〔産婦の進歩75 (1) : 93-99, 2023 (令和5年2月)〕

キーワード：白血病合併妊娠，B細胞性急性リンパ性白血病，多剤併用化学療法，造血不全，妊産婦死亡

【CASE REPORT】

Acute lymphoblastic leukemia resulting in maternal death : a case report

Atsushi YOSHIDA¹⁾, Masami SAWADA¹⁾, Misa NUNODE¹⁾, Atsushi DAIMON¹⁾Yoko NAGAYASU¹⁾, Atsuko SUGIMOTO¹⁾, Daisuke FUJITA¹⁾, Takuji MIYOSHI²⁾and Masahide OHMICH¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical and Pharmaceutical University

2) Department of Internal Medicine(I), Faculty of Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University

(Received 2022/5/6)

Abstract The occurrence of acute leukemia during pregnancy is extremely rare. We report a case of pregnancy complicated with acute leukemia that resulted in maternal death. The patient was a 45-year-old woman. She came to our hospital with a complaint of epistaxis and was diagnosed with B-cell acute leukemia, and was found to be 17 weeks pregnant at the same time. Since she was in a state of DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) with markedly low platelet count and anemia, blood transfusion and chemotherapy were prioritized, and abortion was decided after waiting for improvement of blood data. However, hematopoietic deficiency did not improve, and intrauterine fetal death and rupture of membranes were confirmed at 18 weeks five days gestation, and the stillborn baby was delivered at 19 weeks zero days gestation while blood transfusion to the mother was continued. There was no increased bleeding or intrauterine infection, but her general condition did not improve, and she was pronounced dead on the 16th day after the delivery of the stillborn

baby. Acute leukemia should be treated as soon as possible after diagnosis, but in early pregnancy, treatment often results in miscarriage and intrauterine fetal death, and there is often no choice but abortion. However, depending on the medical condition, abortion itself may be risky and may also affect the condition of the leukemia. In some cases, as in this case, treatment of the leukemia should be prioritized and the procedure performed during a lower-risk term. Appropriate decisions regarding the timing of treatment and obstetric procedures for leukemia-complicated pregnancies should be made in collaboration with hematology departments. [Adv Obstet Gynecol, 75(1) : 93-99, 2023 (R5.2)]

Key words : pregnancy with leukemia, B-cell acute leukemia, combination chemotherapy, hematopoietic insufficiency, maternal mortality

緒 言

急性白血病は急速に進行し、早急に化学療法を開始しなければ生命に関わる疾患である。発症頻度は、約半数が65歳以上の高齢者であり、妊婦での発症は75,000人に1人程度ときわめてまれである¹⁾。今回、母体死亡・子宮内胎児死亡に至った急性リンパ性白血病合併妊娠の1例を経験したので、報告する。

症 例

症例は45歳、妊娠分娩歴は2妊1産で、帝王切開の既往があった。2日前から続く、鼻出血のため、近医の耳鼻科を受診した。しかし出血が大量であり、止血困難であったことから、当院耳鼻科に緊急搬送となった。搬送時の血液検査所見で、白血球数は76,480/ μ Lと著明に上昇し、芽球の割合は85%に増加していた。Hb値は3.3 g/dLであり、重症貧血の所見であった。血

小板数は7000/ μ Lに減少し、FDPの上昇とプロトロンビン時間の上昇から、DIC（播種性血管内凝固症候群）の状態であった（表1）。急性白血病が疑われ、耳鼻科から血液内科に紹介となった。また数カ月前から無月経だったことから、血液内科で妊娠反応検査を行ったところ陽性であり、当科にも紹介された。経腹超音波断層法検査で、子宮内に胎児を認め、推定体重、大横径から妊娠17週0日であると診断した。明らかな胎児異常は認めなかった。

骨髓検査所見では、骨髓中の芽球が30%以上であり、ミエロペルオキシターゼ染色は陰性であった。フローサイトメトリーによる血液細胞表面抗原検査ではB細胞系のマーカーであるCD10、CD19、CD20、CD22が陽性、骨髓球系のCD33、CD34が陽性、HLA-DRも陽性だった（図1）。以上の検査結果より急性リンパ性白血

表1 当院初診時の血液検査所見

【生化学】		【血算】	
AST	65 IU/L	WBC	76480 / μ L
ALT	13 IU/L	blast	85.0 %
LDH	4000 IU/L	RBC	1.02 10^6 / μ L
TP	5.8 mg/dL	Hb	3.3 g/dL
Alb	2.2 mg/dL	PLT	$\geq 10^3$ / μ L
BUN	44 mg/dL		
Cre	0.88 mg/dL	【凝固】	
UA	13.9 mg/dL	APTT	31.1 sec
Na	140 mEq/L	PT-INR	1.12
K	5.6 mEq/L	Fibrinogen	1154 mg/dL
Cl	101 mEq/L	FDP	47.0 μ g/mL
CRP	24.39 mg/dL		

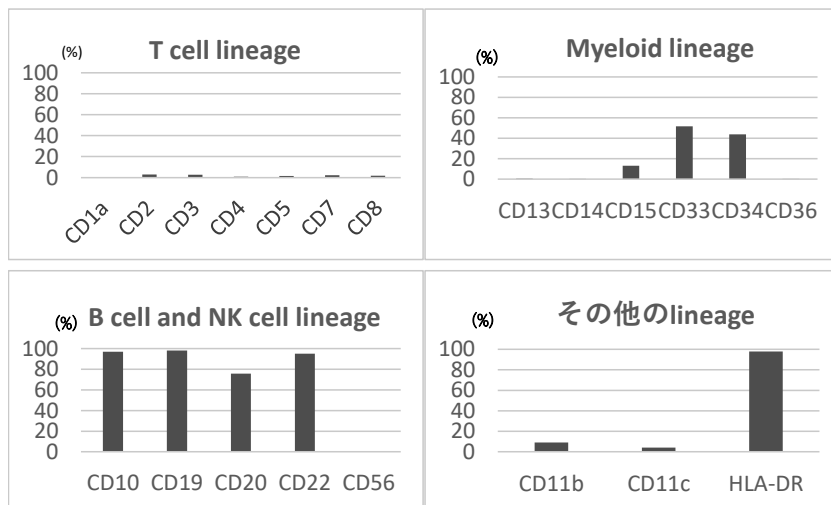


図1 当院初診時の骨髓検査所見

表2 急性リンパ性白血病の予後因子

因子	規準
年齢	35歳以上
診断時WBC数	
B細胞系	30,000/UL以上
T細胞系	100,000/UL以上
染色体異常	(t 9;22) (q 34;q 11) (t 4;11) (q 21;q 23) (t 8;21) (q 24;q 32) Low hypodiploidy/near triploidy Complex
免疫形質	CD10-B cell Myeloid marker Early/Mature T cell
CR 到達期間	> 3-5 weeks
リスクの定義	
Standard risk(SR)	上記因子を0-1有する
High risk(HR)	上記因子を2個以上有する
Very high risk(VHR)	(t 9;22) (q 34;q 11)or (t 4;11) (q 21;q 23)の染色体異常を呈する

病であると診断した。また染色体検査は複雑核型であり、45歳という年齢、診断時の白血球数が76,480/ μ Lと高値であったこと、CD10や骨髓球系の細胞表面マーカーが陽性であったことから急性リンパ性白血病のハイリスク群であると診断した（表2）。重度の貧血やDICを合併し

ていることから、1年生存率は50%程度の見込みであり、生命予後はきわめて悪い状態であると考えられた。さらに妊娠継続は母体へのリスクがきわめて高いことを説明したところ、人工妊娠中絶を希望された。搬送当日よりプレドニン30 mg/bodyの投与を開始し、翌日の採血検

査では白血球数 $36,480/\mu\text{L}$ （芽球数87%）と、腫瘍量の減量を認めた。輸血と多剤併用化学療法を優先し、4週間後を目途に、完全寛解が得られて造血機能と全身状態が改善したところで、人工妊娠中絶を行う方針とした。多剤併用化学療法については、Phildelphia 染色体（以下Ph）陰性であり、40歳以上であったため、Hyper CAVD療法を選択した。入院5日目（妊娠17週4日）をday 1とし、シクロホスファミド $300\text{ mg}/\text{m}^2$ /回を3日間投与し、day 4にビンクリスチン硫酸塩 $2\text{ mg}/\text{body}$ 、ドキソルビシン塩酸塩 $50\text{ mg}/\text{m}^2$ を投与した。デキサメタゾン $39.6\text{ mg}/\text{body}$ として、day 1からday 4まで投与した。しかしday 4とday 5の採血検査で芽球減少はstopしており、これ以上の芽球減少は期待できなかった。day 6より血球減少が進行して、好中球数は $100/\mu\text{L}$ となった。好中球の回復を待って中絶処置を行う予定としていたが、day 9（妊娠18週5日）に子宮内胎児死亡を認めた（図2）。同時に前期破水を認めたため、早期に児を娩出させる方が、子宮内感染のリスクが低いと判断した。しかし血球減少が進行している時期であり、好中球数は $50/\mu\text{L}$ 未満、血小板数は $2.0 \times 10^4/\mu\text{L} \sim 3.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ で推移していた。分娩時の大量出血を予防する目的で、娩

出前には連日で、血小板輸血を行った。day 11（妊娠19週0日）にゲメプロスト腔坐剤を用いて、児娩出の処置を行った。ゲメプロスト腔坐剤1錠目を投与後、30分で死児は娩出された。分娩時の出血は 50 g であり、出血増加はなかった。死産児は 120 g 、女児で明らかな形態異常は認めず、胎盤病理所見では石灰沈着と白色梗塞を認めるのみで、明らかな子宮内胎児死亡の原因は不明だった。分娩後1日目に 38°C の発熱があり、血液培養検査でグラム陽性球菌（*S.hominis*）とグラム陽性桿菌（*C.striatum*）が陽性であった。子宮内感染の所見は認めなかった。抗生剤投与にて、いったんは血液培養検査陰性となったが、その後も中心静脈カテーテルからの感染による菌血症を生じ、炎症反応は改善なく経過した。全身状態不良のまま、分娩後9日目に呼吸状態が急激に悪化し、呼吸器管理となった。CT検査では両側肺炎と肺水腫を認めた。すぐに呼吸状態が改善したため、2日後にいったんは抜管したものの、分娩後12日目に心肺機能停止となり、人工心肺導入となった。その後大量の下血を認め、多臓器不全とDICが増悪し、分娩後16日目に死亡退院となった。家族の希望により、病理解剖は行わなかった。

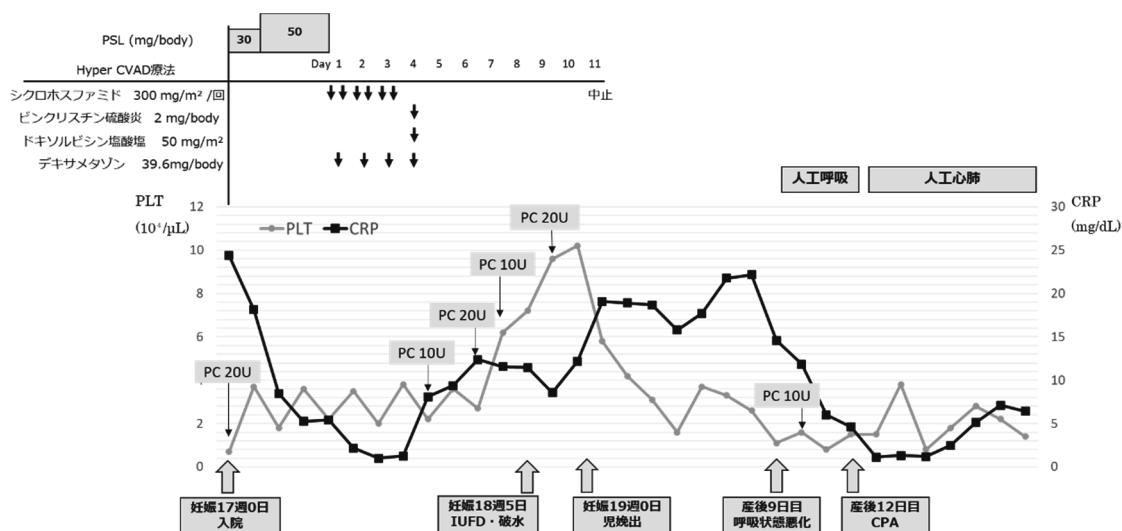


図2 入院後からの治療経過と子宮内胎児死亡に至るまでの経過

考 察

急性白血病は高齢で発症することが多く、妊婦での発症は75,000人に1人程度ときわめてまれである¹⁾。急性白血病の症状は、倦怠感、息切れ、貧血などであるが、妊娠関連の症状と類似しており診断の遅れにつながることも多い²⁾。また妊娠中の急性白血病は、2/3以上が急性骨髄性白血病であることや、妊娠中期～後期に診断されることが多いことが報告されている³⁾。一方、急性リンパ性白血病は、妊娠中に診断される急性白血病の約20-30%を占めている⁴⁾。妊娠中の急性リンパ性白血病については数例の報告があるが、全て40歳未満の症例であり、本症例のように、非若年における急性リンパ性白血病合併妊娠の報告はない^{4,5,6)}。また、急性リンパ性白血病の5年生存率は、成人で30-40%程度とされているが、予後はリスクによっても異なる。本症例は、未受診妊婦であったことも診断が遅れた原因であると考えられるが、受診時には重度の貧血やDICを合併しており、かなり重篤な状態であった。急性リンパ性白血病の予後不良因子を表2に示すが、本症例ではほとんどの因子を有しており、ハイリスク群であると診断された。妊娠中の急性リンパ性白血病について、Ph陽性例、白血球数 $>30,000/\mu\text{L}$ 、30歳以上で、よりリスクが高い可能性があるとして述べている文献もある⁷⁾。

妊娠中の白血病は流産、胎児発育不全、周産期死亡のリスクが高くなるため、診断後早急に治療を開始しなければならない⁸⁾。急性白血病の治療法は、まず寛解導入療法を行った後、地固め療法、強化維持療法へと移行する。急性リンパ性白血病では、Phが陰性であるかどうか、40歳以上かどうかで、使用する薬剤のレジメンが異なる。本症例は、Ph陰性であり、40歳以上であったため、寛解導入療法として、Hyper CAVD療法が選択された。

Hyper CAVD療法は、シクロホスファミド、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾン併用する化学療法で、Ph陰性の急性リンパ性白血病で、非若年であった場

合に選択される。

妊娠中の急性白血病について、妊娠自体は急性白血病の経過に影響を与えないが、化学療法を早急に開始することで完全寛解を得られる可能性が高くなる。急性白血病の診断後速やかに化学療法を開始した場合、妊娠の有無にかかわらず約80%の割合で完全寛解を得られるが、流産また分娩に至った後に化学療法を開始した場合は、完全寛解を得られる割合は66.7%となる⁶⁾。また妊娠初期は、化学療法を行っても流産、子宮内胎児死亡、胎児異常といった副作用のため、正常な妊娠経過をたどる可能性は低い⁹⁾。一方、妊娠中期以降の化学療法は完全寛解を得られる可能性が高く、児の健康に影響を与えない可能性が高いと報告されている¹⁰⁾。妊娠初期の化学療法では児の形態異常の発生率は10-20%に増加するが、妊娠中期以降の化学療法は形態異常の発生率を増加させないと報告されている^{11,12)}。その他、妊娠中の化学療法により早産リスクが30%上昇するという報告や¹³⁾、児に一過性の好中球減少や血小板減少をきたすという報告もある¹⁴⁾。そのため妊娠初期の場合、妊娠終結が考慮されるが、急性白血病の病状によっては、中絶処置による子宮内感染や出血のリスクが高くなり、病態に影響する場合もある。本症例は妊娠17週であり、人工妊娠中絶の希望があったが、DICや著明な貧血があったため、まずは輸血や化学療法といった、白血病自体の治療を優先することとした。しかし化学療法を開始して9日目に、子宮内胎児死亡と破水を確認した。死児を娩出しないまま化学療法を継続した場合に、子宮内感染が生じて重症化する可能性を懸念し、早期に短期間で死児を娩出する方が、安全であると判断した。Hyper CAVD療法中から、血小板減少に対して血小板輸血を行っていたが、児娩出時の出血リスクを回避するため、処置直前には血小板数を $100,000/\mu\text{L}$ 程度を維持するように補充した。血小板数が改善したところで、妊娠19週にゲメプロスト膣坐剤を用いて、死児の娩出を行った。娩出時に出血の増加は認めず、処置中も子宮内感染を疑う徴

候は認めなかった。娩出した児に外表の形態異常はなく、胎盤病理所見でも子宮内感染の所見はなかった。子宮内胎児死亡の原因は不明であるが、母体の原疾患によるものや、化学療法の副作用により母体の全身状態が悪化した影響も可能性として挙げられ、どちらによるものか判断することは困難である。本症例で使用した、シクロホスファミド、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩については、これまで胎児毒性は指摘されていない⁵⁾。妊産婦死亡に至る直接の原因となった、突然の呼吸不全や心肺機能停止については、CT検査から肺炎、肺水腫、腸管虚血が原因であると推定された。肺炎の原因として、敗血症または薬剤性が考えられたが、診断はつかなかった。肺水腫については、呼吸状態悪化前に一時的な血圧上昇を認めたり、心電図の前胸部誘導でT波の陰転化を認めたこともあり、電撃性肺水腫の可能性も考えられたが、こちらも診断はつかなかった。本症例は、分娩後1日目に菌血症が明らかになり、その後全身状態の改善がないまま、急変に至った。子宮内感染は否定的であったが、児娩出の処置が菌血症の契機となった可能性は否定できない。母体が重篤な状態である場合に、すぐに産科的な処置を行って死児を娩出するかどうかの、明確なエビデンスは確立されていない。本症例では破水があったため、子宮内感染から母体死亡につながる可能性も考えられ、すぐに死児を娩出することとした。しかし破水も生じておらず、治療の継続により、母体の状態がよくなる可能性がある場合には、すぐに娩出の処置を行う必要はないと考える。いずれの場合でも、母体疾患の当該科と連携して、最善の処置のタイミングを計ることは、とても重要である。

結 論

今回われわれは、急激な経過をたどった急性白血病合併妊娠の1例を経験した。急性白血病は診断後、早急に化学療法を開始することで完全寛解を得られる可能性が高くなるが、妊娠初期の場合、胎児の生命予後は不良である。急性白血病に伴う造血不全や、化学療法の副作用で

ある骨髓抑制が生じている場合、周産期の出血や感染には、とくに注意が必要であり、血液内科と連携しながら、児の娩出や化学療法の適切なタイミングを判断することが重要である。

参考文献

- 1) Abadi U, Koren G, Lishner M : Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*, 25 : 277-291, 2011.
- 2) Fracchiolla NS, Sciumè M, Dambrosi F, et al. : Acute myeloid leukemia and pregnancy : clinical experience from a single center and a review of the literature. *BMC Cancer*, 17 : 442, 2017.
- 3) Caligiuri MA, Mayer RJ : Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol*, 16 : 388-396, 1989.
- 4) Makhinya SA, Latyshkevich OA, Kaporskaya TS, et al. : The outcome of Ph-negative acute lymphoblastic leukemia presenting during pregnancy and treated on the Russian prospective multicenter trial RALL-2009. *Leuk Res*, 104, 2021.
- 5) Ticku J, Oberoi S, Friend S, et al. : Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy : a case report with literature review. *Ther Adv Hematol*, 4 : 313-319, 2013.
- 6) Zhu D, Tang D, Chai X, et al. : Acute leukemia in pregnancy : a single institutional experience with 21 cases at 10 years and a review of the literature. *Ann Med*, 53 : 567-575, 2021.
- 7) Molkenboer JF, Vos AH, Schouten HC, et al. : Acute lymphoblastic leukaemia in pregnancy. *Neth J Med*, 63 : 361-363, 2005.
- 8) Catanzarite VA, Ferguson JE 2nd : Acute leukemia and pregnancy : a review of management and outcome, 1972-1982. *Obstet Gynecol Surv*, 39 : 663-678, 1984.
- 9) Farhadfar N, Cerquozzi S, Hessenauer MR, et al. : Acute leukemia in pregnancy : a single institution experience with 23 patients. *Leuk Lymphoma*, 58 : 1052-1060, 2017.
- 10) Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW : Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med*, 148 : 2058-2064, 1988.
- 11) Buekers TE, Lallas TA : Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 25 : 323-329, 1998.
- 12) Morishita S, Imai A, Kawabata I, et al. : Acute myelogenous leukemia in pregnancy : fetal blood sampling and early effects of chemotherapy. *Int J Gynecol Obstet*, 44 : 273-277, 1994.
- 13) Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, et al. : Acute leukemia during pregnancy : a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*, 23 : 110-117, 2005.

- 14) Lishner M, Koren G : Cancer chemotherapy during pregnancy. Consortium of cancer in pregnancy evidence. *Can Fam Physican*, 47 : 41-42, 2001.
- 15) Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. : Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*, 30 : 16, 2014.

臨床の広場

婦人科領域における生理的開口部からの内視鏡手術

天 野 創

滋賀医科大学産婦人科学講座

はじめに

生理的開口部からの内視鏡手術（natural orifice transluminal endoscopic surgery；NOTES）は2004年にKallooらによってブタモデルで初めて報告された手術で、胃や直腸など人体に自然に備わっている管腔臓器から内視鏡を挿入して腹腔内へ到達して腹腔内操作を行う新しい腹腔鏡下手術である¹⁾。切除された組織は口や肛門から対外へ取り出すため体表面にまったく傷ができず、従来の腹腔鏡手術よりもさらに低侵襲な治療法として近年注目されている。NOTESの利点として、術後疼痛の軽減、術後回復の早さ、術後創部感染の減少、そして優れた美容効果などが挙げられる。婦人科領域においては腔がアクセス経路として利用可能であり、transvaginal NOTES（vNOTES）が普及しつつある。

vNOTES子宮全摘術

vNOTES子宮全摘術は、100年の歴史がある腔式子宮全摘術の手術視野が悪いという欠点を内視鏡技術を使用することにより補う手術である。後陰門蓋と前陰門蓋からそれぞれダグラス窩と膀胱子宮窩へ到達し、そこへGelPOINT[®] V-Pathトランスヴァジナルプラットフォーム

を装着して行う。vNOTES子宮全摘術は2012年に、Suらによって初めて報告された。16例の平均子宮重量538 gの子宮良性疾患に対する子宮摘出術をvNOTESで行い、平均手術時間122.7分、平均出血量379.4 mL、平均在院日数2.8日で腔断端部の治癒は良好であり、術後性交疼痛症、性交困難症の訴えはなかったと報告している²⁾。さらに2014年には137名の患者を対象とした手術成績を報告しており、平均出血量は257.7 mL、平均手術時間は88.2時間、平均入院期間は2.8日であったとしている。この報告における平均子宮重量は450 g、最大のものは1630 gであった。術中出血のため2例、ダグラス窩に癒着があった5例の計7例で従来の腹腔鏡手術へconversionしている³⁾。また別の研究ではvNOTES子宮全摘は147例と、従来の腹腔鏡下子宮全摘365例を比較した結果手術時間、出血量、在院日数ともにvNOTESのほうが良好であったと報告している。この研究において、とくに子宮が大きい症例にその傾向が顕著であるとしており、従来の腹腔鏡下手術では大きな子宮が術野の妨げになり骨盤底部の操作が行いにくいような場合に、腔から逆行性に手術を行えるvNOTESの利点がより生かされることが

◆ Clinical view ◆

Natural orifice transluminal endoscopic surgery in gynecology

Tsukuru AMANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science

示唆されている⁴⁾。

vNOTES 附属器切除術／附属器腫瘍切除 (cystectomy)

vNOTESによる附属器切除術は、後陰門蓋を切開し腹腔内へ到達しそこへGelPOINT[®] V-Pathを装着して行う。術野がせまい分子宮全摘術よりやや難易度の高い手技となる。vNOTES附属器切除の1つの限界は、腫瘍と子宮または骨盤との癒着である。Chocolate嚢胞のように腫瘍と子宮や骨盤腹膜との癒着が想定される場合には適応に慎重になるべきである。vNOTES cystectomyについては、臨床的に悪性の可能性が低いと診断された卵巣腫瘍患者を対象に、vNOTES cystectomyと従来の腹腔鏡下卵巣嚢腫切除術の手術成績を比較した研究において、vNOTESは有用性と安全性において従来の腹腔鏡下手術と同等であったと報告されているが、術中の腫瘍被膜破綻が問題となりうる⁵⁾。vNOTES附属器切除を十分に経験してから行うことが推奨されている。

当科におけるvNOTES

当科においては、2022年より本格的にvNOTESを導入している。当科でvNOTESを施行する際に準備する機器を表1に、手術時の機器配置を図1に示す。カメラは30°の斜視鏡を使用することで鉗子とカメラとの干渉が減り良好な術野が得られやすい。また、術者の前に小さな清潔台を配置することで手術が行いやすくなる。表2、図2に当科におけるvNOTES子宮全摘、両側卵管切除の手術手順および術中所見を示す。靱帯処理の順序が、仙骨子宮靱帯⇒基靱帯⇒円靱帯⇒卵巣固有靱帯と、開腹や通常の腹腔鏡で行う子宮全摘と全く逆になる。これまでにvNOTES子宮全摘術を2例、vNOTES附属器切除術を2例、vNOTES卵巣部分切除(卵巣凍結)を1例施行した。手術時間、出血量はそれぞれ子宮全摘術で、103分/118分、50 g/170 g、附属器切除で49分/72分、ほぼ無し/ほ

ぼ無し、卵巣部分切除で38分、ほぼ無しであった。通常の腹腔鏡手術と比較して術後疼痛の訴えや鎮痛剤使用量は少なく、術後2-3日で全員が退院しており、低侵襲な手術であることを実感している。

Robotic-assisted vNOTES

vNOTESは上記のように究極的に低侵襲で患者にメリットの多い手術であるが、単孔式手術であり鉗子の可動域にどうしても制限がかかることや、骨盤最深部への到達が困難であるなどのデメリットが存在する。vNOTESのメリットを担保しながらそのような問題点を解決する手術としてRobotic-assisted vNOTES (R-vNOTES) がすでに開発されている。R-vNOTESは、標的部位からの距離やシングルポートに関する技術的な困難さなどvNOTES課題を克服しその可能性を最大限に引き出し、狭い自然開口部からの手術を容易にする技術である。R-vNOTESは、2015年6月にイスタンブールで開催された第7回のAnnual SERGS meeting on Robotic Gynaecological Surgeryで、J.Baekelandt博士によって最初の症例が発表され現在欧米を中心に臨床現場で行われている⁶⁾。vNOTESとR-vNOTESとの後方視的比較研究においては、出血量、手術時間、術後疼痛に差は認めなかったが、開腹手術へのコンバージョンがR-vNOTESの方が少なかったと報告されている⁷⁾。また、癒着が想定される骨盤子宮内膜症症例33例に対するR-vNOTESの良好な成績も報告されており、R-vNOTESは今後広く普及していく技術であると考えられる。

婦人科悪性疾患に対するNOTESの応用

婦人科におけるNOTESは原則良性疾病を対象としているが、発展性のある手技であり悪性疾病へ応用することが可能であり、すでに早期子宮体癌や子宮頸癌症例に対するvNOTESが報告されている⁸⁾。骨盤内リンパ節郭清・インドシアニングリーンベースの近赤外蛍光画像法

表1 当科でvNOTESを行う際に準備する機器

- ・ジェネレーター：FT10
- ・エネルギーデバイス：リガシュアメリーランド、エンシールX1など
- ・開腹用電気メス
- ・送水・吸引管
- ・排煙チューブ/送気チューブ
- ・VTセット、ラパロセット
- ・ドワイヤン鉤大中小(幅は3.5cm 深さの違いで大は12cm 中は9cm 小は6cm)
- ・E入りキシロカイン、21Gカテラン針、20mLシリンジ
- ・ドレープ：ラパロドレープセット
- ・糸針：①外陰部固定用：絹糸+角針
②仙骨子宮靱帯と腔断端縫合用：0バイクリル®プラスのCT2 CR
③腹膜縫合用：2-0バイクリル®プラス SH
- ・清潔台・角度計
- ・同時録画セット：ラパロと天吊り同時録画できるようにセットする。
- ・ラパロタワー：当科では光源が90° 曲がっているストルツ製を使用
- ・カメラ：0°と30°の10mmを両方用意。
- ・緊急の腹腔鏡手術に備え通常のポートセットを用意。
- ・GelPOINT® V-Pathトランスヴァジナルアクセスプラットフォーム

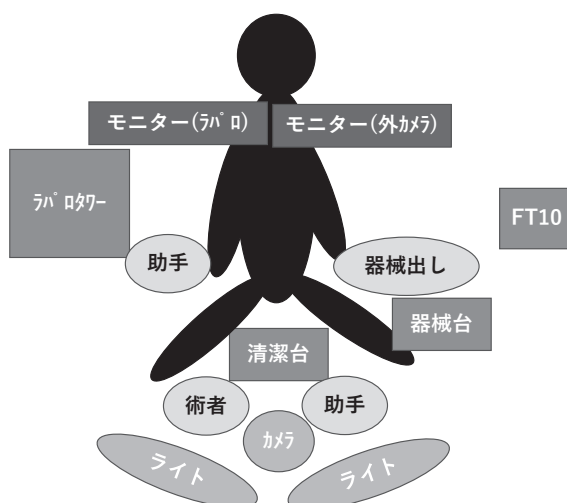


図1 vNOTESにおける機器配置（当科での標準配置）

術者の前に小さな清潔台を配置することで手術がやりやすくなる。

を用いたvNOTESによる早期子宮体癌に対するセンチネルリンパ節生検の研究においては、手術時間中央値は113分で推定出血量中央値は20 mL、センチネルリンパ節の同定率は100% (7/7) と症例は少ないものの開腹手術や腹腔鏡

下手術と比較して遜色ない結果が報告されている⁹⁾。また極度肥満の早期子宮体癌患者6例に、vNOTESによる子宮摘出術と両側卵管鏡下卵巣摘出術を施行した報告においては、通常の腹腔鏡や開腹術への移行は必要とせず、vNOTES

表2 当科におけるvNOTES子宮全摘術，両側卵管切除術の手術手順

- ① 患者を10°の頭低位とし、尿道バルーンを挿入し脚の上を回して下ろす。
- ② 大陰唇を外側へ開くように角針絹糸をかけて固定。
- ③ E入りキシロカインを子宮頸部円蓋全周に局所注射した後に電気メスで子宮頸部円蓋部を切開する。
- ④ 最初に後腔円蓋を切開しダグラス窩腹膜も切開して腹腔内に到達する(図2A)。
- ⑤ 膀胱子宮窩からも腹腔内に到達する。
- ⑥ 仙骨子宮靱帯に金歯鉗子をかけて切断し0バキクリル®プラスで結紮する。
- ⑦ イントロデューサーを用いてGelPOINT® V-Pathを挿入する(図2B)。
- ⑧ 頭低位を20°とし気腹。30°のカメラを挿入し腸鉗子と吸引で小腸を骨盤外に挙上させる(図2C)。

以下⑨～⑪の操作は右利きの術者の場合右側操作の際に鉗子がクロスして難しいため左⇒右の順に行う。

- ⑨ 子宮頸部を鉗子でマニピュレーションし子宮を押し込みながら、リガシュア等のエネルギーデバイスで基靱帯血管を処理する(図2D)。
- ⑩ 円靱帯、卵巣固有靱帯を基靱帯と同様にエネルギーデバイスにて凝固切断する(図2E)。
- ⑪ 卵管間膜をエネルギーデバイスで処理する。
- ⑫ 子宮、卵管を経腔的に回収する(図2F)。
- ⑬ 止血洗浄、骨盤内を洗浄。
- ⑭ 腹膜と腔断端をそれぞれ2-0バキクリル®プラス連続縫合にて閉鎖し手術終了とする。

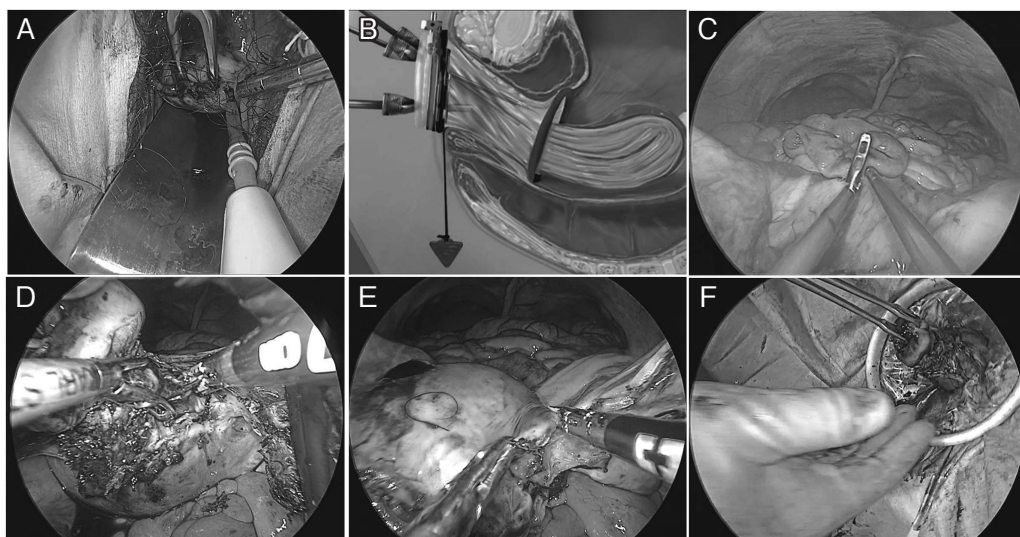


図2 vNOTES子宮全摘，両側卵管切除

A：最初に後腔円蓋を切開してダグラス窩に到達する。B：前腔円蓋からも膀胱子宮窩へ到達した後にGelPOINT® V-Pathを装着する。C：気腹した後に小腸を骨盤外へ挙上させて十分な術野を得る。D：左基靱帯処理，パワーデバイスを使用する。鉗子で子宮を挙上させ組織に十分な緊張を加える。E：同様に左円靱帯，卵巣固有靱帯を処理。F：経腔的に子宮，卵管を回収する。

は極度肥満患者に対し安全で効果的かつ実現可能な低侵襲手術であると結論づけている¹⁰⁾。早期子宮頸癌に対しても円錐切除後，断端陰性の

症例に対しvNOTESによる子宮全摘とセンチネルリンパ節生検を施行した症例が報告されている¹¹⁾。今後はより操作性に優れたR-vNOTES

による婦人科悪性疾患に対するNOTESが普及してくると思われる。

ここでわれわれが経験した直腸腔中隔の癌肉腫に対し、NOTESを利用した根治術を施行した症例を紹介する¹²⁾。症例は48歳女性で排便時痛を主訴に当科を受診し内診にて腔入口部から直ぐの腔後壁下に発育する固い腫瘍を触知した。経腔超音波検査、MRI検査にて腫瘍は腔腔中隔に発育し、直径8 cm大の充実性腫瘍であることが明らかとなった。腫瘍の針生検にて腺癌が検出され免疫組織化学染色の結果婦人科由来であると診断された。カルボプラチン-パクリタキセル-ペバシズマブによるNACを3コース施行し、腫瘍径が4 cmに縮小したため外科的切除を企画した。腫瘍が肛門管に近い位置にあり、腹腔側からだけでのアプローチでは十分な切除マージン確保と骨盤内臓神経や肛門機能温存の両立が困難であったため、NOTES（経肛門的腹腔鏡下全直腸切除術；TaTME）を併用した。肛門は温存されS状結腸肛門吻合を施行し小腸カバーリングストーマを造設した。短期的な自己導尿を必要としたがその他の術後経過は良好であり、術後9日目には退院となった。排尿障害は術後1カ月で改善し自己導尿は不要となった。最終病理組織学的診断は、直腸腔中隔に発生した癌肉腫であり切除断端は全方向で陰性であった。術後12カ月で単発性肝転移を認めたが局所再発はなく、肝部分切除術とストーマ閉鎖術を同時に行い現在無病生存中である。この症例では、経肛門的な内視鏡により拡大視野で切除マージンの確保や、肛門、骨盤内臓神経膀胱枝の温存、手術の低侵襲化が可能となりNOTESの発展性を強く認識した。

このようにvNOTESをはじめとするNOTESは、症例を適切に設定すれば婦人科悪性腫瘍に対して従来の開腹術や腹腔鏡下手術と遜色ないoncologic outcomeを確保しつつ、究極的な低侵襲化をはかることができる発展性のある手技

であると考えられる。今後R-vNOTESの普及によりさらに悪性疾患に対してもNOTESが普及するものと確信している。

参考文献

- 1) Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, et al. : Flexible transgastric peritoneoscopy : a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc*, 60(1) : 114-117, 2004.
- 2) Su H, Yen CF, Wu KY, et al. : Hysterectomy via transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) : feasibility of an innovative approach. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 51(2) : 217-221 2012.
- 3) Lee CL, Wu KY, Su H, et al. : Hysterectomy by transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) : a series of 137 patients. *J Minim Invasive Gynecol*, 21(5) : 818-824, 2014.
- 4) Wang CJ, Huang HY, Huang CY, et al. : Hysterectomy via transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery for nonprolapsed uteri. *Surg Endosc*, 29(1) : 100-107, 2015.
- 5) Wang CJ, Wu PY, Kuo HH, et al. : Natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted versus laparoscopic ovarian cystectomy (NAOC vs. LOC) : a case-matched study. *Surg Endosc*, 30(3) : 1227-1234, 2016.
- 6) Lowenstein L, Matanes E, Weiner Z, et al. : Robotic transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery for bilateral salpingo oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* X, 7 : 100113, 2020.
- 7) Koythong T, Thigpen B, Sunkara S, et al. : Surgical Outcomes of Hysterectomy via Robot-assisted versus Traditional Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol*, 28(12) : 2028-2035, 2021.
- 8) Oh SH, Park SJ, Lee EJ, et al. : Pelvic lymphadenectomy by vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 153(1) : 211-212, 2019.
- 9) Huber D, Hurni Y : Sentinel Node Biopsy for Endometrial Cancer by Retroperitoneal Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery : A Preliminary Study. *Front Surg*, 9 : 907548, 2022.

- 10) Mat E, Kale A, Gundogdu EC, et al. : Transvaginal natural orifice endoscopic surgery for extremely obese patients with early-stage endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 47 (1) : 262-269, 2021.
- 11) Hurni Y, Huber DE : Sentinel Node Biopsy by Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery in a Patient with Early-Stage Cervical Cancer : A Case Report. *Case Rep Oncol*, 5 (2) : 547-552, 2022.
- 12) Onishi T, Amano T, Miyake T, et al. : Transanal total mesorectal excision for primary rectovaginal carcinosarcoma : A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*, doi : 10.1111/jog.15487, 2022.

今日の問題

超音波で診る胎児消化管閉鎖

栗原 康

大阪公立大学大学院医学研究科女性生涯医学

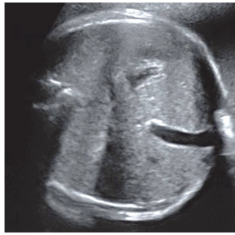
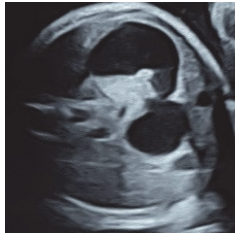
はじめに

胎児の消化管閉鎖・狭窄は1/2000-5000程度に発症する疾患であり，超音波の進歩により出生前の診断率も高くなってきている．閉鎖・狭窄部位により特徴的な消化管拡張像の出現や羊水過多を認めることがある．染色体異常を伴うことも多く，消化管閉鎖所見から疑われることも経験される．

消化管閉鎖

胎児の嚥下運動は，24週ごろより活発になるため，妊娠中期以降に出生前診断に至る場合が多い．食道閉鎖は，羊水過多をきたすことが多く，胃泡が縮小・消失している．十二指腸閉鎖では，胃泡と十二指腸が観察されるdouble babble signが見られる．小腸閉鎖では，小腸に無数の腸管拡張像が確認されhoney comb

表1 急性子宮内反症の病因

	食道閉鎖	十二指腸閉鎖	小腸閉鎖
羊 水 過 多	+++	++	+
超 音 波			
	胃泡の縮小・消失	Double babble sign	Honey comb sign
合 併 奇 形	30%：心血管系 VACTERL 連合* CHARGE 連合**	40%：心疾患 輪状痔 VACTERL 連合	10%：腸回転異常 嚢胞性繊維症
染色体異常	6～10%	30%	5%
*VACTERL 連合：脊椎奇形・鎖肛・心奇形・気管食道瘻・食道閉鎖・腎/橈骨無形成・四肢奇形			
**CHARGE 連合：眼の異常・心奇形・後鼻孔閉鎖・精神発育遅延・性器異常・耳奇形			

◆Current topic◆

The characteristic of fetal gastrointestinal atresia by ultrasonography

Yasushi KURIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

signとして観察される．十二指腸閉鎖・小腸閉鎖では，消化酵素の逆流性嘔吐から**臍帯潰瘍**を生じることがある^{1,4)}．各特徴を表1にまとめる．

臍帯潰瘍

〈自験例〉

35歳の初産婦で，25週時に小腸閉鎖疑いにて紹介となり，30週3日に子宮収縮増加のため入院となった．33週1日のCTGで遷延性徐脈を認め，超音波で胎動減少・羊水内の血腫様の像を認め，胎児機能不全で緊急帝王切開術を施行した．大量の血性羊水とともに娩出となった．Apgar score：0/0/3，Hb：7.7g/dLで貧血と重症新生児仮死を認め，輸血・低体温療法を施行した．臍帯は無数の潰瘍を認めた（図1）．児はその後，空腸再建術を施行し，全身状態良好で退院となった．

臍帯潰瘍は十二指腸閉鎖や小腸閉鎖の5.6％に発生するとされており，臍帯のワルトンゼリーが蛋白分解酵素により変性・脱落し，むき出しとなった**臍帯動静脈の血管壁が破綻して出血をきたす**とされ，胎児機能不全や胎児死亡に至ることがある⁵⁾．胎児が子宮内で消化管閉鎖から嘔吐を引き起こし，羊水の中のトリプシンや胆汁酸濃度の上昇が引き起こされると考えられているが，出血を予測できる明確な指標はない⁵⁾．超音波では，臍帯潰瘍を示す所見として，臍帯

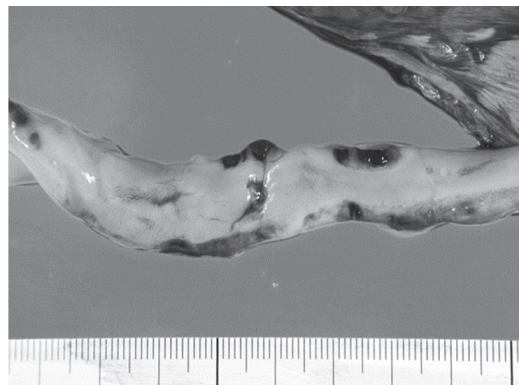


図1 臍帯潰瘍

の周りに剥離した血管壁として**線形のエコー像**が認められる（図2）．また，血管が破綻し出血をきたすことにより，羊水中や胎児胃泡内に**高エコー領域**が認められることもある（図3）⁶⁾．

臍帯潰瘍から出血をきたした胎児の評価は，失血による胎児機能不全から臍帯動脈拍動指数の上昇や中大脳動脈の最大収縮期速度の上昇が認められる．また，胎児心拍陣痛図においても，頻脈や基線細変動の減少・消失等の所見が認められる^{5,6)}．

終わりに

消化管閉鎖は単独であれば，外科手術により完治が見込める疾患であるが，心疾患などの合併奇形も多く認める．また，染色体異常も認め

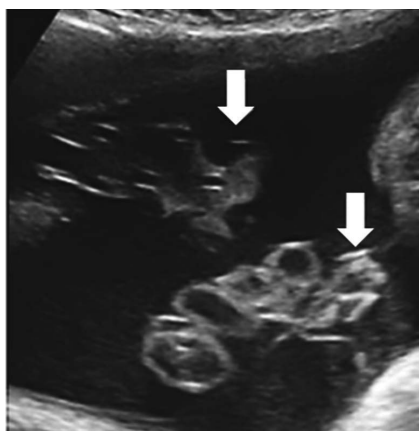


図2 臍帯周囲の線形エコー

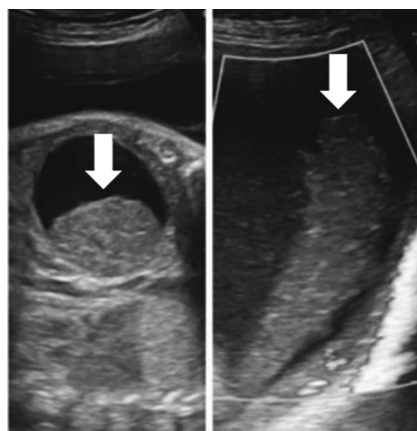


図3 胃泡・羊水中の高エコー

ることも多いため、遺伝専門医によるカウンセリングも必要となることもある。さらには、臍帯潰瘍からの血管の破綻による急な胎児機能不全に対しての対応も求められる。そのため、高次施設での周産期管理が望ましいといえる。

参考文献

- 1) Daryl AS : Esophageal Atresia/Tracheoesophageal Fistula Overview. GeneReviews, Updated : September 20, 2018.
- 2) Bishop JC, McCormick B, Johnson CT, et al. : The Double Bubble Sign : Duodenal Atresia and Associated Genetic Etiologies. *Fetal Diagn Ther*, 47 : 98-103, 2020.
- 3) Osuchukwu OO, Rentea RM : Ileal Atresia. StatPearls, Updated : May 8, 2022.
- 4) Xinyue M, Jiang L : Prenatal detection of chromosomal abnormalities and copy number variants in fetuses with congenital gastrointestinal obstruction. *BMC Pregnancy Childbirth*, 22 (1) : 50, 2022.
- 5) 中原さおり, 松本順子, 市瀬茉里, 他 : 胎児上部消化管閉鎖症における羊水中腓酵素濃度の解析. 日小外会誌, 49 : 1217-1223, 2013.
- 6) Katsura D, Moritani S, Tsuji S, et al. : Prenatal Diagnosis of Umbilical Cord Ulcer : A Report of Two Cases. *Case Rep Obstet Gynecol* : 3768761, 2019.

③30 難治性ITP合併妊婦に対する治療について

Management of immune thrombocytopenia (ITP) in pregnancy

回答／三 杵 卓 也

Takuya MISUGI

会員質問コーナー Q&A

Q: ITP合併妊娠に対する
対応を教えてください。
(大阪府 T. D.)

A: 免疫性血小板減少症
(immune thrombocy-
topenia ; ITP) は国内に約2万
人の患者がおり、毎年約3000人
が新規発症しています¹⁾。男性
と比べて女性の罹患率が2倍程
度高く20-40代が好発年齢で、
ITP合併妊娠を診療する機会は
まれではありません。

ITP合併妊娠に関しては、日
本血液学会より“妊娠合併特発
性血小板減少性紫斑病診療の参
照ガイド”が公表されていま
す¹⁾。妊娠中の血小板数は3万/
 μ L以上を維持し、自然分娩時
には5万/ μ L以上、区域麻酔下
による帝王切開術では8万/ μ L
を目標とし、分娩時には必要に
応じて副腎皮質ステロイド療法
や免疫グロブリン大量療法を行
い、効果が不十分な場合は血小
板輸血を行います。これらの治
療方針は米国および英国血液学
会ガイドラインを元に作成され
ています^{2,3)}。ITP合併妊娠の治
療成績は、奏効率（血小板数10
万/ μ L以上、または投与前の2
倍以上の増加）は副腎皮質ステ
ロイド療法39%、免疫グロブリン
大量療法38%と非妊娠時（副
腎皮質ステロイド85%、免疫グ
ロブリン60-70%）と比較して

不良であり⁴⁾、ITP合併妊娠に対
する治療は容易ではありません。
トロンボポエチン受容体作動
薬（thrombopoietin receptor
agonist ; TPO-RA）であるエ
ルトロンボパグとロミプロスチ
ムがそれぞれ2010年と2011年に
日本で承認され、現在はこれら
の薬剤がステロイド抵抗性の
ITPに対する第二選択の治療に
位置付けられるようになりました⁵⁾。しかし、妊娠中における
TPO-RAの使用はいくつかの症
例報告が発表されているのみで、
母児に対する影響が不明である
ことから“治療上どうしても必
要な場合を除き投与するべきで
はない”と記載されており¹⁾、
今後は症例の集積による安全性
の確立が期待されます。

ITP合併妊娠では抗血小板抗
体IgGが胎児に移行し、胎児お
よび新生児の血小板減少をきた
す可能性があります。ITP患者
から生まれてくる新生児のうち
約10%が血小板数5万/mL以下、
約5%が血小板数2万/mL以下と
報告されており、出生後に治療
を要します⁶⁾。分娩前の血小板
数は前子の血小板数が唯一の予
測因子です⁷⁾。したがって、分
娩歴のあるITP妊婦では、出産
前に前子の出生時や出生後の血
小板数をあらかじめ把握するこ
とが重要です。

参考文献

- 1) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 他 : 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨床血液, 55 : 934-947, 2014.
- 2) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. : The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 117 : 4190-4207, 2011.
- 3) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force : Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*, 120 : 574-596, 2003.
- 4) Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. : Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*, 128 : 1329-1335, 2016.
- 5) Neunert C, Terrell DR, Donald M, et al. : American Society of Hematology 2019 Guidelines for Immune Thrombocytopenia. *Blood Adv*, 57 : 3829-3866, 2019.
- 6) Gill KK, Kelton JG : Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*, 37 : 257-289, 2000.
- 7) Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, et al. : Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 87 : 15-21, 2012.

会員質問コーナー

331 硫酸マグネシウムの神経保護作用について Magnesium Sulfate for Fetal Neuroprotection

回答／川崎 薫
 Kaoru KAWASAKI

Q: 硫酸マグネシウムはどのようにして早産児の神経保護に働くのでしょうか。そして、実際どのような効果があるのでしょうか。

（神奈川県 L.S.）

A: 硫酸マグネシウムは興奮性神経伝達物質の遮断、胎児脳血流の安定化、抗酸化および抗炎症作用を介して、早産児の神経保護作用を発揮すると考えられている。具体的な作用機序については、硫酸マグネシウムがカルシウム拮抗薬としてNMDA受容体に作用し、カルシウムイオンの細胞内流入を遮断することや、血管拡張による血流安定化や抗酸化作用のほか、炎症性サイトカイン（IL6, TNF- α ）の産生を抑制する抗

炎症作用により神経保護に起因すると推察されている。

実際の効果については、日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた後方視的研究では、硫酸マグネシウムの総投与量が50 g以下の場合は妊娠28週から32週の早産児における脳性麻痺と脳障害の発症が有意に減少することが示された[OR0.40 (95% CI: 0.2-0.98)], [OR0.20 (95% CI: 0.1-0.9)]¹⁾。そして6つのRCTから5917人の妊婦を対象とした最新のメタアナリシスでは、脳性麻痺のリスクが減少した[meta-analysis RR 0.68, 95% CI 0.54-0.85; trial sequential analysis RR 0.69, 95% CI 0.48-0.97]と報告されている²⁾。個々のRCTを見ると(表)、投与量や投

与時間は研究により異なり、また効果もさまざまである。

「日本産婦人科診療ガイドライン産科編2020」にはWHOが推奨するプロトコル「初回投与 4 g + 維持療法 1 g/時間で24時間投与または分娩まで継続」は切迫早産での適応が認められている投与方法であると記載されているが、本邦での投与方法は明文化されていない。

維持療法の意義については議論の余地がある。米国のプロトコルには、妊娠32週未満で30分から24時間以内の分娩が予想される場合に投与を考慮すべきと記載されている。投与量は過去のRCTを引用し、①4 gボーラス投与（30分以上かけて）1回、②1 g/h持続点滴（24時間）、③2

表 硫酸マグネシウムの神経保護作用について検討したRCT

発表者/年	国	対象者数	対象週数	投与量		投与期間	死亡 (%)	脳性麻痺 (%)
				ボーラス (g)	維持量 (g/hr)		RR (95%CI)	RR (95%CI)
Mittendorf, 2002	アメリカ	59	25-33	4	0	維持投与なし	3.3/3.4 0.97 (0.06-14.74)	10/0 6.77 (0.37-125.65)
Crowther, 2003	オーストラリア ニュージーランド	1062	<30	4	2	最長24時間	13.8/ 17.1 0.83 (0.64-1.09)	6.8/8.2 0.83 (0.54-1.27)
Duley, 2006	33か国	1593	制限なし	4	1	最長24時間	26.1/23.6 1.11 (0.93-1.31)	0.3/0.6 0.4 (0.08-2.05)
Marret, 2006	フランス	573	<33	4	0	維持投与なし	9.4/10.4 0.79 (0.44-1.44)	10.0/11.7 0.78 (0.47-1.31)
Rouse, 2008	アメリカ	2241	24-31	6	2	最長12時間	9.5/8.5 1.12 (0.85-1.47)	1.9/3.5 0.55 (0.32-0.95)
Wolf, 2020	デンマーク	560	24-31	5	1	最長24時間	6.4/7.1 0.85 (0.45-1.60)	2.0/3.3 0.61 (0.23-1.65)

g/h持続点滴（12時間）のどれかを行うことが推奨されており、24時間以上の維持療法は勧められていない³⁾。

今後、本邦でも神経保護作用を目的とする硫酸マグネシウムの投与に関する大規模な前向き研究が施行され、投与量や時期、時間、維持療法の是非について検討が行われることが望まれる。

参考文献

- 1) Ohhashi M, Yoshitomi T, Sumiyoshi K, et al. : Magnesium sulphate and perinatal mortality and morbidity in very-low-birthweight infants born between 24 and 32 weeks of gestation in Japan. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 201 : 140-145, 2016.
- 2) Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, et al. : Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery : a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG*, 127 : 1180-1188, 2020.
- 3) The Johns Hopkins Manual[®] of Gynecology and Obstetrics 6th Edition, 2020.

投稿規定

論文投稿の際の必要書類は近畿産科婦人科学会のホームページに掲載 (<http://www.kinsanpu.jp>)

1. 投稿資格

原則として本会会員に限る。ただし会員以外のものでも、編集委員会で承認され、所定の掲載料を支払ったものは受けつける。

2. 投稿内容

本誌は産科学、婦人科学、これらと関連のある領域ならびに本会に関係のある原稿を広く受けつける。

- 投稿原稿の種類：論文（原著；臨床研究・基礎研究他、症例報告、総説）、依頼原稿（「臨床の広場」、「今日の問題」、「会員質問コーナー」）、学会ならびに各府県医学会の事項、研究部会記録、学術集会プログラム・抄録、その他。
- 論文（原著；臨床研究・基礎研究他、症例報告、総説）は、複数の外部査読者や常任編集委員が査読を行う。依頼原稿は常任編集委員が査読を行う。研究部会記録は研究部会世話人が査読を行う。
- 投稿原稿は倫理的観点から十分考慮されたものでなければならない。倫理的に注意すべき点がある場合、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を参照し、各著者の所属する大学・病院等での倫理委員会等の審査を受けなければならない。なお、編集委員会よりその証明を請求される場合がある。

投稿原稿について開示すべき利益相反があるときは、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、公益社団法人日本産科婦人科学会の「利益相反に関する指針」による。

3. 論文原稿送付について

- 1) 投稿の方法は電子投稿に限る。

<https://mc.manuscriptcentral.com/kinsanpu>にアクセスし、必須事項を入力の上、表示される指示に従って投稿すること。

- 2) 必ず投稿前にファイル内の文字化け、画像の鮮明度などを確認すること。
- 3) すべての著者は所定の誓約書と著作権移譲書をpdf形式の電子ファイルとして、アップロードすること。

4. 論文の受理

他誌に未発表の論文で、その原稿は以下に述べる投稿規定を満足し、直ちに印刷できる状態にあるものでなければならない。論文の採否は査読のうえ、常任編集委員会で決定する。

5. 論文の著作権について

論文の著作権は、近畿産科婦人科学会に所属する。

6. 論文の掲載

論文は、印刷雑誌およびオンラインジャーナルに掲載する。論文の掲載は受理順によるが、速やかな掲載

を希望するときは、特別掲載として取り扱う。希望者は投稿時に「特別掲載」を選択すること。

7. 論文作成

論文は和文または英文とする。

論文作成には次の諸点に留意されたい。

1) 和文論文の場合

- a. 記載事項：表題、著者名（症例報告は筆頭著者を含め8名までとする）、所属、緒言、研究(実験)方法、結果(成績)、考察、総括または結論、参考文献、付図・表説明の順に記載し、別に図表と、800字以内の和文抄録および和文キーワード（5語以内）を付す。また英語にて、表題（文頭のみ大文字とする）、著者名、所属を表記し、200ワード以内の英文抄録および英文Key words（5ワード以内）を付す。

また、症例について記載する際には、プライバシー保護の観点から必要最小限の情報のみを記載すること（来院日や手術日などの具体的な記述はしない等）。

- b. 体裁：当用漢字、現代かなづかいで、横書きとする。原稿の長さは原則として、本誌20頁以内（1頁約1600字）とする。文字原稿作成にはMicrosoft Wordを用い、必ず連続で行番号を付記する。

2) 英文論文の場合

- a. 記載項目：表題、著者名（症例報告は筆頭著者を含め8名までとする）、所属（公式に定められた英訳名）、Abstract（200ワード以内）、Key words（5ワード以内）、Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, Figure Legends, Table Legends の順に記載し、別に図表と800字以内の和文抄録を同時に提出すること。

- b. 体裁：原稿の長さは原則として、本誌10頁以内とする。文字原稿はMicrosoft Wordを用いて作成し、連続で行番号を付記する。

- 3) 学術用語：日本医学会の所定に従い、動物名はカタカナで（例：ラット、モルモット）、化学物質名、薬品名は原語を活字体またはカタカナで、外国の人名、地名は原語のまま活字体で書くこと。なお、治療薬の表記は、原則として一般名で表現すること。また、利益相反の問題に十分配慮すること。

- 4) 単位、記号：メートル法または公式の略語を用いる。
例：m, cm, mm, g, mg, μ g, ng, pg, L, mL, $^{\circ}$ C, pH, M, IU, cpmなど。

- 5) 参考文献：本文中では、参考箇所の右肩に上付き

で出典順に番号を打って記載する(例:¹⁾, ^{1,5)}, ^{1,5)}).
 篇末には出典順に次の要領でまとめる.

- a. 雑誌: 雑誌名は, 和文誌は医学中央雑誌略名(医学中央雑誌刊行会編), 欧文誌は Quarterly Cumulative Index Medicus等に従って略する.

著者は3人までは全員, 4人以上の場合は3人と他(et al.)とする. 欧文著者は姓を先に, 名は略記で後に付す. 著者名: 題名. 雑誌名, 巻: 開始頁-終了頁, 発表西暦年.

例: 小西郁生, 伊東和子, 堀内晶子: 内膜炎を母地とする卵巣癌の特徴と予後. 臨婦産, 60: 134-139, 2006.

East N, Alobaid A, Goffin F, et al.: Granulosa cell tumour: a recurrence 40 years after initial diagnosis. J Obstet Gynecol Can, 27: 363-364, 2005.

- b. 単行本: 著者名: 書名. 開始頁-終了頁, 出版社, 発行地, 発行西暦年.

例: 大熊輝夫: 現代臨床精神医学. p57-71, 金原出版, 東京, 2005.

Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ: Williams Obstetrics 21st. p681-682, McGraw-Hill, New York, 2001.

- c. 全集または分担執筆: 執筆者名: 題名, “全書名” 編者名, (巻数), 開始頁-終了頁, 出版社, 発行地, 発行西暦年.

例: 森 崇英: 着床の基礎組織. “図説 ARTマニユアル” 森 崇英, 久保春海, 岡村 均編, p171-186, 永井書店, 大阪, 2002.

Patrick D: Maternal and perinatal infection. “Obstetrics: normal and problem pregnancies” 4 ed. Ed by Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, p1293-1345, Churchill Livingstone, New York, 2002.

- d. 欧文原稿の文献引用で和文誌を引用するときは, 公式欧文略号を用い, それがない場合は日本語名をそのままローマ字書きとする. いずれの場合も(In Japanese)と註記すること.

- 6) 図表: 適切なソフト(Excel, Power Point, Photoshop等)を用いて作成し, 通しナンバーを付ける. 図表にはタイトルを付ける. また写真は図(Fig)として取り扱う. 光顕写真には撮影倍率を明記し, 電顕写真にはスケールを入れること. また図表の挿入位置を文中に明記すること.

8. 研究部会記録投稿形式

- 1) 投稿の方法は電子投稿に限る.

<http://mc.manuscriptcentral.com/kinsanpu>にアクセスし, 必須事項を入力の上, 表示される指示に従って投稿すること.

- 2) 記載事項は和文論文に準ずる.

- 3) 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

- 4) 表題, 著者名, 所属を和文と英文の両方で表記する.

9. 校 正

掲載論文は初校のみ著者校正とする. この際には組版面積に影響を与えるような改変は許されない.

10. 別 冊

別冊の希望部数は著者校正の際に, 校正紙に朱書のこと.

11. 掲載料

投稿料, 掲載料は無料である. しかし, 下記に対しては実費を申し受ける.

- 1) 特別掲載は全額著者負担

- 2) 表組み, 写真版, 図・スケッチ, 原色版, 特別印刷などの費用

- 3) 本誌6頁以上の超過頁

- 4) 別冊代およびその郵送料(電子メールによるPDFファイル送信は無料)

- 5) 研究部会記録

各研究部会につき5頁までは無料とし, それ以上の超過頁については, 上記2)と3)に基づいた計算額の2分の1を徴集する. なお, その負担者については世話人が決定する.

これらの費用は論文が掲載されたときに徴集する.

12. 論文原稿の掲載順位, 体裁等について

これについては, 常任編集委員会に一任する.

13. 電子投稿・登録者情報について

電子投稿システムへ登録された情報は, 近畿産科婦人科学会の会員情報として登録される.

投稿者がそれを希望しない場合は別途事務局に連絡して会員情報として登録されないようにすることができる.

14. 投稿規定の改変

投稿規定の改変は, そのつど編集委員会によって行い, 理事会の承認を得る.

昭和58年6月1日改定	平成24年5月13日改定
昭和61年7月16日改定	平成24年12月6日改定
平成4年2月23日改定	平成25年12月12日改定
平成10年5月24日改定	平成27年12月10日改定
平成13年12月13日改定	平成30年10月30日改定
平成14年12月12日改定	令和4年6月3日改定
平成15年12月11日改定	令和5年1月13日改定
平成22年2月10日改定	

(注意事項)

- * 1 研究部会記録の内容を他誌に投稿する場合は, 二重投稿にご注意ください.
- * 2 「個人情報の保護に関する法律」を熟読の上投稿してください.

「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

平成17年4月から「個人情報の保護に関する法律」が施行されています。また厚生労働省からは「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」が公表され、その中では「特定の患者・利用者の症例や事例を学会で発表したり、学会誌で報告したりする場合等は、氏名、生年月日、住所等を消去することで匿名化され则认为られるが、症例や事例により匿名化が困難な場合は、本人の同意を得なければならない」とされています。

本誌に掲載されている、論文、研究部会報告、学会抄録などに含まれる患者個人情報については、個人を識別できる情報を除外して匿名化されていればこの法律でいう個人情報には該当しませんし、匿名化が困難な症例についても、発表の同意を個別に得ておられれば問題はありません。

編集委員会では平成15年の電子ジャーナルとの併用化を契機として、個人を識別できる可能性があり学術的に必須でない、診療日時、患者イニシャル、人種・国籍などを、また不要な場合は年齢についても、編集作業の過程で本文、図表、写真などから削除あるいは修正してきました。しかし、研究部会報告や学会抄録においては修正が困難あるいは不可能ですので、個人を特定できる情報の修正については慎重な対応をお願いいたします。

この新法施行を機に、会員皆様の施設においても個人情報保護に関する宣言（プライバシーポリシー、プライバシーステートメント等）や個人情報を適正に取り扱うための各種規定を策定・公開されていることと存じます。本誌へ投稿される論文、研究部会報告、学術集会抄録要旨の記載などに際しましては、著者の責任において、それらに沿って患者個人情報の取り扱いを配慮されるよう重ねてお願い申し上げます。

令和5年2月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 松村 謙臣

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(独立行政法人科学技術振興機構)

掲載内容	1 巻 1 号以降：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文，診療論文，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題 62 巻 1 号以降：会員質問コーナー 66 巻 3 号以降：原著論文（臨床研究・基礎研究他），症例報告論文，総説，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題
掲載画面	目次一覧，抄録，引用文献，全文閲覧用 PDF
公開日	刊行月の翌月予定
費用	無料
閲覧	入会等手続き なし
リンク	直接 https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja へアクセス 全文閲覧には，53 巻 1 号以降は，ID ナンバー（購読者番号）とパスワードが必要. ★ID ナンバー（購読者番号）：各人の日産婦学会員コード（数字のみで 8 桁）の 前に k（小文字）をつけたもの（例 k19000000 k20000000）. ★パスワード：sanpunosinpo このパスワードは全会員共通で初回のみ使用し，その後は会員ご自身でパスワ ードを設定・管理してください. 新しいパスワードは，半角英数字 4 ～ 32 文字で設定し，「産婦人科の進歩」ト ップ画面にあるパスワード変更欄で登録すること.

「Medical Online」(株式会社メテオ)

掲載内容	15 巻 1 号以降（一部脱落あり）：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文， 診療論文，学術集会抄録（一般演題） 66 巻 3 号以降：原著論文（臨床研究・基礎研究他），症例報告論文，総説，学術集 会抄録（一般演題）
掲載画面	目次一覧，抄録，全文閲覧用 PDF
公開日	刊行月の翌月予定
費用	1 論文全文ダウンロード 726 円（税込），その他はホームページ参照
閲覧	会員入会手続き必要（入会無料） アドレス http://www.medicalonline.jp/ 会員登録 上記ホームページより登録 総合問合せ info@medicalonline.jp/ 料金窓口 fee@medicalonline.jp/

すこやかな笑顔のために

雪印ビーンスターク株式会社

めざしているのは、母乳そのもの。

赤ちゃんに最良の栄養は母乳です。

ビーンスタークすこやか M1 は母乳が足りないときや与えられないときに、母乳の代わりにお使いいただくためにつくられたミルクです。



ビーンスターク
BeanStalk

公式サイト
<https://www.beanstalksnow.co.jp/>

育児情報のコミュニティサイト
まめこみ <https://www.mamecomi.jp/>

BeanStalk 大塚製薬と雪印ビーンスタークが
赤ちゃんのすこやかな笑顔のために
お届けするブランドです。