

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.69 No.3 2017

研 究

■原 著

知的障害または発達障害を伴う女兒および若年女性の月経異常等に関する検討

矢田(橋本) 奈美子他 245

卵巣癌におけるBevacizumabの適応・有害事象に関するアンケート調査

—近畿産科婦人科学会腫瘍研究部会調査— 岩井 加奈他 253

不妊治療により43歳以上で妊娠が成立した118症例の検討 濱田 啓義他 262

■症例報告

HELLP症候群に合併した後方可逆性脳症症候群および可逆性脳血管攣縮症候群 ———— 小西 博巳他 269

腹腔内に迷入した子宮内避妊具を腹腔鏡下に摘出した1例 ———— 鈴木 尚子他 277

筋強直性ジストロフィー合併妊娠および顔面肩甲上腕型筋ジスロトフィー合併妊娠の2症例
——— 脇本 裕他 282

治療抵抗性を示した難治性特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠の1例 ———— 小山 美佳他 288

自然破綻を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫に腺癌への悪性転化を疑った1例 ———— 古形 祐平他 293

産褥期に発症し劇症型の臨床像を呈した急性発症1型糖尿病の1例 ———— 久野 育美他 300

臨 床

■臨床の広場

思春期子宮内膜症についての最近の話題 ———— 森 泰輔 338

■今日の問題

卵巣漿液粘液性腫瘍 ———— 天 野 創 343

■会員質問コーナー

②86産婦人科におけるリンチ症候群の取り扱いについて ———— 回答／山田 有紀 345

②87産婦人科外来における月経前症候群への対応について ———— 回答／江川 美保 347

学 会

■研究部会記録

第135回近畿産科婦人科学会第102回腫瘍研究部会記録 ———— 306

第135回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録 ———— 321

第135回近畿産科婦人科学会生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会記録 ———— 330

■会 告

学会賞公募 1／第137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 7／著作権ポリシーについて他 9／構成・原稿締切 10

■投稿規定他 ———— 349

<第135回近畿産科婦人科学会第102回腫瘍研究部会(平成28年10月23日)記録/目次>

テーマ「実践「リンパ浮腫」—治療から連携まで—」

当院におけるリンパ浮腫外来についての検討 ———— 山添紗恵子他 308

婦人科術後リンパ浮腫に対するリンパ浮腫外来の役割について ———— 原 武也他 310

婦人科がん治療に関連したリンパ浮腫に対する当院での治療の検討と今後の展望 ———— 手向 麻衣他 314

当院におけるリンパ嚢胞の発生因子についての検討 ———— 笠井 真理他 318

<第135回近畿産科婦人科学会周産期研究部会(平成28年10月23日)記録/目次>

テーマ「羊水塞栓症～母体死亡を防ぐために～」

羊水塞栓が疑われた帝王切開直後DICの1例 ———— 近藤 美保他 323

双胎妊娠予定帝王切開の産科危機的出血を子宮型羊水塞栓症と診断した1例 ———— 佐々木義和他 326

<第135回近畿産科婦人科学会生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会(平成28年10月23日)記録/目次>

テーマ「閉経周辺期の諸問題(早発卵巣不全POIを含む)」

早発卵巣不全に対する持続性卵胞ホルモン製剤の有効性について ———— 羽室 明洋他 332

当院で不妊治療を施行した早発卵巣不全症例に関する検討 ———— 北脇 佳美他 335

第69巻3号(通巻377号)

2017年8月1日発行

定 価／1,900円(本体)+税

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

オンラインジャーナル
(ONLINE ISSN 1347-6742)J-STAGE
Medical Onlinehttp://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

Menstrual disorders in adolescent girls and young women with intellectual and developmental disabilities ———— Namiko YADA-HASHIMOTO et al. 245

A questionnaire survey of indication and adverse events related to Bevacizumab for ovarian cancer—Survey of Gynecologic Oncology in the OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN—
————— Kana IWAI et al. 253

Study of 118 pregnant women over 43 years old after infertility treatment
————— Hironori HAMADA et al. 262

■CASE REPORT

Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome complicated with HELLP syndrome: a case report
————— Hiromi KONISHI et al. 269

A case of laparoscopic removal of intrauterine contraceptive device perforated to the intraabdominal cavity ———— Takako SUZUKI et al. 277

Two cases of pregnancy complicated by myotonic dystrophy and facioscapulohumeral muscular dystrophy — Yu WAKIMOTO et al. 282

A case of intractable idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy
————— Mika KOYAMA et al. 288

Ovarian mature cystic teratoma with spontaneous rupture, a case of suspicious of malignant transformation to adenocarcinoma ———— Yuhei KOGATA et al. 293

Acute-onset type 1 diabetes mellitus mimicking fulminant type 1 diabetes mellitus during postpartum period ———— Ikumi KUNO et al. 300

～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



黄体ホルモン製剤
ルテウム[®] 腔用坐剤400mg
LUTEUM[®] VAGINAL SUPPOSITORY プロゲステロン製剤
処方箋医薬品^(注) 薬価基準未収載

HMG注 **ティゾー[®]** 75・150
HMG INJECTION TEIZO ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン剤
生物由来製品、処方箋医薬品^(注) 薬価基準収載

卵胞成熟ホルモン(FSH)製剤
ゴナピュール[®] 注用75・150
GONAPURE[®] INJECTION 精製下垂体性性腺刺激ホルモン
生物由来製品、処方箋医薬品^(注) 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
● 効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。



製造販売元[資料請求先]
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3月

平成29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、**2017年10月31日(火)(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

2017年8月1日

近畿産科婦人科学会会長 根来 孝夫

第137回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内
(第2回予告)

第137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29年度近畿産科婦人科学会 会長 根来 孝夫
学術集会会長 井篁 一彦

記

会 期：平成29年10月29日（日）

会 場：和歌山県JAビル

〒640-8331 和歌山市美園町5-1-1

TEL：073-488-5641(代) FAX：073-426-5320

連絡先：〒641-8509 和歌山市紀三井寺811番地1

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

担当：城 道久

TEL：073-441-0631

FAX：073-445-1161

E-mail：m-shiro@wakayama-med.ac.jp

第137回近畿産科婦人科学会学術集会
103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：豊田 進司

記

会 期：平成29年10月29日（日）

会 場：和歌山県JAビル

〒640-8331 和歌山市美園町5-1-1

TEL：073-488-5641(代) FAX：073-426-5320

テーマ：「細胞診における子宮頸部腺系病変の取り扱いについて」

子宮頸部細胞診報告様式ベセスダシステム2001で、異型腺細胞（atypical glandular cell；AGC）が提唱され、頸管腺細胞以外に広く扁平上皮や内膜での異型細胞が含まれることになりました。しかし、子宮頸部細胞診の結果が「AGC」であった場合の的確な対応が求められるものの、その取り扱いについては、いまだ産婦人科の臨床の場に十分に伝わっていないのが現状と思われます。そこで、今回の腫瘍研究部会では、子宮頸部腺系病変に関する症例報告や臨床研究などを広く募集いたします。

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：0744-29-8877

FAX：0744-23-6557

E-mail：kawaryu@naramed-u.ac.jp

第137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：中本 収

記

会 期：平成29年10月29日（日）

会 場：和歌山県JAビル

〒640-8331 和歌山市美園町5-1-1

TEL：073-488-5641(代) FAX：073-426-5320

テーマ：「妊娠高血圧症候群による臓器障害発症とその臨床管理を考える」

妊娠高血圧症候群に併発してくるHELLP症候群や腎機能障害、子癇、中枢神経障害などの臓器障害発症に対する妊娠中、分娩時、分娩後の臨床管理上の注意点や管理指針に資する事例報告や臨床研究を募集します。

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：〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22

大阪市立総合医療センター 総合周産期母子医療センター産科

担当：中本 収

TEL：06-6929-1221

FAX：06-6929-1090

E-mail：o-nakamoto@med.osakacity-hp.or.jp

第137回近畿産科婦人科学会学術集会
生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：柴原 浩章

当番世話人：木村 正

記

会 期：平成29年10月29日（日）

会 場：和歌山県JAビル

〒640-8331 和歌山市美園町5-1-1

TEL：073-488-5641(代) FAX：073-426-5320

テーマ：「多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）と卵巣過剰刺激症候群（OHSS）」

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：

〒565-0871 吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学産科学婦人科学

担当：熊澤 恵一

TEL：06-6879-3351/3356

FAX：06-6879-3359

E-mail：kokoko52@hotmail.com（kumasawa@gyne.med.osaka-u.ac.jp）

**第137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29年10月29日（日）

会 場：和歌山県JAビル

〒640-8331 和歌山市美園町5-1-1

TEL：073-488-5641(代) FAX：073-426-5320

講演内容（敬称略）：

「子宮移植」の現状と展望

京都大学

菅沼 信彦

一度は聞いておこう 産婦人科専攻医のための保険診療ABC

大阪警察病院

西尾 幸浩

生殖医療と漢方

越田クリニック

中井 恭子

妊娠初期の超音波診断におけるピットフォール

日本赤十字社和歌山医療センター

中村 光作

トモセラピーを用いた、婦人科癌の高精度放射線治療 和歌山県立医科大学

馬淵 泰士

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9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29年11月23日（祝）
会 場：京都大学大学院医学研究科附属総合解剖センター
〒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>

内 容：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
「子宮体癌をどう見るか」

岡山大学病院病理診断科 教授 柳井広之 先生
（注：今回から懇親会はございません。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うえ、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29年10月20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

【関連学会・研究会のお知らせ】

日本アンドロロジー学会 第37回学術大会
パパをめざして—Uro, Gyne, ARTがお手伝い—
—The 37th Annual Meeting of the Japan Society of Andrology—

(共同開催)

精子形成・精巣毒性研究会

日 時：平成30年6月15日（金）、16日（土）
会 場：ラ・スイート神戸オーシャンズガーデン

一般演題募集期間：

平成29年12月1日（金）～平成30年1月31日（水）正午まで

日本アンドロロジー学会第37回学術大会 会長
兵庫医科大学産科婦人科学講座主任教授 柴原 浩章

事務局（お問合せ） 兵庫医科大学産科婦人科学講座
TEL：0798-45-6481
E-mail：obgy-hcm@hyo-med.ac.jp

【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69巻4号, 第70巻 2018年〉
「産婦人科の進歩」誌 構成・原稿締切日等のご案内

	69巻4号(10月1日号) ・ 秋期学術集会プロ グラム・抄録 ・ 学会賞論文公募 ・ 総会記録 ・ 医会報告 ・ 巻総目次	70巻1号(2月1日号)	巻2号(5月1日号) ・ 春期学術集会プロ グラム・抄録	3号(8月1日号)	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・抄録 ・ 学会賞論文公募 ・ 総会記録 ・ 医会報告 ・ 巻総目次
会 告	8月10日	12月10日	3月10日	6月10日	8月10日
投稿論文	4月10日	8月1日	10月10日	1月10日	—
学術集会記録 研究部会記録 座談会記録 他	7月末日				6月20日
「臨床の広場」 「今日の問題」 「会員質問コーナー」	6月20日	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	7月末日		2月末日		6月20日
常任編集委員会 開催日	6月下旬	9月下旬	12月中旬	3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、必要書類とともにお送りください。
投稿いただいたから修正依頼につきましては、常任編集委員会後にレフリーコメントを含めた修正のご依頼をさせていただきます。
内容によっては審査に時間がかかり、掲載が遅れる可能性があることをご了承ください。
特別掲載は受理希望の2カ月前までにご投稿ください。

【原 著】

知的障害または発達障害を伴う女児および若年女性の
月経異常等に関する検討矢田(橋本) 奈美子¹⁾, 甲村 弘子²⁾, 川口 晴菜³⁾, 清水 彰子⁴⁾
光田 信明³⁾, 倉智 博久³⁾

1) 大阪国際がんセンター婦人科

2) こうむら女性クリニック

3) 大阪母子医療センター産科

4) 湘南鶴沼産婦人科

(受付日 2016/9/5)

概要 近年, 小児期発症の慢性疾患を抱えた成人患者に対する医療について, 小児科での継続診療か転科かといった「移行 (transition)」が話題となることが多い。患者の多くは小児科で継続診療されているのが現状であるが, 女児の場合は思春期以降, 無月経や不正出血, 月経不順など婦人科的問題が出てくることがあり, 小児慢性疾患を背景にもつ患者の婦人科的診療の必要性は高いと考えられる。このような背景から, われわれは総合周産期母子センターにおいて平成9年より小児婦人科診療を行っている。婦人科診療を要した患者のうち, 知的障害または発達障害を伴う患者は88例, 中央値16.4 (9~34歳。基礎疾患は多発奇形・奇形症候群が15例 (17%), てんかん, 21trisomy等の染色体異常がそれぞれ12例 (14%) ずつであり, 知的障害の原因が不明なものは11例 (13%), 発達障害は6例であった。受診理由は月経周期異常が27例 (31%), 原発性無月経19例 (22%), 月経困難症13例 (15%) などであり, 82例 (93%) が何らかの月経異常を訴えていた。月経異常に対する治療では13例が対症療法, 34例が内分泌療法を要したが, 薬物療法を要さないものも多かった。一方, 4例が治療困難もしくは治療中止となっていた。知的障害または発達障害を伴う患者は増加傾向にあり, 月経異常をきたしやすいとされる。しかし, 月経時の対応が難しい場合もあることや, 基礎疾患のため薬剤の選択に制限がある症例もあり, 従来のホルモン療法が困難な場合があった。また1例ではあったが性虐待の症例もあり, 注意が必要であるといえる。〔産婦の進歩69 (3): 245-252, 2017 (平成29年8月)〕

キーワード: 知的障害, 発達障害, 女児, 若年女性, 月経異常

[ORIGINAL]

Menstrual disorders in adolescent girls and young women with
intellectual and developmental disabilitiesNamiko YADA-HASHIMOTO¹⁾, Hiroko KOUMURA²⁾, Haruna KAWAGUCHI³⁾, Shoko SHIMIZU⁴⁾
Nobuaki MITSUDA³⁾ and Hirohisa KURACHI³⁾

1) Department of Gynecology, Osaka International Cancer Institute

2) Koumura Women's Clinic

3) Department of Obstetrics, Osaka Women's and Children's Hospital

4) Shonan Kugenuma Clinic

(Received 2016/9/5)

Synopsis The process of “transition” from pediatric to adult health services in young adults with pediatric-onset chronic conditions become an issue these days. Many of these young adults continue to be cared for by their pediatrician at the current moment. However, a variety of gynecologic problems such as amenorrhea, abnormal uterine bleeding and menstrual disorders commonly occur in female patients. To meet the de-

mands for gynecologic examinations of adolescent girls and young women with chronic diseases, we started a pediatric and adolescent gynecology clinic in the medical center for maternal and child health in 1997. We retrospectively studied 88 patients with intellectual and developmental disabilities, with a mean age of 16.4 (range 9-34) years. Among those, 15 (17%) patients had multiple malformation or malformation syndrome, 12 (14%) patients were associated with chromosomal abnormalities, such as trisomy 21, and 12 (14%) had seizure disorders. Eleven (13%) had no known cause for intellectual disabilities, and there were six patients with developmental disabilities. Reasons for consultation were menstrual cycle irregularity in 27 patients (31%), primary amenorrhea in 19 (22%), and dysmenorrhea including hypermenorrhea in 13 (15%). Eighty-two patients (93%) suffered from menstrual disorders. Medical therapy for menstrual disorders includes symptomatic treatment 13/82 (11%) and hormonal therapy 34/82 (41%). No treatment was needed in 31/82 (38%) patients. On the other hands, we needed to discontinue medical therapy in four patients. A number of adolescent and young adults with intellectual and developmental disabilities are increasing. Growing evidence demonstrates that these female patients are at risk for menstrual disorders. However, female patients with serious disabilities were unable to manage their menstruation. It was sometimes not appropriate to use the conventional hormone replacement therapy for these patients. Moreover, there was also a case of sexual abuse. As gynecologists, we need to pay careful attention to the various medical conditions in these patients. It is also noteworthy that female patients with disabilities have a higher risk for various forms of abuse including sexual ones, compared with those without disabilities. [Adv Obstet Gynecol, 69(3) : 245-252, 2017 (H29.8)]

Key words : intellectual disabilities, developmental disabilities, adolescent girls, young women, menstrual disorders

緒 言

医療および医学の進歩により小児難治性疾患の生命予後は改善しており、成人期の診療が重要となってきた。近年、小児期発症の慢性疾患を有する成人患者に対する医療について、小児科での継続診療か内科への転科かといった「移行 (transition)」が話題となることが多い。日本小児科学会では2012年に「移行期医療」に関するワーキンググループが設置され、さまざまな疾患において成人診療科へのスムーズな移行が模索されつつある。しかし、発達障害や重度の知的障害、重症心身障害を有する患者の多くは小児科で継続診療されているのが現状である。一方、女性の場合は思春期以降、無月経や不正出血、月経不順などの婦人科的な問題が出てくることがある。

われわれは総合周産期母子センターにおいて、小児慢性疾患を背景にもつ女兒および若年女性の婦人科的診療の必要性から、平成9年より小児婦人科外来診療を行っている。知的障害または発達障害を伴う児はさまざまな合併症をもつことが多いが、これらの中樞神経異常を伴う患者が思春期になると、卵巣機能不全などのため

月経異常をきたす症例がある一方で、月経周期による基礎疾患の症状増悪や体調の変化が起こりうる¹⁾。また知的障害をもつ女兒および女性の性虐待のリスクは高いことが指摘されており、その頻度は25~83%にもものぼるとされる^{2,3)}。わが国においてはこれらの知的障害または発達障害を伴う患者の月経異常など婦人科的問題、現状に関する報告はほとんどなく、その背景と特徴を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

小児婦人科外来を受診した、小児期より知的障害や発達障害を伴う難治性慢性疾患を有する女兒および39歳以下の若年女性88例を対象とした。運動機能障害を同時に伴う重症心身障害児も含まれている。自閉症、注意欠陥・多動性障害等の発達障害は知的障害のあるものに限っていない。それぞれの症例につき基礎疾患、主訴、治療などをカルテ記録より後方視的に検討した。

なお、本研究は大阪母子医療センター倫理委員会の承認の下、実施した。

結 果

対象となった88例の初診時年齢は中央値16.4 (9~34歳) 歳であった (図1)。外来は完全予約

制であり、すべて院内他科よりの紹介患者であった。知的障害の原因はさまざまであり（表1）その詳細を表2にまとめた。

基礎疾患は多発奇形・奇形症候群が15例（17%）、染色体異常、てんかんがそれぞれ12例（15%）ずつであり、染色体異常ではDown症候群が10例、Turner症候群1例、9p monosomy症

候群1例であった。その他は先天性脳疾患や心疾患術後、脳性まひなどであった。とくに基礎疾患がなく知的障害の原因が不明なものは12例（14%）、発達障害は6例であった。

88例のなかには14例（16%）の重症心身障害児が含まれており、脳性まひでは6例中3例、中枢神経感染症（脳炎・脳症）の患者では4例全

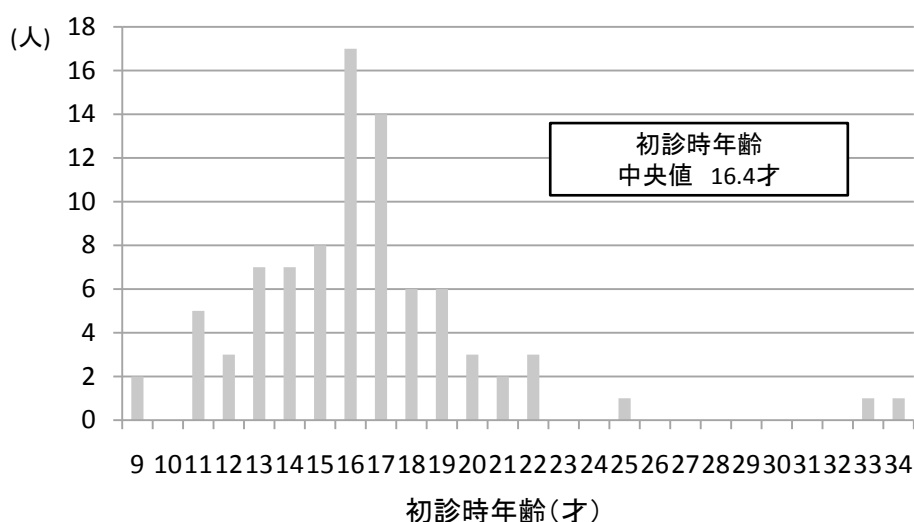


図1 患者年齢
初診患者の年齢分布を示す。中央値16.4歳（9～34歳）であった。

表1 基礎疾患

	n	%
多発奇形・奇形症候群	15	17
染色体異常	12	13.6
てんかん	12	13.6
先天性脳疾患	8	9.1
心疾患術後	6	6.8
脳性まひ	6	6.8
中枢神経感染症(脳炎・脳症)	4	4.5
代謝異常	3	3.4
その他	5	5.7
原因不明	11	12.5
発達障害		
自閉症	4	4.5
ADHD*	2	2.3
total	88	100

*: Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder

例が重症心身障害であった。その他の重症心身障害児の基礎疾患は、てんかん2例、先天性脳疾患2例、多発奇形・奇形症候群、染色体異常(9p monosomy症候群)、心疾患術後が1例ずつであった

受診理由は表3に示している。受診理由のうち82/88例、92%が月経異常を主訴とした(重複あり)。なかでは月経周期異常が27例(30.7%)と多かったが、原発性無月経・初経未発来も19例(21.6%)にみられた。これらのなかには治

表2 基礎疾患詳細

多発奇形・奇形症候群
Plader-Willi症候群, Noonan症候群, Rubinstein-Taybi症候群, Charge症候群, 歌舞伎症候群, Cardio Facio-Cutaneous症候群, 猫なき症候群, Coffin-Siris症候群, Oculo-Facio-Cardio-Dental症候群
染色体異常
21trisomy, Turner症候群, 9P monosomy症候群
先天性脳疾患
脳梁欠損, 脳梁低形成, 全前脳胞症, 脳回形成不全, 水頭症、孔脳症
中枢神経感染症 (脳炎・脳症)
サイトメガロウイルス, アデノウイルス, RSウイルス
代謝異常
ミトコンドリア異常症, Smith-Lemli-Opitz 症候群
その他
結節性硬化症, Cornelia de Lange症候群, 筋ジストロフィー, Septo-optic症候群

表3 受診理由 (人)

	月経周期 異常	月経 困難症	原発性無月経・ 初経未発来	続発性 無月経	不正出血	その他
多発奇形・奇形症候群	7	2	5		1	
染色体異常	2	3	4	1	1	1
てんかん	3		3	3	1	2
先天性脳疾患	4	2		1		1
心疾患			1	2	3	1
脳性まひ	4	1			1	
中枢神経感染症			1	2	1	
代謝異常		1	1	1		
その他	2	1	1	1		1
原因不明	4	1	3	1		3
自閉症	1	1			2	
ADHD*		1		1		
計	27	13	19	13	10	9

*:Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder

(重複あり)

療前に初経が発来した3例も含まれている。原発性無月経・初経未発来で受診した19例のうち二次性徴も認められなかった11例では、骨量獲得や精神的な成熟を期待し、エストロゲンの少量補充療法を開始した。一方、14歳で初経が発来した1例のほか、治療開始前に自然月経が発来したものや黄体ホルモンに反応し治療後に自然月経をきたしたものなど、原発性無月経であっても8例は治療を要しなかった。多発奇形・奇形症候群のうちPrader-Willi症候群3例とCharge症候群1例はいずれも原発性無月経、Noonan症候群2例は月経不順のため受診していた。またTurner症候群、9p monosomy症候群の紹介理由はいずれも原発性無月経であった。

その他9例には、基礎疾患のフォローのために施行されたエコー等で指摘された卵巣腫瘍の疑いや外性器異常の疑い、乳房左右差などが含まれている。そのうち外陰掻痒感を主訴とした1例では、同居家族（同胞）による性虐待が判明した。患者は10代の重症心身障害児であり、意思の疎通はほぼ困難であった。本人が陰部に気にする仕草をみせたこと、ならびに同胞の様

子の変化に母親が気づいたことから判明したケースで、培養検査と緊急避妊薬の処方が行われた。

受診理由ではないが既往に思春期早発症の治療歴のあるものは6例（6.7%）あり、基礎疾患は歌舞伎症候群、Noonan症候群、てんかん、自閉症、重症心身障害を伴う脳性まひおよび原因不明が1例ずつであった。これらの症例は不正出血もしくは月経周期異常のために紹介となっていた。

月経異常82例に対する治療内容を表4にまとめた。対症療法にはアセトアミノフェンやNSAIDs、鉄剤の処方が含まれている。内分泌療法ではKaufmann療法やHolmstrom療法などのホルモン療法や、少数であったがLEP製剤（低用量ピル）が選択されていた。重症心身障害など本人が月経時の対応が難しい場合には本人および家族、介護者の負担の軽減のため、従来毎月行うホルモン療法を2～3カ月に1回にする場合もあった。

受診患者の多くは基礎疾患のためにすでに多く（5～10種類服薬しているものも珍しくない）の服薬をしているものや、肝機能低下、腎機能

表4 月経異常に対する治療

(人)

	対症療法	内分泌療法	投薬なし	治療困難・中止	計
多発奇形・奇形症候群	4	7	3	1	15
染色体異常	1	4	6	0	11
てんかん	0	4	5	1	10
先天性脳疾患	2	4	1	0	7
心疾患	0	1	4	1	6
脳性まひ	1	1	3	1	6
中枢神経感染症	0	3	1	0	4
代謝異常	1	2	0	0	3
その他	1	3	1	0	5
原因不明	1	3	5	0	9
自閉症	1	1	2	0	4
ADHD*	1	1	0	0	2
計	13	34	31	4	82

*:Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder

低下、糖尿病、高血圧を合併していることもしばしばあるため、投薬には慎重にならざるを得なかった。腎機能低下のために月経困難症があってもNSAIDsを希望されない症例や、詳細は不明であるが続発性無月経であったが治療が行われていない症例も「投薬なし」の31例に含まれている。その他、「投薬なし」のなかには1回のみの不正出血や軽度の月経不順のための受診が含まれている。これらの症例については経腹エコーや必要に応じてE2やLH、FSHなどの採血を行った。とくに不正出血については、若年であり婦人科悪性腫瘍の可能性は低いと考えられ、経腹もしくは経直腸エコーにて明らかな器質的疾患の疑いなければ経過観察となっている。

「治療困難・中止」例は4例あった。そのうち2例はてんかん・けいれん発作の増悪のため、1例は直腸潰瘍による大量下血が性器出血と判別困難であったため中止としており、1例は詳細不明であった。発達障害の患者では月経周期に伴い機嫌が悪くなることや不穏になることがあるという家族の訴えを聞くことがあったが、治療困難な症例はなかった。多くの発達障害児は月経もしくは消退出血時に適切な対応をすることができるようになるが、生理用ナプキンを外してしまうなどの不適切な行動を起こす例があった。

ほとんどの症例は数回程度の外来フォローにて終診となっていたが、29例（33%）において継続治療を要した。

考 察

近年、少子化にもかかわらず知的障害または発達障害を伴う児童および生徒は増加しているとされる。内閣府によると平成12年に約9万4千人であった18歳未満の在宅の知的障害児は、平成23年には15万2千人となっており、施設入所者と合わせると15万9千人であった⁴⁾。特別支援学校・学級などに在籍している児童の総数に占める割合は平成23年に2.7%であったが、増加傾向にあり、その90%を知的障害児が占めることがわかっている⁵⁾。発達障害児も増加してい

るとされ、通常の学級においても6.5%程度（平成24年）の割合で在籍している可能性が指摘されている⁶⁾。合わせると、知的障害や身体障害、発達障害などなんらかの障害を伴う児童および生徒は約9%となり非常に身近な疾患であることがわかる。これらの中樞神経異常を伴う患者は月経異常をきたしやすい¹⁾ため、今後知的障害または発達障害をもつ患者が産婦人科外来を受診する機会は増加していくと考えられる。

知的障害の原因は染色体異常が多いとされるが、それらのうち30～50%程度しか原因疾患が判明しておらず⁷⁾、なかでも大半を占める軽症のものは20%程度しか原因がわかっていない⁸⁾。今回の検討では原因不明例は11/88例（13%）と低く、基礎疾患がわかっているものがほとんどであった。おそらく総合周産期母子センターという特殊な施設であることが関係していると考えられる。

思春期においてはしばしば無排卵による月経不順となるが、時に輸血を必要とするほどの大量出血をきたすこともある⁹⁾。知的障害または発達障害を伴う女性においても同様であり、加えて基礎疾患によるものや服用している薬剤の副作用により月経異常となることがある。Down症候群では甲状腺機能低下症を合併することが知られており、月経不順や無月経・不正出血といった症状をきたしやすいとされる¹⁰⁾。またてんかん患者はバルプロ酸の服用により高アンドロゲン血症や無月経といった多嚢胞性卵巣症候群様症状をきたすことがある¹¹⁾。多発奇形・奇形症候群のうちPrader-Willi症候群、Charge症候群、Noonan症候群などにおいては性腺機能低下を伴う場合があるとされ、長期のホルモン療法が必要となることもある。一方発達障害の児においては月経が混乱を引き起こす場合が考えられ、自閉症児では日常生活に支障をきたす場合があることが指摘されている¹⁰⁾。基礎疾患は多岐にわたるものの、以上の理由より知的障害または発達障害を伴う女性は婦人科的な管理がしばしば必要となり、継続治療を要するものがあると考えられる。

原発性無月経とは18歳にて月経発来のないものを指すため、17歳以下のものは初経未発来となる。原発性無月経の原因としては一般的にはRokitansky症候群などのミューラー管形成不全やアンドロゲン不応症が多いとされている¹²⁾が、本検討においては知的障害または発達障害の患者のみを対象としているため、それらは含まれていない。原発性無月経・初経未発来で受診した19例のうち、治療を要した8例は思春期遅発であったと考えられる。中枢神経異常を伴うものはしばしば思春期早発・遅発になるとされる¹⁾。今回の検討においても6例の思春期早発の既往もあり、その傾向が示唆された。

われわれの検討においては月経困難症の訴えは少なかった(13/88例, 14.8%)が、月経困難症は年齢が若い女性ほどその発症頻度が高く、25歳未満では一般女性の43.1%に月経困難症を認めるという報告がある¹³⁾。これらの患者は疼痛の訴えが困難な場合が多いため、結果として本来ならば鎮痛剤が必要な痛みが見過ごされている可能性がある。知的障害や発達障害がごく軽度の症例においては、本人が月経痛や不正出血などの記録や訴えを行うことが可能であるが、重症患者においては意思疎通が全く困難であり家族もしくは介護者の訴えに頼らざるを得ない。月経時の表情や食事、睡眠など生活パターンに変わりがないかで評価することになる。月経痛や月経前症候群が気分の変調として表れている可能性もあるが、鎮痛剤の使用をためらう保護者は多いため、われわれは鎮痛剤の積極的な使用を勧めることにしている。

知的障害または発達障害の患者のなかには基礎疾患や合併症のため、以下に述べるような治療の制限がある症例も認められた。重症心身障害児ではホルモン療法の副作用に深部静脈血栓症があるため禁忌ではないものの、実際には長期的な使用は難しい。またてんかんでは、月経周期に伴い増悪を繰り返す月経てんかんと呼ばれるものもあり¹⁴⁾、内因性エストロゲンで症状増悪の可能性があるとされる¹⁵⁾。ホルモン剤との因果関係は明らかではないが、とくにてんか

んの場合は症状の増悪により家族の不安が強くなり、治療を中止せざるをえない場合がある。心疾患合併症例ではバイアスピリンなど血液凝固阻害剤などを使用している場合はホルモン療法の血栓症のリスクおよびバイアスピリンによる過多月経の可能性があり、患者・家族に十分な説明が必要である。

LEP製剤の普及に伴い、最近では月経困難症や頻発月経、過長月経例にはLEP製剤を処方することがある。ただしてんかん患者においては、カルバマゼピンなどの抗けいれん薬が薬剤代謝酵素であるシトクロムP450を誘導するため¹⁵⁾、LEP製剤の効果が減弱し不正出血をきたすことがある。そのため十分に説明し慎重に使用する必要がある。また、月経困難症に対しては第4世代黄体ホルモンであるジェノゲストが血栓症の副作用がなく使いやすい薬剤であると考えられる。治療の選択肢が増えたことは、知的障害または発達障害を伴う若年女性のQOL改善につながると思われる。

わが国においては平成8年に母体保護法と改正されるまで、優生保護法の下「不良な子孫の出生を防止」するために「精神病又は精神薄弱」の患者に対し子宮摘出や放射線照射が行われていた。その背景には月経時の対応や妊娠の不安など、知的障害または発達障害児者本人のみならず、家族や介護者の負担が大きいことが考えられる。少子化にもかかわらず、これらの障害を伴う児童および生徒の頻度は増加傾向にあるため、今後婦人科受診が必要となるものが増加していくと考えられる。患者本人へのケアにとどまらず家族や介護者への教育や配慮が必要となってくると考えられる。

知的障害や発達障害の患者の性について語られることはほとんどないが、性腺機能低下をきたすPrader-Willi症候群の妊娠症例が報告されている¹⁶⁾。これらの患者では本人が訴えることが少なく、対応が遅れる可能性があり注意が必要である。また知的障害や発達障害を伴う女性においては性虐待の被害者になる可能性が高いことが知られている³⁾。今回のわれわれの報告

でも加害者は同胞であり、性虐待の加害者は顔見知りであることが多いとされるため明らかになっていないものもあるであろう。多忙な一般外来において対応することは現実的には困難かもしれないが、性虐待は犯罪であり、医療者は慎重に対応をしていかななくてはならないと考える。知的障害または発達障害を伴う女兒および若年女性の性虐待被害のわが国の実情については今後解明が望まれる。

結 論

知的障害や発達障害のある女兒および若年女性はさまざまな医療上の問題を抱えていることが多く、その1つとして婦人科的な問題の管理の必要性があると考えられた。小児婦人科受診患者の背景は多岐にわたり、月経時の対応が難しい場合もあることや、基礎疾患のため薬剤の選択に制限がある症例もあった。従来のホルモン療法が困難な場合もあるため基礎疾患の理解が重要と考えられた。

月経異常に関しては治療の選択肢も広がっている。患者本人の訴えが乏しいこともあり、鎮痛剤やLEPの使用などこれらの患者のQOL改善のための治療を積極的に考えていかねばならないであろう。また1例ではあったが性虐待の症例もあり、注意が必要であるといえる。

参考文献

- 1) Zacharin M : Endocrine problems in children and adolescents who have disabilities. *Horm Res Paediatr*, 80 : 221-228, 2013.
- 2) Chamberlain A, Rauh J, Passer A, et al. : Issues in fertility control for mentally retarded female adolescents: I. Sexual activity, sexual abuse, and contraception. *Pediatrics*, 73 : 445-450, 1984.
- 3) U.S.Department of Justice, Office for Victims of Crime : Working with Victims of Crime with Disabilities. 1998. https://www.ncjrs.gov/ovc_archives/factsheets/disable.htm.
- 4) 内閣府 : 平成27年度障害者施策に関する基礎データ集. 内閣府ホームページ, 2017. <http://www8.cao.go.jp/shougai/data/h27.html>
- 5) 文部科学省 : 特別支援教育について. 内閣府ホームページ, http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/001.htm
- 6) 文部科学省初等中等教育局特別支援教育課 : 通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査. 文部科学省ホームページ, 2012. http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/1328729.htm
- 7) Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al. : Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet*, 72 : 468-477, 1997.
- 8) Croen LA, Grether JK, Selvin S : The Epidemiology of Mental Retardation of Unknown Cause. *Pediatrics*, 107 : E86, 2001.
- 9) American College of Obstetrics and Gynecology : ACOG Committee Opinion No. 651 : Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol*, 126 : 143-146, 2015.
- 10) Burke LM, Kalpakjian CZ, Smith YR, et al. : Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 23 : 11-15, 2010.
- 11) Reynolds MF, Sisk EC, Rasgon NL : Valproate and neuroendocrine changes in relation to women treated for epilepsy and bipolar disorder: a review. *Curr Med Chem*, 14 : 2799-2812, 2007.
- 12) Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine : Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*, 90 : S219-225, 2008.
- 13) 働く女性の身体と心を考える委員会 : 月経痛 働く女性の健康に関する実態調査結果 働く女性の身体と心を考える委員会報告書. 財団法人女性労働協会, 21-22, 2004. http://www.jaaww.or.jp/about/pdf/document_pdf/health_research.pdf
- 14) Herzog AG : Catamenial Epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure*, 28 : 18-25, 2015.
- 15) Zupanc ML : Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology*, 66 : S37-45, 2006.
- 16) Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Pollak Y, et al. : Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*, 161A : 3030-3034, 2013.

【原 著】

卵巣癌におけるBevacizumabの適応・有害事象に関するアンケート調査 —近畿産科婦人科学会腫瘍研究部会調査—

岩井 加奈, 川口 龍二, 小林 浩

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

(受付日 2016/10/20)

概要 【目的】 Bevacizumab (BEV) は国内で2013年11月に卵巣癌に対し保険適用となった。しかし、施設により適応などに相違があり、また有害事象について、国内でのまとまった報告はない。今回、卵巣癌におけるBEVの実際の使用状況と有害事象を明らかにするために、BEVに関するアンケート調査を行った。【方法】 第133回近畿産科婦人科学会第101回腫瘍研究部会において、BEVに関する発表を行った24施設を対象にアンケート調査を行った。【結果】 24施設中18施設からの回答を得ることができ、アンケートの回収率は75.0%であった。BEVが使用された患者数は合計232例であり、卵巣癌の初回治療患者が107例 (46.1%)、再発治療患者が125例 (53.9%) であった。BEVの適応は、初回治療のみに使用する施設が1施設 (5.5%)、再発治療のみに使用する施設が3施設 (16.7%)、初回治療・再発治療どちらにも使用する施設が14施設 (77.8%) であった。初回卵巣癌治療患者ではBEVの併用化学療法のレジメンはPaclitaxel+Carboplatin (TC) が88例 (82.2%) と最も多かった。再発卵巣癌治療患者ではBEV投与前の化学療法のレジメン数は0レジメンが14例 (11.2%)、1レジメンが62例 (49.6%)、2レジメンが24例 (19.2%)、3レジメン以上が25例 (20.0%) であった。再発卵巣癌治療患者のBEVの併用化学療法のレジメンは、プラチナ製剤を含むレジメンとしてはTCが26例 (20.8%)、Gemcitabine+Carboplatin (GC) が19例 (15.2%) と多く、単剤化学療法としてはPegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) が30例 (24.0%)、Gemcitabine (GEM) が13例 (10.4%) と多かった。効果判定可能例ではResponse Rateは52.4%であった。有害事象としてはGrade 2以上の高血圧は61例 (26.2%)、Grade 3以上の蛋白尿は14例 (6.0%) であった。またGrade 2以上の消化管穿孔は6例 (2.6%) であった。【結論】 今回のアンケート調査により、本邦におけるBEVの実際の使用状況と有害事象を明らかにすることができた。有害事象に関しては既存の臨床試験との頻度の差は認めなかった。今回の検討はアンケート調査であるため、限られた検討となっており、今後本邦での大規模なBEVの治療成績や有害事象の検討が望まれる。〔産婦の進歩69(3): 253-261, 2017 (平成29年8月)〕

キーワード: ベバシズマブ, 卵巣癌, アンケート調査

[ORIGINAL]

A questionnaire survey of indication and adverse events related to Bevacizumab for ovarian cancer — Survey of Gynecologic Oncology in the OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN —

Kana IWAI, Ryuji KAWAGUCHI and Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

(Received 2016/10/20)

Synopsis Objective: Bevacizumab (BEV) was provided insurance coverage for ovarian cancer in 2014 in Japan. However, institutions differ in their indication of BEV. There are no large reports about adverse event in Japan. We performed a questionnaire survey to determine the actual usage of and adverse events associated with BEV. Method: Twenty-four institutions presented about chemotherapy with BEV in the 133rd OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN. This questionnaire survey

targeted them. Result: We could receive answers from 18 institutions. The rate of valid response was 75%. The data of 232 cases were collected; 107 cases (46.1%) were primary advanced ovarian cancer and 125 cases (53.9%) were recurrent ovarian cancer. One institution (5.5%) used BEV for only primary advanced cases, three institutions (16.7%) used it for only recurrent cases, and 14 institutions (77.8%) used it for both kinds of cases. Paclitaxel+Carboplatin (TC) were used with BEV in 88 (82.2%) of primary advanced cases. Among cases of recurrent ovarian cancer, there were 14 (11.2%) that had not received any previous regimen, 62 (49.6%) that had received one previous regimen, 24 cases (19.2%) that had received two previous regimens, and 25 cases (20.0%) that had received more than three previous regimens. Among recurrent cases, TC was used in 26 cases (20.8%) with BEV, Gemcitabine+Carboplatin (GC) in 19 cases (15.2%), Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in 30 cases (24.0%), and Gemcitabine (GEM) in 19 cases (10.4%). The response rate was 52.4% for the cases which knows the effect. Grade 2 or higher hypertension occurred in 61 cases (26.2%). Grade 2 or higher neutropenia occurred in 36 cases (15.5%). Grade 3 or higher gastrointestinal perforation occurred in 6 cases (2.6%). Conclusion: We could show the actual usage of and adverse events associated with BEV in this questionnaire survey. The difference in the frequencies of adverse event was not admitted between past clinical trials and this questionnaire survey. This survey is limited because it was a questionnaire survey, therefore, large-scale trials and consideration of adverse events in Japan are warranted. [Adv Obstet Gynecol, 69(3) : 253-261, 2017 (H29.8)]

Key words : Bevacizumab, ovarian cancer, questionnaire survey

緒 言

Bevacizumab (BEV) は血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF) に対するモノクローナル抗体である。本邦では、現在、大腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、悪性神経膠腫、子宮頸癌に保険適用となっている。初発進行卵巣癌を対象としたGOG0218試験¹⁾とICON7試験²⁾において、Paclitaxel+Carboplatin (以下TC) +BEVはコントロール群のTCに比較し、全生存期間 (Overall Survival ; 以下OS) の延長は認めなかったが、無増悪生存期間 (Progression-Free Survival ; 以下PFS) の延長が認められた。プラチナ感受性再発卵巣癌を対象としたOCEANS試験³⁾やプラチナ抵抗性再発卵巣癌を対象としたAURELIA試験⁴⁾でも同様の結果であった。これらの試験の結果を受け、BEVは国内で2013年11月に卵巣癌に対し保険適用となった。保険適用後、多くの施設にて卵巣癌に対しBEVが使用されているが、適応や併用するレジメン、投与期間など施設により相違がある。また卵巣癌に対してBEVを使用した際の有害事象について、国内でのまとまった報告はない。今回、卵巣癌におけるBEVの実際の使用状況と有害事象を明らかにするために、アン

ケート調査を行った。

対象と方法

第133回近畿産科婦人科学会第101回腫瘍研究部会において「卵巣癌におけるベバシズマブの使用経験」をテーマとすることが決定された。2015年10月25日に開催された腫瘍研究部会で、24施設が「卵巣癌におけるベバシズマブの使用経験」をテーマに演題を発表した。今回、演題を発表した24施設を対象にアンケート調査を行った。対象施設に2016年4月に「ベバシズマブの実態調査アンケート」をメールにて送信した。今回の調査は奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

アンケート調査内容は (1) 施設におけるBEVの適応、(2) BEVを使用した初回治療患者の年齢・組織型・進行期・併用化学療法のレジメン・BEVのサイクル数、(3) BEVを使用した再発治療患者の年齢・組織型・最終化学療法からの期間・BEV投与前の化学療法のレジメン数・併用化学療法のレジメン・BEVのサイクル数・効果判定、(4) 有害事象であった。

調査項目の回答は患者個人ごとの情報ではなく、対象施設における患者数として情報を集計した。

結 果

アンケートを送信した24施設中、18施設からの回答を得ることができ、アンケートの回収率は75.0%であった。アンケート結果から18施設においてBEVが使用された患者数は合計232例であり、卵巣癌の初回治療患者が107例(46.1%)、再発治療患者が125例(53.9%)であった。

(1)各施設におけるBEVの適応について

18施設の施設ごとのBEVの適応は、初回治療のみに使用する施設が1施設(5.5%)、再発治療のみに使用する施設が3施設(16.7%)、初回治療・再発治療どちらにも使用する施設が14施設(77.8%)であった(図1A)。初回治療のBEV使用時の適応に関して、手術の完遂度別では初回治療にBEVを使用する15施設において、完遂度に関わらず使用する施設が11施設(73.3%)、suboptimalとoptimal症例(complete以外)に使用する施設が2施設(13.3%)、complete症例のみに使用する施設が1施設(6.7%)、suboptimal症例にのみ使用する施設が1施設(6.7%)であった(図1B)。再発治療のBEV使用時の適応に関しては、再発治

療にBEVを使用する17施設において、プラチナ感受性・抵抗性どちらにも使用する施設が16施設(94.1%)であり、プラチナ抵抗性のみに使用する施設が1施設(5.9%)であった(図1C)。

(2)BEVを使用した初回治療患者について

初回卵巣癌治療患者は107例であった。年齢は30～39歳が2例(1.9%)、40～49歳が27例(25.2%)、50～59歳が28例(26.2%)、60～69歳が27例(25.2%)、70～79歳が21例(19.6%)、80歳以上が2例(1.9%)であった(図2A)。組織型は漿液性癌が78例(72.9%)、明細胞癌が11例(10.2%)、類内膜癌が8例(7.5%)、粘液性癌が5例(4.7%)、その他が5例(4.7%)であった(図2B)。進行期はIII期が79例(73.8%)、IV期が28例(26.2%)であり、I期とII期は適応がなく投与例はなかった(図2C)。BEVの併用化学療法のレジメンはTCが88例(82.2%)、dose-dense Paclitaxel+Carboplatin(以下ddTC)が5例(4.7%)、Docetaxel+Carboplatin(以下DC)が9例(8.4%)、Gemcitabine+Carboplatin(以下GC)が2例(1.9%)、その他が3例(2.8%)であった(図2D)。BEVの投与サイクル数は1

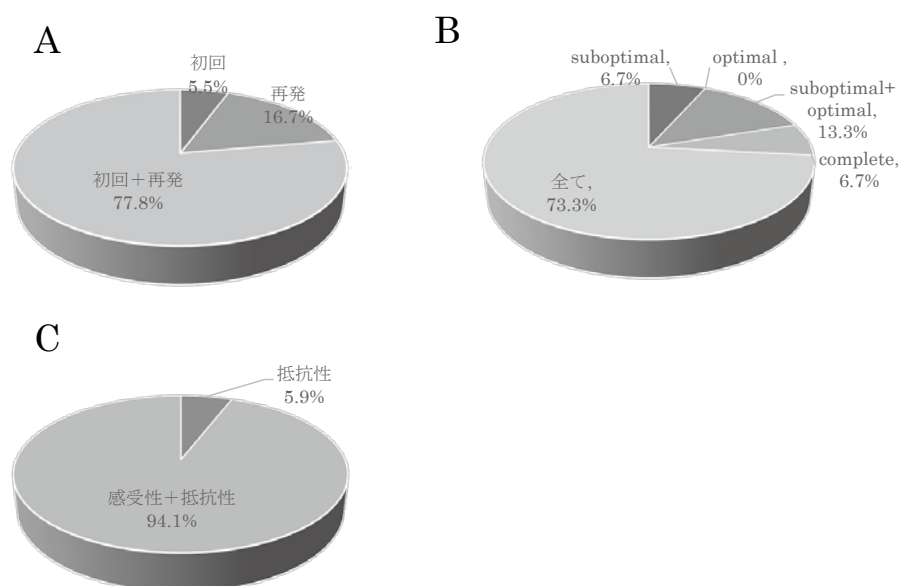


図1 BEV の適応

A: 初回・再発 B: 手術完遂度 C: プラチナ感受性

BEVの適応に関しては、初回・再発、手術完遂度、などにかかわらず使用する施設が多かった。

～6サイクルが27例（25.2%）、7～12サイクルが27例（25.2%）、13～18サイクルが38例（35.6%）、19～24サイクルが15例（14.0%）、25サイクル以上が0例（0%）であった（図2E）。

(3) BEVを使用した再発治療患者について

再発卵巣癌治療患者は125例であった。年齢は、30歳未満が2例（1.6%）、30～39歳が4例（3.2%）、40～49歳が23例（18.4%）、50～59歳が38例（30.4%）、60～69歳が31例（24.8%）、70～79歳が23例（18.4%）、80歳以上が3例（2.4%）であった（図3A）。組織型は、漿液性癌が73例（58.4%）、明細胞癌が16例（12.8%）、類内膜癌

が21例（16.8%）、粘液性癌が6例（4.8%）、その他が8例（6.4%）であった（図3B）。最終化学療法から再発の期間は1～6カ月が57例（45.6%）、7～12カ月が27例（21.6%）、13カ月以上が41例（32.8%）であった（図3C）。BEV投与前の化学療法のレジメン数は、0レジメンが14例（11.2%）、1レジメンが62例（49.6%）、2レジメンが24例（19.2%）、3レジメン以上が25例（20.0%）であった（図3D）。BEVの併用化学療法のレジメンは、プラチナ製剤を含むレジメンとしてはTCが26例（20.8%）、GCが19例（15.2%）、ddTCが4例（3.2%）、DCが1例（0.8%）であり、単剤化学療

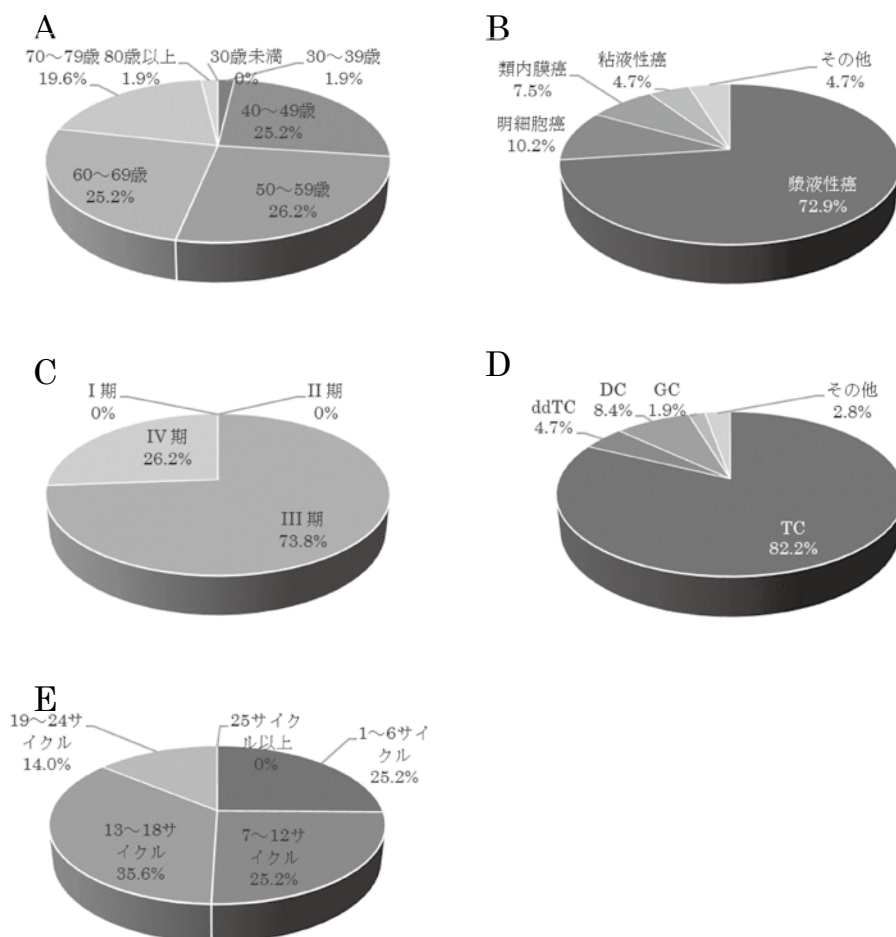


図2 BEVを使用した初回治療患者例

A: 年齢 B: 組織型 C: 進行期 D: 併用化学療法のレジメン E: BEVのサイクル数

BEVを使用した初回治療患者例は107例であり、組織型は漿液性癌が最も多く、進行期はIII期が最も多かった。また併用化学療法のレジメンはTCが最も多かった。

法としてはPegylated Liposomal Doxorubicin (以下PLD) が30例 (24.0%), Gemcitabine (以下GEM) が13例 (10.4%), Nogitecan hydrochloride (以下NGT) が10例 (8.0%), weekly Paclitaxel (以下wPTX) が6例 (4.8%), CPT-11が2例 (1.6%), その他が14例 (11.2%) であった (図3E). BEVのサイクル数は1~3サイクルが34例 (27.2%), 4~6サイクルが28例

(22.4%), 7サイクル以上は63例 (50.4%) であった (図3F). 効果判定が可能であった症例は105例あり, Complete Response (CR) が28例 (26.7%), Partial Response (PR) が27例 (25.7%) であり, Response Rate (RR: CR+PR) は52.4%であった. またStable Disease (SD) が18例 (17.1%), Progressive Disease (PD) が31例 (29.5%) であった (図3G).

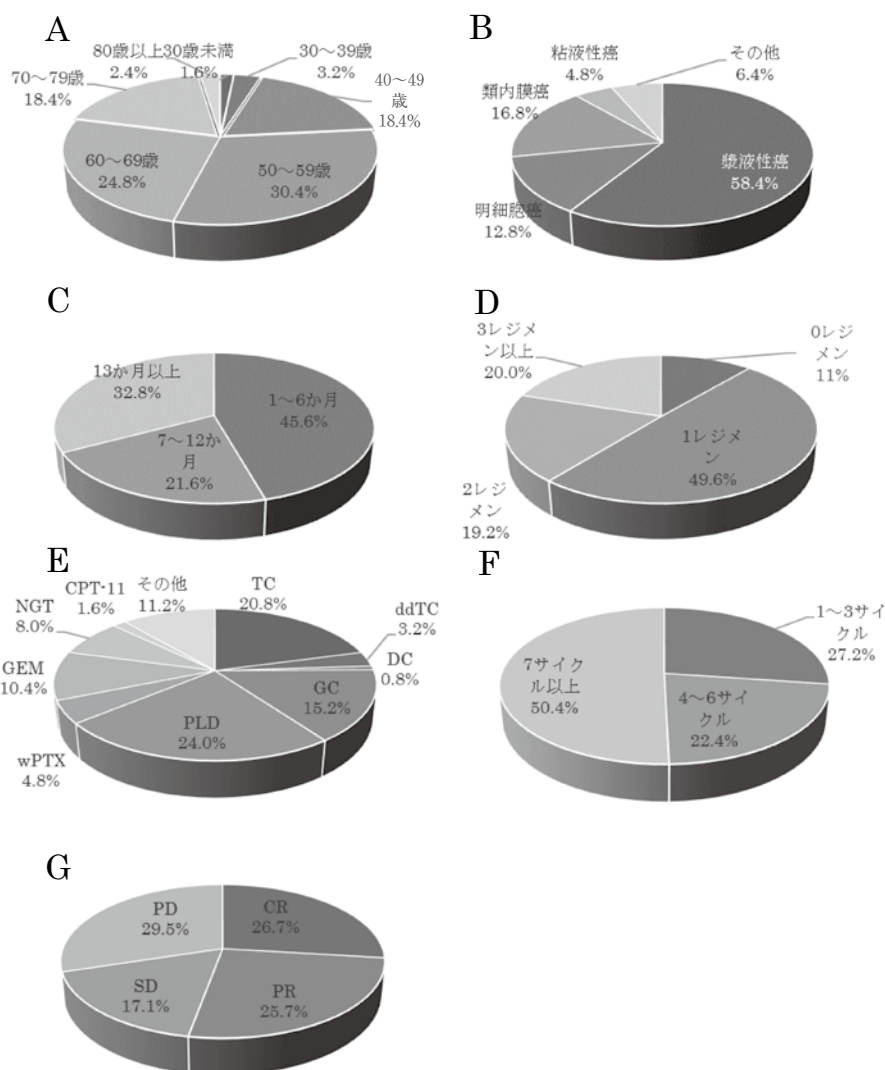


図3 BEVを使用した再発治療患者例

A: 年齢 B: 組織型 C: 最終化学療法から再発の期間 D: BEV 投与前の化学療法のレジメン数

E: 併用化学療法のレジメン F: BEV のサイクル数 G: 効果判定

BEVを使用した再発治療患者例は125例であり, 組織型は漿液性癌が最も多かった. 最終化学療法から再発の期間は1~6か月が45.6%であり最も多く, BEV 投与前の化学療法のレジメン数は, 1レジメンが49.6%と最も多かった.

併用化学療法のレジメンはプラチナ製剤を含むレジメンとしてはTCが多く, 単剤化学療法としてはPLDが多かった.

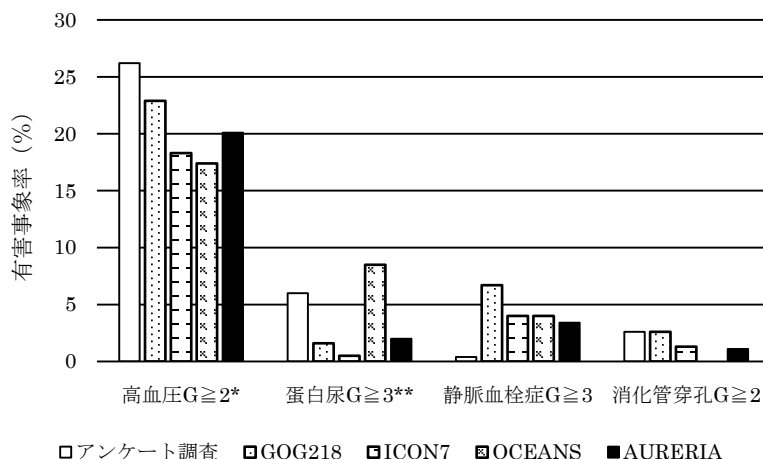


図4 BEVの有害事象

全患者232例の有害事象では、Grade 2以上の高血圧は26.2%、Grade 3以上の蛋白尿は6.0%、Grade 3以上の静脈血栓症は0.4%、Grade 2以上の消化管穿孔は2.6%であった。

* 高血圧はOCEANS試験に関してはGrade 3以上の割合である。

** 蛋白尿はAURELIA試験に関してはGrade 2以上の割合である。

(4) 有害事象

全患者232例の有害事象では、BEV特有の有害事象としてGrade 2以上の高血圧は61例(26.2%)、Grade 3以上の蛋白尿は14例(6.0%)であった(図4)。Grade 3以上の静脈血栓症は1例(0.4%)、創傷治癒遅延は5例(2.1%)、出血は12例(5.1%)であり、出血はいずれも鼻出血であった。Grade 3以上の消化管穿孔は6例(2.6%)であった(図4)。消化管穿孔例では再発患者が6例中5例(83.3%)であり、治療前のレジメン数は3レジメン以上が6例中2例(33.3%)であった。6例いずれの例もBEVとの関連が疑われた。

考 察

BEVは卵巣がん治療ガイドライン2015年版では、「化学療法と併用して、またその後維持療法としてのベバシズマブが考慮されるが、使用する際には、慎重な患者選択と適切な有害事象のモニターが必要である(グレードC1)」と記載されており⁵⁾、BEV使用の適応や併用するレジメン、投与期間などは明確には示されていない。今回の検討では初発・再発いずれの症

例でも使用する施設が多く、またプラチナ感受性や手術の完遂度は問わずに使用する施設も多いため、今後も本邦でのBEVの使用は拡大していくと考えられる。しかし、ICON7試験の解析では、ハイリスク症例(III期のsuboptimal症例もしくはIV期)とそれ以外の症例と比較すると、ハイリスク症例においてBEV併用による効果が高い傾向がみられたと報告されている⁶⁾。今後のBEV使用の適応についても議論が必要である。近年、遺伝子解析を利用したバイオマーカー研究が行われている。乳癌におけるトラスツズマブのバイオマーカーであるHER2遺伝子や、大腸癌におけるセツキシマブ・パニツムマブのバイオマーカーであるKRAS遺伝子変異や、非小細胞性肺癌におけるエルロチニブ・ゲフィチニブのバイオマーカーであるEGFR遺伝子変異などが代表的である。しかし、BEVは他の分子標的薬と違い効果予測可能なバイオマーカーがない。卵巣癌においてはICON7試験でのバイオマーカー検索や⁷⁾、他の癌種でもバイオマーカーが検索されているが⁸⁾、まだ有効なものがないのが現状である。今後、

卵巣癌におけるBEVのバイオマーカーの開発が課題である。

卵巣癌初回治療患者の併用レジメンはTCが最も多く83%を占めていたが、ddTC療法を選択する施設も認めた。NOVEL試験において、卵巣癌の初回治療患者では、ddTC療法がTC療法と比較し、PFSおよびOSの延長を認めたと報告されており⁹⁾、初回治療でddTC療法を選択する施設も多い。しかし、GOG0262試験では、TC+BEVとddTC+BEVではPFSに差はなかったと報告されており¹⁰⁾、現在のところ、多くの施設でBEVの併用化学療法としてTC療法が選択されている。今回の検討ではGOG0262試験の結果の発表前の症例も含まれており、NOVEL試験の結果からddTC+BEVはTC+BEVよりも予後改善が期待できると考え、ddTCを併用レジメンとしている症例があったと考えられる。その他のレジメンとして、PTXのアレルギーなどでTCが使用できない患者を対象にDCやGCが選択されていた。

今回の検討では、BEVの使用サイクル数は25サイクル以上使用している症例はなかった。GOG0218試験¹⁾に基づきBEV投与を15カ月(22サイクル)としている施設が多いためと考えられる。またGOG0218試験によりBEV投与は化学療法投与時のみでは予後改善はなく、BEV維持投与が必要である。今回の検討ではBEVの使用サイクル数の少ない例を認めているが、治療途中の症例も多く含まれているためと考えられる。BEVの維持療法の期間に関しては、15カ月投与と30カ月投与を比較する第III相試験BOOSTが行われており、その結果が待たれる。

卵巣癌再発治療患者のBEV併用レジメンは、プラチナ製剤を含むレジメンではTCもしくはGCが選択されていた。プラチナ感受性再発を対象としたOCEANS試験³⁾では、カルボプラチン単剤とGCを比較したAGO-OVAR試験の結果を受けBEVの併用レジメンとしてGCが選択されている¹¹⁾。今回の検討では、単剤化学療法としてはPLDが最も多く、その他はGEMやNGT、wPTXが使用されていた。AURELIA試

験⁴⁾ではwPTX、PLD、NGTが選択されており、AURELIA試験でのレジメン別の検討ではwPTXがPFS・OSともにPLD・NGTと比較し、良い結果であったと報告されている¹²⁾。しかし、AURELIA試験においてレジメンの選択はランダム化されていなかった。また再発治療患者の多くはPTX使用歴があり、末梢神経障害などの有害事象からwPTXの使用が難しい患者も多い。プラチナ抵抗性再発の予後は悪く、QOLの維持が重要な選択基準であり、PLDは4週間に1回の投与であり、wPTXやNGTと比較し1サイクルあたりの投与回数が少ないことや有害事象の点から多く選択されていると考えられる。

卵巣癌再発治療患者のBEV使用サイクル数は7サイクル以上が50.4%であった。近年、継続的なVEGF阻害薬が長期の病勢コントロールに重要な可能性が示唆されており、大腸癌ではBRiTE試験において病勢進行後のBEV投与(BEV beyond progression ; BBP)の有効性が示された¹³⁾。現在、卵巣癌においてもBBPの有効性を検証する試験が行われており、その結果によっては今後さらにBEV使用サイクル数が増加する可能性がある。

BEV特有の有害事象につき前述の試験¹⁻⁴⁾と比較を行うと、今回の検討ではGrade 2以上の高血圧の頻度は26.2%であり、前述の試験と比較するとやや高い傾向にあった。Grade 3以上の蛋白尿の頻度は6.0%であり、再発治療を対象としたOCEANS試験で初回治療の試験より高い傾向にあり、初回・再発が混在する今回の検討はその中間の頻度となっている。静脈血栓症に関しては、前述の試験に比較し頻度が低かった。その原因に関しては今回の検討内容では不明であるが、日本では血栓症のリスクの高い症例はBEV投与を避ける傾向があることが影響している可能性がある。消化管穿孔に関しては、GOG0218試験、ICON7試験ではGrade 2以上の消化管穿孔が2.6%と1.6%、AURELIA試験では1.1%と報告されている。今回の検討ではGrade 2以上の消化管穿孔は2.6%であり同等の結果であった。また他癌種では、結腸癌・直腸癌にお

いて大規模観察研究のBRiTE試験ではベバシズマブ併用化学療法の消化管穿孔は1.9%と報告されており¹³⁾、今回の検討と頻度の差はなかった。前述の試験では消化管穿孔の頻度は初回・再発治療では頻度に差はないが、今回の検討では6例中5例が再発治療中での消化管穿孔であり、再発治療で頻度の高い傾向にあった。また6例中2例で治療前のレジメン数が3レジメン以上であった。消化管穿孔のリスクとしては、卵巣癌初回治療患者を対象としたGOG0218試験において消化管に関する有害事象のリスク因子が検討され、炎症性腸疾患の治療や既往、初回手術時の大腸および小腸切除がリスク因子として挙げられている¹⁴⁾。また卵巣癌再発治療患者を対象とした海外第II相試験において前治療レジメンが3レジメンの患者において、全Gradeの消化管穿孔の発現率が23.8%と高値であった¹⁵⁾。今回の検討でも3レジメン以上の治療歴のある患者の消化管穿孔が認められており、前治療レジメンの多い患者では注意が必要である。

現在、国内では進行卵巣癌に対する初回治療におけるBEVの前向き観察試験であるJGOG3022試験が行われているが、国内でのまとまったBEV使用の報告はまだ少ない。今回の検討において、BEVの使用状況や有害事象などが明らかとなり、非常に有意義な検討であった。しかし、今回の検討はアンケート調査であり、BEV併用化学療法の有効性の検討はできなかった。また調査数も少なく限られた検討となった。今後、さらなる症例の蓄積を行い、本邦での大規模なBEVの治療成績や有害事象の検討が望まれる。

結 論

今回のアンケート調査により、本邦におけるBEVの実際の使用状況と有害事象を明らかにすることができた。有害事象に関しては既存の臨床試験との頻度の差は認めなかった。今回の検討はアンケート調査であるため、限られた検討となっており、今後本邦での大規模なBEVの治療成績や有害事象の検討が望まれる。

謝 辞

本研究の参加施設および研究代表者（順不同）
神戸大学（鈴木嘉穂）、神戸市立医療センター中央市民病院（林 信孝）、大阪大学（李 享相）、関西ろうさい病院（堀 謙輔）、大阪市立大学（福田武史）、和歌山県立医科大学（八幡 環、川口敬志）、京都第二赤十字病院（南川麻里）、大和郡山病院（藤本佳克）、大阪医科大学（田中良道）、兵庫医科大学（鏑本浩志）、和泉市立病院（中野雄介）、近畿大学（村上幸祐）、大阪府立成人病センター（清原裕美子）、京都大学（山口 建）、大阪市立総合医療センター（公森摩耶）、大津赤十字病院（金 共子）、大阪府立呼吸器アレルギーセンター（永井 景）

参考文献

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 2) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2484-2496, 2011.
- 3) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS: a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.
- 4) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURERIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32 : 1302-1308, 2014.
- 5) 日本産婦人科腫瘍学会（編）：卵巣がん治療ガイドライン2015年版。金原出版, p105-108, 2015.
- 6) Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. : Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7) : overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 16 : 928-936, 2015.
- 7) Zhou C, Clamp A, Backen A, et al. : Systematic analysis of circulating soluble angiogenesis-associated proteins in ICON7 identifies Tie2 as a biomarker of vascular progression on bevacizumab. *Br J Cancer*, 115 : 228-235, 2016.
- 8) Hegde OS, Jobb AM, Chen D, et al. : Predictive impact of circulating vascular endothelial growth

- factor in four phase III trials evaluating bevacizumab. *Clin Cancer Res*, 15 : 929-937, 2013.
- 9) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. : Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 374 : 1331-1338, 2009.
- 10) Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. : Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 374 : 738-748, 2016.
- 11) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. : Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*, 25 : 5165-5171, 2007.
- 12) Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. : Bevacizumab combined with weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in platinum-resistant recurrence ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol*, 33 : 3836-3838, 2015.
- 13) Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al. : Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist*, 14 : 862-870, 2009.
- 14) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 32 : 1210-1217, 2014.
- 15) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. : Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*, 25 : 5180-5186, 2007.

【原 著】

不妊治療により43歳以上で妊娠が成立した118症例の検討

濱田 啓 義, 中山 貴 弘, ダ ハ ー ル 佐 知 子, 立 入 智 恵 子
山 出 一 郎, 井 上 卓 也, 矢 野 樹 理, 畑 山 博

医療法人財団今井会足立病院産婦人科, 生殖内分泌医療センター

(受付日 2016/11/4)

概要 【目的】平成28年度より不妊治療に対する特定治療支援事業では43歳以上の患者が対象外となった。その一方、43歳以上で不妊治療により妊娠・出産に至る例を少なからず経験するところであり、43歳以上に対する治療について検討することは喫緊の課題といえる。今回、その一助とすべく当院での不妊治療による43歳以上の妊娠症例を解析、検討した。【方法】2011年から2013年に当院で不妊治療を行い妊娠が成立した3743例のうち、43歳以上の118例について治療歴、治療内容、転帰を検討した。【成績】妊娠成立時の年齢は平均44歳2カ月、最高齢は48歳8カ月であった。治療開始から妊娠成立までの日数は平均508日(27~2260日)であり、40歳以下に比べると有意に長かった。69%(81例)が初回治療であり、71%(84例)に流産を含む何らかの妊娠歴が認められた。妊娠成立時の治療内容はタイミング法13%(15例)、人工授精(以下IUI)3%(3例)、体外受精および顕微授精(以下ART)85%(100例)であった。他院治療歴のある症例(37例)の95%(35例)と、妊娠歴のない症例(32例)の94%(32例)はARTにより妊娠していた。ARTでの卵巣刺激法はクエン酸クロミフェン周期が54%(54例)と最も多く、36%(36例)がGnRH agonist short protocol(以下short法)であった。また凍結融解胚移植が約半数(49例)を占めた。妊娠の転帰は生産34%(40例、うち帝王切開26例)、自然流産58%(68例)、3例が異所性妊娠、5例で人工妊娠中絶が行われていた。【結論】今回の検討では85%の症例がARTにより妊娠していた。他院治療歴ありと妊娠歴なしの症例では大多数がARTでの妊娠であり、43歳以上の患者の治療選択において治療歴と妊娠歴が重要と考えられた。またARTの卵巣刺激法ではクエン酸クロミフェン法やshort法を積極的に使用しても良いと考えられた。ただし妊娠の転帰は厳しく、中期中絶症例があることも今後の課題と考えられた。〔産婦の進歩69(3):262-268, 2017(平成29年8月)〕
キーワード: 不妊治療, 高齢女性, 体外受精, 特定治療支援事業

[ORIGINAL]

Study of 118 pregnant women over 43 years old after infertility treatment

Hironori HAMADA, Takahiro NAKAYAMA, Sachiko DAHAL, Chieko TACHIIRI
Ichiro YAMADE, Takuya INOUE, Juri YANO and Hiroshi HATAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Adachi Hospital

(Received 2016/11/4)

Synopsis Purpose: Aids for infertility couples by the government are limited for women under 42 years old after April 2016. However, pregnancy of women older than 43 years old is not uncommon in infertility treatment. Therefore, it is an urgent issue to consider the treatment options for these women. In this study, we examined women who were over 43 years old and achieved pregnancy by infertility treatment to be of some help toward this issue. Materials and Methods: There were 3743 women who became pregnant after infertility treatment between January 2011 and December 2013 at our infertility center. Among these, we selected 118 patients older than 43 years old and examined their background, history, treatment and outcome of pregnancy retrospectively. Results: The patients were diagnosed as pregnancy at the age of 44.2 on average, and the oldest was at the age of 48.7. The duration of the treatment is 508 days on average (27-2260 days), which is significantly longer than that of the patients younger than 40 years old. 69% of cases

(81 patients) had no history of treatment at other hospitals or clinics and 71% of cases (84 patients) had history of pregnancy including spontaneous abortion. Most of the patients (85%, 100 patients) achieved pregnancy by assisted reproductive technology (ART), and 13% of cases (15 patients) by timed intercourse, 3% (3 patients) by intrauterine insemination (IUI). 95% of women who had been treated previously and 94% of those who had no history of pregnancy achieved pregnancy by ART. In ART, although about half of cases (54 patients) used clomiphene citrate for ovarian stimulation because of ovarian dysfunction from advanced maternal age, 36 patients used short protocol, and frozen embryos were transferred in 49 patients. Only 34% of cases (40 patients) resulted in live birth, in which 26 patients gave birth by cesarean section. Among the rest, 68 patients (58% of all cases) ended in spontaneous abortion, 3 patients in ectopic pregnancy and five patients in artificial abortion. Conclusion: ART attained pregnancy in 85% of cases, especially, in almost of women who had been treated previously and those who had no history of pregnancy. Thus, history of previous treatment and pregnancy are important factors in choosing treatment options. Although clomiphene citrate was used most in ovarian stimulation for ART, short protocol achieved pregnancy in many cases and it would be a positive option in patients with appropriate ovarian reserve. The outcome of pregnancy is unfavorable in these patients, in which more than half of cases resulted in abortion. In addition to that, artificial abortion was chosen in five cases. Thorough information including outcome of pregnancy should be offered to patients when commencing treatments for infertility. [Adv Obstet Gynecol, 69(3) : 262-268, 2017 (H29.8)]

Key words : infertility, advanced maternal age, assisted reproductive technology (ART), government subsidies for infertile couples

緒 言

近年の社会情勢の変化とともに初婚年齢や初産年齢は上昇¹⁾しており、それに伴い不妊治療が行われる症例が増加している。その一方で、不妊治療を行うことによる経済的、身体的、精神的な負担は大きい。国は不妊に悩む患者の経済的負担の軽減をはかることを目的に2004年度より不妊に悩む方への特定治療支援事業（以下、特定治療支援事業²⁾）を創設し、体外受精および顕微授精（assisted reproductive technology : ART 以下、ARTとする）の治療費の一部を助成してきた。この事業での助成件数は急増しており³⁾、それに伴ってわが国での体外受精、顕微授精および凍結融解胚移植を合わせた総治療件数は、事業創設当時の2004年の10万1905件から2013年の36万8764件へと増加している。その結果、治療による出生児数も18168人から41216人と増加し⁴⁾、2013年にはARTにより出生した児が、わが国の出生数の約4%を占めるまでに至っている。体外受精件数の増加は高年齢者で顕著であるが、高年齢者、とくに43歳以上の女性におけるARTの妊娠率は非常に低く、2013年の日本産科婦人科学会（以下、日産婦とする）の登録・調査小委員会

による報告によると治療周期あたり3.9%に過ぎない⁴⁾。さらに、そのうち56%が流産に至るため、総治療に対する生産率は1.6%となり、全年齢の平均である11.2%に比べきわめて低いものとなっている。

また高年齢妊娠による影響は、産科合併症として早産、前置胎盤や常位胎盤早期剥離などの胎盤の異常、糖尿病や高血圧のような他疾患の合併、帝王切開の増加などが挙げられる⁵⁾。児に対する影響においても、5歳時の健康や発育に良い影響を与えるという報告⁶⁾もある一方で、染色体疾患や胎児奇形の増加、低出生体重児、周産期死亡率の上昇^{5, 7, 8)}が認められる。

わが国の医療費は増加の一途をたどり、2013年度の国民医療費は40兆円にものぼる⁹⁾。これらの医療費には分娩やARTに関する費用は含まれていないが、今後の医療政策において医療経済学的に質とコスト（費用対効果）を考慮した支出が求められることは間違いない¹⁰⁾。このような状況のなか、2016年度より特定治療支援事業では43歳以上の患者は対象外となった。

このように高年齢者に対するARTの施行に関しては、生産率の低さ、周産期予後の悪さ、児への影響、多額の医療助成の必要性などの問

題がある。その一方で、43歳以上で不妊治療により妊娠・出産に至る例を少なからず経験する¹¹⁾。また現在の日本の少子化問題を考えると、高年齢者に対する不妊治療には一定の正当性があるものと考えられる。以上のことから、43歳以上の患者に対する治療対象や治療方法を検討することは喫緊の課題といえる。今回、その一助とすべく当院において不妊治療を行い43歳以上の妊娠が成立した症例の解析、検討を行った。

方 法

2011年1月から2013年12月までの間に、当院生殖内分泌医療センターで不妊治療を行った後に、超音波断層法で子宮内に胎嚢が確認され子宮内妊娠が成立したと判定された症例もしくは異所性妊娠と診断された症例のうち、妊娠成立判明時の年齢が43歳以上であった症例を対象とした。対象症例についてこれまでの妊娠歴、治療歴、妊娠成立時の治療内容、治療期間、妊娠の転帰について後方視的に検討を行った。治療期間については40歳未満、40歳以上43歳未満の両群と比較した。統計解析はStata/IC version 11.2 (StataCorp LP, College Station, Texas) を用い、統計学的有意水準は0.05とした。多重検定の際にはBonferroni法による補正を行った¹²⁾。本研究の施行に際しては、個人情報の使用に関して文書による同意を得ている。

成 績

患者背景および治療日数

対象期間に妊娠が成立した症例は3743例あり、そのうち、43歳以上は118例（全妊娠の3.2%）であった。対象患者の妊娠成立時の平均年齢は44歳2カ月、最高齢は48歳8カ月であった。患者背景として、当院で初めて不妊治療を開始した（初回治療）のが81例（69%）であったが、37例（31%）は他院での治療歴があり、うち25例は一般治療のみ、12例はARTによる治療が行われていた。また34例（29%）には妊娠歴がなかったが、84例（71%）に妊娠既往があり、36例が経産（1経産が32例、2経産が4例）、48例は流産もしくは人工妊娠中絶であった。

当院での治療開始から妊娠成立までの日数は平均508日（27～2260日）であった。これは40歳未満の320日や40歳以上43歳未満の410日に比べ有意に長かった（図1）。妊娠成立時の治療法によりこの日数には有意差を認めなかった。

治療内容と成績

妊娠成立時の治療内容はタイミング法が15例（13%）、人工授精（intrauterine insemination；IUI 以下、IUIとする）3例（3%）、ART 100例（85%）であった。対象期間中に43歳以上の患者に対して行われた総採卵周期数は2401周期、凍結融解胚移植を含めた総移植周期数は971周期（うち凍結融解胚移植が336周期）であった。

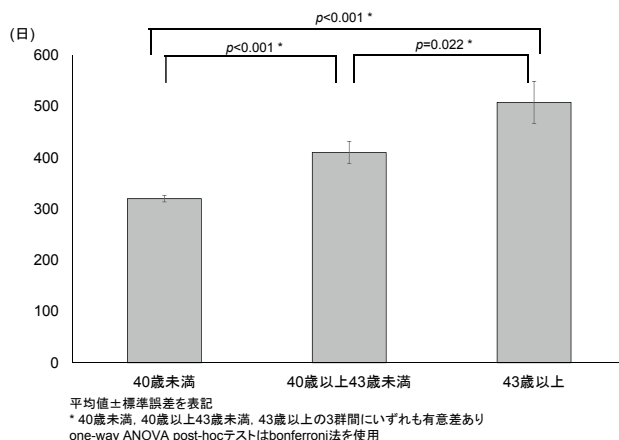


図1 年齢群による初診日から妊娠判明までの日数（治療期間）

ため、1回の採卵あたりの妊娠率は4.2%、1回の移植あたりの妊娠率は10.3%となった。

他院治療歴のある37例のうち35例（95%）がARTにより妊娠しているのに対し、他院治療歴のない81例では、ARTによる妊娠は65例（80%）であった。また妊娠歴のない34例のうち32例（94%）がARTにより妊娠しているのに対し、妊娠歴のある84例では、ARTによる妊娠は68例（81%）であった。これらはいずれも統計学的有意差は認めなかったが、他院治療歴のある群と妊娠歴のない群ではARTでの妊娠症例が多い傾向にあった（図2、3）。

ARTにおける卵巣刺激法はクエン酸クロミフェン周期が54例（ART症例の54%）と最も多く、続いて36例（36%）がGnRH agonist short protocol（以下、short法とする）、レトロゾー

ル周期3例、hMGのみ4例、完全自然周期が3例あった。ART症例の半数は凍結融解胚移植（49例）が行われており、76例（76%）が単一胚移植（single embryo transfer；SET）であった。妊娠の転帰

妊娠の転帰を表1に示す。生産に至ったのは40例（34%）であり、全体の約2/3にあたる76例は、何らかの形で妊娠が中断されていた。2例は転院などにより妊娠転帰が不明であった。妊娠が中断される原因としては、初期流産が最も多く66例（解析対象症例の56%）、3例が異所性妊娠（左卵管妊娠、頸管妊娠、子宮内外同時妊娠それぞれ1例ずつ）、2例が妊娠12週以降の子宮内胎児死亡であった。初期流産のうち、絨毛染色体検査を行ったのは2例であり、1例は正常核型（46，XX）、もう1例は21トリソミー（47，XX，

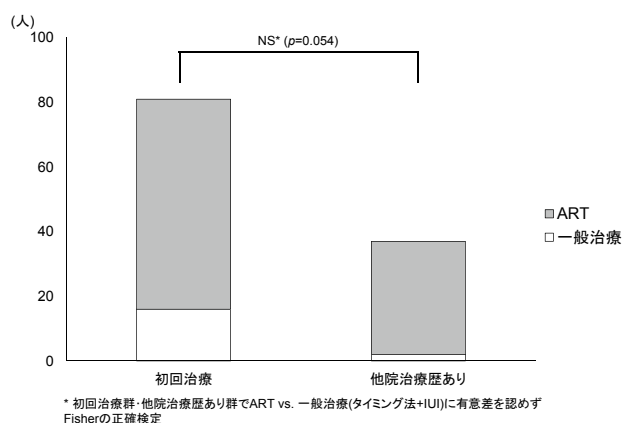


図2 治療歴による妊娠成立時の治療内容

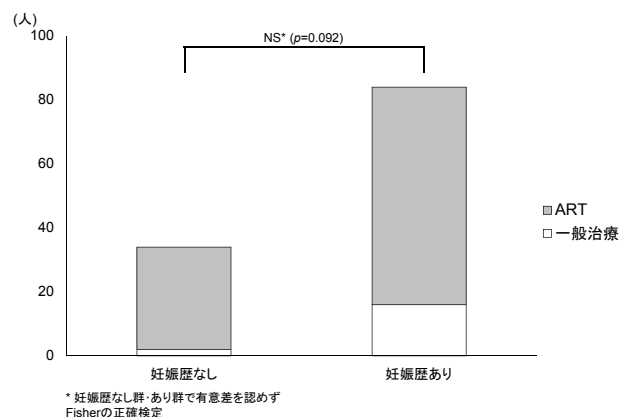


図3 妊娠歴による妊娠成立時の治療内容

表1 対象症例118例の妊娠転帰

転帰	症例数	症例の詳細
生産	40 (33.9%)	
うち帝王切開による分娩	26 (帝王切開率 65%)	既往帝切後妊娠 8例, 児頭骨盤不均衡 5例 妊娠高血圧症候群 4例, 骨盤位 2例 双胎 1例, 分娩停止 1例, 軟産道強靱 1例 子宮筋腫合併 1例, 胎児機能不全 1例 胎児奇形 2例 (心奇形・単一臍帯動脈 1例, 心拡大・羊水過多 1例)
初期流産 (12週未満)	66 (55.9%)	うち1例は侵入奇胎
子宮内胎児死亡	2 (1.7%)	13週 1例, 15週 1例 (18トリソミー)
異所性妊娠	3 (2.5%)	左卵管妊娠 1例, 頸管妊娠 1例 子宮内外同時妊娠 1例
人工妊娠中絶	5 (4.2%)	13週 胎児水腫 1例, 16週 胎児水腫 1例 19週 21トリソミー 1例 21週 21トリソミー 1例, 21週 羊水過少 1例
不明	2	

+21) であった。また胎児水腫の2例, 21トリソミー1例, 18トリソミー1例, 羊水過少1例の合計5例で人工妊娠中絶が行われていた。生産の分娩様式は40例中, 26例 (65%) が帝王切開であった。帝王切開の適応としては既往帝切後妊娠が8例であり, ついで児頭骨盤不均衡5例, 妊娠高血圧症候群4例であった (表1)。治療内容により妊娠転帰や分娩形式に有意差を認めなかった。

考 察

日産婦の登録・調査小委員会によるART成績が示すように, 女性の妊孕力は35歳ごろより低下する。また同時期より, 流産率は上昇するため, 結果的に40歳以上女性の生産率は低下する^{13, 14)}。その一方で, 初婚年齢や初産年齢の上昇や, 近年のマスメディアによる卵巣の老化に関する報道もあり, 不妊治療を希望する40歳以上の女性の数は急増している。しかし, そのなかでも43歳以上の女性に対する治療は奏効率が低く, 2013年の日産婦のデータでは治療周期に対する妊娠率は3.9%, 生産率は1.6%にすぎない。

当院ではこれまで, 年齢制限を設けずに不妊治療を行ってきた。今回, とくに治療に難渋する43歳以上の妊娠症例についてその背景, 治療歴, 妊娠転帰について後方視的に検討した。なお, 同期間 (2011~2013年) の日産婦報告によ

る43歳以上のART妊娠は5778周期であり, 今回の対象症例のうちARTにより妊娠した100例はこの1.7%に相当する。

解析対象118例のうち, ARTによる妊娠が100例であり大多数を占めた。その一方, 一般治療による妊娠は18例であった。とくにIUIによる妊娠は3例に過ぎず, 43歳以上の不妊女性に対してIUIによる治療効果は非常に限定的であると考えられた。

治療法に影響する患者背景を検討したところ, 統計学的有意差を認めなかったが, 他院での治療歴がある群は初回治療群に比べ, また妊娠歴のない群は妊娠歴のある群に比べてARTでの妊娠が多い傾向にあった。他院治療歴がある群は, すでに一般治療や, さらにその1/3でARTによる治療が行われたが妊娠成立しなかった群であり, 一般治療での効果が見込めないことや, 治療が長期間であることなどの理由で早期にARTが導入されたことが, ARTでの妊娠が多い一因であると考えられる。また妊娠歴の有無については, 43歳以上の未経産の場合, 治療の比較的初期の段階からARTへのステップアップが行われるのに対し, 第2もしくは3子希望の場合, 本人たちの希望もあり, ART前に一般治療が選択されることが多いことが影響していると考えられる。しかしながら, 他院治療歴

がある群や妊娠歴のない群において一般治療による妊娠をほとんど経験しなかったことは、これらの妊娠症例に対してはARTが適切な治療であったことを示唆している。

GnRH agonist long protocol (long法) や short法による卵巣刺激を行う際に問題となる poor responderは卵巣予備能の低下や母体年齢の上昇との関連が認められる¹⁵⁾。当院では事前の評価でFSH基礎値 ≤ 15 mIU/mlかつ胞状卵胞数が6以上の場合は、卵巣予備能が比較的保たれていると判断し¹⁶⁻¹⁹⁾、年齢に関係なく患者の同意が得られればshort法による卵巣刺激を行っている。その一方で、FSH基礎値 > 15 mIU/mlもしくは胞状卵胞数が5未満である場合や、short法周期での採取卵子数が5個以下の場合には、クエン酸クロミフェン法などの低刺激法を選択している。今回の検討では卵巣刺激法はクエン酸クロミフェン周期が54例と最も多く、レトロゾール周期やhMGのみ数回使用の周期を合わせた低刺激周期がART周期の約7割を占めた。その一方で、約3割(36例)でshort法による卵巣刺激が行われていた。これらshort法では、採卵時(採卵時の平均年齢は43.3歳 95%信頼区間 43.0-43.7)に平均 8.5個(95%信頼区間 7.3-9.6)の卵子が採取されており、卵巣予備能が比較的温存されていると判断される場合にはshort法を積極的に用いてもよいと考えられた。近年、卵巣予備能を判断する指標として、抗ミュラー管ホルモン(AMH)が用いられることが増えており、AMH値と採卵時の採取卵の個数に関連があるとする報告もある²⁰⁻²²⁾。今回の検討期間において、当院では積極的にAMHを用いた卵巣予備能の評価を行っていなかったが、現在、院内においてAMHの測定(アクセスAMH, ベックマン・コールター, 東京)を開始し、卵巣予備能の評価として積極的に利用している。高年齢不妊女性の治療におけるAMHの有用性についての検討は今後の課題としたい。

妊娠の転帰について、生産に至ったのは全妊娠のおよそ1/3に過ぎず厳しい現実があること

は否めない。とくに半数以上が初期流産となっているが、これは日産婦のデータとはほぼ一致した。また3例で異所性妊娠を認め、うち1例は子宮内外同時妊娠であった。この症例は胚盤胞2個移植後に妊娠が成立した症例であり、子宮内に胎嚢を確認できたものの、胎児心拍を確認できず稽留流産の疑いで経過を観察していたが、その後の診察で腹腔内出血および左付属器付近に胎嚢様の嚢胞性部位を認め、高次医療機関で開腹術を行い左卵管妊娠および稽留流産と診断された。複数個移植の際には子宮内の妊娠が確認された後も、異所性妊娠の存在に留意すべきことを再認識させられる症例であった。

また中期以降に胎児エコーでの異常所見や羊水染色体検査でのトリソミー指摘を契機として、5例において人工妊娠中絶が行われていた。高年齢妊娠において染色体疾患は増加するが²³⁾、不妊治療を受けている当事者にも治療前から遺伝カウンセリングも含めた十分な情報提供を行う体制が今まで以上に求められる²⁴⁾。

今回の検討は、43歳以上の不妊女性で治療により妊娠が成立した症例についての記述疫学研究であり、妊娠不成立群と比較し、妊娠成立群のもつ背景や治療内容がどのように異なるのかを調べる分析疫学研究ではない。これが当研究の限界点である。しかしながら、今回の検討対象である43歳以上で妊娠が成立した女性は、対照となる妊娠不成立群に比べ、圧倒的にその人数が少ない。このような場合、これら2群で統計学的に妥当な比較を行うためにはマッチングなどの手法が必要となり、その実施は容易ではない。今回は、まず対象群の特徴を解析検討し、どのような症例で妊娠が成立しているのか、今後の比較検討のための仮説構築を行うことに意義があると考えた。

結 語

今回の検討では患者の85%がARTにより妊娠していた。他院治療歴のある、あるいは、妊娠歴のない症例では大多数がARTでの妊娠であり、43歳以上の患者の治療選択において治療歴と妊娠歴を考慮に入れ、治療方法を選択する

ことが重要であると考えられた。ARTの卵巣刺激法ではクエン酸クロミフェン法が最多であったが、short法での妊娠例も多く、卵巣予備能が比較的保たれている症例では積極的に使用してもよいと考えられる。妊娠の転帰は半数以上が流産であり厳しい現実があることは否めない。また5例で中期中絶が行われていたが、これらの症例は羊水染色体検査にてトリソミーや胎児エコーで異常所見を指摘されていた症例であり、治療前に妊娠成立後についても十分な情報提供が行われる必要がある。

参考文献

- 厚生労働省：平成26年人口動態統計月報年計（概数）の概況。http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/index.htm（閲覧日 2015年11月1日）
- 厚生労働省：不妊に悩む夫婦への支援について。http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000047270.html（閲覧日2016年12月15日）
- 厚生労働省：「不妊に悩む方への特定治療支援事業等のあり方に関する検討会」報告書。2013。http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000022024.html（閲覧日2015年11月1日）
- 齊藤英和, 石原 理, 久具宏司, 他：日本産科婦人科学会平成26年度倫理委員会・登録・調査小委員会報告（2013年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2015年7月における登録施設名）。日産婦誌, 67 : 2077-2121, 2015.
- Fretts RC : Effect of advanced age on fertility and pregnancy in women. Wilkins-Haug L. (Ed), *Up-ToDate*, Waltham, MA.
- Sutcliffe AG, Barnes J, Belsky J, et al. : The health and development of children born to older mothers in the United Kingdom: observational study using longitudinal cohort data. *BMJ*, 345 : e5116, 2012.
- Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, et al. : Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*, 96 : 701-706, 2000.
- 厚生労働省：人口動態調査。2015。http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02100104.do?tocd=00450011（閲覧日2015年11月1日）
- 厚生労働省：平成25年度 国民医療費の概況。2015。http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/13/index.html（閲覧日2015年11月1日）
- 福田 敬：【保健医療における費用対効果の評価方法と活用】医療経済評価手法の概要。保健医療科, 62 : 584-589, 2013.
- 渡邊恵理, 神谷博文, 金谷美希, 他：不妊治療を望む高齢女性における意識調査と治療経験。日受精着床会誌, 33 : 211-219, 2016.
- O'Brien P, Fleming T : A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 35 : 549-556, 1979.
- Stein ZA : A woman's age: childbearing and child rearing. *Am J Epidemiol*, 121 : 327-342, 1985.
- van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. : Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ*, 302 : 1361-1365, 1991.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. : ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 26 : 1616-1624, 2011.
- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, et al. : Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 51 : 651-654, 1989.
- Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. : Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*, 83 : 291-301, 2005.
- 永吉 基, 田中 温, 山本正孝, 他：至適胞状卵胞数の検討。日受精着床会誌, 28 : 364-367, 2011.
- 岩瀬 明, 滝川幸子：【知りたい最新情報がすぐわかる！—不妊・不育症診療パーフェクトガイド】不妊症の検査・診断《女性因子》卵巣予備能の評価法。臨産産, 70 : 56-61, 2016.
- Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, et al. : Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG*, 111 : 1248-1253, 2004.
- Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, et al. : Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG*, 112 : 1384-1390, 2005.
- Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, et al. : Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod*, 21 : 159-163, 2006.
- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG : Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling 4th ed. Oxford University Press, New York, 2011.
- 北川尚子, 澤井英明：【不妊診療のすべて】その他不妊治療と遺伝カウンセリング。産婦治療, 102 : 767-774, 2011.

【症例報告】

HELLP症候群に合併した後方可逆性脳症症候群
および可逆性脳血管攣縮症候群小西 博巳¹⁾, 田吹 邦雄¹⁾, 加藤 綾華¹⁾, 服部 智子¹⁾
小林 正直²⁾, 永野 雄三³⁾, 岡崎 審¹⁾

1) 市立ひらかた病院産婦人科

2) 同救急科

3) 同脳神経外科

(受付日 2016/6/6)

概要 後方可逆性脳症症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES) と可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS) の臨床的特徴, 画像所見は多くの重なりを示し, 共通の病態生理基盤をもつ可能性が指摘されている。われわれは妊娠高血圧症候群, HELLP症候群に伴う子癇発作を認めた妊婦に, 画像上PRESと診断し, RCVSと同様の可逆性脳血管攣縮を認めた症例を経験したので報告する。症例は35歳の4経妊2経産。妊娠40週時に2日前から続く下痢, 心窩部痛を認めたため当院を受診した。入院後に雷鳴様頭痛が出現し, その後全身強直性の痙攣発作を認めた。血液検査はT-bil 0.89 mg/dl, LDH 1788 IU/l, AST 699 IU/l, Plt 85000 /mm³ でHELLP症候群と診断した。頭部CT検査を施行し, 左シルビウス裂, 右前頭葉高位円蓋部, 半球間裂の脳溝に高吸収を認め, くも膜下出血と診断した。母体保護を優先して, 全身麻酔下に緊急帝王切開術を行った。術直後のMRI検査で, FLAIR画像で左側尾状核, 両側の被殻, 両側後頭葉中心に皮質, 皮質下に高信号域を認め, PRESの診断であった。術後3日目のMRA検査で, 両側前大脳動脈, 中大脳動脈近位に血管攣縮を認め, RCVSが疑われた。術後7日目の頭部MRI検査では, FLAIRで左右被殻の高輝度領域は減少し, 拡散強調画像の高輝度もほぼ消失した。MRA検査で両側前・中大脳動脈の狭窄の改善を認めた。術後23日目に軽度の頭痛, 記憶障害は残るものの全身状態が落ち着いたため退院となった。今後, さらなる症例の集積・検討が必要である。〔産婦の進歩69 (3): 269-276, 2017 (平成29年8月)〕

キーワード: 後方可逆性脳症, 可逆性脳血管攣縮症候群, HELLP症候群, くも膜下出血, 妊娠高血圧腎症

[CASE REPORT]

Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome complicated with HELLP syndrome: a case report

Hiromi KONISHI¹⁾, Kunio TABUKI¹⁾, Ayaka KATO¹⁾, Tomoko HATTORI¹⁾
Masanao KOBAYASHI²⁾, Yuzo NAGANO³⁾ and Tadashi OKAZAKI¹⁾

1) Department of Perinatology and Gynecology, Hirakata Municipal Hospital

2) Department of Emergency and Critical Care, Hirakata Municipal Hospital

3) Department of Neurosurgery, Hirakata Municipal Hospital

(Received 2016/6/6)

Synopsis Between posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), there are similar clinical features and images. We experienced a case that had a diagnosis of PRES and RCVS complicated with HELLP syndrome by magnetic resonance imaging. She was 35-year-old with gravida 4 para 3. At 40 weeks pregnant, she came to the hospital because of diarrhea for two days and epigastric pain. After 155 minutes, she had thunderclap headache and after 215 minutes, she

had tonic convulsions. The blood test suggested HELLP syndrome (T-bil 0.89 mg/dl, LDH 1788 IU/l, AST 699 IU/l, Plt 85000 /mm³). Computed tomography showed the subarachnoid hemorrhage (high absorbance in the left sylvian fissure, right high fornix of the frontal lobe, and fissure interhemispheric). We performed cesarean section under general anesthesia for maternal safety first. We gave a diagnosis of PRES just after the operation because magnetic resonance angiography (MRI) showed high-signal foci in the cortex and subcortical of left caudate nucleus, bilateral putamen, and bilateral occipital lobe in FLAIR. We also suspected RCVS on day three after operation because MR angiography showed multifocal vasoconstrictions toward bilateral anterior and middle cerebral arteries. On day seven after operation, the high-signal foci were reduced, and the multifocal vasoconstrictions were improved. On day 21 after operation, her general condition became better and left the hospital with though she complained of mild headache and defect of memory. [Adv Obstet Gynecol, 69 (3) : 269-276, 2017 (H29.8)]

Key words : posterior reversible encephalopathy syndrome, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, HELLP syndrome, subarachnoid hemorrhage, preeclampsia

緒 言

後方可逆性脳症症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome ; PRES) は、腎疾患、高血圧性脳症、免疫抑制剤の使用、自己免疫疾患、子癇などを契機として、痙攣、頭痛、意識障害、視野障害などの急性の神経症候を呈し、しばしば両側の後頭葉白質に画像変化をきたす疾患である^{1,2)}。一方、可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome ; RCVS) は、突然発症する雷鳴様頭痛と可逆性の脳血管狭窄が特徴とされる疾患で、Call-Fleming症候群、産褥期血管症など各診療科でさまざまに呼ばれてきた症候群である³⁻⁶⁾。両者の臨床的特徴、画像所見は多くの重なりを示し、共通の病態生理基盤をもつ可能性が指摘されている⁷⁻⁹⁾。今回われわれは妊娠高血圧症候群、HELLP症候群に伴う子癇発作を認めた妊婦で画像上PRESと診断され、RCVSと同様の可逆性脳血管攣縮を認められた症例を経験したので報告する。

症 例

症例は35歳の4経妊2経産、既往歴に特記事項はなかった。自然妊娠成立し、当院で妊婦健診を受けていた。妊娠40週までの血圧は86～118/45～67 mmHgと正常範囲内で、尿蛋白は妊娠36週から持続的に尿定性検査で±であった。妊娠40週時に2日前から続く下痢、心窩部痛 (Visual Analogue Scale 10) を認めたため受診した。

入院時所見は身長162 cm、体重63.2 kg (非妊娠時 49.9 kg)、血圧 105/80 mmHg、内診所見は子宮口開大3 cm、展退50%、児頭下降度-3で未破水であった。血液検査所見は、WBC 7120 / μ l, Plt 135000 /mm³, T-bil 0.41 mg/dl, LDH 283 IU/l, AST 27 IU/l, ALT 14 IU/l, PT-INR 0.97, AT活性 72.7%であり、とくに異常を認めなかった (図1, 表1)。尿蛋白は2+であった。ノロウイルス抗原は陰性、腹部超音波検査において明らかな異常所見は認めなかった。

分娩経過は受診時の胎児心拍数陣痛図では、胎児機能不全を疑う所見は認めなかった。しかし、心窩部痛出現より2時間30分後に雷鳴様頭痛を認め (血圧は101/83 mmHg)、3時間30分後には全身強直性の40秒間持続する痙攣発作を認めた。血圧は141～166/81～118 mmHgと上昇を認めた。子癇と診断し、直ちにジアゼパム、硫酸マグネシウムをそれぞれ静脈内投与した。血液検査所見は、WBC 11540 / μ l, Plt 85000/mm³, T-bil 0.89 mg/dl, LDH 1788 IU/l, AST 699 IU/l, ALT 521 IU/l, PT-INR 1.12, AT活性 59.9%であり、血小板減少、肝機能上昇、LDH上昇を認めHELLP症候群と診断した (図1, 表1)。尿蛋白は2+であった。乾燥濃縮人アンチトロンビンIIIを3000単位投与した後、脳血管障害の可能性を考慮し、頭部CT検査を施行したところ、左シルビウス裂、右前頭葉高位円蓋部、半球間裂の脳溝に高吸収を認め、くも膜下出血と診断した (図2)。脳神経外科と検討のう

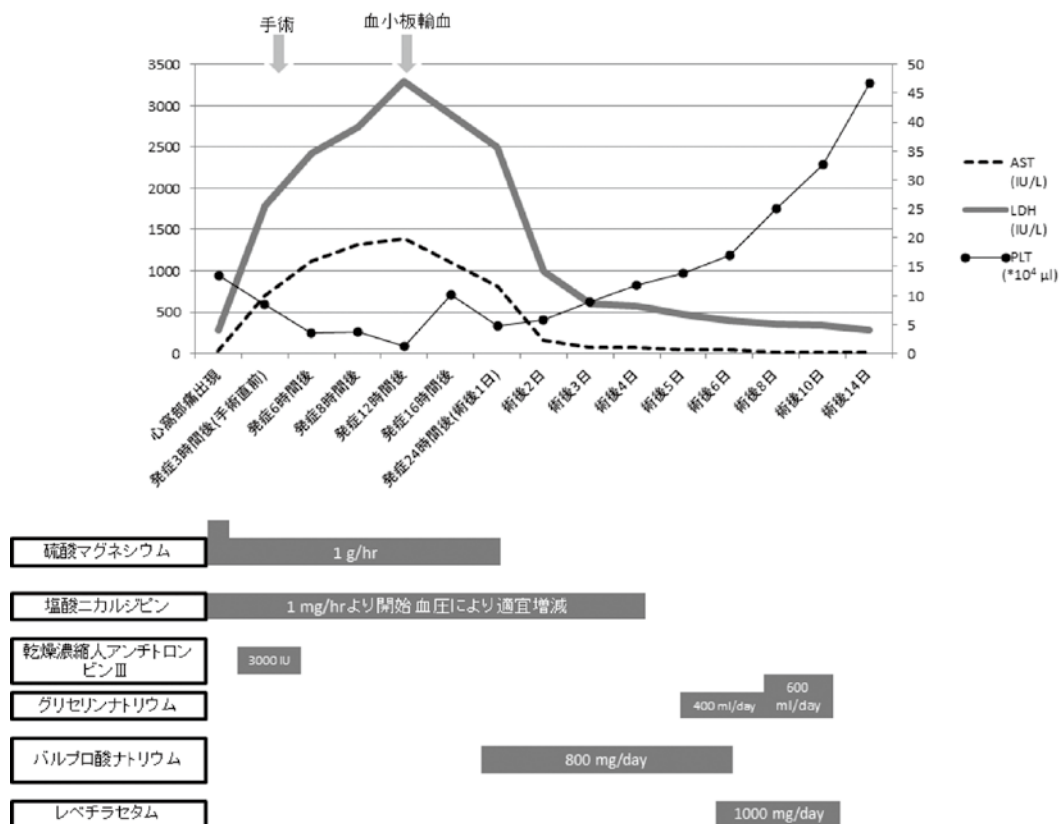


図1 血液検査の推移, および投与した薬剤とその期間

表1 血液検査所見 (下線: 異常値)

検査項目(単位)	入院時検査所見 (手術3時間前)	術前検査所見 (手術直前)	発症12時間後 (術後9時間後)	術後20日
AST (IU/l)	27	<u>699</u>	<u>1385</u>	16
ALT (IU/l)	14	<u>521</u>	<u>558</u>	10
LDH (IU/l)	283	<u>1788</u>	<u>3285</u>	201
BUN (mg/dl)	11.7	12.2	13.7	13.3
Cre (mg/dl)	0.85	0.82	0.83	0.74
t-bil (mg/dl)	0.41	0.89	<u>6.29</u>	0.47
CRP (mg/dl)	0.4	0.4	1.6	0.0
WBC (/μl)	7120	<u>11540</u>	6230	3890
RBC (10 ⁹ /μl)	3.74	3.84	3.36	3.17
Hb (g/dl)	12.4	12	10.5	10.0
Plt (10 ⁴ /μl)	13.5	<u>8.5</u>	<u>1.4</u>	18.8
PT-INR	0.97	1.24	1.38	
APTT (秒)	29.8	31.2	40.6	
AT活性 (%)	72.7	<u>59.9</u>		

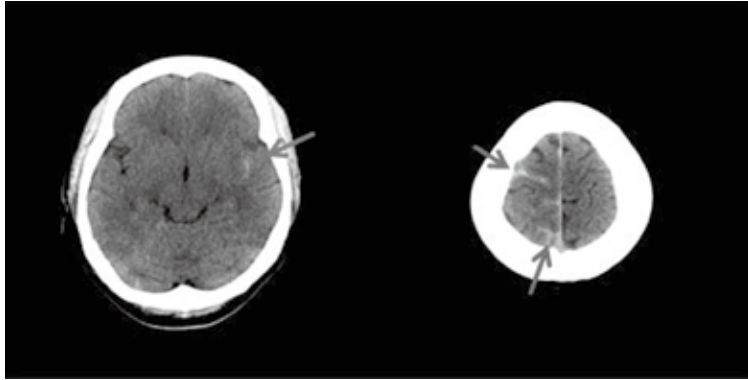


図2 術直前に行った頭部単純CT 検査
左シルビウス裂, 右前頭葉高位円蓋部, 半球間裂に高吸収域を認め, くも
膜下出血の診断

え, 典型的な動脈瘤性くも膜下出血を疑う所見ではないため, 母体保護を優先して, 心窩部痛出現より4時間30分後に全身麻酔下に緊急帝王切開術を行った。出血量は羊水込みで510gであった。術中の血圧は101/156~54/111 mmHgであった。児は男児で出生体重は3010g, アプガースコア 1分値 8点 (色-1, 呼吸-1) /5分値 7点 (色-1, 呼吸-1, 筋緊張-1) /10分値 10点であり, 臍帯動脈血ガス分析ではpH 7.191, $p\text{CO}_2$ 57.4 mmHg, $p\text{O}_2$ 142.0 mmHg, ABE -8.1 mmol/lと代謝性アシドーシスを認めた。

術後経過だが症状として, 頭痛 (Visual Analogue Scale 10) と記憶障害を認めた。術直後に施行した頭部MRI検査のFLAIRで左側尾状核, 両側の被殻, 両側後頭葉中心に皮質, 皮質下に高信号域を認め, 画像上PRESと診断した。拡散強調画像では明らかな異常はなかった。MRA検査では脳動脈瘤を認めず, 主幹動脈の狭窄は認めなかった (図3)。術後1日目まで硫酸マグネシウムの持続点滴を行った。収縮期血圧160~170 mmHgの高血圧が持続したため, 術直後から術後5日目まで塩酸ニカルジピンの持続点滴を行い, 収縮期血圧を120 mmHg前後に維持した。心窩部痛出現より13時間後の血液検査にて, T-bil 6.29 mg/dlと上昇, Plt 14000 / mm^3 と低下を認めたため血小板輸血 20単位を行った (図1, 表1)。術後1日目の頭部

CT検査では, 左シルビウス裂や右高位円蓋部のくも膜下出血は増加を認めなかったものの, 左基底核の浮腫の増強を認めた。同日よりバルプロ酸ナトリウム 800 mg/日の内服を開始した。術後3日に頭部MRI検査を施行したところ, FLAIRでは左右被殻の浮腫に悪化は認めず, 後頭葉皮質下の高輝度は消褪していたが, 拡散強調画像にて両側被殻に高輝度点状斑が出現した。MRA検査にて, 両側前大脳動脈および中大脳動脈近位に血管攣縮を認めたため, RCVSが疑われた (図3)。術後6日目に左視野欠損を訴え, 頭痛増悪を伴った。術後7日目に再度頭部MRI検査を施行したが, FLAIRで左右被殻の高輝度領域は減少しており, 拡散強調画像の高輝度もほぼ消失していた。MRA検査においても両側前大脳動脈および中大脳動脈の狭窄は改善を認めた (図3)。同日より塩酸ニカルジピンは中止し, 意識内容の変動がみられることから非痙攣性てんかんを疑い, 術後8日目からはバルプロ酸ナトリウムに変えて, レベチラセタム 1000 mg/日の内服を開始した。しかし, その後も頭痛の増悪を訴えたため, グリセリンナトリウムを術後7~10日目に400 ml/日, 術後11~14日目に600 ml/日, 術後14~15日目に400 ml/日を点滴投与したところ, 症状は改善した。術後20日目の血液検査所見はWBC 6660 / μl , Plt 468000/ mm^3 , T-bil 0.47 mg/dl, LDH 201

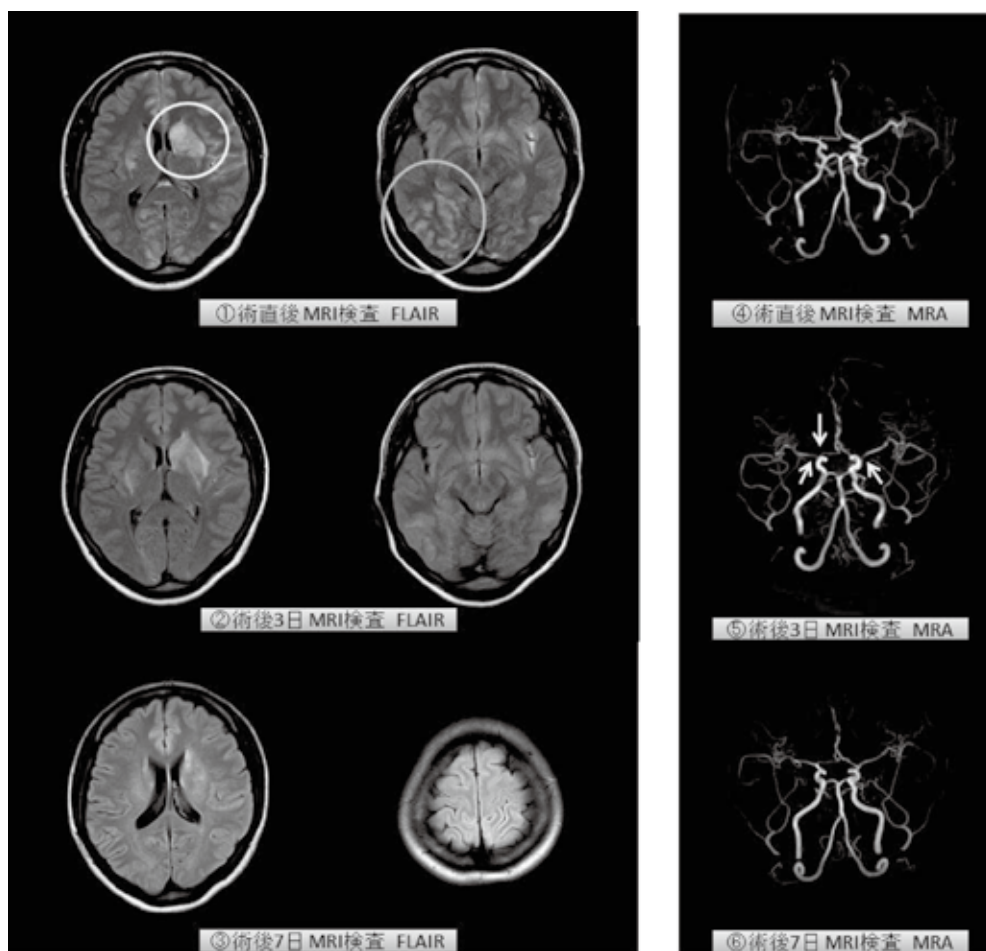


図3 頭部MRI 検査

- ①術直後 MRI 検査 FLAIR：左側尾状核と被殻，両側後頭葉中心に皮質，皮質下に高信号域。
- ②術後7日 MRI 検査 FLAIR：左右被殻の高輝度領域は減少。
- ③術直後 MRI 検査 MRA：脳動脈瘤を認めず，主幹動脈の狭窄は認めない。
- ⑤術後3日 MRI 検査 MRA：両側前大脳動脈，中大脳動脈近位に血管攣縮を認め，RCVS が疑われた。

IU/l, AST 16 IU/l, ALT 15 IU/lと改善を認めた(図1, 表1)。尿蛋白は陰性であった。術後23日目に軽度の頭痛，記憶障害は残るものの全身状態が落ち着いたため退院となった。

退院後も近時記憶障害を認めており高次脳機能訓練を行っている。

考 察

脳血管障害による妊産婦死亡は，産科出血に次いで2番目に多い原因であり，迅速な診断・管理が重要となる¹⁰⁾。吉松らの2006年の報告では，妊娠関連脳血管障害は184症例あり，母体

死亡は10例(脳出血 7例，子癇・高血圧性脳症 2例，脳静脈洞血栓症 1例)であった¹¹⁾。本症例は，痙攣発作直後のCT検査にて，くも膜下出血を認めた。動脈瘤性くも膜下出血であれば母体の死亡率は13～35%であり，脳神経外科医と連携して的確なタイミングで治療を行う必要がある¹²⁾。本症例ではCT検査で典型的な動脈瘤性くも膜下出血を疑う所見でなかった点，血液検査でHELLP症候群の診断であった点，胎児の状態の評価が困難であった点から，MRI検査を施行せず緊急帝王切開術の方針とした。

PRESは1996年Hincheyらが、15例の臨床所見と画像所見を基に提唱した臨床概念である¹⁾。特徴的な症状として挙げられるのは、①さまざまなレベルの意識障害、②多くの場合繰り返す痙攣発作、③視空間無視、半盲、また幻視を含む視覚異常、④頭痛、嘔気、嘔吐、⑤比較的少ないが神経巣症状、を認める。また多くの場合、急性な血圧上昇を伴うことが多い²⁾。画像所見は、両側性に頭頂葉から後頭葉にみられる白質浮腫が特徴的とされてきたが、必ずしも典型例とはいえない²⁾。Bartynskiらは136例の画像を分析して、①holohemispheric watershed pattern (23%)：浮腫は前頭、頭頂、後頭葉に広がり、側頭葉は少ない、②superior frontal sulcus pattern (27%)：前頭葉中心に上前頭回付近に散在する、③dominant parietal-occipital pattern (27%)：従来はPRESの典型的画像とされ、頭頂葉および後頭葉白質の後部に浮腫が分布する¹³⁾、④partial or asymmetric expression of primary patterns (28%)：左右非対称な分布を示す、の4型に分類できることを示した。古典的パターンである③は27%にみられるのみであった²⁾。

またMRI拡散強調画像の高輝度としてとらえられる脳虚血の合併は10～23%と報告され^{2,14)}、この場合RCVSを除外する必要がある。脳実質内出血、クモ膜下出血は比較的少なく5～17%とされる^{15,16)}。

一方、RCVSは1960年代からさまざまなかたちで記載されてきたが、はじめは産褥期にみられる例、片頭痛、未破裂脳動脈瘤、麦角製剤など血管作動物質の使用に伴う例が報告されてきた^{3,6)}。1988年には「Call-Fleming症候群」という名称が提唱され、2007年、CalabreseらはRCVSとしての診断基準を提案した^{3,6)}。International Headache Societyが改変した要件は、以下のとおりである。①急性の激しい頭痛を呈し、②経過は一相性である。③動脈瘤性クモ膜下出血が否定できる。④髄液所見はほぼ正常である。⑤多巣性、分節状の血管攣縮を認める。⑥12週以内に異常血管像は消失する。

RCVSの臨床症状は雷鳴頭痛以外に、全身痙攣、脳症、神経巣症状、意識変容、一過性脳虚血発作、脳内出血、脳浮腫、PRESなどを認める。Ducrosによれば、RCVSでは神経脱落巣症状は8～43%に、痙攣は1～17%、脳表皮質のクモ膜下出血は30～34%、脳梗塞は6～39%、PRESを9～38%の症例にみられたとする³⁾。痙攣は初期にみられるが、遷延することはほとんどない³⁾。RCVSの際に認められる急性期の高血圧は頭痛によるものか、血管収縮、その他の要因によるのかは不明である³⁾。

本症例がPRESだけではなくRCVSも合併している根拠として、PRESにおいては脳出血を合併することは一般的ではなく(5～17%)、むしろ脳内出血やクモ膜下出血を合併した場合、脳動脈瘤やRCVSを除外する必要がある¹³⁾。今回、クモ膜下出血の分布は脳動脈瘤性クモ膜下出血と一致せず、MRA検査で脳動脈瘤の存在を否定して、病歴(子癇発作に始まり、繰り返す痙攣、視覚異常)と術前CT検査でRCVSを疑った。また術直後のMRI検査で脳浮腫所見を確認し、臨床放射線学的な見地からPRESと診断した。International Headache Societyの診断基準には髄液所見があるが、画像上クモ膜下出血を合併している場合、髄液検査に異常所見が認められたとしても脳動脈瘤の存在を否定している場合には、RCVSを否定する要件には当てはまらない⁷⁾。

子癇患者におけるPRESの合併頻度は、92.3～97.9%と報告されている^{17,18)}。妊娠高血圧腎症とRCVSの合併は、数例報告されている^{3,5)}。PRESとRCVSの臨床的特徴、画像所見は多くの重なりを示し、共通の病態生理基盤をもつ可能性が指摘されている。共通して想定される病態生理として、高血圧性脳症、脳血管攣縮、血管内細胞障害が挙げられる。子癇発作の発症機序として「高血圧性脳症様の痙攣発作」と「脳血管攣縮による脳虚血性痙攣発作」が挙げられ、PRESは高血圧に伴う血管の自動調節能が破綻により血管原性浮腫の惹起、またサイトカインや薬剤の暴露による血管内皮機能の障害

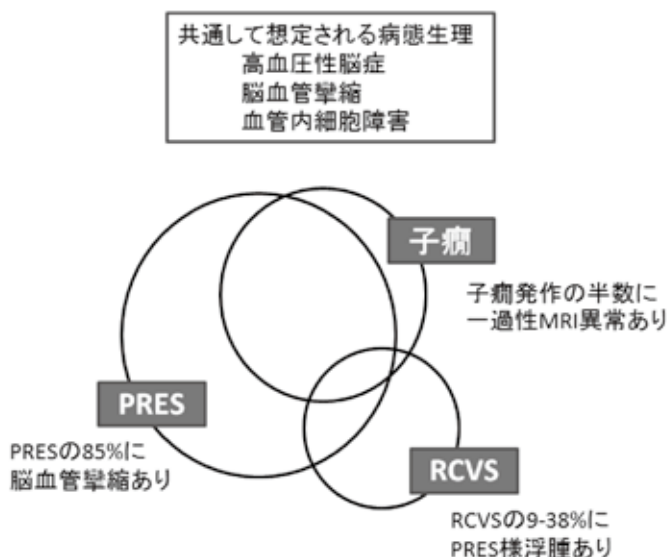


図4 子癇, PRES, RCVS の類似性

や血液脳関門の透過性亢進が機序として挙げられている。さらに、RCVSは交感神経系過剰活動、血管内皮細胞障害、酸化ストレスなどが想定されている。臨床的にもPRESとRCVSの関係については、PRESでみられる可逆性脳浮腫が、RCVS患者の9～38%にみられ、またRCVSでみられる脳血管攣縮が、PRES患者の85%以上にみられると報告されている⁷⁻⁹⁾。本症例においてもPRESとRCVSの画像所見を同時に認めており、共通の病態生理基盤をもつ可能性が疑われている(図4)。

RCVSの治療は、ランダム化比較試験は行われていないものの、誘因の除去、安静、血管作動薬の中止、血圧管理、4～12週間のCa拮抗剤や硫酸マグネシウムが有効と考えられている^{3,19)}。本症例では安静、血圧管理、Ca拮抗剤、硫酸マグネシウムで良好な経過を得られた。RCVSは基本的に予後が良好な疾患である報告がある一方で³⁾、産褥期にRCVSを合併した18症例をまとめた文献では、4例(22%)が死亡し、5例(28%)が機能障害を認めたという報告もあり慎重な対応が求められる⁴⁾。

結 語

今回われわれは妊娠高血圧症候群、HELLP

症候群に伴う子癇発作を認めた妊婦に、画像上PRESと診断し、RCVSと同様の可逆性脳血管攣縮を認めた症例を経験した。PRESとRCVSの臨床的特徴、画像所見は多くの重なりを示し、また治療方針についても一定の見解はない。今後、さらなる症例の集積・検討が必要である。

参考文献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, 334 : 494-500, 1996.
- 2) Bartynski WS, Boardman JF : Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28 : 1320-1327, 2007.
- 3) Ducros A : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*, 11 : 906-917, 2012.
- 4) Fugate JE, Wijedicks EF, Parisi JE, et al. : Fulminant postpartum cerebral vasoconstriction syndrome. *Arch Neurol*, 69 : 111-117, 2012.
- 5) Tanaka K, Matsushima M, Matsuzawa Y, et al. : Antepartum reversible cerebral vasoconstriction syndrome with pre-eclampsia and reversible posterior leukoencephalopathy. *J Obstet Gynaecol Res*, 41 : 1843-1847, 2015.
- 6) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. : Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*, 146 : 34-44, 2007.

- 7) Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al. : Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *AJNR Am J Neuroradiol*, 36 : 1392-1399, 2015.
- 8) Dardis C, Craciun R, Schell R : Posterior reversible encephalopathy syndrome in the setting of COPD: Proposed pathogenesis. *Med Hypotheses*, 80 : 197-200, 2013.
- 9) Lee WJ, Yeon JY, Jo KI, et al. : Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Presenting with Deep Intracerebral Hemorrhage in Young Women. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 17 : 239-245, 2015.
- 10) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M, et al. : Causes of maternal mortality in Japan. *JAMA*, 283 : 2661-2667, 2000.
- 11) 吉松 淳, 池田智明 : 母体死亡の更なる減少を目指して : 脳出血への対応. 母子保健情報, 61 : 69-73, 2010.
- 12) Kataoka H, Miyoshi T, Neki R, et al. : Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms during pregnancy and the puerperium. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 53 : 549-554, 2013.
- 13) Legriel S, Schraub O, Azoulay E, et al. : Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome. *PLoS One*, 7 : e44534, 2012.
- 14) Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG : Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23 : 1038-1048, 2002.
- 15) Lee VH, Wijedicks EF, Manno EM, et al. : Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol*, 65 : 205-210, 2008.
- 16) McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*, 189 : 904-912, 2007.
- 17) Mayama M, Uno K, Tano S, et al. : Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and pre-eclamptic patients with neurological symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 215 : 239 e1-5, 2016.
- 18) Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 208 : 468 e1-6, 2013.
- 19) Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. : Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol*, 68 : 1005-1012, 2011.

【症例報告】

腹腔内に迷入した子宮内避妊具を腹腔鏡下に摘出した1例

鈴木 尚子, 今井 更衣子, 川原 村加奈子, 佐藤 浩
矢野 紘子, 田口 奈緒, 廣瀬 雅哉

兵庫県立尼崎総合医療センター産婦人科

(受付日 2016/7/1)

概要 子宮内避妊具 (IUD) は、可逆的で有効な避妊法として普及している。わが国においては近年、レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) の使用が、月経困難症および月経過多に対し保険適応となったことに伴い、今後使用頻度が増加していくことも考えられる。一方で、子宮外への迷入、他臓器損傷等の重大な合併症も起こりうるため、慎重な取り扱いが必要である。今回、われわれはIUDが子宮を穿孔し腹腔内に迷入したため、これを腹腔鏡下に摘出した1例を経験した。症例は41歳の3回経産婦で、第3子出産後3カ月の時点で前医にて銅付加IUDを挿入された。2年後に定期検診目的で受診時に、超音波検査で子宮内にIUDを認めず、腹部単純X線検査にて左腸骨窩付近にIUDがみられたことから腹腔内への迷入を疑われ、当科へ紹介受診となった。当科での超音波検査、腹部単純X線検査、腹部CT検査の結果からIUDの腹腔内への迷入と診断した。注腸X線造影検査、大腸内視鏡検査で腸管穿孔の可能性は低いことを確認し、腹腔鏡下手術でIUDを摘出した。IUD挿入の合併症を防ぐには、症例ごとの適切なリスク評価、挿入時期の考慮、挿入後の定期検診の確実な実施と、子宮外への迷入時の正確な診断などを心がける必要がある。〔産婦の進歩69 (3) : 277-281, 2017 (平成29年8月)〕

キーワード : 子宮内避妊具 (IUD), 子宮穿孔, 腹腔内迷入, 腹腔鏡

[CASE REPORT]

A case of laparoscopic removal of intrauterine contraceptive device
perforated to the intraabdominal cavity

Takako SUZUKI, Saeko IMAI, Kanako KAWAHARAMURA, Hiroshi SATO
Hiroko YANO, Nao TAGUCHI and Masaya HIROSE

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

(Received 2016/7/1)

Synopsis The intrauterine contraceptive device (IUD) is the effective methods of reversible contraception. Recently, a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) for hypermenorrhea and dysmenorrhea has been included under insurance coverage. As users of IUDs increase, further attention should be paid to complication such as expulsion, missing strings, uterine perforation, and pelvic infection. The patient was a 41 years old woman, gravida 3 para 3, who received a copper coated IUD three months after vaginal delivery two years earlier. She presented for annual gynecological check-up, and the IUD could not be detected in uterine cavity on ultrasonography. The patient was referred to our hospital to confirm the missing IUD. Plain radiography revealed that the IUD had entered the peritoneal cavity. After the localization of the displaced IUD near the sigmoid colon by using computed tomography, we performed the endoscopic inspection of colon to ensure that the colon had no injury. The IUD was successfully removed with laparoscopic surgery regardless of firm adhesion to omentum. To prevent complications of IUD insertion, it is important to evaluate the risks of each patient, to consider the best timing of insertion, to check the patients regularly after insertion, and to make the correct diagnosis of missing IUD. [Adv Obstet Gynecol, 69 (3) : 277-281, 2017 (H29.8)]

Key words : intrauterine device, uterine perforation, peritoneal migration, laparoscopy

緒 言

子宮内避妊具（IUD）は、可逆的で有効な避妊法としてわが国において一定の頻度で使われている。タイプとしては従来型、銅付加型、黄体ホルモン含有型の3種類があり、避妊効果の指標であるパール指数では経口避妊薬に次いで有効である。レボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）は最近、過多月経、月経困難症に対し保険診療が適用されることとなり、今後さらに普及していくことが予想される。一方、挿入後の脱落、不正出血のほかに、子宮内感染症や子宮穿孔および子宮外への迷入等の深刻な合併症も報告されており¹⁾、日常診療において留意が必要である。

今回、われわれはIUDが子宮を穿孔し腹腔内に迷入したため、これを腹腔鏡下に摘出した1例を経験したので報告する。

症 例

患者は41歳、3回経妊3回経産で、分娩はいずれも経陰分娩である。38歳時に子宮頸部高度異形成（CIN3）にて子宮頸部円錐切除術の既往がある。39歳時の第3子分娩後、前医にて避妊目的で分娩3カ月後に銅付加IUD（マルチロードCU250[®]）を挿入された。とくに症状はなく診察を受けないまま2年間が経過したのち、挿入後初めて検診目的で前医を受診した。診察時、腔内ならびに子宮内にIUDを認めず、腹部単純

X線検査で子宮とは離れてIUDが存在することが確認された。

また、2年前の挿入直後の経陰超音波検査所見を見なおしたところ、IUDの先端が子宮内腔から子宮底に向かって筋層を貫通しているようにも見え（図1）、IUDの腹腔内迷入が疑われ、当院に紹介受診となった。

当院受診時、内診、経陰超音波検査で子宮内にIUDを認めず、腹部単純X線検査にて、左骨盤腔内に存在するIUDを認めた（図2）。腹部CT検査では左下腹部、S状結腸付近に位置するIUDが確認された（図3）。大腸内視鏡検査ではIUDのS状結腸への穿孔は認めなかったが、注腸X線造影検査では、体位変換や腹部圧迫によっても、S状結腸とIUDの位置関係が大きく変わらず、IUDとS状結腸壁との癒着が疑われた。診察時点ではIUDが腹腔内に存在していることに起因する問題は発生していなかったが、将来、腸管への穿孔などの合併症の可能性があること、一方でIUD摘出術による合併症も起こりうることを患者に説明したうえで、摘出術を行うこととなった。画像診断上、腸管壁に癒着あるいは侵入している可能性も否定できなかったため、外科にバックアップを依頼し、場合により開腹のうえ、腸管切除を行えるよう準備を行った。まず始めに、腹腔鏡下で腹腔内の観察を行うことにより、迷入IUDの正確な位置、周囲の

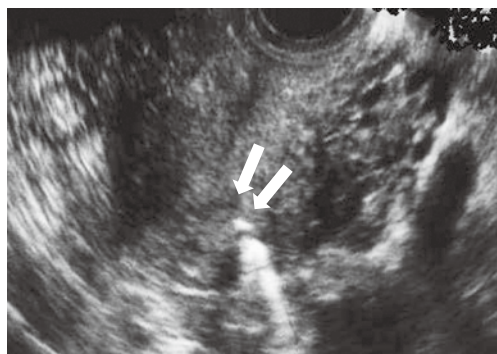


図1 経陰超音波所見
IUDが子宮底部で筋層を貫通しているように見える（矢印）。

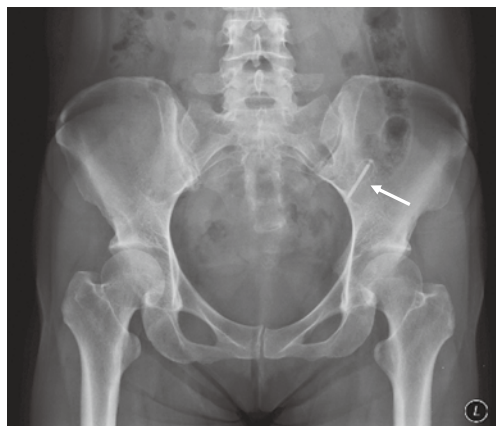


図2 腹部単純X線所見
骨盤腔を脱し、左側腹部に迷入したIUDを認める（矢印）。

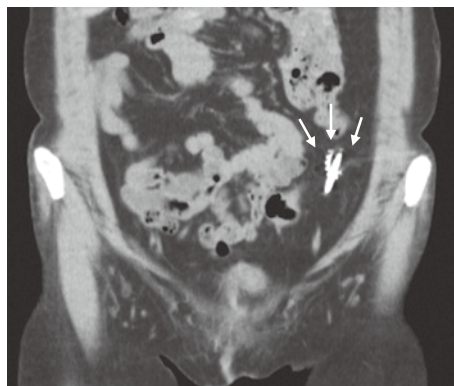


図3 腹部CT所見
IUDが左下腹部，S状結腸周囲に認められる(矢印)。

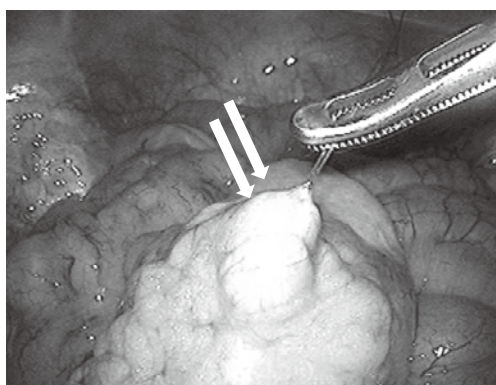


図4 腹腔鏡所見
腹腔鏡にて本体が大網中に埋没したIUDのストリングを確認(矢印)。

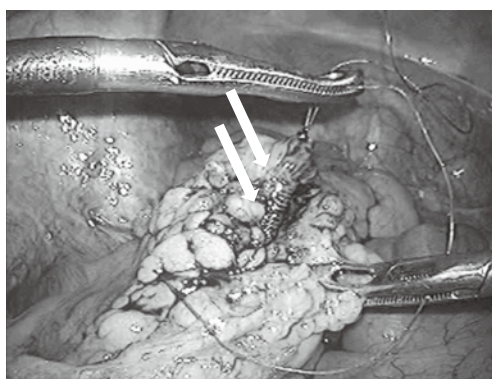


図5 腹腔鏡所見
IUD周囲の癒着をはがしながら大網より摘出した(矢印)。

臓器との関係性を評価し，安全に遂行できそうであればそのまま腹腔鏡下に摘出を進め，もし腸管との癒着などで腹腔鏡下手術が困難なことが明らかとなればその時点で開腹術に変更する方針とした．腹腔鏡下手術の途中で開腹術に切り替える可能性，腸管切除術が必要となる可能性，IUDが完全に回収できない場合がある可能性について，術前に患者に十分説明し理解承諾を得た．全身麻酔下で腹腔鏡下手術を開始した．ポート位置はダイヤモンド法とし腹腔内を観察したところ，大網からIUDのストリングが突出しているのが容易に同定され(図4)，IUDと腸管とは十分に離れていることが確認できた．IUDは大網に埋もれていたため，これを鉗子で把持

して牽引し，周囲に巻きついた大網との強固な癒着をバイポーラで焼灼後，鉗子にて剥離した(図5)．操作途中にIUDを破損し，中央付近で2個に割れたが，幸い遺残なくポートより体外へ回収することができた．摘出後，2個の断片を体外で合わせて欠損がないことを確認した(図6)．子宮漿膜表面には周囲組織，臓器との癒着等の所見はなく，IUDの穿孔部位は確認できなかった．手術終了直後には腹部単純X線検査を行い，腹腔内に異物の残存がないことを再度確認した．術後の経過は順調で4日目に退院となった．なお，本症例は患者の同意を得て報告するものである．

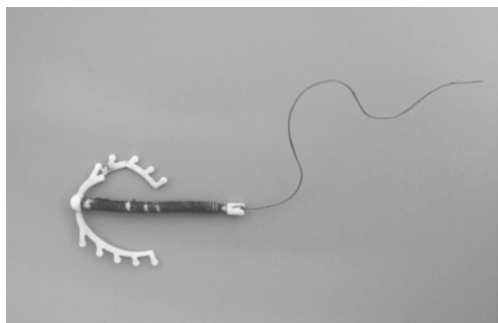


図6 摘出されたIUD

考 察

IUDは経済性ならびに有効性の観点から広く普及し、全世界で1億5000万人以上が使用しており、子宮穿孔の頻度は1000件の挿入に対し0.2～3.6件とされている²⁾。IUDによる子宮穿孔については、そのリスク要因として挿入のタイミング、子宮の形状、IUDの種類等が報告されている。37例の外科的摘出を必要とした穿孔症例の報告では、そのうち57%が分娩後12週間以内にIUDを挿入されており、37例の挿入時期の平均は分娩後6.6週間であった²⁾。68例の外科的抜去を要した穿孔症例を解析した報告では、そのうちの55%が産後半年以内の挿入であり、挿入時に32%が授乳中であった。出産から半年以内のIUD挿入、授乳、無月経は穿孔のリスクを上げる要因とされた¹⁾。本症例では出産3カ月後にIUDが挿入されており、一般的に産後3カ月をIUD挿入時期の目安として指導を行う場合が多いが、可能であれば、産後半年以降の挿入を勧め、その間には他の避妊法で代用するように指導するのがより好ましいと思われる。

さらに、子宮穿孔のリスクを上昇させる子宮側の要因として、頸部と体部のなす角度が120度以下の屈曲のきつい症例、前傾後屈、後傾前屈等が挙げられている³⁾。挿入時の手技に関連するものとしては、IUDの形状が先行部分がより小さく、頸管の通過が困難な場合、またIUDのサイズと子宮内腔のサイズの相対的バランスが悪い場合には、穿孔のリスクが上昇するとの報告がある³⁾。本症例では子宮後屈がみられ、円錐切除術の既往による子宮頸管の狭窄、変形

等もあり、挿入が困難であった可能性がある。

IUDの穿孔、腹腔内迷入時の症状として、腹痛、不正性器出血、骨盤内感染症、妊娠などが挙げられているが、約半数は無症状であった⁴⁾。消化管穿孔時の症状としては、腸閉塞、腹膜炎、膿瘍形成、消化管出血などが報告されているが、穿孔していてもIUD自体や周囲組織の癒着により穴が塞がれていることで無症状のものも多く、穿孔症例の48.1%を占める⁵⁾。またIUD穿孔の診断がついた時期としては、挿入から1週間以内が14%、2カ月以内が24%、1年未満が16%、1年以上が46%となっている²⁾。当症例では患者の自覚症状もなく、診断は挿入から2年後となった。

穿孔時の周囲組織との癒着は、銅付加型の方が他のタイプのIUDより強いとされている。逆にLNG-IUSは銅付加型のような癒着をあまりつくらないために、大網などに固定されにくく、子宮穿孔後、離れた位置まで迷入して見つかりにくい場合もある^{2,4)}。LNG-IUSは、他のタイプのIUDに比べ、子宮穿孔し腹腔内に迷入した場合の他臓器への穿孔による重大な合併症のリスクは比較的低い²⁾ものの、硫酸バリウムを使用しているために超音波検査で位置を把握しにくいという報告がある^{2,6)}。IUDの子宮外迷入の診断の際には使用IUDの種類、特徴を意識しつつ検索を進めることも重要である。

腹腔内へ迷入したIUDの部位は大網 (26.7～65%)、ダグラス窩 (21.5%)、結腸内 (10.4%)、子宮筋層 (7.4%) 等で、腸穿孔など周囲臓器への重大な合併症は迷入したIUDの15%程度であった^{3,4)}。当症例は銅付加型のIUDであり、腹腔鏡での観察の際には大網に癒着しており、部位の同定は容易であった。

腸管壁内へ迷入したIUDの除去のために腸管の切除、人工肛門の造設が必要になった例⁷⁾、高齢患者では子宮穿孔したIUDを抜去後に膀胱膿瘍が発症した例もあり、無症状であれば待機的に経過観察した方がQOLを保てる場合もあり、必ずしも摘出を勧めないという意見もあるが⁸⁾、挿入から期間を経るほど、迷入IUDの周囲組織との癒着は高度になる傾向がみられ²⁾、

診断がつけば早期の除去が勧められる。本症例では、治療のメリット、デメリットを患者に説明したうえで、摘出術を行う方針となった。

術式としては、腹腔鏡下摘出術が侵襲も少なく、腹腔内で広い視野が得られるために適しているといわれている^{2,4)}。本症例では、術前のCT検査でIUDがS状結腸壁に近接しており、かつ腸管粘膜面への穿孔は否定されていたものの注腸X線造影検査で腸管壁への癒着の可能性は否定できない状況であった。このような症例に対しては、腹腔鏡下手術のリスクを十分認識したうえで、適応を慎重に判断すべきである。腹腔鏡下手術が完遂できない場合のための準備、患者への十分な説明を行っておくことも重要である。また本症例でIUDは中央付近で2個に割れたため、幸い遺残なく回収することができたが、複数個の破片となった場合には全て回収することが困難になった可能性もあり、手術手技としてはIUDと癒着した大網を含めて摘出する方法を選択すべきであったかもしれない。迷入IUDの状況に応じた適切な手技の選択が必要と思われた。

結 語

産後3カ月で挿入されたIUDが挿入2年後に腹腔内迷入と診断され、腹腔鏡下に摘出された1例を経験した。IUD挿入の合併症を防ぐには、症例ごとの適切なリスク評価、挿入時期の考慮、

挿入後の定期検診の確実な実施と、子宮外への迷入時の正確な診断などを心がける必要がある。

参考文献

- 1) Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, et al. : Intra-uterine contraception: incidence and factors associated with uterine perforation: a population based study. *Hum Reprod*, 27 : 2658-2663, 2012.
- 2) Kho KA, Chamsy DJ : Perforated intraperitoneal intrauterine contraceptive devices: Diagnosis, management, and clinical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*, 21 : 596-601, 2014.
- 3) Goldstuck ND, Wildemeersch D : Role of uterine forces intrauterine device embedment, perforation, and expulsion. *Int J Womens Health*, 7 : 735-744, 2014.
- 4) Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, et al. : Uterine perforation caused by intrauterine devices: clinical course treatment. *Hum Reprod*, 28 : 1546-1551, 2013.
- 5) Derrick BJ, Jafri FN, Saul T, et al. : Perforated uterus with displacement of intrauterine device. *J Emerg Med*, 44 : 1144-1145, 2013.
- 6) Peri N, Graham D, Levine D : Imaging of intrauterine contraceptive device. *J Ultrasound Med*, 26 : 1389-1401, 2007.
- 7) 谷口文章, 藪田真紀, 山口昌美, 他 : 子宮穿孔し腹腔内に迷入したと思われるLNG-IUSを腹腔鏡下に摘出した1例. *日エンドメトリオーシス会誌*, 35 : 187-191, 2014.
- 8) Ribeiro SC, Vanni DG, Tormena RA, et al. : Transmigration of an intrauterine device to the colon wall. *Int J Gynaecol Obstet*, 10 : 1016, 2009.

【症例報告】

筋強直性ジストロフィー合併妊娠および
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー合併妊娠の2症例

脇本 裕¹⁾, 澤井 英明^{1, 2)}, 亀井 秀剛¹⁾, 森本 篤¹⁾
 浮田 祐司¹⁾, 脇本 剛¹⁾, 田中 宏幸¹⁾, 柴原 浩章¹⁾

1) 兵庫医科大学産科婦人科学講座

2) 同病院臨床遺伝部

(受付日 2016/12/19)

概要 筋ジストロフィーは筋線維の変性・壊死を主病変とし、進行性の筋力低下をもたらす遺伝性疾患である。われわれは異なる病型である筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy; DM) および顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy; FSHD) の2症例の周産期管理を経験した。DM合併妊娠の症例は羊水過多で経過し、胎児機能不全を認めたため妊娠34週2日に帝王切開で児を娩出した。出生後、新生児は呼吸循環動態の増悪をきたし、日齢123日で死亡した。一方、FSHD合併妊娠の症例は子宮内胎児発育不全、羊水過少で経過した。妊娠39週1日、経膈分娩を試みたが分娩進行停止したため帝王切開で娩出した。新生児のFSHD罹患の有無は不明であるが、良好な状態で退院した。2症例とも切迫早産の治療において、リトドリン塩酸塩に比べ横紋筋融解症の発症リスクが低い塩酸イソクサプリンを投与した。横紋筋融解症の発症や原疾患の増悪を伴わずに妊娠管理することができ、FSHD合併妊娠の患者は生児を得たが、DM合併妊娠の児は乳児死亡した。〔産婦の進歩69 (3): 282-287, 2017 (平成29年8月)〕

キーワード: 筋強直性ジストロフィー, 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー, 羊水過多, 横紋筋融解症, 切迫早産

[CASE REPORT]

Two cases of pregnancy complicated by myotonic dystrophy and facioscapulohumeral muscular dystrophy

Yu WAKIMOTO¹⁾, Hideaki SAWAI^{1, 2)}, Hidetake KAMEI¹⁾, Atsushi MORIMOTO¹⁾
 Yuji UKITA¹⁾, Goh WAKIMOTO¹⁾, Hiroyuki TANAKA¹⁾ and Hiroaki SHIBAHARA¹⁾

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

2) Department of Clinical Genetics, Hyogo College of Medicine

(Received 2016/12/19)

Synopsis Muscular dystrophy is a hereditary disease that causes progressive weakness, mainly by degeneration and necrosis of the muscle fibers. We experienced the perinatal management of two different types of dystrophy; myotonic dystrophy (DM) and facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). The patient with DM presented with polyhydramnios. An emergent Cesarean section was performed at 34 weeks and two days of gestation due to non-reassuring fetal status. The newborn had respiratory and hemodynamic difficulties and died on the 123rd day after birth. The patient with FSHD showed fetal growth restriction and oligohydramnios. Labor onset developed at 39 weeks and one day of gestation, but an emergent Cesarean section was performed due to arrest of labor. Although it has not yet been confirmed whether the newborn carries genes for FSHD, he was discharged from our hospital in a good state. In the perinatal management of these two cases, both needed tocolytic therapy for threatened preterm labor. We chose isoxsuprine hydrochloride for tocolytic therapy to lower the risk of rhabdomyolysis, which is a known side effect of ritodrine hydrochloride. We described the perinatal management of two pregnancies complicated by muscular dystrophy without severe exacerbation of the primary disease. [Adv Obstet Gynecol, 69 (3): 282-287, 2017 (H29.8)]

Key words: myotonic dystrophy, facioscapulohumeral muscular dystrophy, polyhydramnios, rhabdomyolysis, threatened premature delivery

緒 言

筋ジストロフィーは筋線維の変性・壊死を主病変とし、進行性の筋力低下をもたらす遺伝性疾患である¹⁾。病型により臨床症状は異なり²⁾、また同様の病型でも症状の程度は無症状から重症までさまざまである³⁾。筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy; 以下DM) は、患者数は2万人に1人程度で、主症状は筋緊張 (ミオトニア) および進行性筋萎縮による筋力低下で、その他白内障、内分泌異常などをきたす全身性筋疾患である⁴⁾。一方、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy; 以下FSHD) は、患者数は2万人に1人程度で、主症状は顔面・肩甲・上腕近位部の筋萎縮と筋力低下で、徐々に下肢筋へと広がる緩徐進行性筋疾患である¹⁾。今回、われわれはDM合併妊娠およびFSHD合併妊娠の2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1 症例は38歳で既婚、1経妊・1経産の女性である。27歳時に把握ミオトニアが出現、DMを発症した。31歳の前回妊娠時に遺伝子診断を受け、DM1型が確定した。家族歴に発症者はない。前回2絨毛膜2羊膜性双胎妊娠で妊娠27週に経膈分娩、両児とも先天性筋強直性ジストロフィー (congenital myotonic dystrophy; 以下CDM) で新生児死亡している。今回は、他院で不妊治療を受けタイミング指導で妊娠成立した。前医で妊娠初期管理を行い著変なく経過していた。妊娠21週6日に羊水過多傾向および頸管長短縮を認め、切迫流産のため当科紹介受診した。妊娠23週0日に腹部緊満感があり、頸管長短縮傾向のため入院管理のうえ、塩酸イソクスプリンの持続点滴を開始した。妊娠23週6日に遺伝カウンセリングを実施した。①遺伝学的には児の発症率は50%であるが、今回の妊娠経過と臨床症状から児が罹患している可能性が高いこと、②妊婦のDMPK遺伝子の非翻訳領域に存在するCTG反復配列は200～300回であり、同程度であれば症状は軽症であるが、表現促進現象により反復配列回数は児では増加し

ている可能性が高く、2000～3000回となれば重症の可能性があること、③羊水検査による出生前遺伝子診断を受けるかどうかは妊婦の希望次第であること、を説明したところ、妊婦は羊水検査は希望されず、また前回妊娠が罹患児かつ早産であったため、可能な限りの在胎週数の延長を希望した。入院管理を継続し子宮収縮、頸管長短縮に対しては適宜塩酸イソクスプリンの持続点滴の増量で対応した。妊娠中は羊水過多傾向で、原疾患の増悪などは認めず、またCKやCRE値は基準値内で腎機能障害を認めず、児の発育は良好に経過した (図1)。妊娠34週2日に胎児機能不全を認め、腰椎麻酔下に緊急帝王切開を施行した。出血量は460 mlで羊水量は2030 ml、臍帯過捻転であった。術後、子宮収縮良好で、原疾患の症状の増悪は認めず、術後8日目に独歩で退院した。

新生児は1600gのSFD (small for date infant) の男児でApgar score は1分値: 1点、5分値: 5点であり、floppy infantであった。自発呼吸はなく生後3分で気管挿管した。児は筋緊張は低下しており、体動は乏しかった。先天性筋強直性ジストロフィーに特徴的な顔貌であるテント状口唇を認めた。サーファクタント投与後にNICUに入室した。呼吸循環動態が不安定なため、高頻度振動換気法 (high frequency oscillation; HFO) による人工呼吸管理、カテコラミンによる循環管理を実施した。横隔膜挙上症、胸水貯留、繰り返す気胸を認め、治療に難渋したが、呼吸循環動態は改善したため日齢34に母乳による経腸栄養を開始し得た。シネMRIによる横隔膜運動評価において右横隔膜弛緩を認め、日齢70に右横隔膜縫縮術を施行した。日齢76に緊張性気胸をきたし、その後肺高血圧症、肺出血を認めた。日齢124に呼吸不全のため死亡した。本児に関して、遺伝子検査は拒否されたため施行していない。

症例2 症例は26歳で既婚、未経妊の女性である。10歳ごろから運動能力の低下を自覚しており、14歳時に近医でFSHDと診断された。家族歴にFSHDの発症者はない。非妊時は動揺性歩

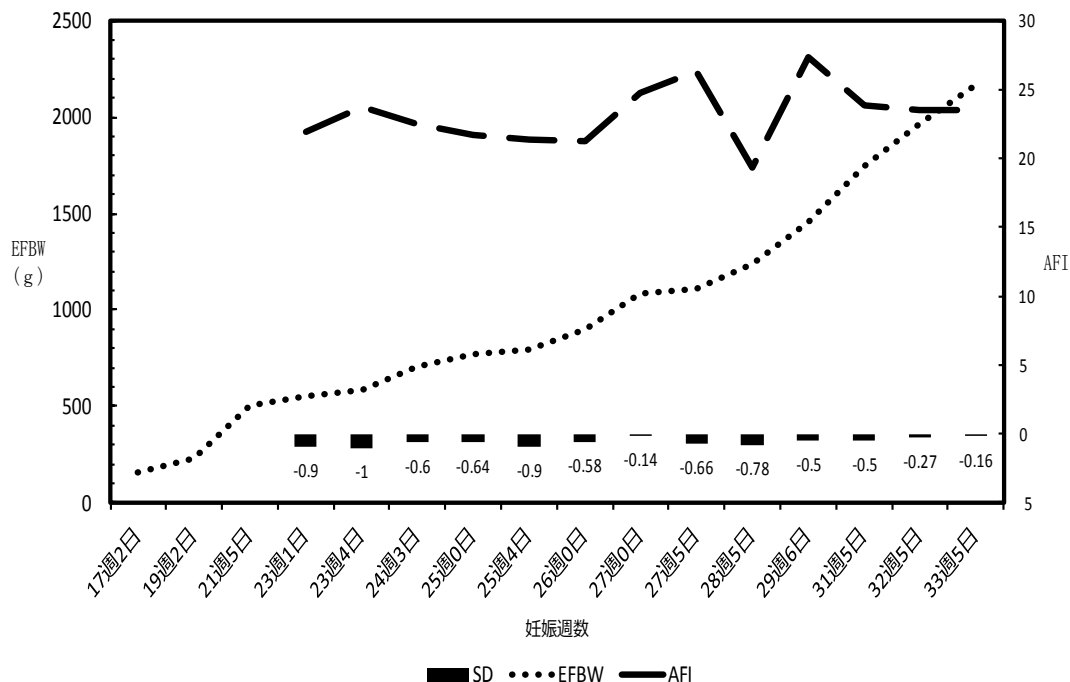


図1 症例1の胎児推定体重（EFBW）とAFIの推移

症例1の胎児推定体重とAFIの推移を示す。羊水過多を認め先天性筋強直性ジストロフィーが疑われた。

行であり、つまづきやすいが、階段昇降は可能であった。自然妊娠し妊娠6週0日に当科受診した。妊娠7週1日に遺伝カウンセリングを実施した。①妊婦は遺伝子診断は受けておらず、臨床診断でFSHDとされていたこと、②児の発症率は50%であること、③もし出生前診断の希望があれば、妊婦の遺伝子検査、倫理委員会の承認、日本国内ではなく海外での遺伝子検査などが必要であること、④妊娠経過とともに症状が増悪し、自立歩行不可能になる可能性があること、を説明し、患者は出生前診断は受けず妊娠継続を希望した。妊娠初期は著変なく経過した。妊娠24週4日に腹部緊満感を自覚したため、塩酸イソクスプリン内服を開始した。妊娠32週2日に胎児発育不全（fetal growth restriction；以下FGR）のため精査管理目的で入院管理した。FGRの原因は明らかではなく、胎児の発育を認めたため、34週3日に退院し外来で経過観察した。妊娠38週0日にAFI5 cmで羊水腔の減少傾向を認めたため、再度入院管理した。入

院中、NSTおよびBPSから胎児well-beingは良好で、羊水腔は保たれ、児の発育も認めたため、慎重に経過観察した（図2）。妊娠39週0日に妊娠継続に伴い歩行障害などのADLの低下を認めたため、子宮頸管拡張を行い陣痛誘発を予定した。妊娠39週1日、自然陣痛発来し経腔分娩を試みたが、微弱陣痛から分娩進行停止となり、陣痛促進には同意されなかったため腰椎麻酔下に帝王切開術を施行した。2608gの男児をApgar score 1分値：8点、5分値：9点で娩出した。出血量は100 mlで羊水量は少量であった。術後、子宮収縮良好で、原疾患の症状の増悪は認めず、術後8日目に独歩で退院した。妊娠・分娩・産褥経過において原疾患の増悪は認めず、腎機能障害をきたすほどの血清CK値の異常上昇を認めず経過した。新生児の罹患の有無は不明であるが、母児ともに良好な状態で退院に至った。

考 察

DMは常染色体優性遺伝で、type1（DM1）

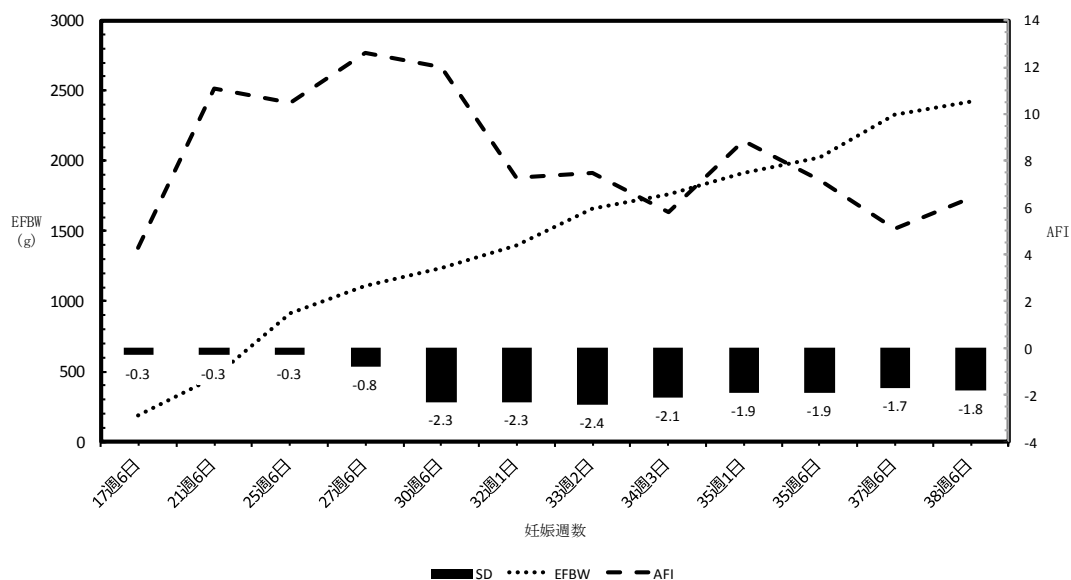


図2 症例2の胎児推定体重 (EFBW) とAFIの推移

症例2の胎児推定体重とAFIの推移を示す。胎児発育不全および羊水過少がみられた。

とtype2 (DM2) の2つのタイプが存在するが、日本人のほとんどはDM1である。

DM1は、19番染色体長腕 (19q13.3) に位置するDMPK (dystrophin myotonic protein kinase) 遺伝子の3'末端非翻訳領域のCTG塩基反復配列の異常増幅が原因とされる。非罹患者の場合は5～35回の反復が、DM1患者では50回～数千回前後まで増幅する。この反復回数の増幅に比例して発症年齢は若年化する⁵⁾。発症時期により晩発型、古典型、先天型の3型に分類され、晩発型は50歳以降、古典型は25～50歳の間、先天型は新生児期または乳児期早期より発症するとされている^{6, 7)}。変異遺伝子は父親からより、母親から伝わるほうがCTG反復配列の増幅をきたす (parental bias)⁵⁾。また世代を経るごとに反復回数の増幅がみられ (表現促進現象)、1000回以上の患者では非常に重篤な症状を示す先天型となる。

DM2では、第3番染色体長腕 (3q21.3) に位置するCNBP/ZNF9遺伝子に存在するCCTG反復配列の異常伸長がみられる⁸⁾。健常者での反復回数は26回以下だが、DM2患者では数千回に増大する。症状はDM1と同様であるが、異

常伸長の程度と症状の重篤度に明白な相関はなく、またDM2は軽症で、先天性発症の報告もない⁴⁾。

一方、FSHDは遺伝形式は常染色体優性遺伝で、第4番染色体長腕末端部の3.3KbpIリピード配列の欠失が原因とされている。反復配列が少ないほど (欠失が大きいほど) 臨床症状が重症となり、発症も早くなる傾向がある¹⁾。発症年齢は0～65歳と非常に幅広く、症状の進行は緩徐であり生命予後は良好である⁹⁾。

今回われわれは2症例とも子宮収縮抑制剤にリトドリン塩酸塩ではなく塩酸イソクスプリンを用いた。DM患者の子宮収縮抑制剤には、硫酸マグネシウム、塩酸イソクスプリンが第一選択とされている⁵⁾。塩酸イソクスプリンは、諸外国では子宮収縮抑制剤として静脈内投与で使用され、臨床症状に応じて適宜その投与量が決定される¹⁰⁾。それに対し、日本では筋肉内注射剤としての適応しかなく、静脈内投与剤として使用する場合には、院内倫理委員会での承認を得たり、患者から十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。またDM患者の羊水過多による子宮収縮に対して、羊水除去を施行の

うえ正期産で経陰分娩した報告もある⁶⁾。DM1合併妊婦の罹患率は、parental biasおよび表現促進現象によりCTG反復配列が数千回前後に増幅し先天性発症することが多く、先天性発症した児は羊水の嚥下障害に起因する羊水過多傾向を示す⁵⁾。羊水過多は腹部緊満感や頸管長の短縮などをきたすため、早産のリスク因子となる¹¹⁾。このような経過で、DM合併妊婦に対してリトドリン塩酸塩を使用し、CK値の異常上昇や横紋筋融解症を発症したり¹²⁾、急性腎不全、死産に至った症例が報告されている¹³⁾。リトドリン塩酸塩投与により横紋筋融解症を発症した19例中12例がDMであった報告もある¹⁴⁾。したがって、羊水過多を認める症例にリトドリン塩酸塩を使用する場合は、CK値の上昇に注意のうえ慎重な投与が望まれる。横紋筋融解症は筋崩壊による四肢・体幹の急性の脱力や、大量のミオグロビンが血中に流入し尿中に排泄されるため暗赤色のミオグロビン尿を呈する¹³⁾。これらの所見は急性腎不全を早期に診断するうえで重要と考える。

妊娠前にDMの診断がされておらず、妊娠管理を行った報告例は多数ある^{6, 12, 13, 15, 16)}。DM合併妊娠の報告50例の分析では、約半数は妊娠・分娩を契機に診断されている¹³⁾。羊水過多やリトドリン塩酸塩投与後のCK値上昇、横紋筋融解症の発症、あるいは新生児がfloppy infantであったり、筋緊張低下などの臨床症状により、母体のDM罹患が疑われる。症例1は前回の妊娠時にはDMの診断がされておらず、児を娩出後にDMが確定診断した。すでに母体が本症と判明しており、妊娠経過中に羊水過多症を伴った場合は、CDM (congenital muscular dystrophy) は確定的と述べられており¹³⁾、この症例においても同症状を呈し、妊娠中にCDMが疑われ遺伝カウンセリングを実施するうえでも重要な臨床症状であったと考える。

DM患者は、軽症であれば健常人と変わらない生活を送ることができる⁴⁾。罹患の有無は、末梢血を用いた遺伝子検査により確定診断されるが、その治療は対症療法に限定されており、

根本的な治療はまだない⁴⁾。先天性発症は致死的な経過をたどることがあり⁵⁾、また胎児期に診断されるケースがある^{6, 12, 13)}。このため、すでに本症が診断されている妊婦で羊水検査による出生前診断を実施し、児がCDMの確定診断に至り中期中絶が選択される現状がある¹⁷⁾。近年、DMでは出生前診断後の中期中絶を回避するために^{14, 18)}、着床前診断が実施されることもある^{19, 20)}。本邦の着床前診断の対象は、日本産科婦人科学会の見解では、重篤な遺伝性疾患児を出産する可能性のある、遺伝子ならびに染色体異常を保有する場合に限定されている²¹⁾。したがって、症例1はその適応があるが、症例2はない。これらのことから遺伝性疾患を有する患者に対して、倫理的な配慮は必要で、とくに挙児希望のある患者に対しては、妊娠の有無に限らず遺伝カウンセリングの重要性は増している⁷⁾。

今回、2症例ともに腰椎麻酔下に帝王切開を行った。しかし、筋ジストロフィーは横紋筋の異常であり、子宮筋は平滑筋であるため、子宮収縮という点では問題なく、他の産科的条件が良好であれば経陰分娩は可能である²²⁾。ただし、経陰分娩では腹筋は横紋筋であり、その筋力低下に由来する腹圧不全の結果、共圧陣痛の機能が破綻し微弱陣痛や遷延分娩の可能性がある。また前置胎盤²⁾、癒着胎盤²³⁾、弛緩出血⁵⁾などの妊娠中の合併症の可能性も指摘されており⁵⁾、これらを念頭に置き周産期管理を行う必要があると考える。麻酔管理にも注意が必要である。筋ジストロフィー患者に脱分極性の筋弛緩薬を用いると、悪性高熱や心停止の危険性が指摘されており、全身麻酔よりは、筋弛緩剤を使用しない腰椎麻酔のほうが安全とされている²²⁾。

結 語

異なる病型の筋ジストロフィーの周産期管理を行った。2症例とも切迫早産の治療において、リトドリン塩酸塩に比べ横紋筋融解症の発症リスクが低い塩酸イソクサプリンを投与することにより、横紋筋融解症の発症や原疾患の増悪を伴わずに妊娠管理することができ、FSHDの患

者は生児を得たが、DM合併妊娠の児は乳児死亡した。

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

参考文献

- 1) 林 由紀子：顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー。ゲノム医学, 6 : 281-284, 2006.
- 2) Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S : Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 162 : 153-159, 2012.
- 3) 橋本かほる, 能登谷晶子, 原田浩美, 他 : 顔面肩甲上腕筋ジストロフィーの1例. *Audiology Japan*, 52 : 487-488, 2009.
- 4) 趙 一夢, 石浦章一 : 筋強直性ジストロフィー研究の現在. *Brain and nerve*, 66 : 259-264, 2014.
- 5) 村田雄二 : 母体の先天性異常・染色体異常. 村田雄二編. 合併症妊娠. 改定3版, p387-424, メディカ出版, 大阪, 2012.
- 6) 輿石太郎, 長田久夫, 幡 亮人, 他 : 妊娠中に診断された筋強直性ジストロフィーの2例. 日産婦関東連会報, 44 : 27-30, 2007.
- 7) Khan ZA, Khan SA : Myotonic dystrophy and pregnancy. *J Pak Med Assoc*, 59 : 717-719, 2009.
- 8) 石浦章一, 小穴康介, 古戎道典 : 筋強直性ジストロフィー. 臨神経, 53 : 1109-1111, 2013.
- 9) 林 由起子, 後藤加奈子, 西野一三 : 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー. 臨神経, 52 : 1154-1157, 2012.
- 10) 正岡直樹, 中島義之, 山本樹生 : 子宮収縮抑制薬物療法. 産と婦, 73 : 26-31, 2006
- 11) Carbone J, Orera M, Rodriguez-Mahou M, et al. : Preterm Birth. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS, eds. Williams Obstetrics. 24th ed. p804-831, McGraw-Hill Education, New York, 2014.
- 12) 岩見州一郎, 後藤真樹, 佐藤美樹, 他 : 横紋筋融解症を契機に診断された筋緊張性ジストロフィー合併妊娠の1例. 日産婦香川会誌, 11 : 25-28, 2009.
- 13) 藤間芳郎, 清水 篤, 木村武彦, 他 : 妊娠中に横紋筋融解症を起こした筋緊張性ジストロフィーの1例. 日産婦関東連会報, 52 : 28-34, 1990.
- 14) 佐治晴哉, 浅見政俊, 山中美智子, 他 : 塩酸リトドリン併用に関連して筋融解症状を呈した症例の臨床的検討. 日産婦誌, 53 : 1740-1744, 1990.
- 15) Shirasawa Y, Ishida K, Matsumoto M : Myotonic dystrophy diagnosed after cesarean section. *J Anesth*, 28 : 952, 2014.
- 16) 木下史子, 田川正人, 吉永宗義 : 両側横隔膜挙上症・肺低形成にて死亡した先天性筋強直性ジストロフィーの1例. 日未熟児新生会誌, 18 : 79-83, 2006.
- 17) 杉浦真弓 : 着床前診断の問題点. 産婦治療, 98 : 131-135, 2009.
- 18) 櫻井友義, 末岡 浩, 佐藤 卓, 他 : 筋強直性ジストロフィー患者における着床前遺伝子診断の可能性とその問題点. 日受精着床会誌, 25 : 37-42, 2008.
- 19) Dechanet C, Castelli C, Reyftmann L, et al. : Myotonic dystrophy type 1 and PGD : ovarian stimulation response and correlation analysis between ovarian reserve and genotype. *Reprod Biomed Online*, 20 : 610-618, 2010.
- 20) Srebnik N, Margalioth EJ, Rabinowitz R, et al. : Ovarian reserve and PGD treatment outcome in women with myotonic dystrophy. *Reprod Biomed Online*, 29 : 94-101, 2014.
- 21) 日本産科婦人科学会 : 「着床前診断」に関する見解. 日産婦誌, 68 : 33-44, 2016.
- 22) 宮下芳夫, 清水 篤, 木村武彦, 他 : 進行性筋ジストロフィー症(肢帯型)合併妊娠の1例. 日産婦関東連会報, 52 : 35-38, 1990.
- 23) Freeman RM : Placenta accreta and myotonic dystrophy. Two case reports. *Br J Obstet Gynaecol*, 98 : 594-595, 1991.

【症例報告】

治療抵抗性を示した難治性特発性血小板減少性紫斑病合併妊娠の1例

小山 美佳, 水谷 靖司, 鈴井 泉, 佐藤 麻夕子
松本 典子, 中山 朋子, 中務 日出輝, 小高 晃嗣

姫路赤十字病院産婦人科

(受付日 2017/1/5)

概要 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP) は若年女性に好発し、妊娠の0.3~0.4 %に合併するといわれている。今回、副腎皮質ステロイド療法および免疫グロブリン大量療法で改善せず、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) を使用したが治療抵抗性を示した難治性ITP合併妊娠の症例を経験したので報告する。症例は30歳、未経妊、不妊治療目的に前医を受診した際に血小板数 $7.5\text{万}/\mu\text{l}$ と低下を認めたが、自己免疫機序での血小板減少が疑われ経過観察となっていた。6ヵ月後、妊娠8週で当科を初診した際の血小板数は $5.3\text{万}/\mu\text{l}$ まで低下していた。その後徐々に血小板減少が進行し、骨髄穿刺にてITPと診断された。ステロイドパルス療法と γ グロブリン大量投与を開始したが効果が乏しく、TPO-RA投与、血小板輸血を連日行い、妊娠36週5日に血小板数が $6.3\text{万}/\mu\text{l}$ まで上昇した時点で帝王切開術となった。産後は速やかに血小板数の上昇を認めた。今回の症例は難治性でありTPO-RAを使用するまでに至った。難治性ITP合併妊娠では、各治療法の効果を考慮し綿密な治療計画を立て出産時期を検討することが重要である。〔産婦の進歩69 (3) : 288-292, 2017 (平成29年8月)〕

キーワード : ITP合併妊娠, γ グロブリン大量療法, トロンボポエチン受容体作動薬

[CASE REPORT]

A case of intractable idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy

Mika KOYAMA, Yasushi MIZUTANI, Izumi SUZUI, Mayuko SATO

Noriko MATSUMOTO, Tomoko NAKAYAMA, Hideki NAKATSUKASA and Koji ODAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Society Himeji Hospital

(Received 2017/1/5)

Synopsis Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is prevalent in young women, occurring in 0.3 to 0.4% of pregnant women. We a case of intractable ITP in pregnancy that was not cured by corticosteroid therapy or intravenous immunoglobulin, but was cured with difficulty, using thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) . The patient was a 30-year-old woman (gravida 0), who was admitted with thrombocytopenia (platelet count of $75000/\mu\text{l}$) after previously visiting a doctor for infertility treatment . It was suspected that autoimmune disease was the cause. She visited our hospital six months later, in her eighth week of pregnancy, and was admitted with thrombocytopenia (platelet count of $53000/\mu\text{l}$). The thrombocytopenia progressed gradually and her illness was diagnosed by bone marrow puncture as ITP. The thrombocytopenia was not cured by corticosteroid therapy or intravenous immunoglobulin, therefore we administered a thrombopoietin receptor agonist, as well as platelet transfusions over several days. The patient had a cesarean section at 36 weeks five days of gestation when the platelet count increased to $63000/\mu\text{l}$). The platelet count promptly rose after the operation. In this case, it was difficult to cure the ITP and a thrombopoietin receptor agonist was used. It is important to make a thorough treatment plan, cognizant of the delivery date, and considering the effect of each treatment on intractable ITP. [Adv Obstet Gynecol, 69 (3) : 288-292, 2017 (H29.8)]

Key words : idiopathic thrombocytopenic purpura, intravenous immunoglobulin, thrombopoietin-receptor agonist

緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP) は若年女性に好発し、妊娠の0.3~0.4%に合併するといわれている。抗血小板自己抗体が血小板に結合し、破壊亢進することにより血小板減少をきたす自己免疫疾患である。抗血小板抗体は胎盤を通過し胎児の血小板減少を引き起こす可能性があり、嚴重な周産期管理が必要となる。今回副腎皮質ステロイド療法および免疫グロブリン大量療法で改善せず、トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) を使用したが治療抵抗性を示した難治性ITP合併妊娠の症例を経験したので報告する。

症 例

30歳女性、未婚妊、甲状腺機能亢進症の既往あり、家族歴には特記事項はない。不妊治療目的に前医を受診した際に血小板数は $7.5 \text{ 万} / \mu\text{l}$ と低下を認め、当院内科に紹介され受診となった。甲状腺機能亢進症の既往があり、自己免疫機序での血小板減少を疑われ経過観察となっていた。その6カ月後に人工授精で妊娠が成立し、妊娠8週に当科を受診したところ血小板数は $5.3 \text{ 万} / \mu\text{l}$ まで低下していた。血小板に対する自己抗体PAIgGは $29.1 \text{ ng} / 10^7 \text{ pl}$ (基準値上限 : $27.6 \text{ ng} / 10^7 \text{ pl}$) と軽度上昇していた。*H. pylori*抗体は陰性であった。臨床症状として出血や紫斑は認めなかった。妊娠経過とともに徐々に血小板減少が進行し、妊娠16週には血小板数は $2.1 \text{ 万} / \mu\text{l}$ まで低下したため、臨床的に自己免疫機序での血小板減少症の重症化を疑いプレドニゾン内服を $10 \text{ mg} / \text{日}$ で開始した。その後、内服量を $25 \text{ mg} / \text{日}$ まで増量したが、妊娠27週に血小板数は $1.4 \text{ 万} / \mu\text{l}$ まで低下した。妊娠30週に確定診断目的に骨髓穿刺を施行し、ITPと診断し入院加療となった。入院後からステロイドパルス療法 (mPSL 1000 mg) を開始し妊娠31週からは γ グロブリン大量投与 (IVIg $20 \text{ g} / \text{day}$) を開始し7日間投与したが、血小板数は $1.5 \text{ 万} / \mu\text{l}$ と効果が乏しく、妊娠32週よりトロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) を $50 \mu\text{g} / \text{週}$ で投与

開始した。1週間ごとに増量し (図1)、連日血小板輸血も施行したが血小板数は $1 \sim 2 \text{ 万} / \mu\text{l}$ 台で推移した。難治性であり、出産直前の血小板輸血が必要と考えられた。分娩方法として経膈分娩も考慮されたが、頸管熟化が悪く週数的にも分娩誘発への反応が悪い可能性が高かったこと、出産のタイミングが予測できず出産直前の血小板輸血施行が困難な可能性が考えられたため、予定帝王切開術の方針とした。妊娠36週0日より5日間 γ グロブリン投与を行い血小板を20単位輸血したところ、妊娠36週5日に血小板数は $6.3 \text{ 万} / \mu\text{l}$ まで上昇しており、術中大量出血に備えて全身麻酔下に帝王切開術を施行した。児は 3002 g の男児でApgar score 8/9、臍帯動脈血pH 7.313で出生となった。術中出血量は羊水込みで 1500 ml であった。術後1日の血小板数は $3.2 \text{ 万} / \mu\text{l}$ であり血小板輸血は行わなかった。以後、血小板数は徐々に改善したためプレドニゾロンは漸減する方針とし、術後5日より $20 \text{ mg} / \text{日}$ で内服を再開し、術後6日には血小板数は $16.6 \text{ 万} / \mu\text{l}$ まで上昇を認め、術後9日に退院となった。退院後はプレドニゾン内服量をさらに $10 \text{ mg} / \text{日}$ まで漸減し、TPO-RAを併用しながら治療を継続した。第二子の挙児希望があり産後9カ月に脾臓摘出術を施行した。児は、出生直後は血小板数は $21.2 \text{ 万} / \mu\text{l}$ であったが、日齢4には $2.9 \text{ 万} / \mu\text{l}$ まで低下し γ グロブリン ($2.23 \text{ g} / 12 \text{ 時間}$) 投与を行った。日齢5には外表上の出血を認めたが、頭蓋内出血は認めなかった。日齢10から血小板数は漸増し、日齢14に血小板数は $14 \text{ 万} / \mu\text{l}$ となり退院となった。(図2)

考 察

ITPは抗血小板自己抗体を中心とする免疫機序による血小板の破壊亢進および産生障害により、血小板減少をきたす自己免疫疾患である。国内に2万人の患者がおり、女性の患者が男性と比べて約2倍多い。20~40代の女性に発症することが多く、安全な妊娠・出産のために嚴重な周産期管理と新生児の管理が必要となる¹⁾。

ITPの診断に関しては、特異性に乏しく除外診断的要素が強い。血小板減少症は全妊婦の

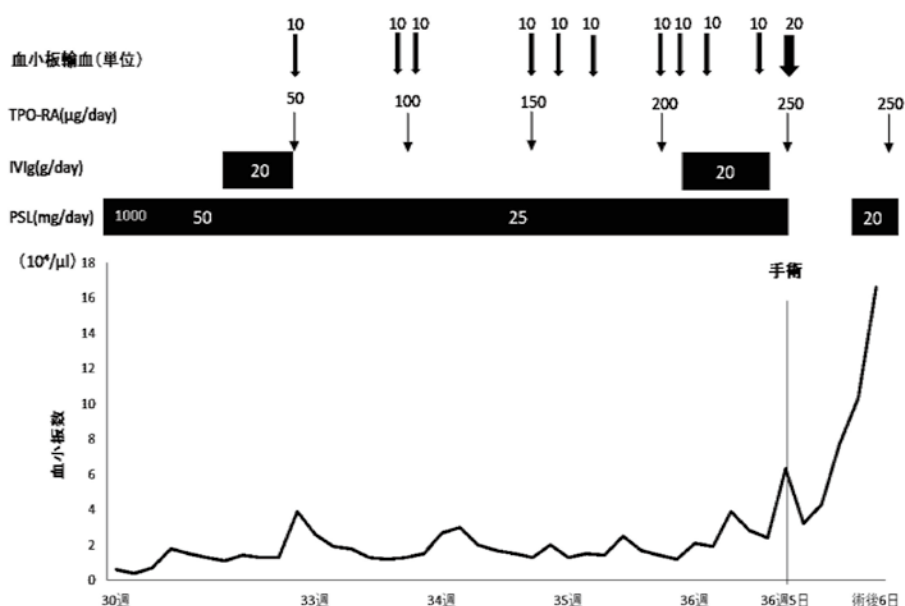


図1 入院後の治療経過と母体血小板数の推移

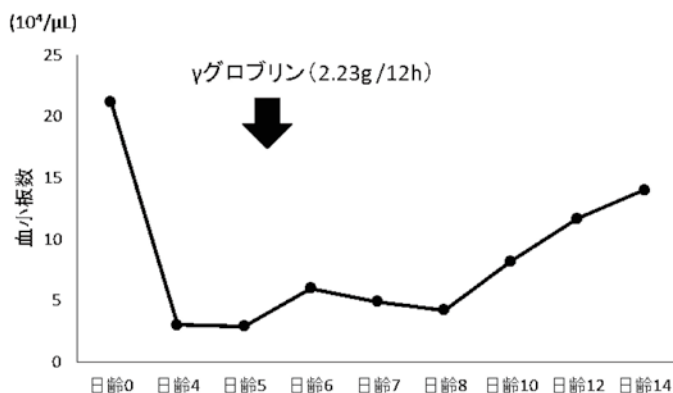


図2 出生後の児の血小板数の推移

10%程度に認めるが、そのうちITPが占める割合は約3%とされている²⁾。妊娠中の血小板減少症の原因の約70%を占める妊娠性血小板減少症や、妊娠高血圧症候群、HELLP症候群などの他疾患を除外する必要がある³⁾。近年、血小板関連抗GPII b/IIIa、GP Ib/IX抗体や末梢血中血小板抗体産生B細胞数などITPに特異性が高い検査法が報告されており、限られた施設で行われているがその標準化はなされていない⁴⁾。

ITPの治療法としては、妊娠中に比較的安全性が高く推奨されている薬剤は、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン）と免疫グロブリン製剤の2剤である¹⁾。ステロイドは基本的に10～20 mgと比較的低用量の内服で開始し、治療効果をみながら維持量5～10 mg/日に漸減する。プレドニゾロン15 mg/日以上を投与した群において母体の早産、妊娠高血圧腎症、児の体重異常、先天性異常などが少数ながら認めた

報告があり、高用量を長期に継続することは避けることが望ましいとされている⁵⁾。副腎皮質ステロイドが無効な場合や出血傾向が強い場合は、ステロイドパルス療法(1000 mg/日, 3日間), あるいは免疫グロブリン大量療法(0.4 g/kg/日, 3~5日間)を考慮する⁶⁾。

脾臓摘出の適応は、一般的には診断後6~12カ月以上経過した症例で、ステロイド維持量で無効例、あるいは副作用が強く十分な治療が行えない症例に対するsecond line治療として推奨されている。そのため、妊娠中に脾摘の適応になることはごくまれである。文献的に、妊娠中に脾摘を施行した症例報告では、妊娠初期は流産のリスクが高く妊娠末期は子宮が大きいため困難とされている⁷⁾。今回の症例でも妊娠中は行わず、次回妊娠に備え分娩後に脾摘が行われた。

TPO-RAは巨核球・血小板造血を促進する液性因子であり、トロンボポエチン受容体に作用し巨核球のシグナル伝達を刺激する製剤としてTPO-RAが開発された⁸⁾。現在皮下注製剤であるロミプロスチムと経口薬であるエルトロノバグの2種類のTPO-RAがITP患者に使用されているが、従来の治療に不応で重篤な出血症状ないし血小板数が3万/ μ l未満の症例に対して、出血症状の軽減や血小板数を3~5万/ μ lに維持できる最小量を使用することが推奨されている^{9,10)}。ITPに対しては80%で治療反応性が認められており、効果が期待できる新治療とされている¹¹⁾。TPO-RAにおいて危惧される副作用には血栓塞栓症、骨髓線維化、白血病を誘導するなどが挙げられている。TPO-RA長期投与例において、5.4~6.5%で血栓症(動脈血栓、静脈血栓)を認めたと報告されており、血栓症のリスクファクターを有する患者に対しては慎重な投与が必要と考えられている^{12,13)}。今回の症例では、TPO-RA投与開始後は約2週間ごとにD-dimerの測定を行いフォローを継続したが、上昇は認めていない。TPO-RAは手術や侵襲的処置などの際の一時的な血小板増加の目的での使用も考えられており、ITPで処置前にTPO-

RAを投与することで血小板輸血を回避できた症例も多く報告されている¹⁴⁾。ただし、TPO-RAでは中止時に急激な血小板減少をきたす恐れがあるため(rebound thrombocytopenia)、処置後の減量を慎重に行う必要がある¹⁵⁾。妊娠中のTPO-RA投与に関しては、まだ十分なデータが少なく、胎児への影響が不明であるため妊娠中の本薬剤使用の問題点を十分説明したうえでの使用となるが、TPO-RAを使用することで妊娠中・分娩後の血小板数が保たれたとの報告もあり¹⁶⁾、今後ITP治療の重要な選択肢の1つとなっていくことが推察される。

本症例において分娩後速やかに血小板数が増加しているが、2つの要因が考えられる。1つはITPの増悪に対して妊娠が関与している可能性である。妊娠によってITPが増悪するというエビデンスはなく、ITPが寛解に至っていれば再発は少ないとされているが、妊娠中に血小板数が減少することはしばしば観察される。本症例でも妊娠が関与している可能性が考えられるが、その機序・原因は明らかではない。もう1つの要因は、本症例におけるロミプロスチムの至適投与量が5 μ g/kgであったことが考えられる。本症例では分娩後もロミプロスチムを5 μ g/kgで投与を継続し血小板数を維持することができた。ITPに対するロミプロスチムの至適投与量に関しては症例により1 μ g/kg~6 μ g/kgとさまざまであり今後さらなる症例の集積が期待されるが、分娩の時期を想定し計画的な使用が望ましいと考えられる¹⁷⁾。

ITP合併妊婦から出生した児のうち、出生後に血小板数が5万/ μ l未満に減少する割合は10%、頭蓋内出血を合併する頻度は1 %弱とされている¹⁸⁾。典型的には出生直後から数日以内に血小板減少をきたし、多くは日齢4に最低値をとる。母体因子(血小板数、PAIgG値、治療の有無など)と児の血小板数は相関しないという報告が多く、児の頭蓋内出血に関しても分娩様式による差は認めないとされている¹⁹⁾。今回の症例でも、児は日齢4で血小板数は最低値となっており治療を要したが、頭蓋内出血は認

めなかった。

本症例では、ガイドラインに沿って副腎皮質ステロイドおよび免疫グロブリン療法を施行したが効果が乏しく、TPO-RAを使用するに至った。当院はヒト血小板濃厚液を手に入れやすい環境にあり、分娩に備えて必要量を準備することができた。帝王切開術時も大量出血に備えて全身麻酔下での手術としたが、母体に出血傾向は認めず術中出血量も多くなかった。今後はITP合併妊娠に対するTPO-RA投与症例がさらに集積され、その有効性・安全性に関する新たな知見が得られることが期待される。

結 語

副腎皮質ステロイド療法および免疫グロブリン大量療法に治療抵抗性を示し、TPO-RAを使用するまでに至ったITP合併妊娠の症例を経験した。各治療法の治療効果を考慮し綿密な治療計画を立て、出産時期・分娩方法を検討することが重要である。

参考文献

- 1) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿郎, 他: 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド, 臨血, 55: 934-947, 2012.
- 2) Gill KK, Kelton JG: Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*, 37: 275-289, 2000.
- 3) 市川香也, 芹川武大, 上村るり子, 他: 治療に難渋したITP合併妊娠の1例. 産と婦, 101: 875-878, 2009.
- 4) Kashiwagi H, Tomiyama Y: Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*, 98: 24-33, 2013.
- 5) Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al.: Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol*, 75: 426-433, 2002.
- 6) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 115: 168-186, 2010.
- 7) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al.: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 117: 4190-4207, 2011.
- 8) 柴田隆夫, 高松 泰: トロンボポエチン受容体作動薬. 臨と研, 89: 448-453, 2014.
- 9) 柏木浩和, 富山佳昭: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療, 臨血, 55: 379-385, 2011.
- 10) 宮川義隆: 特発性血小板減少性紫斑病に対するトロンボポエチン受容体作動薬の臨床導入. 血液内科, 63: 369-375, 2011.
- 11) Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al.: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. *Lancet*, 377: 393-402, 2011.
- 12) Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al.: Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*, 161: 411-423, 2013.
- 13) Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al.: Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 367: 716-724, 2012.
- 14) Tarantino MD, Bakshi KK, Brainsky A: Hemostatic challenges in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. *Platelets*, 25: 55-61, 2014.
- 15) Raval JS, Redner RL, Kiss JE: Plateletpheresis for postsplenectomy rebound thrombocytosis in a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura on romiplostim. *J Clin Apher*, 28: 321-324, 2013.
- 16) 佐川義英, 中村泰明, 森岡将来, 他: ロミプロスチムを使用したITP合併妊娠の1例. 千葉産婦誌, 9: 104, 2014.
- 17) Shirasugi Y, Ando K, Hashino S et al.: A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*, 90: 157-165, 2009.
- 18) Gill KK, Kelton JG: Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol*, 37: 275-289, 2000.
- 19) Cook RI, Miller RC, Katz VL, et al.: Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol*, 78: 578-583, 1991.

【症例報告】

自然破綻を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫に腺癌への悪性転化を疑った1例

古形 祐平¹⁾, 平松 敦¹⁾, 村山 結美¹⁾, 船内 祐樹¹⁾
仙波 秀峰²⁾, 加藤 俊¹⁾

1) 神戸救済会病院産婦人科

2) 同病理診断科

(受付日 2017/1/24)

概要 卵巣成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化はまれであるが、そのなかでも腺癌への悪性転化をきたした報告はきわめて少ない。今回自然破綻を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫に腺癌への悪性転化を疑った症例を経験したので報告する。症例は46歳、未妊。心窩部痛、発熱、下痢を主訴に救急診療所を受診。急性腸炎の診断で投薬を受けるも改善せず、その2日後に総合病院内科を受診。腹部CT検査で卵巣腫瘍破裂を疑われ、同日当科へ緊急紹介となった。腹部CT検査で骨盤内に充実部分を伴う8 cm大の嚢胞性腫瘍と、肝周囲まで及ぶ脂肪成分を含む腹水の貯留を認め、卵巣成熟嚢胞性奇形腫の自然破綻と診断し腹腔鏡下右付属器摘出術を施行した。術後病理組織検査では、endometrioid carcinomaとclear cell carcinomaが混在し、腺癌への悪性転化を疑う卵巣成熟嚢胞性奇形腫と診断され、二期的に根治的開腹手術を施行した。最終診断は卵巣癌FIGO stage IC2, pT1c N0 M0の診断で、術後補助化学療法としてTC療法を6コース施行し、術後2年再発なく経過している。〔産婦の進歩69(3) : 293-299, 2017(平成29年8月)〕

キーワード：成熟嚢胞性奇形腫、悪性転化、腺癌

[CASE REPORT]

Ovarian mature cystic teratoma with spontaneous rupture, a case of suspicious of malignant transformation to adenocarcinoma

Yuhei KOGATA¹⁾, Atsushi HIRAMATSU¹⁾, Yumi MURAYAMA¹⁾, Yuki FUNAUCHI¹⁾
Shuho SEMBA²⁾ and Takashi KATO¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Ekisaikai Hospital

2) Department of Pathology, Kobe Ekisaikai Hospital

(Received 2017/1/24)

Synopsis Malignant transformation of a mature cystic teratoma of the ovary is uncommon, and transformation to adenocarcinoma is especially rare. The current authors encountered a case of an ovarian mature cystic teratoma with spontaneous rupture, which was suspect of malignant transformation to adenocarcinoma. This case involved a 46-year-old woman, gravida 0, who was seen at a clinic for epigastric pain, a stomach-ache, a fever, and diarrhea. The woman was diagnosed with acute enterocolitis and she was given medication, but her condition failed to improve. Two days later, the woman was seen by internal medicine at a general hospital. Rupture of an ovarian tumor was suspected, and the woman was referred to this department in the same day. A computed tomography (CT) scan revealed a multilocular cystic mass 8 cm in diameter with a solid component located in the lower abdomen and ascites around the liver. The patient was diagnosed with spontaneous rupture of an ovarian mature cystic teratoma, and she underwent laparoscopic right salpingo-oophorectomy. After surgery, histopathology indicated that the solid component was an admixture of endometrioid and clear cell adenocarcinoma, and the patient was diagnosed with suspicious of malignant transformation to adenocarcinoma of ovarian mature cystic teratoma. The patient underwent a staging laparotomy, and ovarian cancer was FIGO stage IC2 (pT1c, N0, M0). The patient underwent adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin, and the cancer had not recurred two years postoperatively. [Adv

Obstet Gynecol, 69 (3) : 293-299, 2017 (H29.8)]

Key words : mature cystic teratoma, malignant transformation, adenocarcinoma

緒 言

卵巣成熟嚢胞性奇形腫は約0.17～2%に悪性転化が生じるとされており¹⁾, 扁平上皮癌が最も多く, 腺癌の発生はまれである. 今回, 急性腹症を主訴に受診し, 卵巣成熟嚢胞性奇形腫の自然破綻の診断で腹腔鏡下手術を施行, 術後病理組織診断で卵巣成熟嚢胞性奇形腫の腺癌への悪性転化を疑った症例を経験したので報告する.

症 例

症例は46歳の未妊婦で, 既往歴, 家族歴に特記事項はなかった. 心窩部痛, 腹痛, 発熱, 下痢を主訴に救急診療所を受診し, 急性腸炎の診断で抗生剤, 解熱鎮痛剤, 整腸剤の内服処方を受けたが症状は改善せず, その2日後に総合病院内科を受診, 腹部CT検査で卵巣腫瘍破裂が疑われたため当院へ時間外紹介受診となった. 当院初診時の現症は, 身長153 cm, 体重61 kg, 血圧132/85 mmHg, 脈拍126回/分, 体温36.6℃で腹部全体に軽度の圧痛と, 内診で子宮の挙上痛を認めた. 経陰超音波検査で, 骨盤内に充実部分を伴う8 cm大の嚢胞性腫瘍と腹水の貯留を認めた. 前医での腹部CT検査 (図1) では, 子宮の腹側に中等度の信号を呈する充実部分を伴う8 cm大の嚢胞性腫瘍と, 肝周囲まで及ぶ脂肪成分を含む腹水の貯留を認めた. 腫瘍辺縁は緊満なく虚脱しており, 卵巣成熟嚢胞性奇形腫の破裂が疑われた. 夜間の緊急のためMRI検査での精査は施行しなかった. 血液検査ではWBC 22700 / μ l, CRP 48.63 mg/dlと著明に炎症反応の上昇を認め, Hb 8.8 g/dl, Ht 30.3%と貧血を認めた (表1). 卵巣成熟嚢胞性奇形腫の破裂による汎発性腹膜炎の診断で, 緊急腹腔

表1 初診時血液検査所見

白血球	22,700 / μ l
好中球	93.1 %
ヘモグロビン	8.8 g/dl
血小板	57.7 $\times 10^4$ / μ l
PT	64 %
APTT	41.3 秒
CRP	48.63 mg/dl
LDH	314 U/l
CK	36 U/l
CEA	3.9 ng/ml
CA125	1661.1 U/mL
CA19-9	467 U/mL
SCC	34.5 ng/mL

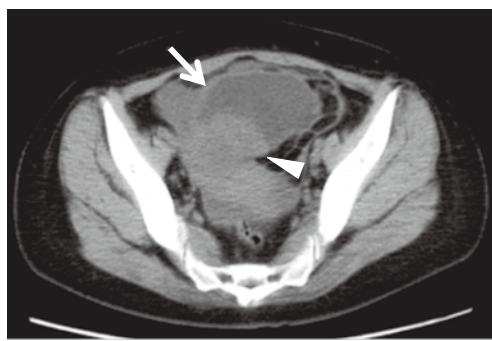
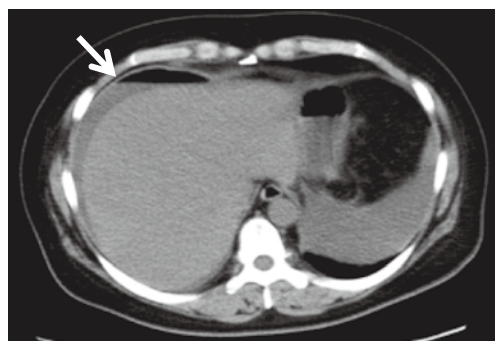


図1 腹部骨盤単純CT

(A) 肝周囲に腹水貯留を認め, fat-fluid level (矢印) を呈する.

(ウィンドウレベルの調整からfree airではなく脂肪成分と判断した)

(B) 充実部分 (▽) を伴う8 cm大の骨盤内腫瘍 (矢印). 緊満感はなく, 虚脱している.

鏡下手術を施行した。腹腔内には脂肪成分や毛髪とともに、脆弱な充実性組織片が散在し、乳白色の腹水貯留は上腹部まで及んでいた(図2)。腫瘍は右卵巢由来で被膜が破綻しており、周囲の腸管や腹壁との間に広範囲の炎症性癒着を認めた。腹腔内の所見から悪性の可能性も疑ったが、夜間の緊急手術で術中迅速組織診が不可能であったため、腹腔鏡下での右付属器切除術と癒着剥離に止め、永久病理組織の結果により二期的手術の必要性を判断する方針とした(図3)。腹腔内は約3000 mlの生理食塩水で十分に洗浄を行った。術後速やかに症状は軽快し、合併症なく術後7日目にいったん退院となった。当院初診時の術前に採取していた腫瘍マーカーが

術後に判明し、CEA 3.9 ng/ml, CA125 1661.1 U/ml, CA19-9 467 U/ml, SCC 34.5 ng/mlと著明に高値を示していた。病理組織所見は、腫瘍は少量の嚢胞性部分と大半の充実性部分からなり、嚢胞性部分の内面は異型のない扁平上皮および皮膚付属器組織で覆われていた。充実性部分は、核形は不整で大小不同に腫大し、核小体が明瞭な異型細胞が管状や乳頭状に多彩な構造を呈していた。また核の異型が強く、明るい細胞質を呈する立方状の細胞が充実性の構造を呈する部位も認め、endometrioid carcinomaとclear cell carcinomaの混在が示唆された(図4)。しかし、成熟嚢胞性奇形腫成分から腺癌成分への移行部位は病理学的に確認できなかった。免

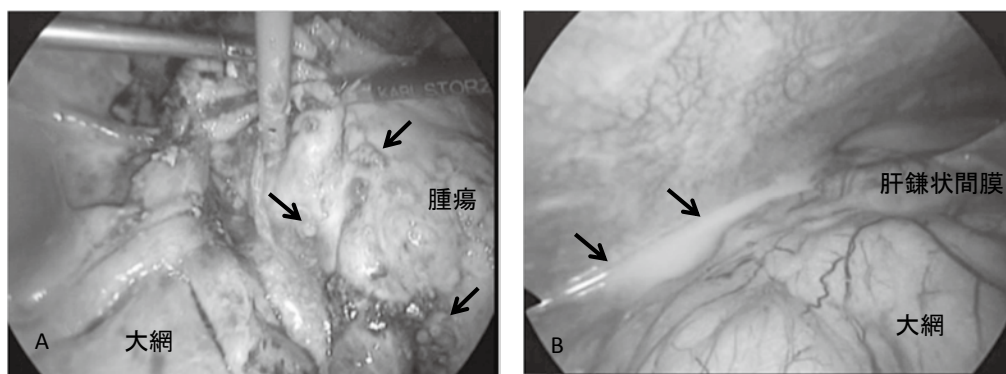


図2 (上) 腹腔内に散在する脂肪成分と脆弱な組織片(矢印)。
(下) 上腹部(肝周囲)まで貯留する脂肪成分を含む腹水(矢印)。

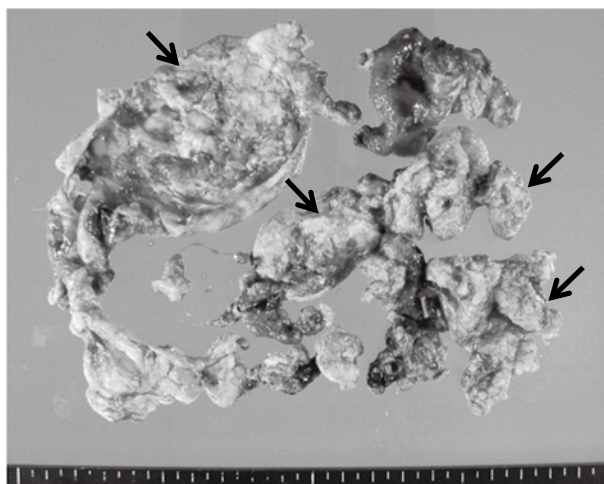


図3 摘出した右付属器。充実成分(矢印)も多くみられる。

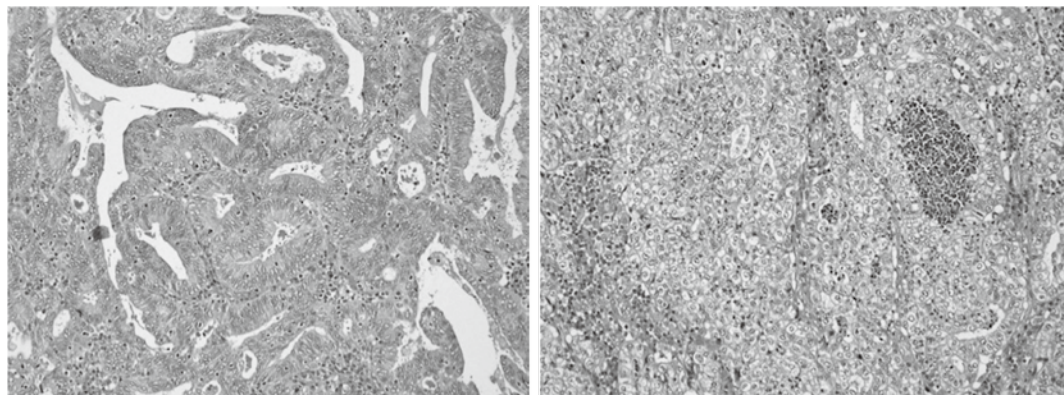


図4 病理組織学的検査

(A) 高円柱状の異型細胞が管状構造を呈している。(×100)

(B) 明るい細胞質をもち異型の強い立方状の細胞が充実に増殖している。(×100)

疫染色では、hCG陰性、AFP陰性、CK7陽性であった。また採取した腹水細胞診は陰性であった。以上の結果から、成熟嚢胞性奇形腫の腺癌への悪性転化、あるいは腺癌の合併と診断し、初回手術後21日目にstaging laparotomy（腹式単純子宮全摘出術+左付属器摘出術+大網切除術+骨盤・傍大動脈リンパ節郭清）を施行した。腹腔内は炎症性癒着を広範囲に認めたが、肉眼的に播種病巣は認めず、また腹水細胞診は陰性だった。術後合併症なく経過し、術後12日目に退院となった。追加摘出標本に悪性組織の遺残は認めず、最終診断は、卵巢成熟嚢胞性奇形腫、卵巢癌（endometrioid carcinoma, clear cell carcinoma）FIGO stageIC2, pT1c N0 M0であった。術後化学療法は、上皮性卵巢悪性腫瘍の治療に準じTC（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。現在初回手術後2年が経過したが再発兆候は認めていない。

考 察

成熟嚢胞性奇形腫は若年女性に多くみられる良性卵巢腫瘍で、年間10万人あたり約9人の罹患率とされる。その約半数は無症状のため定期検診や他の手術時に偶然発見されることが多いが、腫瘍の捻転や破裂、感染といった合併症による腹部症状で発見される場合もある²⁾。悪性転化は成熟嚢胞性奇形腫の約0.17~2%に発生

するといわれ、扁平上皮癌が最多で75%、次いで腺癌が7%、その他カルチノイド、腺扁平上皮癌、肉腫などさまざまな組織への転化が報告されている^{3,4)}。好発年齢についてHackethalらは、扁平上皮癌への悪性転化277例を集めたレビューにおいて、患者の平均年齢は55歳でありそのほとんどは閉経後に発生するとしている¹⁾。しかし、その予後については症例数の少なさから、いまだ不明な点が多いのが現状である。

成熟嚢胞性奇形腫は、CT、MRIなどの画像検査で歯牙や骨などの石灰化成分や脂肪成分の存在から比較的容易に術前診断が可能であるのに対し、悪性転化の存在を早期に診断するのは非常に困難とされる⁵⁾が、いくつかの特徴が挙げられる。その指標として成熟嚢胞性奇形腫は平均腫瘍径が64 mmであるのに対し、悪性転化を伴う場合、平均腫瘍径は148 mmと大きく¹⁾、また腫瘍内に約3 cmから15 cmと比較的大きな充実成分を伴い、多房性の場合腫瘍内の隔壁を浸潤するように越えて増大し広がっていく傾向がみられる⁶⁾。しかし、これらは扁平上皮癌への悪性転化症例についての言及であり、症例数の少ない腺癌においては診断における有用性は定かではないという意見もみられる⁷⁾。本症例は被膜破綻後ではあるが、CTで腫瘍径が8 cmを超え、内部に大きな充実成分を伴う腫瘍であった。また補助診断として、SCC, CA125,

CA19-9, CEAといった腫瘍マーカーも悪性転化の指標になるとされている。良性の成熟嚢胞性奇形腫の場合にもCA19-9, CA125の上昇がみられることは珍しくないが, SCCやCEAの上昇を伴うことはまれである。一般的に扁平上皮癌への悪性転化の場合にSCCの上昇が知られており, Moriらは40歳未満でSCC値が2.5 ng/ml未満の場合は, 悪性転化を否定する1つの指標となることを示している⁸⁾。一方で腺癌症例では, しばしばCEAの上昇が報告されている。成熟嚢胞性奇形腫の場合腫瘍径が10 cm以下の場合4.8%, 10 cm以上の場合44.4%にCEAの上昇がみられるとされ, またその値は腫瘍径10 cm以上の場合でも7.2 ng/ml程度とされるが⁹⁾, 腺癌への悪性転化症例では, 岩本らの例が62.3 ng/ml¹⁰⁾, Kajoらの例が32.9 ng/ml¹¹⁾, Parkらの例が41.8 ng/ml¹²⁾と高値を示しており, 腺癌の発生の指標になりうる可能性も指摘されている。

成熟嚢胞性奇形腫により出現する症状は, 捻転や外傷, 感染等で生じる急性の腹膜炎症状と, 慢性的に漏出した内容物が腹腔内に生着することや, その周囲の癒着, 腹水貯留などから生じる慢性の腹膜炎症状に分けられる¹³⁾。腹部CTで脂肪成分を含む腹水の貯留や, 脂肪成分の腹腔内播種, 腹膜の肥厚等は, 腫瘍内容物の漏出を疑う根拠となる¹³⁾。悪性転化をきたした成熟嚢胞性奇形腫の破裂の症例報告はきわめて少ないが, Wangらは39歳の破裂症例について報告している。術前の腹部CTで造影効果を伴う不整な充実部分を含む約15 cmの嚢胞性腫瘍と多量の腹水貯留, 横隔膜下にfat-fluid levelを認め, 悪性転化をきたした成熟嚢胞性奇形腫の自然破綻を疑った。術中迅速組織診で扁平上皮癌を認めたため一期的に根治術を施行している¹⁴⁾。またHosokawaらは, 52歳の破裂症例において破裂前後での画像所見の変化に着目している。破裂縮小により緊満が消失し腫瘍壁が厚みを増すため, その部分が腫瘍壁か充実成分かの判別が困難になる。その際, MRIでの造影効果の有無や拡散強調像で拡散能の低下が悪性転化の判別

に有用であるとしている¹⁵⁾。

Miyasakaらは1994～2015年の期間に報告された成熟嚢胞性奇形腫の腺癌への悪性転化42例についてレビューしている。これによると進行期については, 進行期不明な1例を除き, I期が31例(71%), II期が1例(2%), III期が9例(21%), また組織型については詳細不明な腺癌12例を除くと, 約半数の14例が粘液性癌で, 他16例は類内膜癌, 漿液性癌, 明細胞癌や, 前立腺, 乳腺, 甲状腺などを起源とするさまざまな腺癌がみられた。III期9例における全生存率は30%と成熟嚢胞性奇形腫の扁平上皮癌への悪性転化の場合と同様に予後不良であるが, 本症例のようにI期の場合全生存率は75%と一般的な原発性卵巣癌と比較しても同等の予後が期待できると言及している。術後補助療法に関しては, 腫瘍減量術後に化学療法を行ったIII期症例8例のうち3例が, 術後39カ月以上の生存が可能であった。その3例の術後補助化学療法は, 粘液性癌2例に対しTCG療法(タキソール, カルボプラチン, ゲムシタビン), FOLFOX療法(5フルオロウラシル, ロイコボリン, オキサリプラチン)を, 明細胞癌1例に対しCAP療法(シクロホスファミド, アドリアマイシン, シスプラチン)とレジメンはさまざまであり, 一定した見解は得られていない¹⁶⁾。

本症例は過去に婦人科の受診歴がない未閉経患者で, 急性腹症を契機に受診し初めて卵巣腫瘍を指摘された。症状出現前の画像や腫瘍マーカーの評価はなく, 初診時の超音波検査と腹部単純CTから卵巣成熟嚢胞性奇形腫の破裂を疑い, また強い腹膜炎症状を認めたため緊急手術とした。腹腔内には毛髪, 脂肪とともに, 脆弱な充実性組織片の散在を認め, また嚢腫の一部に破綻部位を認め, 同部位より脂肪成分が流出していた。摘出した腫瘍の内部に充実成分を認めたが, 夜間の緊急手術のため迅速組織診断は施行できず, 腹腔鏡下手術で右付属器摘出術を行い, 組織学的診断をつけたうえで二期的に根治術を行う方針とした。術後の組織学的検査で成熟嚢胞性奇形腫の成分とともに腺癌成分を認

めたが、腹腔鏡下手術のため腫瘍摘出時に腫瘍を細断しており、腫瘍の原型や術前の画像のどの部位と腺癌成分が一致するかという正確な判断は困難であった。また散在していた小さな組織片について病理学的検討を実施しなかった。しかし、術中所見で未破裂の嚢胞状として残っていた部分はなく、また画像上虚脱した嚢胞のみだったことから腫瘍はもともと単房性であったこと、また同一切片内に成熟嚢胞性奇形腫成分と腺癌成分の共存を認めたことから、同一の嚢胞内での成熟嚢胞性奇形腫と腺癌の発生を疑った。さらに摘出標本に内膜症成分の併存がなく、腹腔内に内膜症を疑う所見も認めなかったこと、および類内膜癌、明細胞癌といった多種がんの発生を認めていることより、成熟嚢胞性奇形腫の腺癌への悪性転化を疑った。ただ、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫は、成熟嚢胞性奇形腫の組織から連続して発生したものとされている¹⁷⁾が、本症例のように、成熟嚢胞性奇形腫成分から腺癌成分への移行部が腫瘍摘出時の腫瘍細断により病理学的に明確にできなかったことや、類内膜癌、明細胞癌といった卵巣癌の組織型としてまれではないことから、成熟嚢胞性奇形腫と腺癌の合併の可能性も残る。また腫瘍マーカーに関しては、腫瘍成分が腺癌であったがCEAは正常範囲内で、CA125、CA19-9、SCCの著明な上昇がみられた。佐々木らは、成熟嚢胞性奇形腫自然破綻症例において、分子量が45kDと小さいSCC抗原は腹腔内に流出したのち腹膜を介してリンパ管、組織を経由し血液中に吸収されることで、血中SCC抗原が高値を示す可能性について考察している¹⁸⁾。扁平上皮癌への悪性転化の際に指標になるとされるSCCであるが、本症例では腹腔内に腫瘍内容物が多量に流出しており、それが腹膜を介して吸収されたことで数値が上昇したと考えた。術後追加治療に関しては、上皮性卵巣悪性腫瘍の標準治療であるTC療法（パクリタキセル、カルボプラチン）を選択し、計6コース施行後現在2年経過しているが、再発はみられていない。

結 語

卵巣成熟嚢胞性奇形腫の腺癌への悪性転化を疑うまれな症例を経験した。自然破綻による腹膜炎症状で夜間搬送されてきた本症例は、画像検査や腫瘍マーカーなどから術前に診断するのは困難であり、一期的な緊急手術を余儀なくされた。病理結果に基づき卵巣癌に準じた二期的根治術と術後補助化学療法を行ったが、今後多施設からの同疾患に対する診断、治療および予後を含めた報告の蓄積および評価が望まれる。

参考文献

- 1) Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, et al. : Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol*, 9, 1173-1180, 2008.
- 2) Westhoff C, Pike M, Vessey M : Benign ovarian teratomas : a population-based case-control study. *Br J Cancer*, 58 : 93-98, 1988.
- 3) Park CH, Jung MH, Ji YI : Risk factors for malignant transformation of mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci*, 58 : 475-480, 2015.
- 4) Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. : Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary: Experience at a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 141, 173-178, 2008.
- 5) 谷本博利, 横山貴紀, 高尾佑子, 他 : 若年発症した悪性転化を伴う卵巣成熟嚢胞性奇形腫の1例. 現代産婦人科, 61 : 55-58, 2012.
- 6) Kido A, Togashi K, Konishi I, et al. : Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation: MR appearance. *Am J Roentgenol*, 172 : 445-449, 1999.
- 7) Lee JM, Kim JW, Song JY, et al. : Adenocarcinoma arising in mature cystic teratoma: a case report. *J Gynecol Oncol*, 19 : 199-201, 2008.
- 8) Mori Y, Nishii H, Takabe K, et al. : Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 90 : 338-341, 2003.
- 9) Var T, Tonguc EA, Ugur M, et al. : Tumor markers panel and tumor size of ovarian dermoid tumors in reproductive age. *Blatisl Lek Listy*, 113 : 95-98, 2012.
- 10) 岩本豪紀, 鈴木真梨子, 渡邊直子, 他 : 卵巣成熟嚢胞性奇形腫より発生した高分化型腺癌の1例. 日産婦関東連会報, 43 : 41-45, 2006.
- 11) Kajo K, Masak L, Sorkovska D, et al. : Mucinous carcinoma (non-intestinal type) arising in the ovarian mature cystic teratoma - a case report. *Cesk Patol*, 49 : 141-145, 2013.
- 12) Park JH, Whang SO, Song ES, et al. : An ovarian

- mucinous cystadenocarcinoma arising from mature cystic teratoma with para-aortic lymph node metastasis: a case report. *J Gynecol Oncol*, 19 : 275-278, 2008.
- 13) **Fibus TF** : Intraperitoneal rupture of a benign cystic ovarian teratoma findings at CT and MR imaging. *Am J Roentgenol*, 174 : 261-262, 2000.
- 14) **Wang PC, Yang TL, Pan HB, et al.** : CT images of a malignant-transformed ovarian mature cystic teratoma with rupture: a case report. *Korean J Radiol*, 9 : 458-461, 2008.
- 15) **Hosokawa T, Sato Y, Seki T, et al.** : Malignant transformation of a mature cystic teratoma of the ovary with rupture. *Jpn J Radiol*, 28 : 372-375, 2010.
- 16) **Miyasaka A, Nishikawa T, Kozawa E, et al.** : Advanced Mucinous Adenocarcinoma Arising from a Mature Cystic Teratoma: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol*, 9 : 331-337, 2016.
- 17) **石倉 浩, 手島伸一** : 卵巣腫瘍病理アトラス. p270-272, 文光堂, 東京, 2004.
- 18) **佐々木紘子, 高山智子, 船木 馨** : SCC抗原高値を呈した卵巣成熟嚢胞性奇形腫自然破裂の1例. 産婦の実際, 63 : 601-604, 2014.

【症例報告】

産褥期に発症し劇症型の臨床像を呈した急性発症1型糖尿病の1例

久野 育美¹⁾, 田原 三枝¹⁾, 福本 まりこ²⁾, 山田 詩緒里³⁾
松田 真希子¹⁾, 英久 仁子¹⁾, 康 文豪¹⁾

1) 大阪市立住吉市民病院産婦人科

2) 同女性内科

3) 大阪府済生会千里病院産婦人科

(受付日 2017/3/2)

概要 症例は28歳の初産婦で既往歴、家族歴に特記事項はない。妊娠5週より当科で周産期管理を行っており、妊娠35週0日に自然経陰分娩となった。産褥経過に問題はなく6日目に退院した。妊娠中の随時血糖値、尿糖、分娩直前の血糖値、産褥4日目の尿糖に異常を認めなかった。産褥23日目に感冒様症状、下腹部痛を認め、翌産褥24日目に症状の増悪と頻呼吸を自覚するようになり当科に救急搬送された。入院後の血糖値は549 mg/dl、動脈血液ガス所見ではpH 6.955, HCO_3^- 1.5 mmol/l, BE -31.8 mmol/lと著しい代謝性アシドーシスを認め、糖尿病性ケトアシドーシスと診断した。インスリン投与、脱水補正等により血糖値は正常化した。血中、尿中Cペプチドは低値であり、臍島関連自己抗体は陰性であった。発症様式から劇症1型糖尿病と考えられたが、HbA1cは9.2% (NGSP値)であり、劇症1型糖尿病の診断基準を満たさなかった。HLAタイピングは妊娠関連劇症1型糖尿病、および急激な β 細胞破壊に関連するものと一致していた。臨床経過やHLAタイピングは劇症1型糖尿病に合致するにもかかわらず、診断基準を満たさなかった症例であり、劇症1型糖尿病やさらに妊娠中の劇症1型糖尿病の病態を解明するうえで重要な症例であると考えられる。〔産婦の進歩69 (3) : 300-305, 2017 (平成29年8月)〕

キーワード : 劇症1型糖尿病, 産褥期発症, 糖尿病性ケトアシドーシス

[CASE REPORT]

Acute-onset type 1 diabetes mellitus mimicking fulminant type 1 diabetes mellitus during postpartum period

Ikumi KUNO¹⁾, Mie TAHARA¹⁾, Mariko FUKUMOTO²⁾, Shiori YAMADA³⁾
Makiko MATSUDA¹⁾, Kuniko HANABUSA¹⁾ and Bungoh KOH¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City Sumiyoshi Hospital

2) Department of Endocrinology and Metabolism, Osaka City Sumiyoshi Hospital

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Senri Hospital

(Received 2017/3/2)

Synopsis The patient was a 28-year-old nulliparous woman who had no past or family medical history. She had a regular prenatal checkup from five weeks gestation and had a vaginal delivery at 35 weeks. There was no postpartum problem and she was discharged on postpartum day six. No abnormality was found in random blood glucose level, glucose urine test during pregnancy, blood glucose level immediately before delivery, and glucose urine test on postpartum day four. On postpartum day 23, she had flu-like symptoms and lower abdominal pain. The next day she felt worse and was aware of tachypnea, and thus she was referred to our hospital. At the time of admission, laboratory results were blood glucose 549 mg/dl, arterial blood gas pH 6.955, HCO_3^- 1.5 mmol/l and base excess -31.8 mmol/l. Remarkable metabolic acidosis was observed and diagnosed as diabetic ketoacidosis. Blood glucose level was normalized by administration of insulin and transfusion. Blood and urinary C-peptides were low and islet-related autoantibodies were negative. Although the patient was considered to have fulminant type 1 diabetes from the onset pattern, HbA1c was 9.2% (NGSP value), which did not meet the diagnostic criteria for fulminant type 1 diabetes. Her HLA typing

and rapid beta cell destruction were consistent with the clinical course associated with pregnancy related fulminant type 1 diabetes, but only the HbA1c did not meet the diagnostic criteria. This case is important because it increases our understanding of the pathology of fulminant type 1 diabetes and pregnancy related fulminant type 1 diabetes. [Adv Obstet Gynecol, 69 (3) : 300-305, 2017 (H29.8)]

Key words : fulminant type 1 diabetes, postpartum period, diabetic ketoacidosis

緒 言

1型糖尿病は発症様式により劇症型、急性型、緩徐進行型の3つのサブタイプに分類される。劇症型は2000年に日本人によって報告された1型糖尿病の新しい病型であり、膵β細胞の破壊が急激に進み、糖尿病発症1週間以内にケトアシドーシスに至ることが特徴である¹⁾。妊娠に関連しているとの報告があり、2006年に行われた全国調査では妊娠関連で発症した1型糖尿病のうち4分の3は劇症型であったといわれている²⁾。また特定のHLAとの関連も報告されている^{3, 4)}。今回われわれは、臨床経過から劇症型と考えられ、HLAも一致したものの、劇症1型糖尿病の診断基準⁵⁾を満たさず「急性発症1型糖尿病」と診断した産褥期発症の症例を経験したので報告する。

症 例

28歳、初産婦で既往歴に特記事項なく、糖尿病の家族歴はない。妊娠前の身長は164 cm、体重54 kg、BMI 20.1 kg/m²であった（分娩時体重は63 kg）。妊娠5週より周産期管理を行った。妊娠初期の随時血糖値は84 mg/dl、中期の随時血糖値は79 mg/dlであった。妊娠29週より子宮頸管長短縮のため塩酸リトドリンの内服を開始したが、妊娠34週6日、前期破水となった。塩酸リトドリンの点滴にて妊娠継続を図ったが陣痛発来し、妊娠35週0日自然経陰分娩に至った。分娩2時間30分前の血糖値は115 mg/dlであった。児は出生体重2492gの男児でApgar score 1分値5点、5分値8点であった。生後啼泣を認めたがすぐに消失し、酸素投与にて出生3分後に啼泣が確立した。児の動脈血ガス所見はpH 7.121, pCO₂ 71.0 mmHg, HCO₃⁻ 22.2 mmol/l, BE -5.9 mmol/lと呼吸性アシドーシスを認め、気管内挿管、人工呼吸器管理を

行った。出生時の血糖値は78 mg/dlであり低血糖は認めなかった。母体の産褥経過は問題なく産褥4日目の尿糖は陰性であった。産褥6日目に退院した。

産褥23日目、感冒様症状、下腹部痛、便秘を主訴に外来を受診し、対症療法を行った。夜間になり関節痛、倦怠感が出現し、頻呼吸も自覚するようになった。しだいに症状の増強を認めたため、翌産褥24日目深夜、救急要請し当科に緊急入院となった。来院前の主訴は「下腹部痛」であった。入院時、意識は清明、血圧119/78 mmHg、脈拍105/分、体温36.9℃、SpO₂ 99% (room air)であった。呼吸数50回/分と頻呼吸を認めた。呼吸音、心音に異常は認めず、腹部膨満は認めたが軟で、腸蠕動はやや亢進していた。腹部全体に圧痛を認めたが、救急要請した時点より軽快していた。急性腹症と考え絶食、輸液管理を施行した。輸液により頻呼吸は一時的に改善傾向にあった。腹部単純X線検査を行ったが特記すべき所見はなかった。入院時の血液検査所見は表1のとおりである。著明な脱水、低Na血症、低K血症、高アミラーゼ血症が認められた。乳酸リンゲル液、生理食塩水を1000 ml程度点滴静注し、入院後約6時間経過した時点で再度血液検査を行ったところ、結果は表2のとおりであり血糖値が549 mg/dlであった。動脈血液ガス所見ではpH 6.955, HCO₃⁻ 1.5 mmol/l, BE -31.8 mmol/lと著しい代謝性アシドーシスを認め、糖尿病性ケトアシドーシスと診断した。このため入院約8時間後に高次医療機関に搬送した。転院後、脱水補正、インスリン持続静注、膵炎治療が行われた。第2病日には高血糖、アシドーシスは改善し、インスリン皮下注射に変更となった。以降、インスリン療法、食事療法にて血糖値は安定し、第18病

表1 来院時採血結果

【血算】			
WBC	19450/ μ L	LDH	249U/L
RBC	538×10^4 / μ L	T-bil	0.6mg/dl
Hb	15.6g/dL	BUN	8.6mg/dl
Ht	47.50%	Cre	0.64mg/dl
Plt	18.3×10^4 / μ L	Na	125mEq/l
		K	3.5mEq/l
		Cl	97mEq/l
【生化学】			
AST	14U/L	Amy	359U/l
ALT	13U/L	CK	85U/l
		CRP	1.47mg/dl

表2 入院6時間後採血結果

【動脈血液ガス】	
pH	6.955
pCO ₂	7.1mmHg
pO ₂	133mmHg
HCO ₃ ⁻	1.5mmol/l
BE	-31.8mmol/l
【採血(静脈血)】	
血糖値	549mg/dl

日に退院となった。

他院にて転院時に施行した耐糖能関連の血液検査所見を表3に示す。HbA1cは9.2% (NGSP値)と高値であった。血中、尿中Cペプチドは低値であり、内因性インスリン枯渇状態と考えられた。膵島関連自己抗体(抗GA-D抗体、抗IA-2抗体)は陰性であった。以上より臨床経過からは劇症1型糖尿病と考えられたが、HbA1c高値が診断基準(表4)を満たさなかった。以上より急性発症1型糖尿病と診断した。しかしながらHLAを精査したところ表2のとおりDRB1*09:01-DQB1*03:03でありこれは妊娠に関連して発症する劇症1型糖尿病に合致するものであった。

現在は他院にてインスリン持続皮下注療法により血糖値は安定しており経過は良好である。

考 察

劇症型1型糖尿病では発症後数日以内に急激なアシドーシスに至ることが多い。母体だけではなく胎児にとってもハイリスクとなる。妊娠中に発症した劇症1型糖尿病18例のうち12例(67%)で胎児死亡に至ったという報告がある³⁾。しかし、ケトアシドーシスに対して早期から加療を行えば母児合併症を回避することは可能である。初発症状は本症例のように感冒症状や腹部症状であることが多く、非特異的である。積極的に鑑別診断に挙げなければ診断が困難であるため、このような症状を訴える妊婦・褥婦に対しては劇症型1型糖尿病を考慮に入れることが大切である。

1型糖尿病の発症には遺伝的素因と環境素因が関連しており、遺伝的素因のうち50%程度はHLA関連と報告されている³⁾。2012年につくられた劇症1型糖尿病診断基準では、参考所見と

表3 耐糖能関連血液検査(救急要請後約9時間)

【他院転院時血糖検査】		【HLA】
Glu	405mg/dl	抗原型
HbA1c (NGSP)	9.20%	A24 A26 B13 B61 DR9 DR14
グリコアルブミン	37.30% (基準値11.4~15.6%)	
血中Cペプチド	0.10ng/ml (基準値1.1~4.4ng/ml)	遺伝子型
3-ヒドロキシ酪酸	4923 μ mol/l (基準値0~74 μ mol/l)	DQA1*01:04 DQA1*03:02
アセト酢酸	2009 μ mol/l (基準値14~68 μ mol/l)	DQB1*03:03 DQB1*05:03
		DRB1*09:01 DRB1*14:07
抗GAD抗体	陰性	
抗IA-2抗体	陰性	

表4 劇症1型糖尿病診断基準 (2012)⁵⁾

下記1～3の全ての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

- 1) 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る (初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める。)
- 2) 初診時の (随時) 血糖値が288 mg/dl (16.0 mmol/l) 以上であり、かつHbA1c値 (NGSP) <8.7 %*である。
- 3) 発症時の尿中Cペプチド<10 μg/dayまたは空腹時血清Cペプチド<0.3 ng/ml かつ グルカゴン負荷後 (または食後2時間) 血清Cペプチド<0.5 ng/ml である。

* : 劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。

<参考所見>

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など) が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症 (発熱、咽頭痛など)、消化器症状 (上腹部痛、悪心・嘔吐など) を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。

して「HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている」という項目が新しく加えられた。これは207名の劇症1型糖尿病患者のclassIIHLA遺伝子型の調査結果に基づいたものである⁶⁾。本症例のHLAタイプはこのHLAとは異なっていた。しかし、妊娠に関連して発症する劇症1型糖尿病のclassIIHLAのハプロタイプについては、HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01ではなく、HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03との相関が明らかとなっており³⁾、これは本症例と一致している。他文献では、classIHLAの抗原であるHLA-A24と、classII HLAの遺伝子型であるHLA-DQA1*03の両方を併せ持つ場合、急激に膵β細胞の完全破壊が起き糖尿病の発症が急激であることが報告されている。さらに、これらにHLA-DR9が加わった場合よりその影響は強くなるといわれている⁴⁾。本症例のHLAはそれらと一致しており、妊娠に関連して発症しきわめて急激に膵β細胞の完全破壊をきたす劇症1型糖尿病のHLA遺伝子型に合致するものである。

本症例の臨床経過やHLA遺伝子型は劇症1型糖尿病に合致するものであったが、発症以前に耐糖能異常を示す所見がなかったにもかかわらず、発症時のHbA1cは9.2% (NGSP値) と高値であった。この1点のみ劇症1型糖尿病の診断基

表5 劇症1型糖尿病全国調査時の暫定診断基準 (2000)⁸⁾

- 1) 糖尿病症状発現後 1 週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。
- 2) 尿中Cペプチド<10 μg/dayまたは負荷前血清Cペプチド<0.3 ng/mlかつグルカゴン負荷後血清Cペプチド<0.5 ng/mlまたは負荷前血清Cペプチド<0.3 ng/mlかつ食後 2 時間血清Cペプチド<0.5ng/mlである。
- 3) 初診時のHbA1c値<8.5%である。

準⁵⁾を満たさず、本症例は急性発症1型糖尿病と診断した。

劇症1型糖尿病は発症1週間前後で急激に血糖値上昇が起こるためHbA1c値は低値であり、平均値はNGSP値で6.8%といわれている⁵⁾。1型糖尿病調査研究会委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準 (2012)⁵⁾においては、HbA1c値 (NGSP値) は8.7%未満となっている。これは、2004年に発表された劇症1型糖尿病診断基準⁷⁾にしたがって診断された382例の発症時HbA1c値より、感度が100%となる最小のHbA1c値を採用したものである。2004年の診断基準の基となっているのは、2000年に行われた劇症1型糖尿病の全国調査の結果⁸⁾である。この全国調査では、劇症1型糖尿病のinclusion criteria (表5)として「初診時のHbA1c値<8.5%」が用いられた。このHbA1c値は、同年今川らが提唱した劇症1型糖尿病の特徴の1つである、「HbA1cは正常範囲または軽度上昇にとどまる」という点に由来するものと考えられる。つまり、劇症1型糖尿病の診断基準を考案するにあたって、HbA1c値が8.5%以上の症例は初めから除外されていたということになる。その後、2型糖尿病の経過中に劇症1型糖尿病様の急激な発症様式を呈し、急速にインスリン依存状態へと至る症例が報告されるようになった。こうした症例では、3割程度において発症時のHbA1c値が8.5% (JDS値) 以上であったことから⁹⁾、2012年の新しい診断基準には「劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。」という注釈が付け加えられた。

本症例の発症様式はきわめて急激で、「糖尿病症状の出現後、おおむね3カ月以内にケト

シスあるいはケトアシドーシスに陥る。」という急性発症1型糖尿病の臨床像とは異なる。HbA1c値は数カ月前からの血糖値を反映するのであれば、本症例では産褥23日目の発症なので、分娩以前より耐糖能異常があったと考えられる。この場合には、診断基準内にある「劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもHbA1c値(NGSP) < 8.7 %は該当しない。」という注釈と照らし合わせることで、劇症1型糖尿病の診断基準を満たすことになる。

しかし、本症例では妊娠中および産後に随時血糖値の上昇や尿糖陽性が全く認められなかった。また塩酸リトドリン内服による血糖値上昇の可能性は否定できないが、随時血糖値上昇には至らなかった。仮に耐糖能異常が以前からあったとすれば、妊娠中の血糖値が低値であった理由として空腹時血糖が低下するという妊婦特有の糖代謝が関係している可能性がある。

グリコアルブミン(glycated albumin; 以下GA)は糖尿病のコントロールの指標の1つである。HbA1cは数カ月前からの血糖値を反映しているのに対してGAは数週間の血糖値を反映しており短期間の血糖値の変動をより鋭敏にとらえることができる。劇症1型糖尿病では急激な血糖上昇をきたすので、HbA1cの上昇は軽度であるが、GAは上昇することが多い。またGA/HbA1c比はHbA1c単独よりも血糖値の変化をとらえ、劇症1型糖尿病発症時の診断の一助となるといわれている¹⁰⁾。劇症1型糖尿病と2型糖尿病患者においてGA/HbA1c比を比較した研究¹¹⁾においては劇症1型糖尿病患者において有意に高値であり、カットオフ値を3.2に設定した場合、感度は97%、特異度は98%であった。本症例においてGAは37.3%と高値であり、GA/HbA1c比は4.05と上昇していた。劇症1型糖尿病患者のように、短期間で急激な血糖上昇があったと推測できる。

谷田らの報告¹²⁾では、分娩後にケトアシドーシスで発症した1型糖尿病の6症例を検討しているが、全例において突然高血糖症状が出現しケトアシドーシスを発症している。その他、Cペ

プチドが枯渇している点や、先行ウイルス感染症状を認める点など劇症1型糖尿病の臨床像に類似していた。しかし、このうち1例はHbA1c値が9.4% (JDS値)であり、本症例と同様、劇症1型糖尿病の診断基準を満たさなかった。また近年、劇症1型糖尿病の診断基準を満たし診断されたのちに、インスリン分泌の軽度回復を示した症例報告もある¹³⁾。劇症1型糖尿病の臨床像に合致するが一部診断基準を満たさないもの、経過が一部異なるものなど、「境界型」ともいえる症例の報告が散見される。今後さらに症例が蓄積され、劇症1型糖尿病そして妊娠関連の劇症1型糖尿病の病態が解明されることが期待される。

結 語

今回われわれは産褥期に劇症様発症した急性発症1型糖尿病を経験した。発症様式からは劇症1型糖尿病と考えられたがHbA1c値が診断基準を満たさなかった。HLAは急激な β 細胞破壊、妊娠関連劇症1型糖尿病に関連するハプロタイプと一致しており、劇症型にきわめて類似した急性発症1型糖尿病という診断に至った。

妊娠関連発症の1型糖尿病では劇症型の比率が高い。本疾患は致死率が高いため、早期診断・治療が大切であり、産婦人科医も十分に理解しておく必要がある。

参考文献

- 1) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al.: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med*, 342 : 301-307, 2000.
- 2) 川崎英二, 清水一紀, 花房俊昭, 他: 妊娠関連発症1型糖尿病に関する全国調査. *糖尿病と妊娠*, 6 : 104-107, 2006.
- 3) 清水一紀, 牧野英一, 今川彰久, 他: 妊娠関連発症劇症1型糖尿病の臨床的特徴とHLA解析. *糖尿病*, 49 : 755-760, 2006.
- 4) Nakanishi K, Inoko H : Combination of HLA-A24, -DQA1*03, and -DR9 contributes to acute-onset and early complete β -cell destruction in type 1 diabetes. *Diabetes*, 55 : 1862-1868, 2006.
- 5) 今川彰久, 花房俊昭, 栗田卓也, 他: 劇症1型糖尿病の新しい診断基準. *糖尿病*, 55 : 815-820, 2012.
- 6) Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, et al. : Class II

- HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase anti-bodies. *J Diabetes Invest*, 3 : 62-69, 2012.
- 7) 花房俊昭, 今川彰久, 岩橋博見, 他 : 劇症1型糖尿病調査研究委員会報告—疫学調査の解析と診断基準の策定—. 糖尿病, 48 : A1-13, 2005.
- 8) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. : Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*, 26 : 2345-2352, 2003.
- 9) 平田 匠, 島田 朗, 今川彰久, 他 : 1型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症1型糖尿病分科会) 報告—2型糖尿病経過中に劇症1型糖尿病様の発症様式を呈した症例の臨床的特性. 糖尿病, 55 : 505-511, 2012.
- 10) Matsumoto H, Murase-Mishiba Y, Yamamoto N, et al. : Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio is a sensitive indicator of blood glucose variability in patients with fulminant Type 1 Diabetes. *Intern Med*, 51 : 1315-1321, 2012.
- 11) Koga M, Murai J, Saito H, et al. : Serum glycated albumin to haemoglobin A1C ratio can distinguish fulminant type 1 diabetes mellitus from type 2 diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem*, 47 : 313-317, 2010.
- 12) 谷田貝利光, 六角久美子, 草鹿育代, 他 : 分娩後にケトアシドーシスで発症した1型糖尿病の1例. 糖尿病, 45 : 325-328, 2002.
- 13) 紀 愛美, 児玉由紀, 大橋昌尚, 他 : 劇症1型糖尿病の診断基準を満たした妊娠中の急性発症1型糖尿病. 糖尿病と妊娠, 16 : 57-62, 2016.

第135回近畿産科婦人科学会第102回腫瘍研究部会記録

会 期：平成28年10月23日（日） 会 場：メルパルク京都

開会のあいさつ

代表世話人：小林 浩

テーマ：「実践「リンパ浮腫」—治療から連携まで—」

“Clinical practice for lymphedema: from therapy to coordination”

セッションⅠ

座長：寺井 義人

1. 「当院におけるリンパ浮腫外来についての検討」

山添 紗恵子, 増田 望穂, 前田 裕斗, 柳川 真澄, 崎山 明日香, 中北 麦, 松林 彩,
小林 史昌, 林 信孝, 小山 瑠梨子, 大竹 紀子, 富田 裕之, 池田 裕美枝,
上松 和彦, 青木 卓哉, 今村 裕子, 吉岡 信也（神戸市立医療センター中央市民病院）

2. 「婦人科術後リンパ浮腫に対するリンパ浮腫外来の役割について」

原 武也, 三好 愛, 涌井 菜央, 田中 あすか, 金尾 世里加, 直居 裕和,
竹田 満寿美, 三村 真由子, 長松 正章, 横井 猛

（泉州広域母子医療センター市立貝塚病院）

3. 「リンパ管温存リンパ節郭清によるリンパ浮腫予防の臨床成績」

北 正人¹⁾, 佛原 悠介¹⁾, 木戸 健陽¹⁾, 村田 紘未¹⁾, 溝上 友美¹⁾, 吉村 智雄¹⁾,
岡田 英孝¹⁾, 大竹 紀子²⁾, 吉岡 信也²⁾

（関西医科大学¹⁾, 神戸市立医療センター中央市民病院²⁾）

4. 「術後リンパ浮腫に対する当科の取り組み」

鏑本 浩志, 上田 友子, 三宅 麻由, 竹山 龍, 井上 佳代, 坂根 理矢,
柴原 浩章

（兵庫医科大学）

5. 「婦人科がん治療に関連したリンパ浮腫に対する当院での治療の検討と今後の展望」

手向 麻衣, 久松 武志, 神野 友里, 大歳 愛由子, 徳川 睦美, 塚原 稚香子,
柏原 宏美, 宮武 崇, 久本 浩司, 西尾 幸浩

（大阪警察病院）

6. 「当院におけるリンパ嚢胞の発症因子についての検討」

笠井 真理, 和田 卓磨, 川西 勝, 田坂 玲子, 今井 健至, 福田 武史, 橋口 裕紀,
市村 友季, 安井 智代, 角 俊幸

（大阪市立大学）

セッションⅡ

座長：吉岡 信也

7. 「当センターのリンパ浮腫外来の現状と今後の課題」

松原 翔, 永井 景, 小川 憲二, 安川 久吉, 赤田 忍

（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

8. 「術後リンパ浮腫に対する当科での取り組み」

加藤 聖子, 益田 真志, 福山 真理, 栗原 甲妃, 南川 麻里, 山本 彩,
衛藤 美穂, 藤田 宏行 (京都第二赤十字病院)

9. 「リンパ節郭清術後の下肢リンパ浮腫に対する当院での取り組み」

八木 太郎, 小谷 知紘, 小野 ひとみ, 大久保 理恵子, 下地 香乃子, 中川 美生
後藤 摩耶子, 鶴田 智彦, 田島 里奈, 堀 謙輔, 伊藤 公彦 (関西ろうさい病院)

10. 「リンパ浮腫に対する術前リンパシンチグラフィーの有用性について」

橋田 宗祐¹⁾, 芦原 敬允¹⁾, 前田 和也¹⁾, 藤原 聡枝¹⁾, 田中 智人¹⁾, 田中 良道¹⁾
恒遠 啓示¹⁾, 寺井 義人¹⁾, 大道 正英¹⁾, 塗 隆志²⁾, 上田 晃一²⁾
(大阪医科大学¹⁾, 同形成外科²⁾)

11. 「当科におけるリンパ節郭清施行後のリンパ浮腫予防指導後に当院リンパ浮腫外来を受診した症例についての検討」

中川 哲也, 樋口 明日香, 西村 宙起, 山中 章義, 天野 創, 脇ノ上 史朗,
木村 文則, 高橋 健太郎, 村上 節 (滋賀医科大学)

ワークショップ「実践「リンパ浮腫」—治療から連携まで—」

座長：川村 直樹

「婦人科悪性腫瘍におけるリンパ浮腫アンケートの結果報告」

川村 直樹 (大阪市立総合医療センター)

1. 「続発性リンパ浮腫診療の現況と問題点」

松尾 汎 (松尾クリニック, 藤田保健衛生大学)

2. 「婦人科におけるリンパ浮腫へのかかわり」

椎名 昌美 (近畿大学東洋医学研究所)

3. 「看護師の立場から」

谷口 友恵¹⁾, 松尾 葉子¹⁾, 村中 恵子¹⁾, 松木 貴子²⁾, 村上 誠²⁾, 徳山 治²⁾,
深山 雅人²⁾, 川村 直樹²⁾ (大阪市立総合医療センター看護部¹⁾, 同婦人科²⁾)

4. 「理学療法士の立場から」

上田 亨 (リムズ徳島クリニック リハビリテーション科)

5. 「リンパ浮腫外来立ち上げに向けた取り組みについて」

菊谷 光代¹⁾, 中山 明美¹⁾, 錦 恵美子¹⁾, 川口 龍二²⁾, 小林 浩²⁾
(奈良県立医科大学看護部¹⁾, 同産科婦人科²⁾)

当院におけるリンパ浮腫外来についての検討

山添 紗恵子, 増田 望穂, 前田 裕斗, 柳川 真澄
崎山 明日香, 中北 麦, 松林 彩, 小林 史昌
林 信孝, 小山 瑠梨子, 大竹 紀子, 富田 裕之
池田 裕美枝, 上松 和彦, 青木 卓哉, 今村 裕子
吉岡 信也

神戸市立医療センター中央市民病院産婦人科

Analysis of interventions for lymphedema in our hospital

Saeko YAMAZOE, Miho MASUDA, Yuto MAEDA, Masumi YANAGAWA
Asuka SAKIYAMA, Baku NAKAKITA, Aya MATSUBAYASHI, Fumimasa KOBAYASHI
Nobutaka HAYASHI, Ruriko OYAMA, Noriko OHTAKE, Hiroyuki TOMITA
Yumie IKEDA, Kazuhiko UEMATSU, Takuya AOKI, Yuko IMAMURA
and Shinya YOSHIOKA

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

緒 言

婦人科悪性腫瘍患者において、リンパ浮腫はQOL低下の一因となり、日常診療でのケアが求められる問題である。当院では2008年に神戸市内初のリンパ浮腫外来を発起し、婦人科悪性腫瘍患者を含め、さまざまな疾患により惹起されるリンパ浮腫のケアを行ってきた。当院のリンパ浮腫外来では、主治医の指示に基づいて看護師が主体となってケアを行っている。看護師は全員が他業務を兼任しており、患者自身が主体となってリンパ浮腫のケアを行っていただけるようサポートを行う。具体的には、スキンケア・セルフリンパドレナージ・弾性着衣の選定や着脱・弾性包帯の巻き方・運動療法などの指導が挙げられる。当院リンパ浮腫外来の取り組みについて報告するとともに、文献的考察を加え検討する。

対象と方法

2008～2015年度に当院リンパ浮腫外来を受診した婦人科悪性腫瘍患者について、原疾患や初診時の重症度、初回手術から発症までの期間を後方視的に検討した。

結 果

2015年の当院リンパ浮腫外来受診患者は73人、延べ人数は123人で、うち最も多かったのは37%を占める乳癌患者である。しかし、子宮悪性腫瘍患者は33%、卵巢悪性腫瘍患者は8%であり、合計すると乳癌患者を上回った。2008～2015年度の当院リンパ浮腫外来における延べ患者数は506例で、うち176例が紹介患者であった。延べ患者数が最も多かったのは子宮頸癌で、次いで子宮体癌・卵巢癌が多かった(表1)。初診時の重症度については、0期(35例)とII期(43例)にピークがみられた(図1)。初回手術から発症までの期間は10年以上の症例が21例で、うち他院からの紹介患者が14例(66%)であった。初回手術から発症までが10年未満の症例は83例で、うち他院からの紹介患者は20例(24%)であった。(図2)

考 察

他院からの紹介患者の割合を考慮すると、当院のリンパ浮腫外来は自施設で原疾患の治療を行った患者の治療だけでなく、地域医療においても一定の役割を果たしていると考えられた。

表1 2008年～2015年度に当院リンパ浮腫外来を受診した婦人科悪性腫瘍患者数

原疾患	のべ患者数	重複削除
子宮頸癌	250	63
子宮体癌 (子宮肉腫含む)	150	46
子宮がん(その他)	28	3
卵巣癌	68	27
卵管癌	7	3
外陰癌	2	1
陰癌	1	1
合計(うち紹介患者)	506(176)	146(40)

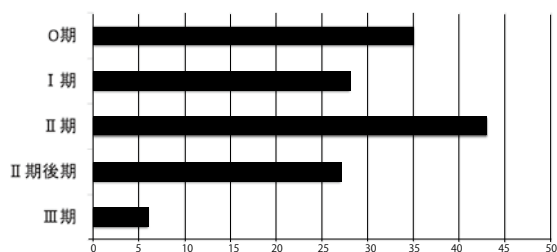


図1 初診時の重症度

初診時の重症度に関しては、II期以降が過半数を占める一方で、0期の受診も少なくない。このことから、リンパ浮腫外来が予防ケアも担っているために積極的な治療が必要な患者に対する業務が圧迫されてしまっていると推察された。この原因として、予防を目的とする具体的な指導が不十分であることが考えられる。現在

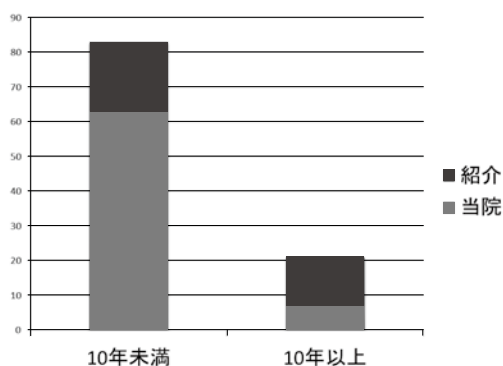


図2 初回手術から発症までの期間

は人員的な問題で行えていないが、入院中に予防ケアの指導を行っておくことで外来の負担を減らす必要があると考えられた。リンパ浮腫管理指導料の設定により、リンパ浮腫の予防ケアを行う施設は今後増加が見込まれる。当院においても、リンパ浮腫治療専任医師や専任看護師の確保を含めたスタッフの増員により、リンパ浮腫外来の質を高めることが課題といえる。また随時アウトカムの評価を行うことも重要と考えられる。

結 語

当院リンパ浮腫外来は、婦人科悪性腫瘍患者のリンパ浮腫ケアにおいて一定の役割を果たしているといえる。現在不在であるリンパ浮腫治療専任医師や専任看護師の確保を含めたスタッフの増員、リンパ浮腫予防に関する指導の強化が今後の課題である。

婦人科術後リンパ浮腫に対するリンパ浮腫外来の役割について

原 武也, 三好 愛, 涌井 菜緒, 田中 あすか
金尾 世里加, 直居 裕和, 竹田 満寿美, 三村 真由子
長松 正章, 横井 猛

泉州広域母子医療センター 市立貝塚病院産婦人科

The role of outpatient for lymphedema in our hospital on lymphedema after gynecological surgery

Takeya HARA, Ai MIYOSHI, Nao WAKUI, Asuka TANAKA
Serika KANAO, Hirokazu NAOI, Masumi TAKEDA, Mayuko MIMURA
Masaaki NAGAMATSU and Takeshi YOKOI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kaizuka City Hospital,
Sensyu Regional Medical Center for Women's and Children's Health

緒 言

リンパ浮腫はリンパ管形成不全などが原因の一次性リンパ浮腫と手術や放射線, 化学療法, 感染症などが原因の二次性リンパ浮腫の2種類に分類されるが, 先進国では二次性リンパ浮腫がリンパ浮腫全体の大多数を占める¹⁾. 婦人科癌手術では, 骨盤内リンパ節郭清術や傍大動脈リンパ節郭清術を施行されることも多く, 術後放射線治療や化学療法を行うことも多い. そのため, 術後リンパ浮腫を引き起こす可能性が高い. 婦人科癌全体では術後約20%が続発性(二次性)リンパ浮腫を発症しており²⁾, 子宮頸癌では25%まで上昇する³⁾. リンパ浮腫は患者のQOLを大きく低下するため, 術後リンパ浮腫の早期発見・早期治療を行う意義は大きい. 今回, 当施設における婦人科とリンパ浮腫外来の連携およびその治療内容を説明し, リンパ浮腫外来の効果について検討した.

目的と方法

まず当院における術後リンパ浮腫の状況だが, 当院では患者がリンパ浮腫についての理解を深め, セルフケアの方法を習得することを目的に, 2012年10月にリンパ浮腫外来を開設した. 対象者は当院にて婦人科手術を受けた患者, 主治医

がリンパ浮腫と診断した患者, 主治医が治療・指導が必要と判断した患者である. リンパ浮腫外来は週に1回, 1日につき2名程度が受診できる. 担当者はセラピスト資格保有看護師である. 現在年間約20人がリンパ浮腫外来を受診している状況であり, 受診患者の手術実施時期は2009年以降である.

当院でのリンパ浮腫外来の流れだが, 入院中にはリンパ節郭清術を施行した患者に対して, セラピスト資格保有看護師によるセルフケアについての指導を受け, 自己管理が可能になってから退院となる. 入院中の患者指導の際には図1のような資料を渡し, セルフケアの方法を指導している. 外来では, リンパ浮腫の出現・増悪と主治医が判断した場合, リンパ浮腫外来について患者に案内している. 治療内容としては, 初回治療では問診, サイズ測定, 視診・触診を行ったのち, 治療計画を立案したうえでスキんケア, 徒手リンパドレナージ, セルフケア指導, 弾性着衣の紹介, 圧迫下での運動療法, 生活指導を行っている. 初回所要時間は60~90分. 2回目以降では, 問診, サイズ測定, 指導のみで約60分. もしくは, リンパドレナージのみで約60分施行する. 治療内容は患者の希望にあわせ



図1 入院中患者向けのセルフケア資料

現在のむくみの症状についてお尋ねします

①むくみの場所	右腕・左腕・右足・左足・膝・首・肩 膝部・性器・その他()
②いつから	年 月 日頃から(前後 年くらい)
③どの部位から	
④今の症状	痛み・しびれ・だるさ・しりり・熱感 発熱・リンパの腫れ・その他()
⑤むくみを強く感じられるときはどんな時ですか	
⑥(「蜂窩性炎症」)の経験は	有 無 (現在まで 回、年に 回)
※蜂窩性炎症とは皮下組織の炎症症状 として、むくみがある部位が赤くなり発熱がでる	
⑦むくみに対してご自分で何かされていますか	はい(マッサージ・手足を打てる・運動・空気の圧迫機) その他: () いいえ
⑧弾性ストッキング・スリーブを着用されていますか	着用したことがない・以前着用していた・ 現在着用している(年 月頃から着用)
⑨むくみに対して医療機関や治療院で治療を受けたことがありますか	はい(あればどこですか:) いいえ
⑩ほか何か気になることや症状がありましたらぜひお聞かせ下さい	

7らだの状態についてお尋ねします

身長:	cm	体重:	kg	血圧:	/ mmHg	平熱:	℃
排便:	回/日 (良好・出にくい・残尿感)			排便:	回/日 (硬い・普通・やわらかい)		

その他、ご質問があればお書きください

市立貝塚病院 リンパ浮腫外来

【様式6】

図2 問診票

【リンパ浮腫経過用紙(婦人科)】				主治医		横井	Dr	NO.1				
手術日	H	25	年	6	月	7	日	職業 お花の先生(出張などもある)				
病歴	単科子宮摘出術+岡側付属器摘出術+骨盤・腹腔内リンパ節郭清											
リンパ浮腫発症の有無												
治療	H25年7月～タキソール・カルボプラチン											
既往歴	高血圧					蜂窩織炎既往歴						
						年	月	日	経過			
禁忌事項												
皮膚症状	発赤(-) 乾癬(±) 手背部分											
	発疹(-)											
神経障害	末梢神経障害(±)											
指導状況	H26年5月頃よりむくみ！自覚。(右>左)7月25日リンパ浮腫外来に相談あり、市販のストレンジャーに説明あり。リンパ浮腫外来紹介へ。											
年	月	日	時	年	月	日	時	年	月	日	時	
左	右	左	右	左	右	左	右					
足背	21.7	22.2										
足首	21.2	23.2										
膝上10cm	32.7	32.9										
膝	35.7	35.7										
膝上10cm	1.3	41.6										
鼠径	53.1	54.2										
	足質(土)											
stemma sign	—		—									
pitting edema	—		—									
体重												
指導内容	市販のバニタスストレッチング(メディキュット)に 書いていました。 パンフレットに沿って指導する。 MLD40～50分施行。バニタスストレッチング終了 メディキュットつまみあり。(クラスミ)2100 メディコンフォームつまみあり(クラスミ) 指導者本人演示。もし一度自分でやってみよう。											
担当者	真野											
次回予約日	年	月	日	年	月	日	年	月	日	年	月	日

図3 リンパ浮腫外来記録用紙

て選択する。リンパ浮腫外来でも効果の乏しい患者に対しては、リンパ管静脈吻合手術の提案も行っている。2回目以降は3～6か月間隔で経過観察していく。

問診では、図2の問診票を用いて詳しく問診を行う。具体的には症状出現時期、具体的な部位、症状、蜂窩織炎の有無、自身での浮腫への対応方法について詳細に問診する。外来での記録では、図3が実際の記録用紙であり、指導内容に加えて、現在の体重、足背、足首、膝下5 cm、膝、膝上10 cm、臈径部のサイズ測定を毎回行い記載する。

今回、リンパ浮腫外来の他覚的評価として、リンパ浮腫外来受診時の測定値と受診後の測定値の変化について後方視的に検討し、また自覚的評価としてリンパ浮腫外来受診後のアンケート結果を行い、当院での患者満足度について調査した。

方法は、2012年7月から2015年12月までに当科で婦人科癌手術を施行し、リンパ浮腫外来を受診した68例に対して、受診前と受診後の測定値が記載されている34例を抽出。受診時と受診後の測定値を比較した。中央値は6カ月（1-72カ月）。リンパ浮腫外来受診後のアンケートに関しては、対象は27人であり回答率は47%であった。

結 果

リンパ浮腫外来受診時の測定値と受診後の測定値の変化では、結果は図4で示したように数値として、浮腫が有意に改善しているとまではいえなかった。リンパ浮腫外来受診後のアンケート結果は図5に示したとおりであり、過半数の受診患者が満足しているとの結果であった。良かった意見としては、正しいサイズのストッキングを選択できた、浮腫についていろいろ相談できた、話を聞いてもらい安心感を得た、一時的に足が軽くなり楽になった、などがあった。良くなかった意見としては、一時的には良くなるがすぐに元に戻る、予約がなかなかとれない、マッサージを自分するのが難しい、などがあった。

またリンパ浮腫外来が有用であった症例として、2例提示する。1例は蜂窩織炎を予防することができた1例で、58歳女性、卵巣癌に対して、単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清術、大網切除術、虫垂切除術施行した患者である。術後1年目より3カ月に一度リンパ浮腫外来受診するも、半年に1回の頻度で蜂窩織炎を繰り返していた。術後3年目にリンパ浮腫外来問診中に痔核があることを看護師に相談。その後、主治医に報告し外科紹介。その後、痔核手術施行したところ蜂窩織炎の再発は認め

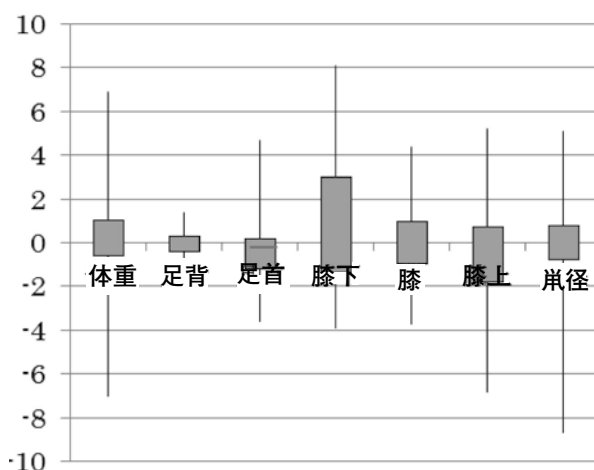


図4 リンパ浮腫外来受診前後での測定値の差

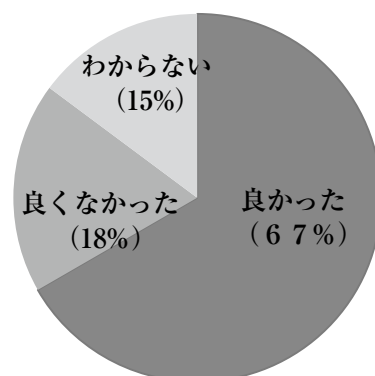


図5 リンパ浮腫外来受診後の感想

なくなった。痔核が感染契機となって蜂窩織炎を繰り返していた症例であった。リンパ浮腫外来で細かく問診することで痔核の発見に至った。

もう1例は教育入院が奏効した1例であり、73歳女性、卵巣癌に対して単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清術、傍大動脈リンパ節郭清術、大網切除術施行。術後1年目に右下腿浮腫著明であり、本人希望もあり短期間（5日間）の教育入院施行。連日バンテージ治療と運動療法を行った。退院日には下腿に関しては、足首・膝下・膝周りと2 cm程度の改善が認められた。患者のモチベーションの向上やQOLの改善につながった。

考 察

今回当院でのリンパ浮腫外来での現状を調査することで、多くの患者がリンパ浮腫によってQOLが低下していることを再認識した。リンパ浮腫外来を受診することは多くの患者の不安軽減に効果的で、一時的な浮腫の改善が期待

できる。また教育プログラムによりリンパ浮腫に対して患者の意識を向けることができ、セルフケアを継続して行うことで増悪予防に寄与する可能性があると考ええる。一方、マンパワーの不足や現在は施設基準を満たしていないために、患者には自費診療となっていることなどの問題点も認める。今後はこれらを改善し、病院全体でシステムを再構築していくことが求められる。

参考文献

- 1) Brayton KM, Hirsch AT, O'Brien PJ, et al. : Lymphedema prevalence and treatment benefits in cancer: impact of a therapeutic intervention on health outcomes and costs. *PLoS One* : e114597, 2014.
- 2) Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, et al. : Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*, 116 : 5138-5149, 2010.
- 3) Maher EJ, Denton A : Survivorship, late effects and cancer of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* , 20 : 479-487, 2008.

婦人科がん治療に関連したリンパ浮腫に対する当院での治療の検討と今後の展望

手向麻衣, 久松武志, 神野友里, 大歳愛由子
徳川睦美, 塚原稚香子, 柏原宏美, 宮武 崇
久本浩司, 西尾幸浩

大阪警察病院産婦人科

A clinical analysis of patients with lymphedema associated with treatment for gynecological cancers

Mai TEMUKAI, Takeshi HISAMATSU, Yuri KAMINO, Ayuko OTOSHI
Yoshimi TOKUGAWA, Chikako TSUKAHARA, Hiromi KASHIHARA, Takashi MIYATAKE
Koji HISAMOTO and Yukihiro NISHIO

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Police Hospital

緒 言

婦人科癌治療に関連した続発性リンパ浮腫は重症化すると患者のQOLを低下させる。当院では2011年4月よりリンパ浮腫外来を開設し、看護師によるリンパ浮腫に対する指導、治療介入を行っているが、介入にもかかわらず浮腫悪化症例が依然として多数みられる。また本邦においてリンパ浮腫の治療予後を検討した報告はほとんどみられない。

今回当院下肢リンパ浮腫外来を受診した症例の経過から、リンパ浮腫における治療予後因子について検討した。

対象と方法

2011年4月(外来開設時)から2016年5月までに、婦人科癌治療後にリンパ浮腫外来を受診した77症例を対象とした。年齢, body mass index (BMI), 放射線・化学療法治療歴, リンパ節郭清個数について検討し、患者背景とリンパ浮腫の治療予後について後方視的に検討した。

結 果

対象患者の疾患は子宮頸癌34例(44%), 子宮体癌27例(35%), 卵巣癌11例(14%), 腹膜癌3例(4%)であり、また臨床進行期はI期54例(70%), II期1例(1%), III期12例(16%),

IV期6例(8%)であった。患者背景を表1に示す。患者の平均年齢は58歳(29-84), 平均BMIは22.7(14.7-34.6)であった。骨盤内リンパ節郭清は70例(90.9%)に施行されており、郭清の平均個数は30.3個, リンパ節転移については単発が8例, 多発が9例であった。

次に当院リンパ浮腫外来を受診した患者の診断および治療評価について検討した。外来初診時の評価を表2に示す。リンパ浮腫発症時期は手術直後が24例(31.2%), 術後1カ月~1年までが15例(19.5%), 術後1年以上が14例(18.2%)であった。発症部位は下肢が64例(83.1%), 外陰部が4例(5.2%), 下腹部が4例(5.2%)であった。また国際リンパ学会の病期分類(ISL分類)としては、I期が24例(31.2%), II期早期が43例(55.8%), II期晩期が6例(7.8%), III期が3例(3.9%)であった。

外来介入後の治療効果を表3に示す。改善が37例(48.1%), 現状維持が17例(22.1%), 悪化が9例(11.7%)であり、外来介入にもかかわらず約10%に浮腫悪化を認めた。

これらの結果を踏まえ、悪化例と現状維持・改善例を比較検討した結果を図1に示す。まず年齢に関しては、悪化例の平均は61歳, 現状維

表1 患者背景

		患者数	(%)
年齢 (歳)	平均 (範囲)	58 (29.0-84.0)	
BMI (kg/m ²)	平均 (範囲)	22.7 (14.7-34.6)	
手術	リンパ節郭清	70	90.9
	郭清なし	3	3.9
	CCRT のみ	3	3.9
	不明	1	1.3
リンパ節転移数	0	42	54.5
	1	8	1
	≥2	9	1.2
	不明	18	2.3
リンパ節郭清数	平均 (範囲)	30.3 (10-78)	
化学療法	あり	52	67.5
	なし	25	32.5
放射線治療	あり	18	23.4
	なし	58	75.3
	不明	1	1.3

表2-1 外来初診時の評価 発症時期

発症時期	患者数	(%)
術直後	24	31.2
1 ヶ月～1 年	15	19.5
≥1 年	14	18.2
その他, 不明	15	19.5

表2-2 外来初診時の評価 発症部位

発症部位	患者数	(%)
下肢	64	83.1
外陰部	4	5.2
下腹部	4	5.2
上肢	1	1.3
その他	2	2.6
なし	4	5.2

表2-3 外来初診時の評価 病期分類

病期 (ISL 分類)	患者数	(%)
I 期	24	31.2
II 期 早期	43	55.8
晚期	6	7.8
III 期	3	3.9
不明	1	1.3

表3 外来介入後の治療評価

介入後浮腫	患者数	(%)
改善	37	48.1
現状維持	17	22.1
悪化	9	11.7
不明	14	18.2

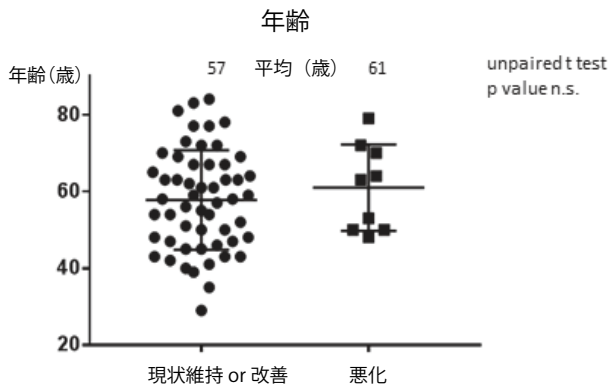


図1-1 悪化例とその他の検討 年齢

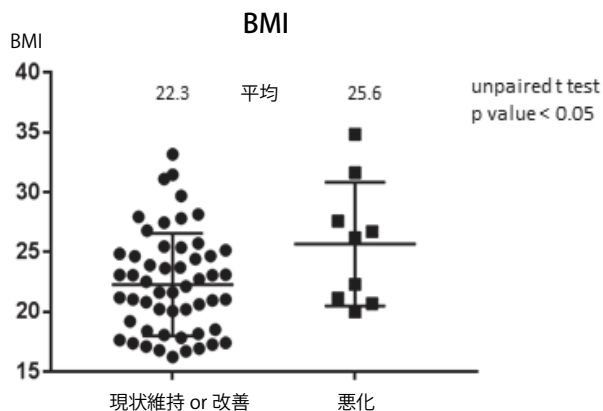


図1-2 悪化例とその他の検討 BMI

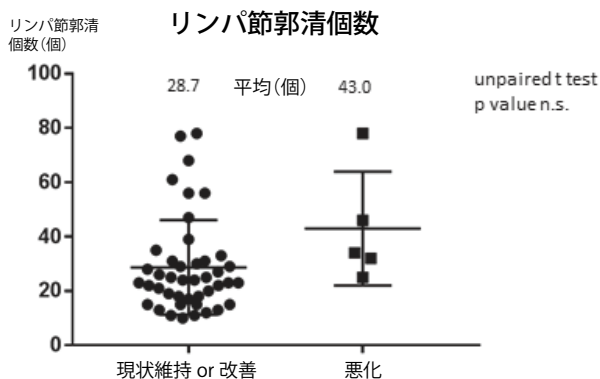


図1-3 悪化例とその他の検討 リンパ節郭清個数

持・改善例の平均は57歳であり、悪化例では平均年齢がやや高い傾向がみられたが、統計学的に有意差は認めなかった(図1-1)。BMIは悪化例で平均25.6、現状維持・改善例が22.3であり、悪化例で有意に高かった($p < 0.05$) (図1-2)。次にリンパ節郭清の個数については、悪化例で平均43.0個、現状維持・改善例で平均28.7個と悪化例で多い傾向はみられたが、有意差は認めなかった(図1-3)。また悪化例9例中6例に放射線治療の既往があり、改善例と比較し有意差を認めた($p < 0.05$) (図1-4)。化学療法歴の有無については、本検討において有意差は認めなかった(図1-5)。

以上より、当院での検討ではBMI高値、放射線治療歴がリンパ浮腫の治療予後に関与していると考えられた。また年齢、リンパ節郭清個数、化学療法歴は本検討において治療予後に関与していなかった。

考 察

Vanessaらは、われわれと同様放射線治療歴がリンパ浮腫の予後因子であると報告しているが¹⁾、BMI高値と下肢リンパ浮腫の治療予後との関連については報告されていない。また当院のリンパ浮腫悪化例において、治療介入時に発症から半年～数年が経過している症例もあり、早期介入により治療予後改善の余地があると考えられる。さらに悪化例においては、セルフケア不足や種々の理由で治療が中断してしまった症例があり、今回検討した治療予後因子以外ではこれらも悪化をきたす要因の可能性がある。

結 語

本検討においてBMI、放射線治療歴はリンパ浮腫の治療予後に関与する可能性が示唆された。またこれらの予後因子に限らず、リンパ節郭清症例全例がリンパ浮腫発症の有無にかかわらずリンパ浮腫外来を受診するなどして早期介入を徹底

放射線治療歴

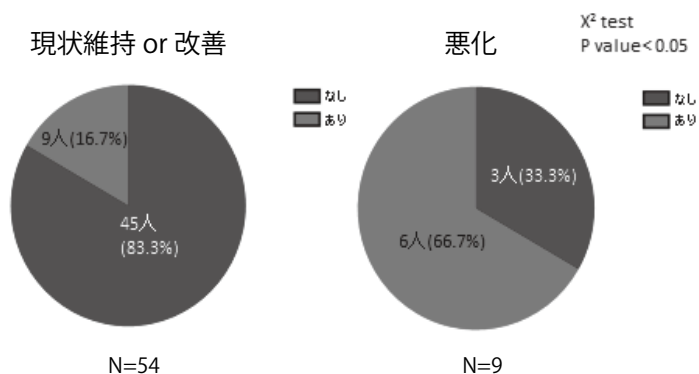


図1-4 悪化例とその他の検討 放射線治療歴

化学療法歴

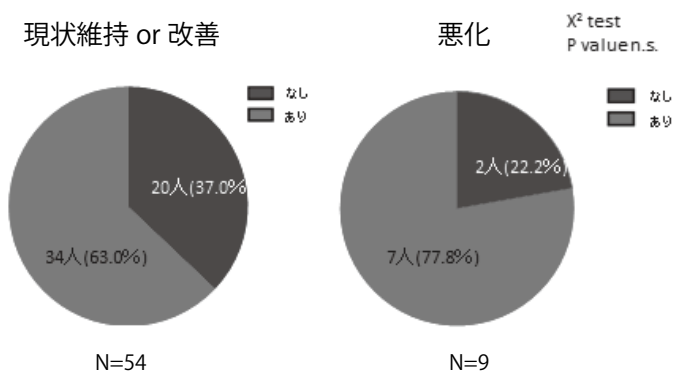


図1-5 悪化例とその他の検討 化学療法歴

し、今後当院での治療予後改善に努めていきたい。

参考文献

- 1) Vanessa L, Ingrid J, Sandi C, et al. : Incidence, risk

factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 136 : 87-93, 2015.

当院におけるリンパ嚢胞の発生因子についての検討

笠井 真理, 和田 卓磨, 川西 勝, 田坂 玲子
今井 健至, 福田 武史, 橋口 裕紀, 市村 友季
安井 智代, 角 俊幸

大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学

A retrospective study of the risk factors of lymphocyst in our hospital

Mari KASAI, Takuma WADA, Masaru KAWANISHI, Reiko TASAKA
Kenji IMAI, Takeshi FUKUDA, Yasunori HASHIGUCHI, Tomoyuki ICHIMURA
Tomoyo YASUI and Toshiyuki SUMI

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

緒 言

リンパ節郭清は婦人科悪性腫瘍手術において正確な臨床進行期を決定するうえで、さらにはdebulkingという観点からも重要である。術後に発生するリンパ嚢胞の多くは無症候性で消失していくが、疼痛、感染、下肢の浮腫や血栓・塞栓症、尿管の圧排による水腎症などの症状を呈する症候性リンパ嚢胞となると、それぞれに応じた治療が必要となり、それに引き続いてリンパ浮腫が悪化するとQOLを損ない、さらにはがん治療を妨げる原因ともなる。症候性リンパ嚢胞を生じた際に迅速に適切に対応できるべく、リンパ嚢胞発生リスクを把握することを目的にリンパ嚢胞発生リスクファクターについて検討した。

対象と方法

当院にて2015年4月から2016年4月に後腹膜リンパ節生検または郭清を含む婦人科悪性腫瘍手術を施行した93例(子宮頸癌31例, 子宮体癌41例, 卵巣癌23例, うち重複癌2例を含む)を対象とした。再発中～高リスク群には術後化学療法を施行した。子宮頸癌症例にはパクリタキセル・シスプラチン併用療法, パクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC療法)または塩酸イリノテカン・シスプラチン療法を行った。子宮体癌症例にはTC療法, 卵巣癌症例にはTC療法

およびベバシツマブ併用療法, ドセタキセル・カルボプラチン併用療法を行った。今回の検討では放射線治療を含む治療症例は除外している。

当科での周術期におけるリンパ嚢胞・リンパ浮腫への対応は、①後腹膜腔は開放しセブラフィルムを貼付する、②ダグラス窩に閉鎖式陰圧ドレーンを留置するが、感染予防を考慮し排液量に関係なく術後3日目または4日目に抜去する、③術後患者へパンフレットを用いてスキンケアとセルフドレナージを指導する、④リンパ浮腫2期以上には弾性ストッキングを処方する、⑤複合的治療が必要な場合には専門施設へ紹介する、としている。

観察期間は2015年4月から2016年10月までで、診療録を参考に超音波検査またはCT・MRI画像検査にて2 cm以上のリンパ嚢胞が確認された症例群と確認されなかった症例群において、その発生リスクファクターを後方視的に検討した。年齢, BMI, リンパ節摘出数, リンパ節転移の有無について統計学的に検討した。t検定を用いて $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

婦人科悪性腫瘍手術を施行した95例の年齢は28～83歳(中央値55歳)、リンパ嚢胞なし群の年齢の中央値は55歳(28-73歳)、リンパ嚢胞あり群では中央値51歳(29-74歳)であり、リン

パ嚢胞発生群で年齢が低い結果であった ($p < 0.01$, 図1)。

BMIは14.7-43.5 (中央値22.58), リンパ嚢胞なし群では中央値22.1 (14.7-36.4), リンパ嚢胞あり群では24.0 (17.7-43.53) で, リンパ嚢胞発生群で高かった ($p < 0.01$, 図2)。

摘出リンパ節摘出数は1-63個 (中央値26個), リンパ嚢胞なし群では摘出リンパ節数は中央値24個 (0-63個), リンパ嚢胞あり群では30個 (16-47個) で, リンパ嚢胞発生群で優位にリンパ節摘出数が多い結果であった ($p < 0.01$, 図3)。また鼠径上リンパ節摘出はリンパ嚢胞あり群では70% (33例中23例), なし群では56.7% (60例中34例) で施行されており, 摘出した群が有意に多かった ($p < 0.01$)。傍大動脈リンパ節摘出はリンパ嚢胞あり群では51.5% (33例中17例), なし群では26.7% (60例中16例) で施行されており, 摘出した群が有意に多かった ($p < 0.01$)。リンパ節転移の有無については, リンパ嚢胞あり群のうち転移を認めたのは21.2% (33例中7例), なし群では17.7% (60例中10例) で, 転移がある群のほうが有意にリンパ嚢胞を生じていた ($p < 0.01$)。

考 察

今回の検討では, リンパ嚢胞発生率は35%, 症候性リンパ嚢胞の発生率は4%であった。症候性リンパ嚢胞の発生率は諸家の報告では3~7%程度で, 今回の結果と相違がなかった。一方, リンパ嚢胞の発生率については諸家の報告の16~25% (腹膜無縫合) と比較し多かった。その理由としてセプラフィルムの使用の有無や, リンパ嚢胞と診断するサイズの基準, 評価に用いた画像診断法に基づく差などが考えられた。

リンパ嚢胞は骨盤内リンパ節郭清術後に発生するリンパ液貯留で, 手術直後には後腹膜腔からのリンパ液の産生と腹膜からの再吸収の不均衡が生じリンパ液が貯留する。多くは自然吸収されるものの, 以前は後腹膜腔を閉鎖していたため50%以上に生じるとの報告もみられた。近年, リンパ嚢胞予防目的に後腹膜を開放する施設が増えたため発生率は減少した^{1,2)} が, 完全に予防することは不可能である³⁾。さらに, セ

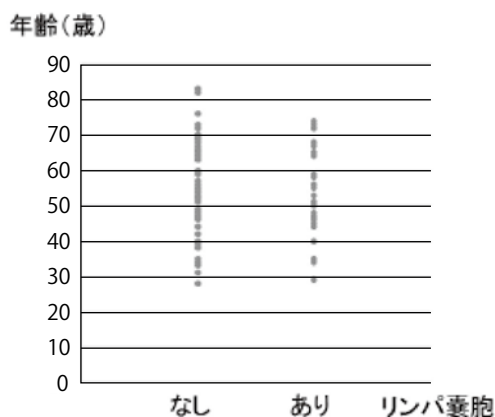


図1 年齢とリンパ嚢胞

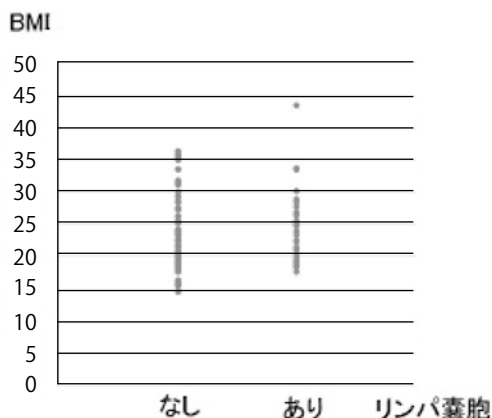


図2 BMIとリンパ嚢胞

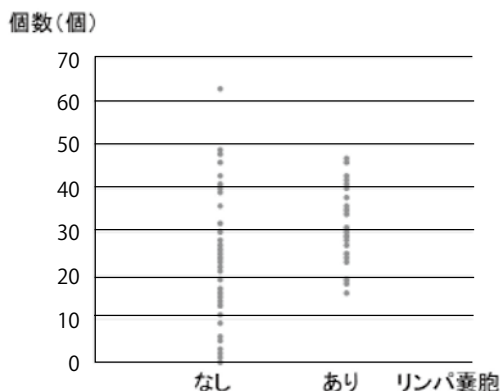


図3 リンパ節摘出数とリンパ嚢胞

プラフィロムやフィブリン糊を使用することで、後腹膜腔が腹腔化することによってリンパ嚢胞の形成が抑制し、骨盤腹膜の再生とリンパ管側副路の発達とともにリンパ液の産生/再吸収のシフトが生じて、腹水量は正常化し定常状態に復帰することが期待されている^{2,4)}。しかし、術後排水量が減少しドレーン留置期間の短縮とリンパ嚢胞・リンパ浮腫の減少に効果が期待できるとする報告もあれば⁵⁻⁸⁾、有意差を認めないとする報告もある^{2,4)}。

リンパ嚢胞発生リスクファクターとして、今回の検討では年齢、BMI、摘出リンパ節数、鼠径上リンパ節摘出の有無、傍大動脈リンパ節摘出の有無、リンパ節転移の有無に有意差が認められた。症候性リンパ嚢胞の症状の1つであるリンパ浮腫のリスクファクターと比較した、リンパ浮腫のリスクファクターは、年齢（壮年期）、肥満、摘出リンパ節数、リンパ節転移陽性、患肢の感染の既往、化学療法（とくにタキサン系薬剤）の使用、放射線治療といわれる^{9,10)}ことから、リンパ嚢胞発生についてもリンパ浮腫と同様の因子が発生のリスクとなっていた。

年齢について50～70歳に多く、壮年期では生活や仕事といった活動量の多い状況が関与しているかもしれない⁹⁾。BMIが高値になるほど脂肪組織によりリンパ管が圧迫されてうっ滞を生じ、リンパ還流低下を生じやすくなる⁹⁾。

鼠径上リンパ節の摘出はリンパ浮腫の最も大きな原因の1つとして指摘されるが、今回の検討でも鼠径上リンパ節の摘出がリンパ嚢胞の発生に影響を与えることが示唆された。鼠径上リンパ節は下肢からのリンパ流入路であり、その部位のリンパ節を摘出するとリンパ嚢胞が生じやすく、リンパ浮腫も生じやすいと報告がされる^{2,3,6)}。足側の鼠径上リンパ節より頭側のリンパ節に転移がなければ、鼠径上リンパ節がセンチネル節あるいは単発の転移節であることはきわめてまれであり²⁾、リンパ嚢胞・浮腫の予防のために鼠径上リンパ節の摘出を必要最小限にとどめることは考慮できる。他に、リンパ漏出を減少させるべくリンパ管断端を結紮する、ま

たはシーリングデバイスを用いることが考慮された^{2,5,11)}。足側のリンパ管が閉塞することはリンパ浮腫の発生につながるが、頭側のみ結紮することでリンパ液貯留が減少する可能性はあるため、リンパ嚢胞減少が期待できる。

結 論

リンパ浮腫のリスク因子はリンパ嚢胞のそれと重複している。リンパ浮腫を管理すると同時にリンパ嚢胞の有無を確認し、症候性リンパ嚢胞に対しては速やかに適切に対応することで、QOLを損ねず、がん治療がスムーズに継続できると考える。

参考文献

- 1) 平松祐司, 増山 寿, 正岡直樹, 他: 開腹手術時の腹膜縫合に関する全国調査. 産婦手術, 20: 125-129, 2009.
- 2) 三上幹男, 池田仁恵, 信田政子, 他: リンパ嚢胞およびその感染の取り扱い. 産と婦, 80: 188-193, 2013.
- 3) 細野 隆, 船本 寛, 鈴谷由佳, 他: 難治性リンパ嚢胞に対し腹腔鏡下リンパ嚢胞開窓術が奏功した1例. 富山中病医誌, 38: 44-47, 2015.
- 4) 石本真紀, 三部兼六郎, 木川聖美, 他: 腹腔鏡下リンパ節郭清におけるフィブリン糊使用によるリンパ浮腫並びにリンパ嚢胞予防の試み. 日産婦内視鏡会誌, 21: 418-423, 2005.
- 5) Suzuki M, Ohwada M, Sato I: Pelvic lymphocysts following retroperitoneal lymphadectomy. *J Surg Oncol*, 68: 149-152, 1998.
- 6) Radosa MP, Diebolder H, Camara O, et al.: Laparoscopic lymphocele fenestration in gynecological lymph node dissection as a first-line treatment option. *BJOG*, 120: 628-636, 2013.
- 7) Franchi M, Trimpos JB, Zanaboni F, et al.: Randomized trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: EORTC-GCG study in 234 patients. *Eur J Cancer*, 43: 1265-1268, 2007.
- 8) 野河孝充, 日浦昌道, 他: 婦人科悪性腫瘍術後リンパ嚢腫に対する積極的切開ドレーナージの有効性の検討. 産婦の実践, 55: 705-709, 2006.
- 9) 木村恵美子: リンパ浮腫のリスクファクターに関する文献レビュー. *LYMPH RAP*, 1: 5-24, 2013.
- 10) 宇都木久仁子: OGS NPW Obstetric and gynecologic surgery 14. メジカルビュー社, p.126-133, 2013.
- 11) Naotake T, Kimio U, Kouichiro K, et al.: Prevention of lymphocele development in gynecologic cancers by the electrothermal bipolar vessel sealing device. *J Gynecol Oncol*, 25: 229-235, 2014.

第135回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録

会 期：平成28年10月23日（日） 会 場：メルパルク京都

開会の挨拶

代表世話人：木村 正

当番世話人：小林 浩

テーマ：「羊水塞栓症～母体死亡を防ぐために～」
“Amniotic fluid embolism ～to prevent maternal death～”

セッションⅠ

座長：大井 豪一

1. 「分娩後子宮型羊水塞栓症にて心肺停止蘇生後、当院へ搬送となり母体死亡に至った1症例」

香林 正樹, 遠藤 雅之, 木瀬 康人, 岩宮 正, 松崎 慎哉, 味村 和哉,

熊澤 恵一, 木村 正

(大阪大学)

2. 「子宮摘出にて救命し得た臨床的羊水塞栓症の1例」

林 香里, 小野 哲男, 山田 一貴, 桂 大輔, 石河 顕子, 辻 俊一郎, 木村 文則,

高橋 健太郎, 村上 節

(滋賀医科大学)

3. 「羊水塞栓が疑われた帝王切開直後DICの1例」

近藤 美保, 藁谷 深洋子, 馬淵 亜希, 安尾 忠浩, 岩佐 弘一, 北脇 城

(京都府立医科大学)

4. 「帝王切開時、大量出血と突然の心肺停止の発生から臨床羊水塞栓症が疑われた1例」

梅澤 奈穂, 福田 綾, 和田 あずさ, 尹 純奈, 福岡 寛子, 大八木 知史,

坪内 弘明, 筒井 建紀

(JCHO大阪病院)

セッションⅡ

座長：近藤 英治

5. 「羊水塞栓症により心肺停止となり死戦期帝王切開を行うも母体死亡に至った1症例」

坪倉 弘晃, 笠松 敦, 生駒 洋平, 吉田 彩, 榎木 晋, 岡田 英孝

(関西医科大学)

6. 「病理組織学的に診断された子宮型羊水塞栓症の2例」

井手本 尚子, 田中 和東, 鹿野 理恵子, 松木 厚, 公森 摩耶, 松木 貴子,

西沢 美奈子, 西本 幸代, 梶谷 耕二, 中村 博昭, 中本 収

(大阪市立総合医療センター)

7. 「帝王切開後の子宮型羊水塞栓症を疑うも、病理学的に確定診断できなかった症例」

丸尾 伸之

(淀川キリスト教病院)

8. 「集中治療部との連携により救命しえた羊水塞栓症の1例」

太田 志代¹⁾, 山本 亮¹⁾, 志村 宏太郎¹⁾, 下川 亮²⁾, 清水 義之³⁾, 石井 桂介¹⁾,光田 信明¹⁾(大阪府立母子保健総合医療センター¹⁾, 同麻酔科²⁾, 同集中治療科³⁾)

セッションⅢ

座長：吉松 淳

9. 「異なる出血の様相を呈した臨床的羊水塞栓症の3例」

森内 芳, 千草 義継, 伊尾 紳吾, 谷 洋彦, 濱西 潤三, 近藤 英治, 松村 謙臣
(京都大学)

10. 「帝王切開術後の大量出血にて子宮全摘術を施行し, 病理診断にて子宮型羊水塞栓症と診断し得た1例」

小谷 知紘, 八木 太郎, 小野 ひとみ, 大久保 理恵子, 下地 香乃子, 中川 美生,
後藤 摩耶子, 鶴田 智彦, 田島 里奈, 堀 謙輔, 伊藤 公彦 (関西ろうさい病院)

11. 「当院における子宮型羊水塞栓症症例の解析」

前田 裕斗, 増田 望穂, 柳川 真澄, 山添 紗恵子, 松林 彩, 崎山 明香,
中北 麦, 小林 史昌, 林 信孝, 小山 瑠梨子, 大竹 紀子, 富田 裕之,
上松 和彦, 池田 裕美枝, 青木 卓哉, 今村 裕子, 吉岡 信也
(神戸市立医療センター中央市民病院)

12. 「心肺虚脱型の羊水塞栓症について」

布出 実紗, 藤田 太輔, 田路 明彦, 宮本 聖愛, 橋田 宗祐, 村山 結美,
永易 洋子, 岡本 敦子, 佐野 匠, 神吉 一良, 鈴木 裕介, 寺井 義人,
大道 正英 (大阪医科大学)

セッションⅣ

座長：金川 武司

13. 「心肺停止後の吸引分娩に至った臨床的羊水塞栓症の1例～ローリスク症例でも心肺虚脱型羊水塞栓は発症する～」

西川 茂樹, 中後 聡, 飯塚 徳昭, 神谷 亮佑, 小寺 知揮, 松木 理薫子,
柴田 貴司, 加藤 大樹, 大石 哲也, 小辻 文和 (愛仁会高槻病院)

14. 「子宮型羊水塞栓症が疑われた3症例の検討」

松原 裕明, 三杵 卓也, 植村 遼, 橋本 純子, 内田 啓子, 柳井 咲花,
榎本 小弓, 横井 夏子, 片山 浩子, 羽室 明洋, 中野 朱美, 橘 大介,
古山 将康 (大阪市立大学)

15. 「救命し得た臨床的羊水塞栓症の1例」

上林 翔大, 丸山 俊輔, 多賀 敦子, 江本 郁子, 三瀬 裕子, 金 共子,
佐藤 幸保 (大津赤十字病院)

16. 「双胎妊娠予定帝王切開の産科危機的出血を子宮型羊水塞栓症と診断した1例」

佐々木 義和, 常見 泰平, 鹿庭 寛子, 山中 彰一郎, 今中 聖悟, 長安 実加,
赤坂 珠理晃, 佐道 俊幸, 小林 浩 (奈良県立医科大学)

総括

「周産期研究部会アンケート報告と羊水塞栓症の病態解明に向けた今後の臨床研究の方向性」

座長：金川 武司 (大阪府立母子保健総合医療センター)

演者：小林 浩 (奈良県立医科大学)

羊水塞栓が疑われた帝王切開直後DICの1例

近藤美保, 藁谷深洋子, 馬淵亜希, 安尾忠浩
岩佐弘一, 北脇城

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

A case of disseminated intravascular coagulation (DIC) developed after a cesarean section; suspected amniotic fluid embolism

Miho KONDO, Miyoko WARATANI, Aki MABUCHI, Tadahiro YASUO
Koichi IWASA and Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

緒言

産科DICは急性で突発的に発生する特徴があり, 基礎疾患と密接な関係がある。基礎疾患として最も頻度が高いものは常位胎盤早期剥離であり, 他に多量出血による出血性ショック, 羊水塞栓症, 妊娠高血圧症候群, 急性妊娠脂肪肝などが挙げられる。

今回, われわれは帝王切開直後の多量出血を伴わないDICの1例を経験したため報告する。

症例

症例は41歳女性, 2経妊1経産 (微弱陣痛を伴う分娩停止による緊急帝王切開術), 既往歴や家族歴に特記すべき事項はなかった。今回は自然妊娠成立後, 前医にて妊婦健診を受診していた。妊娠23週ごろより羊水過多を認め, 妊娠26週2日に羊水過多の精査目的で当院を紹介された。当院初診時の推定体重は1031g (+0.3SD), 羊水過多 (AFI 37.0) を認めた。胎児超音波検査では正常大の胃泡を左側腹腔内に認め, その他異常所見は指摘されなかった。精査目的に行ったMRIでは羊水過多を認めるものの, 原因となる形態異常は指摘できなかった (図1)。妊娠32週0日, 羊水過多および切迫早産のため入院管理とし, リトドリン塩酸塩の投与を開始した。妊娠経過に伴い羊水は自然に正常量となり, 子宮収縮消失したため妊娠36週0日退院となった。

術前の血液検査でAST 44 IU/L, ALT 48

IU/Lと軽度上昇を認めていたが, 血小板値は19.2万/ μ lで正常範囲であり, 血液凝固異常を認めなかった。妊娠37週6日, 既往帝王切開に対して脊髄くも膜下麻酔下に選択的帝王切開術を行った。手術時間66分, 術中出血量は642g (羊水込み), 児は2524gの男児でApgar score 1分値9点, 5分値10点であった。

術直後より眼球結膜黄染, 皮膚黄染を認めた。腹部に異常所見を認めず, 創部および子宮からの異常出血も認めなかった。術直後の血液検査で肝胆道系酵素の上昇 (AST 242 IU/L, ALT 235 U/L, ALP 358 IU/L, γ -GTP 134 IU/L), 血小板減少 (9600 / μ l), PT・APTTの短縮, FIG計測不能低値, FDP高値 (515.8 μ g/dl) を認めた。産科DICスコア7点 (可視黄疸4点, FDP値1点, PLT値1点, FIG値1点) で, この時点ではDICの診断には至らなかったが, 過凝固を認めたためDICに移行する可能性が高いと判断し, 輸血および抗DIC療法を開始した (図2)。術後2日目に著明な腹痛と腹部膨隆出現し, 造影CTを撮像したところ, 筋膜下および膀胱子宮窩の血腫形成を認めた。その後, 血腫は増大傾向であったため, 両側下腹壁動脈と右膀胱動脈の一部に対して動脈塞栓術を施行した (図3)。腹部超音波検査では肝臓・胆嚢に明らかな異常所見を認めなかった。総輸血量は, FFP 28単位, RCC 16単位, PC 20単位,

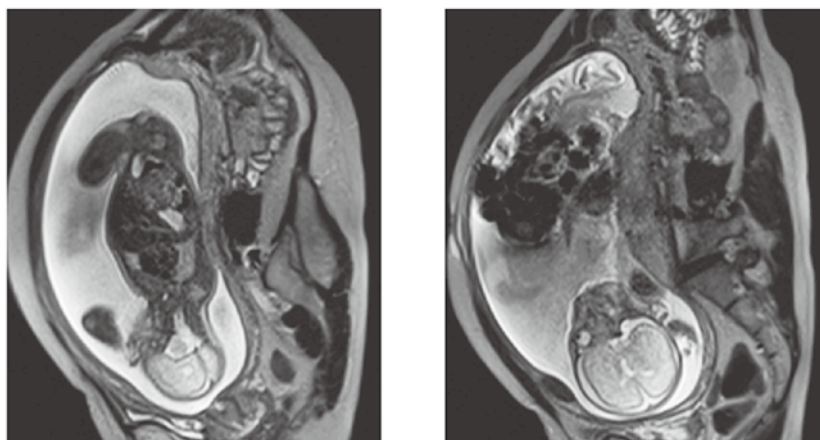


図1 MRI
羊水過多を認めるが、胎児に明らかな異常所見を認めない。

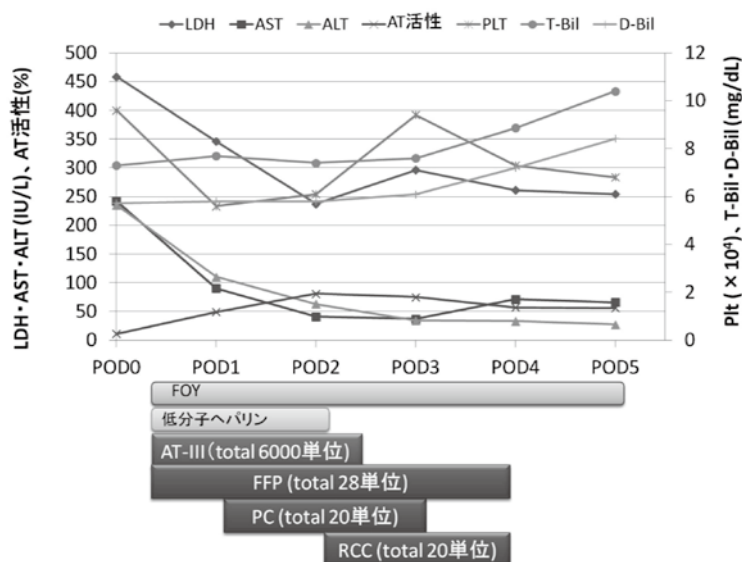


図2 結果 (早産群)

AT-III 10500単位、ヒト血清アルブミン投与量は62.5gであった。血液凝固能が正常化したことを確認し、精査目的で肝生検を提案するも拒否されたため実施せず、帝王切開術後21日目に退院となった。

考 察

本症例の鑑別疾患として羊水塞栓症、HELLP症候群、急性妊娠脂肪肝、その他基礎疾患による肝障害が挙げられる。臨床的羊水塞

栓は、①妊娠中または分娩12時間以内に発症した場合、②心停止・分娩後2時間以内の原因不明の大量出血・DIC・呼吸不全のいずれかに対して集中的な医学治療が行われた場合、③観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合に診断される¹⁾。本症例はいずれもあてはまるため、臨床的羊水塞栓と診断できるが、羊水塞栓マーカー (Zn-CP, SIN) はいずれも基準値以下であった。またHELLP症候群

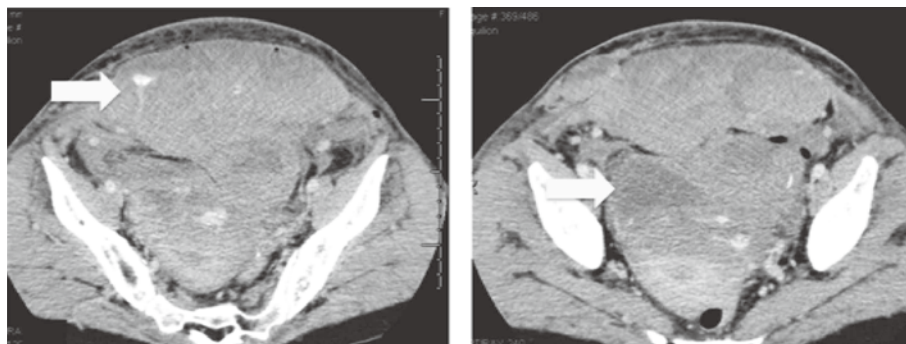


図3 術後2日目造影CT
活動的出血を伴う筋膜下血腫, 膀胱子宮窩血腫を認める。

はSibaiらの診断基準を満たさないが, AST高値および血小板減少の2項目を満たしているため, parcial HELLP症候群と診断できる。急性妊娠脂肪肝はAST高値, LDH高値, AT活性低下の条件は満たすが, 血小板減少が基準を満たさず, 臨床的急性妊娠脂肪肝とはいえない²⁾。他何らかの基礎疾患による肝障害も鑑別に上がるが, 画像検査で肝臓に明らかな異常所見を認めず, 肝生検を実施していないため組織学的診断には至らなかった。

羊水塞栓症は周産期母体死亡の原因となる主な疾患の1つであり, 突如発症し短時間で死に至ることが多く, 臨床症状に基づき, 他の疾患を除外し診断を行う³⁾。また分娩時の肝機能障害は全分娩の3%にみられるが, 多くは妊娠の合併症によるものであり, 産褥期に自然回復する。重篤な病状となるものに, 急性妊娠脂肪肝, HELLP症候群があり, 母児ともに慎重な周産期管理を要する⁴⁾。

結 語

今回われわれは, 多量出血を伴わない原因不明の産科的DICの1例を経験した。産科的DICは突如発生し急激に進行することから, 原因疾患の検索と同時に, 早期に治療を開始する必要がある。

参考文献

- 1) 木村 聡, 大井豪一, 矢口千津子, 他: 羊水塞栓症の新しい診断基準の提案. 日産婦新生児血会誌, 15: S57-58, 2005.
- 2) 日本産科婦人科学会編: 産婦人科診療ガイドライン. 198-201, 産科編2014年版.
- 3) Rath WH, Hoferr S, Sinicina I: Amniotic fluid embolism: an interdisciplinary challenge: epidemiology, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 111: 126-132, 2014.
- 4) Chng CL, Morgan M, Hainswoeth I, et al.: Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*, 5: 876-880, 2002.

双胎妊娠予定帝王切開の産科危機的出血を子宮型羊水塞栓症と診断した1例

佐々木 義和¹⁾, 常見 泰平¹⁾, 今中 聖悟¹⁾, 長安 実加¹⁾
赤坂 珠理晃¹⁾, 佐道 俊幸¹⁾, 小林 浩¹⁾, 成瀬 勝彦²⁾

1) 奈良県立医科大学産婦人科学教室

2) 聖バルナバ病院

A case report of uterine amniotic fluid embolism (atonic bleeding with DIC type) after Cesarean delivery

Yoshikazu SASAKI¹⁾, Taihei TSUNEMI¹⁾, Shogo IMANAKA¹⁾, Mika NAGAYASU¹⁾
Julia AKASAKA¹⁾, Toshiyuki SADO¹⁾, Hiroshi KOBAYASHI¹⁾ and Katsuhiko NARUSE²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) St. Barnaba's Hospital

緒 言

羊水塞栓症の病型として、突然の呼吸困難、胸痛、アナフィラキシー様ショックなどの心肺虚脱を初発とする古典型と、DIC 型後産期出血による消費性凝固障害、それに伴う大量性器出血で発症する DIC 先行型（子宮型）がある。今回、帝王切開における胎盤娩出後から、子宮が浮腫状変化を認め、子宮型羊水塞栓と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

症例は、31歳、1経妊1経産（前回帝王切開）、既往歴やアレルギー歴に特記事項はなかった。自然妊娠による双胎妊娠（DD双胎）のため、近医より妊娠8週に当院紹介となる。その後、当院にて妊婦健診を行い経過は良好であった。妊娠37週0日に選択的帝王切開術予定となり、双胎妊娠に対して帝王切開術施行となる。両児（I児：2824g, Ap：9-1/10-5の男児, II児：2444g, Ap：9-1/10-5の男児）を娩出後に胎盤は容易に娩出したが、娩出直後から子宮収縮不良を認めたため、オキシトシン（アトニン-O[®]10単位）を子宮筋層に局注とした。さらに、点滴内にオキシトシン5単位を投与を行うが、子宮収縮不良継続していたため、点滴内にオキシトシン5単位、お

よびメチルエルゴメトリンマレイン酸（メチルエルゴメトリン注[®]0.2mg）追加投与するが、子宮は浮腫状・軟で子宮底臍上3指で子宮の収縮不良は継続していた。子宮型羊水塞栓を疑い、採血実施したうえで、胎児娩出から1時間後にBakri バルーンを挿入し、いったん閉腹する方針とした。この時点で出血量は1900 ml（羊水込み）で、Hb 6.5 g/dl, フィブリノゲン257 mg/dl であった。また採血と同時にFFPの投与を開始した。閉腹から30分経過した際に、腹部超音波断層検査にて子宮腔内に出血の貯留を確認し、また子宮底部は臍上部でFFP 投与開始後も良好な子宮収縮を得られず、外子宮口から出血持続を認めていたため、子宮摘出を施行することとした。再開腹と同時にRCC輸血を開始し、再開腹から1時間後に子宮を摘出した（図1）。手術時間は5時間13分、出血量は7700 ml, 輸血はRCC 36単位, FFP 40単位を行った。DIC スコアは9点（子宮からの出血が低凝固性：4点, 脈拍 $\geq$ 100/分：1点, 血清FDP $>$ 10 μ g/ml：1点, フィブリノゲン $\leq$ 150 mg/dl：1点, 血小板数 $\leq$ 10万/mm³：1点, AT3 $\leq$ 60%：1点）であった。胎児娩出1時間後の採血による 羊水塞栓検査マーカー（基準値）は、Zn-CP1： $<$ 1.6($<$ 1.6) pmol/ml, STN：15.0($<$

《手術時経過》

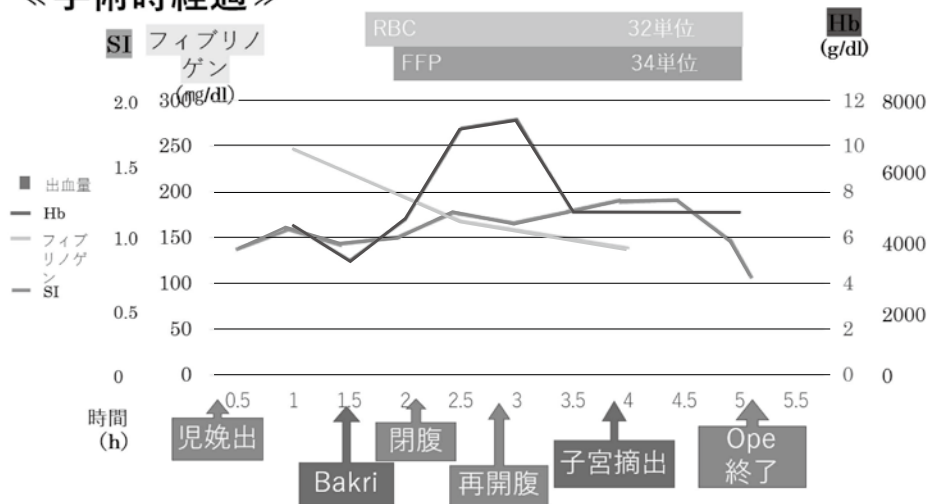


図1 手術時経過

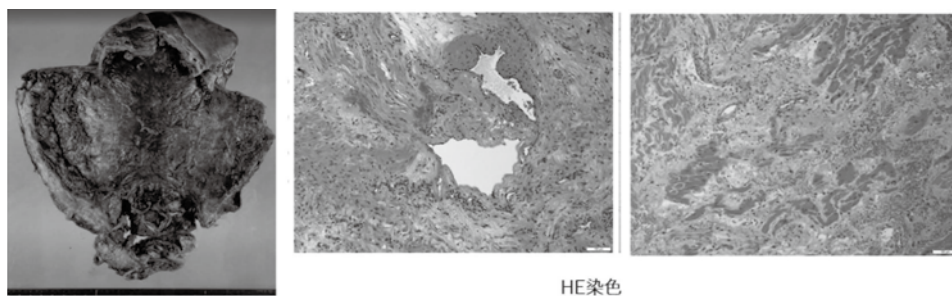


図2 摘出子宮病理所見〈HE感染〉

45.0) U/ml, C3 : 52.0 (80-140) mg/dl, C4 : 11.0 (11.0-34.0) mg/dl, IL-8 : 1290 (<20) pg/ml, C1インヒビター活性 : 27.0(42.0以上)%(全て浜松医大にて測定)であった。摘出子宮の病理所見は、合計24切片、子宮1211g、子宮筋層内には筋層間の浮腫と出血がみられ、好中球を含む炎症性細胞浸潤がやや目立っていた(図2)。また免疫染色では、アルシアンブルー染色：陽性、AE1/AE3染色：陽性(図3)、ZnCP1染色：陽性、C5aR染色：陽性(図4)であった。術後は、挿管のままICUに入室し、産後1日目に抜管、

産後2日目に産科病棟に転棟となった。経過は良好で、産後7日目に退院となった。

考 察

今回、帝王切開における胎盤娩出後から子宮が浮腫状変化を認め、子宮型羊水塞栓と診断した症例を経験した。子宮型羊水塞栓症(子宮型AFE: amniotic fluid embolism)の病態は、羊水が子宮血管から局所流入→C3活性化→C3a・C5a産生→アナフィラトキシンC5a受容体(C5aR)活性→子宮筋層内でアレルギー関連細胞と接触しブラジキニンやIL-8などを多

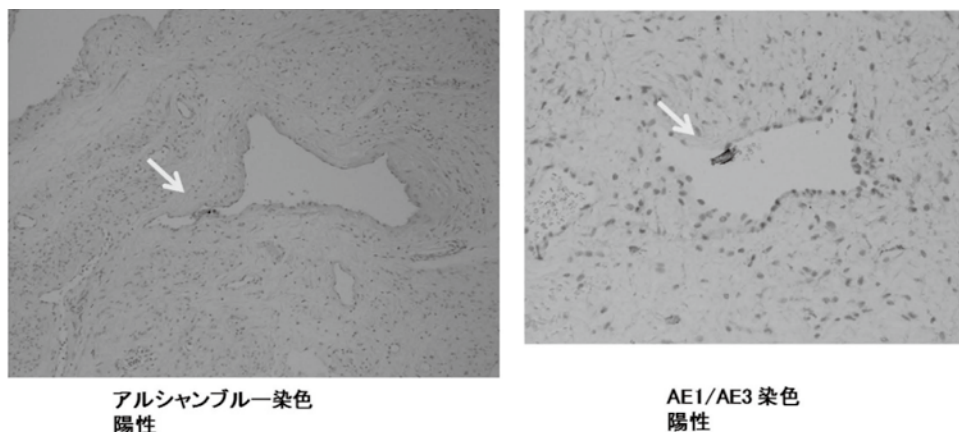


図3 摘出子宮病理所見
〈アルシアンブルー染色, AE1/AE3染色〉

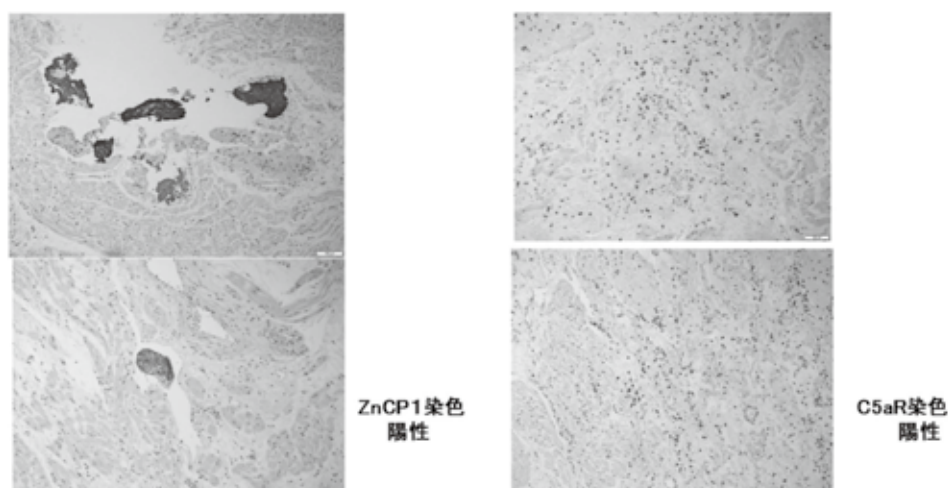


図4 摘出子宮病理所見
〈ZnCP1染色, C5aR染色〉

量に発生→子宮筋は弛緩し浮腫状となり, DICや弛緩出血を生じるといわれている¹⁾。またDIC型後産期出血(子宮型AFE)の症例として, ①特徴的な血小板減少に先行したフィブリノゲンの急速な減少, ②Dダイマーの急激な上昇, ③補体C3・C4の減少, ④IL-8の上昇が特徴である¹⁾。実際に今回の症例では, 軽度の貧血と凝固障害(フィブリノゲン・FDP・Dダイマーの著明な異常), 補体C3・C4の減少, IL-8の上昇を認め, 子宮型AFEの特徴と相違なかつ

た。ただし, 羊水塞栓検査マーカーであるZn-CP1, STNは上昇を認めていなかった。これについては, 母体循環系に流入する羊水が少ない場合において, 羊水マーカー(Zn-CP1とSTN)の検出率は低いことがある²⁾との報告例があり, 子宮型AFEと矛盾しているとは考えない。また今回は, 帝王切開後にいったん閉腹するも出血継続していたためやむを得ず子宮摘出に至ったが, 摘出子宮は浮腫状で, 重量は1211gであった。子宮型AFEの場合, 子宮重量が800g以

上で浮腫状となっていることが多い³⁾との報告例があり、子宮型AFEの所見と相違はなかった。子宮の病理学的所見では、羊水成分（ムチン）の流入を示すアルシヤンプルー（ALBL）染色は陽性を示しており、羊水流入を示唆する所見を認めていた。さらに、胎便由来成分を示すZnCP1染色、扁平上皮細胞を示すCK（AE1/AE3）染色、アナフィラキシー様反応を示すC5aR染色は、陽性を認めていた。このような所見より、子宮型AFEの可能性が高いものと考えられた。

ただし、必ずしもZnCP1染色、CK染色、C5aR染色が陽性であることが、子宮型羊水塞栓症であると断定はできず、今後も同様の症例の検討や非羊水塞栓症の子宮では染色されないことなどを検討する必要があると考える。

結 語

今回、帝王切開における胎盤娩出後から、子宮が浮腫状変化を認め、収縮を促す治療に対し

あまりに反応が悪い弛緩出血を呈した症例を経験した。子宮は浮腫状所見で、出血が継続していたため子宮摘出に至ったが、症状や摘出子宮などから子宮型AFEと診断しえた。収縮を促す治療に対しあまりに反応が悪い弛緩出血の際は、子宮型AFEを疑い積極的な治療が必要となる。

謝 辞

摘出子宮のZnCP1染色、C5aR染色など特殊染色で多大なご協力をいただきました浜松医科大学産婦人科 金山尚裕先生と田村直顕先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 金山尚裕：DIC型後産期出血は子宮型羊水塞栓症か。産と婦，10：1253-1259，2011.
- 2) 金山尚裕：羊水塞栓症。臨婦産，69：236-244，2015.
- 3) 田村尚顕：羊水塞栓症。病理と臨，32：530-534，2014.

第135回近畿産科婦人科学会生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会記録

会 期：平成28年10月23日（日） 会 場：メルパルク京都

開会の挨拶

代表世話人：柴原 浩章

テーマ：「閉経周辺期の諸問題（早発卵巣不全POIを含む）」
 “Problems associated with perimenopause (including POI)”

グループスタディー

座長：南 佐和子

「近畿におけるホルモン補充療法（HRT）の現況」

演者：京都府立医科大学 岩佐 弘一

基調講演

座長：井篁 一彦

「早発卵巣不全患者における生殖医療の現状と将来的展望」

演者：聖マリアンナ医科大学産婦人科学 高江 正道

一般演題1

座長：林 正美

1. 「妊娠出産に至ったPrimary ovarian insufficiency（POI）の3症例」

北山 利江，藤岡 聡子，小宮 慎之介，高橋 佳代，井田 守，福田 愛作

（IVF大阪クリニック）

2. 「不妊外来で生児を得た40歳以上の高年齢女性の検討」

杉山 由希子，松岡 理恵，森本 篤，森本 真晴，浮田 裕司，加藤 徹，脇本 裕，
 都築 たまみ，柴原 浩章 （兵庫医科大学，兵庫医科大学病院生殖医療センター）

3. 「Poor responderに対するレトロゾールを用いた体外受精の治療成績」

森宗 愛菜，平田 貴美子，木村 文則，花田 哲郎，竹林 明枝，高島 明子，
 高橋 健太郎，村上 節

（滋賀医科大学）

4. 「早発卵巣不全に対する持続性卵胞ホルモン製剤の有効性について」

羽室 明洋¹⁾，三杵 卓也¹⁾，橘 大介¹⁾，古山 将康¹⁾，春木 篤²⁾，三杵 史子²⁾

（大阪市立大学¹⁾，春木レディースクリニック²⁾）

5. 「当院で不妊治療を施行した早発卵巣不全症例に関する検討」

北脇 佳美，堀江 昭史，奥宮 明日香，上田 匡，宮崎 有美子，谷 洋彦，
 伊藤 美幸，松村 謙臣

（京都大学）

一般演題2

座長：辻 勲

6. 「分娩後にAnti-mullerian Hormone (AMH) が上昇した1例」

鈴木 陽介, 熊澤 恵一, 福田 弥生, 高岡 幸, 佐藤 紀子, 山下 美智子, 繁田 直哉,
田中 絢香, 金 南孝, 小泉 花織, 古谷 毅一郎, 安井 悠里, 中村 仁美,
木村 正 (大阪大学)

7. 「30歳未満の早発卵巢不全症例」

佐々木 徳之, 南 佐和子, 小林 彩, 堀内 優子, 城 道久, 太田 菜美,
馬淵 泰士, 八木 重孝, 井篁 一彦 (和歌山県立医科大学)

8. 「化学療法中に検査上は卵巢機能不全が疑われたが, 卵巢組織凍結を実施した1例」

金 梨花, 木村 文則, 花田 哲郎, 森宗 愛菜, 平田 貴美子, 竹林 明枝,
高島 明子, 高橋 健太郎, 村上 節 (滋賀医科大学)

9. 「卵巢凍結保存後2年経過した患者における卵巢機能の検討」

上村 真央, 花田 哲郎, 森宗 愛菜, 西村 宙起, 樋口 明日香, 平田 貴美子,
山中 章義, 竹林 明枝, 天野 創, 高島 明子, 脇ノ上 史朗, 中川 哲也,
辻 俊一郎, 木村 文則, 高橋 健太郎, 村上 節 (滋賀医科大学)

一般演題3

座長：岩佐 弘一

10. 「心疾患を有する女性にレボノルゲストレル放出子宮内システムは安全に使用でき得る」

上田 優輔, 神谷 千津子, 岩永 直子, 中島 文香, 太田 沙緒里, 月永 理恵,
成富 祥子, 澤田 雅美, 塩野 入規, 横内 妙, 井出 哲弥, 堀内 縁, 三好 剛一,
釣谷 充弘, 陌間 亮一, 長澤 真由美, 根木 玲子, 吉松 淳
(国立循環器病研究センター周産期・婦人科)

11. 「婦人科癌治療をうけた閉経後骨塩量減少患者に対するデノスマブの治療効果の検討」

中塚 えりか, 澤田 健二郎, 木瀬 康人, 吉村 明彦, 黒田 浩正, 小笹 勝巳,
中村 幸司, 小玉 美智子, 橋本 香映, 馬淵 誠士, 木村 正 (大阪大学)

12. 「卵巢チョコレート嚢胞核出術後に月経不順, 無月経をきたした症例の検討」

山中 彰一郎, 新納 恵美子, 鹿庭 寛子, 岩井 加奈, 森岡 佐知子, 小池 奈月,
重富 洋志, 棚瀬 康仁, 川口 龍二, 小林 浩 (奈良県立医科大学)

13. 「若年子宮頸癌患者治療による骨密度への影響および術後エストロゲン補充療法 (ERT) の効果」

佐々木 浩, 宮本 聖愛, 高井 雅聡, 中村 起代子, 寺井 義人, 大道 正英
(大阪医科大学)

閉会の挨拶

当番世話人：井篁 一彦

早発卵巣不全に対する持続性卵胞ホルモン製剤の有効性について

羽 室 明 洋¹⁾, 三 杵 卓 也¹⁾, 橘 大 介¹⁾, 古 山 将 康¹⁾
春 木 篤²⁾, 三 杵 史 子²⁾

1) 大阪市立大学大学院医学研究科女性生涯医学

2) 春木レディースクリニック

The effectiveness of long-acting follicular hormones for premature ovarian failure

Akihiro HAMURO¹⁾, Takuya MISUGI¹⁾, Daisuke TACHIBANA¹⁾, Masayasu KOYAMA¹⁾
Atsushi HARUKI²⁾ and Fumiko MISUGI²⁾

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

2) Haruki Ladies Clinic

緒 言

早発卵巣不全 (POF/POI) は40歳未満で無月経となり, 内分泌学的に高ゴナドトロピン性低エストロゲン血症となる症候群と定義される。Coulam らの前向きコホート試験によれば, その頻度は40歳までで1%, 30歳までで0.1%とされている¹⁾。POFに対しては, 卵巣反応性を向上させるためにエストロゲン製剤を使用して高ゴナドトロピン血症の是正をはかる治療法が用いられているが, 使用されるエストロゲン製剤としては経口剤や貼付剤が一般的である。排卵誘発を目的としたPOFについては, 閉経後や更年期症状の治療としてのホルモン療法とは違うと思われるが, 明確な指標はないのが現状である。そこで今回, POF症例に対する排卵誘発法の改良を目的として, 持続性卵胞ホルモン製剤を使用し排卵誘発を試みたのでその成績を報告する。

方 法

2014年4月から2016年3月までに, 40歳未満でPOFと診断されカウフマン療法に反応しなかった13例47周期を対象とした。前周期に中用量ピルを用いて消退出血を起こした後, 月経周期第2~5日目に基礎ホルモン (FSH, LH, E2) 濃度を測定後, エストロゲン製剤として持続性卵胞ホルモン製剤 (エストラジオール吉草酸エス

テル; ペラニンデポー[®]) を使用し, 以後FSH濃度を一定に保つためにエストロゲン補充および適宜hMG製剤の投与を行いながら卵胞発育をモニタリングした。なお, スクリーニング検査で抗核抗体検査などの自己抗体陽性例および染色体異常症例は今回の対象から除外した。

結 果

患者背景は中央値で年齢40歳, BMI 20.4, 初診時のAnti-Müllerian hormone (AMH) は0.1 ng/mlであった (表1)。対象となった13例中の4例 (30.8%) に卵胞発育を認めた。ペラニンデポーを使用した47周期のうち4周期 (8.5%) に卵胞発育を認めた。卵胞発育を認めた4例については, ペラニンデポーを投与した19周期のうち4周期 (21.0%) に卵胞発育を認めた。卵胞発育を認めた4周期の転帰としては, 1例は採卵前に排卵していたため人工授精を施行した。3例で採卵が可能であり, 1例は卵子を獲得できなかったが, 2例は成熟卵子が回収できた。うち1例は顕微受精を施行するも受精せず, もう1例は一般体外受精にて良好胚 (G1) が得られ2日目に凍結し得た (表2)。さらに卵胞発育周期 (n = 4) と非発育周期 (n = 43) において, エストラジオール吉草酸エステル投与量, E2, FSH, LH基礎値およびその値の推移を比較検討したが, 各項目において卵胞発育周期と非発育周期

表1 患者背景

年齢 (歳)	40 (33-43)
BMI	20.4 (17.5-25.6)
初診時AMH (ng/ml)	0.1 (0.1-0.33)
不妊期間 (月)	33 (14-145)
未経妊/経妊	8例/5例
未経産/経産	11例/2例
子宮内膜症あり	3例
飲酒・喫煙	全例なし

(数字は中央値)

で有意差を認めなかった (表3)。また今回の経過観察中において、静脈血栓塞栓症や明らかな子宮内膜症の増悪などの有害事象は認められなかった。

考 察

今回の検討では、40歳未満でPOFと診断されカウフマン療法に反応しなかった症例に対して、持続性卵胞ホルモン製剤 (エストラジオール吉草酸エステル；ペラニンデポー[®]) を使用し卵胞発育を試み、47周期のうち4周期 (8.5%) に

表2 卵胞発育を認めた4周期の転帰

年齢 (歳)	BMI	AMH (ng/ml)	不妊期間 (月)	治療経過
33	20.2	0.1	35	成熟卵子を回収し、一般体外受精にて良好胚 (G1) が得られ2日目に凍結
42	18.6	不明	19	人工授精施行
41	18.6	0.1	127	成熟卵子を回収し、顕微受精施行するも受精せず
40	22.6	0.1	45	採卵施行するも卵子獲得できず

表3 卵胞発育周期と非発育周期の比較

観察項目	卵胞発育周期 (n=4)	卵胞非発育周期 (n=43)	p値
エストラジオール吉草酸エステル 投与量 (mg)	8.8±0.3	10.9±0.4	0.36
E2基礎値 (pg/ml)	9.6±4.9	8.6±3.7	0.63
FSH基礎値 (MIU/ml)	26.7±14.6	28.2±14.7	0.89
LH基礎値 (MIU/ml)	7.0±5.7	7.8±5.7	0.86
投与後E2ピークを確認した日数 (day)	6.8±1.5	7.0±2.3	0.88
E2ピーク値 (pg/ml)	441±204	368±224	0.63
投与後FSHボトムを確認した日数 (day)	11.0±3.8	8.69±2.9	0.19
FSHボトム値 (MIU/ml)	11.1±4.7	13.6±10.8	0.94
E2変移 (ピーク値-基礎値) (pg/ml)	431±207	397±224	0.66
FSH変移 (基礎値-ボトム値) (MIU/ml)	15.6±12.8	16.0±14.3	0.98

(数字は平均値±標準偏差)

卵胞発育を認めるという結果であった。POFに対して、排卵誘発目的にデボ製剤を使用した報告はほとんどなく、Tatagniらは、高ゴナドトロピンの患者には、まず血中FSHを低下させて卵胞のゴナドトロピン受容体を再発現させ、反応性を回復させることが排卵誘発準備の第1段階であり、エストロゲンはnegative feedback作用により高FSH環境を是正することで、残存卵胞におけるFSH受容体を誘導し、FSHに対する卵巣の反応性を改善する、としている²⁾。さらに、エストロゲンは顆粒膜細胞のFSH受容体に対するFSHの刺激作用を促進し、FSHのFSH受容体への結合を促進することも報告されている³⁾。今回使用したデボ製剤は持続的にE2を体内に取り込み、内服薬に比し血中E2の急峻な上昇とFSHの急激な低下をもたらし、その後徐々にFSHが上昇するなかで、卵胞発育に最適な血中濃度に達するのではないかと考えられる。また檜原らは、ゴナドトロピン療法がしばしば行われるが無効のことが多く、たとえ反応がみられたとしても大量のゴナドトロピンを必要とするため、効果的な治療法とは言い難いとしており、今回われわれが使用した持続性

卵胞ホルモン製剤は大量のゴナドトロピン使用に比べ、安価で簡便性に優れていると考えられる⁴⁾。

結 語

まだ症例数も少なく、POFの原因別の評価についても今後の検討課題であるが、カウフマン療法が無効なPOF症例であっても、持続性卵胞ホルモン製剤の投与により、卵胞発育が期待できることが示唆された。

参考文献

- 1) Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF, et al. : Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67 : 604-606, 1986.
- 2) Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. : Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure : a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*, 87 : 858-861, 2007.
- 3) Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J, et al. : Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril*, 64 : 273-278, 1995.
- 4) 檜原久司, 河野康志 : 早発閉経 (早発卵巣不全) をめぐる最近の話題. 産婦治療, 103 : 17-21, 2011.

当院で不妊治療を施行した早発卵巣不全症例に関する検討

北脇佳美, 堀江昭史, 奥宮明日香, 上田 匡
宮崎有美子, 谷 洋彦, 伊藤美幸, 松村謙臣

京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学

A retrospective study of reproductive outcomes in women with primary ovarian insufficiency

Yoshimi KITAWAKI, Akihito HORIE, Asuka OKUNOMIYA, Masashi UEDA
Yumiko MIYAZAKI, Hirohiko TANI, Miyuki ITO and Noriomi MATSUMURA

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

緒 言

早発卵巣不全 (primary ovarian insufficiency ; 以下POI) は40歳未満の高ゴナドトロピン性卵巣機能不全であり, 約1%の女性に発症するとされる。エストロゲン欠乏症状や妊孕性の低下をきたし, 難治性の不妊要因となる。POI患者では一時的・散発的な卵巣機能の回復がみられることがあり, 自然排卵や妊娠の報告もあるものの, 有効な不妊治療法は確立していない。

対象・方法

2011年1月から2016年9月までに当院で治療を行ったPOI患者 (79例) について, POI原因, 治療方法, 不妊治療成績について後方視的に検討した。POI患者は40歳未満でFSH高値の患者から抽出し, 乳がん治療のホルモン療法中であるなど月経の有無が不明であるものは除外した。

挙児希望があり当院妊孕外来に通院していた患者 (17例) に対する不妊治療として, 月経時にホルモン値を計測し, FSH 20 mIU/ml未満であれば排卵誘発剤の内服および注射製剤による排卵誘発を行い, FSH 20 mIU/ml以上であればエストロゲン製剤単独投与を施行し, 投与開始の1, 2週間後に卵胞発育の有無を確認した。卵胞発育がみられた場合は, 各種卵巣刺激法およびAIHまたはIVF-ETを行った。検討項目を初診時年齢, POI原因 (医原性/原発性), 無月経に至った年齢, 治療開始前のFSH値, 無月

経期間 (無月経から妊孕外来初診までの期間), 卵巣刺激方法, 卵胞発育の有無, 妊娠の有無とした。

結 果

POIの原因

79症例のPOI原因の内訳は, 悪性腫瘍治療, アルキル化剤を用いた自己免疫性疾患治療, 卵巣腫瘍に対する手術による医原性が45例 (57%) であり, 特発性, 性腺発育不全, 染色体異常を合わせた原発性が34例 (43%) であった (図1-1)。医原性の要因としては多くが悪性腫瘍治療であった。悪性疾患の内訳としてはとくに白血病などの血液疾患が79%と高率であり, 全身放射線治療 (TBI) やアルキル化剤での化学療法を併用した骨髄移植後の卵巣機能障害が大部分を占めていた (図1-2)。

POI患者に対する治療内容は, 53例に対してはホルモン補充療法を施行, 9例は高血圧, 乳癌, Ewing肉腫, SLE等のHRT禁忌にあたる合併症のためホルモン剤は投与せず骨粗鬆症治療などで経過観察中であった。その他の17例に対して卵胞発育モニタリングを含む不妊治療を施行した。

不妊治療を行った17例の病因は特発性が6例 (35%), 性腺機能不全が1例 (6%), 医原性 (悪性腫瘍治療・卵巣手術・膠原病治療後) が10例 (59%) であった (図2)。

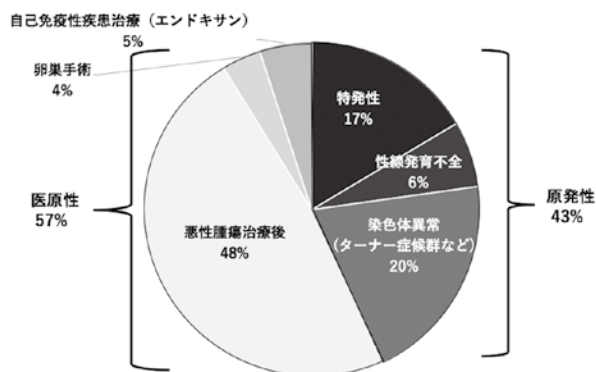


図1-1 POI 79症例 病因別内訳

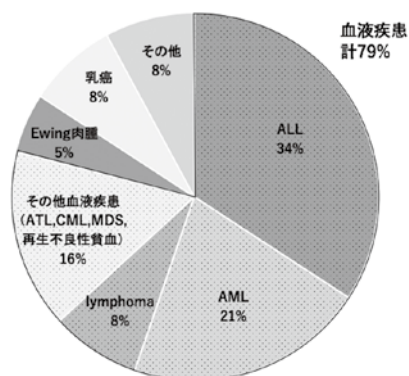


図1-2 悪性腫瘍の原疾患内訳

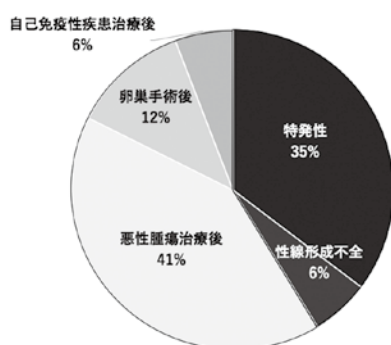


図2 不妊治療を施行したPOI 17症例 病因別内訳

不妊治療成績

17例中8例 (47%) で卵胞發育を認め、周期あたりの卵胞發育率は15.2% (30/197周期) であり、また妊娠例は2例であった。

17例の患者背景と卵胞發育の有無を表1に示す。卵胞發育の有無で患者を2群に分けて検討した結果、医原性か否か、初診時年齢、無月経に至った年齢、治療前FSH値には両群間で有意差を認めなかったが、無月経から当科初診時までの期間は、卵胞發育ありの群で平均9.3カ月、卵胞發育を認めなかった群で平均40.2カ月であり、有意に卵胞發育ありの群で短い結果であった (表1)。

排卵誘発治療を中断後の自然周期での排卵を4例に認め、直前の治療により内因性のゴナドトロピンが抑制された状態で卵巢機能が惹起さ

れたものと考えられた。

妊娠例は2例であり、1例はIVFにより妊娠成立・分娩に至った。本症例は特発性のPOI症例であり、第一子を分娩後に月経再開し、5カ月間は規則的な月経を認めたがその後31歳で無月経となり、無月経7カ月目に妊娠外来を受診した。初診時FSHは87.3 mIU/mlと高値であり、各種排卵誘発剤を用いての治療を14周期施行したがいずれも卵胞發育を認めなかった。FSH高値の周期にはカウフマン療法を施行していた。治療開始の3年後、FSH値上昇 (80.9 mIU/ml) によりホルモン補充療法施行し、消退出血後の受診時自然卵胞發育を認め、採卵に至った。HRT周期での融解胚移植 (8細胞胚) で妊娠が成立し、妊娠経過は順調であり正常産に至った。

もう1例は12歳時に骨髓異形性症候群 (MDS) を発症しアルキル化剤による化学療法およびTBIによりPOIに至った症例であるが、原疾患治療終了後月経再開していたものの、23歳に無月経となり、ホルモン補充療法開始した。その後卵胞發育も認めていたが、本人の希望もあり、いったん治療中断としたが、直後の周期で自然妊娠した。その後の経過はTBIによる子宮拡張不全を合併し、妊娠初期より頸管無力症および子宮筋層菲薄化をきたし妊娠27週での早産に至った。

考 察

POIにおける不妊症の病態として、遺伝子異常、自己免疫、医原性などの各種要因によって

表1 卵胞発育の有無による2群間での比較

無月経に至った後, 通院開始するまでの期間と卵胞発育有無に関連を認めた.

	卵胞発育あり (8例)	卵胞発育なし (9例)	p値
医原性 / 原発性	5例 / 4例	5例 / 3例	
原因	原因不明3例, 膠原病治療後1例, 悪性腫瘍治療後3例, 卵巣嚢腫治療後1例	原因不明3例, 性腺形成不全1例, 悪性腫瘍治療後4例, 卵巣嚢腫治療後1例	
初診時年齢 (歳)	28.8 (±5.1)	29.5 (±4.5)	0.7806
無月経に至った年齢 (歳)	28.5 (±4.0)	26.3 (±4.5)	0.4215
治療前FSH (mIU/mL)	55.7 (±34.5)	87.4 (±37.0)	0.2805
無月経～不妊外来初診 (月)	9.3 (±13.3)	40.2 (±39.8)	0.01267

Mean(±SD)

原始卵胞数が減少し, 定期的な原始卵胞の活性化および二次卵胞への発育が起こらなくなること, また高ゴナドトロピン血症の持続により卵胞が脱感作され, 二次卵胞以降の卵胞発育が阻害されること, が挙げられる¹⁾. 不妊治療としてはエストロゲンまたはエストロゲンとGnRHアゴニスト投与により高ゴナドトロピン血症を是正したのちの排卵誘発が行われており, 一定の卵胞発育や妊娠の報告もあるが効果は限定的である. 卵子提供による体外受精・胚移植は最も有効な治療法であるが²⁾, 周産期合併症リスク上昇の問題があり³⁾, また本邦では法整備上の課題から一般的ではなく実施施設は限られている.

多くのPOI患者では機能的な卵胞が潜在しており, 約7割の患者で胞状卵胞が確認できるとされる^{4,5)}. また排卵誘発前のエストロゲン補充により, 一定の排卵率(2~3割程度)が得られる⁶⁾. 胞状卵胞や排卵が確認できる患者では無月経期間が短い傾向があることが報告されており^{4,5)}, またPOI患者の卵巣機能回復/排卵は無月経1~2年の比較的早期に起こりやすいとされている^{7,8)}. 今回の検討結果はこれらに一致するものであった.

結 論

無月経に至ってから早期に治療開始した場合

は治療反応性が良い傾向があり, POIを早期に診断し, 治療を行うことが重要である.

参考文献

- 1) 河村和弘: 早発卵巣不全の病態と診断, 早発卵巣不全の治療, “基礎からわかる女性内分泌”百枝幹雄, p165-170, 診断と治療社, 東京, 2016.
- 2) Rebar RW: Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 113: 1355-1363, 2009.
- 3) Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, et al.: Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 10: 42, 2012.
- 4) Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al.: A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46, XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*, 94: 1769-1774, 2010.
- 5) Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, et al.: A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 3615-3621, 1996.
- 6) Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al.: Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*, 87: 858-861, 2007.
- 7) Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al.: Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 3864-3872, 2011.
- 8) 日本生殖医学会: 早発卵巣不全の診断・治療, “生殖医療の必修知識”, p183-186, 東京, 2014.

臨床の広場

思春期子宮内膜症についての最近の話題

森 泰 輔

京都府立医科大学大学院女性生涯医科学

はじめに

子宮内膜症患者はおよそ200万人存在すると推定されている。もはやわれわれにとって、日常臨床で最も遭遇する疾患といっても過言ではない。子宮内膜症は従来、性成熟期女性の疾患とされ、10代の思春期での発症はまれと考えられてきた。しかしその一方で、子宮内膜症の主症状とされる月経痛は若い女性ほどその発症頻度は高いことが報告されてきた。近年、腹腔鏡手術の普及により、月経痛を有する若年女性には、実は子宮内膜症の初期病変が高率に存在することが明らかになってきた。すなわち、思春期女子が月経痛を訴えた場合には、子宮内膜症を鑑別に想定しなければならない。子宮内膜症の診断が必ずしも容易ではないのは周知の事実である。思春期女子への対応の難しさは、さらにその傾向に拍車をかける。本稿では、思春期子宮内膜症に対する対応、とくに診断と治療について概説する。

思春期子宮内膜症とは

そもそも思春期女子年齢に関する定義は曖昧で、一定の見解を得ない。例えば、PUBMEDのシソーラスでは13～18歳、EMBASEでは13～17歳、WHOでは10～19歳といったように統一されていない。Janssenらは、1980年から2011年までに報告されたなかから15論文（880

症例）を厳選し、思春期子宮内膜症について言及している¹⁾。この研究では対象を10～24歳の若年女性としていることから、現状では思春期子宮内膜症でいうところの「思春期」とは、今のところ、初経開始後から25歳未満と解釈できる。また彼らの報告によると、慢性骨盤痛あるいは月経困難症を認めた思春期女子に対して腹腔鏡検査を行ったところ、62%（543/880例）に子宮内膜症病変が確認されている。さらに、NSAIDsやOC/LEP製剤などの治療に抵抗性を示した慢性骨盤痛を伴う女性では、75%（237/314例）ときわめて高率に子宮内膜症が認められたとしている。また上記治療に対して制御できるような（抵抗性とはいえない）月経困難症であったとしても、そのうち70%（102/146例）に子宮内膜症の併存を認めている。別の報告では、思春期に月経困難症状を有する女性は痛みのない女性に比べ、将来的に子宮内膜症を生じる可能性が2.6倍高いと報告している²⁾。以上の報告から、これまで機能的月経異常と考えられてきた思春期の月経困難症のなかには、微小あるいは軽度の子宮内膜症が潜在しており、将来進行して初めて子宮内膜症と診断されるケースが少なからず存在することが推察される。

思春期子宮内膜症の症状と特徴

思春期子宮内膜症の特徴について、表1に示

◆ Clinical view ◆

Recent topics on adolescent endometriosis

Taisuke MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

表1 思春期子宮内膜症の症状と特徴

特徴	頻度
罹患率	19～73%
有病率	47%
初経以前における罹患率	25～38%
20歳以前での症状発現	66%
症状発現から診断までの期間	9.28年
症状	
月経痛	64～94%
非周期的骨盤痛	36～91%

す³⁾。主症状は、成人女性と同様に月経困難症や慢性骨盤痛である。しかし、思春期女子は成人女性と比して非周期的骨盤痛を訴えることが多いとされ、その症状は典型的ではない⁴⁾。他の症状としては、排便障害、便秘、腸痙攣、運動痛、膀胱痛などが挙げられる。学校を休んだり、部活動など日常生活に支障をきたしたりするような月経困難症状を訴える場合は、とくに注意が必要である。また不安や抑うつなどの症状との関与も指摘されており⁵⁾、痛みに対する対処のみならず、思春期女子に対して精神的なサポートも重要である。

リスクファクターについてもさまざまな因子が知られている。成人女性における子宮内膜症と同様に、月経血の逆流はその発症起因として重要である。実際、腔閉鎖を伴うミューラー管奇形例での思春期子宮内膜症の発症頻度は高い。12歳以前に生じるような早い初経、月経周期異常、肥満の他、月経痛症状の初発年齢が低いことも危険因子とされる。最近では、家族歴を有する患者に高頻度に発症することが知られてきた。Audebertらによる後方視的検討は、思春期子宮内膜症と診断された患者の34.5%に何らかの家族歴を有していたと報告している⁴⁾。またそのうち25%は第一度近親者（親、子、姉妹）に子宮内膜症罹患あるいは治療歴を有していた。ニュージーランドで行われたコホート研究では、

成人女性の8%が第一度近親者に内膜症歴を有していたのに対し、思春期女性では30%に家族歴が認められ、思春期子宮内膜症ではより高頻度の家族歴を有することが明らかになってきている⁶⁾。

古くから思春期子宮内膜症の病変は初期病変が多く、進行例はまれとされてきた。腹腔内におけるred-flame lesionsやclear/polypoid, vesicular lesionsは思春期子宮内膜症の典型的な初期病変ととらえられる一方で、powder-burn lesionsは成人女性での所見とされて考えられてきた。しかし近年、思春期子宮内膜症であつてもrevised ASRM分類のIII/IV期の進行例やDIE（deep infiltrating endometriosis）症例も多いといった報告が散見されるようになり⁷⁻⁹⁾、思春期子宮内膜症が必ずしも病巣形成初期の軽症例とは限らないと考えられる。

診断と治療

現状で、診断と治療について諸学会ガイドラインで思春期子宮内膜症に特化して定めている項目はない。唯一、2005年に公表されたACOG（The American Congress of Obstetricians and Gynecologists）Committee opinionで「Endometriosis in adolescents」として取り上げられているが、2005年以後この項目は存在しない¹⁰⁾。一方、ESHIRE（The European Society of Human Reproduction and Embryology）のガイドライン（2014年度版）では、思春期女子における症状は多岐にわたる、腹腔鏡での確定診断を必ずしも必要としない、思春期女子に対して腔内診を行うのは避けるべきとの記載程度にとどまっている¹¹⁾。

これら海外のガイドラインにおける記載とともに、2017年に相次いで発表された思春期子宮内膜症に関する総説を参考に作成した診断および治療についてのフローチャートを図2に示す^{12,13)}。骨盤痛や月経困難を訴える思春期女子に対して、まず問診を行う。とくに家族歴の聴

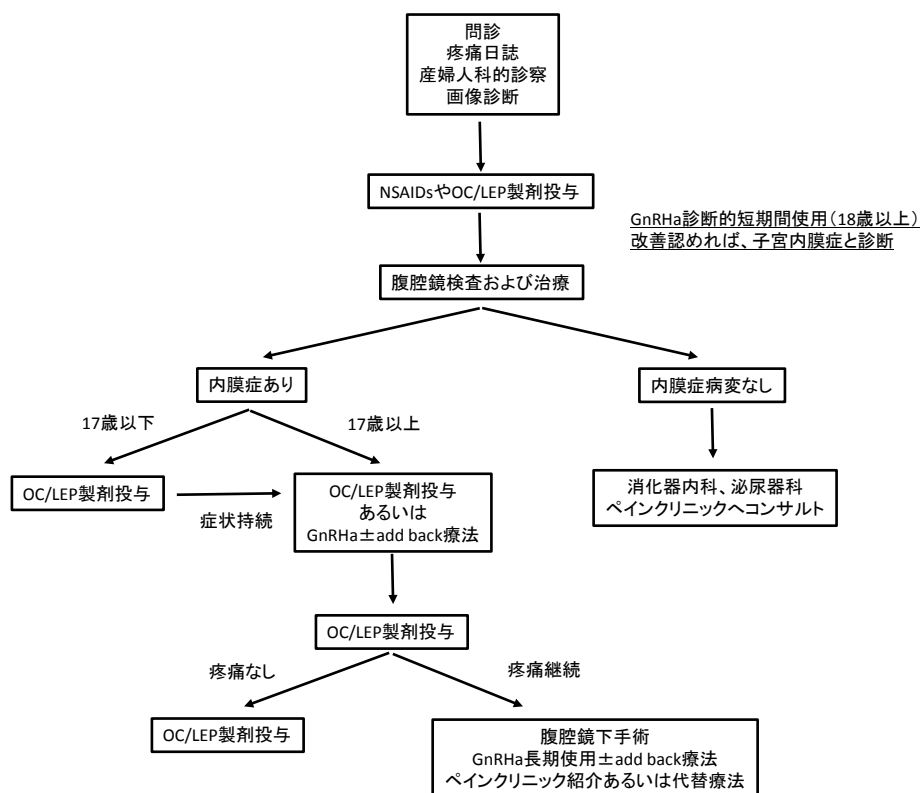


図2 思春期子宮内膜症の診断と治療アルゴリズム
ACOG Committee Opinion 2005より作成，改変

取や市販の鎮痛薬で痛みがコントロールできているかの確認は重要である。痛みに関しては、疼痛日誌を付けてもらう。さらに、経膣あるいは経直腸超音波や診察を行い、腫瘍や性器奇形、骨盤内炎症などを鑑別除外する。性経験のない10代に対しては産婦人科的診察（内診）を避けるべきである。疼痛に関しては、まずNSAIDsやOC/LEP製剤を用いる。初回治療（NSAIDsやOC/LEP製剤）に奏効するかどうかは、症状の改善状況を細かく確認しながら3カ月間（月経周期）程度経過観察するとよい¹⁴⁾。このような治療に奏効しない場合には子宮内膜症の存在を疑い腹腔鏡検査を行う。腹腔鏡検査を行った場合は同時には、腹腔鏡下治療を行う。GnRHアナログの使用は、非常に重篤な骨盤痛を有す

る場合やどうしても手術を受けたくない場合に考慮されるが、骨形成が確立する17歳まではできるだけ使用を避けるべきである¹⁵⁾。またGnRHアナログの使用にあたっては、その副作用について本人のみならず保護者に十分に説明し、カルシウム製剤やビタミンDの補充とともにadd back療法を行うのが望ましい¹⁶⁾。思春期女子に対するプロゲステンは長期投与により骨量低下を惹起することが知られている。最近のヨーロッパからの報告でも、子宮内膜症が疑われる12～18歳女性に対してジエノゲスト（DNG）2 mg/日を52週間投与したところ、疼痛は十分にコントロールしえた反面、骨量の著明な低下が指摘されている¹⁷⁾。レボノルゲストレル放出システム（LNG-IUS）は、器具挿

入に内診を要するため思春期女子にとってfirst choiceにはなりにくい。しかし一方で、LNG-IUSの痛みや出血軽減についての有用性も近年では報告されており、今後の検証が期待される¹⁸⁾。

思春期子宮内膜症は再発率が高いことも知られている。Tandoiらは21歳以下の女性の57%が5年以内に再発したと報告している¹⁹⁾。また別の報告では、腹腔鏡による病巣切除後平均97.5カ月のフォローアップ期間で74% (37/50例) に症状再発を認めたとしている⁴⁾。いずれの報告も術後再発を減らすために術後OC/LEP製剤の持続的投与の意義について言及している。また思春期子宮内膜症における将来的な妊孕性について検討した観察研究はいまだ数少ないが、進行例 (ASRM分類III/IV期) での妊孕能は著明に低下することが報告されており、早期診断・早期介入が必要と考えられる。

おわりに

思春期女子の月経困難症に対して、漫然と無治療で経過を観察することは、疼痛症状の悪化、子宮内膜症への進展、将来の妊孕性などさまざまな問題があると考えられる。本稿では、思春期子宮内膜症の治療アルゴリズムについてこれまでの文献的考察を中心に紹介したが、いまだガイドラインなどは整備されておらず確立的なものではない。その他にも、子宮内膜症についての社会全体への啓発、思春期女子が気軽に相談できるような教師、学校医、養護教諭、小児科医、産婦人科医などの診療ネットワーク構築などが急務である。早期診断・早期介入がきわめて重要であることを認識し、日々の臨床にあたりたい。

参考文献

- 1) Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, et al. : Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 19 : 570-582, 2013.
- 2) Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, et al. : Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 202 : 534. e1-6, 2010.
- 3) Dovey S, Sanfilippo J : Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol*, 53 : 420-428, 2010.
- 4) Audebert A, Lecointre L, Afors K, et al. : Adolescent Endometriosis: Report of a Series of 55 Cases With a Focus on Clinical Presentation and Long-Term Issues. *J Minim Invasive Gynecol*, 22 : 834-840, 2015.
- 5) Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, et al. : Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 26 : 171-175, 2013.
- 6) Roman JD : Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand—a comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 50 : 179-183, 2010.
- 7) Stavroulis AI, Saridogan E, Creighton SM, et al. : Laparoscopic treatment of endometriosis in teenagers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 125 : 248-250, 2006.
- 8) Vicino M, Parazzini F, Cipriani S, et al. : Endometriosis in young women: the experience of GISE. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 23 : 223-225, 2010.
- 9) Yang Y, Wang Y, Yang J, et al. : Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 25 : 295-299, 2012.
- 10) American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol*, 105 : 921-927, 2005.
- 11) Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. : ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 29 : 400-412, 2014.
- 12) Saridoğan E : Adolescent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 209 : 46-49, 2017.
- 13) Stuparich MA, Donnellan NM, Sanfilippo JS : Endometriosis in the Adolescent Patient. *Semin Reprod Med*, 35 : 102-109, 2017.
- 14) Laufer MR : Helping “adult gynecologists” diagnose and treat adolescent endometriosis: reflections on my 20 years of personal experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 24 : S13-17, 2011.
- 15) Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. : ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endo-

- metriosis. *Hum Reprod*, 20 : 2698-2704, 2005.
- 16) Steenberg CK, Tanbo TG, Qvigstad E : Endometriosis in adolescence: predictive markers and management. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92 : 491-495, 2013.
- 17) Ebert AD, Dong L, Merz M, et al. : Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: VISanne study to assess safety in ADOlescents (VISADO Study) . *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017. doi: 10.1016/j.jpag.2017.01.014.
- 18) Bayer LL, Hillard PJ : Use of levonorgestrel intrauterine system for medical indications in adolescents. *J Adolesc Health*, 52 : S54-58, 2013.
- 19) Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, et al. : High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 24 : 376-379, 2011.

今日の問題

卵巣漿液粘液性腫瘍

滋賀医科大学産科学婦人科学講座 天野 創

はじめに

2014年6月に改訂されたWHO classification of tumours of female reproductive organs (以下WHO) の卵巣腫瘍において, endocervical-like mucinous borderline tumour (EMBT) が mullerian mixed-epithelial borderline tumour (MMBT) と統合され, 新たにseromucinous tumoursとして加えられた。さて, この改変はなぜ行われ, 一体どのような意味をもつものであろうか? 今回の改訂の経緯とともに卵巣seromucinous tumoursについて概説する。

EMBTからseromucinous borderline tumourへ

EMBTは, MMBTの類縁カテゴリーで内頸部型粘液性細胞が大部分を占める腫瘍群という認識はあったものの, WHO 2003年度版においてはintestinal type mucinous borderline tumour (IMBT) とならびmucinous tumoursの一種と分類されていた(表1)。しかし, EMBTは子宮内膜症を合併することが多く, さらに免疫染色ではER, PgRが陽性, WT1, CK20, CDX2が陰性とミューラー管型を呈することなどから, IMBTとはその発生母地や遺伝子変異が全く異なる腫瘍であることは明らかであった。そこで, EMBTをmucinous tumoursから除外してMMBTと統合させてseromucinous borderline tumourとし, seromucinous tumoursという新しいカテゴリー内に分類したのが今回の改訂である(表1)¹⁾。WHOでは1つのカテゴリーに良性, 境界悪性, 悪性の分類を設けるこ

とが通例であり, 同時に良性のseromucinous cystadenoma, 悪性のseromucinous carcinomaも定義された(seromucinous carcinomaはendometrioid carcinomaとほぼ同等とされており, この定義には専門家の間でも賛否がある)。余談ではあるが, seromucinous tumoursの定義として少なくとも2種類の「mullerian differentiation」を要すると明記されており²⁾, その概念においてはseromucinousではなくmullerian mixed epithelial tumourなどとしたほうがわかりやすいとする専門家の意見も多いようである。

Seromucinous tumours と endometrioid tumours

さて, seromucinous borderline tumourは嚢胞性腫瘍内に乳頭状の隆起性病変を認め, 肉眼像はserous borderline tumourと類似し, 組織学的には, 核異型を呈し重積性・乳頭状増殖を伴う内頸部型粘液性細胞を主体として, 漿液性細胞・類内膜細胞・扁平上皮細胞などが混在する腫瘍である。約1/3に子宮内膜症を合併し子宮内膜症関連腫瘍であると考えられている。分子生物学的にはendometrioid carcinomaなどの内膜症関連腫瘍群において高頻度にみられるARID1Aの体細胞変異を伴っていることが多い^{3,4)}。また興味深いことに, 当科において2015年以降に経験した卵巣endometrioid carcinomaについて背景組織を入念に切り出し調べたところ, seromucinous borderline tumourが存在していた症例を3例認めた。それらの症例

◆Current topic◆

Seromucinous tumours of ovary

Tsukuru AMANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science

表1 WHO classification of tumours of the ovary

2003	2014
Surface epithelial-stromal tumours	Epithelial tumours
• Serous tumours • Mucinous tumours • mucinous borderline tumour, intestinal type • endocervical-like mucinous borderline tumour • Endometrioid tumours • Clear cell tumours • Transitional tumours • Squamous cell tumours • Mixed epithelial tumours • mullerian mixed-epithelial borderline tumor • Undifferentiated and unclassified tumours	• Serous tumours • Mucinous tumours • Endometrioid tumours • Clear cell tumours • Brenner tumours • Seromucinous tumours • seromucinous cystadenoma • seromucinous borderline tumour • seromucinous carcinoma • Undifferentiated tumours

の平均年齢は59歳であった。Seromucinous borderline tumour症例の平均年齢は34～44歳とされており、これは子宮内膜症を発生母地としseromucinous borderline tumorが発生し、さらにprogressionを起こしてendometrioid carcinomaが生じるというルートが存在を示唆するものと考えられる。これらの臨床病理学的・免疫組織学的・分子生物学的性質から、seromucinous borderline tumourは粘液性細胞や漿液性細胞が目立つ腫瘍ではあるものの、分子レベルではendometrioid tumoursに類似した腫瘍であるといえる⁴⁾。今後、seromucinous tumoursはendometrioid tumoursとの間でさらなる統合・改訂がなされるのかもしれない。

まとめ

近年、DNAマイクロアレイや次世代シーケンサーなどの技術革新による遺伝情報の解析により、個々の体質に合わせた個別化医療が目覚ましい進歩を遂げている。元来、病理診断は個人に最適な治療を提供するための手段であることから、その意味においてseromucinous tumoursのように従来までの形態・構築を重視

した分類から発生母地や発生過程、遺伝子変異を重視した分類への改変が今後もなされていくことは必然であろう。われわれ婦人科医は、常に病理医と連携し新しい情報を取り入れていく必要がある。

参考文献

- 1) 笹島ゆう子 : Seromucinous tumour. 病理と臨, 32 : 1288-1292, 2014.
- 2) Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. : The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*, 293 : 695-700, 2016.
- 3) Kurman RJ, Shih IeM : Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol*, 35 : 78-81, 2016.
- 4) Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. : ARI-D1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 363 : 1532-1543, 2010.
- 5) Taylor J, McCluggage WG : Ovarian seromucinous carcinoma: report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm. *Am J Surg Pathol*, 39 : 983-992, 2015.

②86 産婦人科におけるリンチ症候群の 取り扱いについて

回答／山田 有紀

Q: 産婦人科におけるリンチ症候群の取り扱いについて教えてください。

（奈良県T.T.）

A: リンチ症候群は、若年発症、異時性あるいは同時性の大腸多発癌および多臓器癌の発症を特徴とする遺伝性疾患です。当初、大腸に100個以上の腺腫がみられる家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis；FAP）と区別するため、遺伝性非ポリポーシス大腸癌（hereditary non-polyposis colorectal cancer；HNPCC）とも呼ばれていましたが、大腸癌以外の癌発症リスクも高いこと、原因遺伝子が同定され名称で区別する必要がなくなったことなどから、近年はリンチ症候群の方が一般的となっています。本症候群の大腸癌の累積生涯発症率は80%とされています¹⁾。また大腸癌だけでなく、子宮体癌、卵巣癌、胃癌、小腸癌、肝胆道癌、上部尿路癌、脳腫瘍、皮膚癌の発症リスクが高まります。常染色体優性遺伝形式をとり、原因遺伝子は、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2です。これらの遺伝子はミスマッチ修復機構に関与しており、MMR（mismatch repair）遺伝子と呼ばれます。その修復機能が損なわれることにより腫瘍制御システムや

DNA修復反応、アポトーシスなどに関わる遺伝子に変異が誘発され、腫瘍が発生すると考えられています。診断は、まず第1次スクリーニングとして家族歴から、アムステルダム基準II²⁾あるいは改訂ベセスダガイドライン³⁾を満たすか確認します。次に第2次スクリーニングとして腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability；MSI）検査、あるいは免疫組織学的検査を行い、高頻度MSIやミスマッチ修復タンパクの消失を調べます。確定診断は、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列における病的変異を同定して行いますが、現時点では保険収載されていません。なお、本検査の前後には遺伝カウンセリングを行う必要があります。

婦人科医が注意すべきリンチ症候群関連腫瘍として子宮体癌と卵巣癌が挙げられます。子宮体癌の生涯発症リスクは60～70%とされており、大腸癌と同程度に高率であることを婦人科医は十分留意しなければなりません。リンチ症候群における子宮体癌と卵巣癌の定期的なサーベイランス法やその施行間隔についてはコンセンサスが得られていません。検査開始年齢30～35歳、検査間隔半年～1年

の経膈超音波検査、子宮内膜細胞診・組織診、CA125測定が目安とされています⁴⁾。卵巣癌のリスクが高い遺伝性乳癌卵巣癌（hereditary breast and ovarian cancer；HBOC）症候群において最も効果が高い一次予防法がリスク低減卵巣卵管摘出術（risk-reducing salpingo-oophorectomy；RRSO）です。リンチ症候群においてもNCCNのガイドラインではRRSOの選択肢の提示を考慮するとされています⁵⁾。ただ、リスク低減手術の実施には、倫理委員会の承認や遺伝カウンセリング・診療体制について事前に十分検討しなければなりません。

子宮体癌の増加に伴い、婦人科医がリンチ症候群を診断する機会が増えると考えられます。リンチ症候群家系の約50%では、子宮体癌や卵巣癌などの婦人科癌が発端で診断され、婦人科癌はリンチ症候群の「センチネル癌」として位置づけられています⁶⁾。今後は、婦人科医も遺伝性疾患を念頭にいた診療が必要です。

参考文献

- 1) Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al. : Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer*, 64 : 430-433, 1995.

- 2) **Vasen HF** : Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol*, 18 : 81S-92S, 2000.
- 3) **Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al.** : Revised Bethesda guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*, 96 : 261-268, 2004.
- 4) **Vasen HF, Blanco I, Aktan-Colpan K, et al.** : Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC) : recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62 : 812-823, 2013.
- 5) **Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al.** : Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 2.2016 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). *J Natl Compr Canc Netw*, 14 : 1010-1030, 2016.
- 6) **Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al.** : Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol*, 105 : 569-574, 2005.

②87 産婦人科外来における月経前症候群への対応について

回答／江川 美保

Q: 月経前症候群の多彩な症状に産婦人科外来ではどのように対応すればよいですか? (京都府 N.M.)

A: 月経前症候群 (PMS; premenstrual syndrome) の症状として米国産科婦人科学会 (ACOG) の診断基準には乳房痛・頭痛やイライラ・抑うつなど12項目の心身の症状が記載されるが、その他にもQOLを損なう便秘、極度の眠気、甘いものを食べたい衝動や過食などが比較的高頻度で認められる。精神症状が重篤なものはDSM-5 (2013) により月経前不快気分障害 (PMDD; premenstrual dysphoric disorder) と診断され、これはPMSの重症型と位置づけられる。多彩な症状のなかで精神症状の比重が大きく重症であるほど産婦人科単独での対応は難しく、精神科との連携が必要になる。PMS/PMDDに対する薬物療法としては、海外では選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) とOC/LEPによる排卵抑制のいずれもが1st lineの標準的治療であり、英国では通常はGP (general practitioner) がgynecologistに紹介する以前に対応している¹⁾。わが国の実状では、患者が最初に相談する専門家が内科医や精神科医よりも産婦人科医である

場合が多いので、PMSが患者のQOLに及ぼす影響の大きさやプライマリケアを担うわれわれの役割の大きさを認識しておく必要がある。

PMSの管理の第一は、患者本人が症状を記録しPMSを理解すること、症状出現時期には無理をしないよう生活を工夫することである。規則正しい生活や適度な運動や禁煙に加え、食生活においてはカフェインや甘いもの (精製糖) の制限を指導する。月経前症状である眠気と食欲亢進のためカフェインや精製糖を過剰摂取する行動にて悪循環に陥っている患者も多く、その悪循環を断ち適切な対処法に切り替えていく意識をもつだけで、情緒面の症状や倦怠感などが軽減することも少なくない。このような基本的な生活指導やカウンセリングが治療の主軸であることを、薬物療法を継続する場合も、精神科治療を要する場合もなおさら忘れてはならない。

薬物療法としては、対症療法、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、ホルモン療法、漢方療法がある。鎮痛剤、精神安定剤、利尿剤 (スピロノラクトン) などの対症療法は症状の種類が限定的で出現日数が少ない場合に有効である。SSRIは主に精神症状に対しては世界的

な標準治療であり、黄体期のみの間欠療法も有効であるとされているが、産婦人科医にとって一般的に管理が容易であるとは言いきれず、また若年者には自殺企図のリスクにより使用しにくい。一方、OC/LEPは産婦人科医にとって使いやすく、第一に試みる価値がある。身体症状に有効な場合があり月経困難症もある場合は、その有益性がさらに向上する。ドロスピレノン含有エストロゲン・プロゲステン配合薬は精神症状にも有効だといわれ、うつ病や統合失調症などの精神疾患が併存している患者においても、精神科治療と同時にOC/LEPを投与することで、黄体期における生活への支障が軽減することもしばしば経験される。コントロール不能な激しい精神症状にはGnRHアゴニストによる排卵抑制も選択されるが、低エストロゲン状態の長期的影響や保険診療上の問題を考慮し、緊急避難の対応にとどめるべきだろう。漢方薬には心身両面への効果が期待され、他の西洋薬との併用、あるいは西洋薬の投与に制約のあるケースでの使用も可能である。駆瘀血剤や利尿剤を中心に漢方医学的診断に基づいて方剤を選択するが、産婦人科診療ガイドライン2017には当帰芍薬散、桂枝茯苓

会員質問コーナー Q&A

苓丸，加味逍遙散，桃核承氣湯，女神散，抑肝散が記載されている。そのほか甘麦大棗湯は情緒不安定に頓用が可能²⁾で，半夏白朮天麻湯は病悩期間が長く胃腸症状をきたしている症例で有効であったという報告³⁾もある。なお，漢方エキス製剤を用いる保険診療一般においては，添付文書等を参考に適切な適応病名を使用するように留意が必要である。

薬物療法の適切な組み合わせによって症状の軽減をはかりながら，さらなるQOL改善のために根気強く患者の生活改善を支援することが，産婦人科におけるトータルの治療効果を左右する。

参考文献

- 1) Green LJ, O'Brien PM, Panay N, et al. : Management of Premenstrual Syndrome: Green-top Guideline No. 48. *BJOG*, 124 : e73-e105, 2017.
- 2) 武田 卓：産婦人科医・内科医が知っておきたい女性診療で使えるスーパー漢方処方ノート，メディカ出版，大阪，p64-72，2017.
- 3) 江川美保，蔭山 充，西村史朋他：漢方薬が有効であった月経前不快気分障害PMDDの3症例. 産婦漢方研のあゆみ 34 : 135-138, 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マニユアル” 森 崇英, 久保春海, 岡村 均編, p171-186, 永井書店, 大阪, 2002.

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

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

6) 図表 : 適切なソフト (Excel, Power Point, Photoshop等) を用いて作成し, 通しナンバーを付して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でいう個人情報には該当しませんし、匿名化が困難な症例についても、発表の同意を個別に得ておられれば問題はありません。

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

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

平成29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 594 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



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

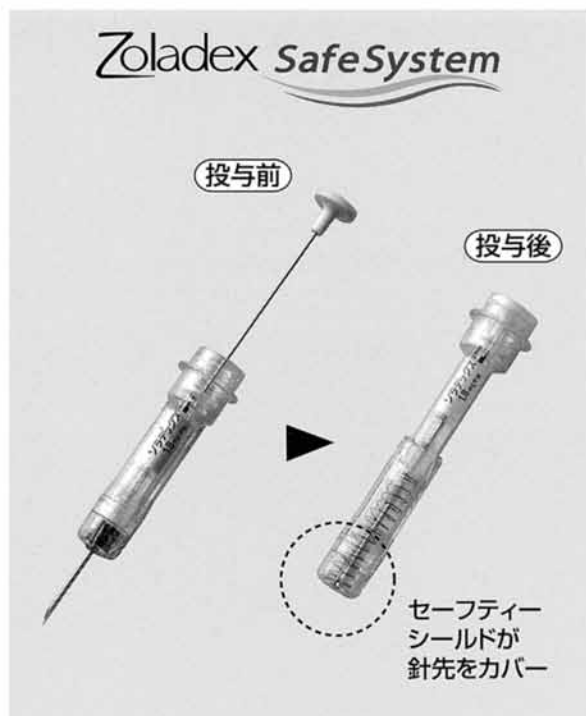
処方箋医薬品^(注)

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

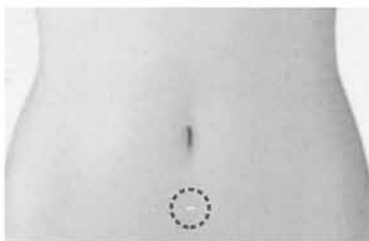
劇薬・処方箋医薬品^(注)

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**
 大阪市北区大淀町3番1号

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

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

キッセイ薬品ホームページ：http://www.kissei.co.jp/

UZ013HF
 2015年2月作成



子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤
処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg

ジェノゲスト・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
☎ 0120-189-522 (くすり相談窓口)



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

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 responding していくことが、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。



新発売



子宮内膜症に伴う疼痛・月経困難症治療剤

薬価基準収載

ヤーズフレックスTM 配合錠

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠

処方箋医薬品^注 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

YazFlexTM

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

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

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



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錠剤
処方箋医薬品[※] 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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



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