

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.71 No.1 2019

研 究

■原 著

当院でのがん患者の妊孕性温存を目的とした精子凍結保存法の実態と
同法を用いた不妊治療成績の検討—— ダハール（眞田）佐知子他 1

■症例報告

正常胎児と全奇胎の双胎（complete hydatidiform mole coexistent with a fetus）の3症例
吉澤ひかり他 9

若年女性の両側卵巣に数珠状に多発した成熟嚢胞性奇形腫の1例 —— 浅見 夕菜他 17

LEP服用患者に生じたHNF-1 α 不活化型肝細胞腺腫の1例 —— 岩橋 晶子他 22

当科で管理した卵巣過剰刺激症候群の3症例 —— 梅澤 奈穂他 30

卵巣境界悪性腫瘍合併妊娠に対し腹腔鏡併用下に手術を施行した2例 —— 寺田 信一他 37

治療に難渋した卵巣成熟嚢胞性奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎の1例 —— 村上 誠他 45

臨 床

■臨床の広場

卵巣癌に対するBevacizumabの使用について —— 山内 真 51

■今日の問題

絨毛膜下血腫と早産・前期破水 —— 最上 晴太 56

■会員質問コーナー

②98子宮内膜症の周産期合併症について —— 回答／吉元 千陽 59

②99小児・若年がん患者に対する妊孕性温存療法の実際 —— 回答／堀江 昭史 60

学 会

■会 告

第140回総会ならびに学術集会 1／関連学会・研究会 2／電子投稿・電子査読について 3／著作権ポリシーについて他 4／構成・原稿締切 5

■投稿規定他 62

第71巻1号(通巻383号)
2019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/>

THE OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN

近 畿 産 科 婦 人 科 学 会

Adv Obstet Gynecol

産 婦 の 進 歩

■ORIGINAL

Clinical outcome and analysis of sperm cryopreservation for male cancer patients
Sachiko DAHAL (SANADA) et al. 1

■CASE REPORT

Three cases of complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus
Hikari YOSHIZAWA et al. 9

Multiple benign mature cystic teratomas in bilateral ovaries
of adolescent - a case report Yuna ASAMI et al. 17

A case of hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated hepatocellular adenoma
associated with low-dose estrogen progestin use Akiko IWAHASHI et al. 22

Ovarian hyperstimulation syndrome : a report of three cases
Naho UMEZAWA et al. 30

Laparoscopic surgery for boderline ovarian tumor
during pregnancy : two case reports Shinichi TERADA et al. 37

A difficult-to-treat case of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis
associated with an ovarian mature cystic teratoma Makoto MURAKAMI et al. 45

～学会へのお問い合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

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

E-mail : kinsanpu@chijin.co.jp



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)

新発売

● 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

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

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

2018年10月作成

第140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140回近畿産科婦人科学会学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。多数の演題のご応募ならびにご参加をお願い申し上げます。

2019年度近畿産科婦人科学会 会長 野村 哲哉
第140回近畿産科婦人科学会 学術集会長 岡田 英孝

記

会 期：2019年6月15日（土）、16日（日）

会 場：ホテルグランヴィア大阪

〒530-0001 大阪市北区梅田3丁目1番1号

TEL：06-6344-1235

演題申込締切日：2019年2月10日（日）

講演要旨をメール添付でお送りください。

ホームページの演題募集要項は2月10日（日）まで公開。

<お知らせ>

会期中、会場内に託児所を設けます。詳細は決まりしだい、ホームページに掲載いたします。

<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（<http://www.kinsanpu.jp>）から行ってください。

※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。

一般演題申込先：〒573-1010 枚方市新町2-5-1

関西医科大学産科学婦人科学教室

担当：中尾朋子

TEL：072-804-0101

FAX：072-804-0122

E-mail：tsuzukto@hirakata.kmu.ac.jp

【関連学会・研究会のお知らせ】

第19回近畿産婦人科内視鏡手術研究会
— Kinki Society for Gynecologic Endoscopy —

日 時：平成31年2月24日（日）10：00～17：00

会 場：梅田スカイビル スペース36L（大阪梅田）

大阪市北区大淀中1-1（梅田スカイビル タワーウエスト36階）

参加費：1,000円

入会金：2,000円

年会費：3,000円

事務局：吹田徳洲会病院 梅本 雅彦

E-mail：m.umemoto@tokushukai.jp

備 考：学会参加証明、受講証明の登録は、e医学会カードが必要です。

本研究会は近畿圏内ご勤務の産婦人科医を対象に、内視鏡手術に関連する知識の共有とスキルアップを目的として設立され、年1回開催しております。

今回の特別講演は、国立がん研究センター中央病院の加藤 友康先生によるご講演を予定しております。また、昨年から新設されました「内視鏡手術ビデオワード」の優秀ビデオの受賞講演も行われます。

奮ってご参加くださいますようお願いいたします。

理 事 長
第19回研究会長
事 務 局

いとう女性クリニック 伊藤 将史
奈良県立医科大学 棚瀬 康仁
吹田徳洲会病院 梅本 雅彦
TEL：06-6878-1110
E-mail：m.umemoto@tokushukai.jp

【電子投稿・電子査読についてのお知らせ】

会員各位

近畿産科婦人科学会へ投稿される論文について、平成30年11月10日より電子査読システムを導入いたしました。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りました。

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

	1号(2月1日号) ・論文	2号(5月1日号) ・論文 ・春期学術集会プログラム ・抄録(一般演題)	3号(8月1日号) ・論文	4号(11月1日号) [2019/10/1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) ・総会記録 ・医会報告 ・巻総目次
会 告	12月10日	3月10日	6月10日	9月10日 [8/10]
投稿論文	7月1日	9月1日	12月1日	—
学術集会記録 研究部会記録 座談会記録 他				7月末日 [6月末日]
「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	7月20日 [6/20]
学術集会 プログラム抄録		2月末日		8月末日 [7月末日]
常任編集委員会 開催日	9月下旬	11月下旬	2月下旬	—

※投稿論文の締切日は目安です。

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。

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。

【原 著】

当院でのがん患者の妊孕性温存を目的とした精子凍結保存法の実態と
同法を用いた不妊治療成績の検討ダハール (眞田) 佐知子¹⁾, 中山 貴弘¹⁾, 小濱 奈美¹⁾, 濱田 啓義²⁾
井上 卓也²⁾, 山出 一郎²⁾, 矢野 樹理²⁾, 畑山 博²⁾

1) 医療法人財団足立病院生殖内分泌医療センター

2) 同産婦人科

(受付日 2018/7/30)

概要 医療の進歩によりがんサバイバーのQOLが重視され、がんサバイバーの妊孕性温存は重要な課題である。当院では、2001年よりがん患者を対象とした精子凍結保存を行ってきた。今回、過去17年間における妊孕性温存のための精子凍結保存の実態調査、それを用いた不妊治療の成績について検討した。【方法・対象】当院で2001～2018年2月までの間に妊孕性温存のため精子凍結を行ったがん患者369例のうち、凍結精子を不妊治療に用いた41例を対象とし、原疾患の内訳、化学療法の有無、精液所見、凍結精子を用いた治療成績について検討した。【結果】精子凍結を行った患者369例の年齢は14～53歳で、原疾患の内訳は、精巣腫瘍217例 (58.8%)、血液疾患89例 (24.1%)、その他63例 (17.1%)であった。凍結精子を使用した症例41例であった。このうち、泌尿器科からの紹介で化学療法後の症例は、7.1%のみであったのに対し、泌尿器科以外からの紹介で化学療法後は53.8%であった。化学療法後の症例は全て精液所見が正常値以下であった。凍結精子の保存状況は49.9%が保存を継続しているが、50.1%は保存更新されず廃棄となっていた。凍結精子を用いてARTを行った夫婦は41組 (11.1%)で、このうち40例に顕微授精が行われ、平均受精率79.4%、胚移植あたりの妊娠率47.6%、胚移植あたりの生児獲得率46.7%、患者あたりの生児獲得率70.7%と良好な成績であった。2018年4月時点で29組において42児を得ている。【結論】妊孕性温存のための精子凍結保存法の成果が明らかとなり、がん治療前に精子を凍結保存することの有用性が示唆された。がん生殖医療への関心・理解を高めるためには、産婦人科医が妊孕性温存治療としての長期凍結精子を用いた不妊治療の実態を把握して他科へ情報を発信していくことが大切である。〔産婦の進歩71 (1) : 1-8, 2019 (平成31年2月)〕

キーワード：がん患者、がん生殖医療、長期凍結精子、妊孕性温存、QOL (quality of life)

【ORIGINAL】

Clinical outcome and analysis of sperm cryopreservation for male cancer patients

Sachiko DAHAL(SANADA)¹⁾, Takahiro NAKAYAMA¹⁾, Nami KOHAMA¹⁾, Hironori HAMADA²⁾
Takuya INOUE²⁾, Ichiro YAMADE²⁾, Juri YANO²⁾ and Hiroshi HATAYAMA²⁾

1) Center for human reproduction, Adachi Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Adachi Hospital

(Received 2018/7/30)

Abstract The purpose of sperm cryopreservation in cancer patients is to preserve fertility and improve quality of life. We report our experience with sperm cryopreservation from 2001. During the study period (Jan 2001-Feb 2018), a total of 369 patients underwent private sperm banking at our hospital. We analyzed the type of cancer, timing of sperm cryopreservation, sperm quality, and clinical outcomes of assisted reproductive technology. Among all patients, there were 217 testicular tumor patients (58.8%) and 89 hematological malignancy patients (24.1%). Chemotherapy was administered to almost 54% of non-urological patients, but to only 7.1% of urological patients. All patients with previous chemotherapy had below-normal sperm concentration and motility. Forty-one patients utilized their specimens for reproductive purposes. Intracytoplasmic sperm injection using frozen sperm was performed in 40 cases, of which 29 resulted in successful birth. The fertilization rate of this procedure was 79.4%, and the clinical pregnancy rate per embryo transfer

was 47.6%. This analysis indicates that sperm cryopreservation is an effective method of fertility preservation. It is important to inform young cancer patients of sperm cryopreservation options promptly after diagnosis. To improve awareness toward oncofertility, we must understand and inform patients of the significance of fertility preservation using sperm cryopreservation. [Adv Obstet Gynecol, 71(1): 1-8, 2019 (H31.2)]

Key words : oncofertility, fertility preservation, sperm cryopreservation, cancer patients, quality of life

緒 言

近年の医療の進歩により、がんサバイバーのQOLの向上が求められるようになってきた。とくに若年者のがんサバイバーの妊孕性温存はきわめて重要な問題である。一方、がんに対する化学療法や放射線治療が奏効した若年男性においては、副作用として永続的な無精子症を生じ男性不妊症となる可能性があることが報告されている^{1,2)}。妊孕性の低下または消失は、がんサバイバーの人生に大きな影響を与えており³⁾、がんサバイバーでは婚姻率が低いという報告もある⁴⁾。こうした流れを受けて2006年に米国臨床腫瘍学会（ASCO）が、生殖年齢の男性に悪性腫瘍の治療を行う際には治療前の精子凍結保存が強く推奨されるという勧告を出した⁵⁾。近年、わが国でも日本生殖医学会、日本癌治療学会、日本産科婦人科学会が長期精子凍結保存についての見解を出し⁶⁻⁸⁾、2013年には日本がん・生殖医療学会も発足した。これらの動きは、この問題に対する社会的関心の高さを示している。当院では、ガイドラインが出る前より他施設からの依頼に応じて、2001年よりがん患者を対象とした妊孕性温存のための長期精子凍結保存を行ってきた。今回、過去17年間ににおける医学的適応による精子凍結保存の実態調査ならびにそれを使用した不妊治療成績について検討を行った。

対象と方法

2001年7月から2018年2月の間に当院で妊孕性温存を目的として精子凍結保存を行った369症例のうち凍結精子を融解して不妊治療に用いた41症例を対象とした。凍結時に化学療法未施行の症例は、その後全例化学療法を行った。対象患者の年齢、凍結保存期間、原疾患の内訳、精子凍結時点での原疾患に対する化学療法の有

無、凍結した時点での婚姻状態、精液所見、妻の年齢、凍結精子を用いた不妊治療成績について検討を加えた。精液採取は全例用手法で行われ、液化後にマクラーチンバーを用いて所見を評価した。精液検査はWHOのガイドライン⁹⁾に基づいて行った。凍結保存用の保存液はSperm Freezing Medium（ナカメディカル、東京）を使用し、液体窒素蒸気凍結法を用いて凍結保存した。凍結精子の保管継続については、1年ごとに書面にて更新の意思を確認した。また凍結精子を使用する前には精液検査を勧めており、全例ではないが治療後に精液検査を施行した。原則として、化学療法の影響の少ない凍結精子を優先してARTに用いた。凍結精子を用いたARTにおける受精率は、成熟卵子数に対する受精卵数の割合とした。有意差検定は、図2、表2にはフィッシャー検定、表3には χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

結 果

対象期間に精子凍結を行った患者は、369例であった。この患者の現疾患の内訳をみると、精巣腫瘍が217例（59%）と全体の6割近くを占めた。続いて血液疾患89例（24%）、縦隔腫瘍11例（3%）、骨肉腫7例（1.9%）、脳腫瘍6例（1.6%）、大腸癌6例（1.6%）、その他33例（9%）であった（図1）。369症例のうち、凍結精子を融解して不妊治療に使用した症例は41例であった（使用率11.1%）。この41例についての概要をまとめた（表1）。41例の精子凍結時の年齢は、 30.8 ± 7.1 歳で未婚率53.7%（22/41例）、化学療法施行率22.0%（9/41例）、手術施行率19.5%（8/41例）であった。平均凍結保存期間は、 47.1 ± 41.3 カ月、凍結時の精液所見の平均は濃度 $32.4 \pm 30.4 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率 $43.7 \pm 24.8\%$ となっていた。

精子凍結時の原疾患に対する化学療法の有無

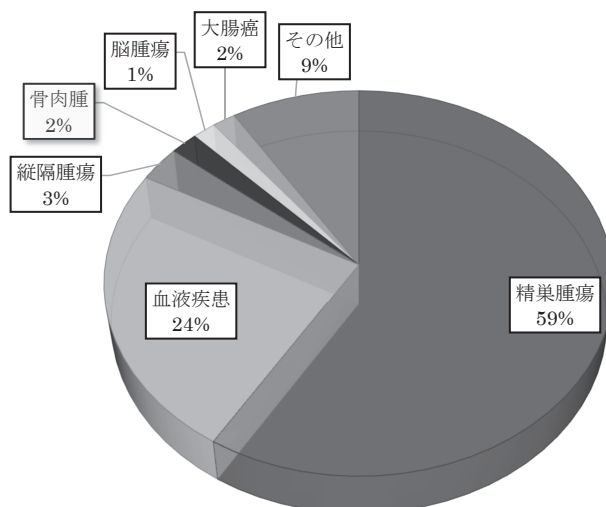


図1 当院で妊孕性温存治療として精子凍結保存を行った369症例の現疾患の内訳
患者の年齢は14～53歳。精巣腫瘍の患者は217例。血液疾患の患者は89例。縦隔腫瘍の患者は11例、骨肉腫の患者は7例、脳腫瘍、大腸癌の患者はそれぞれ6例ずつ、その他33例であった。

表1 凍結精子を使用した患者41例の概要

凍結時の年齢（歳）	30.8±7.1
凍結時の未婚率（%）	53.7（22/41例）
実子がいた症例数	4
化学療法施行率（%）	22.0（9/41例）
手術施行率（%）	19.5（8/41例）
平均凍結保存期間（カ月）	47.1±41.3
凍結時の精液所見の平均濃度×10 ⁶ /ml 運動率%	濃度 32.4±30.4, 運動率 43.7±24.8
不妊治療時の妻の年齢（歳）	32.9±4.1
顕微授精での受精率（%）	79.4（239/301）
胚移植あたりの妊娠率（%）	47.8（43/90例）
胚移植あたりの生児獲得率（%）	46.7（42/90）
患者あたりの生児獲得率（%）	70.7（29/41）

をみると、泌尿器科からの紹介患者（精巣腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、縦隔腫瘍、血液疾患）で化学療法施行例は7.7%（2/26例）のみであった。これに対して泌尿器科以外（血液内科、外科、整形外科、脳外科、産婦人科）からの紹介患者で化学療法施行例は53.5%（7/13例）と有意に多かった（ $p<0.05$ ）。化学療法後の全ての症例で精液所見は基準値以下であったが、泌尿器科からの紹介患者では、化学療法未施行例においてもその50%（12/24例）に精液所見が基準値

以下のものを認めた（図2）。

次に疾患ごとの患者背景や転帰について検討した（表2）。精巣腫瘍の患者は21例で平均年齢 31.1 ± 7.1 歳、未婚率42.9%，精液所見の平均は濃度 $27.4\pm29.4\times10^6/\text{ml}$ ，運動率 $44.3\pm27.0\%$ ，平均保存期間 41.6 ± 40.6 カ月であった。化学療法が先行した症例はなかったが手術施行後の症例は6例（28.6%）であった。胚移植あたりの妊娠率52.3%となった。血液疾患12例の内訳は骨髓異形成症候群1例、ALL3例、AML4例、CLL1例、CML1例、グッドパスチャー症候群1例であった。平均年齢 28 ± 7.7 歳、未婚率83.3%，精液所見の平均は濃度 $28.0\pm26.4\times10^6/\text{ml}$ ，運動率 $35.0\pm27.2\%$ ，平均保存期間 63.4 ± 43.8 カ月であった。手術が先行した症例はなく、化学療法施行率は、58.3%であった。胚移植あたりの妊娠率は51.9%となった。若年男性に罹患率の高い精巣腫瘍と血液疾患とに各項目に有意差があるかを検定した。未婚率と化学療法施行率に有意差を認めたが、平均年齢、精液所見、保存期間、手術施行率、胚移植あたりの妊娠率に有意差はなかった。その他の疾患8例の平均年齢 35.1 ± 7.2 歳、未婚率37.5%，精液所見の平均

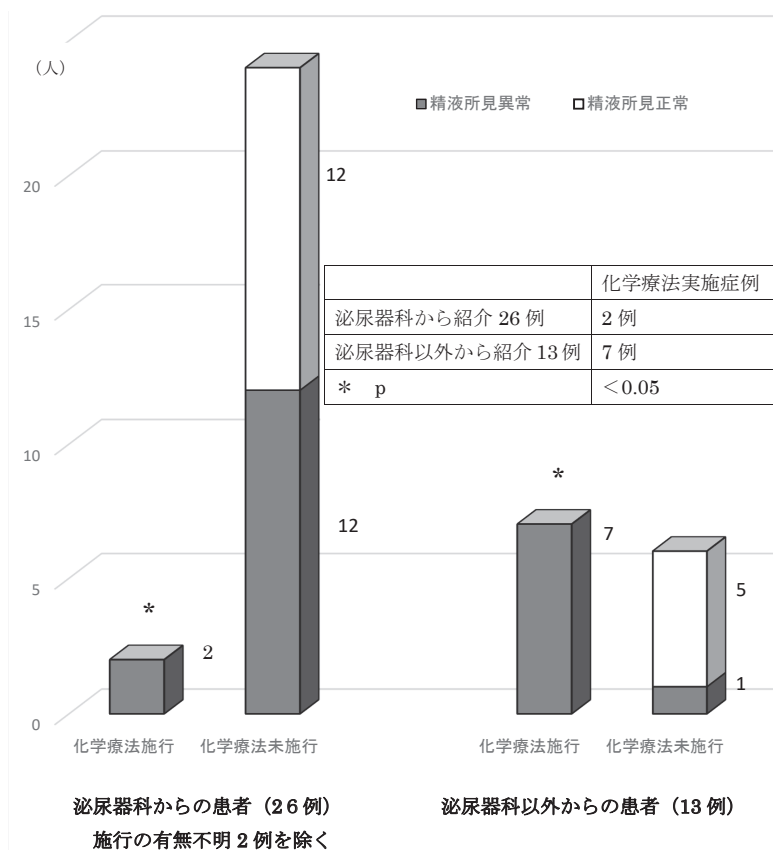


図2 紹介元と化学療法施行の有無による精液所見の違い

泌尿器科からの紹介患者（28例）で、化学療法施行前は24例、化学療法後の患者2例、施行の有無不明は2例であった。泌尿器科以外からの紹介患者（13例）で、化学療法施行後は7例、化学療法施行前は6例であった。この6例で精液所見正常は5例、異常は1例であった。化学療法後の患者は全例で精液所見が異常であった。有意差検定にはフィッシャー検定を用いた。

表2 凍結精子を利用した症例の疾患別の患者背景

血液疾患の内訳は骨髓異形成症候群1例、ALL3例、AML4例、CLL1例、CML1例、グッドパスチャー症候群1例であった。その他の疾患は、前立腺癌2例、膀胱癌2例、大腸癌1例、肺癌1例、脳腫瘍1例、縦隔腫瘍1例であった。精巣腫瘍と血液疾患とで各項目を検討した。未婚率と化学療法施行率に有意差を認めた。*： $p < 0.05$ vs 精巣腫瘍（有意差の検定にはフィッシャー検定を用いた。）

	精巣腫瘍	血液疾患	その他
症例数	21	12	8
精子凍結時の平均年齢（歳）	31.1±7.1	28±7.7	35.1±7.2
未婚率（%）	42.9（9/21）	*83.3（10/12）	37.5（3/8）
精液所見の平均濃度×10 ⁶ /ml, 運動率%	27.4±29.4 44.3±27.0	28.0±26.4 35.0±27.2	52.8±28.7 50.5±24.4
平均保存期間（カ月）	41.6±40.6	63.4±43.8	26±40.7
凍結時の化学療法施行率	0	*58.3（7/12）	25（2/8）
手術施行率	28.6（6/21）	0	25（2/8）
胚移植あたりの妊娠率	52.3（23/44）	51.9（14/27）	31.6（6/19）

は濃度 $52.8 \pm 28.7 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率 $50.5 \pm 24.4\%$ 、平均保存期間 26 ± 40.7 カ月であった。化学療法施行率、手術施行率はともに25%であった。胚移植あたりの妊娠率は31.6%となった。

凍結精子を用いた受精率は化学療法施行例(9例)で70.2%であった。化学療法未施行例(30例)では82.6%と、化学療法未施行例での受精率が有意に高くなった($p < 0.05$) (化学療法施行の有無不明2例) (表3)。

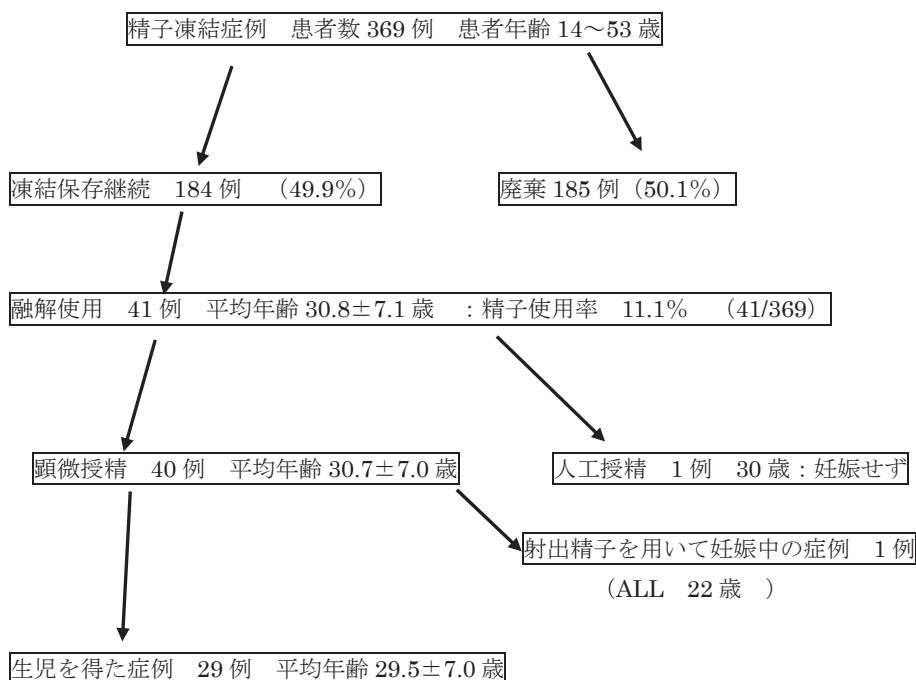
当院で精子凍結を行った患者の年齢は14歳から53歳と幅広い年齢層にわたっていた。凍結保

存更新の意思なしや本人死亡という理由により50.1% (185例) において凍結保存精子が廃棄され、現在、凍結保存を継続しているのは49.9% (184例) となっている。原疾患治療後に当院で不妊治療を受けた夫婦は41組 (使用率11.1%) であった (図3)。治療の内訳としては40組で顕微授精が施行され、残り1組では患者希望により人工授精が選択されていた。表1に示したように、不妊治療施行時の妻の平均年齢は 32.9 ± 4.1 歳、顕微授精の受精率は79.4%、胚移植あたりの妊娠率は47.8% (43/90周期)、胚

表3 凍結精子を使った受精率

化学療法後の症例は9例、化学療法未施行は30例、化学療法施行の有無が不明は2例であった。化学療法施行の有無で受精率に違いがあるかを χ^2 検定を用いて検討した ($p < 0.05$)。

精子凍結時	年齢	妻年齢 (不妊治療時)	顕微授精での受精率
化学療法後 9 例	29.5 ± 7.1	32.3 ± 5	70.2% (33/47)
化学療法未施行 30 例	31.1 ± 7.0	33.1 ± 4.1	82.6% (200/242)
			$P < 0.05$



このうち射出精子を併用して出産した症例 2 例：精巣腫瘍 35 歳、血液疾患 (グッドパスチャー症候群) 25 歳

図3 凍結保存精子の使用状況と転帰

移植あたりの生児獲得率は46.7% (42児/90周期)、患者あたりの生児獲得率は70.7% (29/41組)となった。2018年4月で29組が生児を得た。この29組のうち射出精子を凍結精子と併用して生児を得た症例が2例(精巣腫瘍と血液疾患各1名ずつ)であった。精巣腫瘍の患者は凍結時35歳、化学療法未施行で精液所見は正常だったが、原疾患治療後は極度の乏精子症となっていた。もう1例は血液疾患で25歳、化学療法施行後で凍結精子の精液所見は運動精子を認める程度で、治療後の精液所見も射出精子を確認できたがさらに所見は悪化していた。凍結精子を使用したが生児が得られず、保存精子を使い切った後、射出精子を使用し現在妊娠中の症例が1例(凍結時年齢22歳、血液疾患)ある。生児を得た29組のうち10組(うち3組が双胎)が2児、2組が3児(うち2組が双胎含む)を獲得し、合計42児を獲得した。生まれた児については明らかな異常は認められなかった。

考 察

思春期から若年成人のがん罹患率では血液がんと精巣腫瘍がほぼ同じかやや血液がんが多い傾向にある¹⁰⁾が、今回の検討では、原疾患の内訳で精巣腫瘍が多かったのは、ガイドライン制定前から泌尿器科医の妊孕性温存治療への意識が高く、中心的役割を果たしていたからだと考えられる。

患者の年齢は幅広く思春期から50代まで及んでいたことより、年齢や既婚か未婚か、実子がいるか否かにかかわらず、妊孕性温存治療の説明は怠るべきではないと考える。男性の場合、女性の妊孕性温存治療と比べると短期間で安全に実施できるので原疾患治療への影響はかなり少ない。顕微授精を行えば少ない精子でも生児獲得の可能性があるので精子凍結を行う患者は今後も増える傾向にあると思われる。

ただ、精子凍結保存の認知度が上がれば、射精経験のない思春期の患者も受診する可能性があり、用手法での精液採取が困難な場合が出現することが想定される。そのような場合には精巣精子採取術(TESE)や精巣組織凍結保存な

どを試みている施設もある。しかし、精巣組織凍結に関しては課題が多く、現時点ではまだ研究段階といわざるを得ない。

泌尿器科からの紹介患者で化学療法が行われていたのはわずか7.1%であったが、泌尿器科以外からの紹介患者では、53.5%が化学療法後であり、泌尿器科からの紹介患者の化学療法施行率は有意に低かった($p<0.05$)。これは、現疾患治療の緊急性や、泌尿器科医の妊孕性温存治療への積極性だけではなく、生殖医療に関する知識や情報が豊富であったことも一因だと考えられる。化学療法後の症例は全てWHOの精液検査の基準値以下の状態であった。化学療法がなくても基準を満たさなかった症例の84.6%(11例/13例)は精巣腫瘍であった。精巣腫瘍と造精機能低下の関係についてはこれまでも報告されており^{11,12)}、その原因として、胚細胞腫瘍から産生されるhCGによる中枢性のゴナドトロピン抑制が指摘されている¹³⁾。

今回の検討での顕微授精での受精率は79.4%、患者あたりの生児獲得率は70.7%で良好ではあったが、化学療法前の精子凍結保存を徹底すれば受精率が上昇し、さらに生児獲得率が上昇する可能性がある。血液がんの患者では、化学療法による造精機能障害は精巣腫瘍と比較して強いとされており、齋藤らの報告でも胚細胞腫瘍では化学療法後に造精機能が回復した症例が多いが、骨髄移植併用大量化学療法後では8例に1例しか回復しなかったとしている¹⁴⁾。一方で化学療法後に無精子症になった場合でも、治療後2年ほどで精子の出現がみられるとの報告もある¹⁵⁾。血液がんでは化学療法が優先される傾向があり、全身状態が改善して骨髄移植前に精子凍結保存することが多い。しかし、化学療法後の2年間は、精子DNAの異数性が高いことが報告¹⁶⁾されていることから、化学療法前の精子凍結が望まれる。表2のように、血液疾患と精巣腫瘍で未婚率や化学療法施行率に有意差を認めたものの、精液所見や妊娠率に有意差は認めなかったが、今後も症例を蓄積して疾患や化学療法施行の有無での妊孕性温存治療の効果的な

診療体制を検討していく必要がある。今回の検討では化学療法後の患者の77.8%（7/9例）は血液疾患であった。原疾患治療の緊急性が高いことや生殖医療に関する情報や知識の不足がその原因ではないかと推察する。文献的にも2007年に血液内科医を対象としたアンケート調査が報告されているが、回答者の半数近くががん治療後の不妊の問題は優先順位が低いと回答している¹⁷⁾。そこから10年以上経過しており各種学会での関心も高いので状況は改善されていると考えるが、引き続き関心をもってもらえるように生殖医療従事者が治療成績や現状を伝えていくことが大切である。当院ではホームページや学会などでがん生殖医療の現状や治療成績などの情報を公開している。

凍結精子を使用した41症例のうち3例で原疾患治療終了後に射出精子を認め、これをARTに使用し妊娠したものがあった。当院では凍結精子を使用する前に精液検査を勧めているものの、患者が希望しない場合が多く、化学療法による影響を受けた精子を利用することへの抵抗があるように感じる。今回の症例のなかで凍結精子を使用する前に精液検査を施行した症例は15例で、無精子症は11例、極度の乏精子症精子無力症は4例であった。この15例のうち凍結精子の所見が正常なもの4例は化学療法後再検査時に全て無精子症となった。射出精子の使用で妊娠した3症例の精液所見は極度の乏精子症であった。精子凍結時の化学療法施行の有無による受精率の違いは表3のとおり化学療法未施行例で有意に上昇するが、射出精子を使用して妊娠した症例もあるので、凍結精子で受精卵が得られなかった場合や凍結精子を使いきってしまった場合には射出精子の使用を試みている。前述のように一般的には、骨髄移植や末梢血幹細胞移植後は永久的に造精機能が失われると考えられているものの、5.3～16%の患者の精液検査で精子が出現するか配偶者が妊娠したという報告もみられる¹⁸⁻²⁰⁾。精巣上体や精管内の精子は成熟していて抗癌剤に対する抵抗性が高いため、化学療法開始後でも短期間なら安全である

とする報告もある²¹⁾。しかし、化学療法後の凍結精子やその後に造精機能回復した場合の子孫に遺伝子病などが発症するというリスクについてはいまだ不明な点もあり、コンセンサスが得られていない^{22,23)}ため、十分な説明が必要である。化学療法後にも射出精子を認める可能性があるため、凍結精子を使用する前に精液検査を行うように患者に情報提供しておくことは大切である。そのためには、原疾患主治医に生殖機能に対する関心をもってもらうように啓発していく必要がある。

当院での精子使用率は11.1%と文献報告の8%²⁴⁾とほぼ同等であった。また凍結精子を用いたARTにおける妊娠率は47.8%（妊娠数/胚移植回数）であり、2017年の当院におけるARTの臨床妊娠率35.1%と比較しても遜色ない成績であった。以上より妊孕性温存治療としての精子凍結保存の意義は十分にあると考える。

結 論

がん患者が原疾患治療前の長期精子凍結保存法によって生児を獲得した症例が少なからず認められるようになっており、がん患者の精子凍結保存法は妊孕性温存治療として有用であることが示唆された。がん生殖医療への関心・理解を高めるためには、産婦人科医が妊孕性温存治療としての長期凍結精子を用いた不妊治療の実態を把握して、他科へ情報を発信していくことが大切である。原疾患治療前であれば、顕微授精に必要な運動精子を確保することができるので、可能な限り原疾患の治療前に精子を凍結することが肝要である。そして化学療法が生殖機能に与える影響を知るためにも、また生児獲得率の上昇のためにも凍結精子を使用する前に再度精液所見を確認するように原疾患主治医や患者に啓発していくことも重要な課題である。

利益相反状態の開示

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) Howell SJ, Shalet SM : Spermatogenesis after cancer treatment : damage and recovery. *J Natl Can-*

- cer Inst Monogr*, 34 : 12-17, 2005.
- 2) Aslam I, Fishel S, Moore H, et al. : Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. *Hum Reprod*, 15 : 2154-2159, 2000.
- 3) Jenney ME, Levitt GA. : The quality of survival after childhood cancer. *Eur J Cancer*, 38 : 1241-1250, 2002.
- 4) Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, et al. : Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support care cancer*, 10 : 579-600, 2002.
- 5) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*, 24 : 2917-2931, 2006.
- 6) 日本生殖医学会 : 精子の凍結保存について. <http://www.jsrm.or.jp/funin/guideline/2006.html>, 2006.
- 7) 日本癌治療学会 : 悪性腫瘍治療前患者の配偶子凍結保存に関する倫理委員会の見解. <http://jsco.umin.ac.jp/outline/041108.html>, 2004.
- 8) 日本産科婦人科学会 : 精子の凍結保存に関する見解. http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H19_4_seishitouketsuhozon.html, 2007.
- 9) World Health Organization : WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999.
- 10) 国立がん研究センター : がん情報サービス 小児AYA世代のがん種の内訳.
- 11) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM : Testicular dysgenesis syndrome : an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 16 : 972-978, 2001.
- 12) Magelssen H, Brydoy M, Fossa SD : The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol*, 3 : 312-322, 2006.
- 13) 頼 英美, 原 鐵晃, 佐藤景子, 他 : 当科における妊孕性温存9年間の臨床成績. 日受精着床会誌, 35 : 145-153, 2018.
- 14) 齋藤和男, 鈴木康太郎, 野口和美, 他 : 精子凍結保存10年間の経験 : その現状と問題点. 日泌会誌, 94 : 513-520, 2003.
- 15) 蔵元武志 : 精子凍結. 臨婦産, 72 : 429-436, 2018.
- 16) Tempest HG, Ko E, Chan P, et al : Sperm aneuploidy frequencies analyzed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod*, 23 : 251-258, 2008.
- 17) 渡邊知映, 高橋 都, 甲斐一郎 : 化学療法に伴う性腺機能障害への血液内科医の意識と情報提供の実態調査. 癌と化療, 34 : 891-896, 2007.
- 18) Jacob A, Barker H, Goodman A, et al. : Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 22, 277-279, 1998.
- 19) Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. : Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or totalbody irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*, 87 : 3045-3052, 1996.
- 20) 伊藤 徹, 武元良整, 王 美恵, 他 : 同種骨髄移植後の妊孕能. 日移植会誌, 34 : 246-252, 1999.
- 21) Agarwal A : Semen banking in patients with cancer : 20-year experiment. *Int J Andrology*, 23 : 16-19, 2000.
- 22) 一般社団法人 日本癌治療学会編 : 拳児希望を有する男性がん患者に対して、どのような生殖補助医療が勧められるか? . 小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン2017年版, 30-34, 2017.
- 23) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. : Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 31 : 2500-2510, 2013.
- 24) Ferrari S, Paffoni A : Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 33 : 29-38, 2016.

【症例報告】

正常胎児と全奇胎の双胎 (complete hydatidiform mole coexistent with a fetus) の3症例

吉澤 ひかり, 蝦名 康彦, 今福 仁美, 鈴木 嘉穂
若橋 宣, 宮原 義也, 出口 雅士, 山田 秀人

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

(受付日 2018/3/14)

概要 正常胎児と全奇胎の双胎 (complete hydatidiform mole coexistent with a fetus; CHMCF) はまれな疾患であり, 2~10万妊娠あたり1例とされる。CHMCFは母体合併症が高率であり, また存続絨毛症などの続発性疾患 (gestational trophoblastic neoplasia: GTN) のリスクが全奇胎単体より高いとされる。今回われわれは, 2006~2015年の10年間にCHMCFの3症例を経験したので報告する。CHMCFの診断週数は12~14週であり, 3例中2例は排卵誘発による妊娠であった。母体合併症は, 妊娠悪阻 (1例), 性器出血 (3例) であった。CHMCFについて, 生児獲得率が低く, 母体合併症やGTNのリスクが高いことを説明したところ2例は妊娠中絶を希望した。残りの1例は妊娠継続を希望した。しかし肺転移が判明し21週で妊娠中絶となった。3例中2例にGTN (奇胎後hCG存続症1例, 臨床的侵入奇胎1例) を認め, 化学療法にて寛解した。CHMCF症例においては, 早い週数で妊娠を中断した場合でも, GTNの発症に十分注意して管理する必要があると考えられた。〔産婦の進歩71 (1): 9-16, 2019 (平成31年2月)〕

キーワード: 胞状奇胎, 胎児共存奇胎, 双胎妊娠, 存続絨毛症

【CASE REPORT】

Three cases of complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus

Hikari YOSHIKAWA, Yasuhiko EBINA, Hitomi IMAFUKU, Kaho SUZUKI
Senn WAKAHASHI, Yoshiya MIYAHARA, Masashi DEGUCHI and Hideto YAMADA

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

(Received 2018/3/14)

Abstract Complete hydatidiform mole coexisting with a live twin fetus (CHMCF) is very rare, occurring in 1/20,000 to 1/100,000 pregnancies. We report three cases of CHMCF diagnosed at 12-14 weeks of gestation. Two of the three pregnancies were conceived after administration of an ovulation inducer. Maternal complications included severe hyperemesis gravidarum ($n = 1$) and genital bleeding ($n = 2$). Pregnancies were terminated at 14 and 15 weeks in two women at their request. One woman was diagnosed with a clinical invasive mole 20 days after the termination and received methotrexate/etoposide/actinomycin-D therapy. The other woman intended to continue the pregnancy, but the pregnancy was terminated at 21 weeks of gestation due to lung metastasis. After methotrexate treatment, her serum human chorionic gonadotropin (hCG) levels rapidly decreased and the lung metastasis disappeared. The overall rate of gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is 67%. In our presented cases of CHMCF, the incidence of GTN was considerably high. Even if the pregnancy is terminated in the first trimester, strict monitoring for GTN is crucial. [Adv Obstet Gynecol, 71(1): 9-16, 2019 (H31.2)]

Key words: hydatidiform mole, twin pregnancy, gestational trophoblastic neoplasia

緒 言

胎児共存奇胎，すなわち胎児と胞状奇胎が認められる病態は2つある．部分奇胎の場合と，正常胎児と全奇胎との双胎（complete hydatidiform mole coexistent with a fetus : CHMCF）の場合である．CHMCFは2～10万妊娠あたり1例^{1,2)}の非常にまれな疾患である．CHMCFでは，全胞状奇胎単独よりも存続絨毛症などの続発性疾患（gestational trophoblastic neoplasia : GTN）のリスクがはるかに高いとされる．一方で，胎児死亡，出血，重症妊娠悪阻，妊娠高血圧症候群などの母体合併症のリスクもある．今回われわれは，CHMCFの3症例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例1：患者は27歳，1妊0産．自然妊娠が成立し，妊娠9週0日に性器出血のため前医を受診し，経腔超音波検査により6×3 cmの絨毛膜下血腫を認めた．その後，血腫の増大，multivesicular patternを認め，胎児共存奇胎疑いにて妊娠14週3日に紹介された（図1A）．妊娠14週3日の血中hCG値は296,052 mIU/mlであった．妊娠14週4日に撮影した骨盤MRI画像で

CHMCFが疑われた（図1B）．CHMCFについて，生児獲得率が低いこと，母体合併症やGTNのリスクを説明し，希望により妊娠15週2日に人工妊娠中絶を行った．肉眼所見では水腫状に腫大した絨毛と正常胎盤，男児を認めた．胞状奇胎と考えられる部分の絨毛染色体検査は46XXであった．病理検査では，胞状奇胎と考えられる部分はHE染色で浮腫状の絨毛，間質の槽形成，広範囲の栄養膜細胞増殖を認め，p57kip2免疫染色では細胞性栄養膜細胞と絨毛間質細胞にはp57kip2の発現を認めなかった．p57kip2は母方アレルのみが発現する遺伝子であり，それが染色されないことは胞状奇胎組織が有核発生であることを示唆し，部分奇胎ではなく全奇胎であると考えられた．病理学的に正常絨毛組織と全奇胎の両者を認めることから，CHMCFと診断した（図2）．血中hCG値の低下は順調で，娩出後7カ月経過観察を行い，GTNを認めていない．

症例2：患者は32歳，1妊0産．不妊症のためhMG-hCG療法で妊娠成立した．妊娠初期より性器出血があり，止血剤を投与されていた．妊娠11週0日に経腔超音波検査で胎嚢に接するmultivesicular patternの像を指摘された．妊娠

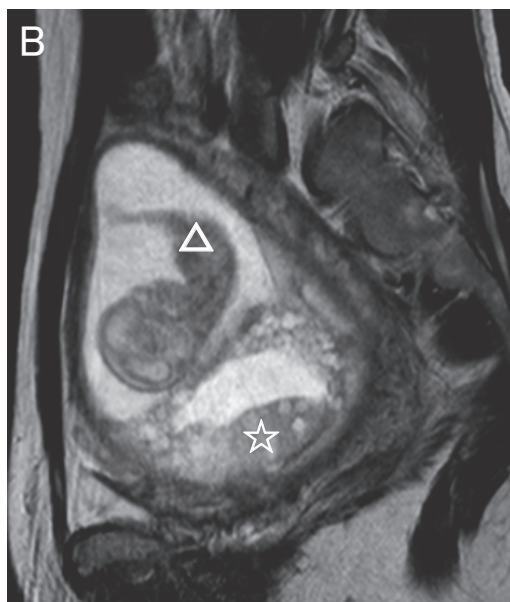
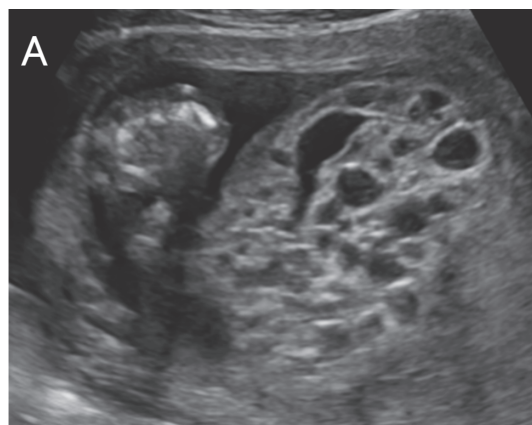


図1 超音波断層像および骨盤MRI（症例1）

A：超音波断層像（妊娠14週3日）

B：骨盤MRI T2強調画像 矢状断（妊娠14週4日）
超音波断層像では，multivesicular patternを呈する絨毛部分と胎児を認める．骨盤MRIでは子宮内にmultivesicular patternをとる絨毛部分（☆）と，胎児（△）を認める．

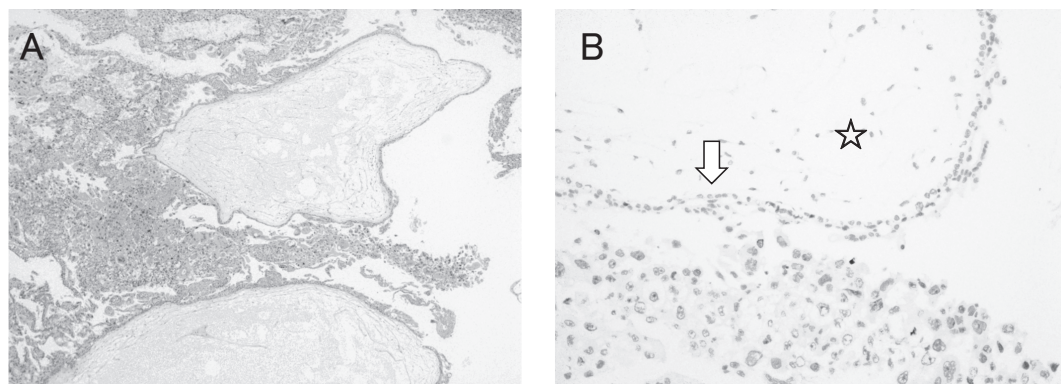


図2 胎盤および絨毛の組織像（症例1）

A：HE染色（20倍） B：p57Kip2染色（100倍）

HE染色で浮腫状の絨毛，間質の槽形成，栄養膜細胞増殖を認める．p57kip2免疫染色では細胞性栄養膜細胞（⇒）と絨毛間質細胞（☆）にはp57kip2の発現を認めない．



図3 骨盤MRI（症例2 13週1日）

A：T2強調画像 矢状断

子宮内にmultivesicular patternをとる絨毛部分（☆）を認め，正常胎盤（△）よりもT2強調画像で高信号を呈しており，両者の境界は明瞭である．

12週0日の尿中hCGは1,057,820 mIU/mlと高値であった．妊娠12週に性器出血のため前医に入院し，CHMCFの疑いで妊娠13週1日に紹介された．妊娠13週1日の骨盤MRI画像では，子宮内にmultivesicular patternをとる絨毛部分を認め，正常胎盤との境界は明瞭でCHMCFを疑う

所見であった（図3）．CHMCFについて，生児獲得率が低いこと，母体合併症やGTNのリスクを説明し，希望により14週1日に人工妊娠中絶を行った．肉眼所見では水腫状に腫大した絨毛と正常胎盤を認めた．病理検査ではHE染色で浮腫状の絨毛，間質の槽形成，栄養膜細胞増殖を認め，p57kip2免疫染色では細胞性栄養膜細胞と絨毛間質細胞にはp57kip2の発現を認めず，CHMCFと診断した（図4）．奇胎娩出1週間後に再度子宮内掻爬術を行った．奇胎娩出後の治療経過を図5に示す．血中hCGの減衰パターンが経過非順調型のため，奇胎後hCG持続症と診断し，奇胎娩出8週後より5-dayメトトレキサート（MTX）療法（20 mg/body 5日間筋注，2週ごと）を5コース行った．3コース目まではhCGは順調に低下したが，4～5コース目でプラトーとなった（hCG：8～18 mIU/ml，4コース施行1週間後に18 mIU/mlで横ばい，5コース施行日は8 mIU/mlであり3週間で半分にもなっていなかった）．セカンドラインとしてMEA療法（MTX 450 mg/body + Etoposide 100 mg/body + Actinomaysine-D 0.5 mg/body）を行ったところ，1コース施行後hCGはカットオフ値以下になり，2コースまでで治療を終了した．再発を認めず，6年後に凍結保存胚の融解移植により生児を得た．

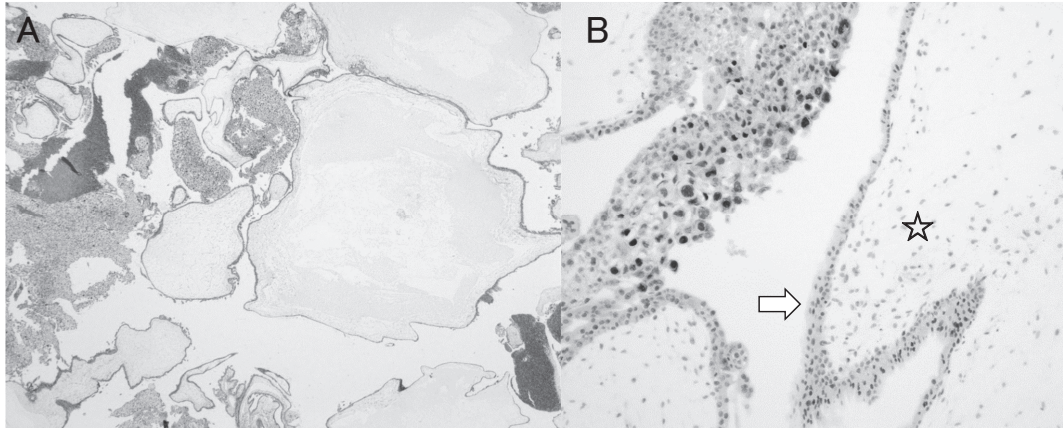


図4 胎盤および絨毛の組織像 (症例2)

A: HE染色 (20倍) B: p57kip2染色 (100倍)

HE染色で浮腫状の絨毛, 間質の槽形成, 栄養膜細胞増殖を認める. p57kip2免疫染色では細胞性栄養膜細胞(⇒)と絨毛間質細胞(☆)にはp57kip2の発現を認めない.

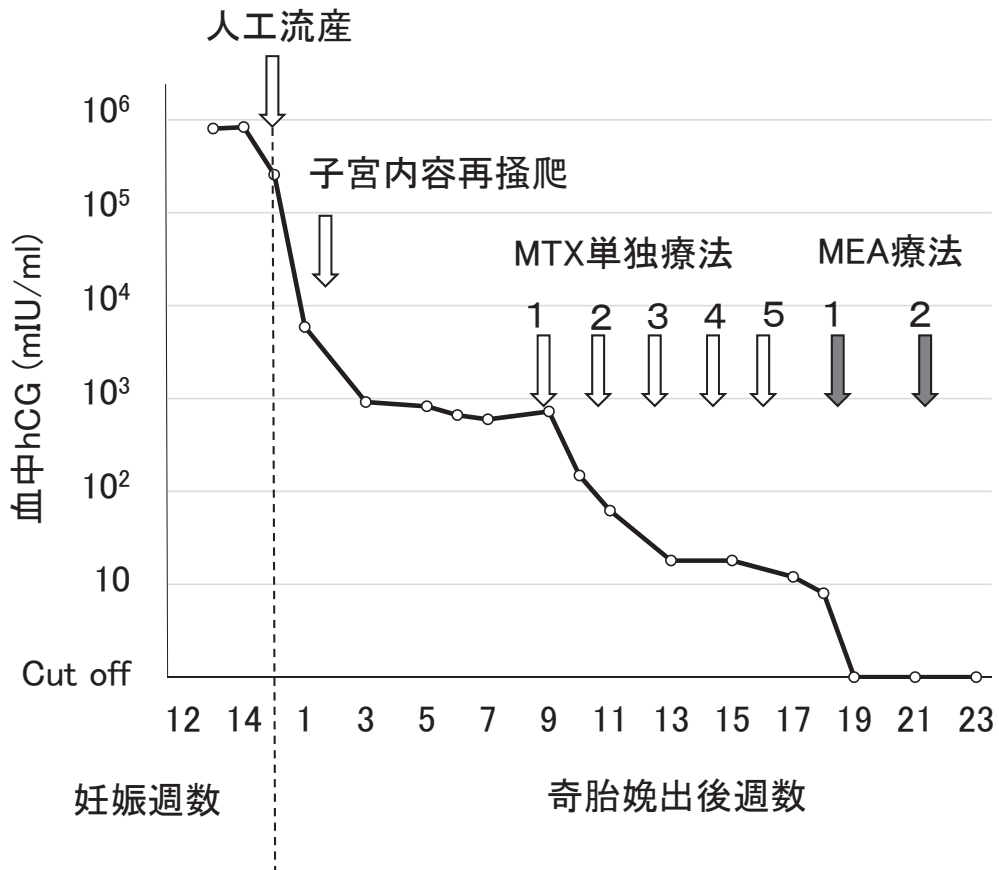


図5 奇胎娩出後の治療経過 (症例2)

症例3：患者は24歳，1妊0産．不妊症のためhMG-hCG療法で妊娠成立した．妊娠6週より性器出血，妊娠8週より重症妊娠悪阻を認めた．妊娠9週より経膈超音波検査で絨毛膜下血腫，multivesicular pattern部分を指摘され，CHMCFの疑いで妊娠12週5日に紹介された．経膈超音波検査でmultivesicular patternを呈する絨毛部分と胎児を認めた（図6A）．妊娠18週

0日の骨盤MRI画像で，multivesicular patternをとる絨毛部分と正常胎盤を認めた（図6B）．妊娠継続の希望が強く，慎重に妊娠管理を行った．妊娠16週4日に核型分析のために羊水穿刺を試みたが，穿刺するスペースが狭く羊水を採取できなかった．胎児発育は順調であったが，妊娠19週5日に撮影した胸部CTで多発肺転移を認めた（図7）．臨床的侵入奇胎の診断で妊娠21

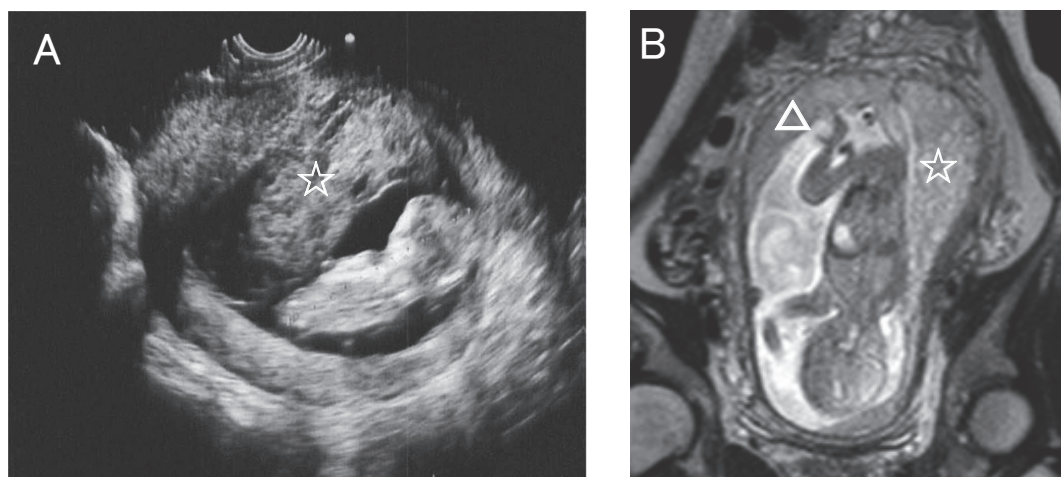


図6 超音波断層像および骨盤MRI（症例3）

A：超音波断層像（妊娠12週5日）

B：骨盤MRI T2強調画像 冠状断（妊娠18週0日）

超音波断層像では，multivesicular patternを呈する絨毛部分と胎児を認める．骨盤MRIでは子宮内にmultivesicular patternをとる絨毛部分（☆）を認め，正常胎盤（△）よりもT2強調画像で高信号を呈しており，両者の境界は明瞭である．

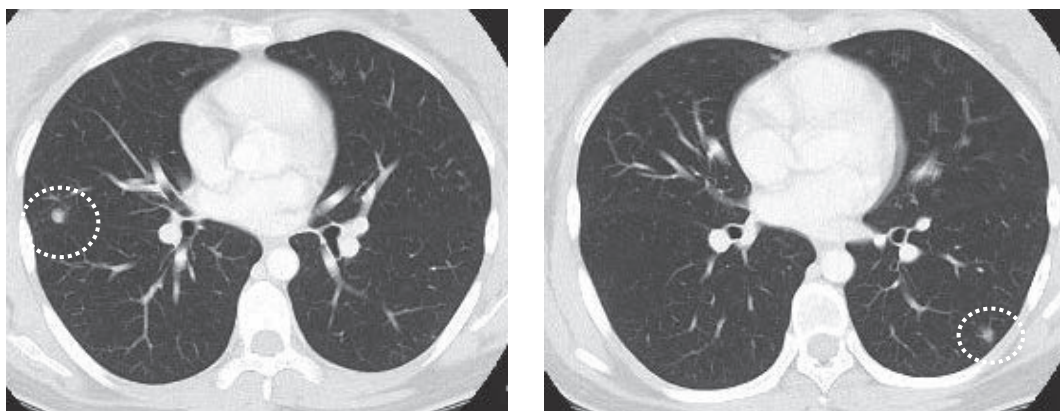


図7 胸部CT（症例3 妊娠19週5日）
両側に多発肺転移を認めた．

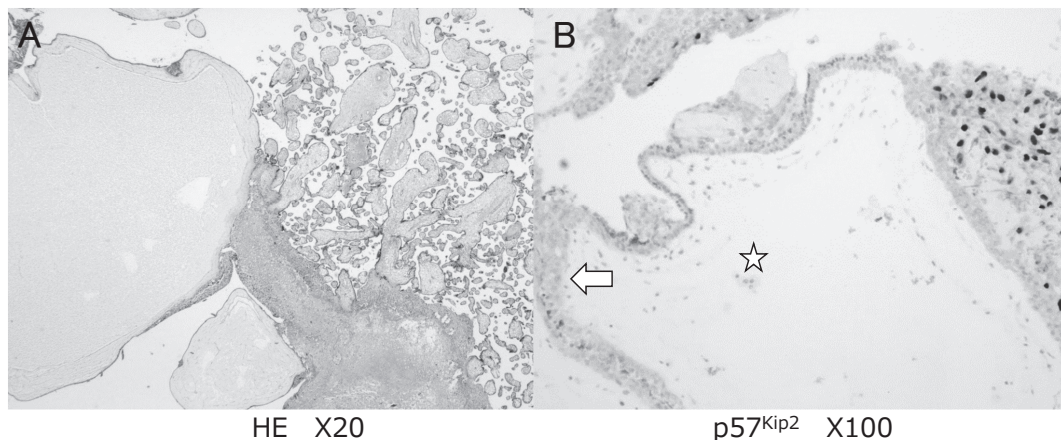


図8 胎盤および絨毛の組織像 (症例3)

A : HE染色 (20倍) B : p57Kip2染色 (100倍)

HE染色で、左側は浮腫状の絨毛、間質の槽形成を認め全胎状奇胎の像。右側は正常絨毛組織の像を認める。
p57kip2免疫染色では細胞性栄養膜細胞 (⇒) と絨毛間質細胞 (☆) にはp57kip2の発現を認めない。

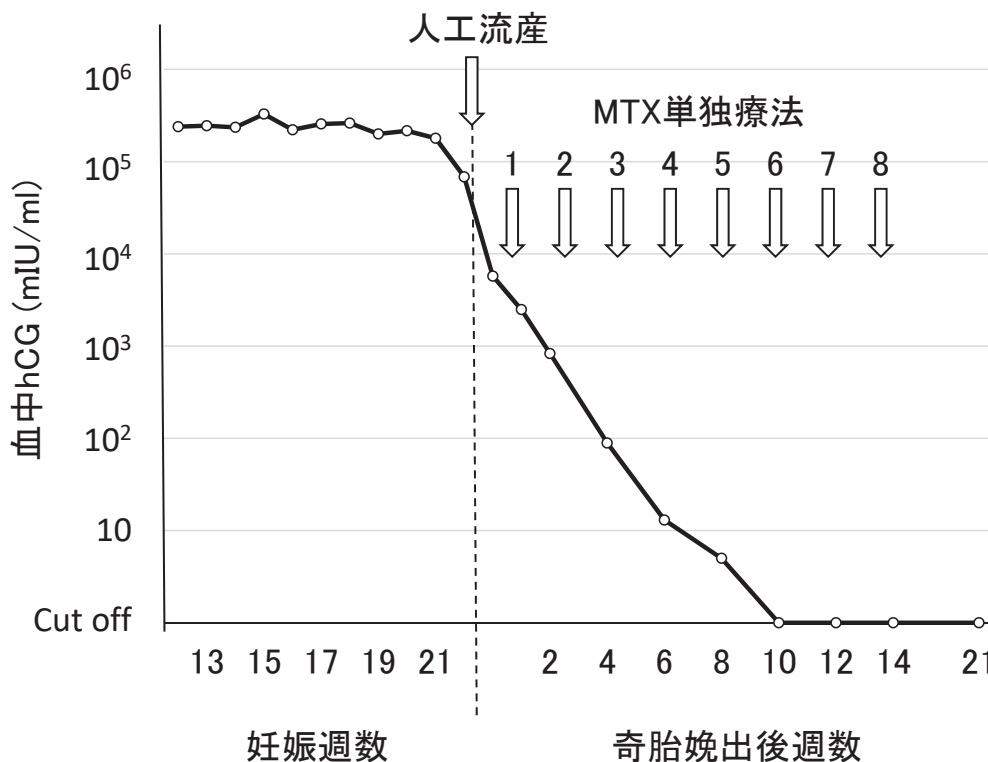


図9 奇胎娩出後の治療経過 (症例3)

週1日人工妊娠中絶となった。肉眼所見では水腫状に腫大した絨毛と正常胎盤を認めた。病理検査ではHE染色で浮腫状の絨毛、間質の槽形

成を伴う全胎状奇胎の像と、正常絨毛組織の像を認めた。p57kip2免疫染色では細胞性栄養膜細胞と絨毛間質細胞にはp57kip2の発現を認め

ず、CHMCFと診断した(図8)。染色体検査では児は46XX, 奇胎は46XXであった。奇胎娩出4日後より5-dayメトトレキサート(MTX)療法(20 mg/body 5日間筋注, 2週ごと)を行った。治療開始2週間後の胸部CTで肺転移巣の増大・増加を認めたが, hCGは順調に低下し, 以後のCTでは肺転移も縮小し5-day MTX療法は8コースで終了した(図9)。7カ月後のCTでは肺転移の消失を確認し, 15カ月まで再発なく経過している。

考 察

胎児共存奇胎, すなわち胎児と胞状奇胎が認められる病態は2つある。部分奇胎の場合と, 正常胎児と全奇胎との双胎(complete hydatidiform mole coexistent with a fetus; CHMCF)の場合である。3倍体である部分奇胎の胎児は多くの場合, 妊娠初期に超音波検査で枯死卵あるいは子宮内胎児死亡の像を呈するが, 胎児が生存したまま絨毛がmultivesicular patternを呈する場合には, CHMCF, 間葉系異形成胎盤(placental mesenchymal dysplasia; PMD)との鑑別を要する。PMDは, 肉眼的には胎盤の胎児面には怒張し蛇行する血管が, 母体面にはぶどう状・水腫状に腫大した絨毛が認められ, しばしば部分奇胎と誤って診断される。胞状奇胎では母体血中hCG値は異常高値を示すが, PMDでは正常～正常高値である。また超音波検査ではCHMCFは正常絨毛領域とmultivesicular patternを示す領域が明瞭に区別されるが, PMDはvesicleと大小不整な管腔の混合である。病理検査では, 胞状奇胎では栄養膜細胞(trophoblast)の異常増殖を示すが, PMDでは幹絨毛血管の動脈瘤様拡張を認める。

CHMCFの発症頻度は2～10万妊娠あたり1例と非常にまれだが, 排卵誘発例におけるCHMCFの報告は比較的多い。松井ら³⁾は, 1997年の全国登録で胎児共存奇胎48例中排卵誘発を行っていた症例は12例(25%)であったと報告している。同様に松井⁴⁾は, 遺伝学的に確認された雄核発生奇胎と正常妊娠の二卵性双胎の報告例38例についての検討で, 17例(44.7%)

が何らかの不妊治療を受けていると報告している。今回経験した3例において2例が排卵誘発による妊娠であった。

CHMCFにおいて, 胎児染色体は正常であり生児を得ることは理論的には可能であるが, 全奇胎を分娩まで長期間子宮内にとどめることになり, GTNあるいは妊娠中の母体合併症(胎児死亡, 出血, 妊娠高血圧症候群, 肺塞栓など)を発症するリスクを伴う。挙児希望の強い場合には, 妊娠継続の可否についての慎重な判断が必要となる。

CHMCFは母体合併症やGTNの管理に注意すれば, 妊娠継続が可能であるとする報告を散見する。妊娠継続に関する過去の報告をまとめると以下ようになる。Sebireら⁵⁾は, CHMCF77例のうち53例が妊娠継続を希望し, そのうち20例(37.7%)が分娩に至ったと報告している。またRohillaら⁶⁾は, CHMCF177例を検討し, そのうち66例(37.3%)が生児を得たと報告している。Lin⁷⁾らは, 1966～2015年の南北アメリカの絨毛疾患センターにおけるCHMCF72例を検討し, 妊娠継続を選択した60例のうち, 36例(60%)が生児を得たと報告した。このうち早産が25例(69%), 正常産は11例(31%)であった。生児を得られなかった症例の転帰は, 流産, 子宮内死亡や超早産が17例(27%), 重症妊娠合併症のための人工妊娠中絶が7例(12%)であった。Matsuiら⁸⁾は, 日本の遺伝学的に雄核発生を確認したCHMCF18例を検討し, うち13例が妊娠継続を希望したが, そのうち10例(77%)は母体合併症増悪やIUFDのため人工妊娠中絶または死産となり, 3例(23%)に生児を得たと報告している。ほかにも, 予後良好で生児を得た報告^{9,10)}はある。

しかし, 妊娠継続を安易に推奨することは避けたほうがよいとわれわれは考える。理由は, 生児を得られる確率は高くなく, 母体合併症やGTN発症リスクが高いことである。基本的には母体優先であり, 年齢にもよるが次回妊娠に期待できる。妊娠を継続するにはかなりのリスクを背負うことになると理解してもらう必

要がある。いずれにせよ、妊娠継続の希望がある場合には、丁寧な説明とインフォームドコンセントが欠かせない。症例3においては、病状についての説明を繰り返し行ったが、患者は妊娠継続を決断するまでに時間を要し、またCTやMRIの施行については児へ影響を心配し難色を示した。そのため、ようやく妊娠継続の方針となったタイミングで全身検索を行ったところ、胸部CTで肺転移を認め人工妊娠中絶となった。

母体合併症については、Linら⁷⁾は全奇胎単体の194症例とCHMCF59例を比較し、CHMCFのほうが有意に妊娠高血圧腎症、臨床的甲状腺機能亢進症の頻度が高かったと報告している。性器出血については、妊娠中絶を要さない程度の出血も含めて59%に認めたとしている。また、Matsuiら⁸⁾の報告では、妊娠継続を希望した13例中10例(76%)が母体合併症(高血圧腎症5例、性器出血3例)やIUFD(2例)のため、人工妊娠中絶を余儀なくされている。母体合併症のため妊娠を終了せざるを得ない頻度は、決して少なくない。

GTNの発症については、Massardierら¹¹⁾はCHMCF14例中7例(50%)にGTNを発症したと報告している。Linら⁷⁾はGTNの発症リスクは46%で、これは全奇胎単体の場合(18%)と比較して有意に高率であったと報告している。松井⁴⁾は、遺伝学的に雄核発生を確認したCHMCF37例において、16例(43.2%)にGTNを認めたとしている。また、GTNをきたした16例の分娩週数は 19.9 ± 6.6 週、GTNをきたさなかった21例では 20.6 ± 9.4 週($p = 0.07$)と有意差を認めなかった。Sebireら⁵⁾らの報告でも、妊娠継続によるGTNの発症率に有意差を認めなかったとされている。これまでの報告では一貫して、妊娠期間の長さやGTNの発症率の間には関連は認めないとされており、早い週数で妊娠を中断した場合でもGTNに十分注意して管理する必要がある。

結 語

当科で2006～2015年の10年間に経験したCHMCF3症例を報告した。妊娠継続に関する

リスクについて十分な説明を行ったところ、2例は妊娠中絶を選択した。1例は希望により妊娠継続していたが、臨床的侵入奇胎のため妊娠21週で人工流産となった。CHMCFは母体合併症が高率であり、またGTNのリスクが全奇胎単体より高い。妊娠継続については、慎重に検討する必要があると考える。また妊娠期間の長さやGTN発症率に関連は認めないとされており、早い週数で妊娠を中断した場合でも、GTNに十分注意して管理する必要がある。

参考文献

- 1) Jones WB, Lauersen NH : Hydatidiform mole with coexistent fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 122 : 267-272, 1975.
- 2) Vejerslev LO : Clinical management and diagnostic possibilities in hydatidiform mole with coexistent fetus. *Obstet Gynecol Surv*. 46 : 577-588, 1991.
- 3) 松井英雄, 飯塚美徳, 関谷宗英, 他 : 胎児共存奇胎の管理～全国集計の結果と文献的考察～. *日産婦誌*, 51 : 1-8, 1999.
- 4) 松井英雄 : 胎児共存奇胎の診断と治療. *日本臨牀*, 70 (増刊号4) : 733-738, 2012.
- 5) Sebire NJ, Fokkett M, Paradinas FJ, et al. : Outcome of twin pregnancies with complete hidatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet*, 359 : 2165-2166, 2002.
- 6) Rohilla M, Singh P, Kaur J, et al. : Individualistic approach to the management of complete hydatidiform mole with coexisting live fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 191 : 39-42, 2015.
- 7) Lin LH, Maestá I, Braga A, et al. : Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America : A retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol*, 145 : 88-95, 2017.
- 8) Matsui H, Sekiya S, Hando T, et al. : Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus : a national collaborative study. *Hum Reprod*, 15 : 608-611, 2000.
- 9) 藤原静絵, 大平哲史, 大岡尚実, 他 : 生存を得た胎児共存奇胎の1例. *関東連産婦会誌*, 52 : 609-615, 2015.
- 10) 伊藤崇博, 川北かおり, 小菊 愛, 他 : 生児を得た胎児共存奇胎の1例. *産婦の進歩*, 65 : 75-82, 2013.
- 11) Massardier J, Golfier F, Journet D, et al. : Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus : obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 143 : 84-87, 2009.
- 12) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編 : 絨毛性疾患取り扱い規約. 第3版, p66, 金原出版, 東京, 2011.

【症例報告】

若年女性の両側卵巣に数珠状に多発した成熟嚢胞性奇形腫の1例

浅見 夕菜, 種田 健司, 松田 洋子, 今井 更衣子
酒井 理恵, 佐藤 浩, 田口 奈緒, 廣瀬 雅哉

兵庫県立尼崎総合医療センター産婦人科

(受付日 2018/4/10)

概要 卵巣成熟嚢胞性奇形腫は頻度の高い良性腫瘍で、若年女性に多くみられる。今回、腹膜播種を疑うほど多発した両側性成熟嚢胞性奇形腫の若年症例を経験した。症例は16歳で、術前のMRI検査で成熟嚢胞性奇形腫が腹腔内に播種している状態が疑われた。腹腔内評価のために腹腔鏡を実施したところ、播種ではなく両側卵巣に嚢胞が多発している状態であった。嚢腫内容液漏出の回避と正常卵巣組織の可及的温存のため開腹手術に切り替え腫瘍摘出術を行った。術後病理診断は成熟嚢胞性奇形腫であり、希発月経であったものが術後は整調な月経となった。本症例のように卵巣成熟嚢胞性奇形腫が両側性に多発することはまれなことと考えられるが、このような場合、画像診断では腹膜播種との鑑別が困難な場合があると考えられた。〔産婦の進歩71 (1) : 17-21, 2019 (平成31年2月)〕

キーワード：卵巣，成熟嚢胞性奇形腫，皮様嚢腫，多発，腹腔鏡

【CASE REPORT】

Multiple benign mature cystic teratomas in bilateral ovaries of adolescent - a case report

Yuna ASAMI, Kenji OIDA, Yoko MATSUDA, Saeko IMAI
Rie SAKAI, Hiroshi SATO, Nao TAGUCHI and Masaya HIROSE

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

(Received 2018/4/10)

Abstract A benign mature cystic teratoma is the most frequently encountered ovarian neoplasm, accounting for about 20% of all ovarian neoplasia cases and more than 50% in adolescent patients. Tumors developing in the bilateral ovaries have been found in 10% of reported cases, with the existence of two in an ovary occasionally noted, whereas multiple tumors in the bilateral ovaries of an adolescent are rarely encountered.

A 16-year-old female was referred to our hospital because of multiple intraabdominal masses detected by computed tomography in an examination performed because of a febrile episode. We conducted magnetic resonance imaging, which showed multiple cystic teratomas in the intraabdominal cavity, with the possibility that some were teratomatosis peritonei. Laparoscopy findings demonstrated that all were derived from the bilateral ovaries and negative for teratomatosis peritonei. A bilateral ovarian cystectomy under a laparotomy approach was performed. Her menstrual cycle, which had been irregular prior to the operation, became regular thereafter, with no reappearance of an ovarian tumor up to 18 months after the procedure. [Adv Obstet Gynecol, 71(1) : 17-21, 2019 (H31.2)]

Key words : cystic teratoma, dermoid cyst, ovary, multiple, laparoscopy

緒 言

卵巣成熟嚢胞性奇形腫は全卵巣腫瘍の約20%を占める最も頻度の高い卵巣腫瘍で¹⁾、新生児から高齢女性まで幅広い年齢層でその発生をみ

るが、小児における卵巣腫瘍の50%を占めるように比較的若年女性に好発する^{2,3)}。この腫瘍は、約10%で両側発生を認め、ときに複数の発生を認める⁴⁾が、両側卵巣に多発する症例はまれで

ある。今回、両側卵巣に多発する成熟嚢胞性奇形腫の若年症例を経験したので報告する。

症 例

症例は16歳、未妊で既往歴に特記すべき事項はない。身長155 cm、体重46 kgで体重増加は認めなかった。初経年齢は14歳で、家族歴は母親が大腸癌以外は特記すべき事項はない。当院を受診する2週間前から最高40℃に達する発熱を反復するため前医を受診した。腹痛などの他の自覚症状はなく、理学的所見でも腹膜刺激症状は認めなかった。血液検査で炎症反応の上昇を認め、経腹超音波検査で腹腔内に多発する腫瘤像、腹部X線写真で石灰化像の多発所見がみられ、腹部CT検査で奇形腫が疑われたため当科紹介となった。当院初診時、CRP上昇、白血球増多を認め、腫瘍マーカーはCA19-9が1159.3 U/mlと著明に高値でSCCが5.2 ng/ml、CA125が68.3 U/mlと上昇を認めた（表1）。

この時点で発熱の原因は不明であったが、入院のうへ抗生剤投与を開始し3日間で解熱、炎症所見の改善もみられた。入院3日目以降、発熱はみられなかった。また入院後も腹部症状を認めず、圧痛などの理学的所見も認めなかった。MRI検査では、骨盤内、両側の傍結腸溝、および上腹部と腹腔内の広範囲に複数の脂肪を含む奇形腫様の腫瘤を認めた（図1）。画像診断の

結果では、左右いずれかの卵巣に由来する成熟嚢胞性奇形腫とこれに腹膜播種を併発したteratomatosis peritoneiが疑われた。播種病変が一次的に切除できない可能性や、開腹手術創が大きくなることも予想されたため、まず腹腔鏡で観察し手術方針を決定することとした。また腸管との癒着も予想され腸管の切除も考えられたため、消化器外科にも応援を要請した。

腹腔内評価のため腹腔鏡下で手術を開始した。臍下部よりオープン法で12 mmのカメラポートを挿入し、側腹部に左右対称の位置に5 mmのポートを挿入した。腹腔内を観察したところ、骨盤内に多嚢胞性の白く厚い被膜に覆われた嚢腫を認めた。腸管や大網との明らかな癒着は認めなかった。腹部全体を観察したところ、両側卵巣に発生した個々の嚢腫が互いに連なった多嚢胞性腫瘤であることが判明し（図2A）、腹腔鏡操作では破綻させるリスクが非常に高いため、開腹手術に切り替えた。両側卵巣に4～5 cm大の嚢胞が多数集簇し、大きさは左右ほぼ同じで長径が約20 cmであった（図2B）。卵管、卵巣固有靱帯は嚢腫の発育により著明に引き伸ばされていた。正常の卵巣実質は塊としては指摘できなかったが、卵巣温存のため、被膜を残すように可及的に腫瘍を摘出した。腹腔外の操作で、左卵巣からは13個、右卵巣からは15個を、腹腔

表1 当院初診時血液検査

WBC	13100 / μ l	CRP	16.07 mg/dl	CEA	2.5 ng/ml
RBC	464×10^4 / μ l	TP	7.5 g/dl	CA19-9	1159.3 U/ml
Hb	12.2 g/dl	AST	16 U/l	SCC	5.2 ng/ml
Ht	37.9 %	ALT	8 U/l	CA125	68.3 U/ml
Plt	31.3×10^4 / μ l	ALP	334 U/l		
		LD	173 U/l		
Na	136 mEq/l	CK	64 U/l		
K	4.0 mEq/l	TB	0.9 mg/dl		
Cl	97 mEq/l	BUN	20.2 mg/dl		
Ca	10.2 mg/dl	Cre	0.80 mg/dl		

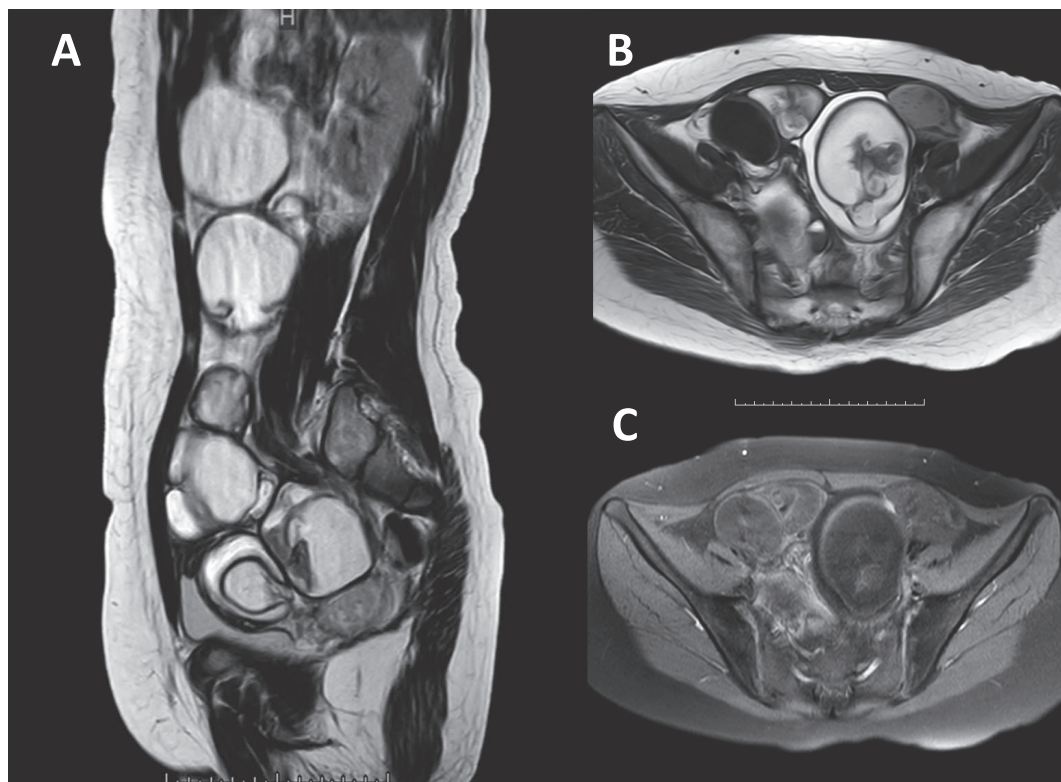


図1 腹部MRI画像

A：矢状断像，T2強調画像．B：横断像，T1強調画像．C：横断像，脂肪抑制画像

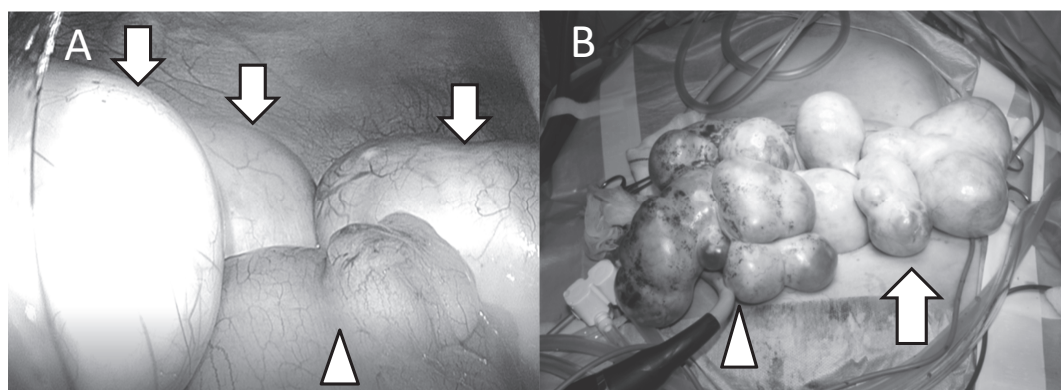


図2 手術所見

A：腹腔鏡下での腫瘍．矢頭，腸管；矢印，卵巢腫瘍

B：開腹し卵巢を腹腔外に露出したところ．矢頭，右卵巢；矢印，左卵巢

内に腫瘍内容液を漏らすことなく摘出した．摘出腫瘍の重さは約500gであった．腹腔内に残存腫瘍がないことを視診と触診で確認した．

摘出した腫瘍の病理結果は，すべて成熟嚢胞

性奇形腫で未熟成分や悪性所見はみられなかった．術後経過は良好で術後11日目に退院となった．

術後，腫瘍マーカーは低下し，術後1カ月半

で基準値まで低下した。また術前まで不順であった月経が、術後月経量も増え順調となった。術後1年6カ月经過した時点でのMRIでは卵巣腫瘍の再発は認めなかった。なお、本論文の公表は患者・保護者の同意を得たうえで行われた。

考 察

本症例では、画像診断により、腹腔内に卵巣成熟嚢胞性奇形腫と思われる嚢胞性病変が多数存在していると思われた。これらがすべて卵巣に存在するのか、あるいは腹腔内の播種病変 *teratomatosis peritonei* といえる病変が含まれるのか術前には確定することは困難であった。そのため、腹腔内に播種病変が広範囲に及んでいる場合でもより確実に術中所見が得られる方法として腹腔鏡を実施した。その結果、腫瘍はすべて両側卵巣に存在しており播種病変は存在しないことが確認された。腫瘍が両側卵巣に多発していることから、腫瘍内容物の腹腔内漏出を防止し、腫瘍を残存なく確実に摘出でき、かつ卵巣正常組織を可及的に温存しうる方法として開腹下腫瘍摘出術を選択した。

卵巣奇形腫の腹膜播種病変は *gliomatosis peritonei* と呼ばれ、その病巣は *glia* のみから成るものが大部分であるが、少数ながら3胚葉奇形腫からなる腹膜播種性病変を認める症例が存在し、*teratomatosis peritonei* と称される⁵⁾。*Teratomatosis peritonei* は、*gliomatosis peritonei* とは異なる特徴を有しており、再発が早期であり、異時性に播種病変を呈する症例が多いとされている⁵⁾。本症例は手術歴がなく、腫瘍壁の自然破綻による *teratomatosis peritonei* の可能性があると考えたが、それはきわめてまれな現象である。一方、*teratomatosis peritonei* の約50%に横隔膜下播種が認められ、上腹部や横隔膜下腔の所見の見落としで手術を2回以上行う必要があった症例も報告されている⁵⁾。本症例では、一時的ではあるが発熱などの炎症反応を呈する時期があり、SCCが上昇していたことから腫瘍内容物の漏出の可能性も疑った。腫瘍内容物の漏出後すぐに画像で発見されるような播種病変を形成することは考えられ

ないが、骨盤内にとどまらず、上腹部まで嚢胞性病変が存在しており、反復性の腫瘍被膜自然破綻の可能性も考えた。発熱に関して術前に熱源精査を行ったが、感染や自己免疫疾患を疑う所見は認められず、原因は不明であった。また、大網に生じる成熟嚢胞性奇形腫の可能性も術前には考えられた。大網に生じる成熟嚢胞性奇形腫はまれではあるが、悪性化の報告もあり^{6,7)}、また大網は可動性が良く画像検査で通常の卵巣成熟嚢胞性奇形腫と鑑別することが困難である可能性が高い⁸⁾。本症例では大網や横隔膜下など上腹部の観察が必要であり、腹腔鏡実施は妥当であったと考える。

術中に腫瘍内容が漏出した場合、化学性腹膜炎や腹膜播種を起こす可能性があるため、腫瘍を破綻させないように開腹のうえ、腹腔外で摘出操作を行い、腫瘍内容を腹腔内に漏出させることなく摘出することができた。また正常卵巣組織温存のため被膜を残しつつかつ可及的に腫瘍を摘出した。術後に月経発来を確認し、卵巣機能温存することができたと考えている。術前は希発月経、過少月経を認めていたが、術後に月経不順が改善し月経量も増加したことに関して、腫瘍が正常卵巣を圧排し卵巣機能を低下させていたと推察する。また成熟嚢胞性奇形腫の再発率は約3%と考えられているが、両側性であった場合7.5%と再発率が高い傾向があるとの報告がある⁹⁾。両側成熟嚢胞性奇形腫での再発は1年以内が多く、術後1年間はとくに注意深い観察が必要と考える。現在まで術後18カ月を経過した時点で再発をみておらず完全摘出を行い得たものと考えている。

卵巣成熟嚢胞性奇形腫は、始原生殖細胞をその起源とする説が有力である¹⁰⁾。約10%が両側性であることはその個体に何らかの始原生殖細胞の腫瘍化をきたしやすい状態が存在することを想像させるが、一方、本腫瘍の手術時に対側卵巣の生検で同様の腫瘍が発見される確率は約1%程度と報告されており¹¹⁾、多くの腫瘍は片側性である。本症例のように両側卵巣に多数の成熟嚢胞性奇形腫が同時に発生するようなこと

はまれなことと考えるが^{12,13)}、その希少性についての評価は難しいものの、その発生機序に関しては興味のあるところである。始原生殖細胞は胎生期に分裂増殖を繰り返しながら卵黄嚢起始部からmigrationにより生殖隆起に移動する。本症例では両側卵巣に腫瘍が多発していたがその個数はほぼ同数であり、左右の生殖隆起に分配される前の段階で腫瘍化の性質を獲得していたものが左右の生殖隆起に分配されたという、1つの始原生殖細胞に由来するモノクローンの腫瘍発生と考えることもできるかもしれない。あるいはそれぞれ別々の始原生殖細胞が何らかの個体の特異な卵巣環境によりポリクローンの発生により腫瘍化したとも考えられる。これらの発生機序に関する議論は推論の域を出ないが、今後の経過で次々に再発をみるようであれば後者の機序の可能性が高いのかもしれない。

結 論

腹腔内に広範囲に及ぶ多発嚢胞性病変を認め、術前に腹膜播種を疑ったが、実際は両側卵巣に発生した多発性成熟嚢胞性奇形腫であった症例を経験した。

利益相反

本論文に関する開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Roth LM, Talerman A : Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Pathol*, 25 : 305 : 2006.
- 2) Prat J : Female reproductive system. In : Damjanov I, Linder J, Anderson WAD eds. Anderson's pathology. 10th ed. St.Louis, Mosby, 2231-2309, 1996.
- 3) Talerman A, Vang R : Germ cell tumors of the ovary. In : Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM eds. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th ed. New York, Springer, p.873-877, 2010.
- 4) Bourmas N, Varras M, Kassnos D, et al. : Multiple dermoid cysts within the same ovary: our experience of a rare case with review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 31 : 305-308, 2004.
- 5) 小林正直, 小林淳一, 岩垣博巳, 他 : Teratomatosis peritonei—卵巣奇形腫由来の腹膜播種性病巣に関する文献的考察 : 今世紀報告された156例の臨床病理学的検討による集大成. 岡山医会誌, 110 : 171-210, 1999.
- 6) 名和清人, 村上泰治, 水取悦生, 他 : 大網原発と思われるBenign Cystic Teratomaに発生した扁平上皮癌の1例. 外科, 38 : 963-966, 1976.
- 7) Kubosawa H, Iwasaki H, Kuzuta N, et al. : Adenocarcinoma with peritoneal dissemination secondary to multiple mature teratomas of the omentum. *Gynecol Oncol*, 101 : 534-536, 2006.
- 8) 村上幸祐, 福原 健, 重田 護, 他 : 腹腔鏡手術により摘出し得た大網成熟嚢胞性奇形腫の1例. 日産婦内視鏡会誌, 31-2 : 439-443, 2016.
- 9) 藤本麻葉, 原田美由紀, 平池 修, 他 : 卵巣成熟嚢胞性奇形腫の再発に関する検討. 関東連産婦会誌, 49 : 679-682, 2012.
- 10) Linder D, McCaw BK, Kerr MG : Parthenogenic origin of benign ovarian teratoma. *N Engl J Med*, 96 : 461-465, 1975.
- 11) Comerici JT, Licciardi F, Bergh PA, et al. : Mature cystic teratoma : A clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol*, 84 : 22-28, 1994.
- 12) Favez I, Khreisat B, Athamneh T, et al. : Multiple Bilateral Ovarian Mature Cystic Teratoma with Ovarian Torsion : A Case Report. *Oman Med J*, 33 : 163-166, 2018.
- 13) Pepe F, Lo Monaco S, Rapisarda F, et al. : An unusual case of multiple and bilateral ovarian dermoid cysts. Case report. *G Chir*, 35 : 75-77, 2014.

【症例報告】

LEP服用患者に生じたHNF-1 α 不活化型肝細胞腺腫の1例

岩橋 晶子¹⁾, 川口 浩史¹⁾, 森田 奈津子¹⁾, 大橋 寛嗣²⁾
 森本 修邦³⁾, 佐々木 素子⁴⁾, 井倉 技⁵⁾, 竹原 幹雄¹⁾

1) 市立池田病院産婦人科

2) 同病理診断科

3) 同消化器外科

4) 金沢大学医薬保健研究域医学系人体病理学

5) 市立池田病院消化器内科

(受付日 2018/4/20)

概要 肝細胞腺腫は非硬変肝に生じるまれな良性腫瘍であり、経口避妊薬服用中の若年女性、ステロイド服用者、I型糖原病患者に発症することが多い。近年、分子病理学的に4つの亜型に分類され、診断や予後の予測に用いられるようになった。今回われわれは、月経困難症に対するLEP服用者でAIS罹患を契機に肝細胞腺腫を診断し、手術療法を施行した1例を経験したので報告する。症例は29歳、1妊0産。前医より子宮頸部細胞診異常の精査目的で当科を受診した。生検でAISの診断により子宮頸部円錐切除術を実施し、術後病理診断もAISで断端は陰性であった。全身精査のCT検査で径4.6 cmの肝内腫瘍を認めたため内科を受診した。超音波検査でS4に境界明瞭、辺縁平滑で周囲肝と等エコーを呈する内部均一な腫瘍を認めた。ソナゾイド造影超音波検査ではearly vascular phaseで腫瘍全体に不均一な早期濃染を認め、post vascular phaseで欠損を認めなかった。肝MRIで腫瘍のT1W opposed phaseはin phaseよりも信号低下を認め、腫瘍の脂肪含有が示唆された。EOB-MRIの動脈相で軽度の増強効果を示し、肝細胞相で低信号を示した。以上よりHNF-1 α 不活化型肝細胞腺腫が疑われた。4年前ごろより月経困難症に対してLEPを服用していたため同薬を中止した。同薬中止1年後、肝細胞腺腫の縮小を認めず、妊娠を希望したため手術の方針とした。腹腔鏡下肝S4部分切除術を実施した。病理所見は、腫瘍に被膜はなく、異型の乏しい肝細胞が索状配列を形成し、脂肪沈着を認めた。免疫組織化学染色では、腫瘍部でLFABP陰性（発現消失）、背景肝でLFABP陽性であった。以上よりHNF-1 α 不活化型肝細胞腺腫と診断した。術後3ヵ月目に自然妊娠し、妊娠39週で合併症を伴わず経陰分娩した。LEPを長期投与する場合、肝細胞腺腫に注意する必要がある。〔産婦の進歩71 (1) : 22-29, 2019 (平成31年2月)〕

キーワード : HNF-1 α 不活化型肝細胞腺腫, 低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬, liver fatty acid binding protein

【CASE REPORT】

A case of hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated hepatocellular adenoma associated with low-dose estrogen progestin use

Akiko IWAHASHI¹⁾, Hiroshi KAWAGUCHI¹⁾, Natsuko MORITA¹⁾, Hiroshi OHASHI²⁾
 Osakuni MORIMOTO³⁾, Motoko SASAKI⁴⁾, Takumi IGURA⁵⁾ and Mikio TAKEHARA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Ikeda City Hospital

2) Department of Diagnostic Pathology, Ikeda City Hospital

3) Department of Digestive Surgery, Ikeda City Hospital

4) Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine

5) Department of Gastroenterology, Ikeda City Hospital

(Received 2018/4/20)

Abstract Hepatocellular adenoma (HCA), a rare benign liver tumor, occurs particularly in women taking low-dose estrogen progestin (LEP). We report one case of hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated (H)-HCA associated with LEP use. A 29-year-old woman was referred to our hospital for examination of abnormal cervical cytology. Histological diagnosis on conization was adenocarcinoma in situ. Computed tomography revealed a 4.6 cm liver tumor in segment 4. We suspected H-HCA as she had been taking LEP for four years, and magnetic resonance imaging showed that the tumor was hypointense on opposed phase compared with in-phase T1W images. One year after the discontinuation of LEP, the size of the tumor did not change, and she was planning to conceive. Therefore, she underwent laparoscopic partial hepatectomy of segment 4. The tumor was composed of hepatocytes without nuclear atypia, and immunohistochemically showed an absence of liver fatty acid binding protein in the tumor, but presence in the background. These findings were consistent with those of H-HCA. Three months after resection, she had a pregnancy that reached term, and she delivered without any complications. Thus, while prescribing long-term LEP, HCA should be considered. [Adv Obstet Gynecol, 71(1) : 22-29, 2019 (H31.2)]

Key words : hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated hepatocellular adenoma, low-dose estrogen progestin, liver fatty acid binding protein

緒 言

肝細胞腺腫 (hepatocellular adenoma : HCA) は非硬変肝に発生するまれな良性腫瘍であり、経口避妊薬 (oral contraceptive : OC) を服用している若年女性、ステロイド服用者およびI型糖原病患者に発症することが多い¹⁾。発症頻度は、OCの服用歴がない、あるいは24カ月未満の服用女性では年間100万人中1.3人であるのに対して長期服用者では年間100万人中34人と報告されている²⁾。臨床的に腫瘍の破裂・出血および悪性転化に注意する必要がある。主訴は腫瘍破裂・出血による右上腹部痛で発見要因の約25%を占めるが、他疾患の精査や検診での画像検査により偶発的に発見されることが約33%を占める^{3,4)}。

今回われわれは、月経困難症に対して低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬 (low-dose estrogen progestin : LEP) を服用している子宮頸部上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ : AIS) 患者の管理中に偶発的にHCAを発見し手術療法を実施した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は29歳、1妊0産、身長154 cm、体重50 kg、BMI 21 kg/m²。26歳より月経困難症のためLEPを服用していた。その他に特記すべき既往歴はなかった。前医より子宮頸部細胞診異

常の精査目的で当科を受診した。生検でAISの診断により子宮頸部円錐切除術を実施し、術後病理診断もAISで断端は陰性であった。全身精査のCT検査で肝内腫瘍 (4.6×2.3 cm) を認めたため内科を受診した。血液学的検査ではWBC 3640/ μ l, Hb 12.7 g/dl, Plt 25.0×10^4 / μ l, PT 109.5 %, PT INR 0.96, Fib 243 mg/dlで異常を認めず、生化学的検査ではAST 15 IU/l, ALT 12 IU/l, LDH 138 IU/l, CRP 0.0 mg/dlで異常を認めず、HBs抗原、HCV抗体は陰性であり、腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II, CEA, CA19-9) は正常値であった。超音波検査では肝S4に径4.9 cmの境界明瞭、辺縁平滑で周囲肝と等エコーを呈する内部均一な腫瘍を認めた。ソナゾイド造影超音波検査ではearly vascular phaseで腫瘍全体に不均一な早期濃染を認め、post vascular phaseでは欠損を認めなかった。肝MRI検査でS4に4.5×5.2×2.1 cmの腫瘍を認め、T1強調画像in phaseでは肝実質と等信号であるが、opposed phaseでは信号低下を認め脂肪の含有が示唆された。Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) 造影MRI (EOB-MRI) で腫瘍は、動脈相で濃染を示し肝細胞相で低信号を示した (図1)。これらの検査結果からhepatocyte nuclear factor (HNF) -1 α 不活化型肝細胞腺腫が疑われ、LEPの影響を否定でき

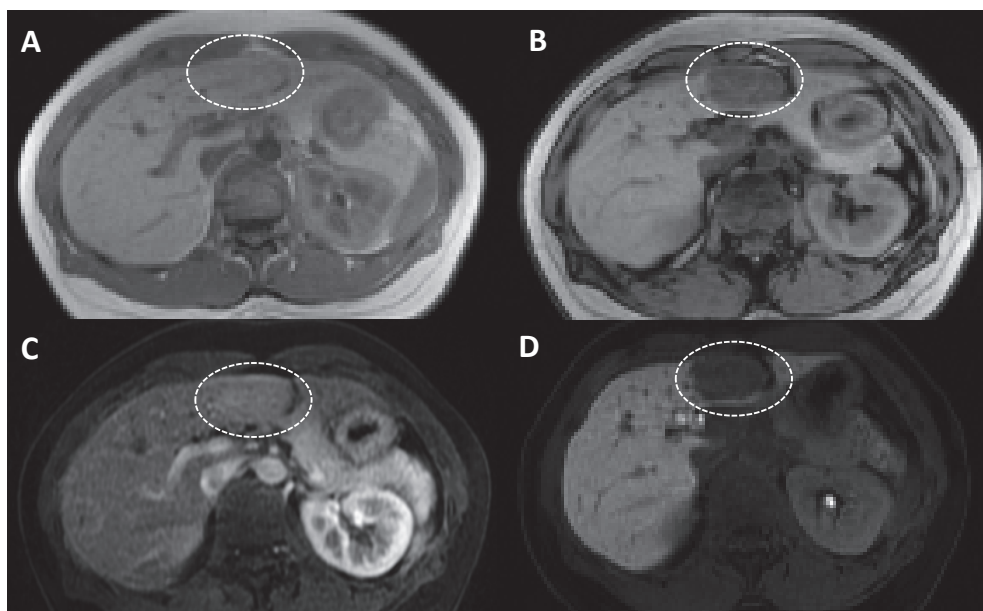


図1 肝MRI所見

肝S4に4.5×5.2×2.1 cmの腫瘍を認める（点線）。

腫瘍は、T1WIのopposed phase (B) ではin phase (A) よりも低信号を示し、EOB-MRIの動脈相 (C) では軽度の増強効果を示し、肝細胞相 (D) では低信号を示す。

なかったため同薬を中止した。同薬中止1年後、肝細胞腺腫の縮小を認めず、妊娠中の腫瘍増大による合併症が危惧されたため切除を選択した。腹腔鏡下肝S4部分切除術を実施した。摘出腫瘍は65g、肉眼的に多血性で肝外に突出し、表面は平滑で割面は暗赤色であった。病理組織学的に境界明瞭な腫瘍（4.7×2.4 cm）に線維性被膜はなく、異型の乏しい肝細胞が密な索状配列を形成し、脂肪沈着を伴っていた。中心癥痕を認めなかった。背景肝に脂肪沈着、炎症、線維化を認めなかった（図2）。免疫組織化学染色では腫瘍部でLiver fatty acid binding protein (LFABP) は陰性でありHNF-1 α 不活化型肝細胞腺腫と診断した。Glutamine synthetase (GS) およびorganic anion transporting polypeptide (OATP) 8は散在性に陽性であった（図3）。Serum amyloid A (SAA) およびGlypican-3は陰性であった。Estrogen receptor (ER) およびprogesteron receptor (PgR) は、腫瘍部と背景肝ともに陰性であった。術後3カ月目に自

然妊娠し、妊娠39週で合併症を伴わず経陰分娩した。

考 察

肝細胞腺腫は非硬変肝に生じるまれな良性腫瘍である。近年、遺伝子異常が発生に関与することが明らかとなり、分子病理学的にHNF-1 α 不活化型肝細胞腺腫（H-HCA）、炎症性肝細胞腺腫（I-HCA）、beta-catenin活性化型肝細胞腺腫（b-HCA）および分類不能型肝細胞腺腫（u-HCA）の4種類の亜型に分類され、病態の解明や診療が大きく進歩した^{3,5,6)}。亜型分類別の特徴を表に示す。

診療では、限局性結節性過形成（focal nodular hyperplasia: FNH）および高分化型肝細胞癌との鑑別が重要である。また、HCAでの腫瘍の破裂・出血および悪性転化に注意する必要がある。FNHはHCAと同様に非硬変肝に発生し、血管形成異常に起因する過形成病変であり⁷⁾、基本的に経過観察可能である⁸⁾。そのため腫瘍の破裂・出血と悪性転化の危険性があるHCA

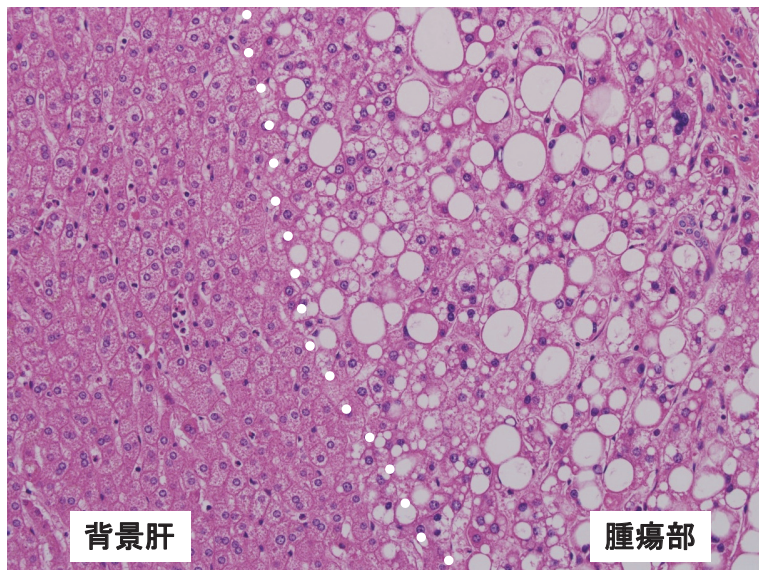


図2 病理組織所見

腫瘍部に線維性被膜や門脈域はなく，異型の乏しい肝細胞が密な索状配列を形成し脂肪沈着を伴う．背景肝に脂肪沈着，炎症，線維化を認めない．
(HE染色， $\times 100$).

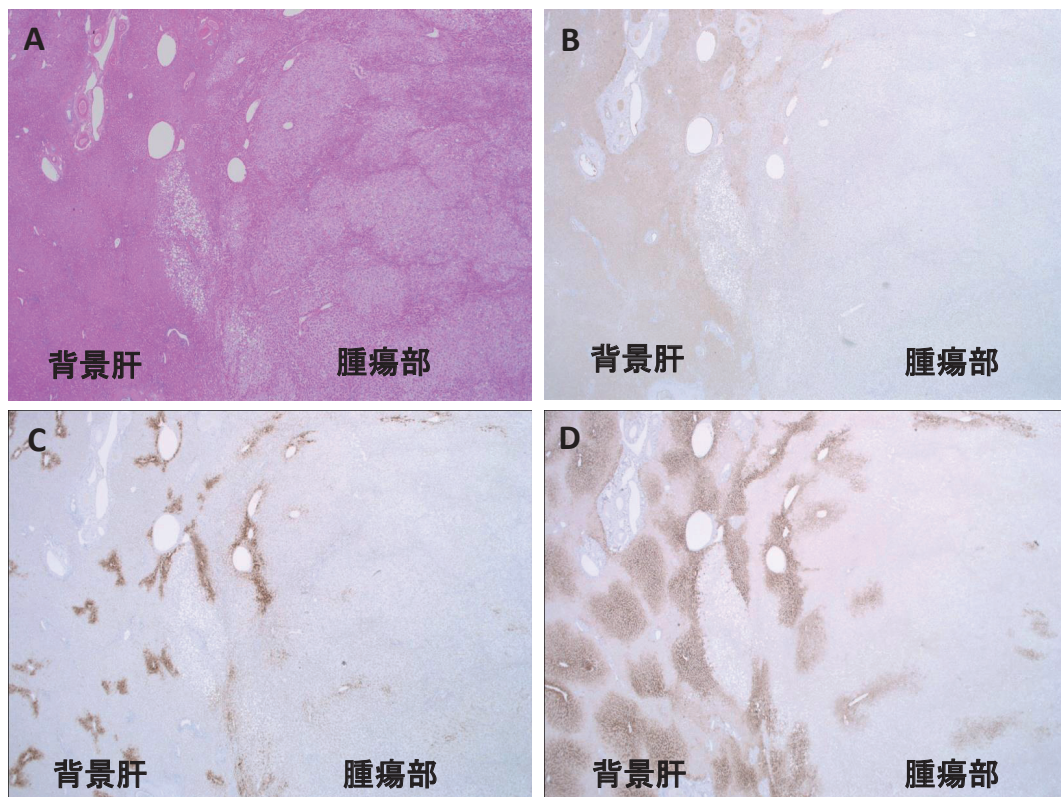


図3 免疫組織化学染色所見

腫瘍部でLFABP (B) は陰性，GS (C)，OATP8 (D) は散在性に陽性．背景肝でLFABP (B) とOATP8 (D) は陽性，GS (C) は小葉中心部で陽性．(A：HE染色， $\times 40$).

表1 肝細胞腺腫の亜型分類別の特徴

	H-HCA	I-HCA	b-HCA	u-HCA
遺伝子型	HNF1A遺伝子変異	IL6ST/gp130遺伝子変異 STAT3, GNAS, JAK1, FRK遺伝子変異	CTNNB1遺伝子変異	
男女比	ほぼ女性のみに発生	男女ともに発生	男性にも発生	
危険因子、背景疾患	経口避妊薬 糖原病	肥満、アルコール	経口避妊薬 糖原病	
HCA内での割合(%)	35～40	45～60	10～15	10
MRI所見	T1WIのopposed phaseで信号低下	T2WIで脾臓より高信号, 腫瘍辺縁に著明な高信号域	内部に線痕	
組織学的特徴	細胞異型乏しい びまん性の脂肪沈着 多発	炎症細胞の浸潤 細胆管反応 類洞の拡張 背景肝の脂肪化	細胞異型あり 偽腺管構造 脂肪沈着乏しい	
免疫組織化学	LFABP陰性	SAA, CRP陽性	GSのびまん性陽性 beta-cateninの核内発現	
出血、破裂のリスク	あり	あり	あり	あり
癌化	ほとんどなし	あり?	他の亜型より高頻度	

(文献6より引用, 一部改変)

との鑑別は重要である。Gd-EOB-DTPAは肝特異性MR造影剤で、投与20分以降の肝細胞相での血流と肝細胞機能の評価が可能となり、肝結節性病変が肝細胞由来か否かの判定に有益である⁹⁾。肝細胞相における取り込みが、HCAでは減弱し、FNHでは同等から増強を示すことより感度92%、特異度91%で鑑別可能である¹⁰⁾。また、T1強調画像においてフェーズシフト法を用いることより水プロトンと油プロトンが混在する脂肪組織では、in phaseからopposed phaseにかけて信号が低下する¹¹⁾。H-HCAでは腫瘍内のびまん性脂肪化の影響によりT1強調画像のopposed phaseは、in phaseよりもびまん性の信号低下を示すことよりH-HCAを感度86.7%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率94.9%で鑑別できる¹²⁾。一方、高分化型肝細胞癌との鑑別については、画像所見や腫瘍生検では困難な例もあり、確定診断のため切除術を要する場合もある¹³⁻¹⁵⁾。治療方針の決定に際しては、大きな高分化型肝細胞癌の頻度は低いこと、背景肝疾患、腫瘍マーカー等の臨床所見を総合的に考慮することが必要とされている¹⁵⁾。

HCAの病理組織像の特徴として異型を伴わない腫瘍細胞が索状に増殖し、門脈域、正常な胆管およびグリソン鞘を認めないことが挙げられる。H-HCAでは腫瘍内に脂肪沈着を認め、HNF-1 α 蛋白をコードするHNF1A遺伝子の変異などにより腫瘍細胞ではHNF-1 α の不活化が生じ、HNF-1 α で制御されるLFABPのdown regulationのため免疫組織化学染色ではLFABP染色は陰性となる。正常肝や他の亜型ではLFABP染色は陽性となる⁷⁾。またEOB-MRI結果を反映する所見としてGd-EOB-DTPA輸送に関与していると考えられているOATP8発現は、腫瘍細胞で低下する⁹⁾。本症例では、腫瘍細胞に異型を認めず、Glypican-3陰性より悪性是否定的だった。免疫組織化学染色では、LFABP陰性で、b-HCAおよびI-HCAでそれぞれ陽性となるGSおよびSAAが陰性であったことよりH-HCAと診断した。また、OATP8発現は腫瘍

部で低下しており、EOB-MRI結果と合致していた。

HCAの破裂・出血は、21~40%の症例に認められる¹⁶⁾。解剖学的理由としてHCAは血管に富む腫瘍で腫瘍内血管壁は薄く、結合組織は疎で、腫瘍が被膜に覆われていないことが考えられている¹⁷⁾。破裂・出血の危険因子として腫瘍増大、病状発症6カ月以内の女性ホルモン剤（ホルモン補充療法薬およびOC）服用が指摘されている¹⁸⁾が明確ではない。一方、悪性転化は4~8%の症例に認められ、危険因子として男性、アンドロゲン投与、b-HCAおよびI-HCAとI-HCAの混合型が挙げられ、H-HCAでは一般的に悪性転化は生じない¹⁹⁾。悪性転化の管理において亜型の鑑別は重要である。本症例では、EOB-MRIで前述の所見を認めたためFNHは否定的であり、慢性肝疾患のないLEP長期服用中の若年女性であることからH-HCAが強く疑われた。

画像検査でH-HCAが疑われた場合、欧州肝臓学会（EASL）のガイドラインによると女性で腫瘍径が5 cm未満ならば生活習慣を改善し6カ月後MRIで再評価を行い、同様あるいは縮小していれば1年ごとの検査とし、増大していれば切除することが推奨されている⁸⁾。本症例では、LEPを服用していたため同薬を中止した。OC服用中止によりHCAが縮小する確率は67%で、変化を認めない確率は32%と報告されている⁴⁾。HCAの発生・増大と性ステロイドホルモンとの関連性は、ER、PgRの発現について免疫組織化学染色により検討されているが、明確となっていない^{20,21)}。

HCA合併妊娠の管理について、腫瘍径が5 cm未満ならば6~12週ごとの超音波検査を行い、腫瘍増大傾向を認めた場合、破裂が危惧されるため塞栓術を考慮する⁸⁾。妊娠により腫瘍が増大する確率は23.5%と報告されている²²⁾。妊娠中に破裂が生じた場合、主訴が右上腹部痛であるため妊娠高血圧腎症、HELLP症候群、虫垂炎などと誤診されることが多く、治療が遅れることにより母体および胎児の死亡率

は、それぞれ44%および38%と報告されている²³⁾。破裂は、第3三半期に生じることが最も多いが、破裂例の3割が分娩後に生じていたことより分娩後も注意が必要である²³⁾。妊娠中の腫瘍増大については、エストロゲンの上昇と肝血流量増加が、また分娩後の破裂・出血については、エストロゲンの消退により腫瘍が縮小・変性することが原因と考えられている^{22,23)}。本症例では、LEP服用中止1年後も腫瘍径が約5 cmであったことから経過観察とするか切除を行うか迷ったが、妊娠後に腫瘍増大による合併症が危惧されたため切除を選択した。今後、腫瘍径が5 cm程度のH-HCAの症例で妊娠を希望した場合の手術適応については、症例の蓄積が必要である。

OCの女性ホルモン濃度の低下によりHCA発症率は低下しているが^{16,23)}、近代のOC/LEP服用者にHCAを認めるため引き続き注意が必要である¹⁶⁾。Bioulac-Sageら²⁴⁾は、切除により診断されたHCAのうちBMI>25の症例は、1990年から2000年の5/25 (14.2%) から2001年から2011年の42/110 (38.1%) に上昇し、H-HCAとI-HCAの割合も、それぞれ5.8%から23%、23%から54.5%に増加していたことより、OCに加えて肥満に注意する必要があると報告している。肥満とHCA発症について、高エストロゲン環境やIL-6を含むadipokineの上昇が関与している可能性が指摘されている¹⁶⁾。HCAは欧米に比して本邦を含めアジアではまれである。本邦での14例のHCAの特徴について共著者の佐々木ら²⁵⁾は、OC/LEPが関与する頻度は29%であること、半数の症例が男性でアルコール性肝障害を伴うI-HCAが多いことを報告している。OC/LEPの女性ホルモン濃度の低下や肥満者の増加などがHCAの発症原因に変化を及ぼしている可能性があるため、亜型分類に基づいた症例の蓄積による検討が必要である。

結 論

今回、われわれはまれな良性肝腫瘍であるH-HCAを経験した。若年女性、とくに肥満者に対して長期間LEPを投与する際は、肝腫瘍の

有無を確認する目的で超音波検査を考慮し得る。妊娠を希望した際の対応や破裂・出血の危険因子が明らかでないため本邦において亜型分類に基づいた症例の蓄積が必要である。

利益相反状態の開示

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) 杉谷雅彦, 羽野 寛, 八尾隆史, 他: 肝細胞腺腫の疫学と背景因子: 欧米との比較. 肝胆膵, 69: 691-694, 2014.
- 2) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al.: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*, 242: 644-648, 1979.
- 3) Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al.: Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the bordeaux experience. *hepatology*, 50: 481-489, 2009.
- 4) van der Windt DJ, Kok NFM, Hussain SM, et al.: Case-oriented approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg*, 93: 1495-1502, 2006.
- 5) Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al.: Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *hepatology*, 46: 740-748, 2007.
- 6) 佐々木素子, 中沼安二: 遺伝子異常. 肝胆膵, 69: 695-701, 2014.
- 7) 隈部 力, 中島 収, 野村頼子, 他: 肝細胞腺腫と限局性結節性過形成—病理とCT・MRIの対比を中心に—. 肝胆膵, 69: 739-748, 2014.
- 8) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumors. *J Hepatol*, 65: 386-398, 2016.
- 9) 米田憲秀, 松井 修, 小林 聡, 他: 肝細胞腺腫, FNHと周辺病変の画像 (EOB-MRI). 肝胆膵, 69: 757-769, 2014.
- 10) Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al.: Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology*, 262: 520-529, 2012.
- 11) 兼松雅之, 近藤浩史, 五島 聡, 他: 1. MR画像の基礎 1-1. 肝MRI基本講座-MRIは解らないという人のために-. 日獨医報, 54: 7-17, 2009.
- 12) Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al.: Hepatocellular Adenomas: Magnetic Resonance Imaging Features As a Function of Molecular Pathological Classification. *Hepatology*, 48: 808-818, 2008.
- 13) 幡丸景一, 喜多竜一, 那須章洋, 他: 腫瘍内出血

- を認めた肝細胞腺腫 (hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated type) の1例. 肝臓, 55 : 731-739, 2014.
- 14) 村上昌裕, 小林省吾, 永野浩昭, 他 : 高齢女性に発生した肝細胞腺腫の1切除例. 肝臓, 51 : 35-40, 2010.
- 15) 眞部祥一, 和栗暢生, 大杉香織, 他 : 長期経口避妊薬服用患者に生じた炎症性肝細胞腺腫の1例. 肝臓, 54 : 381-390, 2013.
- 16) Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, et al. : Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the united states : review of the literature. *Int J Hepatol*, 604860, 2013.
- 17) van Aalten SM, Witjes CDM, de Man RA, et al. : Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver Int*, 32 : 28-37, 2012.
- 18) Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, et al : Liver cell adenoma : a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol*, 16 : 640-648, 2009.
- 19) Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J : Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*, 144 : 888-902, 2013.
- 20) Cohen C, Lawson D, DeRose PB : Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol*, 29 : 1428-1432, 1998.
- 21) Torbenson M, Lee JH, Choti M, et al. : Hepatic adenomas : analysis of sex steroid receptor status and the Wnt signaling pathway. *Mod Pathol*, 15 : 189-196, 2002.
- 22) Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, et al. : Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol*, 54 : 553-558, 2011.
- 23) Cobey FC, Salem RR : A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg*, 187 : 181-191, 2004.
- 24) Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, et al. : Hepatocellular adenoma subtypes : the impact of overweight and obesity. *Liver Int*, 32 : 1217-1221, 2012.
- 25) Sasaki M, Yoneda N, Kitamura S, et al. : Characterization of hepatocellular adenoma based on the phenotypic classification : The Kanazawa experience. *Hepatol Res*, 41 : 982-988, 2011.

【症例報告】

当科で管理した卵巢過剰刺激症候群の3症例

梅澤 奈穂, 尹 純奈, 常弘 あずさ, 大八木 知史
福田 綾, 筒井 建紀

地域医療機能推進機構 (JCHO) 大阪病院産婦人科

(受付日 2018/7/5)

概要 卵巢過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome; 以下OHSS) は不妊治療に伴い発症する医原性疾患であり, その予防には各症例に個別化した排卵誘発を行うことが重要である. 今回われわれは, 異なる経過・妊娠転機をたどったOHSS 3症例を経験した. 症例1は35歳, 1妊1産, 前医で多嚢胞性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome; 以下PCOS) と診断され, GnRH antagonist法によるART治療を実施し, 排卵のトリガーとしてhCGを投与し22個採卵, 全胚凍結を実施した. 翌日腹部緊満感が出現し, 重症OHSSを発症. 輸液, カベルゴリン内服を開始したが病態は改善せず, 25% Alb製剤投与, 腹水濾過濃縮再静注法を実施したところ, 速やかに回復期へ移行し退院. その後, 融解胚盤胞移植で妊娠に至った. 症例2は27歳, 3妊1産, 前医でPCOSと診断され, rFSH低用量漸増法を実施し排卵のトリガーとしてhCGを投与した. 人工授精を実施し, 黄体機能補充としてhCGおよびノルゲストレル・エチニルエストラジオールを投与したところ, 妊娠3週3日に腹部膨満感が出現し中等症OHSSを発症した. 輸液, カベルゴリン内服を開始し, 病態は改善, 妊娠6週に胎児心拍を確認し退院となったが, その後妊娠8週で進行流産となった. 症例3は30歳, 1妊0産, 前医でPCOSと診断され, クエン酸クロミフェン, hMG投与にてタイミング妊娠が成立するも, 妊娠4週2日に腹部緊満感が出現し重症OHSSを発症した. 胸腹水増悪のため腹水穿刺, 25% Alb製剤を投与しカベルゴリン内服を開始したところ, 腹部緊満感は消失し, 妊娠6週2日に胎嚢を確認し退院, 正期産で経陰分娩となった. hCGはOHSS発症の鍵因子であると考えられているが, hCGの血中濃度はOHSSの重症度とは必ずしも相関せず, たとえ血中hCG値が低値であってもOHSSが発症する可能性があることを念頭において診療を行う必要があると考える. [産婦の進歩71 (1): 30-36, 2019 (平成31年2月)]

キーワード: OHSS, PCOS, hCG, カベルゴリン

【CASE REPORT】

Ovarian hyperstimulation syndrome : a report of three cases

Naho UMEZAWA, Soonna YOON, Azusa TSUNEHIRO, Chifumi OHYAGI

Aya FUKUDA and Tateki TSUTSUI

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

(Received 2018/7/5)

Abstract We present three cases of ovarian-hyperstimulation-syndrome (OHSS)-associated polycystic ovary syndrome (PCOS) with different pregnancy outcomes. Case1 : A 35-year-old woman was treated with controlled ovarian stimulation (COS) and hCG for assisted reproductive technology therapy. After freezing all embryos, she was suffer from severe OHSS. Despite intravenous fluid therapy or cabergoline administration, her ascites increased ; thus, cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy was initiated. Case2 : A 27-year-old woman was treated with COS and hCG, and had intrauterine insemination with additional hCG as luteal support. At three weeks' gestation, she was suffer from moderate OHSS and treated with intravenous fluid therapy or cabergoline administration. Her symptoms improved despite the increasing hCG levels, but her pregnancy ended in miscarriage. Case3 : A 30-year-old woman was treated with clomiphene citrate and hMG, and got pregnant. At four weeks' gestation, she was suffer from severe OHSS. Ultrasonog-

raphy revealed enlarged ovaries and increased ascites. Abdominal paracentesis with intravenous fluid therapy or cabergoline administration improved her condition, resulting in an uncomplicated vaginal delivery. Although hCG is assumed to be a key molecule for inducing OHSS, hCG levels are not necessarily correlated with OHSS severity. Clinicians should be aware that OHSS may occur in patients with PCOS after ovarian stimulation even if hCG levels are low. [Adv Obstet Gynecol, 71(1) : 30-36, 2019 (H31.2)]

Key words : OHSS, PCOS, hCG, cabergoline

緒 言

卵 巣 過 剰 刺 激 症 候 群 (ovarian hyperstimulation syndrome ; 以下OHSS) の多くは、近年の生殖医療技術の普及に伴い発症する医原性疾患である。リスク因子として、若年、やせ型、多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome ; 以下PCOS)、高卵巣予備能などが挙げられるが、発症要因の1つとして、排卵のトリガーとなる外因性あるいは内因性hCGが卵巣顆粒膜細胞における血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; 以下VEGF) の産生・分泌を促進させ、血管透過性が亢進することが関与しているとされる。今回われわれは、異なる妊娠転機をたどったOHSSの3症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1は35歳、1妊1産、非妊時身長162 cm 体重55 kg、前医にてPCOSと診断されていた。ART治療のためGnRH antagonist法による調節卵巣刺激が選択され、月経周期3日目 (以下CD3) からhMG 300 IU/日で開始しstep-down protocolにて合計525 IU投与された。CD9にGnRH antagonist 0.25 mg/日を開始し、CD10にhCG 5000 IUを投与 (hCG投与時の血中E2値は4373 pg/ml)。CD12に22個の卵子を採卵、全胚凍結を実施した後、カベルゴリン0.5 mgを内服したが、採卵翌日より下腹部緊満感が出現し、採卵後3日目に尿量低下と嘔吐を主訴に前医を受診した。両側卵巣腫大および大量腹水貯留を認め、重症OHSSの診断で当院に紹介受診され、緊急入院となった。前医での抗ミューラー管ホルモン (AMH) 値は8.22 ng/ml、入院時バイ

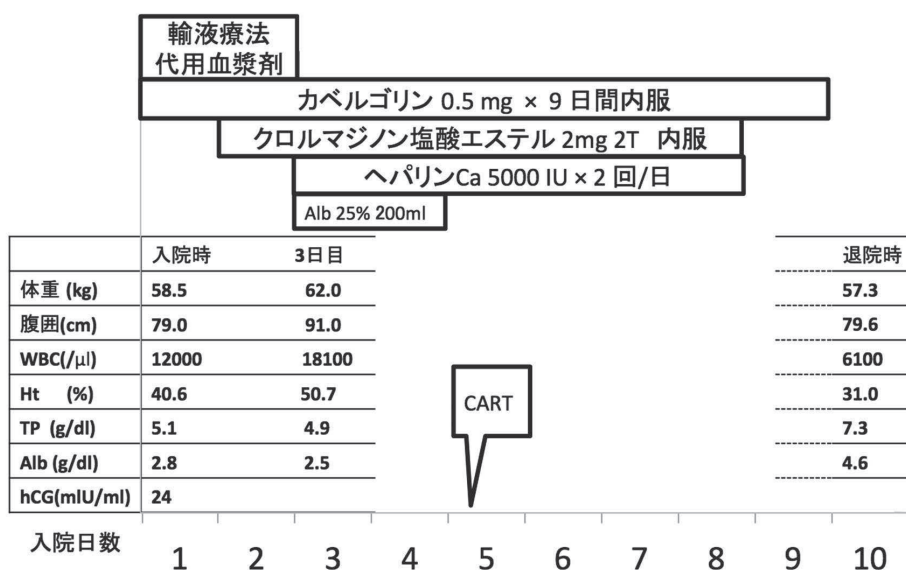


図1 症例1 入院経過

タルサインは体温36.8℃、血圧117/66 mmHg、脈拍数86回/分であり腹部は緊満していた。血液検査ではhCG 24 mIU/mlであり、白血球数 (WBC) $120 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、ヘモグロビン (Hb) 13.9 g/dl、ヘマトクリット (Ht) 40.6%、総蛋白 (TP) 5.1 g/dl、アルブミン (Alb) 2.8 g/dlと血液濃縮所見を認めた。経腹超音波検査にて上腹部に達する腹水を認め、右卵巣12 cm大、左卵巣9 cm大に腫大していた。重症OHSSの診断で輸液療法、カベルゴリン0.5 mg/日の内服を再開したが、入院3日目には体重+3.5 kgと増加傾向、尿量低下認め、さらにWBC $181 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、Ht 50.7%、TP 4.9 g/dl、Alb 2.5 g/dlと血液濃縮、低蛋白血症が増悪した。血栓予防のためヘパリンカルシウム1万単位/日皮下注射を開始し、25% Alb製剤を200 ml点滴静脈注射、さらに腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy; 以下CART) にて腹水を3 l採取し再静注した結果、血液濃縮は著明に改善し腹水の再貯留なく回復期へ移行し、入院10日目に退院となった (図1)。その後、前医にて融解胚盤胞移植で妊娠に至った。

症例2は27歳、3妊1産、非妊時身長153 cm 体重45 kg、前医にてPCOSと診断されていた。不妊治療のためCD5からrFSH 37.5 IU/日を開始

し低用量漸増法にて合計237.5 IU投与された。排卵のトリガーとしてCD16にhCG 5000 IUを投与後人工授精実施し、luteal supportとしてCD18、CD20にhCG 5000 IU/日を追加投与、さらにCD19よりノルゲストレル・エチニルエストラジオール1錠/日内服を開始した。人工授精実施日を妊娠2週0日とし、妊娠3週3日に腹部膨満感が出現し、その3日後に両側卵巣腫大を認め、カベルゴリン0.5 mgを内服した。中等症OHSSの診断で当院に紹介受診され、緊急入院となった。前医でのAMHは6.03 ng/ml、入院時バイタルサインは体温36.8℃、血圧114/81 mmHg、脈拍数115回/分であり、腹部は緊満しており腹部全体に圧痛を認めた。血液検査ではhCG 335 mIU/mlであり、WBC $141 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、Hb 14.5 g/dl、Ht 44.0%、TP 6.2 g/dl、Alb 3.8 g/dlと血液濃縮所見を認めた。経腹超音波検査にて上腹部に達する腹水を認め、右卵巣8 cm大、左卵巣9 cm大に腫大し、子宮内に明らかな胎嚢は確認できなかった。中等症OHSSの診断の下、輸液療法、カベルゴリン0.5 mg/日内服を再開したところ、血液濃縮は改善し尿流出良好となったため輸液を中止した (図2)。妊娠経過とともにhCGは漸増し妊娠6週2日に胎嚢を確認したが、病態は悪化することなく卵巣は縮小傾向であった。妊娠6週6日に心拍のある胎芽を認

カベルゴリン 0.5 mg × 20 日間内服																			
輸液療法 代用血漿剤																			
入院時										退院時									
体重(kg)	46.5									44.7									
腹囲(cm)	74.0									69.0									
WBC(/ μl)	14100									10000									
Ht (%)	44.0									40.4									
TP (g/dl)	6.2									6.1									
Alb (g/dl)	3.8									3.9									
hCG(mIU/ml)	335		1587				4451				6725				8468				
入院日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	16	17	19	20				
妊娠週数	4週						5週					6週							

図2 症例2 入院経過

め退院となったが、その後妊娠8週で進行流産となった。

症例3は30歳，1妊0産，非妊時身長160 cm，体重50 kg．月経不順，挙児希望があり前医を受診したところPCOSと診断され，クエン酸クロミフェン，hMGにて排卵誘発のうえ，タイミング療法を開始した．CD5よりクエン酸クロミフェン100 mgを5日間内服後，CD11，CD13にhMG 150単位を筋肉注射し，その後hCGは投与されず，タイミング指導された．タイミング起算で妊娠4週2日に下腹部緊満感が出現し，妊娠反応陽性となったため前医を受診したところ，大量腹水および7 cm大の両側卵巣腫大を認め，重症OHSSの診断で当院緊急入院となった．入院時バイタルサインは体温36.8℃，血圧114/81 mmHg，脈拍数115回/分であり，腹部は緊満しており腹部全体に圧痛を認めた．血液検査ではhCG 62 mIU/ml（発症時hCG 27.2 mIU/ml）であり，WBC $138 \times 10^2/\mu\text{l}$ ，Hb 14.5 g/dl，Ht 46.5%，TP 5.8 g/dl，Alb 3.4 g/dlと血液濃縮所見を認めた．経腹超音波検査にて上腹部に達する腹水を認め，右卵巣6 cm大，左卵巣8 cm大に腫大し子宮内に明らかな胎嚢は確認できなかった．重症OHSSの診断で輸液療法を開始したが，胸腹水が増悪したため腹水穿刺にて腹水を1 l排液し，25% Alb製剤を50 ml点滴静脈注射した．さらにカベルゴ

リン0.5 mg/日内服を開始したところ腹部緊満症状は消失し，hCG漸増に伴う病態の悪化は認めず，妊娠6週2日に胎嚢を確認し退院となった（図3）．退院後，両側卵巣は速やかに縮小し，OHSSの増悪を認めず，妊娠経過順調で正常産で合併症なく経陰分娩となった．

考 察

OHSSは，排卵誘発剤投与による過剰な卵巣刺激により多数の卵胞が発育することで卵巣腫大，腹部緊満感や嘔気症状を呈し発症する医原性疾患である．全身の毛細血管透過性亢進に伴うthird spaceへの体液移動を主な病態とし，卵巣腫大に加え腹水・胸水が貯留し，循環血液量減少や血液濃縮を引き起こす．さらに重症化すると血栓塞栓症や多臓器不全など生命を脅かす合併症を併発する可能性があるため，発症した際には重症度分類¹⁾（表1）を用いて評価を行い早期に治療を開始することが重要である．OHSSの詳細な発症機序はいまだ解明されていないが，発症要因の1つとしてhCGの関与が注目されている．排卵のトリガーとして投与される外因性hCGあるいは妊娠絨毛から分泌される内因性hCGが，過剰刺激により腫大した卵巣顆粒膜細胞膜に発現している LH/hCG receptor に結合しVEGFが産生・分泌され，さらに血管内皮細胞膜に発現するVEGF receptorと結合することにより，血管透過性が亢進すると考えら

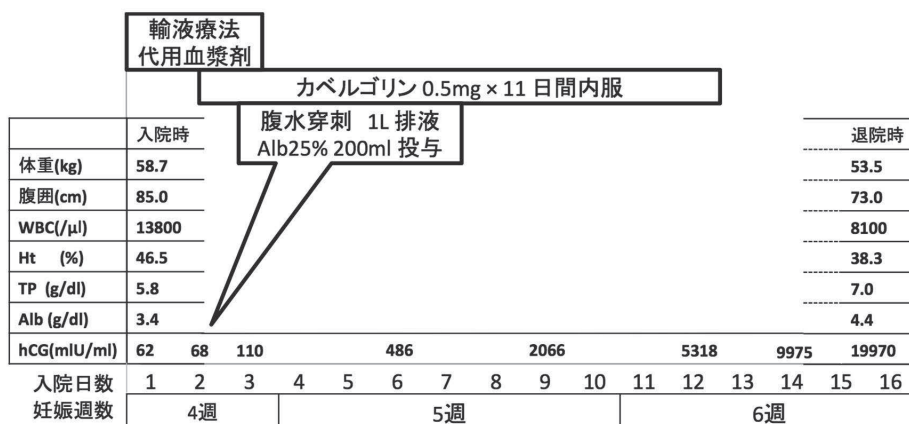


図3 症例3 入院経過

表1 OHSS重症度分類¹⁾

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	嘔気・嘔吐	腹痛、呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊張を伴う腹部全体の腹水、あるいは胸水
卵巣腫大*	≥6cm	≥8cm	≥12cm
血液所見	血算・生化学検査が 全て正常	血算・生化学検査が 増悪傾向	Ht ≥ 45% WBC ≥ 15000/mm ³ TP < 6.0g/dl または Alb < 3.5g/dl

*左右いずれかの卵巣の最大径を示す。

1つでも該当する所見があれば、より重症な方に分類する。

れている^{2,4)}。

排卵誘発剤の使用に伴い発症するOHSSは、hCG製剤投与後数日以内に発症するearly onset typeと、12～17日以降に発症するlate onset typeが存在する⁵⁾。症例1, 2は前者であり外因性hCGに対する卵巣の過剰反応が関連していると考えられている。一方、後者は妊娠初期の絨毛から分泌される内因性hCGが関与しており、とくに胎嚢を1つ以上有し血中hCG値が高値である場合にみられ、重症化しやすい⁵⁾。症例3ではクエン酸クロミフェンやhMGによる卵巣刺激下ではあったが、排卵のトリガーとしてhCG製剤を投与せずOHSSを発症したことから、妊娠成立後の内因性hCGが契機となったと考えられる。発症時期は妊娠4週とlate onset typeであるが、発症時の血中hCG値は27.2 mIU/mlと比較的低値であり、血中hCG値上昇に伴うOHSSの重症化や長期化を認めることなく回復期へと移行した。これは血中hCG値とOHSSの発症や重症度が必ずしも相関しないことを示唆しているといえる。またきわめてまれであるが、OHSSの発症に外因性hCGが関与しない例として、自然排卵周期において生じる症例が報告されている。通常その発症時期は妊娠8～14週ごろとされ、要因としては胎状奇胎や多胎妊娠などhCGが高値を示すものの他、甲

状腺機能低下症やゴナドトロピン産生脳下垂体腺腫が報告されている⁶⁻¹⁰⁾。発症機序としては、thyroid stimulating hormone (TSH) と follicle stimulating hormone (FSH) の構造的類似性によるFSH受容体の交差反応やFSH受容体遺伝子の突然変異などが挙げられている¹⁰⁾が、その詳細は明らかではない。症例3は外因性hCGの関与はないが完全な自然排卵周期ではなく、その発症機序については不明である。これまでOHSSの発症と血中hCG値の関係を詳細に検討した報告はなく、たとえ血中hCG値が低値であってもOHSS発症の可能性があることを念頭において診療を行う必要があると思われる。

OHSSの発症予防には、個々の症例について、OHSSのリスク因子を考慮した排卵誘発法を採用することが重要である。OHSSのリスク因子としては、①若年(35歳以下)、②やせ型、③PCOS、④高卵巣予備能を示唆する所見(多数の胞状卵胞、抗ミューラー管ホルモン高値など)、⑤OHSS既往などである。また排卵のトリガーとしてのhCG投与時のリスクとして、⑥多数の卵胞発育、⑦血清E2高値(≥3000 pg/ml)などが挙げられる^{2,11,12)}。とくにPCOSはOHSS発症率が10%程度と代表的なリスク因子であり、今回経験した3症例においても全例がPCOSと診断されていた。主な発症予防として

は、FSH低用量漸増法やFSH-GnRHパルス療法、GnRH antagonist法などの低刺激法による排卵誘発の選択がある。卵巣刺激中にOHSSのリスクが高いと判断した場合には、LHサージを誘発するためのGnRH agonist使用や、一時的にhCG投与を延期するcoasting法、hCGの減量・投与中止などが推奨されている。症例1では、ART周期においてGnRH antagonist併用法による低卵巣刺激法であったが、排卵のトリガーとしてhCG投与後にOHSSを発症した。hCG投与時の血中E2は4373 pg/mlと高値で、さらに発育卵胞は20個以上と明らかにOHSS発症のハイリスクであったことから、排卵のトリガーとしてhCG投与の中止やGnRH agonistへの変更、coasting法を選択することでOHSS発症を予防できたり、症状を軽減できた可能性がある。症例2では低用量漸増法が用いられたが、hCGにて排卵誘発しIUIで妊娠が成立した後にluteal supportとしてさらにhCGを投与した後OHSSを発症した。通常、排卵誘発やluteal support目的でhCG製剤を投与するとOHSS発症リスクは増大することが知られており¹³⁾、その代替として黄体ホルモン製剤を用いるとOHSS発症リスクが低下し、両者で妊娠率に有意差は認められないとする報告がある¹⁴⁾。症例1, 2のようにPCOSと診断されOHSS発症が予想される周期の排卵誘発やluteal supportにおいては、原則hCG製剤の使用は避けるべきである。しかし実際不妊治療を繰り返す患者にとって、排卵トリガーとしてGnRH agonistへ変更することによる生産率の低下¹⁵⁾や、hCG投与を中止し採卵をキャンセルすることによる経済的・精神的負担は大きく、医療者はリスクに関する十分な説明を行うと同時にメンタルサポートへの配慮が重要である。

近年、Cochrane Review¹⁶⁾をはじめとして、中等症以上のOHSS発症予防にVEGF拮抗作用を有するドーパミンアゴニストが有用であるとする報告^{3,4,11,17)}が散見され、OHSSリスクを有するART周期患者へのカベルゴリン投与が普及しつつある。さらにAta B¹⁸⁾やSaharkhiz¹⁹⁾

らは、高用量カベルゴリンが重症OHSS発症後の治療としても効果的であったと報告している。今回われわれは中等症～重症OHSSと診断された3症例において、入院時より初期輸液に加え、カベルゴリン0.5 mgを最低7日間連続経口投与し、回復期への移行が認められた時点で終了とした。症例1はカベルゴリン内服開始後も血液濃縮や腹水増悪を認めたため、さらに25% Alb製剤静注、CARTを要したが、症例2, 3は妊娠を継続しながらも病態は悪化することなく速やかに回復期へと移行した。ART治療の需要増加に伴い、カベルゴリンによるOHSS予防・治療の効果への期待が高まる一方、日本ではいまだOHSS治療への保険適応はなく、その投与方法や副作用、児への長期的な影響などについてはいまだ不明であり、今後さらなる検討が必要である。なお、当院では院内倫理委員会の承諾および患者の承諾の下、その使用を実施している。

結 語

今回われわれは中等症～重症OHSSを発症し異なる経過・妊娠転機をたどった3症例を経験したため、その発症と治療経過、予防に関して文献的考察を加え報告した。今後ART治療のさらなる普及に伴い、医療者はOHSSのリスク因子や発症予防に精通し各症例に個別化した排卵誘発を行うことが重要である。またhCGはOHSS発症の鍵分子であると考えられているが、血中hCG値とOHSSの発症率や重症度は必ずしも相関せず、たとえ血中hCG値が低値であってもOHSSが発症する可能性があることを念頭において診療を行う必要があると考える。

この論文の要旨は、第137回近畿産科婦人科学会学術集会 生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会で発表した。論文の内容に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) 苟原 稔, 矢野 哲, 深谷孝夫, 他 : 生殖内分泌委員会報告. 卵巣過剰刺激症候群の管理と防止のための留意事項. 日産婦誌, 61 : 1138-1145, 2009.
- 2) Fiedler K, Ezcurra D : Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) : the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*, 10 : 32, 2012.
- 3) Soares SR : Etiology of OHSS and use of dopamine agonists. *Fertil Steril*, 97 : 517-522, 2012.
- 4) 三宅達也, 筒井建紀, 正木秀武, 他 : ART治療における卵巣過剰刺激症候群に対するCabergolineの予防効果の検討. 産婦の進歩, 67 : 270-275, 2015.
- 5) Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, et al. : Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod*, 20 : 636-641, 2005.
- 6) Ayhan A, Tuncer ZS, Aksu AT : Ovarian hyperstimulation syndrome associated with spontaneous pregnancy. *Hum Reprod*, 11 : 1600-1601, 1996.
- 7) Zalel Y, Orvieto R, Ben-Rafael Z, et al. : Recurrent spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 9 : 313-315, 1995.
- 8) 内海 透, 大山則昭, 三川 猛, 他 : 自然妊娠経過中に卵巣過剰刺激症候群様症状が出現した1例. 日産婦誌, 49 : 413-416, 1997.
- 9) Nappi RG, Di Naro E, D'Aries AP, et al. : Natural pregnancy in hypothyroid woman complicated by spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 178 : 610-611, 1998.
- 10) Sridev S, Barathan S : Case report on spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following natural conception associated with primary hypothyroidism. *J Hum Reprod Sci*, 6 : 158-161, 2013.
- 11) Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, et al. : Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod*, 31 : 1997-2004, 2016.
- 12) Smith V, Osianlis T, Vollenhoven B : Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Review. *Obstet Gynecol Int*, 2015 : 514159, 2015.
- 13) Forman RG, Frydman R, Egan D, et al. : Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril*, 53 : 502-509, 1990.
- 14) Pritts EA, Atwood AK : Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod*, 17 : 2287-2299, 2002.
- 15) Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. : Gonadotrophin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 : CD008046, 2014.
- 16) Tang H, Mourad S, Zhai SD, et al. : Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 11 : CD008605, 2016.
- 17) Kasum M, Vrcic H, Stanic P, et al. : Dopamine agonists in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 30 : 845-849, 2014.
- 18) Ata B, Seyhan A, Orhaner S, et al. : High dose cabergoline in management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 92 : 1168. e1-4, 2009.
- 19) Saharkhiz N, Akbari Sene A, Salehpour S, et al. : Treatment results of high dose cabergoline as an adjuvant therapy in six patients with established severe ovarian hyper stimulation syndrome. *Iran J Reprod Med*, 12 : 713-716, 2014.

【症例報告】

卵巣境界悪性腫瘍合併妊娠に対し腹腔鏡併用下に手術を施行した2例

寺田 信一, 恒遠 啓示, 宮本 瞬輔, 古形 祐平
田中 良道, 田中 智人, 寺井 義人, 大道 正英

大阪医科大学産婦人科学教室

(受付日 2018/10/10)

概要 近年、卵巣腫瘍合併妊娠に対する腹腔鏡下手術は良性腫瘍であれば低侵襲性から選択されることが多い。しかし、卵巣上皮性境界悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術は慎重な対応が求められる。今回、当院で経験した卵巣境界悪性腫瘍合併妊娠に対して腹腔鏡併用下で手術を施行した2例を経験したので報告する。症例1は26歳の初産婦で両側腫瘍に対して妊娠14週6日に腹腔鏡補助下左付属器摘出術、右卵巣嚢腫摘出術、大網部分切除術を施行した。手術は出血少量で終了し、術後経過良好で術後4日目に退院となった。術後病理診断は両側卵巣漿液性境界悪性腫瘍、pT1b Nx M0, stage IBの診断であった。妊娠経過は順調で、妊娠40週0日に陣痛発来し、自然経膣分娩となった。卵巣上皮性境界悪性腫瘍に関しては現在術後18カ月が経過するが、再発なく経過している。症例2は30歳の初産婦で右卵巣腫瘍に対して妊娠15週4日に腹腔鏡下右付属器摘出術および大網部分切除術を施行した。手術は出血少量で終了し、術後経過良好であったため、術後4日目に退院となった。術後病理診断の結果は、右卵巣漿液粘液性境界悪性腫瘍 pT1A Nx M0, stage IAの診断であった。以降の妊娠経過は前医で行い経過順調であったが、妊娠40週3日に胎児機能不全の疑いで帝王切開となった。卵巣上皮性境界悪性腫瘍は術後30カ月と短期間であるが現在のところ再発所見なく経過している。〔産婦の進歩71 (1) : 37-44, 2019 (平成31年2月)〕

キーワード：妊娠、卵巣上皮性境界悪性腫瘍、腹腔鏡下手術

【CASE REPORT】

Laparoscopic surgery for borderline ovarian tumor during pregnancy : two case reports

Shinichi TERADA, Satoshi TSUNETOH, Syunsuke MIYAMOTO, Yuhei KOGATA
Yoshimichi TANAKA, Tomohito TANAKA, Yoshito TERAJ and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

(Received 2018/10/10)

Abstract Laparoscopic surgery is now often performed to treat benign ovarian tumors during pregnancy. However, there have so far been few studies on the use of laparoscopic surgery in the treatment of borderline ovarian tumors (BOT) during pregnancy, and this practice remains controversial. We report two cases in which laparoscopic surgery was performed to treat the BOTs in pregnant women. [Case 1] A 26-year-old (gravida 0) woman was suspected bilateral BOTs. At 14 weeks of gestation, laparoscopic left salpingo-oophorectomy, right ovarian cystectomy and omentectomy were performed. The operation was performed with a small amount of blood loss and the patient was discharged on the 4th day after surgery without any adverse effects. A pathological examination revealed bilateral ovarian tumors (serous borderline tumor, stage IB). Thereafter, the patient's pregnancy progressed normally and she delivered a healthy male baby at 40 weeks of gestation. The patient has currently been followed for 18 months since the initial surgery and there have been no signs of recurrence. [Case 2] A 30-year-old (gravida 0) woman was suspected bilateral BOTs. At 15 weeks of gestation, laparoscopic right salpingo-oophorectomy, right and omentectomy were performed. The operation was performed with a small amount of blood loss and she was discharged on the 4th day after surgery without any adverse effects. A pathological examination revealed a right ovarian tumor (seromucinous

borderline tumor, stage IA). Thereafter the patient's pregnancy progressed normally and a normal infant was delivered by cesarean section (due to obstetric reasons) at 40 weeks of gestation. The patient has currently been followed for 30 months since the initial surgery and there have been no signs of recurrence. [Adv Obstet Gynecol, 71(1) : 37-44, 2019 (H31.2)]

Key words : pregnancy, borderline ovarian tumor, laparoscopic surgery

緒 言

近年、卵巣腫瘍合併妊娠に対する腹腔鏡下手術は良性腫瘍であればその低侵襲性から選択されることが多い。しかし、卵巣上皮性境界悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術は慎重な対応が求められる。今回、当院で経験した卵巣境界悪性腫瘍合併妊娠に対して腹腔鏡併用下に手術を施行した2例を経験したので報告する。

症 例

症例1は26歳の1妊0産で自然妊娠が成立し、前医を受診したところ経陰超音波検査で骨盤内に8 cm大の卵巣腫瘍を指摘され、妊娠11週5日に当科紹介受診となった。初診時に腹痛や出血などの症状はなく、経腹超音波検査で充実成分

を伴った8 cm大の卵巣腫瘍を認めた。明らかな腹水貯留は認めなかった。胎芽には心拍を認め、CRL : 40 mm (11週相当)であった。12週2日に施行した単純MRI検査で左卵巣は7×4 cm大に腫大しており、内容液はT2強調像で高信号、T1強調像で低信号で内部に一部ADC値の軽度低下した充実成分を認めていた。右卵巣は2 cm大で左側と同様にT2強調像で高信号、T1強調像で低信号、内部に一部ADC値の軽度低下した充実成分を認めていた。画像上は卵巣上皮性境界悪性腫瘍の可能性も示唆された(図1)。腫瘍マーカーはCEA : 0.8 ng/ml, CA19-9 : 19.0 U/ml, CA125 : 240.8 U/mlであった。卵巣腫瘍に対して妊娠14週6日に腹腔鏡

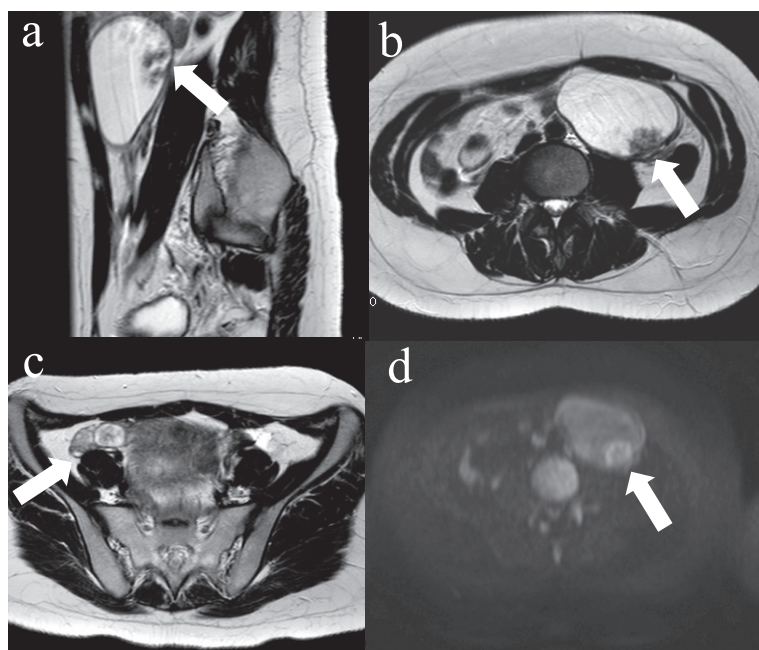


図1 単純骨盤MRI検査 (a, b, c : T2強調像矢印, d : DWI)
骨盤内左側に7 cm大の軽度の拡散制限を受ける充実部分を伴う嚢胞性腫瘍と骨盤内右側に2 cm大の同様の腫瘍を認める。

を併用し左付属器摘出術，右卵巢嚢腫摘出術，大網部分切除術を施行した．臍部よりオープン法で腹腔内に達し，12 mmカメラポートを留置し，左上腹部と下腹部および右側腹部に5 mmポートを留置した．子宮は小児頭大に腫大しており，左卵巢は8 cm大で，右卵巢は2 cm大であった．腹腔内を十分に観察したところ明らかな癒着や播種病巣は認めなかった．腹水洗浄細胞診は陰性であった．左広間膜を切開し骨盤漏斗靱帯に沿って切断した後，広間膜後葉を穿破し骨盤漏斗靱帯を結紮した後に卵巢側を切断した．その後卵管，広間膜および卵巢固有靱帯を

切断することで左付属器を摘出しメモバック[®]に入れた．右側のポート留置部の創部を4 cmに拡大し，ラッププロテクター[®]を留置し，開腹に切り替えた．右卵巢嚢腫を腹腔外に排出し，経腹的に破綻なく右卵巢嚢腫摘出を行った．同創部から左付属器を摘出した（図2）．左卵巢腫瘍を術中迅速組織診断に提出したところ上皮性境界悪性腫瘍の診断であったため，腹腔鏡下で大網部分切除を追加し手術を終了した（図3）．手術は出血少量で終了し，術後経過良好で術後4日目に退院となった．術後病理診断は両側卵巢漿液性境界悪性腫瘍 pT1b Nx M0, stage IB

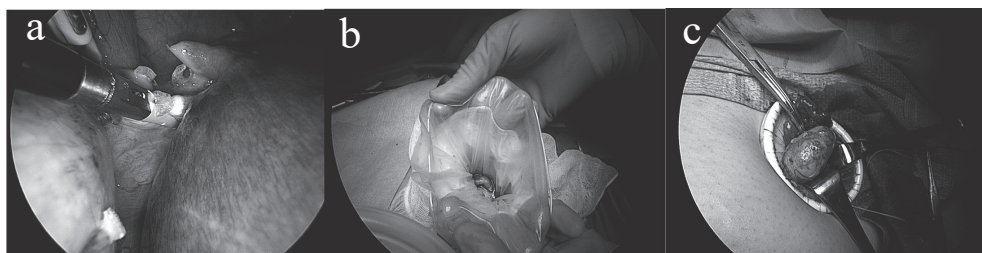


図2 術中所見

a, b: 左付属器をメモバック[®]に入れ摘出.
c: 小切開を加え右卵巢嚢腫は腹腔外で摘出.

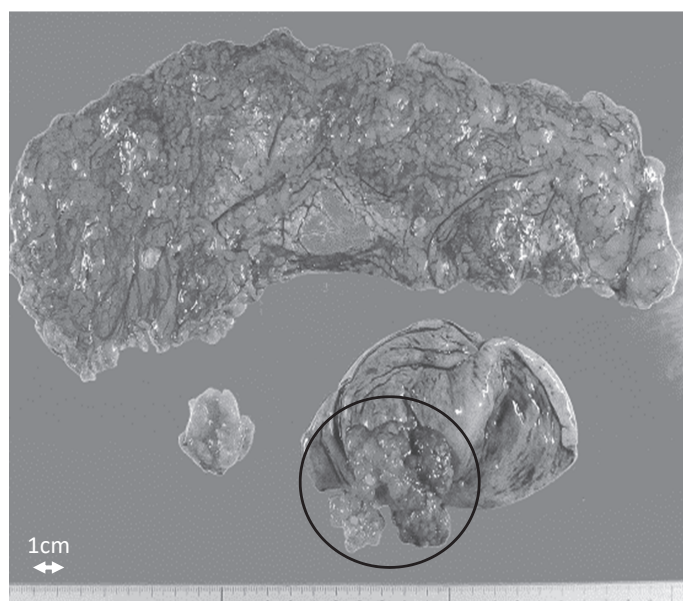


図3 摘出標本

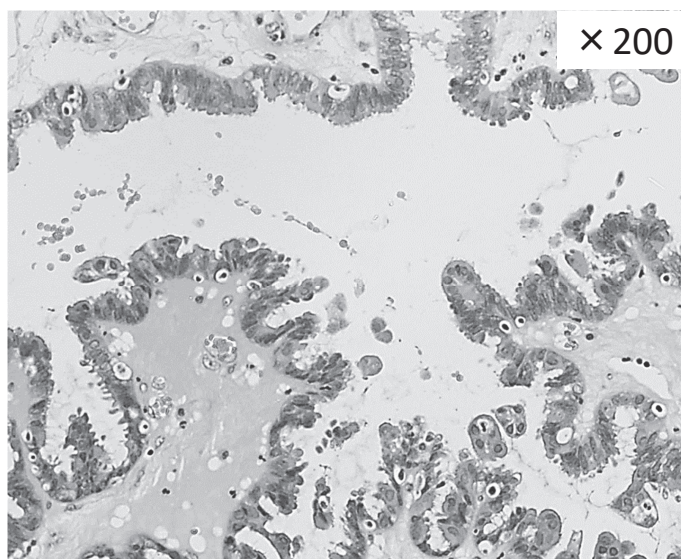


図4 病理検査（左卵巣嚢腫）200倍率
異型細胞が多層化し、乳頭状に増殖する腫瘍を認める。間質に浸潤はなく、砂粒体は認めない。

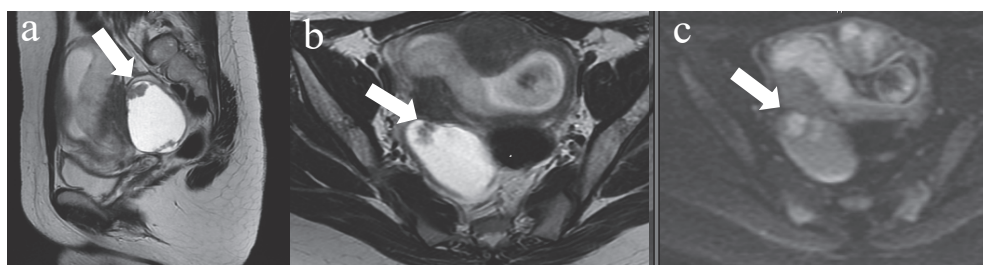


図5 単純骨盤MRI検査（a, b：T2強調画像，c：DWI）
子宮背側に6 cm大の軽度の拡散制限を受ける壁在結節を伴う嚢胞性腫瘍を認める。

の診断であった（図4）。妊娠経過は順調で、妊娠40週0日に陣痛発来し、3746gの男児、Apgar score 9/10（1分値/5分値）、臍帯動脈血液ガス pH：7.236，BE：-7で自然経陰分娩となった。母児ともに経過良好であった。卵巣上皮性境界悪性腫瘍に関しては現在術後18カ月が経過するが、再発なく経過している。

症例2は30歳の1妊0産で自然妊娠が成立し、前医を受診したところ右卵巣に5 cm大の内部に一部充実成分を伴った腫瘍を認めていたため妊娠9週時に当科紹介受診となった。初診時に

出血や腹痛などの症状はなく、経陰超音波検査で右付属器に壁在結節を伴った6 cm大の腫瘍を認めた。明らかな腹水貯留は認めなかった。胎芽には心拍を認め、CRL：24.8 mm（9週相当）であった。妊娠14週1日で施行した単純MRI検査で右卵巣は6 cm大に腫大し、内容液はT2強調画像で高信号、T1強調画像で中等度の信号、内部に一部壁在結節を認め、画像上は卵巣上皮性境界悪性腫瘍の可能性も示唆された（図5）。腫瘍マーカーはCEA：1.0 ng/ml，CA19-9：0.8 U/ml，CA125：59.8 U/mlであった。卵巣

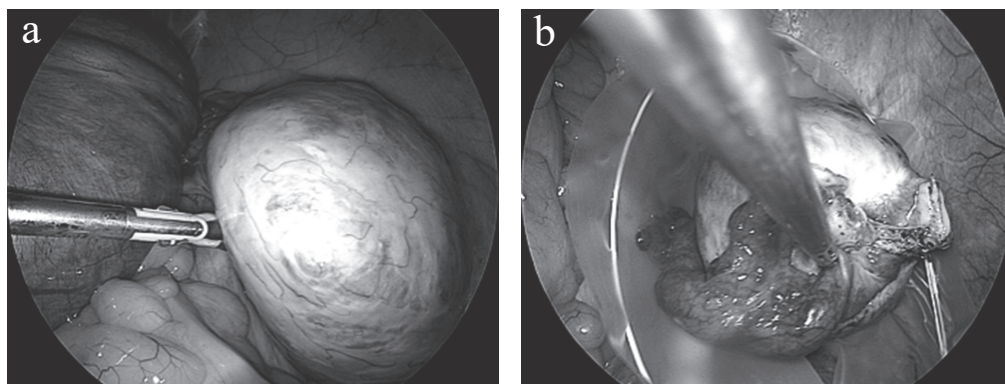


図6 術中所見

a: 右付属器は腫大しており、メモバック®に入れ摘出。

b: メモバック®に入れて摘出。

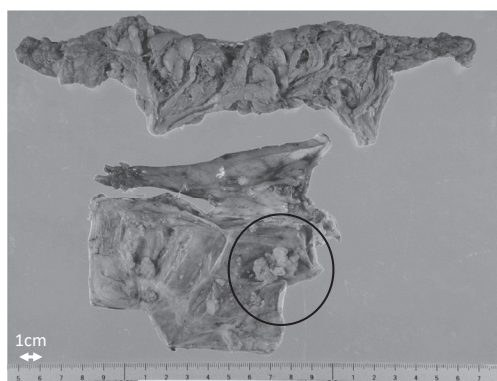


図7 摘出標本

腫瘍に対して妊娠15週4日に腹腔鏡下右付属器摘出術および大網部分切除術を施行した。臍部よりオープン法で腹腔内に達し、12 mmカメラポートを留置し、両側下腹部および下腹部正中に5 mmポートを留置した。子宮は小児頭大に腫大しており、右卵巢は6 cm大に腫大しており左卵巢は正常大であった。腹腔内に明らかな癒着や播種病巣は認めなかった。右広間膜を切開し、広間膜後葉を穿破し骨盤漏斗靱帯を結紮した後に骨盤漏斗靱帯の卵巢側を切断した。広間膜、卵管および卵巢固有靱帯を切断し、右付属器を切離した。メモバック®に右付属器を入れ、臍部から摘出した(図6, 7)。続いて大網部分切除を行い手術を終了した。手術は出血少

量で終了し、術後経過良好であったため、術後4日目に退院となった。術後病理診断の結果は右卵巢漿液粘液性境界悪性腫瘍 pT1A Nx M0, stage IAの診断であった(図8)。以降の妊婦健診は前医で行い経過順調であったが、妊娠40週3日に胎児機能不全の適応で帝王切開となった。母児ともに経過良好で退院となっている。卵巢上皮性境界悪性腫瘍は術後30カ月となるが現在再発所見なく経過している。

考 察

妊娠中の卵巢腫瘍は全妊娠の約5%にみられ¹⁾、大部分は機能性嚢胞や良性であるが、境界悪性腫瘍0-8%^{2,3)}、悪性は3-6%と報告されている^{4,5)}。また良性腫瘍は成熟嚢胞奇形腫(7-37%)、漿液性嚢胞(5-28%)、粘液性腫瘍(3-24%)、内膜症性嚢胞(0.8-27%)、傍卵巢嚢腫(<5%)⁶⁾、境界悪性腫瘍は粘液性(48%)、漿液性(42%)の順でみられる⁷⁾。

大部分の卵巢腫瘍は妊娠初期に症状なしに偶発的に超音波検査で診断されることが多い⁸⁾。Whitcarらは超音波で診断した妊娠合併卵巢腫瘍91例中2例の境界悪性腫瘍は漿液性嚢胞と診断したが、残りの89例(良性:83例、境界悪性以上:6例)に関しては正しい診断が可能であった⁵⁾と報告しており、超音波検査による診断も有用であるとされる一方で、妊娠中の卵巢腫瘍の20%は超音波では評価困難なこともあり、

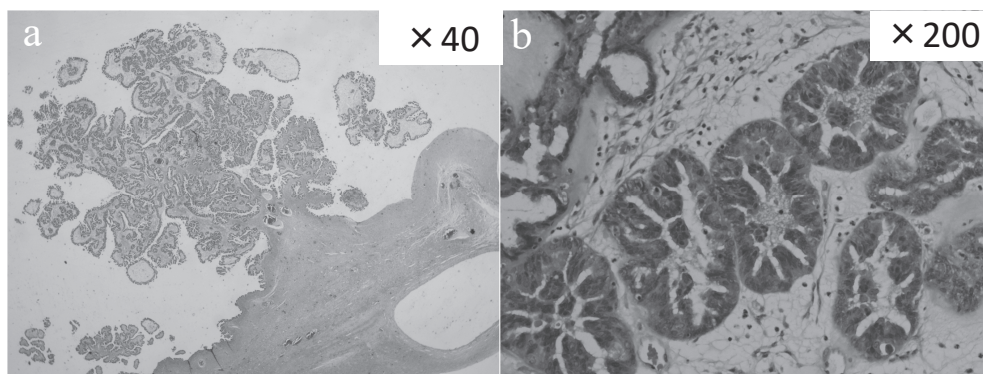


図8 病理検査（右卵巢嚢腫）

a：40倍率，b：200倍率

線維性間質を伴う乳頭状の隆起を認め、腫瘍は立方～円柱上皮で軽度の核異型をもち、細胞内粘液を有する。間質にはびまん性に好中球の浸潤を認め、明らかな間質浸潤は認めない。

そのような場合はMRIが有用である⁹⁾。またMRIは超音波よりも診断能が高く¹⁰⁾、卵巣腫瘍において高い診断能を有する¹¹⁾。妊娠中のMRIは施行時期に関しては単純であればどの時期であっても死産や新生児死亡、先天性異常、悪性新生物、難聴は関連していないが、ガドリニウムを使用した造影MRIはどの時期においても死産または新生児死亡等のリスクが高く、また3Tはより高磁場であるため1.5Tが推奨されている¹²⁾。

妊娠中の腹腔鏡下手術に関してSociety of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) ガイドラインでは、以前は流産や早産のリスクを減少するために妊娠第二期まで手術を延期することを推奨していたが¹³⁾、近年では妊娠のどの時期に腹腔鏡下手術を施行しても母児ともにリスクが上昇することではなく、安全に施行できるとしている¹⁴⁾。しかし、妊娠初期は麻酔薬や他薬剤による影響が危惧されるためできるだけ母体侵襲を避けることが望ましく、また子宮のサイズの増大による視野の確保が困難となるため、26～28週が腹腔鏡下手術の限界であるとされる¹⁵⁾。産婦人科内視鏡手術ガイドラインでは卵巣腫瘍合併妊娠に対する腹腔鏡下手術は可能であるとされているが、手術時期に関しては施設ごとに麻酔科・産婦人

科・小児科による議論のもと決定することが望ましいとしている¹⁶⁾。手術中のCO₂による腹腔内圧の上昇は胎児アシドーシスを助長する報告もあり腹腔内圧に注意すべきだが10-15 mmHgであれば安全に手術を施行でき¹⁴⁾、また10-15 mmHg以下にすることで下大静脈や大動脈の圧迫を避け、子宮への血流を減少させることなく手術を施行できるとされる¹⁷⁾。

妊娠中の腹腔鏡下手術は開腹手術に比較して術後合併症、出血量、術後疼痛や入院日数が減少するが、手術時間は延長する。出生体重、帝王切開率、早産率、出生週数、Apgar scoreは腹腔鏡下手術は開腹手術と比較して差を認めず、腹腔鏡下手術は有用であるとされている¹⁸⁻²⁰⁾。

一般的に非妊娠時における卵巣上皮性境界悪性腫瘍は95%がI期であり、予後も非常に良く^{21,22)}、卵巣境界悪性腫瘍に対しての卵巣嚢腫摘出術は付属器摘出術に比較して再発率は高いが、その生存率に差はないと報告される²³⁾。腹腔鏡下手術においても嚢腫摘出術は再発率が高く、腹腔鏡下手術は開腹と比較して腫瘍の破綻率が有意に高く注意が必要であるが、再発率、無増悪生存率や全生存期間に差は認めなかった²⁴⁻²⁷⁾。このことから産婦人科内視鏡ガイドラインでは卵巣上皮性境界悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術に関しては選択肢の1つとしてなり

えるが、腫瘍破綻のリスクの危険性も高く、囊腫摘出は再発率も高いことから十分に訓練を積んだ腹腔鏡術者が行い、慎重に取り扱うべきとされている^{16,28)}。

妊娠中の卵巢上皮性境界悪性腫瘍に関する報告は少ない。管理に関しては非妊娠時と同様であり腫瘍の除去および十分な腹腔内観察（腹水細胞診、腹膜生検、大網切除もしくは大網生検、粘液性腫瘍の場合は虫垂切除）が必要であるとされる²²⁾。ただしFauvetらのフランスの多施設研究では妊娠中の卵巢上皮性境界悪性腫瘍はup stageが24%でみられることから手術は付属器摘出が望ましいとされており⁷⁾、術式に関しては注意が必要である。TelliやBalthazarらは妊娠中の卵巢上皮性境界悪性腫瘍に対して腹腔鏡下付属器摘出術を施行しているが、手術は問題なく終了し、再発なく周産期合併症もなく経過していると報告している^{29,30)}。上記のように妊娠中の卵巢境界悪性腫瘍に対しての腹腔鏡下手術は現在のところ十分なエビデンスがなく、腹腔鏡下手術は術者の熟練した術者であっても破綻のリスクがあり、破綻した際は再発率が上昇することや回収バッグが破れるなどのトラブルやその際に予後が悪化する可能性がある。これらの点につき十分にインフォームドコンセントを行ったうえであれば、腹腔鏡併用による手術侵襲軽減は治療選択肢の1つとして考慮できると考えられる。

結 語

今回、妊娠合併卵巢上皮性境界悪性腫瘍に対して、腹腔鏡を併用し手術を施行した2例を経験した。腹腔鏡を用いることで上腹部を含めた腹腔内の詳細な観察を行い、小切開での開腹手術に移行し付属器の摘出時は回収バッグに入れ、また囊腫摘出は腹腔外で行うことで、低侵襲に腫瘍を腹腔内で破綻することなく摘出することが可能であった。また術後・周産期合併症もなく、現在のところ再発なく経過しているが観察期間が短いため今後も十分な術後経過観察が必要であると考えられる。妊娠中の卵巢上皮性境界悪性腫瘍に対する手術術式は現在のところ十

分なエビデンスはないため、今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Naqvi M, Kaimai A : Adnexal Masses in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 58 : 93-101, 2015.
- 2) Sherard GB, Hodson CA, Williams HJ, et al. : Adnexal masses and pregnancy : A 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol*, 189 : 358-362, 2003.
- 3) Casanova J, Maciei R, Ferreira V, et al. : Borderline Ovarian Tumor during Pregnancy : A Case Report. *Case Rep Obstet Gynecol*, 160319, 2013.
- 4) Mancari R, Tomasi-Cont N, Sarno, et al. : Treatment options for pregnant women with ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 24 : 967-972, 2014.
- 5) Whitecar MP, Turner S, Higby MK, et al. : Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol*, 181 : 19-24, 1999.
- 6) Cordeiro CN, Gemignani ML : Gynecologic Malignancies in Pregnancy : Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv*, 72 : 184-193, 2017.
- 7) Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, et al. : Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features : results of a French multicenter study. *Ann Oncol*, 23 : 1481-1487, 2012.
- 8) Hoover K, Jenkins TR : Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 205 : 97-102, 2011.
- 9) Hakoun AM, AbouAl-Shaar I, Zaza KL et al. : Adnexal masses in pregnancy : An updated review. *Avicenna J Med*, 7 : 153-157, 2017.
- 10) Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, et al. : MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol*, 187 : 732-740, 2006.
- 11) Togashi K : Ovarian cancer : The clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol*, 13 : L87-104, 2003.
- 12) Ray JG, Vemeulen MJ, Bharatha A, et al. : Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA*, 316 : 952-961, 2016.
- 13) Yumi H : Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy : this statement was reviewed and approved by the Board of Governors of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), September 2007. It was prepared by the SAGES Guidelines Committee. *Surg Endosc*, 22 : 849-861, 2008.
- 14) Pearl J, Price R, Richardson W, et al. : Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy

- for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc*, 25 : 3479-3492, 2011.
- 15) Fatum M, Rojansky N : Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 56 : 50-59, 2001.
 - 16) 日本産科婦人科内視鏡学会 (編) : 産婦人科内視鏡手術ガイドライン 2013年版.
 - 17) Kwon H, Lee M, Park HS, et al. : Laparoscopic management is feasible for nonobstetric surgical disease in all trimesters of pregnancy, *Surg Endosc*, 32 : 2643-2649, 2018.
 - 18) KOO Y-J, Kim HJ, Lim KT, et al. : Laparotomy versus laparoscopy for the treatment of adnexal masses during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 52 : 34-38, 2012.
 - 19) Ngu SF, Cheung VY, Pun TC, et al. : Surgical management of adnexal masses in pregnancy. *JSLs*, 18 : 71-75, 2014.
 - 20) Liu YX, Zhang Y, Huang JF, et al. : Meta-analysis comparing the safety of laparoscopic and open surgical approaches for suspected adnexal mass during the second trimester. *Int J Gynecol Obstet*, 136 : 272-279, 2017.
 - 21) Trimble CL, Kosary C, Trimble EL, et al. : Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential, *Gynecol Oncol*, 86 : 34-37, 2002.
 - 22) Morice P, Uzan C, Gouy S, et al. : Gynaecological cancers in pregnancy, *Lancet*, 379 : 558-569, 2012.
 - 23) Veconcelos, de Sousa Mendes M : Conservative surgery in ovarian borderline tumours : a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*, 51 : 620-631, 2015.
 - 24) Desfeux P, Camatte S, Chatellier G, et al. : A Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol*, 98 : 390-395, 2005.
 - 25) Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, et al. : Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol*, 16 : 403-410, 2005.
 - 26) Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, et al. : Management of borderline ovarian tumors : results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*, 101 : 255-260, 2006.
 - 27) Maeno A, Vignail M, Chiari S, et al. : Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol*, 94 : 387-392, 2004.
 - 28) Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, et al. : Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*, 92 : 736-741, 2009.
 - 29) Telli E, Yalcin OT, Ozalp SS, et al. : Surgical intervention for adnexal masses during pregnancy. *BMJ Cas Rep*, 010234, 2013.
 - 30) Balthazar U, Steiner AZ, Gehrig PA, et al. : Management of a persistent adnexal mass in pregnancy : what is the ideal surgical approach? *J minim Invasive Gynecol*, 18 : 720-725, 2011.

【症例報告】

治療に難渋した卵巣成熟嚢胞性奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎の1例

村上 誠¹⁾, 松木 貴子¹⁾, 横井 夏子²⁾, 徳山 治¹⁾
温井 めぐみ³⁾, 岡崎 伸³⁾, 川脇 壽³⁾, 川村 直樹¹⁾

1) 大阪市立総合医療センター婦人科

2) 大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学（産科婦人科学）

3) 大阪市立総合医療センター 小児神経内科

（受付日 2018/10/25）

概要 抗NMDA受容体脳炎は、若年女性に好発する非ヘルペス性辺縁系脳炎の1つで卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎である。今回われわれは、診断と治療に難渋した卵巣成熟嚢胞性奇形腫に伴う抗NMDA受容体脳炎の症例を経験した。症例は14歳で、感冒症状の出現後に脳炎を発症し当院に紹介となった。MRIにて右傍卵巣嚢胞を認め、抗NMDA受容体抗体陽性と判明した後に腹腔鏡下右傍卵巣嚢腫摘出術を実施した。摘出標本には奇形腫の所見を認めなかった。意識障害の改善を認めず治療に難渋したが、初回手術4カ月後に撮像した骨盤MRIにて初回手術前のMRIでは認めなかった成熟嚢胞性奇形腫を疑う像が左卵巣に見られたため、腹腔鏡下左付属器摘出術を実施し病理診断は成熟嚢胞性奇形腫であった。手術後、徐々に意識状態は改善し術後37日目に退院となった。退院時には自力での車椅子移乗が可能で意思疎通も良好であった。退院後は外来において経過観察中で脳炎の再発は認めていない。若年女性の脳炎では抗NMDA受容体脳炎の可能性を念頭に置くことが必要であり、またサイズの小さな成熟嚢胞性奇形腫でも起こりうることから、病状の改善を認めない場合に頻回の画像検査を検討する必要があると考えられた。〔産婦の進歩71（1）：45-50，2019（平成31年2月）〕

キーワード：抗NMDA受容体脳炎，奇形腫，MRI

【CASE REPORT】

A difficult-to-treat case of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with an ovarian mature cystic teratoma

Makoto MURAKAMI¹⁾, Takako MATSUKI¹⁾, Natsuko YOKOI²⁾, Osamu TOKUYAMA¹⁾
Megumi NUKUI³⁾, Shin OKAZAKI³⁾, Hisashi KAWAWAKI³⁾ and Naoki KAWAMURA¹⁾

1) Department of Gynecology, Osaka City General Hospital

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

3) Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital

（Received 2018/10/25）

Abstract Anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is non-herpetic limbic encephalitis occurring primarily in young women. Here we report the case of anti-NMDA receptor encephalitis associated with a mature cystic ovarian teratoma, which was difficult to treatment. The patient was a 14-year-old female who developed encephalitis after the onset of symptoms of common cold. MRI showed right tubo-ovarian cyst. She was positive for anti-NMDA receptor antibody, and laparoscopic right tubo-ovarian cystectomy was performed. There were no histopathological findings of teratoma in the excised specimen. Her consciousness disorder did not improve, and her condition was resistant to treatment. Pelvic MRI performed four months after the initial surgery revealed a mass suspected to be a mature cystic teratoma in the left ovary, which was not observed on MRI performed before the initial surgery. Subsequently, laparoscopic left salpingo-oophorectomy was performed, and the pathological diagnosis was a mature cystic teratoma. Postoperatively, her consciousness level gradually improved, and she was discharged on postoperative day 37. She has been under outpatient observation since discharge, and no recurrence of encephalitis has been noted. Anti-

NMDA receptor encephalitis can be associated with a small-sized teratoma; therefore, detailed image inspection should be frequently repeated if the patient's condition does not improve after treatment. [Adv Obstet Gynecol, 71(1) : 45-50, 2019 (H31.2)]

Key words : anti-NMDA receptor encephalitis, teratoma, MRI

緒 言

抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は、2007年にDalmauらが提唱したNMDA受容体に対する抗体を血液および髄液中に認める自己免疫性脳炎であり、しばしば若年女性の卵巢奇形腫に合併することが報告されている¹⁾。微小な成熟嚢胞性奇形腫でも発症する報告があり、診断と治療に難渋することがある。今回われわれは脳炎発症時に成熟嚢胞性奇形腫の診断に至らず、治療経過中に卵巢成熟嚢胞性奇形腫を診断し良好な経過を得られた抗NMDA受容体脳炎の症例を経験したので報告する。

症 例

症例は14歳女性、既往歴と家族歴に特記事項はなく、初経12歳、未妊であった。発熱、頭痛の感冒症状を認め、3日後より記憶障害や見当識障害が出現したため前医を受診した。頭部MRIにて海馬周辺にT2強調画像高信号域を認め辺縁系脳炎の診断で入院となり、ステロイドパルス療法を開始した。入院4日目の時点で発熱が持続し見当識障害の改善を認めなかったため当院小児神経内科に転院となった。

当院に転院後、不随意運動が強く安静が保てなかったため、鎮静下に人工呼吸管理を開始し、アシクロビル400 mg/kg/日を5日間投与とステロイドパルス療法を3クール目まで行うも不随意運動が増加し、状態の改善を認めなかった。入院時の血清単純ヘルペスIgGおよびIgM検査は陰性、入院29日目、当院入院時の髄液検査 (cell based assay) にて抗NMDA受容体抗体陽性 (金沢医科大学にて外注検査、保険適応外) と判明し抗NMDA受容体脳炎と診断した。入院6日目に撮像した骨盤部造影CT (図1)、入院8日目に撮像した骨盤部造影MRI (図2) にて右傍卵巢嚢胞を認め当科に紹介となった。MRI上、子宮右側に36 mmの傍卵巢嚢胞を認めたが、

脂肪成分、毛髪塊、石灰化を疑う所見を認めなかった。MRIで評価できない微小な奇形腫の存在を念頭に置き、入院30日目に腹腔鏡補助下右傍卵巢嚢胞摘出術を実施した。恥骨より2横指上方で4 cmの横切開を加え腹腔内に至り、気腹後に臍窩、両側下腹部に5 mmトロッカーを挿入した。手術所見であるが左右卵巢、卵管に肉眼的異常所見は認めず右卵巢近傍に約4 cm大の嚢胞を認めた。体内で右傍卵巢嚢胞を摘出し回収袋に収納後、4 cm切開創より体外に回収した。摘出標本の嚢胞壁は立方状の異型性に乏しい上皮細胞で覆われており、脂肪組織および神経組織など奇形腫を示唆する所見はなく、paratubal cystと診断した。

以降ステロイドパルス療法、血漿交換療法、リッキシマブ投与を行い、入院41日目に呼吸器管理からは離脱したが劇的な意識状態の改善は認めなかった。入院150日目に再度骨盤部単純MRI (図3) を撮像したところ、初診時には認めなかった35 mm大の脂肪成分を伴う左卵巢嚢腫が指摘され再度当科紹介となり、入院156日目腹腔鏡下左付属器摘出術を実施した。臍窩に

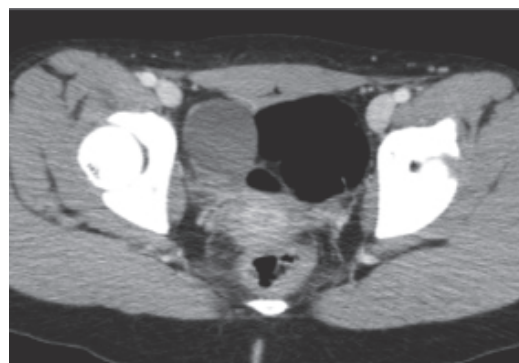


図1 骨盤部造影CT (入院6日目)
右付属器領域に最大径36 mmの嚢胞性病変を認めた。単房性で脂肪や石灰化など特異的な吸収値は示さず。

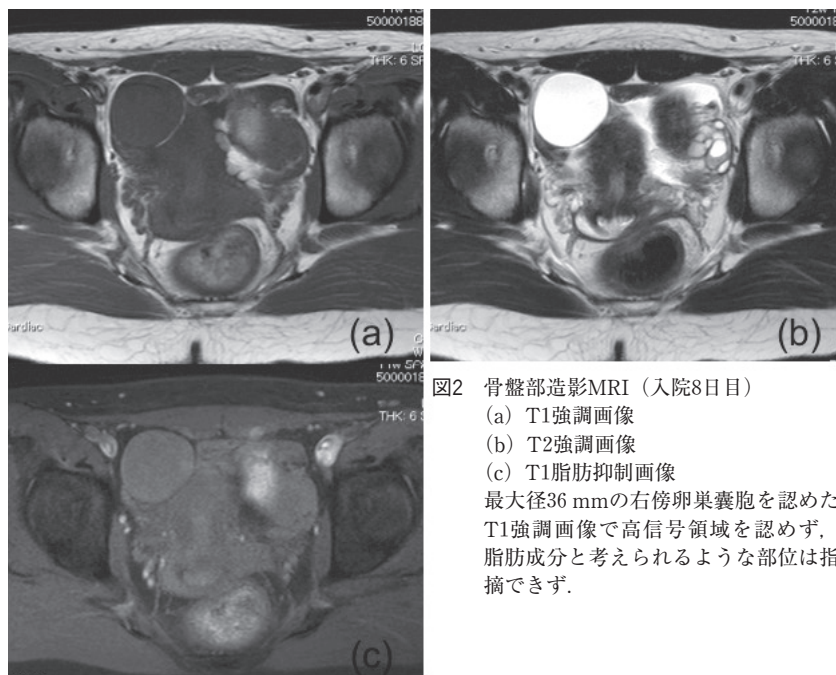


図2 骨盤部造影MRI（入院8日目）

- (a) T1強調画像
- (b) T2強調画像
- (c) T1脂肪抑制画像

最大径36 mmの右傍卵巣嚢胞を認めた。T1強調画像で高信号領域を認めず、脂肪成分と考えられるような部位は指摘できず。

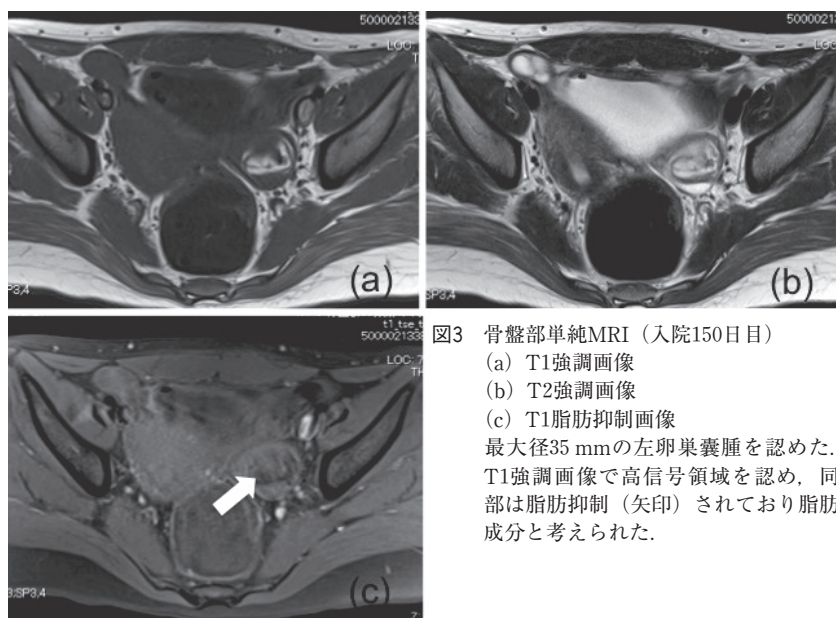


図3 骨盤部単純MRI（入院150日目）

- (a) T1強調画像
- (b) T2強調画像
- (c) T1脂肪抑制画像

最大径35 mmの左卵巣嚢腫を認めた。T1強調画像で高信号領域を認め、同部は脂肪抑制（矢印）されており脂肪成分と考えられた。

縦切開を加えopen法にて腹腔内に至り12 mmカメラポート，modified diamond法にて左右，正中下腹部に5 mmトロッカーを留置した。左卵巣が3 cm大に腫大しており，体内で左付属器

摘出術を行い回収袋に収納して体外に回収した。右付属器は正常大で特記すべき所見はなかった。左付属器腫瘍は組織学的に異型性の乏しい表皮や皮脂腺，毛包，汗腺，脂肪組織，グリア

組織、脈絡叢組織、骨および軟骨成分を含んでいた。未熟成分は認めず成熟嚢胞性奇形腫と診断した。

術後、徐々に意識状態が改善し、入院193日目（術後37日目）に退院となった。ADLは発症前まで回復し意思疎通も良好で高次脳機能障害（記憶障害）を認めるもののリハビリを継続し回復傾向にあり、術後3年経過時点で脳炎の再発なく外来にて経過観察中である。

考 察

本症例は、脳炎発症時より抗NMDA受容体脳炎が疑われたものの、当初の画像検査や腹腔鏡下手術では奇形腫の診断に至らず、脳炎の治療開始5カ月目の再MRI検査で左卵巣成熟嚢胞性奇形腫が診断され、同腫瘍摘出術にて症状の改善が認められた。

本疾患はNMDA受容体に対する抗体を血液および髄液中に認める自己免疫性脳炎であり、しばしば若年女性の卵巣奇形腫に合併することが報告されている。2013年にTitulaerらは35カ国200施設577症例の解析結果を報告しており、女性が468例（81%）を占めていた。発症年齢は8カ月～85歳（中央値21歳）で腫瘍合併率は女性において213例（46%）、男性において7例（6%）であった。腫瘍合併例においては卵巣奇形腫が94%を占めていた²⁾。本症例のように画像上は診断に至らないような微小な奇形腫の症例も加えらると腫瘍合併例は実際にはさらに頻度が高いと推測される。

本疾患の典型例においては、前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期、緩徐回復期の5期に分けて臨床症状を捉えることができる³⁾。前駆期には発熱や頭痛など感冒症状が先行することが多く、数日～2週間以内に不安、焦燥、興奮、幻覚などの精神症状や見当識障害が出現する。精神症状出現後3～11日で意識が急速に低下し始め、緊張病性混迷類似の無反応期に移行する。無反応期には開眼はしているものの自発運動や発語に乏しく外的刺激への反応が欠如する。同時期には自発呼吸が減弱し人工呼吸管理を要することも少なくない。不随意運動期になると口

部ジスキネジアや手指アテトイド運動が徐々に出現する。不随意運動がいったん消退し始めると意識状態も緩徐に改善し、認知機能も数カ月から数年かけて徐々に回復する⁴⁾。また2016年にGrausらは抗NMDA受容体脳炎の診断基準を示した^{5,6)}（表1）。本症例も脳炎発症時より典型的な抗NMDA受容体脳炎の臨床経過をたどっていたため、当院転院直後から本疾患を疑っていた。診断は血液、髄液中の抗NMDA受容体抗体の検出が重要であり、腫瘍合併例の報告が多いことから腹部CTもしくは骨盤MRIなどの画像診断も補助診断として用いる^{7,8)}。腫瘍合併例における適切な治療は早期の腫瘍摘出と免疫療法の併用である。免疫治療としては第一段階としてステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法を開始し、治療反応不良の場合には第二段階としてリツキシマブ、シクロホスファミドの使用を推奨している⁹⁾。免疫療法のみで寛解した報告もあるものの⁴⁾、脳炎発症後4カ月以内に手術で腫瘍切除を行った症例において予後良好で脳炎再発率が低かった¹⁰⁾との報告から、可能な限り早期に診断して治療介入することが望まれる。しかし、画像では明らかな奇形腫を疑うような卵巣腫瘍を認めず付属器摘出術を行った際に顕微鏡的卵巣奇形腫が同定された報告^{11,12)}もあり、嚢胞性病変が小さく画像上指摘されない場合や嚢胞性病変が成熟嚢胞性奇形腫と断定できない場合、治療方針の決定に苦慮する。本症例においても当初MRIやCT検査では、典型的な奇形腫の画像所見でなかったことから手術の決定には時間を要したが、免疫治療に反応不良で、画像上傍卵巣嚢胞を認めたことから微小な奇形腫の存在を念頭に置き、初回の腹腔鏡下手術を実施した。結果的に奇形腫の診断には至らず、リツキシマブの投与を行った後も症状の改善が得られず治療に難渋していたが初回手術から4カ月経過した時点で再度画像検索を行い左卵巣の奇形腫の診断に至った。後方視的に再度入院時のCTおよびMRIを確認した際にやはり奇形腫を疑う所見はなく、脳炎発症時には顕微鏡的卵巣奇形腫

表1 抗NMDA受容体脳炎の診断基準(久保田智康, 臨床精神薬理, 2017より引用)

Probable(ほぼ確定)

以下の3つの診断基準を全て満たす。

1. 以下の臨床症状6項目のうち少なくとも4項目を満たす症状が急性発症(3ヶ月以内)している。
 - ・異常行動(精神症状)あるいは認知機能障害
 - ・会話の障害(談話心迫, 発語低下, 緘黙)
 - ・けいれん発作
 - ・異常運動, ジスキネジア, 固縮, 異常姿勢
 - ・意識障害
 - ・自律神経障害あるいは中枢性低換気
 2. 少なくとも以下の1つの検査結果を満たす。
 - ・脳波異常(局所あるいはびまん性徐波, 基礎律動の乱れ, てんかん波, あるいはextreme delta brush)
 3. 適切な除外診断がされている(例: 単純ヘルペス性脳炎)。
- 上記臨床症状6項目のうち少なくとも3項目を満たし, かつ, 奇形腫を認める場合にも診断は可能である。

Definite(確定)

適切な除外診断の後, 上記臨床症状6項目のうち1項目異常を満たし, かつ, IgG抗GluN1抗体が陽性※。

※注: IgG抗GluN1抗体は髄液を用いて検査をすべきである。血清のみの場合は確認のための検査(培養神経細胞や組織を用いた免疫組織化学的検査)を行うべきである。

であった腫瘍が時間経過とともに増大し顕在化してきたものと考えられた。ただし, MRIについては5 mmスライスでの撮像であり, 本症例のように明らかな奇形腫を認めなかった場合には3 mmスライスでの再撮像を考慮するのも選択肢の1つであると考えられた。若年であることから妊孕性温存への配慮が必要であり安易な付属器摘出術は避けるべきであるが, 長期にわたる治療経過の影響で全身状態が不良であること, 2回目の手術であることなどから確実な治療効果を求め, 本症例においては腹腔鏡下片側付属器摘出術を選択した。本症例のように経過とともに奇形腫が顕在化することもあり, 免疫治療に反応不良な症例では画像検査による再検索が有効な場合がある。早期の腫瘍摘出が予後に影響する可能性があるため, 臨床経過から本疾患を疑った場合, 迅速かつ適切な臨床的対応が必要である。

結 語

抗NMDA受容体脳炎は腫瘍径の小さい奇形腫合併時でも生じうるため診断と治療に苦慮する場合があるが, 時間経過とともに卵巣腫瘍が顕在化してくる場合があるため, 病状の改善を認めない場合に画像検査による再検索は有効と考えられた。

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) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. : Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12 : 157-165, 2013.
- 3) 飯塚高浩: 抗NMDA受容体脳炎の臨床と病態. 臨神経, 48 : 920-922, 2008.
- 4) 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.
- 5) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. : A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 15 : 391-404, 2016.
- 6) 和久田智靖：抗NMDA受容体脳炎に見られる精神症状と不随意運動の治療アプローチ. 臨精薬理, 20 : 399-406, 2017.
- 7) 鈴木重明, 鈴木規宏：抗NMDA受容体脳炎の病態・診断・治療. ICUとCCU, 39 : 297-302, 2015.
- 8) 筒井 幸, 神林 崇, 田中恵子, 他：抗NMDA受容体脳炎の概念. 精神科, 28 : 488-491, 2016.
- 9) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 10 : 63-74, 2011.
- 10) 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.
- 11) 福岡寛子, 大八木知史, 宮本真由子, 他：術前には診断できなかった抗NMDA受容体脳炎の1例. 産婦の進歩, 69 : 37-44, 2017.
- 12) 山本槇平, 泉谷知明, 佐島和晃, 他：腹腔鏡下に微小な卵巣成熟嚢胞性奇形腫を切除し得た抗NMDA受容体脳炎の1例, 現代産婦人科, 64 : 119-123, 2015.

臨床の広場

卵巣癌に対する Bevacizumab の使用について

山内 真

大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学

はじめに

卵巣癌の初回化学療法は2004年のThe 3rd International Ovarian Cancer Consensus Conference以降、paclitaxelとcarboplatinの併用療法（TC療法）が現在の標準治療となっている。2013年11月に卵巣癌に対するBevacizumabの承認が取得されて以来臨床現場でも広く使用されている。Bevacizumabはマウス抗ヒトVEGF（Vascular Endothelial Growth Factor）モノクローナル抗体A4.6.1をもとに、遺伝子組換えにより作成したヒト化モノクローナル抗体で、ヒトVEGF（VEGF-A）の全てのアイソフォームに結合し、VEGFの生物活性を中和する。腫瘍から分泌されるVEGFと直接結合することで、VEGFがVEGF受容体へ結合するのを阻害する。その結果、腫瘍の血管新生は抑制されるとともに異常な腫瘍血管が正常化する。こうしたBevacizumabの腫瘍血管の正常化の作用として、既存の新生血管を退縮、新たな血管の新生を阻害、血管透過性の改善効果を通して抗腫瘍効果の増強、また持続的な腫瘍増殖を抑制する¹⁻⁷⁾。Bevacizumabは婦人科腫瘍領域における初めての分子標的薬であり、本邦では大腸癌、肺癌、乳癌などで承認されている。

初発卵巣癌

初回卵巣癌に対するTC療法へのBevacizumabの上乗せ効果を報告した第III相試験は、GOG-0218試験⁸⁾とICON7試験⁹⁾の2つがある。GOG-0218試験では、初発のIII/IV期の未治療進行上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者に対する初回化学療法として、TC療法のみ比べ、TC療法とBevacizumabを15 mg/kg（3週ごと）を同時併用し、その後Bevacizumab単剤維持療法を行うことで、PFS（Progression Free Survival）は6.0カ月延長した（12.0カ月vs.18.0カ月）。ICON7試験では、ハイリスク（明細胞癌／Grade3）のI/IIA期、またはIIB～IV期の上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者の初回化学療法として、TC療法のみ比べ、TC療法とBevacizumab 7.5 mg/kg（3週ごと）を同時併用し、その後Bevacizumab単剤継続投与を行うことで、PFSは1.7カ月延長した（17.3カ月vs. 19.0カ月）。いずれの試験も術前症例は含まれず、術後の症例に対するTC療法へのBevacizumabの上乗せ効果によるPFSの延長は認められたが、OSの延長は確認されなかった。維持療法に関してはGOG-0218試験では16サイクル、ICON7試験では12サイクル行われているが、現在行われている第III相試験のBOOST試験では、Bevacizumabの維持療

◆ Clinical view ◆

Bevacizumab for ovarian cancer

Makoto YAMAUCHI

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

法の期間を16サイクルから38サイクルにした比較試験が行われており、その有効性や安全性が検証されている。

再発卵巣癌

OCEANS試験¹⁰⁾では、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する化学療法として、gemcitabineとcarboplatinの併用療法（GC療法）のみに比べ、GC療法とBevacizumabを15 mg/kg（3週ごと）を同時併用し、その後Bevacizumab単剤維持療法を病勢進行まで継続することによりPFSを有意に改善し、さらに奏効率もGC療法よりGCとBevacizumab併用療法のほうが高率であった。AURELIA試験¹¹⁾では、前治療歴が2レジメン以下のプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法として、化学療法（paclitaxel, topotecan, PLD：pegylated liposomal doxorubicin）のみに比べ、化学療法とBevacizumabを15 mg/kg（3週ごと）を同時併用することによりPFSを有意に改善し、腹部や消化管の症状の改善や腹水コントロールの改善を認めた。いずれの試験もBevacizumabの上乗せ効果によるPFSの延長は認められたが、やはりOSの改善はみられなかった。

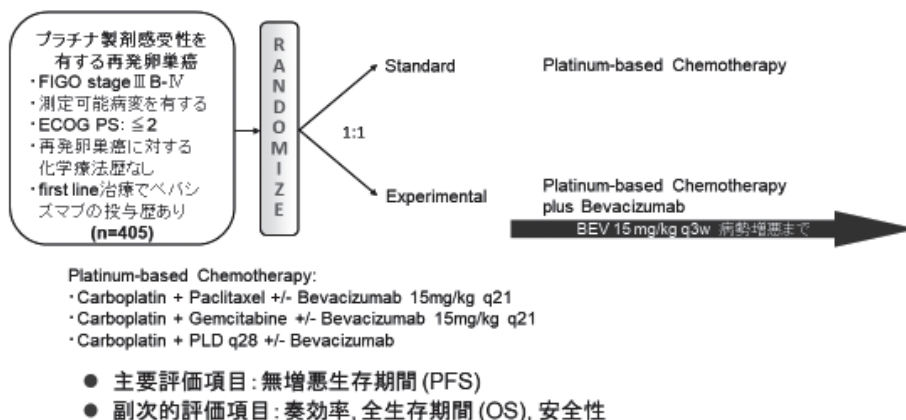
Bevacizumabに特徴的な有害事象

これまでの報告を見るとBevacizumabはPFSの延長をもたらす、卵巣癌に有効な薬剤といえるが、特徴的な有害事象として消化管穿孔、高血圧、蛋白尿、血栓塞栓症、創傷治癒遅延、出血、骨髄抑制などが報告されており、投与に際しては慎重な管理が求められる。また術後のBevacizumabの投与に関しては、創傷治癒遅延の可能性を考慮して手術後4週間の期間を空ける必要がある。またプラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対するBevacizumabを15 mg/kg（3週ごと）の単独投与を行った海外第II相試験（AVF2949g試験）では、前治療歴が2レジメンの症例と3レジメンの症例が比較されており、前治療歴が3レジメンの症例で消化管

穿孔が明らかに多く、消化管穿孔の発現率が11%（5/44）と他癌種と比べて高頻度に認められたため、試験は中止となった。GOG-0218試験においても腸閉塞の臨床症状や所見があり、点滴および中心静脈栄養が必要な患者、腹部・骨盤内を含む放射線療法の治療歴がある患者、Performance Statusが3または4の患者、重症の非治癒創傷・潰瘍のある患者、試験治療開始前28日以内の腹部の瘻孔・胃腸穿孔・腹腔内の膿瘍の既往歴のある患者、Bevacizumab投与開始前28日以内の大きな外科的手術・開腹生検・大きな外傷のある患者は除外基準として設定されていた。Bevacizumabを使用する際にはこれらの除外基準に留意し、とくに前治療歴の多い再発患者には慎重に検討する必要がある。

Bevacizumab beyond progression（BBP）

切除不能進行再発大腸癌では、ファーストライン治療でBevacizumabを含むレジメンを用いた後に病勢進行した場合、ファーストライン治療と異なるレジメンであるセカンドライン治療にBevacizumabを併用し継続投与するBBPの有効性は証明されており、Bevacizumabを含む1次化学療法の投与中、もしくは最終投与から3カ月以内に増悪した切除不能進行再発大腸癌患者を対象に、2次化学療法としてBevacizumabを併用し継続投与する群と併用しない群に分けて有用性を検証した試験で、Bevacizumabを併用しない場合に比べてOSが有意に延長した¹²⁾。再発卵巣癌においても2018 ASCO（American Society of Clinical Oncology）Annual Meetingの“Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line. The randomized phase 3 trial MITO16B - MaNGO OV2B - ENGOT OV17”でBBPに関して検討されている（図1）。ファーストライン治療でBevacizumabを含むレジメンを用いたプラチ



Presented By Sandro Pignata at 2018 ASCO Annual Meeting

図1 MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17: 試験デザイン

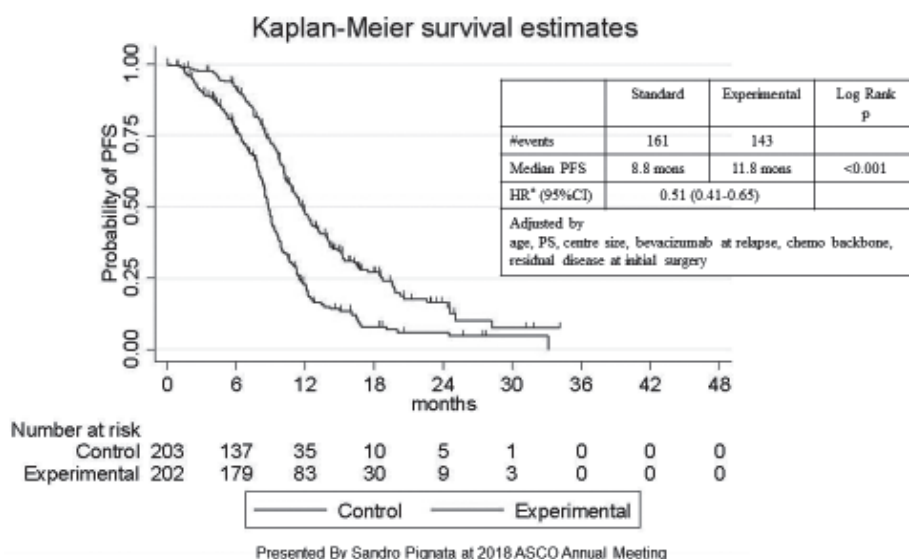


図2 PFS Investigator assessed (primary end-point)

ナ製剤感受性再発卵巣癌に対して、セカンドライン治療でもプラチナ製剤を含む多剤併用療法にBevacizumabを併用し継続投与することで、継続投与しない場合に比べてPFSは3.0カ月延長した (8.8カ月 vs. 11.8カ月) (図2)。

卵巣がん治療ガイドラインアップデート

卵巣がん治療ガイドライン2015年版の分子標的薬に関するCQ18「初回化学療法施行症例もしくは再発症例に対して、分子標的薬は推奨されるか？」のアップデートでは、以下の4つが推奨されている (図3)。①III/IV期症

CQ18

「初回化学療法施行症例もしくは再発症例に対して、分子標的薬は推奨されるか？」

- ①Ⅲ/Ⅳ期症例の初回薬物療法にプラチナ製剤を含む化学療法とBevacizumabの併用 + Bevacizumabの維持療法を行うことが奨められる(グレードB)。
②再発症例に対して、化学療法に加えてBevacizumabの併用・維持療法を行うことが奨められる(グレードB)。
③BRCA1/2遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にOlaparibの維持療法を行うことが奨められる(グレードB)。
④BRCA1/2遺伝子変異のない、あるいは、不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にOlaparibの維持療法を行うことを提案する(グレードC1)。

図3 卵巣がん治療ガイドラインCQ18

例の初回薬物療法にプラチナ製剤を含む化学療法とBevacizumabの併用 + Bevacizumabの維持療法を行うことが奨められる(グレードB)、②再発症例に対して、化学療法に加えてBevacizumabの併用・維持療法を行うことが奨められる(グレードB)、③BRCA1/2遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にOlaparibの維持療法を行うことが奨められる(グレードB)、④BRCA1/2遺伝子変異のない、あるいは不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にOlaparibの維持療法を行うことを提案する(グレードC1)。Bevacizumabの使用に関しては、アップデート前はグレードC1であったが、アップデート後はグレードBとされ、以前より重要な位置づけとなった。2018年1月に保険収載となったPARP阻害薬であるOlaparibの使用に関しては本邦の保険診療でBRCA1/2遺伝子変異を調べられないため、プラチナ製剤感受性再発症例に対する推奨グレードは実質C1とい

うことになる。現在行われている第Ⅲ相試験のPAOLA-1試験では、BRCA1/2変異の有無にかかわらず初発のⅢ/Ⅳ期の未治療進行上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌患者に対する初回化学療法後の維持療法としてBevacizumabとOlaparibの併用療法の有効性について検証を行っており、その結果次第では今後両薬剤を併用していくことも考えられる。

終わりに

Bevacizumabは卵巣癌患者のPFSの延長効果と、腹水や胸水などの体液貯留を減少させる効果があり、卵巣癌患者の治療に広く臨床で使用されている。さらに、ASCOで卵巣癌患者におけるBBPの効果が発表されたことを考慮すると、今以上にBevacizumabを使用する機会が増えることも予想される。Bevacizumabの特性を十分理解し、効果的にかつ安全に使用していくことが必要である。

参考文献

- 1) Baluk P, Hashizume H, McDonald DM : Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer.

- Curr Opin Genet Dev*, 15 : 102-111, 2005.
- 2) Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. : Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer. *Nat Med*, 10 : 145-147, 2004.
 - 3) O'Connor JP, Carano RA, Clamp AR, et al. : Quantifying antivasular effects of monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor: insights from imaging. *Clin Cancer Res*, 15 : 6674-6682, 2009.
 - 4) Mabuchi S, Terai Y, Morishige K, et al. : Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an in vivo ovarian cancer model. *Clin Cancer Res*, 14 : 7781-7789, 2008.
 - 5) Prager GW, Lackner EM, Krauth MT, et al. : Targeting of VEGF-dependent transendothelial migration of cancer cells by bevacizumab. *Mol Oncol*, 4 : 150-160, 2010.
 - 6) Yanagisawa M, Yoroze K, Kurasawa M, et al. : Bevacizumab improves the delivery and efficacy of paclitaxel. *Anti-Cancer Drugs*, 21 : 687-694, 2010.
 - 7) Dickson PV, Hamner JB, Sims TL, et al. : Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 13 : 3942-3950, 2007.
 - 8) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
 - 9) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2484-2496, 2011.
 - 10) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.
 - 11) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer : The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32 : 1302-1308, 2014.
 - 12) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. : Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14 : 29-37, 2013.

今日の問題

絨毛膜下血腫と早産・前期破水

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座婦人科学産科学 最上 晴太

1. 子宮内出血と早産

妊娠初期、中期の不正性器出血は早産のリスク因子となることが知られている。出血の一因である絨毛膜下血腫は子宮筋層と卵膜との間に生じる血液貯留であり、絨毛膜下血腫が存在すると、早産の発症は約1.4～2.3倍、前期破水は約1.6倍に増加するといわれている^{1,2)}。実際、脱落膜や卵膜へのヘモジデリン沈着がpreterm PROMの胎盤では多いことが知られている³⁾。これらより血液中に含まれる凝固因子が早産の病態形成にかかわることが推測される。

2. 血液凝固因子トロンビンと早産

血液凝固因子であるトロンビンは、血液中に最も多く含まれる凝固因子であり、フィブリノーゲンをフィブリンに活性化し、止血機構で重要な役割を果たす。一方、トロンビンは強力なセリンプロテアーゼであり、血液凝固だけではなく炎症、組織修復、発生、血管新生、癌の浸潤などに関与している⁴⁾。さらにトロンビン-アンチトロンビン複合体（TAT）は早産発症症例の母体血中で増加しており⁵⁾、われわれもトロンビン活性が早産発症例のヒト羊膜で約2倍増加していることを報告した⁶⁾。このように**トロンビンは早産の発症に関与**していることが示唆される。

3. トロンビンによる前期破水・

子宮平滑筋収縮のメカニズム

卵膜の強靭性は主に羊膜が担っており、羊膜中のコラーゲンが卵膜の強度を維持してい

る。羊膜細胞は羊水と接する上皮細胞と、その下層の間葉細胞により構成される。前期破水（preterm PROM）は卵膜中の羊膜が脆弱になることにより発症するが、これは羊膜局所のマトリックスメタロプロテナーゼ（Matrix metalloproteinases, MMPs）が活性化され、羊膜のコラーゲン分解が促進されることが病態の中心となっている。

コラーゲナーゼであるMMP1はコラーゲン細線維の3重らせん構造を分解する。分解されたコラーゲンはゼラチナーゼであるMMP2, MMP9によりさらに分解される。実際、preterm PROMの羊膜や羊水中ではこれらのMMPsが増加していることが報告されている⁷⁻⁹⁾。

一方、羊膜はプロスタグランジンE₂（PGE₂）産生を行う内分泌組織でもある。プロスタグランジン産生はその律速酵素であるcyclooxygenase type2（COX2）により制御されている。PGE₂は生理的には子宮頸管の熟化や子宮収縮を生じ、分娩発来に重要な役割を果たすが、PGE₂の早期の病的な上昇は早産を生じる。

われわれの研究では、ヒト初代羊膜細胞にトロンビンを投与すると、羊膜間葉細胞ではMMP1 mRNAおよび活性、MMP9 mRNA発現が有意に増加し、さらにCOX2 mRNAの上昇、培養上清中のPGE₂濃度も増加した⁶⁾。このことより、**トロンビンは羊膜間葉細胞において**

◆Current topic◆

Subchorionic hematoma induces preterm birth and preterm premature rupture of membrane

Haruta MOGAMI

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

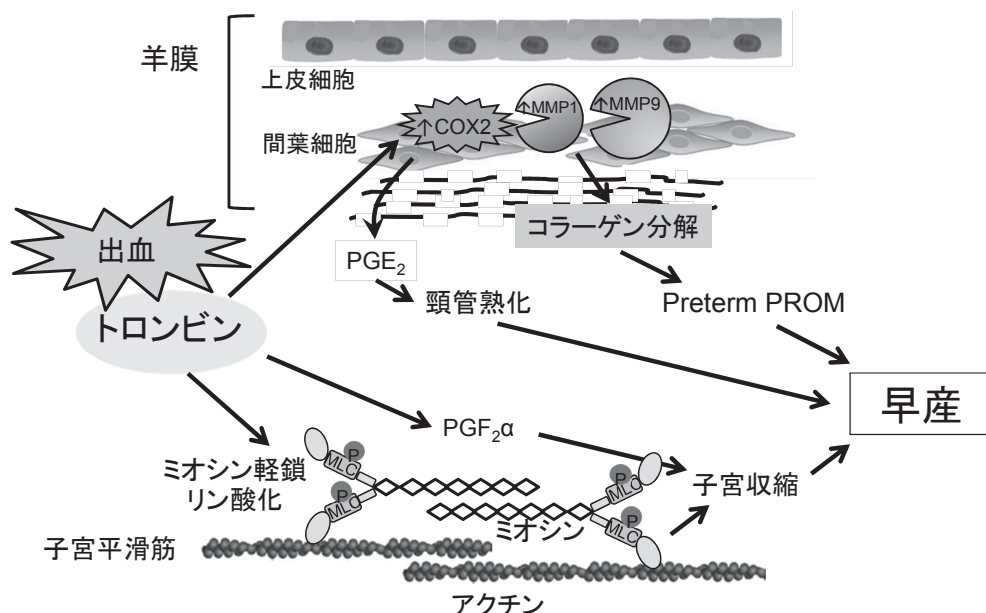


図1 子宮内出血→トロンビンによるpreterm PROMおよび早産の病態

MMPs産生の増加・活性化を促し、羊膜のコラーゲン分解、ひいてはpreterm PROMの発症に関与することを示唆する。またPGE₂産生を増加させ、早産時の子宮頸管の熟化や子宮収縮を引き起こすものと思われる。

さらにトロンビンの子宮筋収縮についても検討を行った。平滑筋収縮はアクチン—ミオシン蛋白によって生じるが、ミオシン軽鎖（MLC）のリン酸化によりミオシン蛋白が活性化され、筋収縮が生じる。そこで、ヒト初代子宮平滑筋細胞にトロンビンを投与すると、投与後すぐにMLCのリン酸化が始まり、強い子宮筋収縮が認められた（Nishimura et al, unpublished data）。さらに、トロンビンは子宮平滑筋でのCOX2 mRNAおよびPGF₂α産生を増加させた。

実際、妊娠マウスの卵膜下にトロンビンを局所投与し、*in vivo*における影響を観察するとトロンビン投与群では妊娠マウスが早産した⁶⁾。以上をまとめて図1に示す。このように、子宮内出血から生じるトロンビンは早産の病態発症に深くかかわっていると考えられる。

4. 絨毛膜下血腫による早産予防の可能性

現在までのところ絨毛膜下血腫に対しては、有効な予防・治療法は存在しない。われわれは、ヒト子宮平滑筋細胞において、プロゲステロンがトロンビンによるCOX2 mRNA産生を抑制し、平滑筋収縮を抑制することを確認している（Nishimura et al, unpublished data）。一方、Lockwoodらは、脱落膜細胞においてトロンビンはMMP3を約3倍増加させるが、メドロキシプロゲステロン酢酸（MPA）はその増加を完全に抑制することを示している¹⁰⁾。一方、プロゲステロンは、周知のように早産ハイリスク症例や切迫早産、また頸管長短縮症例などに有効であることが数多く報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。このようにプロゲステロンは出血（トロンビン）による子宮収縮や卵膜脆弱化を抑制できる可能性があり、今後の絨毛膜下血腫に対する今後の治療の1つの方向性を示していると思われる。

5. 終わりに

これまではpreterm PROM、早産発症のメカニズムとしては、上向性感染からの炎症という考え方が中心であった。一方、われわれは子

宮内出血による凝固因子による早産やpreterm PROMが相当数あるのではないかと考えている。妊娠初期に不正性器出血があり、絨毛膜下血腫を認めた症例は、早産のハイリスクであると認識する必要がある。また今後preterm PROM, 早産の予防・治療として、妊娠中の出血に対する治療、つまり血液凝固因子経路の活性化を遮断するような治療法が必要であると考えている。

参考文献

- 1) Nagy S, Bush M, Stone J, et al. : Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 102 : 94-100, 2003.
- 2) 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.
- 3) Salafia CM, López-Zeno JA, Sherer DM, et al. : Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol*, 173 : 1065-1070, 1995.
- 4) Coughlin SR : Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*, 407 : 258-264, 2000.
- 5) Elovitz MA, Baron J, Phillippe M, et al. : The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*, 185 : 1059-1063, 2001.
- 6) Mogami H, Keller PW, Shi H, et al. : Effect of thrombin on human amnion mesenchymal cells, mouse fetal membranes, and preterm birth. *J Biol Chem*, 289 : 13295-13307, 2014.
- 7) Athayde N, Edwin SS, Romero R, et al. : A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 179 : 1248-1253, 1998.
- 8) Draper D, McGregor J, Hall J, et al. : Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 173 : 1506-1512, 1995.
- 9) Maymon E, Romero R, Pacora P, et al. : Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 183 : 914-920, 2000.
- 10) Lockwood CJ, Murk W, Kayisli UA, et al. : Progesterin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 : 2164-2170, 2009.
- 11) da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, et al. : Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk : a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 188 : 419-424, 2003.
- 12) Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, et al. : Cervical length changes during preterm cervical ripening : effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol*, 196 : 453 e1-4 ; discussion 421, 2007.
- 13) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. : Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 348 : 2379-2385, 2003.
- 14) Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. : Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study) : a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 387 : 2106-2116, 2016.

②98 子宮内膜症の周産期合併症について

回答／吉元千陽

Q: 最近、子宮内膜症が周産期合併症に関連することがいわれています。具体的に注意を要する合併症について教えてください。

(奈良県 R. K.)

A: 従来、子宮内膜症は妊娠成立により病態が緩和するものと考えられてきましたが、最近はその存在が**妊娠成立後の周産期合併症にも関連するという疫学的研究が多数報告されています**。

2017年のシステマティックレビューでは、子宮内膜症合併妊娠において、早産 (OR 1.62; 95% CI, 1.32-2.01), 流産 (OR 1.75; 95% CI, 1.29-2.37), 前置胎盤 (OR 3.03; 95% CI, 1.50-6.13), SGA (OR 1.27; 95% CI, 1.03-1.57), 帝王切開率 (OR 1.57; 95% CI, 1.39-1.78) が有意に多く、妊娠高血圧や妊娠高血圧腎症は変わらないことが報告されました¹⁾。日本の前向きコホート研究では、子宮内膜症合併妊娠において、切迫早産 (OR 1.53; 95% CI, 1.16-2.03), 前置胎盤 (OR 6.42; 95% CI, 3.25-12.65), 常位胎盤早期剥離 (OR 3.45; 95% CI, 1.19-10.01) が有意に多いことが示されました²⁾。さらに、サブ解析の結果、ARTを除いた子宮内膜症合併妊娠において、前期破水

(OR 2.14; 95% CI, 1.03-4.45) と前置胎盤 (OR 3.37; 95% CI, 1.32-8.65) が有意に多いことが示されました。

これらの周産期合併症をきたすメカニズムは、子宮内膜のプロゲステロン抵抗性、PGE2・COX-2・IL8などの炎症性物質、異常な子宮収縮、子宮内膜における過剰なフリーラジカル、子宮内膜直下筋層 (junctional zone) の変化などと推測されています^{1,2)}。しかし、子宮内膜症合併妊娠患者において胎盤着床部位を生検した報告はないため、子宮胎盤循環系に何らかの変化が起こっている可能性は証明されていません。

妊娠中の卵巣子宮内膜症嚢胞はまれではありますが、自然破裂や感染を合併した例が報告されています³⁾。また、子宮内膜症に起因する慢性炎症、癒着、子宮内膜病変の脱落膜化による組織の浮腫や脆弱化に関連し、**妊娠中の腸管穿孔やspontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) をきたすことが指摘されています**。既報の腸管穿孔16例は、発症部位がS状結腸8例、虫垂4例、直腸2例、回腸1例、回盲部1例で、13例 (81.2%) が妊娠後期と出産直後に発症しています。全例生児を得ていますが、腎盂腎炎等と診断さ

れたり、初回開腹手術で診断されず再手術を行ったりしている例もあり、想定していないと診断が困難なことがあります。また、SHiPもまれな疾患ですが、既報の59例のうち33例 (55.9%) に子宮内膜症が存在し、その関連が指摘されています⁴⁾。59例中30例 (50.8%) は妊娠後期に発症し、24例 (40.7%) に胎児機能不全が起こり、14例 (23.7%) で子宮内胎児死亡や新生児死亡に至っているため、周産期予後の悪い疾患として念頭に置くべきでしょう。

参考文献

- 1) Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. : Endometriosis and obstetric complications : a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 108 : 667-672, 2017.
- 2) Harada T, Taniguchi F, Onishi K, et al. : Obstetrical complications in Woman with Endometriosis : A cohort study in Japan. *Plos One*, 11 : e0168476, 2016.
- 3) Leone RM, Ferrero S, Mangili, et al. : A systematic review on endometriosis during pregnancy : diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*, 22 : 70-103, 2016.
- 4) Lier MCI, Malik RF, Ket JCF, et al. : Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis-A systematic review of the recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 219 : 57-65, 2017.

会員質問コーナー Q&A

299 小児・若年がん患者に対する
妊孕性温存療法の実際

回答／堀江昭史

Q: 小児・若年がん患者の妊孕性温存がなぜ必要なのか。またその方法は？

(京都府 R. H.)

A: 女性において、20歳、30歳代の若年者におけるがん罹患率は乳がん、子宮頸がんが半数を占めるが、20歳未満、とくに小児期になると白血病、脳腫瘍、悪性リンパ腫が半数を占める。以前は完治することが難しかった小児・若年がんであるが、集学的治療（放射線療法、化学療法・骨髄移植）により80%以上の治癒率が見込めるまでに改善してきた。一方で、小児がんでは成長障害、臓器機能障害などの晩期合併症を認める。また生殖機能への影響も少なくない。若年がん患者においても同様に妊孕能喪失という合併症をはらんでいる。

妊孕能喪失とは治療により卵巣がダメージを受け、卵子が枯渇してしまう状態をいう。もともとある卵巣の予備能と抗がん剤および放射線の総量によって決まり、投与期間にはあまり影響を受けない。また、一度治療により障害を受けた卵巣はもとの状態まで回復することはない。その障害が強ければ、不可逆的なもの、すなわち早発閉経となる。このような背景の中、治療前の妊孕性温存療法について近

年注目されるようになってきた。

妊孕性温存療法において確実性の高い治療として、男性では精子凍結、女性では未受精卵子凍結（婚姻後は受精卵凍結も選択肢の1つ）、卵巣組織凍結がある。

未受精卵子凍結・受精卵凍結

本邦は生殖医療が非常に発展した国の1つである。卵子凍結については、体外受精技術を用いるため比較的ハードルが低い手技となる。初経発来後の女児から40歳ごろまでの生殖可能年齢の女性であれば対象となる。卵巣組織凍結における最も大きな問題は卵巣組織の再移植に伴い、がん細胞の移植の可能性をはらんでいることであるが、卵子凍結にはその危険性はない。比較的安全に行える手技である反面、調節卵巣刺激開始から採卵まで約2週間を要することによる原疾患の悪化の危険がある。また、妊娠率については体外受精治療が30~40%であるのに対して、未受精卵子凍結は10%前後とまだまだ改良の余地がある¹⁾。

卵巣組織凍結

卵巣組織凍結とは手術により片側の卵巣を摘出し、卵巣皮質部分を1 mm厚、5~10 mm大に細切し凍結保存し、将来的に妊娠を望んだ時点で対側の卵巣

もしくは卵管間膜に融解した卵巣を移植する方法である¹⁾。排卵誘発が技術的に困難な小児や時間的余裕のない若年女性にとっては卵巣組織凍結が唯一の選択肢となる。世界的には、がん寛解後に卵巣組織切片を融解移植することで、これまでに130例の出産例の報告がある²⁾。排卵刺激開始から採卵まで約2週間を要する卵子凍結とは異なり、卵巣組織切除後、早期にがん治療に臨むことができる。

一方、白血病などの血液疾患では摘出卵巣組織に悪性細胞が混入している可能性があるため、融解した卵巣組織をそのまま生体内に移植することは推奨されない³⁾。なお、本邦の血液疾患患者における寛解後の卵巣組織凍結については一部の限定された施設のみで行われている。

卵子凍結・卵巣組織凍結いずれの治療も患者にとっては自費診療となるため、がん治療以外にも高額な治療費が必要となる。現在、治療費助成を実施している地方自治体は数カ所に限られており、ますますの普及が待たれる。また、対象患者は小児や若年者である。がん告知を受けた直後に妊孕性温存療法についても説明を受けることとなるため、本人のみならずその両親も将来の妊孕性について限られた

時間のなかで正確に把握すること
とは難しい。小児・若年者の妊
孕性温存治療については医師の
みならず、看護師、カウンセラ
ーらとの連携やチーム医療体制
の拡充が重要である⁴⁾。

参考文献

- 1) Mature oocyte cryopreservation :
a guideline. Practice Commit-
tees of American Society for
Reproductive Medicine ; Society
for Assisted Reproductive
Technology. *Fertil Steril*, 99 :
37-43, 2013. ASRM committee
opinion.
- 2) Donnez J, Dolmans MM : Fertility
Preservation in Women. *N
Engl J Med*, 26 ; 377 : 1657-1665,
2017.
- 3) Dolmans MM, Marinescu C,
Saussoy P, et al. : Reimplanta-
tion of cryopreserved ovarian
tissue from patients with acute
lymphoblastic leukemia is po-
tentially unsafe. *Blood*, 21 ; 116 :
2908-2914, 2010.
- 4) 堀江昭史, 谷 洋彦, 北脇佳美,
他. : がん・生殖医療ネットワー
ク : 京都府における試み On-
cofertility Network : Trial in
Kyoto Prefecture. 日本がん・
生殖医療学会誌, 1 : 35-39, 2018.

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も掲載 (<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、編集委員会で承認され、所定の掲載料を支払ったものは受けつける。

2. 投稿内容

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

- ・投稿原稿の種類：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、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マニユアル” 森 崇英, 久保春海, 岡村 均編, p171-186, 永井書店, 大阪, 2002.

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

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

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

8. 学術集会記録および研究部会二次抄録投稿形式

1) 学術集会記録

a. 投稿論文の形式はシンポジウム座長が決定するが, 原則として原著ではなく, シンポジウム記録とする.

b. 一課題につき頁数は総計40頁(1頁約1600字)程度とする.

c. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

2) 研究部会二次抄録

a. 投稿形式は, 原則として二次抄録である.

b. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

3) 学術集会記録および研究部会二次抄録とも, 表題, 著者名, 所属を和文と英文の両方で表記する.

9. 短報作成

1) 本誌4頁(1頁約1600字)以内, 図表は1~2, 写真は1, 参考文献は5つ以内とする.

2) 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

10. 校正

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

11. 別冊

別冊の希望部数は著者校正の際に, 校正紙に朱書のこと.

12. 掲載料

投稿料, 掲載料は無料である. しかし, 下記に対しては実費を申し受ける.

1) 特別掲載は全額著者負担

2) 表組み, 写真版, 図・スケッチ, 原色版, 特別印刷などの費用

3) 本誌6頁以上の超過頁

4) 別冊代およびその郵送料(電子メールによるPDFファイル送信は無料)

5) 学術集会シンポジウム記録

各シンポジウムにつき5頁までは無料とし, 残り35頁分については, 上記2)と3)に基づいた計算額の2分の1を徴集する. なお, その負担者については学術集会長および座長が相談のうえ決定する.

6) 研究部会記録

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

これらの費用は論文が掲載されたときに徴集する.

13. 論文原稿の掲載順位, 体裁等について

これについては, 編集委員会に一任する.

14. 投稿規定の改変

投稿規定の改変は, そのつど編集委員会によって行う.

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

(注意事項)

- * 1 研究部会二次抄録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おりません.
- * 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ません。

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

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

平成31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	刊行月より約 2 カ月後予定
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	刊行月より約 2 カ月後予定
費用	1 論文ダウンロード 648 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



月経困難症治療剤

薬価基準収載



ルナベル[®]配合錠LD・ULD
LUNABELL[®] tablets LD・ULD

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

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」については製品添付文書をご参照ください。

ルナベル：ノーベルファーマ株式会社
登録商標



販売（資料請求先）
日本新薬株式会社
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

2014年9月作成B5

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
<http://www.beanstalksnow.co.jp/>

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



Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。 より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤
処方箋医薬品^(注)

薬価基準収載

ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg

ジエノゲスト・フィルムコーティング錠
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

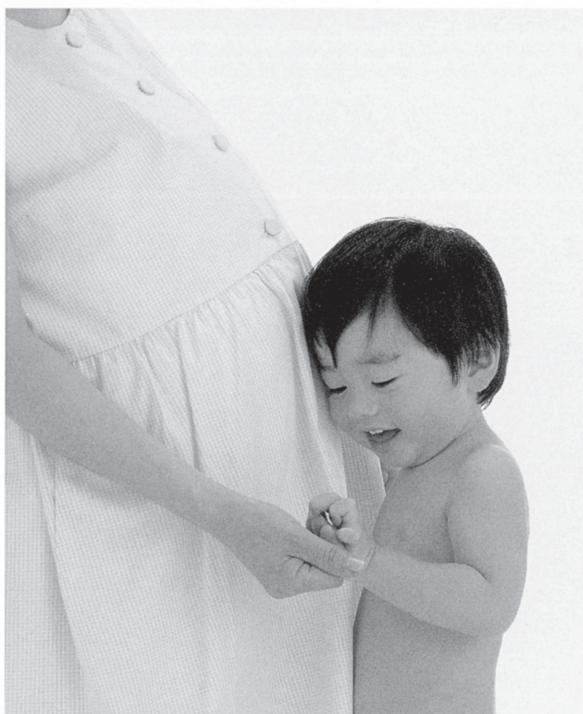
※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は
添付文書をご参照ください。

製造販売元
＜資料請求先＞



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)

2017年7月作成 (N8)



切迫流・早産治療剤

劇薬・処方箋医薬品^{注)}

ウテメリン[®]注50mg

UTEMERIN[®] injection 50mg 薬価基準収載

リトドリン塩酸塩注射液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

切迫流・早産治療剤

日本薬局方リトドリン塩酸塩錠

処方箋医薬品^{注)}

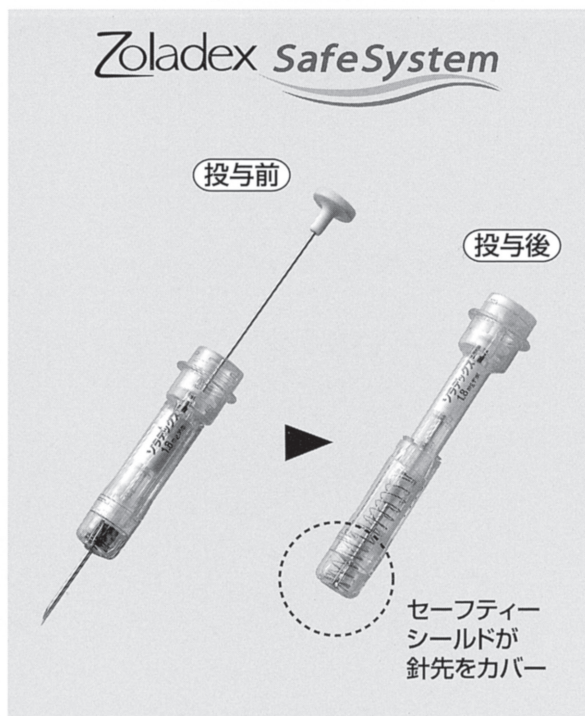
ウテメリン[®]錠5mg

UTEMERIN[®] Tab. 5mg 薬価基準収載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号



GnRHアゴニスト

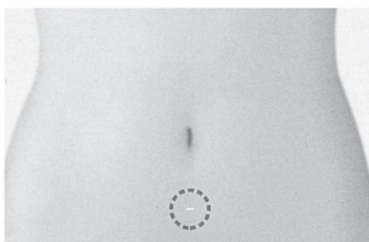
劇薬・処方箋医薬品^{注)}

ゾラデックス[®] 1.8mgデポ

Zoladex[®] 1.8mg depot 薬価基準収載

ゴセレリン酢酸塩デポ

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。



販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

※各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

資料請求先：くすり相談センター 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号 Tel. 03-3279-2304/フリーダイヤル 0120-007-622

キッセイ薬品ホームページ：http://www.kissei.co.jp/

UZ013HF
2015年2月作成



子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤

薬価基準収載

ヤーズフレックス® 配合錠

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠
処方箋医薬品[※] 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

YazFlex®

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品添付文書をご参照ください。

資料請求先

バイエル薬品株式会社

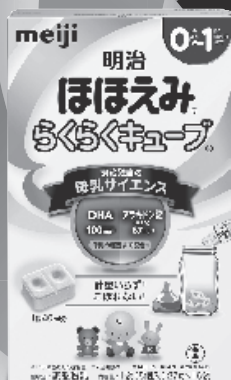
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://byl.bayer.co.jp/>

明日をもっとおいしく

meiji

明治独自の 母乳サイエンス



DHA アラキドン酸
(ARA)
100mg※1 67mg※1

母乳の範囲まで配合※2

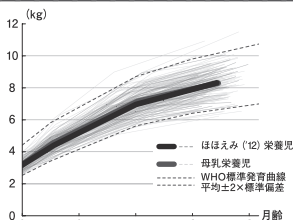


※1 100g 当たりの含有量 ※2 当社調べ

「明治ほほえみ」は母乳サイエンスから生まれた粉ミルクです

明治の こだわり 20万人以上の 赤ちゃんの発育調査

40年以上にわたり、
20万人以上の赤ちゃん
の発育を調査



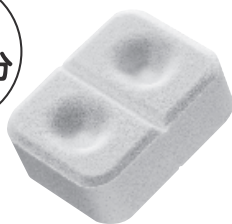
明治の こだわり 4,000人※3以上の 母乳の組成調査

日本全国4,000人以上の
ママから提供いただいた
母乳の成分組成を調査



●3回の調査延べ人数
1回目 1979年(1,700人)
2回目 1998～1999年(4,243人)
3回目 2012～2014年(405人)
※3 2回目の調査人数

1個
40ml分



計量いらす! こぼれない!

「明治ほほえみ」の栄養成分はそのままに、
いつでも、どこでも、だれでも、ミルク作りがカンタン!
忙しいママやミルク作りに慣れていないパパ、
じいじ、ばあばにも大人気です。



育児に役立つ情報がいっぱい!



ほほえみクラブは
プレママ&ママから
10年以上愛され続けている、
育児情報サイトです。

スマートフォン・
パソコンから

明治 ほほえみクラブ 検索

<http://www.meiji.co.jp/baby/club>



明治ほほえみクラブ公式LINEアカウント
@meiji-hohoemiclub

●LINEアプリで「ほほえみクラブ」を検索、「追加」●または、右のQRコードを読み取り、「追加」※ご利用にはLINEアプリ(ダウンロード無料)が必要です。



株式会社 明治