

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.74 No.1 2022

研 究

■原 著

妊娠34週未満の前期破水症例における，母体血清CRP値による 組織学的絨毛膜羊膜炎の予測と臨床の予後についての検討	荻野(上田)奈々他	1
子宮頸部細胞診におけるatypical glandular cells (AGC) に対する 管理方法についての検討	松原 慕慶他	12

■症例報告

術前診断できた巨大子宮筋腫を伴う子宮捻転・子宮断裂・大網捻転の1例	川俣 まり他	21
GnRHアンタゴニストは血栓症のリスクが高い子宮筋腫症例に対して有用か？ ～症例報告と文献の考察～	中井 建策他	27
異なる組織型で対照的な消化器症状を呈した卵巢カルチノイドの2例	渡邊 亜矢他	32
妊娠17週の卵巢子宮内膜症性嚢胞に対し Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) を行った1症例	水谷ひかり他	39
高熱，腹部激痛，下痢を伴う若年性女性の骨盤腹膜炎から 劇症型A群β溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) をきたした1例	岡村 千裕他	46
緊急帝王切開術により生児を得た尿管の遺残による 腹腔外巨大臍帯嚢胞と臍帯浮腫を伴った1例	家村 洋子他	51
胎児不整脈を伴った左室心室憩室の1例	宇田 葉子他	58
巨大子宮筋腫による子宮捻転を発症した高齢女性の1例	松谷 和奈他	64
内視鏡的逆行性胆管膵管造影を2度施行した総胆管結石合併妊娠の1例	石川 渚他	70
乳がん術後の補助療法としaromatase inhibitor投与中に発症した子宮体がんの1例	梅咲 直彦他	77
子宮頸部細胞診異常を契機に子宮頸部円錐切除術を行い 診断に至った若年子宮頸部腺様嚢胞癌の1例	伴 建二他	86
原発性卵巢癌に対する手術と化学療法を施行後に膵臓癌の卵巢転移と判明した1例 (英文)	越田裕一郎他	94
腹腔鏡下单純子宮全摘出術後に発症した両側卵巢捻転の1例	鈴木 直宏他	103
傍尿道嚢腫合併妊娠の1例	梅田 杏奈他	109
経腹的子宮頸管縫縮術後の前置胎盤で子宮を摘出した症例	渡辺 智之他	114
体外受精後に腫瘍の増大をきたすことなく妊娠・分娩に至った polypoid endometriosisの1例	松岡 麻理他	120
当院において治療した腹膜妊娠5例 (卵管妊娠との比較検討)	上林 翔大他	128
腹腔鏡下子宮全摘出後に可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) を発症した例	太田 裕他	136
子宮全摘術後に発生した偽性腎不全によって術中膀胱損傷が発覚した2症例	山下 優他	142
卵管切除後に生じた同側卵巢からの排卵による遺残卵管妊娠の1例	光岡真優香他	151

第74巻1号(通巻395号)
2022年2月1日発行

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
郵便振替口座／01030 3 55931

定 価／3,500円(本体) + 税

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE
Medical Online

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

THE OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN

Adv Obstet Gynecol

近 畿 産 科 婦 人 科 学 会

産 婦 の 進 歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

多発肺・肝転移を伴う化学療法抵抗性のMSI (microsatellite instability)- High卵巣明細胞癌に対してpembrolizumabが奏効した1例	清田 敦子他	157
緊急帝王切開術後のレントゲン検査で腹腔内異物との鑑別を要した ヨード油性造影剤残留の1例	細井 文子他	166
奇形腫から発生したと考えられた大腸型の腸型腺癌の1例	西川 恭平他	171
妊娠高血圧症候群を併発した胎児共存奇胎から臨床的侵入奇胎へ進展した1例	保科 涼真他	179

臨床

臨床の広場

反復着床不全と子宮内膜受容能について	羽室 明洋	188
--------------------	-------	-----

今日の問題

リンチ症候群の選択的スクリーニングの取り組み	浮田真沙世他	194
------------------------	--------	-----

会員質問コーナー

③22切迫早産でみられるamniotic fluid sludgeについて	回答／三宅 龍太	197
③23子宮移植について	回答／砂田 真澄	199

会 告

第146回総会ならびに学術集会 1/演題応募方法 2/関連学会・研究会のお知らせ 3/電子投稿・電子査読についてのお知らせ 4/著作権ポリシーについて他 5/構成・原稿締切 6

投稿規定他	201
-------	-----





RELUMINA

GnRH^{注1)}アンタゴニスト
劇薬 処方箋医薬品^{注2)}

レルミナ[®]錠 40mg

RELUMINA[®] Tablets 40mg (レルゴリクス)

薬価基準収載

注1) GnRH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン
注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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



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

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2020年2月作成

■ORIGINAL

- Prediction and clinical prognosis of histological chorioamnionitis using maternal serum CRP values in preterm rupture of membranes < 34 weeks
Nana OGINO-UEDA, et al. 1
- A study of management methods for atypical glandular cells (AGC) in cervical cytology— Motonori MATSUBARA, et al. 12

■CASE REPORT

- A case of preoperatively diagnosed uterine torsion with giant uterine fibroids, cervical wall rupture, and secondary omental torsion
Mari KAWAMATA, et al. 21
- Is GnRH antagonist useful in patients with uterine fibroids at high risk of thrombosis? -A case report and review of the literature-— Kensaku NAKAI, et al. 27
- Two cases of ovarian carcinoid tumor with different histological types and contrasting digestive symptoms ——— Aya WATANABE, et al. 32
- Successful management of decidualized ovarian endometriosis by hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) at 17 weeks of gestation
Hikari MIZUTANI, et al. 39
- A case of fulminant type A group β -streptococcal infection (STSS) of pelvic peritonitis with high fever, severe abdominal pain and diarrhea, developed in a 20-year-old healthy woman ——— Chihiro OKAMURA, et al. 46
- A case of a huge umbilical cord cyst and umbilical edema by urachal remnant
Yoko IEMURA, et al. 51
- A case of congenital left ventricular diverticulum with premature ventricular contraction ——— Yoko UDA, et al. 58
- Uterine torsion in an elderly woman with a large leiomyoma : a case report
Kazuna MATSUTANI, et al. 64
- A case of pregnancy with a choledocholithiasis treated twice by endoscopic retrograde cholangiopancreatography ——— Nagisa ISHIKAWA, et al. 70
- A case of uterine cancer that developed during aromatase inhibitor therapy after mastectomy— Naohiko UMESAKI, et al. 77
- A case of uterine cervical adenoid cystic carcinoma in a young woman diagnosed with cervical conization for an abnormal cytology result
Kenji BAN, et al. 86
- A case of ovarian cancer revealed to be metastatic from pancreatic cancer after primary surgery and adjuvant chemotherapy
Yuichiro KOSHIDA, et al. 94
- Bilateral ovarian torsion developed after total laparoscopic hysterectomy: a case report
Naohiro SUZUKI, et al. 103

A case of pregnancy with paraurethral cyst ———	Anna UMEDA, et al.	109
A case of hysterectomy after transabdominal cerclage in a patient with placenta previa —————	Tomoyuki WATANABE, et al.	114
Successful pregnancy and delivery after in vitro fertilization-embryo transfer in a patient with polypoid endometriosis : a case report —————	Mari MATSUOKA, et al.	120
A comparison between cases of abdominal and tubal pregnancies in our hospital —————	Shota KANBAYASHI, et al.	128
A case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after total laparoscopic hysterectomy ———	Yu OTA, et al.	136
Two cases of postoperative pseudo-renal failure from delayed bladder injury —————	Suguru YAMASHITA, et al.	142
A recurrent tubal ectopic pregnancy after ipsilateral salpingectomy —————	Mayuka MITSUOKA, et al.	151
A successful case of chemotherapy-resistant MSI (microsatellite instability)-High ovarian clear cell carcinoma with multiple lung and liver metastases treated by pembrolizumab ———	Atsuko KIYOTA et al.	157
Residual oil-based iodinated contrast medium accumulation that mimicked an abdominal foreign body, following an emergency cesarean delivery : a case report ———	Ayako HOSOI et al.	166
A case of colorectal-type intestinal adenocarcinoma considered to be derived from a teratoma ———	Kyohei NISHIKAWA, et al.	171
A case report : development of hydatidiform mole coexistent with a fetus to clinically invasive mole with hypertensive disorders of pregnancy(HDP) —————	Ryoma HOSHINA, et al.	179

～学会へのお問い合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

URL : <http://www.kinsanpu.jp> E-mail : kinsanpu@chijin.co.jp

第146回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内
(第2回予告)

第146回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。
多数のご参加をお願い申し上げます。

2022年度近畿産科婦人科学会 会長 柏木 智博
第146回近畿産科婦人科学会学術集会 会長 万代 昌紀

記

会 期：2022年6月18日（土）、19日（日）

会 場：メルパルク京都

〒600-8216 京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町676番13

TEL：075-352-7444 FAX：075-352-7390

演題募集について：今回の学術集会より、従来のメールへのword添付による抄録登録を
廃止し、オンラインシステムに移行します。演題申込・抄録登録は、
本学会ホームページ・トップ画面の「第146回一般演題申込み・新規
登録よりお願いいたします。

演 題 申 込 締 切：2022年2月11日（金・祝）15:00

お 問 い 合 せ 先：第146回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会 運営事務局

E-mail：kinsanpu146@macc.jp

※本学術集会では一般演題の中から優れた発表に対して、優秀演題賞を授与します。

学会事務局

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学医学部婦人科学産科学講座

担当：最上 晴太

TEL：075-751-3269 / FAX：075-761-3967

E-mail：mogami@kuhp.kyoto-u.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内

TEL：03-5275-1191 / FAX：03-5275-1192

E-mail：kinsanpu146@macc.jp

＜演題応募システム 申込方法について＞

■申込方法について

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

■注意事項

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

・個人情報について

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

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

【関連学会・研究会のお知らせ】

第21回近畿産婦人科内視鏡手術研究会
— Kinki Society for Gynecologic Endoscopy —

日 時：令和4年2月6日（日）10：00～17：30

完全WEB開催となります。

（詳細については、メール配信にてお知らせします。）

参加費：1,000円

入会金：2,000円

年会費：3,000円

事務局：吹田徳洲会病院 梅本 雅彦

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

今回は、特別講演、内視鏡ビデオアワード受賞講演、ランチョンセミナー、一般演題を予定しております。

研究会会長 近畿大学 松村 謙臣

事務局 吹田徳洲会病院産婦人科 梅本 雅彦

T E L：06-6878-1110

E-mail：m.umemoto@tokushukai.jp

【電子投稿・電子査読についてのお知らせ】

会員各位

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

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

電子投稿・電子査読システムについてご不明の点がありましたら、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 Email：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74巻（2022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 ム・抄録（一般演題）	3号（8月1日号） ・論文 ・医会報告	4号（10月1日号） ・前年度秋期学術集会講演 記録（研究部会） ・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	—
学術集会記録 研究部会記録 座談会記録 他				7月20日
「臨床の広場」 「今日の問題」 「会員質問コーナー」	10月20日	1月20日	4月20日	6月20日
学術集会 プログラム抄録		2月末日		7月末日
常任編集委員会 （査読審査） 開催日	10月	12月	2月	6月

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

論文掲載号は1・3号となります。

ご論文受付後の修正依頼は、常任編集委員会での審議後にお送りいたします。

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

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

特別掲載は受理希望の2カ月前までにご投稿ください。

掲載につきましては、1号は前年11月末まで、3号は5月末までの受理論文が対象となります。
掲載証明書は受理後に発行させていただきます（希望者のみ）。

【原 著】

妊娠34週未満の前期破水症例における、母体血清CRP値による組織学的絨毛膜羊膜炎の予測と臨床的予後についての検討

荻野(上田) 奈々, 脇本 裕, 亀井 秀剛, 上東 真理子

杉山 由希子, 原田 佳世子, 福井 淳史, 柴原 浩章

兵庫医科大学産科婦人科学講座

(受付日 2020/7/31)

概要 前期破水の患者において、分娩前の母体血清CRP値は組織学的絨毛膜羊膜炎 (histological chorioamnionitis: 以下hCAM) の存在を予測できるのか、また、hCAMの存在が児に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。当院で分娩した妊娠34週未満の前期破水の61例を対象に、出生児の予後に与える周産期因子との関連を後方視的に検討した。「hCAM III」は「hCAM III以外」の症例に比べて、破水週数は早く (妊娠 29 ± 4.6 週 vs 妊娠 27 ± 3.0 週) ($p=0.048$)、分娩週数は早く (妊娠 30 ± 3.4 週 vs 妊娠 28 ± 2.9 週) ($p<0.001$)、体血清CRP値は高く (1.3 ± 1.4 mg/dl vs 2.9 ± 2.4 mg/dl) ($p<0.001$)、出生体重が軽く (1622 ± 600 g vs 1198 ± 456 g) ($p=0.004$)、新生児予後不良群の占める割合は多かった (43% vs 74%) ($p=0.027$)。なお、母体血清CRP値におけるhCAM IIIの発症に対するROC解析では、AUCは0.7688、カットオフ値は0.51で、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、おのおの1.00, 0.4524, 43.9%, 100%であった。多変量解析により、母体血清CRP値 ($p=0.001$, OR 1.691, 95%信頼区間1.169-2.445) は、hCAM IIIの有意なリスク因子として抽出された。結論として、妊娠管理中の母体血清CRP値とhCAM IIIの存在が関連することが示された。今回の検討では、母体血清CRP値が 0.51 mg/dl未満の症例ではhCAM IIIは認めなかったが、 0.51 mg/dl以上であっても相当数の偽陽性が含まれる。hCAM IIIの予測は児のwell-beingや母体発熱、児の頻脈など総合的に判断して、妊娠管理すべきである。〔産婦の進歩74 (1): 1-11, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード: 前期破水, 早産, 絨毛膜羊膜炎, 新生児予後

【ORIGINAL】

Prediction and clinical prognosis of histological chorioamnionitis using maternal serum CRP values in preterm rupture of membranes < 34 weeks

Nana OGINO-UEDA, Yu WAKIMOTO, Hidetake KAMEI, Mariko KAMIHIGASHI

Yukiko SUGIYAMA, Kayoko HARADA, Atsushi FUKUI and Hiroaki SHIBAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

(Received 2020/7/31)

Abstract To reveal the relationship between maternal serum C-reactive protein (CRP) level pre-delivery and the presence of histological chorioamnionitis (hCAM). Sixty-one women with singleton pregnancies with previable premature rupture of the membranes (pPROM) occurring at <less than 34 weeks' gestation were registered in this study. We retrospectively examined the relationship between perinatal factors associated with the prognoses of newborns and compared them between women with or without hCAM using medical records. We classified 61 patients with placental pathology based on Blanc's classification. Women with hCAM grade III had significantly earlier rupture of membranes and deliveries (29 ± 4.6 weeks vs. 27 ± 3.0 weeks, $p=0.048$) (31 weeks vs. 28 weeks, $p=0.003$), significantly lower birth weights (1622 ± 600 g vs. 1198 ± 456 g, $p=0.004$), and significantly higher pre-delivery maternal serum CRP levels (1.3 ± 1.4 mg/dl vs. 2.9 ± 2.4 mg/dl, $p=0.003$) than women without hCAM III. In the ROC analysis for hCAM III onset in the maternal serum CRP value, the cutoff value was over 0.51 mg/dl and was extracted as a significant risk factor

for hCAM III. The presence of hCAM III may be diagnosed based on maternal serum CRP levels 0.51 mg/dl. Therefore, the well-being of the infant, maternal fever, and infant tachycardia with elevated maternal serum CRP could indicate hCAM III. [Adv Obstet Gynecol, 74 (1) : 1-11, 2022 (R4.2)]

Key words : early rupture of membrane, preterm birth, chorioamnionitis, neonatal prognosis

緒 言

絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis ; 以下CAM) は、腔内からの上行性感染による頸管炎が子宮内に波及して炎症性サイトカインが産生されることで、子宮頸部の熟化や破水を引き起こすために早産の原因となる¹⁾。破水もまたCAMの原因となり、長時間経過すると細菌感染が絨毛膜や脱落膜におよび最終的には卵膜全層に拡がる²⁾。前期破水症例において、組織学的絨毛膜羊膜炎 (histological chorioamnionitis ; 以下hCAM) の状態で早産予防的に子宮収縮抑制剤を投与して妊娠期間を延長した場合、母体および新生児合併症が懸念される。このため、hCAMと診断した場合、数日以内の分娩と新生児管理が治療の原則である¹⁾。したがって、出生前にhCAMを予測してその程度を評価することは、在胎週数の延長をはかるか、あるいは児を早期に娩出するかを判断するために重要である¹⁾。

現在のところ、Lenckiの基準による臨床的絨毛膜羊膜炎 (clinical CAM ; 以下cCAM) の診断によりhCAMの存在が予測される。しかし、cCAMは必ずしもhCAMと一致しないため、cCAMの基準を満たさなくてもhCAMの可能性がある³⁾。さらに、その基準には直接子宮内の炎症やサイトカインを評価する項目はなく⁴⁾、また現在、臨床に多くの施設でhCAMを考慮する指標の1つとして使用されている母体血清CRP値や胎児頻脈などの項目は含まれていない¹⁾。加えて、診断基準には母体白血球数15,000/ μ l以上が項目として挙げられているが、胎児の肺成熟を目的にステロイドを投与すると、その増加は顕著になるため評価が困難となることがある。そこで、今回われわれは前期破水症例において、hCAMとそれに関連する周産期因子として、とくに感染徴候のマーカーとして分

娩前の母体血清CRP値の関連と、在胎週数ごとの新生児の予後について検討および文献的に考察した。

対象と方法

当院で2013年1月1日から2018年12月31日の期間内で総分娩件数は2427例であった。そのうち、子宮内胎児死亡、多胎、胎児奇形、胎児染色体異常症を除外した妊娠34週未満の前期破水症例の61例を各破水週数別に妊娠22～24週未満、妊娠24～26週未満、妊娠26～28週未満、妊娠28～30週未満、妊娠30～32週未満、妊娠32～34週未満に分類して、新生児予後を検討した。新生児予後不良群は新生児集中治療室を退院するまでに、慢性閉塞性肺疾患 (chronic lung disease ; 以下CLD)、脳室内出血 (intraventricular hemorrhage ; 以下IVH)、脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia ; 以下PVL) のいずれかを発症した、あるいは死亡した症例とし、新生児予後良好群は新生児集中治療室を退院するまでにCLD、IVHおよびPVLのいずれも発症しなかった例とした。CLDは日齢28までに酸素投与した場合、IVHは頭部エコー検査で出血像を認めた場合、そしてPVLは頭部エコー検査または頭部MRI検査で嚢胞性所見を認めた場合に診断された。

さらに、分娩後の胎盤病理所見による症例をBlancの分類を基準としI～III度までを分類して、hCAMと非hCAM、またhCAM IIIとhCAM III以外の2群に分けて、下記検討項目に対して診療録を用いて後方視的に検討した。検討項目は母体年齢、初産婦の割合、完全破水の割合、破水週数、破水からの待機日数、分娩週数、tocolysisの有無、ステロイド投与の有無、抗生剤の投与期間、分娩前の母体体温、白血球数および血清CRP値、児の出生体重、Apgar score

1分値, 5分値, 児の白血球数および血清CRP値, IgM値, 児の短期予後不良例, CLD発症例, IVH発症例, PVL発症例, 死亡例, 新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome; 以下RDS) 発症例, 新生児一過性多呼吸 (transient tachypnea of the newborn; 以下TTN) 発症例である。

統計学的検討は, 対応のないt検定, Mann-WhitneyのU検定, カイ二乗検定, Fisherの正確確率検定を用いて単変量解析を行い, $p < 0.05$ を有意とした。

非hCAMとhCAMにおいて有意差が見られた年齢とCRP値を独立因子の候補として, ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。さらに, hCAM IIIとhCAM III以外において有意差が見られた白血球数, CRP値, 前期破水週数を独立因子の候補として, ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。

ついで, 母体血清CRP値におけるhCAMの発症とhCAM IIIの発症に対するROC曲線を描出した。この曲線のAUCを求め, 母体血清CRP値のカットオフ値を選択し, その感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を算出した。データはJMP統計解析ソフトウェア, Ver. 14 (SAS社, USA) を用いた。

なお, 前期破水の診断は腔鏡診での肉眼的羊水流の確認, BTB青変, チェックプロム陽性 (腔分泌液中インスリン様成長因子結合蛋白1型 (IGFBP-1) 検出試薬) を根拠とした。破水症例の妊娠管理は原則, 抗生剤加療を行い, 母体発熱, 母体血清WBCやCRP値の上昇, 胎児頰脈といった感染兆候がなければ子宮収縮抑制剤の持続点滴にて在胎期間の延長をはかり, 感染兆候があれば, その程度, 在胎週数, 胎児心拍モニター, 超音波によるbiophysical profiling score (BPS) で胎児well-beingを考慮したうえで児を娩出している。

本研究は兵庫医科大学倫理委員会の承認を得て行った (承認番号3527)。

結 果

検討症例の背景を表1に示す。母体年齢の中

央値は33歳 (20～41歳), 破水週数の中央値は妊娠29週 (妊娠16～33週), 分娩週数の中央値は妊娠30週 (妊娠23～36週) であった。待機日数の中央値は11日 (0～90日) で, tocolysisを実施したのは47例 (77%) であり, ステロイド投与は31例 (51%) であった。出生時の体重は平均 1480 ± 596 gで, Apgar score 1分値が7点未満の症例は29例 (48%), 5分値が7点未満の症例は10例 (16%) であった。母体の分娩前白血球数の平均は $13645 \pm 4832 / \mu\text{l}$ で, CRP値の平均は $1.8 \pm 1.9 \text{ mg/dl}$ であった。

破水週数別にみた新生児予後を表2に示す。破水週数が妊娠22週未満, 妊娠22～24週未満, 妊娠24～26週未満, 妊娠26～28週未満, 妊娠28～30週未満, 妊娠30～32週未満, 妊娠32～34週未満, で出生した児の新生児予後不良群はお

表1 全検討症例の背景 (n=61)

母体年齢 (歳)	33 [20-41]
帝王切開分娩数	48 (78%)
完全破水例	26 (43%)
破水週数 (週)	29 [16-33]
待機日数 (日)	11 [0-90]
分娩週数 (週)	30 [23-36]
Tocolysis 施行例	47 (77%)
ステロイド投与例	31 (51%)
出生体重 (g)	1,480 $\pm$ 596
Ap 1 分値 < 7	29 (48%)
Ap 5 分値 < 7	10 (16%)
分娩前の WBC ($/\mu\text{L}$)	13,645 $\pm$ 4,842
分娩前の CRP (mg/dL)	1.8 $\pm$ 1.9

値: 中央値 [範囲], 平均 $\pm$ 標準偏差, 症例数 (%)

表2 破水週数と新生児予後

破水週数	新生児予後良好群 (n=29)	新生児予後不良群 (n=32)	hCAM (n=34) hCAM が占める割合	hCAMⅢ (n=19) hCAMⅢ が占める割合
妊娠 22 週未満 (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
妊娠 22 週～24 週未満 (n=5)	2 (40%)	3 (60%)	4 (80%)	2 (40%)
妊娠 24 週～26 週未満 (n=7)	2 (29%)	5 (71%)	5 (71%)	3 (43%)
妊娠 26 週～28 週未満 (n=10)	0 (0%)	10 (100%)	8 (80%)	6 (60%)
妊娠 28 週～30 週未満 (n=6)	1 (17%)	5 (83%)	3 (50%)	3 (50%)
妊娠 30 週～32 週未満 (n=9)	6 (67%)	3 (33%)	5 (56%)	3 (33%)
妊娠 32 週～34 週 (n=20)	17 (85%)	3 (15%)	8 (25%)	2 (10%)

新生児予後不良群は生後から退院のうち，下記の3つのうちで少なくとも1つを発症した例，または死亡した例と定義する。

(①PVL：脳室周囲白質軟化症，②CLD：慢性閉塞性肺疾患，③IVH：脳室内出血)

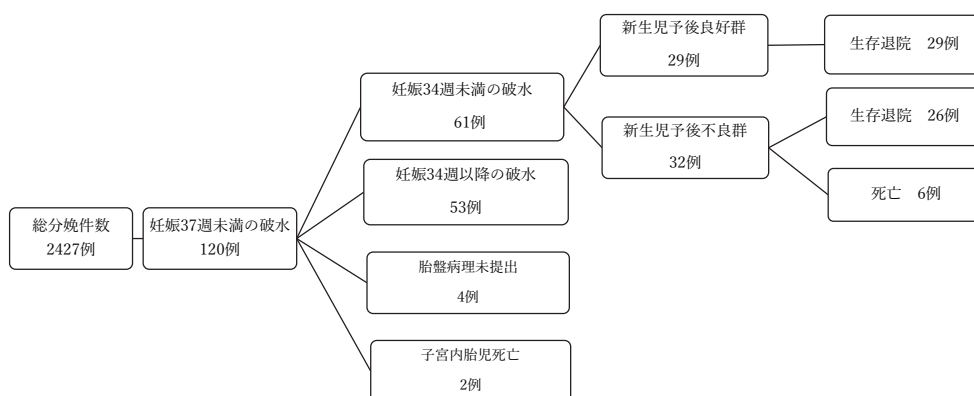


図1 妊娠34週未満の破水症例の転帰

のおの75% (3/4例)，60% (3/5例)，71% (5/7例)，100% (10/10例)，83% (5/6例)，33% (3/9例)，15% (3/20例) で，そのうち胎盤病理所見でhCAMを認めたのはおのおの25% (1/4例)，80% (4/5例)，71% (5/7例)，80% (8/10例)，50% (3/6例)，56% (5/9例)，25% (8/20例) で，hCAM IIIを認めたのはおのおの0% (0/4例)，40% (2/5例)，43% (3/7例)，60% (6/10例)，50% (3/6例)，33% (3/9例)，10% (2/20例) であった。

検討症例の転帰を図1に示す。調査期間内で妊娠37週未満の破水は120例であった。そのうち妊娠37週未満の破水後で子宮内胎児死亡した2例と胎盤病理未提出4例と妊娠34週以降の破水53例を除いた61例を対象とした。対象61症例の

うち新生児予後不良群は32例で，そのうち死亡例は6例であった。死亡例を除いた26例のうち，PVLは6例，CLDは16例，IVHは13例に認めた。

新生児予後良好群と新生児予後不良群での単変量解析結果を表3に示す。新生児予後不良群は新生児予後良好群と比べて有意に破水週数は早く (妊娠30±3.7週 vs 妊娠26±3.8週) ($p < 0.001$)，分娩週数も早く (妊娠32±3.0週 vs 妊娠28±2.9週) ($p < 0.001$)，出生体重は軽かった ($1802 \pm 530\text{g}$ vs $1187 \pm 496\text{g}$) ($p < 0.001$)。hCAMの有無で有意差は認めなかった (13 vs 21) ($p = 0.081$)。hCAM IIIでは (5 vs 14) ($p = 0.026$) と新生児予後不良群に多かった。

胎盤病理所見による検討を表4，5，6，7に示す。胎盤病理提出例は61例であり非hCAMは

表3 新生児予後良好群と新生児予後不良群の比較 単変量解析結果

	新生児予後良好群 (n=29)	新生児予後不良群 (n=32)	p 値
年齢 (歳)	32.0±5.2	32.3±5.0	0.948
破水週数 (週)	30±3.7	26±3.8	<0.001
待機日数 (日)	8.4±13.8	14.2±20.3	0.090
抗菌薬投与日数 (日)	6.3±9.8	10.3±16.4	0.124
ステロイド投与例 (%)	10 (34%)	19 (59%)	0.052
Tocolysis 施行例 (%)	21 (72%)	26 (81%)	0.428
分娩週数 (週)	32±3.0	28±2.9	<0.001
分娩前の WBC (/μL)	1,2758±4,920	14,449±4,702	0.088
分娩前の CRP (mg/dL)	1.3±1.5	2.2±2.2	0.036
出生体重 (g)	1,802±530	1,187±496	<0.001
児の IgM (mg/dL)	12.8±22.4	12.4±11.6	0.083
hCAM (%)	13 (45%)	21 (66%)	0.081
hCAMIII (%)	5 (17%)	14 (43%)	0.026

データ表示：n, (%), 平均±標準偏差

表4 非hCAM vs hCAM単変量解析結果 母体

	非 hCAM (n=27)	hCAM (n=34)	p 値
母体年齢 (歳)	34±3.9	31±5.5	0.024
初産婦数 (%)	12 (44%)	17 (50%)	0.779
完全破水例 (%)	12 (44%)	14 (41%)	0.794
破水週数 (週)	28±4.5	27.6±4.0	0.252
待機日数 (日)	14±18.8	9.4±16.5	0.156
分娩週数 (週)	31±3.2	28±3.4	0.003
Tocolysis 施行例 (%)	20 (74%)	27 (79%)	0.623
ステロイド投与例 (%)	12 (44%)	19 (56%)	0.380
抗生剤投与期間 (日)	8.4±10.2	8.4±16.1	0.494
分娩前の母体体温 (度)	37.1±0.4	37.0±0.6	0.225
分娩前の WBC (/μL)	12,878±5,089	14,254±4,621	0.274
分娩前の CRP (mg/dL)	1.1±1.2	2.3±2.2	0.002

データ表示：n, (%), 平均±標準偏差

27例, hCAM IIは6例, hCAM IIは9例, hCAM IIIは19例であった。表4においてhCAMは非hCAMと比べて母体年齢は若く (34±3.9歳 vs 31±5.5歳) (p=0.024), 分娩週数は早く (妊娠31±3.2週 vs 妊娠28±3.4週) (p=0.003), 分

娩前の血清CRP値は高かった (1.1±1.2 mg/dl vs 2.3±2.2 mg/dl) (p=0.002)。表5においてhCAMは非hCAMと比べて出生児のIgM値は高く (8.1±3.5 mg/dl vs 15.9±22.3 mg/dl) (p=0.030), CLD発症例も多かった (11% vs 38%)

表5 非hCAM vs hCAM単変量解析結果 出生児

	非hCAM (n=27)	hCAM (n=34)	p 値
出生体重 (g)	1,684±607	1,316±540	0.015
Ap1 分値<7 (%)	11 (41%)	18 (53%)	0.244
Ap5 分値<7 (%)	5 (19%)	5 (15%)	0.475
児の WBC (/μL)	12,282±5,307	12,985±6,218	0.319
児の CRP (mg/dL)	0.4±1.5	0.3±1.0	0.361
児の IgM (mg/dL)	8.1±3.5	15.9±22.3	0.030
児の新生児予後不良例 (%)	11 (41%)	21 (62%)	0.084
CLD 発症例 (%)	3 (11%)	13 (38%)	0.016
IVH 発症例 (%)	3 (11%)	10 (29%)	0.076
PVL 発症例 (%)	5 (19%)	1 (3%)	0.054
死亡例 (%)	2 (7%)	4 (12%)	0.452
RDS 発症例 (%)	9 (33%)	13 (38%)	0.707
TTN 発症例 (%)	9 (33%)	5 (14%)	0.091

データ表示：n, (%), 平均±標準偏差

表6 hCAM III以外 vs hCAM IIIでの比較 単変量解析結果 母体

	hCAM III以外 (n=42)	hCAM III (n=19)	p 値
母体年齢 (歳)	33±4.9	32±5.6	0.742
初産婦数 (%)	20 (48%)	9 (47%)	0.294
完全破水例 (%)	19 (45%)	7 (37%)	0.538
破水週数 (週)	29±4.6	27±3.0	0.048
待機日数 (日)	14.0±20.1	5.7±5.3	0.009
分娩週数 (週)	30±3.4	28±2.9	<0.001
Tocolysis 施行例 (%)	29 (69%)	18 (95%)	0.026
ステロイド投与例 (%)	18 (43%)	13 (68%)	0.068
抗生剤投与期間 (日)	9.5±16.0	5.7±5.2	0.086
分娩前の母体体温 (度)	37.1±0.5	37.2±0.5	0.322
分娩前の WBC (/μL)	12,731±4,578	15,555±4,915	0.027
分娩前の CRP (mg/dL)	1.3±1.4	2.9±2.4	<0.001

データ表示：n, (%), 平均±標準偏差

表7 hCAMⅢ以外 vs hCAMⅢでの比較 単変量解析結果 出生児

	hCAMⅢ以外 (n=42)	hCAMⅢ (n=19)	p 値
出生体重 (g)	1,622±600	1,198±456	0.004
Ap1 分値<7 (%)	18 (43%)	11 (57%)	0.208
Ap5 分値<7 (%)	7 (17%)	3 (16%)	0.624
児の WBC (μ L)	11,542±5,228	15,241±6,351	0.019
児の CRP (mg/dL)	0.3±1.2	0.5±1.2	0.441
児の IgM (mg/dL)	9.8±9.9	18.6±26.3	0.119
児の新生児予後不良例 (%)	18 (43%)	14 (74%)	0.027
CLD 発症例 (%)	7 (17%)	9 (47%)	0.015
IVH 発症例 (%)	6 (14%)	7 (37%)	0.051
PVL 発症例 (%)	5 (12%)	1 (5%)	0.383
死亡例 (%)	4 (9%)	2 (11%)	0.615
RDS 発症例 (%)	13 (31%)	9 (47%)	0.234
TTN 発症例 (%)	12 (29%)	2 (11%)	0.115

データ表示：n, (%), 平均±標準偏差

($p=0.016$). 表6においてhCAMⅢは, hCAMⅢ以外と比べて破水週数は早く (妊娠 29 ± 4.6 週 vs 妊娠 27 ± 3.0 週) ($p=0.048$), 分娩週数も早く (妊娠 30 ± 3.4 週 vs 妊娠 28 ± 2.9 週) ($p<0.001$), tocolysis施行例が多く [29 (69%) vs 18 (95%)] ($p=0.026$), 分娩前の母体血清WBC値は高く ($12731 \pm 4578/\mu\text{l}$ vs $15555 \pm 4915/\mu\text{l}$) ($p=0.027$), CRP値は高かった (1.3 ± 1.4 mg/dl vs 2.9 ± 2.4 mg/dl) ($p<0.001$). 表7においてhCAMⅢはhCAMⅢ以外と比べて出生体重が軽く (1622 ± 600 vs 1198 ± 456) ($p=0.004$), 児の血清WBC値は高く ($11542 \pm 5228/\mu\text{l}$ vs $15241 \pm 6,351/\mu\text{l}$) ($p=0.019$), 新生児予後不良群の占める割合は多かった (43% vs 74%) ($p=0.027$).

hCAMと非hCAMを比較し, 単変量解析で有意差を認めた母体年齢, 母体血清CRP値において, hCAMを予測する因子としてロジスティック回帰分析で多変量解析を行ったところ, 母体血清CRP値 ($p=0.009$, OR 1.583, 95%信頼区間0.423-0.944) が独立したリスク因子として抽出された (表8). なお, 母体血清CRP値にお

けるhCAMの発症に対するROC曲線を図2に示す. AUCは0.676であった. その至適カットオフ値はYouden indexで1.73であり, 感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率は0.50, 0.815, 77.3%, 56.4%であった.

さらに, hCAMⅢとhCAMⅢ以外を比較し, 単変量解析で有意差を認めた母体血清WBC値, 母体血清CRP値, 破水週数において, hCAMⅢを予測する因子として, ロジスティック回帰分析で多変量解析を行ったところ, 母体血清CRP値 ($p=0.001$, OR 1.691, 95%信頼区間1.169-2.445) が独立したリスク因子として抽出された (表9). なお, 母体血清CRP値におけるhCAMⅢの発症に対するROC曲線を図3に示す. AUCは0.769であった. その至適カットオフ値はYouden indexで0.51であり, 感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率は0.100, 0.4524, 43.9%, 100%であった.

考 察

前期破水は全妊娠の5~15%に起こり, 早産の原因のおよそ1/3と報告されている¹⁾. 児の未熟性に加え, 子宮内感染や炎症, 羊水過少

表8 hCAMの有無における単変量解析で
有意となった因子についての多変量解析

検討因子	オッズ比	95%信頼区間	p 値
年齢	0.878	1.165-200.7051	0.027
CRP	1.583	0.423-0.944	0.009

表9 hCAM IIIとhCAM III以外での単変量解析で
有意となった因子についての多変量解析

検討因子	オッズ比	95%信頼区間	p 値
WBC	1.00011	0.99997-1.00024	0.109
CRP	1.691	1.169-2.445	0.001
前期破水時期	0.933	0.798-1.091	0.391

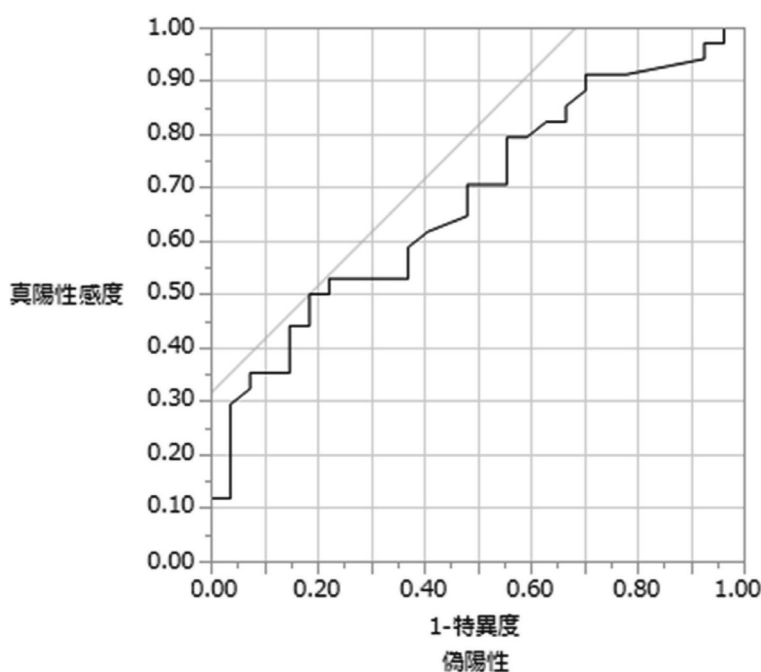


図2 母体血清CRP値におけるhCAMの発症に対するROC曲線

が児の予後に関与する。子宮内感染は児に全身的な炎症反応（胎児新生児全身炎症反応症候群；fetal-neonatal inflammatory response syndrome；FIRS）をきたし、産生された過剰なサイトカインによって脳神経細胞が障害され、中枢神経系障害あるいは脳性麻痺の原因となる⁵⁾。hCAMは子宮内の感染症か炎症もしくはその両方を伴う疾患と考えられ、FIRSとの因果関係が指摘されている^{5,6)}。したがって、前期破水で妊娠管理中にhCAMを予測することは、児の娩出を判断するために重要である¹⁾。われわれは、母体へのステロイド投与に伴う白血球

数増加がcCAMの診断に影響するため、cCAMとではなくhCAMと母体血清CRP値との関係を検討した。母体血清CRP値を経時的に測定することで、hCAMを診断できるかは明らかではなく⁴⁾、77例の早産症例を対象に実施したWuらの前方視的検討の報告では、hCAMの有無で母体血清CRP値に有意差はないと報告されている⁷⁾。一方で、早産例のうちhCAMと診断された症例の分娩直前の母体の最高体温、白血球数、母体血清CRP値は非hCAMの症例と比較して有意に高値であったと報告もある⁸⁾。われわれの検討結果においては、hCAMの有無で母体血

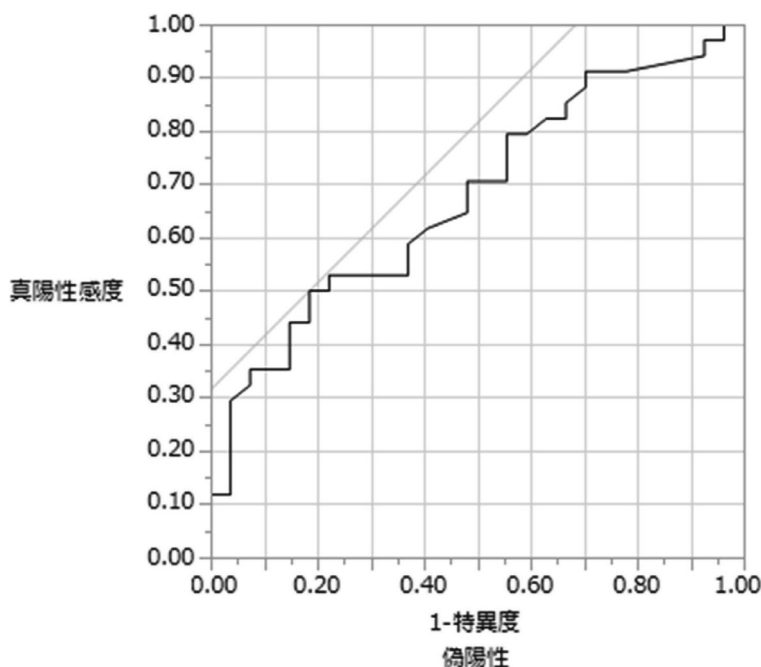


図3 母体血清CRP値におけるhCAM IIIの発症に対するROC曲線

清CRP値に有意差を認め、多変量解析においても分娩前の母体血清CRP値の上昇はhCAM IIIとの関連が示された。したがって、前期破水の妊娠管理中に定期的に母体血清CRP値を測定することは、hCAM IIIを予測し、児の娩出を判断するのに有用な可能性がある。ただし、母体血清CRP値におけるhCAM IIIの発症に対するROC解析では、カットオフ値は0.51で陽性的中率、陰性的中率はおおの43.9%, 100%である。すなわち、母体血清CRP値が0.51 mg/dl未満の場合にはhCAM IIIの可能性は否定的であるが、0.51 mg/dl以上の場合には、相当数のhCAM III以外が含まれる。よって、母体血清CRP値が0.51 mg/dl以上であっても、児の娩出には在胎週数や胎児well-being、羊水量なども評価のうえ総合的に判断して児の娩出を検討する必要があると考える。羊水量については、前期破水後の羊水量によって新生児の予後に差を認め、羊水過少があると予後が有意に悪いと報告されている⁹⁾。

われわれの検討では、hCAMを発症した群

では有意に分娩週数は早く出生体重も軽かった。また、在胎週数が短い程hCAMの頻度は高かった。この結果は従来の報告と同様で、hCAMの頻度は正常産よりも早産例に多く、週数が早いほど高い¹⁰⁾。これは、子宮内の炎症に伴い子宮収縮抑制剤による治療に抵抗性を示した、あるいはhCAMの存在が懸念され早期に娩出した結果であると考えられる。hCAM IIIでは胎児感染に罹患する頻度は有意に高く、hCAMの存在と出生児の脳性麻痺との関連性は明らかである⁴⁾。われわれの検討結果においてもhCAM IIIで新生児予後に有意差を認めた。hCAM IIまたはIIIの症例は、FIRSのリスクが上昇することおよび前期破水の際に出現する頻回な子宮収縮はhCAMの存在が疑われるので、原則的には子宮収縮抑制薬の使用は控えた方がよい^{6,11)}。ただし、非hCAMあるいはhCAM Iの場合には、子宮収縮抑制剤の投与により妊娠期間を延長したほうが児の予後向上に寄与する¹²⁾。したがって、明らかなcCAMを認めない場合に限って、子宮収縮抑制剤の投与は許容される^{6,11)}。ただ

し、cCAMは必ずしもhCAMと一致しないため注意が必要である。cCAMの症状は比較的遅い時期に出現することから、cCAMの基準を超えなくても常にhCAMの可能性を認識して管理することが必要である³⁾。鈴木らの報告によると、妊娠26週未満に前期破水と診断された23症例中でcCAMの診断を満たしたものは5例であり、全例で胎盤病理でhCAMを認めている⁶⁾。一方で、cCAMの診断基準を満たさなかった18例中11例(61%)でhCAMを認めている⁶⁾。

われわれの検討では、対象症例の61症例中6例(9.8%)が出生後に死亡した。Kosugeらは、妊娠32週未満で前期破水により出生した児81例において1歳未満での死亡率は15例(18%)であったと報告している¹³⁾。Monica Mらは、妊娠34週未満の前期破水で出生した児の2229例のうち、生後28日以内に死亡した児は196例(8.7%)であったと報告している¹⁴⁾。さらにわれわれは、PVL、CLD、IVHを発症した例を新生児予後不良群と定義して検討し、有意に破水週数と分娩週数は早く、分娩前の母体血清CRP値は高く、出生体重は軽くhCAM IIIの頻度が高かった。すなわち、新生児予後の関連因子として、破水に伴い早産および低出生体重児での分娩に至ったことによる児の未熟性に起因することおよびhCAM IIIの影響の可能性が示唆される。これは、hCAM III以外とhCAM IIIの比較においてもhCAM IIIは有意に出生体重が軽く、新生児血清WBC値、新生児予後不良率とCLD発症率が高かったことから支持される。Metcalfらの研究も同様に、hCAMの有無で新生児予後に有意差を認めている¹⁵⁾。RDSの発症については、hCAMで出生した児の方が少ないとされるが¹⁶⁾、今回の検討では有意差を認めなかった。なお、今回の検討において、hCAMを発症した群では有意に母体年齢は若く、さらに若年齢がhCAMのリスク因子として抽出された。この結果は従来の報告と同様である^{16,17)}。Cavazos-Rehgらは、若年妊婦でCAMのリスクが増す理由として、免疫システムが未熟なため子宮内感染の影響を受けやすいためと考察して

いる¹⁷⁾。

興味深いことに、在胎週数およびBlanc分類の違いによる検討で、hCAMの影響は在胎週数によって異なることが示されている¹⁶⁾。すなわち、在胎22～30週ではRDS発症率が低く、在宅酸素療法(home oxygen therapy; HOT)の割合とCLDの発症率は高かったが、在胎31～33週ではそれらに差を認めなかった¹⁶⁾。われわれは、新生児予後不良群をCLD、PVL、IVHの発症例と出生後死亡した症例と定義したため、対象に違いはあるが、破水週数と新生児予後の検討(表2)において、妊娠22週未満～妊娠30週未満で新生児予後不良群の頻度は多いが、妊娠30週～妊娠34週で少なくなったという結果に関連している可能性がある。

本研究は後方視的なコホート研究であるため研究デザインに限界がある。第一に当院では、前期破水に対する抗生剤は2013年1月から2017年9月まではセフォチアム塩酸塩単剤を使用し、2017年9月以降はアンピシリンナトリウムとエリスロマイシンステアリン酸塩の2剤を併用している。抗生剤については、セフェム系またはペニシリン系抗生剤のみよりも、エリスロマイシンの併用やカルバペネム系抗生剤の追加が行われた症例で、妊娠継続期間を延長させる傾向を認める⁶⁾。したがって、抗生剤の種類はわれわれの研究結果に影響を及ぼしている可能性がある。第二に子宮収縮抑制剤の投与について、リトドリン塩酸塩のみや硫酸マグネシウム水和物を併用した症例があり、統一された妊娠管理ではない。

第三に胎盤病理の提出は主治医の裁量によるため、hCAMが疑われる患者に胎盤病理を実施した可能性があり、症例の選択バイアスの可能性は否定できない。第四に、検討対象の症例数が少ないため、われわれは妊娠34週未満で検討した。新生児の予後は在胎週数によるところが大きいため各妊娠週数での母体血清CRP値とhCAMの検討が必要である。とくに妊娠26週未満では、本邦の産科ガイドラインにおいても、前期破水の管理は各施設の方針に委ねられてい

る⁴⁾。最後に、肝臓で産生される急性相反応蛋白であるCRPは、ステロイド投与によって低下する¹⁸⁾。このため、児の呼吸器合併症の予防目的のステロイド投与が母体血清CRP値に影響があるかもしれない。

結 論

前期破水症例におけるhCAMの存在は早産と、hCAM IIIの存在は新生児予後と関連する。さらに、前期破水の妊娠管理中の母体血清CRP値の上昇はhCAM IIIと関連する。したがって、母体血清CRP値の上昇があればhCAMを念頭に、児のwell-beingや母体発熱、児頻脈などを評価のうえ、子宮内感染や胎児感染に注意して妊娠管理すべきである。さらに、前期破水の新生児の予後は在胎週数によるところが大きく、児の未熟性が問題となる妊娠週数では、hCAMの存在に十分留意して、児の発育を期待した待機的管理も選択肢になりうる。また、在胎週数によっては児の娩出を検討する必要がある。

今後は、統一された管理方針のもとで、在胎週数別の前方視的な検討および母体血液の単独検査で母体血清CRP値にかかわるhCAMの診断精度の高い新規のバイオマーカーの開発が期待される。

参考文献

- 1) 三浦理沙, 前田隆嗣, 上塘正人: 絨毛膜羊膜炎の早期診断とその対応. 周産期医, 49: 71-75, 2019.
- 2) 岡本愛光, 佐村 修, 種元智洋, 他: ウィリアムス産科学 原著25版. p142, 南山堂, 東京, 2019.
- 3) Oh KJ, Kim SM, Hong J-S, et al.: Twenty-four Percent of Patients With Clinical Chorioamnionitis in Preterm Gestations Have No Evidence of Either Culture-Proven Intraamniotic Infection or Intraamniotic Inflammation. *Am J Obstet Gynecol*, 216: 604. e1-604. e11, 2017.
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020, CQ303: 142-145, 2020.
- 5) 佐藤昌司: 増悪因子としての胎児炎症反応症候群 (FIRS). 周産期医, 46: 969-972, 2016-2018.
- 6) 鈴木美保, 山口雅幸, 島 英里, 他: 妊娠26週未満破水症例の後方視的検討. 新潟産婦会誌, 109: 79-84, 2014.
- 7) Wu HC, Shen CM, Wu YY, et al.: Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol*, 50: 217-221, 2009.
- 8) 原田直哉, 斎藤 滋, 梅影秀史, 他: 早産における母体の感染と胎児への影響—絨毛膜羊膜炎を中心とした検討—. 産婦の進歩, 49: 51-53, 1997.
- 9) Lee JY, Ahn TG, Jun JK: Short-Term and Long-Term Postnatal Outcomes of Expectant Management After Previaible Preterm Premature Rupture of Membranes With and Without Persistent Oligohydramnios. *Obstet Gynecol*, 126: 947-953, 2015.
- 10) Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P, et al.: Inflammatory lesions of the human placenta: Clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*, 1: 127-137, 1979.
- 11) 平野秀人: preterm PROM—妊娠継続の一般的管理. 日産婦会誌, 59: 419-422, 2007.
- 12) 米田 哲, 米田徳子, 斎藤 滋: 頸管炎・絨毛膜羊膜炎と早産. 産と婦, 1: 33-37, 2014.
- 13) Kosuge S, Ohkuchi A, Minakami H, et al.: Influence of chorioamnionitis on survival and morbidity in singletons live-born at < 32 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79: 861-865, 2000.
- 14) Lahra MM, EJeffery H: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 190: 147-151, 2004.
- 15) Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, et al.: Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis. *BMC Pediatrics*, 17: 128-135, 2017.
- 16) 小林 玲, 沼田 修, 添野愛基, 他: 周産期母子医療センターネットワーク10年のまとめ事業組織学的絨毛膜羊膜炎が極低出生体重児の短期予後に与える影響—在胎週数およびBlanc分類の違いによる検討—. 日周産期・新生児会誌, 56: 242-253, 2020.
- 17) Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, et al.: Maternal Age and Risk of Labor and Delivery Complications. *Matern Child Health J*, 19: 1202-1211, 2015.
- 18) 谷 直人: 炎症マーカーの産生機序に関する研究—肝細胞培養系 (Hep G2) におけるサイトカインおよび薬剤の影響について—. 日臨免疫会誌, 20: 166-176, 1997.

【原 著】

子宮頸部細胞診におけるatypical glandular cells (AGC) に対する
管理方法についての検討松原 慕慶¹⁾, 松下 克子¹⁾, 福谷 優貴²⁾, 川口 雄亮³⁾金本 巨万⁴⁾, 三木 通保⁵⁾, 藤原 潔¹⁾

1) 天理よろづ相談所病院産婦人科

2) 洛和会音羽病院産婦人科

3) 滋賀県立総合病院婦人科

4) 済生会野江病院産科・婦人科

5) 藤田医科大学病院産科・婦人科

(受付日 2021/1/27)

概要 子宮頸部細胞診における異型腺細胞 (atypical glandular cells; AGC) と判定された症例のなかには、子宮頸部から子宮体部、付属器、腹膜由来の高度病変を認めることもあるが、正診率は低く管理に苦渋することも多い。当院では、過去の症例において子宮頸部細胞診でAGC検出後に一定の管理を行っておらず、コルポスコピーや頸管キュレットなど精査している症例がある一方、子宮頸部細胞診再検のみを施行された症例もあり管理方法はさまざまであった。2011年6月から2016年3月までの4年9カ月の間に当院で子宮頸部細胞診を受けた9932人のうちAGCと判定された177人から、AGC判定後6カ月以上追跡可能であった138人を対象として、AGC判定後の管理方法で病変の検出率に差異があるのか後方視的に検討した。138例のうち病変を認めたのは60例(43%)で、そのうち浸潤癌は20例(14%)認められた。浸潤癌では子宮頸癌が4例、子宮体癌が14例、卵巣癌、腹膜癌がそれぞれ1例認められた。管理方法別ではコルポスコピー下生検+頸管キュレット、コルポスコピー下生検のみ、頸管キュレットのみの精査で病変が検出されたのはそれぞれ、24例中11例、16例中9例、16例中1例であった。AGC検出後に子宮頸部細胞診再検のみ施行した症例は46例(33%)存在していた。子宮頸部細胞診再検のみ施行した46例中4例(9%)に病変を認め、そのうちコルポスコピーを早期に施行していれば発見できたと思われる症例は2例存在した。AGCの判定には疑陽性も多いが、AGC症例では浸潤癌も認められることから早期に病変を検出する必要性がある。AGC検出後なるべく早期に子宮頸部や子宮体部だけでなく子宮外病変も含めた精査が望ましい。〔産婦の進歩74 (1): 12-20, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード: 子宮頸部細胞診, 子宮癌検診, atypical glandular cells

【ORIGINAL】

A study of management methods for atypical glandular cells (AGC)
in cervical cytologyMotonori MATSUBARA¹⁾, Katsuko MATSUSHITA¹⁾, Yuki FUKUTANI²⁾, Yusuke KAWAGUCHI³⁾
Naokazu KANAMOTO⁴⁾, Michiyasu MIKI⁵⁾ and Kiyoshi FUJIWARA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Tenri Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Rakuwakai Otowa Hospital

3) Department of Gynecology, Shiga General Hospital

4) Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Noe Hospital

5) Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University Hospital

(Received 2021/1/27)

Abstract In some cases, atypical glandular cells (AGC) are detected by cervical cytology in the advanced lesions originating from the cervix, uterus, adnexa, and peritoneum, but the positive diagnosis rate is low. In our hospital, approximately 9932 patients underwent cervical cytology from June 2011 to March 2016, of which 177 patients were diagnosed with AGC, and 138 required a follow up for at least six months after the diagnosis. Of the 138 patients, 60 had pathological conditions such as invasive cancer (20 patients), cervical carcinoma (four patients), uterine carcinoma (14 patients), ovarian carcinoma (one patient), and peritoneal carcinoma (one patient). Pathological changes were detected by colposcopy plus cervical curettage, colposcopy only, and cervical curettage only in 11 of 24, 9 of 16, and 1 of 16 cases, respectively. The cervical cytology was repeated in 46 patients after initial AGC detection, of which only four patients were detected with pathological conditions. A timely colposcopy could have detected the pathological condition earlier in two of these cases. Therefore, it is inevitable to examine not only the cervix and uterus, but also extrauterine lesions, as early as possible after the detection of AGC. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 12-20, 2022 (R4.2)]

Key words : cervical cytology, uterine cancer screening, atypical glandular cells

緒 言

子宮頸部異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) は高度病変の検出率が高く、また病変も子宮頸部だけでなく、子宮体部、付属器領域と広い範囲で検出される。しかし、ポーリープや修復変化を含む良性変化でも検出されることがあり、実臨床では管理に苦慮することも多い。

『産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020』では「CQ202 子宮頸部細胞診後に精密検査としてのコルポスコピー下生検・生検を行う場合は？」について、Answer1に「LSIL, ASC-H, HSIL, SCC, AGC, AIS, adenocarcinoma, その他の悪性腫瘍の時にはただちに行う。(B)」とある。また解説のなかに「AGCのうち異型内膜細胞では内膜

組織診を行う。また異型内膜細胞以外のものでも35歳以上か内膜病変のリスクがあるものには内膜組織診を行う」との記載がある(図1)。American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) のガイドライン¹⁾(図2)でも、コルポスコピー下生検と非妊娠時は頸管キュレット+35歳以上または35歳未満でも子宮体癌リスクのある症例は子宮内膜サンプリングが推奨されている。

実際に当院の過去の症例を振り返ってみると、AGC検出例では院内で管理指針が統一されておらず、さまざまな管理が行われていた。本邦のガイドラインやASCCPガイドラインで推奨されているコルポスコピー下生検や頸管キュレットを施行せずに頸部細胞診再検だけの症例も散見された。管理方法により病変の検出率につ

子宮頸部細胞診がAGCの場合はコルポスコピー・生検を直ちに行う。(B)
AGCのうち異型内膜細胞では内膜組織診を行う。また、異型内膜細胞以外のものでも35歳以上か内膜病変のリスクがあるものには内膜組織診を行う

図1 『産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020』でのAGCの取り扱い

HPVの結果にかかわらず、子宮内膜の異型細胞を除くすべてのカテゴリー



コルポスコピーと妊娠してなければ子宮頸管内サンプリング
+
35歳以上 or 35歳未満であっても子宮体癌リスクのある症例 (不正性器出血や肥満、慢性的な排卵障害を疑う症例など) は子宮内膜サンプリング

図2 ASCCPガイドラインにおけるAGCの取り扱い

いて差異はあるのか、当院で過去に子宮頸部細胞診を受けた症例を対象として検討した。

方 法

2011年6月から2016年3月までの4年9カ月の間に当院で子宮頸部細胞診を受けた9932人のうちAGCと判定された177人を抽出し、AGC判定後6カ月以上は追跡可能であった138人を対象としてAGC判定後の年齢、検査方法、経過観察期間、最終診断名などを後方視的に検討した。177人中39人(22%)は6カ月以上追跡不可能であった。追跡不可能であった理由として37人は6カ月以内に通院を自己中断されていた。1人は他院紹介で当院での経過観察が不可能であった。1人は医師がAGCの経過観察せずに終診としていた。

標本作成法は直接塗抹法であった。採取器具はサイトピック57.7%、ブラシ2.9%、綿棒31.9%、不明8.0%であった。AGC-NOSとAGC-favor neoplasticについては分類されてはいなかったが、細胞異型度の高いものをAGC-favor neoplasticに分類して区別したところ、AGC-NOSは125例、AGC-favorは13例であった。

統計学的には病変の有無についてT検定法および χ^2 二乗検定法にて検討し、 $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとして判定した。統計解析ソフトにはIBM SPSS Statistics version 22 (IBM, Armonk, NY, USA) を用いた。

結 果

当院でのAGCの検出率は1.7%、AGC症例の年齢は19-86歳(中央値47歳)であった。患者背景を検討してみると年齢が高い症例で有意に病変検出率は高かった(表1)。

138例のAGC症例に対して、初回の精査として行われたのは、コルポスコピー下生検+頸管キュレットは24例、コルポスコピー下生検のみは16例、頸管キュレットのみは16例、3カ月後の頸部細胞診再検のみの管理は46例であった。初診時の子宮頸部細胞診施行時に同時に施行された内膜組織診や経膈超音波検査で異常を認め、子宮頸部の精査をされずに加療された症例は治療・手術例に含んでおり、36例あった(表2)。

表3は138例の内訳である。138例のうち病変を認めたのは60例(43%)で、そのうち浸潤癌に関しては20例(14%)認めた。浸潤癌では子宮頸癌が4例、子宮体部悪性腫瘍が14例であった。また、卵巣癌、腹膜癌はそれぞれ1例認めた(表3)。腹膜癌症例は進行した腹膜癌であり、初診時に経膈超音波検査で多量腹水を認めていた。念のため初診時に子宮頸部細胞診を施行してAGCを認めたが、子宮頸部については精査することなく腹膜癌として加療した症例であった。

表4はAGC検出後に精査をせずに3カ月後に子宮頸部細胞診単独管理とした46症例を追跡した結果である。初回の経過観察の子宮頸部細胞診でNILMを認めたものは38例(83%)であった。さらに3カ月後に子宮頸部細胞診再検を行ったが全ての症例でNILMを認めた。NILMが2回連続した後に経過観察が中断してしまっている例も含まれているが、その後経過観察できている例でも経過観察期間中には病変は認めなかった。AGC検出後の経過観察期間は6~42カ月(中央値14.5カ月)であった。しかし、46例の頸部細胞診単独管理のうち12例では子宮頸部細胞診再検で異常(AGCは6例、ASC-USは6例を認め、そのうち精査で病変を認めたものは4例であった。4例の内訳はCIN3が2例、子宮頸部

表1 患者背景

	病変あり	病変なし	P値
年齢(歳)	51.8 ± 14.1	45.7 ± 12.2	<0.008
年齢階層別			
35歳未満(例)	6 (-1.1)*	13 (1.1)*	<0.008
35歳以上閉経前(例)	27 (-2.1)*	49 (2.1)*	
閉経以降(例)	27 (3.1)*	16 (-3.1)*	
不正性器出血あり(例)	21 (3.3)*	9 (-3.3)*	<0.001
不正性器出血なし(例)	39 (-3.3)*	69 (3.3)*	
AGC-NOS(例)	49 (-3.1)*	76 (3.1)*	<0.002
AGC-favor neoplastic(例)	11 (3.1)*	2 (-3.1)*	
円錐切除術既往あり(例)	2 (-3.0)*	16 (3.0)*	<0.003
円錐切除術既往なし(例)	58 (3.0)*	62 (-3.0)*	

※ () 内は調整済み残差

表2 当院でのAGC検出例に対する検査

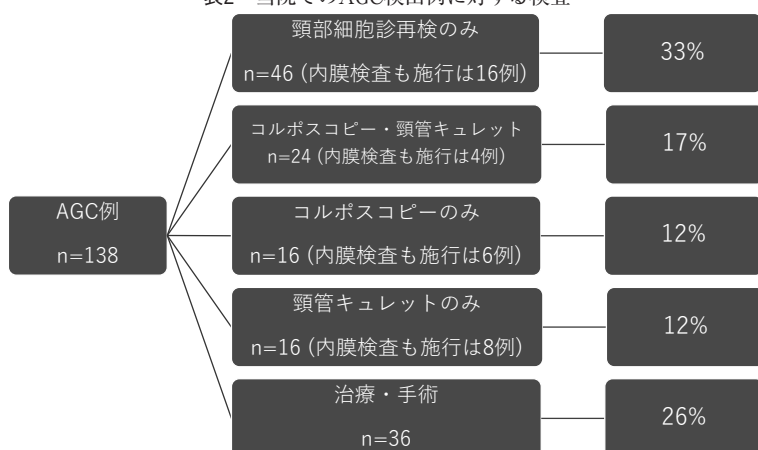


表3 今回検討された全症例

n=138	病変部位	診断名	数	%
病変あり n=60	子宮頸部病変 n=35*	子宮頸管ポリープ	7	25.4
		CIN1	14*	
		CIN2	4	
		CIN3	5	
		SCC	1	
		子宮頸部腺異形成	3*	
		子宮頸部腺癌	3	
	子宮体部病変 n=23	子宮内膜ポリープ	5	16.7
		子宮留膿腫	1	
		子宮内膜増殖症	3	
		子宮内膜癌	14	
病変なし n=78	子宮外病変 n=2	卵巣癌	1	1.4
		腹膜癌	1	
		病変認めない症例	78	56.5

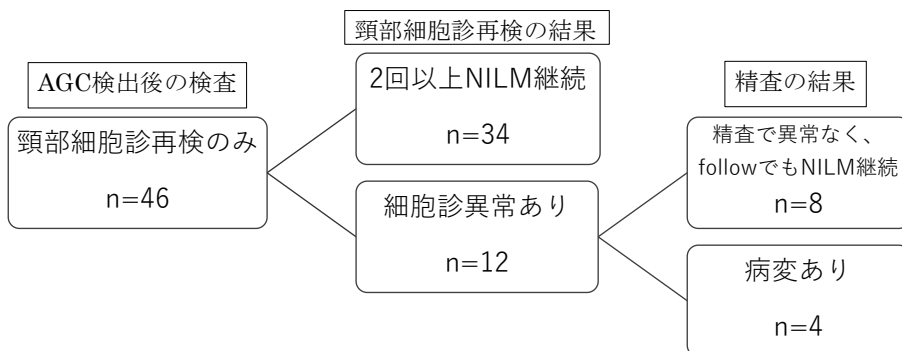
腺異形成が1例、卵巣癌が1例であった（表4）。

コルポスコピー下生検＋頸管キュレット，コルポスコピー下生検のみ，頸管キュレットのみの精査で病変が検出されたのはそれぞれ，24例中11例，16例中9例，16例中1例であった（表5）。これらの精査では頸部病変の見逃し例は非常に少なかった。しかし，コルポスコピー下生検で精査したにもかかわらず，診断に時間を要した子宮頸癌1a1期の症例も存在した。

AGC-NOS，AGC-favor neoplasticで病変が

検出されたのは，それぞれ125例中21例，13例中11例であり，有意にAGC-favor neoplasticで病変の検出率が高かった。不正性器出血の有無で病変が検出されたのは，ありでは30例中21例，なしでは108例中39例で不正性器出血ありでは有意に検出率が高かった。円錐切除術既往の有無で病変が検出されたのは，既往ありで18例中2例，既往なしでは120例中58例であり，円錐切除術既往ありの症例では有意に検出率は低かった（表1）。

表4 子宮頸部細胞診再検のみ施行した症例



診断	診断に至る過程
CIN3 2例	スメアでASC-US・HPV(+)のためコルポスコピー施行して診断。
子宮頸部腺異形成 1例	AGCが3回連続したため、円錐切除術施行し診断。
卵巣癌 1例	AGCが連続して検出されるも、コルポ・キュレット施行するも異常なし。 2年間のfollow中に経腔超音波で充実部位を伴う卵巣腫大みとめ、診断。 卵巣癌 clear cell carcinoma pT1cNxM0

表5 AGC検出後に精査した症例

初回精査	数	初回精査で病変検出	初回精査で異常なし	その後のfollow
コルポスコピー ・頸管キュレット	24例	11例 内訳 CIN1 7例 CIN2 2例 頸管ポリープ 2例	13例	異常なし 11例
				病変あり 2例 ・内膜ポリープ 2例
コルポスコピー	16例	9例 内訳 CIN1 5例 CIN2 1例 CIN3 1例 頸管ポリープ 1例 子宮頸部腺癌 1例	7例	異常なし 6例
				病変あり 1例 ・子宮頸癌 SCC 1a1期
頸管キュレット	16例	1例 内訳 CIN1 1例	15例	異常なし 14例
				病変あり 1例 ・内膜ポリープ 1例

不正性器出血を認めた症例は30例であり、病変を認めたのはそのうち21例であった。頸管ポリープ3例、内膜ポリープ3例、CIN1 1例、子宮内膜増殖症1例、子宮頸部腺癌2例、子宮体部悪性腫瘍11例であった。

子宮体部悪性腫瘍14例中11例で不正性器出血を認めた。不正性器出血を認めない3例も経腔超音波検査で子宮内膜肥厚を認めており、その際に子宮内膜生検を施行されている。そのため

子宮体部悪性腫瘍14例全てで子宮頸部の精査は行わずに子宮内膜生検を施行されて診断に至っていた。

今回の検討で印象的な2例を提示する。

子宮頸癌1a1期症例は37歳、2妊1産、流産1回、身長は164 cm、体重は55 kgであり、既往歴はとくになかった。不正性器出血で当院初診となり、当院で施行した子宮頸部細胞診でAGCを認めた。コルポスコピー下生検を施行

したところ子宮頸部前唇を中心に軽度白色上皮と子宮頸部後唇を中心に白色上皮と腺口型を認めた。0時方向と6時方向でパンチバイオプシーを施行したが悪性所見を認めなかったため3カ月後再検とした。3カ月後の子宮頸部細胞診再検ではNILMであり、さらに3カ月後の再検とした。その再検ではAGCであり、再度コルポスコピー下生検を施行した。このときも11-0時方向、0-1時方向、5-7時方向で白色上皮を認めた。0時6時9時方向でパンチバイオプシー、頸管キュレットを施行するも悪性所見は認めなかった。その後は3カ月ごとに子宮頸部細胞診再検を繰り返すもNILM、AGC、NILM、NILM、other malignancyであった。Other malignancyの結果を受けて、再度コルポスコピー下生検を施行するも、11-0時方向と5-7時方向で軽度白色上皮を認めるのみであった。0時と6時でパンチバイオプシー施行するもこのときも悪性所見は認めなかった。その後、さらに3カ月ごとに子宮頸部細胞診再検するとNILM、AGCであり、再度コルポスコピー下生検施行した。0-2時方向、3-4時方向で軽度白色上皮を認め、0時方向3時方向でパンチ施行したところ、0時方向で微小頸管腺過形成および異型上皮の増生巣を認め、癌の可能性も指摘された。その結果を受けて診断的円錐切除術を施行したところ、扁平上皮癌を認めた。浸潤巣は幅7 mm、深さ2 mmであり、子宮頸癌1a1期と診断となった。その後準広汎子宮全摘術施行するも残存病変は認めなかった。初診から診断に至るまでは2年8カ月間を要した。

卵巣癌症例は68歳、妊2産2、身長160 cm、体重は56 kgであり、既往歴には42歳時に直腸癌に対して低位前方切除術を受けていたが、以後再発なく経過していた。今回人間ドックで子宮頸部細胞診にてAGC指摘され当院受診された。当院で子宮頸部細胞診と子宮内膜細胞診、子宮内膜組織診を施行し、子宮頸部細胞診ではAGC、子宮内膜細胞診では陰性、子宮内膜組織診では子宮内膜増殖症疑いであった。AGCの細胞像では由来を言及できる所見は認めなかった。3カ月後に子宮頸部細胞診再検したが、

その際もAGCを認めたため頸管キュレットも施行するも悪性所見は認めなかった。この際、施行した子宮内膜組織診は悪性所見を認めなかった。その後も3カ月ごとに子宮頸部細胞診繰り返すもASC-US、乾燥による不適、NILM、AGC、AGC、AGC、AGCであった。子宮頸部細胞診の際に時々経腔超音波検査は施行されていたが、卵巣にとくに病変は認めなかった。しかし、最後のAGCを認めた際にエコーで右卵巣に2房性の一部に壁在結節を認める嚢胞を認め、MRIで精査したところ嚢胞の内部はT1強調像でやや高信号、T2強調像で高信号であり、造影効果のある壁肥厚を認めた。壁肥厚は拡散強調像では高信号であり、卵巣癌疑いを指摘され手術の方針となった。術中所見は右卵巣腫瘍の周囲との癒着は強固であったが用手的に剥離は可能であった。術中破綻なく摘出した。病理結果では卵巣皮膜表面への癌組織の露出を認めたが、卵管には明らかな所見は認めなかった。腹水細胞診は陰性であり、卵巣癌1C2期 clear cell carcinomaとの診断となった。子宮には病変を認めなかった。初診から卵巣癌の診断までは2年1カ月を要した。

考 察

子宮頸部細胞診でAGCと判定された症例では、7.9%-17.6%に浸潤癌を認めると報告されている^{2,3)}。今回の検討でも浸潤癌が20例(14%)認められており、浸潤癌の検出は今までの報告と同様に高率であった。検出される浸潤癌の中には付属器や腹膜の悪性疾患が紛れていることを常に念頭に入れることが必要である^{2,4)}。

また、良性内頸部病変もAGCと判定され、主な良性内頸部病変には再生異型、放射線療法や化学療法などの治療による変化、卵管上皮化生、子宮内膜症、頸管ポリープ、内頸部腺過形成があるとされる⁵⁾。子宮頸部表層型子宮内膜症は円錐切除術後などで多くみられるといわれており、この際しばしば子宮頸部細胞診でAGCを認めるといわれている。今回の検討では円錐切除術既往ありの症例でAGC検出された症例は18例認めたが、病変を認めたのは2例のみであ

表6 円錐切除術既往ありの症例に対しての検査

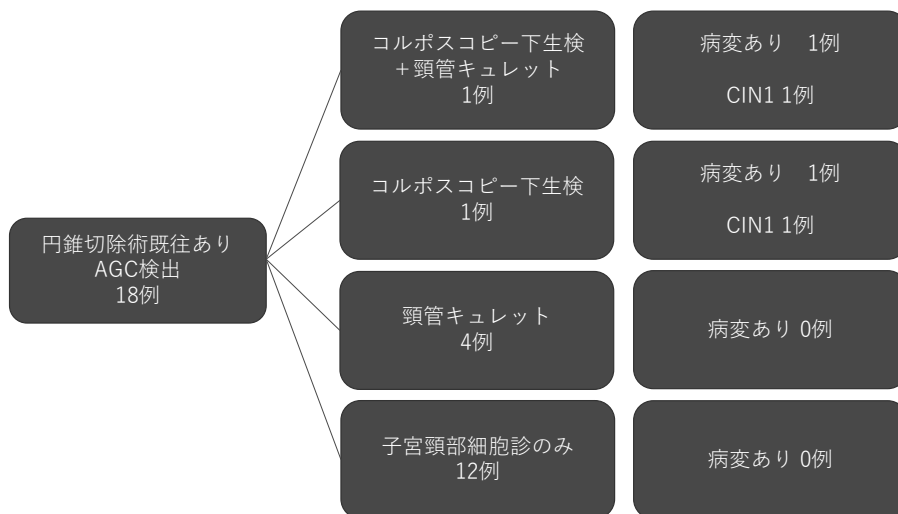


表7 全症例での検査別の病変検出率

	病変あり	病変なし	P値
コルポスコピー+頸管キュレット(例)	13 (3.2)*	11 (-3.2)*	<0.001
コルポスコピー(例)	10 (3.3)*	6 (-3.3)*	
頸管キュレット(例)	2 (-1.5)*	14 (1.5)*	
子宮頸部細胞診のみ(例)	4 (-4.0)*	42 (4.0)*	

※ () 内は調整済み残差

表8 円錐切除術既往なしの症例に対しての検査別の病変検出率

	病変あり	病変なし	P値
コルポスコピー+頸管キュレット(例)	12 (2.4)*	11 (-2.4)*	<0.001
コルポスコピー(例)	9 (2.5)*	6 (-2.5)*	
頸管キュレット(例)	2 (-1.2)*	10 (1.2)*	
子宮頸部細胞診のみ(例)	4 (-3.3)*	30 (3.3)*	

総数 84例

※ () 内は調整済み残差

った(表6)。コルポスコピー下生検を施行していない症例も多く、子宮頸部表層型子宮内膜症とも診断できていないが、修復変化を含む良性変化でも検出されるとされていることから、円錐切除術既往はAGC検出のリスクになると思われる。実際徳川らの報告でも、円錐切除術後の子宮頸部細胞診異常があった14例中3例でAGCを検出している⁵⁾。

検査別で病変の検出率について統計学的に検討してみた(表7)。ここでは子宮頸部の精査せ

ずに治療した36例の症例以外で検査別に病変の検出率について検討している。コルポスコピー下生検+頸管キュレットとコルポスコピー下生検のみは病変を認めるリスクは高いが、子宮頸部細胞診のみ施行した症例では有意に病変を認めた症例は少なかった。円錐切除術既往がある症例では前述のように病変が少なく、子宮頸部細胞診のみで管理されている症例が多かったため、円錐切除術既往の症例を除いて検討してみたが(表8)、それでもコルポスコピー下生検+

頸管キュレットとコルポスコピー下生検のみを施行した症例と比較して、子宮頸部細胞診のみで管理した症例では有意に病変検出した症例は少なかった。これは、幸いにも病変のある症例に子宮頸部細胞診のみの管理を行わなかっただけかもしれないが、患者背景や既往歴などから病変のリスクは少ないと主治医が判断して検査を選択した選択バイアスがあった可能性ある。しかし、今回の検討では子宮頸部細胞診のみの管理を行っても問題ないグループの同定はできなかった。

実際今回の検討でも、子宮頸部細胞診単独管理ではAGCを検出された時点でコルポスコピー下生検を施行すれば診断しえたであろう症例が2例存在した。1例は61歳のCIN3症例であった。AGC検出後に子宮頸部細胞診のみ施行したところASC-USであった。ハイリスクHPVは陽性であったため、この時点でコルポスコピーを施行したところ、移行帯が頸管の奥であり異常所見は認めなかった。そのため頸管キュレットを施行したところ、CIN3を疑う異型扁平上皮を認めたため診断的円錐切除術を施行してCIN3の診断となった。もう1例は57歳のCIN3症例であった。AGC検出後に子宮頸部細胞診のみ施行したところ、ASC-USであった。ハイリスクHPV陽性のためコルポスコピー下生検施行したところ、4-5時方向に軽度白色上皮を認め、5時方向でパンチバイオブシーを施行したところCIN3であった。そのため診断的円錐切除術を施行し、最終診断としてもCIN3であった。

AGCと判定される細胞像はHSILや修復細胞・卵管化生などと類似するため⁶⁾、病変を伴わない症例も相当数AGCと判定されてしまう。日常診療が忙しいなか、疑陽性が多いことから子宮頸部細胞診のみ再検ということも考慮してしまうが、AGCと判定された症例から子宮頸癌やCIN病変などを含めて子宮頸部病変は24.6%存在することを考慮するとコルポスコピー下生検による子宮頸部の精査は施行すべきである。また、子宮頸部病変であってもLEGH

やMDAなど子宮頸部の奥にある病変はコルポスコピーでは異常は検知できない。その場合は経腔超音波検査で疑うこともできるため、経腔超音波検査も行うことが望ましい。

またAGCと判定された症例に対してコルポスコピー下生検、頸管キュレットなどの精査を繰り返すも診断に時間を要して、最終的に診断的円錐切除術で診断された子宮頸癌1a1期が1例存在した。今までの報告にもあるように精査でも病変を認めない症例でもAGCが持続して検出する症例などには診断的円錐切除術も躊躇しないことも必要である⁷⁾。

AGC検出された症例で精査を行い異常がなかった場合の経過観察をいつまで継続すべきかということは、『産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020』には記載はなく、判断に迷うところである。ASCCPガイドラインではAGC検出後の精査で異常ない場合はその後1年目、2年目に子宮頸部細胞診とHPV検査の両方検査を施行し、ともに異常がなければそこからさらに3年目の再検査を推奨されている¹⁾。本邦では子宮頸部細胞診とHPV検査の同時施行は保険診療上認められておらず、ASCCPと同様の経過観察は困難である。当院での管理ではAGC初回検出後に精査して異常を認めなかった症例も精査を施行していない症例も3カ月後に子宮頸部細胞診を再検しており、今回の検討では2回連続してNILMを認めた症例を異常なしとして分類している。2回連続してNILMを検出した症例を異常なしと分類することの正当性は検討できていない。今回の検討のなかでは経過観察中にNILMが2回連続して認められた症例のなかで、その後の経過観察中に病変が検出されたのは子宮頸癌1a1期症例のみであった。子宮頸部細胞診の偽陰性率は報告によって異なるが、0.21%ともいわれており⁸⁾、子宮頸部細胞診の偽陰性率の低さを考慮するとNILMが続く症例の偽陰性は低いものと考えられるが、NILMを何回検出することにより通常検診に戻すか、経過観察間隔をどうするかなどは、本邦の検診システムに沿った管理指針の構築が望ま

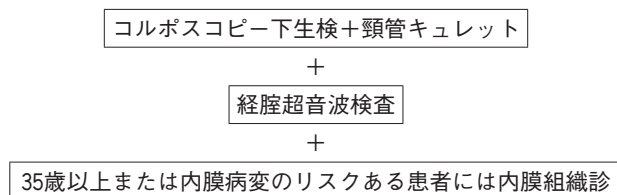


図3 現在での当院でのAGCの取り扱い

れる。

今回の検討では子宮体部病変が16.3%存在しており、子宮体癌もそのうちの半数以上を占めていることから、子宮内膜細胞診や組織診による子宮体部に対する精査の重要性が示唆された。子宮体癌症例では35歳以上が14例中13例であり、また残りの1例も不正性器出血を伴った症例であった。ASCCPのガイドラインに記載されているように、子宮体部に対する精査は35歳未満でも子宮体癌リスクのある方では必要な検査である。またASCCPのガイドラインには記載がないが、AGC症例には経腔超音波検査で子宮体部病変や子宮外病変の検索を行うことも必要である。

結 論

当院では過去にAGCの管理方法を統一しておらず、現在のガイドラインとは異なっていたが、浸潤癌の発見が遅れたと考えられる症例はいなかった。しかしながら、現在は『産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020』、ついでASCCPガイドラインでの取扱いに準じて、図3のような管理指針としている。

AGCが検出された症例では子宮頸癌やCIN病変などの子宮頸部病変は25.4%存在することを考慮すると各種ガイドラインで推奨されている子宮頸部の精査は必須である。また、検出される病変は子宮頸部だけではなく、子宮頸部に明らかな病変のないAGC症例においては子宮体部や付属器・腹膜病変の可能性もあることを考慮すると、子宮体部病変、さらには卵巣、腹

膜といった子宮外病変の検索も必要であると考ええる。

参考文献

- 1) Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. : 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*, 24 (2) : 102-131, 2020.
- 2) Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. : Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells : results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol*, 114 : 383-389, 2009.
- 3) Sawangsang P, Sae-Teng C, Suprasert P, et al. : Clinical significant of atypical glandular cells on Pap smears : experience from a region with a high incidence of cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 37 (6) : 496-500, 2011.
- 4) 池上 淳, 坂本郁子, 沼田雅裕, 他 : 当院におけるAtypical Glandular Cells (AGC) 手術症例の病理組織学的検討. 産婦, 69 (10) : 1003-1006, 2015.
- 5) 徳川睦美, 橋本洋之, 高岡 幸, 他 : 子宮頸部高度異形成・上皮内癌 (CIN3) に対する円錐切除術後の初回検診時期についての検討. 産婦の進歩, 66 (1) : 6-10, 2014.
- 6) 清川貴子 : 異型扁平上皮 (atypical Squamous cells : ASC) と異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) の組織診における位置づけ. 日臨細胞会誌, 51 (1) : 42-48, 2012.
- 7) 鹿沼達哉, 木暮圭子, 西村俊夫, 他 : 子宮頸部細胞診診断基準ベセスダシステムにおけるAGCの臨床病理. 北関東医, 66 : 7-10, 2016.
- 8) 森村 豊, 寅磐亮子, 野口真貴, 他 : 子宮頸がん集団検診における陰性標本の再検鏡の現状. 日臨細胞会誌, 57 (1) : 1-6, 2018.

【症例報告】

術前診断できた巨大子宮筋腫を伴う子宮捻転・子宮断裂・大網捻転の1例

川 俣 ま り, 北 岡 由 衣, 北 村 圭 広, 澤 田 重 成

京都山城総合医療センター産婦人科

(受付日 2021/1/20)

概要 子宮捻転はまれな疾患であり、さらに術前診断されている報告は少ない。今回われわれは、術前に子宮捻転と診断、開腹手術を施行したところ、巨大子宮筋腫を伴う子宮に子宮捻転と子宮頸管壁の一部断裂、子宮筋腫に癒着した大網が続発性に大網捻転症を起こした1例を経験したので報告する。症例は53歳、5妊3産、腰腹部痛のため当院を受診した。内診、経腔超音波検査、造影CT検査で巨大子宮筋腫、子宮捻転、子宮筋腫と大網の癒着と診断し、開腹手術を施行したところ、子宮体部左側より発生した巨大な子宮筋腫、子宮体部から頸部にかけて時計回りに3回転の捻転、筋腫に癒着する大網の捻転、子宮下部での部分的な子宮断裂、著明な両側付属器のうっ血を認めた。子宮腔上部切断術、両側付属器切除術、大網部分切除術を施行した。術後の経過は良好であった。子宮筋腫は良性疾患であり、経過観察とされることも多い。子宮捻転およびその続発症はまれであるが、大きな子宮筋腫をもつ女性の急性腹症では子宮捻転が原因である可能性も考えておく必要がある。〔産婦の進歩74 (1) : 21-26, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード : 子宮捻転, 巨大子宮筋腫, 子宮断裂, 大網捻転

【CASE REPORT】

A case of preoperatively diagnosed uterine torsion with giant uterine fibroids, cervical wall rupture, and secondary omental torsion

Mari KAWAMATA, Yui KITAOKA, Yoshihiro KITAMURA and Shigenari SAWADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Yamashiro General Medical Center

(Received 2021/1/20)

Abstract Uterine torsion is not commonly found and is rarely diagnosed preoperatively. We report a case of uterine torsion with giant uterine fibroids, cervical wall rupture, and secondary omental torsion caused by adhesion of the omentum to uterine fibroids. A 53-year-old woman (five gravida, three para) presented to our hospital with lower back and abdominal pain. Contrast-enhanced computed tomography revealed giant uterine fibroids, uterine torsion, and adhesions between the uterine fibroids and the omentum. Laparotomy revealed a three-turn clockwise twist from the uterine body to the cervix and a huge uterine fibroid that developed on the left side of the uterine body. Furthermore, the omentum was twisted and adhered to the fibroid. The cervical wall was ruptured, and the bilateral appendages were highly congested. Supracervical hysterectomy, bilateral adnexectomy, and partial omental resection were performed. The postoperative course was unremarkable. Although uterine fibroids are benign and uterine torsion and its sequelae are rare, uterine torsion can be considered as the cause of acute abdomen in women with large uterine fibroids. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 21-26, 2022 (R4.2)]

Key words : uterine torsion, giant uterine fibroids, uterine rupture, omental torsion

緒 言

子宮捻転とは、子宮が長軸に対して45度以上回転した状態と定義される。また子宮捻転はまれな疾患である。巨大子宮筋腫を伴う子宮に子宮捻転と子宮頸管壁の一部断裂、子宮筋腫に癒着した大網が続発性に大網捻転症を起こした1例を経験したので報告する。

症 例

患者は53歳。5妊3産（経陰分娩2回、骨盤位のため帝王切開1回、自然流産2回）で、月経は数カ月に1回と不規則であった。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。当院初診から9年前の妊娠時より長径約15 cmの子宮筋腫を指摘されていたが定期検診を受けていなかった。受診2日前から間欠的な腰腹部痛を自覚していたため当院内科を受診し、造影CT検査で巨大子宮筋腫と子宮捻転を疑う所見があり当科へ紹介となった。

意識は清明、身長159 cm、体重84 kg、体温37.0℃、脈108回/分、血圧123/77 mmHgであった。腹部は全体に膨隆し弾性硬、帯下は白色少量で性器出血はなし、腹壁は肥満のため非常に厚かったが内診時には圧痛を認めなかった。体表から心窩部に至る腫瘤を触知した。血液検査所見ではWBC 14,940/ μ l、CRP 2.42 mg/dl、RBC 495×10^4 / μ l、Hb 14.5 g/dl、Ht 42.7%、CA 125 72 U/ml、CRE 0.86 mg/dl、D-dimer 8.8 μ g/mlで軽度の炎症反応を認めた。D-dimerがやや上昇しており腫瘤も大きかったため下肢静脈超音波検査を施行したが血栓は認めなかった。

経陰超音波検査では子宮頸部より頭側がくびれ、子宮は体部にかけて連続的に追えず、膈上部切断術後のような描出であった（図1）。造影CT検査では、子宮底部から発生する境界明瞭な腫瘤を認め、長径20 cmに及ぶ巨大な漿膜下子宮筋腫と考えられた（図2a）。また子宮頸部から子宮体部にかけて渦巻き像を認め（図2b）、子宮広間膜は強い浮腫を伴っていた（図2c）。子宮筋腫は前上方で大網から供血されており、右胃大網静脈が発達していた（図2d）。腹水は

認めなかった。MRIは検査中に疼痛が生じほとんど撮影できなかった。以上より巨大漿膜下筋腫を伴う子宮捻転、また巨大筋腫には大網血管からの血流があると診断、開腹手術を施行した。

子宮筋腫は子宮体部左側から発生する超成人頭大の漿膜下筋腫で、子宮は頸部から体部、漿膜下筋腫の茎部にかけて時計回りに3回転捻転（図3a）、また子宮頸部で部分的な断裂が生じ、子宮頸管内腔が開放していた（図3b）。腹水は淡血性少量で、腹腔内に活動性出血を認めなかった。両側の骨盤漏斗韧带が延長する形で両側付属器が子宮とともに捻転し、韧带内血流が遮断され付属器は暗赤色に腫大していた（図3a、図4a）。漿膜下筋腫の頭側では大網下縁が付着し、大網からの太い栄養血管が形成されており、大網の捻転も認めた（図4b）。帝王切開術が原因と考えられる膀胱子宮窩の強固な癒着を認め、子宮頸部の断裂は帝王切開での子宮切開創部と

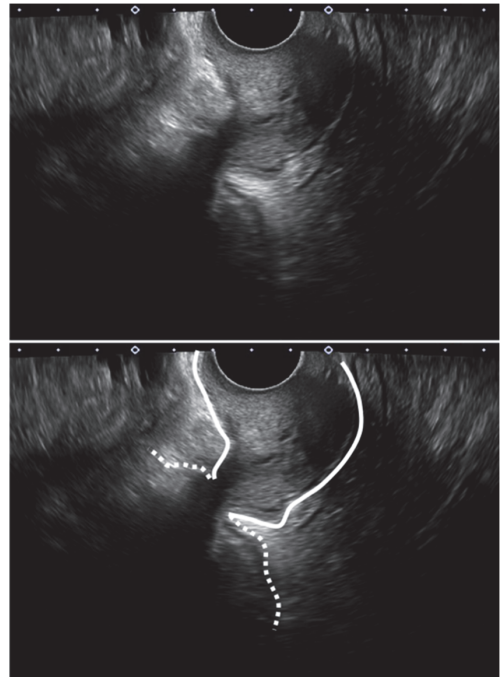


図1 経陰超音波

膈上部切断術後のような描出であった。子宮頸部から体部にかけて連続的に追いつく、実線部と破線部の境界のくびれ部分が捻転部位と考えられた。



図2a 造影CT矢状断
骨盤内からTh12レベルまで至る子宮底部と連続する巨大腫瘍を認めた。

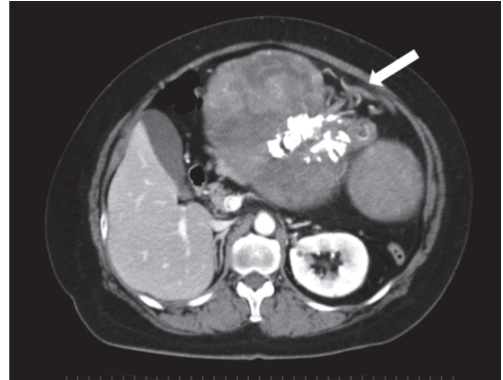


図2d 造影CT水平断
右胃大網動静脈が発達し、巨大腫瘍へ連続する血管が拡張・蛇行していた (→)。

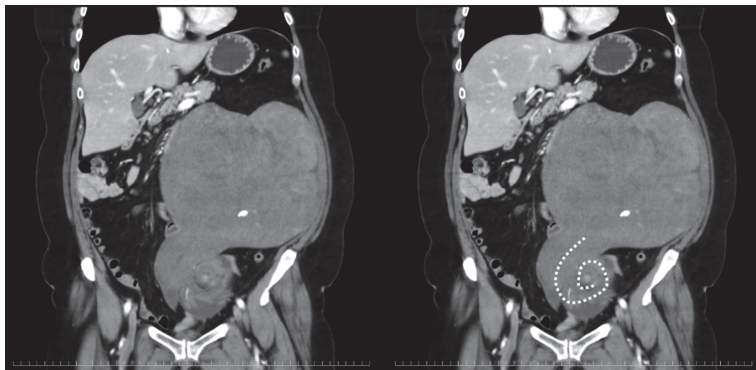


図2b 造影CT冠状断
渦巻き像を呈する子宮捻転部。

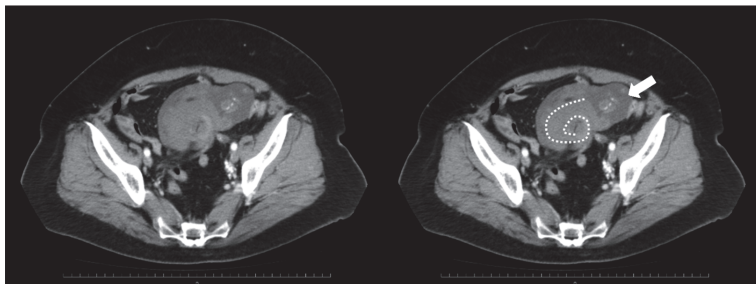


図2c 造影CT水平断
渦巻き像を呈する子宮捻転部、子宮広間膜は強い浮腫を伴っていた (→)。

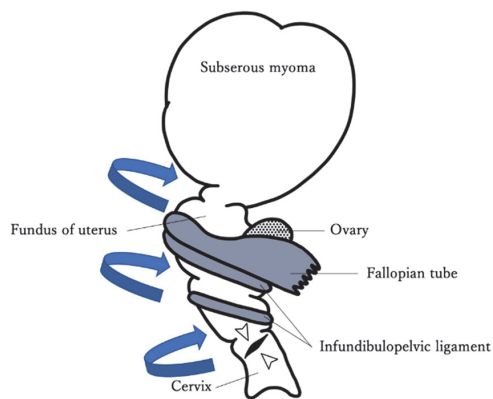


図3a 模式図

子宮頸部、体部、漿膜下筋腫茎にて捻転しているものと考えられた。(簡略化のため片側の付属器は省略している) 矢印は捻転部位を示している。

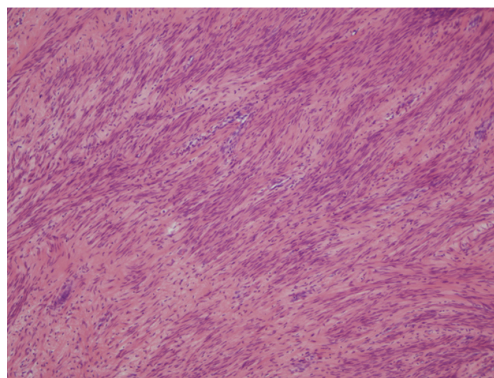


図5 巨大腫瘍の病理所見

HE染色(×40)。異型に乏しい紡錘形細胞が束状構造を形成し増生。Leiomyomaの診断で悪性所見を認めなかった。

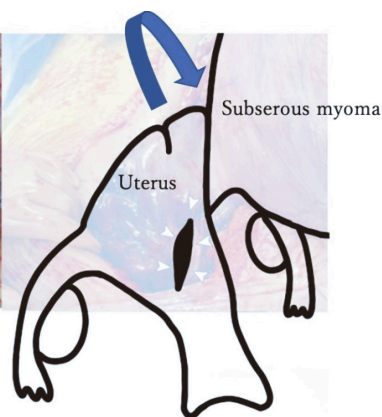
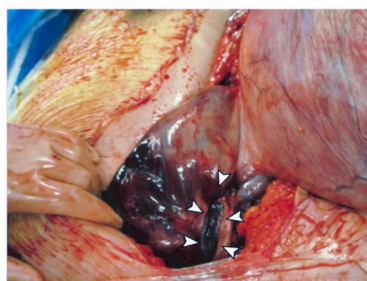


図3b 子宮頸部

体部の捻転を解除し子宮を牽引すると子宮頸部で部分的な断裂を認めた。(△)



図4a 付属器は子宮とともに捻転しうっ血、腫大あり。

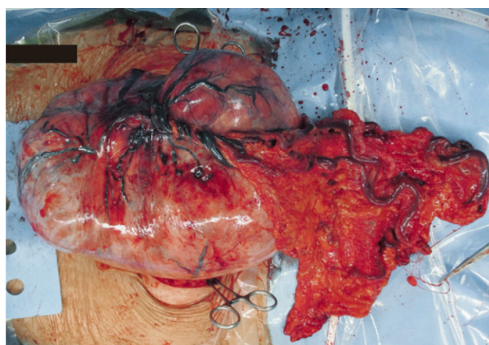


図4b 筋腫頭側では大網から栄養血管・静脈環流あり、大網は子宮とともに捻転していた。

考えられる位置で生じていたため、子宮腔上部切断術と両側付属器切除術、大網部分切除術を施行した。摘出臓器の重量は5.9 kgであった。術後病理組織診断では、巨大腫瘍はleiomyomaの診断で摘出臓器に悪性所見を認めなかった(図5)。術後経過は良好で、術後9日目に退院した。

考 察

子宮捻転とは子宮が長軸に対して45度以上回転した状態と定義されるまれな疾患である。妊娠時に子宮が軽度捻転していることがしばしば確認されるが、医学中央雑誌で「子宮捻転」で検索すると60件あまりの報告があり、そのうち詳細な情報が得られた56例中、非妊娠例は42例であった。本症例のように子宮捻転に裂傷が加わることはさらにまれで、PubMedにて検索したところ妊娠中で3例、非妊娠時で1例のみの報告であった^{1,4)}。子宮捻転の原因としては、子宮筋腫や付属器腫瘍による子宮の重心の偏移や加齢に伴う子宮を固定する靱帯の脆弱性、骨盤内癒着や子宮奇形などが報告されている^{7,8)}。子宮筋腫を合併した子宮捻転のPubMedにおける過去20年間の症例で、筋腫径について報告があったものを調べると、筋腫径は9-18cmとサイズの大きなものが多かった。さらに子宮捻転に部分的な断裂が加わった症例の報告では、帝王切開による子宮峡部の治癒不全により、子宮頸部が通常より伸展すること、細長く脆弱化した子宮頸部が捻転のリスクとなり得る可能性が指摘されていた¹⁰⁾。本症例でも子宮の部分断裂は帝王切開での子宮切開創部と考えられる位置で生じており、帝王切開既往のある患者の子宮捻転時には帝王切開創部が開放している可能性についても想定し、感染徴候や腹腔内出血等に注意を払う必要がある。

子宮捻転の症状は、無症候性からショックを伴う急性腹症までさまざまである。出血性ショックや多量の腹腔内出血を認めた過去の報告もあり、それらの症例では捻転による子宮動脈の破綻や子宮筋腫内うっ血を生じていた^{5,6)}。当然、捻転による虚血時間が長いほど組織の梗塞による脆弱化につながるため、子宮筋腫がある女性

の急性腹症の鑑別診断として子宮捻転の存在を念頭に入れ、正確な早期診断を行うことが重要となる。画像診断としてMRIにおいては、腔上部内腔の横断面が通常見られるH型からX型への変化や、子宮頸部のくびれなどが指摘されている⁹⁾。

大網捻転についてはparasitic leiomyomaや有茎性漿膜下筋腫による続発性発症の報告は過去に数例存在するが¹¹⁻¹³⁾、子宮捻転に伴う症例の報告はこれまでにない。腹部手術の既往やサイズの大きな子宮筋腫があれば、筋腫と大網の癒着や大網からの栄養血管が形成され得ることを認識しておく必要がある。大網捻転による死亡例はないが、癒着により胃壁の部分切除を要した報告等もあり¹⁴⁾術前の画像確認は慎重に行う必要がある。

本症例では疼痛は認めたものの全身状態は良好であったが、15 cm程度の子宮筋腫を認めており、経腔超音波検査で子宮頸部から体部への連続性を確認できず、造影CT検査でも特徴的な渦巻き像を認め、術前に子宮捻転を診断することができた。腹腔内の多量出血やガス像などな認めず、子宮の部分的な断裂や大網捻転症については術前診断に至らなかった。しかしながら、造影CTにて大網から巨大筋腫への豊富な供血血管を認識できたため、胃壁や腸管への強固な癒着の可能性も考え、術前に消化器外科医にコンサルトを行い安全に手術が施行できた。

婦人科診察では、まず内診、経腔超音波検査を行うことが多いが、内診で新生児頭大を超えるような子宮筋腫を認め、かつ経腔超音波検査で子宮頸部から体部への連続性が追えない、腔上部切断術後のような像があれば子宮捻転を疑うことができる。また超音波検査にて、子宮筋層の静脈うっ血や子宮動脈血流の消失、付属器の異常な局在や卵巣動静脈の渦巻き像なども子宮捻転に伴う所見として過去に報告されている。出血性ショックやショックを伴う急性腹症に至る症例も報告されているため、内診、超音波検査所見から子宮捻転も鑑別に挙げたうえでCTやMRI検査を行い早期診断へつなげ、子宮断裂

や大網捻転といった続発症も想定しながら治療を行うことが重要であると考えられた。

結 論

子宮筋腫は良性疾患であり、経過観察とされることも多い。子宮捻転およびその続発症はまれであるが、子宮の重心を偏移させるような大きな子宮筋腫をもつ女性の急性腹症では、子宮捻転が原因である可能性も考えておく必要がある。

参考文献

- 1) LaHood J, You W : Uterine torsion and subsequent rupture in a gravid bicornuate uterus associated with an elevated alpha-fetoprotein. *BMJ Case Rep*, 2018.
- 2) Kumar N, Das V, Pandey A, et al. : Torsion and rupture of a non-communicating rudimentary horn in a 17-week gestation in a 16-year-old girl : lessons learnt. *BMJ Case Rep*, 2018.
- 3) Yap FY, Radin R, Tchelepi H : Torsion, infarction, and rupture of a nongravid uterus : a complication of a large ovarian cyst. *Abdom Radiol (NY)*, 41 : 2359-2363, 2016.
- 4) Siegler SL, Silverstein LM : Torsion of a pregnant uterus with rupture. *Am J Obstet Gynecol*, 55 : 1053-1057, 1948.
- 5) 磯村真理子, 川瀬里衣子, 山本晃人, 他 : 子宮捻転により出血性ショックを呈した1例. 日医大医会誌, 13 : 260, 2017.
- 6) 遠見才希子, 古澤嘉明, 末光徳匡, 他 : 循環血量減少性ショックを呈した子宮捻転の1例. 関東連産婦会誌, 53 : 41-46, 2016.
- 7) Ramseyer AM, Whittington JR, Resendez VA, et al. : Torsion in the Gravid and Nongravid Uterus: A Review of the Literature of an Uncommon Diagnosis. *Obstet Gynecol Surv*, 75 : 243-252, 2020.
- 8) 原田直哉, 春田典子, 延原一郎, 他 : 子宮捻転をきたした閉経後の石灰化をとまう巨大子宮筋腫の1例. 産婦の進歩, 59 : 6-9, 2007.
- 9) 柞木田礼子, 田村良介, 田中加奈子, 他 : 子宮捻転の2例. 青森臨産婦会誌, 25 : 70-74, 2010.
- 10) Luk SY, Leung JLY, Cheung ML, et al. : Torsion of a nongravid myomatous uterus : radiological features and literature review. *Hong Kong Med J*, 16 : 304-306, 2010.
- 11) Cho IA, Baek JC, Park JK, et al. : Torsion of a parasitic myoma that developed after abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol Sci*, 59 : 75-78, 2016.
- 12) 林 敏彦, 加藤弘毅, 谷村慶一, 他 : 子宮筋腫茎捻転による続発性大網捻転症の1例. 日外科系連会誌, 36 : 85-59, 2011.
- 13) 山本善光, 山口侑里子, 佐々本尚子, 他 : 大網腫瘍の捻転を契機に発症したParasitic leiomyomaの1例. 臨放, 60 : 456-459, 2015.
- 14) 吉田秀明, 高田智明, 塚田守雄, 他 : 特発性大網捻転症の1例 - とくにCTによる術前診断について -. 日消外会誌, 35 : 408-412, 2002.

【症例報告】

GnRHアンタゴニストは血栓症のリスクが高い子宮筋腫症例に対して有用か？
～症例報告と文献的考察～中井 建策¹⁾, 田中 和東¹⁾, 林 雅美¹⁾, 今井 健至¹⁾
山内 真²⁾, 中川 佳代子¹⁾, 羽室 明洋³⁾, 西尾 順子¹⁾

1) 泉大津市立病院産婦人科

2) 大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学

3) 同女性生涯医学

(受付日 2020/2/10)

概要 子宮筋腫の治療薬としてGnRHアゴニストが広く使用されているが、添付文書上、脳血管/心血管イベントや静脈血栓症の発症リスクがあると記載されている。今回われわれが経験した症例は、両側内頸動脈狭窄症を有し重症貧血を伴う粘膜下筋腫の症例であり、GnRHアゴニストではなくGnRHアンタゴニスト製剤を選択した。症例は47歳、2妊2産（経腔分娩2回）。過多月経、貧血症状を主訴に当院を受診した。初診時に経腔超音波断層法にて粘膜下筋腫と考えられる最大長径90 mmの腫瘤を認めた。骨盤MRI検査で子宮体部に最大長径86 mmの腫瘤を認め、粘膜下筋腫と診断した。血液検査でHb 5.4g/dlと高度貧血を認め手術療法を施行する方針となった。また頭部MRA検査では両側内頸動脈の高度な狭窄を認め、当院脳神経外科共観のうえ、エストロゲン・プロゲステロン配合薬は使用せず、鉄剤注射のみで治療を行ったが、貧血は改善しなかった。その後経口GnRHアンタゴニスト（Relugolix）40 mg/dayを開始し、投与後性器出血は止まり、Hb 12.3g/dlと貧血は改善した。また術直前のMRI検査にて腫瘍腫瘤径は最大長径60 mm程度へ縮小を認めた。手術術式については、腹腔鏡下手術の頭低位による脳循環への悪影響もあることから、開腹手術の方が安全であることを説明した。しかし本人の腹腔鏡下手術の強い希望があったため、腹腔鏡下子宮全摘出術を施行し、術後5日目に軽快退院となった。前立腺がん患者において、GnRHアゴニストは血栓塞栓症のリスクを増加させることが知られているが、婦人科良性疾病に対するGnRHアゴニスト使用に伴う血栓塞栓症はこれまで5例のみ報告されている。添付文書の記載を考慮すると、本症例のように脳梗塞のリスクが高い症例ではGnRHアゴニストではなくGnRHアンタゴニストが有力な選択肢と考えられるが、婦人科良性疾病に対して真にGnRHアンタゴニストの方が血栓塞栓症のリスクが低いのかについては、今後、多数例におけるエビデンスが必要である。〔産婦の進歩74 (1) : 27-31, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：粘膜下筋腫，GnRHアゴニスト，GnRHアンタゴニスト，内頸動脈狭窄症

【CASE REPORT】

Is GnRH antagonist useful in patients with uterine fibroids at high risk of thrombosis?
-A case report and review of the literature-Kensaku NAKAI¹⁾, Kazuharu TANAKA¹⁾, Masami HAYASHI¹⁾, Kenshi IMAI¹⁾
Makoto YAMAUCHI²⁾, Kayoko NAKAGAWA¹⁾, Akihiro HAMURO³⁾ and Junko NISHIO¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Izumiotsu Municipal Hospital

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

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

(Received 2020/2/10)

Abstract Although GnRH agonists are widely used for the treatment of uterine fibroids, the risk of cerebrovascular/cardiovascular events and venous thrombosis is described in the package insert. In the present case, a patient with bilateral internal carotid artery stenosis and submucosal myoma with severe anemia was treated with a GnRH antagonist rather than a GnRH agonist. The patient was 47 years old, had two pregnancies and two deliveries (two vaginal deliveries). She came to our clinic with complaints of excessive menstruation and anemia. On initial examination, transvaginal ultrasonography showed a mass of 90 mm in diameter that was thought to be a submucosal myoma. Pelvic MRI revealed a mass of 86 mm in diameter in the uterine corpus, which was diagnosed as submucosal myoma. Blood tests showed severe anemia with Hb 5.4 g/dl, and the patient was decided to undergo surgical treatment. In addition, head MRA showed severe stenosis of bilateral internal carotid arteries, and the patient was treated only with iron injection without estrogen-progesterone combination, but the anemia did not improve. Thereafter, an oral GnRH antagonist (Relugolix) 40 mg/day was started, and after administration, genital bleeding stopped and anemia improved to Hb12.3 g/dl. The diameter of the tumor mass was reduced to about 60 mm in length by MRI immediately before surgery. As for the surgical technique, we explained that laparotomy was safer than laparoscopy because of the adverse effect on cerebral circulation caused by the low head position of laparoscopy. However, the patient strongly desired laparoscopic surgery, so we performed a laparoscopic total hysterectomy, and the patient was discharged on the fifth postoperative day. Although GnRH agonists are known to increase the risk of thromboembolism in patients with prostate cancer, only five cases of thromboembolism associated with the use of GnRH agonists for benign gynecological diseases have been reported so far. Considering the description in the package insert, GnRH antagonist rather than GnRH agonist may be a promising option in patients with high risk of cerebral infarction as in the present case, but whether the risk of thromboembolism is truly lower with GnRH antagonist in benign gynecological diseases requires further evidence in a large number of cases. However, whether the use of GnRH antagonists is truly associated with a lower risk of thromboembolism in benign gynecological diseases requires further evidence from a large number of patients. [Adv Obstet Gynecol, 74(1): 27-31, 2022 (R4.2)]

Key words : submucous myoma, GnRH agonist, GnRH antagonist, carotid artery stenosis

緒 言

前立腺癌に対する内分泌療法では、GnRHアゴニストはGnRHアンタゴニストに比して、脳血管/心血管イベントや静脈血栓症の発症リスクが高いことが報告されており^{1,2)}、GnRHアゴニストの添付文書では、全効能疾患共通の重大な副作用として、「心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症（頻度不明）があらわれることがある」と記載されている（https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2499407D1031_1_06/）。今回われわれは、両側内頸動脈狭窄症を有する重症貧血を伴う粘膜下筋腫に対し、GnRHアンタゴニスト製剤を使用することにより、合併症を起こすことなく腹腔鏡下子宮全摘術を施行し得た症例を経験した。本論文では、本症例の経過を述べたうえで、GnRHアゴニストによる血栓リスクに関するエビデンスについて文献的に考察する。

症 例

患者は47歳、2妊2産（経腔分娩2回）、身長

165 cm、体重69 kg、BMI 25.3であった。喫煙歴はなく、併存症に両側内頸動脈狭窄症を有し、手術加療や内服治療はなく定期経過観察中であった。既往歴、家族歴にその他特記事項はなかった。数年来、過多月経、過長月経を自覚していたが、婦人科受診歴はなく、近医内科で鉄欠乏性貧血を指摘され繰り返し鉄剤内服加療を行っていた。過多月経、過長月経の増悪を主訴に当院初診となった。

初診時、血圧110/62 mmHg、脈拍数72/minで腹部は平坦、軟であった。腔鏡診にて凝血塊の排出と経腔超音波断層法にて子宮内腔に突出する最大長径90 mmの腫瘍を認めた。骨盤単純MRI検査では、子宮体部後壁側から子宮内腔に突出するT1強調像で低信号、T2強調像で淡い高信号を呈する最大長径86 mmの境界明瞭な腫瘍を認めた（図1）。またLDHは150 U/l、CA 125は19 U/mlと正常範囲内であり、子宮粘膜下に発生した平滑筋腫と診断した。血液検査では、Hb 5.4 g/dlと高度貧血を認め、貧血治療

は本人の希望もあり輸血は行わず、投薬により貧血の改善をはかってから、子宮粘膜下筋腫に対して手術療法を施行する方針となった。また頭部MRA検査では両側内頸動脈の高度な狭窄を認めた(図2)。当院脳神経外科共観のうえ、トラネキサム酸やエストロゲン・プロゲステロン配合薬は使用せず、まずは鉄剤のみで術前貧血の改善を試みた。しかし、初診時より出血は持続し貧血は改善しなかったため偽閉経療法を行う方針とした。脳神経外科に相談のうえ、GnRHアゴニストは脳血管/心血管の発症リスクがあるため、GnRHアンタゴニストを選択した。月経開始約4日目よりGnRHアンタゴニスト(Relugolix) 40 mg/dayの投与を開始した。

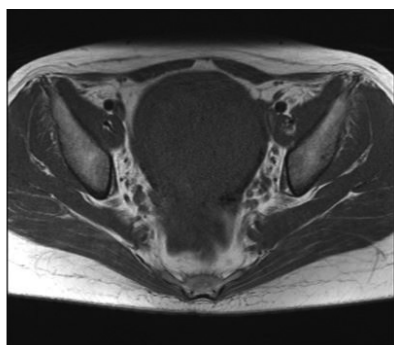


図1 術前骨盤MRI T1強調画像(水平断面) 術前骨盤MRI T2強調画像(矢状断面)



図2 頭部MRI
両側内頸動脈の高度な狭窄を認める(矢印)。

投与後性器出血は止まり、Hb 12.3g/dlと貧血は改善した。骨盤単純MRI検査で、腫瘍は最大長径60 mmへ縮小した。手術術式については、腹腔鏡下手術の頭低位による脳循環への悪影響もあることから、開腹手術の方が安全であることを説明したが、本人の腹腔鏡下手術の強い希望があったため、手術のリスクを説明したうえで腹腔鏡下子宮全摘出術を選択した。

全身麻酔下、碎石位で手術を施行した。臍底部に12 mmポート、左右、正中の下腹部3ヶ所に5 mmポートをダイヤモンド型配置で挿入し気腹法(気腹圧: 10 mmHg)で腹腔鏡下に行った。子宮は手拳大に腫大しており、両側付属器は正常外観であった。腹水は少量で、周囲に癒着はなく、上腹部に異常所見はなかった。手術所見は、右側基靱帯処理の際に静脈性の強出血を認めたが安全に凝固止血し得た。子宮は腔式に回収しとくに問題なく手術は終了した。手術中は頭低位が15度を超えないようにし、1時間毎に5分程度頭低位を解除して脳血流への影響に配慮しながら施行した。手術時間は4時間7分、術中出血量375 mlであった。摘出子宮は290g、病理組織検査はleiomyomaであった。術後経過は良好で術後1日目に歩行開始し、脳神経外科の診察も受け神経学的な異常所見も認めなかった。術後5日目に軽快退院となった。

考 察

わが国では子宮筋腫の治療薬としてGnRHアゴニストが使用されており、筋腫縮小を目的とした術前投与、月経随伴症状の軽減を目的とした閉経期への逃げ込み療法、手術回避を目的とした長期の間欠的投与目的に使用されている^{3,4)}。GnRHアゴニストは下垂体に作用し、過剰刺激により脱感作が起き、卵巢ホルモンの分泌は低下する。しかし、flare upに伴う大量

出血の出現や、筋腫縮小効果が得られるまでやや時間がかかるという問題点がある⁵⁾。一方、GnRHアンタゴニストであるRelugolixは、直接GnRH受容体に拮抗することでflare upを起こさずに、早く効果が発現する。Relugolixは、第I相臨床試験（CPH-001試験）において、1日1回の食前投与の結果、血中エストラジオール濃度は24時間以内に低下し、プラセボと比較し低い値を示した。また、Relugolix 40 mgとLeuprorelin製剤の二重盲検比較試験（CCT-002試験）では、主要評価項目を投与6～12週間後の経血量の減少とし、Leuprorelin製剤に対するRelugolixの非劣性が検証された。副次評価項目の筋腫核体積では、投与後2週でRelugolixはLeuprorelin製剤より急速に減少させ、投与後12週での筋腫核体積の変化率に両群で有意差はなかった⁶⁾。本症例のような鉄剤のみでは改善しない不正出血の続く高度貧血の症例では、flare upを起こさないGnRHアンタゴニストはよい適応と考える。

さらに、本症例では両側内頸動脈に高度の狭窄を認めた。内頸動脈狭窄症は、内頸動脈起始部にプラークが蓄積することによって、血管が狭くなる疾患で、50%以上の無症候性頸動脈狭窄症を有する例において、同側脳卒中の発症率は年間3-5%といわれている⁷⁾。GnRHアゴニストの添付文書には、重大な副作用に心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症が挙げられている（https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2499407D1031_1_06/）。泌尿器科領域では前立腺がん患者において、GnRHアゴニストによって糖尿病と心血管疾患のリスクが増加することが知られており、GnRHアゴニストがプラークの不安定化と破裂を促進する可

能性があると推測されている⁸⁾。同様に前立腺がん患者に対するアンドロゲン抑制療法において、GnRHアンタゴニストはGnRHアゴニストと比較して心血管、脳血管イベントが有意に少なかったと報告されている¹⁾。またRelugolixは第Ⅲ相臨床試験（HERO試験）において、主要な心血管系イベントのリスクがLeuprolideと比較して54%低いと報告されている²⁾。動物実験の研究として、オスのApoE欠損マウスを用いて、アテローム性動脈硬化症プラークに対するGnRHアゴニストとアンタゴニストの効果を比較したところ、アゴニストでは安定化プラークの壊死や炎症の増加を認めたが、アンタゴニストでは認めず、GnRHアゴニストに起因するプラークの不安定化が、前立腺癌患者の心血管リスク増加に寄与する可能性が示唆されている⁹⁾。したがって、本症例のように虚血性脳卒中のリスクがある患者ではGnRHアンタゴニストはより安全な選択肢である可能性があるが、前立腺がんと婦人科領域において使用するGnRHアゴニストの投与量に違いがあり、さらに性別や年齢層も違うため、前立腺がんのデータを直接あてはめることはできない。

PubMed（検索用語：GnRH, myocardial infarction, stroke, thrombosis）、医中誌（検索用語：GnRH、心疾患、脳疾患、血栓症）で検索したところ、婦人科良性疾患に対してGnRHアゴニストとGnRHアンタゴニストの脳血管/心血管イベントや静脈血栓症の発症頻度について比較検討している報告はなく、5例の症例報告を認めるのみであり、その内訳は、心筋梗塞¹⁰⁾、虚血性脳卒中¹¹⁾、深部静脈血栓症¹²⁾、そして肺血栓塞栓症2例^{13,14)}であった（表1）。婦人科良性疾患に対してGnRHアゴニストを用

表1 婦人科良性疾患に対してGnRHアゴニストを使用し脳血管/心血管イベントおよび血栓塞栓症が発生した症例報告

	著者名(文献)	年齢	原疾患名	併存疾患	GnRHアゴニストの種類	総用量	投与開始からの発症時期	発症した場合
(A) 脳血管/心血管イベント	Michael Jら, 1994年	43	子宮筋腫	なし	酢酸リュープロレリン	3.75 mg	1カ月後	心筋梗塞
	Fujio Fら, 2007年	33	子宮内膜症	なし	酢酸リュープロレリン	3.75 mg	4日後	脳梗塞
(B) 血栓塞栓症	Tony Gら, 1999年	52	子宮筋腫	肥満, 高血圧症, 2型糖尿病 肺血栓塞栓症の既往	酢酸リュープロレリン	3.75 × 6 mg	6カ月後	肺血栓塞栓症
	Barry Aら, 1997年	33	子宮筋腫	なし	酢酸リュープロレリン	3.75 × 3 mg	腹腔鏡下筋腫核出術後 15日目	門脈血栓症, 上腸間膜静脈血栓症
	南 幸論ら, 2001年	33	子宮筋腫	なし	酢酸リュープロレリン	3.75 mg	2日後	肺血栓塞栓症, 大腸静脈血栓症

いる際は、flare upにより一過性に血中エストロゲンが上昇し過凝固状態となり血栓塞栓症を発症する可能性も考えられる¹⁴⁾。現時点では、本症例のように脳血管イベントのリスクがある症例では血栓塞栓症のリスクが添付文書で注意喚起されているGnRHアゴニストよりは、GnRHアンタゴニストを使用することが妥当と思われる。しかし、婦人科良性疾患に対するGnRHアゴニストによる血栓塞栓症の報告は非常に少ないため、前立腺がんのように、GnRHアゴニストによる血栓塞栓症のリスクがGnRHアンタゴニストに比して真に高いか否かは不明瞭である。今後、婦人科良性疾患におけるそれらの薬剤の血栓塞栓症のリスクについて、多数例による比較検討が必要であると考えられた。

結 語

両側内頸動脈狭窄症を既往に有する重症貧血を伴う粘膜下筋腫に対して、GnRHアンタゴニストを術前に使用し、貧血を改善させ脳血管イベントの合併症を起こすことなく、腹腔鏡下子宮全摘術を施行した症例を経験した。婦人科領域ではGnRHアゴニストとGnRHアンタゴニストの脳血管/心血管イベントについて比較検討している報告はなく、さらなる知見の集積が必要と考える。

参考文献

- 1) Margel D, Peer A, Ber Y, et al. : Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol*, 202 : 1199-1208, 2019.
- 2) Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. : Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 382 : 2187-2196, 2020.
- 3) 石川博士, 田中宏一, 尾本暁子, 他 : 子宮筋腫に対する効果的なホルモン剤の使い方は。産と婦, 79 : 289-294, 2012.
- 4) Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, et al. : A conservative approach to the management of uterine leiomyoma : Pituitarydes' ensitization by a luteinizing hormone - releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol*, 147 : 726-727, 1983.
- 5) Barbieri RL : Hormone treatment of endometriosis : the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*, 166 : 740-745, 1992.
- 6) Osuga Y, Enya K, Kudou K, et al. : Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuporelin Injections for Uterine Leiomyomas : A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 133 : 423-433, 2019.
- 7) Abbott AL : Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*, 40 : 573-583, 2009.
- 8) FDA Drug Safety Communication : Update to Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and Notification to Manufacturers of GnRH Agonists to Add New Safety Information to Labeling Regarding Increased Risk of Diabetes and Certain Cardiovascular Diseases. 2010.
- 9) Knutsson A, Hsiung S, Celik S, et al. : Treatment with a GnRH receptor agonist, but not the GnRH receptor antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE (-/-) mice. *Sci Rep*, 6 : 26220, 2016.
- 10) McCoy MJ : Angina and myocardial infarction with use of leuprolide acetate. *Am J Obstet Gynecol*, 171 : 275-276, 1994.
- 11) Fujiki F, Tsuboi Y, Yamada T : Ischemic stroke associated with LH-RH analogue (leuporelin) administration in a young woman. *Rinsho Shinkeigaku*, 47 : 234-236, 2007.
- 12) Ripps BA, Nason WB, Tan TB, et al. : Thrombosis, leiomyoma and GnRH-a therapy. A case report. *J Reprod Med*, 42 : 124-126, 1997.
- 13) Zreik TG, Odunsi K, Cass I, et al. : A case of fatal pulmonary thromboembolism associated with the use of intravenous estrogen therapy. *Fertil Steril*, 71 : 373-375, 1999.
- 14) 南 幸論, 石田 栄, 大島昌輝, 他 : 子宮筋腫核縮小剤 (GnRH-a) 投与後に発症した肺塞栓梗塞症・深部静脈血栓症の1例。日胸, 60 : 959-963, 2001.

【症例報告】

異なる組織型で対照的な消化器症状を呈した卵巣カルチノイドの2例

渡 邊 亜 矢, 青 山 幸 平, 山 下 優, 辻 哲 朗

黒 星 晴 夫

京都府立医科大学附属北部医療センター産婦人科

(受付日 2020/9/3)

概要 カルチノイドは消化管に好発する低悪性度の神経内分泌腫瘍で、卵巣原発はカルチノイド腫瘍の約1.3%とまれである。腫瘍内の神経内分泌細胞によりカルチノイド症候群を引き起こす一方で、卵巣原発ではpeptideYYの関与により便秘を引き起こすことがある。今回、対照的な消化器症状を呈し異なる組織像を示した卵巣カルチノイドの2症例を経験したため報告する。症例1は、55歳、2妊2産、未閉経。不正性器出血を主訴に前医を受診し、右卵巣腫瘍を指摘され、当院紹介受診となった。右卵巣に一部出血を伴う充実性病変を認め、卵巣悪性腫瘍の可能性も否定できず、単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術および大網部分切除術を施行した。術後病理組織診断では、腫瘍細胞は索状に増生していた。chromogranin Aなど神経内分泌マーカーが陽性でカルチノイド腫瘍と診断された。奇形腫成分は認めず、peptideYYは広範囲で陽性であった。術前に便秘を認めていたが、術後は改善した。症例2は、64歳、4妊2産、閉経45歳。尿意切迫感を主訴に前医を受診し、下腹部腫瘤を指摘され当院紹介受診となった。MRI検査にて両側卵巣に脂肪成分主体の嚢胞性腫瘤、右卵巣は充実性腫瘤を認め、両側成熟奇形腫と右良性充実性腫瘍と診断し、腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。術後病理組織診断では両側嚢胞成分は成熟奇形腫、右卵巣充実部分は腫瘍細胞が島状～菅状に増生していた。chromogranin Aやsynaptophysinなど神経内分泌マーカーが陽性、ki-67 indexは2%以下でありカルチノイド腫瘍と診断された。術前下痢を認めていたが、術後は改善した。卵巣カルチノイド腫瘍はまれであり、画像診断の特徴的な所見も乏しく術前診断は困難であるが、成熟奇形腫の合併が多いことや下痢や便秘を有する症例ではカルチノイド腫瘍も念頭におくことが重要である。〔産婦の進歩74（1）：32-38，2022（令和4年2月）〕

キーワード：卵巣カルチノイド腫瘍，peptideYY，成熟奇形腫，便秘，下痢

【CASE REPORT】

Two cases of ovarian carcinoid tumor with different histological types
and contrasting digestive symptomsAya WATANABE, Kohei AOYAMA, Suguru YAMASHITA, Tetsuro TSUJI
and Haruo KUROBOSHI

Department of Obstetrics and Gynecology, North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine

(Received 2020/9/3)

Abstract Carcinoids are low-grade neuroendocrine tumors that often occur in the gastrointestinal tract. Primary ovarian carcinoid tumors are rare, accounting for approximately 1.3% of all carcinoid tumors. While neuroendocrine cells in tumors cause carcinoid syndrome, peptideYY often causes constipation in patients with primary ovarian carcinoid tumors. We report two cases of ovarian carcinoids with different symptoms and pathological findings. Case 1 : A 55-year-old woman consulted a doctor with complaints of irregular bleeding and constipation, and was referred to our hospital with a right ovarian tumor. Imaging examinations revealed a solid lesion. Since there was the possibility of a malignant ovarian tumor, we performed abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy. She was diagnosed with a carcinoid tumor based on histopathological findings. PeptideYY was widely stained. Case 2 : A 64-year-old

woman was referred to our hospital with a pelvic tumor. Imaging examinations revealed mature teratomas in both ovaries and a solid mass in her right ovary. We performed laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy. Histopathological findings showed bilateral mature teratomas with right carcinoid tumor. Her loose stools improved postoperatively. Preoperative diagnosis of ovarian carcinoid tumors is difficult. It is important to consider carcinoid tumors in cases of teratomas with solid components and complaints of digestive symptoms. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 32-38, 2022 (R4.2)]

Key words : ovarian carcinoid tumor, peptideYY, mature teratoma, constipation, loose stool

緒 言

カルチノイドは消化管に好発する低悪性度の神経内分泌腫瘍であり、卵巣原発はカルチノイド腫瘍の約1.3%、卵巣腫瘍全体の0.1%以下とまれである¹⁾。皮膚紅潮や下痢などの症状を呈する古典的カルチノイド症候群が知られており、神経内分泌物質peptideYYが関与すると便秘を呈するといわれている²⁾。卵巣カルチノイド腫瘍は60-76%に成熟奇形腫との合併が認められる³⁾が、特徴的な症状に乏しく、術前診断が困難である場合が多い。今回、術前診断は困難であったが消化器症状を伴い術後病理診断で異なる組織型を示した卵巣カルチノイド腫瘍の2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1は55歳女性、2妊2産、未閉経、心室中隔欠損症に対し手術歴があり、その他アレルギー歴や家族歴に特記事項はなかった。当院受診前より刺激性下剤でも反応しない頑固な便秘を認めていた。不正性器出血を主訴に前医を受診し、超音波検査で右卵巣腫瘍を指摘され当科紹介受診となった。

腹部は平坦・軟、内診所見では子宮は鶏卵大で可動性は良好、ダグラス窩から右付属器にかけて子宮と連続し癒着を想起させる硬い腫瘤を触知した。CA125・CA19-9・CEAの上昇はなく、その他血液検査所見にも異常は認めなかった。経陰超音波検査において子宮右側壁に6×5 cmの血流を伴う腫瘤を認めた。単純CT検査で右卵巣は腫大し、内部に石灰化を伴わずやや高吸収で出血を伴う充実性病変を認め(図1a)、多量の便塊貯留を認めた(図1b)。画像上明らかなリンパ節腫大は認めなかった。造影MRI検査では右卵巣にT1強調画像で高信号、T2強調

画像で低信号を呈し、脂肪抑制T1強調画像で脂肪抑制されない嚢胞成分と、T1強調画像で軽度高信号、T2強調画像で著明な高信号と低信号の混在する充実成分を認めた(図2a, b)。充実成分はT1Gd造影画像で不均一な造影効果を示した(図2c)。以上の画像所見より悪性腫瘍も考慮すべき所見であったため、単純子宮全摘出術・両側付属器摘出術および大網切除術を施行した。

病理組織学的検査では、HE染色で索状配列を主体とする腫瘍細胞の増生が見られた(図3a, b)。免疫組織化学染色では、chromogranin A(図3c)、synaptophysin、CD56とともにpeptideYY(図3d)・セロトニンが陽性、carletininは陰性で、carcinoid tumor, trabecular type, pT1aN0M0と診断した。術前は週1回程度の排便しか認めなかった頑固な便秘は、術後劇的に改善した。術後10年時点で再発を認めていない。

症例2は64歳女性、4妊2産、閉経45歳、既往歴として高血圧、骨粗鬆症を認めた。アレルギー歴や家族歴に特記事項はなかったが軟便傾向であった。尿意切迫感を主訴に前医を受診し、経腹超音波検査で、下腹部に8 cm大の腫瘤性病変を指摘され当科紹介受診となった。腹部は平坦・軟、内診で子宮は鶏卵大でダグラス窩に腫瘤を触知した。CA19-9 79.5 U/mlと軽度上昇を認めたが、その他腫瘍マーカーの上昇や血液検査所見に異常は認めなかった。経陰超音波検査で右卵巣に6 cm大の単房性で内部はモザイク様、左卵巣に8 cm大の高輝度部分と低輝度部分の2層に分かれた単房性の腫瘤性病変を認めた。

単純CT検査で右卵巣に低吸収域を示し脂肪

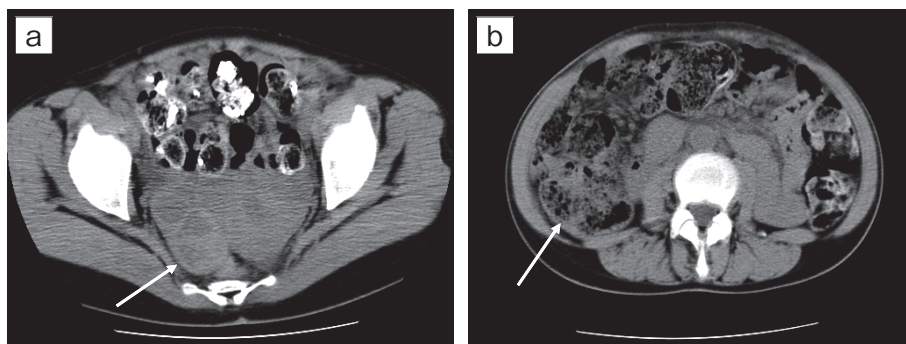


図1 単純CT（水平断）

a：右卵巢腫瘍（矢印），b：著明な便塊貯留（矢印）

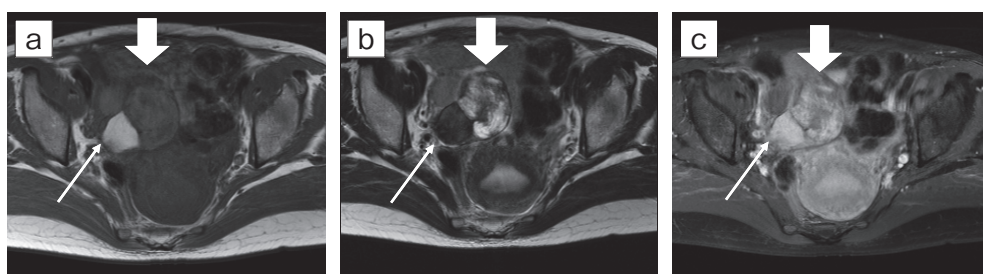


図2 造影MRI（水平断），細矢印：嚢胞性病変，太矢印：充実部分

a：T1強調画像，b：T2強調画像，c：脂肪抑制T1Gd造影画像

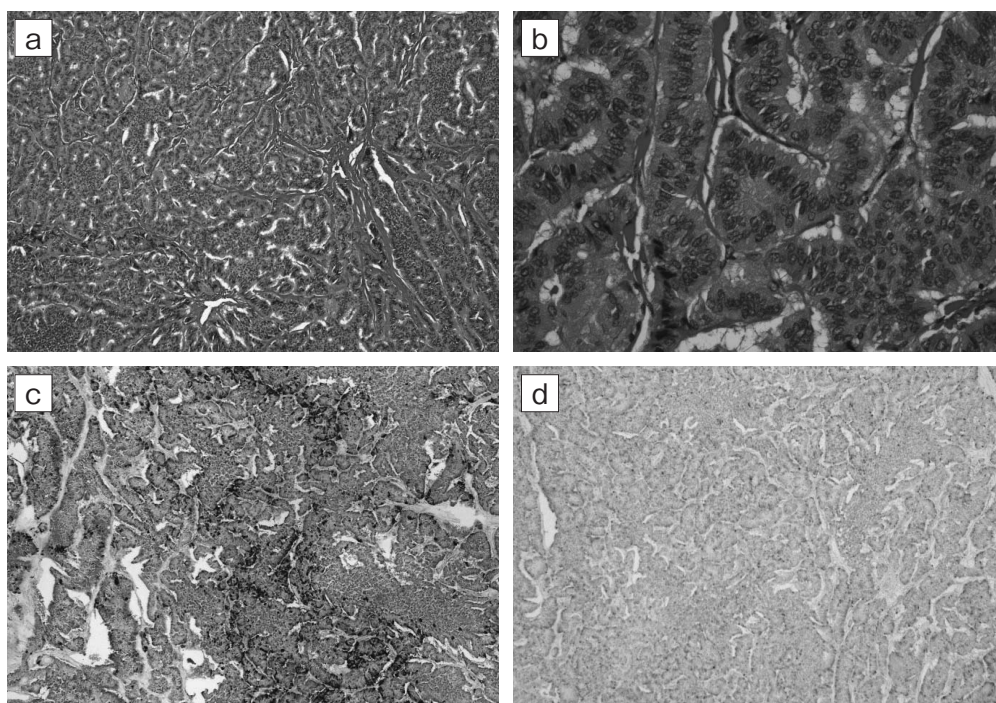


図3 摘出標本の組織像

a：HE染色 対物4倍，b：HE染色 対物20倍，c：免疫染色 chromogranin A 陽性，d：免疫染色 peptideYY陽性

成分が主体と考えられる5 cm大の嚢胞性病変と、その背側に5 cm大の充実性病変を認めた。左卵巢も低吸収域を示し脂肪成分が主体と考えられる9 cm大の嚢胞性病変を認めた(図4)。造影MRI画像では両側卵巢の嚢胞性病変は、T1・T2強調画像ともに高信号を示し、造影MRI脂肪抑制画像にて抑制された(図5a, b, c)。右卵巢の充実性病変は、T1・T2強調画像ともに低信号を示し、造影MRI画像では早期から濃染し、血流豊富な腫瘍を疑う所見であった(図5c)。以上より、両側成熟奇形腫と線維腫など良性充実性腫瘍との合併と診断し、腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。

病理組織学的検査では、HE染色で右卵巢充実性病変部分は腫瘍細胞が島状～管状に増生し(図6a, b)、両側嚢胞性病変は脂肪や皮膚付属器を認め、扁平上皮の裏打ちがあり成熟奇形腫に矛盾しない所見であった(図6d)。免疫組織化学染色では、Ki-67陽性細胞は2%以下であり、chromogranin A(図6c)、synaptophysin、CD56が陽性、carletinin、inhibinが陰性であり、両側成熟奇形腫および右側カルチノイド腫瘍、pT1aNXM0と診断した。術前は1日2回の水分量の多い便を認めたが、術後は改善した。卵巢悪性腫瘍に準じた二期の手術を勧めたが同意が得られず、追加手術は行わず経過観察とし、術後1年経過したが再発は認めていない。

考 察

卵巢原発のカルチノイドは、全卵巢腫瘍の0.1%以下とまれである¹⁾。2014年のWHO女性生殖器腫瘍分類第4版では、単胚葉性奇形腫および成熟奇形腫に伴う体細胞型腫瘍に分類され、甲状腺腫性カルチノイドと粘液性カルチノイドに亜分類されている。また、消化器領域で神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor; NET) grade1と同義とされている⁴⁾。さらに組織像では甲状腺腫性、島状、索状、粘液性、混合型と5種類に分類される。本邦では甲状腺腫性が最も多く、卵巢カルチノイドの80%を占める⁵⁾。

水様性下痢・腹痛・顔面紅潮などをきたす古典的カルチノイド症候群が知られている。腫瘍

細胞によるセロトニンによって引き起こされる症状と考えられており、組織型では島状に多い⁵⁾。一方で、卵巢カルチノイド腫瘍では腸管運動抑制作用を有する36個のアミノ酸よりなる消化管ホルモンpeptideYY(PYY)が産生されることにより便秘症状を呈することが多く、Motoyamaらは新カルチノイド症候群という概念を提唱しており²⁾、甲状腺腫性や索状において多く認められる⁵⁾(表1)。本症例を表2のように比較すると、症例1では術前より便秘症状を認めており、免疫染色の結果よりpeptideYYが認められたことから新カルチノイド症候群、症例2は術前より軟便傾向であり古典的カルチノイド症候群を呈していたと考える。卵巢カルチノイド腫瘍をもつ患者のうち約1/3にしか古典的カルチノイド症候群を認めず、新カルチノイド症候群においてもPYY発現症例でしか認めない。カルチノイド腫瘍による症状は下痢や便秘といった消化器症状が多く、初診が産婦人科以外となることも推測される。経腹超音波検査などで骨盤内腫瘍を指摘され、下痢や便秘など消化器症状を伴う場合はカルチノイド腫瘍を疑うことも重要である。

卵巢カルチノイド腫瘍の画像所見は多彩で非特異的である。CTにおいては、成熟奇形腫の壁に造影される充実性結節として認められることがあり、MRIでその結節は、線維種で見られるようなT2強調画像で低信号、T1強調画像で高信号を示す場合には神経内分泌顆粒が信号に影響を及ぼしている可能性がある。症例2のようにしばしば成熟奇形腫との合併が見られ、卵巢カルチノイド腫瘍の約76%に合併するという報告³⁾や組織型にかかわらず、非合併症例より予後がよいとの報告がある⁶⁾。また、卵巢カルチノイド腫瘍は血流豊富な腫瘍であり、造影MRI画像では早期から強い造影効果を認める⁷⁾。一方で、卵巢カルチノイド腫瘍が産生するセロトニンが線維性基質の増殖を促し、線維性基質はT2強調画像で低信号を呈することが報告されている⁸⁾。線維性基質を主体とする卵巢腫瘍は線維腫、莢膜細胞腫や腺線維腫といった良性腫

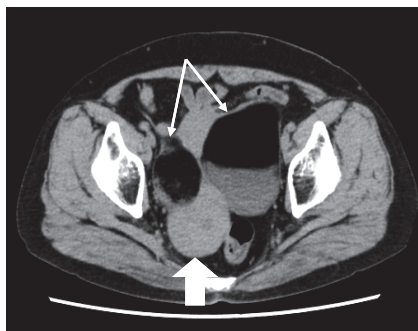


図4 単純CT (水平断), 細矢印: 嚢胞性病変, 太矢印: 充実部分

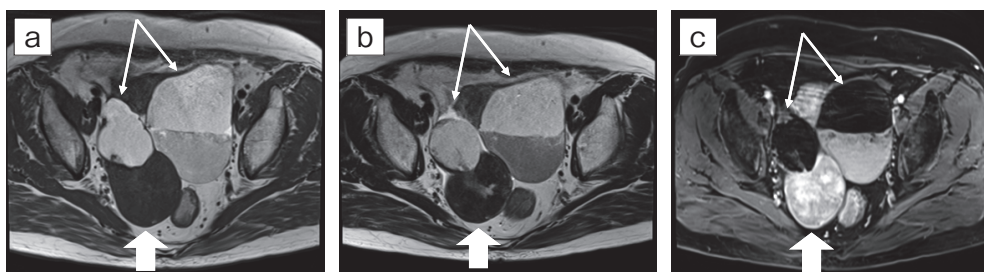


図5 造影MRI (水平断), 細矢印: 嚢胞性病変, 太矢印: 充実部分
a: T1強調画像, b: T2強調画像, c: 脂肪抑制T1Gd造影画像

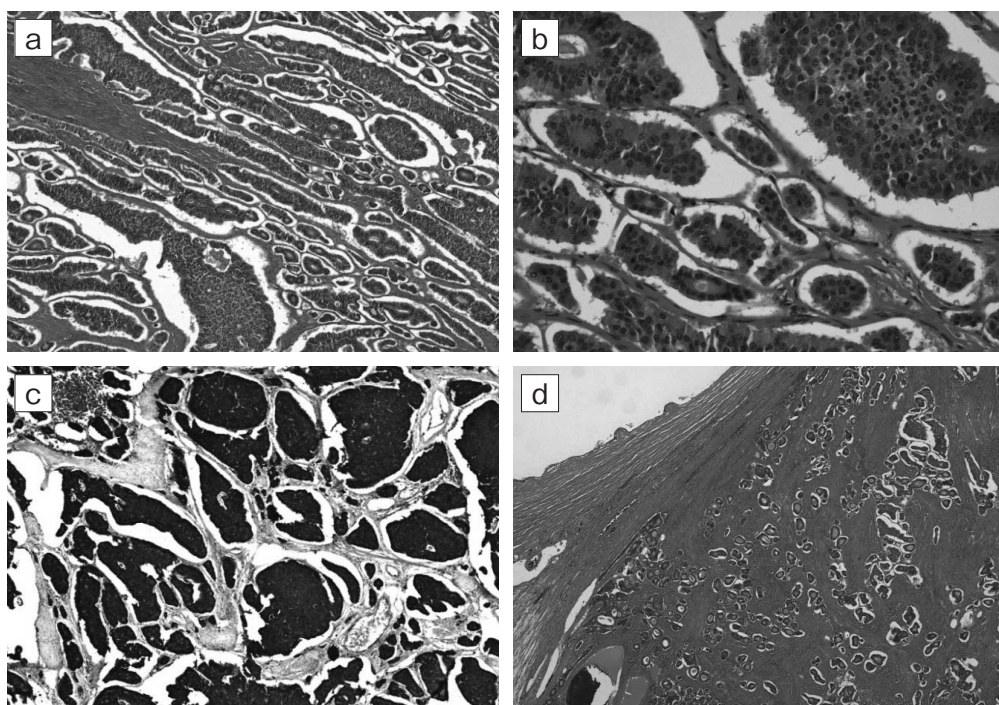


図6 摘出検体の組織像
a: HE染色 対物4倍, b: HE染色 対物20倍, c: 免疫染色 chromogranin A陽性, d: HE染色 対物4倍(嚢胞性病変)

表1 2症候群の比較

	古典的カルチノイド症候群	新カルチノイド症候群
症状	下痢, 顔面紅潮, 心疾患	便秘
原因ホルモン	セロトニン	peptideYY 甲状腺腫性
組織型	島状	索状

表2 2症例の比較

	症例1	症例2
消化器症状	強固な便秘	軟便
成熟奇形腫	合併なし	合併あり
MRI所見	充実部分あり T2で高信号と低信号が混在 Gd造影で不均一に造影	充実部分あり T2で低信号 Gd造影で早期濃染 平衡相も造影効果維持
術式	ATH+BSO+OMT	L-BSO
病理	索状	島状
再発	術後10年で再発なし	術後半年で再発なし

ATH : abdominal total hysterectomy
(L-) BSO: (laparoscopic-) bilateral salpingo-oophorectomy
OMT : omentectomy

瘍が鑑別に挙げられるため⁸⁾, 良性と判断する傾向にある⁹⁾。症例2でも, 線維腫で見られるようなT2強調画像で低信号を呈していたため, 良性腫瘍を考え腹腔鏡下手術を行った。また卵巣カルチノイド腫瘍は, 神経内分泌顆粒を有するが, 神経内分泌顆粒はT1強調画像で高信号を示すという報告もある⁵⁾。症例1では, セロトニンによる線維化とchromogranin Aなど神経内分泌顆粒により, 低信号と高信号の混在が見られたと考える。造影MRI画像で不均一な造影効果を認めたため, 悪性腫瘍も考慮し悪性腫瘍に準じた手術を行った。

卵巣カルチノイド腫瘍は, 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約では甲状腺腫性が境界悪性, それ以外が悪性に分類されるが実際に悪性の経過をとるのは粘液性ないし島状である。予後は比較的良好で, 約91%がI期でありI期での10年生存率はほぼ100%である¹⁾。閉経前で卵巣限局病巣の場合は, 術式は患側付属器摘出術のみでよいとされる¹⁰⁾。しかし, 浸潤・転移を認める進行例では5年生存率は33%という報告¹⁾や手術時にI期であっても術後7年後の転移例¹¹⁾, 治療13年後に8 cm大の傍大動脈リンパ節転移症例¹²⁾, 術後2年後の多発肝転移症例¹³⁾もあり, 術後長期にわたる注意深い経過観察が

必要である。組織型が島状や索状や粘液性の場合, 両側付属器摘出術および子宮全摘出術, 大網切除も勧められている¹⁰⁾。術式に関しては, 画像所見で遠隔転移など認めず妊孕性温存を希望される場合は, 慎重なインフォームドコンセントのうえで, 基本的な術式は患側付属器摘出術+大網切除術で, さらに腹腔細胞診と腹腔内精査を実施する。良性腫瘍を疑い, 閉経前で卵巣腫瘍摘出術を施行した場合は付属器摘出術を追加し, その後慎重な経過観察を行うことがよいと考える。しかし, 上述のように治療後数年経過してから再発する例もあり, しっかりとインフォームドコンセントを行ったうえで, 患者に合わせ術式を考慮・決

定する必要があると考える。症例1では, 組織型は索状でIa期であり術後10年経過しても再発を認めないことから, 良好な予後が得られていると考える。症例2では, 成熟奇形腫合併でありKi-67が低値と増殖能が低いと考えられ, 二期的手術を行わなくても慎重な経過観察のみで良好な予後が期待できると考える。

卵巣カルチノイド腫瘍は臨床症状・画像所見など多彩な経過をたどるため術前診断は困難であることも多いが, 下痢や便秘といった消化器症状や成熟奇形腫の合併などがあれば本疾患も念頭におくことが重要である。また, カルチノイド腫瘍切除術後は多くの患者で血清セロトニン値や尿中5-ハイドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid ; 5-HIAA) 値が速やかに改善するとされている¹⁰⁾。画像所見, 臨床症状より卵巣カルチノイド腫瘍を疑った場合は, 上記マーカーを測定することが診断の一助になると考え, 測定することが望ましい。卵巣カルチノイド腫瘍の再発好発部位としては肝臓, 骨, 肺が挙げられる¹⁴⁾。全身検索が必要でありCT検査やMRI検査, PET検査 (保険未承認), ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (保険未承認) が有用という報告もある¹⁵⁾。術後経過観察の方法としては, 再発しカルチノイ

ド症候群を呈している患者は尿中5-HIAA値が上昇しており再発の診断の一助になると考える。また、血中クロモグラニンA（保険未承認）はカルチノイド腫瘍で上昇するため、5-HIAAよりも感度の高い腫瘍マーカーとして使用できる可能性がある。術後10年を超えての再発例もあるため経過観察期間は少なくとも10年間を行うことが推奨されている。これら2症例においては長期にわたり経過観察を行う予定をしているが、卵巣カルチノイド腫瘍の管理・治療方法の確立が求められる。

結 語

今回、異なる症状・画像所見を示したため手術内容など異なる対応をした卵巣カルチノイド腫瘍の2例を経験した。卵巣カルチノイド腫瘍はまれであり画像所見も多彩であるために術前診断が困難であることも多いが、画像で成熟奇形腫を合併する充実性腫瘍の存在、下痢や便秘など消化器症状を有する症例では、卵巣カルチノイド腫瘍も念頭に置き診察にあたることが重要と考える。

謝 辞

本論文作成にあたり、画像診断・病理診断について多大なご助言を賜った放射線科 佐藤修先生、病理診断科 井村徹也先生に深くお礼申し上げます。

利益相反の開示

今回の論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, et al. : Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecol Oncol*, 61 : 259-265, 1996.
- 2) Motoyama T, Katayama Y, Watanabe H, et al. : Functioning ovarian carcinoids induce severe constipation. *Cancer*, 70 : 513-518, 1992.
- 3) Robby SJ, Norris HJ, Scully RE : Insular carcinoid primary in the ovary. A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer*, 36 : 404-418, 1975.
- 4) Kurman, RJ, Carcangiu ML, Herrington, S, et al. : WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. *IARC Press*, Lyon, 2014.
- 5) 橋本千明, 渋谷祐介, 田邊康二郎, 他 : 卵巣甲状腺腫性カルチノイドの1例. 仙台病医誌, 31 : 33-37, 2011.
- 6) 小山瑠梨子, 大竹紀子, 須賀真美, 他 : 当院で経験した卵巣原発カルチノイドの3症例について. 産婦の進歩, 61 : 32-39, 2013.
- 7) 長尾幸子, 玉手雅人, 鹿内智史, 他 : 成熟嚢胞性奇形腫に合併した卵巣カルチノイドの1例. 産と婦, 6 : 691-696, 2015.
- 8) Takeuchi M, Matsuzaki K, Uehara H : Primary carcinoid tumor of the ovary : MR imaging characteristics with pathologic correlation. *Magn Reson Med Sci*, 10 : 205-209, 2011.
- 9) Jeong YY, Outwater EK, Kang HK : Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics*, 20 : 1445-1470, 2000.
- 10) Nicholas SR, Eva GG, Dolores GR, et al. : Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for carcinoid tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, 24 : S35-S41, 2014.
- 11) 島田慎吾, 中野詩朗, 柳田尚之, 他 : 切除7年後に肝転移・脾転移をきたした卵巣カルチノイドの1例. 日臨外会誌, 69 : 2675-2680, 2008.
- 12) Amano Y, Mandai M, BABA T, et al. : Recurrence of a carcinoid tumor of the ovary 13 years after the primary surgery : A case report. *Oncol Lett*, 6 : 1241-1244, 2013.
- 13) Kanayama S, Yamada Y, Tanase Y, et al. : A case of early-stage ovarian carcinoid tumor metastasized to the liver. *Case Rep Obstet Gynecol*, 961087, 2012.
- 14) Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehring PA : Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract : A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol*, 122 : 190-198, 2011.
- 15) 塩野入規, 近藤 壯, 塩沢 功, 他 : 二期的腹腔鏡下手術にて治療をおこなった卵巣島状カルチノイドの1例 : 最近の腫瘍分類に基づく治療方針. 日産婦内視鏡学会誌, 30 : 427-431, 2015.

【症例報告】

妊娠17週の卵巣子宮内膜症性嚢胞に対し Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) を行った1症例

水谷 ひかり, 丸尾 伸之, 伊熊 健一郎, 村上 暢子

柴田 綾子, 西館 野阿, 陌間 亮一, 田中 達也

淀川キリスト教病院産婦人科

(受付日 2020/9/7)

概要 妊娠中に卵巣腫瘍を指摘される頻度は0.2-2%であり, そのうち悪性腫瘍は1-6%とまれであり, 多くは良性腫瘍である。妊娠中の卵巣子宮内膜症性嚢胞は, 妊娠に伴う異所性内膜の脱落膜変化による内腔の結節像を呈し, 悪性腫瘍との鑑別が困難な場合がある。今回, 卵巣子宮内膜症性嚢胞合併妊娠に対し妊娠17週にHand-assisted laparoscopic surgery (HALS) による手術を施行した症例を経験した。症例は31歳で, 卵巣子宮内膜症性嚢胞が4.7 cmから6.6 cmに増大してきたため, 妊娠12週に当科を紹介受診した。骨盤MRI検査で8.2 cmの卵巣子宮内膜症性嚢胞を認め, 嚢胞壁は肥厚し内腔に突出するような充実部を認めた。悪性を積極的に示唆する所見は乏しかったが, 妊娠中の破裂リスクを考慮し妊娠17週に腹腔鏡手術を行った。妊娠子宮が視野を妨げたが, HALSにより安全で確実に卵巣嚢胞摘出を行った。病理診断結果は卵巣内膜症性嚢胞の脱落膜変化で, 悪性所見は認めなかった。妊娠週数が進んだ症例や内膜症など癒着で腹腔鏡手術が困難な症例は, HALSが有効な場合があると考えられる。〔産婦の進歩74 (1) : 39-45, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード : 卵巣子宮内膜症性嚢胞合併妊娠, 卵巣子宮内膜症性嚢胞, 脱落膜変化, 助手補助腹腔鏡下手術

【CASE REPORT】

Successful management of decidualized ovarian endometriosis by hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) at 17 weeks of gestation

Hikari MIZUTANI, Nobuyuki MARUO, Kenichiro IKUMA, Yoko MURAKAMI
Ayako SHIBATA, Noa NISHIDATE, Ryouichi HAZAMA and Tatsuya TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yodogawa Christian Hospital

(Received 2020/9/7)

Abstract The incidence of ovarian tumor in pregnancy is 0.2 to 2%. The most of them are benign tumors and malignant ovarian tumor is about 1-6% and is rare. Decidualization of ovarian endometriosis during pregnancy mimics malignancy. We report the rare case of decidualized ovarian endometriosis which was operated by hand assisted laparoscopic surgery (HALS) at 17 weeks of gestation. A 31 years old primigravida with right ovarian endometriosis was referred to our hospital at 12 weeks of gestation because of the progressive enlargement of ovarian endometriosis from 4.7 cm to 6.6 cm. MRI showed ovarian endometrial nodules with thickened wall measuring 8.2 cm in diameter at 15 weeks gestation. Diffusion weighted MRI suggested a non-malignant cyst. All tumor markers were negative. Considering the risk of ovarian rupture during the pregnancy, a laparoscopic surgery was performed at 17 weeks of gestation. Visualization of the endometrial cyst was difficult because of the enlarged uterus and adhesion of the cyst in the pouch of Douglas. The umbilical wound was enlarged to 8 cm and the adhesion was released manually using single hand. Intraoperative blood loss was 320ml and the operation time was two hours and 40 minutes. Pathological diagnosis was decidualized ovarian endometriosis. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 39-45, 2022 (R4.2)]

Key words : ovarian endometriosis in pregnancy, ovarian endometriosis, decidualization, hand-assisted laparoscopic surgery

緒 言

妊娠中に卵巣腫瘍を指摘される頻度は0.2-2%であり、そのうち悪性腫瘍は1-6%とまれであり、多くは良性腫瘍である¹⁾。妊娠中の卵巣子宮内膜症性嚢胞は、妊娠に伴う異所性内膜の脱落膜変化による内腔の結節像を呈し、悪性腫瘍との鑑別が困難な場合がある。妊娠週数が進んでからの手術は妊娠子宮により視野が妨げられ、さらに腹腔内癒着がある場合、腹腔鏡下手術が困難で開腹手術を余儀なくされる場合がある。今回われわれは卵巣子宮内膜症性嚢胞8 cm大を合併した妊娠17週の症例に対し、皮膚切開を少なくする工夫としてHand-assisted laparoscopic surgery (HALS) により、腹腔鏡補助下卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術を施行したので、文献

的考察を加えて報告する。

症 例

患者は31歳、1妊0産。タイミング法で妊娠が成立し、妊娠8週3日に前医を受診し、経陰超音波検査により4.7 cm大の右卵巣子宮内膜症性嚢胞を指摘された。妊娠12週4日に紹介され、右卵巣子宮内膜症性嚢胞は6.6 cm大に増大していた。妊娠15週2日の経陰超音波検査で、右卵巣子宮内膜症性嚢胞は8.2 cm大に増大し、壁肥厚を認めたが、カラードプラー法で肥厚壁内に血流は認めなかった(図1)。骨盤MRI検査で右卵巣子宮内膜症性嚢胞を認め、嚢胞壁の一部は肥厚し内腔に突出するような充実部を認めた(図2)。嚢胞はダグラス窩を占拠しており、癒着も疑われた。充実部の拡散抑制は乏しく、腫瘍マーカーはCA125を含め全て陰性で、積極的に悪性腫瘍を想定しない所見であったが、妊娠中の破裂リスクを考慮し、妊娠17週3日に腹腔鏡補助下右卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術を行うこととした。腹腔鏡手術で完遂できない場合は開腹手術となる見込みであった。



図1 超音波断層像・カラードプラー法(妊娠15週2日)
右卵巣子宮内膜症性嚢腫は8.2 cm大に増大、嚢胞壁は肥厚していた(↑)。カラードプラーをかけても肥厚した嚢胞壁や充実部内に血流は認めなかった。

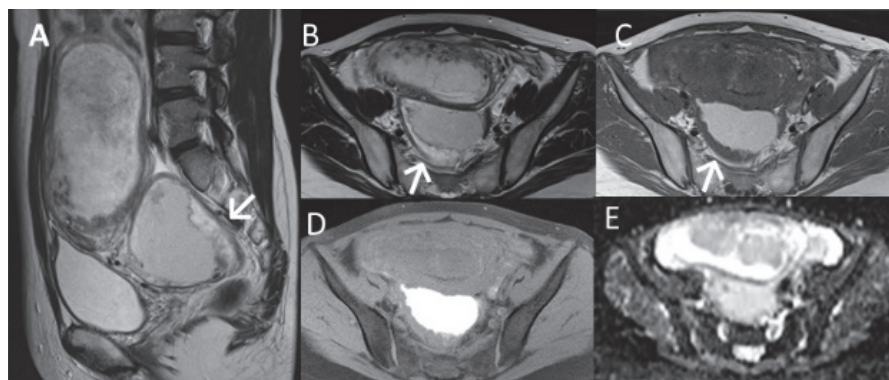


図2 骨盤MRI(妊娠15週2日)
右卵巣子宮内膜症性嚢胞壁は肥厚し内腔に突出するような充実部(↑)を認めるも、充実部の拡散抑制は乏しい。A: T2強調画像矢状断, B: T2強調画像水平断, C: T1強調画像水平断, D: 脂肪抑制画像, E: 拡散強調画像。

術前の骨盤MRI検査で妊娠子宮は臍高まで増大していたため、ファーストポートを臍上5 cmに配置し、腹腔鏡下にパラレル法で手術を開始した。腹腔内に血性腹水を中等量認めた。手術当日に軽い腹痛を訴えていたこともあり、卵巣子宮内膜症性嚢胞はsilent ruptureを起こしていたと考えられた。右卵巣嚢胞はダグラス窩に癒着しており、レクタプローブを膣から挿入しても卵巣嚢胞を挙上できず、子宮を損傷せずに鉗子で卵巣嚢胞を挙上することは困難であった。恥骨上から上腹部まで20 cm以上切開し開腹手術をするよりは創を短縮できると考え、Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) の手法を用いることとした。術者の手がぎりぎり挿入できる大きさに臍上皮膚切開創を8 cmに延長しウンドリトラクターを装着し、術者が片手を臍上の創より腹腔内に挿入し、

気腹圧を維持した(図3)。右下腹部5 mmポートを12 mmポートに入れ替え、そこから腹腔鏡カメラを挿入して腹腔内を観察しながら、手動的に卵巣嚢胞とダグラス窩の癒着を剥離し卵巣嚢胞を右下腹部創へと挙上させた。腹腔鏡下に嚢胞核出を行うには、子宮が大きいためスペースが少なく鉗子操作で子宮を損傷するリスクがあったことと、手術時間の延長を危惧し、右下腹創部を5 cmに延長してウンドリトラクターを装着し、直視下操作により卵巣嚢胞にメスで切開を入れ、内膜症性嚢胞を摘出し、止血を確認した(図4)。出血量は320 ml(血性腹水込み)、手術時間は2時間40分であった。術直前から投与していた塩酸リトドリン点滴は、術後1週間で漸減・中止し退院した。病理診断結果は卵巣子宮内膜症性嚢胞の脱落膜変化(decidual change)で、悪性所見は認めなかった(図5)。妊娠39週3日分娩停止、回旋異常のため帝王切開で生児を得た。術中所見では右卵巣に問題を

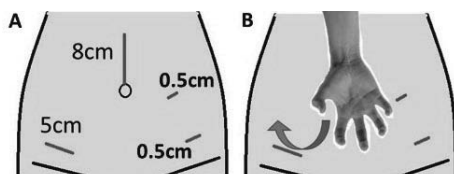


図3 A: 皮膚切開の大きさ
B: Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) のイメージ

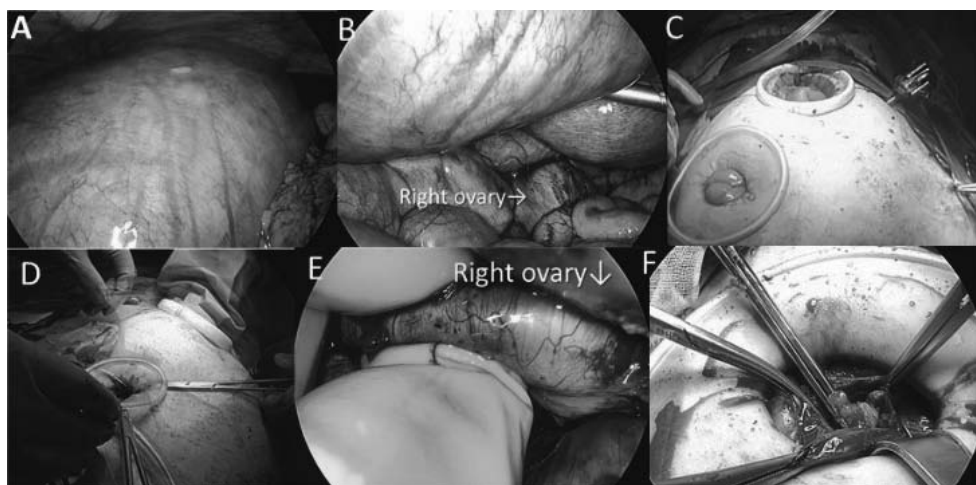


図4 手術映像

A: 妊娠子宮が視野を妨げていた。B: 右卵巣嚢胞はダグラス窩に癒着し鉗子操作では挙上できない。C: HALSへ移行するため臍上の皮膚切開を8 cmに延長しウンドリトラクターを装着した。D: 臍上創部より術者の手を挿入した状態。E: 鏡視下に直接手で操作し卵巣嚢胞をダグラス窩との癒着から剥離し、皮膚切開を5 cmに延長した下腹部創部へ誘導。F: 右下腹部5 cm創部で直視下に嚢胞を摘出。

認めず、子宮前面に内膜症病巣を認め、膀胱は子宮切開創の高さまで癒着していた。

考 察

妊娠中の卵巣子宮内膜症性嚢胞は、一般的に妊娠経過に伴い、不変ないしは縮小していく傾向がみられ、経過観察が望ましいが、サイズが大きい場合は破裂のリスクがあり、脱落膜変化による結節影を示し悪性との鑑別が難しい場合がある²⁾。

卵巣子宮内膜症性嚢胞に対し妊娠中に手術を行い脱落膜変化または卵巣癌と診断された症例で、本文を取り寄せできたものは自験例を含め

本邦で12症例³⁻¹⁰⁾あり、表1に呈示した。そこで、妊娠合併症の卵巣子宮内膜症性嚢胞における脱落膜変化について、診断と治療選択について検討した。

2004～2013年までに報告された9例では全て、腫瘍増大傾向や腫瘍マーカー上昇・超音波検査やMRI画像所見での結節影から、悪性を否定できないことを理由に手術に至っている。しかし2014年以降の3例は、MRI画像で腫瘍内結節部分のADC値を検討しており、脱落膜変化を念頭において治療方針を決定している。後に詳しく述べるが、良悪性の鑑別はADC値のみ

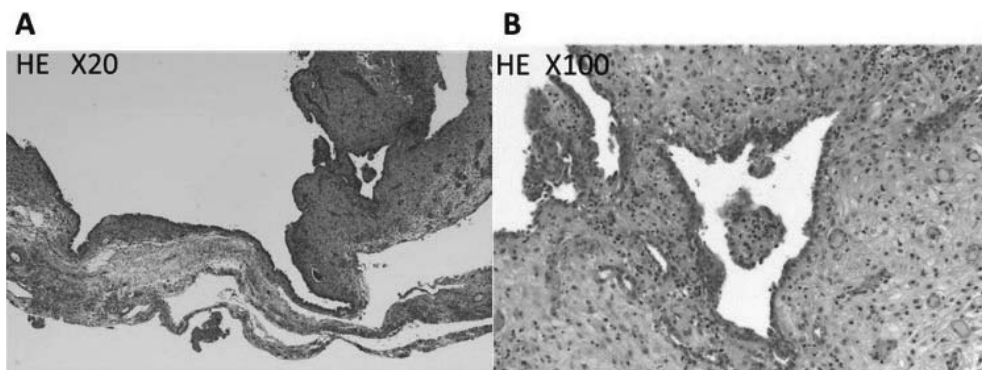


図5 摘出標本の組織像（症例2）
A：H&E染色（20倍） B：H&E染色（100倍）
卵巣子宮内膜症性嚢胞脱落膜変化を認めた。

表1 妊娠中に手術し脱落膜変化または卵巣癌であった卵巣子宮内膜症性嚢胞の本邦での報告

症例	報告年	年齢	病理診断	診断時期	嚢胞サイズ (cm)	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)	超音波 結節血流	MRI結節	ADC (*10 ⁻³ mm ² /s)	方針・手術有無
1 ³⁾	2004	30	脱落膜変化	妊娠前	8×4	36	—	+	T1low, T2high	—	悪性否定できず12週開腹SO
2 ⁴⁾	2007	29	脱落膜変化	7週	8×5	56	—	—	不詳	—	悪性疑い28週開腹嚢胞核出
3 ⁴⁾	2007	28	脱落膜変化	5週	—	—	—	—	不詳	—	悪性否定できず19週開腹SO
4 ⁵⁾	2007	32	脱落膜変化	10週	8×5	119→171	—	+	T2iso~low	—	悪性疑い19週開腹SO
5 ⁶⁾	2012	31	脱落膜変化	妊娠初期	5.6×3.1	28	12.6	+	T2iso~low	—	悪性否定できず20週開腹卵巣摘出
6 ⁶⁾	2012	29	脱落膜変化	妊娠初期	7.4×4.1	416→31.2	—	—	T1low, T2iso	—	悪性疑い16週開腹SO
7 ⁷⁾	2012	30	脱落膜変化	妊娠前	11	20	7	—	撮影なし	—	悪性否定できず17週開腹SO
8 ⁸⁾	2013	30	脱落膜変化	13週	6	—	—	+	T1low, T2high	—	悪性疑い14週開腹卵巣嚢胞摘出
9 ⁹⁾	2014	40	脱落膜変化	13週	6.6	20	20.8	—	T1low, T2high	高値	経過観察→39週CS時卵巣嚢胞摘出
本例10	2021	31	脱落膜変化	8週	8.2	23.4	2.0	—	T1low, T2high	1.8高値	破裂リスク→17週HALS嚢胞摘出
11 ⁸⁾	2013	37	明細胞腺癌	妊娠前	8	—	—	—	T2iso~low	—	悪性疑い14週開腹SO
12 ¹⁰⁾	2017	31	類内膜腺癌	妊娠前	6	149	439	—	T2low	1.1低値	術中迅速診断し16週腹腔鏡下SO

（—：文献に記載なし，SO：付属器切除，MRI所見は文献に掲載された画像より判断した）

が統計的有意差をもって信頼できる可能性が高い。症例9では、妊娠20週のMRI画像で6.6 cm大の壁に結節構造をもつ卵巣子宮内膜症性嚢胞を認めたが、T2強調画像で著明な高信号・平板状に広範囲で見られる形態、ADC値が高信号を示している点から悪性よりは脱落膜変化を疑い、経過観察し、妊娠31週にMRI画像を再検査し、ほぼ同様の所見が得られたことからさらに経過観察し、妊娠39週に胎児心拍数異常で緊急帝王切開の際に卵巣嚢腫摘出術を行っている。本症例も、MRI画像の検討からは脱落膜変化をより疑ってはいたが、腫瘍径が8 cm大へと増大傾向にあり、妊娠中の破裂リスクを考慮して手術を決定した。症例12は脱落膜変化をより強く疑って手術し、術中迅速病診断でadenocarcinomaであったため付属器切除しており、術後後方的検討でADC値が低かったことは診断の一助となった可能性があるとしている。以上より、過去には良悪性の鑑別は困難なため悪性を否定しきれず手術に至る症例が多かったが、近年はMRI検査における結節のT2強調画像での著明な高信号やADC値が高値であることから、より脱落膜変化を疑う根拠としているようである。

卵巣子宮内膜症性嚢胞の脱落膜変化と卵巣癌の鑑別については、超音波検査では卵巣腫瘍の壁の肥厚・結節・乳頭状隆起・充実性部分の存在は悪性を疑う所見とされる¹¹⁾が、これらは両者に認められる可能性がある。カラードプラー法による良悪性の鑑別は偽陽性率が50%で、腫瘍に血流を認めていても良性であったという報告は多い¹²⁾。妊娠中の超音波像の変化としては、吉田ら⁴⁾は妊娠中に発見され手術が行われた卵巣子宮内膜症性嚢胞の脱落膜変化の8症例を検討し、6症例で診断当初は単房性嚢胞であったものに経過中に壁在結節を生じ、4症例で腫瘍径の増大を認めたと報告しており、経過中に結節が出現しても、またサイズが増大しても悪性とは限らない。Uedaら¹³⁾は、卵巣子宮内膜症性嚢胞合併妊娠のサイズ変化について、24症例の検討において13例(52%)は縮小し、7例(28%)は不変、5例(20%)は増大し

たと報告している。急速に縮小するなら良性と考える一助となるとの報告がある¹⁴⁾。MRI検査では、T2強調画像では脱落膜変化は基本的には高信号であり、卵巣癌の結節では低信号～淡い高信号など多彩な信号を呈する。拡散強調画像ではいずれも高信号であり鑑別は困難とされる¹⁵⁾。異所性内膜の脱落膜変化はT2強調画像で著明な高信号となり、これが悪性腫瘍との鑑別に有用であるとの報告がある¹⁶⁾が、それだけで鑑別するのは難しい。有力な鑑別方法として、脱落膜変化では悪性腫瘍に比較しADC値が有意に高いという報告が散見され¹⁷⁻¹⁹⁾。竹内ら¹⁷⁾のMRI画像の検討(脱落膜変化5例、卵巣癌7例)では、卵巣子宮内膜症性嚢胞の脱落膜変化結節の信号パターンは子宮内膜や胎盤と類似し、ADC値は $2.10 \pm 0.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、卵巣癌の壁在結節も拡散強調画像は全て高信号を示したがADC値は $1.05 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、脱落膜変化と比較し有意に低い値を示した($p < 0.001$)。本症例も壁在結節のADC値は $1.806 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ で報告と合致していた。造影MRI検査は脱落膜変化・悪性腫瘍ともに造影効果があり鑑別には有用でない可能性がある³⁾。表1に示すとおり、超音波検査では結節内血流がなくても悪性を完全には否定できず、血流がある場合も悪性との鑑別は困難であり、MRI検査のT2強調画像で結節が等信号～とくに低信号である場合は悪性の可能性を視野に入れなければならないが悪性とはいきれない。これらの鑑別が困難な場合に、MRI検査でADC値だけが有意差をもって鑑別診断に有用である可能性がある。腫瘍マーカーのCA125やCA19-9は妊娠中や内膜症でも上昇することがあるため、あまり参考にできない。

卵巣子宮内膜症性嚢胞で脱落膜変化をより疑う場合の治療選択については、妊娠中の卵巣嚢腫の破裂は0-9%に認められ分娩時に多く、卵巣腫瘍が原因と推定される分娩停止は卵巣腫瘍合併例のうち2-17%に起こる²⁰⁾。妊娠中の卵巣子宮内膜症性嚢胞の破裂は時に急性腹症をきたし緊急手術になる場合があり、術後の早産対

策を要し、イレウスを併発し管理に難渋した報告もある²¹⁾。産婦人科診療ガイドライン²²⁾では、径10 cm以上の良性腫瘍は破裂や分娩時障害の頻度が高まり手術を勧める報告が多いとし、径6～10 cmは単房嚢胞性の場合は経過観察し、隔壁や小結節を認め悪性が疑われる場合は手術を考慮するとしているが、実際には嚢胞性腫瘍は6～8 cm以上のサイズで手術適応を検討してよいとの報告がある²³⁾。今回の症例では卵巣子宮内膜症性嚢胞は8 cm大で増大傾向にあり、妊娠・分娩中の破裂リスクが高くなることから手術の方針となった。

妊娠中の卵巣嚢胞手術の戦略としては、卵巣嚢胞を子宮の前側に挙上し、下腹部小切開創から直視下に操作を行う手法が報告されている²⁴⁾。癒着のない成熟嚢胞性奇形腫などの症例では、子宮への機械的刺激を最低限にしつつ、鉗子で慎重に嚢胞をダグラス窩から子宮の前側に移動させることができる。しかし今回の症例は、ダグラス窩と卵巣嚢胞の間に癒着があり可動性はなく、無理に鉗子で操作すると子宮を損傷する恐れがあった。開腹手術へ移行すると恥骨上から上腹部まで20 cm以上の広範囲な縦切開が必要となるが、今回われわれは皮膚切開を最小限にする工夫としてHand-assisted laparoscopic surgery (HALS) を用いた。HALSは主に大腸手術や腎臓手術などで用いられ、気腹圧を保ったまま小切開創から腹腔内に片手を挿入して行う手法で、用手補助腹腔鏡下手術ともいう。メリットとしては、直視下手術の触覚と鏡視下手術の良好な視野をともに利用することができ、手術時間を減少させより安全に行うことができる²⁵⁾。手を挿入するための専用ポートもある²⁶⁾が、今回は術者の手がぎりぎり入る大きさの皮膚切開創を用い、気腹を保つことができた。本症例は右下腹部に5 cmの皮膚切開を追加したことで合計13 cmの皮膚切開とはなったが、20 cm以上の大きな下腹部正中縦切開では妊娠子宮増大により皮膚にテンションがかかり、創部離開やケロイドのリスクが生じる。侵襲が大きい手術後は回復に時

間がかかり、離床の遅れや麻痺性イレウスの併発などが考えられる。HALSは手が挿入できるだけのぎりぎりの皮膚切開を加えることで、鏡視下手術の視野と手による安全で愛護的な操作が実現する。林ら²⁷⁾は妊娠21週でダグラス窩に嵌頓した卵巣成熟奇形腫に対し、用手的操作を加え腹腔鏡補助下卵巣腫瘍摘出術を行ったと報告しており、これもHALSの手法を用いているといえると思われる。これまで妊娠中にHALSを行った報告はなかったが、今回のように妊娠中の手術で癒着があり腹腔鏡での鉗子操作が困難な場合には、HALSにより皮膚切開を最小限にして手術手技の困難さを軽減できる可能性がある。

結 語

妊娠中の卵巣子宮内膜症性嚢胞はしばしば両悪性の鑑別が困難だが、MRI検査のADC値が良悪性の鑑別に有用な可能性がある。悪性を疑う場合や、6-8 cm以上の嚢胞性腫瘍で妊娠中の破裂リスクを考慮して手術を行い、癒着や増大した妊娠子宮のため腹腔鏡での手術完遂は困難な場合、Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) により比較的低侵襲に、安全に手術を施行できる可能性がある。

謝 辞

本論文に対しご意見をいただいたDr Takayuki Okada MD, FACG, AGAF, Okada Medical Clinic, Brisbane, Australiaに感謝いたします。なお、本論文の要旨は第71回日本産科婦人科学会学術講演会（2019年4月名古屋）で発表した。

利益相反の開示

全著者について開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) De Haan J, Verheecke M, Amant F : Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Facts View Vis Obgyn*, 7 : 25-31, 2015.
- 2) 平原史樹, 石川雅彦 : 【腫瘍合併妊娠の取り扱い】子宮内膜症・子宮腺筋症. 産と婦, 68 (5) : 599-603, 2001.
- 3) 長島 香, 中佐藤利一, 片桐 博, 他 : 卵巣内膜症性嚢胞内で顕著な脱落膜変化を呈し悪性腫瘍と鑑別が困難であった1例. 産婦治療, 89 (4) : 491-

- 493, 2004.
- 4) 吉田昭三, 重富洋志, 植田祥代, 他: 悪性腫瘍との鑑別が困難であった, 妊娠時の子宮内膜症性嚢胞の2症例. 産婦の進歩, 59 (2): 161-163, 2007.
 - 5) 小古山学, 町田静生, 森松友佳子, 他: 妊娠中に充実部分を伴う卵巣嚢胞を摘出し, 病理組織検査の結果, 脱落膜変化であった1例. 日産婦関東連会報, 44: 15-18, 2007.
 - 6) 堂園 溪, 谷垣伸治, 真山麗子, 他: 内膜症性嚢胞が妊娠中に脱落膜変化を呈した2例. 東京産婦会誌, 61: 387-391, 2012.
 - 7) 齊藤和毅, 雨宮貴子, 岡本千明, 他: 経過観察中に妊娠し脱落膜変化をきたした子宮内膜症性嚢胞の1例. 東京産婦会誌, 61: 107-110, 2012.
 - 8) 松本亜由美, 梶村 慈, 平木裕子, 他: 妊娠中に卵巣チョコレート嚢胞に充実部分像を認めた2例. 日エンドメトリオーシス会誌, 34: 137-140, 2013.
 - 9) 小野健太郎, 塩田恭子, 岩瀬 純, 他: 妊娠中の卵巣チョコレート嚢胞脱落膜変化を悪性腫瘍と鑑別し経過観察しえた1例. 産と婦, 81 (3): 388-391, 2014.
 - 10) 内倉友香, 藤岡 徹, 吉田文香, 他: 妊娠中に子宮内膜症性嚢胞の脱落膜変化を疑い腹腔鏡下手術を施行した卵巣癌の1例. 現代産婦人科, 66 (2): 219-222, 2018.
 - 11) Husseinzadeh N, Sibai B, Siddiqi TA: Ovarian tumors in pregnancy: diagnosis and management. *Am J Perinatol*, 29: 327-334, 2012.
 - 12) Taylor LH, Madhuri TK, Walker W, et al.: Decidualisation of ovarian endometriomas in pregnancy: a management dilemma. A case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 291: 961-968, 2015.
 - 13) Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, et al.: A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril*, 94: 78-84, 2010.
 - 14) Pateman K, Moro F, Mavrelos D, et al.: Natural history of ovarian endometrioma in pregnancy. *BMC Women's Health volume* 14, Article number: 128, 2014.
 - 15) Tanaka YO, Okada S, Yagi T, et al.: MRI of endometriotic cysts in association with ovarian carcinoma. *Am J Roentgenol*, 194 (2): 355-361, 2010.
 - 16) 郷原英夫, 平木祥夫: 脱落膜化した異所性内膜が充実部分を呈した内膜症性嚢胞の1例. 日画像医誌, 20 (5): 301, 2002.
 - 17) Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H: Magnetic resonance manifestations of decidualized endometriomas during pregnancy. *J Comput Assist Tomogr*, 32 (3): 353-355, 2008.
 - 18) Morisawa N, Kido A, Kataoka M, et al.: Magnetic resonance imaging manifestations of decidualized endometriotic cysts: comparative study with ovarian cancers associated with endometriotic cysts. *J Comput Assist Tomogr*, 38 (6): 879-884, 2014.
 - 19) Nakai G, Kitano R, Yoshimizu N, et al.: A case of bilateral decidualized endometriomas during pregnancy: Radiologic-pathologic correlation. *Kobe J Med Sci*, 61 (2): E40-E46, 2015.
 - 20) Hoover K, Jenkins TR: Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 205: 97-102, 2011.
 - 21) 渡邊絵里, 齋藤拓也, 西尾沙矢子, 他: 妊娠管理に難渋した子宮内膜症性嚢胞破裂2症例. 日産婦会誌, 65 (2): 638, 2013.
 - 22) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020, 2020.
 - 23) 青木陽一: 3) 卵巣腫瘍 (5. 婦人科腫瘍合併妊婦の取り扱い, クリニカルカンファレンス (一般診療・その他), 生涯研修プログラム, 第59回日本産科婦人科学会学術講演会). 日産婦会誌, 66 (9): 556-559, 2007.
 - 24) Kitade M, Takeuchi H, Kumakiri J, et al.: Instruments and Techniques: Two-Puncture Extracorporeal Method-a New Technique for Laparoscopic Management of Ovarian Tumors Detected During Pregnancy. *J Gynecol Surg*, 24: 105-112, 2008.
 - 25) Kavic MS: Hand-assisted laparoscopic surgery - HALS. *JSLs*, 5: 101-103, 2001.
 - 26) Litwin DE, Darzi A, Jakimowicz J, et al.: Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) with the HandPort system. *Ann Surg*, 231 (5): 715-723, 2000.
 - 27) 林祥太郎, 中村智子, 大須賀智子, 他: 妊娠21週のダグラス窩に嵌頓した卵巣腫瘍に対して, 臍部処置孔を挙上し, 後陰門蓋とPfannenstiel小切開から用手的操作を加えることで腫瘍移動し得た, 腹腔鏡補助下卵巣腫瘍摘出術の1例. 東海産婦内視鏡手術研究会誌, 7: 94-99, 2019.

【症例報告】

高熱，腹部激痛，下痢を伴う若年性女性の骨盤腹膜炎から
劇症型A群β溶血性レンサ球菌感染症（STSS）をきたした1例岡村 千裕¹⁾，辻 芳之¹⁾，森 龍雄¹⁾，星野 達二¹⁾白井 邦博²⁾

1) 医療法人明和病院産婦人科

2) 兵庫医科大学病院救命救急センター

(受付日 2020/9/11)

概要 劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、突発的に発症し、急速に多臓器不全に進行するA群β溶血性レンサ球菌 (*streptococcus pyogenes*; *S. pyogenes*) による敗血症性ショック病態に至る致死率の高い感染症であるが、20代の若年女性に発症することは非常にまれである。今回、STSSと診断し救命できた症例を経験したので報告する。20歳の健常な女性が骨盤腹膜炎を発症し、急激にstreptococcus toxic shock syndrome (STSS) に陥った。当初、激しい腹痛、発熱に下痢の症状を伴ったため、細菌性腸炎などとの鑑別に苦慮した。翌日血液細菌培養よりグラム陽性レンサ球菌を認め、A群β溶血性レンサ球菌 (*S. pyogenes*) と同定し、streptococcus toxic shock syndrome (STSS) と診断された。直ちにペニシリンG、クリンダマイシンの大量投与を開始し、最終的に後遺症なく救命しえた。20歳の健常な若年女性の骨盤腹膜炎にSTSSを合併した報告は非常にまれである。若年性女性でも骨盤腹膜炎にSTSSを合併しうることはあり得るので、血液培養を含む検査データを注視し迅速に診断することが重要であると考えられる。〔産婦の進歩74 (1) : 46-50, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：A群β溶血連鎖球菌，敗血症性ショック，下痢，骨盤腹膜炎，若年女性

【CASE REPORT】

A case of fulminant type A group β-streptococcal infection (STSS) of pelvic peritonitis with high fever, severe abdominal pain and diarrhea, developed in a 20-year-old healthy woman

Chihiro OKAMURA¹⁾, Yoshiyuki TSUJI¹⁾, Tatsuo MORI¹⁾, Tatsuji HOSHINO¹⁾
and Kunihiro SHIRAI²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Meiwa Hospital

2) Department of Emergency and Critical Care Medicine, Hyogo College of Medicine

(Received 2020/9/11)

Abstract Fulminant hemolytic streptococcal infection is a highly lethal infection that develops suddenly and leads to septic shock due to β-hemolytic streptococcus that rapidly progresses to multiple organ failure, but it is rare to develop in 20s years young women. A twenty-year-old healthy woman suddenly developed peritonitis which rapidly progressed to streptococcal toxic syndrome(STSS), which was initially difficult to distinguish from bacterial enteritis due to the presence of severe abdominal pain, fever, and diarrhea. The next day, Streptococcus pyogenes was detected in the blood bacterial culture and a diagnosis of STSS was made. Antibiotic treatment with large doses of penicillin G and clindamycin were started immediately, and the woman survived. This is the rare report of STSS associated with pelvic peritonitis in 20-year-old healthy young woman. Since it is possible for even 20s years juvenile women to have STSS associated with pelvic peritonitis, it is important to watch the test data including blood cultures, and not delay the diagnosis by even one day. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 46-50, 2022 (R4.2)]

Key words : group A βstreptococcus, septic shock, diarrhea, pelvic peritonitis, young women

緒 言

劇症型溶血性レンサ球菌感染症はstreptococcal toxic shock syndrome (STSS) と呼ばれ、比較的ありふれた細菌、A群 β 溶血連鎖球菌 (*streptococcus pyogenes*: *S. pyogenes*) の感染で発症する。*S. pyogenes*は壊死性筋膜炎やSTSSの原因菌の1つであり、健常な若者でも短時間で死亡に至ることも報告されている。今回われわれは、骨盤腹膜炎と診断した20歳未婚の健常な女性が治療開始数時間後に敗血症性ショックとなったが、早期にSTSSと診断したことで救命しえた症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は20歳、女性。未婚 0妊0産 特記すべき既往歴なし。

発症約10日前にパートナーとの性交渉あり。発症6日目に月経開始あり。月経の処置にはタンポンは用いず、ナプキンを使用していた。来院当日の午前3時から突然始まった激しい腹痛、発熱、嘔吐と下痢のため午前4時過ぎ当院救急外科を受診した。

来院時、激しい腹痛を訴え、意識は清明であるが、臍周囲から下腹部にかけて板状硬の筋性防御、反跳痛を認めた。妊娠反応は陰性であった。腹部骨盤造影CTにより微量の腹水を認めたが、子宮や両側付属器に特記すべき異常所見を認めなかった (図1)。造影CTにて尿管

結石、急性腸炎、卵巣茎捻転、さらに消化管穿孔やイレウスは否定されたため、婦人科紹介となった。内診で子宮正常大、両側付属器腫瘍は認めなかった。子宮、付属器の周囲と小骨盤腔全体に強い圧痛を訴えた。腔分泌物および子宮頸管粘液のグラム染色でごくわずかのグラム陰性桿菌を認めた。抗菌薬を開始する前に血液細菌培養検体を採取した。経膈超音波検査でダグラス窩に少量の液体を認めたが、その他の異常を認めなかった。これらの所見から骨盤腹膜炎として婦人科入院となった。来院時の血圧: 146/99 mmHg, 脈拍: 121 bpm. 血液検査所見 WBC: $270 \times 10^2 / \mu\text{l}$, RBC: $463 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb: 13.3 g/dl, 好中球: 87%, リンパ球: 11%, CRP: 0.14 mg/dl, Lactic acid: 14.05 mmol/l であり、白血球数の増加を認めたが、CRP上昇はまだ認めず、急速に発症した炎症性疾患であると推定された。血液凝固系、腎機能、肝機能検査はすべて正常範囲であった。

入院後経過および治療

入院後38.5~39℃の高熱が続き、強度の季肋部から下腹部にかけての痛みが持続し、下痢を認めた。骨盤腹膜炎のエンピリック治療としてセフトリアキソンナトリウム (CTRX) 1g/日点滴静注を開始した。

入院後3時間経過した時点で、さらに体温が上昇し40℃に達した。解熱剤の投与でも十分低下せず、血圧も 90 mmHg/50 mmHg



図1 来院時腹部造影CT。ダグラス窩に少量の腹水貯留および腹膜の肥厚を認める (矢印)。また腸管の壁肥厚も伴っていた (丸印)。

から70 mmHg/50 mmHgへと低下傾向を示し、脈拍は120 bpm付近を持続していた。4時間後、大量の下痢、便失禁とともに収縮期血圧が50 mmHgまで低下した。直ちにポンピングで急速輸液を行い、昇圧剤（ノルアドレナリン）投与により収縮期血圧70-90 mmHgに維持しつつ、入院から約13時間後に高次医療機関へ救急搬送した。搬送先到着時の血液検査所見はWBC： $210 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、RBC： $313 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、Hb：8.9 g/dl、PLT： $14.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、PT比：1.76、APTT：115 sec、D-Di：0.83 $\mu\text{g/ml}$ 、CRP：7.46 mg/dl、CK：197 U/l、Cre：1.15 mg/dl、eGFR：52 ml/min/1.73 m²、Lactic acid：6.9 mmol/lであり、凝固異常を認めた。SOFAスコアは7点（呼吸器系：0点、凝固系：1点、肝臓：0点、心血管系：4点、中枢神経系：2点、腎臓：0点）であり、多臓器障害が示唆された。DICの診断基準は満たさないものの、敗血症によりDIC状態であると判断し、FFPを8単位投与開始となった。

転院先でも激しい下痢を伴う腹痛症状の原因推定に苦慮した。クラミジア骨盤炎や食中毒も考慮し、レボフロキサシン500 mg投与を開始した。しかし、翌日朝になっても血圧は不安定であり、腹痛、下痢が続く、重篤な状態が持続していた。当院で採取した血液細菌培養開始後約12時間程度で血液寒天培地にβ溶血を伴うコロニー形成がみられた。その段階で溶血斑の形

とそのコロニーをグラム染色検鏡し、グラム陽性レンサ球菌であることを確認し、STSSが推定できた（図2）。このことから臨床症状も含めA群β溶血性*S. pyogenes*によるSTSSと推定し、直ちに転送先の主治医にSTSSを強く疑うことを連絡した。血清型判定を急ぎ、短時間で血清型をA群*S. pyogenes*と確定し、STSSと診断した。また保健所への届出も同時に行った。転院先では転院翌日のA群*S. pyogenes*同定報告後より抗菌薬をレボフロキサシンからペニシリンG：2400万単位/日、クリンダマイシ：2 g/日の大量療法に変更し、γグロブリン：5 g/日点滴も併用し、STSSを考えた強力な高用量の抗菌薬治療を行った。72時間後、血圧は安定し、次第に下痢、腹痛、高熱も改善した。上記抗生剤点滴を転院後11日目まで投与継続し、症状軽快を確認し、投与終了とした。入院後16日目で軽快退院となった。入院時に採取した腔分泌物の細菌培養検査からも転院後4日目の時点で*S. pyogenes*を検出した。このことから本症例のSTSSは経腔的に全身感染を引き起こしたと考えられた。

考 察

今回、20歳の健常な女性に突然発症した高熱と下腹部痛を伴う骨盤腹膜炎からSTSSに至ったが、幸いにも救命に成功した症例を経験した。本邦におけるSTSS：劇症型溶血性レンサ球菌感染症は「突発的に発症し急速に多臓器不全または死に至るA群レンサ球菌の敗血症性ショック病態」と定義されている¹⁾。今回の症例でも①突然発症であったこと、②血液培養より*S. pyogenes*が同定されたこと、③敗血症性ショックをきたしたこと、④中枢神経系異常（JCS II-10）、心血管系異常（低血圧）、下痢・腹痛・腸管浮腫などの消化管症状・筋肉（CK上昇）・腎機能障害（Cre上昇）など多臓器不全に近い状態を認めたことからSTSSの診断基準を満たしていた。骨盤腹膜炎は若い女性に発生することの多い急性疾患であり、原因となる病原微生物はクラミジア、マイコプラズマ、大腸菌、ブドウ球菌、Group B *Streptococcus*などが主であ



図2 血液培養検査にて長い連鎖を伴うグラム陽性球菌を確認した。（Gram染色×1000）

る²⁾。一方、*S. pyogenes*は咽頭や皮膚に潜在する比較的一般的な菌で咽頭炎の原因になることも多いが、それにより重症化することは少ない。今回の症例では腔分泌培養で*S. pyogenes*が検出され、経腔感染が推定された。われわれの症例以外にWestwood DA, et al.³⁾のreviewによると感染源が推定できた13例の患者において5例が腔内の*S. pyogenes*の存在が骨盤腹膜炎、STSSの原因と推察できたと報告している。ちなみに*S. pyogenes*は β 溶血性を有することから本来は強い細胞毒素をもっている菌である。何らかの条件により突然強力な病原性を発現し、STSSや人食いバクテリアとして壊死性筋膜炎を発症させ、患者を数日で死に至らせることが報告されている⁴⁾。これら*S. pyogenes*による重症感染症は近年増加しており、産婦人科でも分娩に伴う場合（劇症分娩型）では致死率も40%に至るといわれている⁵⁾。なぜ*S. pyogenes*による重症感染が増加しているかは、強毒化遺伝子の移入なども原因として考えられているが、まだ明らかではない。しかし、今回経験した症例は妊娠に関係なく20歳という若い健康な女性に*S. pyogenes*による骨盤腹膜炎を発症し、STSSに至ったことはきわめてまれである。著者らが医学中央雑誌TMにて（骨盤腹膜炎）&（*streptococcus pyogenes*）の組み合わせで検索し、分娩型を除外し、さらに患者年齢が20代で記述されているものをすべて調べた結果では、日本での報告は認めなかった。しかし海外では健康な若年女性の*S. pyogenes*による骨盤腹膜炎とSTSSの報告が散見される⁶⁻¹⁰⁾（表1）。これら国外の報告と今回のわれわれの症例を比較すると、

きわめて症状が類似する。すなわち基礎疾患のない20代の健康な女性であること。前駆症状がなく突然発症し、激痛を伴う腹痛、38度以上の高熱、血圧低下、少量の腹水、激しい下痢などが共通にみられる症状である。

今回の症例において、最終性交歴は発症約10日前であった。転院先での詳細な病歴聴取により、今回の月経中にタンポンの使用はなかったものの生理用ナプキンの交換を1回/日程度しか行っていなかったとのことであり、原因としては性交渉や生理用品の不適正使用が発症に関与したと推察された。

今回の症例では救命ができたが、当初健康な若い女性の骨盤腹膜炎でSTSSを合併することを想定せず、本症例のように急激に重篤になることを予測できなかった。しかし再検討してみると、当初から普通の骨盤腹膜炎には見られない特徴的な症状、検査所見が認められていた。それは①血中乳酸値が高値であること、②骨盤腹膜炎に見られない臍下全体の板状硬の激痛、③激しい下痢、④当初からの血圧低下などである。とくに検索した同じような症例で共通して、下痢が併発していることは注目される。*S. pyogenes*が骨盤腹膜炎の病原菌である場合、なぜ急激な下痢が発生するかについて以下のように説明される。一般に、骨盤腹膜炎の病原菌がきわめて毒性の強いものであると腸管漿膜面に直接障害刺激をあたえ、腸管の激しい運動を惹起するといわれている¹¹⁾。したがって、強い下痢を伴う骨盤腹膜炎では起炎菌が*S. pyogenes*のような強毒菌であり、急激に重篤化することも予測しなければならないといえる。また、乳

表1 海外および当症例における20歳代の健康女性の*S. pyogenes*による骨盤腹膜炎とSTSSの報告6例における特徴的な症状の有無

報告	発表年	年齢	他の疾患	38.5℃以上の発熱	筋性防御伴う腹部激痛	血圧低下	下痢
Monifら	1977	29	無	+	激痛、筋性防御あり	あり	あり
Manaloら	2002	26	無	+	激痛、筋性防御あり	あり	あり
Sahaら	2006	23	無	+	激痛、筋性防御あり	あり	あり
Snyderら	2020	23	無	+	激痛、筋性防御あり	あり	あり
Parkら	2012	29	無	+	激痛、筋性防御あり	あり	あり
当症例	2020	20	無	+	激痛、筋性防御あり	あり	あり

酸値も9 mmol/lを越す場合、急速に敗血症性ショックに至る可能性があるといわれる。今回の症例は、白血球数以外に異常値が見られない段階で乳酸値14.05 mmol/lであった。これはすでに敗血症が発生しつつあり、やがて敗血症性ショックに至ることもあり得ることを示唆している値であった。反省点としては通常の若い女性の骨盤腹膜炎としては予想以上に重症化しており、これらの所見にもっと注目しておくべきであったという点である。STSSに限らず敗血症性ショックに至るような骨盤腹膜炎において、下痢は一般的な症状である。*S. pyogenes*の毒性が強いことで症状が早期からでたと考えられる。本症例では抗菌薬を開始する前に血液培養を採取していたことから起因菌および感受性の同定に至った。さらに、その結果を緊急で主治医に連絡できるような院内各部門間、病院間の連携がうまく機能したために救命しえた。本症例において抗菌薬投与前の血液培養採取、グラム染色が診断および治療において非常に重要であった。検体採取のタイミングや推定される菌種に応じて抗菌薬を選択することが非常に重要である。

結 論

今回、20歳の健常な女性が急激に骨盤腹膜炎を発症し、急激にstreptococcal toxic shock syndrome (STSS) に陥った1例を経験した。

骨盤腹膜炎とSTSSが合併する例は少ないといえども、症例報告が増加していることから、今後も遭遇することがあり得る。激しい下痢や下腹部全体の板状硬などの消化器症状が主体の非定型的な骨盤腹膜炎が*S. pyogenes*によるSTSSを発症する可能性を念頭におき、治療にあたる必要があると考えられる。

利益相反の開示

今回の論文に関して開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所：劇症型溶血性レンサ球菌感染症とは。 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/encyclopedia/392-encyclopedia/341-stss.html>
- 2) Spencer THI, Umeh PO, Irokanulo E, et al. : Bacterial isolates associated with pelvic inflammatory disease among female patients attending some hospitals in Abuja, Nigeria. *Afr J Infect Dis*, 8 : 9-13, 2014.
- 3) Westwood DA, Roberts RH : Management of Primary Group A Streptococcal Peritonitis : A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt)*, 14 : 171-176, 2013.
- 4) 久田将之, 河北英明, 石崎哲央, 他 : 劇症型A群溶連菌感染症 (TSLS) を呈した骨盤腹膜炎の1例. 日外科系連会誌, 37 : 869-875, 2012.
- 5) 佐藤美香子, 五十嶺伸二, 境田康二, 他 : 妊娠早期の劇症分娩型A群レンサ球菌感染症の1救命例. 日集中医誌, 17 : 39-42, 2010.
- 6) Monif GR, Williams BT, Dase DF, et al. : Group A streptococcus as a cause of endometritis/salpingitis/peritonitis in a nonpregnant female. *Obstet Gynecol*, 50 : 509-510, 1977.
- 7) Manalo R, Mirza H, Opal S : Streptococcus pyogenes tuboovarian abscess : a potential sexually transmitted disease? *Sex Transm Dis*, 29 : 606-607, 2002.
- 8) Saha P, Morewood T, Naftalin J, et al. : Acute abdomen in a healthy woman : primary peritonitis due to group A streptococcus. *J Obstet Gynaecol*, 26 : 700-701, 2006.
- 9) Snyder A, Schmalzle SA : Spontaneous Streptococcus pyogenes pelvic inflammatory disease ; Case report and review of the literature. *IDCases*, 20 : e00785, 2020.
- 10) Park JY, Moon SY, Son JS, et al. : Unusual primary peritonitis due to Streptococcus pyogenes in a young healthy woman. *J Korean Med Sci*, 27 : 553-555, 2012.
- 11) 桑原 謙 : 腹痛！呼吸困難！下痢！嘔気！悪寒！でも骨盤腹膜炎!? レジデントノート, 6 : 363-369, 2004.

【症例報告】

緊急帝王切開術により生児を得た尿膜管の遺残による
腹腔外巨大臍帯嚢胞と臍帯浮腫を伴った1例家村 洋子, 猪早 阿紗子, 高折 彩, 李 泰文
花田 哲郎, 上田 匡, 金 共子, 藤田 浩平

大津赤十字病院産婦人科

(受付日 2020/11/2)

概要 臍帯嚢胞は妊娠初期の0.4-3.4%に見られるが、80%は自然退縮するため妊娠中期以降や出生時に認められることはまれである。発症機序にかかわらず、臍帯嚢胞が生じた場合の妊娠管理や分娩方法については一定の見解がない。既報では、子宮内胎児死亡や胎児機能不全をきたした例があり、慎重な対応が求められる。今回われわれは、妊娠25週より胎児に尿膜管の遺残によると思われる巨大臍帯嚢胞と臍帯浮腫を認め、慎重に経過観察し生児を得た症例を経験したので報告する。症例は30歳の初産婦で、妊娠25週時に臍帯嚢胞を疑われ当院紹介となった。超音波所見で直径4 cm大の臍帯嚢胞を認め、胎児臍輪部に近接していることから尿膜管遺残を疑った。妊婦健診中に臍帯嚢胞は増大傾向となり、嚢胞から連続する臍帯浮腫も出現したため、嚴重管理が必要と判断し妊娠30週より管理入院とした。入院時の超音波所見で、臍帯動脈の収縮期最高血流速度 (peak systolic velocity; 以下PSV) が嚢胞近傍のみが93 cm/sと上昇しており、嚢胞により臍帯血管が圧迫されていると判断した。妊娠36週1日、NST中に高度遷延性徐脈が出現したため、胎児機能不全の診断で同日緊急帝王切開術を実施した。羊水混濁を認めたが、児は男児、出生体重2385g、Apgar score 1分値8点、5分値9点、臍帯動脈血pH 7.308で娩出直後に啼泣を認めた。臍帯嚢胞は臍輪部に連続して直径6 cm大で、内容液は無色透明・漿液性であった。臍帯浮腫は嚢胞部分から胎盤側に連続して最大径2.4 cm、長さ15 cmに及んでいた。嚢胞は娩出後に破綻し、児との肉眼的な交通はなく児の腹腔内にも明らかな尿膜管遺残の所見は認めなかった。本症例のように、児に明らかな尿膜管遺残の所見がなくとも臍帯嚢胞や臍帯浮腫を認めることがあり、それらにより臍帯血流が障害される可能性がある。とくに新生児予後に影響する早産期に診断した場合は、緊急帝王切開の可能性を十分に考慮した周産期管理が必要である。〔産婦の進歩74 (1) : 51-57, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：臍帯嚢胞，臍帯浮腫，尿膜管遺残

【CASE REPORT】

A case of a huge umbilical cord cyst and umbilical edema by urachal remnant

Yoko IEMURA, Asako INOHAYA, Aya TAKAORI, Yasufumi RI
Tetsuro HANADA, Masashi UEDA, Tomoko KIM and Kohei FUJITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Otsu Hospital

(Received 2020/11/2)

Abstract Umbilical cord cysts are present in 0.4-3.4% of early pregnancies, but 80% disappear after mid-gestation or at birth due to spontaneous regression. There is no consensus regarding pregnancy management or the delivery method when a huge umbilical cord cyst is present. We report a case of a huge umbilical cord cyst and umbilical cord edema during pregnancy. A 30-year-old primipara was referred to our hospital at 25 weeks of gestation. Ultrasonographic findings revealed an umbilical cord cyst of 4 cm in diameter, which was suspected to be a urachal remnant. From 30 weeks of gestation the patient was admitted to our hospital. On 36 weeks of gestation, highly protracted bradycardia appeared during NST, so an emergency caesarean section was performed. Although amniotic fluid was turbid, a male baby was successfully delivered : birth

weight : 2385g. The umbilical cord cyst was 6 cm in diameter and the liquid content was colorless, transparent, and serous. The umbilical cord edema continued from the cyst had a diameter of 4 cm and length of 15 cm. The cyst collapsed at the time of delivery, there was no communication with the infant, and there was no evidence of a urachal remnant in the infant. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 51-57, 2022 (R4.2)]

Key words : umbilical cord cyst, umbilical edema, urachal remnant

緒 言

臍帯嚢胞は妊娠初期の0.4-3.4%に見られ¹⁾, 尿尿管や卵黄腸管に由来する上皮で裏打ちされる真性嚢胞と, Wharton's jellyの浮腫により生じる上皮に裏打ちされない仮性嚢胞に大別される²⁾. 臍帯嚢胞のうち80%は自然退縮するため, 妊娠中期以降や出生時に認められることはまれである. しかし, 既報では子宮内胎児死亡や胎児機能不全をきたすともされ, 慎重な対応が求められる^{3,4)}. 今回, 妊娠25週時に尿尿管遺残に起因すると思われた臍帯嚢胞を認め, 入院管理を行い妊娠36週時に緊急帝王切開術を行い分娩に至った症例を経験したので報告する.

症 例

年齢30歳の初産婦で, 既往歴に特記事項はない. 他院で排卵誘発により妊娠が成立し妊婦健診を行われていた. 妊娠21週頃に臍帯嚢胞を認めたため羊水染色体検査を施行され, 46, XY正常核型の結果を得ていた. 当院での精査加療を希望し, 妊娠25週時に紹介となった.



図1 初診時, 妊娠25週, 胎児超音波所見
直径4.2 cm大の臍帯嚢胞像を認めた.

当科初診時は妊娠25週1日, 推定体重: 876g (+1.3SD) であり, 臍帯嚢胞は胎児臍輪部に近接し, 二房性, 直径4.2 cm大であった (図1). 嚢胞周囲の間質部に浮腫はなく, 嚢胞内部は低エコーで血流を認めなかった. 胎児臍輪部に近接していることから尿尿管遺残を疑ったが, 嚢胞は胎児膀胱と連続しておらず, 嚢胞内への腸管の脱出も認めなかった. 初診以降は2週間ごとの外来経過観察としたが, 妊娠29週時点で嚢胞直径が5 cmに増大し (図2A), 臍帯嚢胞に連続して胎盤側に臍帯浮腫を認めた (図2B, C). 臍帯血流の悪化と児の未熟性を懸念し, 妊娠30週より入院待機管理とした. 連日のnon-stress test (NST) と, 隔日での胎児超音波検査を行い, 臍帯血流や中大脳動脈血を含めた胎児のwell-beingについて評価した. 入院時の超音波所見で, 臍帯動脈の流速を計測したところ臍輪部や臍帯浮腫内, 胎盤側はPSV : 36-54 cm/sであったのに対して, 嚢胞近傍のみがPSV : 93 cm/sと高値を示した (図2D). 嚢胞により臍帯血管が圧迫されていると判断した.

また, 妊娠30週時のMRI検査で臍帯嚢胞は6×7 cm大であり, 超音波所見と同様に嚢胞に連続する臍帯浮腫を認めた (図3). 画像診断では, 臍帯嚢胞と胎児膀胱との交通は明らかではなく, 嚢胞内は血腫ではなく単純嚢胞であると診断していた.

入院後は, 母体に切迫早産の徴候は認めず, 凝固能を含めた血液検査でも異常は認めなかった. 胎児発育は週数相当で良好に経過し, BPSは10点, NSTではreassuring patternを示していた. また, 臍帯嚢胞のサイズや浮腫の程度は大きく変化せず, 臍帯動脈血流の逆流や途絶は認めなかった.

妊娠36週1日に施行した定期のNST中に高度

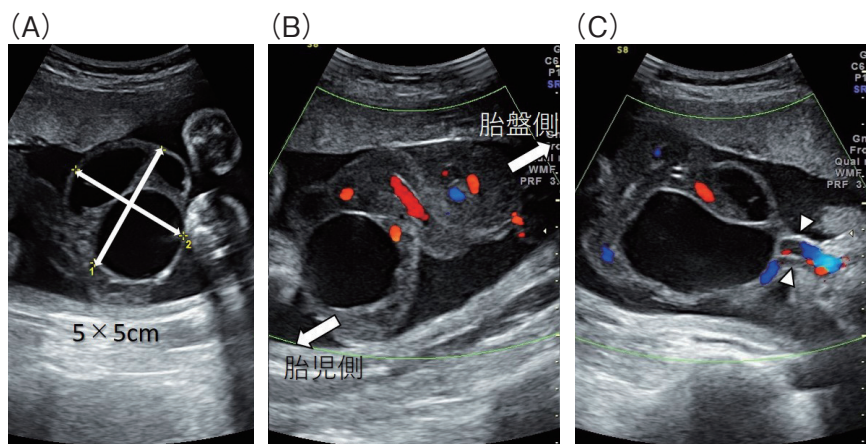
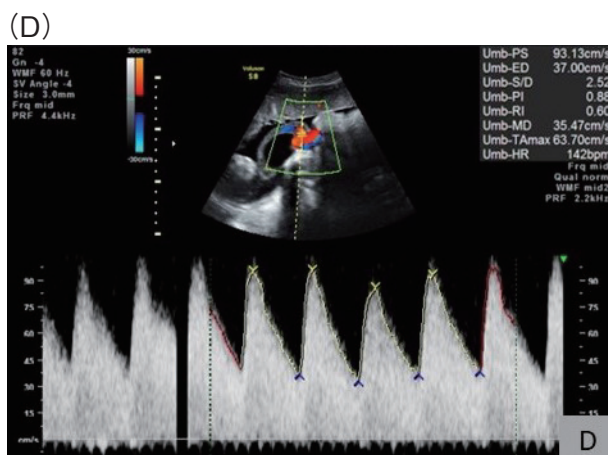


図2 妊娠29週時，胎児超音波所見

- A：臍帯嚢胞が直径5 cmに増大． B：嚢胞から胎盤側へ連続して臍帯浮腫を認めた．
C：嚢胞は胎児臍輪部(△)から連続していた．



D：臍帯嚢胞の近傍を走行する臍帯動脈のPSV度は93 cm/sと高値を示した．

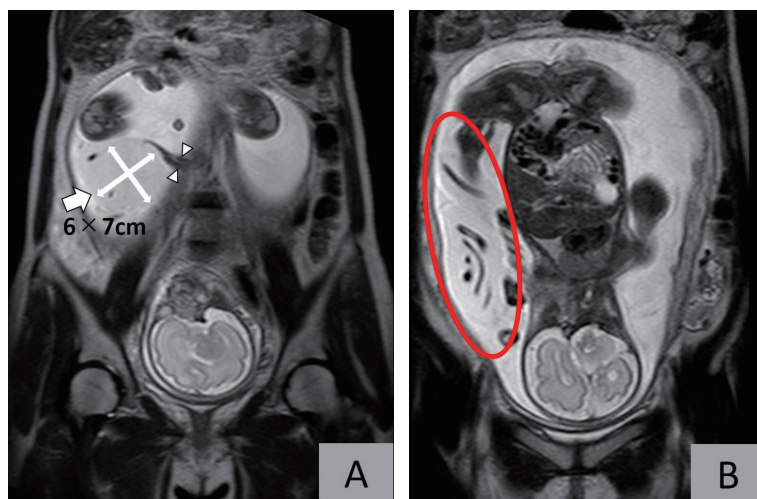


図3 MRI画像（妊娠30週時），T2強調画像，冠状断

- A：胎児臍輪部(△)に隣接して6×7 cm大の臍帯嚢胞(⇨)を認めた．
B：臍帯血管周囲の臍帯浮腫を認めた．

遷延性徐脈が出現し、胎児機能不全の診断で同日緊急帝王切開手術を実施した。術中所見では羊水は著明に混濁し、臍帯も黄染していた(図4)。児は出生体重2385g, Apgar score 1分値8点, 5分値9点, 臍帯動脈血pH 7.308の男児であった。出生時の児や臍帯嚢胞の状態を把握するため、小児外科医の立ち会いのもとに娩

出とし、嚢胞の胎児側でクリッピングし切断した。臍帯嚢胞は娩出後に破綻し、内容液は無色透明・漿液性であった。嚢胞と膀胱との連続性は明らかでなく、臍部から明らかな尿の漏出を認めなかった。

摘出標本では臍帯嚢胞は胎児臍輪部に連続して直径6 cm大、臍帯浮腫は最大径2.4 cmで、嚢胞部から連続して15 cm長に及んだ。



図4 出生直後の新生児と臍帯、摘出標本
臍帯は黄染し、臍帯嚢胞は胎児臍輪部に連続して直径6 cm大、臍帯浮腫は最大径2.4 cmで、嚢胞部から連続して15 cm長に及んだ。

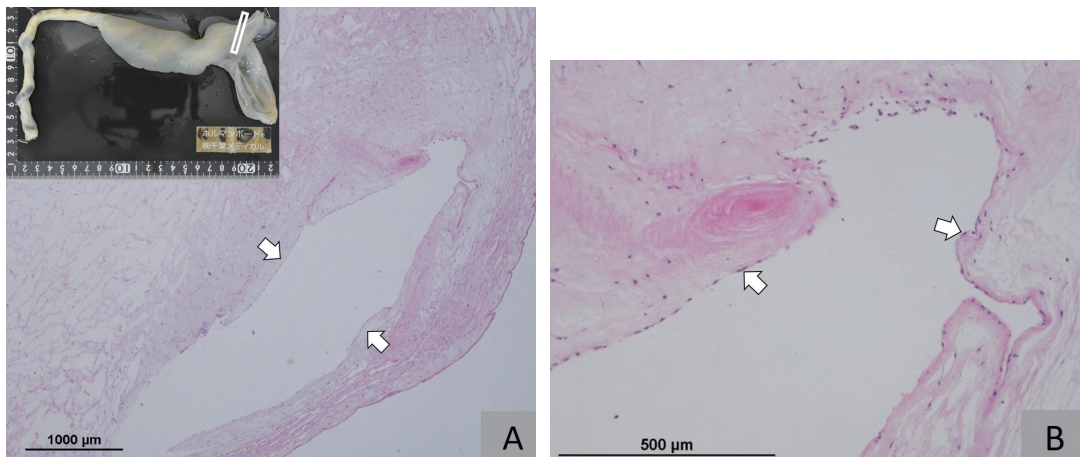


図5 病理組織像
A：臍帯のマクロ像と臍帯嚢胞部のHE染色切片(白線部分)。臍帯内に拡張した嚢胞あり。
B：嚢胞部分の強拡大像。嚢胞を裏打ちする上皮(⇨)は特徴に乏しい扁平な上皮であった。

に連続して、最大径2.4 cm、長さ15 cmに及んでいた(図4)。病理組織学的所見では、胎盤には異常所見を認めなかった。嚢胞は真性嚢胞であったが、特徴のない上皮に裏打ちされており、免疫染色を追加するも明らかな移行上皮や腺上皮は認めなかった(図5)。臨床所見と病理所見を合わせて、尿膜管の遺残による臍帯嚢胞と判断した。

児は生後8カ月まで当院新生児科・小児外科でフォローアップされ、臨床的には尿膜管遺残の所見は認めていない。

考 察

臍帯嚢胞は妊娠初期に見られるが、80%は自然退縮するため、妊娠中期以降や出生時に認められることはまれである¹⁾。臍帯嚢胞は真性嚢胞と仮性嚢胞とに分類される²⁾。真性嚢胞は尿膜管遺残や卵黄腸管遺残などとの関連を指摘されており、仮性嚢胞は染色体異常や臍帯ヘルニア、横隔膜ヘルニアや鎖肛などの胎児奇形との関連を指摘されている^{5,6)}。臍帯嚢胞に伴ってgiant umbilical cordという浮腫状に腫大した臍帯を認めることもあり、これは尿膜管遺残をとおして低張である胎児尿がWharton's jellyに染み込むことで生じると報告されている⁷⁾。

本症例では、当科へ紹介となる以前に他院で染色体検査を行われており、正常核型を得ていたため追加での染色体検査は行わなかった。また、嚢胞内に液体貯留を認めていたため真性嚢胞であると思われ、臍帯浮腫も出現したことから原因として尿膜管遺残を疑っていた。しかし、妊娠中に臍帯嚢胞と児の膀胱との交通は明らかではなく、出生後から小児外科医により生後8カ月まで経過観察が行われたが、児に尿膜管遺残は認めていない。

尿膜管は発生過程において認められ、胎生9週以降は腹腔内に完納され閉鎖する。腹腔内に還納されずに臍帯内に遺残した尿膜管が嚢胞状に残存したものを尿膜管嚢胞や尿膜嚢胞という。また、腹腔内に完納された尿膜管が膀胱を形成する際の退縮不全により生じるものが尿膜管遺残である。尿膜管遺残は10万人に1~2.5人と頻

度のまれな疾患であるが、出生後に臍部からの尿漏出、臍炎を引き起こす可能性があり、また尿膜管癌の発生母地ともなるため、早期の診断が必要である⁸⁾。妊娠中に臍帯嚢胞や臍帯浮腫を認めた症例で、出生後に尿膜管遺残と診断された報告や、分娩時の処理における臍帯破綻などの報告もあり、妊娠中からの小児科や小児外科医との情報共有や分娩時の立ち会いなどが必要と思われる^{9,10)}。

病理学的に臍帯内の尿膜管遺残は、立方状あるいは扁平な上皮に構成される管状構造を胎児側の臍帯内に認めることで診断され、移行上皮を認めることもある¹¹⁾。国外の報告例で、児に尿膜管遺残を認めないが、妊娠中に臍帯血管に取り囲まれた臍帯嚢胞と、それに連なる臍帯浮腫を認め、病理学的に臍帯内に尿膜管を認めた症例が報告されている¹²⁾。本症例でも臍帯嚢胞と臍帯浮腫を認めたが、児に尿膜管遺残は認めなかった。臍帯嚢胞は娩出後、臍帯処置時に破綻したため成分検査は行えておらず、嚢胞上皮にも腺上皮や移行上皮は認めなかった。しかし臍帯嚢胞が臍輪部に隣接し、病理学的に真性嚢胞であり、嚢胞に連続する巨大な臍帯浮腫を認めたことなどから、尿膜管の遺残による臍帯嚢胞であったと判断した。

臍帯嚢胞や胎児尿膜管嚢胞の周産期管理については、症例が少なく一定の管理指針はないが、既報では子宮内胎児死亡や胎児機能不全をきたした例もあり、厳重な管理と慎重な対応が求められる^{3,4)}。臍帯嚢胞のサイズについては2-8 cmとばらつきがあり、本症例のものは6 cmと決して小さいものではなかった。本邦で出生後に児に尿膜管遺残を認めているか、臍帯嚢胞の病理所見が真性嚢胞であった症例報告は、本症例を含め15例あり^{9,10,13-24)}、13例で出生後に治療が必要となる尿膜管遺残の症状を認めた^{9,13-17,19,21-24)}(表1)。本症例を含め2例は児に異常を認めなかった¹⁰⁾。いずれの症例も妊娠中期までに診断されており、慎重な経過観察を行うことで生産期までの管理が可能であると示唆される。分娩方針としては、7例は臍帯血流の悪化を懸念し選

択的帝王切開術が行われた^{10,16,17,20,21,23,24)}。経陰分娩を行ったのは4例で^{9,14,15,22)}、うち2例は経過中に嚢胞が消失したため経陰分娩可能と判断された。一方、嚢胞が残存しつつも経陰分娩となった報告は2例であった^{15,22)}。本症例を含めて4例は、胎児機能不全のために緊急帝王切開術を施行されている^{13,18,19)}。

浮腫により腫脹した臍帯は容易に屈曲することから血流が途絶する可能性があり、また、臍帯が脆弱であることから嚢胞の破綻が臍帯血管まで及ぶ可能性が指摘されている¹⁸⁾。本症例では、巨大な臍帯浮腫に加えて臍帯嚢胞周囲の臍帯動脈血流速度の上昇を認めていた。動脈硬化の評価として行われる頸部血管超音波検査においては、頸動脈の流速が狭窄率の診断に用いられており²⁵⁾、臍帯動脈速度の上昇も臍帯動脈の狭窄により生じていたのではないかと考えている。そして、臍帯嚢胞により臍帯血管が圧迫されたことで、胎児機能不全が生じたと推察している。

臍帯嚢胞の周産期管理については、選択的帝王切開術の適応としている施設もあり、分娩時期と方法については慎重な検討が必要である。嚢胞の増大や臍帯浮腫の出現、本症例のように臍帯血流異常が生じた場合などは入院管理とし、

緊急帝王切開術に備えた管理が必要である。既報では、帝王切開症例においても娩出時の嚢胞の破裂、臍帯離断や臍帯血管の結紮困難などが報告されている。嚢胞破裂により、児の尿膜管遺残に対する感染のリスクや嚢胞内の成分検査が十分に行えない可能性もある。妊娠後期の帝王切開では幸帽児での娩出も困難となるため、娩出前に臍帯嚢胞の位置を把握してできるだけ愛護的に娩出し、可能な限り小児外科医および新生児科医の立ち会いが望ましい。

結 論

胎児超音波検査で臍帯嚢胞と浮腫像を呈した臍帯部の尿膜管嚢胞の1例を経験した。本症例のように児に尿膜管遺残の所見がなくとも、臍帯嚢胞像や臍帯浮腫像を呈する場合がある。臍帯浮腫を伴う巨大臍帯嚢胞は臍帯血流の障害が胎児機能に影響することがあり、妊娠週数も考慮した厳重管理が必要である。本症例でも入院後に嚢胞の増大は認めなかったものの、血流障害によると思われる胎児機能不全を認めたことで緊急帝王切開術を施行した。管理入院下での慎重な周産期管理を行うことで健児を得ることができたと考えている。

表1 出生後に児に尿膜管遺残を認めているか、臍帯嚢胞の病理所見が真性嚢胞であった14症例と本症例の臨床情報(本邦)

症例番号	報告者	年	最大径(cm)	妊娠中経過	診断週数	分娩週数	分娩方法	臍帯浮腫	新生児	合併奇形	臍帯病理所見
1	稲嶺 ⁹⁾	2000	4.2	自然消失	19	39	VD	ND	尿膜管開存	単一臍帯動脈、左無機能腎、右腎形態異常	ND
2	小林 ¹³⁾	2000	4	自然消失	20	38	eC/S	ND	尿膜管開存	なし	ND
3	松原 ¹⁰⁾	2004	7.6	増大	20	38	C/S	なし	所見なし	なし	真性嚢胞(多房性、移行上皮)
4	森川 ¹⁴⁾	2005	2.7	自然消失	20	39	VD	なし	尿膜管遺残	なし	胎盤に異常所見なし
5	岩本 ¹⁵⁾	2006	2.5	増大	26	39	VD	なし	尿膜管遺残	なし	仮性嚢胞
6	山口 ¹⁶⁾	2006	7	増大	25	37	C/S	あり	尿膜管遺残	臍ヘルニア	ND
7	矢野 ¹⁷⁾	2009	3	不変	26	37	C/S	なし	尿膜管遺残	なし	仮性嚢胞
8	林 ¹⁸⁾	2010	7	増大	25	36	eC/S	あり(23cm)	尿膜管開存	なし	ND
9	齊藤 ¹⁹⁾	2012	6.4	増大	20	38	eC/S	あり(43cm)	尿膜管遺残	なし	仮性嚢胞
10	納所 ²⁰⁾	2012	7	増大	23	38	C/S	あり	尿膜管開存	なし	仮性嚢胞(多房性)
11	牟田 ²¹⁾	2015	8	増大	11	38	C/S	あり	尿膜管開存	なし	仮性嚢胞
12	森田 ²²⁾	2018	2.6	破裂し縮小	12	39	VD	なし	尿膜管開存	臍帯ヘルニア	真性嚢胞(移行上皮)
13	升井 ²³⁾	2018	6.2	縮小	23	38	C/S	なし	尿膜管開存	なし	ND
14	加藤 ²⁴⁾	2019	3	破裂し縮小	12	36	C/S	なし	尿膜管開存	なし	ND
15	自検例	2020	6	縮小	25	36	eC/S	15cm	所見なし	なし	真性嚢胞

VD: 経陰分娩, C/S: 帝王切開術, eC/S: 緊急帝王切開術, ND: not detected

利益相反の開示

すべての著者は開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Ross JA, Jurkovic D, Zosmer N, et al. : Umbilical cord cysts in early pregnancy. *Obstet Gynecol*, 89 : 442-445, 1997.
- 2) Heifetz SA, Rueda-Pedraza ME : Hemangiomas of the umbilical cord. *Pediatr Pathol*, 4 : 385-398, 1983.
- 3) Stella A, Babbo GL : Omphalocele and umbilical cord cyst. Prenatal diagnosis. *Minerva Ginecol*, 5 : 213-216, 2000.
- 4) Siddiqi TA, Bendon R, Schultz DM, et al. : Umbilical artery aneurysm : prenatal diagnosis and management. *Obstet Gynecol*, 3 : 530-533, 1992.
- 5) Kalter CS, Williams MC, Vaughn V, et al. : Sonographic diagnosis of a large umbilical cord pseudocyst. *J Ultrasound Med*, 6 : 487-489, 1994.
- 6) Bahado-Singh RO, Choi SJ, Oz U, et al. : Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstet Gynecol*, 3 : 463-468, 2003.
- 7) Tsuchida Y, Ishida M : Osmolar relationship between enlarged umbilical cord and patent urachus. *J Pediatr Surg*, 4 : 465-467, 1969.
- 8) 大浜用克 : 前腹壁の嚢胞性疾患. 小児外科, 28 : 490-495, 1996.
- 9) 稲嶺盛彦, 渡嘉敷みどり, 金城国仁, 他 : 妊娠中超音波にて臍帯嚢胞像を呈した尿管開存症. 沖縄産婦会誌, 22 : 14-16, 2000.
- 10) 松原正和, 吉田順子, 甲藤一男 : 巨大臍帯真性嚢胞を認め帝王切開術により正常児を得た1例. 日産婦関東連会誌, 4 : 337-341, 2004.
- 11) Harold F, Neil S. : Pathology of the Placenta, Third Edition. p495, *ELSEVIER*, Philadelphia, 2007.
- 12) Inga-Marie S, Jörg M, Renaldo F, et al. : Giant umbilical cord edema caused by retrograde micturition through an open patent urachus. *Pediatr Dev Pathol*, 13 : 404-407, 2010.
- 13) 小林正幸, 手山知行, 平川 修, 他 : 臍帯嚢胞としてみつかった尿管開存症の1例. 産婦治療, 4 : 477-481, 2000.
- 14) 森川 守, 山田秀人, 山田 俊, 他 : 胎児尿管遺残の1例. 周産期医, 6 : 875-877, 2005.
- 15) 岩本豪紀, 葉袋牧子, 渡邊直子, 他 : 胎児期に臍帯仮性嚢胞を合併した新生児尿管遺残症の1例. 産婦の実際, 5 : 877-880, 2006.
- 16) 山口俊一, 坂巻 健, 山下隆博, 他 : 巨大臍帯嚢胞の1例. 日産婦東京会誌, 3 : 311-314, 2006.
- 17) 矢野未央, 柴田真弓, 千代延友裕, 他 : 尿管遺残を伴った臍帯嚢胞の1例. 明石市立市民病院病院誌, 14 : 29-31, 2009.
- 18) 林 和俊, 永井立平, 木下宏美, 他 : Giant umbilical cordの1例. 臨婦産, 9 : 1340-1343, 2010.
- 19) 齋藤郁恵, 谷垣伸治, 上原彩子, 他 : 急速にgiant umbilical cordに進行した臍帯嚢胞の1例. 東京産婦会誌, 1 : 19-22, 2012.
- 20) 納所 洋, 植村貞繁, 牟田裕紀, 他 : 胎児MRIで臍帯嚢胞を認めた尿管開存症の1例. 日小外会誌, 6 : 961-964, 2012.
- 21) 牟田裕紀, 小高明雄, 井上成一郎, 他 : 巨大臍帯嚢胞をきっかけに発見された尿管開存症の1例. 日周産期・新生児会誌, 4 : 1270-1274, 2015.
- 22) 森田晶人, 高木 剛, 木暮さやか, 他 : 尿管開存症における臍帯ヘルニアの発生機序が推定できた1例. 日周産期・新生児会誌, 3 : 872-875, 2018.
- 23) 升井大介, 深堀 優, 愛甲崇人, 他 : 胎児期に臍帯嚢胞を指摘され, 出生後に尿管開存と診断された1例. 日小外会誌, 7 : 1357-1362, 2018.
- 24) 加藤宏章, 阿部恵美子, 矢野晶子, 他 : 臍帯嚢胞から尿管開存を出生前診断し得た1例. 現代産婦人科, 2 : 239-242, 2018.
- 25) 日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会 : 頸部血管超音波検査ガイドライン. 神経超音波医学, 19 : 49-67, 2006.

【症例報告】

胎児不整脈を伴った左室心室憩室の1例

宇田 葉子, 馬淵 亜希, 田中 佑輝子, 藁谷 深洋子

北 脇 城

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 2020/11/4)

概要 左室憩室や左室瘤は心形態異常の1つで、最近では胎児期に超音波検査で診断される例もいくつか報告されている。まれな疾患のため、妊娠管理方法や分娩様式、治療方法について確立されたものはない。今回われわれは、心室期外収縮を伴った胎児左室憩室の1例を経験したので報告する。31歳、2妊1産。自然妊娠成立し前医にて妊娠管理が行われていた。妊娠28週時に胎児不整脈を指摘され、さらに妊娠30週時に経腹超音波検査で左室近傍にlow echoic areaを認めたため、精査目的に当院紹介受診となった。当院の経腹超音波検査で胎児不整脈はPVC（心室性期外収縮）と診断した。また、左室心尖部から突出する26.4×12.0 mm大のlow echoic lesionを認め、左室憩室または心室瘤が疑われた。その他明らかな異常所見は認めなかった。その後、突出腔のサイズは急激に増大することなく経過した。経陰分娩を予定したが、妊娠38週0日胎児不整脈のため胎児心拍モニタリングが困難となり、妊娠38週1日帝王切開術を施行した。児は男児、体重2556g, Apgar score1分値9点, 5分値9点であった。児は出生後もPVCが散見されたが、生後2週間で自然消失した。生後4日で経腸栄養量が安定し、血栓予防目的にアスピリン投与を開始とした。MRI検査、心臓カテーテル検査を実施し、左室憩室と診断した。左室の収縮は良好で心不全徴候は認めなかった。母体の術後経過は良好であり、術後9日目に退院となり児は出生後50日で退院となった。児は現在、生後6か月で外科的介入が必要となるような合併症や心不全等の出現なく、アスピリン服薬のみで外来経過観察中である。左室憩室や左室瘤は、胎児期において胎児水腫や心破裂、子宮内胎児死亡の危険性がある。そのため嚴重な胎児評価を行いながら、分娩時期を判断し、出生直後の状態変化にも対応できるよう、小児科とも連携して分娩を計画する必要がある。〔産婦の進歩74 (1) : 58-63 : 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：心室憩室，心室性期外収縮，心室瘤，胎児心疾患，胎児不整脈

【CASE REPORT】

A case of congenital left ventricular diverticulum with premature ventricular contraction

Yoko UDA, Aki MABUCHI, Yukiko TANAKA, Miyoko WARATANI
and Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Received 2020/11/4)

Abstract Congenital left ventricular diverticulum and aneurysm are rare cardiac malformations. A 31-year-old woman presented to our hospital at 28 weeks gestation with fetal arrhythmia characterized by premature ventricular contraction and abnormal cardiac chamber. Fetal echocardiography revealed a cystic structure measuring 17.0 mm × 9.0 mm protruding from the left ventricle apex. M-mode echocardiography showed the cystic structure contracted simultaneously with the left ventricle, suggesting a left ventricular diverticulum and not an aneurysm. Because of fetal arrhythmia, monitoring cardiotocography was difficult. Therefore, we performed a cesarean section at 38 weeks gestation. Within two weeks of delivery, premature ventricular contraction disappeared spontaneously. To prevent blood clots, the newborn was administered aspirin from the fourth day after birth. We performed magnetic resonance imaging and cardiac catheter test 17 and 41 days after birth, respectively, based on which we diagnosed with left ventricular diverticulum. Left ven-

tricular function was good, and there was no sign of heart failure. He was discharged 50 days after birth and followed up for six months in an outpatient setting with no complications. Most cases of ventricular diverticulum are asymptomatic, but complications, such as rupture, embolism, and heart failure could occur. Therefore, early diagnosis and careful follow-up are required. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 58-63, 2022 (R4.2)]

Key words : ventricular diverticulum, premature ventricular contraction, ventricular aneurysm, congenital heart disease, fetal arrhythmia

緒 言

左室憩室は先天性の心形態異常で、1816年に初めて報告されて以来2012年までに453例の報告があるが、胎児期に診断された症例は20例程度にとどまるまれな疾患である。成人の心臓超音波検査で0.04%に、冠動脈造影検査で0.76%に左室憩室や左室瘤が見つかったという報告や、小児の病理解剖で0.02%に左室憩室が見つかったという報告があり、無症状のため見つからない症例もあるとみられる¹⁾。左室瘤との鑑別を要するが、超音波診断をはじめとした出生前診断の発達により胎児診断されるようになってきた。発生第4週ごろの心室の形成異常により起きるといわれ¹⁾、左室憩室は壁が心筋線維からなり、収縮能があるのが特徴である^{2,3)}。一方、左室瘤は壁が結合組織からなり、収縮能がないのが特徴で^{2,3)}、両者の鑑別は出生後に心臓超音波検査やMRI検査、左室造影検査を用いて行われる(表1)。どちらもまれな構造異常であるため、妊娠管理方法や分娩様式、治療方法について確立されたものはない。今回われわれは、心室期外収縮を伴った胎児左室憩室の1例を経験したので報告する。

症 例

症例は31歳、2妊1産、第1子は正常経陰分娩で経過に異常なく、既往歴や心疾患の家族歴も

ない。自然妊娠成立し、前医にて妊娠管理が行われていた。妊娠28週時に胎児不整脈を指摘され、妊娠30週時に胎児不整脈と左室の左側に低エコー域を認めたため、精査目的に妊娠30週5日当院へ紹介受診となった。初診時の経腹超音波Mモードで、心室収縮が心房収縮なしに早いタイミングで認められたため心室期外収縮(premature ventricular contraction; PVC)と診断し(図1a)、左室心尖部から突出する17.0 mm×9.0 mm大の低エコー域を認めた(図1b)。突出腔と左室は3.0 mmの交通があり、カラードップラーで同部位を行き交う血流を認めた。また、突出腔はMモードで左室と連動しており(図2)、左室憩室が疑われた。児の推定体重は1425g(−0.8SD)と週数相当の発育であり、cardiothoracic area ratio(心胸郭面積比)は27.5%、ejection fraction(左室駆出率)は76.7%、fractional shortening(左室内径短縮率)は38.5%と正常であった。その他の構造異常は認めなかった。その後も定期的に経腹超音波検査により評価を行ったが、突出腔の大きさは急激に増大することなく経過し、妊娠36週5日で20.0 mm×13.0 mmであった。PVCは断続していたが、心不全徴候等の出現もなく経過した。

Cardiotocogram (CTG: 胎児心拍陣痛図)で胎児心拍モニタリングによる児のwell-being

表1 心室憩室と心室瘤の違い

	心室憩室	心室瘤
心臓超音波検査	収縮能がある	収縮能がない
MRI 検査	壁が心室壁と同程度の肥厚や信号強度である	壁の菲薄化や遅延造影を認める
左室造影検査	左室と同調して収縮する	収縮しないまたは拡張期に突出する
病理組織検査	壁が心筋線維からなる	壁は主に結合組織からなる

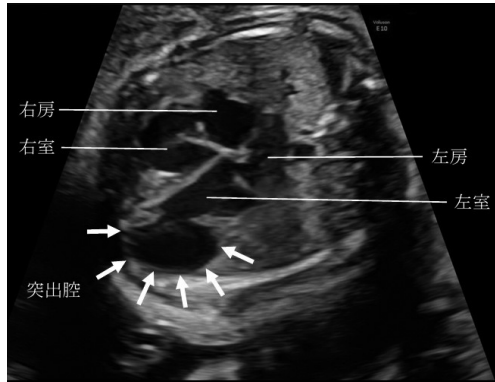
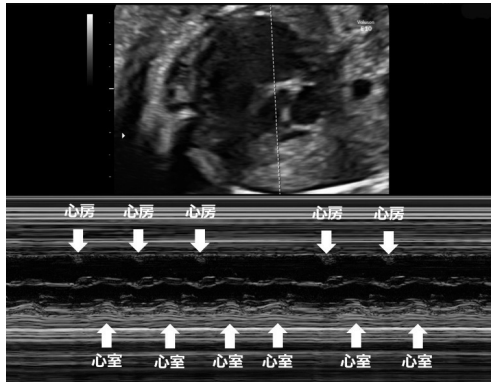


図1a (左上)

妊娠30週5日経腹超音波Mモード法胎児右房-左室画像

図1b (右上)

妊娠30週5日経腹超音波断層法胎児心四腔断画像
左室心尖部から突出する腔(矢印)を認めた。

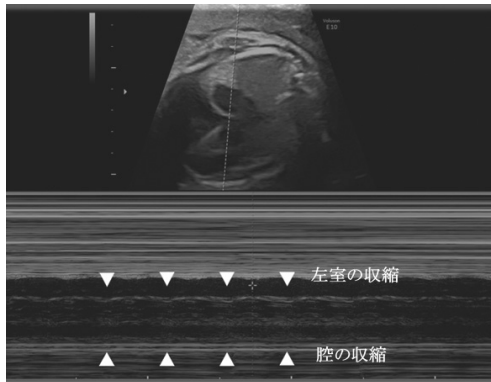


図2 (左下)

妊娠30週5日経腹超音波Mモード法胎児右房-左室-突出腔画像



図3a 妊娠36週5日のCardiotocogram

胎児心拍は正常にモニタリングトレースできている部分が多い。



図3b 妊娠38週1日のCardiotocogram

不整脈が頻発しており、正常の胎児心拍モニタリングがトレースできていない。

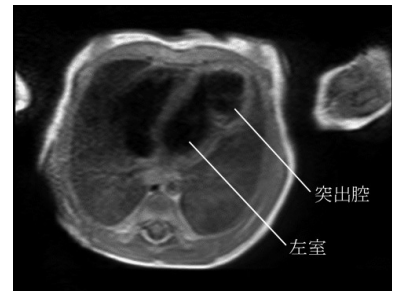


図4 生後17日目児の心臓T1強調MRI画像
左室心尖部に突出腔を認め、壁厚は左室と同程度であった。

評価が可能であったため、当院新生児科立ち合いのもとで妊娠38週台での誘発分娩を予定した(図3a)。しかし、妊娠38週0日PVCの頻度はさらに増え、CTGで胎児心拍モニタリングによる児のwell-being評価が困難となり、帝王切開術の方針とした。妊娠38週1日のCTG

でも同様に児のwell-being評価が困難であり(図3b)、超音波検査でバイオフィジカル・プロフィール・スコアはノンストレステスト所見以外2点の合計8点であることを確認し、帝王切開術を施行した。児は男児、出生体重は2556g、Apgar scoreは1分値9点、5分値9点、臍帯血ガ

SpH 7.346で、外表に形態異常を認めなかった。ルーチンケアのみで蘇生処置を要さず、精査目的でNICU（新生児集中治療室）に入院となった。

出生直後の心電図ではPVCが散見され二段脈も見られたが、生後2週間程度で自然に消失した。経腸栄養量が安定した生後4日目より血栓予防目的にアスピリン投与（3 mg/kg/day）を開始した。生後17日目に実施したMRI検査では突出腔に層構造があること（図4）、壁に運動があることが確認された。生後43日目に心臓カテーテル検査を実施し、左室造影検査で突出腔に収縮があり、冠動脈造影検査で冠血流は腔全体に行き渡っていることが確認された。以上のことから、本症例を左室憩室と診断した。左室の収縮能は良好で心不全徴候は認めず、生後50日で退院となった。退院後も心不全徴候等なく経過し、現在生後6か月で外来にて経過観察中である。

考 察

左室憩室症は左室憩室（left ventricular diverticula；LVD）、左室瘤（left ventricular aneurysm；LVA）に分類される。孤発例は左室瘤に多く、左室憩室ではその他の奇形を合併することが多く⁴⁾、なかでも胸腹壁正中の形態異常を合併するものはCantrell症候群といわれる。また左室瘤はアフリカ人やアメリカ人に多く、左室憩室はアジア人やヨーロッパ人に多いなどの人種差も見られる⁴⁾。

左室憩室は、子宮内胎児死亡（intrauterine fetal death；IUFD）の原因ともなりうる疾患である。本症例では児の合併症の有無を超音波検査で厳重に評価し、正産産での分娩に至った。本症例は胎児超音波検査Mモードで突出部分の収縮能が認められたため左室瘤よりLVDの可能性が高いと考えた。しかし、収縮能が見られるLVAの報告もあり⁵⁾、両者の鑑別は解剖学、組織学的検索も必要になるため⁶⁾、LVDとLVAのどちらの合併症にも注意し管理を行った。2014年にOhlowらは、胎児期に指摘された16例のLVDと26例のLVAにおける胎児期合併症と出生後経過について報告している⁷⁾。

胎児期合併症はIUFDがLVAで23.1%（6/26）、LVDで18.8%（3/16）、胎児水腫がLVAで27%（7/26）、LVDで18.8%（3/16）に見られた。心破裂がLVAで3.8%（1/26）、LVDで38%（6/16）と有意にLVDで高かった。心室瘤は壁が結合線維からなるとされるため、LVDに比べ壁が薄く破裂しやすいと考えられていたが、実際の頻度は逆であり、これは憩室腔が左室よりもわずかに遅れて収縮することで腔内の収縮期血圧が左室内よりも高くなり拡張されることが原因と考えられている^{8,9)}。

本症例では当院受診時からPVCが認められた。上室性期外収縮やPVCといった期外収縮のほとんどは心構造異常と関連しないとされているが¹⁰⁾、本症例では心構造異常を認めた。本症例のように周産期に診断され不整脈を伴った心室瘤や心室憩室の例はいくつか報告されている¹¹⁻¹⁷⁾（表2）。初診時には不整脈のみ認めていたが、その後の胎児心臓超音波検査で心室から突出する腔が確認された例が多い。場所は心尖部が多いが、僧房弁近傍や側壁にも認められている。憩室の修復術により不整脈が改善した症例¹³⁾もあるが、本症例のように出生後自然に消失した例^{14,17)}もみられる。また胎児期に心嚢液貯留を認め、PVCも頻発となった例では母体ジゴキシン投与による治療が行われ、不整脈、心嚢液貯留ともに改善したと報告されている¹⁵⁾。不整脈と心室瘤、心室憩室との関連ははっきりしていないが、不整脈を認めた場合にこれらの疾患を念頭に置く必要がある。妊婦健診の間隔は1～2週ごとで、方法としては胎児心臓超音波検査以外に胎児心磁図が用いられた報告も認められた¹⁷⁾。本症例では頻回の超音波検査やCTGで胎児well-beingの評価を行った。

分娩様式については、LVDやLVAの頻度が少なく分娩時の自然史が把握されておらず、一定の見解はない。分娩時突然死の症例報告は見えないが、出生後に血栓症で死亡する症例も認められること⁷⁾、出生後憩室または瘤の部分が正常に機能するかどうか不明なこと、また、なかには出生直後に心不全徴候を認めた症例もあ

表2 周産期に診断された不整脈を伴う心室憩室や心室瘤

症例	不整脈の種類	不整脈の診断週数	憩室/瘤	憩室または瘤の診断週数	分娩週数	分娩方法	憩室または瘤の場所	大きさ	妊娠中の変化	出生後の合併症	出生後治療	予後	文献
1	PVC	妊娠28週	心室憩室	妊娠28週	妊娠37週以降	経膈分娩	左心尖部	11*18mm	変化なし	なし	なし	24ヶ月無症状	16
2	PVC	妊娠28週	心室憩室	妊娠28週	記載なし	記載なし	僧房弁近傍	記載なし	消失	なし	なし	3ヶ月無症状	18
3	PVC	日齢2日	心室憩室	妊娠36週	記載なし	記載なし	左心尖部	直径20mm	変化なし	心不全	利尿剤	9ヶ月合併症なし	14
											日齢9日に修復術		
4	PVC	妊娠37週	心室憩室	日齢0日	妊娠41週	帝王切開	左側壁	31*15mm	変化なし	なし	抗凝固剤	30ヶ月無症状	15
5	PVC	妊娠22週	心室瘤	妊娠22週	記載なし	記載なし	右側壁	記載なし	縮小	なし	なし	3ヶ月無症状	18
6	PVC	妊娠26週	心室瘤	妊娠30週	妊娠38週	帝王切開	左心尖部	19*22mm	記載なし	なし	なし	2年無症状	17
7	PVC	妊娠33週	心室瘤	妊娠33週	記載なし	記載なし	左心尖部	記載なし	縮小	なし	抗不整脈薬	2年半無症状	18
											6ヶ月		
8	PVC	妊娠34週	心室瘤	妊娠34週	記載なし	記載なし	左心尖部	記載なし	変化なし	なし	なし	2年半無症状	18
9	PVC	妊娠35週	心室瘤	日齢0日	妊娠35週	帝王切開	左心尖部	記載なし	記載なし	呼吸障害、心筋梗塞・心不全	抗不整脈薬、挿管	合併症なし	12
10	PAC	妊娠25週	心室瘤	妊娠26週	妊娠37週以降	帝王切開	左心尖部	記載なし	縮小	なし	なし	10か月無症状	13
11	PAC	妊娠26週	心室瘤	妊娠28週	妊娠37週以降	経膈分娩	左心尖部	記載なし	変化なし	なし	なし	4か月無症状	13
12	洞性頻脈	妊娠34週	心室憩室	妊娠34週	記載なし	記載なし	左心尖部	記載なし	縮小	なし	抗不整脈薬	15ヶ月無症状	18
											9ヶ月		

PVC : premature ventricular contraction, PAC : premature atrial contraction

り¹³⁾，出生後に血管拡張剤や強心剤などを使用する可能性もあることなどを考え，本症例では小児科立ち会いの下誘発分娩を予定した。しかし，その後PVCの回数が増えたため，胎児心拍の連続モニタリングができず，CTGによる児のwell-beingの評価が困難となり，帝王切開での分娩に至った。今回仮に不整脈を認めていなかったとしても，過去の報告には正期産に入ってからIUFDとなった症例もあり¹⁸⁾，心破裂やIUFDの可能性を考え正期産に入れば計画分娩とすることが考慮される。

早期娩出が必要かどうかについては，心不全徴候や胎児水腫の出現等を嚴重な胎児評価で確認していく必要がある。しかしながら，一方で心破裂やIUFDは突然起こることから現時点でそれらを予期する指標がなく，現状では超音波検査等で児の状態や憩室に変化がないか適宜確認する他ない。突出腔の拡大傾向などそれらの危険性を示唆するような指標を見いだしていくことが今後の課題に挙げられる。

出生後は無治療で経過観察され，合併症を発症することなく経過している症例も報告されている¹⁹⁾一方で，心破裂となった例や²⁰⁾，心不全を発症した例²¹⁾，脳梗塞を発症した例²²⁾な

ども見られ，外科的な修復術が選択される場合もある^{23,24)}。心室憩室以外の心構造異常を合併する場合や致死的な不整脈を合併する場合，突出腔の拡大傾向が見られる場合や心不全徴候が出現した場合には外科的治療が勧められるが，無治療に経過する症例に対して根治性を求めて外科的治療を選択するかについては議論の分かれるところである。今回の症例は突出腔の拡大傾向や心不全徴候の出現なく出生に至り，生後6か月現在までの間も合併症の出現なく経過しており，血栓予防のアスピリン内服のみで半年ごとの経過観察を予定している。外科的な修復術は侵襲や術後合併症の危険性もあるため，無症状症例に対しては慎重に経過観察を行いながら，必要に応じて積極的な治療の介入が必要であると考えられる。

結 語

心室期外収縮を伴った胎児左室憩室の1例を経験した。左室憩室や左室瘤は胎児期に胎児水腫や心破裂，IUFDの危険性もあるため，早期の診断と緊密な胎児評価を行う必要がある。心室期外収縮などの不整脈を認める症例に心室瘤や心室憩室が見つかる場合もある。診断後は胎児のwell-beingを確認しながら分娩時期を判断

し、分娩時は出生後の急な状態変化に備えて小児科とも連携しながら、計画分娩を考慮する必要がある。

参考文献

- Ohlow MA : Congenital Left ventricular aneurysms and diverticula : an entity in search of an identity. *J Geriatr Cardiol*, 14 (12) : 750-762, 2017.
- Ohlow MA : Congenital left ventricular aneurysms and diverticula : definition, pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Cardiology*, 106 : 63-72, 2006.
- Barberato M, Barberato S, Binotto C, et al. : Prenatal diagnosis of left ventricular aneurysms and diverticulum. *Arq Bras Cardiol*, 9 : 24-26, 2009.
- Ohlow MA, Von Korn H, Lauer B : Characteristics and outcome of congenital left ventricular aneurysm and diverticulum : Analysis of 809 cases published since 1816. *Int J Cardiol*, 185 : 34-45, 2015.
- Ohlow MA, Lauer B, Brunelli M, et al. : Ventricular aneurysms are different from ventricular diverticula. *Circ J*, 77 : 276, 2012.
- Bernasconi A, Delezoide A, Menez F, et al. : Prenatal rupture of a left ventricular diverticulum : a case report and review of literature. *Prenat Diagn*, 24 : 504-507, 2004.
- Ohlow MA, Brunelli M, Lauer B : Characteristics and outcome of primary congenital left ventricular aneurysm and diverticulum : analysis of cases from the literature. *Prenat Diagn*, 34 : 893-899, 2014.
- Lowe J, Williams J, Robb D, et al. : Congenital diverticulum of the left ventricle. *Br Heart J*, 21 : 101-106, 1959.
- Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B, et al. : Fetal congenital cardiac diverticulum with pericardial effusion: two cases with different presentations in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25 : 405-408, 2005.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. : Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease : a scientific statement from the American heart Association. *Circulation*, 129 (21) : 2183-2242, 2014.
- Case C, Wiles H, Gillette P, et al. : Fetal and neonatal dysrhythmia associated with a ventricular aneurysm. *Am Heart J*, 118 : 849-851, 1989.
- Hornberger LK, Dalvi B, Benacerraf BR : Prenatal sonographic detection of cardiac aneurysms and diverticula. *J Ultrasound Med*, 13 : 967-970, 1994.
- Kawata H, Kishimoto H, Ueno T, et al. : Repair of left ventricular diverticulum with ventricular bigeminy in an infant. *Ann Thorac Surg*, 66 : 1421-1423, 1998.
- Tsujimoto H, Takeshita S, Kawamura Y, et al. : Isolated congenital left ventricular diverticulum with perinatal dysrhythmia : A case report and review of the literature. *Periatr Cardiol*, 21 : 175-179, 2000.
- Pradhan M, Dalal A, Kapoor A, et al. : Fetal left ventricular diverticulum presenting as dysrhythmia : Diagnosis and management. *Fetal Diagn Ther*, 23 : 10-14, 2008.
- Fujita Y, Hidaka N, Yumoto Y, et al. : Measurement of the fetal isovolumetric contraction time in the fetus with a left ventricular aneurysm. *J Obstet Gynaecol Res*, 38 (3) : 586-588, 2012.
- Carli P, Annette WG, Janette F.S, et al. : Electrophysiologic features of fetal ventricular aneurysms and diverticula. *Prenat Diagn*, 35 (2) : 129-136, 2015.
- Barberato M, Barberato S, Binotto C, et al. : Prenatal diagnosis of left ventricular aneurysms and diverticulum. *Arq Bras Cardiol*, 9 : e24-26, 2009.
- Li Y, Han W, Hong L, et al. : Prenatal diagnosis and postnatal follow-up of a congenital fibrous left ventricular diverticulum. *J Ultrasound Med*, 35 (4) : 850-852, 2016.
- Marchesi M, Boracchi M, Gentile G, et al. : Sudden perinatal death due to rupture of congenital cardiac diverticulum : Pathological findings and medico-legal investigations in malpractice charge. *Leg Med*, 28 : 6-9, 2017.
- Gocen U, Atalay A, Salih OK : A case of neonatal heart failure caused by left ventricular diverticulum : Successful ECMO support application. *Heart Surg Forum*, 19 (4) : e189-191, 2016.
- Gaillard N, Targosz F, Bertrand JL, et al. : Recurrent cryptogenic stroke in young adult linked to congenital left ventricular diverticulum. *Neurology*, 87 (20) : 2169-2170, 2016.
- Costa LAL, Guimarães Filho HA, Melo Júnior CF, et al. : Prenatal diagnosis of congenital left ventricular diverticulum. *Radiol Bras*, 51 (2) : 128-129, 2018.
- Rastan AJ, Walther T, Daehnert I, et al. : Left ventricular diverticulum repair in a newborn. *Thorac Cardiovasc Surg*, 55 (1) : 61-64, 2007.

【症例報告】

巨大子宮筋腫による子宮捻転を発症した高齢女性の1例

松谷 和奈¹⁾, 後安 聡子¹⁾, 北島 佑佳¹⁾, 隅蔵 智子¹⁾
岩宮 正¹⁾, 甲田 真由子²⁾, 伏見 博彰³⁾, 竹村 昌彦¹⁾

1) 大阪急性期・総合医療センター産婦人科

2) 同画像診断科

3) 同病理科

(受付日 2020/11/30)

概要 子宮捻転はこれまで約200例程度の症例報告があるが、そのほとんどは妊娠中の子宮に伴うものである。今回、高齢者の腫大した子宮筋腫が原因となった子宮捻転を経験したので報告する。妄想性障害があり、慢性腎臓病、貧血の指摘を受けていたが、医療拒否であった72歳の女性が、数日間持続する強い腹痛のため、救急車で搬送された。搬送時の診察で、圧痛を伴う成人頭大の可動性良好な下腹部腫瘤を認め、血液検査では、重症腎不全（クレアチニン8.63 mg/dl, K8.5 mmol/l）と重症の大球性貧血（Hb 4.3 g/dl, MCV 100.8 fl）を認めた。単純CT検査を実施したところ、下腹部腫瘤は子宮体部の直径20 cmの子宮筋腫と思われた。筋腫を含む子宮体部の阻血が疑われたことから、子宮捻転の可能性を考えた。輸血とカリウム補正を行ったうえで開腹手術を行った。直径20 cm程度に腫大した子宮体部が、両側の付属器とともに内子宮口の高さで540度反時計回転して暗赤色を呈していた。膈上部子宮切断術と両側付属器切除術を行った。術後は一時的に血液透析を行ったが、良好に経過した。まれとはいえ、閉経後の大きな子宮筋腫を保存的に管理している場合には、急性腹症を起こした場合の鑑別診断として子宮捻転を頭におく必要がある。〔産婦の進歩74（1）：64-69，2022（令和4年2月）〕
キーワード：子宮捻転，巨大子宮筋腫，重症貧血，閉経後

【CASE REPORT】

Uterine torsion in an elderly woman with a large leiomyoma : a case report

Kazuna MATSUTANI¹⁾, Satoko GOA¹⁾, Yuka KITAJIMA¹⁾, Tomoko SUMIKURA¹⁾
Tadashi IWAMIYA¹⁾, Mayuko KOUDA²⁾, Hiroaki FUSHIMI³⁾ and Masahiko TAKEMURA¹⁾

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

2) Department of Diagnostic Imaging, Osaka General Medical Center

3) Department of Pathology, Osaka General Medical Center

(Received 2020/11/30)

Abstract Currently, approximately 200 cases of uterine torsion are reported in the available literature and most of these are known to have occurred during pregnancy. We report a rare case of uterine torsion, which occurred as a complication of a large uterine leiomyoma in an elderly woman. A 72-year-old woman diagnosed with schizophrenia presented with a several-day history of severe abdominal pain. Although she was diagnosed with chronic kidney disease and anemia, she refused medical evaluation for self-neglect. On admission, physical examination showed a mobile, hard and tender abdominal mass (approximately the size of an adult's head) on palpation. Laboratory test results revealed renal failure (serum creatinine 8.63 mg/dl, potassium 8.5 mmol/l) and severe macrocytic anemia (serum hemoglobin 4.3 g/dl, mean corpuscular volume 100.8 fl). Computed tomography revealed an ischemic uterine corpus containing a leiomyoma (20 cm in diameter), suggestive of uterine torsion. Laparotomy was performed following blood transfusion and reduction in serum potassium levels. Intraoperatively, we observed that the uterus was twisted 540° at the lower seg-

ment with bilateral dark red and atrophic adnexae, which showed gangrenous changes. We performed supracervical hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. The patient's postoperative course was uneventful except that she required temporal hemodialysis. Although torsion of the non-pregnant uterus is extremely rare, it should be considered in the differential diagnosis of acute abdominal pain in postmenopausal women with large uterine leiomyomas. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 64-69, 2022 (R4.2)]

Key words : uterine torsion, large leiomyoma, severe macrocytic anemia, postmenopausal

緒 言

子宮捻転とは子宮が長軸上で45度以上回転したものと定義され、多くは子宮頸部と体部の間で起こる。まれな疾患であるが、その多くは妊娠中の子宮で発生しており、非妊娠子宮の子宮捻転については、さらにまれである。今回、閉経後女性の大きな体部筋層内子宮筋腫をもつ子宮が捻転した症例を経験した。子宮捻転に関して、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は妊娠出産歴不明の72歳。身長154 cm、体重55.4 kg、BMI 23.4であった。妄想性疾患で62歳ごろから数回の精神科入院歴があり、当院受診の1年前には慢性腎臓病(Cr 5.68 mg/dl)と貧血(Hb 5.9 g/dl)を指摘されていたものの医療拒否状態にあり、精査加療はされていなかった。

数日前から持続する強い腹痛のために前医に救急搬送された。単純CT画像で20 cmの腫瘍を認めたため卵巣腫瘍茎捻転を疑って、当センターへ救急搬送となった。

入院時には、GCS (glasgow coma scale) E4V5M6はとれるものの、激しい疼痛のため意思疎通が難しかった。体温37.4℃、血圧111/70 mmHg、脈拍68回/分、SPO2 100% (室内気)、呼吸数20回/分とバイタルサインは安定していた。腹部は臍下右側を中心として膨隆していた。腹壁越しに直径20 cm程度と思われる輪郭明瞭な固い腫瘤を触知した。腫瘤は可動性良好で腹部正中に容易に移動することができたが、手を離すと右側に移動した。

経膈エコーでは子宮体部に巨大な筋腫と考えられる腫瘤があり、頸部付近に腹水が貯留し、頸管線が直線で追えなかった (図1A)。前

医で撮影した腹部単純CT画像では、腹部の20 cmの腫瘍は子宮体部の筋腫核が疑われた (図1B)。CT上、子宮体部の阻血が疑われ、体部と頸部の間で静脈のうっ滞 (図1C) ならびに、うっ滞した血管が内部の渦巻き状の血管構造 (whirlpool sign) を認めた (図1B)。以上の所見から子宮捻転の可能性を考えた。CT上は、両側の腎臓は萎縮しており、腎盂拡張はなく、明らかな尿路閉塞を示唆する所見はなかった。血液検査ではWBC 19,800/ μ l、CRP 17.73 mg/dlと白血球増多を認め、クレアチニン 8.63 mg/dl、K 8.5 mmol/l、eGFR 3.98 ml/min/1.73m²の腎不全とHb 4.3 g/dl、MCV 100.8 flの重症の大球性貧血を認めた。LDH 179 U/lと組織融解を示唆する所見はなく、血小板低下や、凝固機能の異常もなく、DICには陥っていなかった。この時点で動脈血ガス検査ではpH 7.234、HCO₃ 12.6 mmol/l、Lac 0.6 mmol/l、BE -14.7 mmol/l、AG 10.4 mEq/lと著明な代謝性アシドーシスを認めていた。

重症貧血と高カリウム血症に対して、濃厚赤血球12単位の輸血とGI療法 (グルコース・インスリン療法) およびグルコン酸カルシウム、フロセミドの投与によるカリウム補正を行ったうえで (図2)、開腹手術を行った。搬入後8時間での手術開始となった。

開腹すると、希血性の腹水を認め、子宮筋腫は、子宮前壁の底部寄りの筋層内に発育しており、両側の子宮角部を結ぶ線は子宮の背側に回り込んだ状態となっていた。この状態で子宮体部が540度回転していたので、両側の卵管、卵巣はお互いに巻き付いた状態となっていた。捻転を解除したところ、両側の卵管はうっ血腫大して暗赤色を呈しており、右卵巣も暗赤色にな

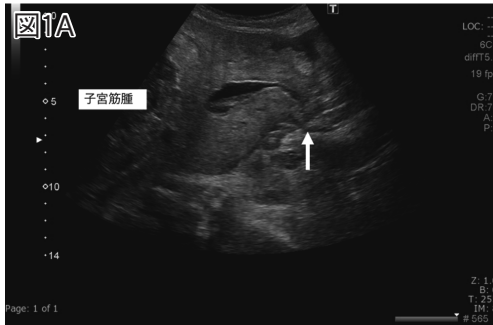


図1A 経膣エコー所見

経膣エコーでは子宮体部に巨大な筋腫と考えられる腫瘍があり、頸部付近に腹水が貯留し、頸管線が直線で追えなかった（白矢印）。

図1B 単純CT所見（冠状断像）

20 cm大の子宮筋腫を認めており、うっ滞した血管が内部の渦巻き状の血管構造（whirlpool sign）（白矢印）を呈していることから子宮頸部での捻転が疑われた。

図1C 単純CT所見（水平断像）

内子宮口付近での断面像である。広範囲に静脈のうっ滞が認められる（白矢印）。

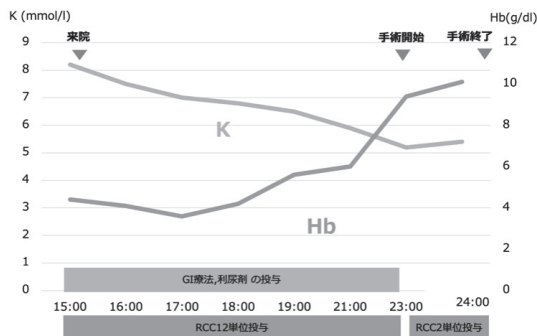


図2 来院後経過

重症貧血と高カリウム血症に対して、RCC12単位の輸血とカリウム補正を行った。

っていた。左卵巣は白色であり、うっ血所見は認めなかった。両側の骨盤漏斗靱帯は延長しているように思われたことから、大きな筋腫核が加齢によって縮小したことにより、子宮体部が捻転できるだけのゆとりが生じたのではないかと考えられた。捻転を解除した後も、内子宮口付

近の高さで子宮頸部はくびれたようになっていた。この部分から尾側はうっ血のない正常色調であった。そこで、この部分で子宮頸部を切断して腔上部子宮切断術を行い、同時に両側付属器切除術も行った（図3）。摘出物は2400gであった。

摘出子宮は肉眼的に暗赤色を呈していた（図4A）。これを切開したところ、子宮体部筋層の大半が18×13×12 cmの灰白色腫瘍によって占められていた。この腫瘍は軟らかく、辺縁には出血を伴っていた（図4B）。組織学的には著明な変性を伴った腫瘍であり（図4C）、viabilityに乏しい紡錘形細胞が束を形成して錯綜配列を示していた（図4D）。以上の所見より、この腫瘍は、捻転によって梗塞をきたした子宮筋腫と判断された。

術後は、電解質はカリウム補正により改善を認めていたが、血液尿素窒素（BUN）の貯留が改善されなかったため、一時的に血液透析を

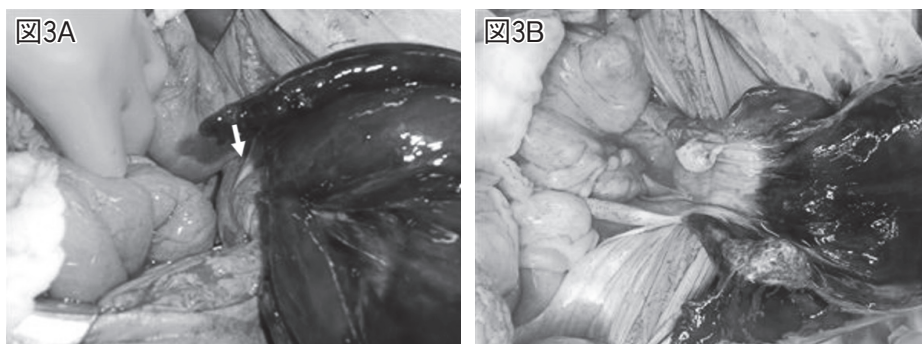


図3 術中所見

- A：開腹時所見．子宮は、内子宮口の高さ（白矢印）で540度反時計回転して暗赤色を呈していた．
 B：捻転を解除した後も、白色を示す子宮頸部との色調の差は軽減せず、子宮体部のうっ血は改善しなかった．

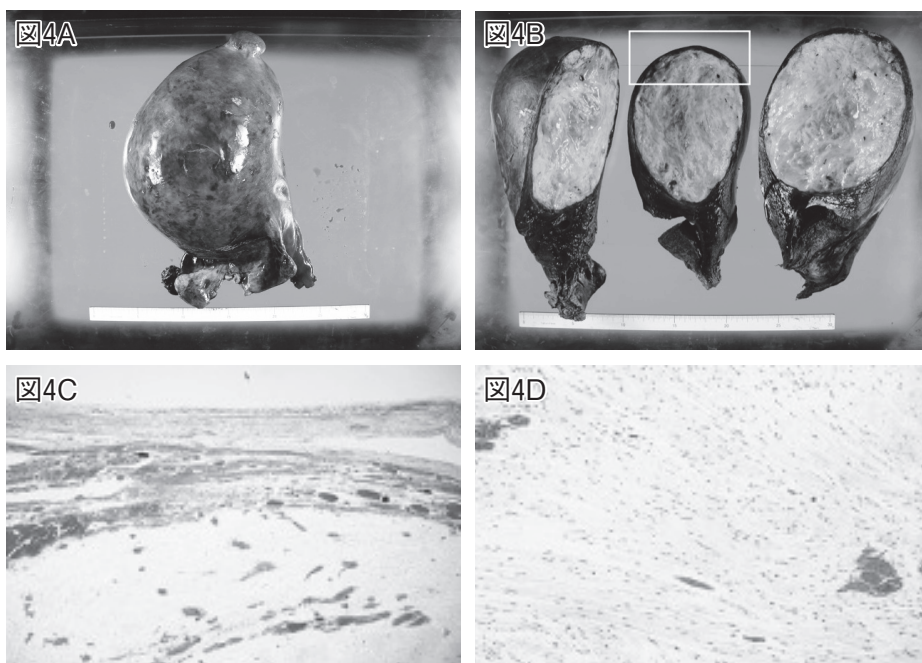


図4 摘出した腫瘍の断面像および病理組織像

- A：摘出された子宮の肉眼像 暗赤色に変色している．
 B：摘出された子宮の断面の肉眼像 子宮体部筋層の大半が18×13×12 cmの灰白色腫瘍によって占められている．この腫瘍は軟らかく、辺縁には出血を伴っている．
 C：摘出された検体の病理組織画像（HE染色20倍） 肉眼的所見（B）の部位（□）を組織学的に評価した．子宮体部筋層内に著明な変性を伴った腫瘍が認められ、辺縁には出血を伴っている．
 D：摘出された検体の病理組織画像（HE染色100倍）：viabilityに乏しい紡錘形細胞が束を形成して錯綜配列を示している．
 以上から体部に巨大な平滑筋腫が存在する子宮が頸部を軸に捻転し、子宮および両側付属器が梗塞に陥ったと診断される．

行った。術後3日目に抜管し、術後4日目に集中治療室を退室して、精神科病棟に移った。術後経過は良好であった。精神科病棟で医療保護入院にて妄想性疾患に対しての加療を行い、術後3カ月後に退院となった。退院前の血液検査ではクレアチニン3.06 mg/dl, eGFR 12.3 ml/min/1.73m²まで腎機能は改善し、貧血もHb 8.6 g/dl, MCV 102.4 flまで改善を認めた。改善しているものの、慢性腎不全、貧血が存在したが、本人が医療拒否をしており精査は行わなかった。

考 察

子宮捻転は子宮が長軸上で45度以上回転したものと定義される。まれな疾患であるが、その多くは妊娠中に発生することが知られている。実際の発生頻度については、信頼に足る報告はいまだなされていない。妊娠時以外の子宮での発生頻度はさらに少ないと考えられている。

捻転の発生部位は、子宮の体部と頸部との間がほとんどで、その程度は妊娠中の子宮では45度から180度の範囲が多いとされているが¹⁾、妊娠中以外の子宮では1260度という報告がある²⁾。幼年や高齢者の子宮では、子宮頸部や周囲組織の脆弱性により、妊娠によって柔らかくなっている子宮以上に強く捻れるだけの余裕が生み出されるのかもしれない。捻転を生じる直接の原因としては、子宮筋腫や卵巣嚢腫などが挙げられている^{3,4)}。

子宮捻転の症状としては、腹痛、嘔気・嘔吐が最も多く報告されている。それ以外には、出

血性梗塞による循環血漿量低下からのショック⁴⁾や膀胱が同時に捻転をきたしたことによる排尿障害⁵⁾などが報告されている。逆に妊娠中の症例では、捻転を確認しても11%では無症状だったという報告もある¹⁾。

画像所見としてはX shapeやwhirlpool signなどが子宮捻転に典型的とされている⁶⁻⁸⁾。X shapeは、MRI上での組織のコントラストによって確認できる子宮漿膜側の壁面が、通常はH型に見えるのに対して、子宮頸部での捻転が起ると頸部の壁がねじれてX型に見えるという所見である。whirlpool signは、うっ滞した血管が渦巻き状の血管構造を示す所見である。しかし、これらはあくまでも補助的な診断であり、確定診断には不十分なことがほとんどである。本症例の場合、whirlpool signがCT所見で疑われたことに加えて、頸部の静脈のうっ滞所見があり、開腹前に子宮捻転を疑うことができた。

重症貧血については、もともと1年前から慢性腎不全による大球性貧血 (Hb 5.9 g/dl) があり、また搬入時はHb 4.3 g/dl, MCV 100.8 flと1年前と比べるとさらに貧血を認めた。直近の採血データもなく、貧血が捻転による出血性梗塞が原因かは判断できなかった。腎不全に関しては、数日間疼痛で飲水・食事も取れていなかったことにより、脱水が加わり、慢性腎不全が急性増悪したと考えられた。子宮捻転の出血性梗塞によりDICに陥った重症例の報告⁹⁾もある。本症例はDICにまでは陥っていなかったが、子宮、両側付属器は壊死に陥っていた。子宮捻

表1 本邦における子宮捻転の症例報告 (2015年以降)

年齢	主訴	子宮捻転の原因	捻転 (度)	術式	報告年	報告者
3	下腹部痛	左卵巣嚢腫37mm	1260	子宮全摘術+左付属器切除術	2019	羽柴ら2)
90	腹部膨満、腹痛	子宮筋腫20cm大	360	子宮上部切断術	2019	藤原ら10)
1	下腹部痛	左成熟奇形腫10cm大	180	左卵巣嚢腫核出術	2019	鴻村ら11)
37	無症状	妊娠中	90	帝王切開 子宮は温存	2018	加藤ら12)
76	下腹部痛、嘔気	子宮筋腫13cm大	720	子宮全摘術+両側付属器切除術	2016	横澤ら13)
64	腹痛、嘔気、乏尿	子宮筋腫	360	子宮全摘術+両側付属器切除術	2016	遠見ら4)
72	腹痛	子宮筋腫	900	子宮全摘術+両側付属器切除術	2016	白河ら14)
40	下腹部痛、嘔吐	子宮筋腫	360	子宮全摘術+両側付属器切除術	2015	仲神ら9)

転からDIC発症の可能性も注意するべきであり、子宮捻転が疑われる場合には、確定診断のためにも手術による確定診断（開腹または腹腔鏡）に踏み切るべきである。

本邦で2015年以降に発表された子宮捻転の症例報告で詳細な情報が得られた8例を表1にまとめた。この中には妊娠中の症例は1例のみであった。妊娠していない状態での捻転は、全例で子宮筋腫または卵巣嚢腫を合併していた。これによる慣性の増大が捻転を引き起こす力になったことが考えられる。また、1例を除いては、閉経後の高齢者または幼児であり、脆弱な子宮周囲の組織が捻転の力に抵抗することができなかったことも発症の原因となると思われる。捻転の原因となる腫瘍の大きさとしては、10 cm程度以上が1つの目安となるように思われる。

捻転の発生に伴って、子宮および付属器の阻血が起こるので、若年の症例では、治療後の子宮および卵巣の機能を温存するため、早期の診断と手術治療が求められる。

結 語

大きな子宮筋腫をもつ高齢者に発症した子宮捻転の症例を経験した。子宮体部に10 cm以上の大きな子宮筋腫をもつ症例では、閉経後に経過観察を行う場合には、本症例のように子宮捻転を発症する可能性を頭に置き、患者にもあらかじめそのリスクを説明する必要がある。

参考文献

- 1) Jensen JG : Uterine torsion in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 71 : 260-265, 1992.
- 2) 羽柴 淳, 堀越琢郎, 窪田吉紘, 他 : 非特異的な

腹部症状を契機に診断された女児子宮捻転の1例. 臨放, 64 : 991-994, 2019.

- 3) Havaladar N, Ashok K : Torsion of non-gravid uterus with ovarian cyst-an extremely rare case. *Pan Afr Med J*, 18 : 95, 2014.
- 4) 遠見才希子, 古澤嘉明, 末光徳匡, 他 : 循環血流量減少性ショックを呈した子宮捻転の1例. 関東連産婦会誌, 53 : 41-46, 2016.
- 5) Kilicci C, Sanverdi I, Bostanci E, et al. : Uterine torsion of 720 degrees in the third trimester of pregnancy and accompanying bladder torsion : a case report. *Pan Afr Med J*, 29 : 175, 2018.
- 6) Nicholson WK, Coulson CC, McCoy MC, et al. : Pelvic magnetic resonance imaging in the evaluation of uterine torsion. *Obstet Gynecol*, 85 : 888-890, 1995.
- 7) Jeong YY, Kang HK, Park JG, et al. : CT features of uterine torsion. *Eur Radiol*, 13 : L249-250, 2003.
- 8) Liang R, Gandhi J, Rahmai B, et al. : Uterine torsion : A review with critical considerations for the obstetrician and gynecologist. *Trans Res Anat*, 21, 2020
- 9) 仲神宏子, 岡垣竜吾, 木村真智子, 他 : 急性腹痛からの急性腎不全・DICを呈した巨大子宮筋腫の1例. 関東連産婦会誌, 52 (1) : 155-158, 2015.
- 10) 藤原美佐保, 楠本知行, 藤原久子, 他 : 閉経後高齢者子宮捻転の1例. 現代産婦人科, 67 : 243-247, 2019.
- 11) 鴻村 寿, 安田邦彦, 水津 博 : 1歳女児に発症した非捻転性卵巣奇形腫の移動による子宮捻転の1例. 日小外会誌, 55 : 1106-1111, 2019.
- 12) 加藤彬人, 竹内智子, 桐ヶ谷奈生, 他 : 繰り返された無症候性妊娠子宮捻転. 産婦の実際, 67 : 1805-1809, 2018.
- 13) 横澤智美, 佐治晴哉, 紙谷菜津子, 他 : 子宮筋腫を伴う閉経後子宮捻転の1例. 関東連産婦会誌, 53 : 481-487, 2016.
- 14) 白河 綾, 山本哲史, 福井理仁, 他 : 巨大子宮筋腫を伴った子宮捻転の1例. 現代産婦人科, 64 : 427-430, 2016.

【症例報告】

内視鏡的逆行性胆管膵管造影を2度施行した総胆管結石合併妊娠の1例

石川 渚, 永易 洋子, 布出 実紗, 澤田 雅美

佐野 匠, 藤田 太輔, 大道 正英

大阪医科薬科大学産婦人科学教室

(受付日 2020/11/30)

概要 妊娠中は血中コレステロール値の上昇等により胆石形成をきたしやすいが、総胆管結石の発生率は0.1%とまれである。総胆管結石の治療には、内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangio pancreatography ; ERCP) が一般に用いられている。今回、妊娠中に被ばく量に留意しながら治療的ERCPを施行した1例を経験したので報告する。症例は、36歳、2妊1産、前医で妊娠管理中であった。妊娠24週5日、心窩部痛を主訴に受診し、腹部エコーで総胆管結石を認め胆石発作と診断された。以降、絶食管理で症状が改善しなかったため、妊娠25週5日に当院に紹介された。MR胆管膵管撮影で総肝管分岐部から膵内胆管まで8個の結石を認め、治療的ERCPが必要と判断した。妊娠26週2日、ERCPを施行し、結石除去はできなかったが、胆管ステントおよび膵管ステントを留置した。妊娠26週4日、食事を再開したが症状は悪化しなかった。妊娠27週2日に再びERCPを施行し結石8個を除去した。以後、胆管結石の再発は認めず、妊娠経過も良好で、妊娠39週5日に自然経陰分娩した。今回、二期的な治療的ERCPによって、胎児に問題のない被ばく量で胆石を除去することに成功した。妊娠中の治療的ERCPは可能であるが、手技の難易度が高くなり、長時間に及ぶと胎児被ばく量が増える可能性があり、リスクとベネフィットを十分勘案する必要がある。〔産婦の進歩74 (1) : 70-76, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード : 総胆管結石合併妊娠, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP)

【CASE REPORT】

A case of pregnancy with a choledocholithiasis treated twice by endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Nagisa ISHIKAWA, Yoko NAGAYASU, Misa NUNODE, Masami SAWADA
Takumi SANO, Daisuke FUJITA and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical and Pharmaceutical University

(Received 2020/11/30)

Abstract Gallstones occur more frequently in pregnant women than in nonpregnant women. However, choledocholithiasis rarely occurs (0.1% of pregnancies) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is useful for its treatment. We report a case of pregnancy with choledocholithiasis treated twice by ERCP. A 36-year-old woman (gravida two, para one) previously had a prenatal check-up at another clinic. At 24 weeks and five days pregnant, she visited the previous clinic with the chief complaint of epigastric pain. Abdominal ultrasonography revealed common bile duct stones, and the patient was diagnosed with choledocholithiasis. We found eight stones by MRI and it was judged that treatment with ERCP was necessary. At 26 weeks and two days pregnant, ERCP was performed, but the stones could not be removed. Bile and pancreatic duct stents were placed. We then performed ERCP again at 27 weeks pregnant to remove the eight stones. Afterward, the patient's abdominal pain improved significantly and she was discharged in her 27th week of pregnancy. Subsequently, the pregnancy proceeded without incident and the mother gave birth safely at 39 weeks and five days. In this study, we succeeded in removing gallstones by two-stage therapeutic ERCP with a radiation dose that was not harmful to the fetus. Although therapeutic ERCP can be performed dur-

ing pregnancy, the difficulty of the procedure increases and the fetal exposure may increase as the length of the procedure increases. We need to carefully consider the risks and benefits before deciding whether to perform ERCP in pregnant patients. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 70-76, 2022 (R4.2)]

Key words : pregnancy with choledocholithiasis, endoscopic retrograde cholangio pancreatography(ERCP)

緒 言

妊娠中は生理的に胆石形成をきたしやすいが、症候性結石はまれである。症候性結石の10%が総胆管結石で、総胆管結石の治療には内視鏡的逆行性胆管膵管造影（以下endoscopic retrograde cholangio pancreatography ; ERCP）が有用であるが、放射線被ばくを伴う点が妊婦では問題になる。今回、被ばく量に留意しながら2度の治療的ERCPを施行した総胆管結石合併妊娠の1例を経験したので報告する。

症 例

症例は36歳、2妊1産。身長162.3 cm、非妊娠時体重48.2 kg、BMI 18.2 kg/m²であった。既往歴に遺伝性血管性浮腫を認め、週1回の手足の浮腫、月に1回程度の頸部付近の浮腫を起こしていたため、症状出現時にはヒトC1インアクチベータ1000単位を投与していた。家族歴に特記事項はなく、飲酒歴および喫煙歴はなかった。排卵障害のため体外受精・胚移植法で妊娠し、前医で妊婦健診を受けていた。妊娠経過は母児共に良好であった。妊娠24週5日、心窩部痛を主訴に前医の救急外来を受診し、肝機能異常と、腹部超音波検査で総胆管拡張を伴う総胆管結石を認めた。胆石発作の診断で入院し、絶食管理で軽快したが食事再開後に症状が再燃したため、妊娠25週5日、当院に転院となった。

転院時は絶食中であったため腹痛はなく、腹部は平坦、軟、圧痛を認めなかった。体温36.4℃、血圧112/63 mmHg、脈拍72回/分とバイタルサインは正常であった。腔鏡診では、白色帯下のみで、性器出血を認めなかった。内診所見では、子宮口は閉鎖しており、経腔超音波検査では頸管長33 mmで胎盤位置は問題なかった。胎児超音波検査では、頭位、胎児推定体重832g（-0.2SD）、AFI13.0 cmであり、明らかな異常所見は認めなかった。入院時の血液検査

でALT 36 IU/Lと上昇を認めた（図1）。その他の血液検査は白血球9980/ μ l、好中球80.8%、T-Bil 0.4 mg/dl、AST 22I U/l、CRP 0.19 mg/dl、HDL 55 mg/dl、LDL 22 mg/dl、中性脂肪219 mg/dl、HbA1c 5.1 %、Cr 0.57 mg/dl、Hb 12.4g/dl、血小板321 $\times 10^3$ / μ lと正常値であった。入院後の、MR胆管膵管撮影（magnetic resonance cholangiopancreatography ; MRCP）で、総肝管分岐部から膵内胆管まで連続的に計8個の落下結石があり、軽度の総胆管拡張（径11 mm大）を認めた（図2）。

入院後、炎症反応は軽度であり、抗菌薬治療は行わず絶食および補液管理を行った。絶食時は腹痛を認めなかったが、前医での経過からは食事によって心窩部痛が再発すると予想された。そのため、治療的ERCPによる胆管内結石除去が必要と考えられ、ERCPには被ばくを伴うこと、および処置後に膵炎を併発する可能性を説明したうえで、①絶食あるいは流動食を分娩まで継続し、分娩後にERCPを行う、②分娩を待たずに内視鏡的逆行性胆道ドレナージ（endoscopic retrograde biliary drainage ; ERBD）を施行し、ステント留置および胆管内結石除去を行い早期に通常の生活に戻ること为目标とする、という選択肢を提示した。これらのインフォームド・コンセントを経て、本人と家族がERCPを用いた加療を選択した。

妊娠26週2日、ERCPを施行した。仰臥位低血圧症候群を避けるため側臥位をとり、下腹部を中心にプロテクターで放射線被ばく保護をし、胎児心拍モニタリングを装着した状態で処置を行った。鎮静としてミダゾラム5 mg、鎮痛としてペンタゾシン7.5 mgを静脈投与した。処置中に母体の意識低下は認めなかった。造影剤は、催奇形性および胎児毒性の報告がないイオジキサノール（非イオン性造影剤）を使用した。まず、

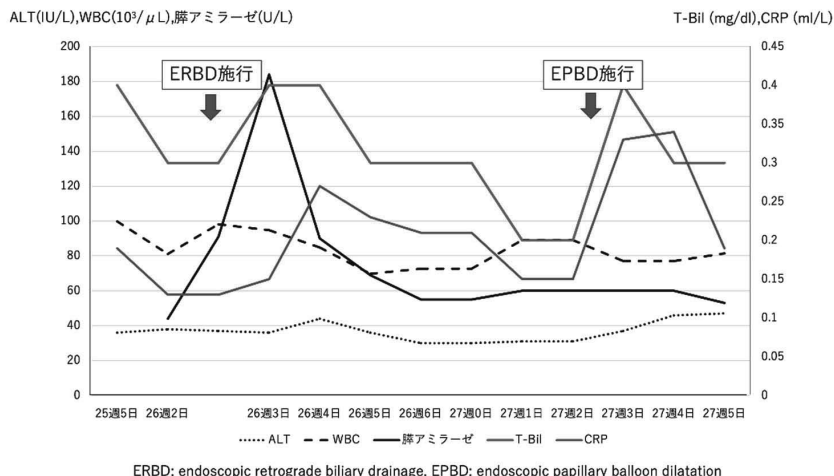


図1 血液検査所見の変化

1回目ERCP (ERBD) の直後のみ膵アミラーゼの上昇を認めた。

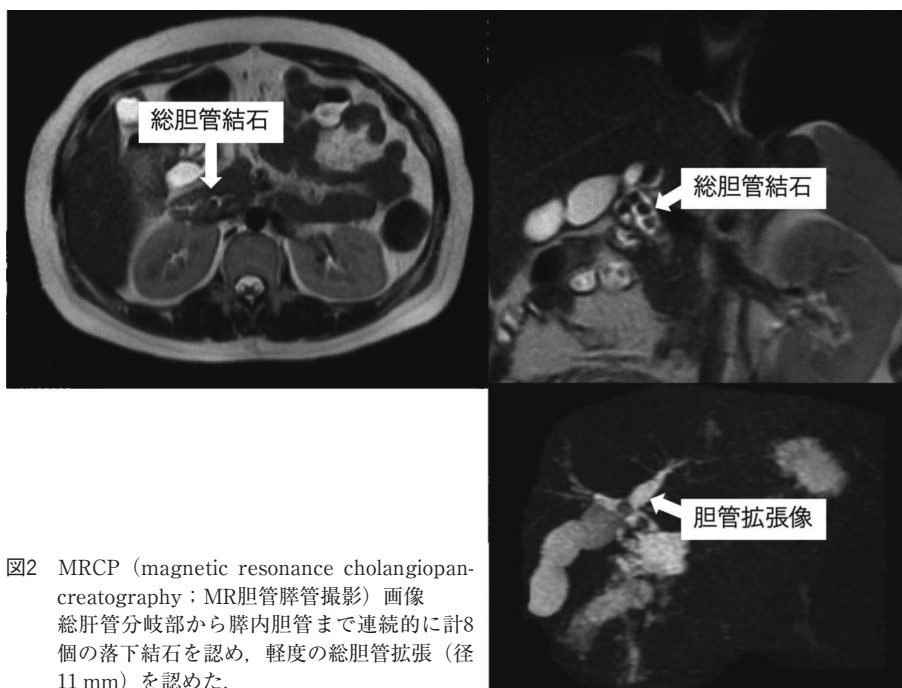


図2 MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography; MR胆管膵管撮影) 画像
総肝管分岐部から膵内胆管まで連続的に計8
個の落下結石を認め、軽度の総胆管拡張(径
11 mm)を認めた。

ガイドワイヤーの胆管挿入を試みたが、挿入する乳頭部が挿入困難な形状であった(溝付き乳頭)。また、内視鏡で乳頭部に到達した時に乳頭部から膵頭部、下部胆管がプロテクターで隠れており、側臥位という制約から透視画像でこれらの隠れた部分を描出することが困難であっ

た。パピロームナイフを用いてガイドワイヤーの胆管挿管を行い、それに沿ってカテーテルを挿入して胆汁を吸引し、胆管ステントと膵管ステントの留置によってERBDを行い終了した(図3)。施行時間は30分、施行中に胎児心拍異常は認めずreassuring patternであった。施

行後よりセファゾリンナトリウムを開始し、絶飲食および補液を継続し、ウリナスタチン10万単位×2回/日を静脈内投与した。妊娠26週3日、膵酵素の上昇を認め、ウリナスタチンを20万単位×2回/日に増量した。同日、流動食から食事を開始したが、腹痛は起きなかった。妊娠26週4日、炎症反応の改善を認めたためセファゾリンナトリウムおよびウリナスタチンを中止した。今後の方針について本人およびご家族に、①ステント留置のみで経過観察し、分娩後に治療方針を再検討する、または、②妊娠中であるが再度治療的ERCPを施行し、結石除去を試みることを提示した。①ではステントの自然脱落で腹痛が再燃する可能性があること、②では胎児被ばくが追加されること、側臥位という制約から非妊時に比べ手技が難しく、また不成功に終わる可能性があることを説明した。その結果、2度目の治療的ERCPを希望された。

妊娠27週2日、2度目の治療的ERCPを施行した。体位などの準備は初回と同様とした。前回挿入したステントにより乳頭を同定し、ステントを把持鉗子で抜去し内視鏡を胆管に挿入し、バルーンで乳頭部の拡張を行った（内視鏡的バルーン拡張術；endoscopic papillary balloon dilation：EPBD）。前回挿入していたステントが透視画像で確認できたため、これらの手技は1回目のERCPよりも容易であった。次に、バスケットカテーテルを用いて8-10 mm径の結石を1回目の搔爬で5個、2回目の搔爬で3個除去した。胆石は性状よりコレステロール胆石と診断した（図4）。その後、再度胆管ステントを留置して終了した。施行時間は40分、胎児心拍異常を認めずreassuring patternであった。

術後は膵酵素上昇なく経過し、翌日妊娠27週3日より食事を開始し、腹部症状は認めなかった（図1）。以降、経過良好であったため、妊娠27週5日に軽快退院とした。その後の妊娠経過は問題なく、妊娠39週5日に自然経膈分娩となった。出生児所見は、男児3128g、Apgar score1分値8点（色-2）、5分値9点（色-1）であり、臍動脈血液ガス所見は、pH 7.325、

BE -7.0 mEq/lであった。分娩後の経過も問題なく産褥5日目に母児共に退院となった。

考 察

妊娠中の総胆管結石はまれに発生するが、一般的な治療手技であるERCPは、妊娠中は手技的な難しさや胎児の放射線被ばくの問題があるため対応に苦慮する。今回われわれは、2nd trimesterの総胆管結石に対して二次的な治療的ERCPを行い、胎児に問題のない被ばく量で胆石除去に成功し、周産期予後も良好であった。

妊娠中は、生理的にエストロゲンによって増加する血中コレステロールの影響、またプロゲステロンによる胆汁減少の影響により、胆汁がうっ滞し急性胆嚢炎および胆石が発生しやすい^{1,2)}。妊娠中の胆石は、コレステロール結石が多く²⁾、本症例もコレステロール結石であった。胆石発症のリスクファクターとして、高齢妊娠、高脂肪食、BMI高値、妊娠中の体重増加、高コレステロール血症などが挙げられる³⁾。Koらは、妊娠初期に胆石は4.2%で見つかり、産後に新たに胆石が見つかったものは2.8%、新たな胆石や胆泥またはそれらの進行を認めたものは全妊娠の10.2%で、妊娠前の血中レプチン濃度が、胆石の発生に相関したと報告している（odds ratio per 1 ng/dl increase, 1.05; 95% CI, 1.01, 1.11）⁴⁾。妊娠中の無症候性の胆泥は5-31%、胆石は2-11%と比較的多いが^{3,5)}、症候性の胆石症をきたすことはまれであり、胆嚢摘出術が必要となるのは全妊娠に対して1/1600～1/10,000人と報告されている⁶⁾。妊娠中の総胆管結石は0.1%とされており、非常にまれである⁷⁾。

Dixonらは、症候性の総胆管結石をきたした26人の妊婦を絶食、補液管理した結果、58%（15人）が急性胆嚢炎を繰り返し、12%（3例）が流産し、7.6%（2例）が早産をしたと報告している。また、絶食、補液管理では、母体の平均入院日数14日間（2-52日間）と入院期間も長くなると報告しており、積極的治療を勧めている⁸⁾。

総胆管結石症の治療としては、最も一般的なのはERCPを用いた治療で、そのリスクとして

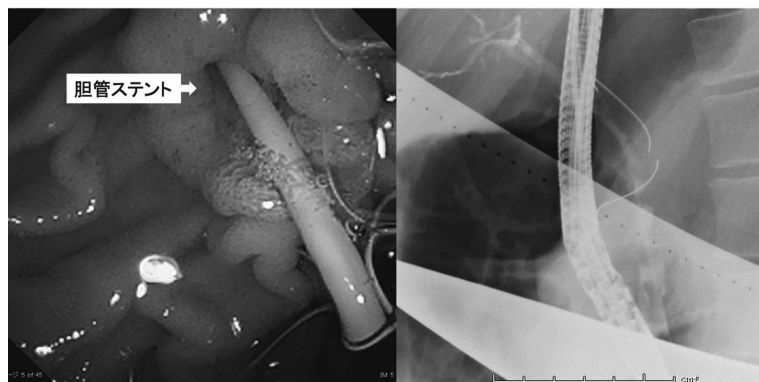


図3 1回目ERCP (ERBD) の内視鏡所見および造影写真
総胆管に胆管ステントを留置した。



図4 2回目ERCP (EPBD) の内視鏡所見および造影写真
8-10 mmの結石を計8個除去し終了した。

急性膵炎、胆管炎、括約筋切開後の出血および穿孔が挙げられる。感染や出血、穿孔のリスクは非妊娠時と変わらないが、妊娠中は胎児被ばくの問題が加わり、施行後の膵炎は妊婦のほうが発生しやすい⁹⁾。非妊時はERCP後の急性膵炎は1%、重症急性膵炎は0.1%である¹⁰⁾が、Cappellによるレビューでは、ERCPを用いた治療を受けた妊婦76人中、急性膵炎の合併率は5例(6.4%)、重症膵炎は1例(1.3%)である¹¹⁾。本症例においても、1回目のERCP直後のみ膵酵素の軽度上昇を認め、施行後2日目以降は改善した。2回目のERCP施行時には問題は起きなかった。その他の合併症については2回ともに認めなかった。妊娠合併症のリスクに

ついては、ERCPを施行し37週以降の分娩となったものは65妊娠中53人(89.8%)という報告や、早産率は20.0%であったという報告があるが、ERCPが妊娠予後の悪化を招くかどうかは結論づけられていない¹²⁾。

胎児放射線被ばくは妊娠期ERCPの重要な問題である。一般的に50 mGy未満の放射線量は、胎児奇形、胎児発育不全、流産に関与しないとされており¹³⁾、妊娠初期では1 mSv未満、妊娠中期全体で5 mSv未満の曝露にすることが推奨されている(Gy : 吸収線量, $Sv = Gy \times$ 放射線荷重係数 $\times$ 組織荷重係数)^{13,14)}。ERCPもできる限り妊娠初期を避け、妊娠16週以降に行うことが望ましい¹⁵⁾。Tangらの報告によると、妊娠

初期にERCPを施行した17例中、15例が生児を得られ、2例が流産した¹²⁾。Smithらは、1回のERCP施行による胎児被ばく量は0.1-0.5 mGyであると報告し、全妊娠期間を通して5 mGy以下の胎児被ばく量を推奨している¹⁶⁾。

ERCPを用いた治療後の再発率は、高齢者の胆嚢炎でステント留置のみを行った場合は50%と報告されている¹⁷⁾。また、非妊時の再発率30%に対し、妊娠中は血中コレステロール値が非妊時と比べ高いため58-72%と再発しやすいという報告がある⁶⁾。再発時にERCPを繰り返すと、被ばく量が増加するという難点がある。

本邦の産婦人科診療ガイドラインでは妊娠27週以降の被ばくは中枢神経系に悪影響を与えず、重症精神発育遅滞は母体被ばく量500 mGy以上の被ばくで起こるとされる¹⁸⁾。妊娠26週以前であっても、母体被ばく量100 mGy以下ではIQ低下を含む中枢神経障害は認めないとされており、妊娠10週未満の被ばくについては母体被ばく量50mGy未満を推奨されている¹⁸⁾。本症例は、1回目の治療的ERCPで胆石の除去を試みたが、体位の制限や腹部遮蔽を行ったことで視野の確保が困難になり、被ばくが長時間に及ばないようにステント留置のみで終了した。2回目の治療的ERCPでは、ステントがあることよりスコープの胆管への挿入が容易となり短時間で胆石を全て除去することができた。被ばく量は、Smithらの文献からは、胎児に問題のない範囲であったと考えられる。

また、ERCP施行中の鎮静剤投与は、母体の呼吸障害および胎児の低酸素血症を引き起こす可能性があり、注意が必要である¹¹⁾。本症例では、鎮静剤の使用量を最小限に抑えることにより施行中の母体低酸素血症は引き起こさず、また胎児心拍モニタリングでも胎児心音異常は認めず安全に管理し得た。

結 論

妊娠中のERCPは、妊娠子宮に対する配慮の必要性から非妊時と比べ手技が難しくなりやすいと同時に、胎児の放射線被ばくを最小限にするためには可及的短時間に手技を完遂すること

が求められる。今回、二期的な治療的ERCPによって、より短時間に胆石を除去することが可能であり、被ばく量も胎児に問題のない範囲であった。妊娠中の治療的ERCPは可能であるが、膵炎などの合併症併発の可能性、放射線被ばくや鎮静剤が胎児に影響を与える可能性があり、施行方法の工夫と、リスクとベネフィットの十分な説明が必要である。

参考文献

- 1) Gilo NB, Amini D, Landy HJ : Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 52 : 586-596, 2009.
- 2) Kern F Jr, Everson GT, DeMark B, et al. : Biliary lipids, bile acids, and gallbladder function in the human female : effects of contraceptive steroids. *J Lab Clin Med*, 99 : 798-805, 1982.
- 3) Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Uribe M : Pregnancy and gallbladder disease. *Ann Hepatol*, 5 : 227-230, 2006.
- 4) Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, et al. : Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology*, 41 : 359-365, 2005.
- 5) Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, et al. : Biliary sludge and gallstones in pregnancy : incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med*, 15 : 116-120, 1993.
- 6) Morrell DG, Mullins JR, Harrison PB : Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy in symptomatic patients. *Surgery*, 112 : 856-859, 1992.
- 7) Chan CH, Enns RA : ERCP in the management of choledocholithiasis in pregnancy. *Curr Gastroenterol Rep*, 14 : 504-510, 2012.
- 8) Dixon NP, Faddis DM, Silberman H, et al. : Aggressive management of cholecystitis during pregnancy. *Am J Surg*, 154 : 292-294, 1987.
- 9) Sumant I, Tyler M, Divyesh V, et al. : Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a national cohort study. *Clin Gastro Hepa*, 14 : 107-114, 2016.
- 10) 峯 徹哉, 川口義明, 小川真実, 他 : ERCP後膵炎予防の現状と展望. 日消内視鏡会誌, 59 : 2393-2402, 2017.
- 11) Cappell MS : The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*, 32 : 123-179, 2003.
- 12) Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, et al. : Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc*, 69 : 453-461, 2009.
- 13) Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, et al. :

- Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc*, 60 : 287-292, 2004.
- 14) Axelrad AM, Fleischer DE, Strack LL, et al. : Performance of ERCP for symptomatic choledocholithiasis during pregnancy : techniques to increase safety and improve patient management. *Am J Gastroenterol*, 89 : 109-112, 1994.
- 15) Wertelecki W : Malformations in a chornobyl-impacted region. *Pediatrics*, 125 : 836-843, 2010.
- 16) Smith I, Gaidhane M, Goode A, et al. : Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy : Fluoroscopy time and fetal exposure, does it matter? *World J Gastrointest Endosc*, 5 : 148-153, 2013.
- 17) Hayes D, Lucas G, Discolo A, et al. : Endoscopic transpapillary stenting for the management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg*, 405 : 191-198, 2020.
- 18) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020. 57-58, 2020.

【症例報告】

乳がん術後の補助療法としaromatase inhibitor投与中に
発症した子宮体がんの1例梅 咲 直 彦¹⁾, 佐 野 寿 郎²⁾, 深 山 雅 人¹⁾, 井 上 裕¹⁾松 原 裕 明¹⁾

1) 和泉市立総合医療センター婦人科

2) 同病理科

(受付日 2020/11/30)

概要 乳がん (BC) 術後にはtamoxifen (TAM) やaromatase inhibitor (AI) の長期投与が標準的治療とされている。しかし、TAMは乳腺組織にはアンタゴニスト的に働くが、子宮内膜組織にはアゴニスト的に働くことから子宮体がん (UC) の増加が危惧され、子宮内膜細胞診 (EC)、組織診および経腔超音波検査 (TVS) が勧められている。一方、AIは脂肪組織のaromataseを介してエストロゲン産生を抑制することから、その服用者ではUCの発症に予防的に働くとして、とくに積極的な管理はされていない。さらにAIを進行UCの治療に用いるとの臨床研究も行われている。今回われわれは、BC術後の10年間にわたるAIの投与後に発症した進行UCを経験した。この症例の摘出子宮の病理検査で子宮漿液性がん (USC) が診断された。その発見の端緒はBCの再発の診断のために乳腺外科で行われていた胸腹部のCTにて子宮腔内を占める病変と腹膜の播種の所見からである。この症例の摘出子宮の病理検査で子宮漿液性がん (USC) が診断された。この症例に過去にわれわれが経験した症例も加味し考察を加えると、USCはUCの10%程度で比較的少ない。高齢者に多く、進行した状態で発見され、それに伴って予後も不良であった。UCの検診は通常不正性器出血を認める女性を対象としてのECやTVSでの内膜厚の肥厚をきっかけとして発見されることから、萎縮した子宮内膜から発症するUSCの早期発見は非常に困難である。今回の症例では、AIの投与と発癌の関連性は乏しく偶発的なものと推察される。しかし、BC術後にはUSCが高頻度に発症することから、両者の発癌環境は相似している可能性があり、近年homologous recombination deficiency (HRD) やミスマッチ修復遺伝子異常が関与しているとの報告も多くなってきた。このような環境のもと、BC術後にはUSCを合併する可能性も高く、これはAIの投与でも予防ができず、その早期発見のため不正性器出血を認めなくても慎重な子宮内膜のサベランスが必要であり、その方法の確立が望まれる。〔産婦の進歩74 (1) : 77-85, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：子宮漿液性がん、子宮体がん、乳がん、aromatase inhibitor、子宮内膜サベランス

【CASE REPORT】

A case of uterine cancer that developed during aromatase inhibitor therapy
after mastectomyNaohiko UMESAKI¹⁾, Hisao SANO²⁾, Masato MIYAMA¹⁾, Yutaka INOUE¹⁾
and Hiroaki MATSUBARA¹⁾

1) Department of Gynecology, Izumi City General Hospital

2) Department of Pathology, Izumi City General Hospital

(Received 2020/11/30)

Abstract Tamoxifen (TAM) and aromatase inhibitors (AIs) are used as standard therapy for postoperative breast cancer (BC). TAM is associated with an increased risk of uterine cancer (UC), whereas AIs exert anti-

tumor effects in UC. Therefore, the development of UC in women receiving AIs is not considered a major concern. We report the case of an advanced UC patient who received AI therapy for 10 years after mastectomy. She was followed up with regular CT to evaluate BC recurrence. She was referred to our clinic for suspected UC after CT showed a mass in the uterine cavity and peritoneal dissemination. Endometrial biopsy revealed endometrioid adenocarcinoma (EC). She underwent debulking surgery after MRI and PET-CT showed stage 3 EC. The pathological findings were consistent with uterine serous carcinoma (USC). The development of USC may not have been related to the AI because USC is estrogen independent. Because a higher incidence of USCs are seen in women with a history of BC, it has recently been suggested that *BRCA* gene mutations, which are linked to BC, are associated with an increased risk of USC. We conclude that regular endometrial surveillance during AI treatment after mastectomy is needed for the early detection of USC, even if abnormal vaginal bleeding is not shown. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 77-85, 2022 (R4.2)]

Key words : uterine serous carcinoma, breast cancer, uterine cancer, aromatase inhibitor, endometrial surveillance

緒 言

乳がん (breast cancer ; BC) 術後の補助療法としてtamoxifen (TAM) やaromatase inhibitor (AI) の有効性が認められ, これらの長期投与が標準的治療として位置づけられている. しかしTAMは乳腺組織にはアンタゴニスト的に働くが, 子宮内膜組織にはアゴニスト的に働くことから子宮体がん (uterine cancer ; UC) の増加が危惧され, この服用者には早期発見, 早期治療を目指して, 経膈超音波検査 (transvaginal ultrasonography ; TVS) や子宮内膜細胞診 (endometrial cytology ; EC) が勧められている.

一方, AIは脂肪組織のaromataseを介してエストロゲン産生を抑制することから, その服用はUCの発症に予防的に働くとして, とくに積極的な管理はされていない. また, AIを進行UC¹⁾や再発UC²⁾の治療に用いたとの報告もある.

今回われわれは, BC術後の10年間にわたるAIの投与後に発症した進行UCを経験したので, その特徴を過去にわれわれが管理した症例の経験も加味し記述する. さらに予後の悪い子宮漿液性がん (uterine serous cancer ; USC) の予後改善を目指した管理法についても考察を加える.

症 例

症例は66歳, 2妊2産, 家族歴では父が悪性リンパ腫であった. 既往歴としてはX年12月, 左乳がんで乳房温存手術が施行された. 臨床進行期 IIA, 病理組織型 乳頭腺管がん ER (+), PR (+), Her 2 (-) で術後に温存乳房に補

助放射線をtotal 50 gray照射するとともにAIであるアナストロゾール1 mg, 1錠をX+10年12月まで服用 (10年間) した.

本症例では当初は1年に1度, TVSおよびECが行われていたが, 内膜厚が薄く, またECの結果が連続し陰性で, また内膜細胞の採取による疼痛もあることから, X+7年9月以降, 患者の中止の要望も強く行われなくなった. なお, その時の子宮内膜厚は1.9 mm, ECは陰性であった. 一方, 乳腺外科では術後1年に1度, 再発の有無の検索のため胸腹部のcomputed tomography (CT) が行われており, X+10年6月まで子宮内膜を含めて異常は報告されていなかった.

現病歴 : AI投与終了後7カ月目 (X+11年6月) CT (図1a) で子宮内腔を占める腫瘤の存在および腹膜播種を認めたとのことで, 婦人科へ紹介受診となった. 婦人科で行われたTVS (図1b) で子宮腔内に30 mmの腫瘤が認められ, さらに数カ月前から不正性器出血があったことからUCを疑いEC, 内膜組織診を行った. その結果ECでは陽性, 組織診の所見では血管結合組織を軸に乳頭状を示す病変で, hobnail構造や腺腔構造が認められ核異型は中～高度で充実成分は5%未満であり, 鑑別としてUSCとendometrial endometrioid carcinoma (EndC) G2 with hobnail metaplasiaが挙げられた. その後行われたER, PgRの免疫組織検査でこれらの陽性細胞が認められたことから, 最終的にはEndCと報告された.

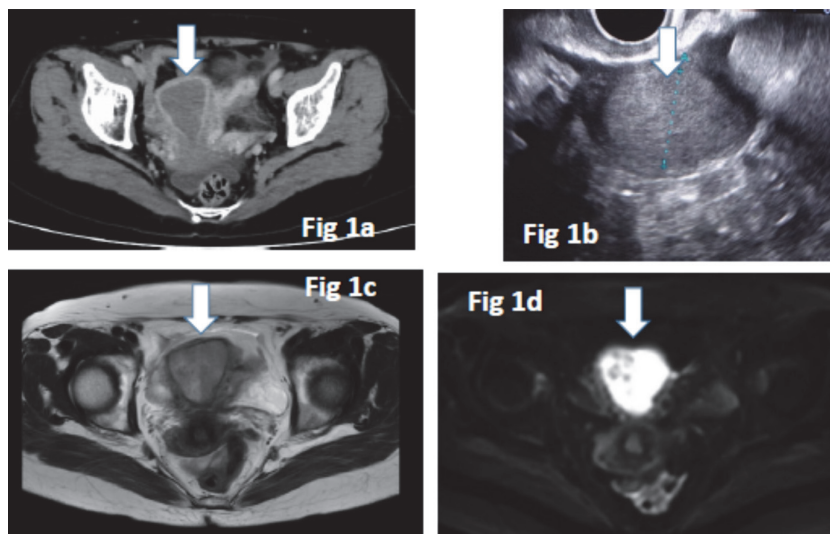


図1 子宮体がん診断のために行った各種画像（矢印は子宮を示す）

a：造影CT像

子宮腔内を占拠する腫瘍があり体がんを考えるが、濃度が低く子宮溜膿腫を見ている可能性も示唆された。

b：腔式超音波画像

子宮腔内に均一な充実性の像があり子宮体がん疑う。

c：MRI T2強調画像（軸位断）

子宮腔内に不均一の像があり、子宮体がんと考えられる。Junctional zoneは引き伸ばされて菲薄化している。筋層内への浸潤は不明。

d：MRI拡散強調画像（軸位断）

子宮腔内に高信号の部分があり、子宮体がんを考える。なお他のスライスでは大網への転移も認められた。

さらに子宮筋層浸潤の程度、腹腔内や遠隔転移を検索するため、magnetic resonance imaging (MRI) (図1c, 1d) およびpositron emission tomography (PET) -CT検査を行った。MRIではUCおよび腹膜播種が診断された。なお子宮筋層への浸潤程度は不明とされた。PET-CTでは子宮体部に広範にstandardized uptake value (SUV) max 18.5の集積が、また臍頭部下方にもSUV max 5.3の集積が認められ、UCとともに臍頭部臓周部部のリンパ節転移が診断された。そこでその部位を確認すべく造影CTを行ったところ臍頭後部近傍に約1.8 cmの境界不明瞭な乏血性腫瘍を認め、臍実質外のリンパ節転移を疑うと診断された。なお腫瘍マーカーでは、CA19-9：92.5 U/ml, Span-1：49 U/ml, Dupan2：190 U/ml, CA125：76 U/mlと臍がんの可能性も考えられた。

入院時所見：腹膜播種、大網転移、リンパ節転移も推察される進行がんであったが、予後改善効果を求め開腹にて減量手術を行った。なお、臍臓の取り扱いについては当院の Cancer Board で議論したところ、臍がんとなると摘出は困難なこと、また診断のための生検は臍液瘻をつくるリスクも考え、今回はUCに限った手術をすることとした。

腹腔所見では腹膜に播種病変が認められ、また大網も肥厚していた。子宮、両側の付属器、大網を摘出するも1 cm以下の腫瘍は残存したため、リンパ節の郭清は施行しなかった。

摘出した子宮の内腔には外局限局型病変が認められるも、内膜の広い範囲で肉眼的な病変は認めなかった（図2）。また両側付属器には著変は認めなかった。術中迅速病理検査ではUSCと報告された。

なお術後、超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）で臍臓から組織を採取し、その免疫組織検査を行ったが陽性（CK7, CK19, CDX2, P53）、陰性（CK20, ER, PgR, PAX8, WT-1）の所見が得られ、またUSCでの免疫組織学検査ではPAX8陽性、CDX陰性と全く異なり、USCの転移ではなく原発性の臍がんと診断された。

摘出子宮の内膜病変の病理組織検査所見：HE染色では複雑な乳頭状構築を主体とし構成される腫瘍で、おのおのの細胞は異型の強い、立方から円柱状で核小体も明瞭である（図3a）。また、高度異型上皮が平坦状に子宮内膜表層部を置換している、いわゆるserous endometrial intraepithelial carcinoma（SEIC）が認められた（図3b）。筋層浸潤は4 mmにとどまっていた。

免疫組織学的には、p16染色（図3c）では腫瘍細胞の核にびまん性に陽性、p53染色（図3d）では腫瘍細胞の核と細胞質にびまん性に陽性であった。なおERおよびPgR染色では陽性細胞が散在性に認められた。これらの免疫染色の結果もUSCの特徴を示している。大網にも転移が認められたことから手術進行期IVBであった。

治療経過：臍がんも合併した進行UCであったので、今後の治療をカンサーボードで討論を行ったが、本症例での予後規定因子はUSCと考え、USCに対する治療を先行することにした。用いた化学療法はpaclitaxel（175 mg/m²）とCarboplatin（AUC=5）の併用療法（TP療法）である。進行UCで難治性が予想されるので今後の免疫チェックポイント阻害剤の適応も考慮しマイクロサテライト不安定（microsatellite instability；MSI）検査を施行したが陰性であった。

現在、6コースのTP療法が終わり、引き続き臍がんの治療を行う予定である。なお臍がんの化学療法レジメンの決定のためにBRCA1/2の病的変異の有無を検索したところ認めなかった。

考 察

UCはBokman³⁾により臨床的、またホルモン学的知見をもとにタイプIとタイプIIに分類さ

れてきた。前者はホルモン（エストロゲン）依存性で子宮内膜増殖症との関連が、一方、後者はホルモン非依存性で子宮内膜萎縮症と関連すると推察されている。また組織型別では前者はEndC、後者は主としてUSCからなる。このことから両者はかなり異なった病態を示す。

今回経験した症例はUSCであり、まずこのがんの特徴を明らかにすべく、われわれの施設で過去6年間に経験した11例も加え検討した（表1）。本症例では1年前の胸腹部CTでは子宮腔内には異常は確認できなかったにもかかわらず、1年後には子宮腔内を充満する腫瘍とともに、腹膜播種が認められたことから、進行度が速いことが認識された。USCの進行度の早いことは他にも報告されている⁴⁾。また患者の平均年齢は72歳と高齢で、高齢者に多いという他の報告⁵⁾と同様である。われわれの施設では2014年7月から2020年6月までUC 106例治療してきたことから、USCの割合は11%となる。多くの報告でも10%と報告しており、ほぼ同様で比較的少ない。このうちII～IV期の進行した症例は42%（5/12）を占め、これもCreasmanらの報告⁶⁾の46%とほぼ同様で、進行した状態で発見されている。当然それに伴い予後も不良である。I期で発見された症例も7例あるが、そのうち2例が性器出血はなく外陰ヘルペス、頻尿などの主訴で来院し偶発的に発見されたものである。また進行がんで発見されたものでも、性器出血はなく腹部膨満感や腹水を主訴に来院して発見されたものもある。一般的にはUCの診断のきっかけは不正性器出血とされているが、USCでは性器出血のみの指標では、発見が困難な症例も存在し注意を要する。

診断はECおよび内膜組織診で行われるが、今回われわれが検討したUSC症例ではEC陰性が1例、疑陽性が2例、1例が細胞採取ができなかった例、そして8例が陽性で疑陽性と陽性を合わせると、検査ができた11例のうち10例が疑陽性以上となり、ECはかなり有効な診断法と考えられる。なお、この中には1 cmのポリープの症例で術後診断で1A期とされた初期症例

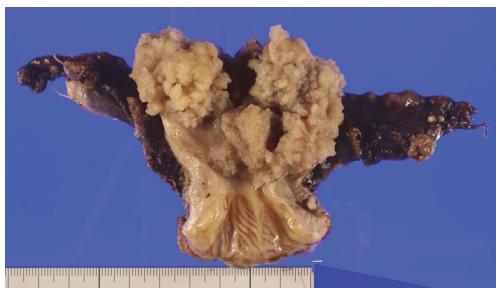


図2 摘出標本（子宮および両側付属器）の肉眼所見
子宮腔内は外向性に発育する腫瘍で充満していた。しかし、多くの内膜には肉眼的には病変は認めなかった。また両側付属器には著変を認めない。

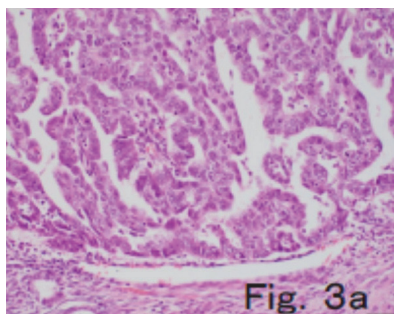


Fig. 3a

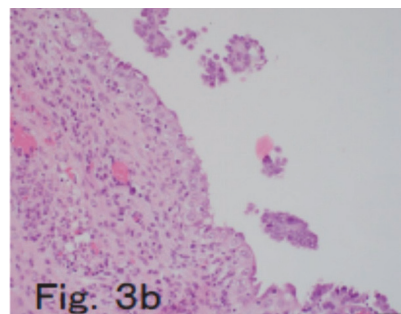


Fig. 3b

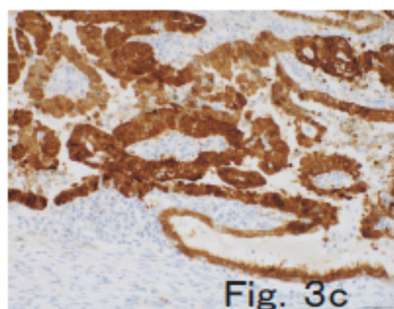


Fig. 3c

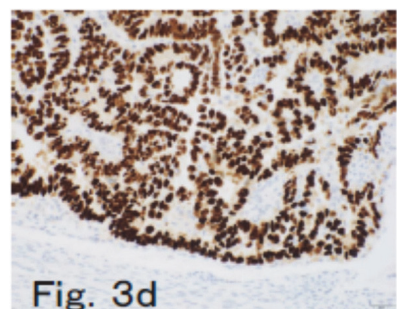


Fig. 3d

図3 摘出した子宮の病理組織検査

- a : 全体像（HE染色）10×20倍
複雑な乳頭状構築を主体として構成される腫瘍で、おのおのの細胞は立方から円柱状で異型が強く核小体も明瞭である。
- b : 子宮内膜像（HE染色）10×20倍
高度異型上皮が平坦状に子宮内膜表層部を置換している、いわゆるserous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC) が認められる。
- c : 全体像（免疫組織、p16染色）10×20倍
腫瘍細胞は核と細胞質にびまん性に陽性。
- d : 全体像（免疫組織、p53染色）10×4倍
腫瘍細胞は核にびまん性に陽性。

でもECは疑陽性を示していた。また、USCを対象としECの成績を報告した文献⁷⁾によると20例と少数例の検討で、また進行期が明記されていないため、早期症例がどの程度含まれているかは明らかではないが陽性率が100%とこの

報告でも期待がもてる。さらに、USCの前駆病変であるSEIC 3例の検討で、子宮内膜液状細胞診という少し特殊な方法であるが全て陽性が認められ⁸⁾、さらにポリープを合併したSEIC 8例の成績⁹⁾でも全例が陽性であった。これらの

表1 われわれの経験した子宮体部漿液性がんの臨床的特徴 (2014.7~2020.6)

番号	年齢	主訴		超音波検査	内視鏡検査		治療法		進行期	合併症	家族歴、(備考)	予後(M)
		性器出血	その他	内膜厚(mm)	細胞診	生検	手術	化学療法				
1	74	(+)		10.4	Pos	EndC	Com.	(-)	III C		(IUD)	81, NED
2	71	(-)	腹部膨満感	腫瘍	Sus	USC		(+)	IVB			33, DOD
3	72	(-)	腹部膨満感	腫瘍	Pos	USC		(+)	IVB			14, DOD
4	59	(-)	ヘルペス	5.6	Sus	EndC	Com.	(+)	IA		(1cm大のポリープにK)	36, NED
5	67	(+)		12.4	Pos	USC		(+)	IVB		大腸K, 父, 姉 肝臓K父, 母	13, DOD
6	68	(-)	頻尿	17	Neg	Atypical	Com.	(-)	IA			26, NED
7	66	(+)		腫瘍	Pos	EndC	Com.	(+)	IB	大腸 K, 頸 K	(Adenomyosis 由来)	57, NED
8	78	(+)		16.8	Pos	USC	Com.	(-)	IA			15, NED
9	81	(+)		17.2	Pos	EndC	Com.	(-)	IA			58, AWD
10	83	(+)		21	Pos	Adeno		(-)	IA	乳K 胃K, 大腸 K, 乳 K	(肺, 胸椎転移)	21, DOD
11	76	(+)		15	Neg	USC	Com.	(-)	IA		(AI, IUD)	3, NED
12	66	(+)		腫瘍	Pos	EndC		(+)	IVB	乳K, 膵K	(AI), 悪性リン パ腫, 父	2, NED
					*1	*2	*3				*4	*5

* 1 Sus : Suspicious

* 2 EndC : Endometrioid ca, USC : Uterien serouscarcinoma

Adeno : Adenocarcinoma, Atyp : Atypical endometrial hyperplasia

* 3 全例が子宮, および付属器摘出, 大網の部分切除術施行, Com : Complete ope

* 4 IUD : Intrauterine device, AI : Aromatase inhibitor 投与例

* 5 NED : No evidence of disease, DOD : Death of disease, AWD : Alive with disease, M : month

K : がん

報告からUSCの診断にECが期待される。一方1例の報告ではあるが6カ月ごとにECを繰り返したが進行がんになるまで発見できなかったとの報告¹⁰⁾もあり、ECの有効性についてはさらなる検討が必要である。なお、症状のない早期のUSCの診断に子宮頸部細胞診の有効性も報告されており興味深い¹¹⁾。

今回の内膜生検での成績は、1例の異型増殖症と診断されたものを含めると全例で悪性が診断されていた。しかし、先に述べたEIC 3例の内膜生検で1/3, 33%で、また8例の検討で2/8, 25%で悪性が診断できたに過ぎず、内膜厚が薄い初期の症例では内膜生検の有効性はECより低いものと推察される。また内膜生検での組織型の診断であるが、われわれの経験した症例でUSCと診断されたものは5/12, 42%でEndCとの鑑別が困難なものも多い。今回の症例でも両者の鑑別は困難で免疫組織でER, PgRが陽性であったため、EndCと診断されていた。子宮内膜生検をpipette biopsyで行われた成績¹²⁾では最終的にUSCと診断された67例のうち17

例(25%)がEndCと診断されていた。これは、USCはしばしばEndCのhigh gradeのものやclear cellを混在していることが多いためと述べられている。しかし、USCはhigh gradeで遠隔転移が多いのに反し、EndCはlow gradeで初診時には転移症例は少ないように、両者の病態が異なることから正確な術前診断が強く望まれる。

TVSでの検討でもUSCを含むタイプIIの症例では20%の症例で内膜厚4 mm以下であったと報告¹³⁾されており、内膜肥厚を指標としたTVSでの早期発見は困難と考える。進行USCの根治的な手術療法は困難なので、まず減量手術を行った。なおUSCで転移があるような進行がんでも減量手術は予後改善に有効と報告されている¹⁴⁾。

本症例は10年のAI投与後、再発診断のために乳腺外科で定期的に行われてきた胸腹部CTの所見でUCの可能性を指摘されたものである。

Chlebowskiら¹⁵⁾の報告では、BC術後のTAMとAI投与のUCの発症に対する影響の検

討では、有意 ($P = 0.01$) にTAM投与が増加させたことと報告しており、またTAM投与後にAI投与に変更すると減少 ($P = 0.08$) させること、またAI投与とplacebo投与の比較では症例数が少ないため統計的な検討ができないがAI投与で発症数を減少させたことからAIは少なくともUCを増加させることはないとしている。術後、AI投与の2例でUCが発症したことが報告¹⁶⁾ されているが、これはadenomyosis由来のadenocarcinomaであった。USCの発症に関してはTAM投与中に発症した症例が報告¹⁷⁾ されているが、AI投与では著者らの文献検索ではわれわれのものを除いて見つけれなかった。以上から、今回のAI投与後のUSCの発症は偶発的である可能性が高い。

USCの発症にどのような環境が関与するのであろうか。多くの報告でBC術後に高頻度にUSCが発症すると報告している^{18,19)}。また、Geislerら²⁰⁾ はUSCの25%に、同時または引き続いてBCを発症したと述べている。今回の症例もBC術後にUSCを発症した症例であるが、われわれの経験した症例でも12例のうち3例 (25%) がBCを合併している。このようにUSCとBCは高頻度に合併することから、両者の間に共通的な遺伝的な関与が推察される。最近USCの生殖系列 (germline) のDNA修復機構にかかわる遺伝子 (DNA repair gene) の変異について報告²¹⁾ がされている。対象は7例であるが、相同組み換え修復機構 (homologous recognition ; HR) に関わる遺伝子の変異 (主としてRAD51D) が5例に、また遺伝性大腸がん (hereditary colon cancer ; HCC) 関連遺伝子であるDNA mismatch geneの変異が4例に、そして両者の変異をもつものが2例、そしてどちらもの遺伝子変異をもたないものは認めなかった。この報告では少数例の検討であるが、高率にDNA repair geneの変異が認められた。また、対象とした患者の3例 (42.9%) がBCを発症していたこと、第一度近親者にBC、卵巣がん、そして大腸がんのどれかをもつ症例が4例 (57.1%) 認められ、これらを考慮するとUSC

の発症にgermlineのDNA repair geneの変異が密に関わっていると推察される。またde Jongeら²²⁾ はUSCは形態学的、臨床的そして分子生物学的にも他の組織系のUCよりも卵巣のhigh grade serous carcinomaに似通っている。そしてgermlineのBRCA1/2の変異は他のがんと比較し多く認められる。このようなことからUSCはBRCA1/2の変異を多く認める遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC) に含まれる可能性を強く示唆している。

なお、われわれは難治性EndCに対する免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーである体細胞系列のDNAミスマッチ修復遺伝子の異常をマイクロサテライト不安定性で検討したが、異常は認めていない。なお、DNAミスマッチ遺伝子の異常が関与するUCの多くはEndCと報告されている。本症例では、腺がんの化学療法を選択のためBRCA1/2の病的変異の有無を検討したところ病的変異は認めなかった²³⁾。この結果、今回の症例はBRCA1/2遺伝子変異をもつHBOCには含まれないが、HBOCとも関連するBRCA1/2以外のHRD関連遺伝子の病的変異が関係している可能性は否定できない。

さてUSCは高齢で発見されることが多く、さらに発見時すでに進行がんで予後が非常に不良である。このような症例を早期に発見する方法はないのであろうか。乳がん術後のTAM投与例における子宮内膜の管理についてはアメリカ産婦人科学会では2014年にcommittee opinionとして、次のように報告²⁴⁾ されている。

TAMを服用する時には、子宮内膜増殖症、UC、子宮肉腫のリスクのあることを知らせなければならない。また不正性器出血などがあれば直ちに医師に報告する必要がある。その報告を受けた医師は内膜の精査を行わなければならない。閉経後では、子宮内膜異型増殖症やUCの症状を慎重に観察しなければならない。閉経前ではEndCのリスクが上がることは知られていないので、通常の内服のサバーランスを超えた対処は必要ない。また、最近子宮内膜の良

性ポリープはリスク因子として注目されており、TAM療法の開始前にそのスクリーニングが必要で、あれば摘除しなければならない。閉経後の症例でポリープがあった症例では子宮内膜異型症が発症する率は11.7%で、なかった症例の0.7%と比較し18倍もリスクが高いことから、高リスク群と捉えなければならない。このようにTAM投与群では管理方法を詳細に示されている。本邦の乳がんの治療ガイドライン²⁵⁾でもTAM投与患者に対しての管理はほぼ同様の方針が記載されている。まとめてみると、閉経前ではTAMを服用してもがんの発症の増加はない、閉経後では増加があるが、TAMを服用していない人と同様の管理でよく、積極的に管理をすれば早期に見つかる率は上昇するかもしれないが、死亡率に変化がなく、サベランス自体が侵襲的であるので積極的な管理は必要ない。しかしTAM投与例でもUSCが発症することはあり、その視点は欠けている^{4,10,17)}。

一方、AI投与例でUCの発症率は高くなくともあり、子宮内膜の管理については明らかにされていない。AIはUCの発症に直接関与していないとしても、その環境に大きな影響を与えている。例えば萎縮子宮内膜から発生することから、TVSでのスクリーニングは困難である。また、EndC発見のきっかけとして重要な不正性器出血も見られないこともあり、子宮内膜のサベランスに不利な条件が重なっている。

ところで今回経験したUSCは予後が悪く、その原因の1つとして早期発見が困難なことが挙げられている。さらにAI投与中の発症のため、診断上、上記のようなことがらも重なりより発見が困難であった。USCに関していえば、そのhigh risk 群を分別するのに遺伝的背景が非常に役に立つ。すなわちBCおよびUSCはHBOC関連の疾患であることが多いため、BRCAの変異を含むHRDの患者を見つけ出し、その患者群を不正性器出血が認めなくとも子宮内膜のサベランスを行うのが効率的と考える。しかし、今回のようにBRCA1/2の病的変異が認めなくともUSCを発症している例もあり、また、遺伝

子検査が一般臨床の場で施行できない現況では、たとえ非効率であっても予後が不良であることを重く捉え、BC術後、とくにAI投与例では不正性器出血がなくとも慎重な子宮内膜のサベランスが必要であると考えられ、その方法の確立が望まれている。

結 論

今回一般的にはUCの発症には抑制的に働くと推察されているAIの投与中に発症したUSCを経験した。この症例は進行度が速く、多くは進行がんで発見されるというUSCの典型的なものであった。そのため、予後が不良であり早期発見が望まれる。しかし、USCは萎縮した内膜から発症することから、超音波検査でのスクリーニングは困難で性器出血を認めないこともある。またAIはこれらの症状を増幅させている。さらにBC術後に発症するUCはUSCであることが多く、両者の遺伝的環境が相似しているとの報告がなされている。そこでBC術後でAI投与症例では、たとえ子宮内膜厚が薄くとも、また不正性器出血が認めなくとも慎重な内膜サベランスが必要であり、その方法の確立が望まれている。また、AI投与中でもUSCが発症することがあることを認識しておくことも重要である。

利益相反の開示

本症例報告は本院の医の倫理委員会で認められています。

また、本論文に関わる著者の利益相反はありません。

参考文献

- 1) Gao C, Wang Y, Tian W, et al. : The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 134 : 190-195, 2014.
- 2) Najjar O, Varghese A, Shahi M, et al. : Aromatase inhibitor therapy in recurrent, estrogen-receptor positive uterine serous carcinoma : A case report. *Gynecol Oncol Reports*, 2 : 32 : 100555. doi : 10.1016/j.gore.2020.100555. ecollection 2020 May.
- 3) Bokhman JV : Two pathogenic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15 : 10-17, 1983.
- 4) 林 嘉信, 青柳郁美, 下釜達朗, 他 : タモキシフ

- エン服用後に発症した子宮体部漿液性腺癌IVB期の1例. 臨婦産, 69 : 157-161, 2015.
- 5) Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. : Etiologic heterogeneity in endometrial cancer : evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*, 129 : 277-284, 2013.
 - 6) Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, et al. : Prognosis of papillary serous, clear, and grade 3 satage 1 carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 95 : 593-596, 2004.
 - 7) 上坊敏子 : 子宮内膜細胞診の評価方法. 臨婦産, 63 : 1174-1179, 2009.
 - 8) 豊田進司, 杉浦 敦, 伊東史学, 他 : 漿液性子宮内膜上皮内癌3症例の報告と内膜細胞診の役割. 産婦の進歩, 72 : 21-28, 2020.
 - 9) Yasuda M, Katoh T, Hori S, et al. : Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp : review of eight cases. *Diagn Pathol*, 8 : 25, doi : 10.1186/1746-1596-8-25, 2013.
 - 10) 前中隆秀, 高田友美, 塚原雅香子, 他 : タモキシフェン内服の既往があり, 半年毎の内膜細胞診にも関わらず急速で著しいリンパ管浸潤を来たし, stage IVで発見された子宮内膜漿液性腺がんの1例. 日産婦誌, 64 : 430, 2012.
 - 11) Skaznuk-Wikiel ME, Ueda SM, Frasure HE, et al. : Abnormal cervical cytology in the diagnosis of uterine papillary serous carcinoma : earlier detection of a poor prognostic cancer subtype? *Acta Cytol*, 55, 255-260, 2011.
 - 12) Boruta DM, Gehring PA, Fader AN, et al. : Management of woman with uterine papillary serous cancer : a Society of Gynecologic Oncology review. *Gynecol Oncol*, 115 : 142-153, 2009.
 - 13) Wang J, Wieslander C, Hansen G, et al. : Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *Gynecol Oncol*, 101 : 120-125, 2006.
 - 14) Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al. : Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 107 : 190-193, 2007.
 - 15) Chlebowski RT, Shottinger RT, Shi Jiaxai, et al. : Aromatase Inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors. *Cancer*, 121 : 2147-2155, 2015.
 - 16) Yanase T, Kikuchi A, Sasagawa M, et al. : Two cases of endometrial cancer arising from adenomyosis during aromatase inhibitors therapy after mastectomy. *J Obstet Gynecol*, 37 : 952-954, 2017.
 - 17) Hachisuga T, Saito T, Kigawa J, et al. : Clinicopathologic study of 56 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen use for their breast cancers. *Gynecol Oncol*, 95 : 139-144, 2004.
 - 18) Chan JK, Manuel MR, Cheung MK, et al. : Breast cancer followed by corpus cancer : is there a higher risk for aggressive histologic subtypes? *Gynecol Oncol*, 102 : 508-512, 2006.
 - 19) Pierce SR, Stine JE, Gehrig PA, et al. : Prior breast cancer and tamoxifen exposure does not influence outcomes in women with uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 144 : 531-535, 2017.
 - 20) Geisler JP, Sorosky JL, Duong HI, et al. : Papillary serous carcinoma of the uterus : increased risk of subsequent or concurrent development of breast carcinoma. *Gynecol Oncol*, 83 : 501-503, 2001.
 - 21) Frimer M, Levano KS, Rodriguez-Gabin A, et al. : Germline mutations of the DNA repair pathways in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 141 : 101-107, 2016.
 - 22) de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MPG, et al. : Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome : A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer*. 72 : 215-225, 2016.
 - 23) NCCN clinical practice guidelines in oncology : Genetic/Familial High-Risk Assessment. Breast and Ovarian version 3, 2019.
 - 24) Tamoxifen and uterine cancer ACOG : Committee Opinion Gynecol No.601. *Obstet Gynecol*, 123 : 1394-1397, 2014.
 - 25) 日本乳癌学会 (編) : 乳癌診療ガイドライン2018年版. p15-16, 金原出版, 東京, 2018.

【症例報告】

子宮頸部細胞診異常を契機に子宮頸部円錐切除術を行い
診断に至った若年子宮頸部腺様嚢胞癌の1例

伴 建二¹⁾, 松本久宣¹⁾, 小椋恵利¹⁾, 藤上友輔¹⁾
赤木佳奈¹⁾, 岡垣篤彦¹⁾, 森 清²⁾, 巽 啓司¹⁾

1) 国立病院機構大阪医療センター産科婦人科

2) 同臨床検査科

(受付日 2021/1/7)

概要 腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma; ACC) は唾液腺に最も多く認められる悪性腫瘍で、子宮頸部由来はきわめてまれである。子宮頸部擦過細胞診の異常を契機に診断し得た子宮頸部腺様嚢胞癌の1例を経験した。本症例の女性は35歳で症状はなく、子宮頸部擦過細胞診で上皮内腺癌疑いであったが、コルポスコピーは正常所見、血清腫瘍マーカー値、経腔超音波検査や骨盤部MRI検査およびPET-CT検査においても異常所見は認められず、診断的にLEEP (loop electrosurgical excision procedure) 子宮頸部円錐切除術を施行した。病理組織所見では上皮内腺癌を認め、また異型細胞が管状構造や篩状構造を作り、深層では内部に分裂像を多数伴う小充実胞巣が浸潤性に増殖し、一部の胞巣内には好酸性物質の貯留した管腔様構造を認め、腫瘍の間質浸潤の深さは7.5 mm、広がり9.1 mmであった。また腫瘍細胞ではびまん性にp16が陽性で、深部充実胞巣はp63陽性細胞に縁取りされていた。以上より子宮頸部腺様嚢胞癌、進行期IB1期と診断し、広汎子宮全摘出術、両側付属器摘出術、傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。補助化学療法として、paclitaxel (PTX), carboplatin (CBDCA) およびbevacizumab (TC-Bev) 療法を6コース施行した。術後48カ月で再発所見は認めず、現在も経過観察中である。本邦における子宮頸部ACCの頻度は全子宮頸癌の0.037%であった。無症状やコルポスコピーで異常所見が認められない場合でも子宮頸部ACCは他の組織型の癌を合併することが多いため、子宮頸部擦過細胞診で異常を認めた場合には、診断的子宮頸部円錐切除術の実施を考慮することが肝要であると考えられた。〔産婦の進歩74 (1): 86-93, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：腺様嚢胞癌, 子宮頸部, 子宮頸部擦過細胞診, 子宮頸部円錐切除術, 若年女性

【CASE REPORT】

A case of uterine cervical adenoid cystic carcinoma in a young woman diagnosed
with cervical conization for an abnormal cytology result

Kenji BAN¹⁾, Hisanori MATSUMOTO¹⁾, Eri OGURA¹⁾, Yusuke FUJIKAMI¹⁾
Kana AKAGI¹⁾, Atsuhiko OKAGAKI¹⁾, Kiyoshi MORI²⁾ and Keiji TATSUMI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

2) Department of Central Laboratory and Surgical Pathology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

(Received 2021/1/7)

Abstract Adenoid cystic carcinoma (ACC) is a rare tumor that is usually found in salivary glands. Uterine cervical ACC is extremely rare. We report the case of cervical ACC in a 35-year-old woman. Although cytological results indicated adenocarcinoma in situ (AIS), further examination did not reveal any abnormal findings. Histopathologically, diagnostic cervical conization revealed AIS, atypical cervical glands showing a focal cribriform appearance, small solid nests with numerous mitotic cells spreading invasively in the deep layer, and glandular structures containing eosinophilic material in the nests. The tumor cells were diffusely positive

for p16, and p63-positive cells outlined the nests. The patient was therefore diagnosed with cervical ACC Stage IB1, and a radical hysterectomy with bilateral adnexectomy and para-aortic lymphadenectomy were performed. The patient was given six courses of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab. No recurrence was observed at 48 months after surgery. The rate of ACC among all cervical cancers in Japan is 0.037%. Diagnostic cervical conization should be considered when abnormal cytology is detected in glandular cells, even though abnormal symptoms or colposcopic lesions are not detected, because cervical ACC is often complicated with malignancy of other histologic types. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 86-93, 2022 (R4.2)]

Key words : adenoid cystic carcinoma, uterine cervix, cervical cytology, cervical conization, young woman

緒 言

腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma : ACC) は、主に頭頸部の唾液腺や副鼻腔、他には食道、気管支、乳腺などに認められるまれな腫瘍で、それらの分泌腺から発生する。組織学的にはN/C比の高い腫瘍細胞が境界明瞭な胞巣を形成して増殖する。腫瘍胞巣内は間質性粘液や基底膜様物質が沈着し、篩状構造に類似した円柱様構造を示す他、管腔形成や扁平上皮分化を示すことがある。筋上皮細胞の性格を有するため、免疫組織化学的にはp63, CD10, calponin, α -smooth muscle actinなどが陽性となる¹⁾。子宮頸部原発のACCはPaalmanによってcylindroma of uterine cervixとして1949年に初めて報告された²⁾ きわめてまれな腫瘍で、過去の報告では高齢者に多く、子宮頸癌の0.4%³⁾、子宮頸部腺癌の1.9%⁴⁾ との記載がある。臨床的には子宮頸部ACCの多くは不正性器出血を契機に診断されるが、今回われわれは35歳の女性で子宮頸部擦過細胞診の異常を契機に診断された子宮頸部原発のACC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35歳、4妊3産（1回の自然流産歴あり）、既往歴なし。子宮がん検診で子宮頸部の異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) を指摘され、当院紹介初診された。陰鏡診では異常所見を認めず、内診や経膈超音波検査でも異常所見を認めなかった。また、当院で再検査した子宮頸部擦過細胞診は上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ : AIS) ～頸部腺癌疑いであったが、コルポスコピーは正常所見、血清腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, CA125,

SCC)、骨盤部MRI検査およびPET-CT検査においても異常所見は認めなかった。

子宮頸部擦過細胞診で腺癌が疑われたが、コルポスコピー診で異常所見を認めないため狙い組織は実施せず、頸管内搔爬について説明し実施することを推奨した。しかし、頻回の通院や入院が難しいとの社会的事情から患者の強い早期診断治療の希望を受け、治療方針を決定するためには組織学的診断が必須であると再度説明を行い、次善の策として同日外来で診断的にLEEP (loop electrosurgical excision procedure) 子宮頸部円錐切除術を行うことについてメリットとデメリットを十分に説明して相談した結果、同手術を実施した。病変は子宮頸部後壁に認められた (図1)。病理組織所見は、HE染色では、表層ではAISが存在し、粘膜近傍の浅層では卵円形、類円形に腫大した核をもつ異型細胞が主に管状構造や篩状構造、境界明瞭な小充実胞巣を作り増殖する像を認めた。より深層では小充実胞巣が浸潤性の分布を示し、胞巣内にはしばしば分裂像が観察され、一部の深部胞巣内部に好酸性物質の貯留した管腔様構造を認めた (図2A-D)。免疫組織化学染色では、深部小充実胞巣はp63陽性細胞に縁取りされ (図3A)、浅層および深層の異型細胞はびまん性にp16陽性であった (図3B)。静脈侵襲は認めなかったが、リンパ管侵襲を複数個所で認めた。また深部胞巣の間質浸潤の深さは7.5 mm、広がり9.1 mmで、切除断端は陰性であった。

以上の結果より子宮頸部ACC、臨床進行期IB1期 (FIGO2008) と診断し、広汎子宮全摘出術、両側付属器摘出術、傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。手術摘出標本には残存腫瘍

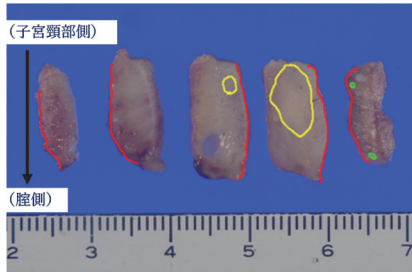


図1 子宮頸部円錐切除標本における病変の位置（子宮頸部後壁）
赤：AIS（表層側），黄色：ACC，
緑：High grade squamous intraepithelial lesion

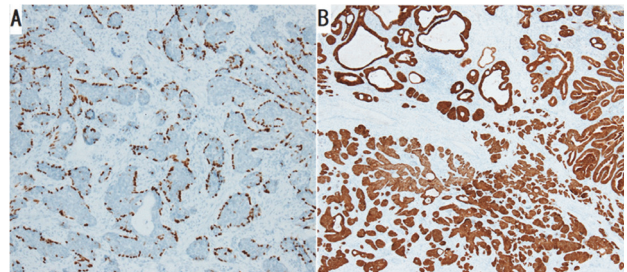


図3 免疫組織化学染色像
A：深層の小充実胞巣は、p63陽性細胞に縁取りされていた。（ $\times 100$ ）
B：びまん性にp16陽性細胞を認めた。（ $\times 40$ ）

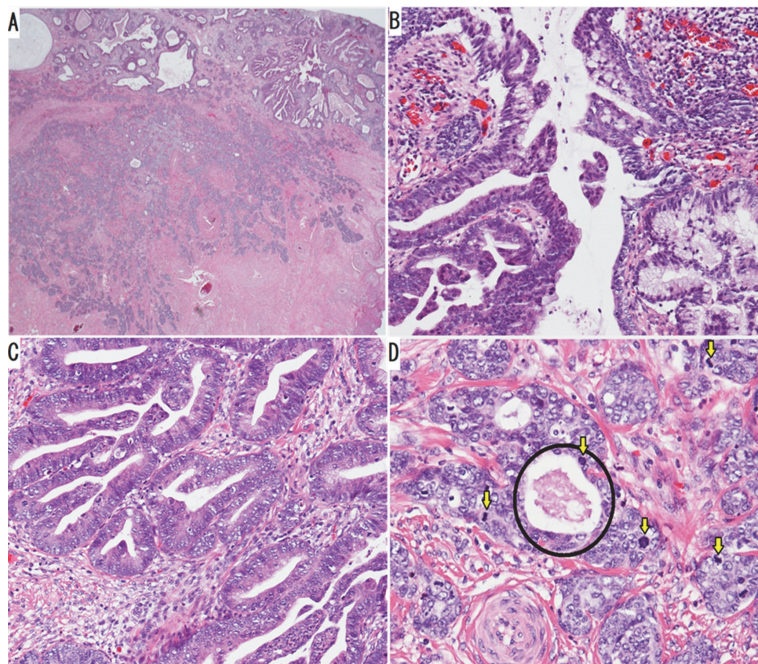


図2 子宮頸部後壁のHE染色像

- A：浅層では主に管状構造を、深層になるにつれて篩状構造や小充実胞巣を作り浸潤増殖する像を認めた。（ $\times 20$ ）
B：表層付近に粘液性分化を示すAIS相当の管腔像を認めた。（ $\times 100$ ）
C：表層粘膜の下層には篩状構造を呈する管腔像を認めた。（ $\times 200$ ）
D：深層充実蜂巣では、しばしば核分裂像（ $\Rightarrow$ 矢印）が確認され、一部内部に好酸性物質の貯留した管腔様構造（○囲み）を認めた。（ $\times 400$ ）

は認められず、切除断端陰性と判定した。子宮頸部円錐切除術の摘出標本ではACCの深い頸部間質浸潤とリンパ管侵襲を認め、子宮頸癌治療ガイドライン2017年版における術後再発分類の中リスク群と判定した⁵⁾。術後補助療法に

については過去の子宮頸部ACCの報告を踏まえて病理医を含め院内で十分な検討を行った後に、化学療法と同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy；CCRT）それぞれの利点や欠点を患者に説明し、paclitaxel（PTX），

carboplatin (CBDCA) + Bevacizumab (TC-Bev) 療法を6コース施行した。術後48カ月で再発所見は認めず、現在も経過観察中である。

考 察

ACCとは主に唾液腺に好発する悪性腫瘍で、外分泌腺の腺房や導管の内腔を覆う腺上皮と基底膜の間に認められる筋上皮細胞から発生するとされる。発育は緩徐で経過は長い、完全切除が困難な症例が多く再発を繰り返すため長期予後は不良である^{6,7)}。組織像は腺腔形成細胞と非腺腔形成性の筋上皮・基底細胞により構成される2相性構造が特徴で、その割合により管状型・篩状型・充実型に分類される。とくに充実型は、筋上皮由来の腫瘍細胞がさまざまな大きさの腫瘍塊を形成し、他の型よりも核異型性は高度に粗造な微小顆粒状のクロマチンが増量し、核分裂像を多く認める⁸⁾。これら3つの型を臨床的に比較した報告によると、いずれの型も治療後15年を経るまで生存率は低下し、15年生存率は管状型39%、篩状型26%、充実型5%であった⁹⁾。近年、唾液腺ACCの遺伝子変異として、約80%の症例でt(6;9)(q22-23;q23-24)に伴うMYB-NFIB融合遺伝子が、約20%でMYBL1-NFIB融合遺伝子がみられ、腫瘍細胞の核にMYB蛋白の過剰発現を認めるとの報告もある^{10,11)}。治療は外科的切除が基本であり、化学療法の効果は限定的との報告が多い^{12,13)}。放射線単独照射による術後追加治療である程度の局所制御が得られるとされ、同治療により顕微鏡レベルでの腫瘍残存例や外科的切除断端陽性例において生存率が改善したとの報告がある¹⁴⁾。

子宮頸部ACCは全子宮頸癌の0.4%と非常にまれで、60歳以上の黒人女性に好発し¹⁵⁾臨床的には多くの症例で不正性器出血を認め、無症状の症例は少ないと報告¹⁶⁾されている。組織学的には、典型例では腫瘍細胞は類基底細胞様で、核が小型で細胞質に乏しく、島状に腺管および節状の不均一な小胞巣を成し、管腔内にはアルシアンブルー陽性の粘液物質が貯留する。また胞巣辺縁部では腫瘍細胞の柵状配列が

みられ、管腔構造を示さない胞巣では無構造な好酸性物質が形成されるなど唾液腺由来のACCと類似するが、唾液腺ACCに特徴的な2相性構造は認められないとされる¹⁷⁾。しかし元来子宮頸部に筋上皮細胞が存在しておらず、子宮頸部ACCは子宮頸管腺円柱上皮下の未分化な細胞である予備細胞(reserve cell)由来であると提唱されている¹⁵⁾。免疫組織化学染色ではCD117や4型コラーゲンやラミニンが基底細胞膜部分に陽性を示し、またp63は腫瘍胞巣の辺縁部に1層性に、あるいは胞巣内で陽性細胞と陰性細胞が混じり合うように発現する。しかし子宮頸部ACCは扁平上皮癌や通常型内頸部腺癌やその前駆病変などと併存することが多く、その場合はhigh risk HPV関連腫瘍であり、びまん性にp16陽性細胞が認められる¹⁸⁾。併存腫瘍のない純粋な子宮頸部ACCはきわめてまれで、純粋型子宮頸部ACCはHPV関連腫瘍ではなく、p16もびまん性陽性とならないと報告されている¹⁹⁾。なお、本症例はAISの併存したACCであり、また、浅層および深層のACC領域ではびまん性にp16陽性であることからhigh risk HPV関連腫瘍であると考えられた。

子宮頸部ACCと鑑別を要する疾患として子宮頸部腺様基底嚢胞癌(adenoid basal carcinoma; ABC)がある。子宮頸部ABCは全子宮頸癌の1%未満とまれな腫瘍で、60歳以上の高齢女性に好発するが、症状を欠き子宮頸部細胞診異常で発見されることが多い²⁰⁾。子宮頸部ACCと同じく予備細胞由来の腫瘍とされ、組織学的には小さな基底細胞様胞巣を認めるが、均一な充実胞巣を形成すること、間質反応を伴わずに増殖すること、核異型が弱いことが相違点である。また免疫組織化学染色でCD117や4型コラーゲンやラミニンが陽性とならないことがACCとの鑑別に有用との報告がある^{15,21)}。子宮頸部ABCの純粋型は転移や再発の報告例がない疾患で、ほとんどの症例で子宮頸部上皮内腫瘍や上皮内癌を伴うが一般にきわめて予後良好である。時に他の組織型の癌が併存することもあるが、その場合はその癌の予後に準じるとさ

れる^{20,22)}。このように子宮頸部ACCは子宮頸部ABCと類似するが予後が大きく異なるために両者を鑑別することは重要である。Xingらは1973～2014年のsurveillance epidemiology and end results (SEER) データベースから抽出した子宮頸部ACC84例と子宮頸部ABC 78例についての後方視的検討²³⁾を行っている。同報告において罹患年齢の分布は子宮頸部ACCで中央値72歳 (30-90)、子宮頸部ABCは中央値69歳 (28-89) であった。またFIGO進行期が判明した症例において子宮頸部ACCでI期症例の割合が58.9%であったのに対し、子宮頸部ABCでは97.4%であった。予後に関しては、5年全生存率を比較すると子宮頸部ABCが88.3%であったのに対して子宮頸部ACCは59.2%と明らかに悪く、さらに子宮頸部ACCの10年全生存率は37.7%であったと報告している。子宮頸部ACCは予後不良であるとする報告は複数検索され、例えば進行期I期の子宮頸部ACC43例の観察期間3-5年における全生存率は56.2%で、全進行期では32.5%であったとの報告がある²⁴⁾。

過去のreviewは全て海外の症例であったため、人種や遺伝学的背景の異なる本邦における子宮頸部ACCの臨床像を明らかにする目的で

後方視的検討を行った。まず2003～2018年の公益財団法人日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会患者年報を調べたところ、本邦では子宮頸癌100483例中に子宮頸部ACCは37例、頻度は0.037%と海外既報の約10分の1であり、日本人は他人種と比較して少ない可能性がある(表1)²⁵⁾。また同様に子宮頸部ABCについて調べたところ症例数は94例、頻度は0.094%と子宮頸部ACCよりも2.5倍の頻度があった。次に子宮頸部ACC症例に関する本邦からの論文を医中誌で検索したところ、18編が抽出され(図4)、自験例を含めて23症例の報告があった(表2)^{17,26-42)}。本邦での罹患年齢の中央値は70歳 (35-83) で、臨床症状は23例中15例 (65%) に不正出血が認められ、本症例のように無症状で子宮頸部細胞診異常を契機に診断されたのは4例 (17%) であった。また臨床進行期を確認できた22例のうちI期は10例 (45.5%) にとどまり、半数以上がII期以上の進行例であった。予後が確認できた19例中で初回治療後5年以降の無病生存は症例10のみであった。なお35歳以下で子宮頸部ACCと診断された症例は、海外文献を含めても自験例が8例目^{23,43-48)}であり、若年発症はまれである。

表1 本邦における子宮頸部ACCとABCの症例数 (2003年～2018年)

年	子宮頸癌総数 (例)	ACC (例)	ACCの割合 (%)	ABC (例)	ABCの割合 (%)
2003	4497	4	0.089	1	0.022
2004	4988	2	0.040	1	0.020
2005	4850	2	0.041	3	0.062
2006	4526	4	0.088	5	0.110
2007	5024	2	0.040	5	0.100
2008	5381	3	0.056	4	0.074
2009	5906	2	0.034	2	0.034
2010	6582	3	0.046	7	0.106
2011	6660	1	0.015	7	0.105
2012	7028	3	0.043	10	0.142
2013	7280	2	0.027	7	0.096
2014	7436	4	0.054	6	0.081
2015	7527	1	0.013	11	0.146
2016	7784	0	0.000	9	0.116
2017	7710	1	0.013	11	0.143
2018	7304	3	0.041	5	0.068
(累計)	100483	37	0.037	94	0.094

腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma : ACC)、腺様基底嚢胞癌 (adenoid basal carcinoma : ABC)
(文献25より)

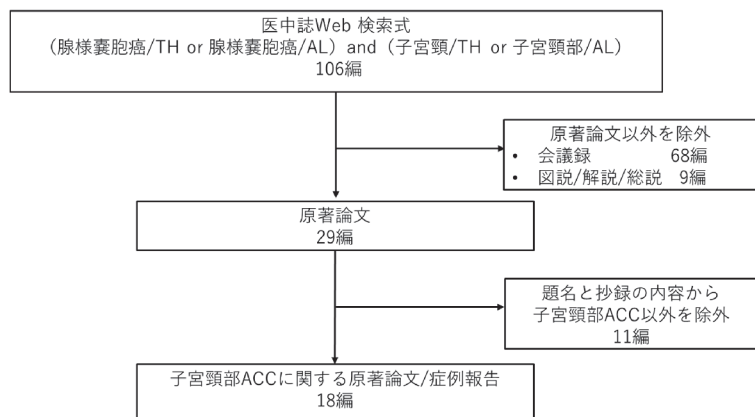


図4 文献抽出には医中誌Webを用いた。

表2 本邦における子宮頸部ACCの報告例

症例	筆頭著者	報告年	診断時年齢	症状	進行期	転帰
1	上坊 ^{*17)}	1986	72	不正性器出血	I B	術後4年で骨盤内再発, 術後6年 化学療法中
2	横山 ^{*26)}	1989	52	不正性器出血	II B	「1年後に原病死」の記載あり
3	横山 ^{*26)}	1989	41	不正性器出血	II B	「経過不良にて原病死」の記載あり
4	横山 ^{*26)}	1989	45	腔断端腫瘍	III B	「経過不良にて原病死」の記載あり
5	多田 ^{*27)}	1992	60	頸部細胞診異常	不明	不明
6	矢島 ^{*28)}	1995	70	不正性器出血	I B	6年後 腔断端再発, 7年後 骨盤内再発, 9年4ヵ月 原病死
7	矢島 ^{*28)}	1995	60	頸部細胞診異常	I B	3年5ヵ月 無病生存
8	石井 ^{*29)}	2003	57	不正性器出血	II A	術後1年で断端再発, 化学療法中
9	野村 ^{*30)}	2003	76	不正性器出血	I B	術後5年 原病死
10	西田 ^{*31)}	2005	78	不正性器出血	III B	放射線治療後5年 無病生存
11	吉越 ^{*32)}	2006	77	不正性器出血	III B	「放射線治療終了後, 病変の著明な改善」と記載あり
12	岩原 ^{*33)}	2006	68	頸部細胞診異常	II B	術後TC療法後の再発無し
13	増川 ^{*34)}	2007	68	検診でびらんを指摘	I B	術後化学療法中
14	飯塚 ^{*35)}	2009	58	不正性器出血	I B2	2年後に脳転移出現
15	香泉 ^{*36)}	2011	80	不正性器出血	III B	不明
16	岩田 ^{*37)}	2011	80代	不正性器出血	III B	不明
17	岩田 ^{*37)}	2011	80代	不正性器出血	III B	不明
18	井上 ^{*38)}	2013	80代	不正性器出血	I B2	「術後治療無し」とのみ記載あり
19	中武 ^{*39)}	2014	59	不正性器出血	I B1	4回肺に再発, TC療法が著効, 6年生存
20	久保 ^{*40)}	2017	75	帯下の増加	II B	術後再発無し
21	宮下 ^{*41)}	2018	83	腹部膨満感	IV B	術後17日目 原病死
22	黒田 ^{*42)}	2018	74	不正性器出血	I B2	術後36ヵ月 無病生存
23	自験例	2021	35	頸部細胞診異常	I B1	術後48ヵ月 無病生存

本症例は最初に検診で細胞診異常 (AGC) を指摘され, コルボスコピーで異常を指摘できなかったが, 当科で再検した子宮頸部擦過細胞診でAIS~頸部腺癌を疑う結果を得た. 円錐切除標本の図1で示すように, ACCは上皮下から間質深部方向へ内向性に発育して表面には露出していなかったが, AISが子宮頸管内の表層上

皮に広く併存していたことが細胞診異常を検出可能とし, それを契機に, 予後不良とされる子宮頸部ACCや子宮頸部腺癌が頸管内に存在する可能性を懸念して診断的子宮頸部円錐切除術を実施したことで, 子宮頸部ACCの診断につながったと考えられた.

術後補助療法について唾液腺ACCでは放射

線単独照射が一定の効果があるとされている。しかし子宮頸部ACCでは、TC療法が奏功したとの本邦からの報告³⁹⁾はあるが、コンセンサスの得られる治療法は定まっていない。本症例はIB1期、再発中リスクであったが、術後療法については病理医を含めて院内で十分な検討を行い、化学療法またはCCRTそれぞれのメリットやデメリットを患者に説明したうえで、補助化学療法としてTC-Bev療法を6コース実施した。術後48カ月の評価で寛解を維持されているが、唾液腺の充実型ACCに類した組織像を呈しており予後不良であることが示唆されるため、今後長期間の経過観察が必要と考えられる。

結 語

若年子宮頸部腺様嚢胞癌の1例を報告した。本邦の子宮頸癌における子宮頸部ACCの頻度は0.037%であり、なかでも若年発症例はきわめてまれである。子宮頸部ACCの多くの症例では不正性器出血を呈するが、本症例のように無症状やコルポスコピーで異常所見が認められない場合もある。しかし、子宮頸部ACCは他の組織型の癌を合併することが多いため、子宮頸部擦過細胞診で異常を認めた場合には診断的子宮頸部円錐切除術の実施を考慮することが肝要である。予後良好な子宮頸部ABCと異なり子宮頸部ACCは予後不良とされているが、いまだコンセンサスの得られた管理方針は定まっておらず、さらなる知見の蓄積が期待される。

利益相反の開示

本論文に関連して、全著者について開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会 (編) : 子宮頸癌取り扱い規約第4版. p46. 金原出版, 東京, 2017.
- 2) Paalman RJ, Counseller VS : Cylindroma of the Cervix with Procidentia. *Am J Obstet Gynecol*, 58 : 184-187, 1949.
- 3) Fowler WC, Miles PA, Surwit EA, et al. : Adenoid cystic carcinoma of the cervix, report of nine cases and a reappraisal. *Obstet Gynecol*, 52 : 337-342, 1978.
- 4) Hurt WG, Silverberg SG, Crooks LD, et al. : Adenoid carcinoma of the cervix, Histopathologic and clinical features. *Am J Obstet Gynecol*, 129 : 304-315, 1977.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会 (編) : 子宮頸癌治療ガイドライン2017年版, p27, 金原出版, 東京, 2017.
- 6) Barnes L, Eveson JW, Sindransky D, et al. : Tumours of salivary glands (chapter 5). WHO Classification of Head and Neck Tumors. 3rd edition, p209-281, *IARC PRESS*, Lyon, 2005.
- 7) Naggar AK, Chan JKC, Slootweg PJ, et al. : Tumours of salivary glands (chapter 7). WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4rd edition, p159-202, *IARC PRESS*, Lyon, 2017.
- 8) Urano M : Update on the WHO classification 4th edition and the recent expertise of salivary gland tumors. *Diagn Pathol*, 37 : 92-106, 2020.
- 9) Szanto PA, Luna MA, White RA, et al. : Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer*, 54 : 1062-1069, 1984.
- 10) Mitani Y, Rao PH, Zhao YJ, et al. : Novel chromosomal rearrangements and break points at the t(6;9) in salivary adenoid cystic carcinoma : association with MYB-NFIB chimeric fusion, MYB expression, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*, 17 : 7003-7014, 2011.
- 11) Togashi Y, Dobashi A, Seto A, et al. : MYB and MYBL1 in adenoid cystic carcinoma : diversity in the mode of genomic rearrangement and transcripts. *Mod Pathol*, 31 : 934-946, 2018.
- 12) Iseli TA, Karnell LH, Hoffman HT, et al. : Role of radiotherapy in adenoid cystic carcinoma of the head & neck. *J Laryngol Otol*, 123 : 1137-1144, 2009.
- 13) Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, et al. : Adenoid cystic carcinoma of the head and neck-An update. *Oral Oncol*, 51 : 652-661, 2015.
- 14) Silverman DA, Carlson TP, Esclamado RM, et al. : Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*, 114 : 1149-1199, 2004.
- 15) Grayson W, Taylor LF, Cooper K : Adenoid cystic and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix : Comparative morphologic, mucin, and immunohistochemical profile of two rare neoplasms of putative 'reserve cell' origin. *Am J Surg Pathol*, 23 : 448-458, 1999.
- 16) Dayton V, Henry M, Stanley MW, et al. : Adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. Cytologic features. *Acta Cytologica*, 34 : 125-128, 1990.
- 17) 上坊敏子, 安西 弦, 佐々木憲一, 他 : 子宮頸部腺様嚢胞癌の1例. 日臨細胞会誌, 25 : 1103-1108, 1986.
- 18) Emanuel P, Wang B, Wu M, et al. : p63 immunohistochemistry in the distinction of adenoid cystic

- carcinoma from basaloid squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*, 18 : 645-650, 2005.
- 19) Deyin X, Schoolmeester JK, Ronnett BM, et al. : Lower female genital tract tumors with adenoid cystic differentiation : p16 expression and high-risk HPV detection. *Am J Surg Pathol*, 40 : 529-536, 2016.
- 20) Viriyapak B, Park ST, Song MJ, et al. : Cervical adenoid basal carcinoma associated with invasive squamous cell carcinoma : a report of rare co-existence and review of literature. *World J Surg*, 9 : 132, 2011.
- 21) Lefancq T, de Mret A, Fetisso F, et al. : Adenoid basal carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. *Ann Pathol*, 17 : 196-199, 1997.
- 22) Russell MJ, Fadare O : Adenoid basal lesions of the uterine cervix : evolving terminology and clinicopathological concepts. *Diagn Pathol*, 1 : 18, 2006.
- 23) Xing D, Lu J : Distinctive clinicopathological features and disease-specific survival of adenoid cystic carcinoma and adenoid basal carcinoma in the lower female genital tract. *Oncol Rep*, 41 : 1769-1778, 2019.
- 24) Prempre T, Villasanta U, Tang CK : Management of adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix (cylindroma) : report of six cases and reappraisal of all cases reported in the medical literature. *Cancer*, 46 : 1631-1635, 1980.
- 25) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会 (編) : 2003-2018年患者年報.
- 26) Yokoyama Y, Tamaya T : Adenoid cystic carcinoma of the cervix : a report and review of 3 cases. *Asia Oceania J Obstet Gynecol*, 15 : 141-146, 1989.
- 27) 多田雅人, 種村健二郎, 矢島正純, 他 : 子宮頸部腺様嚢胞癌の1例. 日産婦東京会誌, 41 : 140-143, 1992.
- 28) 矢島正純, 種村健二郎, 園田隆彦, 他 : 子宮頸部腺様嚢胞癌の2例. 臨婦産, 49 : 257-260, 1995.
- 29) 石井美樹子, 小島 貴, 田中文彦, 他 : 子宮頸部原発腺様嚢胞癌の1例 唾液腺原発症例との比較. 日臨細胞会誌, 42 : 17-21, 2003.
- 30) 野村昌男, 井上孝実 : 子宮頸部腺様嚢胞癌の1症例. 産婦の実際, 52 : 513-515, 2003.
- 31) Nishida M, Nasu K, Kashima K, et al. : Adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol*, 10 : 198-200, 2005.
- 32) 吉越信一, 中島正雄, 中野 隆, 他 : Adenoid cystic carcinomaに対してconcurrent chemoradiation therapyが著効した1例. 日婦腫瘍会誌, 24 : 418-423, 2006.
- 33) 岩原由樹, 小池和範, 桑江千鶴子, 他 : 子宮頸部腺様嚢胞癌のまれな1例. 日産婦東京会誌, 55 : 333-337, 2006.
- 34) 増川 愛, 高田ゆかり, 石澤 貢, 他 : 子宮頸部腺様嚢胞癌の1例 病理所見との比較. 臨放, 52 : 1045-1049, 2007.
- 35) 飯塚裕子, 間崎和夫, 渋谷和俊, 他 : 脳転移を認めた再発子宮頸癌の1例. 日産婦東京会誌, 58 : 74-79, 2009.
- 36) 香泉和寿, 田上秀一, 松本 陽, 他 : 子宮頸部原発と考えられたadenoid cystic carcinomaの1例. 臨放, 56 : 1841-1845, 2011.
- 37) 岩田聡美, 長浜純二, 横山繁生, 他 : 子宮頸部に発生した腺様嚢胞癌の2例. 日臨細胞会九州会誌, 42 : 115-118, 2011.
- 38) 井上清香, 加勢宏明, 五十嵐俊彦 : 異型扁平上皮細胞の出現を伴った子宮頸部腺様嚢胞癌の1例. 日臨細胞会誌, 52 : 350-353, 2013.
- 39) 中武優理, 林 広典, 嶋本富博, 他 : Paclitaxel (PTX), carboplatin (CBDCA) による化学療法 (TC療法) が有効であった子宮頸部腺様嚢胞癌の1例. 宮崎医師会誌, 38 : 18-22, 2014.
- 40) 久保唯奈, 山下 剛, 井上裕美, 他 : 子宮頸部腺様嚢胞癌の1例. 神奈川産婦会誌, 53 : 34-38, 2016.
- 41) 宮下昭太, 山本さやか, 高木 靖, 他 : がん性腹膜炎で発症した子宮頸部腺様嚢胞癌の1例. 産と婦, 85 : 484-488, 2018.
- 42) 黒田 浩, 磯西成治, 柳田 聡, 他 : 広汎子宮全摘と術後TC療法を施行した子宮頸部腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma) IB2期の1例. 慈恵医大誌, 133 : 5-9, 2018.
- 43) King L A, Talleo O E, Otken L B, et al. : Adenoid cystic carcinoma of the cervix in women under age 40. *Gynecol Oncol*, 32 : 26-30, 1989.
- 44) Dixit S, Singhal S, Baboo HA, et al. : Adenoid cystic carcinoma of the cervix in a young patient. *J Postgrad Med*, 40 : 94-95, 1994.
- 45) Yang YJ, Gordon GB : Cervical adenoid cystic carcinoma coexisting with multiple human papilloma-virus-associated genital lesion. A common etiology? *Gynecol Obstet Invest*, 47 : 272-277, 1999.
- 46) Grayson W, Taylor L F, Cooper K : Carcinosarcoma of the uterine cervix : a report of eight cases with immunohistochemical analysis and evaluation of human papilloma virus status. *Am J Surg Pathol*, 25 : 338-347, 2001.
- 47) Seth A, Agarwal A : Adenoid cystic carcinoma of uterine cervix in a young patient. *Indian J Pathol Microbiol*, 52 : 543-545, 2009.
- 48) Peter S N, Zoltan T, Laszlo A, et al. : Adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. *Orv Hetil*, 153 : 435-437, 2012.

[CASE REPORT]**A case of ovarian cancer revealed to be metastatic from pancreatic cancer after primary surgery and adjuvant chemotherapy**

Yuichiro KOSHIDA, Kana AKAGI, Yusuke FUJIKAMI, Eri OGURA

Kenji BAN, Hisanori MATSUMOTO, Atsuhiko OKAGAKI and Keiji TATSUMI

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

(Received 2021/1/21)

Abstract Some malignant ovarian tumors may be metastasis from other primary tumors, and it has been reported that 8.4% to 19.2% of ovarian malignancies were metastatic tumors¹⁾, with the 5-year survival rate reported to be 0% to 29.1%²⁾. Krukenberg's tumor was first reported in 1895 as a solid ovarian tumor characterized by signet ring cell proliferation showing abundant mucus production and marked sarcomatoid growth of stromal connective tissue³⁾. It was expanded to be a metastatic ovarian tumor mainly originating in the gastrointestinal tract in 1902⁴⁾. In this paper, we report a case of advanced malignant ovarian cancer, which was revealed to be metastasis from pancreatic cancer. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 94-102, 2022 (R4.2)]

Key words : ovarian cancer, krukenberg's tumor, metastasis, pancreatic cancer, immunohistochemistry

introduction

The patient was a 54-year-old woman who had been feeling abdominal distension. She had no remarkable medical history and no one has suffered from mammary, ovarian or pancreatic cancer in her close relatives. Ultrasonography was performed, revealing a large mass in the lower abdomen. She was then referred to our institution for further work-up. Physical examination revealed that the abdominal mass extended above the level of the umbilicus. Follow-up ultrasonography revealed that the mass measured 17×17×12 cm with multilocular cysts containing solid areas (Fig. 1A). Blood tests revealed elevation of tumor markers such as CEA 5.3 ng/ml (normal : < 4.0 ng/ml), CA125 267 U/ml (<35 U/ml), and CA19-9 311 U/ml (<37 U/ml). Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) revealed a large multilocular mass in the left ovary with enhanced irregular wall thickening and solid areas (Fig. 1B), suggesting ovarian cancer. The massive fluid in the abdominal cavity, irregular peritoneal thickening

on Douglas' pouch, enlarged and thickened mass in omentum, and small masses on left para-colonic groove were also detected. An appendiceal wall thickening was also noted (Fig. 1C). Thus, we diagnosed it as left ovarian mucinous carcinoma with peritoneal dissemination. The appendiceal tumor with ovarian metastasis and peritoneal dissemination was considered as a differential diagnosis. To exclude other gastrointestinal tumors, upper gastrointestinal and colorectal endoscopy were performed and which did not reveal any abnormal findings except mild gastritis and polyps in the ascending colon. F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)-CT showed high accumulation of FDG in the ovarian tumor wall and mural nodules (SUV max 5.8) and multiple accumulation up to 2.7 cm around the omentum, colon, and Douglas' pouch (SUV max 9.1) (Fig. 1D). Those findings were compatible with ovarian cancer accompanied by peritoneal dissemination, though carcinoma of the appendix cannot be ruled out.

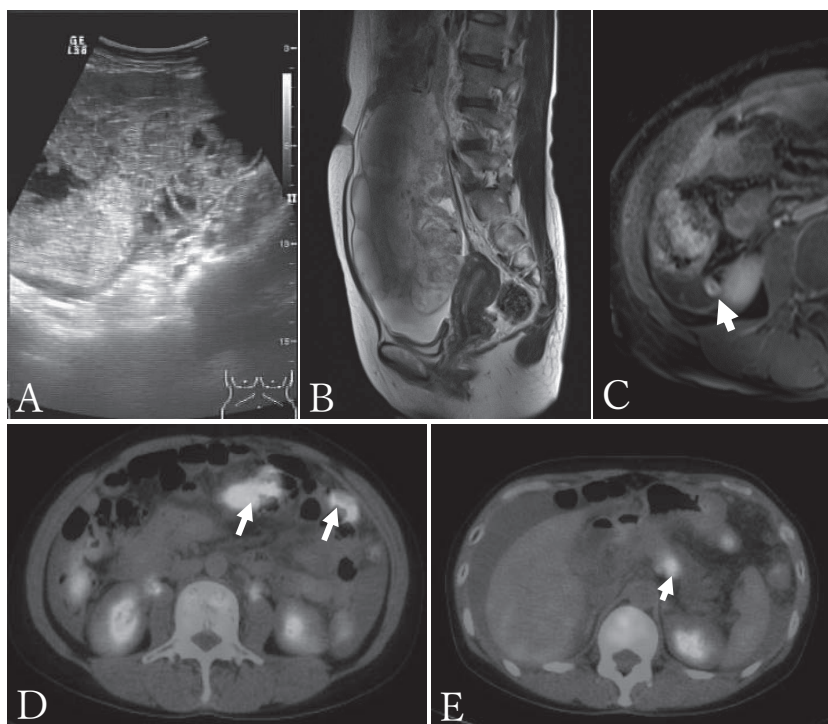


Fig. 1 Images of the abdominal mass and dissemination.

(A) Transabdominal ultrasonography ; $17 \times 17 \times 12$ cm mass with multilocular cysts containing solid areas. (B-C) CE-MRI ; (B) A large multilocular mass in the left ovary : enhanced irregular wall thickening and solid areas. (C) Appendiceal wall thickening (arrow) (D-E) FDG-PET-CT ; (D) multiple accumulation around the omentum (SUV max 9.1) (arrows). (E) accumulation in the pancreas (arrow)

Total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, and appendectomy were performed under the diagnosis of ovarian cancer stage III. During the procedure, 2700 ml of ascitic fluid were evacuated. The left adnexal tumor, which was 2464g in weight and 23cm in diameter, was resected (Fig. 2A). The uterus and right ovary were normal on visual inspection. Multiple nodular lesions were found in the Douglas' pouch and some solitary tumors were seen in the colon and rectum. The disseminated tumors were stripped and resected with 1 cm margins. The omentum was enlarged and thickened by several indurated masses with irregular surfaces, thus omentectomy was performed by cutting

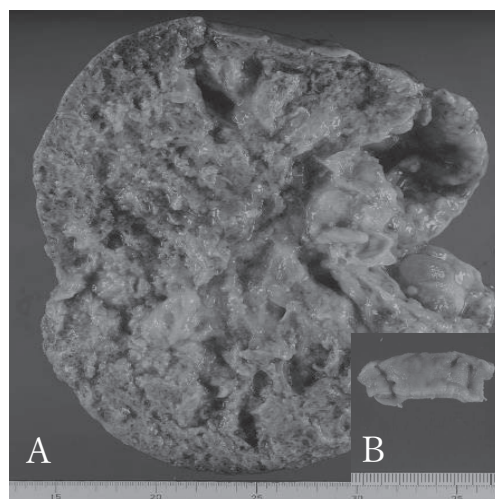


Fig. 2 Macroscopic images of the specimen.

(A) Left ovarian tumor : 2,464g, 23×20 cm multilocular mass with a solid component. (B) Appendix : smooth surface, slightly enlarged, and firm.

outside along the gastroepiploic artery. The appendix was slightly enlarged and firm (Fig. 2B). Intraoperative cytology of ascitic fluid was positive and histopathological diagnosis of the ovarian tumor was mucinous carcinoma. Surprisingly, the same mucinous carcinoma was also detected in the appendix. This made it difficult to determine whether the cancer originated from the mucosa of the appendix, and which was the true origin of the disease. We consulted with lower gastrointestinal surgery and decided to omit lymph node dissection as it was not applicable in case of advanced appendiceal cancer. We confirmed that there was no lymph node enlargement and no tumor was retained macroscopically in the pelvic cavity and para-aortic lesion.

Pathologically, the left ovarian tumor included the columnar atypical cells containing mucin in the endoplasmic reticulum formed tubular structures that proliferated extensively and infiltratively (Fig. 3A). Those cells had large and densely stained oval nuclei with prominent atypia. Immunohistochemistry (IHC) showed the staining of diffusely positive cytokeratin (CK) seven, patchy CK20, and CDX2 (Fig. 3B-D). These findings were consistent with mucinous carcinoma of the ovary. In addition, the same staining pattern was observed in the fallopian tubes, omentum, appendix, and disseminated peritoneal lesions, and the largest omental tumors were larger than two cm. Infiltration of parametrial tissue beyond the uterine cervical wall was also detected. The pathologic stage was diagnosed as pT3c. Tumors in the appendix invaded from the serosal surface but were not present in the luminal cavity, and no atypical cells were detected in the appendiceal epithelium or endothelium (Fig. 3E). Those findings suggested that the malignant tumor primarily originated

from the ovary.

Under the diagnosis of ovarian cancer stage IIIC, adjuvant chemotherapy was done every 3-4 weeks using paclitaxel (175 mg/m^2), carboplatin (Area under the curve 5), and bevacizumab (15 mg/kg) (TC-Bev), which was the standard regimen as adjuvant chemotherapy for ovarian cancer. Six courses were completed without major adverse events other than Grade 2 neutropenia during treatment. Both CEA and CA125 levels decreased to within normal levels; however, CA19-9 was 44 U/ml , which was slightly above the reference value. Lipase was 59 U/l ($>49 \text{ U/l}$), amylase and biliary enzymes were within the reference values. About 1 month after the last chemotherapy course, CE-CT was performed and no recurrence was found in the pelvic cavity. However, a small section in the tail of the pancreas was enhanced (Fig. 4A). MR cholangiopancreatography (MRCP) showed a high signal of diffusion weighted image (DWI) and a faint contrast enhancement (Fig. 4B) with dilation of the main pancreatic duct. In addition to pancreatic cancer, it was suggested that the tumor infiltrated into the splenic artery and vein, and also into the stomach and jejunum. On the initial PET-CT, FDG accumulation was observed in the pancreas (Fig. 1E). To confirm this, endoscopic ultrasound fine needle aspiration (EUS-FNA) was performed. The histopathological findings with hematoxylin and eosin (HE) staining revealed fragments of cuboidal-columnar epithelium with dense staining nuclei with irregular shape, vacuolated structures with light and eosinophilic columnar epithelium, and goblet cell-like mucus in the endoplasmic reticulum (Fig. 5A). Some of the fragments were stacked with cells, and glandular cavity formation was unclear or fused, suggesting adenocarcinoma

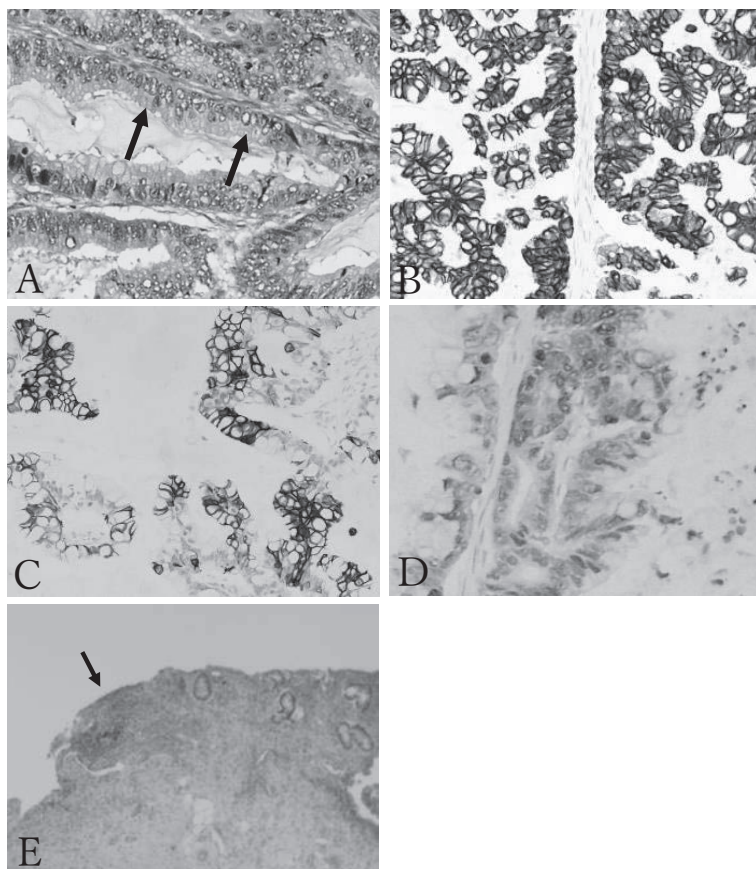


Fig. 3 Pathological findings of left ovarian tumor (A-D) and appendiceal tumor (E) (A) HE staining ; Cells had enlarged and densely stained oval nuclei with prominent atypia (arrows). (B-D) IHC ; the markers were positively stained with various patterns : (B) CK7 : diffuse, (C) CK20 : patchy, (D) CDX-2 : patchy (E) HE staining ; Tumors (arrow) were invaded from the serosal surface. (A-D : $\times 200$, E : $\times 40$)

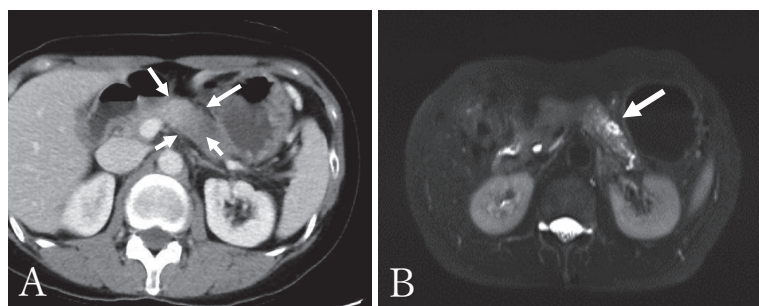


Fig. 4 CE-CT (A) and MRCP (B) of the pancreas
(A) The small portion of the pancreas was enhanced (arrows).
(B) A high signal intensity on DWI at pancreas (arrow).

that was similar to the previously removed ovarian tumor. Immunostaining showed CK7 (+), CK20 (-), CDX2 (partially +) (Fig. 5B-D), CA19-9 (+), CEA (+), p53 (+), Maspin (-), HNF4 α (+) (data not shown). These findings showed that the specimen was consistent with the pancreatic cancer. The patient was diagnosed the pancreatic cancer stage IVb with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. Because of the tumor infiltration into the stomach and jejunum, we concluded that surgery is not suitable for treatment. The patient was treated with chemotherapy using nab-paclitaxel (125 mg/m²) followed by gemcitabine (1000 mg/m²) on days one, eight, and 15 every four weeks. After six cycles of treatment, the tumor markers were still elevated, and CE-CT revealed tumor progression and growth. It was classified as progressive

disease (PD), and chemotherapy was shifted to FOLFIRINOX : oxaliplatin (85 mg/m²), irinotecan (150 mg/m²), leucovorin (400 mg/m²) and fluorouracil (2400 mg/m²) every two weeks. It was again assessed as PD 2 months later, and followed by S-1 treatment (40 mg/body), was still assessed as PD after six months. The patient repeated nab-paclitaxel and gemcitabine therapy, which decreased CA19-9 levels and shrunk the tumor's size. The patient has been well for two years since being diagnosed with pancreatic cancer.

Discussion

This case was of a primary pancreatic cancer, which had not been diagnosed until the treatment for the metastatic ovarian cancer was completed. The differential diagnosis between primary and metastatic tumors in ovarian cancer is important because the treatment

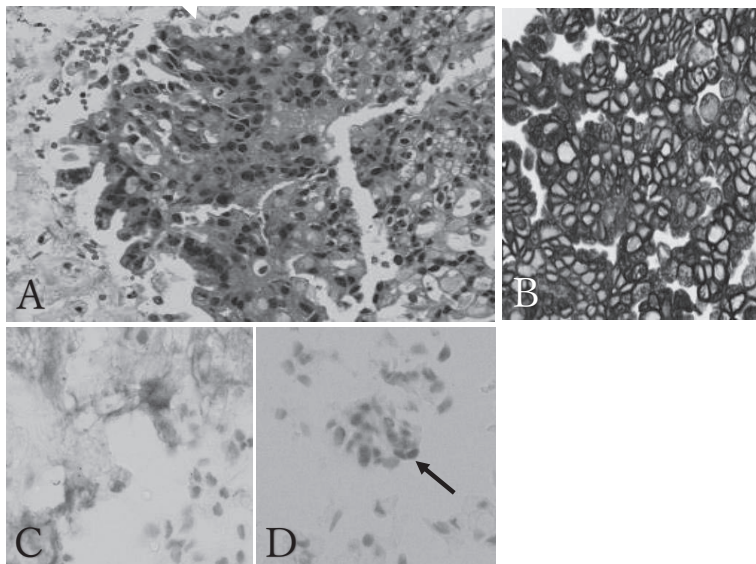


Fig. 5 Pathological findings of pancreatic tumor collected by EUS-FNA
(A) HE staining ; cuboidal-columnar epithelium with dense staining nuclei with irregular shape, vacuolated structures with columnar epithelium, and goblet cell-like mucus in the endoplasmic reticulum.
(B-D) IHC ; the markers were stained with various patterns : (B) CK7 : diffusely positive, (C) CK20 : negative, (D) CDX2 : partially positive (arrow). (A-D : $\times$ 200)

strategies and prognoses critically depend on the primary organ. Several criteria were proposed and imaging studies such as MRI or PET-CT as well as IHC are useful tools for this discrimination. However, it is difficult to clearly distinguish which is which in some cases, and this is where the clinician needs to make a comprehensive assessment based on the past history, clinical course, pathological findings, and other pertinent medical information.

According to a survey in 2015, the primary sites of malignancy causing metastatic ovarian tumors were colorectal cancer (33.2%), endometrial (17.1%), breast (14.3%), appendiceal (7.3%), gastric (4.5%), and pancreatic (1.0%)⁵⁾. On the other hand, the incidence of metastasis in malignant pancreatic tumor is 5.1%-21.7% and the primary lesion are the kidneys (62.6%), sarcoma (7.3%), colon/rectum (6.3%), and ovary (4.8%)⁶⁾. The most common pathway for metastasis involves the spread from adjacent organs and lymph nodes, whereas hematogenous metastasis might be rare⁷⁾.

FDG-PET-CT is often used to search for metastatic lesions. In pancreatic tumors, PET is useful in determining and diagnosing malignancy with a sensitivity of 85% to 100% and specificity of 67% to 99%⁸⁾. Because pancreatic cancer expresses excessive glucose transporters and glycolytic enzymes, FDG can accumulate in high amounts. However, FDG accumulation will depend on tumor size and elevated fasting blood glucose levels will affect tumor detection, which make it difficult to detect small pancreatic tumors⁸⁾. In this case, the initial PET demonstrated multiple and intense accumulation of FDG around the omentum and apparent diffuse peritoneal dissemination. Retrospectively, FDG accumulation was observed in the pancreas before the initial treat-

ment of the ovarian cancer, though it was not pointed out at that time.

Ovarian metastasis from the appendix is rare. Fujikami et al. reported a case and introduced approximately 20 cases reported in Japan⁹⁾. Shenoy et al. concluded that concurrent appendectomy is preferable for mucinous ovarian tumors if lesions cannot be identified by upper and lower gastrointestinal endoscopy¹⁰⁾, which is also recommended by the guidelines for treatment of ovarian cancer (2020 CQ01)¹¹⁾. In the present case, intraoperative pathology revealed adenocarcinoma in the appendix, suggesting primary appendiceal cancer. However, postoperative analysis ruled out appendiceal cancer since the tumor was revealed to be invading from the serosal surface of the appendix and no atypia was observed in the epithelium.

IHC was a valuable tool in determining the primary lesion by using the phenotypes of CK7 and CK20 as markers for epithelial malignancies¹²⁾. In addition, CEA, CA125, and CDX2 are combined to discriminate metastatic colorectal cancer from primary ovarian cancer. However, primary ovarian mucinous carcinoma often shows intestinal differentiation, making it difficult to diagnose with IHC alone^{13,14)}. It was reported that in 693 cases of ovarian adenocarcinoma, 76% were CK7 (+) CK20 (+) and 14% were CK7 (+) CK20 (-), whereas 78% were CK7 (-) CK20 (+) in appendiceal cancer¹²⁾. The specimen obtained during surgery showed diffusely positive CK7 and patchy-positive CK20, which suggested a high possibility of primary ovarian carcinoma. In pancreatic cancer, 48% were CK7 (+) CK20 (+) and 41% were CK7 (+) CK20 (-)¹²⁾. In the EUS-FNA specimen of the pancreas, HE staining showed strong similarity in histology but IHC was CK7 (+) CK20 (-), which

was different from the original specimen. Due to the small specimen size and minimal difference in staining results of CK20, determining the primary site of malignancy was difficult, but a metastatic cancer was more plausible than having two malignancies. The immunostaining patterns of other markers such as CA19-9, CEA, p53, Maspin, and HNF4 α on the specimen of pancreatic tumor also suggested that the specimen was the pancreatic cancer, though these are not strictly specific for pancreatic cancer and similar staining could be observed on mucinous ovarian cancer. From a clinical point of view, pancreatic metastasis from the ovaries is extremely rare, CA19-9 remained slightly elevated, and the pancreatic tumor was still present despite initial chemotherapy. Though the possibility of being double cancers cannot be excluded, a discussion with gastroenterology finally determined the case as an ovarian metastasis of primary pancreatic cancer and chemotherapy specifically for pancreatic cancer was initiated.

In pancreatic cancer with distant metastases, chemotherapy has precedence over surgery¹⁵⁾. However, a large ovarian mass may cause urinary or gastrointestinal symptoms, which may cause a reduction in the quality of life. It is well-known that the prognosis of the patients with primary ovarian cancer was significantly better when optimal surgery was completed, which was also suggested in the management of metastatic ovarian cancer^{16,17)}. Therefore, a debulking surgery may be taken into consideration if optimal surgery could be expected¹⁸⁾. The present patient was initially diagnosed as a possible ovarian cancer and a debulking surgery was performed followed by the standard chemotherapy for advanced ovarian cancer. Though the tumor in the pan-

creas had not disappeared after 6 cycles of TC-Bev chemotherapy, no recurrent tumor has been detected in the pelvic cavity within two years. These may suggest that the standard treatment for advanced ovarian cancer could be effective in this case of pancreatic cancer.

Conclusion

We presented a case of mucinous adenocarcinoma, which was difficult to distinguish as an ovarian metastasis from the pancreas. In treating ovarian cancer, the possibility of metastasis has to be kept in mind. In some cases of mucinous adenocarcinoma, it is difficult to distinguish the primary malignancy from the metastatic one even by IHC, and a comprehensive review and analysis might be necessary. In some patients with pancreatic cancer, resection of the metastatic lesion by debulking surgery and/or chemotherapy may improve the prognosis.

References

- 1) Miyahara Y, Tashiro H, Ootake H, et al. : Clinico-pathological study of metastatic ovarian tumors. *Nissanpu kumamoto kaishi*, 49 : 33-41, 2005.
- 2) Morrow M, Enker WE : Late ovarian metastasis in carcinoma of the colon and rectum. *Arch Surg*, 119 : 1385-1388, 1984.
- 3) Krukenberg F : Ueber das Fibrosarcoma ovarii mucocellulare (carcinomatodes). *Arch Gynak*, 50 : 287-321, 1896.
- 4) Schlagenhauser F : Ueber das metastatische Ovarialkarzinom nach Krebs des Magens, Darmes und anderer Bauchorgane. *Mschr Geburtsh Gynak*, 15 : 485-528, 1902.
- 5) Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. : A national population based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchow Arch*, 467 : 79-86, 2015.
- 6) Adler H, Redmond CE, Heneghan HM, et al. : Pancreatectomy for metastatic disease : a systematic review. *Eur J Surg Oncol*, 40 : 379-386, 2014.
- 7) Kozuka S : Pathological study of metastatic pancreatic cancer : Gallbladder and pancreas, 1 : 1531-1535, 1980.
- 8) Cheng MF, Guo YL, Yen RF, et al. : Clinical utility

- of FDG PET/CT in patients with autoimmune pancreatitis : a case-control study. *Sci Rep*, 8 : 3651-3659, 2018.
- 9) Fujikami Y, Ban K, Akagi K, et al. : Giant ovarian tumors revealed to be metastasis of the goblet cell carcinoid of the appendix : a case report. *Advances in obstetrics and gynecology*, 71 : 149-154, 2019.
 - 10) Shenoy S : Goblet cell carcinoids of the appendix : Tumor biology, mutations and management strategies. *World J Gastrointest Surg*, 8 : 660-669, 2016.
 - 11) JSGO : Guidelines for treatment of ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer JSGO 2020 ed. p66-67, *Kanehara Publishing*, 2020.
 - 12) Tot T : Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers : usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*, 38 : 758-763, 2002.
 - 13) Berezowski K, Stanstny JF, Kornstein MJ : Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Modern Pathol*, 9 : 426-429, 1996.
 - 14) McCluggage WG : The value of immunohistochemistry as a diagnostic aid in ovarian neoplasia : a review. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 22 : 3-32, 2005.
 - 15) Japanese pancreatic cancer society : Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2019 : Treatment of locally advanced unresectable cancer, p203-206, *Kanehara publishing*, 2019.
 - 16) Petru E, Pickel H, Heydarfadaei M, et al : Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol*, 44 : 83-86, 1992.
 - 17) Kim WY, Kim TJ, Kim SE, et al. : The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 149 : 97-101, 2010.
 - 18) Erroi F, Scarpa M, Angriman I, et al. : Ovarian metastasis from colorectal cancer : prognostic value of radical oophorectomy. *J Surg Oncol*, 96 : 113-117, 2007.

【症例報告】

原発性卵巣癌に対する手術と化学療法を施行後に
膵臓癌の卵巣転移と判明した1例越田 裕一郎, 赤木 佳奈, 藤上 友輔, 小椋 恵利
伴 建二, 松本 久宣, 岡垣 篤彦, 巽 啓司

国立病院機構大阪医療センター産科婦人科

(受付日 2021/1/21)

概要 卵巣にはさまざまな部位から悪性腫瘍が転移しkrukenberg腫瘍と呼ばれる。しかし、とくに組織型が粘液性腺癌の場合、原発性卵巣癌と転移性癌を区別することはしばしば困難である。今回われわれは、原発性卵巣癌III期の診断で手術と術後化学療法を施行したが、化学療法終了後の造影CT検査で膵臓腫瘍を認め、病理学的検討および臨床経過を総合的に判断した結果、膵臓癌の卵巣転移と診断した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。患者は54歳の女性で、巨大な腹腔内腫瘍を指摘され精査目的で当院を紹介され初診となった。腫瘍は触診で臍上にまで達し、経膈超音波検査では、多房性で嚢胞部分と充実性部分を伴う17×17×12 cmの巨大な腫瘍を認めた。腹部造影MRIおよびPET-CT検査により、多房性で充実部にFDGの集積を伴う左卵巣腫瘍および腹膜播種、虫垂の壁肥厚を指摘された。上部および下部消化管内視鏡検査では消化器癌は指摘されず、原発性卵巣癌と診断され、腹式子宮全摘出術、両側卵管卵巣摘出術、大網摘出術、虫垂切除術を施行した。術中に虫垂に癌細胞が認められ、原発性虫垂癌の卵巣転移も疑われたが、免疫染色の結果、卵巣からの転移である可能性が高く、左卵巣原発の粘液性癌IIIC期の診断となった。6サイクルの術後補助化学療法後、造影CT検査により膵臓に腫瘍が検出された。MR胆管膵管撮影検査（MRCP）により膵臓癌の可能性が高いことが明らかとなり、超音波内視鏡穿刺吸引（EUS-FNA）により腫瘍は左卵巣腫瘍と同様の腺癌であることが確認された。病理学的検討および臨床経過を総合的に判断した結果、卵巣転移を伴う膵尾部癌で病理学的病期IVb期の診断となった。卵巣腫瘍を治療する際には、転移性腫瘍の可能性を念頭に置くことが肝要である。〔産婦の進歩74（1）：94-102，2022（令和4年2月）〕

キーワード：卵巣腫瘍，krukenberg腫瘍，卵巣転移，膵臓癌，免疫染色

【症例報告】

腹腔鏡下单純子宮全摘出術後に発症した両側卵巣捻転の1例

鈴木直宏, 安彦 郁, 田村紗也, 勝又美柚

江本郁子, 天野泰彰, 宇治田麻里, 高尾由美

国立病院機構京都医療センター産科婦人科

(受付日 2021/1/27)

概要 近年, 低侵襲手術の普及により, 腹腔鏡下单純子宮全摘出術 (total laparoscopic hysterectomy ; TLH) の症例数が増加している。卵巣温存の子宮全摘出術後には, まれに付属器捻転をきたすことがあり, 術式別に検討すると腹式または腔式子宮全摘出術後に比べ, TLH後の発生率が高いとされる。しかし, これまで両側卵巣捻転の報告例はない。今回, TLH後に発症した両側卵巣捻転の1例を経験した。40代後半の経産婦が子宮腺筋症に対しTLH, 両側卵管切除術を施行された。TLH後6カ月後のX日, 右下腹痛で受診した。X+1日に骨盤部造影MRIを施行したところ, 右卵巣は7 cmに腫大し, 造影効果を認めないことから茎捻転により虚血に至っていると判断した。症状は軽快したため手術介入なく, X+8日に退院となった。X+16日に左下腹痛をきたし, X+17日に当科を受診した。骨盤部造影MRI検査を施行したところ, 左卵巣は6 cm大に腫大し, 造影効果を認めないことから左卵巣茎捻転と判断した。疼痛が改善しないことから同日, 腹腔鏡下单孔式両側卵巣切除術を施行した。術中, 両側卵巣捻転を認めた。TLH後に卵巣捻転をきたしやすい機序として, ①広間膜を閉じないため卵巣の可動性がより高くなる, ②卵巣の損傷が少なく卵巣機能が維持されることで排卵回数が多くなる。卵巣は腫大しやすく捻転リスクが増加する, ③癒着が少ないことが考えられる。TLH後の卵巣捻転予防として, TLH施行時の卵巣固定術を行った報告があるが, 卵巣捻転の再発例があり卵巣固定術を行うことが予防につながるかどうかは現時点では結論がでない。卵巣を温存するTLHを行う場合, 術後に卵巣捻転をきたす場合がある。TLH施行時に卵巣固定を行うことが予防につながるかどうかの検証が待たれる。〔産婦の進歩74 (1) : 103-108, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード: 卵巣捻転, 腹腔鏡, 卵巣切除術, 単孔式手術, MRI

【CASE REPORT】

Bilateral ovarian torsion developed after total laparoscopic hysterectomy : a case report

Naohiro SUZUKI, Kaoru ABIKO, Saya TAMURA, Miyu KATSUMATA

Ikuko EMOTO, Yasuaki AMANO, Mari UJITA and Yumi TAKAO

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

(Received 2021/1/27)

Abstract Ovary-sparing total hysterectomy is rarely followed by adnexal torsion. Here, we report a case of bilateral ovarian torsion after total laparoscopic hysterectomy (TLH). A woman in her late 40s underwent TLH for adenomyosis. Six months later, she visited our department on day X for right lower abdominal pain. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed that her right ovary was enlarged to 7 cm with ovarian torsion, leading to ischemia. The patient was discharged without any surgical intervention. On day X+16, she developed left lower abdominal pain. MRI revealed that the left ovary was enlarged to 6 cm, with ovarian torsion, leading to ischemia. Since the pain did not diminish, a laparoscopic single-port bilateral oophorectomy was performed. Intraoperatively, bilateral ovarian torsion was observed. TLH renders the remaining ovaries more mobile than abdominal or vaginal hysterectomy by leaving the peritoneal membrane open and causing less adhesions. The risk of torsion may be higher due to less damage to the ovaries in TLH, resulting in higher ovarian functions, causing more frequent ovulation and larger ovaries. Postoperative ovarian torsion may occur after ovary-sparing TLH. It is currently unclear whether ovarian fixation leads to the prevention

of ovarian torsion. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 103-108, 2022 (R4.2)]

Key words : adnexal torsion, laparoscopy, oophorectomy, single-port, magnetic resonance imaging, MRI

緒 言

子宮摘出術が実施される場合、疾患の根治性や年齢、閉経の有無により卵巣を温存するかどうかが決定される。近年では、低侵襲手術の普及によりとくに腹腔鏡下单純子宮全摘出術 (total laparoscopic hysterectomy ; TLH) の症例数が増加している。

卵巣温存の子宮全摘出術後に、付属器捻転をきたした症例がこれまでに報告されている。術式別に検討すると腹腔鏡下子宮全摘出術後の付属器捻転の有病率は1%とされ、腔式0.06%、腹式0%と比べ有意に高いとされており^{1,2)}、子宮全摘出術後の付属器捻転は腹腔鏡下手術後に起こりやすい病態であると考えられる。また、これまでに両側の付属器捻転をきたした報告例はない。

今回、腹腔鏡下单純子宮全摘出術 (以下、TLH) 後に発症した両側卵巣捻転の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49歳の経産婦である。6カ月前に子宮腺筋症に対しTLH、両側卵管切除術を当科で施行した。手術時に子宮および付属器周囲の癒

着はなく、側方アプローチでのTLHを行った。卵巣固有靱帯や卵管の切除にはエネルギーデバイスを用い、縫合糸は使用しなかった (図1)。手術終了時に癒着防止剤を使用した。

X日、右下腹痛を主訴に当科を受診した。経腔超音波検査で右卵巣は6 cmに腫大し、造影CT検査では造影効果を有していた。右卵巣茎捻転の疑いで入院とし鎮痛剤を使用し経過観察した。X+1日、骨盤造影MRI検査にて右卵巣に黄体と思われる7 cm大の腫大を認めたが、右卵巣に造影効果は認めず、茎捻転により虚血に至っていると判断した (図2a-c)。左卵巣は正常大であった。入院後、痛みは軽快傾向であったため経過観察の方針とし、X+8日に退院とした。X+16日、左下腹痛を認め近医を救急受診した。X+17日、当院へ転院となった。骨盤MRI検査で左卵巣は6 cm大に腫大し、造影効果を認めないことから左卵巣茎捻転と診断した (図2d-f)。疼痛が持続したため同日、腹腔鏡下单孔式両側卵巣切除術を施行した。手術時間は67分、出血量は110 mlであった。術中に両側卵巣捻転を認めた (図3)。左卵巣はS状結腸間膜と軽度癒着していたが容易に癒着剥離を

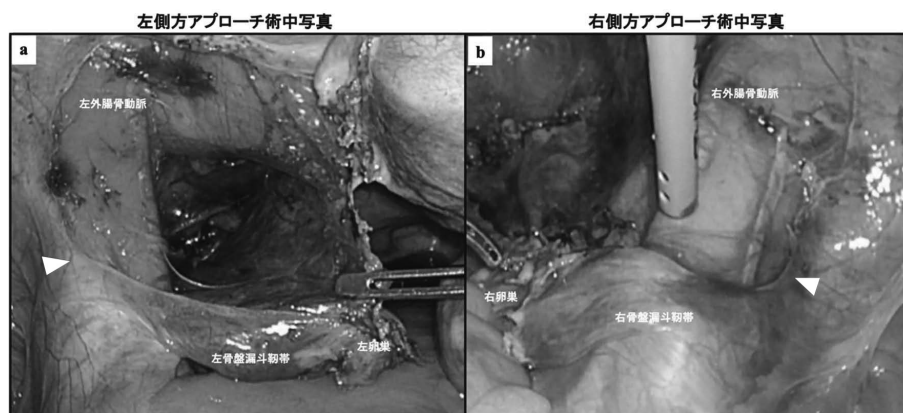


図1 腹腔内所見

a : 左側方アプローチ術中写真. 腹膜切開は外腸骨血管が露出されるところまで至る (白矢印).

b : 右側方アプローチ術中写真. 腹膜切開は外腸骨血管が露出されるところまで至る (白矢印).

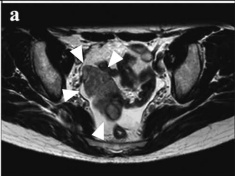
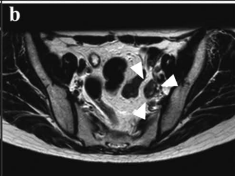
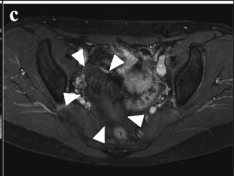
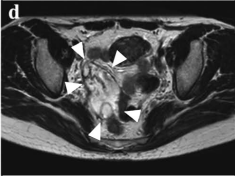
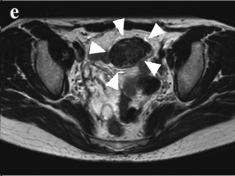
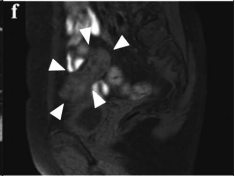
	T2WI 右卵巢	T2WI 左卵巢	造影 T1WI SPAIR 右卵巢
初回受診時 (X+1日)			
	T2WI 右卵巢	T2WI 左卵巢	造影 T1WI SPAIR 左卵巢
2回目受診時 (X+17日)			

図2 MRI画像

a-c: 右下腹痛を主訴に当院を受診した際のMRI画像. a: 右卵巢は7 cm大に腫大している (白矢印). b: 左卵巢は正常大 (白矢印). c: 右卵巢は造影効果を認めず虚血に至っている (白矢印). d-f: 左下腹痛を主訴に当院を受診した際のMRI画像. d: 右卵巢は初回受診時と大きさの変化はないがT2強調画像で高信号を呈しており, 浮腫性変化を示唆する (白矢印). e: 左卵巢は6 cm大に腫大している (白矢印). f: 左卵巢は造影効果を認めず虚血に至っている (白矢印).

MRI: magnetic resonance imaging, T2WI: T2-weighted image, T1WI: T1-weighted image, SPAIR: spectral attenuated inversion recovery

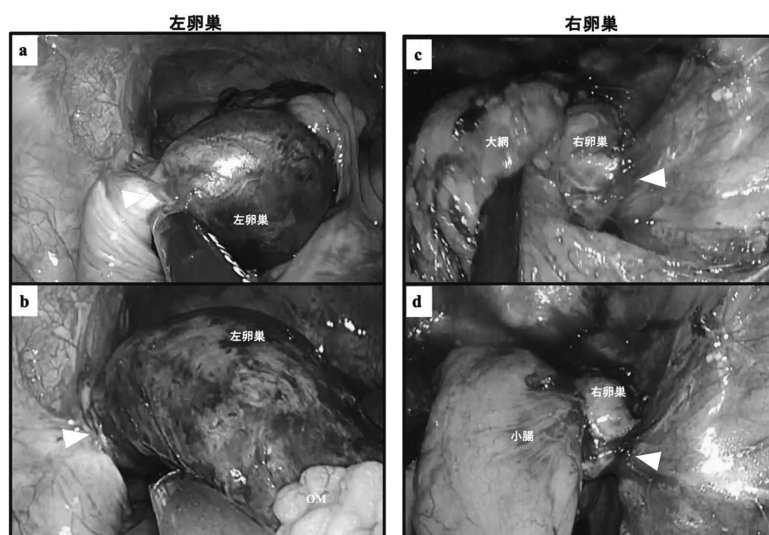


図3 腹腔内所見

a, b: 左卵巢は腫大し、虚血に至っている. 左卵巢は骨盤漏斗韧带を起点に捻転している (白矢印). c, d: 右卵巢は腫大し、虚血に至っている. 右卵巢は大網と癒着し (c), さらに小腸と癒着している (d).

することができた. 右卵巢には小腸および大網が高度に癒着していたため, 臍部ポート創 (3 cm) から直視下に剥離した. 剥離した小腸

漿膜に欠損を認めたため, 吸収糸を用いて修復した. 術後病理組織診断では, 両側卵巢のうっ血と間質内出血を認め, 卵巢捻転に矛盾しない

結果であった。腫瘍性病変は認めなかった。術後経過は良好で術後4日目に退院となった。術後の卵巣欠落症状に対してエストロゲン補充療法を行っている。

考 察

PubMedで検索し得た限りでは、TLH後の卵巣茎捻転は2001年に7例が初めて報告された³⁾。子宮摘出術後に卵巣捻転が発症するのは平均で術後27カ月(3-60カ月)、年齢は 45 ± 4.6 歳と報告されている¹⁾。子宮全摘術の術式別に検討すると、腹式2545例中0例(0%)、腹腔鏡下705例中7例(1%)、腔式1660例中1例(0.06%)であり、腹腔鏡下手術において優位に卵巣捻転が発症しやすいと考えられる($p < 0.05$)¹⁾。

TLH後において卵巣捻転をきたしやすい機序として、以下の3つが原因と考えられる⁴⁻⁶⁾。

- ① 残存した卵巣の可動性がより高くなる。
- ② 卵巣の損傷が少なく卵巣機能が維持されることで排卵回数が多くなる⁷⁾。卵巣は腫大しやすく、捻転リスクが増加する。
- ③ 癒着が少ない。

①について、本症例ではTLHにおいて、側方アプローチを行っている。側方アプローチでルーチンに行う手技の特徴は、a) 外腸骨血管・円靱帯・骨盤漏斗靱帯に囲まれる広間膜を骨盤漏斗靱帯に沿って頭側に切開すること、b) latzkoの直腸側腔を開放し、尿管と子宮動脈の交差部を確認することで尿管と離れた位置で子宮動脈を安全に切断することである。これらの手技は、a) で術野を確保し、b) で子宮への血流遮断を行うこと、尿管の走行や安全を確認することで腔管切開時や基靱帯血管の結紮・切断時、卵巣固有靱帯の切断時などに予期せぬ尿管損傷を予防することが目的であり、TLH導入時には頻繁に行われていたものの、その後の局所解剖所見・手技・器材の進歩により必須で行う必要はなくなった手技であると考ええる。ただし、子宮内膜症や子宮筋腫はTLHにおける尿管損傷のリスク因子として知られており⁸⁾、状況に応じて必要になる手技であると考ええる。上記a,b)を行う場合、温存される卵巣および骨

盤漏斗靱帯を含む腹膜は周囲組織から離れ細く長くなる傾向にある。そのため、回転軸が長くなり卵巣捻転を起こしやすくなると考える。また手術終了時には側方の腹膜は閉鎖していない。そのため卵巣固有靱帯を切断した後の卵巣は骨盤漏斗靱帯とのみつながっており、卵巣の可動性が高まっていたと考えられる。

一般の卵巣捻転のリスク因子に関してYanivら⁹⁾は、卵巣固有靱帯の長さとお巣捻転の発生の関係性について、コントロール群(2.2 ± 0.6 cm)に対し、卵巣茎捻転群(3.2 ± 0.9 cm)で優位に卵巣固有靱帯が長いと報告している($p < 0.001$)。同報告内でのTLH後の卵巣捻転に関する言及はないが、TLHにより卵巣固有靱帯が切断されている状況は、卵巣固有靱帯が長い状態よりさらに可動性が高く、卵巣捻転をきたしやすい状況であると考えられる。

その他、近年になり子宮摘出時に卵管も併せて切除する傾向があり、Ravidら¹⁾は卵管切除により卵巣捻転をきたしやすくなる可能性があるとして述べているが、十分なデータに乏しく症例の蓄積が望まれると結論づけている。

②について、本症例の摘出卵巣に病理学的に腫瘍性病変を認めなかったことや右卵巣茎捻転の診断時には、腫大していなかった左卵巣が17日間という短期間に腫大していることから、本症例では、機能性に卵巣腫大をきたし、卵巣茎捻転に至ったと考えられる。

③について、一般に開腹手術に比べて腹腔鏡手術において術後の癒着が少ないことが知られている。その理由として腹膜の損傷、過剰な組織操作、異物との接触、出血、感染、炎症などの癒着形成に関連する因子が少ないことが示唆されている¹⁰⁻¹²⁾。その他、卵巣固有靱帯を切断する際、エネルギーデバイス単独で切断する場合、縫合糸を使用する場合に比べ癒着形成が少ないとする報告がある¹³⁾。患者の離床が早く腸管機能の回復が早いことや癒着防止剤の使用も癒着を軽減させているものと考ええる。本症例では、卵巣固有靱帯をエネルギーデバイス単独で切断しており、手術終了時に癒着防止剤を使用

している。

本症例の手術時には、最初に茎捻転をきたした右卵巢に高度、後に茎捻転をきたした左卵巢に軽度の癒着を認めたが、捻転基部に関しては癒着を認めていないことから、本症例では癒着の少ない腹腔内で卵巢捻転をきたし炎症性変化をきたした結果、卵巢周囲に癒着を生じたものと考えた。

子宮摘出後の卵巢捻転の予防として、Mashiachら⁴⁾は子宮摘出時に卵巢固定術を行う、広間膜切開を骨盤漏斗靱帯方向に行わないといった方法を提案している。しかし同論文で275例の卵巢固定術を行ったが、1例に捻転が発生したと報告しており、完全に予防できるわけではないことが示されている。卵巢固定術の具体的な方法は記載されていなかった。Fuchsら¹⁴⁾は、子宮を有する再発卵巢茎捻転の8例に対して卵巢固定術を行っているが、1例の卵巢固定術後に再度卵巢茎捻転をきたし、1例で計3回の卵巢捻転を経験している。卵巢固定に吸収糸を用いたことをその原因として挙げており、非吸収糸での卵巢固定術を推奨している。卵巢固定の方法として、①卵巢を骨盤壁に固定する、②卵巢を円靱帯に固定する、③固有卵巢索を縫縮するといった一般的な方法の他、④固有卵巢索を折りたたみ円靱帯と縫縮する¹⁵⁾といった方法が報告されているが、固定方法の優劣に関して結論は出ていない。子宮摘出後に予防的な卵巢固定術を行う場合には、①または②を選択することになる。

TLHにおける広間膜切開の方向に関して、当院では、必要以上に広間膜を骨盤漏斗靱帯方向に切開したり、頭側から尿管や内腸骨動脈を追ったりすることはせず、解剖学的な理解や術前MRI画像にて子宮動脈の走行をイメージすることで、なるべく子宮動脈と尿管交差部付近のlatzkoの直腸側腔を開放することとしている。ただし、解剖の誤認に至りやすいことを念頭におき、解剖の認識に不安が生じた際には、本症例のようにためらわず広間膜切開を延長し、頭側から血管や尿管の走行確認を行っている。

TLH後の卵巢捻転への対策として、まず、子宮動脈の結紮や切断、尿管剥離の手技が必要な症例であるかどうかの選択をすること、具体的には子宮腫大を伴う子宮筋腫、子宮腺筋症や尿管損傷のリスクを有する子宮内膜症症例であるかどうかにより、これまでルーチンとされてきた手技の必要性を検討することが望ましいと考える。

子宮動脈の結紮や切断、尿管剥離が必要な症例に関しては、必要以上に広間膜を骨盤漏斗靱帯方向に行わないこと、骨盤漏斗靱帯周囲の腹膜・結合組織の温存を心がける、厳密な定義はできないが手術終了時に骨盤漏斗靱帯が「細く長い」場合には、卵巢固定術を考慮することが望ましいと考える。ただし、卵巢固定術を行うことが予防につながるかどうかは現時点では結論がでておらず、症例数の蓄積が望まれる。

TLH後の卵巢捻転の有病率は1%とされるが、報告例が限られていることや無症状で発症している可能性、他施設で治療を受けている可能性などを考慮すると今後さらなる症例の蓄積が望まれる。また、本症例のようにTLH後に両側卵巢捻転をきたした症例報告の既報はなく、まれな病態であると考ええる。右卵巢捻転に続いて左卵巢捻転をきたした機序については、不明である。今後の類似した症例の報告が望まれる。

手術手技の違いにより発症リスクが異なる可能性があり、施設内・国内での疫学調査などによる情報も望まれる。TLHにおける骨盤内感染/血腫/膿瘍 (5.1%)、出血1000 ml以上 (3%)、術後出血/血腫 (2.7%)、創部感染 (1.5%)、発熱 (1.4%)、膀胱損傷 (1%) の合併症¹⁶⁾ と比べても少なくない頻度であれば、卵巢温存のTLHを希望される患者へは、卵巢捻転の出現の可能性につき術前に説明を行っておく必要があるかもしれない。

結 語

腹腔鏡下子宮全摘出術後に発生した両側卵巢捻転の1例を経験した。卵巢を温存する腹腔鏡下子宮摘出術を行う場合、術後に卵巢捻転をきたす場合がある。TLH施行時に卵巢固定を行

うことが予防につながるかどうかの検証が待たれる。

参考文献

- 1) Ravid E, Klein Z, Arbib N, et al. : Is post hysterectomy adnexal torsion a complication of laparoscopic approach? A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 240 : 347-350, 2019.
- 2) Larraín D, Casanova A, Rojas I : Ovarian Torsion after Hysterectomy : Case Report and Concise Review of the Reported Cases. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2018 : 1-3, 2018.
- 3) Houry D, Abbott JT : Ovarian torsion : a fifteen-year review. *Ann Emerg Med*, 38 : 156-159, 2001.
- 4) Mashiach R, Canis M, Jardon K, et al. : Adnexal torsion after laparoscopic hysterectomy : description of seven cases. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 11 : 336-339, 2004.
- 5) Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et al. : Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc*, 18 : 898-906, 2004.
- 6) Chen MD, Teigen GA, Reynolds H, et al. : Laparoscopy versus laparotomy : An evaluation of adhesion formation after pelvic and paraaortic lymphadenectomy in a porcine model. *Am J Obstet Gynecol*, 178 : 499-503, 1998.
- 7) Atalay MA, Cetinkaya Demir B, Ozerkan K : Change in the ovarian environment after hysterectomy with bilateral salpingectomy : is it the technique or surgery itself? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 204 : 57-61, 2016.
- 8) Chang EJ, Mandelbaum RS, Nusbaum DJ, et al. : Vesicoureteral Injury during Benign Hysterectomy : Minimally Invasive Laparoscopic Surgery versus Laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 27 : 1354-1362, 2020.
- 9) Yaniv RT, Schonmann R, Agizim R, et al. : Correlation between the Length of Ovarian Ligament and Ovarian Torsion : A Prospective Study. *Gynecol Obstet Invest*, 84 : 45-49, 2019.
- 10) Schonman R, Corona R, Bastidas A, et al. : Effect of upper abdomen tissue manipulation on adhesion formation between injured areas in a laparoscopic mouse model. *J Minim Invasive Gynecol*, 16 : 307-312, 2009.
- 11) Varela JE, Wilson SE, Nguyen NT : Laparoscopic surgery significantly reduces surgical-site infections compared with open surgery. *Surg Endosc*, 24 : 270-276, 2010.
- 12) Sanabria A, Vega A, Dominguez LC, et al. : The evolution of laparoscopy in abdominal surgery : A meta-analysis of the effect on infectious outcomes. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 23 : 74-86, 2014.
- 13) Wiskind AK, Toledo AA, Dudley AG, et al. : Adhesion formation after ovarian wound repair in New Zealand white rabbits : A comparison of ovarian microsurgical closure with ovarian nonclosure. *Am J Obstet Gynecol*, 163 : 1674-1678, 1990.
- 14) Fuchs N, Smorgick N, Tovbin Y, et al. : Oophoropexy to prevent adnexal torsion : how, when, and for whom? *J Minim Invasive Gynecol*, 17 : 205-208, 2010.
- 15) Obut M, Değer U : A New Technique of Oophoropexy : Folding and Fixating of Utero-Ovarian Ligament to Round Ligament in a Patient with Recurrent Ovarian Torsion. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2019 : 1-5, 2019.
- 16) Brummer THI, Jalkanen J, Fraser J, et al. : FIN-HYST, a prospective study of 5279 hysterectomies : complications and their risk factors. *Hum Reprod*, 26 : 1741-1751, 2011.

【症例報告】

傍尿道嚢腫合併妊娠の1例

梅田 杏奈¹⁾, 西崎 孝道¹⁾, 西沢 美奈子¹⁾, 安井 悠里¹⁾
堀江 稔¹⁾, 横田 浩美¹⁾, 米虫 良允²⁾

1) 市立吹田市民病院産婦人科

2) 同泌尿器科

(受付日 2021/2/17)

概要 女性の外陰部嚢胞性疾患のうち、傍尿道嚢腫の本邦での成人例の報告は59例あるが、妊娠合併例は1例のみである。今回われわれは、妊娠中に傍尿道嚢腫を発症し、穿刺排液を行うも再燃を繰り返すため、開窓術を施行した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。症例は26歳初産婦。妊娠18週時に、外陰部腫脹を主訴に当院紹介受診となった。外尿道口を含むように前腔壁が胡桃大に腫大しており、穿刺排液を行った。妊娠中に再腫脹を認めるも疼痛や破綻はなく、経膈分娩に至った。分娩の6週間後、嚢腫増大と疼痛、外尿道口から膿汁の流出を認めた。泌尿器科にて膀胱鏡を施行するも、尿道および膀胱内に開口部位は指摘できなかった。MRI検査で傍尿道嚢腫と診断し、嚢腫摘除術を提案したが、抗菌薬投与のみで症状は軽快していたため、経過観察を希望された。その後、症状が再燃したため局所麻酔下に開窓術を施行した。術後6カ月以上経過観察をしているが、症状の再燃は起きていない。傍尿道嚢腫は泌尿器科領域の疾患であるが、外陰部腫脹として産婦人科医が診察する機会もあり、バルトリン腺嚢胞と同様に、開窓術による加療が選択肢の1つとなり得ると考えられた。

〔産婦の進歩74 (1) : 109-113, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：傍尿道嚢腫，妊娠，開窓術

【CASE REPORT】

A case of pregnancy with paraurethral cyst

Anna UMEDA¹⁾, Takamichi NISHIZAKI¹⁾, Minako NISHIZAWA¹⁾, Yuri YASUI¹⁾
Minoru HORIE¹⁾, Hiromi YOKOTA¹⁾ and Yoshimitsu KOMEMUSHI²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Suita Municipal Hospital

2) Department of Urology, Suita Municipal Hospital

(Received 2021/2/17)

Abstract 59 adult cases of paraurethral cysts in the vulva are reported in Japan, of which onset in pregnancy is only one case. We report a case of paraurethral cyst in pregnancy for which marsupialization was performed after delivery. The patient was 26 years old, gravida one, para zero. At the 18th week of pregnancy, she was introduced to our hospital for detailed examination of vulvar swelling. A walnut-sized cyst was palpable on the dorsal side of the urethral meatus and cyst puncture was performed. Re-swelling of the cyst during pregnancy led to transvaginal delivery without collapse. Six weeks postpartum, the cyst started growing and the outflow of pus through the external urethral meatus was noted. Cystoscopy was performed in the urological department, but the orifice in the urethra and bladder was not found. The cyst was diagnosed as paraurethral cyst by MRI at this point. As symptoms were improved by oral antibiotics, cystectomy was not performed at the desire of patient. However, the symptoms recurred and marsupialization was carried out under local anesthesia. There has been no recurrence during follow-up for six months. In most cases, paraurethral cysts are considered a urological disease, although gynecological examinations are performed for vulvar swelling in some cases. Similar to Bartholin's gland cysts, marsupialization should be considered a therapeutic option. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 109-113, 2022 (R4.2)]

Key words : paraurethral cysts, pregnancy, marsupialization

緒 言

傍尿道嚢腫は、尿道腔中隔部に発生する嚢胞性疾患で、尿道との交通を認めないものと定義される。本邦ではこれまでに59例の成人例が報告されており^{1-8,14)}、その多くで嚢腫摘除術による加療が行われている。妊娠合併例の報告は1例のみであり⁸⁾、妊娠分娩時の管理については一定の見解がない。今回、妊娠中に傍尿道嚢腫を発症し、穿刺排液によって縮小させ、分娩時に破綻することなく経腔分娩に至ったが、産後に増悪したため、局所麻酔下に開窓術を行った症例を経験したので報告する。

症 例

症例は26歳、1妊0産。既往歴および家族歴に特記事項はなかった。自然妊娠が成立し、前医にて子宮内妊娠が確認され、妊娠9週6日分娩予約のために当院を受診された。初診時には外陰部に肉眼的異常を認めなかった。以降、前医にて妊婦健診を受けていたが、妊娠18週4日外陰部腫脹を自覚し、当院を受診した。

外陰部の視診では、外尿道口を囲むようにして前腔壁左側が胡桃大に腫脹していた。弾性軟で緊満感があり、軽度圧痛を認めた。圧迫による外尿道口からの内容液の流出はなかった。超音波検査では、前腔壁に20×28 mm大の壁在結節を伴わない単房性の嚢胞を認め、嚢胞内はlow echoicであった(図1)。子宮頸管長の短縮はなく、児の発育は週数相当であった。嚢腫の穿刺排液を行ったところ、約12 mlの粘稠な黄



図1 超音波画像
膀胱と腔壁の間に内部lowな単房性嚢胞を認める。

緑色の内容液が回収された。処置後セフカペンピボキシル塩酸塩水和物を処方し、内容液を細菌培養検査と細胞診に提出した。培養検査では *haemophilus parainfluenzae* が検出され、細胞診では異型細胞は認めなかった。妊娠19週5日嚢腫の再腫脹を認め、再度穿刺排液を実施した。前回処置後早期の再発であったため、抗菌薬をスルタミシリントシル酸塩水和物に変更した。妊娠22週6日嚢腫は母指頭大に縮小しており、疼痛も認めなかったため、前医で妊婦健診を行いながら経過観察する方針となった。妊娠33週4日より当院での健診を開始した。嚢腫は胡桃大に再腫脹していたが、緊満感はなく疼痛などの症状を認めなかったため、経過観察とした。その後、嚢腫増大や症状の再燃はなく、妊娠41週1日自然陣痛発来し、嚢腫は破綻することなく経腔分娩に至った。産褥1日目、嚢腫が胡桃大よりやや大きく増大し、疼痛も認めたため穿刺排液を実施、約17 mlの茶褐色でやや粘稠な内容液を回収し、細菌培養検査に提出したが、陰性であった。穿刺後、症状の再燃はなく、産褥5日目に軽快退院した。産後1カ月健診では、嚢腫は依然として胡桃大に腫大していたが、緊満感や疼痛はなく、2カ月後に再診の予定としていた。産後43日目、嚢腫の緊満感が出現し、疼痛の増強と膿汁の排出があり再診された。外尿道口より黄緑色の膿汁流出があり、泌尿器科に診察を依頼した。膀胱鏡では尿道、膀胱内のいずれにも開口部位は確認できなかった。骨盤MRIを撮影したところ、尿道背側にT1 low, T2 high, 拡散強調像でhigh, ADCマップでlowな30×25 mmの嚢胞を認め、膿瘍と考えられた(図2)。壁在結節などの悪性を疑う所見は認めず、傍尿道嚢腫と診断された。穿刺排液のみでは炎症の再燃を繰り返しており、入院管理による嚢腫摘除術を勧めたが、育児を理由に入院加療には同意されず、スルタミシリントシル酸塩水和物の内服のみで嚢腫は母指頭大に縮小し、症状も軽快していたため、患者の希望を優先して経過観察の方針とした。産後89日目、再び嚢腫は胡桃大に増大し、外尿道口からの排膿、

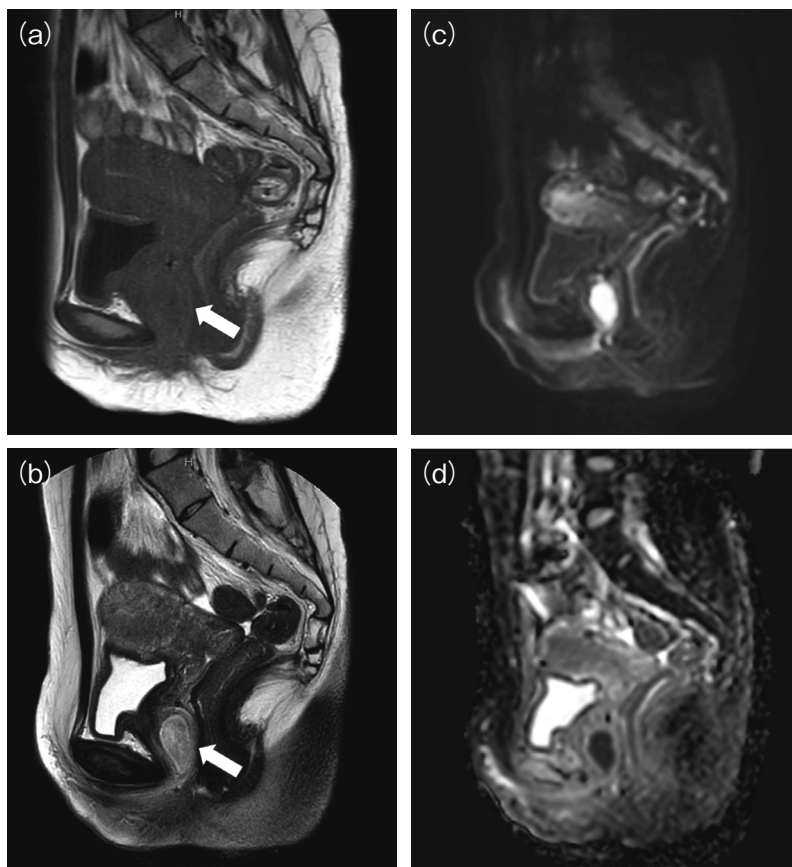


図2 骨盤部MRI

a：T1強調画像，b：T2強調画像，c：拡散強調画像，d：ADCマップ

尿道背側の腔壁にT1 low T2 high 拡散強調画像でhigh，ADCマップでlowな嚢腫を認める（矢印）。

疼痛が出現したため再診した。この際も入院加療を勧めたが同意されなかったため、スルタミシリンとシル酸塩水和物を処方し、後日外来で局所麻酔下の開窓術を行う方針とした。産後95日目の手術日には嚢腫は母指頭大に縮小し、外尿道口からの排膿もなくなっていた。外尿道口を中心にして、6～8時方向の腔壁を約1.5cm切開した（図3）。嚢腫内容液は膿汁であったがごく少量で、嚢腫内を生理食塩水で洗浄したのち、嚢腫壁と腔粘膜を合わせるように、吸収糸を用いて数か所単結節縫合した。術後、排尿障害は認めず、外尿道口からの排膿も消失した。術後6カ月以上が経過し、開窓部位は閉鎖しているが、現在症状の再燃は認めていない。今後、症状が

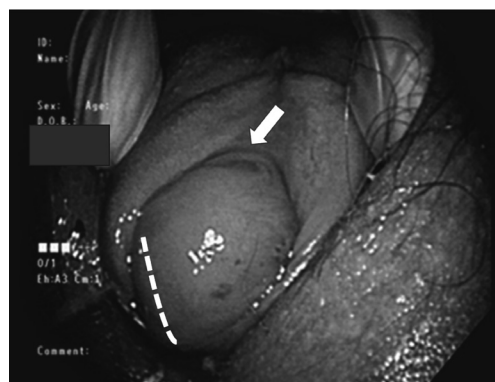


図3 外陰部所見

外尿道口（矢印）を囲むように前腔壁が腫大していた。手術時の切開創（点線）。

再燃する場合には、嚢腫摘除術を行う予定とし、外来にて経過観察中である。

考 察

傍尿道嚢腫は、尿道腔中隔部に発生する嚢胞性疾患のうち、尿道との交通を認めないものと定義され、尿道との交通を認めるものは尿道憩室と呼ばれる。尿道憩室が炎症により尿道との交通を失い、嚢腫へ進展するという可能性も示唆されており⁹⁾、両者を明確に区別することが困難な場合も存在する。その他の鑑別疾患としては、尿道脱や異所性尿管瘤、繊維腫などが挙げられる。傍尿道嚢腫の発生原因は先天性と後天性があり、小児例ではほとんどが先天性、成人例の多くは後天性と考えられている。性交や分娩、外陰部外傷などによる炎症が発生に関与するとされ¹⁾、既婚者や経産婦に多い。症状は、外陰部腫瘍や外陰部不快感により嚢腫に気づかれることが多く、時に排尿困難などが認められる。本症例は、妊娠18週で発症したが、外尿道口からの膿汁流出は分娩の6週間後に初めて起きており、分娩を契機とした炎症によって傍尿道嚢腫が尿道に穿破したものと考えられた。

これまでに本邦で報告されている成人例の傍尿道嚢腫は59例^{1-8,14)}で、そのほとんどが泌尿器科からの報告である。産婦人科領域における報告は少なく、妊娠に合併した症例は、1例のみであった⁸⁾。尿道憩室については、妊娠分娩を機に腫瘍が増大し、症状が顕性化するという報告があり¹⁰⁾、本症例の経過から、傍尿道嚢腫もその可能性があると考えられる。分娩直前の時期に増大を認める場合には、経膈分娩の妨げとなる⁸⁾。

治療法については、嚢腫摘除術、開窓術、穿刺吸引術などがある。これまでの報告では、小児例、とくに新生児における症例では自然消失することが多いため、積極的外科治療は行わないとの報告が多く¹¹⁾、長いものでは発症から304日で軽快した例がある¹²⁾。一方、成人例では54例で嚢腫摘除術、3例で開窓術が施行されていた。穿刺吸引術は最も低侵襲な処置であるが、本症例のように再発する症例も多いと考え

られる。本疾患から悪性腫瘍が発生した症例の報告もあり¹³⁻¹⁵⁾、より確実な治療のためには、嚢腫摘除術が望ましいと考えられるが、嚢腫摘除術を行った症例で、手術所見が記載されているものでは、ほぼ全例で嚢腫周囲、とくに尿道側での強固な癒着を認めており、癒着剥離による尿道損傷のリスクを考慮する必要がある。本症例でも、当初は嚢腫摘除術を行う予定としていたが、産後2カ月で入院による加療が困難という状況を踏まえ、画像上、悪性を積極的に疑う所見を認めなかったため、外来での処置が可能な開窓術を選択した。本疾患に対する開窓術の治癒率は95%を超えとの報告があり¹⁶⁾、嚢腫摘除術と比較し尿道損傷のリスクが低く、本症例のように、尿道への穿破による周囲組織の癒着が予測される場合は、開窓術が有用と考えられた。尿道口周囲の腫脹のため、泌尿器科を受診されることが多いが、外陰部腫脹として婦人科を受診されるケースもあり、婦人科医が治療経験豊富なバルトリン腺嚢胞と同様に、開窓術による治療が選択肢の1つとなり得る。本症例では、開窓術後、尿道口からの内容液の流出はなく、分娩を契機とした炎症により生じた尿道への瘻孔は、自然閉鎖したと考えられた。今後、症状が再燃する場合には、嚢腫摘除術によって、病理学的検索も行う予定である。

本疾患を合併した場合の妊娠分娩時の管理については、一定の見解はない。本症例では、妊娠中期に発症した際に穿刺排液を行い、その後症状の増悪を認めず、産後に精査加療の予定としていた。経膈分娩進行中に嚢腫が妨げとなることはなく、破綻も認めなかった。本症例の発生要因の1つとして、性交や分娩での物理的刺激による局所の炎症の関与が挙げられており¹⁾、分娩後に嚢腫が増悪する可能性がある。妊娠中には確定診断ができないまま穿刺排液を繰り返し、産後に増悪を認めたことは本症例における反省点である。本疾患の診断に一般的に用いられる尿道造影は妊娠中には選択し難いが、MRI検査も有用と考えられており¹⁷⁾、妊娠中でも可能である。開窓術は、低侵襲で局所麻酔下に施

行可能であり、妊娠中も可能で、外来手術としても行うことができる。育児中の女性にとって頻回の受診や入院手術は負担となることが予想されるため、妊娠中に本症を発症した場合には、産前または産後早期に開窓術を行うことが選択肢となると考えられた。

結 語

今回、妊娠中に傍尿道嚢腫を発症した症例を経験した。本疾患に対しては嚢腫摘除術が選択されることが多いが、入院加療が難しい場合は開窓術による治療が有用であると考えられた。また妊娠中に傍尿道嚢腫を認めた場合は、分娩を契機に増悪する可能性を考慮して、分娩までに積極的に治療する必要性が示唆された。

参考文献

- 1) 玉田博志, 金井秀明, 佐久間芳文, 他: 女子傍尿道嚢腫の1例. 泌外, 10: 1289-1292, 1997.
- 2) 深田 聡, 井上啓史, 澤田耕治, 他: 女性傍尿道部嚢腫の1例. 泌紀, 47: 207-210, 2001.
- 3) 波越朋也, 島本 力, 深田 聡, 他: 当科で経験した傍尿道嚢腫の3例. 西日泌尿, 77: 58-63, 2015.
- 4) 三井要造, 永尾光一, 中島耕一, 他: 成人女性に発生した傍尿道嚢腫の1例. 西日泌尿, 80: 356-359, 2018.
- 5) 袴田康宏, 神田裕佳, 杉浦皓太, 他: 成人女性に発生した傍尿道嚢腫の1例. 日本泌尿器科学会総会, 107th: p3-214, 2019.
- 6) 佐々真梨子, 佐野祥子, 川上敬子, 他: 女性傍尿道嚢腫の1例. 関東連産婦会誌, 56: 308, 2019.
- 7) 平澤輝一, 村上貴之, 鈴木敦人, 他: 当院における女性尿道憩室3例, 女性傍尿道嚢胞3例の臨床的検討. 泌外, 32: 771, 2019.
- 8) 佐藤真之介, 長野浩明, 井出早苗, 他: 分娩直前に開窓術を行い, 縮小化することにより正常経腔分娩に至った傍尿道嚢胞(尿道憩室)の1例. 日産婦東京会誌, 58: 159-161, 2009.
- 9) 垣本 滋, 白石和孝, 松崎純宏, 他: 女子傍尿道嚢胞の1例. 西日泌尿, 58: 777-779, 1996.
- 10) 東矢俊光, 松井和夫, 藤崎俊一, 他: 尿道憩室合併妊娠の1例. 臨婦産, 44: 279-283, 1990.
- 11) 内山昌則, 村田大樹, 片桐明善, 他: 女兒の会陰部疾患—傍尿道嚢腫, 尿道脱, 陰唇癒合症の治療. 小児外科, 40: 587-593, 2008.
- 12) Fujimoto T, Suwa T, Ishii N, et al.: Paraurethral cyst in female newborn is always advocated? *J Pediatr Surg*, 42: 400-403, 2007.
- 13) Nagao M, Hasui Y, Ide H, et al.: Primary adenocarcinoma arising from a paraurethral cyst in a female patient. *Urol Int*, 69: 244-246, 2002.
- 14) 喜早祐介, 前野 淳, 高山孝一郎, 他: 女性傍尿道嚢胞の経過観察中に発生した腺癌の1例. 泌外, 29: 1497-1498, 2016.
- 15) Tregnago A, Epstein J: Skene's Glands Adenocarcinoma: A Series of 4 Cases. *Am J Surg Pathol*, 42: 1513-1521, 2018.
- 16) Sharifiaghdas F, Daneshpajoo A, Mirzaei M: Paraurethral cyst in adult women: experience with 85 cases. *Urol J*, 11: 1896-1899, 2014.
- 17) Siegelman ES, Banner MP, Ramchandani P, et al.: Multicoil MR imaging of symptomatic female urethral and periurethral disease. *Radiographics*, 17: 349-365, 1997.

【症例報告】

経腹的子宮頸管縫縮術後の前置胎盤で子宮を摘出した症例

渡 辺 智 之, 賀 勢 諒, 上 村 真 央, 脇 ノ 上 史 朗

林 嘉 彦

市立長浜病院産婦人科

(受付日 2021/2/22)

概要 経腹的子宮頸管縫縮術は、深い子宮頸部円錐切除術後などで経腔的子宮頸管縫縮術が困難な場合などに選択される手術である。本邦では、健康保険の適応となっていないため、実施される頻度は少なく合併症の報告も少ない。今回、妊娠14週で経腹的子宮頸管縫縮術を行って妊娠継続がはかれたが、前置胎盤となり帝王切開時の弛緩出血のため子宮を摘出せざるを得なかった症例を経験したので報告する。症例は40歳、4妊0産。33歳時にCIN3に対して子宮頸部円錐切除術、36歳時に妊娠18週で破水して妊娠20週で流産した既往がある。他院で凍結融解胚移植を行って妊娠成立し、妊娠12週時に性器出血のため当院を受診した。円錐切除の影響で腔円蓋部が消失しており、経腔的な頸管縫縮は困難と判断したため妊娠14週で経腹的子宮頸管縫縮術を行った。妊娠継続がはかれたが、前置胎盤の状態であり警告出血がみられたため妊娠35週0日に選択的帝王切開術を施行した。2602gの男児を娩出し、胎盤も癒着胎盤を疑う所見はなく容易に娩出可能だった。しかし、その後の子宮収縮が非常に不良で各種治療にも抵抗性であった。出血が持続するため子宮を摘出する方針とし、子宮腔上部切断術を行った。摘出子宮および胎盤の術後病理診断では子宮収縮不全に関連する異常を認めなかった。経腹的子宮頸管縫縮術後症例における前置胎盤発生率や弛緩出血の頻度などについて考察された報告は少なく、今後の症例の蓄積が期待される。〔産婦の進歩74 (1): 114-119, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：経腹的子宮頸管縫縮術, 前置胎盤, 円錐切除後妊娠

【CASE REPORT】

A case of hysterectomy after transabdominal cerclage in a patient with placenta previa

Tomoyuki WATANABE, Ryo KASEI, Mao UEMURA, Siro WAKINOUE
and Yoshihiko HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagahama City Hospital

(Received 2021/2/22)

Abstract Transabdominal cerclage (TAC) is the surgery of choice when performing transvaginal cerclage (TVC) is difficult, such as in cases of deep conization. However, it is not covered by Japan's health insurance; therefore, it is rarely performed and few reports of its complications are available. This report presents a case of hysterectomy after atonic bleeding in a patient with placenta previa. A 40-year-old woman (gravida, four; para, three) with a history of conization and spontaneous abortion at week 20 of gestation visited our hospital because of genital bleeding. Her cervix was 18.6 mm long, with no vaginal fornix. At week 14 of gestation, TAC was performed. Pregnancy continued, but she had placenta previa with alarming bleeding. She underwent cesarean section at week 35 of gestation. Consequently, placenta was delivered smoothly, with no placenta accreta findings. After the placenta was delivered, atonic bleeding started. Various uterotonics were administered, but the bleeding persisted. Therefore, we performed hysterectomy. Pathological examination detected no placenta accreta or amniotic fluid embolism. In conclusion, we hypothesize that changes in uterine shape or some kind of blood flow disorder caused by TAC possibly affected the pathology of this case. [Adv Obstet Gynecol, 74(1): 114-119, 2022 (R4.2)]

Key words : transabdominal cerclage, placenta previa, pregnancy after conization

緒 言

経腹的子宮頸管縫縮術 (transabdominal cerclage ; TAC) は、深い円錐切除術後などで経腔的子宮頸管縫縮術 (transvaginal cerclage ; TVC) が困難な場合や前回妊娠時に TVC を行ったが流早産となった既往を有する症例に選択される手術である。TVC で縫縮する子宮頸部はコラーゲン線維を中心とした細胞外マトリクスで構成されているため、マトリクスプロテアーゼが分泌されて頸管の熟化が進むと、力学的負荷をささえられず、最終的には滑脱する¹⁾。それに対して、TAC では解剖学的内子宮口と組織学的内子宮口の間である子宮峡部で縫縮を行う。こちらの構成組織は平滑筋細胞が主体であるため、頸管の熟化が進んでも強度が維持される。そのため、TAC は TVC に比して理論上は力学的な優位性がある²⁾。TAC には、手術アプローチ (開腹下または腹腔鏡下)、縫縮部位 (子宮動脈上行枝の内側を縫縮するか外側で縫縮するか)、施行時期 (妊娠前または妊娠中) などでバリエーションがある。海外では報告が散見されるが、本邦においては実施される頻度は TVC に比較して圧倒的に少なく、合併症の報告もまれである。今回、妊娠14週で経腹的子宮頸管縫縮術を行って妊娠継続がはかれたが、前置胎盤となり帝王切開時の出血量増加のため子宮を摘出せざるを得なかった症例を経験したので報告する。

症 例

40歳、4妊0産。既往歴に33歳時に CIN3 に対して子宮頸部円錐切除術 (cold knife 法) がある。36歳時に妊娠18週で子宮収縮の自覚や絨毛膜羊膜炎の所見なく突然の完全破水となり、妊娠20週で流産となっている。その後、37歳時と38歳時にも妊娠成立したが、いずれも妊娠初期の自然流産となった。その際には子宮内容物は自然排出されており、子宮内容除去術は施行していない。今回、他院で凍結融解胚移植にて妊娠成立し、妊娠12週3日に性器出血のため当院を受診した。受診時の腔鏡診では持続的な出血はなく、子宮口も閉鎖していたが、円錐切除術の影響で腔円蓋部はほぼ消失していた (図1)。経腔超音波検査で子宮頸管長は18.6 mm と短縮していた (図2)。入院管理として安静と塩酸イソクスブリン持続点滴を開始した。塩酸イソクスブリンの持続点滴は適応外使用となるため、投与に際して同意を得た。出血はほぼ消失していたが、子宮頸管長は16-18 mm 程度で推移した。もともと子宮頸管長は前医で評価されておらず不明だった。以前の中期流産が子宮収縮の自覚や絨毛膜羊膜炎の所見なく突然破水したという経過より頸管無力症を疑い、子宮頸管縫縮術の適応と判断した。しかし腔円蓋部が消失しているため、経腔的な子宮頸管縫縮は実施困難であり、経腹的子宮頸管縫縮術のほうが妊娠期間延長効果は高いと考えた。本人と夫に病状につ

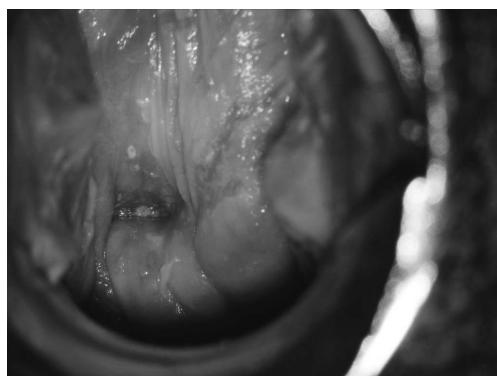


図1 腔鏡診所見
腔円蓋部はほぼ消失していた。



図2 経腔超音波画像
子宮頸管長は18.6 mm と短縮していた。

いて入念な説明を行い、経腹的子宮頸管縫縮術を希望されたため、妊娠14週0日に経腹的子宮頸管縫縮術を施行した。

術中所見

脊髄くも膜下麻酔下に手術を開始し、下腹部正中切開で開腹した。子宮が大きいことに加え、筋弛緩が不十分で視野の確保に難渋したため、途中で全身麻酔に移行した。膀胱子宮窩腹膜を切開して膀胱を剥離した。手動的に内子宮口の位置を確認し、その高さを目安に傍子宮組織の剥離を行って子宮動脈上行枝を同定した。両側とも子宮動脈上行枝内側の無血管野をテフロン糸付きの鈍針で穿刺してテフロン糸を貫通させ、子宮前方で結紮した(図3)。膀胱子宮窩腹膜は縫合せず、インターシード®を貼付した。手術時間は2時間40分、出血量は111gだった。術後



図3 術中所見

子宮動脈上行枝内側の無血管野を穿刺してテフロン糸を貫通させ、子宮前方で結紮した。

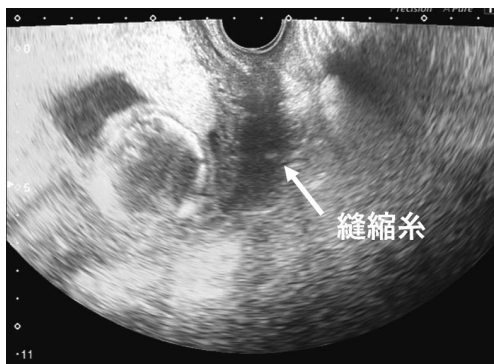


図4 術後経膣超音波画像

に経膣超音波検査で胎児心拍があることと縫縮糸の位置を確認した(図4)。

術後経過

子宮頸管長は18-20 mm程度で推移し、短縮傾向がないため妊娠15週で退院とした。その後は1週間おきに外来で子宮頸管長の測定を行い、縫縮糸の位置を確認した。頸管縫縮術施行時から胎盤は内子宮口を覆う状態であった。placental migrationを期待していたがほとんど変化はなかった。妊娠32週6日にMRI画像を撮影し、子宮前壁付着の辺縁前置胎盤の状態であった(図5)。妊娠33週ごろから少量の性器出血がみられるようになったため、入院管理として塩酸リトドリン持続投与を開始した。その後も警告出血があるため、妊娠35週0日で選択的帝王切開術を施行した。手術に際して事前に自己血を400 ml貯血した。

帝王切開時手術所見

硬膜外麻酔併用脊髄くも膜下麻酔下に手術を施行した。当院では子宮前壁付着の前置胎盤症例では、不測の出血量増加や想定外の癒着胎盤などの事態に備えて、両側総腸骨バルーンを留置しており、本症例でも麻酔導入後に両側総腸骨バルーンを留置して手術を開始した。前回の手術癒着を切り取って開腹した。腹腔内に癒着は認めなかったが、子宮が大きいため頸管縫縮



図5 MRI画像

糸は視認できなかった。術中経子宮超音波にて胎盤位置を確認し、胎盤を避けるように子宮左方向を中心にJ字状に切開をして子宮内に到達した。児は2602gの男児、Apgar score 9点(1分値)、9点(5分値)だった。児娩出後、臍帯を軽く牽引することで胎盤は容易に娩出され、癒着胎盤や胎盤欠損を疑う所見を認めなかった。胎盤剥離面からの出血を縫合して止血し、子宮切開創の縫合を開始した。しかし子宮の収縮が非常に悪く、子宮内からの出血が持続した。オキシトシン静脈投与および子宮筋層に局注を行い、さらにメチルエルゴメトリン静脈投与を行ったが子宮収縮は不良であった。総腸骨バルーンを拡張させたが出血量は減少しなかった。子宮筋層の縫合を完了させ、手手的に子宮圧迫を行って子宮収縮が改善することを期待したが、効果はみられなかった。この時点で出血量が2500gを超えていてその後も減少する兆しがなく、収縮期血圧が70 mmHgまで低下した。子宮圧迫縫合や子宮内バルーンタンポナーデも考慮したが、手手的に子宮を圧迫していてもほとんど子宮が収縮しないため効果は低いと考えた。両側総腸骨バルーンを拡張しても出血量が減少しないため、子宮動脈塞栓術での止血は確実ではないと判断した。加えて、通常で経験しない異常な子宮収縮不良であったため羊水塞栓症の可能性を考えて、速やかな対応が必要と判断した。当院の血液製剤の備蓄状況や診療体制も考慮し、この時点で子宮を摘出する方針とした。全身麻酔に移行し、早急な止血のために子

宮腔上部切断術で子宮を摘出した。子宮は縫縮糸の子宮底側で摘出し、子宮摘出後に頸管縫縮糸を抜糸した。CIN3の既往があるため子宮頸部を追加で摘出することも考慮したが、この時点で止血が得られていたことと、腔円蓋が不明瞭で子宮頸部付近の尿管走行の同定も困難だったため断念した。手術時間は3時間35分、出血量は3014gだった。術中に自己血400 mlと濃厚赤血球液4単位と新鮮凍結血漿10単位の輸血を行った。術後の経過は良好で、術後7日目に退院となった。摘出した子宮重量は785g、胎盤重量は715g(図6)だった。術後病理検査では癒着胎盤の所見はなく、羊水塞栓などの子宮収縮不全の原因となるような異常は認めなかった。

考 察

TACは経腔的な子宮頸管縫縮を行ったが、流早産となった既往のある症例や子宮頸部円錐切除術などの既往により解剖学的に経腔的な縫縮術が困難な症例において適応となり、海外では高い有効性が報告されている³⁾。Shennanらは、前回妊娠時にTVCを施行したが妊娠14週から28週の間に分娩となった患者を対象とした他施設共同ランダム化比較試験を行い、TACはTVCに比して32週以前の早産を優位に減少させたと報告している⁴⁾。妊娠成立前に腹腔鏡下に行う報告もあり、開腹で行う場合と同等の有効性が示されている⁵⁾。しかし、本邦ではまだ一般的な術式とはいえず、実施頻度は経腔的な縫縮術に比して圧倒的に少ない。TACに伴う合併症に関して、海外ではFosterらがTACを

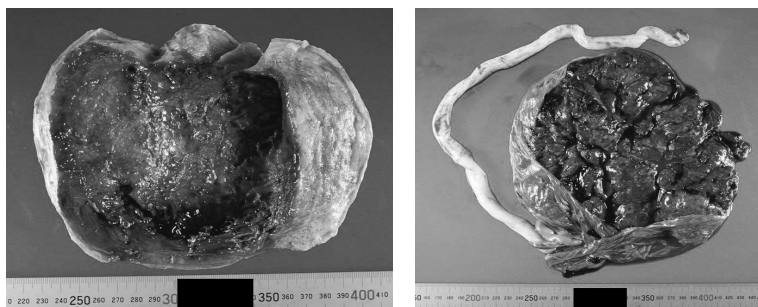


図6 摘出標本

摘出した子宮重量は785g、胎盤重量は715gだった。

施行した300例を後方視的に検討しており、子宮下部の断裂（300例中4例）や子宮破裂（300例中1例）などを挙げているが⁶⁾、本邦では合併症の報告はまれである。

手術の施行時期や術式のバリエーションは複数存在する。施行時期に関しては、非妊娠時に腹腔鏡下に行うことで出血などの術中合併症の減少が期待できるが、妊娠成立後に第1三半期の流産となる可能性や妊娠成立を前提として手術侵襲を加えることにおける倫理的問題が生じる。妊娠成立後に行う場合にはこれらの問題は回避できるが、子宮の増大によって手術操作が困難となることやTAC後に子宮内胎児死亡となった場合の対応が困難になるなどの問題が存在する。また、縫縮部位として子宮動脈上行枝の内側で縫縮するか外側で縫縮するかという違いもあり、子宮動脈の外側で縫縮した場合には子宮動脈の血流不全が胎児発育不全や胎児死亡につながるという報告⁷⁾と、側副血行路があるため周産期予後は変わらないとする報告⁸⁾があり意見がわかれる。本症例においては、術中に子宮動脈上行枝が同定でき、その内側で穿刺が可能であったため子宮動脈上行枝の内側を穿刺した。子宮動脈の損傷は避けるべきであり、対策として光源を用いて子宮動静脈を透かす方法⁹⁾や、子宮峡部実質を穿刺する方法²⁾が報告されている。

本症例はTACを施行した妊娠14週の時点で胎盤辺縁が内子宮口付近であり、そこからほとんどmigrationせず、分娩時まで前置胎盤の状態だった。MRI画像を見ると頸管縫縮糸により内子宮口付近で子宮頸管が強く屈曲しており、その部位に胎盤が位置している。PubMedで「transabdominal cerclage」と「placenta previa」をキーワードに文献検索を行ったが該当する論文はなく、その他にMoawadらが行ったシステマティックレビューなどを参照したが前置胎盤の記載はなかった¹⁰⁾。Tyanらは68例の患者にロボット支援下にTACを行い、帝王切開術中に判明した非前置胎盤での癒着胎盤のため子宮を摘出した症例が1例あったと報告

しているが、前置胎盤の症例は存在しなかったとしている¹¹⁾。海外の諸報告からはTACと前置胎盤の関連や、TAC症例における前置胎盤発生率に関する考察はない。しかし、SumnersらによるTACの手術手技に関する報告によると、TACで縫縮可能な位置は子宮頸部の周囲径によって変化するが、周囲径が大きい症例で縫縮した場合にはmigrationを妨げると記載されている¹²⁾。そのため、TACを行う場合には手術時の胎盤位置について注意する必要がある。胎盤が内子宮口に近い症例ではその後もmigrationしない可能性を考えて術後管理を行っていくべきと考える。また、本症例では各種子宮収縮剤に抵抗性の異常な子宮収縮不良があり、子宮を摘出せざるを得なかった。羊水流入マーカーは測定依頼しなかったため不明であるが、摘出した子宮の術後病理検査では羊水塞栓症などの子宮収縮不良となる病態は明らかにできなかった。今回、術中の凝固系検査も提出できなかったが、時間的猶予があれば羊水塞栓症を念頭に置いた評価を行って子宮摘出の要否を判断すべきであった。文献検索ではTAC症例において羊水塞栓症を発症したという報告はなく、現時点では偶発的な事象と考えられる。しかし、分娩時の子宮峡部の損傷は羊水塞栓症の誘因となることが知られており¹³⁾、その周囲に物理的刺激を加えるTACは羊水塞栓症の発生と関連する可能性は否定できない。羊水塞栓症自体の発生率が低いため、現時点では不明であるが今後本邦でもTAC症例が蓄積すれば明らかになることがあるかもしれない。

TACは本邦では一般的な手術ではないが、TVCと比較しても高い有効性が示唆されており、生児獲得にはTACが必要となる症例が一定数存在するのは事実である。今後も症例を蓄積して詳細な検討が必要であると思われる。

結 語

経腹的子宮頸管縫縮術後の前置胎盤で子宮を摘出した症例を経験した。経腹的子宮頸管縫縮術は経腔的な縫縮術に比べて流早産予防効果において優位性があり、有効性が高い。本邦

では実施される頻度が少なく、合併症の報告もまれである。しかし、縫縮によって胎盤のmigrationを妨げる可能性や縫縮による帝王切開時の出血量増加の可能性がある、本手術に関して今後の症例の蓄積が期待される。

利益相反の開示

すべての著者において、本研究にかかわる開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) 大浦訓章, 永江世佳, 泉明 延, 他: 経腹的子宮頸管縫縮術 (transabdominal cerclage: TAC) 前回妊娠で胎胞脱出頸管縫縮術困難例にどう対応するか: 経腹アプローチから. 周産期医学, 45 (6): 759-762, 2015.
- 2) 桑原慶充, 大内 望: 経腹的子宮頸管縫縮術. 産婦の実際, 67 (11): 203-211, 2019.
- 3) Gibb D, Saridogan E: The role of transabdominal cervical cerclage techniques in maternity care. *Obstet Gynaecol*, 18: 117-125, 2016.
- 4) Shennan A, Chandiramani M, Benett P, et al.: MA-VRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol*, 222(3): 261e1-261e9, 2020.
- 5) Tulandi T, Alghanaim N, Hakeem G, et al.: Pre and post-conceptional abdominal cerclage by laparoscopy or laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 21: 987-993, 2014.
- 6) Foster TL, Moore ES, Sumners JE, et al.: Operative complications and fetal morbidity encountered in 300 prophylactic transabdominal cervical cerclage procedure by one obstetric surgeon. *J Obstet Gynaecol*, 31: 713-717, 2011.
- 7) Debbs RH, Dela Vega GA, Pearson S, et al.: Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage. *Am J Obstet Gynecol*, 197: 317.e1-4, 2007.
- 8) Nemescu D, Tanasa IA, Bohitea RE, et al.: Anatomical and functional changes in arteries of uterine circulation after modified laparoscopic transabdominal cerclage in pregnancy: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med*, 20: 2465-2469, 2020.
- 9) 尾身牧子, 仲本 剛, 橋口幹夫, 他: 経腹的子宮頸管縫縮術を施行した1例. 産と婦, 71 (4): 433-437, 2010.
- 10) Moawad G, Tyan P, Bracke T, et al.: Systematic Review of Transabdominal Cerclage Placed via Laparoscopy for the Prevention of Preterm Birth. *J Minim Invasive Gynecol*, 25(2): 277-286, 2018.
- 11) Tyan P, Mourad J, Wright B, et al.: Robot-assisted transabdominal cerclage for the prevention of preterm birth: A multicenter experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 232: 70-74, 2019.
- 12) Sumners JE, Kuper SG, Foster TL: Transabdominal Cerclage. *Clin Obstet Gynecol*, 59(2): 295-301, 2016.
- 13) 金山尚裕: 周産期医学必修知識 第8版. 板橋家頭夫, 楠田 聡, 関沢明彦ら編, p328-331, 東京医学社, 東京, 2016.

【症例報告】

体外受精後に腫瘍の増大をきたすことなく妊娠・分娩に至った
polypoid endometriosisの1例松岡麻理¹⁾, 中岡義晴¹⁾, 森本義晴²⁾, 小藺祐喜³⁾関山健太郎³⁾, 永野忠義⁴⁾

1) 医療法人三慧会IVFなんばクリニック婦人科

2) 医療法人三慧会HORACグランフロント大阪クリニック

3) 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院産婦人科

4) 関西電力病院婦人科

(受付日 2021/3/17)

概要 Polypoid endometriosisは子宮内膜症の特殊な病態の1つであり、良性腫瘍の範疇であるが再発リスクが高い疾患として報告されている。今回われわれは、polypoid endometriosis合併症例に対して体外受精後に腫瘍の増大をきたすことなく妊娠・分娩に至った1例を経験したため報告する。症例は37歳、未妊、不正性器出血を主訴に近医を受診したところ骨盤内腫瘍を指摘された。MRI画像診断において右付属器領域に充実性部分を伴う腫瘍を認めたため、精査加療目的に前医へ紹介となり開腹術を施行された。腫瘍は周囲臓器と連続性はなくダグラス窩の孤立した充実性腫瘍であったが、直腸漿膜面に強固な癒着を認めたため腫瘍を一部残して切除した。腫瘍は病理組織診断にてpolypoid endometriosisと診断された。腫瘍の完全摘出には直腸合併切除術を要する可能性が高く患者は追加手術を希望しなかったため、術後にジェノゲストの投与を行ったところ腫瘍の増大は認められなかった。患者は40歳時に挙児希望となったが、ジェノゲストの投与を中止することにより腫瘍が増大するリスクがあったため、早期妊娠が望ましいと判断され生殖医療専門施設である当院へ紹介受診となった。初診時の経腔超音波検査にて41.3×30.9 mm大のダグラス窩腫瘍像を認めた。ジェノゲストの投与を終了した後に腫瘍が増大する可能性が懸念されたため、ジェノゲストの投与を中止した後の初回月経で体外受精を行う方針となった。またpolypoid endometriosisはエストロゲン依存性腫瘍と考えられており、血中エストロゲン値を抑えるためにレトロゾールを併用した卵巣刺激・新鮮胚移植を行い腫瘍の増大をきたすことなく妊娠・分娩に至った。本疾患に対する体外受精の報告はなく、治療方針もいまだ確立されていない。今後さらなる知見の集積が期待される。〔産婦の進歩74 (1): 120-127, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード: polypoid endometriosis, 体外受精, 妊娠, 分娩

【CASE REPORT】

Successful pregnancy and delivery after in vitro fertilization-embryo transfer
in a patient with polypoid endometriosis: a case reportMari MATSUOKA¹⁾, Yoshiharu NAKAOKA¹⁾, Yoshiharu MORIMOTO²⁾, Yuki KOZONO³⁾
Kentaro SEKIYAMA³⁾ and Tadayoshi NAGANO⁴⁾

1) Department of Gynecology, IVF namba clinic

2) HORAC GRAND FRONT Osaka Clinic

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

4) Department of Gynecology, Kansai Electric Power Hospital

(Received 2021/3/17)

Abstract Polypoid endometriosis is a rare type of endometriosis, considered to be a benign tumor with a high risk of recurrence. Herein, we report a case with polypoid endometriosis undergoing in vitro fertilization (IVF) resulting in a successful pregnancy without tumor growth. A 37-year-old nulligravid woman went to a local physician for abnormal genital bleeding. Magnetic resonance imaging revealed a tumor in the right adnexa area. She was referred to Kitano hospital. Exploratory laparotomy revealed a solid tumor in the pouch of Douglas. Partial tumorectomy was performed as the mass was closely adhered to the rectal serosa. Histopathology revealed polypoid endometriosis. Postoperative Dienogest administration was prescribed for the cessation of tumor growth. At 40 years of age, the patient wished to conceive, and was referred to our clinic. Concern of tumor growth post Dienogest suspension led to the ovum collection and fresh embryo transfer in her first menstrual cycle soon after discontinuation of Dienogest. She had a successful pregnancy and delivery without tumor re-growth. Furthermore, there are no reports of successful pregnancy by IVF in such cases. Further elaborate studies on such cases are needed. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 120-127, 2022 (R4.2)]

Key words : polypoid endometriosis, in vitro fertilization, pregnancy, delivery

緒 言

子宮内膜症は生殖可能年齢女性の約10%に発症する婦人科疾患である¹⁾。polypoid endometriosisは子宮内膜症の特殊型として1980年にMostoufizadehとScullyらにより初めて報告された²⁾。再発リスクが高いことが報告されており³⁾、腫瘍摘出後も慎重な管理を要する。閉経後女性で発症することが多いとされていたが³⁾、近年生殖可能年齢での報告が散見される^{4,6)}。

今回われわれは、polypoid endometriosisが残存した症例に対して体外受精後に腫瘍の増大をきたすことなく妊娠・分娩に至った1例を経験したため報告する。

症 例

症例は37歳、未妊。既往歴や家族歴に特記事項なし。ホルモン剤使用歴なし。不正性器出血を主訴に近医を受診した際に骨盤内腫瘍を指摘され、精査加療目的に前医へ紹介となった。前医初診時の経膈超音波検査で右付属器領域に68.1×41.0 mmの一部充実部を伴う腫瘍性病変を認めた。子宮には2-3 cm程度の子宮筋腫像を認めたが、左付属器には異常所見は指摘できなかった。腫瘍マーカーはCA125 : 1158 U/mlと高値だったが、CA19-9 : <2.0 U/ml, CEA : 1.4 ng/mlは基準値内であった。MRI画像診断では、右付属器領域にT1, T2強調画像で一部出血成分を疑う高信号域を含む不整形腫瘍を認め、右卵巣や子宮、直腸と癒着した所見を示し

た。拡散強調画像では高信号を示し、apparent diffusion coefficient (ADC) では中等度の信号強度であった(図1)。下部消化管内視鏡検査では直腸に壁外圧排を疑う隆起面があったが、生検では悪性所見を認めなかった(図2)。術中所見では、表面にポリープ様構造を伴う腫瘍をダグラス窩に認め、子宮後壁、右卵巣、後腹膜と広範囲に癒着を認めたが剥離は可能であった。しかし、直腸との癒着はとくに強固であったため、一部腫瘍壁を直腸漿膜面に残して腫瘍は切除された(図3)。腫瘍は周囲臓器と強固に癒着していたが、いずれも連続性はなくダグラス窩の孤立性腫瘍と診断した。その他には子宮筋層内に子宮筋腫様腫瘍を認めたが、両側卵巣や腹膜には明らかな病変は確認されなかった。腹腔内洗浄細胞診は陰性であり、腫瘍の術中迅速組織診断では悪性所見は指摘されなかった。そのため、腫瘍部分切除術と子宮筋腫に対して子宮筋腫核出術を施行し閉創した。腫瘍の切除標本の肉眼的所見では表面は不整で一部ポリープ様の構造を認めた。断面は弾性硬であり、灰白色の充実部分と一部嚢胞が混在しており、嚢胞部分からは子宮内膜症様のチョコレート色の内容物の流出を認めた(図4)。病理組織学的には、線維性の間質に囲まれて、大小さまざまな内膜腺と内膜間質が存在し構造異型や細胞異型は認めなかった。免疫染色では内膜間質部にCD10が陽性であり、polypoid endometriosisと診断した(図5)。

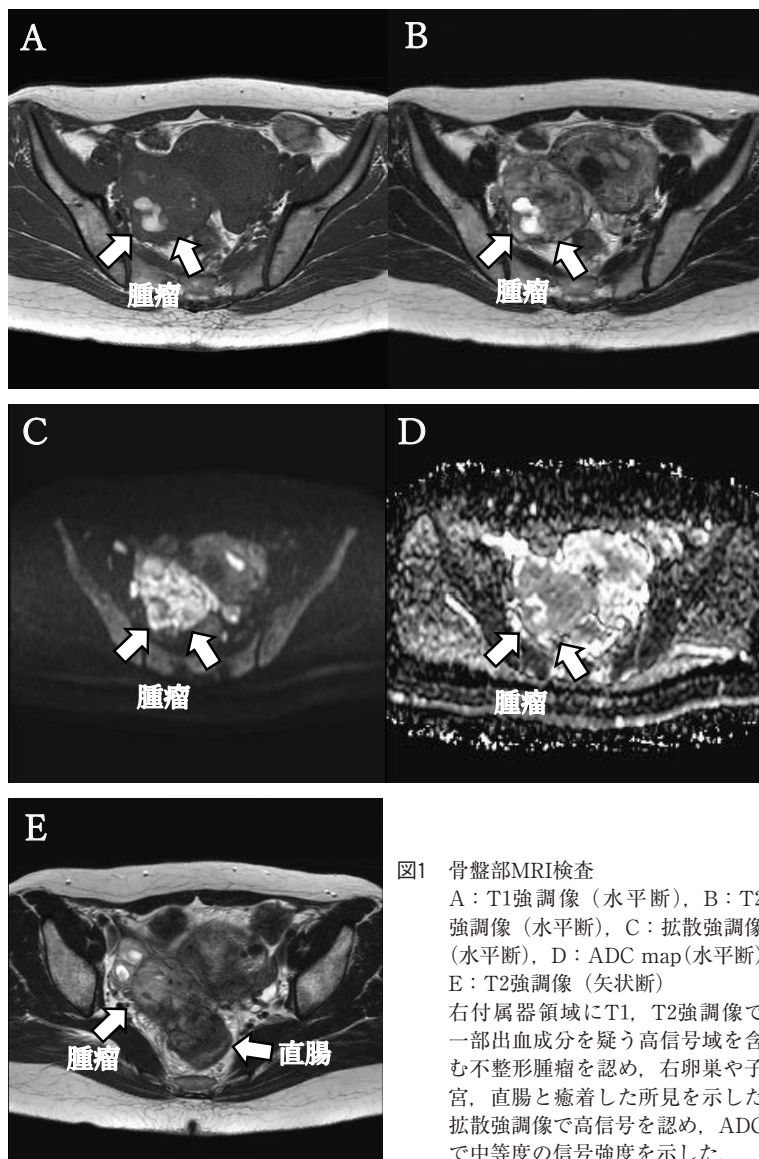


図1 骨盤部MRI検査

A : T1強調像 (水平断), B : T2
強調像 (水平断), C : 拡散強調像
(水平断), D : ADC map (水平断),
E : T2強調像 (矢状断)

右付属器領域にT1, T2強調像で
一部出血成分を疑う高信号域を含
む不整形腫瘍を認め, 右卵巣や子
宮, 直腸と癒着した所見を示した。
拡散強調像で高信号を認め, ADC
で中等度の信号強度を示した。

術後の経膈超音波検査にて直腸漿膜面に48.8×30.8 mmの残存腫瘍を認めたが, 術中所見では腫瘍と直腸の癒着が強固であったため, 完全摘出のためには直腸合併切除術を要する可能性が高く患者は追加手術を希望しなかった。またすぐの挙児希望もなかったため, 十分なインフォームド・コンセントを得たうえで, 手術翌月からジェノゲストの投与を開始しCA125が基準値内 (<35 U/ml) まで低下したことを確認した。術後から挙児希望となるまでの約2.5年の

期間中に残存腫瘍は49.0×30.0 mm程度と明らかな増大は認められず保存的に管理が可能であった。

患者は40歳で婚姻し挙児希望となったが, ジェノゲストの投与を中止することにより残存腫瘍が増大するリスクがあったため早期妊娠が望ましいと判断され, 生殖医療専門施設である当院へ紹介受診となった。

当院初診時の経膈超音波検査にてダグラス窩に41.3×30.9 mmの充実性腫瘍を認めたが, 子

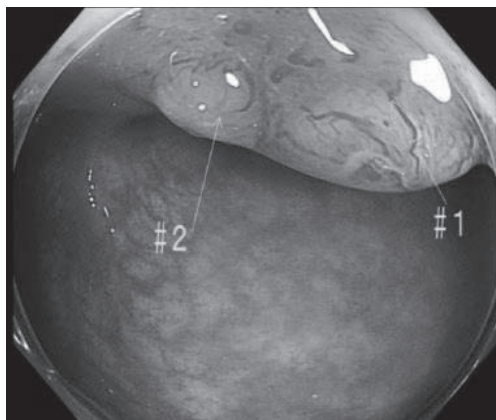


図2 下部消化管内視鏡検査
直腸に壁外圧排を疑う隆起面を認めた。
#1, 2: 生検部位

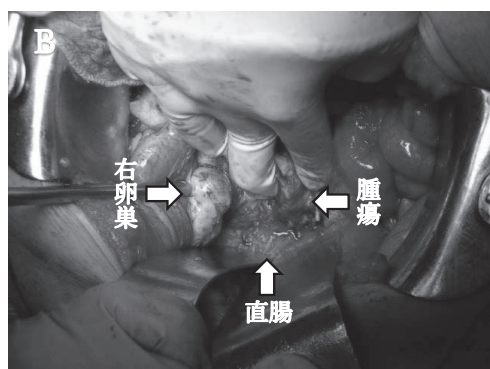
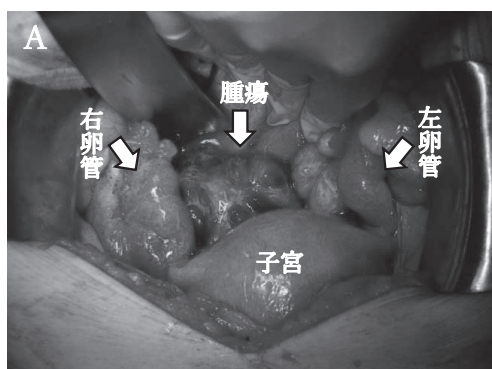


図3 術中腹腔内所見
A: ダグラス窩に表面にポリープ様構造を認める腫瘤を認めた。
B: 直腸漿膜面と腫瘤に高度癒着を認めた。

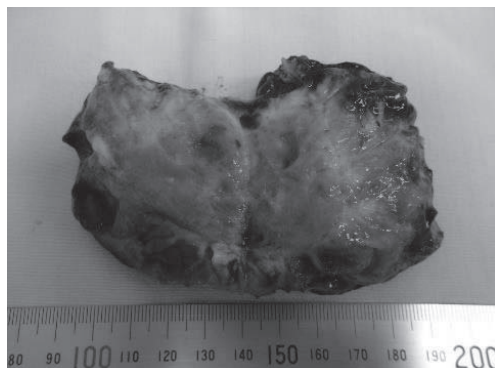


図4 摘出標本の肉眼的所見
摘出標本: 86g
表面不整で一部ポリープ様構造を認め、剖面は灰白色の充実部分と一部嚢胞が混在した。

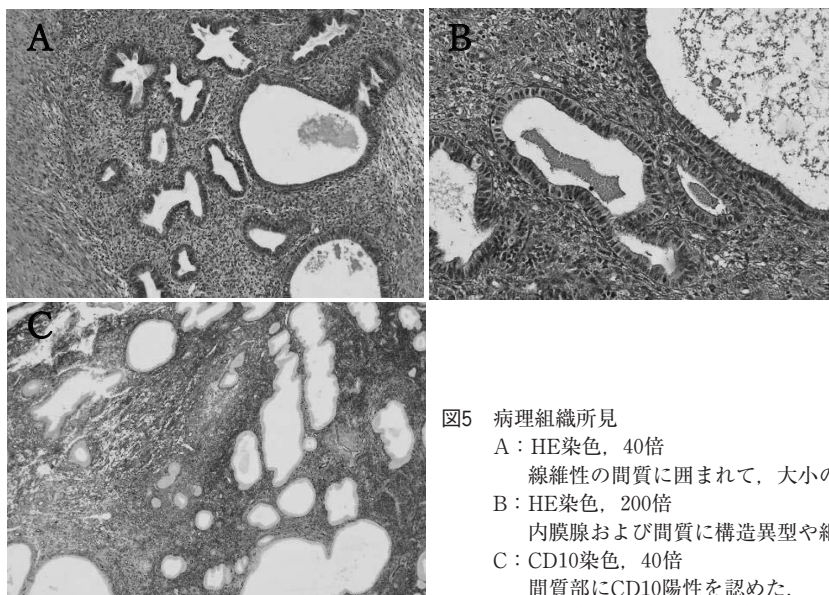


図5 病理組織所見

A: HE染色, 40倍

線維性の間質に囲まれて, 大小の子宮内膜腺管を認めた.

B: HE染色, 200倍

内膜腺および間質に構造異型や細胞異型は認めない.

C: CD10染色, 40倍

間質部にCD10陽性を認めた.

宮や両側卵巣に明らかな異常は見られなかった. また, 内診では両側付属器領域を含めた骨盤内に癒着を疑う所見を認めた. ジエノゲストの投与中に行った血液検査において抗ミュー管ホルモンは1.16 ng/mlであった.

腫瘍が増大した場合には治療を継続することが困難となる可能性があったため, 早期妊娠のために体外受精を選択した. またpolypoid endometriosisはエストロゲン依存性腫瘍と考えられているため, 血中エストロゲン値の上昇を予防する目的に卵巣刺激にはアロマターゼ阻害薬であるレトロゾールを併用する方針となった. ジエノゲストの投与を中止した後の初回月経で採卵と新鮮胚移植を行い, 腫瘍が増大した場合には治療を中断する可能性やレトロゾールの使用について十分なインフォームド・コンセントを得て治療を開始した.

月経3日目からレトロゾールとHMG製剤の投与を開始し, 月経10日目にGnRHアンタゴニストを追加した. 月経11日目に主席卵胞の卵胞径が19 mm以上であることを確認したため recombinant-hCG 250 μ gを投与し36時間後に採卵を行った. 採卵では6個の卵子を回収した. そのうち成熟卵を5個認め, 顕微授精により2個

が正常受精したことを確認した. 採卵後3日目に子宮内膜厚は10.8 mmであり桑実胚1個を移植し妊娠が成立した (図6). 卵巣刺激中の腫瘍は39.9×33.0 mmであり, 妊娠成立後も43.3×33.3 mmと著明な増大は認められなかった. 妊娠8週に前医へ周産期管理目的に紹介となり, その後も妊娠後期まで腫瘍は44.0×36.0 mm程度で推移した. 妊娠38週3日に子宮筋腫核出術後のため選択的帝王切開術にて分娩に至った. 児の体重は2758g, Apgar score 1分値8点, 5分値9点の女児で異常は認められなかった. 術中所見ではダグラス窩は癒着により完全に閉鎖しており腫瘍の視認は困難であったが, 残存腫瘍と思われる硬結を触知した. また子宮前壁には癒着はなく, 両側卵巣にも異常所見は認められなかった.

産褥経過は問題なく, 現在産後4カ月になる. いまだ月経の再開はなく, 腫瘍も40.0×38.0 mmと増大がないためジェノゲストの投与は再開することなく外来管理中である.

考 察

Polypoid endometriosisは, 発生部位が腸間膜, 卵巣, 子宮漿膜, 腔粘膜, 子宮頸管粘膜, 尿管, 卵管, 大網など多岐にわたり, 症状も腸

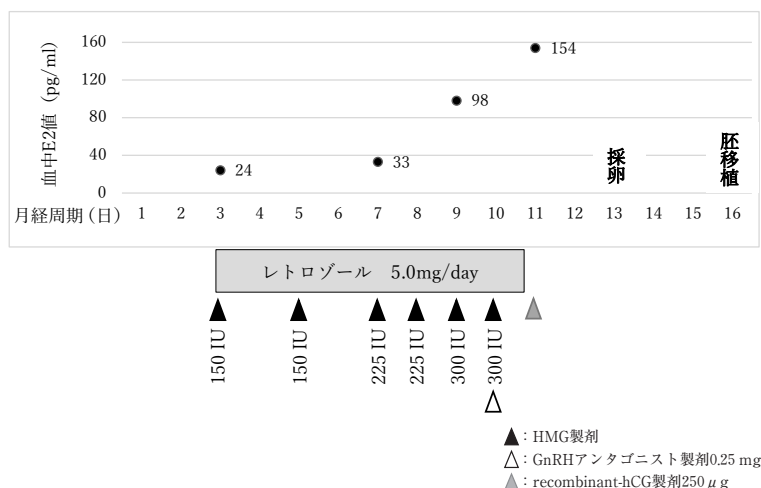


図6 病理組織所見
体外受精・胚移植治療経過

閉塞，血尿，腹痛，不正性器出血などさまざまである³⁾。本症例も主訴は不正性器出血であり，子宮内膜症の初期症状として見られる下腹部痛とは異なった。また，画像所見では悪性腫瘍との鑑別に難渋することが多い。Kozawaらはpolypoid endometriosisではMRI画像診断においてADCが低下しないことが診断として有用な可能性を示唆している⁷⁾。本症例でもADCの信号強度は中等度であり悪性腫瘍で認める強い低下は見られなかった（図1）。Stewartらは，polypoid endometriosisは病理組織学的には子宮内膜症に類似するがポリープ様発育をきたす症例と子宮内膜ポリープに類似した像をきたす症例の2種類に分類され，後者は高齢女性で多く見られると報告した⁸⁾。本症例は子宮内膜様の腺管と間質からなるendometriosis像を認めており前者に合致すると考えられた（図5）。

Parkerらは，polypoid endometriosisの発症年齢は平均52.5歳で50歳以上が60%を占めており75%が子宮内膜症を合併していたと報告した³⁾。しかし，近年生殖可能年齢での報告が散見され，手術後に低用量ピル⁴⁾やジェノゲスト⁵⁾，GnRHアゴニスト⁶⁾などにより再発の予防が行われることが多い。本症例も術後にジェノゲストを使用し腫瘍の増大は認められなかった。し

かしながら，本疾患は再発リスクが高いことが報告されており³⁾，当院初診後に慎重な治療方針の検討が行われた。

まずは，ジェノゲストの投与を中止した後に腫瘍が増大した場合のリスクについて検討を行った。本症例では，術前の下部消化管内視鏡検査において直腸壁の壁外圧排を認めており，腫瘍が増大した場合には腸管狭窄や腸閉塞をきたす可能性が考えられた。これらをきたした場合には治療の中断や再手術などを要する可能性があるため，最短での妊娠が望ましいと考えられた。次に生殖医療の方法について検討を行った。一般的に子宮内膜症により骨盤内の高度癒着が認められる症例では妊娠率が低く，患者の年齢が38歳以上の場合には早期の体外受精を考慮すべきであるとされている⁹⁾。本症例では，年齢が40歳であることや術中所見や当院初診時の内診所見より両側付属器領域に癒着を疑う所見を認めていることから，一般不妊治療での妊娠の可能性は低いと判断し体外受精を選択した。Polypoid endometriosisの治療後に自然妊娠に至った報告はあるが¹⁰⁾，われわれが検索した限りでは体外受精を行った報告はなく，polypoid endometriosisが体外受精で使用する薬剤により影響を受けるかに関しては未知であった。ま

た、本疾患はホルモン補充療法中やGnRHアゴニストの投与を中止した後に腫瘍が増大した報告があり^{3,11,12)}、エストロゲン依存性腫瘍と考えられている。そのため、卵巣刺激による血中エストロゲン値の上昇に伴い腫瘍が増大する可能性が考えられた。血中エストロゲン値の上昇を防ぐ薬剤として、閉経後乳癌に使用されるアロマターゼ阻害薬があり、近年エストロゲン依存性腫瘍である乳癌患者に対する妊孕性温存治療として卵巣刺激を行う際に併用されることが多い^{13,14)}。卵巣刺激にアロマターゼ阻害薬を使用した群と非使用群で比較した研究では、アロマターゼ阻害薬使用群で血中エストロゲン値は有意に低くなったが^{13,15)}、胚移植後の妊娠率に関しては両群間で有意差を認めなかったことが報告されている¹⁵⁾。また子宮内膜症組織にはアロマターゼの発現が多いことが知られており、アロマターゼ阻害薬とGnRHアゴニストやジェノゲストを併用することで、子宮内膜症による症状緩和や腫瘍の増大を防ぐことが報告されている^{16,17)}。これらは長期投与による検討ではあるが、本疾患は子宮内膜症の特殊型であることから腫瘍の増大を防ぐ効果も期待し、アロマターゼ阻害薬であるレトロゾールの併用を決定した。また治療開始時期に関しては、ジェノゲストの投与を中止した後の初回月経で採卵、新鮮胚移植を行う方針とした。卵巣刺激におけるHMG総投与量は1350 IUであったがトリガー日の血中エストロゲン値は153.5 pg/mlと生理的範疇であり、卵巣刺激による腫瘍の増大は認めなかった。

本症例は初回の採卵、胚移植にて妊娠が成立した。子宮内膜症症例に対して、体外受精前にジェノゲストを投与することで体外受精の治療成績が向上するという報告がある^{18,19)}。本症例もジェノゲストの投与によって病変がコントロールされ、妊娠率向上へ影響を与えた可能性が考えられた。

本症例では、手術後から妊娠・分娩に至るまで腫瘍の増大は見られなかった。現在産後4カ月であるが、月経の再開はなく腫瘍の増大もな

いことからジェノゲストは再開することなく経過観察中である。今後も引き続き慎重な管理が必要である。また、本症例は凍結胚があるため第2子希望で胚移植を行う際も、再度治療について方針の検討が必要である。

結 語

Polypoid endometriosisが残存した症例に対して、体外受精後に腫瘍が増大することなく妊娠・分娩に至った1例を経験した。polypoid endometriosisは良性腫瘍の範疇であるが、再発リスクが高いことが報告されている³⁾。Polypoid endometriosisはまれな疾患であるが、生殖可能年齢で発症することもあり、妊孕性温存や生殖補助治療に関する治療方針の早期確立が望まれる。

参考文献

- 1) Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, et al. : Endometriosis : epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18 : 177-200, 2004.
- 2) Mostoufizadeh M, Scully RE : Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*, 23 : 951-963, 1980.
- 3) Parker RL, Dadmanesh F, Young RH, et al. : Polypoid endometriosis : a clinicopathologic analysis of 24 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 28 : 285-297, 2004.
- 4) 関山健太郎, 秦さおり, 清水 操 : 初診時に子宮奇形を疑った子宮頸部Polypoid endometriosisの1例. 日産婦内視鏡会誌, 29 : 483-488, 2014.
- 5) Yamada Y, Miyamoto T, Horiuchi A, et al. : Polypoid endometriosis of the ovary mimicking ovarian carcinoma dissemination : a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 : 1426-1430, 2014.
- 6) Tsai C, Huang SH, Huang CY : Polypoid endometriosis - A rare entity of endometriosis mimicking ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 58 : 328-329, 2019.
- 7) Kozawa E, Inoue K, Iwasa N, et al. : MR imaging of polypoid endometriosis of the ovary. *Magn Reson Med Sci*, 11 : 201-204, 2012.
- 8) Stewart CJ, Bharat C : Clinicopathological and immunohistological features of polypoid endometriosis. *Histopathology*, 68 : 398-404, 2016.
- 9) 日本産科婦人科学会 : 子宮内膜症取扱い規約第2部 治療編・診療編第2版, p53-64, 金原出版, 東京, 2010.

- 10) Ling R, Jin H, Yang Y, et al. : Polypoid Endometriosis of the Rectum and Vagina in an Adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 33 : 581-585, 2020.
- 11) Othman NH, Othman MS, Ismail AN, et al. : Multiple polypoid endometriosis-a rare complication following withdrawal of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist for severe endometriosis : a case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 36 : 216-218, 1996.
- 12) Jaegle WT, Barnett JC, Stralka BR, et al. : Polypoid endometriosis mimicking invasive cancer in an obese, postmenopausal tamoxifen user. *Gynecol Oncol Rep*, 22 : 105-107, 2017.
- 13) Reddy J, Oktay K. : Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*, 98 : 1363-1369, 2012.
- 14) Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. : Fertility preservation in breast cancer patients : a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*, 23 : 4347-4353, 2005.
- 15) Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, et al. : Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes. *Gynecol Endocrinol*, 32 : 823-826, 2016.
- 16) Cantor A, Tannus S, Son WY, et al. : A comparison of two months pretreatment with GnRH agonists with or without an aromatase inhibitor in women with ultrasound-diagnosed ovarian endometriomas undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*, 38 : 520-527, 2019.
- 17) Pavone ME, Bulun SE : Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*, 98 : 1370-1379, 2012.
- 18) Barra F, Laganà AS, Scala C, et al. : Pretreatment with dienogest in women with endometriosis undergoing IVF after a previous failed cycle. *Reprod Biomed Online*, 41 : 859-868, 2020.
- 19) Muller V, Kogan I, Yarmolinskaya M, et al. : Dienogest treatment after ovarian endometrioma removal in infertile women prior to IVF. *Gynecol Endocrinol*, 33 : 18-21, 2017.

【症例報告】

当院において治療した腹膜妊娠5例（卵管妊娠との比較検討）

上 林 翔 大, 佐 藤 浩, 堀 内 辰 郎, 増 田 望 穂
池 田 真 規 子, 森 下 紀, 安 堂 有 希 子, 廣 瀬 雅 哉

兵庫県立尼崎総合医療センター産婦人科

(受付日 2021/3/18)

概要 腹膜妊娠は全妊娠の約0.01%, 異所性妊娠の約1%の頻度で発生する。腹膜妊娠の死亡率は3%であり, 他の異所性妊娠と比較し7.7倍である。術前診断は困難であり, 緊急手術を行った際の術中診断になることが多い。腹膜妊娠について着床部位による違いやリスクについて腹膜妊娠5例について検討し, さらに卵管妊娠と比較して臨床所見を検討した。2010年4月から2018年12月までに当科において手術を要した5例の腹膜妊娠の臨床所見について検討するとともに, 同時期に手術を施行した74例の卵管妊娠と比較検討した。腹膜妊娠は全て緊急での腹腔鏡手術にて治療を完遂した。症例1は41歳 G2P0 有茎性漿膜下子宮筋腫に着床し, 手術時間は2時間17分。症例2は40歳 G6P3, 症例5は34歳 G1P0ともに仙骨子宮靱帯上に着床し, 手術時間はそれぞれ3時間28分。症例3は40歳 G1P0ダグラス窩に着床し, 手術時間は1時間59分。症例4は40歳 G3P1子宮底部後壁に着床し, 手術時間は1時間49分であった。卵管との比較検討では腹膜妊娠は母体年齢は有意に高くなり ($P=0.004$), その他の項目は有意差を認めなかった。母体年齢が高い症例は腹膜妊娠であるリスクは高くなる可能性があるが, 血中hCG値が低く, 異所性妊娠の診断を迷う症例での術前診断は困難である。着床部位不明の異所性妊娠を疑って手術に臨む際には腹膜妊娠の可能性を常に念頭に置く必要がある。〔産婦の進歩74 (1): 128-135, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード: 異所性妊娠、腹膜妊娠、腹腔鏡下手術

【CASE REPORT】

A comparison between cases of abdominal and tubal pregnancies in our hospital

Shota KANBAYASHI, Hiroshi SATO, Tatsuro HORIUCHI, Miho MASUDA
Makiko IKEDA, Hajime MORISHITA, Yukiko ANDO and Masaya HIROSE

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

(Received 2021/3/18)

Abstract Peritoneal pregnancies occur in approximately 0.01% of all pregnancies and 1% of ectopic pregnancies. The mortality rate of peritoneal pregnancy is 3%, which is 7.7 times higher than that of other ectopic pregnancies. Preoperative diagnosis is difficult, and diagnosis is therefore often performed intraoperatively during emergency surgery. Herein, we investigated the differences and risks of peritoneal pregnancy, depending on the site of implantation, in five cases of peritoneal pregnancy and compared the clinical findings with those of fallopian tube pregnancy. The clinical findings of five peritoneal pregnancies treated surgically at our department between April 2010 and December 2018 were reviewed and compared with those of 74 fallopian tube pregnancies treated in the same time period. All peritoneal pregnancies were successfully treated with emergency laparoscopic surgery. Case 1 was a 41-year-old patient, G2P0, with implantation in a stalked subserosal uterine fibroid, and required an operation time of two hours and 17 minutes. Case 2 was a 40-year-old patient, G6P3, and Case 5 was a 34-year-old patient, G1P0, both with implantation on the sacral uterine ligament, and with operation times of three hours and 28 minutes. Case 3 was a 40-year-old patient, G1P0, with implantation in the Douglas fossa, with an operative time of one hour and 59 min. Case 4 was a 40-year-old patient, G3P1, with implantation in the posterior wall of the uterine fundus, and with an operation time of one hour and 49 min. Compared to fallopian tubes, peritoneal pregnancies have a sig-

nificantly higher maternal age ($P=0.004$), and have no significant difference in other items. Patients with older maternal age may be at a higher risk of peritoneal pregnancy, but preoperative diagnosis of ectopic pregnancy is difficult in cases where blood hCG levels are low, and diagnosis of ectopic pregnancy is uncertain. The possibility of a peritoneal pregnancy should always be considered when operating on the suspicion of an ectopic pregnancy with an unknown implantation site. [Adv Obstet Gynecol, 74(1): 128-135, 2022 (R4.2)]

Key words : ectopic pregnancy, abdominal pregnancy, laparoscopic surgery

緒 言

腹膜妊娠は全妊娠の約0.01%, 異所性妊娠の約1%の頻度であり, 比較的な疾患である¹⁾。医療事情の異なる海外での報告ではあるが, 腹膜妊娠の死亡率は3%であり, 他の異所性妊娠と比較し7.7倍, 子宮内妊娠に対して89.8倍高い²⁾。着床部位はダグラス窩, 膀胱子宮窩, 子宮広間膜, 仙骨子宮靱帯, 大網, 腸管などさまざまである。術前診断は困難であり, 破裂による腹腔内出血をきたし, 緊急手術を行った際の術中診断になることが多い。そのことが腹膜妊娠の高い死亡率に影響していると考えられる。今回, 腹膜妊娠について着床部位による違いやリスクについて腹膜妊娠5例について検討し, さらに卵管妊娠と比較して臨床所見を検討した。

対象・方法

2010年4月から2018年12月までに当科において手術加療を行った5例の腹膜妊娠の臨床所見について, 診療録を後方視的に検討するとともに, 同期間に管理した異所性妊娠症例102例のうち卵巣妊娠1例, 帝王切開瘢痕部妊娠2例, 着床部位不明5例, 保存的治療を行った症例15例を除いた79例を腹膜妊娠群と卵管妊娠群に分類

し解析対象とした(図1)。手術を要するような腹膜妊娠の特徴を検討するため, その母体背景や臨床所見について比較検討した。79症例のうち5例の腹膜妊娠(腹膜妊娠群, $n=5$)と74例の卵管妊娠(卵管妊娠群, $n=74$)に分類し, 母体年齢, 未婚/既婚, 経妊, 経産, 不妊治療の有無, 腹部手術既往, 異所性妊娠既往, 紹介の有無, 初診妊娠週数, 当院初診週数, 初診時血中hCG値, 治療前血中hCG値, 手術方法(腹腔鏡手術の選択), 術中出血量, 輸血の有無のデータを収集し, 腹膜妊娠群と卵管妊娠群との間で比較した。開腹手術は自覚症状が強い, もしくは明らかな腹腔内出血を認めている, 開腹歴がある, ショック状態であるという理由で選択した。術中出血量は術前までに貯留していた腹腔内出血を含めた。統計学的処理にはSTATA[®] version 15.0を用いた。連続変数についてはMann-Whitney U検定, カテゴリー変数については χ^2 乗検定を用いて解析した。p値<0.05の場合に統計学的有意差ありと判定した。表2中の括弧内の数値*は平均値±標準偏差を, それ以外は割合および範囲を示した。本研究は当院の院内倫理委員会の承認の下に行わ

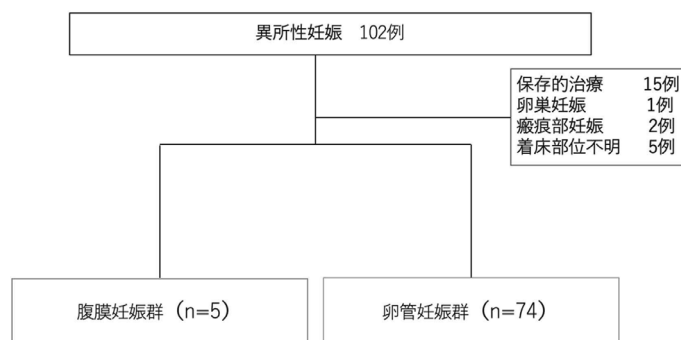


図1 対象および分類(腹膜妊娠群と卵管妊娠群)

れた（承認番号：1-92）。

症 例

症例1：41歳 G2P0

35歳時に有茎性漿膜下子宮筋腫を認めていた。他院において体外受精で妊娠に至ったが、妊娠6週4日で血中hCGは1174 mIU/mlで子宮内に胎嚢を確認できず、翌日異所性妊娠疑いで当院に紹介となった。来院時血圧130/84 mmHg、脈拍110 bpmであり、経陰超音波検査では子宮体部後壁、子宮左側に子宮筋腫様腫瘤を認めた。それぞれの筋腫核は24×12 mm、60×40 mmであった。子宮内外に胎嚢は認めず経過観察とした。5日後に強い下腹部痛を認め、経陰超音波検査で腹腔内に多量の液体貯留像を認めたことから異所性妊娠の破裂による腹腔内出血を強く疑い緊急腹腔鏡手術を施行した。骨盤内に貯留した出血・凝血塊は700 mlで、子宮底部付近に認めた有茎性漿膜下子宮筋腫の表面に持続性出血を伴う約2 cmの隆起性病変を認めた（図2）。病変を伴う有茎性漿膜下筋腫切除を行った。

症例2：40歳 G6P3

最終月経より算出し、妊娠5週1日に性器出血および下腹部痛を認め、当院を受診した。血圧120/65 mmHg、脈拍108 bpmであり、経陰超音波検査で子宮腔内に胎嚢は認めず、ダグラス窩に7 cm大の凝血塊を認め、同部位に17 mm大の胎嚢を認めた。血中hCGは6331.6 mIU/mlであった。診断・治療目的に同日、緊急腹腔鏡手術を施行した。腹腔内に貯留した出血・凝血

塊は1300 mlで、右下腹部、右側腹部の腹壁への大網癒着を認め、剥離操作を要した。右仙骨子宮靱帯上に血液塊に覆われた約1 cmの囊胞性病変を視認し、摘出した。

症例3：38歳 G1P0

他院において体外受精で妊娠に至ったが、体外受精周期から妊娠6週0日の時点で子宮腔内に胎嚢を認めず、性器出血を認めたため、異所性妊娠を疑い当院に紹介受診となった。血圧112/74 mmHg、脈拍90 bpmであり、経陰超音波検査で子宮腔内に胎嚢は認めず、ダグラス窩に14 mm大の胎嚢を認めた。血中hCGは3945.7 mIU/mlであった。妊娠6週3日に撮影した造影MRIでも異所性妊娠を疑い（図3）、診断・治療目的に同日、緊急腹腔鏡手術を施行した。腹腔内に貯留した出血・凝血塊は400 mlで、S状結腸間膜と骨盤壁の間の著明な癒着を剥離したところ、ダグラス窩に持続性出血を伴う約2 cmの隆起性病変あり、摘出した。

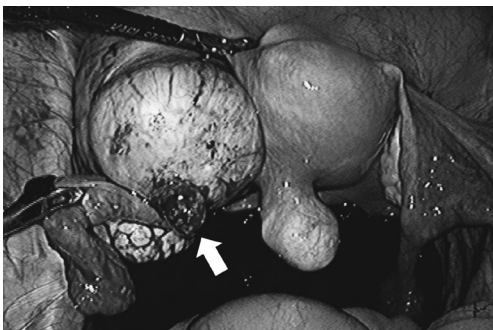


図2 子宮筋腫を覆う子宮漿膜への着床
（白矢印：病変部位）

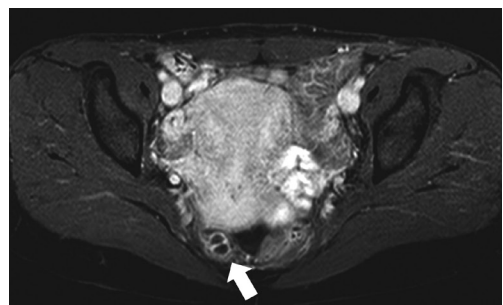
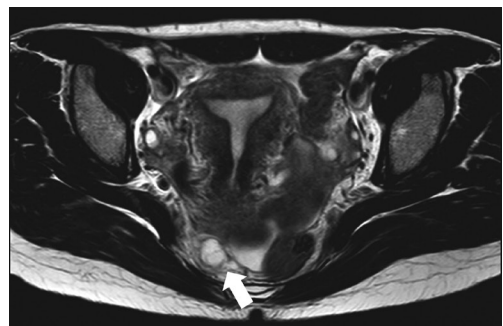


図3 MRI水平断

（上：T2強調画像、下：T1脂肪抑制造影）

子宮腔内にはGSを認めず、子宮右背側にT2高信号、辺縁が造影される構造を認める（白矢印：病変部位）。

症例4：38歳 G3P1

最終月経より算出し、妊娠5週1日に性器出血および下腹部痛を認め、当院を受診した。血圧110/72 mmHg、脈拍94 bpmであり、経陰超音波検査で子宮腔内に胎嚢は認めず、ダグラス窩に凝血塊を認めた。血中hCGは390.3 mIU/mlと低値であったが、異所性妊娠破裂を疑い、緊急腹腔鏡手術を施行した。腹腔内に貯留した出血・凝血塊は600 mlで、右下腹部腹壁への大網癒着を認めた。子宮底部後壁に血液塊に覆われた約5 mm大の嚢胞性病変を認め、病変摘出した。

症例5：34歳 G1P0

最終月経より算出し、妊娠7週1日に前院を受診した。経陰超音波検査で子宮腔内に胎嚢は認めず、ダグラス窩に凝血塊を認め、当院紹介受診となった。血圧102/68 mmHg、脈拍80 bpmであり、血中hCGは17860 mIU/mlと高値であったため、異所性妊娠を疑い、同日緊急腹腔鏡手術を施行した。腹腔内に貯留した出血・凝血塊は30 mlで、右付属器近傍で子宮との癒着を認めた。右仙骨子宮靱帯に血液塊に覆われた約

1 cm大の嚢胞性病変を視認し、摘出した。病変が右尿管に近接していたため、手術終了前に右尿管ステントを留置した。

結 果

症例の一覧を表1に示し、腹膜妊娠群と卵管妊娠群の比較を表2に示す。腹膜妊娠群の年齢は34～41歳であり、不妊治療は2例で施行されていた。全例に下腹部痛または性器出血の初期症状を認めており、着床部位は仙骨子宮靱帯2例、ダグラス窩腹膜1例、子宮底部後壁漿膜1例、子宮漿膜下筋腫を覆う子宮漿膜1例（図2）であった。いずれの症例も卵管からの出血は認めず、付属器に異常を認めなかった。手術時の腹腔内出血量は30-1400 mlであり、一様ではなかった。全例摘出標本は病理検査を行い、絨毛成分を検出し、腹膜妊娠と診断した。

母体背景として、母体年齢は腹膜妊娠群で有意に高かった（ 38.0 ± 2.45 vs. 30.8 ± 5.91 , $p = 0.004$ ）。結婚歴、経妊、経産、不妊治療の有無、腹部手術歴の有無、異所性妊娠歴の有無において両群で差がなかった。臨床所見として有意差

表1 腹膜妊娠の症例一覧

*単位：mIU/ml

	年齢	妊娠歴	ART	紹介 週数	紹介時 BP・HR	手術 週数	手術 出血量	手術 時間	術前の hCG*	術前診断	着床部位
Case1	41	G2P0 (SA1)	有	6w5d	130/84 110	7w5d	745ml	2時間 17分	3094.1	左卵管	子宮筋腫
Case2	40	G6P3 (AA2)	無	5w1d	120/65 108	5w1d	1400ml	3時間 28分	6331.6	不明	仙骨子宮 靱帯
Case3	38	G1P0	有	6w0d	112/74 90	6w5d	450ml	1時間 59分	3945.7	不明	ダグラス 窩腹膜
Case4	38	G3P1 (SA2)	無	6w0d	110/72 94	6w0d	750ml	1時間 46分	390.3	子宮腹膜	子宮底部 後壁漿膜
Case5	34	G1P0	無	7w1d	102/68 80	7w5d	30ml	3時間 19分	14189	右卵管	仙骨子宮 靱帯

表2 腹膜妊娠群と卵管妊娠群の比較

	腹膜妊娠群(n=5)	卵管妊娠群(n=74)	p 値
母体年齢(歳)	38.0 ± 2.4*	30.8 ± 5.9*	0.004
結婚歴	100%(5/5)	73.0%(54/74)	0.179
経妊	2 ± 2.1*	1.4 ± 1.4*	0.132
経産	0.8 ± 1.3*	0.8 ± 1.0*	0.386
不妊治療有	40%(2/5)	21.6%(16/74)	0.505
腹部手術有	0%(0/5)	20.3%(15/74)	0.508
異所性妊娠有	0%(0/5)	13.5%(10/74)	0.379
搬送有	40%(2/5)	40.5%(30/74)	0.981
当院初診時妊娠日数	43.8 ± 3.6*	49.4 ± 13.6*	0.204
初診時 hCG(mIU/ml)	5984.0 ± 7029*	8116.0 ± 8833*	0.578
治療前 hCG(mIU/ml)	5589.0 ± 5255*	9090.0 ± 9021*	0.407
手術方法(腹腔鏡下手術)	100%(5/5)	79.7%(59/74)	0.326
術中出血量(ml)	585.0 ± 584*	396.3 ± 557*	0.454
輸血有	0%(0/5)	8.1%(6/74)	0.505

* 平均値 ± 標準偏差

をみられた項目はなかった。

考 案

腹膜妊娠は全妊娠の約0.01%，異所性妊娠の約1%と報告されておりまれな病態である。当院で腹膜妊娠と診断した症例が5例，同期間に妊娠部位が確認できた異所性妊娠症例82例（卵管妊娠74例，腹膜妊娠5例，卵巢妊娠1例，癒痕部妊娠2例）であることから，腹膜妊娠は6.1%と既存の報告よりも多かった。高度生殖医療による妊娠の増加により，実質的な頻度が増加している³⁾ことに起因している可能性も否定でき

ないが，保存的に治療している症例では診断がつけられず，手術症例のみを抽出していることで正確な頻度は不明である。

腹膜妊娠は原発性と続発性に分類されており，原発性は受精卵が腹膜面に直接着床し，続発性は卵管・卵巢の着床面から2次的に腹膜面に到達し発育するものと定義され，大部分が続発性といわれている。また，原発性腹腔妊娠の診断基準として，①両側卵管・卵巢が正常で傷跡がない，②子宮と腹膜との間に癒孔がない，③着床部が腹膜に限られ，卵管着床部からの2次

的癒着の可能性が十分否定できるほど妊娠週数が若いこととされている⁴⁾。いずれの症例も付属器に異常を認めず、診断基準を満たしており、全て原発性腹膜妊娠と考えられた。

異所性妊娠の診断における単一の検査としての経腔超音波検査の感度は74%で、特異度は99.9%であり、卵管妊娠は経腔超音波検査で87-99%を診断できると報告されている⁵⁾。一方、腹膜妊娠は術前診断が困難なことが多く、術中に診断されることが多い⁶⁾。そのため、高い死亡率に関連しているとされる⁷⁾。腹膜妊娠の診断における経腔超音波検査の正診率は、臨床評価と組み合わせたとしても、約10-50%と報告されている^{8,9)}。当院での術前診断では腹膜妊娠の正診率は20%であり、既存の報告と同程度であった。

超音波検査以外の診断方法として、補助的に血中hCG値の測定が考えられている。妊娠5週または血中hCG値1000 mIU/ml以上にもかかわらず、子宮内に胎嚢を認めなければ異所性妊娠を疑う⁷⁾必要があるとされているが、その一方で腹膜妊娠の場合、血中hCG値は正常妊娠より低く¹⁰⁾、流産や卵管妊娠と鑑別できないことが予想される。

腹腔妊娠では術前診断に苦慮することが非常に多く、補助診断としてMRI検査が有用である¹¹⁾。腹膜妊娠においては造影MRIにより胎嚢の血流、正確な妊娠部位を確認することで術前出血リスクの評価が重要であったとの報告もある¹²⁾。十分な情報を得ることは非常に重要なことであり、治療戦略においても有益であると考えられる。造影MRI撮像の至適時期については一定の見解がない。その撮影時期に関しては、正常妊娠の可能性がかなり低くなった時期で、なおかつ腹腔内出血をきたす前でなければならない。症例3のみで術前にMRIを行うことができ(図3)、腹膜妊娠を強く疑い、手術に臨むことができた。しかし、その他の症例においては血中hCG値が低かったり、腹腔内出血による腹痛をきたして初診となったりなど、MRI撮影は困難であった。

しかしながら、自覚症状が強い、もしくは明らかな腹腔内出血を認めている状況ではMRI等の画像検査が困難である。その場合、子宮外に胎嚢を認めず、血中hCG値が高値で異所性妊娠が否定できない場合には、早期の手術療法を施行することが最も有効である¹³⁾。手術法としては開腹手術と比較し、腹腔鏡手術は有意に手術時間が短縮し、出血量が減少するが¹⁴⁾、卵管妊娠と比較して、着床部位がさまざまである腹膜妊娠の腹腔鏡手術の難易度は高まる可能性がある。当院で経験した症例では着床部位として腹膜、子宮漿膜、仙骨子宮靱帯、子宮筋腫であった。それぞれ着床部位からの出血は止血困難であり、周囲臓器に注意して大きく病変を切除する必要があった。腹膜や仙骨子宮靱帯を切除する際は、直腸を強く牽引し、尿管を同定、単離したのちに病変を摘出した。子宮漿膜は正常筋層ごと切除して縫合した。子宮筋腫表面は子宮筋腫ごと摘出した¹⁵⁾(図2)。視認できる病変は摘出し、止血を得たが完全に切除できているか確認をもてなかったため、血中hCGを感度以下まで経過観察している。症例数が少ないため有意差は得られないが、仙骨子宮靱帯、ダグラス窩に着床していた3症例と比較して、子宮に着床していた2症例は血中hCG値が低い傾向がある。子宮漿膜着床では、hCG値が低い状態でも多量出血をきたすリスクがある可能性がある。また、仙骨子宮靱帯に着床した2症例は手術時間が長い傾向にあった。子宮筋腫や子宮漿膜に着床した症例では子宮切開創の縫合が必要である。一方、仙骨子宮靱帯に着床した場合は尿管や周囲臓器の損傷に注意する必要があり手術時間が長くなる。また、腹腔鏡手術において拡大視野で仙骨子宮靱帯やダグラス窩のように骨盤の深い箇所に着床していた病変、および周囲臓器を確認することが十分可能であった。腹腔鏡手術において縫合・結紮などの止血操作の難易度は高くなるが、拡大視野により深部へのアプローチが可能であることや他臓器への配慮という点から、より低侵襲で安全な手術を完遂できる可能性がある。今回の当院での研究では、腹膜妊娠

と卵管妊娠との比較で母体年齢以外の有意差は認めず、術前に違いが見いだせないということがわかる。異所性妊娠を疑う場合、常に腹膜妊娠を念頭に診断・治療を行うことが必要である。

卵管妊娠の88%に慢性卵管炎を合併していると報告されており、クラミジア等の経腔的に感染した病原体により急性卵管炎が起り、急性卵管炎が完全に治癒せずに、反復したり遷延したりすると慢性卵管炎の状態となり、線維化、皺襞の癒着により卵管腔内が狭小化し、リスクを高める¹⁶⁾。卵管の輸送機能は平滑筋の収縮弛緩による蠕動運動および絨毛細胞の鞭打ち運動によって生み出される卵管液流によって成立しており、この内蠕動運動はエストロゲンによって促されている¹⁷⁾。

腹膜妊娠のリスクは子宮内膜症、子宮内避妊器具、骨盤内炎症性疾患（PID）および生殖補助医療（ART）といわれているが¹⁷⁾、今回の検討において不妊治療に関して有意差はなく、腹膜妊娠群には子宮内膜症を1例、卵管妊娠群に子宮内膜症2例、PID5例であったため有意差は認めなかった。それゆえ、上記以外にもリスクがあるように考えた。腹膜妊娠群が卵管妊娠群よりも母体年齢が有意に高いという結果は、これまでに報告されておらず、卵管の蠕動運動にはエストロゲンが促進作用があり、プロゲステロンは抑制作用があるとの報告があり、加齢によるホルモン動態の変化により卵管機能に影響を及ぼした可能性はあったと考えられた。

今回の検討のlimitationとして、当院では2015年6月以前は産婦人科、麻酔科の医師体制の問題から腹腔鏡手術で治療しえたと考えられる症例においても開腹手術を行った症例があり、症例に偏りがあった。また、腹膜妊娠の症例数が少なく、統計的測定のサンプルサイズが不十分な点である。

本研究の結果は、母体年齢が高い異所性妊娠を疑う症例に対して慎重に精査加療を行うことの有用性を支持する可能性がある。また着床部位不明の異所性妊娠を疑って手術に臨む際には腹膜妊娠の可能性を常に念頭に置く必要がある。

着床部分によっては手術の難易度が上昇することも想定され、日頃より周囲臓器への配慮や縫合結紮といった手術手技の向上に努めるべきである。深刻な母体侵襲を減らすため腹膜妊娠の特徴を調査すべく、今後さらなる症例の集積が必要と考えられた。

結 論

血中hCG値が低く、異所性妊娠の診断を迷う症例では画像検査が有用である可能性があるが、撮影の至適時期を設定するのは困難といえる。腹膜妊娠に対する診断・治療として、腹腔鏡手術における視野拡大能と深部到達能によって、骨盤腔の深い部位にある病変と周囲臓器の確認および安全な手術の遂行が可能であったが、着床部位によって術式の選択を考慮する必要がある。また、母体年齢が高い、異所性妊娠を疑う症例は腹膜妊娠である可能性を念頭において管理する必要がある。

利益相反の開示

全ての著者は開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Morita Y, Tsutsumi O, Kuramochi K, et al. : Successful laparoscopic management of primary abdominal pregnancy. *Hum Reprod*, 11 : 2546-2547, 1996.
- 2) Poole A, Haas D, Magann E : Early abdominal ectopic pregnancies : a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*, 74 : 249-260, 2012.
- 3) Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. : Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*, 107 : 595-604, 2006.
- 4) Studdiford WE : Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 44 : 487-491, 1492.
- 5) Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, et al. : The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod*, 22 : 2824-2828, 2007.
- 6) Lipscomb GH, Mccord ML, Huff G, et al. : Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med*, 341 : 1974-1978, 1999.
- 7) Atrash HK, Friede A, Hogue C : Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol*, 69 : 333-337, 1987.
- 8) Costa SD, Presley J, Bastert G : Advanced abdom-

- inal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 46 : 515-525, 1991.
- 9) Allibone GW, Fagan CJ, Porter SC : The sonographic features of intra-abdominal pregnancy. *J Clin Ultrasound*, 9 : 383-387, 1981.
- 10) Irani M, Elias RT, Pereira N, et al. : Abdominal ectopic pregnancy with undetectable serum β -human chorionic gonadotropin 9 days following blastocyst transfer. *J Obstet Gynaecol Res*, 42 : 1886-1888, 2016.
- 11) 松浦基樹, 玉手雅人, 幅田周太朗, 他 : 腹腔鏡下に治療し得た腹膜妊娠の1例. 産と婦, 79 : 123-126, 2012.
- 12) 山本奈理, 竹内麗子, 井槌大介, 他 : 腹腔鏡下に治療し得た腹膜妊娠の4症例. 日産婦内視鏡会誌, 29 : 141-147, 2013.
- 13) 鈴木りか, 菅原 登, 鈴木博志, 他 : 腹腔鏡下に治療した腹腔妊娠の2症例. 日産婦内視鏡会誌, 20 : 70-73, 2004.
- 14) Chetty M, Elson J : Treating non-tubal ectopic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23 : 529-538, 2009.
- 15) Sato H, Mizuno Y, Matsuzaka S, et al. : Abdominal pregnancy implanted on surface of pedunculated subserosal uterine leiomyoma : A case report. *Case Rep Womens Health*, 24 : e00149, 2019.
- 16) Green LK, Kott ML : Histopathologic findings in ectopic tubal pregnancy. *Int J Gynecol Pathol*, 8 : 255-262, 1989.
- 17) 木村康二 : 卵管の平滑筋収縮. *HORM FRONT GYNECOL*, 26 : 29-33, 2019.

【症例報告】

腹腔鏡下子宮全摘出後に可逆性後頭葉白質脳症(PRES)を発症した例

太田 裕, 小西 莉奈, 恒遠 啓示, 大道 正英

大阪医科薬科大学産婦人科学教室

(受付日 2021/3/31)

概要 可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome ; PRES) は後頭葉の白質を中心に一過性の脳浮腫をきたし、痙攣、意識障害、視野障害などの症状をきたす。今回、子宮筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘出術後にPRESを発症した1例を経験したので報告する。患者は48歳、未妊、既往歴・家族歴はとくになく、過多月経を主訴に近医を受診し子宮筋腫を認めた。前医にてGnRHアンタゴニストにより偽閉経療法を施行され、手術による加療を希望し当院へ紹介となった。骨盤MRIでは最大6 cm大の多発筋腫を認め、腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した。術前の血圧が160/97 mmHgと高値であったが、高血圧の既往なく経過観察とした。術中には195/101 mmHgまで上昇したが、ニカルジピン塩酸塩の静脈内投与により降圧をはかった。術後3時間後と8時間後に収縮期血圧が200 mmHg前後となったが、自覚症状はなく降圧薬頓服で経過観察とした。術後13時間の時点で収縮期血圧>200 mmHgが持続し頭痛も出現したため、降圧薬の点滴による持続投与を開始したが軽快せず、術後15時間後にJCSIII-200の意識障害、強直性痙攣を認めた。頭部CTで頭頂葉から後頭葉に低吸収域を認め、MRIで同部位にDWI高信号を認めたためPRESを疑った。降圧療法を継続したが、術後16時間後に再度強直性痙攣を認めたため抗てんかん薬を開始し、その後は痙攣なく経過した。PRES発症後より視力障害・視野障害を認めたが、術後30時間後ごろより血圧のコントロールが安定し症状は改善傾向となった。また術後7日目に撮影した頭部MRIでは病変は縮小していた。術後、血圧高値が持続し突然の意識障害・痙攣を認めた場合は、PRESの発症を念頭において速やかに原因精査と治療を行うことが必要である。〔産婦の進歩74 (1) : 136-141, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：子宮筋腫、可逆性後頭葉白質脳症、意識障害、痙攣、視野障害

【CASE REPORT】

A case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
after total laparoscopic hysterectomy

Yu OTA, Rina KONISHI, Keiji TSUNETO and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical and Pharmaceutical University

(Received 2021/3/31)

Abstract We report a case of PRES after a laparoscopic total hysterectomy for myoma. The patient was a 48-year-old woman who had never been pregnant, and her prior medical history and family history were unremarkable. She was seen by a nearby physician for menorrhagia. Multiple myoma were found, and a laparoscopic total hysterectomy was performed. Her preoperative blood pressure was high but she had no previous history of hypertension, so she was put on observation. During surgery, however, her blood pressure remained higher than 200 mmHg and headaches occurred, so an antihypertensive drug IV drip was started, but symptoms did not improve, and impaired consciousness (III-200 on the JCS) and tonic convulsions were noted. Head CT and MRI suspects PRES, and antihypertensive therapy was continued, but tonic convulsions were noted again, so an anticonvulsant were started, and there were no subsequent convulsions. Visual impairment and visual field loss were noted after the onset of PRES, but blood pressure was stabilized and symptoms tended to improve. A head MRI scan seven days after surgery revealed that the lesion had shrunk. If hypertension causes impaired consciousness or convulsions after surgery, prompt treatment is required, and the onset of PRES should be considered. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 136-141, 2022 (R4.2)]

Key words : myoma, posterior reversible encephalopathy syndrome, consciousness, convulsion, visual field loss

緒 言

可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome : PRES) は血圧の上昇により後頭葉の白質を中心に一過性の脳浮腫をきたし、痙攣、意識障害、視野障害などの症状をきたす。原因は、妊娠高血圧症候群、臓器移植後、免疫抑制剤使用、輸血などの急な貧血補正などさまざまである。今回、子宮筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘出術の翌日に、高血圧を契機に痙攣、意識障害、視野障害を伴ったPRESを発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患者は48歳、未妊、身長165 cm、体重56 kgで、月経歴は周期28日、周期は整、既往歴は13歳時に虫垂炎、家族歴に特記事項はなかった。過多月経を主訴に20XX年10月に前医受診し、その際最大径6 cmの多発子宮筋腫を認めたため、20XX年11月～20XX+1年4月までGnRHアンタゴニスト40 mg/日内服により偽閉経療法を施行していた。その後、手術目的に当院へ紹介となった。内診では子宮は鵝卵大、可動性は良好で圧痛は認めず、経陰超音波では子宮後屈、最大径約60 mmの筋腫を含む多数の筋腫を認めた。両側卵巢には腫大を認めなかった。骨盤単純MRIでは子宮前壁にT2低信号の約60 mm大の子宮筋腫、その他粘膜下、後壁にも筋層内筋腫や漿膜下筋腫が散見された。また、両

側卵巢は被膜がT2強調像で低信号に肥厚し線維腫が疑われた (図1)。採血ではCEA 0.5 ng/ml, CA125 10.0 U/ml, CA19-9 7.7 U/mlと腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。術前の心電図、胸部レントゲンでは明らかな異常所見を認めなかった。以上の診察・画像所見より多発子宮筋腫・両側卵巢線維腫と診断し、20XX+1年7月に腹腔鏡下子宮全摘出、両側付属器切除を施行した。術前の血圧が160/97 mmHgと高値であったが、高血圧の既往がないことから経過観察とした。術中には195/101 mmHgまで上昇したがニカルジピン塩酸塩の静脈内投与により降圧をはかった。手術時間は3時間42分、出血は50 mlであり、手術は問題なく終了した。術後3時間と8時間に収縮期血圧が200 mmHg前後となったが、自覚症状はなくその都度ニフェジピン徐放錠10 mgを内服した。術後13時間の時点で収縮期血圧>200 mmHgが持続し頭痛も出現したため、ニカルジピン塩酸塩の点滴による持続投与を開始したが軽快せず、術後15時間後にJCSIII-200の意識障害、強直性痙攣を認めた。経鼻エアウェイ挿入による気道の確保、バグバルブマスク換気にてSpO₂は維持できしており、意識レベルもJCSII10-20まで改善を認めたため画像にて原因の精査を行った。頭部単純CTで出血は否定、頭頂葉から後頭葉に低吸収域を認めたが両側性であったため、脳梗塞とし

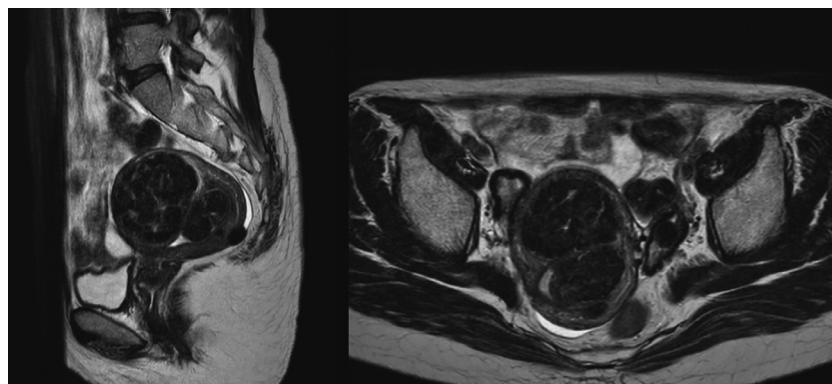


図1 術前 骨盤部単純MRI (T2強調像)
子宮前壁、粘膜下にそれぞれ筋腫を認める。両側卵巢はT2低信号に肥厚し線維腫を疑う。

ては非典型的であった(図2)。頭頂葉から後頭葉の低吸収域は急激な血圧上昇による血管性浮腫をきたしPRESが発症した可能性が考えられ、頭部単純MRIを撮影し同部位にDWI高信号を

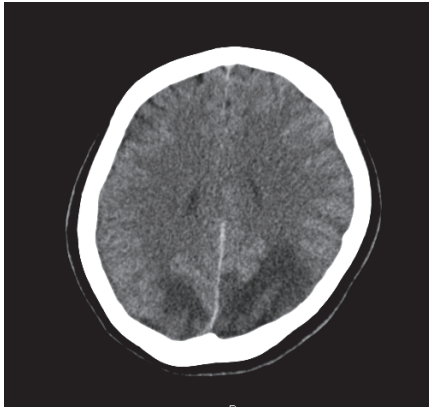


図2 PRES発症直後 頭部単純CT
両側頭頂葉～後頭葉にかけて低吸収域を認める。明らかな脳梗塞の所見は認めない。

認めたため(図3)、PRESと診断した。降圧療法を継続したが、術後16時間後に再度強直性痙攣を認めたためジアゼパムの静脈内投与により鎮静を行い、抗てんかん薬レベチラセタムの静脈内投与を開始した。その後は痙攣なく経過した。PRES発症後より視力障害・両眼の視野障害を認めたが、術後30時間後ごろより血圧のコントロールが安定し、左眼の視野障害は軽快し、右眼の外側視野障害のみを認めた。術後7日目に撮影した頭部MRIでは病変は縮小しており(図4)、右眼の視野障害は徐々に改善傾向であったため術後13日目に退院となった。退院時

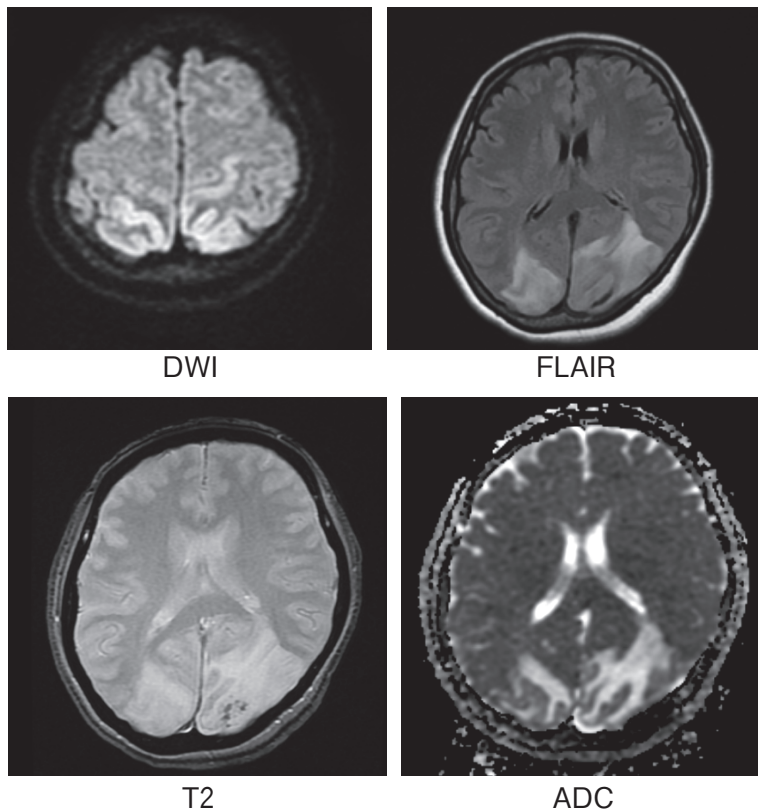


図3 PRES発症直後 頭部MRI
両側頭頂後頭葉の皮質優位にDWI高信号域を認め、皮質下白質はDWI低信号、FLAIRで高信号を呈し、浮腫性変化が考えられる。後方循環系の病変分布、ADCの低下を認めない点、高血圧の症状からPRESを疑う。

に視野障害はわずかに残存していたが、術後33日目の外来受診の際には右眼の視野障害の軽快を認めた。高血圧に関しては、入院中に原発性アルドステロン症や褐色細胞腫などの二次性高血圧に関して精査を行ったが否定的であったため、本態性高血圧と診断された。内科にて治療が開始され、現在はアムロジピンベシル酸塩内服で血圧コントロール良好である。

考 察

PRESは血圧の上昇により後頭葉の白質を中心に一過性の脳浮腫をきたし、痙攣、意識障害、視野障害などの症状をきたす。PRESの発症機序は、急激な血圧変動や血管内皮障害が原因で脳血流自動調節能が破綻し、脳血流量が増加し、血液脳関門が障害され体液が間質へ漏出する。

また、脳血流の調節維持は血管周囲交感神経分布により影響されると考えられていて、とくに椎骨脳動脈系と後頭葉脳動脈血管系には内頸動脈系と比較して交感神経分布が乏しく、後頭葉に自動調節機能の破綻が生じやすいとされている^{1,2)}。

PRESのリスク因子としては重症高血圧、自己免疫疾患、腎不全、免疫抑制剤の使用、化学療法、妊娠高血圧症候群などが考えられているが、輸血、偽閉経療法などとの関連を指摘する報告も散見される³⁾。今回の症例では、既往歴が明らかでなかった患者が術前から持続する重症高血圧を背景に、術後15時間後に意識障害、強直性痙攣を発症し、頭部MRIでPRESと診断された。PRESの診断に関しては現時点で

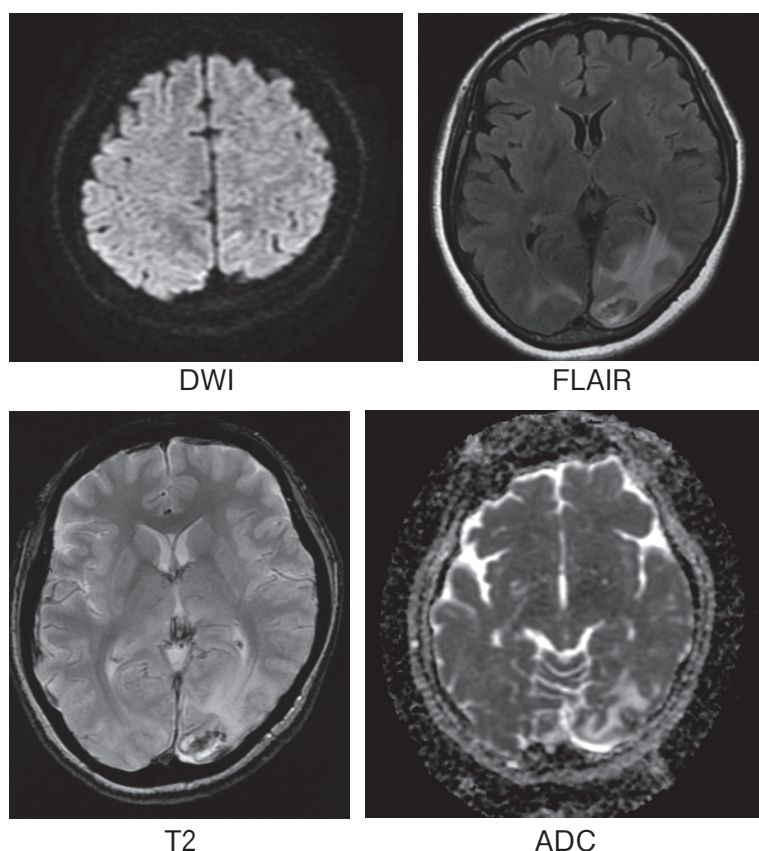


図4 術後7日目 頭部MRI

両側頭頂後頭葉の皮質優位にDWI高信号域は改善し、皮質下白質はDWI低信号も改善している。FLAIR高信号域は残存しているが同部の腫大はやや改善している。

は明確な診断基準は存在しないが、2015年にFugateらは、急性神経障害の症状(脳症、頭痛、神経障害)を1つ以上有すること、さまざまなリスク因子(高血圧、腎不全、免疫抑制剤の使用、化学療法、自己免疫疾患)を1つ以上有すること、特徴的な画像所見を呈すること、他に考えうる疾患がない場合、PRESと診断するという診断基準を提唱している⁴⁾。今回の症例でも神経障害を認め高血圧を示し、特徴的な画像所見を呈し、他に考えうる疾患がないためPRESと診断できた。

PRESの症状としては、脳症(50-80%)、全身性強直間代性発作(60-75%)、緩徐に発症する頭痛(50%)、視覚障害(33%)、局所神経障害(10-15%)、てんかん重積発作(5-15%)が見られると報告されている⁴⁾。予後不良因子としては、視覚障害、頻回な痙攣発作(4回以上)が挙げられている⁵⁾。今回の症例では全身性強直間代性発作、視覚障害、局所神経障害を認めたが、後遺症なく軽快した。

PRESの画像所見としては、両側性(左右非対称)の後頭葉・頭頂葉白質の血管原性浮腫が基本となる。脳浮腫には、血管原性脳浮腫と細胞障害性脳浮腫がある。血管原性脳浮腫は血液脳関門の破綻による透過性亢進により血漿成分が細胞外腔に貯留するものであり、細胞障害性脳浮腫は脳血流低下や低酸素血症によりグリア細胞や神経細胞内に水分が貯留するものである。両者が混在することもある。MRI検査において、血管原性浮腫ではDWI低信号、ADC-mapが上昇し、神経原性浮腫ではそれぞれ高信号、低下するため鑑別可能である(表1)。

CTは脳出血の検出には有用であるが、血管原性脳浮腫と細胞障害性脳浮腫のような違

いはわからず、MRIによる診断が必須となる。PRESは基本的には血管原性浮腫による症状であり、可逆性であるため、血管原性浮腫の段階での迅速な治療介入により可逆性が期待でき、神経学的後遺症を残さず予後良好であるとされている⁶⁾。PRESの発症部位として、Bartynskiらは後頭、頭頂葉病変が98%、前頭葉68%、側頭葉40%、小脳14%、基底核14%、脳幹部13%と報告している。またPRESにおいて特徴的な画像所見である両側性(左右非対称)の後頭葉・頭頂葉白質の血管原性浮腫は、通常数日～2週間以内に消失するとされる⁷⁾。西端らの報告では最短4日で上記の画像所見が消失しており、早期に画像診断することが必要である⁶⁾。

PRESに対する特異的な治療法はないが、通常、原因が除去されればPRESによる障害は可逆的である。血圧コントロール、痙攣に対する治療、原因薬剤の中止の3つは必須といわれる。高血圧に対してはニカルジピンやラベタロール、抗痙攣薬としてはベンゾジアゼピン系やバルプロ酸、レベチラセタムなどが使用される。脳浮腫対策として高張グリセオールの静脈内投与を行うことも多い。子癇に対しては硫酸マグネシウムを使用し、妊娠を終結する⁸⁾。抗痙攣薬、降圧薬により治療するが、治療介入を評価するRCTはなく、特定の推奨される薬剤は定まっていない。重度の高血圧患者の治療における最初の目標は、数時間以内に血圧を25%低下させることである。早期に血圧の変動を抑える必要があるため、点滴にて持続投与が必要である⁴⁾。発症後早期に血圧のコントロールや原疾患の治療をすることで、細胞障害性脳浮腫や脳梗塞へ移行することを防ぎ、後遺症を予防できると考えられている。

表1 頭部MRIでの脳浮腫の鑑別

	血管原性浮腫	神経原性浮腫
T2/FLAIR	高信号	高信号
DWI	低信号	高信号
ADC-map	上昇	低下

MRI検査において、血管原性浮腫と神経原性浮腫の鑑別が可能である。PRESは基本的には血管原性浮腫であるため、MRI検査が有用である。

本症例では本態性高血圧が誘引となってPRESを発症したと考えられる。また、偽閉経療法に関しては複数の報告者が高血圧発症の要因となる可能性を指摘しているが、その機序は明らかではない^{9,11)}。閉経後の高血圧の頻度が閉経前よりも有意に上昇するが、GnRHアンタゴニストによる高血圧の報告はなかった。ただ、周閉経期に偽閉経療法を行う場合は血圧への注意が必要である¹²⁾。GnRHアンタゴニストがPRESの要因となりうるかは不明だが貧血状態からの使用には注意を要する⁹⁾。また、腹腔鏡手術がPRESの要因となるかについて記載された報告は発見できず、頭低位は眼圧の上昇の原因とはなるが、高血圧との因果関係については明らかではない¹³⁾。腹腔鏡手術は低侵襲であるが、術後の血圧コントロールが不十分な場合には、術後PRESを発症する可能性がある。術中・術後の高血圧を背景に痙攣を認めた場合は、迅速に頭部CT、MRIを用いた画像診断により原因検索を進めるとともに、経静脈的降圧薬を用いて持続的な降圧治療を行うことが予後の改善につながる。

結 語

子宮筋腫に対する腹腔鏡下子宮全摘出という低侵襲手術であっても、術後高血圧に意識障害・痙攣を認めた場合はPRESの発症を念頭において速やかな画像診断、抗痙攣治療、降圧治療を行うことが必要である。また、今回のように神経学的異常や脳卒中を回避するため、周術期を通じた血圧コントロールの必要性も指摘される。また、PRES予防の観点から、術前に高血圧を認めた場合は精査とコントロールが必要である。

利益相反の開示

今回の報告は患者の同意に基づき経過、検査内容等を記載するものです。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) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, 334 : 494-500, 1996.
- 2) Bartynski WS : Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1 : fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29 : 1036-1042, 2008.
- 3) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのり, 他 : Reversible posterior leukoencephalopathy syndromeの疾患概念. *神経内科*, 63 : 307-322, 2005.
- 4) Fugate JF, Rabinstein AA : Posterior reversible encephalopathy syndrome : clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*, 14 : 914-925, 2015.
- 5) Dong X, Nao J : Influential factors and clinical significance of an atypical presentation of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with eclampsia. *Neurol Sci*, 40 : 377-384, 2019.
- 6) 西端修平, 吉田 彩, 副島周子, 他 : MRI検査で診断したposterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) 妊産婦8例の検討. *産婦の進歩*, 72 : 237-242, 2020.
- 7) Bartynski WS, Boardman JF : Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28 : 1320-1327, 2007.
- 8) Ni J, Zhou L, Hao H, et al. : The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome : a retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging*, 21 : 219-224, 2011.
- 9) 山本雄貴, 垂髪祐樹, 山本博輝, 他 : 慢性貧血に対する大量輸血後に発症し、PRESを合併したRCVSの1例. *脳卒中*, 38 : 422-428, 2016.
- 10) 志賀裕二, 原 直之, 竹島慎一, 他 : ギナトロピン放出ホルモン・アナログ投与中に後部可逆性脳症 (PRES) と可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS) を発症した片頭痛の1症例. *神経内科*, 52 (3) : 514-519, 2015.
- 11) 大城一航, 田中優司, 里見和夫 : 急激な貧血補正によるposterior reversible encephalopathy syndrome. *内科*, 118 (2) : 331-334, 2016.
- 12) 林 晃一, 鈴木利彦 : 閉経後女性, 更年期男性の高血圧. *日本臨床*, 78 : 257-262, 2020.
- 13) Joo J, Koh H, Lee K, et al. : Effects of Systemic Administration of Dexmedetomidine on Intraocular Pressure and Ocular Perfusion Pressure during Laparoscopic Surgery in a Steep Trendelenburg Position : Prospective, Randomized, Double-Blinded Study. *J Korean Med Sci*, 31 : 989-996, 2016.

【症例報告】

子宮全摘術後に発生した偽性腎不全によって
術中膀胱損傷が発覚した2症例山下 優¹⁾, 渡邊 亜矢¹⁾, 酒井 紫帆²⁾, 青山 幸平¹⁾,
奥田 知宏²⁾, 黒星 晴夫¹⁾

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター産婦人科

2) 市立福知山市市民病院産婦人科

(受付日 2021/4/1)

概要 膀胱損傷は婦人科手術において最も注意すべき合併症の1つである。今回われわれは、子宮全摘術後に遅発性膀胱損傷をきたし、偽性腎不全を呈した症例を2例経験したので報告する。症例1は41歳、2妊2産、多発子宮筋腫に対しエネルギーデバイスを用いた全腹腔鏡下子宮全摘出術を施行した。術中膀胱鏡で白色粘膜に気づけなかったが、腹腔内への尿漏出は認めなかったため手術終了とした。術後1日目に膀胱留置カテーテルを抜去し、術後5日目に退院した。術後12日目に下腹部膨満感あり外来受診したところ、多量腹水貯留と腎機能低下を認めた。尿路損傷を疑い膀胱鏡検査を施行したところ、膀胱粘膜に2 mmの瘻孔形成を認め遅発性膀胱損傷と偽性腎不全と診断した。膀胱カテーテルを再留置したところ、腎機能は速やかに改善した。留置後28日で瘻孔閉鎖を確認した。症例2は70歳、2妊2産、子宮内膜癌、Endometrioid carcinoma, G3, cT1aN0M0, stage IAに対し、エネルギーデバイスを用いた準広汎子宮全摘術を施行した。術中に膀胱子宮靱帯前層の剥離に難渋したが問題なく終了した。術後1日目に膀胱留置カテーテルを抜去したが、術後3日目に尿量減少および腹水貯留と腎機能低下を認めた。尿路損傷を疑い膀胱鏡検査を施行したところ、左尿管口付近の膀胱粘膜に5 mm大の瘻孔形成を認め、遅発性膀胱損傷と偽性腎不全と診断した。膀胱カテーテルを再留置したところ、腎機能は速やかに改善した。留置後36日で瘻孔閉鎖を確認した。子宮全摘術に伴う膀胱損傷は術中に顕在化することが多いが、エネルギーデバイスを使用した場合には、熱損傷による脆弱化があるのみで術中に発見できず、偽性腎不全として発見される場合があるため、十分に注意する必要がある。〔産婦の進歩74(1)：142-150, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：婦人科手術、遅発性膀胱損傷、偽性腎不全

【CASE REPORT】

Two cases of postoperative pseudo-renal failure from delayed bladder injury

Suguru YAMASHITA¹⁾, Aya WATANABE¹⁾, Shiho SAKAI²⁾, Kouhei AOYAMA¹⁾
Tomohiro OKUDA²⁾ and Haruo KUROBOSHI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuchiyama City Hospital

(Received 2021/4/1)

Abstract While performing a total hysterectomy, utmost care has to be taken to avoid urinary tract injury. We report two cases of pseudo-renal failure due to delayed bladder injury after gynecological surgery. The first case was a 41-year-old woman who underwent total laparoscopic hysterectomy for uterine leiomyoma. Massive ascites were observed and renal failure detected on blood tests 12 days post-surgery. She was diagnosed with bladder injury and consequent pseudo-renal failure by cystoscopy. She recovered in 28 days with conservative treatment including an indwelling urinary catheter. The second case was a 70-year-old woman who underwent an abdominal modified radical hysterectomy for endometrioid carcinoma, G3, cT1aN0M0.

Massive ascites were detected and blood tests indicated renal failure on the third postoperative day. She was diagnosed with pseudo-renal failure due to bladder injury by cystoscopy. She was catheterized and was cured after 36 days. Even when using energy devices for gynecological surgeries, urinary tract damage may go unnoticed intraoperatively. Our observations highlight the importance of considering delayed urinary tract if we find massive ascites and biochemical features of uremia. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 142-150, 2022 (R4.2)]

Key words : gynecological surgery, delayed urinary tract injury, pseudo-renal failure

緒 言

尿路損傷は婦人科手術において最も注意すべき合併症の1つである。とくに尿管膀胱移行部まで剥離・露出する広汎子宮全摘術 (radical hysterectomy ; RH) や準広汎子宮全摘術 (modified radical hysterectomy ; MRH), 全腹腔鏡下子宮全摘出術 (total laparoscopic hysterectomy ; TLH) は、腹式単純子宮全摘術や腔式単純子宮全摘術に比べて尿路損傷の発生頻度が多いことが知られている¹⁻³⁾。偽性腎不全 (pseudo-renal failure) は、上下部尿路の損傷により腹腔内に尿が貯留することで腹膜から尿成分の再吸収が起き、正常な腎機能を有しているにもかかわらず、生化学検査において危機的な急性腎障害を呈する状態をいう⁴⁾。

今回われわれはそれぞれ別のTLHおよびMRHという術中尿路損傷のリスクが高い術式において、似た経過をたどり術後偽性腎不全をきたし、術中膀胱損傷が発覚した症例を経験し

たため、文献的考察を含めて報告する。なお、本症例報告の投稿にあたり患者本人から同意を得ている。

症 例

症例1は41歳、3妊3産 (経陰分娩3回) で、既往歴は特記事項なし。家族歴は、母に心筋梗塞、父に高血圧症があった。現病歴として、下腹部膨隆および過多月経を主訴に当科受診した。初診時所見では、内診で新生児頭大の子宮を触知し、可動性は良好であった。経陰超音波検査やMRI検査で子宮は約10 cmに腫大し、子宮体部筋層内に60 mm大と30 mm大の腫瘤を認めており、多発子宮筋腫と診断した (図1a, b)。血液検査所見は、Hb 7.0g/dlと著明な貧血を認めた。他血液検査所見に特記事項はなかった。以上より多発子宮筋腫の診断で手術適応と判断した。患者が早期の手術加療を希望したため、術前リユープロレリン酢酸塩による偽閉経療法を2回のみ施行し、TLHを予定した。術式はTLH

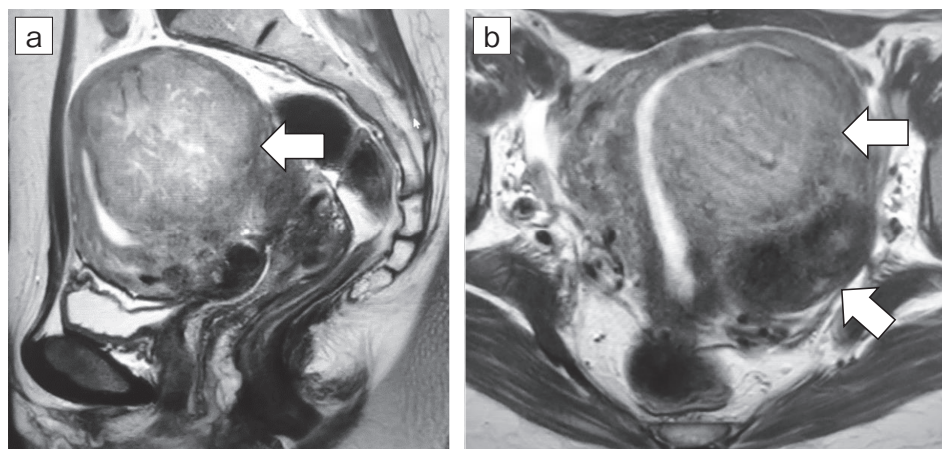


図1 症例1 骨盤単純MRI (a : T2強調画像, 矢状断, b : T2強調画像, 水平断)
矢印 : 子宮平滑筋腫, 明らかな悪性所見を認めなかった。

および両側卵管切除術を施行した。トロッカーは臍部に12 mm, 左右の下腹部および下腹部正中に各々5 mm, 計4本をダイヤモンド法で配置した。腹腔内は、腹水は少量で子宮および付属器周辺に癒着を認めなかった。子宮および筋腫併せて約8 cm大に縮小し、可動性も良好であった(図2a)。子宮には子宮頸部カップなしのマニピュレーターを留置した。円靱帯、卵巢固有靱帯、仙骨子宮靱帯の処理はHARMONIC[®] (ETHICON) を使用し、腹膜切開や膀胱子宮窩腹膜の剥離操作はモノポーラとHARMONIC[®]を使用した(図2b)。子宮周囲

の組織はやや脆弱であった。腔壁切開はVagi-パイプ[®] (株式会社八光) を使用し、モノポーラで行った(図2c)。子宮および卵管は臍部のトロッカー創から組織回収バックを使用し、細断しながら体外に回収した。腔断端は0 PDS PLUS[®] (ETHICON) を使用し、両断端はU字縫合で、間は0 V-LocTM クロージャードバイス[®] (コヴィディエンジャパン) を使用し1層連続縫合で修復した(図2d)。手術終了前に膀胱内に5%ブドウ糖液を100 ml注入し、膀胱鏡検査を施行し、両側尿管口から尿の流出を確認した(図2e, f)。手術時間は2時間16分、出血

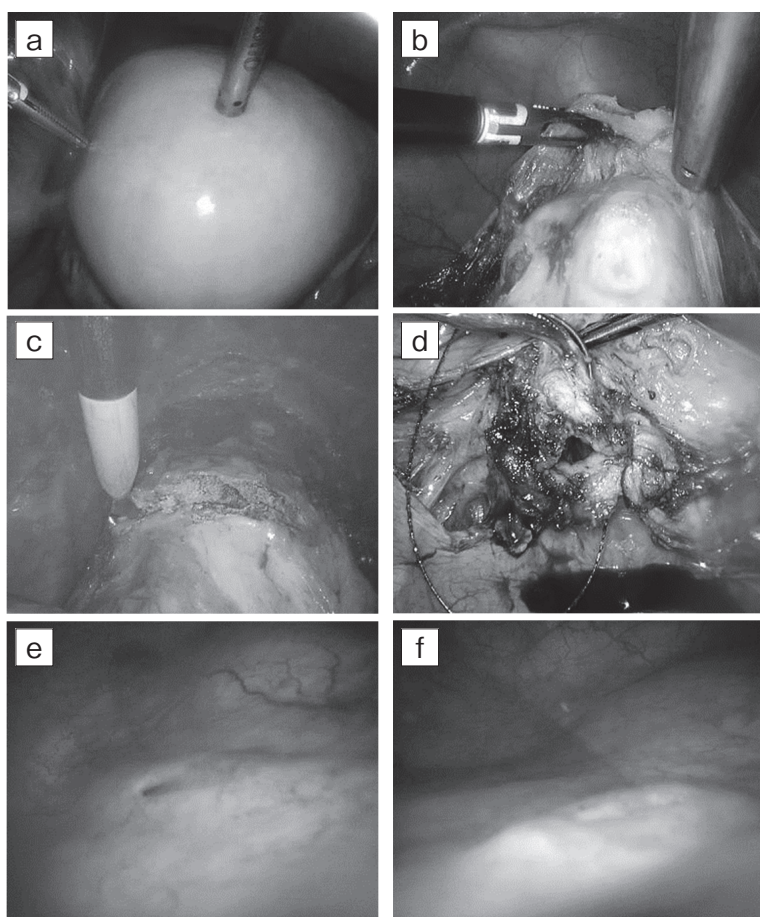


図2 全腹腔鏡下子宮全摘術、術中画像

- a: 子宮全体像。明らかな癒着所見を認めなかった。
- b: 膀胱子宮窩腹膜処理時。子宮マニピュレーターを目印に膀胱を尾側へ圧排している。
- c: 腔管解放時。Vagi-パイプ[®]を使用し、モノポーラで切断している。
- d: 腔断端縫合時。0 V-LocTMクロージャードバイス[®]を使用し、連続縫合で閉鎖している。
- e, f: 術中膀胱鏡像。両側尿管口からの尿流出を確認している。

量は65 ml, 摘出標本は236g (子宮および卵管)であった。病理組織診断では, 平滑筋増殖を認めるのみであり, 子宮平滑筋腫の診断であった。明らかな悪性所見は認めなかった。手術翌日に膀胱留置カテーテルを抜去した。抜去後も自尿を認めていたが, 術後4日目の診察で, 軽度腹水貯留を認めた。採血検査では明らかな異常は指摘できなかったため, 術後5日目に退院とした。術後12日目に下腹部膨満感あり当科受診したところ, 腹腔内に多量腹水貯留を認めた。腔断端を一部開放したところ, 多量の透明黄色腹水の排出を認めた。血液生化学検査ではクレアチニン1.94 mg/dl, BUN 24 mg/dlと腎機能悪化を認め, 腹水生化学検査でクレアチニン7.68 mg/dl, BUN 47 mg/dlと尿所見と類似していた。経腹超音波検査では両側水腎症を認めなかった。尿路損傷を疑い膀胱鏡を施行したところ, 膀胱頂部に2-3 mm大の白色粘膜損傷と瘻孔形成を認めた。両側尿管は異常所見を認めなかった。膀胱造影検査で膀胱頂部からジェット様に漏出する像を認めた (図3)。以上より術中膀胱損傷による偽性腎不全と診断し, 保存的加療目的に膀胱留置カテーテルを挿入し, 外来経過観察とした。留置後, 尿流出は良好で腹部膨満感および腹水貯留も改善した。留置後28日目に施行した膀胱鏡検査で, 瘻孔閉鎖を確認した。その後も排尿障害は認めず経過している。

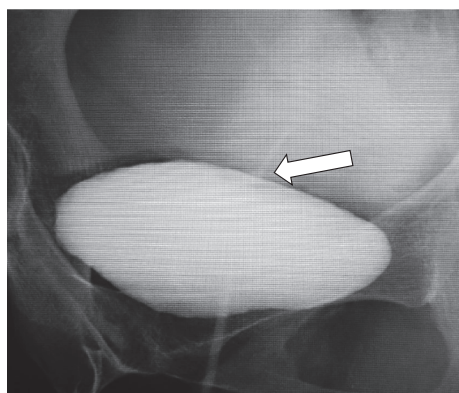


図3 膀胱造影検査
矢印先から造影剤の漏出を認めている。

膀胱損傷が生じた場面についてのちに動画で後方視的に検証したところ, 手術終了前に行った膀胱鏡で膀胱頂部付近に一部白色化した粘膜を認めていた (図4a)。また同部位を腹腔内からの動画で確認すると, 膀胱漿膜の欠損および筋層の陥凹が確認できたが (図4b), 術中に腹腔内への尿の漏出はなく, 膀胱鏡後には腹腔内観察する前に膀胱内容液を回収していたため同部位からのブドウ糖液漏出も認めず, 術中に発見することができなかった。膀胱損傷の原因として, 膀胱子宮窩腹膜の処理を行う際に使用したモノポーラやHARMONIC[®]で膀胱漿膜から粘膜面まで熱損傷が生じ, その後同部位を鉗子で挟鉗したためさらに脆弱となり, 術後の膀胱留置カテーテル抜去に伴い膀胱内に尿貯留し, 膀胱内圧が上昇したため瘻孔が顕在化し, 偽性腎不全を呈したと考えられた。

症例2は70歳, 2妊2産 (経産分娩2回) で, 既往歴に単頸双角子宮, 子宮平滑筋腫, 変形性腰椎症があり, 家族歴に, 母に心筋梗塞, 父に高血圧症があった。現病歴として, 不正性器出血を主訴に前医産婦人科を受診し, 診察で子宮腔内に腫瘤形成を認め, 子宮内膜癌を疑われたため当院紹介となった。内診で子宮はやや萎縮し可動性は良好であった。腔鏡診で少量白色帯下を認める他, 特記所見は認めなかった。経腹超音波検査では, 子宮は双角で左右に跨るように辺縁不整で肥厚した内膜および子宮溜水症を認めた。子宮頸部細胞診および子宮内膜細胞診はともに陰性であったが, 子宮内膜組織診で, endometrioid carcinoma with squamous differentiation, G3を認めた。CA125, CA19-9, CEAはいずれも上昇を認めなかった。造影CT検査では明らかな転移所見やリンパ節腫脹を認めなかった。単純MRI検査で双角子宮体部にまたがるように位置する4 cm大の腫瘤を認めたが, 子宮筋層浸潤は1/2を超えず, 子宮頸管浸潤も認めなかった (図5a, b)。以上より子宮内膜癌, endometrioid carcinoma, G3, cT1aN0M0と診断し, MRHを予定した。術式はMRHおよび両側付属器摘出術, 大網部分切

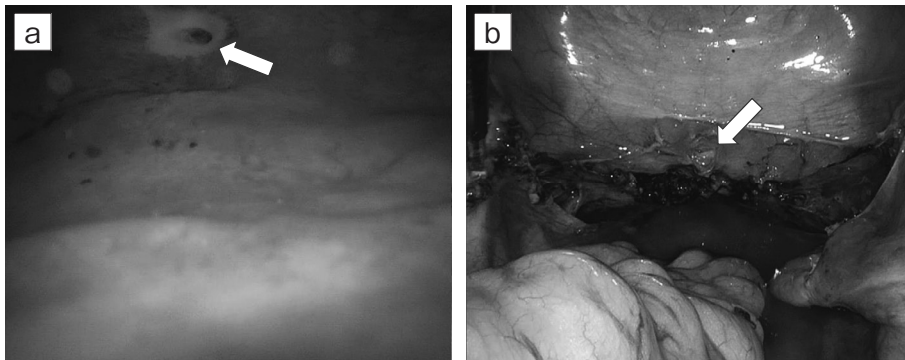


図4 術中動画の後方視的検討

- a: 膀胱鏡画像. 膀胱頂部付近に膀胱粘膜の白色変性と陥凹を認める.
b: 腹腔内画像. 膀胱粘膜の陥凹に一致して, 膀胱筋層の欠損を認める. 膀胱からの液流出は明らかでなかった.

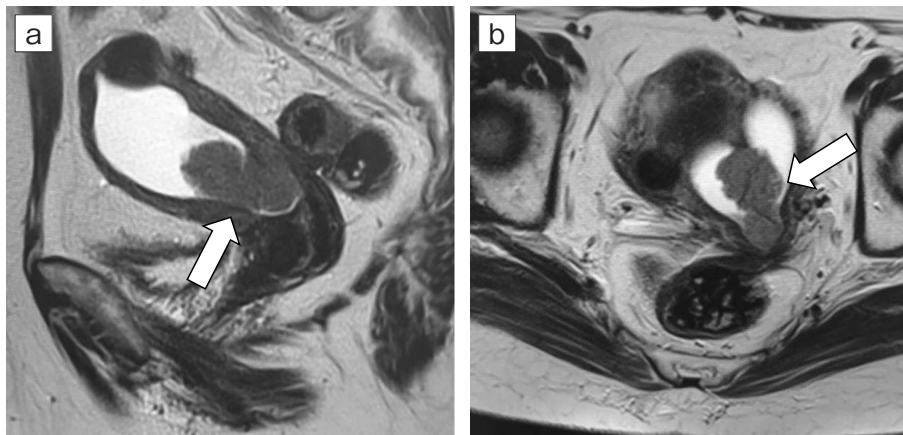


図5 症例2 骨盤部造影MRI画像 (a: T2強調画像, 矢状断, b: T2強調画像, 水平断)

- a: 子宮体部後壁下部から発生した辺縁不整な腫瘤, および溜水症を認める. 筋層の1/2は超えず, 子宮頸部までの進展は認めない.
b: 双角子宮であり, それぞれの子宮腔内に溜水症を認める. 腫瘍は両子宮間に位置している.

除術, 骨盤リンパ節郭清術を施行した. 子宮は双角でやや萎縮し, 多発する筋層内筋腫を認めた. 腹膜や肝表面などに播種を疑う所見を認めず, 子宮の周辺組織との癒着も認めなかった (図6a, b). 子宮支持組織の処理には適宜 LigaSure Exact Dissector[®] (コヴィディエンジャパン) を使用した. 術中, 膀胱子宮靱帯前層処理の際, とくに左側の組織が硬結・癒着しており, 剥離・切断に難渋した. 適宜ケリー鉗子で尿管を保護しながら膀胱子宮靱帯前層の切開層を同定し, LigaSure[®]を使用し処理を行っ

た. 左膀胱子宮靱帯前層以外は明らかに難渋する部分もなく, 洗浄止血確認の際も明らかな出血や尿路損傷を認めず予定どおりMRHを完遂でき, 手術終了とした. 手術時間は4時間20分, 出血量は314 mlであった. 術後病理診断では, endometrioid carcinoma with squamous differentiation, G3, pT1aN0M0, stage IA (FIGO 2008), 術中腹水細胞診は陰性であった. 手術翌日に膀胱留置カテーテルを抜去した. 抜去後は数回自尿を認めていたが, 術後3日目に自尿を認めず, 腹水貯留を認めた. 血液生化学検査

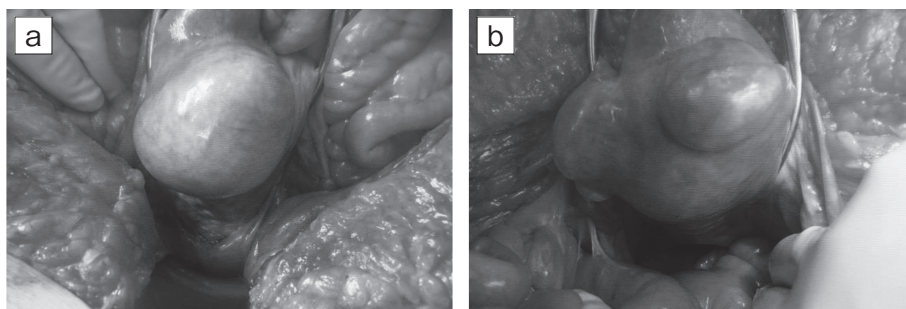


図6 術中写真

- a: 子宮前面と膀胱子宮窩腹膜. 子宮底部に筋層内筋腫を認める. 明らかな癒着や肥厚を認めなかった.
- b: 子宮後面とダグラス窩. 明らかな癒着を認めなかった.

でクレアチニン1.18 mg/dl, BUN 18.8 mg/dlと腎機能の悪化を認めた. 経腹超音波検査では両側水腎症を認めなかった. 尿路損傷を疑い膀胱鏡を施行すると, 膀胱左尿管口付近に5 mm大の白色粘膜損傷と瘻孔形成を認めた(図7). 両側尿管は異常所見を認めなかった. 膀胱造影検査で, 腹腔内への造影剤の漏出を認めた(図8). 以上より術中膀胱損傷および偽性腎不全と診断し, 保存的加療目的に膀胱留置カテーテルを挿入し, 入院経過観察とした. 留置後4日目にはクレアチニン0.64 mg/dl, BUN 11.2 mg/dlと改善を認めたため, カテーテル留置のまま外来管理とした. 留置後12日目にカテーテル閉塞を認めたが, 週1回の膀胱留置カテーテル交換を行うことで, 腹部膨満感および腹水貯留も改善した. 留置後36日目に施行した膀胱造影検査で, 膀胱粘膜の瘻孔閉鎖を確認した. 留置後40日目にカテーテルを抜去したが, その後も明らかな排尿障害は認めず経過している. 現在術後化学療法を施行中である. 膀胱損傷が生じた場面について後に手術記録を基に後方視的に検証した. 膀胱鏡検査で確認した瘻孔の部位は左尿管口から数 mm腹側に位置しており, 膀胱子宮韧带前層処理の際に, 剥離に難渋した部位と一致していた. 術中に膀胱子宮韧带前層と誤り膀胱壁をLigaSure[®]で凝固・切断をしたため, 術終了時にはシーリングされていたため尿漏出を認めず, 術後に膀胱留置カテーテルを抜去した後に,

尿が膀胱内に貯留したことで膀胱内圧上昇をきたし, 膀胱損傷が顕在化したと考えられた.

考 察

婦人科手術において, 尿路損傷は最も注意すべき合併症の1つである. 婦人科腹腔鏡手術において尿路損傷は1-3%あると報告されており¹⁾, 膀胱損傷に関していえばTLH症例におけるシステマティックレビューで0.63%の症例に発生していると報告されている²⁾. また開腹手術においては一般的に, 膀胱子宮韧带前層・後層処理を行い膀胱尿管移行部まで剥離剖出するRHやMRHのほうが単純子宮全摘術に比べて術中・術後の尿路損傷をきたしやすいとされている³⁾. 術中における膀胱損傷のリスク因子は, 子宮重量や子宮内膜症等の他疾患の合併, あるいは既往帝王切開後等の骨盤内操作後であることが挙げられるため⁵⁾, 包括的に判断し, 協議したうえで慎重に施行する必要がある.

TLHを行う際は, 子宮が大きいほど手術難易度が上昇し合併症発症リスクが増加することが知られているため, 術前評価を慎重に行い, 術者の技量や経験を踏まえて適応を考慮する必要がある. 本施設は年間100例以上の腹腔鏡手術(うち半数はTLH症例, 術中合併症1-2回/年)を施行している施設であり, 本症例1に関しては, 術前に偽閉経療法を行うことで子宮筋腫のある程度の縮小を認めており, また, 日本産科婦人科内視鏡学会の腹腔鏡技術認定医と共に手術を

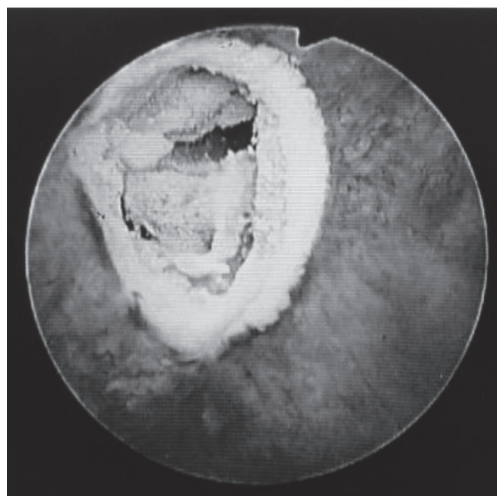


図7 瘻孔判明時の膀胱鏡画像
左側尿管口近くの膀胱粘膜が5-7 mm大の白色
変化および欠損と中央は瘻孔を形成しており腹
腔内まで確認できる。

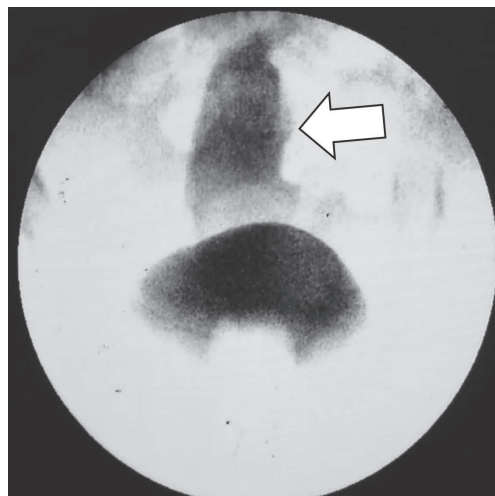


図8 膀胱造影検査
腹腔内への造影剤漏出を認める。

行うことで、技術的にもTLHで完遂可能と判断した。MRHを行う際も同様に、MRIやCT検査等で術前評価を慎重に行ったうえで腫瘍の完全摘出が可能であることが前提であり、十分な経験をもつ術者の下で行われることが望ましい。本症例2に関しても、日本婦人科腫瘍専門医の指導の下で手術を行うことで、適切な手術内容の担保が可能と判断した。

本症例に共通しているのが術中にエネルギーデバイスを使用している点であるが、腹腔鏡手術や婦人科悪性腫瘍手術においては高エネルギーデバイスが使用されるケースが多い。術中に臓器損傷したことが診断された場合はその場で修復されるが、エネルギーデバイスによる熱損傷では、術中に診断されずに術後に臓器損傷が顕在化し初めて診断されることが問題となる⁶⁻⁸⁾。遅発性の膀胱損傷は通常であれば術後数週間以内に発症することが多いが、数カ月から数年後に発症した例も報告されており⁹⁾、エネルギーデバイスを用いた骨盤内手術の既往がある患者が乏尿および腹水貯留を伴う腹部膨満感を訴えた場合は、遅発性に尿路損傷が顕在化した可能性も考慮する必要があると考える。

術中に膀胱損傷を診断するには膀胱鏡検査が有用であるとされ、TLHを含めた腹腔鏡下子宮全摘術を施行した際に、膀胱鏡検査を併用した場合は約80-90%の尿路損傷を診断可能であったという報告がある^{10,11)}。日本産科婦人科内視鏡学会ガイドラインでも術中膀胱鏡の有用性が引用されており¹²⁾、当科もそれに沿ってTLH症例で全例膀胱鏡検査を施行している。しかしながら、症例1では術中膀胱鏡を施行したにもかかわらず、粘膜損傷に気づくことができなかった。これは、術中に明らかな膀胱壁損傷を疑うような手術操作を認めなかったこと、膀胱鏡施行前の膀胱拡張時に膀胱壁からの明らかな液漏出を認めなかったこと、および両側尿管口からの尿流出を確認したことなどによって、術中尿路損傷は発生していないという先入観・思い込みが生じてしまったことが原因であり、反省すべき点と考える。症例2においても、術中に膀胱子宮靱帯前層処理がやや困難であったが、視野範囲に明らかな損傷・尿漏出を認めなかったことから、尿路損傷は発生していないという先入観・思い込みが生じたため、手術終了前の膀胱リークテスト等を行わなかったことが

原因であると考え、仮に術中膀胱鏡やリークテストを行っていても膀胱壁全体の観察を十分に行う際は、200～300 mlの液体で膀胱を拡張させる必要があるという報告もあり¹³⁾、症例1では膀胱壁拡張が不十分であったことも粘膜損傷を発見できなかった原因の可能性がある。現在、当科では術中膀胱鏡を施行するにあたり、200 ml以上の生理食塩水を膀胱内に注入し、尿管口の観察はもとより膀胱壁全体の入念な観察も行っている。また、開腹手術においても膀胱子宮間隙や直腸子宮間隙の剥離に難渋する場合は、いずれにおいてもリークテストを行う方針としている。

尿路損傷が生じた場合、多くの症例で腹腔内へと尿が漏出し腹水症を呈する。その際、尿中のクレアチニン、尿素、カリウムをはじめとした電解質が腹膜を介して再吸収されることにより、血液生化学検査でそれら項目が異常高値を示し、急性腎不全や代謝性アシドーシスと混同される状態となる。しかし、この検査所見でも実際には腎機能は正常に保たれていることから、偽性腎不全（pseudo-renal failure）といわれる^{14,15)}。尿による腹水症を呈してから24時間程度で偽性腎不全を認め始めるとされているが、腹腔内の尿を回収すると速やかに血液生化学所見は改善する¹⁵⁾。本症例も2例とも、報告にあるように膀胱留置カテーテルを留置した結果、腹腔内への尿漏出が防がれたことで速やかに検査所見が改善した。真の急性腎不全よりも血液検査所見の悪化および改善速度が速いことが偽性腎不全を鑑別する点になりうるとの報告もあり¹⁶⁾、術後合併症で考慮すべき状態の1つと考えられる。

膀胱損傷の治療としては、外科的膀胱修復術や膀胱カテーテル留置が選択される。術後に膀胱損傷が診断された際は、感染尿による腹膜炎等を伴っていない場合は侵襲の少ない保存的治療が選択されやすいが、治療期間は長く平均36日とされる。膀胱修復術のほうが侵襲は大きいと保存的治療よりも治療期間は短く、平均11日という報告もある^{17,18)}。また、治療選択を考慮

するうえで膀胱損傷範囲も重要であり、1 cm未満の損傷範囲であれば、膀胱前壁・後壁・頂部いずれの部位であっても保存的治療の成功率は高いが、それ以上の損傷の場合は保存的治療では奏効せずに開腹術による膀胱修復術が推奨される^{19,20)}。本症例の場合、2例とも治療前評価において1 cm未満の膀胱損傷であり、腹膜炎症状等の合併症状の出現も認めなかったことから、保存的治療が奏効したと考えられた。ただし、保存治療を選択してもその大部分が自然修復されるが、3-4カ月経過しても瘻孔閉鎖に至らない報告もあり²¹⁾、その場合には膀胱修復術を行う必要があるため注意が必要である。本症例2の場合も、2カ月経過するまでに保存加療で膀胱損傷閉鎖が確認できない場合は、術後化学療法が遅れるため開腹膀胱修復術を考慮していた。術後膀胱損傷を疑った際は、膀胱損傷の範囲や部位の正確な評価を行うことが最適な治療方針決定につながるため、躊躇せず膀胱鏡検査や膀胱尿管造影検査を考慮することが肝要で、術後早期に施行すべき治療がある場合は損傷部位が1 cm程度であっても外科的な膀胱修復術を考慮する必要があると考える。

結 語

今回われわれは、子宮全摘術後に偽性腎不全を呈したことで膀胱損傷と診断できた2例を経験した。高エネルギーデバイスを使用した手術の場合、術後数日経過してから臓器損傷が顕在化することがあり、急速に進行する腎不全徴候を認めた際には尿路損傷による偽性腎不全も念頭に置いておくことが重要である。また、予定どおりに手術進行がいかなかった場合は顕在化していない臓器損傷がある可能性があるため、術中膀胱鏡やリークテスト等の確認を怠らないことも肝要である。術後に膀胱損傷を発見した場合でも、保存加療が可能で再開腹術を回避できる可能性もあり、膀胱鏡や尿路造影等で正確に評価することも肝要である。

利益相反の開示

今回の論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Ostrzenski A, Ostzenska KM : Bladder injury during laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol Surv*, 53 : 1599-1604, 1998.
- 2) Adelman MR, Bardsley TR, Sharp HT : Urinary tract injuries in laparoscopic hysterectomy : a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*, 21 : 558-566, 2014.
- 3) 藤井信吾 : 婦人科手術 悪性 広汎子宮全摘術, 準広汎子宮全摘術. 産と婦, 76 : 199-210, 2009.
- 4) Matsumura M, Ando N, Kumabe A, et al. : Pseudo-renal failure : bladder rupture with urinary ascites. *BMJ Case Rep*, bcr 2015212671, 2015.
- 5) Inan AH, Budak A, Beyan E, et al. : The incidence, causes, and management of lower urinary tract injury during total laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 48(1) : 45-59, 2019.
- 6) 柳澤良三, 原田幸恵, 高濱龍彦, 他 : TURBT後に膀胱穿孔を伴わずに遅発性熱傷性小腸穿孔を合併した1例. 泌外, 33 : 85-87, 2020.
- 7) 脇ノ上史郎 : 腹腔鏡下子宮全摘後に発生した遅発性膀胱損傷から偽性腎不全を呈した症例. 臨婦産, 73 (10) : 1037-1040, 2019.
- 8) 後藤 剛, 高木 力, 三武 善, 他 : 全腹腔鏡下子宮全摘術後に遅発性の膀胱損傷を生じ偽性腎不全を呈した1例. 日産婦内視鏡会誌, 36 (2) : 262-267, 2020.
- 9) Dawkins JC, Lewis GK, Christensen B, et al. : Urinary ascites in late onset of bladder injury post laparoscopic hysterectomy. *Case Rep Womens Health*, 16 : 8-10, 2017.
- 10) Gilmour DT, Das S, Flowerdew G : Rate of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol*, 107 : 1366-1372, 2006.
- 11) AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide : AAGL Practice Report : Practice guidelines for intraoperative cystoscopy in laparoscopic hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 19 : 407-411, 2009.
- 12) 日本産科婦人科内視鏡外科学会 (編) : 産婦人科内視鏡手術ガイドライン. p78-80, 金原出版, 東京, 2019.
- 13) Wohlrab KJ, Sung VW, Rardin CR : Management of laparoscopic bladder injuries. *J Minim Invasive Gynecol*, 18 : 4-8, 2011.
- 14) Stebbing J, Ezra DG, Cackett PD, et al. : Ascites and apparent renal failure treated with a Foley catheter. *J R Soc Med*, 92 : 582-583, 1999.
- 15) Heyns CF, Rimington PD : Intraperitoneal rupture of the bladder causing the biochemical features of renal failure. *Br J Urol*, 60 : 217-222, 1987.
- 16) Pinter TJ, Wilke RA : Urinary ascites : spontaneous bladder presenting as apparent acute oliguric renal failure. *Am J Med*, 105 : 347-349, 1998.
- 17) 尾形昌哉, 工藤茂高, 柏原裕樹, 他 : 高圧酸素療法が腹腔内膀胱破裂の予防に効果的であった1例. 泌外, 14 (1) : 53-56, 2001.
- 18) 松村善昭, 家村友輔, 福井信二, 他 : 医原性尿路損傷に対する尿路修復術の検討. 泌紀, 64 : 85-99 ; 2018.
- 19) James R, Mahajan ST : Concurrent vesicoperitoneal and vesicovaginal fistulae. *Int Urogynecol J*, 24 : 173-174, 2013.
- 20) 阿部和弘, 大石幸彦, 小野寺昭一, 他 : 膀胱損傷の臨床的検討. 泌紀, 48 : 129-132, 2002.
- 21) Lim MC, Lee BY, Lee DO, et al. : Lower urinary tract injuries diagnosed after hysterectomy : Seven-year experience at a cancer hospital. *J Obstet Gynecol Res*, 36(2) : 318-325, 2010.

【症例報告】

卵管切除後に生じた同側卵巣からの排卵による遺残卵管妊娠の1例

光岡真優香, 山本拓郎, 高橋裕司, 土屋 宏

京都中部総合医療センター産婦人科

(受付日 2021/4/5)

概要 異所性妊娠は全妊娠中0.3-1.2%に発生し、発生部位は卵管が90%以上を占める。そのなかで卵管切除後の同側遺残卵管妊娠はまれであり、全異所性妊娠中0.3-0.4%と報告されている。今回われわれは、右卵管妊娠のため卵管切除術を施行した既往のある患者に同側遺残卵管妊娠を生じ、画像所見からその排卵が同側卵巣からであったと考えられる1例を経験したので報告する。36歳、4妊1産。妊娠反応陽性のため前医受診し、胎嚢が確認できず経過観察されていた。再診の際に右卵管間質部妊娠を疑われ当院紹介となった。当院受診時、特記すべき症状は認めず血中 β hCGは14,570 mIU/mlと著明な高値を示していた。経陰超音波および骨盤MRIでは右卵巣黄体嚢胞および右卵管角付近の一部筋層内に存在するように胎嚢様構造を認めた。これらの所見から右遺残卵管妊娠と診断し、腹腔鏡下異所性妊娠手術の方針とした。胎嚢は右卵管切除断端に存在し、菲薄化した筋層に覆われるのみであった。胎嚢を破綻させないよう摘出し、筋層露出部を縫合止血し手術を終了した。病理診断は卵管妊娠として矛盾しなかった。卵管摘出後の同側卵管妊娠はまれであり、さらに同側の排卵によるものは非常にまれであると考えるが、異所性妊娠自体が再発のリスク因子であることから、切除側の卵巣からの排卵であっても異所性妊娠の可能性を検討し、遺残卵管の観察も含めた注意深い診療に当たるべきであると考えた。〔産婦の進歩74 (1) : 151-156, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード : 再発異所性妊娠, 卵管切除後, 遺残卵管妊娠, 同側排卵

【CASE REPORT】

A recurrent tubal ectopic pregnancy after ipsilateral salpingectomy

Mayuka MITSUOKA, Takuro YAMAMOTO Yuji TAKAHASHI and Hiroshi TSUCHIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Chubu Medical Center

(Received 2021/4/5)

Abstract Ectopic pregnancies (EPs) account for 0.3 - 1.2% of all pregnancies, and commonly occur in fallopian tubes. A remnant tubal EP after ipsilateral salpingectomy is rare, accounting for 0.3 - 0.4% of all EPs. We report a case of a recurrent tubal EP after laparoscopic ipsilateral salpingectomy. A 36-year-old woman with a history of laparoscopic right salpingectomy for an EP, was suspected of having a recurrent EP. Magnetic resonance images showed a corpus luteum in the right ovary and a gestational sac around the remnant right tube. We suspected a remnant tubal EP arising from ipsilateral ovulation. She underwent laparoscopic gestational sac resection. The pathological diagnosis was a tubal pregnancy. A recurrent tubal EP after ipsilateral salpingectomy is rare, but we should think about the possibility of an EP even if ipsilateral ovulation is detected. [Adv Obstet Gynecol, 74 (1) : 151-156, 2022 (R4.2)]

Key words : recurrent ectopic pregnancy, laparoscopic salpingectomy, remnant tubal ectopic, ipsilateral tubal ectopic pregnancy

緒 言

異所性妊娠は全妊娠の0.3-1.2%に発生し、発生部位は卵管が90%以上を占める^{1,2)}。異所性妊娠の卵管切除後の再発率は9%程度と報告され

ているが、そのほとんどが対側卵管であり、卵管切除後の同側遺残卵管妊娠は稀で異所性妊娠のなかでも0.3%程度と推察される³⁾。今回われわれは右卵管妊娠に対する腹腔鏡下右卵管切除

後に遺残卵管の妊娠を発症し、画像所見からその排卵が患側卵巣であったと考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者は4妊1産の36歳女性で、最終月経は受診7週間6日前であり、月経周期は35日で整であった。既往歴は17歳時に人工妊娠中絶、27歳時に子宮頸部上皮内癌のため子宮頸部円錐切除術、33歳時に選択的帝王切開術、34歳時に右卵管妊娠のため腹腔鏡下右卵管切除術を施行されていた。家族歴に特記事項は認めなかった。

現病歴は、妊娠反応検査薬陽性のため月経開始日から6週0日目に前医受診したが子宮内に胎嚢を認めなかった。月経開始日から7週0日の尿中hCGが5651 mIU/mlと高値を認め、7週6日に再度受診した際に経腔超音波検査で右卵管間質部妊娠を疑われ当科紹介となった。

身体所見は、患者の意識は清明でバイタルサインに異常は認めなかった。腹部は平坦、軟で自発痛および圧痛は認めず、内診では少量白色帯下を認めるのみで明らかな出血は認めなかった。

血液生化学所見はWBC 11,740/ μ l, RBC 4.69×10^6 / μ l, Hb 13.6g/dl, Ht 40.3%, Plt 275×10^3 / μ l, BUN 9.7 mg/dl, Cre 0.57 mg/dl, AST 24 U/l, ALT 54 U/l, CRP 0.3 mg/dl, 血中hCG 14,570 mIU/mlであった。

経腔超音波検査では、子宮内膜の厚さは10.6 mm、右卵管間質部付近に胎嚢様構造を認めた。

骨盤MRI検査では、子宮底部右側に子宮内膜から離れて一部筋層内に存在する外方に突出した胎嚢様構造物(図1A, B)を認めたことから、右卵管間質部から卵管切除断端にかけての異所性妊娠が疑われた。また右卵巣に黄体様構造物(図1C)を認め、右卵巣からの排卵による妊娠が示唆された。

上記所見より、右卵巣からの排卵による右の遺残卵管妊娠と診断した。MRI検査では胎嚢は70-80%程度が外方へ突出しており、破裂のリスクが高いことが推察され、また血中hCGの値

からも手術療法の適応と判断し、腹腔鏡下に胎嚢摘出を行う方針とした。

手術は臍から腹腔内に到達し、気腹法で術野を確保した。腹腔内には少量の腹水を認めるのみで、出血は認めなかった。左付属器は正常、右卵管は摘出後、右卵管切除後の創部は閉鎖しており、右卵管切除断端内側に胎嚢を認め(図2A)、右の遺残卵管妊娠と診断した。右卵巣は軽度腫大し、黄体嚢胞と考えられた。切除開始前に胎嚢の付着部位に100万倍希釈ボスミン注1 mg[®]を局所注入した(図2B)。胎嚢を覆う筋層は薄く、胎嚢が透見できる部位で筋層を切開し、拡大視野で色調を確認しながら胎嚢が遺残しないように摘出し(図2C)、筋層の露出部位をポリグラチン縫合糸にて縫合し(図2D)、止血を確認後、癒着防止剤を創部に貼付し手術を終了した。

病理標本では卵管の繊維性結合組織に侵入する中間型トロホプラストと卵管内腔に絨毛を認めた。絨毛はやや水腫状であるが、少数の胎児血管発達を認め、トロホプラストの結節性増生や悪性所見は認めず、右卵管妊娠と診断した(図3)。術後は問題なく経過し、血中hCGの値が低下傾向であることを確認した上で第4病日に退院し、外来にてhCG値が感度以下となったことを確認した。

考 察

性感染症に伴う卵管炎や骨盤内腹膜炎などの婦人科疾患や不妊治療の普及に伴い、近年異所性妊娠は増加傾向にある。発生頻度は全妊娠例の0.3-1.2%で、発生部位は卵管が90%以上であり、その他に希少部位として卵巣、腹膜などが挙げられる^{1,2)}。リスク因子としては異所性妊娠既往、卵管切除術既往、性感染症、不妊症などが挙げられる⁴⁾。1975年にHallattらが1330例の異所性妊娠症例に対して行った検討では、約9%の症例において反復異所性妊娠が発生し、このうち卵管切除後の同側遺残卵管妊娠は全異所性妊娠中0.3%程度と推察される³⁾。

卵管切除後の同側卵管妊娠の発生機序として、切除側の遺残卵管部の再疎通口が形成され腹

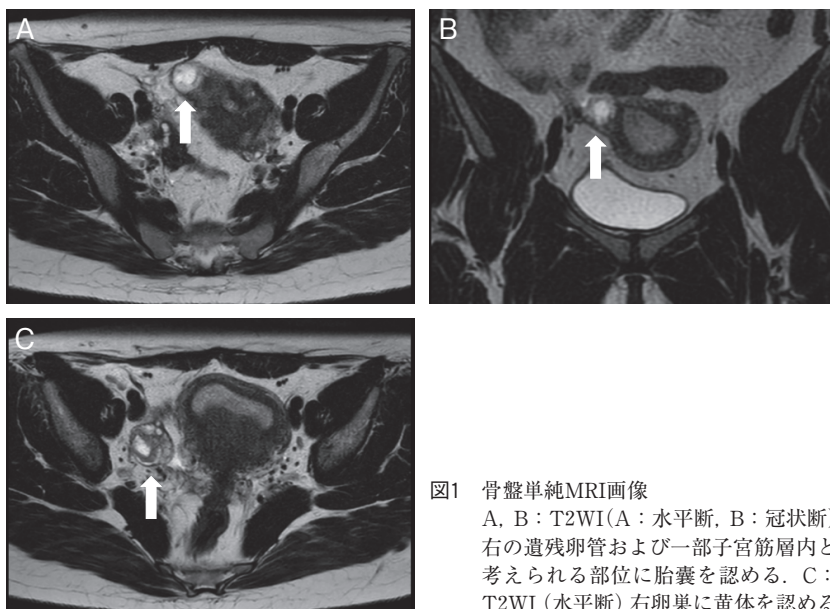


図1 骨盤単純MRI画像
A, B: T2WI (A: 水平断, B: 冠状断)
右の遺残卵管および一部子宮筋層内に胎嚢を認める. C:
T2WI (水平断) 右卵巣に黄体を認める.

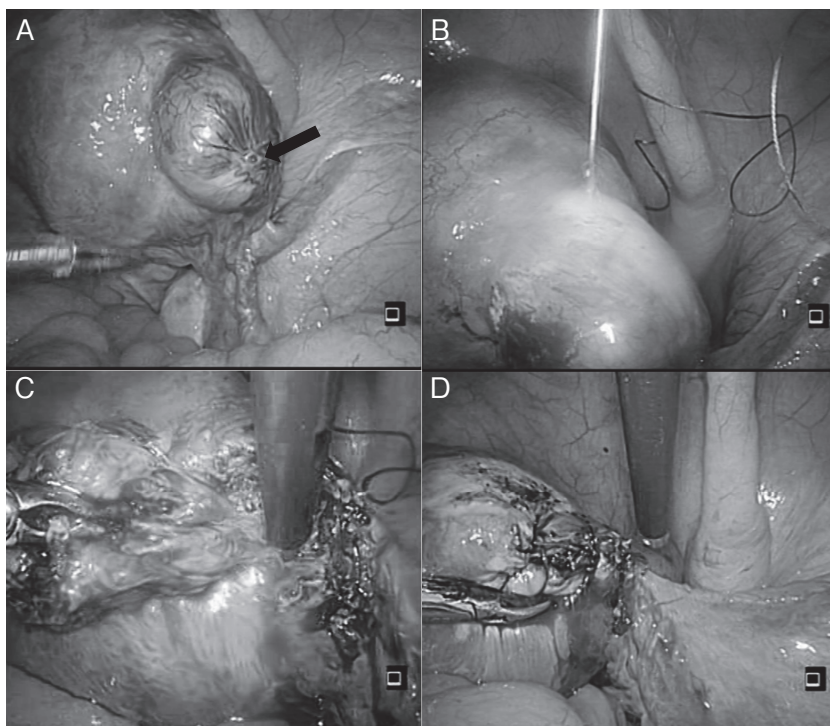


図2 術中写真
A: 右の遺残卵管および一部子宮筋層内に胎嚢を認める. 矢印: 切除断端. 断端の腹腔側は固く閉鎖している. B: 100万倍希釈ボスミン注1 mg[®]を局所注入.
C: 胎嚢と子宮筋層の境界で胎嚢を剥離. D: 筋層を縫合止血.

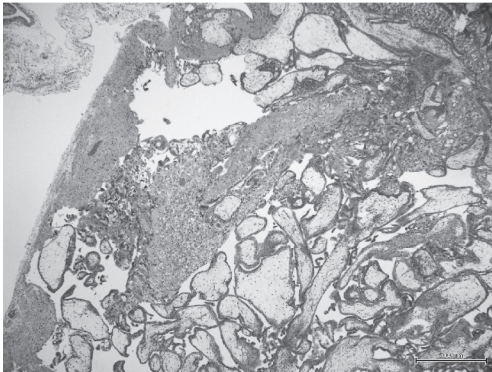


図3 病理標本
卵管の線維性結合組織に侵入する中間型トロホ
ブラストおよび卵管内腔に絨毛組織を認める。

腔側より受精卵が着床するexternal migrationと、健側の卵管で受精した受精卵が子宮腔内を経由し残存卵管に着床するinternal migrationが提唱されている³⁾。Kalchmanらは妊娠黄体が卵管切除側と同側にある場合はexternal migrationが、妊娠黄体が健側にある場合はinternal migrationが考えやすいと述べている⁵⁾。一方で、卵管妊娠の33.3-50%が対側卵巣からの排卵により発症することが報告されており⁶⁾、排卵した卵子が対側卵管采で捕捉されることや受精卵が子宮腔内を遊走することは、比較的頻繁に起こっていると推察される。本症例では術前MRI検査所見より患側卵巣の黄体および同側遺残卵管の妊娠を確認している。術中所見では遺残卵管部の疎通性の確認はできておらず、再疎通によるexternal migrationを完全には否定できないが、既往卵管切除の卵管創部の断端部は強固な癒着となっていることから、排卵した卵子が対側の健側卵管采で捕捉され、卵管で受精し、受精卵が子宮腔内を遊走し遺残卵管に着床したと考えられた。病理標本からも再疎通口となりうる瘻孔形成は指摘され得ず、病理学的に本症例の発生経路を結論付けることは困難であった。

異所性妊娠の診断は、病歴や身体所見に加えhCG値、超音波検査、MRI検査などを用いて総合的に判断される。特にMRI検査は希少部位妊

娠や血腫形成時など、超音波検査のみでは診断困難な症例の診断に有用である⁷⁾。本症例でも超音波検査に加え術前にMRI検査を用いることでより詳細な胎嚢の位置が推測でき、手術法の検討の一助となった。

間質部妊娠の治療法として薬物療法および手術療法が挙げられる。Tangらの報告では血中hCGが比較的高値 (median: 10354 mIU/ml, range: 1,600-106,634 mIU/ml) であってもMTX療法が奏効すると報告されている⁸⁾。本症例では腹腔内出血は認めないもののMRI検査で子宮の漿膜面より外方へ発育した胎嚢が存在し、被膜も薄いため破裂の可能性が高いことが推察され手術療法が適当と考えた。間質部妊娠に対して、以前は開腹手術による病変切除や子宮全摘出術が行われていたが、近年では腹腔鏡手術の普及および手技の向上により腹腔鏡手術が実施されることも多い⁹⁾。間質部妊娠の主な術式として卵管を切開し絨毛成分を摘出する卵管切開術と着床部位を子宮筋層ごと切除する卵管角切除がある¹⁰⁾。本症例では、胎嚢の大部分が子宮筋層より突出しており、深い筋層切除は必要ないと判断した。また、すでに卵管は切除後であるため、保存的な治療である卵管切開術は適応ではないと考えられた。妊娠部位は破裂しておらず良好な視野が確保できたため、胎嚢と子宮筋層の色調を鏡視下に確認し、絨毛が遺残しないよう胎嚢を摘出した。子宮筋層内に位置する異所性妊娠であっても、破裂し出血する前に拡大視野で病巣を確認することで、子宮筋層と胎嚢の境界が明瞭に判別でき、最小限の筋層切除で根治性を担保した異所性妊娠手術が行えたと考える。

卵管切除後の同側遺残卵管妊娠の発症予防に関しては、初回の卵管切除術時に卵管角切除術を行うなど、切除範囲を拡大することが提案されているが、その後の子宮破裂や癒着胎盤および同側の間質部妊娠のリスクが上昇する可能性が懸念される¹¹⁻¹³⁾。

本症例の初回手術では、右卵管膨大部妊娠に対して右卵管切除術が施行された。初回手術の

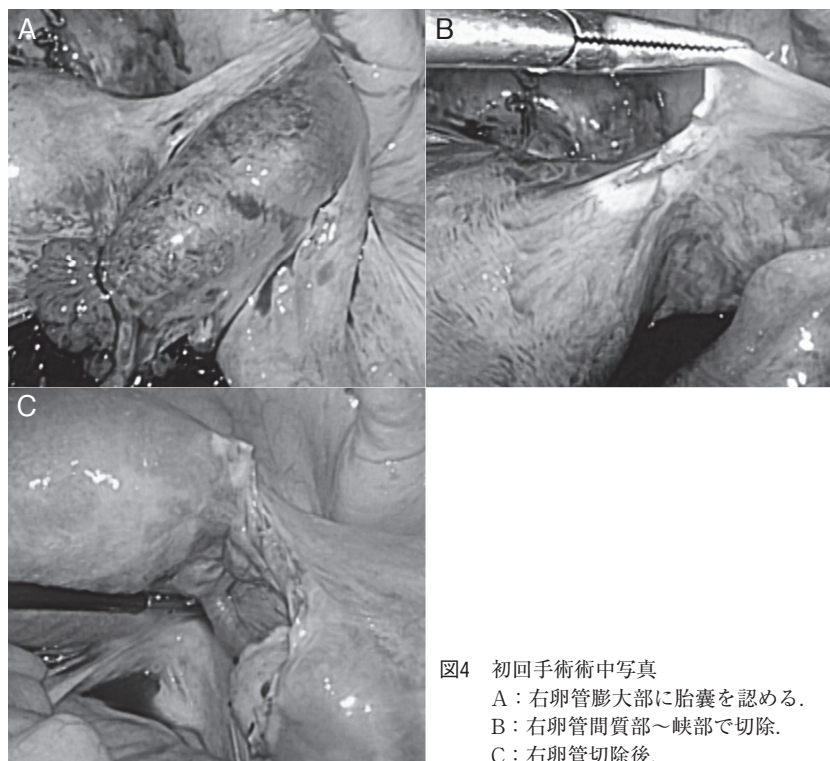


図4 初回手術術中写真

A : 右卵管膨大部に胎嚢を認める。
B : 右卵管間質部～峡部で切除。
C : 右卵管切除後。

術中所見を後方的に確認すると、卵管は子宮から5 mm程度の部位で切除されていた(図4)。ある程度の卵管遺残部位があるため、深い間質部妊娠には至らなかったと推測される。同側遺残卵管妊娠の予防には確立されたものがなく、いまだ審議の余地があると思われる。

結 論

異所性妊娠に対する片側卵管摘出後に患側卵巣からの排卵と同側遺残卵管妊娠を認めた症例を経験した。異所性妊娠のため卵管切除術の既往がある患者に対しては、それ自体が異所性妊娠発症のリスク因子であることを念頭に置き、たとえ切除側の排卵であっても対側卵管で卵子を取り込み受精が成立し、その後、受精卵の子宮内の遊走および遺残卵管への着床が起きる異所性妊娠の可能性があるため、遺残卵管の観察も含めた注意深い診療に当たらべきである。

参考文献

1) 岩間真人：卵管切除後に発生した同側卵管間質部妊娠の1例。産と婦，53：389-392，1986。

- 2) 山本和重，平工由香，矢野竜一郎，他：卵管妊娠による卵管切除後の自然妊娠に伴う同側間質部妊娠について。日産婦内視鏡会誌，22：408-410，2006。
- 3) Hallatt JG : Repeat ectopic pregnancy : A study of 123 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 122 : 520, 1975.
- 4) Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, et al. : Risk factors for ectopic pregnancy : a meta-analysis. *Fertil Steril*, 65 : 1093-1099, 1996.
- 5) Kalchman GG, Meltzer RM : Interstitial pregnancy following homolateral salpingectomy. Report of 2 cases and a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*, 96 : 1139, 1966.
- 6) Berry SM, Coulam CB, Hill LM, et al. : Evidence of contralateral ovulation in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med*, 4 : 293-295, 1985.
- 7) 藤井進也，木下俊文，田原誉敏，他：婦人科救急疾患の画像診断。日本医放会誌，64：533-543，2004。
- 8) Tang A, Baart D, Khoo SK : A medical management of interstitial ectopic pregnancy : A 5-year clinical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 46(2) : 107-111, 2006.
- 9) Lau S, Tulandi T : Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy.

Fertil Steril, 72 : 207-215, 1999.

- 10) Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, et al. : Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 202 : 15-29, 2010.
- 11) 松本 唯, 藤岡 徹, 行元志門, 他 : 卵管膨大部妊娠に対する卵管切除後に同側卵管間質部妊娠をきたした2例. 現代産婦人科, 69 : 151-155, 2020.
- 12) 佐々木充, 谷本博利, 加藤俊平, 他 : 子宮付属器切除後に同側卵管妊娠をきたした自然妊娠の1例. 現代産婦人科, 65 : 279-282, 2016.
- 13) Gray CL : Interstitial Pregnancy. *South Med J*, 73(9) : 1278-1280, 1980.

【症例報告】**多発肺・肝転移を伴う化学療法抵抗性のMSI (microsatellite instability)-High卵巣明細胞癌に対してpembrolizumabが奏効した1例**

清田 敦子, 直居 裕和, 小池 真琴 音, 神野 友里
徳川 睦美, 塚原 稚香子, 香山 晋輔, 西尾 幸浩

大阪警察病院産婦人科

(受付日 2021/4/13)

概要 卵巣明細胞癌は上皮性卵巣癌の約25%に認められ, 化学療法に抵抗性であることが多く, 予後不良であることが知られている. そのようななか, 免疫チェックポイント阻害薬が卵巣明細胞癌に有効である症例報告が散見されつつある. Pembrolizumab (キイトルーダ[®]) は抗PD-1抗体を用いた免疫チェックポイント阻害薬であり, 2018年12月に本邦でも化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-High固形癌に対して保険収載された. 今回われわれは, 多発肺・肝転移を伴う化学療法抵抗性のMSI-High卵巣明細胞癌に対してpembrolizumabが奏効した1例を経験したので報告する. 症例は52歳, 未婚. 腹部膨満感を主訴に近医を受診し, 両側卵巣腫瘍疑いで当院紹介受診となった. 手術施行のうえ, 両側卵巣明細胞癌, pT2aN1M1, StageIVB (FIGO2014) と診断した. 化学療法抵抗性であり, 術後残存病変に対してレジメンを変更しながら1st~3rd lineの化学療法を施行するも全て効果判定PDであったが, 手術時の腫瘍検体病理標本を用いたMSI検査で陽性と結果を得たためにpembrolizumabの投与を開始した. Pembrolizumab投与後に遠隔転移含めて治療効果判定病巣は全て縮小し, 腫瘍マーカーは陰性化しており, 9コース終了後の現在も再増悪を認めておらず投与継続している. [産婦の進歩 74 (1): 157-165, 2022 (令和4年2月)]

キーワード: 卵巣明細胞癌, MSI-High, pembrolizumab

【CASE REPORT】**A successful case of chemotherapy-resistant MSI(microsatellite instability)-High ovarian clear cell carcinoma with multiple lung and liver metastases treated by pembrolizumab**

Atsuko KIYOTA, Hirokazu NAOI, Makoto KOIKE, Yuri KAMINO

Yoshimi TOKUGAWA, Chikako TSUKAHARA, Shinsuke KOYAMA and Yukihiro NISHIO

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Police Hospital

(Received 2021/4/13)

Abstract Ovarian clear cell carcinoma which comprises approximately 25% of epithelial ovarian cancer, is often resistant to chemotherapy and often has a poor prognosis. Recent case reports have demonstrated a remarkable clinical response to treatment with immune checkpoint inhibitors for ovarian clear cell carcinoma. The anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor Pembrolizumab (Keytruda[®]) was approved in Japan in December 2018 for the treatment of advanced recurrent MSI-High solid tumors that exacerbated after standard chemotherapy. We describe a chemotherapy-resistant patient with MSI-High ovarian clear cell carcinoma with multiple lung and liver metastases experiencing successful clinical response to treatment with pembrolizumab. A 52-year-old woman, gravida 0, para 0, was referred to our hospital with bilateral ovarian tumors. Surgery was performed and the postoperative diagnosis was made with bilateral ovarian clear cell carcinoma, pT2aN1M1, StageIVB (FIGO2014). Resistance towards 1st to 3rd line chemotherapy was shown but once MSI test returned positive, we began the administration of pembrolizumab. After the pembrolizumab administration, lesions including distant metastasis shrank and the tumor marker tested negative. After nine courses, no re-exacerbation was observed and administration is being continued. [Adv Obstet Gynecol, 74

(1): 157-165, 2022 (R4.2)]

Key words : ovarian clear cell carcinoma, MSI-High, pembrolizumab

緒 言

悪性卵巣腫瘍のなかで本邦に多いとされる明細胞癌は上皮性卵巣癌の約25%を占め、他の組織型の卵巣癌では非常に有効とされているプラチナ製剤を含めて有効な化学療法がないため、とくに進行例で予後不良であることが知られている。今回われわれは、多発肺・肝転移を伴う化学療法抵抗性のMSI-High卵巣明細胞癌に対してpembrolizumabが奏効した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：52歳，0経妊，主訴：腹部膨満感，既往歴：特記事項なし。現病歴：X年9月から腹部膨満感を自覚し始め，近医内科を受診し経腹超音波検査にて10 cm大の骨盤内腫瘍を認めたため，卵巣腫瘍疑いの精査加療目的に当院紹介となった。

骨盤部MRI検査にて右卵巣に10 cm大，左卵巣に9 cm大の多房性嚢胞性病変と充実性病変が混在した腫瘍を認め，胸腹部造影CT検査にて骨盤および傍大動脈リンパ節の腫大と両側肺野に多発の小結節陰影を認めた。PET/CT検査にてそれらの部位に異常集積を認め，また肝S4区域にも局所的な異常集積を認めた。また，転移性卵巣腫瘍の除外目的に施行した消化管内視鏡検査では明らかな腫瘍性病変を認めず，多発遠隔転移を伴う両側卵巣癌と術前診断し，手術施行の方針となった。

血液検査所見：CA125 89 U/ml，CA19-9 46 U/ml，CEA 1.6 ng/mlとCA125とCA19-9の軽度上昇を認めた。

骨盤部造影MRI検査：右卵巣に長径10 cm大，左卵巣に長径9 cm大の多房性嚢胞性病変と充実性病変が混在した腫瘍を認めた。いずれも充実成分は拡散制限と早期造影効果を認めた。以上より両側卵巣癌が疑われた（図1）。

胸腹部造影CT検査：両側付属器に不均一な

造影効果をもつ軟部影を伴った嚢胞性腫瘍を認めた。骨盤リンパ節や傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。両側肺野に多発の小結節陰影を認め，遠隔転移と考えられた。

PET/CT検査：両側卵巣に多房性嚢胞性腫瘍を認め，充実性部分に一致してFDGの強い異常集積（SUVmax 9.6）を認めた。両側閉鎖領域，大動脈分岐部リンパ節，低・高位腹部大動脈周囲に異常集積（SUVmax 11.5）を伴うリンパ節腫大を多数認めた。肝S4に局所的な異常集積（SUVmax 3.4，遅延像 5.0）を認め，肝転移を疑う所見であった（図2）。

単純子宮全摘術，両側付属器摘出術，大網部分切除術および骨盤リンパ節生検を施行した。術中所見としては手拳大に腫大した表面平滑な右付属器腫瘍を子宮前方に認めた。周囲への癒着のため挙上困難であり，まずは観察できた右卵管，右卵巣固有靱帯を切断し，右卵管間膜，右広間膜の切開を進め少しずつ腫瘍を挙上した。改めて観察すると右骨盤漏斗靱帯が360度捻転しており，解除したうえで切断，右付属器を摘出した。左付属器は手拳大に腫大し，子宮背側に位置，直腸前面に癒着していた。ダグラス窩は閉鎖していた。左付属器腫瘍は尿管および直腸前面に癒着を認め，慎重に剥離するも直腸前面から剥離中に腫瘍壁が破綻し，淡黒色の内容液が流出した。内容液は可及的に除去した。破綻はあったものの，腫瘍は完全切除可能であり肉眼的残存はなし。2-3 cm大の両側の閉鎖リンパ節の腫大を認め，腫大したリンパ節の生検を実施した。大動脈および下大静脈前面に5 cm大のリンパ節腫大を認めるも摘出困難と判断し，傍大動脈リンパ節の生検は実施しなかった。肝表面，横隔膜含めて肉眼的に腹膜播種は認めなかった。手術開始前に採取した腹水細胞診の結果は陰性であった。最終病理組織所見（図3）でマクロ所見では両側卵巣に内部に充実性増殖

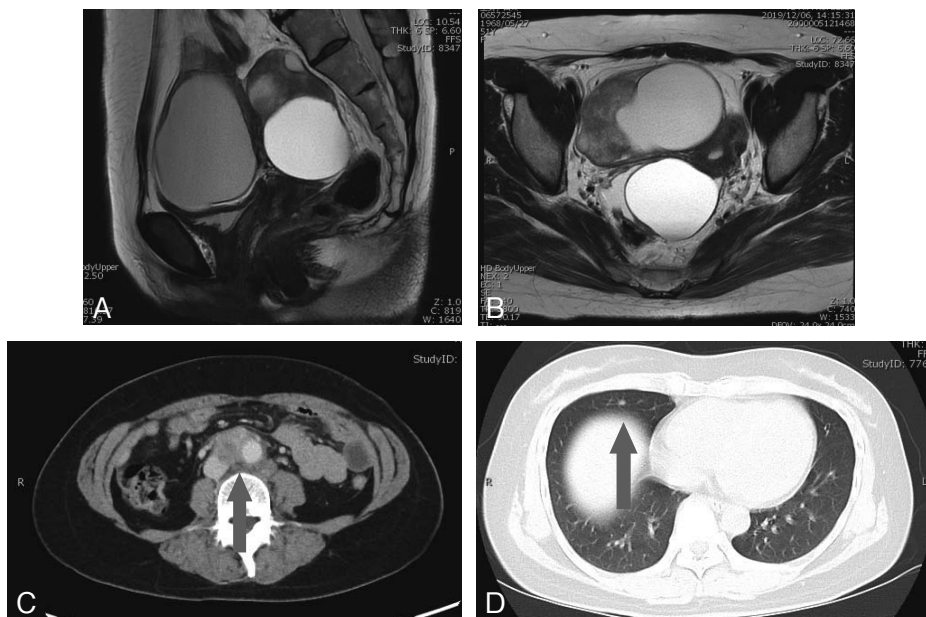


図1 初診時の画像所見

術前の骨盤部MRI：T2強調画像，矢状断（A）/水平断（B）を示す。右卵巣に10 cm大，左卵巣に9 cm大の嚢胞性病変と充実性病変が混在した腫瘍を認めた。腹部造影CT：骨盤内や傍大動脈リンパ節の転移（C）や肺転移（D）を疑う多発の小結節影を認めた。

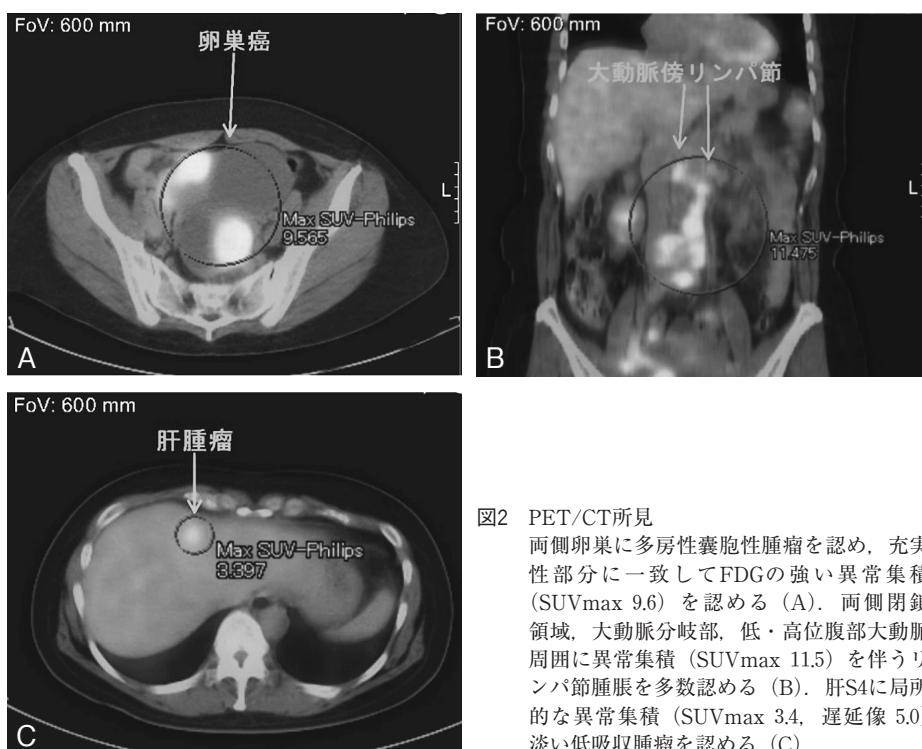


図2 PET/CT所見

両側卵巣に多房性嚢胞性腫瘍を認め，充実性部分に一致してFDGの強い異常集積（SUVmax 9.6）を認める（A）。両側閉鎖領域，大動脈分岐部，低・高位腹部大動脈周囲に異常集積（SUVmax 11.5）を伴うリンパ節腫脹を多数認める（B）。肝S4に局所的な異常集積（SUVmax 3.4，遅延像 5.0），淡い低吸収腫瘍を認める（C）。

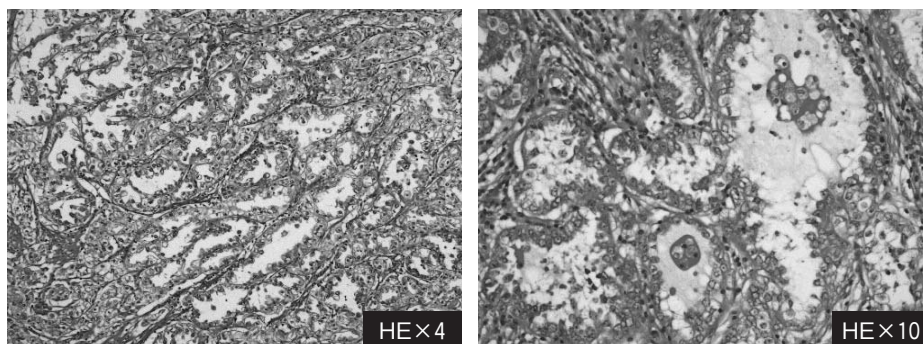


図3 病理所見

細胞質淡明～好塩基性の腫瘍細胞が管状～癒合腺管状、一部で充実胞巣を形成して増生しており、明細胞癌の像である。嚢胞性の部分では種々の程度に核異型を伴う内膜腺様上皮で覆われており、内膜症性嚢胞の像を認める。

を伴う嚢胞性病変を認め、右卵巣の腫瘍は充実部では広汎な壊死や変性を伴っていた。ミクロ所見では両側とも細胞質淡明～好塩基性の腫瘍細胞が管状～癒合腺管状、一部で充実胞巣を形成して増生しており、明細胞癌の像であった。嚢胞性の部分では核異型を伴う内膜腺様上皮で覆われており、内膜症性嚢胞の像を認めた。以上より内膜症性嚢胞を背景とする両側性卵巣明細胞癌と診断した。両側の骨盤リンパ節転移も陽性であり、両側卵巣明細胞癌、pT2aN1M1, Stage IVB (FIGO2014) に対して術後補助化学療法としてTC + Bev療法 (paclitaxel; PTX 175 mg/m², carboplatin (以下CBDCA) AUC5, bevacizumab (以下Bev, 15 mg/kg) を施行の方針とした。3コース施行後のCTによる画像評価で肺病変の増大や新規の腹膜播種病変を認め、効果判定PDと評価したためレジメンを変更し、2nd lineとしてPLD + Bev療法 (pegylated liposomal doxorubicin; PLD 40 mg/m², Bev 15 mg/kg), 3rd lineとしてGC + Bev療法 (gemcitabine 1000 mg/m², CBDCA AUC4, Bev 15 mg/kg) をいずれも計3コース施行するも効果判定はPDであった。3rd lineの化学療法中に初回手術時の卵巣腫瘍の病理標本を用いたMSI検査を施行したところ陽性と判明したため、pembrolizumab 200 mgの投与を開始した。Pembrolizumab開始前は

多発する肺転移・肝転移の増悪を認めていた(図4)。4コース投与後の画像評価で肺病変の著明な縮小やリンパ節転移の縮小を認め、効果判定PRであった。9コース投与後の造影CT(図5)でもさらなる肺転移や肝転移の縮小を得られており、効果判定PRを維持できていた。腫瘍マーカーに関してもpembrolizumab投与前はCA125 369 U/ml, CA19-9 154 U/mlと高値であったが、4コース投与後にCA19-9が陰性化し、7コース投与後にCA125の陰性化を認めた。有害事象として開始当初にgrade1の下痢を認めたが自然に軽快した。3コース投与後から易疲労感や顔面浮腫が出現し、4コース終了後の血液検査でTSH 273 μ U/ml, FreeT4 感度未満と甲状腺機能異常を認めた。Pembrolizumabによる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events; irAE) が考えられ、当院糖尿病内分泌内科に相談のうえ、抗サイログロブリン抗体および抗TPO抗体陽性からirAEによる原発性甲状腺機能低下症と診断し、レボチロキシンの内服を開始し、上記症状および血液検査の改善を得られた。irAEの加療と並行しながらKEYNOTE-158の投与基準や適正使用ガイドに従って投与継続を判断し、pembrolizumabの投与を現在も継続している。

考 察

卵巣明細胞癌は上皮性卵巣癌の約25%に認め

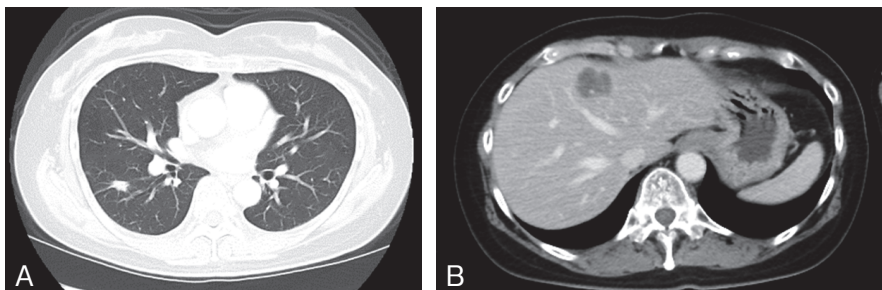


図4 Pembrolizumab 開始前の造影CT
多発する肺転移，肝転移の増悪を認めていた。

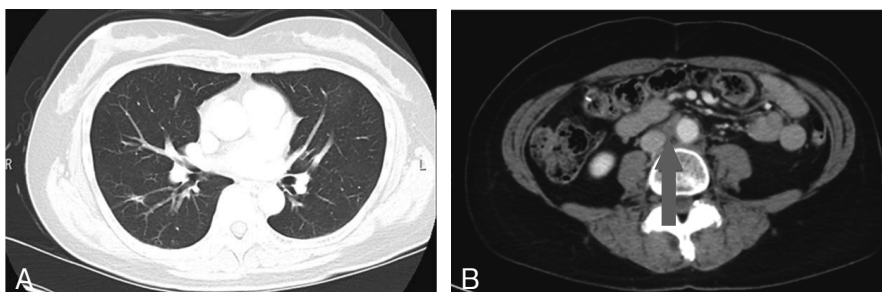


図5 Pembrolizumab 9コース後の造影CT
両側に多発する肺転移，肝転移，副腎転移は縮小を認め，効果判定はPRであった。図1と比較すると腹部傍大動脈リンパ節転移も初回治療開始前より縮小を得られている。

られ，欧米における10%未満の頻度と比較し本邦に多い組織型である¹⁾。卵巣子宮内膜症性嚢胞を背景に発生することが知られており，I期症例が70%以上を占め進行例は比較的少ないとされるが²⁾，化学療法に抵抗性であることが多く進行例の予後はよくないことが知られている³⁾。卵巣明細胞癌に対する化学療法としては，卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年版では上皮性卵巣癌の中で組織型別に化学療法のレジメンを変更することは勧められておらず，TC療法が標準治療との記載があるがその奏効率は25%と低く⁴⁾，その他irinotecan, Gem, PLD, Bev等の薬剤を用いた化学療法に関する報告に関してもその奏効率は高くないため，2nd line以降の化学療法での病勢のコントロールも困難な現状である^{5,6,7)}。そのようななか，免疫チェックポイント阻害薬が卵巣明細胞癌に有効である症例報告が近年散見されている⁸⁾。

分子標的薬の一種であり抗PD-1抗体を用いた免疫チェックポイント阻害薬である pembrolizumab (キイトルーダ[®]) は，2018年12月に本邦でも化学療法後に増悪したMSI-Highを有する進行再発固形癌に対して保険収載され，婦人科悪性腫瘍の分野ではMSI陽性率が約16%と比較的高い子宮内膜癌⁹⁾を中心に，難治性の進行再発癌治療においてその効果が期待されている薬剤である。MSI検査とは手術において摘出した腫瘍の病理標本を用いた体細胞レベルでのマイクロサテライト不安定性を判定する検査であり，MSI-Highを有する固形癌は有さない固形癌に比べて体細胞変異が蓄積し，ネオアンチゲンが増加することで腫瘍免疫が活性化していることから，免疫チェックポイント阻害薬である pembrolizumab が奏効すると考えられ¹⁰⁾，薬剤選択の際のコンパニオン診断として採用されている。MSI検査の陽性率は癌

腫毎に異なっており，婦人科癌の分野においては前述の子宮内膜癌の陽性率が高いものの，子宮頸癌では約4%，卵巣癌および子宮肉腫では約2%程度の陽性率である¹⁰⁾．当院では表1のとおり計11例の進行再発癌でMSI検査を実施し，本症例と子宮内膜癌2例と計3例がMSI-Highであった．本邦におけるMSI陽性率を調査した赤木らの報告においても，全癌腫での陽性率が3.7%のなかで卵巣癌の陽性率は2.2%と低く¹¹⁾，そのため本邦における卵巣癌に対するpembrolizumabの使用報告はいまだ極少数に限られている．卵巣癌に対するpembrolizumabの有効性に関してはKEYNOTE-100試験で報告されている．手術療法および標準的な化学療法を施行した歴のある再発上皮性卵巣癌，卵管癌，腹膜癌に対するpembrolizumab単剤療法での全奏効率は8%であったものの，PD-L1の発現強度に応じて全奏効率，病勢コントロール率の上昇を認めた¹²⁾．日本人患者を対象としたサブグループ解析でも全体集団と同様の結果を示している¹³⁾．のちに，KEYNOTE-158試験に

おいて1次療法として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行，または転移性のMMR欠損またはMSI-Highを有する固形癌患者に対するpembrolizumabの有効性が示されており¹⁴⁾，MSI検査によりpembrolizumabが奏効する卵巣癌をより抽出できると考える．

本症例では，多発遠隔転移を認める進行性の卵巣明細胞癌に対して初回手術後に標準治療としての化学療法を複数のレジメンにおいて施行するも化学療法抵抗性であり，摘出標本を用いたMSI検査が陽性と判明したため，pembrolizumabの投与を開始したところ病勢のコントロールが可能であった．卵巣癌のMSI検査陽性率は前述のとおり非常に低いと報告されているが，組織型別に見ると，Brookeらの報告では卵巣明細胞癌30症例のうち10%にあたる3症例で免疫組織化学染色にてMMRタンパクの発現がなく，PCR検査にてMSI-Highが判明したとあり¹⁵⁾，また卵巣癌のMSI陽性率を組織型別に見た別の報告では子宮内膜癌と同様に類内膜癌に陽性率が高い（約23%）¹⁶⁾とあるため，

表1 当院でMSI検査を実施した11例

症例	MSI 検査	癌腫	組織型	Stage
1.	陰性	腹膜癌	高異型度漿液性癌	IIIB
2. (本症例)	陽性	卵巣癌	明細胞癌	IVB
3.	陰性	卵巣癌	癌肉腫 (明細胞癌＋横紋筋肉腫)	I C3
4.	陰性	卵巣癌	漿液性癌	IIIC
5.	陰性	卵巣癌	高異型度漿液性癌	IIIC
6.	陽性	子宮体癌	類内膜癌 G1	IIIC2
7.	陰性	子宮体癌	類内膜癌 G1	IVB
8.	陰性	子宮体癌	類内膜癌 G2	IIIC1
9.	陰性	子宮体癌	類内膜癌 G3	IVB
10.	陰性	子宮体癌 卵管癌 (重複癌)	類内膜癌 G3 高異型度漿液性癌	IVB IIIC
11.	陽性	子宮体癌	脱分化癌	IVB

今後は卵巣癌全体ではなく組織型別のMSI陽性率の割合のデータの蓄積が待たれており、MSI検査の適応に関して癌腫別からさらに踏み込んで組織型を考慮する必要があると考える。また、MSI検査陽性者と遺伝性疾患であるLynch症候群との関連性が指摘されており、MSI検査陽性者の約16%がLynch症候群と最終的に診断されたとの報告がある¹⁷⁾。遺伝性非ポリポーシス大腸癌（hereditary non-polyposis colorectal cancer：HNPCC）であるLynch症候群とは大腸癌症例の2-3%を占める常染色体優性遺伝疾患であり、女性患者における子宮内膜癌、卵巣癌の生涯罹患リスクがそれぞれ40%、6-8%と上昇することが知られている¹⁸⁾。そのため、MSI検査施行の際には陽性と判明した場合における遺伝カウンセリング体制の整備等も必要である。本症例では、家族歴がなくHNPCCのアムステルダム診断基準を満たしておらず、患者本人の同意を得られていないためLynch症候群の遺伝子診断を行えていない状況であるが、今後他癌の発生に関しても留意して慎重に経過をフォローしていく必要があると考えている。

またpembrolizumabを含めた免疫チェックポイント阻害薬では従来の化学療法と異なり、免疫反応を活性化するため1型糖尿病や甲状腺機能異常、副腎皮質機能異常などの多種多様なirAEといわれる免疫系の有害事象が出現することが知られている。Pembrolizumabを使用した前述のKEYNOTE-158試験においても、Grade1以上のirAEの出現は23.2%にのぼったと報告されており¹⁴⁾、また別の報告においては、免疫チェックポイント阻害薬使用中に投薬量の調整を要したGrade3以上の重症irAEが0.5-13%発現したとされている¹⁹⁾。irAEの出現場所はさまざまであり、皮膚、消化管、内分泌、まれなものだと神経系や血液系、尿路系にも認めるため症状に応じて検査を追加することが重要である。とくに内分泌機能における有害事象の出現時期に関してはpembrolizumabの4コース投与後、つまり初回投与から9週後の出現率が高いとの報告があり^{19,20)}、本症例の出現時期

も一致している。また、irAEの種類や出現頻度に関しては免疫チェックポイント阻害薬のなかでも薬剤により差があるとされており、抗CTLA-4抗体は消化器障害、掻痒、発赤、下垂体炎が多いのに対して、pembrolizumabは本症例のような甲状腺機能障害のほか、間質性肺炎が多いと報告されている^{21,22)}。irAEに関しては時に重篤となり得る可能性もあるため、免疫チェックポイント阻害薬の投与中には早期発見と適切な介入が必要であり²³⁾、Filipeらのレビューでは治療開始4週後から肝機能、腎機能を含めた一般的な血液検査に加え、6週後からTSH、T3、T4の甲状腺機能や、ACTH、コルチゾールなどの副腎機能といった内分泌疾患にかかわる項目の確認継続や10週頃からの胸部レントゲンの定期的な撮影等のルーチンで施行すべき検査項目が提案されている²⁴⁾。免疫チェックポイント阻害薬の使用に関してはこのように特有の有害事象に関して慎重な管理が必要であるが、その効果に関してirAEを認めた群の方が認めなかった群よりPFSやOSが延長しているとの報告もあり^{25,26)}、免疫系の活性化によるirAEの出現はよい治療成績と相関するものであると考えられている。そのためirAEを早期発見しコントロールしながらpembrolizumabの投与を継続すべく、内分泌内科や呼吸器内科など各科の共観を含めた院内でのバックアップ体制の構築が必要であると考ええる。

最後に本症例の腫瘍マーカーCA125、CA19-9の推移を示す（図6）。初回手術後1st lineの化学療法であるTC療法施行中は2コース終了まではCA125の低下を認めたものの、その後上昇に転じ、2nd line、3rd line化学療法中は病勢を反映してCA125、CA19-9ともに上昇傾向を認めた。Pembrolizumab投与開始後も2コース終了までは上昇傾向が継続したものの3コース目以降低下に転じ、CA19-9は4コース目終了後にCA125は7コース終了後に陰性化した。

Pembrolizumabの治療効果を考える際には、免疫チェックポイント阻害薬特有のpseudoprogressionという現象についても認知し

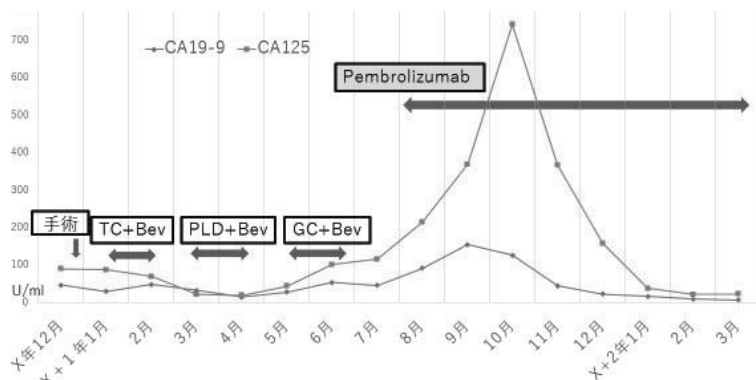


図6 治療経過中の腫瘍マーカー推移

手術, TC+Bev療法でいったん低下するも, 1st 化学療法の途中より2nd, 3rd lineの化学療法中も上昇傾向であった. Pembrolizumab2コース投与後にいったん上昇したものの, その後低下傾向に転じ陰性化した. 9コース投与後の現在も陰性のまま持続している.

ておく必要があると考える. Pseudoprogressionとは免疫療法によって活性化されたリンパ球が腫瘍に浸潤, 集簇することにより一時的に原発巣の増大や新規病変を認める現象である²⁷⁾. 本当に増悪している場合と異なり, その後は順調に腫瘍の縮小を認め, これまで他癌腫における使用で複数の報告がある^{28,29)}. 本症例についてはpembrolizumabを投与開始してから4コース投与後にしかCTを撮像しておらず, この時点で腫瘍は縮小しており, pseudoprogressionの定義に当てはまる状況は確認できなかった.

免疫チェックポイント阻害薬投与時にはそうした特有の現象を理解したうえで, 従来の殺細胞性の抗癌剤を使用した化学療法に比べて慎重にその効果を判定して真の病状進行ではないかを判別する必要があるため³⁰⁾, 投与継続の可否に関しては一層の注意が必要である. 本症例では投与開始当初は著明な上昇を認めた腫瘍マーカーも低下に転じた後に, 4コース投与後, 9コース投与後のCTによる画像判定でpembrolizumabの奏効が確認されている.

結 論

化学療法抵抗性のMSI-High進行卵巣明細胞癌に対してpembrolizumabが奏効した1例を経験した. 免疫チェックポイント阻害薬であるpembrolizumabは特有の免疫系の有害事象が強

く出ることがあり, 糖尿病内分泌内科等の専門科と共同しての慎重な管理が必要であるが, 既存抗癌剤治療では難治性の進行卵巣癌において予後を改善する可能性が示唆された.

参考文献

- 1) Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, et al. : Clear cell carcinoma of the ovary: A report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol*, 121 : 407-415, 2011.
- 2) Fadare O, Parkash V : Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surgical Pathology Clinics*, 12 : 529-564, 2019.
- 3) Chan JK, Teoh D, Hu JM, et al. : Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol*, 109 : 370-376, 2008.
- 4) Pectasides D, Fountzilias G, Aravantinos G, et al. : Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol*, 102 : 285-291, 2006.
- 5) Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. : The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes- resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 100 : 412-416, 2006.
- 6) Berg T, Nøttrup TJ, Roed H : Gemcitabine for recurrent ovarian cancer -a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 155 : 530-537, 2019.
- 7) 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.
- 8) Lin Y, Wen K, Sung P, et al. : Complete remission of heavily treated ovarian clear cell carcinoma with ARID1A mutations after pembrolizumab and bevacizumab combination therapy: a case report. *J Ovarian Res*, 13 : 143, 2020.
 - 9) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. : Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357 : 409-413, 2017.
 - 10) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 372 : 2509-2520, 2015.
 - 11) Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. : Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Science*, 112 : 1105-1113, 2021.
 - 12) Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. : Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol*, 30 : 1080-1087, 2019.
 - 13) Nishio S, Matsumoto K, Takehara K, et al. : Pembrolizumab monotherapy in Japanese patients with advanced ovarian cancer: Subgroup analysis from the KEYNOTE-100. *Cancer Sci*, 111 : 1324-1332, 2020.
 - 14) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. : Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*, 38 : 1-10, 2020.
 - 15) Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, et al. : Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology*, 6 : e1277308, 2017.
 - 16) Fraune C, Rosebrock J, Simon R, et al. : High homogeneity of MMR deficiency in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 156 : 669-675, 2020.
 - 17) Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. : Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*, 37 : 286-295, 2019.
 - 18) Lu KH, Daniels M : Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome : Update in Screening and Prevention. *Fam Cancer*, 12 : 273-277, 2013.
 - 19) Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. : Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAE) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*, 8 : 49, 2017.
 - 20) Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. : Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma : a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*, 21 : 371-381, 2014.
 - 21) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. : Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071) : a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 : 522-530, 2015.
 - 22) Herbst R S, Baas P, Kim D, et al. : Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 387 : 1540-1550, 2016.
 - 23) Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. : Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 5 : 1008-1019, 2019.
 - 24) Martins F, Sofiya L, Sykietis G P, et al. : Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*, 16 : 563-580, 2019.
 - 25) Cortellini A, Friedlaender A, Banna G L, et al. : Immune-related Adverse Events of Pembrolizumab in a Large real-world Cohort of Patients With NSCLC With a PD-L1 Expression $\geq 50\%$ and Their Relationship With Clinical Outcomes. *Clinical Lung Cancer*, 21 : 498-508, 2020.
 - 26) Rogado J, Sánchez-Torres J M, Romero-Laorden N, et al. : Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients. *Eur J Cancer*, 109 : 21-27, 2019.
 - 27) Jia W, Gao Q, Han A, et al. : The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med*, 16 : 655-670, 2019.
 - 28) Trabjerg N D, Rask C, Jensen L K, et al. : Pseudoprogression during treatment with pembrolizumab following by rechallenge with chemotherapy in metastatic colorectal cancer : A case report. *Clin Case Rep*, 7 : 1445-1449, 2019.
 - 29) Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, et al. : Pseudoprogression in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Nivolumab Monotherapy. *J Thorac Oncol*, 14 : 468-474, 2019.
 - 30) Ma Y, Wang Q, Dong Q, et al. : How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy. *Am J Cancer Res*, 9 : 1546-1553, 2019.

【症例報告】

緊急帝王切開術後のレントゲン検査で腹腔内異物との鑑別を要した
ヨード油性造影剤残留の1例細井文子, 樋上翔大, 寺田美希子, 出口朋実
白石真理子, 田中佑典, 香山晋輔, 志岐保彦

大阪労災病院産婦人科

(受付日 2021/4/30)

概要 ヨード油性造影剤は子宮卵管造影検査に広く用いられている。ヨード油性造影剤は生体への吸収が遅いため長期間体内に残留することがあり、これはレントゲン検査において金属と同程度のCT値として描出されるため、術後に思わぬ混乱を招く可能性がある。今回、子宮卵管造影検査施行の既往のある患者において、緊急帝王切開後の腹部単純レントゲン検査で金属と見紛う陰影を認めた症例を経験した。患者は前医で融解胚盤胞移植にて妊娠成立した。分娩は子宮内感染・陣痛誘発不成功のため緊急帝王切開となり、術直後の腹部単純レントゲン検査で骨盤内に辺縁整な類円形の均一に高吸収域な腫瘍様陰影を認めた。腹腔内異物の疑いで腹部単純computed tomography (CT) 検査を施行したところ、異物はダグラス窩右側にあり、CT値は3000 hounsfield unit (HU) と金属と同程度であった。手術終了時の器械カウントは問題なかったが、明らかに人工的なCT値であり、再開腹を考慮すべき状況ではあったが、患者への再度の問診から子宮卵管造影検査施行の既往が明らかとなり、過去の文献から造影剤遺残の疑い濃厚と判断し、まずは経過観察の方針とした。退院約5カ月後、腹部単純レントゲン検査で骨盤内の腫瘍様陰影の変形縮小を認め、ヨード油性造影剤の残留と診断した。子宮卵管造影検査歴がある患者においては造影剤残留の可能性を念頭において診療を行う必要がある。〔産婦の進歩74 (1) : 166-170, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：ヨード油性造影剤, 子宮卵管造影検査, 腹腔内遺物

【CASE REPORT】

Residual oil-based iodinated contrast medium accumulation that mimicked an abdominal
foreign body, following an emergency cesarean delivery : a case report

Ayako HOSOI, Shota HIGAMI, Mikiko TERADA, Tomomi DEGUCHI

Mariko SHIRAISHI, Yusuke TANAKA, Shinsuke KOYAMA and Yasuhiko SHIKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Rosai Hospital

(Received 2021/4/30)

Abstract Oil-based iodinated contrast media are widely used for hysterosalpingography. Oil-based iodinated contrast media can remain in the body for extended periods of time, which can show a CT value similar to that of metal on radiographic evaluation, which may result in misdiagnosis of such lesions postoperatively. We describe a patient with a history of hysterosalpingography, who presented with a shadow that was misdiagnosed as a metallic foreign body on radiography performed after cesarean delivery. The patient conceived after thawed blastocyst transplantation. She underwent an emergency cesarean delivery, and postoperative radiography revealed a pelvic mass with a clear margin and an area of uniformly high absorption. Computed tomography (CT) revealed a suspected foreign body on the right side of the Douglas fossa with a CT value of 3000 Hounsfield units (HU), which was comparable to that of metal. The patient's re-interview revealed a history of hysterosalpingography; therefore, based on a literature review, we strongly suspected residual contrast medium in the abdominal cavity, and the patient was followed-up without any intervention, per our hospital policy. Subsequent radiography revealed deformation and reduction in the size of the shadow, and

the patient was diagnosed with residual oil-based iodinated contrast medium in the abdominal cavity. It is necessary to remember the possibility of residual contrast media in patients with a history of hysterosalpingography. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 166-170, 2022 (R4.2)]

Key words : oil-based iodinated contrast media, hysterosalpingography, abdominal foreign body

緒 言

ヨード油性造影剤は子宮卵管造影検査に広く用いられている。ヨード油性造影剤は生体への吸収が遅く卵管内に長期にわたり残留することがあるが、卵管内だけでなく骨盤内にも長期間残留することがあるとの報告がいくつかある。そして、これはレントゲン検査において金属と同程度の高吸収値として描出されるため、思わぬ混乱を招くことがある¹⁻³⁾。今回、子宮卵管造影検査施行の既往のある患者において、緊急帝王切開後の腹部単純レントゲン検査で金属と見紛う高吸収域な腫瘍様陰影を認めた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

34歳, 1妊0産, 既往歴やアレルギーはなかった。

前医にて凍結胚盤胞移植にて妊娠成立。妊娠14週0日より当院にて妊婦健診受診。妊娠41週2日、予定日超過のため陣痛誘発を行ったが、発熱あり、子宮内感染・陣痛誘発不成功にて緊急帝王切開となった。

Pfannenstiel横切開にて開腹。可視範囲内に癒着なし。子宮体下部に横切開を加え、頭位の男児3825g/50.7 cmをApgar score 9/10で娩出。胎盤を手動的に剥離。触診にて子宮底部から後面にかけても目立った癒着はなく、子宮を腹腔外に出し子宮筋層を2層に縫合。両側附属器に異常なきことを確認。温生理食塩水2000 mlで腹腔内を洗浄し、出血・異物なきことを確認して術を終えた。

術直後の腹部単純レントゲン検査で骨盤内に辺縁整な類円形の均一に高吸収な陰影を認めた(図1)。手術終了時の器械カウントは問題なく、器械の破損も認められなかったが、さらなる精査目的に腹部単純CT検査を施行した(図2)。レントゲンで確認された異物はダグラス窩右側に一致する場所にあり、CT値は3000 HUと金

属と同程度であった。しかし内診・直腸診にて金属の異物らしきものを触知せず、経腔超音波検査でも後陰門蓋周囲に金属と思しき陰影は認めなかった(図3)。また、患者への再度の問診から前々医での子宮卵管造影の既往が明らかとなり、前々医への問い合わせで18カ月前にヨード油性造影剤を使用したことの確認も取れたため(図4)、造影剤遺残の疑い濃厚と判断し、再開腹か腹腔鏡での精査を行うかの議論があったものの、まずは経過観察の方針とした。退院約5カ月後、腹部単純レントゲン検査で骨盤内の腫瘍様陰影の変形縮小を認め(図5)、ヨード油性造影剤の残留と診断した。腹部単純レントゲン検査で変化がなければ、腹腔鏡下での摘出か引き続きの経過観察を提示する予定であったが、縮小傾向であり、症状もなかったため、引き続き経過観察の方針とした。

考 察

子宮卵管造影検査の歴史は古く1914年に



図1 腹部単純レントゲン検査(術直後) 骨盤内に辺縁整な類円形の均一に高吸収な腫瘍様陰影を認めた。



図2 腹部単純CT検査（術直後）
骨盤内の腫瘍様陰影のCT値は3000HUと金属と同程度であった。

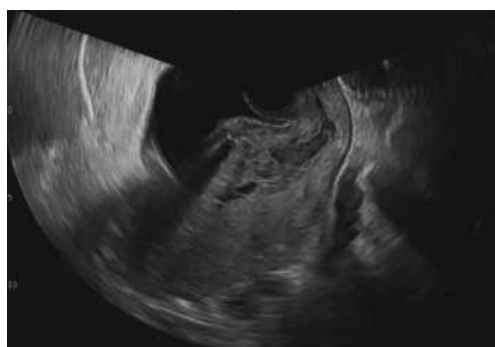


図3 経膣超音波検査（術直後）
特記すべき異常なし。



図4 子宮卵管造影検査（前々医）
前々医よりヨード油性造影剤を使用したとの情報を得た。



図5 腹部単純レントゲン検査（術後5カ月）
骨盤内の腫瘍様陰影は変形し縮小していた。

Caryが報告してから、不妊症患者において卵管通過性、子宮内腔癒着、子宮奇形等を評価するために現在も広く施行されており、長年にわたり、油性造影剤と水溶性造影剤が使用されてきた。一般的に子宮卵管造影検査直後は自然妊娠率が上昇するとされているが、油性造影剤の方がより妊娠率が高いという報告が複数ある^{4,5)}。油性造影剤の欠点は、拡散像の撮影が翌日になること、造影剤が卵管に残留することにより卵管閉塞や卵管留水腫、脈管内侵入による塞栓症⁶⁾、母子の甲状腺機能障害のリスク⁷⁾等が指摘されている。一方、水溶性造影剤の利点は検査が1日で終了すること、吸収が早く血管内に流入した場合の塞栓のリスクがないことであり、欠点は画像のコントラストが油性造影剤より劣ること、腹膜刺激症状が強いことである。ヨード油性造影剤であるヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（リピオドール）は体液での希釈が起りにくく、かつ粘稠性が高く拡散・吸収が非常に緩やかであることから、コントラストの良い画像が得られ、子宮卵管造影検査の他にも唾液腺造影検査、リンパ管造影検査、肝動注化学療法時のエピルビシン塩酸塩の調製などとして広く用いられている。子宮卵管造影検査において、ヨード油性造影剤は生体への吸収は緩徐ながら、通常は数カ月程でリンパ管に吸収されると考えられているが、卵管内や骨盤内癒着によるポケット状の腹膜の窪みにカプセル化され長期間にわたり残留することがまれにあると報告されている¹⁻³⁾。また、ヨード油性造影剤は組織への障害性も問題とされてきた。造影剤をマウスの皮下に注射した実験によると、水溶性は生理食塩水を注射した時とほぼ同様に、1週間後には周囲の組織変化は正常に戻ったが、油性は造影剤の周囲に強い急性炎症反応を認め、その後、肉芽組織が増殖ししだいに造影剤が置き換えられ瘢痕化し、組織に対する有害性が考えられる結果であった⁸⁾。また、ヨード造影剤による腹膜反応として肉芽腫を特徴とした炎症反応を起こすことがあり⁹⁾、腹腔内造影剤残存による有害事象の報告は少ないが、鼠経ヘルニ

ア内に入り込み炎症性肉芽腫を形成したため手術による摘出を要した症例や¹⁰⁾、肉芽組織が後腹膜におよび尿管を圧迫し水腎症・尿路感染症をきたしたという報告がある¹¹⁾。

術後の腹部レントゲン検査で腫瘤状の異常陰影が認められた場合、過去の文献や筆者の経験から手術器具の遺残の他にも尿路結石、胆石、静脈石、糞石、石灰化した子宮筋腫、皮様囊腫内の歯牙・骨、腹腔内遊離体（腹膜鼠）、歯牙などの異物の誤飲などが考えられ、これらに加え、ヨード油性造影剤の遺残の可能性もある¹⁻³⁾。一般的に石灰化や骨のCT値は80～1000 HU、造影された血管内は200～300 HU、金属は2000 HU以上である¹²⁾。ヨード油性造影剤は単純レントゲン検査やCT検査では金属と同程度の吸収値を示し、とくにカプセル化して腫瘤状となっているものに関しては鑑別が困難となり混乱を招く可能性がある¹⁻³⁾。Magnetic resonance imaging (MRI) 検査では油性造影剤は脂肪と同じ信号強度のため金属と鑑別可能だが³⁾、金属片の可能性を否定できない状況でMRI検査を施行するのは困難である。異常陰影の原因が確認できないケースでは、透視検査ガイド下での腹腔鏡手術での残留造影剤のカプセルの摘出の報告がある²⁾。

本症例は帝王切開術直後の腹部レントゲン検査で、骨盤内に異物を疑う腫瘤影を認めた。患者は、今回の帝王切開以前に手術歴はなく器械カウント等に異常はなかったが、明らかに正常といい難い陰影であったため、腹腔内の石灰化病変や異物の誤飲等も考慮し、精査のため腹部単純CTを撮影した。腫瘤はダグラス窩にあり、CT値は3000HUと石灰化等ではあり得ない明らかに人工的な吸収値であった。腸管内異物も石灰化も否定され、再度患者への問診を行ったところ子宮卵管造影検査の既往が発覚し、過去の文献検索¹⁻³⁾にて造影剤の残留と診断できた。さらに、退院後約5カ月時点で腹部単純レントゲン検査にて骨盤内の腫瘤様陰影の変形縮小を認め、これはダグラス窩の窪みにカプセル化されていた造影剤が分娩自体または帝王切開術を

機にカプセルに亀裂が生じ、流出・吸収される過程を見ていると考えられ、ヨード油性造影剤の残留と確定診断できた。腹腔内のヨード油性造影剤残留ではまれながら炎症や肉芽組織形成など考えられるため、レントゲン検査で変化がなければ摘出を考慮する方針であったが、明らかに縮小傾向で無症状でもあったため、経過観察とした。

近年、高齢出産が増えるなか不妊治療歴のある患者は増加しており、子宮卵管造影検査歴のある患者は少なくないと考えられる。したがって産科患者に限らず、造影剤残存の可能性を念頭に診療を行うべきである。診療にはまず詳細な問診が重要となり、子宮卵管造影検査を実施した医師は患者にヨード油性造影剤を使用した事実と残存の可能性について患者に説明しておくことも重要と考えられる。また、子宮卵管造影歴がある患者の場合には、術前スクリーニング検査として、婦人科・その他の腹部手術はもとより、帝王切開症例であっても術前の腹部単純レントゲンを考慮する必要がある。

結 論

緊急帝王切開術後に腹腔内異物が疑われたヨード油性造影剤残留の1例を経験した。子宮卵管造影検査歴がある患者においては造影剤残留の可能性を念頭において診療を行う必要がある。

利益相反の開示

本論文に際して開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Wakabayashi Y, Hashimura N, Kubouchi T : Retained Lipiodized Oil Misdiagnosed as residual metallic material. *Radiation Medicine*, 22 (5) : 362-363, 2004.
- 2) Haraguchi M, Ito S, Kotera K, et al. : Continued

Dagnostic Difficulties in Preoperatively Differentiating Lipiodized Oil and Residual Metallic Material : A Case Report. *Case Reports in Clinical Medicine*, 5 : 125-129, 2016.

- 3) 後藤美希, 山口俊一, 兵藤博信, 他 : 腹腔内異物のように描出された油性造影剤の長期遺残の1例, 日産婦関東連合誌, 47 (3) : 366-366 2010.
- 4) Fang F, Yu B, Yu Z, et al. : Oil-based versus water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*, 110 (1) : 153-160, 2018.
- 5) Inez R, Nienke van W, Velja M, et al. : Complications after hysterosalpingography with oil-or water-based contrast : results of a nationwide survey. *Hum Reprod Open*, 1-5, 2020.
- 6) Oguz U, Serhat F, Murat D, et al. : Pulmonary and cerebral oil embolism after hysterosalpingography with oil soluble contrast medium. *Respirology*, 9 (1) : 134-136, 2004.
- 7) Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, et al. : Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*, 161 : 760-762, 2012.
- 8) Lilly GE, Cutcher JL, Steiner M : Radiopaque contrast medium, effect on dog salivary gland and subcutaneous tissues. *J Oral Surgery*, 26 : 94-98, 1968.
- 9) Eisenberg AD, Winfield AC, Page DL, et al. : Peritoneal reaction resulting from iodinated contrast material : comparative study. *Radiology*, 172 (1) : 149-151, 1989.
- 10) Miyazaki Y, Yamamoto T, Hyakudomi R, et al. : Case of inflammatory granuloma in inguinal hernia sac after hysterosalpingography with oily contrast medium. *Int J Surg Case Rep*, 72 : 215-218, 2020.
- 11) Munehisa G : Ureteral stenosis caused by pelvic lipogranuloma following the administration of oil-based contrast media for hysterosalpingography. A case report. *Jpn J Urol Surg*, 15 (9) : 1063-1065, 2002.
- 12) 塚越伸介 : X線CT 第2回 : CT画像の基本と画像表示, *MED IMAG TECH*, 27 (4) : 258-262, 2009.

【症例報告】

奇形腫から発生したと考えられた大腸型の腸型腺癌の1例

西川 恭平¹⁾, 中野 和俊¹⁾, 小川 憲二¹⁾, 安川 久吉¹⁾
河原 邦光²⁾, 赤田 忍¹⁾

1) 大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター産婦人科

2) 同病理診断科

(受付日 2021/7/7)

概要 卵巣成熟奇形腫の悪性転化率は1%未満とされており、そのなかで腺癌の占める割合は約7%である。腺癌はその多くを粘液性癌が占め、腸管への分化を示す腺癌（以下、腸型腺癌）を認めるものは少ない。今回、甲状腺腫の形態を示す奇形腫の悪性転化により免疫組織化学にて大腸に特異的に発現するspecial AT-rich sequence binding-protein2 (SATB2) が陽性であった腸型腺癌の症例を経験したため報告する。症例は80歳の女性。腹部膨満感のため前医を受診し超音波検査で卵巣腫大を指摘され当科を受診した。MRIでは長径20 cm大の充実部を有する嚢胞性病変を認め、造影効果と拡散制限を認めた。画像上リンパ節や腹膜など他臓器への転移を疑う所見を認めなかった。消化管に著変を認めなかった。血清CEA, CA19-9, CA125はいずれも高値を呈し卵巣癌が疑われた。子宮頸部に合併した腫瘍生検にて明細胞癌であったため、子宮頸癌と卵巣癌の同時性重複癌、あるいは卵巣癌の子宮頸部転移と考えた。ADLが低いため縮小手術とし準広汎子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網切除術を施行した。術中迅速腹水細胞診は陰性であり、リンパ節や腹膜などに転移を認めなかった。最終病理診断は子宮頸部の明細胞癌 (pT1b1NxM0) と、卵巣の腸型腺癌と甲状腺腫性カルチノイド腫瘍 (pT1aNxM0) の合併であり、追加治療なく経過観察となっている。後者の存在から左卵巣原発の奇形腫の悪性転化と考えた。腸型腺癌の部分は免疫組織化学でCK7陰性、CK20・CDX2・SATB2陽性であったことから大腸型の腸型腺癌であると診断した。腸型腺癌は過去に13例が報告されているが、いずれも奇形腫からの発生であり、本症例も同様であると考えた。既報告例ではSATB2染色は実施されておらず、卵巣原発であってもSATB2陽性である可能性が示唆された。〔産婦の進歩74 (1) : 171-178, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：成熟奇形腫，悪性転化，腸型腺癌，大腸型の腺癌，SATB2

【CASE REPORT】

A case of colorectal-type intestinal adenocarcinoma considered to be derived from a teratoma

Kyohei NISHIKAWA¹⁾, Kazutoshi NAKANO¹⁾, Kenji OGAWA¹⁾, Hisayoshi YASUKAWA¹⁾
Kunimitsu KAWAHARA²⁾ and Shinobu AKADA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Prefectural Hospital Organization, Osaka Habikino Medical Center

2) Department of Pathology, Osaka Prefectural Hospital Organization, Osaka Habikino Medical Center

(Received 2021/7/7)

Abstract The malignant transformation rate of ovarian mature teratomas is <1%, and adenocarcinomas account for approximately 7% of these malignant transformation cases. Mucinous carcinomas account for most adenocarcinomas; however, adenocarcinomas with intestinal differentiation (intestinal adenocarcinomas) are less common. Here, we report a case of intestinal adenocarcinoma considered to be caused by the malignant transformation of a teratoma with benign goiter morphology, which was immunohistochemically positive for the special AT-rich sequence-binding protein-2 (SATB2) that is specifically expressed in the colon. An 80-year-old woman consulted with her previous physician owing to a sensation of abdominal distension. Ultrasound revealed an ovarian enlargement that led her to consult our department. Magnetic reso-

nance imaging revealed a cystic lesion that was 20 cm long, with contrast enhancement and diffusion limitation. Imaging revealed no evidence of metastasis to other organs such as the lymph nodes or peritoneum. Furthermore, there were no significant lesions in the gastrointestinal tract. However, serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9, and CA125 levels were all elevated, suggesting ovarian cancer. Biopsy of the cervix revealed clear-cell carcinoma, suggesting simultaneous duplication of cervical and ovarian cancer or metastasis of ovarian cancer to the cervix. Because of the patient's low activities of daily living score, modified radical hysterectomy, bilateral adnexectomy, and omentectomy were performed. Intraoperative rapid ascitic fluid cytology was negative, and there was no evidence of metastases to the lymph nodes or peritoneum. The final pathological diagnosis was a complication of cervical clear-cell carcinoma in situ (pT1b1NxM0) with intestinal adenocarcinoma and goiter carcinoid tumor (pT1aNxM0) of the ovary. The patient is currently being followed up without additional treatment. Because of the presence of an intestinal adenocarcinoma, we considered the case to be a malignant transformation of the primary teratoma of the left ovary. The intestinal adenocarcinoma was identified as a colorectal-type intestinal adenocarcinoma because immunohistochemical analysis showed that it was negative for cytokeratin (CK) 7 but positive for CK20, caudal type homeobox 2, and SATB2. Thirteen cases of intestinal adenocarcinoma have been previously reported, all of which were derived from teratomas, and the present case was considered to be similar to the previous cases. SATB2 staining was not performed in any of the previously reported cases, which made our case report. [Adv Obstet Gynecol, 74(1) : 171-178, 2022 (R4.2)]

Key words : mature teratoma, malignant transformation, intestinal adenocarcinoma, SATB2

緒 言

成熟奇形腫は全卵巣腫瘍の約20%を占める。悪性転化する症例はまれであり、0.17-0.8%で起こると報告されている¹⁾。成熟奇形腫の悪性転化では扁平上皮癌が約80%であり、腺癌は約7%とされている²⁾。腺癌の組織型の多くは粘液性癌であり、腸管への分化を示す腺癌（以下、腸型腺癌）の頻度はきわめて低い。文献的報告では腸型腺癌は過去に13例の報告を認めるが、special AT-rich sequence binding-protein 2（以下、SATB2）による免疫組織化学を用いて大腸型の腸型腺癌であることまで検討した報告はわれわれが調べた範囲内では存在しない^{1,3)}。今回われわれは、奇形腫が悪性転化をきたしSATB2陽性の大腸型の腸型腺癌が認められた症例を経験したため、これを報告する。

症 例

症例は80歳女性で身長154 cm体重54 kg、2妊2産である。既往歴として、高血圧を家族歴として姉の膵臓癌を認めた。高血圧のため内科かかりつけであったが、画像検査などを受けていなかった。腹部膨満のため前医を受診した。超音波検査にて卵巣腫大を指摘された。腫瘍マーカー上昇を認めたため卵巣癌の疑いとして当科

紹介受診となった。内診で子宮腔部より突出する1 cm程度のポリープ様腫瘍を認めた。ポリープを捻除し組織診に提出したところ明細胞癌であった。また、超音波検査で既知の卵巣腫瘍を認め骨盤MRI、胸腹部CTを撮像した。画像所見は下記のとおりである（図1, 2）。

MRIでは左卵巣領域に境界明瞭な最大径20 cm大の単房性嚢胞と12 cm大の充実部を有する腫瘍を認めた。内容液はT1WIで均一な低信号、T2WIで高信号であり、充実部はT1WI、T2WIそれぞれ不均一でまだらな信号を示し、拡散制限、造影効果を認めた。子宮は萎縮しており、内膜肥厚も認めなかった。頸部は多数の嚢胞性病変を認めたが、明らかな充実性腫瘍を認めなかった。造影CTでは明らかなリンパ節腫大や腫瘍、大腸壁肥厚を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA : 1700 ng/ml, CA19-9 : 89.7 U/ml, CA125 : 287 U/mlであった。子宮頸癌と卵巣癌の重複癌あるいは転移と考え本人・家人に説明した。年齢、PSも考慮し、準広汎子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網切除術を実施した。術中に少量の淡黄色漿液性の腹水を認め、迅速細胞診は陰性であった。腹腔内は著明な癒着なく、先述の左卵巣腫瘍を認め

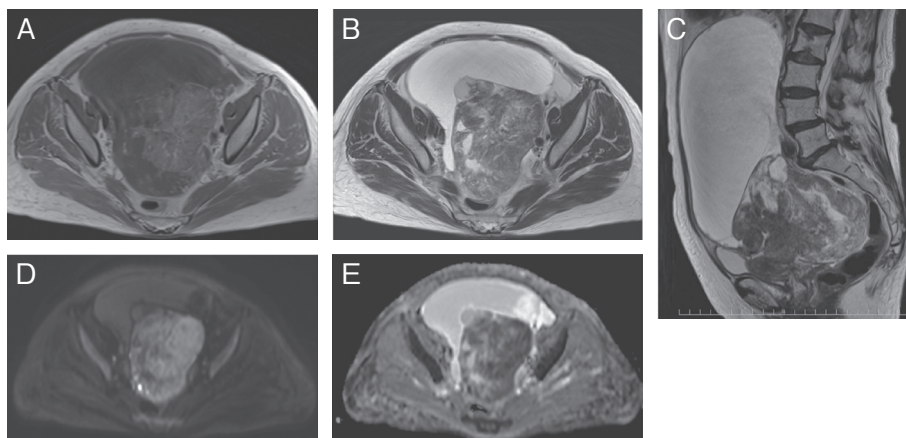


図1 MRI画像

A：体軸断面のT1WI, B：体軸断面のT2WI, C：矢状断面のT2WI, D：体軸断面のDWI,
E：体軸断面のADCmap

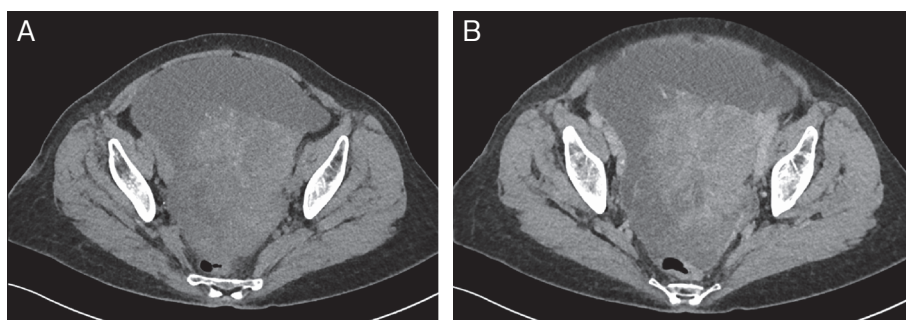


図2 CT画像

A：体軸断面の造影前, B：体軸断面の造影後

た。1500 ml程度の褐色漿液性の内容液を漏れないように吸引し、左付属器を摘出。迅速組織診では卵巣の腺癌であった。リンパ節や他臓器への転移、虫垂癌を含む消化管癌を疑う所見を認めなかった。肉眼では、卵巣腫瘍は嚢胞内腔に黄白色調の充実部分を認めた(図3)。病理組織学的には、充実部分は壊死を伴った腸型腺癌であり、大部分は低分化な腺癌であったが、嚢胞壁の内面は大腸癌に類似した高円柱状の一層の腺癌で覆われていた。多数の切片を作成し、病理組織学的に検討したところ嚢胞壁の大部分は成熟奇形腫に相当するさまざまな3胚葉由来の成分を認めなかったが、嚢胞壁の一部に正常甲状腺領域に連続したカルチノイド腫瘍が

存在していた(図4)。先行する良性卵巣甲状腺腫の形態を示す嚢胞性病変にカルチノイド腫瘍や腸型腺癌を認めたことから奇形腫の悪性転化によりカルチノイド腫瘍と大腸への分化を示唆する腸型腺癌が発生した症例と判断した。腺癌は脈管侵襲を認めなかった。免疫組織化学について甲状腺組織ではThyroglobulin (+)(図4)、TTF-1 (+)、Paired Box 8 (PAX8) (+)であった。カルチノイド腫瘍はChromograninA (-)、Synaptophysin (+)、CK56 (-)、Ki-67 labelling index : 1%未満であった(図4)。腸型腺癌の領域ではCytokeratin 7 (CK7) (-)、Cytokeratin 20 (CK20) (+)、CDX2 (+)、SATB2 (+)、PAX8 (-)、SALL4 (-)、

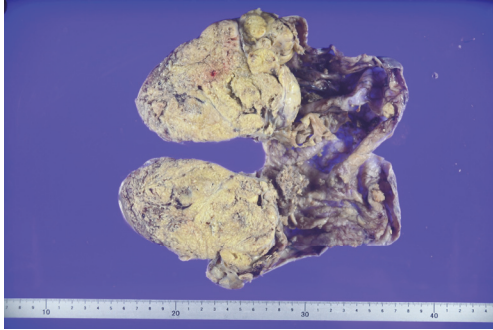


図3 摘出した左卵巣腫瘍
長径20 cmで、単房性嚢胞部分の内腔に長径14 cm大の黄白色の充実部を認めた。

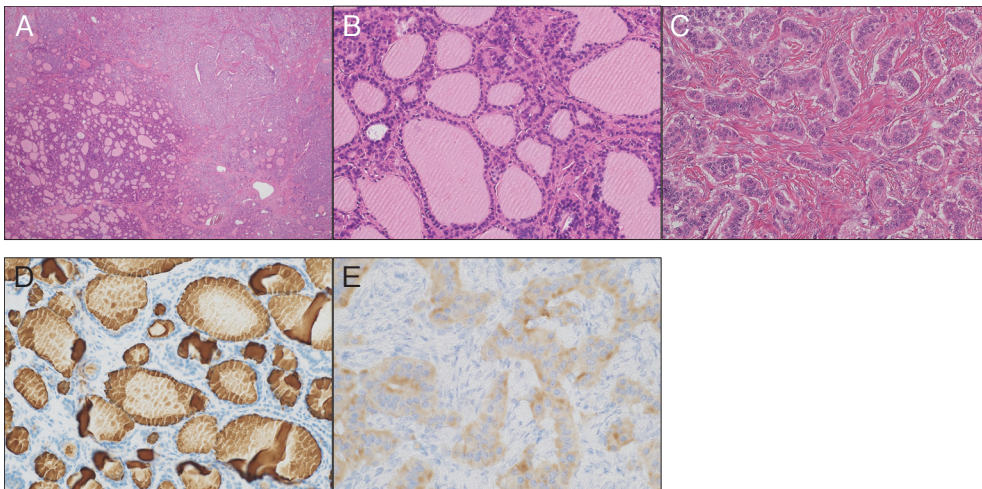


図4 甲状腺腫性カルチノイド腫瘍の組織像および免疫組織化学
A：良性甲状腺腫（左半分）とカルチノイド腫瘍（右半分）の移行が見られた。（HE染色）（ $\times 100$ ）
B：良性甲状腺腫の拡大。大小の濾胞を認める。（HE染色）（ $\times 200$ ）
C：島状、索状に増殖するカルチノイド腫瘍。（HE染色）（ $\times 200$ ）
D：Thyroglobulin 陽性を示す良性甲状腺腫。（ $\times 400$ ）
E：Synaptophysin 陽性を示すカルチノイド腫瘍。（ $\times 400$ ）

AFP（-）、HNF-1 β （-）、Ki-67 labelling index：60%であり、大腸への分化を示す腸型腺癌であることが示唆された（図5）。子宮頸部には外向発育型でポリープ様の明細胞癌を認めた。腫瘍径は33 $\times$ 23 mmであり、深達度は5 mmであった。脈管侵襲を認めず、腔壁・子宮傍組織・内膜・体部筋層への浸潤を認めなかった。免疫組織化学についてはPAX8（+）、HNF-1 β （+）、napsinA（一部に+）、ER（一部に+）、PgR（-）、CK7（+）、CK20（-）、CDX2（-）、SATB2（-）、Ki-67 labelling

index：50%であった。以上より術後診断は子宮頸癌pT1b1NxM0と卵巣癌pT1aNxM0の重複癌とした。術後は明らかな合併症認めず術後10日目に退院した。病理結果を本人・家人に説明し追加治療を行わず経過観察の方針となった。術中所見で消化管に腫瘍を触知せず、その後のCTでも消化管壁肥厚を認めなかったため、本人の希望もあり消化管内視鏡検査は施行しなかった。その後の経過観察でCEAは7 ng/mlと正常値となった。そのため術後経過からも大腸癌の可能性は否定的であった。

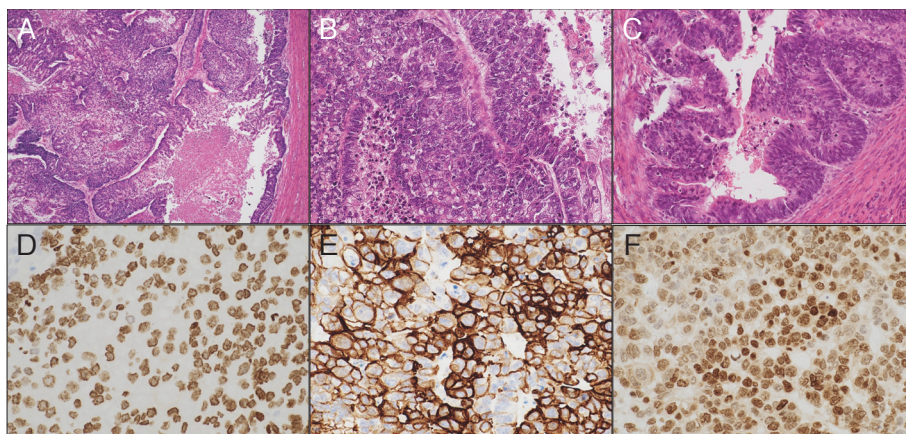


図5 腸型腺癌の組織像および免疫組織化学

- A：壊死を伴った管状、乳頭状浸潤性に増殖する腺癌。(HE染色) (×100)
 B：病変の大部分を占める低分化腺癌。(HE染色) (×200)
 C：局所的にみられる大腸癌に類似した高分化管状腺癌。(HE染色) (×200)
 D：SATB2 染色陽性所見。(×400)
 E：CK20 染色陽性所見。(×400)
 F：CDX2 染色陽性所見。(×400)

考 察

成熟奇形腫は胚細胞腫瘍に分類される卵巢良性腫瘍であり、卵巢腫瘍全体の約20%を占める。病理学的には成熟した2胚葉、あるいは3胚葉由来の体細胞組織で構成される腫瘍であり、通常の成熟奇形腫では表皮、毛嚢、毛髪、皮脂腺、汗腺、呼吸器上皮、軟骨、平滑筋、脂肪組織、神経膠組織、脈絡叢、神経節、網膜、小脳、メラノサイト、腸管上皮、骨、甲状腺などがみられる。成熟奇形腫の悪性転化は0.17-0.8%で起こるとされ、その80%は扁平上皮癌であり、その他には、粘液性癌、カルチノイド腫瘍、甲状腺癌、基底細胞癌、脂腺癌、悪性黒色腫、平滑筋肉腫、軟骨肉腫、血管肉腫などの発生が知られている⁴⁾。

本症例では甲状腺腫性カルチノイド腫瘍、大腸への分化が示唆されたSATB2陽性の腸型腺癌を認めた。卵巢原発カルチノイド腫瘍は、その80%以上が甲状腺腫性であるとされる。また、卵巢原発カルチノイド腫瘍の60-76%に成熟奇形腫を合併する⁵⁾。本症例では甲状腺腫性カルチノイド腫瘍を認めたが、その他に多胚葉性奇形腫に相当する成分を認めなかったことから、

単胚葉性の奇形腫が先行したと判断した。腸型腺癌が大部分を占めたことから、2胚葉性以上の成熟奇形腫が先行したが、その大部分が腺癌によって置換され甲状腺腫性カルチノイド腫瘍部分だけが残存した可能性も考慮した。奇形腫の悪性転化のうち、腺癌の発生の割合は約7%とされ、その多くは粘液性癌であるとされている。今回われわれが経験したような腸型腺癌の報告は、われわれが調べた範囲内では13例のみであった(表1-3)。

既報告の13例(以下、既報告例)はいずれも成熟奇形腫との合併であったことから本症例においても奇形腫から発生したと考えられた。既報告例では年齢が13-77歳で平均47歳であるのに対し、本症例では80歳であり最高齢であった。既報告例では腫瘍径の平均は14 cmであるが、既報告例の最大径は20 cmであったため、本症例の長径は最大であった。進行期は過去13例中12例と同じように1A期であった。手術については既報症例の術式記載が煩雑、表2に示すとおりで一貫したものはなかった。免疫組織化学については7例にCK7、CK20染色が施行された。全例とも同様にCK7陰性CK20陽性であ

表1 既報告例13例と本症例, 合計14例の一覧^{1,2,4,11-13)}

症例	著者	年齢	CA125U/mL	CEA(ng/ml)	CA19-9(U/	腫瘍径(cm)
1	Fishman A(1998)	38	80	40	不明	20
2	Ueda G(2003)	62	不明	不明	不明	35
3	Kushima M(2003)	52	36	不明	109	6.4
4	Levine DA(2004)	37	正常値	11.2	不明	15
5	Guney M(2006)	38	99.1	不明	>1000	不明
6	Min KJ(2006)	77	72	不明	不明	17
7	Takai M(2012)	49	20	6.9	3.8	6.7
8	Hershkovitz D(2013)	13	268	5.5	162	10
9	Li Y(2014)	51	正常値	不明	41.9	5.8
10	Li Y(2014)	43	不明	不明	>1200	10.8
11	Clark M(2016)	42	不明	不明	349	17
12	Wan K(2019)	58	不明	不明	58	10
13	Belaid I(2020)	48	不明	不明	不明	20
14	本症例	80	287	1700	287	20

表2 進行期分類および治療経過^{1,2,4,11-13)}

症例	FIGO分類	手術	術後療法	フォロー期間
1	ⅢC	TAH+BSO+OM+appendix	あり	術後3カ月(死亡)
2	ⅠA	TAH+BSO	あり	15年
3	ⅠA	BSO	なし	31カ月
4	ⅠA	SO+OM+PEN+PAN	なし	40カ月
5	ⅠA	TAH+BSO+OM+PEN+PAN	なし	不明
6	ⅠA	TAH+BSO	なし	12カ月
7	ⅠA	TAH+BSO+OM	不明	5年
8	ⅠA	不明	不明	5カ月
9	ⅠA	TAH+BSO+OM+appendix	あり	13カ月
10	ⅠA	TAH+BSO	なし	11カ月
11	ⅠA	TAH+BSO+OM+node sampling	なし	12カ月
12	ⅠA	TAH+BSO	なし	12カ月
13	ⅠA	TAH+BSO+OM+PEN+appendix	あり	不明
14	ⅠA	SRH+BSO+OM	なし	3カ月

TAH: 単純子宮全摘術 BSO: 両側付属器切除術 SO: 片側付属器切除術
 SRH: 準広汎子宮全摘術 OM: 大網切除術 PAN: 傍大動脈リンパ節郭清
 PEN: 骨盤リンパ節郭清

表3 免疫組織化学一覧^{1,2,4,11-13)}

症例	免疫組織化学
1	不明
2	不明
3	CK7(-)CK20(+)
4	不明
5	不明
6	不明
7	CK7(-)CK20(+)
8	不明
9	CK7(-)CK20(+)CDX2(+) ER(-)
10	CK7(-)CK20(+)CDX2(+) ER(-)
11	CK7(-)CK20(+)
12	CK7(-)CK20(+)CDX2(+) CD30(-)PAX8(-)ビメンチン(-)ER(-)PR(-)CD0(-)
13	CK7(-)CK20(+) CK19(+)ACE(+)TTF-1(-)PAX(-)サイログロブリン(-)
14	CK7(-)CK20(+)CDX2(+) SATB2(+)PAX8(-)SALL4(-)AFP(-)HNF-1β(-)

った。今回腸型腺癌と判定するにあたり、CK7、CK20、CDX2に加えてSATB2の一次抗体による免疫組織化学を行った。CK7は、正常細胞では重層扁平上皮、肝細胞、大腸上皮、一部の前立腺上皮が陰性となるが、その他、全ての上皮細胞と血管内皮が陽性となる。悪性腫瘍では扁平上皮癌、肝細胞癌、腎癌、前立腺癌、大腸癌などが陰性であり、それ以外の癌は強陽性となることが多いとされる。CK20は正常細胞では消化管小窩上皮、腸管上皮、胃幽門上部の内分泌細胞、移行上皮、Merkel細胞が陽性となる。悪性腫瘍では胃癌・大腸癌・直腸癌・膵癌・胆道系癌・卵巣粘液性癌・移行上皮癌・Merkel細胞癌に発現を認めるとされる⁶⁾。CDX2はan intestine-specific transcription factorをエンコードするホメオボックスで、十二指腸から直腸までの粘膜上皮の核に陽性を示す。そのため悪性腫瘍では大腸腺癌、十二指腸腺腫、胃腺癌、食道腺癌、卵巣粘液腺癌、尿管腺癌などで陽性に出ることが知られている⁷⁾。SATB2は核マトリックスのDNAに特異的に結合するタンパク質であり、その領域が大腸癌の原発巣あるいは転移巣に特異的であることが示されている⁸⁾。Anca Dragomirらによれば大腸腺癌におけるCK7陰性CK20陽性となる割合は93%であるが、CK7陰性CK20陽性SATB2陽性となる割合は99%である⁸⁾。このことからSATB2を併用することでより正確に大腸への分化を判断できると考え、追加で免疫組織化学を施行した。本症例の腸型腺癌の局所に見られた高分化な部分は大腸癌に酷似しており、CK7陰性CK20陽性CDX2陽性であったことから、大腸癌同様の染色結果であったためSATB2を追加染色したところ陽性であった。先述のように臨床的にも大腸癌の合併を認めなかったため、大腸への分化を示す腸型腺癌が奇形腫から発生したと考えた。われわれが検索し得た範囲では、奇形腫から発生した腸型腺癌の報告ではCK7、CK20、CDX2での検索などが行われていたのみであった。本症例では従来のCK7、CK20、CDX2染色に加えて、SATB2が陽性であったことで大

腸への分化を示す腫瘍であることが改めて確認された。今回われわれは卵巣原発癌あるいは大腸癌の卵巣転移のいずれかを鑑別するためにSATB2染色を行ったが、卵巣原発癌である本症例においても陽性となった。卵巣奇形腫から発生した腸型腺癌へのSATB2染色は過去に報告されていないが、今回の症例で奇形腫から発生した大腸への分化を示す腸型腺癌においてもSATB2が陽性となることが示された。

奇形腫の悪性転化の術前予測に関して、年齢が50歳以上、腫瘍径100 mm以上、腫瘍マーカー（SCC抗原、CA125）上昇で悪性転化例が多く認められたと報告されている。腫瘍径99 mm以上で感度86%、特異度74%、45歳以上で感度70%、特異度75%で予測できるとの報告もある。また、年齢、腫瘍径、腫瘍マーカー以外にMRIでの腫瘍結節部分の造影効果が75%の症例に確認できたと知られている⁹⁾。本症例においても80歳、長径20 cm、CA125：287 U/mlであったことから悪性である可能性を強く疑っており、結果悪性であった。充実部の造影効果も認めたため、一般的な悪性を疑う所見全てを満たしていたと考える。奇形腫の悪性転化した症例についての治療は依然確立されていない。手術による確定診断、進行期分類を行った後にStageIC以上であれば追加化学療法が考慮される¹⁰⁾。本症例においては術前よりPS1～2程度であり、ADLが低いことから縮小手術を行った。化学療法についても困難であると考えた。また、進行期はpT1aNxM0であり、上記より補助化学療法は不要であると判断した。文献で報告されている13例の内、12例がFIGO分類でstageIと診断されている。腸型の腺癌の再発率は不明であるが、StageIAにおいては長期生存あるいは治癒の可能性が報告されている。他方で転移症例では予後不良とされており、StageIIICの症例は術後3カ月で死亡している。本症例においてもstageIAであったため長期生存あるいは治癒の可能性が高いと考える。他方で子宮頸癌との重複の報告はなく、子宮頸癌についてはstageIBであるため、そちらが予後規定因子と

なる可能性もある。

結 語

大腸への分化を示すSATB2陽性の腸型腺癌に悪性転化した奇形腫を経験した。本症例では免疫組織化学に関してCK7, CK20, CDX2に加えてSATB2を検索し、大腸への分化を示す腸型腺癌であることを明らかにすることができた。今回われわれの症例で、大腸への分化を示す腸型腺癌の形態を有する卵巣癌においても大腸癌と同様にSATB2染色が陽性となる可能性があることが明らかになった。今後SATB2染色を併用することで、大腸への分化を示す腸型腺癌の診断が可能であることが考えられた。

参考文献

- 1) Wan KM, Foroughi F, Bansal R, et al. : Intestinal Adenocarcinoma Arising from a Mature Cystic Teratoma. *Case Rep Pathol*, 7894581, 2019.
- 2) Takai M, Kanemura M, Kawaguchi H, et al. : Mucinous adenocarcinoma of the intestinal type arising from mature cystic teratoma of the ovary : a rare case report and review of the literature. *J Ovarian Res*, 5, 2012.
- 3) Kurman FJ : Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 7th edition. *Springer*, Berlin, p1084-1114, 2018.
- 4) Belaid I, Khechine W, Abdelkader AB, et al. : Adenocarcinoma of intestinal type arising in mature cystic teratoma of ovary : A diagnostic dilemma. *Clin Case Rep*, 8(4) : 644-647, 2020.
- 5) 橋本千明, 渋谷祐介, 田邊康次郎, 他 : 卵巣甲状腺腫性カルチノイドの1例. *仙台病医誌*, 33 : 33-37, 2011.
- 6) Chu P, Wu E, Weiss LM : Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms : A survey of 435 cases. *Mod Pathol*, 13 : 962-972, 2000.
- 7) Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, et al. : CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin : an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 27(3) : 303-310, 2003.
- 8) Dragomir A, Wit MD, Johansson C : The role of SATB2 as a diagnostic marker for tumors of colorectal origin : Results of a pathology-based clinical prospective study. *Am J Clin Pathol*, 141 : 630-638, 2014.
- 9) 二神真行, 横山良仁, 水沼英樹, 他 : 成熟嚢胞奇形腫の悪性転化は術前に予測可能か? 青森臨産婦誌, 26 (2) : 59-65, 2011.
- 10) 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, 金原出版, 東京, 2020.
- 11) Kushima M : Adenocarcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Pathol Int*, 54 : 139-143, 2004.
- 12) Li Y, Zhang R, Pan D, et al. : KRAS mutation in adenocarcinoma of the gastrointestinal type arising from a mature cystic teratoma of the ovary. *J Ovarian Res*, 7(1) : 85, 2014.
- 13) Clark ME, Will MD : Intestinal-Type Adenocarcinoma Arising in a Mature Cystic Teratoma of the Ovary. *Int J Gynecol Pathol*, 35(4) : 352-356, 2016.

【症例報告】

妊娠高血圧症候群を併発した胎児共存奇胎から
臨床的侵入奇胎へ進展した1例

保科 涼真, 三杵 卓也, 田原 三枝, 羽室 明洋

中野 朱美, 橘 大介, 古山 将康

大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学

(受付日 2021/9/4)

概要 胎児と胞状奇胎が認められる胎児共存奇胎は、22,000～100,000妊娠に1例と発症頻度は低い。全胞状奇胎では妊娠24週以降まで妊娠継続ができた場合、生児を得られる確率は約70%との報告もある。今回われわれは、胎児共存奇胎と診断し十分なインフォームドコンセントのうえ妊娠継続したが、妊娠高血圧腎症を併発し、妊娠終結となった1例を経験したので報告する。症例は39歳、3妊1産。妊娠12週で子宮内に胎盤との連続性を認めるが、境界明瞭なmultivesicular patternの病変部を認めた。妊娠15週での血中hCGは865,398.2 mIU/mlであった。羊水検査では染色体異常は認められず全胞状奇胎との胎児共存奇胎と診断した。妊娠20週に血圧158/72 mmHg、尿検査で蛋白尿3+であり、妊娠高血圧腎症と診断した。妊娠21週に血圧170/68 mmHgとなり、母体の健康を著しく害するおそれがあり妊娠終結の方針となった。分娩誘発し、女児および嚢胞状病変を娩出した。娩出5週後、血中hCGは17,041.1 mIU/mlと非順調型と判断した。MRIにて骨盤内に5 cm大の腫瘍性病変を認めた。臨床的侵入奇胎の診断で、メトトレキサート単剤療法を施行し、経過は良好である。過去の文献を基にした結果、妊娠高血圧腎症を早期に合併した胎児共存奇胎の生児獲得率は非常に低率であった。〔産婦の進歩74(1): 179-187, 2022 (令和4年2月)〕

キーワード：胎児共存奇胎、胞状奇胎、妊娠高血圧症候群、羊水検査、続発性疾患

【CASE REPORT】

A case report : development of hydatidiform mole coexistent with a fetus to clinically
invasive mole with hypertensive disorders of pregnancy(HDP)

Ryoma HOSHINA, Takuya MISUGI, Mie TAHARA, Akihiro HAMURO

Akemi NAKANO, Daisuke TACHIBANA and Masayasu KOYAMA

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

(Received 2021/9/4)

Abstract Hydatidiform mole coexistent with a fetus is a rare complication occurring in one in 22,000 to 100,000 pregnancies. In the case of a complete hydatidiform mole, the probability of a live birth is reported to be around 70% if the pregnancy can progress until 24 gestational weeks (GW) or later. We report a case of hydatidiform mole coexistent with a fetus and complicated with preeclampsia, thus resulting in termination. The patient was 39-years-old, unipara. At 12 GW, there was a multivesicular pattern lesion in the uterus, and her blood hCG level at 15 GW was 856,398.2 mIU/ml. Amniocentesis showed no chromosomal abnormalities, and the diagnosis of a complete hydatidiform mole was made. At 20 GW, the patient's blood pressure was 158/72 mmHg, and urinalysis showed proteinuria 3+, thus indicating preeclampsia. At 21 GW, her blood pressure had risen 170/68 mmHg, and the pregnancy was terminated due to the risk of serious damage to maternal health. Labor was induced, and a female fetus and cystic lesion were delivered. Five weeks later, the patient's blood hCG was 17,041.1 mIU/ml, so she underwent further testing. MRI showed a 5 cm mass in the pelvis, and we diagnosed a clinically invasive mole. Chemotherapy was subsequently administered. [Adv Obstet Gynecol, 74(1): 179-187, 2022 (R4.2)]

Key words : hydatidiform mole coexistent with a fetus, hydatidiform mole, hypertensive disorders of pregnancy (HDP), amniocentesis, persistent trophoblastic disease

緒 言

胎児共存奇胎は正常妊娠と全胎状奇胎との二卵性双胎であり、全胎状奇胎として管理される。妊娠継続には十分な周産期管理と続発性疾患に対する厳重な管理が必要である。また胎児との共存像を認める胎児共存奇胎の診断は困難な場合が多く、管理に関しても確立されたものがないのが現状である。胎児共存奇胎は、胎児と胎状奇胎が認められる状態であり、22,000～100,000妊娠に1例と発症頻度は非常に低い^{1,2)}。胎児共存奇胎の合併症のなかでも、妊娠高血圧症候群の合併は20%と高率に認められている。とくに妊娠高血圧腎症を合併した例では生児獲得率はきわめて困難である。また妊娠終結後の管理のなかで侵入奇胎および絨毛癌のような絨毛性疾患を続発する例もあるため、血中hCG値が正常化しても慎重な経過観察が必要である。今回、妊娠高血圧症候群を併発した胎児共存奇胎から臨床的侵入奇胎へ進展した1例を経験したので報告する。

症 例

39歳女性、3妊1産で30歳時に人工妊娠中絶、

34歳時に経陰分娩歴あり。既往歴に特記事項なく、不妊治療歴はなし。

自然妊娠成立し妊娠6週より近医で周産期管理を受けていたが、妊娠12週4日に性器出血を主訴に救急受診し、経陰超音波検査で胎児に隣接して、子宮底部に82.4 mm大の一部嚢胞状腫瘍性病変を認め、胎盤との連続性を確認した(図1)。妊娠15週1日では血中hCGは865,398.2 mIU/mlと異常高値を示していた。超音波検査上は二卵性双胎による胎状奇胎が疑われたが、部分胎状奇胎も鑑別疾患として考慮した。

本人および家族には共存奇胎であった場合、侵入奇胎などの絨毛性疾患の続発のリスクが高く、その確率は早期に妊娠終結しても変わらず、また、妊娠を継続した場合生児を得ることのできる確率は約40-70%であり、児の予後を考えると妊娠28週以降での妊娠終結が望まれるが、それ以前の分娩となる可能性も高いことを説明した。本人、家族より強い妊娠継続希望があったため、妊娠継続とした。

部分胎状奇胎と全胎状奇胎の鑑別のために、

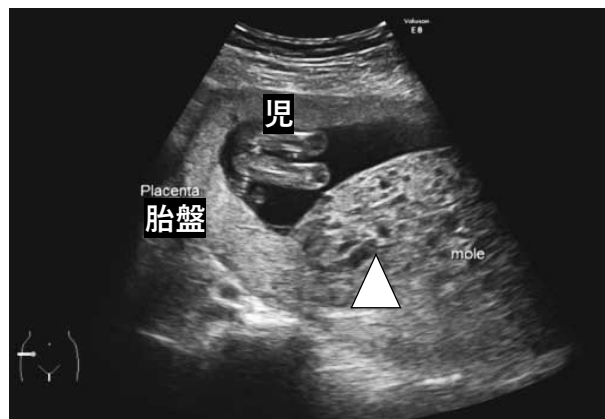


図1 妊娠15週1日における超音波検査像
胎盤との連続性は認めるが境界明瞭なmultivesicular pattern
の病変部を認めた。(△)

妊娠17週1日に羊水検査を実施したところ、正常女性核型で染色体異常は認められなかった(図2)。以上より双胎妊娠による全胎状奇胎との共存奇胎と判断した。

妊娠20週4日に頭痛と血圧158/72 mmHgと高血圧を認め緊急入院とした。血液検査(表1)にてCr: 0.72 mg/dl, hCG: 338,632.3 mIU/mlであったが、尿検査にて蛋白尿3+, 尿中蛋白/クレアチニン: 2.82, 随時尿中総蛋白量: 536 mg/dlであり妊娠高血圧腎症と診断した。非重症域にて血圧推移していたが、妊娠21週0

日に血圧170/68 mmHgまで上昇し、10%硫酸マグネシウム8 ml/hで開始した。Room airでのSpO₂は93%まで低下し経鼻酸素カニューレ1L/分にてSpO₂は98%と安定した。胸部レントゲンにて明らかな肺水腫は認められなかったが、本人の倦怠感と呼吸苦症状がみられた。また、経膈超音波検査の結果、頸管長が20 mmと短縮を認めた。呼吸苦症状が先行して出現しており、妊娠高血圧症候群に伴う血管内皮細胞機能障害の結果、血管透過性亢進に伴う肺水腫による呼吸苦の増悪および妊娠高血圧腎症による高血圧



図2 羊水検査
染色体検査では46XXで正常女性核型であった。

表1 妊娠20週4日、入院時の採血結果

WBC	58 × 10 ² / μL	AST	18 U/L
RBC	351 × 10 ⁴ / μL	ALT	12 U/L
Hb	10.3 g/dL	LD	234 U/L
Plt	11.8万 / μL	hCG	338632.3 mIU/ml
CRP	0.48 mg/dL	PT秒	11.1 秒
BUN	12 mg/dL	PT%	116%
Cr	0.72 mg/dL	PT-INT	0.94
Na	132 mEq/dL	APTT	24.0 秒
K	4.2 mEq/dL	Fbg	314 mg/dL
Cl	104 mEq/dL	FDP	4.9 μg/mL
T-Bil	0.6 mg/dL	D-dimer	1.6 μg/mL

症の悪化の可能性があることを説明したところ、本人も同意され妊娠終結の方針となった。なお、妊娠20週5日の血中hCGは1,338,632.3 mIU/mlと上昇していた（図3）。

妊娠21週0日にゲメプロストで分娩誘発し、420gの女児を娩出した。同時に不整形の水腫状変化を伴った絨毛組織が980g娩出された（図4-1）。児に明らかな外表奇形は認められず、appropriate for gestational ageであった。胎盤娩出後、子宮内全面搔爬を施行、子宮内に遺残のないことを確認した。児娩出直後血圧は128/82 mmHgであった。

産褥1週間後の血中hCG値は20,195 mIU/mlと低下していた。産褥8日後に2回目の内膜搔爬を施行した。経陰超音波検査の結果、内膜肥厚なく子宮内腔に組織残存は認めなかった。産褥5週間後の血中hCG値が17,041.1 mIU/mlであったため非順調型と判断した（図3）。

病理組織検査では一部壊死を伴った不整形の水腫状絨毛を多数認め内部に槽形成を認め、間質における小型紡錘形細胞の増殖を伴っていた。周囲の栄養膜細胞は極性をもたず、絨毛を取り巻くように増殖していた。p57^{kip2}による免疫組織学染色ではほとんど染色されず、“hydatidiform mole coexistent with a fetus”と診断した（図4-2, 4-3）。胎盤に異常所見は認められなかった。

また妊娠終結7週後の骨盤部造影MRI、CTにて、子宮後壁の筋層内から内腔にかけて5 cm大の造影効果を受ける腫瘍性病変および多嚢胞性卵胞を認めた。また、胸部から骨盤部単純CTで明らかな転移は認められなかった。絨毛癌診断スコアにて臨床的侵入奇胎と診断し、メトトレキサート単剤療法を継続している。左右11 cm大の多嚢胞卵胞に関しては、子宮内容除去術後のエストロゲン増多およびhCG増多に伴う腫大と判断した。左右ともに約11 cm大に腫大しており、腹水も少量認められた（図5, 6）。

メトトレキサート単剤療法後、速やかにhCGは減少し、両側卵胞も縮小し正常大に改善が認められた。

考 察

絨毛性疾患とは胎盤栄養膜細胞（トロホブラスト）の異常増殖をきたす疾患の総称であり、胞状奇胎、侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホブラスト腫瘍、類上皮性トロホブラスト腫瘍、持続絨毛症の6つに分類されている。胞状奇胎は絨毛における栄養膜細胞の異常増殖と間質の浮腫を特徴とする病変のことで、全胞状奇胎と部分胞状奇胎に分類される。全胞状奇胎は肉眼的に大部分の絨毛が水腫状腫大を呈する病変で、組織学的には栄養膜細胞の異常増殖ならびに絨毛間質の浮腫が認められ、胎児成分の存在しないものをいう。細胞遺伝学的には雄核発生による2倍体（46,XXか46,XY）ですべての染色体は父親由来である。部分胞状奇胎は肉眼的に正常と水腫状腫大を呈する2種類の絨毛からなる病変で、組織学的には一部の絨毛の栄養膜細胞の軽度増殖ならびに間質の浮腫が認められるものをいい、胎児成分が存在することが多い。2精子受精による3倍体を原因とすることが多い¹⁾。

胎児共存奇胎は、胎児と胞状奇胎が認められる状態であり、22,000から100,000妊娠に1例と発症頻度は非常に低い^{1,2)}。また、不妊治療後（排卵誘発薬使用が主）の双胎妊娠例で発症率が高いことが知られていた⁷⁻⁹⁾が、本症例では自然妊娠であった。

胎児と胞状奇胎が共存する病態として、部分胞状奇胎の場合と正常妊娠および全胞状奇胎による二卵性双胎の場合が考えられる。一部部分胞状奇胎の場合には、その発生機序として、多くは父親由来の染色体が2セット3倍体で構成され、臨床的に妊娠中期までにほとんどが流産もしくは死産となる³⁾。

妊娠継続に関しては流産および死産の可能性が高いことと文献的見解を本人、家族へ説明した。Rohillaらの報告では、2009年までに妊娠を継続した胎児共存奇胎の159例の症例のうち56例の生児が報告され、2009年から2015年までに、さらに18例の症例報告があり、そのうち10例が生児を獲得していた。つまり、177例の胎児共存奇胎のなかで生児獲得は66例（37%）と示さ

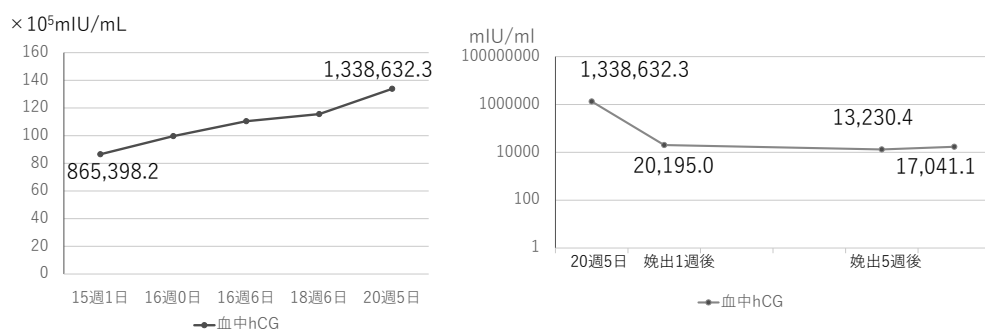


図3 血中hCGの推移

妊娠経過とともにhCG値は上昇傾向であった。児娩出後はhCG値の低下を認めたものの、娩出から5週間後において13,230 mIU/mlと非順調型と判断した。

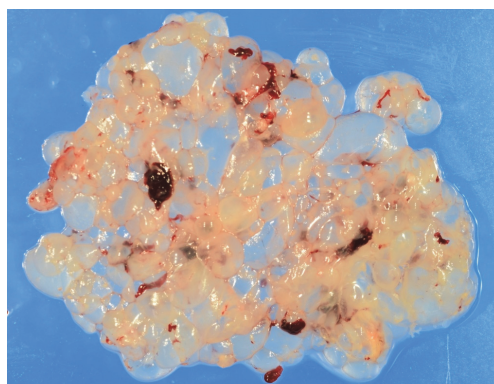


図4-1 子宮内容物
囊胞化した絨毛を認めた。(総重量980g)

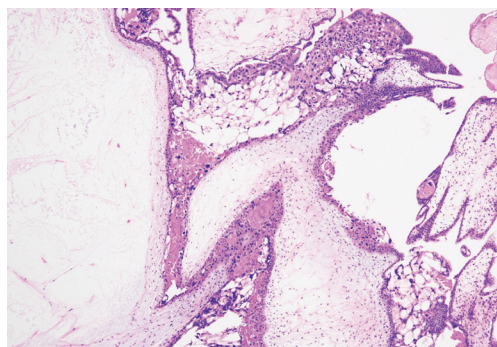


図4-2 HE染色 (100倍)

巨大な不整形の水腫状絨毛を多数認め、内部に槽形成、乾漆の小型紡錘形細胞の増殖、栄養膜細胞の増殖およびクロマチンの増量が認められた。

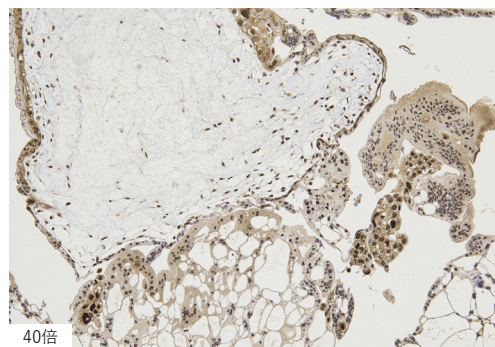


図4-3 p57^{kip2} 染色 (40倍)

奇胎部分の核にp57^{kip2} の発現は認められなかった。

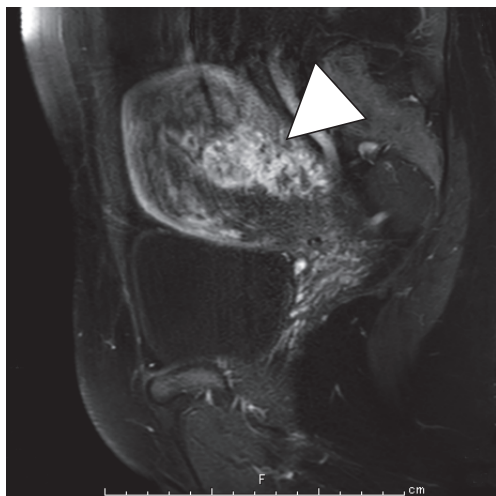


図5 妊娠終結後6週の骨盤部MRI画像検査
子宮内に5 cm大の腫瘍影を認めた (△).

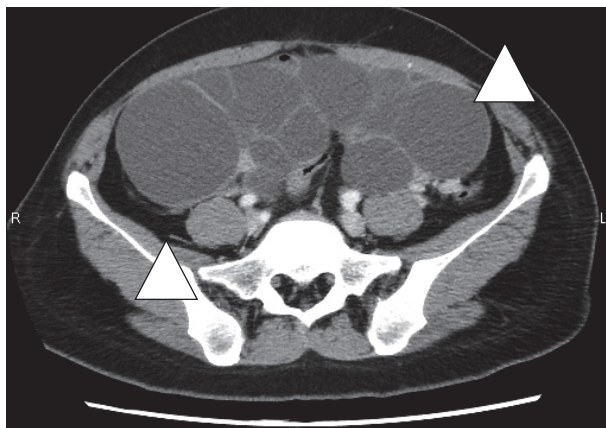


図6 妊娠終結後6週の骨盤部MRI画像検査
両側に11 cm大の多嚢胞卵巣を認めた (△).

れている。また、妊娠終結の原因としては自然流産、不正性器出血、早産、子宮内胎児死亡が挙げられており、続発性疾患（侵入奇胎、絨毛癌）に関しては、2009年から2015年までの18例中3例（約17%）が発症したと報告されている⁴⁾。

しかしながらVejerslevの報告では、胎児共存奇胎（全胞状奇胎）と診断した113例のうち生児を得た36例はすべて28週以降であり、28週以降まで妊娠を継続できた52例中の36例（69.2%）が生存したとの報告もある³⁾。またSebireらの報告では、53例中（胎児共存奇胎（全胞状奇胎））の24週以降まで妊娠を継続できた28例中20例（約70%）が生児を得たことを報告している¹³⁾。以上の点から24週以降まで妊娠を継続できた場合、生児を得られる可能性が高いと考えた。

また、羊水染色体検査を行うことにより、胎児が正常核型であれば胎児共存全奇胎、3倍体であれば胎児成分が存在する部分奇胎が疑われ、妊娠継続の可否についての判断材料になる¹⁰⁾。今回のわれわれの症例では羊水検査の結果、染色体異常がなかった点から、双胎妊娠による全胞状奇胎との共存奇胎の可能性が高いと判断した。

胞状奇胎の診断には超音波検査や組織学的検

査が用いられるが、超音波検査では典型的な多数の嚢胞像（multivesicular pattern）を絨毛内に観察することがある⁵⁾。本症例でも同様の所見が認められた。ただし、胎児とともに肥厚した胎盤を認め、胎盤の嚢胞状変化を示す疾患に間葉性異形成胎盤（placenta mesenchymal dysplasia ; PMD）の報告もあり、鑑別が必要である⁵⁾。PMDは、肉眼的には胎盤胎児側に怒張し蛇行する血管が母体側に水腫状に腫大した絨毛が認められ、超音波検査では部分奇胎と誤って診断される。組織学的に、幹絨毛内の間質に槽の形成や種々の程度の水腫状腫大を認め拡張した血管内に時に血栓形成を伴う。また、中間絨毛や末梢絨毛に線維芽細胞の増殖によるhypercellularityの像や絨毛周辺部への血管の偏在や小血管増生も認められる。部分胞状奇胎や全胞状奇胎とは、栄養膜細胞の増殖が欠如している点から鑑別可能である。本症例では羊水検査の結果、正常女性核型であり、経膈超音波検査で胎盤と嚢胞性病変の境界が明瞭であることから全胞状奇胎と判断した。

娩出後の嚢胞状病変は肉眼的に水腫状変化を伴う絨毛が認められた。組織学的検査では、巨大な不整形の水腫状絨毛を多数認め、内部に槽形成、乾漆の小型紡錘形細胞の増殖、栄養膜細

胞の増殖およびクロマチンの増量が認められた。また、正常絨毛組織ではp57^{kip2}による免疫組織学染色によって染色が認められるが、本症例の絨毛組織は染色が認められなかったため全胎状奇胎に矛盾しない所見であった。

胎児共存奇胎は高血圧、浮腫、蛋白尿などの妊娠高血圧症を合併することが多く、本症例でも、高血圧・浮腫・蛋白尿が認められた。血管内皮成長因子や胎盤成長因子と拮抗する soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) が妊娠高血圧症の発症に重要な役割を果たしており¹¹⁾、血清中のsFlt-1濃度は、奇胎妊娠患者においても顕著に上昇することが報告されている¹²⁾。妊娠高血圧症候群発症の原因としては胎盤形成障害および母体の血管内皮細胞機能障害の2つの病態が深くかかわっていると考えられており、sFlt-1濃度上昇に伴う血管内皮細胞機能障害で、胎児共存奇胎で妊娠高血圧症候群を合併することが多いと示されていた。本症例でも同様の機序にて妊娠高血圧腎症をきたしたとわれわれは考察した。

妊娠高血圧症候群の合併は胎児共存奇胎の20%と高率に認められている。今回われわれは、妊娠高血圧腎症に焦点をあて合併率および妊娠転帰、生児獲得率についても検討した。妊娠高血圧症候群の合併に関して、Veierslevらは頻度として胎児共存奇胎のうち、妊娠高血圧症候群に34.8%が合併し、そのうちの生児獲得率は31.9%と記している³⁾。また、Kiharaらの報告では妊娠高血圧腎症合併例では生児獲得率が低く、Linらの報告では関連がなかったと報告されている。妊娠高血圧症候群を合併した場合、生児獲得率は約30%ほどであるが、妊娠高血圧腎症合併に関しては意見が分かれていた。そこで、過去の文献をもとに胎児共存奇胎の診断を受け妊娠継続を希望した123例^{13,17-22)}の内、妊娠高血圧腎症を合併した症例26例(21.1%)について検討した(表2-1)。子宮内胎児死亡もしくは流産に至った症例は12例であり約半数を占め、妊娠継続が困難であることを示した(表2-2)。生児を獲得できた症例は3例(11.5%)

であり、生児獲得率は非常に低率だった。また、正常産まで至った症例は1例のみであった。妊娠高血圧腎症を合併した週数に関しては第2三半期(13-24週)での発症が16例であり、いずれも生児を獲得できていない。分娩後発症に関しては、早産もしくは流産後に認められ生児獲得はできていない。第3三半期(27-40週)での発症については、生児を獲得できている。胎児共存奇胎では妊娠早期に妊娠高血圧腎症を合併することが特徴的であり、その場合生児獲得は非常に困難である。本症例も第2三半期での発症であり例外ではなかった。

胎状奇胎娩出後の管理は、娩出後hCG値が測定感度以下に至るまでの一次管理と、hCGがカットオフ値以下になってからの二次管理に分けられる。一次管理のなかで、全胎状奇胎の10-20%、部分胎状奇胎の2-4%に侵入胎状奇胎の続発が認められ、二次管理中に全胎状奇胎の1-2%で絨毛癌の続発が認められる¹⁴⁻¹⁶⁾。胎状奇胎娩出後は定期的に血中hCG値の測定を行う必要がある。今回、血中hCGは5週で17041.1 mIU/mlと基準を満たさなかったため、非順調型と判断した。CT検査・絨毛癌スコアから本症例では臨床的侵入奇胎と診断した。また、多嚢胞卵胞を超音波検査、CT検査にて呈しており、卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)と考えられた。OHSSは排卵誘発剤の使用に伴って発症することが多いが、多胎妊娠、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺機能低下症、胎状奇胎により発症することもある。また、胎状奇胎から放出された過剰なhCGが卵巣を刺激し、OHSSに至ることもあり⁶⁾、本症例でも同様の過程と考えられた。

Matuiらの報告¹⁷⁾では18例の胎児共存奇胎のうち6例(33%)で続発性疾患(侵入奇胎、絨毛癌)への進展が報告されている。その6例のうち妊娠高血圧腎症を合併した症例は3例(50%)であり、妊娠高血圧腎症を合併した胎児共存奇胎では続発性疾患の頻度が高い結果が示されている。母集団は少数であるが、早期の妊娠高血圧

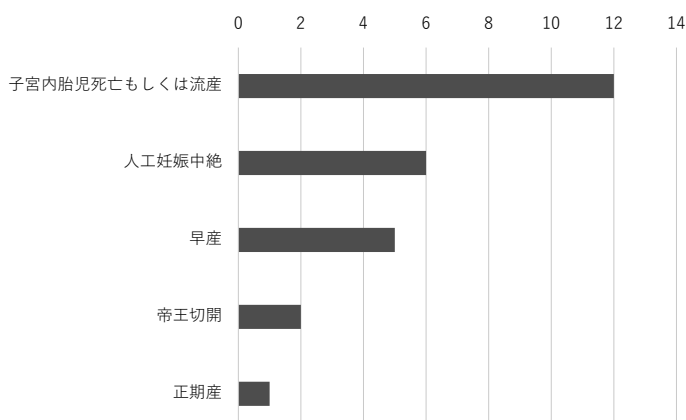
表2-1 妊娠高血圧発症症例数および妊娠転帰週数

著者	全症例	妊娠高血圧腎症 症例数	妊娠高血圧腎症 発症週数	妊娠転帰 週数
Block(1982)	6	5(83.3%)	35週(15週より高血圧合併) 16週 20週 18週 15週	35週 19週 24週 18週 20週
Sebire(2002)	53	2(3.8%)	16-18週 16-18週	18週 18週
Marcorelle (2005)	4	1(25.0%)	<21週	21週
Massardier (2009)	14	4(28.6%)	16週 16週 分娩後 38週	16週 16週 17週 38週
Lee(2010)	6	2(33.3%)	20週 分娩後	20週 21週
Kutuk(2014)	7	1(14.3%)	33週	34週
Matsui(2000)	18	5(27.8%)	15週 15週 16週 20週 23週	15週 15週 16週 20週 23週
Kihara(2012)	15	6(40.0%)	16-29週	16-29週(1例は22週で早産)
合計	123※1	26(21.1%)		生児：3(11.5%)※2

※1：妊娠継続し妊娠高血圧腎症合併が認められた症例を集計

※2：Block, Massardier, Kutukの症例で生児獲得, Kiharaの症例では新生児死亡のため3例

表2-2 妊娠転帰：妊娠高血圧腎症を合併した26例の妊娠転帰



腎症を合併した胎児共存奇胎では続発性疾患を合併する可能性が示唆された。

本症例は続発性疾患の罹患および早産、死産の可能性を十分に検討し、インフォームドコンセントしたうえで妊娠継続としたが、妊娠21週で妊娠高血圧腎症を併発し妊娠終結した。

結 語

われわれは妊娠高血圧腎症を併発した胎児共存奇胎を経験した。胎児共存奇胎の診断としてまず超音波検査で本症を疑うことが重要である。流早産や妊娠高血圧症候群のような合併症リスクも高く、続発性疾患（侵入奇胎、絨毛癌）を

罹患するリスクも高いが、分娩に至っている例も多数あり慎重な周産期管理が必要である。しかしながら、早期に妊娠高血圧腎症まで至った症例では生児を獲得することは非常に困難であり、データに基づいた十分なインフォームドコンセントのうえ、妊娠転帰について検討すべきである。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会（編）：絨毛性疾患取り扱い規約 第3版。p10-42, 金原出版株式会社, 東京, 2011.
- 2) Jone WB, Lauersen NH : Hydatidiform mole with coexistent fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 122 : 267-

- 272, 1975.
- 3) Vejerslev LO : Clinical management and diagnostic possibilities in hydatidiform mole with coexistent fetus. *Obstet Gynecol Surv*, 46 : 577-588, 1991.
 - 4) Rohilla M, Singh P, Kaur J, et al. : Individualistic approach to the management of complete hydatidiform mole with coexisting live fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 191 : 39-42, 2015.
 - 5) Hata T, Tanaka H, Noguchi J, et al. : Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta*, 32 : 105-115, 2011.
 - 6) Myriam R, Hikmat C, Fatim ZF, et al. : Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy with invasive mole, report of a case. *Pan Af Med J*, 9 : 23, 2011.
 - 7) Mor JS, Anteby SO, Granat M, et al. : Recurrent molar pregnancies associated with clomiphene citrate and human gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol*, 151 : 1085-1086, 1985.
 - 8) Senoz S, Gulekli B, Gulenbay N : Molar pregnancy associated with clomiphene citrate. *J Endocrinol Invest*, 19 : 256-257, 1996.
 - 9) Shozu M, Akimoto K, Kasai T, et al. : Hydatidiform moles associated with multiple gestations after assisted reproduction. diagnosis by analysis of DNA finger. *Mol Hum Reprod*, 4 : 877-880, 1998.
 - 10) Nakaya M, Tajima H, Kawanishi T, et al. : Three cases of partial hydatidiform mole coexistent with a fetus. 静岡産婦会誌, 3 : 50-57, 2014.
 - 11) Moriuchi K, Chigusa Y, Kondoh E, et al. : A case of complete hydatidiform mole with coexistent fetus developing hypertension and acute heart failure. *Hypertens Res Pregnancy*, 5 : 20-23, 2017.
 - 12) Koga K, Osuga Y, Tajima T, et al. : Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sF1t1) level in women with hydatidiform mole. *Fertil Steril*, 94 : 305-308, 2010.
 - 13) Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. : Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet*, 359 : 2165-2166, 2002.
 - 14) Goto S, Yamada A, Ishizuka T, et al. : Development of Postmolar Trophoblastic Disease after Partial Molar Pregnancy. *Gynecol Oncol*, 48 : 165-170 1993.
 - 15) Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, et al. : Management of gestational trophoblastic diseases. subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol*, 27 : 678-685, 2000.
 - 16) Matsui H, Iizuka Y, Sekiya S : Incidence of invasive mole and choriocarcinoma following partial hydatidiform mole. *Int J Gynecol Obstet*, 53 : 63-64, 1996.
 - 17) Matui H, Sekiya S, Hando T, et al. : Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus : a national collaborative study in Japan. *Hum Reprod*, 15 : 608-611, 2000.
 - 18) Kihara M, Usui H, Tanaka H, et al. : Complicating preeclampsia as a predictor of poor survival of the fetus in complete hydatidiform mole coexistent with twin fetus. *J Reprod Med*, 57 : 325-328, 2012.
 - 19) Massardier J, Golfier F, Journet D, et al. : Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus : obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 143 : 84-87, 2009.
 - 20) Kutuk MS, Ozgun MT, Dolanbay M, et al. : Sonographic findings and perinatal outcome of multiple pregnancies associating a complete hydatiform mole and a live fetus : a case series. *J Clin Ultrasound*, 42 : 465-471, 2014.
 - 21) Marcorelles P, Audrezetb MP, Marie J, et al. : Diagnosis and outcome of complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 118 : 21-27, 2005.
 - 22) Block MF, Merrill JA : Hydatidiform mole with coexistent fetus. *Obstet Gynecol*, 60 : 129-134, 1982.

臨床の広場

反復着床不全と子宮内膜受容能について

羽 室 明 洋

大阪市立大学大学院医学研究科女性生涯医学

はじめに

生殖補助医療（assisted reproductive technology；ART）の技術的進歩により，不妊に悩む夫婦に多大な恩恵をもたらしてきたことはいうまでもないが，ここ数年はARTの成績は横ばいの状態が続いている．卵子の獲得や受精の領域においての技術的進歩によってARTの成績が向上してきたと考えられるが，依然着床においては未知の領域が多いのが現状である．良好胚を繰り返し移植しても着床しない，または，生化学的妊娠を引き起こす反復着床障害（recurrent implantation failure；RIF）の原因は，多岐にわたると考えられている．ヒトの着床は非常に複雑で多因子的なプロセスがあり，着床を成功させるには良好な胚，子宮内膜受容性，胚と子宮内膜のクロストークおよび母体からの免疫寛容が必要とされている¹⁾．そのなかでも検査法や治療法が一定の評価を得ているものとして，子宮内膜着床能検査（endometrial receptivity analysis；ERA），慢性子宮内膜炎（chronic endometritis；CE），ラクトバジルス優位の有益性が報告されている子宮内フローラ検査や，妊娠免疫を数値化して評価可能としたTh1/Th2バランスなどについての報告が挙げられる．ここでは，近年特に報告の増えている子宮内膜着床能検査，慢性子宮内膜炎，子宮内

フローラについて最近の知見を含め紹介する．

子宮内膜受容能検査

子宮内膜はエストロゲン，プロゲステロンの作用を受けて形態的にも機能的にも変化し着床に影響を与えている．ヒト子宮内膜が着床能の受容をもつ期間は着床の窓（window of implantation；WOI）と定義される．1966年にPsychoyosらはラットを用いて実験的に証明した．ラットを交配させた後に卵巣を除去しエストロゲンとプロゲステロンを枯渇させる．その後プロゲステロンを投与すると，子宮腔内に存在する胚盤胞は生き続けることはできるが着床はできないという状態が発生する．その状態でエストロゲンを投与すると24時間以内に12時間の着床可能期間が出現する．彼はこれをReceptive Stateと命名しているが，これが現在われわれの示しているWOIを表している²⁾．その後も臨床，疫学，形態学的からもヒトのWOIの存在は確認されているが，その詳細は不明な点が残っている．子宮内膜日付診の結果によってWOIは月経周期が変わるとの報告がある一方で，次世代シーケンサー（next generation sequencer；NGS）によるWOIの検討では月経周期によってWOIの時期は変わることなく常に一定である³⁾，との報告もあり現在のところ結論は出ていない．ヒトのWOIは

◆ Clinical view ◆

Endometrial receptivity for repeated implantation failure

Akihiro HAMURO

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

分泌期中期のおおむね月経周期19～22日ごろとされている³⁾。

着床の成功には、WOIと胚移植の同期が重要である。近年、WOIの時期を診断可能となってきた。それは、ここ数年マイクロアレイ技術の発達により、WOIの発現遺伝子の解析が可能となり、この技術は子宮内膜受容性 (endometrial receptivity ; ER) の診断のための分子診断の方法であるERアレイが開発され、臨床的に利用されるまで発展してきた⁴⁾。現在臨床的に利用できるものとして、本邦において検査が可能なのは、スペインIgenomix社のERA検査と米国Cooper Surgical社のERPeak検査である。この検査は、NGSによって子宮内膜に発現している236遺伝子を解析し、胚移植のタイミングを個別化することにより着床率を改善することが期待できる。Tanらの2018年の報告では、正倍数体凍結胚移植を行い着床しなかった患者のうち22.5%に個別化された胚移植が必要なWOIのずれが確認されたと報告している⁵⁾。実際の検査は、子宮底部付近からPipelle型カテーテルを用いて子宮内膜組織を採取する。採取時期としては、Igenomix社は、ホルモン補充周期において、プロゲステロン補充開始日をP+0としP+5 (120時間後) に採取することを推奨している。採取された子宮内膜組織がReceptiveあるいはNon-Receptiveであるかを評価できる。ReceptiveはReceptive (受容期)、Early Receptive (受容期より12時間早期)、Late Receptive (受容期より12時間後期) に、Non-ReceptiveはProliferative (増殖期)、Pre-Receptive (受容期より24時間前)、Post-Receptive (受容期より24時間以降) に分類される。Receptive以外は調整後に胚移植することが望ましいとされる。

初めて体外受精を実施する37歳以下の女性患者458人 (16の体外受精施設) をERA検査による個別化凍結融解胚移植、通常の凍結融解胚移

植、新鮮胚移植のいずれかに無作為に割り付けるRCTが報告されている。これによると、治療企画解析 (ITT解析) による臨床妊娠成績は各群とも同等であったが、累積妊娠率はERA検査による個別化凍結融解胚移植群 (93.6%) が凍結融解胚移植群 (79.7%) および新鮮胚移植群 (80.7%) と比較して有意に上昇した。この結果を (表1) に示す。プロトコール分析では、初回胚移植時の着床率、初回胚移植時の妊娠率、初回の胚移植による出生率、12カ月後の累積出生率、いずれにおいてもERAによる個別化凍結融解胚移植群が他の群と比較して有意に上昇していた。産科転帰、分娩方法、新生児転帰は全ての群で同様であった。ITT解析での各群での臨床妊娠成績に差がなかったのは、50%と高い脱落率であったことが起因していると考えられている⁶⁾。

本邦においては、2021年に発刊される生殖医療ガイドラインにおいても、「反復着床不全例において子宮内膜胚受容能検査に基づく個別化胚移植を行う」、また「反復着床不全症例以外では、得られる胚数が限られている症例において個別化胚移植を行う」と、推奨グレードCではあるものの記載がされており、今後多くのART施設に広がっていくものと考えられる。

慢性子宮内膜炎

子宮内膜炎というと、一般臨床では急性子宮内膜炎が連想され、上行性に侵入してきた細菌により子宮内膜に炎症をきたすもので、性感染症なども含まれる疾患を考える。しかし、慢性子宮内膜炎 (CE) は臨床症状を全く認めないことが多く、認めるにしても軽微な不正出血や帯下増量などにとどまるものが多い。子宮内膜は月経ごとに脱落と再生を繰り返すが、何らかの抗原が子宮内に存続し、その抗原に対する軽微な応答が持続している状態と考えられる。組織学的な特徴として通常子宮内膜に存在しない形質細胞を認める。子宮内膜に免疫細胞が誘導

表1 新鮮胚移植・凍結融解胚移植・ERA検査後凍結融解胚移植における初回の胚移植あたりの治療結果と12カ月後の累積治療結果

	新鮮胚移植	凍結融解胚移植	ERA 検査後凍結融解胚移植
胚移植を実施した症例数 (n)	94	92	80
初回胚移植時の着床率 (%)	38.7 (58/150)	43.2 (60/139)	57.3 (63/110)
生化学妊娠率 (%)	14.5 (8/55)	8.0 (4/50)	6.9 (4/58)
初回胚移植時の妊娠率 (%)	58.5 (55/94)	54.3 (50/92)	72.5 (58/80)
初回の胚移植による出生率 (%)	46.8 (44/94)	42.4 (39/92)	56.3 (45/80)
12 カ月後の患者当たりの移植した回数	3.5±1.29	2.13±0.34	3.05±1.61
12 カ月後の累積妊娠率 (%)	62.8 (59/94)	70.7 (65/92)	95.0 (76/80)
12 カ月後の累積出生率 (%)	48.9 (46/94)	55.4 (51/92)	71.3 (57/80)

(文献6を改変)

され、細菌などを何とか制御できている軽い炎症の状態であると考えられている。

CEはほとんど臨床症状をきたさないことから、今まで注目されてこなかったが、近年着床不全や不育症の原因となることが報告され注目されるようになってきた。不妊女性の2.8-56.8%、着床障害の14-67.5%、習慣流産の9.3-67.6%にCEを認めると報告されている⁷⁻¹³⁾。原因菌として、*Streptococcus species*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia Coli*, *Myoplasma/Ureaplasma*などが検出されている¹⁴⁻¹⁷⁾。診断は子宮内膜組織を用いて組織学的に診断する。組織学的に子宮内膜間質へのCD138陽性形質細胞の浸潤が診断根拠となる。しかし、CD138陽性の国際的な診断基準がなく、各研究で診断基準が異なっているのが現状である。また、子宮内膜の肉眼的所見でCEを診断する試みもなされてきている¹⁷⁾。Cicinelliらの報告では、子宮鏡により充

血（乳腺周囲レベルでの強調された血管蓄積）、充血の典型的な画像としてのイチゴ様相（空洞内に局在し散在する中心点の広い充血性子宮内膜）、間質浮腫、マイクロポリープ（1 mm程度の小ポリープ）の少なくとも1つの特徴の存在によって診断されると報告している（図1）。しかし、子宮鏡所見と組織学的な乖離の報告もあり、Morenoらは子宮鏡検査、組織検査、培養によりCEの診断が一致した場合、Reverse Transcription-PCRにより76.9%で細菌DNAを同定することができたと報告している。

治療については抗菌薬の投与にて着床率が改善するとの報告がある¹⁸⁾。KitayaらはRIFを有するCE患者に対しドキシサイクリン投与（200 mg/日、14日間）で92.3%（108人／117人）が治癒し、治癒しなかった9人に対しても、オフロキサシン（400 mg/日、14日間）とメトロニダゾール（500 mg/日、14日間）を併用した

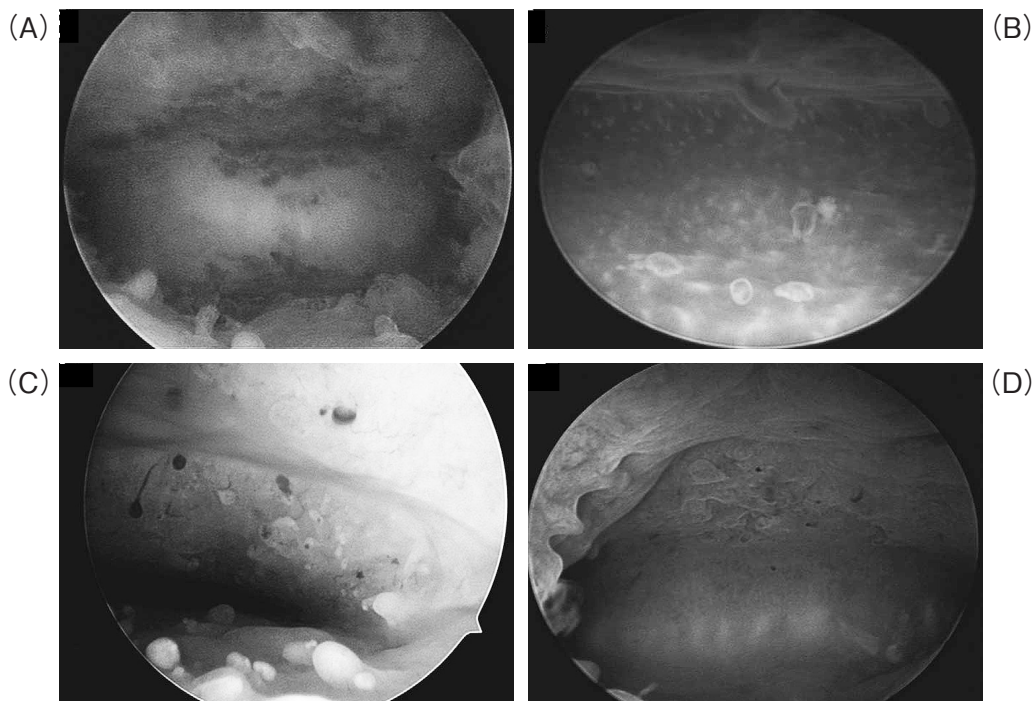


図1 (文献18より抜粋)

- A：充血（乳腺周囲レベルでの強調された血管蓄積）
 B：イチゴ様相（空洞内に局在し散在する中心点の広い充血性子宮内膜）
 C：間質浮腫
 D：マイクロポリープ（1 mm程度の小ポリープ）

治療で8人が治癒したと報告している¹⁹⁾。治療後の着床率については、McQueenらが前向き研究を報告している。不妊症患者の次回妊娠での生児獲得率は、CEのある患者の次回妊娠での生児獲得率よりも有意に高かった（87.1% vs 67.6%）²⁰⁾。またVitaglianoらはRIF患者の体外受精の結果に対するCEの治療効果に関する系統的レビューおよびメタアナリシスを実施し、抗生剤治療を受けても組織学的に治癒を確認しない場合は、出生率、臨床妊娠率、着床率に改善を認めないが、治癒が組織学的に確認できた場合は、CEが存続する症例と比較してより高い継続妊娠率（臨床妊娠率／出生率：オッズ比6.81）と着床率（オッズ比3.24）を示した。ま

たさらにCEが治癒した患者と、CEを有さない患者はこれらの指標に差はなかったことも示している²¹⁾。

子宮内フローラ

子宮内は従来無菌と考えられてきたが、NGSの解析技術の発展に伴い、微量な菌を検出できるようになってきた。その結果、子宮内は無菌ではなく、ガルトネレラ菌やラクトバジルス菌などがごくわずかではあるが存在していることがわかってきた。この子宮内の細菌叢によって着床能に変化があることも報告されてきている。細菌叢は月経周期、性行為、人種や年齢、食生活や生活習慣、口腔・腸内細菌、ARTの手技などで変化するとされているが、詳細は不明な

ことも多い。腸内細菌と子宮内フローラとの関連も報告されており、Goltsmanらは、腸内細菌に認められるラクトバジルス種が腔と子宮内のラクトバジルス種に含まれており、その他の部位のラクトバジルス種は検出されなかったとして、子宮内や腔内を構成するラクトバジルス菌は腸内細菌に由来する可能性が高いと結論づけている²²⁾。これまでの報告では、ラクトバジルス菌優位の場合には妊娠率が高いという報告が多く、Morenoらは子宮内フローラ異常（ラクトバジルス菌の占める割合が90%未満）の場合、着床率〔60.7% vs 23.1% ($p=0.02$)〕、妊娠率〔70.6% vs 33.3% ($p=0.03$)〕、生産率〔58.8% vs 6.7% ($p=0.002$)〕の有意な低下を認めたと報告している²³⁾。

すでにARTの治療として子宮内フローラ検査は行われており、着床時のフローラが妊娠に最も密接に関与することから胚移植時のフローラ検査が行われており、ERAと同時に採取することも可能である。しかし、ラクトバジルス菌優位の明確な定義はなく、各施設によって、その割合は異なっているのが現状であり、またラクトバジルス菌の割合が0%でも妊娠例や出産例は認めることからさらなる検討は必要である²⁴⁾。

子宮内フローラ異常に対する治療として抗生剤投与を行う方法もあるが、耐性菌の影響も考えられるため、最小限に使用し、できれば自然の免疫力を生かし、健康的な生活とヨーグルトや納豆などの健康食品、乳酸菌投与（経口、経腔）などで副作用の少ない改善策が望ましいと考える。

終わりに

今回限られた誌面のなかで割愛したが、ヘルパーT細胞Th1およびTh2の比率、ナチュラルキラー細胞活性、亜鉛、ビタミンKなどについても着床能との関連が研究されており、臨床応用もされてきている。ARTの技術的進歩によ

って卵子の獲得、受精については研究も進んでいるが、依然着床においては未知の領域が残っている。複雑な着床のメカニズムを解明し、さらなるART成績の向上につながることによって、1人でも多く不妊に悩むカップルの福音となることを期待している。

参考文献

- 1) Nalini M : Endometrial receptivity array : Clinical application. *J Hum Reprod Sci*, 8 : 121-129, 2015.
- 2) Psychoyos A : Recent research on egg implantation, Ciba Foundation Study Group on Egg Implantation (ed : Wolstenholme GEW, O' Connor M) p4-28, Churchill, 1966.
- 3) Murphy CR : Uterine receptivity and plasma membrane transformation. *Cell Res*, 14 : 259-267, 2004.
- 4) Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, et al. : The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 99 : 508-517, 2013.
- 5) Tan J, Kan A, Hitkari J, et al. : The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet*, 35 : 683-692, 2018.
- 6) Simón C, Gómez C, Cabanillas S, et al. : A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online*, 41 : 402-415, 2020.
- 7) Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. : The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril*, 96 : 1451-1456, 2011.
- 8) Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. : Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*, 12 : 514-518, 2005.
- 9) Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, et al. : Chronic endometritis in patients with unexplained infertility : prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*, 79 (1), 2018.
- 10) Liu Y, Chen X, Huang J, et al. : Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*, 109 : 832-839, 2018.
- 11) Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. : Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure af-

- ter in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 93 : 437-441, 2010.
- 12) Song D, Feng X, Zhang Q, et al. : Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*, 36 : 78-83, 2018.
 - 13) Tersoglio AE, Salatino DR, Reinchisi G, et al. : Repeated implantation failure in oocyte donation : what to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assist Reprod*, 19 : 44-52, 2015.
 - 14) Yang R, Du X, Wang Y, et al. : The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*, 289 : 1363-1369, 2014.
 - 15) Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, et al. : The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 155 : 217-220, 2011.
 - 16) Kitaya K : Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*, 95 : 1156-1158, 2011.
 - 17) Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. : Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*, 21 : 640-647, 2014.
 - 18) Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. : The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic woman : a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*, 218 : 602. e16, 2018.
 - 19) Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, et al. : Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile woman with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*, 78(5), 2017.
 - 20) McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD, et al. : Chronic endometritis in woman with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*, 101 : 1026-1030, 2014.
 - 21) Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. : Effect of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in woman with repeated implantation failure : a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 110 : 103-112. e1, 2018.
 - 22) Goltsman DSA, Sun CL, Proctor DM, et al. : Metagenomic analysis with strain-level resolution fine-scale variation in the human pregnancy microbiome. *Genome Res*, 28 : 1467-1480, 2018.
 - 23) Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. : Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*, 215 : 684-703, 2016.
 - 24) Hashimoto T, Kyono K : Dose dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet*, 36 : 2471-2479, 2019.

今日の問題

リンチ症候群の選択的スクリーニングの取り組み

浮田 真沙世¹⁾, 南口 早智子²⁾, 山田 敦³⁾, 濱西 潤三¹⁾, 万代 昌紀¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学

2) 同病理診断学

3) 同臨床情報腫瘍学

はじめに

癌遺伝子パネル検査や免疫チェックポイント阻害剤およびPARP阻害剤のコンパニオン診断の普及に伴って、産婦人科診療においても遺伝性腫瘍への配慮は欠かせない問題となってきた。遺伝性乳癌卵巣癌症候群の重要性の認識は一般化してきた一方で、リンチ症候群（LS）における子宮体癌、卵巣癌の累積罹患率はそれぞれ28-60%、12%¹⁾と高いにもかかわらず、一般産婦人科医における関心はまだまだ低いのが現状である。

海外では、大腸癌と同様に子宮体癌においてもミスマッチ修復（mismatch repair；MMR）タンパク質に対する免疫染色によるLSのユニバーサルスクリーニングや選択的スクリーニングが施行されている^{2,3)}。

本邦の最新の遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版では、アムステルダム基準IIや改訂ベセスダ基準での一次スクリーニングに加えて、大腸癌・子宮体癌にはユニバーサルスクリーニングについても追記された。実際、LS関連子宮体癌のほとんどはアムステルダム基準IIを満たさず、LSの約半数で子宮体癌がセンチネル癌となることを考慮すると大腸癌を主な対象とする改訂ベセスダ基準では、婦人科腫瘍から

LSを有効に拾い上げることは困難であった。

そこで当院では、病理診断科、腫瘍内科、婦人科の共同研究として50歳未満の若年発症の子宮体癌のMMR関連タンパクの免疫染色を後方視的に実施し、選択的スクリーニングの有用性について検討しており、その結果について述べる。

免疫組織化学検査によるスクリーニング方法

本検討では病理診断科にて、従来標準的な方法として行われているMLH1, MSH2, MSH6, PMS2の4種類のMMRタンパクに対する免疫染色を行った。MLH1遺伝子の変異やメチル化では、MLH1, PMS2タンパクの発現消失、MSH2遺伝子の変異では、MSH2, MSH6タンパクの発現消失を認め、MSH6とPMS2遺伝子変異ではそれぞれのタンパクが単独で発現消失する（表1）。まず、MSH6, PMS2の染色を行い、いずれかに欠損があった症例にはさらにMLH1, MSH2を追加染色した。免疫染色は安価な上に、MSI検査とは異なり、責任遺伝子の絞り込みが可能となる。また、子宮体癌で多いとされるMSH6の遺伝子変異は、マイクロサテライト不安定性を示さない可能性があるが、この異常も同定可能である。MLH1の発現消失を示す腫瘍の多くはメチル化によるMLH1発現抑制を認める散発性腫瘍で、LSではない。大腸

◆Current topic◆

Selective screening initiatives for Lynch syndrome

Masayo UKITA¹⁾, Sachiko MINAMIGUCHI²⁾, Atsushi YAMADA³⁾, Junzo HAMANISHI¹⁾ and Masaki MANDAI¹⁾

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

2) Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Graduate School of Medicine

3) Department of Clinical Data Science Oncology, Kyoto University Graduate School of Medicine

癌ではBRAF V600E変異陽性の場合にはMLH1メチル化による散発性腫瘍の可能性が高いことが知られているが、婦人科腫瘍ではこのようなサロゲートマーカーはわかっていない。MLH1のプロモーターのメチル化が陽性であれば散発例である可能性がきわめて高いと判断できるが、診療現場でMLH1のメチル化を調べることは現時点では困難であり、当院では実施していない。

50歳未満の子宮体癌におけるミスマッチ修復異常

以上の方法を基に、2005～2020年に子宮体癌の診断にて子宮を摘出した417例のうち50歳未満の124例を対象とした免疫染色の結果、19例（15.3%）にMMR異常（dMMR）を認めた。dMMRの内訳はPMS2とMLH1の発現消失が7例（36.8%）、MSH6とMSH2の発現消失が9例（47.8%）、MSH6単独の発現消失が3例（15.8%）であった（図1）。dMMRのうち、2例（11%）のみがアムステルダム基準IIを満たしていた。

さらにdMMRを認めた1例に大腸癌の先行発症を認めたが、大腸癌以外のLS関連癌は認めなかった。第1度近親者に関連癌を認めたのは8例（42%）、第2度近親者では15例（79%）であった。

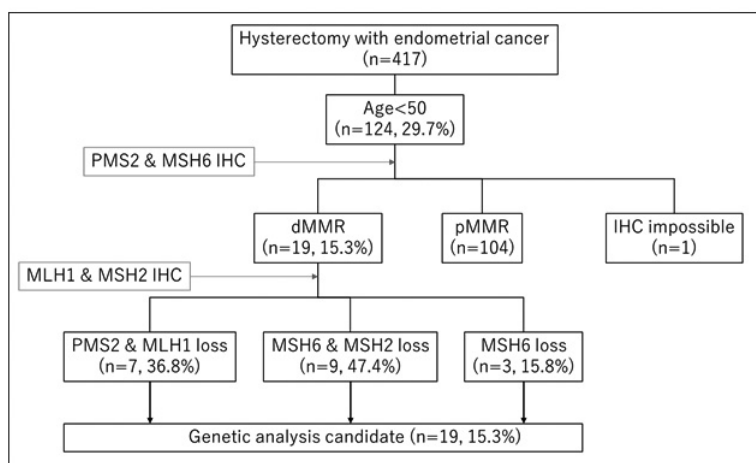
dMMRを示唆する子宮体癌の病理学的特徴として、①子宮体下部発生、②卵巣癌の同時発生、③腫瘍細胞周囲への著明なリンパ球浸潤、④脱分化癌などが報告されている³⁾。dMMR19例のうち、子宮下部発生は6例（32%）、脱分化癌を1例（5%）、腫瘍内リンパ球浸潤を8例（42%）に認め、これらの特徴は5例で重複していた。

若年発症子宮体癌を対象としたリンチ症候群スクリーニングの有用性

以上の結果から、若年者に限ってもアムステルダム基準IIや病理学的特徴から子宮体癌のgenetic analysis candidateを拾い上げることは難しく、若年発症者全員を対象としたスクリーニングが有効である可能性が示唆された。さら

表1 MMR遺伝子変異と免疫染色でのタンパク発現様式

		変異遺伝子			
		MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
免疫染色での発現様式	MLH1	—	+	+	+
	MSH2	+	—	+	+
	MSH6	+	—	—	+
	PMS2	—	+	+	—



IHC: immunohistochemistry, dMMR: MMR deficient, pMMR: MMR proficient

図1 免疫染色のフローおよび結果（当院病理部南口早智子先生提供）

に第2度近親者までの家族歴の有無は年齢に加えて有用な情報であると考えられた。本検討でのdMMR19例（15.3%）に対し、遺伝カウンセリング等を順次進めている段階ではあるが、2例がLSと診断され、4例で遺伝学的検査を実施中である。当院で2016～2018年に行った大腸癌のユニバーサルスクリーニングでは463例のうちdMMRが7.3%（34/463）で、実際にLSの診断に至ったのは2名であった。子宮体癌においては、年齢に家族歴を加味した拾い上げ基準を設けることで大腸癌におけるユニバーサルスクリーニングと比較してかなり効率が高いことが期待される。

参考文献

- 1) 大腸癌研究会（編）：遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版。金原出版，東京，2020.
- 2) Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. : Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol*, 38(11) : 1501-1509, 2014.
- 3) Rabban JT, Calkins SM, Karnezis AN, et al. : Association of tumor morphology with mismatch-repair protein status in older endometrial cancer patients : implications for universal versus selective screening strategies for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol*, 38(6) : 793-800, 2014.

③22 切迫早産でみられる amniotic fluid sludgeについて

回答／三宅 龍太

Q: 切迫早産症例の経腔超音波検査で時折、頸管内の羊水中に高輝度の塊がみられます。病的意義はありますか？

（奈良県 R.K.）

A: 早産は全妊娠の約5%に発生し、新生児死亡や児の神経学的後障害などの原因となります。

切迫早産の治療においては早産ハイリスク症例の抽出が重要であり、早産ハイリスク症例ではより慎重な管理が求められます。

切迫早産の症例で、経腔超音波検査で内子宮口付近の羊水中に等輝度から高輝度の浮遊性の腫瘍または集塊像を認める場合があります（図1、自験例）。これはamniotic fluid sludge（以下、sludge）と呼ばれ、早産のハイリスクと認識されています。

Sludgeは切迫早産症例の22%程度にみられ¹⁾、低リスク患者でも1%程度に観察されます²⁾。肉眼所見は粘性膿様で¹⁾、子宮内感染との関連が示唆されています。細菌叢が多糖類などのマトリックスによって炎症性細胞と集合体を形成し、免疫や薬剤に対して抵抗性をもつバイオフィームであるとする意見もあります³⁾。

Sludgeが形成される原因は明らかになっていません。sludgeは切迫早産の中でも頸管長短縮がある症例に比較的多く観察されます。頸管長の短縮により物理的、免疫学的に子宮内を感染から守る粘液栓（mucus plug）が脱落することで、原因病原体の上行性感染が起こり、sludgeが形成されるといった機序が示唆されています¹⁾。

Sludge陽性の切迫早産症例は、早産のリスクが高いとされています。海外の17研究、2432人の切迫早産または早産となった妊婦が含まれるSystematic Review⁴⁾では、699人（27.3%）にsludgeがみられました。

Sludge陽性群では、sludge陰性群と比べて37週未満の早産率が高く、新生児の出生体重が低く、NICU入院率および新生児死亡数が多かったと報告されています。

本邦における切迫早産の妊婦54例の後方視的検討⁵⁾では、sludge陽性群は有意に分娩週数が早く、組織学的絨毛膜羊膜炎が多かったが、新生児予後に有意差はなかったと報告されています。

Sludge陽性の切迫早産症例に対し抗菌薬投与を行うかにつ



図1 子宮頸管内の外子宮口近傍に、amniotic fluid sludgeを認める。（矢印）

いては、意見が定まっていますが、近年、抗菌薬投与について肯定的な報告が散見されます。

Alanらはsludgeを認めた86例の単胎妊婦において、抗菌薬（クリンダマイシンと第一世代セフェム系抗菌薬）を投与した群では投与しなかった群と比較して、34週未満での早産率が減少し、新生児の出生体重がと報告しました⁶⁾。また、Wanらは妊娠15週から32週のsludge陽性の切迫早産症例に対し、セフトリアキソン、クラリスロマイシン、メトロニダゾールを投与し、sludgeが消失した群と残存した群とで比較を行っています⁷⁾。sludgeが消失した群は初診時のsludgeのサイズが小さいという背景の差がありましたが、sludgeが残存した群と比較して7日以内の早産率、新生児合併症率、新生児死亡率が低かったと報告しています。

Sludge陽性例は早産ハイリスクであり、より慎重な管理が必要と考えられます。

参考文献

- 1) Romero, R Kusanovic JP, Espinoza J, et al. : What is amniotic fluid 'sludge' ? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30(5) : 793-798, 2007. doi : 10.1002/uog.5173
- 2) Espinoza J, Gonçalves LF, Romero R, et al. : The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25(4) : 346-352, 2005. doi : 10.1002/uog.1871.
- 3) Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP, et al. : Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *AJOG*, 198(1) : 135.e1-5, 2008. doi : 10.1016/j.ajog.2007.11.026.
- 4) Pergialiotis V, Bellos I, Antsaklis A, et al. : Presence of amniotic fluid sludge and pregnancy outcomes : A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99(11) : 1434-1443, 2020. doi : 10.1111/aogs.13893.
- 5) Yasuda S, Tanaka M, Kyojuka H, et al. : Association of amniotic fluid sludge with preterm labor and histologic chorioamnionitis in pregnant Japanese women with intact membranes : A retrospective study. *J Obstet Gynecol Res*, 46(1) : 87-92, 2020. doi : 10.1111/jog.14141.
- 6) Alan RH, Marcelo SF, Tatiana ENKH, et al. : Antibiotic treatment for patients with amniotic fluid "sludge" to prevent spontaneous preterm birth : A historically controlled observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 98(9) : 1157-1163, 2019. doi : 10.1111/aogs.13603.
- 7) Wan HJ, Yoon HK, Jong WK, et al. : Antibiotic treatment of amniotic fluid "sludge" in patients during the second or third trimester with uterine contraction. *Int J Gynaecol Obstet*, 153(1) : 119-124, 2020. doi : 10.1002/jigo.13425.

③23 子宮移植について

回答／砂田真澄

Q: 本邦で子宮移植はいつ開始されるのでしょうか？現実的な問題点はどこにありますか？（京都府 A.Y.）

A: 子宮移植とは、Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群や子宮低形成、子宮摘出後など子宮性不妊症の患者が児を得るための治療選択の1つである。子宮性不妊症の女性は代理懐胎や養子制度などで児を得ることが可能であるが、本邦で代理懐胎は認められていない。

子宮移植は、ドナーから提供された子宮をレシピエントに移植する手術である。子宮移植前に夫婦から移植可能な胚が得られた場合には凍結保存しておき、子宮移植を実施する。レシピエントに子宮が生着したことを確認したのちに、移植子宮へ凍結胚-融解移植を行う。免疫抑制剤の内服を継続しつつ妊娠経過を管理し、分娩は帝王切開術が選択される。通常の臓器移植と大きく異なる点は、生命維持にかかわらない臓器の移植という点であり、出産後に以降の妊娠を望まない場合には移植した子宮を摘出する。子宮摘出後にはレシピエントは免疫抑制剤の服用は不要で、一時的な移植ともいえる。

2012年9月からスウェーデンのグループで子宮移植が本格的に実施され、9例の生体間子宮

移植が実施された¹⁾。同グループから2014年10月に世界初の子宮移植後出産例が報告され、その後も合計8例の出産が報告された²⁾。近年は国際的に子宮移植が急速に拡がり、2021年3月時点で86例の子宮移植が公に実施され、44例の出産事例（49人の正常児）が確認されている。現在は生体ドナーへの侵襲性を低減させるためにロボット支援手術の導入も行われている。

本邦では子宮移植はまだ実施されておらず、その背景に医学的、倫理的、社会的課題が存在する³⁾。医学的問題は手術手技の確立、移植子宮の管理、妊娠時の母児管理など多岐にわたる。子宮移植自体は技術的に可能と考えられるが、血管再建や移植後の管理も含めて産婦人科だけでなく移植外科や血管外科など他診療科との密な連携が必要となる。

倫理的・社会的な問題として、本邦において現行の臓器移植法では、脳死ドナーからの臓器提供において子宮は対象臓器に含まれておらず、現時点では生体からの臓器移植のみ考慮される。2021年7月に日本医学会から子宮移植の臨床研究を容認する声明が発表されたが、脳死ドナーから移植が可能となるよう法改正が提言されるべきではないかとしている⁴⁾。海外では公に実施された86例の子宮移植のうち、

生体移植は63例、脳死移植は23例であった。

生体ドナーから子宮を摘出する場合、海外での先行例から、親族、とくに患者の母親がドナーとなるケースが多い。子宮は内腸骨血管系を広くつけた状態での摘出が必要となる。健康な女性に対して広範囲な子宮全摘出術に匹敵する侵襲性の高い手術を行う必要があり、倫理面での議論が続いている。

また、子宮移植から分娩まで推定約2000万円の多額の費用を必要とするが、生命維持にかかわらない治療に対して、多額の医療費を誰がどのように負担するのか検討されている。現時点では、子宮移植を臨床研究として開始する準備が進められつつある。

参考文献

- 1) Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. : First clinical uterus transplantation trial : a six-month report. *Fertil Steril*, 101 : 1228-1236, 2014.
- 2) Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. : Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*, 385 : 607-616, 2015.
- 3) Suganuma N, Hayashi A, Kisu I, et al. : Uterus transplantation -Toward clinical application in Japan. *Reprod Med Biol*, 16 : 305-313, 2017.
- 4) 日本医学会（編）：日本医学会子宮移植倫理に関する検討委員会報告書。 https://jams.med.or.jp/news/059_2.pdf

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：原著（臨床研究・基礎研究他）、症例報告、総説、短報、手紙、内外文献紹介、学会ならびに各府県医学会の事項、学術集会シンポジウム記録、研究部会二次抄録、一般演題抄録および記事、座談会、随筆、その他。

- ・査読対象原稿：原著（臨床研究・基礎研究他）、症例報告、総説、短報、手紙、を査読の対象原稿とする。

なお、これら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。

論文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」(http://jsog.umin.ac.jp/COI_1.pdf)運用細則による。

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、著作権移譲書、英文校閲確認書をpdf形式の電子ファイルとして、アップロードすること。

4. 論文の受理

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

5. 論文の著作権について

論文の著作権は、近畿産科婦人科学会に所属する。

6. 論文の掲載

論文は印刷雑誌およびオンラインジャーナルに掲載する。

論文の掲載は受理順によるが、速やかな掲載を希望するときは、特別掲載として取り扱う。希望者はその旨朱書すること。

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（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）、考案、総括または結論、参考文献、付図・表説明の順に記載し、別に図表と、800字以内の和文抄録および和文キーワード（5語以内）を付す。また英語にて、表題（文頭のみ大文字とする）、著者名、所属を表記し、200ワード以内の英文抄録および英文Key words（5ワード以内）を付す。

英文抄録は、医学系の英語Native Speakerの校閲を受け、その校閲者の署名を、英文校閲確認書に明記して提出する。

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

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

2) 英文論文の場合

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

- b. 体裁：原稿の長さは原則として、本誌10頁以内とする。文字原稿はMicrosoft Wordを用いて作成し、連続で行番号を付記し、A4用紙に出力する。

- c. 必ず医学系の英語Native Speakerの校閲を受け、その校閲者の署名を、英文校閲確認書に明記して提出する。

- 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、参考箇所の上肩に上付きで出典順に番号を打って記載する（例：1) 1-5)

1, 5)). 篇末には出典順に次の要領でまとめる.

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

著者は3人までは全員, 4人以上の場合は3人と他(et al.)とする. 欧文著者は姓を先に, 名は略記で後に付す.

著者名: 題名. 雑誌名, 巻: 開始頁-終了頁, 発表西暦年.

例: 小西郁生, 伊東和子, 堀内晶子: 内膜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し, 原稿右空白欄に朱書のこと.

8. 学術集会記録および研究部会二次抄録投稿形式

1) 学術集会記録

a. 投稿論文の形式はシンポジウム座長が決定するが, 原則として原著ではなく, シンポジウム記録とする.

b. 一課題につき頁数は総計40頁(1頁約1600字)程度とする.

c. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

2) 研究部会二次抄録

a. 投稿形式は, 原則として二次抄録である.

b. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

3) 学術集会記録および研究部会二次抄録とも, 表題, 著者名, 所属を和文と英文の両方で表記する.

9. 短報作成

1) 本誌4頁(1頁約1600字)以内, 図表は1~2, 写真は1, 参考文献は5つ以内とする.

2) 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

10. 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.

11. 別 冊

別冊の希望部数は著者校正の際に, 校正紙に朱書のこと.

12. 掲載料

投稿料, 掲載料は無料である. しかし, 下記に対しては実費を申し受ける.

1) 特別掲載は全額著者負担

2) 表組み, 写真版, 図・スケッチ, 原色版, 特別印刷などの費用

3) 本誌6頁以上の超過頁

4) 別冊代およびその郵送料(電子メールによるPDFファイル送信は無料)

5) 学術集会シンポジウム記録

各シンポジウムにつき5頁までは無料とし, 残り35頁分については, 上記2)と3)に基づいた計算額の2分の1を徴集する. なお, その負担者については学術集会長および座長が相談のうえ決定する.

6) 研究部会記録

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

これらの費用は論文が掲載されたときに徴集する.

13. 論文原稿の掲載順位, 体裁等について

これについては, 編集委員会に一任する.

14. 投稿規定の改変

投稿規定の改変は, そのつど編集委員会によって行う.

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

(注意事項)

*1 研究部会二次抄録の内容を他誌に投稿する場合は, 2重投稿にご注意ください.

*2 「個人情報保護に関する法律」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と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4年2月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 松村 謙臣

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(独立行政法人科学技術振興機構)

掲載内容	1 巻 1 号以降：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文，診療論文，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題 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 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。
リンク	Pub Med, Chem Port, Cross Ref, JOIS Link

「Medical Online」((株)メテオインターゲート)

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 論文ダウンロード 660 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/

めざしているのは、母乳そのもの。

母乳は赤ちゃんにとって最良の栄養です。

雪印ビーンスタークは1960年日本初の全国規模の母乳調査を行って以来、現在にいたるまで母乳の成分、そのはたらき(機能)に加え、母親の生活環境も調査対象に入れ母乳研究を続けています。

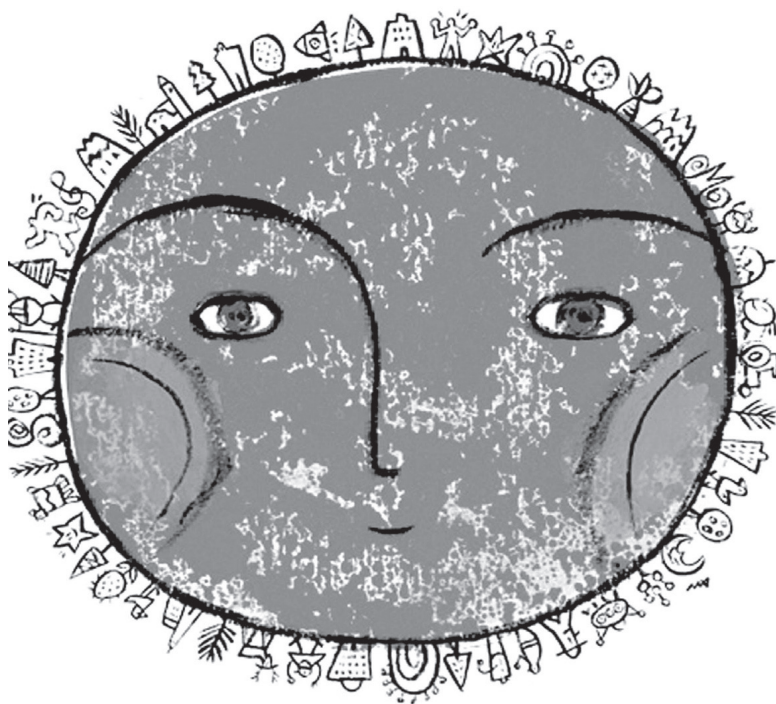
「ビーンスターク すこやかM1」は母乳が足りないときや与えられないときに、母乳の代わりにお使いいただくためにつくられた最新のミルクです。



BeanStalk

新しい“ふれあい”のはじまり。

地域医療への貢献と医療・福祉サービスの充実をめざして
“人と人とのふれあい”をテーマに私たちKINKIYOKENは全力で取りくんでいます。
求めるものは”はじける笑顔”。
ひとつずつを積み重ね地域の皆様や先生方と
共有したいと願っています。



株式会社 近畿予防医学研究所

＜本社／大津市湖城が丘19-9＞ TEL077(522)7699

●臨床事業

大津営業所／大津市湖城が丘19-9 TEL077(522)7664

彦根営業所／彦根市小泉町138-1 TEL0749(22)8086

三重支所／津市あつた4丁目6-6 TEL059(236)2001

■URL <http://www.kinkiyoken.co.jp>

●薬局事業 ふれあい薬局(近畿一円)／すこやか薬局

■URL <http://fureai-yakkyoku.jp/>

●ライフケア事業

サービス付き高齢者向け住宅

ここあ守山／守山市勝部 3-10-34 TEL077(582)8556

ここあ石山／大津市栄町 2-5 TEL077(533)0600

ここあ草津／草津市大路1-4-25 TEL077(567)7021

メディカルフィットネスここあ守山
守山市勝部3-15-31の1 TEL077(514)0514

■URL <http://kokoa.jp/>

臨床事業部

高度医療インフラを構築するための
「電子カルテ」の販売を行っています。

詳しくは、当社担当者にお問い合わせください。

お知らせと
お願い！

薬局事業本部

地域医療への積極的な参画のため「ふれあい薬局」
「すこやか薬局」を展開しています。お知り合いの
薬剤師をご紹介ください。

明日をもっとおいしく
meiji

安心・安全のNo.1※ブランド 明治 ほほえみ[®] シリーズ



※インテージSDI ベビー専門店含む全国全業態、育児用ミルク市場2018年1月～2018年12月メーカーシェア（金額）

もしもに備えよう！

備蓄にも適した「明治ほほえみ らくらくミルク」

母乳をお手本とした

「明治ほほえみ」と同等の栄養設計



常温での
長期保存が
可能
未開封で製造から12カ月

保存料不使用

使用方法

ミルク作り・温めなし（常温）で、
哺乳瓶に移してそのまま飲む！



- ① 手を清潔にする
- ② よく振る
- ③ 清潔な哺乳瓶に移しかえる

製造時の高温殺菌により液色が茶色くなっています。

育児に役立つ情報がいっぱい！



ほほえみクラブは
プレママ&ママから
10年以上愛され続けている、
育児情報サイトです。

スマートフォン・
パソコンから

明治 ほほえみクラブ 検索
<http://www.meiji.co.jp/baby/club>



明治ほほえみクラブ公式LINEアカウント
@meiji-hohoemiclub

●LINEアプリで「ほほえみクラブ」を検索、「追加」●または、右のQRコードを読み取り、「追加」※ご利用にはLINEアプリ（ダウンロード無料）が必要です。



株式会社 明治