

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.70 No.3 2018

研 究

■原 著

当院の40歳以上の高齢妊娠での周産期合併症についての検討	小林 直子他	257
血清クレアチニン値上昇と術後尿管損傷の相関に関する後方視的検討	竹田満寿美他	263

■臨床研究

在胎30週未満の胎児発育不全児における予後不良に関連する因子の検討	内山美穂子他	270
-----------------------------------	--------	-----

■症例報告

手術不能再発顆粒膜細胞腫にホルモン療法が奏効した1例	池川 貴子他	278
卵巣癌に対する傍大動脈リンパ節郭清後の遅発性腰動脈出血	大須賀拓真他	284
当科にて治療を行った外陰部多発粉瘤の1例	笹ヶ迫奈々代他	291
腸閉塞を契機に発見されたparasitic leiomyomaの1例	三宅 龍太他	296
鼠径ヘルニアを伴った小児の正常卵巣茎捻転に対して、 腹腔鏡下で鼠径ヘルニア修復と卵巣固定術を行った1例	青木 稚人他	305
表腰椎穿刺後頭痛に引き続いて発症し、診断に苦慮した 可逆性後白質脳症症候群（PRES）の1例	前田 裕斗他	311
腹腔鏡補助下子宮筋腫・子宮腺筋症核出術後に生じた妊娠初期子宮破裂の1例	福岡 実他	317

臨 床

■臨床の広場

胎児治療：Fetus as a patient	遠藤 誠之	323
-------------------------	-------	-----

■今日の問題

若年がん女性における卵子・胚・卵巣組織凍結による 妊孕性温存の現状と課題	脇本 裕他	328
--------------------------------------	-------	-----

■会員質問コーナー

②94 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）について	回答／福田 武史	331
②95 Oncofertilityについて	回答／辻 勲	333

学 会

■会 告

学会賞公募 1／第139回学術集会 2／腫瘍研究部会 3／周産期研究部会 4／生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会 5／日本産婦人科医会委員会ワークショップ 6／関連学会・研究会のお知らせ 7／著作権ポリシーについて他 8／構成・原稿締切 9

■投稿規定他		335
--------	--	-----

第70巻3号(通巻381号)
2018年8月1日発行

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

定 価／1,700円(本体)＋税

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE
Medical Online

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

THE OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN

近 畿 産 科 婦 人 科 学 会

Adv Obstet Gynecol

産 婦 の 進 歩

■ORIGINAL

A retrospective review of pregnancy complications among patients aged 40 years or older ————— Naoko KOBAYASHI et al. 257

A retrospective analysis on the relationship between postoperative ureteral injury and post-operative serum creatinine values ————— Masumi TAKEDA et al. 263

■CLINICAL REPORT

Risk factors associated with poor outcome in growth-restricted fetuses born at less than 30 weeks of gestation ————— Mihoko UCHIYAMA et al. 270

■CASE REPORT

A case of unresectable recurrent granulosa cell tumor successfully treated using hormone therapy ————— Takako IKEGAWA et al. 278

Late-onset lumbar artery bleeding after para-aortic lymphadenectomy in ovarian cancer: A case report ————— Takuma OHSUGA et al. 284

Multiple epidermoid cysts of external genitalia: a case report ————— Nanayo SASAGASAKO et al. 291

A case of parasitic leiomyoma found by intestinal obstruction ————— Ryuta MIYAKE et al. 296

Repeating torsion of the ovarian pedicle complicated by inguinal hernia treated with laparoscopic oophoropexy and repair of inguinal hernia in a pediatric patient ————— Masato AOKI et al. 305

Posterior reversible encephalopathy syndrome in post-lumbar puncture headache in normotensive pregnancy ————— Yuto MAEDA et al. 311

Spontaneous uterine rupture in seven weeks gestation after laparoscopically assisted myomectomy ————— Minoru FUKUOKA et al. 317

～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

あすか製薬の 子宮内膜症関連医薬品

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

LH-RH^{注2)}誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤

リュプロレリン酢酸塩

注射用キット**1.88mg・3.75mg**「あすか」
(注射用リュプロレリン酢酸塩)

新発売

処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

子宮内膜症治療剤

ジェノゲスト錠1mg「KN」

(ジェノゲスト錠)

新発売

処方箋医薬品^{注1)}

薬価基準収載

子宮内膜症治療剤

ジェノゲストOD錠1mg「KN」

(ジェノゲスト口腔内崩壊錠)

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること
注2) LH-RH:黄体形成ホルモン放出ホルモン

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。



(資料請求先)

あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2017年6月

平成30年度学会賞候補論文公募に関する件

会則第30条に従い、近畿産科婦人科学会学会賞候補論文を公募します。

応募は自薦(共著者を含む)とします。応募される方は、オリジナル論文1部を同封の上、論文タイトル、候補者、ならびに推薦理由を400字以内に記載して、**2018年10月31日(水)(必着)**までに下記宛書留郵便にて郵送してください。

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

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

2018年8月1日

近畿産科婦人科学会会長 赤崎 正佳

第139回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内
(第2回予告)

第139回近畿産科婦人科学会学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。
多数のご参加をお願い申し上げます。

平成30年度近畿産科婦人科学会 会長 赤崎 正佳
学術集会会長 小林 浩

記

会 期：平成30年10月7日（日）

会 場：リーガロイヤルホテル大阪

〒530-0005 大阪市北区中之島 5-3-68

TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

連絡先：〒634-8522 橿原市四条町840

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

担当：川口 龍二

TEL：0744-22-3051

FAX：0744-22-6557

E-mail：kinsanpu139@naramed-u.ac.jp

第139回近畿産科婦人科学会学術集会
104回腫瘍研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人： 小林 浩
当番世話人：

記

会 期：平成30年10月7日（日）
会 場：リーガロイヤルホテル大阪
〒530-0005 大阪市北区中之島 5-3-68
TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

テーマ：「HBOC関連症例報告ならびに近畿地区におけるHBOC地域連携に向けての取り組み」

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）は、BRCA1/2の生殖細胞系列の変異に起因する乳癌および卵巣癌であり、その頻度は乳癌で3～5%（2,700～4,500人）、卵巣癌で10%（1,000人）と推定されております。すなわち、日常診療の中で医療従事者は多くのHBOC患者に遭遇しているはずですが、まだ十分に認識されていないのが現状です。このような現状から、わが国でもHBOCの全国登録事業や施設認定が始まりました。

今回の腫瘍研究部会では、HBOCをテーマに、症例報告、診療経験などについてひろく演題を募集するとともに、指定講演（演者指定）も同時に開催する予定です。本研究部会が、先生方の地域における今後の連携構築の参考になれば幸いです。

演題申込はすでに締め切りました。

腫瘍研究部会連絡先：〒634-8522 橿原市四条町840
奈良県立医科大学産科婦人科学教室
担当：川口 龍二
Tel：0744-22-3051
Fax：0744-23-6557
E-mail：kawaryu@naramed-u.ac.jp

第139回近畿産科婦人科学会学術集会
周産期研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：山田 秀人
当番世話人：藁谷深洋子

記

会 期：平成30年10月7日（日）
会 場：リーガロイヤルホテル大阪
〒530-0005 大阪市北区中之島 5-3-68
TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

テーマ：「産科急変時の対応～母体救命のために～」

演題申込はすでに締め切りました。

周産期研究部会連絡先：〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465
京都府立医科大学大学院女性生涯医科学
担当：藁谷 深洋子（わらたに みよこ）
Tel：075-251-5560
Fax：075-212-1265
E-mail：mwara@koto.kpu-m.ac.jp

第139回近畿産科婦人科学会学術集会
生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：柴原 浩章

当番世話人：北脇 城

記

会 期：平成30年10月7日（日）

会 場：リーガロイヤルホテル大阪

〒530-0005 大阪市北区中之島 5-3-68

TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

テーマ：「外来子宮鏡検査・手術」

演題申込はすでに締め切りました。

生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会連絡先：

〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465

京都府立医科大学大学院女性生涯医科学（産婦人科学教室）

担当：楠木 泉

TEL：075-251-5560

FAX：075-212-1265

E-mail：iksk@koto.kpu-m.ac.jp

**第139回近畿産科婦人科学会学術集会
日本産婦人科医会委員会ワークショップご案内
(第2回予告)**

日本産婦人科医会委員会研修部会 部会長：原田 直哉

記

会 期：平成30年10月7日（日）

会 場：リーガロイヤルホテル大阪

〒530-0005 大阪市北区中之島 5-3-68

TEL：06-6448-1121 FAX：06-6448-4414

講演内容（演題名は仮題，講演順未定，敬称略）：

座長：中井英勝（近畿大学）

山下 健（大和郡山病院）

産婦人科領域におけるロボット支援下手術の位置付け

堀江昭史（京都大学）

なぜ今シミュレーショントレーニングなのか

産科救急診療のガラパゴス化からの解放～J-CIMELSを中心に～

岡田十三（千船病院）

遺伝性乳癌卵巣癌症候群の診療体制の構築にむけた取り組み

川口龍二（奈良県立医科大学）

がん経験者のこれからを考える（領域講習申請予定）

（1）がん経験者の食事と運動

中井英勝（近畿大学）

（2）がん経験者の不妊治療

木村文則（滋賀医科大学）

連絡先：〒630-8305 奈良市東紀寺町1丁目50-1

市立奈良病院産婦人科

担当：原田 直哉

TEL：0742-24-1251

FAX：0742-22-2478

E-mail：harada@nara-jadecom.jp

【関連学会・研究会のお知らせ】

関西婦人科腫瘍・病理懇話会（第10回）のご案内

代表世話人：小西郁生
（京都大学／京都医療センター）

記

恒例となりました上記研究会を開催します。日頃の診療から得た貴重な経験を関西圏の先生方と共有し、婦人科臨床医学の専門知識・技術の向上と相互の交流を深めることを目的とします。ぜひ、奮ってご参加くださいますようお願いいたします。

会 期：平成30年12月1日（土）

会 場：京都大学大学院医学研究科附属総合解剖センター 予定

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学部構内

<http://www.cas.med.kyoto-u.ac.jp/access>

（第1部：鏡検） 午前11時～ 同センター2F

（第2部：症例討議） 午後1時30分～ 同センター1F

（第3部：特別講演） 午後5時～ 同センター1F

「卵巣癌治療シーズの探索」

熊本大学医学部産科婦人科教授 片渕秀隆 先生

（懇親会） 午後6時～ 芝蘭会館別館内レストラン「しらん」

〒606-8302 京都市左京区吉田牛の宮町11-1（京都大学医学部北隣）

<http://www.shirankai.or.jp/facilities/access/index.html>

（注：今回は10回記念の懇親会を開催します。また、会場は変更になる可能性があります。）

鏡検室にてプレパラートを自由閲覧した後に、討議室にて症例検討を行う形式とします。テーマは特に指定いたしません。下記アドレスにE-mailにて演題をお申し込みください。

申し込みの際には、演題名・演者名・施設名・持参プレパラート枚数をご明記の上、討議のポイントを含めて演題の要旨を抄録（600字以内）としてお送りくださいますようお願いいたします。（締切：平成30年10月26日）

参 加 費：2,000円

連 絡 先：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学医学部婦人科産科学教室内

関西婦人科腫瘍・病理懇話会事務局

E-mail：kyoto.obgyn@gmail.com

TEL：075-751-3269

FAX：075-761-3967

【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

〈第70・71巻〉

「産婦人科の進歩」誌 構成・原稿締切日等のご案内

	71巻1号(2月1日号) ・論文	2号(5月1日号) ・論文 ・春秋学術集会プログラム ム・抄録	3号(8月1日号) ・論文	70巻4号(9月15日号) ・前年度秋期学術集会講演記録(研究部会) ・秋期学術集会プログラム ム・抄録 ・学会賞論文公募 ・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	8月10日
投稿論文	8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				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	12月20日	3月20日	6月20日
学術集会 プログラム抄録		2月末日		6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、必要書類とともに送ってください。
 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カ月前までにご投稿ください。

【原 著】

当院の40歳以上の高齢妊娠での周産期合併症についての検討

小 林 直 子, 笠 松 敦, 黒 田 優 美, 吉 田 彩
榎 木 晋, 岡 田 英 孝

関西医科大学産科学・婦人科学講座

(受付日 2017/10/10)

概要【目的】近年, 生殖補助医療の発展等に伴い高齢妊娠は増加傾向にある。高齢妊娠では切迫早産や胎盤位置異常, 妊娠高血圧症候群など周産期合併症の発生頻度が高くなると指摘されており, 慎重な管理を要する。今回, 40歳以上の高齢妊娠の管理に際して注意すべき周産期合併症と妊娠成立方法, 初経産, 母体偶発合併症との関連性を検討した。【対象と方法】2006~2014年で妊娠22週以降に分娩した40歳以上の539症例と, 2013~2014年で妊娠22週以降に分娩した40歳未満の1117症例それぞれの周産期合併症を後方視的に抽出し, 40歳以上の妊婦で有意に高頻度となる合併症を同定し, さらにそれぞれの発生のリスク因子となる母体背景因子を明らかにしようとした。【結果】40歳以上の妊婦では40歳未満より有意に高頻度となる周産期合併症は妊娠34週未満の早産, 妊娠34週未満の前期破水, 胎児発育不全, 妊娠高血圧症候群, 胎盤位置異常, 産後多量出血であった。それらのなかで, 妊娠34週未満の早産や妊娠高血圧症候群では, 母体背景因子として糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病が独立したリスク因子であった。また, 妊娠34週未満の早産, 妊娠34週未満の前期破水, 胎児発育不全に関しては, 双胎妊娠が独立したリスク因子であった。胎盤位置異常は卵子提供が独立したリスク因子であり, 産後多量出血は卵子提供あるいは生殖補助医療による妊娠で有意に多かった。【結論】40歳以上の高齢妊娠では, 個々の母体背景に応じて起こり得る合併症を想定しながらハイリスク妊婦として慎重に扱うことで, 比較的安全に管理ができるのではないかと考える。妊娠成立方法や糖尿病などの基礎疾患の把握, 妊娠糖尿病の管理がとくに重要と考える。また今後妊娠を考える女性に対して, 高齢妊娠のリスクや背景因子に関して十分に情報を提供することが肝要である。〔産婦の進歩70 (3): 257-262, 2018 (平成30年8月)〕

キーワード: 40歳以上の高齢妊娠, 糖尿病, 卵子提供, 妊娠高血圧症候群, 産後多量出血

【ORIGINAL】

A retrospective review of pregnancy complications among patients aged 40 years or older

Naoko KOBAYASHI, Atsushi KASAMATSU, Yumi KURODA, Aya YOSHIDA
Susumu SAWARAGI and Hidetaka OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University

(Received 2017/10/10)

Abstract Recent advances in assisted reproductive technology (ART) have resulted in increasing number of advanced maternal age pregnancies. They have to be managed carefully, as were associated with increased rates of obstetrical complications, such as threatened premature labor, malposition of the placenta, and hypertensive disorder of pregnancy. The aim of this study was to reveal the incidence of obstetrical complications in advanced maternal age pregnancies involving patients aged ≥ 40 years and to clarify the correlation between obstetrical complications and the pregnancy established methods, parity, and maternal complications. [Subjects and Methods] We retrospectively reviewed the maternal and fetal information and obstetrical complications among 539 patients aged ≥ 40 years between 2006 and 2014, and 1117 patients aged < 40 years between 2013 and 2014, who delivered at ≥ 22 weeks of gestation. Incidence of obstetrical complications in patient aged ≥ 40 years were compared with those who aged < 40 years. Maternal background factors were analyzed that could increase the risk of obstetrical complications. [Result] Advanced maternal age preg-

nancy ≥ 40 years had higher rate of premature birth or premature rupture of membrane (PROM) at < 34 weeks of gestation, fetal growth restriction, hypertensive disorder of pregnancy, malposition of the placenta, and postpartum hemorrhage. Of these, premature birth at < 34 weeks of gestation and hypertensive disorder of pregnancy were significantly correlated with presence of diabetes/gestational diabetes. While premature birth or PROM at < 34 weeks of gestation, and fetal growth restriction were found to be common in multiple pregnancies. Malposition of the placenta was significantly more common in pregnancies achieved via egg donation, while postpartum hemorrhage was more common in pregnancies achieved via egg donation and ART. [Conclusion] Advanced maternal age pregnancies in patients aged ≥ 40 years can be relatively managed safely when carefully followed high-risk pregnancies while predicting possible complications in light of individual maternal background factors. It is particularly important to understand how the pregnancy was achieved, to determine if there are any underlying diseases such as diabetes, and to properly manage gestational diabetes. Awareness should also be raised regarding the risks of advanced maternal age pregnancy and background factors in patients planning to be conceived. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 257-262, 2018 (H30. 8)]

Key words : Advanced maternal age pregnancy at 40 years or older, diabetes, egg donation, hypertensive disorder of pregnancy, postpartum hemorrhage

緒 言

近年、女性の社会進出や晩婚化などの社会背景に加え、生殖補助医療技術の進歩によって高齢妊娠や高齢妊娠が増加傾向にある。事実、日本における母親の年齢も平成27年には35歳以上の妊娠が全体の約30%を占める¹⁾。高齢妊娠における周産期合併症として、早産や胎盤位置異常、妊娠高血圧症候群、糖尿病や高血圧合併、帝王切開率の増加が報告されている²⁾。総合周産期母子医療センターである当院での高齢妊娠による周産期合併症を明らかにし、その周産期合併症と母体背景因子の関連性を検討することにより、高齢妊娠のなかでも疾患別に管理するうえでの注意点を抽出するため解析検討を行った。

対象および方法

2006年4月～2014年3月の間、妊娠22週以降に分娩した40歳以上の539症例において、妊娠母体背景因子と妊娠転帰について後方視的に調査した。当院での40歳以上の分娩における各種合併症の発生頻度について、2013～2014年で妊娠22週以降に分娩した40歳未満の症例1117症例を対象に、帝王切開率、妊娠34週未満の早産、妊娠34週未満の前期破水、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、胎盤位置異常、常位胎盤早期剥離、胎児機能不全（吸引分娩や帝王切開術等、急速遂娩術を要したもの）、子宮内胎児死亡、産後

多量出血について検討した。統計学的解析はFisher's検定による単変量解析を行い、有意水準5%未満を有意差ありとした。これにより40歳以上の妊婦の周産期管理においてリスク因子となりえる周産期合併症を抽出した。

次に、抽出した周産期合併症（妊娠34週未満の早産、妊娠34週未満の前期破水、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、胎盤位置異常、産後多量出血）において、母体背景因子の有無による各周産期合併症の頻度、オッズ比を求めた。母体背景因子として超高齢（本検討では母体年齢を45歳以上と定義した）、初産、糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病、子宮筋腫合併妊娠、双胎妊娠、生殖補助医療による妊娠（卵子提供を除く、assisted reproductive technology, 以下ART）、卵子提供妊娠（egg donation, 以下ED）とした。統計学的解析は、単変量解析にはFisher's検定を用い、多変量解析にはステップワイズ法によるロジスティック回帰分析を用い、有意水準5%未満を有意差ありとした。

妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy, 以下HDP）は妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症、それぞれの重症、軽症を含むものとした。胎児発育不全（fetal growth restriction, 以下FGR）は胎児期に $-1.5SD$ 以下の推定体重と診断し、かつSGA（small for gestational age）であった児

とした。胎盤位置異常は前置胎盤または胎盤辺縁と内子宮口の最短距離が2 cm以内の低置胎盤（低置胎盤の分娩方法は帝王切開術とは限らない）とした。産後多量出血は産後の子宮収縮不良によるものとし、経陰分娩なら500 ml以上、帝王切開術なら1000 ml以上の出血とした。

結 果

当院にて2006年4月～2014年3月の間、妊娠22週以降に分娩した40歳以上の539症例の特性を分析した結果、ARTやED以外での妊娠は全体の70.50%（380例）、ARTによる妊娠は28.38%（153例）、EDによる妊娠は1.11%（6例）であった（表1）。帝王切開による分娩は250症例であり、全体の46.30%を占め、40歳未満と比較すると有意差をもって多い結果となった（ $p<0.05$ ）（表2）。

表1 当院における40歳以上の妊婦特性

ART：assisted reproductive technology

ED：egg donation

ART, ED 以外での妊娠成立	380 人(70.50%)
ART(ED を除く)	153 人(28.38%)
ED	6 人(1.11%)
平均出生体重	2777.3g
平均在胎週数	37.8 週

また、妊娠34週未満の早産、妊娠34週未満の前期破水、HDP、FGR、胎盤位置異常、常位胎盤早期剥離、胎児機能不全、子宮内胎児死亡、産後多量出血の周産期合併症において40歳以上と40歳未満で単変量解析した結果、妊娠34週未満の早産、妊娠34週未満の前期破水、HDP、FGR、胎盤位置異常、産後多量出血で有意差をもって40歳以上で多い結果となった（表2）。

次に単変量解析で40歳以上に有意に多かった周産期合併症において、どのような母体背景因子がリスクになるかを分析した。母体背景因子として超高齢、初産、糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病、子宮筋腫合併妊娠、双胎妊娠、ARTによる妊娠、EDによる妊娠を挙げた（表3）。多変量解析の結果、妊娠34週未満の早産では糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病においてオッズ比2.59と関連を認めた。また、双胎妊娠においてもオッズ比10.00と有意に早産と関連を認めた。妊娠34週未満の前期破水では双胎妊娠とオッズ比9.94と有意に関連を認めた。FGRでは双胎妊娠とオッズ比4.41と関連を認めた。HDPでは糖尿病合併妊娠と妊娠糖尿病においてオッズ比4.00と関連を認めた。胎盤位置異常はEDによる妊娠とオッズ比15.6と有意に関連を認め、産後多量出血はARTによる妊娠、EDによる妊娠とそ

表2 当院における40歳以上と40歳未満での帝王切開率の比較と周産期合併症の解析

HDP：hypertensive disorders of pregnancy

FGR：fetal growth restriction

		40 歳以上(539 症例)	
帝王切開率		250(46.30%)	$P<0.05$
周産期合併症	34 週未満の早産	54(10.01%)	$P<0.05$
	34 週未満の破水	26(4.82%)	$P<0.05$
	HDP	47(8.71%)	$P<0.05$
	FGR	38(7.05%)	$P<0.05$
	胎盤位置異常	40(7.42%)	$P<0.05$
	常位胎盤早期剥離	4(0.74%)	$P=0.11$
	胎児機能不全	56(10.38%)	$P=0.23$
	子宮内胎児死亡	9(1.66%)	$P=0.41$
	産後多量出血	26(4.82%)	$P<0.05$

表3 40歳以上の妊婦における周産期合併症と母体背景因子の解析

ART : assisted reproductive technology

ED : egg donation

HDP : hypertensive disorders of pregnancy

FGR : fetal growth restriction

妊娠34週未満の早産							
因子	有	無	Odd ratio(95% CI)	P-value	多変量解析後Odd ratio	P-value	
超高齢	5.6%(1/18)	10.2%(53/521)	0.519(0.068-3.981)	0.528	n.e.		
初産	9.2%(27/293)	11.0%(27/246)	0.823(0.469-1.445)	0.498	n.e.		
糖尿病	18.8%(6/32)	9.5%(48/507)	2.207(0.865-5.628)	0.097	2.596(1.009-6.678)	0.048	
子宮筋腫合併	12.5%(6/48)	9.8%(48/491)	1.318(0.533-3.262)	0.550	n.e.		
双胎妊娠	47.1%(8/17)	8.8%(46/522)	9.198(3.386-24.980)	0.000	10.000(3.658-27.340)	0.000	
ART	7.8%(12/153)	10.9%(42/386)	0.697(0.356-1.363)	0.292	n.e.		
ED	16.7%(1/6)	9.9%(53/533)	1.811(0.208-15.790)	0.591	n.e.		
妊娠34週未満の破水							
因子	有	無	Odd ratio(95% CI)	P-value	多変量解析後Odd ratio	P-value	
超高齢	5.6%(1/18)	4.8%(25/521)	1.167(0.149-9.123)	0.883	n.e.		
初産	5.5%(16/293)	4.1%(10/246)	1.363(0.607-3.061)	0.453	n.e.		
糖尿病	3.1%(1/32)	4.9%(25/507)	0.622(0.082-4.743)	0.647	n.e.		
子宮筋腫合併	2.1%(1/48)	5.1%(25/491)	0.397(0.053-2.993)	0.370	n.e.		
双胎妊娠	29.4%(5/17)	4.0%(21/522)	9.940(3.208-30.801)	0.000	9.940	0.000	
ART	6.5%(10/153)	4.1%(16/386)	1.617(0.717-3.647)	0.247	n.e.		
ED	16.7%(1/6)	4.7%(25/533)	4.064(0.457-36.104)	0.208	n.e.		
FGR							
因子	有	無	Odd ratio(95% CI)	P-value	多変量解析後Odd ratio	P-value	
超高齢	5.6%(1/18)	7.1%(37/521)	0.769(0.100-5.943)	0.802	n.e.		
初産	5.5%(16/293)	8.9%(22/246)	0.588(0.302-1.147)	0.119	n.e.		
糖尿病	3.1%(1/32)	7.3%(37/507)	0.410(0.054-3.087)	0.387	n.e.		
子宮筋腫合併	6.3%(3/48)	7.1%(35/491)	0.869(0.257-2.937)	0.821	n.e.		
双胎妊娠	23.5%(4/17)	6.5%(34/522)	4.416(1.366-14.277)	0.013	4.416	0.013	
ART	5.2%(8/153)	7.8%(30/386)	0.655(0.293-1.462)	0.301	n.e.		
ED	0.0%(0/6)	7.1%(38/533)	n.c.		n.e.		
HDP							
因子	有	無	Odd ratio(95% CI)	P-value	多変量解析後Odd ratio	P-value	
超高齢	5.6%(1/18)	8.8%(46/521)	0.607(0.079-4.668)	0.632	n.e.		
初産	9.9%(29/293)	7.3%(18/246)	1.391(0.753-2.572)	0.292	n.e.		
糖尿病	25.0%(8/32)	7.7%(39/507)	4.000(1.685-9.493)	0.002	4.000	0.002	
子宮筋腫合併	12.5%(6/48)	8.4%(41/491)	1.568(0.629-3.908)	0.334	n.e.		
双胎妊娠	17.6%(3/17)	8.4%(44/522)	2.328(0.644-8.411)	0.197	n.e.		
ART	8.5%(13/153)	8.8%(34/386)	0.961(0.493-1.876)	0.908	n.e.		
ED	16.7%(1/6)	8.6%(46/533)	2.117(0.242-18.512)	0.498	n.e.		
胎盤位置異常							
因子	有	無	Odd ratio(95% CI)	P-value	多変量解析後Odd ratio	P-value	
超高齢	16.7%(3/18)	6.1%(32/521)	3.056(0.841-11.104)	0.090	n.e.		
初産	7.8%(23/293)	4.9%(12/246)	1.661(0.809-3.411)	0.167	n.e.		
糖尿病	6.3%(2/32)	6.5%(33/507)	0.958(0.219-4.182)	0.954	n.e.		
子宮筋腫合併	8.3%(4/48)	6.3%(31/491)	1.349(0.455-3.997)	0.589	n.e.		
双胎妊娠	5.9%(1/17)	6.5%(34/522)	0.897(0.115-6.968)	0.917	n.e.		
ART	5.9%(9/153)	6.7%(26/386)	0.865(0.396-1.892)	0.717	n.e.		
ED	50.0%(3/6)	6.0%(32/533)	15.656(3.038-80.688)	0.001	15.656	0.001	
産後多量出血							
因子	有	無	Odd ratio(95% CI)	P-value	多変量解析後Odd ratio	P-value	
超高齢	22.2%(4/18)	4.2%(22/521)	6.481(1.971-21.311)	0.002	n.e.		
初産	6.1%(18/293)	3.3%(8/246)	1.947(0.832-4.559)	0.125	n.e.		
糖尿病	3.1%(1/32)	4.9%(25/507)	0.622(0.082-4.743)	0.647	n.e.		
子宮筋腫合併	4.2%(2/48)	4.9%(24/491)	0.846(0.194-3.693)	0.824	n.e.		
双胎妊娠	5.9%(1/17)	4.8%(25/522)	1.242(0.158-9.747)	0.836	n.e.		
ART	7.2%(11/153)	3.9%(15/386)	1.916(0.859-4.271)	0.112	2.376(1.025-5.507)	0.044	
ED	50.0%(3/6)	4.3%(23/533)	2.174(0.242-115.910)	0.000	30.667(5.600-167.943)	0.000	

れぞれオッズ比2.37, 30.66と関連を認める結果となった。多変量解析では有意差を認めないが、単変量解析では超高齢においてもオッズ比6.48と産後多量出血と関連を認めた。

考 察

本邦の40歳以上の高齢妊娠は2008年に2.6%だったものが、2016年に5.6%まで増加している¹⁾。当院においても2008年に5.2% (40人/761人) だったものが、2016年に15.5% (123人/794人) に増加している。全国平均よりも増加率が高いのは、当院がハイリスク症例を取り扱うことが多いことに関係していると思われる。このように高齢妊娠は増加しており、高齢妊娠に伴う周産期合併症を念頭に置くことが重要になってくる。

40歳以上と40歳未満での分娩方法解析の結果、40歳以上での帝王切開術率が46.3%と高値であった。このことは40歳以上での出産における周産期合併症と母体背景因子を解析した結果も併せると、早産やHDP、胎盤位置異常などの周産期合併症の増加により、帝王切開術率が増加している可能性が示唆された。また、遷延分娩や分娩停止などの分娩期での帝王切開術率が増えるとの報告もあるが³⁾、本検討では分娩期での帝王切開術率の検討は行っていない。

次にそれぞれの周産期合併症ごとのリスク因子の解析を行った。妊娠34週未満の早産は、糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病と双胎妊娠で多くみられた。糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病は後述するようにHDPとの関連があると思われ、血圧コントロール不良やHDPに伴う糖尿病腎症等の合併症、胎児機能不全による早産が増加すると考えられる。また、糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病による羊水過多も早産の一因と考えられる。

今回のわれわれの検討から、分娩時年齢と周産期合併症を考察してみる。40歳以上の高齢妊娠では、母体背景因子として糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病や双胎妊娠がある場合、妊娠34週未満の早産と関連を認めた。

これは、一般的に妊娠34週未満の早産が糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病や双胎妊娠と関連する

ことはいわれているが、40歳以上の高齢妊娠においても同様であった。また、双胎妊娠では一般的に早産、前期破水、FGRを合併しやすいことが知られている。高齢妊娠における本検討においても同様に、双胎妊娠と早産、前期破水、FGRは強く関連を認めるといえる。これらより、双胎妊娠における周産期合併症は分娩時年齢にかかわらず一般に提唱されているものと同様であると考えられる。

また、40歳以上の高齢妊娠ではHDPのリスクが増加するが、妊娠糖尿病を含む糖尿病合併妊娠の場合、そのリスクがさらに増加する。高齢妊娠の場合、糖尿病などの母体の内科的合併症を有する割合が高くなるために、HDPを合併するリスクがあることを認識するためにも、その発見は重要である。HDPの発生機序は、絨毛の脱落膜侵入時の内皮細胞remodelingが障害されることによる⁴⁾。糖尿病合併では内皮細胞remodelingが高度に障害される可能性を示唆した。また、HDPは全年齢層においては初産で2.35倍リスクが高くなるとされているが⁵⁾、本検討では初産で9.9%、経産で7.3%に発症、オッズ比は1.39であり有意差を認めなかった。

EDによる妊娠が胎盤位置異常と関連するという報告もあるように⁶⁾、本検討でも胎盤位置異常はEDによる妊娠に多く認めた。ED等の生殖補助医療の手技による着床部位の変化も一因と考えられた。胎盤位置異常を認めたEDによる妊娠の3症例のうち45歳以上の超高齢は1症例であった。超高齢において有意差は認めなかったが、オッズ比が3.05と胎盤位置異常が多い傾向を示した。これらはJacksonらが提唱している子宮内膜が年齢により障害を受けて比較的正常内膜が保たれている下方に着床しやすいという説や、動脈硬化などにより脱落膜層の血管構築が不十分となって代償性に胎盤が下方に発育するという説に一致していると考えられる⁷⁾。さらに、産後多量出血はARTやEDによる妊娠に多く認め、超高齢妊娠においても有意差は認めなかったが、オッズ比が6.48と多い傾向を示した。これは諸家の報告と同様であり、ART

による妊娠やEDによる妊娠に起因する可能性が示唆される。

結 論

40歳以上の高齢妊娠では、個々の母体背景因子に応じて、起こり得る合併症を想定しながらハイリスク妊婦として慎重管理すべきである。その際には、妊娠方法の把握、糖尿病などの基礎疾患を把握し、これらの病歴聴取、また妊娠糖尿病の管理など他科にまたがる管理が重要と考える。40歳以上では周産期合併症の頻度が増加する可能性を念頭に置きながら、母体背景を適切に評価し、周産期合併症に対して慎重な管理を行うことにより、他年齢層と同様に比較的安全な出産が可能である。さらに、今後妊娠を考える女性や家族に対して、高齢妊娠のリスクや背景因子に関して十分に情報を提供することが肝要である。

参考文献

- 1) 厚生労働省：平成27年 人口動態統計月報年数（概数）の概況 出生数の年次推移，母の年齢（5歳階級）別。 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai15/index.html>
- 2) Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al. : Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*, 105 : 983-990, 2005.
- 3) Main DM, Main EK, Moore DH 2nd : The relationship between maternal age and uterine dysfunction : a continuous effect throughout reproductive life. *Am J Obstet Gynecol*, 182 : 1312-1320, 2000.
- 4) Roberts JM, Cooper DW : Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*, 357 : 53-56, 2001.
- 5) Duckitt K, Harrington D : Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking : systematic review of controlled studies. *BMJ*, 330 : 565, 2005.
- 6) Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, et al. : Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*, 284 : 47-51, 2011.
- 7) Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. : Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization : a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 103 : 551-563, 2004.

【原 著】

血清クレアチニン値上昇と術後尿管損傷の相関に関する後方視的検討

竹田 満寿美, 三好 愛, 金尾 世里加, 直居 裕和
横井 猛

市立貝塚病院産婦人科

(受付日 2018/1/25)

概要【目的】婦人科手術において、術後尿管損傷は頻度の高いものの1つである。術後の血清クレアチニン (Cre) 値と尿管損傷については成書によれば、血清Cre値が0.8 mg/dl以上であれば術後尿管損傷を疑うべきであるとの記述があるが、術前後の血清Cre値の上昇と尿管損傷の関連性には言及されていない。今回われわれは、術前後の血清Cre値の上昇と尿管損傷に関して後方視的に検討した。**【方法】**平成25年1月1日～平成28年5月31日までの41カ月間に当院で実施した子宮全摘出術1107例に対し、病歴を基に後方視的に調査した。**【成績】**術後1日目に血清Cre値が上昇していた症例は1107例中198例、血清Cre値が上昇していなかった症例は909例であった。4例 (0.36%) に術後尿管損傷が認められ、その全例において、術後1日目の血清Cre値の上昇を認めた。術後1日目に血清Cre値が上昇していない症例においては、その後、尿管損傷を発症した症例は1例も認めなかった。術後尿管損傷における術後1日目の血清Cre値上昇の感度は100%、特異度は82%であった。**【結論】**術後1日目の血清Cre値が上昇していない場合、術後尿管損傷が発生する可能性は非常に低い。それに対し、術後1日目の血清Cre値が上昇している症例では術後尿管損傷合併の発生に注意する必要がある。[産婦の進歩70 (3) : 263-269, 2018 (平成30年8月)]

キーワード：血清クレアチニン値，術後尿管損傷，子宮摘出術

【ORIGINAL】

A retrospective analysis on the relationship between postoperative ureteral injury and post-operative serum creatinine values

Masumi TAKEDA, Ai MIYOSHI, Serika KANAO, Hirokazu NAOI
and Takeshi YOKOI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kaizuka City Hospital

(Received 2018/1/25)

Abstract Ureteral injury is one of the most common complications of gynecological surgery. In literature, it is reported that postoperative serum creatinine over 0.8 mg/dl may indicate ureteral injury. We hypothesized that any increase in postoperative day 1 creatinine levels are associated with ureteral injury. A retrospective chart review was conducted on patients who underwent a total hysterectomy at our hospital between January 2013 and June 2016, regardless of the preoperative diagnosis. Of the 1107 patients, the postoperative day 1 serum creatinine level was elevated in 198 patients. Of the 198 patients, four patients were diagnosed with ureteral injury following gynecologic operation. Conversely, the postoperative day 1 serum creatinine of 909 patients were either depressed or unchanged. None of these patients experienced ureteral injury after gynecologic operation. The increase of serum creatinine on postoperative day 1 indicates postoperative ureteral injuries, with 100% sensitivity and with 82% specificity. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 263-269, 2018 (H30.8)]

Key words : postoperative serum creatinine values, postoperative ureteral injury, total hysterectomy

緒 言

婦人科手術において、尿管損傷は術後合併症のうち最も頻度の高いものの1つである。血清クレアチニン (Cre) 値が著明に上昇していれば尿管損傷を疑うが、発生初期は軽微な上昇で見逃されることが多い。

成書によれば、術後の血清Cre値が 0.8 mg/dl 以上であれば、術後尿管損傷を疑うとの記述がある¹⁾。しかし、血清Cre値は個人差が幅広く、また、腎疾患合併などにより、術前から血清Cre値が 0.8 mg/dl を超えている患者も少なくない。そこで今回われわれは、術前後の血清Cre値の変化と尿管損傷に関して検討した。

方 法

平成25年1月～平成28年5月までの41カ月間に当科で実施した子宮全摘出術1107例に対し、診療録を基に後方視的に調査した。なお、対象疾患は良悪性問わず、術式は腹式、腔式、腹腔鏡下、腹腔鏡補助下を含めて調査した。対象症例には透析を要する重篤な腎疾患合併例は含まれないが、腎機能低下例も含まれる。

術前検査は原則として手術前3カ月以内に行っており、全例に術後1日目に採血を行った。術後2回目の採血は症例により採取日が異なるため、術後4日目以降1週間以内に行われた最初の採血を術後2回目採血と定義した。術前検査、術後1日目、術後2回目採血の血清Cre値を比較し、いずれの相関が術後尿管損傷の予測に最も適しているかを検討した。

術後尿管損傷の評価にはClavien-Dindo分類を用い²⁾、分類基準に従い、grade 3以上の治療的介入を要する合併症を対象とした。術中に生じた明らかな尿管損傷は除外し、また、初回退院時以降、観察中に生じた遅発合併症も含めて対象とした。診療録の調査による合併症の有無の調査は平成29年1月に施行し、術後観察期間是最短の症例でも7カ月以上(範囲7.1-47.9カ月)であった。

統計解析にはMedCalc Statistical Software (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium)を用いて行い、連続変数の比較にはMann-

Whitney U 検定を行い、カテゴリー変数の比較には、 χ^2 検定、あるいはFisherの直接確率検定を用いた。検査の感度、特異度の最適カットオフ値の解析のために、ROC曲線におけるYouden indexを算出した。

結 果

患者背景として、年齢中央値は48歳(範囲24-84)、BMI中央値は 22.8 kg/m^2 (範囲14.2-55.7)、術中出血量の中央値は200 ml(範囲0-4700)、術中尿量の中央値は200 ml(範囲10-2500)、術中輸液量の中央値は1400 ml(範囲340-8000)、術前血清Cre値の中央値は 0.58 mg/dl (範囲0.30-2.46)、手術時間中央値は154分(範囲55-806)であった。術後1日血清Cre値の中央値は 0.53 mg/dl (範囲0.25-2.31)へと変化し、術後2回目では、中央値で 0.58 mg/dl (範囲0.33-2.21)へと回復がみられ、これらの間には統計的に有意な変動を認めた($p < 0.001$)。術後1日目ー術前Cre値変化量は中央値で、 -0.06 mg/dl (範囲 $-0.53 - +0.63$)であり、術後2回目ー術前Cre値に比較して1日目では有意にCre値が低下していた($p < 0.001$)(表1)。

術後1日目ー術前Cre値変化量に関して、上昇例、不変または低下例に分けて検討したところ、Cre値上昇例では有意に術中輸液量が多く、出血量が多く、手術時間が長かった(それぞれ $p < 0.001$)。また、術中ドレーン挿入を比較すると、Cre値上昇例にはドレーン挿入例が有意に少なく($p < 0.001$)、ドレーン挿入はCre値上昇に抑制的に作用していた。侵襲の大きい時間を要する手術がCre値上昇の一因と考えられたが、他にCre値上昇例に特記する所見は認めなかった(表2)。

術後1日目に血清Cre値が上昇していた症例は1107例中198例、血清Cre値が上昇していなかった症例は909例であった。4例(0.36%)に術後尿管損傷が認められ、その全例において、術後1日目の血清Cre値の上昇を認めた。術後1日目に血清Cre値が上昇していない症例においては、その後、尿管損傷を発症した症例は1例も認めなかった(表3)。

表1 患者背景：中央値（範囲）

年齢（歳）	48（24, 84）	
BMI（kg/m ² ）	22.8（14.2, 55.7）	
術中出血量（ml）	200（0, 4700）	
術中尿量（ml）	200（10, 2500）	
術中輸液量（ml）	1400（340, 8000）	
手術時間（分）	154（55, 806）	
術式		
腹式単純摘出	540	
腹腔鏡下单純摘出	221	
腔式単純摘出	265	
広汎（準広汎）摘出	81	
術前血清 Cre 値（mg/dl）	0.58（0.30, 2.46）	p<0.001
術後1日血清 Cre 値（mg/dl）	0.53（0.25, 2.31）	
術後2回目 Cre 値（mg/dl）	0.58（0.33, 2.21）	
術後1日 - 術前 Cre 値変化量（mg/dl）	-0.06（-0.53, +0.63）	p<0.001
術後2回目 - 術前 Cre 値変化量（mg/dl）	±0.00（-0.48, +0.53）	

表2 術後1日目Cre値変化と手術因子の相関：中央値（範囲）

	上昇	不変または低下	p 値
n	198	909	
輸液量	1700（350, 8000）	1350（340, 6800）	<0.001
出血量	320（0, 4700）	170（0, 4700）	<0.001
術時間	183（67, 806）	151（55, 660）	<0.001
術中ドレーン挿入	59/198	508/909	<0.001

表3 術後1日目Cre値と術後尿管損傷の相関

		術後1日目 Cre 値		計
		上昇	不変または低下	
術後尿管損傷	あり	4	0	4
	無し	194	909	1103
		198	909	1107

感度 = 4/4 100%

特異度 = 909/1103 82%

陽性的中率 = 4/198 2%

陰性的中率 = 909/909 100%

術後尿管損傷における「術後1日目の血清Cre値の上昇」の感度は100%，特異度は82%であった。また，陽性的中率2%，陰性的中率100%であった（表3）。

198例のCre値上昇例において，術後尿路損傷の有無の間での相関をみたところ，術中輸液，出血量，術時間とも差異を認めないものの，Cre値の変化量は尿管損傷例で有意に大きい変化量を認めた（表4）。

尿管損傷が発生した4例のうち，術後2回目採血で血清Cre値がさらに上昇した症例は3例，残りの1例は低下を認めた。つまり，尿管損傷を認めた症例において，血清Cre値は上昇し続けるわけではなかった（表5）。

尿管損傷が発生した4例について以下に提示する。【症例1】47歳，G1P1。子宮腺筋症に対し，腹腔鏡下单純子宮全摘出術を行った。術後1日目にエコー検査で軽度の右腎盂拡張認めた。術後2日目に自制不可の右腰痛あり，エコーで右

水腎症1～2度を確認し，造影CT行った。造影CTでは水尿管はあるも膀胱まで追えるため術後変化として経過観察していたが，術後5日目に腎盂外溢流があり，DJ挿入となった。【症例2】73歳，G2P2。子宮体癌に対し，単純子宮全摘出術＋両側附属器摘出術＋骨盤内・傍大動脈リンパ節郭清術＋大網部分切除術を行った。術後エコーで軽度右腎盂拡張を認めたため，静脈性腎盂造影検査を行ったが，術後変化の範囲内として経過観察していた。術後30日目にCre 0.97 mg/dlに上昇あり，右腎盂拡張増悪，炎症反応上昇（WBC 12950/μg，CRP 16.68 mg/dl），発熱はないが尿管狭窄に伴う腎盂腎炎と判断し，術後抗がん剤治療の予定もあり，DJ挿入となった。【症例3】45歳，G0。子宮筋腫に対し，開腹単純子宮全摘出術を施行した。退院診察ではエコーでの水腎症チェックは行わず，退院後，腔断端より尿流出の自覚があり，術後15日目に受診した。その時，エコーで右水腎症

表4 術後1日目Cre値上昇例における術後尿管損傷例の有無との比較

	術後尿管損傷		p 値
	あり	なし	
n	4	194	
輸液量	2500 (1800, 3700)	1700 (350, 8000)	0.10
出血量	340 (100, 950)	320 (0, 4700)	0.96
術時間	225 (116, 334)	182 (67, 806)	0.68
Cre 値上昇量	+0.36 (0.08, 0.47)	+0.04 (0.01, 0.63)	0.003

表5 術後尿管損傷例の詳細

	血清中 Cre 値			術式	術後水腎症	発症	損傷	処置
	術前	1 日目	2 日目以降					
1	0.53	0.90	0.91	腹腔鏡下	軽度	術後 2 日，早発性腰痛	尿管狭窄	DJ 挿入
2	0.56	0.90	0.96	開腹	軽度	術後 30 日，遅発性炎症反応	尿管狭窄	DJ 挿入
3	0.64	1.11	1.17	開腹	検査なし	術後 15 日，遅発性尿流出	尿管腔瘻	腎瘻
4	0.49	0.57	0.55	広汎	なし	術後 8 日，早発性尿流出	尿管腔瘻	DJ 挿入

を認めた。同日、静脈性腎盂造影検査で右尿管から造影剤の漏出を確認し、術中尿管損傷と診断した。DJカテーテル挿入を試みるも、尿管損傷部位より腹腔内にカテーテルが出るため損傷部位より頭側にカテーテルが挿入できず、腎瘻造設となった。腎瘻増設より1カ月後尿管端々吻合を行った。【症例4】45歳，G4P2。子宮頸癌に対し広汎子宮全摘出術＋両側付属器摘出術＋骨盤内リンパ節郭清術を施行した。術後8日目にエコー検査で軽度右腎盂拡張認めるも、術後変化として経過観察していた。腔からのリンパ漏も継続していたが経過観察としていた。術後残存病変確認のCTを術後13日目に撮影した。軽度の右腎盂拡張を認めるも、尿管狭窄は認めなかった。その後adjuvant CCRT (TC) を6週間実施した。その退院1週間後に38度以上の発熱があったが受診せず、自宅で1週間待機していた。CCRT終了から2週間目の受診時に右水腎症の増悪認めたため、尿管狭窄に伴う腎盂腎炎と診断し、DJカテーテル挿入となった。

4例の術式、損傷の種類、初回退院時を基準にした早期、遅発性合併症の分類をみる限りでは、Cre値上昇に関連した特徴的な合併症経過

は見出しにくいと考えられた (表5)。

この結果より、われわれは、以下のどの値が術後尿管損傷の予測において最適な指標となるかROC曲線により検討した。①術後1日目採血と術前血清Cre値の差、②術後1日目血清Cre値についてYouden indexより最適カットオフ値を求めたところ、それぞれ術後尿管損傷を予測する検査としては、①感度100% (95%CI: 40-100%)、特異度95.4% (95%CI: 94-97%)、カットオフ値+0.07 mg/dl, AUC 0.988, ②感度75% (95%CI: 19-99%)、特異度98.8% (95%CI: 98-99%)、カットオフ値0.89 mg/dl, AUC 0.916であり、両者の比較において有意差は認めないもの ($p=0.277$)、術後1日目の血清Cre直接値に比して、術後1日目と術前血清Cre値の差が、高いAUCと感度を示し、術後尿管損傷を予測する指標となる可能性があると考えられた (図1)。

考 察

産婦人科手術において、尿管損傷は最も頻度の高い合併症のうちの1つであり、その頻度は1～2%とされており、75%が子宮全摘出術に関連して生じていると報告されている³⁾。

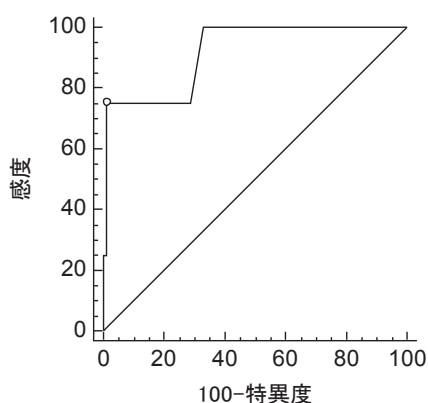
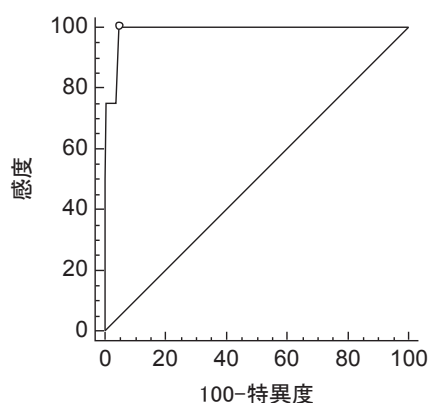


図1 ROC曲線による最適カットオフ値の検討

- ① 術後1日目－術前血清Cre値差におけるROC曲線
感度100% (95%CI: 40-100%)
特異度95.4% (95%CI: 94-97%)
カットオフ値+0.07 mg/dl, AUC 0.988

- ② 術後1日目血清Cre値におけるROC曲線
感度75% (95%CI: 19-99%)
特異度98.8% (95%CI: 98-99%)
カットオフ値0.89 mg/dl, AUC 0.916

①-②間でのROC曲線の対比較では有意差を認めず。 ($p=0.277$)

術後早期に尿管損傷の可能性を見いだすことができれば、早期の医学的介入を含め、患者のADLに与える影響を最小限にとどめることができる可能性が考えられる。

周術期には輸液が負荷されるため、通常であれば血清Cre値は輸液により希釈され、術後1日目の血清Cre値は術前に比べ低値となることがほとんどであると予想される。実際に今回われわれの検討においても、術後1日の血清Cre値の変化量は中央値-0.06と低下し（表1）、術後1日目の血清Cre値が上昇していない症例においては術後の尿管損傷は1例も認めていない（表3）。

一方、術後尿管損傷が判明した症例において診療録を検討すると、その全てで術後1日目の血清Cre値が術前の血清Cre値に比べ上昇していた（表5）。ただし、その上昇は軽微であり、正常範囲内であることがほとんどであった。もともと筋肉量が男性に比べて少ない女性では、血清Cre値が低く⁴⁾、上昇していても当科の症例のように正常値の範囲内であることから見逃されてしまうことも少なくない。

産科分野においては、反復帝王切開術時に膀胱損傷をきたした症例報告のなかで、手術後1日目に臨床的に異常所見はないが、血清Cre値の軽度上昇を認めたとある。これは尿が腹腔内に流出し、尿中クレアチニンが血管中に移行し血清Cre値を上昇させたものと考えられている。この報告内でも、腎不全を示すような血清Cre高値ではなくても尿管損傷の可能性を考えるべきであるとしている⁵⁾。

2002年にWalterらが、術前後の血清Cre値の比較と膀胱鏡を用いた前向き検討で、術後の尿管損傷を早期発見できる可能性があるとして報告しており⁶⁾、全ての症例において術後に膀胱鏡を行うことが望ましいが、手術24時間後に血清Cre値が0.2 mg/dl以上上昇していれば、尿管損傷を考える必要があると指摘している。ただし、彼らは対象症例を良性疾患と早期の子宮内膜癌に限定しており、心疾患および腎疾患を合併している患者を除いて検討している。

今回われわれは、診断、術式、合併症、既往症を考慮に入れず、術前後の血清Cre値の上昇のみで術後の尿管損傷を予測できるか否かを後方視的に検討した。Cre値は筋肉量によって左右されるが⁷⁾、今回は、個々人の術前後の血清Cre値の増減を用いて判断したため（図1）、BMIによる影響は相殺されていると考える。

わが国において、子宮全摘出術後1日目の採血はほとんどの施設で行われている。その検査結果で、術後尿管損傷の発生を予測することができるのは非常に有用であると考ええる。また、当院では透析治療を実施していないため、透析治療中の患者は含まれていないが、術前および術後の診断名、術式、術前の合併症や既往歴は考慮せずに適応できる指標であるため、幅広く簡便に臨床の現場で応用できると考える。

術後1日目に血清Cre値が上昇していれば、術後の尿管損傷の発生に注意する必要がある（図1）。今回、われわれの検討から算出したカットオフ値+0.07 mg/dlの値に対しては、高い特異度と信頼限界を示し、陰性例の排除には有効であると考えられるが、感度については信頼限界が40~100%と広く、閾値としての有効性、安定性についてはさらに検討が必要とは推察される（図1）。また、今回の尿管損傷合併症例4例においては、Cre値上昇にもかかわらず、3例は水腎症なしあるいは軽度で観察されており（表5）、またCre値上昇の陽性的中率2%（表3）、術後の尿管損傷の発生時期や種類も特徴がない（表5）ことを考慮すると、術後1日のCre値上昇が、合併症の早期治療、予後改善につながるか、Cre値上昇のみを示す症例に対して、どのような検査、治療の介入が望ましいかはさらなる検討の余地があると考えられた。

結 論

手術後1日目の血清Cre値が、術前の血清Cre値に比べ上昇していない場合、術後尿路管損傷が発生する可能性は非常に低い。それに対し、術後1日目に血清Cre値の上昇を認める場合は、術後尿管損傷合併の発生に注意する必要がある。

参考文献

- 1) Jones HW, Rock JA : Te Linde's Operative Gynecology. 10th edition, p966, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2008.
- 2) Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. : The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250 : 187-196, 2009.
- 3) Clarke-Pearson DL, Geller EJ : Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 121 : 654-673, 2013.
- 4) Vestergaard P, Leverett R : Constancy of urinary creatinine excretion. *J Lab Clin Med*, 51 : 211-218, 1958.
- 5) Ko PC, Lo TS, Ashok K : Urinary ascites with elevated blood creatinine following cesarean section indicating bladder injury. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 50 : 537-539, 2011.
- 6) Walter AJ, Magtibay PM, Morse AN, et al. : Perioperative changes in serum creatinine after gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 186 : 1315-1319, 2002.
- 7) Miller AT, Blyth CS : Estimation of lean body mass and body fat from basal oxygen consumption and creatinine excretion. *J Appl Physiol*, 5 : 73-78, 1952.

【臨床研究】

在胎30週未満の胎児発育不全児における予後不良に関連する因子の検討

内山 美穂子¹⁾, 谷村 憲司¹⁾, 白國 あかり¹⁾, 森 實 真由美¹⁾
出口 雅士¹⁾, 藤岡 一路²⁾, 森岡 一朗²⁾, 山田 秀人¹⁾

1) 神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

2) 同小児科

(受付日 2017/12/22)

概要 【目的】 妊娠30週未満で分娩となった胎児発育不全児 (fetal growth restriction ; FGR) において予後不良に関連する因子を明らかにすることを目的とした。【方法】 2011年3月から2015年12月までに当科で管理したFGRの単胎92人のうち、妊娠30週未満で分娩となった16人を解析対象とした。解析対象16人を予後良好群 (後遺症なし生存) 8人と予後不良群 (後遺症あり生存、または、子宮内胎児死亡、もしくは、新生児死亡) 8人の2群に分類し、臨床背景・所見を比較することによって、予後不良に関連する因子を後方視的に検討した。【成績】 予後良好群に比して予後不良群では、妊娠回数が少なく (中央値 [範囲]) (4 [1-6] 回 vs 2 [1-3] 回, $p < 0.05$), FGR診断時胎児推定体重のSD (standard deviation) 値が小さく ($-1.8 [-2.5 - 1.5]$ SD vs $-3.0 [-4.6 - 2.2]$ SD, $p < 0.05$), 高度の胎児血流異常ありの割合が高かった (13% vs 75%, $p < 0.05$)。また、FGRの原因・リスク因子として妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy ; HDP) が62.5%を占め、また、FGR診断後にHDPを発症した症例もあった。【結論】 今回の検討では、妊娠30週未満で分娩となったFGR児の予後不良に、妊娠回数が少ないこと、FGR診断時胎児推定体重のSD値低値、高度の胎児血流異常ありが関連していた。また、早期に発症したFGRはHDPと関連が深いことが示唆された。[産婦の進歩70 (3) : 270-277, 2018 (平成30年8月)]

キーワード : 胎児発育不全, 予後不良, 胎児血流異常, 胎児推定体重, 妊娠高血圧症候群

【CLINICAL REPORT】

Risk factors associated with poor outcome in growth-restricted fetuses born
at less than 30 weeks of gestation

Mihoko UCHIYAMA¹⁾, Kenji TANIMURA¹⁾, Akari SHIRAKUNI¹⁾, Mayumi MORIZANE¹⁾
Masashi DEGUCHI¹⁾, Kazumichi FUJIOKA²⁾, Ichiro MORIOKA²⁾ and Hideto YAMADA¹⁾

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

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

(Received 2017/12/22)

Abstract Objective: We aimed to evaluate the factors associated with poor outcome in growth-restricted fetuses born at less than 30 weeks of gestation (GW). **Patients and Methods:** This was a retrospective study including 92 fetuses with fetal growth restriction (FGR) who were born in our hospital between March 2011 and December 2015. Sixteen of the 92 FGR fetuses were born at less than 30 GW. The 16 FGR fetuses were divided into two groups according to the outcome: good (healthy) and poor (handicapped or dead). We investigated the differences in the clinical characteristics and findings between the two groups. **Results:** There were significant differences between these two groups in the number of gravidity (median [range], p -value) (good outcome group 4 [1-6] vs poor outcome group 2 [1-3], $p < 0.05$), standard deviation (SD) of estimated fetal body weight (EFBW) at a diagnosis of FGR ($-1.8 [-2.5 - 1.5]$ vs $-3.0 [-4.6 - 2.2]$, $p < 0.05$), the percentage of cases with highly abnormal findings in Doppler ultrasound (13% vs 75%, $p < 0.05$). In addition, ten of the 16 (62.5%) pregnant women who had FGR fetuses born at less than 30 GW had hypertensive disorders of pregnancy (HDP), and, some women who were pregnant with FGR fetuses developed HDP after diagnosis of FGR. **Conclusions:** In this study, the small number of gravidity, low SD of EFBW at a diagnosis of

FGR, and the presence of highly abnormal findings in Doppler ultrasound were associated with poor outcome among the FGR fetuses who were born at less than 30 GW. It was suggested that early-onset FGR was associated with HDP. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 270-277, 2018 (H30.8)]

Key words : fetal growth restriction, poor outcome, abnormal findings in Doppler ultrasound, estimated fetal body weight, hypertensive disorders of pregnancy

緒 言

近年、日本における超低出生体重児を含めた新生児の生存率および長期予後は周産期医療の進歩により著しく向上しているが、胎児発育不全 (fetal growth restriction ; FGR) 症例においては予後不良例が依然として多い。とくに、妊娠32週未満に発症するFGRはEarly onset typeと呼ばれ、FGRの20~30%を占め、重度の胎盤機能不全、児の低酸素症や重度障害、子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death ; IUFD) と関連し、予後不良とされる^{1,3)}。それに対し、妊娠32週以降に発症するFGRはLate onset typeと呼ばれ、FGRの70~80%を占めており、超音波パルスドプラによる胎児血流異常を伴うことも少なく、予後良好例が多い^{1,4)}。

FGRは、本邦では胎児推定体重 (estimated fetal body weight ; EFW) 基準値の-1.5 SD (standard deviation) 以下を目安とすると定義されており、羊水量、腹囲などの測定値やその経時的変化を加味してFGRを診断、管理することが推奨されている⁵⁾。FGRの管理においては、胎内環境の悪化によるIUFDのリスクに注意する必要があるが、IUFD回避のための早産は、児の未熟性に起因する新生児死亡や神経学的後遺症につながる可能性がある。FGRの発症原因は多岐にわたるため、予後不良に関連する因子にも一定の見解はない。

今回、臨床現場でとくに予後が問題となる、妊娠30週未満で分娩となったFGR児の予後不良に関連する因子を後方視的検討により明らかにすることを目的として臨床研究を行った。

方 法

産婦人科専門医による胎児超音波計測により1回以上、EFWが週数における基準値の-1.5SD以下であった場合をFGRとした。2011

年3月から2015年12月までに当科で管理、分娩したFGRの単胎92人について、臨床背景、FGRの原因・リスク因子、FGR診断時期、超音波パルスドプラによる高度の胎児血流異常の有無、分娩週数、児体重などを診療録から調べた。なお、高度の胎児血流異常とは、臍動脈 (umbilical artery ; UmA) の逆流・途絶、または、静脈管 (ductus venosus ; DV) のPulsatility Index (PI) >95パーセントタイル、または、DVの逆流・途絶と定義した。

本研究期間において、FGR単胎92人のうち、妊娠30週以降に分娩となった76人において、致死的先天異常のために新生児死亡した2人 (18トリソミー, alobar型全前脳胞症) を除く74人全例がintact survivalであった。そこで、児の未熟性が予後に影響しやすい妊娠30週未満という時期に分娩となったFGR単胎16人を解析対象として、児の予後不良に関連する因子を検討した。解析対象16人を、児の予後別に予後良好群 (後遺症なし生存) 8人と予後不良群 (後遺症あり生存、または、IUFD、もしくは、新生児死亡) 8人の2群に分類した。なお、本検討における後遺症の定義は、①てんかん、②脳性麻痺 (修正1.5歳時に麻痺のために独歩不可能な状態)、③在宅酸素療法を要する、④失明 (硝子体手術施行例)、⑤精神発達遅滞 (修正1.5歳時、または、3歳時の新版K式発達検査による全領域発達指数70未満) とした。予後良好群と予後不良群における臨床背景、臨床所見を比較することにより、在胎30週未満のFGR児の予後不良に関連する因子を後方視的に調べた。また、分娩時所見、児所見も同様に比較検討した。

予後良好群と予後不良群の2群間の比較には、Mann-WhitneyのU検定、Fisherの直接確率検定、または、 χ^2 検定を用い、 p 値<0.05を有意とした。

全ての統計解析にはBellCurve for Excel (SSRI, Tokyo, Japan) を使用した。

結 果

2011年3月から2015年12月までに当科で管理、分娩したFGRの単胎92人の分娩週数と児体重の分布を図1に示す。予後不良例は10例であったが、分娩週数30週以上の2症例は致死性先天異常症例で、これらを除くと全例が分娩週数30週未満であった。一方、対象92例のうち、分娩時に実際にはlight for dateでなかった症例が15例(16.3%)含まれていた。これは、産婦人科専門医による胎児超音波計測により1回以上、EFBWが週数における基準値の $-1.5SD$ 以下であった症例を対象としたために、初回診断時はEFBWが $-1.5SD$ 以下であったが、その後の経過中に正常範囲となった症例や胎児超音波計測が不正確であった症例が含まれていたことが原因と考えられる。

次に、全対象92人の臨床背景・所見を表1に、

分娩時所見と児所見を表2に示す。また、全対象92人におけるFGRの原因・リスク因子の内訳を表3に示す。母体因子が大多数の53人(57.6%)で、その内訳としては、妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders of pregnancy: HDP)が26人と最も多かった。それ以外は、付属物因子8人(8.7%)、胎児因子7人(7.6%)、原因不明24人(26.1%)であった。

全対象92人のうち、10人(10.9%)が予後不良症例で、その臨床的特徴を表4に示す。10人のうち6人(60%)が母体因子によるFGRで、HDP 4人(IUFD2人、後遺症あり2人)、抗リン脂質抗体陽性かつプロテインS低下症1人(新生児死亡)、甲状腺機能亢進症1人(後遺症あり)であった。一方、10人中2人(20%)は付属物因子によるFGRで、いずれも巨大胎盤血腫の症例(IUFD1人、新生児死亡1人)であった。残る2人(20%)は胎児因子によるFGRで、18トリソミー1人(新生児死亡)とalobar型全前

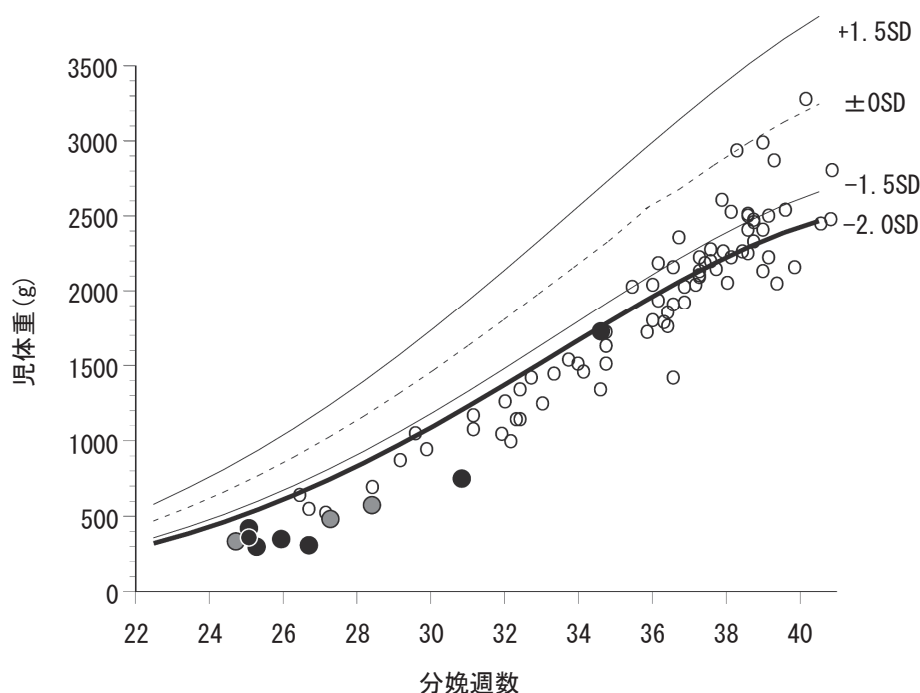


図1 本研究期間中に管理したFGR児92人の分娩週数と児体重の分布
FGR児92人の分娩週数と児体重の分布を示した。白色丸は後遺症なし生存例、灰色丸は後遺症あり生存例、黒色丸は子宮内胎児死亡、または、新生児死亡例を示す。

脳胞症1人（新生児死亡）の致死性先天異常症例であった。また、FGR診断時にはHDPではなかったが、後に重症HDPやHELLP症候群を発症したことが分娩理由になった症例が10人中4人存在し、そのうち2例は30週未満の分娩例で、次に示す表5、6に含まれる。

全対象92人の中で妊娠30週未満に分娩となっ

た解析対象は16人（17.4%）であり、予後良好群8人と予後不良群8人（IUFD3人、新生児死亡2人、後遺症あり3人）だった。予後良好群と予後不良群の臨床背景と所見の比較を表5に示す。予後良好群に比して予後不良群では妊娠回数（中央値〔範囲〕）（4〔1-6〕回 vs 2〔1-3〕回、 $p<0.05$ ）、FGR診断時EFBWのSD

表1 全対象92人における臨床背景・所見
高度の胎児血流異常ありの項目についてはパーセンテージ（症例数）で表記し、その他の項目については中央値〔範囲〕で表記した。

	全例 (n=92)
分娩時年齢(歳)	33[19-43]
妊娠回数	1[0-7]
分娩回数	0[0-4]
FGR診断週数	30[17-40]
FGR診断時EFBWのSD値	-1.8[-4.6--1.5]
高度の胎児血流異常有り	12%(11)

略語 FGR : fetal growth restriction, EFBW : estimated fetal body weight, SD : standard deviation.

表2 全対象92人における分娩時所見と児所見
帝王切開分娩、男児の割合の項目についてはパーセンテージ（症例数）で表記し、その他の項目については中央値〔範囲〕で表記した。

	全例 (n=92)
分娩週数	36[24-40]
帝王切開分娩	64%(59)
男児	47%(43)
児体重 (g)	1924.5[280-3280]
児体重のSD値	-1.8[-3.7-+0.5]
Apgar score 1分値 (点)	8[0-10]
Apgar score 5分値 (点)	9[0-10]
臍帯動脈血ガスpH	7.3[7.053-7.572]

略語 SD : standard deviation

表3 全対象92人におけるFGRの原因・リスク因子の内訳

原因・リスク因子分類 (人数, 重複なし)	原疾患など (人数, 重複有り)
母体因子 (n=53)	妊娠高血圧症候群 (26)
	自己免疫疾患 (10)
	喫煙 (8)
	摂食障害 (4)
	プロテインS低下症 (4)
	腎疾患 (3)
	甲状腺異常 (2)
	抗リン脂質抗体陽性 (2)
	糖尿病 (1)
付属物因子 (n=8)	胎盤血腫 (4)
	臍帯過捻転 (2)
	臍帯卵膜付着 (2)
胎児因子 (n=7)	TORCH症候群 (2)
	形態異常 (3)
	染色体異常 (1)
	骨系統疾患 (1)
原因・リスク因子不明 (n=24)	(24)

表4 予後不良10人の臨床的特徴

症例	FGR診断週数	FGR診断時EFBW SD値	FGR原因・リスク因子	胎児パルスドブラ異常	分娩週日	分娩理由	分娩様式	児体重 [SD値]	児予後
1	20	-2.9	HDP	UtA-RI高値, UmA途絶	25週2日	IUFD	死産誘発	280g [-2.2]	IUFD
2	24	-4.6	胎盤血腫	UmA逆流, UmV揺らぎ	25週0日	IUFD	死産誘発	366g [-2.8]	IUFD
3	22	-3.6	HDP	UmA途絶	26週5日	IUFD	死産誘発	312g [-3.4]	IUFD
4	18	-3.3	18トリソミー	DV-PI高値, UmV揺らぎ	30週5日	HELLP症候群, HDP	帝王切開	744g [-2.6]	新生児死亡
5	28	-2.6	全前脳胞症	なし	34週3日	重症HDP	分娩誘発	1716g [-1.2]	新生児死亡
6	19	-2.2	aPL陽性 PS低値	UmA逆流, DV逆流	25週0日	NRFS	帝王切開	364g [-2.9]	新生児死亡
7	17	-2.8	胎盤血腫	Brain sparing effect	26週0日	重症HDP	帝王切開	338g [-3.3]	新生児死亡
8	23	-3.3	甲状腺機能亢進症	UtA-RI高値, UmA-RI高値	28週3日	重症HDP	帝王切開	568g [-3.7]	軽症MR
9	23	-3	HDP	UmA途絶・逆流, UmV揺らぎ, DV-PI高値	24週5日	NRFS	帝王切開	314g [-2.9]	重症MR
10	24	-2.7	巣状系球体硬化症, HDP	UmA逆流, Brain sparing effect	27週2日	NRFS	帝王切開	472g [-3.0]	重症MR, HOT

略語 FGR ; fetal growth restriction, EFBW ; estimated fetal body weight, SD ; standard deviation, HDP ; hypertensive disorders of pregnancy, aPL ; antiphospholipid antibody, PS ; protein S, UtA ; uterine artery, UmA ; umbilical artery, DV ; ductus venosus, RI ; resistance index, PI ; pulsatility index, IUFD ; intrauterine fetal death, HELLP ; hemolysis-elevated liver enzymes-low platelet, NRFS ; non-reassuring fetal status, MR ; mental retardation, HOT ; home oxygen therapy

値が小さく (-1.8 [-2.5-1.5] SD vs -3.0 [-4.6-2.2] SD, $p<0.05$), 高度の胎児血流異常ありの割合が高かった (13% vs 75%, $p<0.05$). 一方, 分娩時年齢, 分娩回数, FGR診断週数, FGRの原因・リスク因子については, 両群間に差はなかった. また, FGRの原因・リスク因子としてHDPが全体の62.5% (10/16) を占めており, 妊娠30週以上の分娩例よりも高頻度であった (表3). HDPの頻度は予後不良群と予後良好群の間で差はなかった.

さらに, 予後良好群と予後不良群の分娩時所見と児所見の比較を表6に示す. 予後良好群に比して予後不良群では分娩週数が早く (28 [26-29] 週 vs 26 [24-28] 週, $p<0.05$), 児体重 (772 [520-1044] g vs 351 [280-568] g, $p<0.05$) と児体重のSD値が小さく (-2.1 [-3.4-1.2] SD vs -2.9 [-3.7-2.2] SD, $p<$

0.05), Apgar scoreの1分値 (6 [2-8] 点 vs 2 [0-7] 点, $p<0.05$), 5分値 (8 [6-9] 点 vs 3 [0-7] 点, $p<0.05$) がともに低かった. 一方, 分娩理由, 帝王切開分娩, 男児, 臍帯動脈血ガスpHについては, 両群間に差を認めなかった. なお, 帝王切開分娩の割合が予後不良群で62.5%となっているが, IUFD3症例のみが経膈分娩であり, 妊娠30週未満の生児に対する急速遂娩法は両群とも全例帝王切開であった.

考 察

今回, 妊娠30週未満で分娩となったFGR児を予後良好群と予後不良群に分けて, 臨床背景および臨床所見, ならびに, 分娩時所見および児所見について比較検討した. その結果, 妊娠回数が少ないこと, FGR診断時EFBWのSD値低値, 高度の胎児血流異常の存在が, 妊娠30週未満で分娩となったFGR児の予後不良因子と考

表5 予後良好群と予後不良群の臨床背景・所見の比較

高度の胎児血流異常あり, FGRの原因・リスク因子ごとの割合についてはパーセンテージ (症例数) で表記し, Fisherの直接確率検定, または, χ^2 乗検定を用いて2群間比較を行った. その他の項目については中央値 [範囲] で表記し, Mann-WhitneyのU検定を用いて2群間比較を行った.

	予後良好群 (n=8)	予後不良群 (n=8)	p値
分娩時年齢 (歳)	36 [28-40]	36 [35-38]	N. S.
妊娠回数	4 [1-6]	2 [1-3]	<0. 05
分娩回数	1 [0-3]	1 [0-1]	N. S.
FGR診断週数	27 [21-28]	23 [17-24]	N. S.
FGR診断時EFBWのSD値	-1. 8 [-2. 5--1. 5]	-3. 0 [-4. 6--2. 2]	<0. 05
FGRの原因・リスク因子			
・HDP	75% (6)	50% (4)	N. S.
・喫煙	13% (1)	0% (0)	N. S.
・胎盤血腫	13% (1)	25% (2)	N. S.
・甲状腺異常	0% (0)	13% (1)	N. S.
・抗リン脂質抗体陽性	0% (0)	13% (1)	N. S.
・プロテインS低下症	0% (0)	13% (1)	N. S.
高度の胎児血流異常あり	13% (1)	75% (6)	<0. 05

略語 FGR : fetal growth restriction, EFBW : estimated fetal body weight, SD : standard deviation, N.S. : not significant, HDP : hypertensive disorders of pregnancy

表6 予後良好群と予後不良群の分娩時所見・児所見の比較

分娩理由ごとの割合, 帝王切開分娩, 男児の割合についてはパーセンテージ (症例数) で表記し, Fisherの直接確率検定, または, χ^2 乗検定を用いて2群間比較を行った. その他の項目については中央値 [範囲] で表記し, Mann-WhitneyのU検定を用いて2群間比較を行った.

	予後良好群 (n=8)	予後不良群 (n=8)	p値
分娩週数	28 [26-29]	26 [24-28]	<0. 05
分娩理由			
・HDP	38% (3)	25% (2)	N. S.
・NRFS	13% (1)	38% (3)	N. S.
・発育停止	50% (4)	0% (0)	N. S.
・IUFD	0% (0)	38% (3)	N. S.
帝王切開分娩	100% (8)	62. 5% (5)	N. S.
男児	38% (3)	87. 5% (7)	N. S.
児体重 (g)	772 [520-1044]	351 [280-568]	<0. 05
児体重のSD値	-2. 1 [-3. 4--1. 2]	-2. 9 [-3. 7--2. 2]	<0. 05
Apgar score 1分値 (点)	6 [2-8]	2 [0-7]	<0. 05
Apgar score 5分値 (点)	8 [6-9]	3 [0-7]	<0. 05
臍帯動脈血ガスpH	7. 291 [7. 061-7. 317]	7. 225 [7. 111-7. 572]	N. S.

略語 SD : standard deviation, N.S. : not significant, HDP : hypertensive disorders of pregnancy, NRFS : non-reassuring fetal status, IUFD : intrauterine fetal death

えられた。また、このような早期発症のFGRはHDPと関連が深いことが示唆された。

予後不良群で予後良好群に比し、有意に妊娠回数が少なかった理由として、妊娠30週未満で分娩となったFGR症例の多くがHDPと関連しており、HDPは経産婦に比べ初産婦で発症頻度が高いことが影響しているのかもしれない。また、FGR診断時EFBWのSD値低値は、胎児血流異常が高度なほど胎児循環不全が重篤で、胎児発育が障害されてしまうためと考えられる。

一方、分娩時所見および児所見は、予後不良の結果を反映しているともいえる。高度の胎児血流異常で表される胎児循環不全が、予後不良群の児の低体重や低いApgar scoreをもたらしている可能性がある。分娩週数が早いのも、高度の胎児血流異常のため早期に娩出せざるを得ない状況であったことの表れであろう。

FGRの管理においては、未熟性に伴う出生後の神経学的後遺症や新生児・乳児死亡のリスクと妊娠継続によるIUFDのリスクを考慮し、適切な分娩時期を決定する必要がある。妊娠33週未満に出生したFGR児を対象とした多施設研究によると、在胎26週6日以下は最も重要な生命予後因子であり、在胎29週2日以下は重篤な後遺症発生に関与する因子とされている⁶⁾。また、FGR児の新生児死亡率は在胎26週以降で50%を下回り、在胎27週までは在胎日数が1日増すごとに2%ずつ新生児死亡率が低下し、また、intact survival率は在胎28週以降で50%を超えるとの報告もある⁶⁾。

また、FGR児の管理には児のwell-beingの評価が重要であり、ノンストレステスト (non-stress test ; NST) , biophysical profile scoring (BPS) , 超音波パルスドプラによる胎児血流波形計測が用いられる。NSTでreactive patternであれば児はwell-beingと判断できるが、早い週数ではnon-reactive patternを示すことが多く、妊娠22～25週では56%がnon-reactive patternを示すとされる⁷⁾。また、BPSでwell-beingが正確に評価可能になるのは、妊娠26週以降とされるため⁸⁾、早い週数（とくに妊娠26

週未満)の胎児のwell-being評価においては超音波パルスドプラによる胎児血流波形計測が重要になる。妊娠24～35週に出生したFGR児においてUmAの拡張末期の途絶・逆流は、新生児死亡および脳性麻痺の独立したリスク因子との報告がある⁹⁾。また、UmA PI値の上昇を認めたFGR胎児113人を対象とした前方視的観察研究において、UmA逆流を認めたFGR児の修正2歳時の神経学的予後は不良とされている¹⁰⁾。一方、静脈管 (ductus venosus ; DV) 逆流は、周産期予後不良因子とされ、UmA pH低値、脳室内出血、新生児死亡などと関連すると報告されている^{11,12)}。他にも、在胎26～28週のFGR出生児における検討において、DVの途絶・逆流を認めた群では周産期死亡率が60%であったのに対し、認めなかった群では18%であったと報告している¹³⁾。今回の検討でも、高度の胎児血流異常 (臍動脈UmAの逆流・途絶、または、DV-PI>95パーセントタイル、または、DV逆流・途絶) が、妊娠30週未満に分娩となったFGR児の予後不良因子であることが示され、過去の報告と矛盾しない結果であった。

欧州ではDV、UmAの血流波形異常が児の予後不良を予測する因子として重要視され、その測定結果に基づいて分娩時期を決定しようとする流れがある¹⁴⁾。具体的には、妊娠30週以降でUmA逆流を認めた場合、または、胎児肺成熟のための母体ステロイド投与が終了していれば、妊娠週数によらずDV逆流を認めた場合には、その時点でのターミネーションも許容されるとしている¹⁴⁾。しかし、この方針は、あくまでもIUFDや早期新生児死亡を回避することが主目的であり、生存した場合に重症後遺症をもつ危険性は低くはないため、患者や家族に十分なインフォームド・コンセントを行っておく必要がある。

今回の検討で、早期発症のFGRはHDPと関連が深いことが示唆されたことから、子宮動脈血流波形分析などによるHDP発症予知や低用量アスピリンによるHDP発症予防等が、重症FGR児の予後改善のためのストラテジーの候

補になるかもしれない。また、FGR発症後にHDPやHELLP症候群を発症したため妊娠終了を余儀なくされ、予後不良となった症例もあった。HDPは、妊娠初期から発症する母体および胎児・胎盤双方の血管内皮障害が疾患の本態であり、高血圧や蛋白尿の出現よりFGR発症が先行することがある。FGRは母体のHDP発症のサインである可能性に常に留意しながら管理する必要がある。

結 論

本検討には、症例数が少ない、後方視的検討である、多変量解析でないなどの限界があるが、在胎30週未満のFGR児の予後不良に、妊娠回数が少ないこと、FGR診断時EFBWのSD値低値、高度の胎児血流異常の存在が関連していることが示された。また、早期に発症したFGRはHDPと関連が深いことが示唆された。HDPの発症予知、予防がFGR児の予後改善のための糸口になる可能性がある。また、FGR症例の管理中は胎児だけに注目せず、母体の全身状態の変化にも留意する必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. : First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43 : 34-40, 2014.
- 2) Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. : Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32 : 160-167, 2008.
- 3) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. : Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, 109 : 253-261, 2007.
- 4) Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, et al. : Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37 : 191-195, 2011.
- 5) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会（編）：（CQ307-2）胎児発育不全（FGR）の取り扱い？産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017, 182-185, 2017.
- 6) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. : Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*, 109 : 253-261, 2007.
- 7) Bishop EH : Fetal acceleration test. *Am J Obstet Gynecol*, 141 : 905-909, 1981.
- 8) Manning FA : Dynamic ultrasound-based fetal assessment : the fetal biophysical profile score. *Clin Obstet Gynecol*, 38 : 26-44, 1995.
- 9) Spinillo A, Montanari L, Bergante C, et al. : Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries. *Obstet Gynecol*, 105 : 613-620, 2005.
- 10) Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al. : Infant neurodevelopment following fetal growth restriction : relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33 : 44-50, 2009.
- 11) Alves SK, Francisco RP, Miyadahira S, et al. : Ductus venosus Doppler and postnatal outcomes in fetuses with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 141 : 100-103, 2008.
- 12) Müller T, Nanan R, Rehn M, et al. : Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery : correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81 : 860-866, 2002.
- 13) Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, et al. : Risk of prenatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices : a multicenter study. *Fetal Diagn Ther*, 32 : 116-122, 2012.
- 14) Figueras F, Gratacós E : Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*, 36 : 86-98, 2014.

【症例報告】

手術不能再発顆粒膜細胞腫にホルモン療法が奏効した1例

池川 貴子¹⁾, 天野 創¹⁾, 西村 宙起¹⁾, 脇ノ上 史朗¹⁾
中川 哲也¹⁾, 木村 文則¹⁾, 高橋 健太郎²⁾, 村上 節¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院母女性診療科

2) 滋賀医科大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター

(受付日 2017/10/3)

概要 卵巣顆粒膜細胞腫は晩期再発を起こし得ることが知られ、再発例に対しては外科的切除が標準治療とされている。しかし、手術不能な進行・再発例に対する治療法はいまだに確立されていない。今回われわれは、下大静脈や腎動脈を巻き込む巨大な腫瘤を形成した顆粒膜細胞腫の再発に対してホルモン療法を行い奏効した症例を経験したので報告する。症例は65歳、3妊3産である。53歳時に顆粒膜細胞腫Ia期 (FIGO1988) に対して右付属器切除術が行われ、術後7年間外来にて経過観察されていたが、その後受診を中断していた。術後12年後に腹痛を主訴に近医を受診し、CT検査にて上腹部に巨大腫瘤を認めた。エコーガイド下針生検にて卵巣顆粒膜細胞腫の再発と診断され、精査加療目的に当院紹介となった。手術摘出が不可能であると判断、パクリタキセル・カルボプラチン療法を6コース施行し腫瘍の縮小を認めたが、依然巨大な再発腫瘤は残存していた。副作用が強くさらなる化学療法の継続が困難であったため、GnRHアゴニスト、アロマトラーゼ阻害薬によるホルモン療法を行った。ホルモン療法により腫瘍はさらに縮小し、またとくに副作用も認めることなく長期の治療継続が可能となっている。手術不能な進行・再発例に対してはホルモン療法も選択肢の1つであると考えられた。また、顆粒膜細胞腫は上腹部の検査も含めた10年以上の長期の経過観察が必要であることが再認識された。〔産婦の進歩70 (3): 278-283, 2018 (平成30年8月)〕

キーワード: 顆粒膜細胞腫, ホルモン療法, GnRHアゴニスト, アロマトラーゼ阻害薬

【CASE REPORT】

A case of unresectable recurrent granulosa cell tumor successfully treated
using hormone therapy

Takako IKEGAWA¹⁾, Tsukuru AMANO¹⁾, Hiroki NISHIMURA¹⁾, Shiro WAKINOUE¹⁾
Tetsuya NAKAGAWA¹⁾, Fuminori KIMURA¹⁾, Kentaro TAKAHASHI²⁾ and Takashi MURAKAMI¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science

2) General Perinatal Medical Center, Shiga University of Medical Science

(Received 2017/10/3)

Abstract Granulosa cell tumors (GCTs) are well known for recurrence many years after initial excision, and surgery is the primary treatment for recurrent disease. For advanced or unresectable recurrent tumors, chemotherapy or radiation therapy is generally used, but a standard treatment has not been established. We report a case of a recurrent unresectable GCT, surrounding the inferior vena cava and renal artery, that showed an impressive response to hormone therapy, especially aromatase inhibitor therapy. The patient was a 65-year-old woman, gravida 3, para 3. She was initially diagnosed with stage Ia GCT at the age of 53, underwent a right salpingo-oophorectomy, and was followed-up regularly after surgery. Seven years after surgery, she stopped receiving medical examinations. Twelve years after that, she presented with abdominal pain, and computed tomography (CT) showed a huge mass in her upper abdomen. She had a diagnosis of recurrent GCT on pathological examination by biopsy. We judged that the mass was unresectable and treated with taxan and carboplatin. The tumor reduced, but a sizeable tumor remained. It was decided to discontinue chemotherapy because of the side effects, and treatment with hormone therapy, including a GnRH agonist and aromatase inhibitor, was initiated. The tumor size reduced and no side effects were shown. Hor-

hormone therapy is effective for recurrent or advanced GCTs that are not resectable. Moreover, patients with GCT should be followed-up for more than 10 years after initial treatment. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 278-283, 2018 (H30.8)]

Key words : granulosa cell tumor, hormone therapy, GnRH agonist, aromatase inhibitor

緒 言

卵巣顆粒膜細胞腫は10万女性に0.61例、悪性卵巣腫瘍のうち2～5%にしかみられない稀な疾患である^{1,2)}。III・IV期の5年生存率は22～50%と予後不良で³⁾、晩期再発の頻度が高いことが知られている。I期であっても31%が平均12年後に再発するとされる⁴⁾。再発例に対しては外科的切除が標準治療である。一方、外科的切除が困難な進行例・再発例に対しては殺細胞性抗がん化学療法（化学療法）や放射線療法行われることが多いが、エビデンスレベルの高い臨床試験は施行されておらず、いまだに最適な治療

法が確立されていないのが現状である⁵⁾。今回われわれは、下大静脈、腹部大動脈や腎動脈を巻き込み、外科的切除が不能であった顆粒膜細胞腫の再発例に対して、GnRHアゴニスト、アロマターゼ阻害薬によるホルモン療法を行い奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者は65歳女性3妊3産で、既往歴、家族歴に特記事項はなかった。X年当院にて卵巣腫瘍に対して右付属器切除術施行し、病理診断にて成人型卵巣顆粒膜細胞腫（FIGO1988, pT1aNxM0）の診断に至ったが、追加手術を

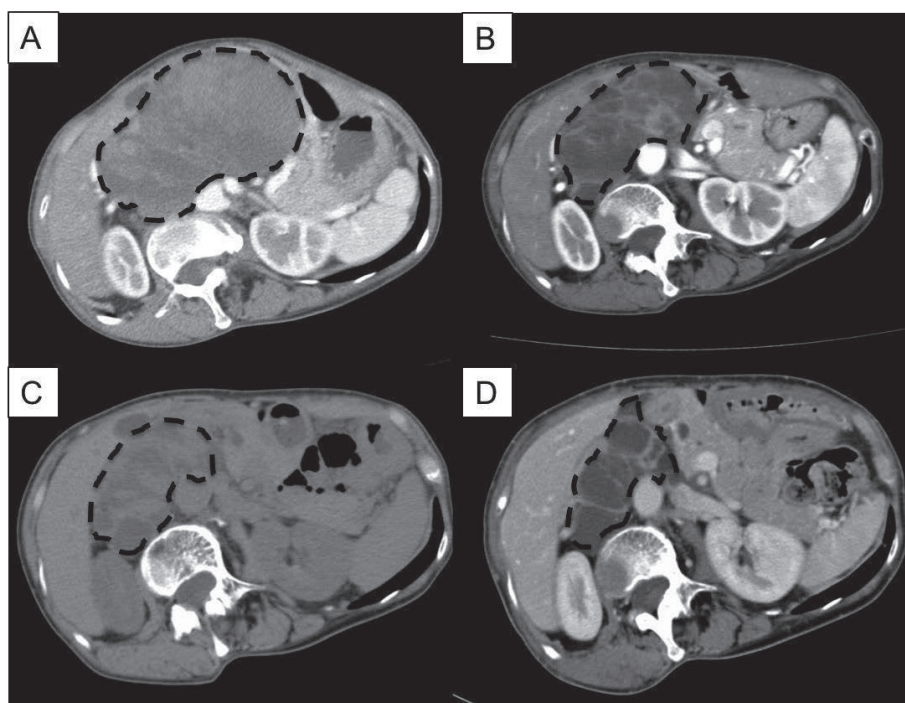


図1 造影CT画像

- A. 化学療法施行前（造影CT 造影35秒後）
- B. TC療法3サイクル施行後（造影CT 造影35秒後）
- C. GnRHアゴニスト療法開始後9カ月（単純CT）
- D. アロマターゼ阻害薬開始後15カ月（造影CT 造影60秒後）

希望されず、外来で経過観察の方針となった。その後、他院にて経過観察されていたが、X+7年より受診が途絶えていた。X+10年より上腹部腫瘤感を自覚されていた。X+12年4月に腹部痛が出現してきたため近医総合病院を受診したところ、造影CT検査にて巨大な後腹膜腫瘤を指摘された。エコーガイド下針生検にて顆粒膜細胞腫再発が疑われ、精査・加療目的にX+12年5月当院紹介となった。血液検査ではLH 4.7 mIU/ml, FSH 1.2 mIU/ml, プロゲステロン 1.09 ng/ml, エストラジオール (E2) 67.9 pg/mlと閉経後の女性としてはE2の高値, LH・FSHの低値を示した。造影CT検査では右腎動脈を背側から腹側へ圧排するように発育する170 mm×130 mm×70 mm大の巨大な腫瘤を認め、リンパ節転移であると考えられた (図1A)。前医で作製された生検標本をレビ

ューしたところ、再発腫瘍はHE染色で細胞密度の高い均一な細胞がびまん性増殖を示し、エオジンに淡染する無構造物質や変性細胞を顆粒膜細胞が取り囲んでいる微小濾胞構造 (Call-Exner小体) や、核にコーヒー豆のような縦の切れ込み (coffee beans) をもつ腫瘍細胞など顆粒膜細胞腫に特徴的とされる所見も認めた (図2A~D)。以上より顆粒膜細胞腫の再発と診断した。手術摘出は不可能と判断し、X+12年5月よりパクリタキセル・カルボプラチン療法を6コース施行したところ、腫瘤は19%縮小した (図1B)。しかし、Grade3の悪心・Grade2の倦怠感を認め、さらなる化学療法の継続は困難であった。そこで、保険適応外ではあるが、海外で有効例も報告されているホルモン療法を行うこととなり、X+12年10月からX+13年9月までGnRHアゴニストであるリュープリ

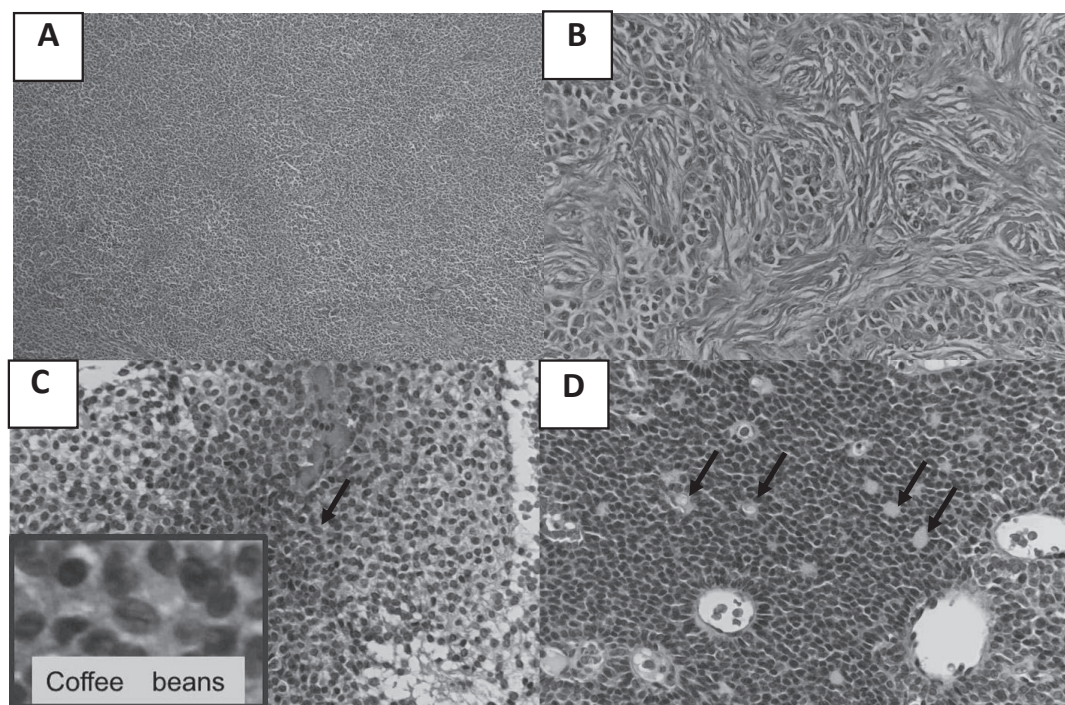


図2 病理組織所見 (HE染色)

- A. 細胞密度の高い均一な細胞のびまん性増殖 (HE, ×40)
- B. 索状配列 (HE, ×400)
- C. Coffee beans様の核溝をもつ細胞 (HE, ×400)
- D. Call Exner小体 (矢印) (HE, ×400)

ン®1.88 mgを4週ごとに計10回投与し、22%の腫瘍の縮小を認めた(図1C)。より高い奏効率が報告されていたアロマターゼ阻害薬であるレトロゾール2.5 mgを用いたホルモン療法へ変更したところ、さらに腫瘍の縮小を認めている(図1D)。治療経過中のFSH, LH, E2値および腫瘍の横断面の長径の推移を図3に提示する。現在も腫瘍は縮小傾向にあり、とくに副作用も認めず内服治療継続中である。

考 察

初回治療から12年後に発見された手術不能な巨大再発顆粒膜細胞腫に対して、化学療法に引き続き、ホルモン療法を行い奏効した症例を経験した。

顆粒膜細胞腫の治療は卵巣癌に準じるとされ、初発例では手術による完全切除が長期予後に関与されると考えられている⁶⁾。しかしながら、晩期再発の頻度が高く、再発例ではさまざまなレジメンを用いての化学療法が試みられてきた。奏効率についてはいくつかの報告があり、BEP

療法で58~84%、プラチナ製剤を含んだレジメンで36~84%、タキサン系を含んだレジメンで37%とする報告がなされている⁷⁻¹¹⁾。いずれの報告も後方視的な研究であり、エビデンスレベルの高いものではないが、再発顆粒膜細胞腫に対して化学療法が効果的な治療法であることは疑いない。しかし、一方で化学療法は副作用から長期間の投与が困難であるという欠点もある。とくに本症例のように巨大で化学療法のみでは完全消失が望めないようなケースにおいては、副作用の少ない治療が必要となってくる。そこで長期間行うことのできる治療法として、われわれは今回ホルモン療法を選択した。顆粒膜細胞腫に対するホルモン療法は卵巣癌治療ガイドライン等でも記載はなく本邦において普及している治療法ではなく、われわれが検索した限り本邦での原著での報告はない。しかし、欧米からはいくつかの報告がなされている。2014年に報告されたレビューでは、卵巣顆粒膜細胞腫に対してホルモン療法を施行した31症例が紹介さ

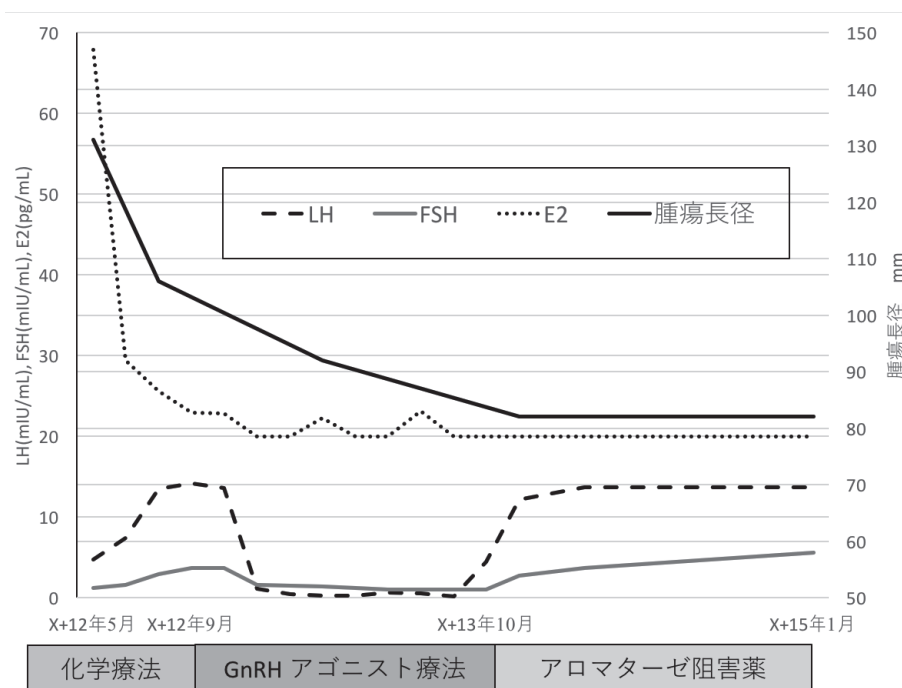


図3 マーカーと腫瘍長径の推移

れている¹⁾。多くの症例が術後、化学療法や放射線療法が行われた後に再発を繰り返した症例であるが、再発後に寛解・部分寛解を得たのは、アロマターゼ阻害薬で9症例中9症例、GnRHアゴニスト療法で15例中5例、MPA療法で3症例中3症例と、いずれも高い奏効率を示している。タモキシフェン単独投与例では3症例中0症例であり、効果は示されなかった。いずれも少数をまとめたレビューであり、出版バイアスの影響は考慮されるべきであるが、ホルモン療法の有用性を示す一助となると考える。

ホルモン療法の作用機序については確立されていないが、以下の2つの機序が考えられている。

1つは、顆粒膜細胞腫に対する作用点はFSH受容体にあるとする機序である。顆粒膜細胞はFSH受容体に作用して増殖するとされ、顆粒膜細胞腫は顆粒膜細胞を模倣した腫瘍であるため、同様の機序で増殖すると考えられる。不妊治療における排卵誘発が、高濃度FSHを介して顆粒膜細胞腫発症に関与する可能性も示唆されている¹²⁾。

もう1つは、プロゲステロンが卵巣上皮に発現した腫瘍細胞増殖因子(TGF- α)に作用することで腫瘍のアポトーシスを惹起するという機序である¹¹⁾。

GnRHアゴニスト、アロマターゼ阻害薬、MPAいずれもゴナドトロピンを減少させ、エストロゲンの産生を抑制することで上記の機序に寄与する。とくにアロマターゼ阻害薬は、より強い抗エストロゲン作用を示す閉経後女性に有用であるとされる¹⁾。

本症例においては、2つの機序を支持するように、化学療法による腫瘍縮小によるエストロゲン値低下に伴い、反応性にLHとFSHは上昇しており、GnRHアゴニスト療法によりゴナドトロピンの分泌の抑制を図ったところ、さらに腫瘍の縮小効果が得られている。

成人型顆粒膜細胞腫では、90%以上の症例で顆粒膜細胞の成長の際に必要な遺伝子であるFOXL2のC134Wに点突然変異があるという報告がなされた¹³⁾。この点、突然変異は日本

人の顆粒膜細胞腫患者においても認められることが報告されている¹⁴⁾。また近年、変異したFOXL2がアロマターゼと結合することによりアロマターゼが活性化し、それにより顆粒膜細胞腫の増殖が促進されるとする研究結果が報告されている¹⁵⁾。これはアロマターゼ阻害薬が顆粒膜細胞腫の治療において効果があること示唆する1つの根拠となろう。本症例もアロマターゼ阻害薬で効果を得ており、現在も順調な経過をたどっている。アロマターゼ阻害薬・GnRHアゴニスト療法ともに、保険適応外使用であり、個々の医療施設での適切な対応が必要であるが、閉経後の乳がんで使用されており、長期投与が可能な薬剤である。顆粒膜細胞腫は腫瘍自体の増殖が緩徐であるため、増殖を抑えることができればQOLを保ったまま長期間生存することが可能である。その意味においても、長期間投与可能なホルモン療法は適した治療法であると考えられる。

顆粒膜細胞腫の再発頻度に関してはさまざまな報告があるが、5~60%であるとされている。晩期再発の頻度が高いことが知られており、初回治療から再発までの期間が平均で7.4年であったとの報告がある¹⁶⁾。再発例のうち25%は10年以上経過してからの再発であり、また初回診断から25年後や37年後に再発が確認された症例も報告されている¹⁷⁾。再発部位としては、骨盤内の再発が最も多いが、肺転移や肝転移、リンパ節転移の頻度も比較的高いことが知られている¹⁷⁾。また、再発例の半数以上は無症状である⁵⁾。初回治療開始6年以降も少なくとも1年ごとに経過観察を行い、その際には内診や経膈超音波検査だけではなくE2値の測定は必要であろう。また、保険適用外ではあるが、AMHやinhibinBも腫瘍マーカーとなり得る¹⁸⁾。これらの検査結果で上昇が認められた際には経膈超音波検査や胸部レントゲン検査、CT検査等を適宜行う必要がある。

本症例は初回治療後7年後から受診が途絶えてしまっていたため、再発の診断がなされた時には外科的切除が不能な状態であった。顆粒膜

細胞腫は胸部や上腹部を含む長期に及ぶ経過観察が必要である。

結 論

外科的切除が不能な再発顆粒膜細胞腫に対して、化学療法の継続が困難な症例に対する治療としては、副作用なく長期間行えるホルモン療法は有効である可能性が考えられた。また、顆粒膜細胞腫は骨盤内だけでなく胸部、上腹部を含めた長期間の経過観察が必要である。

参考文献

- 1) van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J, et al. : Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors : a systematic review. *Gynecol Oncol*, 134 : 196-205, 2014.
- 2) van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, et al. : The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary : long-term follow-up in a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer*, 23 : 1417-1422, 2013.
- 3) Schumer ST, Cannistra SA : Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*, 21 : 1180-1189, 2003.
- 4) Wilson MK, Fong P, Mesnage S, et al. : Stage I granulosa cell tumors : A management conundrum? Result of long-term follow up. *Gynecol Oncol*, 138 : 285-291, 2015.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会 (編) : 卵巣癌治療ガイドライン2015年度版. 金原出版, 東京, 2008.
- 6) Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, et al. : Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res*, 24 : 1223-1229, 2004.
- 7) Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, et al. : Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 72 : 131-137, 1999.
- 8) Colombo N, Sessa C, Landoni F, et al. : Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol*, 67 : 265-268, 1986.
- 9) Gershenson DM, Morris M, Burke TW, et al. : Treatment of poor-prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol*, 87 : 527-531, 1996.
- 10) Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. : The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 97 : 489-496, 2005.
- 11) Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, et al. : Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 96 : 865-869, 2005.
- 12) Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, et al. : Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet*, 341 : 986-988, 1993.
- 13) Shah SP, Köbel M, Sentz J, et al. : Mutation of FOXL2 in granulosa -cell tumors of ovary. *N Engl J Med*, 360 : 2719-2729, 2009.
- 14) Takahashi A, Kimura F, Yamanaka A, et al. : The FOXL2 mutation (c.402C>G) in adult-type ovarian granulosa cell tumors of three Japanese patients : clinical report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med*, 231 : 243-250, 2013.
- 15) Fleming NI, Knower KC, Lazarus KA, et al. : Aromatase is a direct target of FOXL2 : C134W in granulosa cell tumors via a single highly conserved binding site in the ovarian specific promoter. *PLoS ONE*, 5 : e14389, 2010.
- 16) Bryk S, Färkkilä A, Bützow R, et al. : Characteristics and outcome of recurrence in molecularly defined adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*, 143 : 571-577, 2016.
- 17) Rha SE, Oh SN, Jung SE, et al. : Recurrent ovarian granulosa cell tumors : clinical and imaging features. *Abdom Imaging*, 33 : 119-125, 2008.
- 18) Geerts I, Vergote I, Neven P, et al. : The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 19 : 847-855, 2009.

【症例報告】

卵巣癌に対する傍大動脈リンパ節郭清後の遅発性腰動脈出血

大須賀 拓真¹⁾, 松原 慕慶¹⁾, 金本 巨万¹⁾, 三木 通保¹⁾
野口 峻二郎²⁾, 上村 尚文²⁾, 谷口 尚範²⁾, 藤原 潔¹⁾

1) 天理よろづ相談所病院産婦人科

2) 同病院放射線科

(受付日 2017/12/5)

概要 傍大動脈リンパ節郭清の際には術中の腰動脈損傷に注意する必要がある。今回、卵巣癌に対する傍大動脈リンパ節郭清後に遅発性に腰動脈出血を生じ、出血性ショックとなった症例を経験した。症例は60代女性で、3妊3産であった。術前診断卵巣癌I期相当に対し、単純子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網亜切除術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を行った。術後診断は、卵巣癌IC3期（組織型：明細胞癌，pT1cN0M0）であった。傍大動脈リンパ節郭清は超音波凝固切開装置（HARMONIC FOCUS LONG[®]）を用いて行った。術中に明らかな動脈損傷を認めなかった。術後2日目に歩行時の酸素飽和度低値を認めたため造影CTを行ったところ、肺動脈末梢に肺塞栓を認め、ヘパリンナトリウムの持続静注を開始した。術後6日目に麻痺性イレウスを発症し経鼻胃管を留置した。術後7日目に排ガス・排便があり、イレウス症状は軽快したため経鼻胃管を抜去した。術後9日目にヘパリンナトリウムを中止し、リバーロキサパンを開始した。同日、腹部の鈍痛、左腰部痛、左鼠径部痛が出現し、その後ショックバイタルとなった。血液検査で血色素（Hb）値の低下があり、造影CTでは、巨大な左後腹膜血腫を認め、動脈相で第三腰椎レベルの血腫内に造影剤の血管外漏出を認めた。血管造影で左第三腰動脈から造影剤の血管外漏出を認め、コイル塞栓術により止血でき、救命できた。傍大動脈リンパ節郭清後に遅発性に腰動脈出血を生じ、急速に出血性ショックになることがある。原因として抗凝固療法や手術操作による血管の部分的損傷の可能性が推察された。術後の後腹膜血腫は術後疼痛、鎮痛薬や他の合併症により症状が不顕化することがあるため、診断が遅れないように注意するべきである。遅発性腰動脈出血に対し、選択的動脈塞栓術が有効であった。〔産婦の進歩70（3）：284-290，2018（平成30年8月）〕

キーワード：腰動脈出血，傍大動脈リンパ節郭清，遅発性出血，後腹膜血腫

【CASE REPORT】

Late-onset lumbar artery bleeding after para-aortic lymphadenectomy in ovarian cancer:
a case report

Takuma OHSUGA¹⁾, Motonori MATSUBARA¹⁾, Naokazu KANAMOTO¹⁾, Michiyasu MIKI¹⁾
Shunjiro NOGUCHI²⁾, Takafumi UEMURA²⁾, Takanori TANIGUCHI²⁾ and Kiyoshi FUJIWARA¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Tenri Hospital

2) Department of Radiology, Tenri Hospital

(Received 2017/12/5)

Abstract When performing a para-aortic lymphadenectomy, it is important to avoid lumbar artery injury during the operation. This is a report of a case of late-onset lumbar artery bleeding after a para-aortic lymphadenectomy in ovarian cancer. The patient was a 63-year-old woman (gravida 2, para 2) and was diagnosed with suspected early stage ovarian cancer. She underwent an abdominal total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, and subtotal omentectomy. The para-aortic lymphadenectomy was performed with an ultrasonic scalpel (HARMONIC FOCUS LONG[®]). No artery injury was observed during the operation. After two days of surgery, the administration of unfractionated heparin was initiated due to a small pulmonary embolism. After six days, paralytic ileus occurred and a nasogastric tube was inserted. After seven days, the ileus improved and the nasogastric tube was removed. After nine

days, unfractionated heparin was switched to rivaroxaban. The same day, she presented dull abdominal pain accompanied by left lumbago and groin pain, and developed shock. Blood tests showed a decreased hemoglobin level. Dynamic contrast-enhanced computed tomography showed massive left retroperitoneal hematoma with extravasation of contrast material at the level of the third lumbar vertebra. Selective left third lumbar artery angiography revealed the presence of an extravasation of contrast material. Selective coil embolization was successfully performed, the bleeding was controlled and the patient became stable. The present case highlights that late-onset lumbar artery bleeding can occur and cause hemorrhagic shock rapidly after para-aortic lymphadenectomy. Anticoagulant therapy and partial vascular injury by surgical procedure may cause late-onset lumbar artery bleeding. The diagnosis of postperitoneal hematoma after surgery is often delayed because symptoms of postperitoneal hematoma may be hidden by postoperative pain, analgesics, and other complications of surgery. It is vital that this diagnosis is not delayed. Endovascular trans-arterial embolization is effective for the treatment of late-onset lumbar artery bleeding. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3): 284-290, 2018 (H30.8)]

Key words : lumbar artery bleeding, para-aortic lymphadenectomy, late-onset bleeding, retroperitoneal hematoma

緒 言

腰動脈出血は高エネルギー外傷による腰椎・骨盤骨折に合併することが多く、致命的な後腹膜血腫の原因となりうる¹⁾。婦人科悪性腫瘍手術の傍大動脈リンパ節郭清において大動静脈間節や左大動脈節を郭清する際、解剖学的に術中の腰動脈損傷に注意する必要がある²⁾が、傍大動脈リンパ節郭清後の腰動脈の遅発性出血の症例はPubMed, 医学中央雑誌において報告がない。今回、卵巣癌に対する傍大動脈リンパ節郭清後に遅発性に腰動脈出血を生じ、出血性ショックとなった注意すべき症例を経験した。一方で、腰動脈出血の原因として腰動脈損傷があり、腰動脈損傷は軽微な外力でも起こる可能性が報告されており、抗凝固療法下ではこれが多量となり重篤な状況となることも考えられる。今回、卵巣癌に対し傍大動脈リンパ節郭清を行った症例で、抗凝固療法中に遅発性腰動脈出血を生じ出血性ショックとなるも、選択的動脈塞栓術により止血・救命し得た症例を経験した。

症 例

症例は60代、3妊3産、身長154 cm、体重50 kgであった。13年前に脂質異常症を指摘され、ロスバスタチン2.5 mgを内服していることと、手術の数日前まで喫煙していたこと以外は患者背景に特記事項はなかった。術前診断は卵巣癌I期相当であった。術前のD-dimerは0.9 μ g/

mlで下肢腫脹もなかったため下肢静脈超音波検査などによる深部静脈血栓症のスクリーニングは行わなかった。硬膜外麻酔（第10-11胸椎間、正中法）併用全身麻酔下で単純子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網垂切除術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を行った。術後診断は、卵巣癌 I C3期（組織型：明細胞癌，pT1cN0M0）であった。摘出された骨盤内・傍大動脈リンパ節は合計35個で、転移は認めなかった。傍大動脈リンパ節郭清の際、術者は患者の右側に立ち、超音波凝固切開装置（HARMONIC FOCUS LONG[®]）と剥離鉗子を用いて行った。術中に明らかな動脈損傷はなかった。手術時間は6時間16分で、出血量は250 mlであった。ドレーンを左下腹部から腹腔内に刺入し、左閉鎖腔、骨盤底、右閉鎖腔を通し、先端が右骨盤内に収まるように留置し、手術終了した。その後の術後経過を図1に示す。術後1日目に初回歩行した。出血を疑う所見を認めず、エノキサパリンナトリウム2000単位12時間ごとの皮下注を開始した。術後2日目に硬膜外カテーテルを抜去した。術後の動脈血酸素飽和度が90%と低値であったため、造影CTを撮影した。その結果、左下葉無気肺を認めたため、アンブロキシソールの内服を開始し、体位変換による喀痰排出と離床を促した。また、右中下葉亜区域レベル付近に微小な肺塞栓があり、エノキサパリンナトリウム

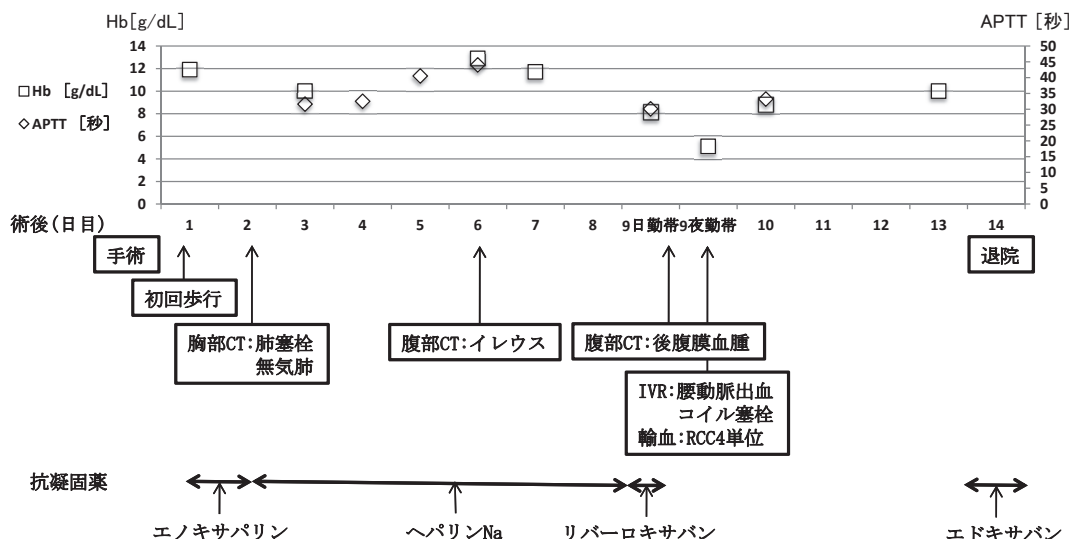


図1 術後経過

発生した合併症、使用した抗凝固薬、Hb・APTT値の推移を示す。

投与を終了し、ヘパリンナトリウムの持続静注を10000単位/日から開始した。術後3日目にドレーンの排液の性状は漿液性で186 ml/日であり、ドレーンを抜去した。活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は術後3日目に31.6秒、5日目に40.5秒だった。術後6日目に無気肺の改善が乏しいため呼吸リハビリを開始した。前日から排便・排ガスがなく、腸蠕動音減弱・腹部膨満感・左上腹部に圧痛があり、腹部レントゲンおよび造影CT (図2) で麻痺性イレウスと考えられたため経鼻胃管を留置した。APTTは44.0秒だった。術後7日目排ガス・排便があり、イレウス症状は軽快したため経鼻胃管を抜去した。Hbは11.7 g/dlだった。術後9日目未明から腹痛があったが、排ガスで改善傾向となった。早朝にNSAIDsを投与したが、軽度の腹痛が持続していた。内服が可能となったためヘパリンナトリウム持続静注を中止し、朝食後からリバーロキサパン30 mg/日の内服を開始した。持続する腹痛は通常の腸蠕動痛と異なる鈍痛であり、リバーロキサパンの内服開始とほぼ同時期から新たに動作時の左腰部痛、左鼠径部痛も付随してきているとのことであった。胸部・腹部レントゲンで無気肺、腸閉塞は軽快し

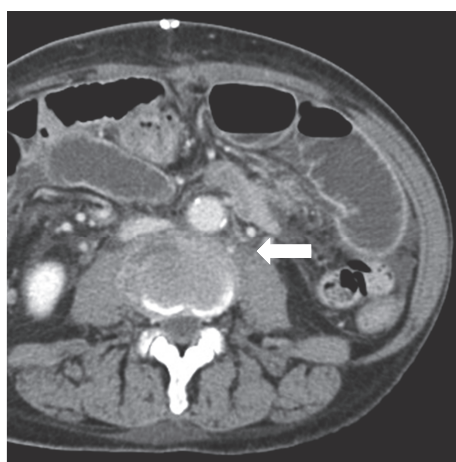


図2 造影CT 軸位断 第3腰動脈レベル
小腸の拡張と腸管内の液貯留を認める。第3腰動脈周囲 (矢印) に血腫は認めない。

ていた。レントゲン撮影時に立位で起立性低血圧様症状あり、帰室後に座位でめまいの訴えがあり、脈拍は116 bpm、血圧は74/53 mmHgでショックバイタルであった。理学所見では左肋骨脊柱角に叩打痛を認めた。経腔・腹部超音波検査では中等量の腹腔内貯留液を認めた。血液検査でHb 8.1 g/dlに低下していたため出血性ショックと考え、補液を開始した。APTT、推

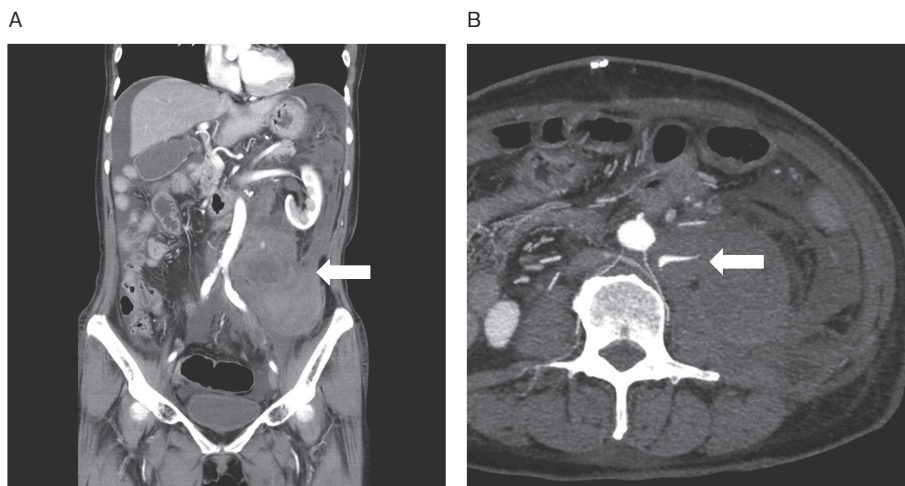


図3 A：ダイナミック造影CT 動脈相 冠状断
巨大な左後腹膜血腫（矢印）を認めた。
B：ダイナミック造影CT 動脈相 軸位断 第3腰動脈レベル
第3腰椎レベルの血腫内に造影剤の血管外漏出（矢印）を認めた。



図4 A：血管造影 左前斜位45°
第3腰動脈の選択造影で造影剤の血管外漏出（矢印）を認めた。
B：血管造影 左前斜位45°
左第3腰動脈の出血点の遠位から近位までコイル塞栓した。造影剤の血管外漏出は認めなくなった。

定糸球体濾過量（ヘパリン持続静注を終了した8時間程度後）はそれぞれ30.1秒，76.3 ml/min/1.73 m²だった。出血源精査目的の造影CTでは，巨大な左後腹膜血腫を認め，動脈相で第3腰椎レベルの下腸間膜動脈起始部の左方の血腫内に造影剤の血管外漏出を認めた（図3A，

B）。責任血管の同定と，動脈塞栓術目的に緊急interventional radiology（IVR）を施行した。血管造影では第三腰動脈を選択造影すると，造影剤の血管外漏出を認めた（図4A）。続けて左第三腰動脈に出血点の遠位からマイクロコイル（2 mm Hilal Embolization Micricoil[®]）で塞栓

を開始した。途中で細分枝を塞栓しつつ出血点の近位までコイルを積み重ねた。左第3腰動脈根部からの造影で止血を確認し（図4B）、大動脈造影で新たな吻合が生じていないことを確認し、IVRを終了した。処置後、Hbは5.1 g/dlに低下しており赤血球濃厚液を4単位輸血した。術後10日目にHbは8.8 g/dl、術後13日目にHbは10.0 g/dlと貧血の進行はなかった。左腰部の疼痛は徐々に軽快し、術後12日目には消失した。術後14日目にエドキサパン30 mg/日の内服を開始し術後15日目に退院した。左腰部の疼痛は徐々に軽快し、IVR後3日目には消失した。

考 察

傍大動脈リンパ節郭清後に遅発性に腰動脈出血を生じ出血性ショックになった症例を経験した。遅発性腰動脈出血に対し、本症例では選択的動脈塞栓術が有効であった。後腹膜血腫の治療方針は、Chanらのレビューでは①循環状態が安定している場合は保存的治療（抗凝固薬の中止、凝固系の補正、循環血漿量の補充など）、②循環状態が不安定な場合は、動脈塞栓やステントグラフトによる血管内治療が第一選択である。とくに動脈からの血管外漏出が確認できた場合は塞栓術を行うべきである、③開腹手術は、十分な補液や輸血でも不安定な状態で、IVRが施行できないあるいは不成功に終わった場合に適応となる、と述べられている³⁾。開腹手術により血腫除去すると、タンボナーデ効果がなくなるため出血量が増えると考えられるため可能な限り避けるべきであるが、巨大後腹膜血腫による腹部コンパートメント症候群となった時には開腹手術による血腫除去が必要となる⁴⁾。本症例では、血管造影により責任血管を同定でき、コイル塞栓術が奏効したため、循環動態が不安定な状況での全身麻酔や抗凝固薬投与下の開腹手術といったハイリスクな状況避けることができた。

遅発性腰動脈出血の発症機序として、動脈硬化を背景とした抗凝固療法下での軽微な外力、手術操作による腰動脈の部分的損傷などが考えられる。腰動脈出血は高エネルギー外傷による

腰椎・骨盤骨折に合併することが多いが³⁾、自然発生の腰動脈出血の症例報告も散見される。自然発症の場合、抗凝固療法（ヘパリン⁵⁾、ワーファリン⁶⁾、エノキサパリン^{6,7)}、フォンダパリヌクス⁸⁾、ナファモスタット⁹⁾）、腎不全、血液透析、動脈硬化、糖尿病、肝不全などの患者背景があることが多い^{3,5,9-13)}。本症例は肺塞栓に対して治療用量のヘパリンが持続静注されていて、リバーロキサバンに変更したのと同日に腰動脈出血と診断された。腹痛はリバーロキサバンの開始前から持続しており、リバーロキサバン内服に開始とほぼ同時期に左腰部痛、鼠径部痛が出現しているため、腰動脈出血発症時期はリバーロキサバン内服開始より前であったと推察された。よって、本症例ではリバーロキサバンよりヘパリンナトリウムの関与が大きいと推察された。抗凝固療法下での腰動脈出血の機序は明らかでないが、腰動脈損傷は、軽微な外力でも起こりうるという報告もあり^{14,15)}、スポーツ、嘔吐、咳嗽などによる気づかれないレベルの小さな外傷から出血が始まり、凝固因子が不足すると出血が止まらないのではないかと、という仮説も立てられている³⁾。本症例では周術期に転倒や打撲など軽微なものも含めて外傷はなかったが、腸閉塞軽快後に活動度が上がった時の出血であり、外力が腰動脈損傷に関与した可能性もある。また、本症例は脂質異常症、喫煙歴があり、動脈硬化の存在が疑われた。さらに、遅発性腰動脈出血の機序に手術操作による腰動脈の部分的損傷に関与した可能性がある。一般的な術後の遅発性動脈出血の原因の1つとして、仮性動脈瘤の破綻がある。仮性動脈瘤とは血管壁ではなく周囲組織で覆われた動脈瘤である。動脈が手術操作により部分損傷すると血腫や周囲の組織に覆われていったん止血するため、手術中に気づかれない。その後、再出血すると徐々に血液が動脈周囲腔に漏出して周囲組織に覆われるように膨隆し、いずれ破綻する¹⁶⁻¹⁸⁾。仮性動脈瘤はさまざまな部位の動脈で発生し、産婦人科領域では帝王切開や産科手技後に子宮動脈に仮性動脈瘤が生じ、遅発性の性器出血の原因

となることが知られている¹⁹⁾。腰動脈の仮性動脈瘤の原因は椎体の外傷が多いが、腎に対する経皮の手技、椎体生検、椎体形成術などの医原性^{20,21)}の原因もある。本症例では、傍大動脈リンパ節郭清中の腰動脈部分的損傷により生じた仮性動脈瘤が破綻し、遅発性腰動脈出血が起こった可能性がある。ただし、術後6日目の麻痺性イレウス診断時の腹部造影CTでは、CTで同定できる大きさの動脈瘤は認めていなかった。

術後の後腹膜血腫は術後疼痛、鎮痛薬や他の合併症により症状が不顕化し、発見が遅れる可能性がある。後腹膜血腫の初期症状は腹痛、鼠径部不快感、背部痛、下肢脱力、発汗、徐脈、低血圧などといった非特異的なものである。Grey-Turner sign（側腹部の着色斑）やCullen sign（臍周囲の着色斑）などの皮膚症状は後期症状である^{3,22)}。本症例は侵襲の大きい腹部手術後であり、術後疼痛、鎮痛剤の使用、イレウスなどの合併症があったこともあり、早朝から徐々に出現してきた腹痛、腰部痛、鼠径部痛などを後腹膜血腫の初期症状と認識できず、結局治療開始したのが夕方となってしまった。抗凝固療法下では急速に大量出血を生じるため致命的となることや²³⁾、腹部コンパートメント症候群に至ることもあるため⁴⁾迅速で正確な診断が必要と考えられ、詳細な問診と診察が重要であることをあらためて認識させられた。また、抗凝固療法中は、腰動脈出血に限らずしばしば自然に後腹膜血腫を生じるため、注意が必要である^{22,24)}。

結 語

傍大動脈リンパ節郭清を含む卵巣癌術後に遅発性腰動脈出血を生じ、急速に出血性ショックに至るも選択的動脈塞栓術を行うことにより止血・救命し得た症例を経験した。抗凝固療法下にあったため重篤な状況に至った可能性もあり、抗凝固療法を必要とする症例においては、本例のように腰動脈出血により重症化する可能性があることを認識しておく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Sclafani SJ, Florence LO, Phillips TF, et al. : Lumbar arterial injury : radiologic diagnosis and management. *Radiology*, 165 : 709-714, 1987.
- 2) 寺内文敏, 長嶋武雄, 小林由香利, 他 : 最少出血量を目指した超音波メスによる傍大動脈リンパ節郭清術. 産婦手術, 16 : 69-72, 2005.
- 3) Chan YC, Morales JP, Reidy JF, et al. : Management of spontaneous and iatrogenic retroperitoneal haemorrhage : conservative management, endovascular intervention or open surgery? *Int J Clin Pract*, 62 : 1604-1613, 2008.
- 4) Dabney A, Bastani B : Enoxaparin-associated severe retroperitoneal bleeding and abdominal compartment syndrome : a report of two cases. *Intensive Care Med*, 27 : 1954-1957, 2001.
- 5) Qanadli SD, El Hajjam M, Mignon F, et al. : Life-threatening spontaneous psoas haematoma treated by transcatheter arterial embolization. *Eur Radiol*, 9 : 1231-1234, 1999.
- 6) Isokangas JM, Perälä JM : Endovascular embolization of spontaneous retroperitoneal hemorrhage secondary to anticoagulant treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 27 : 607-611, 2004.
- 7) Sun PL, Lee YC, Chiu KC : Retroperitoneal hemorrhage caused by enoxaparin-induced spontaneous lumbar artery bleeding and treated by transcatheter arterial embolization: a case report. *Cases J*, 2 : 9375, 2009.
- 8) Fortina M, Carta S, Del Vecchio EO, et al. : Retroperitoneal hematoma due to spontaneous lumbar artery rupture during fondaparinux treatment. Case report and review of the literature. *Acta Biomed*, 78 : 46-50, 2007.
- 9) Yamamura H, Morioka T, Yamamoto T, et al. : Spontaneous retroperitoneal bleeding : a case series. *BMC Res Notes*, 7 : 659, 2014.
- 10) Schuster F, Stösslein F, Steinbach F : [Spontaneous rupture of a lumbar artery. A rare etiology of retroperitoneal hematoma]. *Urologe A*, 42 : 840-844, 2003.
- 11) Hama Y, Iwasaki Y, Kawaguchi A : Spontaneous rupture of the lumbar artery. *Intern Med*, 43 : 759, 2004.
- 12) Halak M, Kligman M, Loberman Z, et al. : Spontaneous ruptured lumbar artery in a chronic renal failure patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 21 : 569-571, 2001.
- 13) Hong JS, Jeong WJ, Han YH, et al. : [A case of spontaneous bleeding of multiple lumbar arteries in a patient with liver cirrhosis]. *Korean J Gastroenterol*, 65 : 186-189, 2015.
- 14) Ikubo A, Komura M, Matoba N, et al. : Lumbar ar-

- tery pseudoaneurysm : an unusual cause of a retroperitoneal hematoma: report of a case. *Surg Today*, 23 : 635-638, 1993.
- 15) 吉崎真吾, 有菌 剛, 小松 孝, 他 : 軽微な伸展力による椎体骨折後に腰動脈損傷を来した1例. 整外と災外, 65 : 280-284, 2016.
- 16) Saad NE, Saad WE, Davies MG, et al. : Pseudoaneurysms and the role of minimally invasive techniques in their management. *Radiographics*, 25 : S173-189, 2005.
- 17) Takeda A, Koike W, Imoto S, et al. : Conservative management of uterine artery pseudoaneurysm after laparoscopic-assisted myomectomy and subsequent pregnancy outcome : case series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 182 : 146-153, 2014.
- 18) 山下隆博 : 知っておくべき疾患別対処法 仮性動脈瘤. 臨産婦, 70 : 316-320 : 2016.
- 19) Kwon HS, Cho YK, Sohn IS, et al. : Rupture of a pseudoaneurysm as a rare cause of severe postpartum hemorrhage : analysis of 11 cases and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 170 : 56-61, 2013.
- 20) Puri AS, Colen RR, Reddy AS, et al. : Lumbar artery pseudoaneurysm after percutaneous vertebroplasty: a unique vascular complication. *J Neurosurg Spine*, 14 : 296-299, 2011.
- 21) Ikeda O, Kawanaka K, Nakasone Y, et al. : Direct percutaneous embolization of an iatrogenic lumbar artery pseudoaneurysm following unsuccessful coil embolization. *Acta Radiol*, 53 : 541-544, 2012.
- 22) Sasson Z, Mangat I, Peckham KA : Spontaneous iliopsoas hematoma in patients with unstable coronary syndromes receiving intravenous heparin in therapeutic doses. *Can J Cardiol*, 12 : 490-494, 1996.
- 23) Daliakopoulos SI, Bairaktaris A, Papadimitriou D, et al. : Gigantic retroperitoneal hematoma as a complication of anticoagulation therapy with heparin in therapeutic doses: a case report. *J Med Case Rep*, 2 : 162, 2008.
- 24) Bhasin HK, Dana CL : Spontaneous retroperitoneal hemorrhage in chronically hemodialyzed patients. *Nephron*, 22 : 322-327, 1978.

【症例報告】

当科にて治療を行った外陰部多発粉瘤の1例

笹ヶ迫奈々代¹⁾, 山口綾香¹⁾, 矢内晶太¹⁾, 亀井沙織¹⁾
山田康子²⁾, 中峯寛和³⁾, 江川形平⁴⁾, 藤田浩平¹⁾

- 1) 日本バプテスト病院産婦人科
- 2) 日本バプテスト病院皮膚科
- 3) 日本バプテスト病院中央検査部
- 4) 京都大学医学部附属病院皮膚科

(受付日 2018/1/10)

概要 類表皮嚢腫, いわゆる粉瘤とは, 真皮～皮下に生じる古い角質を含有した嚢胞である。扁平上皮が存在する部位であればどこにでも発生しうが, 顔面, 頸部, 背部, 臀部などが好発部位で単発のことが多く, 女性の外陰部に多発することは稀である。今回われわれは外陰部多発粉瘤の1例を経験したので報告する。症例は62歳, 4妊2産であり, 10年前に外陰部に腫瘤を認め, 内容物の圧出で軽快していた。1年前より外陰部多発腫瘤による違和感を認め, 徐々に増大したため近医皮膚科を受診し, 粉瘤を疑われた。当院産婦人科での治療を希望して紹介受診した。診察時, 両側大陰唇に多発する皮下結節を認め, 感染徴候は認めず, 粉瘤の疑いで外科的切除を施行した。術後の病理組織診断はmultiple epidermoid cysts (多発粉瘤) であった。嚢胞壁の扁平上皮にコイロサイトーシス様の空胞化を認めたが, 免疫組織染色やPCRではHPVは検出されなかった。術後半年間明らかな再発なく経過している。粉瘤の治療では嚢胞壁を残さず切除することが重要で, 嚢胞壁が残った場合は再発しやすい。また, 頻度は低いが, 粉瘤から発生した悪性腫瘍の報告がある。多発粉瘤では, 全ての嚢胞の切除は困難で再発のリスクが高く, 今後も経過観察が必要と考えられた。[産婦の進歩70 (3): 291-295, 2018 (平成30年8月)]

キーワード: 多発粉瘤, 類表皮嚢腫, 外陰部腫瘤, HPV

【CASE REPORT】

Multiple epidermoid cysts of external genitalia: a case report

Nanayo SASAGASAKO¹⁾, Ayaka YAMAGUCHI¹⁾, Akihiro YANAI¹⁾, Saori KAMEI¹⁾
Yasuko YAMADA²⁾, Hirokazu NAKAMINE³⁾, Gyohei EGAWA⁴⁾ and Kohei FUJITA¹⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, The Japan Baptist Hospital
- 2) Department of Dermatology, The Japan Baptist Hospital
- 3) Department of Laboratory Medicine, The Japan Baptist Hospital
- 4) Department of Dermatology, Kyoto University Hospital

(Received 2018/1/10)

Abstract Epidermoid cysts, also called atheromas, are keratin-containing cysts that develop under the skin. Epidermoid cysts can appear at any site, but show a predilection for the face, neck, back, and hip, and multiple vulvar cysts in women are rarely reported. We encountered a rare case of multiple epidermoid cysts of the external genitalia. A 62-year-old, gravida 4, para 2 woman consulted a dermatologist with multiple cysts of the external genitalia. One year before her first visit to the dermatology clinic, she had noticed multiple cysts of the external genitalia. They became larger, prompting her to consult a dermatologist, and atheromas were suspected. She desired to consult a gynecologist and visited our hospital. We surgically removed them. The pathological diagnosis was multiple epidermoid cysts. Vacuolated cells resembling koilocytes were observed in the cyst walls, but immunohistochemical staining and PCR for HPV were both negative. As of six months after the surgery, there had been no recurrence. It is important to excise all cyst walls in order to prevent re-

currence. There are some case reports of carcinomas arising from atheromas. It is difficult to remove all cysts in cases of multiple epidermoid cysts, and so a high risk of recurrence remains, necessitating follow-up after surgery. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 291-295, 2018 (H30.8)]

Key words : multiple epidermoid cysts, atheroma, vulvar cyst, HPV

緒 言

類表皮嚢腫、いわゆる粉瘤とは、真皮～皮下に生じる古い角質を含有した嚢胞である。扁平上皮が存在する部位であればどこでも発生するが、顔、頸部、背部、臀部などが好発部位で単発のことが多く、女性の外陰部に多発することは稀である¹⁾。粉瘤は、腫脹、疼痛などの症状を呈した場合に外科的切除が必要になる。また、近年粉瘤とHPV感染や悪性腫瘍の発生との関連が報告されている。今回われわれは、外陰部に多発する粉瘤の1例を経験したので報告する。

症 例

症例は62歳、4妊2産で、分娩はいずれも帝王切開であった。特記すべき既往歴、家族歴はなく、アレルギーは花粉症がある。半年前に他院で子宮頸部細胞診を施行されており、NILMであった。

10年前に外陰部に単発の腫瘤を認め、内容物の自己圧出で自然治癒したことがあった。1年前より外陰部に同様の腫瘤が多発し、徐々に増大したため近医皮膚科クリニックを受診した。

粉瘤を疑われ手術を勧められたが、当院産婦人科での治療を希望して紹介受診した。来院時、身長167 cm、体重64 kg、バイタルサイン、内診所見および血液検査所見に異常は認めなかった。両側大陰唇に多発する米粒大～半小指頭大、弾性軟の皮下結節を認めた(図1)。発赤、圧痛、痒感および感染徴候は認めなかった。違和感が強く治療希望があること、多発しており粉瘤としては非典型的であることから、精査も含め手術を行うこととした。粉瘤が疑われたため、当院皮膚科医師と併診のうえ、当科で手術を施行した。全身麻酔下、碎石位で手術を開始し、腫瘤表面にメスで切開を加え、嚢胞壁を破らないように剥離し1つずつ摘出した(図2)。切開創を単結節縫合およびマットレス縫合で閉創し、手術を終了した。手術時間は46分、出血量は少量であった。摘出した嚢胞は左大陰唇7個、右大陰唇12個で、内容物は茶色・粘土状であった。術後経過は良好で翌日退院となった。

摘出組織の病理学的検索では、扁平上皮に裏打ちされ内部に角質を含む嚢胞を認め、病理組織診断はmultiple epidermoid cysts(多発粉瘤)



図1 初診時の肉眼所見
両側大陰唇に多発する米粒大～半小指頭大、弾性軟の皮下結節を認めた。



図2 術中所見
嚢胞壁を破らないように半小指頭大、弾性軟の腫瘤を摘出した。

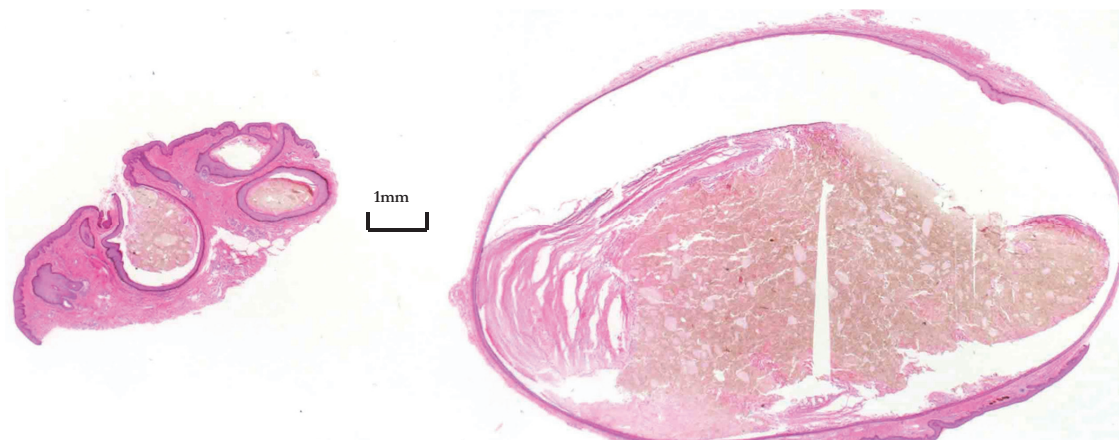


図3 病理組織所見 ルーベ像

2つの組織は同じプレパラートで同じ拡大率である。右の嚢胞は肉眼的に観察可能であったが、左の3つの嚢胞は肉眼的に観察不能であった。

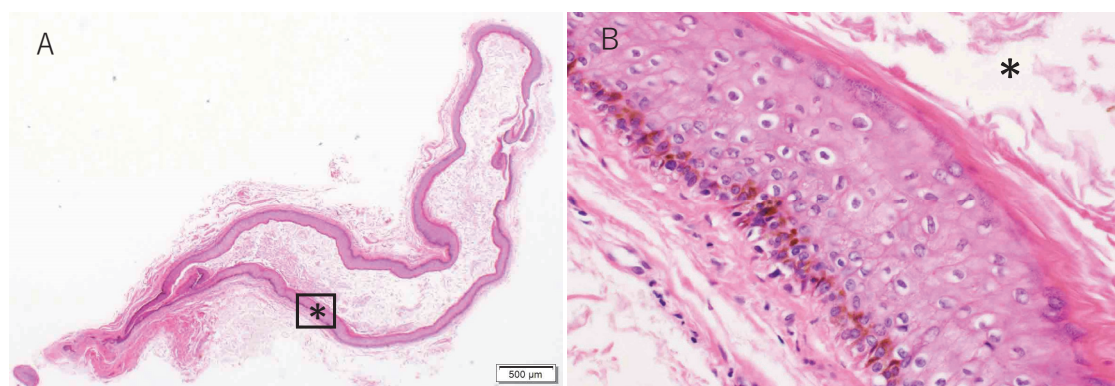


図4 病理組織所見

A：対物2倍 B：対物40倍。広範囲にコイロサイトーシス様の空胞が見られた。BはAの*の部分の強拡大像である。

であった。肉眼的に観察可能であった嚢胞以外に、病変と同時に切除された肉眼的には正常の皮膚領域にも微小な嚢胞が見られた（図3）。さらに、嚢胞壁の扁平上皮にコイロサイトーシス様の空胞化を広範囲に認めており（図4）、手掌や足底の粉瘤からHPV57や60が検出されたとの報告^{2,3)}があったため、HPV感染が存在する可能性を考え、抗HPV抗体としてクローンK1H8（Dako社）を用いた免疫組織染色を追加したが陰性であった。HPVの細胞増殖を証明するためにp16に対する免疫組織染色も行ったが陰性であった。さらに、パラフィン切片からTaKaRa DEXPATTMを用いてDNAを抽出し、



図5 術後半年の肉眼所見
明らかな再発は認めない。

FAP59/64プライマー、GP5+/6+プライマー、MY09/11プライマーの3種類を使用してPCRを施行したが、HPVは検出されなかった。

現在、術後半年間経過観察しているが、明らかな再発なく経過している（図5）。

考 察

粉瘤とは、ドーム状に隆起した真皮ないし皮下に発生する腫瘍であり、表皮または毛包漏斗部由来の上皮成分が真皮内に陥入し、それが増殖して内部に角質塊を入れた嚢腫を形成したものである。外陰部腫瘍の鑑別診断としては、粉瘤の他に、バルトリン腺嚢腫、脂肪腫、鼠径ヘルニア、子宮内膜症性嚢胞、悪性腫瘍などがある⁴⁾。バルトリン腺嚢腫は大陰唇後方にあるバルトリン腺に一致する波動性のある腫瘍である。脂肪腫は柔軟で可動性に富む皮下組織に存在する充実性の腫瘍である⁵⁾。子宮内膜症性嚢胞は月経期に一致して腫瘤部の疼痛を認めることが特徴である。問診、視診、触診のみで鑑別困難な場合は、MRIで腫瘍の性状や位置、周囲組織との関係性を知ることが診断や治療方針の決定に有用である⁶⁾。粉瘤の治療は、症状がなければ経過観察、感染があれば抗菌薬投与と切開排膿を行う。症状があれば外科的切除を行うが、多発症例では全ての嚢胞の切除は困難で再発のリスクが高く、今後も経過観察が必要と考えられる。

女性の外陰部粉瘤については、陰核周辺や大陰唇に多く、小陰唇の報告もあり、最大径15 cmの報告がある⁶⁾。本症例と同様の多発症例の報告は本邦からは数例みられるのみで、その原因は明らかでない¹⁾。女子割礼の行われている地域で多くみられ、原因の1つとして外傷が考えられている⁷⁾。

頻度は低いが、粉瘤から悪性腫瘍が発生した例が報告されており、粉瘤から扁平上皮癌が発生する率は0.011～0.045%とされている⁸⁾。

われわれが医学中央雑誌およびPubMedを検索した範囲では、外陰部粉瘤から悪性腫瘍が発生したとの報告は4例のみで、最近の報告で内容が詳細に書かれた2症例を提示する。1症例は、

76歳の女性で、認知症のため正確な発症時期は不明だが、会陰部に3、4年前から皮下腫瘍があり徐々に増大していた。受診時12×8 cm、MRIではT1強調画像、T2強調画像で等信号の均一な腫瘍で、内部に径2.2 cmの結節を認めた。外科的切除を施行し、病理組織診断は扁平上皮癌を伴う粉瘤であった。転移は認めず、T3N0M0、Stage IIの診断で追加治療は行わず、術後5カ月の時点で再発は認めなかった⁹⁾。別の症例では、65歳の女性で、10代にバルトリン腺嚢腫のドレナージの既往があり、以後右大陰唇にぶどうの実大の腫瘍を認めていたが、6週間でゴルフボール大に増大し、切除生検を行ったところ粉瘤から発生した扁平上皮癌であった。Stage IBの診断で、右外陰部部分切除、右鼠径リンパ節郭清を施行された¹⁰⁾。

粉瘤の診断で経過観察する場合は、稀ではあるが悪性腫瘍の発生リスクがあることを患者に説明しておくことが望ましい。急激な増大、潰瘍、瘻孔などの所見があれば悪性腫瘍の可能性を考え、皮膚科や形成外科と連携しながら画像検査や生検などの精査を進めていく必要がある。また、悪性腫瘍が疑われない場合でも、疼痛や感染の反復など、症状が持続するようであれば外科的切除を考慮すべきである。

粉瘤とHPVの関連については、毛包のない、手掌や足底の粉瘤において、HPV57と60の感染との関連が報告されている^{2,3)}。足底に生じた粉瘤の症例の報告において、病理組織所見でコイロサイトーシスが見られ、免疫組織染色でHPV陽性であったことが報告されている¹¹⁾。コイロサイトーシスとは、核周囲の明瞭なハローと核異型を伴う、HPV感染に特徴的な細胞とされている¹²⁾。

会陰部の粉瘤から扁平上皮癌が発生した症例においてHPV16が検出されp16に対する免疫組織染色も陽性であったという報告はあるが、そもそも粉瘤から悪性腫瘍が発生した症例報告は稀であり、その関係性については明らかでない¹³⁾。

本症例においては、病理組織所見でコイロ

サイトーシス様の空胞が観察され、HPV感染が関連して発生した可能性を考え、HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58を認識する抗体を用いて免疫組織染色を追加したが、陰性であった。さらにp16の免疫組織染色も陰性であり、 α , β , γ 属のHPVを標的としたPCRでも検出されなかった。外陰部の外傷や手術の既往はなく、多発した原因は不明であるが、肉眼的に観察可能であった嚢胞以外に微小な嚢胞が見られ、残存した微小な嚢胞が増大して再発する可能性があり、慎重に経過観察する必要がある。

結 語

外陰部に多発する粉瘤に対し、皮膚科と連携して治療を行った1例を経験した。嚢胞壁にコイロサイトーシス様変化を認めたが、HPVは検出されず、多発した原因は不明であった。粉瘤は再発や悪性腫瘍発生のリスクがあり、患者に十分に説明し、治療後も経過観察が必要であると考えられた。粉瘤は元来皮膚科疾患であるが、本症例のように発生部位によっては産婦人科とオーバーラップするため、再発や悪性腫瘍発生のリスクがあることを産婦人科医も理解しておく必要がある。

参考文献

- 1) 井上裕美, 村主千明, 福島安義 : 外陰部に多発するEpidermal Cystsの1例. 日産婦誌, 41 : 773-776, 1989.
- 2) Egawa K, Honda Y, Inaba Y, et al. : Multiple plantar epidermoid cysts harboring carcinoembryonic antigen and human papillomavirus DNA sequences. *J Am Acad Dermatol*, 30 : 494-496, 1994.
- 3) Egawa K, Kitasato H, Honda Y, et al. : Human papillomavirus 57 identified in a plantar epidermoid cyst. *Br J Dermatol*, 138 : 510-514, 1998.
- 4) 井上裕美, 山下理絵, 工藤まどか : 2. 粉瘤. 第2章 小手術の実際とコツ : A 外陰部, 知らなきゃ困る産婦人科小手術 (増刊), 産と婦, 84 : 89-96, 2017.
- 5) 栃木明人, 山本樹生 : 外陰疾患 フローチャートによる診断と治療 6. バルトリン腺疾患. 産と婦, 1 : 33-38, 2002.
- 6) Yang WC, Huang WC, Yang JM, et al. : Successful management of a giant primary epidermoid cyst arising in the labia majora. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 51 : 112-114, 2012.
- 7) Onuigbo WI : Vulval epidermoid cysts in the Igbos of Nigeria. *Arch Dermatol*, 112 : 1405-1406, 1976.
- 8) Tokunaga M, Toya M, Endo Y, et al. : Case Report A Case of an Undifferentiated Squamous Cell Carcinoma Arising from an Epidermal Cyst. *Case Rep Dermatol Med*, 2013 : 1-3, 2013.
- 9) Sumi Y, Yamamoto N, Kiyosawa T : Squamous cell carcinoma arising in a giant epidermal cyst of the perineum : A case report and literature review. *J Plast Surg Hand Surg*, 46 : 209-211, 2012.
- 10) Sze S, Richmond I, Bickers A, et al. : Squamous cell carcinoma arising from a vulval epidermal cyst. *J Obstet Gynaecol Res*, 42 : 1623-1626, 2016.
- 11) Sato Y, Nozaki T, Matsusako M, et al. : Human papillomavirus-associated plantar epidermoid cysts : MR and US imaging appearance. *Skeletal Radiol*, 43 : 257-261, 2014.
- 12) 九島巳樹, 津田洋子, 森下朱美, 他 : コイロサイトーシスについて. 日臨細胞会誌, 51 : 49-52, 2012.
- 13) Pusioli T, Pisciolli F, Zorzi MG : Squamous cell carcinoma arising from human papillomavirus associated cyst. *Am J Dermatopathol*, 33 : 105-106, 2011.

【症例報告】

腸閉塞を契機に発見されたparasitic leiomyomaの1例

三宅 龍太, 永井 景, 松原 翔, 小川 憲二
安川 久吉, 赤田 忍

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立はびきの医療センター産婦人科

(受付日 2018/1/16)

概要 Parasitic leiomyomaとは、遊離した子宮筋腫が異所性に他臓器からの栄養血管を得て生着する疾患である。今回われわれは、腹腔鏡下手術後のparasitic leiomyomaに卵巣嚢腫の茎捻転、腸閉塞を合併した症例を経験したため報告する。患者は44歳でG0であり、性交歴はなかった。既往歴に子宮筋腫があり、39歳時に他院で腹腔鏡下子宮腔上部切断術が施行され、子宮はモルセレーターで回収されている。下腹部痛、発熱、嘔吐を主訴に受診し、CT、MRIで腸閉塞、左卵巣嚢腫茎捻転とこれに接して10 cm超の充実性腫瘍を認めた。試験開腹術にて左卵巣茎捻転およびS状結腸から栄養血管を得た充実性腫瘍を認め、それらの間に小腸が巻き込まれ腸閉塞を形成していた。二期的に腫瘍とS状結腸の合併切除術を施行し、病理検査よりparasitic leiomyomaと診断された。術後経過は良好であり、1年間再発を認めていない。[産婦の進歩70 (3) : 296-304, 2018 (平成30年8月)]

キーワード：parasitic leiomyoma, 腸閉塞, モルセレーター, 卵巣嚢腫茎捻転, 誤嚥性肺炎

【CASE REPORT】

A case of parasitic leiomyoma found by intestinal obstruction

Ryuta MIYAKE, Akira NAGAI, Sho MATSUBARA, Kenji OGAWA
Hisayoshi YASUKAWA and Shinobu AKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Habikino Medical Center

(Received 2018/1/16)

Abstract Parasitic leiomyoma is a rare variant of uterine leiomyoma that separates from the uterus and attaches to the pelvis or an intra-abdominal organ instead, which may have a feeding vessel. We report a case of parasitic leiomyoma complicated with intestinal obstruction and torsion of an ovarian cyst. A 44-year-old unmarried woman with a history of uterine leiomyoma, which was excised via laparoscopic supravaginal amputation using a morcellator, complained of lower abdominal pain, fever, and vomiting. Computed tomography and magnetic resonance imaging indicated an intestinal obstruction, torsion of a left ovarian cyst, and a solid tumor. A laparotomy revealed that the small intestine was constricted by a solid tumor, which appeared to be part of the uterine leiomyoma, and a left ovarian cyst, resulting in intestinal obstruction. A delayed tumorectomy and sigmoidectomy were performed and the patient was diagnosed with parasitic leiomyoma upon histological examination. The post-operative course was uneventful with no recurrence for 1 year after the operation. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 296-304, 2018 (H30.8)]

Key words : parasitic leiomyoma, small bowel obstruction, morcellator, ovarian cyst torsion, aspiration pneumonia

緒 言

Parasitic leiomyoma (寄生筋腫, 以下PL)とは1909年にKellyらによって初めて報告され

た¹⁾。子宮筋腫が子宮本体から遊離した状態で発育を継続した疾患であり、腹腔内臓器から栄養血管を受ける場合もある。近年腹腔鏡下手術

の普及に伴い、モルセレーターを使用した症例での医原性のPLの報告が散見される。

今回われわれは、腹腔鏡下手術後に発生したPLに卵巣腫瘍の茎捻転と腸閉塞を合併し、誤嚥性肺炎の併発により重篤な経過をたどった症例を経験したので報告する。

症 例

患者は44歳でG0であり、性交歴はなかった。既往歴として精神発達遅滞があり、36歳時に他院で子宮筋腫に対して腹腔鏡下子宮腔上部切断術が施行されている。術中の子宮および子宮筋

腫の回収時に、腹腔内バックなどの飛散防止を行う工夫はなされていなかった。食事摂取困難な状態が10日間続き、発熱、嘔吐を認めたため前医を受診した。胸腹部単純X線検査で両側肺野の著明な浸潤影と、腸管内に液面形成を伴う多量のガス像を認めた(図1)。腹部造影CTで骨盤内に長径約20 cmの分葉状の充実性腫瘤を認め、卵巣腫瘍が疑われたために当院搬送となった。

到着時の意識レベルはJCS 20、バイタルサインは心拍数120回/分、血圧122/76 mmHg、体温38.6℃で、SpO₂は酸素10 l/分投与下で93%であった。血液検査はWBC 11300/ μ l、Hb

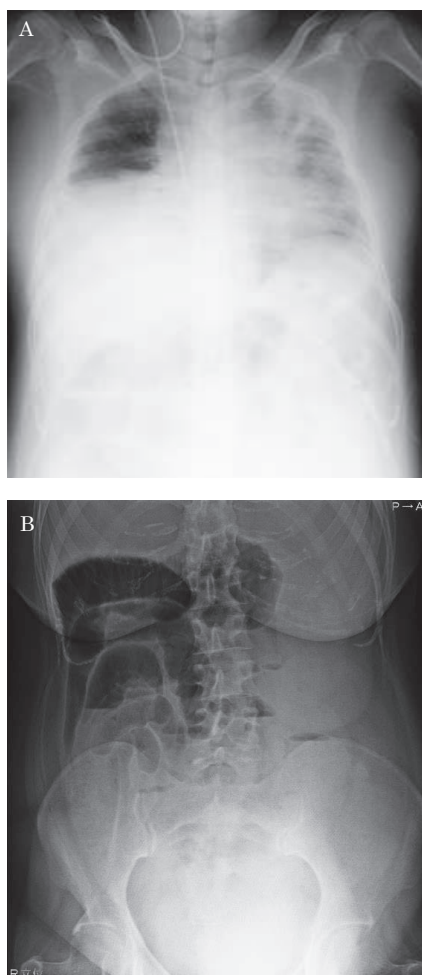


図1 胸部X線所見

- A 胸部単純レントゲン：両側肺野の著明な浸潤影を認める。
B 腹部単純レントゲン（立位）：腸管内に液面形成を伴う多量のガス像を認める。

表1 初診時検査所見

AST	15 IU/L
ALT	17 IU/L
LDH	232 IU/L
ALB	3.0 g/dL
γ -GTP	37 IU/L
T-BIL	0.82 mg/dL
BUN	25.5 mg/dL
CRE	0.67 mg/dL
CK	64 IU/L
CRP	25.93 mg/dL
Na	134 mEq/L
K	3.9 mEq/L
Cl	89 mEq/L
WBC	11.3 $\times 10^3/\mu$
RBC	5.60 $\times 10^3/\mu$
Hb	16.0 g/dL
Hct	48.2 %
Plt	22.1 $\times 10^4/\mu$
PT	14.7 sec
PT-INR	1.24 sec
D-dimer	12.0 μ g/dL

16.0 g/dl, PLT $22.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$, CRP 25.9 mg/dl, BUN/Cre 25.5/0.67 mg/dlと、著明な炎症所見と脱水が疑われた(表1)。PT-INR 1.22, APTT 33.3 secと凝固系にはとくに異常を認めなかった。

前医のCTを再度読影すると、小腸は腫瘤により強く圧排を受けており、腫瘤より尾側で虚脱し、口側では腸管の著明な拡張と液面形成を認めた(図2)。骨盤内腫瘤により腸閉塞をきたし、嘔吐に伴い誤嚥性肺炎を併発した病態と診断した。入院時の吸引痰培養から腸内細菌属も検出されており、矛盾しない結果であった。血液培養は陰性であった。

腸閉塞および誤嚥性肺炎の治療として、胃管を挿入し抗生剤アンピシリン・スルバクタム12 g/dayの投与を開始した。骨盤内腫瘤の精査のため入院3日目に造影MRIを施行した。骨盤腔から臍上レベルまで伸展する約19×12×7 cm大の充実性腫瘤およびその左頭側に7×6 cm大の嚢胞性腫瘤を認めた。充実性腫瘤はT1低信号、T2低信号、diffusion像でやや高信号で均一に造影効果を認める細胞密度の高い充実性腫瘤で、悪性腫瘍の可能性も否定できない

と考えられた。嚢胞性病変は周囲に浮腫状の卵管様構造を認め、卵巣嚢腫の茎捻転が疑われた(図3)。充実性腫瘤の鑑別診断として悪性リンパ腫、GIST、後腹膜腫瘍が挙げられた。胃管を挿入し絶食管理を行ったが、保存的加療で腸閉塞の加療が困難であったため、本人および家人と相談のうえ手術加療を行う方針とした。

入院9日目に腸閉塞の治療と骨盤内腫瘤の診断を目的に試験開腹術を施行した。左卵巣嚢腫が720度茎捻転していた。卵巣嚢腫と充実性腫瘤とは茎捻転後の炎症によるものと思われる強固な癒着が認められ、小腸を挟み込み閉塞起点となっていた。充実性腫瘤はS状結腸と連続しており、S状結腸からの栄養血管も認められた。しかし、表面は平滑で小腸や左卵巣嚢腫とは炎症性に癒着を認めるのみであり、浸潤を疑う所見は認めなかった(図4, 5)。明らかな腹腔内播種を疑う所見も認められず、術中迅速診断での腹腔内洗浄細胞診も陰性であった。左付属器は捻転を解除しても血流が戻らず、また充実性腫瘤はS状結腸との合併切除が必要と考えられた。また腫瘍には乏血管性の部分があり止血操作が容易に行えると判断し、左付属器切除、

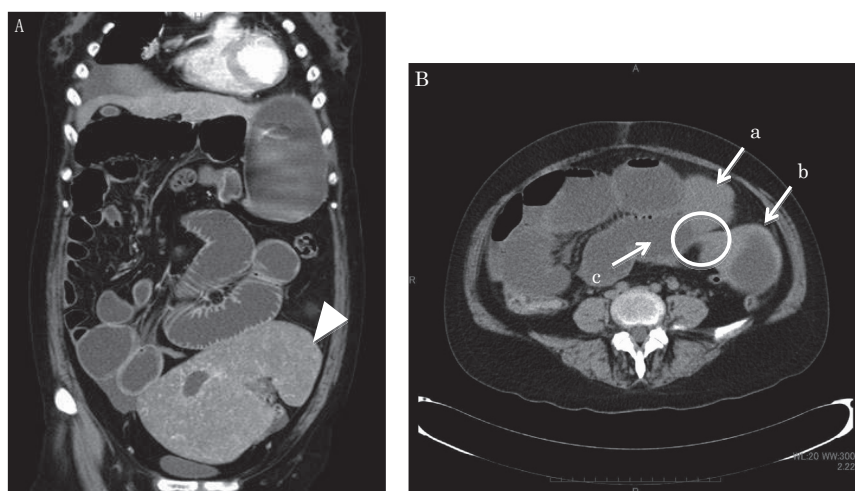


図2 胸腹部造影CT

A 冠状断 矢頭：分葉状の充実性腫瘤

B 水平断 →a：充実性腫瘤，→b：卵巣嚢腫，→c：拡張した小腸

丸印の部分で腸管が充実性腫瘤と卵巣嚢腫に巻き込まれて狭窄する。

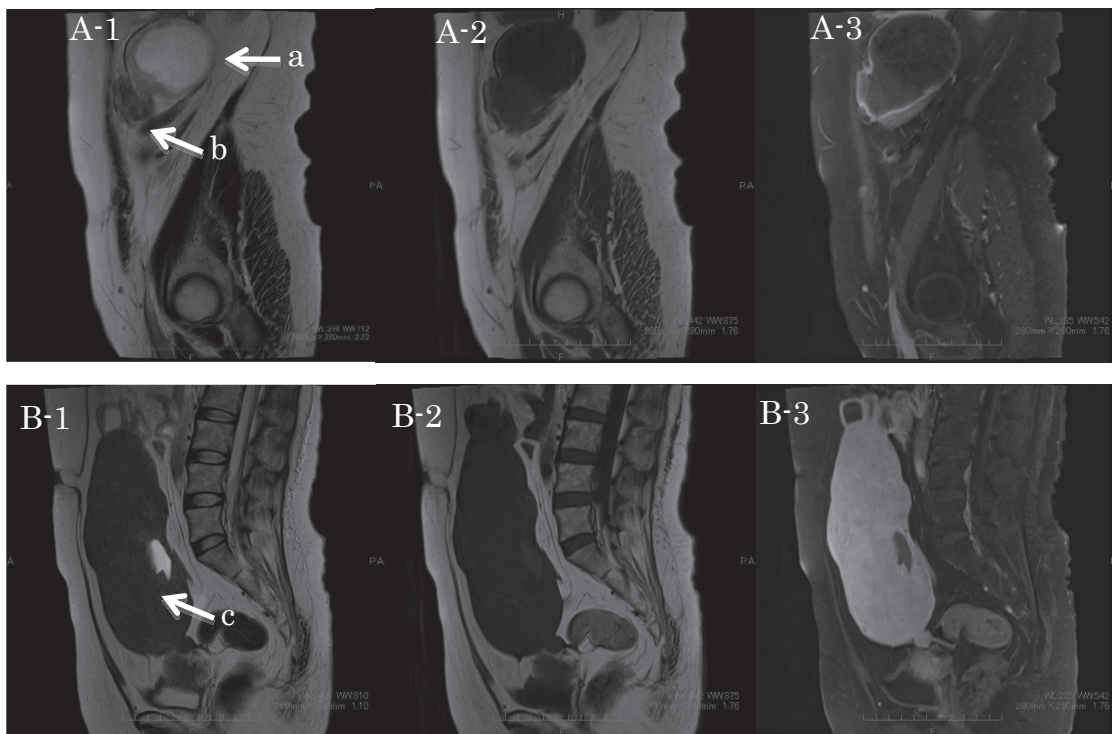


図3 骨盤単純、造影MRI

A-1：T2強調像，A-2：T1強調像，A-3：T1強調造影像

→a：卵巢嚢腫，→b：卵管

右卵巢嚢腫および腫大した卵管がみられる。卵管部は造影効果が認められない。

B-1：T2強調像，B-2：T1強調像，B-3：T1強調造影像

→c：充実性腫瘍

良好な造影効果をもつ充実性腫瘍が腹腔内を占めている。



図4 充実性腫瘍摘出後の術中所見

A：術中写真 B：充実性腫瘍の肉眼病理所見

点線：小腸と左卵巢嚢腫との境界線

丸印：左卵巢嚢腫表面に豊富な栄養血管を認める。

左卵巢嚢腫が720度茎捻転しており、小腸を挟み込んで癒着し閉塞起点となっていた。

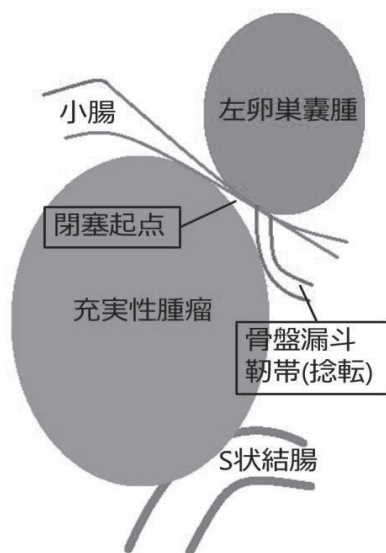


図5 開腹所見の図解

左卵巢嚢腫が720度茎捻転しており、充実性腫瘍との間に小腸を挟み込んで癒着し閉塞起点となっていた。

腫瘍生検および癒着剥離術を施行して終了した。術後は腸閉塞の再発もなく経過良好であるため、術後11日目にいったん退院となった。

永久標本の病理組織検査では充実性腫瘍はleiomyomaであった。ヒアリン変性を伴うものの免疫組織化学ではER (+), PR (+), CD10 (+) であり、悪性所見は認めなかった。左付属器は捻転に伴う壊死組織が大半で、上皮成分が欠落していたため診断が困難であったが、明らかな悪性所見は認められなかった。以上の結果と子宮筋腫に対して腹腔鏡手術が施行されている既往より、PLおよび良性卵巢嚢胞性腫瘍の茎捻転と診断した。手術を施行した病院に問い合わせたところ、術中にモルセレーターを使用したことが確認された。

術後31日目に消化器外科と合同でPLの根治目的に開腹手術を行った。術中所見からは腫瘍がS状結腸の漿膜面と強く癒着し、腸間膜より栄養血管を受けていた。消化器外科より腫瘍切除を試みたがS状結腸の漿膜破綻、穿孔を生じたため、腫瘍およびS状結腸合併部分切除術を施行した。病理組織検査の結果は前回と同じく

leiomyomaのみであった。術後経過は良好であり術後12日目に退院し、術後1年間再発なく経過している。

考 察

PLは、有茎性子宮筋腫が大網など周囲の組織と癒着して栄養血管を獲得し、子宮から腹腔内へ遊離した稀な疾患であり、Kellyらにより1909年に初めて報告された¹⁾。その原因としてNezhatらによって3つの機序が報告されている²⁾。第一は非医原性で有茎性漿膜下筋腫の稀な亜型である。有茎性漿膜下筋腫がその茎部の延長、さらには消失によって子宮本体から離脱し、他の組織から栄養血管を得るようになったというものである。大西らの報告では漿膜下筋腫は放射状動静脈の支配下にあり、栄養血管の1つに血流障害が生じた場合、側副血行路に乏しく血流の代償が行われにくいとしている³⁾。急速な血流不全は症状として急性腹症を起こしうするため、緊急手術が施行されPLに移行しにくいと考えられる。大網から栄養血管を受けるPLが子宮体部前壁と径約5 mmの細い索状物と連続していた症例があり⁴⁾、この機序の進行過程を示していると考えられる。一方で、1年以上経過観察されたのちに摘出されたPLで、病理所見で壊死を全く認めなかった症例もあり、この報告のなかで高井らは栄養血管を有さずとも腹腔内の組織液からの栄養のみで生存する可能性を示唆している⁵⁾。第2の原因は医原性のPLで、集束超音波集積治療、子宮動脈塞栓術やGnRHaにより部分的な虚血が誘発され、子宮からの連続が断たれたという説である。第3も医原性のもので、筋腫核手術や子宮摘出術の際に行ったモルセレーションによって筋腫の断片が栄養血管を得て寄生筋腫になるという説である。とくに近年モルセレーターを使用した腹腔鏡下手術が原因と推測される報告が認められる。van der Meulenらは腹腔鏡下でモルセレーターを使用した場合のPL発生頻度は0.12~0.95%と報告している⁶⁾。しかし、2014年に日本産科婦人科内視鏡学会が全国の認定研修施設および技術認定医在籍施設に対して行ったアン

ケート調査では、2011～2013年の3年間に於いて術前診断が子宮筋腫であったものに対して腹腔鏡下子宮筋腫核出術を行った13545例のうちモルセレーターを使用した頻度は85.7%と高く、腹腔鏡下筋腫核出術を行った例ではPL発生の可能性があることは常に念頭に置いておくべきである。本邦で報告された、モルセレーターを用いた腹腔鏡下子宮筋腫核出術後にPLが発生した症例は、術後PL診断までの期間は9カ月から10年とさまざまである。術後10年以上経過したのちに手術が行われた症例もあり⁷⁾、子宮筋腫核出術後は内診や超音波断層法などによる慎重な経過観察が必要である。

過去27年間を医学中央雑誌で検索したかぎり、本邦で報告されたPLは37症例認められた^{4,6,8-39)}(表2)。診断時年齢は 43 ± 10.0 歳であった。PLの症状は多岐にわたり、この37症例のなかでは腹痛(急性腹症含む)が11例(30%)、膨満感、腫瘍感が5例(14%)、過多月経や月経困難症が6例(16%)であった。また無症状であったものも9例(24%)認められた。37例のうち子宮筋腫の既往があるものは26例であり、うち17例は筋腫核出または子宮摘出といった外科的治療を受けていた。腹腔鏡下手術(腹腔鏡下单純子宮全摘出術、腹腔鏡下子宮筋腫核出術)は15例で行われており、15例中12例でモルセレーターを使用して標本を体外へ摘出していた。PL診断時の腫瘍最大径は 7 ± 5.0 cmであった。PL発生部位は多岐にわたるが、腸管や腸間膜での発生が16例、腹膜での発生が18例、大網での発生が13例と、腹腔内に直接散布され生着する部分に多く発生していた。付属器に発生したものは左卵巣に発生した1例と、左卵管に発生した1例のみであった。またその他に前回子宮筋腫摘出時の創部に発生したものが2例、腹腔内に遊離して存在したものが1例、尿管に発生したものが1例認められた。治療は全て外科的切除が選択され、開腹術が20例、腹腔鏡下手術が17例であった。またGnRHa投与を2回施行したのちに開腹術を行ったものが1例、上行結腸癌を併発しており右半結腸切除およびリンパ節郭清術を

同時に行ったものが1例認められた。

本症例では初回手術時の病理学的検索で腫瘍が良性であること、手術既往などの経過よりPLの診断がなされた。2回目手術時前にGnRHa投与を行う方法も考えられたが、本人および家人が早期手術加療を希望したためGnRHa投与を省略した。

文献検索したなかでは、急性腹症をきたした症例は4例存在し^{21,25,27,36)}、うち2例に嘔吐を伴っていた。4例全てで、捻転を起こし栄養血管からの血流が途絶したために急性腹症が生じている。しかし、本症例のように腸閉塞を併発し、嘔吐や誤嚥性肺炎といった重篤な合併症を生じたものは本症例のみであった。本症例では左卵巣囊腫の茎捻転を契機に急性腹症を生じたと考えられるが、壊死した卵巣の炎症性変化に加えS状結腸に生着したPLが物理的障害となって腸閉塞を引き起こしたと考えられた。

PLは特異的な症状に乏しく、診断には画像での評価が必要である。しかし、画像だけではその他の充実性腫瘍との鑑別が困難であるため、手術による病理学的検索が必要となる場合も多い。子宮との連続性がなく、特異的な画像所見もないため、PLの術前診断は難しく、良・悪性の充実性卵巣腫瘍、GIST、後腹膜腫瘍、悪性リンパ腫等との鑑別に苦慮した報告がみられる。既往歴を考慮するとPLも術前から鑑別診断の1つとして挙げることも可能だったと考えられ、詳細な問診が重要であることが再認識された。

また上記のように医原性のPL発症も報告されているため、その予防が求められる。FDA(Food and Drug Administration, 食品医薬品局)は「腹腔鏡下電動細切除去術を子宮肉腫を有する患者に実施した場合、この手術により悪性組織が腹腔内に散布されて播種し、患者の予後が著しく悪化する危険性がある」として、腹腔鏡下用電動式モルセレーターの使用を推奨していない。PLは良性疾患ではあるが、同様に腹腔内に散布されれば本症例のような重篤な経過をたどる可能性もある。腹腔内への播種や散

表2 本邦でのparasitic leiomyoma報告例

文献番号	年齢	症状	筋腫既往	先行の既往手術	最大径	PLの発生部位	栄養血管の有無 (寄生臓器)	PLに対する治療法
8)	31	なし	あり	TLM(モ)	10cm	S状結腸、腸間膜など	あり(腸管)	摘出術(開腹)
9)	30	腹痛	あり	なし	5cm	大網、腹膜	あり(大網)	摘出術(ラパロ)
11)	41	過多月経、腹部膨満	あり	TLM(モ)	17cm	大網	あり(大網)	摘出術(開腹)、ATH
5)	37	なし	-	-	4.2cm	遊離	なし	摘出術(ラパロ)
12)	47	腹部違和感	あり	TLM(モ)	11.2cm	小腸、S状結腸	記載なし	摘出術(開腹)
13)	59	なし	-	-	3.5cm	大網、横行結腸間膜	記載なし	摘出術(ラパロ)
14)	66	なし	-	-	4cm	右骨盤壁	なし	摘出術(開腹)
15)	47	なし	あり	ATH	2.5cm	大網、左腹直筋	なし	摘出術(ラパロ)
16)	47	残便感	あり	TLM(モ)	6cm	S状結腸	記載なし	摘出術(ラパロ)
	36	なし	あり	TLM(モ)	6cm	左下腹部腹壁、S状結腸間膜など	記載なし	摘出術(ラパロ)
17)	45	心窩部痛	あり	TLM	5.6cm	大網、左側骨盤側腹膜	あり(大網)	摘出術(ラパロ)
18)	44	下腹部腫瘍	あり	TLM(モ)	7.9cm	両側付属器、左右円靱帯など	記載なし	摘出術(開腹)
19)	32	下腹部痛	あり	なし	5.1cm	大網	あり(大網)	摘出術(開腹)
20)	43	下腹部痛、嘔吐	あり	TLM(モ)	-	大網	あり(大網)	摘出術(開腹)
21)	21	月経痛	-	-	6.7cm	小腸	あり(小腸)	摘出術(開腹)
22)	47	過多月経	あり	TLM(モ)	7cm	直腸、S状結腸	あり(S状結腸)	(開腹)
23)	47	月経不順	あり	TLM(モ)	22.4cm	小腸、大網、腹膜	あり(小腸、大網)	摘出術(開腹)
24)	40	右下腹部痛	あり	TLM	8.5cm	大網、S状結腸間膜	あり(S状結腸間膜)	摘出術(開腹)
25)	24	なし	あり	LAM(モ)	-	腹膜	記載なし	摘出術(ラパロ)
26)	42	腹痛	あり	なし	8cm	大網	あり(大網)	摘出術(開腹)
7)	46	腹部腫瘍、過多月経	あり	開腹筋腫核出	26cm	前回剖部直下の皮下脂肪組織	あり(脂肪組織)	摘出術(開腹)
27)	42	骨盤内腫瘍	あり	TLM(モ)	3cm	ダグラス窩、回盲部漿膜面など	なし	摘出術(開腹)
	42	なし	あり	TLM(モ)	4cm	前回ポート挿入部直下	なし	摘出術(ラパロ)
4)	31	排便時圧迫感	あり	なし	5.3cm	直腸を漿膜面、左骨盤壁など	あり(直腸)	摘出術(ラパロ)
	35	手術目的	あり	なし	7.3cm	S状結腸、膀胱子宮窩腹膜など	あり(前腹壁)	摘出術(ラパロ)
	28	なし	あり	なし	7.6cm	虫垂、大網など	あり(大網)	摘出術(ラパロ)
28)	46	過多月経	-	-	7.4cm	左卵巣、右円靱帯	なし	摘出術(ラパロ)
29)	51	下腹部痛	-	-	7cm	回腸、回腸間膜など	記載なし	摘出術(開腹)
30)	35	下腹部違和感	-	-	10.2cm	左卵管、S状結腸など	あり	摘出術(ラパロ)
31)	44	蓄尿時の下腹部痛	-	-	7cm	左広開腹後葉	あり(広開腹)	摘出術(ラパロ)
32)	37	下腹部痛	-	-	3.5cm	前腹壁	あり(腹壁)	摘出術(ラパロ)
33)	49	下腹部痛	あり	なし	8cm	膀胱腹膜、大網	記載なし	摘出術(開腹)
34)	54	なし	-	-	8.5cm	右骨盤内前腹壁	記載なし	摘出術(開腹)
35)	39	下腹部痛	あり	なし	10cm	遊離	なし	摘出術(ラパロ)
36)	49	なし	あり	TLM	6cm	直腸漿膜	記載なし	摘出術(開腹)
37)	58	下腹部痛	あり	なし	6cm	直腸子宮窩	なし	摘出術(開腹)
38)	60	腹部腫瘍	-	-	10cm	後腹膜腔	あり(後腹膜)	摘出術(開腹)

ATH: abdominal total hysterectomy TLM: total laparoscopic myomectomy

(モ): 検体回収時にモルセレーターの使用 ラパロ: 腹腔鏡手術

布への対応を行わないモルセレーターの使用は避けることが望ましいと思われる。腹腔内播種を避けるためいくつかの工夫が必要である。それは腹腔内に組織断片を残さないよう大量の生理食塩水で洗浄する方法⁴⁰⁾や、破片の拡散を防ぐために少量頻回の腹腔内洗浄を行う方法⁴¹⁾なども挙げられているが、近年摘出した筋腫をバッグ内でモルセレートする方法が話題となっており、今後の普及が期待される。すでにいくつかのものが製品化されているが、さらなる工夫も必要であると思われる。

結 語

Parasitic leiomyomaと卵巣囊腫茎捻転の併発により腸閉塞および誤嚥性肺炎を合併した稀な症例を経験した。良性疾病であっても本疾患のような重篤な病態をきたすことがあり、腫瘍の回収には腫瘍を飛散させない工夫が必要であることが示唆された。

参考文献

- 1) Kelly HA, Cullen TS : Myoma of the uterus. p13, WB Saunders, Philadelphia, 1909.
- 2) Nezhat C, Kho K : Iatrogenic myomas: new class of myomas? *J Minim Invasive Gynecol*, 17 : 544-550, 2010.
- 3) 大西雅之, 古川 顕, 小林勝弘, 他 : MRIで診断できた子宮漿膜下筋腫茎捻転の1例. 臨床MRI, 11 : 54-57, 2000.
- 4) 南 元人, 廣田 穰, 河合智之, 他 : 自然発生が疑われたparasitic myomaの3症例. 日産婦内視鏡会誌, 28 : 346-352, 2012.
- 5) 高井 亮, 木村泰生, 荻野和功, 他 : 骨盤腔内parasitic myomaの1例. 日臨外会誌, 77 : 3011-3014, 2016.
- 6) Van der Meulen JF, Pijnenborg JM, Boomsma CM, et al. : Parasitic myoma after laparoscopic morcellation: a systematic review of the literature. *BJOG*, 123 : 69-75, 2016.
- 7) Yanazume S, Tsuji T, Yoshioka T, et al. : Large parasitic myomas in abdominal subcutaneous adipose tissue along a previous myomectomy scar. *J Obstet Gynaecol Res*, 38 : 875-879, 2012.
- 8) 大石舞香, 福原理恵, 三浦理絵, 他 : 腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に発生し腸管合併切除を要したparasitic myomaの1例. 青森臨産婦医会誌 : 31, 132-136, 2017.
- 9) Iida M, Ishikawa H, Shozu M : Spontaneous parasitic leiomyoma in a post-partum woman. *J Obstet Gynaecol Res*, 42 : 1874-1877, 2016.
- 10) Lu B, Xu J, Pan Z : Iatrogenic parasitic leiomyoma and leiomyomatosis peritonealis disseminata following uterine morcellation. *J Obstet Gynaecol Res*, 42 : 990-999, 2016.
- 11) 斉藤良平, 栃木秀乃, 神垣多希, 他 : 腹腔鏡下筋腫核出後に大網に播種し成人頭大まで成長したparasitic myomaの1症例. 埼玉産婦会誌, 46 : 170-173, 2016.
- 12) 刈岡 絢, 土谷 聡, 平野来, 他 : 骨盤内, 腹壁に発生したParasitic myomaの1例. 神奈川産婦会誌, 66 : 459-463, 2015.
- 13) 長野佑衣子, 湯浅典博, 竹内英司, 他 : Parasitic leiomyomaが大網腫瘍の1例. 日赤医, 66 : 459-463, 2015.
- 14) 太田拓児, 渡邊義人, 越前谷勇人, 他 : Parasitic myomaの1例. 小樽市立病院誌, 4 : 101-102, 2016.
- 15) 田中義弘, 荒金 太, 岩越 裕, 他 : 腹式単純子宮全摘術後に再発したParasitic myomaの1例. 熊本産婦会誌, 60 : 35-40, 2016.
- 16) 田邊康次郎, 早坂 篤, 石山美由紀, 他 : 腹腔鏡下筋腫核出術 (laparoscopic myomectomy) 後に発生したparasitic myomaの2例. 産婦の実際, 65 : 231-238, 2016.
- 17) 榎本小弓, 武曾 博, 大上健太, 他 : 単孔式腹腔鏡下手術にて摘出したextrauterine adenomyomaの1症例. 済生会千里病医誌, 24 : 10-15, 2015.
- 18) 森まり絵, 横峯大策, 戸上真一, 他 : 腹腔鏡下子宮全摘術後に生じたmultiple parasitic myomasの1例. 鹿児島産婦会誌, 23 : 28-31, 2015.
- 19) 水無瀬萌, 寶田健平, 金井麻子, 他 : 産褥期に診断しえたParasitic myoma (寄生筋腫) の1例. 北海道産婦会誌, 59 : 33-38, 2015.
- 20) 林 敏彦, 加藤良毅, 谷村慶一, 他 : 大網腫瘍の捻転を契機に発症したParasitic leiomyomaの1例. 臨放, 60 : 456-459, 2015.
- 21) 柏木寛史, 吉政佑之, 土谷美和, 他 : 腹腔鏡手術が診断に有用であった発生部位不明の平滑筋腫の1例. 栃木産婦会誌, 41 : 53-56, 2015.
- 22) 大木慎也, 平田哲也, 高村将司, 他 : 腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に生じたparasitic myomaの1例. 日産婦内視鏡会誌, 30 : 204-208, 2014.
- 23) 長又哲史, 蝦名康彦, 宮原義也, 他 : 腹腔鏡下手術後7年後に発見され, 骨盤内から後腹膜腔へ発達した巨大なparasitic myomaの1例. 産婦の進歩, 66 : 361-366, 2014.
- 24) 國見聡子, 糸賀知子, 青井裕美, 他 : 栄養血管の捻転を契機に診断されたParasitic Leiomyomaの1例. 埼玉産婦会誌, 44 : 113-116, 2014.
- 25) Takeda A, Sakurai A, Imoto S, et al. : Parasitic myomas after laparoscopic-assisted myomectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Obstet Gynaecol Res*, 39 : 1098-1102, 2013.

- 26) 中川侑子, 大熊克彰, 秦ひろか, 他: Parasitic leiomyomaが原因で左付属器を茎捻転させた急性腹症の1例. 日産婦関東連会誌, 51: 107-112, 2014.
- 27) 白銀 透, 和田真一郎, 川嶋 篤, 他: モルセレーションによる腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に発生したParasitic peritoneal leiomyomatosisの2例. 日産婦内視鏡会誌, 28: 561-566, 2012.
- 28) 平池春子, 平池 修, 白根 晃, 他: 非医原性parasitic myomaと考えられた1例. 日産婦内視鏡会誌, 28: 342-345, 2012.
- 29) 石野信一郎, 砂川宏樹, 大城直人: 小腸合併切除を要したparasitic leiomyomaの1例. 日臨外医会誌, 73: 1808-1812, 2012.
- 30) 大川智実, 吉木尚之, 石川智則, 他: 腹腔鏡下手術により判明した子宮との連続性のない石灰化筋腫の1例. 日産婦内視鏡会誌, 26: 388-391, 2012.
- 31) 杉本 到, 宇都博文, 深山由佳, 他: 腹腔鏡手術が治療に有用であったが診断に苦慮した骨盤内腫瘍の1例. 日産婦東京会誌, 60: 148-152, 2011.
- 32) 井上陽子, 小野政徳, 上條慎太郎, 他: 子宮筋腫に合併した腹壁平滑筋腫を腹腔鏡下に摘出した1例. 日産婦埼玉会誌, 40: 43-46, 2010.
- 33) 井上桃子, 上田 和, 駒崎裕美, 他: Parasitic Leiomyomaの1例. 日産婦東京会誌, 59: 466-471, 2010.
- 34) 内倉友香, 藤岡 徹, 小泉幸司, 他: Parasitic Leiomyomaの1例. 現代産婦人科, 58: 35-38, 2009.
- 35) 鵜飼真由, 吉原雅人, 眞山学徳, 他: 腹腔鏡下に診断治療した腹腔内遊離子宮筋腫の1例. 日産婦内視鏡会誌, 30: 471-474, 2015.
- 36) 佐藤滋高, 宮川善浩, 黒澤 学, 他: 腹腔鏡下子宮筋腫核出術後に発生した寄生筋腫の1例. 臨放, 60: 1065-1068, 2015.
- 37) 国枝克行, 石原和浩, 高木幸浩, 他: 稀な発生原因が示唆された骨盤内石灰化腫瘍 (寄生筋腫) の1例. 最新医, 45: 1463-1467, 1990.
- 38) 鳥口 寛, 崎田展子, 中島康夫, 他: Parasitic leiomyomaに転移した結腸癌の1例. 日臨外会誌, 69: 1452-1455, 2008.
- 39) Norris HJ, Parmley T: Mesenchymal tumors of the uterus. V. Intravenous leiomyomatosis. A clinical and pathologic study of 14 cases. *Cancer*, 36: 2164-2178, 1975.
- 40) 松本賢典, 佐藤孝明, 永田 寛, 他: 当科で経験したextrauterine leiomyomaの2例. 新潟産婦会誌, 108: 1-3, 2013.
- 41) Kho KA, Nezhat C: Parasitic myomas. *Obstet Gynecol*, 114: 611-615, 2009.

【症例報告】

鼠径ヘルニアを伴った小児の正常卵巢茎捻転に対して、
腹腔鏡下で鼠径ヘルニア修復と卵巢固定術を行った1例青木 稚人, 小谷 泰史, 高矢 寿光, 中井 英勝
辻 勲, 松村 謙臣

近畿大学医学部産科婦人科学教室

(受付日 2018/2/6)

概要 小児期での卵巢茎捻転は稀な疾患であるが、卵巢機能温存のために早期の治療判断と再発防止が重要である。今回われわれは、鼠径ヘルニアを合併し2度の正常卵巢茎捻転を腹腔鏡下に解除したが、3度目の正常卵巢茎捻転時に腹腔鏡下で卵巢固定と鼠径ヘルニア縫合を行った極めて稀な1例を経験したので報告する。症例は9歳女児で初経未発来である。下腹部痛にて当院へ救急搬送となった。MRI検査で左卵巢は径5 cm大に腫大し、非腫瘍性の卵巢茎捻転を疑って同日緊急腹腔鏡下手術を施行した。左卵巢は1080°捻転しうっ血所見を認めたが、捻転を解除すると色調が改善したためそのまま手術を終了した。その1年後に再度同様の所見を認め、緊急腹腔鏡下手術にて捻転解除を行った。その手術の際に左鼠径ヘルニアを確認したが治療介入は行わなかった。さらにその6ヵ月後に左卵巢茎捻転を再々発し、緊急腹腔鏡下手術を行った。3回目となる手術時には、卵巢茎捻転の解除を行った後に左鼠径ヘルニアを縫合閉鎖し、左卵巢を左骨盤腹膜と子宮漿膜の2箇所縫合固定した。術後2年経過するが、現在まで再発は認めていない。小児期における正常卵巢茎捻転の再発予防には卵巢固定や鼠径ヘルニアの修復が有効であると考えられるとともに、妊孕性への影響を十分に考慮し生殖年齢までの経過観察が重要である。[産婦の進歩70 (3) : 305-310, 2018 (平成30年8月)]

キーワード：卵巢茎捻転、鼠径ヘルニア、腹腔鏡

【CASE REPORT】

Repeating torsion of the ovarian pedicle complicated by inguinal hernia treated
with laparoscopic oophoropexy and repair of inguinal hernia in a pediatric patientMasato AOKI, Yasushi KOTANI, Hisamitsu TAKAYA, Hidekatsu NAKAI
Isao TSUJI and Noriomi MATSUMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University Faculty of Medicine

(Received 2018/2/6)

Abstract We encountered a very rare case of torsion of the normal ovarian pedicle complicated by inguinal hernia in a 9-year-old girl before first menstruation. She was transported to our hospital for lower abdominal pain. MRI showed swelling of the left ovary to a 5-cm diameter. Torsion of the pedicle of the normal ovary was suspected, and emergency laparoscopic surgery was performed. The left ovary was 1080° twisted and congested, but color returned after release of the torsion. One year later, recurrence was also treated with emergency laparoscopic surgery, in which left inguinal hernia was confirmed, but not treated. After another six months, the condition recurred again. After similar emergency laparoscopic surgery, left inguinal hernia was closed by suture and oophoropexy was performed, in which the left ovary was sutured with the left pelvic peritoneum. At two years after surgery, there has been no further recurrence. The risk of torsion of the normal ovarian pedicle may be increased by concomitant inguinal hernia, and this may have caused loosening of the retinaculum uteri and repeating torsion of the pedicle of the left ovary in our case. Oophoropexy and repair of inguinal hernia may prevent recurrence of the normal ovarian torsion in childhood. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 305-310, 2018 (H30.8)]

Key words : torsion of the ovarian pedicle, inguinal hernia, laparoscopy

緒 言

卵巢茎捻転は、通常腫瘍などで腫大した卵巢で発症することが知られている¹⁾。しかし小児に関しては、正常卵巢でも茎捻転を発症することが報告されている^{1,2)}。

卵巢茎捻転は放置すると付属器が壊死するため、迅速に対応しないと卵巢が温存できない可能性がある^{1,3)}。とくにこれから生殖年齢を迎える小児期では、卵巢機能が廃絶することで将来の妊孕性に影響する可能性もあるため、早急な対応が必要である。また鼠径ヘルニアについては、卵巢嵌頓のリスクがあると報告されているが、卵巢茎捻転との関連性については不明である⁴⁾。

今回われわれは、鼠径ヘルニアを伴い卵巢茎捻転を3回繰り返した症例を経験した。1回目、2回目は卵巢茎捻転の解除のみにとどまったが、3回目の手術時には腹腔鏡下で鼠径ヘルニア修復と卵巢固定術を行った。このように鼠径ヘルニアを有し卵巢茎捻転を繰り返して発症し、さらに鼠径ヘルニア修復と卵巢固定術を行った報告は、われわれが検索しえた限り存在せず、今回症例を報告する。

症 例

症例は9歳女児、月経は未発来、未妊である。家族歴や既往歴に特記すべきことはなかった。以前より時折下腹部痛を自覚するも自然に軽快していたが、軽快しない腹痛を自覚したため近医内科を受診した。その際は便秘による疼

痛と診断され、整腸剤を処方され内服していた。しかし、その2日後に左下腹部痛のさらなる増悪を自覚した。嘔吐も伴うことから他院を受診したところ、経腹超音波検査にて卵巢腫大を指摘された。造影CT検査でも5 cm大の左卵巢腫大と蛇行血管を認めた(図1)ため、左卵巢腫瘍茎捻転の疑いで当科へ救急搬送となった。搬送時の診察所見は、下腹部正中に最強圧痛点を認め、反跳痛も認めた。血液検査では、CRP 0.008 mg/dl、白血球 $6.0 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、赤血球 $4.5 \times 10^6 / \mu\text{l}$ と、炎症や貧血を示唆するなどの他に特記すべき異常所見は認めなかった。鎮静下でMRI検査を施行したところ、T1強調像で低信号、T2強調像で高信号の左卵巢腫大を認めた。卵巢内部は正常卵胞と思われる小嚢胞を認めたことから、卵巢腫瘍よりも正常卵巢の捻転に伴う腫大を疑った(図2)。痛みも持続しており、同日緊急で腹腔鏡下卵巢茎捻転解除術を行った。臍下に5 mmのカメラポートと右下腹部に3.5 mmの鉗子ポートでの2ポートで手術を実施した。左卵巢は反時計回りに1080°捻転しており(図3)、軽度うっ血所見はあるものの捻転解除にて色調改善を認めたため、捻転解除のみで手術終了とした。手術時間31分、出血少量であった。術後は疼痛も改善し、経過良好にて術後2

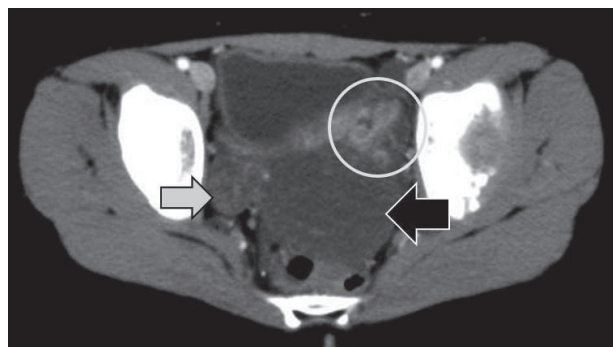


図1 初回受診時の造影CT検査(➡:左卵巢, ➡:右卵巢) 左卵巢腫大と蛇行血管(○)を認める。

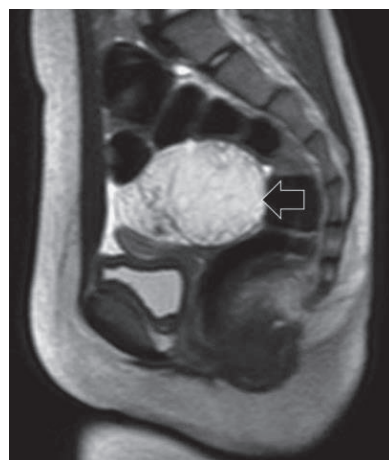


図2 初回受診時の単純MRI検査(T2強調画像) 小嚢胞が集簇する左卵巢腫大(➡)を認める。

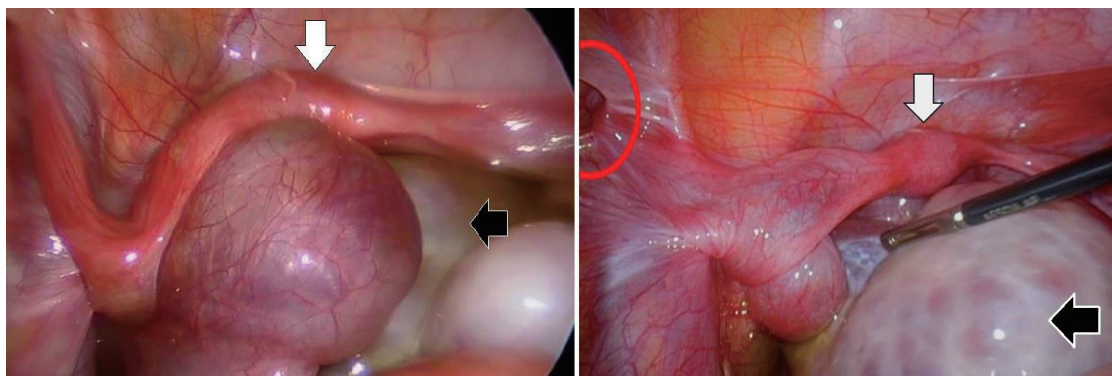


図3 (左) 1回目の手術所見 (右) 2回目の内視鏡手術所見 (⇨: 子宮)
左卵巢 (⇨) の茎捻転と鼠径管の開放 (○) を認める。

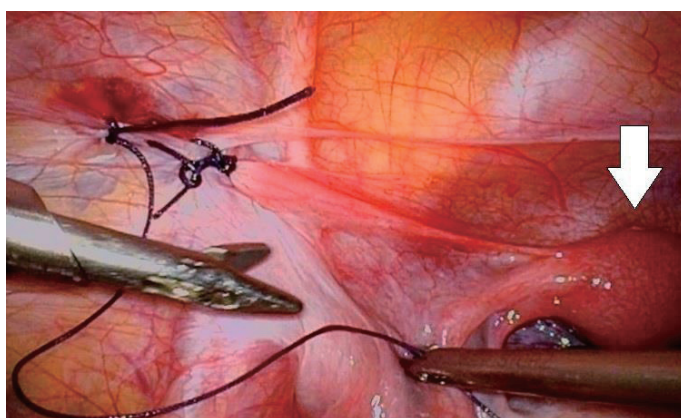


図4 3回目の手術所見
3回目の手術時に鼠径ヘルニア修復術を施行した。 (⇨: 子宮)

日目で退院となった。術後3カ月で外来受診の際には疼痛の再燃はなく、経腹超音波検査でも左卵巢の縮小を認めた。しかし、初回手術から1年後に、前回と同様の下腹部痛を自覚し来院した。MRIで左卵巢の腫大を確認したため、卵巢茎捻転を疑い、緊急腹腔鏡下手術を施行した。前回と同じ2ポートにて手術を行った。前回手術所見と同様に左卵巢は反時計回りに1080°捻転していた。捻転解除後に色調改善を認めた。腹腔内を観察した際、左鼠径管の開放を認めた(図3)。他に泌尿生殖系の奇形は観察範囲では確認できなかった。ヘルニア門の開口はわずかであったため、修復せず手術終了とした。手術時間50分、出血量は少量であった。術後経過も

問題なく、術後2日目に退院となった。以降は2カ月おきに外来で経腹超音波検査を施行したが、卵巢の腫大は認めなかった。しかし、2回目の手術の6カ月後に下腹部痛が出現し、CT検査で左卵巢腫大を認めた。卵巢茎捻転の再々発を疑い、緊急腹腔鏡下手術を施行した。臍下と左右下腹部にそれぞれ5 mmポートを留置し、3ポートでの手術を行った。左卵巢は1080°反時計回りに捻転しており、捻転解除を行った。捻転解除後には色調改善を認めた。その後腹腔内を観察したところ、左円靱帯が右側に比べて延長しており、それによって左卵巢の子宮の長軸方向への可動性が高まっていると判断し、鼠径ヘルニアの修復を行った。左円靱帯をヘルニア門の

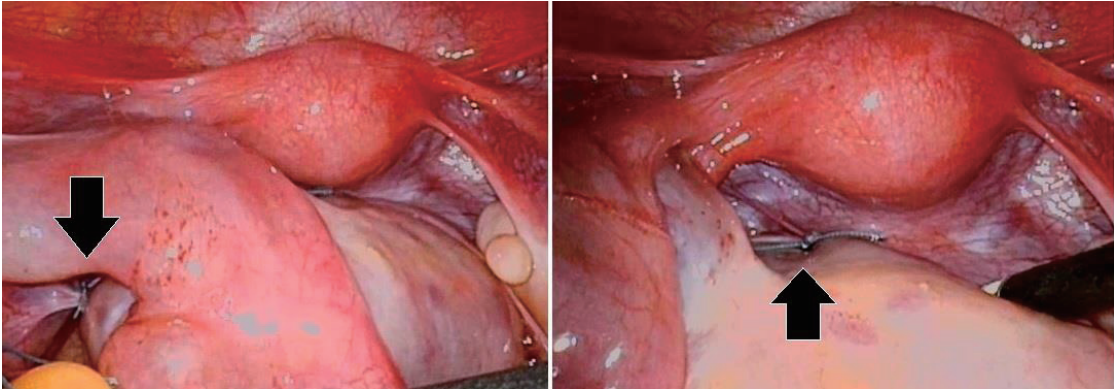


図5 3回目の手術後所見
左卵巢の直接縫合固定を2カ所(➡)で行った。

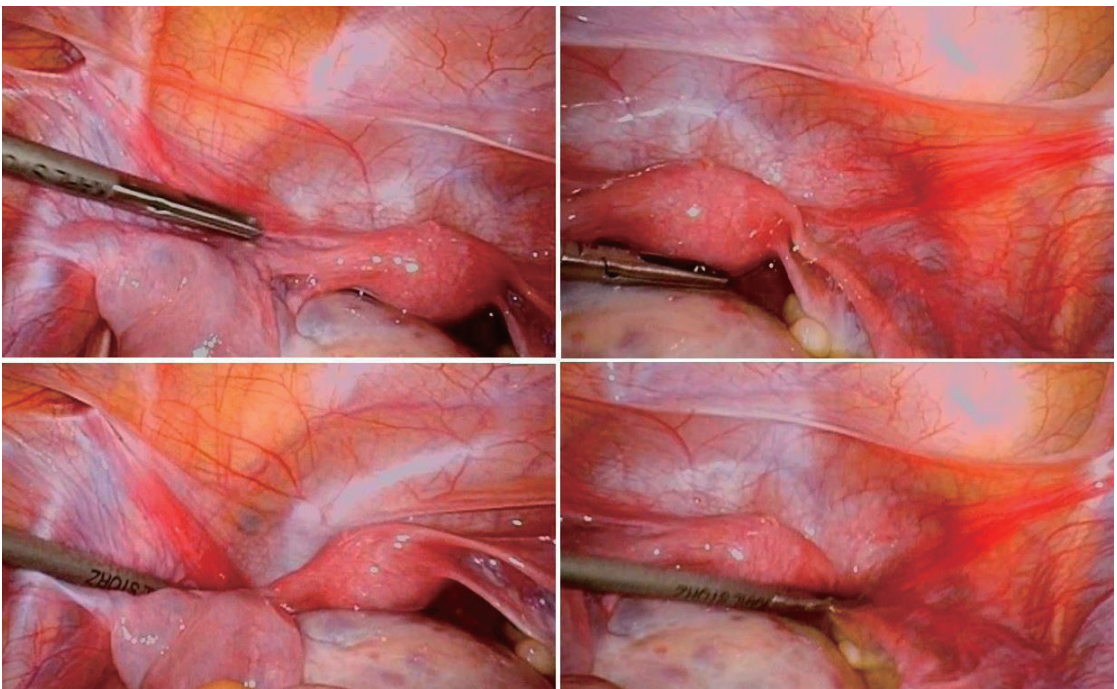


図6 3回目の手術時の円靱帯の所見
下段は有窓鉗子にて背側へ圧排している。

方向へと牽引しながら、3-0ポリグラクチン縫合糸にてヘルニア門を縫縮閉鎖した(図4)。しかし、3回の茎捻転を経て卵巢固有靱帯も延長しており、横方向への卵巢の可動性は残存していたため、卵巢固定術も同時に施行した。卵巢門下の左広間膜後葉と子宮漿膜の2箇所、左卵巢実質を3-0合成非吸収性ポリエステル縫合

糸にて縫合し固定を行った(図5)。卵巢の可動性が制限されたのを十分に確認して手術を終了した。手術時間は1時間4分であり、出血は少量であった。経過良好にて術後2日目で退院となった。その後3カ月おきに外来で経過観察を行っているが、異常所見は認めない。現在まで3回目の術後から2年経過しているが、再発なく経

過している。

考 察

卵巣茎捻転は通常、腫瘍性病変を契機として発症することがほとんどであり、非腫瘍性の捻転は稀とされている^{1,2)}。しかしながら、小児については卵巣茎捻転のうち16～49%は非腫瘍性の正常卵巣の茎捻転とされており、好発年齢は9～11歳との報告がある^{1,2,5)}。その誘因としては、先天的な卵巣の固定不良、小児期の卵巣支持組織が子宮の大きさに比して長いことや初経前のホルモン刺激により卵巣が増大することなどが挙げられている。本症例についても、非腫瘍性の正常卵巣の茎捻転であり、初経前であることや卵巣支持組織や卵巣の大きさに比して子宮が小さいことが要因と考える。

一方、これまでに滑脱型の鼠径ヘルニアで卵巣壊死を認めた症例では卵巣茎捻転の併発が示唆されるとの報告はあるが、鼠径ヘルニアの好発時期である新生児期から乳児期の症例に限られている^{3,4,6)}。PubMedにて“inguinal hernia”“ovarian torsion”で検索し25編の論文を認めたが、鼠径ヘルニア自体が卵巣茎捻転の誘因になりうるとした報告は確認できなかった。小児の卵巣茎捻転はS状結腸との位置関係から右側に多いとする報告がある^{1,2)}。しかし、本症例では左卵巣の茎捻転を繰り返したことから、左鼠径ヘルニアが誘因の1つとなったのではないかと推察した。3回目の術中所見からは左円靱帯が右側より明らかに伸長しており、付属器の可動性には左右差が生じていた(図6)。ただし、1回目の手術時には左円靱帯は屈曲しているが2回目以降は伸展しており(図3)、卵巣茎捻転を契機として円靱帯の伸長に至ったものと推測される。鼠径ヘルニアが卵巣茎捻転の直接要因であったかどうかははっきりしないが、卵巣茎捻転による円靱帯の伸長は茎捻転の再発誘因の1つとなりうると考えられた。そのため、今回鼠径ヘルニアを縫縮して閉鎖したことは円靱帯の張力を改善し、正常卵巣茎捻転の再発を予防する一助となりうるものと考えた。

また、卵巣茎捻転は発症後24時間以上経つと

卵巣の壊死が起こる可能性が高い⁷⁾。時間が経過しCRPや白血球数が上昇してくれば、すでに卵巣の壊死をきたしている可能性が高くなる⁷⁾。今回の症例ではCRPや白血球数は正常であったが、迅速に治療介入したことで3度とも卵巣を温存することは可能であった。

卵巣固定に関しては、卵巣を直接子宮漿膜や腹膜へ縫合固定する直接固定法と、卵巣固有靱帯を縫縮して間接的に固定する固有靱帯縫縮法の2つが報告されている^{1,5,8-10)}。直接固定法は手技が簡便であるが、鬱血した卵巣組織に針を掛けるために出血や縫合糸により卵巣組織が裂ける可能性がある⁸⁻¹⁰⁾。固有靱帯縫縮法については、解剖学的位置が維持できることをメリットとしているが^{5,11)}、卵巣血流への影響が懸念されている。本症例では2回再発した卵巣茎捻転に対して卵巣固定術を行い、以降は再発をまないことから、本手技は有用であったと思われる。今後は正常卵巣の茎捻転をきたし手術を行った際には、卵巣やその支持組織の状態をよく観察すべきであると考え。そして、卵巣支持組織の弛緩などがあり卵巣が捻転しやすい状態と判断した場合は、捻転解除のみで手術を終了せず、卵巣固定も考慮することを推奨したい。

本症例は鼠径ヘルニアを有し正常卵巣の茎捻転繰り返した最初の報告である。初経発来前の小児卵巣茎捻転では、卵巣の温存とともに捻転の再発を念頭に置いて加療すべきである。卵巣固定とともに、捻転に伴う卵巣や子宮支持組織の修復は再発予防に有用と考える。本症例では鼠径ヘルニアを卵巣茎捻転再発の誘因の1つと考えヘルニア修復術を施行したが、それが再発予防にどれほど寄与したかは希少な症例であり、他の報告が待たれる。また、これまでの卵巣固定術については小児症例であり、将来の妊孕能についての検討は行われていない。本症例においても現在は何も合併症などを発症していない。しかし、卵巣を固定することによって生じる癒着やそれに伴う卵管性不妊症なども考えられ、挙児希望時まで十分に経過を観察する必要がある。

結 語

鼠径ヘルニアを有する女兒の反復する卵巢茎捻転に対して、腹腔鏡下卵巢固定術および鼠径ヘルニア修復術を行った症例を経験した。鼠径ヘルニアは卵巢茎捻転のリスクとなる可能性があり、捻転解除と同時に鼠径ヘルニア修復を行うことは有用と考えた。また、卵巢固定を行うことは小児の卵巢茎捻転の再発予防に寄与するが、将来の妊孕性への影響は不確かであり、継続的に経過観察を行う必要がある。

参考文献

- 1) Geimanaite L, Trainavicius K : Ovarian torsion in children: management and outcomes. *J Pediatric Surg*, 48 : 1946-1953, 2013.
- 2) Kamio M, Oki T, Inomoto Y, et al. : Torsion of the normal ovary and oviduct in a pre-pubertal girl. *J Obstet Gynaecol Res*, 33 : 87-90, 2007.
- 3) Merriman TE, Auld AW : Ovarian torsion in inguinal hernia. *Pediatr Surg Int*, 16 : 383-385, 2000.
- 4) 西 明, 岩中 督, 内田広夫, 他 : 滑脱型女兒鼠径ヘルニアにおける卵巢壊死症例6例の検討. 日小外会誌, 41 : 643-649, 2005.
- 5) 笈田 諭, 齋藤 武, 照井慶太, 他 : 小児正常卵巢茎捻転再発に対し, 卵巢固有靱帯縫縮による腹腔鏡下卵巢固定術を施行した1例. 日小外会誌, 52 : 1172-1179, 2016.
- 6) Hirabayashi T, Ueno S, Hirakawa H, et al. : Surgical treatment of inguinal hernia with prolapsed ovary in young girls : emergency surgery or elective surgery. *Tokai J Exp Clin Med*, 42 : 89-95, 2017.
- 7) Tobiume T, Shiota M, Umemoto M, et al. : Predictive factors for ovarian necrosis in torsion of ovarian tumor. *Tohoku J Exp Med*, 225 : 211-214, 2011.
- 8) 安野哲也, 萩野嘉夫, 山崎敦子, 他 : 非同時期に両側非腫瘍性卵巢茎捻転をきたした初経前女兒の1例. 日小外会誌, 41 : 749-753, 2005.
- 9) 右田美里, 向井 基, 松藤 凡, 他 : 片側付属器切除後, 卵巢腫瘍切除後に対側正常卵巢捻転を発症した2例. 日小外会誌, 49 : 66-69, 2013.
- 10) Crouch NS, Gyampoh B, Cutner AS, et al. : Ovarian torsion : to pex or not to pex? Case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 16 : 381-384, 2003.
- 11) Fuchs N, Smorgick N, Tovbin Y, et al. : Oophoropexy to prevent adnexal torsion : how, when, and for whom? *J Minim Invasive Gynecol*, 17 : 205-208, 2010.

【症例報告】

表腰椎穿刺後頭痛に引き続いて発症し、
診断に苦慮した可逆性後白質脳症症候群 (PRES) の1例前田 裕斗, 中北 麦, 王 紀子, 富田 裕之
上松 和彦, 青木 卓哉, 吉岡 信也

神戸市立医療センター中央市民病院産婦人科

(受付日 2018/2/6)

概要 可逆性後白質脳症症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome ; PRES) は頭痛や痙攣を主症状とする脳症である。機序としては高血圧などによる血管内皮細胞障害と脳血液関門の破綻による血管原性脳浮腫が有力とされ、腰椎穿刺後頭痛 (post-lumbar puncture headache ; PLPHA) とPRESの間には明確な関連性は報告されていない。今回、妊娠中の血圧は正常にもかかわらず、PLPHAに続発し鑑別診断に苦慮したPRESの症例を経験した。患者は41歳、3妊1産、妊娠中の血圧は正常域であった。既往帝王切開後妊娠のために脊髄くも膜下・硬膜外麻酔で帝王切開を施行後、術後3日目より頭痛が出現した。神経症状はなく、他疾患は否定的であったためPLPHAと診断、保存的加療の方針とした。翌日痛みは軽快したが、5日目に再燃、重症域の高血圧も出現した。妊娠高血圧腎症を示唆する所見を認めず、頭痛による一過性の血圧上昇と考え、6日目にカフェインの投与を開始したが頭痛は軽快せず、7日目に強直間代性痙攣を生じた。痙攣頓挫後に撮影した頭部MRIの所見からPRESと診断し、硫酸マグネシウム、ニフェジピン投与を開始したところ頭痛は軽快した。その後も頭痛や痙攣の再燃なく経過したが、9日目のMRIで脳血管攣縮を認めたためロメリジンを追加し、脳血管攣縮の改善を確認後25日目に退院した。本症例は、当初PLPHAに矛盾しない臨床像だった。一方、5日目からの頭痛は体勢変換や鎮痛剤投与でも軽快しないなど腰椎穿刺後頭痛として非典型的な点もあり、PRESを考慮すべき症状と考えられた。本症例ではPRESを発症した原因は不明であるが、PLPHAによる疼痛から血圧変動をきたした点、カフェインの使用などが考えられた。それまで正常血圧の患者が高血圧をきたしたり、保存的加療に反応しないなど、腰椎穿刺後頭痛として典型的でない頭痛を呈した場合は、PRESの可能性を考慮する必要があることが示唆された。〔産婦の進歩70 (3) : 311-316, 2018 (平成30年8月)〕

キーワード：可逆性後白質脳症症候群、腰椎穿刺後頭痛

【CASE REPORT】

Posterior reversible encephalopathy syndrome in post-lumbar puncture headache
in normotensive pregnancyYuto MAEDA, Baku NAKAKITA, Noriko OH, Hiroyuki TOMITA
Kazuhiko UEMATSU, Takuya AOKI and Shinya YOSHIOKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe City Medical Center General Hospital

(Received 2018/2/6)

Abstract Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is an encephalopathy with headache and seizures as the main symptoms. The pathogenesis of PRES remains unclear, but it appears to be related to endothelial dysfunction and breakdown of the blood-brain barrier leading to angiogenic brain edema. PRES seems to have some predisposing factors such as hypertension and immunosuppressant use. Reportedly, patients with preeclampsia are likely to have PRES. Here we report a case of PRES with challenging differential diagnosis in post-lumbar puncture headache (PLPHA) after cesarean section in a normotensive pregnancy. A 41-year-old multiparous woman underwent cesarean section using spinal and epidural anesthesia. She was

normotensive during pregnancy. Although she had uncomplicated postoperative course until postoperative day 2, she developed frontal lobe headache on day 3. Her blood pressure and neurological examination were normal, and her pain was relieved in a lying position; hence, we diagnosed her with PLPHA. Conservative therapy was initiated, and the headache was resolved. However, her headache relapsed on day 5, accompanied with mild hypertension. Blood and urine tests did not reveal signs of preeclampsia, and oral caffeine was administered for PLPHA. However, she developed a tonic-clonic seizure on day 7. Head computed tomography scan post seizures did not reveal intracranial hemorrhage, and brain magnetic resonance (MR) imaging revealed edema of the bilateral posterior occipital lobes and cerebellum with hyperintense signal on T2-weighted signal. PRES was diagnosed, and infusions of magnesium sulfate and nifedipine were started. Subsequently, her blood pressure reduced to her baseline, and her headache was relieved. MR angiography revealed cerebral vasospasm on postoperative day 15; hence, lomerizine was started. Repeat MR angiography showed resolution of vasospasm, and she was discharged on postoperative day 25 without further seizure activity. The clinical course in this case was initially consistent with PLPHA. However, her headache from postoperative day 5 was atypical as in PLPHA; in some aspect, response to conservative treatment was weak and was accompanied by hypertension, suggesting that the headache was due to PRES. In other cases of PRES that occurred after PLPHA, blood pressure was initially normal and slightly elevated to the limit of mild hypertension, even when the patients had seizures. In conclusion, our case suggests that PRES should be considered when patients receive epidural or spinal anesthesia and develop headache atypical for PLPHA, such as headache with hypertension or refractory to conservative therapy, even if the blood pressure was normal during pregnancy. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3) : 311-316, 2018 (H30.8)]

Key words : posterior reversible encephalopathy syndrome, post-lumbar puncture headache

緒 言

可逆性後白質脳症症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome : PRES) は頭痛や眼症状、痙攣を主症状とする脳症で、MRIなどの画像上で可逆性の血管原性と考えられる脳浮腫を呈することを特徴とする¹⁾。発症機序としては高血圧や免疫抑制剤の使用などを背景とし、血管内皮細胞の障害による脳血液関門の破綻が一因と考えられている¹⁾。今回われわれは帝王切開後に発症し、腰椎穿刺後頭痛 (post-lumbar puncture headache : PLPHA) との鑑別診断に苦慮した症例を経験した。

症 例

症例は40代、3妊1産、凍結胚盤胞移植による妊娠で、既往歴として片頭痛、2年前に胎児機能不全による帝王切開がある。今回の妊娠経過は初期より後壁に直径6 cmの子宮筋腫が認められた他、腹部緊満感の増強に伴い塩酸リトドリンの定日内服 (15 mg分3、32週から36週まで) を行っていた以外特記すべき点はなく、血圧は110/70 mmHg前後で安定して経過していた。

既往帝王切開後妊娠のため、妊娠38週0日で予定帝王切開術を施行した。硬膜外麻酔、腰椎

麻酔の施行は麻酔科医によってペンシルポイント針を用い、とくに問題なく施行された。術中血圧の大きな変動を認めなかった。術中所見もとくに問題なく、2852g女児をApgar score 1分値8点5分値10分で娩出した。術中出血量は羊水込みで701 mlであった。

術後2日目まではとくに問題なく経過していたが、3日目の未明より前頭部に締め付けられるような痛みが出現した。この時点での血圧は頭痛時に140/90 mmHg程度と軽度高値も頭痛のないときは100/60 mmHg程度の正常値であり、痛みは臥位になることで改善を認めていた。神経内科医にも診察を依頼し、神経巣症状や項部硬直、発熱を伴わず、座位をとることで増強、臥位で軽減することからPLPHAと診断し、補液・鎮痛を行い経過観察の方針とした。

術後4日目に頭痛は軽快傾向となるも、血圧は安静時でも130/80 mmHgと上昇傾向にあった。5日目に頭痛が再燃、間欠的に出現するようになった。頭痛は座位で増強するものの、前回と比べ臥位での軽減や鎮痛剤の効果は乏しかった。頭痛出現時に測定した血圧では160/90 mmHg程度と高値であったが、眼華閃

発や上腹部痛、下腿浮腫の増強など妊娠高血圧症候群を示唆する症状はなく、血液検査上も尿酸が7.5 mg/dlと軽度高値を示すのみであり、肝逸脱酵素の上昇や凝固能障害などは認めず、尿蛋白も陰性であり、血圧も安静時には130/70 mmHg程度で経過していたことから頭痛による一時的な血圧上昇と考え、また神経症状も伴わなかったことからPLPHAとして保存的加療を継続する方針とした。術後6日目にも症状は持続していたため、カフェイン末の内服

を0.2 g/日の最小用量から開始した。カフェイン内服後の血圧も130/70 mmHg前後と大きな上昇は認めなかった。術後7日目未明に強い頭痛と視野障害の訴えがあり、血圧測定したところ、172/90 mmHgと高値であった。直後に突然発症の強直間代性痙攣が出現したため、ジアゼパム10 mgおよびミダゾラム5 mgの経静脈投与を行った。頭部CTでは明らかな脳出血は認めなかったが、痙攣頓挫後も意識障害が持続したためにICUへ移動した。子癇を疑い硫酸マグ

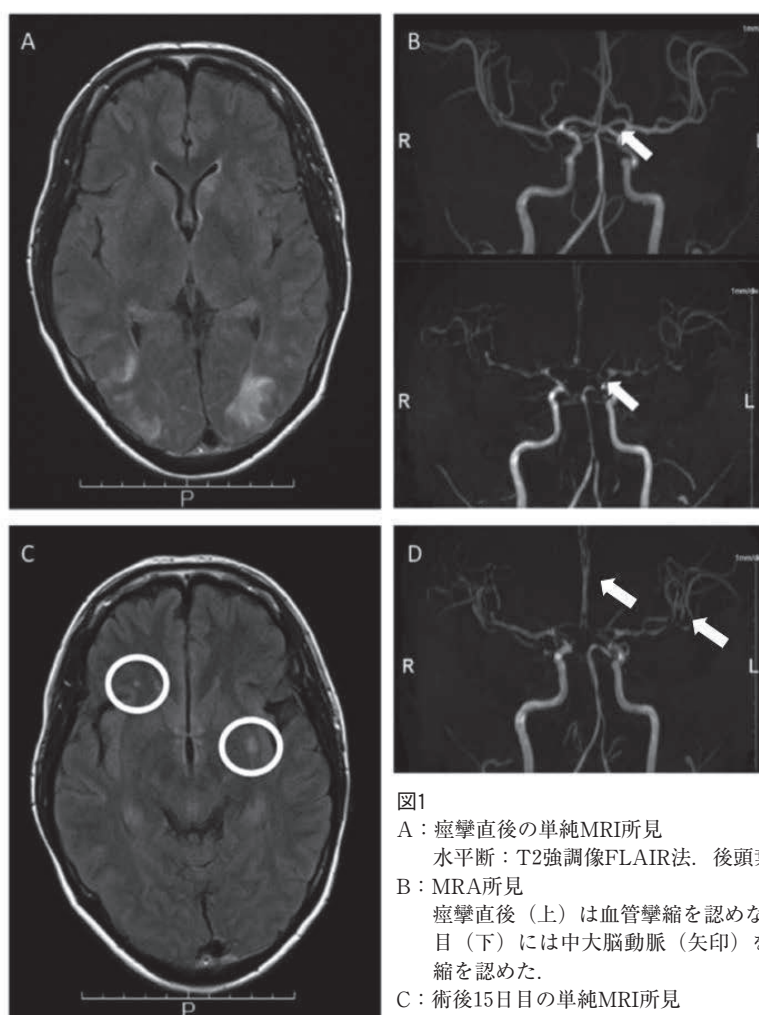


図1

- A: 痙攣直後の単純MRI所見
水平断: T2強調像FLAIR法。後頭葉に高信号。
- B: MRA所見
痙攣直後(上)は血管攣縮を認めなかったが、術後9日目(下)には中大脳動脈(矢印)を含め著明な血管攣縮を認めた。
- C: 術後15日目の単純MRI所見
水平断: T2強調像FLAIR法。右前頭葉、脳梁に急性期脳梗塞(丸で囲んだ部位)。
- D: 術後22日目のMRA所見
脳血管攣縮は前大脳動脈や中大脳動脈の分枝など全体的に改善傾向(矢印)。

ネシウムを経静脈的に20分で4gローディングしたのち毎時1gで持続投与したところ、痙攣の再燃はなく経過し、意識障害もしだいに軽快した。脳神経症状および四肢麻痺などの巣症状を認めなかったが、頭部MRI T2強調像、T2強調像FLAIR法で後頭葉白質、小脳に両側性の高信号域を認め、同部位で拡散強調像は低信号、ADC (apparent diffusion coefficient) マップは高信号であり、PRESと診断した (図1A)。硫酸マグネシウムは48時間投与と継続後終了とし、血圧はニフェジピン (20 mg分2朝夕) 内服で100/70 mmHg前後で保つ方針とした。頭痛は軽快傾向であったが、術後9日目に撮影した頭部MRIで著明な血管攣縮を認めたため、脳血管拡張作用のあるCa拮抗薬であるロメリジン (15 mg分3) の内服投与を開始した (図1B)。術後15日目に撮影した頭部MRIでは両側前頭葉および脳梁に急性期脳梗塞を認めたため (図1C) バイアスピリン (100 mg/日) の内服投与を開始した。しかし、脳梗塞の原因としては血管攣縮が最も考えられたため、バイアスピリンの内服は3日間で終了とした。その後頭痛

は軽快傾向となり、術後22日目に撮影した頭部MRIでは後頭葉、小脳のT2強調像における高信号は消失、既知の梗塞巣の拡大や新規脳梗塞は認めず血管攣縮も軽快傾向となったことから (図1D)、術後25日目に退院となった (図2)。退院後6カ月間、痙攣の再燃は認めていない。

考 察

PLPHAに引き続いて発症し、診断に難渋した可逆性後白質脳症症候群 (PRES) の症例を経験した。診断に難渋した理由として、PLPHAに引き続き発症したこと、血圧が痙攣の出現直前まではほぼ正常から軽症域で推移していたことが挙げられる。

PRESでは血管内皮細胞の障害に伴い脳血液関門が破綻、血管原生の浮腫を生じることで頭痛や眼症状、痙攣を起こすと考えられている¹⁾。背景要因としては高血圧や免疫抑制剤の使用が挙げられ、とくに子癇の多くにPRESの合併を認めたという報告がある¹⁾。PRESの頭痛は典型的には局在がはっきりとせず、体勢変換や鎮痛剤投与によって軽減しないとされる²⁾。一方、PLPHAは硬膜外麻酔や腰椎穿刺に伴い脳

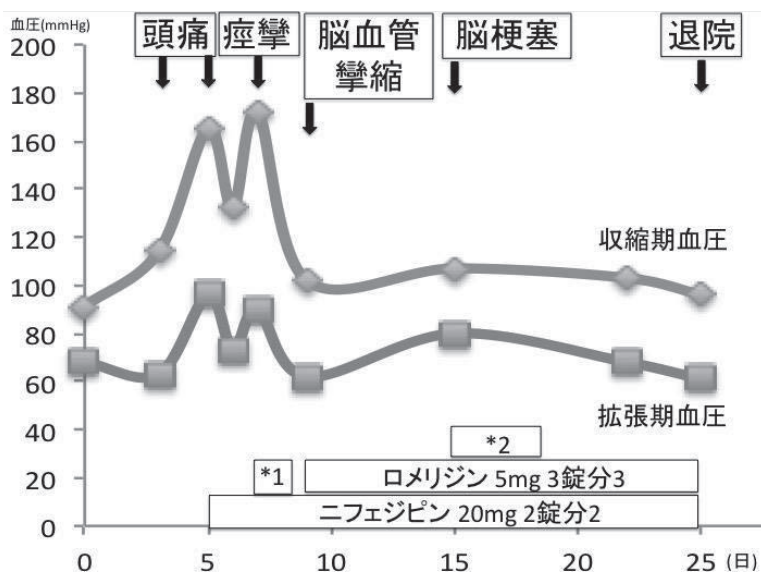


図2 血圧変動とイベント、投与薬剤

*1: 硫酸マグネシウム4gローディング後1g持続投与

*2: バイアスピリン100 mg/日

脊髄液が漏出することで脳脊髄圧が低下し、代償的に脳血管が拡張し脳圧が亢進することで生じる³⁾。典型的には前頭葉や後頭葉に拍動性頭痛を生じ、立位・座位をとることで増悪する⁴⁾。今回の症例では術後第3病日より頭痛を発症したが、これは臥位や補液で軽快したこと、神経症状や血圧変動を伴わなかったことからPLPHAと考えられた。しかし、第5病日より再燃した頭痛については、体勢変換や鎮痛剤投与によっても軽快しなかった点がPLPHAとしては非典型的であり、PRESによる頭痛を考慮すべきであったと考えられた。

PRESの主なリスク要因として高血圧が挙げられ、中等症以上の高血圧を約75%の症例で認めるが、正常血圧症例でもPRESを認めることがあり⁵⁾、これは正常血圧症例で軽症高血圧程度の上昇で脳血流の自律性が破綻しうる点とも一致している⁶⁾。産前・産後に腰椎麻酔または硬膜外麻酔を受けたのちPRESと診断された症例報告を表1にまとめた⁷⁻¹²⁾。同表からも、産前の血圧については記載のあったもの全例で、また発作時血圧についても7例中3例では軽症域の高血圧にとどまっている。さらに、本症例を

含め発作時血圧が重症域であったものについても産後の発作時以外の血圧については軽症域にとどまっていた例がほとんどであった。一方、非妊娠時でもPLPHA後にPRESを発症した症例報告はあるが、PLPHAとPRESの間に明確な関連性については示されていない¹³⁾。これらの報告から、本症例では患者の通常血圧が100/60 mmHgであり、頭痛出現時の血圧上昇はほとんどが軽症域までであったが、こうした血圧変動がPRESの発症に寄与した可能性が考えられた。

また、本症例ではPRESのリスク要因としてもう1つカフェインの使用が考えられる。カフェインは脳血管の収縮を起こすことでPLPHAの症状緩和に有効であり、比較的安全に使用できると考えられているが¹⁴⁾、一方で急性のカフェイン使用が痙攣を生じやすくするともいわれている¹⁵⁾。実際PLPHAの治療にカフェインを用いた例で痙攣を生じた報告もあり、このうち3例ではPRESと診断はついていないものの、PRESのトリガーとなる可能性が示唆されている^{13,16-18)}。ただし、大部分の症例でカフェインは安全に使用できることからカフェインと

表1 産前産後に腰椎麻酔または硬膜外麻酔を受けたのちPRESを発症した例のまとめ
N/A: not available

著者 (出版年)	年齢	既往歴	周産期合併症	麻酔	血圧(産前) (mmHg)	血圧(発作時) (mmHg)
Torrillo TM ⁷⁾ (2007)	32	なし	軽症妊娠高血圧腎症	腰椎麻酔 硬膜外腰椎	140/70	140/90
Ho CM ⁸⁾ (2007)	33	なし	なし	腰椎麻酔	N/A	130/75
Hong JY ⁹⁾ (2007)	29	なし	なし	腰椎麻酔 硬膜外腰椎	110/70	170/100
Prout RE ¹⁰⁾ (2007)	32	なし	付着胎盤	腰椎麻酔	100/60	160/70
Pugliese S ¹¹⁾ (2011)	41	なし	なし	腰椎麻酔 硬膜外腰椎	N/A	N/A (正常域)
Minai FN ¹²⁾ (2011)	N/A	敗血症	なし	腰椎麻酔 硬膜外腰椎	N/A	N/A
自験例	40歳代	偏頭痛	なし	腰椎麻酔 硬膜外腰椎	110/70	170/110

PRESの関係は明確でなく、どのような症例でカフェインがPRESのトリガーとなりうるかについても現時点では不明である。本症例ではカフェインの使用前後で大きな血圧変動は認められなかったが、PRES発症の一因となった可能性は否定できないと考えられた。

結 論

今回われわれはPLPHAに引き続いて発症したと考えられるPRESの症例を経験した。本症例ではPRESを発症した原因は不明であるが、PLPHAによる疼痛から血圧変動をきたしたことが、カフェインの使用などが考えられた。普段正常血圧の患者が腰椎穿刺後に高血圧を伴う頭痛を生じた際や、臥位で軽快しないなどPLPHAとして典型的ではない頭痛を認めた場合はPRESの可能性を考慮し、MRIなどによる精査を検討する必要がある。

参考文献

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, 334 : 494-500, 1996.
- Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome : a misnomer reviewed. *Intern Med J*, 35 : 83-90, 2005.
- Fernández E : Headaches associated with low spinal fluid pressure. *Headache*, 30 : 122-128, 1990.
- Amorim JA, Gomes de Barros MV, Valença MM : Post-dural (post-lumbar) puncture headache : risk factors and clinical features. *Cephalalgia*, 32 : 916-923.
- Bartynski WS : Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1 : fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29 : 1036-1042, 2008.
- Kaplan NM : Management of hypertensive emergencies. *Lancet*, 344 : 1335-1338, 1994.
- Torrillo TM, Bronster DJ, Beilin Y : Delayed diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a parturient with pre-eclampsia after inadvertent dural puncture. *Int J Obstet Anesth*, 16 : 171-174, 2007.
- Ho CM, Chan KH : Posterior reversible encephalopathy syndrome with vasospasm in a postpartum woman after postdural puncture headache following spinal anaesthesia. *Anesth Analg*, 105 : 770-772, 2007.
- Hong JY, Jee YS, Lee IH, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome after cesarean section under spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol*, 52 : S86-S90, 2007.
- Prout RE, Tuckey JP, Giffen NJ : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a peripartum patient. *Int J Obstet Anesth*, 16 : 74-76, 2007.
- Pugliese S, Finocchi V, Borgia ML, et al. : Intracranial hypotension and PRES : case report. *J Headache Pain*, 11 : 437-441, 2011.
- Minai FN, Hasan SF, Sheerani M : Post-dural puncture posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*, 21 : 37-39, 2011.
- Choi A, Laurito CE, Cunningham FE : Pharmacologic management of postdural puncture headache. *Ann Pharmacother*, 30 : 831-839, 1996.
- Ortiz GA, Bianchi NA, Tiede MP, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome after intravenous caffeine for postlumbar puncture headaches. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30 : 586-587, 2009.
- van Koert RR, Bauer PR, Schuitema I, et al. : Caffeine and seizures : A systematic review and quantitative analysis. *Epilepsy Behav*, 80 : 37-47, 2018.
- Bolton VE, Leicht CH, Scanlon TS : Postpartum seizure after epidural blood patch and intravenous caffeine sodium benzoate. *Anesthesiology*, 70 : 146-149, 1989.
- Cohen SM, Laurito CE, Curran MJ : Grand mal seizure in a postpartum patient following intravenous infusion of caffeine sodium benzoate to treat persistent headache. *J Clin Anesth*, 4 : 48-51, 1992.
- Paech M : Unexpected postpartum seizures associated with post-dural puncture headache treated with caffeine. *Int J Obstet Anesth*, 5 : 43-46, 1996.

【症例報告】

腹腔鏡補助下子宮筋腫・子宮腺筋症核出術後に生じた妊娠初期子宮破裂の1例

福岡 実¹⁾, 呉 佳恵¹⁾, 武信尚史¹⁾, 内藤子来¹⁾
脇本栄子¹⁾, 松田孝之¹⁾, 子安保喜²⁾

1) 医療法人恵生会 恵生会病院産婦人科

2) 医療法人社団あんしん会 四谷メディカルキューブ

(受付日 2017/8/9)

概要 子宮筋腫核出術後の妊娠において、子宮破裂の発生率は少ないが母体および胎児に重篤な結果を招く恐れがある。妊娠中期以前の子宮破裂は極めて稀とされるが、今回われわれは腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術 (laparoscopically assisted myomectomy 以下LAMとする) 後、妊娠7週での子宮破裂を経験したので報告する。症例は39歳の1妊0産で挙児希望と多発筋腫のためLAMを行い、手術後8カ月に自然妊娠となった。妊娠初期より性器出血を認め、超音波検査で子宮内に胎嚢を確認し切迫流産の診断の下、治療を開始した。妊娠7週で突然の下腹部痛と腹腔内出血を認め、子宮破裂を疑い緊急開腹手術となった。子宮体部右側の筋層より出血と絨毛組織の脱出を認め、創部を修復した。前手術時の組織検査では大部分leiomyomaであったが、子宮破裂部位に相当する箇所の一部はadenomyosisであった。子宮筋層の修復過程で脆弱化をきたしたことが今回の子宮破裂の一因となった可能性が示唆された。挙児希望のある女性に対してLAMを行う場合は子宮筋層の菲薄化、縫合不全等の合併症に注意し、子宮破裂の可能性を念頭に置く必要がある。〔産婦の進歩70(3): 317-322, 2018(平成30年8月)]
キーワード: 腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術, 妊娠初期, 子宮破裂

【CASE REPORT】

Spontaneous uterine rupture in seven weeks gestation after laparoscopically assisted myomectomy

Minoru FUKUOKA¹⁾, Kae KURE¹⁾, Takashi TAKENOBU¹⁾, Shirai NAITO¹⁾,
Eiko WAKIMOTO¹⁾, Takayuki MATSUDA¹⁾ and Yasuki KOYASU²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Keiseikai Hospital

2) Department of Women's Center, Gynecology, Yotsuya Medical Cube

(Received 2017/8/9)

Abstract Although its incidence is low, uterine rupture in pregnancy following myomectomy can result in serious maternal and fetal compromise. Additionally, uterine rupture before the second trimester of pregnancy is considered to be extremely rare. A 39-year-old woman, gravida 1, para 0, underwent laparoscopically assisted myomectomy due to secondary infertility and myomas, and achieved spontaneous conception eight months after surgery. Genital bleeding was noted in the first trimester, and sudden lower abdominal pain and intraperitoneal bleeding occurred at seven week's gestation. Based on suspected uterine rupture, emergency laparotomy was performed. We found bleeding and villous tissue protruding from the myometrium, and repaired the wounds. A part of the region corresponding to the ruptured site had been histologically confirmed as adenomyosis at the previous surgery. This suggests that the myometrium had become weakened during its repairing process, which may have partly caused the uterine rupture. [Adv Obstet Gynecol, 70 (3): 317-322, 2018 (H30.8)]

Key words : laparoscopically assisted myomectomy, pregnancy, uterine rupture

緒 言

子宮筋腫は30歳以上の女性の20~30%にみ

られる¹⁾とされ、過多月経、月経困難症、貧血、不妊の原因となる。筋腫は精子の移動および卵

子の移動を阻害する可能性があり、着床障害の原因となる²⁾。子宮筋腫核出術は不妊症の治療法の選択肢の1つであり、周産期リスク、分娩時リスクを回避することを目的に妊娠前に行うこともある。不妊患者の筋腫核出術後の妊娠率は約50%といわれている。筋腫を核出することは症状改善にも寄与するが、子宮筋層を損傷することで、妊娠時の子宮破裂の可能性が上昇する。筋腫核出術は主に開腹術と腹腔鏡手術があるが、腹腔鏡手術は入院日数の短縮や術後疼痛の軽減、早期の社会復帰につながる有用な手技である。さらに、妊娠が要求される場合、開腹術より腹腔内の癒着を減らすことができる点が腹腔鏡手術の有利なところである³⁾。一方、開腹手術に比較し、多発筋腫への対応、筋腫の確認や縫合が難しいなどの問題点もある⁴⁾。

腹腔鏡手術で巨大筋腫や多発筋腫、頸部筋腫など難度の高い症例に対して、縫合や筋腫回収などの操作の一部を3~4 cmの小開腹創を用いて行う⁵⁾のがLAMである。筋腫を核出することは症状改善に寄与するが、子宮筋層を損傷することで子宮破裂の可能性が上昇する。

今回われわれは、LAM後妊娠初期で子宮破裂を生じた1例を経験したので報告する。

症 例

症例は39歳。1妊、0産（人工妊娠中絶1回）で6年前より他院で子宮筋腫を指摘されており、子宮筋腫の治療と半年間妊娠が成立しないため

受診となった。MRIで子宮体部後壁に4 cm大の漿膜下筋腫と子宮体部右側に2 cm大の筋層内筋腫を認めた（図1）。子宮腺筋症の所見は認めなかった。

初診から約1カ月後、挙児希望と機能温存手術として筋腫摘出の希望がありLAMを行った。

手術は腹腔鏡を用いて全身麻酔下に碎石位で行った。まず恥骨上2横指に約4 cmの横切開を加え、ラップディスクミニ[®]を装着した。トロッカーの位置は臍上にカメラ用12 mmトロッカーを挿入し、臍下と左臍高に5 mmトロッカーを用いた。腹腔内を観察すると子宮後壁に4 cm大の有茎性漿膜下筋腫を認め、子宮体部に2 cm大の漿膜下筋腫および筋層内筋腫を散見した。両側付属器に異常は認めなかった。腹腔内に癒着はなく、ダグラス窩にblue berry spotを認めた。漿膜下筋腫に対し、超音波凝固切開装置（ハーモニックスカルペル[®]）を用いて切開を加え、ミオームボーラーを用いて小開腹創より筋腫を核出し、子宮筋層を2-0バイクリルおよび3-0モノクリルを用いて小開腹創から直視下で3層連続縫合した。他の筋層内筋腫（1~2 cm大）に対しては、コールドメスを用いて筋腫を核出し同様に2~3層連続縫合した。術後子宮破裂を起こした部位は子宮体部右側で筋層内に2 cm大の腫瘤を認め、これを摘出後、筋層を2-0バイクリルで2層連続縫合し、子宮表層を3-0モノクリルで連続縫合した。摘出物は

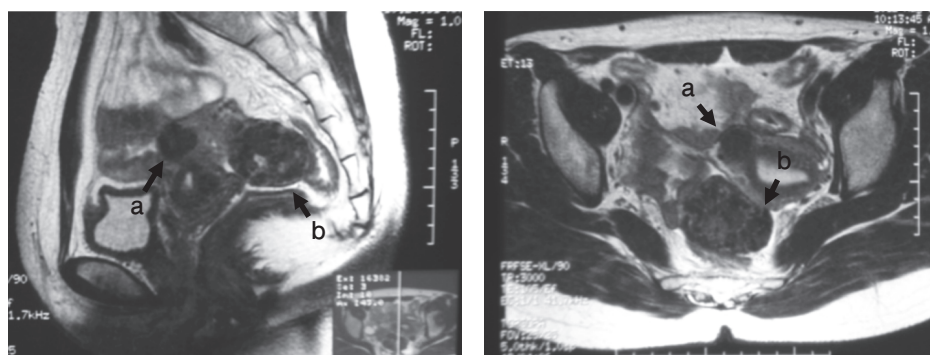


図1 術前MRI T2強調

- a 子宮体部右側に2 cm大の筋層内筋腫を認める。子宮破裂部位に一致。
- b 子宮体部後壁に4 cm大の漿膜下筋腫

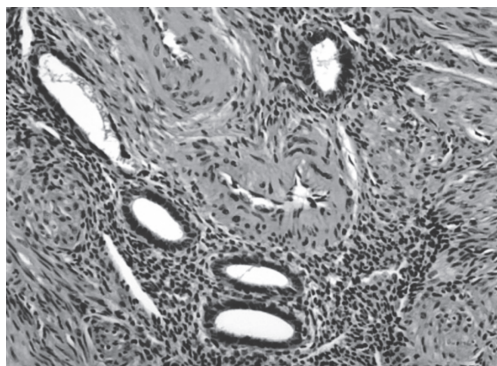


図2 摘出組織像 (HE, ×400)
子宮筋層内に内膜腺や子宮内膜組織を認め
adenomyosisと診断された。

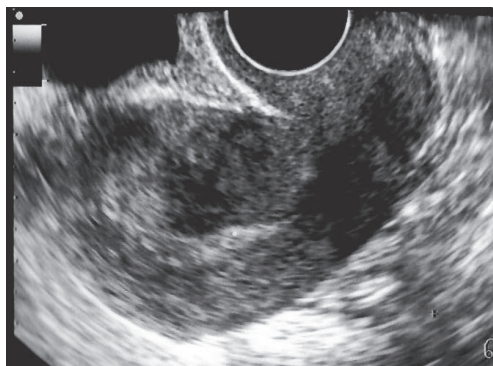


図3 経膣超音波 (妊娠前)
子宮筋層に異常を認めない。



図4 経膣超音波 (妊娠5週6日)
a 胎嚢

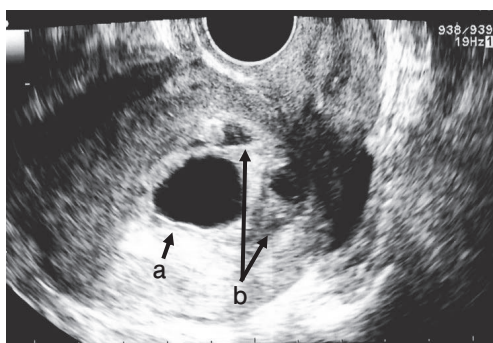


図5 経膣超音波 (妊娠6週6日)
a 胎嚢
b 子宮内エコーフリースペース

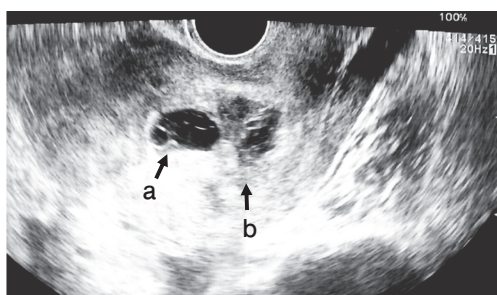


図6 経膣超音波 (妊娠7週, 外来受診時)
子宮内にエコーフリースペースを認める。
a 胎嚢
b エコーフリースペース

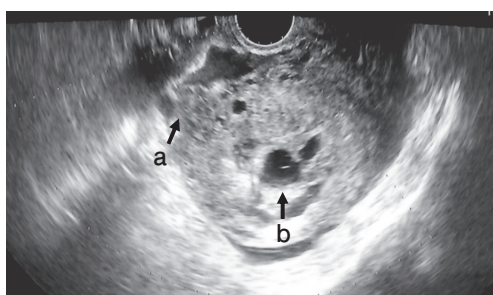


図7 経膣超音波 (緊急手術1時間前)
腹腔内に出血像を認める。
a 子宮体部右側に血腫像
b 胎嚢

合計8個, 65gであった。術中子宮内膜の破綻はなかった。癒着防止材を貼付し手術を終了した。手術時間は1時間29分, 出血量は50 mlであった。手術後の病理組織検査では, 核出した

組織はleiomyomaであったが, 子宮破裂を起こした子宮体部右側の摘出物の一部硬化した組織 (2 mm大) がadenomyosisであった (図2)。

患者は手術2カ月目より子宮内膜症再発抑制

目的で4カ月間ジェノゲストを内服し、服薬終了後1カ月で月経が再開した（図3）。

服薬終了後2カ月（LAM後8カ月）で自然妊娠が成立。最終月経から妊娠5週0日に少量の性器出血を認めたため外来受診となった。受診時の所見は、性器出血は少量で下腹部鈍痛を認めた。超音波では胎嚢は確認できず、内膜厚16 mmであった。

妊娠5週6日再度性器出血を認め、出血量が増加したため受診し、子宮内に胎嚢11 mmを確認した（図4）。下腹部痛も軽度認めたため、止血薬（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸）、黄体ホルモン剤（クロルマジノン酢酸エステル）を処方した。妊娠6週6日性器出血は続いており、超音波で胎嚢19 mm、子宮腔内に少量のエコーフリースペースを認めた（図5）。

妊娠7週0日急激な下腹部痛、性器出血を認め、救急車で来院した。来院時超音波像（図6）を示す。

超音波で胎児心拍確認、子宮腔内にエコーフリースペースを認め、切迫流産の診断で入院となった。入院時血液検査では貧血および感染徴候を認めなかった。

入院10時間後の診察で、胎嚢25.9 mm、胎児心拍認めず、腹腔内にエコーフリースペースを認め、子宮体部右側には血腫を疑うisoechoic part（図7）を認め、腹腔内出血を疑い緊急手術となった。

緊急開腹手術を腰硬麻下で施行。下腹部横切開で開腹した。腹腔内に癒着は認めなかった。両側付属器は正常大、腹腔内に多量の血腫を認めた。これを吸引すると子宮体部右側の筋層が約1.5 cm内膜まで全層破綻しており、脱落膜、絨毛組織が子宮外に脱出しているのが確認できた（図8）。子宮破裂と診断し、妊娠組織および子宮内容を除去し子宮破裂創部をデブリードマンした。子宮内膜を3-0モノクリルで連続縫合し、筋層を2-0バイクリルで3層連続縫合した。手術時間71分で術中出血量は620 ml、輸血は実施しなかった。

子宮筋層から脱出していた組織は病理検査で



図8 緊急手術術中写真
子宮体部右側の筋層が破綻しており、出血と絨毛組織や脱落膜組織を認めた。

Chorion and deciduaであった。

術後4日目に経過良好で退院となった。術後2カ月で尿hCG値は陰性となった。

その後、子宮破裂の術後1年で体外受精にて妊娠し、前回妊娠初期の子宮破裂を考慮し、妊娠35週で選択的帝王切開術により無事生児を得たが、児娩出時の子宮底部の圧迫により、前回破裂部位の子宮筋層の断裂を認めた。

考 察

今回LAM後の妊娠初期に子宮破裂を経験した。LAM後の子宮破裂のリスクファクターとして縫合不全、無縫合、出血に対し、過度の電気凝固の使用、創部感染、術後血腫、術後から妊娠までの期間が短いなどがある。また、筋腫核出の部位、術式の違い（腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術LAMか全腹腔鏡下子宮筋腫核出術LM）による子宮破裂の差異に関しては、一定の見解はない。以下、本症例について考察を行った。

まず、妊娠時期について考察する。木村らは、LAM後の妊娠許可条件として、①術後3カ月経過し、経腔超音波で子宮筋層に異常を認めない、②子宮内膜損傷例では、術後の子宮卵管造影検査で異常がないものとしている⁶⁾。この症例では、LAM後定期的に検診を受け、超音波で子宮筋層に異常を認めず術後8カ月経過して自然妊娠している。Tsujiらによると、MRIによっ

て開腹子宮筋腫核出術後の子宮筋層の回復には12週間かかると結論しており⁷⁾、子宮筋層の回復という点において、この症例が特に術後早期の妊娠とはいえない。

核出術の術式については、非瘢痕子宮の自然子宮破裂の頻度が0.0125～0.0067%⁸⁾といわれていることに対し、開腹による子宮筋腫核出術後の子宮破裂の頻度は0.24～5.3%⁶⁾、LM後の子宮破裂の頻度は1.0%³⁾といわれている。子宮破裂の時期であるが、Parker⁹⁾らがLM後の妊娠子宮破裂(妊娠17週から40週まで)の症例19例をまとめており、平均31週で子宮破裂を起こしていた。妊娠36週未満の子宮破裂症例14例においては、平均29週で子宮破裂を起こしていた。このように少なくとも妊娠29週までは子宮筋層の菲薄化の有無を超音波で確認する必要があると思われる。また、19例の破裂症例の中で16例に子宮筋層の止血に電気凝固を使用していた。LM時に電気凝固を多用すると、LM後回復していく子宮筋層の強度が弱くなるものと考えられる¹⁰⁾。筋層縫合の方法については、Kumakiri¹¹⁾らによると、LMで適切に多層縫合し(1～5層)、死腔をなくし、電気凝固を使用しない方法でLM後74人中59人で術後経陰分娩(VBALM)に成功(79.7%)している。残り15人は帝王切開になったが子宮破裂の症例はなかったと報告している。筋腫の大きさや数については、今回の症例では4 cm大と2 cm大の漿膜下筋腫に対してハーモニックを用いたが、その他筋層内筋腫(1～2 cm大)に対しては、子宮破裂を起こした部位も含めコールドメスで子宮筋層の切開をしており、縫合中も電気凝固を使用しなかった。

筋層内筋腫や漿膜下筋腫がとくに大きくなくても子宮破裂を起こす可能性があり、10×20 mm大の漿膜下筋腫1個のみの核出でも子宮破裂を生じた例もある。核出術後妊娠までの期間に加え、筋腫の存在部位や核出術時の子宮筋層の損傷の程度も影響するとの意見もあるが一定の見解はない¹²⁾。この症例では不妊の原因検索もかねて、術中の視触診で判明したすべての

筋腫を核出した。小さい筋腫でも核出術後に子宮破裂が起こる可能性があるので、子宮筋腫核出術の適応は本人の月経困難、過多月経等の自覚症状の有無や筋腫以外に不妊の原因を認めない症例は、手術を考慮するなど個別に判断し決定すべきである。

腺筋症の核出について、子宮破裂を起こした部位に相当する子宮体部右側筋層内の摘出物の一部硬化した組織(2 mm大)が、adenomyosisであった。今回は結果的に子宮腺筋症組織を摘出したわけであるが、子宮腺筋症核出術は症例数が少なく、妊娠予後に関する知見も筋腫核手術ほど多くない。病巣部位と正常筋層との肉眼的境界が不明瞭で病巣が残存し切除部位の瘢痕化や子宮筋層容積の減少により、子宮破裂や流早産のリスクが高まるとされる¹³⁾。子宮腺筋症核出術後の子宮破裂の頻度は6%¹⁴⁾～8.3%¹⁵⁾と明らかに他の瘢痕子宮妊娠(帝王切開術後、子宮筋腫核出術後、腹腔鏡下子宮筋腫核出術後)に比べ高頻度とする報告がある。子宮腺筋症核出術後の破裂は12週¹⁶⁾、28週¹⁴⁾、30週¹⁷⁾、32週¹⁸⁾などの報告があるが、おおむね30週までで破裂している。

この症例では、妊娠初期から性器出血を認め、安静にするように指示していたが、妊娠7週で子宮破裂を生じた。その原因として子宮筋腫だけでなく一部腺筋症組織も摘出したことで、子宮筋層が脆弱化し縫合不全が起こった可能性があり、妊娠初期に子宮破裂を生じた一因になったと考えられる。この症例では術前の画像診断では子宮腺筋症の存在は確認できなかったが、術前に子宮腺筋症の存在が判明していれば手術適応外と判断した可能性がある。子宮破裂は一般的に妊娠後期か分娩中に起きることが多いが、今回の症例のように妊娠第一三半期の子宮破裂は非常に珍しく文献での報告も少ない。検索できた15例では、妊娠第一三半期での子宮破裂の原因として、穿通胎盤、既往帝王切開、瘢痕部妊娠、頸管妊娠や子宮筋腫核出術既往、流産処置のためのPGE1使用、子宮奇形(双角子宮)などであった¹⁹⁾。子宮筋腫核出術および子宮腺

筋症核出術後の妊娠は子宮破裂の頻度が高いことに十分注意し、妊娠管理としては妊娠判明時より密に超音波で異常妊娠（瘢痕部妊娠、間質部妊娠等の異所性妊娠）の可能性を否定し、子宮内妊娠を確認しても子宮筋層に菲薄化している部位があるかどうかの確認を行う。そして妊娠中は安静とし性器出血、下腹部痛を認めた場合はできるだけ早く来院するように指示し、安静（必要なら入院）加療をするなどの管理を考慮すべきである。この症例では、安静が保持できたとしても子宮破裂までの期間をいくらかは延ばすことができたかもしれないが、筋層が脆弱化していたと考えられるので子宮破裂を防ぐことは非常に困難であったものと思われる。以上のことより、筋腫核出術・腺筋症核出術の適応、安全性について、より個別化した評価が必要であると考えられる。

結 語

挙児希望のある患者にLAMを行う場合は、その適応に注意し、とくに腺筋症の核出に至った症例では妊娠初期からの子宮破裂のリスクに十分注意すべきである。

参考文献

- 朝永千春, 稲垣博英, 柴田英治, 他 : 当科での子宮筋腫核出術における腹腔鏡下と腹式手術の比較検討. 日産婦内視鏡会誌, 26 : 462-465, 2010.
- Kim MS, Uhm YK, Kim JY, et al. : Obstetric outcomes after uterine myomectomy : Laparoscopic versus laparotomic approach. *Obstet Gynecol Sci*, 56 : 375-381, 2013.
- Dubuisson JB, Fauconnier A, Defarges JV, et al. : Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod*, 15 : 869-873, 2000.
- 子安保喜, 吉田 愛, 山田昌代, 他 : 腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術 (LAM). 産婦の実際, 65 : 161-168, 2016.
- 堤 治, 野間 桃, 黒澤貴子 : 腹腔鏡LAM (腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術) (特集 子宮筋腫診療のすべて). 産婦の実際, 63 : 1367-1371, 2014.
- 木村秀崇, 藤井俊策, 福井淳史, 他 : 腹腔鏡下筋腫核出術後の妊産婦管理 (特集 EBMに基づく子宮筋腫の診療). 産婦治療, 92 : 276-279, 2006.
- Tsuji S, Takahashi K, Imaoka I, et al. : MRI evaluation of the uterine structure after myomectomy. *Gynecol Obstet Invest*, 61 : 106-110, 2006.
- Sweeten KM, Graves WK, Athanassiou A, et al. : Spontaneous rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 172 : 1851-1856, 1995.
- Parker WH, Einarsson J, Istre O, et al. : Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 17 : 551-554, 2010.
- Tian YC, Long TF, Dai YM, et al. : Pregnancy outcomes following different surgical approaches of myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res*, 41 : 350-357, 2015.
- Kumakiri J, Takeuchi H, Itoh S, et al. : Prospective evaluation for the feasibility and safety of vaginal birth after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 15 : 420-424, 2008.
- 今村庸子, 天野 完 : 内視鏡下手術後の子宮破裂 (特集 症例からみた妊娠の新しいリスクと対策). 産と婦, 74 : 1035-1041, 2007.
- 菅原準一, 八重樫伸生 : ガイドライン解説 婦人科外来編 ディベート CQ217「子宮腺筋症の診断・治療」挙児希望のある患者に対して子宮腺筋症核出術を勧めるvs勧めない 勧めない (解説). 日産婦会誌, 64 : 168-172, 2012.
- 森松友佳子, 松原茂樹, 大口昭英, 他 : 子宮腺筋症核出術後の妊娠 子宮破裂のliterature reviewと産科管理について. 産と婦, 74 : 1047-1053, 2007.
- 杉並 洋, 谷口文章, 徳重 誠 : 腺筋症の手術療法. 産と婦, 75 : 72-79, 2008.
- Wood C : Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Hum Reprod Update*, 4 : 323-336, 1998.
- Wada S, Kudo M, Minakami H, et al. : Spontaneous uterine rupture of a twin pregnancy after a laparoscopic adenomyomectomy : a case report. *J Minim Invasive Gynecol*, 13 : 166-168, 2006.
- 杉並 洋 : 子宮腺筋症手術での妊孕能温存. 産と婦, 68 : 1017-1023, 2001.
- Bandarian M, Bandarian F : Spontaneous rupture of the uterus during the 1st trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 35 : 199-202, 2015.

臨床の広場

胎児治療：Fetus as a patient

遠藤 誠之

大阪大学医学部附属病院胎児診断治療センター

はじめに

“Fetus as a patient.” 胎児を1人の人として、患者としてとらえる考え方が、出生前診断の技術の進歩とともに、とくに胎児鏡や超音波診断装置の発達によって胎児を視覚的にとらえることができるようになってきたことにより、広く受け入れられるようになってきた。胎児疾患の多くは出生後の適切な内科的、外科的治療によって管理可能であるが、胎児疾患のなかには、そのままの妊娠経過では胎児死亡する疾患や出生後の治療では手遅れとなって生存が望めない疾患、極めて重篤な後遺症を残す胎児疾患もある。胎児治療とは、出生後の治療には期待できない疾患に対して、児の出生後の予後を改善するために、母体を介して子宮内で胎児に対して行う医療行為である。本稿では、胎児治療について総括的に述べる。

胎児治療の歴史

胎児治療は新しい医療である。1963年にX線ガイド下に免疫性胎児水腫に対して胎児腹腔内輸血を行ったのが最初といわれている。1970年代には胎児鏡を用いて胎児採血が行われ、1980年代には超音波診断装置の進歩により、胎児輸血、膀胱-羊水腔シャント術、胸腔-羊水腔シャント術など超音波ガイド下の穿刺術やシャント術が行われるようになった。また同じく80年

代には、下部尿路閉塞、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性腺腫様奇形、仙尾部奇形腫、脊髄膜瘤などに対して、子宮を切開して胎児に対して直視下に手術を行う直視下胎児手術も行われた。1990年代になると、双胎間輸血症候群(twin-twin transfusion syndrome; TTTS)に対し、胎児鏡を用いて胎盤の吻合血管をレーザーで凝固して遮断する治療が行われた。また2010年代には、骨形成不全症への胎児幹細胞移植も行われている。TTTSや脊髄膜瘤など、いくつかの胎児治療はランダム化比較対照試験によって、その有益性が証明されている。全般的には、胎児治療は侵襲の少ない胎児鏡下や超音波ガイド下の治療が主流になってきている。

胎児治療の適応

胎児治療の適応となる疾患は、原則として胎児期に病状が進行する致死性の疾患である。すなわち、①出生後に有効な治療方法がないこと、②胎児治療によって児の命を救えること、③その疾患の自然史についてよく理解されていること、④胎児治療が母体に対しても安全であること、の条件を満たすものが対象である。しかし、胎児治療技術の発達に伴って、より安全に実施できるようになってきたことから、致死性ではないけれども将来にわたって極めて重大な障害を残す疾患も適応となってきた。実際に胎児

◆ Clinical view ◆

Fetal therapy: Fetus as a patient

Masayuki ENDO

Osaka University Hospital, Center for Fetal Diagnosis and Treatment

表1 経路からみた胎児治療法の分類（左含）

侵襲度	
低  高	経胎盤薬物治療 抗不整脈：胎児頻脈性不整脈
	超音波ガイド下治療 穿刺・吸引術：胎児胸水、胎児卵巣嚢腫 胎児輸血：胎児貧血 シャント術：胎児胸水、CCAM、下部尿路閉塞 ラジオ波焼灼術：無心体双胎 カテーテル術：重症大動脈弁狭窄
	胎児鏡手術 レーザー凝固術：双胎間輸血症候群 気管閉塞術：先天性横隔膜ヘルニア
	直視下手術 修復術：脊髄髄膜瘤 切除術：CCAM、仙尾部奇形腫

治療の適応疾患は、双胎間輸血症候群，TRAP sequence（twin reversed arterial perfusion sequence），先天性胎児胸水，下部尿路閉鎖，胸腔内腫瘍，先天性横隔膜ヘルニア，頸部腫瘍，脊髄髄膜瘤，先天性心疾患などが挙げられる。

胎児治療の方法

胎児治療は母体を介して子宮内の胎児に対して治療行為を行うもので，その経路で分類したものを母体に対する侵襲度に合わせて示す（表1）。胎児治療は，大きく分けて内科的治療と外科的治療の2つに分かれる。内科的治療とは，経母体的に胎児へ薬物投与する方法である。現在，日本で行われている内科的胎児治療としては，①胎児頻脈性不整脈に対する経母体的薬物療法，②CCAM（congenital cystic adenomatoid malformation）に対する経母体的ステロイド療法がある。胎児治療をもっと広い視点でとらえると，産前からの糖尿病女性の血糖コントロールや甲状腺機能亢進/低下症の甲状腺ホルモンのコントロールなども含まれる

ことになろうが，ここでは割愛する。外科的胎児治療には，超音波ガイド下手術，内視鏡下手術，さらに母体皮膚切開・子宮切開を伴う直視下で胎児・胎盤に手術操作を行う直視下手術（open fetal surgery），さらにEXIT（ex-utero intrapartum treatment）がある。

超音波ガイド下手術

超音波ガイド下手術とは，超音波画像で確認しながら，針穿刺，シャント留置，バイポーラーによる凝固などを行う手術である。具体的には，①胎児貧血に対して，臍帯静脈あるいは肝内臍静脈を穿刺して胎児輸血する，②先天性胎児胸水の胸水除去を行い，胸水の再貯留があれば胸腔と羊水をつなぐシャントを留置する（図1），③下部尿路閉鎖に対して，膀胱と羊水腔をつなぐシャントを留置する，④TRAP sequenceにおける無心体への血流をラジオ波焼灼あるいは強力収束超音波装置で遮断する，などがある。

内視鏡下手術

胎児鏡という内視鏡を用いて行う手術である。

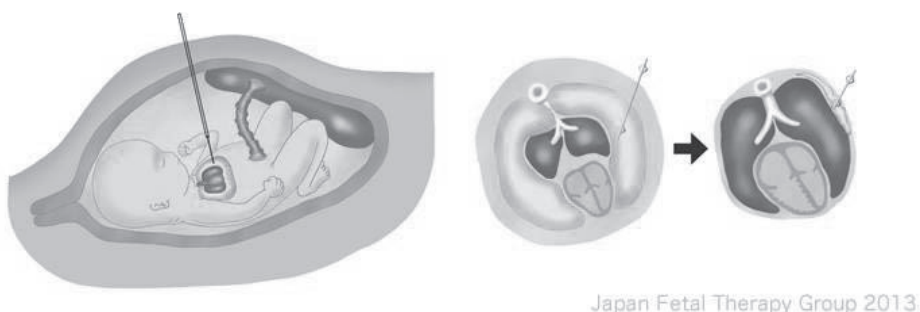


図1 先天性胸水に対して胸腔-羊水腔シャント術を行っている
(イラストは日本胎児治療グループHPより)

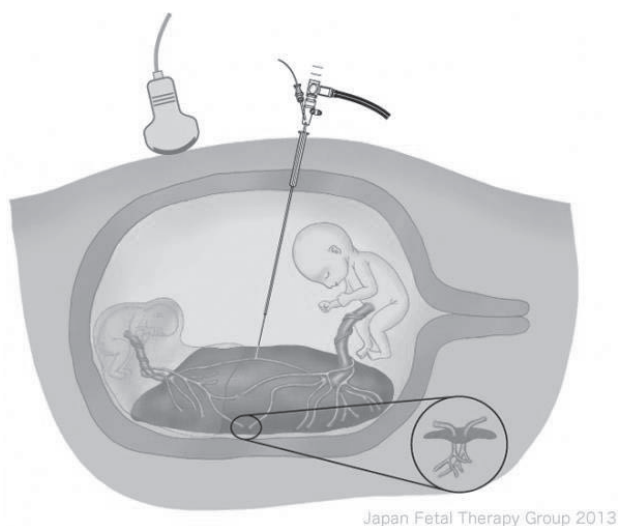


図2 双胎間輸血症候群に対してレーザー焼灼術を行っている
(イラストは日本胎児治療グループHPより)

最もよく行われるのが、双胎間輸血症候群に対して、胎盤上に存在する両胎児間の吻合血管のすべてを胎児鏡下に直接視認しながらレーザーを用いて血管凝固する手術である（図2）。また、先天性横隔膜ヘルニアに対して行う胎児鏡下バルーン気管閉塞術（fetal endotracheal balloon occlusion；FETO）もある。胎児期には肺胞液が肺から羊水腔へ流出しているが、胎児気管にバルーン留置して肺胞液の流出をブロックすることで肺を膨張させて肺低形成を防ぐという治療である。その他、頸部腫瘍などでEXIT手術

が必要かどうかを判断するために気道通過性を胎児鏡で確認したり、TRAP sequenceで臍帯切断を胎児鏡下に行ったりもする。さらに、まだ研究段階ではあるが、下部尿路閉鎖に対して胎児膀胱へ胎児鏡を挿入して閉鎖の診断を行い、後部尿道弁閉鎖であればレーザー焼灼による開放、あるいは脊髄髄膜瘤を胎児鏡下に修復することも一部施設で行われている。

直視下手術：open fetal surgery

直視下手術とは、妊娠中の子宮を切開して直接胎児に外科的手術を施し、処置後胎児を再び

子宮内に戻して妊娠管理を継続して行っていく治療である。この方法は、胸腔内腫瘍や仙部奇形腫などそのまま経過観察すれば致死的な疾患に対して行う場合と、脊髄髄膜瘤のように、致死性の疾患ではないが将来にわたって極めて重大な障害を残す疾患であり、胎児期に治療を行うことで障害を軽減し、出生後のQOLを劇的に改善する可能性がある場合に適用される（図3）。胎児に対して行う手術の難しさとともに、周術期およびその後の妊娠・分娩管理まで、極めて繊細な管理が必要とされる。

EXIT

EXITは、帝王切開で胎児の胎盤循環を維持させた状態で、胎児に対して外科的処置を行う方法である。頸部腫瘍があり、出生後の気道確保が必要だけれども、気道確保に時間がかかることが予想される症例（図4）、胸腔内腫瘍があり、腫瘍がある状態では肺が十分に拡張できず、出生後呼吸管理困難が予想される症例、最近では症例自体が少なくなってきたが、先天性横隔膜ヘルニアで重症の肺低形成が予想される症例に対して適用される。

胎児治療の施行時期

胎児治療の施行時期は疾患によって異なる。例えば、TTTSに対するレーザー治療は16週から27週未満までの間に行われ、先天性胎児胸水に対するシャント手術は、主に妊娠34週以前に行われる。原則としては、①分娩をさせて出生後に治療できないかどうか、②子宮内での治療が技術的に可能かどうか、③疾患の自然史を考えて、治療介入時期が妥当であるかどうか、な



図3 胎児脊髄髄膜瘤直視下手術の様子
胎児脊髄髄膜瘤が切開創から露見できるように胎児手術体位を保持している。
（写真はフィラデルフィア小児病院より）

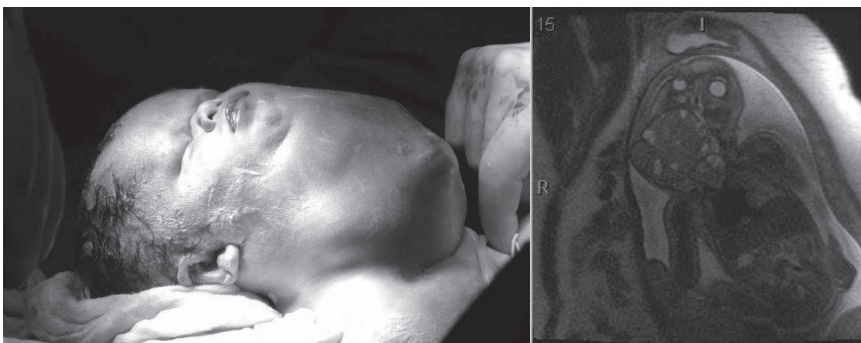


図4 胎児頸部奇形腫に対してのEXIT

- 左) 胎児上半身を子宮より露出した状態。気管支鏡を用いて挿管を試みたが、挿管できず、これから気管切開を行うにあたり、腫瘍からの出血の可能性を考慮して、児に輸液ルートを確認するところ。
- 右) 出生前の胎児MRI画像。胎児頸部左側に充実性腫瘍を認める。
（写真はフィラデルフィア小児病院より）

表2 主な胎児治療法の治療時期と適応

疾患	治療方法	治療時期	適応基準
双胎間輸血症候群 (TTTS)	レーザー焼灼術	17 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	Quintero Stage I<
脊髄髄膜瘤 (MMC)	直視下手術	19 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	T1-S1 lesion
先天性横隔膜ヘルニア (CDH)	気管閉塞術	挿入28 ⁺⁰ -32 ⁺⁰ 抜去34 ⁺⁰ -34 ⁺⁶	O/E LHR <25%
肺腫瘍 (CCAM, BPS)	シャント術 直視下手術 EXIT術	32wks> 32wks> 32wks<	CVR > 1.6 胎児水腫
胎児胸水	シャント術	32wks>	胎児水腫
下部尿路閉鎖 (LUTO)	シャント術 胎児鏡手術	32wks>	羊水過少 腎機能正常
無心体 (TRAP)	ラジオ波焼灼術 レーザー手術	17-30wks	胎児水腫
仙尾奇形種 (SCT)	直視下手術	32wks>	胎児水腫 心拍出負荷の著増
巨大頸部腫瘤など	EXIT術	32wks<	羊水過多
胎児心疾患	カテーテル術	20-30wks	Critical AS HLHS with IAS

どが考慮されるべきであり、それらを十分に検討したうえで治療適応の有無・施行時期が決まる。それぞれの施設によって多少異なることもありうる (表2)。

胎児治療の今後

臨床レベルでは、世界では行われているが、いまだ日本では行われていない胎児治療がいくつかある。先天性心疾患 (重症大動脈弁狭窄) に対する超音波ガイド下大動脈弁拡張術、脊髄髄膜瘤に対する直視下胎児脊髄髄膜瘤修復術などである。また、先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術は、安全性試験が終了し、今後本格的にヨーロッパ主導の臨床試験に参加する。現在、国立成育医療研究センターを中心とした日本胎児治療グループが主導して、これら複数の疾患に対する胎児治療の日本での実現に向けて準備を整えているところである。詳しい内容は、[日本胎児治療グループ](#)のホームページを参照していただきたい。

(<http://www.fetusjapan.jp/about.html>)

研究レベルでは、血友病、原発性免疫不全症候群や鎌形赤血球症に対する胎児期血液幹細胞移植、骨形成不全に対する胎児期間葉系幹細胞移植、酵素欠損症等のさまざまな遺伝性疾患や子宮内胎児発育不全に対する胎児遺伝子治療、また胎児治療の概念を拡張し、早産による超未熟児に対する人工胎盤/人工子宮の開発・応用など、さまざまな疾患に対する治療の研究が進められている。

終わりに

胎児治療は新しい医療である。まだ対象疾患も限られていて症例数も少なく、実験的治療の側面もある。しかし、胎児治療は未来を見据えた医学である。胎児治療に対する関心が高まり、胎児治療がますます発展するとともに、その成果が日常臨床に少しずつ取り入れられ、fetus as a patientが日常診療のなかで広く実践されることを期待したい。

今日の問題

若年がん女性における卵子・胚・卵巣組織凍結による
妊孕性温存の現状と課題

兵庫医科大学産科婦人科学講座 脇本 裕, 長谷川昭子, 柴原浩章

はじめに

近年、手術・化学療法・放射線治療などのがん治療の進歩により、悪性腫瘍を発症する若年がん女性の完全寛解率は向上し、がんを克服した患者（がんサバイバー）が増加している。一方で、女性のがんの10%程度は45歳以下で発症し、一部の化学療法や放射線療法による卵巣機能障害が報告され、治療によっては妊孕性が消失する。がん治療開始前に予後良好な若年のがん女性に対して、卵子・胚・卵巣組織の凍結保存による妊孕性温存療法をすることで、がんサバイバーのquality of life (QOL) は向上している。2006年にアメリカのWoodruffらは腫瘍学 (oncology) と生殖医学 (fertility) を融合し¹⁾、若年がん患者に対する妊孕性温存を目的とする「がん生殖 (oncofertility)」という概念を提唱した。

がん生殖は、本邦でも注目され、日本生殖医学会は2013年11月に「未受精卵子および卵巣組織の凍結・保存に関するガイドライン」を発表し、続いて日本産科婦人科学会も2014年4月に「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」を示した。この見解では胚凍結については言及していなかったが、2016年6月に「医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存に関する見解」として改訂した¹⁾。

がん治療に伴う妊孕性温存療法はがん治療医と生殖医療医との間の速やかで緊密な連携が重

要であり、双方がエビデンスに基づいた正しい情報や問題点を共有する必要がある。そこで日本がん治療学会から小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドラインが2017年7月に第1版として発刊された。以上のような啓発活動を通しoncofertilityという概念が、がん治療医や生殖医療医に浸透してきている。

がん生殖医療ネットワーク

がん生殖医療の現場では、がんを宣告されて間もない患者に対して限られた時間内に正確な情報を提供する必要があり、がん治療と生殖医療の両チームの速やかで緊密な連携が不可欠である。妊孕性温存により、がん治療に伴う妊孕性喪失を防ぐことは可能となったが、一方で、がん治療の遅れによる予後の悪化が懸念され、妊孕性温存治療に関する情報提供が不十分になるケースがある。このような事態を鑑みて、2012年11月に「日本がん生殖医療研究会（現在は学会）」が設立された。その後、生殖医療医と各科のがん治療医の緊密な連携に向けた医療システムの構築が求められ、2013年2月に岐阜県がん・生殖医療ネットワークを初めとして都道府県単位で設立されている²⁾。現在のところ、近畿においては滋賀県、兵庫県、大阪府、京都府でがん生殖医療におけるネットワークが設立されている。これらのネットワークは他府県とも連携しており、それぞれのHPを参照されたい。

◆Current topic◆

Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer

Yu WAKIMOTO, Akiko HASEGAWA and Hiroaki SHIBAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

卵子・胚・卵巣組織凍結による妊孕性温存の特徴

妊孕性温存法には卵子・胚・卵巣という3つの凍結法がある。胚凍結は確立された方法で妊娠率が比較的高いが、精子（夫やパートナー）が必要であり、かつ離婚後は無効となる。卵子凍結および卵巣凍結は未婚にも適応があり、精子は不要である。がん治療前の卵子・胚凍結では、原疾患の治療を早急に開始しなければならない場合が多く、一般にARTで行われる月経初期からの卵巣刺激はがん治療の遅延による予後の悪化が懸念される。近年、月経周期のうち卵胞期後期や黄体期から卵巣刺激を開始するランダムスタート法（random-start controlled ovarian stimulation）が一般のARTと遜色なく成熟卵や胚盤胞が得られると報告されている³⁾。この月経周期のいつからでも卵巣刺激を開始する方法は、がん治療を早急に開始しなければならない若年がん女性に対する妊孕性温存のための卵巣刺激として有用である。

卵子凍結において融解後の卵子生存率はvitrification法により大きく改善した。ただし、36歳未満の女性の卵子1個あたりの生児獲得率が4～5%であることから、1児を得るために20～25個の卵子を凍結保存する必要がある。さらに、40歳以上においては、1児を得るために55.5個の卵子の凍結が必要との報告もある⁴⁾。健康女性において卵子を5個、8個、10個凍結保存した場合の生児獲得率は35歳以下ではそれぞれ、15.4%、40.8%、60.5%で、35歳以上では5.1%、19.9%、29.7%と報告されている⁵⁾。ただし、がん患者においては原疾患に伴い卵の質が低下するため、35歳以下で10個の卵子を凍結保存しても生児獲得率は34%との報告もある⁵⁾。したがって、卵巣刺激により多くの卵子を採取（採卵）することが生児獲得率の向上に貢献するため、同一周期に2回の採卵を行うランダムスタート法を応用したDuoStim法という卵巣刺激法が開発された。この方法は、従来法による卵胞期初期からの刺激により1回目の採卵を行い、引き続き同一周期の黄体期から再度卵巣刺激を行い、2回目の採卵を行う方法である。これにより、

がん治療開始までにより多くの胚や卵子を凍結保存することが可能である。

しかし、卵巣刺激による採卵数および凍結個数には限界がある。これに対して、卵巣組織凍結保存は理論上一度に多くの原始卵胞を温存することが可能である。卵子凍結と卵巣凍結のコンビネーションにより50～60%の生児獲得率が期待できるとの報告がある⁵⁾。卵巣組織凍結保存は1997年にベルギーのDonnezらにより初めて臨床応用され、2004年に若年ホジキン病患者に対して凍結卵巣組織を自家移植し、世界初の出産例が報告された⁵⁾。卵巣組織凍結による妊娠出産例は年々増加しており、2017年6月までで卵巣組織凍結・移植により世界で約130名の出産例が報告されている⁵⁾。現在のところ移植あたりの妊娠率は約30%で、生児獲得率は約25%とされている。本法は卵巣刺激が不要のため、がん治療に向け迅速な対応ができる。したがって、ランダムスタート法を用いた卵巣刺激でもがん治療開始までに時間的な余裕がない場合、さらには卵巣刺激に反応しない排卵周期が確立していない思春期前の女兒に対する妊孕性温存の第1選択として用いられる。また、卵巣組織凍結の際に両側卵巣にある胞状卵胞を穿刺のうえ採卵し、未成熟卵子を体外培養のうえ成熟誘導して卵子凍結が行われている。

一方、卵巣組織凍結は卵巣摘出手術や麻酔管理が必要である。卵巣移植を行う際、移植後の虚血による原始卵胞の死滅や、移植組織における悪性腫瘍細胞の微小残存病変（minimal residual disease；MRD）の混入の可能性の問題点が指摘されている。すなわち、卵巣組織に腫瘍細胞が転移していた場合、移植時に再発のリスクを伴うことになる。このMRDは全身疾患である白血病患者には高リスクとされているが、本疾患は女兒が罹患することが多く、また急速に進行することから、卵巣凍結による妊孕性温存が選択されることが多い。2018年1月に完解後で骨髄移植前に凍結保存した卵巣組織を融解移植した白血病患者の妊娠出産例が報告された⁶⁾。この報告では、病理組織学的、免疫不

全マウスへの異種移植, 免疫染色 (FISH), 次世代シーケンサーを用いてMRDの可能性を否定したうえで卵巣組織を移植している。また, 白血病患者においては完解期の凍結保存を推奨している。

今後の課題

MRDの問題解決に向け, 体外培養, 人工卵巣, 多能性幹細胞などが考えられる。凍結卵巣組織を融解移植せず, 原始卵胞から卵子を培養により成熟卵子にまで誘導できれば原疾患の再発の心配はない。卵子の発育段階に応じたマルチステップ培養システムにより, ヒト卵巣組織切片から成熟卵子の発育誘導の成功例も報告されている⁷⁾。人工卵巣においては, 人工臓器をつくるためゼラチンで卵巣構造の足場 (scaffold) を構築し, 単離した未発育卵胞をこれに適用し人工卵巣を形成する。この人工卵巣を移植して, マウスにおいては産仔が得られている。ヒトにおいては, ヒト原始卵胞を含んだ人工卵巣を免疫不全マウスに移植して前胎状卵胞への発育が観察されている⁸⁾。また, マウスではES細胞, iPS細胞などから成熟卵子を誘導し, 次世代を生産することも明らかになっているが⁹⁾, ヒトへの応用に関しては倫理面・技術面から時期尚早といわざるを得ず, MRD回避のためには, 当面, 患者の卵巣内に多数存在する発育中の卵胞や休止状態の原始卵胞を培養条件下で有効に発育させる方法の開発がより現実的であろう。

終わりに

がん・生殖医療における医療現場では, 何よりもまず原疾患の治療が最優先されるべきである。原疾患の予後に影響がない範囲内で妊孕性温存療法を行うべきであり, その限られた時間

のなかで多くの自己決定を行う患者への心理支援体制の充実是不可欠である。さらには, 卵子凍結や卵巣組織凍結による妊孕性温存は, 特定不妊治療費助成制度の対象外であり, 経済的支援体制の構築が必要である。

参考文献

- 1) 柴原浩章, 脇本 裕, 浮田美里, 他: 若年がん女性に対する医学的適応による妊孕性温存の現状と課題. 産婦の実際, 66 : 915-921, 2017.
- 2) Wakimoto Y, Akatani-Hasegawa A, Wakimoto G, et al. : Fertility Preservation for Adolescent and Young Adult Women in Hyogo College of Medicine College Hospital. *ACTA MEDICA HYOGO-ENSIA*, 42 : 101-107, 2017.
- 3) 浮田祐司, 脇本 裕, 柴原浩章: ランダムスタート法による卵巣刺激. 臨婦産, 72 : 468-473, 2018.
- 4) Cobo A, Garrido N, Pellicer A, et al. : Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes : report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertil Steril*, 104 : 1426-1434, 2015.
- 5) Donnez J, Dolmans MM : Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*, 378 : 400-401, 2018.
- 6) Shapira M, Raanani H, Barshack I, et al. : First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. *Fertil Steril*, 109 : 48-53, 2018.
- 7) McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, et al. : Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod*, 24 : 135-142, 2018.
- 8) Laronda MM, Rutz AL, Xiao S, et al. : A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. *Nat Commun*, 8 : 15261, 2017.
- 9) Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. : Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*, 539 : 299-303, 2016.

②94 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）について

回答／福田 武史

Q: 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)とPARP阻害剤について教えてください。

(大阪市 T. S.)

A: 遺伝性乳癌卵巣癌症候群（以下HBOC）はBRCA1あるいはBRCA2の生殖細胞系列変異に基づき常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる、乳癌や卵巣癌をはじめとするがんの易罹患性症候群です¹⁾。70～75歳までに乳癌、卵巣癌に罹患する頻度はそれぞれBRCA1変異保有者で57～65%，39～40%，BRCA2変異保有者で45～49%，11～18%とされています²⁾。BRCA1は染色体17q21に位置する全長約100 kbの巨大な遺伝子で、BRCA1の機能はDNA恒常性の維持と考えられています。DNA二本鎖切断の相同組み換え修復に関わるほか、チェックポイント機能による細胞周期を制御したり、多くの転写因子の補助因子として機能しています。またアポトーシスを制御し細胞増殖にも関与しています^{3,4)}。BRCA2は染色体13q12-13に位置する全長約70 kbの遺伝子で、BRCA2の機能は主にDNA二本鎖切断時の相同組み換え修復です⁵⁾。これらの遺伝子は癌抑制遺伝子であり、HBOCの患者は全身の細胞で片側のアレルが機能しません。

片側のアレルが機能しなくても、もう一方が機能していれば癌化に向かいませんが、何らかの原因でもう一方のアレルも機能を失うと癌化に向かいます。したがって、BRCA1/2の変異保有者全てが癌を発症するわけではなく、癌を発症しやすいということになります。HBOCの乳癌は一般に若年発症、トリプルネガティブ乳癌が多い、両方の乳房に癌を発症する、片側の乳房に複数回癌を発症する、男性で乳癌を発症する、といった臨床的特徴があり、卵巣癌は高異型度漿液性癌のサブタイプが多く、III、IV期の進行癌が多いですが、プラチナ製剤感受性が高く、BRCA1/2の変異を認めない卵巣癌よりも予後がよいといった臨床的特徴があります⁶⁾。

PARP阻害剤は、一本鎖DNA切断の重要な修復過程である塩基除去修復に関わる、DNA修復酵素として働くPARP（poly-ADPリボース合成酵素）を阻害する薬剤です。PARPが阻害されても通常はBRCA1/2によりDNAの相同組み換え修復が行われますが、BRCA1/2が機能しない腫瘍の場合、合成致死のメカニズムにより細胞死に至ります⁷⁾。したがって、HBOCの卵巣癌での効果が期待されます。また、PARPを

阻害するとBRCA1/2に変異がなくても、何らかの相同組み換え異常（HRD；homologous recombination deficiency）がある場合は細胞死に至ります。2018年1月19日にPARP阻害薬「リムパーザ錠100 mg・150 mg」（一般名：オラパリブ）が、「プラチナ製剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能・効果として製剤販売承認が認められ、使用にあたりBRCA1/2の変異の有無は問われておりません。プラチナ製剤感受性再発卵巣癌の治療は、これまでベバシズマブが使用可能な患者においてはプラチナ製剤を含む化学療法にベバシズマブを併用し、CR（complete response）またはPR（partial response）が得られた後にベバシズマブで維持療法を行っていましたが、今後は維持療法をオラパリブで行うという選択肢が増えました。また、活動性の血栓症を有する等の理由でベバシズマブが使用できない再発卵巣癌患者においては、これまでプラチナ製剤を含む化学療法を行うのみで、化学療法終了後の維持療法が行えませんでした。今後は化学療法でPR以上の効果を得た後にオラパリブで維持療法が行えるようになりました。オラパリブの利点として、内服

会員質問コーナー Q&A

薬であり投与法が簡便であること、血栓等でベバシズマブが使用できない患者にも投与可能であること等があります。再発卵巣癌に対する治療の選択肢が増え、今後はそれぞれの薬剤の特徴を熟知し選択することが重要となります。

参考文献

- 1) Petrucelli N, Daly MB, Pal T : BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Gene Reviews[®] [Internet], 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- 2) Chen S, Parmigiani G : Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, 25 : 1329-1333, 2007.
- 3) Miki Y, Swensen J, Stattuck-Eidens D, et al. : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266 : 66-71, 1994.
- 4) Yoshida K, Miki Y : Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*, 95 : 866-871, 2004.
- 5) Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378 : 789-792, 1995.
- 6) Sekine M, Nagata H, Tsuji S, et al. : Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families : two common mutations of BRCA1 in Japanese population. *Clin Cancer Res*, 7 : 3144-3150, 2001.
- 7) Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG : Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov*, 12 : 526-542, 2013.

295 Oncofertilityについて

回答／辻 勲

会員質問コーナー Q&A

Q: 41歳の乳がん患者。挙児希望があり、妊孕性温存療法について説明を求められました。どう対応したらよいでしょうか？

（大阪府 S. M.）

A: 女性の妊孕性温存療法として、卵子凍結、胚凍結、卵巣組織凍結があります。治療法の選択は、患者の年齢、男性パートナーの有無、卵巣予備能、がんの種類や緊急度などを考慮して決定します（図1）¹⁾。がん患者が妊孕性温存を希望されたとき、その治療によって患者の健康が損なわれる場合を除いて、妊孕性温存療法を実施することができます。ただし、妊孕性温存療法による妊娠の可能性やがん治療後に妊娠・出産す

るときの年齢における周産期リスク、卵子や胚の凍結保存期間について十分に説明したうえで実施しなければなりません。

妊孕性温存は、卵子や胚を凍結保存するときの年齢と妊娠・出産するときの年齢を考慮することが大事です。加齢によって妊孕性は低下するため、**卵子や胚を凍結保存するときの年齢は、妊娠・出産の成否を決める重要な因子です**。年齢別による凍結卵子あたりの生児獲得率は、30歳未満が8.7%、30～34歳が8.2%、35～37歳が7.3%、38～40歳が4.5%、41～42歳が2.5%、43～44歳が1.1%です²⁾。生児獲得率は40歳を超えると急速に低下し、45歳以上はほとんど児を得ることはできません。また、ART

妊娠例における40歳未満と40歳以上の周産期成績の比較では、40歳以上は妊娠高血圧、妊娠糖尿病、子癇、帝王切開、子宮破裂、子宮摘出、ICU入院、輸血といったリスクが有意に高くなります³⁾。40歳を超えてからの妊娠・出産はリスクが高いということを留意しなければなりません。よって、**年齢からみた妊孕性温存の適応は、40歳未満は適応があり、45歳以上は適応外、40～44歳は利益が少ないことを説明したうえで患者の判断を促すことが望ましいです**⁴⁾。

日本産科婦人科学会の「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」では、「胚の凍結保存期間は、被実施者が夫婦として継続している期間であっ

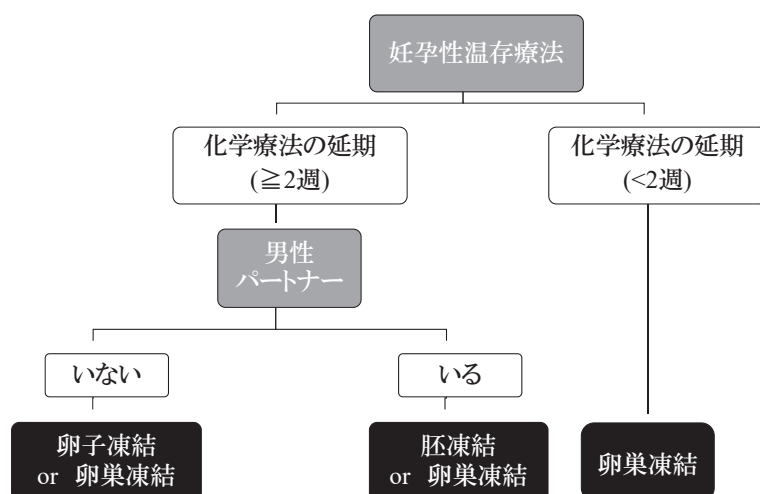


図1 妊孕性温存療法の選択 参考文献1) を改訂

てかつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。」と明記されています。乳がんの場合5～10年間の内分泌療法が必要となり、挙児希望時に生殖年齢を超えてしまうことがあるので注意しなければなりません。

参考文献

- 1) von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. : Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*, 284 : 427-435, 2011.
- 2) Doyle JO, Richter KS, Lim J, et al. : Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*, 105 : 459-466, 2016.
- 3) Moaddab A, Chervenak FA, McCullough LB, et al. : Effect of advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes in assisted reproductive technology pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 216 : 178-183, 2017.
- 4) 日本がん・生殖医療学会（編）：乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き2017年版。p44-46, 金原出版, 東京, 2017.

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。

4. 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。

5. 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。

6. 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、本誌巻末の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を用いて、A4用紙で出力する。

2) 英文論文の場合

- a. 記載項目：表題、著者名（筆頭著者を含め8名までとする）、所属（公式に定められた英訳名）、Abstract（200ワード以内）、Key words（5ワード以内）、Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, Figure Legends, Table Legendsの順に記載し、別に図表と800字以内の和文抄録を同時に提出すること。

- b. 体裁：原稿の長さは原則として、本誌10頁以内とする。文字原稿はMicrosoft Wordを用いて作成し、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、本誌巻末の英文校閲確認書に明記して提出する。

- 3) 学術用語：日本医学会の所定に従い、動物名はカタカナで（例：ラット、モルモット）、化学物質名、薬品名は原語を活字体またはカタカナで、外国の人名、地名は原語のまま活字体で書くこと。なお、治療薬の表記は、原則として一般名で表現すること。また、利益相反の問題に十分配慮すること。

- 4) 単位、記号：メートル法または公式の略語を用いる。例：m, cm, mm, g, mg, μ g, ng, pg, l, ml, $^{\circ}$ C, pH, M, IU, cpmなど。

- 5) 参考文献：本文中では、参考箇所の上肩に上付きで出典順に番号を打って記載する（例：1）1-5）1, 5）。篇末には出典順に次の要領でまとめる。

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

著者は3人までは全員、4人以上の場合は3人と他(et al)とする。欧文著者は姓を先に、名は略記で後に付す。

著者名：題名、雑誌名、巻：開始頁-終了頁、発表西暦年。
例：小西郁生、伊東和子、堀内晶子：内膜症を母

地とする卵巣癌の特徴と予後。臨産婦、60：134-139, 2006。

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

b. 単行本 : 著者名 : 書名. 開始頁-終了頁, 出版社, 発行地, 発行西暦年.

例 : 大熊輝夫 : 現代臨床精神医学. p57-71, 金原出版, 東京, 2005.

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

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

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

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

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

6) 図表 : 適切なソフト (Excel, Power Point, Photoshop等) を用いて作成し, 通しナンバーを付してA4用紙で出力し添付する. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 校正

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

10. 別冊

別冊の希望部数は著者校正の際に, 校正紙に朱書のこと.

11. 掲載料

投稿料, 掲載料は無料である. しかし, 下記に対しては実費を申し受ける.

1) 特別掲載は全額著者負担

2) 表組み, 写真版, 図・スケッチ, 原色版, 特別印刷などの費用

3) 本誌6頁以上の超過頁

4) 別冊代およびその郵送料 (電子メールによるPDFファイル送信は無料)

5) 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.

12. 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.

13. 論文原稿送付について

原稿送付に際し, オリジナルとコピー2部, ならびに所定の誓約書・著作権委譲書・英文校閲確認書・チェックリストを添付する. データは文字データとともにメールもしくはCD, USBメモリー等で送付のこと. なお, 編集室に送付された電子媒体は返却しない.

14. 原稿送付先

原稿は書留便で下記宛に送付のこと.

〒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「産婦人科の進歩」編集室

電話075(771)1373 E-mail sanpu-sinpo@chijin.co.jp

15. 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15年12月11日改定
昭和61年7月16日改定	平成22年2月10日改定
平成4年2月23日改定	平成24年5月13日改定
平成10年5月24日改定	平成24年12月6日改定
平成13年12月13日改定	平成25年12月12日改定
平成14年12月12日改定	平成27年12月10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という個人情報には該当しませんし、匿名化が困難な症例についても、発表の同意を個別に得ておられれば問題はありません。

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

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

平成30年8月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 松村 謙臣

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(独立行政法人科学技術振興機構)

掲載内容	1 巻 1 号以降：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文，診療論文，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題 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

誓約書・著作権委譲書

Commitment to Single Submission and Copyright Transfer

「産婦人科の進歩」に投稿した下記の論文は他誌に未発表であり、また投稿中でもありません。また、採用された場合はこの論文の著作権を近畿産科婦人科学会に委譲することに同意します。

I (We) hereby affirm that manuscript is original. It has not been published and is not being submitted for publication elsewhere.

I (We) agree to assign exclusive copyright to The Obstetrical Gynecological Society of Kinki District Japan when the manuscript is accepted for publication.

論文名 (Title)

著者名 (楷書)	署 名 (Signature)	年月日

注：著者は必ず全員署名してください。

All authors must sign.

英文校閲確認書

平成 年 月 日

この度の「産婦人科の進歩」誌への投稿論文につき、英文抄録の校閲については下記のように依頼いたしました。

論 文 名

著 者 名

英 文 校 閲 日

平成 年 月 日

英 文 校 閲 者 名

英文校閲者署名 (もしくは署名のある用紙を添付)

以上は、投稿規定 6.aに明記されている要件を満たしていることを確認いたします。

<投稿規定6.a>

英文抄録は、英語を母国語とし、英語を専門としているか英文校正を生業としている者の校閲を受け、その校閲者に署名をしてもらうこと。

氏名 _____

「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

TEL 075-771-1373 FAX 075-771-1510

E-mail : sanpu-sinpo@chijin.co.jp



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、かけがえの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.co.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[※]

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

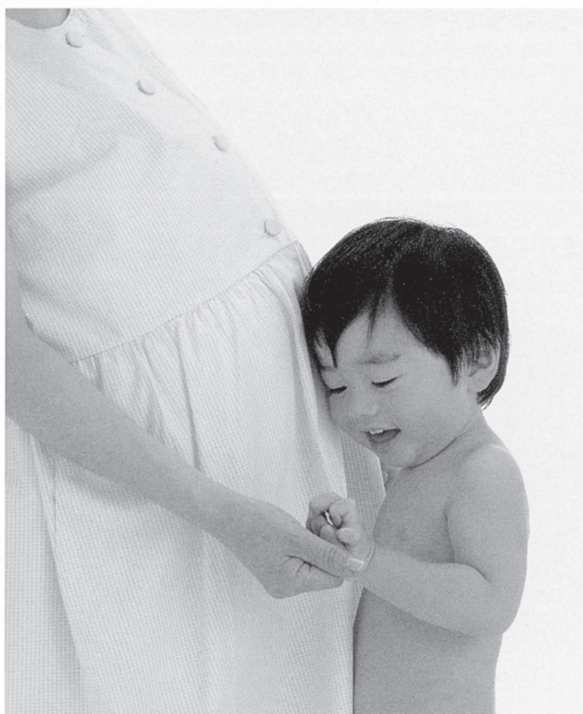
※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は
添付文書をご参照ください。

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)}

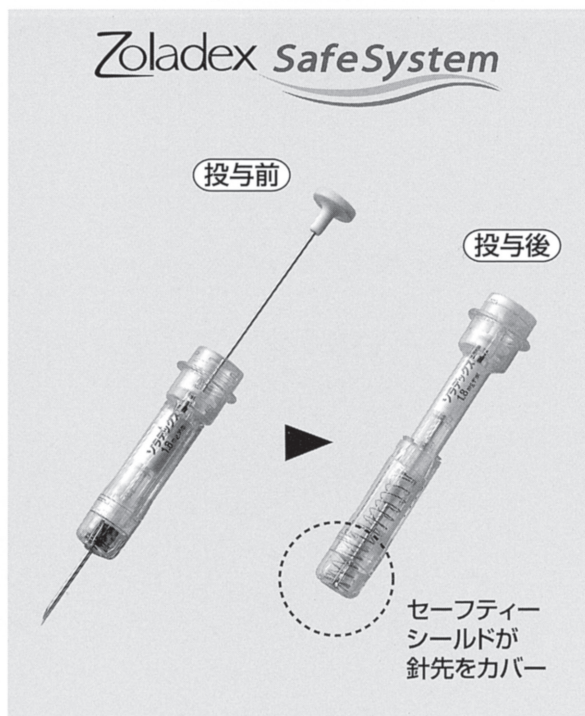
ウテメリン[®]錠5mg

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

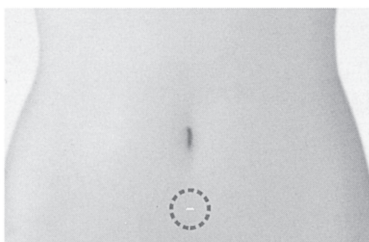
劇薬・処方箋医薬品^{注)}

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



月経困難症治療剤

ルナベル[®]配合錠LD
LUNABELL[®] tablets LD 薬価基準収載

ルナベル[®]配合錠ULD
LUNABELL[®] tablets ULD 薬価基準収載

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) 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につきましては、製品添付文書をご参照ください。



販売元 [資料請求先]
富士製薬工業株式会社
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
<http://www.fujipharma.jp>

製造販売元
ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区日本橋小舟町12番地10

Ⓜ: ノーベルファーマ株式会社 登録商標

明日をもっとおいしく

meiji

あたらしい命のために。 未来のために。

すこしずつ進化してきた「明治ほほえみ」を、さらに母乳に近づけるために。

わたしたちは母乳の成分量はもちろん質までも、徹底的に検証してきました。

その調査にもとづいて、母乳に含まれるアラキドン酸(ARA)を増量。

赤ちゃんの健康な成長に欠かせないアラキドン酸(ARA)とDHAを

母乳の範囲まで配合した、日本で唯一の粉ミルクとなりました。

また、たんぱく質を改良することで、成分の量と質をさらに母乳に近づけました。

明治ほほえみの“3つの約束”

「母乳サイエンス」で赤ちゃんの成長を支えます。

明治は、粉ミルクのひとつひとつの成分を母乳に近づけ、母乳で育つ赤ちゃんの成長を目指す、「母乳サイエンス」に取り組み続けています。これまで、その取り組みとして、4,000人以上のお母さまの母乳を分析する「母乳調査」を実施し、また、40年以上にわたって「発育調査」を実施することで、延べ200,000人以上の赤ちゃんの発育を調べ続けてきました。「明治ほほえみ」は、こうした「母乳サイエンス」の積み重ねから生まれました。「明治ほほえみ」は、 β -ラクトグロブリンの選択分解、 β 位結合パルミチン酸や α -ラクトアルブミンの配合など、優れた栄養組成により赤ちゃんの成長を支えます。



「安心クオリティ」で 大切ないのちを守ります。

赤ちゃんの安全・安心のために、品質管理を徹底。
明治の粉ミルクは、国際規格ISO9001
の認証を取得した工場で、厳しい
衛生管理のもと、完全自動化され
た設備で製造、充填されています。

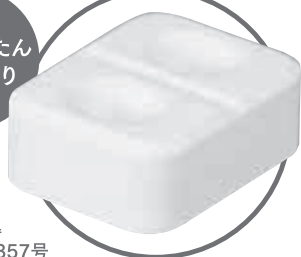
安心をつくる
明治の約束

「育児サポート」で お母さまの育児を応援します。

明治では、ママとパパの妊娠・子育てライフを応援する「ほほえみクラブ」や、
育児に役立つ動画が見れる「赤ちゃん情報室」、電話で栄養相談ができる
「赤ちゃん相談室」を設置。安心で楽しい育児をサポート
します。また、らくらく調乳できるキューブミルク等、より
快適な育児生活のための新しいカタチを提供します。



毎日かんたん
ミルク作り



特許取得
第4062357号

世界で唯一※キューブタイプの粉ミルク

※2013年9月時点



明治ほほえみ
らくらくキューブ
(左)27g×16袋
(右)21.6g×5袋



明治ほほえみ
800g
(顆粒タイプ)

明治が提供する妊娠・出産・育児に
関する情報の総合サイト

ほほえみ
クラブ

パソコン・スマートフォンから
明治 ほほえみクラブ 検索



子育てママと家族のための
明治 赤ちゃん情報室

パソコン・スマートフォンから
明治 赤ちゃん情報室 検索



赤ちゃんとママの栄養相談は
赤ちゃん相談室
☎ 0570(025)192

相談時間:
月～金10:00～15:00
(第3火曜日・祝日を除く)

株式会社 明治