

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.73 No.1 2021

研 究

■原 著

- がん遺伝子パネル検査（クリニカルシーケンス）を実施した婦人科症例の検討—— 上田 友子他 1
 粘膜下筋腫に対するtotal laparoscopic myomectomy（TLM）において
 bottom-up suturing technique（BUST）にtwo-step suturing technique（TSST）を
 併用した3症例の報告と有用性の検討 —— 荻本 圭祐他 10

■症例報告

- 原発性無月経を呈した46, XX女性の卵巣形成不全に対して腹腔鏡検査を行った1例 — 渡邊 亜矢他 17
 帝王切開術後の子宮内腔血液貯留に対する
 メチエルゴメトリンマレイン酸塩内服中に特発性冠動脈解離を生じた1例 —— 大須賀拓真他 22
 ジエノゲスト内服中にカプセル内視鏡が滞留し腸閉塞となった小腸子宮内膜症の1例 花田 哲郎他 28
 コルヒチンとジエノゲストが著効した家族性地中海熱非典型例の1例 —— 濱田 寛子他 35
 卵管切除後の同側卵管に生じた間質部妊娠の1例および文献的考察 —— 秋山 誠他 41
 腹腔鏡下子宮筋腫核出後に発生した
 disseminated peritoneal leiomyomatosisの1例と文献的考察 —— 西江 瑠璃他 47
 妊娠後期に発症し、妊娠延長が可能であった絨毛膜下血腫の3例 —— 栗谷 翠他 54
 妊娠初期より吃逆を呈した脊髄腫瘍合併妊娠の1例 —— 福井 陽介他 62
 画像検査から微小な奇形腫を疑い腹腔鏡下手術を行った
 卵巣未熟奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎の1例 —— 山内 真他 68

臨 床

■臨床の広場

- 生殖医療領域におけるビタミンDの役割 —— 劉 昌恵他 73

■今日の問題

- Retained products of conception（RPOC）の管理について —— 野口 智子他 77

■会員質問コーナー

- ③14早産予防 pessary について —— 回答／林 香里 79
 ③15女性アスリートの月経関連問題について —— 回答／榎村 史織 80

■会 告

次期日本産婦人科学会近畿ブロック理事候補選出について 1／第144回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内 2／演題応募方法 3／電子投稿・電子査読についてのお知らせ 4／著作権ポリシーについて他 5／構成・原稿締切 6

- 投稿規定他 —— 81

第73巻1号(通巻391号)
2021年2月1日発行

定 価／1,700円(本体) + 税

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE
Medical Online

発行所／「産婦人科の進歩」編集室
〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル
知人社内 TEL. 075-771-1373 FAX. 075-771-1510 sanpu-sinpo@chijin.co.jp
郵便振替口座／01030 3 55931

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

■ORIGINAL

Next-generation sequencing on gynecological tumor samples at our hospital
Tomoko UEDA, et al. 1

Total laparoscopic myomectomy (TLM) for uterine fibroids : the application of
bottom-up suturing and novel two-step suturing techniques in three patients
Keisuke OGIMOTO, et al. 10

■CASE REPORT

Ovarian dysgenesis with 46, XX normal karyotype diagnosed by
laparoscopy : a case report Aya WATANABE, et al. 17

Spontaneous coronary artery dissection during oral administration of
methylethylergometrine maleate for uterine blood retention after
cesarean section : a case report Takuma OHSUGA, et al. 22

A case of small intestinal endometriosis with intestinal obstruction due to
stagnation of the capsule endoscope during dienogest medication
Tetsuro HANADA, et al. 28

Treatment of a case with familial Mediterranean fever variant using a combination
of colchicine and dienogest Hiroko HAMADA, et al. 35

Laparoscopic corneal wedge resection for interstitial pregnancy in the remnant
tube after ipsilateral salpingectomy : a case report and literature review
Makoto AKIYAMA, et al. 41

A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis after myomectomy and
review of the literature Ruri NISHIE, et al. 47

Diagnosis of Sub-chorionic hematoma in pregnancy by magnetic resonance
imaging (MRI) : a case report Midori KURITANI, et al. 54

A case of a pregnant woman with spinal cord tumor — Yosuke FUKUI, et al. 62

Anti-NMDA receptor encephalitis with a micro, undetectable ovarian immature
teratoma that led to a definitive diagnosis by laparoscopic surgery
Makoto YAMAUCHI, et al. 68

～学会へのお問合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

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

E-mail : kinsanpu@chijin.co.jp



月経困難症治療剤

薬価基準収載

 ジェミーナ® 配合錠
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤
Jemina® tablets 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

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

製造販売元 (資料請求先)

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

提携



あすか製薬株式会社

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

2019年9月作成

次期日本産科婦人科学会近畿ブロック理事候補選出について

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

記

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

以 上

令和3年2月1日

日本産科婦人科学会近畿ブロック選挙管理委員会

委員長 志村研太郎

第144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144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。

2021年度近畿産科婦人科学会 会長 山崎 峰夫
第144回近畿産科婦人科学会学術集会 会長 柴原 浩章

記

会 期：2021年6月19日（土）、20日（日）

会 場：神戸国際会議場

〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-9-1

TEL：078-302-5200 FAX：078-302-6485

※新型コロナウイルス（COVID-19）状況により、WEB開催との併用となる可能性がございます。

演 題 申 込 締 切：2021年2月15日（月）

講演要旨をメール添付でお送りください。

メールの件名を必ず「一般演題登録」にさせていただきようお願いいたします。

※7日以内に受理したメールが届かない場合は、お問い合わせください。

演 題 募 集 期 間：ホームページの演題募集要項は、2020年11月1日（日）～2021年2月15日（月）まで公開。

一般演題申込先：第144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：kinsanpu144@macc.jp

<お願い>

一般演題の演題申込・抄録送付は、本学会のホームページから行ってください。詳しくは後掲の〈演題応募方法について〉をご参照ください。

※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

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

兵庫医科大学 産科婦人科学講座

担当：鏑本 浩志

TEL：0798-45-6481／FAX：0798-46-4163

E-mail：obgy-hcm@hyo-med.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：kinsanpu144@macc.jp

＜演題応募方法について＞

1. 本学会のホームページ, <http://www.kinsanpu.jp>
の学術集会・研究部会にある **演題募集要項** をクリックする。
2. 演題募集要項を熟読のうえ, **一般演題申込用紙** **腫瘍研究部会演題申込用紙** **周産期研究部会演題申込用紙** **生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会演題申込用紙** のいずれかをクリックする。
3. 「演題申込用紙」をダウンロードする。
4. ダウンロードした「演題申込用紙」に必要事項を入力する。
(記入例を参考ください)
5. 学術集会案内ページにて送り先を確認し, メール添付で送信する。

＜演題応募にあたっての留意点＞

1. OSおよびソフトについて
 - ・「演題申込用紙」への入力にあたっては, Microsoft Word が必要です。
Mac ユーザーでMac OS用Microsoft Wordをお持ちでない方は, フリーのオフィスソフトであるNeoOffice (<http://www.neooffice.org/neojava/ja/index.php>) をご使用ください。この際文書の保存は, 「Word形式」にしてください。
なお, Wordと完全に同じ表示が再現されるとは限りませんので, その場合は再度ご依頼することもあります。
 - ・Word 2007 (Win), Word2008 (Mac) をご使用の方も使用可能です。
2. 文字の大きさ, および書体について
 - ・「演題申込用紙」への入力にあたっては, 文字の大きさは9ポイント, 書体はMS明朝としてください。
3. 入力内容について
 - ・氏名は, 演者を筆頭にしてください。
 - ・産婦人科所属の方は, 所属欄に施設名のみ入力してください。
 - ・学術集会担当者より, 演題受領確認のメールおよび後日に演題発表時間の通知メールをお送りしますので, それぞれの受信メールアドレスを当該箇所に入力してください。
4. 文字数と入力位置
 - ・文字数は, 演題名・所属・氏名の合計で最大215字(43字×5行)です。
講演要旨は, 最大432字(48字×9行)です。433字以上は省略されてしまいますのでご注意ください。
なお, 演題名・所属・氏名欄に5行以上使用の場合は, 増加行数分を講演要旨行数から少なくしてください。
 - ・入力位置は, 演題名は2行目から始めて左右中央に, 所属・氏名は左6文字目から始めてください。

0

 スペースには入力しないでください。
枠内の書式は一切変更しないようお願いいたします。
5. 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参考ください。

【電子投稿・電子査読についてのお知らせ】

会員各位

近畿産科婦人科学会へ投稿される論文について、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

TEL : 075-771-1373

【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73巻（2021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 ・総会記録 ・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
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。

特別掲載は受理希望の2ヵ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】

がん遺伝子パネル検査（クリニカルシーケンス）を実施した
婦人科症例の検討上田 友子¹⁾, 鰐 本 浩 志¹⁾, 井 上 佳 代¹⁾, 岡 田 千 穂²⁾
澤 井 英 明^{1,2)}, 中 込 奈 美³⁾, 今 村 美 智 子⁴⁾, 柴 原 浩 章¹⁾

1) 兵庫医科大学産科婦人科

2) 同遺伝子医療部

3) 同病院病理部

4) 同病院がんセンター

(受付日 2020/2/3)

概要 本院では2018年6月に自費のがん遺伝子パネル検査（クリニカルシーケンス）が倫理審査委員会にて承認され、2019年11月より保険診療でも実施している。婦人科がん患者についてその現状を検討する。2018年6月より2020年10月までに実施した婦人科がん患者について、検査実施時の背景、結果および経過を検討する。実施した41名の患者背景は、年齢中央値 64歳（36–77歳）、原発部位は、卵巣・卵管・腹膜 14名、子宮体部 14名、子宮頸部 11名、その他 2名。実施した検査はFoundationOne[®] CDx (F1) 28名、PleSSision 8名、その他 5名。薬剤に到達可能な遺伝子変化は、PIK3CA/PI3KR1/PTEN (JRCTs051190006) 16名、相同組み換え修復遺伝子 8名、microsatellite (MS) instability highまたは tumor mutational burden high (TMB-H, ≥ 10 Muts/Mb) 9名であった。F1を施行した頸癌患者9名中4名およびPOLE変異陽性体癌2名がMS-stable, TMB-Hであった。14名（34%）で検出された遺伝子変化が治療に結びついた。腫瘍組織においてACMGの開示推奨遺伝性腫瘍原因遺伝子に病的変化を認めたのは16名（39%）で、遺伝性腫瘍と診断された5名（12%、BRCA1/24例、MSH2 1例）はいずれもクリニカルシーケンスをきっかけとして診断され、two-hit theoryに基づく腫瘍組織のvariant allele frequencyと腫瘍含有率のグラフで理論値に近似した。クリニカルシーケンスが治療に結びいた頻度は検査前の説明より高く、二次的所見をきっかけとして遺伝性腫瘍が診断され、家族の健康管理につながった。〔産婦の進歩73 (1) : 1-9, 2021 (令和3年2月)〕

キーワード：がん遺伝子パネル検査, クリニカルシーケンス, 二次的所見, 遺伝性腫瘍

【ORIGINAL】

Next-generation sequencing on gynecological tumor samples at our hospital

Tomoko UEDA¹⁾, Hiroshi TSUBAMOTO¹⁾, Kayo INOUE¹⁾, Chiho OKADA²⁾
Hideaki SAWAI^{1,2)}, Nami NAKAGOMI³⁾, Michiko IMAMURA⁴⁾ and Hiroaki SHIBAHARA¹⁾

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

2) Department of Clinical Genetics, Hyogo College of Medicine

3) Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

4) Cancer Center, Hyogo College of Medicine

(Received 2020/2/3)

Abstract Next-generation sequencing (NGS) was performed on tumor samples after obtaining ethical approval in June 2018. The current status of NGS for gynecological cancers was assessed in the present study. [Methods] Medical records of patients with gynecological cancers who received NGS were retrospectively reviewed. In total, 41 patients (median age, 64 years) underwent molecular profiling by NGS. The primary

sites included ovary/fallopian tube/peritoneum in 14 patients, uterine body in 14 patients, and cervix in 11 patients. Cancer associated panels included FoundationOne[®] CDx in 28 patients and PleSSision in eight patients. The gene alterations, wherein we could propose respective drugs in our hospital included PIK3CA/PI3KR1/PTEN mutations (jRCTs051190006) in 16 patients and homologous recombination repair gene mutations in eight patients. Four patients with cervical cancer and two patients with POLE mutated endometrial cancer had MS-stable/TMB-high tumors. Hereditary cancer was diagnosed in five (12%) patients after NGS. To assess the inherited mutations in tumors using NGS, we created a graph of variant allele frequency and tumor nuclei percentage according to the two-hit theory. Gene mutations of five patients with hereditary cancer were marked in the theoretical position in the graph. The proportion of patients subjected to targeted drugs after NGS was higher than expected. [Adv Obstet Gynecol, 73(1) : 1-9, 2021 (R3.2)]

Key words : Next-generation sequencing, multigene panel testing, genomic findings, genetic counseling

緒 言

2018年3月にがんゲノム医療の充実が第3期がん対策推進基本計画として閣議決定され、2019年6月より次世代シーケンサー（next-generation sequencing ; NGS）を用いたがん遺伝子パネル検査（悪性腫瘍組織のがんゲノムプロファイリング検査, クリニカルシーケンス）が保険収載された。厚生労働省のがんゲノム医療実用化工程表に基づき、当院では2018年6月にがん遺伝子パネル検査がヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会にて承認され自費診療として開始した。2019年9月にがんゲノム医療拠点病院に指定され、2019年11月からは保険収載されたがん遺伝子パネル検査も実施している。国立がん研究センターでは、NCCオンコパネル検査に組織提供した230名中25名（11%）が治療に結びついたと報告しているが¹⁾、本邦の婦人科がん患者を対象としたがん遺伝子パネル検査の現状は、PubMedや医学中央雑誌を検索する限り報告されていない。また、国内の学会や講演会では首都圏の現状を聴講することが多く、参加する治験の少ない地方都市の現状を報告する。

方 法

2018年8月から2020年10月までの26カ月間に、がん遺伝子パネル検査を実施した当科のがん患者について解析した（倫ヒ0392）。いずれも進行、再発担癌患者であった。保険診療では、子宮頸癌や子宮体癌では1st line中あるいは以降の治療中に、卵巣癌ではプラチナ抵抗性再発治療中あるいはプラチナ治療中の再燃時に、

FoundationOne[®] CDxを実施した。

実施にあたって主治医により文書による説明および同意の取得を行ったが、下記のことを説明した。がんゲノム検査により新しい薬剤が見つかる可能性は一般に10%といわれているが、本邦での治験は欧米に比べて少なく、首都圏など限られた施設で行われていることも少なくないことから、この検査によって首都圏から遠い当科の患者が実際に薬剤に到達できる可能性はさらに低いと予想される。First in humanを含む第1相試験が該当したとしても、その薬剤が将来有効と証明されて市販される可能性は5～8%である²⁾。以上から、がんゲノム検査をすることで有効な治療が受けられる可能性はきわめて低い。また、同意取得時には保険適用ではない既存薬での薬剤使用（off-label use）の課題を説明したうえで希望の有無を確認した。検査結果は厚生労働省の「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（2019年7月19日）の要件を満たす院内のエキスパートパネルで討議され、推奨治療や2次的所見（germline findings）の開示を決定した。FoundationOne[®] CDxのように腫瘍組織のみのがん遺伝子パネル検査で2次的所見が得られた場合には、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その1：がん遺伝子パネル検査を中心に 改定第2版 2019/12/11」（以下小杉班提言）のフローチャートを参考にした。

調査項目は、検査同意取得時の年齢、原発部位、組織型、off-label use希望の有無、首都圏など遠方への通院希望の有無、実施したパネル

の種類、治療に結びつく遺伝子変化と治療実施の有無、臨床研究や治験への参加の有無。治療効果に関する本邦のエビデンスレベルは、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会より発刊された「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン（以下、3学会ガイドライン）」2020年5月15日第2.1版に記載された改定案（A～F）を使用した。米国のエビデンスレベルは、米国臨床腫瘍学会（ASCO）、米国病理医協会（College of American Pathologists；CAP）、米国分子病理学会（Association for Molecular Pathology；AMP）合同 consensus recommendation（A～D）を用いた。off-label useについては当院の手続きに沿って慎重に実施した。腫瘍組織で検出された2次の所見については、variant allele frequency（VAF）、腫瘍含有率、生殖細胞系列変異の診断の有無を調査した。腫瘍組織のみのがん遺伝子パネル検査で2次の所見が得られた場合、小杉班提言では腫瘍含有率が判断に含まれていない。しかしながら、腫瘍組織におけるVAFは腫瘍含有率に影響を受けるため、two-hit theoryに基づくVAFおよび腫瘍含有率を組み合わせたグラフ（VAF・腫瘍含有率グラフ）を新たに作成した。腫瘍含有率は全ての

がん遺伝子パネル検査で統一できる病理判定（percent tumor nuclei）とした。

結 果

2018年8月から2020年10月までの26カ月間に、41名の婦人科がん患者にがん遺伝子パネル検査を実施した。41名の年齢中央値は64歳（36-77歳）、原発部位は、卵巣・卵管・腹膜 14名、子宮体部 14名、子宮頸部 11名、外陰 1名、原発不明 1名で、組織型は上皮性癌 37名、癌肉腫 2名、肉腫 2名であった（表1）。実施したがん遺伝子パネル検査はFoundationOne[®] CDx 28名、PleSSision 8名、その他 5名であった。当院でPleSSisionが実施可能になってからは、自費診療ではPleSSisionを利用した。検査実施件数の推移を図1に示す。パネル検査実施前に臨床試験以外のoff-label useの希望を確認したところ6名が希望した。首都圏など遠方の治験参加を希望する患者はいなかった。治療に結びつく遺伝子変化は22名（54%）に検出され、遺伝子変化に基づいたターゲット治療を実施した患者は14名（34%）であった（表2）。PIK3A/Akt/mTORシグナル伝達系の異常亢進を示す16名に対しては、当科で実施しているイトラコナゾールの臨床試験（window of opportunity trial, jRCTs051190006）が提案可能で（治療

表1 患者背景（がん遺伝子パネル検査同意取得時）

年齢	中央値 64 歳	範囲 (36 歳－77 歳)	
原発部位	卵巣・卵管・腹膜	14	34%
	子宮体部	14	34%
	子宮頸部	11	27%
	外陰	1	2%
	原発不明	1	2%
組織型	漿液性癌	16	39%
	扁平上皮癌	6	15%
	類内膜癌	5	12%
	明細胞癌	3	7%
	その他	11	27%
遺伝子パネルの種類	FoundationOne [®] CDx	28	68%
	PleSSision	8	20%
	Oncomine Comprehensive Assay v3	4	10%
	その他	1	2%
Off-label use 希望あり		6	15%
首都圏など遠方への通院希望あり		0	0%

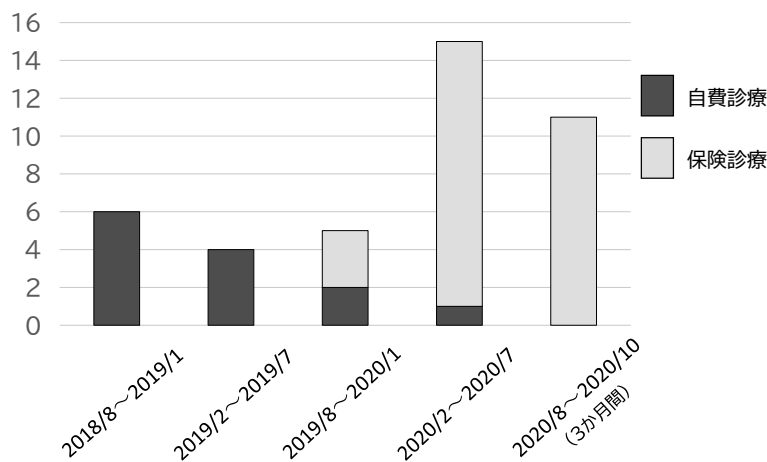


図1 がん遺伝子パネル検査を実施した当科患者件数の推移
(2018年8月～2020年10月)

表2 がん遺伝子パネル検査を実施した41名の婦人科患者の転帰 (2018/8-2020/10)

治療ターゲット	腫瘍組織で検出された遺伝子変化 (患者数)	患者数		対応する薬剤	実施患者	
PI3K/Akt/mTOR 亢進	PIK3CA (9) PIK3R1 (4) PTEN (11)	16	39%	itraconazole*	6	15%
相同組み換え修復欠損	BRCA1 (4) BRCA2 (3) RAD51C (2) BRIP1 (1) CHEK2 (1) PALB2 (1)	9	22%	PARP 阻害薬	6	15%
MSI-H / TMB-H**	MSI-H (2) TMB-H (8)	9	22%	pembrolizumab	3	7%
治療に結びつく遺伝子変化の検出		22	54%	実際に治療に結びついた患者数	14	34%

* A window of opportunity drug repositioning trial of itraconazole (jRCTs051190006)

**FoundationOne® CDxによる評価

エビデンスレベル 本邦E, 米国D)³⁾, 子宮頸癌 4名, 子宮体癌 1名, 卵巣明細胞癌 1名に投与された。子宮頸癌 3名でwindow期間中に疼痛, 性器出血, 咳嗽などの症状緩和が得られた。BRCA1/2を含む相同組み換え修復遺伝子変化に対して, olaparibを6名に投与した。BRCA2病的バリエーションを有する子宮体部漿液性癌の1名は, PARP阻害剤の第1相試験登録待機中に軽度貧血のため対象外となり, olaparibを投与し症状緩和と11カ月の無病生存を得ることができた (治療エビデンスレベル 本邦C, 米国C)⁴⁾。

FoundationOne® CDxを実施した27名において, microsatellite (MS) instability high (MSI-H) は1名, 10 mutations/megabase (Muts/Mb) 以上のtumor mutational burden-high (TMB-H) は8名であった (表3)。FoundationOne® CDxを実施した子宮頸癌患者9名中4名がMS-stable, TMB-Hであった。また, POLE変異陽性子宮体癌の2例はいずれもMS-stableで, TMBは329および235 Muts/Mbであった。MSI-H, TMB-Hであった子宮頸癌患者の1名でpembrolizumabの治験登録を行ったが, 投与直前に腫瘍感染

表3 FoundationOne® CDxを実施した28例

原発部位	患者数	MSI-H	TMB		pembrolizumab を投与した患者	リンチ症候群
			≥10	Muts/Mb		
子宮頸部	9	1	5	56%	1	1
子宮体部	9	0	2	22%	0	0
卵巣・卵管・腹膜	8	0	1	13%	1	0
その他	2	0	0	0%	0	0
総数	28	1	8	29%	2	1

表4 がん遺伝子パネル検査を実施した41名の2次的所見

遺伝性腫瘍原因遺伝子	腫瘍組織の変異	生殖細胞系検査数	生殖細胞系変異	癌腫
PTEN	11	3	0	
BRCA1/2	7	5	4	卵巣癌 (2), 卵管癌 (1), 子宮体癌 (1)
ミスマッチ修復遺伝子	2	2	1	子宮頸癌 (1)
RAD51C	2	2	1*	原発不明癌 (1)

*ClinVarではconflicting interpretations of pathogenicity. 2つの検査機関がlikely pathogenicで、3つの検査機関がVUSと報告している。

	1 st hit	Variant allele	2 nd hit	Variant allele
遺伝性腫瘍	生殖細胞系変異	A	健側アレルの喪失	—
	生殖細胞系変異	B	健側アレルの体細胞変異	C

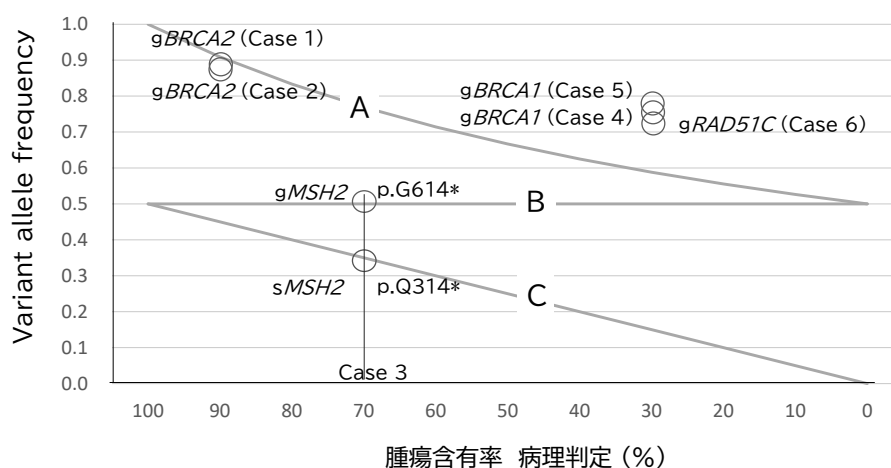


図2 2次的所見のVAF・腫瘍含有率グラフ

を生じ投与中止となった。その後、保険診療でpembrolizumabを投与し腫瘍縮小（partial response）を認めて継続治療中である。卵巣癌の1名は、他施設でがん遺伝子パネル検査の自費診療を行い、初回手術摘出標本を提出してpembrolizumabを提案され当院での治療を希望された。レポートに記載されたMS instability

やtumor mutational burdenの指標が低く、当院では勧められないと説明した。その後、当院で加療中に皮膚転移組織をFoundationOne® CDxに提出しMS-stable、TMB-Hに対して、pembrolizumab投与を開始し継続治療中である（治療エビデンスレベル 本邦A，米国A）。

腫瘍検体から検出された遺伝性腫瘍原因遺伝

子の病的変化について、The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) で開示推奨された遺伝子は、BRCA1/2, MSH2, PTENであった⁵⁾。RAD51Cは、小杉班提言では腫瘍検体から検出された際に必ず生殖細胞系列変異を疑って検査することが示されている。また、BRIP1, RAD51Dと同様に中等度の卵巣癌発症リスクがあり、The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2020 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic では予防的卵巣卵管摘出術が考慮されている。今回検出されたRAD51Cの変異は検査機関によって病的とVUSと解釈がわかれている（表4）。生殖細胞系列変異が同定された6名（BRCA1/2 4名, MSH2 1名, RAD51C 1名）は、いずれも腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査をきっかけとして、遺伝カウンセリングを経て生殖細胞系列変異が診断された。4名はがん既往歴や家族歴がなく、1名（BRCA2）は遺伝カウンセリング時に家族歴が判明した。1名（BRCA1）は抗がん剤治療終了後の紹介患者で既往歴・家族歴があった。6名の遺伝子変異をVAF・腫瘍含有率グラフに描画した。相同組み換え修復障害を生じるBRCA1/2およびRAD51Cの変異は、健側アレルの喪失による生殖細胞系列変異のみががん遺伝子パネル検査で検出されており（図2 line A）、リンチ症候群MSH2変異では、1st hitの生殖細胞系列変異（図2 line B）と2nd hitの体細胞変異（図2 line C）ががん遺伝子パネル検査で検出されていることがわかった（Case 3）。

考 案

がん遺伝子パネル検査によって、14名（34%）にターゲット治療を行った。治験薬が投与された患者はいなかった。6名が腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査をきっかけとして、遺伝カウンセリングを経て生殖細胞系列変異が診断され、5名（12%）が遺伝性腫瘍と診断された。当科で臨床研究（jRCTs051190006）を実施していることもあり、がん遺伝子パネル検

査が治療に結びついた患者の割合は、検査前に説明した「10%以下」よりも多かった。また、新たに作成したVAF・腫瘍含有率グラフは、FoundationOne[®] CDxなど腫瘍組織のみを用いたがん遺伝子パネル検査の2次的所見の理解に役立った。

Sunamiらは、国立がん研究センターで2016年から2017年にかけて実施したNCCオンコパネル検査の結果を報告している。組織提供した230名中25名（11%）が治療に結びついたが、その内訳は治験薬が15名（6%）、off-label useが4名（1.5%）、既承認薬が6名（2.4%）であった¹⁾。Katoらは、2016年から2017年にかけて実施したMSK-IMPACTの結果を報告している。がん組織検体を提供した68名中婦人科がん患者が18名（26%）含まれ、MSI-H, TMB-Hによりpembrolizumabのoff label useが奏効した子宮体がんの1例を報告している⁶⁾。

遺伝子変化に対応する薬剤について、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣明細胞癌ではPIK3CA, PIK3R1やPTENなどの病的変化が多く認められる⁷⁻⁹⁾。イトラコナゾールはPI3K/Akt/mTORやhedgehogなどの複数のシグナル伝達系に作用して抗腫瘍効果を示し、多癌腫における臨床試験結果が報告されている^{10,11)}。当科でもwindow of opportunity試験を実施していることから患者の薬剤到達も容易であるが¹²⁾、特定のバイオマーカーを臨床試験の組み入れ基準にはしていないため米国治療エビデンスレベルはDである。

卵巣癌のプラチナ感受性再発では、PARP阻害剤の維持療法かベパシズマブの併用療法か選択する必要がある。相同組み換え修復遺伝子の変化やNGSを用いた相同組み換え修復欠損の指標によりPARP阻害剤の効果は異なる¹³⁾。患者に対してハザード比の比較において、より細やかな説明が可能となるためがん遺伝子パネル検査を提案したが、今後は相同組み換え修復欠損の評価はミリアドジェネティクス社のmyChoiceが広く利用されると予想される。なおolaparibは転移性去勢抵抗性前立腺癌の治療

薬として2020年6月に米国食品医薬品局（food and drug administration；FDA）に承認されたが、FoundationOne[®] CDxをコンパニオン診断とする相同組み換え、修復遺伝子の変異を有する腫瘍が適応となっている。したがって、上記変異がドライバー遺伝子と考えられる本邦未承認他癌腫にolaparib投与を検討する際の治療エビデンスレベルは本邦C、米国Cである。

FoundationOne[®] CDxでは、MS instabilityやtumor mutational burdenが報告される。本邦の現状ではpembrolizumabはMSI-Hのみが保険適応である。子宮体癌および子宮頸癌におけるMSI-Hはそれぞれ31.4%、2.6%であるが¹⁴⁾、TMB-Hはそれぞれ25%、5～15%である^{8,15)}。また、体細胞POLE遺伝子変化を有する子宮体癌はultra-mutatedが特徴ですべてTMB-Hであるが、MSI-Hは10.7%である¹⁶⁾。TMB-Hの子宮体癌、子宮頸癌に対するpembrolizumabの奏効率は、それぞれ47%、31%である¹⁷⁾。2020年6月にFDAはFoundationOne[®] CDxをコンパニオン診断とし、TMB-H（ ≥ 10 Muts/Mb）の固形癌に対してpembrolizumabを承認した。本邦でもTMB-H固形癌に対して治験が開始されることを期待する。

再発早期のがん遺伝子パネル検査は、遺伝子プロファイリングに基づいた薬剤選択や治験を含めた長期治療計画の立案などに有益と思われる。一方、保険承認された対象は標準治療がない（または終了する見込みである）固形がん患者であり検査時期が遅延する傾向にある。3学会ガイドランスでは、「治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討する」ことが推奨されている。卵巣癌では、プラチナ抵抗性再発後では全身状態が悪化しており、遺伝子変化に対応する治験が該当しても、第一相試験のような登録待機する時間の余裕は乏しく、早期の実施が望まれる。

FoundationOne[®] CDxでは腫瘍検体のみが検査され、採血による生殖細胞系列の検査は行われない。がん遺伝子パネル検査を実施した患者

の目的は有効な治療薬を探索することで、遺伝性腫瘍への関心は2次的である。しかしながら遺伝性腫瘍が診断されることで、家系内の未発症の遺伝子変化保持者をサーベイランスや予防手術により健康管理することができ、変化のない家族は不安が軽減される。Ambry Genetics Corp.の解析では、リンチ症候群関連遺伝子に病的バリエーションを検出したがん患者の27%は、Amsterdam Criteriaにもbethesda criteriaにも合致しておらず¹⁸⁾、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（hereditary breast and ovarian cancer；HBOC）関連遺伝子BRCA1/2に病的バリエーションを検出したがん患者でNCCN Clinical Practice Guidelinesの遺伝子検査推奨基準に合致した患者は33%のみであったと報告している¹⁹⁾。また、InVitae Corp.の遺伝性腫瘍診断パネルを用いた検討では、がん患者の13.3%に遺伝性腫瘍原因遺伝子が診断されたが、6.4%はNCCN、ACMG、National Society of Genetic Counselors（ACMG）の拾い上げ基準に合致していなかった²⁰⁾。したがって、がんの既往歴や家族歴のない患者が、がん遺伝子パネル検査を実施して2次的所見として気づかれることは珍しくない。FoundationOne[®] CDxで検出された遺伝性腫瘍原因遺伝子の病的変化について、生殖細胞系列変異を検査するかどうか、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言その1：がん遺伝子パネル検査を中心に 改定第2版 2019/12/11」が小杉班から提案されている。フローチャートではVAFが重視されている。BRCA1/2のsecond-hitは健側アレルの喪失が多く²¹⁾、リンチ症候群では健側アレルの変化が多いと報告されている²²⁾。今回、がん遺伝子パネル検査をきっかけとして遺伝性腫瘍が診断された5例、検査機関により病的意義の解釈が分かっているRAD51C変異を生殖細胞系列で有した1例は、VAF・腫瘍含有率グラフの理論値に近似していた。婦人科がん以外にも、乳癌患者のBRCA2変異は、図2 line Aに、家族性大腸腺腫症患者のAPC変異はline Bとline Cに描画されており、今後症例の集積とともに検証が必要で

ある。当院では、2012年から各診療科と遺伝子医療部との円滑な連携システムづくりに取り組んでおり²³⁾、婦人科の遺伝性腫瘍患者や家族も綿密に情報を共有している²⁴⁾。小杉班のフローチャート、表現型や家族歴に加えて、VAF・腫瘍含有率グラフを参考にエキスパートパネルにおいて遺伝子医療部へ紹介されるが、複数の遺伝性腫瘍原因遺伝子の病的変化が検出された場合は、当院では生殖細胞系列の遺伝性腫瘍関連遺伝子パネル検査を患者が経済的に受けやすいように運用している。一方で、家族歴や既往歴などから遺伝性腫瘍が疑われる患者には、がん治療目的のがん遺伝子パネル検査で推定される遺伝性腫瘍原因遺伝子の変化が検出されない場合でも、遺伝カウンセリングや生殖細胞系列の遺伝性腫瘍関連遺伝子パネル検査のため、遺伝子医療部へ紹介している。

結 論

これまでは個々の患者の社会的背景や価値観に配慮しながら治療法を話し合っていたが、がん遺伝子パネル検査により患者のゲノム情報が加わり、より多様な治療選択肢が提供できるようになった。また、5名（10%）でがん遺伝子パネル検査の2次的所見をきっかけとして遺伝性腫瘍が診断され家族の健康管理につながった。最近、採血検体のみを用いたがん遺伝子パネル検査（リキッドバイオプシー）について、FDAはGuardant360 CDxとFoundationOne® Liquid CDxをコンパニオン診断として承認した。後者では、300以上の遺伝子変化とMSIおよびTMB情報が提供される。本邦では、消化器癌におけるリキッドバイオプシーの大規模試験の結果が報告されその有用性が示された²⁵⁾。進行子宮頸がんで放射線治療を行った患者では十分な腫瘍検体が得られていないことも多く、また、パラフィン包埋保存されている手術摘出標本が古い場合もある。今後、婦人科がん患者にとってもリキッドバイオプシーが利用されることが予想される。

謝 辞

当科でのがん遺伝子パネル検査の実施にあたっ

ては、平沢晃 岡山大学臨床遺伝子医療学教授より複数回にわたり助言を得た。本研究の一部は筆頭著者が、兵庫医科大学 教員研究費助成（2019年）の助成を受けたものである。

参考文献

- 1) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. : Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting : A hospital-based study, *Cancer Sci*, 110 : 1480-1490, 2019.
- 2) Wong CH, Siah KW, Lo AW : Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*, 20 : 273-286, 2019.
- 3) Ueda T, Tsubamoto H, Inoue K, et al. : Itraconazole Modulates Hedgehog, WNT/ β -catenin, as well as Akt Signalling, and Inhibits Proliferation of Cervical Cancer Cells. *Anticancer Res*, 37 : 3521-3526, 2017.
- 4) Inoue K, Tsubamoto H, Ueda T, et al. : Recurrent uterine serous carcinoma with a germline pathogenic BRCA2 variant treated using olaparib : A case report. *Gynecol Oncol Rep*, 32 : 100563, 2020.
- 5) Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. : Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0) : a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 19 : 249-255, 2017.
- 6) Kato S, Hayashi T, Suehara Y, et al. : Multicenter experience with large panel next-generation sequencing in patients with advanced solid cancers in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 49 : 174-182, 2019.
- 7) The Cancer Genome Atlas Research Network : Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497 : 67-73, 2013.
- 8) Robert D, Zigu C, Charles S, et al. : The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*, 543 : 378-384, 2017.
- 9) Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, et al. : Clear cell carcinoma of the ovary : a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer*, 2020-001656, 2020.
- 10) Tsubamoto H, Ueda T, Inoue K, Sakata K, et al. : Repurposing itraconazole as an anticancer agent. *Oncol Lett*, 14 : 1240-1246, 2017.
- 11) Tsubamoto H, Sonoda T, Yamasaki M, et al. : Impact of combination chemotherapy with itraconazole on survival for patients with recurrent or persistent ovarian clear cell carcinoma. *Anticancer Res*, 34 : 2007-2014, 2014.
- 12) Inoue K, Tsubamoto H, Isono-Nakata R, et al. :

- Itraconazole treatment of primary malignant melanoma of the vagina evaluated using positron emission tomography and tissue cDNA microarray : a case report. *BMC Cancer*, 18 : 630, 2018.
- 13) Hodgson DR, Dougherty BA, Lai Z, et al. : Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes. *Br J Cancer*, 119 : 1401-1409, 2018.
 - 14) Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. : Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*, 17 : PO. 17. 00073, 2017.
 - 15) Shao C, Li G, Huang L, et al. : Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open*, 3 : e2025109, 2020.
 - 16) Jones NL, Xiu J, Rocconi RP, et al. : Immune checkpoint expression, microsatellite instability, and mutational burden : Identifying immune biomarker phenotypes in uterine cancer. *Gynecol Oncol*, 156 : 393-399, 2020.
 - 17) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. : Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab : prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*, 21 : 1353-1365, 2020.
 - 18) Espenschied CR, LaDuca H, Li S, et al. : Multigene Panel Testing Provides a New Perspective on Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*, 35 : 2568-2575, 2017.
 - 19) LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, et al. : A clinical guide to hereditary cancer panel testing : evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med*, 22 : 407-415, 2020.
 - 20) Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. : Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol*, 30 : e206252, 2020.
 - 21) Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, et al. : Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. *JCO Precis Oncol*, 4 : 442-465, 2020.
 - 22) Salvador MU : Comprehensive Paired Tumor/ Germline Testing for Lynch Syndrome : Bringing Resolution to the Diagnostic Process. *J Clin Oncol*, 37 : 647-657, 2019.
 - 23) Morii-Kashima M, Tsubamoto H : Development of an integrated support system for hereditary cancer and its impact on gynecologic services. *Int J Clin Oncol*, 19 : 1043-1051, 2014.
 - 24) Ueda M, Tsubamoto H : Challenges in Managing Patients with Hereditary Cancer at Gynecological Services. *Obstet Gynecol Int*, 27 : 4365754, 2019.
 - 25) Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, et al. : Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer : SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med*, 26 : 1859-1864, 2020.

【原 著】

粘膜下筋腫に対するtotal laparoscopic myomectomy (TLM) において bottom-up suturing technique (BUST) に two-step suturing technique (TSST) を併用した 3症例の報告と有用性の検討

荻本圭祐¹⁾, 伊熊健一郎¹⁾, 岡田隆幸²⁾, 吉澤ひかり¹⁾
柴田綾子¹⁾, 前澤陽子¹⁾, 田中達也¹⁾, 丸尾伸之¹⁾

1) 淀川キリスト教病院産婦人科

2) Okada Medical Clinic, Brisbane, Australia

(受付日 2020/5/7)

概要 子宮筋腫摘出術の本来の目的は、子宮筋腫に伴った諸症状の改善と子宮の妊孕能の改善にある。子宮筋腫に対する子宮温存の手術方法には、腹腔鏡手術が開腹手術と並び推奨されているが、術者の技量が問われるところである。今回紹介するbottom-up suturing technique (BUST) と新たな手法であるtwo-step suturing technique (TSST) という2つのテクニックは、total laparoscopic myomectomy (TLM) を行ううえでより正確な子宮内膜や子宮筋層の修復を行い、手術を完遂するために必要となるテクニックである。今回、われわれはBUSTにTSSTを併用することで子宮内膜を破綻させないように修復し、たとえ子宮内膜を破綻しても粘膜下筋腫を核出した内膜の部位を見失うことなく縫合修復して、TLMを完遂させた3症例を経験した。術中の手術手技やイラストを用いて2つのテクニックについて解説し、その有用性について検討する。〔産婦の進歩73(1)：10-16, 2021(令和3年2月)〕
キーワード：腹腔鏡手術、粘膜下筋腫、total laparoscopic myomectomy, bottom-up suturing technique, two-step suturing technique

【ORIGINAL】

Total laparoscopic myomectomy (TLM) for uterine fibroids: the application of bottom-up suturing and novel two-step suturing techniques in three patients

Keisuke OGIMOTO¹⁾, Kenichiro IKUMA¹⁾, Takayuki OKADA²⁾, Hikari YOSHIZAWA¹⁾
Ayako SHIBATA¹⁾, Yoko MAESAWA¹⁾, Tatsuya TANAKA¹⁾ and Nobuyuki MARUO¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Yodogawa Christian Hospital

2) Okada Medical Clinic, Brisbane, Australia

(Received 2020/5/7)

Abstract The primary purpose of fibroid removal is to treat symptomatic fibroids and preserve uterine function including fertility. Open or laparoscopic myomectomy is recommended for the surgical procedure. Successful laparoscopic removal of uterine fibroids is dependent on the skill of the surgeon. The bottom-up suturing technique (BUST) and a novel two-step suturing technique (TSST) can be used to repair the endometrium and myometrium in total laparoscopic myomectomy (TLM). The utilization of these two techniques provides the chance of precise repair and completion in surgery. We report and consider the usefulness of BUST and TSST in two cases of patients with multiple fibroids and one patient with a large sub-mucosal fibroid. Laparoscopic myomectomies were performed successfully without losing the incision sites utilizing BUST or TSST for them. In this report, the applications of BUST and TSST in TLM are described using intraoperative surgical techniques and illustrations.

[Adv Obstet Gynecol, 73(1) : 10-16, 2021 (R3.2)]

Key words : laparoscopic surgery, submucous, uterine fibroids, total laparoscopic myomectomy, bottom-up suturing technique, two-step suturing technique

緒 言

子宮筋腫は、30代以降の女性の30-40%に存在するといわれており、婦人科領域の診療において高頻度に遭遇する良性疾患である。なかでも子宮粘膜下筋腫は比較的小さいサイズであっても不正性器出血、過多月経、不妊症などの原因となり、社会生活やリプロダクションに大きな影響を及ぼす¹⁾。妊孕能温存を希望される場合、比較的小さく突出度の大きな子宮粘膜下筋腫に対しては、粘膜下筋腫単独の場合にはtrans cervical resection (TCR) による子宮鏡下子宮筋腫核出術を、多発筋腫に粘膜下筋腫を併発している場合にはtotal laparoscopic myomectomy (TLM) にTCRを併用することが多いと推察する。しかし、TLMとTCRとの併用は手術2件分の準備が必要で、煩雑さや医療費もかかる。またTCRの切除が不能な病変に対しては、一般的には開腹手術が選択されるが¹⁾、手術創の大きさは避けられず、術中の出血量、術後の感染症、術後の骨盤内癒着などもある程度高率に発生する²⁾。一方、現在の腹腔鏡手術の技術的な進歩は目覚ましく、低侵襲的で術後の回復が早く、何よりも手術内容のクオリティが高いことから、腹腔鏡による筋腫核出(laparoscopic myomectomy ; LM) の適応はますます拡大している³⁾。本論文では、bottom-up suturing technique (BUST) により子宮内膜の破綻なく粘膜下筋腫を核出し修復した症例と、two-step suturing technique (TSST) という新たな技法で、子宮内膜を切開させた状況下に粘膜下筋腫を核出して、内膜の部位を見失うことなく縫合修復した症例と、それらの応用でTLMを完遂させた症例を経験したので、手術技法を紹介しその有用性を検討する。

手術方法の決定

子宮筋腫に対する子宮温存の手術方法には、腹腔鏡手術が開腹手術とならび推奨されているが⁴⁾、術者の技量が問われるところである。当

科では、多発筋腫でありTCRが困難と予想される症例に対しても、積極的にlaparoscopic myomectomy (LM) を導入し施行している。しかし、全手術工程を体内で行うTLMを選択するか、体外からの補助操作として核出筋腫の回収と筋層修復を行うhybrid laparoscopic myomectomy (HLM)⁵⁾を選択するかは、最終的には腹腔内所見から手術の難易度を最終的に判断して決定することになる。侵襲性の面からは、TLMが望ましくとも難度が高くなり、TLMの完遂にはBUSTやTSSTなどの工夫が必要となる場合がある。

目 的

子宮筋腫摘出術の本来の目的は諸症状の改善に加えて子宮の妊孕性の改善にある。本報告の目的は、子宮内膜の修復不全や、筋層の縫合不全を起こすことなく腹腔鏡手術を完遂させる方法を紹介することである。

症 例

症例1：37歳、既婚の未経妊で、過多月経と挙児希望で受診した生殖医療クリニックからの紹介受診となる。図1aのMRI画像所見から、子宮左後壁に36×32 mm径と子宮底部に9.1×8.3 mm径の粘膜下筋腫と、他にも筋層内と漿膜下にも数個の小さな筋腫を確認した。摘出した筋腫核は図1bのように10個で合計重量は53.5g、出血量は20 ml、手術時間は3時間38分であった。なお、本例はTLM後4ヵ月後に自然妊娠し、37週に帝王切開で出産した。

症例2：39歳、未婚の未経妊で、過多月経を主訴に紹介受診となる。図2aのMRI所見のように子宮左前壁に53×49 mm径の粘膜下筋腫と、後壁に70×61 mm径と、12×9 mm径の粘膜下筋腫を確認した。摘出した粘膜下筋腫は、図2bのように前壁の34gと後壁の48 g と3gの3個で、他の小さな筋腫5個とで、計8個で合計91.5gであった。出血量は300 mlで、手術時間は4時間3分であった。

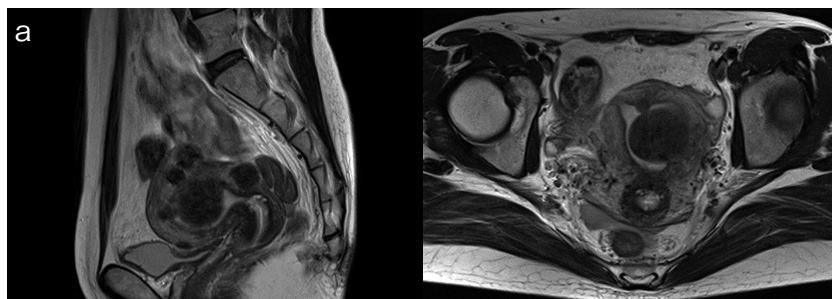


図1 症例1

a: 術前骨盤MRI T2強調画像 (左: 矢状断面, 右: 水平断面)

b: 摘出標本 上段は摘出した主要な4個の筋腫 (粘膜下30g, 後壁10g, 3g, 3g) と下段には他の6個の小筋腫と傍卵巣囊腫と脂肪組織.

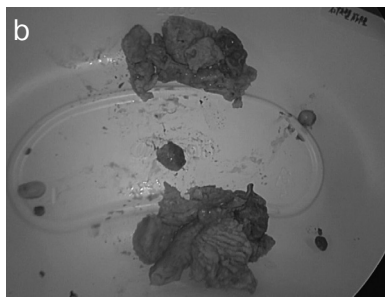
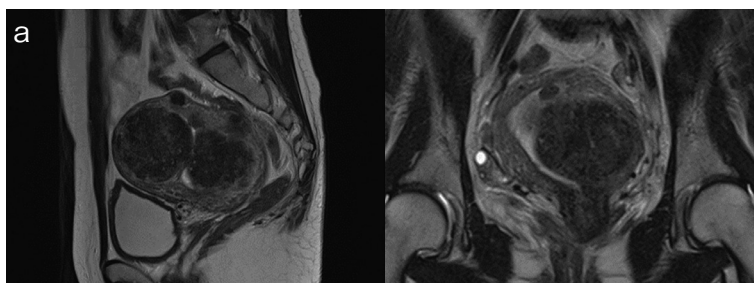


図2 症例2

a: 術前骨盤MRI T2強調画像 (左: 矢状断面, 右: 冠状断面)

b: 摘出標本
摘出した8個の筋腫.

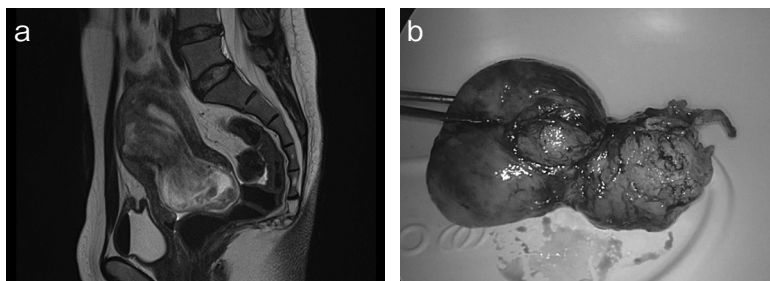


図3 症例3

a: 術前骨盤MRI T2強調画像 (矢状断面) b: 摘出標本
鉗子把持部が分娩筋腫部で右側が子宮壁からの切離面.

症例3：32歳，既婚で2経妊2経産で，持続する不正性器出血とHb値6.1 g/dlの高度貧血があり，受診したクリニックからの紹介受診で緊急入院となった．図3aのMRI画像所見から，子宮前壁の頸管部に32.4 mm径の茎を伴う93 mm長の粘膜下筋腫を認めた．腔鏡診では，分娩筋腫が腔腔を占めており，持続出血を認めた．症状改善を目的に，RBC4単位とFFP4単位の同種血輸血でHb値9.9 g/dlに改善をはかり，準緊急手術として対処した．摘出した筋腫核は図3bのように，1個で重量は67gであった．出血量は5 mlで，手術時間は2時間6分であった．

手術手技の工夫

・ Bottom-up suturing technique (BUST)

症例2の子宮底左前壁の粘膜下筋腫核出時の手術所見で手法を紹介する．図4a, bのように，核出する筋腫を単鉤鉗子などで把持・牽引して筋腫に接する筋層面（筋腫床）を引き出した（吊り上げた）状態にして，子宮筋層の初めの底部から縫合することで，死腔をつくらずに筋腫床

の修復を確実に行う縫合方法である^{6,7)}．術前に粘膜下筋腫と診断されている症例であっても筋腫から内膜剥離が可能な場合には，内膜破綻させることなく摘出できる症例も多くある．

・ Two-step suturing technique (TSST)

（図5a, b, c, d, e）

TSSTとは内膜破綻が起こった時に，筋層縫合に用いている縫合糸とは別の縫合糸を術野に出し，別の縫合糸で内膜縫合を行う方法である．症例1の子宮底左後壁の粘膜下筋腫核出時の手術所見で手法を紹介する．TLMによる粘膜下筋腫の治療では，子宮内膜破綻が起きるリスクは避けられない場合がある．当院で行っているTSSTは，BUSTの途中で子宮内膜の破綻が起きた場合に，別のモノクリル縫合糸針（3-0 PDS SHTM）を用いて破綻した部位の子宮内膜だけを連続縫合で修復した後，元来のBUSTに戻るという方法をとっている．このように子宮内膜を視認して縫合することで，内膜を破綻した場合に破綻した内膜部位を見失うことなく

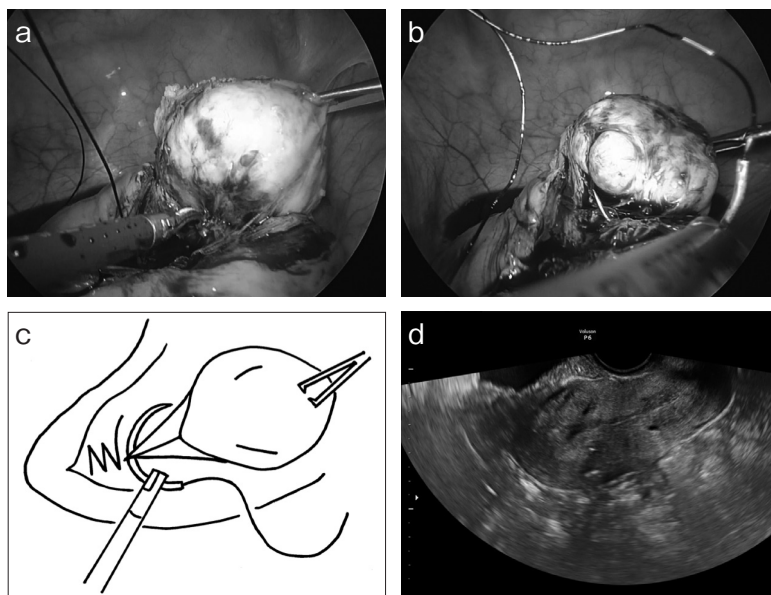


図4 Bottom-up suturing technique (BUST)

a：縫合部の対側から筋腫を牽引しながら剥離した筋腫床を縫合し，さらに牽引した筋腫核から内膜面の剥離をしているところ．b：筋腫を牽引しながら死腔を無くすように筋腫床の手前から針を刺入させ，その状態で他側の子宮床より少し先から針を出して縫合する．c：BUSTの模式図．d：症例2の術後145日目の超音波画像．筋腫はなく正常形態を呈する8.2×3.5 cmの子宮．

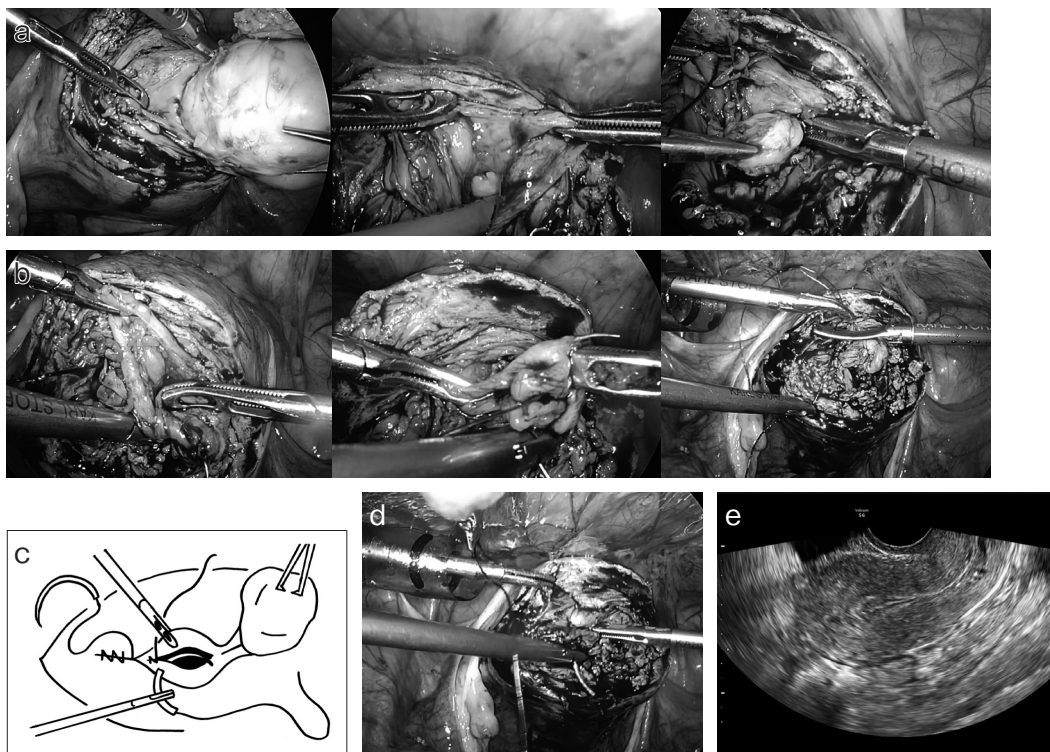


図5 two-step suturing technique (TSST)

a: 左後壁粘膜下筋腫と内膜を剥離して核出を進めたところで、内膜を切開して目的とする10 mm径の粘膜下筋腫を見つけ核出したところ。左上の糸はBUSTで途中まで縫合している糸。b: 切開した子宮内膜の縫合には3-0モノクリル縫合糸針で破綻した子宮内膜を修復しているところ。c: TSSTの模式図。d: 内膜の連続縫合が終了した後、再度BUSTの要領で、中断していた筋腫床部の縫合を終えて、筋層の縫合に移っている。e: 症例1の術後の超音波画像。TLM後（妊娠で帝王切開術あり）約1年半後の正常形態を呈する7.3×3.9 cmの子宮。

破綻した子宮内膜を確実に修復できる。従来LMの内膜破綻時の修復は1本の縫合糸を用いていたが、内膜破綻部が筋層深くに落ち込むことで視野の確保が非常に困難となっていたが、TSSTにより確実な修復が可能となった。症例3のように粘膜下筋腫の根部が強靱であり、経腔操作で切除不能な例に対しては、より良好な視野下にアプローチができるため、筋腫を取り残すことなく切除し修復することができる。

・筋腫分娩に対する核出と縫合の対応

筋腫の発生部位や大きさや形状などから、BUSTが初めからスムーズに使えない場合もある。症例3は当にそのような症例であり、手術所見から筋腫核の摘出と筋層の修復法について説明する。まず、図6aのように粘膜下筋腫の

発生部位である子宮底左後壁子宮筋層を切開し、筋腫核部を確認したうえで子宮内腔まで筋層を切開した。引き続き、筋腫核に沿って子宮内膜部を切開して筋腫の根部全周を切り離し経腔的に筋腫を回収した。後は、子宮内腔が解放された状態になり左右の筋層の内膜断端部を合わすように2-0 Stratafix CT1™の針糸で連続縫合した。この際、縫合していく部位の糸をBUSTと同じ要領で吊り上げることで、縫合する創面が吊り上がり縫合が容易になる。

考 察

子宮筋腫に対するLMは、適切な症例選択のもとで開腹手術とならび推奨される⁴⁾。腹腔鏡下手術は手術侵襲において開腹手術よりも優れている⁴⁾。また、子宮下部後壁の子宮筋腫など

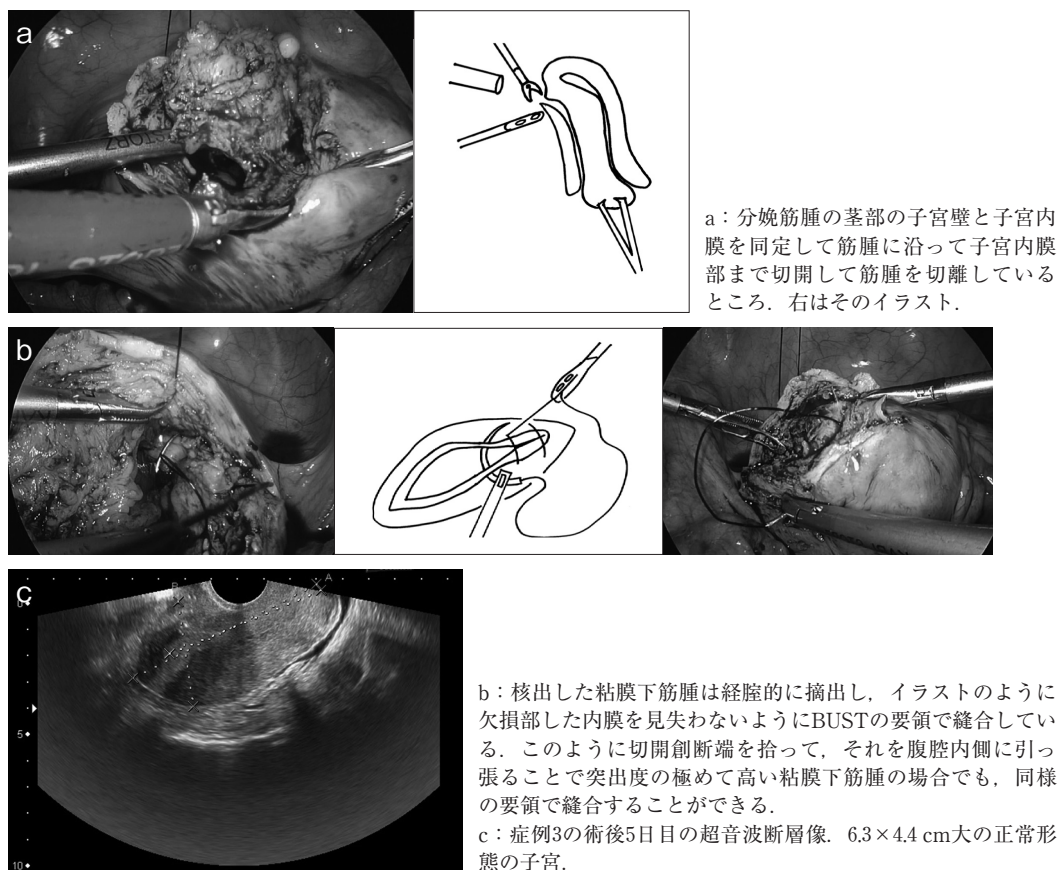


図6 筋腫分婣に対する核出と縫合の対応

開腹手術で視野確保が困難な部位の核出術の場合でも、腹腔鏡による視野下の方が明確な鉗子操作ができ、手術操作がより簡便になる場合がある。しかし、腹腔鏡手術では術者の技術レベルが問われ、さらに腹腔鏡手術に特有な工夫が必要となる⁷⁾。

開腹での子宮筋腫核出術では、筋腫核を核出した後に筋腫床を目視できるため容易に筋腫床の縫合が可能である。しかし、腹腔鏡手術においては目視が困難となるだけでなく、運針角度の制限などにより死腔が形成され血腫や縫合不全の原因となる。腹腔鏡手術における死腔および縫合不全の減少を目指した報告は多くあるが、gold standardは存在しない⁸⁾。

子宮内膜まで到達するような筋腫を含む多発子宮筋腫に対するLMでは、子宮内膜を適切に

縫合し、かつ子宮筋層に死腔を残さぬように修復するためにさらなる工夫が必要となる。

本論文で紹介したBUST、TSSTの最大の有用性は、視認性が保たれることで腹腔鏡下手術の最大の利点である拡大視野をより活かすことができ、拡大視野下に確実に修復ができることであると考ええる。

しかし、今回報告したTSSTと従来の術式と比較したデータは存在せず、TSSTの有用性を論じるには限界がある。また子宮筋腫の数が非常に多い症例や、筋腫のサイズが非常に大きな症例などでTLMの適応とならない症例に対しては、HLM⁵⁾を選択する方が望ましい場合もある。

以上、本報告で紹介したこの2つのテクニックを応用することにより、正確な子宮内膜の修

復と子宮筋層の修復が可能となり、TLMの適応がさらに高まるものと考ええる。

結 語

粘膜下筋腫を含む多発子宮筋腫に対してもTLMを完遂できる可能性を提示した。また、子宮内膜の破綻をきたした場合にはTSSTが有用であることも提示した。

本論文の要旨は第72回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。

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) 百枝幹雄：子宮筋腫，子宮内膜症，子宮腺筋症診療マニュアル。p7-17, p30-83, 診断と治療社，東京，2013。
- 2) Glasser MH：Mini laparotomy myomectomy：A

minimally invasive alternative for large fibroid uterus. *J Minim Invasive Gynecol*, 12：275-283, 2005.

- 3) 棚瀬康仁，松本 貴，伊熊健一郎，他：子宮筋腫摘出に対するより実践的な腹腔鏡下手術-Bottom-up techniqueの導入によるTLMとLAMとでの適応拡大。臨婦産，62：16-23, 2008。
- 4) 日本産婦人科内視鏡学会：産婦人科内視鏡手術ガイドライン。2019。p90-100, 2019。
- 5) 伊熊健一郎：LAMを進化させたHLMの紹介。症例動画から学ぶ婦人科腹腔鏡手術－合併症対策とその予防－。p.71-78, メジカルビュー社，東京，2017。
- 6) 伊熊健一郎，山田幸生，奥 久人，他：腹腔鏡下子宮筋腫摘出術：TLM→LAMへの手術展開と“Bottom up technique”。産婦治療，88：354-365, 2004。
- 7) Tanase Y, Ikuma K, Matsumoto T：Novel technique for total laparoscopic myomectomy：The “bottom-up suture”。*Asian J Endosc Surg*, 4：150-152, 2011。
- 8) 市川義一，山田卓博，藤岡 泉，他：腹腔鏡下子宮筋腫核出術における筋層縫合方法の検討－Smead-Jones縫合の有用性－日産婦内視鏡会誌，29：228-234, 2013。

【症例報告】

原発性無月経を呈した46,XX女性の卵巣形成不全に対して
腹腔鏡検査を行った1例渡邊 亜矢, 小芝 明美, 井村 友紀, 榎村 史織
伊藤 文武, 森 泰輔, 楠木 泉, 北脇 城

京都府立医科大学大学院女性生涯医科学

(受付日 2020/2/6)

概要 卵巣性の原発性無月経は、染色体異常など既往を有する症例が多い。卵巣性の無月経を呈する卵巣形成不全は、臨床所見・血液検査より診断され、実際の卵巣形態については言及されていない。今回、原発性無月経を呈した46,XX女性の卵巣形成不全に対する腹腔鏡検査を経験したので報告する。症例は18歳、未妊、原発性無月経を疑われ、精査加療目的に紹介受診となった。既往歴に特記した異常はなかった。身長156.9 cm、体重59.3 kg、BMI 24.1、外性器は正常女性型、乳房・外陰部はともにTanner分類II度の発育を認めた。血液検査所見では、LH 40.87 mIU/ml、FSH 95.99 mIU/mlとゴナドトロピン上昇を認め、女性ホルモンはE₂ 5.0 pg/ml未満であった。染色体検査は、46,XXであった。骨盤部MRI検査では子宮は正常構造を認めたが、卵巣は同定できず、卵巣形態把握のために腹腔鏡検査を施行した。検査所見は、子宮・両側卵管・両側卵管采は正常構造を認めた。左卵巣は索状構造を呈していたが、右卵巣は低形成ながら卵巣構造を認め、卵巣形成不全と診断した。腹腔鏡検査13日後からE₂貼付剤によるエストロゲン補充療法を開始した。従来、卵巣形成不全と一括に診断されてきた症例に対して、腹腔鏡検査を行うことはより詳細な卵巣形態の評価や病態把握のために有用である可能性があり、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。〔産婦の進歩73 (1) : 17-21, 2021 (令和3年2月)〕

キーワード : 卵巣形成不全, 卵巣性無月経, 腹腔鏡検査

【CASE REPORT】

Ovarian dysgenesis with 46, XX normal karyotype diagnosed by laparoscopy:
a case reportAya WATANABE, Akemi KOSHIBA, Yuki IMURA, Shiori UMEMURA
Fumitake ITO, Taisuke MORI, Izumi KUSUKI and Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Received 2020/2/6)

Abstract Most primary amenorrhea patients have a significant medical history, for example, a background of chromosome abnormalities. In making the diagnosis of ovarian dysgenesis, we based our diagnosis solely on blood analysis and symptoms, and not on ovarian morphology itself. We report a case of ovarian dysgenesis with normal karyotype. An 18-year-old nulligravid woman was admitted to our hospital with the complaint of primary amenorrhea. Minimal axillary and pubic hair was present and she had Tanner stage II mammary development. Hormone analysis showed high gonadotropins and low estradiol. Magnetic resonance images revealed a small-sized uterus and absent ovaries. Her peripheral blood karyotype analysis showed a 46, XX normal karyotype. We suspected ovarian dysgenesis and performed a diagnostic laparoscopy. Laparoscopic findings were of a normal uterus and normal fallopian tubes bilaterally. The left ovary was a streak gonad and the right was hypoplastic. She is currently receiving hormonal replacement therapy using estradiol patches. A progestin drug will be added later. We concluded that diagnostic laparoscopy for patients with ovarian dysgenesis is a beneficial to understand and evaluate this disease.

[Adv Obstet Gynecol, 73(1) : 17-21, 2021 (R3.2)]

Key words : ovarian dysgenesis, ovarian amenorrhea, laparoscopy

緒 言

卵巢性の原発性無月経は染色体異常を有する症例が多く、ゴナドトロピン高値、エストロゲン低値を示し、原発性無月経のうち約半数を占める¹⁾。原因として、染色体異常の他、放射線治療および抗がん剤投与、外科的切除などによる二次性卵巢障害が挙げられる²⁾。なかでもTurner症候群等の染色体異常を有するものは約40%を占め³⁾、上記既往のない原発性の卵巢性無月経はきわめてまれである。一方、卵巢形成不全は、「卵巢の発生・分化過程の障害により機能異常を来した状態」と定義され⁴⁾、診断基準は臨床症状・血液検査所見からのみなるが、実際の卵巢の形態については言及されていない。今回われわれは、卵巢性の原発性無月経に対して卵巢形成不全を疑い、腹腔鏡検査を施行し、左右差のある卵巢形態を把握した1例を経験したので報告する。

症 例

症例は18歳、未妊、二絨毛膜二羊膜性双胎の第1子として出生した。双胎同胞女性の初経は12歳時にみられた。既往歴に特記事項はなかった。18歳まで無月経であることを主訴に前医を受診した。経直腸超音波検査で両側卵巢は同定困難であり、血液検査で黄体化ホ

ルモン (LH) 26.5 mIU/ml、卵胞刺激ホルモン (FSH) 89.7 mIU/ml、エストラジオール (E₂) 10.0 pg/ml未満であり、卵巢性原発性無月経が疑われ、精査加療目的に当科紹介受診となった。当科初診時は、身長156.9 cm、体重59.3 kg、BMI 24.1、特異顔貌を認めなかった。外性器は正常女性型、乳房・外陰部ともにTanner分類II度の発育を認めた。血液生化学検査所見で、甲状腺機能はTSH 1.10 μ IU/ml、fT3 2.9 pg/ml、fT4 1.1 ng/dlと異常を認めなかった。LH 40.87 mIU/ml、FSH 95.99 mIU/ml、E₂ 5.0 pg/ml未満とゴナドトロピン高値、エストロゲン低値を認めた。抗ミューラー管ホルモン値は0.01 ng/ml未満であった。染色体検査は、G分染法で46,XXであった。単純MRI検査では、子宮体部の長径は28.0 mm、横径は39.7 mm、前後径は16.9 mm、子宮頸管長は27 mm、子宮内膜は線状の構造を認め、子宮は年齢に比し未成熟であったが、正常構造を認めた。両側卵巢は同定困難であった (図1)。骨塩量測定検査は、BMD 0.810 g/m²、YAM値 80%であった。以上の検査より、無月経の原因として卵巢形成不全を疑った。卵巢形態をより詳細に把握することを目的に患者および家族の同意を得て腹腔鏡検査を施行した。全身麻酔下に臍部からクロ-

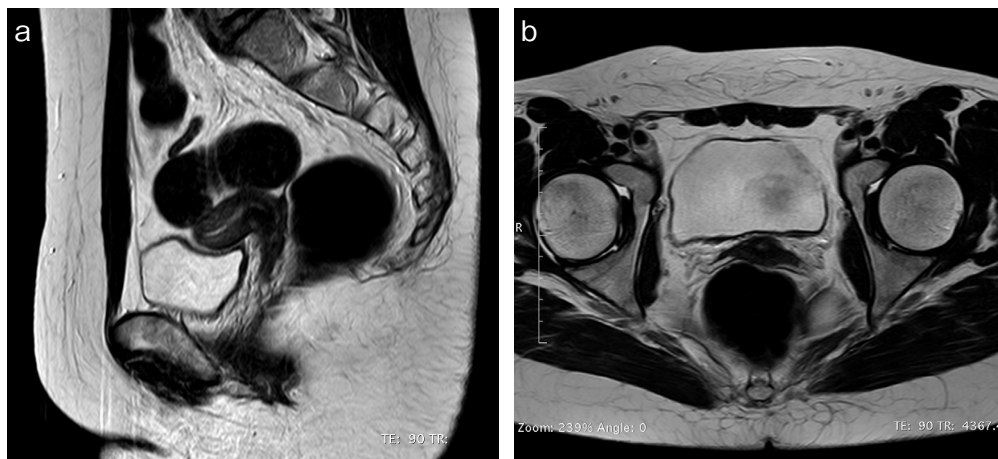


図1 骨盤MRI検査

(a) T2強調像矢状断, (b) T2強調像水平断

子宮内膜・筋層ともに正常構造を認めるが、卵巢様構造は両側ともに認めなかった。

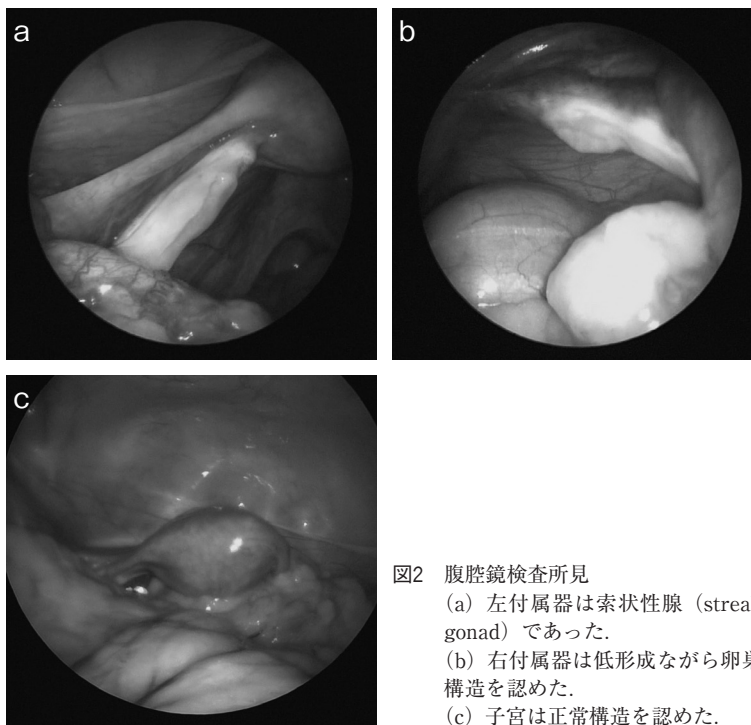


図2 腹腔鏡検査所見

- (a) 左付属器は索状性腺 (streak gonad) であった.
- (b) 右付属器は低形成ながら卵巢構造を認めた.
- (c) 子宮は正常構造を認めた.

ズド法で3 mmトロッカーを留置し、腹腔内にスコープを挿入した。左側腹部に3 mmトロッカーを挿入した。ヘガール頸管拡張器 (No.1) を用いて子宮を操作した。子宮は鳩卵大で正常構造を認め、両側子宮円靱帯、卵管、卵管采は正常構造であった。左卵巢は索状構造のみ認めたが、右卵巢は低形成ながら小指頭大の白色の卵巢を想起する構造物を認めた (図2)。残余卵巢の減少を危惧し生検は施行しなかった。以上より、卵巢形成不全と診断した。術後経過は良好で、検査後3日目に退院となった。腹腔鏡検査13日後からエストロゲン補充療法を開始した。Kaufmann療法へ移行し、将来的に妊娠希望時点で卵巢機能を再評価の予定をしている。

考 察

卵巢形成不全の本邦での有病率は55,000～700,000万人に1人と推定されており、非常にまれである。症状は原発性無月経や二次性徴遅延が挙げられ、診断は臨床症状 (思春期徴候の遅延) および血液検査所見 (血清ゴナドトロピン高値・血清E2低値～基準値以内) のみで行わ

れている⁴⁾。生殖予後については重症度により多様であり、性ホルモンの補充を必須とする症例から妊孕性を保持する症例まで幅広いとされている⁵⁾。本症例では、腹腔内所見で左側は索状構造のみ有する状態 (索状性腺) であったが、右側は低形成ながら卵巢様構造を認めた。また、本症例の子宮体部の体積はMRI検査での計測値をSalardiらの報告で用いられている公式に当てはめると9.8 cm³となる⁶⁾。これは同報告による11歳の思春期女兒の平均値に相当する大きさであり、小児期の子宮からは一定程度のエストロゲン刺激による発育が見られたものと考えられ、身体所見でTanner分類II度の発育が見られたことを支持するものであった。これらの所見を踏まえると、本症例は40歳未満の高ゴナドトロピン性無月経と定義される⁷⁾。早発卵巢不全 (POI) の病態にも当てはまる。POIの機序としては卵胞の機能不全と卵胞の枯渇が挙げられ、染色体異常や自己免疫異常が原因となるとされるがPOIの病因は不明である⁸⁾。本症例のように事前のMRI検査のみでは卵巢形成の

有無が不明な場合、腹腔鏡検査を行うことで卵巢形態をより把握することが可能となる。同様に46, XXで無月経の原因となる既往のない卵巢性の原発性無月経を呈した患者に腹腔鏡検査を行ったMuratらの症例報告⁹⁾と比較すると、子宮の發育は本症例のほうが良好であり、同じ原発性無月経を呈していてもそれまでの卵巢機能には差異がある可能性が考えられる。MRI検査等の画像検査では全くの無形成である索状性腺と低形成や萎縮した卵巢であるかの形態を鑑別するには限界がある。腹腔鏡での観察はこれらの鑑別を可能にし、さらには生検を行うことも可能である。組織学的に原始卵胞の有無を評価することで、病態や妊孕性獲得の可能性の把握に有用である¹⁰⁾。Massinらは卵巢形成不全の患者に対し、卵巢の生検を推奨している。その理由として彼らは、その病因の決定とともに将来in vitro maturationの技術を用いた未熟卵の体外での成熟により将来の妊娠が可能となる可能性について考察している¹¹⁾。一方で、POI症例において3-5 mmの卵巢組織を生検し、病理学的検査で卵胞の存在が確認されなかった場合でも妊娠に至ったという報告もあり¹²⁾、卵巢生検部位に卵胞がみられない場合に卵巢機能を過小評価してしまう可能性や、生検により残存卵胞を減らしてしまう可能性が生検のデメリットとして考えられる。またPOI患者に対して、細径腹腔鏡での観察所見と卵巢の生検所見を対比した報告によると、卵巢の厚さが1 cm以下に萎縮した症例では生検により組織学的に卵胞を証明できた症例は8.7%であったとしている¹³⁾。本症例では卵巢を認めた場合には生検も考慮していたが、術中所見で片側卵巢は索状性腺であり、もう一方の卵巢も小指頭大と小さく、生検による残存卵巢の縮小のデメリットを考慮し生検を実施しなかった。生検を実施すべきか否かについては、個々の症例ごとに検討する必要があると考えられた。

原発性無月経ではTurner症候群をはじめとする卵巢性無月経が半数を占める。この場合、性腺機能低下症と区別される。また、2次性徴

が正常にみられるにもかかわらず、月経発来がないものではMuller管形成異常や腔閉鎖、処女膜閉鎖等を疑う¹⁴⁾。思春期における卵巢性無月経は胎生期における卵胞形成不全または病的に卵胞プール減少することによって起こるとされる。卵巢内の残存卵胞数が1000個以下になると原始卵胞の活性化が生じなくなり、發育卵胞が消失し、結果として排卵障害をきたす。卵胞の減少により顆粒膜細胞で産生されるエストロゲンが不足し、その結果下垂体へのネガティブフィードバックによりゴナドトロピン産生が増加する¹⁵⁾。よって、卵巢性無月経は血液検査ではゴナドトロピン高値・エストロゲン低値を呈する。卵巢性無月経を呈する原因としては、染色体や遺伝子異常、自己免疫疾患、医原性(放射線治療・化学療法・外科的切除など)が挙げられる。卵巢性無月経をきたす疾患は、他に特徴づけられる症状や併存疾患を有しており、本症例のように46, XXにもかかわらず原発性の卵巢性無月経を呈するものはまれであり、同胞内発症や孤発例の報告^{9,16)}が少数存在するが、いずれも原因については不明とされている。

卵巢形成不全の原因として、未分化生殖腺の形成障害や卵巢形成過程での障害が考えられる^{17,18)}。片側卵巢の形成不全では成人期や幼少期における無症候性の捻転、または胎児期における捻転等が考えられている¹⁹⁾。本症例では左右差があるものの両側卵巢の無形成～低形成を認めており、未分化生殖腺の形成から障害されている可能性が考えられた。しかし将来の妊孕性については、本症例を早発卵巢不全と捉える場合には、間欠的に卵巢機能が改善し妊娠成立に至る可能性が低いながら存在する^{8,12)}。初期發育卵胞を培養により發育誘導するIn Vitro Activation (IVA) 等の技術も研究段階ながら進歩してきており²⁰⁾、このような症例に対する管理治療指針の策定に向けて、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

結 語

46, XX女性における卵巢形成不全の症例を経験した。従来、卵巢形成不全と一括に診断さ

れてきた症例に対して腹腔鏡検査を行うことは、より詳細な卵巣形態の評価や病態把握のために有用である可能性があり、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

参考文献

- 1) 岡井 崇, 綾部琢哉: 標準産婦人科学第4版. p53-54, 医学書院, 東京, 2011.
- 2) 日本女性医学学会 (編): 女性医学ガイドブック思春期・性成熟期編2016年度版. p35-38, 金原出版, 東京, 2016.
- 3) 三宅 侃, 森重健一郎, 谷澤 修: 産婦人科 Clinical Date 婦人科 原発性無月経の原因. 産と婦, 60: 152-153, 1993.
- 4) 小児慢性特定疾病情報センター: 64卵巣形成不全概要 (日本小児内分泌学会, Ver.1.0, 2014.)
- 5) 中塚幹也: 産婦人科領域における難病を考えるー新たに成立した難病法の視点から [小児慢性特定疾患] 11. 卵巣形成不全. 産と婦, 84: 836-839, 2017.
- 6) Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, et al.: Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child*, 60: 120-125, 1985.
- 7) Panay N, Kalu E: Management of premature ovarian failure. *Best Pract res Clin Obstet Gynaecol*, 23: 129-140, 2009.
- 8) Lawrence M: Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*, 360: 606-614, 2009.
- 9) Murat D, Kazim G, Mustafa U, et al.: A rare case of rudimentary uterus with absence of both ovaries and 46, XX normal karyotype without mosaicism. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 47: 84-86, 2008.
- 10) Pertusa S, Palacios A: 46 XX pure gonadal dysgenesis: an infrequent cause of primary amenorrhoea. *BMJ Case Rep*, 2009.
- 11) Massin N, Czernichow C, Thibaud E, et al.: Idiopathic premature ovarian failure in 63 young women. *Horm Res*, 65: 89-95, 2006.
- 12) Biet M, Bachelot A, Bissauge E, et al.: Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 3864-3872, 2011.
- 13) Abe N, Takeuchi H, Kikuchi I, et al.: Effectiveness of microlaparoscopy in the diagnosis of premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol Res*, 32: 224-229, 2006.
- 14) 日本女性医学学会 (編): 女性医学ガイドブック思春期・性成熟期編2016年度版. p24-29, 金原出版, 東京, 2016.
- 15) 河村和弘, 河村七美: 卵巣性無月経の診断と対応, ホルモンと臨床, 63: 89-93, 2015.
- 16) Vesely DL, Bower RH, Kohler PO, et al.: Familial ovarian dysgenesis in 46, XX females. *Am J Med Sci*, 280: 157-166, 1980.
- 17) Osvaldo M, Mutchinick, Juan J, et al.: A rare case of gonadal agenesis with paramesonephric derivatives in a patient with a normal female karyotype. *Fertil Steril*, 83: 201-204, 2005.
- 18) D Gerg, R Grazi, N Kankanala, et al.: Bilateral ovarian maldescent: Unusual cause of infertility -A case report and literature review. *J Obstet Gynecol*, 42: 1038-1041, 2016.
- 19) Uchuyu A, Ozcimen E, Ciftci F.: Unilateral congenital ovarian and partial tubal absence: report of four cases with review of the literature. *Fertil Steril*, 91: 936. e5-8, 2009.
- 20) Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al.: Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110: 17474-17479, 2013.

【症例報告】

帝王切開術後の子宮内腔血液貯留に対する メチルエルゴメトリンマレイン酸塩内服中に 特発性冠動脈解離を生じた1例

大須賀 拓真^{1,2)}, 金本 巨万^{1,3)}, 福谷 優貴¹⁾, 川口 雄亮¹⁾
甲斐 冴¹⁾, 松原 慕慶¹⁾, 三木 通保¹⁾, 藤原 潔¹⁾

1) 天理よろづ相談所病院産婦人科

2) 大阪赤十字病院産婦人科

3) 済生会野江病院産科・婦人科

(受付日 2020/4/1)

概要 特発性冠動脈解離 (spontaneous coronary artery dissection ; SCAD) は急性冠症候群や突然死の原因となるまれな疾患であるが、妊娠～産褥期の心筋梗塞の主要な原因である。帝王切開時に卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術を行い、術後に特発性冠動脈解離を生じた症例を報告する。症例は37歳、2妊1産。妊娠経過は良好で、既往帝王切後妊娠、左卵巣嚢腫に対し妊娠38週で選択的帝王切開術、左卵巣嚢腫摘出術を施行した。病理組織診断は卵巣子宮内膜症性嚢胞であった。術後29日目の健診で子宮腔内の血液貯留が多く、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩の内服を開始した。術後33日目に胸背部不快感、嘔吐を機に当院を受診した。心電図変化はないが、経胸壁超音波検査で下壁の壁運動低下があり、CK・CK-MB・TNTの上昇を認めた。冠動脈攣縮による心筋梗塞も鑑別に上がったが、冠動脈造影検査で右冠動脈の辺縁が滑らかなびまん性狭窄像を認めることとニトログリセリンで狭窄が改善しないことによりSCADと判断した。メチルエルゴメトリンマレイン酸塩の内服は中止し、保存的加療により経過良好であった。次回妊娠時には、SCAD再発のリスクがあるため避妊と卵巣子宮内膜症性嚢胞術後再発予防とを目的にホルモン療法が考慮されたが、SCADの発症に女性ホルモンとの関連が示唆されているため使用しなかった。妊娠～産褥期の胸痛の鑑別診断として特発性冠動脈解離があり、心臓専門医との集学的医療チームで介入することや長期的なヘルスケアが必要であると考えられた。

〔産婦の進歩73 (1) : 22-27, 2021 (令和3年2月)〕

キーワード：特発性冠動脈解離，妊娠，産褥期，生殖可能年齢，女性ヘルスケア

【CASE REPORT】

Spontaneous coronary artery dissection during oral administration of methylergometrine maleate for uterine blood retention after cesarean section : a case report

Takuma OHSUGA^{1,2)}, Naokazu KANAMOTO^{1,3)}, Yuki FUKUTANI¹⁾, Yusuke KAWAGUCHI¹⁾
Sayaka KAI¹⁾, Motonori MATSUBARA¹⁾, Michiyasu MIKI¹⁾ and Kiyoshi FUJIWARA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Tenri Hospital

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

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Noe Hospital

(Received 2020/4/1)

Abstract Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a rare cause of acute coronary syndrome or sudden death and often remains undetected. However, SCAD is closely associated with myocardial infarction during pregnancy and in the postpartum period. We report the case of a patient who developed SCAD after undergoing cesarean section. A 37 year old woman (G2P1) underwent elective cesarean section at 38 weeks of pregnancy for previous cesarean section and cystectomy for an ovarian endometriotic cyst. She returned to

our hospital 33 days after the operation with complaints of chest and back discomfort and vomiting. Blood test revealed elevated CK, CK-MB, and troponin T levels. Echocardiography showed decreased inferior wall motion; however, the electrocardiogram revealed no changes. She was diagnosed with SCAD based on the outcomes of coronary angiography that revealed the presence of a diffuse smooth stenosis in the right coronary artery that could not be relieved by administering nitroglycerin into the coronary artery. Methylergometrine maleate was administered orally to relieve uterine blood retention at the onset of SCAD, but it was discontinued because of the possible association of coronary vasospasm with SCAD. Her symptoms were subsequently treated with conservative treatment and she was recommended contraception owing to the risk of recurrence. In such cases, hormonal therapy is recommended to prevent the recurrence of ovarian endometrial cyst in the long term; however, the possible association of SCAD with female hormones should be taken into consideration. In conclusion, SCAD is a rare but important cause of acute coronary syndrome among women of reproductive age. Therefore, obstetricians and gynecologists must collaborate with cardiologists starting from the acute phase to manage the long-term health of such patients.

[Adv Obstet Gynecol, 73 (1) : 22-27, 2021 (R3.2)]

Key words : spontaneous coronary artery dissection, pregnancy, postpartum period, reproductive age, women's health care

緒 言

特発性冠動脈解離 (spontaneous coronary artery dissection ; SCAD) は、急性冠症候群や突然死の原因となるまれな疾患でありしばしば見逃されるが、妊娠～産褥期の心筋梗塞と関連が大きい。今回われわれは、37歳で帝王切開・卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術の術後33日目に発生した分娩後SCADに対し保存的治療を行った症例を経験した。

症 例

37歳女性、2妊1産、身長165 cm、体重57 kg、BMI 20.9。初回妊娠時は辺縁前置胎盤に対し帝王切開術を施行された。既往歴では、25歳時に発作性上室性頻脈に対しアブレーションを施行され、31歳時に虫垂炎に対して手術を施行された。喫煙や飲酒の習慣はなく、特記すべき家族歴、アレルギー、服薬歴はなかった。今回自然妊娠し、妊娠初期に2 cm大の左卵巣嚢胞を指摘された。初期に切迫流産に対しピペリドレート塩酸塩を投与された以外は、妊娠経過は順調だった。既往帝王切開妊娠のため妊娠38週に選択的帝王切開術を施行された。左卵巣は胡桃大に腫大し、子宮後壁に癒着していた。左卵巣嚢腫摘出術も同時に施行し、病理診断は卵巣子宮内膜症性嚢胞だった。術後経過は良好であったが、術後7日目の診察で赤色の悪露流出があり、子宮腔内の血液貯留が多く、術後7～13日目にメチ

ルエルゴメトリンマレイン酸塩0.125 mg 3錠分3を内服した。術後8日目に退院した。術後29日目の1カ月健診でも子宮腔内の血液貯留が多く、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩0.125 mg 3錠分3を追加で7日分処方された。術後33日目に胸背部不快感、嘔気、嘔吐を訴え、当院の救急外来を受診した。来院時診察では、意識清明、体温37.4℃、血圧142/89 mmHg、脈拍72 bpm、SpO₂ 99% (room air)、胸部・腹部診察所見は異常なかった。12誘導心電図 (図1) と胸部レントゲンは異常なかった。血液検査では白血球12500/ μ l、CK 586 U/l、CK-MB 62 U/l、TNT 0.53 U/l、CRP 0.24 mg/dlと上昇を認めた (表1)。経胸壁心臓超音波検査では、下壁、後壁に中等度の壁運動低下を認めた。胸部症状、心筋マーカー上昇、炎症反応上昇から、心筋炎や急性冠症候群が疑われたため、同日に緊急冠動脈造影検査が施行された。冠動脈造影検査では右冠動脈にびまん性で辺縁が滑らかな狭窄を認め、中間部50%狭窄、遠位部75%狭窄、後側壁99%狭窄だった。ニトログリセリン冠動脈内投与で狭窄は改善せず、特発性冠動脈解離と診断した。血管内超音波検査は病変への迷入のリスクを考慮して施行しなかった (図2)。循環動態が安定していたため血行再建術は行われなかった。心筋マーカーが上昇していたため急性冠症候群の治療に準じヘパリンナトリウム、ニコランジルを

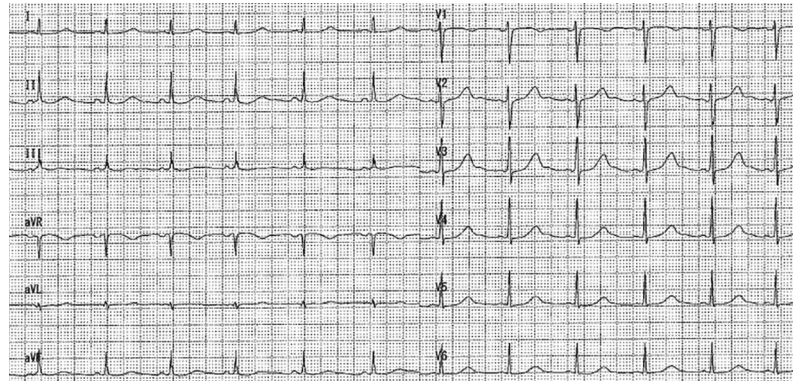


図1 入院時の12誘導心電図所見
ST-T変化を含め異常なし。

表1 入院時血液検査所見

白血球, CRP, CK, CK-MB, トロポニンTの上昇を認めた。

WBC	12500 / μ l	CRP	0.24 mg/dl	CK	586 U/l
Neut	7730 / μ l	Alb	4.1 g/dl	CK-MB	62 U/l
RBC	501万 / μ l	TP	8.3 g/dl	Cre	0.4 mg/dl
Hb	12.8 g/dl	T-Bil	1.2 mg/dl	BUN	7.6 mg/dl
Hct	80.8 %	AST	45 U/l	UA	3.2 mg/dl
Plt	24.9万 / μ l	ALT	17 U/l	Na	138 mmol/dl
PT	12.4 秒	LDH	232 U/l	K	3.6 mmpl/dl
APTT	28.4 秒	ALP	249 U/l	Cl	102 mmol/dl
D-dimer	0.8 μ g/ml	AMY	75 U/l	Ca	8.7 mg/dl
LAC	1.5 mmol/l	Glu	130 mg/dl	TNT	0.53 U/l

開始された。メチルエルゴメトリンマレイン酸塩は冠攣縮を誘発するため中止された。入院2日目に頭痛が強いためニコランジルは終了された。長期的な再発予防目的に、アスピリン、エナラプリルが開始された。強い授乳希望があり比較的安全な薬剤が選択された。 β ブロッカーは心臓超音波検査でglobal ejection fractionが保たれていたため導入しなかった。入院7日後の右冠動脈造影検査では右冠動脈の狭窄は中間部50%，遠位部50%，後側壁枝50%に改善していた(図3)。治療過程であり血管内超音波検査は意義が少ないため施行しなかった。CK, CK-MB, TNTは順調に低下した(図4)。不整脈や心不全などの合併症なく経過良好で、入院

9日目に退院した。退院5カ月後の冠動脈CTでは狭窄や石灰化を認めなかった。退院8カ月後に胸背部痛あり受診した。ニトログリセリン0.3 mg舌下投与で改善なかったが、心電図や経胸壁心臓超音波検査は著変なく、心筋マーカーの上昇なく心筋梗塞は可能性が低いと考えられた。胸背部痛は同日に軽快し外来経過観察とされた。その後再発は認めていない。本症例では、血液検査で全身性エリテマトーデスを疑う異常や造影CTで線維性異形成に典型的な腎動脈狭窄は認めず、Ehlers-Danlos症候群やMarfan症候群を疑う臨床所見はなかった。

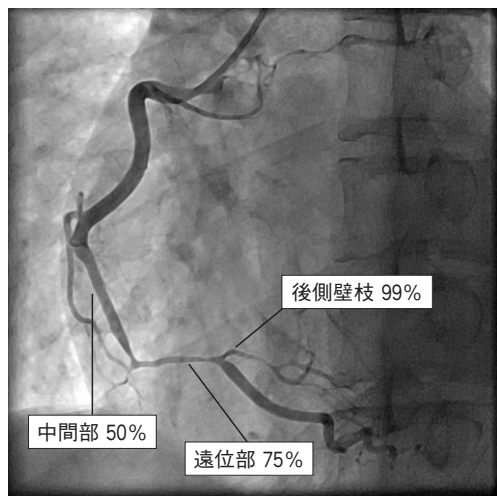


図2 入院時の冠動脈造影検査 右冠動脈
右冠動脈の中間部、遠位部、後側壁枝に解離を疑う狭窄を認めた。

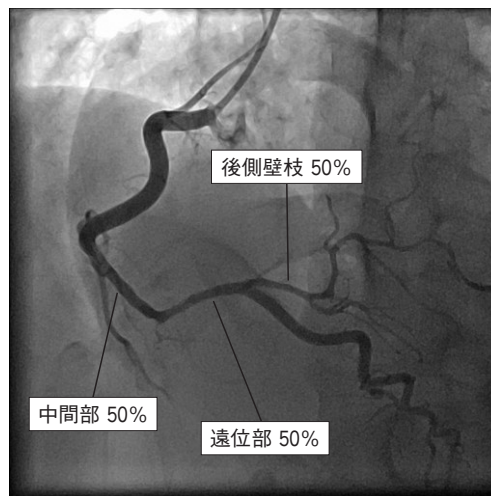


図3 入院7日後の冠動脈造影検査 右冠動脈
冠動脈解離による狭窄は改善傾向を認めた。

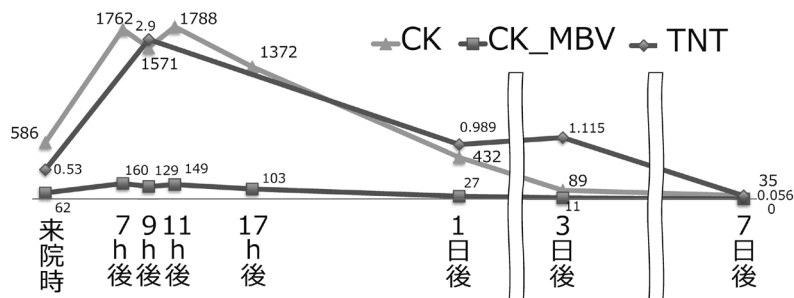


図4 入院後血液検査の経過
CK, CK-MB, トロポニンT (TNT) は順調に低下した。

考 察

特発性冠動脈解離 (spontaneous coronary artery dissection: SCAD) は、非外傷性・非医原性に生じた冠動脈壁中膜内血腫が血管内腔を圧排し血流障害をきたす疾患であり、急性冠症候群や突然死の原因となる¹⁾。急性冠症候群の原因のうち、SCADは0.2%程度と非常にまれであるが²⁾、30代後半～50代の女性に比較的多く²⁻⁴⁾、50歳未満の女性の心筋梗塞の原因の1/4程度を占める⁵⁾。SCADはST上昇型心筋梗塞が49%、非ST上昇型心筋梗塞が44%、不安定狭心症が7%³⁾である。SCADは妊娠・出産との関連が以前より指摘されており、脂質異常症、

高血圧、糖尿病、喫煙などの冠危険因子と関連は比較的少ないといわれている^{3,6)}。SCADの診断は冠動脈造影検査で行うのが一般的である。解離部は血管壁が脆弱であり、血行再建は失敗率や合併症率が高く³⁾技術的に難しいため治療は原則保存的療法が望ましいとされている。進行性の虚血や血行動態の破綻が見られる場合などは血行再建を考慮する⁷⁾。数年以内にSCADが再発する率は高く (13.1～17%^{3,7)}、10年以内の心イベント (死亡、再発、心筋梗塞、鬱血性心不全) のリスクは47.4%と高い³⁾。保存的加療には標準治療はなく、アテローム性動脈硬化の急性冠症候群に準じて管理されていること

が多い。急性期を脱した後も長期の管理が必要であり、薬剤はアスピリン、 β ブロッカー、クロピドグレル、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、スタチンなどを用いる。

本邦の2010～2016年の妊産婦死亡の原因疾患のうち、心筋梗塞・心筋障害は0.9%であり⁸⁾、SCADが含まれているかは詳細不明であるが、妊娠・産褥期に発症する急性冠症候群の原因の1つにSCADがあることは念頭におく必要がある。妊娠中の心筋梗塞の頻度は約6.2/10万だが⁹⁾、妊娠関連の急性心筋梗塞の原因うちSCADが27～43%程度を占める^{10,11)}と報告されている。寒河江らによる本邦のSCAD174症例についての研究では、SCAD全体のうち6.0%は妊娠中発症、20.9%は分娩後発症であった⁶⁾。Paratzらによる妊娠関連SCADのシステマティックレビューでは、2006年～2016年において、平均発症年齢は34.1(±4.9)歳、分娩後発症が76.3%で多く分娩後日数の中央値は11.5[7-21]日、妊娠中発症は23.7%で妊娠週数の中央値は34[32-36]週と妊娠第三半期に多かった¹²⁾。また、多産はSCADのリスクである⁴⁾。妊娠関連SCADの予後は、1960～86年には治療介入前の死亡が大半で、母体死亡率85%、胎児死亡率50%と不良であった。その後SCADの管理方法は劇的に変化し、現在は緊急冠動脈造影検査による診断が普及し、保存的加療が第一選択、経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術などの血行再建が第二選択で、血栓融解療法が選択されることは少なくなった。2006～2016年では母体死亡率は4%、胎児死亡率0%と著明に改善している¹²⁾。

本症例は産後の発症であり、まず救急外来を受診されているが、産婦人科外来で胸痛を主訴に来院されることも想定される。若年女性（とくに妊娠～産褥期）の胸痛は、SCADを鑑別診断に挙げ、心電図に異常がなくとも心筋マーカー検査などを考慮すべきである。急性冠症候群を疑う所見があれば速やかに循環器内科にコンサルトすべきである。

SCADの発症要因や機序は明確でない。線維筋性異形成や⁴⁾ Ehlers-Danlos症候群Ⅳ型、

Marfan症候群などの結合組織疾患、全身性エリテマトーデスなどの炎症性疾患との関連も指摘されているが、本症例ではいずれも関与はないと考えられる。妊娠によりSCADのリスクが上昇する理由として、女性ホルモンによる機序や力学的な機序が提唱されている。過剰なプロゲステロンが弾性繊維の配列異常、基質酸性ムコ多糖体の欠損、コラーゲン合成の障害などに関連することや、エストロゲンが関与するマトリックスメタロプロテアーゼの放出が中膜の囊胞性壊死を惹き起こすことによって、冠動脈中膜の脆弱性を惹き起こす¹³⁾。力学的な機序としては妊娠・産褥期の心拍出量増大による血管壁へのshear stressの増大^{14,15)}、循環血漿量や血圧の変動との関連が考えられる。本症例は発作性上室性頻脈に対しアブレーションの既往があるが、関連を示唆する文献は見当たらなかった。

なお、本症例ではメチルエルゴメトリンマレイン酸塩の内服をしていたため、心筋梗塞の原因としてSCADと冠攣縮の鑑別が必要であった。メチルエルゴメトリンマレイン酸塩の静注による心筋梗塞の報告は散見されるが、内服による冠動脈攣縮で心筋梗塞に至ることは非常にまれである¹⁶⁾ことを踏まえ、本症例では冠動脈造影検査での辺縁が滑らかなびまん性狭窄像とニトログリセリンで狭窄が改善しないことをもってSCADと判断した。また、因果関係を示すものではないが冠動脈攣縮とSCAD発症との関連を示唆する報告があり¹⁷⁾、冠動脈攣縮を誘発するメチルエルゴメトリンマレイン酸塩は至急に中止すべきである。本症例でもメチルエルゴメトリンマレイン酸塩による影響は完全には否定できないため、今後SCADの病因に関するさらなる研究が必要と考えられる。

また、本症例は産婦人科医による急性期だけでなく長期的なヘルスケアが必要と考えられた。授乳とSCAD発症の関連を示唆する報告もあるが、因果関係は明らかでなく、本症例では授乳希望が強いこともあり継続した。妊娠関連SCADに対して使用する薬剤は、胎児や乳児への影響を考慮して選択すべきであり、産婦人科

医を含めた集学的医療チームで判断する。長期的には、次回妊娠時のSCAD再発のリスクがあるため^{3,13)}、リスクを強調した上で避妊の指導をすべきである。挙児希望が強い場合は、冠動脈CT検査などでSCADの治癒を確認後、妊娠前から妊娠全期間を通して心臓専門医と周産期専門医による集学的治療が必要である¹⁸⁾。次回妊娠時の分娩様式についての一定の見解はないが、症例毎に検討が必要と考えられる。本症例では、当面の挙児希望はなく避妊を指導する方針とした。また、本症例は卵巣子宮内膜症性嚢胞の術後であるため、再発予防と避妊を兼ねてホルモン療法が考慮されたが、冠動脈疾患の既往がある場合はOC・LEPは禁忌であり、プロゲステン全身投与は血管壁の脆弱化の可能性があり避けるべきという報告もあり^{13,18)}、使用しなかった。避妊については、子宮内避妊具やコンドームなどその他の方法を勧める方針とした。

結 論

帝王切開・卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術後に生じた特発性冠動脈解離の症例を経験した。生殖年齢女性の急性冠症候群や突然死の原因としてまれではあるが、冠動脈解離があり心臓専門医との集学的医療チームで介入することや長期的なヘルスケアが必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Basso C, Morgagni GL, Thiene G : Spontaneous coronary artery dissection : a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart*, 75 : 451-454, 1996.
- 2) Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, et al. : Spontaneous coronary artery dissection : a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 74 : 710-717, 2009.
- 3) Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. : Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*, 126 : 579-588, 2012.
- 4) Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. : Spontaneous coronary artery dissection : association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*, 7 : 645-655, 2014.
- 5) Saw J, Aymong E, Mancini GB, et al. : Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol*, 30 : 814-819, 2014.
- 6) 寒河江 優, 石上 友, 石川 利, 他 : 原発性冠動脈解離の臨床像. *心臓*, 47 : 690-699, 2015.
- 7) Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. : Spontaneous coronary artery dissection : revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*, 7 : 777-786, 2014.
- 8) 日本産婦人科医会 : 妊産婦死亡報告事業 : 2010年～2016年に集積した事例の解析結果. 2018.
- 9) James AH, Jamison MG, Biswas MS, et al. : Acute myocardial infarction in pregnancy : a United States population-based study. *Circulation*, 113 : 1564-1571, 2006.
- 10) Roth A, Elkayam U : Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*, 52 : 171-180, 2008.
- 11) Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. : Pregnancy-associated acute myocardial infarction : a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*, 129 : 1695-1702, 2014.
- 12) Paratz ED, Kao C, MacIsaac AI, et al. : Evolving management and improving outcomes of pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection (P-SCAD) : a systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 18 : 1-6, 2018.
- 13) Bitting CP, Zumwalt RE : Repeat Coronary Artery Dissection in Pregnancy : A Case Report and Review of the Literature. *J Forensic Sci*, 62 : 1389-1394, 2017.
- 14) Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, et al. : Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*, 130 : 1915-1920, 2014.
- 15) 和田 美, 鬼塚 久, 久保 恵, 他 : 産褥期発症の特発性冠動脈解離による急性心筋梗塞に対して冠動脈ステント留置術を行った1例. *心臓*, 45 : 1577-1583, 2013.
- 16) de Labriolle A, Genée O, Heggs LM, et al. : Acute myocardial infarction following oral methyl-ergometrine intake. *Cardiovasc Toxicol*, 9 : 46-48, 2009.
- 17) 和田 達, 日浅 芳, 原田 道, 他 : 原発性冠動脈解離の2例. *心臓*, 19 : 739-745, 1987.
- 18) Naderi S : Spontaneous Coronary Artery Dissection and Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 19 : 69, 2017.

【症例報告】

ジエノゲスト内服中にカプセル内視鏡が滞留し 腸閉塞となった小腸子宮内膜症の1例

花田 哲郎, 上田 匡, 家村 洋子, 高折 彩
李 泰文, 岩見 州一郎, 金 共子, 藤田 浩平

大津赤十字病院産婦人科

(受付日 2020/4/15)

概要 小腸子宮内膜症は稀少部位内膜症の1~3%程度を占める希少な疾患であるが、粗大な病変の場合には狭窄や腫瘍の圧迫によって腸閉塞の原因となり、外科的切除が必要となることがある。今回われわれは、ジエノゲスト内服中に小腸子宮内膜症が増大し、カプセル内視鏡が嵌頓する症例を経験したので報告する。症例は50歳女性、右卵巢腫瘍の精査目的に当科紹介となったが、画像検査で右卵巢チョコレート嚢胞と小腸子宮内膜症が疑われる小腸腫瘍を認めた。慢性骨盤痛に対しジエノゲストの内服を開始した後、小腸腫瘍の評価のため消化管開通性確認用カプセル（パテンシーカプセル）の腸管通過確認後にカプセル内視鏡を行った。しかし、カプセル内視鏡内服後に腸閉塞症状を呈し、CTで小腸腫瘍の増大およびカプセル内視鏡の嵌頓を認めた。イレウス管による保存的加療では症状が改善せず、ダブルバルーン内視鏡による狭窄部の拡張も困難であったため、カプセル内視鏡内服後10日目に開腹手術を行い、腸閉塞解除術（狭窄部を含む小腸および回盲部切除術）および両側付属器切除術を行った。術後病理組織診は腫瘍内部に新鮮出血を伴う小腸子宮内膜症と両側卵巢チョコレート嚢胞の診断であり、ジエノゲスト内服によって小腸子宮内膜症で出血が起こり、短期間で腫瘍サイズが増大し小腸狭窄が増悪したことで、カプセル内視鏡が嵌頓した可能性が示唆された。粗大な小腸子宮内膜症が疑われる症例では、ジエノゲスト内服中にパテンシーカプセルによる腸管通過性が示されたとしても小腸の通過性が増悪する可能性があるため、カプセル内視鏡の適応および施行には注意が必要であると考えられた。〔産婦の進歩73（1）：28-34，2021（令和3年2月）〕

キーワード：小腸子宮内膜症，ジエノゲスト，カプセル内視鏡，パテンシーカプセル，腸閉塞

【CASE REPORT】

A case of small intestinal endometriosis with intestinal obstruction due to stagnation of the capsule endoscope during dienogest medication

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

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Otsu Hospital

(Received 2020/4/15)

Abstract Small intestinal endometriosis is a relatively rare disease among rare site endometriosis, but in the case of large mass, stenosis or compression of the mass may cause intestinal obstruction and require surgical resection. In the present case, we experienced a case of increased small intestinal endometriosis during medication of dienogest and capsul endoscopy incarceration. A 50-year-old woman with a small intestinal tumor suspected to be bilateral ovarian chocolate cysts and intestinal endometriosis taking dienogest was given a disintegrating patency capsule of the same size as the capsule endoscope to evaluate the gastrointestinal tract openness. After confirmation of passage, the capsule endoscope was performed, and the patient presented with symptoms of intestinal obstruction. CT showed tumor enlargement and capsule endoscopic dislocation. Conservative treatment with the ileus tube did not improve her symptoms, and the search with double-balloon endoscopy and dilatation of the stenosis were not successful, so she underwent ileocecal resection

with the mass and bilateral accessory resection 10 days after capsule endoscopy was performed. Histopathology diagnosed endometriosis of the small intestine, with a fresh bleeding lesion internally, which was thought to be the cause of the rapid growth of the tumor. Small intestinal tumors with suspected endometriosis may show tumor enlargement during intaking dienogest, so capsule endoscopy should be performed with caution even if the patency capsule is passed. [Adv Obstet Gynecol, 73 (1) : 28-34, 2021 (R3.2)]

Key words : small intestinal endometriosis, dienogest, capsule endoscope, patency capsule, intestinal obstruction

緒 言

小腸子宮内膜症は腸管子宮内膜症の約10%で認める比較的まれな疾患であり、保存的治療としてGnRHアゴニストやジェノゲストが使用されるが、腸閉塞症状を呈する場合には外科的切除が必要となることもある¹⁾。今回、ジェノゲストを内服中、小腸子宮内膜症が疑われる粗大な小腸病変に対して小腸原発腫瘍との鑑別のためカプセル内視鏡を行なったところ、カプセル内視鏡の滞留・嵌頓による腸閉塞となり、外科的切除を必要とした症例を経験した。われわれの調べた範囲では、同様の症例の報告はなく、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は50歳3妊2産。閉経未で月経周期は28日で整、既往歴に高血圧と脂質異常症があり、アムロジピンベシル酸塩およびクリノフィブラート内服中であった。不正性器出血および月経時痛・慢性骨盤痛を主訴に近医を受診したところ、卵巣腫瘍が疑われたため精査加療目的に当科紹介となった。初診時の内診所見で子宮の可動性は不良でダグラス窩の圧痛を認め、両側付属器領域に明らかな腫瘍は触知しなかった。経膈エコーで右卵巣に35×28 mmの多房性腫瘍を認め、内部に明らかな充実部は認めなかった。左付属器は不明瞭であった。採血所見は、白血球8700/ μ l, Hb 12.4 g/dl, 血小板 38.0×10^4 / μ l, CRP 1.2 mg/dl, CA125 112.0 U/ml, CA19-9 38.7 U/mlであった。骨盤MRIでは41×29 mmのT1で高信号、T2で高信号と低信号が混在する多房性の右卵巣チョコレート嚢胞を認め周囲との癒着が疑われたが、その他に子宮の頭側にT1で高信号、T2で高信号と低信号が不明瞭に混在した6×4 cm大の嚢胞性腫瘍を認めた(図1)。CTで小腸粘膜下に嚢

胞性腫瘍を認め、腸管子宮内膜症の他に消化管間質腫瘍や神経内分泌腫瘍などの小腸原発腫瘍やリンパ腫などが鑑別に上がったため、消化器内科に紹介したところ精査目的にカプセル内視鏡(capsule endoscopy ; CE)を施行する方針となった。当科からは月経困難症・慢性骨盤痛に対する治療として、月経2日目よりジェノゲスト(2 mg/日)の内服を開始した。初診から1カ月後、CEの通過性を評価する目的でCEと同サイズで崩壊性のあるパテンシーカプセル(patency capsule ; PC)を内服したところ、翌日カプセルは崩壊することなく排泄された。腸管の疎通性は保たれているものと判断し、PC内服後13日目にCE内服を行った。

しかし3日経過してもCEは排泄されず、腹痛・嘔吐の症状出現を認めた。腸閉塞を疑い造影CTを施行したところ、初診時に68.4×38.1 mmであった小腸腫瘍は81.2×40.5 mmに増大を認めており、それに伴い生じた小腸狭窄部にCEが嵌頓したことによる腸閉塞の診断で、緊急入院とした(図2)。入院後、絶食・補液およびイレウス管留置による保存的加療を開始したが、症状は改善せずCE内服後7日目に狭窄部の同定・拡張およびCEの回収目的にダブルバルーン内視鏡施行も回盲弁を超えてすぐの部位で狭窄を認め、狭窄部より口側の検索は不可能で腸閉塞解除はできなかった。保存的加療困難のためCE内服後10日目に消化器外科と共同で開腹手術を行った。開腹所見は、回腸末端部が小腸粘膜下の腫瘍を囲むようにループ状に癒着し、その癒着部に生じた狭窄にCEが嵌頓していた(図3)。右卵巣は鶏卵大に、左卵巣は母指頭大に腫大し内部にチョコレート様の内容液を含んでいた。手術は狭窄部を含む回盲部切除と腸管の吻合を行い、両側付属器切除術を行い終

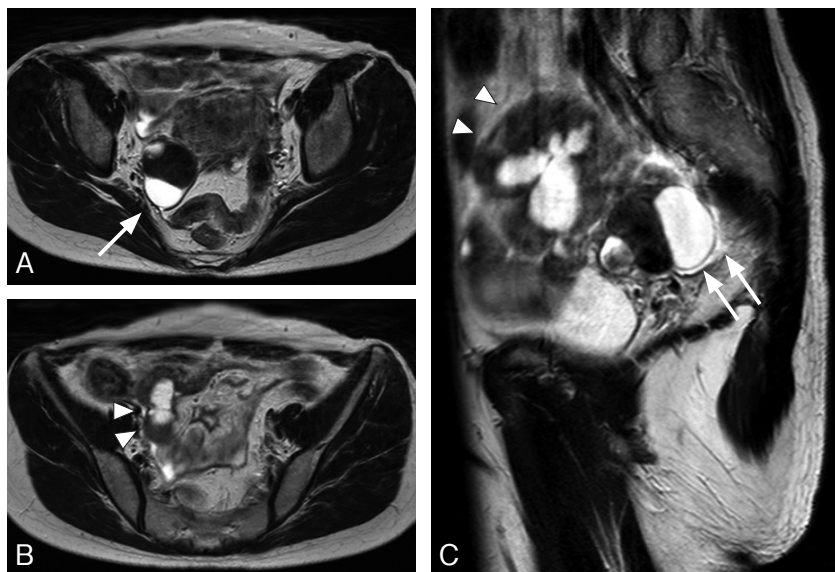


図1 骨盤部単純MRI

A・B：T2WI水平断 C：T2WI矢状断

Aでは右付属器領域に腫瘤性病変を認め、チョコレート嚢胞疑い。

Bでは小腸に近接し不整形な占拠性病変を認め、小腸内膜症病変が疑われる。

C矢状断では右付属器腫瘤（矢印）の頭側かつ腹側に小腸腫瘤（△）が疑われる。



図2 造影CT

A：腸閉塞時の所見。腫瘍近傍で腸管の狭窄を認め、同部位でカプセル内視鏡の嵌頓を認める。腸管は口側で拡張、肛門側で虚脱している。

B：初診時。

C：腸閉塞時。腫瘍の増大を認める。



了した。術後病理組織診断は小腸腫瘍も両側卵巣腫瘍もendometriosisであり、小腸腫瘍内に新鮮な出血を認めた（図4）。術後4日目より食

事再開し、12日目で退院とした。退院後も1年以上問題なく経過している。

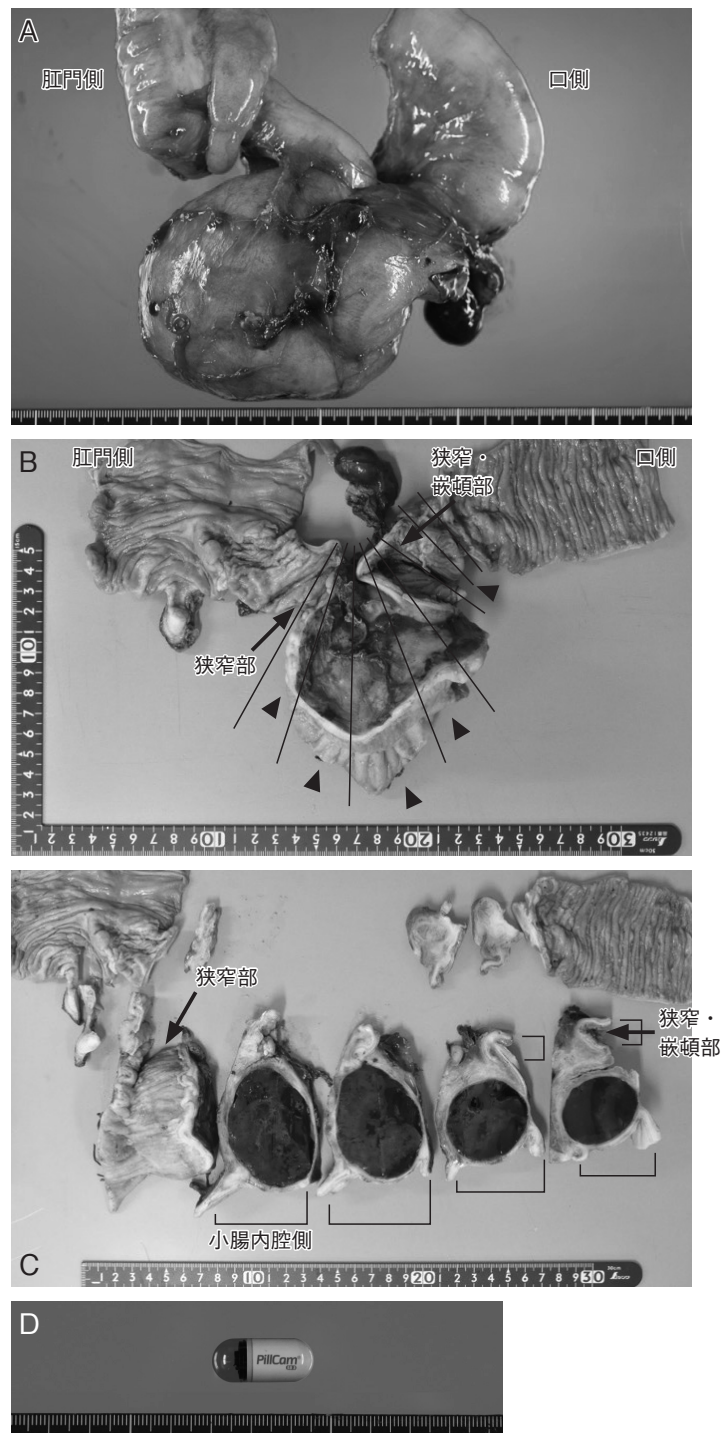


図3 摘出標本

A：切除した回盲部。嚢胞状の小腸内腔症病変を囲むように腸管が癒着している。 B：腸管を切開した状態（固定後、▲は小腸内腔）。小腸が癒着している2カ所で内腔の狭窄を認め、口側でCEの嵌頓を認めた。 C：腫瘍断面（固定後、コの字の部分は小腸内腔側）。腫瘍は嚢胞性であり、明らかな腸管粘膜への露出は認めない。 D：嵌頓していたカプセル内視鏡。

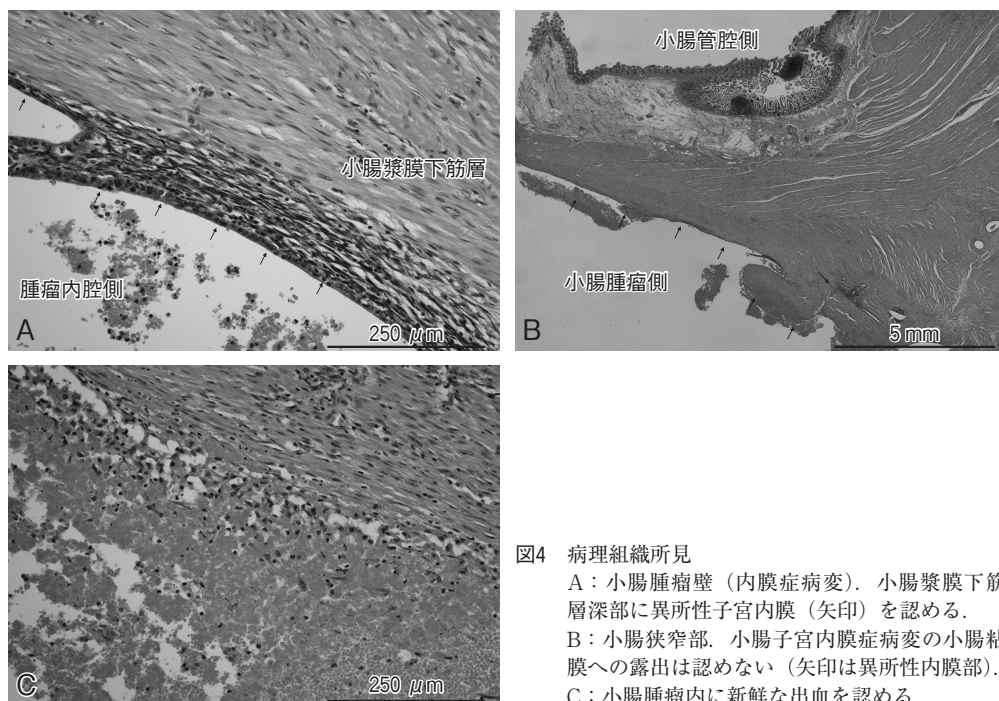


図4 病理組織所見

- A：小腸腫瘍壁（内膜症病変）。小腸漿膜下筋層深部に異所性子宮内膜（矢印）を認める。
B：小腸狭窄部。小腸子宮内膜症病変の小腸粘膜への露出は認めない（矢印は異所性内膜部）。
C：小腸腫瘍内に新鮮な出血を認める。

考 察

腸管子宮内膜症は子宮内膜症全体の12～37%を占め、うち小腸子宮内膜症は直腸・S状結腸内膜症に次いで多く腸管子宮内膜症の約10%程度で認められる²⁻⁵⁾。診断にはMRIやCTによる画像検査が有用だが、小腸原発腫瘍との鑑別のためにCEによる検査を行った報告もある⁶⁾。本症例では慢性骨盤痛に対してジェノゲストによる治療を行ったが、ジェノゲストは卵巣チョコレート嚢胞に対しては抑制的に作用し、サイズ縮小を示す。またジェノゲストは子宮内膜および子宮内膜症の間質細胞のいずれに対しても増殖抑制効果をもち、臨床研究においても、ジェノゲストを数カ月内服後に摘出したチョコレート嚢胞では子宮内膜症上皮細胞の増殖が抑制され、間質細胞ではアポトーシスが増えることが示されている^{7,8)}。その一方で、卵巣および腹膜に生じる子宮内膜症と本症例のような希少部位子宮内膜症は診断・治療を行ううえで、異なる疾患として捉えるべきとして2018年に希少部位子宮内膜症診療ガイドラインが作成された⁹⁾。ガイドラインでは、小腸内膜症に対する保存的

薬物療法の有効性について明確なエビデンスはなく、保存的加療で制御困難な有症状の腸管子宮内膜症に対しては手術を推奨している。

ジェノゲストを使用した場合に起こる副作用として不正性器出血はよく知られているが、これはジェノゲストの子宮内膜への直接的なプロゲステロン作用による子宮内膜間質の脱落膜反応によるものと理解されている¹⁰⁾。脱落膜化に伴う出血は正所性内膜でも異所性内膜でも起こり得るため、卵巣チョコレート嚢胞でも腸管内膜症でも一時的に腫瘍内出血による腫瘍増大を認める可能性があるが、卵巣チョコレート嚢胞では臨床症状を呈しにくい一方で、本症例では小腸子宮内膜症病変内の出血によって腫瘍サイズが増大したことがCE嵌頓による腸閉塞の誘引となった可能性が考えられた。

CEは長径が26 mmで、これが消化管を安全に通過できるかどうかは症状や画像診断のみでは判断できない場合がある。PCは事前に消化管開通性を確認する検査でありCEと同サイズで、10%バリウム含有乳糖と不溶性コーティング膜で構成される。内服後30～40時間が経過す

ると体内で溶け始める性質を有し、辺縁が溶けたとしてもPCの中心部であるコーティング膜に覆われたbodyが溶けずに硬いまま体外排出されれば、CEが安全に施行できると判断される。CEの偶発症として滞留は最も重大であり、その定義はCEが2週間以上体内に留まる、もしくは内視鏡的、外科的に回収されなければ体外排出が望めない状況とされる¹¹⁾。消化器内科領域でCEを施行されるのは主にクローン病患者に対してであり、滞留の発生頻度は原因不明の消化管出血で1.5%、クローン病が疑われる症例では6.3%と報告されている¹²⁾。いったん滞留が起こるとその後腸閉塞をきたす可能性があるため可及的な対応が求められる。

本症例はPCが崩壊せず通過（PC陰性）したにもかかわらずCEが嵌頓した小腸病変であったが、NemethらはPC陰性クローン病患者193例にCEを施行した結果、4例（2.1%）が小腸で滞留したことを報告しており、本邦においても澤田らが255例中1例、PC陰性例で小腸においてCEの滞留を認めたと報告している^{13,14)}。したがって、CE前に小腸病変が疑われる場合、PCが通過してもCEの滞留するリスクがあることを念頭に置き処置を行う必要があると考えられる。

以上より、CEはPC陰性でも小腸での滞留リスクが他部位と比較して高く、腫瘍を形成する小腸子宮内膜症では病変内の出血に伴う急激な腫瘍サイズ増大により滞留・嵌頓リスクがさらに上昇する可能性がある。脱落膜化に伴う内膜症病変の出血は通常の月経周期でも生じるが、本症例ではジェノゲスト内服によって異所性子宮内膜での出血を引き起こした可能性がある。卵巣チョコレート嚢胞に対するジェノゲスト投与では、投与後に腫瘍の一時的増大を示しその後縮小することもあり、本症例においても継続的な投与を行うことで腫瘍の縮小は期待できたのかもしれない¹⁵⁾。また本症例ではPC通過確認後13日目にCEを施行しており、待機期間中に小腸病変の増悪および小腸狭窄をきたした可能性も否定はできない。したがって、今後同様

の症例においてはジェノゲスト内服後十分に期間をあけて、腫瘍の増大がないことを確認してからCEで小腸病変の評価を行うことや、CEの嵌頓を回避するため、PCの疎通性を確認できれば可及的速やかにCEを行うことなどを検討すべきであると考ええる。

結 論

小腸子宮内膜症はジェノゲスト内服開始後に病変内の出血に伴う急激な増大をきたす可能性があり、PC通過性を確認していてもCEの滞留および嵌頓による腸閉塞をきたす可能性がある。小腸子宮内膜症を疑いCEを行う場合には、滞留・嵌頓リスクを下げるために子宮内膜症の病態と使用薬剤が子宮内膜症に与える影響を考慮し、施行タイミングなどを十分に検討すべきである。

利益相反の開示

今回の報告に関連して開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) Wickramasekera D, Hay DJ, Fayz M : Acute small bowel obstruction due to ileal endometriosis : a case report and literature review. *J R Coll Surg Edinb*, 44 : 55-60, 1999.
- 2) Szucs RA, Turner MA : Gastrointestinal tract involvement by gynecologic diseases. *Radiographics*, 16 : 1251-1270, 1996.
- 3) Orbuch IK, Reich H, Orbuch M, et al. : Laparoscopic treatment of recurrent small bowel obstruction secondary to ileal endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 14 : 113-115, 2007.
- 4) Zimmermann EM, Christman GM : Approach to the female patient with gastrointestinal disease. "Textbook of Gastroenterology". Ed by Yamada T, Alpert DH, Laine L, et al., p1023-1043, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995.
- 5) Wickramasekera D, Hay DJ, Fayz M : Acute small bowel obstruction due to ileal endometriosis : a case report and literature review. *J R Coll Surg Edinb*, 44 : 55-60, 1999.
- 6) 吉田はるか, 工藤智洋, 椎名啓介, 他 : 短期間にイレウスを繰り返した回腸末端の腸管子宮内膜症の1例. *消内視鏡*, 87 : 164-165, 2015.
- 7) Fu L, Osuga Y, Morimoto C, et al. : Dienogest inhib-

- its BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*, 89 : 1344-1347, 2008.
- 8) Miyashita M, Koga K, Takamura M, et al. : Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*, 30 : 644-648, 2014.
- 9) 「難治性稀少部位子宮内膜症の集学的治療のための分類・診断・治療ガイドライン作成」研究班. 稀少部位子宮内膜症診療ガイドライン. p24-26, 診断と治療社, 東京, 2018.
- 10) 竹村由里, 大須賀穰, 甲賀かをり, 他 : 腸管子宮内膜症における薬物療法の意義について. 日エンドメトリオーシス会誌. 31 : 120, 2010.
- 11) 山本博徳, 緒方晴彦, 松本主之, 他 : 小腸内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc*, 57 : 2687-2720, 2015.
- 12) Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, et al. : Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: a multicenter survey. *J Gastroenterol Hepatol*, 29 : 96-101, 2014.
- 13) Nemeth A, Kopylov U, Koulaouzidis, et al. : Use of patency capsule in patients with established Crohn's disease. *Endoscopy*, 48 : 373-379, 2016.
- 14) Sawada T, Nakamura M, Watanabe O, et al. : Clinical factors related to false-positive rates of patency capsule examination. *Therap Adv Gastroenterol*, 10 : 589-598, 2017.
- 15) 中井香奈, 奥田喜代司, 斎藤奈津穂, 他 : チョコレート嚢胞再発例に対するジェノゲスト療法. 日エンドメトリオーシス会誌, 34 : 151-153, 2013.

【症例報告】

コルヒチンとジエノゲストが著効した家族性地中海熱非典型例の1例

濱田 寛子¹⁾，金澤 伸雄²⁾

1) はまだ産婦人科

2) 和歌山県立医科大学附属病院皮膚科

(受付日 2020/5/18)

概要 家族性地中海熱 (familial mediterranean fever ; FMF) は、周期性発熱に加え胸膜炎や腹膜炎などの無菌性漿膜炎を特徴とする自己炎症性疾患の1つである。今回、周期性の発熱の病歴聴取とコルヒチンの診断的投与により、FMF診断に至った症例を経験した。FMFでは、月経期の発作が月経困難症に類似した症状を呈するという報告があり、鑑別を要した^{1,2)}。症例は、19歳、月経期には必ず腹部全体の激痛を訴え、月経期や月経期以外にも3か月ごとの38℃以上の発熱、全身倦怠感を繰り返していた。診断的治療とされるコルヒチンの投与とLEPの投与を同時に行ったところ、全身倦怠感がとれ、発熱は軽度となったが、月経は激痛のままであった。疾患関連遺伝子であるMEFV遺伝子のexon10に遺伝子変異はみられず、再度の遺伝子検索にてE84KとR410Hの2カ所のヘテロ接合性変異を認め、FMF非典型例と診断された。コルヒチンだけでは月経痛はとれず、ジエノゲスト投与を併用して軽快した。FMFは産婦人科、小児科通院患者の中にも含まれる可能性があり、明らかな感染源のない38℃以上の発熱の反復や腹痛や胸痛を合併するときは本症を疑う必要があると考えられた。

〔産婦の進歩73 (1) : 35-40, 2021 (令和3年2月)〕

キーワード：家族性地中海熱，コルヒチン，ジエノゲスト，遺伝子診断

【CASE REPORT】

Treatment of a case with familial Mediterranean fever variant using a combination of colchicine and dienogest

Hiroko HAMADA¹⁾ and Nobuo KANAZAWA²⁾

1) Hamada Department of Gynecology

2) Department of Dermatology, Wakayama Medical University

(Received 2020/5/18)

Abstract Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease characterized by periodic fever and serositis such as peritonitis and pleuritis. Herein, we present a case of FMF diagnosis based on the patient's medical history of periodic fever and diagnostic administration of colchicine. Although a few reports have suggested that menstrual attacks in FMF exhibit symptoms similar to endometriosis, we required differentiation. A 19-years-old-female presented with complaints of severe abdominal pain during menstruation. She also suffered from fever of more than 38°C and general fatigue every three months. We prescribed her colchicine with norethisterone and ethinylestradiol for diagnostic treatment. We noticed that the patient's general fatigue converted to a mild fever, but the menstruation pain persisted. Gene mutations of exon 10 were not observed at the first genetic search, but repeat genetic search revealed hetero mutations of E84K and R410H in the MEFV gene. The patient was accordingly diagnosed with an FMF variant. For managing menstrual pain, the patient was administered a combination of colchicine and dienogest. Patients suspected of having FMF may present to obstetrics and gynecology and pediatric clinics. FMF should be suspected when the patient has recurrent fever of more than 38°C, - without an obvious source of infection-, but with abdominal and chest pain. [Adv Obstet Gynecol, 73(1) : 35-40, 2021 (R3.2)]

Key words : familial mediterranean fever, colchicine, dienogest, gene diagnosis

緒 言

家族性地中海熱 (familial mediterranean fever ; FMF) は、炎症経路の1つであるインフラマソームの働きを制御するpyrinの異常で発症する自己炎症疾患である。発作性、周期性の発熱と漿膜炎による激しい腹痛、胸痛を特徴とする。MEFV遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、MEFV遺伝子に変異を認めない症例も少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。典型例では突然の高熱を認め、1～3日間持続する³⁾(表1)。間隔は1～3カ月で、月経に随伴すること多いとされる^{1,2,4)}。

発作時にCRP、血清アミロイドAの高値を認め、間欠期にこれらは劇的に陰性化する。発作の抑制にはコルヒチンが90%の症例で奏効し、無効例では、抗IL-1療法、TNF α 阻害剤、サリドマイドなどが有効であると報告されている。無治療で炎症が反復するとアミロイドーシスに進展する。地中海地方を起源とする民族に集積するが、近年日本での報告も散見される^{5,6)}。臨床症状は子宮内膜症による月経困難症に類似するため、婦人科への受診や紹介も多いと考えられる。今回、コルヒチン、ジエノゲストによる効果を認め、遺伝子検索を複数回行った症例を経験したので報告する。

症 例

患者は19歳で、初経11歳、月経は30日周期の整で、未妊女性である。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。月経期の激しい腹部全体の痛みがあり、3年前からおよそ3カ月ごとに38℃を超える発熱、全身倦怠感が2～3日続き、解熱することを繰り返していた。近医小児科で施行された血液検査の結果から産婦人科受診を勧められ、3日後に当院を受診した。発熱が月経と重なるとは限らなかった。月経期は激痛で動けずNSAIDsは効き目がないと訴えた。近医での血液検査結果では、フェリチン313.8 ng/ml (基準値：2.0-130.0)、CRP 10.55 mg/dl (0.4以下)、血清補体価 (CH50) 73.9 U/ml (25.0-48.0) と異常高値であった (図1)。

初診時、発熱発作軽快後3日目であったため、腹痛や発熱はなかったが、全身倦怠感と両手首の関節痛が持続していた。子宮は正常大、付属器は触れなかった。経腹超音波にて、子宮は前傾前屈で正常大で卵巣も異常なかった。子宮の可動性良好であった。初診時に当院で測定した血清アミロイドAは54.0 μ g/ml (基準値：8未満) と上昇していた。

初診時、NSAIDs無効で思春期子宮内膜症の可能性は低いものの、機能性月経困難症は否定できなかった。炎症所見を伴う38℃を超える発熱が2～3日続き自然に解熱することを繰り返し、激しい腹痛を伴うことがあることから、自己

表1 家族性地中海熱 (FMF) の診断基準

(文献3より引用)

<必須項目> 12時間から72時間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す。発熱時には、CRPや血清アミロイド (SAA) などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。 <補助項目> 1. 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。 a) 非限局性の腹膜炎による腹痛 b) 胸膜炎による胸背部痛 c) 関節炎 d) 心膜炎 e) 精巣漿膜炎 f) 髄膜炎による頭痛 2. コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。 必須項目と、補助項目のいずれか1項目以上を認める症例を臨床的にFMF典型例と診断する。FMFを疑わせるが、典型例の基準を満たさない (繰り返す発熱のみ、補足項目の1項目以上のみを有するなど) 症例については、FMFの診断フローチャートに従い診断する。ただし、感染症、悪性疾患、自己免疫疾患、他の自己炎症性疾患などの発熱の原因となる疾患を除外する。	
---	--

炎症性疾患のFMFを疑い、コルヒチン0.5 mg/日とLEP（ルナベルULD[®]）の投与を開始した。4週間後の受診で、コルヒチン服用で全身倦怠感がなくなったが、LEPは月経痛に全く効果を感じなかったため、自己判断にて服用を中断していた。フェリチン83.7 ng/ml、CRP0.53 mg/dlと正常化し、血清アミロイドも32.9 μ g/mlに低下していた。FMF典型例を疑い、MEFV遺伝子のexon10の検査を行ったが、変異なしという結果であった。FMF非典型例と考え、コルヒチンを増量し2 mg/日処方すると、はじめの数日は下痢症状があったが、発熱は全くなかった。両手首の関節炎が続くため関節リウマチを疑ったが、RF（-）、抗CCP抗体（-）で否定的であると考えた。専門医に紹介し再度遺伝子検索を行うと、MEFV遺伝子のexon10以外に、exon1のE84Kとexon3のR410Hのヘテロ接合性変異を認めた（表2）。診断フローチャート（図2）に従い、コルヒチン投与に反応ありFMF非典型例と診断した。コルヒチン2 mg/日の投与を続けていると、3カ月後に両手首の関節炎症状は寛解した。

一方、月経時の腹痛は相変わらず激痛で、初診から3カ月後にLEPとNSAIDsの処方を再開したが、やはり全く効かないとのことだった。初診から4カ月後にジェノゲスト1 mg/日を開始したところ、月経中の激痛はほとんどなくなったが、腹痛は依然続いているため初診から5

カ月後からは2 mg/日に増量し、現在も継続している。不正出血は時々あるが、激痛がないほうがよいとのことで、納得して服用している。

考 察

月経時の腹痛は、一般的に月経困難症と考えられ機能性と器質性に分類されている。若年の機能性月経困難症と考えられ紹介されたが、周期性の発熱やフェリチン、CRP、アミロイドA高値から自己炎症性疾患を疑った。反復性発熱の原因には、感染症、免疫疾患、周期性発熱症候群などが挙げられるが、婦人科疾患は含まれていない（表3）。通常、月経困難症に発熱や炎症所見を伴うことはなく、LEPが著効することが多い。しかし、この症例はLEPでは痛みは全く緩和されず自己にて服用中断していた。

FMFは本邦では1976年に初めて報告された⁷⁾。主に常染色体劣性遺伝を呈することが多い⁵⁾とされているが、現在のところ家族歴は認めていない。FMFの責任遺伝子はMEFV遺伝子が同定され⁸⁾その遺伝子産物であるpyrinの機能異常がFMFの病態に深く関わっていることが示唆されている。また、責任遺伝子変異はexon10の変異例が55.4%、exon10以外の変異例が31.3%という報告がある⁹⁾。FMFの診断基準¹⁰⁾（表1）によると、本症例の場合、必須項目を満たすものの月経中の激痛が漿膜炎によるもの確証が得られず、臨床的にFMF典型例疑いとなりMEFV遺伝子のexon10の検索を行っ

WBC	9200/ μ l	(4000~9500/ μ l)
RBC	367 $\times 10^4$ / μ l	(380~500 $\times 10^4$ / μ l)
Hb	11.4g/dl	(12.0~16.0 g/dl)
Ht	33.9%	(35.0~42.0%)
MCV	92fl	(82~98fl)

Fe	19 μ g/dl	(50~150 μ g/dl)
フェリチン	313.8ng/ml	(2.0~130.0ng/ml)
CRP	10.55 mg/dl (6+)	(0.4mg/dl以下)
血清補体価	73.9U/ml	(25.0~48.0U/ml)
抗核抗体	(-)	
マイクロゾームテスト	(-)	
血清アミロイドA	54.0 μ g/ml (8未満)	

図1 初診時血液検査

() は基準値

表2 バリエント一覧

Gene-Name	Feature-ID	Genotype	Annotation	HGVS. c	HGVS. p	Position
MEFV	NM_000243.2	heterozygous	missense-variant	c.1229G>A	p.Arg410His	chr16:3249462
MEFV	NM_000243.2	heterozygous	missense-variant	c.250G>A	p.Glu84Lys	chr16:3256338

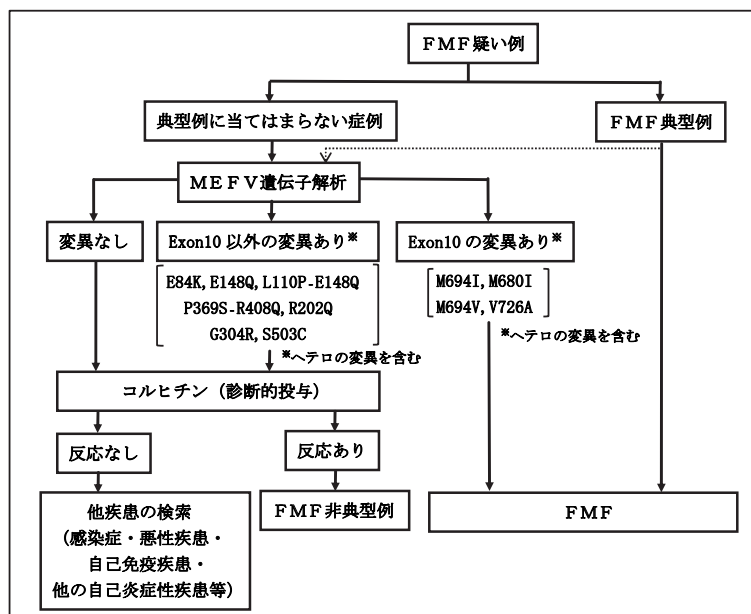


図2 家族性地中海熱 (FMF) の診断フローチャート

(文献10より引用)

た。変異を認めなかったため、さらにMEFV 遺伝子の全てのexonを解析した結果、E84K とR410Hのヘテロ接合性変異を認めた (表2)。E84Kは診断フローチャート¹⁰⁾で疾患関連変異とされ、コルヒチン投与に反応もありFMF非典型例と診断した (図2)。R410Hの病的、機能的意義は不明であるが、E84KとR410Hが別々のアレルに存在し、複合ヘテロ接合として存在することでFMFを発生した可能性も否定できない。ただし、コルヒチンに反応ある場合は遺伝子解析は必須ではないことから、FMF診断には、コルヒチン投与による反応をみるのが重要であると考えられた。

FMFの予後に影響する重大な合併症はアミロイドーシスである。FMFの約4%にアミロイドーシスの合併がみられると報告されている⁹⁾。本邦では、まだFMFの認知が低く、発症から治療開始までの平均期間は20年と長い。アミロ

イドーシスの合併予防にはFMFの早期診断と治療介入が必要である。

コルヒチン2 mg/日で周期性発熱、全身倦怠感、関節痛は管理できたが、月経は激痛のままであったため、ジェノゲストを追加すると痛みは軽減した。文献的に、ジェノゲストはFMFの炎症カスケードの異常を改善させて発作を抑制する可能性が示唆されている^{11,12)}。FMFの症例にコルヒチンではなくジェノゲストで症状改善が見られた報告⁴⁾もあり、FMFと子宮内膜症の炎症発現過程に共通点がある可能性もある。今回の月経時の激痛が、月経困難症か子宮周囲の漿膜炎か、あるいはその両方であったのかは確定できていないが、ジェノゲストがLEPやGnRHアゴニストなどに比べFMFの発作を抑える作用が強いという報告⁴⁾と今回のジェノゲストの効果は一致した。

表3 反復性発熱

(文献6より引用)

-
- I. 感染症（不規則で予測不能な発熱間隔）
- ウイルス性
- 繰り返すウイルス感染症（adenovirus, coxsackievirusなどによる上気道感染症）
 - 慢性活動性Ebstein-Barr virus感染症
 - 単純ヘルペスウイルス感染症
- 細菌性/原生動物性
- 繰り返す細菌感染症（A/C群 streptococcus, Arcanobacterium haemolyticum, Mycoplasma pneumoniaeなどによる上気道感染症, 尿路感染症）
 - 潜在性歯性感染症（occult dental abscess）
 - 抗酸菌感染症
 - 回帰熱（relapsing fever）
 - ブルセラ症
 - エルシニア症
 - マラリア
- II. 周期性発熱症候群/自己炎症症候群（規則的で予測不能な発熱間隔, 一部は不規則）
- 家族性地中海熱（FMF）7～21日
 - 高IgD（HIDS）14～28日
 - TRAPS 数週～数か月
 - CAPS（FCASI, MWS, CINCA syndrome）
 - PFAPA syndrome 21～28日
- III. 免疫疾患・リンパ腫など（主に不規則で予測不能な発熱間隔）
- ①免疫疾患
- 全身性紅斑性狼瘡（SLE）
 - 若年性特発性関節炎（JIA, 全身型）
 - クローン病
 - ベーチェット病
- ②免疫不全症
- 分類不能型免疫不全症（CVID）
 - 高IgM症候群
 - 周期性好中球減少症（規則的な発熱間隔）21～28日
- ③腫瘍性疾患
- リンパ腫
 - ホジキン病
 - マクロプロリン血症（Wardenstorm）
- IV. その他（不規則で予測不能な発熱間隔）
- ①詐訴の発熱
 - ②中枢神経系異常（視床下部機能障害）
-

結 論

周期性発熱と月経時腹痛を訴える患者に自己炎症性疾患であるFMFを疑い、コルヒチンの診断的投与にて有効性を認め、遺伝子検索にてFMF非典型例と診断できた。月経痛にはジェノゲストの併用が有効であった。FMFは、アミロイドーシスに進展させないためにも早期診断と介入が必要であり、発熱と月経痛の時には本症も疑う必要があると考えられた。

利益相反の開示

今回の発表に関して、開示すべき利益相反(COI)はありません。

参考文献

- 1) 増田公美, 田中雄介, 尾上昌世, 他: 婦人科受診を契機に診断された家族性地中海熱の1例. 産婦の進歩, 67: 204, 2014.
- 2) 前川 亮, 他: 月経に一致した周期性発熱を認めた家族性地中海熱の1例. 現代産婦人科, 63: 59-60, 2014.
- 3) 難病情報センター: <http://nanbyou.or.jp/entry/4448>
- 4) 岡 賢二, 他: 月経期の発熱を契機に診断された家族性地中海熱の8例. 日女性医学誌, 25: 34-38, 2017.
- 5) 荻田千愛, 他: 当科で家族性地中海熱と診断された7例の症例検討. 日臨免疫会誌, 40: 21-27, 2017.
- 6) 大石 勉: 反復性発熱-周期性発熱症候群/自己炎症症候群: 家族性地中海熱を中心にして-. 小児感染免疫, 20: 331-339, 2008.

- 7) Hayashi A, Suzuki T, Shimizu A, et al. : Letter Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet*, 1 : 592, 1976.
- 8) The International FMF Consortium : Ancient missense mutations in a new member of the Ro Ret gene family are likely to cause Familial Mediterranean fever. *Cell*, 90 : 797-807, 1997.
- 9) 右田清志 : 家族性地中海熱の臨床. *Jpn J Clin Immunol*, 34 : 355-360, 2011.
- 10) 清島真理子 : FMF, TRAPS, MKD／自己炎症性周期熱症候群. *MB Derma*, 293 : 1-8, 2020.
- 11) Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, et al. : Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril*, 97 : 477-482, 2012.
- 12) Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, et al. : Dienogest, asynthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*, 76 : 60-67, 2011.

【症例報告】

卵管切除後の同側卵管に生じた間質部妊娠の1例および文献的考察

秋山 誠, 大西 香蓮, 青木 康太, 小柴 寿人

パナソニック健康保健組合松下記念病院産婦人科

(受付日 2020/6/10)

概要 卵管切除後の同側卵管間質部妊娠はまれであり、異所性妊娠の0.3～0.4%の頻度と推測されている。今回、卵管切除後の同側卵管に生じた間質部妊娠に対し、腹腔鏡下卵管角切除術を実施した1症例を経験したので報告する。症例は26歳、4妊2産。既往歴に左卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術があった。下腹部痛のため救急受診し、同側所性妊娠破裂が疑われたため腹腔鏡下異所性妊娠手術の方針とした。術中所見で左卵管切除後の残存卵管に生じた間質部妊娠と診断し、腹腔鏡下左卵管角切除術を実施した。経過に問題なく術後4日目に退院となった。まれな着床部位が疑われる異所性妊娠では、術前のMRIや術中の経腔超音波検査での着床部位、病変サイズの評価が適切な術式決定に寄与すると思われる。また、間質部妊娠に対する腹腔鏡下手術実施時には、血管走行を意識した丁寧な血管処理とバソプレッシン局所注入等の出血コントロールのための工夫が安全な手術実施に重要と考える。

〔産婦の進歩73（1）：41-46，2021（令和3年2月）〕

キーワード：間質部妊娠，卵管切除後，腹腔鏡下卵管角切除術

【CASE REPORT】

Laparoscopic corneal wedge resection for interstitial pregnancy in the remnant tube after ipsilateral salpingectomy : a case report and literature review

Makoto AKIYAMA, Karen ONISHI, Kota AOKI and Hisato KOSHIBA

Department of Obstetrics and Gynecology, Matsushita Memorial Hospital

(Received 2020/6/10)

Abstract We present a case of interstitial pregnancy in the remnant tube after ipsilateral salpingectomy. The patient was a 26-year-old gravida four, para two woman who underwent left salpingectomy due to left-side ampulla of a fallopian tube pregnancy two years earlier. On admission, she was at seven weeks gestation and presented with severe low abdominal pain and shock. Preoperatively, we diagnosed rupture of ectopic pregnancy on the basis of transvaginal ultrasonography and physical findings. Laparoscopic findings revealed massive haemorrhagic ascites and rupture of interstitial pregnancy in the remnant tube after ipsilateral salpingectomy. Laparoscopic corneal wedge resection was performed. We believe that careful clinical consideration and attention must be paid to ectopic pregnancy in the remnant tube following salpingectomy, including the possibility of interstitial pregnancy. [Adv Obstet Gynecol, 73(1) : 41-46, 2021 (R3.2)]

Key words : interstitial pregnancy, laparoscopic surgery, remnant tube

緒 言

異所性妊娠は全妊娠の約1～2%に発生し、クラミジアをはじめとする性感染症の増加や生殖補助医療の普及に伴い増加傾向にある^{1,2)}。異所性妊娠は卵管膨大部、間質部、狭部、卵巣、腹膜、帝王切開瘢痕部、子宮頸管等さまざまな場

所に発生するが、卵管切除後の同側卵管への着床はまれである。今回われわれは、卵管切除後の同側卵管に生じた間質部妊娠に対し、腹腔鏡下卵管角切除術を行い、治療し得た1症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

年齢は26歳，4妊2産（経陰分娩2回），月経歴は28日周期，整，最終月経は受診日より約7週間前であった．既往歴に24歳時に他院で実施された左卵管妊娠に対する腹腔鏡下左卵管切除術があった．下腹部痛を主訴に当院救急搬送となった．受診時のバイタルサインは血圧：94/59 mmHg，脈拍：90回/分（ショックインデックス，SI：1）だった．妊娠反応陽性であり，腔鏡診で性器出血を認めなかった．経陰超音波検査で子宮内に胎嚢を認めず，ダグラス窩に腹水貯留と左付属器周囲に著明な圧痛を認めた．血中hCG値：7248 mIU/mlと上昇を認め，血中ヘモグロビン値：12.7 mg/dlと貧血は認め

なかった．異所性妊娠を強く疑ったが，経陰超音波検査で着床部位は明らかではなかった．腹膜刺激症状も著明であったためCT，MRIなどの画像検査は実施せずに，卵管妊娠，卵巣妊娠，腹膜妊娠等による腹腔内出血を念頭に緊急腹腔鏡下手術の方針とした．全身麻酔下にオープン法で臍部より12 mmトロッカーを挿入し気腹を開始した，両側下腹部から5 mmトロッカー，臍下4横指から12 mmトロッカーを留置しダイヤモンド型ポート配置で腹腔内を観察した．骨盤内から肝表面に及ぶ多量の血性腹水を認めた（図1A）．右付属器は正常，左卵管は摘出後，両側付属器周囲とダグラス窩に癒着は認めず，左卵管間質部の変色腫大と同部位からの持

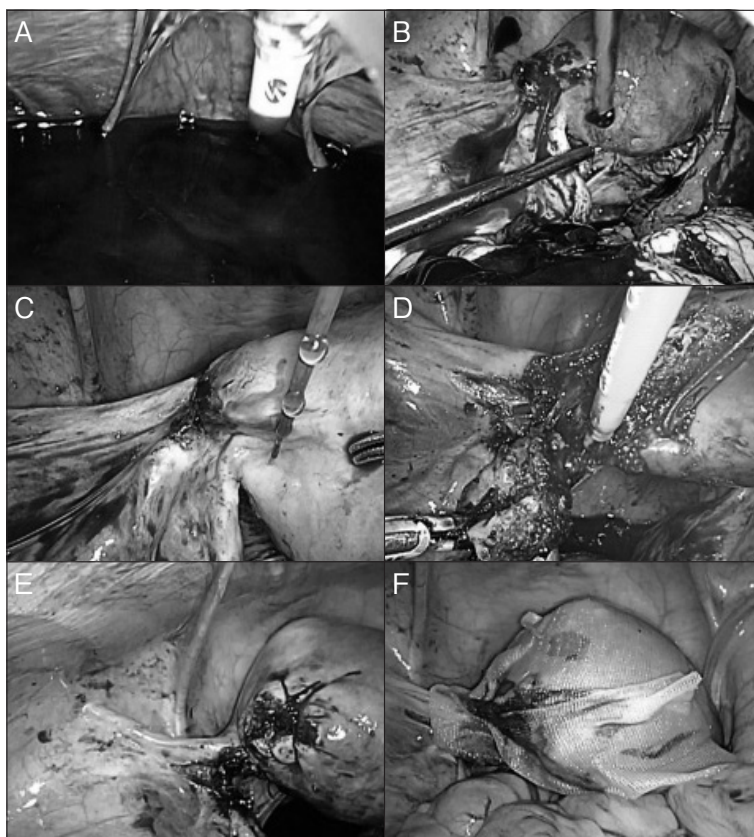


図1 術中所見

A：腹腔内に多量血性腹水を認める． B：左残存卵管間質部の変色腫大と持続出血を認める． C：左卵管間質部周囲筋層，残存する卵管間膜，卵巣固有靱帯に100倍希釈パンプレッシンを局所注入した． D：左卵管角切除術を実施した． E，F：連続縫合で筋層を修復，インターシードを貼布した．

続出血を認めた(図1B)。その他、腹腔内に明らかな出血部位を認めず、左卵管間質部妊娠破裂と診断した。左卵管間質部周囲筋層、卵巢間膜、卵巢固有靱帯に100倍希釈バソプレッシンを局所注入した。また、出血が持続したため出血低減の工夫として卵巢間膜を開放し、卵巢間膜内血管を可及的に凝固した。モノポーで左卵管角切除を実施し(図1C, D)、腹腔鏡下に0バイクリル連続2層縫合で切除部の筋層を修復(図1E)、縫合面にインターシードを貼布し手術を終了した(図1F)。手術時間：1時間10分、出血量：1500 ml(血性腹水込み)。手術翌日に血

中Hb値：6.7 g/dlと貧血を認めたが、輸血は実施せず鉄剤の静脈内投与で対応し、術後4日目に退院となった。手術検体病理所見では筋層内の間質部卵管周囲に多核巨細胞を認め、それらは免疫染色でhCG陽性、hPL陽性であり、トロホプラストとして矛盾しないことから間質部妊娠と診断した(図2)。術後21日目に外来で血中hCG値：24 mIU/mlまで低下していること、術後6カ月に血中hCG値：5 mIU/ml以下と月経の再開を確認した。また、今後の妊娠分娩時は帝王切開術での分娩の方針とした。

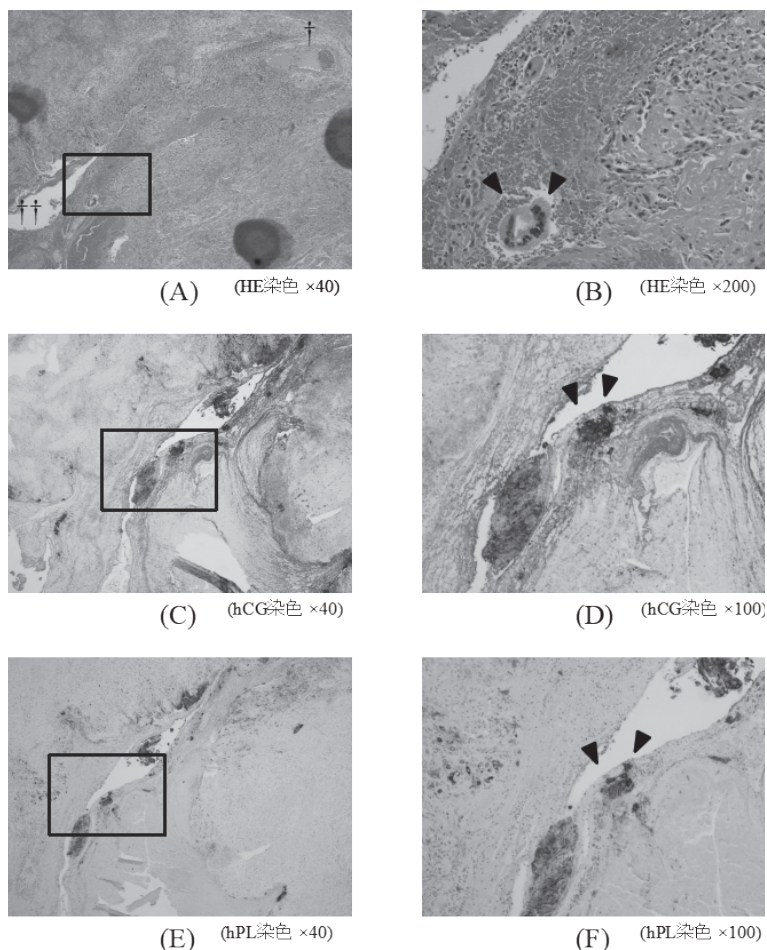


図2 病理組織所見

A, B：子宮筋層内の間質部卵管周囲に多核巨細胞を認める(＋：子宮筋層，
++：卵管，▲：多核巨細胞)。C, D：多核巨細胞はhCG陽性だった(▲)。
E, F：多核巨細胞はhPL陽性だった(▲)。

考 察

異所性妊娠の大部分は卵管膨大部に成立し、卵管間質部妊娠（以下、間質部妊娠）の発生頻度は異所性妊娠の2.5%とされ比較的まれである³⁾。卵管切除後の同側卵管に生じる間質部妊娠の発生頻度は異所性妊娠の0.3~0.4%と推測されている^{4,5)}。

間質部妊娠は間質部筋層が比較的厚いため、胎囊がある程度まで成長しても破裂せず、無症状で経過することが多い⁶⁾。しかし、卵管間質部周囲は子宮動脈系、卵巣動脈系の両方から供血を受けるため血流が豊富であり、破裂すれば急速な腹腔内多量出血の原因となる。

間質部妊娠のリスク因子は、異所性妊娠の既往、子宮内避妊具留置、生殖補助医療の既往、患側卵管切除の既往等が知られている⁷⁾。卵管切除後の同側卵管間質部に異所性妊娠が成立する機序は、健側卵管から子宮内腔を通して受精卵が運搬される内遊走説と、卵管切除断端が再開通し腹腔側から着床する外遊走説が提唱されている⁴⁾。

本症例と同様の報告は散見され、国内での文献報告例に限れば1961年以降の10文献11症例が報告されている⁷⁻¹⁶⁾。それらの症例の推定妊娠週数の中央値は8週2日（4週0日~11週2日）、手術時の血中hCGの中央値は7997 mIU/ml、破裂症例は55%（6/11）、既破裂症例の術中出血量の中央値は1236 ml、前回手術の適応は異所性妊娠が最も多く45%（5/11）であった。本症例は手術時の推定妊娠週数が7週相当、血中hCG：7248 mIU/ml、術中出血量1500 ml、前回手術は左卵管膨大部妊娠に対する腹腔鏡下左卵管切除術であり、過去の報告症例とほぼ同様だった（表1）。

間質部妊娠の手術治療については、以前は開腹下での病変切除、子宮全摘出術等が実施されていた。しかし、近年では高感度hCG検査、画像診断技術の進歩によって早期診断が可能となったこと、腹腔鏡下手術手技の向上などにより腹腔鏡下手術が多く実施されている¹⁸⁾。間質部妊娠に対する腹腔鏡下手術の術式は、間質部を

線状に切開し絨毛成分を摘出し縫合する腹腔鏡下卵管切開術（保存的手術）と子宮筋層を含めて楔状に切除し縫合する腹腔鏡下卵管角切除術（拡大手術）がある⁶⁾。術式の選択について、Tulandiらは腫瘍径が4 cm未満であれば卵管切開術を、4 cm以上であれば卵管角切除術を選択すべきとしている¹⁹⁾。また、本邦においても大高らが、腫瘍径により術式を選択するのが妥当であり、胎児心拍の有無、妊娠週数、血中hCG値で明確な基準を定めるのは困難であるとしている²⁰⁾。Leeらは間質部妊娠に対する腹腔鏡下卵管切開術22例と腹腔鏡下卵管角切除術53例を比較し、卵管角切除術で有意に手術時間が延長したものの、術後の血中Hb値、手術合併症、persistent ectopic pregnancy（PEP）の頻度に差はなかったとしている²¹⁾。一方で、卵管角切除後には子宮筋層の脆弱化により、癒着胎盤、子宮破裂の頻度が上昇するとの報告もある¹⁸⁾。拡大手術では、過度な筋層欠損により妊娠時の子宮破裂のリスクを上昇させる可能性があること、一方で縮小手術ではPEPのリスクが上昇する可能性があることを術者が意識し適切な術式を選択することも重要である。

本症例では、臨床経過から異所性妊娠破裂を疑い緊急腹腔鏡手術を実施したが、着床部位の術前診断はついておらず、術中所見で卵管切除後の同側卵管に生じた間質部妊娠と診断した。そのため、事前の術式決定は困難であり、術中に肉眼的な絨毛成分の残存を避けるためには卵管角切除術（拡大手術）が必要と判断した。場合によっては、術中に経腔超音波で病変を再評価することや、バイタルサインが安定している症例では、単純MRI検査などで正確な着床部位や病変のサイズを術前に診断しておくことは適切な術式決定の一助になると考える。

間質部妊娠では術中の出血コントロールが安全な手術実施のために重要となる。出血コントロールの方法としては、子宮側方血管の結紮と病変部周囲へのバソプレッシン局所注入が報告されている¹⁹⁾。血管解剖学的に考察すれば、子宮動脈上行枝は子宮体部に穿通枝を出しながら

表1 本邦における卵管または付属器切除後の同側卵管間質部妊娠の論文報告症例

症例	年齢	妊娠出産歴	着床部位	血中hCG値 (mIU/mL)	術式 (治療法)	出血量 (mL)	妊娠週数	破裂の有無	前回手術術式 (病名)	腫瘍径 (mm)	文献
1	26	G3P1	右卵管間質部	不明	子宮腔上部切断術	1200	11w2d	有	開腹右付属器切除術 (右卵巢腫瘍茎捻転)	不明	7
2	31	G4P2	右卵管間質部	不明	子宮腔上部切断術	1800	不明	有	開腹右付属器切除術 (右卵管膨大部妊娠)	不明	8
3	30	G4P2	右卵管間質部	不明	開腹右卵管角切除術	800	8w5d	有	開腹右卵管切除術 (右卵管采妊娠)	不明	8
4	37	G2P0	左卵管間質部	不明	腹腔鏡補助下 左卵管角線状切開術	不明	6w0d	無	腹腔鏡下左卵管切断術 (左卵管留水腫)	12	9
5	不明	不明	右卵管間質部	4,000	MTX	不明	8w5d	無	右卵管切断術 (不明)	17	10
6	不明	G3P2	右卵管間質部	不明	開腹右卵管角切除術	不明	6w0d	無	開腹右卵管切断術 (右卵管膨大部妊娠)	不明	11
7	32	G4P1	右卵管間質部	23,842	腹腔鏡補助下 右卵管切開術	少量	9w6d	無	開腹右卵管切除術 (右卵管膿瘍)	33	12
8	34	G3P1	右卵管間質部	2,138	腹腔鏡下 右卵管角切除術	1,700	7w0d	有	腹腔鏡下右卵管切除術 (右卵管膨大部妊娠)	不明	13
9	33	G3P0	卵管間質部 (左右不明)	3,255	腹腔鏡下 卵管角切除術	27	7w0d	無	不明 (同側異所性妊娠)	20	14
10	27	G2P1	右卵管間質部	11,820	腹腔鏡下 右卵管角切除術	1,000	4w0d	有	腹腔鏡下右付属器切除術 (右卵巢成熟囊胞性奇形腫)	不明	15
11	26	G3P1	右卵管間質部	3,674	腹腔鏡下 右卵管角切除術	650	5w3d	有	腹腔鏡下右卵管切除術 (右卵管峡部妊娠)	不明	16
本症例	24	G4P2	左卵管間質部	7,248	腹腔鏡下 左卵管角切除術	1,500	7w0d	有	腹腔鏡下左卵管切除術 (左卵管膨大部妊娠)	不明	

最終的に、①子宮動脈卵管枝 (tubal branch)、②卵巢枝 (ovarian branch)、③子宮底部枝 (fundal branch) に分かれる。そのうち卵管枝、卵巢枝は卵管間膜、卵巢間膜内で卵巢動脈と無数の吻合血管を形成し、底部枝は子宮底部筋層に広く供血する²²⁾。これらの血管走行を考慮すれば、子宮側方血管の結紮による子宮動脈系からの血流の遮断、筋層内への希釈バソプレッショ局所注入による子宮底部筋層内血管の収縮は出血低減に寄与すると思われる。また、卵管間質部は卵巢動脈系からの供血も受けるため、出血コントロールが不良な場合には卵管間膜、卵巢間膜内血管の凝固処理も出血低減に寄与する可能性がある。本症例では、100倍希釈バソプレッショを病変部周囲筋層だけでなく、卵巢動脈血流を低減する目的で卵巢固有靱帯および卵巢間膜内にも局所注入を行った。また、卵巢間膜内血管を可及的に凝固処理し、比較的良好な出血コントロールを得ることができた。

結 語

卵管切除後の残存卵管間質部妊娠の1症例を経験した。異所性妊娠でまれな着床部位を疑う場合は、術前のMRIや術中の経腔超音波検査での着床部位と病変サイズの評価が適切な術式決定に寄与すると思われる。また、腹腔鏡下手術実施時には血管走行を意識した血管処理とバソプレッショ局所注入等の出血コントロールのための工夫が安全な手術実施に重要と考える。

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) Yano T, Ishida H, Kinoshita T : Spontaneous ectopic pregnancy occurring in the remnant tube after ipsilateral salpingectomy : a report of 2 cases. *Reprod Med Biol*, 8 : 177-179, 2009.
- 2) Rajknowa M, Glass MR, Rutherford AJ, et al. :

- Trends in the incidence of ectopic pregnancy in England and Wales from 1966 to 1996. *BJOG*, 107 : 369-374, 2000.
- 3) Takeda A, Manabe S, Mitsui T, et al. : Spontaneous ectopic pregnancy occurring in the isthmic portion of the remnant tube after ipsilateral adnexectomy : report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res*, 32 : 190-194, 2006.
- 4) Hallatt JG : Repeat ectopic pregnancy : a study of 123 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 122 : 520-524, 1975.
- 5) Gao MY, Zhu H, Zhang FY : Interstitial pregnancy after ipsilateral salpingectomy : Analysis of 46 cases and a literature review. *J Minim Invasive Gynecol*, 27 : 613-617, 2019.
- 6) Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH et al. : Current diagnosis and treatment interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 202 : 15-29, 2010.
- 7) Tulandi T, Al-Jaroudi D : Interstitial pregnancy : results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol*, 103 : 47-50, 2004.
- 8) 横田唯一 : 興味ある卵管間質部妊娠の1例. 産婦の進歩, 13 : 233-234, 1961.
- 9) 湯下堅也, 木下篤文 : 同側反復外妊の2例. 産婦の進歩, 19 : 425-429, 1967.
- 10) 菅谷 健, 竹内茂人, 野田直美, 他 : 体外受精・胚移植後の卵管間質部に発生した子宮内外同時妊娠の1例. 日産婦内視鏡会誌, 20 : 141-143, 2004.
- 11) 濱地勝弘, 横山幹文, 高木香津子, 他 : 当科で治療した卵管間質部妊娠12症例の検討. 日産婦内視鏡会誌, 22 : 403-407, 2004.
- 12) 松岡美杉, 廣田 穰, 西澤春紀, 他 : 当施設に外
- 妊存続症と反復異所性妊娠例の検討. 日産婦内視鏡会誌, 26 : 516-520, 2010.
- 13) 芹澤直浩, 八幡哲郎, 西川伸道, 他 : MTX療法後に腹腔鏡補助した間質部切開縫合術を施行した卵管間質部妊娠の1例. 日産婦誌, 26 : 570-574, 2010.
- 14) 荒金 杏, 馬場眞澄, 穴井麻友美, 他 : 当院にて腹腔鏡下卵管角切除術で治療し得た卵管間質部妊娠4症例. 日産婦内視鏡会誌, 29 : 184-188, 2013.
- 15) 戸澤晃子, 竹内 淳, 波多野美穂, 他 : 卵管間質部妊娠8例における腹腔鏡下卵管角切除術の検討. 日産婦内視鏡会誌, 31 : 423-428, 2016.
- 16) 小舘英明, 櫻井愛実, 眞山学徳, 他 : 子宮付属器切除後に同側残存卵管に異所性妊娠となった1例. 日産婦会誌, 34 : 211-215, 2018.
- 17) 網本頌子, 栗田智子, 森 博士, 他 : 卵管峡部妊娠後の自然妊娠に伴う同側卵管間質部妊娠の1例. 日産婦内視鏡会誌, 35 : 217-220, 2019.
- 18) Lau S, Tulandi T : Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 72 : 207-215, 1999.
- 19) Tulandi T, Vilos G, Gornel V : Laparoscopic treatment of interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol*, 85 : 465-467, 1995.
- 20) 大高 究, 伊藤 博, 森田峰人, 他 : 子宮卵管間質部妊娠に対する腹腔鏡手術の適応と管理. 日産婦内視鏡会誌, 16 : 37-42, 2000.
- 21) Lee MH, Im SY, Kim MK et al. : Comparison of laparoscopic cornual resection and cornuotomy for interstitial pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*, 24 : 397-401, 2017.
- 22) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. : Williams Obstetrics 23rd edition, New York : McGraw Hill Medical, p26, 2010.

【症例報告】

腹腔鏡下子宮筋腫核出後に発生した
disseminated peritoneal leiomyomatosisの1例と文献的考察西江瑠璃, 佐々木 浩, 寺田 信一, 上田 尚子
古形 祐平, 田中 智人, 恒遠 啓示, 大道 正英

大阪医科大学産婦人科学教室

(受付日 2020/6/15)

概要 Disseminated peritoneal leiomyomatosisはまれな疾患であるが、近年、子宮筋腫に対する腹腔鏡下手術後における増加が指摘されている。症例は48歳、2妊2産。11年前に子宮筋腫に対してモルセレーターを用いて腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行された。その後、婦人科検診時に骨盤内腫瘍を指摘され、骨盤MRI検査でdisseminated peritoneal leiomyomatosisが疑われ、腹部腫瘍感を伴うことから開腹手術が施行された。腹腔内は子宮とは独立し多数の腫瘍を認め、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、直腸切除術が施行された。摘出標本の病理結果より子宮筋腫核出術後に発症したdisseminated peritoneal leiomyomatosisと診断した。これまでに報告されたsystematic reviewやcase reportおよび本症例を含めて文献的考察を行い、disseminated peritoneal leiomyomatosisはモルセレーターを用いた子宮筋腫の術後にとくに発生することが多いことが示唆された。自然発生は非常に少ないとされていたが、近年、医原性に増加傾向であるといわれていることから、腹腔鏡下で筋腫を摘出する際には術中腹腔内に残存がないように十分に留意する必要がある。〔産婦の進歩73(1)：47-53, 2021(令和3年2月)〕

キーワード：子宮筋腫、腹膜播種性平滑筋腫、腹腔鏡手術

【CASE REPORT】

A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis after myomectomy and
review of the literature

Ruri NISHIE, Hiroshi SASAKI, Shinichi TERADA, Shoko UEDA

Yuhei KOGATA, Tomohito TANAKA, Satoshi TSUNETOH and Masahide OHMICH

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

(Received 2020/6/15)

Abstract Disseminated peritoneal leiomyomatosis (DPL) is a rare benign disease characterized by tumors derived from smooth muscles throughout the abdominal cavity. In recent years, DPL after laparoscopic surgery with unconfined power morcellation has become a problem. We present a case of DPL resulting from previous laparoscopic morcellation and a review of the existing literature. A 48-year-old patient underwent laparoscopic uterine myomectomy 11 years ago. The abdominal masses on imaging were found during a routine medical checkup. The MRI revealed DPL, and the patient underwent surgery. In abdominal, there were some masses independent from the uterus. patient had excision of DPL, abdominal total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and rectal resection. The histology report confirmed DPL. Based on the literature review of systematic reviews and case reports and this case, it was suggested that DPL often occurs especially after uterine fibroids operation using power morcellators. Therefore, clinical caution ought to be exercised when using power morcellators and laparoscopic morcellation should be operated in bag if practicable. [Adv Obstet Gynecol, 73 (1) : 47-53, 2021 (R3.2)]

Key words : myoma, peritoneal disseminated leiomyomatosis, laparoscopic surgery

緒 言

子宮筋腫は子宮内に発生することがほとんどだが、子宮以外に発生するものとしてdisseminated peritoneal leiomyomatosis, intravenous leiomyomatosis, benign metastasizing leiomyomatosis, parasitic leiomyomatosisがある。いずれも平滑筋由来の良性の腫瘍であり、非常にまれな疾患である。近年、腹腔鏡手術による子宮筋腫核出術や子宮全摘出術の症例が増加するにつれて、医原性のdisseminated peritoneal leiomyomatosisやparasitic leiomyomatosisが増加しているといわれている。今回、子宮筋腫核出後、11年後に発生したdisseminated peritoneal leiomyomatosisの1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：48歳，2妊2産

現病歴：11年前に6 cm大の子宮筋腫に対してモルセレーターを用いて腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行され、病理学的にleiomyomatosisと診断された。その後当科に受診をしていなかったが、婦人科検診時に骨盤内腫瘍を指摘され当院を紹介された。月経時の違和感以外特記すべき症状はなく、内診では新生児頭大の腫瘍を認め、経膈エコーで10×8 cm大の筋腫を疑う腫瘍を認めた。血液検査の腫瘍マーカー検査はCEA 0.6 ng/ml, CA19-9 5.3 U/ml, CA125 17.5 U/

mlで、LDHは134 U/L (LDH1 23%, LDH2 37%, LDH3 26%, LDH4 8%, LDH5 6%)でともに上昇は認めなかった。骨盤単純MRI検査(図1)では筋腫を疑う腫瘍は子宮との明らかな連続性を認めず、disseminated peritoneal leiomyomatosisが疑われ、腹部腫瘍感を伴うことから開腹手術を施行した。本人に子宮筋腫再発のリスクがあることを説明し、付属器摘出術を希望されたことから、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行することとした。腹腔内は臍上に13 cm大の弾性硬な腫瘍を認め、大網およびS状結腸間膜から怒張した栄養血管を認めた(図2a)。ダグラス窩には嵌頓した10 cm大の腫瘍を認め後腹膜腔へ発育していた(図2b)。また壁側腹膜には3 cm大の腫瘍、直腸右側の臓側腹膜に2 cm大の腫瘍を認めた(図2c, d)。いずれの腫瘍も子宮との連続性は認めなかった。子宮、両側付属器は肉眼的に異常を認めなかった。まず、臍上の腫瘍を大網およびS状結腸間膜からの栄養血管を結紮切断し摘出し、腹膜の筋腫は腹膜を切開して摘出した。ダグラス窩の腫瘍は鈍的に剥離して摘出した(図3)。その際の剥離操作による術中偶発症により直腸前面に3 cm大の損傷を認めたため消化器外科術中共観のもと直腸切除し肛門縁から12 cmのところで端端吻合した。その後腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行した。摘出標本は1780g、出血量は1060 ml、手術時間

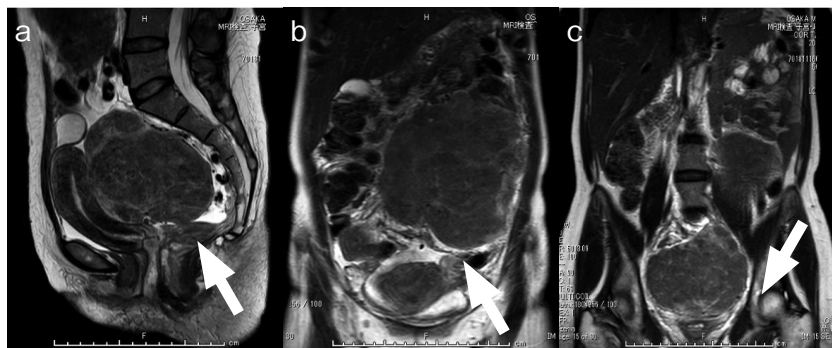


図1 単純骨盤MRI検査 (a：矢状断，b，c：冠状断；T2強調画像矢印)
それぞれ筋腫は子宮との連続性は認めずdisseminated peritoneal leiomyomatosisが疑われた。

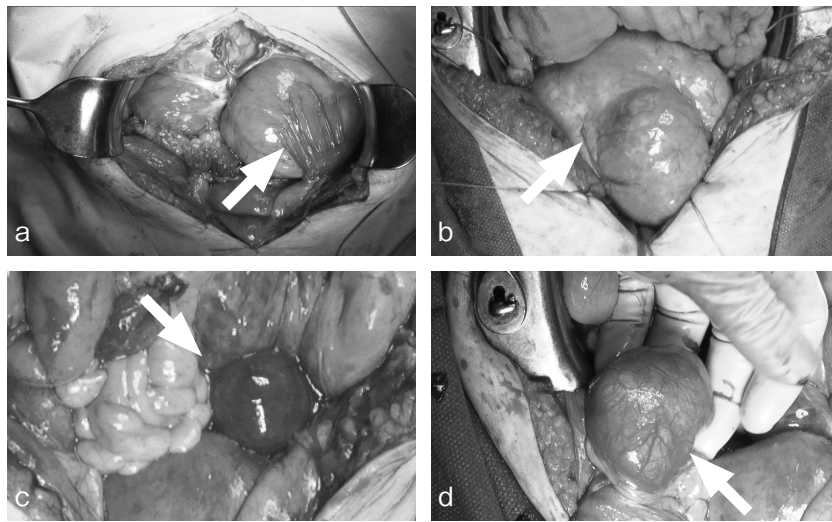


図2 術中所見（腫瘍を矢印で示す）

a：大網およびS状結腸間膜からの怒張した栄養血管，b：ダグラス窩に発育する筋腫，
c：直腸右側の臓側腹膜の2 cm大の筋腫，d：壁側腹膜の3 cm大の筋腫

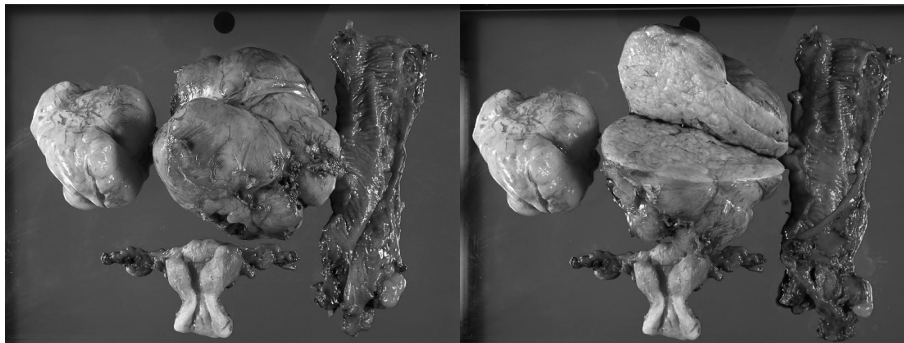


図3 摘出標本

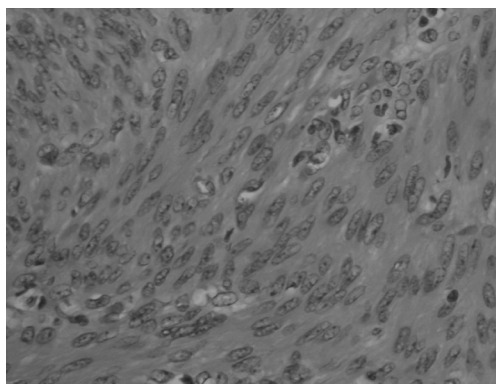


図4 病理検査（平滑筋腫）400倍率

異型性のない紡錘形細胞の増殖で核分裂像はほとんどみられない。悪性所見を疑わせるような出血・壊死はみられない。

は5時間2分だった。術後は5日目より食事開始し、経過問題なく術後12日目に退院した。術後の病理組織学的所見は異型性のない紡錘形細胞の増殖で核分裂像はほとんどみられず、子宮筋腫核出術後に発症したdisseminated peritoneal leiomyomatosisと診断した（図4）。

考 察

子宮筋腫は25%の生殖可能年齢の女性に発生するありふれた良性腫瘍である。通常は子宮筋層内に発生するが、今回の症例のように子宮外に発生する筋腫があり、腹膜に発生するdisseminated peritoneal leiomyomatosis、静脈内に発生するintravenous leiomyomatosis¹⁾、

肺に発生することが多いbenign metastasizing leiomyomatosis²⁾、骨盤内あるいは後腹膜腫瘍として認めるparasitic leiomyomatosisやretroperitoneal leiomyomatosisなど異常な増殖パターンを示すものがある³⁾。disseminated peritoneal leiomyomatosisとparasitic leiomyoma parasitic leiomyomatosisやretroperitoneal leiomyomatosisの厳密な鑑別は困難であり、本症例では腸間膜や腹膜から発生した平滑筋腫を主に認めたため、disseminated peritoneal leiomyomatosisと診断した。いずれもまれな疾患とされているが、とくにdisseminated peritoneal leiomyomatosisやparasitic leiomyomatosisにおいては、近年、子宮筋腫の腹腔鏡手術が増加するにつれて術後合併症としての発生が報告されている^{4,8)}。Vanらによるparasitic leiomyomatosisに関する報告では、モルセレーターを使用した腹腔鏡下手術を施行された患者のうち発生率は0.12~0.95%との報告がある⁹⁾。腹腔鏡下で子宮筋腫核出術や子宮全摘術を施行した際に筋腫の断片の一部が腹腔内に残存するためと考えられている。2014年4月に米国食品医薬品局（FDA）から悪性組織の播種を懸念し、子宮筋腫に対する腹腔鏡下の子宮摘出術および筋腫核出術に用いるモルセレーターの使用に関して推奨しないとアラートが提示された⁵⁾。本邦でのアンケート調査で筋腫に対して手術を行い、術後に悪性腫瘍と判明したりリスクは0.03%であり、FDAの報告（0.3%）より極めて低いことから手術前に悪性腫瘍の除外に努めるとともに、患者への十分な説明を行ったうえで使用することが重要とされている。

今回の症例であるdisseminated peritoneal leiomyomatosisは1952年にWilsonら¹⁰⁾によって最初に報告され、これまで200例ほどの報告がある¹¹⁾。原因は、避妊薬や妊娠、エストロゲン産生腫瘍などのホルモンによるもの、または遺伝子によるもの、医原性によるものの3つの仮説がいわれているが自然発症は非常にまれな疾患であり¹²⁾、明らかな原因は不明である¹³⁾。今回の症例でも偶発的に自然発生した平滑筋腫

の可能性は完全には否定できないが、腹腔鏡下手術後であり、医原性によって発生したと考える。

Disseminated peritoneal leiomyomatosisの症状は腹痛や腹部違和感、腸閉塞の症状など非特異的な症状を訴えることもあるが検診や帝王切開時に偶発的に見つかることが多い⁶⁾。

Disseminated peritoneal leiomyomatosisは病理学的にほとんどが良性腫瘍であるが、これまで10例ほどの悪性転化の報告がある¹⁴⁾。悪性転化は、腫瘍の増殖、浸潤、遠隔転移、薬物耐性など癌の進行のすべての段階を制御する上皮間葉形態転換（epithelial-mesenchymal transition；EMT）活性化転写因子によって誘発されると考えられている¹³⁾。悪性転化した場合は全身に急速に転移するため予後が非常に不良であり、早期に診断され薬物や手術療法が開始される必要がある^{11, 14)}。

Disseminated peritoneal leiomyomatosisの診断は超音波検査やMRI検査で骨盤内の播種病変や転移病変に見えることがあることから悪性腫瘍との鑑別が必要となることがある³⁾。画像所見だけでなく、体重減少や腹水貯留、病変の進行状況などの臨床症状とも合わせて悪性腫瘍と鑑別する必要がある³⁾。近年筋腫の腹腔鏡手術後の合併症としての報告がされていることから、子宮筋腫核出術や子宮全摘出術などの手術歴が診断に有用となる可能性がある³⁾。これまで腹腔鏡やロボット支援下で行われた子宮筋腫の手術後に発生したdisseminated peritoneal leiomyomatosisの報告をPubMedで検索し、systematic reviewやcase reportおよび本症例を表1にまとめた¹⁵⁻⁴⁷⁾。今回の症例を含めて全体で42例あり、子宮全摘術が施行されたのは16例、筋腫核出術を施行されたのは26例だった。自覚症状は腹痛が多かった。初回手術から次回手術までの期間の中央値は42カ月だった。今回の症例同様、モルセレーターが使用された症例を多く認めた。

通常の子宮筋腫であれば過多月経や疼痛、圧迫による頻尿や尿閉などの自覚症状がなければ

表1 腹腔鏡とロボット支援下で施行された子宮筋腫の手術後に発生した disseminated peritoneal leiomyomatosisの症例報告

著者/年	症例数	年齢 (初回手術時)	手術内容	モルセレーション の使用	症状	手術からの 期間(月)
LaCoursiere, 2005 ¹⁵⁾	1	36	TLH	あり	腹痛	10
Hilger, 2006 ¹⁶⁾	1	44	LSH	あり	腹痛	60
Paul, 2006 ¹⁷⁾	1	28	LM	あり	自覚症状なし	30
Sizzi, 2007 ¹⁸⁾	3	不明	LM(3)	あり	不明	不明
Uchiide, 2007 ¹⁹⁾	1	44	LM	あり	腹痛	36
Takeda, 2007 ²⁰⁾	1	33	LM	あり	自覚症状なし	72
Miyake, 2009 ²¹⁾	1	36	LM	あり	自覚症状なし	72
Sinha, 2009 ²²⁾	1	18	LM	あり	腹部腫瘍感	36
Tanaka, 2009 ²³⁾	2	40,44	LM(2)	あり	腹痛	19,72
Thian, 2009 ²⁴⁾	1	33	LM	あり	自覚症状なし	31
Ai Talib, 2010 ²⁵⁾	1	48	LSH	あり	腹痛	120
Atkin, 2010 ²⁶⁾	1	不明	LM	あり	腹痛	60
Meneni, 2010 ²⁷⁾	1	35	LSH	あり	腹痛	12
Ordulu, 2010 ²⁸⁾	1	48	LSH	あり	自覚症状なし	94
Payyapilly, 2010 ²⁹⁾	1	24	LM	なし	自覚症状なし	36
Pezzuto, 2010 ³⁰⁾	1	45	LM	あり	性器出血	144
Aust, 2011 ³¹⁾	1	41	TLH	あり	腹痛	36
Kill, 2011 ³²⁾	1	55	LSH	あり	腹痛	84
Leren, 2012 ³³⁾	3	46-50	LSH(3)	あり	腹痛、腫瘍感	42,45,96
Tan, 2012 ³⁴⁾	1	44	LM	あり	腹痛	24
Mueller, 2012 ³⁵⁾	1	41	LM	あり	自覚症状なし	不明
Boqusiewicz, 2013 ³⁶⁾	1	42	LSH	あり	腹痛	24
Zaki, 2013 ³⁷⁾	1	42	LSH	あり	腹痛	31
Jebunnaber, 2013 ³⁸⁾	1	35	LM	あり	腹痛	60
Gomez, 2014 ³⁹⁾	1	50	LSH	あり	腹痛	120
Zigras, 2014 ⁴⁰⁾	1	47	RSH	あり	自覚症状なし	60
Temizkan, 2014 ⁴¹⁾	1	33	LM	あり	腹痛	48
Tirosh, 2015 ⁴²⁾	1	46	LSH	あり	腹部腫瘍感	96
Yang, 2015 ⁴³⁾	1	34	LM	あり	自覚症状なし	33
Hiremath, 2016 ⁴⁴⁾	1	不明	LM	不明	腹痛	不明
Wu, 2016 ⁴⁵⁾	1	28	LM	あり	腹痛	60
Anand, 2016 ⁴⁾	1	46	RSH	あり	骨盤痛	48
Ciebia, 2017 ⁴⁶⁾	1	不明	LM	あり	腹痛、便秘、嘔気	不明
Ferrario, 2018 ¹³⁾	1	25	LM	なし	腹痛	132
Xiao, 2019 ⁶⁾	1	35	LM	なし	自覚症状なし	120
Tan, 2019 ⁴⁷⁾	1	34	LM	あり	腹痛	36
Nisie, 2020	1	37	LM	あり	自覚症状なし	132

LSH: laparoscopic supracervical hysterectomy, LM: laparoscopic myomectomy,

TLH: total laparoscopic hysterectomy, RSH: robotic supracervical hysterectomy

ば経過観察されることが多い⁴⁸⁾。Disseminated peritoneal leiomyomatosisに関しては術前の画像診断に限界があること、また、悪性転化の報告もあり確定診断は病理診断によるため手術が施行されることが多く、術前に悪性腫瘍が疑われる場合は開腹手術が施行されることが多い⁴⁸⁾。また術後にも再発した症例の報告もあり、長期的なフォローが必要といわれている⁴⁹⁾。また今回の症例では検討できていないがほとんどの腫瘍がエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体を発現していることから、妊孕性温存を希望され悪性腫瘍が否定的な症例に関しては、GnRHa 製剤の使用も有効となる可能性があるといわれている⁵⁰⁾。

子宮筋腫の腹腔鏡手術後のdisseminated

peritoneal leiomyomatosisの発生頻度は少ないとされているが、腹腔鏡下で子宮筋腫の手術を施行する際はdisseminated peritoneal leiomyomatosisの可能性を考慮し、手術中は腹腔内に筋腫の破片の残存がないようにし、モルセレーターを使用する際は袋の中で操作することが重要であると考え。

結 語

今回は腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行し、11年後にdisseminated peritoneal leiomyomatosisとして腹腔内に再発した症例を経験した。自然発生は非常に少ないとされていたが、近年、医原性に増加傾向であるといわれていることから、腹腔鏡下で筋腫を摘出する際には術中腹腔内に残存がないように十分に留意する必要がある。

参考文献

- 1) Barnaś E, Raś R, Skręt-Magierło J, et al. : Natural history of leiomyomas beyond the uterus. *Medicine (Baltimore)*, 98 : e15877, 2019.
- 2) Steiner PE : Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus Report of a case and review of the literature. *Am J Pathol*, 15 : 89-110, 1938.
- 3) Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, et al. : Leiomyomas beyond the uterus : unusual locations, rare manifestations. *Radiographics*, 8 : 1931-1948, 2008.
- 4) Anand N, Handler M, Khan A, et al. : Disseminated Peritoneal Leiomyomatosis Status Post Laparoscopic Hysterectomy with Morcellation. *J Radiol Case Rep*, 10 : 12-18, 2016.
- 5) Harris JA, Swenson CW, Uppal S, et al. : Practice patterns and postoperative complications before and after US Food and Drug Administration safety communication on power morcellation. *Am J Obstet Gynecol*, 214 : 98.e1-98. e13, 2016.
- 6) Xiao J, Zhang R, Teng Y, et al. : Disseminated peritoneal leiomyomatosis following laparoscopic myomectomy : a case report. *J Int Med Res*, 47 : 5301-5306, 2019.
- 7) Wu C, Zhang X, Tao X, et al. : Leiomyomatosis peritonealis disseminata : A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*, 4 : 957-958, 2016.
- 8) Tulandi T, Leung A, Jan N : Nonmalignant Sequelae of Unconfined Morcellation at Laparoscopic Hysterectomy or Myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 23 : 331-337, 2016.
- 9) Van der Meulen JF, Pijnenborg JM, Boomsma CM, et al. : Parasitic myoma after laparoscopic morcellation : a systematic review of the literature. *BJOG*, 123 : 69-75, 2016.
- 10) Wilson JL, Peale AR : Multiple peritoneal leiomyomas associated with a granulosa-cell tumor of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*, 64 : 204-208, 1952.
- 11) Xu S, Qian J : Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata with Sarcomatous Transformation : A Rare Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol*, 1-4, 2019.
- 12) Osegi N, Oku EY, Uwaezuoke CS, et al. : Huge Primary Parasitic Leiomyoma in a Postmenopausal Lady : A Rare Presentation. *Case Rep Obstet Gynecol*, 1-4, 2019.
- 13) Ferrario L, Zerbi P, Angiolini MR, et al. : Leiomyomatosis peritonealis disseminata : A case report of recurrent presentation and literature review. *Int J Surg Case Rep*, 49 : 25-29, 2018.
- 14) Chiu HC, Wu MY, Li CH, et al. : Epithelial-Mesenchymal Transition with Malignant Transformation Leading Multiple Metastasis from Disseminated Peritoneal Leiomyomatosis. *J Clin Med*, 9 : 7, 2018.
- 15) LaCoursiere Y, Kennedy J, Hoffman CP : Retained fragments after total laparoscopic hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 12 : 67-69, 2005.
- 16) Hilger VS, Magrina JF : Removal of pelvic leiomyomata and endometriosis five years after supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 108 : 772-774, 2006.
- 17) Paul PG, Koshy AK : Multiple peritoneal parasitic myomas after laparoscopic myomectomy and morcellation. *Fertil Steril*, 85 : 492-493, 2006.
- 18) Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, et al. : Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 14 : 453-462, 2007.
- 19) Uchiide I, Morita M, Tsuchiya T, et al. : Disseminated leiomyoma after laparoscopic myomectomy with morcellation : a case report. *J Minim Invasive Gynecol*, 14 : S137, 2007.
- 20) Takeda A, Mori M, Sakai K, et al. : Parasitic peritoneal leiomyomatosis diagnosed 6 years after laparoscopic myomectomy with electric tissue morcellation : report of a case and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 14 : 770-775, 2007.
- 21) Miyake T, Enomoto T, Ueda Y, et al. : A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis developing after laparoscopic-assisted myomectomy. *Gynecol Obstet Invest*, 67 : 96-102, 2009.
- 22) Sinha R, Sundaram M, Lakhotia S, et al. : Parasitic myoma after morcellation. *J Gynecol Endosc Surg*, 1 : 113-115, 2009.
- 23) Tanaka YO, Tsunoda H, Sugano M, et al. : MR and CT findings of leiomyomatosis peritonealis disseminata with emphasis on assisted reproductive technology as a risk factor. *Br J Radiol*, 82 : e44-47, 2009.
- 24) Thian YL, Tan KH, Kwek JW, et al. : Leiomyomatosis peritonealis disseminata and subcutaneous myoma-a rare complication of laparoscopic myomectomy. *Abdom Imaging*, 34 : 235-238, 2009.
- 25) Ai-Talib A, Tulandi T : Pathophysiology and possible iatrogenic cause of leiomyomatosis peritonealis disseminata. *Gynecol Obstet Invest*, 69 : 239-244, 2010.
- 26) Atkin RP, Prabakar C, Nimaroff ML : Disseminated peritoneal leiomyomatosis surgically treated using robotics. *J Minim Invasive Gynecol*, 17 : S178, 2010.
- 27) Meneni RD, Farrow AJ, Fawzi H : Leiomyomatosis peritonealis disseminata : an unusual presentation. *J Obstet Gynecol*, 30 : 210-211, 2010.
- 28) Ordulu Z, Cin PD, Chong WWS, et al. : Disseminat-

- ed peritoneal leiomyomatosis after laparoscopic supracervical hysterectomy with characteristic molecular cytogenetic findings of uterine leiomyoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 49 : 1152-1160, 2010.
- 29) Payyapilly PG, Naik S, Borisa R, et al. : Laparoscopic removal of multiple parasitic myomas adherent to the bowel. *J Gynecol Surg*, 26 : 73-77, 2010.
 - 30) Pezzuto A, Pontrelli G, Ceccaroni M, et al. : Case report of asymptomatic peritoneal leiomyomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 148 : 205-206, 2010.
 - 31) Aust T, Gale P, Cario G, et al. : Bowel resection for iatrogenic parasitic fibroids with preoperative investigations suggestive of malignancy. *Fertil Steril*, 96 : 1-3, 2011.
 - 32) Kill LM, Kapetanakis V, McCukough AE, et al. : Progression of pelvic implants to complex atypical endometrial hyperplasia after uterine morcellation. *Obstet Gynecol*, 117 : 447-449, 2011.
 - 33) Leren V, Langebrekke A, Qvigstad E : Parasitic leiomyomas after laparoscopic surgery with morcellation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91 : 1233-1236, 2010.
 - 34) Tan CH, Ho BC, Shelat V, et al. : Leiomyomatosis peritonealis disseminate presenting as omental torsion. *Singapore Med J*, 53 : 71-73, 2012.
 - 35) Mueller F, Kuehn K, Neudeck H, et al. : Disseminated peritoneal leiomyomatosis with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 19 : 380-382, 2012.
 - 36) Boqusiewicz M, Rosinska-Boqusiewicz K, Walczyna B, et al. : Leiomyomatosis peritonealis disseminata with formation of endometrial cysts within tumors arising after supracervical laparoscopic hysterectomy. *Ginekol Pol*, 84 : 68-71, 2013.
 - 37) Zaki S, Mathias H : Parasitic myomas after laparoscopic supracervical hysterectomy : a report of case. *Gynecol Surg*, 10 : S84, 2013.
 - 38) Jebunnaher S, Begum SA : Parasitic leiomyoma : a case report. *Mymensingh Med J*, 22 : 173-175, 2013.
 - 39) Go'mez NA, Arnolds K, Jawed A, et al. : Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential(STUMP) requiring bowel resection after laparoscopic supracervical hysterectomy(LHS) : a case report. *J Minim Invasive Gynecol*, 21 : S160, 2014.
 - 40) Zigras T, Ugokwe N, Clark M, et al. : Parasitic leiomyomas five years after robotic assisted supracervical hysterectomy using open power morcellation : a case report. *J Minim Invasive Gynecol*, 21 : S210, 2014.
 - 41) Temizkan O, Erenel H, Arici B, et al. : A case of parasitic myoma 4 years after laparoscopic myomectomy. *J Minim Access Surg*, 10 : 202-203, 2014.
 - 42) Tirosh D, Tirosh NB, Goldstein D, et al. : Large parasitic myoma post laparoscopic subtotal hysterectomy with morcellation : case report and literature review. *J Gynecol Surg*, 31 : 162-165, 2015.
 - 43) Yang R, Xu TM, Fu Y, et al. : Leiomyomatosis peritonealis disseminata associated with endometriosis : a case report and review of the literature. *Oncol Lett*, 9 : 717-720, 2015.
 - 44) Hiremath SB, Benjamin G, Gautam AA, et al. : Disseminated peritoneal leiomyomatosis : a rare cause of enigmatic peritoneal masses. *BJR Case Rep*, 28 : 2 : 20150252, 2016.
 - 45) Wu C, Zhang X, Tao X, et al. : Leiomyomatosis peritonealis disseminata : A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*, 4 : 957-958, 2016.
 - 46) Ciebiera M, Słabuszewska-Józwiak A, Zaręba K, et al. : A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis after two laparoscopic procedures due to uterine fibroids. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 12 : 110-114, 2017.
 - 47) Tan HL, Koh YX, Chew MH, et al. : Disseminated peritoneal leiomyomatosis : a devastating sequelae of unconfined laparoscopic morcellation. *Singapore Med J*, 60 : 652-654, 2019.
 - 48) Lete I, González J, Ugarte L, et al. : Parasitic leiomyomas : a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 203 : 250-259, 2016.
 - 49) Momtahan M, Nemati M, Safaei A : Disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Iran J Med Sci*. 2036 : 57-59, 2011.
 - 50) Lewis EI, Chason RJ, DeCherney AH, et al. : Novel hormone treatment of benign metastasizing leiomyoma : an analysis of five cases and literature review. *Fertil Steril*, 99 : 2017-2024, 2013.
 - 51) Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, et.al. : The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*, 95 : 2204-2208, 2208.e1-3, 2011.
 - 52) Kelly HA, Cullen TS : Myomata of the uterus. p13, WB Saunders, philladelphia, 1909.
 - 53) Cohen DT, Oliva E, Hahn PF, et al. : Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns : imaging with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 188 : 246-255, 2007.
 - 54) Syed M, Parida B, Mankeshwar T, et al. : Imaging Findings in a Rare Case of Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata with Malignant Transformation. *Pol J Radiol*, 82 : 426-430, 2017.

【症例報告】

妊娠後期に発症し、妊娠延長が可能であった絨毛膜下血腫の3例

栗谷 翠^{1,2)}, 繁田直哉^{1,3)}, 小林まりや^{1,2)}, 前中隆秀^{1,2)}
張 良実¹⁾, 坪内弘明¹⁾, 鹿戸佳代子¹⁾, 荻田和秀¹⁾

1) りんくう総合医療センター産婦人科

2) 大阪大学医学部附属病院産婦人科

3) JCHO大阪病院産婦人科

(受付日 2020/6/25)

概要 通常絨毛膜下血腫は妊娠初期～中期に発生するとされている。子宮筋層と卵膜との間に生じる血液貯留であり、胎児発育不全や胎児死亡と関連する。妊娠後期に発生した3例の絨毛膜下血腫を経験し、常位胎盤早期剥離との鑑別にMRIが有用であったので報告する。症例1：31歳，初産婦，妊娠32週0日に突然の腹痛が出現した。経腹超音波検査で胎盤近傍に血腫を確認した。MRI撮像し一部急性の所見はあるが陳旧性の絨毛膜下血腫と診断し，待機的管理の後，妊娠34週6日で陣痛発来し経陰分娩となった。児の予後は良好であった。症例2：36歳，2妊1産で帝王切開分娩1回。妊娠28週3日，右下腹部痛が出現した。経腹超音波検査で胎盤近傍に血腫を確認した。MRIから急性期の絨毛膜下血腫と診断した。絨毛膜下血腫の増大なく経過し，妊娠38週3日で予定帝王切開となった。児の予後は良好であった。症例3：36歳，3妊1産。妊娠33週5日，夜間に破水感および性器出血あり。入院時には明らかな血腫の所見は認めず待機的管理とした。妊娠34週2日に再度性器出血あり，経腹超音波検査で子宮後壁に血腫を疑う所見を認め，MRIで胎盤横に急性期と考えられる絨毛膜下血腫を確認した。同日陣痛発来し経陰分娩となり，児の予後は良好であった。絨毛膜下血腫は早産・FGRなどの周産期異常を合併することがあり，とくに妊娠後期に発生する場合は常位胎盤早期剥離との鑑別も要する。MRI撮像により血腫の位置，大きさ，血腫の形成時期などを正確に判断できる。常位胎盤早期剥離でみられる胎盤後血腫と胎盤近傍にできる絨毛膜下血腫を鑑別することができ，母児の状態を不良にさせることなく妊娠期間延長や経陰分娩などの管理を行うことができた。妊娠後期に下腹部痛を伴う胎盤近傍の血腫を認めた場合には，絨毛膜下血腫の存在も考慮すべきであり，方針決定の上でMRIは有用であると考えられた。〔産婦の進歩73 (1)：54-61，2021 (令和3年2月)〕

キーワード：絨毛膜下血腫，常位胎盤早期剥離，MRI

【CASE REPORT】

Diagnosis of Sub-chorionic hematoma in pregnancy by magnetic resonance imaging (MRI) : a case report

Midori KURITANI^{1,2)}, Naoya SHIGETA^{1,3)}, Mariya KOBAYASHI^{1,2)}, Takahide MAENAKA^{1,2)}
Yang-sil CHANG¹⁾, Hiroaki TSUBOUCHI¹⁾, Kayoko SHIKADO¹⁾ and Kazuhide OGITA¹⁾

1) Departement of Obstetrics and Gynecology, Rinku General Medical Center

2) Departement of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Hospital

3) Departement of Obstetrics and Gynecology, JCHO Osaka Hospital

(Received 2020/6/25)

Abstract Sub-chorionic hematoma is defined as marginal hemorrhage of the placenta between the chorionic plate and the underlying decidua during the 1st and 2nd trimesters of pregnancy. We report three cases of sub-chorionic hematoma that occurred during late pregnancy. Using ultrasonography and MRI, patients were diagnosed with sub-chorionic hematoma between 28 - and 32 - weeks' gestation (late pregnancy). Par-

ticularly, MRI was useful for distinguishing between a sub-chorionic hematoma and placental abruption. Pregnancy sustained and vaginal delivery was possible in the patients. Two patients delivered at 34 weeks' gestation, and the pregnancy progressed uneventfully, and an elective cesarean section was performed at 38 weeks for the third patient. Neonatal outcomes were good in all cases. Subchorionic hematoma is associated with perinatal complications such as preterm labor and fetal growth restriction. MRI can accurately determine the location and size of the hematoma. Obstetricians should consider a diagnosis of sub-chorionic hematoma in patients with lower abdominal pain in whom a hematoma is observed near the placenta during late pregnancy. Thus, MRI can be used to distinguish between sub-chorionic hematoma and placental abruption. [Adv Obstet Gynecol, 73 (1) : 54-61, 2021 (R3.2)]

Key words : subchorionic hematoma, placental abruption, magnetic resonance imaging

緒 言

胎盤胎児面から羊水腔に隆起する嚢胞性病変には絨毛膜下血腫や羊膜下血腫が報告されており、いずれの血腫も胎児発育不全や胎児死亡と関連する可能性が報告されている¹⁾。また母体面への血腫では、常位胎盤早期剥離があるが常位胎盤早期剥離に起因する周産期死亡率は高い²⁾。絨毛膜下血腫は通常妊娠初期～中期に発生するとされるが³⁾、常位胎盤剥離は妊娠中期～後期に発生する²⁾。妊娠後期に子宮内に血腫を認め、下腹部痛を認めた場合には血腫の発生時期から常位胎盤早期剥離が疑われ、早産時期であっても分娩の方針となることが多い。一方で、絨毛膜下血腫では妊娠後期の絨毛膜下血腫の報告は少なく管理に一定の見解はないが、妊娠初期での絨毛膜下血腫では妊娠継続可能であることや発生機序からは妊娠後期であっても妊娠延長が可能であると考えられる。今回われわれは、妊娠後期に下腹部痛で受診され子宮内に血腫を認め、当初は常位胎盤早期剥離を疑うも精査目的に行った骨盤MRIで胎盤と離れた位置に血腫があることから絨毛膜下血腫と診断し、安全に妊娠延長をし得た症例を経験した。当院で経験した妊娠後期の絨毛膜下血腫の症例に関して、文献的考察を加えて報告する。

【症例1】31歳，2妊0産，人工妊娠中絶が1回であった。既往歴に特記事項なく，家族歴は，祖父が糖尿病，母が高血圧であった。喫煙歴は，妊娠前1-5本/日であり，妊娠後は禁煙していた。飲酒歴はなかった。

前医での経過：HMGタイミング療法で妊娠成立後，最終月経より分娩予定日を決定された。

妊娠後期までの妊娠経過は良好であったが，妊娠後期に妊娠糖尿病の指摘があり食事栄養療法を実施していた。妊娠32週0日の夜間より突然の下腹部痛が出現し，増強したため時間外受診された。性器出血はなく，胎児心拍モニターでは，reassuring fetus statusであり，不規則な子宮収縮があった。腹部超音波で胎盤辺縁の肥厚があったため，常位胎盤早期剥離の疑いで同日当院母体搬送となった。

当院での経過：当院来院時には腹痛は軽度改善を認め，性器出血はなく胎児心拍異常もなかった。胎盤の近傍に血腫は認めたが（図1），胎児心拍モニターでreassuring fetus statusであったことから待機的管理とした。胎児心拍モニターでは4～5分ごとに不規則な子宮収縮を認めたが，自覚症状はなかった。入院時の血液検査所見はWBC17570/ μ l Hb 10.5 g/dl Plt 21万/ μ l Fib 474 mg/dl D-dimer 6.04 μ g/ml CRP 0.41 mg/dlであり，明らかな子宮内感染徴候や

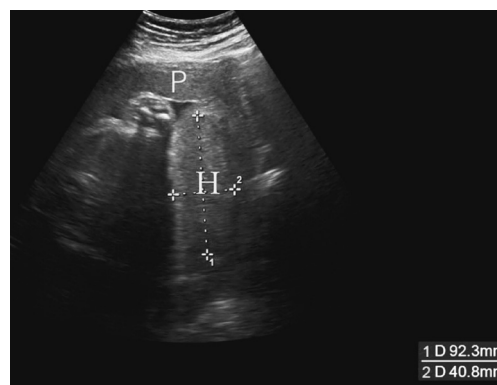


図1 症例1 経腹エコー
胎盤辺縁に血腫を認める。
P : placenta, H : hematoma

DICの傾向は認めなかった。児娩出に備えて母体にベタメタゾン12 mgの24時間ごとに2回投与を1クール実施した。

24時間胎児心拍モニターを継続しながら入院管理としたが、胎児心拍モニターではreassuring fetus statusで経過した。以降も定期的な胎児心拍モニタリングおよび羊水量測定、腹部エコーにより胎盤近傍の血腫の増大の有無を確認し慎重な経過観察を続けた。胎盤近傍に血腫があり常位胎盤早期剥離も否定できない状態であったが、胎児状態が良好であったため妊娠を延長していたが、入院1週間後の妊娠33週1日に胎盤と近傍の血腫との正確な位置関係の把握目的に骨盤MRIを撮像した。骨盤MRI撮像では、血腫はT1強調画像で内部に高信号を伴う低信号域があり、T2強調画像では低信号であり、陈旧性血腫の一部に急性期の血腫を認める所見であり、胎盤後血腫ではなく、胎盤の辺縁に接している絨毛膜下血腫と診断した(図2)。絨毛膜下血腫の診断であったため、入院管理を継続し妊娠を延長した。妊娠34週0日より少量の褐色帯下が出現し始めたが、胎児心拍異常認めず経過した。

分娩経過：妊娠34週6日に陣痛発きたし2204gの女児を経産分娩した。分娩経過中に胎児心拍異常は認めなかった。児はApgar scoreは8/9(1分値/5分値)で、臍帯血ガスはpH7.288 pCO₂ 35.1 mmHg pO₂ 27 mmHg ABE - 9.1 mEq/lであり、出生時蘇生を要さなかった。出生後経過に異常はなかった。胎盤と同時に絨毛膜下血腫を娩出した。血腫は10×5 cmであった。血腫は胎盤辺縁より連続していたが、胎盤の後面に血腫は認めなかった(図3)。胎盤および血腫の病理組織学的診断は胎盤梗塞所見なし、絨毛膜下血腫であった。

【症例2】症例は36歳、2妊1産で帝王切開分娩が1回であった。既往歴に前回妊娠時に妊娠高血圧症候群があった。喫煙歴および飲酒歴はなかった。

前医での経過：自然妊娠で妊娠成立後、最終月経より予定日を決定された。前医で妊婦健診

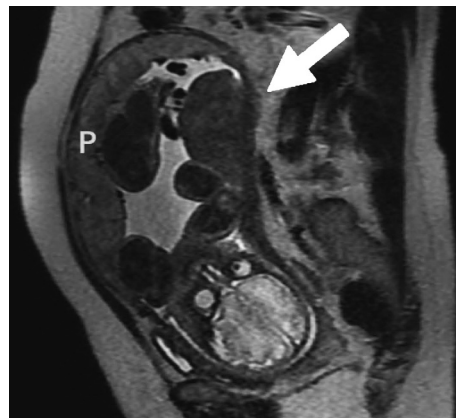


図2 症例1 骨盤MRI (T2)
胎盤辺縁より輝度が異なる血腫を認める(矢印)。
P: placenta



図3 症例1 胎盤および絨毛膜下血腫
胎盤辺縁より連続する血腫を認めた。胎盤後血腫なし。

を受けていたが、転勤に伴い妊娠22週4日で当院紹介受診となった。

当院での経過：妊娠28週3日に右下腹部痛が出現し、症状改善なく経過したため翌日に当院外来を受診された。性器出血や破水はなく、子宮頸管長の短縮を認めず切迫早産徴候もなかった。経腹超音波検査で長径5 cm大の血腫を胎盤近傍に認め(図4)、経過観察目的に入院となった。胎児心拍モニターではreassuring fetus statusで子宮収縮は認めなかった。入院時の血液検査所見はWBC 8300/ μ l Hb 10.8 g/dl Fib 521 mg/dl CRP 0.25 mg/dlと感染徴候なく、Fib低下も認めなかった。入院後に経腹超音波検査を再度行ったが血腫の増大を認めなかった。



図4 症例2 経腹エコー
胎盤辺縁に5 cm大の血腫を認める。



図5 症例2 骨盤MRI (T2強調画像)
胎盤辺縁から2 cm離れた部分に胎盤よりやや低輝度の絨毛膜血腫を認めた (矢印)。

胎盤と血腫との正確な位置関係の把握のため骨盤MRIを撮像した。骨盤MRI検査では、子宮底部にT1強調画像で等信号であり、T2強調画像で不均一な軽度の低信号領域がある急性期の血腫の所見を認め、胎盤後血腫はなく、胎盤の辺

縁から2 cm離れた絨毛膜下血腫の診断であった (図5)。胎児状態が良好であったことと合わせて妊娠延長は可能と判断し、入院管理を7日間行った後に外来での経過観察を行った。外来での経過管理中に断続的な性器出血があったが、絨毛膜下血腫の増大はなかった。妊娠34週3日で自宅血圧上昇のため妊娠高血圧症候群の診断で入院管理とした。降圧薬 (ニフェジピンCR 20 mg) 内服で血圧コントロールを行い妊娠継続し、妊娠38週3日で既往帝王切後妊娠の適応で予定帝王切開での分娩となった。

分娩経過：妊娠38週3日に予定帝王切開を行い、3312gの男児を娩出した。Apgar scoreは8/9点で、臍帯血ガスはpH 7.228 pCO₂ 52.7 mmHg pO₂ 11.6 mmHg ABE -6.6 mEq/lであり、出生時蘇生を要さなかった。出生後経過に異常はなかった (表1)。胎盤娩出とともに血腫の娩出となった。血腫の大きさは6×7 cmであった。絨毛膜下血腫は胎盤辺縁より連続していたが、胎盤後血腫は認めなかった (図6)。胎盤および血腫の病理組織学的診断は胎盤梗塞なし、絨毛膜下血腫であった。

【症例3】 36歳、3妊1産、流産1回であった。既往歴は不整脈があるが内服はなかった。喫煙歴および飲酒歴はなかった。

前医での経過：IVF-ETで妊娠成立後、前医で妊婦健診を実施されていた。妊娠33週5日に破水感および性器出血を主訴に前医受診され、破水および常位胎盤早期剥離の疑いで当院搬送となった。

表1 MRIにおける信号強度と血腫の発生時期の推定

	発症時間推定	T1 強調画像	T2 強調画像	拡散強調画像
超急性期	数時間	等～低信号	高信号	高～低信号
急性期	1～3 日	等～低信号	低信号	低信号
早期亜急性期	3～7 日	高信号	低信号	低信号
後期亜急性期	7～14 日	高信号	高信号	高信号
慢性期	1 ヶ月程度	低信号	低信号	中～低信号

(文献15より一部改変 抜粋)

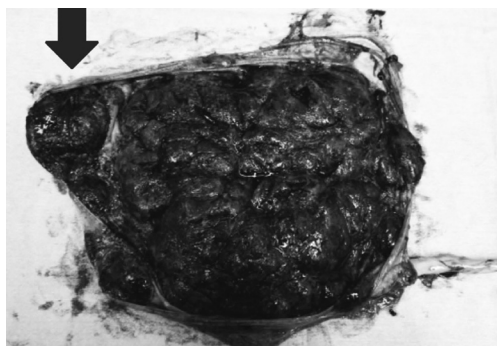


図6 症例3 胎盤および絨毛膜下血腫
胎盤実質とは離れて辺縁に血腫を認める(矢印).

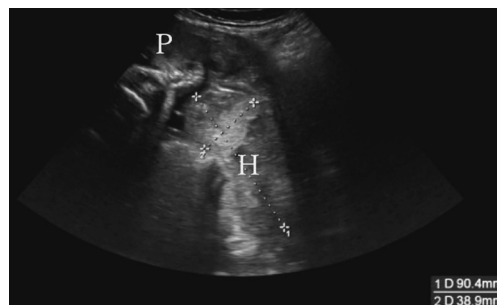


図7 症例3 経腹超音波
胎盤に連続するように血腫を認める.

当院での経過：腔鏡診で外子宮口より暗赤色の性器出血を少量認めたが持続する性器出血ではなかった。腔内に羊水の流出は認めず Check PROM[®]は陰性であり、破水は認めなかった。経腔超音波検査で子宮頸管長は36 mmで funnelingはなかった。低置および前置胎盤を認めなかった。経腹超音波検査では胎盤後血腫はなく、子宮内に血腫は認めなかった。胎児心拍モニターではreassuring fetus statusで、5～7分ごとに規則的な子宮収縮を認めたため、切迫早産の診断で入院管理とした。ベサメタゾン12mgの24時間ごとの2回投与1クールを行った。入院時の血液検査所見はWBC 8570/ μ l Hb 11.2 g/dl Fib 446 mg/dl D-dimer 1.2 μ g/ml CRP 0.02 mg/dlであり、子宮内感染徴候やDIC傾向は認めなかった。入院後に性器出血は止まったが、妊娠34週2日に再度性器出血あり、経腹超音波検査で子宮後壁に血腫を疑う所見を認めた(図7)。子宮内血腫の精査目的に骨盤MRIを撮像した。骨盤MRI検査では、子宮左側背側にT1強調画像で低信号、T2強調画像で不均一な高信号を呈する急性期の血腫の所見を認めた。胎盤後血腫はなく、子宮内血腫と胎盤は離れており絨毛膜下血腫の診断であった(図8)。

分娩経過：妊娠34週2日に陣痛発来を認めた。同日に2160gの男児を経腔分娩した。児はApgar scoreは8/9であり、臍帯血液ガスはpH 7.291 pCO₂ 50.9 mmHg pO₂ 22.9 mmHg ABE -3.0 mEq/lであり、出生時蘇生を要さなかつ



図8 症例3 骨盤MRI (T2強調画像)
高輝度の血腫を認める。胎盤は前壁付着。

た。出生後経過に異常はなかった。

胎盤娩出より前に血腫の娩出があり、胎盤と血腫の連続性は認めなかった。血腫は9×4 cmと10×9 cmのものが娩出された(図9)。胎盤および血腫の病理組織学的診断は、胎盤梗塞なしで絨毛膜下血腫であった。

考 察

絨毛膜下血腫は、胎盤辺縁部において絨毛膜が脱落膜から剥離した部分に母体血液が貯留した状態である^{1,3)}。今回われわれは、妊娠後期に発生した絨毛膜下血腫の症例を3例経験した。絨毛膜下血腫の多くは妊娠第1三半期に発生し、頻度は全妊娠の4～48%と研究によれば

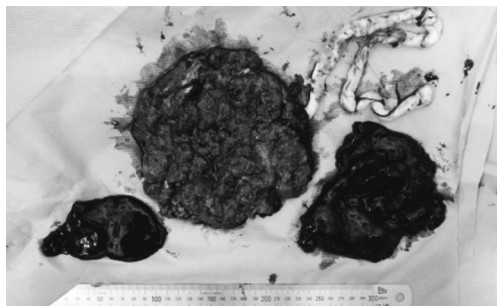


図9 症例3 娩出した胎盤および血腫
胎盤後血腫なし。

らつきがある⁴⁾。これは50 ml以上の血腫のみを対象とした研究や全ての大きさの血腫を含めた研究などさまざまあるためとなっている。絨毛膜下血腫の成因については、妊娠初期に発生する血腫に関しては抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラント、血友病、生殖補助医療などとの関連などが示めされているが⁵⁾、妊娠後期に発生する絨毛膜下血腫については成因は明らかにされていない。また、絨毛膜下血腫の症状の出現には2峰性のピークがあり、9～11週と30～31週にそのピークがあるとの報告もあるが⁶⁾、分娩時にまで血腫が残存し出血などの症状があるものは0.46%であったと報告されており、妊娠後期での絨毛膜下血腫は妊娠初期に比べてまれであり、病態もよく分かっていない。本報告では2例が早産となったが、1例は正常産時期での予定帝王切開での分娩が可能であった。妊娠初期の絨毛膜下血腫では、腔からの出血や子宮収縮などの臨床症状を伴う持続性の絨毛膜下血腫は流産や早産につながる可能性が高く⁶⁾、1.9～13.3 cmの大きさの絨毛膜下血腫を検出した大規模のレビューにおいても11%に早産がみられ、とくに分娩前の出血を合併した症例では早産が多いことが報告されている⁷⁾。

今回の症例では、妊娠後期に確認された絨毛膜下血腫であったが、3症例中2例で早産となっており、妊娠初期での場合と同様に早産のリスクが高かった。

絨毛膜下血腫の周産期予後に関してはいくつかの研究で血腫の大きさと相関があることが報

告され⁸⁻¹⁰⁾、早産に加えて胎盤早期剥離、流産、早産期の前期破水が増加するとも報告されている¹⁾。妊娠後期の絨毛膜下血腫においては、胎盤早期剥離との鑑別が母体予後、周産期予後の上で重要となってくる。胎児徐脈を伴うような重度の胎盤早期剥離の場合、分娩までの時間が長くなるほど（おおむね30分以上）児の予後が悪化するとの報告¹¹⁾もあり、胎盤早期剥離を疑い胎児心拍異常を認めた場合には、すみやかに分娩を行う必要がある。また、最近の報告では予後不良関連因子として妊婦の自覚から医療従事者に知らされるまでの時間が長いことが挙げられており、また、時間を要した理由に関しては「妊婦の訴え始めるのが遅い」ことが予後不良因子と関連があった。胎盤早期剥離に関する十分な患者教育が今後必要とされている¹²⁾。

胎盤早期剥離を起こした場合、突然発症する腹痛と腔からの出血、子宮の圧痛などの症状を認める妊婦がほとんどである¹³⁾。そのため、妊娠後期に腹部痛を認めた場合胎盤早期剥離を念頭において診療を行うが、絨毛膜下血腫形成時にも同様の症状が出現する。腹部痛を伴い子宮内血腫を認める症例では、胎児状態が良好で母体の凝固異常などがみられず、バイタルサインも安定している場合には、早産期であれば胎盤早期剥離であったとしても早産に伴う児の予後を考慮し妊娠の延長をはかることがあるため、絨毛膜下血腫との鑑別が可能である。胎盤早期剥離を疑った際の超音波検査の有用性は限られており、Glantzらの報告によると症状などから胎盤早期剥離を疑った149名の妊婦において超音波で分娩前に常位胎盤早期剥離の胎盤後血腫を診断できる感度はわずか24%である¹⁴⁾。対照的にMRI検査では胎盤早期剥離の胎盤後血腫に対して95～100%と高い検出感度があるとされる¹⁵⁾。妊娠後期において超音波での子宮内血腫の発見や正確な位置の診断は胎児や羊水量の問題から困難な場合がある。MRI検査は、腹部超音波を補完する意味合いも含めて、胎盤早期剥離にみられる胎盤後血腫なのか偽網膜下血腫なのかの鑑別に有用である可能性がある。

今回の症例では、妊娠後期の胎盤近傍での血腫に対して、胎盤との位置関係の把握、血腫の性状を確認する目的で骨盤MRIを撮像したが、いずれの症例も骨盤MRIを撮像することで血腫の位置を正確に確認することができ、胎盤と子宮内血腫の位置が異なることから絨毛膜下血腫と診断ができた。絨毛膜下血腫の存在に伴う常位胎盤早期剥離の報告もあり、絨毛膜下血腫と診断後の妊娠経過管理では新たな常位胎盤早期剥離の発生に注意した管理を要する⁸⁾。

また血腫に対するMRI撮影では、血腫の発生時期について分類ができる(表1)。発症から1～3日程度の急性期血腫は、一般的にT1強調像で中等度～高信号、T2強調像で低信号を呈する。発症から7日以内の早期亜急性期ではT1強調像で高信号、T2強調像で低信号を呈するとされる¹⁵⁾。急性の血腫の場合には病態の急速な進行や再出血のリスクが高い不安定な血腫であり、慎重な管理が必要とされている¹⁶⁾。今回の症例では、症例1はT1強調像で一部高信号に伴う低信号を呈しており、陈旧性血腫の一部に急性期の血腫を認める所見であった。症例2と3はT1強調像では等～低信号、T2強調像で低信号と急性期の血腫の所見であった。今回の3症例ではいずれも妊娠28週頃の後期の胎児スクリーニング超音波検査時点では子宮内に血腫は認めておらず、妊娠後期での絨毛膜下血腫の発生と診断した。今回の3症例はいずれも胎児状態が良好であったため、待機的管理による妊娠延長がはかれた。症例2では正期産の時期に児娩出となり、症例1,3では、分娩進行に伴い急速な病態の進行が起こる可能性を念頭に置いたうえでの慎重な分娩管理を行い経膈分娩となり、早産期での児の娩出であったが良好な転帰をたどった。後期亜急性期以降の血腫は臨床的に安定していることが多いが、超急性期～急性期および早期亜急性期の一部は病態の急速な進行に注意する必要があるとされる¹⁵⁾。絨毛膜下血腫と診断したうえで妊娠延長の管理とする場合には、血腫の発生時期に関する情報も得たうえで病態の急速な進行のリスクを把握し慎重な管理が求

められる。

今回の症例は絨毛膜下血腫の診断をしてから妊娠延長をはかっているが、絨毛膜下血腫を伴う症例においては胎児状態の不良を示唆する所見がある場合には緊急帝王切開を行うべきであるとされている¹⁷⁾。今回の症例では、いずれも胎児の状態は胎児心拍モニターや羊水量などを通じて良好な状態であることを確認していたため緊急帝王切開での分娩を行わなかったが、いずれも児に重篤な合併症は認めず良好な転帰をたどった。

結 語

今回われわれは、通常妊娠初期に発生するような絨毛膜下血腫が妊娠後期に出現した症例を経験した。胎盤後血腫との鑑別に腹部超音波検査に加えてMRI検査を補助的に用いるのは有用であり、血腫の位置を正しく理解することで安全に妊娠延長をはかることができたと考えられる。このような妊娠後期に発生した絨毛膜下血腫の管理については明らかにされていないが、今回の症例では、3例中2例で早産となっており、妊娠延長の際には早産などのリスクを念頭においての慎重な管理が求められる。

利益相反の開示

今回の報告に関して、開示すべき利益相反はありません。

参考文献

- 1) Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, et al. : Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma : a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 117 : 1205-1212, 2011.
- 2) Oyelese Y, Ananth CV : Placental abruption. *Obstet Gynecol*, 108 : 1005-1016, 2006.
- 3) 竹村昌彦 : 胎盤・臍帯の異常. “産科合併症” 村田雄二編, 第2版, pp.12-24, メディカ出版, 大阪, 2013.
- 4) Pearlstone M, Baxi L : Subchorionic hematoma : A review. *Obstet Gynecol Surv*, 48 : 65-68, 1993.
- 5) 大谷恵子, 中村康彦, 坂本優香, 他 : ART後妊娠における絨毛膜下血腫の発生頻度と周産期予後の検討. *現代産婦人科*, 65 : 167-170, 2016.
- 6) Seki H, Kuromaki K, Takeda K, et al. : Persistent

- subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery. *Int J Gynecol Obstet*, 63 : 123-128 , 1998.
- 7) Sharma G, Kalish RB, Chasen ST, et al. : Prognostic factors associated with antenatal subchorionic echolucencies. *Am J Obstet Gynecol*, 189 : 994-996 , 2003.
- 8) Nyberg DA, Cyr DR, Mack L, et al. : Sonographic spectrum of placental abruption. *Am J Roentgenol*, 148 : 161-164, 1987.
- 9) Abu-yousef MM, Bleicher JJ, Williamson RA, et al. : Subchorionic hemorrhage : sonographic diagnosis and clinical significance. *Am J Roentgenol*, 149 : 737-740, 1987.
- 10) Xiang L, Wei Z, Cao Y : Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications : a systematic review. *PLoS One*, 9 : e111676, 2014.
- 11) Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C, et al. : Pregnancy outcome in severe placental abruption. *BJOG*, 110 : 679-683, 2003.
- 12) 金川武司, 光田信明, 石井桂介, 他 : 時間軸に着目した常位胎盤早期剥離の予後決定因子. 日周産期新生児会誌, 53 (suppl-1) : 26-27, 2018.
- 13) Hurd WW, Miodovnik M, Hertzberg V, et al. : Selective management of abruptio placentae : a prospective study. *Obstet Gynecol*, 61 : 467-473, 1983.
- 14) Glantz C, Purnell L : Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med*, 21 : 837-840, 2002.
- 15) Masselli G, Brunelli R, Di Tola M, et al. : MR Imaging in the evaluation of placental abruption : correlation with sonographic findings. *Radiology*, 259 : 222-230, 2011.
- 16) Fadl SA, Linnau KF, Dighe MK, et al. : Placental abruption and hemorrhage-review of imaging appearance. *Emerg Radiol*, 26 : 87-97, 2019.
- 17) Thomas D, Makhoul J, Muller C, et al. : Fetal growth retardation due to massive subchorionic thrombohematoma : report of two cases. *J Ultrasound Med*, 11 : 245-247, 1992.

【症例報告】

妊娠初期より吃逆を呈した脊髄腫瘍合併妊娠の1例

福井 陽介¹⁾, 大井 豪一²⁾, 辻 あゆみ¹⁾, 野口 武俊¹⁾
 梶原 宏貴¹⁾, 川口 龍二³⁾, 堀江 清繁¹⁾

1) 大和高田市立病院産婦人科

2) 近畿大学奈良病院産婦人科

3) 奈良県立医科大学産婦人科学教室

(受付日 2020/6/26)

概要 脊髄腫瘍は非常にまれな腫瘍で、脊髄腫瘍合併妊娠の報告例は少ない。症例は25歳、2妊1産であり、妊娠初期より吃逆を呈し、妊娠後期における切迫早産の管理入院中には嘔気、嘔吐、手指のしびれが出現した。そのため、頭蓋内病変を疑い妊娠31週0日の頭部単純MRI検査を実施した。頸髄に境界明瞭な多房性嚢胞性病変を認め、脊髄腫瘍合併妊娠と診断した。神経症状を呈する脊髄腫瘍のため、高次医療施設に母体搬送した。搬送後、神経症状が増悪したため、妊娠31週2日に緊急帝王切開術が実施された。その後、造影MRI検査や血管造影で脊髄腫瘍の術前評価を行い、第4、5頸椎レベルに発生した脊髄血管芽腫と診断し、分娩後2日目に脳神経外科により腹臥位で脊髄腫瘍摘出術が実施された。手指のしびれは軽度残存するものの、吃逆などの神経症状は軽快し、分娩後21日目に退院となった。

〔産婦の進歩73 (1) : 62-67, 2021 (令和3年2月)〕

キーワード : 吃逆, 脊髄腫瘍合併妊娠, 血管芽腫

【CASE REPORT】

A case of a pregnant woman with spinal cord tumor

Yosuke FUKUI¹⁾, Hidekazu OHI²⁾, Ayumi TSUJI¹⁾, Taketoshi NOGUCHI¹⁾
 Hirotaka KAJIHARA¹⁾, Ryuji KAWAGUCHI³⁾ and Kiyoshige HORIE¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Yamatotakada City Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University Nara Hospital

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

(Received 2020/6/26)

Abstract Spinal cord neoplasm is an extremely rare type of tumor, and there are few reports of spinal cord neoplasm complicating pregnancy. We report a case of spinal hemangioblastoma complicating pregnancy, with symptoms present from the first trimester. The patient was 25 years old, gravida two, para one. She presented with hiccupping from the first trimester, and in the final trimester, while being managed as an inpatient for suspected premature labor, she developed nausea, vomiting, and numbness in the fingers. A plain magnetic resonance imaging (MRI) examination of the head at 31 weeks zero days of pregnancy showed the presence of a spinal cord neoplasm complicating the pregnancy. The woman was transported to a tertiary medical facility, and since her neurological symptoms were worsening, an emergency cesarean section was performed at 31 weeks two days. A pre-operative assessment of the spinal cord neoplasm was carried out with contrast MRI and angiography, and a spinal hemangioblastoma at the 4th-5th cervical vertebrae was observed. On the second day after delivery, the spinal cord neoplasm was surgically excised with the patient in the prone position by neurosurgery specialists. Postoperatively, she experienced mild numbness in the fingers, but the neurological symptoms, such as hiccupping, were alleviated, and she was discharged on the 21st postpartum day. [Adv Obstet Gynecol, 73(1) : 62-67, 2021 (R3.2)]

Key words : hiccupping, spinal cord neoplasm complicating pregnancy, hemangioblastoma

緒 言

脊髄血管芽腫は非常にまれな腫瘍で、脊髄髄内腫瘍の3~8%を占める¹⁾。血管芽腫は良性腫瘍であるが、多くは髄内発生し、頭蓋内圧の上昇や脊髄の圧迫をきたすことでさまざまな神経症状が出現しうる。神経症状の出現や腫瘍が増大傾向の場合には手術加療が行われる。今回、神経症状が悪化した脊髄血管芽腫に対し緊急帝王切開を行い、その2日後に脊髄腫瘍を摘出したところ、良好な経過をたどった1例を経験したので報告する。

症 例

症例は25歳、2妊1産。第1子は妊娠30週で前期破水し分娩に至った既往がある。今回、自然妊娠し当院で妊婦健診を行っていた。妊娠初期より後頸部違和感と吃逆（きつぎやく）が出現したが日常生活には支障をきたさず、一過性の症状と考え経過観察とした。妊娠28週0日に子宮頸管長25 mmで腹部緊満感があり、切迫早産としてリトドリン塩酸塩15 mgの内服を開始した。妊娠30週0日に子宮頸管長20 mmと短縮を認めたため、入院管理とした。NSTはreactiveで子宮収縮を数分ごとに認めた。

入院時のバイタルサインとスクリーニングとして行った血算や生化学検査を含む血液検査所見では異常を認めず、血清ナトリウム値のみがやや低下し、136 mEq/l（基準値138~145 mEq/l）であった。リトドリン塩酸塩の点滴を50 μ g/分で開始し、NSTでみられた数分ごとの子宮収縮は消失した。妊娠30週3日に1回嘔吐したが、妊娠子宮増大に伴う胃の圧迫が原

因と考え、対症療法としてメトクロプラミドの静脈注射を行い、その際、嘔吐は軽快したが嘔気を伴う食思不振が持続した。妊娠30週6日の血清ナトリウム値は119 mEq/lと低下し、血漿バソプレシン0.7 pg/ml（基準値2.8 pg/ml以下）、尿中ナトリウム値134 mEq/l（基準値110~250 mEq/l）であった。低ナトリウム血症にもかかわらず、尿中ナトリウムの低下を認めず血漿バソプレシンが検出されており、頻回の嘔吐に伴う低ナトリウム血症では代償的に血漿バソプレシンは測定感度以下となるため、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone；以下 SIADH）を疑った。飲水制限とナトリウム補正を開始したが再度嘔吐をきたし、繰り返した。また、入院後に妊娠初期から自覚していた後頸部の違和感は後頸部痛となり、右手指のしびれが出現したが、軽微であったため注意深く経過観察していた。その際、詳細な神経学的検査は行っていなかった。その後、感染徴候を伴わない項部硬直を認めたため、頭部単純CT検査を実施した。画像所見では頭蓋内病変や出血性病変を認めなかった（図1）。

妊娠31週0日に十数分に1回の嘔吐があり頭痛も出現した。意識清明、血圧120/70 mmHg、脈拍92回/分、体温36.6℃、呼吸数28回/分で、手指のしびれは持続していたが、四肢の粗大な運動は可能であった。前日のCT検査で検出できなかった病変が存在する可能性を考え、頭部単純MRI検査を行ったところ、脊柱管内に延髄から撮像範囲内の頸髄に至る、T1拡散強調で

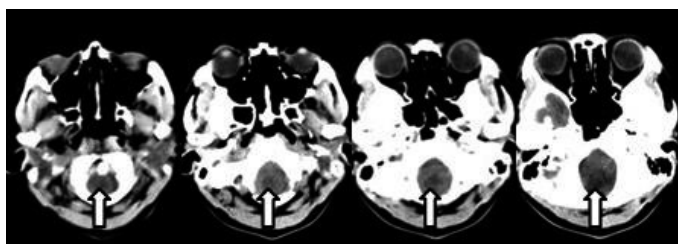


図1 頭部単純CT検査（水平断）
後方視的に延髄レベルに低吸収領域（矢印）を認める。
76×26 mm（150×150 DPI）

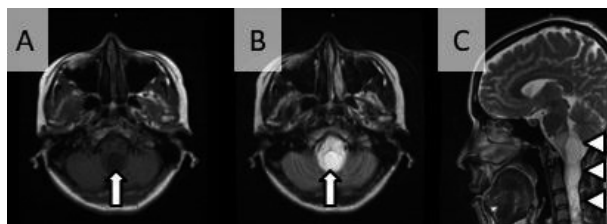


図2 A：頭部単純MRI検査 B：T1WI（水平断）
C：T2WI（水平断）
T1WI（矢状断）延髄レベルおよび脊髄内に多房性嚢胞性病変（矢印または三角）を認める。
75×25 mm（150×150 DPI）

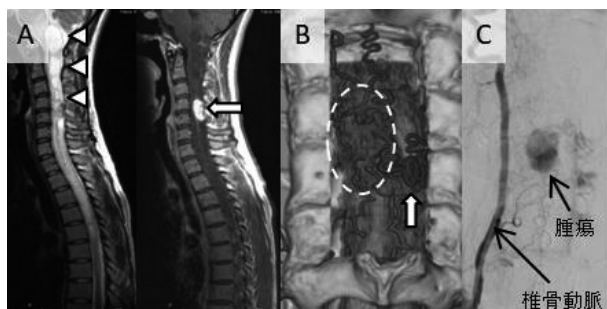


図3 脊髄腫瘍の術前評価
A：造影MRI検査（矢状断）, 脊髄空洞症（三角）および腫瘍（矢印）を認める。B：造影MRI検査の3D構築画像, 腫瘍（点線）への流入血管（矢印）が明瞭である。C：血管造影検査, 椎骨動脈より流入血管は分岐している。
77×39 mm（150×150 DPI）

低信号，T2拡散強調で高信号を示す境界明瞭な多房性嚢胞性病変を認めた（図2）。なお，病変に拡散制限は認めなかった。神経症状は脊髄腫瘍による頭蓋内圧の上昇が原因であり，早急な手術療法も必要であると考え，高次医療施設に母体搬送した。

搬送後，四肢のしびれが出現するなど神経症状が増悪した。胎児肺の成熟目的に母体にベタメタゾン12 mgの筋肉内注射を2日間行った。四肢のしびれが増強するなど神経症状が増悪したため早期の脊髄腫瘍摘出が必要と考えられた。また，術前評価として造影MRI検査などが必要であった。母体の精査および治療を優先するため，妊娠31週3日に帝王切開術が実施された。頭蓋内圧の亢進が疑われていたため，麻酔方法は全身麻酔を選択した。その後，造影MRIと血管造影検査にて病変評価が行われた（図3）。

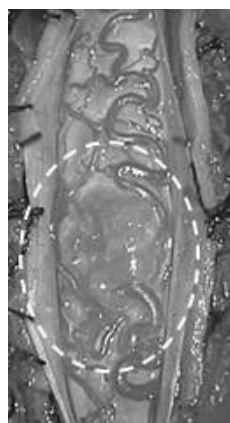
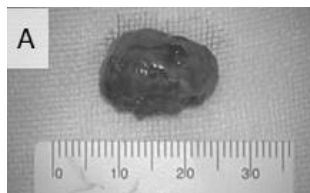


図4 術中画像脊髄を背側から観察しており，嚢胞性腫瘍を認める。
点線：23×40 mm
(150×150 DPI)

延髄から胸髄にかけて脊髄空洞病変を伴い，第4，5頸椎レベルに造影効果が強い腫瘍を認め，脊髄血管芽腫が疑われた。分娩後2日目に脳神経外科により腹臥位で腫瘍摘出術が実施された（図4）。摘出標本の組織学的診断は脊髄血管芽

腫であった(図5)。その後、右手指のしびれは軽度残存したが、吃逆は改善し、低ナトリウム血症や他の神経学的症状は改善し、分娩後21日目に退院した(図6)。血管芽腫には他臓器や網膜に異常を併発することがあるが、分娩後に行

われた造影CT検査および網膜検査では異常所見は認めなかった。



A：マクロ画像 38×22 mm (150×150 DPI)

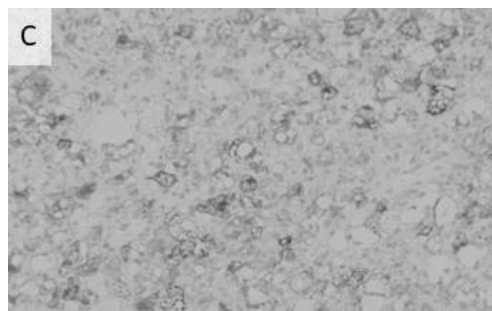
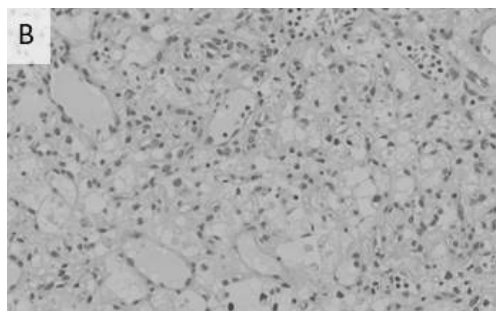


図5 摘出標本

B：ミクロ画像(HE染色, 20倍) 類円形核と淡好酸性から淡明な細胞質を有する多角形細胞が豊富な毛細血管網の間に増殖し、空胞状の細胞質を呈する細胞を認める。

70×43 mm (150×150 DPI)

C：ミクロ画像(Inhibin- α 染色, 20倍) Inhibin- α 染色陽性。 70×43 mm (150×150 DPI)

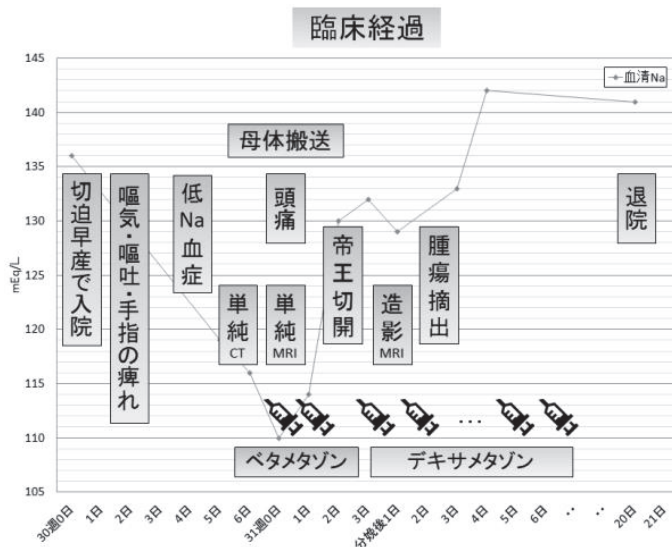


図6 臨床経過

71×57 mm (220×220 DPI)

考 察

脊髄血管芽腫は良性の腫瘍で、豊富な毛細血管と間質細胞からなり、発生部位によりさまざまな臨床経過をたどる。孤発例が多いが、20～30%がvon Hippel-Lindau (VHL) 病の一部として発生する¹⁾。

VHL病は常染色体優性遺伝性の疾患で、網膜、消化管、中枢神経系などに腫瘍性あるいは嚢胞性病変が多発する。13～50%の頻度で脊髄に血管芽腫が発生する¹⁾。本症例では、VHL病を疑う家族歴はなく、腫瘍切除後の造影CTと網膜の検査では異常を認めず、遺伝子診断はしていないが種々の所見よりVHLではなく孤発例と考えられた。

脊髄血管芽腫は無症候性で病変が小さければ経過観察としてもよいが、神経症状の増悪や腫瘍が増大傾向であれば手術療法が選択される²⁾。妊娠を契機に全例が増大するわけではないが、VHL病による脊髄血管芽腫で妊娠中に増大していたとの報告があり³⁾、妊娠前から経過観察となっていた場合も注意が必要である。妊娠期に緊急手術を要する場合は、妊娠継続の有無が問題となる。本症例のように妊娠後期であれば児の娩出という判断を行えるが、妊娠初期や中期では個別の対応となる。術前検査として造影MRI検査や血管造影検査が必要であり、造影剤や放射線被曝に伴う胎児への影響やリスクを許容できるかどうかという点が重要と考える。なお、脊髄腫瘍の手術は腹臥位で行われるが側臥位でも不可能ではなく、手術体位は問題とはならない。

吃逆はしゃっくりのことで不随意性の横隔膜の痙攣によって声門が急激に閉じ、特徴的な音を一定間隔で発する。通常は一過性であるが、本症例のように1カ月以上持続するものは難治性吃逆と定義される⁴⁾。反射弓がさまざまな経路をたどるため、原因も肺疾患や中枢神経疾患など多様である。難治性吃逆の約17%に中枢神経疾患を合併していたと報告されており⁵⁾、本症例では妊娠初期から吃逆が持続していたが、日常生活に支障をきたさない程度であったため、

妊娠初期以降は医療者側へ症状を訴えていなかった。難治性吃逆と認知できていれば、精査加療を行えていた可能性がある。

SIADHは抗利尿ホルモンであるバソプレシンの不適切な分泌により、腎集合尿細管のV₂受容体を介して水再吸収の亢進が生じ、希釈性低ナトリウム血症をきたす病態である。妊婦や胎児への影響としては胎児の尿量増加に伴う羊水過多症が懸念されるが⁶⁾、大部分は解明されておらず不明である⁷⁾。

SIADHの原因としては、異所性バソプレシン産生腫瘍、中枢神経疾患、炎症、薬剤などがある。異所性バソプレシン産生腫瘍としては肺小細胞癌、睪癌、前立腺癌などが原因となりうる。また、中枢神経疾患としては脳腫瘍、脳炎、くも膜下出血などがあり、圧迫により下垂体後葉からのバソプレシン分泌が直接刺激されるためと考えられる⁸⁾。本症例では低ナトリウム血症をきたしているにもかかわらず、血漿バソプレシンが検出されており、まさしく不適合分泌の状態でSIADHといえる。また、画像所見で腫瘍周囲に脊髄液がうっ滞する脊髄空洞症を認めていたことから、頭蓋内圧亢進により延髄などが圧迫、または刺激され吃逆やSIADHが出現していたと考えられる。

本症例では妊娠初期から吃逆を呈し、妊娠後期にSIADHや他の神経症状が出現したが、脊髄腫瘍摘出後にそれらの症状が改善した。これは妊娠期の腫瘍増大により頭蓋内圧が亢進されることで種々の症状が出現したが、腫瘍摘出に伴い頭蓋内圧が正常化されたため、症状が改善したと推察される。

また、本症例では嘔気、嘔吐、手指の痺れ、後頸部痛の症状を認めたため、頭蓋内疾患を疑い単純CT検査を行ったが、頭蓋内圧を示唆する所見など含めて異常所見を認めなかった。しかし、その後に行ったMRI検査によって脊柱管内に延髄から頸髄に至る多房性嚢胞性病変を認め、脊髄腫瘍が確認できた。これは、頭部のCT検査では撮像範囲で頭蓋内が中心であること、脊髄のように骨組織に囲まれた軟部組織の

評価においてCT検査はMRIに劣ることが原因と推察される。本症例では後方視的にMRI画像とCT画像を比較して初めてCT画像の延髄内の低吸収域を異常所見と指摘できた。

脊髄疾患により頭蓋内圧が上昇し、種々の症状を呈することから産科においても詳細な神経学的検査で病変部位を推定したり、神経症状が出現した場合には脊髄疾患も考慮し追加の画像検査を考慮する重要性を再認識した。

本症例では、母体の神経症状が増悪しており、不可逆性変化をきたす前に脊髄腫瘍摘出術を急いで行う必要があった。しかし、血管芽腫は血流豊富な腫瘍であり、術前検査として妊娠期には通常行われない造影MRI検査や血管造影検査を行う必要があった。また、術中体位も腹臥位が望ましい。そのため、母体適応として緊急帝王切開が先に実施された。分娩後であったため、胎児の影響を考えるとなく、脊髄腫瘍の術前評価を行うことができ、脊髄腫瘍摘出術を安全に実施することができた。

結 語

妊娠初期より吃逆を呈し、後期にSIADHや神経症状が出現したが、緊急帝王切開術後に脊髄腫瘍を摘出したことによって症状が改善し経過良好であった脊髄腫瘍合併妊娠の1例を経験

した。脊髄腫瘍は吃逆やSIADHをきたすことがあり、CT検査で頭蓋内に異常を指摘しえなくとも、延髄や脊髄を丁寧に読影することやMRI検査や撮像範囲を変更することで本症例のように診断に寄与し得るものと考える。

参考文献

- 1) 高橋信太郎, 宮内 晃, 白 隆光, 他: 髄内髄外に発生した脊髄血管芽腫の1例. 臨整外, 41: 83-86, 2006.
- 2) 執印太郎: フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病 診療ガイドライン2017. p35-39, 中外医学社, 東京, 2017.
- 3) Frantzen C, Kruizinga RC, van Asselt SJ, et al. : Pregnancy-related hemangioblastoma progression and complications in von Hippel-Lindau disease. *Neurology*, 79 : 793-796, 2012.
- 4) Kolodzik PW, Eilers MA : Hiccups (singultus) : review and approach to management. *Ann Emerg Med*, 20 : 565-573, 1991.
- 5) Cabane J, Desmet V, Derenne JP, et al. : Chronic hiccups. *Rev Med Interne*, 13 : 454-459, 1991.
- 6) Roberts TJ, Nijland MJ, Williams L, et al. : Fetal diuretic responses to maternal hyponatremia : contribution of placental sodium gradient. *J Appl Physiol*, 87 : 1440-1447, 1999.
- 7) George SP, Asghar R, Ursula CB. : Approach to the Diagnosis and Treatment of Hyponatremia in Pregnancy. *Am J Kidney Dis*, 65 : 623-627, 2015.
- 8) 盛田 幸司: SIADH. 臨床雑誌内科, 124 : 2445-2448, 2019.

【症例報告】

画像検査から微小な奇形腫を疑い腹腔鏡下手術を行った
卵巣未熟奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎の1例山内 真¹⁾, 南野 成則¹⁾, 下村 将央¹⁾, 今井 健至²⁾
福田 武史¹⁾, 市村 友季¹⁾, 安井 智代¹⁾, 角 俊幸¹⁾

1) 大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学

2) 泉大津市立病院産婦人科

(受付日 2020/10/21)

概要 抗NMDA受容体脳炎は2007年にDalmauによって提唱された若年女性に好発する自己免疫性辺縁系脳炎であり、腫瘍、とくに卵巣奇形腫に随伴することが多い。今回、明らかな卵巣腫大は認めなかったが、抗NMDA受容体抗体が陽性であり、画像検査にて右卵巣にわずかに脂肪成分を疑う部位を認めたため腹腔鏡手術を施行し、卵巣奇形腫の診断に至った症例を経験したので報告する。19歳1妊未産の女性。当院に入院する11日前から感冒症状が出現、入院4日前の夕に異常行動と全身痙攣を認め前医救急搬送となった。頭部MRIに異常所見は認められなかったが、意識障害の進行と不随意運動を認め脳炎が疑われたため当院神経内科へ紹介となった。その後、ICUへ入室し人工呼吸器管理となった。頭部造影MRIで大腦辺縁系にT2WI高信号域を認め、辺縁系脳炎と考えられた。入院後7日目に抗NMDA受容体抗体が検出され、骨盤部MRIとCTを撮像も明らかな卵巣の腫大は認めなかったが、微小な奇形腫の可能性も考慮し当科紹介となった。当科にて再度MRIと造影CTを撮影したところ、右卵巣に明確ではないがごくわずかに脂肪成分を疑う部位を偶発的に認めたため、腹腔鏡下右付属器摘出術を施行し右卵巣内に割を入れたところ、ごくわずかな脂肪組織を含む腫瘍（大きさ3 mm）を認め、摘出標本の病理検査結果は未熟奇形腫grade 1であった。その後、人工呼吸器を離脱し徐々に意識状態は改善した。今回われわれは、微小な卵巣未熟奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎に対して画像検査を重ねることで微小な病変を疑い、腹腔鏡手術に踏み切り診断と回復に至った1例を経験した。抗NMDA受容体脳炎は意識障害や呼吸障害など重篤な臨床経過をたどることが多く、画像上検出が困難な微小な腫瘍でも本疾患を発症する可能性があることを念頭において、複数回の画像検査実施あるいは撮影条件を変更して画像検査を再検討する必要があると考えられた。

〔産婦の進歩73（1）：68-72，2021（令和3年2月）〕

キーワード：抗NMDA受容体抗体脳炎、未熟奇形腫、腹腔鏡下手術

【CASE REPORT】

Anti-NMDA receptor encephalitis with a micro, undetectable ovarian immature
teratoma that led to a definitive diagnosis by laparoscopic surgeryMakoto YAMAUCHI¹⁾, Shigenori NANNO¹⁾, Masahiro SHIMOMURA¹⁾, Kenji IMAI²⁾
Takeshi FUKUDA¹⁾, Tomoyuki ICHIMURA¹⁾, Tomoyo YASUI¹⁾ and Toshiyuki SUMI¹⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Izumiotsu Municipal Hospital

(Received 2020/10/21)

Abstract Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is an autoimmune limbic encephalitis that is prevalent in young women with ovarian teratoma. In the present study, we report a case of symptomatic improvement after laparoscopic right salpingo-oophorectomy for anti-NMDA receptor antibody encephalitis associated with a micro ovarian immature teratoma without obvious ovarian enlargement on imaging. A 19-year-old woman was admitted due to seizures to our hospital. She was transferred to our neurology

department due to the progression of disorientation and involuntary movements, and encephalitis was suspected. Seventh day of hospitalization, anti-NMDA receptor antibodies were found to be positive. MRI and CT showed an area in the right ovary that was undefined but very faintly suspicious of fatty components, suggesting the presence of a micro ovarian teratoma. The patient underwent a laparoscopic right salpingo-oophorectomy. Pathological examination was immature teratoma, Grade1. Macroscopically, a right ovarian tumor (three mm in size) containing a small amount of fatty tissue was observed. The patient was weaned off the respirator on the fourth postoperative day. Her conscious level gradually improved and she was able to communicate. Careful scrutiny is necessary, bearing in mind that even microscopic teratomas that are difficult to detect on imaging can cause the disease. [Adv Obstet Gynecol, 73 (1) : 68-72, 2021 (R3.2)]

Key words : anti-NMDA receptor antibody encephalitis, immature teratoma, laparoscopic surgery

緒 言

抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、中枢神経細胞のNMDA受容体に対する自己抗体の産生によって発症する辺縁系脳炎で、若年女性に好発し卵巣奇形腫を合併することが多い^{1,2)}。生命予後は良好であることが多いが、重症例では痙攣重積や中枢性低換気による人工呼吸器管理を必要とし意識障害が遷延する場合があり^{2,3)}、早期の腫瘍摘除術と免疫療法が有効であることが報告されている^{4,5)}。今回われわれは、明らかな卵巣腫大を認めない微小な卵巣未熟奇形腫に伴う抗NMDA受容体抗体脳炎に対して腹腔鏡下右付属器摘出術を行い、症状の改善がみられた1例を経験したので報告する。

症 例

症例は19歳女性。主訴は痙攣と意識障害。1妊0産。既往歴、家族歴ともに特記事項なし。当院に入院する11日前に感冒症状が出現し、入院4日前の夕に異常行動と全身痙攣が出現した。近医へ救急搬送されたが、頭部MRI検査施行するも異常所見は認められず、抗てんかん薬（レベチラセタム）で治療を開始した。髄液検査では単核球優位の細胞数上昇を認めた。意識障害の進行と不随意運動を認め脳炎が疑われたため、当院神経内科へ転院した。酸素投与を行うも酸素化が保てずICUへ入室し、気管挿管し人工呼吸器管理を開始した。再度頭部MRI検査施行したところ大脳辺縁系にT2WIにて高信号域を認め、辺縁系脳炎と考えられた。てんかんの疑いでレベチラセタム、フェニトインなどの抗てんかん薬で治療し、ウイルス性・傍腫瘍性・自己免疫性脳炎を疑い、アシクロビルの投

与とCTRXの投与とステロイドパルス療法と免疫グロブリン大量療法を開始した。意識障害と不随意運動は改善しなかった。入院2日目に骨盤MRI検査施行するも明らかな腫瘍性病変を認めなかった。入院7日目に血中抗NMDA受容体抗体が陽性と判明し、卵巣奇形腫や胸腺腫など腫瘍検索目的に胸腹部造影CT撮影も明らかな卵巣の腫大を認めなかった。微小な奇形腫の可能性も考慮し、入院16日目に婦人科紹介となり、撮影条件は同じ条件のスライス幅5 mmではあったが、再度MRIと造影CT撮影したところ右卵巣に明確ではないがごくわずかに脂肪成分を疑う部位を偶発的に認め（図1）、微小な卵巣奇形腫の存在が疑われた。血清腫瘍マーカーは正常範囲内であった（CA125 : 18 U/ml, CEA : 0.8 ng/ml, CA19-9 : 11 U/ml, SCC : 0.6 ng/ml）。子宮頸部の細胞診では異常は認められなかった。われわれは、抗NMDA受容体脳炎の治療として右卵巣奇形腫の手術的治療を行うことを決定し、画像所見から奇形腫の存在が明確ではなかったため腫瘍摘出術ではなく右付属器摘出術を選択すること、また、付属器摘出術を行っても奇形腫が存在しない可能性についても家族へ十分に説明し同意を得た。入院21日目に腹腔鏡下右付属器摘出術を施行した。右卵巣内に割を入れたところ、ごくわずかな脂肪組織を含む腫瘍（大きさ3 mm）を認めた。左卵巣と子宮、その他腹腔内に目立った所見はなかった（図2）。病理学的検査では、脂肪組織、皮膚組織を認め、また、わずかではあるがロゼット形成する神経上皮や未熟な神経管様構造を認め、未熟な神経上皮成分を認めた（図3）。右



図1(a) 造影CT画像



図1(b) MRIT1強調画像

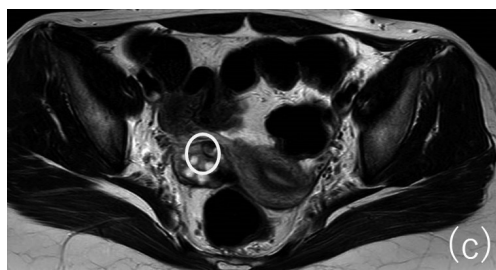


図1(c) MRIT2強調画像



図1(d) MRIT1脂肪抑制画像
 明らかな卵巣の腫大を認めないが、右卵巣に明確ではないがごくわずかに脂肪成分を疑う部位あり。

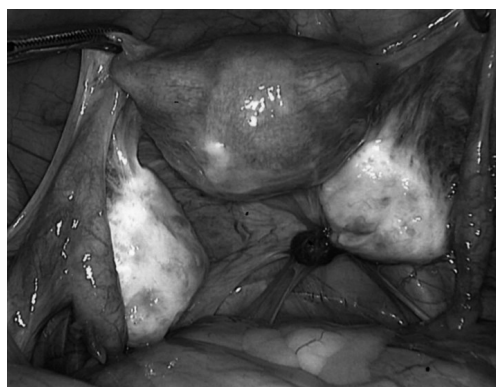


図2 腹腔内所見
 両側卵巣に腫大なく、その他異常所見なし。

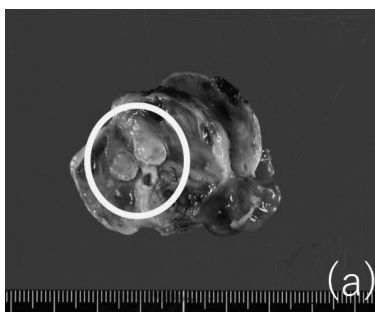


図3(a) マクロ所見
 右卵巣内に割を入れたところ、ごくわずかな脂肪組織を含む3 mm大の右卵巣腫瘍あり。

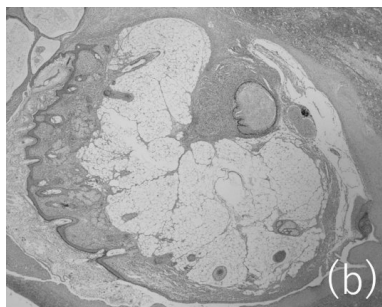


図3(b) HE染色 (20倍)
 皮膚組織や脂肪組織を認めた。

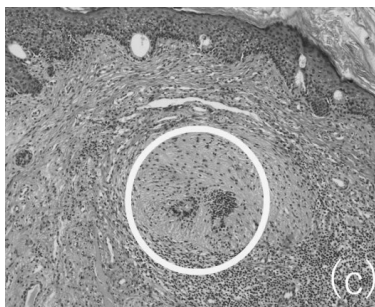


図3(c) HE染色 (100倍)
 ロゼット形成する神経上皮や未熟な神経管様構造(丸内)を認めた。

卵巣の未熟奇形腫 (grade 1) と診断を確定した。術後4日目には呼吸器を離脱した。さらに、血漿交換とステロイドパルス療法と免疫グロブリン大量療法を施行し意識状態は徐々に改善していき、意思疎通も可能となり脳炎症状やADLの改善は認めるものの、易怒性などの著しい精神運動興奮状態が続き、精神症状の改善は乏しいため術後64日目精神神経科へ転科した。術後88日目にリハビリテーション病院へ転院となり、その後、2カ月程度で精神症状は改善していった。また、未熟奇形腫に対する追加治療は希望されなかったが、術後1年3カ月経過し未熟奇形腫の再発徴候は認めていない。

考 察

抗NMDA受容体脳炎はNMDA受容体に対する自己免疫反応によって引き起こされ、記憶障害、情動異常、行動異常等の精神症状や神経症状を特徴とする脳炎であり、2007年にDalmauらが提唱した自己免疫介在性に生じる傍腫瘍性辺縁系脳炎の1型である¹⁾。抗NMDA受容体脳炎患者501名の多施設共同研究⁴⁾では、平均発症年齢は21歳 (0.7~85歳) で、患者の81%が女性であった。患者の38%が腫瘍を有しており、最も多かったのが卵巣奇形腫 (94%) であった。18歳以上の抗NMDA受容体脳炎の女性患者では、若い患者よりも奇形腫を有する頻度ははるかに高かった。卵巣奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎の治療方法に関しては、早期の腫瘍切除と免疫療法が最も有効であると報告されている²⁾。Dalmauらは抗NMDA受容体脳炎98例中58例 (58%) に腫瘍を合併し、症状発症から4カ月以内の早期の外科的切除または免疫療法は、発症から4カ月以降の腫瘍切除または未切除例と比較して神経学的転帰が良好で、再発の可能性が低く、回復までの時間が短縮されたと報告している²⁾。Iizukaらは卵巣奇形腫の未切除例の臨床経過を報告し、未切除例でも神経症状は改善するがより重症化し改善までに長時間かかるため早期の腫瘍切除を推奨している³⁾。多施設共同研究では、腫瘍切除および免疫抑制療法を受けた患者の53%が4週間以内に、81%が術

後24カ月以内に神経学的症状の改善を示しており、手術を受けなかった卵巣奇形腫患者6人中5人が死亡していた⁴⁾。したがって、治療の遅れは予後や神経学的な転帰に影響を及ぼす可能性があり、これらの患者では、神経学的状態の悪化を防ぐために早期に腫瘍を切除することが重要である。本症例では、辺縁系脳炎の疑いから入院直後に抗NMDA受容体抗体の検査を行い、抗体陽性と判明したことから卵巣奇形腫の検索が行われたが、画像検査では明らかに奇形腫と判断できる所見は得られなかった。画像上明らかな腫瘍を認めない患者でも、本症候群は、画像検査では検出できないような顕微鏡的な生殖細胞腫瘍によって引き起こされる可能性があると考えられる。Aciénらは抗NMDA受容体脳炎の174例のレビューにおいて、卵巣奇形腫が神経組織を含む小さな奇形腫であっても抗NMDA受容体脳炎による重篤な合併症を引き起こす可能性があり、このタイプの脳炎は発症してから数年後にしか奇形腫が発見されないこともあると報告している⁵⁾。本症例でも1回目の画像検査では検出困難であったが、再度画像検査を行うことで偶発的に微小な奇形腫を疑い腹腔鏡手術に踏み切ったが、微小な奇形腫は卵巣摘出後に顕微鏡でしか確認できないこともあると考えられる。今回は撮影条件 (スライス幅5 mm) を変更せず2回目のCTを撮影し偶発的に奇形腫を疑ったが、本症例のような微小な奇形腫の存在を考慮すると撮影条件を変更してthin slice CTで再検査するのも有効であると考えられた。卵巣奇形腫に伴う抗NMDA受容体抗体脳炎のうち未熟奇形腫の割合は20~25%程度と報告されており^{2,5)}、未熟奇形腫の確率が高いことから腫瘍摘出か付属器摘出を行うかは症例によって慎重に検討すべきであり、インフォームドコンセントの上で二次的な手術も考慮すべきである。

今回われわれは、卵巣奇形腫の判定のための開腹手術よりも低侵襲である腹腔鏡手術を選択した。また、術前の画像検査で奇形腫の診断が困難であったことから微小な奇形腫の可能性を

考慮し、腫瘍摘出では摘出困難と考え付属器摘出を選択し、未熟奇形腫の診断に至った。各種画像検査で卵巣腫瘍が検出できず、免疫療法で症状の改善がみられない場合には治療方針として十分なインフォームドコンセントのうえで試験的に腹腔鏡手術を行わざるをえない場合もあると考えられた。抗NMDA受容体脳炎患者は症状が回復する可能性が高く、奇形腫の切除や免疫抑制などの適切な診断と治療を行えるように1回目の画像検査で診断がつかない場合は複数の画像検査の実施あるいは撮影条件を変更して画像検査を再検討してもよいと考えられた。

結 語

微小な卵巣未熟奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎に対して画像検査を重ねることで、微小な病変を疑い腹腔鏡手術に踏み切り診断と回復に至った1例を経験した。抗NMDA受容体脳炎は意識障害や呼吸障害など重篤な臨床経過をたどることが多く、画像上検出が困難な微小な腫瘍でも本疾患を発症する可能性があることを念

頭において、複数の画像検査の実施あるいは撮影条件を変更して画像検査を再検討する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 61 : 25-36, 2007.
- 2) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 7 : 1091-1098, 2008.
- 3) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. : Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 70 : 504-511, 2008.
- 4) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. : Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12 : 157-165, 2013.
- 5) Acién P, Acién M, Ruiz-Maciá E, et al. : Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis : a systematic review of reported cases. *Orphanet J Rare Dis*, 9 : 157-165, 2014.

臨床の広場

生殖医療領域におけるビタミンDの役割

劉 昌恵, 林 正美, 大道正英

大阪医科大学付属病院産婦人科学教室

はじめに

ビタミンD (V.D) は、骨代謝を制御する重要な栄養素であるが、他にも自己免疫疾患、呼吸器感染症、糖尿病、循環器疾患、うつ病、認知症、発がんなどとの関連を示唆する報告が多数認められ、近年、各分野において注目されている重要な栄養素である。産婦人科領域に関しては、V.D欠乏における不妊不育症との関連やPCOS、子宮筋腫、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病や早産などの周産期合併症との関連が多数報告されてきている。今回、生殖医療分野を中心にV.Dの役割について紹介する。

V.Dの作用

1) V.Dの代謝

V.Dの合成経路は2つ存在し、一方は食品（植物由来のD2（エルゴカルシフェロール）、動物由来のD3（コレカルシフェロール）やサプリメントなどから摂取する方法で、もう一方は、紫外線により皮膚で合成される方法である。ヒトではV.D3が活性型として作用している。血中でV.D結合タンパク（VDBP）に結合し肝臓に運搬され1回目の水酸化を受け25(OH)Dに変化し、腎臓で2回目の水酸化を受け活性型V.Dである1,25(OH)₂Dと変化した後に各種需要のある臓器へと運搬される（図1）。一般的には半減期が3週間と比較的長い25(OH)Dの血

中濃度が指標とされる¹⁾。

V.Dの主な役割は副甲状腺ホルモンと協調するカルシウム (Ca) 代謝の調節であり、小腸からのCa吸収の促進、腎臓から尿中へのCa排出抑制、骨から血中へのCa放出促進により血中Ca濃度を高め、骨形成を制御している。V.D受容体 (VDR) はほぼ全ての臓器で認める核内受容体であり、200種類以上の遺伝子により調整され、細胞分化、増殖、免疫、内分泌に関与することが知られている²⁾。

2) V.Dの摂取と推奨量

食品では魚類が最も多くV.Dを含むが、安

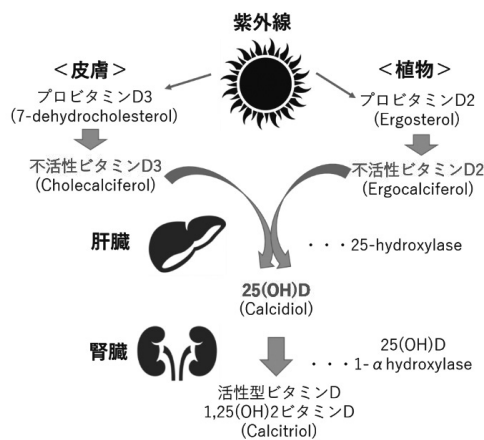


図1 ビタミンDの代謝

◆ Clinical view ◆

The role of vitamin D on reproductive health

Masae YOO, Masami HAYASHI and Masahide OHMICH

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

定して摂取するにはサプリメントが推奨される。人種や居住地（紫外線暴露量）などにより血中V.D濃度は異なるが、本邦ではV.D血中濃度の正常値は、25 (OH) D : 30-100 ng/ml (75-250 nmol/l, 1 ng/ml = 2.5 nmol/l), 不足値20-30 ng/ml, 欠乏値20 ng/ml未満と判定されている³⁾。現在、本邦におけるV.D推奨摂取量は厚生労働省により5.5 μ g/日（上限100 μ g/日）と定められており、米国推奨量15-20 μ g/日（上限100 μ g/日）と比較しても少ない⁴⁾（表1）。また、厚生労働省によると日本人平均摂取量は7.5 μ g/日と充足しているが、現実的には紫外線予防の影響もありV.D血中濃度正常域の女性は約20%とされ、多くは摂取不足と報告されている⁵⁾（表2）。近年では、V.Dの重要性と摂取不足の現状から世界各国でV.D補充のガイドラインが作成され、2000年からはフィンランド、その後アメリカ、カナダ、インドで摂取強化が国策となっている。

拳児希望のある対象者の至適血中濃度は、25 (OH) D : 30-50 ng/mlとされている⁶⁾。アメリカ

カ内分泌学会では妊娠中のビタミンD摂取は37.5-50 μ g (1500-2000IU)/日を推奨しており、不足している場合には1000IU (=25 μ g)/日、またはそれ以上の摂取が推奨されているが、血中濃度を測定することで不足の評価をすることが必要と考えられている。また過剰摂取では悪心嘔吐・食欲不振・内臓へのカルシウム沈着などの原因となるが、毒性濃度は150 ng/ml以上のため常識的な摂取であれば過剰量の心配はないとされている⁷⁾。

産婦人科領域とV.Dとの関連

1) 生殖医療分野とV.Dとの関連

V.Dと生殖医療に関連する産婦人科疾患との関係性を報告したシステマティックレビューでは、PCOS、子宮筋腫、体外受精、子宮内膜症とV.Dとの関連をまとめている。PCOSでは低濃度V.Dではインスリン抵抗性や肥満症例が増加し、子宮筋腫においては低濃度V.Dでは、筋腫サイズの増大や症状増悪、筋腫細胞のアポトーシス抑制と関連しているという報告がある。体外受精では血中V.D濃度が高いほど妊娠率と良好胚獲得率が高い。一方、子宮内膜症においては、コンセンサスが得られていない⁸⁾。

また生殖生理学に関して、動物実験モデルにおいては、メカニズムの詳細は明確でないとする一方、V.D欠乏が生殖において不利に働くとの報告が大多数を占めており、V.D欠損マウスやV.D受容体欠損マウスでは卵胞発育が停止、子宮は低形成となることで不妊症に至るという報告⁹⁾や、卵子形成、精子形成、ステロイド合成、着床、妊娠との関連、胎児新生児との関連についての報告では、V.Dとの関連性が強く示唆されている。臨床データは乏しいため、今後さらなる大規模な前向き介入試験が望まれる²⁾（表3）。

2) 妊孕性とV.Dとの関連

妊娠前の血中V.D濃度が妊娠率に影響するという前方視的研究が2019年に米国より報告さ

表1 日本と米国におけるV.D推奨量

	対象	推奨量	(1 μ g)
日本	18歳以上	5.5 μ g	220IU
	妊婦	7 μ g	280IU
	授乳婦	8 μ g	320IU
米国	9-70歳	15 μ g	600IU
	71歳以上	20 μ g	800IU

表2 年齢別女性における血中25 (OH) D濃度の分布

	25(OH)D ng/ml	39-49 歳	50-59 歳	60-64 歳
正常	30-100	21.00%	24.70%	27.70%
不足	20-30	47.40%	48.30%	57.40%
欠乏	20未満	31.60%	27.00%	14.90%

表3 生殖医療とV.Dに関する過去の報告

パラメーター	動物実験	臨床データ
卵子形成	+	±
精子形成	+	+
ステロイド形成	+	—
着床	+	+
妊娠との関連	+	+
胎児との関連	+	+

れた。30–44歳の女性522人を対象に、血中25(OH)D濃度（以下V.D濃度）を測定後に自然妊娠を計画し、各濃度別（<20, 20–30, 30–40, 40–50, ≥50 ng/mlの5群）の1年以内の妊娠率を比較するという研究である。結果は、平均V.D濃度は36 ng/mlで、257人（49%）が1年以内に自然妊娠に至った。V.D濃度が10 ng/ml増加するごとに妊娠率は10%増加し（95%CI：0.96, 1.25）、20 ng/ml未満の女性では45%の減少（95%CI：0.23, 1.32）、および50 ng/ml以上の女性では35%の増加（95%CI：0.95, 1.91）を認めた。妊娠までに6カ月以上要した割合は、20 ng/ml未満で51%、30–40 ng/mlで28%、50 ng/ml以上で15%であった。以上より妊娠前のV.D濃度が高ければ高いほど自然妊娠の可能性が高くなることを示している。この結果は、これまでの後方視的研究の報告と一致してV.D欠乏域とされる20 ng/ml未満での妊孕性低下を支持しており、今後は50 ng/ml以上での妊孕性に関するさらなる研究が必要とされていると結論づけている¹⁰⁾。

3) AMHとV.Dとの関連

AMHは臨床的に広く使用されている卵巣予備能マーカーである。過去の研究ではV.Dとの関連性を示唆する報告がある一方で矛盾する報告もあり、現在、V.DのAMHに与える影響に関してはかなり議論の分かれるところである。2020年に報告された18報の観察研究と6報の介入研究をまとめたメタアナリシスを含めたシステムティックレビューでは、V.DとAMH

の関連性について因果関係があるとはいえないと結論づけている。その理由として、研究対象集団の不均一性やV.D-AMH間に存在する複雑な関係性の可能性を示している。今後は、V.D-AMH間の複雑な関係性を考慮した上で、さまざまなV.D血中濃度を配慮した大規模なRCTが望まれるとまとめている¹¹⁾。

4) 体外受精とV.Dとの関連

近年、V.Dは卵胞発育、着床、胎盤形成に重要な役割を担っていることが判明してきており、不妊治療のみならず、不育治療や周産期合併症の予防に関与する重要な栄養素と認識されてきている。またV.Dと体外受精に関する報告は増加してきており、V.D不足は体外受精の成功率を低下させているという結論は一致してきている。V.Dと体外受精成功率に関する11論文を対象としたメタアナリシスでは、血中25(OH)D濃度別（<20, 20–30, ≥30 ng/ml）における出産率、妊娠判定陽性率、臨床的妊娠率、流産率について比較検討している。出産率に関しては、30 ng/ml以上では他に比べて高く（OR1.33 [95%CI：1.08–1.65]）、妊娠反応陽性率（OR1.34 [95%CI：1.04–1.73]）や臨床的妊娠率（OR1.46 [95%CI：1.05–2.02]）に関しても同様に、30 ng/mlでは他に比べて高かった。一方、流産率に関しては関連を認めなかった（OR1.12 [95%CI：0.81–1.54]）。この論文では体外受精を受けている女性のV.D不足は妊娠率や出産率に有意に悪影響となることを示しているが、治療効果判定にはV.D補充を介入した大規模な前方視的検討が必要と結論づけている¹²⁾。

5) 不育症とV.Dとの関連

不育症（反復流産）は1–2%の頻度で認められ、さまざまな因子が関与しているといわれている。またV.Dは免疫系調節との関与が示唆されており、V.D受容体は子宮内膜、脱落膜、胎盤などに発現し、不育症では受容体の発現低下を認め

る。2回以上の流産経験者を対象にV.Dとの関連を検討した11論文のシステマティックレビューでは、因果関係は不明であるもののV.D不足と不育症の関連を示唆している。しかし、対象論文の人種、居住地、食事内容などが異なるため比較検討には限界があり、今後の検討が必要であるとしている¹³⁾。

⑥男性不妊とV.Dとの関連

不妊原因のうち男性不妊の割合は約48%であり、また精液所見では、運動精子数と前進運動精子数が妊娠能に最も寄与することが知られている。健常男性におけるV.D濃度と精子の運動率との関連はこれまでも示されてきたが、男性不妊患者におけるV.Dと精液所見との関連は2016年にChuらによって報告された¹²⁾。この検討では、男性不妊患者の血中V.D濃度の違いや精液中Ca²⁺濃度と精液所見との関連について比較している。V.Dが30 ng/ml以上では10 ng/ml未満に比較し運動精子数が66-100%と有意に増加し、精液中Ca²⁺濃度の低い症例は高い症例に比べ運動精子数は有意に増加していた。V.Dは精子の運動能増加や細胞内Caの吸収促進により、妊娠への寄与が示唆される。つまり男性もV.D補充により精液所見の改善が期待できると示している¹⁴⁾。

最後に

近年、生殖医療におけるV.Dの有効性が多数報告され重要性が注目視されている。紫外線予防とV.D摂取不足の現状を考慮すると、V.D血中濃度は低いことが予測されることから、サプリメントなどを活用した積極的摂取の推奨と血中濃度のモニタリングが期待される。

参考文献

- 1) 津川尚子：副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル改訂第2版。p7-11, 診断と治療社, 東京, 2015。
- 2) Luk J, Torrealday S, Perry GN, et al. : Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod*, 10 : 3015-3027, 2012。

- 3) 日本内分泌学会・日本骨代謝学会：ビタミンD不足・欠乏の判定指針。日内分泌会誌, 93, 2017。
- 4) Holick M, et al : Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*, 357 : 266-281, 2007。
- 5) Miyamoto T, Katsuyama E, Kanagawa H, et al. : Vitamin D Deficiency with High Intact PTH Levels is More Common in Younger than in Older Women : A Study of Women Aged 39-64 Years. *Keio J Med*, 65 : 33-38, 2016。
- 6) Haq A, Wimalawansa SJ, Carlberg C, et al. : Highlights from the 5th International Conference on Vitamin D Deficiency, Nutrition and Human Health, Abu Dhabi, United Arab Emirates, March 24-25, 2016. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 175 : 1-3, 2018。
- 7) Holick M, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. : Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 : 1911-1930, 2011。
- 8) Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, et al. : The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women - a systematic review. *Ann Argic Environ Med*, 23 : 671-676, 2016。
- 9) Liu X, Yan M-Q, Ji S-Y, et al. : Loss of oocyte Rps26 in mice arrests oocyte growth and causes premature ovarian failure. *Cell Death & Disease*, 9 : 1144, 2018。
- 10) Jukic A, Baird DD, Weinberg CR, et al. : Pre-conception 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and fecundability. *Hum Reprod*, 34 : 2163-2172, 2019。
- 11) Moridi I, Chen A, Tal O, et al. : The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12 : 1567, 2020。
- 12) Chu J, Gallos I, Tobias A, et al. : Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 33 : 65-80, 2018。
- 13) Goncalves D Braga A, Braga J, et al. : Recurrent pregnancy loss and vitamin D : A review of the literature. *Am J Reprod Immunol*, 80 : e13022, 2018。
- 14) Jensen MB, Lawaetz JG, Andersson A-M, et al. : Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Hum Reprod*, 31 : 1875-1885, 2016。

今日の問題

Retained products of conception (RPOC) の管理について

野口 智子¹⁾, 城 道久^{1,2)}, 南 佐和子¹⁾, 井 篁 一 彦¹⁾

1) 和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

2) 愛仁会千船病院診療部産科

はじめに

出産や流産後の多量出血の原因として、胎盤遺残や遺残組織の変性や器質化を伴いポリープ状となった胎盤ポリープがある。分娩後胎盤の一部あるいは全部が残存した場合は遺残胎盤と称し、分娩や流産後しばらく経ってから発見された場合は胎盤ポリープと称されることもあったが、分娩から発症までの期間や組織学的に明確な定義はなく、欧米ではretained products of conception (RPOC) として一括して扱われており、近年、日本においても胎盤ポリープと胎盤遺残を一括してRPOCと呼称されることが多くなっている。日常診療においてはしばしば遭遇する疾患であるが、一定の管理方針がないのが現状である。本稿では、RPOCの一般的な管理について当科における検討も含めて述べる。

診 断

超音波断層検査やMRIなどにより、比較的簡便に診断は可能である。基本的には、子宮内腔における不均一な高輝度エコー腫瘍像が一般的であり、カラードブラを用いた場合は腫瘍内部、とくに基底部に強い血流の存在を認めるとされているが、血流が消失している場合にもRPOCが存在する報告もある¹⁾。MRIではT1強調画像では低～高信号、T2強調画像では高～低信号を示す腫瘍像と出血の時期によりさまざまな信号を呈する。血流豊富な腫瘍の場合は、ダイ

ナミック造影検査では早期相で強く増強され、その基底部に早い血流の存在を示す無信号域(flow void)を認めることが多い。画像検査のみでは絨毛性腫瘍(侵入奇胎、絨毛癌、胎盤部トロホプラスト腫瘍[PSTT]など)との鑑別が困難なケースも存在する。妊娠終了後から診断までの期間にもよるが、RPOCの場合は一般に血中hCGは低値で経過とともに自然下降傾向を認めることが多いことが、絨毛腫瘍との鑑別に有用なこともある。

リスク因子

発症時期では妊娠初期から中期における流産後、とくに妊娠中期の流産で多く発生する²⁾。原因として胎盤の部分的な癒着や子宮収縮能の低下が背景にあると考えられる。妊娠後期や産褥期における発生はまれであるが、癒着胎盤や分娩遅延、機械的分娩などが危険因子となる。われわれは、2011年1月～2017年9月までに中期流産、または中絶(12週0日～21週6日)を行った98例におけるリスク因子についての後方視的検討を行った。分娩時年齢、分娩週数、既往分娩回数、流産・中絶の既往、子宮手術の既往、ゲノプロスト腔坐剤の使用数、分娩第3期(児娩出から胎盤娩出までの時間)を検討項目とした。その結果、98例の中でRPOC陽性であった症例は18例(18.4%)であり、RPOC陽性群では、RPOC陰性群と比べて、分娩週数が

◆Current topic◆

Management of retained products of conception (RPOC)

Tomoko NOGUCHI¹⁾, Michihisa SHIRO^{1,2)}, Sawako MINAMI¹⁾, Kazuhiko INO¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Chibune General Hospital

早く (16.8週 vs. 18.4週, $p=0.003$), 分娩第3期の時間が長く (14.5分 vs. 7分, $p=0.040$), 胎盤鉗子を使用した割合が高かった (61.1% vs. 21.2%, $p=0.003$) (unpublished data, 論文投稿中). 多変量解析では, 分娩週数が12~17週 (odds ratio : 3.53 ; 95% confidence intervals : 1.05-11.8 ; $p=0.04$) と胎盤鉗子使用 (odds ratio : 2.21 ; 95% confidence intervals : 1.38-13.7 ; $p=0.012$) が独立したリスク因子であった. 今回の検討で示されたように12~17週の流産・中絶手術や胎盤鉗子を使用した場合は, 分娩後のRPOC発症にも留意して管理する必要がある.

治療

RPOCの治療法は, 症例ごとの出血量や児希望の有無, 子宮温存希望の有無などで左右される. RPOCの多くは, 時間経過とともに血流が減少し, 自然排出が期待できるとの報告が近年多く認められている³⁻⁵⁾. 待機療法成功例における因子については, 明からになっていないが, Timmermansら³⁾ は胎盤遺残径が小さい場合には待機療法が可能であることを報告している. また大量出血で循環動態が不安定である場合は, 子宮温存希望の有無にかかわらず, 子宮動脈塞栓術 (uterine artery embolization ; UAE), さらに救命を要する場合は緊急の子宮全摘術などの治療法が必要となることもある. 出血を認めているが循環動態が安定している場合は, 子宮温存の観点から経頸管的切除 (transcervical resection ; TCR) やUAE, メトトレキサート (MTX) 投与が選択肢として考慮される. UAE後の妊娠能については, 月経は91~100%で再開し, 79%で妊娠も成立しているとの報告があり⁶⁾, RPOCからの大量出血に対してもUAEは有効な治療法と考えられている. UAE後の次回妊娠において分娩後出血の再発率は14%と高くなるため, 再妊娠では

産褥出血の増加に留意する必要がある. RPOCに対するMTXの報告は少なく^{7,8)}, 投与スケジュールは確立されていない.

以上より症状が落ち着いており, 少量出血の場合は, 待機療法で自然排出を期待することが第一選択であるが, 多量出血に備えてUAE等の緊急時の対応が可能である施設で管理することが望ましい.

おわりに

RPOCの管理は, 性器出血の有無などの臨床症状, 患者背景などから, 症例ごとの治療法を選択する必要がある. 今後さらなる症例の積み重ねにより, 診断や治療法の明確な指針の確立が望まれる.

参考文献

- 1) Mulic-Lutvica A, Eurenium K, Axelsson O : Uterine artery Doppler ultrasound in postpartum women with retained placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88 : 724-728, 2009.
- 2) van den Bosch T, Daemen A, Van Schoubroeck D, et al. : Occurrence and outcome of residual trophoblastic tissue: a prospective study. *Ultrasound Med*, 27 : 357-361, 2008.
- 3) Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ : Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv*, 62 : 529-539, 2007.
- 4) 古澤嘉明, 杉林里佳, 秋本菜津子, 他 : 胎盤遺残, 胎盤ポリープの取り扱い. 産と婦, 75 : 898-904, 2008.
- 5) 奥田靖彦, 小笠原英理子, 笠井真祐子, 他 : 胎盤遺残, 胎盤ポリープ. 産と婦, 79 : 1102-1108, 2012.
- 6) 日本IVR学会 (編) : 産科危機的出血に対するIVR施行医のためのガイドライン 2012. 2012.
- 7) Yamamasu S, Nakai Y, Nishio J, et al. : Conservative management of placental polyp with oral administration of methotrexate. *Oncol Rep*, 8 : 1031-1033, 2001.
- 8) Kurachi H, Maeda T, Murakami T, et al. : MRI of placental polyps. *J Comput Assist Tomogr*, 19 : 444-448, 1995.

314 早産予防ペッサリーについて

回答／林 香里

Q: 切迫早産に対してペッサリーを用いる治療法があるようですが、どのようなものでしょうか？

(滋賀県 T.M.)

A: 1960年ごろより頸管縫縮術に代わる低侵襲な方法として、早産予防を目的とした子宮脱用のペッサリーの使用が報告されるようになり、その後、早産予防用として子宮頸管にフィットする専用のペッサリーが開発されました。わが国では、ドクターアラビンペッサリーが臓器脱用ペッサリーとして医療機器承認されています。

材質はシリコン製ドーム型で、小さい開口部の径（内径）は17, 21, 25, 30 mm, 大きい開口部の径（外径）は65, 70 mm, ドーム部分の高さは32, 35 mmとさまざまなサイズがあり、母体の体型や子宮頸管の所見、胎児数等に応じて適切なサイズを選択します。

内径を上、外径を下にして腔内へ挿入することにより内径部分が子宮頸管を取り巻き、ドーム状部分が腔円蓋に位置するよう留置され、内径部分は子宮頸管を支持し外径部分は骨盤底により支持されます。頸管ペッサリーを挿入後も経腔超音波を用いて子宮頸管長を測定することが可能であり、柔らかいので挿

入や抜去は比較的簡単で外来での管理が可能であり、患者の違和感は挿入・抜去時以外はほとんどありません。

頸管ペッサリーの作用機序についてはいくつかの報告があります。頸管ペッサリーを装着することで子宮頸管へかかる圧力を分散させて負荷を減弱させる、子宮頸管の軸と子宮体部の軸のなす角度を変えることにより内子宮口への圧力を減じるという力学的機序の可能性や、子宮頸管ペッサリーにより子宮頸管粘液が保持され上行感染を予防する可能性が示唆されています¹⁾。

頸管ペッサリーの主な副作用は、帯下の増量で重篤な副作用では分娩進行中にペッサリーを使用して子宮腔部壊死に至った症例や、絨毛膜羊膜炎の可能性のある妊婦で使用し母体敗血症に至った報告もあります。頸管ペッサリー装着後に違和感や不正性器出血、子宮口変化を伴う子宮収縮などが生じた場合には、子宮内感染の有無を確認しながら頸管ペッサリー抜去やサイズ変更を考慮することが重要です。

早産ハイリスク単胎に対するペッサリーの有効性については、現在までに2つのmeta-analysisが行われており、2019年に発表された最新のmeta-analysisでは、妊娠34週未満の早産率は有

意差を認めませんでした。妊娠37週未満の早産率についてデータは少ないものの、ペッサリー使用群の方が有意に減少しています^{2,3)}。わが国では名古屋大学を中心として臨床研究が行われており、今後の報告が待たれます。

現時点ではアラビンペッサリーは早産治療・予防については適応外使用となるため、院内の倫理委員会の承認、患者からの同意書が必要となります。

参考文献

- 1) 熊谷恭子, 杉浦真弓, 尾崎康彦: 【早産!】切迫早産のペッサリー療法. 産と婦, 87: 68-73, 2020.
- 2) Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, et al.: Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. BJOG, 126: 556-567, 2019.
- 3) 野見山亮, 室月 淳: 早産予防用ペッサリーについて 早産率低下を認める報告がある一方、有意差を認めない報告も. 医事新報, 4980: 55, 2019.

会員質問コーナー Q&A

③15 女性アスリートの月経関連問題について

回答／榎村 史織

Q: 女性アスリートが月経のトラブルを訴えて受診した際の対処法を教えてください。（京都府 F.A.）

A: わが国の女性スポーツ人口は過去30年間増加し続けている。東京五輪開催決定など社会情勢の後押しもあり、近年の女性選手の活躍はめざましい。女性スポーツが日常的なものとなる一方で、女性特有の健康問題がスポーツ活動に及ぼす影響も顕在化し、女性アスリートが婦人科的問題を抱え受診・相談に訪れるケースが増えている。相談事例として月経周期不整・無月経が最も多く、月経困難症がそれに次ぐ。この2点への対応について解説する。
月経周期不整・無月経: アスリートの無月経は続発性が多いが、近年では競技開始の低年齢化により早期からの過度の運動負荷のため初経が発来せず、器質的原因による原発性無月経と鑑別が困難な例も存在する。また精査の際は競技活動と関連しない無月経（症候性、薬剤性、染色体異常や性分化疾患）の可能性も考慮に入れておく必要がある。多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）もアスリートの無月経の原因としてしばしばみられる。

食事によるエネルギー摂取と運動による消費が釣り合わず、

身体の発育や機能維持に必要なエネルギーが不足した状態を利用可能エネルギー不足（low energy availability : LEA）と称する。LEAでは高率に視床下部性無月経となり、また低エストロゲン状態から骨密度の低下をきたす。LEA、無月経、低骨密度の3徴候は「女性アスリートの3主徴」と称され¹⁾、LEAによる無月経に対してはエネルギー収支の是正が最優先される。米国スポーツ医学会では成人でBMI 18.5以上、思春期で標準体重の90%以上まで回復させることを治療目標と示している²⁾。LEAの補正を行っても月経周期の回復に至らない場合、ホルモン治療が考慮される。原則はカウフマン療法等、一般女性と同等の治療を行う。エストロゲン、プロゲステン製剤ともドーピング規定には抵触しない。貧血を防ぐ観点からはプロゲステンによる消退出血の誘導は3、4カ月に1回程度でもよい。骨芽細胞への作用の違いからエストロゲン製剤は経口より経皮投与が好ましい（保険適用外）とされるが簡便性からはLEPも選択しうる。

月経困難症: 一般女性と同様、月経困難症に対しては鎮痛薬による対症療法やLEPが選択される。漢方薬は性格上、ドーピン

グ禁止指定物質の混入を完全には否定できないためアスリートには使用しないことが望ましい。アスリートは症状を我慢しがちで、休むことや薬を使うことを本人も指導者など周囲も「甘えている」のように否定的に捉える傾向が強く、適切な治療の必要性を十分に説明、理解させる必要がある。一般的に月経終了直後（卵胞期）にコンディションが最も良いと感じる選手が多く、試合などの日程から逆算して投与スケジュール（LEPのフレキシブル投与と休薬など）を組み、計画的に消退出血を誘導すれば、選手の満足度は高い。

月経の状況を正しく把握し、必要に応じ速やかに適切な介入を行うことは、競技生活の上でも、生涯の健康を守るという視点からも非常に重要である。

参考文献

- 1) Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al. : American College of Sports Medicine position stand. The Female Athlete Triad. *Med Sci Sports Exerc*, 39 : 1867-1882, 2007.
- 2) Joy E, De Souza MJ, Nattiv A, et al. : 2014 female athlete triad coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad. *Curr Sports Med Rep*, 13 : 219-232, 2014.

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マニキュアル” 森 崇英, 久保春海, 岡村 均編, p171-186, 永井書店, 大阪, 2002.

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

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

6) 図表: 適切なソフト(Excel, Power Point, Photoshop等)を用いて作成し, 通しナンバーを付ける. 図表にはタイトルを付ける. また写真は図(Fig)として取り扱う. 光顕写真には撮影倍率を明記し, 電顕写真にはスケールを入れること. また図表の挿入位置を文中に明記し, 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 研究部会二次抄録は査読制を敷いておりませんが, 専門医認定審査や専攻医指導施設基準認定のための対象論文にはなっていません.
- * 2 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.
- * 3 「個人情報の保護に関する法律」を熟読の上投稿してください.

「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

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

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

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3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/

近畿産科婦人科学会広報委員会
委員長 松村 謙臣

すこやかな笑顔のために

雪印ビーンスターク株式会社

めざしているのは、母乳そのもの。

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

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

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

BeanStalk は、大塚製薬株式会社の商標です。



月経困難症治療剤 処方箋医薬品^{注)} 薬価基準収載

 **ディナゲスト錠 0.5mg**
DINAGEST Tablets 0.5mg ジエノゲスト

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細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>
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522 (くすり相談窓口)

 MOCHIDA

2020年5月作成 (N2)

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／津市あかつた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 TEL077(514)0514

守山市勝部3-15-31の1

■URL <http://kokoajp/>

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 ベビー専門店の含む全国全業態、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

内容量
240ml



災害備蓄用途に
適した
安全性の高い
スチール缶

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める！



- 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-hohoemclub

●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