

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.76 No.1 2024

研究

■症例報告

- 卵巣に子宮内膜症性嚢胞を背景として中腎様腺癌と
漿液粘液性境界悪性腫瘍が併存した1例 ———— 鈴木裕紀子他 1
- 腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術を契機に診断した性交歴がない
Fitz-Hugh-Curtis症候群の1例 ———— 沈 嬌他 8
- 妊娠18週に巨大絨毛膜下血腫を形成したが抗凝固療法を継続し、
正期産に至った抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の1例 ———— 高岡 幸他 16
- 妊娠中の付属器腫瘍手術の術式の検討：
吊り上げ式腹腔鏡補助下手術と開腹手術 ———— 徳重 悠他 25
- 医源性早発卵巣不全の不妊女性3例に対するエストロゲン療法の治療経験 ———— 栗谷 佳宏他 32
- 診断確定までに時間を要したCA125の高値を伴う付属器・腹膜悪性腫瘍の2症例 ———— 北村 幸子他 38
- 当院で経験した長径30cmを超える巨大卵巣腫瘍の3症例 ———— 別宮 史子他 45
- 臍帯動脈瘤を認めた子宮内胎児死亡の1例 ———— 赤田 将他 54
- 甲状腺乳頭癌への悪性転化を認めた成熟嚢胞性奇形種の1例 ———— 清水 優作他 60
- 診断に苦慮した外陰発生の
粘液炎症性線維芽細胞肉腫（myxoinflammatory fibroblastic sarcoma）の1例 ———— 浅井 麻由他 69

臨床

■臨床の広場

- 葉酸サプリメント摂取は周産期予後を改善する～up to date～ ———— 藤田 太輔 79

■今日の問題

- HBOCに関する遺伝カウンセリング ———— 太田 菜美他 83

■会員質問コーナー

- ③38 羊水除去の排液速度、除去量について ———— 回答／桂 大輔 86
- ③39 非侵襲性出生前遺伝学的検査（NIPT）の活用について ———— 回答／前田 英子 88

■会 告

- 第150回総会ならびに学術集会 1／演題応募方法 2／関連学会・研究会のお知らせ 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 ———— 89

■ CASE REPORT

- A case of mesonephric-like adenocarcinoma coexisting seromucinous borderline tumor on the back of endometriotic cyst in the ovary
Yukiko SUZUKI, et al. 1
- A case of Fitz-Hugh-Curtis syndrome with no sexual history diagnosed during laparoscopic ovarian cystectomy
Jiao SHEN, et al. 8
- A case of antiphospholipid syndrome with anticoagulation-related massive subchorionic hematoma at 18 weeks of pregnancy, resulting in a live birth after continued anticoagulant therapy
Sachi TAKAOKA, et al. 16
- Surgical techniques for ovarian tumor resection during pregnancy:
Role of gasless laparoscopy assisted surgery and laparotomy
Yu TOKUSHIGE, et al. 25
- Estrogen therapy for iatrogenic premature ovarian insufficiency-induced infertility : a case series
Yoshihiro KURITANI, et al. 32
- Three cases of adnexal and peritoneal malignancies with high CA125 levels that took time to confirm the diagnosis
Sachiko KITAMURA, et al. 38
- Three cases of giant ovarian tumors exceeding 30 cm in length experienced at our hospital
Ayako BEKKU, et al. 45
- A case of umbilical artery aneurysm
Masashi AKADA, et al. 54
- A case of ovarian mature cystic teratoma with malignant transformation to papillary thyroid carcinoma and review of the literature
Yusaku SHIMIZU, et al. 60
- A case of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma in the vulva
Mayu ASAI, et al. 69

第150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150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。

2024年度近畿産科婦人科学会 会長 赤崎 正佳
第150回近畿産科婦人科学会学術集会 会長 木村 文則

記

会 期：2024年6月15日（土）、16日（日）

会 場：奈良県コンベンションセンター

〒630-8013 奈良市三条大路1-691-1

TEL：0742-32-2290

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150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 募 集 期 間：2023年11月1日（水）～ 2024年2月9日（金）

演 題 申 込 締 切：2024年2月2日（金）15：00

お 問 い 合 わ せ 先：第150回近畿産科婦人科学会学術集会 運営事務局

E-mail：kinsanpu150@naramed-u.ac.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

〒634-8522 橿原市四条町840

奈良県立医科大学産婦人科学講座

担当：河原 直紀

TEL：0744-22-3051／FAX：0744-23-6557

E-mail：kinsanpu150@naramed-u.ac.jp

運営事務局

〒630-8014 奈良市四条大路1-3-45

インパクト株式会社

TEL：050-3146-3981／FAX：0742-33-6441

E-mail：kinsanpu150@naramed-u.ac.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。不等号は全角でご入力ください。
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。

【関連学会・研究会のお知らせ】

第23回近畿産婦人科内視鏡手術研究会
— Kinki Society for Gynecologic Endoscopy —

日 時：令和6年2月4日（日） 10：00～17：30

会 場：梅田スカイビル スペース36L（大阪梅田）

大阪市北区大淀中1-1（梅田スカイビル タワーウエスト36階）

研究会長：市立貝塚病院 横井 猛

参 加 費：3,000円

入 会 金：5,000円

年 会 費：不要

備 考：参加証明，受講証明の登録は，JSOGアプリまたはJSOGカードが必要です。

本研究会は近畿圏内の産婦人科医を対象に，内視鏡手術に関連する知識の共有とスキルアップを目的として設立され，毎年2月に開催しております。

今回は，会長講演，内視鏡ビデオアワード受賞講演，ランチョンセミナー，合併症報告を主題とした一般演題を予定しております。

事務局 吹田徳州会病院産婦人科 梅本 雅彦

TEL：06-6878-1110

E-mail：m.umemoto@tokushukai.jp

【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、WEBを利用したオンライン投稿システムを導入しております。

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ありましたら、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76巻（2024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（9月25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	前年11月末までの受理論文	—	5月末までの受理論文	—
研究部会記録 （投稿システムにて受付）	—	—	—	7月20日
「臨床の広場」 「今日の問題」 「会員質問コーナー」	10月20日	1月20日	4月20日	6月20日
学術集会 プログラム抄録	—	2月末日	—	7月末日
常任編集委員会 （査読審査） 開催日	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した。秋期学術集会後、翌年7月20日まで受付いたします。

【症例報告】

卵巣に子宮内膜症性嚢胞を背景として中腎様腺癌と
漿液粘液性境界悪性腫瘍が併存した1例鈴木 裕紀子¹⁾, 小 菊 愛¹⁾, 夏 山 貴 博¹⁾, 森 上 聡 子¹⁾
近 田 恵 里¹⁾, 石 原 美 佐²⁾, 成 田 萌³⁾, 佐 原 裕 美 子¹⁾

1) 神戸市立西神戸医療センター産婦人科

2) 同・病理診断科

3) 兵庫県立がんセンター婦人科

(受付日 2023/2/17)

概要 子宮頸管に多く発生する中腎癌（mesonephric carcinoma；MC）に類似する悪性腫瘍として、中腎様腺癌（mesonephric-like adenocarcinoma；MLA）が2020年度版のWHO分類において新たに卵巣癌および子宮内膜癌の組織学的分類に追加されたが、その発生母地については明らかになっていない。今回われわれは、MLAがミューラー管由来であることを示唆する卵巣癌の症例を経験したので報告する。症例は28歳、卵巣腫瘍合併妊婦として当院に紹介となった。妊娠12週に撮像したMRI画像では嚢胞内に壁在結節を認め、妊娠に伴う脱落膜様変化を第一に考えるものの、悪性の可能性も完全には否定できない所見であったため、妊娠初期における手術も提示したが希望されず、画像評価にて慎重に経過観察を行い妊娠継続とした。妊娠40週に妊娠高血圧腎症のコントロールが不良となったため帝王切開術を実施し、その際に右卵巣腫瘍核出術を行った。病理学的には脱落膜化変化を伴う子宮内膜症性嚢胞を背景としてMLAと漿液粘液性境界悪性腫瘍が併存する像が認められ、MLAがミューラー管由来であることを示唆する所見であった。画像診断的に、妊娠中の子宮内膜症性嚢胞は脱落膜様変化と卵巣癌合併の鑑別が難しく、今回も後方視的には卵巣癌合併の可能性をより強く考慮することが望ましかったかもしれないが、脱落膜様変化を背景としてMLAと漿液粘液性境界悪性腫瘍が混在したことは卵巣癌の鑑別をより困難なものにしたと推察された。今後症例を蓄積することによって、MLAの起源や予後、標準治療の確立が望まれる。〔産婦の進歩76（1）：1-7，2024（令和6年2月）〕

キーワード：中腎管様腺癌、漿液粘液性境界悪性腫瘍、子宮内膜症性嚢胞、卵巣癌、妊娠

【CASE REPORT】

A case of mesonephric-like adenocarcinoma coexisting seromucinous borderline tumor
on the back of endometriotic cyst in the ovaryYukiko SUZUKI¹⁾, Ai KOGIKU¹⁾, Takahiro NATSUYAMA¹⁾, Satoko MORIKAMI¹⁾
Eri KONDA¹⁾, Misa ISHIHARA²⁾, Moyu NARITA³⁾ and Yumiko SAHARA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

2) Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

3) Department of Gynecologic Oncology, Hyogo Cancer Center

(Received 2023/2/17)

Abstract Mesonephric carcinomas (MC) are rare malignant tumors in the mesonephric remnant of the uterine cervix. Recently, mesonephric-like adenocarcinomas (MLA), which share similar characteristics with MCs, have been classified in the 5th edition of WHO Classification of Tumors. The exact origin of MLA remains unclear, as they may either arise from the mesonephric tissue or represent Müllerian tumors that closely resemble MC. In this study, we present the case of a 28-year-old pregnant woman with an ovarian cyst. While we could not dismiss the possibility of malignancy, our primary suspicion was that the tumor

was an endometriotic cyst exhibiting decidualization based on the MRI image. Following consultation, we made the decision to carefully proceed with the pregnancy without resorting to surgery. During the caesarian section, we performed an ovarian cystectomy, revealing that the cyst was, in fact, an MLA coexisting with seromucinous borderline tumors located on the posterior aspect of the endometriotic cyst. This particular case provides further evidence supporting the notion that MLA represents a Müllerian adenocarcinoma demonstrating mesonephric differentiation. Differentiating between a malignant tumor and an endometriotic cyst with decidualization, during the gestational period poses a challenge. Moreover, the coexistence of MLA and seromucinous borderline tumors likely contributed to the difficulty in distinguishing between benign and malignant conditions. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 1-7, 2024(R6.2)]

Key words: mesonephric-like adenocarcinoma, seromucinous borderline tumor, endometriotic cyst, ovarian cancer, pregnancies

緒 言

中腎癌 (mesonephric carcinoma: MC) は、非常にまれな子宮頸管に発生する中腎管遺残に関連した悪性腫瘍である。このMCに病理学的に類似した特徴を示す悪性腫瘍として中腎様腺癌 (mesonephric-like adenocarcinoma: MLA) が2020年度版のWHO分類において新たに卵巣癌・子宮内膜癌に分類された。発生母地については傍卵巣領域の中腎管遺残組織より発生するという説と、ミューラー管由来の腫瘍が2次的に分化転換したとする説が唱えられている。今回われわれは、後者の説を支持するような、MLAと漿液粘液性境界悪性腫瘍が子宮内膜症性嚢胞を背景として併存していた1症例を経験したので報告する。

症 例

症例は28歳、2妊0産。既往歴、家族歴に特記事項を認めなかった。X-2年に、がん検診目的の経膈超音波検査にて子宮筋腫と右卵巣の腫大を指摘され、右卵巣はMRI画像にてT1強調画像で高信号、T2強調画像で低信号、脂肪抑制を受けない長径30 mmの子宮内膜症性嚢胞が疑われた。

X年に自然妊娠成立し、子宮筋腫および卵巣腫瘍合併妊娠として当科に紹介となった。妊娠12週に撮像したMRI画像では、右卵巣由来と考えられる長径65 mm大のT1強調画像・T2強調画像でともに高信号を示し、脂肪抑制を受けない嚢胞性腫瘍を認めた (図1)。嚢胞内部は多彩な信号強度を示す壁在結節様の所見を認め、子宮内膜症性嚢胞を背景としていることから妊娠に伴

う脱落膜様変化を第一に考えるものの、結節部は拡散制限を伴っており apparent diffusion coefficient (ADC) も低値であったことから悪性を完全には除外できない所見であった。妊娠初期における手術の選択肢も提示したが希望されず、最終的には超音波検査とMRI撮像などの画像評価で慎重にフォローしていく方針となった。妊娠31週に撮像したMRI画像で右卵巣腫瘍は、16×66 mmの大きさで扁平に圧排された構造物として認められた。結節部分を含め、明らかな増大傾向は認めなかったため、経過中には悪性腫瘍は否定的と判断して妊娠継続とした。

妊娠40週0日、妊娠高血圧腎症のコントロールが不良となり、緊急帝王切開術を実施し、その際に右卵巣腫瘍核出術を行った。核出時に術中操作で腫瘍壁が破綻し、チョコレート様の成分とともに一部黄色の内容液を認めた (図2)。



図2 帝王切開時摘出標本 (右卵巣腫瘍)
チョコレート様の成分と、一部黄色の内容液を含んでいた。充実性結節2つと、内膜症性病変様の断片化した嚢胞壁を認めた。充実部については後方視的にどちらがMLAでどちらがSMBTであるかは判然としなかった。

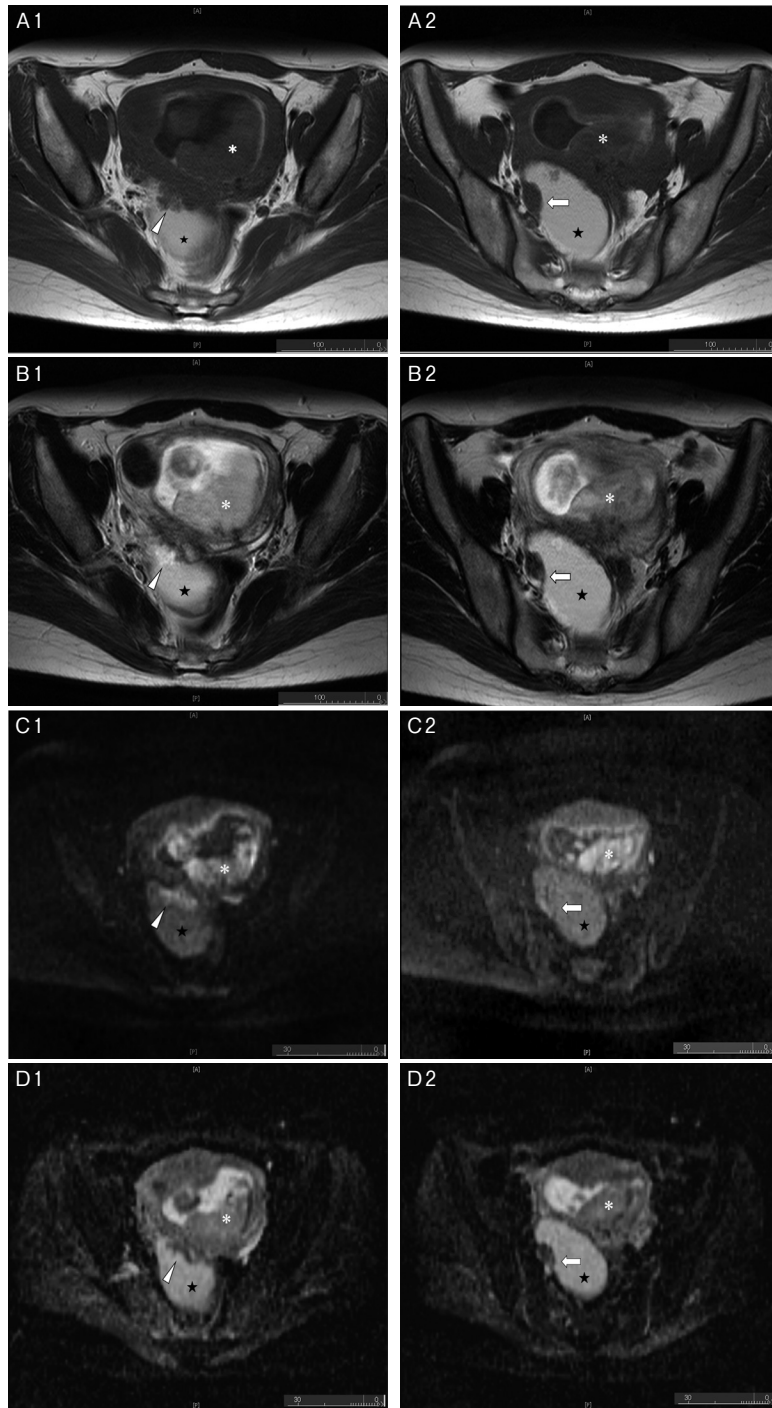


図1 妊娠12週時のMRI画像所見

★：右卵巣腫瘍 *：胎盤 ▷：腹側の壁に結節（乳頭状）⇒：背側の壁に結節（扁平）A1：T1強調画像 腫瘍は高信号，結節（▷）は低信号で胎盤と等信号．A2：T1強調画像 結節（⇒）は低信号，胎盤よりもやや低信号．B1：T2強調画像 腫瘍は高信号，結節（▷）はまだら状に高信号．B2：T2強調画像 結節（⇒）は低信号，胎盤とは信号強度が異なる．C1：拡散強調画像 結節（▷）は胎盤と同等の高信号域を含む．C2：拡散強調画像 結節（⇒）内に高信号領域をごく一部で認める．D1：ADC map 結節（▷）は低信号．D2：ADC map 結節（⇒）は胎盤よりもさらに低信号．

子宮後壁および前壁に内膜症性病変があり、卵巣と後腹膜、子宮壁に癒着している状態であった。少量の淡々血性腹水を認めた。病理組織学的には、間質内に腺腔や充実性胞巣を形成して浸潤性に増殖する病変と、充実性結節部においては大小の嚢胞構造および嚢胞内に乳頭状に増殖する病変が認められた。前者である間質内への充実性増殖部はHE染色にて核胞体比の高い円柱状細胞が腺腔や篩状の胞巣、乳頭状配列、充実性集塊など多彩な像を示していた。細胞質は好酸性顆粒状で、核の大小不同、核形不整がみられた。核分裂像が散見されたが、壊死は認めなかった(図3-1)。同部位の免疫染色にてGATA3(図4-1)、CD10(図4-2)、TTF-1(図4-3)、PAX8、Cytokeratin7、Calretininが陽性、Estrogen Receptor、Progesterone Receptor、WT1、Inhibinは陰性、p53が野生型であり、MLAと診断した。また、後者である乳頭状増殖部は乳頭状、樹枝状の間質軸を伴う円柱上皮の増殖がみられ、嚢胞腔内に粘液を貯留していた。胞体に弱好酸性で粘液を有する細胞が認められ、好中球浸潤が目立った。細胞異型は軽度～中等度であり、漿液粘液性境界悪性腫瘍と診断した(図3-2)。以上より、MLAと漿液粘液性境界悪性腫瘍が併存する像と考えられた(図3-4)。また、上皮下間質は脱落膜様変化を伴う円柱上皮による被覆が認められる部分があり、背景に子宮内膜症性嚢胞が存在すると考えられた(図3-3)。手術後に撮像したCT画像では、明らかな転移は認めなかった。術後2週間時点での腫瘍マーカーはCA125 82.0 U/mL、CA19-9 25.0 U/mL、CEA 0.8 ng/mLであり、CA125が軽度上昇していたが、術後2カ月時点ではCA125 22.3U/mLと低下していた。Positive markerである可能性もあるが、術後の炎症を反映していた可能性も否定できない推移と考えられた。

以上の診断から、staging laparotomyを推奨したが、妊孕性温存の希望が強く、帝王切開術から1カ月半後に腹式右付属器摘出術と大網切除術を実施した。腹腔内は子宮体部漿膜面に表

在性子宮内膜症が多数存在し、ダグラス窩は癒着し、一部閉鎖していた。右卵巣が強固に癒着していた場所より尾側の後腹膜に結節を認めたため組織生検を実施した。その他、肉眼的に明らかな播種性病変やリンパ節の腫大を認めなかった(図5)。病理組織診断にて右卵巣にMLAの残存を認め、生検した後腹膜にも腫瘍細胞を疑う異型腺上皮が存在した。腹水細胞診は陰性であった。手術進行期分類(日産婦2014, FIGO 2014) IIB期と診断した。

本人希望により専門施設に紹介、転院し治療を継続した。リンパ節郭清術は希望されず、帝王切開術から3カ月後に腹式子宮全摘術と左付属器摘出術を実施された。病理組織学的に残存腫瘍を認めなかった。術後補助化学療法を勧めるも、希望されず経過観察の方針となった。現在に至るまでの約1年6カ月、再発兆候を認めていない。

考 察

中腎癌(mesonephric carcinoma; MC)は非常にまれで、大部分が子宮頸管に発生する胎生期中腎管遺残に由来する悪性腫瘍である。MCに形態的・免疫染色学・分子化学的に類似した特徴を示す悪性腫瘍として、中腎様腺癌(mesonephric-like adenocarcinoma; MLA)が2020年度版のWHO分類において新たに卵巣癌および子宮内膜癌の組織分類に追加された¹⁾。形態的・免疫染色学・分子化学的にはMCに類似する一方で、遺伝子変異といった他のパラメーターはミューラー管由来の可能性も示唆することから、MLAが卵巣および子宮体部に発生する真のMCであるのか、それともMCを模倣するミューラー管由来の腺癌であるのか議論の分かれるところであり、組織学的に確立されるまでの間MLAと呼称するようになった²⁾。すなわち、本来は中腎管遺残組織が認められないはずの子宮内膜や卵巣において、中腎管に類似した腫瘍が発生するメカニズムについては解明されておらず、傍卵巣領域の中腎管遺残組織より発生するという説と、ミューラー管由来の腫瘍が2次的に分化転換したとする説が唱えられている。

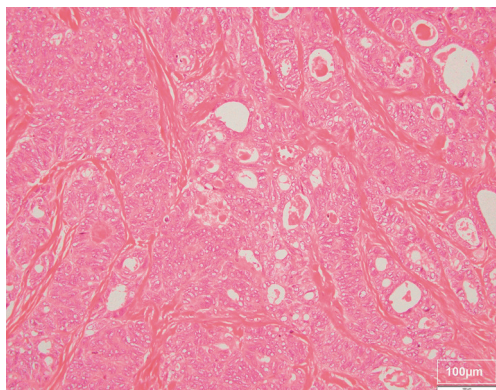


図3-1 MLA部分 (HE染色×20)

核胞体比の高い円柱状細胞が腺腔や篩状の胞巣、乳頭状配列、充実性集塊などの多彩な像を示していた。細胞質は好酸性顆粒状で、核の大小不同、核形不整がみられた。核分裂像が散見されたが、壊死は認めなかった。

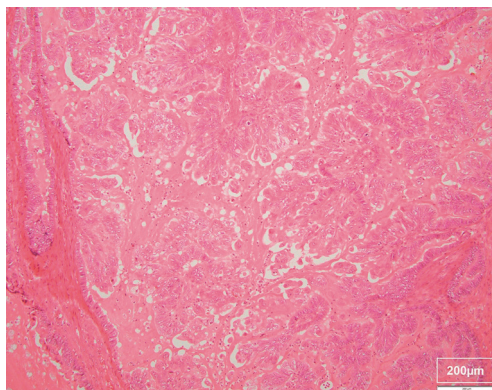


図3-2 漿液粘液性境界悪性腫瘍部分 (HE染色×10)

乳頭状、樹枝状の間質軸を伴う円柱上皮の増殖がみられ、嚢胞腔内に弱好酸性の粘液を貯留しており、好中球浸潤が目立った。細胞異型は軽度～中等度であった。

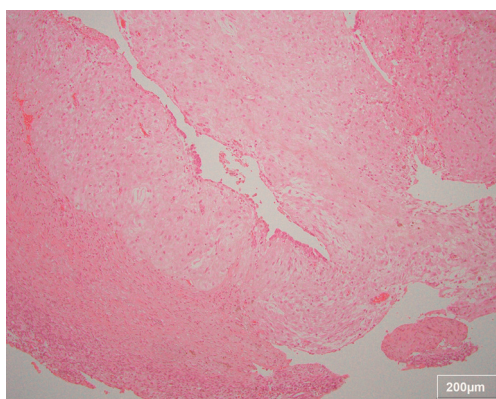


図3-3 内膜症性嚢胞部分 (HE染色×10)

上皮下間質は脱落膜様変化を伴う円柱上皮による被覆が認められた。

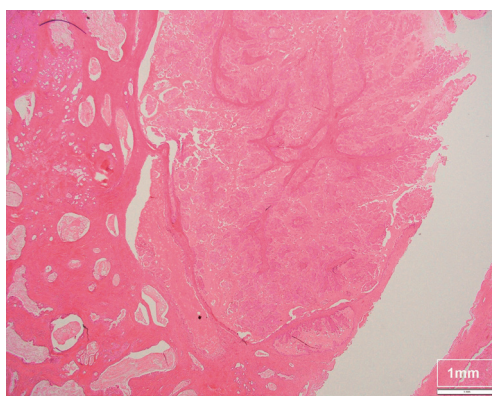


図3-4 MLA (左) と漿液粘液性境界悪性腫瘍 (右) 併存部 (HE染色×2)

McCluggageらはMLAと低異型度漿液性癌の2領域を有する卵巣癌症例を³⁾、DundrらはMLAと漿液性境界悪性腫瘍を有する卵巣癌症例を⁴⁾、SeayらはMLAと子宮内膜症性病変が併存していた症例を報告している⁵⁾。これらMLAがそれぞれ低異型度漿液性癌、漿液性境界悪性腫瘍、子宮内膜症性病変を併存していた複数の症例報告は、MLAがミュー管由来の腺癌を起源とする説を支持するものとなっている。またMLA 7例 (卵巣4例、子宮内膜3例) の遺伝子変異を検討した報告では、MCに特徴的とされるKRAS変異をMLA例の7例 (100%) で認めた。

その一方で、MCに認められず、内膜症由来の卵巣癌との関連が示されているPIK3CAの活性化変異をMLA 3例 (43%) で認めたことから、やはりMLAはMCと類似した遺伝子変異をきたすものの、ミュー管由来を示唆する変異も有すると考えられている⁶⁾。Seayらは、これまで卵巣にMLAを認めた12症例のうち、8症例と大部分においてミュー管由来の嚢腫を併存していたと報告しており、MLAがミュー管由来であることを支持すると考察している⁵⁾。MLAが漿液粘液性境界悪性腫瘍と子宮内膜症の像を併存する確率はきわめて低いと考えられ、

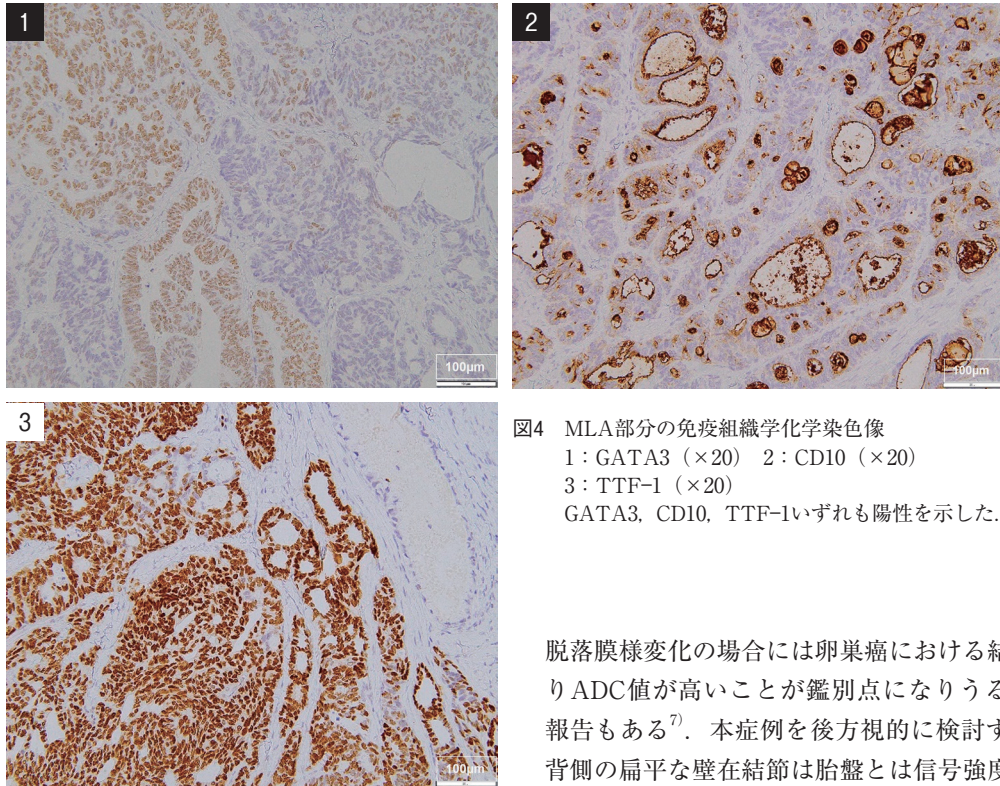


図4 MLA部分の免疫組織化学染色像
1: GATA3 (×20) 2: CD10 (×20)
3: TTF-1 (×20)
GATA3, CD10, TTF-1いずれも陽性を示した。

これまでの報告例も踏まえると、明らかな連続性は認めず併存という形であったものの、やはり本症例もMLAの起源がミュー管とする説を支持する所見であったと考えられる。MLAが真にミュー管由来なのであれば、類内膜癌や明細胞癌のように子宮内膜症性病変を前駆病変として発生することが推察され、やはりMLAを独立した疾患概念として捉えることは妥当であると考えられる。

妊娠中は、プロゲステロンの影響により子宮内膜症性嚢胞の異所性内膜も子宮内膜と同様に脱落膜様変化を生じ肥厚する。MRIにおいて、脱落膜様変化はすべてのシークエンスにおいて胎盤と同様の信号変化を示すとされているが、この所見は卵巣癌合併の場合にも類似し、さらに脱落膜様変化においても拡散制限を示すため、妊娠中の子宮内膜症性嚢胞は妊娠に伴う脱落膜様変化と卵巣癌合併の鑑別がしばしば困難である。今後の症例数の蓄積が必要としながらも、

脱落膜様変化の場合には卵巣癌における結節よりADC値が高いことが鑑別点になりうるとの報告もある⁷⁾。本症例を後方視的に検討すると、背側の扁平な壁在結節は胎盤とは信号強度の違いを認めており、卵巣癌合併の可能性をより強く考慮して説明を行い、妊娠初期に手術を実施する方が望ましかったかもしれない。

MLAの概念は2016年にMcFarlandらが最初に発表した比較的新しい腫瘍であることから、症例の蓄積が不十分であり、臨床経過を明らかにする大規模研究が存在せず、標準治療も確立していない³⁾。卵巣のMLA25例では病期分類された18症例のうち7症例(39%)がⅡ～Ⅳ期と、進行癌として発見された。5年時点のPFSは68%、OSは71%と比較的予後不良な腫瘍であると考えられ、再発部位は肺が最も多く、大網、肝臓と続く⁸⁾。本症例もⅡB期と進行癌でありながら、卵巣癌の標準治療を完遂していない点からも、今後再発に十分注意しなければならないと考える。MLAは比較的新しい概念であり、これまで診断に至らなかった症例も存在している可能性が考えられ、今後症例を蓄積することによって、起源の解明や予後予測、標準治療の確立が望まれる。

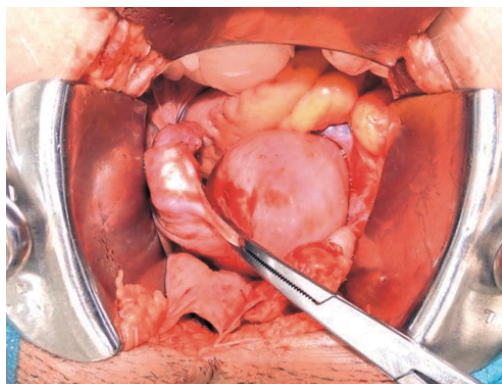


図5 追加手術時（帝王切開後1ヵ月半）の腹腔内所見

結 語

今回われわれは、子宮内膜症を背景として中腎様腺癌と漿液粘液性境界悪性腫瘍が併存した卵巣腫瘍の1例を経験し、中腎様腺癌がミューラー管に由来する可能性を示唆する所見であると考えられた。中腎様腺癌は比較的新しい概念であり、発生起源や予後に関しては今後の症例の蓄積が望まれる。

参考文献

- 1) Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, et al. : 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 81 (10): 1145–1153, 2021.
- 2) McCluggage WG : Progress in the pathological

arena of gynecological cancers. *Int J Gynecol Obstet*, 155 (Suppl 1): 107–114, 2021.

- 3) McCluggage WG, Vosmikova H, Laco J : Ovarian Combined Low-grade Serous and Mesonephric-like Adenocarcinoma: Further Evidence for A Mullerian Origin of Mesonephric-like Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, 39 (1): 84–92, 2020.
- 4) Dunder P, Gregová M, Němejcová K, et al. : Ovarian mesonephric-like adenocarcinoma arising in serous borderline tumor: a case report with complex morphological and molecular analysis. *Diagn Pathol*, 15 (1): 91, 2021.
- 5) Seay K, Akanbi T, Bustamante B, et al. : Mesonephric-like adenocarcinoma of the ovary with co-existent endometriosis: A case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology*, 4: 34: 100657, 2020.
- 6) Mirkovic J, McFarland M, Garcia E, et al. : Targeted Genomic Profiling Reveals Recurrent KRAS Mutations in Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Female Genital Tract. *Am J Surg Pathol*, 42 (2): 227–233, 2018.
- 7) Nakai G, Kitano R, Yoshimizu N, et al. : A Case of Bilateral Decidualized Endometriomas during Pregnancy: Radiologic-pathologic Correlation. *Kobe J Med Sci*, 60 (2): E40–46, 2015.
- 8) Pors J, Segura S, Chiu DS, et al. : Clinicopathologic Characteristics of Mesonephric Adenocarcinomas and Mesonephric-like Adenocarcinomas in the Gynecologic Tract: A Multi-institutional Study. *Am J Surg Pathol*, 45 (4): 498–506, 2021.

【症例報告】

腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術を契機に診断した性交歴がない
Fitz-Hugh-Curtis症候群の1例沈 嬌, 梅田 杏奈, 大谷 梓沙, 西沢 美奈子,
安井 悠里, 堀江 稔, 西崎 孝道, 大西洋子

市立吹田市民病院産婦人科

(受付日 2023/3/10)

概要 Fitz-Hugh-Curtis症候群 (Fitz-Hugh-Curtis syndrome ; FHCS) は骨盤内腹膜炎 (pelvic inflammatory disease ; PID) に伴う肝周囲炎で, PIDの12.0–13.8%にみられる. 主な病原体は性的接触を介し感染するクラミジアおよび淋菌である. 今回, 性交歴がないFHCSの1例を経験した. 症例は37歳女性, 0妊0産. 良性卵巣嚢腫に対し腹腔鏡下卵巣嚢腫摘出術 (total laparoscopic-cystectomy ; TLC) を実施し, 術中観察では肝周囲にviolin string 状の索状物を伴った著明な線維性癒着を認めた. 同所見はFHCSのDefinitive Criteriaである. TLCを行う数カ月前に, 本例は臍周囲の腹痛および虫垂炎に伴う右側腹部痛のエピソードがあった. 臍周囲の腹痛はPIDによる可能性があるため, 本例は非感染性PIDまたは虫垂炎にFHCSが併発または続発したと考えられる. [産婦の進歩76 (1): 8–15, 2024 (令和6年2月)]

キーワード: FHCS症候群, 腹腔鏡手術, 非感染性PID

【CASE REPORT】

A case of Fitz-Hugh-Curtis syndrome with no sexual history diagnosed
during laparoscopic ovarian cystectomyJiao SHEN, Anna UMEDA, Azusa OTANI, Minako NISHIZAWA,
Yuri YASUI, Minoru HORIE, Takamichi NISHIZAKI and Yoko OHNISHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Suita Municipal Hospital

(Received 2023/3/10)

Abstract Fitz-Hugh-Curtis syndrome (FHCS) is an extra-pelvic complication of pelvic inflammatory disease (PID). It complicates approximately 12% to 13.8% of cases with PID. FHCS is typically develops secondary to genital tract infections including *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Here we describe a 37-year-old woman with no sexual experience who had laparoscopic surgery for a benign ovarian tumor and was diagnosed with FHCS on perihepatic violin string fibrinous strands. Several months before this surgery, she had experienced abdominal pain around the navel, and the right side quadrant pain due to appendicitis. Based on her clinical course, FHCS was suggested to occur concurrently or secondary to non-sexually transmitted PID and/or appendicitis. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 8–15, 2024(R6.2)]

Key words: Fitz-Hugh-Curtis syndrome, laparoscopic surgery, non-sexually transmitted PID

はじめに

Fitz-Hugh-Curtis syndrome (FHCS) は sexually activeな若年女性の骨盤内腹膜炎 (pelvic inflammatory disease ; PID) に伴う肝周囲炎で, 主な病原体は性的接触を介し感染するクラ

ミジアおよび淋菌である¹⁻³⁾. 今回, 性交歴がなく, 卵巣嚢腫に対する腹腔鏡手術を機に診断し得たFHCSの1例を経験したので, 文献的考察を加え報告する. なお, 症例報告について本人より文書で同意を得ている.

症 例

37歳，0妊0産，性交歴なし．身長150 cm，体重43 kg．既往歴および家族歴に特記すべき事項なし．X年10月に臍を中心とした腹痛にて近医を受診した．腹部の触診では臍周囲に軽度の圧痛を認めるのみで，嘔気・嘔吐および下痢などの消化器症状は認めなかった．血液検査では白血球は20,000/ μ L，CRPは8 mg/dLと上昇していた．当院内科に紹介され，経腹超音波検査および上部消化管内視鏡検査を実施されるも異常は認めなかった．以降，腹痛はアセトアミノフェン，ファモチジン投与のみで軽快したが下腹部の違和感が持続していたため，精査目的に腹部単純CT検査を実施した．腹部単純CT検査では腹痛の原因は明らかではないものの，右卵巢嚢腫を指摘されたためX+1年1月に当科紹介受診された．身体検査では腹部は軟，圧痛・反跳痛はなかった．血液検査では腫瘍マーカーはCA125 36 U/mL，CA19-9 5.7 U/mL，CEA < 1.7 ng/mLと上昇はなかった．骨盤部造影MRI検査では右卵巢に53 mmの単房性嚢胞を認め，機能性嚢胞あるいは漿液性嚢胞との見解であったため，まずは経過観察の方針となった（図1A，B）．

X+1年3月に右側腹部痛にて当院救急外来を受診した．来院時身体所見：体温36.6度，心拍86/分，整，血圧102/66 mmHg．表1に示しているように理学所見では虫垂炎の診断スコアであるAlvarado Scoreは8点で，腹部造影CT検査では虫垂は最大横径9 mmに腫大し，急性虫垂炎を指摘された（図2A）．虫垂炎に対し，入院の上セフメタゾールナトリウム（CMZ）投与を開始し，入院10日目にレボフロキサシン水和物（LVFX）内服に切り替え，入院11日目に軽快退院となった（図3）．

X+2年5月に腹痛などの自覚症状はないものの右卵巢嚢腫は70 mmに増大したため，手術加療の方針となり，腹腔鏡下卵巢嚢腫摘出術を実施した．手術は全身麻酔下にopen法に腹腔内に到達し，気腹を開始した．臍は12 mmカメラポートを，下腹部正中および両側下腹部に

5 mmトロッカーを挿入した．

性交歴がなく，処女膜の損傷を回避するため子宮マニピュレーターは挿入しなかった．

腹腔内を観察するに右卵巢は70 mmに腫大し，周囲と膜状の癒着を認め，可動性は不良であった（図1C）．同側卵管および左付属器に肉眼的異常はなかった．子宮は鶏卵大で肉眼的異常はなかったが，子宮後壁は後腹膜と膜状に癒着していた．腹腔内にblue berry spotなどの内膜症を疑う病変は認めなかった（図1D）．虫垂および周囲に癒着はなかった（図1E）．上腹部では肝臓と腹壁との間にviolin string状の索状物を伴った著明な線維性癒着が見られ，FHCSの所見を呈していた（図1F）．子宮と後腹膜との癒着を剥離し，型のとおり右卵巢嚢腫摘出術を実施し，卵巢嚢腫は破綻なく摘出した．虫垂および周囲に異常所見はなかったため，虫垂切除術は実施しなかった．手術時間は95分，術中出血量は20 mL．右卵巢嚢腫の病理組織診断はmucinous cystadenomaであった（図1G）．手術後は順調に経過し，術後6日目に退院となった．外来で血清クラミジア抗体を調べたがクラミジア・トラコマチス抗体IgGおよびIgAは陰性であった．

考 察

FHCSは1930年にCurtisにより，1934年にFitz-Hughにより報告された肝周囲炎である．FHCSはPIDに起因し，PIDの12.0–13.8%が見られ，クラミジア，淋菌感染によって起こされることが多い²⁻⁵⁾．近年，クラミジア感染症の蔓延に伴い，FHCSは若年女性の急性腹痛の一因として注目されている．しかし，FHCSの臨床症状として右上腹部痛が最も多く出現し，同症状が胆道系疾患をはじめとする多くの疾患でも見られ，最初から婦人科ではなく，内科や外科，救急外来を受診する場合が多い^{6,7)}．そのため，FHCSを発症初期に診断することは一般に困難とされる⁶⁾．右上腹部痛を自覚されているsexually activeな若年女性およびFHCSを強く疑われる症例では，積極的に非侵襲的CT検査を行い，より早く正確に診断がつくかもしれ

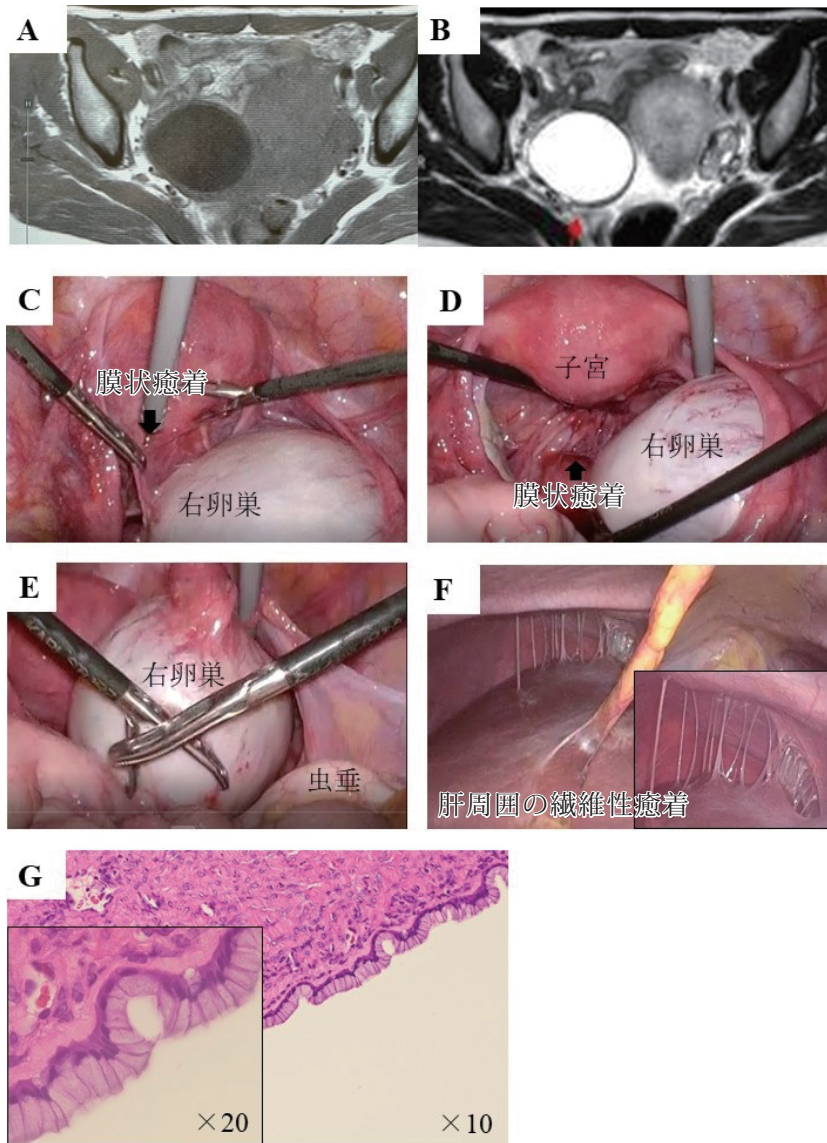


図1 卵巣腫瘍の画像所見，術中腹腔内所見および術後病理検査所見

A, B : 骨盤部MRI検査所見 (A : T1強調画像, B : T2強調画像)

右卵巣に53 mmの嚢胞性病変を認め，機能性嚢胞か漿液性嚢胞が疑われる。

C : 右卵巣7 cmに腫大し，周囲と膜状の癒着を認める。

D : 子宮後壁は後腹膜と膜状に癒着している。

E : 虫垂および周囲に癒着は認めず。

F : 肝臓表面と腹壁との間に線維性癒着が見られる。

G : 術後病理検査像 (H-E染色)。線維性嚢胞壁の内腔にやや粘液に乏しい立方上皮～粘液性の高円柱上皮が見られる。病理診断：Mucinous cystadenoma。

ないとの見解がある⁸⁾。PIDを疑う生活歴などのエピソードに乏しいが，FHCSが疑わしい症例では腹腔鏡を活用して，FHCSのDefinitive Criteriaであるviolin string adhesionの確認を

行い，臨機応変の対応が必要とされている⁷⁾ (表2)。

PIDの約15%は性行為ではなく，腸内などの病原体により虫垂炎，憩室炎や腸管穿孔など隣

表1 虫垂炎の診断スコアである Alvarado score

Feature	Score
Migration of pain (痛みの右下腹部へ移動)	1
Anorexia (食欲不振)	0/1
Nausea (嘔気)	0/1
Tenderness in right low quadrant (右下腹部圧痛)	2
Rebound tenderness (反跳痛)	1
Elevated temperature (体温>37.3度)	1
Leikocytosis (白血球>10000/ μ L)	2
Shift of WBC count (白血球左方シフト)	1
Total	8/10

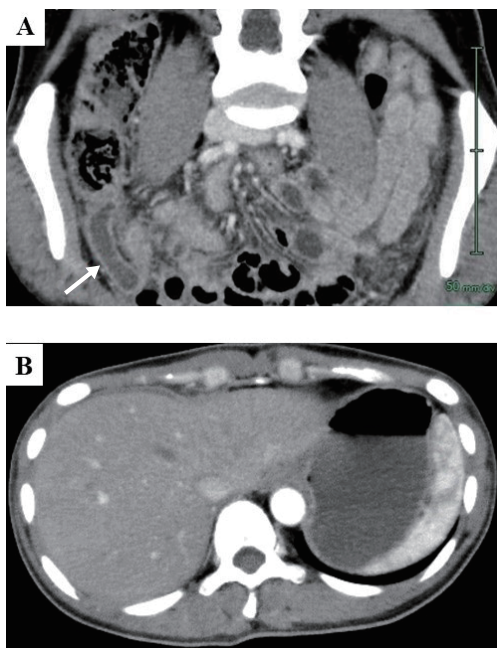


図2 X+1年3月の虫垂炎治療時の画像所見
 A：腹部造影CT検査所見。虫垂は8-9 mmに腫大している。糞石所見認めず。
 B：肝周囲に異常はなく、動脈相の早期濃染は認めなかった。

がある^{8, 10-13)} (表3)。本例はX+1年3月に右側腹部痛が出現し、同日の緊急腹部造影CT検査にて虫垂腫大を認め虫垂炎を指摘された。臨床経過も虫垂炎として矛盾しなかった (図3)。同撮影ではFHCS急性期を示唆する肝被膜の造影効果増強は認めなかった (図2B) が、症状発症から本所見が造影CT検査で確認されるまでの平均期間は6.5-7.2日と報告されている^{14, 15)}。本例では発症日のCT検査で、発症から撮影までの期間が短かったために認められなかった可能性がある。よって、FHCSは虫垂炎と併発する確率は低い⁸⁾、本例はその可能性は否定できない。

FHCSの発症機序の仮説としては、①病原体の直接浸透、②hematogenous、③lymphaticとの報告がある²⁾。本例は虫垂炎による発熱、腹痛および反跳痛を認め (表1)、腹膜炎の発症が示唆され、虫垂炎に伴う病原体の直接浸透はFHCSの一因と考えられる。また、免疫反応の増強はFHCSの発症との関与はしばしば提唱されている¹⁶⁾。増強する免疫反応は同様に虫垂炎の発症に寄与する可能性がある¹⁷⁾。椎野らの報告によれば、摘出した虫垂の病理組織所見は漿膜炎ではなく、粘膜側からの炎症でリンパ球浸潤を主体とした炎症性変化が目立っていた¹⁰⁾。

接する腹腔内臓器からの直接浸透の可能性がある⁹⁾。また、FHCSと虫垂炎との因果関係は不明であるものの⁸⁾、両者の併発についての報告

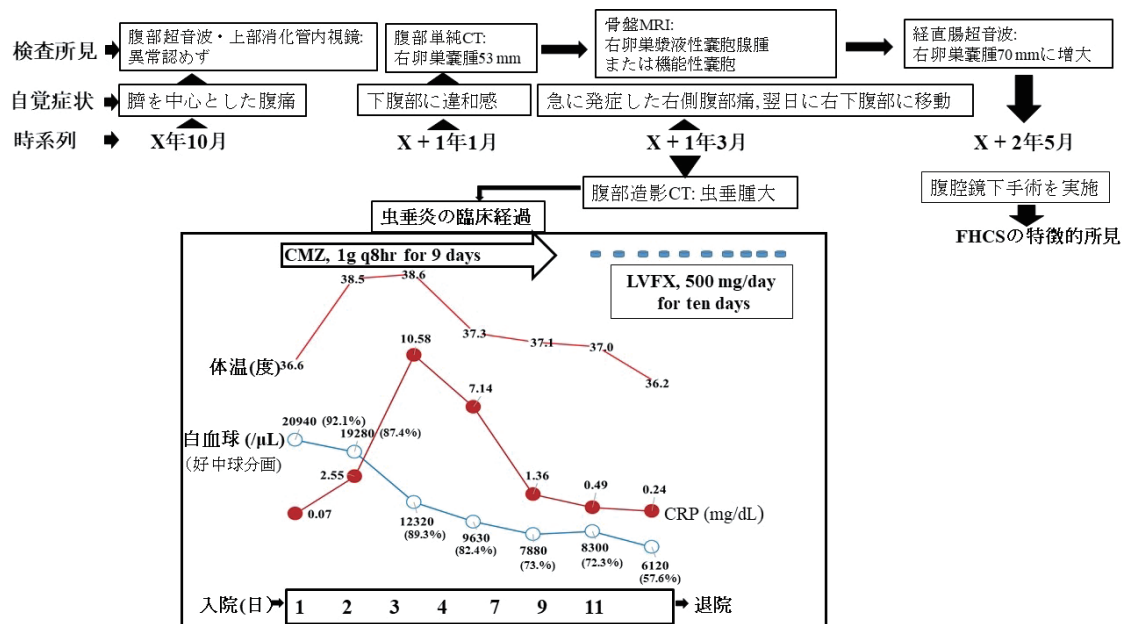


図3 臨床経過の時系列

腹痛を発症してから臨床経過の時系列および虫垂炎に対する治療の経過。

表2 FHCSの臨床診断試案⁷⁾

Major Criteria

1. 季肋部（～右側腹部）の自発痛または圧痛
2. 体動・深呼吸時疼痛またはMurphy徴候

Minor Criteria

1. クラミジアまたは淋菌陽性（抗原，培養）
2. 内科医・外科医による除外診断
3. 37度以上の発熱
4. 急性骨盤腹膜炎症状の先行または合併
5. 炎症反応陽性（CRP上昇，増加など）

Definitive Criteria

1. 腹腔鏡所見による診断

Major Criteriaの2項目を満たし，かつMinor Criteriaの3項目以上満たす場合，臨床所見からFHCSと診断する。

満たさない場合はDefinitive Criteriaである腹腔鏡所見により診断する。

リンパ細胞を活性化する免疫反応が一因であれば，本例のように虫垂周囲に癒着はなくても，FHCSは虫垂炎と併発した可能性が否定できない。

図3に示しているように本例はX年10月に腹痛を自覚し，受診されるも帯下異常や不正出血

の訴えがなかった。性交歴がなく，内診を行わなかったためPIDを示唆する重要な所見である子宮可動痛（感度は82%，特異度は72%）¹⁸⁾は確認できなかった。しかし，X+2年5月の術中所見では子宮後壁と後腹膜，右卵巣と周囲に膜状の癒着を認め，手術や腹部外傷などによる骨

表3 FHCSと虫垂炎との併発に関する報告

著者（年）	症例	自覚症状	検査所見	治療
				抗生剤投与→軽快
権野豊 他.(2004)	33歳, 女性	右季肋部痛, 下腹部痛	腹部CT検査: 異常認めず	1週間後腹痛再燃→腹腔鏡下手術実施
				術中所見: 虫垂炎及びFHCSの所見
Kazama, et.al (2013)	27歳, 女性	微熱, 右上腹部痛 帯下異常	造影CT検査: 虫垂腫大 肝被膜造影効果増強	抗生剤投与
石飛一成 他.(2020)	30歳, 女性	心窩部痛	造影CT検査: 虫垂腫大 肝被膜の濃染像	腹腔鏡下虫垂切除術実施 術中所見: FHCSの特徴的所見
Ishimaru, et.al (2021)	22歳, 女性	嘔吐, 下腹部	単純CT検査: 虫垂腫大	腹腔鏡下虫垂切除術実施 術中所見: FHCSの特徴的所見
Cuglari MK, et.al (2022)	15歳, 女性	嘔気, 嘔吐	CT検査: 虫垂腫大, 穿孔 ニボー像	腹腔鏡下虫垂切除術実施 術中所見: FHCSの特徴的所見

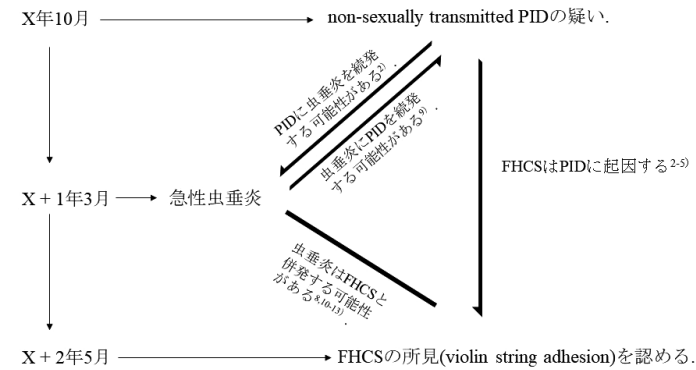


図4 肝周囲炎とPIDおよび虫垂炎との関連性
FHCSと虫垂炎との因果関係は不明である。FHCSは虫垂炎に併発したかまたは続発したかについては確定できないが、少なくとも両者は何らかの関与があったと考えられる。

盤内癒着の原因となる既往がなかったため、PIDが疑われた。FHCS発症の前後でPIDの症状を呈さない症例も存在する¹⁹⁾。Hongらの報告では、急に出現する腹痛のみでPIDの典型的な症状は認めず、CT検査にてPIDおよびFHCSが確認された症例が存在する²⁰⁾。よって、本例は臨床経過中にPIDの症状は明らかではなかったが、X年10月に出現した腹痛はPIDの可能性があり、肝表面と腹壁の間に認められたviolin string adhesionはPIDに続発するFHCSの可能性が考えられる。

先に述べたようにFHCSは主にsexually

activeな若年女性のPIDに起因し、クラミジア感染に起因することが多い^{2,3)}。本例は性交歴がないが、性行動の多様化を考慮し、クラミジア感染症の存在診断に有用である血清クラミジア・トラコマチス抗体の検査を提出した。IgGおよびIgAはともに陰性であった。クラミジア感染初期にIgA、IgGともに陰性の可能性が示唆されているが²¹⁾、本例は陳旧性FHCSを認めた後であり、感染初期ではなかった。クラミジア感染歴がある症例での血清クラミジア抗体IgGおよびIgAの陽性率はそれぞれ95.9%および95.4%で、ともに高率である²²⁾。また、IgA、

IgGともに陰転化するの1年以内が5/45 (11.1%), 2年以内が7/45 (15.6%) と1-2年以内の陰転化率は低い²³⁾。以上より、本例はクラミジア感染が原因である可能性は低いと考えられる。

FHCSの典型的上腹部症状を認めない症例は全体の36%を占めると報告されている^{3,8)}。この視点からも、本例はX年10月に認めた臍周囲の腹痛あるいはX+1年3月に認めた虫垂炎の経過中にFHCSが併発した考えに矛盾はない。FHCSは虫垂炎に併発したか、または続発したかについては確定できないが、少なくとも両者は何らかの関与があったと考えられる (図4)。

その他、産後子宮内膜炎²⁴⁾、結核性骨盤内腹膜炎²⁵⁾、腹腔内カテーテル抜去²⁶⁾に続発するFHCSも報告されている。

FHCSの治療に関しては、ほとんど保存的に行われ、適切な抗生剤投与でほとんどの症例は改善が得られる²⁷⁾。マクロライド系やニューキノロン系抗菌薬が推奨されている⁷⁾。一方、汎発性腹膜炎症例や腸閉塞を併発した症例、癒着に起因した牽引痛症例などは手術を要することもある²⁸⁾。本例は腹部症状が術前に消失したため、肝周囲の線維性癒着に対し癒着剥離術は行わなかった。術後に数カ月が経過し、腹痛で受診されることはなかった。

結 論

今回性交歴がなく、卵巣嚢腫に対する腹腔鏡下手術を機に診断し得たFHCSの1例を経験した。FHCSはクラミジアおよび淋菌などの性感染症だけではなく、non-sexually transmitted PID、虫垂炎などの疾患に併発または続発することもあることを念頭に診療することが肝要と思われる。

利益相反の開示

本論文のすべての著者は開示すべき利益相反はありません。

謝 辞

稿を終えるにつき、ご協力をいただきました当院病理診断科、放射線診断科の諸先生方に深謝いたします。

参考文献

- 1) Coremans L, Clerck Fd : Fitz-Hugh-Curtis syndrome associated with tuberculous salpingitis and peritonitis: a case presentation and review of literature. *BMC gastroenterology*, 18: 42, 2018.
- 2) Lopez-Zeno JA, Jeith LG, Berger GS : The Fitz-hugh-Cuitis syndrome revisited. Changing perspectives after half a century. *J Reprod Med*, 30: 567-582, 1985.
- 3) Woo SY, Kim JI, Cheung DY, et al. : Clinical outcome of Fitz-hugh-Curtis syndrome mimicking acute biliary disease. *World J gastroenterol*, 7 (14): 6975-6980, 2008.
- 4) Curtis AH : A case of adhesion in the right upper quadrant. *JAMA*, 94: 1221-1222, 1930.
- 5) Fitz-Hugh T, Jr : Acute gonococcal peritonitis of the upper quadrant in woman. *JAMA*, 102: 2094-2096, 1934.
- 6) 館野晴彦, 着本望音, 野尻圭一郎, 他 : 画像所見が診断の一助となったFitz-Hugh-Curtis症候群の2例. 日内会誌, 104: 2388-2393, 2015.
- 7) 村尾 寛, 三浦耕子, 大畑尚子, 他 : Fitz-Hugh-Cuitis症候群の臨床診断126例の検討. 日産婦誌, 54: 1681-1685, 2002.
- 8) Ishimaru N, Kanzawa Y, Nakajima T, et al. : Diagnostic challenge of chlamydial Fitz-Hugh-Curtis syndrome and cervicitis complicated by appendicitis: Case report. *J Gen Fam Med*, 22: 288-290, 2021.
- 9) Peipert JF, Ness RB, Blume J, et al. : Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *AM J Obstet Gynecol*, 184: 856-863, 2001.
- 10) 椎野 豊, 尾崎俊造, 小室万里, 他 : 腹腔鏡で診断・治療し得た虫垂炎を併発したFitz-Hugh-Curtis症候群の1例. 日腹部救急医会誌, 24 (3): 665-668, 2004.
- 11) Kazama I, Nakajima T : A case of Fitz-Hugh-Curtis syndrome complicated by appendicitis conservatively treated with antibiotics. *Clin Med Insights Case Rep*, 6 : 35-40, 2013.
- 12) 石飛一成, 平山昂仙, 百留亮治, 他 : 急性虫垂炎に対する腹腔鏡手術で診断したFitz-Hugh-Curtis症候群 (FHCS) の1例. 島根大医紀, 42: 47-50, 2020.
- 13) Cugliari MK, Pandit T, Pandit R : Small Bowel obstruction and appendicitis in patient with Fitz-Hughes-Curtis syndrome. *J Med Cases*, 13 (7): 335-340, 2022
- 14) Nishie A, Yoshimitsu K, Irie H, et al. : Fitz-Hugh-Curtis syndrome. Radiologic manifestation. *J Compus Assist Tomogr*, 27: 786-791, 2003.
- 15) 吉武忠正, 西江昭弘, 松浦隆志, 他 : Fitz-Hugh-

- Cuitis syndrome. CT所見の検討. 日本医放会誌, 63: 303-307, 2003.
- 16) Money DM, Hawes SE, Eschenbach DA, et al. : Antibodies to the chlamydial 60 kd head-shock protein are associated with laparoscopically confirmed perihepatitis. *Am J obstet gynocol*, 176 (4): 870-877, 1997.
- 17) Arnbjornsson E, Bengmark S : Obstruction of the appendix lumen in relation to pathogenesis of acute appendicitis. *Acta Chir Scand*, 149 (8): 789-791, 1983.
- 18) Kahn JG, Walker CK, Washington AE, et al. : Diagnosing pelvic inflammatory disease: a comprehensive analysis and considerations for developing a new model. *JAMA*, 266 (18) 2595-2604, 1991.
- 19) 鈴木 彩, 生坂政臣, 小林久滋, 他 : 一般内科外来におけるFitz-Hugh-Curtis症候群の検討. 家庭医療, 11: 4-9, 2005.
- 20) Hong DG, Choi MH, Chong GO, et al. : Fitz-Hugh-Curtis syndrome: Single center experiences. *J Obstet Gynaecol*, 3: 277-280, 2010.
- 21) Komoda T : Kinetic study of antibodies (IgG, IgA) to chlamydia trachomatis: Importance of IgA antibody in screening test for C. trachomatis infection by peptide-based enzyme immunosorbent assay. *Jpn J Infect Dis*, 60: 347-351, 2007.
- 22) 早川弘輝, 末永昌宏, 飛永純一, 他 : クラミジア感染による肝周囲炎 (Fitz-Hugh-Curtis 症候群) が原因と考えられるイレウスの1手術例. 日消外会誌, 34 (8): 1331-1335, 2001.
- 23) 千村哲朗 : 産婦人科領域におけるクラミジア感染症に対するLevofloxacinなど投与時の抗体価の推移に関する検討. *JARA*, 55 (2): 196-202, 2002.
- 24) Amodeo S, Paci G, Cutaia G, et al. : Fitz-Hugh-Curtis syndrome secondary to postpartum endometritis: case report and literature review. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 10: 184-186, 2021.
- 25) Coremans L, Clerck Fd : Fitz-Hugh-Curtis syndrome associated with tuberculous salpingitis and peritonitis: a case presentation and review of literature. *BMC Gastroentero*, 18 (1): 42, 2018.
- 26) Kim DW, Song SH : Fitz-Hugh-Curtis syndrome occurring after removal of a peritoneal catheter. *Kidney Res Clin Pract*, 38 (4): 525-526, 2019.
- 27) 尾崎慎治, 矢野健次, 中谷珠樹, 他 : クラミジア感染による急性腹膜炎5例. 日臨外会誌, 63: 737-741, 2002.
- 28) 靱山卓哉, 山崎芳郎, 弓場健義, 他 : 腹腔鏡下ドレナージ術で治癒したクラミジア感染による汎発性腹膜炎の1例. 日臨外会誌, 64: 1240-1245, 2003.

【症例報告】

**妊娠18週に巨大絨毛膜下血腫を形成したが抗凝固療法を継続し、
正期産に至った抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の1例**

高岡 幸^{1,2)}, 服部 瑞貴¹⁾, 宇田 元¹⁾, 松山 達也¹⁾
笹野 智之¹⁾, 富家 真理¹⁾, 尾崎 公章¹⁾, 森山 明宏¹⁾

1) 大阪府済生会中津病院産婦人科

2) 阪南中央病院産婦人科

(受付日 2023/3/17)

概要 妊娠18週に巨大絨毛膜下血腫（subchorionic hematoma；SCH）を呈したが、抗凝固療法を継続し正期産で生児を得た抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome；APS）合併妊娠の1例を報告する。36歳7妊0産。連続する3回を含む自然流産5回、異所性妊娠1回。他院における不育症精査でAPSと診断された。体外受精胚移植で妊娠成立し、アスピリン・ヘパリン併用療法を開始したうえで当院に紹介となった。妊娠初期に性器出血やSCHを認めていなかったが、妊娠18週6日に誘因なく多量の出血を認め、緊急入院後に赤血球濃厚液4単位を輸血した。MRIでは子宮内腔の3分の1を覆う巨大SCHを認めた。羊水過少や胎児発育不全は認めなかった。出血のリスクを説明し、アスピリンのみ中止しヘパリンは継続した。その後性器出血は徐々に減じた。妊娠22週に総合周産期母子医療センターへ転院した。血腫はその後縮小・消失し、妊娠38週に骨盤位のため選択的帝王切開で正常発育の児を出産した。胎盤の病理組織学的検査はSCHに矛盾しない所見であった。APS合併妊娠では、アスピリン・ヘパリン併用療法により生児獲得率が上昇する。一方で、抗凝固療法により易出血性となり、SCHを形成する症例を散見する。アスピリンはSCHと関連するが、ヘパリンは関連しなかったとの報告がある。また、アスピリン単独療法とヘパリン単独療法の比較では、ヘパリン単独療法の方が生児獲得率は高いとの報告もあることから、本症例では多量出血を認めた時点でアスピリンを中止し、ヘパリンのみを継続したところ、最終的に生児を得ることができた。抗凝固療法中のAPS合併妊娠に性器出血やSCHを認めた場合、出血の程度やそれまでの妊娠分娩歴、抗体の種類などに応じて、個々の症例で抗凝固療法を再検討する必要がある。〔産婦の進歩76（1）：16-24，2024（令和6年2月）〕

キーワード：絨毛膜下血腫、不育症、抗リン脂質抗体症候群、抗凝固療法、アスピリン・ヘパリン併用療法

【CASE REPORT】

**A case of antiphospholipid syndrome with anticoagulation-related
massive subchorionic hematoma at 18 weeks of pregnancy,
resulting in a live birth after continued anticoagulant therapy**

Sachi TAKAOKA^{1,2)}, Mizuki HATTORI¹⁾, Hajime UDA¹⁾, Tatsuya MATSUYAMA¹⁾
Tomoyuki SASANO¹⁾, Mari TOMIIE¹⁾, Kimiaki OZAKI¹⁾ and Akihiro MORIYAMA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nakatsu Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hannan Chuo Hospital

(Received 2023/3/17)

Abstract Antiphospholipid syndrome (APS) is associated with obstetric complications such as pregnancy loss. Previous research has indicated that heparin and aspirin could potentially increase the likelihood of live births in individuals with APS. However, when experiencing genital bleeding during pregnancy, the decision to discontinue anticoagulant therapy in patients with APS can be challenging. Here, we report a case of APS

with a massive subchorionic hematoma (SCH), possibly due to anticoagulation. A 37-year-old woman with APS, receiving heparin and aspirin, experienced excessive bleeding at 18 weeks of gestation. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging revealed a massive SCH. The patient had a history of five previous miscarriages and one ectopic pregnancy, yet she was determined to continue the current pregnancy, even if it meant risking her life. Thus, we decided to discontinue aspirin while continuing heparin, considering that aspirin may increase the risk of SCH and heparin may enhance the likelihood of achieving a successful live birth. After stopping aspirin, the bleeding gradually subsided, allowing the woman to carry the pregnancy to term. She eventually gave birth at 38 weeks of gestation. In APS-complicated pregnancies, even with heavy bleeding or massive SCH, continuation of anticoagulation therapy may lead to live births. [Adv Obstet Gynecol, 76(1):16-24, 2024(R6.2)]

Key words: subchorionic hematoma, recurrent pregnancy loss, antiphospholipid syndrome, aspirin, heparin

緒 言

抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome；APS）とは、抗リン脂質抗体と呼ばれる自己抗体が存在し、さまざまな部位の動・静脈血栓症や妊娠合併症をきたす疾患である^{1,2)}。APSの診断には2006年に発表された「抗リン脂質抗体症候群改訂分類基準」が用いられ、臨床所見の1項目以上と検査所見の1項目以上が存在することが必要である³⁾。臨床所見には血栓症と妊娠合併症が定義されており、習慣流産、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全などが含まれる。APS合併妊娠では、妊娠予後の改善のために妊娠初期よりアスピリン・ヘパリン併用療法が施行される^{1,2)}。

不妊症や不育症の治療のため、妊娠初期より抗凝固療法を施行される妊婦が増加している。抗凝固療法を施行している妊婦では、性器出血や絨毛膜下血腫（subchorionic hematoma；SCH）を認めることがある⁴⁾。SCHとは、脱落膜と絨毛膜との間に発生する血腫であり、経腔超音波断層法において、妊娠初期では胎嚢と子

宮筋層の間に三日月型のhypoechoicな像として認められる⁵⁾。原因は不明であるが、絨毛が脱落膜に侵入する際に血腫ができ、部分的に絨毛膜が剥離した病態と推測されている。SCHの合併症としては、自然流産、早産、死産、前期破水、胎児発育不全、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群がある⁵⁾。とくに巨大SCHは予後は悪く、羊水過少や胎児発育不全、子宮内胎児死亡のリスクが高いと報告されている⁶⁾。

アスピリン・ヘパリン併用療法中に巨大SCHを発症したが、ヘパリン単独療法を選択し正期産で生児を得たAPS合併妊娠の1例を経験したので報告する。

症 例

36歳，7妊0産。連続する3回を含む自然流産5回，異所性妊娠1回。身長158 cm，非妊娠時体重62.6 kg，非妊娠時BMI 25.1 kg/m²。過去の妊娠経過を表1に示す。流産時の週数や胎児心拍の有無は不明であった。異所性妊娠に対する腹腔鏡下卵管切除術以外に既往歴はなかった。以前の複数回の不育症精査で抗リン脂質抗体陽

表1 今回を含む妊娠分娩歴

3回目の妊娠と4回目の妊娠の間に不育専門クリニックで不育症検査が行われた。4回目の妊娠が判明する直前の検査で抗リン脂質抗体症候群であることが判明したが、4回目の妊娠が異所性妊娠であったこともあり、抗凝固療法の導入は5回目の妊娠以降となった。

妊娠回数	年	年齢	妊娠様式	管理施設	妊娠の転帰	抗凝固療法
1	X-5	31	自然（不妊治療なし）	一般クリニック	稽留流産→子宮内容除去術	なし
2	X-5	31	自然（不妊治療なし）	一般クリニック	稽留流産→子宮内容除去術	なし
3	X-4	32	自然（不妊治療なし）	一般クリニック	稽留流産→子宮内容除去術	なし
4	X-2	34	自然（タイミング療法）	不妊クリニックA→当院	異所性妊娠→腹腔鏡下卵管切除術	なし*
5	X-1	35	生殖補助医療	不妊クリニックB	稽留流産→子宮内容除去術	アスピリン・ヘパリン併用療法
6	X-1	35	生殖補助医療	不妊クリニックB	稽留流産→子宮内容除去術	アスピリン・ヘパリン併用療法
7	X	36	生殖補助医療	不妊クリニックB→当院	妊娠38週帝王切開分娩（適応：骨盤位）	アスピリン・ヘパリン併用療法

性であり、X-2年に産科的APSと診断されていた。抗リン脂質抗体の検査結果の推移を表2に示す。不育専門クリニックでは抗カルジオリピン β 2グリコプロテイン抗体IgG (Anticardiolipin- β 2-glycoprotein 1 antibody IgG ; a β 2GPI-IgG) が12週以上あけて2回陽性であったが、その後の複数の施設での検査ではa β 2GPI-IgGは陰性で、抗カルジオリピン抗体IgG (Anticardiolipin Antibody IgG ; aCL-IgG) のみが陽性であった。X年、前医で体外受精胚移植にて妊娠成立し、アスピリン・ヘパリン併用療法(アスピリン100 mgを1日1回内服、ヘパリンカルシウム5000単位を1日2回皮下注射・計10,000単位/日)を開始され、妊娠10週に当院に紹介された。その後妊娠12週および妊娠16週に妊婦健診のため来院したが、性器出血もSCHも認めなかった。妊娠18週6日、誘因な

く多量の性器出血を認め緊急入院となった。診察時、腹痛はなく約200 mLの非凝固性出血を認めた。経腹超音波断層法で子宮前壁に巨大なSCHを認めた(図1)。このSCHは胎盤辺縁と連続しているものの胎盤実質部とは異なる部位にあり、胎盤は子宮後壁付着で明らかな肥厚を認めなかった。表3に入院後の血液検査所見の推移および第2三分期における基準値を示す⁷⁾。血液検査上、d-dimerの上昇は認めるものの播種性血管内凝固を認めなかった。以上より常位胎盤早期剥離は否定的で、性器出血はSCHに伴うものと判断した。胎児発育は正常で、臍帯動脈の血流異常や羊水過少を認めなかった。

多量の性器出血と巨大SCHを認めていることから、鑑別診断としてBreus'moleや慢性早剥羊水過少症候群(chronic abruption-oligohydramnios sequence ; CAOS) が挙げられた。また、抗凝

表2 抗リン脂質抗体の検査結果の推移

不育専門クリニックでの検査ではa β 2GPI-IgGが陽性であったが、
その後の複数の施設での検査ではaCL-IgGのみが陽性であった。

年	検査を受けた施設	LA		aCL-IgG		aCL-IgM		a β 2GPI-IgG		a β 2GPI-IgM	
		結果	基準値	結果	基準値	結果	基準値	結果	基準値	結果	基準値
X-3	不育専門クリニック	-	-	-	-	-	-	38.1	<3.5U/mL	-	-
X-2 (異所性妊娠前)	不育専門クリニック	-	-	-	-	-	-	45.1	<3.5U/mL	-	-
X-2 (異所性妊娠後)	不妊クリニックB	1.15	<1.3	38	<10U/mL	1	<8U/mL	0.7	<3.5U/mL	<1.1	<=20U/mL
X-1	不妊クリニックB	-	-	41	<10U/mL	-	-	-	-	-	-
X-1	不妊クリニックB	-	-	44	<10U/mL	-	-	-	-	-	-
X (今回の妊娠初期)	不妊クリニックB	-	-	37	<10U/mL	-	-	-	-	-	-
妊娠19週	当院	1.1	<=1.2	37	<10U/mL	-	-	<	<3.5U/mL	-	-
妊娠22週	総合周産期母子医療センター	-	-	44.8	<10U/mL	-	-	1.3	-	-	-
産褥3カ月	総合周産期母子医療センター	1.0	<=1.2	24.4	<=20U/mL	2.4	<=20U/mL	6.4	<=20U/mL	<1.1	<=20U/mL

aCL: Anticardiolipin Antibody, 抗カルジオリピン抗体。a β 2GPI: Anticardiolipin- β 2-glycoprotein 1 antibody, 抗カルジオリピン β 2グリコプロテイン抗体。LA: lupus anticoagulant, ループスアンチコアグラント。

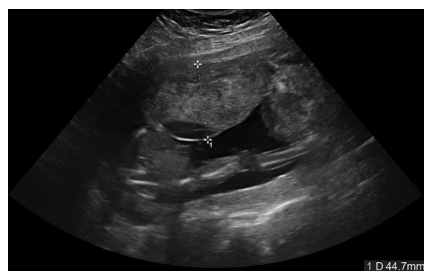


図1 妊娠18週6日時点での経腹超音波断層法画像
子宮前壁に絨毛膜下血腫を認める。

表3 入院後の血液検査所見の推移
第2三分期における基準値。Williams Obstetrics 25thより⁷⁾。

入院後の日数 妊娠週数 採血時間		1 18w6d 18:00		2 19w0d 12:00		3 19w1d 6:00		4 19w2d 6:00	
		検査項目	基準値※	検査項目	基準値※	検査項目	基準値※	検査項目	基準値※
	Hb (g/dL)	9.7-14.8	10.9	8.6	9.0	10.9	11.4	11.3	
	Hct (%)	30.0-39.0	30.8	23.7	25.3	30.4	31	30.9	
	Plt ($\times 10^4/\mu$ L)	15.5-40.9	24.7	19.8	20.9	21.5	20.1	20.7	
	Fib (mg/dL)	291-538	-	275	310	304	330	356	
	aPTT (sec)	22.9-38.1	27.2	26.6	26.7	26.3	25.9	26	
	PT (sec)	9.5-13.4	10.6	11.9	11.6	11.4	11.5	11.5	
	ATIII (%)	78-126	-	73.8	79.6	79.9	78.3	82.8	
	d-dimer (ug/mL)	0.32-1.29	53.2	11.0	8.8	6.2	4.6	2.6	

固療法がSCHの発症要因とは断定できないが、少なくとも増悪因子と考えられた。しかしながらAPS合併妊娠であり、抗凝固療法はたとえ不完全であっても継続することが望ましいと判断し、アスピリン単独療法とヘパリン単独療法を比較した場合、SCHの発症率⁴⁾、生児獲得率⁸⁾についてヘパリン単独療法の方が優れているという文献を参考にして、ヘパリン単独療法を選択した。また、出血のリスクを少しでも減らすため、医学的根拠は乏しいが、ヘパリンカルシウムを一時的に1日1回5000単位に減量した。子宮収縮を認めなかったため、子宮収縮抑制剤は投与しなかった。

入院翌日（妊娠19週0日）の採血で（表3）、ヘモグロビン8.6 g/dLと前日に比較して2.1 g/dLの低下かつ妊娠初期検査の値13.2 g/dLと比較して4.6 g/dLの低下を認めていたこと、また少量ではあるが性器出血が持続していたことから、赤血球濃厚液4単位を輸血した。膠原病内科と協議し、妊娠19週2日に、血栓症のリスクを考慮してヘパリンを産科的APSに対する推奨量である10,000単位/日に戻し、かつ多量の性器出血を認めた時に直ちに減量できるように調節性が勝る持続静注に変更する方針とし、ヘパリンカルシウム皮下注射1日1回5000単位を、ヘパリンナトリウム10,000単位/日の持続静注に変更した。同日に撮影したMRIでは子宮内腔の3分の1を覆う巨大SCHを認めた（図2）。鮮血は妊娠19週2日を最後に認めなくなり、以後は出血量は徐々に減じたものの茶褐色の性器出血

を持続的に認めたが、子宮収縮は認めなかった。妊娠22週3日に総合周産期母子医療センターへ転院した。臨床症状が軽く、早期退院の可能性も考えられたため、ヘパリンは転院当日に持続静注からヘパリンカルシウム10,000単位/日皮下注射に変更した。妊娠24週0日に、子宮収縮増強とFDPの上昇を認め、CAOSや近日中に分娩に至る可能性を考慮し一時的にヘパリンを中止した。その後、明らかな血腫のサイズの増大を認めずFDPが自然に低下したことから、妊娠25週2日にヘパリンカルシウム10,000単位/日皮下注射を再開した。超音波断層法で血腫のサイズが評価可能であったことからMRIは撮影しなかった。超音波断層法による測定で、妊娠23週2日の血腫の大きさは11.6×6.8×3.0 cmであったが、妊娠26週6日には8.1×6.9×1.4 cmと約3分の1の体積に縮小していた。転院後も茶褐色から暗黒色の性器出血が少量持続していたが、妊娠25週4日以降は性器出血なく経過した。状態が安定していたため妊娠27週6日に退院し以後外来管理となった。その後も血腫は縮小傾向で、妊娠28週6日、妊娠30週6日の外来受診時には超音波断層法で血腫を確認できていたが、妊娠32週6日以降は超音波断層法で明らかな血腫像を確認できなくなった。ヘパリンは妊娠36週まで継続した。胎児発育不全や妊娠高血圧症候群など産科合併症をきたすことなく、最終的に転院先で妊娠38週6日に骨盤位のため選択的帝王切開で、2842 g（-0.25 SD）の男児をApgar score 1分値8点、5分値9点で出産した。胎盤病

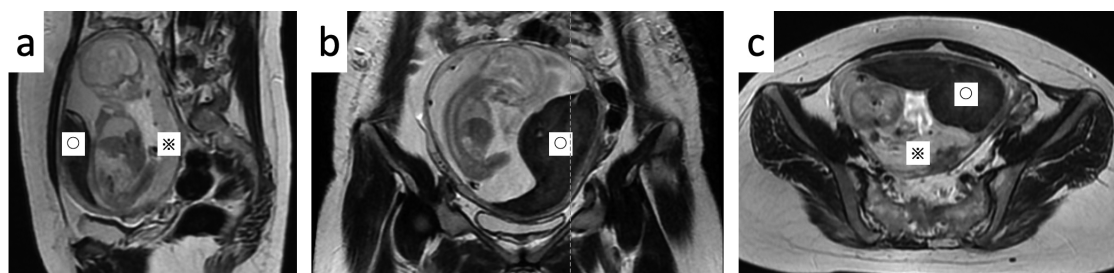


図2 妊娠19週2日時点での骨盤部MRI T2強調画像

a: 矢状断, b: 冠状断, c: 水平断。子宮前面に巨大絨毛膜下血腫（SCH）を認める。胎盤は子宮後壁付着である。SCHと胎盤は連続している。○SCH ※胎盤

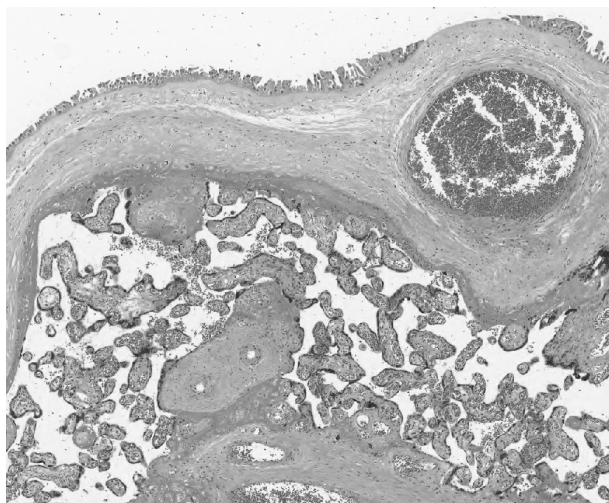


図3 胎盤病理組織学的検査結果（顕微鏡的所見）
絨毛膜下に層状のフィブリンを主体とした血液成分が沈着しており，SCHと診断された。胎盤の梗塞巣は認めなかった。

理組織学的検査において，肉眼的所見では卵膜に10 cm大の褐色調の領域を認めたが，胎盤に連続する血腫は存在しなかった。顕微鏡的所見では卵膜の絨毛膜下に層状のフィブリンを主体とした血液成分が沈着しており，SCHと診断された。胎盤病理組織学的検査所見を図3に示す。なお，胎盤の梗塞巣は認めなかった。

考 察

アスピリン・ヘパリン併用療法中に巨大SCHを認めたが，ヘパリン単独療法を選択し正期産で生児を得たAPS合併妊娠の1例を経験した。

SCHの頻度は報告によって異なるが，2011年に発表されたSCHのシステマティック・レビューでは0.5-22%とされている⁵⁾。Truongらは，不育症もしくは不妊症を理由として抗凝固療法を行っている妊婦の40%に，抗凝固療法を行っていない妊婦では11%にSCHを認め，抗凝固療法を行っている妊婦に有意にSCHが多かったと報告している⁴⁾。

抗凝固療法中に性器出血を認めた妊婦では，抗凝固療法を継続するか否かを検討する必要がある。原因不明の不育症に対する抗凝固療法は，生児獲得率に寄与しないという報告が多

い^{1,9-11)}。しかし，本症例のようなAPSによる不育症では，アスピリン・ヘパリン併用療法により生児獲得率が上昇する可能性があり²⁾，中止には慎重な判断が必要である。

APS合併妊娠の基本的治療はアスピリン・ヘパリン併用療法であり，APS合併妊婦にアスピリン・ヘパリン併用療法を行うことで，8割程度の生児獲得率が望める^{1,2,12)}。本邦では，アスピリン・ヘパリン併用療法によりAPS合併妊婦の92.6%が生児を得ており，流死産のリスクが減少したと報告されている¹²⁾。Alijotas-Reigらは，1000人のAPS合併妊婦のコホート研究において，推奨どおりのアスピリン・ヘパリン併用療法を受けた場合は85%で生児を獲得できたのに対し，不十分な治療の場合は72%，無治療であった場合は50%しか生児を獲得できなかったと報告している¹³⁾。推奨どおりのアスピリン・ヘパリン併用療法とは，妊娠前からのアスピリン内服と第1三分期からの治療域（20 mg/日以上）の低分子ヘパリン（low-molecular weight heparin；LMWH）と記載はあるが，多施設研究であり，LMWHの種類および量は施設や症例によって異なる。また，不十分な治療についての詳細は不明で，推奨どおりの治療から途中で変更になったのか，最初から不十分だったのかは本文中に記載はない。

本症例では巨大SCHを認めたことから妊娠予後が不良であることも懸念されたが，夫婦は妊娠の継続を強く希望した。輸血を要する大量性器出血を認めたことから，さらなる出血のリスクを考え抗凝固療法を完全に中止したほうがよいという意見もあったが，APS合併妊婦であることから，生児獲得の可能性を上げるためには抗凝固療法を可能な限り継続することが望ましいと判断し，アスピリンとヘパリンのうちいずれを継続するか検討した。Truongらは，不育症および不妊症の患者においてSCHの割合はアスピリン投与群50%，非投与群14%とアス

ピリン投与群が有意に多かったのに対し、ヘパリン投与群と非投与群ではSCHの割合は有意差がなかったと報告している⁴⁾。また、Alalafらは、APS合併妊娠においてアスピリン単独療法の生児獲得率は72%、LMWHによるヘパリン単独療法では86%で、ヘパリン単独療法で生児獲得率は高かったと報告している⁸⁾。このようにSCHのリスクおよび生児獲得率のいずれにおいても、アスピリンよりもヘパリンが優れている可能性があることから、アスピリンの中止とヘパリンの継続が適切と判断した。本症例は妊娠25週以降は性器出血なく経過し、またSCHは徐々に縮小し妊娠32週以降は超音波断層法上認めなくなった。これはアスピリンを中止した効果である可能性がある⁴⁾。

今回はTruongらの報告とAlalafらの報告を元に方針を決定したが、問題点もある^{4,8)}。Truongらの報告ではヘパリンがLMWHなのか未分画ヘパリン(unfractionated heparin; UFH)なのか明示しておらず、おそらく複数のヘパリン療法が混在していると推定される⁴⁾。Alalafらの論文では抗リン脂質抗体の測定間隔が12週以上ではなく8週以上とされている他、測定技術の問題から $\alpha\beta$ 2GPIは計測されていない⁸⁾。また、いずれの論文においてもヘパリンがアスピリンに比べて優れていると思われる理由については考察されていない^{4,8)}。

表4に、産科的APSに対する抗凝固療法の種類と生産率を比較したランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)を示す^{2,8,14-21)}。表4の作成にあたり、反復流産の既往があるAPS合併妊娠に対する抗凝固療法について検討したコクラン・レビューを参考にした²⁾。抗凝固療法なしとアスピリン単剤を比較したRCTでは、生産率に差を認めなかった¹⁴⁾。アスピリン単剤とアスピリン・UFH併用療法を比較した2つのRCTにおいて、生産率はいずれもアスピリン・UFH併用療法の方が有意に高かった^{15,16)}。アスピリン単剤とアスピリン・LMWH併用療法を比較した3つのRCTにおいて、生産率はいずれもアスピリン・LMWH併用療

法の方が高く、1つのRCTでは有意差を認めた¹⁷⁻¹⁹⁾。アスピリン・LMWH併用療法とアスピリン・UFH併用療法を比較した報告では、いずれもアスピリン・LMWH併用療法の方が生産率の高いものの有意差はなく^{20,21)}。LMWHとUFHの効果の違いについては明確な結論が出ていない。本邦では保険収載などの関係からUFHが通常使用されている¹⁾。

すでに述べたとおり、APS合併妊娠の基本的治療はアスピリン・ヘパリン併用療法であるが^{1,2,13)}、途中で抗凝固療法を変更することに関しての明確な指針はない。Rottenstreichらは、抗凝固療法中の妊婦が切迫流産を合併した場合の抗凝固療法の継続の是非について後方視的研究を行っている²²⁾。対象はLMWH投与中に切迫流産をきたした反復流産の既往がある妊婦114人であるがAPSに限定されていない。この研究では、LMWHの中止のみが生児獲得に大きく寄与することが示された。ただし、APS合併妊婦11人(全体の9.6%)のうち、LMWHを継続したAPS合併妊婦9人中8人が生児を獲得しており、症例数は少ないため有意差は出ないがAPS合併妊婦においてはLMWHを中止しない方がよいと提案している。一方で生児を得たAPS合併妊婦10人のうちアスピリンを内服していたのは7人であり、うち6人がアスピリンを継続している。APS合併妊婦の人数が少ないこと、さらにアスピリンの効果について検討するようにデザインされていないことから、この論文からはAPS合併妊婦におけるアスピリンの中止の是非については結論を得ることが難しい。

APSの妊娠合併症としては、流産以外には胎児発育不全や妊娠高血圧症候群、子宮内胎児死亡があるが¹⁾、本症例では抗凝固療法を途中で減じたにもかかわらず、これらの合併症は発症しなかった。その要因としては、胎盤形成期からアスピリン・ヘパリン併用療法を開始していた点と、途中からヘパリン単独とはなったものの抗凝固療法を継続できた点が考えられる。一点目のアスピリン・ヘパリン併用療法の開始時期に関して、本邦のAPS合併妊娠の診療ガイド

表4 産科的APSに対する抗凝固療法の種類と生産率を比較したRCT
Hamulyákらによる2020年のコクラン・レビューを参考に一覧を作成した²⁾.

著者/年	抗リン脂質抗体の種類	抗凝固療法A	抗凝固療法B	症例数(例)		生産率	
				A	B	A	B
抗凝固療法なし vs アスピリン単剤 アスピリン単剤 vs LMWH単剤	aCL/LA aCL/LA 詳細不明(抗リン脂質 抗体とのみ記載)	プラセボ アスピリン アスピリン アスピリン	アスピリン 75mg/日 LMWH (ベミバリン) 2500単位/日 アスピリン 75mg +UFH 5000単位 1日2回	20	20	85.0%	なし
				61	80	72.1%	86.3%
アスピリン単剤 vs アスピリン + UFH	aCL/LA	アスピリン	アスピリン 75mg/日 アスピリン 5000単位 1日2回	25	25	44.0%	80.0%
				45	45	42.2%	71.1%
アスピリン単剤 vs アスピリン + LMWH	aCL/LA	アスピリン	アスピリン 75mg/日 アスピリン 5000単位 1日2回 +LMWH (詳細不明) 5000単位/日	47	51	72.3%	78.4%
				20	22	75.0%	77.3%
アスピリン単剤 vs アスピリン + UFH	aCL/a 2GPI/LA	アスピリン	アスピリン 81mg/日 アスピリン 75mg/日 +LMWH (タルテパリン) 5000単位/日	518	497	70.1%	90.3%
				13	13	69.2%	30.8%
アスピリン + LMWH vs アスピリン + UFH	aCL/LA	アスピリン 75mg/日 +LMWH (エノキサパリン) 40mg/日	アスピリン 75mg/日 +UFH 5000単位 1日2回	30	30	80.0%	66.7%
				30	30	80.0%	66.7%

a β 2GPI: anticardiolipin- β 2-glycoprotein 1 antibody, 抗カルジオリン抗体, aCL: anticardiolipin antibody, 抗カルジオリン抗体, APS: antiphospholipid syndrome, 抗リン脂質抗体症候群, LA: lupus anticoagulant, ループスアナンコアグulant, LMWH: low-molecular weight heparin, 低分子ヘパリン, RCT: randomized controlled trial, ランダム化比較試験, UFH: 未分画ヘパリン.

ラインでは妊娠初期から行うことが推奨されている¹⁾. アスピリンの開始時期は妊娠前もしくは妊娠判明後早期, ヘパリンの開始時期は子宮内の妊娠が確認できてからできるだけ早期にする報告が多い²³⁾. 本邦の多施設後方視的研究では, 妊娠前からアスピリンを開始することで早産リスクが減少したと報告している¹²⁾. 対象疾患は異なるが, 妊娠高血圧症候群予防目的の低用量アスピリン療法も, 胎盤形成期である妊娠16週より前から開始の方が効果が高いと報告されている^{24, 25)}. 二点目の抗凝固療法の選択に関してAlalafらは, APS合併妊娠において児の出生体重がアスピリン単独群では2323 g, LMWH単独群では3129 gとアスピリン単独群で有意に低出生体重であったと報告しており⁸⁾, 一報告だけで医学的根拠としては十分でないが, 本症例においてヘパリン単独療法を選択したことが胎児発育不全などの妊娠合併症の予防に寄与した可能性がある.

また, 本症例は巨大SCHを合併し, 妊娠予後が不良であることが懸念されたが, 結果的には満期で正常発育の児を分娩することができた. SCHの中でもとくにBreus'moleと呼ばれる巨大SCHは, 胎児発育不全や羊水過少, 子宮内胎児死亡を高率に合併し予後不良とされる⁶⁾. Breus'moleに正確な定義はないが, 血種の厚みが少なくとも1cm以上あり, かつ絨毛膜板と絨毛との間にできた血腫により胎盤肥厚が生じるSCHと定義するものが多い^{6, 26, 27)}. 絨毛膜板直下に形成される血腫とは, 胎盤胎児面にも血腫が形成されるということであり, 胎盤辺縁の絨毛膜下に形成される一般的な絨毛膜下血腫とは性質が異なる. Breus'moleはまれな病態であり定義が不明瞭であるため正確な頻度は不明であるが, 香港の単施設での報告では31,328総分娩のうちの10例(0.03%)に²⁸⁾, 本邦の単施設での報告では11,703例の胎盤のうち12例

(0.1 %) に Breus'mole を認めている²⁷⁾。Breus'moleは胎盤機能不全との関連が指摘されており、Yanagisawaらによる43例の文献レビューでは、周産期死亡率は47%、胎児発育不全は56%と報告されている⁶⁾。本症例ではSCH以外の合併症を認めず、胎盤機能不全を示唆する所見を認めなかった。本症例における巨大SCHは胎盤辺縁の絨毛膜下から広範囲に広がった血腫であり胎盤胎児面には血腫は形成されていなかったことから、Breus'moleではなく抗凝固療法による合併症であったと考えている。

結 論

アスピリン・ヘパリン併用療法中に巨大SCHを発症したが、ヘパリン単独療法を選択した結果、正期産で生児を得たAPS合併妊娠の1例を経験した。抗凝固療法中のAPS合併妊娠で性器出血やSCHを認めた場合、出血の程度やそれまでの妊娠分娩歴、抗体の種類などに応じて、抗凝固療法を現行のまま継続するのか、あるいは変更するのか、個々の症例ごとに検討する必要がある。

参考文献

- 1) 平成27年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班(編):抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン。南山堂, 2016.
- 2) Hamulyák EN, Scheres LJJ, Marijnen MC, et al.: Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*, CD012852, 2020.
- 3) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 4: 295-306, 2006.
- 4) Truong A, Sayago MM, Kutteh WH, et al.: Subchorionic hematomas are increased in early pregnancy in women taking low-dose aspirin. *Fertil Steril*, 105: 1241-1246, 2016.
- 5) Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, et al.: Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 117: 1205-1212, 2011.
- 6) Yanagisawa F, Aoki S, Odagami M, et al.: Massive subchorionic hematoma (Breus'mole) presents a variety of ultrasonic appearances: A case report and literature review. *Clin Case Reports*, 7: 744-748, 2019.
- 7) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al.: Williams Obstetrics 25th. p1255-1256. McGrawhill, New York, 2018.
- 8) Alalaf S: Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 285: 641-647, 2012.
- 9) de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al.: Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane database Syst Rev*, CD004734, 2014.
- 10) Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al.: Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 21: 2216-2222, 2006.
- 11) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 98: 1103-1111, 2012.
- 12) Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, et al.: Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study. *J Reprod Immunol*, 122: 21-27, 2017.
- 13) Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al.: The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*, 18: 406-414, 2019.
- 14) Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al.: Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 183: 1008-1012, 2000.
- 15) Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 174: 1584-1589, 1996.
- 16) Rai R, Cohen H, Dave M, et al.: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*, 314: 253-257, 1997.
- 17) Farquharson RG, Quenby S, Greaves M:

- Antiphospholipid syndrome in pregnancy : A randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol*, 100 : 408-413, 2002.
- 18) Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. : Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss : results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*, 36 : 279-287, 2009.
- 19) Bao SH, Sheng S Le, Liao H, et al. : Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*, 78, 2017.
- 20) Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, et al. : Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can*, 26 : 729-734, 2004.
- 21) Fouda UM, Sayed AM, Abdou AMA, et al. : Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*, 112 : 211-215, 2011.
- 22) Rottenstreich A, Amsalem H, Kleinstern G, et al. : Outcomes of threatened abortions after anticoagulation treatment to prevent recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*, 35 : 461-467, 2017.
- 23) Hamulyák EN, Scheres LJJ, Goddijn M, et al. : Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome-What is the evidence? *J Thromb Haemost*, 19 : 1174-1185, 2021.
- 24) Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH : Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia : systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 218 : 287-293.e1, 2017.
- 25) Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. : The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 216 : 110-120.e6, 2017.
- 26) Shanklin DR, Scott JS : Massive subchorial thrombohaematoma (Breus' mole). *Br J Obstet Gynaecol*, 82 : 476-487, 1975.
- 27) 有澤正義, 若浜陽子, 中山雅弘 : Breus'moleの頻度と病理的特徴について. *臨婦産*, 44 : 267-269, 1990.
- 28) Fung TY, To KF, Sahota DS, et al. : Massive subchorionic thrombohematoma: A series of 10 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89 : 1357-1361, 2010.

【症例報告】

妊娠中の付属器腫瘍手術の術式の検討：
吊り上げ式腹腔鏡補助下手術と開腹手術徳重 悠¹⁾，岩見州一郎²⁾，中川江里子¹⁾，芦原隆仁²⁾
水野友香子¹⁾，福井希実¹⁾，福田真優¹⁾，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

(受付日 2023/3/29)

概要 妊娠中の付属器腫瘍手術術式は、腹腔鏡下手術が開腹手術と比して術後疼痛の減少、術中出血量低下や術後入院期間の短縮等のメリットがあるとされる。当院では妊娠中の卵巣腫瘍手術に対し腰椎麻酔下でのGLLA（gassless laparoscopy assisted surgery：吊り上げ式腹腔鏡補助下手術）を用い、全身麻酔や気腹を用いずに低侵襲手術を行ってきた。当院で2015年3月から2023年2月までの8年間に、妊娠中に付属器腫瘍手術を施行した症例は9例であり、GLLAが3例、開腹手術が4例、GLLAで開始し開腹移行とした症例が2例であった。妊娠中に腹腔内手術を施行する最適時期は第2三半期初期とされ、第3三半期には腫大した子宮により術野確保が困難なことが問題となり、開腹手術を要することが多いとされる。GLLA群は手術施行時期が第1、2三半期であり、GLLA→開腹群は第3三半期であった。GLLAは第1、2三半期における腰椎麻酔での妊娠中の卵巣手術術式として、全身麻酔の薬剤や二酸化炭素による気腹の影響を避けられる術式であり、開腹手術と比すると手術切開創の短縮や手術時間短縮が得られるなど利点が多い術式と考えるが、第3三半期の症例や卵巣腫瘍が子宮背側に位置し腹腔内操作が困難な症例、緊急手術などにより腸管の拡張を伴っている症例では、開腹手術を要する場合が多いと考える。ただし、こういった症例でも先にGLLAを施行し腹腔内を観察しておくことで、より低侵襲に手術を施行できる可能性があると考えられた。〔産婦の進歩76（1）：25-31，2024（令和6年2月）〕

キーワード：吊り上げ式腹腔鏡補助下手術，妊娠中，付属器腫瘍

【CASE REPORT】

Surgical techniques for ovarian tumor resection during pregnancy:
Role of gasless laparoscopy assisted surgery and laparotomyYu TOKUSHIGE¹⁾，Shuichiro IWAMI²⁾，Eriko NAKAGAWA¹⁾，Takahito ASHIHARA²⁾
Yukako MIZUNO¹⁾，Nozomi FUKUI¹⁾，Mayu FUKUDA¹⁾ and Takafumi NONOGAKI¹⁾

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

2)Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Katsura Hospital

(Received 2023/3/29)

Abstract Surgical techniques for adnexal mass resection during pregnancy include laparoscopic and open surgery. At our hospital gasless laparoscopy assisted surgery (GLLA) under lumbar anesthesia is used for ovarian tumor resection during pregnancy, and minimally invasive surgery is performed without general anesthesia or carbon dioxide pneumoperitoneum. We retrospectively investigated nine patients who underwent adnexal tumor surgery during pregnancy at our hospital. GLLA was associated with many advantages such as a smaller surgical incision and shorter operation time in women with <27 weeks' gestation. Laparotomy is often necessary after the 27th week of pregnancy in cases of uterine enlargement and ovarian tumors located on the dorsal aspect of the uterus and in women who undergo

emergency surgery, which is associated with intestinal tract dilatation. In such cases, initial GLLA followed by minimally invasive surgery may be a useful option. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 25-31, 2024(R6.2)]

Key words: gasless laparoscopy, pregnancy, ovarian tumor

諸 言

妊娠中に付属器腫瘍を認める頻度は、約5-6%とされる¹⁾。

そのうち0.2-22%が妊娠中に捻転を生じるとされ、捻転や破裂を生じた場合には緊急手術を要する²⁾。妊娠中の付属器腫瘍の手術術式には、腹腔鏡下手術と開腹手術があるが、腹腔鏡下手術が開腹手術と比して術後疼痛の減少、術中出血量低下や術後入院期間の短縮等のメリットがあるとされる³⁾。腹腔鏡下手術には全身麻酔下で行う気腹式腹腔鏡下手術と腰椎麻酔下でも施行可能な吊り上げ式腹腔鏡補助下手術があり、いずれの術式も気腹圧や麻酔管理に注意することで妊娠中に施行が可能と考えられている⁴⁾。ただし、全身麻酔が施行できない状況下では気腹式腹腔鏡下手術は施行できないため、腰椎麻酔で施行できる利点が吊り上げ式腹腔鏡補助下手術にはある。当院では2018年より妊娠中の卵巣腫瘍手術に対し腰椎麻酔下でのGLLA (gasless laparoscopy assisted surgery；吊り上げ式腹腔鏡補助下手術)を開始し、全身麻酔や気腹を用いずに低侵襲手術を行ってきた。当院での妊娠中の卵巣腫瘍に対するGLLAと開腹手術症例を研究することでそれぞれの特徴を知り、正しい適応を理解することを目的に後方視的に比較、検討した。

方 法

当院で2015年3月から2023年2月までの8年間に妊娠中に卵巣腫瘍手術を施行した症例を検索した。9例あり、その術式は開腹手術もしくは非気腹式腹腔鏡補助下手術であるGLLAいずれかであった。術式の選択方法は、GLLAが施行可能な場合においてはGLLAを第一選択とした。予定手術であった症例3はGLLAを予定術式として行ったが、その他の8症例は緊急手術であったため、担当術者がGLLAを施行可能な場合はGLLAを選択し、施行可能でない場合には

開腹術式を選択した。

麻酔方法は全症例腰椎麻酔で行った。また妊娠13週未満の症例については、術後に妊娠13週までヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル注射液125 mg筋注を週に1回投与とした。

術式による比較を妊娠週数、腫瘍径、手術時間、出血量、皮膚切開創長、手術後在院日数と、その間に使用した鎮痛薬の1日あたり平均使用回数の7項目を用いて後方視的に行った。腫瘍径は術前に評価した縦、横、奥行きの長さの平均値を用いた。皮膚切開創長は切開創が複数ある場合にはその合計とした。鎮痛薬使用回数はacetaminophen、その週数で投与禁忌ではないNSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)、pentazocineを点滴もしくは内服で使用した回数の合計に、fentanylを持続静注もしくは硬膜外麻酔で使用した日数を加えた数値とした。

GLLAは以下の手順で行った。まず臍に15-20 mm程度の切開創を設け、AlexisウーンドリトラクターXSもしくはXXS (Applied Medical製)を装着した。続いて、臍切開創にランゲンバック扁平鉤 (瑞穂医科工業製)を掛け、手術台に取り付けた腹壁吊り上げアーム (瑞穂医科工業製)に取り付けることで腹壁を吊り上げ、腹腔内の術野を確保した。卵巣腫瘍摘出術は臍孔から5 mm径の内視鏡カメラ (OLYMPUS社製)を腹腔内に挿入し、鏡視下に腫瘍内容液を吸引、腫瘍を縮小させた後に体外へ出して体外式で付属器手術を行った。その操作は、臍創部から可能な場合は臍創から単孔式で行い、臍創部から付属器の操作が困難な場合は下腹部に15 mmの創を追加で設け、臍孔から内視鏡を挿入し、付属器の操作は下腹部孔を用いて行う、2孔式で手術を行った。

表1 各症例の周術期経過と妊娠の転帰

	妊娠週数 (週)	疾患名	術式	腫瘍径 (cm)	手術時間 (分)	皮膚切開 創長(cm)	鎮痛薬使用 回数(回)	術後在院 日数(日)	病理診断	妊娠の転帰
GLLA群 (N=3)	① 9	卵巣腫瘍茎捻転	OC	7.4	43	1.5+1.5	0.3	4	mature cystic teratoma	妊娠37週 2796g
	② 9	卵巣腫瘍茎捻転	OC	11	52	2	1.3	3	simple cyst	不明
	③ 17	卵巣腫瘍 (無症状)	OC	12	52	2	0.6	5	mature cystic teratoma	妊娠39週 2786g
開腹群 (N=4)	④ 5	卵巣腫瘍茎捻転	OC	6.6	64	7	0.8	6	simple cyst+luteum cyst	妊娠6週で自然流産
	⑤ 14	卵巣腫瘍茎捻転	OC	5.7	70	8	1.3	6	mature cystic teratoma	妊娠41週 3083g
	⑥ 4	卵巣腫瘍茎捻転	OC	6.5	52	10	1.5	6	mature cystic teratoma	不明
	⑦ 9	卵巣腫瘍茎捻転	LSO	6.2	49	8	2.5	6	serous cystadenoma	妊娠39週 3520g
GLLA→開腹群 (N=2)	⑧ 32	傍卵管腫瘍茎捻転	TC	5	45	10	1.7	6	serous cystadenoma	妊娠 40週 2870g
	⑨ 28	卵巣腫瘍茎捻転	OC	6	52	7	2.4	5	serous cystadenoma	不明

GLLA(Gasless laparoscopy assisted surgery):吊り上げ腹腔鏡下手術, OC(ovarian cystectomy):卵巣腫瘍摘出術, LSO(left salpingo-oophorectomy):開腹左付属器摘出術, TC(paratubal cystectomy):傍卵管腫瘍摘出術

結 果

当院で2015年3月から2023年2月までの8年間に、妊娠中に付属器腫瘍手術を施行した症例は9例であった(表1)。詳細を表1に記載する。手術適応は症例3が無症状の12 cm卵巣腫瘍に対する待機的手術、症例8は傍卵管腫瘍茎捻転による緊急手術であった。その他の7症例は全て卵巣腫瘍茎捻転による緊急手術であった。

手術方法の内訳はGLLAが3例、開腹手術が4例、GLLAで開始し開腹移行とした症例が2例であった(表1)。9症例の内容を表1に記載する。妊娠週数は吊り上げ式腹腔鏡下手術群が9-17週(平均11.7)、開腹手術群が4-14週(平均8.0)、GLLA→開腹群が28-32週(平均30.0)であった。腫瘍径はそれぞれ7.4-12 cm(平均10.1)、5.7-6.6 cm(平均6.3)、5-6 cm(平均5.5)であった。

術式の内訳は、症例7は付属器に壊死所見を認めたため、左付属器摘出術を施行した。症例8は傍卵管腫瘍摘出術を施行した。その他の7症例は全て卵巣腫瘍摘出術であった。GLLAについては先ほど述べた方法で行い、妊娠9週であった症例1は臍創部での体外法による付属器腫瘍操作が困難であったため、左下腹部に15 mmの創を追加し、2孔式で行った。妊娠9週と17週の症例2, 3は臍創部のみの単孔式に卵巣腫瘍摘出術を行った。症例1, 3, 9について、GLLAの手術画像を図1, 2, 3に示す。

手術時間はGLLA群が43-52分(平均49.0)、開腹群が49-70分(平均58.8)、GLLA→開腹群45-52分(平均48.5)であった。出血量はいずれも少量であり比較できなかった。皮膚切開創の長さの合計はそれぞれ2-3 cm(平均2.3)、7-10 cm(平均8.3)、7-10 cm(平均8.5)、術後在院日数はそれぞれ3-5日(平均4.0)、6日(平均6.0)、6日(平均5.5)、術後鎮痛薬使用回数はそれぞれ0.3-1.3回(平均0.7)、0.8-2.5回(平均1.5)、1.7-2.4回(平均2.0)であった。

有意水準を5%としてt検定を行い、GLLA群と開腹群を比較すると、GLLA群は腫瘍径が大きく($p=0.023$)、手術時間が短く($p=0.004$)、

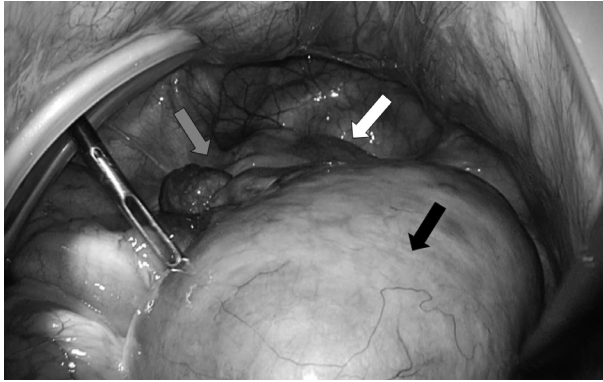


図1 症例1 (↖: 子宮, ←: 捻転した卵管, 卵巣固有靱帯, 卵巣動静脈, ◀: 卵巣腫瘍)

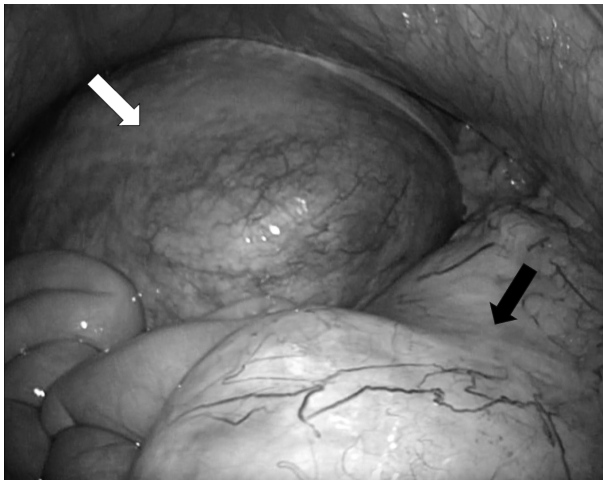


図2 症例3 (↖: 子宮, ◀: 卵巣腫瘍)

皮膚切開創が短かった ($p=0.004$)。GLLA群とGLLA→開腹群を比較すると、GLLA群は有意に妊娠週数が小さく ($p=0.001$)、腫瘍径が大きく ($p=0.014$)、皮膚切開創が短く ($p=0.005$)、術後鎮痛薬の使用回数が少なかった ($p=0.0019$)。GLLA→開腹群と開腹群の比較ではGLLA→開腹群は有意に妊娠週数が大きかった ($p=0.001$)。その他の項目では有意差は認められなかった。

卵巣腫瘍の病理診断はmature cystic teratomaが4例、serous cystadenomaが3例、simple cystが1例、simple cyst +luteum cystが1例であった。

妊娠の転機は9例中、6例で確認することがで

きた。流早産に至った症例は開腹手術群の1例で認めた。胎児心拍を確認できた妊娠5週に卵巣腫瘍茎捻転を生じた患者に対して、開腹卵巣腫瘍摘出術を施行した症例であり、術後5日目に流産を生じた。その他、転機が確認できた5例はいずれも満期に経陰分娩で生児を得た。また出生時、児に異常所見を認めた症例はなかった。

考 察

妊娠中に付属器腫瘍を認める頻度は、報告により差はあるが約5-6%とされる。管理方法は確立されていないが、径6 cm未満かつ悪性を示唆する所見がなければ経過観察を勧める報告が多く、径6-10 cmでは悪性が疑われる所見がある場合に手術を考慮、径10 cm以上では手術を勧める報告がある^{5, 6, 7)}。

妊娠中の付属器腫瘍は約0.2-22%が妊娠中に捻転を生じるとされ⁸⁾、捻転や破裂を生じた場合には基本的には週数を問わず緊急手術を要する。

妊娠中の腹腔内手術施行する時期についてはいずれの週数でも可能との報告があるが⁹⁾、施行の最適時期は2nd trimester (妊娠14-26週) 早期とする報告がある^{10, 11)}。理由としては1st trimester (妊娠0-13週) では流産率が高いことや器官形成期における薬剤の影響を避けるため、3rd trimester (妊娠27-40週) では子宮腫大により手術操作が困難となるからである。

手術の方法は、腹腔鏡を用いた手術と開腹手術とがあり、腹腔鏡を使用する手術は開腹手術と比較して侵襲が少なく、術後の回復が早い、癒着が少ない等の利点があるとの報告がある^{3, 12, 13)}。腹腔鏡を使用する手術には、気腹式腹腔鏡下手術と非気腹式腹腔鏡下手術があるが、気腹式腹腔鏡下手術は視野確保が行いやすいというメリットがある反面、麻酔科医師が確保できず、全身麻酔が施行できない場合には実施困難という問題点がある。またエナジーデバイス

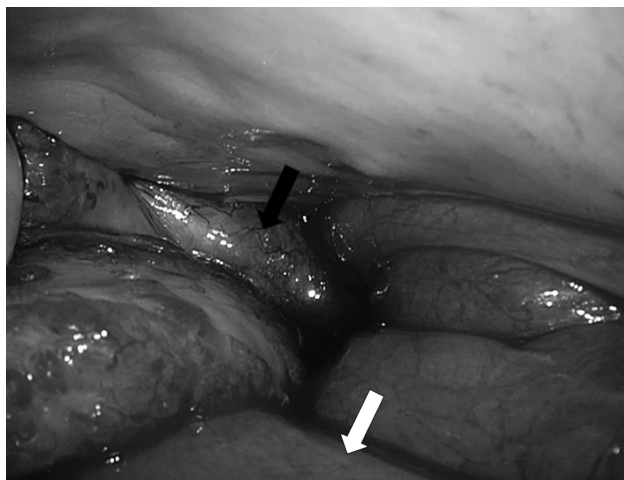


図3 症例9 (⇐：子宮，⇨：捻転した卵管，卵巢固有靱帯，卵巢動脈)

を用いた場合に術後卵巢予備能が体外式で行う卵巢腫瘍摘出術に劣るとの報告もあり術後妊孕性温存についても懸念が残る¹⁴⁾。

当院では、麻酔科医師の不足により、緊急手術時の全身麻酔が困難な環境であったことや、付属器手術操作を体外式で行うことができるためエナジーデバイスの使用を最小限とできる利点を考慮し、妊娠中の卵巢腫瘍手術に対して腰椎麻酔で施行可能なGLLAを施行してきた。

GLLA群と開腹群を比較すると、GLLA群は有意に腫瘍径が大きく ($p = 0.023$)、手術時間が短く ($p = 0.004$)、皮膚切開創が短かった ($p = 0.004$)。Chenらは妊娠中の卵巢腫瘍の手術について、気腹式腹腔鏡下手術と開腹手術を比較し、腹腔鏡下手術が開腹手術と比して術後疼痛の減少、術中出血量低下や術後入院期間の短縮等のメリットがあると報告している³⁾。今回、GLLA群は開腹手術群と比して、術後に使用した鎮痛薬使用回数や術後在院日数に有意差は認めなかったが、いずれも少なく短い傾向にあった。また手術時間の短縮や皮膚切開創の短縮は有意差が確認されたため、開腹手術に比しての気腹式腹腔鏡下手術と同様の利点をGLLAも期待できると考えられた。次にGLLA→開腹群について、GLLA群と比較すると、GLLA群は有意に妊娠週数が小さく ($p = 0.001$)、腫瘍径が

大きく ($p = 0.014$)、皮膚切開創が短く ($p = 0.005$)、術後鎮痛薬の使用回数が少なかった ($p = 0.0019$)。GLLA群の腫瘍径が有意に大きかったことから、腫瘍径は開腹移行のリスク因子ではない可能性が示唆された。次に、妊娠週数について考察すると、GLLA→開腹群の2症例は妊娠32週に傍卵管腫瘍茎捻転と診断した症例8と妊娠28週に卵巢腫瘍茎捻転と診断した症例9であり、いずれも手術時期は3rd trimesterであった。前述のとおり、妊娠中に腹腔内手術を施行する最適時期は2nd trimester初期とされ、3rd trimesterに施行する場合には腫大し

た子宮により術野確保が困難なことが問題とされる。実際にBalinskaiteらは妊娠中の非産科手術47,628件を検討した後方視的研究で1st trimesterでは腹腔鏡下手術の方が開腹手術よりも多かったが、2nd trimester以降は開腹手術の方が多くなり、3rd trimesterでは開腹手術が腹腔鏡手術の約2.5倍であったことを報告している^{10,11)}。妊娠子宮は妊娠25週頃に子宮底が臍高に達するとされるが、症例8は子宮底が臍上3横指、症例9は臍上2横指であり、手術視野が不良であった(図3)。さらにこの2症例では卵巢腫瘍が巨大な妊娠子宮の背側に位置していたため、鉗子操作による子宮損傷のリスクがあると考えられ、妊娠子宮に対しより愛護的な操作が可能となる開腹での用手的操作が必要と判断し開腹移行とした。

開腹移行のリスク因子としては妊娠週数が3rd trimesterであることがあり、さらに腫瘍が子宮背側に位置している場合にはリスクが上昇すると考えられた。またGLLA→開腹群と開腹群の比較では手術時間や出血量、皮膚切開創長などの手術侵襲に関連する項目には有意差を認めなかったため、開腹移行となる場合でもGLLAを先行して行う事による不利益は少ないと考えられた。GLLA先行した場合にはGLLAで完遂できる可能性がある他、開腹移行となる

場合にも腹腔鏡による腫瘍位置、卵管角の位置確認や癒着の評価など腹腔内の有益な情報が得られる可能性があるため開腹移行のリスクが高い症例においてもGLLAを先行することは許容されると考えられた。

これらより、GLLAは妊娠週数が1st trimesterもしくは2nd trimesterの場合には腫瘍径によらず、腰椎麻酔で低侵襲手術を行うことができる卵巢腫瘍手術術式であると考えられた。開腹移行のリスク因子としては、3rd trimesterがあり、それら症例については開腹手術の準備を十分に行っておく必要があるが、開腹移行となる場合でも先行してGLLAを行う不利益はないため、まず腹腔内の情報を得るためにGLLAを先行して行うことも許容されると考えられた。今回の検討でGLLAは全身麻酔下で行う気腹式腹腔鏡下手術と似た特性をもつと考えられたが、GLLAと気腹式腹腔鏡下手術の直接の比較はできておらず今後さらなる症例の集積と検討が必要である。最後に周術期合併症は、胎児心拍後の妊娠5週に卵巢腫瘍茎捻転の診断で開腹卵巢腫瘍摘出術を施行した症例で流産に至った症例4が該当した。

術中所見は、6.6 cmの3房性の左卵巢腫瘍が180度捻転していた。左卵巢腫瘍摘出術を手術時間1時間4分、出血量は少量で終了した。皮膚切開は下腹部に7 cm横切開とした。摘出した卵巢腫瘍の一部に肉眼上luteum cystが否定できない、黄色脂肪様組織を認めたため、摘出標本内に妊娠黄体が含まれていた可能性を考慮し、手術当日よりヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル注射液125 mg筋肉内注射を週に1回で開始した。病理診断は2房がsimple cystで1房がluteum cystの診断であった。術後4日目より性器出血を認め、術後5日目に自然流産に至った。流産の原因としては、妊娠5週で腹腔内手術を行うことは流産リスクの上昇につながることが知られているため、一因となった可能性がある^{5, 10)}。その他の原因としては、染色体異常等の胎児要因、luteum cyst摘出による黄体機能不全があると考えられたが、胎児の染色

体検査や周術期におけるプロゲステロン値の測定は行っていなかったため、原因の同定はできなかった。1st trimester（妊娠0-13週）の腹腔内手術は流産率が高いため、術前に流産のリスクについて十分に説明を行うことや、術中は摘出標本にluteum cystが含まれていないかの視認、プロゲステロン値のフォローアップや補充の検討が望ましいと考えられた。

結 論

GLLAは妊娠中に腰椎麻酔下でも低侵襲に卵巢腫瘍手術を行うことができる術式であり、全身麻酔が施行できない場合に利点があると考えられる。GLLAの良い適応は妊娠週数が1st trimesterもしくは2nd trimesterの場合であり、腫瘍径によらず、施行可能な低侵襲手術であると考えられた。開腹移行のリスク因子としては、3rd trimesterがあり、それら症例については開腹手術の準備を十分に行っておく必要がある。ただし、開腹移行となる場合でも先行してGLLAを行う不利益はないため、GLLAを先行する利点があると考えられる場合には施行が検討されると考えられた。

利益相反の開示

開示すべき利益相反はありません。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、院内の倫理委員会の審査を得ています。

参考文献

- 1) Naqvi M, Anjali K : Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 58 : 93-101, 2015.
- 2) Schmeler KM, Smith WW, Peipert JF, et al. : Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol*, 105 : 1098-1103, 2005.
- 3) Chen L, Ding J, Hua K : Comparative analysis of laparoscopy versus laparotomy in the management of ovarian cyst during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 : 763-769, 2014.
- 4) 日本産科婦人科内視鏡学会（編）：産婦人科内視鏡手術ガイドライン 2019年版. p11-15, 金原出版, 東京, 2019.
- 5) Leiserowitz GS : Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 61 : 463-470, 2006.
- 6) 小室順義, 川島正成, 高倉 聡, 他 : 良性卵巢腫瘍合併妊娠の手術適応とその手術時期について.

- 産婦手術, 3 : 90-98, 1992.
- 7) Hann JD, Verheecke M, Amant F : Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn*, 7 : 25-31, 2015.
 - 8) Schmeler KM, Smith WM, Peipert JF, et al. : Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol*, 105 : 1098-1103, 2005.
 - 9) Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, et al. : Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbecks Arch*, 400 : 429-453, 2015.
 - 10) Balinskaite V, Bottle A, Sodhi V, et al. : The Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Following Nonobstetric Surgery During Pregnancy : Estimates From a Retrospective Cohort Study of 6.5 Million Pregnancies. *Ann Surg*, 266 : 260-266, 2017.
 - 11) Gasim T, Dakhiel SA, Ghamdi AA, et al. : Ovarian tumors associated with pregnancy: a 20-year experience in a teaching hospital. *Arch Gynecol Obstet*, 282 : 529-533, 2010.
 - 12) Schmitt A, Crochet P, Knight S, et al. : Single-Port Laparoscopy vs Conventional Laparoscopy in Benign Adnexal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*, 24 : 1083-1095, 2017.
 - 13) Buchweitz O, Matthias S, Steinhardt MM, et al. : Laparoscopy in patients over 60 years old : a prospective, randomized evaluation of laparoscopic versus open adnexectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 193 : 1364-1368, 2005.
 - 14) Mohamed ML, Nouh AA, Behery MM, et al. : Effect on ovarian reserve of laparoscopic bipolar electrocoagulation versus laparotomic hemostatic sutures during unilateral ovarian cystectomy. *Int J Gynaecol Obstet*, 114 : 69-72, 2011.

【症例報告】

医原性早発卵巣不全の不妊女性3例に対するエストロゲン療法の治療経験

栗谷 佳 宏, 久保田 哲, 澤田 真 明, 高尾 徹 也

森 重 健 一 郎, 竹 村 昌 彦

大阪急性期・総合医療センター 生殖医療センター

(受付日 2023/4/24)

概要 早発卵巣不全 (premature ovarian insufficiency; POI) は40歳未満の女性において4カ月以上の無月経および血中FSH (follicle stimulating hormone) 値が25 IU/Lを超える病態である。頻度は約1.1%で原因は多岐にわたり、医原性、感染、酵素欠損、染色体異常、遺伝子変異、自己免疫疾患などがある。低エストラジオール血症と高ゴナドトロピン血症の状態となり、不妊症、骨密度低下、心血管障害、抑うつなどを生じることがある。臨床の現場では不妊治療に苦慮することは多い。エストロゲン補充は血中LH (luteinizing hormone) 値とFSH値を低下させて、卵胞の成熟および排卵を促進することが報告されている。当センターにおけるエストロゲン療法での卵胞発育率、妊娠率を明らかにすることを目的とし、3症例、36周期について検討した。POIの原因は医原性（卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術後2例、乳癌化学療法後1例）であった。結合型エストロゲン製剤（製品名:プレマリン錠0.625 mg）を使用し、経陰超音波断層法検査によって胞状卵胞を認めた場合はゴナドトロピン製剤（製品名: HMG注射用「フェリング」）300 IU/日を投与して卵巣刺激を行った。卵胞発育まで至ったのは卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術後1例、乳癌化学療法後1例、これら2例の7周期であり、タイミング療法1周期、人工授精5周期、採卵1周期を実施した。採卵では1個の成熟卵子を得たが体外受精後に分割胚で発育停止となり、凍結に至らなかった。36周期における卵胞発育率は19.4%であった。妊娠成立例はいなかったが早期に治療を開始すれば卵胞発育は得られやすかった。POIの症例においては積極的に生殖補助医療を勧めてもいいかもしれない。〔産婦の進歩76 (1): 32-37, 2024 (令和6年2月)〕

キーワード: 早発卵巣不全, エストロゲン療法

【CASE REPORT】

Estrogen therapy for iatrogenic premature ovarian insufficiency-induced infertility: a case series

Yoshihiro KURITANI, Satoshi KUBOTA, Masaaki SAWADA, Tetsuya TAKAO

Kenichiro MORISHIGE and Masahiko TAKEMURA

Center for Reproductive Medicine and Fertile Preservation, Osaka General Medical Center

(Received 2023/4/24)

Abstract Premature ovarian insufficiency (POI) is diagnosed based on amenorrhea (≥ 4 months) and elevated follicle-stimulating hormone levels (FSH; >25 IU/L). Ovarian dysfunction, characterized by low estradiol and high gonadotropin levels, may cause health problems, including a low spontaneous pregnancy rate and treatment-refractory infertility. Estrogen therapy suppresses serum FSH levels and sensitizes the remaining follicles to exogenous stimulation. Herein, we present the results from a data analysis undertaken to evaluate the rate of follicle development and pregnancy from 36 cycles in three patients with iatrogenic infertility (associated with ovarian surgeries, $n=2$, and chemotherapy, $n=1$). Follicle development occurred in two patients (on each with ovarian surgery and post-chemotherapy) within seven cycles, which led to timed intercourse (one cycle), intrauterine insemination (five cycles), and oocyte retrieval (one cycle). The overall rate of follicle development and pregnancy was 19.4% (in 36 cycles) and 0%, respectively. Earlier initiation of estrogen therapy tended to increase the rate of follicle development. Assisted reproductive technology could be recommended for the patients with POI. [Adv Obstet Gynecol, 76(1):32-37, 2024(R6.2)]

Key words: premature ovarian insufficiency, estrogen therapy

緒 言

早発卵巢不全 (premature ovarian insufficiency ; POI) は40歳未満の女性において4か月以上の無月経および血中FSH (follicle stimulating hormone) 値が25 IU/Lを超える病態である。頻度は約1%で、その原因は多岐にわたり、卵巢手術、化学療法、放射線療法などの医原性、感染、酵素欠損、染色体異常、遺伝子変異、自己免疫疾患などがある。低エストラジオール血症と高ゴナドトロピン血症の状態となり、不妊症、骨密度低下、心血管障害、抑うつなどを生じることがある。自然妊娠率は低く、臨床の現場では不妊治療に苦慮することは多い。このような患者に対してエストロゲン補充は、血中LH (luteinizing hormone) 値とFSH (follicle stimulating hormone) 値を低下させて卵胞の成熟および排卵を促進することが報告されている^{1,2)}。当センターにおけるエストロゲン療法での卵胞発育率、妊娠率を明らかにすることを目的とし、3症例、36周期について検討した。

方 法

本研究は2018年10月から2022年6月の間に当センターで治療したPOIの不妊患者を対象とした症例集積研究である。診療録から情報を収集した。POIの診断は欧州ヒト生殖医学会 (European Society of Human Reproduction and Embryology ; ESHRE) ガイドラインに示されている基準に従って40歳未満の女性において、4か月以上の無月経および血中FSH値が25 IU/Lを超えることとした。血中FSH値は4週間以上間隔を空けて2回測定した³⁾。

POI患者に対してまず結合型エストロゲン製剤 (製品名: プレマリン錠0.625 mg) 1日1回2錠を連続経口投与することで高ゴナドトロピン血症を是正した。血中FSH値が20 IU/L未満を目標に投与量を1錠ずつ調整した。経腔超音波断層法検査によって胞状卵胞を認めた場合はゴナドトロピン製剤 (製品名: HMG注射用「フェリング」) 300 IU/日を連日もしくは単回投与して卵巢刺激を行った。平均卵胞径が18 mm以上のときにhCG (human chorionic gonadot-

rophin) 5000単位を投与して排卵を誘導し、患者の希望する治療 (タイミング療法、人工授精、体外受精) に移行した。hCG投与後はプレマリン錠の内服は休薬とし、月経が開始した場合には内服再開とした。

体外受精の際の卵巢刺激はセトロレリクス酢酸塩 (製品名: セトロタイド注射用0.25 mg) を用いたアンタゴニスト法で実施した。平均卵胞径が14 mm以上よりセトロタイド注射用0.25 mg/日を連日投与して早発排卵を避けた。採卵はhCG投与後35時間後に実施した。

いずれの不妊治療においても胞状卵胞を超音波検査上、認めない場合はゴナドトロピン製剤による卵巢刺激は行わなかった。1週間ごとに卵巢を経腔超音波断層法検査で評価し、胞状卵胞が出現しなければ月経周期30日目を目安にプロゲスチン製剤 (製品名: ルトラール錠2 mg) 1回1錠1日2回の投与を10日間行い、消退出血を起こした。当センターでは不妊治療は原則45歳未満としている。

結 果

2018年10月から2022年6月の間に当センターで治療したPOIの不妊患者は3症例であった。患者背景を表1に示した。いずれも医原性のPOIであり、卵巢囊腫摘出術後2例、乳癌化学療法後1例であった。表2にはこれら症例の治療経過を示した。

症例1: 当センター初診時38歳で妊娠歴はなかった。26歳時、卵巢子宮内膜症性囊胞破裂に対して緊急開腹手術 (両側卵巢囊腫摘出術) を他院で受けた。その後POIに至った。POI診断から当センターでの不妊治療開始までの期間は約10年であった。エストロゲン療法開始前の血中FSH値は95.7 IU/Lだった。プレマリン錠0.625 mgを1日2錠投与し、血中FSH値を7.2 IU/L程度に低下させた。約1年通院し、9周期、エストロゲン療法を実施したが胞状卵胞の出現は認めず、治療中断となっている。

症例2: 当センター初診時37歳で妊娠歴はなかった。24歳時、右卵巢成熟嚢胞性奇形腫に対して腹腔鏡下右卵巢囊腫摘出術を他院で受けた。

表1 患者背景

	症例1	症例2	症例3
年齢（治療開始時）	38	37	40
卵巣機能不全の原因	両側卵巣囊腫摘出術	両側卵巣囊腫摘出術	乳癌化学療法後
POI診断から治療開始までの期間	約10年	1年未満	約2年
血中FSH基礎値（IU/L） （結合型エストロゲン投与前）	95.7	64.5	99.2
血中E2基礎値（pg/mL） （結合型エストロゲン投与前）	25	<5	<5
AMH値（ng/mL）	NA	0.02	NA

AMH, anti-Mullerian hormone

NA, not available

表2 治療経過

	症例1	症例2	症例3
結合型エストロゲン製剤（必要投与量）	1.25 mg/日	1.25 mg/日	1.25 mg/日
治療期間（年月）	1年	1年	2年5カ月
治療周期（総数）	9	8	19
卵胞発育率	(0/9) 0%	(6/8) 75%	(1/19) 5.3%
血中FSH治療後値（IU/L）			
卵胞発育を認めた周期	NA	21.3	9.7
卵胞発育を認めなかった周期	7.2	NA	11.9
血中E2治療後値（pg/mL）			
卵胞発育を認めた周期	NA	57	63
卵胞発育を認めなかった周期	177	NA	80
授精方法			
タイミング療法	0	1	0
人工授精	0	5	0
体外受精	0	0	1

NA, not available

36歳時、挙児希望があったため、妊娠前に左卵巣子宮内膜症性囊胞（径7 cm）に対して腹腔鏡下左卵巣囊腫摘出術を当院で実施。その後POIに至った。当院通院中であつたため、速やかに不妊治療を開始した。エストロゲン療法開始前の血中FSH値は64.5 IU/Lだった。プレマリン錠0.625 mgを1日2錠投与し、血中FSH値を21.3 IU/L程度に低下させた。AMH（Anti-Mullerian hormone）値は0.02 ng/mLと低値であつたが卵巣刺激により卵胞発育を認めた。約1年通院し、8周期治療を行い、6周期に卵胞発育を確認した。卵胞発育率は75%であつたが妊娠には至らず治療中断となっている。

症例3：当センター初診時40歳で妊娠歴はなかった。36歳時、左側浸潤性乳管癌に対して左乳房切除術を当院で受けた。術後補助化学療法を4コース（シクロフォスファミド 総投与量2.4

g/m²、ドセタキセル 総投与量0.3 g/m²）後にタモキシフェンを1年間内服し、経過観察となった。その後無月経となり、POIに至った。POI診断から約2年後に当センターで不妊治療を開始した。エストロゲン療法開始前の血中FSH値は99.2 IU/Lだった。プレマリン錠0.625 mgを1日2錠投与し、血中FSH値を11.9 IU/L程度に低下させた。約2年半通院し、エストロゲン療法を行い、19周期のうち1周期で単一卵胞発育を認めた。アンタゴニスト法で採卵を実施し、metaphase II卵を1つ獲得した。体外受精を行い受精は確認されたが、その後分割胚の段階で発育停止となり、胚凍結には至らなかった。現在治療中断となっている。

3症例の36周期における卵胞発育率は19.4%であつた。症例別における周期毎の卵胞発育率は症例1から3へ順に0%、75%、5.3%であつた。

POIの診断から治療までの期間は順に約10年、1年未満、約2年であった。妊娠成立に至った症例はなかった。

考 察

当センターで経験したPOI不妊女性におけるエストロゲン療法の卵胞発育率は36周期中7周期であり19.4%であった。妊娠例はなかった。症例別における周期ごとの卵胞発育率は症例1から3へ順に0%, 75%, 5.3%であった。POIの診断から治療までの期間は順に約10年、1年未満、約2年であり、短いほど卵胞発育は得られやすい傾向にあった。

国際的にはPOIの頻度は約1.1%と報告されており、この20年でPOIに関連した論文は増加傾向にあり、関心が高まっていることがうかがえる^{3,4)}。

POI不妊女性において確立された不妊治療はドナー卵子を用いた体外受精—胚移植である³⁾。ただし、本邦では一般的ではなく一部の医療機関で少数が施行されているのみである。その他に確立された治療はないが、エストロゲン療法、多血小板血漿療法、原始卵胞体外活性化法などがある。その中で、エストロゲン療法は先行研究では卵胞発育や妊娠例が比較的多く、とくにゴナドトロピン製剤を併用した卵巣刺激による治療の有効性が報告されている^{1,2)}。

POIではLH上昇が発育卵胞の早期黄体化を促進し、FSH上昇が自然排卵や調節卵巣刺激に対する反応性を低下させることが報告されている⁵⁾。エストロゲン補充は血中LH値やFSH値を低下させることで顆粒膜細胞のゴナドトロピンへの感受性を増すと考えられている⁶⁾。

Tartagniらはエストロゲン療法の有効性を二重盲検化ランダム化比較試験で示した¹⁾。POIの50症例を2群に分け、Group 1はエチニルエストラジオールを投与し血中FSH値を低下させてから遺伝子組換えヒトFSH製剤(recombinant FSH: rFSH)を投与した群、Group 2はプラセボを投与してrFSH製剤を投与した群とした。Group 1の患者あたりの排卵率、妊娠率はそれぞれ32%, 25%であったが、Group 2ではいず

れも0%であった。卵胞発育を認めた症例の血中FSH基礎値は15 IU/L未満であった。

本邦からはIshizukaらがPOIに対するエストロゲン療法の有効性を報告している²⁾。これは466症例に対する後方視的検討である。エストロゲン製剤は結合型エストロゲン製剤(製品名: プレマリン錠0.625 mg)を使用し、rFSHもしくはhMG製剤(製品名: フォリルモン-P)で卵巣刺激を行い、患者の希望する治療(体外受精, 人工授精, タイミング療法)に移行する。エストロゲン療法単独の周期ごとの卵胞発育率および生児獲得率は5.4%, 0%であった。一方、エストロゲン療法+卵巣刺激を行った群では15.1%, 12.6%であった。

上記2報では使用されたエストロゲン製剤が異なるが、製剤の違いによる優劣を検討した研究報告は認めない。ホルモン補充療法の観点からは結合型エストロゲンもしくは17 β エストラジオール製剤の使用がよいかもしれない。後者には経口製剤の他に経皮製剤もあるが投与量の調整が錠剤と比較して困難である。

症例1と2は両側卵巣に対して卵巣嚢腫摘出術を実施し、POIに至った経過である。医原性POIの64%はこのような卵巣嚢腫摘出術後である。とくにリスクが高いのは両側の卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術後である。POIに至るのは平均で術後6.3 $\pm$ 3.7年後と報告されている⁷⁾。術後は継続的な卵巣機能の評価を行い、必要であれば早期に不妊治療を開始できるのが望ましい。子宮内膜症性嚢胞の術後は再発予防のため、低用量ピルやジェノゲストを投与することが多いため、卵巣機能低下による無月経を生じているのか判断できない。高江らは40歳未満ではFSH値とAMH値(<0.16 ng/mL)の継続的な評価で判断している。

症例1と症例2で治療成績に差が出たのは、診断から不妊治療開始までの期間が症例1では10年程度、症例2では1年未満と短期であったことが考えられる。Ishizukaらは医原性POIの症例を無月経の期間4年未満と4年以上に分け、体外受精による臨床妊娠率と生児獲得率を検討して

いる²⁾。4年未満では24.2%，21.2%であったのに対して4年以上ではいずれも0%であった。無月経の期間が短ければより卵胞発育や妊娠がしやすいことがわかる。ちなみに人工授精もしくはタイミング療法での臨床妊娠率と生児獲得率は1.3%，1.3%であり，体外受精よりも低かった。可能なら生殖補助医療での治療を症例2では積極的に実施してもよかったかもしれない。

症例2では卵胞発育率が周期あたり75%であったため，AMHを測定し，0.02 ng/mLと低値であった。POI症例では測定感度以下の0.02 ng/mL未満となることが多くその有用性に否定的な報告は多い^{2,8)}。ただ近年pg/mL単位でのAMH測定が可能となった。製品名はMenoCheck picoAMH, Ansh Labsで測定下限値は1.3 pg/mLである。Kasaharaらはこのキットを用いてPOI症例の卵胞発育の予測を行った。AMH値が1.3 pg/mL以上をAMH陽性周期，1.3 pg/mL未満をAMH陰性周期として19名91周期を解析している。AMH陽性周期で卵胞発育があったのは64.3%，AMH陰性周期では6.5%であった。卵胞発育予測の陽性的中率と陰性的中率はAMH陽性周期では0.643と0.935，血清FSH値<10 IU/Lでは0.250と0.873であった⁹⁾。将来的にPOI症例における卵胞発育予測に変化をもたらすかもしれない。

症例3は乳癌術後に補助化学療法（シクロフォスファミド 総投与量2.4 g/m²，ドセタキセル 総投与量0.3 g/m²）を実施し，その後POIに至った。本症例では妊孕性温存（未受精卵子凍結）の希望がなく癌治療を優先した。POI診断から2年後に当センターで不妊治療を開始し，19周期のうち体外受精は1回実施できたが胚凍結に至らなかった。40歳以上のPOI症例では加齢による影響が加わり，生殖補助医療を実施しても妊娠率，生児獲得率がきわめて低い。Ishizukaらは妊娠率2.4%，生児獲得率1.2%と報告している²⁾。

医原性POIのうち35%程度は化学療法や放射線治療後の症例である¹⁰⁾。化学療法は総使用量の増加により永続的な卵子消失を生じることが

ある。乳癌治療で使用するシクロフォスファミドはアルキル化薬であり，高い卵巣毒性を有する。総投与量が5 g/m²の場合，40歳未満であれば30-70%が治療後無月経となる¹¹⁾。ドセタキセルの性腺への毒性はわかっていない。化学療法の内容にもよるが，化学療法を終了した乳癌患者ではその年齢が高いほど月経再開までに時間を要する。治療後1年では35歳以下（63%），36-40歳（50%），41歳以上（33%）である¹²⁾。本症例はシクロフォスファミド総投与量2.4 g/m²であったがその後月経が再開することなくPOIに至った。

結 語

本研究ではエストロゲン療法での卵胞発育率，妊娠率を明らかにすることを目的とし，3症例，36周期について検討した。症例別における周期毎の卵胞発育率は症例1から3へ順に0%，75%，5.3%であった。妊娠成立例はいなかったが早期に治療を開始すれば卵胞発育は得られやすかった。POIの症例においては積極的に生殖補助医療を勧めてもいいかもしれない。

利益相反の開示

全著者について，開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. : Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*, 87 (4) : 858-861, 2007.
- 2) Ishizuka B, Furuya M, Kimura M : Live Birth Rate in Patients With Premature Ovarian Insufficiency During Long-Term Follow-Up Under Hormone Replacement With or Without Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12 : 795724, 2021.
- 3) Webber L, Davies M, Anderson R, et al. : ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 31 (5) : 926-937, 2016.
- 4) Zhang X, Lu Y, Wu S, et al. : Estimates of global research productivity in primary ovarian insufficiency from 2000 to 2021: Bibliometric analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13: 959905,

- 2022.
- 5) 鈴木由妃, 杉下陽堂, 鈴木 直 : 早発卵巣不全. 産と婦, 86 (suppl) : 121-127, 2019.
- 6) Check JH, Nowroozi K, Chase JS, et al. : Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*, 53 (5) : 811-816, 1990.
- 7) Seido T, Kawamura K, Sato Y : Analysis of Late-Onset Ovarian Insufficiency after Ovarian Surgery: Retrospective Study with 75 Patients of Post-Surgical Ovarian Insufficiency. *PLoS One*, 9 (5) : e98174, 2014.
- 8) Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. : Resumption of Ovarian Function and Pregnancies in 358 Patients with Premature Ovarian Failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (12) : 3864-3872, 2011.
- 9) Kasahara Y, Osuka S, Bayasula, et al. : Very Low Levels of Serum Anti-Mullerian Hormone as a Possible Marker for Follicle Growth in patients with Primary Ovarian Insufficiency Under Hormone Replacement Therapy. *Reproductive Science*, 28: 31-36, 2021.
- 10) Ishizuka B : Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12: 626924, 2021.
- 11) 日本癌治療学会 : 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版. 金原出版, 2018.
- 12) American Society of Clinical Oncology (ASCO) : ASCO Breast Cancer Symposium abstract 217, 2011.

【症例報告】

**診断確定までに時間を要したCA125の
高値を伴う付属器・腹膜悪性腫瘍の2症例**北村 幸子^{1,2)}, 上田 匡史^{1,3)}, 星本 泰文¹⁾, 藤田 浩平¹⁾

1) 大津赤十字病院産婦人科

2) 京都大学医学部婦人科学産科学教室

3) IVF大阪クリニック

(受付日 2023/5/15)

概要 卵巣癌・卵管癌・腹膜癌はスクリーニング検査方法が確立していないが、人間ドック等で測定したCA125値の高値を理由に婦人科紹介を受け、対応に苦慮することが少なくない。今回CA125値の高値を理由に婦人科を受診してから、悪性腫瘍の診断確定までに半年以上を要した2症例を経験した。症例1は53歳で、妹が45歳で卵巣癌を発症していたが遺伝子検査は施行されていなかった。CA125値の高値と、造影CT検査で腹膜肥厚と傍大動脈リンパ節腫大を認め婦人科を受診した。経腔超音波断層法、骨盤部造影MRIで病変を指摘できず、造影CT検査の再検で腹膜肥厚の改善を認めたことから炎症性腹膜炎として経過観察が選択された。初診から約半年後に造影CT検査で傍大動脈リンパ節腫大が依然認められたことから施行したPET-CT検査で多発リンパ節転移が疑われ、頸部リンパ節生検の結果、腹膜癌の診断となった。遺伝子検査でBRCA2病的バリエント保持者であることが判明した。症例2は70歳で、55歳で乳癌の罹患歴があったが詳細は不明であった。人間ドックで過去4年間に測定したCA125値は正常値であったが、3桁に上昇を認めたため婦人科を受診した。経腔超音波断層法、造影CT検査では子宮と両側付属器に病変は指摘できなかった。半年後の造影CT検査でも骨盤部に病変を指摘できず、CA125値は低下傾向にあったことから終診となったが、1年後の人間ドックでCA125値の再上昇を認め、造影CT検査、造影MRI検査で癌性腹膜炎が疑われた。審査腹腔鏡検査を施行したところ、卵管癌の診断となった。遺伝子検査でBRCA2病的バリエント保持者であることが判明した。一般集団におけるCA125値を元にしたスクリーニング検査の意義は確立していないが、CA125値の高値を契機とした産婦人科受診は既往歴、家族歴聴取による卵巣癌の罹患ハイリスク者を拾い上げる機会となる。〔産婦の進歩76 (1) : 38-44, 2024年 (令和6年2月)〕

キーワード：卵管癌、腹膜癌、CA 125、遺伝性乳癌卵巣癌症候群、審査腹腔鏡検査

【CASE REPORT】

**Three cases of adnexal and peritoneal malignancies with high CA125 levels
that took time to confirm the diagnosis**Sachiko KITAMURA^{1,2)}, Masafumi UEDAU^{1,3)}, Yasufumi HOSHINO¹⁾ and Kohei FUJITA¹⁾

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

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

3) IVF Osaka Clinic

(Received 2023/5/15)

Abstract Screening methods for ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer have not been established and there are sometimes difficulties in dealing with patients only with a high CA125 levels. In this report, we experienced two cases in which it took more than half a year from the time the patient visited a gynecologist because of a high CA125 level to the time the diagnosis of malignancy was confirmed. Case 1: 53 years old woman with a high CA125 level and her sister had ovarian cancer at the age of 45; was diagnosed as high

grade serous carcinoma about six months after the first visit to our department. Case 2: 70 years old woman with a history of breast cancer and a high CA125 level was diagnosed as tubal high grade serous carcinoma one year later of the first visit. Genetic tests revealed they are BRCA2 pathological variant carriers. Although the significance of screening tests based on CA125 levels in the general population has not been established, a visit to a gynecologist because of an elevated CA125 level provides an opportunity to pick up high-risk patients for ovarian cancer by asking about medical and family history. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 38-44, 2024(R6.2)]

Key words: fallopian tube cancer, peritoneal cancer, CA 125, hereditary breast and ovarian cancer, examination laparoscopy

緒 言

卵巣癌・卵管癌・腹膜癌は早期発見のためのスクリーニング方法が確立しておらず、初期は無症状であることから、有症状で発見される時には進行期であることが多い。その一方で、人間ドック等で測定したCA125値の高値を理由にスクリーニング目的に婦人科紹介を受けることが少なくない。経腔的アプローチにより検体採取や病理学的診断が可能である子宮頸癌や子宮体癌とは異なり、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌は病変の主座が原則骨盤腔内であるため、病理学的診断は容易ではないことから、CT検査、MRI検査、PET-CT検査などの画像検査による存在診断や、悪性診断に加え、CA125値の推移をもって悪性疾患の可能性を推測することも少なくない。

今回、婦人科を受診してから悪性腫瘍の診断確定までに、半年以上を要したCA125の高値を伴う2症例を経験したため、その臨床的特徴を文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 53歳、3妊2産、53歳で閉経。妹が45歳で卵巣癌を発症していたが、遺伝学的検査は行われていなかった。腹部膨満感と下腹部痛を主訴に前医を受診し、憩室炎の疑いで抗菌薬を処方されたが症状が改善せず、当院救急外来を受診した。造影CT検査で骨盤内に少量の腹水(図1A-1)と骨盤腹側の腹膜脂肪濃度上昇と上行結腸背側に小結節、傍大動脈リンパ節腫大を認めた(図1A-2)。上部・下部消化管内視鏡検査では有意所見を認めず、血清CA125値は127 U/mLと上昇していた。消化管系や子宮付

属器の悪性腫瘍、サルコイドーシスなどの炎症性疾患、結核性腹膜炎などが鑑別して挙げられ、子宮・両側付属器の悪性腫瘍除外目的に当科に紹介となった。経腔超音波断層法では両側付属器が不均一に腫大していることを疑わせる所見ではあったが、3日後の再診察では経腔超音波断層法において、両側付属器腫大は同定できず、ダグラス窩の腹水は減少しており、また骨盤部造影MRI検査でも子宮・両側付属器に悪性を疑う所見を認めなかった(図1B)。腹水はダグラス窩に少量であったため、ダグラス窩穿刺による腹水採取は困難と判断された。経皮的生検も困難であり、試験開腹手術も検討されたが、内科にて原因不明の炎症性腹膜炎として経過観察となった。3週間後の造影CT検査では左下腹部を中心とした腹膜炎像は改善していた。CA125値は140 U/mLであった。3カ月後の造影CT検査でも腹膜炎像はほぼ消失しており、腹水も認めなかった(図1C-1)。しかし、初回造影CT検査より認めていた傍大動脈リンパ節腫大は変化しておらず(図1C-2)炎症性変化に矛盾すると考えられ、精査目的に行ったPET-CT検査において多発リンパ節転移、癌性腹膜炎が疑われた(図1D-1, 2, 3)。骨盤部造影MRI検査では同様に腹膜播種(図1E-1, 2, 3, 4)が疑われた。その際に集積を認めた頭頸部リンパ節から生検を行い、腹膜癌、高異型度漿液性癌、IVB期(cT3bN1M1)の診断となった。初回治療終了後約3年で再発し、遺伝カウンセリング後に施行した遺伝子検査でBRCA2病的バリエーション保持者であることが判明した。

症例2: 70歳、2妊2産、50代で閉経し、55歳で

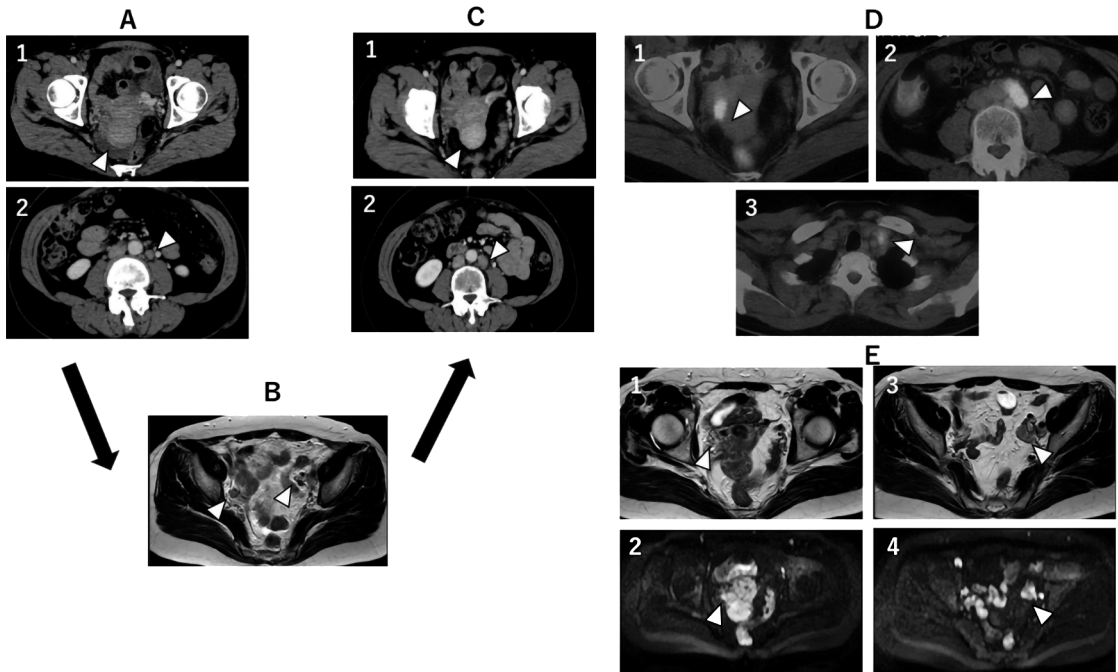


図1 症例1

- A：造影CT（初診から0カ月）：ダグラス窩腹膜肥厚とダグラス窩腹水貯留（1△），傍大動脈リンパ節腫大（2△）
 B：造影MRI（0カ月）：両側付属器（△）に腫瘍性病変を指摘できず。（T2強調画像）
 C：造影CT（3カ月）：腹膜炎像改善，腹水消失（1△），傍大動脈リンパ節腫大は変化なし。（2△）
 D：PET-CT（4カ月）：多発腹膜播種（1△），傍大動脈リンパ節腫大（2△），左頸部リンパ節腫大（3△）
 E：MRI（5カ月）：多発腹膜播種（1-4△）（1, 3: T2強調像，2, 4: 拡散強調画像）

右乳癌に罹患した。また，父に大腸癌，祖母に胃癌の罹患歴があった。数年前から年1回人間ドックを受けており，過去4年間の血清CA125値は正常範囲内であり，3年前のCA125値は9.5 U/mL，2年前は9.9 U/mLであったが，1年前に125.9 U/mLと高値を指摘され，当科を紹介受診した。内診，経膈超音波断層法，造影CT検査では腹部，骨盤部に異常所見を認めず（図2A-1, 2），肺野に陳旧性肺結核の疑いと診断された（図2A-3）。半年後の造影CT再検では肺病変に変化なく，腹部，骨盤部に異常所見を認めなかった。また，CA125値は89.8 U/mLと低下を認めたため，当科は終診となっていた。1年後に受けた人間ドックでCA125値が507.2 U/mLと著明な上昇を認め，再度当科を受診した。造影CT検査では骨盤内に複数の播種結節と少量の腹水を認め（図2B-1, 2），肺病変に変化は認めなかった（図2B-3）。骨盤部造影MRI

検査では左付属器と思われる部位に結節を認めた（図2C-1, 2）。癌性腹膜炎が疑われ，審査腹腔鏡検査を行ったところ両側付属器表面，腹膜，横隔膜に播種を認めた（図2D-1, 2, 3）。腹腔鏡下両側付属器切除，膀胱子宮窩腹膜生検を行い，右卵管にSTIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) を伴う卵管癌，高異型度漿液性癌，Ⅲb期（pT3bNXM0）の診断となった。進行卵巣・卵管・腹膜癌に対するBRCA遺伝子検査を行ったところ，BRCA2病的バリエント保持者であることが判明した。

考 察

2症例の共通点は，CA125値が高値であることを契機に悪性疾患の可能性を疑われ産婦人科を受診してから，悪性疾患確定までに半年以上を要していること，悪性疾患確定後BRCA2病的バリエント変異保持者であることが判明したことである（表1）。症例1においては一時的に

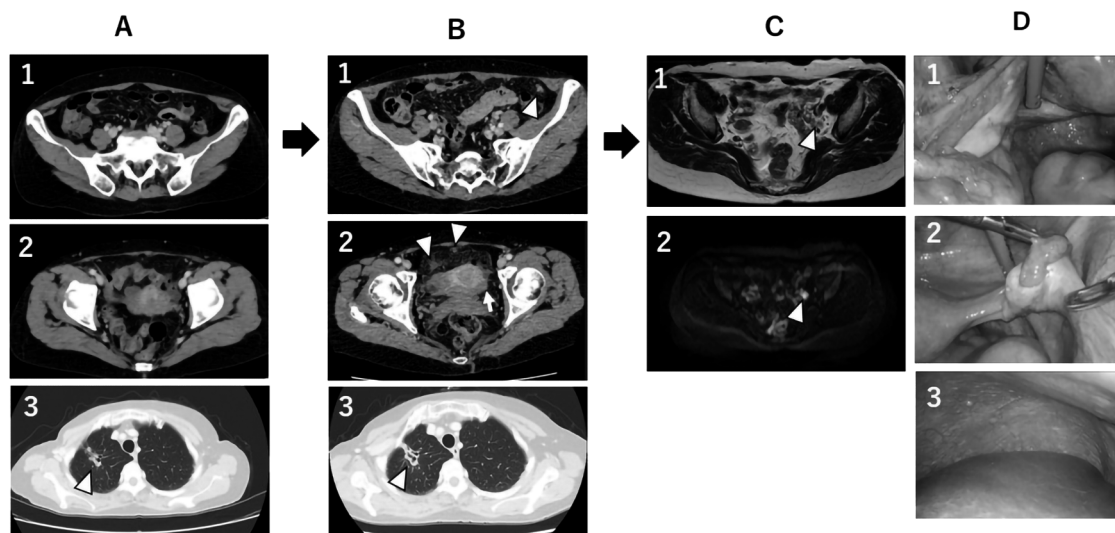


図2 症例2

- A：造影CT（0カ月）：腹部、骨盤部に異常所見を認めず。（1, 2）右肺上葉気管支拡張を伴う濃度上昇域（3△）
 B：造影CT（12カ月）：骨盤内に複数の播種結節（1-2△）少量腹水（2→）肺病変変化なし。（3△）
 C：MRI（12カ月）：左外腸骨血管沿に小結節あり，左付属器病変疑い。（1, 2△）（1：T2強調画像，2：拡散強調画像）
 D：審査腹腔鏡検査：左付属器（1），右付属器（2）表面に播種，横隔膜（3）に播種

画像上腹膜炎像の消退を認め、症例2においては画像上病変を指摘できず、腫瘍マーカー（CA125）値の低下を認めたために、いずれもが非悪性疾患の可能性を考慮され経過観察となっていた。

CA125は感度、特異度ともに低く、疾患がない女性の1%，良性疾患の6%，婦人科以外の癌の28%において血清値の上昇を認める¹⁾。またFIGO stage I期の卵巢悪性腫瘍であっても血清CA125値の上昇を認めるのは50%にすぎない²⁾。すなわちCA125値は、一般集団におけるスクリーニング検査としての要件を満たしていない。にもかかわらず、自費診療の人間ドックや他疾患の検索過程でCA125値を測定し、高値を理由に産婦人科紹介となり、その解釈と対応に苦慮することが少なくない。

遺伝性乳癌卵巢癌（hereditary breast and ovarian cancer；HBOC）は、狭義にはBRCA1あるいはBRCA2の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する乳癌および卵巢癌をはじめとするがんの易罹患性症候群であり、常染色体優性遺伝形式を示す³⁾。BRCA1およびBRCA2病的

バリエーション保持者の卵巢癌の累積罹患リスクはそれぞれ70歳で40%，18%とされる⁴⁾，BRCA1/2病的バリエーション保持者に対する卵巢癌の早期発見，予後改善を目的としたサーベイランスの方法が模索されてきた。主たるものは、卵巢癌リスクアルゴリズム（risk of ovarian cancer algorithm；ROCA）に基づく3, 4か月ごとの血清CA125検査と1年ごとないし、ROCAスコアが上昇した場合に経腔超音波断層法を行うというもので^{5, 6, 7)}，早期発見例の割合が増える可能性が示唆されている。ただ、死亡率低下までは明らかでなく、遺伝性乳癌卵巢癌（HBOC）診療ガイドライン上は「血清CA125検査と経腔超音波断層法によるスクリーニングは健康関連QOLに悪い影響を与えないことから医師の判断で考慮してもよい」の扱いにとどまっており³⁾，また、具体的フォローアップ間隔にまで言及したものではない。なお、BRCA1/2病的バリエーション保持者が卵巢癌発症リスクを低減する現時点での選択肢はリスク低減卵巢卵管摘出術（risk reducing salpingo-oophorectomy；RRSO）のみであるが⁸⁾，

RRSO術前1カ月の時点でMRI、経腔超音波断層法、CA125値によるスクリーニング検査陰性を確認した117人のうち2.6%にSTICないしオカルト癌が発見されたという報告があることから⁹⁾、これら病変をスクリーニング段階で検出することは困難である。

では、CA125高値を理由に受診した眼前の患者に対し、産婦人科医がとりうる対応とはどのようなものであろうか。

症例1においては、画像上病変の消退を認めたことから、炎症性疾患として、内科医師の判断によって約3カ月後にCT検査とCA125値の経過観察が行われていたが、その間産婦人科医師による経過観察は行われていなかった。本症例では妹が45歳時に卵巣癌を発症していたことから、HBOCの一次スクリーニング基準¹⁰⁾を満たしており、産婦人科医師による適切な情報収集と情報提供が望ましい症例であった。

症例2に関しては55歳で乳癌の既往があったが、一次スクリーニング基準に該当するトリプルネガティブ乳癌であったかについては明らかにされていなかった。BRCA2変異バイアント保持者の卵巣癌発症年齢はBRCA1発症年齢よ

りも遅いことが知られており¹¹⁾、症例2のように、乳癌治療が終了し、定期フォローアップが終了した患者が、人間ドック等でのCA125の高値を理由に産婦人科を受診する可能性があり、今後、他科疾患でBRCA遺伝学的検査が保険適応となる前のハイリスク症例の拾い上げを産婦人科医が担う場面が想定される。症例2の診断当時は該当しなかったが、2020年より60歳以下のトリプルネガティブ乳癌に対するBRCA遺伝学的検査が保険適応となっている。

前述のとおり、CA125値による卵巣癌スクリーニングが早期発見につながる可能性が示唆されているのはハイリスク集団においてである。ROCAは複数のCA125値から患者個別のベースライン値を計算し、新規CA125値から卵巣癌リスクを計算する統計モデルであり¹²⁾、日本の実臨床において転用するのであれば、複数のCA125値から各症例にとってのベースラインを想定し、値が上昇に転じた点を見極め、経腔超音波断層法含む画像検査を検討することになる。経腔超音波断層法で付属器悪性腫瘍を鑑別するアルゴリズムとしてO-RADSが有名だが、これはBRCA病的バリエーション保持者といったハイリスク集団を想定していない¹³⁾。一方で、本アルゴリズムにおいてリスクがない閉経後症例においては、経腔超音波断層法での評価が不十分と考えられる場合はMRI等での検査が検討されることから¹⁴⁾、ハイリスク集団においてCA125値の推移とエコー所見で評価が不十分と考えられる場合はMRI施行を検討してよいと考える。BRCA病的バリエーション保持者における画像診断の有用性に関して、Milamらは、BRCA2病的バリエーション保持者で施行されたPET-CT検査で無症状

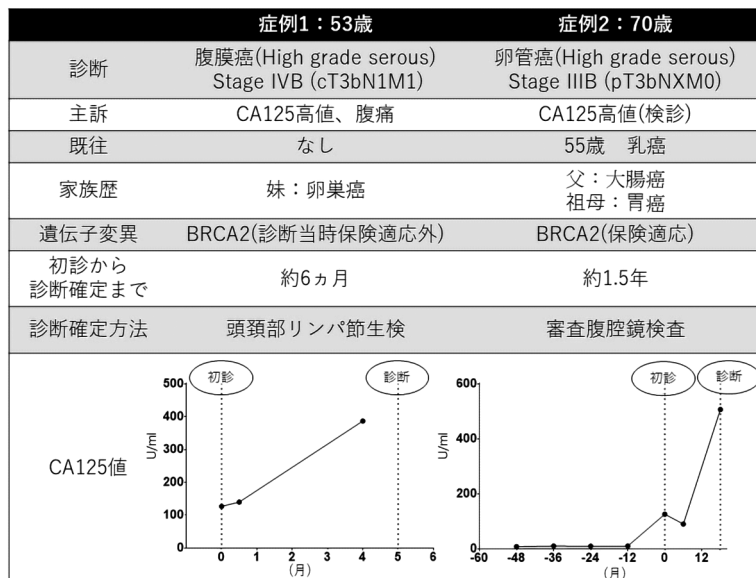


表1 2症例のまとめ
CA125値の横軸は産婦人科初診時を0ヵ月とし月単位で示したものの。

にもかかわらず、偶然卵巣に集積を認めた症例の報告をしている¹⁵⁾。閉経前女性での卵巣腫瘍の集積は生理的と判断されることが多いものの、閉経後女性、とくに症例1,2のように遺伝的背景がある女性での付属器への集積には閉経前であっても十分に注意する必要があるとされる¹⁵⁾。腹膜播種は腸管運動によるアーチファクトで判断が難しいとされるが、PETと造影CTとの併用で、PET単独ないしCT単独と比して正診率があがるとされる¹⁶⁾。しかし経腔超音波断層法で付属器に異常所見を認めなかった場合に、MRI検査、CT検査、PET-CT検査いずれを行うべきなのか、また、それら画像検査所見からどの程度悪性疾患を想定し、経皮的生検や審査腹腔鏡検査、試験開腹術といった侵襲的検査にまで踏み込むのかについてのコンセンサスがあるわけではなく、症例1のように良性疾患や卵巣癌以外の悪性疾患の可能性も念頭に、症例ごとに判断せざるを得ない。症例1に関しては産婦人科初診時に腹膜癌を発症していたかは明らかではないものの、内科医師によって経皮的生検が困難と判断され、試験開腹術が検討された状況であれば、低侵襲手術としての審査腹腔鏡検査の選択肢について、産婦人科医が提示できた可能性はある。卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する腹腔鏡下手術は現時点で標準治療ではないものの、腹腔内の病変の広がり、組織採取目的には有用とされている¹⁷⁾。初診から半年後の造影CT単独では疑われていなかった癌性腹膜炎がPET-CT検査で指摘されていることから、初診時にPET-CT検査が施行されていれば癌性腹膜炎が疑われた可能性は否定できない。しかし、炎症性疾患との鑑別が可能であったか含め予測の域を出ず、また半年診断が早まったことが予後に与える影響は不明である。

症例2において、CA125値が125 U/mLから半年後に89.8 U/mLに低下し、CT上異常所見を認めなかったことからフォローアップが終了となっている。3年前、2年前の人間ドックでのCA125値が判明していたことから、これらの値を本症例におけるベースラインと判断すると1

年前のCA125値 125 U/mLは有意な上昇と捉えうる。よって、BRCA病的バイアント保持者であることを想定できる状況であれば、閉経後であることから、前述のとおり骨盤部MRI検査施行が検討され、また半年後の時点でフォローアップは終了していなかった可能性がある。CA125値上昇を伴う卵巣癌において、早期卵巣癌の前臨床段階における余剰CA125産生期間は平均1.5年という報告があるが¹²⁾、CA125値の倍化時間は再発卵巣癌症例のデータを元に計算されたものであり¹²⁾、前臨床段階でのCA125値の具体的推移については明らかでない。半年後にCA125値が上昇していなかったことをもって、前臨床段階の悪性疾患が存在する可能性を必ずしも否定はできないと考える。

以上より、CA125高値を理由に産婦人科を受診した場合にとりうる対応は、HBOCスクリーニング基準に準じた病歴、家族歴の聴取を行い、遺伝学的検査の対象となりうる症例を拾い上げることと考える。そのためにはスクリーニング基準に加え、現時点で保険収載されているBRCA遺伝学的検査の対象を他科領域含めて理解しておく必要がある。HBOCが病歴、家族歴から疑わしく、画像検査で病変を指摘しうる場合は審査腹腔鏡検査を含めた生検が考慮できる。

結 語

CA125の高値を契機とした産婦人科受診は既往歴、家族歴聴取による卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の潜在的リスク症例の拾い上げの機会である。

利益相反の開示

本報告に関し、開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al.: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*, 309: 883-887, 1983.
- 2) Jacobs I, Bast RC Jr: The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*, 4: 1-12, 1989.
- 3) 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 4) Chen S, Parmigiani G: Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 25 (11):

- 1329-1333, 2007.
- 5) Rosenthal AN, Fraser L, Badman P, et al. : Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol*, 31 (1): 49-57, 2013.
 - 6) Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al.: Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol*, 35 (13): 1411-1420, 2017.
 - 7) Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al.: Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA 125 Testing in Women at Increased Familial Risk-Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res*, 23 (14): 3628-3637, 2017.
 - 8) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al.: Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, 2018.
 - 9) 野村秀高, 吉田玲子, 喜多瑞穂, 他 : 遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術で経験したオカルト癌. 遺伝性腫瘍, 20 (3): 136-141, 2020.
 - 10) Daly MB, Pal T, Berry MP, et al.: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 19 : 77-102, 2021.
 - 11) Sekine M, Enomoto T, Arai M, et al.: Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan: optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy. *J Gynecol Oncol*, 33 (4) : e46, 2022.
 - 12) Skates SJ, Pauler DK, Jacobs IJ : Screening Based on the Risk of Cancer Calculation From Bayesian Hierarchical Change-point and Mixture Models of Longitudinal Markers. *J Am Stat Assoc*, 96 : 454 : 429-439, 2001.
 - 13) Stein EB, Roseland ME, Shampain KL : Contemporary Guidelines for Adnexal Mass Imaging: A 2020 Update. *Abdom Radiol (NY)*, 46 (5): 2127-2139, 2021.
 - 14) Sadowski EA, Thomassin-Naggara I, Rockall A, et al.: O-RADS MRI Risk Stratification System: Guide for Assessing Adnexal Lesions from the ACR O-RADS Committee. *Radiology*, 303 (1): 35-47, 2022.
 - 15) Milam RA, Milam MR, Iyer RB: Detection of early-stage ovarian cancer by FDG-PET-CT in a patient with BRCA2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 25 : 5657-5658, 2007.
 - 16) Anthony MP, Khong PL, Zhang J: Spectrum of (18) F-FDG PET/CT appearances in peritoneal disease. *AJR Am J Roentgenol*, 193 (6) : W523-529, 2009.
 - 17) Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al.: Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 35 : 613-621, 2017.

【症例報告】

当院で経験した長径30cmを超える巨大卵巣腫瘍の3症例

別宮 史子, 増田 望穂, 安堂 有希子, 佐藤 浩
田口 奈緒, 廣瀬 雅哉, 角井 和代

兵庫県立尼崎総合医療センター産婦人科

（受付日 2023/6/6）

概要 巨大卵巣腫瘍は血栓症の合併や腫瘍摘出時の循環動態の変動、術後の再膨張性肺水腫による呼吸不全など周術期管理に留意が必要である。今回、呼吸や循環動態へ影響を及ぼす可能性のある巨大卵巣腫瘍を3例経験したので報告する。手術は全症例で局所麻酔下に小開腹し、腫瘍内容液を緩徐に吸引し循環動態の安定などを確認後、全身麻酔に切り替えた。症例1は52歳、1妊1産。腹部膨満、体動困難で前医に搬送され、CTで直径約40 cmの卵巣腫瘍を指摘された。呼吸状態悪化し気管挿管され、当院に転院搬送された。十二指腸潰瘍による高度貧血も合併していた。腫瘍内容液を約20 L吸引し右付属器摘出術を施行した。術後抜管するも喀痰排出できず気管切開した。また、術後に廃用症候群を発症し、リハビリ目的に転院した。症例2は44歳、0妊。自覚症状はなく、異常な腹部突出を周囲に指摘され受診した。MRIで直径約46 cmの右卵巣境界悪性腫瘍の疑いで、合併症は認めなかった。腫瘍内容液を約20 L吸引し右付属器摘出術を施行した。術中迅速検査で粘液性境界悪性腫瘍のため根治術を行い、術後経過は良好であった。症例3は86歳、2妊2産。腹部膨満、食思不振で前医に搬送され、肺炎の診断で入院した。CTで巨大卵巣腫瘍、深部静脈血栓症を指摘され当院に転院搬送された。MRIで直径約30 cmの右卵巣良性腫瘍の疑いであった。手術時は循環器科でIVCフィルターを挿入し、卵巣腫瘍内容液を約10 L吸引し、両側付属器摘出術を施行した。術後経過は良好でリハビリテーション目的に転院した。巨大卵巣腫瘍の周術期管理を安全に行うためには、術前の深部静脈血栓症の評価やIVCフィルター留置の必要性、手術時の循環動態変動、術後の再膨張性肺水腫や廃用症候群の対応を検討する必要がある。〔産婦の進歩76（1）：45–53，2024（令和6年2月）〕

キーワード：巨大卵巣腫瘍，周術期管理，深部静脈血栓症，廃用症候群

【CASE REPORT】

Three cases of giant ovarian tumors exceeding 30 cm in length experienced at our hospital

Ayako BEKKU, Miho MASUDA, Yukiko ANDO, Hiroshi SATO

Nao TAGUCHI, Masaya HIROSE and Kazuyo KAKUI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

(Received 2023/6/6)

Abstract We report three cases of giant ovarian tumors. In all cases, we initially performed slow aspiration of the tumor content through a small abdominal incision made under local anesthesia, and general anesthesia was administered after confirmation of circulatory stability. Case one was a 52-year-old woman who presented with abdominal fullness and generalized weakness, and was intubated. Following aspiration of 20 L of ovarian tumor content, right salpingo-oophorectomy was performed. Postoperatively, she was extubated, but was unable to expectorate; thus, tracheostomy was performed. She developed disuse syndrome. Case two was a 44-year-old woman with right ovarian tumor. After aspiration of 20 L of tumor content, radical surgery was performed without complications. Case three was an 86-year-old woman who presented with abdominal fullness and anorexia, and was diagnosed with pneumonia, right ovarian tumor, and deep vein thrombosis. After inferior vena cava filter was inserted, 10 L of tumor content was aspirated, and bilateral salpingo-oophorectomy was performed. This study reiterates the importance of careful perioperative

management for giant ovarian tumors. These cases require preoperative evaluation for deep vein thrombosis, circulatory monitoring during surgery, and management of reexpansion pulmonary edema and disuse syndrome in the postoperative period. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 45-53, 2024(R6.2)]

Key words: giant ovarian tumors, perioperative management, deep venous thrombosis, disuse syndrome

緒 言

卵巣腫瘍は婦人科でよくみられる疾患であり、中でも巨大卵巣腫瘍は、定義は20 kg以上もしくは体重比20%以上とする報告もある¹⁾が、明確な定義はない。

巨大卵巣腫瘍は骨盤腔、腹腔を占めているため、胸腔や腹腔を圧排することで、循環や呼吸状態に大きく影響する。そのため、周術期の血栓症の合併や腫瘍摘出時の循環動態の変動、術後の再膨張性肺水腫による呼吸不全など周術期管理に留意が必要であり、管理や手術方法に難渋することがある。術前の深部静脈血栓症の管理^{2,3)}や、術中・術後の再膨張性肺水腫の管理⁴⁾や方法について既に報告があるが、腫瘍摘出時の循環動態の変動については術前や術中に行うべきか、どの程度の速度で吸引すべきか、明確な基準について検討したものは報告されていない^{4,5,6)}。

当科では長径30 cm以上かつ10 L以上の腫瘍内容液が予想される卵巣腫瘍を巨大卵巣腫瘍と定義し、今回、呼吸や循環動態へ影響を及ぼすと考えられた巨大卵巣腫瘍を3例経験した。全ての症例で同様の管理、手術方法を行い、良好な術後経過をたどることができたため報告する。

症 例

周術期の管理は全症例で下記のとおりに行った。

術前評価として、血液検査で、D-dimer 1.0 μ g/dL以上であった症例には下肢静脈超音波検査を施行した。深部静脈血栓症(deep venous thrombosis; DVT)を認めた場合は、下大静脈フィルター留置の適応の有無、経皮的心肺補助法(percutaneous cardiopulmonary support; PCPS)の準備の必要性、予防的抗凝固療法の施行、などを循環器内科と相談した。

術中管理として、麻酔による循環動態への影

響が予想されるため、局所麻酔下に小開腹を加え、腫瘍内容液をS.A.N.Dバルーンカテーテル[®]を用いて吸引した後、全身麻酔へ移行した。また、腫瘍内容液吸引による循環動態の変動が予想されるため、吸引速度を調整した(30-40 L/時 程度)。循環動態の大きな変動がないか、動脈ライン確保による連続的血圧測定と末梢静脈ラインを確保し、術中管理を行った。

術後管理として、循環血液量、肺血流増加による術後再膨張性肺水腫が起こる危険性があるため、術後は集中治療室に入室し、手術翌日まで呼吸状態を含め全身管理を行った。

症例1: 52歳、身長144 cm、体重50 kg。既往歴は先天性股関節変形、家族歴は特記事項なし。妊娠分娩歴は1妊1産、帝王切開1回、閉経49歳であった。数年前から腹部膨満感を自覚しており、食思不振、体動困難のため前医に救急搬送された。胸腹部単純CT検査で40 cm大の卵巣腫瘍を指摘された。高度貧血(Hb 1.0 g/dL)、十二指腸潰瘍出血、誤嚥性肺炎を合併していた。濃厚赤血球液10単位、新鮮凍結血漿4単位を輸血され、肺炎による呼吸状態悪化のため気管挿管され、当院へ転院搬送された。入院時身体所見としては、剣状突起を超える巨大な腹部腫瘤を認めた。血液検査所見は、WBC 19100/ μ L, neutro 17369/ μ L, Hb 7.8 g/dL, AST 207 IU/L, ALT 60 IU/L, Alb 2.8 g/dL, CRP 22.3 mg/dL, D-dimer 5.6 μ g/dL、腫瘍マーカーはCEA 20.7 ng/mL, CA19-9 6822.1 U/mL, SCC 2.4 ng/mL, CA125 182.2 U/mLであった。下肢静脈超音波検査では下肢静脈血栓を認めなかった。胸腹部造影CT検査(図1)では、多数の隔壁と充実成分を伴う多房性嚢胞性腫瘤を認め、卵巣境界悪性腫瘍が疑われた。リンパ節転移、遠隔転移を疑う所見は認めなかった。卵巣境界悪性腫瘍の疑いであったが、全身

状態を考慮し、二期的な手術の可能性を説明したうえで手術を行った。

手術は、仰臥位が困難であったため、左側臥位で局所麻酔下に小開腹し、腫瘍内容液を40分かけて22 L吸引した（30 L/時）（図2）。内容液は淡黄色透明の粘稠性であった。循環・呼吸動態に大きな変動はなく（表1）、仰臥位で全身麻

酔に移行し、開腹した。腫瘍は腹膜や小腸、大網と癒着しており、消化器外科医にも応援を依頼し癒着を剥離した。腫瘍は右卵巢由来であったため、右付属器摘出術を施行した。手術時間は2時間06分、術中輸血は濃厚赤血球液6単位、新鮮凍結血漿4単位、5% Alb 750 mL、補液は晶質液2350 mL、腫瘍内容液は25 L、出血量は911 mL、尿量は470 mLであった（図3）。

病理組織検査の結果はMucinous borderline tumorであった。

術後は気管挿管したまま集中治療室に入室した。術後1日目に抜管し、再膨張性肺水腫は認



図1 胸腹部造影CT 矢状断（症例1）



図3 摘出標本（症例1 右付属器）



図2 術中写真（症例1）
局所麻酔下に小開腹し、サンドバルーンカテーテル®を用いて腫瘍内容液を吸引した。

めなかったが、術後2日目に喀痰排出不良のため再挿管した。術後3日目に経腸栄養を開始し、術後4日目に気管切開を行った。また、術後の深部静脈血栓症予防のため、術後からヘパリンナトリウムを持続投与し、術後4日目から術後13日目まで抗凝固療法（エノキサパリンナトリウム）を行った。術後5日目に呼吸機を離脱したが、咳嗽能低下、廃用症候群（両下肢筋力低

下）、左腓骨神経麻痺のため術後6日目からリハビリテーションを開始した。術後19日目に気管切開を閉鎖し、嚥下リハビリテーションを行い食事を開始した。術後25日目には通常食を開始し、術後48日目にリハビリテーション目的に転院した。

現在、当院で境界悪性腫瘍に対して経過観察をしているが、リハビリテーション病院を退院後に根治術を予定している。

症例2：44歳，身長158 cm，体重73 kg. 既往歴と家族歴に特記事項なし，妊娠分娩歴は0妊であった。5年前から徐々に体重増加があったが，その他の自覚症状はなかった。異常な腹部突出を周囲に指摘され前医を受診し，腹部単純CT検査で巨大卵巣腫瘍を指摘され，当院に紹介された。初診時の身体所見として剣状突起までの巨大な腹部腫瘤を認めた。経陰超音波検査では，多房性の内部低エコーの巨大腫瘤を認めた。血液検査所見はWBC 4100/ μ L, Hb 14.3 g/dL, CRP 0.09 mg/dL, D-dimer 1.2 μ g/dL, 腫瘍マーカーはCEA 1.4 ng/mL, CA19-9 55.0 U/mL, CA125 76.1 U/mLであった。下肢静脈超音波検査では，下肢静脈血栓を認めなかった。

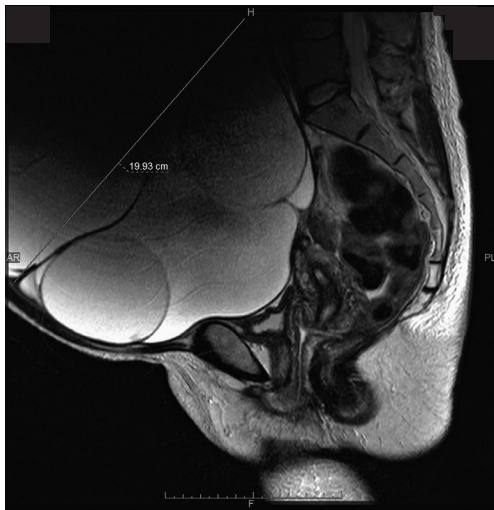


図4 骨盤部単純MRI 矢状断（症例2）

表1 術中のバイタルサイン（症例1）

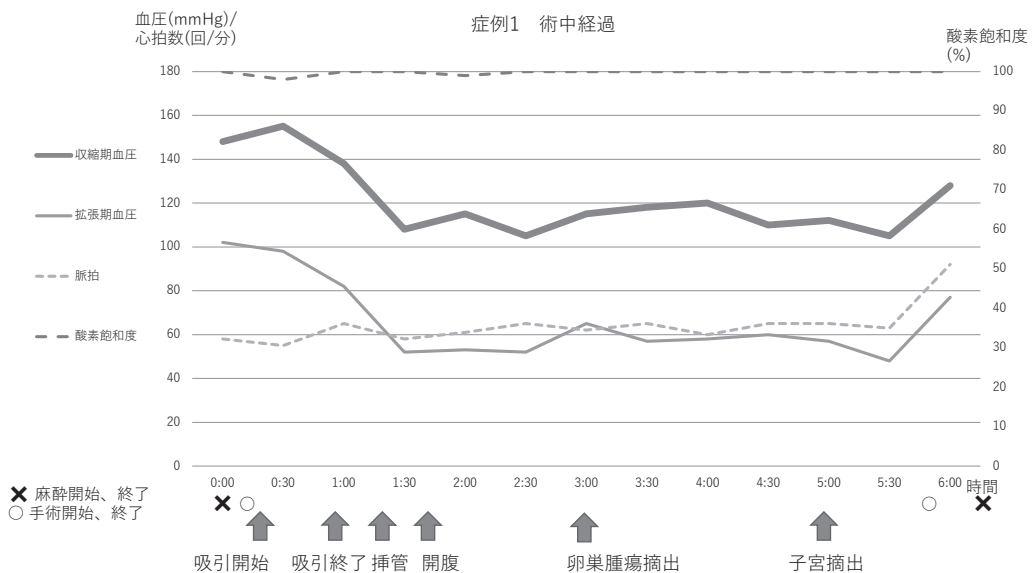


表2 術中のバイタルサイン (症例2)

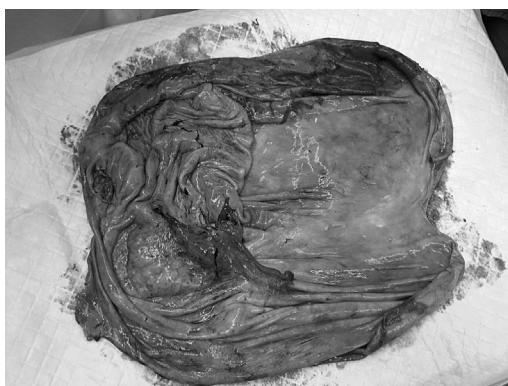
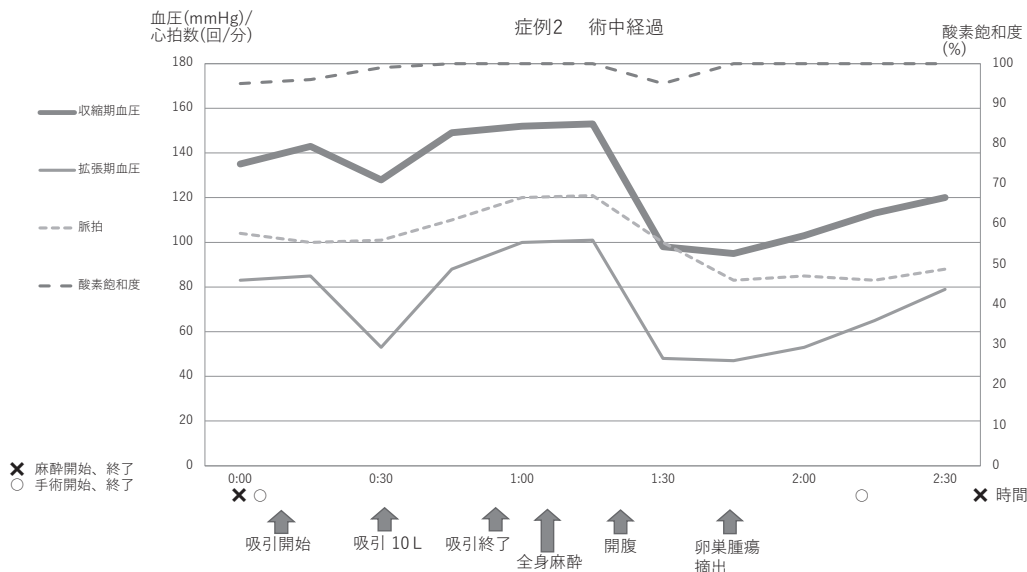


図5 摘出標本 (症例2 右付属器)

腹部造影CT検査で46 cm大の多数の隔壁を伴う多房性嚢胞性腫瘤を認め、右卵巣粘液性境界悪性腫瘍が疑われた。明らかなリンパ節転移や遠隔転移を疑う所見は認めなかった。骨盤部単純MRI (図4) 検査では、腫瘍の全貌は写らず評価困難であったが、明らかな充実性部分は認めず、卵巣粘液性境界悪性腫瘍が疑われた。

手術前に合併症はとくになく、全身状態良好であり、待機的に手術を施行した。

手術は開脚仰臥位で局所麻酔下に小開腹し、腫瘍内容液を30分かけて20 L吸引した (40 L/時)。内容液は無色透明の粘稠性であった。循

環・呼吸動態に大きな変動はなく (表2)、全身麻酔に移行し開腹した。腫瘍は腹膜に広範囲に癒着しており、剥離に時間を要した。腫瘍は右卵巣由来であったため右付属器摘出術を施行し (図5)、術中迅速病理検査に提出した。腹腔内は他特に所見なく虫垂腫大は認めなかった。腹水細胞診は陰性、術中迅速病理検査の結果は粘液性境界悪性腫瘍であったため、単純子宮全摘術、左付属器摘出術、大網部分切除術、虫垂切除術を追加で施行した。手術時間は5時間53分、術中輸血はなし、補液は晶質液4150 mL、腫瘍内容液は25 L、出血量は775 mL、尿量は300 mLであった。

病理組織検査の結果はMucinous borderline tumor and mature teratomaであった。

手術終了後に抜管し、集中治療室に入室した。術後抗凝固療法としてヘパリンナトリウムの持続投与を行い、術後1日目に離床を開始した。離床時に呼吸苦はあったが、SpO₂の低下はなく、ゆっくりと離床を進めた。経過良好で術後6日目に退院した。

術後はエストロゲン補充療法を開始し、境界悪性腫瘍であったため追加治療は行わず経過観察とした。現在まで再発なく経過している。



図6 骨盤部単純MRI 矢状断（症例3）

症例3：86歳，身長149 cm，体重65 kg. 既往歴は高血圧，左人工股関節置換術後，食道裂孔ヘルニア，胃食道逆流症，家族歴は特記事項なし，妊娠分娩歴は3妊3産，経産分娩3回であった．腹部膨満，食思不振を主訴に前医に搬送され，肺炎の診断で入院した．胸腹部単純CT検査で巨大卵巣腫瘍を指摘され，当院へ転院搬送された．

入院時身体所見としては，剣状突起下までの巨大な腹部腫瘤を認め，両下腿に著明な圧痕性浮腫を認めた．血液検査所見は，WBC 6000 / μ L, Hb 12.7 g/dL, CRP 0.85 mg/dL, D-dimer 11.7 μ g/d, 腫瘍マーカーはCEA 4.7 ng/mL, CA19-9 13.8 U/mL, SCC 1.2 ng/mL, CA125 278.9 U/mLであった．下肢静脈超音波検査で

表3 術中経過（症例3）

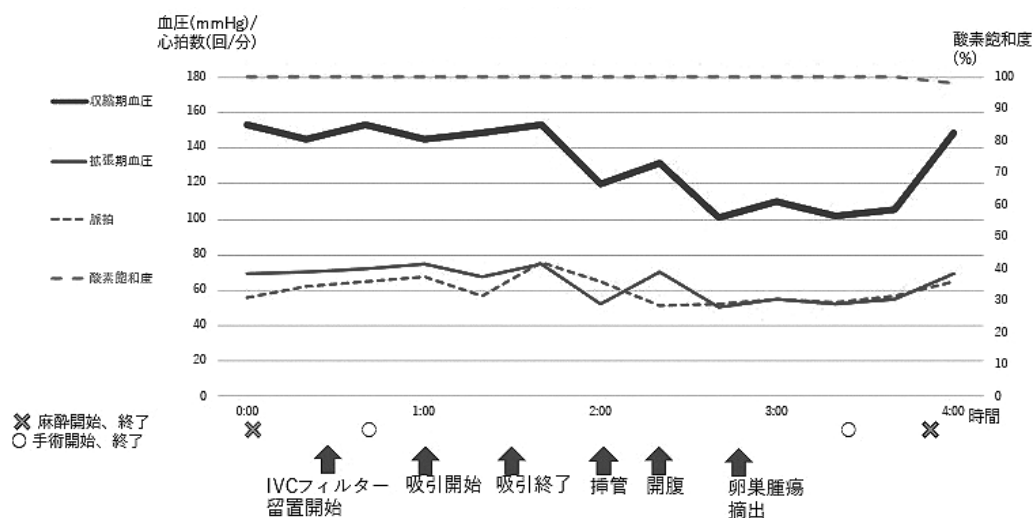


表4 当院で経験した3症例

症例	症例1	症例2	症例3
年齢	52歳	44歳	86歳
既往歴	先天性股関節変形	なし	高血圧，人工股関節置換
主訴	腹部膨満，体動困難	なし	腹部膨満，食思不振，下腿浮腫
症状	数年前から腹部膨満	5年前から体重増加	1年前より腹部膨満，食思不振
合併症	高度貧血 (Hb 1.0 g/dL) 十二指腸潰瘍出血 誤嚥性肺炎	なし	DVT 肺炎
組織型	Mucinous borderline tumor	Mucinous borderline tumor and mature teratoma	Benign mixed Brenner-mucinous tumor

両側総大腿静脈に血栓を認めた。胸腹部造影CT検査で骨盤内に巨大な嚢胞性腫瘤を認め、左卵巢境界悪性腫瘍が疑われた。明らかなリンパ節転移や遠隔転移を疑う所見は認めなかった。骨盤部単純MRI検査（図6）では、腫瘍の全貌は写らず評価困難であったが、隔壁を伴う単房性嚢胞性腫瘤または多房性嚢胞性腫瘤を認め、卵巢粘液性腺腫が疑われた。

両側大腿静脈に血栓を認めたため、循環器内科にコンサルトし、抗凝固療法として、リバロキサバンを開始した。血栓は縮小したが両側総大腿静脈から浅大腿静脈まで残存があったため、下大静脈フィルターを留置する方針とした。巨大卵巢腫瘍のため術前に下大静脈フィルターを留置することは困難であり、手術時にPCPSを準備し、腫瘍内容液を吸引しながら、下大静脈フィルターを留置することとした。

手術はまず、仰臥位で局所麻酔下に鼠径部から動脈静脈路を確保しPCPSを準備した。右内頸静脈より下大静脈フィルターを腎静脈上付近まで挿入した。局所麻酔下に小開腹し、腫瘍内容液を15分かけて10 L（40 L/時）吸引した。内容液は茶褐色の漿液性であった。卵巢腫瘍が縮小した時点で腎静脈下にIVCフィルターを進め、留置した。循環・呼吸動態に大きな変動はなく（表3）、全身麻酔に移行し、開腹した。腫瘍は左付属器由来であり、他臓器との癒着は認めなかった。両側付属器摘出術を施行した。虫垂の腫大は認めず、他腹腔内には異常所見は認めなかった。手術時間は2時間14分、術中輸血はなし、補液は晶質液1800 mL、腫瘍内容液は11 L、出血量は100 mL、尿量450 mLであった。

病理組織検査の結果はBenign mixed Brenner-mucinous tumorであった。

手術終了後に抜管し、集中治療室に入室した。術後1日目にせん妄を認めたが、術後2日目に改善した。術後4日目に下大静脈フィルターを抜去し、術後5日目からリハビリテーションを開始した。術後11日目に施設へ退院した。術後経過は良好で、良性腫瘍であったため追加治療は行わず終診とした。

考 察

巨大卵巢腫瘍は若年から高齢まで発症の報告があり、境界悪性、悪性の頻度はDottersらから23.8%⁷⁾、矢船らの28症例の検討では57%²⁾と報告されているが、頻度は不明である。当院で経験した3症例中2例が境界悪性であり、巨大卵巢腫瘍の境界悪性、悪性の頻度は高い可能性がある。3症例ともに腹部膨満や体重増加を自覚しているが、病的なものとは判断せず、合併症や周囲の指摘により初めて医療機関への受診に至っている。肥満により巨大卵巢腫瘍の発見が遅れた症例も報告されており⁸⁾、さまざまな要因より腹部膨満を自覚してから受診までが遅くなることがある（表4）。

巨大卵巢腫瘍の周術期管理の問題点として、血栓症、循環動態・呼吸動態の大きな変動による循環・呼吸不全、術後の再膨張性肺水腫や廃用症候群のリスクがある。

巨大卵巢腫瘍はDVTのリスクとなる。矢船らによる国内の巨大卵巢腫瘍28症例の検討では7例にDVTを認めたと報告されている²⁾。また、DVTは術前発症が75%、術後発症が25%といわれている³⁾。今回は、全例術前に血液検査でD-dimerと下肢静脈超音波検査で血栓評価を行った。DVTは症例3のみに認めた。循環器内科、麻酔科とも合同カンファレンスを行い、術前には、卵巢腫瘍の圧排により下大静脈フィルターの留置が困難であったため、術中ドレナージを緩徐に行いながら下大静脈フィルターを留置した。この方法で循環動態を変動させることなく手術を進められた。

巨大卵巢腫瘍を摘出すると急激な腹腔内の減圧により下大静脈、腹腔内臓器からの静脈環流量が増加し、循環動態が大きく変動し循環不全に陥る危険性がある。術中または術前の腫瘍内容液を緩徐にドレナージすることが有用といわれており、術前ドレナージの場合は数日かけて行う場合もあるが、人工的播種や癒着、感染のリスクがある^{5,6)}。術中ドレナージの場合は呼吸・循環器合併症が高い可能性がある⁵⁾。今回は全例、局所麻酔下に術中ドレナージを行った。

が、緩徐に（30-40 L/時）吸引を行うことで、呼吸・循環不全の合併症なく手術を行うことができた。60 L/時以上の速度でドレナージを行うと循環動態の変動や術後再膨張性肺水腫が起こったとの報告^{5,6)}や、30-40 L/時でドレナージを行うと循環動態の変動が起きなかったとの報告⁴⁾がある。症例によっての検討は必要であるが30-40 L/時程度の速度でドレナージを行うことで合併症は予防できるのではないかと考える。今回、3症例とも術前に卵巣境界悪性腫瘍を疑っていたため、術中のドレナージをすることでアップステージする可能性や人工的播種を起こすなどの懸念があった。しかし、腫瘍を破綻させずに摘出することは手技として困難であり、呼吸・循環不全となることが予想された。そのため、できるだけ腫瘍内容物を飛散させずにドレナージをすることが必要であり、ダブルバルーンカテーテル（S.A.N.Dバルーンカテーテル[®]）を用いてのドレナージが有用であると考へた。また、全身麻酔を行うと循環虚脱のリスクがあり、巨大卵巣腫瘍による腹腔内圧の上昇で肺胸郭コンプライアンスが低下し、機能的残気量が減少し、短時間の無呼吸でも低酸素血症が起きる可能性が高い⁹⁾。当院では麻酔科と協議のうえ、自発呼吸を残した状態で小切開し腫瘍内容物を緩徐に吸引する方針とした。

症例1では境界悪性腫瘍が疑われたが、呼吸状態が悪く、高度貧血もあり短時間手術が望ましいと判断し2期的手術の方針とした。症例2は合併症もないため術中迅速病理診断を行い1期的手術とした。症例3は高齢で施設入所中であり、DVTも合併していたため2期的手術の方針としていたが、病理組織診断は良性であり再手術は不要であった。巨大卵巣腫瘍は境界悪性や悪性腫瘍の頻度も高く、術前の画像評価で境界悪性、悪性が疑われる場合は、合併症の有無により2期的手術が必要かどうか症例により検討し、患者・家族に十分な説明を行うことが必要である。

術後は、循環血液量や肺血流増加による術後再膨張性肺水腫、腫瘍における横隔膜挙上や呼

吸筋群の長期過伸展による呼吸不全や誤嚥性肺炎の危険性がある。再膨張性肺水腫は6割以上が虚脱解除から1時間以内、残りは24時間以内に発生する⁴⁾。今回、術後は全例で集中治療室に入室し、手術翌日まで呼吸状態を含めて全身管理を行った。長期経過である症例1では、早期に気管切開を行い、リハビリテーションの介入も行うことで、呼吸不全の重症化を防ぎ、改善を得られた。

廃用症候群は年齢や栄養状態などにより、進行速度に個人差があるが、まったく運動を行わない場合、1日3%程度筋力が低下するといわれている¹⁰⁾。当院で経験した3症例はすべて1-5年前から腹部膨満を自覚しており、長期間巨大卵巣腫瘍を腹部に抱えた状態で生活していたため、手術後は身体のバランスが変わり歩行開始が困難であった。症例2は比較的若年で合併症もないためリハビリテーション介入を行わなくても徐々に歩行できるようになったが、症例1と3は高齢で合併症もあり、リハビリテーション介入が必要であった。症例1は高度の貧血と低栄養があり、術後も呼吸管理が必要であり臥床時間が長かったため術後早期に廃用症候群を発症し、術後6日目からリハビリテーションを行った。症例3は発症前から車椅子移動であり、術後5日目からのリハビリテーション介入で廃用症候群は発症しなかった。以上より年齢や合併症に応じて術後の廃用症候群予防のため、早期にリハビリテーション介入を検討する必要がある。

当院で行った巨大卵巣腫瘍に対する術前の評価や術中、術後の管理方法は、長径30 cm以上かつ10 L以上の腫瘍内容物が予想される卵巣腫瘍が適応になると考えた。

20 kg以上もしくは体重比20%以上とする報告¹⁾や20 cm以上とする報告²⁾もあるが、症例により身長と体重、合併症の有無や仰臥位で循環動態の変動が起こるかどうかによっても、どの管理方法が最適かの判断材料になると考える。

結 論

巨大卵巣腫瘍の周術期管理を安全に行うためには、術前の深部静脈血栓症の評価や下大静脈

フィルター留置の必要性，手術時の循環・呼吸動態変動，術後の再膨張性肺水腫や廃用症候群の対応を検討する必要がある。

参考文献

- 1) 鈴木裕香，若原靖典，梶山広明，他：重篤な合併症を起こさずに摘出しえた巨大卵巣腫瘍（腫瘍重量60kg）の1例．東海産婦会誌，77：73-77，1997.
- 2) 矢船順也，木下 弾，立山彩子，他：当院で経験した巨大卵巣腫瘍28症例の検討．産婦の進歩，68（2）：61-68，2016.
- 3) 小林隆夫，中林正雄，石川睦男，他：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績—．日産婦新生児血会誌，14：1-24，2005.
- 4) 島崎 咲，木村麻美，山田 新，他：巨大卵巣腫瘍摘出術2症例の麻酔経験．麻酔，70：312-316，2021.
- 5) 岡田真紀，嶋村勝典，水本久美子，他：当院にて経験した巨大卵巣腫瘍2症例．現代産婦人科，63（2）：241-247，2014.
- 6) 鈴木裕香，葛谷和夫，中西 透，他：巨大卵巣腫瘍の術中・術後の管理．産と婦，7：949-953，2001
- 7) Dotters DJ, Katz VL, Currie J : Massive ovarian cyst: A comprehensive surgical approach. *Obstet Gynaecol Surv*, 43 : 191-196, 1988.
- 8) Ottesen M, Rose M : Giant ovarian tumor masked by obesity. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 73: 349-351, 1997.
- 9) 山口智子，山口昌一，後迫江理奈，他：超巨大卵巣腫瘍摘出術の麻酔管理．日臨麻会誌，37（5）：606-610，2017.
- 10) 伊藤良介：廃用症候群．日義肢装具会誌，14（1）：112-116，1998.
- 11) Kim YT, Kim JW, Choe BH : A case of huge ovarian cyst of 21-year-old y-oung wouman. *J Obstet Gynaecol Res*, 25 : 275-279, 1999.

【症例報告】

臍帯動脈瘤を認めた子宮内胎児死亡の1例

赤田 将, 谷口 茉莉子, 田中 稔恵, 繁田 直哉
清原 裕美子, 大八木 知史, 筒井 建紀

地域医療機能推進機構（JCHO）大阪病院産婦人科

（受付日 2023/7/24）

概要 臍帯動脈瘤はまれな疾患ではあるが臍帯血流へ影響を与えることによって、胎児死亡を引き起こしうる病態である。われわれは臍帯の動脈瘤が死因となった可能性がある死産症例を経験した。症例は30歳の1妊0産で自然妊娠であった。妊娠初期より近医で妊婦健診を行われ、妊娠35週より当院での周産期管理を開始した。前医、当院での胎児超音波検査で明らかな異常所見はなかった。妊娠39週1日に陣痛発来し当院を受診したが、胎児心拍を確認できず子宮内胎児死亡と診断した。促進分娩を実施し、死産児および胎児付属物を娩出した。臍帯は2本の臍帯動脈と1本の臍帯静脈で構成されていたが、臍帯動脈に1.8cm大の腫瘍の形成を認めた。胎盤は580 gで血腫の付着はなく、臍帯は中央付着であった。児は体重3166 g、身長51.5 cmの男児であり、明らかな外表奇形はなかった。臍帯・胎盤の病理学的検索を実施したところ、2本の臍帯動脈の一方に動脈瘤を認め、内部に血栓を伴っていた。臍帯動脈瘤に近接する臍帯静脈内部およびその血流の下流にも血栓を伴っていた。以上の所見から、臍帯動脈瘤によって隣接する臍帯静脈の血流異常が引き起こされ、子宮内胎児死亡となった可能性が示唆された。臍帯動脈瘤は18トリソミーや単一臍帯動脈との関連も示唆されているが、本症例は染色体検査を行っていないものの児に18トリソミーを疑う所見はなく、臍帯も単一臍帯動脈ではなかった。臍帯動脈瘤を妊娠中に認めた場合の管理方法は確立されていないが、分娩方法に関しては経陰分娩による臍帯へのストレスを防ぐため、帝王切開が選択される傾向にある。分娩時期は、妊娠週数や臍帯動脈瘤の長径、児の他の合併奇形や胎児発育などを総合的に判断して、慎重に決定されることが求められる。〔産婦の進歩76（1）：54-59, 2024（令和6年2月）〕

キーワード：臍帯動脈瘤、子宮内胎児死亡

【CASE REPORT】

A case of umbilical artery aneurysm

Masashi AKADA, Mariko TANIGUCHI, Mie TANAKA, Naoya SHIGETA
Yumiko KIIYOHARA, Chifumi OYAGI and Tateki TSUTSUI

Department of Obstetrics and Gynecology, JCHO Osaka Hospital

(Received 2023/7/24)

Abstract Umbilical artery aneurysm is a rare and potentially fatal condition that can lead to fetal demise. We present a case in which an umbilical artery aneurysm was identified in association with intrauterine fetal demise. A 30-year-old primigravida received prenatal care at our hospital starting at 35 weeks of gestation. Fetal ultrasound examinations revealed no obvious abnormalities. She went into labor at 39 weeks and 1 day of pregnancy, but the fetus had already died. The umbilical cord consisted of two umbilical arteries and one umbilical vein, with a 1.8 cm mass observed in one of the umbilical arteries. Both the placenta and the baby exhibited no anomalies. Pathological examination of the umbilical cord revealed an aneurysm in one of the umbilical arteries, accompanied by intraluminal thrombosis. Thrombosis was also noted within the adjacent umbilical vein. These findings suggest that the umbilical artery aneurysm likely disrupted normal blood flow within the adjacent umbilical vein, ultimately resulting in intrauterine fetal demise. Umbilical artery aneurysm is a lethal condition, only few cases had reported result in a favorable fetal prognosis. When an umbili-

cal artery aneurysm is recognized during pregnancy, careful management is required, including timing and mode of delivery. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 54-59, 2024(R6.2)]

Key words: umbilical artery aneurysm, intrauterine fetal death

緒 言

臍帯動脈瘤はまれな疾患ではあるが臍帯血流へ影響を与えることによって、胎児死亡を引き起こしうる病態である¹⁾。今回われわれは、死産の原因として臍帯動脈瘤の存在が関与したと思われる症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は1妊0産の30歳女性。特記すべき既往歴・家族歴はなかった。自然妊娠。妊娠初期より近医で妊婦健診されており、妊娠35週より当院での周産期管理を開始した。前医、当院での胎児精密超音波検査で明らかな異常所見はなかった。当院での妊婦健診の経過も問題はなかった。妊娠39週1日の午前6時に陣痛発来したが、この時より胎動減少を自覚していた。午前10時に来院したが、胎児心拍を確認できず、子宮内胎児死亡と診断した。性器出血はなく、腹痛は間欠的で、子宮収縮がない際の腹部は軟であり、超音波検査でも常位胎盤早期剥離を疑う

所見はなかった。子宮内胎児死亡であり、児娩出にあたり促進分娩を実施し、同日午後6時27分に死産児を娩出した。児娩出時、臍帯がきわめて細く脆弱であり、牽引することなく自然に断裂した。血性羊水は認めなかった。残存した臍帯は20 cm程度でありSchultze様式で胎盤を娩出した。胎盤剥離は容易であり、出血量は少量であった。

臍帯は断裂した部分も含め、およそ25 cm程度であった。2本の臍帯動脈と1本の臍帯静脈で構成されていたが、臍帯動脈の胎盤付着部からおよそ3 cmの箇所に1.8 cm大の腫瘍の形成を認めた(図1)。胎盤は580 gで血腫の付着はなかった。臍帯は中央付着で、臍帯過捻転や付着部血腫などは認めなかった。児は体重3166 g、身長51.5 cmの男児であり、明らかな外表奇形はなかった。

患者本人、家族と話し合い、胎児死亡の原因を究明するための検査を提案したところ、死産検体の絨毛を用いた染色体検査や死産児の病理

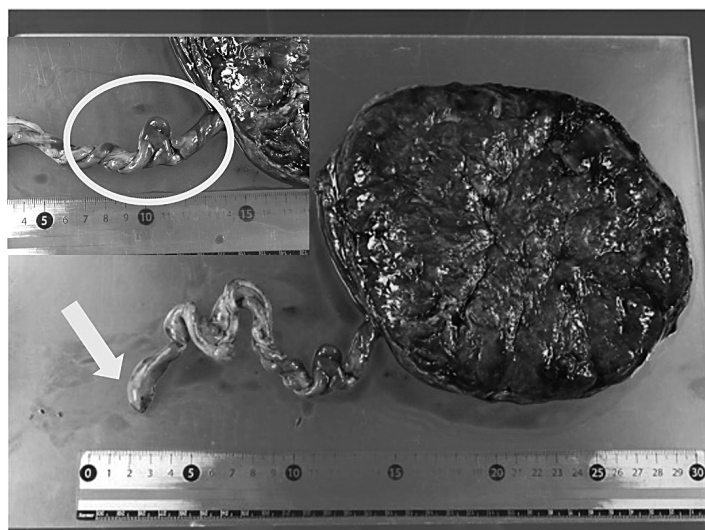


図1 娩出した胎盤

矢印は臍帯の断裂部 左上：臍帯の拡大像

臍帯動脈の胎盤付着部からおよそ3cmの箇所に1.8cm大の動脈瘤を認めた。

学的解剖は希望がなく実施しなかった。母体血液検査や、臍帯および胎盤の病理学的検索は希望され、行う方針とした。血液検査では母体の血栓性素因は認めなかった。臍帯・胎盤の病理学的検索を行ったところ、2本の臍帯動脈の一方に、もう一方の臍帯動脈と比較して拡張して

いる部位を認め、動脈瘤と考えられた(図2A, B)。また、動脈瘤形成部位の動脈壁は、動脈瘤を形成していない胎児側(図2C)、胎盤側(図2D)と比較し菲薄化していた。また、動脈瘤よりも下流に位置する胎盤側の臍帯動脈内に血栓を伴っていた(図2B, D)。拡張した臍帯

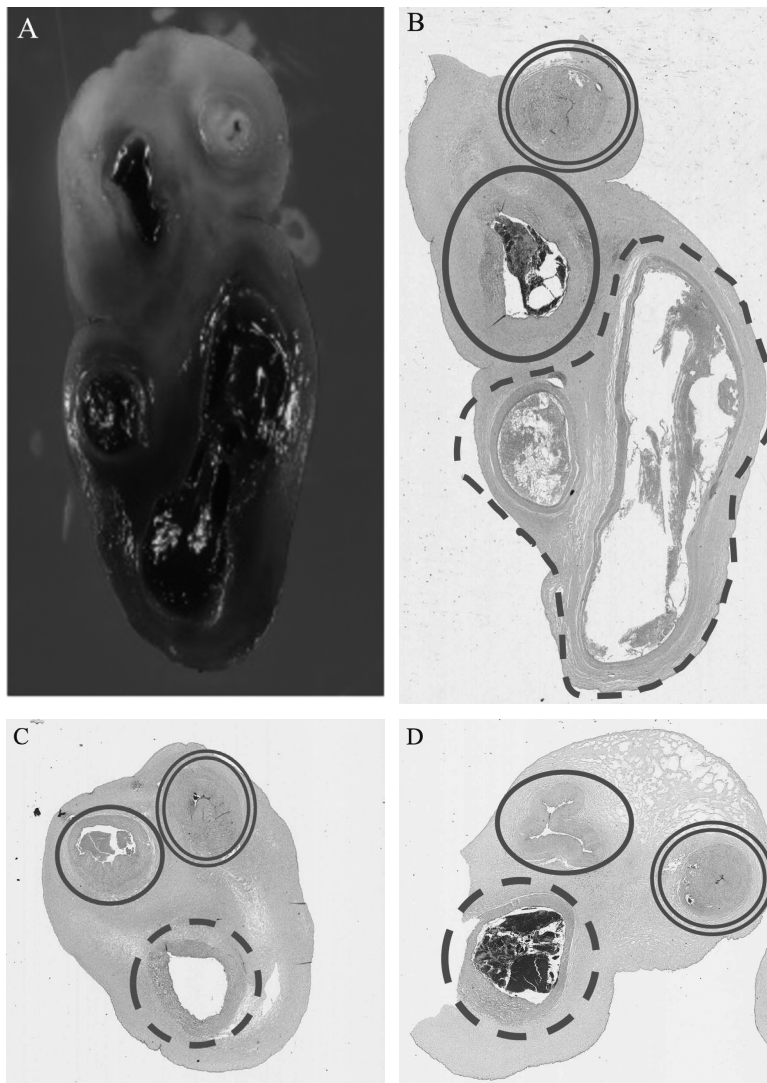


図2 病理組織所見

A: 臍帯動脈瘤の断面図, B: 臍帯動脈瘤のHE染色等倍像, C: 動脈瘤より胎児側のHE染色等倍像, D: 動脈瘤より胎盤側のHE染色当倍像. 点線: 動脈瘤形成部位, 一重線: 正常臍帯動脈, 二重線: 臍帯静脈.

臍帯動脈は2本で、一方の臍帯動脈は正常部と比較して拡張していることから、動脈瘤の形成と考えられた(A, B)。臍帯動脈瘤は2つの管腔構造のようにみられるが、蛇行血管の結果である。また、動脈瘤の箇所と血流の下流である胎盤側の臍帯動脈内に血栓を伴っていた(B, D)。臍帯静脈の内腔にも血栓を伴っており、血流の下流である胎児側で血栓形成が顕著であった(B, C)。

動脈と隣接する臍帯静脈の内部にも血栓の形成を伴っており、血流の下流側である胎児側でも血栓形成が顕著であった（図2B, C）。以上の所見から、何らかの理由で一方の臍帯動脈に動脈瘤を形成し、動脈瘤によって臍帯静脈の血流異常が引き起こされたのではないかと推察した。

家族には死因として考えられる可能性として臍帯動脈瘤が存在したことを説明し、複数回の外来診療を行い、死産後の精神的ケアに努めるようにした。また、次回妊娠について、臍帯動脈瘤の再発予防法や定まった管理方法は存在しないが、より慎重な胎児超音波検査などは検討されると提案し、妊娠前相談も行える旨を説明した。

産褥44日目に子宮復古が良好であることを確認し、当院での管理を終了した。

考 察

臍帯動脈瘤はまれであり、臍帯血流へ影響を与える可能性があり、臍帯静脈の圧迫や臍帯の捻転、臍帯動脈瘤の破裂を引き起こすことによって、胎児の低酸素血症、胎児死亡を引き起こしうる重篤な病態である¹⁾。発症機序は不明であるが、ワルトン膠質の変性が原因の1つとして考えられている²⁾。ワルトン膠質は臍帯を保護し臍帯動脈の拡張を防止する役割がある。臍帯動脈瘤の近傍にワルトン膠質の偽嚢胞化を

認めた報告が複数あり、ワルトン膠質の機能が失われることで臍帯動脈瘤が発生するのではないかと推察されている¹⁾。臍帯動脈瘤は胎盤付着部付近に多く発生することが知られているが³⁾、それはワルトン膠質による保護が他箇所より弱いためであると考察されている。本症例でも胎盤付着部付近に臍帯動脈瘤を認めたが、ワルトン膠質には偽嚢胞化など病理学的に変化を認めなかった。しかし、動脈瘤の部位はもう一方の臍帯動脈に比べて動脈壁が菲薄化しており、動脈瘤形成の原因となったと考えられた。動脈瘤内部にはフィブリン沈着を伴う新鮮な血栓形成が認められ、また、動脈瘤に隣接する臍帯静脈の内部にも新鮮な血栓を認めた。臍帯静脈血流の下流で血栓形成が認められたことから、動脈瘤により臍帯静脈の血流異常が引き起こされた可能性が示唆された。Cameliaら⁴⁾は動脈瘤の血栓、臍帯静脈の血栓形成が臍帯血流の異常、および子宮内胎児死亡を引き起こしたと推察しており、本症例においても動脈瘤による圧排により臍帯血流異常を引き起こした可能性が考えられた。

PubMedで“umbilical artery aneurysm”と検索したところ、2023年8月時点で、臍帯動脈瘤の症例は17件¹⁻¹⁵⁾の報告がされている（表1）。本症例を含めると18例である。そのうち妊娠中

表1 臍帯動脈瘤報告例

症例	報告年度	報告者	発見週数	状態	分娩様式	転機	臍帯の構造	染色体	UAAのサイズ	文献
1	1978	Fortune	36週	分娩後	死産	IUFD	正常	不詳	3cm	7
2	1992	Siddiqi	30週	妊娠中	死産	IUFD	SUA	不詳	5cm	8
3	2001	Berg	34週	妊娠中	NA	中絶	正常	18T	2cm	9
4	2002	Sepulveda	32週	妊娠中	37週 反復帝王切開	生後50日 死亡	SUA	18T	1.9cm	5
5	2002	Sepulveda	30週	妊娠中	40週 誘発分娩	生後18日 死亡	SUA	18T	2.3cm	5
6	2002	Sepulveda	35週	妊娠中	36週 反復帝王切開	生後1日 死亡	SUA	18T	3cm	5
7	2006	Weber	32週	妊娠中 (IUFD)	死産	IUFD	SUA	正常	2.5cm	10
8	2006	Shen	22週	妊娠中	死産	35週 IUFD	SUA	正常	2.6cm	11
9	2007	Sentilhes	22週	妊娠中	死産	34週 IUFD	SUA	正常	2.5cm	12
10	2009	Hill	27週	妊娠中	28週 選択的帝王切開	良好	SUA	正常	3cm	13
11	2011	Olog	28週	妊娠中	31週 緊急帝王切開	良好	正常	不詳	8cm	2
12	2013	Doehrmann	21週	妊娠中	32週 反復帝王切開	良好	正常	正常	5cm	3
13	2016	Neetha	33週	妊娠中	36週 反復帝王切開	良好	SUA	正常	2cm×2	1
14	2017	Matsuki	25週	妊娠中	30週 緊急帝王切開	生後0日 死亡	SUA	正常	6cm	14
15	2020	Przemyslaw	30週	妊娠中	37週 選択的帝王切開	良好	正常	正常	4cm	15
16	2022	Gregory	35週	妊娠中	35週 緊急帝王切開	良好	正常	正常	3cm	6
17	2023	Camelia	38週	妊娠中	死産	38週 IUFD	正常	正常	8cm	4
18	2023	Akada	39週	分娩後	死産	39週 IUFD	正常	不詳	1.8cm	本症例

UAA：臍帯動脈瘤 IUFD：子宮内胎児死亡 SUA (single umbilical artery)：単一臍帯動脈 18T：18トリソミー
NA：データなし

に発見されたものが16例、胎児死亡後の検索で認められたものが本症例を含めて2例であった。妊娠中に確認された16例のうち、1例は胎児死亡を契機に見つかった。胎児生存の状態を確認された15例のうち、週数の中央値は30週（21-38）であり、妊娠第2期後半から第3期に見つかりやすい傾向にある。また、15例中健常な生児を得たのは6例のみである。臍帯動脈瘤は胎児染色体異常との関連が報告されており⁵⁾、既報の17例のうち、核型検査の記載があった14例において、10例は正常核型、4例は18トリソミーであった。新生児期や乳児期に亡くなった症例は、5例中3例が18トリソミーであり、核型が児の予後と関わっていたと考えられる。しかし、核型正常の症例でも10例のうち4例が子宮内胎児死亡、1例が新生児死亡であり、正常核型の場合でも周産期予後は不良であると考えられる。なお、子宮内胎児死亡の4例中2例で臍帯静脈の閉塞が原因と考えられており、新生児死亡の1例は動脈瘤の破裂によるものであった。本症例においては染色体検査を行っていないが、妊娠中の胎児超音波検査では明らかな異常がなく、分娩後の児の観察でも明らかな外表奇形はなかった。

分娩様式については、分娩となった10症例のうち、9症例で帝王切開術が選択されており、残りの1例は妊娠40週での分娩誘発であった。分娩様式について確立されたものはないが、経膣分娩は臍帯動脈瘤が破裂するリスクがあるとされており⁴⁾、帝王切開術を選択する傾向にあった。帝王切開術を行った9症例の妊娠週数の中央値は35週（28-37）であり、うち3例は既往帝王切開後妊娠の適応であった。残りの6例の中でも、臍帯動脈瘤の診断後直ちに分娩としている症例や待機的に帝王切開術を行った症例までさまざまである。待機的に手術を行った症例の中には、胎児血流の異常や、臍帯動脈瘤の増大および血腫形成が疑われた時点で緊急帝王切開となった症例があった。子宮内胎児死亡を引き起こす臍帯動脈瘤は、超音波での胎児発育、臍帯血流や胎児血流の評価、臍帯動脈瘤サイズ

のフォローアップ、胎児心拍モニタリングなどを組み合わせた慎重な管理が必要と考えられており、動脈瘤サイズの増大がなく、胎児状態が安定しており、待機的に管理する場合でも、妊娠32週0日から妊娠35週6日での分娩が望ましいとする報告もある⁶⁾。

また、予後不良因子として、臍帯動脈瘤の大きさでも検討を行った。子宮内胎児死亡、死産症例は本症例も合わせて7例であり中央値は2.6 cm（1.8-8）であった。過去の17症例の臍帯動脈瘤の大きさはさまざまで1.9-8 cmであり、本症例の臍帯動脈瘤は1.8 cmと過去の症例と比較すると小さい。そして、胎児死亡の原因検索で認めたものであった。病例11では動脈瘤は約8 cmであったが、妊娠中に認めたため慎重な管理となり、生児が得られたと考えられる症例もあるため臍帯動脈瘤の大きさと児の予後との関連は見いだせてはおらず、今後も検討を要する点となる。

また、本症例では単一臍帯動脈ではなかったが、既報の17例中10例で単一臍帯動脈との合併が報告されている。単一臍帯動脈自体、21トリソミーや18トリソミーとの関連が報告されているが、17例のうち正常核型の10例中6例で単一臍帯動脈を認めており、臍帯動脈瘤の独立した関連因子である可能性もある。単一臍帯動脈は全妊娠の0.2%と頻度は高くないが、臍帯の異常の中では最も頻度が高い⁴⁾。単一臍帯動脈を妊娠中に認めた場合には臍帯動脈瘤との関連も念頭に精査すべきである。

だが、本症例のように臍帯異常があったとしても気づかれない可能性もあり、妊娠中に早期に発見するためには胎児超音波検査が重要と考える。Sepulvedaら⁵⁾は臍帯を確認する際に、①血管数の評価、②臍帯面積の測定、③胎盤の臍帯刺入部の評価、④coiling patternの評価を挙げている。嚢胞性病変を認めた場合にはカラードプラ検査を用いて血管性病変かどうかを確認し、血管性病変であれば動脈と静脈のどちらに連続しているのかに留意したい。また、臍帯動脈の血流異常に関しては臍帯動脈の血流波

形と resistance index (RI), pulsatility index (PI) も確認する。報告の中には臍帯動脈のPIとRIが上昇している例があった^{1,12)}。本症例では当院の超音波検査では臍帯動脈のカラードプラー、血流波形の精査に関しては行っていなかった。

結 語

今回われわれは子宮内胎児死亡の原因検索で臍帯動脈瘤を認めた1例を経験した。臍帯動脈瘤はきわめてまれであるが、胎児死亡を引き起こしうる予後不良の疾患である。臍帯動脈瘤は18トリソミーとの合併や単一臍帯動脈との合併が示唆されている。本症例は妊娠中に発見には至らなかったが、妊娠中に認めた場合は慎重な管理が望まれる。妊娠中の管理や児の娩出時期、娩出方法に関してはさらなる検討が必要である。

参考文献

- 1) Vyas NM, Manjeera L, Rai S, et al. : Prenatal diagnosis of umbilical artery aneurysm with good fetal outcome and review of literature. *J Clin Diagn Res*, 10 : Qd01-3, 2016.
- 2) Olog A, Thomas JT, Petersen S, et al. : Large umbilical artery aneurysm with a live healthy baby delivered at 31 weeks. *Fetal Diagn Ther*, 29 : 331-333, 2011.
- 3) Doebrman P, Derksen BJ, Perlow JH, et al. : Umbilical artery aneurysm : a case report, literature review, and management recommendations. *Obstet Gynecol Surv*, 69 : 159-163, 2014.
- 4) Camelia O, Olivia M, Nadia I, et al. : Case report: Umbilical vessel aneurysm thrombosis and factor V Leiden mutation leading to fetal demise. *Front Med*, doi:10.3389/fmed, 2023.
- 5) Sepulveda W, Corral E, Kottmann C, et al. : Umbilical artery aneurysm: prenatal identification in three fetuses with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21 : 292-296, 2003.
- 6) Gregory KL, Josette CD, Xiangna T : Umbilical artery aneurysm without aneuploidy and delivery of a live neonate. *Case Rep Perinat Med*, 11(1) : 20210091, 2022.
- 7) Fortune DW, Ostör AG : Umbilical artery aneurysm. *Am J Obstet Gynecol*, 131 : 339-340, 1978.
- 8) Siddiqi TA, Bendon R, Schultz DM, et al. : Umbilical artery aneurysm: prenatal diagnosis and management. *Obstet Gynecol*, 80 : 530-533, 1992.
- 9) Berg C, Geipel A, Germer U, et al. : Prenatal diagnosis of umbilical cord aneurysm in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 17 : 79-81, 2001.
- 10) Weber MA, Sau A, Maxwell DJ, et al. : Third trimester intrauterine fetal death caused by arterial aneurysm of the umbilical cord. *Pediatr Dev Pathol*, 10 : 305-308, 2007.
- 11) Shen O, Reinus C, Baranov A, et al. : Prenatal diagnosis of umbilical artery aneurysm : a potential lethal anomaly. *J Ultrasound Med*, 26 : 251-253, 2007.
- 12) Sentilhes L, Vivet-Lefeuere A, Patrier S, et al. : Umbilical artery aneurysm in a severe growth-restricted fetus with normal karyotype. *Prenat Diagn*, 27 : 1059-1061, 2007.
- 13) Hill AJ, Tomas H, Strong J, et al. : Umbilical artery aneurysm. *Obstet Gynecol*, 116 (2) : 559-562, 2010.
- 14) Matsuki R, Nakago S, Kato H, et al. : Management strategy of umbilical artery aneurysm complicated by cardiac anomaly: case study and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30 : 1809-1812, 2017.
- 15) Przemyslaw S, Filip K, Tomasz K : Umbilical artery aneurysm. *Ginekol Pol*, 91-112, 2020.

【症例報告】

甲状腺乳頭癌への悪性転化を認めた成熟嚢胞性奇形種の1例

清水 優作¹⁾, 宮武 崇¹⁾, 松木 貴子¹⁾, 吉村 明彦¹⁾
濱田 真一¹⁾, 山 寄 正 人¹⁾, 村田 雄二¹⁾, 米田 玄一郎²⁾

1) ベルランド総合病院産婦人科

2) 同・病理診断科

(受付日 2023/7/24)

概要 卵巣成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化の80%は扁平上皮癌であり、甲状腺乳頭癌への悪性転化はきわめてまれである。今回われわれは、両側卵巣嚢腫核出術後の病理診断で甲状腺乳頭癌への悪性転化を認めた卵巣成熟嚢胞性奇形腫の1例を経験したので報告する。症例は26歳、未妊未婚、既往歴、家族歴には特記事項なし。下腹部痛を主訴に前医を受診し経膈超音波検査、骨盤MRI検査で両側卵巣腫瘍を認めたため紹介受診となった。血液検査ではCA19-9・SCCの基準値からの上昇を認め、MRI検査では両側卵巣に10cm大の嚢胞性腫瘍が認められ、T2強調像にて高信号と低信号が混在していた。T1強調像では内部に高信号部分を呈する箇所が認められ、脂肪抑制で高信号は消失し、両側成熟嚢胞性奇形腫と診断された。腹腔鏡下両側卵巣腫瘍摘出術を実施した。両側とも術中被膜破綻した。病理組織所見にて左卵巣腫瘍から扁平上皮組織とともに甲状腺濾胞様構造の増生と散在性に乳頭状構造を示す部分を認めた。濾胞上皮は腫大した核を有し、核溝や核内封入体を有するものを認め、成熟嚢胞性奇形腫の甲状腺乳頭癌への悪性転化と診断した。診断後の血中甲状腺ホルモン値は正常範囲内であった。年齢および挙児の希望を考慮して、再発リスクを説明したうえで妊孕性温存の方針とした。追加術式として、腹式左付属器摘出術、大網切除術を実施した。術後進行期分類はstageIC1期 pT1cN0M0。追加切除標本に残存腫瘍は認めず、術後補助化学療法は行わない方針とした。術後17カ月の時点で再発徴候は認めず、外来観察中である。本症例のように術後病理診断で悪性腫瘍と診断された場合には、年齢、妊孕性温存の希望、術中所見や残存腫瘍の有無などから治療方針を決定する必要があると考えられる。甲状腺乳頭癌への悪性転化はきわめてまれであり、確立した治療方針はなく、今後さらなる知見が必要である。〔産婦の進歩 76 (1): 60-68, 2024 (令和6年2月)〕

キーワード：卵巣成熟嚢胞性奇形腫、甲状腺乳頭癌、悪性転化

【CASE REPORT】

A case of ovarian mature cystic teratoma with malignant transformation to papillary thyroid carcinoma and review of the literature

Yusaku SHIMIZU¹⁾, Takashi MIYATAKE¹⁾, Takako MATSUKI¹⁾, Akihiko YOSHIMURA¹⁾
Shinichi HAMADA¹⁾, Masato YAMASAKI¹⁾, Yuji MURATA¹⁾ and Genichiro YONEDA²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Belland General Hospital

2) Department of Pathological and Diagnosis, Belland General Hospital

(Received 2023/7/24)

Abstract We report a case of mature cystic teratoma with malignant transformation to papillary carcinoma of the thyroid gland. A 26-year-old woman (null gravida, unmarried) was referred to a physician for lower abdominal pain, and bilateral ovarian tumors were detected. On MRI, the high-signal area of the ovarian tumors disappeared with fat suppression, and bilateral mature cystic teratomas were detected. Laparoscopic bilateral ovarian tumor resection was performed. Intraoperative rupture of the ovarian cyst was observed bilaterally. Histopathological examination revealed squamous epithelium in the left ovarian tumor and an enlarged thyroid follicular-like structure with sporadic papillary structures. The follicular epithelium

contained enlarged nuclei with nuclear grooves and intranuclear inclusion bodies, and a diagnosis of malignant transformation of mature cystic teratoma to papillary thyroid carcinoma was made. Considering her age and aims to reserve fertility, left salpingo-oophorectomy was additionally performed, and there was no residual tumor found in the additionally resected specimen. The postoperative staging was stage IC1 pT1cN0M0. No adjuvant chemotherapy was given. The patient has displayed no signs of recurrence for 17 months after surgery. Malignant transformation of mature cystic teratoma to papillary thyroid carcinoma is extremely rare, and there is no established treatment plan. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 60-68, 2024(R6.2)]

Key words: mature cystic teratoma, malignant transformation, papillary carcinoma of the thyroid gland

緒 言

成熟嚢胞性奇形腫は卵巣腫瘍全体の20%程度を占める¹⁾。両側性発生が約10%にみられる。成熟嚢胞性奇形腫は1-2%に悪性転化を起こす²⁾。悪性転化の80%を扁平上皮癌が占め、次いで腺癌が7%を占める¹⁾。術前診断は困難な場合がある。甲状腺乳頭癌への悪性転化はまれであり、治療法も確立されたものはない。今回、両側卵巣嚢腫核出術後の病理組織検査で甲状腺乳頭癌への悪性転化と診断した成熟嚢胞性奇形腫の1例を経験したため報告する。

症 例

26歳、未妊未婚。身長158 cm、体重62 kg、BMI 24。既往歴、家族歴には特記事項なし。下腹部痛を自覚し前医を受診した。経腔超音波検査、骨盤MRI検査で両側卵巣腫瘍を疑われ、精査加療目的に紹介受診となった。経腔超音波検査で前屈子宮、多房性骨盤内腫瘍を認めた。腫瘍の内容は低輝度で、内部に高輝度の腫瘍を認めた。嚢腫に明らかな充実部分はなく、腹水は認めなかった。

血中腫瘍マーカーは、CA19-9 443 U/mL、SCC 1.9 ng/mL、CA125 33.0 U/mL と血中CA19-9・SCCの基準値からの上昇を認めた。

骨盤MRI検査で両側卵巣に10 cm大の腫瘍を認め、T2強調像にて腫瘍内部に高信号と低信号が混在していた(図1)。T1強調像では内部に高信号を呈する箇所を認め、脂肪抑制で高信号は消失(図2, 3)しており、両側成熟嚢胞性奇形腫と診断した。手術方針として腹腔鏡下両側卵巣嚢腫摘出術を実施し可能な限り破綻させずに体外に摘出することとした。術中所見で骨盤内に両側10 cm大の卵巣腫大とダグラス窩に

少量の腹水を認めた。肉眼的に悪性を疑う所見は認められなかったため、正常卵巣を温存するように嚢腫摘出を実施した。両側とも嚢腫剥離中に嚢腫壁が破綻した。両側ともに嚢腫内容は粘性な脂肪成分でありhair ballを含んでいた(図4, 5)。摘出後生理食塩水4000 mLで腹腔内を洗浄し可能な限り脂肪成分や破綻腫瘍成分の除去を行った。

病理組織所見にて左卵巣腫瘍から扁平上皮組織とともに甲状腺濾胞様構造の増生と散在性に乳頭状構造を示す部分を認めた。濾胞上皮は腫大した核を有し、核溝や核内封入体を有するものを認めた。成熟嚢胞性奇形腫の一部に甲状腺成分を有し、その一部に悪性所見を認め、成熟嚢胞性奇形腫の甲状腺乳頭癌への悪性転化と診断した(図6, 7, 8)。肉眼上甲状腺腫瘍は明らかではなかった。右卵巣腫瘍からは扁平上皮と皮膚付属器のみを認め、成熟嚢胞性奇形腫と診断した(図4)。右卵巣腫瘍には甲状腺濾胞様構造の増生は認められなかった。

術後血中甲状腺ホルモン値はFree-T3 3.31 pg/mL、Free-T4 0.98 ng/mL、TSH 1.48 μ U/mLと、甲状腺機能異常は認めなかった。術後の造影CT検査を実施し、画像上は明らかな転移は認めず、また甲状腺の腫大や腫瘍は認めなかった。年齢を考慮し妊孕性温存手術の対象と考えた。甲状腺乳頭癌への悪性転化に対する治療に関して定まったガイドラインがないことや再発リスクを説明のうえで、追加術式として腹式左付属器摘出、大網切除術を実施する方針とした。術中骨盤内および上腹部に肉眼的に播種病変を認めず、骨盤内リンパ節や傍大動脈リンパ節には触診上腫大は認めなかった。術後病理

左卵巢腫瘍



両側卵巢腫瘍

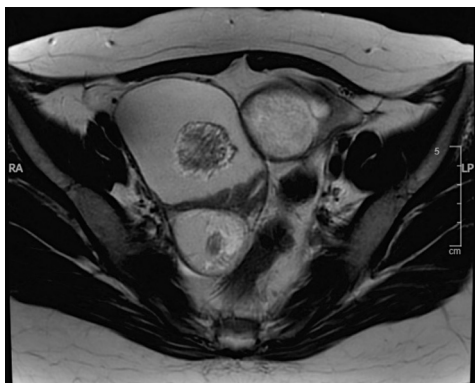


図1 骨盤MRI画像 T2強調横断像

骨盤内腔左右に径10cm大の多房性嚢胞性腫瘍を認める。左腫瘍内部にはT2高信号と低信号が混在していた。充実部分は認められなかった。

左卵巢腫瘍



両側卵巢腫瘍

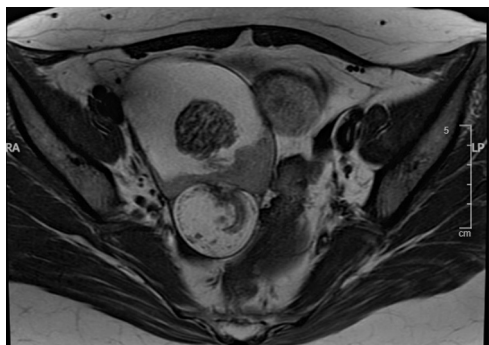


図2 骨盤MRI画像 T1強調横断像

右側嚢胞内はT1高信号部分を認め、左腫瘍内部にもT1高信号が認められた。

左卵巢腫瘍



両側卵巢腫瘍

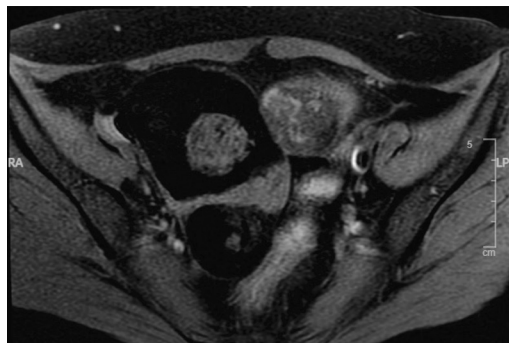


図3 骨盤MRI画像 脂肪抑制横断像

両側腫瘍ともに、T1強調像で高信号を呈していた箇所は脂肪抑制で高信号が消失していた。



図4 摘出した右卵巣腫瘍
右卵巣は多房性腫瘍。毛髪、脂肪を内容とする皮様囊腫であった。



図5 摘出した左卵巣腫瘍
左卵巣の内容液は粘性な脂肪成分でありhair ballを含んでいた。肉眼上は明らかな充実性病変は認められなかった。

で囊腫内容に明らかな粘液成分は指摘されず、脂肪抑制で高信号が消失する、脂肪成分と判断された。右卵巣囊腫は典型的な成熟嚢胞性奇形腫であり、内容は脂肪成分と考えられた。左卵巣囊腫は対側と比較してT1強調の信号が弱く、粘液としても矛盾しないが、脂肪抑制を認め、囊腫内容の大部分は脂肪成分と考えられた。左右の囊胞内容に差異を認めたが、両側ともMRI

診断では摘出した左付属器および大網に残存腫瘍は認めなかった。2回の手術ともに腹水細胞診は陰性であり、最終進行期分類はstageIC1期pT1cNxM0。追加摘出標本から残存腫瘍を認めなかったため、術後補助化学療法は行わない方針とした。現在まで17カ月経過し、術後血中CA19-9、SCC値の基準値を超える上昇はなく、再発を認めず外来管理中である。

考 察

成熟嚢胞性奇形腫は類皮囊腫とも呼ばれ、卵巣腫瘍全体の20%程度を占める¹⁾。成熟嚢胞性奇形腫はまれに悪性転化が報告されており、その頻度は1-2%とされている²⁾。悪性転化は閉経後の女性に多く確認されているがまれに若年者でも診断されることがある³⁾。診断時の平均腫瘍径は14.8 cmと報告されている⁴⁾。卵巣腫瘍は腫瘍マーカーや画像検査などから良性か悪性かを判断し手術方針を決定するが、術後病理診断で悪性腫瘍と診断される場合もある。本症例では、血中SCC値の上昇や腫瘍径が10 cm以上の腫瘍であることは悪性転化のリスクと考えられたが⁵⁾、悪性転化症例の多くが40代以上であり、若年での悪性転化の可能性は低いと判断し手術方針を決定した。術後本症例のMRI検査所見について後方視的検討を行った。術前MRI検査

画像上の悪性を考える所見は認められなかった。

成熟嚢胞性奇形種の悪性転化のうち、80%を扁平上皮癌が占め、次いで腺癌が7%を占める。その他に悪性黒色腫、脂腺癌、小細胞癌、基底細胞癌、移行上皮癌、未分化癌、癌肉腫、肉腫、リンパ腫がある¹⁾。本症例のように甲状腺乳頭癌への悪性転化はまれである。

成熟嚢胞性奇形腫の甲状腺組織への悪性転化

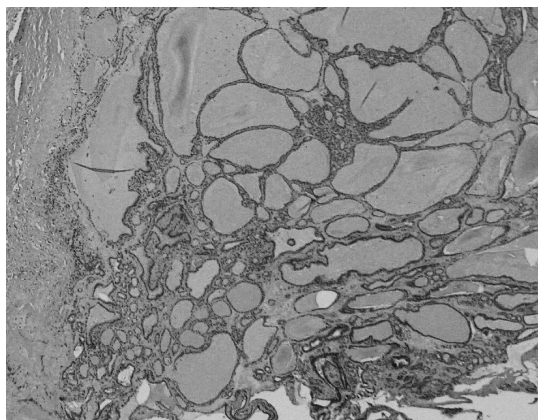


図6 左卵巣腫瘍 H.E. 染色 原倍率×20
腫瘍壁に扁平上皮組織とともに甲状腺濾胞様構造の増生を認め、散在性に乳頭状構造を示す部分が観察された。

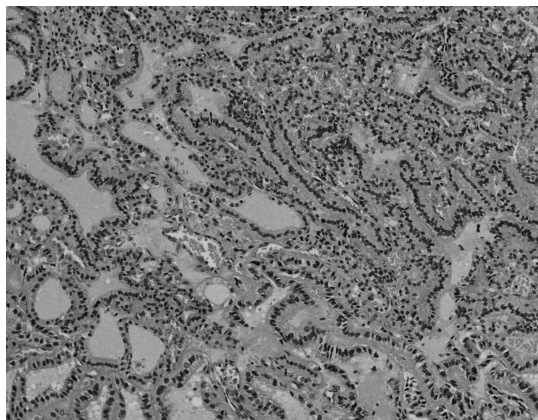


図7 左卵巣腫瘍 H.E. 染色 原倍率×100
濾胞構造が散在性に乳頭状を示し、濾胞上皮核に軽度腫大が見られた。

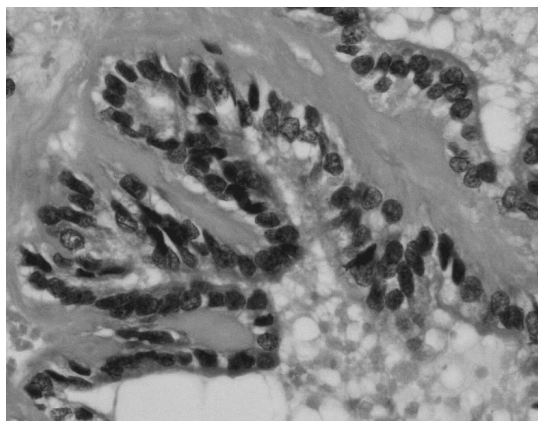


図8 左卵巣腫瘍 H.E. 染色 原倍率×400
濾胞上皮の核に核溝や核内封入体が観察された。

は病理組織学的に3組織型に分類される。乳頭癌（44%）が最多を占め、次いで濾胞癌（30%）、濾胞型乳頭癌（26%）である。すりガラス状の核を有する腫瘍細胞が乳頭状を呈し、核溝を有することが乳頭癌の特徴である⁶⁾。本症例は、病理学的に不規則な甲状腺濾胞様構造の増生、散在性に乳頭状構造を伴っていた。また濾胞様上皮は腫大した核を有し、核溝や核内封入体を有し、成熟嚢胞性奇形腫の甲状腺乳頭癌への悪性転化と診断した。

原発性の甲状腺悪性腫瘍は90%以上が高分化癌であり、緩慢な増殖を示し、5年生存率は95%と予後良好な腫瘍である⁸⁾。甲状腺悪性腫瘍では甲状腺髄様癌に家族性の発生が25-40%に見られ、RET遺伝子の変異が原因とされている⁹⁾。非髄様甲状腺癌においても5%に家族性が認められるとされ、甲状腺悪性腫瘍の85-90%を占める乳頭癌に家族内発生が多く報告されている⁹⁾。家族性非髄様癌性甲状腺癌（familial non-medullary thyroid cancer；FNMTTC）では、若年発症、両側性、多発性、局所浸潤、リンパ節転移、再発が多い傾向がある⁹⁾。本症例は原発性甲状腺腫瘍ではなく、若年発症の甲状腺乳頭癌であるが、第1度近親者に甲状腺悪性腫瘍の家族歴はなく、遺伝性は考えにくいと判断した。

原発性甲状腺乳頭癌は、本例の病理診断のように、核溝や核内封入体のような核形態のみを診断基準としており、そのために、過剰診断の可能性が指摘されている。近年、原発性甲状腺乳頭癌は組織構造や増殖様式から多数の亜型が指摘されている¹⁰⁾。亜型には特徴的な遺伝子異常背景が指摘され、予後の悪い円柱細胞型乳頭癌ではCDX2遺伝子の異常が、高細胞型ではBRAF遺伝子異常が主にみられるとされる¹⁰⁾。また、世界保健機関（WHO）分類（第4版、2017）¹¹⁾によれば、被包化された非浸潤性の亜型に対して、non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features（NIFTP）の分類を新たに

設け、癌腫として取り扱わないことも提起され、NIFTPにおいてはRAS変異が特徴的とされている¹¹⁾。本例は原発性甲状腺癌ではないが、同様に核形態から診断される甲状腺乳頭癌においては、原発性甲状腺癌に類する亜型、遺伝子異常を含む可能性があり、同一病理所見であっても予後に差異が生じることも考えられる。またNIFTPに類した、悪性の過剰診断をしている可能性もあり、甲状腺乳頭癌の今後の診断基準の更新に則り、診断、予後の評価に遺伝子異常を加え再検討を要することも考えられる。

甲状腺乳頭癌においては、腫瘍組織でのCA19-9産生を指摘する文献もみられるが、血中CA19-9値上昇を伴って診断される報告はまれであり¹²⁾、卵巢成熟嚢胞性奇形種においては血中SCC、および血中CA19-9値の上昇が、悪性転化の有無にかかわらず報告されている¹³⁾。木村らは成熟嚢胞性奇形種の扁平上皮癌への悪性転化を認めた症例には、いずれも血中SCC値上昇を認めたと報告している¹⁴⁾。本症例では血中SCC、CA19-9値上昇を認め術後正常値となったが、甲状腺乳頭癌に関連するものとは考えにくく、成熟嚢胞性奇形種による非特異的な上昇と考えられた。

成熟嚢胞性奇形種の扁平上皮癌への悪性転化においては、Ia期は術後経過観察が選択され、それ以上の進行期では補助化学療法が必要である。化学療法レジメンに関して確定的なものはなく、上皮性腫瘍に準じてパクリタキセル・カルボプラチンによる補助化学療法が行われることが多い。しかし上皮性腫瘍と比較して化学療法の効果は乏しいとされる¹⁴⁾。

PubMed・医中誌の検索では、現在までに成熟嚢胞性奇形腫の甲状腺癌への悪性転化として23例が報告されている(表1)。Cemらは成熟嚢胞性奇形腫の甲状腺乳頭癌への悪性転化をきたした15例のレビューを報告している⁶⁾。子宮全摘出、両側付属器摘出術を最終術式とした症例が多いが、片側付属器摘出術を最終術式としている報告もある。術後補助療法を実施した症例はなかった。

悪性卵巢胚細胞腫瘍に対しては、卵巢癌に準じて両側付属器摘出術、子宮全摘術、大網切除術に加え、骨盤内・傍大動脈リンパ節郭清、腹腔内の生検が勧められる³⁴⁾。一方で甲状腺乳頭癌への悪性転化に対する治療に関して定まったガイドラインはなく、両側付属器摘出術や子宮摘出術が最終治療となる場合が多い。妊孕性温存を希望する症例では、患側付属器摘出術、大網切除術に加え、腹腔内の精査を行う。妊孕性温存手術を行った群と両側付属器および子宮を摘出した群での再発率に有意差は認められなかった³⁵⁾。そのため卵巢外病変がなく、妊孕性温存を希望する場合に患側付属器摘出術を最終術式とすることも可能である。まれであるが甲状腺癌からの卵巢への転移も考慮するべきであり、診断後には甲状腺癌の評価は必要である。術後再発・転移予防目的に甲状腺全摘術や放射線ヨード治療を推奨する報告もある³⁶⁾。本症例は、甲状腺乳頭癌の悪性度が低いこと、甲状腺乳頭癌への悪性転化の症例に対して術後治療の必要性に関するエビデンスが乏しいこと、追加手術で腫瘍残存を認めなかったこと、術後検査で甲状腺病変や甲状腺ホルモンの異常を認めなかったことから術後補助療法は行わない方針とした。転移の頻度は5-23%と報告されている。血行性・リンパ行性に転移し、主に腹膜、大網、対側の卵巢に転移することが多く、肝臓や肺、脳、骨転移はまれである³⁷⁻³⁸⁾。

妊孕性温存手術後に妊娠成立したという報告は少ない。Iwahashiらは成熟嚢胞性奇形腫の甲状腺乳頭癌への悪性転化に対して妊孕性温存手術を行い、生児を獲得した症例を報告している。30歳女性が妊孕性温存手術の2年後に自然妊娠。術後6年間の経過観察で再発は認められなかった²⁹⁾。またKirimらは、妊孕性温存手術後に体外受精で生児を得た例を報告している³⁰⁾。妊孕性温存手術の安全性、術後に妊娠を許可するまでの観察期間、不妊治療における排卵誘発剤使用の安全性については、今後の症例の蓄積による検討が必要である³⁰⁾。本症例も児児希望があり、今後の妊娠転帰について引き続き観察、

表1 甲状腺癌への悪性転化の症例報告

著者	年齢	症状	腫瘍径 (cm)	手術方針	病理結果	甲状腺手術	化学療法
1 Aneta ²⁾	21	偶発的	7	嚢腫摘出 → LSO	乳頭癌	実施せず	実施せず
2 Nakagawa ⁴⁾	20	右下腹部痛	12	嚢腫摘出 → RSO	乳頭癌	実施せず	実施せず
3 Cem ⁶⁾	19	腹部膨満	15×16	嚢腫摘出	濾胞型乳頭癌	結節を認め実施 → 良性	実施せず
4 Chadha ⁷⁾	71	腹痛	18	TAH+BSO	濾胞癌	不明	不明
5 Doldi ¹⁶⁾	58	腹部違和感	4	腫瘍切除	乳頭癌	不明	不明
6 Krnojelac ¹⁷⁾	43	帝王切開術中	8	嚢腫摘出	乳頭癌	Basdow病のため12年前に実施	実施せず
7 Zergeroglu ¹⁸⁾	28	腹痛	9×8	TAH+BSO	乳頭癌	不明	不明
8 Sayhan ¹⁹⁾	71	腹痛	12×10×8	TAH+BSO	乳頭癌	不明	不明
9 Soto-Moreno ²⁰⁾	31	不正出血	7×5	腫瘍切除	乳頭癌	実施 (詳細不明)	不明
10 Bal ²¹⁾	60	閉経後出血	7	TAH+BSO	乳頭癌	不明	不明
11 Ryder ²²⁾	49	腹痛, 嘔吐	4.6	USO	濾胞型乳頭癌	不明	不明
12 Lee ²³⁾	35	腹部違和感	13×11	LSO → TAH+BSO	濾胞型乳頭癌	不明	不明
13 Quadri ²⁴⁾	54	腹痛	8×7×4	TAH+BSO	濾胞型乳頭癌	実施し放射線ヨード実施	不明
14 Al-Nawafleh ²⁵⁾	36	左下腹部痛	6×5	LSO	乳頭癌	不明	不明
15 Lataifeh ²⁶⁾	39	偶発的	4.5	LSO	乳頭癌	多発性結節を認め実施 → 良性	実施せず
16 Bougerra ²⁷⁾	44	腹部膨満	20×13	TAH+BSO	乳頭癌	実施 (詳細不明)	不明
17 Tanaka ²⁸⁾	50	過多月経	8	TAH+BSO	濾胞型乳頭癌	不明	不明
18 Angiolo ²⁹⁾	44	偶発的	7×6	RSO	乳頭癌	甲状腺摘出後	実施せず
19 Iwahashi ³⁰⁾	30	偶発的	4.2	嚢腫摘出 → RSO	乳頭癌	実施せず	実施せず
20 Kirim ³⁰⁾	28	月経困難症	4×2.9	嚢腫摘出 → LSO	乳頭癌	実施せず	実施せず
21 Aristidis ³¹⁾	65	不正出血・腹痛	4	TAH+BSO	乳頭癌	実施せず	実施せず
22 Devi ³²⁾	50	腹部膨満・体重増加	35	TAH+BSO	乳頭癌	不明	不明
23 Park ³³⁾	23	右下腹部痛	15	RSO	濾胞癌	実施せず	実施せず
24 Our case	26	下腹痛	10	嚢腫摘出 → LSO	乳頭癌	実施せず	実施せず

凡例：TAH：腹式単純子宮全摘出術 BSO：両側付属器摘除 LSO：左付属器摘除 RSO：右付属器摘除
USO：片側付属器摘除

検討を要する。

良性卵巣腫瘍と考えられる症例に対して腹腔鏡下手術を実施した場合、境界悪性や悪性が判明する頻度は1-2%程度といわれている⁴⁾。若年者の場合でも術後病理診断で悪性腫瘍と診断される場合がある。そのため常に悪性の可能性を想定しながら術中破綻に注意し、残存腫瘍の確認が重要であると考えられる。

結 語

両側卵巣嚢腫核出術後の病理組織検査で甲状腺乳頭癌への悪性転化と診断した成熟嚢胞性奇形腫の1例を経験した。本症例のように若年者であって術後病理診断で悪性腫瘍と診断される場合がある。手術時には悪性の可能性を想定し、術中被膜破綻に注意することが重要である。治療方針については年齢、術中所見、術後病理診断、残存病変の有無、妊孕性温存の希望などから治療方針を決定する。甲状腺乳頭癌の治療およびフォローアップに定まったガイドラインはなく、今後さらなる知見が得られることを期待する。

参考文献

1) 日本産婦人科学会・日本病理学会 (編)：卵巣腫

瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第二版。p46-52, 金原出版, 東京, 2022.

- Aneta CP, Anita CG, Maria C, et al. : Conservative treatment of a young patient with thyroid carcinoma in adult ovarian teratoma-case report. *Gynecol Endocrinol*, 30 (3) : 187-191, 2014.
- Siegel MR, Wolsky RJ, Alvarez EA, et al. : Struma ovarii with atypical features and synchronous primary thyroid cancer:a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 300 : 1693-1707, 2019.
- 中川達史, 平林 啓, 中島博予, 他：卵巣腫瘍茎捻転に対する腹腔鏡手術後に診断された悪性卵巣甲状腺腫の1例。現代産婦人科, 70 (1) : 203-208, 2021.
- Chan-Hong P, Min-Hyung J, Yong-Il J : Risk factors for malignant transformation of mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci*, 58 (6) : 475-480, 2015.
- Cem D, Murat E, Aysegul K, et al. : Follicular variant of papillary thyroid carcinoma arising from a dermoid cyst:a rare malignancy in young women and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 51 : 421-425, 2012.
- Chadha S, Schaberg A : Malignant transformation in benign cystic teratoma : dermoids of the ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 29 : 329-338, 1988.
- 鈴木法臣, 和佐野浩一郎, 川崎泰士, 他：甲状腺

- 癌における再発規定因子の検討. 頭頸部外科, 24 (3) : 305-310, 2014.
- 9) 鈴木眞一 : 家族性非髄様甲状腺癌 (Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma : FNMT) について. 家族性腫瘍, 10 (1) : p45-48, 2010.
- 10) 千葉知宏, 住石 歩, 菅間 博 : 甲状腺腫瘍WHO分類の背景にある病理診断の特異性と遺伝子変異. 日内分泌・甲状腺外会誌, 36 (3) : 146-150, 2019.
- 11) Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. : Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 30 (12) : 1856-1883, 2019.
- 12) 藤井清香, 田中克浩, 太田裕介, 他 : 血清CA19-9異常高値にて発見された甲状腺乳頭癌の1例. 日内分泌・甲状腺外会誌, 31 (2) : 154-157, 2019.
- 13) 多養哲治, 小笠原利忠, 辺見貴至, 他 : 血中SCC抗原が異常高値を示した卵巣成熟嚢胞性奇形腫の2例. 産婦の進歩, 45 (4) : 479-484, 1993.
- 14) Kimura T, Inoue M, Miyake A, et al. : The use of serum TA-4 in monitoring patients with malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma. *Cancer*, 64 (2) : 480-483, 1989.
- 15) Angiolo G, Sabina P, Maria EG, et al. : Malignant Transformation in Mature Cystic Teratomas of the Ovary: Case Reports and Review of the Literature. *ANTICANCER RESEARCH*, 38 : 3669-3675, 2018.
- 16) Doldi N, Taccagni GL, Bassan M, et al. : Hashimoto's disease in a papillary carcinoma of the thyroid orig- inating in a teratoma of the ovary (malignant strumaovarii). *Gynecol Endocrinol*, 12 : 41-42, 1998.
- 17) Krnojelac D, Hadzi'c B, Curcin N, et al. : Malignant transformation of thyroid tissue in an ovarian dermoid cyst : case report. *Med Pregl*, 52 : 395-398, 1999.
- 18) Zengeroglu, Aksakal OS, Gokmen O : Gynecology case reports. Struma ovarii in one ovary and mature cystic teratoma which shows malignant transformation in the other in the same patient. *J Obstet Gynaecol*, 21 : 648-649, 2001.
- 19) Sayhan S, Ozguder T, Dicle N, et al. : Papillary carcinoma of the thyroid in a mature cystic teratoma of the ovary : a case report. *Ege J Med*, 40 : 213-215, 2001.
- 20) Soto Moreno A, Venegas EM, Rodriguez JR, et al. : Thyroid carcinoma on an ovarian teratoma : a case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol*, 16 : 207-211, 2002.
- 21) Bal A, Mohan H, Singh SB, et al. : Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary : report of five cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 275 : 179-182, 2007.
- 22) Ryder M, Nikiforov YE, Fagin JA : Follicular variant papillary thyroid carcinoma arising within an ovarian teratoma. *Thyroid*, 17 : 179-180, 2007.
- 23) Lee JM, Kim JW, Song JY, et al. : Adenocarcinoma arising in mature cystic teratoma : a case report. *J Gynecol Oncol*, 19 : 199-220, 2008.
- 24) Quadri A, Ganesan R, Hock YL, et al. : Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary : three cases mimicking primary ovarian epithelial tumors. *Int J Surg Pathol*, 19 (6) : 718-723, 2011.
- 25) Al-Nawafleh A, Khreisat AH : Papillary thyroid carcinoma arising in a mature cystic teratoma. *J Royal Med Serv*, 17 : 91-93, 2010.
- 26) Lataifeh I, Abdel-Hadi M, Morcos B, et al. : Papillary thyroid carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *J Obstet Gynaecol*, 30 : 884-886, 2010.
- 27) Bougerra B, Fitouhi L, Daaloul W, et al. : Papillary thyroid carcinoma in a mature ovarian teratoma associated with a mucinous cystadenoma : case report and review of the literature. *Tunis Med*, 88 : 210-212, 2010.
- 28) Tanaka H, Sakakura Y, Kobayashi T, et al. : A case of thyroid-type papillary carcinoma derived from ovarian mature cystic teratoma, resected by laparoscopic surgery. *Asian J Endos Surg*, 4 : 86-89, 2011.
- 29) Iwahashi N, Deguchi Y, Horiuchi Y, et al. : Live birth following laparoscopic fertility-sparing surgery for papillary thyroid carcinoma arising from mature ovarian cystic teratoma : a case report. *Mol Clin Oncol*, 9 : 613-616, 2018.
- 30) Kirim H, Anthony KWH, Mi-La K, et al. : Successful in vitro fertilization pregnancy and delivery after a fertility-sparing laparoscopic operation in a patient with a papillary thyroid carcinoma arising from a mature cystic teratoma. *Clin Exp Reprod Med*, 46 (3) : 140-145, 2019.
- 31) Aristidis L, Lazaros K, Nagy M, et al. : Papillary thyroid carcinoma arising in struma ovarii. *Med Case Rep Study Protoc*, 2 : 6, 2021.
- 32) Devi P, Aghighi M, Mikhail N : Papillary Thyroid Carcinoma in Struma Ovarii. *Cureus*, 12 (4) : 7582, 2020.
- 33) Park CM, Kim BR, Kang HS : Huge follicular carcinoma originated from struma ovarii in young woman; Extremely rare case. *Ann Med Surg (Lond)*, 71 : 103018, 2021.
- 34) 日本婦人科腫瘍学会 (編) : 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 第五版. p174-178. 金原出版, 東京, 2020.

- 35) Turkmen O, Karalok A, Basaran D, et al. : Fertility-sparing surgery should be the standard treatment in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 6 : 270-276, 2017.
- 36) Khatchapuridze K, Kekelidze N, Tsitsishvili Z, et al. : Papillary thyroid carcinoma in struma ovarii. *Gynecol Endocrinol*, 36 : 749-772, 2020.
- 37) Cagino K, Levitan D, Schatz-Siemers N, et al. : Multiple malignant transformations of an ovarian mature cystic teratoma. *Ecancermedicalscience*, 14 : 1-6, 2020.
- 38) ParkC-H, JungM-H, JiY-I : Risk factors for malignant transformation of mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci*, 58 : 475-480, 2015.

【症例報告】

診断に苦慮した外陰発生の粘液炎症性線維芽細胞肉腫
(myxoinflammatory fibroblastic sarcoma) の1例浅井 麻由¹⁾, 吉岡 弓子¹⁾, 水田 結花^{1, 2)}, 小 蘭 祐喜¹⁾
奥田 亜紀子¹⁾, 関山 健太郎¹⁾, 本 庄 原³⁾, 樋口 壽 宏¹⁾

1) 公益財団法人田附興風会 医学研究所 北野病院産婦人科

2) 滋賀県立総合病院産婦人科

3) 公益財団法人田附興風会 医学研究所 北野病院病理診断科

(受付日 2023/9/15)

概要 粘液炎症性線維芽細胞肉腫 (myxoinflammatory fibroblastic sarcoma; 以下MIFSとする) は中年成人の四肢末端に好発する緩徐発育性の肉腫であり、外陰を原発とした報告例はまだない。今回60代女性の外陰に生じたMIFSを経験したので報告する。症例は、5年前より徐々に増大する疼痛を伴う外陰腫瘍を主訴として当院受診となった。陰核右頭側に長径5cm弱の充実性の腫瘍を認め、造影MRIでは良性軟部腫瘍が疑われ、確定診断を兼ねた外陰腫瘍摘出術を施行した。病理組織診断は難渋し、病理形態学的特徴と免疫組織学的検索の結果、他施設へのコンサルテーションも行ったうえで、最終的にMIFSと診断した。切除断端は陽性であり、追加切除の方針とした。残存腫瘍を陰核とともに切除し、外陰欠損部に対して陰部大腿皮弁を用いた再建術を施行した。病理組織診断は初回手術と同様にMIFSであった。現在、再手術後より18カ月が経過しているが、局所再発や遠隔転移は認めていない。MIFSの免疫組織学的特徴、遺伝子的特徴はいくつか報告されているが、いずれも特異的なものではなく診断に難渋した。確定診断のためには、より強力な遺伝学的または免疫組織化学的特徴の特定が待たれる。MIFSは高い局所再発率が報告されており、初発から5年以後の晩期再発も報告されている。一方で、頻度は低いもののリンパ節転移や肺転移例も報告されている。画像検査も含めた長期間のフォローアップが必要である。〔産婦の進歩76 (1): 69-78, 2024 (令和6年2月)〕

キーワード：外陰，症例報告，粘液炎症性線維芽細胞肉腫，外陰肉腫，外陰がん

【CASE REPORT】

A case of myxoinflammatory fibroblastic sarcoma in the vulva

Mayu ASAI¹⁾, Yumiko YOSHIOKA¹⁾, Yuka MIZUTA^{1, 2)}, Yuki KOZONO¹⁾
Akiko OKADA¹⁾, Kentaro SEKIYAMA¹⁾, Gen HONJYO³⁾ and Toshihiro HIGUCHI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kitano Hospital Tazuke Kofukai, Medical Research Institute

2) Department of Gynecology, Shiga General Hospital

3) Department of Diagnostic Pathology, Kitano Hospital Tazuke Kofukai, Medical Research Institute

(Received 2023/9/15)

Abstract Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma (MIFS) is a slow-growing sarcoma with most occurring in the distal extremities of middle-aged adults. We report here a case of MIFS occurred in the vulva of a woman in her 60s. The patient was referred to our hospital because of a vulvar mass that had gradually increased in size with pain, over the past five years. A solid mass less than five cm was observed on the right temporal side of the clitoris. A benign soft tissue tumor was suspected on contrast-enhanced MRI. Vulvar tumorectomy was performed to confirm the diagnosis, and the histopathological diagnosis was MIFS. The surgical margin was positive, so we planned to resect the remaining tumor additionally. The remaining mass was resected along with the clitoris, and reconstructive surgery was performed using a genital femoral flap for the vulvar defect.

The histopathological diagnosis was MIFS as in the initial surgery. In this case, no local recurrence or distant metastasis was observed 18 months after the reoperation. A high local recurrence rate, and late recurrence of MIFS has been reported. Although rare, lymph node metastasis and lung metastasis have also been reported. Long-term and strict follow-up, including imaging studies is necessary. [Adv Obstet Gynecol, 76(1): 69-78, 2024(R6.2)]

Key words: vulva, case report, Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, vulvar sarcoma, vulvar cancer

緒 言

外陰がんの頻度は女性の全がんの0.4%と少なく、全女性生殖器官の原発悪性腫瘍の4%程度と報告されている^{1,2)}。外陰がんの大半は上皮性腫瘍であり、扁平上皮癌が90%を占め、次いで悪性黒色腫、基底細胞癌と続く²⁾。非上皮性腫瘍である肉腫の頻度は外陰がんの1.5-5%程度で、外陰肉腫の組織型としては平滑筋肉腫が最も多いが、その頻度は原発性外陰腫瘍の1%とまれである^{2,3)}。

粘液炎症性線維芽細胞肉腫(myxoinflammatory fibroblastic sarcoma; 以下MIFS)は、1998年に初めて異なる3つの施設からほぼ同時期に報告された。MIFSは緩徐に発育する低悪性度の肉腫であり、若年から中年成人の四肢末端に好発する^{4,5,6)}。1年間、3年間、5年間の無再発生存率はそれぞれ93%, 72%, 67%と生命予後は比較的良好との報告⁷⁾がある一方で、平均5年間の追跡調査において局所再発率が67%と高率であるとの報告もある⁵⁾。

婦人科関連臓器では、乳がんの術後瘢痕より発生したMIFSが報告されているが⁸⁾、外陰原発のMIFSはこれまで報告されていない。

今回われわれは、比較的緩やかな増大傾向を伴う外陰腫瘍を摘出し、診断に苦慮したものの、最終的に外陰原発のMIFSの診断に至った症例を経験したので報告する。

症 例

63歳、女性。

主訴：外陰腫瘍感

既往歴：27歳、両側卵巣腫瘍摘出術、59歳、甲状腺機能性結節

家族歴：特筆すべき事項なし。

現病歴：約5年前より外陰腫瘍を自覚していたが、放置していた。徐々に腫瘍が増大し、疼痛

を伴うようになったため、当院産婦人科に紹介となった。

視診では陰核右頭側に長径5 cm弱の充実性の腫瘍を認め、触診上、腫瘍は弾性硬で可動性良好であった(図1A)。内診および経膈超音波断層法では子宮と両側付属器に異常は認めなかった。

骨盤部造影MRIでは外陰部に5 cm大の境界明瞭な腫瘍性病変を認めた。腫瘍はT1強調画像で低信号、T2強調画像で不均一な高信号を示し、高信号域に一致して造影効果を認めた。T2強調画像の高信号域に一致する部位で拡散強調画像での高信号像を認めたが、ADCは高値であった(図1B, C)。以上の画像所見より、cellular angiofibroma(富細胞性血管線維腫)やangiofibroma(血管筋線維芽細胞腫)、aggressive angiofibroma(侵襲性血管粘液腫)などの可能性が考えられた。骨盤内や鼠径リンパ節の腫大は認めなかった。

画像上、良性腫瘍の可能性が高いと考えられたため、確定診断を兼ねて外陰腫瘍摘出術を施



図1A 陰核右頭側に長径約5 cm大の充実性腫瘍を認める。

図1B

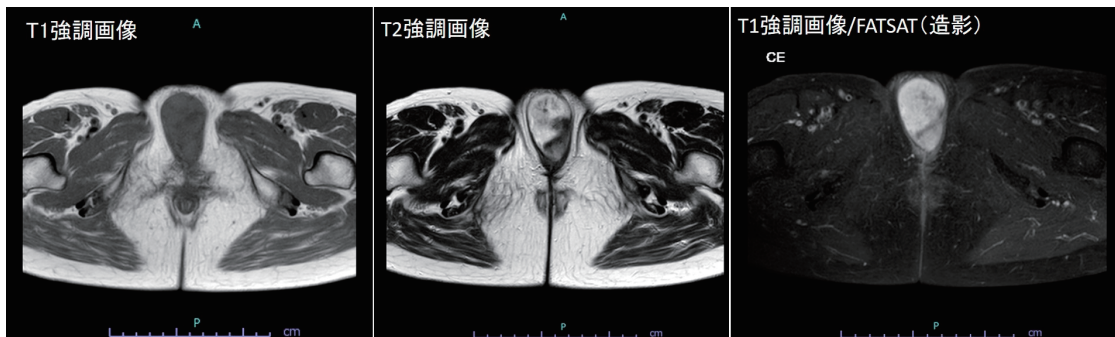


図1C

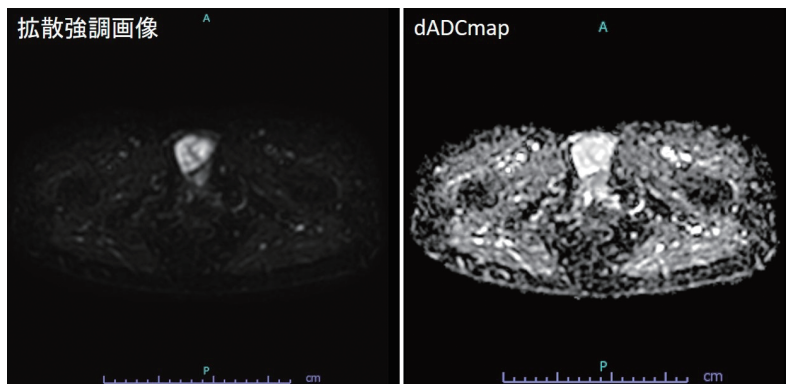


図1B, C 骨盤部造影MRI画像・水平断

図1B: T1強調画像 (左), T2強調画像 (中), T1強調画像/脂肪抑制/造影 (右)

外陰に5 cm大の境界明瞭な腫瘤を認め, T1強調画像で低信号, T2強調画像で不均一な高信号を示す. T2WI高信号域に一致して強い造影効果を認める.

図1C: 拡散強調画像 (左) とdADCmap (右)

拡散強調画像ではT2WI高信号域に一致して強い高信号を示すがADCは高値を示す.



図2A 初回腫瘍摘出前



図2B 初回腫瘍摘出後

腫瘍は陰核に一部残存した状態で手術を終了した.

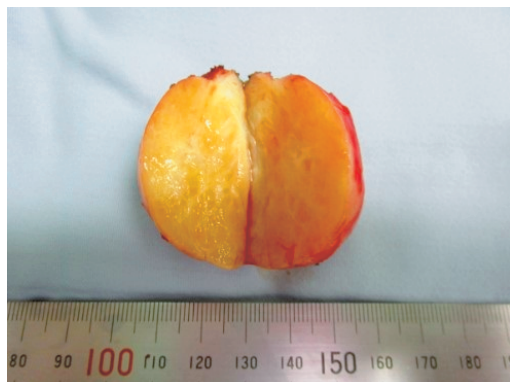


図2C 手術摘出標本
周囲との境界は明瞭で、内部は均一で黄色を呈する。

行する方針とした。

手術では、右大陰唇腫瘍外側より皮膚切開を加えて腫瘍を露出させ、腫瘍外側の結合組織を含めた摘出操作を行った。腫瘍は陰核基部より起始していることが術中に判明し、完全切除するには陰核合併切除が必要と判断し、腫瘍の一部が残存する状態で手術を終了した(図2A, B, C)。

摘出病変は5 cm大、周囲との境界は明瞭で、内部は均一で黄色を呈していた。病理組織検査では、硝子化した膠原線維・粘液状基質を背景として、核異型を伴う紡錘形細胞・上皮様細胞が皮下に束状、シート状に増殖していた。上皮様細胞の核小体は大型明瞭で、偏在性核と好酸性胞体をもつHodgkin様細胞と、二核のReed Sternberg様細胞が混在していた。免疫組織化学染色では、異型細胞はVimentin陽性、AE1/AE3陰性、EMA一部陽性であり、非上皮性悪性腫瘍と考えられた。S-100, SMA, desmin, CD34は陰性で、schwannoma(神経鞘腫)、aggressive angiofibroma(侵襲性血管粘液腫)、angiofibroblastoma(血管筋線維芽細胞腫)、cellular angiofibroma(富細胞性血管線維腫)、gastrointestinal stromal tumor(消化管間質腫瘍)などは否定的であった。さらに、CyclinD1/BCL-1部分的陽性、FXIIIa陽性、CD10部分的陽性、ALK陰性、ER陰性、PgR陰性であった(図3)。他施設へのコンサルテーションも行った

結果、最終的にmyxoinflammatory fibroblastic sarcomaとの診断に至った。本症例ではセカンドオピニオン外来を受診し、婦人科腫瘍としての報告はなく、肉腫に準じた治療を行う必要があるとされた。また、腫瘍の切除断端は陽性であったことから、残存腫瘍追加切除の方針とした。術前に撮像した骨盤部造影MRIおよび胸全腹部造影CTでは残存腫瘍の増悪や遠隔転移、リンパ節転移を疑う所見は認めなかった。

初回手術後4カ月後に再手術を施行した。追加切除では残存腫瘍を陰核とともに切除した。その際、腫瘍の12時方向は恥骨骨膜上に至るまで切開を進め、陰核背動脈と陰核深動脈を含む組織の切断処理を行ってから、腫瘍側方の切離を行った。腫瘍と外尿道口との間には1 cm以上の距離があったため、尿道は温存した。陰核部肉腫切除後欠損に対して形成外科により陰部大腿皮弁を用いた再建術を施行した(図4)。

残存腫瘍の最大径は約3 cmで、病理組織検査では初回手術摘出標本と同様の所見であった。切除断端は陰性で1 cmの切除マージンが確保されていた。以上より、最終診断は外陰肉腫myxoinflammatory fibroblastic sarcomaであった。

現在再手術後18カ月が経過しているが、局所再発や遠隔転移は認めていない。

考 察

今回、外陰に発生した軟部腫瘍に対して、切除生検の意義を含めた外陰腫瘍摘出術を施行し、病理組織診断に苦慮したものの、最終的にMIFSと診断した症例を経験した。陰核に残存した腫瘍の追加切除を行い、陰部大腿皮弁を用いた再建術を行った。

MIFSは、1998年にMontgomery, Meis-Kindblom, Michalがほぼ同時期にそれぞれinflammatory myxohyaline tumor, acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, inflammatory myxoid tumorとの名称で報告した緩徐に発育する低悪性度の肉腫である^{4,5,6)}。男女差はなく、4歳から91歳までの発症例の報告があり、全年代に発生しうが多くは中年成

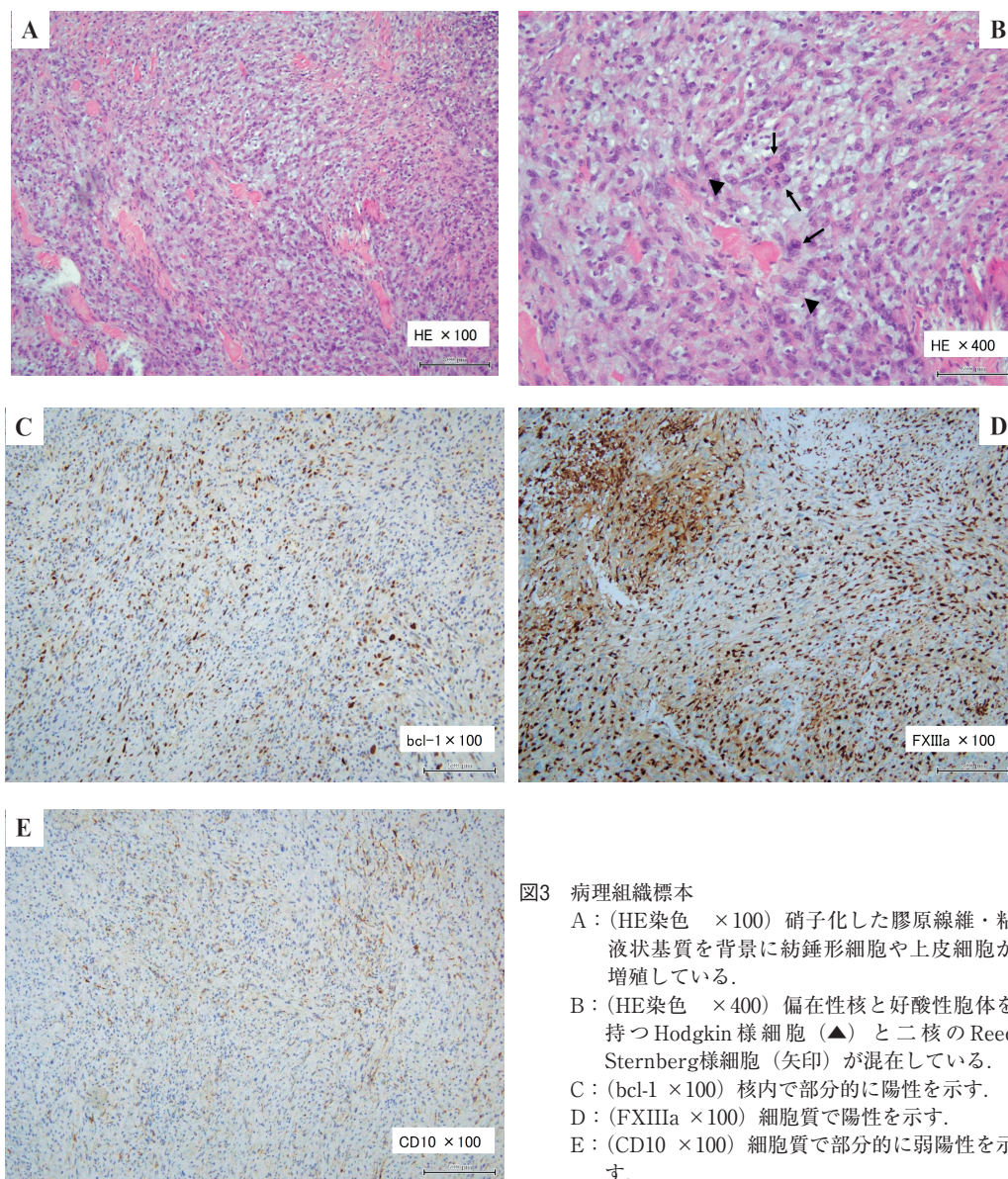


図3 病理組織標本

- A：(HE染色 ×100) 硝子化した膠原線維・粘液状基質を背景に紡錘形細胞や上皮細胞が増殖している。
 B：(HE染色 ×400) 偏在性核と好酸性胞体を持つHodgkin様細胞(▲)と二核のReed Sternberg様細胞(矢印)が混在している。
 C：(bcl-1 ×100) 核内で部分的に陽性を示す。
 D：(FXIIIa ×100) 細胞質で陽性を示す。
 E：(CD10 ×100) 細胞質で部分的に弱陽性を示す。

人に発生する^{4,8)}。MIFSは四肢の遠位端に好発し、80%の症例で指と手の発生が報告されている。四肢以外では耳下腺、鼻などの報告例がある。外陰を原発とするMIFSは検索するかぎり報告はまだない。

MIFSは数カ月から数年にわたる皮下組織内の孤立性腫瘍として現れる。中央値は3 cmであり、最大23 cmの報告もある。Lombardiらの文献検索によるMIFS133症例のうち臨床

データが確認できた84症例では、14症例(17%)で診断時に疼痛を自覚しており、病変の大きさや部位と疼痛の有無に相関は認めなかった⁷⁾。MIFSでは特定の症状や肉眼所見の特徴がないことから臨床症状からの診断は困難であるとされている⁷⁾。緩徐な発育、疼痛がMIFSの臨床症状の特徴といえる。本症例でも5-6年前より外陰部の腫瘤を自覚していたものの、発育は緩徐であったため受診に至らず、1年前から疼痛



図4A, B, C 追加手術時の所見

A: 術前

B: 腫瘍切除時の状態

C: 陰部大腿皮弁を用いた再建術を施行した。

を伴うようになり受診となった。

MIFSは、MRI検査では正常組織との辺縁境界が不明瞭な腫瘍を呈し、T1強調画像で低信号、T2強調画像で不均一な高信号を示すことが多く、造影効果も認める⁹⁾と報告されているが、特徴的な画像所見に乏しいとされる。Lombardiらの文献検索による報告でも119症例中88 症例 (74%) で術前に良性腫瘍を疑って手術が行われていた⁷⁾。本症例において、MRIでは病変は境界明瞭な腫瘍であり、また拡散強調画像で高信号示すもののADCは高値であり、画像上は悪性病変を強く疑うには至らなかった。腫瘍が拡散強調されたのは、拡散強調画像がT2強調画像の影響を受けたT2 shine throughによるものと考えられる。

MIFSの病理組織学的特徴は、皮下組織に存在し、硬化した線維性ないし肉芽腫様の領域と粘液腫状部が不規則に混在し、多形細胞とともに

に紡錘形ないし類円形細胞の増殖がみられることである。また、顕著な炎症細胞浸潤に加え、ウイルス感染細胞またはHodgkin細胞を想起させる大型の好酸性核小体をもった特徴的な細胞の存在がMIFSを考慮する所見である¹⁰⁾。多形細胞、紡錘形細胞、類円形細胞の割合はさまざまであると報告されている。炎症細胞や粘液状基質が多くみられる部位では炎症性疾患などの良性疾患との鑑別が困難となる。一方で、異型性・多型性に富む細胞の割合が高ければ、myxofibrosarcoma, myxoid liposarcoma, epithelioid sarcomaなどの悪性疾患との鑑別が問題となる。そのため生検による腫瘍のごく一部の評価のみではMIFSに特徴的な病理学的所見を得ることが難しく、診断に苦慮するとされる¹¹⁾。MIFSを疑う場合は生検ではなく、十分に評価可能な腫瘍摘出による検体採取で病理診断を行う必要があると考えられている。

軟部腫瘍を疑った場合、臨床経過、血液検査、画像検査に基づく臨床診断の精度は不十分であり、腫瘍の診断は病理組織検査によって確定される。生検の方法には①針生検、②切開生検、③切除生検がある。おのおのに利点と欠点があり、状況に応じて使い分ける必要がある。

針生検は局所麻酔下に行うことが可能で、患者への侵襲が少ないことが利点だが、組織採取量が少なく、肉眼的な腫瘍の確認ができず、診断に不適切なサンプルしか得られないこともある。切開生検は皮膚を切開し腫瘍を直視しながら腫瘍組織の一部を採取するが、診断に十分量の腫瘍組織を採取することが可能である。皮膚を切開して腫瘍まで進入するため、全身麻酔、腰椎麻酔、または伝達麻酔などが必要なことが多い。切除生検は腫瘍、または腫瘍全体を切除し組織診断する方法で、その適応は慎重である必要がある。原則、切除生検の適応は①大きさが針、または切開生検を行うには小さすぎる（2-3 cmより小さいこと）、②皮下にあること、③重要な血管神経などとは離れていて、切除生検時にこれらを剥離する必要がないこと、④MRIなどの術前画像検査が行われていること、となっている¹²⁾。

本症例では、前述した適応①は満たさず、軟部腫瘍の診断アルゴリズムに従うなら切開生検の選択が妥当であろう。しかし術前のMRIでは良性の可能性が高いと判断したため、切除生検の意義を含んだ外陰腫瘍摘出術を施行した。病果が一部残存した“unplanned total excision”となりはしたが、結果的に、多彩で不規則な特徴をもつMIFSの診断には切除生検としての外陰腫瘍摘出術が有用であった。

免疫組織化学染色的特徴としては、Susterらは73例のMIFSを検討し、BCL-1の強い核陽性、FXIIIaの細胞質陽性、CD10の細胞質陽性、S100, SMA, desmin, ALK, WT1等の陰性を報告し、免疫組織化学的マーカーのパネルがMIFSの診断を裏付けるのに潜在的に役立つ可能性があるとして述べている。しかし、これらのマーカーも特異的ではなく、単独で確定診断に用いるべきではないとも述べている¹³⁾。本症例の免疫組織化学染色による検討ではCyclinD1/BCL-1部分的陽性、FXIIIa陽性、CD10部分的陽性、S100, SMA, desmin, ALK陰性であり、限定的な検索ではあるが、Susterらの報告とほぼ一致している。

MIFSの遺伝子的特徴として、これまで以下のものが報告されてきた。2001年にLambertらは、1番染色体と10番染色体の均衡型相互転座t(1;10)(p22;q24)を伴う複合核型と、3番および13番染色体の喪失を報告した¹⁴⁾。1p22はTGFR3タンパクを、10q24はMGEA5タンパクをcodingする。HallorらはMIFS8症例について、t(1;10)(p22;q24)によりMGEA5の近くに位置するNPM3およびFGF8がupregulationされることを示した¹⁵⁾。彼らはまた、3番染色体で環状染色体が過剰に形成されることによりVGLL3が過剰発現することを示した¹⁵⁾。KaoらはMIFS19症例のうち6症例(32%)においてBRAF遺伝子の再構成あるいはBRAFの増幅が起こっていることを示した¹⁶⁾。しかしZreikらは2016年、ほとんどのMIFSが実際にはこれらの遺伝的所見を欠いていることを示すデータを報告した¹⁷⁾。

また、SusterによるFISHおよびアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション(aCGH)を用いた遺伝学的解析では、MIFSにおいてt(1;10)(p22;q24)は54例中3例(5.5%)のみで検出された。BRAFの変化は70例中4例(5.7%)であった¹³⁾。また、VGLL3の増幅はこれまでに研究されたMIFS症例の約半数で認めているが、一方でさまざまな軟部組織腫瘍でも確認されており、MIFSに特異的なマーカーではないといえる¹³⁾。

以上の結果より、t(1;10)(p22;q24)、BRAFの転座と増幅、VGLL3の増幅はMIFSの日常的な診断マーカーとして機能するほど費用対効果が良くはなく、感度、特異度も十分ではないと考えられ、MIFSの診断は現時点では臨床病理学的診断が主体となっているのが実際である。

一般医療機関では上記のような遺伝子的解析を行うことは困難であり、本症例では病理形態学的特徴と限られた中での免疫組織学的検索を行なった結果、診断に苦慮したが最終的にMIFSと診断した。確定診断のためには、より強力な遺伝学的または免疫組織化学的特徴の特定が待たれる。

MIFSの標準的な治療方法は確立されていないが、現時点では広範な局所切除を行うことが適切と考えられている¹⁸⁾。しかし、これまで述べてきたように、臨床症状や画像検査、生検による小切片での病理組織検査による確定診断は困難であり、初回手術では不完全切除となって二次的に完全切除を施行しているとの報告が多い。Lombardiらの文献検索による報告でも、45症例中32症例(71%)で腫瘍の不完全切除に対する追加の手術が施行されていた⁷⁾。

本症例は、術前のMRI検査で良性軟部腫瘍を疑い、腫瘍摘出術を施行した。術中に腫瘍は陰核基部より発生していることが判明し、完全切除には陰核合併切除が必要と判断したため、腫瘍の一部は残存する形で切除をとどめ、手術を終了した。病理組織検査にてMIFSの診断に至ったため、追加手術として外陰腫瘍切除術および陰核部肉腫切除後欠損に対する陰部大腿皮弁を用いた再建術を施行した。陰核近傍の手術操作では、陰核動静脈からの出血でしばしば止血に難渋することがある。本症例では、術前の画像検索ではdynamic造影CTは撮像しておらず、腫瘍と陰核動脈との位置関係は把握できていなかったが、血管の不意の損傷に留意して、腫瘍の12時方向を恥骨骨膜上に至るまで切開を進め、陰核背動脈と陰核深動脈を含む組織の切断処理を行った。

MIFSは1年間、3年間、5年間の無再発生存率はそれぞれ93%、72%、67%と比較的生命予後は良好である⁷⁾。一方で、MIFSは局所での病変進展が主体であり、Meis-Kindblomの報告では平均5年の追跡調査において局所再発率は67%であった。そのうち50%は複数回再発し、30%は最終的な治療として手指切断や四肢切断を必要とした。追跡調査を10年に延長したところ、再発率は78%に上昇し、複数回の局所再発を繰り返した症例の割合は56%に増加した⁵⁾。いくつかの報告では、広範囲の切除が行われており、かつ切除断端が陰性であることが再発率を下げる可能性が高いとある^{19, 20, 21)}。しかしながら肺やリンパ節への転移もごくまれではある

が報告されており^{19, 22, 23)}、Lombardiらによる2013年のレビューでは、133例中4例に肺転移を認めたとある⁷⁾。Hassaneinらは局所再発後に頸部および頭蓋底に転移した症例を報告している。また、3回の局所再発後に肺転移を認め、初発時診断から3年後に原病死した症例も報告している²³⁾。

術前および術後補助治療については、放射線治療による局所制御率の向上が報告されている。TejwaniらによるMIFS 17症例(初発16例、再発1例)の後方視的検討では、8例に術前放射線照射および手術、5例に術前放射線照射、手術および術後照射、1例に術前放射線照射、手術および術中放射線照射が施行されており、初発の16症例ではいずれも局所制御は良好で再発を認めなかった。Tejwaniらはその治療成績について、病変部位が四肢や手指に好発することから機能性維持を考慮するために手術断端が陽性となりやすいが、術前、術後に放射線照射を施行することにより局所再発を抑制している、と考察している¹⁹⁾。本症例では切除断端は陰性で1 cmの切除マージンが確保されていたため、放射線照射による追加治療は行わなかった。

一方、化学療法については、TejwaniらのMIFSの文献検索による報告では化学療法が施行されたのは145例中わずか2例であった¹⁹⁾。MIFSに対する化学療法は確立していないといえる。

本症例ではセカンドオピニオン外来を受診し、婦人科腫瘍としての報告はなく、肉腫に準じた治療を行う必要があるとされた。外陰部の肉腫はまれであり、標準治療も確立していないため、腫瘍の広汎切除を行う方針となった。

今回、病変の追加根治切除に際して陰核合併切除を要したが、尿路・消化管の合併切除は回避できた。外陰MIFSの発生部位や範囲によっては、根治手術を施行するために尿路・消化管を含めた隣接臓器合併切除を考慮する必要がある。今後、他臓器領域での知見や婦人科領域での症例を蓄積することにより、本腫瘍の生物学的特性を考慮した治療戦略が確立されることが

期待される。

本症例は追加手術後18カ月が経過しているが、再発は認めていない。MIFSでは高い局所再発率が報告されていること、頻度は低いもののリンパ節転移や肺転移の報告例もあること、初発5年以上経過した後も再発を認めることから、画像検査を含めた長期間のフォローアップが必要と考える。

結 語

今回われわれは外陰に発生したMIFSの1例を経験した。外陰原発のMIFSはこれまで報告されていない。MIFSの病理組織像は部位によって多彩であり、特異的な免疫組織学的特徴は確立しておらず、診断に難渋した。本腫瘍は切除完遂度が予後担保に重要であり、切除部位の侵襲を十分に考慮したうえでの治療計画立案が望まれる。

利益相反状態の開示

すべての著者は、開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ : Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*, 155Suppl 1 : 7-18, 2021.
- 2) Weinberg D, Gomez-Martinez RA : Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 46 (1) : 125-135, 2019.
- 3) Yordanov A, Slavchev S, Kostov S, et al. : Leiomyosarcoma of the vulva: a case report. *Prz Menopauzalny*, 19 (4) : 184-187, 2020.
- 4) Montgomery EA, Devaney KO, Giordano TJ, et al. : Inflammatory myxohyaline tumor of distal extremities with virocyte or Reed-Sternberg-like cells: a distinctive lesion with features simulating inflammatory conditions, Hodgkin's disease, and various sarcomas. *Mod Pathol*, 11 (4) : 384-391, 1998.
- 5) Meis-Kindblom JM, Kindblom LG : Acral Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a low-grade tumor of the hands and feet. *Am J Surg Pathol*, 22 : 911-924, 1998.
- 6) Michal M : Inflammatory myxoid tumor of the soft parts with bizarre giant cells. *Pathol Res Pract*, 194 : 529-533, 1998.
- 7) Lombardi R, Jovine E, Zanini N, et al. : A case of lung metastasis in Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: analytical review of one hundred and thirty eight cases. *Int Orthop*, 37 (12) : 2429-2436, 2013.
- 8) Michal M, Kazakov DV, Hadravský L, et al. : High-grade Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a report of 23 cases. *Ann Diagn Pathol*, 19 (3) : 157-163, 2015.
- 9) Lucas DR : Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcoma: Review and Update. *Arch Pathol Lab Med*, 141 (11) : 1503-1507, 2017.
- 10) 長谷川匡, 小田義直 : 悪性軟部腫瘍 (腫瘍病理鑑別診断アトラス) 第2版. P252, 文光堂, 東京, 2021.
- 11) Lang JE, Dodd L, Martinez S, et al. : Case reports: acral Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: a report of five cases and literature review. *Clin Orthop Relat Res*, 445 : 254-260, 2006.
- 12) 日本整形外科学会軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会 (編) : 軟部腫瘍診療ガイドライン 2020第3版. P46, 南江堂, 東京, 2020.
- 13) Suster D, Michal M, Huang H, et al. : Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: an immunohistochemical and molecular genetic study of 73 cases. *Mod Pathol*, 33 (12) : 2520-2533, 2020.
- 14) Lambert I, Debiec-Rychter M, Guelinckx P, et al. : Acral Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma with unique clonal chromosomal changes. *Virchows Arch*, 438 (5) : 509-512, 2001.
- 15) Hallor KH, Sciort R, Staaf J, et al. : Two genetic pathways, t (1;10) and amplification of 3p11, in Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, hemosiderotic fibrolipomatous tumor, and morphologically similar lesions. *J Pathol*, 217 : 716-727, 2009.
- 16) Kao YC, Ranucci V, Zhang L, et al. : Recurrent BRAF gene rearrangements in Myxoinflammatory fibroblastic sarcomas but not hemosiderotic fibrolipomatous tumors. *Am J Surg Pathol*, 41 : 1456-1465, 2017.
- 17) Zreik RT, Carter JM, Sukov WR, et al. : TGFBR3 and MGEA5 rearrangements are much more common in "hybrid" hemosiderotic fibrolipomatous tumor-Myxoinflammatory fibroblastic sarcomas than in classical Myxoinflammatory fibroblastic sarcomas: a morphological and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol*, 53 : 14-24, 2016.
- 18) D'Elia MLN, Park KK, Weiss E : Acral Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcoma: Report of a Case and Treatment with Mohs Micrographic Surgery. *J Clin Aesthet Dermatol*, 13 (1) : 35-37, 2020.
- 19) Tejwani A, Kobayashi W, Chen YLE, et al. :

- Management of acral Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma. *Cancer*, 116 (24) : 5565–5800, 2010.
- 20) Narváez JA, Martinez S, Dodd LG, et al. : Acral Myxoinflammatory fibroblastic sarcomas : MRI findings in four cases. *AJR Am J Roentgenol*, 188 (5) : 1302–1305, 2007.
- 21) Laskin WB, Fetsch JF, Miettinen M : Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcoma A Clinicopathologic Analysis of 104 Cases, With Emphasis on Predictors of Outcome. *Am J Surg Pathol*, 38 (1) : 1–12, 2014.
- 22) Srivastava P, Husain N, Neyaz A, et al. : Aggressive Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma with multiple site metastases. *BMJ Case Rep*, 2018:bcr2018224259, 2018.
- 23) Hassanein AM, Atkinson SP, Al-Quran SZ, et al. : Acral Myxoinflammatory fibroblastic sarcomas: are they all low-grade neoplasms? *J Cutan Pathol*, 35 (2) : 186–191, 2008.

臨床の広場

葉酸サプリメント摂取は周産期予後を改善する ～up to date～

藤田 太 輔

大阪医科薬科大学産婦人科学教室

緒 言

葉酸サプリメント（400-800 μ g/日）の妊娠前（少なくとも1カ月以上前）からの摂取は、[児の神経管閉鎖障害（無頭蓋症や脳瘤、脊髄髄膜瘤、二分脊椎など）の罹患率を40-80%減らす^{1\)}](#)。妊娠6週（胎生4週）頃には胎芽の神経管は閉鎖するので、妊娠が発覚してからの葉酸補充では、その罹患率を減らすことはできない²⁾。本邦では妊娠前からの葉酸摂取率が8%という報告³⁾があり、この数字は先進国と比較してきわめて低いため、妊娠を考えている女性に対して、妊娠前から葉酸サプリメント補充の必要性を周知・促進することは、国策であるプレコンセプションケアの体制構築の1つとして重要な課題である。また最近では、妊娠中の葉酸サプリメント補充がさまざまな周産期アウトカムに与える影響について報告されてきたため、葉酸補充が周産期予後に及ぼす影響についてナラティブレビューを行った。[妊娠が発覚してからも葉酸サプリメント補充を推奨することで、母児のアウトカムが改善する可能性があることを理解してほしい。](#)

葉酸の役割について

葉酸はDNAの合成に関与し、メチレンテ

ラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）などの酵素群とビタミンB2、B6、B12などの補酵素群の働きにより、アミノ酸であるホモシステインからメチオニンへの代謝を促し、その結果としてDNAのメチル化に必要なメチル基を供給している。日本人におけるMTHFR代謝の遺伝子変異の頻度は高く、全体の60-70%（CT型あるいはTT型）は葉酸がうまく代謝できない。葉酸不足は悪玉アミノ酸であるホモシステインの蓄積を誘発し、高ホモシステイン血症は血管内皮障害と関連し、脳卒中や心筋梗塞などのリスク上昇と関連がある。

不妊症と葉酸

従来から葉酸不足が月経不順、排卵障害、黄体ホルモン分泌不全などと関連があり、結果的に不妊症の原因となるという報告がある⁴⁾。また、デンマークでの大規模調査⁵⁾（3895人の妊娠を希望しているカップルを対象にした前向きコホート研究）では、葉酸摂取群において妊娠率が15%上昇（FR = 1.15, 95%CI = 1.06-1.25）したという報告がある。この報告の注意点は、wish for babyのカップルが対象であり不妊症カップルのみを対象にしていないが、葉酸摂取群で妊娠率が上昇することはとても興味深い。

◆ Clinical view ◆

Folic Acid Supplementation improves perinatal outcomes ～up to date～

Daisuke FUJITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical and Pharmaceutical University

2022年にPaffoniら⁶⁾は、不妊女性における葉酸血中濃度と葉酸補充による妊娠成功率について Systematic Review and Meta-analysis (SR & MA) を行ったが、利用可能な十分なデータが乏しく、不妊治療をしている女性に対して、葉酸値に基づく補充の効果を示す有意な結果を導くことはできなかった。2023年のOgawaらの報告⁷⁾では、体外受精/顕微授精IVF/ICSI不成功の既往のある不妊女性を対象に検討した結果、ホモシステイン値が高いほど受精率が低く、葉酸補充することでその値は減少し、非葉酸補充群と比較して流産率を低下させることを報告した。このことは葉酸補充とホモシステイン値のモニタリングが、IVF/ICSIの妊娠転帰を改善する可能性を示唆した。ただし、この報告では葉酸補充により流産率は減少させたが、妊娠率の上昇は認めなかった。**まとめると不妊女性を対象とした葉酸補充で妊娠転帰が改善されるかは否定する報告と肯定する報告がある。**

流死産と葉酸

2021年の Dai らの報告 (review)⁸⁾では、葉酸欠乏≡高ホモシステイン血症が、流産リスクを上昇させる可能性がある」と報告した。前述の2023年のOgawaらの報告⁷⁾では、(IVF/ICSI)不成功の既往のある不妊女性において、葉酸補充は流産率を減少させることを報告した。2020年のcochrane review⁹⁾(SR&MA)ではバランスのとれたエネルギー/タンパク質補充群と補充なし群の比較で、死産が減少する(リスク比(RR) 0.60, 95%信頼区間(CI) 0.39-0.94)と報告したが、鉄や葉酸、微量栄養素(マルチビタミンなど)を含む補充では、流死産および周産期死亡の減少につながる結果は認めなかった。**まとめると、高ホモシステイン血症が流産リスクを上昇させる可能性はあるが、一般集団において葉酸補充が流産を減少させるというエビデンスレベルの高い報告はない。**

早産前期破水/早産/small-for-gestational ageと葉酸

2022年のEl-AchiらのSR&MA¹⁰⁾では、鉄と葉酸を含むマルチビタミンを補充することで早産前期破水(PPROM)を予防する(RR: 0.40, 95%CI: 0.19-0.84, p=0.01)というランダム化比較試験(RCT)の報告が1報あるが、他の栄養素の補充ではPPROMを予防する効果は認めなかった。また2017年のZhangらのSR&MA¹¹⁾では、葉酸と早産(PTD), small-for-gestational age (SGA)の関連について検討し、妊娠後に葉酸補充を開始した場合にPTDが有意に減少した(RR: 0.68, 95%CI: 0.52-0.90)が、葉酸補充の開始時期が妊娠前である場合にPTDの予防効果は認められなかった(RR: 0.89, 95%CI: 0.80-1.01)。また葉酸補充とSGAの関連は、妊娠前に開始した場合(RR: 0.70, 95%CI: 0.57-0.85)だけでなく、妊娠後に開始した場合(RR: 0.84, 95%CI: 0.81-0.89)にSGAが有意に減少した。また2023年のCuiらのSR&MA¹²⁾では、葉酸の補充は早産やSGAを含むすべての新生児アウトカムを有意に減らすことが報告された。

低出生体重児と葉酸

2022年のYangのコホート研究¹³⁾では、葉酸補充は低出生体重児(LBW)のリスク低下と関連し(OR: 0.80, 95%CI: 0.66-0.97)、そのリスク軽減は満期産でのLBW(OR: 0.59, 95%CI: 0.41-0.85)、経産婦でのLBW(OR: 0.72, 95%CI: 0.54-0.94)で顕著に認められた。

常位胎盤早期剥離と葉酸

2008年にNilsenら¹⁴⁾はノルウェーの28万人の疫学研究で、葉酸補充で常位胎盤早期剥離が19%(OR: 0.81, 95%CI: 0.68-0.98)減少し、葉酸にマルチビタミンを加えた群では、32%(OR: 0.68, 95%CI: 0.56-0.83)減少することを報告した。

妊娠高血圧症候群/妊娠高血圧腎症と葉酸

2016年のHuaらのSR & MA¹⁵⁾では、2件のRCTの解析では妊娠高血圧症候群（HDP）/妊娠高血圧腎症（PE）は、葉酸補充により有意に減少した（OR：0.62, 95%CI：0.45-0.87）が、9件のコホート研究の解析では、葉酸補充によりHDP/PEを有意に減らすことはなかった（OR：0.92, 95%CI：0.79-1.08）。2018年のLiuらのSR & MA¹⁶⁾では、HDPと葉酸補充の関連は認めなかったが、葉酸補充とPEのリスク低下との関連を認めた。ただし葉酸補充単独というより葉酸を含むマルチビタミンの補充が、PEリスク低下と関連した。一方、2018年のBullochらのSR & MA¹⁷⁾では、葉酸補充がPE予防に関連すると結論づけた（OR：0.78, 95%CI：0.63-0.98）が、葉酸単独補充と葉酸を含むマルチビタミン補充群との間に、PE予防効果に有意差を認めなかった。

母体の産褥精神障害

（産後うつや統合失調症など）と葉酸

2022年のLamらのSR¹⁸⁾では葉酸補充が、母体のうつ病（産後うつ病を含む）、統合失調症、自閉症スペクトラム（ASD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、双極性障害などの臨床転帰の改善と関連することを報告した。

児の神経発達と葉酸

2023年のChenらのSR & MA¹⁹⁾では出生前の葉酸補充が児の知的発達の改善、ASD、ADHD、問題行動、言語障害のリスク低下など、児の神経発達アウトカムにプラスの影響を与えることがわかった。ただし葉酸の過剰摂取（1 g/日以上あるいは5 mg/日以上）は、児の神経発達の改善とは関連せず、むしろ悪影響を及ぼす可能性があることがわかった。

まとめ

妊娠前から妊娠中、出産まで葉酸サプリメントを補充することで、さまざまな母児アウトカムに良い影響を与えることをレビューした。残

念ながら日本人において、妊娠前から妊娠中にかけてどれくらいの葉酸サプリメント摂取がベストなのかは不明であり、今後の報告が待たれる。筆者は妊娠してからでも葉酸サプリメント800 µg/日（なぜ400 µg/日ではなく800 µg/日かは本稿ではページ数の関係で割愛します。）を出産まで摂取することを妊婦に推奨している。最後に、葉酸サプリメントは天然葉酸（ポリグルタミン酸型葉酸）と合成葉酸（モノグルタミン酸型葉酸）があるが、今回紹介した文献は、すべて合成葉酸サプリメントの補充の報告であり、天然葉酸は活性が低く吸収されにくいいため推奨されていないことを付け加えておく。

参考文献

- 1) De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC. et al. : Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 12 : CD0079502015, 2015.
- 2) UpToDate. Preconception and prenatal folic acid supplementation.
- 3) Ishikawa I, Obara T, Nishigori H, et al. : Update on the prevalence and determinants of folic acid use in Japan evaluated with 91,538 pregnant women: the Japan Environment and Children's Study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 33 (3) : 427-436, 2020.
- 4) Audrey JG, Sunni LM, Jorge EC : The impact of dietary folate intake on reproductive function in premenopausal women: a prospective cohort study. *PLoS One*, 7 (9) : e46276, 2012.
- 5) Cueto HT, Riis AH, HatchFolic EE, et al. : Folic acid supplementation and fecundability: a Danish prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr*, 70 (1) : 66-71, 2016.
- 6) Paffoni A, Reschini M, Noli SA, et al. : Folate Levels and Pregnancy Rate in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*, 29 (2) : 341-356, 2022.
- 7) Ogawa S, Ota K, Takahashi T, et al. : Impact of Homocysteine as a Preconceptional Screening Factor for In Vitro Fertilization and Prevention of Miscarriage with Folic Acid Supplementation Following Frozen-Thawed Embryo Transfer: A

- Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *Nutrients*, 15 (17) : 3730, 2023..
- 8) Dai C, Fei Y, Li J, et al. : A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int*, 6 : 2021:6652231, 2021.
- 9) Ota E, da Silva Lopes K, Middleton P : Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death:an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 12 (12) : CD009599, 2020.
- 10) El-Achi V, Aggarwal S, Hyett J : Interventions for the Prevention of Preterm Premature Rupture of Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther*, 49 (5-6) : 273-278, 2022.
- 11) Zhang Q, Wang Y, Xin X, et al. : Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*, 67 : 35-41, 2017.
- 12) Cui Y, Liao M, Xu A, et al. : Association of maternal pre-pregnancy dietary intake with adverse maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 63 (19) : 3430-3451, 2023.
- 13) Yang L, Wang W, Mao B, et al. : Maternal Folic Acid Supplementation, Dietary Folate Intake, and Low Birth Weight: A Birth Cohort Study. *Front Public Health*, 10 : 844150, 2022.
- 14) Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, et al. : Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol*, 167 (7) : 867-74, 2008.
- 15) Hua X, Zhang J, Guo Y, et al. : Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*, 35 (4) : 447-460, 2016.
- 16) Liu C, Liu C, Wang Q, et al. : Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 298 (4) : 697-704, 2018.
- 17) Bulloch RE, Lovell AL, Jordan VMB, et al. : Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 32 (4) : 346-357, 2018.
- 18) Lam NSK, Long XX, Li X, et al. : The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review. *Biomed Pharmacother*, 146 : 112541, 2022.
- 19) Chen H, Qin L, Gao R, et al. : Neurodevelopmental effects of maternal folic acid supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 63 (19) : 3771-3787, 2023.

今日の問題

HBOCに関する遺伝カウンセリング

太田 菜美, 南 佐和子, 溝口 美香, 井 篁 一 彦

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

はじめに

遺伝性乳癌卵巣癌（hereditary breast and ovarian cancer；HBOC）の診断は、本人の病歴や家族歴からHBOCを疑ういわゆる拾い上げから始まったが、2019年の一部の卵巣癌患者へのPARP阻害薬の保険承認に伴い、治療方針決定のために実施されるBRCA遺伝子コンパニオン診断やがん遺伝子パネル検査から診断につながる機会が増加している。BRCA1/2に病的バリエーションが同定され診断が確定した段階で、はじめて来談されることもある。コンパニオン診断に伴う遺伝カウンセリングであっても、遺伝カウンセリングに必要とされる内容は従来の遺伝性腫瘍と同一であり、遺伝カウンセリングそのものの役割はかわっていない、と報告されている¹⁾。また短期的にプロセスを進める必要がある、心理的負担が増加するものの、十分な情報を得たうえで意思決定ができるという点で、長期的には、検査のタイミングに対して満足度は高く、過度の心理的負担を与えないという報告がある²⁾。

一般診療における遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、遺伝学的事項から生じる課題に対して、情報提供と心理社会的支援をもって、当事者の意思決定を支援するプロセスである。他の情報とは異なる遺伝学的検査の特徴には、生涯変化しないこと（不変性）、血縁者間で一部共有されていること（共有性）、

経過や症状の将来の発症を事前に知ることができること（予測性）、あいまい性が内在すること（結果の病的意義の判断が変わりうること）等³⁾があり、それゆえ遺伝カウンセリングでの支援が必要とされる。

日本医学会のガイドライン³⁾では、確定診断を目的とした遺伝学的検査の際の説明は原則主治医が行うが、必要に応じて遺伝医療の専門家による遺伝カウンセリングが受けられる体制を整えておくことが推奨されている。日本婦人科腫瘍学会からの提言⁴⁾においても、卵巣癌の治療に従事しBRCA遺伝学的検査を実施する可能性のある医師は、遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン（2021年版）を参照することや各種関連学会や関連団体の主催する遺伝カウンセリングに関するセミナーや講演会などに参加することが推奨されており、がん診療に携わる全ての医師に遺伝学に関する一定の知識が求められている。発症していないものに対する遺伝カウンセリングの対応は専門家が行うことが推奨されている³⁾。

HBOC診療の現状

遺伝性腫瘍はがんの5-10%に認められるが、卵巣癌では17.8%に生殖細胞系列の病的バリエーションを認め、そのうちBRCA1/2の病的バリエーションは11.8%（病的バリエーションの66.3%）に認められている⁵⁾。

2019年に初発進行卵巣癌に対して、PARP阻

◆Current topic◆

Genetic Counseling on HBOC

Nami OTA, Sawako MINAMI, Mika MIZOGUCHI and Kazuhiko INO

Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

害薬のコンパニオン診断として遺伝学的検査が適応となったが、2020年4月にはHBOCの診断としてすべての卵巣癌に対して、*BRCA1/2*の遺伝学的検査が実施可能となった。

また、乳がん既発症のHBOC患者に対してリスク低減卵管卵巣摘出術（risk reducing salpingo-oophorectomy；RRSO）が、未発症者に対する卵巣癌予防として、高いエビデンスをもつ対応として推奨され、保険適応となった。一方、卵巣癌既発症のHBOC患者に対しては、リスク低減乳房切除術が保険適応となっている。

HBOCでの遺伝カウンセリングの実践

1. 事前の準備

HBOCと診断が確定して来談された方についても家族歴の聴取および家系図の作成は必須である。クライアントのリスク評価のためと、確定診断された場合のat riskの血縁者の洗い出しに役立つ。150万件以上のデータを保有するMyriad社からはリスク評価のためのMyriad tableが示されている。また、日本HBOCコンソーシアムからは2万人の日本人のデータからのリスクが示されている。しかし、いずれも前立腺癌や膵癌の症例は含まれておらず注意が必要である。

事前に病的バリエーションが判明している場合には、再度ClinVarなどのdatabaseを用いて評価を行う。VUS（variant of uncertain significance）の評価は時に困難であり、異なる見解がみられる時には、バリエーションの部位を確認するとともに、論文などで評価の違いを確認しておく。VUSの評価は見直されるため注意が必要である。

2. 教育・情報提供

HBOCおよび遺伝性腫瘍について情報提供を行う。

責任遺伝子である*BRCA1/2*は癌抑制遺伝子の1つであり、常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる。生殖細胞系列にヘテロで病的バリエーションを有するHBOCでは対側の*BRCA1/2*の機能喪失で腫瘍が発生するため、より若年で発症し、多臓器に多数の腫瘍が発生する。また、同じ家

系内で関連がんの発生が多くみられる。HBOCの関連がんには乳癌、卵巣癌に加えて、前立腺癌、膵癌が知られており、2020年12月にオラパリブコンパニオン診断が追加承認となった。

検査の結果、*BRCA1/2*に病的バリエーションが見つかった場合、関連がんのサーベイランスについて説明を行う。すでに関連がんに罹患しており加療中であることも多いため、クライアントの状況に併せて話を進めていく。

血縁者への影響については、常染色体顕性遺伝であるため、子どもはそれぞれ50%の確率で病的バリエーションを引き継ぐことになる。家系図を見ながらその他のat riskの血縁者を探していく。血縁者診断は自由診療にはなるが、クライアントの病的バリエーションをターゲットとした遺伝子検査の対象となる。居住地が多府県に渡ることも多く、各地域で遺伝カウンセリングと診断の可能な施設を案内することも多くなっている。

3. 意思決定とリスク、疾患への適応を促進するためのカウンセリング

クライアントが自律的な意思決定をするために、情報の理解や受容を支援する。治療と予防、家族への影響が同時進行する状況が生まれており、「遺伝」をめぐる悩むクライアントもいるが、遺伝性腫瘍に関する遺伝子変異をもってしていると知るとは、患者本人の関連がんの発症への対策、血縁者のがん予防、早期発見・治療につなげることができる可能性があることを伝える。また、認定遺伝カウンセラーや臨床心理士、看護師などの複数での対応が患者の自立支援に寄与するとされている⁶⁾。

4. 心理的支援について

疾患と向き合う過程で生じる不安・恐怖・心配等のさまざまな感情、経済的な問題、家庭内での役割や生活の変化等の問題に対して心理社会的支援を行い、検査結果後も継続的なフォローを行う。

関連各科との連携

遺伝性腫瘍の多くが症候群を呈し、臓器横断的・診療科横断的なアセスメントとマネーজে

ントが必要となる。HBOCの場合、婦人科、乳腺外科、泌尿器科、消化器内科の連携が必要となる。遺伝診療部が窓口となり、サーベイランスを適切に受けることができるように調整を行う。

終わりに

一般診療の場で、遺伝学的検査の普及に伴い、遺伝カウンセリングが必要な場面が増加している。HBOC診療においても、遺伝カウンセリングの基礎知識・技能を習得し、提供することで、クライアントが安心して必要な医療を選択できるようなサポートが可能と思われる。

参考文献

- 1) 藤元さえこ，河合由紀，三宅 亨：本邦におけるBRCA1/2遺伝子コンパニオン診断導入に伴う遺伝

カウンセリングの役割. 遺伝カウンセリング学会誌, 41 : 153-157, 2020.

- 2) Francken AB, Schouten PC, Bleiker EM, et al. : Breast cancer in women at high risk : the role of rapid genetic testing for BRCA1 and-2 mutations and the consequences for treatment strategies. *Breast*, 22 : 561-568, 2023.
- 3) 日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2022年改定.
- 4) 日本婦人科腫瘍学会：卵巣癌患者に対してコンパニオン診断としてBRCA1あるいはBRCA2の遺伝学的検査を実施する際の考え方. 2021.
- 5) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, et al. : Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget*, 8 : 112258-112267, 2017.
- 6) 小杉眞司（編）：遺伝カウンセリングのためのコミュニケーション論. メディカルドゥ, 2016.

③38 羊水除去の排液速度、除去量について

The volume and rate of amniotic fluid removal

回答／桂 大輔

Daisuke KATSURA

会員質問コーナー Q&A

Q: 羊水除去の時はどのくらいの速度で、どのくらいの量を抜けばいいのですか？（滋賀県 K. T.）

A: 羊水過多はAFI (amniotic fluid index) 25 cm以上やMVP (maximal vertical pocket) 8 cm以上で定義され、全妊娠の1-2%で認め、早産、胎児異常、周産期死亡と関連する^{1,2)}。原因としては特発性が多く、他には妊娠糖尿病、胎児の嚥下・吸収障害（消化管閉鎖、神経筋疾患、染色体異常等）や尿産生過多によるもの（胎児貧血、奇形種、胎盤血管腫、胎児Bartter症候群等）が挙げられる¹⁾。

羊水過多により増大した子宮による周囲臓器の圧排症状、子宮内圧上昇による母体症状（腹部膨満感、呼吸困難）と切迫流早産を軽快させることを目的に羊水除去が行われている³⁾。母体の皮下と子宮漿膜下に局所麻酔を行い、超音波ガイド下に胎児、臍帯、胎盤を避けて子宮内へ穿刺して羊水を除去する。穿刺針としては、18GのPTC針（八光社）が用いられることが多い²⁻⁵⁾。しかし、産科ガイドラインにも記載されているように、その羊水排液速度、除去量に関してはコンセンサスが得られていない⁵⁾。

排液方法については、以前は自然滴下やシリンジによる手動吸引が用いられていたが、長時間の除去に伴う母体、術者への負担があった。1998年以降に真空ボトル吸引システムを用いた羊水除去が報告されるようになり²⁻⁴⁾、短時間での除去が可能となった。羊水除去には早産、前期破水、感染、常位胎盤早期剥離などの合併症が1-2%に生じると報告されている^{4,7)}。陰圧吸引では急速に子宮内圧が変化することによって胎盤早期剥離を誘発することが危惧されるが⁸⁾、約100-125 mL/分の除去速度であれば羊水圧は徐々に低下することが報告されており⁶⁾、既報では陰圧吸引が原因とされる胎盤早期剥離は認めていない^{2-4,6)}。また、シリンジ法と陰圧吸引を比較した報告でも、陰圧吸引で合併症が有意に増えることはなく、むしろ低コストで効果的な方法としている⁹⁾。以上より、吸引器を用いた陰圧吸引は安全に行うことが可能と考えられる。

次に羊水除去量については、超音波断層法で確認しつつ、羊水量が正常域に達する量を目安とし、胎盤早期剥離を誘発する可能性を考慮して1回除去量は5Lを越えないことが望ましいとされている⁷⁾。したがって、

現実には約1-3L程度の除去量を医師の臨床経験を加味して判断することになる。つまり非常に主観的であり、羊水除去量の客観的指標は存在しない。しかしながら、羊水過多では羊水圧は上昇しており、羊水除去により羊水圧が徐々に低下し、最終的に一定に達することが報告されている⁶⁾。そして、同じAFIであっても羊水過多に伴う症状がある場合は、無症状と比較して羊水圧が高いため、子宮の耐容能には個人差があることが指摘されている⁶⁾。この子宮の耐容能の差を考慮すると、過去に羊水圧の基準値が報告されているが¹⁰⁾、おのおので基準値が異なることが予測される。よって、羊水圧をモニタリングしながら羊水圧が一定に達する段階までを羊水除去量とすることで、その個人に合った適切な量を除去できると考えられる。同様の報告¹¹⁾が存在しており、今後羊水圧が羊水除去量の客観的指標になる可能性が考えられる⁶⁾。

参考文献

- 1) Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, et al. : Maximal amniotic fluid index a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39 : 648-653, 2012.
- 2) Dickinson JE, Tjioe YY, Jude E, et al. : Amnioreduction in the

management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 211 : e1-7, 2014.

- 3) Dolinger MB, Donnenfeld AE : Therapeutic amniocentesis using a vacuum bottle aspiration system. *Obstet Gynecol*, 91 : 143-144, 1998.
- 4) Leung WC, Jouannic JM, Hyett J, et al. : Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23 : 154-158, 2004.
- 5) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 (編・監) : 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020.
- 6) Katsura D, Takahashi Y, Iwagaki S, et al. : Relationship between higher intra-amniotic pressures in polyhydramnios and maternal symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 235 : 62-65, 2019.
- 7) Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, et al. : Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios. *Obstet Gynecol*, 84 : 1025-1027, 1994.
- 8) Pritchard JA, Manson R, Corley M, et al. : Genesis of severe placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*, 108 : 22-27, 1970.
- 9) Jauniaux E, Holmes A, Hyett J, et al. : Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*, 21 : 471-476, 2001.
- 10) Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Tannirandom Y, et al. : Normal amniotic pressure throughout gestation. *Br J Obstet Gynaecol*, 99 : 18-22, 1992.
- 11) Gordon Z, Fattal-Valevski A, Elad D, et al. : Controlled amnioreduction for twin-to-twin transfusion syndrome. *Ther Adv Reprod Health*, 16 : 26334941221080727, 2022.

339 非侵襲性出生前遺伝学的検査（NIPT）の活用について

Non-invasive prenatal genetic testing (NIPT)

回答／前田 英子

Eiko MAEDA

Q: NIPTとはどのような検査ですか？

（京都府 Y.K.）

A: NIPTは母体血に含まれる絨毛細胞由来DNAの断片である胎児cell-free DNAを解析することで胎児の染色体異常を検出する、無侵襲かつ検出率や陽性的中率・陰性的中率の高い検査です。わが国では、2013年に日本医学会の施設認定制度の下で臨床研究として開始しましたが、当時はその需要に対し認定施設が少なく、認定外施設が増え、そこで陽性診断を受けた妊婦が適切な遺伝カウンセリングを行われず、不利益を被り社会問題化しました。2022年からは日本医学会の施設認定制度として基幹施設・連携施設に区分され実施施設が増え、遺伝カウンセリングの体制も整備されました¹⁾。

NIPTは妊娠9週以降から可能です。若年妊婦でも陽性的中率や陰性的中率が高く、年齢制限はなくなりました²⁾。国内では対象疾患は21・18・13トリソミーに限定されています。胎児の細胞を採取する検査ではないため、陽性であれば絨毛検査や羊水検査などの確定検査が必要です。判定保留率は0.3-0.4%で、胎児由来のDNAが少ない、vanishing twin、胎児染色体再

配列、母体の悪性腫瘍、ヘパリン使用などが原因となります³⁾。また、母体体重が重いと循環血液量が多くなるため胎児DNAは減少し、判定保留率が高くなります。判定保留の場合は、再検査あるいは確定検査を要します。双胎でもNIPTは可能ですが、判定保留率はやや高くなります⁴⁾。一児のみトリソミーが確定した場合の対応に苦慮するため、事前の遺伝カウンセリングが重要です。

NIPTコンソーシアムの集計結果では、NIPT陽性者で確定検査を受け、トリソミーが確定した妊婦で妊娠継続したのは4.0%でした¹⁾。2022年からの新制度では、出生前コンサルト小児科医の選定が必須となりました。出生前コンサルト小児科医は、染色体異数性児は中絶するのが当然という風潮が広まらないよう、疾患の自然歴について精通し、倫理社会的諸問題に対応することが求められます。さまざまな技術の開発とともに検査の選択肢が増えました。児の健康を望むからこそこれらの技術を利用するのですが、それが真の幸せであるか、技術と倫理の両立をわれわれは常に追いつけるべきだと考えます。

参考文献

- 1) 出生前検査認証制度等運営委員会：<https://jams-prenatal.jp/testing/nipt/follow-up-survey/>
- 2) 鈴森伸宏：NIPTの種類と原理・限界。産婦の実際，72（9）：871-877，2023。
- 3) Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, et al：Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn*, 39：100-106, 2019.
- 4) Takeda E, Suzumori N, Kumagai K, et al：Performance and outcomes of noninvasive prenatal testing for twin pregnancies in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, 44：1909-1914, 2018.

会員質問コーナー Q&A

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、編集委員会が承認され、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: 内臓症を母
 地とする卵巣癌の特徴と予後. 臨産, 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
 ニュアル”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. 投稿規定の改定

投稿規定の改定は, 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6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 ヘアクセス 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/

Life with ASKA



あすか製薬は1920年の創立以来、
産婦人科領域の医薬品を積極的に開発してきました。

これからも、よりよい医薬品の提供を通じ、
医療関係者の皆さまとともに、
女性の健康を、ご家族のしあわせを、力強くサポートします。



あすか製薬株式会社

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL:03-5484-8361 (代)

<http://www.aska-pharma.co.jp/>

2018年4月作成

メーリングリストへの登録をお願いします。

近畿産科婦人科学会ではこれまでメーリングリストが存在せず、会員の皆様へのお知らせの手段が限定されていました。このためメーリングリストを作成し、学術集会や研究部会などの連絡をメールでご連絡させていただければ、利便性が高いと考えております。ご多忙中恐縮ですが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

近畿産科婦人科学会 学術委員会

登録方法は以下の4つです。QRコードからの登録を推奨します。

1: QRコードから登録

(スマホのカメラから右下に示すQRコードにてご送付ください。)

2: 近畿産科婦人科学会のホームページから登録

HP (<https://www.kinsanpu.jp>) の「会員メールアドレス登録」から登録

3: Email (kinsanpu@chijin.co.jp) にメール (下記3項目を記載)

氏名、日本産科婦人科学会の会員番号(8桁)、メールアドレス

4: FAX 075-771-1510 から登録 (下記3項目を記載)

氏名、メールアドレス、日本産科婦人科学会の会員番号(8桁)

HP



近畿産科婦人科学会
The Obstetrical Gynecological Society of Kinki District Japan

産科学・婦人科学の
進歩発展とともに

お問い合わせ
〒606-8305
京都府京都市南区西九条1丁目14
近畿産科婦人科学会 センタービル8
TEL: 075-771-4354
FAX: 075-771-1510
Email: kinsanpu@chijin.co.jp

近畿産科婦人科学会からのお知らせ



第76巻1号(通巻403号)
2024年2月1日発行

定 価／1,700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/>