

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.76 No.3 2024

研究

■原著

子宮腺筋症合併子宮体癌の術前単純MRI T2強調画像による筋層浸潤の評価	植野 充理他	197
胎児発育不全児の神経学的後障害を予測できる因子の検討	吉本梓希子他	206
進行卵巣癌初回治療に対するPARP阻害剤維持療法の施行状況を調べるための多施設共同研究	加嶋 洋子他	213
進行再発子宮体癌に対するレンバチニブ・ペムブロリズマブ併用療法における前治療レジメン数は治療効果に影響するのか ～単施設における21例の使用経験から～	荒武 淳一他	222
Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) による子宮全摘術の導入経験	出口 智基他	229
卵子提供妊娠における胎盤異常を含む周産期予後の検討	高橋 直子他	237

■症例報告

帝王切開、腹腔鏡下子宮全摘出術後の腹壁子宮内膜症由来と考えられる腹壁明細胞癌の1例	山田 惇之他	244
卵巣癌の疑いに対して手術加療を行いGISTと診断した2例	森 禎人他	253
若年婦人科重複癌（卵巣癌・子宮内膜癌同時発生）に対して妊孕性温存療法を行うも子宮内膜癌の再燃をきたし子宮摘出に至った1例	芦田 円香他	261
腹腔鏡下腔式子宮全摘術により、骨盤内うっ血症候群による慢性骨盤痛が改善した1例	太田真見子他	269
子宮体癌のリンパ節腫大に対する郭清術で診断された悪性リンパ腫の1症例	鈴木健太郎他	276
Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) の初回手術から20年後に平滑筋肉腫として再発した1例	中山 朋子他	284
管理に難渋した成人先天性心疾患（ACHD）合併妊娠の3例	沼田 朋子他	292
子宮頸癌に対する放射線化学療法中に発症した感染性心内膜炎の1例	山崎 友維他	300
ロボット支援下単純子宮全摘術後に血管筋脂肪腫と判明した1例	笹川 勇樹他	306

臨床

■臨床の広場

分娩施設：How far is too far ?	木村 正	312
---------------------------	------	-----

■今日の問題

医療事故調査制度について	田中 宏幸	319
--------------	-------	-----

■会員質問コーナー

③42 子宮頸部ポリープについて	回答／田原 三枝	323
③43 センチネルリンパ節生検について	回答／関山健太郎	324

第76巻3号(通巻405号)
2024年8月1日発行

定 価／2,600円(本体) + 税

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)J-STAGE
Medical Online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<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/~char/ja>
<http://www.medicalonline.jp/>

THE OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN

近畿産科婦人科学会

Adv Obstet Gynecol

産婦の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

■ 医会報告

令和5年度 各府県別研修状況 325

■ 会 告

学会賞公募 1 / 第151回学術集会 2 / 腫瘍研究部会 3 / 周産期研究部会 4 / 生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会 5 / 日産婦医会委員会ワークショップ 6 / 電子ジャーナル版への移行時期および投稿規定と掲載料の改定について 7 / 電子投稿・電子査読についてのお知らせ 8 / 著作権ポリシーについて 9 / 構成・原稿締切 10

■ 投稿規定他 344

■ORIGINAL

- Evaluating myometrial invasion by preoperative simple MRI T2-weighted images in uterine endometrial cancer complicated with adenomyosis
Miri UENO, et al. 197
- Predictive factors for adverse neurological outcomes in growth-restricted fetuses
Akiko YOSHIMOTO, et al. 206
- The PARP inhibitor maintenance therapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer in multicenter study
Yoko KASHIMA, et al. 213
- Impact of the number of prior systemic treatment lines on lenvatinib and pembrolizumab combination therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: Experience from a single institution in Japan with 21 cases
Junichi ARATAKE, et al. 222
- vNOTES (transvaginal natural orifice transluminal surgery) hysterectomy: initial experience at a single institution.
Satoki DEGUCHI, et al. 229
- Prevalence of obstetric complications including placental abnormality in pregnancies after oocyte donation at a single center in Japan
Naoko TAKAHASHI, et al. 237

■CASE REPORT

- A case of abdominal wall clear cell carcinoma possibly derived from endometrium after cesarean section and laparoscopic hysterectomy
Atsushi YAMADA, et al. 244
- Suspected ovarian cancer that was difficult to diagnosis as GIST before surgery: a report of two cases
Yoshito MORI, et al. 253
- Fertility-sparing treatment for simultaneous ovarian and endometrial cancer in a young woman: a case report
Madoka ASHIDA, et al. 261
- Laparoscopic hysterectomy and bilateral oophorectomy for pelvic congestion syndrome: a case report
Mamiko OHTA, et al. 269
- A case of marginal zone lymphoma diagnosed by lymph node dissection for uterine cancer
Kentaro SUZUKI, et al. 276
- A case of leiomyosarcoma recurrence 20 years after initial smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) surgery
Tomoko NAKAYAMA, et al. 284
- Three cases of pregnancy with adult congenital heart disease (ACHD) where perinatal management was challenging
Tomoko NUMATA, et al. 292
- A case of infective endocarditis during concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer
Yui YAMASAKI, et al. 300
- A case of angiomyolipoma that underwent robot-assisted hysterectomy
Yuki SASAGAWA, et al. 306

令和6年度学会賞候補論文公募に関する件

会則第30条に従い、近畿産科婦人科学会学会賞候補論文を公募します。

応募は自薦(共著者を含む)とします。応募される方は、オリジナル論文1部を同封の上、論文タイトル、候補者、ならびに推薦理由を400字以内に記載して、2024年10月31日(木)(必着)までに下記宛書留郵便にて郵送してください。

また、論文のデータにつきましては電子媒体(USB、CD-ROM)を同送ください。

送付先 〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14
近畿地方発明センタービル8
近畿産科婦人科学会事務局

2024年8月1日

近畿産科婦人科学会会長 赤崎 正佳

**第151回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内
(第2回予告)**

第151回近畿産科婦人科学会学術集会について、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
学術集会長 岡田 英孝

記

会 期：2024年10月27日（日）

会 場：ホテルグランヴィア大阪

〒530-0001 大阪市北区梅田3丁目1番1号

TEL：0570-06-1235

【学会事務局】

〒573-1010 枚方市新町2-5-1

関西医科大学医学部産科学・婦人科学講座

担当：村田 紘未

TEL：072-804-0101／FAX：072-804-0122

E-mail：murathir@hirakata.kmu.ac.jp

【運営事務局】

〒102-0083 東京都千代田区麹町4-7

麹町パークサイドビル402

株式会社MAコンベンションコンサルティング

TEL：03-5275-1191／FAX：03-5275-1192

E-mail：kinsanpu151@macc.jp

第151回近畿産科婦人科学会学術集会
110回腫瘍研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人： 井篁 一彦
当番世話人：

記

会 期：2024年10月27日（日）
会 場：ホテルグランヴィア大阪
〒530-0001 大阪市北区梅田3丁目1番1号
TEL：0570-06-1235

テーマ：「子宮体癌の内視鏡手術について」

腹腔鏡やロボット手術を含む子宮体癌の内視鏡手術について、以下のサブテーマを中心に演題を募集しました。

- ・ Oncologic outcome（3年ないし5年の予後解析，有害事象）
- ・ 術前画像で1A期と診断して術中・術後に1B期以上であった際の取り扱い
- ・ リンパ節郭清について
- ・ 肥満症例の取り扱い

演題はすでに締め切りました。

お問い合わせ先：〒641-8510 和歌山市紀三井寺811-1
和歌山県立医科大学産科婦人科学講座
担 当：馬淵 泰士
T E L：073-441-0631
F A X：073-445-1161
E-mail：booyan@wakayama-med.ac.jp

**第151回近畿産科婦人科学会学術集会
周産期研究部会ご案内
(第2回予告)**

代表世話人：吉松 淳

当番世話人：谷村 憲司

記

会 期：2024年10月27日（日）

会 場：ホテルグランヴィア大阪

〒530-0001 大阪市北区梅田3丁目1番1号

TEL：0570-06-1235

テーマ：「帝王切開を再考する」

ハイリスク妊娠の増加等のために帝王切開率は増加傾向にあります。日本初の帝王切開は1852年（嘉永5年）とされます。その後、産科や麻酔科医学、手術資材や周術期管理技術の進歩などにより帝王切開の安全性は飛躍的に向上しています。その一方で、帝王切開分娩の増加により、帝王切開瘢痕部症候群、瘢痕部妊娠や癒着胎盤の増加など新たな問題も生じています。

そこで、今回は、「帝王切開を再考する」というテーマで、貴施設で日頃から行われている子宮筋層縫合法を含む術式の工夫、帝王切開に関連する諸問題やその対策など、症例報告も含めて、帝王切開にまつわる演題を幅広く頂戴し、ディスカッションをとおして、より良い帝王切開術のあり方を再考したいと思います。

演題はすでに締め切りました。

お問い合わせ先：〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2

神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学分野

担 当：谷村 憲司

T E L：078-382-6000

F A X：078-382-6019

E-mail：taniken@med.kobe-u.ac.jp

第151回近畿産科婦人科学会学術集会
生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：岡田 英孝

当番世話人：村上 節

記

会 期：2024年10月27日（日）

会 場：ホテルグランヴィア大阪

〒530-0001 大阪市北区梅田3丁目1番1号

TEL：0570-06-1235

テーマ：「ARTの保険診療化・先進医療化を振り返る」

2022年4月より体外受精が保険診療化され、また、一部の診療が先進医療と認定され約2年が経過した。これまでの診療実績をふりかえり、各施設の取り組みについて議論を深めたい。

演題はすでに締め切りました。

お問い合わせ先：〒520-2192 大津市瀬田月輪町

滋賀医科大学産科学婦人科学講座

担 当：竹林 明枝

T E L：077-548-2267

F A X：077-548-2406

E-mail：akiie21@belle.shiga-med.ac.jp

**第151回近畿産科婦人科学会学術集会
日本産婦人科医会委員会ワークショップご案内
(第2回予告)**

日本産婦人科医会委員会研修部会 部会長：重根 俊彦

記

会 期：2024年10月27日（日）

会 場：ホテルグランヴィア大阪

〒530-0001 大阪市北区梅田3丁目1番1号

TEL：0570-06-1235

機構専門医の共通講習（必修A）単位が取得可能な【医療安全】と【感染対策】の講演会を企画中。講演時間は未定。

【共通講習（感染対策）】

日本大学医学部 産婦人科学系産婦人科学分野 主任教授

川名 敬 先生

「新興・再興感染症とその感染対策と他学会との連携」

【共通講習（医療安全）】

兵庫医科大学 麻酔科学・疼痛制御科学講座 教授

狩谷 伸享 先生

「母体の安全と麻酔」

連絡先：〒642-0022 和歌山県海南市大野中452-15

しこねクリニック

担 当：重根 俊彦

T E L：073-482-1351

F A X：073-484-3585

E-mail：yorikoshikone@yahoo.co.jp

【電子ジャーナル版への移行時期および投稿規定と掲載料の改定について】

会員各位

「産婦人科の進歩」誌は77巻（2025年）より電子ジャーナル版へと移行いたします。ただし、学術集会・抄録号となる2号（5/1発行）および4号（10/1発行）は、引き続き印刷・郵送となります。

また、投稿規定は「7. 論文作成」「10. 別冊」「11. 掲載料」を改定しました。変更は5月1日（2024年）より施行され、掲載料の変更は施行日以降に新たに投稿された論文に適用されます。

以上についてご不明の点がありましたら、下記、編集室までメールにてお問い合わせください。

■お問い合わせ先

「産婦人科の進歩」編集室

E-mail : sanpu-sinpo@chijin.co.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、掲載される場合は、10月5日までにご投稿ください。

特別掲載は受理希望の2カ月前までにご投稿ください。

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

掲載証明書は受理後に発行させていただきます（希望者のみ）。

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

【原 著】

子宮腺筋症合併子宮体癌の術前単純MRI T2強調画像による筋層浸潤の評価

植野 充理¹⁾, 川西 勝¹⁾, 安部 倫太郎¹⁾, 村上 誠¹⁾
徳山 治¹⁾, 大隈 智尚²⁾, 川村 直樹¹⁾

1) 大阪市立総合医療センター婦人科

2) 同・放射線診断科

(受付日 2023/8/17)

概要 子宮体癌の筋層浸潤の有無や程度は、術式決定や妊孕性温存療法の適応判断および予後因子として重要である。筋層浸潤の程度を推定するのに推奨される術前画像診断法はMRI検査であり、Salaらの50例の検討によれば、その正診率は単純T2強調画像で78%、ダイナミック造影MRI T1強調画像で92%と報告しているが、子宮腺筋症を合併する症例の場合、筋層浸潤の有無や程度の正確な評価が難しいことがある。しかし、子宮腺筋症合併例の筋層浸潤に関する検討はこれまで数例の報告に限られ、まとまった症例数での報告はみられない。そこで今回、症例数の比較的多い単純T2強調画像に限定し、筋層浸潤の評価を行った。2006年4月～2022年3月の16年間に、当院にて手術を受けた子宮体部癌肉腫を含む子宮体癌症例のうち病理組織学的に子宮腺筋症が認められ、術前12週間以内に骨盤MRI検査が実施された42症例を対象とした。摘出子宮の病理組織所見を参照標準とし、術前単純T2強調画像所見による筋層浸潤の有無と程度の判定の診断精度を後方視的に求めた。また、診断精度に影響を与える可能性のある項目として、上述の筋層浸潤の程度別に加え、組織型別、分化度別、閉経の有無別についてもそれぞれ診断精度を検討した。筋層浸潤の有無と程度の正診率は61% (26/42, 95% C.I.: 47-76%) で、過小判定は28% (9/42)、過大判定は15% (7/42) であった。組織型別、分化度別、閉経の有無別において、各判定の症例数分布に有意な偏りを認めなかった。子宮腺筋症を合併した子宮体癌症例では、合併していない症例と比較して単純T2強調画像所見での筋層浸潤の程度の評価は正診率や適中率が高いとはいえず、術式決定や妊孕性温存療法の適応判断に際し留意する必要がある。〔産婦の進歩76 (3): 197-205, 2024 (令和6年8月)〕

キーワード：子宮体癌，子宮腺筋症，筋層浸潤，MRI，術前診断

【ORIGINAL】

Evaluating myometrial invasion by preoperative simple MRI T2-weighted images in uterine endometrial cancer complicated with adenomyosis

Miri UENO¹⁾, Masaru KAWANISHI¹⁾, Rintaro ABE¹⁾, Makoto MURAKAMI¹⁾
Osamu TOKUYAMA¹⁾, Tomohisa OKUMA²⁾ and Naoki KAWAMURA¹⁾

1) Department of Gynecology, Osaka City General Hospital

2) Department of Diagnostic Radiology, Osaka City General Hospital

(Received 2023/8/17)

Abstract The presence and extent of myometrial invasion in uterine endometrial cancer are important to determine the surgical approach, eligibility for fertility-sparing therapy, and prognostic factors. The recommended preoperative imaging modality for estimating the extent of myometrial invasion is MRI, with Sala et al. reporting diagnostic accuracies of 78% on simple T2-weighted images and 92% on dynamic contrast-enhanced MRI T1-weighted images in their study of 50 cases. However, accurately evaluating the presence and extent of myometrial invasion can be challenging in cases complicated by adenomyosis, with only few reported cases and a lack of studies on a considerably large number of cases. Therefore, in this study, we evaluated myometrial invasion in a relatively large number of cases with simple T2-weighted

images. We included 42 cases of uterine endometrial cancer (including carcinosarcomas) with histologically confirmed adenomyosis and pelvic MRI performed within 12 weeks before surgery at our institution between April 2006 and March 2022. We retrospectively determined the diagnostic accuracy of preoperative simple T2-weighted MRI findings for the presence and extent of myometrial invasion using pathological findings of the excised uterus as the reference standard. Additionally, we examined factors that could affect diagnostic accuracy, including the degree of myometrial invasion, histological type, degree of differentiation, and menopausal status. The diagnostic accuracy of the presence and extent of myometrial invasion was 61% (26/42, 95% CI: 47-76%), with underestimation in 28% (9/42) and overestimation in 15% (7/42) of the cases. No significant biases were noted in the distribution of cases for each assessment based on the histological type, degree of differentiation, or menopausal status. The evaluation of the extent of myometrial invasion based on simple T2-weighted MRI findings was not sufficiently accurate in cases of uterine endometrial cancer complicated by adenomyosis, with high false-positive and false-negative rates. Therefore, caution is needed when making decisions regarding surgical approaches and eligibility for fertility-sparing therapy. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 197-205, 2024(R6.8)]

Key words: uterine endometrial cancer, adenomyosis, myometrial invasion, MRI, preoperative diagnosis

緒 言

子宮体癌の筋層浸潤の有無や程度は、術式決定や妊孕性温存療法の適応判断および予後因子として重要である¹⁾。術前の各種画像検査法のうち子宮体癌の筋層浸潤の程度の推定に推奨されるのはMRI検査であり、Salaらの50例の検討によれば、その正診率は単純T2強調画像（以下、T2強調画像）で78%、ダイナミック造影MRI T1強調画像（以下、ダイナミック造影画像）で92%と報告しているが²⁾、子宮腺筋症を合併する症例の場合、筋層浸潤の有無や程度の正確な評価が難しいことがある^{2,3)}。しかし、子宮腺筋症合併例の筋層浸潤に関する検討はこれまで数例の報告に限られ、まとまった症例数での報告はみられない。

今回当院婦人科で手術を行った子宮体癌症例のうち、病理組織学的に子宮腺筋症を合併した症例について、術前T2強調画像所見と摘出子宮の筋層浸潤の有無や程度を比較し、術前MRI診断の精度と、それに影響する項目について検討した。

方 法

2006年4月～2022年3月の16年間に、当院にて手術を受けた子宮体部癌肉腫を含む子宮体癌症例のうち病理組織学的に子宮腺筋症が認められ、術前12週間以内に骨盤MRI検査が実施された症例を対象とした。

摘出子宮の病理組織所見を参照標準とし、術

前T2強調画像所見による筋層浸潤の有無と程度の判定の診断精度を後方視的に求めた。また、診断精度に影響を与える可能性のある項目として、上述の筋層浸潤の程度別に加え、組織型別、分化度別、閉経の有無別についてもそれぞれ診断精度を検討した。

MRI画像の評価は、臨床経過を知らされていない2名の検者A（産婦人科専門医，婦人科腫瘍診療歴9年）と検者B（産婦人科指導医，婦人科腫瘍指導医，婦人科腫瘍診療歴38年）がそれぞれ独立して、T2強調画像の矢状断・水平断を用いた筋層浸潤の有無と程度（筋層浸潤1/2未満と1/2以上）を3段階で判定した。両者の判定が一致すれば最終判定とし、判定が異なれば、臨床経過を知らされていない検者C（放射線診断医，診療歴21年）が評価を行い、検者A、Bのどちらかの判定と一致すれば最終判定とし、3者とも異なれば評価の対象から除外した。

MRI装置は、観察期間が16年間と長く、他施設の撮像も含まれるため、複数の機種ならびに解像度（1.5Tと3.0T）が混在していた。

検者間の筋層浸潤の判定の一致度については κ 係数、関連項目における各群間の過小・適正・過大それぞれの判定数の分布の独立性の検定には χ^2 検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析には統計ソフト「エクセル統計（BellCurv for Excel）2016年版」を使用した。

本臨床研究は、大阪市立総合医療センター臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した（研究課題番号：2305017）。研究対象からの同意取得は、情報公開によるオプトアウトとした。

結 果

当院にて対象期間中に子宮摘出術を実施した子宮腺筋症合併子宮体癌症例は52例で、同一期間内に手術を実施した子宮体癌症例502例の10%、子宮腺筋症症例529例の10%であった。子宮腺筋症合併子宮体癌症例のうち、術前診断が子宮内膜異型増殖症であったことや手術予定日の延期等の理由で術前12週間以内にMRIを再撮像されていない7例、および子宮腺筋症の癌化と考えられた2例（1例重複）の合計8例は、今回の検討から除外した。子宮腺筋症の術前診断で術後の摘出標本で子宮体癌が判明した1例（図1）を含む44例の臨床背景を表1に示す。組織型は類内膜癌が40例（91%）を占めた。

筋層浸潤の有無と程度の判定についての検者A、B間の一致度は $\kappa = 0.54$ （1次の重み）で、「ある程度の一致（Fair agreement）」であった⁴⁾。検者A、Bの判定が異なり、検者Cの判

定も異なった症例は2例あり（図4）、評価の対象から除外した。

T2強調画像および摘出子宮における筋層浸潤の有無と程度を表2に示す。過小判定は28%（9/42）、過大判定は15%（7/42）で、正診率は61%（26/42, 95% C.I.: 47-76%）であった。また、T2強調画像の判定が、筋層浸潤なし、筋層浸潤1/2未満、筋層浸潤1/2以上の3群それぞれの適中率は、56%（9/16）、69%（11/16）、60%（6/10）であった。

組織型別、分化度別、閉経の有無別での筋層浸潤評価の判定別症例数分布を表3・表4に示す。類内膜癌（全グレード）の正診率は61%（23/38, 95% C.I.: 44-76%）で、過小判定は21%（8/38）、過大判定は18%（7/38）で、もっとも症例の多いグレード1に限れば正診率は59%（16/27, 95% C.I.: 41-78%）で、グレード別、組織型別による過小・適正・過大判定それぞれの症例数分布に有意な偏りは認めなかった。また閉経の有無別でも、各判定の症例数分布に有意な偏りを認めなかった。

検者A、Bの判定が一致したが過大判定と

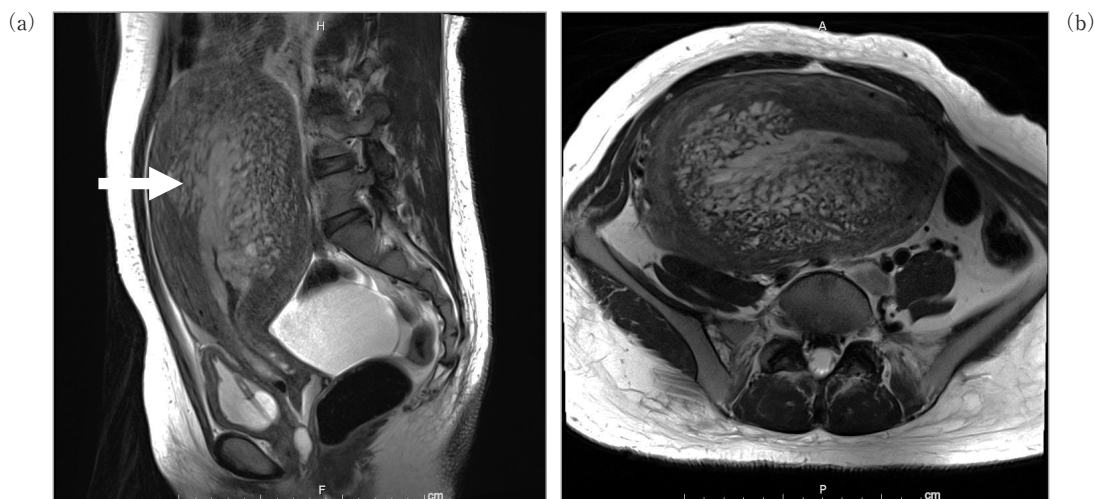


図1 症例A：単純MRI T2強調画像（a：矢状断，b：水平断）

40代，閉経前，類内膜癌グレード1，筋層浸潤なし。

検者A・Bともに筋層浸潤あり，1/2未満の判定（矢印）。子宮腺筋症として手術を受け，術後に子宮体癌と判明。びまん性の子宮腺筋症で，junctional zoneの消失があり，T2強調画像の筋層内の高信号域をどこまで子宮体癌とするかの判断に迷うが，摘出標本では筋層浸潤なし。

表1 対象症例44例の臨床背景

			例数	%
年齢(歳)			39-83	
	中央値		54	
	平均値		58	
閉経の有無	閉経前	(周閉経期を含む)	18	41%
	閉経後		26	59%
組織型	類内膜癌	グレード1	28	64%
		グレード2	8	18%
		グレード3	4	9%
	腺扁平上皮癌		1	2%
	漿液性癌		2	5%
	癌肉腫		1	2%

表2 MRI T2強調画像と摘出子宮における筋層浸潤の有無と程度

筋層浸潤		MRI			
		浸潤なし	1/2未満	1/2以上	合計
摘出子宮	浸潤なし	9	3	0	12
	1/2未満	6	11	4	21
	1/2以上	1	2	6	9
	合計	16	16	10	42

	過小判定
	適正判定
	過大判定

なった症例、および筋層浸潤の有無の判定で検者A、Bで評価が異なった症例のMRI T2強調画像と病理組織像を図2、図3に、3名の検者の評価が3つに分かれた症例のMRI T2強調画像を図4に示す。

考 察

今回の検討において、子宮体癌のうち子宮腺筋症を合併する割合は10%で、わが国のKoshiyamaらの報告の16%よりもやや低率であった⁵⁾。子宮腺筋症合併子宮体癌において子宮筋層に腫瘍組織を認める場合、筋層浸潤以外

に子宮腺筋症組織からのがんの発生の2つの可能性が考えられる。後者は対象期間に2例(4%)認められ、子宮内腔面に病理組織学的に腫瘍を認めないため、子宮内腔面を基準に浸潤度の評価を行う今回の検討対象からは除外した。

本検討では、T2強調画像所見による筋層浸潤の有無と程度における正診率は61%であり、Salaらの報告の78%に比較し精度が劣っていた²⁾。組織型別、グレード別での正診率は、最も症例数の多い類内膜癌グレード1では59%で、過小判定・過大判定はそれぞれ19%、22%でど

表3 組織型別，分化度別の筋層浸潤評価の判定別症例数分布

組織型	グレード	過小判定	適正判定	過大判定	合計
類内膜癌	1	5	16	6	27
	2	2	6		8
	3	1	1	1	3
腺扁平上皮癌			1		1
漿液性癌		1	1		2
癌肉腫			1		1
合計		9	26	7	42

表4 閉経の有無別の筋層浸潤評価の判定別症例数分布

閉経	過小判定	適正判定	過大判定	合計
閉経前	5	9	3	17
閉経後	4	17	4	25

明らかに偏る傾向を認めなかった。グレード2、グレード3の正診率はそれぞれ75%、33%であったが、グレードの違いによる過小・適正・過大判定それぞれの症例数分布に有意な偏りは認めなかった。同様に組織型別，閉経の有無別でも，各判定別症例数分布に有意な偏りは認めなかった。言い換えれば，組織型の違い，グレードの違い，閉経の有無がT2強調画像による筋層浸潤判定の診断精度に影響する可能性は低いと考えられた。

子宮腺筋症合併子宮体癌において術前の筋層浸潤の評価が困難である理由としては，子宮腺筋症，子宮体癌の筋層浸潤いずれの病態でも，細胞成分（子宮内膜腺上皮細胞，子宮内膜間質細胞，子宮内膜癌細胞）の比率が高く，T2強調画像で低信号の要素となる膠原線維の比率が子宮筋層に比較すると低いため，T2強調画像で両者ともに周辺子宮筋層よりも類似のやや高信号を呈することが考えられる（図1，2，4）。また子宮内腔近傍に腺筋症が存在すると

junctional zoneが不明瞭化し，IA期症例においてjunctional zoneの消失で判断する筋層浸潤の評価は困難となり（図3），今回の検討でも，誤判定や検者間での判定の不一致が認められた。

子宮体癌の筋層浸潤の有無や程度は，予後だけでなく，術式の決定や妊孕性温存療法の適応判断にも影響するためMRIでの詳細な評価が必要である。類内膜癌グレード1もしくはグレード2において，筋層浸潤が1/2未満の場合は再発低リスク群に分類され，子宮体がん治療ガイドライン¹⁾では，腹腔鏡下手術が許容され，リンパ節郭清の省略が考慮される。また，挙児希望症例においては，類内膜癌グレード1で子宮内膜に局限し筋層浸潤を認めない場合は，妊孕性温存療法も許容されている。このように術前の筋層浸潤の評価に基づき，術式決定や妊孕性温存療法の適応判断がなされることを考慮すると，子宮腺筋症合併症例の場合は，MRIでの正診率が十分とはいえないことを踏まえた対応や治療前の説明が必要である。

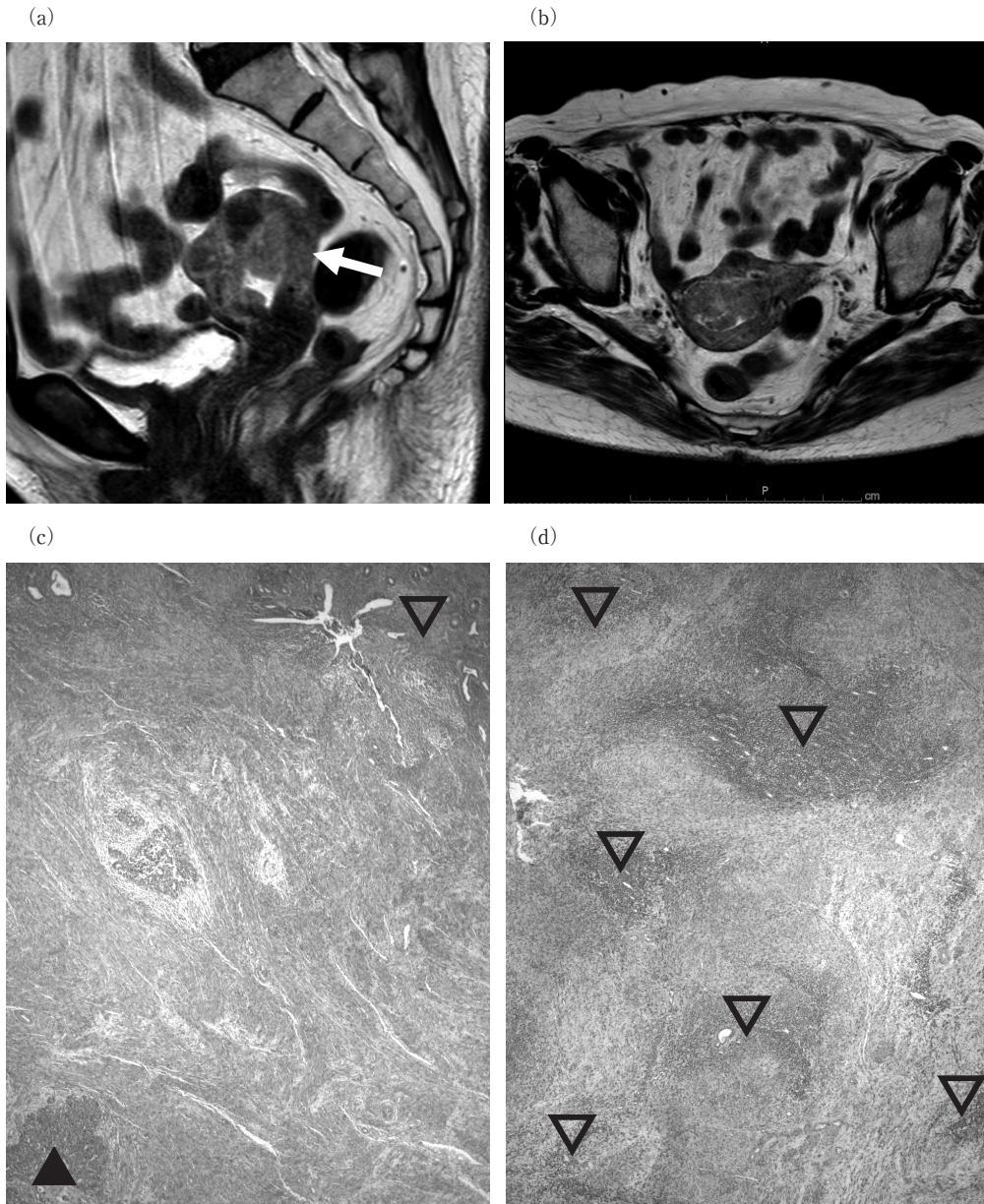


図2 症例B：単純MRI T2強調画像（a：矢状断，b：水平断），（c，d）HE染色 40倍70代，類内膜癌グレード3，筋層浸潤あり（矢印），1/2未満。
 検者A・Bとも筋層浸潤1/2以上と判定したが，摘出標本では筋層浸潤1/2未満であった。
 摘出子宮の病理組織では，体癌の筋層浸潤（c：▲）の漿膜側筋層内に子宮腺筋症組織（c：△）が認められ，さらに漿膜側筋層内に比較的広範囲に子宮腺筋症組織（d：△）を認めた。T2強調画像のやや高信号域を子宮腺筋症組織ではなく子宮体癌の浸潤と誤判定したものと想定される。

(a)



(b)



(c)

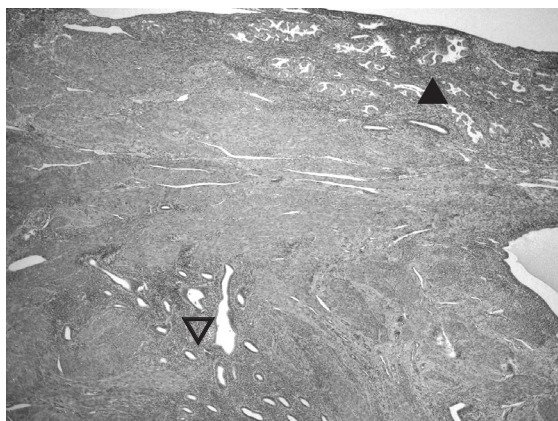


図3 症例C：単純MRI T2強調画像（a：矢状断，b：水平断），（c）HE染色 40倍
50代前半，閉経前，類内膜癌グレード1，筋層浸潤なし。
MRI（b）ではやや低信号域の中にやや高信号域（矢印）を認め検者A・Bとも筋層浸潤ありと判定したが，摘出子宮の病理組織（c）では，子宮内膜面に子宮体癌は限局（▲）していた。子宮腺筋症（▽）が子宮内腔近傍に存在するとT2強調画像でjunctional zoneが不明瞭化するため，体癌の筋層浸潤を示す「junctional zoneの消失」の評価が難しくなる。

MRIによる子宮体癌の筋層浸潤の評価は，ダイナミック造影画像や拡散強調画像を用いると正診率が高くなるという報告が多い^{2,3,6-11)}。子宮体癌33例の報告では，病期分類（筋層浸潤の程度）の正診率は拡散強調画像で94%，ダイナミック造影画像では88%であり，ダイナミック造影画像で過大判定となった3例はいずれも子宮腺筋症合併例で，拡散強調画像では2例は腫瘍範囲を正しく評価することができたが，残りの1例は過大判定であった³⁾としている。子宮腺筋症合併例はこれらの撮像法でも診断精度は十分とはいえず，まとまった症例数での診断精

度に関する詳細な評価を目的として今回の検討を行った。しかし，今回は後方視的検討でありMRI撮像方法に統一性がなく，ダイナミック造影画像や拡散強調画像による評価を条件とすると，より限定された症例数での不十分な評価になるため，MRIを撮像したすべての症例に実施されている単純撮像のT2強調画像所見のみに基づき行ったが，改めて筋層浸潤の評価は十分とはいえないことが示された。さらなる検討として，ダイナミック造影画像や拡散強調画像での評価が必要であるが，子宮腺筋症合併という限られた対象で，診断精度に影響する項目のサ

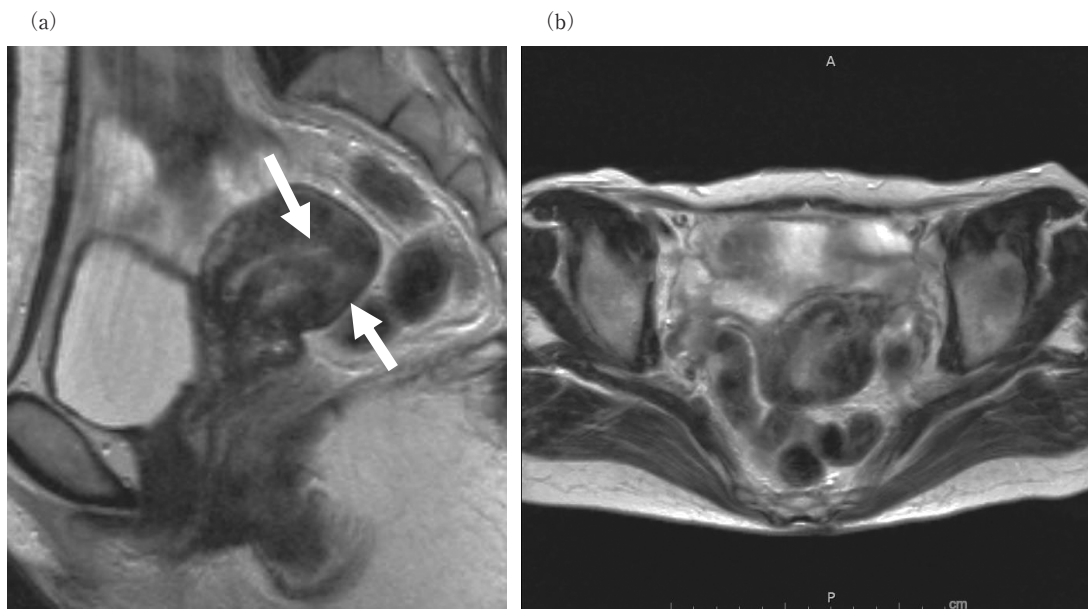


図4 症例D：単純MRI T2強調画像（a：矢状断，b：水平断）

60代，類内膜癌グレード3，筋層浸潤あり，1/2未満。

T2強調画像の子宮筋層内のやや高信号域（矢印に挟まれた領域）を子宮腺筋症によるものと判断するか，あるいは子宮体癌の筋層浸潤と判断するか，またその場合筋層浸潤をどこまでとするかで，3名の検者の判定が3つに分かれた症例。摘出標本では筋層浸潤1/2未満であった。

ブグループ解析を含む系統的評価を行うには十分な症例数が必要であり，多施設共同での研究が望まれる。

結 論

子宮腺筋症を合併した子宮体癌症例では，合併していない症例と比較してT2強調画像所見での筋層浸潤の程度の評価は正診率や適中率が高いとはいえ，術式決定や妊孕性温存療法の適応判断に際し留意する必要がある。

利益相反の開示

本論文に関連して開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会（編）：子宮体がん治療ガイドライン 2018年版．金原出版，東京，2019．
- 2) Sala E, Crawford R, Senior E, et al. : Added Value of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Predicting Advanced Stage Disease in Patients With Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 19: 141-146, 2009.
- 3) Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H : Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Endometrial Cancer: Differentiation from Benign Endometrial Lesions and Preoperative Assessment of Myometrial Invasion. *Acta Radiol*, 50: 947-953, 2009.
- 4) Byrt T : How good is that agreement? *Epidemiology*, 7: 561, 1996.
- 5) Koshiyama M, Okamoto T, Ueta M : The relationship between endometrial carcinoma and coexistent adenomyosis uteri, endometriosis externa and myoma uteri. *Cancer Detect Prev*, 28: 94-98, 2004.
- 6) Ito K, Matsumoto T, Nakada T, et al. : Assessing myometrial invasion by endometrial carcinoma with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr*, 18: 77-86, 1994.
- 7) Seki H, Kimura M, Sakai K : Myometrial invasion of endometrial carcinoma: assessment with dynamic MR and contrast-enhanced T1-weighted images. *Clin Radiol*, 52: 18-23, 1997.
- 8) Yamashita Y, Harada M, Sawada T, et al. : Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 186: 495-501, 1993.
- 9) Sironi S, Colombo E, Villa G, et al. : Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment with plain and gadolinium-enhanced MR imaging.

- Radiology*, 185: 207–212, 1992.
- 10) Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, et al. : MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol*, 102: 343–347, 2006.
- 11) Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. : Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology*, 231: 372–378, 2004.

【原 著】

胎児発育不全児の神経学的後障害を予測できる因子の検討

吉本梓希子¹⁾, 谷村憲司¹⁾, 栖田園子¹⁾, 益子尚久¹⁾
施裕徳¹⁾, 内田明子¹⁾, 高橋良輔¹⁾, 今福仁美¹⁾
出口雅士¹⁾, 藤岡一路²⁾, 寺井義人¹⁾

1) 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学分野

2) 同・内科系講座 小児科学分野

(受付日 2023/9/8)

概要 [目的] 胎児発育不全 (FGR) 児の神経学的後障害に関連する因子, ならびに後障害発生予測に最適な分娩週数および出生体重を明らかにすることを目的とした。[方法] 2011年から2020年の10年間に当院で分娩したFGR単胎児のうち, 先天異常, 子宮内胎児死亡, 生後18カ月未満の死亡を除く195例を対象とし, 児の神経学的後障害に関連する因子を後方視的に検討した。脳性麻痺, 精神発達遅滞等を神経学的後障害と定義し, 全対象症例を神経学的後障害あり群14例となし群181例の2群に分類した。FGR診断時妊娠週数, 分娩週数, 出生体重SD値等を検討因子とし, ステップワイズ方式のロジスティック回帰分析を用いて, 児の神経学的後障害に関連する因子を決定した。さらに, receiver operating characteristic (ROC) 解析により, 児の神経学的後障害の予測に最適な分娩週数と出生体重を決定した。[成績] ステップワイズ方式のロジスティック回帰分析を行った結果, 分娩週数 (0.6 [0.4–0.8], $p < 0.01$), 男児 (7.5 [1.2–48.8], $p < 0.05$) が独立した関連因子として選択された。ROC解析の結果, 神経学的後障害を予測するのに最適な分娩週数と出生体重は, それぞれ妊娠28週 (AUC=0.91) と652 g (AUC=0.93) であった。[結論] 分娩週数と男児がFGR児の神経学的後障害に関連する可能性が示された。FGR児において, 分娩週数が妊娠28週以下, ならびに出生体重650 g以下では神経学的後障害が予測される。[産婦の進歩76 (3): 206–212, 2024 (令和6年8月)]

キーワード: 胎児発育不全, 神経学的後障害, 分娩週数, 出生体重

【CLINICAL REPORT】

Predictive factors for adverse neurological outcomes in growth-restricted fetuses

Akiko YOSHIMOTO¹⁾, Kenji TANIMURA¹⁾, Sonoko SUDA¹⁾, Naohisa MASUKO¹⁾
Yutoku SHI¹⁾, Akiko UCHIDA¹⁾, Ryosuke TAKAHASHI¹⁾, Hitomi IMAHUKU¹⁾
Masashi DEGUCHI¹⁾, Kazumichi FUJIOKA²⁾ and Yoshito TERA¹⁾

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

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

(Received 2023/9/8)

Abstract Objective: To evaluate the prognostic factors for adverse neurological outcomes and optimal cutoff points for gestational weeks (GWs) at delivery and for birthweight in growth-restricted fetuses. Patients and Methods: This retrospective study included 195 singleton fetuses with fetal growth restriction (FGR) who were delivered in our hospital between 2011 and 2020. The infants were divided into the following two groups according to the outcomes: good (healthy) and poor (handicapped). We examined GWs at diagnosis of FGR, standard deviation (SD) of the estimated fetal body weight (EFBW) at diagnosis of FGR, presence of severe abnormal findings on Doppler ultrasound, GWs at delivery, SD of birthweight, male sex, and so on. Uni- and multivariate logistic regression analyses were performed to determine the prognostic factors for adverse neurological outcomes in children with FGR. The optimal cutoffs for GWs at delivery and

birthweight for predicting adverse neurological outcomes in children with FGR were determined via a receiver-operating characteristic (ROC) analysis. Results: Logistic regression analyses showed that GWs at delivery [odds ratio (OR), 0.6; 95% confidence interval (CI), 0.4-0.8; $p < 0.01$] and male sex [OR, 7.5; 95% CI, 1.2-48.8; $p < 0.05$] were independent prognostic factors for adverse neurological outcomes in growth-restricted fetuses. In the ROC analyses, the cutoff values of GWs at delivery and birthweight for predicting adverse neurological outcomes were 28 GWs and 652 g, respectively. Conclusions: GWs at delivery and male sex were associated with adverse neurological outcomes in children with FGR. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 206-212, 2024(R6.8)]

Key words: fetal growth restriction, prognostic factor, gestational weeks at delivery, birthweight

緒 言

周産期医療の進歩にもかかわらず、胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) は、児の短期および長期予後において重大な予後不良因子である。FGRは、死産、新生児死亡、発達障害や将来の生活習慣病発症に関連するが^{1,2)}、症例によって予後には大きな差がある³⁾。本邦のガイドラインでは、FGRは推定胎児体重 (estimated fetal body weight: EFBW) 基準値の -1.5 SD (standard deviation) 以下を目安とすると定義されており、羊水過少の有無や腹囲などの測定値とそれらの経時的変化も考慮して診断、管理することが推奨されている⁴⁾。また、FGRの管理においては、早産による児の未熟性に起因する後障害のリスクと、妊娠を継続した場合の子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death: IUFD) のリスクを天秤にかけて分娩時期を決定する必要がある。しかし、FGR児の適切な娩出時期についての明確なコンセンサスは存在せず、依然として周産期領域における大きな課題である。今回、FGR児の神経学的後障害に関連する因子を後方視的検討により明らかにし、FGRの適切な娩出時期を決定する判断材料の一助とすることを目的とした。

研究方法

2011年3月から2020年12月の約10年間に当院でFGR (EFBWが基準値の -1.5 SD以下) として管理し分娩に至った単胎児206例 (出生体重がappropriate for gestational ageであった46例を含む) のうち、先天異常 (染色体異常、TORCH症候群、奇形症候群等)、IUFD、生後18カ月未満の死亡11例を除く195例を対象とし、

児の神経学的後障害に関連する因子を後方視的に検討した。全対象195症例を児の予後別に神経学的後障害なし群181例と神経学的後障害あり群14例の2群に分類した。

本検討における神経学的後障害の定義は、①てんかん、②脳性麻痺 (修正18カ月時に麻痺のために独歩不可能な状態)、③失明 (硝子体手術施行例)、④精神発達遅滞 (mental retardation: MR) 修正18カ月時の新版K式発達検査による全領域発達指数 (全領域DQ 70未満) とした。

本検討において、児の神経学的後障害に関連する候補因子として検討する項目は、①分娩時母体年齢、②妊娠回数、③分娩回数、④今回の妊娠中の妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy: HDP) 発症、⑤FGR診断時妊娠週数、⑥FGR診断時EFBWのSD値、⑦羊水過少、⑧超音波パルスドプラによる高度の胎児血流異常 (臍帯動脈 (umbilical artery: UmA) の逆流・途絶、もしくは臍帯静脈 (umbilical vein: UmV) の揺らぎ、もしくは静脈管 (ductus venosus: DV) のpulsatility index (PI) >95 パーセントイル)、⑨胎児心拍異常、⑩分娩週数、⑪出生体重のSD値、⑫児の性別の12項目とした。なお、この10年間で当院でのFGRに対する管理方針や新生児治療に大きな変化はなかった。

神経学的後障害なし群と神経学的後障害あり群の2群間の比較には、Mann-WhitneyのU検定、Fisherの直接確率検定、もしくは χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。また、児の予後不良に関連する因子の決定には、ステップワイズ

表1 神経学的後障害あり群となし群の臨床背景の比較

	神経学的後障害あり群 n = 14	神経学的後障害なし群 n = 181	p値
分娩時母体年齢 (歳)	34 (23 - 40)	33 (19 - 52)	0.8
妊娠回数	1 (1 - 6)	1 (1 - 6)	0.4
分娩回数	1 (0 - 4)	1 (0 - 4)	0.05
今回の妊娠中のHDP発症	35.7 %	27.0 %	0.5
FGR診断時妊娠週数	24 (20 - 30)	30 (17 - 40)	<0.001
FGR診断時EFBWのSD値	-2.0 (-3.5 - -1.5)	-1.8 (-4.0 - -1.5)	<0.01
羊水過少	0 %	11.0 %	0.4
高度の胎児血流異常	71.4 %	24.9 %	<0.01
胎児心拍異常	42.9 %	35.8 %	0.6
分娩週数	26 (23 - 38)	36 (25 - 40)	<0.001
FGR診断から分娩までの期間 (週)	2 (0 - 12)	4 (0 - 20)	0.06
帝王切開分娩	100 %	63.5 %	<0.01
出生体重 (g)	523 (314 - 2098)	1992 (436 - 2980)	<0.001
出生体重のSD値	-2.7 (-3.9 - -1.2)	-1.9 (-3.9 - +0.5)	<0.001
男児	78.6 %	38.7 %	<0.01
アプガースコア1分値 (点)	5 (0 - 8)	8 (0 - 10)	<0.001
アプガースコア5分値 (点)	8 (2 - 9)	9 (4 - 10)	<0.001

中央値 (範囲), もしくは%で記す.

略語 HDP: hypertensive disorders of pregnancy, FGR: fetal growth restriction,

EFBW: estimated fetal body weight, SD: standard deviation

方式でロジスティック回帰分析を行った. すなわち, 各検討項目について単変量ロジスティック回帰分析を行い, $p < 0.05$ であった因子を多変量ロジスティック回帰分析に供した. 最終的に多変量ロジスティック回帰分析で $p < 0.05$ となった因子を児の神経学的予後不良に関連する独立因子とした. さらに, receiver operating characteristic (ROC) 解析により, 児の予後不良を予測するのに最適なカットオフ値となり得る分娩週数と出生体重を決定した. 全ての統計解析にはMac統計解析 Ver.3.0 (株式会社エスミ)を使用した. なお, 本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った (研究課題番号: B220158).

結 果

本研究で解析対象となった全FGR単胎195人 (男児81人, 女児114人) の中で, 神経学的後障害なし群181人と神経学的後障害あり群14人の臨床背景の比較を表1に示す. 分娩時年齢, 妊娠・分娩回数, 今回の妊娠中のHDP発症, 羊水過少, 胎児心拍異常, FGR診断から分娩までの週数に関しては, 両群間に有意差を認めなかった. 一方, 神経学的後障害なし群に比して神経学的後障害あり群では, 男児の割合が有意

に高く, FGR診断週数と分娩週数が早く, 診断時EFBWのSD値ならびに出生体重, およびそのSD値が小さく, Apgar scoreの1分値, 5分値ともに低く, 高度の胎児血流異常を認めた割合が高かった. 今回検討した3項目の胎児血流異常を認めた症例のうちで2項目以上を認めた症例の割合は, 神経学的後障害あり群60% (6/10例) に対し, 後障害なし群9% (4/45例) であった.

次に, FGRの原因・リスク因子別割合を表2に示す. 母体因子によると考えられるものが過半数の100人 (51.3%) であり, さらに, 母体因子の原疾患などの内訳では, HDPが55人と最も多く, 凝固異常 (プロテインS低活性, プロテインC低活性), 抗リン脂質抗体陽性, 喫煙, 自己免疫疾患, 腎疾患がそれに続いた. また, FGRの原因・リスク因子として付随物因子は44人 (22.6%) であり, その内訳では胎盤低形成が14人と最も多く, 胎盤血腫, 臍帯辺縁付着・卵膜付着がそれに続いた. さらに, FGRの原因・リスク因子が不明である症例は51人で全体の26.2%を占めた.

神経学的後障害あり群14人のうち8人 (57.1%) が母体因子によると考えられるFGR

表2 FGRの原因・リスク因子の内訳 (n=195)

原因・リスク因子分類 (人数, 重複なし)	原疾患など	人数 (重複有り)
母体因子 (n=100)	妊娠高血圧症候群	55
	プロテインS・C低活性	16
	抗リン脂質抗体陽性	13
	喫煙	12
	自己免疫疾患	9
	腎疾患	8
	甲状腺異常	5
	摂食障害	4
	糖尿病	2
	高安病	1
	副甲状腺異常	1
付属物因子 (n=44)	胎盤低形成	14
	胎盤血腫	13
	臍帯辺縁/卵膜付着	11
	臍帯過捻転	8
	単一臍帯動脈	1
原因不明 (n=51)		51

であり, HDP 6人, 腎疾患1人, 抗リン脂質抗体症候群1人, 甲状腺機能亢進症1人であった. このうち腎疾患の症例は, HDPとの合併であった. 一方, 神経学的後障害あり群14人中4人(28.6%)は付属物因子によると考えられるFGRで, いずれも胎盤血腫が原因・リスク因子であった. このうち1例のみ, 胎盤血腫と臍帯卵膜付着との合併であった. また, FGRの原因やリスク因子不明は神経学的後障害あり群14人中2人(14.3%)であった.

児の神経学的後障害に関連する因子を決定するためのステップワイズ方式のロジスティック回帰分析において, まず, 単変量ロジスティック回帰分析では, 検討した12項目のうち, FGR診断時週数(オッズ比0.8 [95%信頼区間0.7–0.9], $p < 0.001$), 診断時EFBWのSD値(0.2 [0.1–0.6], $p < 0.01$), 高度の胎児血流異常(7.5 [2.2–25.1], $p < 0.01$), 分娩週数(0.6 [0.5–0.8], $p < 0.001$), 出生体重のSD値(0.2 [0.1–0.4], $p < 0.001$), 男児(5.8 [1.6–21.6], $p < 0.01$)の6つの因子が選択された(表3). これら6因子について多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ, 分娩週数(0.6 [0.4–0.8], $p < 0.01$), 男児(7.5 [1.2–48.8], $p < 0.05$)が独立したFGR児の神経学的後障害と関連す

る因子として選択された(表3).

一方, 本研究において神経学的後障害として定義した4病態を認めた症例の内訳は, 脳性麻痺0例, てんかん1例, 失明2例, MR 11例であった. てんかん1例は, FGR診断時妊娠週数20週, 診断時EFBW SD値–2.1SD, 胎児血流異常(UmA途絶・DV逆流)を認め, 分娩週数28週, 出生時体重516 g, 男児であった. 失明2例は, 診断時妊娠週数(EFBW SD値)は, 妊娠24週(–2.1SD)と25週(–1.7SD), 前者にのみ胎児血流異常(UmA途絶・UmV揺らぎ・DV途絶)を認め, 分娩週数(出生体重/性別)は, それぞれ, 妊娠24週(506 g/男)と26週(634g/女)だった. MR 11例において, 診断時妊娠週数21–30週, 診断時EFBW SD値–3.5––1.6SD, 胎児血流異常を7例に認め, 分娩週数28週以下9例, 出生体重650 g以下9例, 男児9例であった.

分娩週数がFGR児の神経学的後障害と関連することから, 神経学的後障害を予測する最適なカットオフ値となり得る分娩週数をROC解析で調べた(図1A). 神経学的後障害を予測するのに最適な分娩週数は, 妊娠28週以下(area under the curve [AUC] = 0.91)であり, 児の神経学的後障害の予測精度は, 感度85.7%,

表3 児の神経学的予後不良に関連する因子を決定するためのロジスティック回帰分析

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95%信頼区間)	p値	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
分娩時母体年齢 (歳)	1.01 (0.9 - 1.1)	0.8		
妊娠回数	1.2 (0.8 - 1.7)	0.4		
分娩回数	1.7 (0.99 - 2.8)	0.06		
今回の妊娠中のHDP発症	2.0 (0.7 - 6.1)	0.2		
FGR診断時妊娠週数	0.8 (0.7 - 0.9)	<0.001	1.03 (0.8 - 1.4)	0.9
FGR診断時EFBWのSD値	0.2 (0.1 - 0.6)	<0.01	1.3 (0.3 - 6.0)	0.7
羊水過少あり	0.0 (0.0 - ∞)	0.8		
高度の胎児血流異常	7.5 (2.2 - 25.1)	<0.01	0.4 (0.06 - 3.2)	0.4
胎児心拍異常	1.6 (0.5 - 4.3)	0.4		
分娩週数	0.6 (0.5 - 0.8)	<0.001	0.6 (0.4 - 0.8)	<0.01
出生体重のSD値	0.2 (0.1 - 0.4)	<0.001	0.4 (0.1 - 1.8)	0.2
男児	5.8 (1.6 - 21.6)	<0.01	7.5 (1.2 - 48.8)	<0.05

略 語 HDP : hypertensive disorders of pregnancy, FGR : fetal growth restriction, EFBW : estimated fetal body weight, SD : standard deviation

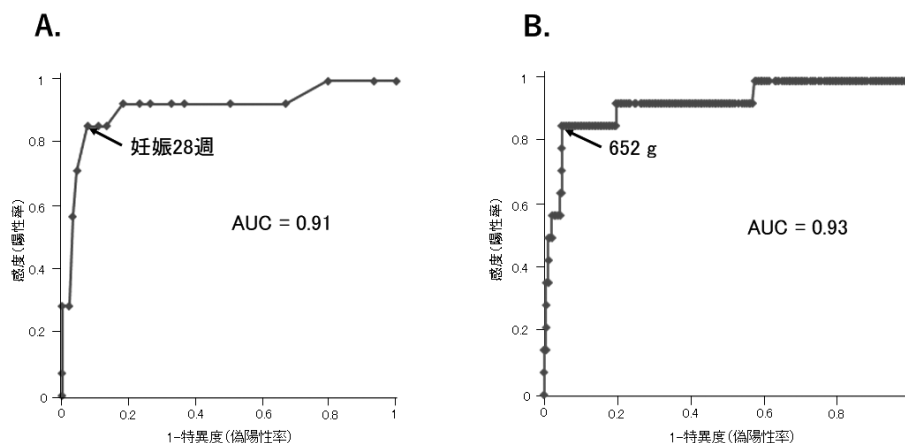


図1 神経学的予後不良を予測するに最適なカットオフ値となる分娩週数 (A) と出生体重 (B) を決定するためのROC曲線

特異度92.2%, 陽性的中率46.1%, 陰性的中率98.8%であった。一方, 神経学的後障害を予測するのに最適な出生体重についても同様にROC解析を行ったところ, 神経学的後障害を予測するのに最適な出生体重は652 g以下 (AUC = 0.93) であり, 児の神経学的後障害を予測する精度は, 感度85.7%, 特異度95.0%, 陽性的中率57.1%, 陰性的中率98.9%であった。

考 察

近年, 日本における低出生体重児や早産児を含めた新生児の生存率および長期的な予後は周産期医療の発展により著明に向上している。し

かし, 依然としてFGR児において予後不良な例が少なからず存在する。

妊娠32週未満に発症するearly onset FGRは, 全FGRの20-30%を占め, 超音波パルスドブラによる胎児血流異常, 児の低酸素血症や重度障害, IUFDと関連し, 予後不良とされる^{5,6)}。一方, 妊娠32週以降に発症するlate onset FGRは, 全FGRの70-80%を占め, 胎児血流異常を伴うことは少なく, 比較的予後良好な例が多い^{6,7)}。また, これまでの報告では, 胎児血流異常は, FGR児における神経学的予後不良因子とされる⁷⁻¹⁰⁾。また, EFBWが妊娠週数の3

パーセントイル未満の症例では、てんかんの発症が上昇するとの報告がある¹¹⁾。本検討においても、過去の報告と同様に、単変量解析でFGR診断週数、診断時EFBWのSD値、胎児血流異常が神経学的後障害発生の関連因子として選択された。

FGRの管理において、適切な分娩時期の決定には、早産による児の未熟性に伴う出生後の神経学的後障害や新生児・乳児死亡のリスクと、逆に妊娠継続によるIUFDのリスクを天秤にかけて決定する必要がある。一方、IUFDや出生後に死亡する症例は最重症例であり、それに対し、生存可能であるが長期的神経学的後障害を残す症例は、死亡例に次ぐ重症例であると考えられる。IUFD・出生後死亡例の集団と長期神経学的後障害例の集団を分けることによって、より均一な集団を調査することになり、信頼できる結果が得られやすいと考え、本検討では、生後18カ月未満死亡例を除き、生後18カ月以降の神経学的後障害を主要アウトカムとした。妊娠33週未満に出生したFGR児を対象とした過去の多施設研究において、在胎26週6日以下は最も重要な生命予後因子であり、在胎29週2日以下は重篤な後障害発生の関連因子であったと報告されている⁵⁾。また、胎児血流とbiophysical profile score (BPS) を指標にFGRの分娩時期を検討した前向き観察研究では、在胎27週未満、出生体重922 g未満は神経発達遅滞と関連すると報告されている⁹⁾。本検討でも、ROC解析で在胎28週以下、出生体重652 g以下は、児の神経学的後障害発生の関連することが示唆されており、同等かより良い結果が得られた。一方で、われわれがROC解析から導き出した神経学的後障害を予測するのに最適なカットオフ値となり得る分娩週数（在胎28週以下）と出生体重（652 g以下）から大きく逸脱する神経学的予後不良症例を2例認めた。一例は、HDPが急激に悪化し、妊娠30週でFGRと診断され胎児血流異常は認めなかったが、妊娠高血圧腎症のため妊娠31週に緊急帝王切開により1,252 gの男児を分娩した症例であり、MRを発症した。もう

一例は、妊娠26週でFGRと診断されたが、胎児血流異常や胎児心拍数異常などの胎児機能不全の兆候を認めず経過し、妊娠38週まで妊娠継続し、骨盤位のため選択的帝王切開で2,098 gの女児を出産したが、児にMRを発症した。

また、今回の検討で選択された後障害発生関連因子と後障害の重症度との関連について述べると、軽症MR (DQ: 51-70) 7例中、胎児血流異常あり4例 (57.1%)、分娩週数28週以下かつ出生体重652 g以下が6例 (85.7%)、男児5例 (71.4%) であった。一方、中等度MR (DQ: 36-50) 3例では、胎児血流異常あり2例 (66.7%)、分娩週数28週以下かつ出生体重652 g以下が2例 (66.7%) であったが、1例は分娩週数31週、出生体重1,252 gであり、男児3例 (100%) であった。本検討では、後障害の重症度と関連因子との関係は明らかではなかった。

児の性別については、これまでに男児が早産¹²⁾ や在胎25週未満の超低出生体重児の神経学的後障害発生¹³⁾ と、また、男児と分娩週数が在胎23週未満の脳性麻痺発症¹³⁾ に関連することが報告されている。しかし、男児とFGR児の予後との関連について言及した過去の報告は見られなかった。本検討において、多変量ロジスティック回帰分析により、男児がFGRにおける独立した神経学的後障害の関連因子となり得る可能性が初めて示されたが、FGR児の神経学的予後に性別が影響する理由に関しては文献検索した限りいまだ明らかになっていない。なお、本検討で対象としたFGR 195症例の児の性別比は、男:女=81:114であり、むしろ女児の方が多かった。今後さらに症例数を増やしての検討が必要である。

本研究データは、単施設での研究結果であり症例数が少ない、後方視的検討であるなどの限界があるが、本検討において、ROC解析によってFGR児の神経学的後障害を予測する最適な分娩週数は妊娠28週以下、出生体重は652 g以下であることが示された。実際、本研究期間において、修正18カ月時の全領域DQ70未満の精

神発達遅滞を認めた症例11例中9例が、分娩週数が28週以下かつ出生体重が652 g以下の症例であった。したがって、在胎週数28週以下、ならびにEFBWが650 g以下のFGR児の神経学的予後は厳しいと考えられ、該当するFGR児を分娩する危険性が高い妊婦やその家族に対しては、perinatal visitを含め十分なインフォームド・コンセントとカウンセリングが非常に重要であると考えられる。しかし、先述のように今回、導き出した神経学的後障害を予測する最適なカットオフ値となる分娩週数や出生体重を上回っていても神経学的予後不良の症例も存在したことに注意する必要がある。今後、症例数を増やしてのさらなる検討が必要である。

結 論

本検討において、分娩週数と男児がFGR児の神経学的予後不良に関連する可能性が示唆された。FGR児の予後改善を目指す適切な管理や娩出時期、児の性別が神経学的予後に影響を与える原因については、今後より多くの症例を重ねての検討が必要である。現在の高度な周産期医療をもってしても、早期に娩出を要する超低出生体重のFGR児の予後は依然として厳しく、高血圧予防などのプレコンセプションケアや、血栓性素因保有者への抗凝固療法など、FGRの発症自体を予防するストラテジーの開発が重要である。

利益相反の開示

今回の論文に関して、全ての著者に開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Resnik R : Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*, 99 : 490-496, 2002.
- 2) Palloto EK, Kilbride HW : Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49 : 257-269, 2006.
- 3) Platz E, Newman R : Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol*, 32 : 140-147, 2008.
- 4) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編) : (CQ307-1) 胎児発育不全 (FGR) のスクリーニングは? 産婦人科診療ガイドライン産科編. p157-159, 東京, 2020.
- 5) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. : Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, 109 : 253-261, 2007.
- 6) F Croveto, F Crispi, Scazzocchio E, et al. : First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43 : 34-40, 2014.
- 7) Oros D, Fiqueras F, Cruz-Martinez R, et al. : Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37 : 191-195, 2011.
- 8) Spinillo A, Montanari L, Bergante C, et al. : Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol*, 105 : 613-620, 2005.
- 9) Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. : Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33 : 44-50, 2009.
- 10) Alves SK, Francisco RP, Miyadahira S, et al. : Ductus venosus Doppler and postnatal outcomes in fetuses with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 141 : 100-103, 2008.
- 11) McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. : Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*, 340 : 1234-1238, 1999.
- 12) Astolfi P, Zonta LA : Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum Report*, 14 : 2891-2894, 1999.
- 13) Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, et al. : Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at < 25 weeks' gestational age. *Pediatrics*, 127 : 62-70, 2011.

【原 著】

進行卵巣癌初回治療に対するPARP阻害剤維持療法の施行状況を調べるための
多施設共同研究加 嶋 洋 子¹⁾, 宮 川 知 保¹⁾, 松 村 謙 臣¹⁾, 坂 元 優 太²⁾
赤 田 忍³⁾, 太 田 行 信⁴⁾, 深 山 雅 人⁵⁾, 横 井 猛⁶⁾, 金 村 昌 徳⁷⁾

- 1) 近畿大学医学部産科婦人科学教室
- 2) 奈良県立医科大学産婦人科学講座
- 3) 大阪府立病院機構 大阪はびきの医療センター産婦人科
- 4) 堺市立病院機構 堺市立総合医療センター産婦人科
- 5) 和泉市立総合医療センター婦人科
- 6) 市立貝塚病院産婦人科
- 7) 国立病院機構 大阪南医療センター産婦人科

(受付日 2023/9/27)

概要 進行卵巣癌の治療法は近年多様化している。しかし、各症例への治療選択法は本邦の治療ガイドラインも明記されておらず、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤やベバシズマブの使い分けについて、本邦から複数施設のまとまった報告もない。本論文では、当院を含めた6施設の現在までの維持療法の施行状況と予後を報告する。2020年10月以後に初回治療を開始した進行卵巣癌80症例を対象とした。組織型の内訳は高異型度漿液性癌 60例 (75%)、類内膜癌 5例 (6%)、明細細胞癌などその他の組織型 15例 (19%) であった。全症例における組織型別のhomologous recombination deficiency (HRD) 陽性率は高異型度漿液性癌58%および類内膜癌60%、検査を施行した症例に絞ると80%および60%と高く、それ以外の組織型では陽性例はなかった (全体: $P=0.0169$, 検査施行症例: $P=0.0017$)。PARP阻害薬の治療適応となりうるgBRCA変異 (germlineBRCA: gBRCA) とHRD症例 (36例) の手術成績別術後療法を比較すると、ベバシズマブ・オラパリブ併用療法 (PAOLA レジメン) を行った症例では、complete surgery (R0) 手術後が18/20例 (90%)、PARP阻害薬単剤療法ではR0手術後にオラパリブ、R0手術以外ではニラパリブが選択されていた ($P=0.0023$)。HR proficientあるいはHRDの有無が不明の27例中17例 (63%) にニラパリブが使用されていた。Primary debulking surgery (PDS) R0症例に対しては、PAOLA レジメン投与症例の再発は認めず、R0症例に対する本レジメンの有用性が示唆された。〔産婦の進歩76 (3): 213-221, 2024 (令和6年8月)〕

キーワード: 卵巣癌, PARP阻害薬, メンテナンス療法, 婦人科手術

【ORIGINAL】

The PARP inhibitor maintenance therapy for first-line treatment of advanced
ovarian cancer in multicenter studyYoko KASHIMA¹⁾, Chiho MIYAGAWA¹⁾, Noriomi MATSUMURA¹⁾, Yuta SAKAMOTO²⁾
Shinobu AKADA³⁾, Yukinobu OTA⁴⁾, Masato MIYAMA⁵⁾, Takeshi YOKOI⁶⁾ and Masanori KANEMURA⁷⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University faculty of Medicine
- 2) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Prefectural Hospital Organization, Osaka Habikino Medical Center
- 4) Department of Obstetrics and Gynecology, Sakai City Hospital, Sakai City Medical Center
- 5) Department of Gynecology, Izumi City General Hospital
- 6) Department of Obstetrics and Gynecology, Kaizuka City Hospital
- 7) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center

(Received 2023/9/27)

Abstract Treatment options for ovarian cancer have diversified in recent years. In this paper, we report data of 80 patients treated for advanced ovarian cancer at six institutions from October 2020. The cancers were classified histologically as high-grade serous(60, 75%) endometrial(5, 6%), and other carcinomas(15, 19%). High-grade serous and endometrioid carcinomas were positive for homologous recombination deficiency(HRD) in 58% and 60% of cases, respectively(80% and 60%, respectively, of those who underwent testing). None of the other histologic types were positive for HRD. Curative surgery(R0) was achieved in 18/20(90%) of patients with gBRCA mutations and HRD who were treated with a combination of bevacizumab and olaparib (PAOLA regimen). In contrast, R0 was not achieved in any patients with gBRCA mutations and HRD who received monotherapy with olaparib or niraparib, which are poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors($P=0.0230$). Niraparib was frequently administered to 17 patients whose cancers were HR proficient or of unknown HRD status. No relapses were detected in patients who achieved R0 by primary debulking surgery and were subsequently administered the PAOLA regimen, suggesting the usefulness of this regimen. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 213-221, 2024(R6.8)]

Key words: ovarian cancer, PARP inhibitor, maintenance chemotherapy, gynecological surgery

緒 言

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良の疾患であり、日本では年間13,388人が卵巣がんに罹患(2019年)し、その罹患率は人口あたり20.7例(人口10万人対)である。また、4,876人が死亡しており(2020年)、その死亡率は人口あたり7.7人(人口10万人対)¹⁾。卵巣癌は診断時に腹膜播種を伴う進行例であることが多く、その治療において、手術に加えてパクリタキセルとカルボプラチンの併用(TC)による化学療法が中心的な役割を果たす。さらに、GOG-0218試験²⁾およびICON-7試験³⁾において、TCに加えてベバシズマブを併用および維持療法として用いるTC+Bev療法が無増悪生存期間(progression free survival; PFS)を延長させ、本邦では進行卵巣癌に対して2013年に保険承認された⁴⁾。

卵巣癌のうち最も多い組織型である高異型度漿液性癌では、生殖細胞系列あるいは体細胞系列のBRCA1/2遺伝子変異(BRCA変異)の頻度が高く⁵⁾、日本の高異型度漿液性癌では約30%にそれが認められる⁶⁾。BRCA変異は、DNA相同組換え修復異常(homologous recombination deficiency; HRD)をきたし、高度の染色体構造異常と腫瘍内不均一性⁷⁾を生じる。またBRCA変異がなくても、BRCA1メチル化や他のDNA相同組換え修復(HR)経路遺伝子の異常、その他の不明なメカニズムに

よってHRDが生じうる。さらに、HRDによって生じた卵巣癌はプラチナ併用化学療法への感受性と関連している^{5,6)}。

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤は、DNA一本鎖切断修復において重要な役割を果たすPARPの機能を阻害し、遺伝子変異の蓄積やPARP trappingがHRDにより発生した腫瘍細胞の細胞死を生じさせる⁴⁾。そしてプラチナ感受性再発卵巣癌に対してオラパリブの維持療法がPFSを延長させることが示された⁸⁾。その後、進行卵巣癌(高異型度漿液性癌あるいは類内膜癌)の初回治療時において、PARP阻害剤による維持療法の有効性を調べる臨床試験が行われた。SOLO1試験では、BRCA変異を有する症例に対するオラパリブ⁹⁾、PAOLA-1試験では、myChoice[®]診断システムを用いてHRD陽性であった症例に対してベバシズマブ併用でのオラパリブ¹⁰⁾、PRIMA試験ではニラパリブ¹¹⁾によってPFS延長効果がそれぞれ示された。以上の結果により、本邦では2021年からはじめから進行卵巣癌の多くの症例において、初回治療の維持療法にPARP阻害剤が使われるようになった。しかし、初回治療後の維持療法に関してどの維持療法を選択すべきか、本邦の卵巣がん治療ガイドラインにも明確に規定しておらず¹²⁾、全国の各施設で模索している状況と考えられる。そして、われわれの知る限りPARP阻害剤やベバシズマブをどのように使

い分けているかについて、まだ本邦から複数施設のデータがまとめられたものは報告されていない。

今回われわれは、2020年10月以後に初回治療を開始した進行卵巣癌におけるPARP阻害剤の施行状況や維持療法を行った症例の予後を調べるために、当院を含めた6施設を対象として、後方視的に症例を集積し、使用薬剤や予後調査などを行ったので報告する。本論文は、本邦のPARP阻害剤投与に関する実態調査の1つとして、本邦の医療機関が卵巣癌に対する診療方針を立案するための参考資料になるであろう。

対象と方法

6医療機関（大阪南医療センター、堺市立総合医療センター、市立貝塚病院、大阪はびきの医療センター、和泉市立総合医療センター、近畿大学病院）において、2020年10月から2022年2月までに初回治療を開始したすべてのⅢ-Ⅳ期卵巣癌（卵管癌・腹膜癌を含む）症例について、後方視的検討を行った。検討項目は、年齢、病理組織型、進行期、debulking手術の種類と有無；PDS・interval debulking surgery (IDS), debulking手術の成績：complete surgery (R0)・optimal or suboptimal surgery (R1), myChoice[®]診断システム・BRACAnalysis[®]・FoundationOne[®]CDxの検査結果、維持療法の有無と種類、gBRCA変異（germlineBRCA；gBRCA）の有無、予後を調査した。

BRCA変異がなくともgenomic instability score (GIS) が42以上でHRD陽性とされた場合をHRD症例、それ以外でgBRCA変異を認めない症例をHR proficient症例 (HRp) とした。予後は、化学療法終了後に維持療法を行った症例で検討し、化学療法終了時点を0日としてベバシズマブやPARP阻害薬で維持療法を行った高異型度漿液性癌・類内膜癌における無病生存率 (PFS)、全生存率 (overall survival；OS) を調査した。PARP阻害薬の投与量は、オラパリブ初回投与量は600 mg/日、一段階減量で500 mg/日、二段階減量で400 mg/日とした。また、ニラパリブの初回投与量は200 mg/日、

一段階減量で100 mg/日とした。ただし、ニラパリブ投与前の体重が77 kgかつ血小板が150,000/ μ L以上の症例には、初回投与量300 mg/日、一段階減量で200 mg/日、二段階減量で100 mg/日とした。

本研究は、近畿大学医学部倫理委員会における中央一括倫理審査および各施設の承認を得て、オプアウトによる患者同意のもとで行った（承認番号：R04-096）。

統計的解析は、手術内容によるHRD陽性率をChi-square test, HRD症例の維持療法をFisher's exact test, 年齢をOne-way ANOVA, 予後はKaplan-Meier曲線およびlog-rank testで解析した。全ての統計解析はGraphPad Prism 9.5.1を用いて行い、P値<0.05を統計的に有意とした。

結 果

2020年10月から2022年2月までに初回治療を開始された進行卵巣癌は合計83症例であった。それらのうち、臨床試験に参加してBRCA変異はないが保険適用外でPARP阻害薬が使用された3例は除外して、80例を解析対象とした（図1）。組織型の内訳は高異型度漿液性癌60例（75%）、類内膜癌5例（6%）、明細胞癌7例（9%）、低異型度漿液性癌2例（2.5%）、その他6例（7.5%）であった。手術成績別（debulking手術の種類と有無、またその成績によって、PDS R0, IDSR0, PDS /IDSR1, debulkingなしの4群に分けた）では、PDS R0 21例（26%）、PDS R1 13例（16%）、IDS R0 15例（19%）、IDS R1 10例（13%）、debulking手術なし21例（26%）で、維持療法が行われた症例は56例（70%）であった（図1）。

症例の年齢中央値は60歳（38-86）であった。手術成績別に年齢中央値を見ると、PDS R0群：54歳（41-77）、IDSR0群：55歳（42-77）、PDS/IDS R1群：65歳（38-83）、debulkingなし群：75歳（43-86）であり、年齢による手術成績に有意差を認めた（図2A, $P<0.0001$ ）。

HRD検査は全体の65%（52/80例）でmyChoice[®]検査、FoundationOne CDx[®]もしくは

[illegible]

図1 III—IV期卵巣癌症例の一覧

該当する場合に黒塗りで示した。維持療法は、ペバシズマブのみの投与はPDS R0の2例（高異型度漿液性癌1例とその他の組織型1例）およびIDS R0の1例（高異型度漿液性癌）の3例のみ、それ以外の症例ではPARP阻害剤が投与されていた。

PDS ; primary debulking surgery, IDS : interval debulking surgery, R0 ; complete surgery, R1 ; optimal, suboptimal surgery, HRD ; homologous recombination deficiency, HRp ; HR proficient

はBRACAnalysis[®]による検索が行われ、高異型度漿液性癌の58% (35/60例) および類内膜癌の60% (3/5例)、さらにHRD検査を施行した症例では、それぞれ81% (35/43例) および60% (3/5例) がBRCA変異陽性もしくはHRD陽性症例で、いずれの分布も有意差を認めた(表1, 全体; $P=0.0169$, 検査施行症例; $P=0.0017$)。明細胞癌やそれ以外の組織型で検査が行われた症例は27% (4/15例) でHRD症例は認めなかった。そこで、HRD症例を認めなかった明細胞癌やその他の組織型を除いた高異型度漿液性癌と類内膜癌(65例)における手術成績別HRD陽性率をみると、PDSもしくはIDS R0が84% (22/26例) でPDSもしくはIDS R1が50% (6/12例) と有意にR0症例で陽性率が高かった(図2B, $P=0.0078$)。これらの症例に対してベバシズマブやPARP阻害剤による維持療法が行われた症例は65例中53例(82%)であった。HRD検査結果および手術成績別の維持療法の種類をみると(表2)、gBRCA変異のある5例で、オラパリブとベバシズマブ併用療

法 (PAOLAレジメン) が行われた症例はなく、R0症例4例中3例 (75%) にオラパリブが使われていた。HRD症例のうち、PAOLA1レジメンが行われた症例はR0を達成した症例が90% (18/20例) を占めた。gBRCA変異とHRD症例でPARP単剤療法を行った症例のうち、オラパリブはR0 4/5例 (80%) に選択されていたのに対し、ニラパリブを選択した症例は8/9例 (89%) がR0手術以外であり有意差を認めた ($P = 0.023$)。これらベパシズマブやPARP阻害薬で維持療法を行った高異型度漿液性癌と類内膜癌53例で、手術成績別に予後を比較した。観察期間中央値は14カ月 (3-31カ月) で、PFSは5群間で有意差を認めたがOSでは認めなかった (図3, PFS ; $P = 0.0009$, OS ; $P = 0.2714$)。PDS R0症例で再発したのは、間質性肺炎のためにニラパリブを1カ月半で中止したHRp症例のみであり、PAOLA1レジメン投与症例の再発は認めなかった。

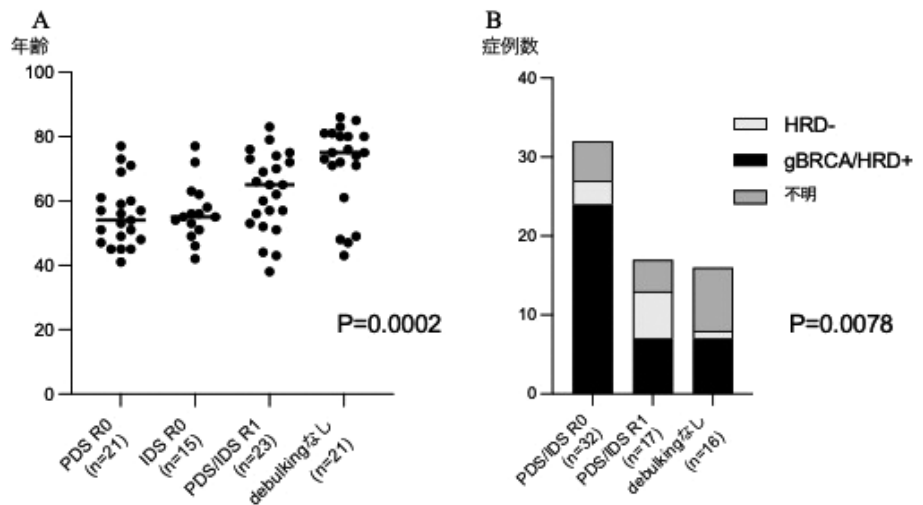


図2A 手術成績別年齢分布
症例の年齢中央値は60歳（38—86）であり，それぞれの群の中央値を横線で示した．年齢の分布による手術成績に差を認めた（ $P<0.0001$ ）．

図2B 高異型度漿液性癌と類内膜癌（65例）における手術成績別HRD検査結果
HRD症例を認めなかった明細胞癌やその他の組織型を除いた高異型度漿液性癌と類内膜癌（65例）における手術成績別HRD陽性率を示す．有意にR0症例で陽性率が高かった（ $P=0.0078$ ）．

表1 全症例における組織型ごとのHRD検査結果とHRD陽性率
明細胞癌やそれ以外の組織型でHRD症例は認めず，高異型度漿液性癌の58%および類内膜癌の60%，さらにHRD検査を施行した症例では，それぞれ81%および60%がBRCA変異陽性もしくはHRD陽性症例で，いずれの分布も有意差を認めた

HRD結果 \ 組織型	高異型度漿液性癌 n = 60	類内膜癌 n = 5	その他 n = 15	
gBRCA変異 (n=6)	5	1	0	
HRD (n=32)	30	2	0	
HRp (n=14)	8	2	4	
不明 n=28	17	0	11	
BRCA変異HRD陽性率 (全症例)	58%	60%	0%	P=0.0169
HRD陽性率 (検査施行症例)	81%	60%	0%	P=0.0017

（全体； $P=0.0169$ ，検査施行症例； $P=0.0017$ ）．
gBRCA変異；生殖細胞系列のBRCA1/2遺伝子変異

表2 高異型度漿液性癌あるいは類内膜癌に対する手術成績別PARP阻害剤の維持療法の
内訳とHRD結果

HRD症例のうち、オラパリブとベバシズマブ併用療法が行われた症例はR0が90%を占め、PARP単剤療法を選択した症例と比較して有意にR0が多かった。

HRD結果	維持療法	PDS R0	PDS R1	IDS R0	IDS R1	debulkingなし
gBRCA変異 n=6	O+B	0	0	0	0	0
	O	1	0	2	0	1
	N	1	0	0	0	0
	なし	0	1	0	0	0
HRD n=32	O+B	11	1	7	1	0
	O	1	0	0	0	0
	N	0	2	0	2	4
	なし	1	0	0	0	2
HRp n=10	N	2	1	1	3	1
	なし	0	2	0	0	0
不明 n=17	N	0	1	2	2	4
	Bev	1	0	1	0	0
	なし	0	1	1	0	4

B : bevacizumab, O : olaparib, N : niraparib

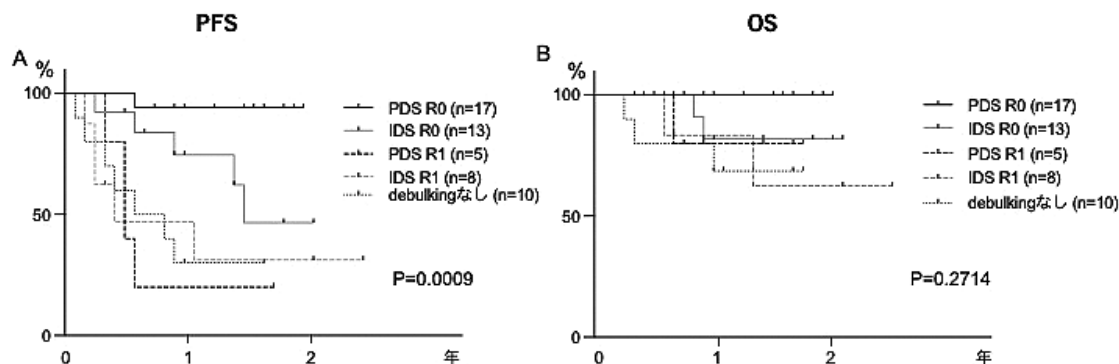


図3 化学療法終了後に維持療法を行った53例における手術成績別の予後

A : PFS 術後もしくは生検後に化学療法を行ってベバシズマブやPARP阻害薬で維持療法を行った症例のPFSは、R0群が最も良好で全体で有意差を認めた (P=0.0009)。

B : OS OSでもPDS R0群が最も予後は良好であった (P=0.2714)。

考 察

卵巣癌のうち明細胞癌や粘液性癌ではBRCA変異はほとんど認められないものの、他のHR経路の遺伝子変異 (HR変異) は、明細胞癌のうち28%, そして粘液性癌のうち16%に認められたと報告されている¹³⁾。しかし、それらのHR変異を伴う腫瘍がPARP阻害剤に感受性を

示すか否かについてのデータはなく、myChoice[®]診断システムのGISが陽性になるというデータもない。そして、これまでのPARP阻害剤の臨床試験はいずれも高異型度漿液性癌や類内膜癌を対象としてきた⁸⁻¹¹⁾。今回の調査において、対象施設でのHRD検査やPARP阻害剤の使用は、ほぼ高異型度漿液性癌と類内膜癌

に限られていた(図1)。これは、各施設が組織型に関する臨床試験の登録条件のデータを重視したためと考えられる。なお、今回の調査では明細胞癌やその他の組織型ではHRD症例はなく(図1, 表1)、やはりそれらの組織型ではPARP阻害剤の効果は得られがたいと考えられる。一方、高異型度漿液性癌におけるHRD陽性率は検査施行例中81%にも認められた(表1)。日本人の高異型度漿液性癌におけるHRD陽性率は67%(109/163例)であったと報告されている¹⁴⁾。今回のデータでHRD陽性率が高かった理由として、化学療法が奏効してPARP阻害剤の適応となるような症例ほど、HRD検査が行われているというようなバイアスが原因となった可能性がある。

本研究において、gBRCA変異とHRD症例38例中、オラパリブ単独投与が5例、PAOLA1レジメンが20例であった。オラパリブ単独投与が行われた理由としては、卵巣癌初回治療での維持療法の臨床試験ではSOLO-1試験が先行しており、長期経過後の有効性と安全性も含めたエビデンス¹⁵⁾が報告されていることが挙げられる。一方、HRD陽性かつPDS R0であった15例中11例、IDS R0であった9例中7例はPAOLA1レジメンであり、ニラパリブ投与症例はなかった(図1, 表2)。PAOLA-1試験のサブグループ解析において、PDS R0症例へのPAOLA1レジメン投与群の2年PFSは90%で、ベバシズマブ単独投与と比べた増悪リスクのハザード比は0.15と著明な効果を認めた¹⁶⁾。このデータがあること、PRIMA試験ではⅢ期のPDS R0症例が登録されておらず¹¹⁾、PDS R0症例へのニラパリブ投与のエビデンスが乏しいことによって、PDS R0症例へのPAOLA1レジメン投与が増加したと考えられる。一方、IDS R0症例ではPAOLA1レジメンが良いのか、他の維持療法のほうが良いのかについてはエビデンスがない。ただしバイオマーカー選択なしのデータにおける、PAOLA1レジメンのベバシズマブ単独投与群に対する増悪リスクのハザード比は、R0症例0.53、手術時残存腫瘍があつて化学療法後

に臨床上腫瘍が認められないcomplete response (CR) 症例0.44、一方で残存腫瘍を認めるpartial response (PR) 症例0.86であり¹⁰⁾、IDS R0症例はPR症例よりもPAOLA1レジメンの効果が得られやすいと考えられる。R1症例においてニラパリブ投与例が多い傾向があつたのは、オラパリブに比してニラパリブの方が腫瘍組織内への浸透性が高いこと⁴⁾と、PRIMA試験においてPR症例のハザード比が0.60とCR症例(ハザード比:0.60)と比べても効果が劣らない¹¹⁾というエビデンスが重要視されたためと思われる。ただし、PRIMAのPRの定義はCRに近く、対象集団が類似しているため差が生じなかった可能性もある。

HRpあるいはHRDの有無が不明の場合にニラパリブを投与するか、あるいはベバシズマブを投与するかについて判断材料とするための明確なエビデンスはない。しかし、対象の医療機関ではほぼニラパリブが用いられていた(図1, 表2)。この理由の1つとして、ニラパリブは投与できるタイミングが限られているのに比して、ベバシズマブは増悪した後でも投与可能であることが挙げられる。初回治療後の維持療法としてニラパリブを使用したPRIMA試験は、HRp症例に対してニラパリブがプラセボ群に比して増悪リスクのハザード比は0.41で、median PFS 14.0カ月 vs. 5.5カ月と延長した¹⁷⁾さらにアメリカで、3回以上化学療法歴のある卵巣癌に対してニラパリブの適応を取り下げたことも考慮すると、ニラパリブHRpもしくはHRD不明の症例における初回治療の維持療法として用いることが効果的であると考えられる。

ベバシズマブは15カ月で中止した後に増悪リスクの増加が認められ、2年時点ではPFSの上昇は認めないこと¹⁸⁾、そして、ベバシズマブは手術時残存腫瘍が1cmをこえる症例の中でも、CA125の推移から化学療法抵抗性と判断される群のみでOSを延長させた^{19,20)}ことを考慮すると、化学療法が奏功してニラパリブの適応になるような症例では、ベバシズマブよりはニラパリブを用いる方がよい可能性がある。よって、

ニラパリブは腫瘍減量術でR1の症例や、HRpもしくはHRDが不明で化学療法が奏効した症例の初回治療の維持療法として、投与することがより有用である可能性が考えられる。

手術成績と進行卵巣癌の予後の関連については、PDSを施行してR0となった例はR1症例と比較して良好な予後を示すことはよく知られている²¹⁾。手術における摘出率は、HGSCと類内膜癌のPDS/IDS R0症例でHRD陽性率が有意に高く(図2B)、BRCA陽性例で摘出率が高いとする今までの報告と矛盾しない結果であり^{22, 23)}、HRDの有無がPDS R0の重要な予測因子となる可能性がある。

一方、メタアナリシスによってIDSとPDSを比較すると、PFSとOSに差はなかったと報告されている²⁴⁾。しかし維持療法として広くPARP阻害剤を用いる現在において、手術成績と予後の関連が以前と異なるのかは不明である。PDS R0症例で再発した症例は1例であるが、その1例は薬剤の有害事象のために治療が不十分であった症例であった。したがって、予定どおりの薬物療法を行えた場合、現在のところPDS R0症例の再発はない。

PARP阻害薬を使用した症例での化学療法終了以降の予後は、PDS R0症例はその他IDS R0、PDS/IDS R1、debulkingなしの症例よりも有意にPFSを改善した(PFS; $P=0.0009$, OS; $P=0.2714$) (図3A, B)。PAOLA-1試験のサブグループのデータ¹⁶⁾を考慮すれば、施設間での治療技術的格差があったとしてもPDS R0症例に対してPAOLA1レジメンを投与できた症例の多くが治癒する可能性がある。

PDS R0とIDS R0でPAOLA1レジメンを施行した症例で予後に違いを認めたが、再発は1症例、死亡は0例であり、観察期間が短いことが影響していると考えられる。IDS R0へのPAOLA1レジメンの適応は今後の検討課題だが、現時点では多臓器合併切除など拡大手術ができる準備を整えて、PDS R0を目指すべきであると考えられる。本研究の進行卵巣癌症例の予後解析のデータは、進行卵巣癌へのPARP阻害剤

投与の有効性を示すエビデンスの1つになることが期待される。

ただし、本研究には後方視的に他施設で行った研究であるために複数の限界がある。1つは、維持療法以外の治療方針に施設間で違いがあるため、維持療法別の予後や減量休薬の基準などを統一できず、純粋な維持療法別の予後比較ができなかった。さらに、観察期間が短いことも予後検討が不十分である原因であり、引き続きそれらの検討を継続していく必要がある。

結 論

今回われわれは、対象の6施設において、初回治療にPARP阻害剤が広く用いられるようになった2020年10月以後に初回治療を開始した進行卵巣癌の維持療法に関するデータを集積した。そして組織型、手術成績、HRDの有無による維持療法の種類、予後に一定の傾向を認めた。今後、さらにそれらの症例をフォローアップして、PARP阻害剤の有用性を検証していきたい。

参考文献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター：がん種別統計情報・卵巣。 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/19_ovary.html#anchor1
- 2) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 3) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2484-2996, 2011.
- 4) Nakai H, Matsumura N : Individualization in the first-line treatment of advanced ovarian cancer based on the mechanism of action of molecularly targeted drugs. *Int J Clin Oncol*, 27 : 1001-1012, 2022.
- 5) Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, et al. : Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep*, 10 : 2757, 2020.
- 6) Takamatsu S, Yoshihara K, Baba T, et al. : Prognostic relevance of HRDness gene expression signature in ovarian high-grade serous carcinoma; JGOG3025-TR2 study. *Br J Cancer*, 128 (6) : 1095-1104, 2023.
- 7) Takaya H, Nakai H, Sakai K, et al. : Intratumor heterogeneity and homologous recombination deficiency of high-grade serous ovarian cancer are

- associated with prognosis and molecular subtype and change in treatment course. *Gynecol Oncol*, 156 : 415–422, 2020.
- 8) Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. : Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 366 : 1382–1392, 2012.
- 9) Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. : Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 379 : 2495–2505, 2018.
- 10) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. : Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 381 : 2416–2428, 2019.
- 11) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. : Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 381 : 2391–2402, 2019.
- 12) 日本婦人科腫瘍学会 : 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版. https://jsco.or.jp/guideline/ransou2020_update.html
- 13) Sugino K, Tamura R, Nakaoka H, et al. : Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients. *Sci Rep*, 9 : 17808, 2019.
- 14) Oda K, Aoki D, Tsuda H, et al. : Japanese nationwide observational multicenter study of tumor BRCA1/2 variant testing in advanced ovarian cancer. *Cancer Sci*, 114 : 271–280, 2023.
- 15) Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. : Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22 : 1721–1731, 2021.
- 16) Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, et al. : Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol*, 164 : 254–264, 2022.
- 17) Li N, Zhu J, Yin R, et al. : Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer : A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 9 (9) : 1230–1237, 2023.
- 18) Nakai H, Matsumura N : The roles and limitations of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*, 27 : 1120–1126, 2022.
- 19) You B, Purdy C, Copeland LJ, et al. : Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study. *J Clin Oncol*, 40 : 3965–3974, 2022.
- 20) Colomban O, Tod M, Peron J, et al. : Bevacizumab for Newly Diagnosed Ovarian Cancers: Best Candidates Among High-Risk Disease Patients (ICON-7). *JNCI Cancer Spectr*, 4 : pkaa026, 2020.
- 21) du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. : Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer : a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 115 : 1234–1244, 2009.
- 22) Glajzer J, Dan C Castetillo-Tong, Richter R, et al. : Impact of BRCA mutation status in tumor dissemination pattern, surgical outcome and survival in primary and recurrent high-grade serous ovarian in primary and recurrent high-grade serous ovarian cancer : a multicenter retrospective study by the ovarian cancer therapy-innovative models-prolong survival (OCTIPS) consortium. *Ann Surg Oncol*, 30 (1): 35–45, 2023.
- 23) soyong R Kim, Malcolmson J, Li X, et al. : The correlation between BRCA status and surgical cytoreduction in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 162 : 702–706, 2021.
- 24) Sarah L Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, et al. : Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7: CD005343, 2021.

【原 著】

**進行再発子宮体癌に対するレンバチニブ・ペムブロリズマブ併用療法における
前治療レジメン数は治療効果に影響するのか
～単施設における21例の使用経験から～**

荒 武 淳 一, 澁 谷 剛 志, 成 田 萌, 濱 崎 京 子
山 本 香 澄, 北 井 美 穂, 塩 崎 隆 也, 山 口 聡

兵庫県立がんセンター婦人科

（受付日 2023/11/16）

概要 レンバチニブ（lenvatinib）とペムブロリズマブ（pembrolizumab）の併用療法（Lp療法）はプラチナ製剤投与後の進行再発子宮体癌の二次治療として期待されるが、前治療レジメン数とLp療法の治療効果と安全性について検討したデータは乏しい。2022年1月から2023年9月までに当科でLp療法を施行したプラチナ製剤投与歴を有する進行再発子宮体癌21例を対象とし、治療効果と有害事象について後方視的に検討した。全体の奏効率は43%（CRはなくPR 9例）、観察期間中央値は9.3カ月で無増悪生存期間の中央値は未到達であった。全21例のうち、前治療レジメン数が1または2の症例は13例（62%）、3レジメン以上の症例は8例（38%）であり、それぞれを1・2L群、3L群と定義した。二群間で臨床背景や観察期間に差を認めなかった。1・2L群と3L群におけるLp療法の奏効率はそれぞれ30%と63%、（ $P=0.20$ ）、無増悪生存期間の中央値はそれぞれ未到達と11.4カ月（ $P=0.99$ ）であった。全症例の有害事象は、高血圧や甲状腺機能異常を高頻度に認め、Grade3以上の有害事象として免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎、腫瘍感染、急性胆嚢炎、消化管穿孔、腸管瘻を1例ずつ認めた。有害事象の発現は二群間で差を認めなかった。以上から、Lp療法は前治療レジメン数が多い症例に対しても治療効果を期待できると考えられた。〔産婦の進歩76（3）：222-228, 2024（令和6年8月）〕

キーワード：レンバチニブ、ペムブロリズマブ、子宮体癌

【ORIGINAL】

**Impact of the number of prior systemic treatment lines on lenvatinib and pembrolizumab
combination therapy for advanced or recurrent endometrial cancer :
Experience from a single institution in Japan with 21 cases**

Junichi ARATAKE, Takashi SHIBUTANI, Moyu NARITA, Kyoko HAMASAKI
Kasumi YAMAMOTO, Miho KITAI, Takaya SHIOZAKI and Satoshi YAMAGUCHI

Department of Gynecology, Hyogo Cancer Center

（Received 2023/11/16）

Abstract Lenvatinib and pembrolizumab combination therapy (Lp therapy) remains the preferred second-line therapy for platinum-resistant advanced or recurrent endometrial cancer. However, limited data exist on its efficacy in later treatment lines. We retrospectively analyzed 21 patients who received Lp therapy at our department. Cases were subsequently divided into two groups: the 1・2L group (one or two prior regimens) and 3L group (three or more regimens). The median follow-up period for all patients was 9.3 months. The objective response rate (ORR) was 43%, and the median progression-free survival (PFS) was not reached. Among the 21 cases, 8 were in the 3L group (38%). No significant differences in ORR (median, 30% vs. 63%) and PFS (median, not reached vs. 11.4 months) were observed between the two groups. The most common adverse events of any grade were hypertension (81%) and thyroid dysfunction (hypothyroidism 62% and hyperthyroidism 29%), with serious adverse events occurring in 6 cases (immune checkpoint

inhibitors related myocarditis, tumor infection, acute cholecystitis, gastrointestinal perforation, and intestinal fistula). No significant differences in the incidence of adverse events were noted between the two groups. Overall, we found that Lp therapy was effective regardless of the number of prior regimens. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 222-228, 2024(R6.8)]

Key words: lenvatinib, pembrolizumab, endometrial cancer

緒 言

本邦での子宮体癌の罹患患者数は13,113例と増加傾向にあり、その中の約21%をⅢ・Ⅳ期の進行期症例が占める¹⁾。切除不能進行再発子宮体癌に対する標準的な初回化学療法はTC療法 (Paclitaxel and Carboplatin combination therapy) またはAP療法 (Doxorubicin and Cisplatin combination therapy)²⁾とされているが、二次治療以降に関しては、これまでプラチナ製剤フリー期間 (platinum free interval; PFI)³⁾や薬剤交叉耐性を考慮して個別に治療を選択してきたのが現状である。近年、KEYNOTE-775/E7080-309試験 (KN775試験) において、プラチナ製剤投与歴のある進行再発子宮体癌に対して、単剤化学療法と比較し Lenvatinib (Len) と pembrolizumab (pem) の併用療法 (Lp療法) の全生存率の改善が示された⁴⁾。Lp療法は、今後プラチナ製剤投与後の二次治療として標準的な位置づけとなると考えられるが、前治療レジメン数が多い症例に対するデータは乏しく、KN775試験においても前治療レジメン数が3以上の症例はLp療法群で11例 (2.7%) しか含まれていなかった。このような患者集団に対するLp療法の適応に関して、有効性と安全性のさらなる評価が必要であると考えられた。そこでわれわれは、単施設における進行再発子宮体癌に対するLp療法の有効性、安全性と前治療レジメン数の治療成績への影響について、後方視的に検討した。

方 法

2022年1月から2023年9月までの間に当院でLp療法を施行したプラチナ製剤投与歴を有する進行再発子宮体癌21例を対象とした。前治療のレジメン数が1または2の群を1・2L群、3レジメン以上の群を3L群と定義した。Lenは1日1

回20 mgから経口投与を開始し、有害事象が発現した場合はKN775試験に準じて適宜休薬と減量を行った。pemは1回200 mgを30分かけて点滴静注、3週間間隔で投与を行った。全身状態は ECOG (eastern cooperative oncology group) のPS (performance status) を用いて評価した。効果判定は原則2サイクル投与ごとにCTを施行し、RECIST (response evaluation criteria in solid tumours) version 1.1⁵⁾に基づいて評価した。有害事象はCTCAE (common terminology criteria for adverse events) version 5.0を用いて評価した。

二群間の比較はFisherの正確確率検定およびMann-WhitneyのU検定を用いて行った。無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) はKaplan-Meier法を用いて算出し、Log-rank法を用いて検定を行った。統計ソフトはGraphPad Prism version 10.0.3 for Windows, GraphPad Softwareを使用し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差があるものとした。なお、本研究は事前に倫理委員会の承認を得て行った (院内承認番号G319)。

結 果

観察期間の中央値は9.3カ月 (1.1-18.8カ月) であった。全21例のうち、1・2L群は13例、3L群は8例 (38%) であり、二群間で観察期間に有意差を認めなかった (9.3カ月 vs. 11.1カ月, $p = 0.59$)。また、年齢、BMI (body mass index)、PS、組織型、MSI (microsatellite instability) 検査等の臨床背景についても二群間で有意差を認めなかった (表1)。

全21例の奏効率は43% (CR 0例, PR 9例) であり、1・2L群で30% (CR 0例, PR 4例)、3L群で63% (CR 0例, PR 5例) であった ($p = 0.20$) (表2)。PFSの中央値は1・2L群において

表1 全体集団と各群の患者背景

	全症例 (n=21)	前治療レジメン数		P 値
		1・2L群 (n=13)	3L群 (n=8)	
年齢 (range)	62.2 (42-78)	67 (43-77)	62.5 (42-78)	0.99
Body Mass Index (range)	25.8 (17.6-35.4)	27.4 (17.8-35.4)	25.3 (17.6-34.9)	0.76
PS no. (%)				0.85
0	10 (48%)	7 (54%)	3 (38%)	
1	10 (48%)	5 (38%)	5 (63%)	
2	1 (5%)	1 (8%)	0	
組織型				
類内膜癌	11 (52%)	7(54%)	4(50%)	0.99
その他	10 (48%)	6(46%)	4(50%)	
(その他の内訳)				
漿液性癌	3 (14%)	3	0	
明細胞癌	1 (5%)	0	1	
粘液性癌	1 (5%)	1	0	
癌肉腫	3 (14%)	1	2	
混合癌 (類内膜癌+漿液性癌)	2 (10%)	1	1	
MSI検査				
MSI-High	3 (14%)	2(15%)	1(13%)	0.99
MSS	18 (86%)	11(85%)	7(87%)	

PS; performance status, MSI; microsatellite instability, MSS; microsatellite stable

表2 全体集団と各群の奏効割合

	全症例 (n=21)	前治療レジメン数		P 値
		1・2L群 (n=13)	3L群 (n=8)	
CR	0	0	0	
PR	9	4	5	
SD	8	7	1	
PD	2	0	2	
評価なし	2	2	0	
奏効割合 (%)	43	30	63	0.20

CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progression disease.

未到達, 3L群は11.4カ月であった ($p=0.99$) (図1). 全症例のうち効果判定がPRであった症例の組織型の内訳は, 類内膜癌5例 (45%), 明細胞癌1例 (100%), 癌肉腫3例 (100%) であった.

有害事象についての詳細を表3に示した. 全症例において頻度が高かった有害事象は, 高血圧17例 (81%), 甲状腺機能低下症13例 (62%),

食思不振13例 (62%), 倦怠感13例 (62%) であった. また, Grade3以上の有害事象として, ICI (immune checkpoint inhibitors) 関連心筋炎Grade 4 1例, 腫瘍感染Grade 3 1例, 急性胆嚢炎Grade 3 1例, 消化管穿孔Grade 4 1例, 腸管瘻Grade 4 1例を認めた. Grade 3以上の有害事象の発生割合は, 1・2L群および3L群間で有意差を認めなかった ($p=0.20$). 1・2L群で副

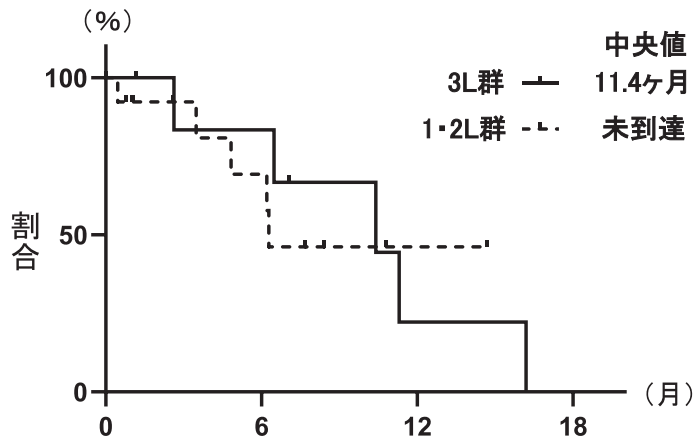


図1 無増悪生存期間
1+2L群と3L群の二群間

表3 全体集団と各群の有害事象

有害事象	全症例 (n=21)		1+2L群 (n=13)		3L群 (n=8)	
	Any	≥Grade3	Any	≥Grade3	Any	≥Grade3
高血圧	17 (81%)	6 (29%)	10 (77%)	5 (38%)	7 (88%)	1 (13%)
甲状腺機能低下症	13 (62%)	0	8 (62%)	0	5 (63%)	0
甲状腺機能亢進症	6 (29%)	0	4 (31%)	0	2 (25%)	0
倦怠感	13 (62%)	4 (19%)	7 (54%)	2 (15%)	6 (75%)	2 (25%)
食思不振	13 (62%)	2 (10%)	7 (54%)	1 (8%)	6 (75%)	1 (13%)
嘔声	10 (48%)	0	5 (38%)	0	5 (63%)	0
手足症候群	9 (43%)	1 (5%)	6 (46%)	1 (8%)	3 (38%)	0
下痢	9 (43%)	0	5 (38%)	0	4 (50%)	0
口腔粘膜炎	9 (43%)	0	6 (46%)	0	3 (38%)	0
皮疹	7 (33%)	0	5 (38%)	0	2 (25%)	0
蛋白尿	6 (29%)	2 (10%)	4 (31%)	2 (15%)	2 (25%)	0
関節痛	6 (29%)	0	4 (31%)	0	2 (25%)	0
血小板減少	5 (24%)	1 (5%)	4 (31%)	1 (8%)	1 (13%)	0
Lp療法を中止した有害事象						
ICI関連心筋炎	1 (5%)	1 (5%)	0	0	1 (13%)	1 (13%)
薬剤性心筋障害	1 (5%)	0	1 (8%)	0	0	0
腫瘍感染	1 (5%)	1 (5%)	0	0	1 (13%)	1 (13%)
急性胆囊炎	1 (5%)	1 (5%)	0	0	1 (13%)	1 (13%)
消化管穿孔	1 (5%)	1 (5%)	1 (8%)	1 (8%)	0	0
腸管瘻	1 (5%)	1 (5%)	1 (8%)	1 (8%)	0	0

Lp; lenvatinib and pembrolizumab combination therapy, ICI; immune-checkpoint inhibitors

表4 各群のレンパチニブ減量割合と初回減量までの日数

	1・2L群 (n=13)	3L群 (n=8)	p 値
Lenを減量した症例	11 (85%)	6 (75%)	0.62
減量なし	2 (15%)	2 (25%)	
14mg	5 (38%)	0	
10mg	6 (46%)	4 (50%)	
8mg	1 (8%)	2 (25%)	
4mg	2 (15%)	0	
初回減量までの日数 (範囲)	22 (5-64)	7.5 (4-107)	

Len; lenvatinib

作用中止となった症例は3例（関節炎Grade 3, 消化管穿孔Grade 4, 腸管瘻Grade 4）であった。その他はPD中止が4例であった。消化管穿孔および腸管瘻を発症した2例は、骨盤内の再発腫瘍病巣が大きく、画像検査上も腸管に広く接していた症例であった。3L群で副作用中止となった症例は1例でICI関連心筋炎Grade 4の症例であった。その他はPD中止が5例、本人希望での中止が1例であった。Lenの減量は1・2L群の85%, 3L群の75%に要し、二群間で減量を要した割合については有意差を認めなかった ($p=0.62$) (表4)。

考 察

全21例の奏効率は43%であり、PFSの中央値は未到達であった。これはKN775試験での全体集団の奏効率31.9%, PFS中央値7.2カ月とはほぼ同等の治療効果が得られていると考えられた⁴⁾。さらに当院においてはLp療法の承認前の段階で複数の前治療歴を有する症例が多かったため、1・2L群と3L群を定義し治療効果の比較検討を行った。その結果、両群間で臨床的には差を認めず、既往レジメン数が多い症例においてもLp療法は一定の効果が期待できると考えられた。

KN775試験における前治療レジメン数ごとのサブグループ解析では、前治療レジメン数が1の571症例においてLp療法群は単剤化学療法群に対してPFSのHR (hazard ratio) 0.49 [95 % CI (confidence interval) 0.41-0.60], OSのHR 0.63 (95%CI 0.52-0.76)であった。同様に前治療レジメン数が2の230症例においても、PFSのHR 0.68 (95 % CI 0.50-0.93), OS

に関してはHR 0.64 (95%CI 0.47-0.88)とLp療法群で良好な結果が示された。一方で、前治療レジメン数が3以上の症例は25症例、うちLp療法群は11例と少数例での検討でPFSのHR 0.61 (95%CI 0.17-2.18), OSのHR 0.69 (95%CI 0.26-1.82)であり、この集団に対するLp療法の有効性については現時点では議論の余地がある⁶⁾。Lp療法の既往レジメン数に関するその他の報告として、米国における全245症例の処方箋録を用いて前治療レジメン数と治療効果を検討したリアルワールドデータでは、3レジメン目以降でLp療法を開始した135症例の治療期間の中央値は5.8カ月で、2レジメン目で治療開始した110症例と同等の治療期間であり、本研究と矛盾しない結果であった⁷⁾。この報告ではMMR (mismatch repair) ステータスに関する情報は不明であったが、NCCNガイドラインではLp療法はMMRステータスを確認した上でpMMR (proficient MMR) の症例に対して推奨されている⁸⁾。本研究においても多くの症例がpMMRであり、このような症例においては前治療レジメン数が多い場合もLp療法が治療選択肢となる可能性がある。

一方で、前治療レジメン数が多くなると病状進行や有害事象によって全身状態が悪化するリスクがあり、PSの悪化はICIの治療効果に負の影響を与える可能性がある⁹⁾。二次治療の選択にあたっては早い段階でLp療法を検討すべきではあるが、多彩な有害事象の発生の可能性があることから一定数は適応とならない症例も存在する²⁾。KN775試験のコントロール群は単剤化学療法であったが、実臨床においてはTC療

法などのプラチナ製剤併用化学療法の再投与が行われることも多い。米国でのリアルワールドデータにおいても17%の症例においては2レジメン目にTC療法が選択されていた⁷⁾。さらに本邦の多施設観察研究によると、二次治療としてプラチナ製剤併用化学療法によりPFIが12カ月から24カ月未満の場合は奏効率61%、PFSの中央値7.8カ月、OSの中央値27.8カ月であり、PFIが24カ月以上の症例においては奏効率65%、PFSの中央値13.4カ月、OSの中央値43カ月とさらに良好な結果であった³⁾。以上から、実際の治療選択においてはMMRステータスとPFIを含めた個々の症例の状況に応じて個別に治療方針を決定することが重要であると考えられる。現在当院においてはNCCNガイドライン⁸⁾に準じてMMR statusを確認したうえで、原則としてpMMRの症例に対して可能な限り早期にLp療法を施行する方針としている。

組織型別の治療効果については、KN775試験では除外対象となっていた子宮癌肉腫の全3例でPRが得られた。過去の少数例の報告によると、Lp療法を施行した7例の子宮癌肉腫の再発症例のうち奏功例は認めなかったとされ、本研究とは相反する結果であった¹⁰⁾。現在婦人科領域の進行再発癌肉腫に対するLp療法の第Ⅱ相試験(NCT05147558)が進行中であり結果が待たれる。

副作用発現に関してはKN775試験で高い頻度で認められた高血圧、甲状腺機能異常、食思不振、倦怠感には本研究においても同様に高頻度に認めた。既往投与レジメン数が増えることによって骨髄抑制の発症頻度や重篤な有害事象の頻度は上昇せず、3レジメン以上の投与歴があっても投与前の全身状態や血液生化学検査が投与基準内であれば投与可能と考えられた。ただし、全症例においてLp療法中止に至った有害事象として、ICI関連心筋炎¹¹⁾、消化管穿孔、腸管瘻をそれぞれ1例認めた。心筋炎はKN775試験における発症率は0.2%であり比較的まれな合併症であるが、ICI関連有害事象の中でも高い死亡率が報告されている¹²⁾。そのため、当

院ではESC Guidelines¹³⁾に沿って、年齢、心筋障害既往歴、心毒性を有する治療歴(アントラサイクリン系抗癌剤使用歴や胸部放射線照射歴など)を確認し、12誘導心電図検査や心臓超音波検査、脳性ナトリウム利尿ペプチド検査を併用することで事前に心筋障害リスクの評価を行っている。また、治療中も投与開始後3サイクル目までは高感度トロポニンI測定と12誘導心電図検査を毎サイクルごと追加することで心筋障害の早期発見に努めている。消化管穿孔と瘻孔を発症した症例に関しては、いずれも大きな骨盤内再発病巣を有する症例であった。このような腫瘍径が大きな症例に関しては、画像上明らかな浸潤が認められない場合であっても消化管穿孔や瘻孔・穿通を生じる可能性があり、Lp療法の適応は特に慎重に判断する必要があると考えられた。

本研究の限界として単施設の少数例の後方視的検討であり、選択バイアスが大きいこと、またLp療法導入期の症例も含まれていることが挙げられる。治療効果に関しては3L群において奏効率は良好な傾向を認めたもののPD中止例が多く、PFSに関しては同様の傾向は認められなかった。症例数が少なく評価が不十分である可能性があり、後方レジメンにおけるLp療法の有効性については今後もデータを集積しさらなる検討が必要であると考えられた。

結 論

Lp療法は前治療レジメン数が多い症例に対しても一定の治療効果が期待できると考えられた。ただし、前治療レジメン数にかかわらず重篤な有害事象を複数例経験し、Lp療法の施行にあたっては適切な症例選択と有害事象の管理が必要である。

参考文献

- 1) 婦人科腫瘍委員会：2020年患者年報。日産婦誌。74：2372-2377, 2022.
- 2) 日本婦人科腫瘍学会：子宮体がん治療ガイドライン2023年版 第5版。金原出版、東京、2023.
- 3) Nagao S, Nishio S, Michimae H, et al. : Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: The

- SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *J Gynecol Oncol*, 131 : 567-573, 2013.
- 4) Makker V, Colombo N, Casado Herraes A, et al. : Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*, 386 : 437-448, 2022.
- 5) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. : New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Care*, 45 : 228-247, 2009.
- 6) Makker V, Colombo N, Casado Herraes A, et al. : Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol*, 41 : 2904-2910, 2023.
- 7) Wada K, Zhang J, Lee I, et al. : Real-world utilization of Lenvatinib and pembrolizumab combination therapy for the treatment of endometrial cancer in the USA. *Future Oncol*, doi: 10.2217/fon-2023-0058. 2023.
- 8) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms. Version1, 2024. <https://www.nccn.org/home>
- 9) Brueckl WM, Ficker JH, Zeitler G : Clinically relevant prognostic and predictive markers for immune-checkpoint-inhibitor (ICI) therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer*, 20: 1185, 2020.
- 10) Hunt JT, Chambers LM, Yao M, et al. : Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol Rep*, 37: 100840, 2021.
- 11) Nakazawa H, Yamaguchi S : Acute heart failure during lenvatinib plus pembrolizumab therapy. *Int J Gynecol Cancer*, 32: 817, 2022.
- 12) Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. : Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 4: 1721-1728, 2018.
- 13) Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. : 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*, 43: 4229-4361, 2022.

【原 著】

Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) による
子宮全摘術の導入経験出口 智 基, 馬 淵 誠 士, 坂 田 美 奈, 前 田 通 秀
角 張 玲 沙, 松 崎 慎 哉, 久 毅, 上 浦 祥 司

大阪国際がんセンター婦人科

(受付日 2024/1/17)

概要 目的：近年，必要最小限の侵襲を目指した手術が注目されている．婦人科疾患に対するnatural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) による子宮全摘術 (vaginally assisted NOTES hysterectomy；VANH) の導入期における安全性と有用性を検討する．方法：2022年8月から2023年11月までに実施したVANH症例を主な解析対象とし (VANH群：10例)，同期間に実施した腹腔鏡下単純子宮全摘術を比較対象とした (TLH群：10例)．患者背景，手術成績，術後疼痛，在院日数等について，後方視的に二群比較した．結果：VANHに伴った術中・術後の合併症は認めなかった．VANH群の10例中1例に，術中に子宮内膜症によるダグラス窩閉塞ありと判断し，TLHへ変更した．この1例を除く9例について検討したところ，VANHはTLHに比して出血量が多いものの，手術時間，術後疼痛の程度，排ガス確認日，入院期間の点で有意に優れていた．VANHの手術時間は，第1-2例目では2時間以上を要したが，徐々に手術時間が短縮し，第5例目に59分に至り，その後プラトー化した．結論：当院においてVANHを安全に導入することができた．腔式手術と腹腔鏡手術の経験を有する執刀医にとって，VANHは安全に実施可能な術式であるだけでなく，術後疼痛の軽減，早期社会復帰，整容性の観点において，患者に大きな恩恵をもたらす可能性があると考えられた．〔産婦の進歩76 (3): 229-236, 2024 (令和6年8月)〕

キーワード：VANH, TLH, 学習曲線, 後方視的研究, 低侵襲手術

【ORIGINAL】

vNOTES (transvaginal natural orifice transluminal surgery) hysterectomy :
initial experience at a single institution.Satoki DEGUCHI, Seiji MABUCHI, Mina SAKATA, Michihide MAEDA
Reisa KAKUBARI, Shinya MATSUZAKI, Tsuyoshi HISA and Shoji KAMIURA

Department of Gynecology, Osaka International Cancer Institute

(Received 2024/1/17)

Abstract Objective: To evaluate the safety and usefulness of vaginally assisted NOTES hysterectomy (VANH) by Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) for gynecological disorders conducted at a single institution. Methods: Patients who underwent VANH (VANH group: n=10) or laparoscopic total hysterectomy (TLH group: n=10) at our institution between August 2022 and November 2023 were identified. Then, patient characteristics, surgical outcomes, postoperative pain, hospital stay were compared retrospectively between the two groups. Result: There were no intraoperative or postoperative complications associated with VANH. In comparison with TLH, although VANH exhibited significantly greater blood loss, VANH was significantly superior to TLH in terms of operative time, degree of postoperative pain, date of confirmation of exhaust gas, and length of hospital stay. In VANH-group, VANH was converted to TLH in one patient (10%) as a result of obliterated posterior cul-de-sac due to endometriosis. Conclusion: The results of present study suggest that introducing VANH as an alternative to conventional TLH is safe and feasible, and may offer some advantages in selected women in terms of reduced postoperative pain, early return to society, and cosmetic appearance. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 229-236, 2024(R6.8)]

Key words: VANH, TLH, learning curve, retrospective study, minimal invasive surgery

緒 言

Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) は、口や膣、肛門、尿道口などの自然孔を用い、体表に傷をつけずに腹腔内にアプローチする内視鏡手術であり、2007年にMarescauxらが経膣的胆嚢摘出術として初めて報告した¹⁾。自然孔として膣を利用するのがvNOTES (transvaginal NOTES) であり、婦人科領域では、2012年に子宮全摘術が初めて報告されている²⁾。vNOTESは従来の膣式手術と腹腔鏡手術の利点を併せ持った低侵襲手術であり、腹壁に切開を加えることなく、子宮や付属器の摘出が可能である。本邦では、2020年1月にvNOTESにおける腹腔鏡下手術用器具のアクセスを可能とするGelPOINT® V-Path (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA USA) が承認され、低侵襲手術の1つとしてvNOTESを導入する施設が増加している。

これまでに子宮全摘 (vaginally assisted NOTES hysterectomy ; VANH) および付属器摘出術のそれぞれについて、従来の腹腔鏡手術 (total laparoscopic hysterectomy ; TLH) とVANHを比較するRCT (randomized control trial) が実施されており^{3,4)}、子宮全摘を対象としたRCT (HALON 試験) では、VANHはTLHと比較して手術時間と在院期間が短縮し、術後疼痛が軽減、また術後合併症も低率であった³⁾。また、付属器摘出術を対象としたRCT (NOTABLE試験) でも同様の結果が報告されているが⁴⁾、いずれのRCTも欧米諸国で実施されたものであり、体格が大きく異なる日本人女性におけるVANHの安全性、有用性は十分に検討されていない。また、日本人婦人科医におけるVANHの手術時間の学習曲線についての報告は少数にとどまる⁵⁾。

当科では2022年8月にVANHを導入した。本研究では、2023年11月までに実施したVANH (10例) について、同時期に実施したTLH (10例) を対照として手術手技および手術成績を分析し、その結果を文献的考察と共に報告する。

方 法

2022年8月から2023年11月までに当院で同一術者が実施したVANHとTLHは10例ずつあり、これらをそれぞれVANH群、TLH群として、患者背景、手術成績を両群で比較検討した。全ての手術は、膣式単純子宮全摘術 (vaginal total hysterectomy ; VTH) ・TLHともに100例以上の経験を有する一術者が実施した。

患者背景、手術成績、術後疼痛、在院日数等について、後方視的にVANH群とTLH群で比較検討した。また、VANHを完遂した9症例の手術時間について、学習曲線を作成するとともに、VANH導入初期4例を導入初期群、続く5例を導入後期群として二群比較した。本研究は、後方視的観察研究として、院内の倫理委員会の承認を得て実施した。

VANHを実施するに際しては、従来の腹腔鏡下手術子宮全摘術の説明に加え、以下の6点を説明している：①VANHは腹腔鏡手術の一種として保険承認された術式であり、②腹壁に切開を加えることなく、子宮や付属器の摘出が可能である、③従来のTLHより整容性に優れ、術後疼痛が軽く、在院期間が短縮する可能性があるが、本邦における安全性・有用性の検討は十分ではない、④悪性疾患に対するVANHの安全性や長期予後は不明である、⑤良性疾患・悪性疾患ともに、国内外の研究成果は、VANHの有用性を示唆しているが、当院での実施にあたっては、診療科の中で症例ごとに適否を慎重に判断する、⑥安全性が担保できないと判断した際には、VANHからTLHや開腹手術に移行する可能性がある。

当院におけるVANHは、良性疾患 (子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮頸部異形成) もしくはIA期子宮体癌、IA1期子宮頸癌を対象とし、子宮の大きさが手拳大以上の症例、骨盤内炎症性疾患や子宮内膜症により高度な癒着が予想される症例を除外している。経膣分娩歴を有する症例を基本とするが、未経産婦であっても術前診察で膣が十分に進展する症例を除外対象としていない。これらの基準を満たす症例のうち、とくに

整容性を重視する女性，早期の社会復帰を希望する女性に対しては，VANHを推奨し，それ以外の症例にはTLHを推奨することを基本とした。

VANHの実際について説明する．モニターは患者の正中頭側に配置している．患者を全身麻酔下に碎石位として，術者は患者の正中やや右側に，また助手は正中やや左側に座り，以下の手順で手術を実施した（図1）．

当院における良性疾患に対するVANHの概要を述べる．

1. 従来のVTHと同様に，子宮腔部を把持・牽引し，前後の腔壁に100万倍希釈アドレナリ

ン含有生理食塩液を局注し，液性剥離を行う．

2. 子宮頸部周囲の腔粘膜を全周性に切開し，ダグラス窩腹膜，膀胱子宮窩腹膜を開放する．
3. バッセルシーリングシステム（ENSEAL[®] X1：エチコン社）を用いて左右の仙骨子宮靱帯を切離する．続いて，子宮頸部を切除ラインの対側・頭側方向にトラクションをかけることで，尿管との距離を確保してから，子宮傍組織を尾側から頭側に向かって切断する．
4. GelPOINT[®] V-Path・トランスヴァジナルアクセスプラットフォーム（図2）を装着し，15度の頭低位として気腹（10 mmHg）を開

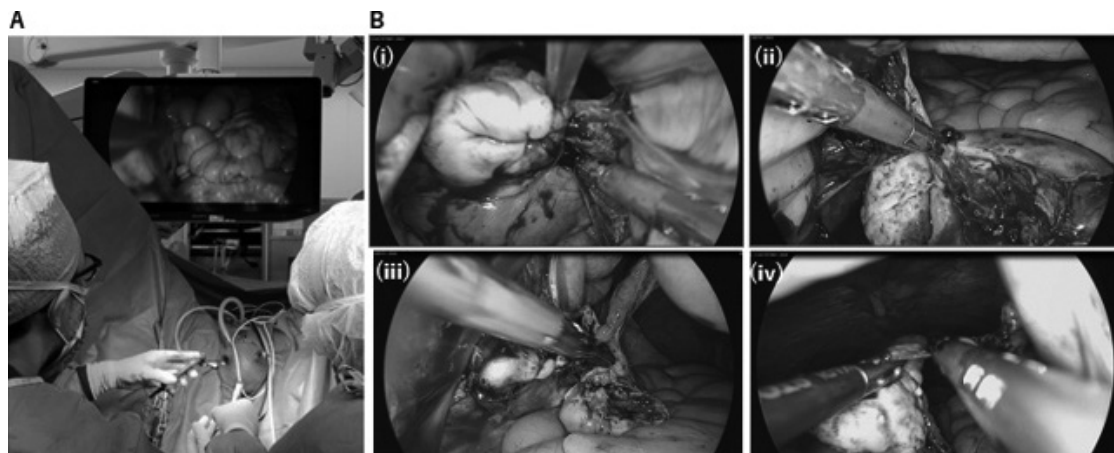


図1 当院におけるVANH

A：VANH手術時の術者（左）と助手（右）の配置および患者体位（碎石位）

B：術中所見（各部位の切除場面の代表例：ENSEAL[®]を使用），（i）左子宮傍組織の切除，

（ii）右卵巢固有靱帯の切除，（iii）右卵管の切除，（iv）左骨盤漏斗靱帯の切除

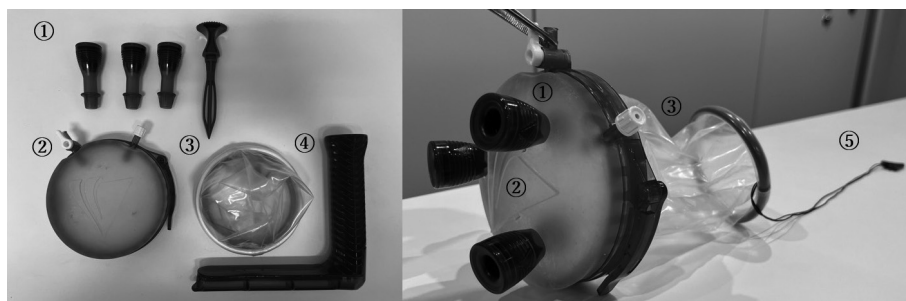


図2 GelPOINT[®] V-Path・トランスヴァジナルアクセスプラットフォーム

①スリーブ・オブチュレーター，②GelSeal[™]キャップ，③Alexis[®] O リトラクター，

④Alexis O リトラクター挿入用イントロデューサ，⑤コードループ・テザータグ

始 (図 1A). Gelseal キャップの6時には10 mmの斜視鏡, 10時には有窓把持鉗子, 2時にベッセルシーリングシステム (ENSEAL® X1: エチコン社) を挿入し, 操作を開始する.

5. 子宮頸部を正中頭側に押し込み, 片側の子宮傍結合織・円靱帯をENSEAL® X1で切離す. 尿管の走行を腹膜下に透視して確認後に, 卵巣を温存する場合は卵巣固有靱帯を切離, 子宮を摘出する.
6. 子宮に加えて卵巣も摘出する場合は, 子宮付着側から卵管采側に向かって卵管間膜を切離して卵管を摘出する. 子宮に加えて卵管卵巣も摘出する場合は, 子宮付着側から卵巣側に向かって後腹膜を切離し, 骨盤漏斗靱帯を切断して付属器を摘出する.
7. 止血を確認した後, GelPOINT® V-Path・トランスヴァジナルアクセスプラットフォームを抜去する. 腔断端を全層連続縫合で閉鎖し, 手術を終了.

悪性腫瘍を対象とするVANHでは, 腫瘍細胞の飛散を防止するための工夫が必要である. 子宮体癌 (術前のMRIや超音波検査で筋層浸潤を疑わせる所見がないIA期の類内膜癌) の場合は, 十分な腔洗浄の後に2-0バイクリル糸で外子宮口を閉鎖する. また, IA1期子宮頸癌の場合は, 腔を1 cm程度切除して腔カフを形成する. これらの悪性腫瘍に対する腹腔内操作ではまず両側卵管にクリッピングを行い, 卵管および卵巣固有靱帯の切断は, クリップの外側で実施するようにしている. 子宮傍組織の切除に当たっては, 子宮頸部をぎりぎりに切除せず基靱帯に約1 cmの余裕をもって切除し, 腔壁は約1 cm切除している. その際には, 子宮頸部を対側かつ頭側方向に十分に牽引することで, 子宮傍組織の切除ラインと尿管の距離を確保し, 尿管損傷のリスクを最小化している.

良性・悪性を問わず, 術後出血に備えてのインフォメーションドレーンの腹腔内留置は行っていない.

感染性合併症の発症予防には第二世代セフェ

ム系抗生物質を用い, 手術当日のみに投与することを基本とした. 手術開始時1回目, 術中は3時間ごとと指示しているが, 実際は3時間以内に手術が終了するため, 2回目の投与はない. 帰宅後3時間後に2回目の投与を実施している.

術後の疼痛管理は, 自己調節鎮痛法 (patient controlled analgesia: PCA) を基本とし, 術後48時間, 経静脈PCA (IV-PCA; フェンタニルを使用) を行った. IV-PCA終了後は, 必要に応じて鎮痛薬 (経口または経静脈) を追加投与した.

VANHとTLHは同一のクリニカルパスを使用し, 術後6日目退院を基本としている. 手術前日の入院とし, 術翌日から離床を開始する. 術後の回復の進み具合を見ながら, 疼痛が自制内となり, 自宅生活可能と判断した場合, 患者と相談の上, 早期退院を許可している.

解析はEZRを用いて行った⁶⁾. 名義変数の比較検討には χ^2 検定を, 連続変数の比較にはMann-Whitney U検定を行い, いずれの場合も p 値 <0.05 をもって有意差ありとした.

結 果

本検討における20例の患者背景および手術成績を表1に示す. VANH群の平均年齢およびBMIは, それぞれ50.4歳および23.1 kg/m²であり, TLH群の59.6歳および23.4 kg/m²と同等であった. VANH群には腹部手術の既往, 子宮内膜症の既往, 経腔分娩未経験者がそれぞれ1例, 1例, 2例含まれていた. 一方, TLH群には腹部手術の既往, 子宮内膜症の既往, 未産婦がそれぞれ0例, 0例, 3例含まれていた. VANH群, TLH群ともに, 4例の悪性疾患を含んでいた.

TLH群では開腹移行を認めなかったが, VANH群では, 1例 (10%) において, ダグラス窩および膀胱子宮窩の閉鎖のため, TLHに移行していた. この例は, 卵巣子宮内膜症に対して2度の開腹歴を有し, 経腔分娩歴のない女性であった.

術式の変更が必要であった1例を除いたVANH群における手術時間, 出血量, 在院期

表1 患者背景および手術成績

		VANH (n=10)	TLH (n=10)	P値
患者背景				
年齢 (歳)	中央値	52 (44-59)	58 (39-74)	0.15
BMI (kg/m ²)	中央値	21.6 (19.2-33.0)	23.2 (19.0-28.3)	0.62
腹部手術の既往		1 (10%)	0	1
子宮内膜症の既往		1 (10%)	0	1
経膈分娩未経験者		2 (20%)	3 (30%)	1
疾患名 : n (%)	子宮頸癌 (IA1期)	2 (20%)	0	
	子宮体癌 (IA期)	2 (20%)	4 (40%)	
	子宮頸部高度異形成	5 (50%)	6 (60%)	
	分葉状子宮頸部腺過形成	1 (10%)	0	
手術成績				
術中の術式変更	症例数 (%)	1 (10%)	0	1
摘出子宮重量 (g)*	平均値	86.4	78.7	0.93
手術時間 (分)*	平均値	95.1	139	0.01
出血量 (ml)**	平均値	92.5	4	0.006
在院日数*	平均値	6	8	0.01
周術期合併症*	症例数 (%)	0	0	
術後感染症*	症例数 (%)	0	0	
膈断端離開*	症例数 (%)	0	0	
術中・術後輸血*	症例数 (%)	0	0	
再入院 (4週間以内)*	症例数 (%)	0	0	
排ガス確認日 (術後病日)*		1	2	<0.003
鎮痛薬使用回数**	中央値 (range)	1 (0-2)	6 (0-10)	0.048

*腹腔鏡手術に移行した1例を除いて解析。

*手術用ドレープに付着した血液や腹腔内から回収しきれない出血を含まない。

*術後5日間における鎮痛薬の使用回数 (IV-PCAを除く)。

間の平均値は、それぞれ95.1分、92.5 mL、6日であり、TLH群の139分、4 mL、8日との間に有意差を認めた。

VANH群・TLH群ともに、Clavien-Dindo分類 Grade2以上の術中・術後合併症を認めず、膈断端離開例、輸血例、再入院例も認めなかった。VANH群の排ガス確認日および鎮痛薬使用回数は、TLH群より有意に低い値であった。

術式の変更が必要であった1例を除いたVANH症例の手術時間の学習曲線を図3に示す。最初の2例の手術時間は2時間以上であったが、経験を重ねるごとに手術時間の短縮が見られ、5例目に59分に至り、以降は70分前後でプラトー化した。導入後期群の5例の平均手術時間は72分であり、導入初期群の4例の124分より手術時間が有意に短かった ($P=0.016$)。

考 察

本研究は、婦人科疾患に対するvNOTESに

よる子宮全摘術 (VANH) の導入期における安全性と有用性を後方視的に検討したものである。少数での検討ではあるが、VANHに伴った術中・術後の合併症は認めなかった。また、TLHに比してVANHは出血量が多いものの、手術時間、術後疼痛の程度、排ガス確認日、入院期間の点で有意に優れていた。これらは、VANHの低侵襲性と導入時の安全性を示唆する結果と解釈できる。

VANHはVTHの長所を引き継ぎつつ、弱点 (付属器摘出術が困難) を克服した術式であり、最大の利点は「お腹を切らずに」子宮と付属器を切除できること、つまり高い整容性にある。また、その結果としての術後疼痛の軽減、低侵襲性を兼ね備え、早期の退院・社会復帰が可能となるため、患者さんの満足度が非常に高い低侵襲手術といえる^{3,7,8)}。また術者の利点として、上腹部の手術既往がある症例 (膈周囲の癒着が

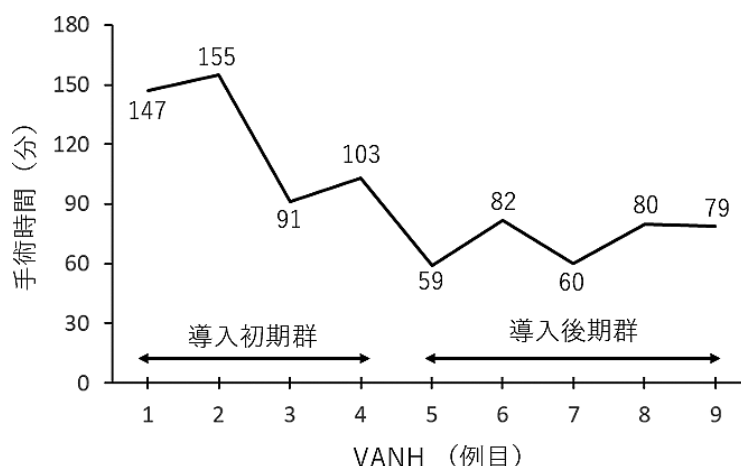


図3 VANHの手術時間に関する学習曲線

腹腔鏡手術に移行した1例を除いた9例について手術時間の経時的変化を解析した。導入後期群の手術時間（平均72分）は、導入初期群の手術時間は（平均124分）に比して有意に短かった（ $P=0.016$ ）。

予想される）にもトロッカー挿入時の合併症も回避できる可能性があり、また術者は座位で正面を向いて操作ができるため、通常の腹腔鏡手術よりも体への負担が少ない。

本研究において、VANH群で術後疼痛の程度が有意に低かったことは、過去の報告とも一致しており^{3,7,8)}、これは腹壁の皮膚・筋肉・筋膜・腹膜の損傷が回避できるためと考えられる。TLHに比してVANHで出血量が多くなったが、VANHに伴う出血の大半は、手術開始時に全周切開した腔壁およびその周辺からであった。これは、当院では、腔の全周切開をコールドメス、また仙骨子宮靱帯および子宮傍組織の一部をENSEAL[®]だけではなく、メイヨー剪刀を用いて無結紮で行っていることに起因したと考えられ、今後は使用機器を工夫することにより改善できると考える。

本研究では、VANHの手術時間はTLHより有意に短かった。これは、過去のRCTや後方視的観察研究の結果と矛盾しない^{3,9)}。VANHとTLHを比較したシステマティックレビューでもVANHは手術時間、入院期間、術後疼痛において有意に低い値を示し、出血量や合併症の頻度は同等と報告されている^{7,8)}。しかし、

TLHに比して、VANHの手術時間が長いとする報告も散見される^{5,10)}。これらの相反する結果は、術者がVTHまたはTLHにどれだけ習熟していたかを反映している可能性がある。VANHの手術時間が短縮しプラトーに達するのは10-20例と報告されているが⁹⁾、われわれの検討では、5例目までに手術時間が大幅に短くなり、後5例（導入後期群）の手術時間の平均は72分と、前4例（導入初期群）の手術時間（平均値124分）より有意に短縮していた。われわれの導入後期群の手術時間（72分）は、過去のWangらの報告（平均手術時間76分）と同等であったものの¹¹⁾、前述のHALON試験では、VANHの手術時間の平均値は41分（われわれの手術時間の60%程度）と報告されている³⁾。Wangらは、腹腔鏡と経腔手術の両者に習熟した外科医にとって、VANHの初期学習に必要な症例数は約20例であるが、複雑な症例に取り組むことで手技を熟練させ、手技を完全に習得するには合計180例の執刀経験が必要と報告している¹¹⁾。これを参考にすると、われわれのVANH手技に改善の余地があることは明白であり、さらに経験を重ねることにより、手術時間の短縮、出血量の減少、また腹腔鏡移行例を

減少させることが可能と考える。

われわれの研究成果を含め、これまでの報告は、VANHがTLHと同様に安全であり、さらに低侵襲である可能性を示唆するものであるが^{3,7,8)}、VANHを闇雲に推奨するものではない。まず、VANHは全ての症例に適応できる訳ではないことを認識すべきである。例えば気腹や頭低位が困難な症例、未産婦などの腔が狭い症例にはVANHを適用すべきではない。また、子宮内膜症を含めた高度の骨盤内癒着が予想される症例の場合は、腹腔内に到達できない可能性がある。われわれのVANH群の症例でも、1例(10%)は膀胱子宮窩とダグラス窩が解放できず、膀胱・直腸損傷を回避すべく腹腔鏡手術に移行しており、その後の腹腔鏡手術で子宮内膜症による凍結骨盤の状態が確認されている。この症例は、卵巣子宮内膜症に対して二度の開腹歴があり、経腔分娩未経験者であったが、術前の内診にて腔が十分に広がり、子宮の可動性に問題がなかったためVANHの対象とした。VANHで治療された750例の後方視的検討では、膀胱損傷がVANHに特有の合併症として報告されていることも踏まえ¹²⁾、高度な子宮内膜症、直腸手術の既往、複数の帝王切開既往を有する女性、未産婦かつ腔が狭い症例にはVANHの適応は避けるべきと考える。VANHにおいては、子宮頸部の輪切切開から膀胱子宮窩腹膜・ダグラス窩腹膜の開放に至るまでが重要な操作であり、これらが完了すれば、後の操作でつまづく可能性はきわめて低い。腔式手術の経験が有利に働く術式であることは明白であり、腔式手術に習熟していない術者がVANHの導入を試みる場合は、既報と同様に骨盤臓器脱を対象とするのが無難と考えられる^{13,14)}。

本研究の結果はVANHの低侵襲性、有効性、導入における安全性を示唆するが、少数の症例を対象とした単施設の後方視的観察研究であるため、さまざまなバイアスを除外できない。また、当院では、VTHとTLHを100例以上経験した医師が執刀を担当したが、腔式手術の未経験者が導入を試みる場合の安全性や手術成績は、

今回の結果と異なる可能性もある。

海外で実施されたRCTでは、良性疾患に対するvNOTESによる単純子宮全摘術または付属器摘出術が、腹腔鏡下手術と同等またはそれ以上に低侵襲であることが報告されているが³⁾、本邦からの研究は少なく、小規模かつ後方視的なものに限定される^{5,13,14)}。また、子宮体癌に対するvNOTESを用いたstaging surgery(子宮全摘術、付属器摘出術、骨盤リンパ節切除術)が腹腔鏡手術と同等のQualityであることを示唆する報告や^{15,16)}、子宮頸癌に対する広汎子宮全摘の実施可能性も報告されているが¹⁷⁾、悪性腫瘍を対象としたRCTは存在しない。悪性疾患に対してVANHの適用する際の懸念として、腹水細胞診採取や腹腔内観察の困難さが挙げられる。われわれの経験では、ダグラス窩を開放する際に流出する腹水を採取でき、骨盤の洗浄腹水を採取することも可能であった。また、まだ頭低位にする前に腹腔鏡(斜視)を頭側にすすめることで、腹腔内全体の観察も可能であった。一方、早期子宮頸癌をVANHの対象として考慮する場合は、低侵襲手術では骨盤内再発が多く、予後は開腹手術に比べて不良であることを示したLACC studyの結果も念頭に置く必要があると考える¹⁸⁾。

現在、vNOTESは、良性疾患に対する子宮全摘術や付属器摘出術だけでなく^{3,4)}、仙骨腔固定術¹⁹⁾、子宮頸癌に対する広汎子宮全摘術¹⁷⁾、また子宮体癌に対するセンチネルリンパ節生検¹⁶⁾、リスク低減卵管卵巣摘出術²⁰⁾などに応用されており、今後さらなる術式の発展が期待される。今後、本邦でも多施設による大規模な前向き比較臨床試験を実施し、vNOTESによる婦人科手術の安全性と有効性を検証するとともに、VANHに適した症例または疾患が見出されることを期待したい。

結 論

当院においてVANHを安全に導入することができた。腔式手術と腹腔鏡手術の経験を有する執刀医にとって、VANHは安全に実施可能な術式であるだけでなく、術後疼痛の軽減、早

期社会復帰，整容性の観点において，患者に大きな恩恵をもたらす可能性を有する。VANHを試みた10例中1例はTLHに移行せざるを得なかった経験を活かし，今後，vNOTESを安全に適用しうる疾患や除外基準を明確化するとともに，腔式手術の未経験者での安全性や手術成績の経時的な変化，長期予後，患者満足度も検討して参りたい。

参考文献

- Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, et al. : Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg*, 142: 823-827, 2007.
- Su H, Yen CF, Wu KY, et al. : Hysterectomy via transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) : feasibility of an innovative approach. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 51: 217-221, 2012.
- Baekelandt JF, De Mulder PA, Le Roy I, et al. : Hysterectomy by transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery versus laparoscopy as a day-care procedure: a randomised controlled trial. *BJOG*, 126: 105-113, 2019.
- Baekelandt J, De Mulder PA, Le Roy I, et al. : Adnexectomy by vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery versus laparoscopy: results of a first randomised controlled trial (NOTABLE trial) . *BJOG*, 128: 1782-1791, 2021.
- 榊原洸太, 菅野 潔, 仙波恵樹, 他 : Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) による子宮全摘術の初期経験. 日産婦内視鏡会誌, 38 : 42-47, 2022.
- Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48: 452-458, 2013.
- Chaccour C, Giannini A, D'Augè T, et al. : Hysterectomy using vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery compared with classic laparoscopic hysterectomy: a new advantageous approach? a systematic review on surgical outcomes. *Gynecol Obstet Invest*, 88: 187-196, 2023.
- Housmans S, Noori N, Kapurubandara S, et al. : Systematic review and meta-analysis on hysterectomy by vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) compared to laparoscopic hysterectomy for benign indications. *J Clin Med*, 9: 3958, 2020.
- Wang CJ, Huang HY, Huang CY, et al. H : Hysterectomy via transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery for nonprolapsed uteri. *Surg Endosc*, 29: 100-107, 2015.
- Kim SH, Jin CH, Hwang IT, et al. : Postoperative outcomes of natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted vaginal hysterectomy and conventional laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: a comparative study. *Obstet Gynecol Sci*, 61: 261-266, 2018.
- Wang CJ, Go J, Huang HY, et al. : Learning curve analysis of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic hysterectomy. *BMC Surg*, 19: 1-7, 2019.
- Baekelandt J, Kapurubandara S : Benign gynaecological procedures by vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) : complication data from a series of 1000 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 256: 221-224, 2021.
- 青木 瞳, 石塚貴紀, 庄とも子, 他 : GelPOINT® V-Pathを用いた経腔的内視鏡手術 (vNOTES) の初期経験. 日産婦内視鏡会誌, 36 : 142-145, 2020.
- 那須洋紀, 朴 鐘明, 田崎和人, 他 : 経腔的内視鏡手術 (vNOTES) の導入と初期経験. 日産婦福岡会誌, 67 : 46 : 62-67, 2022.
- Oh SH, Park SJ, Lee EJ, et al. : Pelvic lymphadenectomy by vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 153: 211-212, 2019.
- Lee CL, Liu HM, Khan S, et al. : Vaginal natural orifice transvaginal endoscopic surgery (vNOTES) surgical staging for endometrial carcinoma: the feasibility of an innovative approach. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 61: 345-352, 2022.
- Baekelandt J, Chuang L, Ortega J, et al. : A new approach to radical hysterectomy: First report of treatment via vNOTES for cervical cancer. *Asian J Surg*, 46: 1852-1853, 2023.
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. : Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*, 379: 1895-1904, 2018.
- Lu Z, Hua K, Chen Y, et al. : Standard practice of presacral exposure during transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery for sacrocolpopexy. *BJOG*, 129: 1004-1007, 2022.
- Goldenberg M, Burke YZ, Matanes E, et al. : Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) for prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Surg Oncol*, 35: 79-80, 2020.

【原 著】

卵子提供妊娠における胎盤異常を含む周産期予後の検討

高橋直子^{1, 2)}, 三宅達也¹⁾, 本多秀峰¹⁾, 伊藤風太^{1, 3)},
伴田美佳¹⁾, 瀧内 剛^{1, 4)}, 味村和哉^{1, 5)}, 木村 正¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 産科婦人科学

2) 住友病院 婦人科

3) 大阪急性期・総合医療センター 産科・婦人科

4) 大阪大学大学院医学系研究科 先端ゲノム医療学 共同研究講座

5) 大阪大学医学部附属病院 遺伝子診療部

(受付日 2024/2/1)

概要 大阪大学医学部附属病院における卵子提供 (oocyte donation; OD) 妊娠例と非OD妊娠例を比較し、胎盤異常を含む周産期予後について検討した。2008年1月から2023年6月に当院で分娩した出産時年齢42歳以上のOD妊娠群31例、自己卵による体外受精での妊娠 (autologous oocyte; AO) 群188例、人工授精を含む自然妊娠 (natural conception; NC) 群177例の3群に関して、患者特性、分娩方法、周産期・新生児合併症を後方視的に比較検討した。非アジア人、多胎、妊娠22週未満の流死産は除外した。OD群の分娩時母体年齢中央値は48歳 (42-57歳) でAO・NC群 (43歳, 43歳, $p<0.01$) と比較して有意に高く、初産婦 (OD: 83.9%, AO: 61.1%, NC: 36.2%, $p<0.01$)、慢性高血圧症合併 (OD: 19.4%, AO: 5.9%, NC: 4.5%, $p<0.01$) が多かった。またAO・NC群と比較して緊急帝王切開率が有意に高く (OD: 58.1%, AO: 34.6%, NC: 18.6%, $p<0.01$)、妊娠高血圧症候群 (OD: 38.7%, AO: 16.0%, NC: 16.4%, $p=0.014$)、妊娠糖尿病 (OD: 29.0%, AO: 12.8%, NC: 9.6%, $p=0.016$) の合併が多かった。さらに、癒着胎盤 (OD: 29.0%, AO: 6.4%, NC: 2.3%, $p<0.01$) の有意な増加を認めた。OD群ではAO・NC群に比し癒着胎盤を含む周産期合併症の割合が増加していた。OD妊娠希望者には適切な妊娠前カウンセリングや周産期管理を提供することが必要である。〔産婦の進歩76 (3): 237-243, 2024 (令和6年8月)〕

キーワード: 卵子提供妊娠, 周産期予後, 周産期合併症, 癒着胎盤, 胎盤異常

【ORIGINAL】

Prevalence of obstetric complications including placental abnormality in pregnancies after oocyte donation at a single center in Japan

Naoko TAKAHASHI^{1, 2)}, Tatsuya MIYAKE¹⁾, Hidemine HONDA¹⁾, Futa ITO^{1, 3)},
Mika HANDA¹⁾, Tsuyoshi TAKIUCHI^{1, 4)}, Kazuya MIMURA^{1, 5)} and Tadashi KIMURA¹⁾

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

2) Department of Gynecology, Sumitomo Hospital

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka General Medical Center

4) Department of Clinical Genomics, Osaka University Graduate School of Medicine

5) Department of Genetic Counseling, Osaka University Hospital

(Received 2024/2/1)

Abstract Objective: This study aimed to examine the obstetric and perinatal outcomes of placental abnormality after oocyte donation (OD). **Methods:** We retrospectively assessed obstetric and perinatal outcomes of OD (OD group; $n=31$), in vitro fertilization with autologous oocytes (AO) ($n=188$), and natural

conception (NC)(n=177) pregnancies. All participants were of extremely advanced maternal age(> 42 years) and Asian descent and delivered a singleton infant at our hospital between January 2008 and June 2023. Results: In the OD group, the median age was 48(42-57) years. The rates of nulliparous individuals (OD: 83.9%; AO: 61.1%; NC: 36.2%; $p < 0.01$) and chronic hypertension (OD: 19.4%; AO: 55.9%; NC: 4.5%; $p < 0.01$) were significantly higher in the OD group. The rate of emergent caesarean section (OD: 58.1%; AO: 34.6%; NC: 18.6%; $p < 0.01$) and the risks of hypertensive disorders of pregnancy(OD: 38.7%; AO: 16.0%; NC: 16.4%; $p=0.014$), gestational diabetes mellitus (OD: 29.0%; AO: 12.8%; NC: 9.6%; $p=0.016$), and placenta accreta (OD: 29.0%; AO: 6.4%; NC: 2.3%; $p < 0.01$) were significantly elevated in the OD group. Conclusion: OD pregnancies exhibit an increased risk of obstetrical complications, including placenta accreta. [Adv Obstet Gynecol,76(3): 237-243, 2024(R6.8)]

Key words: pregnancy after oocyte donation, obstetric and perinatal outcome, obstetric and perinatal complications, placenta accreta, placental abnormality

背景

卵子提供 (oocyte donation ; OD) による妊娠は1984年にヒトでの実施例が初めて報告された¹⁾。近年の平均初婚年齢と出産年齢の上昇により²⁾、本邦におけるODの需要も増加しており、2004-2008年の5年間に對し、2009-2013年の5年間での全分娩に對するOD妊娠の割合は3.6倍に増加している³⁾。

OD妊娠では自己卵による妊娠と比べ、帝王切開 (caesarean section ; CS) 率、早産、低出生体重児、分娩時出血、妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy ; HDP) 発症率の増加を認めるとする海外での報告がある⁴⁾。しかし本邦では配偶子提供に関する法整備が進んでいないため、国内でのOD施行件数は少なく90%以上が海外で施行されている³⁾ こともあり、本邦でのOD妊娠の周産期予後を検討した報告は少ない。

また、自己卵を用いた胚移植 (embryo transfer ; ET) による妊娠では、新鮮ETと比べて凍結融解ETは癒着胎盤リスクが高いとする報告⁵⁾ や、自然周期ETと比べてホルモン補充周期ETは癒着胎盤リスクが高いとする報告がある⁶⁾。ODでは凍結融解・ホルモン補充周期での胚移植が必須であるが、OD妊娠における周産期の胎盤異常を報告した論文はわずか^{7,8)} であり、本邦を含めたアジア人での検討はいまだない。

そこでわれわれは、当院における日本人を含むアジア人のOD妊娠と非OD妊娠を比較し、胎

盤異常を含む周産期予後について検討した。

方法

当院産婦人科で2008年1月から2023年6月に妊娠・分娩管理を行った出産時年齢42歳以上の単胎妊娠例を後方視的にカルテレビューにより抽出し、妊娠方法別に卵子提供妊娠 (OD) 群、自己卵による体外受精-胚移植妊娠 (autologous oocyte ; AO) 群、人工授精による妊娠を含む自然妊娠 (natural conception ; NC) 群の3群に分けた。なお、非アジア人、多胎、妊娠22週未満の流産・死産・人工妊娠中絶症例は除外した。本研究は、大阪大学医学部附属病院臨床倫理審査委員会の承認を得て行った (承認番号 : 15240-2)。

各群における患者特性、分娩方法、周産期合併症として分娩後異常出血、輸血、産褥子宮全摘、前置胎盤、癒着胎盤、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus ; GDM)、HDP、常位胎盤早期剥離、新生児特性として出生体重、早産、低出生体重児、周産期死亡、新生児合併症について検討した。

分娩後異常出血の定義は分娩第4期までの出血量が1,000 mL以上のものとした。前置胎盤には全前置胎盤、部分前置胎盤、辺縁前置胎盤、低置胎盤を含め、妊娠後期に主治医が経腔分娩不可と判断しているものとした。癒着胎盤の定義は、①経腔分娩の場合、胎盤用手剥離を必要としたもの、②CSの場合、胎盤の一部または全部が剥離困難と手術記録に記載されていたもの、③胎盤または子宮の病理組織診断にて癒着

胎盤の診断がされているもの、のいずれかを満たすものとした。GDMの定義はInternational Association of Diabetes and Pregnancy Study Groupが2010年に提唱した世界統一妊娠糖尿病診断基準に従った⁹⁾。HDP、妊娠高血圧症 (gestational hypertension ; GH)、慢性高血圧症 (chronic hypertension ; CH)、妊娠高血圧腎症 (preeclampsia ; PE)、加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia ; SPE)、HELLP症候群の定義は「妊娠高血圧症候群の診療指針 2021」に従った¹⁰⁾。常位胎盤早期剥離の定義は、カルテ上で主治医が診断しているものとした。新生児合併症の定義は、日本産科婦人科学会に提出している周産期登録にて新生児合併症 (先天奇形、新生児一過性多呼吸などの呼吸障害、新生児黄疸など) にチェックが付いているものとした。

またサブ解析として、癒着胎盤症例における3群の患者特性、分娩方法、周産期合併症、分娩前に経腔エコーや骨盤MRIで癒着所見を疑う所見がみられたかどうか、癒着胎盤のリスク因子について検討した。リスク因子は既報¹¹⁾に従い前置胎盤、既往帝王切開をメジャー因子とし、母体高齢、過去の子宮手術、子宮内搔爬術、アッシャーマン症候群をマイナー因子とした。

統計解析にはEZR Version 1.61を使用し¹²⁾、統計方法には、3群間比較にはカイ二乗検定、Fisher の 正 確 検 定、Kruskal-Wallis 検 定、

ANOVA検定を用い、3群間比較で有意差が出た場合の2群間比較にはHolmの多重比較を用いた。P値<0.05を統計学的に有意とした。

結 果

対象となった症例はNC群が177例、AO群が188例、OD群が31例であった。

表1に各群の母体の特徴を示す。OD群の分娩時母体年齢の中央値 (OD : 48.0歳, AO : 43.0歳, NC : 43.0歳, $p < 0.01$)、初産婦の割合 (OD : 83.9%, AO : 61.1%, NC : 36.2%, $p < 0.01$)、CH合併率 (OD : 19.4%, AO : 5.9%, NC : 4.5%, $p < 0.01$) はいずれもNC群、AO群より有意に高かった。

表2に分娩様式と母体合併症を示す。OD群ではNC群、AO群と比べて有意に経腔分娩が少なく (OD : 16.1%, AO : 42.0%, NC : 58.2%, $p < 0.01$)、帝王切開、とくに緊急帝王切開が多かった (OD : 58.1%, AO : 34.6%, NC : 18.6%, $p < 0.01$)。OD群は31例中26例 (83.9%) が帝王切開分娩であった。母体合併症としては、OD群はHDP (OD : 38.7%, AO : 16.0%, NC : 16.4%, $p = 0.014$)、とくにPE (OD : 22.6%, AO : 4.3%, NC : 5.1%, $p < 0.01$) とSPE (OD : 12.9%, AO : 1.6%, NC : 0.6%, $p < 0.01$) がNC群、AO群のいずれと比較しても有意に高く、GDM (OD : 29.0%, AO : 12.8%, NC : 9.6%, $p = 0.016$) も有意に高かった。NC群と比較してOD群では分娩後異常出血 (OD : 54.9%,

表1 各群の特性

	OD群 (n=31)	AO群 (n=188)	NC群 (n=177)	P value (3群)	P value (OD vs AO)	P value (OD vs NC)
分娩時母体年齢 (y), 中央値 (範囲)	48.0 (42-57)	43.0 (42-53)	43.0 (42-48)	<0.01 [†]	<0.01 [†]	<0.01 [‡]
妊娠前BMI (kg/m ²), 中央値 (範囲)	21.3 (17.7-28.1)	20.8 (15.1-38.6)	21.0 (17.0-41.0)	0.47 [†]		
初産婦	25 (80.6)	115 (61.1)	64 (36.2)	<0.01 [‡]	0.043 [‡]	<0.01 [‡]
喫煙者	0 (0)	0 (0)	4 (2.3)	0.19 [‡]		
慢性高血圧症	6 (19.4)	11 (5.9)	8 (4.5)	<0.01 [‡]	0.050 [‡]	0.024 [‡]
2型糖尿病	1 (3.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	0.37 [‡]		
妊娠高血圧腎症既往	3 (9.7)	3 (1.6)	5 (2.8)	0.040 [‡]	0.15 [‡]	0.37 [‡]
早産既往	4 (12.9)	11 (5.9)	9 (5.1)	0.24 [‡]		

注) とくに記載がない限り、各項目はn (%) を示す。

BMI : body mass index

統計方法 : †-Kruskal-Wallis test (Holmの多重比較), ‡-カイ二乗検定 (Holmの多重比較)

表2 分娩様式と母体合併症

	OD群 (n=31)	AO群 (n=188)	NC群 (n=177)	P value (3群)	P value (OD vs AO)	P value (OD vs NC)
経陰分娩	5 (16.1)	79 (42.0)	103 (58.2)	<0.01	<0.01	<0.01
自然	1 (3.2)	27 (14.4)	47 (26.6)	<0.01	0.14	<0.01
分娩誘発	4 (12.9)	52 (27.7)	56 (31.6)	0.11		
帝王切開 (CS)	26 (83.9)	109 (58.0)	74 (41.8)			
予定	8 (25.8)	44 (23.4)	31 (23.8)	0.95		
緊急	18 (58.1)	65 (34.6)	33 (18.6)	<0.01	0.016	<0.01
陣痛発来→CS	0 (0)	7 (3.7)	6 (3.4)	0.83		
分娩誘発→CS	13 (41.9)	47 (25.0)	20 (11.3)	<0.01	0.080	<0.01
分娩時異常出血 (>1000ml)	17 (54.9)	95 (50.5)	55 (31.1)	<0.01	0.70	0.028
輸血	7 (22.6)	28 (14.9)	12 (6.8)	<0.01	0.28	0.029
産褥子宮全摘	2 (6.5)	11 (5.9)	7 (4.0)	0.64		
前置胎盤	3 (9.7)	7 (5.4)	8 (4.5)	0.41		
癒着胎盤	9 (29.0)	25 (13.3)	4 (2.3)	<0.01	0.048	<0.01
GDM	9 (29.0)	24 (12.8)	17 (9.6)	0.016	0.049	0.018
HDP	12 (38.7)	30 (16.0)	29 (16.4)	0.014	0.017	0.017
GH	0 (0)	11 (5.9)	12 (6.8)	0.41		
CH	1 (3.2)	8 (4.3)	7 (4.0)	1.0		
PE	7 (22.6)	8 (4.3)	9 (5.1)	<0.01	<0.01	0.011
SPE	4 (12.9)	3 (1.6)	1 (0.6)	<0.01	0.017	<0.01
HELLP症候群	1 (3.2)	0 (0)	1 (0.6)	0.076		
常位胎盤早期剥離	1 (3.2)	3 (1.6)	2 (1.1)	0.52		

注) とくに記載がない限り, 各項目はn (%)を示す.

CS: 帝王切開 (caesarean section), GDM: 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus), HDP: 妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy), GH: 妊娠高血圧 (gestational hypertension), CH: 慢性高血圧合併妊娠 (chronic hypertension), PE: 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia), SPE: 加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia)

統計方法: カイ二乗検定 (Holmの多重比較)

表3 新生児特性

	OD群 (n=31)	AO群 (n=188)	NC群 (n=177)	P value (3群)	P value (OD vs AO)	P value (OD vs NC)
出生体重 (g), 平均値 ± SD	2796.7 ± 749.5	2997.7 ± 470.9	2935.2 ± 541.0	0.12 [†]		
早産	8 (25.8)	30 (16.0)	19 (10.7)	0.07 [‡]		
低出生体重児 (<2500 g)	8 (25.8)	27 (14.4)	28 (15.8)	0.36 [‡]		
周産期死亡	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.7)	0.46 [‡]		
新生児合併症	7 (22.6)	63 (33.5)	59 (33.3)	0.47 [‡]		

注) とくに記載がない限り, 各項目はn (%)を示す.

統計方法: †-ANOVA検定, ‡-カイ二乗検定

AO: 50.5 %, NC: 31.1 %, $p < 0.01$), 輸血 (OD: 22.6 %, AO: 14.9 %, NC: 6.8 %, $p < 0.01$) の割合が有意に高かった. また胎盤異常では, 前置胎盤の発生率には有意差を認めなかったが, 癒着胎盤が29.0%にみられ, NC群, AO群のいずれと比較しても有意に高かった (AO: 6.4%, NC: 2.3%, $p < 0.01$).

新生児予後は3群間で有意差を認めなかった

(表3).

表4に癒着胎盤症例の患者特性, 妊娠分娩経過とリスク因子を示す. 分娩前に経陰エコーやMRIで癒着胎盤を疑う所見がみられた症例はNC群で75.0%であったのに対し, OD群, AO群ではそれぞれ11.1%, 28.0%と低率であった. また, NC群では全例にメジャー因子があったのに対し, OD群, AO群でメジャー因子があっ

表4 癒着胎盤症例の各群における患者特性

	OD群 (n=9)	AO群 (n=24)	NC群 (n=4)	P value (3群)	P value (OD vs AO)	P value (OD vs NC)
母体年齢 (y), 中央値 (範囲)	48.0 (42-52)	43.6 (42-53)	43.4 (42-47)	<0.01 [†]	<0.01 [†]	0.15 [†]
分娩方法						
経膣分娩	2 (22.2)	4 (16.7)	0 (0)	1 [‡]		
CS	7 (77.8)	20 (83.3)	4 (100)	1 [‡]		
分娩時出血量 (ml), 中央値 (範囲)	1500 (570-6034)	2131 (600-4030)	1650 (1500-1700)	0.73 [‡]		
輸血	4 (44.4)	12 (50.0)	1 (25.0)	0.79		
産褥子宮全摘	2 (22.2)	9 (37.5)	4 (100)	0.032 [‡]	0.68 [‡]	0.063 [‡]
癒着胎盤を疑う画像所見あり	1 (11.1)	7 (29.2)	3 (75.0)	0.072 [‡]		
AMAを除くリスク因子						
メジャー因子あり	4 (44.4)	11 (45.8)	4 (100)	0.17 [‡]		
前置胎盤	2 (22.2)	7 (29.2)	3 (75.0)	0.72 [‡]		
CS既往	2 (22.2)	6 (25.0)	2 (50.0)	0.73 [‡]		
マイナー因子のみ	3 (33.3)	8 (33.3)	0 (0)	0.49 [‡]		
メジャー・マイナー因子なし	2 (22.2)	5 (20.8)	0 (0)	1 [‡]		

注) とくに記載がない限り, 各項目はn (%)を示す.

CS: 帝王切開 (caesarean section), AMA: 母体高年齢 (advanced maternal age)

統計方法: †-Kruskal-Wallis検定 (Holmの多重比較), ‡-フィッシャーの正確検定 (Holmの多重比較)

た症例はいずれも50%未満であり, メジャー因子, マイナー因子ともになかった症例はいずれも約20%認めた.

考 察

今回の検討にて, 高齢の非OD妊娠と比較して, OD妊娠では癒着胎盤の合併率が有意に高いことがわかった. 既知の報告と同様に当院でも, 高齢妊娠の非OD妊娠と比較してOD妊娠では, 緊急CS率, HDP, PEやHPEの割合が有意に高いことがわかった. またわれわれの検討ではGDMの割合も有意に高いことがわかった. 既知の報告とは異なり, 早産や低出生体重児といった新生児予後に有意差は認めなかった.

今回の検討にてOD群で癒着胎盤の合併率が有意に高かった原因として, OD妊娠では精子のみならず卵子も非自己であるため, 着床時や胎盤形成時に自己卵とは異なる免疫機構が働いている可能性が考えられる. OD妊娠でのPE発症には自己卵での妊娠とは異なる免疫機構が働いている可能性が報告されている¹³⁻¹⁵⁾. また, AO妊娠と比べOD妊娠では胎盤病理所見で慢性脱落膜炎, 母体血管灌流障害, 胎児血管灌流障害が増えたという報告がある⁸⁾.

表4での検討では, 癒着胎盤を合併したOD症例の22.2%はリスク因子として母体高年齢以外のメジャー因子, マイナー因子とも認められず, 分娩前に癒着胎盤を疑う画像所見がみられた症例は11.1%と低率であったことより, 分娩前に癒着胎盤を予測することが困難であったと思われる. NC症例は4例中3例が前置胎盤合併, 1例は既往帝王切開での子宮の縦切開創部に胎盤が付着していた症例であり, 全例が分娩前に癒着胎盤を予想していた. NC症例では全例が産褥子宮全摘を行っているが, 分娩前に癒着胎盤を予想していたために速やかな産褥子宮全摘に移行でき, 結果としてOD症例に比べて2,000 mLを超えるような大量出血例や輸血率が少なかったと考えられる. 今回の検討より, OD妊娠症例は癒着胎盤のリスク因子や特徴的な画像所見を認めなくても, 分娩時には癒着胎盤の可能性のあることを念頭に置くべきであると思われる.

今回の検討では, 既報と同様に当院でも, OD妊娠では緊急CS率, HDP, PEやSPEの割合が有意に高いこと, またGDMの割合も有意に高いことがわかった. 高齢妊娠そのものが前

記のような周産期合併症のリスクファクターとなるが、OD妊娠ではさらにリスクが高いため、妊娠初期より高次医療施設での管理が望ましいと考えられる。またPEやSPE増加のリスクに対し、OD妊娠では妊娠初期（妊娠16週未満）から妊娠36週台まで低用量アスピリンを内服すべきとの意見もある¹⁶⁾。

本研究ではOD群での年齢中央値と初産婦割合、慢性高血圧症合併率がNC、AO群よりも高いため、傾向スコアマッチングにて検討を行うべきであったが、OD群の年齢が高いためマッチングができなかった。そのため今回の検討で有意差が出た項目について、とくに年齢の影響を排除できていない。またOD群は全例で妊娠初期より当院管理となっていたが、当院は第3次医療機関であるため、NC、AO群では前置胎盤などの合併症があるために妊娠中期以降に1次・2次医療機関より紹介となった症例も多い。そのため今回の検討ではNC、AO群での妊娠合併症割合が一般人口での割合より高くなった可能性がある。今回の検討では既報と異なり、早産や低出生体重児といった新生児予後に有意差は認めなかった。n数が少ないことが一因として考えられる。今後、多施設共同研究にてさらなる症例の蓄積を行い、検討することが望まれる。

今回の検討にて、OD群はNC、AO群と比較して、癒着胎盤、緊急CS率、HDP、PEやHPE、GDMの割合が有意に高かった。本邦でのOD妊娠例はほとんどが営利的なエージェントを通じて海外でODを受けており³⁾、OD妊娠では前記合併症リスクが上がるというような妊娠前カウンセリングが十分になされていない症例を実際に当院でも経験する。今後はODを希望する患者には、施行前に周産期合併症リスクを含めた情報を妊娠前カウンセリングで提供できるような体制構築が必要であると考えられる。また、OD妊娠例では自己卵での高齢妊娠と比較してもよりハイリスクであるため、妊娠初期から緊急CSや輸血等の対応が可能な高次施設での管理が妥当であると考えられる。

参考文献

- 1) Lutjen P, Trounson A, Leeton J, et al. : The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*, 307: 174-175, 1984.
- 2) 厚生労働省 : 27年版厚生労働白書—人口減少社会を考える—。東京, 2015.
- 3) 竹下俊行 : わが国における卵子提供後分娩実態調査。『平成24年厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）分担研究報告書』p76-98, 厚生労働省, 東京, 2012.
- 4) Storgaard M, Loft A, Bergh C, et al. : Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 124: 561-572, 2017.
- 5) Roque M, Valle M, Sampaio M, et al. : Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*, 22: 253-260, 2018.
- 6) Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, et al. : Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod*, 34: 1567-1575, 2019.
- 7) Tranquilli AL, Biondini V, Talebi Chahvar S, et al. : Perinatal outcomes in oocyte donor pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26: 1263-1267, 2013.
- 8) Esteves A, Rozon C, Clancy J, et al. : Abnormal placental pathological findings and adverse clinical outcomes of oocyte donation. *Placenta*, 101: 169-175, 2020.
- 9) Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. : International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33: 676-682, 2010.
- 10) 日本妊娠高血圧学会（編） : 日本高血圧症候群の診断指針。2021 Best Practice Guide. メジカルビュー社, 東京, 2021.
- 11) Cahill AG, Beigi R, Heine RP, et al. : Placenta Accreta Spectrum. *Am J Obstet Gynecol*, 219: B2-B16, 2018.
- 12) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48: 452-458, 2013.
- 13) van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, et al. : Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies : a systematic review. *Hum Reprod Update*, 16: 704-712, 2010.
- 14) van der Hoorn MP, van Egmond A, Swings GMJS,

- et al. : Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies. *J Reprod Immunol*, 101-102: 96-103, 2014.
- 15) Lashley LE, Buurma A, Swings GM, et al. : Preeclampsia in autologous and oocyte donation pregnancy : is there a different pathophysiology? *J Reprod Immunol*, 109: 17-23, 2015.
- 16) Berntsen S, Larsen EC, la Cour Freiesleben N, et al. : Pregnancy outcomes following oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 70: 81-91, 2021.

【症例報告】

**帝王切開，腹腔鏡下子宮全摘出術後の腹壁子宮内膜症由来と考えられる
腹壁明細胞癌の1例**

山田 惇之¹⁾，高岡 宰¹⁾，太田 早希¹⁾，川俣 まり¹⁾
明石 京子¹⁾，松本 真理子¹⁾，岩井 伸哉²⁾，大久保 智治¹⁾

1) 京都第一赤十字病院産婦人科

2) 同・形成外科

(受付日 2023/5/19)

概要 卵巣子宮内膜症病巣より発生する悪性腫瘍の頻度は0.5-1.0%との報告¹⁾があるが，腹壁子宮内膜症の悪性転化は非常にまれである．今回われわれは，腹壁子宮内膜症由来と考えられる腹壁明細胞癌の1例を経験したので報告する．症例は48歳．28歳時に帝王切開直後より創部左側近傍に腫瘤を自覚し，同部位に月経時疼痛を認めていた．45歳時に子宮筋腫，子宮腺筋症に対して，腹腔鏡下子宮全摘，両側卵管切除術を施行した．47歳時より同部位の腫瘤増大傾向みられ疼痛も増強したため，当院を紹介受診した．臍部左下に弾性硬の腹部腫瘤を触知した．組織生検で明細胞癌の診断であった．腹壁腫瘍摘出術，腹壁再建術，両側卵巣切除術，大網部分切除術を施行した．腹壁子宮内膜症の悪性転化症例は，いまだ診断治療が確立されていない．病歴から疑って積極的に腫瘍生検を行うなどの確な早期診断と手術を基本とした治療が予後を改善させる可能性がある．〔産婦の進歩76（3）：244-252，2024（令和6年8月）〕

キーワード：明細胞癌，子宮内膜症，帝王切開，腹壁

【CASE REPORT】

**A case of abdominal wall clear cell carcinoma possibly derived from endometrium after
cesarean section and laparoscopic hysterectomy**

Atsushi YAMADA¹⁾，Osamu TAKAOKA¹⁾，Saki OTA¹⁾，Mari KAWAMATA¹⁾
Kyoko AKASHI¹⁾，Mariko MATSUMOTO¹⁾，Shinya IWAI²⁾ and Tomoharu OKUBO¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

2) Department of Plastic Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

(Received 2023/5/19)

Abstract The frequency of malignant tumors arising from ovarian endometriotic lesions has been reported to be 0.5-1.0%, however malignant transformation of abdominal wall endometrium is extremely rare. We report a case of abdominal wall clear cell carcinoma thought to be derived from abdominal wall endometriosis. The patient was 48 years old. At the age of 28, she noticed a mass near the left side of the operation scar immediately after a cesarean section, and had pain during menstruation at the same site. At the age of 45 years, she underwent total laparoscopic hysterectomy for uterine fibroids and adenomyosis. At the age of 47 years, she was referred to our hospital because the tumor had grown in size in the same area and the pain had increased. An elastic-hard abdominal mass was palpable in the lower left umbilical region. A tissue biopsy was taken and was diagnosed as a clear cell carcinoma. Abdominal tumorectomy, abdominal wall reconstruction, bilateral oophorectomy, and partial omentectomy were performed. No diagnostic treatment has been established for cases of malignant transformation of abdominal wall endometriosis. The doubt performs tumor biopsy from a medical history positively, accurate early diagnosis and surgical treatment may improve prognosis of this disease. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 244-252, 2024(R6.8)]

Key words: clear cell carcinoma, endometriosis, cesarean section, abdominal wall

緒 言

腹壁子宮内膜症は希少部位子宮内膜症のうち腹直筋や皮下組織などの軟部組織に発生するものである。卵巣子宮内膜症より発生する卵巣癌の頻度は約0.7%との報告¹⁾があるが、腹壁子宮内膜症の悪性化は非常にまれであり、これまでに30例程度が報告されたに過ぎない(表1)。今回われわれは、腹壁子宮内膜症由来と考えられる明細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

48歳、2妊2産(経陰分娩1回、帝王切開1回)。既往歴に28歳時に帝王切開術、45歳時に子宮筋

腫、子宮腺筋症に対して腹腔鏡下子宮全摘術がある。家族歴に特記事項を認めない。

下腹部正中切開による帝王切開の1カ月後から創部より4cm左側近傍に腫瘤を自覚し、同部位に月経時疼痛を認めていた。その後も17年間、月経時疼痛は持続していた。45歳、過多月経、貧血を主訴に当科紹介受診した。MRIでT2強調画像では子宮腺筋症、子宮筋腫(筋層内、粘膜下)を疑う所見とともに、下腹部正中より2cm左側に長径2cm大の低信号の結節を認めていた(図7)。触診においても、同部位に腫瘤性病変を認めていたが疼痛は鎮痛薬内服で自制内

表1 腹壁瘢痕部子宮内膜症より発生した明細胞癌

著者	年齢	腫瘍径(cm)	手術	病理組織	手術歴	予後
Schnieber, 1986 (19)	40	—	Surgery+RT	CCC+endometriosis	1CS	Death after 18 months
Hinti, 1996 (22)	46	6	Surgery+CT+RT	CCC+endometriosis	1CS	No relapse after 30 months
Miller, 1998 (23)	38	4	Surgery+CT+RT	CCC	1CS	No relapse after 60 months
Park, 1999 (24)	56	5	Surgery+CT	CCC+endometriosis	1CS	—
Ishida, 2003 (25)	56	10	Surgery+CT	CCC	1CS	Death after 24 months
Sergent, 2006 (26)	45	20	Surgery	CCC+endometriosis	2CS	Death after 6 months
Alberto, 2006 (27)	38	6	Surgery+CT+RT	CCC	1CS	—
Razzouk, 2007 (28)	46	>20	Surgery+CT	CCC+endometriosis	2CS	Death after 6 months
Harry, 2007 (29)	55	4	Surgery+RT	CCC+endometriosis	Open tubal sterilization	No relapse after 18 months
Rust, 2008 (30)	42	5	Surgery	CCC+endometriosis	TAH	—
Bats, 2008 (18)	38	10	CT+Surgery	CCC+endometriosis	1CS	Relapse after 4 months
Achach, 2008 (31)	49	9	Surgery+CT	CCC	Open myomectomy	Relapse after 6 months
Williams, 2009 (7)	53	25	Surgery+CT	CCC	1CS	Death after 11 months
Matsuo, 2009 (32)	37	14	Surgery+CT	CCC+endometriosis	Laparotomy for endometriosis	—
Bourdel, 2010 (15)	43	9	Surgery+CT+RT	CCC+endometriosis	2CS	Death after 22 months
Yan, 2011 (33)	41	9	Surgery+CT	CCC	2CS	No relapse after 24 months
Li, 2012 (8)	49	9	Surgery+CT	CCC	1CS	No relapse after 8 months
Mert, 2012 (9)	42	15	CT+Surgery	CCC+endometriosis	2CS+tubal ligation	No relapse after 1 month
Mert, 2012 (9)	51	6	Surgery+RT	—	2CS+hysterectomy	No relapse after 31 months
Shalin, 2012 (14)	47	3	Surgery+CT+RT	CCC+endometriosis	1CS	Relapse after 5 months
Ijichi, 2014 (34)	60	4	Surgery	CCC+endometriosis	1CS	Relapse after 8 months
Aust, 2015 (17)	47	10	Surgery+CT	CCC	1CS	No relapse after 10 months
Heller, 2014 (16)	37	18	Surgery	CCC	3CS	Relapse after 5 months
Liu, 2014 (10)	39	6	Surgery+CT	CCC+endometriosis	1CS	Death after 12 months
Ruiz, 2015 (35)	41	15	Surgery+CT+RT	CCC+endometriosis	1CS	Relapse after 6 months
Ruiz, 2015 (35)	57	19	Surgery+CT+RT	CCC+endometriosis	3CS	No relapse after 6 cycles of chemotherapy
Sora-Duran, 2015 (36)	45	9	Surgery	CCC+endometriosis	3CS	No relapse after 16 months
Ferrandina, 2016 (13)	44	22	CT+Surgery	CCC+endometriosis	1CS	Death after 6 months
Graur, 2017 (37)	—	—	Surgery	CCC	1CS	—
Marques, 2017 (4)	47	11	2Surgeries+CT	CCC+endometriosis	3CS	No relapse after 45 months
Gentile, 2018 (38)	42	10	Surgery+CT	CCC+endometriosis	1CS	No relapse after 8 months
River Rolan, 2019 (11)	48	7	Surgery+CT	CCC	3CS+hysterectomy	—
Lopes, 2019 (39)	48	12	Surgery+CT	CCC+endometriosis	1CS	No relapse after 4 cycles of chemotherapy
Behbehani, 2019 (40)	48	7	Surgery+CT	CCC+endometriosis	1CS+supura-cervical hysterectomy	—
Giannella, 2020 (41)	45	20	CT+RT	CCC	2CS	Death after 7 months
自験例	48	8	Surgery	CCC	1CS+TLH	No relapse after 18 months

CS : caesarean section TAH : total abdominal hysterectomy TLH : total laparoscopic hysterectomy CCC : clear cell carcinoma CT : chemotherapy RT : radiotherapy



図1 肉眼所見
臍部左下に弾性硬の腹部腫瘤を触知した。

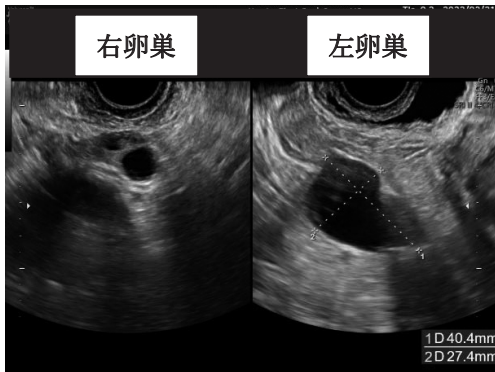


図2 経陰超音波画像
右卵巢正常，左卵巢軽度腫大のみ。

であり，腹壁腫瘤は脂肪腫と考え，当時は経過観察の方針とした。術中所見では，子宮は小児頭大に腫大していたが，両側卵巢や骨盤内に子宮内膜症を疑う所見は認めなかった。子宮筋腫，子宮腺筋症に対して腹腔鏡下子宮全摘術，両側卵管摘出術を施行した。組織学的には，子宮腺筋症であり，両側卵管に悪性を示唆する所見を認めなかった。

47歳時より同部位の腫瘤の増大傾向みられ疼痛も増強したため，当院皮膚科を紹介受診した。臍部左尾側約10cmに弾性硬の径5cm大の腹部腫瘤を触知した（図1）。腫瘤は可動性良好であり圧痛所見は認めなかった。腫瘍マーカーCEA：4.4 ng/mL，CA19-9：7.1U/mL，CA125:12.6 U/mL，HE4：33 pmol/L，ROMA指数：2.87%であり，すべて基準範囲内であった。経陰超音波断層法検査で両側卵巢に異常所見を認めなかった（図2）。造影CT検査で左腹直筋の腹側と背側に跨る7cm大の囊胞成分と充実成分からなる左腹壁腫瘍を認めた（図3）。画像的に有意なリンパ節腫大は認めなかった。PET-CT検査で左腹壁腫瘤に異常集積を認めたが，腹壁以外の原発巣を検索しても明らかな病変は指摘できなかった。整形外科医による腹壁病巣生検で明細胞癌の診断であった。全身麻酔下に腫瘍摘出術の方針としたが，卵巢原発腫瘍

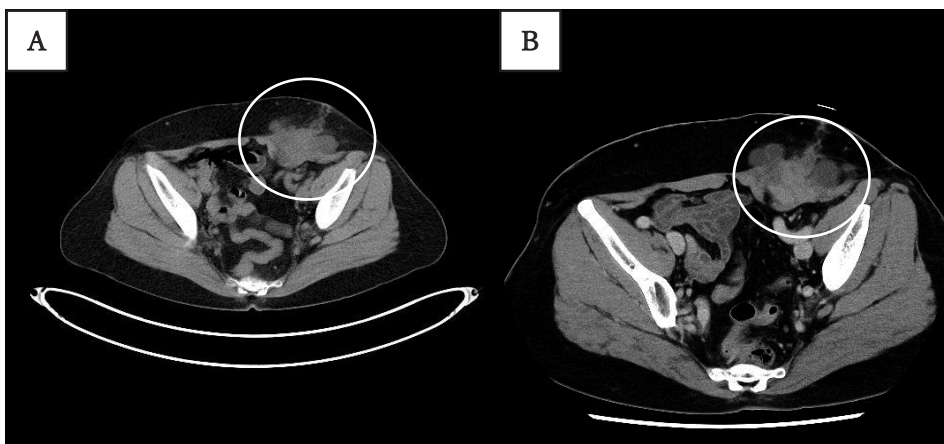


図3 CT画像（A：単純，B：造影）
左腹直筋の腹側と背側に跨る7cm大の囊胞成分と充実成分からなる左腹壁腫瘍を認めた。

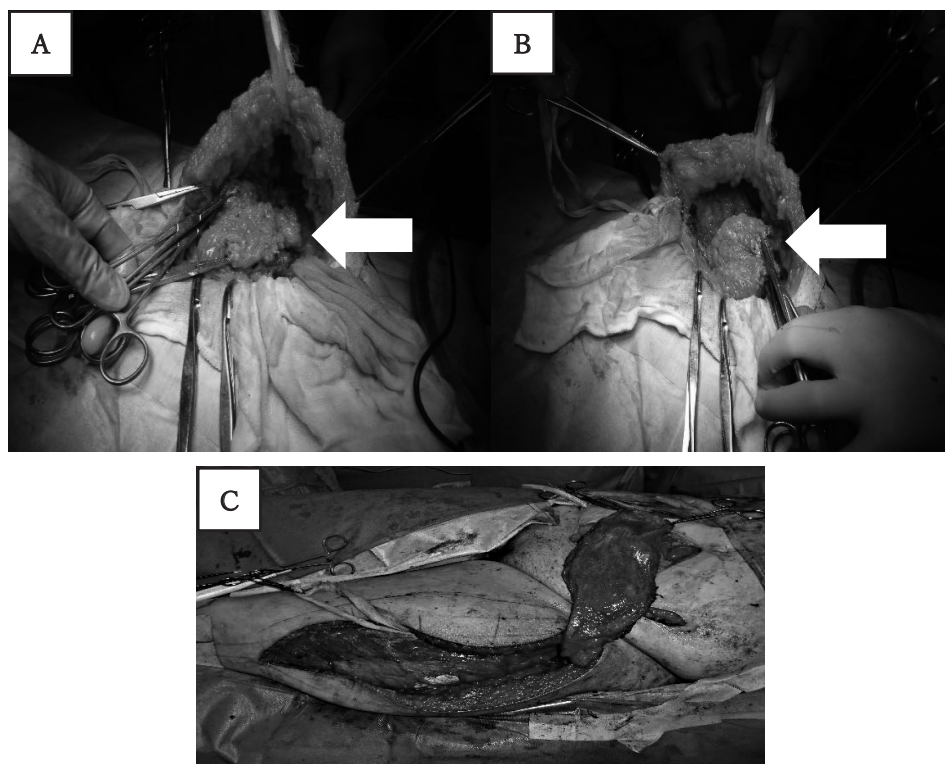


図4 手術所見

A, B : 腫瘍背側を剥離, 腫瘍辺縁に沿って腹直筋および外腹斜筋, 内腹斜筋を切離, 表皮近傍まで剥離した後, 腫瘍に沿って筋組織および皮下脂肪を切離していき腫瘍を摘出した.

C : 皮弁は大腿部皮膚外側を切開, 筋膜上を剥離, 大腿筋膜を含めて外側広筋上で剥離して筋膜弁を挙上した.

の可能性, 切除範囲が広く腹壁再建を有することを考慮して, 腹壁腫瘍摘出術, 腹壁再建術, 両側卵巣摘出術, 大網部分切除術を施行した(消化器外科, 形成外科, 産婦人科合同)(図4). 下腹部正中切開で腹腔内に到達し, 腹膜を温存する形で腫瘍背側を剥離してから腫瘍辺縁に沿って腹直筋および外腹斜筋, 内腹斜筋を切離した. 表皮近傍まで剥離を進めた後, 筋膜を切開して先の剥離層と連続させた. そのまま腫瘍に沿って皮下脂肪を切離していき, 1cm程度のmarginを取り腫瘍を摘出した. 両側卵巣摘出, 横行結腸下の大網部分切除後に, 大腿筋膜拡張皮弁術による腹壁再建を行った. 腹水迅速細胞診は陰性であった. 手術時間: 553分, 術中出血量: 180mLであった. 術後14日目に軽快退院となった.

最終病理組織診断は子宮内膜症病巣を含まず, 明細胞癌であった. 両側卵巣, 大網には子宮内膜症および悪性所見を認めなかった. 腫瘍は肉眼的には充実性であり(図5), 組織所見は線維化巣の中に拡張した管状腺管を認め, hobnail状の好酸性から淡明な細胞質からなり, 核小体を伴って腫大した核を有しており, 明細胞癌の所見であった. 免疫組織化学染色では, PAX8, PTEN, NaspinA, p16-INK4aが陽性でありp53は一部陽性であり, ER, PgR, WT1はいずれも陰性であった(図6).

術後化学療法については施行していないが, 術後1年経過した現在まで, 明らかな再発兆候はない.

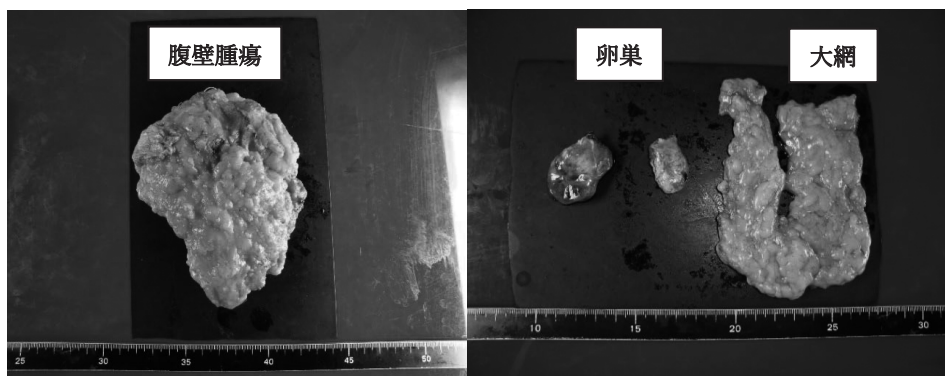


図5 摘出検体

腹壁の脂肪組織と平滑筋組織の間に、7cmの充実性と嚢胞性病変を認めた。
両側卵巣に子宮内膜症は明らかではなかった。大網も含め、悪性を示唆する所見はみられなかった。

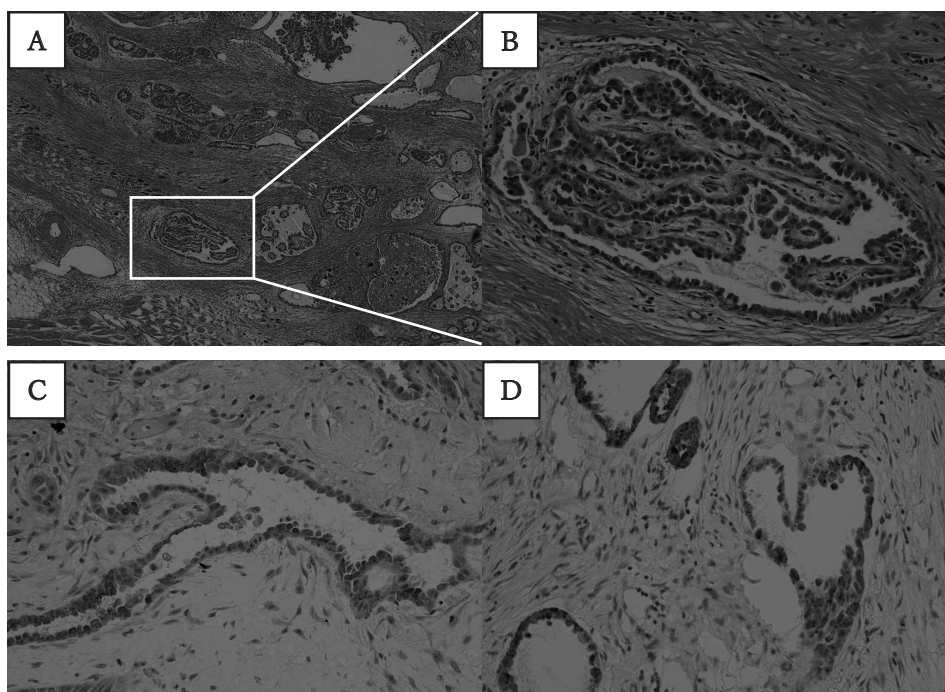


図6 病理組織学的所見

A, B : HE染色 (×4, ×20) hobnail状のeosinophilic/clear cellからなり，核小体を伴って腫大した核を有する。
C, D : NapsinA染色 (×4, ×20) NapsinA染色陽性

考 察

腹壁子宮内膜症は誘因なく生じることもあるが，多くは帝王切開や子宮摘出術，虫垂切除術など過去の手術に関連していることが多い²⁾。

帝王切開創部より発生する頻度が高く，帝王切開後の腹壁子宮内膜症の頻度は0.2-0.45%と報告されている³⁾。腹壁子宮内膜症は手術瘢痕に生じることが多いことから，その発症機序として手術操作に伴い子宮内膜組織が生着する直接



図7 造影MRI（45歳時、47歳時は閉所恐怖症のため撮像できず）
T2強調画像では子宮筋腫（筋層内、粘膜下）を疑う所見とともに、下腹部正中より2cm
左側に長径2cm大の低信号の結節を認めた。

表2 免疫染色所見

陽性	一部陽性	陰性
PAX8 PTEN NapsinA p16-INK4a	p53	ER PgR WT1

移植説が最も支持されている。直接移植された子宮内膜組織が、栄養とホルモン刺激を得ることで定着、増殖し、腫瘤形成に至ると考えられている⁴⁾。しかし、手術既往のない症例で自然発生的に腹壁子宮内膜症が生じた報告もあり^{5,6)}、直接移植説以外にも体腔上皮化生説、リンパ行性進展説、血行性進展説などの機序も提起されている。

これまでに報告された腹壁瘢痕部子宮内膜症から発生した明細胞癌症例の患者背景、治療法、予後について自験例を含めまとめた（表1）。診断時の平均年齢は46歳（37-60歳）であり、帝王切開創部より発生する頻度が高く、27例に帝王切開既往を認めた。帝王切開創部に生じた明細胞癌症例では月経時に一致して、周期的な創部痛や腫瘤の増大、縮小を繰り返していたとする報告がある^{7,8,9,10)}。本症例も1回の帝王切開歴があり、帝王切開術後より創部左側近傍に腫

瘍を自覚し、その部位に月経時疼痛を認めていたことから内膜症のインプラントが背景にあることが想定された。

内膜症より発生する悪性腫瘍の診断基準として、病理組織における内膜症成分の存在が挙げられるが、帝王切開創部より生じた明細胞癌症例の約1/3は内膜症組織を認めなかったとの報告がある^{11,12)}。この理由として、腫瘍細胞が完全に内膜症成分を置換する可能性が有力視されている¹³⁾。本症例でも永久病理標本より内膜症成分は確認されなかった。

腹壁子宮内膜症から発生する組織型としては、明細胞癌（66%）、次に類内膜癌（24%）がある¹⁰⁾。明細胞成分を含む腹壁腫瘍の鑑別疾患として、淡明細胞型腎細胞癌、副腎皮質癌、高異型度漿液性癌、中皮種などが挙げられる。

内膜症起源か否かは免疫染色が診断の一助となる。明細胞癌はNapsinA、類内膜癌は、CK7、ER、PgR、PAX8、淡明細胞型腎細胞癌は、CA-IX、RCC、antigen、EMA、CD10、副腎皮質癌は、SF-1、Melan-A、calretinin、S100、inhibin、高異型度漿液性癌は、WT-1、p53、腹膜中脾腫はCK5/6、calretinin、WT-1、

D2-40といったマーカーが陽性となる。当症例ではNapsinA が陽性，ER，PgR，WT-1が陰性であることより，類内膜癌，高異型度漿液性癌，腹膜中皮種が否定的であり，内膜症起源の明細胞癌であることの補助診断となった。

腹壁子宮内膜症から発生した明細胞癌の治療については確立されたものはないが，化学療法感受性が低く，外科的切除が選択される場合が多い。術式に関しては腫瘍摘出術を基本とし，単純子宮全摘，両側付属器切除を行っている報告が多い^{7, 9, 10, 12, 14-17}。術前化学療法を施行した症例では効果がなかったとする報告や¹⁸，わずかに腫瘍縮小を得たとの報告がある¹²。

内膜症より発生する腹壁悪性腫瘍は，初回手術（帝王切開等）から診断までの平均値は21年（8-41年）であり，緩徐な病勢であることが考えられる¹⁹。手術時の腫瘍径は平均9 cm（2.5-22 cm）と大きく，切除範囲が広範囲になると腹壁再建にメッシュや皮弁を要することがある¹²。腫瘍径が4-9 cmに留まる場合は予後が良好としている報告もある¹²。リンパ節郭清が施行された8例中7例にリンパ節転移を認めた^{7, 9, 10, 12, 14-17}。リンパ節転移部位は骨盤リンパ節4例，不明3例であった。リンパ節転移を認めた7例中3例に術前に有意なリンパ節腫大を認めた^{12, 15, 16}。

これまでに報告された腹壁瘢痕部子宮内膜症から発生した明細胞癌症例の患者背景，治療法，病理組織，手術歴，予後について自験例を含めまとめた（表1）。自験例は過去の報告と比較し，診断時の年齢は47歳と平均年齢であり，腫瘍径も7cmと平均的な大きさであり，腹壁再建が可能な症例であった。術前に有意なリンパ節腫大を認めなかったため，系統的なリンパ節郭清は実施しなかった。11例では放射線療法を実施していたが，本症例はPET-CTで腹壁腫瘍以外に転移巣を認めなかったことから実施はしていない。

腹壁子宮内膜症から発生した明細胞癌の治療法として，外科的に腫瘍完全切除と術後化学療法との報告があるが，化学療法の有効性の明確

なエビデンスはない²⁰。

腹壁子宮内膜症から発生した明細胞癌の予後に関しては不良であり，生存期間中央値は約30か月との報告がある²¹。本症例では腹壁再建部の状態も良好であり，術後補助療法としてTC療法（パクリタキセル，カルボプラチン）等の化学療法も実施していないが，再発・転移所見を認めることなく，現在術後1年6カ月が経過している。

参考文献

- 1) Van Gorp, Frederic A, Patrick N, et al. : Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 18: 349, 2004.
- 2) Zharg P, Sun Y, Zharg C, et al. : Cesarean scar endometriosis: presentation of 198 cases and literature review. *BMC Womens Health*, 19: 14, 2019.
- 3) Nominato NS, Prates LF, Lauer I, et al. : Cesarean section greatly increases risk of scar endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 152: 83-85, 2010.
- 4) Marques C, Sliva TS, Dias MF : Clear cell carcinoma arising from abdominal wall endometriosis-brief report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep*, 20: 78-80, 2017.
- 5) Ideyi SC, Schein M, Niazi M, et al. : Spontaneous endometriosis of the abdominal wall. *Dig Surg*, 20: 246-248, 2003.
- 6) Papavramidis TS, Sapalidis K, Michalopoulos N, et al. : Spontaneous abdominal wall endometriosis: A case report. *Acta Chir Belg*, 109: 778-781, 2009.
- 7) Williams C, Petignat P, Belisle A, et al. : Primary abdominal wall clear cell carcinoma : a case report and review of literature. *Anticancer Res*, 29: 1591-1593, 2009.
- 8) Li X, Yang J, Cao D, et al. : Clear cell carcinoma of the abdominal wall after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 120: 445-448, 2012.
- 9) Mert I, Semman A, Kim S, et al. : Clear cell carcinoma arising in the abdominal wall : two case reports and literature review. *AJOG*, 207: e7-9, 2012.
- 10) Liu H, Leng J, Lang J, et al. : Clear cell carcinoma arising from abdominal wall endometriosis : a unique case with bladder and lymph node metastasis. *World J Surg Oncol*, 12 : 51, 2014.
- 11) Rivera Rolon MDM, Allen D, Richardson G, et al. : Abdominal wall clear cell carcinoma : Case report of rare event with potential diagnostic difficulties.

- Case Reports in Pathology*, 2019.
- 12) Ferrandina G, Palluzzi E, Fanfani F, et al. : Endometriosis-associated clear cell carcinoma arising in caesarean section scar: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*, 14: 300, 2016.
 - 13) Ferrandina G, Palluzzi E, Fanfani F, et al. : Endometriosis-associated clear cell carcinoma arising in caesarean section scar: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*, 14 (1): 300, 2016.
 - 14) Shalin SC, Haws AL, Carter DG, et al. : Clear cell carcinoma arising from endometriosis in abdominal wall cesarean section scar: a case report and review of the literature. *J Cutan Pahol*, 39: 1035-1041, 2012.
 - 15) Bourdel N, Durand M, Gimbergues P, et al. : Exclusive nodal recurrence after treatment of degenerated parietal endometriosis. *Fertil Steril*, 93 (6): 2074e1-6, 2010.
 - 16) Heller DS, Houck K, Lee ES, et al. : Clear cell adenocarcinoma of the abdominal wall : a case report. *J Reprod Med*, 59 (5-6): 330-332, 2014.
 - 17) Aust S, Tiringier D, Grimm C, et al. : Therapy of a clear cell adenocarcinoma of unknown primary arising in the abdominal wall after caesarean section and after hysterectomy. *Wien Klin Wochenschr*, 127 (1-2): 62-64, 2015.
 - 18) Bats AS, Zafrani Y, Duvillard P, et al. : Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Fertil Steril*, 90: 1197. e13-16, 2008.
 - 19) Schinieber D, Wagner-Kolb D : Malignant transformation of extragenital endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 46: 658-659, 1986.
 - 20) Lai Y-L, Hsu H-C, Kuo K-T, et al. : Clear cell carcinoma of the abdominal wall as a rare complication of general obstetric and gynecologic surgeries. 15 years of experience at a large academic institution . *Int J Environ Res Public Health*, 16 (4): 552, 2019.
 - 21) Mihailovici A, Rottenstreich M, Kovel S, et al. : Endometriosis-associated malignant transformation in abdominal surgical scar: A PRISMA-compliant systematic review. *Medicine*, 96: 49, 2017.
 - 22) Hiti IF, Glasberg SS, Lubicz S : Clear cell carcinoma arising in extraovarian endometriosis : report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 17: 520-521, 1996.
 - 23) Miller DM, Schouls JJ, Ehelen TG : Clear cell carcinoma arising in extragonadal endometriosis in a cesarean section scar during pregnancy. *Gynecol Oncol*, 70: 127-130, 1998 .
 - 24) Park SW, Hong SM, WuHG Ha SW : Clear cell carcinoma arising in a cesarean section scar endometriosis: a case report. *J Korean Med Sci*, 14 (2): 217-219, 1999.
 - 25) Ishida GM, Motoyama T, Watanabe T, et al. : Clear cell carcinoma arising in a cesarean section scar. Report of a case with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*, 47 (6): 1095-1098, 2003.
 - 26) Sergeant F, Baron M, Le Cornee JB, et al. : Malignant transformation of abdominal wall endometriosis : a new case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 35: 186-190, 2006.
 - 27) Alberto VO, Lynch M, Labbei FN, et al. : Primary abdominal wall clear cell carcinoma arising in a Cesarean section scar endometriosis. *Ir J Med Sci*, 175 (1): 69-71, 2006.
 - 28) Razzouk K, Roman H, Chanavaz-Lacheray I, et al. : Mixed clear cell and endometrioid carcinoma arising in parietal endometriosis. *Gynecol Obstet Biol Invest*, 63 (3): 140-142, 2007.
 - 29) Harry VN, Shanbhag S, Lyall M, et al. : Isolated clear cell adenocarcinoma in scar endometriosis mimicking an incisional hernia. *Obstet Gynecol*, 110 (2 Pt 2): 469-471, 2007.
 - 30) Rust MM, Suca J, Naylor R, et al. : Clear cell carcinoma in a background of endometriosis. Case report of a finding in a middle abdominal scar 5 years after a total abdominal hysterectomy. *Acta Cytol*, 52 (4): 475-480, 2008.
 - 31) Achach T, Rammeh S, Trabelsi A, et al. : Clear cell adenocarcinoma arising from abdominal wall endometriosis. *J Oncol*, 2008: 478325, 2008.
 - 32) Matsuo K, Alnsozana EL, Eno ML, et al. : Primary peritoneal clear cell adenocarcinoma arising in previous abdominal scar for endometriosis surgery. *Arch Gynecol Obstet*, 280 (4): 637-641, 2009.
 - 33) Yan Y, Li L, Guo J, et al. : Malignant transformation of an endometriotic lesion derived from an abdominal wall scar. *Int J Gynaecol Obstet*, 115 (2): 202-203, 2011.
 - 34) Ijichi S, Mori T, Suganuma I, et al. : Clear cell carcinoma arising from cesarean section scar endometriosis : case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2014: 642483, 2014.
 - 35) Ruiz MP, Wallace DL, Connell MT : Transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2015: 123740, 2015.
 - 36) Sosa-Duran EE, Aboharp-Hasan Z, Mendoza-Morales RC, et al. : clear cell adenocarcinoma

- arising from abdominal wall endometriosis. *Cir Cir*, 84 (3): 245–249, 2016.
- 37) Graur F, Moris E, Elisei R, et al. : Malignant endometriosis of the abdominal wall. *Ann Ital Chir*, 6: pii: S223925X7026895, 2017.
- 38) Gentile JKA, Migliore R, Kistenmacker FJN, et al. : Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: case report. *Sao Paulo Med J*, 136 (6): 586–590, 2018.
- 39) Lopes A, Anton C, Slomovitz BM, et al. : Clear cell carcinoma arising from abdominal wall endometrioma after cesarean section. *Int J Gynecol Cancer*, 29 (8): 1332–1335, 2019.
- 40) Behbehani S, Magtibay P, Chen L, et al. : Clear cell carcinoma of the anterior abdominal wall secondary to iatrogenic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, pii: S1553–4650 (19) 31364–0, 2019.
- 41) Luca G, Matteo S, Elena M, et al. : Endometriosis-associated Clear Cell Carcinoma of the Abdominal Wall After Cesarean Section. *In vivo*, 34: 2147–2152, 2020.

【症例報告】

卵巣癌の疑いに対して手術加療を行いGISTと診断した2例

森 禎 人, 繁 田 直 哉, 赤 田 将, 松 村 有 起
田 中 稔 恵, 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 骨盤内に位置する悪性を示唆する巨大腫瘍では、由来臓器の特定が困難な場合がある。MRIなどの画像診断の進歩で、悪性腫瘍が卵巣原発か他臓器原発かの鑑別診断の精度は上がってきているが、骨盤内の消化管由来の悪性腫瘍においては依然難しい。今回、術前の画像診断等で卵巣癌疑いとして手術加療を行い、術後に病理学的にGIST（gastrointestinal stromal tumor）と診断した2症例を経験した。症例1は69歳、2妊2産、画像所見で15cm大の内部にairを伴う腫瘍を認めた。卵巣癌の消化管浸潤を疑い手術が行われ、病理診断は小腸原発のGISTであった。症例2は5年前に小腸GISTの既往のある84歳、3妊3産、骨盤内に子宮と一塊となっている10cm大の腫瘍を認めた。卵巣癌を疑い手術が行われ、病理診断はGISTであった。原発巣の断定は困難であり、病歴と併せ小腸GISTの再発と診断した。腹腔内や骨盤内腫瘍において、消化管との連続性が疑われる場合やGISTの既往がある場合は、本疾患を念頭に置いて外科等との合同の手術が検討される。〔産婦の進歩76（3）：253-260, 2024（令和6年8月）〕
キーワード：卵巣癌、GIST（gastrointestinal stromal tumor）、骨盤内腫瘍、MRI、術前診断

【CASE REPORT】

**Suspected ovarian cancer that was difficult to diagnosis as GIST before surgery :
a report of two cases**

Yoshito MORI, Naoya SHIGETA, Masashi AKADA, Yuki MATSUMURA
Mie TANAKA, Yumiko KIYOHARA, Chifumi OYAGI and Tateki TSUTSUI

Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Community Healthcare Organization (JCHO) Osaka Hospital

（Received 2023/7/24）

Abstract In cases of large malignant tumors located in the pelvis, it can be challenging to identify the organ of origin. While advancements in imaging diagnostics, such as MRI, have improved the accuracy of differentiating between ovarian and other organ malignancies, it remains difficult for malignant tumors originating from the pelvic gastrointestinal tract. We encountered two cases where surgery was performed under the suspicion of ovarian cancer based on preoperative imaging, but postoperative pathological examination diagnosed them as GIST (gastrointestinal stromal tumor). Case 1 involved a 69-year-old woman with a history of two pregnancies and two births, who had a 15 cm tumor with internal air on imaging. Suspecting ovarian cancer with gastrointestinal invasion, surgery was performed, and the pathological diagnosis was GIST originating from the small intestine. Case 2 was an 84-year-old woman with a history of three pregnancies and three births, and a previous history of small intestine GIST five years ago. A 10 cm tumor, integrated with the uterus, was found in her pelvis. Suspecting ovarian cancer, surgery was performed, and the diagnosis was GIST. It was challenging to determine the primary site, and considering her history, it was diagnosed as a recurrence of small intestine GIST. In cases of intra-abdominal or pelvic tumors, especially when continuity with the gastrointestinal tract is suspected or there is a history of GIST, the possibility of this disease should be considered, and joint surgery with surgeons should be contemplated. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 253-260, 2024(R6.8)]

Key words: ovarian cancer, GIST(gastrointestinal stromal tumor), pelvic tumor, MRI, pre-operative diagnosis

緒 言

骨盤内に位置する悪性を示唆する腫瘍は、骨盤MRIなどの画像診断では原発臓器の特定が困難な場合がしばしばある¹⁾。とくに閉経後女性の場合、卵巣が萎縮しており、画像での卵巣の同定が困難なため、骨盤を占拠するような巨大腫瘍は卵巣癌を第一に疑い、治療が開始されることがある。一方で、骨盤内を占拠するような巨大な腫瘍を形成する悪性腫瘍は卵巣癌以外に子宮や消化管由来のものもある。消化管と腫瘍との穿通などの卵巣以外の臓器への明らかな浸潤所見を疑う場合には、卵巣以外原発の可能性も排除はできず、鑑別疾患にあがる疾患の専門科の関与も必要と考えられる。今回骨盤を占拠する巨大腫瘍に対して、卵巣癌の疑いとして手

術加療を行ったが、術後に病理学的に消化管由来の悪性腫瘍であるGIST (gastrointestinal stromal tumor) と診断された2例を経験したため報告する。GISTは特異的な画像所見に乏しく、術前の卵巣癌との鑑別も困難である²⁾。腹腔/骨盤内の巨大腫瘍においては、画像所見に加えて、病歴や既往を念頭に広く鑑別を挙げ、また、消化管に関わる所見がある場合にはGIST等の外科疾患も検討することが肝要である。

症 例

1例目は、69歳女性、2妊2産、身長142.5cm、体重47.4kg、既往歴に特記すべき事項なし。当院来院3日前に発熱および下腹部痛を主訴に前医受診し、血液検査で炎症反応高値を指摘さ

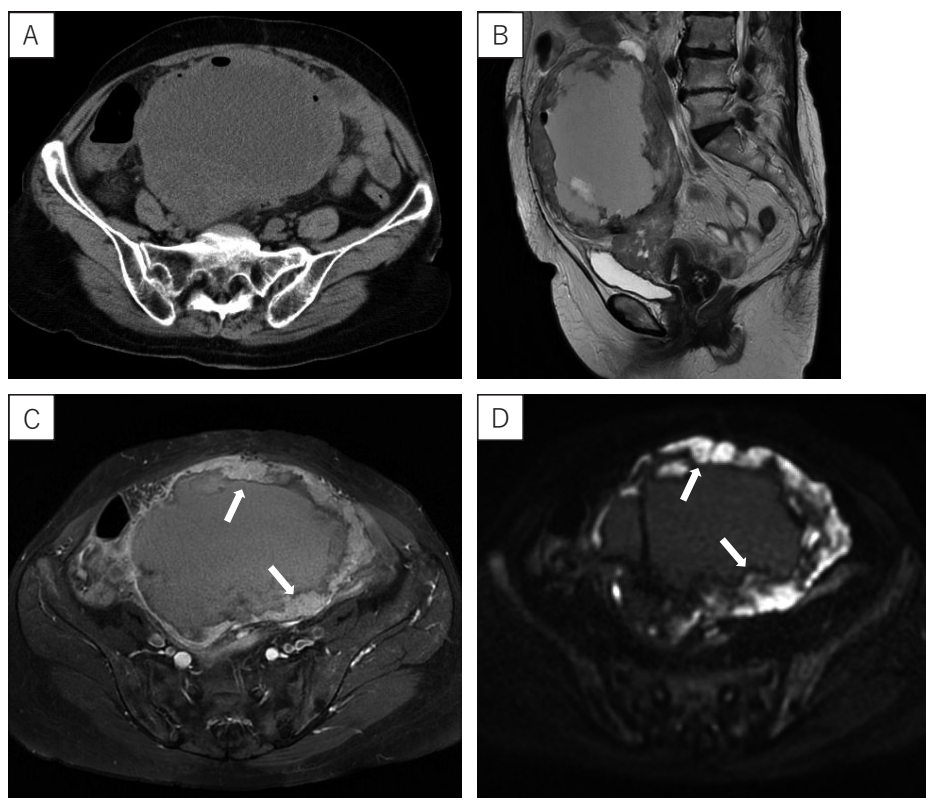


図1A CT画像 腫瘍内部にガス像を認め、腸管との穿通が疑われる。

図1B MRI T2強調画像 矢状断 不整な軟部影を伴う巨大腫瘍

図1C MRI 造影T1強調画像 水平断 矢印：腫瘍の囊胞壁の一部に造影効果を認める。

図1D MRI 拡散強調画像 水平断 矢印：腫瘍の一部に拡散低下を認める。

れたため、当院紹介受診となった。当院受診時の現症は、体温38.8℃、血圧110/68 mmHg、脈拍112/分、腹部膨満、軟、右下腹部に圧痛を認めるも腹膜刺激兆候は認めなかった。血液検査では、WBC 14,500/ μ L (正常値 3300-8600/ μ L), CRP 2.81 mg/dL (正常値 0.00-0.14 mg/dL), LDH 349 U/L (正常値 124-222 U/L), CA125 83 U/mL (正常値 35 U/mL以下)と炎症反応の上昇と、軽度LDH, CA125上昇を認めた。

腹部CT検査で、骨盤腔から第4腰椎レベルに達する、長径約14cmの壁に充実部を伴う嚢胞性病変を認めた。嚢胞内部にガス像を認めたことから、消化管穿通が疑われた(図1A)。骨盤部MRI検査では、骨盤内に長径166 mmの腫瘤を認めた(図1B)。腫瘤の一部は造影効果のある不整な軟部影を伴い、同部位には拡散低下を認めた(図1C, 1D)。腫瘤は子宮と広範囲に接していた。以上より、卵巣腫瘍としては、子宮内膜症の既往もなく漿液性腺癌を疑い、卵巣腫瘍とその腫瘍感染や消化管穿通が疑われるため消化管由来の腫瘍も鑑別として考えられた。消化管穿通が疑われたため、絶飲食、中心静脈栄養で管理を行った。入院後より貧血の緩徐な進行を認めた。入院6日目に吐血を認め、上部消化管内視鏡検査実施するも、明らかな出血源は

同定できず、空腸からの出血を疑い、進行する貧血の原因と考えられた。抗菌薬治療(セフトラゾール〔CMZ〕6g/day, クリンダマイシン〔CLDM〕1,200 mg/day併用)を行い、発熱や炎症反応が改善した後、入院18日目に開腹手術を実施した(図2)。小腸穿通および消化管由来の腫瘍が疑われていたため、手術は外科医師と合同で行った。単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、小腸部分切除術、消化管吻合術を実施した。腫瘍は大網、腸間膜、小腸と広範囲に癒着し、子宮底部とも強固な癒着を認めた。小腸の一部と腫瘍を一塊として摘出した。手術時間は5時間5分、出血量は1,400 mLであった。摘出した腫瘍は、小腸内腔との連続性を認めた(図3A)。病理組織学的所見は、高度な核異型を伴った紡錘形の腫瘍細胞が、不規則な錯綜配列を呈しながら増殖していた(図3B)。摘出小腸の固有筋層にも、同様の腫瘍性変化を認めた(図3C)。子宮、両側付属器に特記すべき所見はなく、免疫染色でc-kit陽性(図3D)であったことから、小腸原発GISTと診断した(図3B)。術後からは外科が担当科となり診療にあたり、術後化学療法としてイマチニブ400 mg/日の投与が開始された。術後1年2カ月で再発を認めていない。

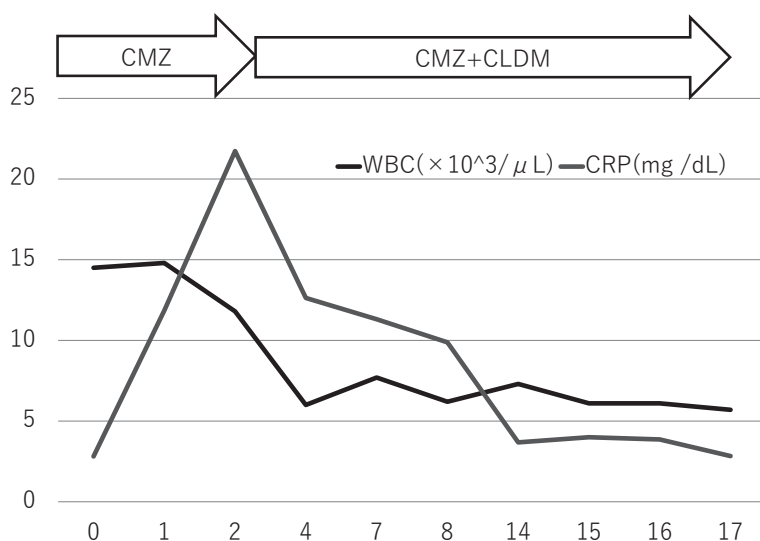


図2 入院後経過

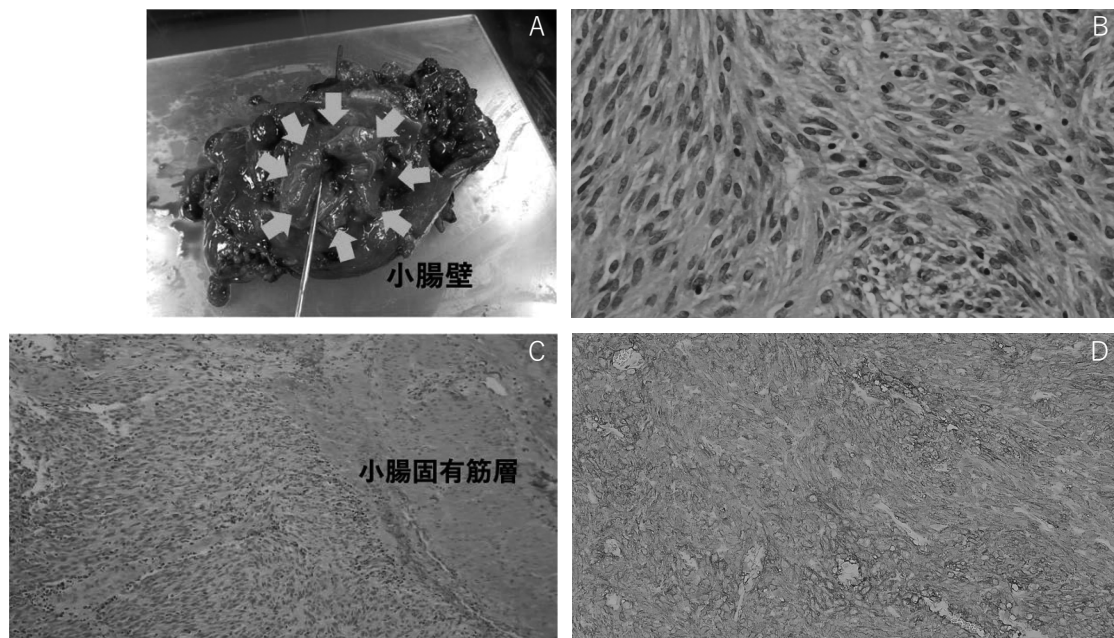


図3 摘出標本

- A：矢印/腫瘍と小腸内腔との連続性を認める。
 B：摘出腫瘍の病理組織像 HE染色×100 紡錘形の腫瘍細胞が不規則な錯綜配列を呈しながら増殖している。
 小腸固有筋層にも腫瘍性変化を認める。
 C：腫瘍細胞は高度な核異型を伴っている。
 D：c-kit 免疫染色 陽性

2例目は、84歳女性、身長148.7cm、体重38.6 kg、3妊3産、既往歴に虚血性心疾患、小腸GIST、子宮脱、腹膜炎、腹壁癒痕ヘルニアの既往があり、合計で4回の開腹歴があった。小腸GISTに関しては、70代の頃に他院で、腫瘍破裂のため緊急手術を実施したとのことであったが、10年以上前の治療であり診療録の保存もなく詳細は不明であった。前医の上部消化管内視鏡検査で早期胃癌を疑われ、当院紹介受診となった。当院初診時の現症は、体温 36.9℃、血圧 125/75 mmHg、脈拍 94/分、腹部は平坦、軟で圧痛を認めなかった。血液検査ではLDHや、CEA、CA19-9、CA125の腫瘍マーカー含め、有意所見は認めなかった。

早期胃癌の精査目的で実施されたCT検査で、骨盤入口部左側に37 mm大の、造影効果があり不整な壁に囲まれた嚢胞性腫瘍を認めた(図4A)。これとは別に、骨盤内右側に長径108

mmの、造影部分と非造影部分が混在する腫瘍を認めた。この腫瘍には右卵巢静脈が分布し栄養血管と考えられた(図4B)。骨盤部MRI検査では骨盤腔正中から右側に長径108 mmの子宮体部と一塊となっている腫瘍を認めた(図4C)。腫瘍は拡散低下を示していた(図4D)。また、骨盤入口部左側に40 mm大のT1強調像で高信号を示す嚢胞性腫瘍を認めた(図4E)。画像検査上いずれも卵巢腫瘍が疑われた。早期胃癌に対しては、内視鏡的粘膜下層切開剥離術(ESD)を実施された。ESDの術後病理組織検査結果は、adenocarcinoma、粘膜下層浸潤あり、リンパ管侵襲ありの結果であり、追加の胃切除が検討されたが、骨盤内腫瘍が悪性腫瘍の可能性が高く治療も優先されるとの判断で経過観察となった。骨盤内腫瘍に対して、卵巢癌の疑いとして手術加療の方針となった。骨盤内腫瘍と周囲組織との癒着が想定されたため、またGIST

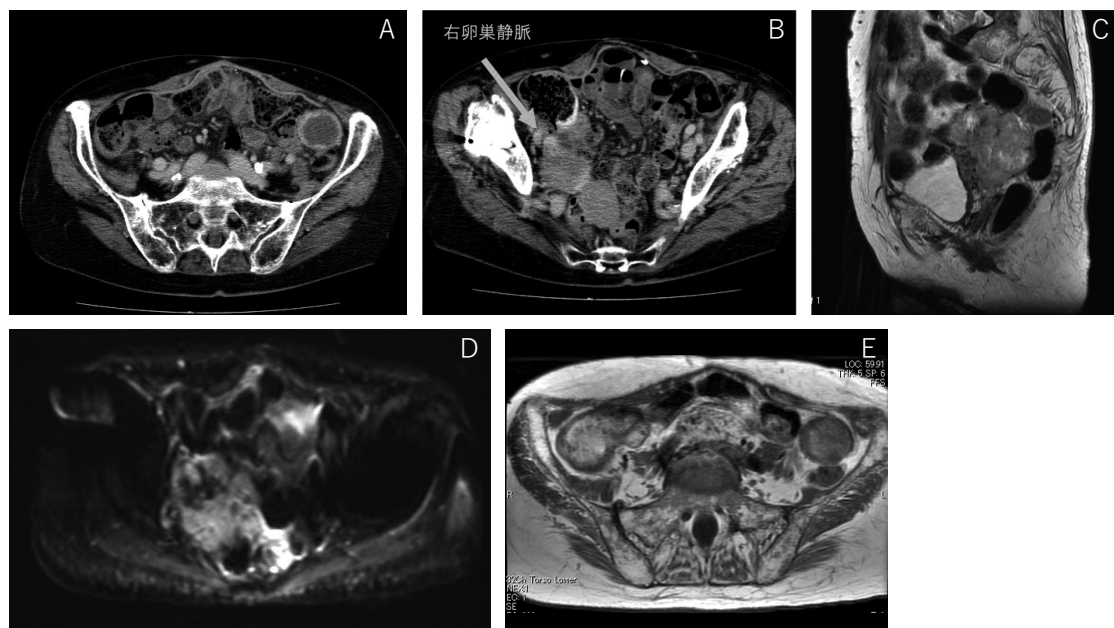


図4 A: CT画像骨盤入口部左側に不整な壁に囲まれた囊胞性腫瘍を認める。
 B: CT画像 骨盤内右側の腫瘍は右卵巢静脈と連続性を認める。
 C: MRI T2強調画像 矢状断 腫瘍は子宮と一塊となっている。
 D: MRI 拡散強調画像 水平断 腫瘍は拡散低下を認める。
 E: MRI T1強調画像 水平断 骨盤入口部左側に囊胞性腫瘍を認める。

の既往がありその再発の可能性も考えられたため外科医師と合同で手術を行った。両側付属器摘出術、大網部分切除術、人工肛門造設術を実施した。癒着が強く直腸損傷もあったため、術中判断で子宮摘出は実施しなかった。両側付属器には明らかな肉眼的異常を認めなかった。腹腔内には3個の腫瘍病変を認めた。1個目の腫瘍は、左側腹部に大網と接する5cm大の充実性腫瘍（腫瘍①）であり、大網の一部と同時にこれを摘出した。また、2個目の腫瘍は、右骨盤内に右付属器と連続する8cm大の腫瘍（腫瘍②）であった。3個目の腫瘍は、2個目の腫瘍の背側に後腹膜と接する4cm大の腫瘍（腫瘍③）であった。右付属器切除を実施し、同時に腫瘍②の摘出を試みたが、直腸と後腹膜と強固に癒着しており、癒着剥離過程で直腸粘膜を損傷した。腫瘍③は、後腹膜から剥離し摘出できた。左付属器を摘出した後、人工肛門造設術を実施し手術終了した。手術時間は4時間39分、出血量は

300mLであった。病理組織学的所見は、腹水細胞診は陰性であり、腫瘍①②③いずれも、紡錘形の腫瘍細胞が、不規則な錯綜配列や渦巻状を呈しながら増殖していた（図5A）。免疫染色でc-kit：陽性である（図5B）ことからGISTと診断した。手術所見からは原発巣の同定は困難であった。病歴も加味し、既往の小腸GISTの播種再発と診断し、術後より外科が担当科となり診療にあたった。患者希望によりイマチニブによる術後治療は行わなかったが、術後1年6カ月で骨盤内再発を認めた。以降イマチニブ300mg/日の投与を開始し、術後2年2カ月現在治療継続中である。

考 察

女性の骨盤内腫瘍の多くは子宮や卵巢などの生殖器から発生するが、その他消化管、泌尿器、軟部組織、腹膜などからも生じうる³⁾。そのため、骨盤内を占拠するような巨大腫瘍では、卵巢腫瘍以外も考慮され、術前に由来臓器の特定

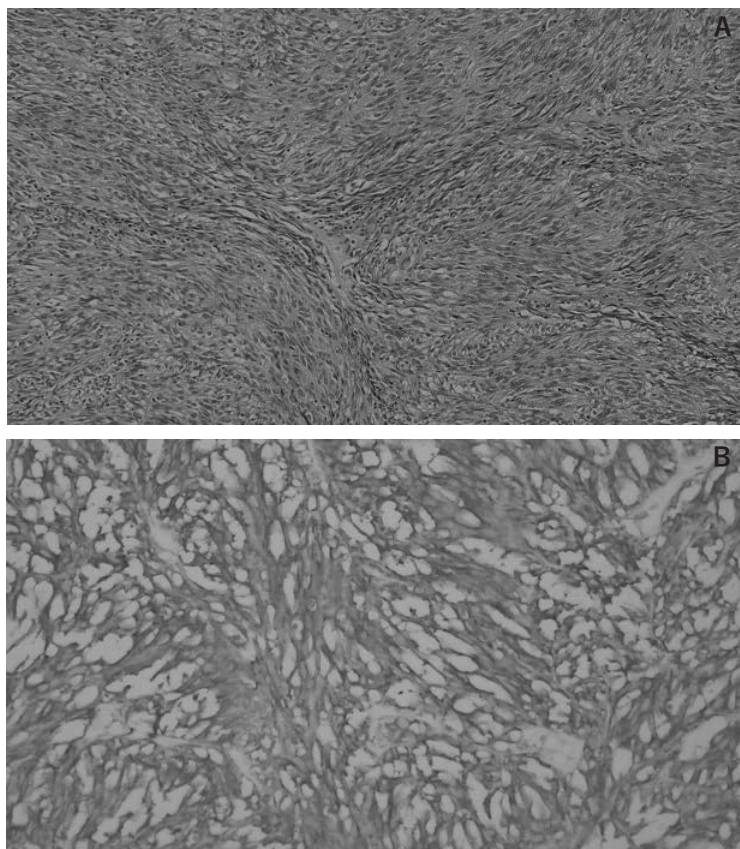


図5 摘出腫瘍の病理組織像

A : HE染色×100

紡錘形の腫瘍細胞が不規則な錯綜配列や渦巻状を呈しながら増殖している。

B : c-kit免疫染色 陽性

が困難な場合もしばしばある。原発不明の骨盤内腫瘍のCTによる診断は、栄養血管が不明な場合、解剖学的位置と隣接臓器との空間的位置関係に依存し、その診断精度は55%といわれている⁴⁾。近年では、女性骨盤内腫瘍に対して、CT画像を3次元再構成することにより、術前診断率が92%に上昇したとの報告もあり⁵⁾鑑別診断に苦慮する際の一助になりうると考えられる。

卵巣癌患者にみられる症状としては腹痛、腹部膨満、不正出血、尿路障害などが挙げられるが⁶⁾、高頻度にみられるとされる腹痛、腹部膨満感などの症状は非特異的であり、術前診断の根拠とはなり得ない。これらに対し、卵巣癌に

対するMRIによる診断精度は感度91%、特異度85%といわれており⁷⁾、その有用性が高いといえる。

またMRIにおいて、悪性を示唆する所見としては拡散強調像 (DWI) において高信号を呈することが挙げられる⁸⁾。卵巣腫瘍においても悪性のGISTにおいてもこれは共通することである。再発リスクの低いGISTにおいてはDWIで高信号を呈することはまれであるとの報告もあり¹⁾、DWIで高信号を呈さない場合には、卵巣癌以外を鑑別に挙げることができる可能性がある。

GISTの主な原発巣としては、胃 (60%)、小

腸（20-30%）、大腸（5-10%）といわれているが、腸間膜、大網、後腹膜から発生するものもある⁹⁾。また、子宮原発GISTの報告も過去になされている¹⁰⁾。GISTは特異的な画像所見がなく、画像診断が困難な疾患の1つとされている¹¹⁾。とくに腫瘍径の大きなものでは、内部の壊死、変性、出血を伴うものが多く、CT、MRIどちらにおいても不均一な画像所見を呈することが多い^{3,9)}。以上より腹部臓器に隣接する腫瘍を認めた際はGISTも含めて広く腹腔内の悪性腫瘍を鑑別に挙げる必要がある。

今回の2症例においては、いずれもGISTの診断に至ったが、それぞれの症例において、診断の参考となる所見を認めた。

1例目では、CTで腫瘍内部にガス像を認めたことと手術前に吐血を認めたことから、腫瘍と消化管との連続性が示唆された。GISTの症状の1つとして、消化管出血が挙げられる¹²⁾一方で、卵巣癌の症状として吐血は少なく⁵⁾、これのみで卵巣癌を否定できるものではないが、他の疾患を鑑別に挙げる際の一助となると考えられた。

未治療卵巣癌の消化管穿孔は、これまで6例しか報告されておらず¹³⁾、非常にまれであると考えられる。またいずれの症例も直腸またはS状結腸での消化管穿孔であり、未治療卵巣癌の小腸穿孔の症例は報告されていない。

一方で、GISTでの小腸穿孔は、これまで45例報告されている¹⁴⁾。小腸穿孔が疑われる場合には、卵巣癌よりもGISTが強く示唆される。

2例目の症例では、GISTの既往があったことから、既往歴を参考にGISTの再発の可能性が考えられた。

今回、いずれの症例も手術に際して外科医師と共同で行うことにより、術中から術後にかけ、速やかに治療を引き継ぐことができた。

消化管との連続性が疑われる場合やGISTの既往がある場合は、本症例のように卵巣癌以外にGISTの可能性を念頭に置くことが考えられる。骨盤内の腫瘍は術前に卵巣癌との鑑別は困難のため、術前に外科などの他科疾患として治

療を開始することは難しく、手術時より外科と共同で手術を行うことで、婦人科疾患以外であった場合にも外科に診療主体を速やかに移行し、治療の継続が可能となる。

結 論

骨盤内巨大腫瘍において卵巣癌以外の疾患の鑑別が困難であり、GISTと診断された2例を経験した。巨大腫瘍の鑑別では、術前の画像所見に加えて病歴や既往を考慮し、消化管由来の疾患を含めた広範な鑑別が必要である。外科疾患の専門科の関与と共同手術を行うことにより、適切な治療が可能な場合がある。今後の臨床において、骨盤内腫瘍の鑑別において病歴や既往歴も十分に加味し、卵巣癌以外の疾患の可能性も疑われる場合には他科との連携をはかることが重要である。

参考文献

- 1) Elsherif SB, Agely A, Gopireddy DR, et al. : Mimics and Pitfalls of Primary Ovarian Malignancy Imaging. *Tomography*, 8 (1): 100-119, 2022.
- 2) Liu Y, Shahi M, Miller K, et al. : Gastrointestinal stromal tumors mimicking gynecologic disease: clinicopathological analysis of 20 cases. *Diagnostics (Basel)*, 12 (7): 1563, 2022.
- 3) Gangadhar K, Mahajan A, Sable N, et al. : Magnetic Resonance Imaging of Pelvic Masses: A Compartmental Approach. *Semin Ultrasound CT MR*, 38: 213-230, 2017.
- 4) Hu HJ, Huang YW, Zhu YC : Tumor feeding artery reconstruction with multislice spiral CT in the diagnosis of pelvic tumors of unknown origin. *Diagn Interv Radiol*, 20: 9-16, 2014.
- 5) Chen L, Chen C, Liu P, et al. : Significance of digital three-dimensional reconstruction techniques in the diagnosis of pelvic mass. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 49: 94-99, 2014.
- 6) Chan JK, Tian C, Kesterson JP, et al. : Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*, 139: 157-162, 2022.
- 7) Engbersen MP, Van Driel W, Lambregts D, et al. : The role of CT, PET-CT, and MRI in ovarian cancer. *Br J Radiol*, 94 (1125): 20210117, 2021.
- 8) Forstner R, Meissnitzer M, Cunha TM : Update on Imaging of Ovarian Cancer. *Curr Radiol Rep*, 4:31, 2016.
- 9) Vernuccio F, Taibbi A, Picone D, et al. : Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors: From Diagnosis to Evaluation of Therapeutic Response. *Anticancer*

- Res*, 36: 2639–2648, 2016.
- 10) Wingen CB, Pauwels PA, Debiec-Rychter M, et al. : Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Gynecol Oncol*, 97: 970–972, 2005.
 - 11) Ijeri SK, Rathod PS, Kundargi R, et al. : Gastrointestinal Stromal Tumor Mimicking as Ovarian Tumor in Gynaecologic Oncology. *Indian J Surg Oncol*, 7 (1): 56–61, 2016.
 - 12) Skipworth JR, Fanshawe AE, West MJ, et al. : Perforation as a rare presentation of gastric gastrointestinal stromal tumours: a case report and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl*, 96 (1): 96E–100E, 2014.
 - 13) Mimura K, Okada A, Haraguchi N, et al. : Pure Primary Ovarian Squamous Cell Carcinoma Perforating the Rectum. *Case Rep Obstet Gynecol*, 9793086, 2017.
 - 14) Abdelgawad M, Kamel OM, Issa PP, et al. : Ruptured gastro-intestinal stromal tumor as a surgical emergency: A case report and literature review. *J Surg Case Rep*, 25: 11, 2022.

【症例報告】

若年婦人科重複癌（卵巣癌・子宮内膜癌同時発生）に対して妊孕性温存療法を行うも子宮内膜癌の再燃をきたし子宮摘出に至った1例

芦田 円香¹⁾, 長辻 真樹子¹⁾, 下地 香乃子²⁾, 安部 倫太郎¹⁾
村上 誠¹⁾, 徳山 治¹⁾, 中村 博昭³⁾, 川村 直樹¹⁾

1) 大阪市立総合医療センター婦人科

2) 関西労災病院産婦人科

3) 大阪市立総合医療センター遺伝子診療部

(受付日 2023/8/17)

概要 婦人科重複癌は閉経前の症例で比較的多くみられるが、20代という若年での発症はきわめてまれである。今回、20代の女性に発生した同時性婦人科重複癌に対し妊孕性温存療法を行ったが、子宮内膜癌再発のため最終的に標準治療を行った1例を経験したので報告する。症例は27歳、未婚、0妊。月経不順のためlow dose estrogen progestin (LEP) 製剤を内服していた。婦人科検診で右卵巣腫瘍と子宮内膜肥厚を指摘され、精査加療目的に紹介となった。精査にて右卵巣腫瘍は境界悪性腫瘍以上が疑われたため試験開腹術を行い、術中迅速組織診断はadenocarcinomaであったが、術前の説明時に境界悪性以上の病変の場合、妊孕性温存療法を希望していたため、子宮および左付属器は温存した。術後診断は、卵巣癌IC3期（腹水細胞診陽性、類内膜癌grade 1）、子宮内膜癌IA期（類内膜癌grade 1）の同時性重複癌であった。術後化学療法としてTC療法を開始したが、5サイクル終了したところで子宮内膜癌再発を認めたため、TC療法6サイクルの予定終了後高用量medroxyprogesterone acetate (MPA) 療法に移行となった。高用量MPA療法も当初は奏効を示したが、開始26週後の子宮内膜全面搔爬にて再々発を認め、妊孕性温存治療を断念し標準治療を選択する方針となった。妊孕性温存療法のニーズは高まっているが、標準治療と比べて安全性が確立されていないため、本人家族と十分に協議したうえで、その都度治療方針を決定していく必要がある。〔産婦の進歩76（3）：261-268, 2024（令和6年8月）〕

キーワード：子宮内膜癌、卵巣癌、重複癌、若年女性、妊孕性温存療法

【CASE REPORT】

Fertility-sparing treatment for simultaneous ovarian and endometrial cancer in a young woman : a case report

Madoka ASHIDA¹⁾, Makiko NAGATSUJI¹⁾, Kanoko SHIMOJI²⁾, Rintaro ABE¹⁾
Makoto MURAKAMI¹⁾, Osamu TOKUYAMA¹⁾, Hiroaki NAKAMURA³⁾ and Naoki KAWAMURA¹⁾

1) Department of Gynecology, Osaka City General Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Rousai Hospital

3) Department of Genetic medicine, Osaka City General Hospital

(Received 2023/8/17)

Abstract Gynecologic double cancer, which is simultaneous ovarian and endometrial cancer, is common in premenopausal patients, although its onset in the 20s is rare. This study reports an unmarried 27-year-old female patient who underwent fertility-sparing therapy for gynecologic double cancer before undergoing standard therapy because of a recurrence of endometrial cancer. Low dose estrogen progestin was initiated owing to the patient's irregular menstruation. A gynecological examination one year later revealed a right ovarian tumor and endometrial hyperplasia, and the patient was referred for a detailed examination and

treatment. The tumor in the right ovary was more than a borderline malignant tumor; therefore, an exploratory laparotomy was performed. An intraoperative rapid test revealed adenocarcinoma, although the patient desired fertility-sparing treatment. The postoperative diagnosis was ovarian cancer stage IC3 (endometrioid carcinoma grade 1, positive ascites cytology) and endometrial cancer stage IA (endometrioid carcinoma grade 1), synchronous multiple cancers. Paclitaxel and carboplatin therapy was initiated as postoperative chemotherapy, although the patient's endometrial cancer recurred after five cycles of chemotherapy. The patient's therapy was changed to high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy. Although high-dose MPA therapy was initially effective, recurrence was observed six months after its initiation. While the need for fertility-sparing therapy is increasing, its safety compared to standard therapy has not been established. Therefore, the optimal treatment policy according to each patient's situation must be determined after sufficient discussion with the patient and her family. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 261-268, 2024(R6.8)]

Key words: endometrial cancer, ovarian cancer, double cancer, young woman, fertility-sparing treatment

緒 言

卵巣癌と子宮内膜癌は比較的重複しやすく、重複癌は卵巣癌の3-10%、子宮内膜癌の3-5%で認められる。ピークは40代で閉経前の症例に多いが¹⁾、20代という若年での発症はきわめてまれであり、われわれが検索した限りでは2例であった^{2,3)}。近年の妊娠年齢の高齢化により妊孕性温存療法を希望する症例も少なくはなく、重複癌において明確な治療ガイドラインが確立されていないことから治療方法の選択に苦慮する。

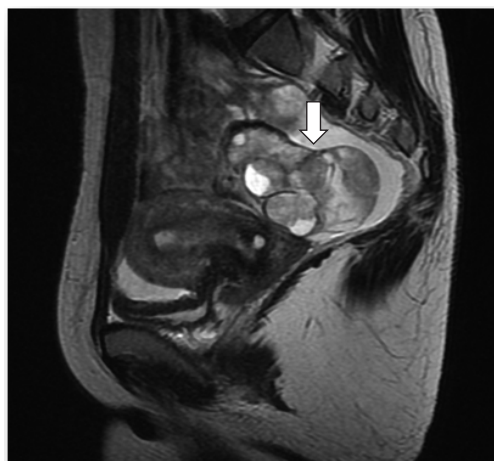


図1 初診時骨盤部MRI画像（T2強調画像 矢状断）
右卵巣に8×6 cmの多房性腫瘍を認め、腫瘍内部はT1/T2強調像ともに高低多彩な信号を示し、造影濃染される壁在結節を伴う（矢印）。ダグラス窩、レチウス窩に腹水を認める。子宮内膜の肥厚を認めるがjunctional zoneは保たれている。

今回、20代の女性に発生した同時性婦人科重複癌に対し、それぞれ妊孕性温存療法を行ったが、子宮内膜癌再発のため最終的に標準治療を行った症例を経験したので報告する。

症 例

症例は27歳、未婚、0妊。身長150 cm。体重42.6 kg。特記すべき既往歴はなく、悪性腫瘍の家族歴として祖父に大腸癌、叔父に悪性リンパ腫があった。月経不順のため近医を受診、超音波検査で子宮腺筋症を認めlow dose estrogen progestin（LEP、フリウェル® 1日1錠）の内服を開始した。1年後の婦人科検診の際に、超音波検査で充実部を伴う右卵巣腫瘍と子宮内膜肥厚が認められたため、精査加療目的に当科紹介となった。

当科で実施した造影MRI検査では、右卵巣に8×6 cmの多房性腫瘍を認めた。腫瘍内部はT1/T2強調像ともに高低多彩な信号を示し、造影濃染される壁在結節を伴っていた。また、子宮内膜の肥厚を認めたがjunctional zoneは保たれていた（図1）。子宮内膜生検では子宮内膜異型増殖症の結果であった（図2）。腫瘍マーカーは、CA19-9 6.6 U/mL、CEA 0.7 ng/mL、CA125 17.8 U/mLといずれも上昇は認められなかった。MRI画像上右卵巣腫瘍は境界悪性腫瘍以上の病変が疑われたため、試験開腹術を予定した。なお、術前の手術説明の際、卵巣腫瘍に対して術中迅速病理検査を行い、腫瘍が悪性または境界悪性の場合の標準術式と、妊孕性温

存術式が許容される条件について説明したところ、患者は妊孕性温存手術を希望した。試験開腹術を行い、右付属器（図3）を術中迅速診断に提出したところ、結果はadenocarcinomaであった。左付属器および子宮は温存し、骨盤ならびに傍大動脈リンパ節郭清術、大網部分切除術を追加、さらに子宮内膜全面搔爬術を実施した。術中所見では、左付属器、子宮は肉眼的に異常なく、黄色透明腹水貯留200 mLとダグラス窩に播種を疑う小腫瘍を認め生検した。

摘出標本の病理組織検査にて、右卵巢腫瘍、子宮内膜組織のいずれにも類内膜癌grade 1を認めた。ダグラス窩小腫瘍は悪性所見を認めなかった。詳細な病理組織学的検討、腹水細胞診陽性結果、卵巢腫瘍サイズ、および術前MRIの内膜所見等を総合的に検討し、卵巢癌IC3期（international federation of gynecology and obstetrics 2014年進行期分類）（FIGO 2014）、子宮内膜癌IA期（FIGO 2008）の同時性重複癌と診断した（図4）。また、後日実施した卵巢癌組織のマイクロサテライト不安定性検査（microsatellite instability；MSI）は陰性であった。

卵巢癌IC3期と粘膜内限局子宮内膜癌の重複癌における妊孕性温存療法については、許容できる条件や術後化学療法の薬剤投与方法にはエビデンスがない。そのため、両癌それぞれの治療ガイドラインと婦人科腫瘍専門施設での妊孕性温存治療許容のセカンドオピニオンの結果を踏まえ、十分協議のうえ妊孕性温存状態を継続し術後化学療法を行う方針となった。

卵巢癌に対する術後化学療法としてpaclitaxel (PTX), carboplatin (CBDCA) 併用療法 (TC療法) を予定した。しかし、術後6日目にAST 391 U/L, ALT 385 U/Lと術後の深部静脈血栓症予防目的で投与した抗凝固薬が原因と考えられる一過性の肝酵素の上昇がみられた。また、術後21日目にT-Bil 1.8 mg/dLと原因不明の高ビリルビン血症が出現し、軽度高値の状態が35日間持続（最高値2.4 mg/mL）しており、PTXの投与が難しい状況となった。

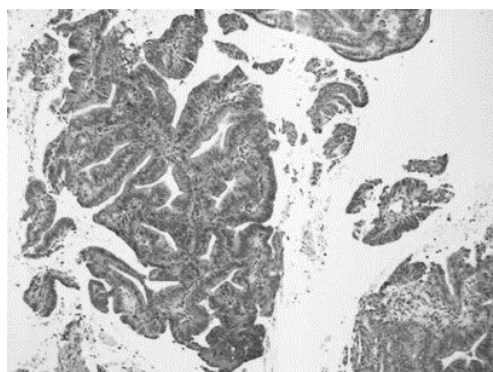


図2 子宮内膜生検所見（H-E染色，×10）
異型を伴う内膜腺増殖を認め、子宮内膜異型増殖症と診断した。

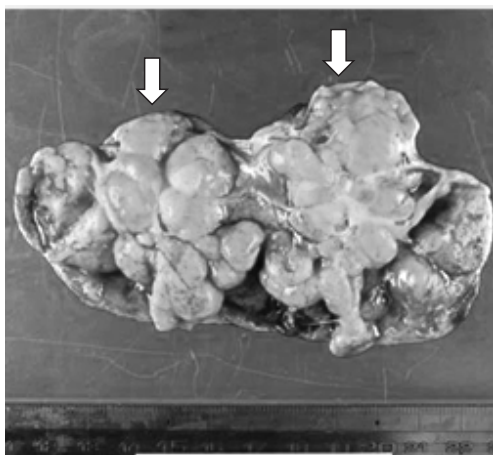


図3 摘出標本肉眼所見（右付属器：剖面）
嚢胞性腫瘍内に充実性増殖を認める（矢印）。

そのためCBDCA単剤より開始し、Day22よりPTXを追加したTC療法に変更した。TC療法2サイクル終了時点で子宮内膜全面搔爬術を施行したところ、子宮内膜腺の萎縮がみられ奏効を示した（図5a）。しかし、TC療法5サイクル終了時点で再度子宮内膜全面搔爬術を施行したところ、子宮内膜癌の再発を認めた（図5b）。そのため、卵巢癌に対して予定していたTC療法6サイクル終了に引き続き、26週間の予定で高用量medroxyprogesterone acetate (MPA) 療法に移行した。高用量MPA療法移行後8週と16週の子宮内膜全面搔爬では奏効を示し再度内膜腺

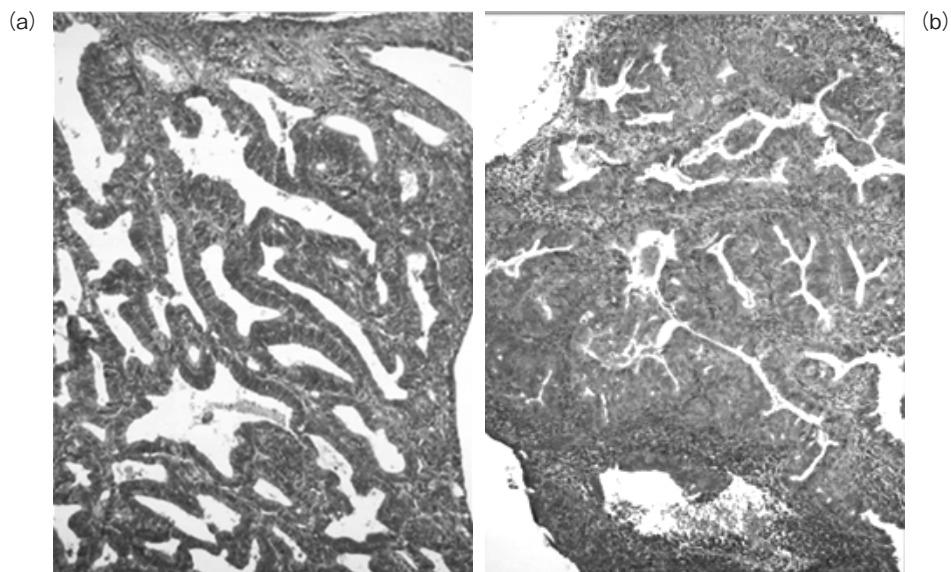


図4 摘出右卵巣腫瘍 (a) と術中子宮内膜全面掻爬 (b) の病理組織所見 (H-E染色, $\times 20$)
ともに子宮内膜腺上皮類似の異型細胞が不整な腺管を形成して増生しているが充実性の増生は明らかではなく、類内膜癌grade 1の所見が認められる。

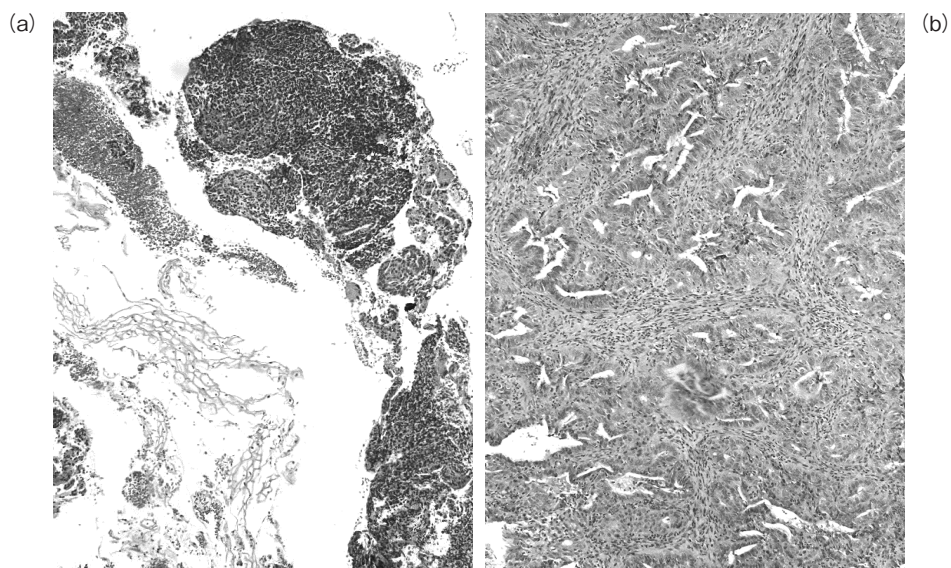


図5 子宮内膜病変のTC療法に伴う経時的変化, 子宮内膜全面掻爬 (H-E染色, $\times 10$)
(a) TC療法2サイクル終了後：子宮内膜腺の萎縮がみられる。
(b) TC療法5サイクル終了後：腫大した核を持つ異型細胞が癒合腺管を形成して増生し、間質のdesmoplasticな変化も伴っており、子宮内膜癌再発と診断した。

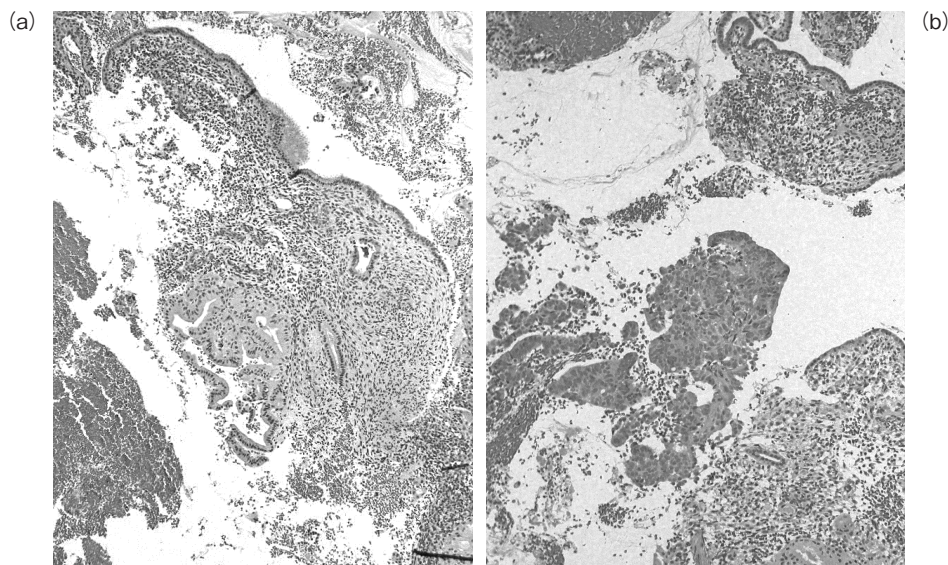


図6 子宮内膜癌の高容量MPA療法に伴う経時的变化。子宮内膜全面掻爬（H-E染色， $\times 10$ ）
 (a) MPA療法に治療変更16週後：子宮内膜腺の萎縮と内膜間質の脱落膜変性が認められる。
 (b) MPA療法に治療変更26週後，摘出子宮：類内膜癌細胞の一部充実性増殖が認められる（標本全体としてはgrade 1）。

の萎縮を認めたが（図6a），26週の全面掻爬で類内膜癌grade 1の所見を認め（図6b），再々発と診断した。妊孕性温存治療不成功と判断し，本人理解を得て標準治療を行う方針となり，初回手術から15カ月後に腹式単純子宮全摘出術，左付属器摘出術を施行した（右付属器は試験開腹術時に摘出済み）。摘出子宮の病理組織学的検索では，わずかな筋層浸潤を伴う類内膜癌grade 1の所見が認められ（図7），再発低リスク群（術後追加治療必要なし）と診断した。なお，左付属器には悪性所見を認めなかった。

初回手術より5年4カ月，2回目の手術より4年1カ月経過しているが，現在再発徴候を認めていない。

考 察

本例は27歳未婚女性に発生した婦人科重複癌であり，妊孕性温存療法を選択するにあたって，セカンドオピニオン受診も含め本人・家族との十分な協議を必要とした。妊孕性温存療法において，当初TC療法は子宮内膜癌に対して奏効を示したが，治療継続中に再燃を認めた。高用

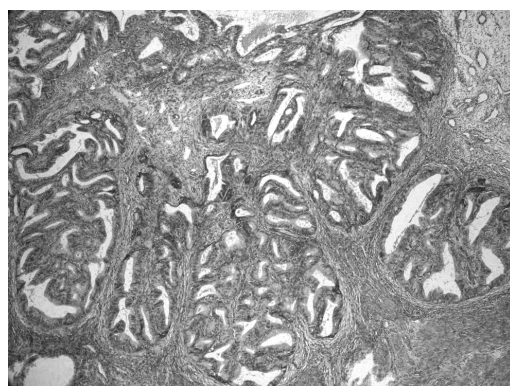


図7 摘出子宮の病理組織所見（H-E染色， $\times 4$ ）
 異型を伴う内膜腺細胞が篩状の腺管を形成し密に増殖しているが充実性部分はあきらかでなく，類内膜癌grade 1の所見が認められる。

量MPA療法に変更し再度奏効を示したが治療継続中に再々発，最終的に初回手術から15カ月後に標準術式を施行した。

子宮内膜癌と卵巣癌が同時に認められた場合，重複癌か，どちらか一方からもう一方への転移かを診断する必要がある。病理組織診断に関し

ては、Ulbright and Roth⁴⁾、Young and Scullyの診断基準⁵⁾が用いられている。Ulbrightの診断基準では、大項目（それぞれの組織型が異なる）を満たすか、もしくは5つの小項目（①腫瘍は両癌それぞれ原発臓器に局限している、②2つの腫瘍間に直接浸潤がない、③それぞれ脈管侵襲がない、④子宮筋層浸潤がないかあっても軽度、⑤遠隔転移がない）の5つすべてを認めれば重複がんと診断するとしている。本例は、大項目である両癌の組織型が同じ類内膜癌 grade 1で基準を満たしていない。しかし、卵巣癌と子宮内膜癌の重複癌に限れば、いずれも類内膜癌である場合が50-70%と報告されているため⁶⁾、同一組織型であっても一方から一方への転移を決定づけるほどの所見とはいえず、小項目での判定に委ねられる。本例では5つの小項目すべて満たしており、重複癌として矛盾がない。また、Young and Scullyの重複癌の診断基準では、Ulbrightの診断基準に加え、子宮内膜癌の周辺に子宮内膜異型増殖症を伴う、卵巣腫瘍が片側性である、卵巣の実質に存在する、などの基準が挙げられ、いずれも本例は満たしている。これら2つの診断基準に照らして、総合的に本例は同時性重複癌であると診断した。

本例は腹水細胞診陽性であったが、どちらの癌由来かについては、両癌とも類内膜癌 grade 1であるため厳密には不明である。病巣の大きさから卵巣癌由来の可能性が高いと判断し、進行期は卵巣癌 I C3期（片側病変）、子宮内膜癌 IA期（粘膜内局限）とした。卵巣癌単独に関する報告であるが、妊孕性温存療法を行った IA期と IC期では予後に差がないとする報告がある⁷⁾。これを検証するために妊孕性温存療法の対象拡大（術後化学療法を条件とした、明細胞癌 IA期、片側病変非明細胞癌 IC期 grade 1/2の症例を対象）を目的とした臨床試験が本邦で実施されており⁸⁾、その解析結果が待たれている。

子宮内膜癌と卵巣癌の重複は、若年症例においてより頻度が高いとする報告が多く、45歳以下の子宮内膜癌17例中5例（29%）⁹⁾に、閉経前の子宮内膜癌102例中26例（25%）¹⁰⁾に卵巣悪性

腫瘍を認めたという報告がある。また、スウェーデンで1961-1998年に登録された子宮内膜癌（19,128例）と卵巣癌（19,440例）の検討では、とくに40歳以下発症の子宮内膜癌において卵巣癌の発生と強い相関を示すことが明らかにされている¹¹⁾。このため、重複癌症例においても妊孕性温存療法が選択肢に挙がることもあるが、症例数が少ないこともあり、治療選択に関してはコンセンサスが得られていない。それぞれの単独癌症例の妊孕性温存療法に関しては、子宮内膜癌では子宮内膜に局限する類内膜癌 grade 1相当¹²⁾、卵巣癌では I A期かつ組織学的異型度が低い非明細胞癌¹³⁾において慎重な協議のもと許容されると治療ガイドラインには示されている。

本例の妊孕性温存療法の選択に際して、(1)子宮内膜癌は、類内膜癌 grade 1で筋層浸潤や子宮外進展がない場合で、①標準術式と比較して再発リスクが高いこと、②治療開始後の子宮内膜全面搔爬による病変の確認や画像検査を定期的に受けること、これらを十分理解したうえで強く妊孕性温存を希望している場合に限り、妊孕性温存が許容されていること、(2)卵巣癌（類内膜癌 grade 1、進行期 IC3期）においては、現在の卵巣がん治療ガイドライン（2020年版）では妊孕性温存の許容の範囲外ではあるが、当該組織型ならびに進行期の妊孕性温存療法の対象拡大に関する臨床試験が現在行われていて、成績の解析中であるが考慮の余地があること、(3)仮に個々の癌種で妊孕性温存療法が許容されても重複癌の場合は、まったくエビデンスがないこと、などの妊孕性温存療法の条件や問題点について説明した。本例は27歳と若年で本人・家族とも妊娠への強い希望を持っていたため、理論的には妊孕性温存療法について検討の余地があるが、エビデンスがないため、セカンドオピニオンも参考にして意思決定されることを勧めた。婦人科腫瘍専門施設でのセカンドオピニオンでは、「妊孕性温存療法は、理論的には考慮しうるがエビデンスがない。強い妊孕性温存の希望があり、標準治療に比較して再発リスクが

高い可能性のあることを許容されているのであれば、嚴重な医療管理下で受けてみられては」との意見であった。これを受けて再度協議し、化学療法と繰り返しの子宮内膜全面搔爬等、長期にわたる嚴重な管理に同意されたので、妊孕性温存療法を選択した。

若年発症の子宮内膜癌と卵巣癌の重複癌では、Lynch症候群などの遺伝性疾患を念頭に置く必要がある。関連する悪性腫瘍は大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌などさまざま、なかでも大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌は比較的頻度が高く、70歳までの累積発生率はそれぞれ30–52%（女性）、28–60%、6.1–13.5%である¹⁴⁾。本例では悪性腫瘍の家族歴として祖父に大腸癌、叔父に悪性リンパ腫があるが、アムステルダム基準Ⅱ¹⁵⁾または改訂ベセスダガイドライン¹⁶⁾いずれの基準にも当てはまらず、また卵巣癌組織を用いたMSI検査も陰性であり、Lynch症候群は否定的であった。

卵巣癌Ⅰ期患者に対する術後化学療法に関しては、本例は腹水細胞診陽性のⅠC3期であり、ガイドラインに基づいてTC療法による術後化学療法を行った¹⁷⁾。子宮内膜癌に対する妊孕性温存療法には黄体ホルモン療法が有用とされており、使用薬剤・投与量と投与期間に関して明確なコンセンサスはないが、MPA（400–600 mg/日）あるいはmegestrol acetate（MA；160–320 mg/日）が推奨されている¹⁸⁾。本例では術後に肝機能障害を認めたため、PTXやMPAの投与が難しい状況であった。子宮内膜癌に対しては第一選択ではないがTC療法も選択肢として挙がるため、両癌に対する術後化学療法としてTC療法を選択した。肝庇護薬を併用しつつ肝臓への影響が少ないCBDCA単剤から投与を開始した。肝機能改善後TC療法を6サイクル施行したが、投与開始後約6カ月で子宮内膜癌再発を認め、TC療法は本子宮内膜癌には有効ではないという結果であった。その後高用量MPA療法400 mg/日に移行し、当初は奏効を示し再度内膜腺萎縮を認めたが、開始6カ月後に再々発と診断され、最終的に標準術式を

行う方針となった。

妊孕性温存療法の最終的な目標は妊娠・出産である。2022年のシステマティックレビューでは、初期の子宮内膜癌に対し妊孕性温存療法を行った861例中286例（33%）で妊娠が成立したが、そのうち79例（28%）が自然妊娠、158例（55%）が不妊治療での妊娠であった¹⁹⁾。また、妊孕性温存療法後の累積再発率は6カ月の時点で10%、以降12カ月で17%、18カ月で26%、24カ月で29%と上昇する²⁰⁾。妊孕性温存療法後は不妊治療等の介入により早期に妊娠成立を目指すことが望まれる。本例では、高用量MPA療法開始後26週での再発のため子宮摘出術を行うことになり、残念ながら妊娠・出産に至ることはできなかった。前述の報告でも高用量MPA療法で少なからず再発は認められている。嚴重な管理下で再発の早期発見・早期治療介入ができれば、生命予後の差は許容範囲内であると考えられるので、その結果をもって妊孕性温存療法は容認できないということにはなっていない。逆に奏効が得られていれば、妊孕性温存は維持され、前述の報告でも約1/3の症例で妊娠が成立しており、将来の妊娠・出産は十分期待できる。現在4年経過しているが再発徴候を認めておらず、今後同様のそれぞれ初期の若年重複癌症例があれば、嚴重な管理下で妊孕性温存療法を検討する価値はあるものと推測された。

結 語

20代の未婚女性に発生した同時性婦人科重複癌に対しそれぞれ妊孕性温存療法を行い、子宮内膜癌再発のため最終的に標準治療を行った1例を経験した。重複癌は症例も少なく、若年の重複癌ではさらに、遺伝性疾患の可能性を十分に検討しなければならないこと、妊孕性温存療法についてコンセンサスが得られていないことなど、診断から治療に至るまで判断・選択の難しい部分が多い。妊孕性温存療法のニーズは高まってきているが、標準治療と比べて安全性が確立されていないため、治療の節目ごとに本人、家族と十分に協議したうえで、その都度治療方針を決定していく必要がある。

参考文献

- 1) Matsuo K, Machida H, Erin A, et al. : Trends and outcomes of women with synchronous endometrial and ovarian cancer. *Oncotarget*, 9: 28757-28771, 2018.
- 2) Atallah D, Safi J, Kassis N, et al. : Simultaneous early ovarian and endometrial cancer treated conservatively with spontaneous pregnancy. *J Ovarian Res*, 6: 59, 2013.
- 3) Daley D, Padwick M, Mistry S, et al. : Spontaneous remission of synchronous endometrial and ovarian cancers following pregnancy. *Front oncol*, 12: 1001677, 2022.
- 4) Ulbright TM, Roth LM : Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary : a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol*, 16 (1): 28-34, 1985.
- 5) Scully R, Young R, Clement P : Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Washington armed forces Institute of Pathology. *Atlas Tumor Pathology*, 23: 1-3, 1998.
- 6) Soliman P, Slomovitz B, Broaddus R, et al. : Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary : a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol*, 94: 456-462, 2004.
- 7) Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, et al. : Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*, 36: 404-408, 2010.
- 8) 日本臨床腫瘍研究グループ・婦人科腫瘍グループ (編) : JCOG1203 上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療の対象拡大のための非ランダム化検証的試験 実施計画書. 東京, 2014.
- 9) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al. : Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol*, 85: 504-508, 1995.
- 10) Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. : Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 106 (4): 693-699, 2005.
- 11) Hemminki K, Aaltonen L, Li X : Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer*, 97: 2432-2439, 2003.
- 12) 日本婦人科腫瘍学会 (編) : 子宮体がん治療ガイドライン 2018年版. p169-172, 金原出版, 東京, 2018.
- 13) 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 2020年版. p81-83, 金原出版, 東京, 2020.
- 14) 大腸癌研究会 (編) : 遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年度版. p65-97, 金原出版, 東京, 2020.
- 15) Vasen HF : Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndrome. *J Clin Oncol*, 18: 81s-92s, 2000.
- 16) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. : Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*, 96: 261-268, 2004.
- 17) 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 2020年版. p95-98, 金原出版, 東京, 2020.
- 18) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. : ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus on Endometrial Cancer : Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 26: 2-30, 2016.
- 19) Herrera E, Humann J, Torreón R, et al. : Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 28: 282-295, 2022.
- 20) Koskas M, Uzan J, Luton D, et al. : Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 101: 785-794, 2014.

【症例報告】

**腹腔鏡下腔式子宮全摘術により、骨盤内うっ血症候群による
慢性骨盤痛が改善した1例**

太田 真見子，加嶋 洋子，佐藤 華子，城 玲央奈
森内 芳，黄 彩実，中井 英勝，松村 謙臣

近畿大学医学部産科婦人科学教室

（受付日 2023/9/12）

概要 骨盤内うっ血症候群は慢性骨盤痛の一般的な原因であり、経皮的卵巣静脈塞栓術が有効な治療法であることが報告されている。われわれは、腹腔鏡下腔式子宮全摘術および両側付属器摘出術により症状改善を得た症例を経験したので報告する。症例は69歳女性で、50歳閉経である。5年前から下腹部痛を自覚しており、造影CT検査で両側卵巣静脈の拡張と両側子宮傍組織の怒張静脈を認めた。骨盤内うっ血症候群と診断し、両側卵巣静脈塞栓術の方針とした。左側卵巣静脈塞栓術は完遂したが、右卵巣静脈塞栓術は治療用カテーテルによる血管選択が困難であり実施できなかった。右下腹部痛が残存したため、腹腔鏡下腔式子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行したところ、下腹部痛は消失した。骨盤内うっ血症候群において、本症例のように卵巣静脈塞栓術が困難な症例では腹腔鏡下腔式子宮全摘術および両側付属器摘出術も選択肢となりうる。〔産婦の進歩76（3）：269-275, 2024（令和6年8月）〕

キーワード：骨盤内うっ血症候群，腹腔鏡下腔式子宮全摘術，卵巣静脈塞栓術

【CASE REPORT】

**Laparoscopic hysterectomy and bilateral oophorectomy for pelvic congestion
syndrome : a case report**

Mamiko OHTA, Yoko KASHIMA, Hanako SATO, Reona SHIRO

Kaori MORIUCHI, Iiji KOH, Hidekatsu NAKAI and Noriomi MATSUMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University faculty of Medicine

（Received 2023/9/12）

Abstract Pelvic congestion syndrome (PCS) is a common cause of chronic pelvic pain. Percutaneous ovarian vein embolization has been reported to be the effective treatment for PCS. We report a case in which laparoscopic hysterectomy and bilateral oophorectomy successfully improved symptoms. A 69-year-old postmenopausal patient presented with a 5-year history of lower abdominal pain. Contrast-enhanced CT scan showed dilated bilateral ovarian veins and angulated veins in the bilateral parauterine tissues. PCS was diagnosed and bilateral ovarian vein embolization was performed. Right ovarian vein embolization could not be performed due to difficulty in selecting a vessel with a therapeutic catheter. Due to residual right lower abdominal pain, a laparoscopic total hysterectomy with bilateral oophorectomy was performed and the lower abdominal pain resolved. PCS is diagnosed by symptoms of chronic pelvic pain and the presence of parauterine or ovarian vein dilatation. Although ovarian vein embolization has been reported to be significantly more effective than other treatments, surgical treatment may be an option in cases where ovarian vein embolization is difficult, as in this case. We have experienced a case in which total laparoscopic hysterectomy and bilateral oophorectomy were effective in a patient with PCS who had difficulty undergoing ovarian vein embolization. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 269-275, 2024(R6.8)]

Key words: PCS, hysterectomy, bilateral oophorectomy

緒 言

慢性骨盤痛は、骨盤に局限した持続的または断続的な痛みが6カ月以上持続する状態と定義される¹⁾。女性によく認められる症状であり、その有病率は世界で6-27%と報告されている²⁾。慢性骨盤痛は、8-31%が骨盤内うっ血症候群によって引き起こされるとされており³⁻⁶⁾、骨盤内うっ血症候群は、卵巣静脈および骨盤静脈の静脈弁不全を介した逆流により、骨盤内の静脈がうっ滞することで静脈瘤を形成し、骨盤内の痛み、違和感等を訴える疾患とされる。同疾患に対して、1984年には開腹による卵巣静脈摘出術⁷⁾、1991年には開腹による子宮および両側付属器切除術⁸⁾の有用性が報告された。1993年以後、経皮的卵巣静脈塞栓術の有用性が数多く報告され⁹⁻¹¹⁾、現在、Society for Vascular SurgeryおよびAmerican Venous Forumのガイドラインにおいて、卵巣静脈塞栓術はエビデンスレベル2Bで推奨となっている¹¹⁾。しかし、卵巣静脈塞栓術で効果が不十分な場合に行うべき治療法についてはエビデンスがなく、明らかになっていない。

今回、卵巣静脈塞栓術が困難であった骨盤内うっ血症候群に対して、腹腔鏡下腔式子宮全摘術および両側付属器摘出術を実施することにより、症状改善を得られた1例について報告する。本報告は、骨盤内うっ血症候群に対する手術の役割をあらためて示すものである。

症 例

69歳の女性で、身長153 cm、体重67.2 kg、Body Mass Index 28.7であった。1妊1産で20歳時に経陰分娩歴があり、50歳で閉経した。併存症として高血圧および糖尿病があり、カンデサルタン、サキサグリプチンを内服していた。手術歴として、18歳で虫垂切除術、35歳で子宮頸部上皮内腫瘍に対して円錐切除術、62歳で左膝人工関節置換術を受けた。

現病歴として、5年前から下腹部痛を自覚し、徐々に増悪傾向であった。下腹部痛は下腹部全体で生じており、臥位でnumerical rating scale (NRS) 2-3程度まで改善するが、立位や歩行に

よりNRS8-9程度まで増悪するため、日常生活に制限を生じていた。1年前より前医を受診し、精査されていた。単純CT検査で器質的異常を認めず、上部・下部消化管内視鏡検査を実施したが、異常を認めなかった。鎮痛薬を使用した効果がなく、症状が持続するため、造影CT検査を実施したところ、両側卵巣静脈拡張を認めたため、骨盤内うっ血症候群の可能性を指摘された。骨盤内うっ血症候群に対する血管内治療もしくは外科的治療を希望し、当院を紹介受診した。

内診所見では、帯下は正常であり、子宮、両側付属器、ダグラス窩に圧痛を認めず、子宮頸部の移動痛も認めなかった。経陰超音波検査では、子宮後壁に3 cm大の筋腫を認めた。両側付属器は同定できず、明らかな腫大を認めなかった。MRI検査にて、子宮後壁に3 cm大の子宮筋腫を認めた。腹部造影CT検査にて、右卵巣静脈径9.5 mm、左卵巣静脈径9.0 mmと拡張を認めた。そして両側骨盤漏斗靱帯付近で静脈瘤形成を認めた。また両側子宮傍組織内に怒張した静脈を認め、右側で最大5.6 mm、左側で最大4.3 mmだった(図1)。

以上より骨盤内うっ血症候群と診断して両側卵巣静脈塞栓術を行う方針とした。骨盤内血管造影検査を行い、左卵巣静脈の怒張を確認してコイル塞栓術を実施したところ、左卵巣静脈の怒張は消失した。右卵巣静脈も同様に怒張を認めたが、治療用カテーテルによる右卵巣静脈の選択ができず、右卵巣静脈塞栓術は実施できなかった(図2)。

術後、左側および中央部の下腹部痛はNRS 2-3程度まで改善したが、右下腹部痛は改善なく残存した。症状が改善傾向であるため、鎮痛薬による症状緩和を行いながら経過観察を行うことを提案したが、患者は手術による治療を強く希望した。左卵巣静脈塞栓術を実施したことで左側下腹部痛が改善したことから、本症例の下腹部痛が骨盤内うっ血症候群によるものと判断できたこと、右卵巣静脈および子宮傍組織の切除により症状が改善する可能性が高いことを

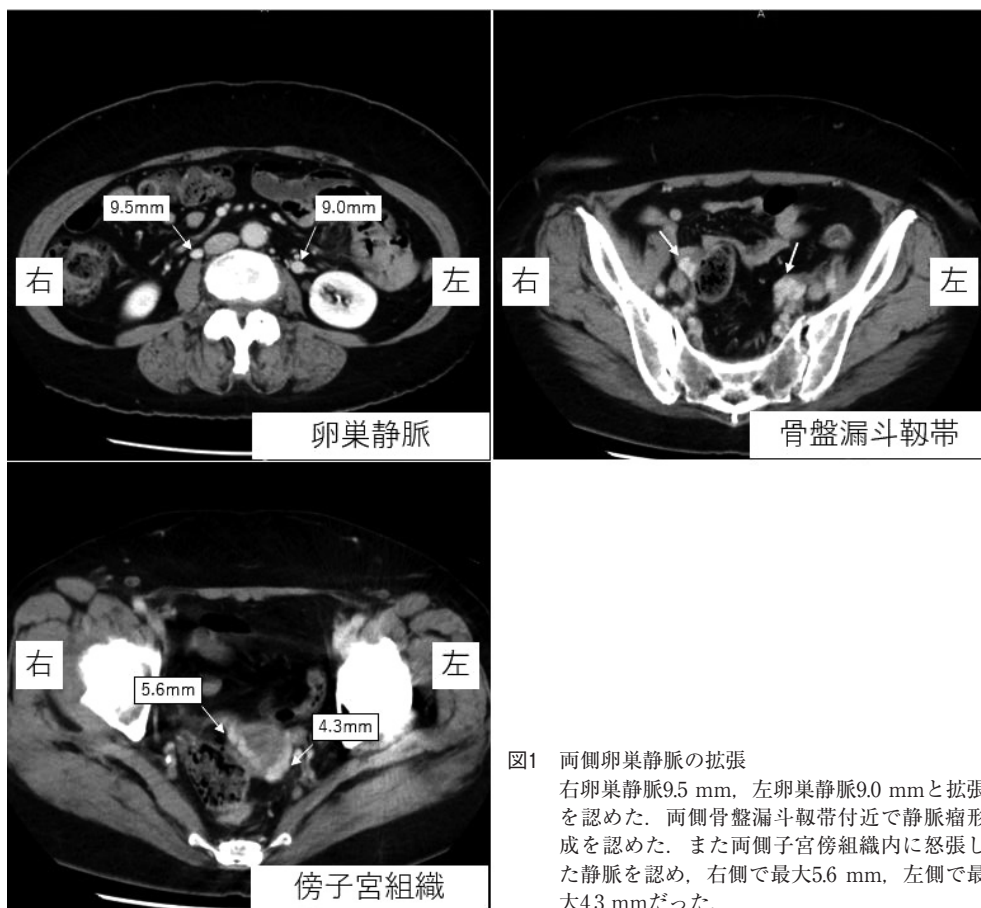


図1 両側卵巣静脈の拡張

右卵巣静脈9.5 mm、左卵巣静脈9.0 mmと拡張を認めた。両側骨盤漏斗靱帯付近で静脈瘤形成を認めた。また両側子宮傍組織内に怒張した静脈を認め、右側で最大5.6 mm、左側で最大4.3 mmだった。

鑑み、手術後も症状が残存する可能性について十分に説明したうえでインフォームドコンセントを得て、腹腔鏡下腔式子宮全摘術および両側付属器摘出術を行う方針とした。

全身麻酔下にダイヤモンド法（4ポート）で腹腔鏡下手術を行った。両側骨盤漏斗靱帯内、子宮傍組織内の静脈は怒張しており、子宮傍組織内の静脈怒張は右側でより顕著であった（図3）。左骨盤漏斗靱帯周囲にS状結腸の生理的癒着を認めたが、その他高度な癒着を認めなかった子宮には子宮筋腫を認めたが、両側付属器には異常を認めず、その他、骨盤内に明らかな器質的疾患を認めなかった。両側卵巣静脈は怒張部位を残存させないように切除し、子宮摘出により子宮静脈の怒張が消失したことを確認した。手術時間は2時間22分、術中出血量は少量で、

合併症なく手術を終了した。摘出標本の病理組織学的検査では、子宮後壁に3 cm大の平滑筋腫を認めるのみで、子宮内膜症、子宮腺筋症、炎症など慢性骨盤痛の原因となる器質性疾患の所見は認めなかった。静脈の拡張については、病理組織学的検査では認められなかった。

手術の翌日の問診において下腹部痛は改善しており、術後4日目に退院となった。術後1カ月、3カ月、1年後に外来でフォローしたが、下腹部痛の再燃を認めず終診とした。

考 察

骨盤内うっ血症候群は、妊娠回数の多さ、骨盤静脈の解剖学的異常、多嚢胞性卵巣やエストロゲン補充療法によるエストロゲン高濃度、下肢静脈瘤、静脈炎、子宮脱、骨盤内手術の既往がリスク因子とされており¹²⁾、20-50歳までの

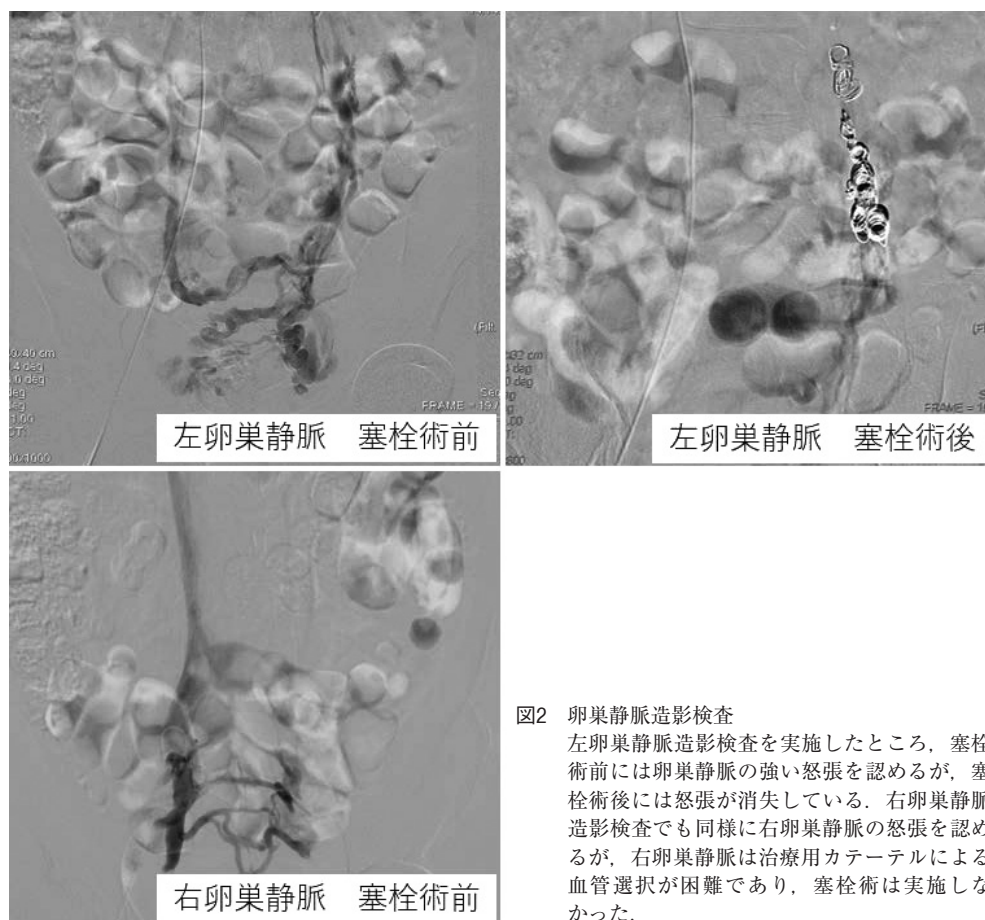


図2 卵巢静脈造影検査

左卵巢静脈造影検査を実施したところ、塞栓術前には卵巢静脈の強い怒張を認めるが、塞栓術後には怒張が消失している。右卵巢静脈造影検査でも同様に右卵巢静脈の怒張を認めるが、右卵巢静脈は治療用カテーテルによる血管選択が困難であり、塞栓術は実施しなかった。

閉経前の女性に多いとされている¹²⁻¹⁴⁾。本症例は、分娩歴は1回の閉経後女性であり、骨盤内うっ血症候群のリスクを明らかに上昇させるような既往歴は認められなかった。

骨盤内うっ血症候群は、慢性骨盤痛の症状および子宮傍組織内の静脈あるいは卵巢静脈の怒張により診断される。静脈径のカットオフ値は研究により異なるが、子宮傍組織内の静脈が4 mm以上¹⁵⁾や卵巢静脈が8 mm以上¹⁶⁾とする報告がある。本症例は、造影CT検査で卵巢静脈、子宮傍組織内の静脈の怒張を認め、卵巢静脈が両側とも9 mmを超え、両側子宮傍組織内の静脈径も4 mmを超えていたため、骨盤内うっ血症候群と診断とした。

骨盤内うっ血症候群は血清エストロゲン値の上昇がリスク因子であるため、薬物療法として

はメドロキシプロゲステロン酢酸エステルやゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト投与の効果も報告されているが、その効果は限定的とされている¹⁰⁾。本邦においては、桂枝茯苓丸などの漢方治療が奏効するとの報告があるが、内服中断による症状再燃が認められている¹⁷⁾。外科的治療としては、1984年には開腹による卵巢静脈摘出術によって、15人中8人で症状が完全に消失たと報告されている⁷⁾。また1991年には開腹による子宮全摘術と両側付属器摘出術によって手術を受けた36人中35人で痛みが消失したと報告されている⁸⁾。一方、卵巢静脈塞栓術と手術を比較すると、治療効果は卵巢静脈塞栓術の方が有意に高かったとの報告があり⁴⁾、骨盤内うっ血症候群に対する治療の第一選択は卵巢静脈塞栓術となっている⁹⁾。本邦でも骨盤内

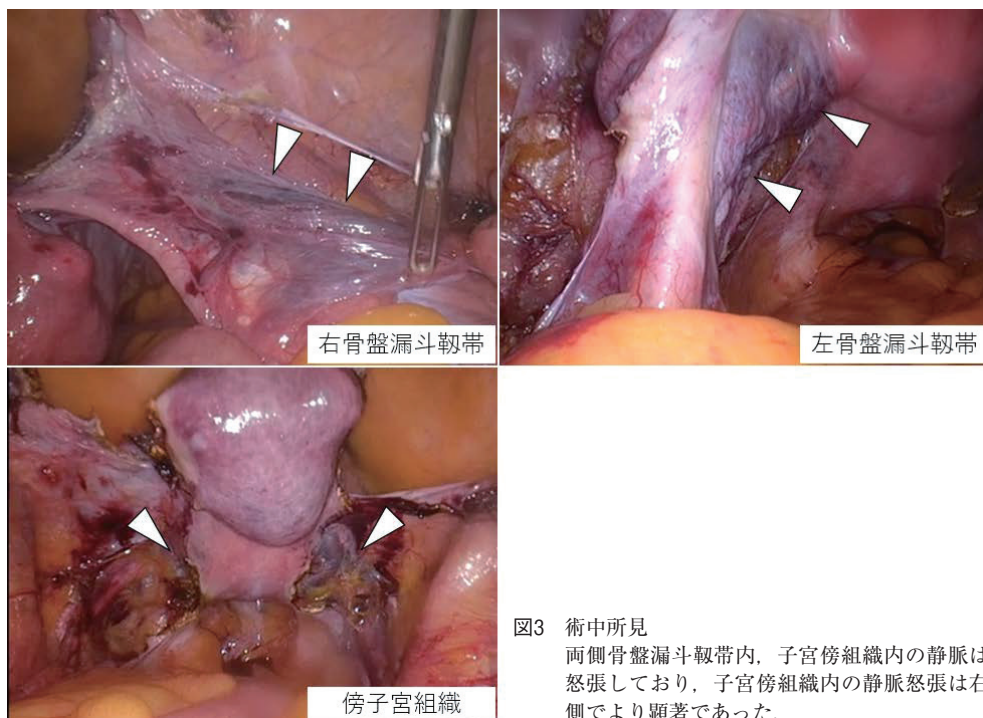


図3 術中所見

両側骨盤漏斗靱帯内、子宮傍組織内の静脈は怒張しており、子宮傍組織内の静脈怒張は右側でより顕著であった。

うっ血症候群における卵巣静脈塞栓術に関する報告がなされており¹⁸⁻²⁰⁾、保険診療内で実施可能である。骨盤内うっ血症候群に対する卵巣静脈塞栓術を実施した127例の検討では、患者の83%は臨床的改善を示し、塞栓療法後のホルモン値に有意な変化は認められなかったとしており、卵巣・骨盤静脈塞栓療法後、2例の妊娠に成功したと報告している²¹⁾。しかし、卵巣静脈の拡張は左腎静脈や下大静脈への流入部から認められるわけではないため、血管造影検査において卵巣静脈流入部を確認できず、本症例のように卵巣静脈塞栓術を試みるも血管選択に難渋するケースはありうる。卵巣静脈塞栓術ができなかった場合の治療法については、子宮全摘術が施行されたとの報告はある²¹⁾が、その治療効果については報告が限定的であり、奏効しない症例も報告されている²²⁾。本症例において治療が奏効した要因としては、静脈瘤を形成していた卵巣静脈および子宮静脈、子宮傍組織を確実に摘出したためと考えられる。手術は経皮的卵巣静脈塞栓術よりも侵襲が大きいため、治療

法として手術を選択する際はより確実な症状改善が求められる。われわれは、手術に関する報告のなかで、患側卵巣静脈摘出術（症状消失率8/15；53%）⁷⁾、両側卵巣静脈摘出術（症状消失率18/23；78%）²³⁾、腹式子宮全摘術および両側付属器摘出術（症状消失率35/36；97%）⁸⁾の治療成績を比較すると、子宮および両側付属器の摘出による治療効果が最も高かった⁸⁾ことから、腹腔鏡下腔式子宮全摘術および両側付属器摘出術を選択した。骨盤内うっ血症候群では、卵巣静脈のみならず子宮傍組織や子宮静脈の怒張も下腹部痛の原因になっている可能性がある。骨盤内うっ血症候群は卵巣静脈の弁不全が原因となっている¹²⁾ことから、付属器摘出のみであっても卵巣静脈と子宮静脈との交通がなくなり、卵巣静脈からの逆流血流が消失し、子宮周囲の静脈の怒張が改善する可能性はあり、本症例でも事前に卵巣静脈塞栓術を施行していた左側では子宮傍組織内の静脈怒張は縮小傾向であったが、子宮全摘術まで行うほうがより確実に症状を改善させる可能性がある。また、卵巣

静脈や子宮静脈、子宮傍組織における静脈怒張部位に関しては、可能な限り摘出することが症状改善に寄与する可能性がある。腹腔鏡下腔式子宮全摘術は、「良性子宮疾患」において保険適用となっており、本症例では子宮筋腫を認めたため子宮筋腫に対する術式として実施した。しかし、「骨盤内うっ血症候群」における子宮傍組織の静脈のうっ血を「良性子宮疾患」として保険算定ができるか否かは明確ではなく、今後の課題と考えられる。骨盤内うっ血症候群に対して手術を行うケースは少ないため、今後、どのような手術術式が最適なのかについて、本報告のような症例報告を積み重ねることによってエビデンスを蓄積する必要がある。

結 論

卵巣静脈塞栓術が困難であった骨盤内うっ血症候群に対して腹腔鏡下腔式子宮全摘術および両側付属器摘出術が有効であった症例を経験した。今後、骨盤内うっ血症候群に対する手術療法について、症例を集積して最適な術式を検討することが求められる。

参考文献

- 1) Speer LM, Mushkbar S, Erbele T : Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician*, 93: 380-387, 2016.
- 2) Ahangari A : Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*, 17: E141-147, 2014.
- 3) Jurga-Karwacka A, Karwacki GM, Schoetzau A, et al. : A forgotten disease: Pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PLoS One*, 14: e0213834, 2019.
- 4) Chung MH, Huh CY : Comparison of treatments for pelvic congestion syndrome. *Tohoku J Exp Med*, 201: 131-138, 2003.
- 5) Meissner MH, Gibson K : Clinical outcome after treatment of pelvic congestion syndrome: sense and nonsense. *Phlebology*, 30 (1 Suppl): 73-80, 2015.
- 6) Soysal ME, Soysal S, Vicdan K, et al. : A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic congestion. *Hum Reprod*, 16: 931-939, 2001.
- 7) Rundqvist E, Sandholm LE, Larsson G : Treatment of pelvic varicosities causing lower abdominal pain with extraperitoneal resection of the left ovarian vein. *Ann Chir Gynaecol*, 73: 339-341, 1984.
- 8) Beard RW, Kennedy RG, Gangar KF, et al. : Bilateral oophorectomy and hysterectomy in the treatment of intractable pelvic pain associated with pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol*, 98: 988-992, 1991.
- 9) Bałabuszek K, Toborek M, Pietura R : Comprehensive overview of the venous disorder known as pelvic congestion syndrome. *Ann Med*, 54: 22-36, 2022.
- 10) O'Brien MT, Gillespie DL : Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 3: 96-106, 2015.
- 11) Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. : Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*, 53: 2S-48S, 2011.
- 12) Ignacio EA, Dua R, Sarin S, et al. : Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. *Semin Intervent Radiol*, 25: 361-368, 2008.
- 13) Freedman J, Ganeshan A, Crowe PM : Pelvic congestion syndrome: the role of interventional radiology in the treatment of chronic pelvic pain. *Postgrad Med J*, 86: 704-710, 2010.
- 14) Speer LM, Mushkbar S, Erbele T : Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician*, 93: 380-387, 2016.
- 15) Coakley FV, Varghese SL, Hricak H : CT and MRI of pelvic varices in women. *J Comput Assist Tomogr*, 23: 429-434, 1999.
- 16) Szaflarski D, Sosner E, French TD, et al. : Evaluating the frequency and severity of ovarian venous congestion on adult computed tomography. *Abdom Radiol (NY)*, 44: 259-263, 2019.
- 17) 徳毛敬三 : 骨盤内うっ血症候群に桂枝茯苓丸が有効であった1例. *日東洋医誌*67: 296-301, 2016.
- 18) 奥村 悟, 林田恭子, 前田清澄 : 骨盤内鬱滞症候群に対するバスキュラプラグを用いた血管内治療の経験. *脈管学*, 57: 175-179, 2017.
- 19) 田内祐也, 山田光倫, 奥田直樹, 他 : 骨盤内鬱滞症候群に対する血管内治療の経験. *日血管外会誌*, 23: 716-719, 2014.
- 20) 河北一誠, 橋口仁喜, 佐々木昭彦 : 骨盤内鬱滞症候群が疑われた慢性骨盤痛に対する血管内治療の効果. *日臨外会誌*, 78: 699-1703, 2017.
- 21) Kim HS, Malhotra AD, Rowe PC, et al. : Embolotherapy for pelvic congestion syndrome:

- long-term results. *J Vasc Interv Radiol*, 17: 289–297, 2006.
- 22) Capasso P, Simons C, Trotteur G, et al. : Treatment of symptomatic pelvic varices by ovarian vein embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 20: 107–111, 1997.
- 23) Gargiulo T, Mais V, Brokaj L, et al. : Bilateral laparoscopic transperitoneal ligation of ovarian veins for treatment of pelvic congestion syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 10: 501–504, 2003.

【症例報告】

子宮体癌のリンパ節腫大に対する郭清術で診断された悪性リンパ腫の1症例

鈴木健太郎¹⁾, 横江巧也¹⁾, 藤田真也²⁾, 北 正人¹⁾
岡田英孝¹⁾

1) 関西医科大学医学部産科学・婦人科学

2) 同・血液腫瘍内科学教室

(受付日 2023/10/4)

概要 子宮体癌の正確な進行期決定のためには後腹膜リンパ節郭清（生検）が必要であるが、その治療的意義や範囲に関してもまだ統一した見解は得られていない。今回、傍大動脈リンパ節腫大を認める子宮体癌に対してリンパ節郭清を行った結果、腫大したリンパ節が悪性リンパ腫であった症例を経験した。75歳の女性が不正性器出血で受診し、画像検査で子宮体部に5 cm大の腫瘍、および傍大動脈リンパ節腫大が認められ、子宮内膜組織診で類内膜癌、grade 2が指摘された。術前診断子宮体癌ⅢC2期として腹式拡大子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術を実施した。術後病理診断により子宮体部は類内膜癌 grade 3 I A期、腫大した傍大動脈リンパ節は子宮内膜癌の転移ではなく、辺縁帯リンパ腫であり、重複癌と診断した。リンパ腫は経過観察の方針となり、子宮体癌に対する術後化学療法としてTC療法（CBDCA+PTX）を6サイクル実施した。追加治療後1年半再発なく経過しているが、今後、悪性リンパ腫の再発にも特別な注意が必要と考えられた。〔産婦の進歩76（3）：276-283, 2024（令和6年8月）〕

キーワード：子宮体癌、悪性リンパ腫、重複癌、リンパ節郭清術

【CASE REPORT】

A case of marginal zone lymphoma diagnosed by lymph node dissection for uterine cancer

Kentaro SUZUKI¹⁾, Takuya YOKOE¹⁾, Shinya FUJITA²⁾, Masato KITA¹⁾ and Hidetaka OKADA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University

2) Department of Hematology and Oncology, Kansai Medical University

(Received 2023/10/4)

Abstract Retroperitoneal lymph node dissection (biopsy) is necessary for accurate staging of uterine cancer; however no consensus has been established regarding its therapeutic significance and extent. In this case study, a 75-year-old woman presented with uterine cancer with enlarged para-aortic lymph nodes and a 5 cm-sized uterine mass. Imaging studies showed the enlarged para-aortic lymph nodes, and endometrial histological examination revealed grade 2 endometrioid adenocarcinoma. The patient was preoperatively diagnosed with uterine cancer stage IIIC2, and subsequently underwent an extended abdominal hysterectomy, bilateral adnexectomy, and pelvic and para-aortic lymph node dissection. Postoperative pathological diagnosis revealed grade 3 endometrioid adenocarcinoma in the uterine body, and a large para-aortic lymph node was a marginal zone lymphoma, not metastasis from uterine cancer. This led to a double cancer diagnosed. The lymphoma was under observation, and six cycles of adjuvant paclitaxel and carboplatin chemotherapy were administered for the uterine cancer. Although the patient has been without recurrence for one and a half years after the additional treatment, special attention was considered necessary for potential incidental carcinogenesis of malignant lymphoma in the future. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 276-283, 2024(R6.8)]

Key words: uterine cancer, malignant lymphoma, multiple cancer, lymph node dissection

緒 言

一人の患者に同時期に複数の悪性腫瘍が発生することはまれであり、過去の剖検や臨床研究によるとその頻度は1.2–5.1%程度である¹⁻³⁾。発症時期に時間的な間隔のあるものも含めると、一般的に子宮体癌との重複癌における主要な部位は乳房、子宮頸部、卵巣、大腸、胃などの固形癌とされている^{4,6)}。一方で悪性リンパ腫を含む血液癌と子宮体癌の重複癌はきわめてまれであり⁷⁾、その希少性故に管理指針に定まったコンセンサスは乏しい。今回われわれは、傍大動脈リンパ節腫大を認める子宮体癌に対して系統的リンパ節郭清を施行し、術後病理で傍大動脈リンパ節腫大は悪性リンパ腫と診断され、子宮体癌とリンパ腫の重複癌と判明した症例を経験したので、若干の文献的考察とともに報告する。

症 例

症例は75歳女性、2妊2産。72歳時に片側乳癌の加療歴があり、乳房部分切除術と術後補助放射線療法により寛解していた。患者の家族歴には母親の乳癌既往があった。

不正性器出血を主訴に近医を受診し、体部内膜細胞診がclass Vであったため、当院に紹介受診した。血液検査では貧血はなく生化学検査や腫瘍マーカーも基準値内であった。子宮頸部細胞診はNILM、子宮内膜細胞診は陽性、内膜組織診はendometrioid carcinoma, grade 2相当であった。骨盤部造影MRI (図1A–C) では、子宮体部に6.5×5.5×4 cm大の腫瘤を認め、同部位はT2強調画像および拡散強調画像で高信号を呈していた (図1・白矢印)。子宮筋層1/2を超える筋層浸潤が疑われたが、子宮漿膜を超える浸潤は否定的であった。また、子宮体部前

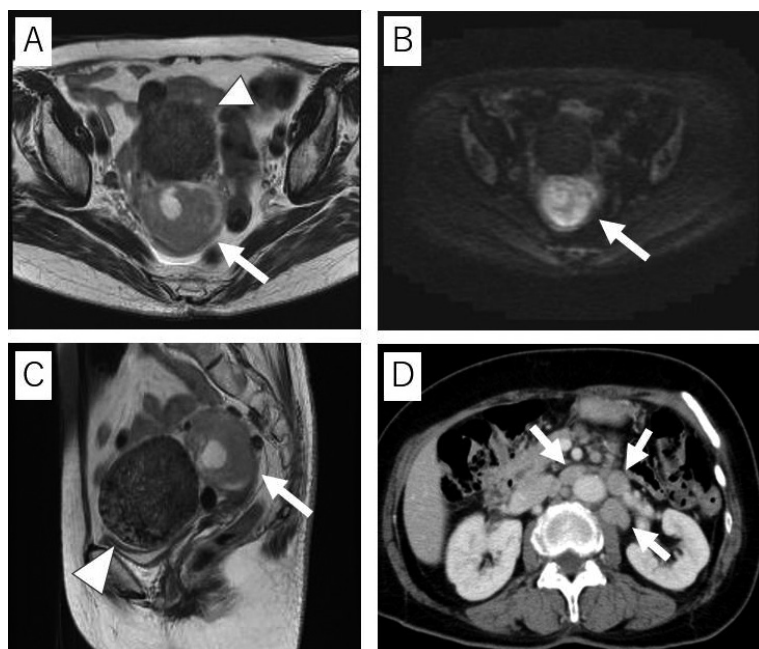


図1 骨盤MRI画像

(A : T2強調矢状断像, B : 拡散強調矢状断像, C : T2強調水平断像)

子宮体部に6.5 cm大のT2強調画像で中等度、拡散強調画像で高信号を示す腫瘤 (白矢印)。および8 cm大のT2強調画像で明瞭な低信号を示す腫瘤 (白矢頭) を認めた。

腹部造影CT画像 (D)

腎静脈レベルの傍大動脈リンパ節腫大を認め、それは辺縁整・内部均一な性状を呈していた (白矢印)。

壁に漿膜下筋腫を疑う8 cm大のT2強調画像で明瞭な低信号を示す腫瘤を認めた(図1・矢頭)。胸腹部造影CT(図1D)では、傍大動脈リンパ節の腫大を認めたが、骨盤内リンパ節や他臓器への遠隔転移は否定的であった。

以上より、術前診断を子宮体癌 endometrioid carcinoma, grade 2, cT1bN2M0 (UICC第8版), III C2期(日産婦 2011, FIGO2008)と診断し、腹式拡大子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を実施した。術中所見として、右外腸骨リンパ節(#403-R)および高位傍大動脈リンパ節(#326)の一部が腫大しており、#326は腎静脈の高さまで連続して腫大していた。術中出血量は1377 mL、手術時間は304分であり、術後経過は良好で、術後8日目に退院した。

切除した子宮の肉眼所見は、子宮体部内腔に外方性に発育する腫瘤を認め、その術後病理所見は、endometrioid carcinoma, grade 3の診断であった。体部には腺筋症も認められ、腫瘍は

腺筋症の腺管へ進展していたが明らかな間質浸潤は認めず、頸部への進展やリンパ管侵襲、および静脈侵襲も認めなかった。また、子宮体部前壁より発生した8 cm大の腫瘤の病理初見はLeiomyomaであった。

郭清リンパ節については、子宮体癌の転移を示唆する所見は得られなかったが、腫瘍性濾胞同士がより近接した所見であるback to back構造を認めた(#326リンパ節、検索したリンパ節総数に対する割合は4/16個)。これに対し免疫組織化学染色を追加した結果、濾胞様構造を構成するリンパ球はCD3(-), CD20(+), CD10(-), bcl2(+), bcl6(-), cyclinD1(-)であり、一部でCD10陽性の濾胞構造にCD10陰性リンパ球が浸潤するような増殖パターンも見られ、follicular colonizationを伴うmarginal zone lymphomaの所見であった(図2)。

以上から、子宮体癌 endometrioid carcinoma, grade 3, pT1aN0M0, I A期およびmarginal zone lymphomaの重複癌と診断した。

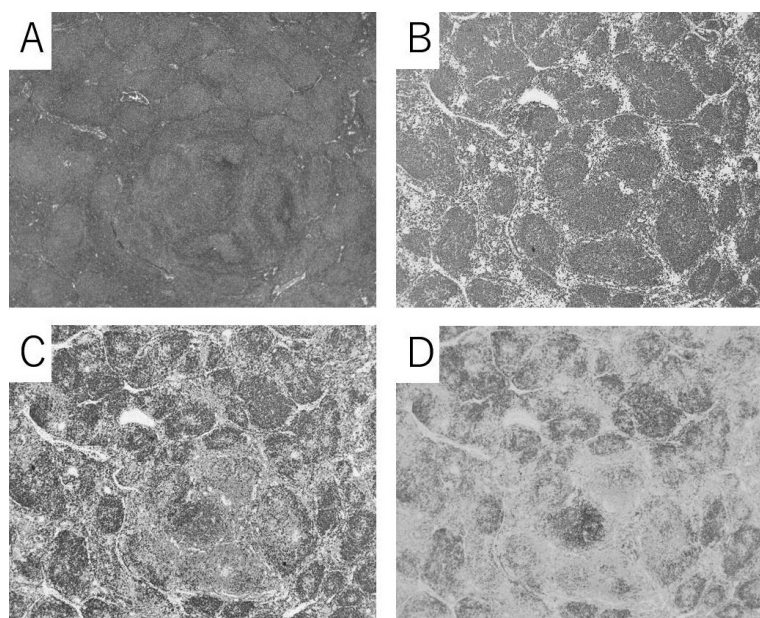


図2 摘出した傍大動脈リンパ節の病理検査結果(×100)

A: HE, B: CD20, C: Bcl-2, D: CD10

CD20陽性、Bcl-2陽性でありB細胞性悪性リンパ腫であることを示唆する。境界不明瞭な胚中心様構造が密に増殖したback to back構造にCD10陰性のリンパ球浸潤を認めることから辺縁帯リンパ腫と診断した。

表1 子宮体癌と悪性リンパ腫の同時性重複癌の報告

	年齢	子宮体癌			悪性リンパ腫				術後補助療法と経過			
		組織型	病期	治療	診断部位	系列	組織型	悪性度	病期	治療		
Lee HBら ⁹⁾	64	類内膜腺癌	I B	TAH/BSO/PeN/PAN/pOmt/虫垂切除	骨盤/傍大動脈/鼠径/腋窩リンパ節	B細胞性	濾胞性リンパ腫	低	III	経過観察	AP療法+放射線治療の後、9ヶ月経過で新規病変なし	
Carson HJ. ¹⁸⁾	72	類内膜腺癌	IIIA	ARH/BSO/PeN/PAN	骨盤/傍大動脈リンパ節	B細胞性	濾胞性リンパ腫	低	II	経過観察	全骨盤照射の後、9か月経過で新規病変なし	
Dluski Dら ¹⁹⁾	58	類内膜腺癌	IIIC	TAH/BSO/PeN/PAN	骨盤/傍大動脈リンパ節	B細胞性	慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫	低	II	経過観察	化学療法、放射線治療（詳細不明）再発についての記載なし	
Yoon S-Nら ²⁰⁾	53	類内膜腺癌	不明	TAH/BSO/PeN/PAN	骨盤/傍大動脈リンパ節	B細胞性	濾胞性リンパ腫	低	II	不明	不明	
Yoshino Aら ²¹⁾	67	類内膜腺癌	I A	TAH/BSO/PeN/PAN	腸間膜/傍大動脈リンパ節	B細胞性	濾胞性リンパ腫	低	II	化学療法	18ヶ月経過で新規病変なし	
自験例	75	類内膜腺癌	I A	TAH/BSO/PeN/PAN	傍大動脈リンパ節	B細胞性	辺縁帯リンパ腫	低	I	経過観察	TC療法の後、2年経過で新規病変なし	

ARH：腹式広汎子宮全摘出術，TAH：腹式単純子宮全摘出術，BSO：両側付属器摘出術，PeN：骨盤リンパ節郭清，PAN：傍大動脈リンパ節郭清，pOmt：大網部分切除術

術後は血液腫瘍内科と併診とし、骨髄生検とFDG-PET-CT検査を実施した結果、リンパ腫の骨髄浸潤は認めず、全身にも明らかな残存病変は認めなかった。可溶性インターロイキン-2受容体（sIL-2R）を含む悪性リンパ腫の腫瘍マーカーは陰性であった。悪性リンパ腫は低悪性度・限局型で残存病変もないことから経過観察の方針となった。子宮体癌の病理学的gradeを考慮し、術後補助化学療法としてTC療法（CBDCA+PTX）を6サイクル終了した。現在、血液腫瘍内科により1年ごとの胸腹部造影CTによるサーベイランスとsIL-2Rの定期フォローアップを半年ごとに施行されている。リンパ節郭清部位を含む画像上の再発所見を認めず、追加治療後2年間再発なく経過している。

考 察

われわれは、子宮体癌と悪性リンパ腫の同時性重複癌という稀少な病態を経験した。悪性リンパ腫との重複癌の部位としては胃、大腸、肺、乳房、腎臓や急性白血病が多いとされているが⁸⁻⁹⁾、子宮体癌との重複癌の報告はきわめて少なく⁷⁾、われわれが調べた限りでは自験例を含めて6例しか報告されていない^{1,10-13)}。検索し得た国内外の文献を表1に示す。報告されている症例では1例のみ術中に診断され、その他はいずれも術後に診断されたもので、術前に診断されたものはなかった。子宮体癌に併発した傍大動脈リンパ節腫大が悪性リンパ腫であることを術前に診断すること

は困難であり、診断的郭清が必要であった。本症例は悪性リンパ腫のB症状として知られる発熱や盗汗等の臨床所見は認めず、術前の血液検査でもLDHは基準範囲内であった。sIL-2Rについては本症例のように低悪性度、低腫瘍量の場合正常範囲であることが予測され、また、活性化リンパ球のマーカーであることから非特異的な上昇がみられることもあるため、術前での評価には限界があると考えられた。一方、悪性リンパ腫は造影CTにおいて均一な血管よりやや低吸収域な腫瘍として認められることが知られており¹⁴⁾、本症例でも後方視的に観察すると、腫大したリンパ節は辺縁整・内部均一であり、悪性リンパ腫に認められる可能性の高い所見ではあったが、その病変の部位としては子宮体癌の所属リンパ節転移として矛盾はなかった。他の特徴的なCT所見として複数のリンパ節が癒合し、腫瘍内を血管が貫通する像を呈することがあり、とくに腫瘍に挟まれた血管が長軸方向に切れてみえる場合にはsandwich signと称される¹⁵⁾。また、内部壊死（3 mm以上の造影不良域）の存在はリンパ節の大きさにかかわらず異常所見であり、主に悪性腫瘍の転移性病変を疑うが、逆に30 mm以上のリンパ節腫大で壊死を認めない場合には悪性リンパ腫の疑いが強くなるとも報告されている¹⁶⁾。本症例は、婦人科癌に対する系統的リンパ節郭清術が婦人科疾患以外の悪性腫瘍の質的診断を可能としたきわめてまれな症例であったと考

表2 Ann Arbor分類

I 期	単独リンパ節領域の病変（I）。 またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変（IE）。
II 期	横隔膜の同側にある2つ以上のリンパ節領域の病変（II）。 または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変はあったなくてもよい（II E）。
III 期	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変（III）。それはさらに隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり（III E）、または脾臓病変を伴ったり（IIIS）、あるいはその両者（IIIES）を伴ってもよい。
IV 期	1つ以上のリンパ外臓器のびまん性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない。 または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を併せ持つ場合。
AおよびB分類（症状） 各病期は以下のように定義される全身症状の有無に従って、AまたはBのいずれかに分類される。 1) 発熱：38°Cより高い理由不明の発熱。 2) 寝汗：寝具を変えなければならぬ程のずぶ濡れになる汗。 3) 体重減少：診断前の6ヶ月以内に通常体重の10%を超す原因不明の体重減少。	

CT所見に基づくホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫の病期分類、予後予測、治療方針の選択・決定の補助的ツールである。

表3 GELF（Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires）高腫瘍量規準

-
- 以下のいずれかに該当する場合は高腫瘍量と判断する。
- (1) 節性病変、節外病変にかかわらず最大長径 $\geq 7\text{cm}$
 - (2) 長径3cm以上の腫大リンパ節領域が3つ以上
 - (3) 全身症状（B症状）
 - (4) 下縁が臍線より下の脾腫（CT上 $\geq 16\text{cm}$ ）
 - (5) 胸水または腹水貯留（胸水・腹水中のリンパ腫細胞浸潤の有無にかかわらず）
 - (6) 局所（硬膜、尿管、眼窩、胃腸などの）圧迫症状
 - (7) 白血化（リンパ腫細胞 $> 5,000/\mu\text{L}$ ）
 - (8) 骨髓機能障害（Hb $< 10\text{g/dL}$ 、好中球 $< 1,000/\mu\text{L}$ 、血小板 $< 100,000/\mu\text{L}$ ）
・LDH、 $\beta 2$ ミクログロブリン高値が加えられることもある。
-

濾胞性リンパ腫の腫瘍量の予測ツールである。治療開始の基準として用いられる。

表4 BNLI（British National Lymphoma Investigation）の治療開始規準

-
- (1) B症状または高度の掻痒症
 - (2) 急激な全身への病勢進行
 - (3) 骨髓機能障害（Hb $\leq 10\text{g/dL}$ 、好中球 $< 3,000/\mu\text{L}$ 、血小板 $< 100,000/\mu\text{L}$ ）
 - (4) 生命を脅かす臓器浸潤
 - (5) 腎浸潤
 - (6) 骨病変
 - (7) 肝浸潤
-

GELF規準と同様に濾胞性リンパ腫の腫瘍量から治療を開始する時期を決める目的で用いられる。

えられる。悪性リンパ腫の診断にはリンパ節生検が必須であり、生検した検体は病理組織学的検査・フローサイトメトリー検査・染色体検査に提出して診断および病型を確定する。リンパ節生検では表在リンパ節が腫大している場合は開放生検を行うが、深部リンパ節のみが腫大している症例で悪性リンパ腫が疑われる場合には胸腔鏡や腹腔鏡下生検、開腹手術によるリンパ節生検が検討され、難しい場合には内視鏡下吸引生検やCTガイド下針生検が行われる。しかし吸引・針生検では一部の組織しか採取できず、挫滅しやすいために組織形態診断は困難であり、免疫染色・染色体検査（FISH法を含む）・遺伝子検査といった付加的情報がなければ病型診断が難しい¹⁷⁾。

本症例は筋層浸潤を伴わないendometrioid carcinoma grade 3であり、子宮体癌としては再発中リスク群と評価された。一方で悪性リンパ腫として再発低リスクと評価されたことから、子宮体がん治療ガイドライン2018年版に基づいて術後補助療法を施行した。悪性リンパ腫のうち非ホジキンリンパ腫は無治療での進行速度に応じて、年単位で進行する低悪性度リンパ腫、月単位で進行する中悪性度リンパ腫、週単位で進行する高悪性度リンパ腫の3種類に分類される。本症例は摘出したリンパ節のHE染色、および免疫組織化学染色の結果から辺縁帯リンパ腫と診断したが、辺縁帯リンパ腫は発生部位に

より、節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫と同義）、節性辺縁帯リンパ腫、脾辺縁帯リンパ腫に分類される。節性辺縁帯リンパ腫は低悪性度リンパ腫に分類されるが、きわめてまれであるためMALTリンパ腫病変がないかどうかを慎重に評価する必要がある¹⁸⁾。本症例では骨髓生検のFISH法でBIRC3-MALT1（API2-MALT1）t（11；18）転座がないことを確認し、FDG-PET-CTも陰性であったため節性辺縁帯リンパ腫と診断した。なお、低悪性度リンパ腫は病変が存在してもFDG-PET-CTが陰性となる可能性があり、より詳細に評価するのであれば上部消化管内視鏡検査で胃粘膜病変の有無を確認することが推奨されるが、本症例はリンパ節病変が上部消化管から離れていたことから、患者の負担も考慮して実施はしていない。胃MALTリンパ腫以外のMALTリンパ腫は他の低悪性度B細胞リンパ腫と同様に治療される¹⁸⁾。

節性辺縁帯リンパ腫は低悪性度リンパ腫の代表疾患である濾胞性リンパ腫の治療方針に準ずることが推奨されている¹⁸⁾。一般的に濾胞性リンパ腫はAnn Arbor分類（表2）で病期を、GELFの規準（表3）やBNLIの規準（表4）により腫瘍量をそれぞれ評価して治療方針が決定されるが、本症例のリンパ腫を同様に評価した場合、I期・低腫瘍量となる。この場合に第一に推奨される治療法は病巣部放射線療法であるが、放射線療法のリスクがベネフィットを上回

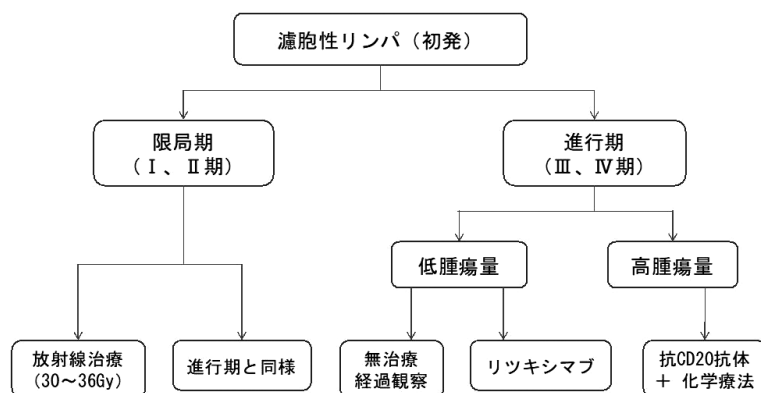


図3 濾胞性リンパ腫の治療アルゴリズム

ると考えられる場合には放射線療法を行わず、無治療経過観察を選択する場合もある（図3）¹⁸⁾。本症例はリンパ節摘出後のPET-CTで残存病変が存在しなかったことから、リンパ腫に対しては経過観察、子宮体癌の治療を優先する方針とし、現状は再発を認めず経過している。なお、悪性リンパ腫の経過観察に関して、NCCNガイドラインでは血清LDHの3-6カ月間隔の測定、および定期的な造影CTによる病変検索が推奨されている。一般的に、経過観察中にリンパ節腫脹が生じた場合、通常の子宮体癌の遠隔転移であると考えられる傾向がある¹⁹⁾。一方で、浅井らの報告では、切除不可能な悪性リンパ腫との重複癌の予後規定因子は悪性リンパ腫瘍であると考えられており、本症例の経過観察中に今後生じ得るリンパ節腫脹が進行悪性リンパ腫の転移であった場合、適切な治療が遅れると生存転帰を著しく悪化させる可能性がある²⁰⁾。そのため、標準治療が無効である場合や非所属リンパ節の腫大所見など、臨床経過が特殊な場合には悪性リンパ腫を考慮した全身検索が必要と考えられる¹⁹⁾。

結 論

子宮体癌に併発した傍大動脈リンパ節腫大が悪性リンパ腫であったまれな症例を経験した。子宮体癌の標準治療として行った系統的郭清により子宮体癌の傍大動脈リンパ節転移ではなく同時発生した悪性リンパ腫を診断することができたが術前検査では予測困難であった。子宮体癌症例のリンパ節腫大に対しては、まれであっても別疾患によるリンパ節腫大の可能性も考慮し、とくに画像検査において均一な血管よりやや低吸収域なリンパ節腫大を認める場合は悪性リンパ腫を鑑別診断に加え、診断的リンパ節生検または系統的リンパ節郭清術を考慮する必要がある。また、本症例は同時性重複癌としてリンパ腫が低悪性度であったことから子宮体癌の治療を優先したが、子宮体癌のみならずリンパ腫の再発をケアするための経過観察が必要である。

謝 辞

本症例の診断に関してご指導いただいた関西医科大学病理学科 野田百合 先生に深甚なる感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Lee HB, Park JC, Lee YS, et al. : Unexpected synchronous follicular lymphoma of paraaortic and pelvic lymph nodes in a patient with endometrial carcinoma: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 32 : 334-335, 2011.
- 2) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH : Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer*, 14 : 221-230, 1961.
- 3) Axelrod JH, Fruchter R, Boyce JG : Multiple primaries among gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 18 : 359-372, 1984.
- 4) 篠原道興, 松浦祐介, 馬場伸二, 他 : 当科における重複癌の検討. 日産婦会誌, 42 (6) : 561-566, 1990.
- 5) 市川喜仁, 西田正人, 宮崎有希, 他 : 子宮体癌患者における重複癌および家系内癌集積の検討. 日産婦会誌, 48 (9) : 835-840, 1996.
- 6) 檜垣健二, 西山宜孝, 吉井淳哲, 他 : 当院における重複癌の統計的考察. 癌の臨, 29 (5) : 381-388, 1983.
- 7) 酒井邦夫, 末山博男, 斎藤真里, 他 : 悪性リンパ腫における重複癌. 癌の臨, 30 : 1524-1529, 1984.
- 8) Nagura E, Kawashima K, Yamada K : Multiple primary cancers associated with hematological malignancies. *Jpn J Clin Oncol*, 15 : 211-222, 1985.
- 9) 笈島裕子, 沢辺元司, 橋本 亮, 他 : 高齢者造血器悪性腫瘍の剖検例における重複がんの検討. 臨血, 49 (12) : 1599-1603, 2008.
- 10) Carson HJ : Unexpected synchronous non-Hodgkin's lymphoma encountered during the treatment of a previously-diagnosed carcinoma : report of three cases. *Leuk Lymphoma*, 23 : 625-629, 1996.
- 11) Dłuski D, Lewkowicz D, Leszczyńska-Gorzelak B, et al. : An Unusual Coexistence of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma with Endometrioid-Type Endometrial Cancer in a 58-Year-Old Woman : A Case Study with Literature Review. *Case Rep Oncol*, 11 : 347-352, 2018.
- 12) Yoon S-N : Follicular lymphoma mimicking metastatic nodes on the F-18 FDG PET/CT and MRI for staging of endometrial cancer. *Nucl Med Mol Imaging*, 52 : 159-161, 2018.
- 13) Yoshino A, Kobayashi E, Shiomi M, et al. : A successful intraoperative diagnosis of coexisting lymphoma and endometrial cancer. *World J Surg*

- Oncol*, 17 : 166, 2019.
- 14) 笹下 薫：リンパ節腫大の画像診断—検査の有用性と限界. *JIM*, 9 : 596-601, 1999.
- 15) 伊豆津宏二：リンパ系腫瘍の基本的事項 2. 画像診断. 日内会誌, 100 : 1794-1800, 2011.
- 16) 内匠浩二, 酒井 修：所見からのアプローチ Q1 どのような時に有意なリンパ節腫大といってよいですか? 画像診断, 40 : 932-933, 2020.
- 17) 磯部泰司：リンパ節生検. “ここが知りたい! 血液疾患診療ハンドブック” 神田善伸編, p41-48, 中外医学社, 東京, 2022.
- 18) 日本血液学会：造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版. 金原出版, 東京, 2023.
- 19) Kobayashi S, Fukuhara H, Yamamoto S, et al. : A case of mixed tumor formed by metastasis of urothelial carcinoma and malignant lymphoma to the same lymph nodes. *IJU Case Rep*, 4 (5) : 294-297, 2021.
- 20) Asai H, Takeuchi K, Azuma T, et al. : Retrospective analysis of treatment state in 18 patients had malignant lymphoma and overlap cancer. *Ann. Oncol*, 27 (Supplement 7) : vii100, 2016.

【症例報告】

**Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) の
初回手術から20年後に平滑筋肉腫として再発した1例**

中山 朋子¹⁾, 関 典子¹⁾, 西 條 昌 之¹⁾, 平 田 智 子¹⁾
楠 元 理 恵¹⁾, 河 合 清 日¹⁾, 堀 田 真 智 子²⁾, 水 谷 靖 司¹⁾

1) 姫路赤十字病院産婦人科

2) 同・病理診断科

(受付日 2023/11/22)

概要 STUMPは稀少であり、平滑筋肉腫に比し低悪性度とされているが晩期再発の報告が散見される。今回、初回治療から20年後に再発腫瘍破裂という形でSTUMPの再発が判明した1例を経験したので報告する。症例は72歳、52歳時に子宮筋腫の診断で腔式子宮全摘を施行し術後病理検査でSTUMPと診断されたが、自己判断で定期検診を中断していた。突然の下腹部痛を主訴に前医受診し、画像検査で骨盤内に腹腔内出血を伴う腫瘍を指摘され精査加療目的で当科に搬送となった。CT、MRI検査で左骨盤底に7 cm大の出血壊死を伴う腫瘍があり悪性腫瘍を疑った。翌日に緊急開腹手術を施行し、腔断端正中よりやや左寄りに不正形腫瘍を認め、表面は広く破綻し出血源となっていた。腹腔内に貯留していた血液の細胞診は陰性であった。肉眼的にリンパ節腫大や腹膜播種は認めず、腫瘍切除と腔断端合併切除を施行した。病理検査で平滑筋肉腫と診断、20年前の検体と比較検討したところ類似点が多く、STUMPの骨盤底再発と診断した。術後に全身精査を行ったが他部位に転移再発を疑う所見なく完全切除できたと考えた。化学療法は追加せず外来にて経過観察中である。〔産婦の進歩76 (3) : 284-291, 2024 (令和6年8月)〕

キーワード : STUMP, 子宮平滑筋肉腫, 晩期再発, 急性腹症

【CASE REPORT】

**A case of leiomyosarcoma recurrence 20 years after initial smooth muscle
tumor of uncertain malignant potential (STUMP) surgery**

Tomoko NAKAYAMA¹⁾, Noriko SEKI¹⁾, Masayuki SAIJO¹⁾, Tomoko HIRATA¹⁾
Rie KUSUMOTO¹⁾, Sayaka KAWAI¹⁾, Machiko HOTTA²⁾ and Yasushi MIZUTANI¹⁾

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

2) Department of Pathology, Himeji Red Cross Hospital

(Received 2023/11/22)

Abstract Although STUMP is rare and is considered low-grade compared to leiomyosarcoma, there have been scattered reports of late recurrence. We report a case of STUMP recurrence in the form of rupture of a recurrent tumor 20 years after the initial treatment. The patient was 72-year-old and had undergone a vaginal hysterectomy at the age of 52 years with a diagnosis of uterine myomas, which was diagnosed as STUMP on postoperative pathological examination. Sudden lower abdominal pain led to the discovery of an intrapelvic tumor, and the patient was referred for close examination. Surgery was performed, and a tumor was found in the pelvis, the surface of which had ruptured and was the source of bleeding. There were no enlarged lymph nodes or peritoneal dissemination, and the patient underwent tumor resection and combined vaginal dissection. Pathological examination revealed leiomyosarcoma, and comparison with a 20-year-old specimen revealed many similarities, leading to a diagnosis of pelvic floor recurrence of STUMP. A postoperative systemic examination revealed no evidence of metastatic recurrence in other parts of the

body, and the patient was considered to have undergone a complete resection. The patient is under outpatient observation without additional chemotherapy. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 284-291. 2024(R6.8)]

Key words: STUMP, leiomyosarcoma, late recurrence, acute abdomen

緒 言

STUMPは稀少で、平滑筋肉腫に比し低悪性度とされ良性の経過をたどることが多いが晩期再発の報告が散見される。今回、STUMPの初回治療から20年後に子宮平滑筋肉腫として再発したと考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

症例は72歳、3妊3産、既往歴として52歳時に子宮筋腫のため当院で腔式子宮全摘術を施行され、病理検査でSTUMPと診断されている。術後17カ月まで定期検診を受けていたが、以後は未受診であった。

今回、突然の下腹部痛を主訴に前医受診し、画像検査で骨盤内に出血性腫瘍を指摘された。精査加療目的で当科に搬送となった。初診時、意識清明で血圧108/68mmHg、脈拍80/分、体温36.8度。触診で左下腹部に圧痛最強点と筋性防御を認めたが反跳痛は認めなかった。入院時の血液検査所見はWBC16,500/ μ L、Hb10.5g/dL、LDH335U/L (124-222U/L)、CRP2.44mg/dL、CEA2.6ng/mL (0-5ng/mL)、CA19-9 4.8U/mL (0-37U/mL)、CA125 3.3U/mL (0-35U/mL)、E2 25.5 pg/mL (21pg/mL以下)、progesteron 0.17ng/mL (0.44ng/mL以下)と軽度の貧血、炎症反応上昇を認め、腫瘍マーカーは基準値内だが高エストロゲン血症を認めた。経腔超音波検査で骨盤腔やや左寄りに最大径72 mmの不正形で不均一なエコー輝度を有する充実性腫瘍を認めた(図1)。胸腹部CT検査では骨盤底やや左寄りに不均一な造影効果を有する70 mm大の腫

瘍を認めた。腫瘍内および腹腔内への動脈性出血点は不明であった。腫瘍には左卵巣動静脈が連続しており、左卵巣由来の可能性が示唆された。鑑別診断としては骨盤底で内腸骨静脈系も目立つため、腔断端部に発生した腫瘍も考えられた。一方、腸管との連続性は確認できずGISTは否定的であった。撮像内に播種や転移

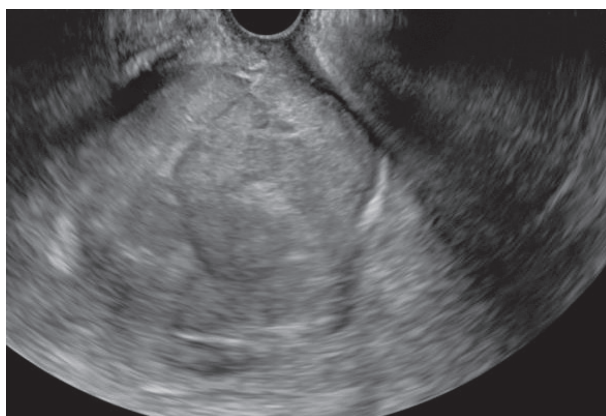


図1 経腔超音波検査
腔断端近傍に72 mm大の不正形腫瘍を認めた。

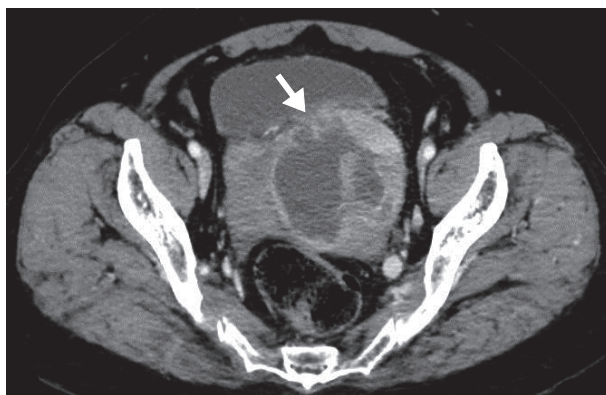


図2 腹部造影CT横断面
造影効果を有する腫瘍あり、左卵巣動静脈が関与しているように見える。腫瘍表面一部(→印)が破綻している可能性あり。

を疑う病変は認めなかった(図2)。骨盤造影MRI検査ではT1強調像で低信号だがごく一部に淡い高信号部分を認め腫瘍内出血が示唆された。また造影効果は良好で拡散の低下を伴い、性索間質性腫瘍の可能性が考えられ(図3)、血液検査所見と画像検査所見からは顆粒膜細胞腫などの悪性腫瘍が疑われた。入院後、疼痛コントロールが困難であり、Hb9.6g/dLと貧血の進行を認めたことから腫瘍からの出血が持続していると考えられ、入院翌日に緊急手術を施行した。入院翌日のバイタルサインは血圧118/74 mmHg、脈拍73/分、体温36.7度であった。術中所見では、腫瘍は陰断端左側から発生しており、左側付属器と一塊となり膀胱とも強固に癒着していた。大きさはテニスボール大、硬さは弾性硬であり、表面は広範囲に破裂して

静脈性に出血していた(図4)。また、右付属器は年齢相応に委縮し右骨盤腹膜に固着していた。腹式腫瘍切除術、両側付属器切除術、陰断端切除術、大網部分切除術を施行した。手術時間4時間54分、出血量1,950 mL(腹腔内出血分を含む)で輸血は行わなかった。腹腔内貯留血液の細胞診では悪性細胞は認められなかった。上腹部を含め触診、視診で残存腫瘍や明らかな腫大リンパ節がないことを確認し手術を終了した。摘出腫瘍の端に独立して、萎縮した左正常卵巢組織を確認できたため、卵巢由来は否定できた(図5)。病理組織学的検査では、腫瘍において、橢円形濃染核を持つ細胞が高密度に増殖し、広範囲に凝固壊死が認められた。一部では平滑筋様の異型細胞が錯綜増殖し、多核の細胞や大型核を持つ細胞も含まれていた(図6)。免疫染色

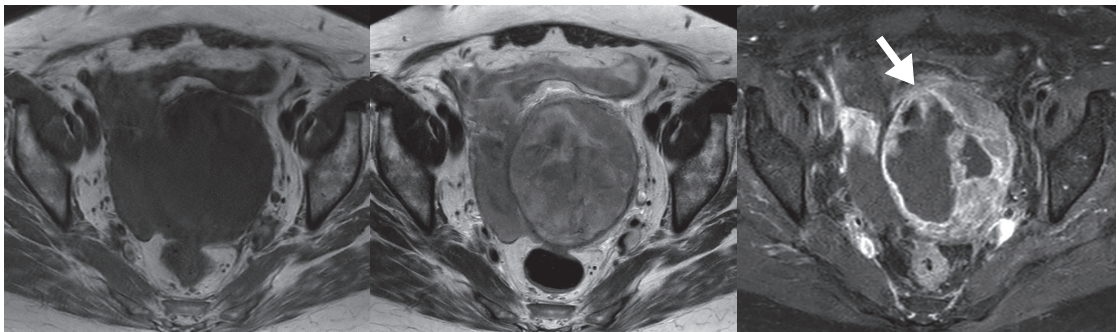


図3-1 骨盤MRI横断像

左：T1強調像，中央：T2強調像，右：T1強調 Gd造影

T1強調像で淡く高信号域あり出血疑い，造影効果は良好で表面一部(→印)に破綻を疑う。

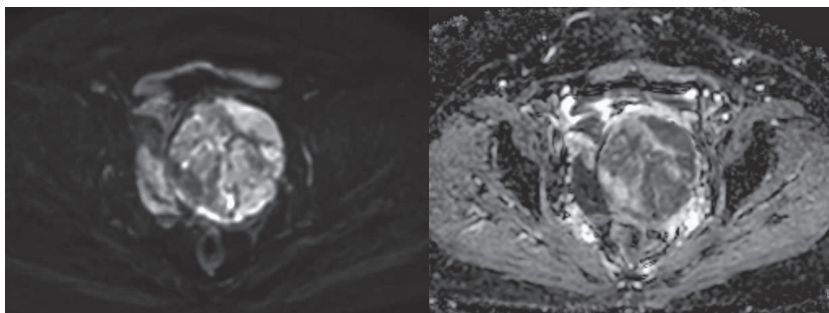


図3-2 骨盤MRI横断像

左：DWI 右：ADC，拡散低下を認める。

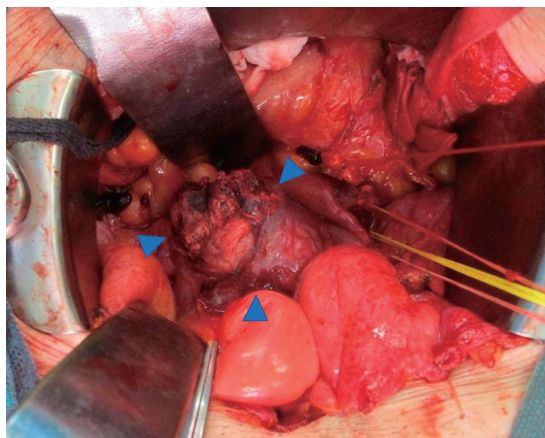


図4 術中写真
腫瘍表面が破綻し静脈性の出血が持続していた。



図5-1 肉眼写真
一見正常な左卵巢は確認できない。

では ER, α -smooth muscle actin, h-caldesmonいずれも陽性を示した。20年前の子宮腫瘍は平滑筋腫瘍で、核分裂像は認められるものの強拡大10視野あたり10個未満で、凝固壊死は認められず、周囲への浸潤も確認できないためSTUMPと診断されていたが、多核の細胞や大型核を持つ細胞を含む、今回と類似の組織像を示す部分が存在した(図7)。今回の腫瘍は腔断端部に生じたことも

併せて、平滑筋肉腫の組織型をとったSTUMPの晩期再発転移と考えられた。両側付属器には異常は認めなかった。術後にPET-CT検査を施行したが他部位に転移を疑う所見を認めなかった。腫瘍破綻しており後療法が考慮されたが本人が希望されず、外来経過観察することとなった。なお、術後1カ月後にLDH192 U/L, E2 5.0 pg/mLと正常化した。

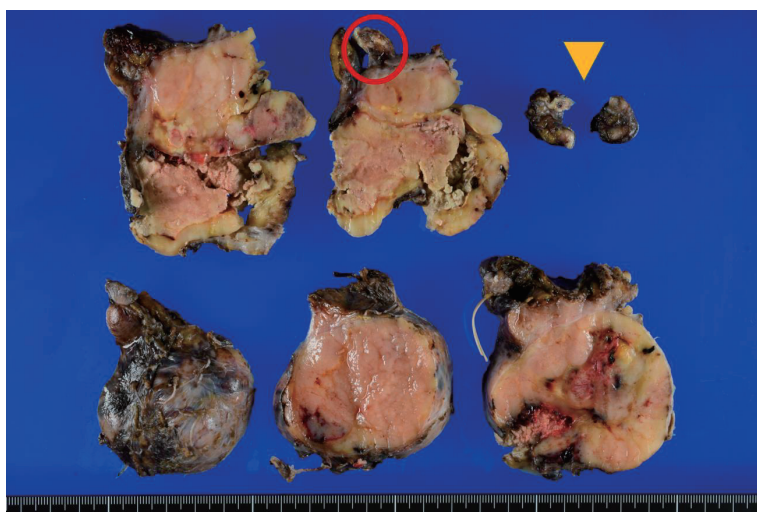


図5-2 剖面写真
丸印の部分に正常左卵巢を認めた。三角印が正常右卵巢である。

考 察

World Health Organization (WHO) Classification of tumors of female reproductive organs 5th edition においてSTUMPは「show morphological features that exceed criteria for leiomyoma or its subtypes, yet are insufficient for a diagnosis of leiomyosarcoma, and behave in a malignant fashion in only a minority of cases」とされ、良性とも悪性とも

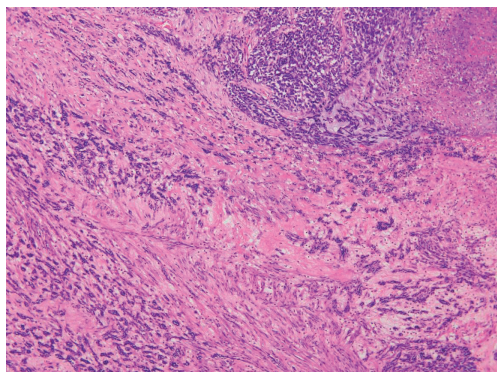


図6-1 病理組織 HE染色 中拡大
平滑筋様の異型細胞が錯綜増殖している。凝固壊死も認められる。

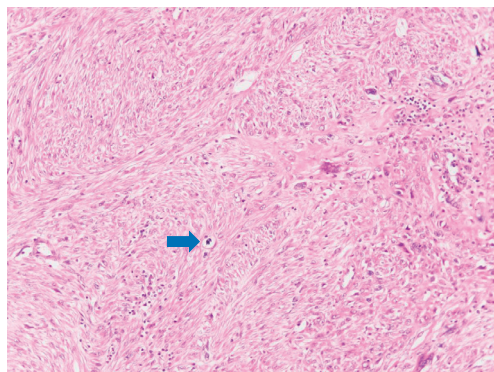


図7 20年前の子宮腫瘍 HE染色 中拡大
平滑筋細胞の束状、錯綜増殖からなり、奇怪な大型核を持つ細胞や多核の細胞が含まれ、核分裂像が散見される（矢印）。凝固壊死は認められない。

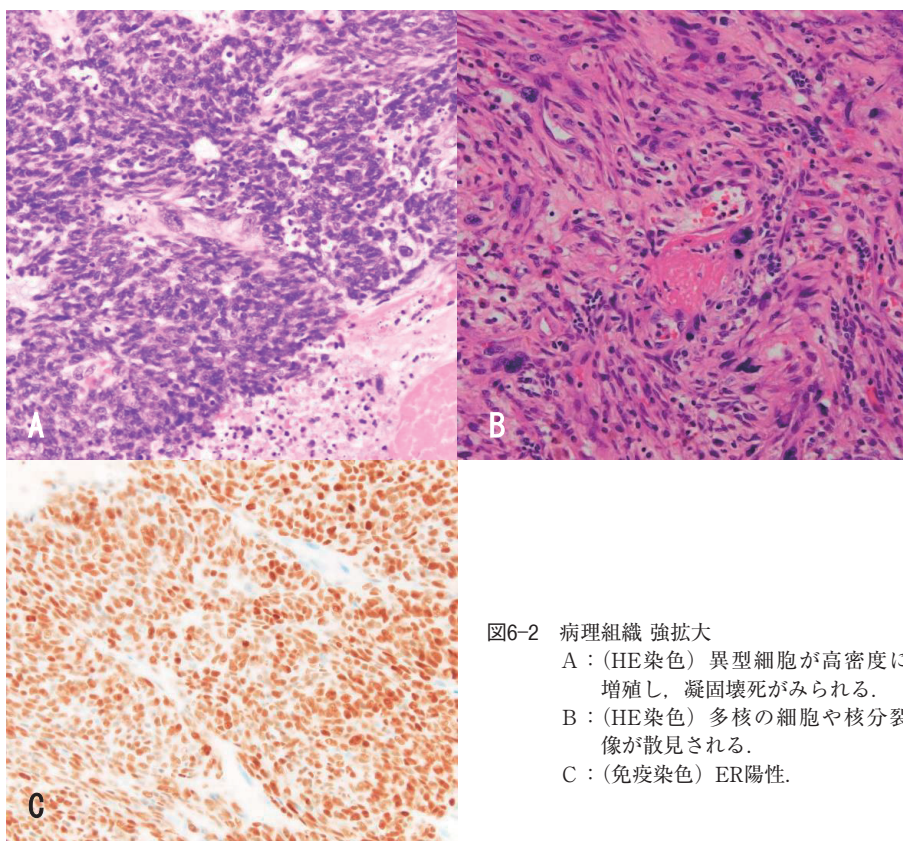


図6-2 病理組織 強拡大
A：(HE染色) 異型細胞が高密度に増殖し、凝固壊死がみられる。
B：(HE染色) 多核の細胞や核分裂像が散見される。
C：(免疫染色) ER陽性。

診断がつかない平滑筋腫瘍がSTUMPと定義されている。頻度はまれであり、術前に子宮筋腫と診断された症例のうち術後病理検査でSTUMPと判明するものは0.07%とする報告がある¹⁾。

平滑筋肉腫の診断基準は、①高い細胞密度と細胞異型、②核分裂像（強拡大10視野当たり10個以上）、③凝固壊死、④腫瘍境界部の浸潤性所見、のStanford criteriaが用いられている^{2,3)}。この基準を満たさない腫瘍であるSTUMPの診断は病理学的検査によるため、術後に診断されることがほとんどである。しかしその診断は難しく、再評価した結果肉腫と診断が下ることも珍しくない⁴⁾。Croceら⁵⁾は多施設においてSTUMPと診断された標本29例を再評価した結果7例のみがSTUMPであったと報告している。Basaranら⁶⁾は2施設においてSTUMPと診断された22例のうち15例、平滑筋肉腫と診断された6例のうち2例、平滑筋腫瘍と診断された18例のうち4例が最終的にSTUMPであったと報告している。今回われわれが経験した症例は、保管されていた20年前の標本6枚のうち1枚のみで、大型核を持つ細胞や多核の細胞が多く、10視野当たり10個程度の核分裂像を含む領域が認められたが、凝固壊死や腫瘍境界部の浸潤性所見は認められなかったため、STUMPの診断となった。

STUMPの治療は平滑筋肉腫と同様、手術切除、すなわち子宮全摘である。STUMPの診断は術後になされ、その経過は良性に準じることが多いため追加治療を行った報告は少ない。妊

孕性温存のため筋腫核出術を施行した患者の21%が子宮全摘を行ったとの報告⁷⁾はあるが、十分なインフォームド Consentのもとでの子宮温存は許容されとの意見が多い。

再発率は10-20%前後の報告が多いが、Guptaら⁸⁾の36.4%とする報告もあり、平滑筋肉腫に比し低いと考えられるがばらつきがある^{4,9,10)}。再発の組織型はSTUMPが60%程度、平滑筋肉腫が30%前後とする報告^{10,11)}がある一方、STUMPが40%、平滑筋肉腫が60%とする報告¹²⁾もある。再発時期はJacopoら¹³⁾は中央値が40カ月（2-288カ月）、Fulvioら¹²⁾は中央値が79カ月（10-174カ月）と報告している。

本邦におけるSTUMPの再発について、医学中央雑誌で会議録を除き「STUMP」「子宮平滑筋腫瘍」「再発」で検索し、7件が該当した¹⁴⁻²⁰⁾。10年を超える晩期再発は1例で、初回手術18年後に縦隔および肺に平滑筋肉腫として転移再発をきたした報告¹⁴⁾である。また7例中4例が肉腫に悪性転化しており、うち3例で化学療法を追加していた（表1）。また海外において2021年までの報告をまとめたJacopoらのレビューとその後に報告されたAngeloら²¹⁾の症例をまとめた（表2）。1/3が悪性転化していたが、化学療法を行った症例は5%と少なかった。

晩期再発の診断の際には転移再発か新規病変かの判断が必要となる。一般的に腫瘍の発生日位や過去の組織標本との類似性、既往歴から診断することになる。本症例は、術中所見で腫瘍は陰断端から発生していたこと、正常卵巣が独立して確認できたこと、病理学的検査でER陽

表1 本邦におけるSTUMPの再発症例報告

報告年	報告者	初回治療	再発時期	再発部位	再発時の組織型	治療	報告時点での転帰
2011	大林ら	子宮全摘術	18年	縦隔・肺	LMS※	DTX + GEM	治療中
2013	保谷ら	子宮全摘術、リュープロレリン	7年	骨盤内	LMS	DTX + GEM	再発2か月後に原病死
2016	甲斐ら	筋腫核出術	9年	腹腔内	LMS	手術のみ	担癌生存
2017	勝部ら	子宮全摘術	2年	腹壁	STUMP	アナストロゾール→手術	無病
2019	嶋谷ら	子宮全摘術	6年	後腹膜	STUMP	手術のみ	無病
2022	西田ら	子宮全摘術	5か月	両肺・腹腔内	HGESS※※	IAP (IFO + ADM + CDDP)	担癌生存
2022	山本ら	子宮全摘術	5年	骨盤内	STUMP	手術のみ	不明

※LMSleiomyosarcoma ※※HGESShigh-grade endometrial stromal sarcoma

表2 海外におけるSTUMPの再発症例報告

報告年	報告者	初回治療	再発時期	再発部位	再発時の組織型	治療	報告時点での転帰
2021	Angeloら	子宮全摘	14年	縦隔・肺	LMS※	手術のみ	無病
2022	Jacopoら		中央値 40か月 (2-288か月)	骨盤内 23例 (62%) 肺 3例 (8%) 腹腔内 3例 (8%)	STUMP 25例 (67%) LMS 11例 (30%) 脂肪肉腫 1例 (3%)	手術のみ 30例 (81%) 手術 + 抗癌剤治療 2例 (5%)	生存 16例 (43%) 原病死 4例 (11%)

※LMS:leiomyosarcoma

性であったこと、子宮STUMPの既往歴を有していたこと、からSTUMPの晩期再発と診断したが、実際に再発かどうかの診断は難しい。本症例は初回手術時の標本を再検討できたことが診断の一助となったが、20年前の症例のため診療情報録は残存しておらず、術前画像検査で悪性を疑う所見がなかったのかどうか、子宮摘出時に細切したのかどうかなどは確認できなかった。少なくともSTUMPのような病理学的診断が難しい疾患に関しては標本の長期保存が望ましい。

今後、再発しやすさ（悪性度）の予測ができればより個別化した経過観察計画の立案が可能となる。近年、array-CGHによる genomic index (GI) 値が予後予測に有用であるとの報告⁵⁾がある。GI値は「変化したセグメント数の二乗を、変化に関連したもとの染色体の数で割ったもの」と定義され、GI<10のグループには再発例は認めなかったが、GI>10のグループでは再発が有意に多かったと報告している。GI値10をcut off値とするとoverall survival (OS)は有意差は認めなかったもののdisease free survival (DFS)には有意差を認めた。本症例では測定されていないが、GI値は今後臨床への応用が期待される。

本症例は発症時に高エストロゲン血症を認めたこともあり顆粒膜細胞腫を疑っていた。平滑筋腫瘍に特異的なものではないが、本症例においては術後速やかに低下しており、引き続き経過観察予定である。

また、本症例は腫瘍破裂による急性腹症を契機に判明したが、子宮原発の平滑筋肉腫/STUMPの破裂または転移巣の破裂は2000年以

降7例の論文報告があるのみである。内訳は子宮腫瘍破裂が5例²²⁻²⁶⁾、肝転移病巣破裂²⁷⁾、心臓転移破裂²⁸⁾が各1例であり、転移先として頻度の高い肺転移病巣での破裂出血の報告は認めなかった。

再発症例の予後は完全切除できるかどうかによる可能性が高く、適時の発見、介入が肝要である。本症例のような晩期再発症例も散見されるため、長期にわたる定期的な経過観察は困難としても、症状を呈した際には既往症を確認し再発を念頭に置く必要があると考えられた。

結 語

今回、STUMPの初回手術から20年を経て子宮平滑筋肉腫として再発した1例を経験した。STUMPは平滑筋肉腫に比し低悪性度とされており、まれではあるが10年を超えるような晩期再発も散見される。実臨床の場では全症例において長期にわたる経過観察は難しいため、初回摘出標本で再発リスクを予測できるマーカーの臨床応用が期待される。

参考文献

- 1) Jason D, Ana I, Rosa C, et al. : Use of electric morcellation and prevalence of underlying cancer in women who undergo myomectomy. *JAMA Oncol*, 1 (1) : 69-77, 2015.
- 2) Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR : Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*, 18 (6) : 535-558, 1994.
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 : 子宮体癌取り扱い規約病理編 第5版. 42, 2022.
- 4) 田邊康次郎, 新倉 仁 : 悪性度不明な平滑筋腫瘍 (STUMP). *産と婦*, 88 : 165-170, 2021.
- 5) Croce S, Ribeiro A, Brulard C, et al. : Uterine smooth muscle tumor analysis by comparative genomic hybridization : a useful diagnostic tool in

- challenging lesions. *Mod Pathol*, 28 : 1001–1010, 2015.
- 6) Basaran D, Usubutun A, Salman M, et al. : The clinicopathological study of 21 cases with uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: Centralized review can purify the diagnosis. *Int J Gynecol Cancer*, 28 (2) : 233–240, 2018.
- 7) Giuseppe J, Grelloni C, Carpinì G, et al. : Recurrence of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential : A systematic review of the literature. *Cancers*, 14, 2323 : <https://doi.org/10.3390/cancers14092323>, 2022.
- 8) Gupta M, Laury A, Nucci M, et al. : Predictors of adverse outcome in uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) : a clinicopathological analysis of 22 cases with a proposal for the inclusion of additional histological parameters. *Histopathology*, 73 (2) : 284–298, 2018.
- 9) Leitao M, Sonoda Y, Brennan M, et al. : Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol*, 91 : 209–212, 2003.
- 10) Brandon L, Janelle S, Anna E, et al. : Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*, 145 : 61–70, 2017.
- 11) Alessandro R, Angela D, Maristella S, et al. : Recurrent uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) : state of the art. *Anticancer Res*, 40 : 1229–1238, 2020.
- 12) Fulvio B, Stefano C, Domenico F, et al. : Glinical and histopathological predictors of recurrence in uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) : a multicenter retrospective cohort study of tertiary centers. *Ann Surg Oncol*, 29 : 8302–8314, 2022.
- 13) Jacopo G, Camilla G, Lucia G, et al. : Recurrence of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential : a systematic review of the literature. *Cancers*, 14 : 2323, 2022.
- 14) 大林幸彦, 岩崎慶大, 大山由里子, 他 : 術後18年目に縦隔及び肺転移を来した子宮平滑筋腫瘍の1症例. 東海産婦会誌, 47 : 235–239, 2011.
- 15) 保谷茉莉, 東梅久子, 中林正雄, 他 : 悪性の経過をたどった「悪性度不明な子宮平滑筋腫瘍STUMP」の1例. 東京産婦会誌, 62 (2) : 226–230, 2013.
- 16) 甲斐由佳, 河見貴子, 田中 優, 他 : 術後9年経過し再発をきたしたsmooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) の一例. 現代産婦人科, 64 (2) : 415–419, 2016.
- 17) 勝部美咲, 佐原裕美子, 橋本公夫, 他 : 子宮筋腫術後に転移再発を繰り返す平滑筋腫瘍の1例. 産婦の進歩, 69 (4) : 378–385, 2017.
- 18) 嶋谷拓真, 河合要介, 鈴木邦昭, 他 : 子宮摘出後に後腹膜に発生したSTUMP (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential) の1例. 産と婦, 86 (7) : 901–906, 2019.
- 19) 西田光希, 橋本 陽, 内村優太, 他 : Ifosfamide, Adriamycin, Cisplatin (IAP) 療法が奏効した再発高異型度子宮内膜間質肉腫の1例. 東海産婦会誌, 58 : 179–186, 2022.
- 20) 山本文子, 山本 直, 高木みか, 他 : 子宮全摘後に後腹膜に再発を繰り返した悪性度不明な子宮平滑筋腫瘍の1例. 臨産婦, 76 (10) : 1035–1040, 2022.
- 21) Angelo PC, Beatrice A, Stefano R, et al. : A large and late mediastinal metastasis from a uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A case report. *Int J Surg Case Rep*, 90 : 106734, 2022.
- 22) 田中美柚, 高尾由美, 鈴木直宏, 他 : 異所性成分を含む子宮平滑筋肉腫破裂の1例. 日婦腫瘍会誌, 40 (2) : 55–61, 2022.
- 23) Zachomitros F, Tsakiridis I, Peitsidis N, et al. : Hemoperitoneum due to spontaneous bleeding from a smooth muscle tumor of uncertain malignant potential : A rare case report. *Int J Surg Case Rep*, 103 : 107910, 2023.
- 24) Bastu E, Akhan S, Ozsurmeli M, et al. : Acute hemorrhage related to spontaneous rupture of an uterine fibroid : a rare case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 34 (3) : 271–272, 2013.
- 25) Boussouni K, Benoulaid M, Dafiri R : Spontaneous uterine rupture due to uterine leiomyosarcoma. *Pan Afr Med J*, 24 : 86, 2016.
- 26) Oda H, Hirakawa H : Spontaneous rupture of uterine smooth muscle tumor presenting acute abdominal pain and haemoperitoneum. *BMJ Case Rep*, bcr2017222806, 2018.
- 27) Naganuma H, Funaoka M, Fujimori S, et al. : Rupture of liver metastasis : report of a case with an emphasis on contrast-enhanced US. *J Med Ultrason*, 34 (2) : 113–116, 2007.
- 28) Katayama K, Takahashi S, Sueda T : Rupture of a metastatic uterine leiomyosarcoma invading the right atrium causing cardiac tamponade. *Ann Thor Surg*, 104 (1) : e83, 2017.

【症例報告】

管理に難渋した成人先天性心疾患 (ACHD) 合併妊娠の3例

沼田 朋子, 田中 佑輝子, 志村 光揮, 沖村 浩之
藁谷 深洋子, 森 泰輔

京都府立医科大学大学院 医学研究科 女性生涯医科学

(受付日 2023/11/27)

概要 近年, 医療技術の進歩により成人先天性心疾患 (adult congenital heart disease; ACHD) 合併妊娠が増加している。妊娠により循環血液量が増加し心負荷がかかることでACHD合併妊娠では母児に有害な影響を及ぼすことがある。今回, 当院において周産期管理に苦慮したACHD合併妊娠の3例に関して文献的考察を交えて報告する。症例1: 22歳, G2P1, 出生時の診断は純型肺動脈閉鎖症で4歳時にFontan手術を行った。前児妊娠時は経皮的動脈血酸素飽和度が90%を下回ることがあった。母体心疾患と切迫早産のため入院管理とするも, 陣痛発来のため妊娠31週6日に全身麻酔下で帝王切開を行った。症例2: 33歳, G2P0, 出生時の診断は大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis; AS) で8歳時に大動脈弁形成術を行った。中等度ASおよび高度大動脈弁閉鎖不全症があり妊娠による心機能の増悪が予測され妊娠36週1日に全身麻酔下で帝王切開を行った。症例3: 28歳, G3P1, 出生時の診断はFallot四徴症で8・14歳時に右室流出路再建術を行った。第一子出産後に心機能の増悪のため大動脈基部置換, 右室流出路再建術等を行ったが, 術後半年で通院が途絶えた。今回, 妊娠後に通院を再開するも自覚症状と心機能の増悪のため妊娠33週6日に全身麻酔下で帝王切開を行った。今回経験した3例は, 長期入院や早産期に全身麻酔下での帝王切開が必要になり管理に難渋した。これらはmodified WHO (mWHO) 分類Ⅱ-Ⅲ, Ⅲにあたり妊娠による合併症発生リスクは高く, 複数の科と協力し診療を行った。ACHD合併妊娠では, 安全な周産期管理のため他科と密に連携することが重要である。また生殖年齢のACHD女性において妊娠前の患者教育 (プレコンセプションケア) も重要と考えられた。〔産婦の進歩76 (3): 292-299 (令和6年8月)〕

キーワード: 先天性心疾患, 周産期管理, 心疾患合併妊娠, ハイリスク妊娠, 患者教育

【CASE REPORT】

Three cases of pregnancy with adult congenital heart disease (ACHD) where perinatal management was challenging

Tomoko NUMATA, Yukiko TANAKA, Koki SHIMURA, Hiroyuki OKIMURA
Yoko WARATANI and Taisuke MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Received 2023/11/27)

Abstract The perinatal risks of pregnancies with adult congenital heart disease (ACHD) are high. We will report three cases of pregnancies with ACHD from our hospital where perinatal management was challenging. Case 1 was a 22-year-old patient, with pure pulmonary artery atresia at birth. During her previous pregnancy, her percutaneous arterial oxygen saturation sometimes dropped below 90%. She underwent cesarean section (CS) delivery at 31 weeks of pregnancy due to the onset of labor. Case 2 was a 33-year-old patient, with aortic valve stenosis (AS) at birth. She presented with moderate AS and severe aortic valve regurgitation. Considering the possibility of worsening cardiac function, she underwent CS delivery at 36 weeks of pregnancy. Case 3 was a 28-year-old patient, with tetralogy of Fallot at birth. After her previous delivery, she underwent heart surgery due to worsening of cardiac function. This time, she underwent CS delivery at 33 weeks of pregnancy due to worsening of subjective symptoms and cardiac

function.All three cases required long-term hospitalization and underwent premature CS under general anesthesia. It is essential to cooperate with other departments for perinatal management of pregnancies with ACHD. Additionally, providing preconception care for women of reproductive age with ACHD is also important. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 292-299(R6.8)]

Key words: adult congenital heart disease, perinatal management, mWHO classification, high risk pregnancy, preconception education

緒 言

医療の進歩に伴い先天性心疾患（congenital heart disease；CHD）に対する治療技術が進歩し良好な治療成績を得られ長期生存が可能になったことから、CHDを有する妊婦の数は増加している。本邦でも心疾患を有する女性の妊娠が総妊娠数の0.5-1％に相当し、不整脈などを含めればその割合は2-3％程度までに高まるといわれている¹⁾。一方で、一般的に妊娠・分娩による母体の心臓負荷は大きい。循環血漿量は非妊娠時と比較して最大約1.5倍となり、心拍数や心拍出量も変化する。この変化に通常は適応できるが、中等度以上の成人先天性心疾患（adult CHD；ACHD）患者では影響を受けやすく、母体心臓の合併症、産科合併症、児の合併症の頻度がそれぞれ高くなる²⁾。母体心臓の

合併症に関しては、妊娠中や出産後の心機能悪化や不整脈の増加が起りやすいとされ、ACHD患者の9.3％は出産後にNYHA機能分類が悪化したと報告されている³⁾。また産科的予後に関しては、早産・妊娠高血圧症候群・分娩後出血量の増加などが報告されている⁴⁾。児に関しては、早産や低出生体重児が多いとされ、ACHD患者から出生した児の18％がNICUに入院したと報告されている⁵⁾。このようにACDH合併妊娠は妊娠合併症のリスクが一般的な妊娠と比較して高く³⁾、とくに心機能が重篤な場合には、妊娠による心血管イベントが発生しやすく妊娠禁忌となることもある。今回、2020年1月から2022年12月までの3年間に当院で分娩を行った心筋症を除くACHD合併妊娠13例（表1）のうち、周産期管理に苦慮した3例について文

表1 患者背景

症例	年齢	BMI	経産回数	心疾患	手術歴	妊娠前の投薬	喫煙	mWHO
1	22	24.0	1	PS/IVS	Fontan	利尿薬 アスピリン	—	III
2	33	21.0	0	AS	弁形成術	—	—	II-III
3	28	23.2	1	TOF	RVOTR	—	Past	II-III
4	25	26.1	0	AS	ROSS	—	Past	II-III
5	30	30.0	2	TOF	ICR	—	—	II
6	33	20.9	0	VSD	なし	—	—	II
7	35	21.7	1	VSD	なし	—	—	II
8	34	23.3	1	TOF	ICR	—	—	II
9	29	24.5	0	DORV	ICR	—	—	II
10	34	24.1	1	TOF	RVOTR	—	—	II
11	32	27.5	0	VSD	ICR	—	—	I
12	27	24.1	0	AS	ROSS	利尿薬	—	I
13	33	24.2	1	BWG	Takeuchi	—	—	I

ICR：intracardiac repair, RVOTR：right ventricular outflow tract reconstruction, TOF：tetralogy of Fallot, BWG：Bland-white-Garland（左冠動脈肺動脈起始）、DORV：Double outlet right ventricle, VSD：Ventricular septal defect, AS：Aortic valve stenosis, PA/IVS：Pulmonary atresia with intact ventricular septum

表2 心機能評価方法

mWHO分類	
Class I 心血管合併症発生率：2.5-5%	軽症PS, PDA, MVP, 修復術後単純型CHD (ASD, VSD, PDA, 肺静脈還流異常)
Class II 心血管合併症発生率：5.7-10.5%	未修復ASD, VSD, 修復術後TOF, Ao拡大を伴わないTurner症候群
Class II~III 心血管合併症発生率：10-19%	軽度の左室機能低下 (EF>45%), 修復術後CoA, AVSD, Ao径<45 mmの大動脈二尖弁
Class III 心血管合併症発生率：19-27%	中等度左室機能低下 (EF: 30-45%) 体心室右室 (正常~軽度機能低下) 未修復チアノーゼ性CHD, 中等度MS, 機械弁, 良好なFontan循環, その他の複雑型CHD
Class IV 心血管合併症発生率：40-100%	高度体心室機能低下 (LVEF<30%, NYHA III-IV度), 中等度~重度の機能障害を伴う体心室右室, 重症MS, 症候性重症AS, 合併症を伴うFontan循環

PS: 肺動脈弁狭窄症, PDA: 動脈管開存症, MVP: 僧帽弁逸脱症, ASD: 心房中隔欠損症, VSD: 心室中隔欠損症, TOF: ファロー四徴症, Ao: 大動脈, CoA: 大動脈縮窄症, AVSD: 房室中隔欠損症, MS: 僧帽弁狭窄症, AS: 大動脈弁狭窄症 (文献Regitz-Zagrosekより引用改変)

献的考察を交えて報告する。妊娠による母体の心血管リスクの評価方法は、最も使用されることが多いmodified WHO (mWHO) 分類を用いた¹⁾(表2)。

症 例

症例1: 22歳 G2P1

出生時の診断は純型肺動脈閉鎖症で、4歳時に他院でFontan手術を行った。術後はエナラプリルマレイン酸塩(血管拡張薬)、ジピリダモール(抗血栓薬)を内服していた。第一子妊娠時、内服薬はアスピリンに変更し、切迫早産として入院管理後は硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンを使用した。経皮的動脈血酸素飽和度(saturation of percutaneous oxygen: SpO₂)は90%を下回ることがあった。息切れや不整脈などの自覚症状の増悪のため妊娠36週2日に腰椎麻酔・硬膜外麻酔を併用し帝王切開(cesarean section: CS)で分娩となった。出産後も定期フォローを行い、妊娠禁忌ではないもののハイリスク妊娠となることや周囲のサポートの必要性について説明していた。本人の妊娠希望はあったものの既往の解離性障害の増悪があり、精神状態が落ち着けばエナラプリルマレイン酸2.5 mg/dayを中止し計画妊娠を予定していたが、薬剤調整前に妊娠し妊娠5週に

当科を受診した。受診時の心機能はNYHA I度、mWHO分類 IIIで自覚症状は認めなかった。胎児毒性があるエナラプリルマレイン酸塩は中止し、アスピリン100 mg/dayのみ継続した。妊娠14週で絨毛膜下血腫による不正性器出血があり、安静管理後も血腫が増大傾向であったためアスピリンも中止し、ジピリダモール200 mg/dayを開始した。妊娠30週5日より切迫早産と母体心疾患のため入院管理を開始し、切迫早産に対しては、子宮収縮抑制目的に硫酸マグネシウム水和物とニフェジピンで管理を行った。入院後妊娠31週4日より緊急CSに備えジピリモダールを中止し、ヘパリン15,000 単位/dayの持続静注に変更し活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)が投与前に対し1.5-2.0倍になるように調整した。血中脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)の値は、妊娠前が12.9 pg/mLに対し妊娠27週で27.9 pg/mLとやや増悪し、血中酸素飽和度は90-95%で推移し著変なかった。妊娠31週6日の心臓超音波検査では中等度の僧帽弁逆流を認めており、複数の科と協議し妊娠36週頃に全身麻酔下のCSでの分娩を予定していた。しかし、妊娠31週6日に陣痛発来し子宮収縮抑制困難のため全

身麻酔下で緊急CSを行った。手術時間は46分、術中出血量（羊水込み）は1,000 gで術後24時間は集中治療室（Intensive Care Unit；ICU）で管理を行った。児は男児で、体重1,789 g（-1.0SD）、Apgar scoreは8（1分值）/9（5分值）で低出生体重児と早産のため新生児集中治療室（neonatal ICU；NICU）に入院となった。術中にフェニレフエリン塩酸塩0.4 mg（昇圧薬）を、術後はフロセミド5 mg（利尿薬）を使用した。さらに血色素量は9.3 mg/dLと貧血を認め、術前からSpO₂値が低いことも考慮し早期に輸血（赤血球製剤4単位）を実施した。産褥経過は良好で母体は術後9日目に、児は日齢39で退院した。産後、改めて患者と話し合いや情報提供を重ね予定外の妊娠を避けるため子宮内避妊具の使用を開始した。

症例2：33歳 G2P0

出生時の診断は大動脈弁狭窄症（aortic valve stenosis；AS）で、8歳時にASに対して他院で大動脈弁形成術を行った。2年ごとに近医循環器内科でフォローアップしており、妊娠前の心臓超音波検査では中等度ASおよび高度大動脈弁閉鎖不全症（aortic valve regurgitation；AR）を認めていた。近医循環器内科で妊娠のリスクや妊娠前の心機能評価の必要性について説明していたが、近医に相談なく妊娠に至った。妊娠16週に近医循環器内科を受診し、妊娠20週に当院を紹介受診した。受診時の心機能は、NYHA I度、mWHO分類ではⅡ～Ⅲと中等度リスクで、自覚症状はとくに認めなかった。妊娠前に十分心機能を評価できておらず、また当院から自宅までが遠方であったため、母体心疾患を適応として妊娠25週より入院管理を開始し、毎日の体重測定と24時間心電図モニターを実施した。BNP値は、入院前は26.9 pg/mL（妊娠21週）と高値であったが、入院後6.6 pg/mL（妊娠25週）、12.4 pg/mL（妊娠34週）と増悪なく経過した。ASに関しては、大動脈弁最大血流速度^{*1}で初診時の3.77 m/s（妊娠15週）から分娩前で3.4 m/s（妊娠34週）、圧較差は27 mmHg（妊娠15週）から分娩前で27.6 mmHg

（妊娠34週）と増悪なく、ARに関しては弁口面積^{*2}で0.74 cm²（妊娠15週）から0.99 cm²（妊娠34週）と著変なかった。麻酔科、小児科、循環器内科と複数回のカンファレンスを行い、全身麻酔下で妊娠36週1日にCSを行った。術前は輸液速度を時間30 mL程度に制限した。手術時間は51分、術中出血量（羊水込み）は460 gで術後はICUで2日間管理を行った。児は女児で、体重2,033 g（-1.1SD）、Apgar score 8（1分值）/9（5分值）、臍動脈血pH 7.389、低出生体重児と早産のためNICUに入院となった。産褥経過は良好で母体心不全の出現なく、母体は産褥9日目に、児は日齢15日に退院となった。分娩後は通院しやすい近医でフォローアップを継続している。

※1 大動脈弁最大血流速度：軽症ASは2.6-2.9 m/s、重症ASは4.0 m/s以上^{6,7)}

※2 弁口面積：軽症ASは1.5 cm²以上、重症ASで1.0 cm²以下^{6,7)}

症例3：28歳 G3P1

出生時の診断はFallot四徴症（tetralogy of Fallot；TOF）で、8歳時、14歳時に右室流出路再建術を行った。術後2年で通院が途絶え、初期流産を契機に心不全症状が増悪し、当院循環器内科に紹介となった。その後の心臓超音波検査で右室流出路狭窄（right ventricular outflow tract obstruction；RVOTO）の最大血流速度^{*3}は3.6 m/s、圧較差^{*4}51.3 mmHg、心臓MRI検査で左室駆出率63.4%であり、妊娠可能と判断し、第一子妊娠に至った。息切れなどの自覚症状が出現後、妊娠31週の心臓超音波検査で妊娠前と比較しRVOTOは最大血流速度で3.39 m/sから4.7 m/s、圧較差で46 mmHgから89 mmHgと増悪していたため、妊娠32週に全身麻酔下で緊急CSを行なった。出産後もRVOTOは最大血流速度が4.0 m/s、圧較差は83 mmHgと改善せず、息切れなどの自覚症状も増悪したため産後11カ月で右室流出路再建術、大動脈基部置換、三尖弁形成術を行なった。第二子の育児希望があり心機能を考慮し計画的な妊娠を行うように指導していたが、術後7カ月

以降、受診が途絶え術後2年経過し妊娠9週に当院受診となった。受診時の心機能はNYHA I度、mWHO分類 II～Ⅲで自覚症状は認めなかった。妊娠中の心臓機能は、有効逆流弁口面積 (EROA^{*5}) で0.08 cm² (妊娠13週) /0.4 cm² (妊娠25週) とARは明らかに増悪し、BNP値は47.0 (妊娠19週) /31.1 (妊娠25週) /27.1 (妊娠29週) pg/mLと増悪なく経過した。RVOTOも、最大血流速度で1.8 m/s (妊娠25週) /2.1 m/s (妊娠29週) と増悪した。慎重な妊娠管理が必要であったにもかかわらず本人の理解を得られないまま、入院の同意を得たのは息切れなどの自覚症状や倦怠感を自覚してからであった。妊娠32週6日より入院管理を開始し、毎日の体重測定と24時間心電図モニターを実施した。体重は著変なく、心電図モニターでは心室期外収縮が頻発し、呼吸苦や易疲労感が増悪していた。複数の科で協議を行い、妊娠33週6日に全身麻酔下でCSを行った。手術時間は51分、術中出血量 (羊水込み) は780 gで術後24時間はICUで管理を行った。術中に循環作動薬の使用はなく、オキシトシン5単位の投与のみ行った。児は男児で、体重1,933 g (-0.6SD), Apgar score 8 (1分値) /9 (5分値) で、低出生体重児、早産のためNICU入院となった。母体は術後にフロセミド10 mgを使用し産褥7日目に退院し、児は日齢15に退院した。分娩後のフォローアップで前回の出産後と同様にARに関して大動脈縮流部幅は11.1 mm^{*6}と心機能は改善せず、息切れなどの症状が増悪した。今後の育児希望がないことを確認し、機械弁を使用した大動脈基部置換術を行う方針となった。

※3 最大血流速度：軽症は3 m/s未満、重症は4 m/s以上⁷⁾

※4 圧較差：軽症は36 mmHg未満、重症は64 mmHg以上⁷⁾

※5 EROA：軽症ARは0.1 cm²以下、重症ARは0.3 cm²以上 (PISA法)⁷⁾

※6 縮流部幅：軽症ARは0.3 cm以下、重症ARは0.6 cm以上⁷⁾

考 察

一般的に、ACHD合併妊娠では、母体心臓の合併症、産科合併症、児の合併症のいずれも増加し分娩転帰に影響を与える⁵⁾。以前はACHD合併妊娠では母児が重篤な転帰となることがしばしば見られたが、近年は医療技術の進歩や慎重な周産期管理により比較的良好な結果が多い。本邦からの心疾患合併妊娠 (249件) に関してのコホート研究では、母体死亡等の重篤な有害事象はなく、9人 (4.5%) の患者で利尿剤の静脈内投与が行われたのみで⁸⁾、当院の3例も重篤な合併症の出現なく経過した。全13例の分娩転帰に関しては表3に示す。全例母児共に大きな有害なく周産期管理を終えた。児の心疾患に関しては心室中隔欠損症 (ventricular septal defect; VSD) を認めた症例7の1例のみ (7.7%) で、一般集団の1.06%^{1,9)}と比較してやや多かった。症例提示した3例以外は正期産での分娩で、産科的適応を除き硬膜外麻酔等を併用することで経陰分娩可能であった。また、切迫流早産以外で入院管理を要する症例も認めなかった。

ACHD合併妊娠の分娩方法については、産科的適応がなければ一般に経陰分娩可能とされている。母体の心機能を適応としてCSを考慮する場合は、心機能低下時やMarfan症候群、AS・Fontan術後などで血圧変動を契機として循環動動態が破綻しやすい場合、コントロール困難な不整脈やチアノーゼを呈する場合とされている¹⁾。症例1は既往CS後妊娠であり前回と同様に妊娠36週頃にCSの予定としていたが陣痛発来し妊娠31週に緊急CSとなった。一般にFontan循環では静脈系が鬱滞しやすく抗血栓療法が推奨^{1,10)}されており、症例1も妊娠中にアスピリンやジピリダモールの内服、ヘパリン皮下注射を行っていた。このような抗血栓療法を継続しなければならなかったことや、妊娠分娩時の低いSpO₂値が早産に影響した可能性⁹⁾はある。症例2に関しては中等度ASと重症ARがあり、心血管リスクは高く、分娩方法に関しては何度も協議を行った。重症のASは妊娠禁忌であるmWHO分類 IVに相当し、重度AS患者

表3 分娩転帰

症例	管理入院の適応	分娩週数（週）	分娩方法	CSの適応	Apgarスコア	児の出生体重（g） [SD値]	臍帯動脈血液ガス pH
1	切迫流早産 母体心機能	33	CS	reCS 陣痛発来	8/9	1789 [-1.0]	7.4
2	母体心機能	36	CS	母体心疾患	8/9	2033 [-1.1]	7.4
3	母体心機能	33	CS	母体心疾患 reCS	8/9	1933 [-0.6]	7.3
4	—	38	NVD	—	8/9	2664 [-0.3]	7.2
5	—	38	CS	NRFS	9/9	2596 [-0.6]	7.3
6	切迫早産	38	CS	骨盤位	8/8	3224 [1.3]	7.3
7	切迫早産	38	CS	reCS	7/7	2698 [0.1]	7.3
8	—	38	CS	reCS	9/9	3000 [0.3]	7.3
9	—	39	NVD	—	9/10	3350 [1.0]	7.3
10	—	37	NVD	—	9/10	2572 [-0.8]	7.4
11	—	41	NVD	—	8/8	3168 [-0.3]	7.2
12	—	38	NVD	—	8/9	3140 [0.7]	7.3
13	—	38	NVD	—	9/10	2906 [0]	7.4

NVD：natural vaginal delivery, CS：cesarean section, SD：standard deviation, reCS：repeat CS, NRFS：non-reassuring fetal status

で母体が生命の危険があるときはCSでの早期分娩とその後の弁置換術を考慮する必要があるとされており⁶⁾、重症の症候性AS症例では妊娠28週で母体心機能の増悪で緊急CSを行った報告もある¹¹⁾。ARは重症でも左室機能が保たれていればリスクは低い⁶⁾が、重度ARと中等度ASを合併した症例の記録は少ない。症例2は入院による安静のためか心機能の明らかな増悪はなかったものの、週数が経過し不整脈や自覚症状が出現し緊急CSとなることを防ぐため、早産期ではあるが妊娠36週でのCSを行った。同様の先天性ASの症例でもROSS手術^{*7)}後の症例では、心機能良好で正期産に経陰分娩可能であった症例（症例4）もあり、症例2も妊娠前に

追加の手術をしていたら経陰分娩を実施できた可能性もあった。今回の妊娠終了時には、次回妊娠までに追加治療をする選択肢についても説明を行った。症例3は、既往CS後妊娠であり、また前回、妊娠32週で分娩となり分娩後に心機能の増悪で緊急手術を行った経過も考慮し、慎重に協議を行った。自覚症状の増悪や心電図異常、RVOTOの増悪もあり正期産までの妊娠継続は困難と判断し早産期での分娩となった。

ACHD合併妊娠において帝王切開時の麻酔方法は、症例ごとに母体の循環動態に及ぼす影響を考慮し選択する。重度のASで自覚症状がある場合などでは全身麻酔でのCSが推奨されるが、一般に硬膜外麻酔併用脊髄くも膜下麻酔

が使用されることが多い。全身麻酔の利点としては手術中の循環動態のモニタリングが可能なことや、人工呼吸によって肺血管抵抗が調節しやすいことなどがある¹⁾。今回の3症例は、手術中の心機能をモニタリングしながら厳格に血圧をコントロールし、緊急で心臓手術を行う可能性も考慮し全身麻酔を選択した。分娩方法や分娩時期は小児科や循環器内科、麻酔科など複数の科と協議し決定しており、安全な妊娠管理において他科との協力が不可欠であった。

また、ACHD患者は若年で結婚、妊娠を迎える傾向があるが、病名の告知や治療が小児期であり、より複雑なCHDほど患者は両親への依存度が高く、自身の病気に対する理解度が低いといわれている¹²⁾。そういったCHD患者が成人へ移行する時期に適切な自立や理解を促すことが重要視され、2022年に日本循環器学会をはじめとしたさまざまな学会が協力して「先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言」が出された¹²⁾。移行医療の実現のため複数の科や多職種、地域が連携して支援を行う必要があり、移行医療の一環として妊娠前患者教育（プレコンセプションケア）がある⁸⁾。患者の意思決定や安全な妊娠のために必要な情報を提供し、挙児希望の把握、挙児希望がない場合は避妊方法の相談、挙児希望がある場合は、妊娠のタイミングや妊娠前に必要な薬剤調整や手術などについて、具体的に患者と協議する必要がある¹⁾。今回の3例とも、妊娠希望に合わせて具体的な妊娠時期、妊娠前に必要な治療や検査などについて患者と十分に協議し、また必要に応じて地域や複数の科が連携し患者教育や情報提供を行う必要があった。分娩後、それぞれの症例に対して、次回妊娠の希望があるかどうか、また妊娠を希望する場合には妊娠前に対応すべき内容について説明を行った。症例1は予定外の妊娠を避けるため避妊したいと希望があり、Fontan術後で血栓症のリスクが高いことを考慮し子宮内避妊具の使用をすることとなった。症例2は、次子の希望があったため、妊娠前に心機能を評価し必要に応じて心臓手術（生体弁

置換やROSS手術など）を行うことを説明し、近医（当院の連携施設）と当院の受診を継続できている。症例3に関しては次子の希望はなかったが、今回の妊娠前に循環器内科の受診を自己中断している経緯があり、今後の本人の健康のために継続的な受診の必要性があることを十分説明した。出産から2年経過し、自己中断することなく循環器内科の受診を継続できている。

当院では小児科を中心とし移行医療を充実させるため日々の診療での患者教育や患者向けの講演会を実施しており、今後さらに充実させていく予定である。産婦人科としても妊娠のリスクだけでなく、避妊方法や妊娠のタイミングについて他科と協力しながら指導していく必要がある。

※7 自己肺動脈弁を用いた大動脈弁置換術

結 論

重症なACHD合併妊娠のため分娩管理に難渋した3例を経験した。妊娠中から分娩に至るまで複数の科と協力し診療に当たる必要があった。ACHD合併妊娠では母児共に安全に妊娠分娩を行うために、それぞれの症例を適切に把握し、複数の科と連携し診療を行うことが重要である。また、生殖年齢女性のACHD患者ではプレコンセプションケアを受けることも重要である。

利益相反の開示

今回の論文に関して、全ての著者に開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) 日本循環器学会／日本産科婦人科学会：心疾患患者の妊娠・出産の適応，管理に関するガイドライン（2018年改訂版）．p8, 13, 17, 53, 96, 98, 2019.
- 2) 日本循環器学会／日本胸部外科学会／日本産科婦人科学会，他：成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂版）．p41, 2017.
- 3) Ntiloudi D, Zegkos T, Bazmpani MA, et al. : Pregnancy outcome in women with congenital heart disease : A single-center experience. *Hellenic J Cardiology*, 59 : 155-159, 2018.
- 4) Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. : 2018 ESC Guidelines for the

- management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 39 : 3165–3241, 2018.
- 5) Kirby A, Curtis E, Hlohovsky S, et al. : Pregnancy Outcomes and Risk Evaluation in a Contemporary Adult Congenital Heart Disease Cohort. *Heart Lung and Circ*, 30 : 1364–1372, 2021.
- 6) 市川啓之, 杜 徳尚 : 心エコー. p510–519, 文光堂, 東京, 2019.
- 7) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 他 : 弁膜症治療のガイドライン 2020年改訂版. p52, 63, 87, 2020.
- 8) Nitta M, Shimizu S, Kaneko M, et al. : Outcomes of women with congenital heart disease admitted to acute-care hospitals for delivery in Japan : a retrospective cohort study using nationwide Japanese diagnosis procedure combination database. *BMC Cardiovasc Disord*, 21 : 409, 2021.
- 9) Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. : Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*, 89 : 2673–2676, 1994.
- 10) Iyengar AJ, Winlaw DS, Galati JC, et al. : No difference between aspirin and warfarin after extracardiac Fontan in a propensity score analysis of 475 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 50 : 980–987, 2016.
- 11) Nwabuobi C, McDowell M, Običan S, et al. : Severe bicuspid aortic stenosis in pregnancy: balancing the risk of prematurity and maternal mortality. *Cardiol Young*, 28 : 756–758, 2018.
- 12) 三谷義英, 安河内聡, 白石 公, 他 : 先天性心疾患の成人への移行医療に関する提言. p3, 2022.

【症例報告】

子宮頸癌に対する放射線化学療法中に発症した感染性心内膜炎の1例

山崎 友維¹⁾, 西本 昌司²⁾, 施 祐徳²⁾, 笹川 勇樹²⁾
長又 哲史²⁾, 若橋 宣²⁾, 寺井 義人²⁾

1) 国立病院機構 神戸医療センター産婦人科

2) 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学分野

(受付日 2023/11/28)

概要 感染性心内膜炎 (infective endocarditis; IE) は10万人あたり3-10人が罹患する比較的まれな疾患であり、発症すると1年死亡率が30%と予後不良である。近年、悪性疾患患者においては一般集団よりIEの発症が多いとする報告がある一方で、悪性疾患患者のIEについての研究や報告はほとんどなく本邦のガイドラインでもリスク因子として取り上げられておらず明確な指針は存在しない。今回当院で子宮頸癌患者に発症したIEの1例を経験したので報告する。症例は49歳、G1P1、既往歴・家族歴に特記事項なし。不正性器出血で近医を受診し細胞診でSCC、生検で扁平上皮癌と診断され当科紹介となる。精査の結果子宮頸癌Stage II Bの診断で放射線化学療法の方針となった。治療開始後、39度台の発熱を認め尿培養・血液培養からGBSを検出、尿路感染による菌血症と診断し抗菌薬投与を行った。速やかに改善したが、抗菌薬終了後1週間で再度発熱とGBSの菌血症を認めた。繰り返す菌血症を認めたため、IEを疑い精査を行ったところ経胸壁心エコーにて僧帽弁に疣贅を認めIEと診断した。心不全兆候はなく抗生剤の経静脈投与にて保存的に加療を行った。子宮頸癌の治療については菌血症を繰り返していることより化学療法は中止とし放射線照射のみ継続した。本症例においては保存的治療のみでIEの合併症を発症することなく子宮頸癌の治療を継続することが可能であった。IEは比較的まれな疾患ではあるが、治療が遅れると致死的な経過をたどる可能性があり、繰り返す菌血症においてはIEを念頭に心エコー検査などの精査を進める必要がある。〔産婦の進歩76 (3) : 300-305, 2024 (令和6年8月)〕
キーワード：子宮頸癌、感染性心内膜炎、GBS、同時化学放射線療法

【CASE REPORT】

A case of infective endocarditis during concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer

Yui YAMASAKI¹⁾, Masashi NISHIMOTO²⁾, Yutoku SHI²⁾, Yuki SASAGAWA²⁾
Satoshi NAGAMATA²⁾, Senn WAKAHASHI²⁾ and Yoshito TERA²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Medical Center

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

(Received 2023/11/28)

Abstract Infective endocarditis (IE) is a relatively rare disease with an incidence of 3-10 per 100,000 people and a poor prognosis with one-year mortality rate of 30%. Recently it has been reported that IE is more common in patients with malignant disease than general population but there are few reports and studies relate to malignant disease. We report a case of IE with cervical cancer. The patient was 49 years old with no medical history. She was referred to our hospital for the treatment of cervical cancer. With the detailed examination she was diagnosed Stage IIB histology of squamous cell carcinoma. We initiated concurrent chemoradiotherapy. Two weeks after starting treatment the patient developed a fever and GBS was detected in urine and blood cultures. The patient was diagnosed bacteremia and treated with antibiotics and improved quickly. But once antibiotics were discontinued fever and GBS bacteremia were observed again so IE was suspected. Echocardiography showed vegetation on mitral valve and leading to the diagnose of IE. The patient could be treated conservatively with intravenous antibiotics and continue radiation therapy for

treatment of cervical cancer. Although IE is a relatively rare disease repeated bacteremia should be investigated with IE. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 300-305. 2024(R6.8)]

Key words: cervical cancer, infective endocarditis, GBS, concurrent chemoradiotherapy

緒 言

感染性心内膜炎 (infective endocarditis ; IE) は10万人当たりの罹患率は3-10人と比較的低い疾患であるが¹⁻³⁾、発症例の1年死亡率は30%と予後不良例は少なくない。悪性疾患患者においては、治療や検査における侵襲的処置、化学療法による免疫能の低下やカテーテルの長期留置の要因で一般集団よりもIEの発症が多いとする報告がある^{3,4)}。IEと診断された患者のうち約5.6%において悪性腫瘍の罹患もしくは既往があったとの報告があるが⁵⁾、悪性腫瘍を有する患者におけるIEの発生率や誘因、転帰についての報告や研究はわずかであり本邦のガイドラインにおいても悪性腫瘍がリスク因子であるとの記載はないのが現状である¹⁾。

今回、当科で子宮頸癌ⅡB期に対する放射線化学療法中に発症した感染性心内膜炎の1症例を経験したので報告する。

症 例

症例は49歳女性、G1P1、既往歴、家族歴に特記事項は認めない。不正性器出血を主訴に近医を受診し、子宮頸部細胞診でSCCを指摘されたため前医を紹介受診した。前医の子宮頸部の

生検でsquamous cell carcinomaと診断され精査加療目的で当科へ紹介となった。

当院で精査を行ったところ、肉眼的に子宮頸部に外方向へ発育する腫瘍を認めた。腔壁への浸潤はなく、直腸診で右子宮傍組織中央付近までの浸潤を認めた。コルポスコピー下生検ではpapillary squamous cell carcinomaの診断で、腫瘍マーカーはSCC 4.1 U/mL, CEA 2.4 ng/mLであった。PET/MRI検査では子宮頸部にT2高信号でFDGの集積を伴う25 mm大の腫瘍を認めた(図1)。遠隔転移やリンパ節転移を疑う所見はなくStageⅡB (FIGO2018)と診断し、外来通院での同時化学放射線療法 (CCRT) の方針となった。

治療経過

治療開始より13日目(放射線照射16.2 Gy/9fr, シスプラチン40 mg/m²/week, 2サイクル目day6)に39度台の発熱を認めたため当院救急外来を受診した。血液検査の結果WBC 6600/μL (好中球数 5840/μL), CRP 0.83 mg/dLであり、発熱以外の自覚症状はなく画像検査でも熱源を疑わせる所見はなかったが、化学療法中の発熱であり入院管理で抗菌薬

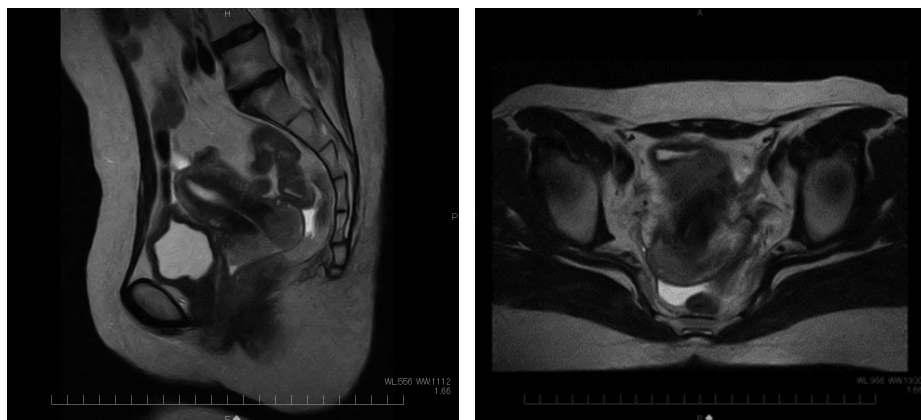


図1 MRI画像 (T2WI), 左側 (矢状断), 右側 (水平断)
子宮頸部に25mm大の高信号領域を認めた。

投与 (ABPC/ SBT 12g/day) を開始した。入院時提出した培養検査からは血液培養2セット、尿培養のすべてから *streptococcus agalactiae* (GBS) が検出され、尿路感染による菌血症の可能性を考え治療開始した。抗生剤加療開始後は速やかに解熱したため放射線照射は中止することなく継続していた。炎症反応は抗菌薬治療開始の翌日にCRPのみ5.4 mg/dLと上昇したが1週間後には正常範囲まで改善した。尿培養で検出されたGBSの菌量が菌血症を起こすには非常に少なかったこと、尿路感染を疑う身体所見も認めなかったこと、全身CTでも感染の原因となるような病巣は認めなかったことより尿路感染疑いで治療開始したが臨床経過より陰の常在菌であるGBSの混入である可能性が高いと考えた。子宮頸部に膿瘍形成もないことより抗菌薬は感受性判明後ABPC 8 g/dayの内服に変更し、経静脈投与と合わせ1週間を終了し一旦退院となった。外来通院で放射線照射を継続し3サイクル目のシスプラチンの投与を予定していたところ、ABPC終了後6日目に再度39度台の

発熱を認めた。救急外来を受診したところ血液検査でWBC 7600/ μ L (好中球 6980/ μ L)、CRP 1.68 mg/dLと軽度の炎症所見を認めた。その他の感染を疑う所見はなかったが、前回の経緯もあり同日より入院のうえABPC/ SBT 12 g/dayの投与を開始した。尿培養、陰培養からは起因細菌は検出されなかったが、血液培養2セットからGBSを認め菌血症と診断した。CTでは明らかな感染源はなく、菌血症を繰り返すためIEを疑い経胸壁心エコー検査を行ったところ大動脈弁に8×6 mm大の疣贅を認めた。経食道心エコー (図2) でも同様の所見を認めた。左手の指先に疼痛の訴えありOsler結節を認め手掌にもJaneway病変を認めた (図3)。聴診では心雑音は聴取できなかった。修正Duke診断基準の大基準2項目 (IEを裏づける血液培養陽性、IEの心エコー図所見) を満たすことよりIEと診断した。なお、既往に直近での歯科治療歴はなく、歯科での精査でも齲歯は認めなかった。治療は弁破壊の所見や心不全兆候がないことより保存的に行う方針となった。感染

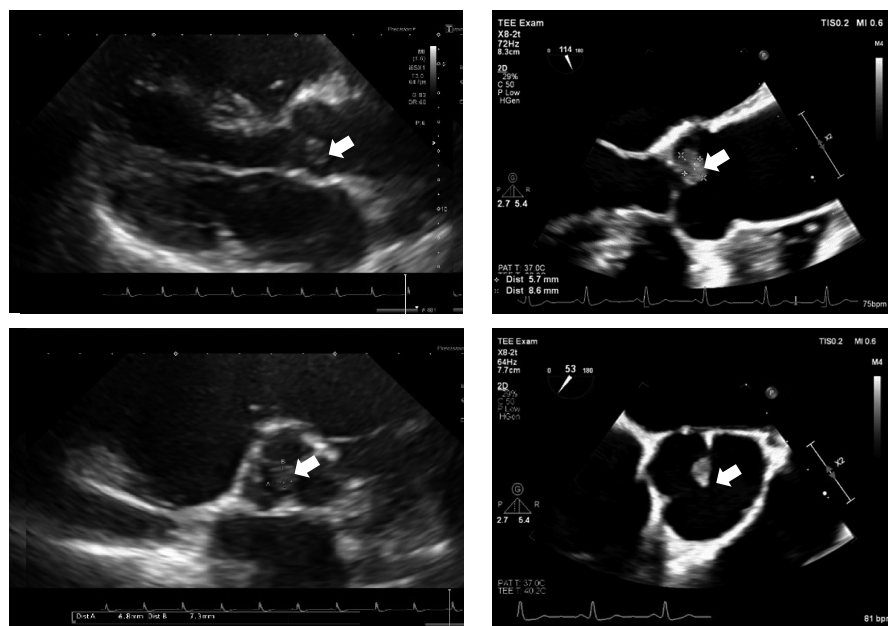


図2 超音波画像

(左側) 経胸壁超音波：大動脈弁に疣贅を認める (矢印)。

(右側) 経食道超音波：経胸壁超音波画像に比べより繊細な疣贅の所見を得た (矢印)。

性心内膜炎診療のガイドラインに則り、ABPC 12 g/dayの経静脈投与の投与を開始した。静脈投与開始後5日目の血液培養で陰性が確認できたため以後4週間の抗生剤を投与の方針とした。治療開始7日目に経胸壁心エコーで評価したところ大動脈弁の疣贅の縮小を認めた。

子宮頸癌に対する治療については、延期せずに心内膜炎の治療と同時に行う方針としたが、菌血症を繰り返しているためシスプラチンの投与は中止し放射線照射（全骨盤照射50.4 Gy/28 fr, 腔内照射18 Gy/3 fr）のみで治療を行った。

治療終了後、画像検査で腫瘍の縮小を確認、CEASCCはカットオフ値まで低下した。現在放射線照射終了後9カ月経過したが、子宮頸癌の再発や心不全兆候は認めていない。

考 察

IEは発症すると予後不良であり、本邦の感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドラインにおいても、弁膜症の既往などリスクが高い症例においては抗菌薬の予防投与が推奨されている¹⁾。がん患者においては非がん患者に比べIEの頻度が増加するとの報告があり、IEの起因菌が腸内細菌であったことより大腸がんの診断に至った例も報告もある^{3,6-8)}。しかし、悪性疾患とIEの関係について調査した研究はほとんどなく、罹患率やがん種による罹患率の差などについてはいまだ明らかになっていない。

小規模な報告ではあるがKimらの研究ではIEと診断された患者170人のうちの30人（約18%）ががん患者であり非がん患者に比べ1年死亡率（70% vs 12.9%）が有意に高く、悪性腫瘍の存在がIEの予後不良因子であった⁷⁾。がん患者におけるIEの起因菌は黄色ブドウ球菌が最も多く、処置に伴う創部感染を反映しているものと考えられる^{7,9)}。Grableらの報告⁹⁾によると、黄色ブドウ球菌によるがん患者のIEはその他の起因菌に比べ1年死亡率が有意に高く、予後不良のリスク因子であるとしている。黄色ブドウ球菌は心筋細胞に付着・増殖し、バイオフィルムを形成し除菌が困難になること、容易に耐性を獲得するためと考えられている¹⁰⁾。連鎖球菌



図3 Osler結節（矢印）：指先に有痛性の発赤を認めた。
Janeway病変（△）：手掌に無痛性の発赤を認めた。

もIEの起因菌としては頻度が高いが、とくにGBSは他の連鎖球菌に比べ弁破壊などを起こしやすくより侵襲性の高い起因菌であると考えられている^{11,12)}。過去の後方視的な研究ではGBSによる菌血症患者の5.4%がIEと診断され、致死率は28.6%であったと報告されている。GBS菌血症におけるIE発症のリスク因子としては薬物の静脈注射歴、人工弁の使用、感染源不明であった¹³⁾。がん患者は、侵襲的手技を受ける割合が高く、化学療法などによって免疫が低下すること、留置カテーテルなどの存在によりIEを発症しやすくなると考えられている^{9,14)}。

IEの発症によって化学療法の継続や積極的な治療が困難になってしまうことが予後不良になる原因として挙げられており、実際のところ上記報告でも死亡症例のほぼすべてでIE発症によって原疾患の治療が困難であったとしている⁷⁾。

本症例において、化学療法を行っており静脈注射歴が上記のGBS菌血症におけるIE発症のリスク因子に該当した。

診断は修正Duke診断基準を用いるが、血液培養が繰り返し陽性となる場合にはIEを疑い

診断基準に沿って心エコーなどで精査を進める必要がある¹⁾。身体所見として本症例のように手掌や足底の無痛性紅斑（Janeway疹）や有痛性皮疹（Osler結節）がみられることもある¹⁾。本症例では、基礎疾患や既往歴はなく初回発熱時は尿路感染による菌血症を考え治療開始したが、尿培養で検出されたGBSはごく少量で菌血症をきたすほどではなく、尿路感染を疑う所見もなかったため、経過からは尿のGBSは陰からの菌混入の可能性が高いと判断し抗菌薬治療は1週間で終了した。抗菌薬投与により速やかに解熱するも、抗生剤内服を終了すると再度発熱し血液培養陽性となったことより、初めて感染性心内膜炎が鑑別としてあがり心エコーで精査したところ、大動脈弁に疣贅を認め診断に至った。初回治療前に腔培養検査を行っていなかったため正確にはわからないが、起因菌がGBSであったことより、おそらく腔および会陰の常在菌であったGBSが子宮頸部もしくは尿路を介して侵入、起因菌となり化学療法による免疫機能の低下も加わりIEを発症したと考えられた。

本症例においては菌血症となる45日前に侵襲的処置としてコルポスコピー下生検を行っており、細菌の侵入経路となった可能性があるが溶血性連鎖球菌の潜伏期間は2週間を超えるのはまれであるとの報告もあり、因果関係についてははっきりとしない^{15,16)}。またGBS感染については静脈カテーテルやバルーン留置など些細な原因でも起こりうるとの報告もあり、放射線照射により病巣に壊死が生じて細菌の侵入門戸となった可能性も考えうるが子宮頸癌に対するCCRT中のIEについては、過去に報告がなく最終的に原因についてははっきりとしなかった。

IEの治療は本邦のガイドラインに記載されているように、まずは治療前の血液培養を行ったうえで抗菌薬の投与を行う。ただし菌が不明な場合はエンピリックな抗菌薬投与から開始し起因菌が判明し次第感受性に合わせた治療を行う。投与期間は2-6週間で、本症例ではABPC 12 g/dayの経静脈投与を血液培養の陰転が確認された日から4週間継続し保存的に対処可能

であった。保存的治療を行っても心不全や難治性感染症、弁機能不全などが出現する場合には感染巣の除去や弁置換などの外科処置が必要になる¹⁾。しかし、がん患者の場合手術適応があっても遠隔転移の存在や高齢などが原因で実際に手術を選択されたのは全体の30%であったとの報告がある⁷⁾。一方で、がん患者における手術療法は死亡率を増加させないとの報告もあり、保存的治療抵抗性の場合の外科的治療は選択肢の1つになりうる⁹⁾。

本邦および海外のガイドラインにおいてはがん患者というだけで、処置前のIE予防の抗菌薬投与を推奨するような記載はない^{1,7)}。しかし致死的な経過をたどることもあり、がん患者の侵襲的処置の際には考慮すべきと記載されている^{1,7,9)}。

悪性腫瘍に対する治療については、IE発症が手術や化学療法などの積極的治療中止の主な理由でIEの発症併発となれば原疾患の治療を困難にする要因となるとされており⁷⁾、一方放射線照射中のIEについては今まで報告がなく、また、CCRT中のIEについても報告例はないため、明確な対処方針というのは定まっていない。過去の報告ではがん患者における感染性心内膜炎の予後不良因子としては、①黄色ブドウ球菌による感染、②活動性がんの存在、③人種（黒人）、が挙げられている⁹⁾。活動性がんをコントロールすることがIEの予後改善につながるという観点からは、全身状態を評価のうえ可能な限り原疾患の治療を継続することが生命予後の改善につながると考えられる。本症例では、感染性心内膜炎の治療ガイドラインに基づき経静脈的な抗菌薬投与のみで弁破壊や心不全などの合併症は起こらず、全身状態良好であったため放射線治療のみ継続の方針とし良好な経過をたどった。

結 語

IEは比較的まれな疾患ではあるが、治療が遅れると致死的な経過をたどる可能性がある。診断のためにはまずIEを疑うことが重要で、本症例のように繰り返す不明熱や菌血症をみた

場合には、IEを念頭におき心エコー検査などを進めていく必要がある。とくに悪性疾患はIE発症のリスク因子であるとともに予後不良因子と報告されており、発熱時には症状が軽微であっても血液培養などを採取しておくことがIEの早期発見においては重要である。

本症例では、早めにIEを疑い心エコーで疣贅を確認することができたのが良好な転帰につながった。

参考文献

- 1) 日本循環器学会 (編) : 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版).
- 2) Rajani R, Klein JL : Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*, 20: 31-35, 2020.
- 3) Cahill TJ, Prendergast BD : Infective endocarditis. *Lancet*, 387: 882-893, 2016.
- 4) Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al. : Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*, 54: 1230-1239, 2012.
- 5) Fernández-Cruz A, Muñoz P, Sandoval C, et al. : Infective endocarditis in patients with cancer : a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm?: A prospective multicenter cohort. *Medicine*, 96: 38 (e7913) 2017.
- 6) 林 穂江, 堀田有沙, 京 優妃, 他 : 感染性心内膜炎を契機に直腸がんを診断した1症例. 麻酔, 70 : 641-645, 2021.
- 7) Kim K, Kim D, Lee SE, et al.: Infective Endocarditis in Cancer Patients- Causative Organisms Predisposing Procedures and Prognosis Differ From Infective Endocarditis in Non-Cancer Patients. *Circ J*, 83: 452-460, 2019.
- 8) García-A, Ibéniz X, Hsu J, et al.: Infective endocarditis and cancer in the elderly. *Eur J Epidemiol*, 31: 41-49, 2016.
- 9) Grable C, Yusuf SW, Song J, et al.: Characteristics of infective endocarditis in a cancer population. *Open Heart*, 8: e001664, 2021.
- 10) Sun LM, Wu JN, Lin CL, et al.: Infective Endocarditis and Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 95: e3198, 2016.
- 11) Ballard MS, Schönheyder HC, Knudsen JD, et al.: The changing epidemiology of group B streptococcus bloodstream infection: a multinational population-based assessment. *Infect Dis (Lond)*, 48: 386-391, 2016.
- 12) Fernández Hidalgo N, Gharamti AA, Aznar ML, et al.: Beta-Hemolytic Streptococcal Infective Endocarditis: Characteristics and Outcomes From a Large Multinational Cohort. *Open Forum Infect Dis*, 7: ofaa120, 2020.
- 13) Oravec T, Oravec SA, Leigh J, et al.: Streptococcus agalactiae infective endocarditis in Canada: a multicenter retrospective nested case control analysis. *BMC Infect Dis*, 22: 18, 2022.
- 14) Janszky I, Gémes K, Ahnve S, et al.: Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 71: 2744-2752, 2018.
- 15) Starkebaum M, Durack D, Beeson P: The "incubation period" of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med*, 50: 49-58, 1977.
- 16) Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, et al.: Hospital-Acquired Infective Endocarditis: Should the Definition be Broadened?. *Clin Infect Dis*, 38: 843-850, 2004.

【症例報告】

ロボット支援下单純子宮全摘術後に血管筋脂肪腫と判明した1例

笹川 勇 樹, 安 積 麻 帆, 小 畑 権 大, 高 橋 良 輔
長 又 哲 史, 西 本 昌 司, 若 橋 宣, 寺 井 義 人

神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学分野

（受付日 2023/11/30）

概要 血管筋脂肪腫（angiomylipoma;AML）は血管周囲類上皮細胞腫瘍（perivascular epithelial cell tumor:PEComa）のサブタイプの1つで、脂肪、平滑筋、血管成分を構成成分とする。AMLは腎臓で報告が多く、子宮に発生したAMLの報告はまれであり、多くは術前に成熟嚢胞奇形腫や子宮筋腫と診断される。症例は57歳、妊娠・分娩歴：2経妊2経産、既往歴：高血圧。近医の腹部超音波検査で子宮体部に約10 cmの腫瘍性病変があり、造影MRIで平滑筋肉腫が疑われ当院を受診した。FDG-PETを用いたMRI検査で、T2強調像で不均一な低～高信号、脂肪抑制T1強調像で一部信号低下、FDGの集積なしで子宮変性筋腫が疑われたためロボット支援下单純子宮全摘術＋両側付属器摘出術を実施した。子宮は新生児頭大に腫大、癒着はなく両側付属器は正常だった。出血量は少量、標本重量495 g、平滑筋腫様の部位と脂肪成分が混在していた。経過良好で術後6日目に退院となった。病理組織検査は筋性血管、平滑筋細胞、成熟脂肪組織が混在し、免疫染色でdesmin、 α SMA、HMB-45陽性、Ki67 1%以下で血管筋脂肪腫と診断した。現在術後1年以上再発なく経過している。AMLは術前に診断することが難しく、多くは子宮平滑筋腫や子宮変性筋腫と術前診断されている。まれな疾患ではあるが超音波検査とMRIを用いることがAMLの術前診断に有用であると考えられた。AMLを術前診断するのは難しく、術後に判明することが多いため、低侵襲手術では術中の腫瘍散布予防が重要であると考える。〔産婦の進歩76（3）：306-311，2024（令和6年8月）〕

キーワード：血管筋脂肪腫、血管周囲類上皮細胞腫瘍

【CASE REPORT】

A case of angiomylipoma that underwent robot-assisted hysterectomy

Yuki SASAGAWA, Maho AZUMI, Kenta OBATA, Ryosuke TAKAHASHI
Satoshi NAGAMATA, Masashi NISHIMOTO, Sen WAKAHASHI and Yoshito TERAJ

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

（Received 2023/11/30）

Abstract Angiomylipoma (AML) is a subtype of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) and is composed of fat, smooth muscle, and vascular components. Most cases are diagnosed preoperatively as uterine leiomyoma. AML is most often reported in the kidneys, and rarely reported in the uterus. A 59-year-old woman (gravida 2, para 2) was referred for suspected uterine sarcoma. FDG-PET with MRI scanning, was performed to suspect uterine malignancy, and revealed a 9.7 x 6.0 x 6.6 cm mass in the left posterior wall of the uterus, with heterogeneous low to high signal on T2-weighted MRI, partial signal reduction on fat suppression T1-weighted MRI and no FDG accumulation in the uterine tumor, suggesting degeneration of uterine myoma rather than sarcoma. The patient underwent Robotic-assisted total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy performed. She was discharged on the 6th day after operation. Histopathological examination showed a mixture of muscular blood vessels, smooth muscle cells, and mature adipose tissue, and immunostaining was positive for desmin, α SMA, and HMB-45 making the diagnosis of angiomylipoma. It is suggested that the use of ultrasonography and MRI may be useful in the preoperative diagnosis of AML. Careful follow-up is required because the long-term recurrence and metastasis of AML is unknown. [Adv Obstet Gynecol, 76(3): 306-311. 2024(R6.8)]

Key words: angiomylipoma, perivascular epithelioid cell tumor

緒 言

血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma ; AML) とは、血管周囲類上皮細胞腫瘍 (perivascular epithelial cell tumor ; PEComa) のサブタイプの1つで、腎臓に発生することが多く子宮での報告例は少なく¹⁾、世界的にも報告数が30例程度であり希少な子宮腫瘍である^{2,3)}。今回われわれは、術前に変子宮筋腫の診断でロボット支援下单純子宮全摘術を行い、術後に血管筋脂肪腫と判明した1例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例は57歳、2妊2産。閉経50歳。既往歴に高血圧あり。家族歴に特記事項はない。近医での健診時の経腹超音波検査で9.6×8.1 cmの高輝度な腫瘍性病変があり、造影MRIを撮像し平滑筋肉腫が疑われたため当院初診となった。当院での血液検査ではLDHは210 IU/L、CA-125は15/mL、CA19-9は7 IU/L、CEAは0.6 ng/mLですべて正常値内だった。経腔超音波検査では10 cm程度の内部やや不均一な子宮腫瘍があり、境界は明瞭で腫瘍周囲は豊富ではないが一部血管走行がみられた (図1)。子宮悪性腫瘍を疑うため、FDG-PETを組み合わせたMRI検査を行った。左後壁に9.7×6.0×6.6 cmの腫瘍がみられ、T2強調画像では不均一な低信号から高信号、脂肪抑制T1強調画像では部分的な信号減少がみられた。DWI、ADCはともに低信号であった。子宮腫瘍内にFDGの蓄積はなく、肉腫ではなく子宮筋腫の変性と考えられた (図2)。術前の子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診では悪性所見はなかった。以上から子宮筋腫疑いに対してda Vinci手術システムを使用して、ロボット支援下子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行した。手術時間は345分、術中出血量は少量だった。術中所見としては子宮は新生児頭大に腫大しており、周囲との癒着はなく、両側卵巣管は正常であった。摘出子宮は、腹腔内腫瘍散布防止および周辺臓器損傷予防のため回収袋 (メモバッグ®) に入れ、腔が狭く経腔的摘出が困難と判断し

下腹部横小切開 (6 cm) で摘出した。検体重量は495 g、平滑筋腫様の部位と脂肪成分が混在していた (図3)。術後経過は良好であり術後6日目に退院とした。病理組織検査は筋性血管、平滑筋細胞、成熟脂肪組織が混在しており、免疫染色でdesmin (+)、 α SMA、(+), HMB-45 (+)、Ki67 1%以下であることから血管筋脂肪腫と診断した (図4)。追加治療はなく術後1年再発なく経過している。

考 察

AMLは血管、平滑筋細胞、脂肪組織で構成された血管周囲類上皮細胞腫瘍 (PEComa) のサブタイプの1つであり、PEComaはWHO分類第5版⁴⁾でその他の間葉系腫瘍に分類される。PEComaの他のサブタイプにはリンパ脈管筋腫症、肺明細胞腫瘍などが含まれる。AMLは腎臓で最も多く、子宮での報告はほとんどない¹⁾。腎臓AMLでは約80%で結節性硬化症と関連しており診断基準にも入っているが⁵⁾、Mulchandaniらが過去子宮AML28例についての文献reviewから、子宮AMLは結節性硬化症の既往が約7%と低いという報告があり⁶⁾、今回われわれが経験した症例でも結節性硬化症の既往はなく診断基準に合致しなかった。さらにMulchandaniらは、子宮AMLの発症年齢の平均は48歳、子宮体部に好発し、臨床症状は平滑筋腫の臨床症状に類似して過多月経や下腹部痛が多くみられると報告している⁶⁾。今回の症例では、報告とは違い閉経前の過多月経や下腹部痛などの自覚症

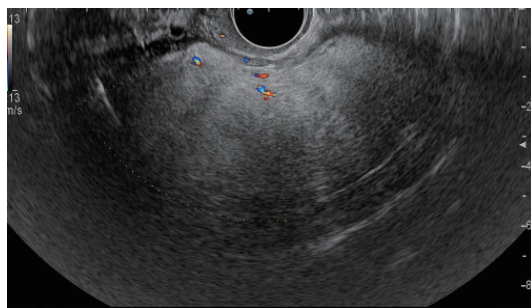


図1 当院初診時の経腔超音波検査
子宮腫瘍は10 cm大であり、境界は明瞭、内部はやや不均一、腫瘍周囲には血管が一部みられた。

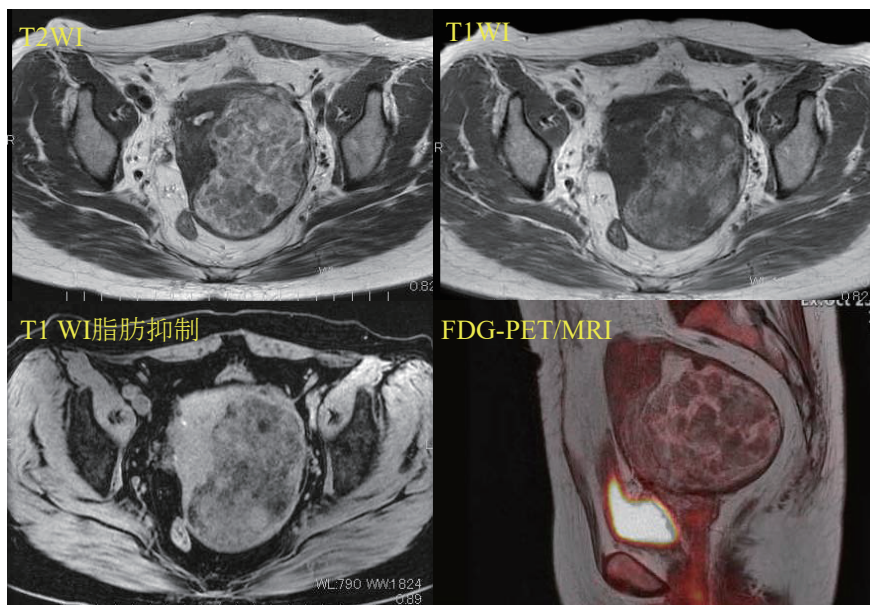


図2 当院でのFDG-PET/MRI検査

T2WIで不均一な低～高信号，脂肪抑制T1WIで一部信号低下あり．FDG-PETでは腫瘍にFDG集積なし．

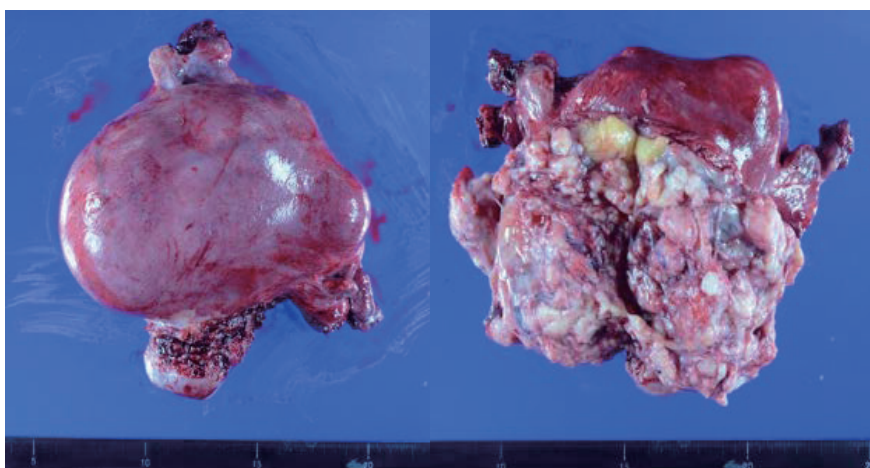


図3 摘出標本

子宮は新生児頭大に腫大，両側付属器は肉眼的には正常だった．腫瘍断面は平滑筋腫様の部位と脂肪成分が混在していた．

状は全くみられなかった．

術前評価方法は，CT，MRIや超音波検査を用いて行われるが術前の鑑別や診断が非常に難しいとされる⁷⁾．AMLを含めPEComaでは，超音波検査で腫瘍内部が不均一で周囲の血管が豊

富なパターンが多いとされ⁸⁾，成熟嚢胞奇形腫と診断されることもある⁷⁾．Wangらの8例の検討を参照すると，AMLの超音波検査における特徴から両側卵巣が明確に識別されており，子宮腫瘍の内部エコーが不均一で境界明瞭，脂肪

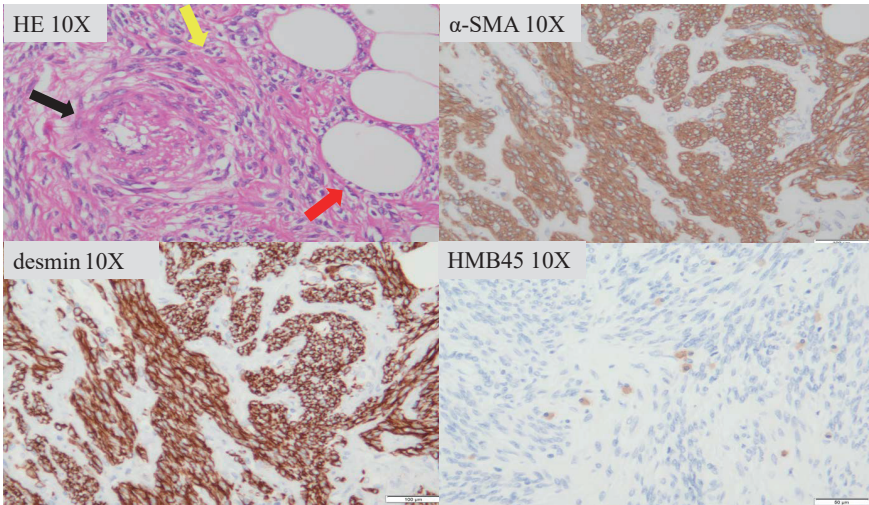


図4 病理検査

壁の厚い筋性血管（黒矢印）、平滑筋様の紡錘形細胞（黄矢印）、成熟脂肪組織（赤矢印）が混在している．免疫染色ではdesmin, α SMAがびまん性陽性、HMB45陽性であった．

表1 子宮平滑筋腫、子宮変性筋腫、子宮平滑筋肉腫、子宮血管筋脂肪腫のMRI所見

	子宮平滑筋腫 ⁽⁷⁾	子宮変性筋腫 ⁽⁷⁾	子宮平滑筋肉腫 ⁽⁷⁾	子宮血管筋脂肪腫 (私見)
均一性	均一	不均一	不均一	不均一
境界	明瞭	明瞭	不明瞭	明瞭
T1強調画像	・低～等信号 ・一部高信号 (脂肪や出血)	・等信号(浮腫) ・低～等信号 (粘液性/囊胞変性) ・辺縁高信号 (赤色変性)	・低信号 ・一部高信号 (壊死による出血)	・低～等信号 ・一部高信号 (脂肪や出血) ・脂肪抑制で一部信号低下
T2強調画像	低信号	低信号+高信号	中～高信号	低信号+高信号
DWI	低信号	低信号	高信号	低～高信号
ADC	低信号	高信号	低信号	低信号

Ref (7) : Sun, S., et al., 改変

成分が示唆され腫瘍の周囲血管が豊富であれば術前にAMLを鑑別に入れる必要があると考える⁷⁾。CTやMRIでは脂肪成分が確認でき、子宮平滑筋腫や変性筋腫と診断されることが多く、術前にAMLと診断された報告はなかった⁷⁾。子宮平滑筋腫、子宮変性筋腫、子宮平滑筋肉腫のMRI所見の特徴(表1)⁹⁾を示す。子宮AMLのMRI所見についてまとめられた報告はないが、T2強調画像では内部不均一で高信号、T1強調画像で低信号、一部に高信号の部位があり脂肪抑制

がみられたという報告がある¹⁰⁾。本症例のMRI所見は内部が不均一でT2強調画像で低～高信号、脂肪抑制T1強調画像では一部信号低下がみられており報告と同様であった。脂肪成分を含むことから脂肪平滑筋腫もしくは子宮変性筋腫と診断した。一方、本症例では肉腫など悪性疾患を考慮していたため術前にFDG-PETを用いた評価を行ったが、AMLに対して術前にFDG-PETを用いて評価した報告はなく、本症例ではFDGの集積はなかったことからFDG-PETは

AMLの術前診断に有用ではない可能性が示唆された。MRIのみでは子宮変性筋腫と鑑別が難しい場合があるが、AMLは組織学的に血管を含む特徴がありWangらは、超音波検査で境界明瞭で腫瘍内部不均一、腫瘍周囲に血管走行が確認できる場合はAMLと診断できる可能性があり、超音波検査とMRIを併用することがAMLの術前診断に有用であると報告している⁷⁾。

AMLの病理組織学的特徴は、筋性血管、脂肪組織および平滑筋様細胞が存在し¹¹⁾、免疫組織化学的特徴としてはメラノーママーカーのHMB-45や、筋原系マーカーのdesmin、 α -SMAおよびS100 proteinが陽性となる。とくにHMB-45陽性は特徴的な所見とされている¹⁰⁾。ただしHMB-45が陰性であったという報告もあるため^{1,6,12)}、注意が必要である。今回の症例は筋性血管、脂肪組織、平滑筋様細胞が存在し、desmin、 α -SMAがびまん性に陽性であり、HMB-45も陽性であることからAMLと診断することができた。

AMLを含む子宮におけるPEComaには組織学的に悪性度の高い腫瘍が存在することが報告されている^{10,13-15)}。2005年にFolpeらによって暫定的な組織学的悪性度の分類について提唱されており^{15,16)}、PEComaをBenign, Malignantおよびuncertain malignant potentialの3つのカテゴリーに分けている。Benignは腫瘍径<5 cm、非浸潤性増殖、核異型と細胞密度が軽度、壊死または血管浸潤なし、および細胞分裂像<1/50 HPFと定義している。Uncertain malignant potentialは核の多形性または多核巨細胞ある、もしくは腫瘍径が5 cm以上であると定義されている。Malignantは腫瘍径>5 cm、浸潤性増殖あり、核異型と細胞密度が高度、壊死あり、血管浸潤あり、および細胞分裂像>1/50 HPFのうち2つ以上満たすことと定義されている。症例報告数が少ないが、Folpeらのレビューではフォローアップした44例のうち、3例(7%)で局所再発、9例(20%)で遠隔転移がみられた。35例(80%)で無病状態での生存、5例(11%)が再発もしくは転移を伴っての生存、4

例(9%)が本疾患による死亡であった¹⁵⁾。またChoiらは、転移の好発部位に関しては肺が多いという報告をしている¹⁷⁾。フォローアップした期間は数カ月から22年とさまざまであったが、多くは3年以内に再発転移していた¹⁵⁾。ただし術後7年で肺転移した症例もあり¹⁵⁾長期に及ぶフォローが必要であると考ええる。

有効とされる治療は外科的切除であり¹⁴⁾、術後のアジュバント療法として化学療法や放射線療法が行われることもある¹⁵⁾。近年転移症例の新たな治療方法としてmTORおよびVEGFR阻害薬が有効であったという報告もあり¹⁸⁾、外科的完全切除が難しい症例での予後改善が期待される。今回の症例では核異型はなく非浸潤性、壊死や脈管侵襲はみられず悪性の診断を満たさないものの腫瘍径は5 cm以上であることからuncertain malignant potentialに分類される。現在術後1年以上が経過し再発はみられていないが、再発した場合の治療方法は手術可能であれば外科的切除、手術困難であれば化学療法や放射線療法、mTORおよびVEGFR阻害薬での治療を考慮する^{14,15,18)}。AMLを含むPEComaには悪性度の高い腫瘍があると報告があり^{10,13-15)}、子宮AMLの長期予後についてはAML以外のPEComaのように臨床的に悪性の転帰をきたす可能性があるため、CT検査を定期的に行うとともに長期間のフォローアップが必要と考える。

術式については本症例はロボット支援下手術を選択した。近年の24 studyによる良性疾患に対する子宮全摘術のメタアナリシスで、ロボット支援下手術は開腹手術と比較して入院期間の減少、出血の減少、合併症の減少で有意差があり、腔式手術とは入院期間減少に有意差があり、腹腔鏡手術とは有意差はみられなかった¹⁹⁾。子宮良性腫瘍に対する低侵襲手術が増加しているが、本症例のようなまれな腫瘍やlow grade ESSのような低悪性腫瘍が術後に判明することがあるため、腹腔内へ腫瘍散布しないよう回収袋を用いることと、経腔回収時に腔の狭小により細切となってしまう場合には、術後病理診断での確な診断が困難となってしまう危険性がある

るため、腫瘍の摘出は躊躇せず本症例のように下腹部や臍部の小切開による回収を行う事が重要であると考え。

結 語

子宮変性筋種と術前診断しロボット支援下单純子宮全摘術後にAMLと判明した1例を経験した。AMLはまれであるが、超音波検査とMRIを用いることがAMLの術前診断に有用である可能性が示唆された。AMLを術前診断するのは難しく、術後に判明することが多いため、低侵襲手術では術中の腫瘍散布予防が重要であると考え。

利益相反の開示

本論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Yaegashi H, Moriya T, Soeda S, et al. : Uterine angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Pathol Int*, 51 (11): 896-901, 2001.
- 2) Cil AP, Haberal A, Hucumenoglu S, et al. : Angiomyolipoma of the uterus associated with tuberous sclerosis: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 94 (2): 593-596, 2004.
- 3) Verocq C, Noël JC, Ouertani S, et al. : First Case Report of a Uterine Angiolipoleiomyoma With KRAS and KIT Mutations. *Int J Gynecol Pathol*, 41 (6): 578-582, 2022.
- 4) Lokuhetty D, White VA, Cree IA : WHO Classification of Tumours 5th Edition Female Genital Tumours. p296-297, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2020.
- 5) Goldblum JR, McKenney JK, Lamps LW, et al. : Rosai & Ackerman's Surgical Pathology, 11th ed. Philadelphia, 2018.
- 6) Mulchandani NJ, Vimala R : Uterine Angiomyolipoma: A Case Report and Review of Literature. *IJGO*, 18 (3), 2020.
- 7) Wang J, Yang Q, Zhang N, et al. : Uterine angiomyolipoma: a clinical analysis of 8 cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet*, 304 (1): 171-177, 2021.
- 8) Giannella L, Carpinì GD, Montik N, et al. : Ultrasound Features of a Uterine Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa): Case Report and Literature Review. *Diagnostics (Basel)*, 10 (8), 2020.
- 9) Sun S, Bonaffini PA, Nougaret S, et al. : How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagn Interv Imaging*, 100 (10): 619-634, 2019.
- 10) 川島将彰, 近藤 肇, 松本 学 : 子宮原発と考えられた血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma) の1例. 現代産婦人科, 63 (2): 181-185, 2015.
- 11) Bandhlish A, Barnes EL, Rabban JT, et al. : Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) of the head and neck : report of three cases and review of the literature. *Head Neck Pathol*, 5 (3): 233-240, 2011.
- 12) Kawauchi S, Nawata H, Yamagata Y, et al. : Chromosomal imbalances detected by comparative genomic hybridization provide evidence that HMB-45-negative uterine angiomyolipomas belong to the PEComa family. *Histopathology*, 56 (7): 974-977, 2011.
- 13) 福井聡子, 福原正生, 合志礼子, 他 : 腹腔鏡下摘出術後に妊娠し健児を得た子宮原発のperivascular epithelioid cell tumor (PEComa) の1例 : 日産婦内視鏡会誌, 29 (2): 439-442, 2014.
- 14) Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS, et al. : Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol*, 38 (2): 176-188, 2014.
- 15) Folpe AL, Mentzel T, Lehr H, et al. : Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 29 (12): 1558-1575, 2005.
- 16) Folpe AL, Kwiatkowski DJ : Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum Pathol*, 41 (1): 1-15, 2010.
- 17) Choi YJ, Hong JH, Kim A, et al. : A Case of Malignant PEComa of the Uterus Associated with Intramural Leiomyoma and Endometrial Carcinoma. *J Pathol Transl Med*, 50 (6): 469-473, 2016.
- 18) Sui C, Wu J, Dan Mei, et al. : Uterine perivascular epithelioid tumors (PEComas) with lung metastasis showed good responses to mTOR and VEGFR inhibitors : A case report. *Front Oncol*, 12: 797275, 2022.
- 19) Lenfant L, Canlorbe G, Belghiti J, et al. : Robotic-assisted benign hysterectomy compared with laparoscopic, vaginal, and open surgery : a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg*, 17 (6): 2647-2662, 2023.

臨床の広場

分娩施設：How far is too far?

木村 正

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学教室

1. はじめに

いよいよ本年4月より改正労働基準法の医師への適応（いわゆる医師の働き方改革）が始まる。働き方改革は、大まかにいうと年間総労働時間（日勤＋残業）をまず約4,000時間（B水準）に制限し、2036年度からは約3,000時間（現在のA水準）にすることである。とくに24時間365日均一な医療を提供しつつ、救命センターや集中治療室の勤務医とは異なり個人名が付いた定時外来と予定手術（婦人科）をこなしている病院産婦人科の産科・周産期医療分野において、その影響は甚大である。日本産科婦人科学会サステナブル産婦人科医療体制確立委員会がとりまとめたグラントデザイン2023において、年齢別の専門医数と、新たな専攻医数、今後退職する専門医の方の人数も織り込み、単純化した将来予測を行うと、2028年には25県において、今より専門医数は減少し、3,000時間水準が達成されている2038年に、単純計算で今とくらべて4/3倍必要な専門医数が確保できる都道府県は5カ所しかない。出生減を考え合わせると2040年には5県を除いて、今の専門医一人当たりの分娩取り扱い数は減少し、31道府県では施設当たり年間分娩取り扱い数が平均300件

未満となる¹⁾(図1)。すなわち、現状の分娩施設を全て維持することは経営的にも不可能であり、とくに公的責任を負う施設は地域内での体制を真剣に考えねばならない。体制の変革を考える際に、近くに多数の小規模分娩施設を配置するか、遠くになっても大規模にして施設数を減らすかの二者択一となる。とくに周産期医療は、その期待値（安全に分娩し、母と子が元気に帰宅する）が高いがゆえに安全面が重視される。どれくらいの規模で、どれくらいの距離なら安全なのかを考えてみたい。

2. 大きいことはいいこと・・・か？

この観点はアウトカムに搬送の影響をどう入れるか、によって変わるので解釈が難しい。オーストラリアの低リスク分娩において、1999–2001年の出生では死産率、新生児死亡率は初産婦・経産婦ともに年間2,001分娩以上の施設を対照とすると年間101–500, 501–1,000分娩の施設の方が低かった²⁾。2006年カリフォルニア州からの報告では分娩施設を1群：年間>1,200, 2群：1,200–2,399, 3群：2,400–3,599, 4群：≥3,600件で分け、また人口が密ではない地域（rural）ではR1群：50–599, R2群：600–1,699, R3群：≥1,700と分類すると、新生児asphyxia

◆ Clinical view ◆

Birth facilities; How far is too far?

Tadashi KIMURA

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

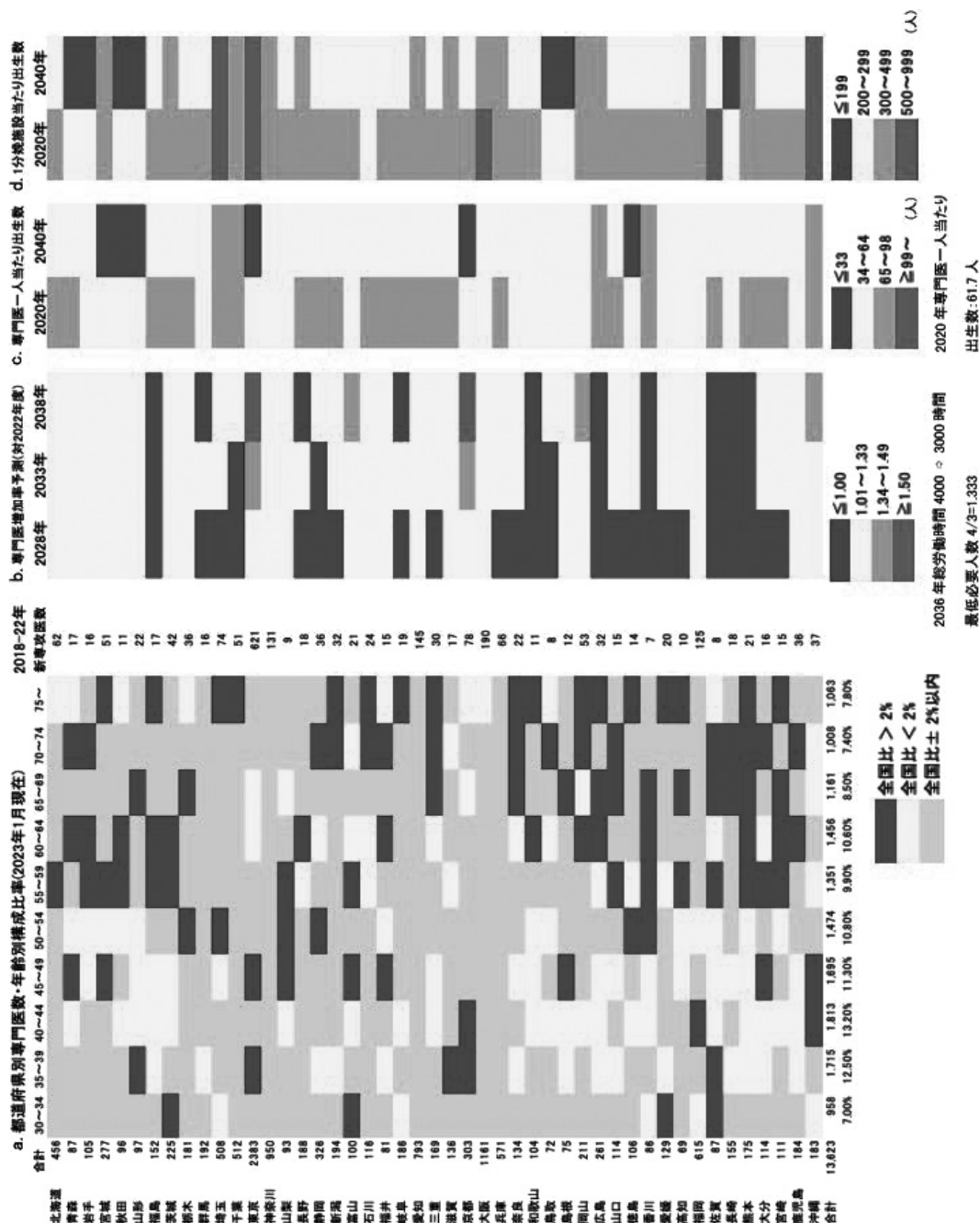


図1 日本産科婦人科学会グランドデザイン2023

現在の都道府県別産婦人科専門医人数の年齢構成比較 (a)、今後の各都道府県別産婦人科専門医数 (b)、専門医一人当たり出生数 (c)、分娩1施設当たり出生数 (現状維持と仮定、d))

($Ap < 7$) の相対危険率 (95%CIは省略, 有意なもののみ掲載) は4群を1とした場合, 1群: 2.10, 2群: 1.92となり, R3群を1とした場合はR1群: 3.69, R2群: 1.53であった. しかし, 新生児死亡率は規模が大きいほど高かった³⁾. 同じデータベースから産後出血はR1がR3より有意に高く (3.06), 絨毛膜羊膜炎, 子宮内膜炎, 高度会陰裂傷, 創部感染の比率は変わらなかった⁴⁾. 2006-2009年のカナダ (ケベック州を除く) では, 母体のadverse outcomeは分娩数2,500以上の施設を対照とすると, 1,000-2,499分娩で0.90, 500-999で1.27, 200-499で1.34となった. 周産期死亡率は分娩数50-99件の施設で1.50となっていた⁵⁾. 日本においては, DPCデータを用いて, いわゆる正常分娩 (出産育児一時金のみで終わった出産) を除く分娩取り扱い数 (予定帝王切開を含む) をもとに施設規模を4区分すると, 一番小規模の施設では肺梗塞の発生頻度が高く, 一番大規模の施設での輸血率が高い⁶⁾. 2013年における都道府県別の帝王切開率は14.0-25.6%の差があり, 年齢を補正しても, 産婦人科医師数, 小規模分娩施設での出生率, 出生数あたりのNICUベッド数がその県のとくに予定帝王切開率と相関した⁷⁾, などの報告がある. 予定帝王切開は安全の確保のために人手や施設の診療能力に限界を感じると幅広に適応を解釈して緊急事態を避けようとしている可能性が推察される. これらの報告からは周産期死亡率の方が規模の影響は受けにくく, 母体の分娩に際してのadverse outcomeは規模が大きい方が有利, といえるようである. 米国であっても高度な新生児治療を受けることができる施設は限られていて, 小規模施設は搬送によって児の安全を確保しているのかもしれない. 母体にとっては年間分娩1,000件を超える施設の方が安全なようであるが, 新生児に関しては専門医の存在など他の要因の方が分娩数より大きいのかも知れない. 少なくとも小さな施設の

方が安全, とはいえないようである.

3. どれくらい遠ければ遠すぎ, なのか?

(How far is too far?)

北米のような広いエリアと西欧では距離の感覚が多少異なるようである. カナダでは帝王切開が可能な分娩施設まで4時間以上かかると周産期死亡率が上がるが早産率や低出生体重児の率は変わらず, 母体への医療介入率が上昇する⁸⁾, という報告や0-9kmを対象とした場合に母体のadverse outcomeは20-49 kmで有意に低下 (0.80), 200 kmを超えると有意に上昇 (200-299 km: 1.44, >400 km: 2.22) するが周産期死亡率は関係しない (図2)⁵⁾ などの報告がある. 200 kmというと大阪から岡山市や名古屋市, 福井市よりまだ先で, この距離の間に分娩施設がない, ということである. 米国の生殖可能年齢 (18-39歳) 女性の87%が高次分娩施設から50マイル (約80 km) 以内のエリアに住んでいるが, 高次医療機関であっても18%の母体critical care unitにNICUの併設がなく, 20%のNICUに母体critical care unitがない, など出産ケアと新生児ケアの不揃いが指摘されている⁹⁾. この50マイルのエリア外に住む人の割合はアメリカ原住民やアラスカ原住民で高かった¹⁰⁾. 米国の別の調査では, 自動車で60分以内の場所に少なくともLevel 1 (合併症なしの妊婦に対応できる) 分娩施設がある生殖可能年齢女性は97.3%, Level 3 (あらゆる事態に対応できる) の分娩施設に到達できる女性は80.1%であった¹¹⁾. 米国では約6割の妊婦は年間分娩数>2,000件のところで分娩しているが, 施設数でいうと約40%, 妊婦数では数%が年間10-500分娩の施設で出産している¹²⁾ ので, 小規模施設がないわけではない. フランスで, 女性の居住地から分娩施設までの距離を<5 km, 5-14 km, 15-29 km, 30-44 km, 45 km以上に分けてみると, 5 km未満の死産率, 新生児死亡率, 院外新生児死亡率が多い傾向だが有意差はない.

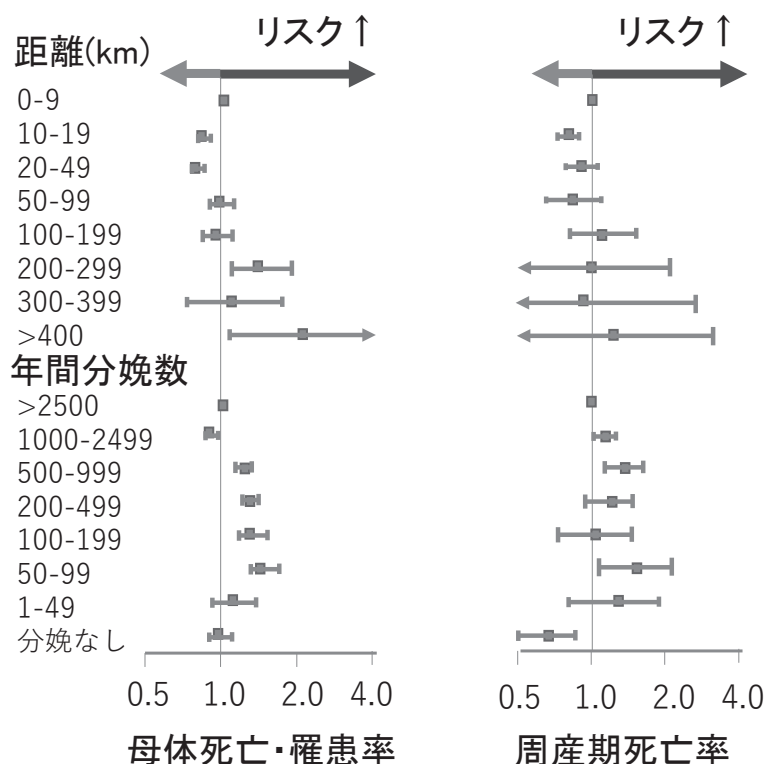


図2 カナダにおける分娩施設までの距離と規模の母体、胎児新生児に与える影響
周産期死亡率はあまり距離には関係せず、規模が小さいと上昇する傾向がある。母体死亡・罹患率については距離が200 kmを超える、または年間分娩数が1,000未満で悪化する。文献5)を改変

また45 km以上の地域で院外出産による新生児死亡が多かった。分娩施設の近く（都市部）に海外からの移民、失業者が多いことと関係するかも知れない¹³⁾。オランダでは99.8%の生殖可能年齢女性が分娩取り扱い病院から45分以内のところに住んでいるが、近年分娩施設の倒産や、小児科医を集めることができない、などで分娩取り扱い病院は2014年の84カ所から2020年には74カ所に減少している¹⁴⁾。妊婦や新生児の安全に距離はあまり（200 km以上など極端な例を除くと）寄与していないように見えるが、家庭分娩が前提のオランダは例外的であり、フランスを信じるならば半径45 kmの円の中に分娩施設が1つあれば良い、ということになる。また、

これは米国での自動車で60分以内に一般道であれば合致するかも知れない。高速道路であれば50マイル（80 km）に相当する程度である。

4. 助産師のみが対応すること、 搬送で対応すること、と予後

産婦人科医が不足するなら、低リスク妊婦（世に言う正常妊婦は存在しない。居るとすれば、元気な子を産んで、胎盤が出て出血が止まり、会陰創があっても容易に修復できたらこの人は正常であった、とわかるだけである）は助産院など非医療施設で産めば良い、ということを手高に主張する方々が一定数存在する。また、小さな施設で出産して問題があっても搬送すれば安心、という意見もある。英国で2008-2010

年の間の出産前に低リスクと評価された妊婦64,538名の妊婦で自宅分娩、私費助産院、病院付設助産所、産科分娩施設でその後の合併症治療にかかった費用まで含めて比較したところ、母体の有病率は産科分娩施設以外で増加し、周産期予後の問題が発生する率は自宅（対産科施設）では1.59倍（初産婦に限れば1.75倍）と高いものの、総費用は自宅分娩が最も安かった¹⁵⁾。ノルウェーの分娩数年間3,000件、NICUを付設した病院で、満期で低リスクと判断された1,111人の妊婦を助産師ユニット、通常の産婦人科医の管理、周産期専門家の管理する部門にランダムに割り付けた場合、機械分娩、帝王切開、産後出血、会陰切開、三度以上の会陰裂傷、Apgar<7、代謝性アシドーシス、NICU入院、の率は同じで、助産師ユニットではオキシトシンによる陣痛促進、硬膜外麻酔の利用が少なく、針麻酔の利用（医師以外で可能）は多かった¹⁶⁾。したがって少々悪い出来事に目をつぶれば自宅分娩が経済的には最も安く、あらゆる医学処置が迅速に可能である分娩施設内では低リスク妊婦を助産師管理にして良い可能性がある。では、「何かあった時」の施設間搬送は院内出生と同じなのであろうか。日本で最大のコホートと思われる環境省エコチル調査（約10万人の出産と、その児の追跡調査）において、3歳児の精神発達検査を統一された方法（ASQ-3）で行った場合、NICU収容児の中で、何らかの理由（生後1カ月以内に診断された先天性異常を除く）で出産直後に搬送を受けた子どもは受けなかった子どもより全ての要素（5要素）でカットオフ値以下の率が高く、満期産、早産と比較してもそれぞれ3要素で高かった。医師の臨床診断による神経発達遅滞（1.74倍）、運動発達遅滞（4.25倍）、脳性麻痺（5.40倍）、の発生率は搬送群で高くなっていた¹⁷⁾。何らかの問題が発見されたので搬送されるわけで、その対照をどのように取るかの問題があるが、搬送だ

けで問題が全て解決するわけでもなさそうである。母体側では、大阪で最重症妊産婦受入事業が2010年から運用されており、WHOのmaternal near miss¹⁸⁾にほぼ相当する重篤な状況を最重症と定義し、その妊産婦を9カ所（現在は10カ所）の救命センターと産科が協働できる施設で治療してきた¹⁹⁾。2021年までの9年間の集計で、出生に対して0.6%の妊産婦（3,567例）が最重症に陥り、19例（自殺を除く：0.5%）が死亡に至っていた。原因疾患は常に危機的産科出血（6-7割）、妊娠高血圧症候群（1-2割）が1位、2位を占め、80%以上は10分以内に搬送先が決定し、8割程度が60分以内に搬入されているため、毎年4割程度起こっている搬送症例での救命率などにとくに差は出していない。母児共に搬送するよりは院内で起こった事案は院内で解決できる能力のある施設で起こったイベントの方が後の予後が良いかもしれない（少なくとも搬送の方が結果が良い、というデータはない）。

5. 周産期医療の未来を見据えて

分娩に関してその規模・距離や搬送、といった因子を疫学的に、あるいは比較対照をとって正しく評価することは難しく、これまでに上げたどの論文でもその結論や解釈に対して何らかの問題点を指摘できる。しかし、これまでの日本の常識であった「小さくても近い方が良い」や、「搬送すれば結果は同じ」は世界の常識ではなさそうである。結局、医療従事者が居着かない施設で医療を行うことがその地域の周産期医療の未来を暗くするのではないだろうか。オランダのような家庭分娩が残り、分娩ケア者と妊婦の個人的結びつきを強く求める国では分娩施設の倒産、あるいは医療従事者が居ないことによる閉鎖はその地域の妊婦に大きな心理的不安・悲嘆をもたらす¹⁴⁾。北米・西欧でも小規模施設はあるが、その利用者は少ない。

研究の分野でPPI (Patient Public Involvement)

という考えが広がってきた。医療体制でも政治・行政が大学教授に個別に要求して物事を進めるのではなく、その地域住民にすべての事情をさらけ出して何が良いのかを問いかけ、答えを出すPPIを行う時代なのかもしれない。その際に分娩施設がその地域で維持不可能であれば、広域（例えば半径45-80 kmの円内、あるいは年間1,000件以上の分娩がある、など）で考える、妊婦健診や婦人科一般治療を近くで受けることができる体制（診療所への支援や大規模になった中央施設からの医師が交代で毎日外来に行く、など）、陣痛発来や出血などの予想外の事態における救急車の利用（自治体規模によるが年100件程度であれば週2回の出動）、極端に遠くなった場合には満期になったら滞在できる宿泊施設（家族で宿泊できる）の整備とそれに対す

る補助金、分娩施設で24-48時間滞在し、あとは地元での産後ケア、などさまざまな代替策（図3）を準備する必要がある。近いが何かあれば十分な医療ができない、また、医師も居つかない、そのような施設を高額の税金を投入して存続させることと、このような新たなサービスのどちらを取るかは市民が決めることであるし、そこに勤務するかどうかは自己完結できる能力を持った専門医個人が決めることなのかもしれない。トレーニング中の専攻医に対し、医師不足の埋め草として十分なトレーニングを受けることができない施設での勤務を義務化するような制度は卑怯千万である。専攻医が集まらない道県の大学を率いる先生方は本当に涙ぐましい努力をしておられる。しかし、若者から見て真に魅力的な研修施設群を作り、大学が優秀なス

分娩の安全を決める因子 距離より規模 とするならば。

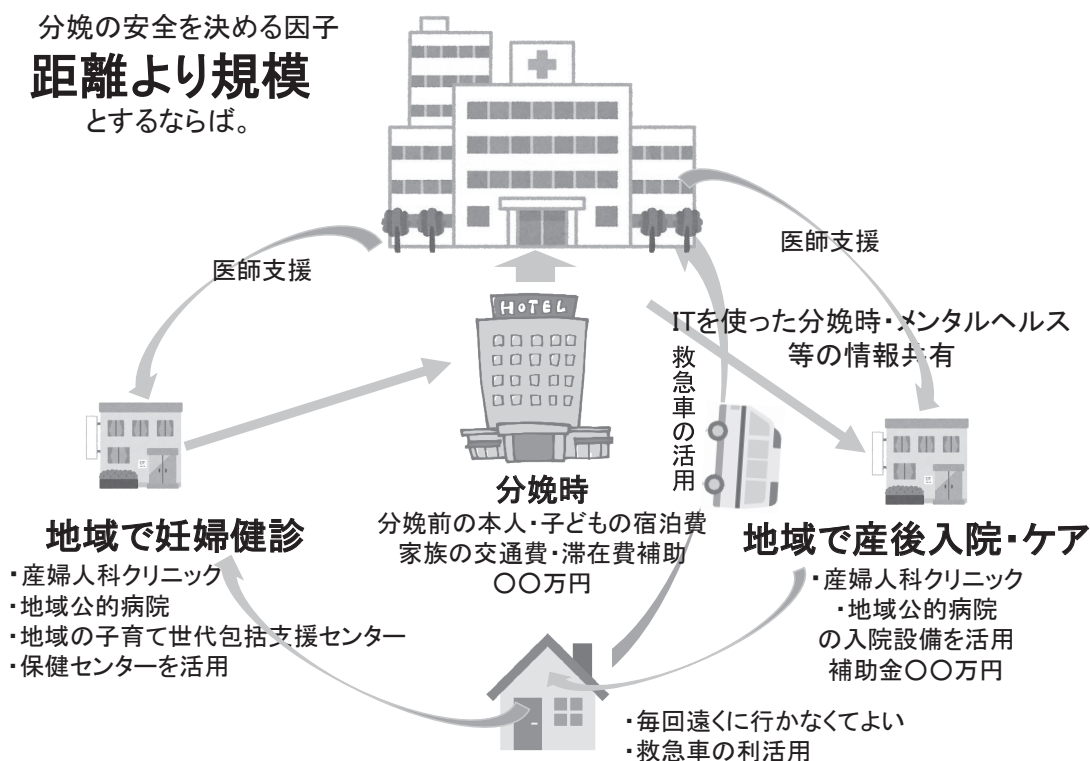


図3 地域の小規模分娩施設の維持が困難となった場合の一つのモデル
妊婦健診と産後ケアを地域で受けるための十分な施策と投資を行う（木村私案）。

タッフを雇用するための待遇改善を行い(厚労省による診療報酬体系の大幅な変革か、文科省による大学病院機能の抜本的な評価法の変革がないと不可能であり、私は大学病院が空箱になることを強く恐れている)、基幹病院と協力して高いレベルの診療を行い、専攻医教育を行えば、地域住民にとって真に安全で安心できる体制となる。地域住民の理解を得て周産期医療体制を合理的に変革することが、住民・産婦人科医の双方にとってこれからのその地域の魅力となり、専攻医も集まると信じ、その理論的背景を私なりにまとめさせていただいた。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会(編):産婦人科医療改革グランドデザイン2023
<https://www.jsog.or.jp/news/pdf/GD2023.pdf>
- 2) Tracy SK, Sullivan E, Dahlen H, et al. : Does size matter? A population based study of birth in lower volume maternity hospitals for low risk women. *BJOG*, 113 : 86-96, 2006.
- 3) Snowden JM, Cheng YW, Kontgis CP, et al. : The association between hospital obstetric volume and perinatal outcomes in California. *AJOG*, 207 : 478.e1-e7, 2012.
- 4) Snowden JM, Cheng YW, Emeis CL, et al. : The impact of hospital obstetric volume on maternal outcomes in term, non-low-birthweight pregnancies. *AJOG*, 212 : 380.e1-e9, 2015.
- 5) Aubrey-Bassler FK, Cullen RM, Simms A, et al. : Population-based cohort study of hospital delivery volume, geographic accessibility, and obstetric outcomes. *Int J Gynecol Obstet*, 146 : 95-102, 2019.
- 6) Muramatsu K, Shigemi D, Honno K, et al. : Hospital case volume and maternal adverse events following abnormal deliveries : Analysis using a Japanese national in-patient database. *Int J Gynecol Obstetrics*, 162 : 693-702, 2023.
- 7) Maeda E, Ishihara O, Tomio J, et al. : Cesarean section rates and local resources for perinatal care in Japan: A nationwide ecological study using the national database of health insurance claims. *J Obstet Gynaecol Res*, 44 : 208-216, 2018.
- 8) Grzybowski S, Stoll K, Kornelsen J : Distance matters: a population based study examining access to maternity services for rural women. *BMC Health Serv Res*, 11 : 147, 2011.
- 9) Brantley MD, Davis NL, Goodman DA, et al. : Perinatal regionalization: a geographical view of perinatal critical care, United States, 2010-2013. *AJOG*, 216 : 185.e1-e10, 2017.
- 10) Kroelinger CD, Brantley MD, Fuller TR, et al. : Geographic access to critical care obstetrics for women of reproductive age by race and ethnicity. *AJOG*, 224 : 304.e1-e11, 2021.
- 11) Rayburn WF, Richards ME, Elwell EC : Drive times to hospitals with perinatal care in the United States. *Obstet Gynecol*, 119 : 611-616, 2012.
- 12) Handley SC, Passarella M, Herrick HM, et al. : Birth volume and geographic distribution of US hospitals with obstetric services from 2010 to 2018. *JAMA nt w open*, 4 : e2125373, 2021.
- 13) Pilkington H, Blondel B, Drewniak N, et al. : Where does distance matter? Distance to the closest maternity unit and risk of foetal and neonatal mortality in France. *Eur J Public Health*, 24 : 904-909, 2014.
- 14) van den Berg LMM, Gordon BBM, Kleefstra SM, et al. : Centralization of acute obstetric care in the Netherlands:a qualitative study to explore the experiences of stakeholders with adaptations in organization care. *BMC Health Services Research*, 21 : 1233, 2021.
- 15) Schroeder E, Petrou S, Patel N, et al. : Cost effectiveness of alternative planned places of birth in women at low risk of complications:evidence from the birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ*, 344 : e2292, 2012.
- 16) Bernits S, Rolland R, Blix E, et al. : Is the operative delivery rate in low-risk women dependent on the level of birth care? A randomized controlled trial. *BJOG*, 118 : 1357-1364, 2011.
- 17) Hirata K, Ueda K, Wada K, et al. : Long-term outcomes if children with neonatal transfer: the Japan environment and children's study. *Eur J Pediatr*, 181 : 2501-2511, 2023.
- 18) Say L, Souza JP, Pattinson RC : Maternal near miss-towards a standatd tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23 : 287-296, 2009.
- 19) 最重症妊産婦受入事業報告 2019年調査 : https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/3073/00023698/sankoushiryou03_04.pdf (2019年事業報告までが大阪府HPに公開されている)

今日の問題

医療事故調査制度について

田中宏幸^{1,2)}，伊藤進一^{3,4)}1) 兵庫医科大学 産科婦人科学講座，2) 兵庫医科大学病院 医療安全管理部
3) 伊藤産婦人科医院，4) 兵庫県医師会 医療安全常任委員会

医療事故調査制度は、2014年6月18日に成立した医療法の改正に盛り込まれた制度で、2015年10月1日に施行開始された。

その概要は医療事故が発生した医療機関において院内調査を行い、その調査報告を民間の第三者機関（医療事故調査・支援センター）が収集・分析することで再発防止につなげるための医療事故にかかる調査の仕組み等を医療法に位置づけ、医療の安全を確保するものであり、責任追及を目的としたものではない。

産婦人科に関わる医療事故の報告制度を表1に示す。日本産婦人科医会では2004年に偶発事例報告事業を開始した。これは主にアクシデント事例や満期の新生児死亡、脳性麻痺、また産婦人科における異常死とか医事紛争にあたるとされるものを報告する制度である。また、2010年からは妊産婦の死亡報告事業が開始となった。この事業では、事例に関連する他科の医師も含め約40名程度の医師が毎月集まり、事例解析を行い、最終的に1年に1回会員にフィード

バックを行っている。2009年からは産科医療補償制度が開始された。これは脳性麻痺の報告・検証および金銭的支援を行う制度である。2019年からは無痛分娩の事故報告を始めている。これらの報告事業の結果、産婦人科において死亡事故は明らかに減少している（図1）。産科医療保障制度審査・補償件数の年次推移は、2009年には500件を超えていたが、年々報告件数が減少しており、2017年にはもう100件少しで4分の1以下まで減少した（図2）。その要因として原因分析がなされ、再発防止も合わせて産婦人科医へフィードバックができたことが大きいと考えられる。妊産婦死亡の報告事例に関しても、

表1 日本産婦人科医会の医療事故の報告制度

◆ 偶発事例報告事業
2004年開始
報告対象（満期新生児死亡、新生児脳性麻痺、産婦人科異状死、医事紛争事例 その他前項に準じる医療事故及び医療過誤）
◆ 妊産婦死亡報告事業
2010年開始
多科の医師が集まり委員会を開催し、解析そして会員に報告
◆ 産科医療補償制度 2009年開始
◆ 医療事故調査制度 2015年10月開始
◆ 無痛分娩事故報告 2019年開始
◆ 妊産婦重篤合併症報告事業 2021年から開始予定
劇症型A群溶連菌感染症の救命事例の検討 = Safety II・レジリエンス

◆Current topic◆

Medical accident investigation system

Hiroyuki TANAKA^{1,2)}，Shinichi ITO^{3,4)}

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

2) Department of Medical Safety, Hyogo College of Medicine

3) Obstetrics and Gynecology, Ito Clinic

4) Standing Committee on Medical Safety, Hyogo Medical Association

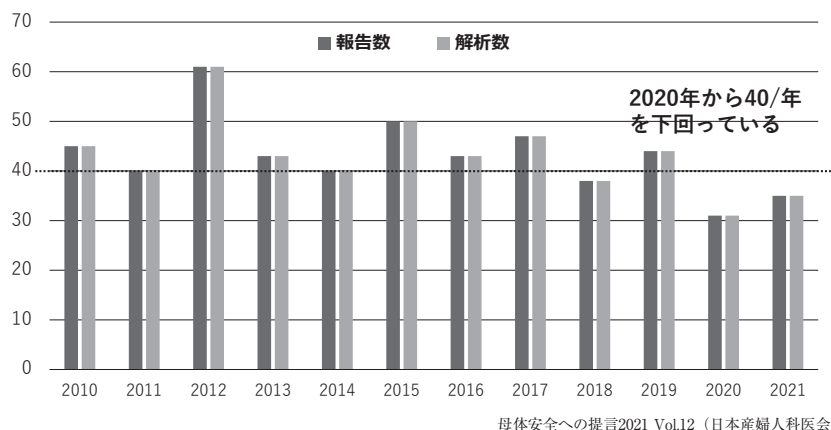


図1 妊産婦死亡数と報告書作成数の年次推移

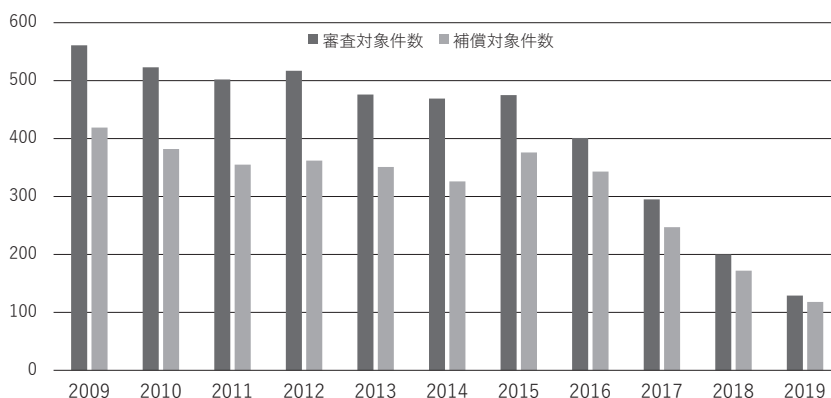


図2 産科医療保障制度審査・補償件数（脳性麻痺）

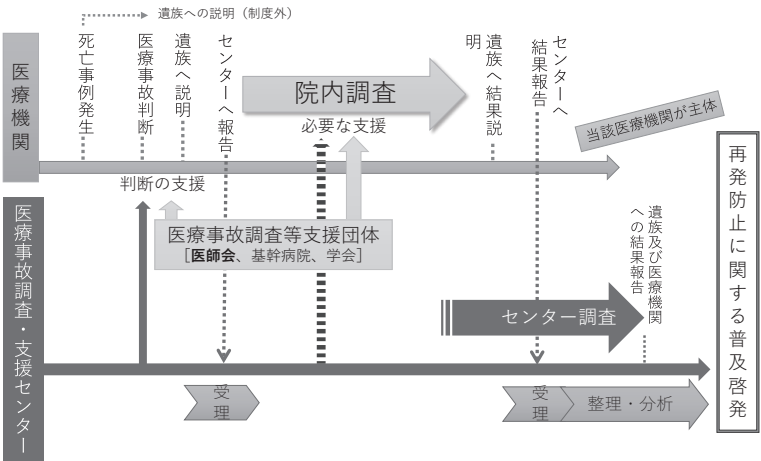
当初はほぼ年40から50件数で推移していたが、2018年以降30件台で推移している。これは妊産婦の産科危機的出血に対する対応について、会員に周知し対策ができたということが大きいと思われる。

医療事故調査制度の対象は、医療に起因する、または起因する可能性のある死亡や死産であり、かつ予期しない死亡や死産である。制度の対象に該当するかどうかの判断は医療機関が行うことになる。制度の対象に該当すると判断された場合、医療機関からご遺族へ、その時点で判明している事故の状況や制度の対象事例として報告・調査を行うことを説明する。ご遺族への説明後、医療機関は医療事故調査・支援センター

へ医療事故発生の報告を行い、原因を明らかにするために必要な調査（院内調査）を行う。この調査は原則として外部委員を入れて行われる。院内調査の支援に関して自院で困難な場合は各都道府県の医師会等支援団体に相談し、助言や支援を受けることが可能である（表2）。センター調査終了後、調査結果は遺族と医療機関に報告される（図3, 4）。医療事故調査制度においては、調査に着手する時、そして報告書ができた後、ご遺族への説明ができるのがこの制度の大きな特徴である。この説明ができるということで、ご遺族の声にわれわれは耳を傾けることができる。そして、そこでコミュニケーションを保つことによって、事故への理解をいただく、

表2 医療事故調査等支援団体

職能団体	病院事業者
(公社) 日本医師会及び (一社) 都道府県医師会	(独) 国立病院機構
(公社) 日本歯科医師会及び (一社) 都道府県歯科医師会	(独) 労働者健康安全機構
(公社) 日本薬剤師会及び (一社) 都道府県薬剤師会	(独) 地域医療機能推進機構
(公社) 日本看護協会及び (公社) 都道府県看護協会	(国研) 国立がん研究センター
(公社) 日本助産師会及び (一社) 都道府県助産師会	(国研) 国立循環器病研究センター
(一社) 日本病院薬剤師会	(国研) 国立精神・神経医療研究センター
(公社) 日本診療放射線技師会	(国研) 国立国際医療研究センター
(一社) 日本臨床衛生検査技師会	(国研) 国立成育医療研究センター
(公社) 日本臨床工学技士会	(国研) 国立長寿医療研究センター
	日本赤十字社
	(福) 恩賜財団済生会
	全国厚生農業協同組合連合会の会員である 厚生農業協同組合連合会
	(福) 北海道社会事業協会
	国家公務員共済組合連合会
病院団体等	学術団体
(一社) 日本病院会及びその会員が代表者である病院	日本医学会に属する学会 (内90学会)
(公社) 全日本病院協会及びその会員が代表者である病院	
(一社) 日本医療法人協会	
(公社) 日本精神科病院協会	
(公社) 全国自治体病院協議会及びその会員が代表者である病院	
(一社) 全国医学部長病院長会議及びその会員が代表者である大学の医学部又は病院	
(公財) 日本医療機能評価機構	



「医療事故調査制度」の概要 医療事故調査・支援センター 常務理事 木村杜介

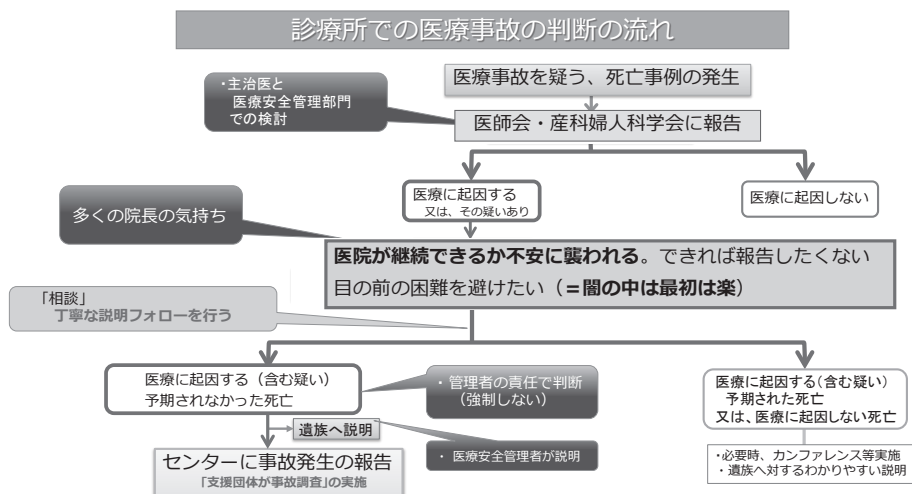
図3 医療事故調査制度の特徴：他の調査との比較

また医療者との信頼関係を少しでも結ぶことができる。そして、その調査に疑問がある場合には、公正なセンター調査という選択権もある。

医療事故調査制度の目的は、事実を明らかに

し、中立で公正な検証を行い、医療者、患者・遺族双方に報告するとともに再発防止につなげることである（図5）。

この制度において、医療者、患者・遺族が対



「医療事故調査制度」の概要 医療事故調査・支援センター常務理事 木村杜介改変
図4 「医療事故の判断」はどのように行われるべきか



図5 医療事故の再発防止に向けた提言 (医療事故調査・支援センター)

峙しあうのではなく、より良い医療の実現という共通の社会の目標に向けて努力することが必要であると考えます。

参考文献

- 厚生労働省 (医療事故調査制度について) : <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000061201.html>
- 一般社団法人日本医療安全調査機構 (医療事故調査・支援センター) : https://www.medsafe.or.jp/modules/about/index.php?content_id=2

③42 子宮頸部ポリープについて Management of cervical polyp in pregnancy

回答／田原 三枝

Mie TAHARA

Q: 妊娠10週の妊婦です。健診時、子宮頸部にポリープを認めました。切除した方がいいのでしょうか。

(大阪. S. S.)

A: 妊娠中の子宮頸管ポリープの切除については、切除によって流早産が誘発されるため切除は避けるべきであるという意見と、出血や炎症の原因となるため切除すべきであるという意見があります。近年、子宮頸管ポリープの切除、とくに脱落膜ポリープの切除は流早産のリスクを増大させるとの報告や、子宮頸管ポリープを切除した症例の流早産率は高く、とくにリスクとなるのは太さが12 mm以上のポリープ、脱落膜ポリープ、妊娠10週以前にポリープ切除が行われた場合などであるという報告が出されています^{1,2)}。また、切除を行わなくとも子宮頸管ポリープ自体が流早産のリスクであるという報告もあります³⁾。当科では基本的に子宮頸管ポリープの切除は行わない方針としています（腔外に突出した場合にのみ外子宮口の高さで切除を行います）。ポリープを認めた場合、まずはポリープの細胞診を施行し、悪性の除外を行ったうえで、流早産の可能性を念頭に置き慎重に管理しています。経陰超音波検

査等で子宮頸管の状態を評価し、子宮頸管長の短縮を認めた場合は、積極的に子宮頸管縫縮術を施行します。縫縮術の際もポリープの切除は行いません。子宮頸管縫縮術を行う目安は25週未満で子宮頸管長が25 mm未満、子宮収縮および感染兆候を認めないこととしています。2016年から2022年までに当科で管理した子宮頸管ポリープ56例のうち、自然流産した例は3例ありますが、いずれも病理学的に脱落膜ポリープと診断され、そのうち2例が他院でポリープ切除術を施行されていました。子宮頸管長短縮を認め縫縮術を行った症例は14例あり、すべて脱落膜ポリープの症例でした。この14例を、子宮頸管ポリープを認めなかった縫縮術施行症例46例と比較したところ、縫縮術を施行した週数は脱落膜ポリープ合併例で有意に早かったものの（中央値18.4週vs 21.4週）分娩週数は脱落膜ポリープ合併例で中央値36.9週（27.6-41.9週）、非合併例で37.1週（24.3-41.1週）と有意差がなく、その他の周産期予後も差がなかったという結果となりました⁴⁾。子宮頸管ポリープを注意深く保存的に経過観察しながら頸管長短縮例に縫縮術を施行することや早期に切迫早産を判断して管理すること

は、流早産防止に有効な管理方法である可能性があります。ポリープが妊娠経過中に腔鏡診で見えなくなることがありますが、これは消失や軽快したのではなく、子宮増大に伴い子宮頸管内や子宮内に展退（ひきずりこまれた）状態が考えられますので引き続き慎重に経過観察する必要があります。

参考文献

- 1) Tokunaka M, Hasegawa J, Oba T, et al. : Decidual polyp are associated with preterm delivery in cases of attempted uterine cervical polypectomy during the first and second trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28 (9) : 1061-1063, 2015.
- 2) Fukuta K, Yoneda S, Yoneda N, et al. : Risk factors for spontaneous miscarriage above 12 weeks or premature delivery in patients undergoing cervical polypectomy during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20 (1) : 27, 2020.
- 3) Wakimoto T, Hayashi S, Koh I, et al. : Relationship between unremoved cervical polyp in pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 227(6) : 899.e1-899.e6, 2022.
- 4) Misugi T, Kitada K, Fudaba M, et al. : Preliminary outcomes of cervical cerclage for shortened cervix with decidual polyp. *Healthcare (Basel)*, 10(7) : 1312, 2022.

③43 センチネルリンパ節生検について

About sentinel lymph node biopsy

回答／関山健太郎

Kentaro SEKIYAMA

Q: 婦人科がんにおける、センチネルリンパ節生検の現状について教えてください。（奈良県 H. M.）

A: センチネル (sentinel；「見張り番」) リンパ節 (SLN) とは癌の原発巣からのリンパ流が最初に到達するリンパ節のことである。SLNの臨床的意義は、以下の2点である。①SLNに転移がなければ、その他のリンパ節に転移がないと考えてリンパ節郭清の省略が考慮できる。リンパ節郭清が省略できれば、**リンパ浮腫をはじめとするリンパ節郭清に伴う併発症を大幅に減らすことができる。**②SLNを詳細に調べることで**リンパ節転移の検出精度を高めて、治療の最適化につなげる。**通常の病理検査では、リンパ節の評価は1スライスで判断されるが、SLNは2 mm間隔のマルチスライスで評価される。OSNA (One-Step Nucleic acid Amplification assay) 法では、専用の装置でリンパ節を可溶化し、RT-PCR法でサイトケラチン19 mRNAを増幅し検出することでSLNへの転移の有無を判定する。OSNA法による癌リンパ節転移検査システムは、2 mm間隔での病理組織検査と同等の精度であることが確認され¹⁾、2022年10月に子宮頸癌、子宮体癌へ適

応が拡大され薬事承認された。

原発巣の周囲にトレーサーを投与し、リンパ節へ流出したトレーサーを検出することでSLNを同定する。トレーサーの種類には、RI、色素、蛍光色素がある。RIを検出するためには、術前のシンチグラフィーや、術中のガンマプローブを用いる。蛍光色素のインドシアニンググリーン (ICG) を検出するためには、専用のスコープが必要であるが、最近では腹腔鏡のシステムとして搭載されている機種が増えている。RI法単独では術中にリンパ流の観察ができないが、色素法・蛍光色素法と併用することで原発巣からのリンパ流が可視化される。色素法・蛍光色素法の弱点はSLNがスコープの死角（外腸骨血管やS状結腸の背側）にあると認識できない、術中にSLNからトレーサーが流れ切ってしまう、SLNからさらに次のリンパ節まで染まってしまうことである。これらの弱点を補うためにはRI法との併用が勧められる。

婦人科癌におけるSLN生検の適応として、外陰癌、子宮頸癌、子宮体癌が挙げられるが、本邦では普及が遅れている。その原因として、①婦人科癌に対してトレーサーが保険適応でなかったこと、②SLN生検に診療報酬

の点数が付いていないことの2点が挙げられる。①については、**RIトレーサーのテクネ® フチン酸キットが2023年3月より外陰癌、子宮頸癌、子宮体癌に対して保険適応として使用可能となった。**②については、**2024年度の診療報酬改定でも子宮がんに対するSLN生検の診療報酬加算は見送られた。**

子宮がんに対するSLN生検は患者のQOL向上に大きく寄与し鏡視下手術との相性が良いため、今後の発展が期待される分野であるが、2024年度の診療報酬改定で診療報酬加算が見送られたことで、その普及にブレーキがかかる形となってしまった。今後は、保険適応として使用可能となったRIトレーサーやOSNA法を活かして、本邦におけるSLN生検の症例経験をさらに蓄積し学会主導での治療成績の集積によって、2年後の診療報酬改定での加算の獲得が望まれる。

参考文献

- 1) Togami S, Tanimoto A, Yanazume S, et al.: Evaluation of the one-step nucleic acid amplification assay for detecting lymph node metastasis in patients with cervical and endometrial cancer: A multicenter prospective study. *Gynecol Oncol*, 170:70-76, 2023.

医会報告（日産婦医会委員会研修部会）**令和5年度（2023.4～2024.3）各府県別研修状況**（敬称略）**【滋賀県】**

助教 塩山 渉

滋賀県医師会母体保護法指定医師研修会

令和5年4月9日 ピアザ淡海

1. 母体保護法の趣旨と適正な運用について

滋賀県医師会母体保護法指定医師審査委員会
委員

松島法律事務所 弁護士

松島 温

2. 生命倫理について

「～令和4年度母体保護法指導者講習会報告に
ついて～」

3. 医療安全・救急処理について

滋賀県医師会母体保護法指定医師審査委員会
委員長 高橋健太郎**令和5年度 第1回 滋賀県産科婦人科医会学術研修会**

令和5年6月10日 びわ湖大津プリンスホテル

特別講演Ⅰ

「人口胎盤・人工子宮研究の現在地」

東北大学大学院医学系研究科 産科学・

胎児病態学／周産期医学／婦人科学分野

教授 齊藤昌利

特別講演Ⅱ

「産婦人科保険診療 医学管理料の適切な運用の
ために」

日本産婦人科医会 常務理事

スズキ記念病院 理事長

谷川原真吾

がんと循環器を考える会 婦人科癌編

令和5年6月13日（WEB）

基調講演

「婦人科がん治療で注意すべき心血管合併症
～婦人科と腫瘍循環器の診療連携構築～」

滋賀医科大学 内科学講座 循環器内科

第2回 滋賀産科婦人科・小児科合同講演会

令和5年6月26日 琵琶湖ホテル

（ハイブリッド開催）

特別講演Ⅰ

「今、知ってほしい酪酸産生菌研究の最前線」

京都府立医科大学大学院医学研究科

生体免疫栄養学講座

教授 内藤裕二

特別講演Ⅱ

「出生前検査」

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究所

産婦人科学分野

教授 三浦清徳

貧血治療セミナー in滋賀

令和5年7月1日 びわ湖大津プリンスホテル

（ハイブリッド開催）

「産科領域における鉄欠乏性貧血のup to date」

順天堂大学 産婦人科学講座

准教授 竹田 純

第16回 妊産婦メンタルヘルスケア研修会

令和5年8月6日（WEB）

「周産期メンタルヘルスにおける精神科医の役割
を考える：多職種連携における精神科医の立ち
位置」

筑波大学附属病院 精神神経科

准教授 根本清貴

滋賀女性医療セミナー

令和5年8月19日

ホテルポストンプラザ草津びわ湖

「SRHRのために婦人科外来でできること

～ミッションは女性のエンパワーメント～」

四季レディースクリニック

院長 江夏亜希子

第17回 妊産婦メンタルヘルスケア研修会

～母と子のメンタルヘルスケア研修会～

入門編プログラム

令和5年9月3日 ニプロiMEP

講演

「周産期メンタルヘルスと養育的ケア

～ライフコースを通じた親子支援に向けて～」

九州大学子どものこころの診療部

特任准教授 山下 洋

講習

「3つの質問票を使った面接のロールプレイ」

事例検討（グループワーク）

第2回 滋賀県産科婦人科医会学術研修会

令和5年9月9日 びわ湖大津プリンスホテル

特別講演Ⅰ

「和痛から始める少子化対策～無痛分娩とジノプロ
ストーン腔内留置用製剤～」

琉球大学医学部附属病院 周産母子センター

教授 銘苅桂子

特別講演Ⅱ

「新生児拡大マスキニングについての話題」

滋賀医科大学 小児科学講座

教授 丸尾良浩

第7回 大津・湖西・湖南地区合同研修会

令和5年11月2日

ホテルポストンプラザ草津びわ湖

シンポジウム

「適正レセプト作成に向けて」

「合同ワークショップ～保険診療や医療の向上に
向けて～」

医療保険部会

会長 桂川 浩

医業推進部会

会長 木村俊雄

第13回 滋賀生殖医療懇話会

令和5年11月18日 大津市民会館

（第28回日本生殖内分科学会学術集会と共催）

第6回 滋賀婦人科内分泌セミナー

令和5年11月19日 大津市民会館

（第28回日本生殖内分科学会学術集会と共催）

第3回 滋賀県産科婦人科医会学術研修会

令和5年12月17日 びわ湖大津プリンスホテル

一般演題Ⅰ

1. タモキシフェン内服患者における卵巣嚢胞の
取り扱いについて

滋賀県立総合病院

川村洋介, 浅井麻由, 清重紗也, 櫻井 梓,
酒井美恵, 高尾由美2. 血栓症合併卵巣癌における抗凝固療法の検討
—DOACの有用性—

大津赤十字病院

平松 桜, 多賀敦子, 堀川陽平, 松本日向,
左古寛知, 大西佑実, 石田憲太郎, 中村彩加,
星本泰文, 金 共子, 藤田浩平3. 進行・再発子宮頸がんに対するペムプロリズ
マブ投与症例の検討

滋賀医科大学

長谷夏乃, 米岡 完, 笠原恭子, 天野 創,
高橋顕雅, 西村宙起, 出口真理, 山中弘之,
信田侑里, 中村暁子, 小川智恵美, 辻俊一郎,
村上 節4. 若手医師が主導するロボット支援手術の導入
～安全性確保のための取り組み～

大津赤十字病院

石田憲太郎, 松本日向, 星本泰文, 多賀敦子,
藤田浩平5. ロボット支援下手術の困難症例に対する有用
性の検討

淡海医療センター

十河進仁, 中川握裕, 藤城直宣, 鳥井裕子,
卜部優子, 卜部 諭

一般演題Ⅱ

6. 手術療法を行った卵巣腫瘍合併妊娠の1例

近江八幡市立総合医療センター

大西拓人, 竹川哲史, 吉田尚平, 伊藤祐弥,
草場紗智子, 松島 洋, 小野哲男

7. 当院におけるレミフェンタニル経静脈投与を用いた和痛分娩の現状

滋賀医科大学

多田羅美緒, 所 伸介, 辻俊一郎, 星山貴子,
桂 大輔, 稲富絢子, 笠原真木子,
岡田奈津実, 村上 節

8. 脳神経外科医と連携して母体を救命し, 健児を得た2例

長浜赤十字病院

近松勇門, 北野 照, 若園依未, 山野和紀,
竹下真麻子, 濱口史香, 奈倉道和, 樋口一志,
中島正敬

9. 当院で経験した新生児の周期性好中球減少症が疑われた1例

東近江総合医療センター

北澤 純, 鯉川 優, 鯉川彩絵, 大橋瑞紀,
中多真理

教育講演

「滋賀県死産症例からみた胎児発育不全の死産時の状況及び分娩前診断について～FGRの死産低減へ向けて～」

滋賀医科大学医学部附属病院 母子診療科

助教 所 伸介

スポンサードセミナー

特別講演 I

「子宮内膜症女性におけるプレコンセプションケア」

東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座

准教授 原田美由紀

特別講演 II

「子宮体癌診療Up to Date」

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

第18回 妊産婦メンタルヘルスケア研修会

令和6年1月27日 (WEB)

講演

「ライフサイクルからみる周産期のメンタルヘルス」

大阪医科薬科大学病院 病院看護部

専門看護師長

大阪医科薬科大学 看護学部 臨地教育 准教授

宮田 郁

第33回 滋賀県母性衛生学会学術集会

令和6年2月23日 長浜赤十字病院

学術集会長講演

「女性ヘルスケアを考える」

一般演題発表

「当院周産期医療の変遷」

～私のキャリアも振り返りながら～

特別講演

「プレコンセプションケアとしての月経トラブル対策」～メンタルヘルスを中心に～

京都大学医学部 婦人科学産科学教室

助教 江川美保

第4回 滋賀県産科婦人科医会学術研修会

令和6年3月23日 ホテルボストンプラザ草津びわ湖

特別講演 I

「弛緩出血を科学する」

熊本大学大学院生命科学研究部

産科婦人科学講座

教授 近藤英治

特別講演 II

「産婦人科医が知っておくべきプロゲステンを使う3つのシチュエーションとは？」

千葉大学大学院医学研究院 産婦人科学

教授 甲賀かをり

【京都府】

第31回 生殖医学研究会講演会

令和5年4月20日 TKPガーデンシティ京都タワーホテル（ハイブリッド開催）

「生殖医学研究会 若年者への月経困難症治療の実際～将来の妊娠を見据えて～」

IDAクリニック

院長 井田憲蔵

「生殖関連ホルモンに関する最近の話題—月経困難症治療を含めて—」

徳島大学大学院医歯薬学研究部

産科婦人科学分野

教授 岩佐 武

京産婦医会・滋賀県産科婦人科医会

NHSシンポジウム

令和5年4月23日 京都テルサ（WEB）

「新生児聴覚スクリーニング導入20年が経過して—現状と課題—」

岡山大学病院聴覚支援センター

准教授 片岡祐子

「新生児スクリーニングとその後の対応」

東京大学医学部付属病院 耳鼻咽喉科・

頭頸部外科

准教授 樫尾明憲

第1回 産婦人科良疾患治療研究会

令和5年6月9日 ホテルオークラ京都

（ハイブリッド開催）

「若年者の子宮筋腫の治療方針」

「周閉経期の子宮筋腫の治療方針」

シンポジウム

「こんなときどうする？悩ましい子宮筋腫治療」

洛和会音羽病院産婦人科

部長 伊藤美幸

大津赤十字病院産婦人科第一

部長 藤田浩平, 他4名

京産婦医会 鉄欠乏性貧血治療を考える会

令和5年6月10日 ホテルオークラ京都（WEB）

「産科危機的出血への対応と周産期鉄欠乏性貧血治療の実際」

京都府立医科大学大学院医学研究科

女性生涯医科学

准教授 藁谷深洋子

京産婦医会 6月学術研修会

令和5年6月24日 リーガロイヤルホテル

（ハイブリッド開催）

「月経困難症とQOL～正しい情報をわかりやすく伝えるため、産婦人科医ができることは？～」

千葉大学大学院医学研究院生殖医学

教授 甲賀かをり

京都母性衛生学会学術集会

令和5年7月8日 京都府立医科大学図書館ホール

「『分娩誘発の新機軸』～当院におけるジノプロストン腔内留置用製剤の導入と定着化～」

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科

講師 今井健史

京産婦医会・京都府保険医協会

産婦人科診療内容向上会

令和5年8月5日 ホテルオークラ京都

（ハイブリッド開催）

「保険請求の留意事項と最近の審査事情」

支払基金京都支部・足立病院

副院長 井上卓也

「女性の日々の不調に対する漢方」

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター

医局長 堀場裕子

第1回 婦人科がんサポーターシップケア研究会

学術セミナー

令和5年9月7日 京都大学（WEB）

「卵巣癌の薬物療法 ～アドヒアランスをふまえて～」

大阪医科薬科大学 婦人科・腫瘍科

講師 藤原聡枝

「脆弱性を有する婦人科腫瘍の治療」

福井大学医学部 産科婦人科学

教授 吉田好雄

京都温知会 第24回 京都女性のヘルスケア研究会

令和5年9月23日 京都タワーホテル

(ハイブリッド開催)

「精子免疫の過去・現在・未来」

兵庫医科大学 産科婦人科学講座

教授 柴原浩章

京都婦人科鏡視下手術研究会

令和5年11月25日 ハートンホテル

「いままでの子宮鏡 これからの子宮鏡」

順天堂大学医学部附属 順天堂東京江東高齢者

医療センター

教授 齊藤寿一郎

京産婦医会 9月学術研修会

令和5年9月30日 ホテルオークラ京都

「子宮内膜症の診療は面白い」

京都市立病院産婦人科

部長 小芝明美

京都産婦人科医会 12月学術研修会

令和5年12月10日 ホテルオークラ京都

(ハイブリッド開催)

「婦人科がん診療—UP date—」

京都大学医学部 婦人科学産科学教室

教授 万代昌紀

京都産科婦人科学会 令和5年度学術集会

令和5年10月21日 京都府立医大看護学学舎

(ハイブリッド開催)

「プレコンセプションケアと葉酸」

山口県立総合医療センター センター長

総合周産期母子医療センター 遺伝診療科診療

部長

佐世正勝

京産婦医会貧血の診断と治療セミナー

令和6年1月27日 京都経済センター

(ハイブリッド開催)

「婦人科周術期管理における鉄欠乏性貧血治療」

国立病院機構金沢医療センター 産科・婦人科

部長 野島俊二

第16回 京都産婦人科救急診療研究会

令和5年10月29日 京都府立医科大学 学内スキル

スラボ／図書館講堂 (ハイブリッド開催)

「当院で経験した産科急変疾患」

京都大学医学部 婦人科学産科学教室

助教 千草義継

「妊産婦死亡の現状と課題」

昭和大学医学部 産婦人科学講座

教授 関沢明彦

京産婦医会 地区基幹病院小児科医師ならびに産婦人科医師との懇談会

令和6年2月3日 (WEB)

「新生児拡大マスから始まる免疫不全症診療」

京都府立医科大学 小児科学

准教授 秋岡親司

京都府医師会母体保護法指定医師研修会

令和6年2月10日 京都府医師会館

「人工妊娠中絶における医療倫理～法的な安全・ペイシエントハラスメント」

日本産婦人科医会

会長 石渡 勇

京都産婦人科医会 両丹地区懇談会

令和5年11月18日 舞鶴グランドホテル

(ハイブリッド開催)

「腫瘍としての子宮内膜症—謎は解き明かされるのか?」

京都大学医学部 婦人科学産科学教室

教授 万代昌紀

京都府母と子のメンタルヘルスケア研究会入門編

令和6年3月9日 京都府立医科大学

「アタッチメント理論を理解した周産期メンタルヘルスケア～私たち支援者が妊産婦の心の安全基地になる～」

メンタルクリニックあいりす

院長 吉田敬子

【大阪府】

京産婦医会 第4回京都がんと生殖医療研究会

令和6年3月16日 京都大学杉浦地域医療研究センター

「KOF-net 男児から成人男性までの、待ったなしの妊孕性温存の最前線」

獨協医科大学埼玉医療センター 国際リプロダクションセンター

特任教授 岡田 弘

第23回 産婦人科手術療法・周術期研究会

令和6年3月23日 TKP 京都四条駅前カンファレンスセンター（ハイブリッド開催）

「産科手術における最近の話題」

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
産科婦人科

教授 三浦清徳

京産婦医会 令和5年度期末特別講演会令和6年3月30日 ホテルオークラ京都
（ハイブリッド開催）

「性差を加味した女性医療～更年期以降を中心に」

福島県立医科大学付属病院 性差医療センター
教授 小宮ひろみ**COVID-19感染症5類化後の対応についての講習会**

令和5年4月15日 アートホテル大阪

「新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけ変更に伴う大阪府の対応について」

大阪府健康医療部保健医療室

副理事 浅田留美子

「新型コロナウイルス感染症対策、これまでの経過と今後のOGCSの役割」

OGCS運営委員会

委員長 吉松 淳

「コロナウイルス5類移行に向けての対応」

大阪母子医療センター

看護師長、感染管理認定看護師

飯野江利子

第1回 周産期医療研修会

令和5年5月20日 大阪府医師会館

（ハイブリッド開催）

「NICU入院児の親への臨床心理的援助」

大阪公立大学大学院 生活科学研究臨床心理学
コース

准教授 長濱輝代

「精神疾患、発達特性をもつ妊産婦、親への支援」

兵庫医科大学 精神科神経科

講師 清野仁美

第2回 周産期医療研修会

令和5年7月1日 大阪府医師会館

（ハイブリッド開催）

「健康な【性】を育む性教育」

女性クリニックWe! TOYAMA

代表 種部恭子

「自らのあり方を選ぶ力をつける性教育」

北翔大学教育文化部教育学科

准教授 野口直美

第36回 健保指導講習会

令和5年7月6日 大阪府医師会館

「審査面より」

審査委員 元林和彦
「指導面より」

審査委員 笠原幹司
「日産婦医会医療保険委員会及び日産婦医会近畿
ブロック医療保険協議会報告」
社保問題委員会
理事 西尾幸浩
「地区社保委員から提出テーマより」
社保・国保審査委員

令和5年度 母体保護法指定医師研修会

令和5年7月15日 大阪府医師会館
(ハイブリッド開催)
「我が国の人工妊娠中絶の動向と今後」
公益社団法人日本産婦人科医会
副会長 中井章人
「人工妊娠中絶薬の使用経験」
医療法人定生会 谷口病院
院長 谷口 武
「母体保護法について」
大阪府医師会
理事 笠原幹司

第3回 周産期医療研修会

令和5年10月28日 大阪府医師会館
(ハイブリッド開催)
「新生児マスキューリングの最前線」
大阪公立大学医学部 発達小児医学
教授 濱崎考史
「新生児聴覚スクリーニングと難聴児の早期療育」
大阪母子医療センター 耳鼻咽喉科
主任部長 岡崎鈴代

第3回 大阪女性ヘルスケア研究会

令和5年11月11日 (WEB)
「鉄の力～妊産婦の鉄欠乏性貧血に向き合う～」
大阪公立大学大学院医学研究科 女性生涯医学
准教授 三枚卓也
「わが国の出生コホート研究から得られた知見と
課題」
福島県立医科大学 ふくしま子ども・

女性医療支援センター
教授 西郡秀和

母子感染 (CMV, HTLV-1) に関する講習会

令和6年1月20日 アートホテル大阪ベイタワー
(ハイブリッド開催)
「新生児聴覚スクリーニングの新たな臨床的意
義：サイトメガロウイルス難聴の早期診断・早
期治療」
日本大学医学部小児科学系 小児科学分野
教授 森岡一朗
「HTLV-1母子感染予防対策マニュアル第2版の
理解と最新の知見」
JR大阪鉄道病院 血液内科
部長 高 起良

令和5年度 家族計画母体保護法指導者講習会

令和6年2月1日 (WEB)
「人工妊娠中絶に関する法律上の諸問題～刑法等
改正を踏まえて」
白水法律事務所
弁護士 鶴飼万貴子

第4回 周産期医療研修会

令和6年2月17日 大阪府医師会館
(ハイブリッド開催)
「周産期の死～家族のグリーフとケア～」
日本グリーフ&ビリーブメント学会
京都産業大学学生相談室
理事, 主任カウンセラー 米虫圭子
「周産期の死～医療者が家族を支えるために～」
医療福祉センターさくら (小児科医)
和田 浩

第4回 大阪女性ヘルスケア研究会

令和6年3月16日 KAKENビル
(ハイブリッド開催)
「帝王切開癒痕症候群の病態と治療」
滋賀医科大学産科学婦人科学講座
准教授 辻俊一郎

「HRT再考」

大阪大学大学院医学系研究科 産科婦人科学教室

准教授 澤田健二郎

【奈良県】

奈良県医師会 母体保護指定医師研修会

令和5年6月8日 奈良県医師会館

「新型コロナを含めた感染症の最近のトピックス」

奈良県立医科大学 感染症センター

教授 笠原 敬

「令和4年度日本医師会家族計画・母体保護法指導者講習会伝達講習会」

奈良県産婦人科医会

理事 原田直哉

「令和4年度日産婦医会母体保護法に関する実務者全国会議伝達講習会」

奈良県産婦人科医会

会長 赤崎正佳

奈良県産婦人科医会学術講演会

令和5年7月27日 (WEB)

「産婦人科領域における鉄欠乏性貧血を再考する」

富山大学学術研究部医学系 血液内科学

教授 佐藤 勉

令和5年度 学術講演会

令和5年8月5日 奈良県医師会館

一般講演

1. 繰り返す胆石疝痛発作妊婦に妊娠28週で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した1例
西岡和弘¹⁾, 水野成人²⁾, 木村 豊³⁾,
橋口康弘¹⁾, 岸本佐知子¹⁾, 大井豪一¹⁾
(近畿大学奈良病院 産婦人科¹⁾, 消化器内科²⁾, 消化器外科³⁾)
2. TOLAC希望で子宮破裂に至った2症例の検討
美並優希, 牧野佑子, 竹田佳奈, 脇 啓太,
上林潤也, 樋口 渚, 三宅龍太, 市川麻祐子,
赤坂珠理晃, 川口龍二, 木村文則
(奈良県立医科大学)
3. 当院におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染疑い症例の管理および先天性CMV感染例についての検討
綾野沙羅, 石橋理子, 岡本美穂, 笹森博貴,
福井寛子, 渡辺しおか, 吉元千陽, 佐道俊幸,

喜多恒和

(奈良県総合医療センター)

4. コルヒチンが著効し家族性地中海熱と診断した1例

中澤 遼, 辻あゆみ, 西川実沙, 野口武俊,
堀江清繁

(大和高田市立病院)

5. 新型コロナウイルスワクチン接種後に発症していた特発性血小板減少性紫斑病により術後の止血に難渋した1例

藤井 肇¹⁾, 原田直哉¹⁾, 延原一郎¹⁾,
春田典子¹⁾, 東浦友美¹⁾, 赤坂往倫範¹⁾,
金子直也²⁾

(市立奈良病院 産婦人科¹⁾, 血液・腫瘍内科²⁾)

6. 早発卵巣不全患者にPFC-FD卵巣注入を行い、妊娠成立となった1例

今中聖悟, 橋本平嗣, 小林 浩

(ミズクリニクメイワン)

7. 回収袋で回収できなかった巨大子宮筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘術の1例

奥口聡美¹⁾, 鈴木聡一郎¹⁾, 曾山浩明¹⁾,

吉田剛祥¹⁾, 谷口文章¹⁾, 原田清行²⁾

(高の原中央病院¹⁾, はらだ医院²⁾)

8. 子宮体癌再発との鑑別が困難であったリンパ節腫大の1例

原岡優子, 住友理浩, 小山御咲, 山本美紗子,
田中梓菜, 富田裕之, 宇治田麻里,

松下克子

(天理よろづ相談所病院)

9. MyoSure ティッシュリムーバルデバイスを用いた子宮鏡手術の導入例

竹田佳奈, 福井陽介, 岩井加奈, 山本皇之祐,
松岡基樹, 西川恭平, 杉本澄美玲, 河原直紀,
山田有紀, 川口龍二, 木村文則

(奈良県立医科大学)

10. 子宮内膜症の非ホルモン療法へのアプローチ
小林 浩, 今中聖悟

(ミズクリニクメイワン)

特別講演

「病態とエビデンスから考える子宮内膜症・子宮筋筋症へのベストアプローチ」

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

産科婦人科学

准教授 北島道夫

奈良県医師会母体保護指定医師研修会

令和5年8月19日 奈良県医師会館

「新型コロナを含めた感染症の最近のトピックス」

奈良県立医科大学 感染症センター

教授 笠原 敬

「令和4年度日本医師会家族計画・母体保護法指導者講習会伝達講習会」

奈良県産婦人科医会

理事 原田直哉

「令和4年度日産婦医会母体保護法に関する実務者全国会議伝達講習会」

奈良県産婦人科医会

会長 赤崎正佳

奈良県産婦人科医会学術講演会

令和5年10月26日 (WEB)

「冷えが原因で起こる症状に対する漢方治療」

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター

助教・医局長 堀場裕子

奈良県産婦人科医会 超音波セミナー

令和5年11月25日 奈良県医師会館

「妊婦健診では木も見て森も見て」

神戸大学大学院医学研究科外科系講座 産科婦人科学分野

講師 今福仁美

「産婦人科外来における経膈超音波の活用」

順天堂大学医学部附属浦安病院 産婦人科

特任教授 吉田幸洋

奈良県産婦人科医会 婦人科がん Total Care Seminar

令和6年1月11日 THE KASHIHARA

(ハイブリッド開催)

「子宮体がんの最近の話題」

奈良県総合医療センター 産婦人科

副部長 伊東史学

「あらためて婦人科がんにおける神経障害性疼痛を考える」

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学

教授 梶山広明

第112回 臨床カンファレンス・第14回婦人科腫瘍疾患検討会

令和6年3月12日 奈良県コンベンションセンター
一般講演

1. 子宮頸管ポリープ様に発育した横紋筋肉腫の1例
西岡和弘, 若狭朋子, 橋口康弘, 岸本佐知子, 大井豪一
(近畿大学奈良病院)
2. 当科で経験した神経内分泌癌の2例
中澤 遼, 西川実沙, 山脇愛香, 辻あゆみ, 野口武俊, 堀江清繁
(大和高田市立病院)
3. 急速に増大する産後腔壁血種の対応について
水田裕久, 丸山祥代, 南 理志
(大和郡山病院)
4. 化学療法にて過敏性反応を生じ、前投薬であるデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液が第一被疑薬と考えられた3症例
岡本美穂, 竹田善紀, 野 沙羅, 黒瀬苑水, 新納恵美子, 伊東史学, 谷口真紀子, 豊田進司, 喜多恒和, 佐道俊幸
(奈良県総合医療センター)
5. CTガイド下の生検が有用であった腔原発悪性リンパ腫および転移性子宮癌の2症例
東浦友美¹⁾, 穴井 洋²⁾, 春田典子¹⁾, 藤井 肇¹⁾, 赤坂往倫範¹⁾, 延原一郎¹⁾, 原田直哉¹⁾
(市立奈良病院産婦人科¹⁾, 放射線科²⁾)
6. 診断と治療に苦慮した頸部筋腫を合併した子宮頸癌の1例
市川尚寛, 富田裕之, 原岡優子, 川本佳与子, 田中梓菜, 松下克子, 宇治田麻里, 住友理浩

(天理よろづ相談所病院)

7. 腹腔鏡手術で診断・治療した子宮円靱帯の平滑筋腫の1例
奥口聡美, 鈴木聡一郎, 曾山浩明, 吉田剛祥, 谷口文章
(高の原中央病院)
8. 妊孕性温存手術を選択した子宮びまん性平滑筋腫症の1例
西川恭平, 山本皇之祐, 福井陽介, 杉本澄美玲, 河原直紀, 岩井加奈, 山田有紀, 川口龍二, 木村文則
(奈良県立医科大学)

特別講演

「帝王切開癒痕症候群の今昔」

滋賀医科大学 産科学婦人科学講座

教授 村上 節

【和歌山県】**和歌山県予防接種セミナー**

令和5年5月18日（WEB）

講演

「HPVワクチンの最新情報～勧奨再開および9価導入の今、何を伝え何を行うべきか～」

和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室

教授 井篁一彦

和歌山Gynecologyオンラインセミナー

令和5年5月25日（WEB）

講演～GnRHアンタゴニストによる良性子宮疾患治療～
「当院でのGnRHアンタゴニスト使用症例の検討」

日本赤十字社和歌山医療センター産婦人科

恩地孝尚

「当院でのGnRHアンタゴニストの術前使用の有用性についての検討」

和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室

助教 八幡 環

特別講演

「子宮内膜症と子宮筋腫の新しい薬物治療」

鳥取大学

理事、副学長 原田 省

Ovarian Cancer Seminar in wakayama

令和5年6月1日（WEB）

講演

「何を考え、何を重要視するか～患者さんのための維持療法選択～」

弘前大学大学院医学研究科 産科婦人科学講座

教授 横山良仁

第177回 和歌山市医師会産婦人科部会研修会

令和5年6月10日 ホテルアバローム紀の国

（ハイブリッド開催）

講演

「産婦人科領域における鉄欠乏性貧血を再考する」

富山大学学術研究部医学系 血液内科学

教授 佐藤 勉

第148回 近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会令和5年6月17～18日 ホテルアバローム紀の国
（オンデマンド配信）

一般講演 89題

ランチョンセミナー 6題

教育セミナー 6題

講演 感染対策

「見えていますか、今そこにある危機～院内感染対策の基本と実際～」

和歌山県立医科大学 臨床感染制御学講座

教授 小泉祐介

講演 指導医講習会

「医師の働き方改革と産婦人科専門医制度」

近畿大学医学部 産科婦人科学教室

教授 松村謙臣

和歌山婦人科癌フォーラム

令和5年6月21日（WEB）

講演

「PDS ROを目指した取り組み」

日本赤十字社和歌山医療センター 産婦人科

西松謙一

「卵巣がんにおけるHRD検査の現状」

和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室

助教 岩橋尚幸

特別講演

「進行卵巣がんの治療戦略～PAOLAレジメンに期待すること～」

千葉大学医学部附属病院 婦人科

診療准教授 楯 真一

第20回 和歌山県母性衛生学会総会・学術集会

令和5年7月1日（WEB）

【学術集会テーマ】「母性って？ 父性って？
～親になる過程を支える～」**特別講演**

「『親となる』ことをめぐって一生涯発達の視点から」

和歌山県立医科大学附属病院

公認心理師 北野尚子

和歌山県産婦人科医会学術講演会

令和5年7月5日（WEB）

特別講演

「女性の鉄欠乏性貧血を考える」

太田郁子ウィメンズクリニック

院長 太田郁子

特別講演

「プレコンセプションケア～漢方にできること～」

関西医科大学総合医療センター 産婦人科・漢方外来

梶本めぐみ

和歌山婦人科腫瘍研究会2023

令和5年7月19日（WEB）

講演 I

「医師の働き方改革 制度開始まであと半年」

大阪大学大学院医学系研究科

産科学婦人科学教室

助教 中川 慧

講演 II

「生物学的特性を踏まえた卵巣がん治療の考え方～手術と薬物治療の視点から～」

名古屋大学大学院 医学系研究科 産婦人科学

教授 梶山広明

第59回 和歌山周産期医学研究会

令和5年9月9日（WEB）

一般演題 5題

特別講演

「胎児治療の現状」

大阪府立病院機構 大阪母子医療センター

周産期医療部門

産科副部長 山本 亮

HRT Web Seminar in Wakayama

令和5年10月12日（WEB）

特別講演

「ホルモン補充療法のリスク・ベネフィット～HRTガイドライン2017年度版改定に向けて～」

愛知医科大学 産婦人科学教室

教授 若槻明彦

和歌山県医師会母体保護法指定医師研修会

令和5年7月22日（WEB）

演題

「母体保護法の法的課題～配偶者同意を中心に」

ひだか病院 産婦人科

曾和正憲

演題

「令和4年度近産婦医療安全部会報告～近畿地区における医事紛争、妊産婦死亡、医療事故・偶発事例報告の動向～」

しこねクリニック

院長 重根俊彦

講演

「胎児心エコースクリーニング」

日本赤十字社和歌山医療センター 産婦人科

医長 山西 恵

和歌山婦人科癌フォーラム

令和5年12月1日 ホテルアバローム紀の国（ハイブリッド開催）

「進行卵巣がん治療の治療向上を目指して」

特別講演（手術手技）

「当院における進行卵巣高異型度漿液性癌の手術成績と予後」

近畿大学医学部 産科婦人科学教室

主任教授 松村謙臣

特別講演（薬物療法）

「卵巣がん初回薬物療法のアップデート～PAOLA-1レジメンのセーフティマネージメントも含めて～」

鹿児島大学医学部 産科婦人科学教室

教授 小林裕明

第178回 和歌山市医師会産婦人科部会研修会

令和5年8月26日 和歌山ビッグ愛

（ハイブリッド開催）

第179回 和歌山市医師会産婦人科部会研修会

令和5年12月2日 和歌山ビッグ愛

(ハイブリッド開催)

オープニングリマークス

「月経時の激しい腹痛や貧血をきたした3症例」

はまだ産婦人科

理事長 濱田寛子

特別講演

「産婦人科診療で出会う家族性地中海熱」

信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原
病内科

講師 岸田 大

講演Ⅱ

「卵巣がんにおけるVEGF阻害意義と日常診療に
おけるペバシズマブの位置づけ」

北海道大学大学院医学院 産婦人科学教室

教授 渡利英道

第180回 和歌山市医師会産婦人科部会研修会

令和6年1月17日 (WEB)

演題

「ホルモン補充療法と骨～女性医学からみた生涯
の骨の管理～」

新潟市民病院患者総合支援

センター長、産科部長 倉林 工

子宮頸がん検診従事者研修会

令和6年1月27日 ホテルアバローム紀の国

概況説明

「和歌山県における子宮頸がんの状況について」

和歌山県福祉保健部健康局健康推進課

がん・疾病対策班医療技師 西野弥生

講演

「子宮頸がん検診の精度管理と最近の話題」

医療法人財団順和会

赤坂山王メディカルセンター

院長 青木大輔

和歌山婦人科腫瘍研究会2024

令和5年3月6日 (WEB)

講演Ⅰ

「これからの時代に合うデジタルを活用した医療
連携体制の構築と事例紹介」

岡山大学病院 産科婦人科

講師 牧 尉太

【兵庫県】

第1回 アジア生殖免疫学会

令和5年4月8～9日 神戸国際会議場

Special Lecture1

“Immunotherapy for reproductive failure women in Korea: present and future”

Department of Obstetrics and Gynecology,
Konyang University, South Korea professor

Sung-Ki Lee

Special Lecture3

“Placental-microbial interactions; Possible roles of endometrial commensals in trophoblast invasion and placental barrier against pathogenic viruses”

日本大学医学部 病態病理学系微生物学分野

教授 早川 智

Special Lecture4

“NK Cell and Pregnancy Immune Tolerance”

Obstetrics and Gynecology Hospital, FuDan
University professor Meirong Du

Special Lecture6

“Endometrial gene expression in women with reproductive failure”

Director, Reproductive Medicine and Immunology, Professor of Obstetrics and Gynecology and Professor of Microbiology and Immunology at Chicago Medical School at Rosalind Franklin University of Medicine and Science

Joanne Y. Kwak-Kim

特別演題 4題

ランチョンセミナー 4題

第20回 阪神婦人科・内分泌研究会

令和5年4月22日 ホテルヒューイット甲子園

(ハイブリッド開催)

「がんサバイバー女性のこれからを支えるヘルスケア～HRTを中心に～」

東京歯科大学市川総合病院産婦人科

准教授 小川真理子

「産婦人科における骨粗鬆診療最前線」

横浜労災病院女性ヘルスケア

部長 茶木 修

特別講演 2題

神戸市産婦人科医会総会後講演会

令和5年5月20日 神戸市医師会会館

「知らないで診断できない！？～気を付けたい産科疾患～」

大阪公立大学大学院医学研究科女性生涯医学

教授 橘 大介

特別講演 1題

尼崎市産婦人科医会学術講演会

令和5年5月20日 都ホテル尼崎

「本邦の女性の考え方のくせを知る～OC/LEP製剤内服の意思決定支援～」

大阪大学大学院 医学系研究科 産科婦人科学教室

講師 上田 豊

「今、改めて妊娠高血圧症候群を考える」

熊本大学大学院 生命科学研究部 産科婦人科学

講座

教授 近藤英治

特別講演 2題

第26回 西宮市・芦屋市産婦人科医会研修会

令和5年5月25日 ホテルヒューイット甲子園

「地域の周産期医療体制のこれから～モバイル分娩監視装置がもたらす変化～」

埼玉医科大学大学産婦人科

准教授 田丸俊輔

特別講演 1題

一般演題 2題

明石・加古川・高砂産婦人科医会学術講演会

令和5年5月27日 グリーンヒルホテル明石

(ハイブリッド開催)

「HPVワクチンの最新情報～勧奨再開および9価導入の今、何を伝え何を行うべきか～」

和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室

教授 井篁一彦

特別講演 1題

第21回 兵庫産婦人科内視鏡手術懇話会

令和5年6月3日 神戸国際会館

(ハイブリッド開催)

「生殖医療に外来子宮鏡を取り入れるには？」

東京大学大学院 医学系研究科 産婦人科学講座

准教授 平池 修

特別講演 1題

一般演題 4題

姫路産婦人科医会学術講演会

令和5年6月8日 ホテル日航姫路

(ハイブリッド開催)

「女性ヘルスケアから考える産婦人科医療～エクトールの有効性と安全性の科学的検証～」

九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学

教授 加藤聖子

特別講演 1題

令和5年度 西宮市・芦屋市産婦人科医会研修会

令和5年7月1日 ホテルヒューイット甲子園

(ハイブリッド開催)

「月経随伴症状—今の治療は、未来をも拓く—」

京都大学医学部 婦人科学産科学教室

助教 江川美保

特別講演 1題

第15回 兵庫県婦人科がん診療連携懇話会

令和5年7月1日 スペースアルファ三宮

「低侵襲手術が今後向かう先は？」

三重大学大学院 医学系研究科 産科婦人科学

准教授 近藤英司

特別講演 1題

一般演題 1題

第16回 尼崎性教育講演会

令和5年7月13日 尼崎市中央北生涯学習プラザ

(ハイブリッド開催)

「感染症、予防接種、そして性教育」

神戸大学大学院 医学研究科・医学部微生物感

染症学講座 感染治療学分野

教授 岩田健太郎

特別講演 1題

HPV Vaccine Update Seminar

令和5年7月22日 都ホテル尼崎

(ハイブリッド開催)

「子宮頸がん患者の悲劇を繰り返さないために」

鹿児島大学医学部 産科婦人科学教室

教授 小林裕明

特別講演 1題

第97回 兵庫県産科婦人科学会オンラインセミナー

令和5年8月5日 (WEB)

1) 「卵巣がん治療 2023 up to date」

関西ろうさい病院 副院長, 産婦人科部長

伊藤公彦

2) 「月経困難症から子宮内膜症まで患者様に合わせた治療選択～臨床現場での取り組み～」

ジュノ・ヴェスタクリニック八田 院長

八田真理子

3) 「産科医による超音波検査～外来から分娩室まで～」

九州大学婦人科産科学教室

准教授 藤田恭之

4) 「インフォームド・コンセントの要件」

慶応義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

教授 前田正一

特別講演 4題

第97回 兵庫県産科婦人科学会

令和5年8月6日 兵庫県医師会館

ランチョンセミナー

「産婦人科領域における鉄欠乏性貧血の治療戦略」

九州大学大学院 医学研究院

生殖病態生理学分野

教授 加藤聖子

特別講演

「プレコンセプションケアとしての婦人科疾患の取り扱い」

特別講演 1題

ランチョンセミナー 1題

JSAWI第24回シンポジウム

令和5年9月1～2日 淡路夢舞台国際会議場
(ハイブリッド開催)

教育講演Ⅰ 腹膜播種の神髄へ

「播種のメカニズムから治療まで」

名古屋大学大学院医学系研究科

産科婦人科学講座

教授 梶山広明

「PET—MRIから見た腹膜播種」

福井大学 放射線医学教室

教授 辻川哲也

教育講演Ⅱ 取扱規約 病理編の徹底理解

「子宮頸癌、体癌について」

熊本大学病理診断科

教授 三上芳喜

「卵巣癌について」

東京慈恵会医科大学 病理学講座

教授 清川貴子

教育講演 2題

ワークショップ 2題

教育セミナー 1題

尼崎市産婦人科医会学術講演会

令和5年9月30日 都ホテル尼崎

「実践！思春期女子の月経困難症治療

～スムーズなLEP処方のために～」

アトラスレディースクリニック

院長 塚田訓子

特別講演 1題

令和5年度 兵庫産婦学会WEB保険講習会

(シンポジウム)

令和5年10月2～9日 (WEB)

「基本診療料・医学管理料について」

県立西宮病院 副院長, 社保審査委員

信永敏克

「検査について」

レディースクリニック横田 院長,

国保審査委員

横田 光

「不妊治療の保険適応について」

甲南医療センター 副院長, 社保審査委員

森田宏紀

「投薬について」

済生会兵庫県病院 院長, 社保審査委員

左右田裕生

「総括」

甲南医療センター 副委員長, 社保審査委員

森田宏紀

第60回 阪神周産期勉強会

令和5年10月19日 西宮市民会館

「一誤診から説明義務違反まで—外来診療における医療事故のメカニズムを考える！」

近畿大学病院安全管理部長 教授,

近畿大学血液・膠原病内科 教授

辰巳陽一

特別講演 1題

一般演題 5題

令和5年度 日産婦医会・医療保険・運営合同委員会

令和5年10月26日 兵庫県医師会館

「HRT知識のアップデート」

野崎ウイメンズクリニック

院長 野崎雅裕

特別講演 1題

神戸市産婦人科医会総会後 第2回学術講演会

令和5年11月3日

「産科アップデート～それエビデンスあるの？～」

神戸大学大学院 医学研究科外科系講座

産科婦人科学分野

特命教授 谷村憲司

特別講演 1題

西宮市・芦屋市産婦人科医会合同学術講演会

令和5年11月16日 ホテルヒューイット甲子園

「新時代の不妊症管理」

関西医科大学医学部 産科学・婦人科学

教授 岡田英孝

特別講演 1題

明石・加古川・高砂産婦人科医会学術講演会

令和5年11月25日 グリーンヒルホテル明石

(ハイブリッド開催)

「multidisciplinaryな周産期ケアを展望する～診療科を超えた多職種連携～」

クリニックちえのわ (心療内科・精神科)

院長 山田嘉則

特別講演 1題

第3回 兵庫県周産期メンタルヘルス事例検討会

令和5年11月26日 兵庫県医師会

「周産期メンタルヘルスにおける看護職の関りと連携」

兵庫看護大学看護学

部長 工藤美子

「兵庫県での母子保健の取り組み」

兵庫県保健医療部健康増進課

課長 山下久美

特別講演 2題

ワークショップ

令和5年度 兵庫県立こども病院周産期医療センター研修会

令和5年12月2日 兵庫県医師会館

「“とりあえず冷蔵庫”が医療で通用しない5つの理由と，“ならばとりあえずどうするか”，を一緒に考える勉強会」

名古屋市立大学医学研究科 新生児・小児医学分野

准教授 岩田欧介

特別講演 1題

一般演題 3題

姫路産婦人科医会学術講演会

令和5年12月14日 ホテル日航姫路

「産科危機出血 超急性期から回復期までの管理」

立岩産婦人科医院

院長 立岩洋一

特別講演 1題

日本産科婦人科内視鏡学会 第3回拡大学術研修会

令和6年1月14日 神戸国際会議場

(ハイブリッド開催)

モーニングセミナー

1) 「登録による医療安全への道」

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

教授 山上 亘

2) 「普及と教育を医療安全面から」

岐阜大学医学部附属病院 産婦人科

主任教授 磯部真倫

アフタヌーンセミナー

1) 「合併症を防ぐための腹腔鏡手術」

慶応技術大学医学部 産婦人科学教室

助教 林 茂徳

2) 「合併症を防ぐためのロボット支援手術」

札幌医科大学産婦人科

講師 松浦基樹

特別演題 2題

ランチョンセミナー 2題

第142回 播州産婦人科セミナー

令和6年1月20日 ホテルモントレ姫路

「STDの診断と治療～急増している梅毒を中心に～」

神戸大学大学院 医学研究科 医療創成工学専攻
医療機器学体内医療機器学

教授 重村克己

特別講演 1題

西宮市産婦人科医会研修会

令和6年1月25日 西宮市神社会館

(ハイブリッド開催)

「産前産後のメンタルケアと漢方薬の役割」

社会医療法人愛育会 福田病院

病院長 河上祥一

一般演題 1題

令和5年度 神戸市産婦人科医会第3回学術講演会

令和6年2月10日 神戸市医師会館

(ハイブリッド開催)

「女性診療における統合医療～健康食品・サプリメントを考える～」

旭川医科大学産婦人科

教授 加藤育民

特別講演 1題

第143回 播州産婦人科セミナー

令和6年2月17日 ホテルモントレ姫路

「HPVワクチンの最新情報～今、何を伝え何を行うべきか～」

和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室

教授 井篁一彦

特別講演 1題

第10回 阪神産婦人科フォーラム

令和6年2月17日 ホテル竹園芦屋

「妊娠糖尿病 Update ―プレコンの視点より―」

愛媛大学大学院 医学系研究科 産科婦人科学

教授 杉山 隆

特別講演 1題

一般演題 2題

第16回 北神三田産婦人科連携フォーラム

令和6年2月17日 サンパルス六甲

「ロボット手術と腹腔鏡手術の両立、そして融合へ」

神戸大学大学院 医学研究科外科系講座 産科婦人科学分野

助教 長又哲史

特別講演 1題

令和5年度 家族計画・母体保護法指導者講習会に伴う伝達講習会

令和6年2月25日、3月23日 兵庫県医師会館

(ハイブリッド開催)

「新たな潮流のなかで母体保護法指定医師が取り

組むべきこと」

兵庫県医師会 母体保護法指定医師審査委員会

委員長 信永敏克

兵庫県医師会 母体保護法指定医師審査委員会

副委員長 野原 当

一般演題 4題

兵庫県産科婦人科学研修会

令和6年2月25日 兵庫県医師会館

(ハイブリッド開催)

「地域に根差した医療：地域医療の実践に必要なこと」

神戸大学大学院 医学研究科 地域医療学講座

特命教授 岡山雅信

特別演題 1題

第9回 神戸市立医療センター中央市民病院総合周産期医療センター オープンカンファレンス

令和6年3月2日 神戸市立医療センター中央市民病院 (ハイブリッド開催)

「母体急変と産科麻酔」

兵庫医科大学 麻酔科学・疼痛制御科学講座

臨床教授 狩谷伸亨

特別演題 1題

一般演題 6題

AGMC周産期センター・オープンカンファレンス

令和6年3月9日 県立尼崎総合医療センター

「周産期感染症の最近の話題と感染対策」

尼崎総合医療センター 小児救急・感染対策室

伊藤雄介

特別演題 1題

一般演題 5題

令和5年度 兵庫県生殖・周産期医療協議会並びに講演会

令和6年3月14日 (WEB)

「当院のプレコンセプション外来の実情」

神戸大学大学院 医学研究科外科系講座

産科婦人科学分野

講師 今福仁美

特別講演 1題

令和5年度 周産期医療事例検討会

令和6年3月16日 兵庫県医師会館

「周産期領域における遺伝カウンセリング」

神戸大学医学部附属病院 遺伝子診療部

認定遺伝カウンセラー/看護師

田中敬子

特別講演 1題

一般演題 10題

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」）、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形式等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、直ちに掲載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、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、500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Keywords（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。原稿は原則として、「原著」は7000字以内および図表7点以内、「症例報告」は5000字以内および図表5点以内とする。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）、Keywords（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500字以内の和文抄録を同時に提出すること。

- b. 体裁：原稿は原則として、「原著」は3500ワード以内および図表7点以内、「症例報告」は2000ワード以内および図表5点以内とする。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典順に番号を打って記載する(例：¹⁾, ¹⁻⁵⁾, ^{1,5)})。篇末には典順に次の要領でまとめる。

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

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

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

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

b. 単行本：著者名：書名、開始頁-終了頁、出版社、発行地、発行西暦年。

例：大熊輝夫：現代臨床精神医学。p57-71，金原出版，東京，2005。

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

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

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

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

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

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

8. 研究部会記録投稿形式

1) 投稿の方法は電子投稿に限る。

<http://mc.manuscriptcentral.com/kinsanpu>にアクセスし、必須事項を入力の上、表示される指示に従

って投稿すること。

2) 記載事項は和文論文に準ずる。ただし、研究部会記録には要旨は不要。

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

別冊の希望部数はシステム内で申し込むこと。

11. 掲載料

投稿料、掲載料は「一般掲載」は2万円、「特別掲載」は10万円を受理と同時に発行される電子決済で支払う。別冊代は電子決済に計上となる。

1) 研究部会記録

論文1本につき1万円を各研究部会予算より、受付締め切り後、受理となった論文数を清算し、7月末に電子決済にて支払う。

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	令和 6年 2月11日改定
	令和 6年 5月19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8月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会
委員長 松村 謙臣

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(独立行政法人科学技術振興機構)

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

「Medical Online」(株式会社メテオ)

掲載内容	15巻1号以降（一部脱落あり）：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文，診療論文，学術集会抄録（一般演題） 66巻3号以降：原著論文（臨床研究・基礎研究他），症例報告論文，総説，学術集会抄録（一般演題）
掲載画面	目次一覧，抄録，全文閲覧用PDF
公開日	刊行月の翌月予定
費用	1論文全文ダウンロード 770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/

新しい
生きるを、
創る。



独自技術で難病に挑み、
ひとりの「生きる」に希望をとどける。
ユニークな機能性食品で、
みんなの「生きる」を健やかにする。
新しい時代の、新しい生きるを、
わたしたちは、創っていく。



ABRYSVO[®]

Respiratory Syncytial Virus Vaccine



ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準 薬価基準:適用外

アブリスボ[®] 筋注用

ABRYSVO[®] intramuscular injection

組換えRSウイルスワクチン

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注) 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2024年
6月
発売予定

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「接種不適当者を含む接種上の注意」等については、電子添文をご参照ください。

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先:

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467
<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見:

0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

ABR72N002A
2024年2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、どうぞよろしく御願い申し上げます。

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

HOME | サイトマップ

学会について
学術集会・研究部会
学会誌
学会員
関連団体
会員メールアドレス登録

お問い合わせ
〒606-8300
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: 075-771-4384
FAX: 075-771-1510
Email: kinsanpu@chijin.co.jp

産科学・婦人科学の
進歩発展とともに

近畿産科婦人科学会からのお知らせ

