

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.68 No.1 2016

研 究

■症例報告

産後1カ月検診で発見されたS状結腸癌による腸重積の1例	千葉 大樹他	1
低用量経口避妊薬/低用量エストロゲン・プロゲスチン内服中に血栓症を発症した3症例	脇本 裕他	7
良性と考えられた卵巢嚢胞性腫瘍摘出術後に大量腹水・腹腔内播種巣を認めた1例	門上 大祐他	13
当院で経験した完全型アンドロゲン不応症2症例の検討	坪内万祐子他	20
卵巢原発を疑われた大網成熟嚢胞性奇形腫の1例	橋村茉莉子他	29
閉経後に発症したSertoli細胞腫の1例	村山 結美他	36

臨 床

■臨床の広場

若年女性と月経異常	安井 智代	42
-----------	-------	----

■今日の問題

卵巢高異型度漿液性腺癌のゲノム研究	松村 謙臣, 小西 郁生	48
-------------------	--------------	----

■会員質問コーナー

②74分娩後出血に対する子宮内バルーンタンポナーデ法について	回答／赤坂珠理晃	51
②75頸部細胞診AGCへの対応について	回答／安彦 郁	53

学 会

■会 告

第134回総会ならびに学術集会 1／関連学会・研究会 2／著作権ポリシー他 4／構成・原稿締切 5		
---	--	--

■投稿規定他		55
--------	--	----

第68巻1号(通巻371号)
2016年2月1日発行

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

定 価／1,700円(本体)＋税

オンラインジャーナル (ONLINE ISSN 1347-6742)	J-STAGE Medical Online	http://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja http://www.medicalonline.jp/
---------------------------------------	---------------------------	--

■CASE REPORT

- A case of intussusception due to sigmoid colon cancer, detected during the one-month postpartum examination**
Hiroki CHIBA et al. 1
- Three cases of thrombosis induced by oral intake of oral contraceptives/low dose birth estrogen-progestin**
Yu WAKIMOTO et al. 7
- Massive ascites and peritoneal dissemination after surgical enucleation of a suspected benign ovarian cyst**
Daisuke KADOGAMI et al. 13
- Investigation of two cases of complete androgen insensitivity syndrome**
Mayuko TSUBOUCHI et al. 20
- A case of an omental mature cystic teratoma that was removed with laparoscopic operation**
Mariko HASHIMURA et al. 29
- A case of Sertoli cell tumor in a postmenopausal woman**
Yumi MURAYAMA et al. 36

～学会へのお問合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

TEL：075-751-6354 FAX：075-771-1510

URL：http://www.kinsanpu.jp

E-mail：kinsanpu@chijin.co.jp



近畿産科婦人科学会

The Obstetrical Gynecological Society of Kinki District Japan

HOME | サイトマップ

学会について

学術集会・研究部会

学会誌

学会賞

関連団体

お問い合わせ

〒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
TEL: 075-751-6354
FAX: 075-771-1510
Email: kinsanpu@chijin.co.jp

産科学・婦人科学の
進歩発展とともに



お知らせ

- 第132回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内

(c)2015 The Obstetrical Gynecological Society of Kinki District Japan

近畿産科婦人科学会の
ホームページを
リニューアルしました
<http://www.kinsanpu.jp>

第134回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内
(第2回予告)

第134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28年度近畿産科婦人科学会 会長 田村 秀子
学術集会会長 北脇 城

記

会 期：平成28年6月4日(土)，5日(日)

会 場：メルパルク京都

〒600-6216 京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町676番13 (JR京都駅前)

TEL：075-352-7444 (代) FAX：075-352-7390

演題申込はすでに締切りました。

連絡先：〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

担当：岩破 一博

TEL：075-251-5560

FAX：075-212-1265

E-mail：aoi@koto.kpu-m.ac.jp

【関連学会・研究会のお知らせ1】

第16回近畿産婦人科内視鏡手術研究会
— Kinki Society for Gynecologic Endoscopy —

日 時： 平成28年2月7日（日）
会 場： ブリーゼプラザ 小ホール（大阪梅田）
〒530-0001 大阪市北区梅田2-4-9 ブリーゼタワー 7F
TEL: 06-6344-4888
URL： <http://www.breeze-plaza.com/hall/7f/>
参加費： 1,000円
年会費： 3,000円（過年度未納分は研究会当日に徴収させていただきます）
入会金： 2,000円
日産婦学会シール（10単位）が発行されます。

【プログラム】

9：00～9：45 理事会
10：00～11：20 一般演題Ⅰ「—合併症を中心に—」
11：20～12：20 特別講演
演者：日本医科大学 明楽重雄先生
「腹腔鏡下仙骨腫固定術（LSC）の適応と実際—安全・確実に
行うために—」
12：45～13：30 ランチョンセミナー
演者：近畿大学 小谷泰史先生
「腹腔鏡下子宮筋腫核出術 ～当科における診断から治療まで～」
14：00～14：30 評議員会ならびに総会
14：30～15：40 一般演題Ⅱ
15：40～17：00 テーマ演題「子宮内膜症」
Keynote Lecture
「子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術（卵巣チョコレート嚢胞、
DIEを中心に）」

理事長	いとう女性クリニック	伊藤将史
第16回研究会長	近畿大学	万代昌紀
事務局担当（お問合せ）	吹田徳洲会病院	梅本雅彦
	E-mail： m.umemoto@tokushukai.jp	
	TEL： 06-6878-1110	

【関連学会・研究会のお知らせ2】

第22回女性心身医学会研修会のご案内

担当 武田 卓（近畿大学東洋医学研究所所長・教授）

記

この度、女性心身医学会では、漢方薬に関する基礎医学から鍼灸治療までという「女性心身症に活かす東洋医学」をテーマとした研修会を行いますので、ご案内申し上げます。

日 時：平成28年2月21日（日） 13：00～16：00

場 所：近畿大学医学部キャンパス 附属病院小講堂

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

TEL 072-2366-0221

講 演：総司会 近畿大学東洋医学研究所所長・教授 武田 卓

1.「漢方薬はなぜ効くか？～基礎医学から」

近畿大学東洋医学研究所准教授 宮田信吾

2.「体験 鍼灸治療」 永澤鍼灸院副院長 永澤裕代

3.「入門 漢方治療」 近畿大学東洋医学研究所講師 椎名昌美

4.「女性心身症に効かせる漢方」 かげやま医院院長 蔭山 充

参加費：3,000円（学会員以外の方も参加できます）

日本産科婦人科学会（10単位）

大阪府医師会生涯研修システム（3単位，CC：5，20，69，70，82，83）

参加ご希望の方は、氏名、所属、連絡先記載のうえ、下記研修会事務局宛メールもしくはFAXにてお申込みください。

締切日：平成28年2月12日（金）

問合わせ先：第22回日本女性心身医学会研修会事務局

〒102-8481 東京都千代田区麹町5-1 弘済会館ビル（株）コングレ内

日本女性心身医学会事務局内

TEL：03-3263-1369 FAX：03-3263-4032

E-mail：kenshu@jspog.com

【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 小林 浩

【近畿産科婦人科学会のホームページリニューアル】

近畿産科婦人科学会のホームページをリニューアル(平成27年4月1日)いたしました。

新しいURLです <http://www.kinsanpu.jp>

歴史ある近畿産科婦人科学会が詳しくわかります！
学術集会プログラムに加えて、抄録も掲載！
電子ジャーナル（J-STAGE, Medical Online）とリンク、文献検索等に便利！
ぜひ、ご活用お願いいたします。

近畿産科婦人科学会
広報委員会
委員長 小林 浩

〈第68巻 2016年〉

「産婦人科の進歩」誌 構成・原稿締切日等のご案内

	1号 (2月1日号)	2号 (5月1日号) ・春期学術集会プログラム ・ラム・抄録	3号 (8月1日号) ・前年度秋期学術集会 講演記録 (研究部会)	4号 (10月1日号) ・学会賞論文公募 ・総会記録 ・秋期学術集会プログラム ・ラム・抄録 ・医会報告 ・巻総目次
会 告	12月10日	3月10日	6月10日	8月10日
投稿論文 (審査有)	8月10日	11月10日	2月10日	4月10日
学術集会記録 研究部会記録 座談会記録 他	10月末日	1月末日	4月末日	7月末日
「臨床の広場」 「今日の問題」 「会員質問コーナー」	10月20日	1月20日	4月21日	6月27日
学術集会 プログラム抄録		2月末日		7月末日
常任編集委員会 開催日	10月下旬	1月下旬	4月下旬	6月下旬

※投稿論文の締切日は目安です。

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。

【症例報告】

産後1カ月健診で発見されたS状結腸癌による腸重積の1例

千葉大樹, 池野慎治, 田中あゆみ, 三村 治,
野原 当, 藤原卓夫

あさぎり病院産婦人科

(受付日 2015/2/4)

概要 大腸癌合併妊娠の発生頻度は妊娠10万例に対し1~2例とまれである。われわれは、産後1カ月健診での内診が発見の契機となった腸重積症を伴ったS状結腸癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。症例は29歳、1回経妊1回経産。妊娠39週1日に男児を経膣分娩した。産褥23日目に水様性下痢および血便の訴えがあり内診したところ、子宮左方に軽度の圧痛を認めた。産褥29日目の産後1カ月健診で便秘および粘血便の訴えがあった。内診でダグラス窩に軟らかな腫瘤を触れた。直腸診を行ったところ、肛門縁から約5cmの部位に表面平滑な腫瘤を触れた。MRIで直腸内に長径40mm程度の腫瘤を認めた。内視鏡検査で頂部に潰瘍形成を伴い大部分が正常粘膜で覆われている隆起性病変が直腸内腔全体を占拠していることを認めた。以上より、腸重積症をきたした直腸腫瘍と診断し、近医外科に紹介した。潰瘍面からの生検で腺癌と診断され、S状結腸切除術が施行された。病理診断はStageⅢbのS状結腸癌であった。術後早期に肝転移で再発し、肝切除術が施行された。初回手術後22カ月経過した現在、化学療法が継続されており、画像上肝転移病変は消失している。近年、大腸癌の罹患数が増加しているのに加え妊娠・出産年齢が高齢化していることから、今後大腸癌合併妊娠の頻度が高くなることが予想される。自験例のように内診を契機に大腸癌を発見することもあることから、産婦人科医は注意深い問診や内診を行い、大腸癌を疑ったならば時期を逃さずに適切な検査を行うことが重要である。〔産婦の進歩68 (1): 1-6, 2016(平成28年2月)〕

キーワード：妊娠、産後健診、内診、大腸癌、腸重積

[CASE REPORT]

A case of intussusception due to sigmoid colon cancer,
detected during the one-month postpartum examination

Hiroki CHIBA, Shinji IKENO, Ayumi TANAKA, Osamu MIMURA
Ataru NOHARA and Takuo FUJIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Asagiri Hospital

(Received 2015/2/4)

Synopsis Colon cancer as a complication of pregnancy is rare, with the frequency of occurrence reported to be 1-2 per 100,000 pregnancies. This study describes our experience of one case of sigmoid colon cancer that was detected during the one-month postpartum examination. The patient was 29 years old, gravida 1 parity 1. She was delivered of a boy at 39 weeks 1 day of pregnancy. She complained of constipation, mucous and bloody stool at her one-month postpartum examination. By internal pelvic examination, we found a mass that was soft at the Douglas cavum. Vaginal ultrasonography indicated negative evidence of ovarian tumor. Examining the rectum, approximately 5 cm from the anus, we touched part of a mass whose surface was smooth. An MRI revealed a mass in the rectum, the major axis of which was around 40 mm. Through endoscopy, we recognized a protruding lesion that was mostly covered with a normal mucosa and had an ulceration on the top. The lesion occupied most of the rectal lumen. Rectal tumor causing intussusception was diagnosed, and we referred the patient to a medical institution for surgery. Adenocarcinoma was diagnosed from the biopsy of the ulcer surface, and sigmoid colon resection was performed. The pathological diagnosis

was reported as stage III b of sigmoid colon cancer. Partial liver resection was later performed, due to liver metastasis. The patient is undergoing chemotherapy 22 months after the first operation, and there is no metastatic lesion seen in the liver. Because both the average age of childbearing and the morbidity rate of colon cancer have been rising in recent years, the frequency of colon cancer with pregnancy may become higher. As this case suggests, because colon cancer might be detected through an internal examination, obstetrician-gynecologists must be attentive as they question and internally examine patients. If colon cancer is suspected, it is important to perform further appropriate examinations in a timely manner. [Adv Obstet Gynecol, 68 (1) : 1-6, 2016 (H28.2)]

Key words : pregnancy, postpartum examination, internal pelvic examination, colon cancer, intussusception

緒 言

妊娠中に大腸癌を合併することはまれであり、その発生頻度は妊娠10万例中1~2例であると報告されている¹⁾。また成人の腸重積症も小児に比べてまれであり、多くは癌によるもので、腸閉塞に至る危険性があるため、早急に診断して内視鏡的あるいは外科的に整復する必要がある。今回われわれは、腹痛や便秘、血便などの典型的な大腸癌の症状は伴わずに妊娠期間を経過して正常経産分娩し、産後1カ月健診の内診を契機に発見したS状結腸癌による腸重積症の1例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例は29歳、1回経妊1回経産。既往歴・家族歴に特記すべきことなし。当院での出産を目的に当科を受診し、妊婦健診を受けていた。妊娠8カ月ごろから何度か水様便がみられ、その都度整腸剤が処方され数日で改善していた。妊娠39週1日に体重3145g、Apgar score 9/10の男児を正常経産分娩した。分娩後の経過は水様便を認める以外は良好であり、産褥5日目退院となった。なお、退院時の血液検査ではHb10.6g/dlの軽度の貧血以外には異常を認めなかった。産褥23日目に下腹部痛と水様性下痢を認め、また水様便に鮮血が混入していたため当科を受診した。発熱はなく、内診で子宮左方に軽度の圧痛を認めたが、腹部聴診、経腔超音波では特記すべき所見を認めなかった。同日、当院内科に紹介したところ、直腸診では軽度の血液付着を認めたが、腫瘤等は触知せず、感染性腸炎が疑われ、便培養検査が行われて整腸剤が処方された。産褥29日目に行われた産後1カ月

健診で、便秘および粘血便の訴えがあった。なお、産褥23日目にあった腹痛は翌日には消失していた。内診では、子宮はほぼ正常大で子宮復古良好であり、ダグラス窩に軟らかな腫瘤を触れ、圧痛は認めなかった。卵巢腫瘍を疑い経腔超音波を施行したが卵巢腫瘍は否定的であった。そこで直腸診を行ったところ、肛門縁から約5cmの部位に表面平滑な腫瘤を触れた。直腸内腫瘤の診断のために再度経腔超音波検査を行ったところ、子宮背側に121×48mmの高輝度の充実性病変を認めた(図1)。同日施行した骨盤MRI検査では、子宮背側の直腸内に長径40mm程度のT2強調画像で低信号を示す腫瘤性病変を認め、同病変は拡散強調画像で高信号を呈していた(図2)。また同日、腸重積が疑われたため前処置を省略して緊急に下部消化管内視鏡検査が行われた結果、肛門縁からおよそ5cmの下部直腸に、内腔をほぼ占拠する隆起性病変を認め、その大部分は正常粘膜で覆われていたが頂部に潰瘍形成を認めた(図3)。これらの検査から、直腸腫瘍による腸重積症と診断し、早急な

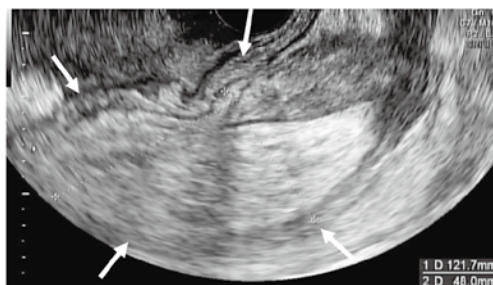


図1 経腔超音波所見
子宮背側に121×48mmの高輝度の充実性病変を認める(矢印)。

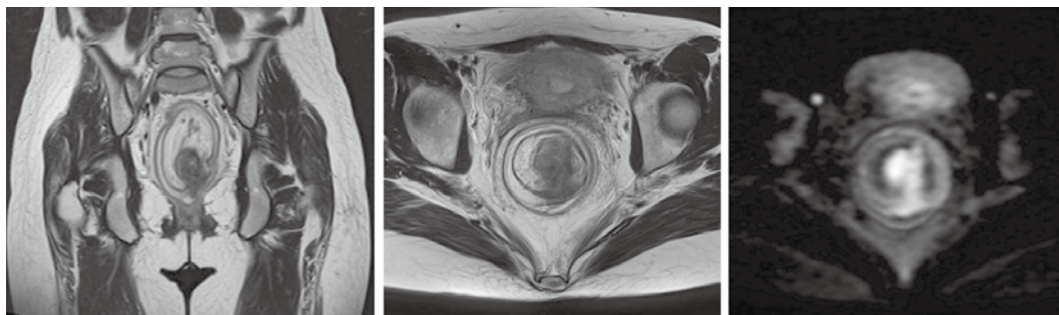


図2 骨盤MRI所見

左：T2強調画像冠状断，中央：T2強調画像水平断，右：拡散強調画像水平断

直腸内に長径40mm程度の腫瘤性病変の嵌頓を認めた。腫瘤周囲に同心円状に重なる腸管壁を認めた。この病変はT2強調画像で低信号，拡散強調画像で高信号を示した。

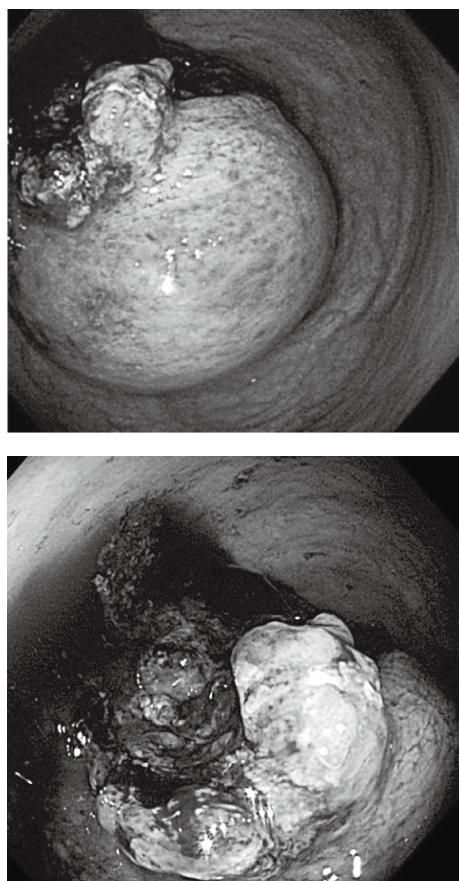


図3 下部消化管内視鏡所見

下部直腸に内腔をほぼ占拠する頂部に潰瘍形成を伴い大部分が正常粘膜で覆われている隆起性病変を認める。

外科的治療が必要だと判断して、同日、近医総合病院外科に転院となった。

高圧浣腸後に下部消化管内視鏡を施行して腸重積を一部整復したところ、S状結腸の腫瘍による直腸内への腸重積であることが明らかとなった。経肛門的にイレウス管を留置した。隆起性病変の潰瘍周堤部分からの生検では腺癌を認めた（図4）。胸部、腹部CT検査では遠隔転移を認めなかった。産褥37日目に、S状結腸切除術と所属リンパ節郭清術を施行した。S状結腸癌による腸重積に対しては術中整復を行ったが、広範囲にわたり結腸が浮腫状であったためその部分も含めて切除し、下行結腸と直腸を端々吻合した。病理検査では、S状結腸に54×45mmの2型（潰瘍限局型）病変を認め（図5）、組織型は中分化管状腺癌で、壁深達度は漿膜下層まで浸潤し、所属リンパ節転移は直腸傍リンパ節に4個転移を認めた。また腹腔内に少量の血性腹水が貯留しており、腹水細胞診では腺癌と考えられる異型細胞を認めた。以上より、最終診断はS状結腸癌のpT3N2M0でStageⅢbであった。

術後化学療法目的に他院へ転院したところ、MRIで肝内側区域および後区域にそれぞれ12mm、10mmの肝転移を認め、肝部分切除および後区域切除術を施行した。その後、FOLFOX療法を施行したが、新たな肝転移を認めたため、FOLFIRI+bevacizumab療法に変更した。初回手術後22カ月経過した現在、化

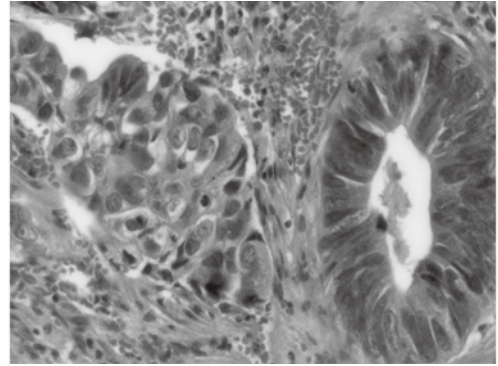
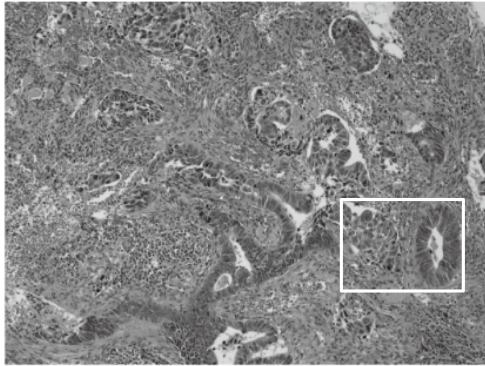


図4 生検病理組織所見 (HE染色：左×100倍，右×400倍)
不規則管状構造を呈する腫瘍組織が浸潤性に増殖している。

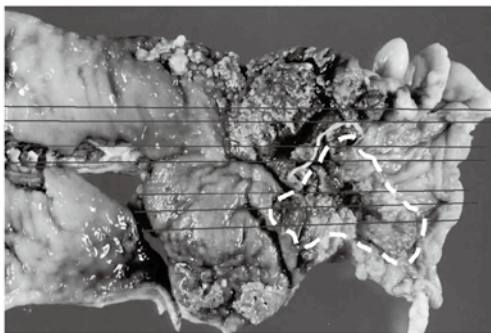


図5 摘出標本 (固定後)
S状結腸に54×45mmの2型病変を認める (破線内)。

学療法を継続しており、画像上肝転移病変は消失している。

考 察

妊娠に消化器癌を合併する頻度は低く，なかでも大腸癌の合併は妊娠10万例に対して1～2例とまれである¹⁾。しかし，近年は大腸癌の罹患数が増加しており，20～44歳の女性において30年前と比較し約1.5倍の罹患数であること (1980年における20～44歳の女性の罹患数推計値が943人であるのに対し，2010年のそれは1415人²⁾)に加えて，妊娠・出産年齢が高齢化していることから，今後は大腸癌合併妊娠の頻度が高くなることが予想される。

周産期に発症・診断された大腸癌症例の多くはStageⅢ以上に進行しており，予後不良である^{3,5)}。その理由としては，妊娠に伴う母体の細

胞性免疫能の低下や，若年性大腸癌は生物学的悪性度が高い，骨盤内の血流増加に伴い腫瘍への血流供給が増えて容易に遠隔転移をきたすなどの指摘がある^{3,6)}。だが最大の理由は，妊婦から何らかの訴えがあったとしても，若年であるがゆえに大腸癌である可能性を疑うことなく漫然と経過をみたり，大腸癌を疑ったとしても妊婦であるがゆえに負担をかけまいとして検査を躊躇し，結果として診断が遅れてしまうからであると考えられる³⁾。そこで産婦人科医として注意すべきことは，腹痛，便秘，血便，便柱狭小化，悪心・嘔吐といった正常経過の妊娠中においてもしばしば認められる消化器症状であっても大腸癌の初発症状であり得ることを考慮することが肝要で，またこのような症状がみられた場合には家族歴や既往歴の聴取も重要と考えられる。自験例においては妊娠8カ月ごろから水様便がみられていたが持続的でなかったことや，腹痛や下血もみられなかったこと，さらにはウイルス性腸炎の流行期でもあったことから，感染性腸炎を疑い経過観察を行っていた。しかしながら結果的にはこの水様便は大腸癌の症状であったと考えられ，本症例のように症状が長期にみられる場合においては消化器内科へコンサルトすべきと思われた。

大腸癌が腸重積をきたすことは比較的まれである。自験例は，大腸癌として非典型的な内視鏡所見を呈しており，大部分が正常粘膜で覆わ

れている病変であったことから消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor ; GIST) などの粘膜下腫瘍を鑑別診断として挙げられる。しかし、病変の立ち上がりがなだらかではなく急峻であること、頂部の潰瘍が上皮性を考える2型 (潰瘍限局型) 病変であることなど、粘膜下腫瘍としても非典型的であった。MRI画像(図2)を検討すると、T2強調画像で低信号を示す腸管筋層が同心円状に二重になっており、腸管が重積した状態であると読み取ることが可能で、内視鏡で認めた直腸内の2型病変を先進部とする腸重積症であると診断することができた。

竹並らは大腸癌による腸重積73症例を集計して、(1)男女比は25:48で女性に多い、(2)発生部位はS状結腸が46.6%と最も多く、次いで盲腸が32.9%である、(3)肉眼型は1型が53.4%と最も多く、次いで2型が31.5%である、(4)壁深達度は漿膜下層までが57.5%と最も多く、次いで固有筋層までが17.8%であると報告している⁷⁾。自験例は、S状結腸から発生した2型の大腸癌で壁深達度は漿膜下層までであったことから、竹並らの報告にはほぼ合致していたといえる。通常の大腸癌の発生頻度は男性の方が女性に比べて多いにもかかわらず²⁾、大腸癌による腸重積の頻度が女性で高い理由としては、女性は腸管と後腹膜との結合性が緩く可動性に富んでいることに加え、妊娠・分娩の反復による影響も指摘されている^{8,9)}。自験例では、妊娠後期の大量のエストロゲン分泌により腸管周囲の支持組織が緩くなったことや、胎児娩出および子宮復古により腹腔内圧が低下したことなどの理由によって腸重積をきたしたのではないかと推察される。

自験例は、産褥5日目、23日目、29日目に内診が行われている。産褥5日目の内診では異常所見を認めず、産褥23日目の内診では子宮左方に軽度の圧痛を認め、産褥29日目の内診ではダグラス窩に軟らかな腫瘤を触れた。以上より産褥23～29日目の間に腸重積が形成された可能性が高い。産褥29日目の内診で触知したのは軟らかい腫瘤であったことから、これはS状結腸癌

そのものではなく重積したS状結腸であると考えられ、このことは経陰超音波および骨盤MRI検査の結果とも合致する。S状結腸は通常は内診で触知することはないが、S状結腸癌を先進部としてS状結腸が直腸に入り込んだことにより初めて内診で触知するに至った。また腫瘤はダグラス窩に触知したが、産褥期に腹壁からの触診のみでこの腫瘤を触知することは不可能である。このように、自験例は内診を行わなければ腸重積症に気づくことはなかった。そして、腸重積症を疑うことなく、血便の精査のための下部消化管内視鏡検査が予定され、前処置として下剤および腸管洗浄液を投与してしまうと、腸管穿孔などの重篤な合併症を引き起こす危険性があった¹⁰⁾。産婦人科医以外の医師が内診を行うことはほとんどないため、産婦人科医は日々の診療において丁寧で注意深い内診を行うべく技術の向上を目指すことが肝要だと考えられる。

結 語

今回われわれは、腸重積症をきたした大腸癌を産後1カ月健診での内診を契機に発見したというきわめてまれな経験をした。とかくルーチンワークになりがちである産後1カ月健診において、注意深い問診や診察を行う重要性を再認識するとともに、今後は大腸癌合併妊娠の頻度が高くなることが予想されることから、疑わしき症状があれば時期を逃さずに便潜血・MRI・内視鏡などの諸検査を行うことが肝要である。

謝 辞

転院後の加療をしてくださった明石医療センター外科 小管浩文先生と藤井善章先生、兵庫県立がんセンター腫瘍内科 朴将源先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Jaffe R, Schwartz I, Freund U, et al. : Perforated adenocarcinoma of the colon during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 30 : 371-373, 1989.
- 2) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. : A study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jap J Clin Oncol*, 44 : 388-396, 2013.

- 3) 福岡達成, 西口幸雄, 井上 透, 他: 妊娠中に切除した横行結腸癌の1例. 日臨外会誌, 72, 2332-2337, 2011.
- 4) Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF: Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum*, 36 : 172-178, 1993.
- 5) Chan YM, Ngai SW, Lao TT: Colon cancer in pregnancy. A case report. *J Reprod Med*, 44 : 733-736, 1999.
- 6) Woods JB, Martin JN, Ingram FH, et al. : Pregnancy complication by carcinoma of colon above the rectum. *Am J Perinatol*, 9 : 102-110, 1992.
- 7) 竹並和之, 吉井克己, 松村直樹: 横行結腸癌による成人腸重積症の1例. 日消外会誌, 36 : 229-233, 2003.
- 8) 中村文隆, 道家 充, 成田吉明, 他: 盲腸癌による高齢者の腸重積症の1例. 日臨外会誌, 59 : 2859-2863, 1998.
- 9) 鈴木博孝: 機構および機能異常. 木本誠二編. 新外科学大系23B. 中山書店, 東京, p343-394, 1991.
- 10) Ji D: Oral magnesium sulfate causes perforation during bowel preparation for fiberoptic colonoscopy in patients with colorectal cancer. *J Emerg Med*, 43 : 716-717, 2012.

【症例報告】

低用量経口避妊薬/低用量エストロゲン・プロゲスチン内服中に
血栓症を発症した3症例

脇 本 裕, 衣 田 隆 俊, 堀 理 照

明和病院産婦人科

(受付日 2015/5/19)

概要 低用量経口避妊薬/低用量エストロゲン・プロゲスチン (oral contraceptives/low dose estrogen-progestin; 以下OC/LEP) は避妊目的や子宮内膜症, 月経困難症, 月経前緊張症, 月経周期異常などの改善目的で使用されているが, OC/LEPの副作用の1つに深部静脈血栓症があり, 重篤な例としては肺塞栓症をきたすことがある. 近年, OC/LEP内服中の患者が血栓症により死亡に至る症例が報告されており, 2014年1月に厚生労働省から注意喚起がなされた. しかし血栓症の発症頻度が少ないことや女性のQOLの向上と女性特有の疾患に対して副効能も認められることから, 重篤な副作用があるにもかかわらず, ベネフィットが上回るとされているのが現状である. 今回, われわれはOC/LEP内服開始から1年以内に血栓症を発症した3症例を経験したので報告する. 3症例は全例とも血栓症と診断される1カ月前から下肢痛や下腿浮腫を自覚していたが, 自己判断で経過観察をしていた. 受診時は全例で下肢深部静脈血栓が認められ, 血栓の進展は下肢深部静脈のみ, 下大静脈まで及ぶもの, 肺動脈へ至るものと重症度が異なっていた. 治療法は抗凝固療法, 血栓溶解療法, IVC (inferior vena cava) フィルターの留置を要した症例など臨床病態によって異なり, 3症例とも現在は外来経過観察中となっている. 3症例ともに血栓症を発症する前から自覚症状があったが, 自己判断または下肢静脈血栓症を精査されることなく経過観察をされていることより, OC/LEPを処方する際には, 下肢深部静脈血栓症の初期症状を見逃さないように患者指導を十分に行い, 早期発見, 早期治療を行うことが重要である. [産婦の進歩68 (1): 7-12, 2016 (平成28年2月)]

キーワード: 低用量経口避妊薬, 深部静脈血栓症, 肺塞栓症

[CASE REPORT]

Three cases of thrombosis induced by oral intake of oral contraceptives/
low-dose estrogen-progestin

Yu WAKIMOTO, Takatoshi KINUTA and Masateru HORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Meiwa Hospital

(Received 2015/5/19)

Synopsis Oral contraceptives/low dose estrogen-progestin (OC/LEP) have been used to alleviate endometriosis, dysmenorrhea, premenstrual tension, abnormal menstrual cycle, and so on, in addition to their contraceptive use. An adverse reaction to OC/LEP is deep vein thrombosis, which can lead to pulmonary embolism if severe. Recently, deaths from thrombosis have been reported among patients who had been orally taking pills. Hence, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan issued precautions in January 2014 regarding this adverse effect. However, because of the low incidence of thrombosis and secondary favorable effects of OC/LEP (improved quality of life of women and efficacy against some female-specific diseases), the benefits of pills are considered to outweigh their severe adverse effects. We recently encountered three cases of thrombosis that occurred within one year after the start of oral intake of birth control pills. One month before their first visit to our hospital, the three patients began to experience leg pain and crural edema but initially opted not to seek medical care. During the first visit, all three patients were found to have deep vein thrombosis of the lower extremities of varying severity (affecting only the deep leg veins, spreading to the in-

ferior vena cava, or leading to pulmonary embolism). Depending on the clinical condition, different treatment methods have been used, such as anticoagulant therapy, thrombolysis therapy, and insertion of an inferior vena cava filter. All of the patients are currently undergoing outpatient follow-up. Subjective symptoms were present before the onset of thrombosis in all three patients but were left untreated at their own discretion or without detailed evaluation for leg vein thrombosis. Therefore, when OC/LEP are prescribed, patients should be sufficiently advised to pay close attention to possible early symptoms of deep vein thrombosis of the legs for early detection and treatment. [Adv Obstet Gynecol, 68 (1) : 7-12, 2016 (H28.2)]

Key words : low-dose birth control pill, deep vein thrombosis, pulmonary embolism

緒 言

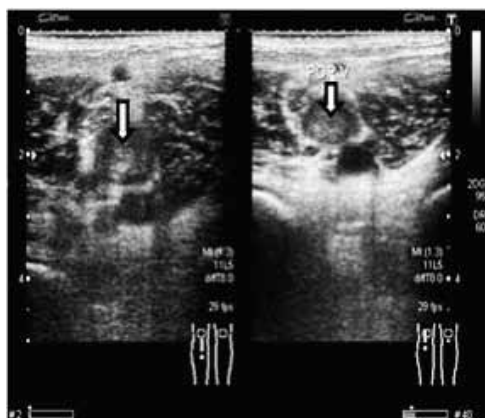
低用量経口避妊薬（oral contraceptives；以下OC）が本邦で1999年に承認を受けてから産婦人科臨床で一般的に処方されるようになり、現在臨床で月経困難症や子宮内膜症に対して低用量エストロゲン・プロゲスチン（low dose estrogen-progestin；以下LEP）として使用されるようになった。近年その副作用の1つである深部静脈血栓症が注目されている。一般的な深部静脈血栓症のリスクが女性10万人当たり年間5例に対して、妊娠時のリスクが女性10万人当たり年間60例、OC/LEP服用者のリスクが年間15例から25例である¹⁾ ことより、OC/LEP服用による深部静脈血栓症発症率は決して高くはない。しかし深部静脈血栓症が発症し重症化すると肺塞栓に至り致死的な経過をたどる可能性がある²⁾。OC/LEP内服が原因とされる血栓症により死亡する症例が報告されたため、厚生労働省はOC/LEPの副作用に関して注意喚起を行った。このように重篤な合併症をきたすOC/LEPであるが、子宮内膜症、月経困難症、月経前緊張症、月経周期異常、予定外の妊娠などで悩む女性にとっては、OC/LEP服用による健康管理や生活の質（Quality of Life；QOL）の向上への貢献度が非常に高い。さらに、子宮体癌や卵巣癌の発症率の低下^{3, 4)} やOC/LEP服用既往者とOC/LEP非服用者を長期間観察した研究では、OC/LEP服用により死亡リスクは増加しないと報告されている⁵⁾。深部静脈血栓症は自然予後と比較して早期に発見し適切な治療を行うことにより予後が改善する⁶⁾ とされていることから、OC/LEP内服者に対し血栓症の予防および早期発見、早期治療のための患者教育が重

要と考える。

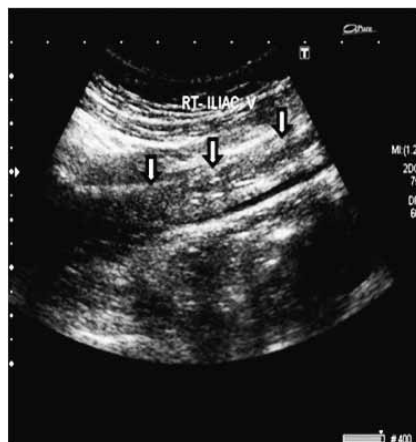
今回、われわれはOC/LEP内服中に血栓症を発症した3症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1 患者は45歳で既婚、1経妊1経産であった。来院時所見としては血圧113/68、身長170cm、体重58.0kg、BMI（Body Mass Index）20.0であり、喫煙歴はなく、既往歴、家族歴に特記すべきことはなかった。過多月経を主訴に近医を受診し、子宮筋腫の過多月経改善目的にOC/LEP（ethinylestradiol 0.02mg, drospirenone 3mg）が処方された。内服開始1年目ごろから下肢痛を自覚していたが、自己判断で経過観察をしていた。症状出現から1カ月後、内服開始から1年1カ月後に過多月経の改善が乏しいため子宮筋腫手術目的で当院を紹介受診となった。MRIにて精査したところ、手拳大の筋層内筋腫を認めた。手術を予定してOC/LEPの内服を中止した。受診2日後に両下肢に著明な浮腫を自覚し、疼痛が増強したため、当院救急外来を受診した。症状から下肢深部静脈血栓症が疑われ入院精査を指示するが帰宅し、翌日に当院の循環器内科を受診した。血液検査はHbが8.4g/dlへ低下しており、Pltは $35.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ で異常を認めず、Dダイマーは $1.2 \mu\text{g/ml}$ と上昇していた。下肢静脈超音波検査でヒラメ筋内静脈より後脛骨静脈まで連続する血栓が認められた。やや低エコーで浮遊していないため重急性と判断し、入院管理のうえヘパリンの持続点滴およびワーファリンの内服加療が開始となった。ワーファリン投与後に施行した採血でアンチトロンビン（以下AT）Ⅲ113%, プロテインC（以



a 水平断



b 矢状断

図1 下肢静脈超音波検査 (症例2)

右腸骨静脈から末梢にかけて陳旧性血栓を認める。(矢印)

下PC) 抗原88%, プロテインS (以下PS) 抗原80%, 抗カルジオリピン抗体8U/ml以下, ループスアンチコアグラント1.10と異常を認めず, 血栓性素因は認めなかった. 入院6日目に血栓は残存するものの後脛骨静脈への進展がないためワーファリンの内服加療を継続して退院となった. 後日, 腹腔鏡下子宮筋腫核出術が行われ過多月経の改善を認めている.

症例2 患者は26歳で未婚, 0経妊0経産であった. 来院時所見としては血圧125/68, 身長163cm, 体重56.6kg, BMI (Body Mass Index) 21.0であり喫煙歴はなく, 既往歴, 家族歴に特記すべきことはなかった. 月経困難症を主訴に近医を受診し, 子宮内膜症の診断のもとOC/LEP (ethinylestradiol 0.02mg, drospirenone 3mg) が処方された. 内服開始3カ月目から右下肢痛と浮腫が認められ近医整形外科を受診し, NSAIDsの内服にて経過観察となった. 症状出現から1カ月後も浮腫と右下肢痛が残存しているため近医の産婦人科を受診したところ, 下肢深部静脈血栓症が疑われ当院循環器内科に紹介となった. 下肢静脈超音波検査 (図1a, b) にて右大腿静脈から末梢にかけて血栓が認められ低エコーであるため, 陳旧性血栓が疑われた. 心臓超音波検査では右心負荷所見は認められなかった. 血液検査はCRPは3.86mg/dlへ上昇

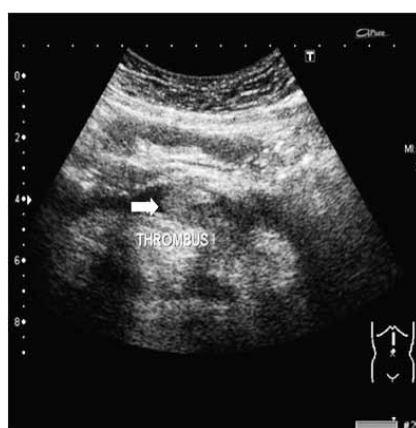


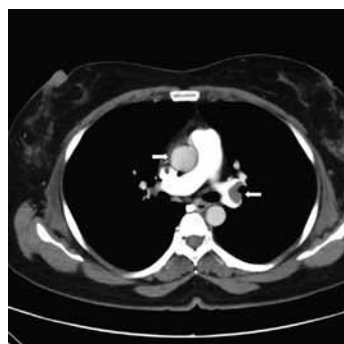
図2 腹部静脈超音波検査 (症例2)

下大静脈への血栓の進展を認める。(矢印)

し, Pltは $35.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ で異常を認めず, Dダイマーは $6.6 \mu\text{g/ml}$ へ上昇していた. 外来受診同日, 入院管理のうえヘパリンの持続点滴およびワーファリンの内服加療が開始された. ワーファリン投与後に施行した採血で血栓性素因についてはATⅢ81%, PS抗原94%, 抗カルジオリピン抗体8U/ml以下, ループスアンチコアグラント1.05と異常を認めなかったが, PC抗原は21%と低下を認めた. 入院9日目に下大静脈へ血栓が進展したため (図2), IVCフィルターを留置した. 入院10日目からウロキナーゼ持続点滴を開始したがIVCフィルター内の血栓は増大傾向を



図3 下肢造影CT（冠状断）（症例3）
後脛骨静脈から左大腿静脈に連続する血栓を認める。（矢印）



a 水平断



b 冠状断

図4 胸部造影CT（症例3）
両肺動脈塞栓を認める。（矢印）

示したため、入院20日目にカテーテル治療を目的に高次医療機関へ転院となった。転院後、カテーテル血栓溶解療法を施行し軽快傾向を認め、転院より10日後にIVCフィルターを抜去し、22日後にワーファリン内服加療を継続のうえ退院となった。

症例3 患者は43歳で既婚、4経妊3経産であった。来院時所見としては血圧115/80、身長164cm、体重80.0kg、BMI（Body Mass Index）30.0で、1日15本程度の喫煙者であったため禁煙外来に通院していた。既往歴にうつ病、甲状腺機能低下症がある。過多月経と月経困難症を主訴に当院を受診し、OC/LEP（ethinylestradiol 0.02mg, drospirenone 3mg）の内服を開始した。内服2カ月目ごろから、下肢の違和感と労作時呼吸困難感を認めていたが、自己判断でOC/LEPの内服は継続していた。症状出現から1カ月後、左下腿全体の腫脹、疼痛が認められ当院の救急外来を受診し、下肢深部静脈血栓症が疑われ当院の循環器内科を受診となった。下肢造影CT（図3）および胸部造影CT（図4a, b）で後脛骨静脈から左大腿静脈に連続する血栓と両肺動脈塞栓が認められた。血液検査はCRP 7.99mg/dl、BNP 584.1pg/ml、WBC 10200/ μ lおよび、Dダイマーは8.7 μ g/mlへ上昇を認めた。Pltは $22.6 \times 104/\mu$ lで異常を認めなかった。

IVCフィルターを留置し、ヘパリンとウロキナーゼの持続点滴およびワーファリンの内服加療を開始した。ワーファリン投与後に施行した採血で血栓性素因についてはPC抗原82%、ループスアンチコアグラント1.16で異常は認められなかったが、PS抗原は54%と低下を認めた。入院16日目に下肢血栓は超音波検査にて低エコーであるため、陈旧化傾向と判断し、ワーファリン内服加療を継続のうえIVCフィルター抜去後に退院となった。

考 察

OC/LEPは卵胞ホルモン成分と黄体ホルモン成分を組み合わせた合剤であり、視床下部と下垂体に作用して黄体化ホルモン（LH）の分泌を抑え排卵を抑制する機構と、卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を抑制し卵胞の発育を抑制する機構がある。性腺刺激ホルモンの分泌低下は低エストロゲン環境をつくり、子宮内膜は菲薄化し、経血量が減少する。さらに内膜源性プロスタグランジン（PG）の産生が減少して月経時の疼痛を軽減させる。このため避妊効果以外にも女性特有の疾患にさまざまな副効果をもたらす。一方でOC/LEP内服による重篤な副作用として静脈血栓塞栓症が報告されている⁷⁾。エストロゲンを経口投与したとき、肝初回通過効果の影響により肝臓のエストロゲン濃度が高ま

り凝固因子が活性化することで、血栓症のリスクが増加すると指摘されている^{8, 9)}。静脈血栓症のリスクはOC/LEPの服用者で非服用者の3~5倍に増加する¹⁾。また静脈血栓症のリスクはOC/LEPに含まれるprogestinの種類により異なるとされており、第1世代のnorethisteroneでは3.9倍、第2世代のlevonorgestrelでは3.6倍、第3世代のgestodene, desogestrelではそれぞれ5.6倍と7.3倍、第4世代のdrospirenoneでは6.3倍と報告されている¹⁰⁾。その他のリスク因子には、年齢、喫煙、肥満があり、30歳以下で3.1倍、30~40歳で5.0倍、40~50歳で5.8倍と報告され¹⁰⁾、とくに35歳以上の喫煙者において、OC/LEP使用によるリスクが利益を上回っているとされている¹⁾。肥満は、1995年にWHOより、BMI25以上の場合、女性ホルモン服用患者で約3倍の血栓塞栓症のリスク増加をきたすことが報告されている¹¹⁾。

今回3症例とも同じOC/LEPを服用しており、ethinylestradiol量やprogestinの種類による深部静脈血栓症のリスクは同じであるが、症例1, 3は40代、症例2は20代であり、症例3は喫煙者かつ肥満であったことから3症例のうちで最もハイリスクであったと考えられる。OC/LEPの使用に関するガイドラインでは、35歳以上で1日15本以上の喫煙者は内服禁忌とされている¹⁾。症例3は40代で高度肥満、1日15本程度の喫煙者であった。禁煙外来に通院予定のうえOC/LEPの内服が開始された。喫煙者であることより患者指導が重要であるが、OC/LEP内服による治療より手術療法、偽閉経療法、子宮内黄体ホルモン放出システム（ミレーナ[®]）などの治療法を選択する方が、合併症のリスクは軽減されたと考える。

OC/LEPは服用開始後の数カ月間が血栓症のリスクが高くなることがわかっている。とくに4カ月以内が多いとされ、服用開始初期は慎重な観察が必要である^{1, 12)}。今回の3症例は全て、OC/LEP内服開始から1年以内に血栓症を発症しており、診断される1カ月前から下肢痛や下腿浮腫を自覚していた。2症例は4カ月以内

に血栓症を発症していた。症状を自覚してから医療機関を受診するまでに時間を要し深部静脈血栓症の早期発見・早期治療を開始されておらず、下大静脈まで血栓が進展した症例や肺塞栓症まで至った症例があった。自覚症状があるにもかかわらずOC/LEP内服を継続していたことより、患者指導が十分に行われていない症例と考えられた。肺塞栓症はその予防により発症率の低下が可能な疾患であり、早期発見、早期治療が予後の改善につながる⁶⁾。その予防には患者指導が、また早期発見のために初期症状に関する問診が非常に重要である。われわれ医療従事者もハイリスク患者の認識をもつことが重要であり、ハイリスク患者の検出にはOC/LEPの使用に関するガイドライン（改訂版）にあるOC/LEP初回処方時間診チェックシート¹⁾が有用であり、患者自身が血栓症に対する意識を高め、早期に医療機関を受診するために患者携帯カードは有用である。

OC/LEP内服開始後4カ月間は血栓症のリスクが高いため、下肢深部静脈血栓症の問診を注意深く行い、ACHES (abdominal pain, chest pain, headache, eye problems, severe leg pain) を呈する場合は速やかにOC/LEP内服を中止し、外来受診することを指導することが重要である。ハイリスク症例においては臨床症状に応じてDダイマーの測定や下肢静脈超音波検査、胸部造影CTを行うことが望ましいと思われる。

日本人で重要な凝固異常症として先天性のものにAT欠損症、PC欠損症、PS欠損症、後天性のものとしては抗リン脂質抗体症候群が挙げられる。先天性AT・PC・PS欠損症には抗原量は正常でも活性低下を示す分子異常症（Ⅱ型）がある。つまり抗原量測定しか行わないと分子異常症を見落とす可能性があり、活性測定を行う必要がある¹³⁾。通常これらの因子活性が正常の50%以下に低下した場合、先天性欠損症が疑われるが、ヘパリンの使用で血中AT活性は低下し、ワーファリンの使用でPC・PS活性は低下するため、治療開始後の血栓性素因の検索は困難となる¹³⁾。今回の3症例はワーファリン投

と後での測定であり、信頼性に乏しいが、症例1においてはAT・PC・PSは正常範囲内であり先天性素因の除外診断は可能であった。症例2はPC抗原が低値で、症例3はPS抗原が低値でありワーファリンの影響を受けた可能性があり、先天性素因の有無を評価するには至っていない。また抗凝固薬であるヘパリンを投与することで、ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）を併発し、免疫学的機序により逆説的に重篤な血栓塞栓症を引き起こすことがある¹⁴⁾。さらに急性期HITに対して抗トロンピン剤を併用せずワーファリンを単独投与行った場合、凝固因子低下より先に抗凝固因子（PC）の低下をきたすことで逆に一時的に血栓傾向に傾く可能性がある¹⁴⁾。これらのことから抗凝固療法開始の際は急激な血栓増悪をきたすことがあるので注意が必要である。ただし、本報告の3症例とも血小板減少などHITの所見はないため、これによる血栓塞栓症の増悪は否定的である。症例2は血栓症の増悪によりIVCフィルターが留置され、その後も血栓症の増悪をきたした。これは肺塞栓予防を目的としたIVCフィルターの留置が静脈血流を阻害し、血栓が増大した一因¹⁵⁾となった可能性がある。

結 語

OC/LEP内服中に血栓症を発症した3例を経験した。3例ともに血栓症と診断される1カ月前より血栓の初期症状を呈していたが、血栓症の重症化を未然に防ぐことはできず肺塞栓に至った症例もあった。OC/LEPを処方する際に、その初期症状を患者教育することが重要であり、医療従事者は内服の初期症状に関する問診を十分に行う必要がある。静脈血栓症を早期に発見し、早期に治療を行うことが致死的な経過を防ぐうえで重要となる。

参考文献

- 1) 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン改定委員会：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改定版)。日本産科婦人科学会編、2-35、2009。
- 2) Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, et al. : Acute venous disease : Venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg*, 46 : 25S-53S, 2007.
- 3) WHO International Agency for Research on Cancer (IARC) : Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. *IARC Lyon France*, 72 : 1-660, 1999.
- 4) Jick SS, Walker AM, Jick H, et al. : Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 82 : 931-935, 1993.
- 5) Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. : Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners, Oral Contraception Study. *BMJ*, 340 : c927, 2010.
- 6) Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. : Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*, 157 : 2562-2568, 1997.
- 7) 谷和 祐, 江口武志, 杉山和歌葉, 他 : 経口避妊薬 (OC)・EP配合剤を内服中に発生した動静脈血栓症の8症例。現代産婦人科, 62 : 217-222, 2014.
- 8) 安達知子, 鈴木 直 : 産婦人科領域における血栓塞栓症。日産婦新生児血会誌, 24 : 19-24, 2015.
- 9) 五十嵐秀樹, 原周一郎, 倉智博久 : 経口避妊薬の副作用。産と婦, 79 : 1369-1374, 2012.
- 10) Van Hylckama Vieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. : The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type : results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 339 : b2921, 2009.
- 11) Poulter NR, Chang CL, Farley TM, et al. : Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 346 : 1575-1582, 1995.
- 12) WHO. Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception : Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*, 349 : 1202-1209, 1997.
- 13) 森下英理子 : 血液凝固異常症の臨床と検査。日血栓止血会誌, 19 : 467-470, 2008.
- 14) 宮田茂樹, 山本晴子 : ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の治療。日血栓止血会誌, 19 : 195-198, 2008.
- 15) 田辺康宏, 手島 保, 岩澤 仁, 他 : IVC フィルターの功罪—フィルター捕獲血栓の病理学的検討。心臓, 42 : 1001-1003, 2010.

【症例報告】

良性と考えられた卵巢嚢胞性腫瘍摘出術後に大量腹水・腹腔内播種巣を認めた1例

門上大祐¹⁾, 瀬尾晃司¹⁾, 出口真理¹⁾, 自見倫敦¹⁾
南口早智子³⁾, 辻なつき¹⁾, 弓場吉哲²⁾, 永野忠義¹⁾

1) 田附興風会医学研究所北野病院産婦人科

2) 同・病理診断科

3) 京都大学医学部付属病院病理診断科

(受付日 2015/6/22)

概要 今回われわれは、右卵巢成熟嚢胞性奇形腫と内膜症性嚢胞の合併症例に対して腹腔鏡下右卵巢腫瘍摘出術を施行後、10カ月で大量腹水が発生し悪性所見を認めた症例を経験したので報告する。症例は32歳未経妊、検診で右卵巢腫瘍を指摘され当科受診した。超音波検査にて長径約8cm大の2房性嚢胞性腫瘍を認めた。血液検査ではCEA, CA19-9, CA125の上昇認めず、MRIにて成熟嚢胞性奇形腫と内膜症性嚢胞の合併と診断した。腹腔鏡下右卵巢嚢腫摘出術を施行し、病理検査にて術前診断同様の最終診断に至った。術後10カ月目に腹部膨満が出現した。画像診断にて多量の腹水貯留、骨盤腔内に散在する多数の腫瘍陰影を認めた。腹水の性状は血性であったが、細胞診は陰性であった。血清腫瘍マーカー検査ではAFP, CA125が著明に上昇していた。MRIにてとくに右卵巢周囲に拡散制限を示す腫瘍を多数認め、PET/CTでは骨盤腔内にSUVmax10.6-15.9の異常集積を認めた。消化管内視鏡検査では悪性所見なく、卵巢癌もしくは腹膜癌の疑いと診断し手術を施行した。術中所見では骨盤腔内に多数の腫瘍塊を認めた。右卵巢は腫瘍と一塊となって胡桃大に腫大しており、術中迅速検査で右卵巢未熟奇形腫と診断した。腹水細胞診は偽陽性であり、妊孕性温存を考慮して右付属器切除、腫瘍減量術を行い、手術を終了した。病理検査にて右卵巢、腹腔内播種成分ともに未熟奇形腫G3との最終診断に至り、術後11日よりBEP療法を4コース施行した。現在最終抗癌剤投与より7カ月経過しているが再発所見や腹水再貯留は認めず、AFP, CA125は正常化して寛解状態である。初回手術標本を再検鏡するとSALL4, Oct3/4陽性の未熟な神経組織をわずかに認め、初回手術時に未熟奇形腫が腫瘍内に存在していた可能性が示唆された。成熟嚢胞性奇形腫は高頻度に認める卵巢腫瘍であり多くは腫瘍摘出術が選択されるが、このような微小な悪性病変が存在していることもあり十分注意して診断にあたるべきである。〔産婦の進歩68 (1): 13-19, 2016 (平成28年2月)〕

キーワード：卵巢腫瘍、成熟奇形腫、未熟奇形腫、組織診断

[CASE REPORT]

Massive ascites and peritoneal dissemination after surgical enucleation of a suspected benign ovarian cyst

Daisuke KADOGAMI¹⁾, Koji SEO¹⁾, Mari DEGUCHI¹⁾, Tomoatsu JIMI¹⁾
Sachiko MINAMIGUCHI³⁾, Natsuki TSUJI¹⁾, Yoshiaki YUBA²⁾ and Tadayoshi NAGANO¹⁾

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

2) Department of Pathology, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute Kitano Hospital

3) Department of Pathology, Kyoto University Hospital

(Received 2015/6/22)

Synopsis Here, we report our experience with a patient in whom massive ascites developed and malignancy was detected 10 months after the laparoscopic enucleation of a mature cystic teratoma in the right ovary complicated by an endometrial cyst. A right ovarian tumor was detected during an examination of a 32-year-old nullipara. Ultrasonography revealed that the tumor consisted of two 8 cm polycystic masses. Blood tests revealed neither elevated levels of carcinoembryonic antigen nor the carbohydrate antigens CA19-9 or CA125.

However, magnetic resonance imaging (MRI) showed the presence of a mature cystic teratoma complicated by endometriosis. We performed laparoscopic enucleation, and pathology tests resulted in a final diagnosis that was consistent with the preoperative diagnosis. However, 10 months post-surgery, symptoms of abdominal distension appeared. Diagnostic imaging revealed the presence of massive ascites accumulation and multiple pelvic metastases. A hematological cytodiagnosis of the ascitic fluid was negative. Further blood tests revealed marked increases in alpha-fetoprotein (AFP) and CA125. MRI showed that the multiple masses were diffusely confined, particularly to the area around the right ovary. Positron emission tomography and computed tomography imaging of the pelvis also indicated abnormal mass accumulation, with a maximum standard uptake value of 10.6-15.9. Although esophagogastroduodenoscopy showed no malignancy, ovarian or possibly peritoneal cancer was suspected and surgery was performed. Intraoperative observations confirmed the presence of multiple pelvic tumors. The right ovary was enlarged by a round walnut-sized tumor, and a quick intraoperative inspection revealed it to be an immature teratoma. The cytological examination result of the ascites was false positive, and right adnexal surgical excision was performed to reduce the tumor size in order to preserve her fertility. Our final diagnosis based on pathology tests rated the right ovary, disseminating factor in the pelvis, and immature teratoma at grade 3. Moreover, four courses of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy were initiated on postoperative day 11. Seven months have elapsed since the final cancer drug administration, and no tumor or ascites retention recurrence has been detected. AFP and CA125 levels have normalized, and the cancer is in remission. Reanalysis of the primary surgical tissue samples revealed the slight presence of Sal-like protein 4 and transcription factor Oct3/4-positive immature nerve tissue, suggesting that the immature teratoma may have already been developing within the pelvis at the time of the first surgery. Mature cystic teratomas are highly indicative of ovarian tumors, and most of them are treated with laparoscopic enucleation. However, the existence of tiny malignant lesions, as in this case, can be diagnosed by exercising sufficient caution. [Adv Obstet Gynecol, 68 (1) : 13-19, 2016 (H28.2)]

Key words : ovarian tumor, mature cystic teratoma, immature teratoma, histological diagnosis

緒 言

成熟嚢胞性奇形腫は日常臨床において頻繁に遭遇する疾患である。奇形腫を認めた際、腫瘍径15cm以上や嚢胞成分に比べて充実成分を優位に認める場合には悪性腫瘍を疑うこととされている^{1, 2)}。今回、腫瘍径は約8cmで一部音響陰影を伴う充実部を認めたが大部分は嚢胞成分であり、術前画像および血清腫瘍マーカー検査にて悪性所見を認めず、右卵巢成熟嚢胞性奇形腫と内膜症性嚢胞の合併と診断し、腹腔鏡下右卵巢腫瘍摘出術を施行したが、10カ月後に大量腹水が発生し、最終的に悪性所見（未熟奇形腫G3）を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

32歳の既婚、未経妊婦人である。既往歴、家族歴に特記事項は認めなかった。市の検診にて偶然、右卵巢腫瘍を指摘され、前医を受診した。右卵巢内膜症性嚢胞が疑われ、当科紹介となった。

内診で子宮は前屈、鶏卵大、ダグラス窩中央に、硬度軟、表面平滑で可動性良好の付属器由

来と思われる手拳大の腫瘍を触知したが、同部位に圧痛は認めなかった。経腔超音波（図1）にて骨盤内に、びまん性微細顆粒状陰影を呈する嚢胞性部分と、一部音響陰影を伴う充実部分を含んだ嚢胞性部分からなる8cm大の2房性嚢胞性腫瘍を認め、右卵巢腫瘍と思われた。MRI（図2）ではこの腫瘍はT1、T2ともに高信号な2房性腫瘍であり、脂肪抑制画像にて背側の嚢胞部分には脂肪成分を含むことがわかり、内部にhair ball様の充実部を認めた。DWI低信号であり、明らかな悪性所見は認めず、左卵巢や子宮は正常に描出されていた。血清腫瘍マーカー検査所見は、CEA：0.7ng/ml、CA19-9：8.7U/ml、CA125：18U/mlといずれも正常範囲内であった。以上のように術前検査では積極的に悪性を疑う所見はなく、手術までに急速な増大傾向も認めなかった。成熟嚢胞性奇形腫、内膜症性嚢胞合併右卵巢腫瘍の診断にて、腹腔鏡下手術を施行した。腹腔鏡所見では右卵巢は手拳大に腫大している以外、子宮や左付属器、上腹部には

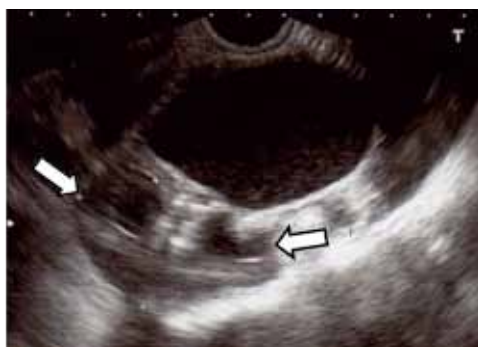


図1 初回手術前の超音波所見
背側の嚢胞(矢印)には音響陰影を伴っていた。

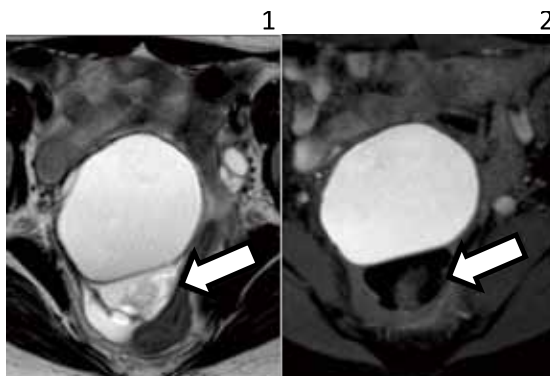


図2 初回手術前のMRI所見(水平断 1: T1WI, 2: 脂肪抑制T1WI)
背側の嚢胞部分(矢印)は脂肪成分を含んでおり、内部にhair ball様の充実部を認めた。

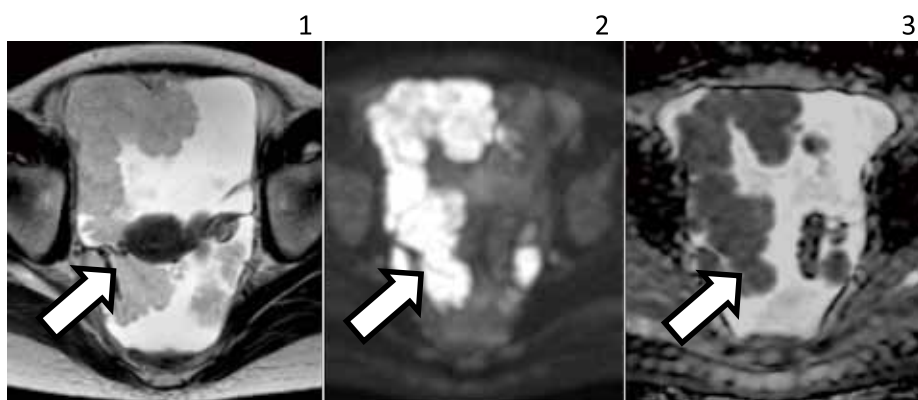


図3 再発時のMRI所見(水平断1: T2WI, 2: DWI, 3: ADC)
右卵巣と思われる構造物(矢印)と、その周囲に拡散制限を伴う不整形腫瘤を認めた。

異常を認めなかった。下腹部に小切開を加えて、ラップディスクミニを挿入し、腹腔鏡下で確認しながら内容液を吸引した。腹側の嚢胞からは暗赤色血性の内容液が得られ、さらに背側の嚢胞からは黄色脂肪様の内容液が得られた。体外法にて卵巣腫瘍を摘出した。摘出腫瘍の内容物は、腹側のものは出血のみで、背側のものは肉眼的には脂肪や毛髪成分であり、いずれの腫瘤内にも明らかな悪性を思わせる充実部は認めず、術中迅速組織診断は施行しなかった。最終病理診断では、背側の嚢胞には、多列線毛上皮、皮膚、骨組織を認め、腹側嚢胞壁にhemosiderin-laden macrophageを確認し、成熟嚢胞性奇形腫と内膜症性嚢胞の合併との診断に至った。

術後経過良好であり、術後5日目に退院とした。退院後は子宮内膜症に対して、LEP投与を行った。術後9カ月目の診察までは異常所見を認めなかったが、術後10カ月目に腹部膨満感を自覚し、近医を受診した。そこで、多量の腹水貯留を指摘され、当科再受診となった。

再診時、腹部は著明に膨満していた。経膈・経腹超音波検査にて、上腹部まで達する多量の腹水貯留を認め、さらには骨盤底に散在する多数の充実性腫瘤塊を認めた。MRI(図3)にて子宮、左付属器は正常に描出されたが、骨盤腔右側に右卵巣と思われる構造物とその周囲に多数の不整形腫瘤を認めた。腫瘤はT2高信号でDWIBS高信号、ADCは低値を示し、悪

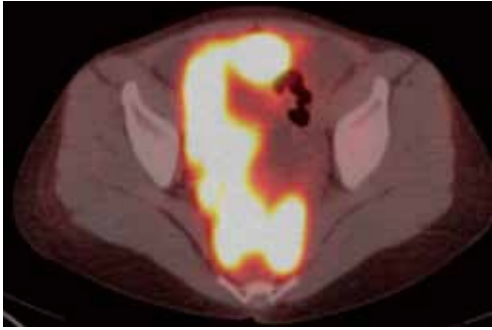


図4 再発時のPET所見
骨盤内腫瘍に一致してSUVmax10.6~15.9の集積を認めた。

性腫瘍が強く疑われた。そのため実施したPET/CT（図4）ではその腫瘤塊に一致してSUVmax=10.9~15.9のFDG異常集積を認めたが、胸腹部造影CTでは有意なリンパ節腫大はなく、上腹部臓器、肺野に異常所見は認めなかった。血清腫瘍マーカー検査ではCEA：1.7ng/ml, CA19-9：7.9U/ml, CA125：145U/ml, AFP：456.7ng/ml, SCC：0.7ng/ml, NSE：10.2ng/mlと、CA125とAFPの上昇を認めていた。腹腔穿刺を2回施行し、いずれも多量の血性腹水を認めたが、ともにセルブロック併用細胞診にて悪性所見は認めなかった。消化管由来の悪性腫瘍の可能性も考慮し、上下部消化管内視鏡検査を施行したが、いずれも異常所見を認めなかったため、卵巢癌腹膜播種もしくは腹膜

癌の可能性が高いと判断し、初回手術から11ヵ月後に開腹手術を施行した。術中に約5Lの血性腹水を認めたが、術中迅速腹水細胞診は疑陽性であった。右卵巢は腫瘍と一塊となって胡桃大に腫大しており、子宮や左付属器、虫垂に異常所見は認めなかった。腹腔内には多数の粟粒状の播種を認め（図5a）、術中迅速組織診断にて未熟奇形腫と診断された。若年であり、妊孕性温存が強いことや組織型を考慮し、術後早期の化学療法施行の方針とした。そのため、腸管に強固に癒着した播種結節（図5b）や大網等は摘出せず、右付属器切除（図6）、腫瘍減量術を施行し手術終了とした（残存腫瘍>2cm）。

最終病理診断では右付属器、播種全ての標本において、neuroepithelial rosetteが観察され、未熟奇形腫G3の所見を認めた（図7）。また未熟な軟骨成分も確認した。そこで、再度前回手術の摘出卵巢腫瘍の病理レビューを施行したところ、初回手術の病理標本切片5枚のなかの1枚で、辺縁部（4×1mm）に未熟な神経組織を疑う所見を認め（図8a）、さらに同部位はSall4, Oct3/4陽性であり（図8b）、初回標本内に未熟奇形腫の成分が存在していたと考えられた。術後10日目よりBEP療法を開始した。その後、CA125, AFPは正常範囲まで速やかに低下し、4コース施行後の画像検査にて腹腔内播種巣は完全に消失しており、腹水再貯留も認め

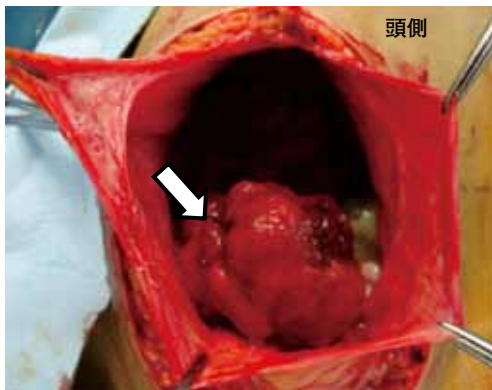


図5a 再手術時腹腔内所見
腹腔内には多数の播種（矢印）を認めた。

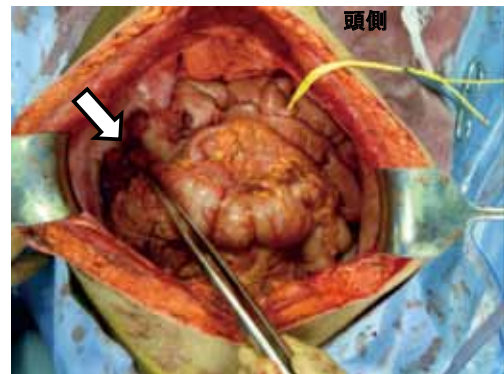


図5b 再手術時腹腔内所見
腸管と強固に癒着していた播種（矢印）は摘出しなかった。

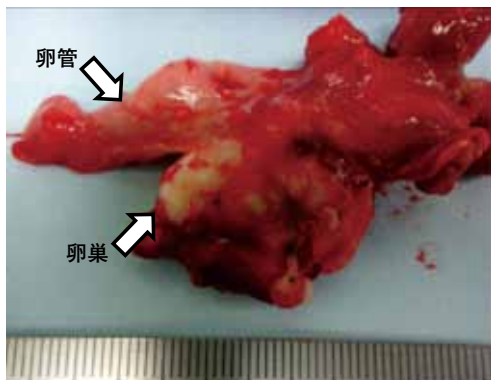


図6 再手術時摘出標本
右付属器は腫瘍と一塊となっていた。

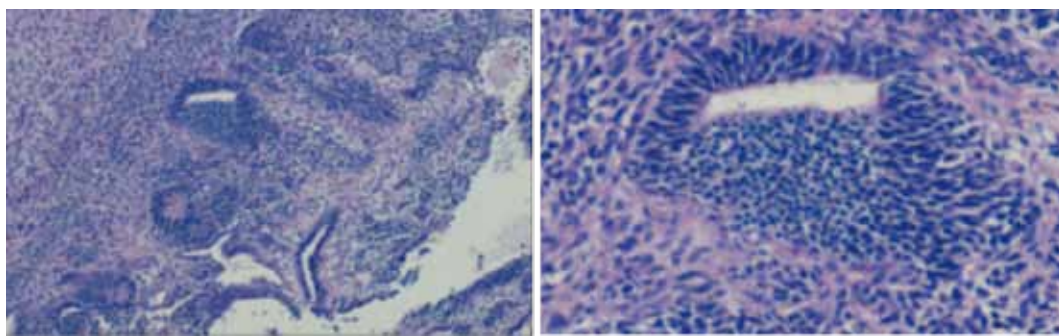


図7 再手術時標本の病理所見（HE染色 左：×100, 右：×400）
右付属器，播種全ての標本において，neuroepithelial rosetteが観察され，未熟奇形腫G3と診断した。

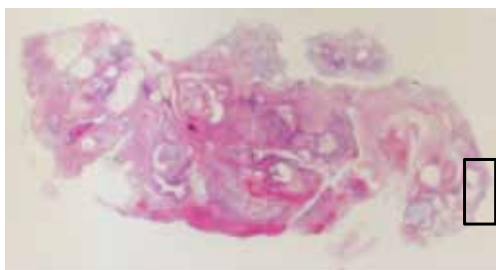


図8a 初回手術時標本の病理所見（再検鏡）
標本の一部（□）に未熟な神経組織を疑う所見を認めた。

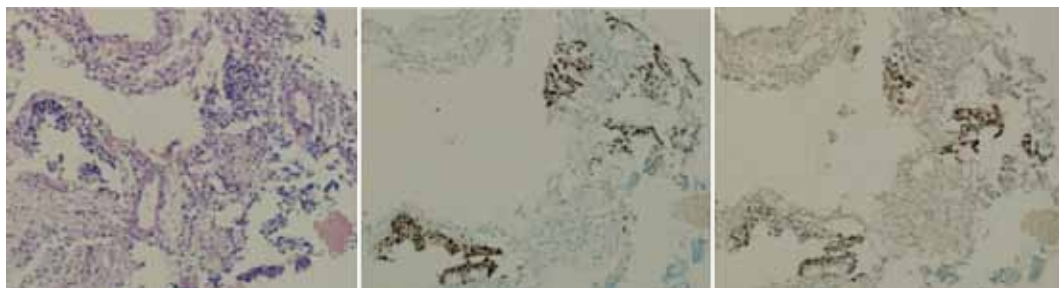


図8b 図8a未熟な神経組織所見の拡大写真（1；HE染色，2；Sall4，3；Oct3/4 ×100）
Sall4, Oct3/4陽性であり，初回標本内に未熟奇形腫の成分がわずかに存在していたと考えられた。

なかった。現在最終の化学療法施行から7カ月経過しているが、依然寛解状態である。

考 察

今回われわれは、右卵巢成熟嚢胞性奇形腫、内膜症性嚢胞に対して腹腔鏡下右卵巢腫瘍摘出術後、術後10カ月で大量腹水を認め右卵巢未熟奇形腫と診断した症例を経験した。

悪性卵巢胚細胞性腫瘍は全悪性卵巢腫瘍の約5%を占める。好発年齢は10～20代で、ほとんどが片側発生のため妊孕性温存が可能である。米国サーベイランスシステムSEERによる胚細胞性悪性腫瘍760例のデータ解析では、未熟奇形腫が55%と最も頻度が高く、次いで未分化胚細胞腫32%、卵黄嚢腫瘍13%と続いている³⁾。成熟嚢胞性奇形腫は全卵巢腫瘍の約20%を占める疾患であるが、卵巢奇形腫の診断で手術加療を行った580例の後方視的研究では、6.1%が悪性腫瘍であり、そのなかでも未熟奇形腫が68.8%を占めていたとの報告⁴⁾がある。

卵巢腫瘍の診断で、MRIにて脂肪成分を認めた場合はまず奇形腫を考える。その際、とくに腫瘍径15cm以上、嚢胞成分よりも充実成分を優位に認める場合は未熟奇形腫の存在を疑うことが重要であるとされている^{1, 2)}。さらに未熟奇形腫の31～62%でAFP上昇を認めるとの報告⁵⁾があり、診断の補助になり得る。今回の症例では、初回手術前のMRIにて腫瘍径も15cm未満であり、嚢胞成分より充実成分が明らかに優位であるとは言い切れず、積極的に悪性を疑う必要性がなかったため、AFPを測定しなかった。成熟嚢胞性奇形腫摘出術後に未熟奇形腫として再発した症例についてはAntebyらが報告⁶⁾しているが、この症例も初回手術時は腫瘍径4cm、さらには腫瘍マーカーの上昇は認めておらず、諸家の報告のリスクファクターは満たしていなかった。また成熟嚢胞性奇形腫が悪性転化する頻度は2%程度といわれており^{7, 8)}、扁平上皮癌が最も多く、その他腺扁平上皮癌、小細胞癌、肉腫などがあるが、本症例では、再検鏡にて初回手術標本内に未熟成分が認められたため、初回手術時に病変が残存し悪性転化によ

り再発した可能性は低いと考えられた。

今回、初回手術標本の再レビューにて、1標本の辺縁に未熟成分の混在を認めた。SALL4は未熟胚細胞性腫瘍全般的に陽性となり、Oct3/4は分化した細胞で発現が消失するため、いずれも未熟奇形腫と成熟嚢胞性奇形腫の鑑別の一助になりうる。標本作成については明確な規定は存在しないが、腫瘍径1～2cmごとに作成することが一般的である。今回の標本は5個作成しており、一応標準的なものであったと考えられる。再レビューにて本標本は未熟奇形腫grade 1の所見であったが、摘出検体全てが標本になっておらず、また追加切り出しも実施していないため、正確なgradeの判定はできていない。未熟奇形腫の診断は未熟組織、とくに未熟神経組織の存在を病理学組織学的に証明することで確定するが、三胚葉由来の成熟した奇形腫成分も必ず混在しており診断は難しく⁹⁾、今回の症例を経験し診断の難しさを改めて痛感させられた。

未熟奇形腫はとくに神経組織の未熟性に関してNorrisらによって提唱されたgrading systemにより分類される。とくに手術単独後の再発率はこのgradeと相関しており¹⁰⁾、最新の化学療法が導入される以前に報告されたNorrisらの検討では、再発率はgrade1では18%、grade2では37%、grade3では70%とされている¹¹⁾。しかし、その後胚細胞性腫瘍のレジメンとしてBEP療法の有用性が報告され、標準療法となってから治療成績は飛躍的に向上した¹²⁻¹⁴⁾。そのため、未熟奇形腫の進行期症例については、子宮全摘術、両側付属器摘出術および転移巣摘出術が標準術式であるが、妊孕性温存を要する症例などは片側付属器摘出術にとどめ、早期の化学療法を施行することが重要となっている。さらにこの場合、術後早期の化学療法開始が必要であるため、リンパ節郭清や尿管や腸管損傷が懸念される侵襲が大きな手術は避けることが望ましいとされる¹⁵⁾。腫瘍減量術が進行期症例に対して有用であるとの報告もある¹⁶⁾。今回も術中迅速検査にて右卵巢未熟奇形腫との診断であったため、術

後早期の化学療法開始を目的に、腸管と強固に癒着した腫瘍の摘出は行わなかった。術後10日目よりBEP療法を4コース施行した。4コース施行後の画像検査にて再発所見は認めていない。性腺組織は化学療法による影響を受けやすく、その障害が永続的となりうるため、若年で妊娠能温存の希望が強い患者に化学療法を施行する場合は、卵巢の機能障害発現を考慮する必要がある。化学療法の結果生じた卵巢機能障害は化学療法誘発性無月経といわれ、発症頻度は薬剤によっても異なるが20~100%との報告¹⁷⁾があるが、今回用いたBEP療法は比較的卵巢機能障害が少ないことが知られている¹⁸⁾。本症例においても最終の化学療法から5カ月後に月経の発来を確認している。

結 語

今回われわれは、右卵巢成熟嚢胞性奇形腫、内膜症性嚢胞合併に対して腹腔鏡下右卵巢腫瘍摘出術後、術後10カ月で大量腹水を認め、未熟奇形腫と診断した症例を経験した。今回、初回診察時に未熟奇形腫と診断するリスクファクターを満たしておらず、初回術後の病理検査でも良性の成熟嚢胞性奇形腫との診断に至ったが、術後1年以内に再発所見を呈したために実施した再検鏡にて標本のごく一部に未熟成分を認めた。成熟嚢胞性奇形腫は全卵巢腫瘍の約20%を占める良性疾患であるが、とくに未熟奇形腫のリスクファクターを満たす場合はAFPの測定を考慮するなど、常に未熟奇形腫の存在を念頭において診療に臨む必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Yamaoka T, Togashi K, Koyama T, et al. : Immature teratoma of the ovary : correlation of MR imaging and pathologic findings. *Eur Radiol*, 13 : 313-319, 2002.
- 2) Min Jae Kim, Na Young Kim, Dong-Yun Lee, et al. : Clinical characteristics of ovarian teratoma : age-focused retrospective analysis of 580 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 205 : 32. e1-4, 2011.
- 3) Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. : The influence of conservative surgical practice for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol*, 98 : 111-116, 2008.
- 4) Kim MJ, Kim NY, Lee DY, et al. : Clinical characteristics of ovarian teratoma: age-focused retrospective analysis of 580 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 205 : 32.e1-4, 2011.
- 5) Chen C, Li JD, Huang H, et al. : Diagnostic value of multiple tumor marker detection for mature and immature teratoma of the ovary. *Ai Zheng*, 27 : 92-95, 2008.
- 6) Anteby EY, Ron M, Revel A, et al. : Germ cell tumors of the ovary arising after dermoid cyst resection : a long term follow-up study. *Obstet Gynecol*, 83 : 605-608, 1994.
- 7) Peterson WF, Prevost EC, Edmunds FT, et al. : Epidermoid carcinoma arising in a benign cystic teratoma. *Am J Obstet Gynecol*, 71 : 173-189, 1956.
- 8) Hirakawa T, Tsuneyoshi M, Enjoji M : Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. Clinicopathologic and topographic analysis. *Am J Surg Pathol*, 13 : 397-405, 1989.
- 9) Kurman RJ, Talerman A : Germ cell tumors of the ovary. "Blaustein's pathology of the female genital tract. Springer-Verlag, New York, 967-1034, 1994.
- 10) O'Conner DM, Norris HJ : The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol*, 13 : 283-289, 1994.
- 11) Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL, et al. : Immature teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*, 37 : 2359-2372, 1976.
- 12) Lu KH, Gershenson DM : Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med*, 50 : 417-425, 2005.
- 13) Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. : Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin. a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 12 : 701-706, 1994.
- 14) Seigelov E, Campbell J, Ng M, et al. : Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol*, 12 : 378-384, 1994.
- 15) National Cancer Institute : Ovarian Germ Cell Tumors treatment (PDQ) Health Professional Version.
- 16) Gershenson DM : Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 25 : 2938-2943, 2007.
- 17) Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA : Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 14 : 1718-1729, 1996.
- 18) Tangir J, Zelterman D, Ma W, et al. : Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*, 101 : 251-257, 2003.

【症例報告】

当院で経験した完全型アンドロゲン不応症2症例の検討

坪内万祐子, 江口雅子, 森崎秋乃, 舟木紗綾佳
大井仁美, 山田義治, 山本浩之, 藤原葉一郎

京都市立病院産婦人科

(受付日 2015/7/17)

概要 アンドロゲン不応症 (androgen insensitivity syndrome; AIS) は、染色体が46,XYを示す性分化疾患 (disorders of sex development; DSDs) の1つで、アンドロゲン受容体遺伝子変異によりアンドロゲン作用が障害される疾患である。今回、異なる経過をたどった完全型アンドロゲン不応症 (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS) の2症例を経験した。一般にCAISは原発性無月経が診断の契機となることが多く、低頻度であるが性腺の悪性化をきたすため、予防的性腺摘出が望まれる点が管理上重要である。症例1は思春期の無月経を契機にAISと診断され、成人期に予防的性腺摘出術がなされた。症例2は思春期に無月経にて他院を受診した際Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) 症候群疑いとされていたが、成人期に卵巣悪性腫瘍が疑われて手術を受け、摘出組織の病理所見からAISと判明した。CAISの診断において、とくに鑑別を要するのがMRKH症候群である。原発性無月経、子宮の欠如、陰盲端の3徴はいずれにも共通する。CAISではミューラー管由来の臓器は存在せず、MRKH 症候群では卵巣と痕跡子宮が存在するものの、今回のように精巣が卵巣様に認められることもあり、画像所見だけでなく腋毛や恥毛の発育程度やホルモン値等もあわせて総合的に判断すべきである。さらにCAISと鼠径ヘルニアとの関連にも留意すべきで、鼠径ヘルニア罹患児においてはCAISの有病率は1.1%であり自然発生率の40倍以上と報告されている。このことから鼠径ヘルニア既往の原発性無月経患者に際しては積極的にCAISを疑うべきである。2006年の国際会議での合意事項 (シカゴコンセンサス) を契機にDSDについての認知が広まり、各国で診療指針が策定されている。DSD患者の診療には、産婦人科、泌尿器科、内分泌内科、精神科の医師を主軸とし、臨床心理士、新生児科医、臨床遺伝学、生化学、倫理学、福祉の専門家も交えた多分野の専門家が構成された multidisciplinary team (MDT) で対応すべきとされ、欧米では広く普及している。しかし本邦ではいまだ整備中であり、早急な対応が望まれる。〔産婦の進歩68 (1) : 20-28, 2016 (平成28年2月)〕

キーワード : CAIS, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser症候群, 鼠径ヘルニア, セミノーマ, MDT

[CASE REPORT]

Investigation of two cases of complete androgen insensitivity syndrome

Mayuko TSUBOUCHI, Masako EGUCHI, Akino MORISAKI, Sayaka FUNAKI
Hitomi OI, Yoshiharu YAMADA, Hiroyuki YAMAMOTO and Yoichiro FUJIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto City Hospital

(Received 2015/7/17)

Synopsis Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a 46, XY disorder of sex development (DSD), and characterized by a female phenotype associated with complete or partial resistance to the effects of androgens. We experienced two cases of complete AIS (CAIS), with different outcomes. The typical presentation of CAIS is primary amenorrhea. Prophylactic gonadectomy is indicated because of the risk of gonadal germ cell tumor. In case one, the patient was diagnosed with CAIS because of the lack of menarche, and prophylactic gonadectomy was performed in early adulthood. In the case two patient, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome was suspected, because she presented with amenorrhea in puberty. When she developed abdominal distension in adolescence, ovarian cancer was suspected, and a surgery was performed. The find-

ings of a pathological examination led to the diagnosis of AIS. In the differential diagnosis of CAIS, attention should be particularly focused on MRKH syndrome because of its frequency. Primary amenorrhea, absence of the uterus, and a vagina with a blind end are present in both MRKH syndrome and CAIS. However, CAIS differs in that it does not involve an organ of Müllerian origin, though patients with MRKH syndrome show normal ovaries and traces of the uterus. These features are not helpful in distinguishing between both syndromes because the testes can be misidentified as the ovaries, as seen in case two. Growth of underarm hair and pubic hair, hormone levels, and imaging findings should be taken into consideration for a comprehensive judgment. CAIS is a rare disorder; however, its incidence is high in girls with inguinal hernias. The prevalence of CAIS in girls with inguinal hernias is 1.1%, which is more than 40 times the natural incidence. AIS should be suspected in patients with primary amenorrhea and a history of inguinal hernias. Recognition of DSD has increased after the Chicago consensus on DSD, and clinical guidelines have been developed in several western countries. DSD should be managed by a multidisciplinary team (MDT), comprising experts in various fields, mainly endocrine internal medicine, urology, obstetrics and gynecology, and psychiatry, if necessary; moreover, the MDT should include clinical psychologists, neonatologists, clinical geneticists, biochemists, experts in medical ethics, and experts in welfare. MDTs are widespread in Europe and the United States. However, in Japan, it is still under the formative stage and requires immediate attention. [Adv Obstet Gynecol, 68 (1) : 20-28, 2016 (H28.2)]

Key words : CAIS, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, inguinal hernia, seminoma, MDT

緒 言

アンドロゲン不応症 (androgen insensitivity syndrome: AIS) は、染色体が46,XYを示す性分化疾患 (disorders of sex development: DSDs) の1疾患である。アンドロゲン受容体遺伝子変異によりアンドロゲン作用が欠如ないし低下する疾患であり、その程度に応じた表現型が特徴である。発生頻度は4~10万人に1人で、X連鎖劣性遺伝形式のものもあれば孤発例も存在する^{1, 3, 6)}。完全型アンドロゲン不応症 (complete androgen insensitivity syndrome: CAIS) は出生時には正常女児と判断され、一部の2次性徴は正常女性と同様に起こるが、原発性無月経であるため、これが診断の契機となることが多いが、類似疾患との鑑別は必ずしも容易ではない。また思春期という多感な時期でもあり、患者の精神面も考慮し、診療には慎重を期すべきである。さらに、低頻度であるが性腺の悪性化をきたすおそれがあるため、適切な時期に予防的性腺摘出を必要とする点も管理上重要である。

今回、異なる経過をたどったCAISの2症例を経験した。AISの診断や管理上の注意点、DSDの診療についての知見を加えて報告する。

症例 1

患者は23歳、未婚で性交歴はない。2歳時に左鼠径ヘルニア手術の既往がある。特記すべき家族歴はなし。14歳時、無月経を主訴に他院を受診し、骨盤MRIで子宮が確認できなかったことから染色体検査を施行され、結果が46,XYであったことからAISと診断された。その際母親は、将来の精巣の悪性化の可能性、手術、ホルモン補充療法について説明を受けたが、本人には告知せず、それ以降受診しなかった。1カ月前に本人に告知し、今後の相談目的で当院女性外来を親子で受診した。

初診時所見は、身長161cm、体重64.6kg、BMI 25.0、乳房発育はTanner IIIで、外性器は完全な女性型であり、恥毛発育は綿毛のような毛が陰唇にそってまばらに発生しているのみでTanner IIであった。腔鏡診では腔腔長は6cm程度であり、盲端であった。経直腸超音波検査で子宮様構造物は確認できなかった。ホルモン値はLH24.91mIU/ml (基準値: 男性 0.79~5.72, 女性 1.13~14.22 ※排卵期は88.33まで上昇する)、FSH 9.42mIU/ml (基準値: 男性 2.00~8.30, 女性 1.47~16.60)、E2 17pg/ml (基準値: 男性 19~51, 女性 19~487)、プロゲステロン 1.5ng/ml (基準値: 男性 0.6以下, 女性 卵胞

期0.4以下/排卵期3.7以下/黄体期8.5~21.9), テストステロン9.87ng/ml (基準値: 男性 1.92~8.84, 女性 (閉経前) 0.15~0.44) と, AISとして矛盾しなかった. MRIでは骨盤内に卵管, 子宮, 腔上部は確認できなかった. 左鼠径部, 右外腸骨動静脈背側に停留精巣を疑う所見を認めた.

疾患について, 大多数の女性と異なり染色体が46,XYであること, 今後性腺の悪性化をきたすおそれがあり予防的摘出が望ましいこと, 子宮・卵巣が欠如しており妊孕性は望めないものの日常生活上は健康な女性となら変わらないことを, 臨床遺伝専門医も加わって患者と母親に説明し対応した. 本人, 母親ともにそれまでさまざまな葛藤があった様子であったが, 本人はある程度受容できている様子であり, 「今まで女性として生きてきたのでこれからも女性として生きていくつもりである」との意思表示があった. 改めて性腺の悪性化の可能性につき説明し, 3カ月後に両側性腺摘出術を予定した. 手術所見としては, 卵巣・卵管と類似した両側性腺が骨盤漏斗靱帯とよく似た血管に栄養され, 骨盤腔内に存在しており, これらを摘出した (図1). 病理学的には, 左右いずれも精細管構造がみられ, 精巣と考えられた. 精細管

はセルトリ細胞のみからなり, 精子形成は認めず, 間質部にはライディッヒ細胞の増生を認めるも過形成性の変化であり, 悪性所見は認めなかった. 術後はestrogen replacement therapy (ERT) (結合型エストロゲン 1.25mg/day) を開始した. 腔長は6cmあり, 現段階で腔形成術は必要ではないが, 今後性交渉時に不都合があれば, 自己拡張を勧める予定である.

症例 2

患者は31歳, 未婚で性交歴はない. 1歳時に両側鼠径ヘルニア手術, その他小児喘息, アトピー性皮膚炎の既往がある. 家族歴として母に卵巣囊腫茎捻転, 姉に卵巣子宮内膜症性囊胞がある. 生卵, 花粉, シルク生地にアレルギー歴がある. 思春期に無月経を主訴に婦人科を受診し, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) 症候群の疑いと診断されていたが, MRI検査や染色体検査等の精査は行われていなかった. なお, 11歳より乳房発育, 15歳より恥毛発育があったとのことであった. 1年前より徐々に増悪する腹部膨満感を自覚しており, 近医内科にて婦人科疾患を疑われた. 無月経, 腹部膨満を主訴に当科を紹介受診した.

初診時所見は身長160cm, 体重57kg, BMI

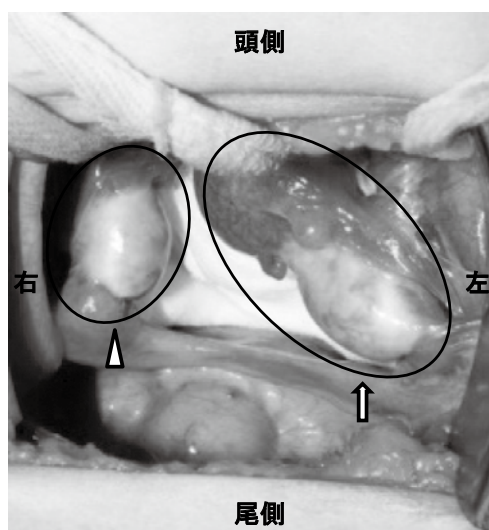
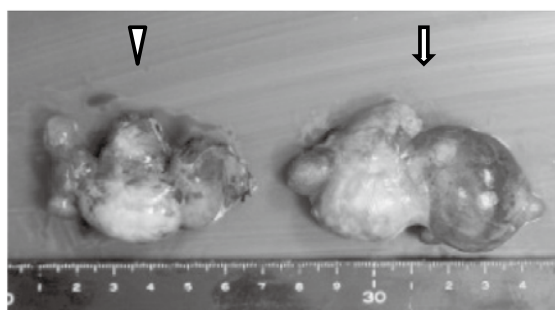


図1 症例1の術中所見と摘出標本
左: 術中所見, 右: 摘出臓器
右精巣 (矢頭) と左精巣 (矢印) を確認した.



22.3, BP 130/90mmHg, PR 98/min, BT 37.0℃, SpO2 96%, 腹部膨隆著明で圧痛は認めなかった. 乳房発育はTanner Ⅲ, 外性器は女性型であり, 陰核は正常大, 恥毛発育はTanner Ⅱであった. 腔鏡診では腔腔長は10cm程度であり, 盲端であった. 腹部超音波検査では腹腔内を占拠する長径20cm大の腫瘤を認め, 充実部分と嚢胞部分が混在していた. また腹水貯留も疑われた. ホルモン値はE2 24 pg/ml (基準値: 男性 19~51, 女性 19~487), hCG 2.1mIU/ml (基準値: 男性, 女性 (非妊婦) 1.0以下), LH29.50mIU/ml (基準値: 男性 0.79~5.72, 女性 1.13~14.22 ※排卵期は88.33まで上昇しうる), FSH 7.28mIU/ml (基準値: 男性 2.00~8.30, 女性 1.47~16.60) と, 31歳の女性としてはLHがやや高値であった. 腫瘍マーカーはCA125 529.5U/ml (基準値: 35.0以下), SLX 78.0U/ml (基準値: 38.0以下) の上昇を認め, AFPは3.2ng/ml (基準値: 10.0以下) と正常範囲内であった. 造影CTでは20cm大の腹腔内腫瘤, 大量腹水, 横隔膜下・大網に播種病変, 傍大動脈リンパ節の腫大 (6cm) を認めた. MRIでは子宮は体部, 頸部とも確認できなかった.

た. 腫瘍は右卵巢由来とみられ, 腫瘤内部は不均一な信号を呈し, 出血壊死や嚢胞変性が疑われ, また著明なflow voidを認め, 高悪性度の腫瘍と考えられた. 大量腹水, 大網播種, 多発リンパ節転移を認め, 癌性腹膜炎が示唆された (図2). 以上より, 術前診断MRKH症候群, 右卵巢悪性腫瘍stageⅢcとして手術加療の方針とした.

手術所見としては, 腫瘍は右卵巢由来と思われる, 左付属器様の構造物が索状構造物を介して癒痕子宮と思われる臓器に連続していた (図3). 両側付属器切除術+痕跡子宮摘出術+骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術+大網部分切除術, CBDCA500mgの腹腔内投与を行った. 傍大動脈の腫大リンパ節の一部, 横隔膜下の結節性病変 (径1.5cm大) は残存した. 術中迅速病理検査結果は, 腹水細胞診はclassⅢ, 腫瘍組織診は悪性腫瘍細胞像を認めるも非常に未分化で, 上皮性・非上皮性の鑑別は困難であった. 摘出組織の病理診断は, high gradeの悪性腫瘍で胚細胞腫瘍, 未分化癌が鑑別に挙がり, 免疫染色の結果よりdysgerminomaが最も考えられた. 大網, リンパ節転移を認めた. なお, 腫瘍

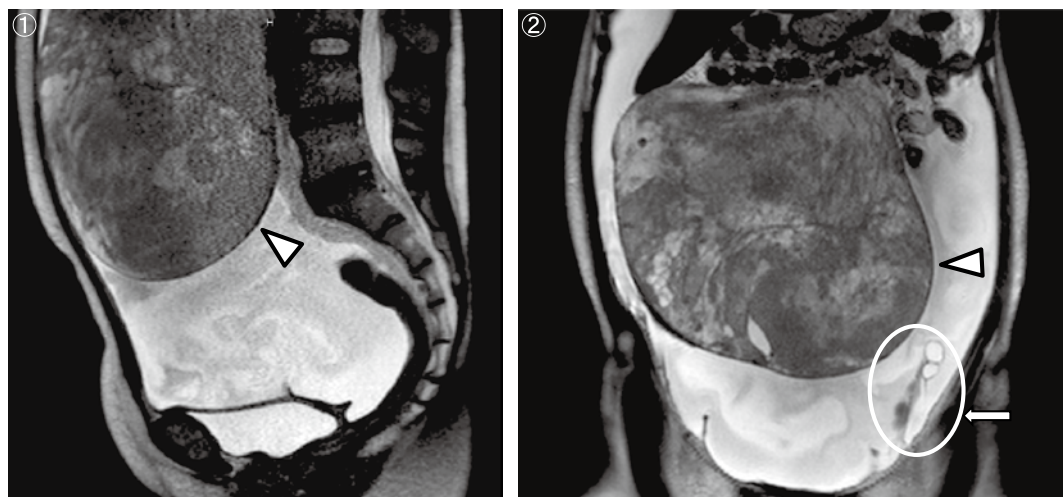


図2 症例2の骨盤MRI

- ①T2強調像, 矢状断
骨盤内腫瘍 (矢頭), 子宮は認めなかった.
- ②T2強調像, 冠状断
骨盤内腫瘍 (矢頭), 左付属器と思しき臓器 (矢印) を認める.

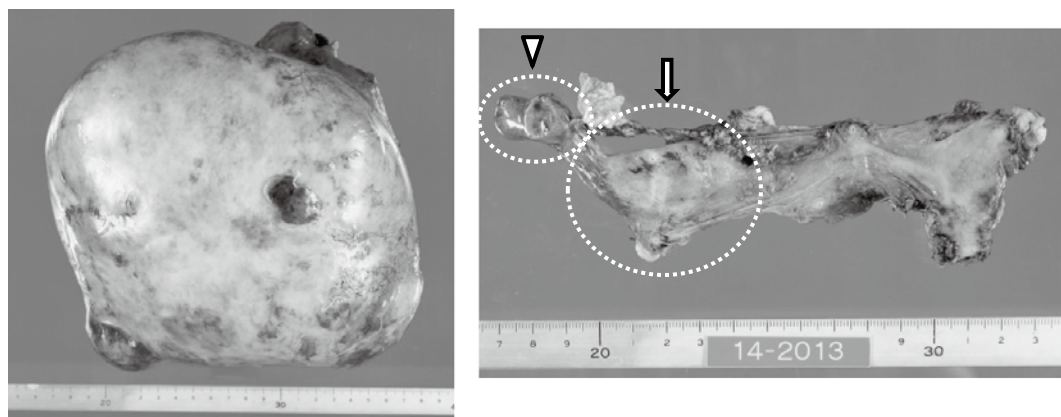


図3 症例2の摘出組織

左：右卵巢由来と思われた骨盤内腫瘍

右：痕跡子宮（矢印）ならびに左付属器（矢頭）と思われた。

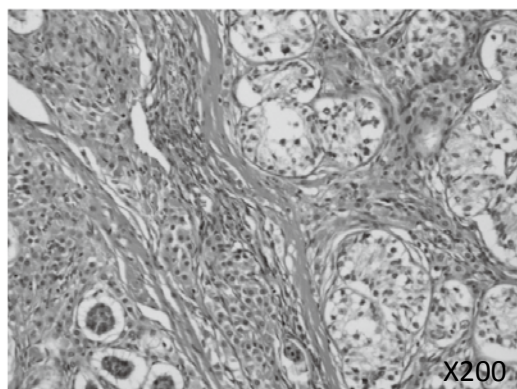
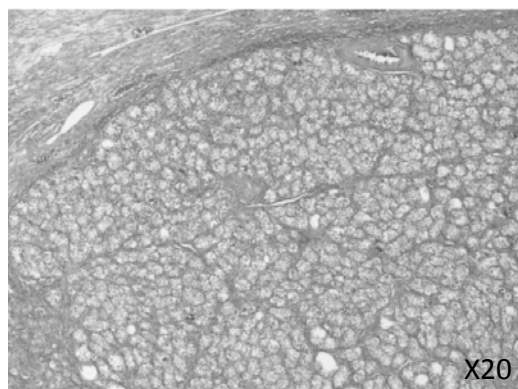
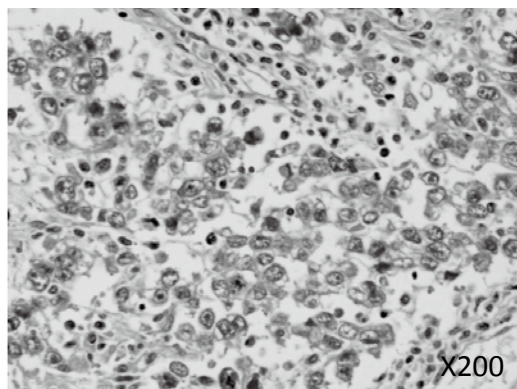


図4 症例2の病理所見

上段：腫瘍

大型類円形でvesicularな核を有する腫瘍細胞，核型不整で明瞭な核小体を認める。
Dysgerminomaが最も考えられた。

下段：痕跡子宮と思われた部位

Sertoli細胞主体の精細管で，精子形成は見られず，間質にはLeydig細胞の増殖を認める。
停留精巣の組織像に類似する。

内には原発巣とすべき卵巣の組織を確認できず、左付属器とされた部位にも卵巣組織を認めず、さらには瘢痕子宮と思われた部位にも子宮組織を認めず、停留精巣と酷似した組織を認めた(図4)。上記を患者に説明し、同意を得たうえで、染色体検査を施行した。結果は46,XYであり、正式な診断はAIS, Seminoma stage II Bとした。

術後化学療法としてBEP(ブレオマイシン 30mg/body days1, 8, and 15, エトポシド 100mg/m² days 1-5, シスプラチン 20mg/m² days 1-5)を計3サイクル施行した。終了1カ月後のCT検査では残存病変は認めなかった。術後ERT(エストラジオール経皮剤 0.72mg/2days)を開始した。母方の家系は代々女性ばかりであることより、孤発例ではなく遺伝性のAISである可能性が否定できないと思われた。しかし、家族への告知は頑なに拒否され、さらなる遺伝カウンセリングや検査は希望されなかった。姉や妹が表現型が女性である児を出産され、その子に初経の遅れがある場合にはAISに留意していただくこととした。自助グループが存在することについても情報提供を行い、今後必要があれば膣拡張術なども可能であることを伝えた。化学療法終了後約1年間経過したが、再発徴候は認めない。

考 察

AISは程度によりCAIS (Complete AIS), PAIS (Partial AIS), MAIS (Mild AIS) に分類される。CAISについては今までいくつかの定義がなされてきたが、遺伝子型と表現型の関連について考察を行ったBoehmerらは、CAISをアンドロゲン受容体の機能が完全に欠失し、表現型としては完全な女性型外性器、Tanner II以下の恥毛、ウォルフ管由来の臓器が確認できる群とし、PAISを外性器型は問わないがTanner III以上の恥毛のある群と定義している¹⁾。それに従うと今回経験した2症例はいずれもCAISに相当する。

CAISは外性器が完全な女性型であるため、出生時には正常女児と診断される。一部の二次

性徴は正常女性とほぼ同時期に起こり、乳房発育は11.1歳、身長増加のスパート年齢は12.3歳(いずれも中央値)であるとされている²⁾。正確な機序は明らかにはなっていないものの、AISでは正常男性に比して早期に血中テストステロン値が上昇し、過剰なテストステロンが末梢組織におけるアロマターゼにより高エストロゲン状態となる。それに伴い二次性徴が現れると考えられているが、その後月経が発来せず受診の契機となる。実際、原発性無月経がAISの診断の契機となることが多い。

症例1は典型的な1例であり、思春期に無月経を主訴に受診し、CAISと診断され、23歳で予防的性腺摘出術を施行した。症例2は初診時に正診に至らず、予防的性腺摘出を受ける機会を逸した結果、精巣の悪性化をきたし、それを契機にCAISの診断に至った。思春期における診断が適切になされていたか、またその後の経過において対照的な2例である。

AR遺伝子はX染色体長腕にコードされているが、その変異は非常に多岐にわたる。すでに300種以上のAR遺伝子変異が判明しており、その70%がX連鎖劣性遺伝形式でのキャリアの母からの遺伝で、30%がde novo(孤発)とされる³⁾。症例2では、患者の母方家系は代々女性ばかりであるとの情報があつた。患者・母・祖母はそれぞれ複数の姉妹がいるものの兄弟はおらず、母・祖母以外は独身、あるいは結婚していても子どもがおらず、分娩歴があるのは母・祖母のみとのことであった。確証はないものの、家系内発生の可能性が否定できないと思われた。

CAISと鑑別を要する疾患として、完全型性腺異形性(Swyer症候群)、アンドロゲン生合成障害(17-β HSD欠損症、5-α還元酵素欠損症)、ミューラー管形成不全(MRKH症候群等)等がある。頻度の面からとくに注意を要するのはMRKH症候群である。原発性無月経、子宮の欠如、膣盲端の3徴はCAIS、MRKH症候群に共通する。CAISとMRKH症候群の共通点、相違点について別表にまとめた(表1)^{4, 5)}。CAISではanti-müllerian hormone (AMH)の働きは

表1 CAISとMRKH症候群の比較

	CAIS	MRKH症候群
発生頻度	1/4万～10万	1/5000
共通点	原発性無月経 子宮の欠如 腔盲端	
染色体	46,XY	46,XX
腋毛・恥毛	疎	正常女性様
子宮	なし	痕跡子宮
卵巣	なし	あり
LH FSH	男性正常値を上回ることが多い 正常値	女性正常値
E2	男性正常値以上女性正常値未満	女性正常値
テストステロン	男性正常値or軽度上昇	女性正常値

正常であるためミューラー管由来の臓器は存在しえないが、MRKH症候群では卵巣と痕跡的ではあるものの子宮が存在する。しかしCAISにおいても症例2のように、精巣を卵巣様に認めることが想定されるため、画像所見のみではなく、腋毛や恥毛の発育程度やホルモン値等もあわせて総合的に判断すべきである。

疫学的にはBoehmerらの検討では1984～1993年までに出生したAIS患者、およびその間の出生率から算出された発生率は最少で1/99000であると報告されており¹⁾、信頼性の高い他の報告⁶⁾も加味し、1/99000～1/40800の発生率と結論づけている。AIS患者では鼠径ヘルニアの発症率が高いとされ、鼠径ヘルニア罹患の女児270人の検討では⁷⁾、3人(1.1%)がCAISで、自然発生率の少なくとも40倍に上った。本2症例も、いずれも幼少期に鼠径ヘルニア手術の既往があり、鼠径ヘルニア既往の原発性無月経患者では積極的にAISを疑うべきである。また、昨今では出生前診断が普及し、出生前に児の染色体核型が判明する機会も増えている。超音波検査上の胎児の外性器型と核型の一致を確認することも、早期発見の機会として重要である⁸⁾。

AISは胚細胞腫瘍を合併するリスクがある点で管理上注意を要する。思春期前の胚細胞腫瘍のリスクはPAISで15%⁹⁾であるのに比してCAISでは0.8～2%^{10, 11)}とやや低率である。しかし成年期になると14%に上昇し¹²⁾その後も年次を経て増加する¹³⁾ため、性腺腫瘍のリスクを排するために予防的性腺摘出が望ましい。CAISでは疾患判明後も女性としての性を自覚して生活していくので、二次性徴の完了は重要である。よって性腺摘出は二次性徴が完了した後、成人後早期に行うべきである。

2006年のシカゴでの国際会議において、染色体・性腺または解剖学的構造が先天的に非典型的である疾患群をDisorders of sex development (DSDs)と総称し、新しい分類や専門用語、診療指針が採択され、シカゴコンセンサスとして広く認知されている¹⁴⁾。本邦でも、DSDに対応する名称が「性分化疾患」と定められた¹⁵⁾。

DSDsは核型を基盤に、①性染色体異常、②46,XX、③46,XY、の3群に分けられ、AISは③に分類される。DSDの診療において1つのキーワードとしてmultidisciplinary team (MDT)が挙げられる(図5)。DSD患者の診療には、

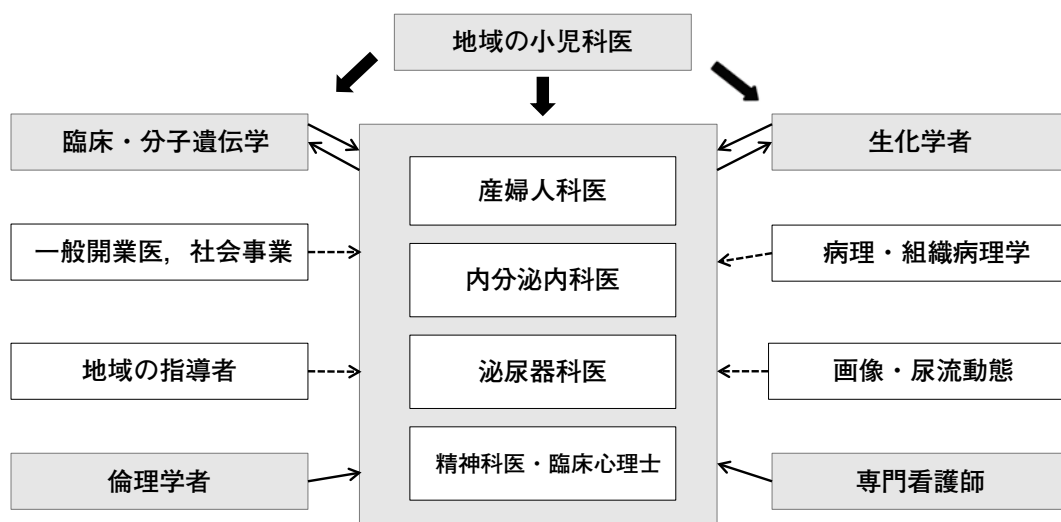


図5 MDT (multidisciplinary team) の概要
文献17より引用 一部改編

内分泌内科(小児・成人)、泌尿器科、産婦人科、精神科の医師を主軸とし、必要に応じ新生児科医、臨床遺伝学、生化学、倫理学、福祉事業の専門家も交えた多分野の専門家で構成されたチームで対応すべきとされている^{16, 17)}。多分野の専門家が協力することにより臨床上最適な管理ができること、健康管理について適切かつ詳細な情報提供が可能となるからである。

CAISは思春期に無月経を主訴とした受診を契機に診断されることが多く、思春期という多感な時期に、疾患を受容することは患者にとって大きな試練であり、前述のMDT、とくに臨床心理士の協力は不可欠である。最初は家族で共感できる状況を確保したうえで、その後は成長段階に合わせ、その時期に適切な状況・表現で、段階を踏んだ告知を進めるべきである。

告知の観点から顧みると、症例1ではCAISと診断がついた14歳以降受診が途絶えていた。23歳で母の意思による自主的な受診があったため、適切な管理を心得たが、本来ならば継続的かつ多角的アプローチがなされるべきであった。約10年間、母は本人の将来を案じ、またどう告知すべきかと深刻に思い悩んでいた。このように家族、とくに母親は、自責の念を抱いたり、告

知を受けた子どもが事実を受容できないことを恐れたり、1人葛藤を抱えてしまうことがある。こうした家族の精神面をも包括的に支援していく点も昨今の診療指針の要点であり、家族を含めた長期的な支援体制づくりが急がれる。症例2については成年に達していたこともあり、疾患についての受け入れは表面上良好であったが、本来であればMDTの組織化、少なくとも心理的支援体制を整えたうえでの告知が望ましかったと考える。また家族に不要な心配をかけまいとの思いからであろうが、本人の強い希望で家族への告知はなされなかった。希望とはいえ、重大な事実を身近な家族と共有できないことは精神的な孤独につながりうる。支援団体や自助団体の存在が拠り所となることを期待しているが、状況によっては長期的な精神的支援の提供も検討している。

結 語

CAISはまれな疾患ではあるが鼠径ヘルニアの既往がある場合には発生頻度が高まることに留意すべきである。また性腺の悪性化のリスクを伴い、成人後早期に予防的性腺摘出術を要するため早期に正しく診断し、長期的な管理が必要とされる。初経の遅れが発見の契機になる場

合が多く、診断・管理は思春期から青年期という多感な時期にまたがるため、告知を含めその管理には慎重な対応が必要となる。精神的ケアを確保しつつ、多分野の専門家から構成されるMDTによる診療体制を整えていく必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Boehmer AL, Brinkmann O, Brüggerwirth H, et al. : Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 : 4151-4160, 2001.
- 2) Papadimitriou DT, Linglart A, Morel Y, et al. : Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res*, 65 : 126-131, 2006.
- 3) Köhler B, Lumbroso S, Leger J, et al. : Androgen insensitivity syndrome : somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 : 106-111, 2005.
- 4) Hughes IA, Davies JD, Bunch TJ, et al. : Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*, 380 : 1419-1428, 2012.
- 5) Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, et al. : The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina)-phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Negat Results Biomed*, 5 : 1, 2006.
- 6) Bangsboll S, Qvist I, Lebech PE, et al. : Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 71 : 63-66, 1992.
- 7) Sarpel U, Palmer SK, Dolgin SE : The incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J Pediatr Surg*, 40 : 133-137, 2005.
- 8) Yalinkaya A, Yayla M, Erdemoglu M : Prenatal diagnosis of a fetus with androgen insensitivity syndrome (AIS). *Prenat Diagn*, 27 : 856-857, 2007.
- 9) Cools M, Drops SLS, Wolffenbuttel KP, et al. : Germ cell tumors in the intersex gonad : old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*, 27 : 468-484, 2006.
- 10) Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, et al. : Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol*, 208 : 518-527, 2006.
- 11) Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, et al. : Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21 : 480-495, 2007.
- 12) Deans R, Creighton SM, Liao LM, et al. : Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome : patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol*, 76 : 894-898, 2012.
- 13) Rutgers JL, Scully RE : The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization) : a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol*, 10 : 126-144, 1991.
- 14) Lee PA, Houk CP, Ashmed SF, et al. : Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference Intersex. *Pediatrics*, 118 : 488-500, 2006.
- 15) 日本小児内分泌学会性分化委員会 : 性分化異常症の管理に関する合意見解. 日小児会誌, 112 : 565-578, 2008.
- 16) Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. : Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol*, 10 : 520-529, 2014.
- 17) BrainCE, CreightonSM, Mushtaq I, et al. : Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 24 : 335-354, 2010.

【症例報告】

卵巣原発を疑われた大網成熟嚢胞性奇形腫の1例

橋村 茉莉子, 澤田 真明, 竹田 満寿美, 三好 愛
宮武 崇, 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

(受付日 2015/8/17)

概要 成熟嚢胞性奇形腫は一般的には卵巣に認められる腫瘍である。卵巣以外には精巣、尾仙骨部、後腹膜、腸間膜、縦隔、頭蓋内にも発生するといわれているが、大網発生はまれである。今回われわれは卵巣嚢腫の診断で手術を行い、大網に存在した成熟嚢胞性奇形腫を認めた症例を報告する。症例は39歳、1経妊1経産。子宮前方に約6cmの腫瘤を認め、卵巣嚢腫を疑われ当科紹介。MRIでは右付属器に正常卵巣構造同定、左は同定できず、左卵巣成熟嚢胞性奇形腫と診断した。以上より腹腔鏡下左付属器摘出の適応と判断し、術を開始した。骨盤内に直径約6cmの嚢胞性腫瘤を認め、大網との交通を認めた。右付属器に肉眼的に異常は認めず、左付属器は索状に萎縮していた。大網腫瘍は両側卵巣とは離れて存在していた。大網腫瘍の栄養血管は明らかではなく、付着部位を超音波メスでの焼灼切離を行い摘出した。最終病理組織診断は成熟嚢胞性奇形腫であった。本邦では大網成熟嚢胞性奇形腫の報告は少なく、本症例を含め十数例である。発生機序としては大網原発説、卵巣原発説に分けられており、明確な論拠に乏しい。また腹腔鏡で発見され、摘出した例は、検索下では本症例が初の症例であった。成熟嚢胞性奇形腫は悪性転化を起こす可能性があり、対応は慎重に行わなければならない。文献上の報告も含め、本症例に関して検討する。〔産婦の進歩68 (1) : 29-35, 2016 (平成28年2月)〕

キーワード : 成熟嚢胞性奇形腫, 大網腫瘍, 過剰卵巣

[CASE REPORT]

A case of an omental mature cystic teratoma that was removed with laparoscopic operation

Mariko HASHIMURA, Masaaki SAWADA, Masumi TAKEDA, Ai MIYOSHI
Takashi MIYATAKE, Mayuko MIMURA, Masaaki NAGAMATSU and Takeshi YOKOI

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

(Received 2015/8/17)

Synopsis Mature cystic teratomas commonly arise from the ovaries. In addition to ovaries, these teratomas are the known to originate from the testis, sacrococcygeal region, retroperitoneum, mesentery, mediastinum, and intracranial space. However, a mature cystic teratoma of the omentum is rare. We report a case of an omental mature cystic teratoma that was preoperatively diagnosed to have an ovarian origin and was removed with laparoscopic operation. A 39-year-old woman, gravida 1 para 1, visited our hospital owing to a diagnosis of ovarian tumor. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a cystic tumor of 6 cm diameter, adjacent to the left front of the uterus. The right ovary was also normal sized, whereas the left ovary was not identified in the MRI image. Laparoscopic operation was indicated for the removal of the left ovarian teratoma. Intra-peritoneal observation revealed a cystic tumor, fibrously attached to the omentum and had no association with both ovaries. The feeding vessel to the omental tumor was not clearly identified. The right ovary had a normal appearance, and the left ovary was atrophic with a streak appearance. There were no other tumors nor other disseminated lesions in the peritoneum. The laparoscopic operation was completed with the resection of the omental tumor. The postoperative pathological result indicated a mature cystic teratoma of the omentum. The literature reports on omental mature cystic teratomas in Japan are limited to a dozen cases. There are two hypotheses on the occurrence of a teratoma from the omentum: primary origin from the

omental supernumerary ovary and ovarian origin with autoamputation. To our knowledge, this is the first report on the laparoscopic management of an omental teratoma in Japan. Mature cystic teratomas can cause malignant transformation and should be treated carefully and surgically removed. [Adv Obstet Gynecol, 68 (1) : 29-35, 2016 (H28.2)]

Key words : mature cystic teratoma, omental tumor, supernumerary ovary

緒 言

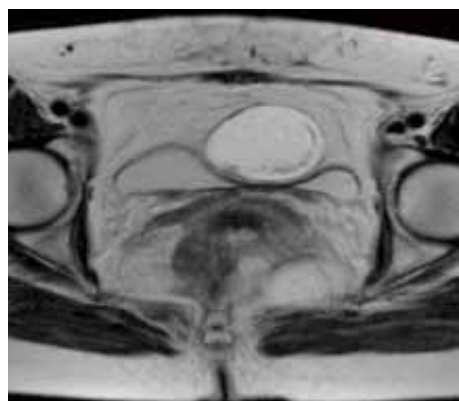
成熟嚢胞性奇形腫は全卵巣腫瘍の10～15%を占め、卵巣に好発する頻度の高い良性腫瘍である。卵巣以外には精巣、尾仙骨部、後腹膜、腸間膜、縦隔、頭蓋内にも発生するといわれているが、大網発生はまれである。大網成熟嚢胞性奇形腫の表現は、以前の文献においても大網に孤立に存在していた腫瘍に対して使われる診断名である。われわれが検索を行い確認し得た報告例は1928年のMumey¹⁾以降、39例¹⁻³⁹⁾であった。卵巣成熟嚢胞性奇形腫を疑って腹腔鏡下手術を施行し、術中迅速診断により大網成熟嚢胞性奇形腫と診断された。術中所見より大網成熟嚢胞性奇形腫が強く疑われた1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は、2回経妊2回経産、当科初診時は39歳、身長168cm、体重76kg。主訴は卵巣の精査であった。泌尿器科により撮影されたMRIにおいて、偶発的に子宮前面に約6cmの腫瘤像を認めたた

め卵巣腫瘍を疑われ、当科へ紹介された。既往歴として妊娠時に子宮動静脈奇形が判明し、子宮動脈塞栓術が施行されていた。家族歴に特記事項はなかった。身体所見は、腹部は平坦で軟であり、腫瘤は触れず、圧痛なし。経陰超音波検査で骨盤内子宮左側に直径5cmの腫瘤を認めた。子宮は正常大、右卵巣は正常大に描出され、左卵巣は超音波検査では検知できなかった。血液生化学所見に異常を認めなかった。血液腫瘍マーカーは、CEA 0.8ng/ml, AFP 2.3ng/ml, CA19-9 3IU/ml, CA125 10.5IU/ml, SCC 1.0ng/mlと正常値であった。造影MRI検査を行ったところ、子宮の前方に直径5cm大の腫瘤影を認め、内部はT1強調画像にて高信号で脂肪抑制画像では抑制された。右卵巣は同定でき、異常所見はなく、左卵巣は同定不能であった。腫瘍と卵巣との連続性は同定できなかった。腹水はごく少量あるも生理的範囲内であった(図1)。以上より、術前診断では、左卵巣由来の成熟嚢胞性奇形腫とされた。

A



B

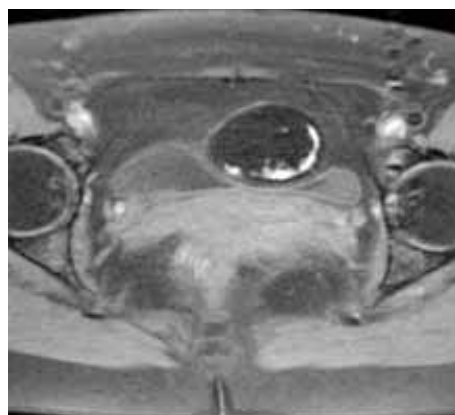


図1 骨盤部 MRI A: T1強調画像 B: 脂肪抑制画像
子宮の前方に直径5cm大の腫瘤影を認めた。内部はT1強調画像で高信号で脂肪抑制画像では抑制される。

A-a



B



A-b



C



図2 術中所見

- A：大網腫瘍像；左右卵巣とは離れて大網に存在する腫瘍を認めた。大網脂肪組織との間に線維性付着のみ認め、腫瘍から大網に直接連結する茎部は認めなかった。
 B：左付属器および、大網腫瘍像；左付属器は索状に瘢痕化、萎縮していた。大網部の腫瘍と付属器は離れており、交通はなかった。
 C：右付属器像；右付属器は肉眼的に異常を認めなかった。

全身麻酔下に腹腔鏡下手術を施行した。手術所見では、大網から連続した直径5cm大の白色表面平滑な腫瘍を認めた（図2A）。左付属器は索状に瘢痕化、萎縮していた。大網部の腫瘍と付属器は離れており、交通はなく、大網に孤立して存在した（図2B）。右付属器は肉眼的に異常を認めなかった（図2C）。腹腔内のその他の部位、子宮、腹膜および消化管に肉眼的には異常を認めなかった。大網部位を観察すると、大網から腫瘍への栄養血管はなく、大網脂肪組織との間に線維性付着のみ認め、腫瘍から大網に直接連結する茎部は認めなかった。高周波メスにて大網を焼灼切離し、腫瘍を一部大網との付

着部とともに摘出し、悪性腫瘍の鑑別のため迅速病理検査に提出し、結果は成熟嚢胞性奇形腫であり、追加切除を行わず、術を終了した。

切除標本の肉眼所見では、腫瘍は境界明瞭な被膜に覆われ、白色、弾性軟であった（図3）。腫瘍内容には脂肪、毛髪が認められた。病理組織所見は嚢胞内腔側に被覆上皮は認めず、硝子化した壁内に毛髪を認め、陳旧化した成熟嚢胞性奇形腫と診断された（図4）。

術後経過良好にて退院し、術後2カ月の現在も再発を認めていない。

A

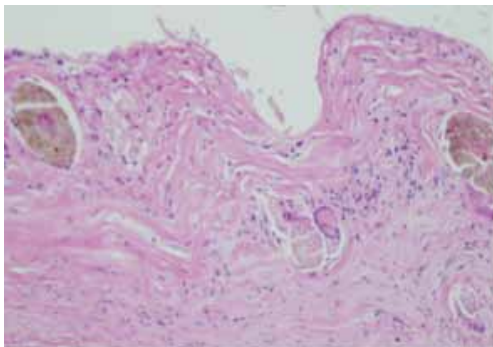


B



図3 摘出標本肉眼所見
A：摘出標本外観 B：摘出標本剖面
腫瘍表面は平滑で，内部は脂肪と毛髪を認める。

A



B

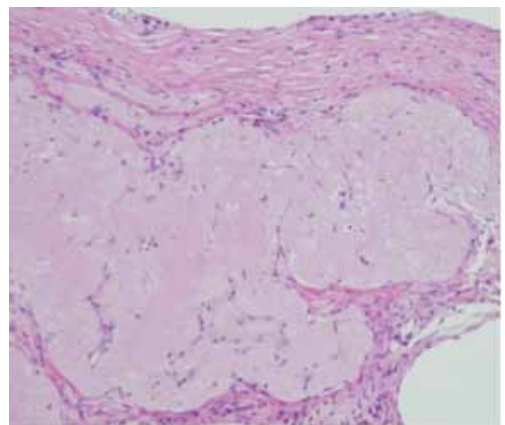


図4 摘出腫瘍のヘマトキシニンエオジン染色組織像
A：HE染色 原倍率100倍；硝子化した壁内に毛髪を認める。
B：HE染色 原倍率100倍；腫瘍内に白体組織を認める

考 察

検索し得た報告例を表1にまとめた。術前診断は卵巣腫瘍と思われたものが大多数であり，大網腫瘍と診断していた例は認めなかった。成熟嚢胞性奇形腫はまれに悪性転化を起し，頻度としては1～2%で高齢者に多いといわれている。大網成熟性嚢胞奇形腫の報告39例中，悪性転化は3例に認められており，36例は悪性所見を認めなかった。

大網の成熟嚢胞性奇形腫の発生については，卵巣原発説と大網原発説に分けられる²¹⁾。卵巣

原発に関しては以下のとおりである。成熟嚢胞性奇形腫が，①卵巣から剥離し，大網内へ移植したとする説 (ovarian autoamputation)⁴⁰⁾，②大網から血液供給を受けて大網に寄生し，引き続いて卵巣から剥離したとする説⁸⁾，③癒着によって卵巣から機械的に分離したとする説¹²⁾が考えられる。大網原発に関しては以下のとおりである。奇形腫の発生源となる胚細胞が，④発生過程において生殖隆線から移植したとする説⁷⁾，⑤発生過程において胚細胞の遊走が停止したとする説⁷⁾，⑥過剰卵巣 (supernumerary

表1 大網成熟嚢胞性奇形腫報告例

症例	報告者	報告年	年齢	性別	腫瘍径 (cm)	合併病変、所見	原発	腫瘍内 卵巣組織	文献
1	Mumey	1928	35	F	5	なし	記載なし	なし	1
2	Love	1930	53	F	7	なし	記載なし	記載なし	2
3	Lazarus	1931	48	F	8.5	左卵巣dermoid cyst	記載なし	記載なし	3
4	Judd	1933	52	F	5	右卵巣dermoid cyst	記載なし	記載なし	4
5	Warfield	1956	69	F	8	なし	記載なし	記載なし	5
6	Hogan	1967	21	F	11	なし	大網 supernumerary ovary	あり	6
7	Printz	1973	23	F	5	右卵巣萎縮、右卵巣dermoid cyst	大網 supernumerary ovary	あり	7
8	Ekbladh	1973	41	F	6	左卵巣線維化	卵巣 parasitized dermoid	あり	8
9	Huhn	1975	28	F	記載なし	記載なし	大網 supernumerary ovary	記載なし	9
10	名和	1976	64	F	7	扁平上皮癌合併	記載なし	なし	10
11	Volmer	1976	54	M	記載なし	悪性転化、腹膜、肝、リンパ節転移	記載なし	記載なし	11
12	Bell	1980	53	F	32	左卵巣萎縮、右卵巣dermoid cyst	卵巣 parasitized dermoid	あり	12
13	Kearney	1983	70	F	7	右卵巣欠如	記載なし	あり	13
14	Ordóñez	1983	22	F	2	なし	記載なし	記載なし	14
15	Compton	1985	39	F	8	右卵巣萎縮、左卵巣dermoid cyst	卵巣 parasitized dermoid	記載なし	15
16	Leno	1987	66	F	8	左卵巣萎縮	卵巣 parasitized dermoid	記載なし	16
17	Ralls	1987	45	F	5	左卵巣dermoid cyst	卵巣 parasitized dermoid	あり	17
18	Spurney	1987	12	F	30	なし	大網	なし	18
19	Mercer	1987	34	F	18.5	なし	大網 supernumerary ovary	あり	19
20	Deppe	1988	31	F	11	なし	大網 始原生殖細胞移動	なし	20
21	中原	1990	41	F	10	なし	卵巣	なし	2,21
22	Drut	1990	2	M	5	左睾丸欠損	大網 始原生殖細胞移動	あり	22
23	白石	1991	32	F	6	なし	大網	あり	23
24	Besser	1992	47	F	7	なし	大網 supernumerary ovary	あり	24
25	藤田	1993	51	F	5	なし	大網	なし	25
26	竹内	1994	56	F	7.5	右卵巣捻転	卵巣	なし	26
27	Kriplani	1995	36	F	7	両側付属器欠損	大網 supernumerary ovary	あり	27
28	Furuhashi	1997	28	F	7.5	左卵巣欠如	大網	あり	28
29	Ushakov	1998	36	F	10	右卵巣欠如	卵巣 autoamputation	あり	29
30	藤政	2001	74	F	10	子宮筋腫	大網	あり	30
31	Yoshida	2005	36	F	5	左卵巣萎縮	卵巣	あり	31
32	横井	2006	21	F	5	なし	大網 supernumerary ovary	あり	11,32
33	Kubosawa	2006	62	F	7	両側付属器摘除後、悪性転化	大網	なし	9,33
34	藤野	2008	20代	F	10.5	なし	大網	あり	10,34
35	Wani	2011	9	F	17	なし	大網 始原生殖細胞移動	記載なし	35
36	Sforza	2012	82	F	記載なし	なし	記載なし	記載なし	36
37	高橋	2013	33	F	6	右付属器欠損	卵巣 autoamputation	あり	37
38	Schols	2013	83	F	9.5	なし	記載なし	記載なし	38
39	Hedge	2014	26	F	7	なし	記載なし	記載なし	39

ovary)⁶⁾を起源とする説があると述べている。

卵巣原発を唱えている例は、腹腔内に炎症の既往を疑うような癒着があることや、両側の卵巣に萎縮や欠損などの異常があることを根拠にしている。大網原発を唱えている例は、腫瘍内に正常な卵巣組織を認め、卵巣と腫瘍とが離れ孤立して存在していることを根拠に supernumerary ovaryによるものとしていることが多かった。本症例は、左卵巣が索状に萎縮していたこと、大網と腫瘍の付着部位も線維組織であったこと、大網から直接の血流を受けない陳旧化した成熟嚢胞性奇形腫であったこと、腹腔内に癒着所見はなかったことから炎症の既往により癒着が起り、機械的に卵巣より分離したと考えるよりも、卵巣原発による ovarian autoamputation が最も考えられた。病理所見では腫瘍内に正常卵巣組織を認め、

supernumerary ovaryによる大網原発を否定できず、本症例の発生起源の特定は困難であった。過去の報告例においても、発生起源に関しては腹腔所見、組織像からの推察の域を出ず、相反する所見も含まれ、確定は困難であると考えられた。

大網成熟嚢胞性奇形腫は良性腫瘍の可能性は高いが、大網成熟嚢胞性奇形腫における扁平上皮癌合併や悪性転化の報告もあり^{10, 33)}、悪性腫瘍除外のため、迅速病理検査を行った。術中迅速診断は必要と考える。捻転、破裂の報告もあり^{32, 34)}、大網に成熟嚢胞性奇形腫を認めた際は、外科的切除を積極的に考える必要がある。卵巣外成熟嚢胞性奇形腫の腹腔鏡下手術による診断、治療の報告は数例認めたが、大網成熟嚢胞性奇形腫においては、開腹手術による切除例のみであった。本症例は、本邦で初めて腹腔鏡下手術

により、大網成熟性嚢胞性奇形腫を治療し得た1例である。

腹腔鏡下手術は低侵襲で腹腔内観察も容易にできるという利点がある。その際、腫瘍を飛散をさせないようにする工夫が課題となる。卵巣外成熟嚢胞性奇形腫の腹腔鏡下手術によるさらなる症例の蓄積が期待される。

結 語

今回、卵巣と腫瘍との非交通性から大網成熟嚢胞性奇形腫が疑われた1例を経験した。大網成熟嚢胞性奇形腫の臨床的診断基準がないので確定診断は難しい。本症例の成因は ovarian autoamputation によると考えられた。大網に癒着した成熟嚢胞性奇形腫との鑑別を含め、発生源の同定は困難である。

参考文献

- Mumey N : Dermoid cysts of the great omentum. *Am J Surg*, 5 : 56-60, 1928.
- Love RJM : Dermoid cyst simulating gastric ulcer. *Br J Surg*, 18 : 339-340, 1930.
- Lazarus JA, Rosenthal AA : Synchymous dermoid cyst of the great omentum and of the ovary. *Ann Surg*, 93 : 1269-1273, 1931.
- Judd ES, Fulcher OH : Dermoid cysts of the abdomen. *Surg Clin North Am*, 13 : 835-842, 1933.
- Warfield JO : Omental dermoid cyst. *Am Surg*, 22 : 652-656, 1956.
- Hogan ML, Barber DD, Kaufman RH : Dermoid cyst in supernumerary ovary of the greater omentum. *Obstet Gynecol*, 29 : 405-408, 1967.
- Printz JL, Choate JW, Townes PL, et al. : The Embryology of supernumerary ovaries. *Obstet Gynecol*, 41 : 246-252, 1973.
- Ekblad LE, Fihburne JI : Parasitized dermoid cyst of the omentum. *Obstet Gynecol*, 42 : 458-460, 1973.
- Huhn FO : Dermoidkystome im omentum majus. *Arch Gynaekol*, 220 : 99-103, 1975.
- 名和清人, 村上泰治, 水取悦生, 他 : 大網原発と思われるBenign Cystic Teratomaに発生した扁平上皮癌の1例. 外科, 38 : 963-966, 1976.
- Volmer J : Maligne entartetes osteoplastisches teratom des omentum majus. *Munch Med Wschr*, 118 : 1391-1392, 1976.
- Bell D A, Demopoulos RI : Benign cystic teratoma in the omentum. *Obstet Gynecol*, 42 : 458-460, 1973.
- Kearney M.S : Synchronous benign teratomas of the greater omentum and ovary. *Br J Obstet Gynaecol*, 90 : 676-679, 1983.
- Ordonez NG, Mannig JT, Ayala AG : Teratoma of the omentum. *Cancer*, 51 : 955-958, 1983.
- Compton AA, Tandan A, Fleming WP : Coexistent benign teratomas of the omentum and ovary. *J Reprod Med*, 30 : 209-210, 1985.
- Leno C, Combarros O, Berciano J : Lumbosacral plexopathy due to dermoid cyst of the greater omentum. *Postgrad Med J*, 63 : 45-46, 1987.
- Ralls PW, Hartman B, White W, et al. : Computed Tomography of benign cystic teratoma of the omentum. *J Comput Assist Tomogr*, 11 : 548-549, 1987.
- Spueney RF, Macormak KM : Immature omental teratoma. *Arch Pathol Lab Med*, 111 : 762-764, 1987.
- Mercer LJ, Toub DB, Cibils LA : Tumors originating in supernumerary ovaries. *J Reprod Med*, 32 : 932-934, 1987.
- Deppe G, Malviya VK, Jacobs AJ : Extragonadal, mature, solid teratoma with omental implants. A case report. *J Reprod Med*, 33 : 792-794, 1988.
- 中原健次, 酒井伸嘉, 長谷川剛志, 他 : 大網のdermoid cystの1例. 臨婦産, 44 : 823-826, 1990.
- Drut R, Drut RM, Vollaro F : Mature cystic teratoma of the greater omentum. *Pediatr Pathol*, 10 : 1033-1035, 1990.
- 白石幸子, 井町正志, 上平謙二, 他 : 大網の類皮嚢胞腫の1例. 産と婦, 58 : 1016-1020, 1991.
- Besser MJ, Posey DM : Cystic teratoma in a supernumerary ovary of the greater omentum. *J Reprod Med*, 37 : 189-193, 1992.
- 藤田正弘, 小澤正則, 西 隆, 他 : 石灰化を伴った大網の嚢胞状成熟奇形腫の1例. 道南医学会誌, 28 : 285-287, 1993.
- 竹内薫 : 卵巣と大網に重複して存在した成熟嚢胞性奇形腫の1例. 日産婦中国四国会誌, 42 : 221-224, 1994.
- Kriplani A, Takker D, Karak A K, et al. : Unexplained absence of both fallopian tubes with ovary in the omentum. *Arch Gynaecol Obstet*, 256 : 111-113, 1995.
- Furuhachi M, Katsumata Y, Oda H, et al. : Cystic teratoma of the Greater Omentum. *J Obstet Gynaecol Res*, 23 : 359-363, 1997.
- Ushakov FB, Meirow D, Prus D, et al. : Parasitic ovarian dermoid tumor of the omentum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 81 : 77-82, 1998.
- 藤政篤志, 藤政浩志, 藤政志郎, 他 : 大網に孤在した成熟嚢胞性奇形腫の1例. 日臨外会誌, 62 : 3048-3053, 2001.
- Yoshida A, Murabayashi N, Shirozaki T, et al. : Case of mature cystic teratoma of the greater omentum misdiagnosed as ovarian cyst. *J Obstet*

- Gynaecol Res*, 31 : 399-493, 2005.
- 32) 横井一樹, 森 俊明, 完山泰章, 他 : 大網成熟嚢胞性奇形腫の捻転の1例. *日臨外会誌*, 67 : 2220-2224, 2006.
- 33) Kubosawa H, Iwasaki H, Kuzuta N, et al. : Adenocarcinoma with peritoneal dissemination second-art to multiple mature teratomas of the omentum. *Gynecol Oncol*, 101, 534-536, 2006.
- 34) 藤野光廣, 光藤悠子, 谷口正展, 他 : 茎捻転から破裂し, 腹膜炎をきたした大網成熟嚢胞性奇形腫の1例. *日臨外会誌*, 69 : 1247-1251, 2008.
- 35) Wani BN, Rathod V, Banode P, et al. : An omental teratoma in a young girl. *Clin Pravi*, 1 : e129, 2011.
- 36) Sforza M, Andjelkov K, Ivanov D, et al. : A rare case of benign omentum teratoma. *Srp Arh Celok Lek*. 140 : 362-364, 2012.
- 37) 高橋英幹, 市川剛, 久野宗一郎, 他 : 右成熟奇形腫がautoampitationし, 腹膜に生着したと考えられた1例. *日産婦東京会誌*, 62 : 86-90, 2013.
- 38) Schols RM, Stassen LP, Keymeulen KB, et al. : Dermoid cyst of the greater omentum : rare and innocent?. *BMJ Case Rep*, 2013.
- 39) Hedge P : Extragonadal omental teratoma : a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 40 : 618-621, 2014.
- 40) Wharton LR : Two cases of supernumerary ovary and one of accessory ovary, with an analysis of previously reported cases. *Am J Obstet Gynecol*, 78 : 1101-1119, 1959.

【症例報告】

閉経後に発症したSertoli細胞腫の1例

村山 結美, 田中 良道, 田中 智人, 恒遠 啓示
佐々木 浩, 金村 昌徳, 寺井 義人, 大道 正英

大阪医科大学産婦人科学教室

(受付日 2015/8/17)

概要 Sertoli-Leydig細胞腫は性索間質性腫瘍に属する。非常にまれな腫瘍で全卵巣腫瘍の0.2~0.6%を占める。好発年齢は比較的若年の25歳前後で、30歳以下が75%を占めるのに対して、閉経後は10%に過ぎない。今回われわれは閉経後、男性化徴候を示したSertoli細胞腫の症例を経験したので報告する。症例は67歳、未経妊、子宮内膜症、痛風、高血圧症、C型肝炎の既往がある。腹部膨満感を主訴として前医を受診した。子宮頸部細胞診はNILMで異常なかったが、年齢に比して、表層~中層細胞優位な細胞像であった。骨盤MRI画像上、充実部を主体とした嚢胞成分を含む長径約25cm大の巨大骨盤内腫瘍を認めた。子宮は正常であったが内膜肥厚を認め、血中エストラジオール163.6 pg/ml、テストステロン5.6 ng/mlと高値であった。以上からホルモン産生卵巣腫瘍を疑い、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、大網部分切除術を施行した。病理組織標本では、腫瘍は嚢胞を有する右卵巣由来の充実性腫瘍であり、Sertoli細胞が嚢胞状、索状に配列していた。核分裂像は1-2/10HPFと少なかった。腫瘍細胞は α -vimentin, PgRが陽性で、EMA (epithelial membrane antigens), CEA, AE1/AE3, CK7, CK20, CD30, AFP, ERが陰性、MIB-1は約1%が陽性であった。明らかなLeydig細胞は認められなかった。以上から右卵巣腫瘍、Sertoli細胞腫 (中分化型: 境界悪性腫瘍), pT1a NX M0 FIGO stage 1A期と診断した。血中のエストラジオール、テストステロンは術後速やかに陰性化した。術後補助療法なしで1年10カ月経過観察中であるが現在再発徴候なく経過中である。〔産婦の進歩68 (1): 36-41, 2016 (平成28年2月)〕

キーワード: 閉経後, Sertoli細胞腫

[CASE REPORT]

A case of Sertoli cell tumor in a postmenopausal woman

Yumi MURAYAMA, Yoshimichi TANAKA, Tomohito TANAKA, Satoshi TSUNETOH
Hiroshi SASAKI, Masanori KANEMURA, Yoshito TERAJ and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

(Received 2015/8/17)

Synopsis Sertoli-Leydig cell tumor belongs to the group of sex cord-stromal tumors of the ovary. They are very rare tumors and account for about 0.2-0.6 % of all ovarian tumors. Age at diagnosis averages 25 years, with 75% of these tumors occurring during the second and third decade of life, and less than 10% occurring either prior to menarche or after menopause. We present a case of a Sertoli cell tumor in a postmenopausal woman with signs of virilization. A 67-year-old nulliparous woman presented to our attention with the chief complaint of abdominal distension. Her past history was endometriosis, gout, hypertension and hepatitis C. Cervical cytology was NILM. A magnetic resonance image scan of the pelvic area revealed a 25 cm complex cystic and solid right pelvic mass. As well, the endometrium of the uterus was unusually thick. Serum estradiol was 163.6 pg/ml and serum testosterone was 5.6 ng/ml. We suspected a hormone producing ovarian tumor and performed an abdominal total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and partial omentectomy. The tumor was cystic and solid right ovarian tumor. The predominant microscopic pattern was alveolar or retiform. A mitotic count was 1-2/10 HPFs. The immunohistochemical findings showed α -inhibin, vi-

mentin and PgR were positive, EMA, CEA, AE1/AE3, CK7, CK20, CD30, AFP, ER were negative, MIB-1 was positive in 1% of tumor. Leydig cells were not observed. Final diagnosis was right ovarian tumor, Sertoli cell tumor (intermediate differentiation, borderline malignancy) pT1a NX M0, FIGO stage1A. After the surgery, the level of serum estradiol and testosterone decreased rapidly. The patient was started on follow-up visits without adjuvant therapy and was found to be with no evidence of disease. [Adv Obstet Gynecol, 68(1): 36-41, 2016(H28.2)]

Key words : postmenopause, Sertoli cell tumor

緒 言

患者は67歳の女性で未婚である。既往歴として子宮内膜症、痛風、高血圧症、C型肝炎(輸血歴あり)を認めた。家族歴に特記事項はなかった。腹部膨満感を主訴として受診し、肝炎精査目的で施行した腹部CTで骨盤内巨大腫瘍を指摘された。MRIでも充実部を含む巨大な骨盤内腫瘍を認め、卵巣悪性腫瘍疑いで当院紹介となった。初診時、身長15cm、体重65kg、BMI 27.8であった。身体所見では口髭、頭頂部中心に薄毛(図1、2)を認め、男性化徴候を示していた。下腹部は膨隆し腹部触診では季肋部に達する腫瘍を触知した。内診では子宮と腫瘍の可動性は不良であり、超音波断層法で骨盤内に約25cm大の腫瘍を認めた。腫瘍は嚢胞成分がほとんどで、一部に充実成分が観察された。外来で施行した頸部細胞診では細胞診異常は認めなかったが、エオジン好性の細胞質を有し、年齢に比して表層～中層細胞有意な細胞像(図3)を示していた。血液検査所見では、血中尿素窒素28 mg/dl、血清クレアチニン1.87 mg/dlと腎機能障害を認め、両側水腎症を呈していたことから巨大腫瘍圧排による腎後性腎不全と判断

し、尿管ステント留置を行ったが改善はみられなかった。その他血液生化学検査は異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーはSCC 2.5 ng/ml(腎機能悪化による影響の可能性も考えられた)、CEA 8.8 ng/ml、CA19-9 0.6 U/ml、CA125 28.7 U/mlであった。血中テストステロン値5.63 ng/ml(正常値<1.0 ng/ml)、エストラジオール値160 pg/ml(正常値<10.0 pg/ml)と高値を示していた。骨盤MRI(単純)所見(図4)では、骨盤内から臍上に至る25×16cm大の巨大腫瘍を認めた。腫瘍内部は充実性を主体として内部に大小の嚢胞を伴っていた。充実性部分はT2W1低信号およびDWI低信号の部位と、T2W1中等度高信号およびDWI高信号を呈し、一部に出血が疑われた。子宮は67歳という年齢に比して大きく、子宮内膜は肥厚するもjunctional zoneは明瞭に認められた。



図1 口腔周囲写真



図2 頭頂部写真

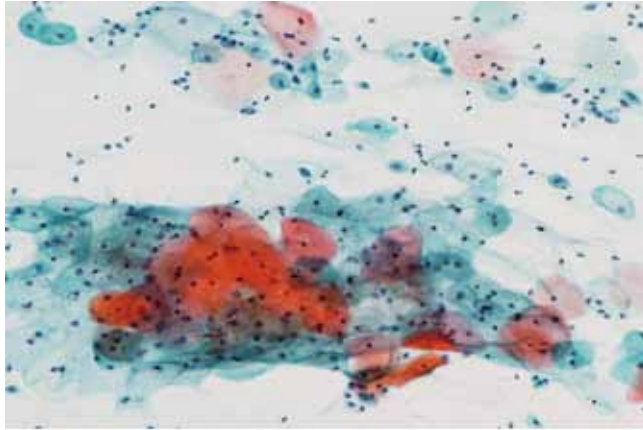


図3 子宮頸部細胞診

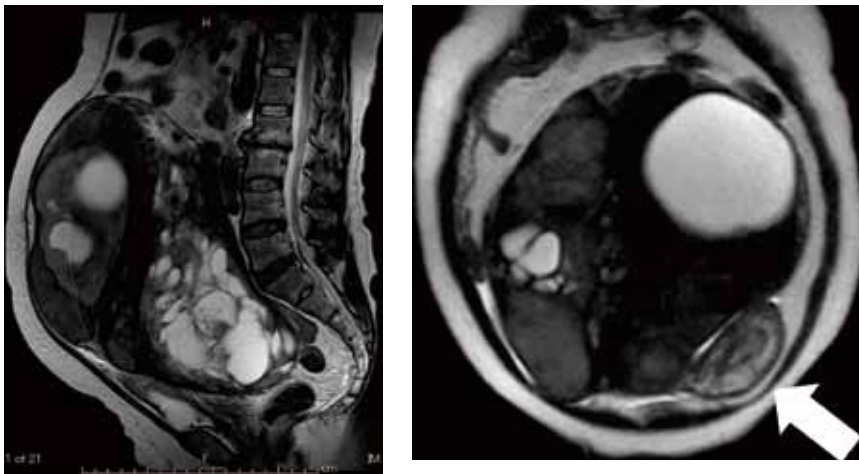


図4 単純MRI所見 矢状断：T2強調画像（左） 冠状断：T2強調画像（右）

以上から卵巢悪性腫瘍の可能性を念頭に置き開腹手術を施行した。開腹時右卵巢が約25cmに腫大していた。腫瘍は表面平滑で被膜破綻はなかったがS状結腸への癒着が著明であった。腹水を少量認めたが腹水細胞診は陰性であった。単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、大網部分切除術、S状結腸部分切除術を施行した。摘出した右卵巢腫瘍の断面は充実性部位と嚢胞成分が混在し、嚢胞部位は黄色の漿液を含んでいた。病理組織学的検査（図5）では右卵巢に淡明な細胞質を有するSertoli細胞が胞巣状または索状に配列していた。核分裂像は1-2MI/10HPFであった。Leydig細胞は認め

なかった。また子宮頸部は年齢に比し扁平上皮は肥厚し頸管腺の発達も良好であった。左卵巢、子宮、大網、腸管に明らかな転移は認めなかった。免疫組織学的検査（図5）では腫瘍細胞において α -inhibinが陽性、EMA、CEA、vimentin、AE1/AE3、CK7、CK20、AFP、CD30、ER、PgRが陰性、Ki-67（MIB-1）の陽性率は1%であった。また、腫瘍内の間質細胞においてvimentin、PgRが陽性であった。以上の病理学的検索からSertoli細胞腫 中分化型 pT1a NX M0 FIGO stage 1A期と診断した。術後血中エストラジオール/テストステロン値は速やかに正常化した。定期的に剃毛が必要な

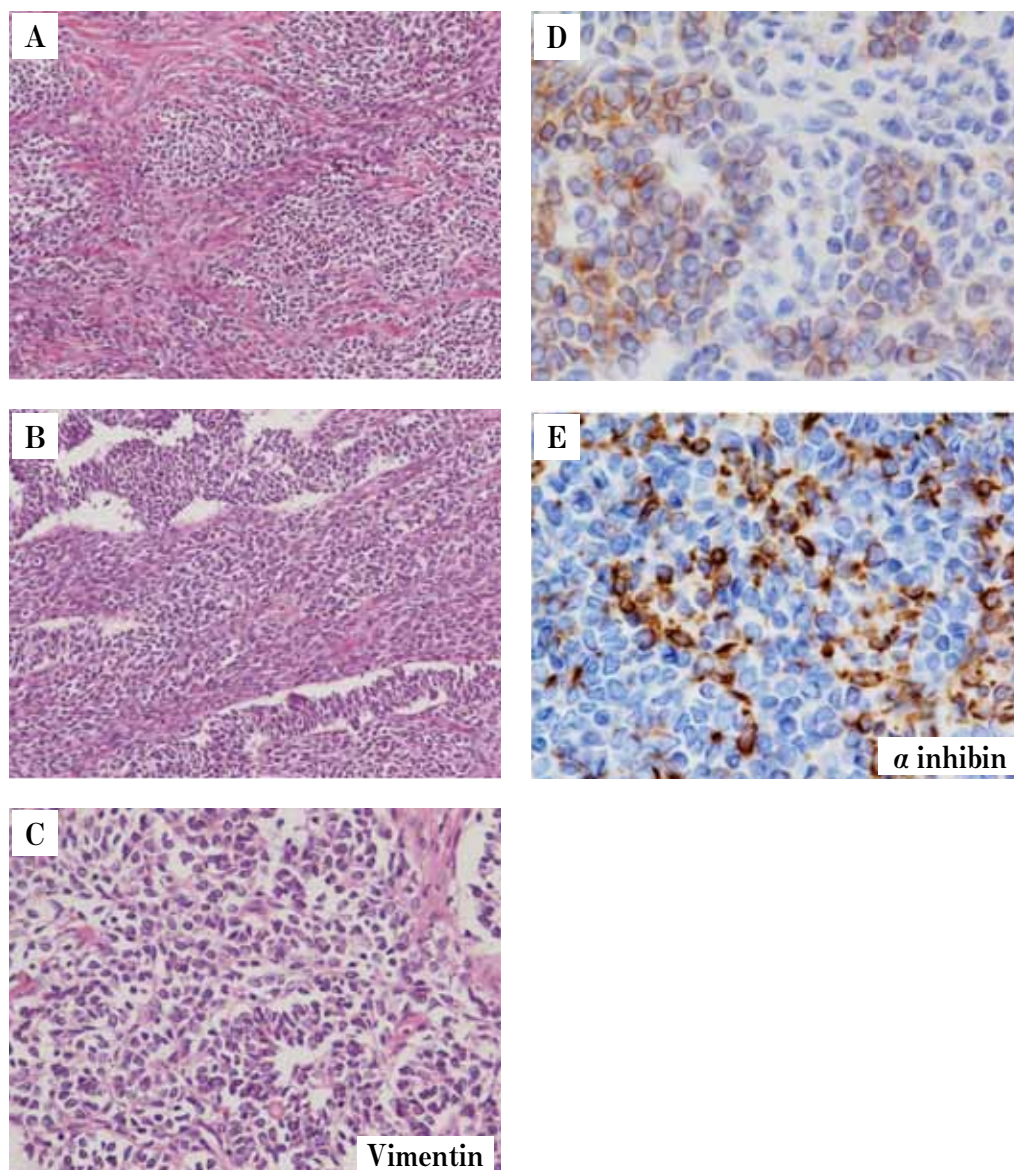


図5 A～C 病理組織学的検査, D,E 免疫組織学的検査

ほど著明であった口髭も術後消失した。追加治療は施行せず経過観察する方針とした。現在術後約1年10カ月経過しているが再発徴候なく経過している。

考 察

卵巣原発のSertoli細胞腫は胎生期性腺の性索または間葉組織に由来する非常にまれな腫瘍で、卵巣腫瘍の0.5%以下を占める。好発年齢は比較的若年の25～28歳前後で、30歳以下が75%

を占めるのに対して閉経後発症は全Sertoli細胞腫の10%に満たないと報告されている^{1,2)}。本症例の年齢は67歳であるためきわめてまれな症例といえる。腫瘍を構成する細胞の種類とその形態的分化度から高分化型/中分化型/低分化型に分類されており、中分化型が最も多いと報告されている^{1,2)}。多くは片側性で、ほとんどがI期の腫瘍である³⁾。主な臨床的特徴として、腫瘍の多くがアンドロゲン産生能を有し、続発性無

月経に引き続いて1～2年後に乳房退縮、声の低音化、多毛、陰核肥大などの男性化徴候が目立ってくることが多いとされる。しかし血中テストステロン値と男性化症状の強さとは必ずしも並列ではなく、少数ながらホルモン活性を示さない例やエストロゲンを産生する例もみられる^{4,5)}。本症例では術前より高テストステロン血症および男性化徴候を認めた。さらにエストロゲン値も高値であり、子宮内膜肥厚に加え、子宮頸部細胞診で年齢に比して表層～中層細胞優位な細胞像を呈していた。エオジン好性指数(eosinophilic index: 表層・中層細胞に占めるエオジン好性細胞の割合)は50%でホルモン産生による影響がみられ非常に特徴的な症例であった。

本症例の腫瘍径は約25cmで囊胞成分と充実部分が混在していた。基本的には充実性であるが、分化度が低くなるにつれて多嚢胞性腫瘍として出現し、とくに低分化型では線維肉腫様の細胞が増えてくることを反映し肉眼的にも白色調の部分が多くなり、出血・壊死部位を伴うようになる⁴⁾。卵巢腫瘍径の平均値は 7.6 ± 6.0 cm(2.0cm～30.0cm)であり、卵巢腫瘍径が再発率と相関するという報告もある⁵⁾。また分化度の低い腫瘍では増大傾向が強く、高分化型の平均卵巢腫瘍径5.3cmに比べ中分化型は12.5cm、低分化型は17.5cmとなっている⁵⁾。本症例の病理組織学的検査の結果は中分化型であった。一般的に悪性度は組織型に基づいており、高分化型=良性で中分化、低分化になるにつれて悪性度が高くなる⁶⁾。Sertoli-Leydig腫瘍の病理組織学的所見では、Sertoli細胞は間質結合組織中に見られる内分泌細胞で管状/索上配列を呈し、大型の明るい細胞核をもつ。その周囲間質に線維性で小型円形の好酸性細胞質をもつLeydig細胞を認める。分化度が低くなるにつれてSertoli細胞は管状構造をとることが少なくなり、Leydig細胞と密に混在したり、索状、胞巣状あるいは島状、さらには充実性に増殖したりする。免疫組織学的特徴として性索間質性腫瘍はInhibin陽性、EMA・Chromogranin陰性

となる⁷⁾。本症例では核分裂像は1-2MI/10HPF程度で少なかったが、Sertoli細胞が胞巣状または索状に配列していたため中分化型のSertoli細胞腫の診断とした。免疫組織学的検査では性索間質性腫瘍に特徴的なInhibin陽性、EMA・Chromogranin陰性であった。本症例のようにSertoli細胞の管状構造が目立ち、Leydig細胞が少ない場合には転移性腺癌、とくに類内膜腺癌やカルチノイド腫瘍との鑑別が必要とされているが、EMAおよびCEAを発現しておらず、転移性腺癌は否定的であると考えられた。治療は発症年齢が比較的若年であるため、妊孕性温存が考慮され片側付属器摘出が選択されることが多い。またリンパ節転移率は低く、リンパ節郭清は必ずしも必要ではないと報告されている⁸⁾。予後不良因子として進行期(進行した症例)、分化度(低分化)、大きい腫瘍径(径15cm以上)、被膜破綻などが挙げられている。予後不良因子を有する症例では化学療法が行われることが多いが、化学療法としてはCAP療法/BVP療法の報告があり、BVP療法の奏効率は57～92%であった⁵⁾。高分化型は予後良好であり、5年生存率100%で術後追加治療なく完治が期待できる。一方、中～低分化型症例の5年生存率は77.8%であり、前述のように術後追加治療が施行されている報告が多い⁹⁾。進行期別の5年生存率はstage I期は92.3%であるが、II期以上の症例では33.3%であり追加治療を必要とする報告が多い⁵⁾。再発例の70%は1年以内に再発、5年以降の再発は7%であり、好発部位としては腹腔内および後腹膜リンパ節が多く、対側卵巢、骨への転移も報告されている¹⁰⁾。このように中～低分化型や進行した症例の予後は不良で、治療法の確立が望まれる。本症例は中分化型であったが、I期であったこと、また腎機能悪化を認めていたことから術後補助療法は行わずに経過観察とした。Sertoli細胞腫の治療内容に関するデータは少なく、今後多数例での解析が待たれる。以上Sertoli細胞腫の特徴について述べてきた。本症例は閉経後発症できわめてまれな症例であるが、ホルモン産生による影響が身体的

特徴や画像検査, 子宮頸部細胞診といった他覚的所見に表れており, その特徴をつかむことが可能であった. 術前に正確に診断することは困難であるが, このような疾患を念頭において対応することにより診断の一助になると思われる.

結 語

今回閉経後のSertoli細胞腫の1例を報告した. 若年発症や男性化徴候などはSertoli細胞腫の特徴であるが, 閉経後であっても男性化徴候を認めた場合には頻度はまれであるがSertoli細胞腫も鑑別に入れた対応が望まれる.

参考文献

- 1) Talerma A : Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor (Androblastoma) with retiform pattern. A Clinicopathological study. *Cancer*, 60: 3056-3064, 1987.
- 2) Caringella A, Loizzi V, Resta L, et al. : A case of Sertoli-Leydig cell tumor in a postmenopausal woman. *Int J Gynecol Cancer*, 16: 435-438, 2006.
- 3) Rani A, Yong K, Yin N, et al. : Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary : Analysis of a single institution database. *J Obstet Gynaecol Res*, 39 : 305-310, 2013.
- 4) Toshiko Y, Kumiko A, Reiichi I, et al. : Sertoli-stromal cell tumor of the ovary; radiological-pathological correlation. *Radiat Med*, 24: 592-594, 2006.
- 5) Ting G, Dongyan C, Keng S, et al. : A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol*, 127: 384-389, 2012.
- 6) Young R, Scully R : Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol*, 9: 543-569, 1985.
- 7) Oliva E, Alvarez T, Young H : Sertoli Cell Tumors of the Ovary. A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 54 Cases. *Am J Surg Pathol*, 29: 143-156, 2005.
- 8) Melissa M, Paley P, Pizer E, et al. : Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*, 122: 242-245, 2011.
- 9) Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, et al. : Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A retrospective MITO study. *Gynecol Oncol*, 125: 673-676, 2012.
- 10) Jubee B, Anil K, Michael T, et al. : Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary. Can routine staging lymphadenectomy be omitted?. *Gynecol Oncol*, 113: 86-90, 2009.

臨床の広場

若年女性と月経異常

安井 智代

大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学

はじめに

WHOの提唱する新しい健康の概念“Health is dynamic state of complete physical, mental, spiritual, and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity”とは、「健康とは、病気でないとか、弱っていないということではなく、肉体的にも、精神的にも、そして社会的にも、すべてが満たされた状態にあることをいいます。（訳：日本WHO協会）」である。

女性の生涯の健康を支援するために、われわれ産婦人科医に求められることの1つに女性の健康増進と少子化対策に積極的に貢献すること、が挙げられる。昨今女性のライフスタイルは大幅に変化した。①食事の欧米化が進んだ、②性成熟が早くなった、③高学歴になった、④職業をもつ人が増えた、⑤晩婚化が進んだ、⑥出産率が減った、⑦月経回数が増えた、⑧平均寿命が86.9歳と長寿になった（閉経後の人生が長くなった）、などが挙げられ、それらは女性の健康にさまざまな影響をもたらしている。女性の健康維持には女性ホルモン動態が大きく関わっており、初経を迎えた後、順調な月経周期が保たれていることと女性の生涯の健康は関連深い。しかし、先にかかげた女性のライフスタイルの変化とそれによる女性の社会進出などによりさまざまなストレスは増加する一方で、結果とし

て月経周期が乱れ、女性の健康維持が損なわれがちである。

図1は日本産科婦人科学会が報告した18歳以下の女性における続発性無月経の誘因を示したものである。減食43.6%、過食6.3%、環境などのストレス10.7%となっており、この3つで合計60.6%となり過半数を占めている。次いで過度のスポーツが7%と報告されている¹⁾。

女性のやせ願望

生活習慣病予防のために肥満解消に取り組む人が増えるなかで、やせている女性が増加している。テレビや雑誌で見る女性はほとんどがや

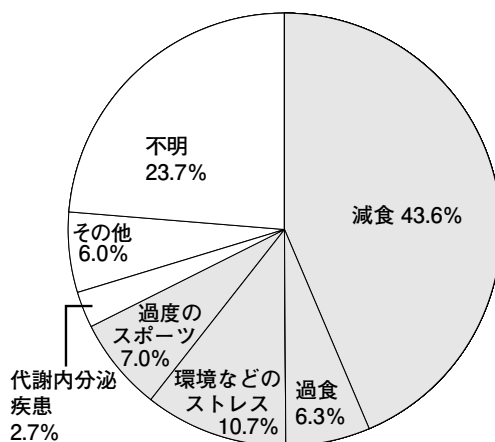


図1 18歳以下の続発性無月経に関するアンケート調査¹⁾

◆ Clinical view ◆

Menstrual disorder in young females

Tomoyo YASUI

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

せ過ぎであり、やせていることが美しいことと勘違いして過激なダイエットに励む思春期の女性も多い。BMIでは肥満でもやせでもない平均的な数値は22前後といわれている。厚労省の統計によると1970年から20代の女性はやせ続け、最近ではBMI平均20.5前後を推移している。平均的にはやせ過ぎというわけではないが、平均値を中心に上も下も一定割合いるということは統計的な観点からすると、明らかに「やせ過ぎ」といわれる女性の比率が高いということになる。しかし、日産婦の報告²⁾では、12歳から19歳の女性に対する意識で、自分の現在の体重を「やせている」と答えたのは4.5%、「ちょうどよい」が36.5%、「太っている」が60%にも及んでいた。このことから思春期の女性の多くが必要以上にやせ願望をもっていると考えられる。

やせ過ぎが健康を損なう一因となっているのは明らかで、以前から指摘されていることである。フランスでは若年女性が拒食症に陥るのを防ぐことと不健康に減量するモデル自身の健康を守ることを目的に、BMIが18未満のモデルは雇用しないという法が成立したという報道もある。このように女性のやせ過ぎは国際的にも社会問題となっている。また、やせ過ぎ=体脂肪の減少は、過激な体重制限を強いられる女性アスリートの無月経や、それがもとで起こる骨粗鬆症（疲労骨折）といった健康上の障害の原因ともなっていることがようやく日本でも問題化されるようになってきた。

続発性無月経

続発性無月経とは、これまでにあった月経が3カ月以上停止したもの（妊娠中、産褥期、閉経後などの生理的無月経を除く）をいう。第1度無月経（ゲスターゲン単独投与で消退出血を認めるもの）と第2度無月経（ゲスターゲンとエストロゲンを併用して初めて消退出血を認めるもの）に分類される。第2度無月経ではエストロゲンの基礎的な分泌もないことを示し、第

1度に比し重症である。

思春期の続発性無月経の障害部位は、視床下部性、下垂体性、卵巣性、子宮性、多嚢胞性卵巣症候群：PCOS（polycystic ovary syndrome）、高プロラクチン血症などの病態が挙げられるが、主なものは視床下部性無月経である。

視床下部性無月経は、精神的ストレス、過度の体重減少（体重減少性無月経）、過度の運動負荷、環境の変化などが原因となる。ストレスなどの強い刺激を受けると、脳内の神経性インパルスが影響を受けて視床下部の性中枢からのGnRHの分泌不全が生じ、LHの分泌頻度と振幅が低下し、その結果月経周期が乱れる。このGnRHの分泌不全にはレプチンその他も関与しているといわれている。レプチンは視床下部でのGnRH分泌を促進し、下垂体でLHやFSHを分泌させることによって卵巣でのエストロゲン、プロゲステロンの周期的分泌を刺激する。体脂肪減少はレプチン産生を低下させるため卵巣ホルモン周期的分泌が抑制され、無月経となり、骨吸収が促進される³⁾。

治療は、ストレスや体重減少などの誘因を除去が困難か、除去のみでは改善がみられない場合に性ステロイドホルモン療法を実施する。挙児希望がないことがほとんどなので排卵誘発は行わない。

体重減少を伴う続発性無月経

体重減少を伴う無月経の診断手順は表1（日産婦会誌60号 N472 図E-3-2）に示すとおりで、単純性体重減少性無月経と神経性食欲不振症に分類される。

単純性体重減少性無月経では、単にやせて美しくなりたいという思いからダイエットを始め、短期間に急速な体重減少が生じて、その後に結果として続発性無月経に至るものである。体重減少は1年以内に5kg以上または10%以上というが、大抵は15～18%程度にとどまる。通常は病

表1 体重減少を伴う無月経の診断基準

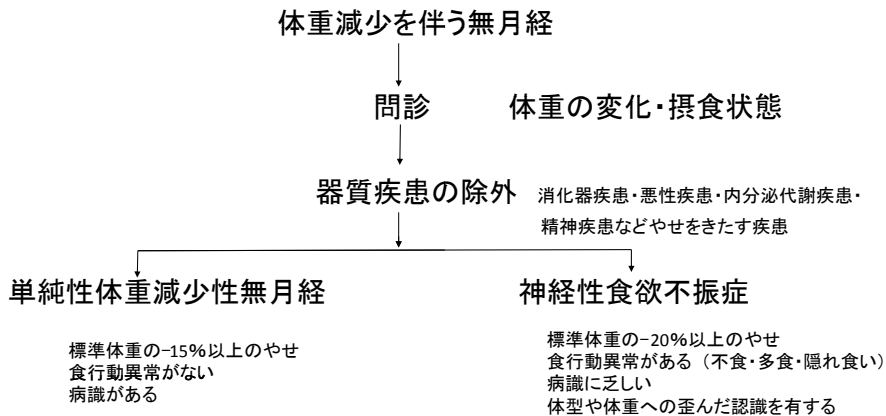


表2 神経性食欲不振症の診断基準

A. 厚生省特定疾患・神経性食欲不振症調査研究班

1. 標準体重の-20%以上のやせ
2. 食行動の異常（不食・大食・隠れ食いなど）
3. 体重や体型について歪んだ認識
4. 発症年齢30歳以下
5. （女性ならば）無月経
6. やせの原因と考えられる器質的疾患がない
（備考：1.2.3.5は既往歴を含む）

B. DSM-V

1. 重要な摂取エネルギーの制限により、年齢、性、発育や身体的健康から考えて著しい低体重に至る。著しい低体重とは、正常下限より低い体重を指し、児童・思春期の場合には期待される最低限の体重より低いことを指す
2. 著しい低体重であっても、体重増加や太ることへの強い恐怖、または体重増加を防ぐための持続的行動
3. 体重や体型についての感じ方の障害、自己評価に対する体重や体型が過剰な影響、現在の低体重の重大さに対する認識の持続的な欠如

識もあり無月経以外に苦痛はない。視床下部のGnRH分泌低下による一時的な下垂体機能低下が原因で、体重減少が無月経の原因であることを認識し、体重回復を指導して月経周期を回復させることを治療目標とする。月経周期が回復しない場合は性ステロイドホルモン補充療法を行うが、体重が回復しても約30%が無排卵と報告されている。無月経発症から3年以上経過す

ると難治性となる。体重減少性無月経では、骨吸収亢進による骨粗鬆症のリスクが高いことから、骨塩量低下の予防が必要であることを認識しておかねばならない。

神経性食欲不振症（anorexia nervosa；厚生省の特定疾患）は背景に心理的・社会的ストレスがあり、摂食障害を伴う。詳細に関しては表2に示した。治療は、体重減少が無月経の原

困であることを認識し、体重回復に努めて正常月経周期を回復することを目的とする。程度によっては致死的な疾患でもあるので神経性食欲不振症を疑う、または診断がついた場合は心療内科や神経精神科などと連携して治療をすることが望ましい。

過度の運動による無月経とアスリートの問題

スポーツ活動に起因する初経発来遅延や月経周期異常を総称して運動性無月経 (exercise-associated amenorrhea) という。発現機転として、①精神的・身体的ストレス、②体重 (体脂肪) 減少、③ホルモン環境の変化、が挙げられ、これらが相互に関与することにより運動性無月経が発症する。月経異常の特徴は、黄体機能不全、無排卵周期性、初潮初来遅延、続発性無月経である。女性アスリートには無月経や月経不順の者が比較的多く、日産婦のアンケート調査結果 (2015年女性アスリートを対象としたアンケート調査、女性ヘルスケア委員会、日産婦) でも、BMI低値群で無月経頻度や既往疲労骨折頻度が有意に高いことが示されている。オーバートレーニング、栄養の摂取不足、競技特性によるやせ体型の追及などの結果、BMIが18.5未満に低下したことが影響したと考えられるとの報告である。低体重が求められる長距離走や新体操、体操、フィギアスケート、柔道やレスリングなどの体重階級別競技の選手は、競技の特性上、減量を繰り返していることが多く、女性アスリートの3主徴 (Female Athlete Triad) をきたしている者が多い。3主徴とは「視床下部性続発性無月経」「骨粗鬆症」「利用可能エネルギー不足 low energy availability (摂食障害の有無にかかわらず)」とされている (2007年アメリカスポーツ学会)。Energy availability (EA) とは、摂取エネルギー量から運動によるエネルギー消費量を差し引いた値で、運動以外に使われるエネルギー量 = 生体機能維持に使われるエネルギー量ということになる。Low EA

状態の身体では、生体機能維持のためのエネルギーが不足した状態であり、この時の身体は、体温調節、成長や生殖機能に使われるエネルギー量を減らしてエネルギーバランスを保とうとする⁴⁾。EA値が除脂肪体重1kgあたり30kcal/day未満になるとLHの周期的分泌が損なわれ、排卵障害をきたし月経異常につながる事が報告されている⁵⁾。また無月経により骨吸収は亢進、骨形成は低下し、骨密度が低下することとなる。つまり、Low EAが無月経と骨粗鬆症の根本原因と考えられる。Low EAに陥る原因としては、①無理な減量計画、②極端な食事制限、③過度なトレーニング、④食事についての正しい知識の欠如、⑤精神的ストレス、が挙げられている。治療はEAの改善で、EA値が除脂肪体重1kgあたり30kcal/day以上でLHの分泌が回復し月経周期が回復、40kcal/day以上で骨密度の回復がみられる。体重増加つまり体脂肪量増加によりレプチン分泌が増えることも、無月経を改善させて骨吸収を抑制、骨形成を促進することにつながり、骨密度を上昇させる。EA改善のためにはトレーニング量の調節が必要であるが、栄養療法・栄養教育と心理療法も必要である。大切なことは、アスリートだけでなく保護者、コーチやトレーナーなどの指導者を教育することである。月経異常や無月経を放置される危険性を理解し、無月経が疲労骨折のリスクを高めること、さらには将来の妊孕性や健康にも影響を及ぼすことをしっかり認識させることが重要である。競技のためのコンディション評価だけでなく、過度の食事制限の有無、月経異常の有無、骨塩量のチェックなど医学的な面のサポート体制も必要である。トップアスリートになるためには第一にトレーニングが重要であるが、アスリートの3主徴に代表される障害とも戦わねばならない。トップアスリート育成のためには、本人を含めたチームおよび競技団体が、産婦人科医師を含めた各分野の専門スタッフと

表3 日本産科婦人科学会による診断基準 (2007)

以下の1~3のすべてを満たす場合、多嚢胞性卵巣症候群とする

1. 月経異常
2. 多嚢胞卵巣
3. 血中男性ホルモン高値またはLH基礎高値かつFSH基礎値高値

表4 PCOSの診断と治療は？ 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014

1. 日本婦人科学会による診断基準(2007年)に基づいて診断する (A)
2. 挙児希望がない女性に対しては
 - 1) 肥満があれば減量などの生活指導を行う (B)
 - 2) 定期的な消退出血を起こさせる (B)
3. 挙児を希望している女性に対しては
 - 1) 肥満があれば減量をすすめる (B)
 - 2) 排卵誘発にはまずクロミフェン療法を行う (B)
 - 3) 肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認め、かつクロミフェン単独で卵胞発育を認めなければ、メトロホルミンを併用する (C)
 - 4) クロミフェン抵抗性の場合はゴナドトロピン療法または腹腔鏡下卵巣多孔術を行う (B)
 - 5) ゴナドトロピン療法ではコンビナントまたはピュアFSH製剤を用い、低用量で緩徐に刺激する (B)

連携したサポート体制を構築していくことが必須となる。

月経周期異常をもたらす代表的疾患

産婦人科医が直面する月経周期異常をもたらす代表的疾患としては、多嚢胞性卵巣症候群：PCOS (polycystic ovary syndrome) が挙げられる。生殖年齢女性の5~8%に発症し、不妊症の原因にもなる。アンドロゲン過剰、LH高値、卵巣の多嚢胞性変化、肥満や男性化徴候など多彩な症候を伴う。日産婦のガイドラインに準じた診断と治療法を表3、4に示す。

近年PCOSの患者は高インスリン血症を認める場合があり、インスリン抵抗性の関連が指摘されている。インスリン抵抗性は耐糖能異常に関連しており、2型糖尿病に移行する可能性がある。インスリン抵抗性の認められるPCOS患者にはインスリン抵抗改善薬を投与することで排卵障害を改善することが可能となる。

産婦人科医としては排卵障害とそれによる不妊症の原因となるだけでなく、長期的には生活習慣病の高リスクとなり、予防的医学的な指導と管理が必要とされることを忘れてはならない。ガイドラインにも記載されているように、肥満の有無にかかわらず高インスリン血症や脂質代謝異常をきたしやすく、30%にインスリン抵抗性、8%にⅡ型糖尿病を認めるとの報告⁶⁾や、約50%にメタボリック症候群を認め⁷⁾、45%に心血管疾患のリスクがあり⁸⁾、41%に非アルコール性脂肪肝を認める⁹⁾と報告されている。また30%に子宮内膜増殖症を、9%に異型増殖症を認めるとの報告がある¹⁰⁾。さらに、子宮内膜症が約3倍に、卵巣癌が約2.5倍に発症との報告もある¹¹⁾。思春期から性成熟期の月経不順を放置した肥満の女性の子宮内膜増殖症患者に遭遇することが多い印象を最近受けるが、子宮体癌の罹患率が年々上昇していることとも無関係では

ないであろう。

終わりに

ダイエットに対する間違った知識が思春期の月経不順や続発性無月経を引き起こす。また女性アスリートにも同じことが起こる。若年者の月経不順や無月経は生殖能力と関連することは周知のことであるが、性成熟期以降の女性の健康に影響することも視野に入れて問題視されることは少なく、育児希望がなければ産婦人科を受診しないことが多かった。放置すると不妊症のみならず骨粗鬆症をはじめさまざまな生活習慣病、さらには婦人科悪性疾患の誘因にもなり、長くなった閉経後の人生のQOLを損なうこととなり結果的に健康格差が生じる。まずは家庭教育、さらには学校保健教育・健康教育により充実した情報提供を行い、本人に女性としての自覚を促すことが大切である。小児科や内科など産婦人科以外の医師の理解も必要であるが、[女性の生涯の健康を支援する責務のある産婦人科医が予防医学的な指導と管理をしていく必要がある](#)。

参考文献

- 1) 中村幸雄, 宮川勇生, 石丸忠之, 他: 18歳以下の続発性無月経に関するアンケート調査—第一度無月経と第二度無月経の比較を中心として—。日産婦会誌, 51: 755-761, 1999.
- 2) 広井正彦, 中村幸雄, 河上征治, 他: わが国思春期少女の体格, 月経周期, 体重変動, 希望体重との相互関連について—アンケートによる—。日産婦会誌, 49: 367-377, 1997.
- 3) Warren MP, Chua AT: Exercise-induced amenorrhea and bone health in the adolescent athlete. *Ann NY Acad Sci*, 1135: 244-252, 2008.
- 4) Wade GN, Schneider JE, Li HY: Control of fertility by metabolic cues. *Am J Physiol*, 270: E1-19, 1996.
- 5) Loucks AB, Thuma JR: Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 297-311, 2003.
- 6) Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al.: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 165-169, 1999.
- 7) Apridonidze T, Essah PA, Luomo MJ, et al.: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 1929-1935, 2005.
- 8) Carmina E, Chu MC, Longo RA, et al.: Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 2545-2549, 2005.
- 9) Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al.: Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol*, 47: 412-417, 2007.
- 10) Cheung AP: Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 98: 325-331, 2001.
- 11) Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, et al.: Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 19: 398-405, 2009.

今日の問題

卵巣高異型度漿液性腺癌のゲノム研究

京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学 松村 謙 臣, 小 西 郁 生

近年のアレイ技術とシーケンシング技術の急速な進歩によって、がんのゲノムの異常とその病態の関わりが明らかとなってきた。本稿では卵巣高異型度漿液性腺癌 (high-grade serous ovarian cancer ; HGSOC) の研究から代表的なものを選んで紹介したい。

1. The Cancer Genome Atlasプロジェクト

国際がんゲノムコンソーシアム (ICGC) は、50種類のがんについて、ゲノムや遺伝子発現などの異常を調べることを目的として立ち上げられた。その一部として、アメリカはThe Cancer Genome Atlas (TCGA) として、卵巣癌、肺癌、脳腫瘍の解析を先行させた。卵巣癌については、HGSOC 316症例のエクソームシーケンスに加えて、489症例のSNPアレイによる染色体コピー数異常、mRNA発現マイクロアレイ、DNAメチル化アレイ、microRNAマイクロアレイデータが、予後情報を含む臨床データとともに2011年6月Nature誌に公表された¹⁾。

この解析の結果、遺伝子変異のうち生殖細胞変異 (遺伝性の変異) が、BRCA1で9%、BRCA2で8%認められた。その他、体細胞変異 (癌における遺伝子変異) として、TP53遺伝子の変異は96%のサンプルで認められ、その他頻度の多いものはNF1 (4%)、BRCA1 (3%)、BRCA2 (3%)、CDK12 (3%)、RB1 (2%) が挙げられた。すなわちTP53以外には、機能的に重要な遺伝子変異 (ドライバー変異) はほとんど認められないという結果であ

った。一方、染色体コピー数異常を認める領域は多岐にわたり、がん遺伝子の増幅と腫瘍抑制遺伝子の欠失がHGSOCの進展に寄与していると考えられた。さらにゲノムデータを統合してシグナル伝達経路解析を行うと、RB経路 (67%)、PI3K/RAS経路 (45%)、NOTCH経路 (22%)、Homologous Recombination経路 (51%)、FOXO1転写ネットワーク経路 (84%) の高頻度の異常が明らかとなった。

いろいろな臓器由来のがんで、479箇所の機能的な遺伝子変異、DNAコピー数異常、DNAメチル化の異常を調べた報告によると、コピー数の異常と機能的な遺伝子変異は逆相関の関係にあった。そしてHGSOCは他臓器のがんと比較して、DNAコピー数の異常が最も顕著で、機能的な遺伝子変異の数が少なく、DNAの異常メチル化も少ないことがわかった²⁾。

2. 卵巣癌のMolecular subtypeと治療の個別化

卵巣癌を遺伝子発現プロファイルによって分類すると、まず組織型の違いによって大きく分けられる。しかしHGSOCのみを集めて分類すると、Mesenchymal, Immunoreactive, Differentiated, Proliferativeの4つに分類されることがTCGAのデータ解析により示された¹⁾。それら4つのmolecular subtypeは予後に差を認め、免疫関連遺伝子の発現の高いImmunoreactive群で予後良好で、間質細胞を特徴づける遺伝子群の発現が高いMesenchymal群では予後不良であった³⁾。われ

◆Current topic◆

Research on genomic alterations of high-grade serous ovarian carcinoma

Noriomi MATSUMURA and Ikuo KONISHI

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

われは、免疫細胞や浸潤形態などの間質の情報を加味したHGSOCの病理組織像がmolecular subtypeによる分類と合致することを見いだした(論文投稿中)。

2014年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)でHGSOCのmolecular subtypeとベバシズマブ感受性の関連について、2つの興味深いデータが報告された。まずGourleyらはTC療法とTC+ベバシズマブ(Bev)を比較したICON7試験に、イギリスから登録されたHGSOC 283症例の発現マイクロアレイデータを解析した⁴⁾。免疫関連遺伝子の発現が亢進した症例では、Bev使用群の方が非使用群に比してPFSにおいてむしろ有意に予後不良であった。またWinterhoffらはドイツからICON7に登録された卵巣癌359例を対象とし、発現マイクロアレイ解析を行った⁵⁾。TCGAと同様に4つのsubtypeに分類すると、ProliferativeとMesenchymalにおいて、Bev使用群の方が非使用群よりもPFSが良好であった。なお、その結果と同様に、われわれも大腸癌のデータセットからBev感受性を予測するスコアを樹立してHGSOCにあてはめると、MesenchymalではBevに対する感受性が高い可能性を見いだした⁶⁾。

これらの研究は、ゲノムの遺伝子発現データからBevを使うべきか否かを判別できる可能性を示したという点で注目すべきである。今後行われる卵巣癌の臨床試験では、腫瘍からmRNAを抽出して発現マイクロアレイを行うことが必須と思われる。

3. HGSOCの全ゲノム解析による化学療法耐性機序の探索

HGSOCのなかのとくに化学療法耐性のメカニズム解明に焦点を置いて、92症例の全ゲノムシーケンス、全転写産物(RNA-seq)、DNAメチル化、コピー数、microRNA解析が行われた⁷⁾。その結果、HGSOCではRB1, NF1, RAD51B, PTENといった腫瘍抑制遺伝子の断裂が頻繁に生じており、化学療法への獲得耐性にも関わっていることが明らかとなった。すなわち全ゲノムシーケンスでイントロンも含め

て解析することにより、エクソームシーケンスでは同定できなかった遺伝子の断裂が頻繁に生じていることが明らかになったのである。またCCNE1の増幅は、初回化学療法抵抗性のHGSOCに高頻度に認められた。

一方、BRCA1/2などの遺伝子修復経路(Homologous Recombination経路; HR経路)の異常を認める症例では、染色体のコピー数異常や一塩基変異の頻度が高く、そして、化学療法への感受性が良好であった⁷⁾。HR経路に異常がある腫瘍ではプラチナ製剤によるDNA損傷が修復されないため、プラチナ感受性となることが知られている。なお、細胞増殖にはある程度のDNA修復能が必要であるが、BRCA遺伝子に変異のあるがん細胞で、DNA修復に関わる酵素PARPを阻害するとDNA修復ができなくなり細胞死におちいる。このように、単独では致死性を示さないが、組み合わせにより致死性を示すことを合成致死(synthetic lethality)と呼び、これはがんに対する分子標的薬開発のストラテジーの1つとなっている。2014年12月、米国食品医薬品局は、生殖細胞系列にBRCA遺伝子の変異を認める卵巣癌に対してPARP阻害剤オラパリブを承認した。現在、本邦でもオラパリブの臨床試験が行われている。

化学療法への耐性を獲得した症例の全ゲノム解析⁷⁾では、もともと変異のあったBRCA1/2遺伝子にBRCA1/2の機能を回復させるような遺伝子変異がさらに生じているケースや、もともとプロモーター領域のメチル化によりBRCA1遺伝子の発現抑制があったが、脱メチル化によりBRCA1遺伝子の発現が認められるようになったケースがあった。また遺伝子発現サブタイプが予後良好のImmunoreactiveから予後不良で化学療法耐性のMesenchymalに変化しているものもあった。さらに、ABCB1遺伝子がSLC25A40のプロモーター領域と融合して発現亢進しているものも認められた。ABCB1は薬剤を排泄するポンプ機能をつかさどり、タキサン抵抗性に関わる主要な分子であるMDR1をコードする遺伝子である。このよう

に、HGSOCの化学療法耐性メカニズムと有望な分子標的薬が、全ゲノム解析により明らかになりつつある。

参考文献

- 1) Cancer Genome Atlas Research Network : Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474 : 609-615, 2011.
- 2) Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, et al. : Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat Genet*, 45 : 1127-1133, 2013.
- 3) Verhaak RG, Tamayo P, Yang JY, et al. : Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma. *J Clin Invest*, 123 : 517-525, 2013.
- 4) Gourley C, McCavigan A, Perren T, et al. : Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. *J Clin Oncol*, 32 : 5s, abstr 5502, 2014.
- 5) Winterhoff BJN, Kommoss S, Oberg AL, et al. : Bevacizumab and improvement of progression-free survival (PFS) for patients with the mesenchymal molecular subtype of ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 32 : 5s, abstr 5509, 2014.
- 6) 松村謙臣, 村上隆介, 山ノ井康二, 他 : 遺伝子発現解析に基づく卵巣がんの薬剤選択を目指して (第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会シンポジウム報告). *日婦腫瘍会誌*, 32 : 203-210, 2014.
- 7) Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. : Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature*, 521 : 489-494, 2015.

②74 分娩後出血に対する子宮内バルーン タンポナーデ法について

回答／赤坂珠理晃

Q: 分娩後出血に対する子宮内バルーンタンポナーデ法の使用経験がありません。実際の使用について注意点やコツなどあれば教えてください。（奈良県 IS.）

A: 産科出血は妊産婦死亡の死因の最多数を占め、弛緩出血、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、産道裂傷など原因は多岐にわたります。2013年の日本産婦人科医学会母体安全への提言で、**分娩後出血に対するバルーンタンポナーデ試験が挙げられました（表1）**。

弛緩出血や胎盤剥離面からの出血に対し、古くから子宮内ガーゼ充填が行われてきました。有効な止血が得られる一方、手技が難しい、不十分な場合はむしろ出血を助長する可能性がある、出血量が把握できないなどいくつかの欠点がありました。これとは別の子宮内バルーンタ

ンポナーデ法は各国のガイドラインでも推奨されている分娩後出血に対する止血法です。奏効率は77～88%で、動脈塞栓術や子宮圧迫縫合・動脈結紮術といった開腹止血術と同等であると報告されています。各種バルーンの有効性が報告されていますが、ここではわが国で唯一保険収載されているBakriバルーンについて述べます。

製品は滅菌梱包されており、単回使用です。シリコン製でありラテックスアレルギー患者にも使用できます。ドレナージポートがあり、出血量をモニタリングすることもできます。実際には挿入、固定、抜去の大きく3工程に分けられます。

①挿入：内診もしくは直視下に挿入します。バルーン全体を子宮内に確実に挿入することが重要です。帝切時は経腹的にも挿入可能です。子宮創部はしっか

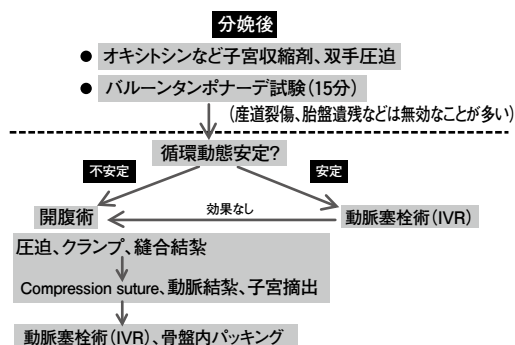
りと縫合することが重要ですが、縫合の際にバルーン損傷に注意が必要です。

②固定：ポートから生食あるいは滅菌水を、止血が得られ腔内にバルーンが脱出してこない程度注入します。100～350mlの使用報告が多く、500mlを超えての注入は行いません。バルーンの基部が内子宮口に接触するくらいの位置が留置の目安となります。腔内にガーゼを充填することにより、バルーンと子宮組織の密着を保つだけでなく、バルーンの脱出を防ぐこともできます。

③抜去：留置後8～12時間で抜去します。バルーン拡張に用いる注入量が多い場合は液量の半量を抜いたり、100mlずつ抜くなどして抜去を目指します。基本的には24時間を超えての留置は行わず、留置中は感染に注意が必要です。

手技は上述のように非常に簡便で、かつ迅速に行うことができます。使用経験が少ない場合やマンパワーや時間に余裕がある場合には、超音波検査を用いることで手技の安全性や確実性が増すでしょう。子宮内バルーンタンポナーデ法により止血が得られれば、**動脈塞栓術・開腹止血術によって起こりうる合併症を回避することができます**。

表1 産科危機的出血の対応プロトコル



また止血が得られない場合でも出血量軽減や患者の状態安定に寄与します。このことは**侵襲治療へ移行するまでの時間や、患者搬送を行う際にも重要です。**予測困難な例も多く初期対応が極めて大切である分娩後出血に対して、子宮内タンポナーデ法は大きな威力を発揮するツールであると思われます。

参考文献

- 1) Doumouchtsis SK, Papageorgiou AT, Arulkumaran S : Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage : what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv.* 62 : 540-547, 2007.
- 2) Gronvall M, Tikkanen M, Tallberg E, et al. : Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: A series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 92 : 433-438, 2013.

②75 頸部細胞診AGCへの対応について

回答／安彦 郁

会員質問コーナー Q&A

Q: 子宮頸部細胞診がAGCであった場合にはどうしたらよいでしょうか。

(京都市 ML)

A: コルポスコピー下生検および頸管内膜搔爬を行ってください。また子宮体癌にも留意してください。

子宮頸癌取扱い規約2012によると、現在本邦で広く使用されているベセスダシステム2001に準拠した報告様式では、腺系の異常として、Adenocarcinoma (腺癌)、AIS (上皮内腺癌)、AGC (異型腺細胞) の3つがあり、運用としては、いずれも「要精密検査：コルポ・生検、頸管および内膜細胞診または組織診」となっています¹⁾。本来のベセスダシステム2001では、AGC、AGC-favor neoplastic (腫瘍性を示唆する異型腺細胞)、AIS、Adenocarcinomaの4つがあり、前二者には細胞由来 (内頸部腺上皮、内膜腺上皮など) の詳細な記載が求められています²⁾。

AGCの精査を行うとさまざまな最終診断にたどり着くことが報告されていますので、頸部細胞診の腺系の異常のなかでは最も軽いAGCですが、軽視してはいけません。例えばAdhyaら³⁾は、組織診断が得られたAGC症例31例中、子宮頸

部扁平上皮癌5例、子宮体癌3例、CIN3が3例あったと報告していますし、Ulkerら⁴⁾は、AGC44例中、子宮頸部腺癌1例、子宮頸部扁平上皮癌1例、AIS 1例、子宮体癌1例、内膜過形成2例、CIN2-3が4例、CIN1が8例あったと報告しています。本邦からは、Shojiら⁵⁾が、AGC41例中、頸部腺癌が8例、AIS 7例、LEGH 1例、体癌13例、卵巣癌1例、CIN3が6例あり、良性または正常は5例にすぎなかったと報告しています。

病変のみつかる頻度は母集団によって異なり、施設間のばらつきが大きいと考えられますが、腺癌やAISに加えて、扁平上皮系の異常も見つかりやすいことがよくわかります。また子宮内膜や卵巣・卵管由来の悪性腫瘍の細胞が頸部細胞診でAGCとして検出される場合もあることにも注意が必要です。

したがって、頸部細胞診でAGCが検出された場合、コルポスコピー下生検および頸管内膜搔爬を行って、CINやAIS、頸部浸潤癌 (扁平上皮癌・腺癌ともに) を検索する必要があります。同時に、子宮体癌の検索のために、内膜細胞診または組織診を行うことも重要です。早期の頸部の腺系病変はコルポス

コピーで異常を認識することが難しく、偽陰性が多くなりやすいことから、生検が陰性であっても繰り返し細胞診異常が出る場合には、診断的円錐切除が必要となることもあります。浸潤癌や子宮内膜病変・付属器病変を見落とさないために、適宜経腔超音波やMRIといった画像診断も利用するとよいでしょう。浸潤癌の診断の基本である内診および直腸診 (子宮傍組織の診察を含む) を必ず行うことは言うまでもありません。

精査で異常が見つからない場合でも、AGCが検出された症例においては、慎重なフォローアップが必要であると考えられます。ベセスダシステム2001のConsensus Statementでは、AGCの臨床的重要性についても触れられています²⁾。AGC症例に高度病変が隠れている頻度はASC-USのそれよりも高く、AGCのフォローアップ中、扁平上皮系または腺系の高度病変が検出される率は10～39%もあるということです。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会 (編)：子宮頸癌取扱い規約。第3版。2012。
- 2) Solomon D, Davey D, Kurman R, et al.: The 2001 Bethesda

System terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 287 : 2114-2119, 2002.

- 3) **Adhya AK, Mahesha V, Srinivasan R, et al.** : Atypical glandular cells in cervical smears: histological correlation and a suggested plan of management based on age of the patient in a low-resource setting. *Cytopathology*, 20 : 375-379, 2009.
- 4) **Ulker V, Numanoglu C, Akyol A, et al.** : Analyses of atypical glandular cells re-defined by the 2006 Bethesda System: histologic outcomes and clinical implication of follow-up management. *Eur J Gynaecol Oncol*, 34 : 457-461, 2013.
- 5) **Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, et al.** : Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda System 2001 : a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. *Cancer Invest*, 32 : 105-109, 2014.

投稿規定

論文投稿の際の必要書類は近畿産科婦人科学会のホームページにも掲載 (<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、1000語以内の英文抄録および英文Key words（5語以内）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語以内）、Key words（5語以内）、Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, Figure Legends, Table Legendsの順に記載し、別に図表と800字以内の和文抄録を同時に提出すること。

b. 体裁：原稿の長さは原則として、本誌10頁以内とする。文字原稿はMicrosoft Wordを用いて作成し、A4用紙に出力する。

c. 必ず医学系の英語Native Speakerの校閲を受け、その校閲者の署名を、本誌巻末の英文校閲確認書に明記して提出する。

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

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

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

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

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

著者名：題名、雑誌名、巻：開始頁-終了頁、発表西暦年。

例：小西郁生、伊東和子、堀内晶子：内膜症を母地とする卵巣癌の特徴と予後。臨産婦、60：134-139, 2006。

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

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

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

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

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

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

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

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

6) 図表：適切なソフト (Excel, Power Point, Photoshop等) を用いて作成し, 通しナンバーを付してA4用紙で出力し添付する. 図表にはタイトルを付ける. また写真は図 (Fig) として取り扱う. 光顕写真には撮影倍率を明記し, 電顕写真にはスケールを入れること. また図表の挿入位置を文中に明記し, 原稿右空白欄に朱書のこと.

7. 学術集会記録および研究部会二次抄録投稿形式

1) 学術集会記録

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

b. 一課題につき頁数は総計40頁 (1頁約1600字) 程度とする.

c. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

2) 研究部会二次抄録

a. 投稿形式は, 原則として二次抄録である.

b. 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

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

8. 短報作成

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

2) 掲載料は投稿規定に定めるところによる.

9. 校正

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

10. 別冊

別冊の希望部数は著者校正の際に, 校正紙に朱書のこと.

11. 掲載料

投稿料, 掲載料は無料である. しかし, 下記に対しては実費を申し受ける.

1) 特別掲載は全額著者負担

2) 表組み, 写真版, 図・スケッチ, 原色版, 特別印刷などの費用

3) 本誌6頁以上の超過頁

4) 別冊代およびその郵送料 (電子メールによるPDFファイル送信は無料)

5) 学術集会シンポジウム記録

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

6) 研究部会記録

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

これらの費用は論文が掲載されたときに徴集する.

12. 論文原稿の掲載順位, 体裁等について

これについては, 編集委員会に一任する.

13. 論文原稿送付について

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

14. 原稿送付先

原稿は書留便で下記宛に送付のこと.

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14

近畿地方発明センタービル「産婦人科の進歩」編集室

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

15. 投稿規定の改変

投稿規定の改変は, そのつど編集委員会によって行う.

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

(注意事項)

- * 1 研究部会二次抄録は査読制を敷いておりませんが, 専門医認定審査や専攻医指導施設基準認定のための対象論文にはなっておりません.
- * 2 研究部会二次抄録の内容を他誌に投稿する場合は, 2重投稿にご注意ください.
- * 3 「個人情報の保護に関する法律」を熟読の上投稿してください.

「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

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

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

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

この新法施行を機に、会員皆様の施設においても個人情報保護に関する宣言（プライバシーポリシー、プライバシーステートメント等）や個人情報を適正に取り扱うための各種規定を策定・公開されていることと存じます。本誌へ投稿される論文、研究部会報告、学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28年2月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 小林 浩

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 小林 浩

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

Better Health, Brighter Future



タケダから、世界中の人々へ。
より健やかで輝かしい明日を。

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

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

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



月経困難症治療剤

薬価基準収載



ルナベル[®]配合錠LD

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



切迫流・早産治療剤

劇薬・処方箋医薬品[※]

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[※]

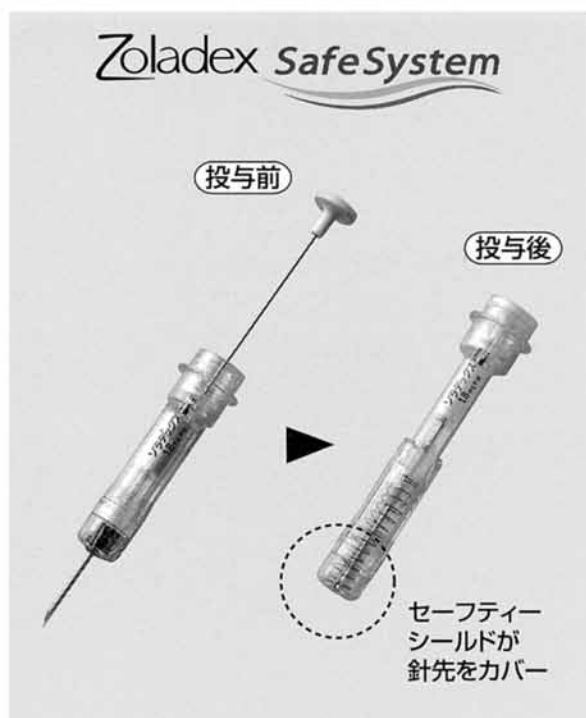
ウテメリン[®]錠5mg

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[※]

ゾラデックス[®] 1.8mgデポ

Zoladex[®] 1.8mg depot 薬価基準収載

ゴセレリン酢酸塩デポ

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。



販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

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

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

キッセイ薬品ホームページ：http://www.kissei.co.jp/

UZ013HF
2015年2月作成



新発売

月経困難症治療剤

処方箋医薬品^{注)}

フリウェル配合錠LD

(ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤)

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」、「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)

2015年12月作成 (N2)



処方箋医薬品^{注)}
子宮内黄体ホルモン放出システム

薬価基準収載



ミレーナ[®] 52mg

レボノルゲストレル放出子宮内システム
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

Mirena[®]

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
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://www.bayer.co.jp/byl>

(2014年9月作成)



月経困難症治療剤

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

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

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠剤
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