

# 産婦人科の進歩

## ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.68 No.3 2016

### 研 究

#### ■原 著

妊娠22週未満に破水を認めた41例の妊娠の転帰と児の予後についての検討 ————— 川西 陽子他 217

#### ■症例報告

子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎の3例 ————— 船内 祐樹他 224

術前診断が困難であった骨盤内ガーゼ遺残の1例 ————— 李 泰文他 232

MPA療法が奏効せず腹腔鏡下子宮全摘出となった子宮体癌の1例  
—治療中の子宮内膜組織診の変化の検討— ————— 若橋 宣他 237

後腹膜線維症による両側水腎症により発見された子宮頸癌の1例 ————— 高瀬 亜紀他 243

Ovarian remnant syndromeの1例 ————— 細見 麻衣他 248

小児の腔内異物による難治性細菌性膣炎に対し  
細径軟性鏡が診断・治療に有用であった1例 ————— 竹山 龍他 252

卵管破裂をきたす前に心窩部痛を呈した子宮内外同時妊娠の2例 ————— 山下 紗弥他 256

妊娠初期に重篤な神経症状を呈する脳静脈洞血栓症を発症したが  
抗凝固療法により良好な経過をたどった1例 ————— 李 享相他 261

モルセレーター併用腹腔鏡下子宮腫瘍核出術後再発し、  
悪性の子宮内膜間質・平滑筋混合腫瘍と診断された1例 ————— 平山 貴裕他 269

### 臨 床

#### ■臨床の広場

妊娠初期の出生前診断 ————— 笠松 敦, 岡田 英孝 362

#### ■今日の問題

妊産婦救急対応システムの構築について ————— 森實真由美 368

#### ■会員質問コーナー

②78 わが国における着床前診断PGD, PGSについて ————— 回答／石河 顕子 370

②79 液状化検体細胞診について ————— 回答／森 泰輔 372

### 学 会

#### ■研究部会記録

第133回近畿産科婦人科学会第101回腫瘍研究部会記録 ————— 274

第133回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録 ————— 317

第133回近畿産科婦人科学会生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会記録 ————— 341

#### ■会 告

第135回学術集会 1／腫瘍研究部会 2／周産期研究部会 3／生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会 4／日本産婦人科医会委員会ワークショップ 5／関連学会・研究会 6／著作権ポリシーについて他 7／構成・原稿締切 8

■投稿規定他 ————— 374

### <第133回近畿産科婦人科学会第101回腫瘍研究部会（平成27年10月25日）記録/目次>

テーマ「卵巣癌におけるペバシズマブの使用経験」

プラチナ抵抗性の若年卵巣明細胞腺癌に対してペバシズマブ併用が奏効した1例 ————— 小菊 愛他 277  
4回目の再発に対してTC/ペバシズマブ併用療法を行い長期間の無増悪期間が得られた卵管癌の1症

————— 金 共子他 281

当科における再発卵巣癌に対するペバシズマブ併用化学療法の検討 ————— 田中 良道他 284

当院における卵巣癌に対してのペバシズマブの使用経験 ————— 林 信孝他 288

当科における再発卵巣癌に対するペバシズマブの使用経験 ————— 村上 幸祐他 290

ペバシズマブ治療開始後早期に穿孔性虫垂炎を発症した再発卵巣癌の1例 ————— 和田 夏子他 294

当科における卵巣癌に対するペバシズマブの使用経験 ————— 藤本 佳克他 298

大阪大学におけるペバシズマブの使用経験 ————— 李 享相他 300

当院におけるペバシズマブの使用経験 ————— 公森 摩耶他 304

当科における進行・再発卵巣癌に対するBevacizumabの使用経験 ————— 岩井 加奈他 310

当科でのペバシズマブ使用26例の検討 ————— 菅 智美他 314

### <第133回近畿産科婦人科学会周産期研究部会（平成27年10月25日）記録/目次>

テーマ「高齢出産」

当院における2014年度の高齢妊娠の特徴 ————— 張 波他 319

当院における高齢出産に関する検討 ————— 藤島 理沙他 322

高齢初産は難産か? ————— 永瀬 慶和他 325

高齢妊婦におけるnulliparous term singletone vertex cesarean delivery (NTSV CD)ratesの検討  
————— 船越 徹 326

当院における高齢妊娠に関する検討 ————— 内田 啓子他 329

地域中核病院における非侵襲的出生前遺伝的検査（NIPT）の導入と高齢妊婦の出生前診断需要  
————— 常見 泰平他 333

当院における高齢出産と不妊治療についての検討 ————— 矢野 紘子他 335

高年単胎妊娠の周産期予後にARTが及ぼす影響について ————— 松岡 俊英他 336

当院における羊水染色体検査の検討 ————— 安尾 忠浩他 340

### <第133回近畿産科婦人科学会生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会（平成27年10月25日）記録/目次>

テーマ「子宮内膜症・子宮腺筋症の病態，診断および治療（薬物・手術療法を含む）の進歩」

膀胱筋層，後腔円蓋部に達した深部子宮内膜症に対し腹腔鏡下病巣除去術を行った1症例 — 小池 奈月他 343

新規MRI技術を活用したチョコレート嚢胞の癌化の早期発見法 ————— 重富 洋志他 347

卵巣チョコレート嚢胞の術後再発 ————— 劉 昌恵他 350

当院での子宮腺筋症病巣摘出術の現状 ————— 増田 公美他 354

当院での子宮腺筋症合併妊娠の検討 ————— 太田 菜美他 359

第68巻3号(通巻373号)

2016年8月1日発行

定 価／2,800円(本体)＋税

オンラインジャーナル  
(ONLINE ISSN 1347-6742)

J-STAGE  
Medical Online

発行所／「産婦人科の進歩」編集室

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

知人社内 TEL. 075-771-1373 FAX. 075-771-1510 sanpu-sinpo@chijin.co.jp

郵便振替口座／01030 3 55931

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

THE OBSTETRICAL GYNECOLOGICAL SOCIETY OF KINKI DISTRICT JAPAN

近 畿 産 科 婦 人 科 学 会

Adv Obstet Gynecol

産 婦 の 進 歩

## ■ORIGINAL

Outcomes of previable preterm PROM before 22 gestational weeks:  
Retrospective study of 41 cases ————— Yoko KAWANISHI et al. 217

## ■CASE REPORT

Three cases of pyometra causing uterine perforation resulting in general peritonitis  
————— Yuki FUNAUCHI et al. 224

A case of intrapelvic gossypiboma with difficult preoperative diagnosis  
————— Yasufumi RI et al. 232

Progesterone receptor expression status in a patient who received multiple courses  
of conservative progestin therapy: a case report of laparoscopic hysterectomy  
for endometrial carcinoma ————— Senn WAKAHASHI et al. 237

A case of cervical cancer complicated with bilateral hydronephrosis caused by  
retroperitoneal fibrosis ————— Aki TAKASE et al. 243

A case of ovarian remnant syndrome ————— Mai HOSOMI et al. 248

Definitive diagnosis with a hysteroscope for resistant bacterial vaginosis in a young  
girl: a case report ————— Ryu TAKEYAMA et al. 252

Two cases with heterotopic pregnancy complaining of epigastric pain before the  
onset of tubal rupture ————— Saya YAMASHITA et al. 256

A case of cerebral venous sinus thrombosis that occurred in the early period of  
pregnancy; the patient recovered totally without any complications after  
anticoagulation therapy ————— Hyangsang LEE et al. 261

A case of malignant mixed endometrial stromal and smooth muscle tumor which  
recurred after morcellation ————— Takahiro HIRAYAMA et al. 269

### ～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](mailto:kinsanpu@chijin.co.jp)

薬価基準収載

LH-RH<sup>注1)</sup>誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤<sup>注1)</sup> LH-RH:黄体形成ホルモン放出ホルモン

劇薬・処方箋医薬品<sup>注2)</sup> 注2)注意—医師等の処方箋により使用すること

# リュープロレリン酢酸塩注射用キット 1.88mg・3.75mg「あすか」

(注射用リュープロレリン酢酸塩)



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



製造販売元(資料請求先)

**あすか製薬株式会社**  
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

**武田薬品工業株式会社**  
大阪府中央区道修町四丁目1番1号

2015年12月

## 第135回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内 (第2回予告)

第135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。

今回、メインテーマを「女性ヘルスケア向上をさらに推進する」としました。思春期や更年期の諸問題について、特別講演や招請講演もいただきつつ、シンポジウムで集中的に議論いたします。また、各研究部会の発表は午後からを予定いたしております。

なお、新たな専門医研修制度による専門医の更新には、「医療安全」「院内感染対策」「医療倫理」の3つの講習会受講が必須となります。したがって、今回それを提供する良い機会と考えました。プログラムが多くなりました関係上、その一部を前日の22日（土）の夕方に開催させていただきます。受講証明を得る貴重な機会となりますので、土曜日からぜひご出席ください。

それでは多数のみなさまの参加をお待ち申し上げます。

平成28年度近畿産科婦人科学会 会長 田村 秀子  
学術集会長 小西 郁生

### 記

会 期：平成28年10月23日（日）（一部22日（土）午後4時～）

会 場：メルパルク京都

〒600-8216 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

連絡先：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学

担当：松村 謙臣

TEL：075-751-3269

FAX：075-761-3967

第135回近畿産科婦人科学会学術集会  
102回腫瘍研究部会ご案内  
(第2回予告)

代表世話人：小林 浩

当番世話人：川村 直樹

記

会 期：平成28年10月23日（日）

会 場：メルパルク京都

〒600-8216

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

テーマ：「実践「リンパ浮腫」—治療から連携まで—」

婦人科悪性腫瘍の治療後に発症する下肢リンパ浮腫は患者のQOLを低下させ、婦人科医にとって残された大きな問題の1つであります。平成20年の診療報酬改定では、リンパ浮腫を発症する可能性のある手術を行った患者さんに対して、リンパ浮腫指導管理料が設定され、リンパ浮腫治療のための弾性着衣に係る療養費が支給されることになりました。今回の腫瘍研究部会では、婦人科悪性腫瘍治療後のリンパ浮腫をテーマに、演題を広く募集するとともに、ワークショップ（演者指定）も同時に開催する予定です。

演題申込はすでに締め切りました。

腫瘍研究部会連絡先： 〒634-8522 橿原市四条町840

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

担当：川口 龍二

Tel：0744-29-8877

Fax：0744-23-6557

E-mail：kawaryu@naramed-u.ac.jp



第135回近畿産科婦人科学会学術集会  
周産期研究部会ご案内  
(第2回予告)

代表世話人：木村 正  
当番世話人：小林 浩

記

会 期：平成28年10月23日（日）

会 場：メルパルク京都

〒600-8216

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

テーマ：「羊水塞栓症～母体死亡を防ぐために～」

羊水塞栓症をめぐる諸問題につき、広く演題を募集します。母体死亡に至った確定羊水塞栓症のみならず、母体死亡のニアミス例である原因不明な大量出血など、いわゆる臨床的羊水塞栓症の経験もぜひご発表ください。また、研究部会として近畿圏内の分娩取り扱い施設にアンケート調査を行い、その結果についても報告する予定です。活発なご討論をお待ちしております。

※症例が係争中などのため、発表施設名などについて抄録上秘匿されたい先生におかれましては配慮いたしますので、直接ご相談ください。

演題申込はすでに締め切りました。

周産期研究部会連絡先：〒634-8522 橿原市四条町840

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

担当：成瀬 勝彦

Tel：0744-29-8877

Fax：0744-23-6557

E-mail：naruse@naramed-u.ac.jp

第135回近畿産科婦人科学会学術集会  
生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会ご案内  
(第2回予告)

代表世話人：柴原 浩章

当番世話人：井篁 一彦

記

会 期：平成28年10月23日（日）

会 場：メルパルク京都

〒600-8216

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

テーマ：「閉経周辺期の諸問題（早発卵巣不全POIを含む）」

演題申込はすでに締め切りました。

生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会連絡先：

〒641-8509 和歌山市紀三井寺811番地1

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

担当：南 佐和子

TEL：073-441-0631

FAX：073-445-1161

E-mail：obgyjimu@wakayama-med.ac.jp

第135回近畿産科婦人科学会学術集会  
日本産婦人科医会委員会ワークショップご案内  
(第2回予告)

日本産婦人科医会委員会研修部会

部会長：原田 直哉

記

会 期：平成28年10月23日（日）

会 場：メルパルク京都

〒600-8216 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

講演内容（4題を予定，順序は未定，演題名などは変更の可能性あり，敬称略）：

「新ガイドラインに則したOC・LEPの使い方」 京都府立医科大学 岩佐 弘一

「産婦人科領域のがん診療に関する最近の話題」

①子宮体がんの診断 京都大学 馬場 長

②がん患者に対する精子凍結，卵子凍結，そして卵巣組織凍結

滋賀医科大学 木村 文則

「保険診療の最近の話題」

日本産婦人科医会委員会社会保険部会 部会長 片嶋 純雄

連絡先：〒630-8305 奈良市東紀寺町1丁目50-1

市立奈良病院産婦人科

担当：原田 直哉

TEL：0742-24-1251

FAX：0742-22-2478

E-mail: harada@nara-jadecom.jp

---

【関連学会・研究会のお知らせ】

第4回新胎児学研究会のご案内

日 時： 2016年11月12日（土）13：00～19：00

会 場： 大津市 ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター

<http://www.piazza-omi.jp/>

テ ー マ：「多胎は胎内でお互いにどのように干渉し合い、出産後にどのような影響を与えるのか？」

講演内容：

「The untapped potential of using ultrasound to improve research and clinical practice」

Durham University, UK. Dr. Nadja Reissland

「ヒトの行動発達と身体機能リズム—自閉症を中心に—」

同志社大学赤ちゃん学研究センター 小西行郎先生

「発達期の神経回路発達と麻酔暴露～発達障害との関連～」

防衛医科大学校薬理学 佐藤泰司先生

「多胎児の心理学」

慶應義塾大学文学部 安藤寿康先生

「血流シミュレーションから見た多胎児」

東京大学大学院情報学環・生産技術研究所 大島まり先生

シンポジウム：「胎児期における双胎の相互干渉」

香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学 秦 利之先生

滋賀県立大学人間文化学部 竹下秀子先生

大阪大学大学院人間科学研究科比較発達心理学研究分野 金澤忠博先生

香川大学医学部看護学科母性看護学 佐々木睦子先生

連 絡 先：〒520-2192 大津市瀬田月輪町

滋賀医科大学総合周産期母子医療センター

第4回新胎児学研究会事務局

担当：越田 繁樹

E-mail：koshida@belle.shiga-med.ac.jp

Tel：077-548-2447 Fax：077-548-2393



## 【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

## 【著作物への複写権等委託済表示】

本誌は複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会（JAC）に委託しています。

著作権法で定められた例外を除き、本誌の無断複製は禁止されています。複写を希望される場合は事前にJACの許諾を受けてください。

一般社団法人学術著作権協会（JAC）  
〒107-0052東京都港区赤坂9-6-41乃木坂ビル  
Fax：03-3475-5619 Email：info@jaacc.jp

公益社団法人日本複製権センターと包括複写許諾契約を締結している企業等法人の場合、社内利用を目的とした複写については許諾を得る必要はありませんが、社外頒布を目的とした複写については許諾が必要です。

ただし、転載・翻訳等に関しては、直接「産婦人科の進歩」編集室へお問い合わせください。

近畿産科婦人科学会  
編集委員会  
委員長 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)<br>・春期学術集会プログラム<br>・ラム・抄録 | 3号 (8月1日号)<br>・前年度秋期学術集会<br>講演記録(研究部会) | 4号 (10月1日号)<br>・学会賞論文公募<br>・総会記録<br>・秋期学術集会プログラム<br>・ラム・抄録<br>・医会報告<br>・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<br>研究部会記録<br>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」<br>「今日の問題」<br>「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<br>プログラム抄録                  |            | 2月末日                                 |                                        | 7月末日                                                                         |
| 常任編集委員会<br>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。

## 【原 著】

## 妊娠22週未満に破水を認めた41例の妊娠の転帰と児の予後についての検討

川 西 陽 子, 早 田 憲 司, 八 木 一 暢, 奥 野 幸 一 郎  
田 中 博 子, 正 木 秀 武, 奥 野 健 太 郎, 坪 内 弘 明

石井記念愛染園附属愛染橋病院産婦人科

(受付日 2016/1/20)

**概要** 予後不良と認識されている妊娠22週未満での前期破水（以下：pPROM）の予後について、当院の症例を後方視的に検討した。2006年から2013年の間に、当院で妊娠22週未満にpPROMと診断された41症例（うち双胎4症例）を対象とした。41例の破水時週数は妊娠13週～21週であった。18例が48時間以内に流産進行またはIUFDとなり、10例が選択的分娩誘発を選択したため、13例について待機的管理を行った。妊娠22週未満に分娩に至った6例はIUFDが3例、自然流産が2例、母体感染による人工流産が1例であった。妊娠22週以降に分娩に至った7例のうち、死産となった2例（双胎1例）はいずれもIUFDであった。5例（双胎2例）が妊娠26週1日から33週6日で分娩に至り、7人の生児を得た。待機的管理を行った13例のうち、3例が母体感染を認め、1症例に遺残胎盤を認めた。胎盤病理所見では、Blanc III度の絨毛膜羊膜炎を生産例で1/5、死産例で6/8で認めた。児の合併症としては、先天性サイトメガロウイルス感染と子宮内胎児発育制限を認めた1例で重度の身体的・精神的発達障害を認め、dry lungと慢性肺障害のために在宅酸素療法を要した。他の6例中、肺低形成・敗血症・脳室内出血など重篤な合併症は認めず、1例がdry lungと診断されたが退院までに改善を認めた。股関節の開排制限を2例で認め、うち1例は生後早期に自然軽快し、1例は理学療法を要した。双胎の非破水児1例に精神発達障害を認めた他、5例は生後の精神発達に異常を認めなかった。妊娠22週未満のpPROM症例であっても必ずしも予後不良ではないことを念頭に、待機的管理も含めて治療方針を提示することが望ましい。〔産婦の進歩68（3）：217-223, 2016（平成28年8月）〕

キーワード：前期破水、妊娠22週未満、待機的管理

## [ORIGINAL]

Outcomes of previable preterm PROM before 22 gestational weeks:  
Retrospective study of 41 cases

Yoko KAWANISHI, Kenshi WASADA, Kazunobu YAGI, Koichiro OKUNO  
Hiroko TANAKA, Hidetake MASAKI, Kentaro OKUNO and Hiroaki TSUBOUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Aizenbashi Hospital

(Received 2016/1/20)

**Synopsis** To assess the outcomes of previable premature rupture of the membranes (pPROM) before 22 gestational weeks, data were collected retrospectively, including singletons and twins, from 2006-2013. Forty-one cases including four twins met the study criteria. Mean gestational age at pPROM was 17.8 weeks (range 13.6-21.7 weeks). Eighteen cases were delivered or experienced intrauterine fetal demise (IUFD) within 48 hours after pPROM and pregnancy termination was elected in 10. Thirteen cases received expectant management. Gestational ages at pPROM ranged from 13.6 to 21.2 weeks. Six patients (no twins) were delivered before 22 gestational weeks. Three cases showed IUFD and two cases experienced spontaneous abortion. One case with maternal infection underwent induced labor. Seven patients including three twins were delivered after 22 gestational weeks. Two cases (twin: one case) showed IUFD. Five cases (twins: two cases) were delivered at 26.2-33.9 weeks and seven neonates were born. Among 13 cases receiving expectant management, three had maternal infections, and one a retained placenta. Grade III histological chorioamnionitis

was seen in one of five surviving cases as compared to six of eight non-surviving cases. All seven neonates were discharged from the NICU. None had IVH, NEC, sepsis, or lung hypoplasia. One case with congenital cytomegalovirus infection had physical/mental retardation and chronic lung disease after dry lung, necessitating home oxygen therapy. Another neonate was also diagnosed as having dry lung but showed improvement before discharge. Two neonates had limited hip abduction. One case showed resolution of this condition after birth and the other needed physical therapy. Five neonates were mentally normal. On balance, while we cannot always be optimistic about previable preterm PROM, expectant management should be offered as a treatment option. [Adv Obstet Gynecol, 68(3): 217-223, 2016 (H28.8)]

**Key words** : preterm premature rupture of the membranes, previable, expectant management

## 緒 言

生存可能週数以前に起こる破水 (previable preterm premature rupture of membrane ; 以下PpPROM) は、長期破水による児の合併症として肺低形成や関節拘縮、胎児感染などが起こるため予後が不良であると認識されている。当院では妊娠22週未満の破水症例であっても、患者が妊娠継続を希望する場合は待機的な管理を行っている。待機的管理を行ったPpPROM症例について妊娠の転帰や児の予後について後方視的に検討した。

## 対象と方法

当院の周産期データベースから、2006年1月から2013年12月における当院での全分娩13213例 (うち双胎588組) のうち、妊娠22週未満にpPROMを認めた症例をPpPROM症例として41例 (双胎4例) を対象とし、妊娠の転帰や児の予後について検討を行った。破水の診断については、外子宮口からの肉眼的羊水流出や腔内羊水貯留とし、明らかでない場合には補助診断として帯下のシダ状結晶、BTBテスト、IGFBP-1検査を行って総合的に判断した。統計学的検討は、Mann-WhitneyのU検定を用いて $p < 0.05$ を有意とした。なお、患者には症例に関する情報の臨床研究への使用について同意を得た。

## 結 果

図1に41例の転帰を示す。18例 (双胎1例) は、破水後48時間以内の分娩もしくは胎児死亡 (以下 ; IUFD) 症例であった。人工妊娠中絶を10例で行い、13例 (双胎3例) について待機的管理を行った。妊娠22週未満で6例 (うち双胎0例) が分娩に至り、妊娠22週以降で7例 (うち

双胎3例) が分娩に至った。妊娠22週以降で分娩に至った群のうち、生産は5例 (うち双胎2例)、IUFDの後に死産となった症例は2例 (うち双胎1例) であった。

破水後48時間以内の分娩もしくはIUFD症例を除いた23例について待機が可能な症例と考え、本人・家族に妊娠継続に伴う母児の合併症について産婦人科医より十分な説明を行い、妊娠の継続を希望しない場合は人工妊娠中絶を行った。妊娠22週で小児科医より児の予後について説明を行って蘇生希望の有無を確認し、妊娠23週以降では全例で積極的な蘇生管理を行う方針とした。全41例と待機が不能であった群は、いずれも破水時の平均妊娠週数が17.8週であった。待機的管理にあたっては、当院における妊娠22週以降のpPROM症例の管理と同様に、児発育、羊水量、母体感染所見について定期的にモニタリングを行った。抗菌薬については、原則として破水の診断後から予防的投与として開始し、外来ではセフェム系薬剤を内服し、入院では原則静脈内投与でアンピシリンを2gで投与開始後6時間ごとに1gを反復投与するとともにエリスロマイシンを12時間ごとに投与し、1週間以上経過する場合には中止して内服変更に切り替えることとした。母体の38.0度以上の発熱を認める場合には治療的に抗菌薬を使用した。入院の際には妊娠26週未満を目安に子宮収縮抑制剤の点滴投与を行い、母体ステロイド投与については、妊娠22週以降で1週間以内に分娩の可能性が高いと判断した段階でベタメサゾン12mgを24時間あけて計2回投与した。妊娠34週未満では可能な限り待機を行い、妊娠34週以降に

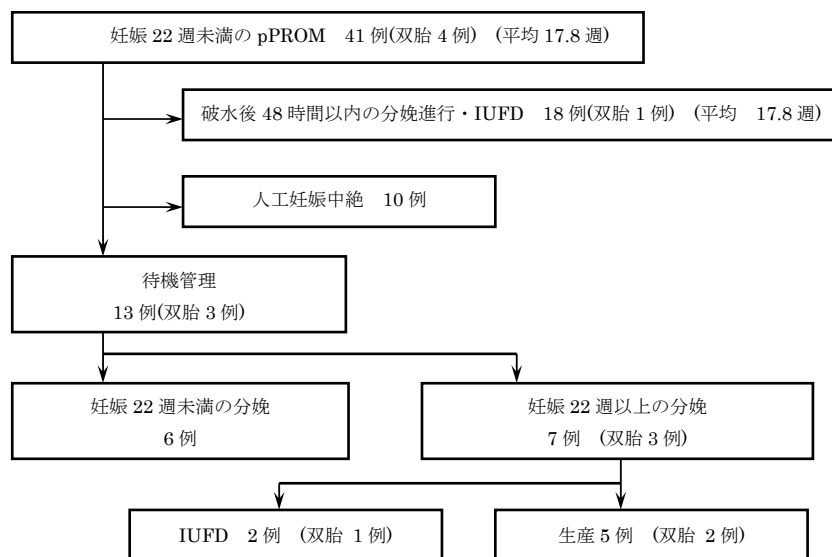


図1 妊娠22週未満pPROM 41症例の転帰

IUFD : intrauterine fetal demise, pPROM : premature rupture of membrane

達した場合や母児の感染徴候や胎児機能不全を疑う場合には、分娩とした。

表1に待機管理を行った13例について、母体情報や合併症を含め、妊娠・分娩と児の詳細な転帰を示す。13例はいずれも羊水過少（羊水ポケット2 cm未満）であった。妊娠22週未満で分娩に至った6例のうちIUFDが3例、母体感染による人工流産が1例、分娩進行による自然流産が2例であり、1例は妊娠16週で羊水検査を行い、1例は切迫流産のため妊娠19週で緊急頸管縫縮術を行っていた。

妊娠22週以降で分娩に至った群のうち、先行して産科的処置を行っている症例はなかった。死産例のうち単胎の1例は妊娠23週台でのIUFDであった。この症例は破水確認直後より入院のうえ、抗菌剤投与と子宮収縮抑制剤投与を行い、定期的に胎児well-beingを確認しながら待機管理を継続していたが、1日3回実施していた胎児心拍ドプラー検査で、心拍が聴取されず、IUFDであることが確認された。同日陣痛発来により分娩に至った。分娩時の末梢血白血球数は $12700/\mu\text{l}$ 、CRP  $0.72\text{ mg/dl}$ であった。双胎の1例については両児ともに胎児発育不全

を認めたため胎児発育を観察しながら、当院の胎児発育不全症例の管理方針に基づき、妊娠24週以降もしくは推定体重500gを満たす症例については胎児発育の停止や胎児発育不全を認める際に娩出を考慮する方針として待機管理を行っていたが、明らかな前兆なく破水児が妊娠25週3日でIUFDとなった。その後、非破水児については同一方針で待機的管理を続行していたが、妊娠26週0日に陣痛発来時にIUFDが確認された。分娩時の末梢血白血球数  $16500/\mu\text{l}$ 、CRP  $2.28\text{ mg/dl}$ であった。死産の2例についてはいずれも母体発熱は認めず、病理解剖を実施していないためIUFDに至った原因は不明ではある。生産の5例はいずれも自然陣痛発来を認め、うち4例は児（双胎については先進児）が骨盤位または足位であったため緊急帝王切開術を実施した。

待機的管理を行った13例のうち、抗菌薬を10例で使用し、ステロイドを5例で使用した。母体の合併症については、母体感染を3例に認め、分娩後に軽快した。また遺残胎盤を1例認め、大量ではないものの持続的な出血を認めたため子宮動脈塞栓術を実施した。母体死亡や子宮全

表1 待機管理を行った13症例の概要

| 年齢 | 胎数                     | 破水時<br>週数 | 分娩時<br>週数 | 転帰                 | 喫煙 | 先行<br>処置    | 抗菌薬 | ステロ<br>イド | 母体<br>合併症 <sup>*1</sup> | CAM <sup>*2</sup> | 分娩時<br>児体重 (g) | 分娩様式         | Apgar score<br>1分/5分値 | 児の合併症                                                    |
|----|------------------------|-----------|-----------|--------------------|----|-------------|-----|-----------|-------------------------|-------------------|----------------|--------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|
| 34 | 単胎                     | 17w1d     | 18w0d     | IUFD               | -  | -           | +   | -         | -                       | 0                 | 200            | -            | -                     | -                                                        |
| 37 | 単胎                     | 17w4d     | 18w2d     | 自然流産               | +  | -           | +   | -         | -                       | III               | 180            | -            | -                     | -                                                        |
| 23 | 単胎                     | 19w1d     | 19w5d     | 母体感染 <sup>*3</sup> | -  | -           | +   | -         | 感染                      | III               | 270            | -            | -                     | -                                                        |
| 37 | 単胎                     | 19w2d     | 20w4d     | 自然流産               | -  | 羊水<br>検査    | -   | -         | -                       | III               | 345            | -            | -                     | -                                                        |
| 38 | 単胎 <sup>*4</sup>       | 19w5d     | 20w6d     | IUFD               | -  | -           | +   | -         | -                       | III               | 340            | -            | -                     | -                                                        |
| 40 | 単胎 <sup>*4</sup>       | 20w4d     | 21w1d     | IUFD               | -  | 緊急頸管<br>縫縮術 | +   | -         | 感染                      | III               | 366            | -            | -                     | -                                                        |
| 21 | 単胎                     | 21w1d     | 23w5d     | IUFD               | -  | -           | +   | -         | 胎盤遺残                    | III               | 500            | -            | -                     | -                                                        |
| 35 | MD<br>双胎               | 19w4d     | 26w0d     | IUFD               | -  | -           | +   | +         | -                       | II                | 380・540        | -            | -                     | -                                                        |
| 27 | 単胎                     | 16w3d     | 26w1d     | 生産                 | -  | -           | -   | +         | -                       | III               | 540            | C/S (足位)     | 3/6                   | 先天性 CMV 感染, 慢性肺障害, 難聴, 身体的・精神的発達障害, SGA 性低身長             |
| 22 | 単胎                     | 19w6d     | 28w6d     | 生産                 | -  | -           | +   | +         | -                       | II                | 1046           | C/S (骨盤位)    | 4/7                   | dry lung 症候群, SGA 性低身長                                   |
| 30 | DD<br>双胎               | 18w1d     | 31w1d     | 生産                 | -  | -           | +   | +         | -                       | 0                 | 970・1598       | C/S (先進児骨盤位) | 4/6・8/9               | 破水児: dry lung 症候群, 先天性股関節<br>開排制限 (理学療法)<br>非破水児: 精神発達障害 |
| 25 | DD<br>双胎 <sup>*5</sup> | 19w2d     | 33w3d     | 生産                 | +  | -           | +   | +         | -                       | II                | 1682・1922      | 経膈分娩         | 7/8・8/9               | 特記すべきことなし                                                |
| 37 | 単胎                     | 13w4d     | 33w6d     | 生産                 | -  | -           | -   | -         | 感染 <sup>*6</sup>        | II                | 2222           | C/S (骨盤位)    | 8/9                   | 先天性股関節開排制限<br>(生後早期に自然軽快)                                |

\*1 母体合併症の感染は, Lencki の診断基準を用いた。

\*2 胎盤の病理所見を Blanc 分類に基づいて分類した。

\*3 母体感染が増悪傾向のため母体保護のため誘発分娩を行った。

\*4 同一患者。

\*5 品胎であったが双胎へ自然減胎された。

\*6 陣痛発来時に発熱を認め分娩後早期に改善した。

それぞれの症例について母体・分娩転帰を示した。双胎については破水児/非破水児の順で表記した。

CAM: chorioamnitis, IUFD: intrauterine fetal demise, C/S: cesarean section, SGA: small for gestational age, CMV: cytomegalovirus

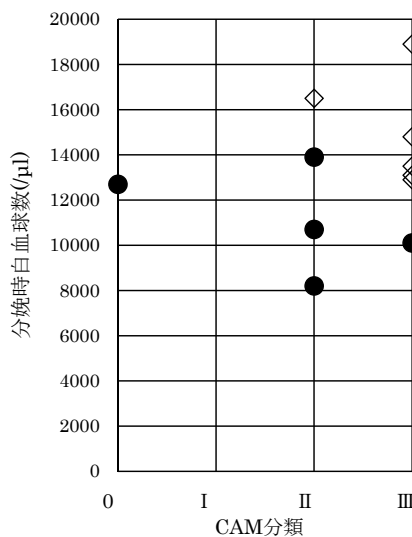


図2 分娩時白血球数とCAM分類  
生産例を●, 死産例を◇と表記した。  
CAM (chorioamnitis) はBlanc分類に  
基づいて分類した。

摘出術を要する症例は認めなかった。

胎盤病理所見での絨毛膜羊膜炎 (CAM) の

評価は, 生産/死産についておのおの0度が1例/1例, II度が3例/1例, III度が1例/6例であった。図2には分娩時の血中白血球数のデータを得られた11例の検査値とCAMの0~III度で分類した分布を示す。生産と死産について, 血中白血球数の中央値はそれぞれ10700, 14150であり, 有意差を認めた ( $p=0.03$ )。

児については, 出生した7例の全例が少なくとも1歳半まで生存し, 当院小児科でフォローされている。児の予後については, 生後早期の重篤な合併症 (脳室内出血・敗血症・壊死性腸炎) は0例であった。肺低形成と診断された症例は認めなかったが, 出生後の臨床経過により dry lung 症候群と診断された症例が2例あった。股関節開排制限は2例あり, うち1例は生後8か月に自然軽快し, 1例は理学療法を行い, 1歳8か月まで装具着用を要した。SGA 性低身長を2例で認め, 1例は成長ホルモン補充療法が導入された。精神発達障害 (疑いを含む) を2例で認め, うち1例は双胎の非破水児であった。



なお、子宮内胎児発育不全・先天性サイトメガロウイルス感染を伴った症例で精神発達障害・難聴・SGA性低身長・慢性肺障害と複数の合併症を認め、在宅酸素療法導入を要した。

### 考 察

PpPROMの頻度は全妊娠の1%以下で<sup>1)</sup>、妊娠37週未満のpPROMと同様にリスク因子として頸管無力症、頸管縫縮術、性器出血、多胎、PROM/早産の既往、喫煙、羊水穿刺が報告されている<sup>2,3)</sup>。母体合併症としては絨毛膜羊膜炎（以下CAM）・胎盤早期剥離・胎盤遺残が挙げられる。児については、IUFDや未熟性に伴う合併症に加えて羊水過少症に伴う合併症として肺低形成・骨格変形等があり、児の重篤な合併症が多く健児を得ることは困難であるという認識が一般的である<sup>2-5)</sup>。

当院では、全PpPROM症例41例中待機的管理が13例で、妊娠22週以降まで待機しえた7例のうち5例の生児を得た。表2に妊娠22週未満でのPpPROM症例の生存数が明らかである諸家の報告との比較を示す。これらの報告は、社会的背景や症例の抽出方法に異なりがあるが、Falk, Grisaru-Granovsly, Xiaoらの報告では生存率は10～20%程度と低い生存率であり、これらはいずれも検討の対象年が2001年までのものであった<sup>6-8)</sup>。Manuckらの報告は2001年以降の症例で、生存率は41%であり<sup>9)</sup>、当院での待

機症例の生存率と同様であった。これは早産期での母体ステロイド投与の普及や長期破水症例に対する抗菌薬使用、生後のサーファクタント投与を含めた早産児の管理の向上を背景としていると考える<sup>4,6,8-10)</sup>。

胎盤遺残の症例は、初回の自然妊娠で、母体の明らかな感染はなかったものの病理学的CAMがIII度であり、感染による影響と考える。病理学的CAM所見では、死産となった症例で大半がIII度症例であり、死産とCAMの重症度が関連している可能性がある。臨床的には母体の感染徴候がある場合にCAMを疑うが、死産となった症例も含めて母体の感染が分娩前に明らかであったものは少なかった。日常臨床においては、炎症反応の上昇を評価する際に血中白血球数を使用することが多いため検討を行った。生産例・死産例で統計学的な有意差を認め、予後不良因子として母体白血球数の上昇が示唆される。

次に、胎児の合併症について検討する。肺低形成は羊水過少やそれによる胎児の肺の圧迫などに関連して起こり、病理学的には肺胞の増殖障害による肺の体積の低下によるとされる。妊娠18～26週の管状期（canalicular phase）に破水が起こると肺の成長が阻害されると考えられている。肺低形成があると死亡率が有意に増加し、妊娠24週未満のpPROMでは10～20%に発

表2 pPROMの文献報告例との比較

| 報告者                                | 国     | 報告年  | 対象期間      | 児生存率        |
|------------------------------------|-------|------|-----------|-------------|
| Xiao <sup>6)</sup> *1              | フランス  | 2000 | 1992-1997 | 2/11 (18%)  |
| Grisaru-Granovsky <sup>7)</sup> *2 | イスラエル | 2003 | 1995-2001 | 2/10 (20%)  |
| Falk <sup>8)</sup> *3              | アメリカ  | 2004 | 1979-2001 | 4/37 (11%)  |
| Manuck <sup>9)</sup> *4            | アメリカ  | 2009 | 2001-2007 | 37/91 (41%) |
| 当院                                 | 日本    | 2015 | 2006-2013 | 5/13 (38%)  |

\*1 妊娠24週以降に分娩しNICUに入室した単胎症例を対象とし、生後早期に死亡とならなかった症例を生存例としている。

\*2 宗教上の理由により選択的分娩誘発が実施できない症例が母集団の大半を占めている。単胎症例のみを対象とする。

\*3 選択的分娩誘発を行った症例は除外し、多胎症例も含む。

\*4 破水後24時間以内の陣痛発来例・選択的分娩誘発例を除いた単胎症例。

各文献で対象症例の条件が異なる。

症するとの報告が多いが、少量の羊水が残存していることが予後規定因子であり、妊娠23～24週ではすでに胎外の生育が可能な程度に肺胞が十分に発達しているため致命的な状態になることはほとんどないと考えられている<sup>9,11)</sup>。肺低形成は死後の組織学的な肺胞の低形成所見に基づいて診断されることが多く、生存児についてはX線所見や臨床経過などで補助的に診断を行うが、従来肺低形成と考えられていた症例のなかに、dry lungという病態があると提唱されている。これは、長期破水後に出生した児で生後早期の肺のコンプライアンスの低下による拡張不全を認めるため、通常より高い換気圧やNO吸入療法等が必要となるが、生後1～2日以内に肺が膨張すると劇的に呼吸機能の改善を認め、呼吸機能が確立すると予後が良好であるというものである<sup>12)</sup>。当院で得た生児のうち2例も明らかな肺低形成ではなくdry lungであり、これは羊水過少を認めたもののある程度羊水が残存し続けたからであると考えられる。骨格変形の頻度は1.5～38%と報告によりまちまちではあるが、Potter症候群と同様に顔貌の変化などを伴うと考えられている<sup>2,13)</sup>。多くの場合は、生後に自然軽快を認めるか理学療法で改善をきたすため、長期予後への影響がない<sup>13)</sup>。当院においても股関節の開排制限を2例に認めたが改善をきたしており、不可逆的な関節拘縮や変形は認めなかった。先天性サイトメガロウイルス感染の1例については複数の合併症と精神・身体発達異常を認めたが、破水時期が早いことによる特異的な合併症は認めなかった。また症例数は5症例計7児と少ないものの、分娩時週数が大きくなるにつれて児の未熟性に伴う合併症が減少している。これは破水から分娩までの期間が長いほど在胎週数が増加して児の成熟度が増すためと考えられる。

PpPROMのリスク因子として多胎があるが、当院で生産になった症例5例中2例が双胎であり、破水による影響を受けていない児の存在が妊娠を継続する動機の一つとなったと推察される。また非破水児が同一子宮内に存在すること

で、羊水過少の状態でも子宮腔内での臍帯圧迫が軽減される可能性も示唆される。文献報告については単胎と比較した予後は議論の分かれるところであり<sup>1,14)</sup>、破水児の減胎処置により非破水児の妊娠期間が延長し予後良好であったという報告もある<sup>15,16)</sup>が、本邦では倫理的に実施が難しいため、予後の比較は困難である。双胎のPpPROMは発生する症例数が少なく、予後を検討するにはさらなる症例数の集積を要する。

今回の検討症例中には、破水後早期に分娩に至らず、妊娠継続を希望して当院へ紹介されてきた症例が少数であるが含まれているという点は留意する必要がある。しかし、妊娠22週以降まで妊娠が継続した場合には生児が得られる可能性があることから、母体の感染のリスクや児の合併症のリスクなどに関して産婦人科・小児科からの十分な説明を行い、患者が希望する場合には待機管理を行うことも選択肢としてありえる。

## 結 語

当院において妊娠22週未満でのPpPROMと診断された41例について後方視的に検討した。待機的管理を13例に行い、妊娠22週以降まで妊娠が継続できた7例のうち5例で計7名の生産児を得た。児については先天性サイトメガロウイルス感染を認めた1例を除いては児の重篤な合併症は認めず、母体合併症については感染等を認めたが分娩後早期の治療により改善を認めた。PpPROM症例については、従来考えられているよりも予後は向上しており、十分に説明を行って同意を得たうえであれば待機的管理も選択肢として考慮すべきである。

## 参考文献

- 1) Dinsmoor M, Bachman R, Haney E : Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 190 : 183-187, 2004.
- 2) Waters T, Mercer B : The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol*, 201 : 230-240, 2009.
- 3) Schucker J, Mercer B : Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol*, 20 :

- 389-400, 1996.
- 4) **Mercer B** : Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*, 101 : 178-193, 2003.
  - 5) **Winn H, Chen M, Amon E, et al.** : Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes- a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 182 : 1638-1644, 2000.
  - 6) **Falk S, Campbell L, Lee-Parritz A, et al.** : Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol*, 24 : 611-616, 2004.
  - 7) **Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Kaplan M, et al.** : Expectant management of midtrimester premature rupture of membranes: a plea for limit. *J perinatal*, 23 : 235-239, 2003.
  - 8) **Xiao Z, Andre P, Lacaze-Masmonteil T, et al.** : Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 90 : 67-71, 2009.
  - 9) **Manuck T, Eller A, Esplin M, et al.** : Outcomes of Expectantly Managed Preterm Premature Rupture of Membranes Occuring Before 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol*, 114 : 29-37, 2009.
  - 10) **Everest N, Jacobs S, Davis P, et al.** : Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93 : 207-211, 2008.
  - 11) Practice Bulletin No. 160 : Premature rupture of membranes. American college of obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol*, 127 : e39-51, 2016.
  - 12) **Losa M, Kind C** : Dry lung syndrome : complete airway collapse mimicking pulmonary hypoplasia? *Eur J Pediatr*, 157 : 935-938, 1998.
  - 13) **Rotschild A, Ling E, Puterman M, et al.** : Neonatal outcome after prolonged premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 162 : 46-52, 1990.
  - 14) **Zajicek M, Yagel S, Ben-Ami M, et al.** : Outcome of twin pregnancies complicated by early second trimester rupture of membranes in one sac. *Twin Res Hum Genet*, 13 : 604-608, 2010.
  - 15) **Dorfman S, Robins R, Jewell W, et al.** : Second trimester selective termination of a twin with ruptured membranes: elimination of fluid leakage and preservation of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*, 10 : 186-188, 1995.
  - 16) **Kaselman L, Perlitz Y, Younis J, et al.** : Nonconventional approach to twin pregnancies complicated by extremely preterm premature rupture of membranes of one twin. *Am J Perinatol*, 25 : 161-162, 2008.

## 【症例報告】

## 子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎の3例

船内 祐樹, 村山 結美, 加藤 俊

神戸掖済会病院産婦人科

(受付日 2015/10/29)

**概要** 子宮留膿腫は良性の慢性疾患であるがまれに穿孔することがある。今回異なる転帰をたどった子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎を3例経験したので報告する。症例1は87歳、高血圧、糖尿病、腎不全、心不全を合併し、認知症、大腿骨頸部骨折のため施設で寝たきり状態であった。帯下異常を主訴に当科を受診し子宮留膿腫と診断したが、家族の意志で入院手術を回避し経過観察とした。1カ月後に意識レベルの低下で当院救急外来を受診し、CTで消化管穿孔と診断された。外科医による緊急開腹術中に子宮穿孔による汎発性腹膜炎と判明し、当科で単純子宮全摘術を施行した。術後に腎不全の増悪を併発し65日目に永眠となった。症例2は85歳、認知症で寝たきり在宅介護中であった。食思不振と炎症反応で当院内科に入院したが、感染源不明のまま32日目に退院となった。退院後40日目に不正出血と膿性帯下で再受診となり、CTで子宮留膿腫が疑われ当科に紹介された。経腔ドレナージ術を施行したが、その後さらに炎症反応が増強したため翌日緊急開腹術となった。子宮穿孔による汎発性腹膜炎と判明し、子宮腔上部切断術を施行し術後22日目に退院となった。症例3は79歳、認知症、大腿骨転子下骨折のため施設入所中であった。発熱に対し近医で経口抗菌薬を投与されたが無効のため当院内科を受診し、CTで膀胱膿瘍と診断された。保存的治療開始後3日目にCT再検で消化管穿孔と診断され緊急開腹術となった。術中に子宮穿孔による汎発性腹膜炎と判明し、子宮腔上部切断術を施行し、術後20日目に退院となった。子宮留膿腫はADLの低下した高齢者に多く症状の把握が困難なことから、婦人科以外での早期診断は容易ではない。初期対応にあたる他科に子宮留膿腫の病態とリスクを周知させ、婦人科医は定期的観察中に進行増大を認めたら経腔ドレナージを試みるのが重要と思われる。急速に進む高齢化社会において本疾患は今後増加すると考えられ、注意深い対応が望まれる。〔産婦の進歩68 (3) : 224-231, 2016 (平成28年8月)〕

キーワード：子宮留膿腫，子宮穿孔，汎発性腹膜炎，急性腹症

## [CASE REPORT]

## Three cases of pyometra causing uterine perforation resulting in general peritonitis

Yuki FUNAUCHI, Yumi MURAYAMA and Takashi KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Ekisaikai Hospital

(Received 2015/10/29)

**Synopsis** Reported here are three cases of pyometra causing uterine perforation resulting in general peritonitis. The first case involved an 87-year-old woman with hypertension, diabetes mellitus, renal failure, and heart failure. The woman was bedridden in a nursing home due to severe dementia and a femoral neck fracture. The woman was seen by Gynecology for abnormal vaginal discharge. The patient was diagnosed with pyometra but her family elected to forego hospitalization and surgery, so the patient was followed. A month later, the patient was seen by the Emergency Department of this Hospital with a reduced level of consciousness. The patient was diagnosed with a bowel perforation based on a CT scan. An emergency laparotomy revealed general peritonitis caused by perforation of the uterus. In Gynecology, the patient underwent a total hysterectomy. However, the patient developed an SSI and her renal failure worsened. On day 65 of hospitalization, the patient passed away. The second case involved an 85-year-old woman who was bedridden and being care for at home due to severe dementia. The woman had inflammation and loss of appetite, so she was admitted to Internal Medicine at this Hospital. The patient was discharged on day 32 of hospitalization

without identifying the cause of inflammation. Forty days later, the patient was seen again for genital bleeding and purulent discharge. A CT scan revealed pyometra and the patient was referred to this Department, where she underwent transvaginal drainage. The following day, the patient's inflammation intensified and an emergency laparotomy was performed. The patient had general peritonitis caused by perforation of the uterus, so a subtotal (supravaginal) hysterectomy was performed and the patient was discharged 22 days postoperatively. The third case involved a 79-year-old woman residing in a facility due to severe dementia and a subtrochanteric fracture of the femur. The woman developed a fever, so she was given oral antibiotics by a nearby physician. However, she failed to respond, so she was seen by Internal Medicine at this Hospital. CT findings were interpreted as a bladder abscess, and conservative treatment was begun. Three days later, a bowel perforation was diagnosed and the patient underwent an emergency laparotomy. Surgery revealed general peritonitis caused by perforation of the uterus, so a subtotal (supravaginal) hysterectomy was performed and the patient was discharged 20 days postoperatively. Pyometra is a chronic condition that is usually benign, though in rare instances it may cause uterine perforation and severe peritonitis. Discerning this condition in elderly women with numerous symptoms and diminished ADL due to dementia or other causes is difficult. Thus, gynecologists are some of the few specialists who are capable of diagnosing this condition in its early stages. In their initial response, physicians in other specialties need to be informed of the pathology of pyometra and its risk factors. If, during a routine follow-up, a gynecologist notes that pyometra has worsened or grown, then transvaginal drainage must be attempted. The Japanese population is rapidly aging, so this condition will become increasingly prevalent in the future. A considered response should be used to deal with this condition. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 224-231, 2016 (H28.8)]

**Key words :** pyometra, uterine perforation, general peritonitis, acute abdomen

## 緒 言

子宮留膿腫は子宮口の閉鎖により子宮腔内に膿や壊死組織が貯留する疾患であり、日常生活動作（以下ADL）の低下した閉経後高齢女性に多くみられる慢性疾患であるが、まれに子宮穿孔をきたし汎発性腹膜炎を生じることが知られている。今回異なる転帰をたどった子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎を3例経験したので報告する。

## 症 例

症例1は、87歳、2経産。既往歴に大腿骨頸部骨折、胆嚢・腎臓摘出術（詳細不明）があり、合併症としてアルツハイマー型認知症（意思疎通不可）、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎不全、慢性心不全があった。認知症のため施設入所中、帯下異常を主訴に当科初診となった。初診時の子宮頸部細胞診はNILMで異常を認めなかった。経腹超音波にて子宮留膿腫と診断し、致死の感染症への進展のリスクや経腔ドレーナージ治療とそのリスクについて説明したが、全身状態がきわめて不良であることから家族の希望により経過観察の方針となった。初診より1カ月後、意識レベルの低下を主訴に当院救急

外来受診となった。

来院時所見としては、意識レベルJCS : 10、血圧91/41 mmHg、脈拍87/分、体温36.8℃、意思疎通困難のため下腹部痛の有無は不明であった。血液検査所見を表1に示す。腹部単純CTにて広範囲に腹腔内free airを認めた（図1）。また子宮は横径7 cmと腫大していた。

救急担当医により消化管穿孔による汎発性腹膜炎と診断され、外科で緊急開腹手術となった。腹腔内には悪臭を伴う膿汁の貯留を認めた。子宮体部は超鵝卵大に腫大・弛緩しており、底部筋層に3 mm大の穿孔部位と膿汁の流出を認めた（図2）。汎発性腹膜炎の原因が子宮留膿腫穿孔と考えられたため術中に外科より婦人科へ転科となった。単純子宮全摘術・両側付属器摘出術・腹腔内洗浄を施行し、腹腔内ドレーンを留置して手術を終了した。術後は呼吸状態不良のためICUにて4日間の人工呼吸器管理を要した。抗菌薬Tazobactam/Piperacillin（TAZ/PIPC）を8日間使用し炎症反応は改善した。しかし術後10日目に腹壁創部離開を生じ術後32日目に38℃以上の発熱が出現、創部からMRSAを検出したためTAZ/PIPCの再投与に加えTeicoplanin

表1 症例1の血液検査所見

|      |       |              |       |      |       |
|------|-------|--------------|-------|------|-------|
| WBC  | 13900 | / $\mu$ l    | BUN   | 33   | mg/dl |
| Hb   | 10.6  | g/dl         | Crea. | 1.51 | mg/dl |
| Plt. | 21.1  | $10^3/\mu$ l | AST   | 17   | U/l   |
| CRP  | 10.11 | mg/dl        | ALT   | 13   | U/l   |
| Na   | 142   | mEq/l        | UA    | 8.7  | mg/dl |
| K    | 3.9   | mEq/l        |       |      |       |
| Cl   | 108   | mEq/l        |       |      |       |

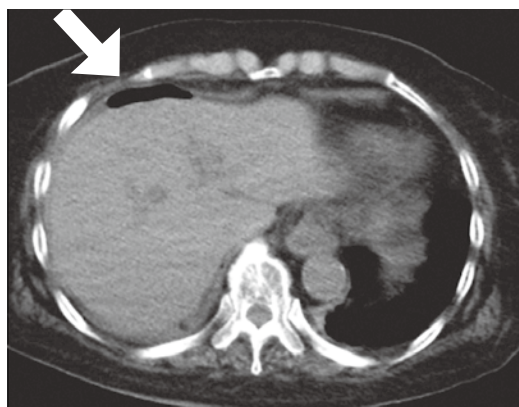


図1 症例1, CT  
上腹部を含む広範囲にfree air (矢印) を認める。

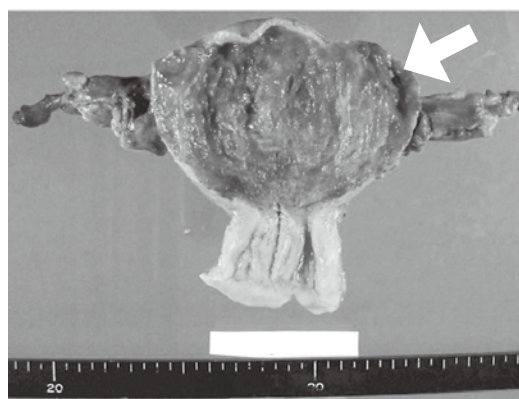


図2 症例1, 摘出組織  
子宮は腫大し底部に3 mm大の穿孔部位 (矢印) を認める。

(TEIC) を4日間併用した。その後、合併する慢性腎不全が徐々に悪化し、術後49日目より持続的血液濾過透析を開始するも回復せず、術後65日目に死亡退院となった。

子宮内腔細菌培養では3種の嫌気性菌 (Peptostreptococcus asaccharolyticus, Bacteroides uniformis, Clostridium species) が検出された。病理診断では、菲薄化した子宮筋層内に好中球浸潤を含む炎症を広範囲に認め、子宮腔内の膿汁充満による変化が裏付けられた (図3-a, 3-b)。

症例2は、85歳、3経産。既往歴に虫垂炎手術があり、合併症として認知症があった。認知症のため寝たきりで在宅療養中、食思不振・体調不良で当院救急外来を受診しWBC 12800/ $\mu$ l, CRP 15.83 mg/dlと強い炎症反応を認め、当院内科入院となった。入院後、37℃台の発熱が散発するも感染源不明のためSulbactam/Ampicillin

(SBT/ABPC) 内服で経過観察となり、32日目に退院となった。ところが、退院後40日目に食思不振持続と不正出血を主訴に再度内科を受診した。下腹部痛、性器出血、膿性帯下を認め、腹部CTで骨盤内腫瘍を認めたため当科紹介受診となった。

初診時の子宮頸部細胞診はNILMで異常を認めなかった。来院時所見としては、血圧96/60 mmHg, 脈拍86/分、体温35.8℃、意思疎通困難のため問診による下腹部痛は不明であり、触診による明らかな腹膜刺激症状は認めなかった。血液検査所見を表2に示す。腹部単純CTでは子宮内腔の液体貯留により子宮壁は菲薄化し、体部は9 cm大に腫大していた (図4)。

検査所見から子宮留膿腫と診断し、当科へ転科・入院、直ちに静脈麻酔下・経腹エコーガイド下に経腔ドレナージ術を行った。閉鎖した子宮口を剥離鉗子で拡張し子宮体部へ開通させる



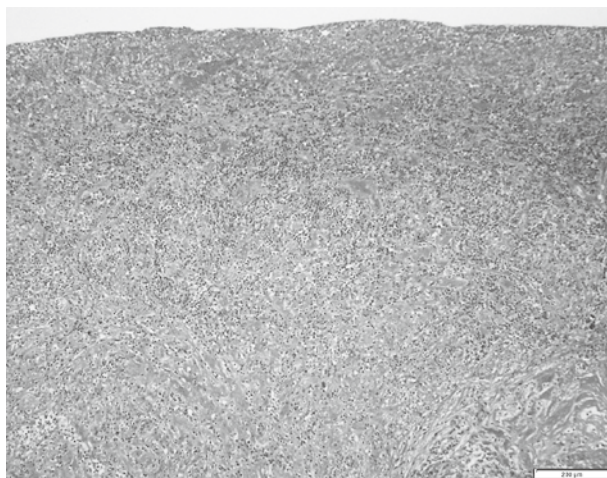


図3-a 摘出した子宮の病理組織像(症例1)(HE染色100倍)  
好中球浸潤を含む炎症を広範囲に認める。

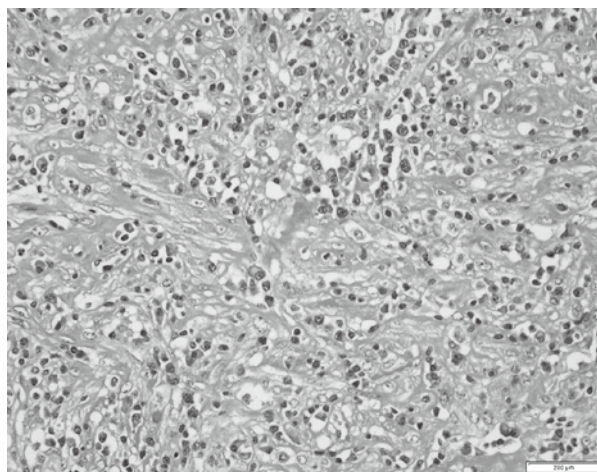


図3-b 摘出した子宮の病理組織像(症例1)(HE染色400倍)

と、悪臭を伴う膿汁が大量に排出された。帰室4時間後に39℃台の発熱が出現したが、腹膜刺激症状を認めなかったため経過観察とした。術後1日目、38℃台の発熱が持続、WBC：21700/ $\mu$ l、CRP：16.89 mg/dlと炎症反応の著明な増強を認めたため、子宮穿孔による汎発性腹膜炎を疑い緊急開腹手術とした。腹腔内には悪臭を伴う膿汁が貯留し、暗赤色で鵝卵大に腫大した子宮体下部前壁にピンホール状の穿孔部位と膿汁の流出を認めた(図5)。子宮腔上部切断術・両側付属器切除術・腹腔内洗浄を施行、腹腔内ドレーンを留置して手術を終了した。術後は気管内

挿管のままICU管理となり、術後1日目に抜管した。Flomoxef (FMOX) を5日間投与し、感染制御は良好であった。術後7日目より経口摂取を開始し術後10日目に誤嚥性肺炎を併発したが、抗生物質投与で軽快し術後22日目に退院となった。

子宮腔内の細菌培養では大腸菌(*Escherichia coli*)が検出された。病理診断では菲薄化した子宮筋層内に炎症が広がっており、悪性所見は認めなかった。

症例3は、79歳、2経産。既往歴に右大腿骨転子下骨折があり、合併症として認知症、高血圧

表2 症例2の血液検査所見

|      |       |              |       |      |       |
|------|-------|--------------|-------|------|-------|
| WBC  | 10100 | / $\mu$ l    | BUN   | 10   | mg/dl |
| Hb   | 12.8  | g/dl         | Crea. | 0.49 | mg/dl |
| Plt. | 26.7  | $10^3/\mu$ l | AST   | 24   | U/l   |
| CRP  | 2.83  | mg/dl        | ALT   | 16   | U/l   |
| Na   | 135   | mEq/l        | UA    | 4.8  | mg/dl |
| K    | 3.4   | mEq/l        |       |      |       |
| Cl   | 99    | mEq/l        |       |      |       |

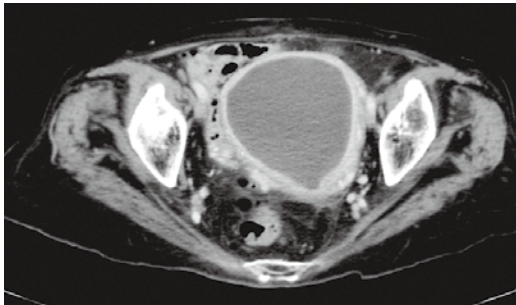


図4 症例2, CT  
子宮は9 cm大に腫大し子宮壁は菲薄化している。

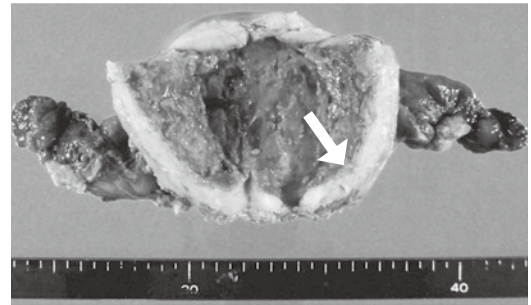


図5 症例2, 摘出組織  
子宮体下部にピンホール状の穿孔部位 (矢印) を認めた。

症、骨粗鬆症があった。認知症のため施設入所中、38℃台の発熱のため近医内科を受診し、Levofloxacin (LVFX) 内服で改善しないため当院内科に紹介され入院管理となった。

来院時所見としては、血圧106/64 mmHg、脈拍90/分、体温36.6℃、意識疎通は難しく触診上はさまざまな部位で疼痛を訴えるため、下腹部痛の評価は困難であった。血液検査所見を表3に示す。腹部単純CTでは子宮体部が直径9 cm大に腫大し、内腔に液体貯留とfree airを認めた(図6)。腹腔内にはfree airを認めなかった。

内科ではCT所見から膀胱膿瘍による腎盂腎炎と診断しCeftazidime (CAZ) 静注を開始したが膀胱内カテーテルは留置しなかった。抗生物質投与開始後も解熱せず、データ上もWBC: 32800/ $\mu$ l, CRP: 50.41 mg/dlと悪化を認めた。入院3日目の腹部CT再検査(図7)では上腹部にfree airを認めたため消化管穿孔の診断となり、外科で緊急開腹手術となった。腹

腔内には悪臭を伴う膿汁が貯留し、手拳大に腫大した子宮の底部に1 cm大の穿孔部位を認めた(図8)。開腹所見から子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎と診断され、急遽婦人科に転科となった。子宮腔上部切断術・両側付属器摘出術・腹腔内洗浄を施行し腹腔内ドレーンを留置して手術を終了した。術後は抜管してICU管理となったが、抗菌薬をFMOXとClindamycin (CLDM) の併用に変更し、これを6日間経静脈投与し感染制御は良好であった。術後、創部離開や中心静脈カテーテル感染を併発したが、保存的加療で軽快し術後20日目に退院となった。

腹水細菌培養では2種の嫌気性菌(*Actinomyces israelii*, *Eubacterium lentum*)が検出された。病理診断では炎症所見が子宮体部筋層深部に及んでおり、悪性所見は認めなかった。

### 考 察

子宮留膿腫は子宮口の閉鎖により子宮腔内に膿や壊死組織が貯留する疾患である。子宮留膿腫の頻度は、全婦人科入院患者の0.01~0.5%



表3 症例3の血液検査所見

|      |       |              |       |      |       |
|------|-------|--------------|-------|------|-------|
| WBC  | 27800 | / $\mu$ l    | BUN   | 25   | mg/dl |
| Hb   | 11.5  | g/dl         | Crea. | 0.61 | mg/dl |
| Plt. | 30.9  | $10^3/\mu$ l | AST   | 17   | U/l   |
| CRP  | 21.61 | mg/dl        | ALT   | 13   | U/l   |
| Na   | 140   | mEq/l        | UA    | 3.4  | mg/dl |
| K    | 4.2   | mEq/l        |       |      |       |
| Cl   | 103   | mEq/l        |       |      |       |

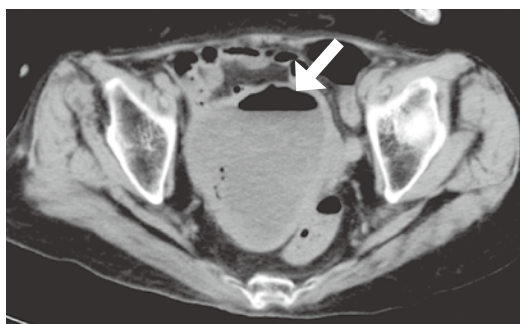


図6 症例3, 入院当日のCT  
子宮内に液体貯留とfree air (矢印) を認める。

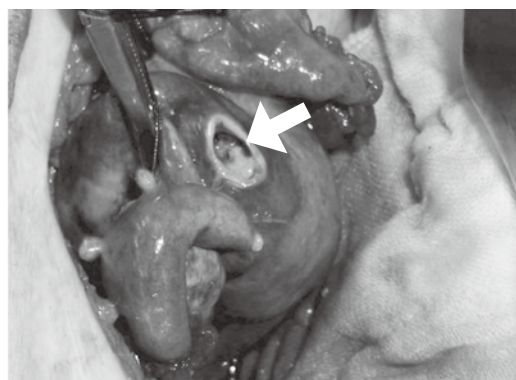


図8 症例3, 術中写真  
腫大した子宮底部に1 cm大の穿孔 (矢印) を認めた。

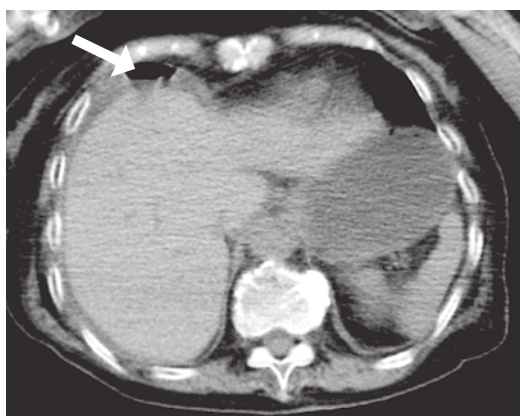


図7 症例3, 入院3日目のCT再検査  
横隔膜下にfree air (矢印) を認める。

とされ, 60歳以上の高齢者に限れば13.6%にのぼるとされている<sup>1)</sup>。疾患自体は良性であるが, 進行して子宮内圧上昇による子宮穿孔をきたすと汎発性腹膜炎を生じ, 重篤になりうる疾患である。子宮口閉鎖の原因としては, 加齢に伴う子宮内膜萎縮や老人性頸管萎縮による狭窄, 長期臥床による機能的排出障害, 子宮頸癌や大腸

癌などの悪性疾患, 放射線照射による子宮頸管炎が挙げられる<sup>2)</sup>。今回の3症例全てに高齢と認知症・ADLの著しい低下が背景にあり, 子宮頸管狭窄に機能的排出障害を伴って子宮留膿腫が発症, 感染の進行により子宮内圧の上昇をきたしたと考えられる。

子宮留膿腫の症状は, 膿性帯下, 閉経後出血, 下腹部痛が古典的三徴とされている<sup>3)</sup>が, これらの典型的症状を伴わず不明熱のみを呈する症例もある<sup>4)</sup>。症例1のみ帯下異常で婦人科受診したため初回に診断が可能であったが, 他の2例は典型的症状を欠き内科受診したことで診断は困難となった。また3症例ともに重度の認知症を合併し意思疎通が困難であったため, 下腹部痛や腹膜刺激症状など理学的所見を得るのは困難であった。

子宮留膿腫の診断は婦人科を受診すれば比較的容易である。経陰超音波検査で子宮腔内に典

型的なecho free space像を認める。しかし子宮穿孔による汎発性腹膜炎を発症した場合に初期対応を担当する医師は内科医、外科医、救急医であり、婦人科的疾患を想起するのは困難である場合が多い<sup>5)</sup>。西村らは子宮穿孔の術前診断が可能であった症例は、腹部CTまたは腹部超音波検査により子宮留膿腫が指摘された場合であると報告している<sup>6)</sup>。子宮内腔に液体貯留やガス像を伴う腫大があれば子宮留膿腫と診断されるが、穿孔し腹腔内free air像を呈すると他科の医師はまず消化管穿孔を考えるため、術前の正診率は低く開腹して初めて診断されることが多い<sup>5)</sup>。

症例1では初診時に子宮留膿腫と診断し、重症化の可能性や経腔ドレナージ治療の必要性について説明した。全身状態がきわめて不良で治療自体のリスクが高いことから家族の同意が得られなかったため経過観察することとなり、最終的に致死的な腹膜炎という結果になった。症例2では内科受診で子宮病変を診断できず2カ月以上治療が遅延した。緊急開腹手術の約70日前にすでに炎症反応が高値を示しており、既往に原因不明の感染兆候が認められる場合には、長期の子宮留膿腫に起因して子宮壁が非常に菲薄化し穿孔の危険性が高くなっていることや、すでに自然穿孔している可能性がある。また経腔ドレナージ操作が膿汁漏出を助長した可能性があることも考慮すべきである。症例3は主症状が発熱で内科を受診、腹部CTを行いながら子宮内腔の膿汁貯留を膀胱膿瘍と読影され、ドレナージの機会を逸した。

子宮留膿腫の原因菌は、*Streptococcus species*や*Escherichia coli*などの好気性菌および*Bacteroides fragilis*や*Prevotella bivia*などの嫌気性グラム陰性桿菌、*Peptostreptococcus anaerobis*などの嫌気性グラム陽性球菌が知られており、これらによる混合感染をきたしていることも多いと報告されている<sup>7)</sup>。またガス産生菌の感染では、子宮留膿腫穿孔により腹腔内のfree airが生じることも知られている。

子宮留膿腫の治療は経腔ドレナージと抗菌薬

の投与とされるが、子宮穿孔を来した場合には開腹手術による腹腔内洗浄ドレナージに加えて子宮全摘術、子宮腔上部切断術などが選択される<sup>4,7)</sup>。過去の報告例では子宮全摘術が選択されていることが多いが、子宮摘出術は行わず、腹腔内洗浄に加えて、子宮壊死部除去、穿孔部縫合閉鎖や経腹的子宫ドレナージで救命可能であったとする報告もある<sup>8-11)</sup>。自験例では3症例ともに十分な感染巣除去を目的として子宮体部の摘出と腹腔内洗浄を施行した。症例1では単純子宮全摘術を選択したが、その後の2症例ではより短時間・低侵襲である子宮腔上部切断術を選択した。いずれの症例においても膿汁貯留により体部が伸展・虚脱しており、緊急的感染巣除去には子宮腔上部切断術で必要十分と考えている。腹腔内洗浄は生理食塩水で混濁がなくなるまで十分に行うが、腹膜・腸管漿膜面に付着する膿汁を全て除去することは困難であり、腹腔内ドレーンを上下腹部に留置した。

術後には前述の原因菌をカバーできる抗菌薬を選択する必要がある。ペニシリン系薬剤とβラクタマーゼ阻害剤との合剤（SBT/ABPC、TAZ/PIPCなど）やセファマイシン系の薬剤（Cefmetazole/CMZなど）が初期治療薬として有効と報告されている<sup>7)</sup>。自験例では、症例1ではTAZ/PIPCを選択し、培養検査結果が判明するまで大腸菌や嫌気性菌を念頭に症例2ではFMOXを、症例3ではFMOXとCLDM併用にて原因菌をカバーし感染制御が可能であった。

子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎は、下部消化管穿孔によるものに比べ細菌量が少ないため予後はよいとされる<sup>5)</sup>が、報告されている死亡率は15～20%と低くはない<sup>4,12)</sup>。予後の改善は穿孔前の早期診断と経腔的ドレナージにかかっているが、重度の認知症で意思疎通困難な場合や典型的な症状を欠く場合は、まず一般内科や救急科が窓口となるため早期診断は困難となる。穿孔し腹膜炎を発症すると、症例1、3のように救急科や内科において消化管穿孔と診断され外科で緊急開腹術となる場合が多い。とくに症例1では婦人科で子宮留膿腫と診断されなが

らも腹膜炎発症時には当科への紹介なく診療が進められた。急性腹症を呈する高齢女性では子宮留膿腫の可能性を念頭に置いて診療を進めることが必要であり、初期対応にあたる他科医師への知識周知も課題である。また症例2では経腔ドレナージ操作により子宮留膿腫の穿孔が助長された可能性があるという症例であるが、患者の既往からは過去に感染兆候が認められていた。たとえ低侵襲な経腔ドレナージであっても、既往に原因不明の感染兆候が認められる場合には、すでに子宮留膿腫が自然穿孔している可能性を考慮すべきである。

多くの症例がADLの低下した合併症の多い高齢者であることを考えると、外科的治療の適応と周術期管理も問題となる。検索した文献には術後合併症についての検討はみられなかったが、嚥下機能低下による誤嚥性肺炎や免疫機能低下・栄養不良による感染や創部離開など種々の周術期合併症を併発する可能性があり、全身状態によっては外科的治療の是非について個別の検討も必要であろう。症例1では感染巣除去と腹腔内ドレナージは行えたが、術後他臓器合併症の悪化により結果的には救命できなかった。術後に生じうる重篤な合併症や救命できない可能性、長期入院による認知症や廃用性症候群の進行など、家族への十分な説明・同意を得おくことも重要である。

以上3症例の診療経過と転帰に文献的考察を加えて報告した。子宮留膿腫の診療において重要な点は前述のように早期診断と経腔的ドレナージであり、そのためには子宮留膿腫の病態とリスクを他科に周知させること、婦人科医も単なる慢性良性疾患と軽視せず定期的な観察を怠らないこと、進行増大を認めたら積極的に経腔ドレナージを試みることで、ドレナージ治療後も再発に注意し継続観察することなどが挙げられる。急速に高齢化の進む本邦において、今後本疾患に遭遇する機会は増加すると考えられ注意が必要である。

## 結 語

子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎の3例を経験し、2例は救命し得たが1例は死亡した。子宮留膿腫は症状が乏しく婦人科以外の受診では診断が困難である。治療は低侵襲な経腔ドレナージで可能であるが、穿孔して重篤な汎発性腹膜炎をきたしうることを認識し、高齢女性の急性腹症の原因の1つとして他科医師にも周知させる必要がある。急速に進む高齢化社会において本疾患は今後ますます増加すると考えられ、注意深い対応が望まれる。

## 参考文献

- 1) 赤澤憲治, 高森久純, 安田 博: 老年婦人の子宮留膿症: 外来統計にみるその特徴. 日産婦会誌, 43: 1539-1545, 1991.
- 2) Muram D, Drouin P, Thompson FE, et al.: Pyometra. *Can Med Assoc J*, 125: 589-592, 1981.
- 3) Bui A, Wilkinson S: Generalized peritonitis due to spontaneous rupture of pyometra. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 29: 82-83, 1989.
- 4) 萩谷英大, 小古山学, 赤堀洋一郎, 他: 子宮留膿腫の穿孔による汎発性腹膜炎の1例. 日救急医学会誌, 24: 431-436, 2013.
- 5) 宮崎真一郎, 丸尾祐司, 大澤浩一郎, 他: 急性腹症で発症した子宮留膿腫の2例. 日臨外会誌, 71: 533-536, 2010.
- 6) 西村真樹, 伊藤 博, 鈴木裕之, 他: 汎発性腹膜炎を呈した子宮留膿腫穿孔の1例. 日臨外会誌, 69: 2990-2994, 2008.
- 7) 具 芳明, 大曲貴夫: 発熱をきたした子宮留膿腫2例の検討. 感染症学雑誌, 81: 302-304, 2007.
- 8) 河内和宏, 繁本茂憲, 松浦雄一郎, 他: 高齢者に発症した子宮留膿腫穿孔による汎発性腹膜炎の1例. 日臨外会誌, 55: 2938-2942, 1994.
- 9) 國嶋 憲, 谷 直樹, 加藤 誠, 他: 高齢者子宮留膿腫穿孔の1例. 日臨外会誌, 59: 1650-1653, 1998.
- 10) 兼松昌子, 國枝克行, 河合雅彦, 他: S状結腸癌に伴った子宮留膿腫破裂による穿孔性腹膜炎の1例. 日臨外会誌, 71: 1634-1638, 2010.
- 11) 庄子忠宏, 大野晶子, 小原 眞, 他: 術前診断し得た子宮留膿腫穿孔による急性汎発性腹膜炎の3例. 産と婦, 7: 945-952, 2002.
- 12) 坂口 聡, 正木和人, 岩倉伸次, 他: 子宮留膿症破裂による汎発性腹膜炎の2例. 日臨外会誌, 65: 2246-2250, 2004.

## 【症例報告】

## 術前診断が困難であった骨盤内ガーゼ遺残の1例

李 泰文, 小林 史昌, 横山 信喜, 稲田 収俊  
山村 省吾, 坂田 晴美, 吉田 隆昭, 中村 光作

日本赤十字社和歌山医療センター産婦人科

(受付日 2015/11/24)

**概要** 手術時のガーゼ遺残はさまざまな予防対策によってしだいに減少してきているが、現在でも国内で年間数十例の報告がある。われわれは、石灰化した腫瘤として見つかった膿瘍を伴うガーゼ遺残の症例を経験したので報告する。症例は69歳、2経妊2経産。23歳時に帝王切開術の既往がある。発熱と腹痛を主訴として近医を受診した際に、腹部X線にて石灰化した腫瘤を骨盤部に認めたため当科を紹介された。CT検査にて、石灰化した球形の壁に囲まれた腫瘤（長径7.5 cm）を子宮の後方に認めた。血腫や膿瘍を疑って開腹術を施行したところ、腫瘤はダグラス窩にあり、子宮と卵巣のいずれにも連続していなかった。その腫瘤を摘出し、石灰化した腫瘤壁を切開すると、その中に膿汁とともにガーゼを認めた。そのため腫瘤は、46年前に行われた帝王切開術の際に遺残したガーゼに膿瘍を伴うことによって形成されたと考えられた。本症例は、ガーゼ遺残が発見されるまでの期間が非常に長期間であったこと、長期間無症状であったにもかかわらず膿瘍を形成したこと、遺残したガーゼと膿瘍が石灰化した腫瘤壁に被包化されていたことなど、ガーゼ遺残の典型例とは異なる臨床所見を示していた。〔産婦の進歩68 (3) : 232-236, 2016 (平成28年8月)〕

キーワード：ガーゼ遺残、石灰化、膿瘍

## [CASE REPORT]

## A case of intrapelvic gossypiboma with difficult preoperative diagnosis

Yasufumi RI, Fumimasa KOBAYASHI, Nobuyoshi YOKOYAMA, Kazutoshi INADA  
Shogo YAMAMURA, Harumi SAKATA, Takaaki YOSHIDA and Kosaku NAKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Red Cross Wakayama Medical Center

(Received 2015/11/24)

**Synopsis** Retained surgical sponges (gossypibomas) are decreasing due to various preventive measures, but even in recent years, there have been dozens of case reports annually in Japan. We report a case of intrapelvic gossypiboma accompanied by an abscess, detected as a calcified mass. A 69-year-old woman, gravida 2 para 2, who underwent a cesarean section when she was 23 years old, presented with fever and abdominal pain. Abdominal X-ray showed a calcified mass in the pelvis, so she was referred to our hospital. On computer tomography, a 7.5 cm oval mass wholly encircled by calcification was found. Hematoma or abscess was considered as the preoperative diagnosis. Laparotomy revealed a mass with a calcified wall in the Douglas pouch, and an abscess and a surgical sponge were found in the mass. Thus, we diagnosed the case as gossypiboma with an abscess, originating from cesarean section 46 years ago. This was a unique case of gossypiboma for the following reasons: it was found after a very long period, an abscess formed after a long asymptomatic period, and a surgical sponge and an abscess were encapsulated by a calcified wall. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 232-236, 2016 (H28.8)]

**Key words** : gossypiboma, calcification, abscess

## 緒 言

ガーゼ遺残は開腹手術で最も起こりやすく、なかでも産婦人科手術、とくに帝王切開術での報告例が多い。ガーゼカウント、X線非透過性物質を含むガーゼの使用、手術終了時のX線撮影などの対策に関わらず、現在でも国内で年間数十例のガーゼ遺残が報告されている。症状や画像所見が非特異的なことがあり、診断に難渋する症例も多くみられる。術後早期に炎症による症状を呈し発見される場合と、周囲組織と癒着して肉芽腫を形成し無症状で長期間経過する場合があるが、後者の場合発熱や腹痛などの炎症に伴う症状がみられることは少ない。今回われわれは、術後46年間経過してから石灰化した腫瘍として見つかった、膿瘍を伴うガーゼ遺残の症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例は69歳、2経妊2経産（経陰分娩1回、帝王切開分娩1回）。2回目の分娩は、23歳時に前置胎盤に対して帝王切開術が施行された。その他には手術歴はない。既往歴に高血圧、脂質異常症、胃潰瘍がある。1カ月前から引っ張られるような右下腹部痛と腹部緊満感があり、3日前から夜間に38℃台の発熱、関節痛を認めるようになった。近医内科を受診した際に、腹部X線検査で骨盤部に石灰化腫瘍を認めたため、当科を紹介された。

初診時、血圧135/89 mmHg、脈拍数104/分、体温38.0℃であった。腹部は軟であるが右下腹部に弾性硬の腫瘍を触知し、下腹部の右側～正中に圧痛を認めた。内診では帯下はごく少量で性器出血を認めず、子宮頸部は腹側に偏位し、後陰門蓋に突出する硬い腫瘍を触知した。経陰超音波検査にて、子宮体部は子宮頸部とともに腹側に偏位し、その背側に強い音響陰影を伴う腫瘍を認めた。血液検査では、白血球数8900/ $\mu$ l、CRP 12.64 mg/dlと上昇しており、炎症の存在が示唆された。CT検査では、石灰化した球形の壁に囲まれた楕円形の腫瘍（長径7.5cm）をダグラス窩に認めた。腫瘍の内部はやや低濃度で均一であったが、一部に小さい気泡を認めた。腫瘍の周囲の脂肪組織が粗雑であることから炎症の存在が示唆された（図1）。MRI検査では、腫瘍の内部はT2やや高信号、T1低信号で均一であった（図2）。腫瘍は子宮との連続性はないと思われ、また卵巣動静脈との連続性も確認できないことから、子宮や卵巣に由来する病変は否定的と考えられた。上記の諸検査の結果を総合的に考えて、石灰化した腫瘍はダグラス窩に形成された血腫あるいは膿瘍が疑われた。抗菌薬（Amoxicillin/Clavulanate）内服を7日間行い、発熱・腹痛は軽減したが持続、血液検査では白血球数7400/ $\mu$ l、CRP 3.31 mg/dlと初診時より低下を認めた。

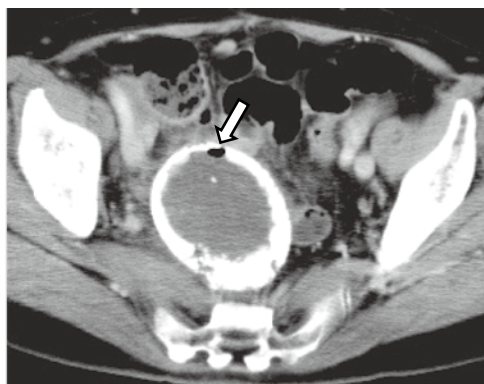
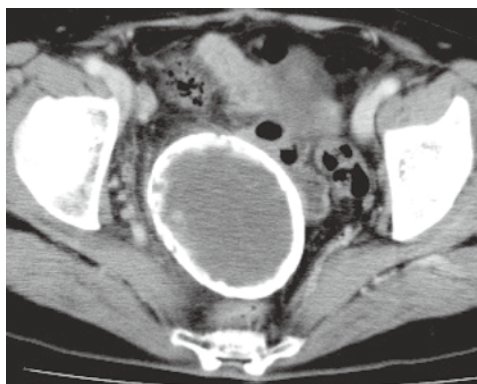


図1 腹部CT像

子宮の背側に外周全体に石灰化を伴う7.5 cm大の楕円形腫瘍がみられる。腫瘍の内部はやや低濃度で均一であり、一部に小さい気泡を認める（矢印）。腫瘍の周囲の脂肪組織は粗雑で、炎症の存在が疑われる。



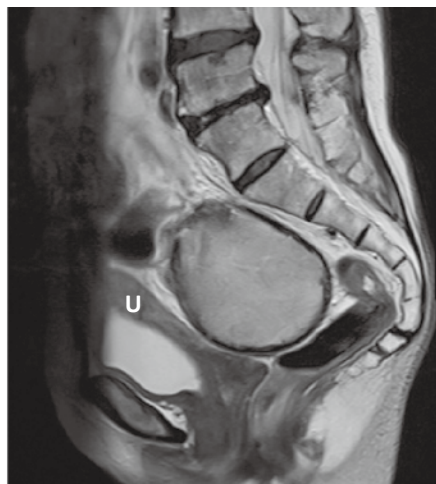
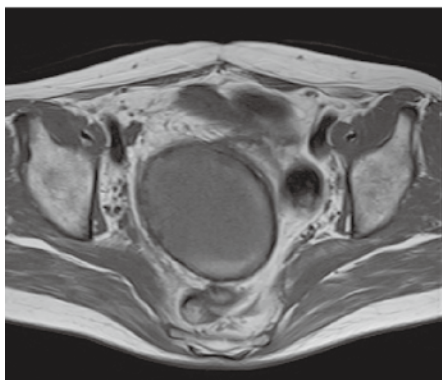


図2 骨盤部MRI像

左：T1強調画像・水平断，右：T2強調画像・矢状断。  
CT所見と同じく，7.5 cm大の楕円形腫瘍がみられる。  
腫瘍の内部はT2やや高信号，T1低信号で均一である。  
腫瘍は子宮（U）とは連続性がないと思われる。

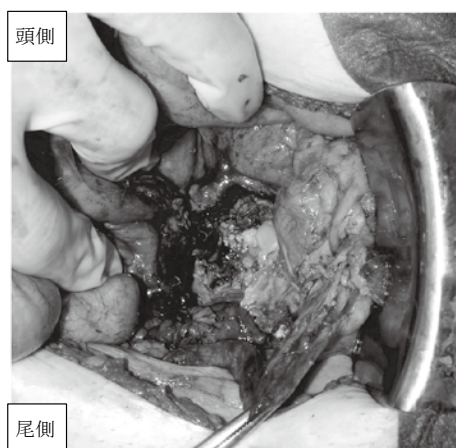


図3 開腹所見

ダグラス窩に石灰化した腫瘍壁を触れ，回腸，盲腸，直腸前壁と強固に癒着していた。腫瘍壁の一部が破綻し，そこから悪臭を伴った灰褐色の膿汁が漏出した。

初診から13日後に，開腹術を施行した。石灰化した腫瘍は回腸，盲腸，直腸前壁と強固に癒着し，それらに覆われた形でダグラス窩に存在した。子宮や卵巣との連続性はなかった。癒着を剥離する際に腫瘍壁の一部が破綻し，そこから悪臭を伴った灰褐色の膿汁が漏出した（図3）。腫瘍を摘出し，石灰化した壁を切開すると，腫瘍の内部に膿汁とともに黄土色に変色したガー

ゼが見つかった（図4）。病理組織検査では，腫瘍には石灰化，硝子化，肉芽形成，膿瘍形成の所見がみられた。開腹術の既往は23歳時（46年前）の帝王切開術のみであったため，その手術の際に遺残したガーゼが起因となって膿瘍を伴う腫瘍を形成したものと考えられた。

膿瘍の細菌培養検査にて，*Escherichia coli*，*Morganella morganii*，*Streptococcus viridans*，*Bacteroides fragilis*の4種の細菌が検出された。術後，抗菌薬治療（AzithromycinおよびSulbactam/Ampicillin）を行っていたが，発熱および炎症所見が遷延し，術後13日目のCT検査にて膿瘍の残存がみられたため，抗菌薬をMetronidazoleおよびCeftriaxoneに変更して抗菌薬治療を継続した。術後28日目のCT検査では膿瘍が消失しており，炎症所見も消退したため，抗菌薬投与を終了し，術後32日目に退院となった。

## 考 察

手術器材の遺残のなかではガーゼ遺残が最も発生頻度が高い。ガーゼ遺残の半数以上が開腹手術で発生したものであり，術式では虫垂切除術，胆嚢摘出術，および産婦人科手術の報告が多い。診療科別では一般腹部外科が最も多く，次いで産婦人科とされているが，産婦人科が最

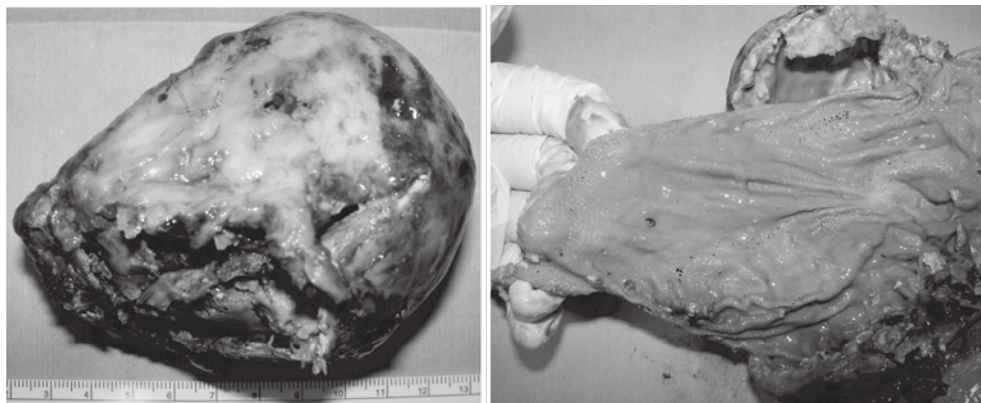


図4 摘出標本

摘出した腫瘍(左)を切開したところ、膿汁とともに黄土色に変色したガーゼが見つかった(右)。

も多かったとする報告もある。ガーゼ遺残の発生頻度は開腹手術では1000～10000例に1件と報告されているが、報告されていない症例も多くあると推察されるため、実際の頻度は不明である<sup>1,4)</sup>。

本邦ではガーゼ遺残の報告例が現在でも年間20～30件程度あり、そのリスク因子として「ガーゼカウントなどのルールの不備・違反」「判別しにくい医療機器や術野」「X線撮影における限界」「伝達や記録の誤り」「教育の不徹底」「人的状況」などが挙げられている<sup>5)</sup>。一方、米国では、Gawandeらが手術器材の遺残54件の症例対照研究にて、リスク因子として有意差があったのは「緊急手術」「予期せぬ術式の変更」「肥満」であったと報告している<sup>6)</sup>。本症例では、問診によると、ガーゼ遺残の原因となった帝王切開術は前置胎盤による多量の性器出血のため近医にて緊急手術として行われており、上記にあてはめるならば緊急手術がガーゼ遺残のリスク因子であったと考えられる。ただし、上記のリスク因子は近年の研究で挙げられているものであり、本症例は46年前に行われた手術症例のため、これらの因子以外にもガーゼ遺残のリスクがあったと推察される。

腹腔内のガーゼ遺残による症状は、腹痛、腹部腫瘍感、嘔吐、下痢、体重減少や癒着による腸閉塞などがある。遺残したガーゼが腸管や尿路に侵食して内腔へ突出・移行した症例も報告されている<sup>7,8)</sup>。その一方、無症状で偶然に発見

されることも多いとされている。

ガーゼ遺残の画像所見として、X線検査やCT検査で放射線非透過性物質が写れば容易に診断されるが、X線検査では撮影の体位や角度によって不明瞭にしか写らないことがある。なお本邦では放射線非透過性物質を含むガーゼが普及したのは1980年代後半以降であるため、それ以前に行われた手術の際に遺残されたガーゼを画像所見のみから診断することは容易ではない。CT検査ではガーゼを含む腫瘍は境界明瞭であり、その辺縁部は高輝度で造影効果を伴い、時に石灰化を伴うが、本症例のように腫瘍を被包するような石灰化はまれである。腫瘍の内部にはガーゼの繊維間に捕捉された気泡がみられることがあり、それによるspongiform patternあるいはwhirl-like patternが特徴的との報告もあるが、その所見がみられる頻度は高くない<sup>7)</sup>。本症例の画像所見は、これらの特徴的な所見を認めず、また遺残ガーゼに放射線非透過性物質は含まれていなかったためガーゼ自体を発見することはできなかったが、石灰化した腫瘍の画像所見がガーゼ遺残を発見する契機となった。

ガーゼ遺残は体内反応の様式によって以下の2つの型に大別される<sup>9,10)</sup>。その1つはexudative pattern（滲出性反応）で、術後早期に発熱や疼痛などの炎症症状を発症し、膿瘍や瘻孔の形成によって重篤化することもあり、致死率が高いとされている。もう1つはaseptic fibrinous



pattern（無菌性フィブリン反応）で、炎症を起こすことなく経過するうちにガーゼと周囲組織が癒着して一塊となり、被包化されることや肉芽腫を形成することがある。後者は長期間無症状で経過することが多く、われわれが調べた範囲内では、ガーゼが発見されるまでの期間は数カ月から数十年にわたり、最長は52年であった<sup>12)</sup>。無症状で偶然発見されることも多く、症状を呈して発見される場合は上述の腹痛、腹部腫瘍感や腸閉塞の症状が多いが、通常感染を伴わないため、本症例のように発熱を呈する症例はごく少ない。

本症例では、ガーゼ遺残が発見されるまでの期間が46年と、これまでの報告例に比べて非常に長かった。長期間無症状で経過していたことから判断するとaseptic fibrinous patternと考えられるが、それにもかかわらず細菌感染を起こした点で非典型的である。これまでの報告では、長期間経過後のガーゼ遺残に感染が認められた少数の症例では、腸管との瘻孔形成や腸管穿孔、あるいは皮膚との瘻孔形成を伴うものが主である<sup>11-13)</sup>。本症例においては遺残したガーゼに何らかの経路で細菌感染が起こり、膿瘍が形成されたものの、石灰化した腫瘍壁によって膿瘍が完全に被包化されていたため、炎症が周囲臓器に波及することがほとんどなく、長期間無症状に経過したものと推察される。これまでの報告からは腸管との瘻孔形成から細菌が移行した可能性は考えられ、本症例で検出された4種の細菌がいずれも腸管内あるいは口腔内の常在菌であったことから支持される。ただし、術中所見からは腫瘍と腸管との強い癒着があったものの、術中に腫瘍壁が複数個所で破綻したため腸管との瘻孔の有無までは判定できず、病理所見などからも確認は困難であった。そのため腸管との瘻孔形成があったことを証明するには至らない。石灰化、硝子化、肉芽形成といった病理所見からは慢性的な炎症が示唆され、加齢などによる免疫能低下を契機に活動性の炎症となったことが推察される。

## 結 語

ガーゼ遺残が発見されるまでの期間が46年間

であったこと、長期間無症状であったにも関わらず膿瘍を形成したこと、遺残したガーゼと膿瘍が石灰化した腫瘍壁に被包化されていたことなど、本症例はガーゼ遺残の典型例とは異なる臨床所見を示した。本症例のように、ガーゼ遺残の臨床所見は多様であるため、開腹術既往のある患者に腹腔内腫瘍を認めた際には、ガーゼ遺残を鑑別の1つとして考慮する必要がある。

## 参考文献

- 1) Yildirim S, Tarim A, Nursal TZ, et al. : Retained surgical sponge (gossypiboma) after intraabdominal or retroperitoneal surgery: 14 cases treated at a single center. *Langenbecks Arch Surg*, 391 : 390-395, 2006.
- 2) Parra M, Oppliger F, Berrios R, et al. : Intrathoracic gossypiboma presenting 52 years later as a chest mass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 23 : 596-598, 2015.
- 3) 若山 彩, 竹原 啓, 濱野恵美, 他 : 腹腔内に胆嚢および腹腔内異物を同時摘出した1例. *日産婦内視鏡会誌*, 29 : 121-125, 2013.
- 4) Campos FF, Franco F, Maximiano LF, et al. : An iron deficiency anemia of unknown cause: a case report involving gossypiboma. *Clinics (Sao Paulo)*, 65 : 555-558, 2010.
- 5) 日本医療機能評価機構編 : 医療事故情報収集等事業第23回報告書, 23 : 126-135, 2010.
- 6) Cho FN, Liu CB, Yu KJ : Risk factors for retained instruments and sponges after surgery. *N Engl J Med*, 348 : 229-235, 2003.
- 7) Kato T, Yamaguchi K, Kinoshita K, et al. : Intestinal Obstruction due to Complete Transmural Migration of a Retained Surgical Sponge into the Intestine. *Case Rep Gastroenterol*, 6 : 754-759, 2012.
- 8) Jain S, Verma A, Jain M, et al. : Tumefactive intramural gossypiboma of the urinary bladder mimicking an invasive adnexal malignancy. *Indian J Radiol Imaging*, 25 : 193-195, 2015.
- 9) 大久保宏貴, 半澤浩明, 前原博樹, 他 : 左大腿部 gossypiboma (いわゆる gauzeoma) の1例. *整形外科*, 58 : 124-129, 2009.
- 10) Guner A, Hos G, Kahraman I, et al. : Transabdominal migration of retained surgical sponge. *Case Rep Med*, 249859, 2012.
- 11) Gencosmanoglu R, Inceoglu R : An unusual cause of small bowel obstruction: gossypiboma-case report. *BMC Surg*, 3 : 6, 2003.
- 12) Quraishi AH : Beyond a gossypiboma. *Case Rep Surg*, 263841, 2012.
- 13) Kohli S, Singhal A, Tiwari B, et al. : Gossypiboma, varied presentations: a report of two cases. *J Clin Imaging Sci*, 3 : 11, 2013.

## 【症例報告】

MPA療法が奏効せず腹腔鏡下子宮全摘出となった子宮体癌の1例  
—治療中の子宮内膜組織診の変化の検討—若 橋 宣<sup>1)</sup>, 須 藤 保<sup>2)</sup>, 浮 田 真 沙 世<sup>3)</sup>, 市 田 耕 太 郎<sup>1)</sup>  
長 尾 昌 二<sup>4)</sup>, 山 口 聡<sup>4)</sup>, 山 田 秀 人<sup>1)</sup>

1) 神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

2) 兵庫県立がんセンター研究部

3) 近畿大学医学部産科婦人科学教室

4) 兵庫県立がんセンター婦人科

(受付日 2015/12/4)

**概要** 子宮体癌は婦人科悪性腫瘍のなかで最も多い疾患であり、その約5.3%は40歳以下に発症する。高用量プロゲステロン療法 (medroxyprogesterone acetate (MPA) 療法, 以下: MPA療法) は妊孕性温存希望の患者に行われているが、再発率が高く、再発例に対して繰り返し行うことはリスク管理の点から推奨されていない。今回、われわれは3回のMPA療法を行ったが、病変の消失をきたさず子宮摘出に至った症例を経験した。複数回のMPA療法ということもあり、治療経過中のPgR発現を検討した。症例は39歳、1経妊0経産、不妊症にて近医受診中に子宮内膜細胞診異常を指摘され紹介受診となった。精査の結果、類内膜腺癌G1の診断となり、MPA療法開始となった。治療開始から6カ月後の内膜組織診では治療効果を認めたため経過観察となった。しかし初回治療から6カ月後に類内膜腺癌G1の再発を認めた。患者希望もあり2回目のMPA療法を行い、治療再開から8カ月後の内膜組織診では腺癌は消失した。しかし、2回目のMPA療法から8カ月後に子宮内膜異型増殖症を認めた。妊孕性温存を強く希望されたため3回目のMPA療法となったが、治療再開から4カ月後の内膜組織診は改善を認めず、腹腔鏡下子宮全摘出術施行となった。摘出子宮からは類内膜腺癌G1を認めた。治療経過にともなったPgR発現の検討では初回治療開始前、2回目および3回目のMPA療法開始前のいずれの時点でもPgR発現が陽性であった。MPA療法後には病理所見の改善は認めているものの、残存した腺管の大部分は治療抵抗性を示唆するPgR発現陰性成分が占めており、最終的に摘出した子宮の病変はPgR発現陰性であった。MPA療法後の再発例に対する治療の選択には、患者背景などから苦慮することもあり、本症例のように病理所見上の改善を認めても、PgR発現陰性成分が残存する症例は治療抵抗性であることを示唆しており、治療経過中のPgR発現の変化はMPA療法継続を判断するのに有用な情報を提供できる可能性がある。〔産婦の進歩68 (3): 237-242, 2016 (平成28年8月)〕

キーワード: 子宮体癌, 高用量プロゲステロン療法, プロゲステロン受容体発現

## [CASE REPORT]

## Progesterone receptor expression status in a patient who received multiple courses of conservative progestin therapy: a case report of laparoscopic hysterectomy for endometrial carcinoma

Senn WAKAHASHI<sup>1)</sup>, Tamotsu SUDO<sup>2)</sup>, Masayo UKITA<sup>3)</sup>, Kotaro ICHIDA<sup>1)</sup>  
Shoji NAGAO<sup>4)</sup>, Satoshi YAMAGUCHI<sup>4)</sup> and Hideto YAMADA<sup>1)</sup>

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

2) Department of Section of Translational Research, Hyogo Cancer Center

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University Faculty of Medicine

4) Department of Gynecologic Oncology, Hyogo Cancer Center

(Received 2015/12/4)

**Synopsis** Endometrial carcinoma is the most common gynecological cancer. About 5.3% of women with endometrial cancer are under 40 years of age, and cancer incidence in young women is rising. Conservative progestin therapy is common for young women of childbearing potential. However, repeat conservative progestin therapy is not recommended for patients with cancer recurrence. We evaluated progesterone receptor (PgR) and estrogen receptor (ER) expression in a patient who received multiple courses of conservative progestin therapy for recurrence of endometrial carcinoma. The patient, a 39-year woman, gravida 1, parity 0 with primary infertility, with endometrial adenocarcinoma G1. She received conservative high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy. However, she had a recurrence six months after initial therapy, and received a second course of MPA therapy, because of her desire to preserve childbearing potential. Eight months after the second course of therapy, she had another recurrence and required repeat MPA therapy. Three months after the third course of therapy, considering the lack of response, she finally underwent total laparoscopic hysterectomy. Immunohistochemical staining for PgR expression was positive, before initial therapy and the second and third courses. In contrast, PgR expression was negative after all three courses of therapy. ER expression was positive throughout all courses of therapy. These findings suggested that PgR-negative, treatment-resistant cells remain throughout all courses of therapy. Several studies of PgR expression before initial therapy have demonstrated usefulness in predicting response to conservative progestin therapy. However, little is known regarding PgR expression post-treatment and its relationship to response to repeat conservative progestin therapy. The presence of PgR expression throughout therapy may be useful information when patients have recurrence and require repeat conservative progestin therapy. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 237-242, 2016 (H28.8)]

**Key words** : endometrial carcinoma, conservative progestin therapy, progesterone receptor status

## 緒 言

日本産科婦人科学会、婦人科腫瘍委員会報告では子宮体癌の40歳未満患者割合は5.3%と増加傾向にある。そのため、妊孕性の温存が必要となる子宮体癌の症例が増加している。高用量プロゲステロン療法は2007年に日本臨床腫瘍研究グループによる多施設共同研究の結果が報告<sup>1)</sup>されて以来、妊孕性温存希望患者の高分化型初期子宮体癌に対する有効な治療法の1つとして行われているが、一方で高頻度に再発することも知られている<sup>1-5)</sup>。しかし、MPA治療後再発のメカニズムについては明らかになっていない。今回、われわれは3回のMPA療法を行ったが再発を繰り返し、最終的に子宮摘出に至った症例を経験した。MPA療法抵抗性の症例であるので、複数回のMPA療法前後におけるプロゲステロン受容体 (PgR) 発現に関しても検討したので併せて報告する。

## 症 例

症例は39歳、1経妊0経産。BMIは28.9kg/m<sup>2</sup>、異所性妊娠（手術歴有）の既往歴を有していた。近医で不妊治療を受けていたところ、子宮内膜細胞診異常を指摘され当院へ紹介受診となった。

子宮内膜全面搔爬により複雑型子宮内膜異型増殖症を背景とした類内膜腺癌G1の病理診断を得た。妊孕性温存希望があり、CT所見では腫大リンパ節および遠隔転移は認めず、MRI所見でも病変の明確な筋層浸潤は認めなかったため（図1）、子宮内膜に局限した病変と判断しMPA（ヒスロンH<sup>®</sup>600 mg/日）療法開始となった。

MPA療法開始から6カ月後の内膜組織診では複雑型子宮内膜増殖症に相当する腺密度の増加を小範囲に認めるのみ（focal hyperplasia area）であった。治療効果ありと判断し2カ月間の追加治療後に経過観察となった。しかし初回治療終了から6カ月後の内膜組織診にて類内膜腺癌G1の再発を認めた。挙児希望が強く、再発リスクについて相談を重ね、2回目のMPA療法を行った。治療再開から8カ月後の内膜組織診では、子宮内膜増殖症の残存を疑うとの病理診断ではあったが腺癌は消失しており、さらにMPA療法を2カ月間追加し経過観察とした。しかし、2回目のMPA療法終了から8カ月後の子宮内膜組織診で複雑型子宮内膜異型増殖症を認めた。治療抵抗性症例と判断し子宮全摘術を勧めたものの、妊孕性温存を強く希望され、3回

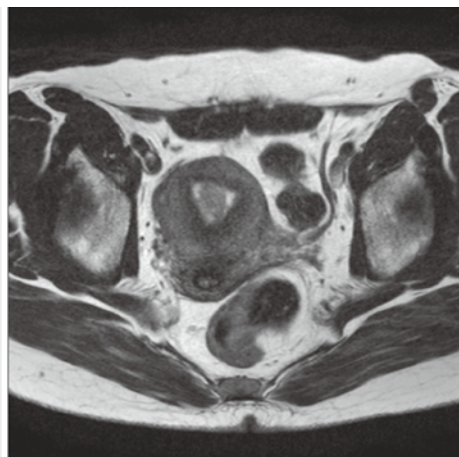
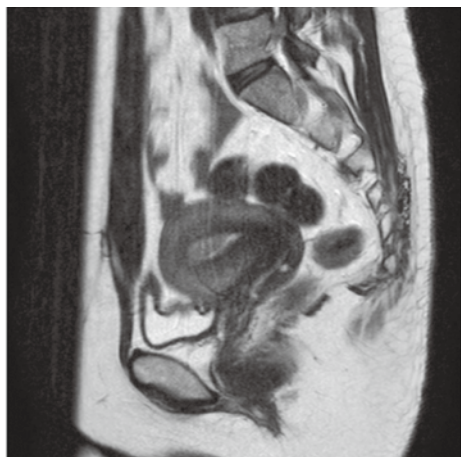


図1 初回治療開始前MRI (T2強調画像)

子宮内腔に腫瘤像を認める。junctional zoneは保たれており子宮内膜に局限した病変と判断される。

目のMPA療法となった。治療再開から4カ月後の子宮内膜全面掻爬では複雑型子宮内膜異型増殖症の残存を認めた。患者、家族と再度手術療法について相談を重ねた結果、手術療法を希望された。手術療法に際し卵巣温存を強く希望されたため、術後病理診断で子宮体癌の診断となった場合に卵巣転移のリスクがあることや、若年子宮体癌症例では卵巣癌との重複のリスクが通常より高くなることなどを説明し理解いただいたうえで、最終的に腹腔鏡下子宮全摘出術および両側卵管切除術を行った。腹腔内所見では両側卵巣は正常大であり、卵巣表面および骨盤腹膜などに腹膜播種を疑う所見はなく、手術時間3時間50分、出血量30 mlで手術終了している(図2)。最終病理診断は複雑型子宮内膜異型増殖症を背景とした類内膜腺癌G1であった。子宮頸部および摘出した卵管に異常所見は認めなかった。腹水細胞診は陰性であった。術後1年が経過しているが、再発所見は認めていない。

PgR発現の検討では、初回治療開始前、2回目および3回目のMPA療法開始前のいずれの時点でも、PgR発現は陽性成分と陰性成分の混在を認めた。初回および2回目のMPA療法開始後の病理所見では、前述のように細胞異型の消失や内膜腺密度の低下を認めており、著効とはいえないものの治療効果を認めると評価した。し

かし免疫染色の検討では残存した腺管の大部分はPgR発現陰性であった。3回目のMPA療法後の摘出子宮からは類内膜腺癌G1を認めたが、その大部分はPgR発現陰性であり、全治療経過を通じてMPA療法抵抗性の成分が残存していたことが示唆される。エストロゲン受容体(ER)も検討しているが、全経過を通じて陽性であった(図3)。

## 考 察

2007年に報告された日本臨床腫瘍研究グループによる報告では、MPA療法によって類内膜腺癌G1で22例中12例(55%)、子宮内膜異型増殖症で17例中14例に病巣消失が認められた。また再発率は類内膜腺癌G1症例の57%、子宮内膜異型増殖症症例の38%と報告している<sup>1)</sup>。再発例に対する再度のMPA療法について、Ichinoseらは再発8症例に再度MPA療法を行い全例が完全寛解し、2例が妊娠に至ったと報告している<sup>6,7)</sup>。Parkらの検討でも類内膜腺癌G1に対するMPA療法後に再発した33例に対し再度のMPA療法を行い、28例(85%)が完全寛解し、5例が分娩に至ったと報告している<sup>8)</sup>。一方で再度のMPA療法後に増悪し死亡に至った症例<sup>1)</sup>、MPA療法抵抗性症例が結果として腹膜播種に進展していた症例も報告されている<sup>9)</sup>。若年子宮体癌患者は卵巣癌発症リスクが高いという

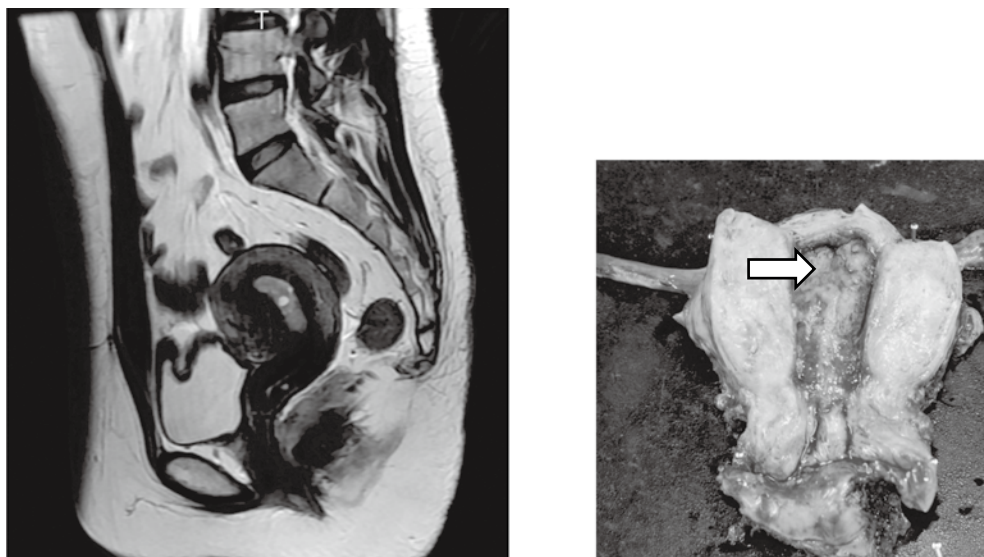


図2 術前MRI (T2強調画像) および摘出子宮  
病変は子宮内膜に限局していると考えられる。腹腔鏡下子宮全摘出術および両側卵管切除術を施行した。子宮内膜のポリープ状部分から類内膜腺癌G1を認める。

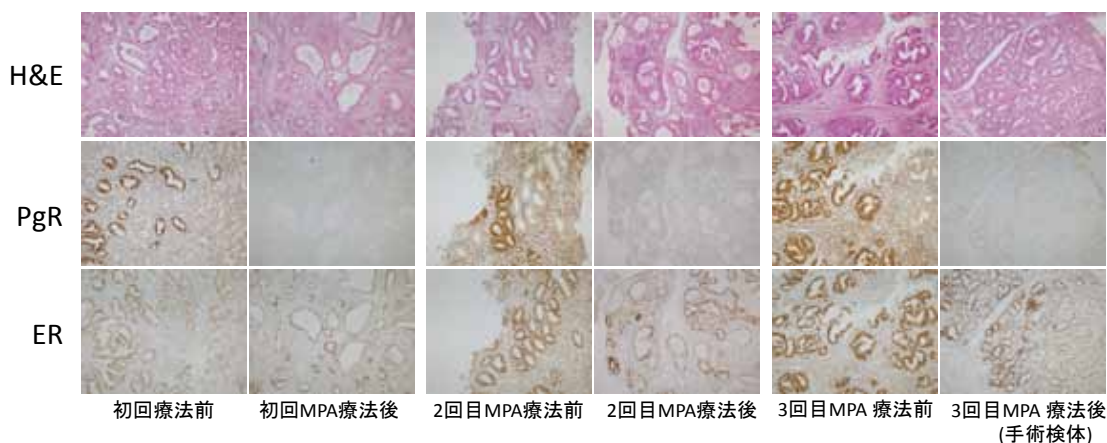


図3 治療経過における病理組織像および免疫染色像 (子宮内膜組織)

MPA療法後のHE染色では腺管密度の減少と細胞異型の消失を認めている。免疫染色ではMPA療法後の残存腺管はその大部分がプロゲステロンレセプター (PgR) 発現陰性であった。エストロゲンレセプター (ER) 発現は治療経過全体を通じて陽性であった。

報告もあり<sup>10-13)</sup>、当院でもMPA療法抵抗性であった症例が卵巣癌肉腫を発症し死亡に至った症例を経験している。これらのことから子宮体がん治療ガイドラインでは再発例・非消失例および進展例に対しては子宮摘出が奨められている<sup>5)</sup>。しかしながら若年子宮体癌の発症リスクが排卵障害、月経不順といった不妊症に結びつ

く疾患であることから、不妊治療中に子宮体癌、子宮内膜異型増殖症が見つかることも多い。このような背景から治療抵抗性症例や再発症例に対し子宮摘出を勧める際に、子宮温存治療継続を強く求められる症例も少なくない。本症例も結果として3回のMPA療法を行っているが、治療経過中も継続して不妊症専門医へ通院してい



た。不妊症専門医からの意見が最終的に子宮摘出を勧める際に有用な情報となった。

MPA療法の治療効果予測に有用なマーカーとしてPgR発現の有無が挙げられる。PgR発現陽性症例は陰性症例に比べMPA療法をはじめとした高用量プロゲステロン療法に反応がよいと報告されており<sup>12, 14-17)</sup>、治療開始前のPgR発現評価は治療方針決定時に患者にとって有用な情報となると考えられる。一方でPgR発現が低くてもMPA療法によって、Ki-67, Bcl-2といったタンパク発現が抑制され、治療に反応を示す症例があることや、MPA療法の治療効果予測マーカーであるp27タンパク発現はPgR発現とは相関しないことも報告されており、PgRを介さない作用機序が存在する可能性にも留意が必要である<sup>4, 18, 19)</sup>。

本症例ではER発現の検討も行っているが、3回のMPA療法全過程を通じてER発現は陽性であった。ER発現の有無は治療効果に影響を与えないと報告されており<sup>4)</sup>、今回の結果でもMPA療法によってER発現成分は影響を受けていないことが示唆される。

本症例でのPgR発現を検討すると初回治療開始前、2回目および3回目のMPA療法開始前のいずれの時点でも、PgR発現は陽性成分と陰性成分の混在を認めており、評価としてはPgR発現陽性と考えられた。MPA療法終了前の評価では、病理所見上は改善を認めるものの残存した腺管の大部分は治療抵抗性を示唆するPgR発現陰性成分が占めており、最終的に摘出された子宮の病変はPgR発現陰性であった。初回および2回目のMPA療法とも病理所見の改善を認めてから2カ月追加治療を行っているが、さらに治療期間を延長したとしてもPgR発現陰性の治療抵抗性成分は残存し続けていたと推測される。これらの検討からは、3回のMPA療法全体を通じて病理所見の改善はあったものの、常にPgR発現陰性の治療抵抗性成分が残存を続けていたことが示唆されており、複数回のMPA療法に対し本症例が治療抵抗性を示すことを予測できた可能性がある。

また本症例では、治療前のPgR発現強度や陽性成分と陰性成分の割合が治療効果に関係するかどうかは検討できていない。先に述べたようにMPA療法の効果はPgRを介さない機序も知られているが、2回目のMPA療法開始前の陰性成分割合は、治療抵抗性成分の割合を反映している可能性もある。

## 結 論

妊孕性温存療法後の再発症例に、再度妊孕性温存療法を行うか否かにはいまだ議論すべき課題と考えられる。MPA療法開始前だけでなく治療経過中のPgR発現を検討することは治療抵抗性症例か否かを判断するための有用な情報となる可能性がある。今後は初回MPA療法中、MPA療法終了時のPgR発現を検討し、予後との関連を明らかにしていきたいと考えている。

## 参考文献

- 1) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. : Multi-center phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*. 25 : 2798-2803, 2007.
- 2) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. : Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 207 : 266.e1-12, 2012.
- 3) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. : Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 125 : 477-482, 2012.
- 4) Zaino RJ, Brady WE, Todd W, et al. : Histologic effects of medroxyprogesterone acetate on endometrioid endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol*, 33 : 543, 2014.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会編：子宮体がん治療ガイドライン。2013年度版，p144-156，金原出版，東京，2013。
- 6) Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, et al. : The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*, 23 : 288-293, 2013.
- 7) 原田美由紀，大須賀穰：【がん・生殖医療の現状と展望】子宮体癌の妊孕性温存療法と不妊治療の実



- 際. 産と婦. 81 : 1231-1235, 2014.
- 8) Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. : Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 121 : 136-142, 2013.
  - 9) Wang C-J, Chao A, Yang L-Y, et al. : Fertility-preserving treatment in young women with endometrial adenocarcinoma: a long-term cohort study. *Int J Gynecol Cancer*, 24 : 718-728, 2014.
  - 10) Niwa K, Tagami K, Lian Z, et al. : Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG*, 112 : 317-320, 2005.
  - 11) Randall TC, Kurman RJ : Progesterin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol*, 90 : 434-440, 1997.
  - 12) Yang YC, Wu CC, Chen CP, et al. : Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 99 : 287-293, 2005.
  - 13) Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. : Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 106 : 693-699, 2005.
  - 14) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. : Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*, 17 : 1736-1744, 1999.
  - 15) Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al. : Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod*, 22 : 1953-1958, 2007.
  - 16) Kauppila A : Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol*, 28 : 561-566, 1989.
  - 17) Utsunomiya H, Suzuki T, Ito K, et al. : The correlation between the response to progestogen treatment and the expression of progesterone receptor B and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human endometrial carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 58 : 696-703, 2003.
  - 18) Watanabe J, Sato H, Kanai T, et al. : Paradoxical expression of cell cycle inhibitor p27 in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus-correlation with proliferation and clinicopathological parameters. *Br J Cancer*, 87 : 81-85, 2002.
  - 19) Watanabe J, Watanabe K, Jobo T, et al. : Significance of p27 as a predicting marker for medroxyprogesterone acetate therapy against endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 16(Suppl.1) : 452-457, 2006.

## 【症例報告】

## 後腹膜線維症による両側水腎症により発見された子宮頸癌の1例

高瀬 亜紀<sup>1)</sup>, 市村 友季<sup>1)</sup>, 中川 倫子<sup>2)</sup>, 村上 誠<sup>1)</sup>  
安井 智代<sup>1)</sup>, 角 俊幸<sup>1)</sup>

1) 大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学

2) 市立柏原病院産婦人科

(受付日 2015/12/20)

**概要** 後腹膜線維症は後腹膜腔の線維化により尿管の狭窄や尿路閉塞症状をきたす疾患で、尿管の蠕動が障害されることにより水腎症が引き起こされることが知られている。今回、後腹膜線維症による両側水腎症を契機に発見された子宮頸部腺癌の1例を経験したので報告する。症例は35歳未経妊で、右側腹部痛を主訴に近医受診し、両側水腎症と血清クレアチニン高値 (3.8 mg/dl) を指摘された。両側尿管カテーテルの留置を受けるも腎機能が改善しなかったため当院泌尿器科紹介となり、両側腎臓造設術を受けた後、水腎症の原因検索を目的に当科紹介となった。初診時の超音波検査所見では頸部腫大はみられなかったが頸部細胞診はSCC疑いで、コルポスコープでは脆弱で易出血性の隆起病変がみられ、同部位の生検結果は粘液性腺癌であった。MRI画像では、頸部腫瘍や骨盤リンパ節腫大は明らかではなかった。CT画像で転移性病変ならびに腫大リンパ節は認められず、子宮頸部腺癌IB1期と診断し、広汎子宮全摘術と両側付属器摘出術を施行した。術中所見は後腹膜腔の線維化が著明で、尿管は硬化して可動性が不良で後腹膜線維症を疑う所見であった。摘出標本肉眼所見では頸部に5 mm大の腫瘍を認めたが、骨盤リンパ節に明らかな腫大は認められなかった。摘出標本の病理結果は通常型頸部腺癌で、子宮傍組織浸潤と両側卵巣および骨盤・傍大動脈リンパ節に転移を認め、尿管周囲に癌の浸潤を伴っていたことから子宮頸部腺癌による後腹膜線維症と考えられた。術後化学療法を行うも初回治療より17ヵ月後に原病死し、予後不良であった。器質的異常が明らかでない水腎症に遭遇した場合には、まれではあるものの本症例のように後腹膜線維症を合併した悪性腫瘍である可能性も念頭に置くべきと考えられた。〔産婦の進歩68 (3) : 243-247, 2016 (平成28年8月)〕

キーワード：後腹膜線維症、水腎症、子宮頸部腺癌、腎臓

## [CASE REPORT]

A case of cervical cancer complicated with bilateral hydronephrosis  
caused by retroperitoneal fibrosis

Aki TAKASE<sup>1)</sup>, Tomoyuki ICHIMURA<sup>1)</sup>, Tomoko NAKAGAWA<sup>2)</sup>, Makoto MURAKAMI<sup>1)</sup>  
Tomoyo YASUI<sup>1)</sup> and Toshiyuki SUMI<sup>1)</sup>

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kashiwara Municipal Hospital

(Received 2015/12/20)

**Synopsis** Retroperitoneal fibrosis is characterized by fibrosis of retroperitoneal cavity and causes the ureteral stricture and obstruction, and hydronephrosis is caused by impaired ureteral peristalsis. We report a case of cervical adenocarcinoma, which was diagnosed after detection of bilateral hydronephrosis caused by retroperitoneal fibrosis. The patient was a 35-year-old non-gravida woman with no past history. She was referred to another physician, with a complaint of right abdominal pain. Bilateral hydronephrosis and high serum creatinine level (3.8 mg/dl) were detected. She underwent bilateral ureteral stent placement, but renal function did not improve, so she was referred to the Department of Urology at our hospital. She underwent bilateral nephrostomy and referred to our Department. No cervical tumor was detected by ultrasonography, but uterine cervix cytology was SCC suspected and colposcopy detected a small tumorous lesion of the cervix. Cervical biopsy was performed and the histology showed mucinous adenocarcinoma. Magnetic resonance

imaging revealed no cervical tumor and no lymph node swelling in the pelvis. Computed tomography did not reveal any metastasis. She was diagnosed with cervical cancer stage I B1 and we performed radical hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Intraoperatively, we found marked retroperitoneal fibrosis and harden, inflexible urinary ducts, so retroperitoneal fibrosis was suspected. Macroscopically, there was a mass of 5 mm diameter in the uterine cervix, but no lymph node swelling in the pelvis. Histopathological examination revealed usual-type endocervical adenocarcinoma, with bilateral parametrial invasion, bilateral ovarian metastasis, and retroperitoneal lymph node metastasis, and retroperitoneal infiltrate around bilateral ureters. We considered that this case was cervical adenocarcinoma complicated with bilateral hydronephrosis caused by retroperitoneal fibrosis. She received adjuvant chemotherapy, but she died of the disease 17 months after initial treatment and showed a poor prognosis. This case suggests that we should consider a diagnosis of retroperitoneal fibrosis, when hydronephrosis without obvious organic dysfunction is detected. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 243-247, 2016 (H28.8)]

**Key words :** retroperitoneal fibrosis, hydronephrosis, cervical cancer, nephrostomy

## 緒 言

進行子宮頸がんでは、腫大した原発腫瘍あるいは腫大リンパ節による尿路狭窄が原因で水腎症をきたすことがしばしば認められる。子宮頸がんに伴う水腎症は原発巣が発見された後、あるいは水腎症の原因検索の過程で原発巣と同時に発見されることがほとんどであると考えられる。しかしながら視診、触診ならびに画像検査上、子宮頸部に有意なサイズの病変が認められないような子宮頸がんにも水腎症が合併する場合には、子宮頸がんとも水腎症を一元的に捉えることが困難となる可能性がある。後腹膜線維症は後腹膜腔の線維化により尿管の狭窄や尿路閉塞症状をきたす疾患で、尿管の蠕動が障害されることにより水腎症が引き起こされると考えられている。今回、後腹膜線維症による両側水腎症を契機に発見された、MRI画像では子宮頸部腫瘍が明らかでない子宮頸部腺癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例は35歳未婚で、既往歴および家族歴に特記事項はなかった。右側腹部痛を主訴に近医受診し、CT検査を受けるも特記所見なく経過観察となった。1カ月後に嘔吐と右側腹部痛を自覚したことから再度CTを受けたところ閉塞起点の明らかでない両側水腎症（図1）が認められ、血液検査では血清クレアチニン高値（3.8 mg/dl）を指摘された。両側尿管カテーテルの留置を受けるも腎機能が改善しなかったた

め当院泌尿器科紹介となり、両側腎瘻造設術を受けた後、水腎症の原因検索を目的に当科紹介となった。初診時の超音波検査所見では頸部腫大はみられなかったが頸部細胞診の結果はSCC疑いであった。コルポスコープ所見では脆弱で易出血性の隆起病変がみられ、腫瘍が疑われた。同部位の生検結果は粘液性腺癌であった。MRI画像では子宮体下部に約3 cm大の筋腫様結節、および左卵巣に2～3 cm大のT1・T2強調像ともに高信号を示す内膜症性嚢胞を疑う病変を認めたが、頸部腫瘍や骨盤リンパ節の腫大は明らかではなかった（図2）。CT画像にて転移性病変ならびに腫大リンパ節は認められず、婦人科的診察所見（頸部に腫瘍を触知せず、両側傍結合織に抵抗を触知せず）と合わせ本症例を子宮頸部腺癌IB1期と診断し、広汎子宮全摘術と両側付属器摘出術を予定した。水腎症に関しては

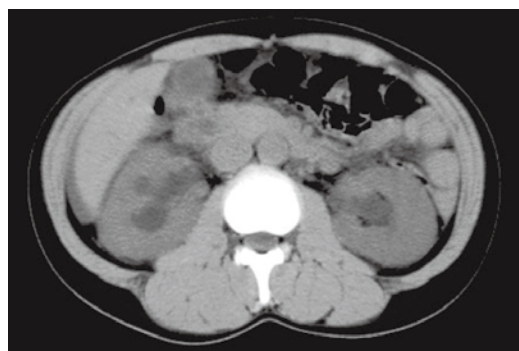


図1 腹部CT（単純）  
両側水腎症を認める。CTでは明らかな転移性腫瘍はみられずリンパ節腫大もみられない。

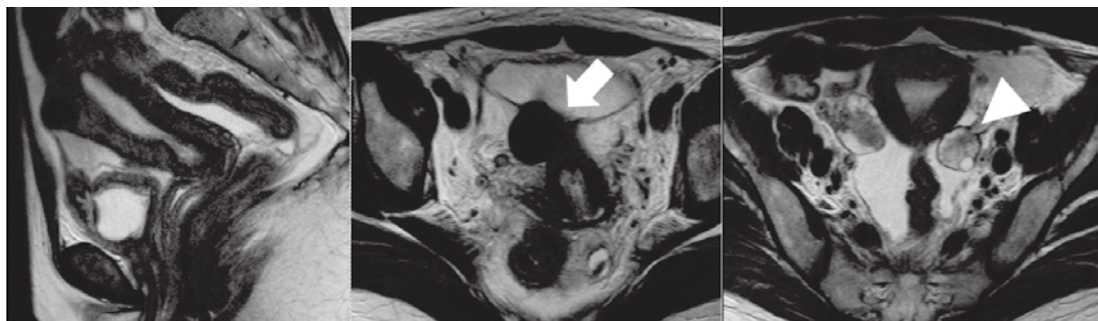


図2 骨盤部MRI (T2強調画像, 単純 左:矢状断, 中央・右:水平断)

頸部腫瘍は目立たず, 子宮体下部に筋腫結節 (矢印) を, 左卵巣にT1・T2強調像で高信号を示す内膜症性嚢胞疑う病変 (矢頭) を認めた.



図3 摘出標本肉眼像

頸部腫大は目立たず, 左卵巣は右卵巣に比べ軽度腫大し超鶏卵大であった.

子宮頸癌との関連を疑わず, 術中に泌尿器科医による原因検索を予定した.

術中所見は血性腹水が少量みられたが腹腔内に播種性病変を認めなかった. 一方で後腹膜腔は線維化が著明で尿管は硬化して可動性不良で, 後腹膜線維症を疑う所見であった. 摘出標本の肉眼所見は頸部に5 mm大の腫瘍と子宮体下部に子宮筋腫結節を認め, 左卵巣は超鳩卵大であった. 明らかな骨盤リンパ節の腫大は認めなかった (図3). HE染色標本ではわずかに腺管構造を残す腫瘍の増殖を認め, 著しい脈管侵襲像もみられた (図4). 摘出標本の病理結果は通常型頸部腺癌で, 子宮傍組織浸潤と両側卵巣およ

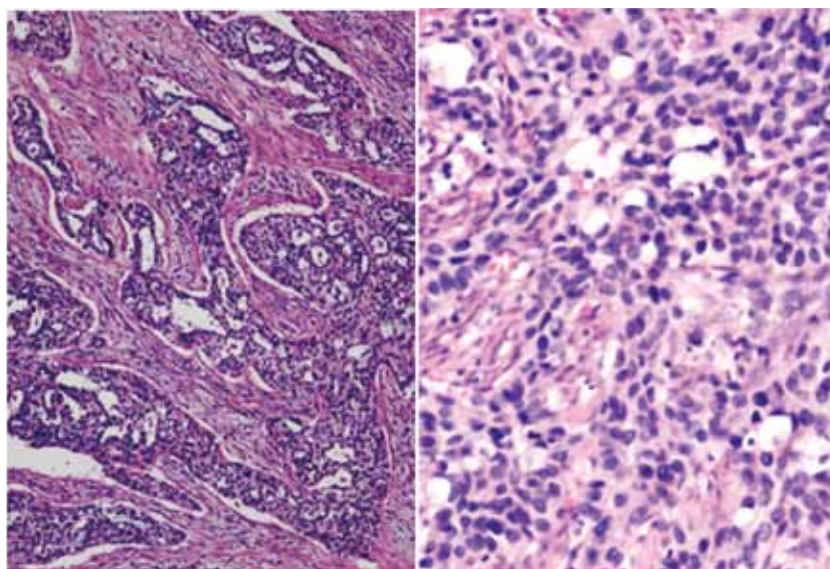


図4 摘出標本組織像 (右:  $\times 40$ , 左:  $\times 200$ )

腫瘍の脈管侵襲像が目立っていた.



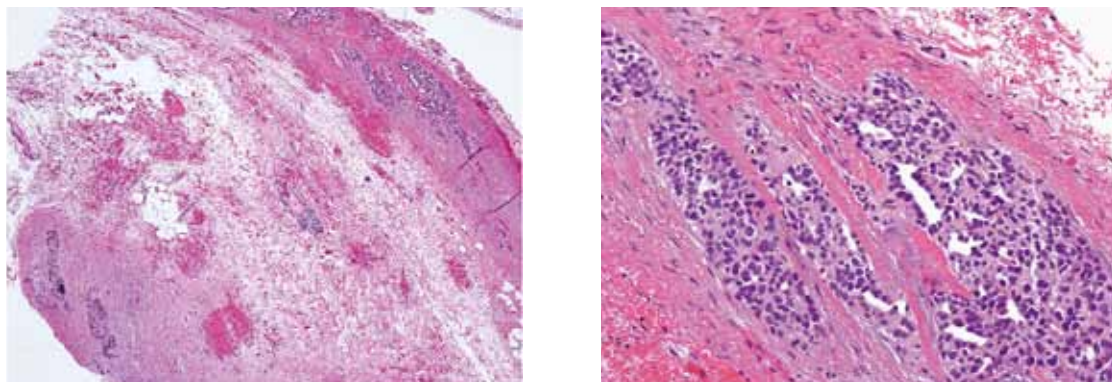


図5 尿管周囲組織像（右：×40，左：×200）  
尿管周囲より採取した組織で、腺癌の浸潤を認めた。

び骨盤・傍大動脈リンパ節に転移を認めた。摘出リンパ節は傍大動脈節を含めて合計18個で、そのうち14個に転移を認めた。洗浄腹水細胞診はadenocarcinomaで、尿管周囲組織にも転移を認めた（図5）。後腹膜線維症による水腎症を合併した子宮頸部腺癌と考えられた。術後化学療法を行うも初回治療より17カ月後に原病死した。

### 考 察

子宮頸がんではその腫瘍径やリンパ節転移の有無は予後因子の1つとなっている。腫瘍径が大きいがんでは腫瘍による尿路狭窄が原因となり、リンパ節転移陽性例では腫大リンパ節による尿路狭窄が原因で水腎症をきたすことがしばしば認められ、これらの症例はIIIB期となり進行がんに分類される。通常進行子宮頸がんにおける水腎症は、細胞診や組織診により子宮頸がんと診断された後の治療前精査の過程でCTやDIP画像にて発見されるか、偶発的に水腎症の診断を受けその原因検索の過程において閉塞起点となる頸部腫瘍あるいは腫大リンパ節が発見される。子宮頸がんと水腎症はほぼ同時に発見されることがほとんどであると考えられ、水腎症は子宮頸がんが原因であり、そのがんはIIIB期であると治療開始前から認識されることがほとんどであると思われる。

今回われわれが経験した症例は、術前に両側の水腎症を認め子宮頸部腺癌の診断を受けていたものの、画像上尿管の閉塞起点となる腫瘍が

認められなかった。手術所見においても子宮頸部に腫大はなく、後腹膜リンパ節の腫大も目立たず、腹腔内にも播種性病変はなく癌性腹膜炎の所見も認められなかった。ところが後腹膜腔においては線維化が著明で尿管はほぼ全長にわたり両側で硬化し、尿管周囲に癌の浸潤を伴っていたことから、水腎症は腫瘍による物理的な閉塞ではなく子宮頸部腺癌が原因と思われる後腹膜線維症による機能的な水腎症であると推察された。

後腹膜線維症はAlbarranが1905年に初めて報告<sup>1)</sup>し、その後1948年にOrmondが特発性後腹膜線維症の存在を臨床ならびに病理学的に確立<sup>2)</sup>した。後腹膜腔の線維化により尿管の狭窄化や尿路閉塞症状をきたす疾患で、特発性と薬剤、感染、悪性腫瘍、放射線治療などに伴う続発性の後腹膜線維症があり特発性が約70%を占めている。特発性後腹膜線維症については近年IgG4関連硬化性疾患の一部分症と考えられてきており<sup>3)</sup>その報告例も多くみられているが、続発性は全体の約30%でさらに悪性腫瘍に関連した続発性後腹膜線維症は約8%と報告<sup>4)</sup>されている。悪性腫瘍による後腹膜線維症は、後腹膜の腫瘍浸潤により間質で繊維芽細胞などが増生する線維形成性の間質反応（desmoplastic reaction）によって起こるとされている。マクロファージが繊維芽細胞の増殖を刺激するサイトカインを放出する免疫反応と考えられている

が、病因は明らかになっていない<sup>5)</sup>。本症例における後腹膜線維症の原因としては、子宮頸部腺癌に伴うもののほか、特発性の可能性が残る。今回IgG4免疫関連因子の精査を行っていないが、採取した尿管周囲組織において間質反応は明瞭でなかったものの癌の浸潤が認められたことから子宮頸部腺癌による後腹膜線維症であると考えられた。われわれが調べた範囲では、実際はIIIB期であるが子宮頸部病変が小さいため子宮頸癌と水腎症を一元的な疾患と捉えることができず、手術を行ったことにより子宮頸癌に伴う後腹膜線維症であると診断されたとの報告はこれまでみられない。しかし一方で、子宮頸癌と水腎症が認められた時点でIIIB期と診断され、後腹膜線維症を伴っているものの放射線治療が施行されたために後腹膜線維症として報告されていない症例が存在する可能性はあると思われる。

後腹膜線維症では尿管の蠕動が障害されることが水腎症の原因となっていることから、水腎症に対し尿管カテーテルが無効となる要因の1つとされており、広範囲にわたり蠕動が障害されるような場合にはとくにカテーテルが無効となる可能性が高く、腎瘻を必要とすることが多くなると考えられている<sup>6)</sup>。本症例においても尿管カテーテルは水腎症に無効であった。後腹膜線維症に対してはステロイド療法の有効性が報告されている。しかし、ステロイド療法は線維化の進行が軽度で炎症細胞浸潤の多い早期には有効であるが線維化が進行した慢性期には効果が期待できないといわれおり<sup>7)</sup>、本症例では手術により後腹膜線維症の原因が子宮頸部腺癌であると診断したことから術後化学療法による原疾患の治療を優先させた。

本例は結果的に後腹膜線維症による尿路閉塞を伴った進行子宮頸部腺癌であり、集学的治療を行うも17カ月で原病死しており、予後不良であった<sup>5,8)</sup>。子宮頸部腺癌の存在と明らかな閉塞

起点となる腫瘍が認められない尿管カテーテル無効である水腎症の存在から、本症例を後方視的に後腹膜線維症による水腎症を合併した進行子宮頸部腺癌であると考えすることは可能と思われる。しかしながら、実際には術前にこのような病態を予測することは困難である。今後は同様な症例が集積され、特殊な病態を示す子宮頸がんとしてその予後や管理方針に関する新しい知見が得られることを期待したい。

## 結 語

後腹膜線維症による両側水腎症を契機に発見された、画像上腫瘍が明らかでない子宮頸部腺癌の1例を経験した。器質的異常が明らかでない水腎症に遭遇した場合には、まれではあるものの本症例のように後腹膜線維症を合併した悪性腫瘍である可能性も念頭に置くべきと考えられた。

## 参考文献

- 1) Albarran J : Retention rénale par periurétérité. Libération externe de l'uretère. *Association française d'urologie*, 9 : 511-517, 1905.
- 2) Ormond JK : Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*, 59 : 1072-1079, 1948.
- 3) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. : A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*, 38 : 982-984, 2003.
- 4) Koep L, Zuidema GD : The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery*, 81 : 250-257, 1977.
- 5) Peixoto RD, Al-Barrak J, Lim H, et al. : Gastroesophageal cancer and retroperitoneal fibrosis: Two case reports and review of the literature. *World J Gastrointest Oncol*, 5 : 68-70, 2013.
- 6) 五十嵐学, 高橋 聡, 田中俊明, 他 : 進行癌による上部尿路閉塞症例に対する尿管ステント留置の意義. *臨泌*, 64 : 149-154, 2010.
- 7) Lepor H, Walsh PC : Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol*, 122 : 1-6, 1979.
- 8) Izumi K, Mizokami A, Maeda Y, et al. : Current outcome of patients with ureteral stents for the management of malignant ureteral obstruction. *J Urol*, 185 : 556-561, 2011.



## 【症例報告】

## Ovarian remnant syndromeの1例

細見麻衣<sup>1)</sup>, 土田 充<sup>1)</sup>, 脇本 剛<sup>2)</sup>, 三宅麻子<sup>1)</sup>  
濱田真一<sup>1)</sup>, 峯川亮子<sup>1)</sup>, 山寄正人<sup>1)</sup>, 村田雄二<sup>1)</sup>

1) 生長会ベルランド総合病院産婦人科

2) 生長会府中のぞみクリニック

(受付日 2016/1/12)

**概要** 卵巣遺残症候群 (ovarian remnant syndrome ; ORS) は、両側付属器摘出術の数年後に腹腔内に残存していた卵巣組織から、腫瘍性あるいは非腫瘍性病変が発生する状態をいう。腹痛や腹部膨満感を初発症状とすることが多く、高度の慢性骨盤痛が持続する例もあるが、無症状のこともある。リスクファクターとしては子宮内膜症、骨盤腹膜炎、頻回の開腹手術既往などがあり、とくに骨盤腔内の強固な癒着により手術に難渋した付属器摘出例にみられる。術中の癒着剥離や嚢胞摘出の際に残存した卵巣組織が腹膜や隣接する骨盤臓器に生着するのではないかと考えられている。今回当科で腹膜嚢胞 (peritoneal inclusion cyst ; PIC) を呈したORSを経験したので報告する。症例は46歳、1経妊、1経産、既往歴に30歳、帝王切開、36歳、クラミジアによる骨盤腹膜炎、37歳、左卵巣漿液性腺腫に対する左付属器摘出術、44歳、右卵巣卵管膿瘍に対して右付属器摘出術が行われた。39歳より右卵巣チョコレート嚢胞に対しGnRHアゴニスト療法3コース施行、42歳よりジェノゲストを内服していたが、右付属器摘出術後に内服中止となっていた。術後2年目の46歳、外来受診時の経陰超音波検査で、骨盤内左側に低輝度の嚢胞性腫瘍を認め、MRI検査で左残存卵巣から生じた嚢腫が疑われ、腫瘍摘出術を施行した。術後病理診断より嚢腫壁は遺残卵巣組織と線維性組織からなる部位とに分かれており、嚢胞性卵巣腫瘍ではなくORSを伴うPICと診断した。同手術7カ月後に月経様の出血を認め、経陰超音波検査では子宮左側にshadingを伴う嚢胞性病変を認めた。骨盤部MRI検査とあわせ、左残存卵巣のチョコレート嚢胞再発が考えられたが、癒着高度のため再開腹は困難と判断した。ORSからの卵巣癌発生例の報告もあることから、本症例においては卵巣遺残に起因するチョコレート嚢胞の悪性転化に留意して管理していくことが重要であると考えられた。〔産婦の進歩68 (3) : 248-251, 2016 (平成28年8月)〕

**キーワード** : 卵巣遺残症候群

## [CASE REPORT]

## A case of ovarian remnant syndrome

Mai HOSOMI<sup>1)</sup>, Michiru TSUCHIDA<sup>1)</sup>, Goh WAKIMOTO<sup>2)</sup>, Asako MIYAKE<sup>1)</sup>  
Shinichi HAMADA<sup>1)</sup>, Ryoko MINEKAWA-Mehandjiev<sup>1)</sup>, Masato YAMASAKI<sup>1)</sup> and Yuji MURATA<sup>1)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Bell Land General Hospital

2) Fuchu Nozomi Fertility Clinic

(Received 2016/1/12)

**Synopsis** Ovarian remnant syndrome (ORS) is a condition in which residual ovarian tissue presents mass or hemorrhage after bilateral salpingo-oophorectomy. Risk factors include endometriosis, PID, and multiple surgeries, especially after difficult operation due to adhesion. Patients with ORS usually present with pelvic pain or bloating, but the symptoms could be consistent with endometriosis. We experienced a case of ORS which appeared in the form of peritoneal inclusion cyst (PIC). The case was 46-year-old woman who underwent multiple surgeries including Cesarean section and multiple adenectomy. She also had chlamydia infection and endometriosis treated by GnRH agonist. Cystic mass with low echogenicity was found on the left uterine wall on her regular checkup. Postoperative pathology diagnosed PIC with ORS based on findings that the cyst wall was remnant ovary and fibrous tissue. She experienced menstrual-like bleeding seven months after surgery, and adnexal mass with shading was seen by ultrasound and MRI. Considering severe

adhesion, we continue careful observation since cases of ovarian cancer after ORS with endometriosis have been reported. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 248-251, 2016 (H28.8)]

**Key words :** ovarian remnant syndrome

## 緒 言

卵巣遺残症候群 (ovarian remnant syndrome ; ORS) とは、両側付属器摘出術の数年後に腹腔内に残存していた卵巣組織から、腫瘍性あるいは非腫瘍性病変が発生する状態をいう<sup>1)</sup>。腹痛や腹部膨満感を初発症状とすることが多く、とくに子宮内膜症などが原因で骨盤腔内の強固な癒着があり、手術に難渋した症例にみられやすい<sup>2)</sup>。発生機序としては術中操作により卵巣組織が腹膜や隣接する骨盤臓器に生着するのではないかと考えられている。今回当科で腹膜偽嚢胞 (peritoneal inclusion cyst ; PIC) の形態で発症し、のちにチョコレート嚢胞を呈した ORS を経験したので報告する。

## 症 例

患者は46歳、1経妊1経産、30歳、帝王切開、36歳、クラミジアによる骨盤腹膜炎、37歳、左卵巣漿液性嚢胞腺腫に対し左付属器摘出術の既往がある。特記すべき家族歴はなし。39歳時50×30 mmの右チョコレート嚢胞を指摘され、GnRHアゴニスト療法を開始し、42歳までに計3コース (1コース6カ月) を実施された。右チョコレート嚢胞は30×30 mm大に縮小し、維持療法としてジェノゲスト内服を開始され、定期的にフォローされていた。44歳時突然の右下

腹部痛で当院へ救急搬送され、39℃の発熱および右下腹部に反跳痛があり、血液検査ではCRP 23.6 mg/dlと高度炎症を認めた。緊急開腹により右卵巣卵管膿瘍と診断し、右付属器摘出術を行い、術前にジェノゲスト内服は中止とし、その後内服なしで経過観察とした。46歳時、定期受診の際に経腔超音波検査で骨盤内左側に81×46 mmの嚢胞性腫瘍を認め、左残存卵巣から生じた嚢腫が疑われたため、手術加療目的で入院となった。

内診所見では子宮は後屈正常大で、可動性悪く圧痛は認めなかった。血液検査でCEA 1.8 ng/ml, CA19-9 4 IU/ml, CA125 6.2 IU/mlと腫瘍マーカー上昇はなく、経腔超音波検査画像 (図1) で子宮は正常大であり、膀胱子宮窩に40×100 mm大の二房性嚢胞を認めた。骨盤MRI画像 (図2) で膀胱子宮窩に径60×40×100 mm大の卵巣由来と考えられる嚢胞性腫瘍を認め、T1-強調画像で低信号、T2-強調画像で高信号を呈し、隔壁を有する2房性嚢胞であり、明らかな

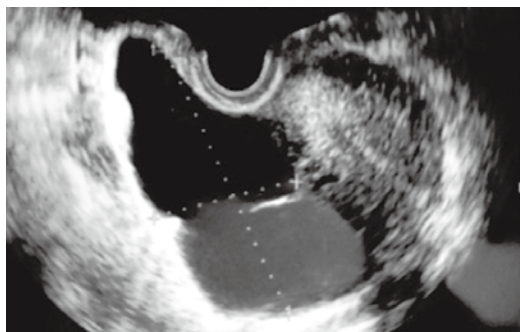


図1 経腔超音波所見  
膀胱子宮窩に辺縁整で2房性の腫瘍を認める。



図2 MRI所見 (T2-強調画像)  
膀胱子宮窩に径60×40×100 mm大の嚢胞性腫瘍を認める。隔壁を有する2房性嚢胞であり、明らかな壁在結節、充実性構造は認めない。

な壁在結節，充実性構造はみられず漿液性嚢胞が考えられた．子宮に特記すべき異常は認めなかった．全身麻酔下に開腹手術を行い，術中所見では，大網，小腸が腹膜に癒着しており，腸管，子宮および膀胱で囲まれた嚢胞性病変を認め，偽嚢胞が疑われた．黄色漿液性の内容液が透見され，膀胱に癒着した部位を慎重に剥離しつつ嚢胞壁に切開を入れ，内容液を吸引したうえで嚢胞壁を摘出した．偽嚢胞直下に鵝卵大に腫大した左卵巢嚢腫を認め，左卵巢嚢腫摘出術施行した．術後経過良好であり，6日目に退院し，外来にて骨密度を含め定期フォローの方針とした．摘出した左卵巢嚢腫の病理診断（図3）は

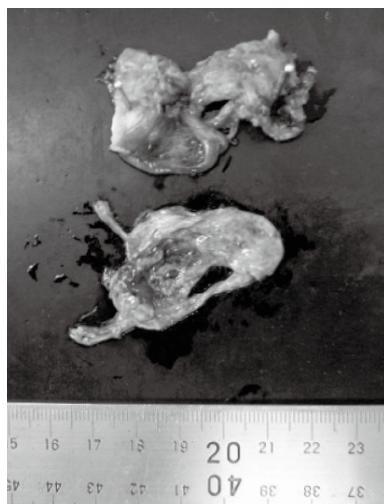


図3 摘出標本  
摘出を行った左卵巢嚢腫写真（上）嚢胞壁（下）．



図4 経腔超音波所見  
子宮左側に33×39 mmの内部にshadingを伴う嚢胞性病変を認める．

follicle cyst and simple cyst of the left ovaryで，摘出嚢胞壁病理所見は数層のgranulosa cellsとtheca cellsで覆われている部分および，細胞の被覆が不明瞭で線維性組織よりなる部分を認めることより，peritoneal inclusion cystの診断に矛盾しない所見であった．遺残卵巢組織を認めたことよりORSと診断した．

術後7カ月目に1週間月経様の出血があり受診，その際の経腔超音波検査（図4）では子宮は正常大であり，左付属器領域に33×39 mm大の内部にshadingを伴う嚢胞性病変を認めた．内膜細胞診は陰性であり，血液検査でE2 60 pg/ml，LH 21.65 mIU/mlであった．MRI検査（図5）の結果，嚢胞はT1-強調画像およびT2-強調画像にて高信号，T1-強調画像（脂肪抑制）にても高信号を呈し，チョコレート嚢胞と考えられた．その1カ月後にも再度月経様出血があり，複数回手術による両側付属器摘出術後のチョコレート嚢胞再発であり，臨床的ORSと診断した．本症例では癒着が激しく再開腹は困難であると判断したが，ORSからの卵巢癌発生例の報告もあり，慎重な外来管理の方針とした．その後左チョコレート嚢胞はサイズ縮小を認め，2年後の採血でLH 31.28 mIU/ml，FSH 82.86 mIU/ml，E2<10.0 pg/mlと閉経値であることを確認した．

### 考 察

卵巢遺残症候群（ovarian remnant syndrome）：

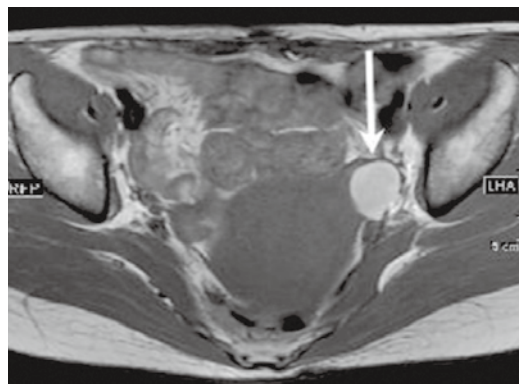


図5 MRI所見（T1-強調画像）  
左傍子宮に20×26 mm大の嚢胞性腫瘍を認める．T1-強調画像（脂肪抑制）にて高信号を呈しチョコレート嚢胞と考えられた．

ORS) は、両側付属器摘出術を実施した数年後に、腹腔内に残存していた卵巢組織から腫瘍性あるいは非腫瘍性病変が発生する状態をいう<sup>1)</sup>。腹痛や腹部膨満感を呈することが多く、高度の慢性骨盤痛が持続する例もあるが、無症状なケースもある<sup>2)</sup>。骨盤痛の性状もさまざまであり慢性骨盤痛 (84%)、性交時痛 (26%)、周期的な骨盤痛 (9%)、排尿障害 (7%)、テネスマス (6%) などの報告がある<sup>3)</sup>。骨盤内血管新生あるいは広範囲の骨盤内癒着をおこす炎症性疾患や子宮内膜症などの既往症例、および骨盤内のpolysurgeryの既往例では、手技的・解剖学的に付属器摘出術は非常に困難になるため、卵巢組織が遺残する結果となりやすい。血液学的所見としては遺残卵巢からのエストロゲン産生に伴い、E2>20 pg/mlとなり、FSHは閉経前の値に近づくこととされる。ORSの診断自体は注意深い病歴聴取により容易につきやすく、最近では腹腔鏡手術後にトロッカーやポートを介して腹壁に卵巢組織が着床しORSを発症する報告がある<sup>4)</sup>。

遺残組織は時間経過によって再度血流を回復し、FSHの刺激により術後数カ月から数年かけて骨盤内腫瘍となると考えられている。またORSは悪性転化のリスクがあり、悪性転化例の30~50%では子宮内膜症を合併しており、子宮内膜症自体の悪性腫瘍発症頻度は0.7~0.8%とされている。KhoらがORSの20症例のうち2人が悪性腫瘍を発症したという報告をしている<sup>5-6)</sup>。別の報告では両側付属器摘出10年後に類内膜腺癌を発症したとの報告がある。このためORSの症例では子宮内膜症などのがん化リスクに準じた外来管理が必要となる。

ORSはまれな症例であり今までの報告数が多くないため、実際の頻度は不明である。治療法の選択に対する比較試験は存在せず、骨盤痛を伴うORSの治療法としては第一に手術加療、つまり残存する卵巢組織を可能な限り摘出することが根治療法とされている<sup>7)</sup>。骨盤内腫瘍の悪性否定には摘出標本の病理組織検査が必須であるが、一方で手術を遂行することで腸や膀胱など近隣臓器の損傷という合併症を生じる危険

性がある。腫瘍性病変を伴わず、症状よりORSが疑われる場合や手術を希望しない患者には、ピルやGnRHアゴニスト療法などによる薬物療法が推奨されるが、有効性についての正確なデータは存在しない。薬物療法を選択する場合には、残存卵巢組織からの悪性転化のリスクについての説明が必要となる<sup>3)</sup>と考えられる。

## 結 語

本症例はPICの形態で発症したORSである。PICとは骨盤内癒着で生じた閉鎖腔に腹水が貯留し嚢胞形成したものであり、polysurgeryと高度の炎症による骨盤内の強固な癒着を伴った本症例では、PICおよびORSのハイリスク症例であった。ORSに対する手術介入はチョコレート嚢胞の形態でのORS再発へとつながった。ORSの治療方針に現在まで一定の見解はないものの、本症例のように手術回数を重ねることとさらに高度な手術手技を必要とする結果となるため、その治療法の選択は慎重であるべきであり、また遺残卵巢に起因するチョコレート嚢胞の悪性転化に留意して管理することが重要であると考えられた。

## 参考文献

- 1) Webb MJ : Ovarian remnant syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 29 : 433, 1989.
- 2) Symmonds RE, Pettit PD : Ovarian remnant syndrome. *Obstet Gynecol*, 54 : 174-177, 1979.
- 3) Magtibay PM, Nyholm JL, Hernandez JL, et al. : Ovarian remnant syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 193 : 2062, 2005.
- 4) Arden D, Lee T : Laparoscopy for the treatment of ovarian remnant syndrome. *Fertil Steril*, 57 : 1003, 1992.
- 5) Kho RM, Magrina JF, Magtibay PM : Pathologic findings and outcomes of a minimally invasive approach to ovarian remnant syndrome. *Fertil Steril*, 87 : 1005, 2007.
- 6) Donnez O, Squifflet J, Marbaix E, et al. : Primary ovarian adenocarcinoma developing in ovarian remnant tissue ten years after laparoscopic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 14 : 752, 2007.
- 7) Fat BC, Terzibachian JJ, Bertrand V, et al. : [Ovarian remnant syndrome; diagnostic difficulties and management]. *Gynecol Obstet Fertil*, 37 : 488, 2009.

## 【症例報告】

小児の腔内異物による難治性細菌性膣炎に対し  
細径軟性鏡が診断・治療に有用であった1例竹山 龍, 脇本 裕, 坂本美友, 井上佳代  
伊藤善啓, 鏑本浩志, 柴原浩章

兵庫医科大学産科婦人科学講座

(受付日 2016/1/18)

**概要** 腔内異物が原因であった難治性の細菌性膣炎の1例を経験した。6歳の女兒が2年間の抗菌剤加療に反応しない帯下や性器出血を認めた。抗菌剤加療と静脈麻酔下での腔洗浄は奏功しなかったため、腔の軟性鏡検査を全身麻酔下で行った。細径の軟性鏡を使用して腔内を検索し、異物を同定した。異物は軟性鏡視下に鑷子で除去し、ヘアゴムであることが判明した。常温の生理食塩水300 mlで洗浄し、腔内に明らかな出血や傷はないことを細径の軟性鏡で確認した。術後半年以上経過しているが、症状の再発は認めていない。思春期前の少女に原因不明の帯下増量や性器出血がある場合には、腔の異物は考慮すべきであると考え、患者が幼少女児である場合は、本症例のごとく、十分な麻酔下で細径の軟性鏡を使用することで身体的負担を減少させることができると考えられた。〔産婦の進歩68 (3) : 252-255, 2016 (平成28年8月)〕

**キーワード** : 子宮鏡, 細菌性膣症, 腔異物

## [CASE REPORT]

Definitive diagnosis with a hysteroscope for resistant bacterial vaginosis in a young girl:  
a case reportRyu TAKEYAMA, Yu WAKIMOTO, Miyu SAKAMOTO, Kayo INOUE  
Yoshihiro ITO, Hiroshi TSUBAMOTO and Hiroaki SHIBAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

(Received 2016/1/18)

**Synopsis** A case of a vaginal foreign body in a prepubertal girl that presented as suspected resistant bacterial vaginosis is reported. A 6-year-old girl presented with a 2-year history of recurrent vaginal discharge and genital bleeding unresponsive to antimicrobial therapy. After vaginal lavage under intravenous anesthesia and antimicrobial therapy failed to relieve the patient's condition, a hysteroscopic examination of the vagina was performed under general anesthesia. Using a thin hysteroscope, the interior vagina was examined, and a foreign body was identified. The foreign body was removed with forceps under hysteroscopic guidance and found to be a clumped elastic hair band. The vagina was then inspected with the thin hysteroscope to confirm that there were no internal wounds and washed with 300 ml of room temperature physiological saline to conclude the procedure. In postoperative follow-up of more than six months, no recurrence of symptoms has been seen. When genital bleeding of unknown cause persists, even in prepubertal girls, vaginal foreign bodies should be considered, so that diagnosis and treatment can be done at an early stage with proactive testing. Especially when the patient is a young girl, the physical burden can be reduced with the use of a thin hysteroscope under sufficient anesthesia. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 252-255, 2016 (H28.8)]

**Key words** : hysteroscope, vaginosis, vaginal foreign bodies

## 緒 言

幼小児の帯下増量や性器出血は非特異性的腔炎が原因であることが多いが、腔内異物も忘れてはならない原因である。一般的に腔内異物とは、故意または治療、避妊の目的などで腔内に挿入された全ての異物をいう。タンポンの置き忘れやコンドームの残存は一般診療においてしばしば経験することであるが、思わぬ異物に遭遇することもある。とくに幼少女の場合には、挿入事実の未自覚や羞恥心などにより診断までに時間を要することがある。今回、難治性の細菌性腔症で適宜加療を受けたが改善せず、診断および治療に難渋し2年間を経て確定診断に至った1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者は6歳の女児で初経はなし。主訴は帯下および性器出血の持続である。既往歴や家族歴に特記事項はない。患者は茶色帯下および性器出血を認めたため母親に連れられてX年に当院小児科を受診した。その際は腔内分泌物を採取して培養検査に供したうえで(表1)セフカペンピボキシル塩酸塩内服、オフロキサシン眼軟膏で症状軽快を認めた。X+1年にも同様の症状を認めたが自然に症状は軽快した。X+2.5年(=Y年)に症状の再発を認めたため、当院小児科を再診した。同様に腔内分泌物を採取して培養検査に供したうえで(表1)セフカペンピ

ボキシル塩酸塩内服、オフロキサシン眼軟膏を処方したが症状は改善しなかったため、Y年+1週間に小児科を再診した。腔分泌物培養で耐性ブドウ球菌を認めたため、クラリスロマイシン内服、ナジフロキサチン軟膏に処方を変更したが奏効せず、再度腔内分泌物を採取して培養検査に供したうえでY年+3週間に当科へ紹介受診となった。

当科受診時に腔内洗浄を試みたが痛みによる体動の静止が不可能であったため、麻酔下での腔洗浄を予定した。静脈麻酔下に腔内分泌物を採取して培養検査に供した。次いで8Fチューブを用いて生理食塩水で腔内洗浄した。洗浄終了後、ホスホマイシンカルシウムの内服投与を行い経過観察した。一時は症状の改善を認めたが、Y年+6週間に症状の再燃を認めたため、当科を再診した。

患者と実母にインフォームドコンセントのうえ、Y年+3カ月に全身麻酔下に腔内を細径軟性鏡により検査を施行した。全身麻酔下に腔入口部を確認すると、黄白色帯下を少量認めた。腔内分泌物を採取して培養検査に供したうえで細径軟性鏡を用いて腔内を確認すると腔内異物(図1A)を認めた。細径軟性鏡ガイド下に鑷子で異物を除去したところ、一塊となったヘアゴムであった。腔内を観察し、腔内に創傷のないことを確認(図1B)し、常温の生理食塩水

表1 腔分泌培養結果

| 検査時点    | 時期            | 同定菌                        |                        |                    |
|---------|---------------|----------------------------|------------------------|--------------------|
|         |               | Staphylococcus aureus      | Haemophilus influenzae |                    |
| 小児科初診時  | X年            | Staphylococcus aureus      | Haemophilus influenzae |                    |
| 小児科再診時  | Y年=<br>X+2.5年 | Staphylococcus epidermidis | Corynebacterium sp     | α-Streptococcus sp |
| 小児科再々診時 | Y年+<br>1週間    | 病原性菌認めず                    |                        |                    |
| 当科初診時   | Y年+<br>3週間    | 病原性菌認めず                    |                        |                    |
| 手術時     | Y年+<br>3カ月    | 病原性菌認めず                    |                        |                    |

腔分泌物培養の継時的変化を、同定細菌の菌種結果として示す。



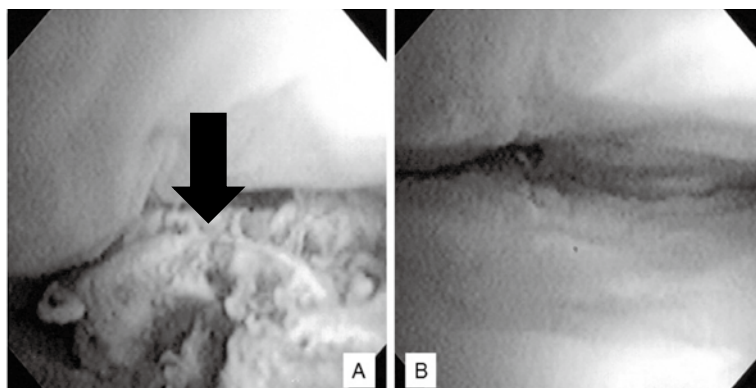


図1 細径軟性鏡所見

A：手術時の腔内細径軟性鏡所見。矢印（↓）腔内異物を示す。

B：腔内異物除去後の腔内細径軟性鏡所見。腔に明らかな創傷と出血を認めていない。



図2 腔内異物

摘出した腔内異物は、膿性帯下の付着した一塊となったヘアゴムであった。

300 mlを用いて洗浄し手術を終了した。摘出物（図2）を実母に見せて確認したところ、初発症状の出現時に使用していたヘアゴムと酷似しているとのことであった。術後、半年以上が経過しているが症状の再発を認めていない。

### 考 察

小児期に帯下や性器出血を認めた場合、非特異的膣炎の頻度が多いと報告されている<sup>1)</sup>。同様の症状を呈する腔内異物であるが、小児の場合は成人女性と異なり挿入の目的意識がないため、問診での推測が困難であり発見が遅れる傾向にあるといわれる<sup>1-5)</sup>。国内での報告例はわ

れわれが医中誌で検索した限りでは、現状約40例が報告されているのみである。それによると、異物の腔内滞留期間は数カ月から数年前後といわれている<sup>2)</sup>。腔内異物の発見が遅れ、長期間にわたり腔内に異物が滞留すると腔内感染による潰瘍形成や炎症に伴う腔壁癒着<sup>3)</sup>などをきたす。さらには膀胱・直腸・尿道などの周辺組織へ穿孔し、膀胱腔瘻<sup>4)</sup>、直腸腔瘻<sup>5)</sup>、尿道腔瘻<sup>6)</sup>を形成する症例が報告されている。また上行性感染により卵管留膿腫<sup>7)</sup>をきたすことがあるので注意が必要である。

成人も含め異物の種類は玩具に類するものが多いとされているが<sup>8)</sup>、他には電球、布団の中綿、スプレー缶のキャップなどの日用品の報告もある<sup>1, 4, 9)</sup>。乾電池などのX線に非透過性の物体は単純X線で診断可能<sup>10)</sup>であり有用な検査と考える。しかし単純X線では同定できない物も多いので、この場合、腔鏡や細径軟性鏡を用いて直視下に観察することが重要であると考えられる。とくに小児期に多い腔内異物は金属性鉛筆キャップで、特徴としては手近にある細長く表面平滑なものが多いとされている<sup>8)</sup>。

また報告例の多くは全身麻酔下で細径軟性鏡を併用せず腔鏡診による直視下での異物除去が主であったが<sup>3-8, 10-14)</sup>、細径軟性鏡を用いて腔内異物の存在を確認した後に腔鏡を用いて摘出したとの報告例もある<sup>1)</sup>。この報告例の腔内異物

は2 cm大の繊維塊であった。原因不明の帯下増量や性器出血が続く場合は、早期より腔内異物を考慮して検査を行う必要があると述べられており、細径軟性鏡で診断に至っている。今回われわれの症例も同様に、小児期の症例では細径軟性鏡を用いることでより低侵襲に診断が可能となり、異物除去が容易となったと考えられる。

成人にみられるよう、腔内に異物として自己挿入の意識のある患者は自己抜去困難の際に受診に至る。このため幼小児期の女兒のように自己挿入の意識がない患者が帯下や出血などの契機に受診した際は、大半が原因不明と考えられる。しかし性的虐待の結果として腔内異物が認められる可能性もある<sup>1, 14)</sup>ので、腔内異物を発見した場合には児童相談所への通告も含めて慎重に対応する必要があると述べられている<sup>1)</sup>。しかしこの時、性的虐待の話をすると両親の不安を煽ることにもなるため、説明に際しては細心の注意を払う必要があると考えられる。また「おしりに指をいれた」などの幼児の言葉は、いたずらによる異物の挿入を示唆し、診断の重要な手がかりとなると述べられている<sup>8)</sup>。幼児からの問診は困難であるが腔をおしりと表現することで、幼小児の理解が得られ、診断に至る可能性がある。性的虐待を疑う場合は、両親からの問診だけではなく、幼児からの問診も有用と思われる。

## 結 語

腔内異物が原因となり、性器出血と帯下が持続した女兒を経験した。思春期前の女兒においても原因不明の帯下や性器出血が持続する場合は腔内異物を考慮することが重要である。また本人と母親に対する詳細な問診と細径軟性鏡を用いることが、安全かつ低侵襲に腔内異物の早

期診断および治療を行ううえで有効であると考えられた。

## 参考文献

- 1) 山下信一郎, 磯貝美穂子, 佐藤有子, 他: 性器出血を主訴に来院した腔内異物の1例. 小児臨, 66: 1137-1140, 2013.
- 2) 星野真介, 加藤亜依子, 小野哲男, 他: 繰り返す尿路感染にて発見された腔内異物の5歳女兒例. 小児内科, 37: 397-400, 2005.
- 3) 西藤真紀子, 杉野法広, 滝口修司, 他: 23年間にわたる腔内異物により腔閉鎖をきたした1例. 産婦中四会誌, 52: 65-68, 2003.
- 4) 千葉茂寿, 佐川幸司, 細井隆之, 他: 腔内異物による膀胱腔瘻. 臨泌, 57: 341-344, 2003.
- 5) 福井里香, 梅本雅彦, 辻 勲, 他: 5年間放置され直腸腔瘻を形成した腔内異物の1症例. 産婦の進歩, 56: 293-297, 2004.
- 6) 小林憲市, 大年太陽, 真殿佳吾, 他: 腔内異物による尿道腔瘻の1例. 泌尿紀要, 56: 389-391, 2010.
- 7) 片山博子, 草薙康城, 伊藤昌春: 小児の腔内異物腔内異物の上行性感染により卵管留膿腫を呈した症例. 小児外科, 37: 986-988, 2005.
- 8) 鈴木 皓, 山本嘉昭, 大島正義, 他: 4年間におよぶ帯下を主訴とした少女の腔内異物. 小児臨, 37: 1147-1154, 1984.
- 9) 水田正能: 長期間放置された腔内異物の1症例. 産と婦, 2: 235-238, 1998.
- 10) 吉田 孝, 吉岡 保, 安藤正明, 他: 電池の腔内異物(単三アルカリ電池)の1症例およびその局所障害に関する実験的研究. 産婦中四会誌, 49: 68-73, 2000.
- 11) 小泉幸司, 本橋 卓, 山本圭子, 他: 腔内異物により腔閉鎖をきたした1例. 倉敷中病年報, 64: 109-111, 2001.
- 12) 岩川真由美, 鈴木利弘, 大川治夫, 他: 診断までに1年半を要した腔内異物の5歳女兒例. 日小外会誌, 33: 765-769, 1997.
- 13) 橋本良子, 山田順常, 林 進: 幼女の腔内異物(鈴)の1例. 産婦の進歩, 28: 83-86, 1976.
- 14) Herman-Giddens ME: Vaginal foreign bodies and child sexual abuse. Arch Pediatr Adolesc Med, 148: 195-200, 1994.

## 【症例報告】

## 卵管破裂をきたす前に心窩部痛を呈した子宮内外同時妊娠の2例

山下 紗 弥, 磯 部 晶, 角 田 紗 保 里, 清 水 亜 麻  
中 江 彩, 谷 口 友 基 子, 増 原 完 治, 信 永 敏 克

兵庫県立西宮病院産婦人科

(受付日 2016/2/1)

**概要** 子宮内外同時妊娠は、出血性ショックをきたして緊急手術の際に診断される例が多い。今回われわれは、卵管破裂前に心窩部痛を呈した子宮内外同時妊娠を2例経験した。(症例1) IVF-ETで妊娠成立。妊娠7週に心窩部から右下腹部へと移動する疼痛を訴え搬送され、子宮内胎芽を確認したため虫垂炎と診断して保存的加療を行った。翌日、下腹部の疼痛が増強し腹腔内液体貯留像および右卵管付近に胎嚢様像を認めたため試験開腹、右卵管妊娠の破裂と診断した。(症例2) 正常妊娠と診断されたが、妊娠9週に心窩部痛を訴え受診、急激にショックとなったため当科へ搬送された。試験開腹により右卵管妊娠の破裂と診断した。妊娠初期に心窩部痛を訴える症例については、子宮内妊娠を確認していても、子宮内外同時妊娠の可能性を念頭に置く必要がある。〔産婦の進歩68(3) : 256-260, 2016(平成28年8月)〕  
キーワード : 子宮内外同時妊娠, 異所性妊娠, 心窩部痛

## [CASE REPORT]

Two cases with heterotopic pregnancy complaining of epigastric pain  
before the onset of tubal rupture

Saya YAMASHITA, Aki ISOBE, Sahori KAKUDA, Aasa SHIMIZU  
Aya NAKAE, Yukiko TANIGUCHI, Kanji MASUHARA and Toshikatsu NOBUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

(Received 2016/2/1)

**Synopsis** The presence of concurrent intrauterine gestation makes it more difficult to diagnose the ectopic gestation in heterotopic pregnancy and results in delay of the diagnosis. In many cases, the diagnosis is confirmed after laparotomy performed due to tubal rupture and hypovolemic shock. In this paper we reported two cases with heterotopic pregnancy, complaining of epigastric pain before the onset of tubal rupture. The case 1 had become pregnant after IVF-ET and was urgently conveyed because of the pain migrated from the epigastric region to the right lower quadrant at seven weeks of gestation. She was suspected to have appendicitis and treated with antibiotics. On the next day, the pain became worse and the ultrasound-sonography showed a larger amount of ascites and the gestational sac in right tube. An emergency laparotomy showed the rupture of right tube. The case 2 with epigastric pain visited the other hospital at nine weeks of gestation and urgently conveyed because of sudden onset of shock. The ultrasound-sonography showed a large amount of ascites and we suspected intraperitoneal bleeding. An emergency laparotomy showed the rupture of right tube. The amount of bleeding was accounted approximately 2500 ml. These two cases suggest that physicians had better suspect not only appendicitis, gastric ulcer but also heterotopic pregnancy, on the examination of pregnant women with epigastric pain. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 256-260, 2016 (H28.8)]

**Key words** : heterotopic pregnancy, ectopic pregnancy, epigastric pain

## 緒 言

異所性妊娠は妊娠の1~2%程度に発生する<sup>1)</sup>。近年でも異所性妊娠の破裂による死亡例は存在し、2014年の人口動態統計によると年間2人の死亡が報告されている<sup>2)</sup>。子宮内外同時妊娠は子宮内妊娠（正所性妊娠）と異所性妊娠という2つの異なる着床部位に同時に妊娠が成立することを指す。古い報告では自然妊娠による子宮内外同時妊娠は約30000妊娠に1例<sup>3)</sup>と非常にまれな疾患として記載されている。近年の生殖補助医療（ART）の普及に伴いその発症率は上昇し<sup>4)</sup>、最近の報告では、ART症例だけをみれば約100妊娠に1例ともいわれている<sup>5)</sup>。子宮内外同時妊娠に特徴的な症状はなく、多くの場合は子宮内妊娠を確認した時点で正常妊娠と診断するため、この状態から下腹部痛や付属器腫瘍、腹膜刺激症状を呈しても流産あるいは切迫流産と診断される可能性がある。また、異所性妊娠の診断の際に有用な所見の1つである不正性器出血は子宮内外同時妊娠では低頻度であり<sup>6)</sup>、hCG値が診断補助にならないうえに、妊娠初期の開腹術は躊躇されやすい。その結果、異所性妊娠単独の症例に比し診断が遅れ、破裂をきたし重篤な状態に陥って初めて試験開腹術が実施される症例も多い<sup>7)</sup>。今回、われわれは心窩部

痛を主訴に受診し、腹腔内出血の所見から試験開腹術を行い診断した子宮内外同時妊娠2例を経験したので報告する。

## 症 例

症例1 患者は32歳、未婚妊、3歳時に鼠径ヘルニア手術、20歳時に腎盂腎炎の既往がある。他院でIVF-ET（移植胚数2個）により妊娠成立。近医で子宮内に胎嚢を確認され、正常妊娠として健診を実施されていた。妊娠7週6日で心窩部痛を発症、その後臍上~右下腹部へと疼痛部位が広がり増悪したため当科へ搬送された。来院時所見としては身長160cm、体重49kg、BP 119/69 mmHg、PR 62/min、BT 37.2℃。経膈超音波検査にて子宮内に胎嚢および心拍のある胎芽と、ダグラス窩に少量の液体貯留を認めた。右下腹部に反跳痛を認め、血液検査ではWBC 12600/ $\mu$ l、Hb 12.8 g/dl、CRP 0.1 mg/dl、内科へ紹介し虫垂炎の疑いで抗生剤による保存的治療を開始された。翌日、腹痛が増強し鎮痛剤が奏効しないため、経膈超音波検査を再度行ったところ腹腔内液体貯留の増加および右付属器付近に胎嚢様エコー像を認めた（図1）。ダグラス窩穿刺を実施し腹腔内より非凝固性の血液を吸引したため子宮内外同時妊娠（右卵管妊娠）の疑いにて全身麻酔下に試験開腹術を行った。

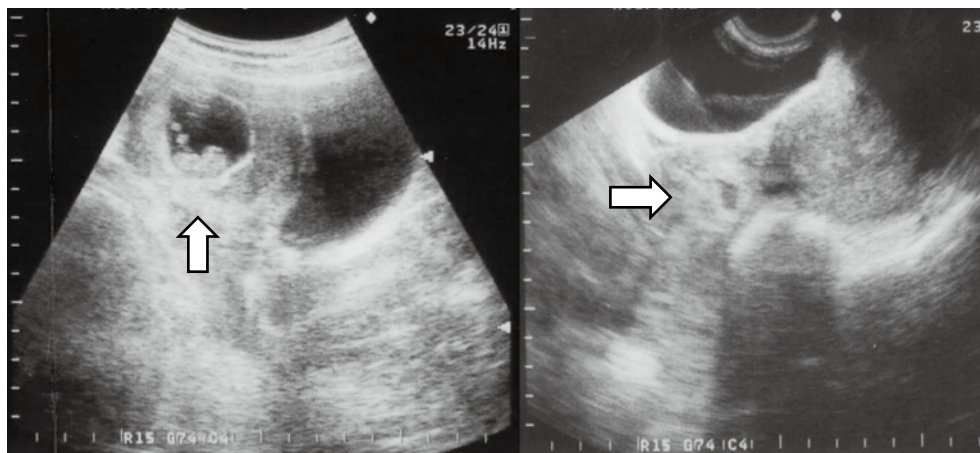


図1 症例1 経膈・経腹超音波検査

a：子宮内に心拍のある胎芽（矢印）

b：右付属器付近に胎嚢様像（矢印）を認めた。



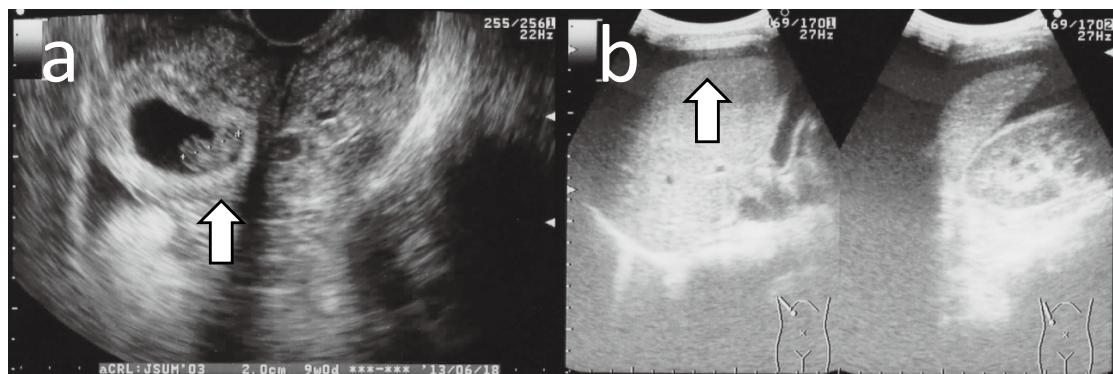


図2 症例2 経腹超音波検査

a : 子宮内に心拍のある胎芽 (矢印)

b : 肝表面まで広がる腹腔内液体貯留 (矢印) を認めた。

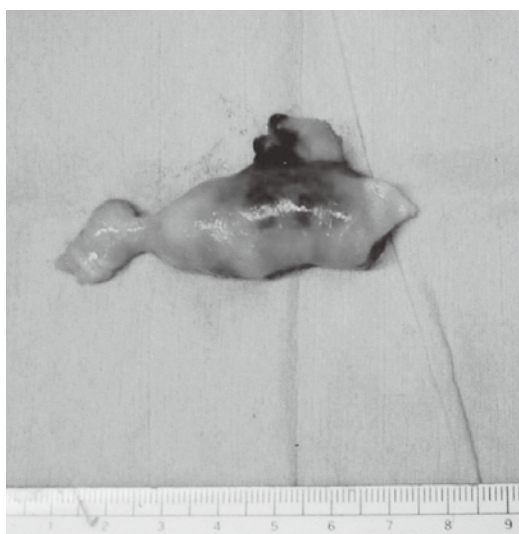


図3 症例2 摘出標本

右卵管膨大部妊娠破裂の所見であった。

右卵管峡部妊娠破裂の所見であったため、右卵管切除術を行い、術後病理組織診にて同様の診断を確定した。術中腹腔内出血量は555 mlであった。術後Hb 7.5 g/dlまで低下したため、鉄剤による治療を行い、術後15日目に退院した。子宮内の妊娠は順調に経過し正期産に至った。

症例2 患者は29歳、1経妊1経産、既往歴に特記事項はなかった。自然妊娠成立。近医で子宮内に胎嚢を確認され、正常妊娠として健診を実施されていた。妊娠9週2日心窩部痛を訴え受診、腹腔内に液体貯留は認めなかったが、間

もなく収縮期血圧が50 mmHg台に低下、同時に意識レベルの低下を認めたため当科へ搬送された。来院時所見としては身長155 cm、体重43kg、BP 90/45 mmHg、PR 106/min、BT 35.7℃。経腹・経腹超音波検査にて子宮内に心拍のある9週相当の胎芽と、肝表面まで広がる腹腔内液体貯留を認めた (図2)。前医受診時のHb は11.4 g/dl、約2時間後の当科搬送時には9.3 g/dl、さらに45分後には6.1 g/dlへと急激な低下を認めたため、腹腔内出血の診断で全身麻酔下に試験開腹術を行った。右卵管膨大部妊娠破裂の所見であったため、右卵管切除術を行い、術後病理組織診にて同様の診断を確定した (図3)。腹腔内出血量は2480 mlであり、術中および術後にRCC計10単位、FFP計6単位の輸血を行い、術後11日目に退院した。子宮内の妊娠は順調に経過し、正期産に至った。

## 考 察

今回われわれは、心窩部痛を主訴とし、それに続く腹腔内出血により子宮内外同時妊娠の診断に至った2例を経験した。子宮内外同時妊娠の診断は、超音波検査と臨床症状の組み合わせによりなされるが、子宮内妊娠の確認後の腹痛は流産や切迫流産などの徴候に捉えられ異所性妊娠の診断は遅れがちである。子宮内外同時妊娠の約8割は腹痛を呈するが<sup>8)</sup>、異所性妊娠に関連した痛みの大部分は骨盤領域に生じ、中～上腹部に至る痛みは、上腹部まで達する腹腔内

出血や腹腔妊娠など重篤な状態が示唆される<sup>4)</sup>。今回報告をした2例ともに心窩部痛を訴えていた。他に妊娠中に心窩部痛を呈する原因として、虫垂炎、消化性潰瘍、膵炎<sup>9)</sup>などが挙げられ鑑別を要するが抗生物質や制酸薬、鎮痛剤での対症療法が行われ、診断が遅れる場合があるので注意が必要である。症例1では患者が心窩部痛を訴えた時点では腹腔内出血を認めなかったため、虫垂炎と診断し治療開始したところ、後に腹腔内出血が明らかになり手術により診断を確定した。症例2は心窩部痛を訴え、前医を受診した際の経腔超音波検査ではダグラス窩の液体貯留は指摘されなかったが、間もなくショックバイタルとなり当科へ搬送された時点で腹腔内出血が明らかになり、手術により診断を確定した。心窩部痛を呈した機序として、虫垂炎の初期症状が心窩部痛であるように、卵管の破綻に際して卵管内圧の上昇により痛みのシグナルが原因部位から離れて伝わり、心窩部痛として感じられたと考えられる。詳細な機序は不明である。文献検索した範囲では、虫垂炎と類似した移動する疼痛を呈した例は報告がなく、心窩部痛の訴えは脾臓妊娠例<sup>10)</sup>と卵管妊娠破裂例<sup>11)</sup>での報告がなされているのみであった。

子宮内外同時妊娠で術前に超音波検査で子宮外の妊娠部位が同定できたのは26%であり、うち12%が破裂によるショックを呈したとされ<sup>7)</sup>、超音波検査による子宮内外同時妊娠の診断の難しさを示している。また、不妊治療後のOHSSに伴い腹水や付属器腫瘍が認められる場合にはさらに診断が困難となり得る<sup>12)</sup>。超音波検査の他にはMRIやestradiol値、progesterone値の測定などさまざまな試みがなされているが<sup>13)</sup>、現時点で補助的診断の域を出ない。子宮内外同時妊娠では異所性妊娠と異なり、hCG値も参考とならないため、さらに診断は困難となり、重症化してから手術されることとなる。ダグラス窩穿刺は子宮内外同時妊娠でも有用であった。複数胚移植時はとくに念頭に置く必要があるが、2008年に胚移植数が原則1個に制限された後の頻度に関しては今後の報告が待たれる。

子宮内外同時妊娠における子宮内妊娠は約1/3が自然流産に至り、子宮内単独妊娠例と比較して流産率は高いものの、出生した新生児の予後は正常妊娠と同等であるとの報告がある<sup>14)</sup>。今回は2症例とも妊娠継続し、正期産に至った。

## 結 語

今回われわれが経験した子宮内外同時妊娠の2例はいずれも卵管破裂による著しい腹腔内出血を発症する前に心窩部痛を訴えていた。機序は明らかではないが、子宮内妊娠を確認した症例において、心窩部痛は子宮内外同時妊娠の初期症状である可能性がある。このような症例に対しては子宮付属器や腹腔内の観察を繰り返し行うなど慎重に管理する必要がある。また今回の2例はいずれも腹腔内出血判明後に開腹手術を行ったが、早期発見により腹腔鏡手術や病巣に対する局所療法<sup>15)</sup>など、より低侵襲な治療が選択できる可能性がある。

## 参考文献

- 1) Taran FA, Kagan KO, Hubner M, et al.: The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*, 112: 693-704, 2015.
- 2) 総務省統計局: “人口動態調査 (人口動態統計確定数) 年次—2014年: 5-37妊産婦死亡の死因別にみた年次別死亡数及び率 (出産10万対)”. 政府統計の総合窓口e-Stat, 2015. [http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?\\_toGL08020103\\_&listID=000001137965&requestSender=estat](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001137965&requestSender=estat) (閲覧日 2016/1/27).
- 3) De VR, Pratt JH: Simultaneous intrauterine and extrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 56: 1119-1126, 1948.
- 4) Bello GV, Schonholz D, Moshirpur J, et al.: Combined pregnancy: the Mount Sinai experience. *Obstet Gynecol Surv*, 41: 603-613, 1986.
- 5) Li XH, Ouyang Y, Lu GX: Value of transvaginal sonography in diagnosing heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization with embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41: 563-569, 2013.
- 6) 伊香加納子, 古谷健一, 笹 秀典, 他: 自然発生の子宮内外同時妊娠の1例. 日産婦関東連会報, 42: 27-30, 2005.
- 7) Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, Lopez de Larruzea A, et al.: Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril*, 87: 417. e9-15, 2007.
- 8) Tal J, Haddad S, Gordon N, et al.: Heterotopic



- pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril*, 66 : 1-12, 1996.
- 9) Hara T, Kanasaki H, Oride A, et al. : A Case of Idiopathic Acute Pancreatitis in the First Trimester of Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*, doi : 10.1155/2015/469527.
- 10) Julania S, Tai R : Heterotopic simultaneous splenic and intrauterine pregnancy after spontaneous conception and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res*, 39 : 367-370, 2013.
- 11) Gibson KR, Horne AW : Ruptured heterotopic pregnancy: an unusual presentation of an uncommon clinical problem. *BMJ Case Rep*, doi : 10.1136/bcr-2012-007423.
- 12) Moosburger D, Tews G : Severe ovarian hyperstimulation syndrome and combined intrauterine and tubal pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*, 11 : 68-69, 1996.
- 13) Gracia CR, Barnhart KT : Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol*, 97 : 464-470, 2001.
- 14) Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. : A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril*, 87 : 303-309, 2007.
- 15) Goldberg JM, Bedaiwy MA : Transvaginal local injection of hyperosmolar glucose for the treatment of heterotopic pregnancies. *Obstet Gynecol*, 107 : 509-510, 2006.

## 【症例報告】

**妊娠初期に重篤な神経症状を呈する脳静脈洞血栓症を発症したが  
抗凝固療法により良好な経過をたどった1例**

李 享相, 辻江 智子, 池田 佳代, 藤谷 真弓  
高橋 佳世子, 蒲池 圭一, 徳平 厚, 脇本 昭憲

市立豊中病院産婦人科

(受付日 2016/2/26)

**概要** 脳静脈洞血栓症は産褥期に多く、そのほとんどが分娩直後から産褥4週までに発症するといわれている。妊娠初期に発症する例は少ないとされるが、今回は妊娠初期に脳静脈洞血栓症を発症し、重篤な神経症状を呈するも、抗凝固療法により母児ともに良好な経過をたどった1例を経験したので報告する。症例は38歳の初産婦、顕微授精で妊娠成立した。採卵前周期に低用量ピルを、胚移植後に卵胞ホルモンと黄体ホルモンを投与されていた。妊娠初期より妊娠悪阻を認めていたが、妊娠悪阻の増悪と意識障害の出現を認めたため、妊娠7週に当院に救急搬送された。来院時は不穏状態で、意識レベルJCSI-3と意識障害を認め、さらに全身性痙攣や麻痺も出現した。頭部CTおよび頭部MRI/MRVにて脳静脈洞血栓症と診断し、直ちに抗凝固療法を開始した。脳浮腫治療やリハビリ療法を併用し、妊娠14週には神経学的な後遺症なく回復した。妊娠15週には外来管理が可能となり、妊娠40週に2830gの児を娩出した。産後は母児ともに異常なく経過した。産後、抗凝固療法はワルファリン内服に変更し、産褥6カ月まで継続した。〔産婦の進歩68 (3) : 261-268, 2016 (平成28年8月)〕

キーワード：脳静脈洞血栓症、妊娠初期、意識障害、妊娠悪阻、抗凝固療法

## [CASE REPORT]

**A case of cerebral venous sinus thrombosis that occurred in the early period of pregnancy;  
the patient recovered totally without any complications after anticoagulation therapy**

Hyangsang LEE, Tomoko TSUJIE, Kayo IKEDA, Mayumi FUJITANI  
Kayoko TAKAHASHI, Keiichi KAMACHI, Atsushi TOKUHIRA and Akinori WAKIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyonaka Municipal Hospital

(Received 2016/2/26)

**Synopsis** Most cases of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) associated with pregnancy occurs in the third trimester or puerperium period. We report a case of CVST that occurred in the early period of the pregnancy, which was treated by anticoagulation therapy; the patient recovered totally without any complications. A 38 year-old nulliparous woman was transferred to our hospital because of loss of consciousness seven weeks of gestation. She had taken an intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and hormonal administrations; even though vomiting and headaches had been observed ahead of the onset, these were considered to be symptoms of hyperemesis. At the time of admission, she was in a coma. CT and MRI studies showed that she had CVST, so we started anticoagulation therapy. At first, she presented severe neural symptoms including coma and systemic seizure, which were associated with her poor prognosis. The treatment was successful and no symptoms remained 14 weeks of gestation. Finally, she gave live birth at 40 weeks of gestation by Caesarean section. Many specialists of Neurology say that it is difficult to diagnose CVST quickly because it shows various symptoms; but it is very important to diagnose it quickly, otherwise prognosis can worsen. The risk of CVST can be increased by dehydration due to hyperemesis, hormonal administrations due to fertility treatments or congenital coagulation diseases such as Protein S deficiency (which is relatively common in the Japanese). [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 261-268, 2016 (H28.8)]

**Key words :** cerebral venous sinus thrombosis, pregnancy, hyperemesis, hormonal administration, anticoagulation therapy

## 緒 言

脳静脈洞血栓症は、脳からの血液流出路である硬膜静脈洞が血栓で閉塞することにより起こる。脳浮腫・頭蓋内圧亢進による症状に加え、二次的な血栓の進展から皮質や深部静脈が閉塞して静脈性梗塞が起こることによる多彩な神経症状を呈し、症状が急激に進行することもある<sup>1)</sup>。脳静脈洞血栓症の死亡率は約8%といわれており<sup>2)</sup>、症状が急速に進行する場合や、全身痙攣・意識障害などは予後不良因子である<sup>3-6)</sup>。

## 症 例

患者は38歳、0経妊0経産（化学流産1回）。血栓性疾患を含め、既往歴・家族歴に特記すべきことなし。同胞は姉が1人で1経産婦。不妊専門クリニックに通院し、顕微授精で妊娠成立した。採卵前周期に低用量ピルを内服し、胚移植後には卵胞ホルモンおよび黄体ホルモンの投与を受けていた（図1）。妊娠成立後は近医で妊婦健診を受診し、妊娠悪阻に対して外来で点滴加療を受けていた。妊娠7週2日に妊娠悪阻の増悪に加え、激しい頭痛および意識障害が出現したため、近医より当院へ緊急搬送された。

〔来院時現症〕 当院来院時は妊娠7週2日で、身

体所見は体温36.5℃、血圧106/81 mmHg、心拍数90/分。意識レベルはJCSでI-3、不穏状態で視線は合うが発語はなく意思疎通はとれなかった。全身に不随意運動を認め、左右上肢は伸展と屈曲を繰り返し、両下肢は屈曲のまま不動で、体幹では体軸を左右にひねる運動を認めた。血液検査ではDダイマーの上昇を認めた（表1）。頭部CTを撮影したところ、右S状静脈洞から横静脈洞に高吸収域を認め、左前頭葉に脳浮腫の所見を認めた。脳静脈洞血栓症を疑い頭部MRI/MRVを撮影したところ、上矢状静脈洞から両側横静脈洞、右S状静脈洞の描出が不明瞭であり、脳静脈血栓症と診断した（図2）。内診では性器出血を認めず、経陰超音波にて子宮内に胎嚢と妊娠週数相当の胎児を認め、胎児心拍も認めた。

〔入院後経過〕 入院直後より全身痙攣発作を認めるようになり、右上下肢の完全麻痺、左上肢の不全麻痺および失語を認めた。脳静脈血栓症と診断確定後、直ちにヘパリンナトリウムによる抗凝固療法を開始した。まずヘパリンナトリウム5000単位を単回静注後に、（脳静脈洞血栓症における）出血性梗塞や脳内出血のリスク

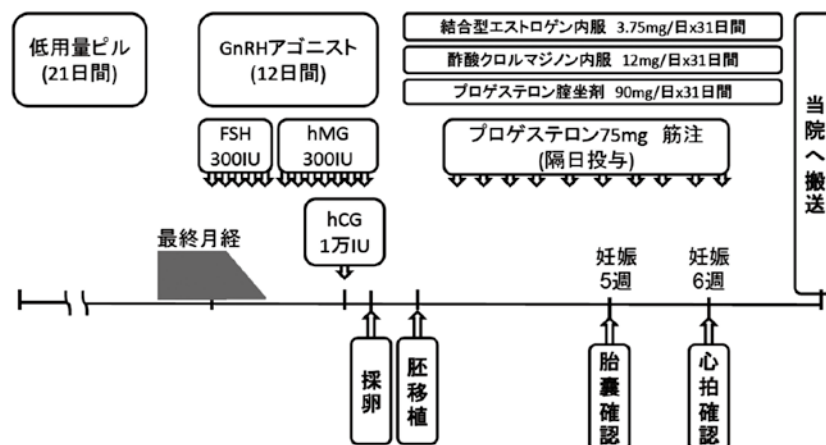


図1 不妊治療に伴うホルモン投与

表1 初診時血液検査所見

|        |                            |              |            |      |               |
|--------|----------------------------|--------------|------------|------|---------------|
| WBC    | 16,200 / $\mu$ L           | AST          | 20 IU/L    | Na   | 137 mmol/L    |
| RBC    | 417万 / $\mu$ L             | ALT          | 20 IU/L    | K    | 3.1 mmol/L    |
| Hct    | 36.0 %                     | LDH          | 146 IU/L   | Cl   | 107 mmol/L    |
| Hb     | 12.5 g/dL                  | ALP          | 135 IU/L   | Ca   | 8.7 mg/dL     |
| Plt    | 20.4万 / $\mu$ L            | $\gamma$ GTP | 23 IU/L    | 補正Ca | 9.3 mg/dL     |
| PT(%)  | 107 %                      | TP           | 6.4 g/dL   | 随時血糖 | 126 mg/dL     |
| PT-INR | 1.00                       | Alb          | 3.4 g/dL   | NH3  | 21 $\mu$ g/dL |
| APTT   | 23 秒                       | BUN          | 8 mg/dL    |      |               |
| Fib    | 260 mg/dL                  | Cre          | 0.43 mg/dL |      |               |
| Dダイマー  | 13.9 $\mu$ g/dL $\uparrow$ | 尿酸           | 1.9 mg/dL  |      |               |
|        |                            | CRP          | 1.27 mg/dL |      |               |

血液検査ではDダイマーの上昇を認めるのみで、意識障害の原因となるような異常値を認めず。

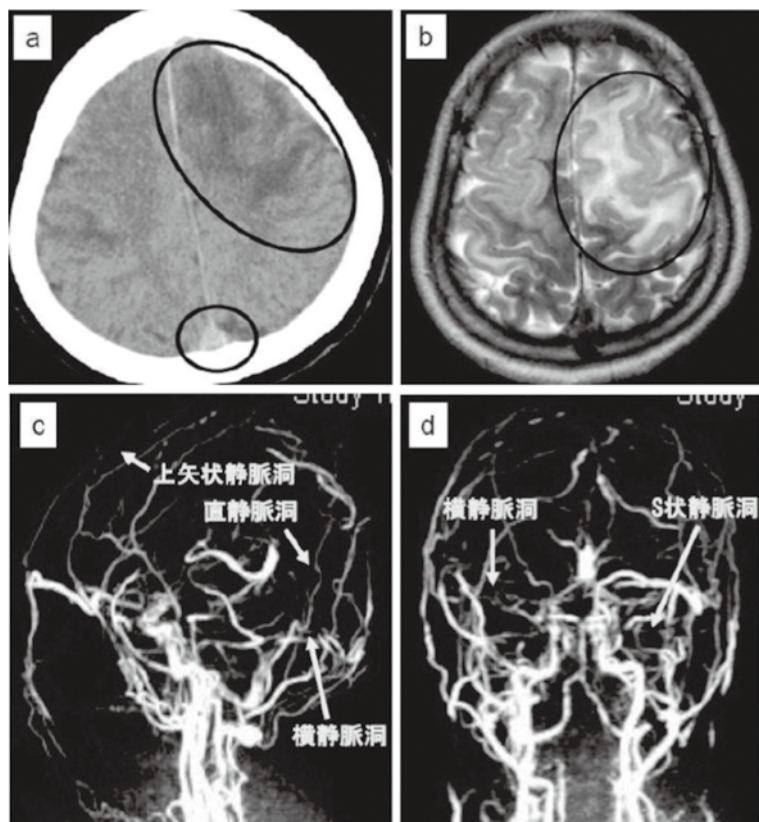


図2 入院時の画像所見

- 頭部単純CT 右S状静脈洞～横静脈洞に高吸収域を認め、脳静脈血栓症が疑われた。
- 頭部MRI T2強調像で左前頭葉皮質下白質に高信号域を認め、鬱血性浮腫や梗塞後変化と考えられた。
- d) 頭部MRV 上矢状静脈洞～両側横静脈洞、右S状静脈洞の描出が不明瞭であり脳静脈血栓症と診断した。

表2 血栓症の精査

|                  | 妊娠7週        | 産褥6カ月 | (基準値)    |
|------------------|-------------|-------|----------|
| アンチトロンビン III     | 22.2mg/dL ↓ |       | (23-34)  |
| アンチトロンビン III 活性  | 78%         |       |          |
| TAT              | 33.6ng/mL ↑ |       | (<3.0)   |
| 抗核抗体             | 40倍         |       | (<40)    |
| Homogeneous type | (+)         |       |          |
| ループスアンチコアグラント    | 1.14        |       | (<1.3)   |
| 抗CL-β 2GP1抗体     | <0.7U/mL    |       | (<3.5)   |
| 抗カルジオリピン抗体       | <8.0U/mL    |       | (<10)    |
| プロテインC 抗原量       | 55% ↓       | 72%   | (62-131) |
| プロテインC 活性        | 42% ↓       | 65%   | (64-135) |
| プロテインS 抗原量       | 20% ↓       | 71%   | (60-127) |
| プロテインS 活性        | 12% ↓       | 45% ↓ | (60-150) |

## 【下肢エコー】 深部静脈血栓症を認めず

\* TAT:トロンビン・アンチトロンビン複合体  
抗CL-β 2GP1抗体:抗カルジオリピン-β 2グリコプロテイン複合体抗体

妊娠7週で行った血栓症の精査ではプロテインCおよびプロテインSの低値を認めた。産褥6カ月でワルファリン内服を中止後に、プロテインCおよびプロテインSを再評価したところ、プロテインS活性の低下を認めた。

を考慮し、慎重な観察の下で15000単位/日で持続静注を行った。また脳浮腫対策として脳低温療法とグリセリン点滴を行い、痙攣・不穏に対してミダゾラム持続静注にて鎮静した。リハビリ療法も併用した。血栓性素因の検索を行ったところ、プロテインCおよびプロテインSの低値を認めた(表2)が、血栓形成による消費および妊娠の影響の関与が考えられ、血栓性素因の有無は確定できなかった。治療開始後、神経所見は徐々に改善を認め、妊娠14週には後遺症なく改善した(図3)。症状の改善に伴い、脳静脈洞血栓症における急性期出血性合併症のリスクも低下したと考えられたため、抗凝固療法をより積極的に行うこととした。また妊娠12週時よりヘパリンカルシウム自己皮下注に変更し、妊娠15週3日に退院、外来管理となった。

【外来管理】 抗凝固療法は、文献上十分な抗凝固効果を得られる量の投与が推奨されていたため、治療域を維持するようAPTTを正常対照の1.5~2.5倍を目標として管理した(ヘパリンカルシウム25000単位/日)。しかし、妊娠27週時に経腹超音波で胎盤辺縁に血腫を認めたため、APTTの目標を正常範囲の上限とし、ヘパリン

カルシウム20000単位/日に減量した。以後、血腫は徐々に縮小し、妊娠34週には消失した。胎児発育に異常は認めなかった。

【分娩管理】 妊娠37週より管理入院を行い、ヘパリンカルシウム自己皮下注をヘパリンナトリウム持続静注に変更した。妊娠40週1日に管理分娩目的に分娩誘発を行い、子宮口が4 cm開大した時点で分娩が活動期に入ったと判断し、分娩時の出血に備える目的にヘパリンナトリウムの投与を中止した。その後、胎児心拍異常を認めたため、緊急帝王切開術を決定した。術直前の活性化全血凝固時間(ACT)が正常範囲内であることを確認したうえで腰椎麻酔下に帝王切開術を行い、2830gの児をApgar score 8/9で分娩した。術中出血量は羊水込みで650 mlであった。

【産褥経過】 分娩後は血栓症予防のため、弾性ストッキングを着用し、間歇的空気圧迫法を行った。産褥1日目よりヘパリンナトリウム持続静注を開始し、APTTを確認しながら23500単位/日まで増量した。また産褥3日目よりワルファリン内服を開始し、PT-INR値2.0~3.0を目標にして4 mg/日まで漸増した。産褥13日目に



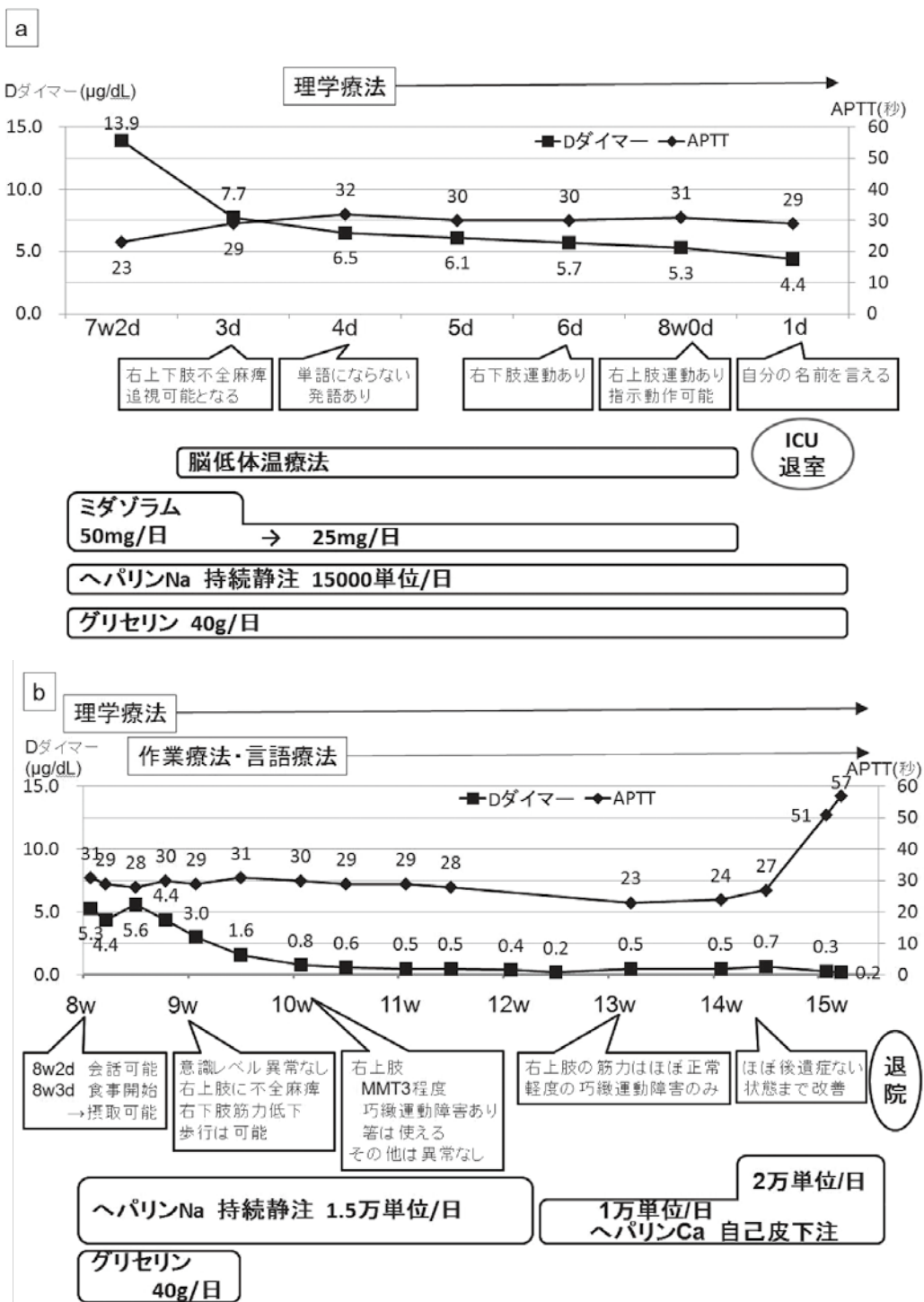


図3 急性期の治療経過

- a) 集中治療室での経過  
b) 一般病棟での経過

PT延長を確認しヘパリンナトリウムの投与を中止、同日退院となった。産褥血栓症は認めず。産褥4カ月でMRI/MRVを再検したところ、血流は回復していた（図4）。ワルファリンは産褥6カ月まで投与し、ワルファリン中止後にプロテインC、プロテインS値を再評価したところ、プロテインSは抗原量が正常で活性が低値であった（表2）。血栓性素因となる遺伝子変異の1つであるプロテインS Tokushima変異に一致する結果であったが、患者が希望しなかったため遺伝子検査は行っていない。

### 考 察

脳静脈洞血栓症は、脳からの血液流出路である硬膜静脈洞が血栓で閉塞することにより起こる。発症率は5人/100万人/年と推定されており<sup>7)</sup>、全脳卒中の0.5～1.0%を占め<sup>8)</sup>、死亡率は8.3%と報告されている<sup>2)</sup>。その機序は①脳静脈還流異常による脳浮腫と頭蓋内圧亢進、②二次的に血栓が進展し皮質ないし深部静脈が閉塞することによる静脈性梗塞の2つであるが、脳静脈は吻合が発達しているため、還流障害の際に側副血行路として働くと同時に血栓が広がりやすくなり、病態は複雑である<sup>1)</sup>。そのため臨床症状は多彩かつ非特異的であり、急性期にすぐ

に本症を診断することは難しいといわれている<sup>9)</sup>。徐々に進行するものから急激に致死的な経過をとるものまでさまざまであるが、症状が急速に進行するものや、急激な頭蓋内圧亢進状態、全身痙攣、意識障害、呼吸障害を認めるものは予後不良とされる<sup>3-6)</sup>。本症と診断するには、非特異的な神経症状から本症の可能性を疑うことから始まるといわれ、早期に診断し治療を開始できれば、71～86%の患者が神経学的後遺症なく回復すると報告されている<sup>1,10-12)</sup>。このため、頻度は低いが治療可能な脳血管疾患として本症の可能性を念頭に置くことが重要である<sup>1,9,13,14)</sup>。本症の急性期治療は抗凝固療法が主体となる。

脳静脈洞血栓症の原因には感染症と凝固能亢進状態が挙げられ、後者のうち先天性のものには血栓性素因による凝固異常症が、後天性のものには妊娠、産褥、避妊薬などのホルモン剤、手術、外傷、抗リン脂質抗体症候群、悪性腫瘍、脱水などが関連する。経口避妊薬により本症のリスクは5.59倍になるとのメタアナリシスがある<sup>15)</sup>。

妊娠に関連しての本症の発症は1～4例/1万分娩と推定されており<sup>10,16,17)</sup>、妊娠第3三半期および産褥4週までが最もリスクが高く<sup>18)</sup>、73%

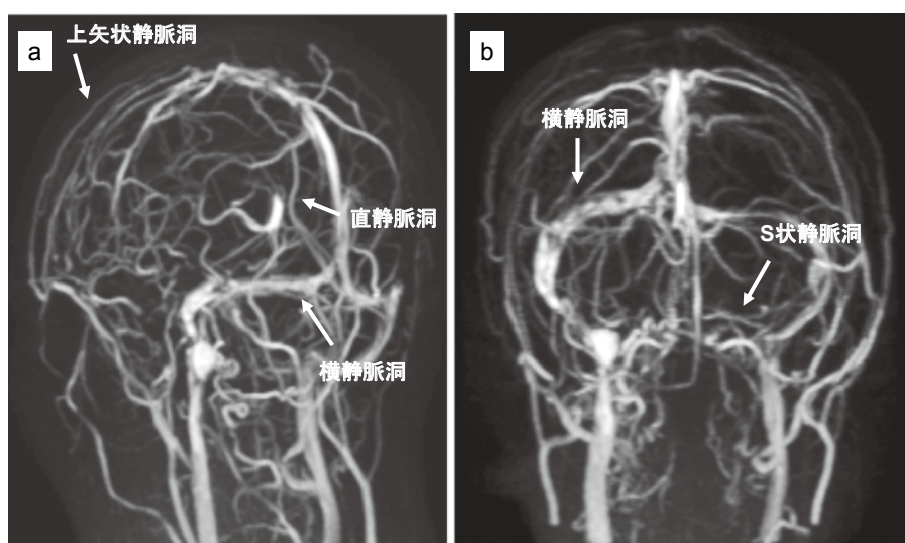


図4 産褥4カ月の画像所見

a, b) 頭部MRV 上矢状静脈洞～両側横静脈洞、右S状静脈洞の血流は回復している

は産褥期に発生するといわれている<sup>19)</sup>。しかし、近年の報告には、妊娠中の本症の合併は妊娠初期の発症が多いと指摘するものもある<sup>20,21)</sup>。妊娠初期にみられる妊娠悪阻の症状は、本症で頭蓋内圧亢進を反映してみられる悪心・嘔吐の症状と類似するため、判別が難しく注意が必要である。また治療にあたっては妊婦ではヘパリン代謝が亢進するため、投与量の決定の際には注意が必要である<sup>22)</sup>。

本例は非感染性の脳静脈洞血栓症で、凝固能亢進の機序は、妊娠の影響に加えて、不妊治療に伴うホルモン剤の投与や悪阻による脱水が関与していると考えられる。また血栓性素因の精査ではプロテインS 抗原量は正常であったが、プロテインS活性は低下しており、血栓性素因も関連していたと考えられる。

プロテインSはプロテインCの補助因子として凝固系の活性化第V因子および活性化第VIII因子を分解することで抗凝固作用を示す<sup>23-25)</sup>。濱崎らは深部静脈血栓症患者の47% (40/85) にプロテインS活性の低下を認め<sup>26,27)</sup>、その48.7% (19/39) で遺伝子異常を認めたと報告している<sup>28)</sup>。この遺伝子変異はプロテインS遺伝子上に広範囲に分散するが、なかでもプロテインS Tokushima変異 (K155E) は日本人の1.6%と高頻度にみられ、深部静脈血栓症のリスクである (オッズ比は3.7)<sup>28,29)</sup>。日本人のプロテインS欠損症の大部分はプロテインS 抗原量は正常であるが、プロテインS活性が低下するタイプといわれており<sup>25)</sup>、血栓症の精査の際にはプロテインS 抗原量だけでなく、プロテインS活性も検索することは重要と思われる。

妊娠22週未満で本症を発症した場合、妊娠の継続が可能かどうかという点が問題となりうる。赤澤ら<sup>21)</sup>によると、妊娠初期または中期に本症を発症した33例中16例 (48.4%) で人工妊娠中絶が選択されていた。本症自体が頻度の低いことに加え妊娠初期の発症がまれであるため、症例報告数が少なく妊娠継続した場合のリスクは判断困難と思われるが、本例のように急速な症状の進行や全身痙攣、意識障害といった予後

不良因子を複数認めた場合でも、速やかに診断し治療を開始することで母児ともに良好な経過をたどる例があるという点に、本報告の意義があると思われる。

## 結 語

妊娠初期に脳静脈洞血栓症を発症し、重篤な神経症状を呈するも、抗凝固療法により母児ともに良好な経過をたどった1例を経験した。本症は症状が非特異的であり、妊娠初期では妊娠悪阻で同様の症状がしばしばみられるため、診断に苦慮することが多いと思われる。本症は早期に診断し治療を開始することが予後と関連するといわれており、日ごろからこのような疾患があることを認識し本症の可能性を疑うことが重要である。本症の好発時期は産褥期であるが、妊娠初期でも悪阻による脱水や不妊治療に伴うホルモン剤の使用によりリスクが高まる場合がある。また先天性凝固異常症のなかには日本人に高頻度でみられるものもあり、注意が必要である。妊娠初期に本症を発症した場合、人工妊娠中絶が選択される場合も多いと思われるが、本例のように抗凝固療法により母児ともに予後が良好な場合もある。

この論文の主旨は第49回日本周産期・新生児医学会で発表した。

## 参考文献

- 1) 佐藤栄志, 塩川芳昭: 脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症. 分子脳血管病, 10: 235-244, 2011.
- 2) Ferro JM, Correia M, Pita F, et al.: Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis*, 11: 177-182, 2001.
- 3) Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al.: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*, 35: 664-670, 2004.
- 4) Rottger C, Trittmacher S, Stoltz E, et al.: Reversible MR imaging abnormalities following cerebral venous thrombosis. *Am J Neuroradiol*, 26: 607-613, 2005.
- 5) Bousser MG: Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombosis? *Stroke*, 30: 481-483, 1999.
- 6) Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, et al.: Cerebral

- vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke*, 36 : 1927-1932, 2005.
- 7) Stam J : Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*, 352 : 1791-1798, 2005.
- 8) Bousser MG, Ferro JM : Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*, 6 : 162-170, 2007.
- 9) 山本博道, 桑山直也 : 静脈洞血栓症. 分子脳血管病, 7 : 186-190, 2008.
- 10) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al : Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42 : 1158-1192, 2011.
- 11) Ferro JM, Canhao P : Cerebral Venous Thrombosis. "Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management" 5th ed. Ed by Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, et al., p516-530, ELSEVIER, Amsterdam, 2011.
- 12) Preter M, Tzourio C, Bousser MG, et al. : Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis: Follow-up of 77 Patients. *Stroke*, 27 : 243-246, 1996.
- 13) 橋本洋一郎, 米村公伸, 内野 誠, 他 : 脳静脈血栓症の治療方針について教えてください. 血栓と循環, 13 : 268-272, 2005.
- 14) 橋本洋一郎, 伊藤康幸, 山本文夫, 他 : 脳静脈血栓症の症候学. 分子脳血管病, 9 : 385-391, 2010.
- 15) Dentali F, Crowther M, Ageno W : Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*, 107 : 2766-2773, 2006.
- 16) François P, Fabre M, Lioret E, et al. : Vascular cerebral thrombosis during pregnancy and postpartum. *Neurochirurgie*, 46 : 105-109, 2000.
- 17) Lanska DJ, Kryscio RJ : Peripartum stroke and intracranial venous thrombosis in the National Hospital Discharge Survey. *Obstet Gynecol*, 89 : 413-418, 1997.
- 18) Wilterdink JL, Easton JD : Cerebral ischemia in pregnancy. *Adv Neurol*, 90 : 51-62, 2002.
- 19) Jeng JS, Tang SC, Yip PK : Incidence and etiologies of stroke during pregnancy and puerperium as evidenced in Taiwanese women. *Cerebrovasc Dis*, 18 : 290-295, 2004.
- 20) Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, et al. : Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women. *Eur J Neurol*, 18 : 819-825, 2011.
- 21) 赤澤宗俊, 東條伸平, 梅津 隆, 他 : 妊娠に伴う脳静脈洞血栓症について: 自験例を含む本邦73例の文献的検討. 日周産期・新生児会誌, 48 : 87-94, 2012.
- 22) 黒牧謙一, 竹田 省, 木下勝之, 他 : 妊産婦の血栓症に対するヘパリンの至適投与量に関する基礎的, 臨床的検討. 日産婦新生児血会誌, 4 : 50-54, 1994.
- 23) Konkle BA : Bleeding and Thrombosis. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 19th ed. Ed by Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al, p400-407, McGraw Hill, New York, 2015.
- 24) 白幡 聡, 金倉 譲 : 凝固線溶系とその制御機構. "内科学 第10版" 矢崎義雄編, p1894-1896, 朝倉書店, 東京, 2013.
- 25) 小嶋哲人 : 先天性凝固阻止因子欠乏症. 日血栓止血会誌, 20 : 484-486, 2009.
- 26) Tsuda H, Hattori S, Hamasaki N, et al. : Screening for aetiology of thrombophilia: A high prevalence of protein S abnormality. *Ann Clin Biochem*, 36 : 423-432, 1999.
- 27) 濱崎直孝 : アジア人特有な血栓性素因の研究. 長崎国際大論叢, 8 : 275-281, 2008.
- 28) Kinoshita S, Iida H, Hamasaki N, et al. : Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem*, 38 : 908-915, 2005.
- 29) Kimura R, Honda S, Miyata T, et al. : Protein S-K196E mutations as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood*, 107 : 1737-1738, 2006.

## 【症例報告】

モルセレーター併用腹腔鏡下子宮腫瘍核出術後再発し、  
悪性の子宮内膜間質・平滑筋混合腫瘍と診断された1例平山 貴裕, 安彦 郁, 吉岡 弓子, 山口 建  
近藤 英治, 馬場 長, 松村 謙臣, 小西 郁生

京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学

(受付日 2016/2/1)

**概要** モルセレーターは子宮筋腫を腹腔内で細断することで、腫瘍を小さい手術創から体外へ取り出すことを可能にし、手術の低侵襲化に寄与する一方で、子宮肉腫を播種させるリスクも報告されている。今回、子宮筋腫の術前診断で、モルセレーター併用腹腔鏡下核出術後に再発し、悪性の子宮内膜間質・平滑筋混合腫瘍と診断された1例を報告する。症例は34歳未経妊であった。子宮腫瘍に対し、他院にてモルセレーター併用腹腔鏡下核出術を受け、富細胞平滑筋腫と診断された。18ヵ月後の超音波検査で子宮腫瘍を認め、1年間で増大したために紹介となった。内診では骨盤腔を占拠する弾性硬の腫瘍を認め、MRI検査で子宮後壁筋層内に10 cmの境界不明瞭な腫瘍と、連続して腹腔内へ突出し内部に充実部分を有する11 cmの嚢胞性腫瘍を認めた。筋層内の腫瘍はT2WI軽度高信号のなかに筋状の低信号を認め、拡散強調画像高信号を呈し、不均一な造影効果を認めた。子宮内膜間質肉腫の子宮外への進展を疑い、子宮全摘、両側付属器切除術を施行した。病理学的に、腫瘍は筋層内から子宮壁外や脈管内にも進展していた。内膜間質様細胞が筋層内に侵入する低悪性度子宮内膜間質肉腫の成分が主体で、子宮外へ進展する部分には核異型の目立つ類上皮平滑筋肉腫成分を認め、子宮内膜間質・平滑筋混合腫瘍と診断した。腹腔内に播種はなかった。初回手術標本を再検討すると、モルセレーターにより細断されているため、正常筋層と腫瘍成分との関係がわかりにくい。腫瘍は短紡錘形細胞で構成され、らせん動脈を模倣する小血管も認められ、低悪性度間質肉腫が示唆された。術後2年を経過し再発を認めていない。子宮の間葉系腫瘍には、部分像では病理診断が難しい症例もあり、モルセレーター使用は細断により病理診断を困難にする可能性がある。モルセレーター併用腹腔鏡下子宮腫瘍核出術を施行する症例では、術前のMRIや、術後の慎重な経過観察が重要であると考えられた。〔産婦の進歩68(3)：269-273, 2016 (平成28年8月)〕

キーワード：子宮内膜間質肉腫, モルセレーター, 腹腔鏡, MRI, 子宮筋腫核出術

## [CASE REPORT]

A case of malignant mixed endometrial stromal and smooth muscle tumor  
which recurred after morcellationTakahiro HIRAYAMA, Kaoru ABIKO, Yumiko YOSHIOKA, Ken YAMAGUCHI  
Eiji KONDOH, Tsukasa BABA, Noriomi MATSUMURA and Ikuo KONISHI

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

(Received 2016/2/1)

**Synopsis** Morcellation of uterine fibroids by morcellators enables the extraction of tumors from the peritoneal cavity through a small incision and contributes to minimizing the invasiveness of surgery. However, the increased risk of dissemination of uterine sarcomas has been recently reported. Herein, we report a case that recurred after laparoscopic myomectomy using a morcellator. The preoperative diagnosis was uterine myoma, but the final diagnosis was malignant mixed endometrial stromal and smooth muscle tumor. The case was a 34-year-old nulliparous woman. She underwent laparoscopic myomectomy using a morcellator in the previous hospital and was diagnosed as having cellular leiomyoma. At 18 months after the myomectomy, the

uterine tumor recurred and enlarged in the following year, so she was introduced to our hospital. A huge elastic hard mass occupied the pelvic cavity, and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 10 cm ill-defined mass in the posterior myometrium and an 11 cm cystic mass with a solid component protruding to the peritoneal cavity. On a T2-weighted image, the mass showed slightly high intensity with low intense bands inside. On a diffusion-weighted image, it showed high intensity and strong but irregular enhancement. Low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus was suspected, and hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. On pathological examination, the tumor invasion was observed from the myometrium to the uterine serosa, and lymphovascular space invasion was prominent. The tumor mainly consisted of low-grade endometrial stromal sarcoma but partially consisted of epithelioid leiomyosarcoma with marked nuclear atypia. The case was diagnosed as malignant mixed endometrial stromal and smooth muscle tumor. No dissemination in the peritoneum was found. When we reevaluated the specimen from the previous operation, the sample was morcellated into small pieces, so the arrangement of the normal myometrium and tumor cells were unclear. The tumor consisted of short spindle cells, with some small vessels resembling a spiral artery, indicating low-grade endometrial stromal sarcoma. The patient has been free of disease for two years after the second surgery. As pathological diagnosis of mesenchymal tumors of the uterus may be difficult when only small pieces of tissue are available for examination, a correct diagnosis may be difficult to make when morcellation of the tumor is performed. Preoperative MRI and careful postoperative follow-up is essential in such cases. [Adv Obstet Gynecol, 68 (3) : 269-273, 2016 (H28.8)]

**Key words :** endometrial stromal sarcoma, morcellation, laparoscopic surgery, magnetic resonance imaging, myomectomy

## 緒 言

子宮の間葉系腫瘍は良性の平滑筋腫がその大部分を占めるが、内膜間質肉腫や平滑筋肉腫といった悪性腫瘍との鑑別は時に困難である。近年モルセレーターによる子宮腫瘍核出術後の悪性間葉系腫瘍の再発が問題となっており<sup>1)</sup>、日本産科婦人科内視鏡学会からもモルセレーターの使用に関して注意喚起が行われている<sup>2)</sup>。今回他院でモルセレーター併用腹腔鏡下子宮腫瘍核出術後、再発した腫瘍が子宮内膜間質平滑筋混合腫瘍であった1例を経験したので報告する。

## 症 例

34歳女性、未経産、主訴は腹部膨満感、下腹痛である。家族歴、既往歴に特記すべきことはない。月経歴は、初経16歳、月経周期は整で、月経困難症や過多月経を認めない。31歳の時に婦人科検診の超音波検査で子宮体部筋層内に子宮筋腫を指摘され、1年後には径7 cmまで腫大した。他院でモルセレーター併用腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行され、病理組織検査で富細胞子宮筋腫と診断された。経過中、MRI検査は施行されなかった。

手術より18カ月後、子宮後壁に径3 cm×4 cmの腫瘍を指摘され、その12カ月後には7 cm

×6 cmに増大し、腹部膨満感・下腹痛が出現した。MRI検査を施行され、悪性疾患を疑われたため当院紹介となった。初診時、外診では臍下4横指に達する固い腫瘍を触知し、圧痛が著明であった。内診で骨盤腔内を占拠する硬く腫大した子宮を触知し、ダグラス窩に圧痛を認めた。血液検査所見は白血球が14400/ $\mu$ l、好中球11800/ $\mu$ lと高値であり、CRP 2.2 mg/dlと上昇していたが、LDHを含め生化学検査は基準値内で、腫瘍マーカーはCA125が46.1 IU/mlと軽度上昇していた。経陰超音波検査で子宮体部に径9.5 cmの筋腫様腫瘍とその腫瘍に連続して、内部が不均一な低エコーを示す径8 cmの腫瘍を認めた。MRI検査では子宮後壁筋層内に径10 cmの境界不明瞭な腫瘍と、連続して腹腔内へ突出し内部に充実成分を有する径11 cmの嚢胞性腫瘍を認めた(図1)。筋層内の腫瘍はT2強調画像で軽度高信号、腫瘍内に筋状の低信号領域を認め、またT1強調画像で均一な低信号、拡散強調画像で高信号、ADC (apparent diffusion coefficient) mapで低信号を呈し、不均一な造影効果を伴っていた。子宮内膜間質肉腫を疑い、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行した。



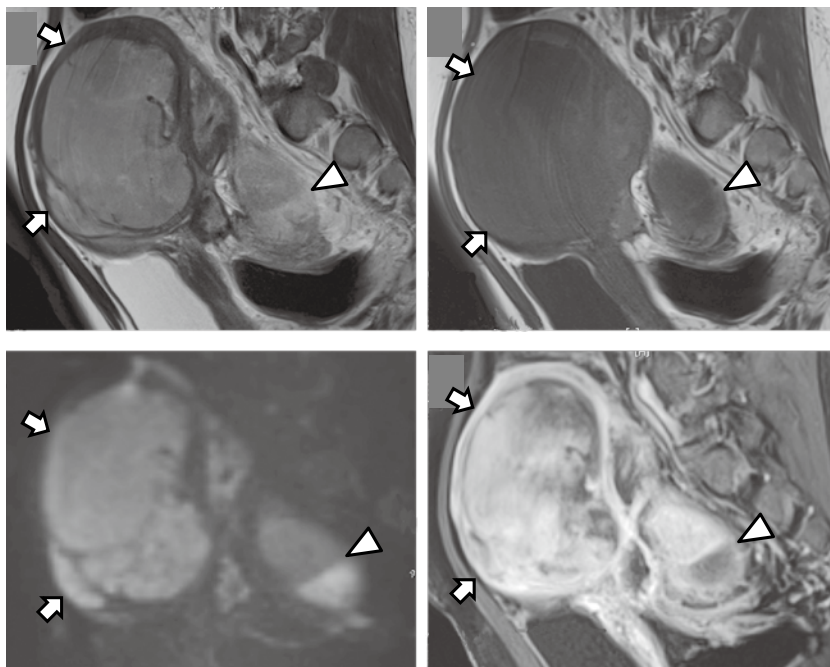


図1 骨盤MRI所見

左上：T2WI，右上：T1WI，左下：DWI，右下：造影．矢印は子宮筋層内の腫瘍．  
矢頭は矢印の腫瘍と連続して腹腔内へ突出する腫瘍．

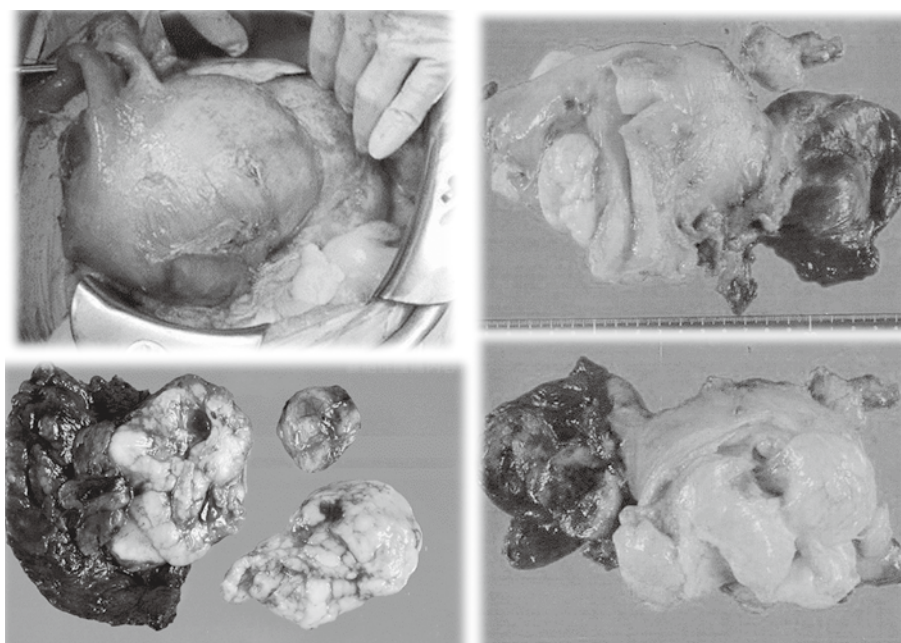


図2 術中写真と摘出標本

左上：開腹時，右上：前面，左下：嚢胞内内容物，右下：後面．

術中所見では、腫大した子宮体部と、後壁から外向性に発育する嚢胞性腫瘤を認め、嚢胞の内容液は膿性で悪臭を伴っていた。腹膜播種を認めなかった。摘出子宮には前壁右側に径4 cm、後壁に径9 cmの軟らかい黄色充実性腫瘤を認め、後壁から径9 cmの嚢胞性腫瘤が連続し、内部に径4 cmの充実部分を認め、断面は出血を伴った白色で脆弱な組織だった(図2)。

病理組織像は、内膜間質細胞に類似した小型の短紡錘形または類円形の細胞が、シート状に配列して筋層内に分け入るように侵入し、脈管侵襲を伴い、低悪性度子宮内膜間質肉腫(LGESS; low grade endometrial stromal sarcoma)の所見であった(図3左上)。腫瘍内にはらせん動脈様の小血管も認めた(図3左下)。嚢胞内の充実部には類円形で軽度異型のある核を持つ好酸性または淡明の細胞が胞巣状に増

殖する類上皮平滑筋肉腫の所見も認め(図3右上)、Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumorと診断した。腫瘍の一部では異型のない内膜腺への分化が認められた(図3右下)。

前医での摘出標本組織では、標本が断片化しているため既存の筋層への侵入は明確ではないが、短紡錘形細胞がらせん動脈を模倣する小血管を取り囲む特徴的な病理像を認め、LGESSが示唆された。以上より、本症例は類上皮平滑筋肉腫への分化を伴うLGESSの術後局所再発と診断した。腹膜播種を認めず、前回手術で遺残した原発巣からの再発と考えられた。術後2年間再発なく経過している。

なお、本症例を報告するにあたり、書面で患者の同意を得た。

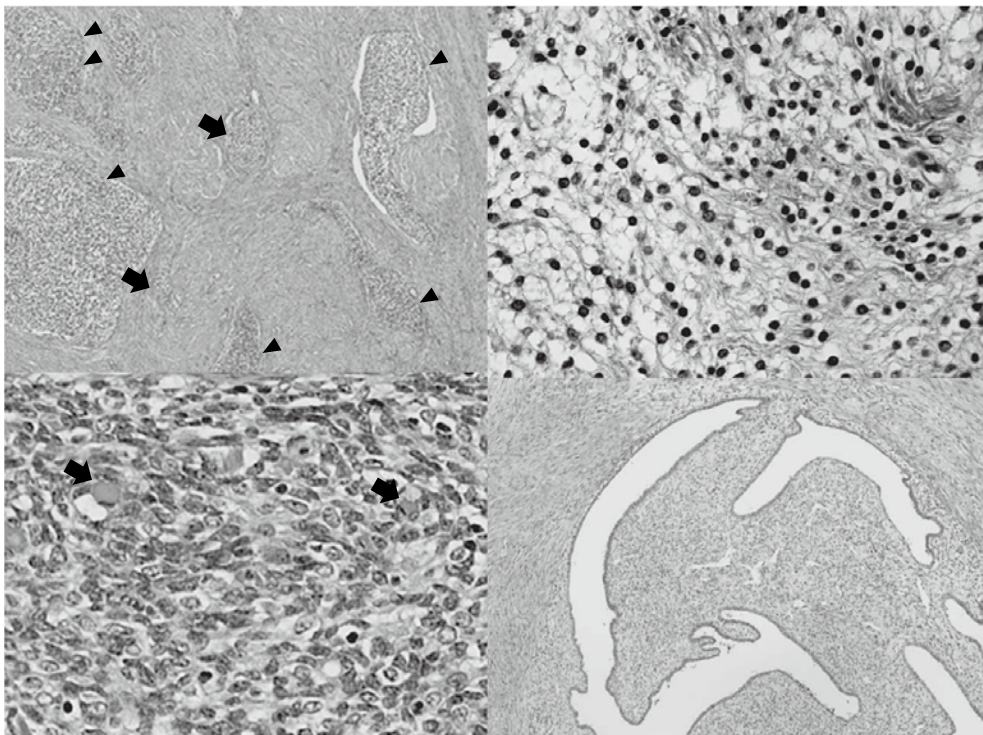


図3 病理組織像 HE染色

- 左上：筋層内へ侵入する低悪性度内膜間質肉腫(LGESS)を矢頭で、脈管侵襲を矢印で示す。40倍。  
右上：類上皮平滑筋肉腫成分。200倍。  
左下：LGESS。らせん動脈様の小血管を矢印で示す。200倍。  
右下：内膜腺への分化も認める。40倍。

## 考 察

LGESSにみられるMRI所見は、T2強調画像で高信号、造影で早期濃染像、拡散強調画像で高信号を呈し、筋層内への芋虫状の腫瘍進展、縞状に取り残された筋層を認め、ときに静脈内に舌状に伸びる腫瘍像を呈するとされている<sup>3)</sup>。本症例は初回手術前にはMRIが撮像されていなかったが、再発時のMRIではこれらの特徴がみられ、LGESSが疑われた。またLGESSの病理所見としては、①子宮内膜間質細胞類似の異型の乏しい小型細胞の充実性増殖、②筋層内に舌状に侵入、③核分裂像は少ない、④平滑筋や内膜腺への分化を伴うことがある、などが挙げられる<sup>4)</sup>。本症例の再発腫瘍の病理所見では、これら①～④の全ての特徴を認める腫瘍であり、一部に類上皮平滑筋肉腫成分がみられるものの、大部分は典型的なLGESSの像であった。本症例では前医の病理組織はモルセレーターにより細断されたため、全体像を観察することができず、部分像を観察したために上記②の特徴を捉えることができなかったと考えられる。またLGESSは細胞異型が乏しく核分裂像が少ないという特徴をもつため、部分像では悪性腫瘍に見えないということも、診断を難しくしたと考えられる。

本症例は初回手術前および初回手術から再発手術までのいずれの期間においても、急速に増大した。核出術後は急速増大を契機に画像診断が行われ、悪性腫瘍を疑い、治療を行うことができた。若年者の子宮腫瘍では核出術が行われ、子宮が温存されることが多いが、悪性腫瘍が見逃されている可能性もあるため、核出術後のフォローアップが重要である。

モルセレーターには手術をより低侵襲にする利点がある反面、悪性腫瘍の播種の原因となるリスクが報告されている<sup>5,6)</sup>。モルセレーター併用の子宮内手術を受けた400～1000人に1人の割合で術前に予想し得なかった悪性腫瘍が発見さ

れた報告があり、アメリカ食品薬品局より2014年4月17日にsafety communicationが通知された。子宮肉腫のモルセレーションは腹腔内播種を促し患者の予後不良につながるリスクがある。本症例では、播種は起こらなかったものの、モルセレーターによる細断により正しい病理診断に至ることができなかった。本症例のように、病理学的に腫瘍の全体像を捉えにくくなることもモルセレーター使用の欠点の1つであり、モルセレーターを使用する手術では、術前のMRIや術後の慎重な経過観察が不可欠であると考えられた。

## 結 語

若年者で臨床的に子宮筋腫と診断される患者にも間葉系悪性腫瘍が含まれていることがあるため、モルセレーター併用腹腔鏡下子宮腫瘍核出術を行う場合は術前に画像診断などで十分に評価し、術後も慎重に経過観察する必要があると考えられる。

## 参考文献

- 1) Bogani G, Cliby WA, Aletti GD : Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma : A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 137 : 167-172, 2015.
- 2) 日本産科婦人科内視鏡学会編：会告「腹腔鏡の子宮摘出術と子宮筋腫核出術の電動モルセレータ使用について」。2014年9月5日。
- 3) Koyama T, Togashi K, Konishi I, et al. : MR imaging of endometrial stromal sarcoma : correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 137 : 767-762, 1999.
- 4) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. : WHO classification of tumors of female reproductive organs. 4th ed. p.142-143, IARC Press, Lyon, 2014.
- 5) Della Badia C, Karini H : Endometrial stromal sarcoma diagnosed after uterine morcellation in laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 17 : 91-793, 2010.
- 6) Park JY, Park SK, et al. : The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*, 122 : 255-259, 2011.

## 第133回近畿産科婦人科学会第101回腫瘍研究部会記録

会期：平成27年10月25日（日） 会場：ノボテル甲子園

開会のあいさつ

代表世話人：小林 浩

テーマ：「卵巣癌におけるベバシズマブの使用経験」

セッションⅠ

座長：松村 謙臣

### 1. 「卵巣癌漿液性腺癌におけるVEGF発現と骨髄由来免疫抑制性細胞の検討」

堀川 直城, 安彦 郁, 松村 謙臣, 濱西 潤三, 馬場 長, 山口 建, 小西 郁生

(京都大学)

### 2. 「プラチナ抵抗性の若年卵巣明細胞癌に対してベバシズマブ併用が奏効した1例」

小菊 愛<sup>1)</sup>, 中江 彩<sup>1)</sup>, 山本 香澄<sup>1)</sup>, 三輪 真唯子<sup>1)</sup>, 森本 明美<sup>1)</sup>, 須藤 保<sup>2)</sup>,  
長尾 昌二<sup>1)</sup>, 藤原 潔<sup>1)</sup>, 山口 聡<sup>1)</sup> (兵庫県立がんセンター婦人科<sup>1)</sup>, 同研究部<sup>2)</sup>)

### 3. 「4回目の再発に対するTC療法にベバシズマブを併用し、SDを維持できている卵管癌の症例」

金 共子, 江本 郁子, 榮 智恵子, 多賀 敦子, 佐竹 由美子, 丸山 俊輔,  
三瀬 裕子, 佐藤 幸保

(大津赤十字病院)

### 4. 「当院における再発卵巣癌に対するアバスチン併用化学療法の検討」

田中 良道, 寺井 義人, 古形 祐平, 芦原 敬允, 前田 和也, 藤原 聡枝,  
齋 史夏, 田中 智人, 佐々木 浩, 恒遠 啓示, 金村 昌徳, 大道 正英

(大阪医科大学)

### 5. 「再発卵巣癌・卵管癌に対するbevacizumab (Bev) の使用経験」

上田 友子, 神谷 美里, 藤城 亜貴子, 杉山 由希子, 井上 佳代, 伊藤 善啓,  
鏑本 浩志, 柴原 浩章

(兵庫医科大学)

### 6. 「プラチナ抵抗性再発卵巣癌に対するベバシズマブの使用経験」

塚崎 菜奈美, 黒星 晴夫, 松島 洋, 古株 哲也, 澤田 守男, 辰巳 弘, 森 泰輔,  
岩破 一博, 北脇 城

(京都府立医科大学)

セッションⅡ

座長：鏑本 浩志

### 7. 「当院における卵巣癌に対してのベバシズマブの使用経験」

林 信孝, 前田 裕斗, 柳川 真澄, 山添 紗恵子, 日野 麻世, 松林 彩,  
宮本 泰斗, 小山 瑠梨子, 大竹 紀子, 富田 裕之, 池田 裕美枝, 上松 和彦,  
宮本 和尚, 青木 卓哉, 今村 裕子, 星野 達二, 吉岡 信也

(神戸市立医療センター中央市民病院)

### 8. 「当科における再発卵巣癌に対するベバシズマブの使用経験」

村上 幸祐, 中井 英勝, 藤島 理沙, 宮川 知保, 青木 稚人, 葉 宜慧,  
貫戸 明子, 高矢 寿光, 浮田 真沙世, 小谷 泰史, 島岡 昌生, 飛梅 孝子,

辻 勲, 鈴木 彩子, 万代 昌紀

(近畿大学)

9. 「ベバシズマブ治療開始後早期に穿孔性虫垂炎を発症した再発卵巣癌の1例」

和田 夏子, 松木 貴子, 徳山 治, 深山 雅人, 川村 直樹

(大阪市立総合医療センター)

10. 「当科でベバシズマブを使用した卵巣癌5症例」

川口 敬士, 馬淵 泰士, 谷崎 優子, 八幡 環, 山本 円, 小林 彩,

太田 菜美, 八木 重孝, 南 佐和子, 井篁 一彦

(和歌山県立医科大学)

11. 「当科におけるベバシズマブの使用経験」

今井 健至, 福田 武史, 橋口 裕紀, 市村 友季, 沖 絵梨, 川西 勝,

田坂 玲子, 村上 誠, 山内 真, 笠井 真理, 安井 智代, 角 俊幸

(大阪市立大学)

12. 「当科におけるアバステンの使用経験」

永井 景, 中村 春樹, 小川 憲二, 安川 久吉, 赤田 忍

(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

セッションⅢ

座長：伊藤 公彦

13. 「卵巣癌患者に対しベバシズマブを投与した5症例の検討」

清原 裕美子, 栗谷 健太郎, 久 毅, 木村 敏啓, 太田 行信, 上浦 祥司

(大阪府立成人病センター)

14. 「当科における卵巣癌, 腹膜癌, 卵管癌に対するベバシズマブの使用経験」

大山 拓真, 沈 矯, 増田 達郎, 川西 陽子, 田口 貴子, 脇本 哲, 岩宮 正,

竹村 昌彦

(大阪府立急性期・総合医療センター)

15. 「進行・再発卵巣癌に対するベバシズマブの使用経験」

鈴木 嘉穂, 村田 友香, 白川 得朗, 小嶋 伸恵, 今福 仁美, 篠崎 奈々絵,

若橋 宣, 市田 耕太郎, 宮原 義也, 蝦名 康彦, 森田 宏紀, 山田 秀人

(神戸大学)

16. 「当科における卵巣癌に対するベバシズマブの使用経験」

藤本 佳克, 丸山 祥代, 大西 俊介, 山下 健

(大和郡山病院)

17. 「当院の卵巣癌におけるベバシズマブの使用経験」

南川 麻里, 加藤 聖子, 栗原 甲妃, 福山 真理, 谷垣 佳子, 岡島 京子,

山本 彩, 衛藤 美穂, 福岡 正晃, 藤田 宏行

(京都第二赤十字病院)

18. 「大阪大学におけるベバシズマブの使用経験」

李 享相, 澤田 健二郎, 味村 和哉, 橋本 香映, 小林 栄仁, 福井 温,

馬淵 誠士, 上田 豊, 富松 拓治, 吉野 潔, 木村 正

(大阪大学)

セッションⅣ

座長：寺井 義人

19. 「当院におけるベバシズマブの使用経験」

公森 摩耶, 深山 雅人, 辻本 麻美, 札幌 恵, 松木 厚, 北山 利江,

松木 貴子, 和田 夏子, 徳山 治, 川村 直樹

(大阪市立総合医療センター)



## 20. 「当院における bevacizumab 使用症例の後方視的検討」

小宮 慎之介, 宮武 崇, 原 武也, 田中 あすか, 甲村 奈穂子,  
金尾 世里加, 竹田 満寿美, 三好 愛, 三村 真由子, 長松 正章, 横井 猛

(市立貝塚病院)

## 21. 「当科における進行・再発卵巣癌に対する Bevacizumab の使用経験」

岩井 加奈, 山田 有紀, 伊東 史学, 吉元 千陽, 重富 洋志, 棚瀬 康仁,  
春田 祥治, 川口 龍二, 小林 浩

(奈良県立医科大学)

## 22. 「当科での卵巣癌に対するベバシズマブ投与の現況」

角 玄一郎, 木戸 健陽, 井上 京子, 杉本 久秀, 安田 勝彦

(関西医科大学附属滝井病院)

## 23. 「和泉市立病院におけるアバスチン使用経験」

中野 雄介, 西居 由布子, 井上 裕, 梅咲 直彦

(和泉市立病院)

## 24. 「再発卵巣がん患者に対する Bevacizumab (Bmab) 投与例の検討」

堀 謙輔, 鶴田 智彦, 小谷 知紘, 小野 ひとみ, 大久保 理恵子, 下地 香乃子,  
村上 淳子, 中川 美生, 田島 里奈, 伊藤 公彦

(関西労災病院)

## 25. 「当科でのベバシズマブ使用22例の検討」

菅 智美, 山口 建, 安彦 郁, 吉岡 弓子, 濱西 順三, 越山 雅文,  
近藤 英治, 馬場 長, 松村 謙臣, 小西 郁生

(京都大学)



## プラチナ抵抗性の若年卵巣明細胞腺癌に対して ベバシズマブ併用が奏効した1例

小 菊 愛<sup>1)</sup>, 中 江 彩<sup>1)</sup>, 山下 紗 弥<sup>1)</sup>, 松 村 聡 子<sup>1)</sup>  
山 本 香 澄<sup>1)</sup>, 三 輪 真 唯 子<sup>1)</sup>, 森 本 明 美<sup>1)</sup>, 塩 崎 隆 也<sup>1)</sup>  
須 藤 保<sup>2)</sup>, 長 尾 昌 二<sup>1)</sup>, 藤 原 潔<sup>1)</sup>, 山 口 聡<sup>1)</sup>

1) 兵庫県立がんセンター婦人科

2) 同研究部

### A case of bevacizumab has responded to platinum-resistance of young ovarian clear cell adenocarcinoma

Ai KOGIKU<sup>1)</sup>, Aya NAKAE<sup>1)</sup>, Saya YAMASHITA<sup>1)</sup>, Satoko MATSUMURA<sup>1)</sup>  
Kasumi YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Maiko MIWA<sup>1)</sup>, Akemi MORIMOTO<sup>1)</sup>, Takaya SHIOZAKI<sup>1)</sup>  
Tamotsu SUDO<sup>2)</sup>, Syoji NAGAO<sup>1)</sup>, Kiyoshi FUJIWARA<sup>1)</sup> and Satoshi YAMAGUCHI<sup>1)</sup>

1) Department of Gynecology, Hyogo Cancer Center

2) Research Department, Hyogo Cancer Center

#### 緒 言

Bevacizumabはプラチナ抵抗性卵巣がんに対して単剤抗癌剤に併用にてprogression-free survival: PFSを延長し、腹水コントロールの一助になると報告されている。今回bevacizumab併用化学療法にて病勢コントロールがつき、困難と思われた interval debulking surgery: IDSを施行できた卵巣明細胞腺癌IIIB期の症例を経験したので報告する。

#### 症 例

32歳女性、未婚、未経妊。既往歴に特記すべき事項なし。家族歴としては曾祖母に乳癌を認めた。初診2カ月前より微熱、全身倦怠感、腹部膨満感を自覚し、3週間前に前医総合内科を受診した。撮影された腹部CT検査にて骨盤内腫瘍を指摘され、前医婦人科にて精査の結果、卵巣悪性腫瘍が疑われたため、加療目的に当科紹介受診となった。入院時の身体所見はBP 103/52 mmHg, HR 96/min, SpO<sub>2</sub> 99%, BT 37.1 度、腹部には臍上2横指までの硬い腫瘍を触れた。超音波検査では腹水は少量貯留し、子宮は前方に圧排、一部嚢胞構造を有するも不整

な充実部分を主体する腫瘍を骨盤右背側に確認した。血液検査(表1)ではHb 9.4 g/dlと軽度の貧血を認め、CRP 12.8 mg/dlと炎症所見高値であった。腫瘍マーカーはCA125が244 U/mlと高値であったが、CEA・CA19-9・AFPに有意な上昇はみられなかった。骨盤MRI検査(図1)では16×12×13 cm大の右卵巣と思われる大きな腫瘍を骨盤腔内に認め、充実部分を主体とし、隔壁構造を含めよくガドリニウムによって造影される腫瘍であった。左卵巣はこの腫瘍に埋もれるような形で3 cm大の子宮内膜症性嚢胞を疑う嚢胞構造を呈しており、右卵巣原発の悪性腫瘍が疑われた。PET-CT検査では充実部分に一致したSUVmax 9.72の集積を認めたが、遠隔転移やリンパ節転移を疑う異常集積はみられなかった。以上の検査結果より上皮性卵巣腫瘍、dysgerminoma等の可能性を考慮し、手術の方針となった。

開腹をすると右卵巣と思われる骨盤内腫瘍は子宮、左付属器と一塊となり、骨盤腔に固着し可動性を認めなかった(図2)。右卵巣の一部組織を採取し、迅速病理組織検査に提出したとこ

表1 入院時血液検査

|       |                           |         |                  |
|-------|---------------------------|---------|------------------|
| WBC   | 7900 / $\mu$ l            | BUN     | 7.5 mg/dl        |
| RBC   | 380 $\times$ 4 / $\mu$ l  | Cre     | 0.49 mg/dl       |
| Hb    | 9.4 g/dl                  | Na      | 137.2 mEq/l      |
| Ht    | 29.5 %                    | K       | 4.53 mEq/l       |
| Plt   | 59.5 $\times$ 4 / $\mu$ l | Cl      | 96.6 mEq/l       |
|       |                           | CRP     | 12.8 mg/dl       |
| TP    | 7.7 g/dl                  | D-dimer | 3.7 $\mu$ g/ml   |
| Alb   | 3.5 g/dl                  |         |                  |
| T-Bil | 0.4 mg/dl                 | CEA     | $\leq$ 0.5 ng/ml |
| AST   | 17 IU/l                   | CA19-9  | 31.0 U/ml        |
| ALT   | 9 IU/l                    | CA125   | 244.9 U/ml       |
| LDH   | 519 IU/l                  | AFP     | 1.6 ng/ml        |
| CK    | 14 IU/l                   | E2      | 58 pg/ml         |



T2強調画像 矢状断



造影T1強調画像 矢状断

図1 治療前骨盤MRI検査

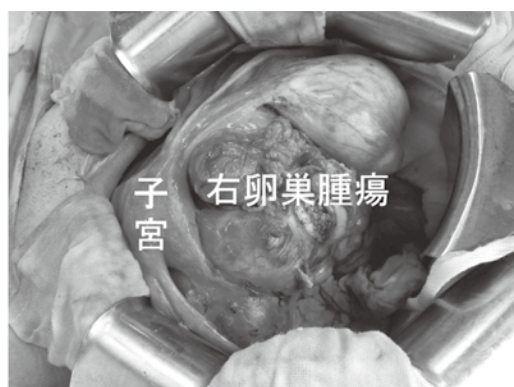


図2 初回手術時腹腔内所見

ろ，悪性上皮性腫瘍の可能性が高いという診断であった。術前より本人の妊孕性温存希望が強かったこと，子宮や左付属器と一塊になってお

り右付属器のみの摘出は困難であったことより，術中に家族と相談のうえ，生検のみで終了し，化学療法を優先する方針となった。術中腹腔内を観察したところ，5 mm大の結節を腹膜に2カ所確認し，同部位も生検を行った。永久標本での病理組織診断はclear cell carcinomaであり，生検を追加した腹膜にも腫瘍浸潤を認めたため，pT3bNXM0 IIIB期であった。

術後13日よりdose dense TC療法（CBDCA AUC6 day1, PTX 80 mg/m<sup>2</sup> q3w）を開始したが，2サイクルday1に腹部膨満感が急速に出現した。その際の胸腹部CT検査にて原発巣の16 cmから20 cmへの増大と腹水の著明な増加を認めた。Progression disease：PD（プラチナ抵抗性）と判断し，pegylated liposomal

doxorubicin ; PLDとbevacizumab併用の化学療法 (PLD 40 mg/m<sup>2</sup> day1, Bev 10 mg/kg day1, 15, q4w) にレジメンを変更した. 1サイクル目day7より腹部膨満感が軽減した. 副作用としては高血圧grade 2, 蛋白尿grade 1を認めたが, その他重篤な有害事象はみられなかった. 腹部膨満感が軽減したまま5サイクル投与後, 効果判定として撮影したMRI検査にて当初多量にあった腹水がほとんど消失していたが, 腫瘍のサイズ自体に著変なく, 効果判定はstable disease ; SDであった. この時には本人・家族に対して妊孕能温存は困難であり, 子宮・卵巣を摘出する根治的な手術が必要であることを十分に説明し同意を得られたため, 非典型的ではあるが5サイクル投与の時点でIDSの方針となった. 開腹したところ, 前回手術時と同様に子宮と両側付属器は一塊となり, 一部腸管との癒着を認めたが, 腫瘍の内容液を吸引し縮小を計りながら周囲との癒着を剥離することで, 卵巣動静脈・子宮動静脈を切断することができた. 術式としては単純子宮全摘術, 両側付属器摘出術, 大網切除術, 虫垂切除術を行った. 腹水と腫瘍内容液で計5800 mlを回収した. 術中腹水細胞診は陰性, 肉眼的残存病変は認めなかった. 術後補助療法としてPLDをtopotecanに変更, bevacizumab併用は継続した. 本人と相談のうえ, 4サイクルで終了しbevacizumab維持療法は行わなかった. その後, 4カ月の無増悪期間の後, 後腹膜リンパ節再発を指摘され, gemcitabine単剤投与を6サイクル施行した. 評価可能病変であった3個の再発リンパ節はいずれも縮小, 消失したが, 新たに傍大動脈リンパ節再発病巣を確認し, 現在療方針を検討中である.

## 考 察

プラチナ抵抗性再発卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌に対してbevacizumabを併用投与されたランダム化第III相試験であるAURELIA試験において, overall survival ; OSの延長は認められていないが, PFSの有意な延長が証明されている<sup>1)</sup>. また同試験では試験開始時に腹水を有していた

患者113例 (31 %) においては, 化学療法単独群9例 (17%) が試験開始後に腹水穿刺を要したのに対してbevacizumab併用群では1例 (2%) しか腹水穿刺が実施されなかったと報告されている. 本症例でも投与開始早期より腹水の減少によって腹部膨満感が軽減し, QOLが明らかに改善した.

なお, bevacizumab併用の初回化学療法では腹水貯留症例の方がPFSだけでなく, OSも有意に延長したとの報告がある<sup>2)</sup>. 進行上皮性卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌に対して施行された術後初回化学療法においてbevacizumabが併用, 維持化学療法としても使用されたランダム化第III相試験であるGOG218試験のサブ解析において, 腹水を有していた886症例で再検討がなされ, PFSが化学療法単独群10.4カ月 (95%CI 9.7-11.2), bevacizumab併用化学療法+維持療法群 15.2カ月 (95%CI 14.1-16.2) で有意に延長した ( $p<0.001$ ). またOSも化学療法単独群が39.9カ月 (95%CI 35.7-42.8), bevacizumab併用+維持療法群が43.3カ月 (95%CI 40.4-48.3) と有意に延長した ( $p=0.035$ ). この結果からも, 腹水貯留症例の方がbevacizumabの恩恵をより受けられる可能性が高いと考えられる.

通常, 上皮性卵巣癌, 卵管癌, 腹膜癌では腹腔内再発が最も多いとされるが, bevacizumab使用症例では腹腔外病変 (とくにリンパ節) への再発を多く認めるという報告がある<sup>3)</sup>. 12サイクルより多くbevacizumabの投与を受けた再発症例42例での検討において, リンパ節再発78.6%, 腹腔内再発38.1%と有意にリンパ節再発が多い結果となった ( $p=0.0002$ ). 本症例でも後腹膜リンパ節へ再発を認め, 自覚症状はなかったことより, 経過観察においてCT検査等での画像検査がより早期発見に重要であると考えられる.

今回プラチナ抵抗性の卵巣明細胞腺癌に対してbevacizumabにて病勢コントロールが付き, IDSを施行できた症例を経験した. 今後も再発・進行卵巣癌症例において症例ごとに安全性と有効性を十分に検討したうえでbevacizumab

を積極的に使用していきたい。

## 文 献

- 1) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32 : 1302-1308, 2014.
- 2) Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. : Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol*, 139 : 17-22, 2015.
- 3) Dao MD, Alwan LM, Gray HJ, et al. : Recurrence patterns after extended treatment with bevacizumab for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol*, 130 : 295-299, 2013.

## 4回目の再発に対してTC/ベバシズマブ併用療法を行い 長期間の無増悪期間が得られた卵管癌の1症例

金 共子, 江本郁子, 上林翔大, 多賀敦子  
丸山俊輔, 三瀬裕子, 佐藤幸保

大津赤十字病院産婦人科

### Bevacizumab combined with paclitaxel/carboplatin treatment prolonged progression-free survival after the fourth recurrence of tubal carcinoma

Tomoko KIM, Ikuko EMOTO, Shota KANBAYASHI, Atsuko TAGA

Shunsuke MARUYAMA, Hiroko MISE and Yukiyasu SATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Otsu Red Cross Hospital

#### 緒 言

卵管癌は、女性生殖器に発生する癌のわずかに約1%のまれな悪性腫瘍である。卵巢癌と診断され、術後に卵管癌と判明する症例も多い。その頻度の低さから十分なエビデンスの蓄積がなく、治療は卵巢癌に準じて行われている。今回、付属器切除後の残存卵管から発生し、再発を繰り返す卵管癌症例に対して、パクリタキセル/カルボプラチン (TC) 療法とベバシズマブ (BEV) を併用し、長期間の無増悪期間を得られたので報告する。

#### 症 例

38歳女性。4回経妊 2回経産 2回自然流産。既往歴：27歳、不妊治療中に卵巢過剰刺激症候

群を発症。腫大した左卵巢が茎捻転したため左付属器切除術を施行された。月経歴：13歳初経、周期不整、5日間持続、月経随伴症状なし。現病歴：下腹部痛を主訴に前医を受診、巨大な骨盤内腫瘍を指摘され当科を紹介初診した。初診時所見：子宮は正常大で、後方の腫瘍のため前方に圧排されていた。右卵巢は正常大に確認できたが、左卵巢は確認できなかった。ダグラス窩を占拠する8 cm大の腫瘍があり、不整形の壁に結節を認めた (図1)。

初回治療：原発は不明であったが、悪性腫瘍を疑いX年1月に試験開腹術を行った。術中所見では子宮および右付属器に異常所見はなく、左付属器は切除後で左卵管の切除断端部に小嚢胞

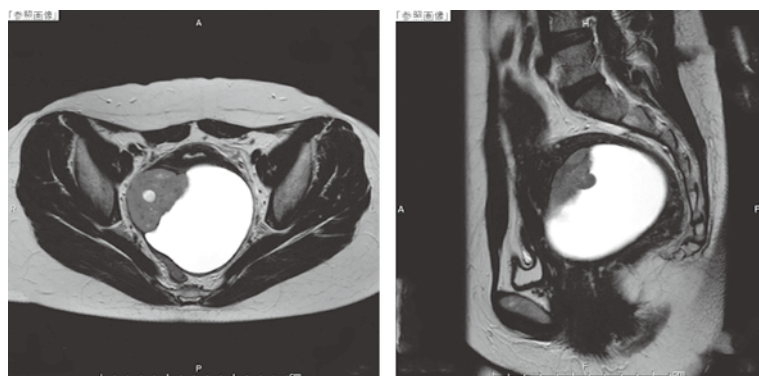


図1 診断時のMRI画像

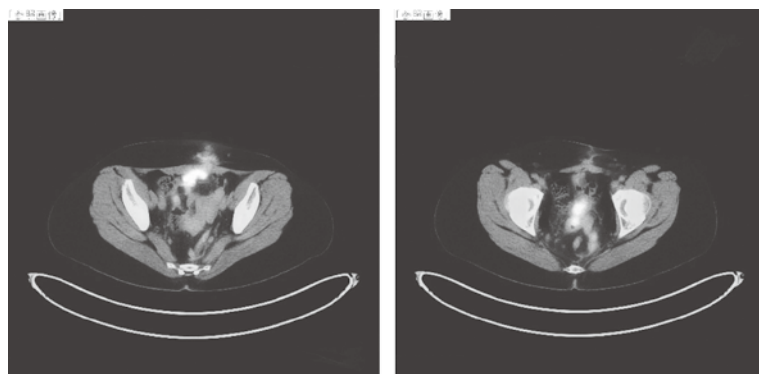


図2 TC療法+BEV開始前のPET-CT

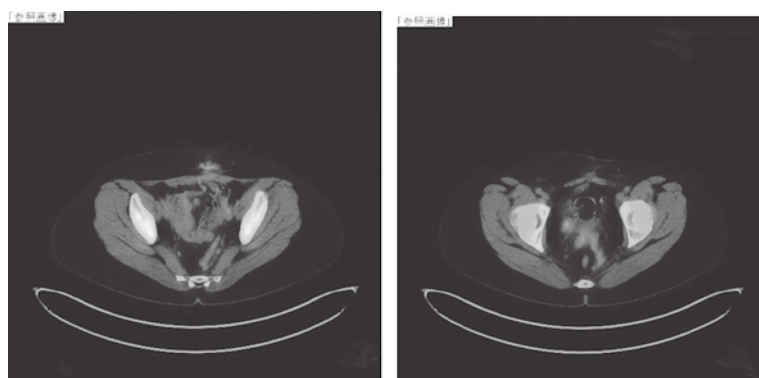


図3 TC+BEV 6回終了時のPET-CT

の集簇を認めた。少量の血性腹水があり，細胞診はクラスVであった。ダグラス窩腹膜は平滑で，異常な腫瘍形成は認めなかった。腹直筋直下および腔後壁と直腸との間に腫瘤を認めた。後腹膜腫瘍摘出術+腹壁腫瘍摘出術+単純子宮全摘出術+右付属器切除術+大網部分切除術を行った。摘出標本の病理組織検査で，切除後に残存した左卵管から発生した漿液性乳頭状腺癌と診断された。腹直筋直下および腔後壁と直腸の間の腫瘤はその転移巣であった。そのほかに右卵巣にも微小転移巣を認めた。術後補助化学療法としてTC療法を6回施行した。

その後の経過：X+1年8月に腔後壁と直腸との間に腫瘍が再発したため，再発腫瘍摘出術+人工肛門造設術を施行し，術後にTC療法を6回追加した。その後，X+2年10月とX+3年5月に腹壁に腫瘍が再発し，それぞれ切除術を行った。

X+3年11月，PET-CTで腹壁創部直下・仙骨前面腹膜・右骨盤壁に再発を疑う多発性のFDG集積を認めた（図2）。生検にて卵管癌の再発であることが確認されたため，X+4年1月からBEVを併用したTC療法を開始した。6回終了時のPET-CTでFDG集積はほぼ消失していた（図3）。9回目にカルボプラチンに対するアレルギー反応が出現したためTC療法を終了し，維持療法としてBEV単剤投与のみを継続した。BEV単剤投与4回目終了後より血圧上昇を認めたが，アムロジピン投与でコントロールは良好であった。BEV単剤投与13回目終了後から尿蛋白が陽性となり徐々に増悪したため，X+5年6月BEV単剤投与21回目を終了した時点で治療を中断した。BEV中断後に4カ月目に尿蛋白は陰性化した。BEV中断3カ月後のCTで再発腫瘤の増大を認めたため，X+5年10月からドキシ



ル/BEV併用療法を6回行った。その後、高血圧や尿蛋白に注意しながらBEV単剤維持療法を予定している。

### 考 察

本症例では、卵管癌の4回目の再発に対して、TC療法にBEVを併用し、その後BEV単剤維持療法を行うことで、再発巣の縮小および約18カ月間無増悪期間を得ることができた。BEV単剤維持療法中は、外来通院のみでQOLを損なうことなく通常の日常生活を続けることが可能

であった。この点で、BEV単剤維持療法は本症例のような若い担癌患者には有用な治療法であると考えられた。

有害事象として、BEV単剤投与4回目終了後より出現した高血圧は降圧剤投与のみで対応可能であった。しかし、蛋白尿の増悪のためにBEV単剤投与は21回で中断し、その後病勢の増悪を認めた。今後さらに症例を蓄積し、蛋白尿への有効な対応策が見いだされることを期待する。

## 当科における再発卵巣癌に対するベバシズマブ併用化学療法の検討

田中良道, 寺井義人, 古形祐平, 芦原敬允  
前田和也, 兪史夏, 藤原聡枝, 田中智人  
佐々木浩, 恒遠啓示, 金村昌徳, 大道正英

大阪医科大学産婦人科学教室

### Analysis of chemotherapy with bevacizumab in patients with recurrent epithelial ovarian cancer

Yoshimichi TANAKA, Yoshito TERAJ, Yuhei KOGATA, Keisuke ASHIHARA  
Kazuya MAEDA, Saha YUU, Satoe FUJIWARA, Tomohito TANAKA  
Hiroshi SASAKI, Satoshi TSUNETOH, Masanori KANEMURA and Masahide OHMICHII  
Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

#### 緒言

卵巣癌における分子標的治療薬として抗VEGF（vascular endothelial growth factor；血管新生因子）ヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ（商品名：アバステン）が承認され、今後日常臨床に浸透していくことが予想される。分子標的治療薬は癌の生物学的特性に関連した遺伝子や蛋白を標的とするため特徴的な副作用が発現し、ベバシズマブでは高血圧や蛋白尿、腫瘍出血、創傷治癒遅延、また重篤な有害事象として血栓塞栓症、消化管穿孔などが挙げられ、使用に際しては十分な知識をもって対処するこ

とが望まれる<sup>1-4)</sup>。今回当院における再発卵巣癌に対する使用経験の検討を行った。

#### 対象と方法

当院でベバシズマブを使用した再発卵巣癌5症例を対象とし、患者背景、臨床病理学的因子、治療内容、治療効果判定（RECISTで評価）、有害事象（NCI-CTCAEで評価）を後方視的に解析した。

#### 結果

表1に当科で再発卵巣癌に対してベバシズマブ併用化学療法を行った5例の内訳を示す。組織型は類内膜癌3例、明細胞癌2例であった。進

表1 再発症例に対するベバシズマブ併用化学療法

|     | 進行期 | 組織型     | 再発時期  | レジメン              | 治療効果 | コース数               |
|-----|-----|---------|-------|-------------------|------|--------------------|
| 症例1 | 1C1 | 類内膜腺癌G2 | 4年9カ月 | TC療法⑨→トボテカンベバシズマブ | CR   | 12                 |
| 症例2 | 1C1 | 類内膜腺癌G2 | 11カ月  | TC療法ベバシズマブ        | PD   | 6                  |
| 症例3 | 3A2 | 類内膜腺癌G1 | 2年5カ月 | TC療法ベバシズマブ        | PR   | 15<br>maintenance有 |
| 症例4 | 1A  | 明細胞腺癌   | 2カ月   | トボテカンベバシズマブ       | PD   | 2                  |
| 症例5 | 3C  | 明細胞腺癌   | 1カ月   | トボテカンベバシズマブ       | NC   | 3                  |

行期は1A期1例, 1C1期2例, 3A2期1例, 3C期1例であった。再発までの時期は1カ月から4年9カ月であった。レジメンに関してはTC療法+ベバシズマブを2例に, トポテカン+ベバシズマブを3例で行った。CRを1例, PRを1例, NCを1例, PDを2例に認めた。CR/PRが得られた2症例は再発までの期間が2年5カ月, 4年9カ月と長く, プラチナ感受性症例であった。うち1例でベバシズマブ単剤による維持療法を行い, 約17カ月のdisease controlが得られている。CR/PRが得られた2症例(症例1と症例3)を提示する。症例1は57歳, 類内膜癌G2, FIGO stage 1C1で, 初回治療から4年9カ月後に骨盤内に5 cm大の腫瘍として再発をきたした(表2)。再発時骨盤内腫瘍のため左水腎症を認め, 尿管ステント挿入後TC療法施行した。9コース施行

後にPDとなったためトポテカン+ベバシズマブを開始し, 9コースでCRが得られた(図1)。その後約8カ月後に再増悪認められたためトポテカン+ベバシズマブを再開し, 現在治療継続中である。症例3は46歳, 類内膜腺癌G1, FIGO stage IIIA2で子宮体癌との重複癌であった(表3)。初回治療から2年5カ月後, 肺に再発腫瘍を認めた。胸腔鏡下右S1切除, S2,8部分切除術を施行した。TC療法併用ベバシズマブ投与を開始し3コースでPRが得られた(図2)。6コースまで施行し, 以降維持療法としてベバシズマブ単剤療法を9コース追加した。再発腫瘍は縮小を維持し現在経過観察中である(再発治療開始より17カ月経過)。次にベバシズマブ併用化学療法を行った5症例の有害事象を表4に示す。高血圧を2例, 蛋白尿を3例に認めたが, 消化管穿孔や血

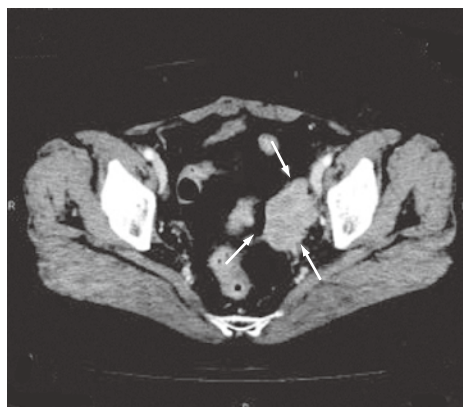
表2 CRが得られた症例①

【年齢】 57歳  
 【診断】 卵巣癌(類内膜腺癌) G2 FIGO stage 1C1  
 【手術】 20××/4 卵巣癌根治術 complete  
 【術後】 TC療法3コース  
 【再発】 4年9ヶ月後 骨盤内に5cm大の腫瘍

【再発後経過】

再発時骨盤内腫瘍のため左水腎症を認め尿管ステント挿入後TC療法施行。9コース後にPDとなったためトポテカン+ベバシズマブを開始し9コースでCRが得られた。その後約8ヶ月後に再増悪認められたためトポテカン+ベバシズマブを再開し現在治療継続中である。

治療前



治療後

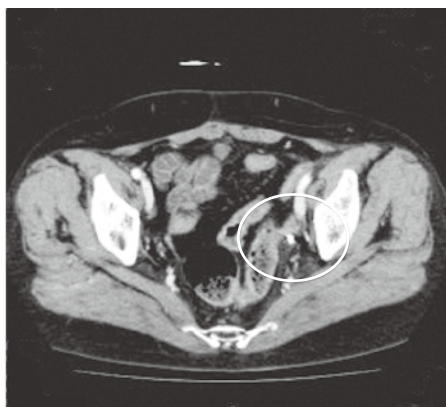
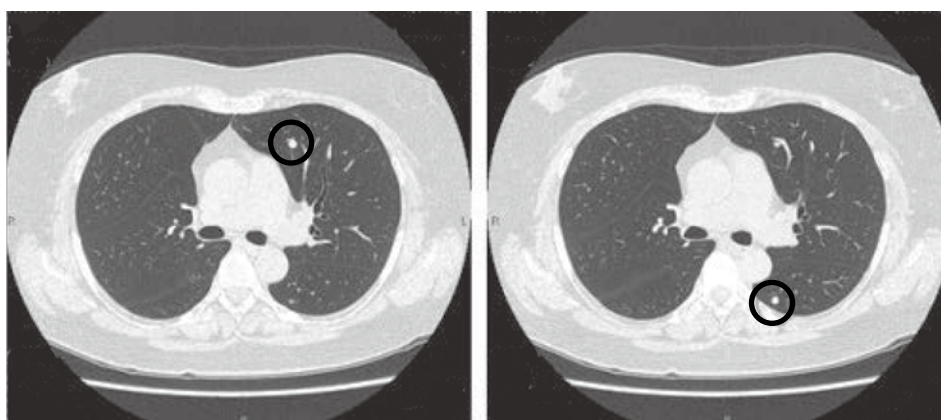


図1 CRが得られた症例①  
 トポテカン+ベバシズマブ9コースでCRが得られた。

表3 PRが得られた症例③

|         |                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 【年齢】    | 46歳                                                                                                                                           |
| 【診断】    | 卵巣癌(類内膜腺癌G1) stage IIIA2<br>子宮体癌(類内膜腺癌G1)との重複癌                                                                                                |
| 【手術】    | 20××/7 根治術 complete                                                                                                                           |
| 【術後】    | TC療法6コース                                                                                                                                      |
| 【再発】    | 2年5ヶ月後 肺に再発腫瘤                                                                                                                                 |
| 【再発後経過】 | 再発後胸腔鏡下右S1切除、S2,8部分切除術を施行した。<br>TC療法併用ペバシズマブ投与を開始し3コースでPRが得られた。<br>6コースまで施行し、以降ペバシズマブ単剤療法を9コース追加した。<br>再発腫瘤は縮小を維持し現在経過観察中である(再発治療開始より17カ月経過)。 |

治療前



治療後

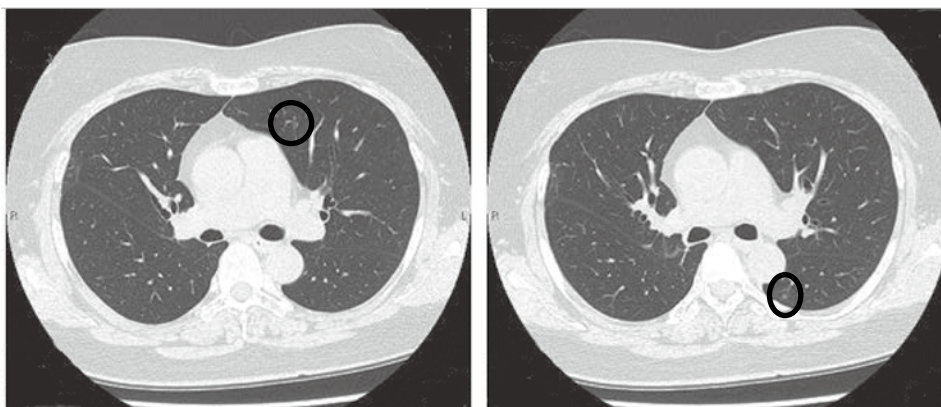


図2 PRが得られた症例③

TC療法+ペバシズマブ3コースでPRが得られ以降縮小を維持。

栓・塞栓症，創傷治癒遅延など重篤な合併症はみられなかった。

### 考 察

当院で再発卵巣癌に対してペバシズマブ併用

化学療法を行った5症例を提示した。CR/PRが得られた症例はプラチナ感受性症例であり，うち1例は維持療法を行い，約17カ月間のdisease controlが得られている。プラチナ感受性再発

表4 有害事象 (NCI-CTCAE)

|        | G1 | G2 | G3 | G4 |
|--------|----|----|----|----|
| 末梢神経障害 | 5  | 0  | 0  | 0  |
| 嘔気     | 3  | 2  | 0  | 0  |
| 関節痛    | 4  | 1  | 0  | 0  |
| 白血球    | 0  | 0  | 4  | 1  |
| 好中球    | 0  | 0  | 1  | 4  |
| ヘモグロビン | 3  | 1  | 0  | 0  |
| 血小板    | 4  | 1  | 0  | 0  |
| 高血圧    | 2  | 0  | 0  | 0  |
| 尿蛋白    | 2  | 1  | 0  | 0  |

消化管穿孔や血栓・塞栓症など重篤な有害事象はみられなかった。

症例に対してのベバシズマブ維持療法は有用である可能性があるが、現時点では症例数が少なく有用性に関しては判断できない。今後多数例での解析が待たれる。

今回の検討では幸い消化管穿孔や血栓・塞栓症といった重篤な有害事象はみられなかったが、文献的には約2～3%程度の発生率が報告されており、注意が必要である。分子標的治療薬の特徴的な副作用や適応を踏まえ、管理することが重要と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J*

*Med*, 365 : 2484-2496, 2011.

- 2) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 3) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.
- 4) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer : The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32 : 1302-1308, 2014.

## 当院における卵巣癌に対してのベバシズマブの使用経験

林 信孝, 前田 裕斗, 柳川 真澄, 山添 紗恵子  
日野 麻世, 松林 彩, 宮本 泰斗, 小山 瑠梨子  
大竹 紀子, 富田 裕之, 池田 裕美枝, 上松 和彦  
青木 卓哉, 今村 裕子, 星野 達二, 吉岡 信也

神戸市立医療センター中央市民病院産婦人科

### Bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of recurrent ovarian cancer: a retrospective study of 10 cases

Nobutaka HAYASHI, Yuto MAEDA, Masumi YANAGAWA, Saeko YAMAZOE  
Mayo HINO, Aya MATSUBAYASHI, Taito MIYAMOTO, Ruriko OYAMA  
Noriko OHTAKE, Hiroyuki TOMITA, Yumie IKEDA, Kazuhiko UEMATSU  
Takuya AOKI, Yuko IMAMURA, Tatsuji HOSHINO and Shinya YOSHIOKA  
Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe City Medical Center General Hospital

#### 緒 言

本邦でのベバシズマブの卵巣癌に対しての適応拡大後, 当院を含め多くの施設で卵巣癌の化学療法にベバシズマブが用いられている。ベバシズマブの治療効果および有害事象について, 当院で使用した症例において後方視的に検討を行ったので報告する。当院では初発症例に対してはdose-dense TC療法を行っており, ベバシズマブは用いていない。再発症例に対してはプラチナ製剤感受性を考慮し, プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法や単剤による化学療法, それらに加えてベバシズマブの併用を行うか否か

検討し, レジメンの選択を行っている。

#### 対象と方法

2013年11月のベバシズマブの卵巣癌に対しての適応拡大後, 2015年10月までに当院でベバシズマブを用いて治療を行った10症例について後方視的に検討した。

#### 結 果

当院でのベバシズマブ使用症例を表1に示す。当院でのベバシズマブ使用症例は10例で, 全て再発症例であった。患者年齢は29歳から74歳, 中央値は55歳であった。初回治療時の組織型は漿液性腺癌が4例, 類内膜腺癌が5例, 粘液性腺

表1 当科でのベバシズマブ使用症例

|      | 年齢 | 初回治療時病期 | 組織型                        | 病変部位                       |
|------|----|---------|----------------------------|----------------------------|
| 症例1  | 55 | IIIc    | Endometrioid carcinoma G3  | 脾門部, 骨盤腔内に播種, 癌性腹膜炎        |
| 症例2  | 55 | IV      | Serous papillary carcinoma | 骨盤および傍大動脈リンパ節, 癌性腹膜炎       |
| 症例3  | 64 | IIIc    | Serous carcinoma           | 腹腔内播種                      |
| 症例4  | 62 | IIIc    | Endometrioid carcinoma G1  | 左傍大動脈リンパ節                  |
| 症例5  | 29 | IIIc    | Serous papillary carcinoma | 骨盤内播種結節多発                  |
| 症例6  | 51 | IIIc    | Endometrioid carcinoma G3  | 骨盤内リンパ節再発                  |
| 症例7  | 44 | IIIc    | Endometrioid carcinoma G2  | 右腋窩リンパ節, 右胸膜, 癌性胸膜炎, 胸水貯留  |
| 症例8  | 38 | Ic      | Mucinous carcinoma         | 多発肺転移, 胸膜転移                |
| 症例9  | 62 | IIIc    | Serous carcinoma           | ダグラス窩播種結節, 肝表面, 横隔膜, 癌性腹膜炎 |
| 症例10 | 74 | IIIa    | Endometrioid carcinoma G3  | 骨盤内播種結節                    |

GC: ゲムシタビンおよびカルボプラチン併用化学療法 TC: パクリタキセルおよびカルボプラチン併用化学療法  
PTX: パクリタキセル PLD: ドキソルビシン塩酸塩 Bev: ベバシズマブ



表2 ベバシズマブ併用症例の有害事象

|     | grade1 | grade2 |
|-----|--------|--------|
| 高血圧 | 1      | 1      |
| 蛋白尿 | 3      | 2      |
| 鼻出血 | 1      | 0      |
| 爪囲炎 | 1      | 0      |

痛が1例であった。初回治療時の病期は、I期が1例、III期が8例、IV期が1例であった。ベバシズマブに併用したレジメンはカルボプラチンおよびパクリタキセルとの併用が2例、ゲムシタビンおよびカルボプラチンとの併用が3例、パクリタキセル単剤との併用が2例、ドキソルビシン塩酸塩単剤との併用が3例であった。ベバシズマブの投与サイクル数は2から15サイクルであり、中央値は6サイクルであった。投与サイクル数が少ない症例は、併用薬剤でのHSRによる投与中止2例を含んだ。

治療効果判定ができた5例のうち、PRが2例、SDが3例であった。ベバシズマブ併用開始後にPDとなった症例はなく、現在までにベバシズマブによる維持療法を継続できている。胸水貯留症例に関しては、胸水の減少効果は得られず、胸膜癒着術を要した。

有害事象に関しては表2に示す。grade2ま

での高血圧が2例、蛋白尿が5例認められた。grade3以上の有害事象や有害事象に起因する投与中止症例なく、腸管穿孔などの重篤な有害事象は認めなかった。

## 考 察

当院でのベバシズマブによる治療症例の問題点および課題を検討した。再発症例において、ベバシズマブによる維持療法によりPDとなる症例はないが、ベバシズマブの投与をいつまで続けるのかという点は今後の検討課題と考えられる。またベバシズマブの投与は3週間隔のため、ドキソルビシン塩酸塩などの4週間隔のレジメンとの併用しづらさの問題が生じていた。当院ではこれまで行っていないが、初回治療の際のベバシズマブ使用に関しても検討課題であると考えられた。

## 結 語

ベバシズマブ併用による化学療法は再発卵巣癌治療において、重篤な有害事象はなく比較的安全に施行できた。今後の症例の選択、治療の継続期間については、症例を蓄積しながら引き続き検討が必要と考える。

| レジメン    | 既往レジメン数 | ベバシズマブ投与クール数 | 治療効果判定     |
|---------|---------|--------------|------------|
| GC+Bev  | 1       | 2            | HSRにより投与中止 |
| TC+Bev  | 4       | 6            | PR         |
| PTX+Bev | 1       | 9            | SD         |
| PTX+Bev | 3       | 15           | PR         |
| PLD+Bev | 1       | 11           | 判定不能       |
| GC+Bev  | 1       | 6            | 判定不能       |
| TC+Bev  | 5       | 8            | SD         |
| GC+Bev  | 1       | 2            | HSRにより投与中止 |
| PLD+Bev | 1       | 6            | SD         |
| PLD+Bev | 1       | 5            | 未判定        |

## 当科における再発卵巣癌に対するベバシズマブの使用経験

村上 幸 祐, 中 井 英 勝, 藤 島 理 沙, 宮 川 知 保  
青 木 稚 人, 葉 宜 慧, 貫 戸 明 子, 高 矢 寿 光  
浮 田 真 沙 世, 小 谷 泰 史, 島 岡 昌 生, 飛 梅 孝 子  
辻 勲, 鈴 木 彩 子, 万 代 昌 紀

近畿大学医学部産科婦人科学教室

### Experience of using bevacizumab for recurrent ovarian cancer

Kosuke MURAKAMI, Hidekatsu NAKAI, Risa FUJISHIMA, Chiho MIYAGAWA

Masato AOKI, Yoshie YO, Akiko KANTO, Hisamitsu TAKAYA

Masayo UKITA, Yasushi KOTANI, Masao SHIMAOKA, Takako TOBIUME

Isao TSUJI, Ayako SUZUKI and Masaki MANDAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University Faculty of Medicine

### 目 的

ベバシズマブ (BEV) は, 国際共同研究として行われたGOG218試験<sup>1)</sup>を基に, 日本でも2013年から卵巣癌に対して他の抗悪性腫瘍剤との併用で保険適用され, 広く臨床で用いられてきている. また使用の際には, III/IV期の未治療上皮性卵巣癌を対象に, バクリタキセル・カルボプラチン (TC) 療法と併用することが婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG) から推奨されている. しかし, 海外での臨床第III相試験の結果から再発卵巣癌でもBEVの有用性が証明されていること<sup>2,3)</sup>, NCCNガイドラインではむしろ再発卵巣癌への積極的な使用を推奨していることや日本での保険適応が未治療上皮性卵巣癌に限定してないことから, 再発卵巣癌に対する投与の必要性は増えていくと考えられる.

当科では, 初発・再発卵巣癌症例を対象に, 十分なインフォームドコンセントを行ったうえで, 海外の臨床第III相試験での投与方法<sup>1-3)</sup>に基づきBEVと他の抗悪性腫瘍剤の併用療法を行っている. 本邦での再発卵巣癌に対するBEVの使用経験はまだ少なく, 使用中にどのような増悪経過をたどるのかについては未知な部分が多い. またBEV投与中に増悪する症例に対し,

いつまでBEV投与を継続するのかという臨床上の問題もある. 日本での使用経験の少ない再発卵巣癌に対するBEVの使用経験について報告する.

### 対象と方法

当科では, 合併症などで適応のない患者以外は, 同意を得られればできるだけBEVを使用する方針としている. 初発例では高リスク症例の術後化学療法として, また進行例の術前化学療法として使用している. また再発例ではプラチナ感受性・抵抗性にかかわらず, 禁忌でない症例では患者の同意が得られれば原則的に使用している.

当科で2015年6月までに, 患者に同意を得たうえでBEVを投与した再発卵巣癌12例の治療背景と効果について, 後方視的に検討した. なお, 本検討には治験例も含まれている.

### 結 果

12例の詳細を表1に示す. Platinum free interval (PFI) 6カ月以上が6例, 6カ月未満が6例であった. 既化学療法のレジメン数の中央値は2レジメン (range: 1~4レジメン) であり, 3レジメン以上の症例が4例含まれていた. BEVの投与サイクルの中央値は7サイクル

(range: 2~23サイクル)であり, 観察期間の中央値は11.5カ月(range: 6~37カ月)であった。

次に併用化学療法と効果について表2に示す。トポテカン (TPT) との併用が4例, リボソーマルドキソルビシン (PLD) との併用が2例, パクリタキセル・カルボプラチン (TC) もしくはドセタキセル・カルボプラチン (DC) との併用が5例, ゲムシタビン・カルボプラチン (GC) との併用が1例であった。評価可能病変を有する症例は10例であり, CR 2例 (20%), PR 5例 (50%), SD 1例 (10%), PD 2例 (20%) であり, 奏効率は70%であった。それぞれの併用レジメンは, CR例がPLD1例・TC1例, PR例がTPT2例・TC2例・GC1例, SD例がTPT1例,

PD例がTPT1例・DC1例であった。無増悪生存期間の中央値は8カ月 (range: 5~18カ月) であった。

BEV投与中に増悪した3例の経過を図1~3に示す。再発卵巢癌, 癌性腹膜炎に対しTPTとBEVによりCRとなり, BEV単剤で維持中に左鎖骨上窩リンパ節に転移が出現した例 (図1), また再発卵巢癌, 癌性腹膜炎に対しDCとBEVの併用でPRに至ったものの新たに脾・肺に転移が出現した例 (図2) を経験した。いずれの症例も, 新病変出現時にはもともとの癌性腹膜炎は病勢コントロールがついたままであった。さらに, 卵巢癌肺転移に対し, DCとBEVの併用でPR~SDとなりBEV単剤で維持していたと

表1 症例詳細

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| 症例数                    | 12          |
| Platinum Free Interval |             |
| 6 か月未満                 | 6           |
| 6 か月以上                 | 6           |
| 既化学療法のレジメン数 (中央値)      | 2 (1-4)     |
| 投与サイクル数 (中央値)          | 7 (2-23)    |
| 観察期間 (月, 中央値)          | 11.5 (6-37) |

表2 併用化学療法と効果

|                  |          |
|------------------|----------|
| 併用化学療法のレジメン      | n=12     |
| TPT              | 4        |
| PLD              | 2        |
| TC・DC            | 5        |
| GC               | 1        |
| 化学療法の効果          | n=10     |
| CR               | 2 (20%)  |
| PR               | 5 (50%)  |
| SD               | 1 (10%)  |
| PD               | 2 (20%)  |
| 無増悪生存期間 (月, 中央値) | 8 (5-18) |

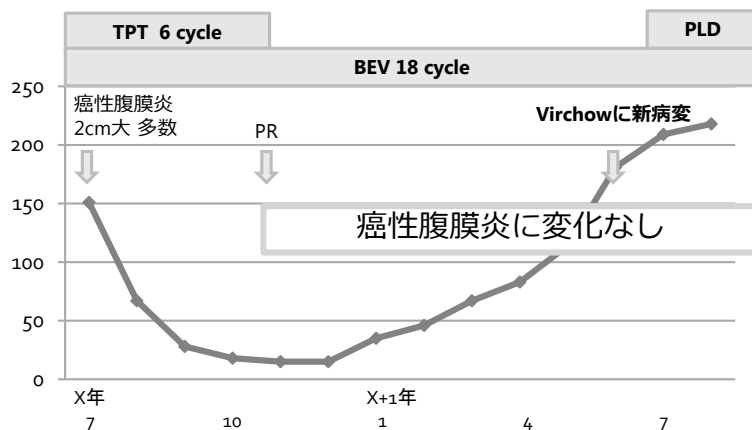


図1 再発卵巢癌 CA125の推移

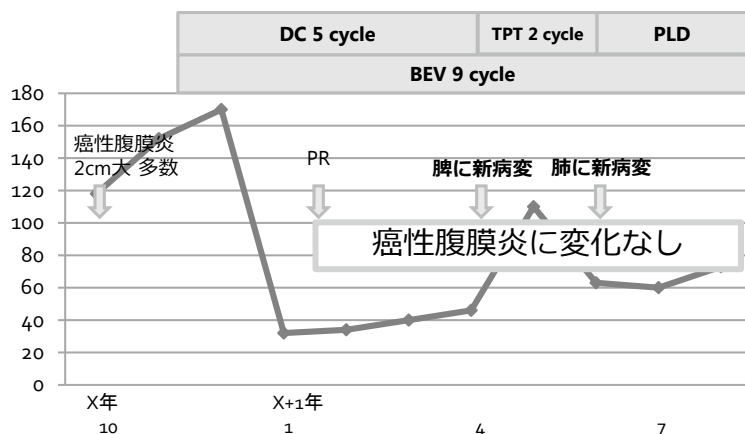


図2 再発卵巣癌 CA125の推移

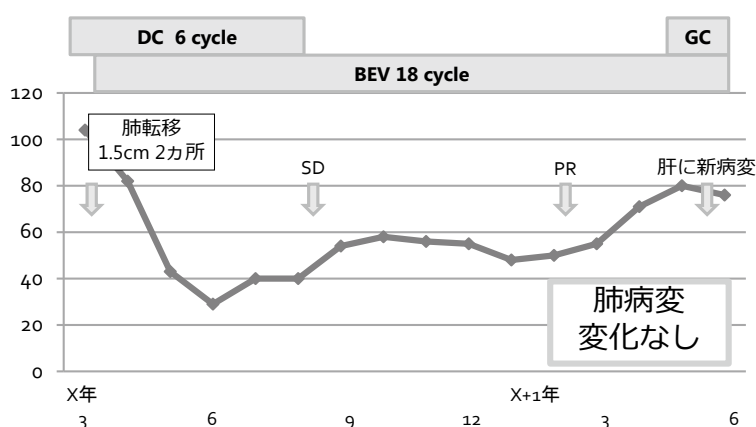


図3 卵巣癌肺転移 CA125の推移

ころ、新たに肝病変が出現したが肺病変は病勢コントロールがついたままであった例(図3)も経験した。

### 考 察

当科の再発卵巣癌に対するBEVの使用例では、PFI6カ月未満の症例を多数含んでいるにもかかわらず、全体で奏効率70%、無増悪生存期間8カ月と高い治療効果が得られた。これは過去の報告<sup>2,3)</sup>と比較して遜色ない成績である。

一方で、残念ながらBEV単剤での維持中もしくは他のcytotoxicな抗癌剤との併用投与中に増悪する例も存在する。BEV投与中の再発の特徴としてリンパ節に起こりやすいという報告<sup>4)</sup>があるが、まだ不明な点が多い。当科で経

験した例では、いずれももとの病変についてはコントロールできていたが、新たに新病変が出現するという経過であった。症例数が少なく今後の蓄積が必要ではあるが、BEV投与中増悪の特徴として、cytotoxicな抗癌剤と異なり、効果がある病巣があるのに新病変が出現しやすいという特徴がある可能性がある。新病変が出現し、病状増悪と判断した場合でも、いったん奏効した病変は抑えられている可能性がある。BEVの投与を継続しながらcytotoxicな化学療法を追加もしくは変更していくとよい可能性が示唆された。

### 参考文献

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incor-

- poration of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 2) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.
- 3) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer : The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32 : 1302-1308, 2014.
- 4) Dao MD, Alwan LM, Gray HJ, et al. : Recurrence patterns after extended treatment with bevacizumab for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol*, 130 : 295-299, 2013.

# ベバシズマブ治療開始後早期に穿孔性虫垂炎を発症した再発卵巣癌の1例

和田 夏子, 松木 貴子, 徳山 治, 深山 雅人  
川村 直樹

大阪市立総合医療センター婦人科

## A case of perforated appendicitis in a patient with recurrent ovarian cancer treated with bevacizumab

Natsuko WADA, Takako MATSUKI, Osamu TOKUYAMA, Masato MIYAMA  
and Naoki KAWAMURA

Department of Gynecology, Osaka City General Hospital

### 緒 言

Bevacizumab (BEV) の卵巣癌への治療効果が期待される。BEVの副作用には、高血圧、蛋白尿などに加え、まれではあるが重篤なものとして消化管穿孔があり十分な注意が必要である。今回、再発卵巣癌の治療としてBEVを使用開始後、早期に穿孔性虫垂炎を発症した症例を経験したので報告する。

### 症 例

67歳, 3経妊2経産。既往歴: 高血圧・大腸ポリープ。卵巣癌IIIc期 (類内膜腺癌grade1, pT2c (b) pN1 pM0) に対し, 手術 (optimal surgery) およびpaclitaxel/carboplatin療法を6コース施行した。治療終了後5カ月時のFDG-PET検査で傍大動脈リンパ節腫大とFDGの集積亢進 (SUVmax 6.3) を認め (図1), 再発と診断した。リポソーム化ドキソルビシンによ

る治療を開始したが, 3コース施行した時点でgrade3の手足症候群を認めたため継続困難と



図1 再発時PET-CT

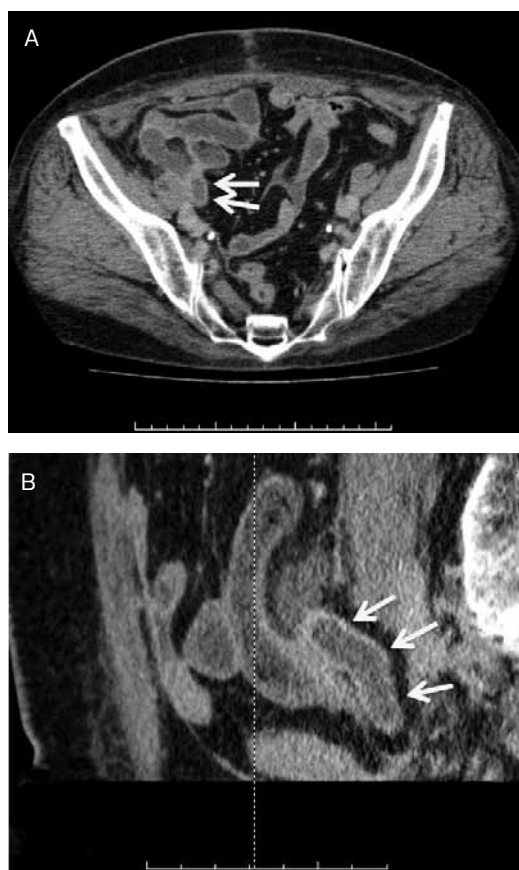


図2 造影CT検査

A) 水平断, B) 冠状断。虫垂腫大, 回盲部の浮腫性壁肥厚を認める。腹腔内遊離ガスは認めず。



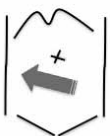
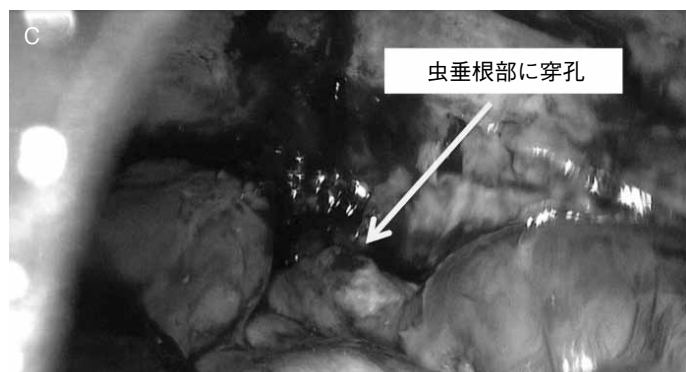
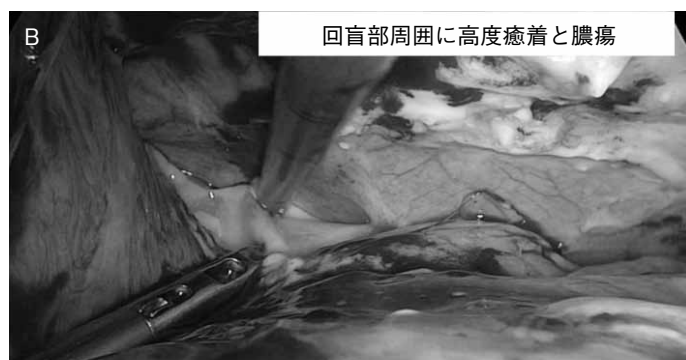
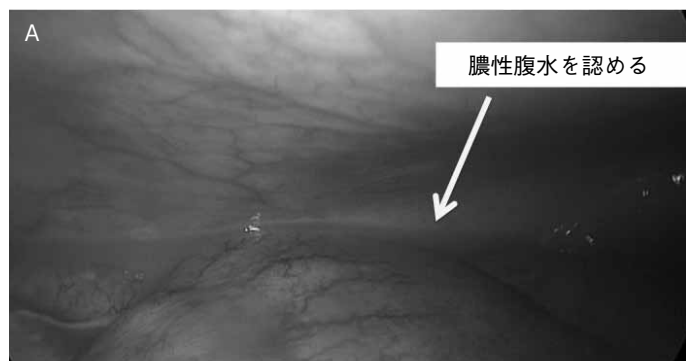


図3 術中所見.

- A) 膿性腹水を認める.
- B) 回盲部周囲に高度癒着と膿瘍を認める.
- C) 虫垂根部に穿孔を確認.

なった. ゲムシタビン (GEM) を1コース投与した後, GEM/BEV併用療法に変更した.

Bev初回投与のday3に臍周囲に疼痛が出現したため外来を受診, 血液検査ではWBC 5050/mm<sup>3</sup>, CRP 0.08 mg/dlと炎症反応の上昇はなく, 腹部レントゲン検査でも腹腔内遊離ガスは認めなかった. 鎮痛剤にて症状が軽減し, 積極的に消化管穿孔を疑う所見はなかったため, 経過観察とした. 帰宅後も軽度の腹痛は持続しており, 疼痛部位は臍周囲から右下腹部に移動し, その後は右腰背部痛が持続した.

Day8のGEM投与目的で外来を受診した際の血液検査でWBC 9880/mm<sup>3</sup>, CRP 21 mg/dlと著明な炎症反応の上昇を認めた. 緊急CT検査では, 虫垂は径が約10 mmに腫大し根部の連続性が不明瞭で, 周囲に液体の貯留を認めた. また回盲部に浮腫性壁肥厚や近傍の腹膜に肥厚を認めた (図2). 腹腔内遊離ガス像は認めなかったが, 虫垂穿孔および膿瘍形成が疑われたため, 緊急手術 (腹腔鏡下手術) の方針となった.

腹腔内所見は, 傍結腸溝には膿性腹水が貯留しており, 回盲部周囲には高度の癒着を認め, 癒着剥離を進めるとその中から膿瘍が流出した. 虫垂根部に穿孔部位を確認し得たが, 虫垂の大部分が周囲の腸管に埋もれている状態であった (図3). 腹腔鏡下手術の継続は困難と判断し, 開腹手術に変更したうえで虫垂切除術を施行した. 腹腔内に明らかな播種を疑う所見は認めなかった.

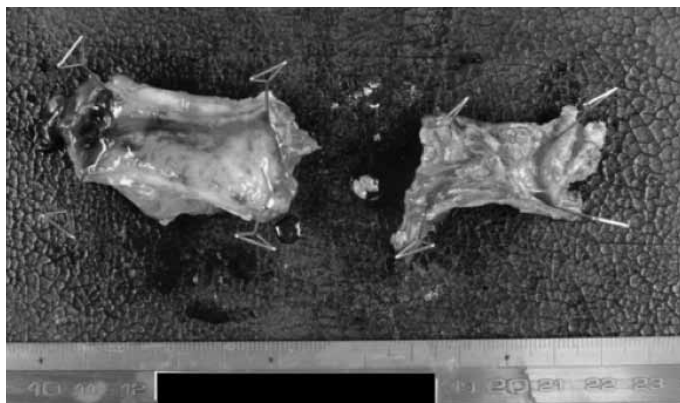


図4 摘出標本

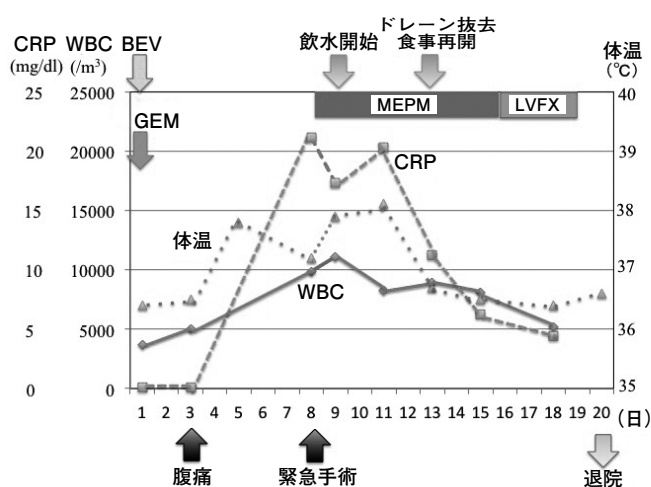


図5 経過

摘出標本の病理組織検査では、好中球を主体とした炎症細胞が虫垂壁の全層に浸潤し、虫垂壁は壊死に陥っており、壊疽性虫垂炎と診断した。摘出標本中に腫瘍組織は認めなかった(図4)。

術翌日に飲水を開始し、術後5日目に腹腔内留置ドレーンを抜去し食事摂取を再開した。炎症反応は徐々に改善したため、術後7日目に抗生剤をMEPM点滴からLVFX内服に変更、術後12日目に退院となった(図5)。術後30日目よりGEM単剤療法を再開した。

### 考 察

再発卵巣癌の治療としてBEVを使用開始後早期に穿孔性虫垂炎を発症した症例を経験した。本症例では、画像検査上、腫瘍は原発病巣と傍

大動脈リンパ節のみに認め、術中観察でも腹腔内に播種は確認されず、摘出虫垂にも腫瘍は認めなかった。

BEV関連の消化管穿孔の頻度は0.9～3.1%との報告があり、初回投与の数日後から1週間前後での消化管穿孔発症の報告も散見され、約70%は60日以内に発症するといわれている<sup>1)</sup>。本症例では、その因果関係は定かではないが、BEV初回投与の3日後と比較的早い時期に腹痛が出現し、8日目に穿孔性虫垂炎の診断に至った。BEVによる消化管穿孔の発症機序は、1) 血管内皮細胞の機能低下による腸管虚血、2) 腸管表面の腫瘍壊死、3) 腸管吻合部の治癒遅延などが考えられている<sup>2)</sup>。また危険因子とし

ては、急性憩室炎、腹腔内膿瘍、腸管閉塞、腫瘍の存在、癌性腹膜炎、腹部～骨盤部の放射線照射既往などが挙げられる<sup>3)</sup>。とくに、虫垂自体が炎症をきたしやすい部位であることから、BEV使用時は虫垂炎および穿孔のリスクについては注意しておく必要があると考えられる。卵巣癌でBEV併用の術後化学療法が想定される症例においては、初回手術時、とくに虫垂腫大などが認められる場合には、積極的に虫垂切除を検討してもよいのではないかと考えられた。

### 結 語

本症例において穿孔性虫垂炎とBEV使用の因果関係は定かではないが、BEV使用時、と

くに虫垂炎を疑う症状が認められたときには穿孔のリスクをより一層念頭におき、厳重な対応が必要である。

### 参考文献

- 1) 植竹宏之, 杉原健一: Bevacizumab使用について外科医のおさえるべき点, Bevacizumab療法における有害事象と外科的処置. 医のあゆみ, 219: 23-26, 2006.
- 2) Hans ES, Monk BJ: What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? *Gynecol Oncol*, 105: 3-6, 2007.
- 3) Saif MW, Elfiky A, Salem RR: Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 14: 1860-1869, 2007.

## 当科における卵巣癌に対するベバシズマブの使用経験

藤 本 佳 克, 丸 山 祥 代, 大 西 俊 介, 山 下 健

JCHO大和郡山病院産婦人科

### Our experience of chemotherapy with bevacizumab in ovarian cancer

Yoshikatsu FUJIMOTO, Sachiyo MARUYAMA, Shunsuke OHNISHI and Ken YAMASHITA

Department of Obstetrics and Gynecology, JCHO Yamatokohriyama Hospital

#### 緒 言

2013年にベバシズマブが卵巣癌に対して保険適応となり化学療法の選択肢が増えたことは歓迎される。一方で重篤な副作用や長期的効果についてはまだ十分に検討されたとは言い難い。当院でも承認直後からベバシズマブを導入しており、その使用経験について報告する。

#### 対 象

2013年12月から2015年10月までに当院で治療した卵巣癌・腹膜癌・卵管癌の計11症例80コースを、治療成績や有害事象などについて後方視的に検討した。

#### 成 績

ベバシズマブを投与した11症例のうち、初発治療症例は5例（卵巣癌4、腹膜癌1）で、年齢

は51～79歳、IIIC～IVA期の進行症例に使用した。投与期間中の治療効果判定はCR 3例、SD 1例、PD 1例であった。それぞれの詳細は表1に示した。投与時期は全例、術後化学療法に併用して使用しており、術前の使用症例はなかった。化学療法施行中にベバシズマブが適応承認されたものでは、化学療法途中から併用開始する形となった。

再発治療症例は6例（卵巣癌4、腹膜癌1、卵管癌1）で、年齢は49～81歳、プラチナ感受性再発4例、抵抗性再発2例に使用した。前治療歴は1～2 レジメン、投与期間中の治療効果判定はCR 4例、PR 1例、PD 1例であった。それぞれの詳細は表2に示した。前治療は主にddTCが行われていた。再発病変は可能な限り手術で

表1 ベバシズマブを投与した初発症例

|   | 年齢 | 進行期      | 組織型 | 手術         | 併用化学療法        | 投与   | 転帰     |
|---|----|----------|-----|------------|---------------|------|--------|
| 1 | 79 | 卵巣癌 IIIC | 漿液性 | complete   | ddTC          | 11 回 | CR 継続中 |
| 2 | 51 | 卵巣癌 IIIC | 漿液性 | optimal    | ddTC          | 12 回 | CR 継続中 |
| 3 | 73 | 卵巣癌 IVA  | 漿液性 | suboptimal | ddTC で再燃し PLD | 2 回  | PD 原病死 |
| 4 | 61 | 腹膜癌 IIIC | 漿液性 | optimal    | TC            | 3 回  | CR 継続中 |
| 5 | 79 | 卵巣癌 IIIC | 漿液性 | suboptimal | ddTC で進行し PLD | 1 回  | SD 継続中 |

表2 ベバシズマブを投与した再発症例

|   | 年齢 | 進行期      | 組織型     | 前治療     | 再発部位    | 併用化学療法      | 投与   | 転帰        |
|---|----|----------|---------|---------|---------|-------------|------|-----------|
| 1 | 49 | 卵巣癌 IIIC | 明細胞     | TC/ddTC | 肝（抵）    | CPT-P       | 8 回  | CR 継続中    |
| 2 | 58 | 卵管癌 IIIC | 漿液性     | ddTC    | 腹膜播種（感） | ddTC        | 7 回  | CR 継続中    |
| 3 | 49 | 卵巣癌 IIIC | 漿液性     | ddTC    | マーカー（感） | ddTC        | 14 回 | CR 継続中    |
| 4 | 81 | 卵巣癌 IA   | Brenner | ddTC    | 後腹膜（感）  | PLD-C       | 4 回  | PR 継続中    |
| 5 | 59 | 卵巣癌 IIIC | 低分化     | ddTC    | 後腹膜（感）  | ddTC        | 9 回  | CR 副作用で中止 |
| 6 | 65 | 腹膜癌 IIIC | 漿液性     | ddTC    | 腹膜播種（抵） | PLD・PTX・GEM | 9 回  | PD 原病死    |

（抵）...プラチナ抵抗性

（感）...プラチナ感受性

腫瘍減量を試み、その後化学療法につなげていく。ベバシズマブをddTC療法に併用するエビデンスはまだ確固たるものではないが、骨髓抑制が強い症例や、前治療の点滴スケジュールを変えたくない等の患者希望などもあり、conventionalTC療法でなくddTC療法を用いたケースがあった。

化学療法併用での奏効率はこれまでのところ当院では約8割に達している。奏効した症例の無再発生存期間は、初発例では11～12カ月、再発例では7～20カ月であった。

ベバシズマブの有害事象については高血圧や蛋白尿がよく知られているが、まれには消化管穿孔や心不全など重篤な合併症も報告されている。当科での主な有害事象の発生は全11症例中、高血圧6例、蛋白尿3例、鼻出血3例であった。

これらはGOG0218試験<sup>1)</sup>など既存の報告に比べて差はみられなかった。3レジメン以上の前治療歴などリスク因子をもつ症例がなかったこともあり、当科では重篤な合併症は幸いまだ発生していない。

有害事象はCTCAE v4.0に基づき検討した。ベバシズマブ投与中に、正常血圧から副作用grade1（前高血圧状態）へ上昇した症例は全11例のうち6例で、ベバシズマブを4～7回投与後であった。そのうちさらにgrade2（140/90以上の高血圧症）になった症例は3例で、5回投与後であった。うち1例はさらに7回投与後にgrade3（160/100以上の高血圧症）へと悪化し、内服薬治療を開始してコントロールされた。

一方、尿蛋白については、副作用grade1の（1+）になった症例は全11例中3例でベバシズマブを5～8回投与後、grade2の（2+）になったものはうち2例で5～11回投与後、うち1例はさらに9回投与後にgrade3の（4+）となったためベバシズマブは中止した。

高血圧と蛋白尿の発症症例では、ベバシズマブ投与を重ねるにつれ段階的に悪化する傾向が

みられ、高血圧の方がやや早く発症してくるようであった。ともに副作用のgrade3に至ったのは同一症例だが、その他のgradeでは症例の共通性はなかった。

## 考 察

ベバシズマブが本邦で承認されてから当科でも卵巣癌治療の選択肢の1つとして積極的に使用してきた。当科での奏効率8割というのはベバシズマブ単独ではなく手術や化学療法と併用しての成績であるが、既存の報告に比べ差はみられなかった。まだ治療途中の症例が多くPFSはさらに延びることも期待され、今後長期間の観察結果を待ちたい。

当科の症例にもあるように、著効例もある反面、ベバシズマブも化学療法も何も効かず急速に進行してしまう症例が存在する。組織型や病巣の状態、遺伝子解析の進歩などにより、効きやすい症例の抽出条件が今後もっと明らかとなり、臨床応用されていくことを期待する。またベバシズマブの投与回数については、他癌腫ではPDとなるまであるいはPDとなってから以降も継続する投与方法が承認されており、卵巣癌でも同様に効果があるのか大規模な検討が待たれる。

GOG-0218試験やICON-7試験<sup>2)</sup>でベバシズマブがPFSを有意に延長することが示され、これによりプラチナフリー期間が延長し、再発治療時の化学療法の選択肢が広がった。重篤な有害事象に慎重になる必要はあるが、今後さらに使用症例数の蓄積と日本人でのデータの解析が待たれる。

## 参考文献

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 2) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2484-2496, 2011.

## 大阪大学におけるベバシズマブの使用経験

李 享相, 澤田 健二郎, 味村 和哉, 橋本 香映  
小林 栄仁, 福井 温, 馬淵 誠士, 上田 豊  
富松 拓治, 吉野 潔, 木村 正

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座産科婦人科学

## Cases of ovarian cancer treated with bevacizumab in Osaka University

Hyangsang LEE, Kenjiro SAWADA, Kazuya MIMURA, Kae HASHIMOTO  
Eiji KOBAYASHI, On FUKUI, Seiji MABUCHI, Yutaka UEDA  
Takuji TOMIMATSU, Kiyoshi YOSHINO and Tadashi KIMURA

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

### 緒 言

2013年11月にベバシズマブが卵巣癌に対して保険承認されて以来, 大阪大学医学部附属病院では一部の臨床進行期 III 期以上の進行卵巣癌初回治療症例および再発卵巣癌症例に対してベバシズマブを使用している. 当院でのベバシズマブの使用経験を報告する.

### 方 法

2013年11月~2015年10月の間, 当院でベバシズマブを用いた卵巣癌症例に関し, ベバシズマブの安全性および有効性を診療録から後方視的に検討した.

### 結 果

大阪大学独自のベバシズマブ使用指針 (図1) を定め, 計10例 (初回化学療法7例, 再発3例) に対して使用した (表1, 2).

初発例では, 5例が漿液性腺癌, 残る2例が類内膜腺癌 (G3) で併用したレジメンは全てパクリタキセル+カルボプラチン (TC) であった. 観察期間の中央値は19カ月で, 再発を認めたものは1例であった.

再発例は全て漿液性腺癌で, 併用レジメンは TC, イリノテカン (CPT-11) およびリポソーマルドキソルピシン (PLD) が各1例であった. Secondary debulking surgery (SDS) で完全切除できた症例では, 観察期間16カ月時点で再

発を認めていないが, 腫瘍残存腫瘍を認めた2例では治療効果判定は stable disease (SD) および progressive disease (PD) であった.

全症例のうち, 有害事象は初回治療の1例のみで認められた. Grade 3の高血圧であったが, 内服加療にて容易にコントロール可能であった. 腸管切除後にベバシズマブを投与した症例は5例あったが, 消化管関連の有害事象は認めなかった.

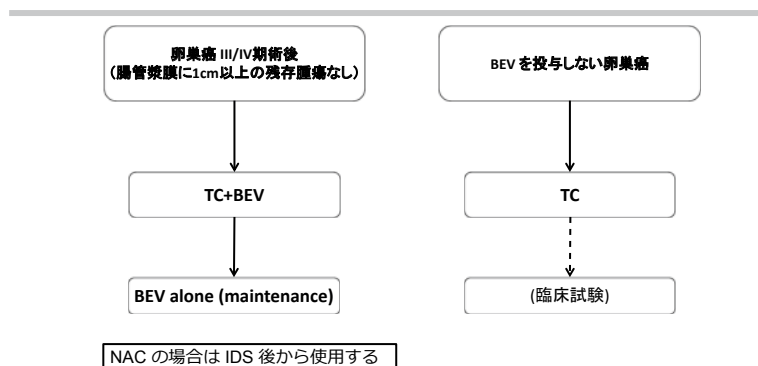
### 考 察

ベバシズマブに特徴的な副作用として, 消化管穿孔, 創傷治癒遅延, 腫瘍関連出血, 肺出血 (咯血), 血栓塞栓症, 高血圧性脳症・高血圧性クレーゼなどが挙げられ, 消化管穿孔や出血性合併症, 血栓塞栓症, 高血圧性合併症では死亡例の報告がある<sup>1-4)</sup>. 大阪大学では有害事象のリスクを考慮し, ベバシズマブの使用指針を定め投与を行っている.

消化管穿孔対策としては, 手術後に腸管漿膜に1 cm以上の腫瘍の残存がないことを条件とし, 腸管に接する病変は手術の際に極力取り除くようにしている. このため, 必要であれば腸管切除も積極的に行っている. 再発症例では先行レジメン数は2つまでとし, 腸閉塞や画像検査で腫瘍が腸管を巻き込んでいる場合は投与しないこととしている.



## 大阪大学におけるベバシズマブの使用指針 -初回治療の場合-



## 大阪大学におけるベバシズマブの使用指針 -再発の場合-

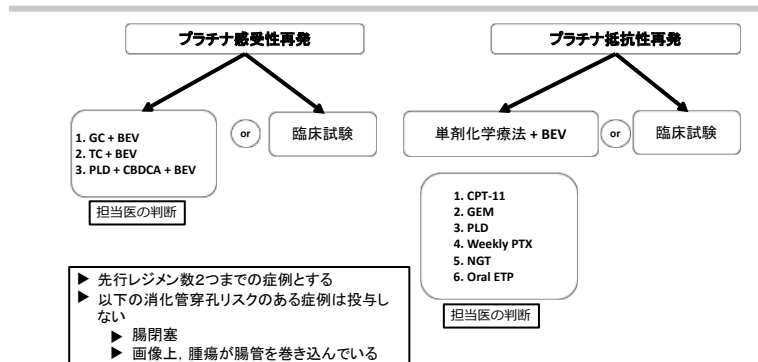


図1 大阪大学におけるベバシズマブの使用指針

[略語]PTX：パクリタキセル, CBDCA：カルボプラチン, GEM：ゲムシタピン, CPT-11：イリノテカン, PLD：リボソーマルドキソルピシン, NGT：ノギテカン, BEV：ベバシズマブ, ETP：エトポシド, TC：PTX+CBDCA, GC：GEM+CBDCA, NAC：Neoadjuvant Chemotherapy

術前化学療法での使用に関しては現時点で安全性のエビデンスがなく、原則として術後から投与を開始することとしている。当院での術前化学療法での使用経験は1例あるが、創傷治癒遅延や静脈血栓症(とくに周術期)、消化管穿孔についてとくに慎重に検討や経過観察を行った。

これらの副作用対策の効果もあってか、当院で経験した症例で認めた有害事象はGrade3の高血圧のみであり、内服治療でコントロール可能で、投与を中断することなく治療可能であった。当院での使用指針を用いることで、ベバシズマブは安全に投与可能であると考えられる。

有効性に関しては、当院での使用経験は少なく、現時点では評価困難である。今後の課題としては、再発症例でどのレジメンと組み合わせるかは重要と思われる。今後投与症例数が増えたあとで、有効性を再評価するとともに、再発症例での併用レジメン確立が望まれるであろう。

### 結 語

ベバシズマブ投与は安全に投与可能であり、副作用を理由に使用を中止した症例はなかった。その一方で、手術で腫瘍の残存を認めた症例ではSDもしくはPDで、腫瘍の縮小を認めた症例はなかった。今後、ベバシズマブをどの抗

|                          | 年齢 | PS | 臨床<br>進行期 | 組織型         | NAC                           | 手術後<br>残存病変               | 手術時<br>腸管切除 | 併用<br>レジメン | 術後化学療法                            | 有害事象 | 転帰           | 観察<br>期間 | PFS | TFI |
|--------------------------|----|----|-----------|-------------|-------------------------------|---------------------------|-------------|------------|-----------------------------------|------|--------------|----------|-----|-----|
| <b>【初回治療症例】</b>          |    |    |           |             |                               |                           |             |            |                                   |      |              |          |     |     |
| ①                        | 43 | 0  | IIIC      | 漿液性腺癌       | TC x3                         | optimal                   | あり          | TC         | TC x3<br>⇒TC+BEV x1<br>⇒BEV単剤 x15 | なし   | 生存<br>(再発なし) | 25       | 25  | 9   |
| ②                        | 57 | 0  | IIIB      | 漿液性腺癌       | TC x3                         | optimal                   | あり          | TC         | TC x3<br>⇒TC+BEV x1<br>⇒BEV単剤 x14 | なし   | 生存<br>(再発なし) | 21       | 21  | 8   |
| ③                        | 69 | 0  | IIIC      | 類内膜腺癌<br>G3 | なし                            | optimal                   | あり          | TC         | TC x1<br>⇒TC+BEV x5<br>⇒BEV単剤 x7  | あり   | 生存<br>(再発なし) | 11       | 11  | 2   |
| ④                        | 41 | 0  | IIIC      | 漿液性腺癌       | なし                            | optimal                   | あり          | TC         | TC x1<br>⇒TC+BEV x5<br>⇒BEV単剤 x9  | なし   | 生存<br>(再発なし) | 17       | 17  | 2   |
| ⑤                        | 34 | 0  | IV        | 漿液性腺癌       | なし                            | 残存あり<br>(SDSで<br>optimal) | なし          | TC         | TC x3<br>⇒TC+BEV x1<br>⇒BEV単剤 x12 | なし   | 生存<br>(再発)   | 19       | 11  | 0   |
| ⑥                        | 52 | 0  | IIIC      | 漿液性腺癌       | TC x1<br>⇒TC+BEV x1<br>⇒TC x2 | optimal                   | なし          | TC         | TC x1<br>⇒TC+BEV x3<br>⇒BEV単剤 x16 | なし   | 生存<br>(再発なし) | 20       | 20  | 1   |
| ⑦                        | 49 | 0  | IIIC      | 類内膜腺癌<br>G3 | なし                            | optimal                   | なし          | TC         | TC x1<br>⇒TC+BEV x5<br>⇒BEV単剤 x10 | なし   | 生存<br>(再発なし) | 18       | 18  | 4   |
| <b>【SDSで完全切除できた再発症例】</b> |    |    |           |             |                               |                           |             |            |                                   |      |              |          |     |     |
| ⑧                        | 58 | 0  | IIIC      | 漿液性腺癌       | なし                            | optimal                   | あり          | TC         | TC x1<br>⇒TC+BEV x2<br>⇒BEV単剤 x13 | なし   | 生存<br>(再発なし) | 16       | 16  | 4   |

表1 初回治療症例およびSDSで完全切除できた再発症例

症例⑤はPDSでは病変が残存したが、術後化学療法後にSDSで完全切除となり、その後BEVを併用した化学療法を行った。BEV単剤での維持療法中に再発し、その後はBEVを含まないレジメンで治療を行った。症例⑧は初回治療後7カ月で再発したプラチナ感受性再発の症例であった。

[略語]PDS: Primary Debulking Surgery, SDS: Secondary Debulking Surgery, IDS: Interval Debulking Surgery, PFS: Progression-Free Survival (無増悪生存期間) TFI: Treatment-Free Interval (無治療期間)

|   | 年齢<br>(BEV投与時) | PS | 組織型   | 臨床進行期 | 手術時<br>残存病変 | 手術時<br>腸管切除 | 併用<br>レジメン | 有害事象 | 観察期間 | PFS | TFI | RECIST |
|---|----------------|----|-------|-------|-------------|-------------|------------|------|------|-----|-----|--------|
| ⑨ | 51             | 0  | 漿液性腺癌 | IV    | あり          | なし          | CPT-11     | なし   | 12   | 2   | 0   | PD     |
| ⑩ | 55             | 0  | 漿液性腺癌 | IIIB  | あり          | あり          | PLD        | なし   | 4    | 4   | 0   | SD     |

表2 術後残存病変のある再発症例

＜症例⑨＞漿液性腺癌、Stage IV (初回治療前に多発肺転移の指摘あり) の症例。PDS (腹式単純子宮全摘術+両側付属器摘出術+大網部分切除術+骨盤リンパ節生検) の後、術後化学療法を6コース行った (タキサン系アレルギーのためレジメンは PLD+CBDCA を使用)。6コース目終了時に腔断端に腫瘍の再発を認め、SDS (骨盤および傍大動脈リンパ節郭清+腔断端腫瘍摘出) を行ったが骨盤内 (および肺) に残存病変あり。SDS後の追加化学療法にて BEV を CPT-11 と併用して投与したが、腫瘍マーカー上昇のため撮影したCTで腎門部リンパ節に再発を認めたため、GEMに変更 (PD)。さらに NGT に変更し、現在も治療中。

＜症例⑩＞漿液性腺癌、Stage IIIBの症例。初回治療後10年間は再発なく経過した。排尿関連の症状が出現したため精査を行ったところ、膀胱背面に腫瘍の再発を認めた。SDS (腔断端腫瘍切除+定位前方切除術+リンパ節生検) を行ったが、残存病変あり。その後、術後化学療法として TC 6コース追加したが、投与終了後5カ月で再発。BEVをPLDと併用して投与を開始し、3コース投与後の画像評価でSDであった。本人希望により、他院紹介し継続治療中。

[略語]RECIST: Responce Evaluation Criteria In Solid Tumors, PD: Progressive Disease (進行) SD: Stable Disease (安定)

癌剤レジメンと併用するかを確立する必要性が示唆された。

#### 参考文献

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 2) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2484-2496, 2011.
- 3) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.
- 4) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32 : 1302-1308, 2014.

## 当院におけるベバシズマブの使用経験

公 森 摩 耶, 深 山 雅 人, 辻 本 麻 美, 札 場 恵  
松 木 厚, 北 山 利 江, 松 木 貴 子, 和 田 夏 子  
徳 山 治, 川 村 直 樹

大阪市立総合医療センター婦人科

## Usage experience of bevacizumab in our hospital

Maya KOMORI, Masato MIYAMA, Asami TSUJIMOTO, Megumi FUDABA

Atsushi MATSUKI, Rie KITAYAMA, Takako MATSUKI, Natsuko WADA

Osamu TOKUYAMA and Naoki KAWAMURA

Department of Gynecology, Osaka City General Hospital

### 緒 言

GOG-0218試験<sup>1)</sup>とICON7 試験<sup>2)</sup>の結果を受けて、本邦では上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対して2013年11月にベバシズマブが保険適応拡大となった。婦人科がんでは初の分子標的治療薬の保険収載であり、その効果が期待されている。ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対する遺伝子組み換え型ヒト化モノクローナル抗体であり、これまでの細胞障害性抗癌剤と異なる作用機序であるため、特有の副作用の出現には注意を要する。今回、当院でベバシズマブを投与した卵巣癌(腹膜癌・卵管癌を含む)16例に関し、その臨床背景および成績を報告する。

### 方 法

2014年4月から2015年10月までにベバシズマブを使用した卵巣癌、腹膜癌、卵管癌の症例計16例を対象とした。年齢、診断、進行期、原発巣、組織型、併用抗癌化学療法の種類、既往レジメン数を示し、その効果や有害事象について後方視的に考察した。

### 結 果

対象症例の背景を表1に示す。年齢は18歳から79歳で、中央値は53歳であった。初発例が3例であり、その進行期内訳はIIIB期1例、IIIC期が2例であった。1例を除き開腹手術が実施さ

れ、卵管癌3例、腹膜癌1例を含んでいた。組織型は顆粒膜細胞腫の1例を除き上皮性悪性腫瘍であり、漿液性腺癌が8例と最も多く認められた。ベバシズマブ併用化学療法の内訳は、対象に再発例が多いためさまざまであった。3レジメン以上の化学療法前治療歴(ベバシズマブ併用時が4レジメン目)を有する者が2例あった。効果判定が可能であった9例中、奏効率は44%(CR 1例, PR 3例)、臨床的有用率は89%(CR 1例, PR 3例, SD 4例)であった。

改善傾向の経過をたどった3例について示す。

【症例1】初発年齢は76歳、卵巣漿液性腺癌IIIC期。Primary debulking surgeryの後にinterval debulking surgeryを実施し残存腫瘍は認めなかった。初回化学療法としてTC療法を8コース実施したが10カ月後に再発を認めた。再度TC療法を6コース実施したがPD、ゲムシタビン療法7コース実施したが再度PDと診断した。そこでリボソーム化ドキソルビシンと併用し、2コース目からベバシズマブを投与開始したところ、CA125の著明な減少を認めた(図1)。画像検査では2回目のPDと診断した際には左上腹部に播種病変を認めていたが、ベバシズマブ10コース終了時点で腫瘍は消失している(図2)。ベバシズマブ使用によるCRを認めた症例であった。

表1 患者背景

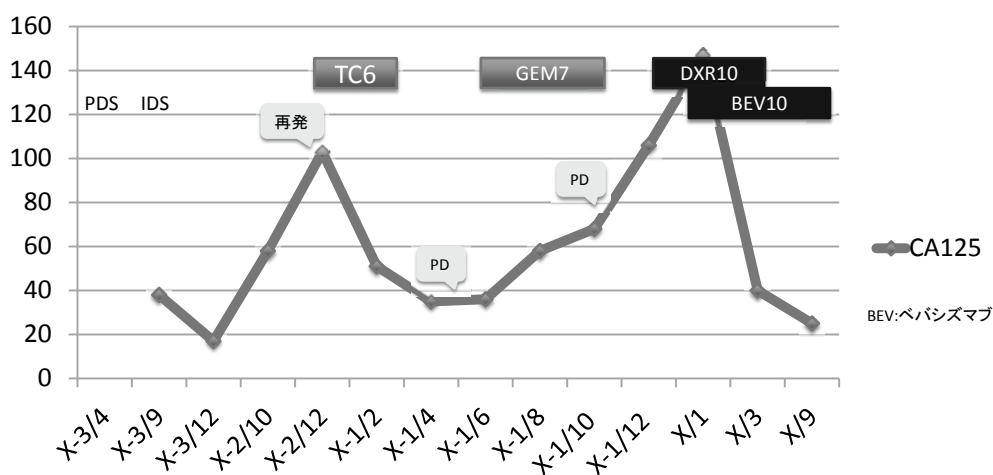
|    | 年齢 | 診断 | 進行期*1  | 組織型    | 併用化学療法 | 既往レジメン数 | 効果 |
|----|----|----|--------|--------|--------|---------|----|
| 1  | 78 | 再発 | 不明     | 不明     | GEM    | 2       | SD |
| 2  | 71 | 再発 | 卵管癌ⅢC  | 漿液性腺癌  | GEM    | 1       | SD |
| 3  | 67 | 再発 | 卵巣癌ⅢC  | 類内膜腺癌  | GEM    | 2       | 不可 |
| 4  | 62 | 再発 | 卵巣癌ⅡC  | 漿液性腺癌  | DXR    | 2       | PR |
| 5  | 47 | 再発 | 卵巣癌ⅢC  | 漿液性腺癌  | GEM    | 4       | SD |
| 6  | 74 | 初発 | 卵巣癌ⅢC  | 漿液性腺癌  | TC     | 0       | 不可 |
| 7  | 62 | 再発 | 卵管癌ⅢC  | 未分化癌   | GC     | 3       | SD |
| 8  | 46 | 再発 | 卵巣癌ⅢA1 | 類内膜腺癌  | TC     | 4       | PR |
| 9  | 76 | 再発 | 卵巣癌ⅢC  | 漿液性腺癌  | DXR    | 3       | CR |
| 10 | 43 | 再発 | 卵巣癌ⅢC  | 明細胞腺癌  | GC     | 2       | PD |
| 11 | 14 | 再発 | 境界悪性ⅠC | 顆粒膜細胞腫 | TC     | 1       | PR |
| 12 | 37 | 再発 | 卵巣癌ⅢC  | 類内膜腺癌  | DXR    | 2       | 未  |
| 13 | 50 | 初発 | 卵管癌ⅢC  | 漿液性腺癌  | TC     | 0       | 未  |
| 14 | 54 | 再発 | 卵巣癌ⅢC  | 類内膜腺癌  | DXR    | 1       | 未  |
| 15 | 49 | 初発 | 卵巣癌ⅢB  | 漿液性腺癌  | TC     | 0       | 未  |
| 16 | 58 | 再発 | 卵巣癌ⅢC  | 漿液性腺癌  | GEM    | 2       | 未  |

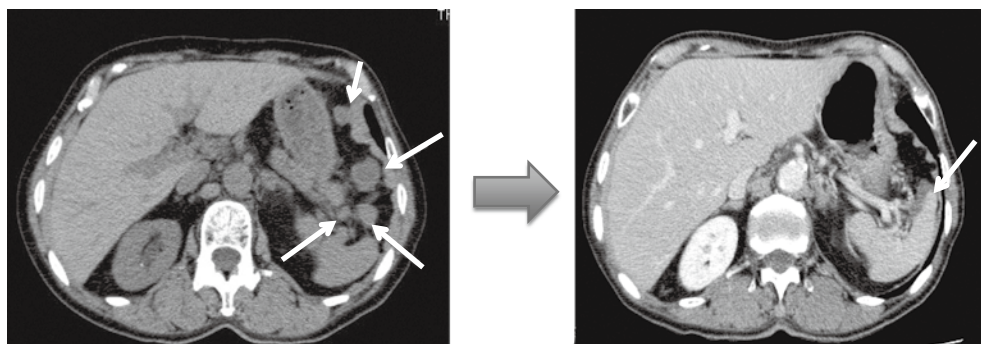
\*1 進行期は診断された段階での取り扱い規約に準じて表記

略語 GEM:ゲムシタビン、DXR:リボソーム化ドキソルビシン、TC:パクリタセル+カルボプラチン、GC:ゲムシタビン+カルボプラチン、

SD: Stable Disease、PR: Partial Response、CR: Complete Response、PD: Progressive Disease

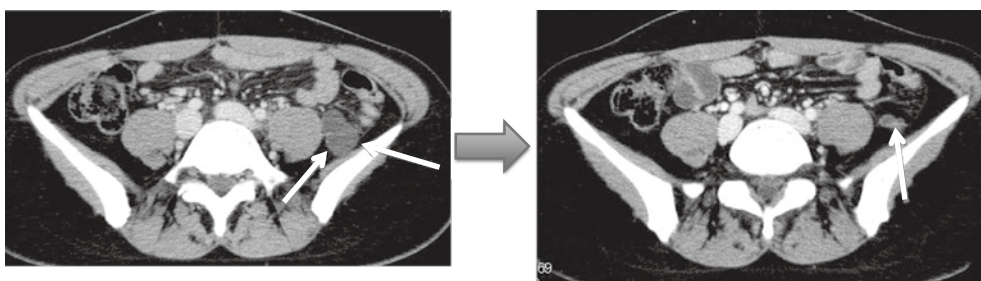
## CA125

図1 治療経過とCA125の推移 (症例1)  
DXR+BEVでCA125が正常化



2回目のPD診断時

ベバシズマブ10コース終了時

図2 DXR+ベバシズマブ前後のCT (症例1)  
脾臓周囲の腫瘍が消失

再々発時

TC+ベバシズマブ投与後

図3 TC+ベバシズマブ前後のCT (症例2：顆粒膜細胞種)  
左傍結腸溝の腫瘍が縮小

【症例2】初発年齢は15歳，若年型顆粒膜細胞腫IC2期．前医にて腹腔鏡下右卵巢腫瘍摘出術を受けていた．術中所見としては腫瘍径10 cm以上であり，自然破綻を認め大量血性腹水を認めた．病理組織診断は若年型顆粒膜細胞腫であり，当院にセカンドオピニオン目的で紹介受診となった．患側付属器の追加摘出を勧めるも両親の強い卵巢温存希望があったため，患側卵巢部分切除と腹腔洗浄液採取を実施した．追加切除標本では悪性所見を認めず，腹水・腹腔洗浄液はnegativeであった．17歳で腹痛と大量腹水を認め，再発を強く疑い2回目の手術を実施した．開腹術にて左付属器摘出+播種病変摘出+骨盤内リンパ節生検術を実施した．病理組織診断は，左卵巢，播種病変は若年型顆粒膜細胞腫であり，リンパ節転移は認めず，腹水細胞診はnegativeであった．術後化学療法としてBEP療

法を4コースと他院にてベバシズマブ11コースを実施したが，18歳に腹膜播種にて再々発を認めた．そのためTC療法と併用してベバシズマブ4コース実施したところ，左傍結腸溝に認めていた腫瘍は縮小傾向である（図3）．ベバシズマブを使用してPRを認めた症例であった．

【症例3】初発年齢は78歳，腹膜癌．前医にて原発不明の癌性腹膜炎，腹膜播種，CA125高値のためTC療法2コースとリボソーム化ドキソルビシン療法4コースを実施された．しかし腹水が増量しコントロール困難な状態のため当院に紹介となった．前医では2，3週間に1度の腹水除去が必要な状態であった．当院ではゲムシタビンとベバシズマブを1回投与直後に腹水除去を実施した後は一度も除去をすることなく経過している．腹水は完全消失には至っていないが著明に減少しており（図4），患者のADLの改



善につながっている症例であった。

有害事象の結果を表2に示す。当院では43%に高血圧を認め、その7例中5例は内服治療を必要とするG2以上であった。タンパク尿は31%に認め、G2を1例、G3を1例認めた。出血は12%、消化管穿孔は6%、深部静脈血栓症は6%に認めた。有害事象のためベバシズマブを中止した症例は3例あり、G3のタンパク尿、虫垂穿孔、下肢静脈血栓症が原因であった。このうちG3の尿タンパクを示したのちネフローゼ症候群を発症した有害事象症例について示す。

【症例4】初発年齢は74歳、卵巣漿液性腺癌IIIC期。既往歴に高血圧、2型糖尿病、虫垂炎手術があり、HBVキャリアーである。初回 optimal surgeryを実施後、HBVキャリアーのためバラクルードの内服を開始後にTC療法と併用してベバシズマブの投与を行った。ベバシズマブ2コース終了後に尿タンパク3+を認めたため投与を中止した。しかしその後も尿タンパクは増加し続け、11月には当院腎臓内科にてネフローゼ症候群と診断された。腎生検では膜性腎症と診断がついている。現在もネフローゼ症

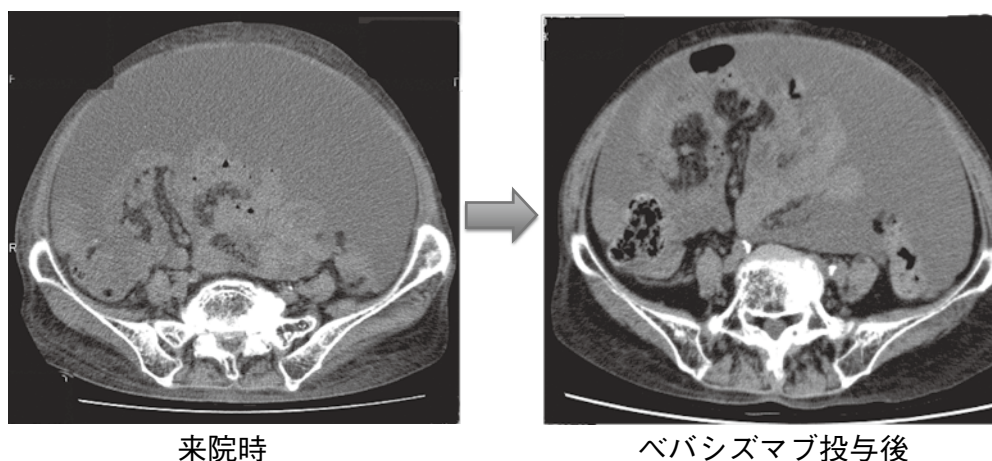


図4 GEM+ベバシズマブ前後のCT (症例3)  
腹水と皮下浮腫が軽減

表2 当院における有害事象

CTCAE version 4.0

|     | 総数         | G1 | G2 | G3 | G4 | 備考                |
|-----|------------|----|----|----|----|-------------------|
| 高血圧 | 7<br>(43%) | 2  | 4  | 1  | 0  | 内服開始5例            |
| 蛋白尿 | 5<br>(31%) | 3  | 1  | 1  | ●  | ネフローゼ症候群          |
| 出血  | 2<br>(12%) | 2  | 0  | 0  | 0  | 鼻出血               |
| 腸穿孔 | 1<br>(6%)  | 0  | 0  | 0  | 1  | 虫垂穿孔<br>*セッションⅡ-9 |
| DVT | 1<br>(6%)  | 0  | 1  | 0  | 0  | 下肢静脈血栓症           |

● 有害事象のため中止した症例

候群は改善せず、胸水貯留などをきたして治療中である。

## 考 察

ほとんどのヒト腫瘍組織では血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) が発現しており、腫瘍進展に重要な役割を担っている。ペバシズマブは全アミノ酸配列の93%がヒト由来、7%がマウス由来の遺伝子組み換えヒト化モノクローナル抗体であり、VEGFとVEGF受容体との結合を阻害することによりVEGFのシグナル伝達を阻害して、腫瘍組織における血管新生を抑制して腫瘍増殖抑制効果を発揮する<sup>3)</sup>。そのためこれまでの細胞障害性抗癌剤と異なった、ペバシズマブ特有の副作用に注意が必要である。ペバシズマブの注意を要する副作用としては消化管穿孔、血栓塞栓症、高血圧、創傷治癒遷延、出血、タンパク尿などが挙げられる<sup>4)</sup>。当院での症例では消化管穿孔、タンパク尿、出血、高血圧、静脈血栓塞栓症の副作用を認めた。それぞれGOG-0218試験<sup>1,4)</sup>の国内症例での発症率と比較すると、消化管穿孔と静脈血栓塞栓症を除いて高血圧、タンパク尿、出血が高い数値となっている(表3)。なかでも高血圧とタンパク尿についてはGOG-0218試験の全症例と比較しても高い発症率であった。もともと既往歴に高血圧があるかどうかと高血圧発症との因果関係は見いだせなかった。タンパク尿についても既往歴に含まれている症

例はなかった。そのため、既往歴の有無にかかわらず、高血圧とタンパク尿の発症には十分注意が必要である。またペバシズマブ導入の際には消化管穿孔のリスクが高いと考えられる患者についても注意喚起がなされている。具体的には消化管など腹腔内の炎症を合併している患者、3レジメン以上の化学療法前治療歴のある患者、また腸閉塞が強く疑われる患者、腹腔・骨盤内を含む放射線療法の治療歴がある患者、開腹術後28日以内の患者などが挙げられている<sup>4)</sup>。今回当科で生じた消化管穿孔症例については上記のどれにも相当しないものであったが、ペバシズマブ導入の際には上記条件を十分に検討して決定している。

今回、再発若年型顆粒膜細胞腫に対してペバシズマブを使用し、良好な結果が得られた。性索間質性卵巢腫瘍である顆粒膜細胞腫に対するペバシズマブ使用報告としては、顆粒膜細胞腫8例(成人型7例、若年型1例)に対しペバシズマブ±細胞障害性抗癌剤で奏効率38%、臨床的有用率63%というものがある<sup>5)</sup>。さらに、NCCNガイドラインでは顆粒膜細胞腫に対してはペバシズマブを考慮してもよいという記載がなされている<sup>6)</sup>。報告症例数としては少数であるが、顆粒膜細胞腫に対してもペバシズマブは検討に値すると思われる。

## 結 論

難治性再発卵巢癌に対してペバシズマブ投与

表3 GOG-0218試験と当院での有害事象発症率の比較

|         | 当院  | 国際共同第Ⅲ相試験 GOG-0218試験 <sup>1)</sup> |          |       |        |
|---------|-----|------------------------------------|----------|-------|--------|
|         |     | 国内症例(12例)                          |          | 全症例   |        |
|         |     | CPB15*                             | CPB15+** | CPB15 | CPB15+ |
| 高血圧     | 43% | 8.3%                               | 0%       | 23.6% | 32.2%  |
| 蛋白尿     | 31% | 0%                                 | 16.7%    | 5.3%  | 8.4%   |
| 出血      | 12% | 0%                                 | 0%       | 35.6% | 36.7%  |
| 消化管穿孔   | 6%  | 8.3%                               | 0%       | 1.8%  | 2.0%   |
| 静脈血栓塞栓症 | 6%  | 8.3%                               | 0%       | 3.5%  | 4.1%   |

\* CPB15: CP(カルボプラチン+パクリタキセル)+ペバシズマブ15mg/kg(2~6サイクル間)→プラセボ継続投与

\*\* CPB15+: CP(カルボプラチン+パクリタキセル)+ペバシズマブ15mg/kg(2~6サイクル間)→ペバシズマブ継続投与

により1例CRを得た。再発卵巢顆粒膜細胞腫に対してベバシズマブ投与が有効な可能性もある。43%に高血圧の有害事象を認め、G4の有害事象は12%に認められた。

ベバシズマブはこれまでの細胞障害性抗癌剤とは異なる作用機序（腫瘍血管新生抑制，血管透過性抑制）を有するため，3rd line以降の難治性卵巢癌に対しても著効が期待できる症例がある。しかし，G4の重篤な有害事象症例も認められるため，ベバシズマブ開始時には十分な検討と，開始後は慎重な経過観察が必要である。

#### 参考文献

- 1) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 2) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2484-2496, 2011.
- 3) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. : Humanization of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 57 : 4593-4599, 1997.
- 4) アバスチン適正使用ガイド 卵巢癌編. Available from [http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/ava\\_via0400/guide/PDF/ov/ava\\_guide\\_ov.pdf](http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/ava_via0400/guide/PDF/ov/ava_guide_ov.pdf)
- 5) Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. : Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*, 114 : 431-436, 2009.
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Version2 2015. Available from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)

## 当科における進行・再発卵巣癌に対するBevacizumabの使用経験

岩井 加奈, 山田 有紀, 伊東 史学, 吉元 千陽  
重富 洋志, 棚瀬 康仁, 春田 祥治, 川口 龍二  
小林 浩

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

## Our experience of Bevacizumab in advanced and recurrent ovarian cancer

Kana IWAI, Yuki YAMADA, Fuminori ITO, Chiharu YOSHIMOTO  
Hiroshi SHIGETOMI, Yasuhito TANASE, Shoji HARUTA, Ryuji KAWAGUCHI  
and Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

### 緒 言

Bevacizumab (以下, BEV) は血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial factor: VEGF) に対するモノクローナル抗体である。日本では大腸癌, 非小細胞肺癌, 卵巣癌, 乳癌, 悪性神経腫に保険適用となっている。卵巣癌に対しては2013年11月に保険適用となった。卵巣がん治療ガイドライン2015年版には, 化学療法と併用して, またその後維持療法としてのベバシズマブが考慮されるが, 使用する際には, 慎重な患者選択と適切な有害事象のモニターが必要である (グレードC1) と記載されている<sup>1)</sup>。今回, 当科におけるBEV併用化学療法の有効性・安全性を検討した。

### 対象と方法

2013年12月から2015年6月に, 当科においてBEV併用化学療法を行った卵巣癌患者13例につき後方視的に検討した。当科におけるBEV併用化学療法の適応は, Stage III・IV期の進行卵巣癌症例と前治療が2レジメン以下の再発卵巣癌症例としている。併用化学療法のレジメンは初発進行卵巣癌症例ではpaclitaxel+carboplatin (以下, TC) し, その後BEV維持療法を合計21サイクルまで行っている。再発卵巣癌症例ではプラチナ感受性再発症例はTCやgemcitabine+carboplatin (以下, GC) などを選択し, プラチナ抵抗性再

発症例はPegylated Liposomal Doxorubicin (以下, PLD), weekly Paclitaxel (以下, wPTX), Nogitecan hydrochloride (以下, NGT) あるいはGemcitabine (以下, GEM) などを選択している。いずれもBEV投与量は15 mg/kgとしている。コントロール不良の血栓症症例・消化管疾患の合併例・術後4週間未満の症例などは除外している。

### 結 果

初発進行卵巣癌症例が9例, 再発卵巣癌症例が4例であった。

初発進行卵巣癌症例の患者背景を表1に示す。投与開始年齢は, 中央値60歳 (44~79歳), 組織型は漿液性癌4例, 明細胞癌2例, その他3例, 進行期はIII期が6例, IV期が3例であった。併用化学療法は全例TCであり, BEV投与回数は中央値11コース (3~16コース) であった。初発進行卵巣癌症例の一覧を表2に示す。術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) に使用した例はなかった。手術でcomplete surgeryとならなかった症例が9例中5例認め, 再発は9例中4例に認め, 手術からのprogression free survival (PFS) の中央値は14カ月であった (図1)。

再発卵巣癌症例の患者背景を表3に示す。投与開始年齢は中央値54歳 (46~70), 組織型は

漿液性癌2例，明細胞癌1例，粘液性癌1例であり，前治療のレジメン数は1レジメンが3例，2レジメンが1例であった．再発卵巢癌症例の一覧を表4に示す．プラチナ感受性再発1例，プラチナ抵抗性再発が3例であった．BEV併用化学療法のResponse Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST ver. 1.1) に基づく効果判定はCR1例，SD1例，PD2例であり，clinical benefit (CR+PR+SD) は50%であった．

全症例におけるBEV併用化学療法の有害事象を表5に示す．BEV特有の有害事象としては，

表1 初発進行卵巢癌症例の背景

|                    |           |            |
|--------------------|-----------|------------|
| 症例数                | 9         |            |
| 年齢<br>中央値(範囲)      | 60(44-79) |            |
| PS                 | 0         | 5          |
|                    | 1         | 4          |
| stage              | Ⅲ         | 6(いずれも旧Ⅲc) |
|                    | Ⅳ         | 3          |
| 組織型                | 漿液性癌      | 4          |
|                    | 明細胞癌      | 2          |
|                    | その他       | 3          |
| 併用化学療法             | TC        |            |
| Bev投与回数<br>中央値(範囲) | 11(3-15)  |            |

Grede2以上の高血圧を46.1%，蛋白尿を30.7%認めた．いずれの症例も投薬や経過観察にてコントロール可能であった．出血はいずれも軽微な鼻出血例であり，血栓症や消化管穿孔は認めなかった．

## 考 察

BEVの代表的な臨床試験としては，初発卵巢癌症例に関しては国際共同第Ⅲ相試験のGOG-218試験と海外第Ⅲ相試験のICON7試験が挙げられる．GOG-218試験においてPFSはTC群が12.0カ月，TC+BEV群が18.2カ月と報告されており<sup>2)</sup>，ICON7試験においてPFSはTC群が

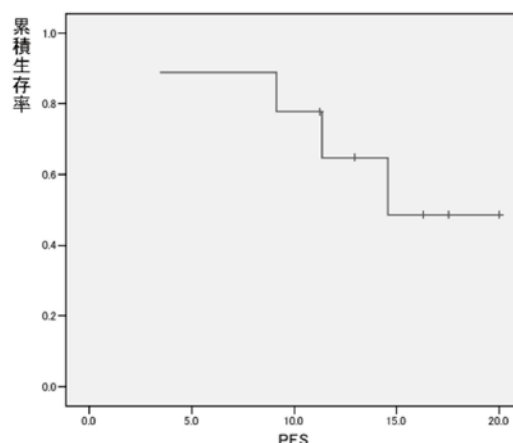


図1 初発進行卵巢癌症例のPFS

表2 初発進行卵巢癌症例の一覧

| 症例 | 年齢 | 組織型    | stage | NAC | 手術                                       | 残存腫瘍 | 術後化学療法                     | 再発 | 再発後化学療法     | BEV<br>コース数 | PFS |
|----|----|--------|-------|-----|------------------------------------------|------|----------------------------|----|-------------|-------------|-----|
| ①  | 53 | serous | Ⅲc    | —   | BSO+OMX                                  | +    | TC+BEV×6→BEV維持             | +  | PLD+BEV×1   | 10          | 11  |
| ②  | 60 | adeno  | Ⅲc    | —   | BSO+OMX                                  | +    | TC+BEV×6→BEV維持             | —  | —           | 15          | 20  |
| ③  | 49 | clear  | Ⅲc    | —   | AT+BSO+OMX<br>+肝部分切除+播種切除+PLA生検          | —    | TC+BEV×6→BEV維持             | —  | —           | 15          | 17  |
| ④  | 68 | serous | Ⅲc    | —   | ATH+BSO+OMX<br>+PLN+PAN<br>+Appendectomy | —    | TC+BEV×6→BEV維持             | —  | —           | 15          | 16  |
| ⑤  | 74 | serous | Ⅳ     | —   | ATH+BSO+OMX                              | +    | TC+BEV×9→BEV維持             | +  | PLD+BEV予定   | 12          | 14  |
| ⑥  | 50 | adeno  | Ⅳ     | —   | なし<br>(腹水細胞診)                            | +    | TC+BEV×2→DC+BEV×1<br>→DC×3 | —  | —           | 3           | 12  |
| ⑦  | 79 | serous | Ⅲc    | —   | ATH+BSO+OMX<br>+PLN+PAN                  | —    | TC+BEV×6→BEV維持             | —  | —           | 10          | 11  |
| ⑧  | 65 | clear  | Ⅳ     | —   | BSO                                      | +    | TC+BEV×6→BEV維持             | +  | RT          | 10          | 10  |
| ⑨  | 44 | adeno  | Ⅲc    | —   | ATH+BSO+OMX<br>+PLA+PAN                  | —    | TC+BEV×3                   | +  | CPT-P+BEV×5 | 7           | 8   |

表3 再発卵巣癌症例の背景

|               |            |   |
|---------------|------------|---|
| 症例数           | 4          |   |
| 年齢<br>中央値(範囲) | 54歳(46-70) |   |
| PS            | 0          | 3 |
|               | 1          | 1 |
| stage         | II         | 1 |
|               | III        | 2 |
|               | IV         | 1 |
| 組織型           | 漿液性癌       | 2 |
|               | 明細胞癌       | 1 |
|               | 粘液性癌       | 1 |
| 前治療の<br>レジメン数 | 1レジメン      | 3 |
|               | 2レジメン      | 1 |

16.0カ月、TC+BEV群が18.3カ月と報告されており<sup>3)</sup>、今回の検討ではPFSは14カ月であり同程度からやや劣る結果であった。当科の検討では観察期間が短いことも影響していると考えら

れる。再発卵巣癌症例に関しては、今回の検討では再発卵巣癌症例は症例数が少なく、PFSは検討できなかった。プラチナ感受性再発例を対象としたOCEANS試験<sup>4)</sup>やプラチナ抵抗性再発を対象としたAURERIA試験<sup>5)</sup>ではPFSの延長が報告されており、当科症例でも今後さらなる検討が必要である。

BEV特有の副作用に関しては、当科の検討ではGrade2以上の高血圧を46.1%、Grade3以上は15.3%認めた。Grade2以上の高血圧はGOG-218試験では22.9%<sup>2)</sup>、ICON7試験では18.3%<sup>3)</sup>、AURELIA試験では20%と報告されており<sup>5)</sup>、他の試験と比較すると当科の検討では高血圧の頻度が高かったが、いずれも投薬や一時的な休薬のみでコントロール可能であった。消化管穿孔は前述の試験において1.1~2.6%と報告されている<sup>2, 3, 5)</sup>。当科での検討では消化管穿孔例は認めなかったが、死亡症例の報告もあり、BEV投与の際は慎重な患者選択が必要である。

表4 再発卵巣癌症例の一覧

| 症例 | 年齢 | 組織型      | stage | 前治療           | 前治療からの期間 | 化学療法                                               | BEVコース数 | 効果判定 | BEV投与後のPFS |
|----|----|----------|-------|---------------|----------|----------------------------------------------------|---------|------|------------|
| ①  | 70 | serous   | III b | TC×6          | 16M      | TC+BEV×6<br>→BEV維持                                 | 15      | CR   | 14         |
| ②  | 61 | serous   | III c | TC×6          | 4M       | PLD+BEV×1→NGT+BEV×3<br>→CPT-11+BEV×3<br>→GEM+BEV×3 | 9       | PD   | 3          |
| ③  | 47 | clear    | II    | TC×6<br>→GC×3 | 1M       | wPTX+BEV×10<br>→GEM+BEV×4                          | 14      | SD   | 15         |
| ④  | 46 | mucinous | IV    | TC×1          | 1M       | GC+BEV×3<br>→PLD+BEV×3                             | 4       | PD   | 3          |

表5 BEVの有害事象の一覧

|       | Grade1 | Grade2 | Grade3 | Grade4 | G2≥(%) |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 好中球減少 | 0      | 2      | 1      | 9      | 92.3   |
| 貧血    | 5      | 7      | 0      | 0      | 53.8   |
| 血小板減少 | 7      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 高血圧   | 5      | 4      | 2      | 0      | 46.1   |
| 蛋白尿   | 2      | 4      | 0      | 0      | 30.7   |
| 出血    | 3      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 血栓症   | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 消化管穿孔 | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |



### まとめ

今回の当科での検討においてBEV投与は重篤な有害事象なく安全に投与が可能であった。有効性に関しては観察期間が短く評価が難しいが、既存の臨床試験と遜色のない結果であった。国内における長期観察のデータはなく、今後さらなる症例の集積が必要である。

### 参考文献

- 1) 日本産婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン2015年版. 金原出版, 東京, 2015.
- 2) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. : Incorporation of bevacizumab in primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365 : 2473-2483, 2011.
- 3) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. : A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl Med*, 365 : 2484-2496, 2011.
- 4) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS: a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.
- 5) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. : Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURERIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32 : 1302-1308, 2014.

## 当科でのベバシズマブ使用26例の検討

菅 智美, 山口 建, 安彦 郁, 吉岡 弓子  
濱西 潤三, 越山 雅文, 近藤 英治, 馬場 長  
松村 謙臣, 小西 郁生

京都大学医学部附属病院産科婦人科

## A retrospective study of bevacizumab in twenty-six patients with ovarian cancer

Satomi KAN, Ken YAMAGUCHI, Kaoru ABIKO, Yumiko YOSHIOKA  
Junzo HAMANISHI, Masafumi KOSHIYAMA, Eiji KONDOH, Tsukasa BABA  
Noriomi MATSUMURA and Ikuo KONISHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto University Hospital

### 緒言・目的

ベバシズマブはVEGFに特異的に結合し、腫瘍の増殖と転移を阻害する抗体薬で、2013年11月から卵巣癌に対して保険適用となった。卵巣癌は腹膜播種により癌性腹水を呈するが、ベバシズマブは腹水の制御に有用とされる。卵巣癌に対する化学療法は多彩であるが、ベバシズマブと併用するべき抗癌剤や副作用についてはいまだ報告が少ない。本研究の目的はベバシズマブの腹水への影響、併用するべき抗癌剤、副作用について明らかにすることである。

### 方 法

当科で2013年11月から2015年7月までの期間にベバシズマブを投与した卵巣癌・腹膜癌の26症例において、臨床背景・レジメン・副作用・腹水の有無・予後について後方視的に検討した。

### 結 果

対象は、術後初回化学療法の8症例、プラチナ感受性再発の15症例、プラチナ耐性再発の3症例の計26症例である。それぞれの症例でベバシズマブと併用したレジメンは表1に示した。

術後初回化学療法としてベバシズマブを用いた8症例のうち手術完遂度はcompleteが6例、suboptimal, optimalがそれぞれ1症例だった。1症例ではベバシズマブ17クール後に腹水が出現し中止となったが、その他の7症例では6カ月以上の無病生存を維持している。また1症例では、ベバシズマブ1クール投与後に尿管腔塞によりベバシズマブ中止となった。

プラチナ感受性再発の15症例のうち、TC（パクリタキセル・カルボプラチン）を併用し効果判定を施行した7例中5例でCR（complete response）であり、TC以外を併用したレジメンと比べCR率が高かった。プラチナ耐性再発の3症例はいずれもCRとならず、プラチナ耐性症例にはべ

表1 対象と抗がん剤投与法

| 対象・投与法            | 症例数 |
|-------------------|-----|
| 術後初回化学療法症例        | 8   |
| TC・Bev 療法         | 8   |
| プラチナ感受性再発症例       | 15  |
| TC・Bev 療法         | 8   |
| GC・Bev 療法         | 5   |
| PLD/C・Bev 療法      | 1   |
| Bev 単剤            | 1   |
| プラチナ耐性再発症例        | 3   |
| PLD・Bev 療法        | 2   |
| weekly TXL・Bev 療法 | 1   |
| 合計                | 26  |

T or TXL：パクリタキセル，C：カルボプラチン

G：ジェムシタビン，Bev：ベバシズマブ

PLD：リポソーマルドキソルピシン

パシズマブの有用性は乏しいことが示唆された。

再発症例に対するレジメンごとの予後解析では、プラチナ感受性再発症例においてはTC併用がGC（ゲムシタビン・カルボプラチン）併用と比較して有意に無増悪期間を延長させた。またプラチナ耐性再発症例は、プラチナ感受性再発症例のどのレジメンと比較しても予後不良だった。

次に副作用についてであるが、蛋白尿を5例・高血圧を5例で認めたが、いずれもGrade1～2であり休薬には至らなかった。また高血圧は1～5クールと投与後早期に認められた（表2）。創傷治癒遅延として皮下埋没型中心静脈ポート（CVポート）留置部の創部離開と尿管腔瘻を1, 2クール後に認め、いずれにおいても判明した時点でベバシズマブは中止した。創部離開はポート抜去を要した。尿管腔瘻症例は、腹腔内播種性転移を腹膜ストリッピングによって摘出した後の症例であり、再発リスクを考慮し、腫大していた傍大動脈リンパ節の摘出（後の病理的検討では悪性所見なし）とあわせて、修復手術ではなく片側腎臓摘出と尿管結紮を行った。また手術時に腸管切除を11症例、腸管播種切除を9症例で施行しているが、ベバシズマブ投与による消化管穿孔の副作用は認めなかった。

次にベバシズマブの腹水への効果について検

討した（図1）。今回再発時に腹水を認めた症例は6症例あり、全症例において2, 3クール時に腹水は消失し、うち2症例では再度腹水が出現しPD（progressive disease）となった。また1例では腹水は出現していないものの、肝転移を認めPDとなった。

## 考 察

プラチナ感受性再発卵巣癌に対する有効なレジメンについて検討した。OCEANS試験ではGC療法に比較してGC-ベバシズマブ療法の方が無増悪生存期間を有意に延長すること<sup>1)</sup>、またGOG2013試験ではTC療法に比較してTC-ベバシズマブ療法の方が無増悪生存期間を有意に延長すること<sup>2)</sup>を示していたが、TC-ベバシズマブとGC-ベバシズマブとを比較している報告はなかった。今回の検討では、プラチナ感受性再発卵巣癌にはGC-ベバシズマブよりもTC-ベバシズマブの方が有用である可能性が示唆された。ベバシズマブの腹水への効果については、Ferrissらは、腹水を伴う進行性上皮性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者においてベバシズマブを投与することで無増悪生存期間が著明に改善したこと<sup>3)</sup>を示し、Zhao Hらはベバシズマブの腹腔内投与は上皮性卵巣癌における悪性腹水の管理に効果的である<sup>4)</sup>と述べている。今回われわれも腹水を伴う症例において、腫瘍の増大を認

表2 ベバシズマブ副作用の発現状況

| 副作用        | 頻度           | 時期              |
|------------|--------------|-----------------|
| 蛋白尿        | 5/26 (19.2%) | 3-7 クール目（中央値：5） |
| G1         | 2 (7.7%)     |                 |
| G2         | 3 (11.5%)    |                 |
| 高血圧        | 5/26 (19.2%) | 1-5 クール目（中央値：3） |
| G1         | 1 (3.8%)     |                 |
| G2         | 4 (15.4%)    |                 |
| 創傷治癒遅延     | 2/26 (7.7%)  |                 |
| 創部離開       | 1 (3.8%)     | 1 クール後          |
| 尿管腔瘻       | 1 (3.8%)     | 2 クール後          |
| 消化管穿孔      | 0            |                 |
| 腸管切除 11 例  |              |                 |
| 腸管播種切除 9 例 |              |                 |

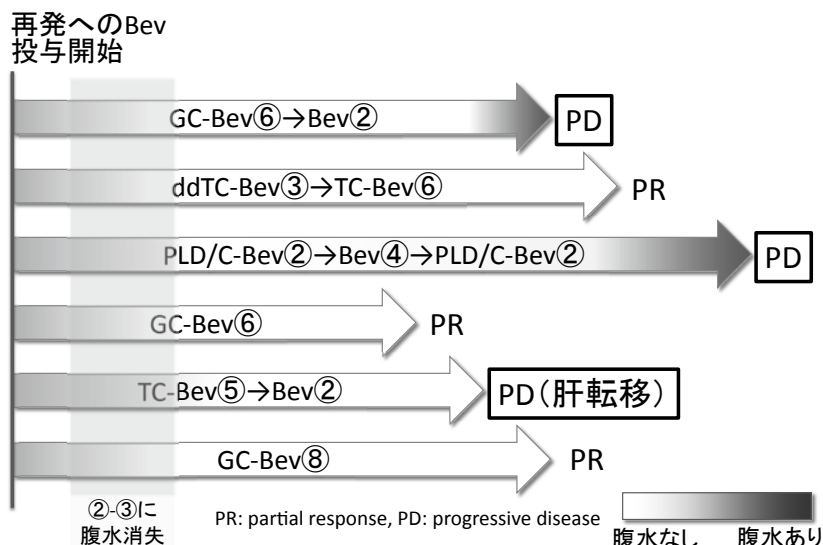


図1 ベバシズマブ投与期間と腹水の推移

めたものの、腹水のコントロールが可能であった症例を経験した。

ベバシズマブの副作用に関して、大腸癌での国内特定使用成績調査では高血圧は65%が2カ月以内、蛋白尿は56%が2カ月以降に発症したと報告されている。今回のわれわれの検討では、高血圧は投与後早期に、蛋白尿はどの時期にでも発症すると考えられた。また大腸癌に対する市販直後調査では、創傷治癒遅延を発生した29例中19例はポート留置部位であると報告されている。今回われわれはベバシズマブ投与3日前にCVポート留置を行い、創部離開をきたしたが、1週間以上前に留置すべきであったと考えられる。瘻孔に関しては、上述の市販後調査では8例の消化管瘻が報告され、うち3例はストマ造設や腸管バイパス術を要した。卵巣癌に対する1年間の副作用収集結果によると、消化管穿孔は約1.6%の頻度で平均64日に発症すると報告されている。今回のわれわれの検討では、手術時に腸管切除や腸管播種切除を計20症例で施行していたが消化管穿孔は認めなかった。一方、これまで報告のない尿管腔瘻を認めた。腹膜播種

を切除する際は、尿管周囲の固い癒着の剥離が必要となる場合があり、そのような症例では術後のベバシズマブ投与によって尿管瘻の頻度が増加する可能性がある。ベバシズマブによる尿管瘻については、今後の検討が必要と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. : OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 30 : 2039-2045, 2012.
- 2) Robert Coleman : Bevacizumab regimen shows survival trend in phase III ovarian cancer trial. SGO Annual Meeting, 2015.
- 3) Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. : Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in frontline therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. An NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol*, 139 : 17-22, 2015.
- 4) Zhao H, Li X, Chen D, et al. : Intraperitoneal administration of cisplatin plus bevacizumab for the management of malignant ascites in ovarian epithelial cancer: results of a phase III clinical trial. *Med Oncol* : 32-37, 2015.

## 第133回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録

会期：平成27年10月25日（日） 会場：ノボテル甲子園

テーマ：「高齢出産」

開会のあいさつ

代表世話人：木村 正

当番世話人：岡田 英孝

座長：笠松 敦

### 1. 「当院過去10年間の高齢出産症例の検討」

栗原 甲妃, 福岡 正晃, 福山 真理, 谷垣 佳子, 南川 麻里, 岡島 京子, 山本 彩,  
加藤 聖子, 衛藤 美穂, 藤田 宏行 (京都第二赤十字病院)

### 2. 「当院における高齢出産についての検討」

八木 茉莉, 八木 一暢, 奥野 幸一郎, 白石 真理子, 直居 裕和, 渡辺 正洋,  
尾崎 公章, 香山 晋輔, 志岐 保彦 (大阪労災病院)

### 3. 「当院における高齢妊婦の現状について」

井上 基, 坪内 万祐子, 秋山 誠, 舟木 紗綾佳, 森崎 秋乃, 大井 仁美,  
山田 義治, 山本 浩之, 藤原 葉一郎 (京都市立病院)

### 4. 「当院における2014年度の高齢妊婦（35歳以上の分娩）の特徴」

張 波, 森岡 佐知子, 生駒 直子, 金山 清二, 大井 豪一 (近畿大学医学部奈良病院)

### 5. 「45歳以上の高齢妊娠に関する検討」

永易 洋子, 藤田 太輔, 田中 サキ, 橋田 宗祐, 平松 敦, 箕浦 彩, 宮本 瞬輔,  
澤田 雅美, 岡本 敦子, 佐野 匠, 鈴木 裕介, 高井 雅聡, 神吉 一良,  
寺井 義人, 大道 正英 (大阪医科大学)

### 6. 「当院における高齢出産に関する検討」

藤島 理沙, 島岡 昌生, 宮川 知保, 青木 稚人, 葉 宜慧, 村上 幸祐, 貫戸 明子,  
高矢 寿光, 浮田 真沙世, 小谷 泰史, 飛梅 孝子, 中井 英勝, 辻 勲, 鈴木 彩子,  
万代 昌紀 (近畿大学)

### 7. 「当院の高齢妊娠での周産期リスク因子についての検討」

高橋 直子, 笠松 敦, 坪倉 弘晃, 生駒 洋平, 高畑 暁, 吉田 彩, 都築 朋子,  
榎木 晋, 岡田 英孝 (関西医科大学)

座長：橘 大介

### 8. 「神戸大学における高年出産の周産期予後」

山下 萌, 出口 雅士, 前澤 陽子, 谷村 憲司, 森實 真由美, 山田 秀人  
(神戸大学)

### 9. 「経陰分娩予定の高齢初産婦における緊急帝王切開率と関連する因子の検討」

武藤 はる香, 石井 桂介, 林 周作, 岡本 陽子, 光田 信明  
(大阪府立母子保健総合医療センター)

## 10. 「高齢初産は難産か？」

永瀬 慶和, 山本 実咲, 角田 紗保里, 清水 亜麻, 中江 彩, 山下 紗弥,  
谷口 友基子, 磯部 晶, 増原 完治, 信永 敏克 (兵庫県立西宮病院)

## 11. 「40歳以上高齢妊娠の正期産経膈分娩に硬膜外麻酔は影響を与えるか」

城 道久<sup>1)</sup>, 中畑 克俊<sup>2)</sup>, 岩橋 尚幸<sup>1)</sup>, 野口 智子<sup>1)</sup>, 馬淵 泰士<sup>1)</sup>, 八木重孝<sup>1)</sup>,  
南 佐和子<sup>1)</sup>, 川股 知之<sup>2)</sup>, 井篁 一彦<sup>1)</sup> (和歌山県立医科大学<sup>1)</sup>, 同麻酔科学教室<sup>2)</sup>)

## 12. 「高齢妊婦におけるNulliparous women with a term, singletone baby in a vertex position delivered by cesarean section : NTSVの検討」

船越 徹 (兵庫県立こども病院周産期医療センター)

## 13. 「高齢妊娠における子宮頸部MRI所見の検討～Stromal ringに注目して～」

松尾 恵利, 濱西 潤三, 杉並 興, 伊尾 紳吾, 小椋 淳平, 馬場 長, 近藤 英治,  
小西 郁生 (京都大学)

## 14. 「当院における高齢妊娠に関する後方視的検討」

内田 啓子, 栗原 康, 林 雅美, 柳井 咲花, 片山 浩子, 羽室 明洋,  
三杉 卓也, 尾崎 宏治, 橘 大介, 古山 将康 (大阪市立大学)

座長：亀谷 英輝

## 15. 「地方中核病院における非侵襲的出生前遺伝的検査 (NIPT) の導入と高齢妊婦の出生前診断需要」

常見 泰平<sup>1)</sup>, 成瀬 勝彦<sup>1)</sup>, 重富 洋志<sup>1)</sup>, 赤坂 珠理晃<sup>1)</sup>, 吉元 千陽<sup>1)</sup>, 佐道 俊幸<sup>1)</sup>,  
西久保 敏也<sup>2)</sup>, 小林 浩<sup>1)</sup> (奈良県立医科大学<sup>1)</sup>, 同周産期医療センター新生児科<sup>2)</sup>)

## 16. 「当院における高齢出産と不妊治療についての検討」

矢野 紘子, 今井 更衣子, 上田 優輔, 川原村 加奈子, 田口 奈緒, 鈴木 尚子,  
廣瀬 雅哉 (兵庫県立尼崎総合医療センター)

## 17. 「当院で扱った卵子提供妊娠の検討」

三田 育子, 中本 収, 鹿野 理恵子, 由井 淳子, 辻本 麻美, 北山 利江,  
梶谷 耕二, 田中 和東, 中村 博昭 (大阪市立総合医療センター 周産期母子総合医療センター)

## 18. 「高年単胎妊娠の周産期予後にARTが及ぼす影響について」

松岡 俊英, 岩橋 尚幸, 島 佳奈子, 中田 久美子, 野口 智子, 小林 智子, 八幡 環,  
小林 彩, 谷崎 優子, 城 道久, 太田 菜美, 馬淵 泰士, 八木 重孝, 南 佐和子,  
井篁 一彦 (和歌山県立医科大学)

## 19. 「40歳以上の高齢初産婦の分娩転帰についてのARTの有無による検討」

勝部 美咲, 川北 かおり, 山下 暢子, 荻野 美智, 登村 信之, 酒井 理恵,  
奥杉 ひとみ, 近田 恵里, 佐原 裕美子, 竹内 康人 (西神戸医療センター)

## 20. 「当院における羊水染色体検査の検討」

安尾 忠浩, 藁谷深 洋子, 岩佐 弘一, 岩破 一博, 北脇 城  
(京都府立医科大学)



## 当院における2014年度の高齢妊娠の特徴

張 波, 森岡佐知子, 生駒直子, 金山清二  
大井豪一

近畿大学医学部奈良病院産婦人科

## Characteristics of advanced maternal age at our hospital in 2014

Bo ZHANG, Sachiko MORIOKA, Naoko IKOMA, Seiji KANEYAMA  
and Hidekazu OI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Hospital Kindai Faculty of Medicine

## 目 的

女性の社会への進出や晩婚化に伴い高齢妊婦は増加している。そこで、2014年度に当院で出産した高齢妊婦の特徴を後方視的、探索的に明らかにした。また高齢妊婦は、一般的に以下の4項目の異常を伴うとされている<sup>1)</sup>。1)子宮筋腫、内膜症など妊娠前からの異常、2)妊娠高血圧症、妊娠糖尿病などの妊娠中の異常、3)分娩誘発や陣痛促進を必要とする率が上昇、帝王切開や吸引分娩率が上昇、分娩時出血が多い傾向や低体重児が多いなどの分娩時の異常、4)染色体異常の頻度が高くなる、である。このなかで、当院において後方視的検討が可能であった2と3の項目について、一般的にいわれる異常と一致しているかも検討することにより、当院の近隣地域における高齢妊婦の特徴を調査した。

## 方 法

高齢妊娠を日本産科婦人科学会の定義に基づき、35歳以上の出産婦人とした。2014年度に当院で出産した単胎分娩178症例(35歳未満87症例、35歳以上91症例)を対象に、カルテ記載から後方視的に統計学的解析をした。35歳以上と未満の2群に分け、経産、分娩後異常出血(500 ml以上)、分娩様式、分娩誘発、臍帯巻絡、会陰切開、妊娠悪阻、切迫流産、切迫早産、妊娠高血圧症候群(PIH)、前置胎盤、骨盤位、50gOGTT異常値、妊娠糖尿病(GDM)、クラミジア頸管炎、B群連鎖球菌、風疹抗体、

ウイルス感染、不妊症、高度生殖医療による妊娠(ART)、鉄欠乏性貧血、細菌性膣症、内科合併症、胎児奇形、胎児発育不全(FGR)、帝王切開既往の26項目に関して、 $\chi^2$ 検定を実施した。また分娩第一期の時間、分娩第二期の時間、分娩第三期の時間、分娩経過の合計時間、分娩直後の出血量、分娩2時間後の出血量、分娩後総出血量、分娩時週数、児の身長、児の体重、胎盤重量、臍帯長、妊娠初期血糖、HbA1c NGSP値、HbA1c JDS値、50gOGTT血糖値、75gOGTT服用前血糖値、75gOGTT1時間後の血糖値、75gOGTT2時間後の血糖値、妊娠前体重、分娩前体重、母体体重増加、母体身長、妊娠前BMI、分娩直前BMI、風疹抗体価、Bacterial vaginosis (BV) スコア前期、BVスコア後期の28項目を対象に、この28項目に対しShapiro-Wilk有意確率を実施し、正規分布を認めた項目に対してはT検定を、正規分布がない項目に対してはMann-Whitney U検定を実施した。どちらの統計学的処理も全妊婦、初産婦のみ、経産分娩のみの3対象群において実施し、P値が0.05未満の項目を、有意差ありとした。

## 結 果

全妊婦を対象とし解析すると、 $\chi^2$ 検定においては、分娩様式、ARTと細菌性膣症に有意差を認め(表1)、T検定またはMann-Whitney U検定においては、体重増加、母体身長と妊娠前体重に有意差を認めた(表2)。初産婦のみの

解析では、 $\chi^2$ 検定においては、分娩時異常出血と分娩様式に有意差を認め（表1）たが、T検定またはMann-Whitney U検定においては、有意差を認める項目はなかった（表2）。経膈分娩のみの解析では、 $\chi^2$ 検定においては、後期培養検査におけるB群連鎖球菌に有意差を認め（表1）、T検定またはMann-Whitney U検定においては、胎盤重量と妊娠初期血糖値に有意差を認めた（表2）。

また高齢妊婦において一般的にいられている異常項目であるPIH, GDM, 分娩誘発, 陣痛促進,

低出生体重児と吸引分娩比率に関しては、有意差を認めなかった（表3）。

### 考 察

当院における過去4年間の高齢妊婦の比率は、2011年度は34%、2012年度は30%、2013年度は39%、2014年度は51%であり、高齢妊娠率は全国平均（20%後半）<sup>2)</sup>より高く、また増加傾向にあるといえる。一般的に、高齢妊婦に多いとされる異常を、項目別に統計学的解析（PIH：P=0.211, GDM：P=1.0, 分娩誘発と陣痛促進：P=0.069, 低出生体重児：P=0.523と吸引分娩比

表1 当院における高齢妊婦の統計学的特徴（ $\chi^2$ 検定による）

| 対象   | 有意差項目   | 判別   | 35歳未満 | 35歳以上 | $\chi^2$ 検定(P値) |
|------|---------|------|-------|-------|-----------------|
| 全妊婦  | 分娩様式    | 帝王切開 | 19    | 37    | 0.007           |
|      |         | 経膈分娩 | 68    | 54    |                 |
|      | ART     | あり   | 3     | 11    | 0.032           |
|      |         | なし   | 84    | 80    |                 |
|      | 細菌性膣症   | あり   | 10    | 3     | 0.036           |
|      |         | なし   | 77    | 88    |                 |
| 初産婦  | 分娩様式    | 帝王切開 | 6     | 15    | 0.005           |
|      |         | 経膈分娩 | 41    | 23    |                 |
|      | 分娩時異常出血 | あり   | 13    | 14    | 0.023           |
|      |         | なし   | 28    | 9     |                 |
| 経膈分娩 | GBS     | あり   | 4     | 10    | 0.030           |
|      |         | なし   | 64    | 44    |                 |

表2 当院における高齢妊婦の統計学的特徴（Mann-Whitney U検定またはT検定による）

| 対象   | 有意差項目   | 35歳未満 | 35歳以上 | M-W or T検定 |
|------|---------|-------|-------|------------|
|      |         | 平均    |       | P値         |
| 全妊婦  | 母体体重増加  | 11.7  | 9.4   | 0.044      |
|      | 母体身長    | 157   | 160   | 0.003      |
|      | 妊娠前体重   | 51.5  | 54.5  | 0.013      |
| 初産婦  | なし      |       |       |            |
| 経膈分娩 | 胎盤重量    | 559   | 601   | 0.016      |
|      | 妊娠初期血糖値 | 89    | 96    | 0.007      |

表3 一般に高齢妊娠の危険因子とされる項目に対する当院高齢妊婦の統計学的結果

| 対象  | 項目     | 判別 | 35歳未満 | 35歳以上 | $\chi^2$ 検定(P値) |
|-----|--------|----|-------|-------|-----------------|
| 全妊婦 | PIH    | あり | 1     | 5     | 0.211           |
|     |        | なし | 86    | 86    |                 |
|     | GDM    | あり | 6     | 7     | 1.000           |
|     |        | なし | 20    | 19    |                 |
|     | 促進剤の使用 | あり | 30    | 20    | 0.069           |
|     |        | なし | 57    | 71    |                 |
|     | 吸引分娩   | あり | 6     | 5     | 0.698           |
|     |        | なし | 81    | 86    |                 |

率：P=0.698）をしたが、当院の近隣地域にはあてはまらなかった。これらの特徴は地域差があるのか、または妊娠や分娩管理に差があるかは、症例数が少ないため不明である。今後症例数を増やし再検討する必要がある。

その他に、高齢妊婦は帝王切開率が上昇すること<sup>3)</sup>（35歳未満VS 35歳以上=21.8% VS 40.2%）、ARTによる妊娠が多いこと<sup>4)</sup>（同=3.4% VS 12.1%）、細菌性膣症が少ないこと（同=11.4% VS 3.3%）が判明した。過去に帝王切開や筋腫核出術している比率が上昇するため、高齢妊婦の帝王切開比率は高率になるものと考えられる。また不妊症治療後妊娠に関しても、高齢になるにつれて妊娠を可能とする条件・能力は低下していくことや筋腫や内膜症の罹患率は今回のカルテ調査では明らかにならなかったが、これら疾患の罹患率の上昇に伴う影響もあると考えられる。後期産培養検査におけるB群連鎖球菌感染が少ないことは、年齢が増加するにつれて性行為対象者が特定されてきているためではないかと考える。

以前から異常が多いと指摘されてきた項目のなかから今回の検討で一致した項目は、高齢妊娠の初産婦に分娩時異常出血（500 ml以上）が多い（35歳未満VS 35歳以上=31.7% VS 60.9%：P=0.023）という項目であった。この結果の解析としては、高齢妊婦には子宮筋腫や子宮腺筋症が合併することが多いためか、あるいは年齢的な何かが影響しているのかは不明のままである。

### 参考文献

- 1) 奥田美加：分娩時年齢の高年齢化 現状と問題点。公益社団法人日本産婦人科医学会第54回記者懇談会, 2012. [http://www.jaog.or.jp/all/document/54\\_120509.pdf](http://www.jaog.or.jp/all/document/54_120509.pdf)
- 2) 4. 出生・家族計画＜2014年版＜人口統計資料集＜国立社会保障・人口問題研究所[http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/Popular/P\\_Detail2015](http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/Popular/P_Detail2015).
- 3) Janoudi G, Kelly S, Yasseen A, et al. : Factors associated with increased rates of caesarean section in women of advanced maternal age. *J Obstet Gynaecol Can*, 37 : 517-526, 2015.
- 4) Sauer MV : Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*, 103 : 1136-1143, 2015.

## 当院における高齢出産に関する検討

藤 島 理 沙, 島 岡 昌 生, 宮 川 知 保, 青 木 稚 人  
葉 宜 慧, 村 上 幸 祐, 貫 戸 明 子, 高 矢 寿 光  
浮 田 真 沙 世, 小 谷 泰 史, 飛 梅 孝 子, 中 井 英 勝  
辻 勲, 鈴 木 彩 子, 万 代 昌 紀

近畿大学医学部産科婦人科学教室

## Advanced age delivery in our facility

Risa FUJISHIMA, Masao SHIMAOKA, Chiho MIYAGAWA, Masato AOKI  
Yoshie YOH, Kosuke MURAKAMI, Akiko KANTO, Hisamitsu TAKAYA  
Masayo UKITA, Yasushi KOTANI, Takako TOBIUME, Hidekatsu NAKAI  
Isao TSUJI, Ayako SUZUKI and Masaki MANDAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University Faculty of Medicine

### 緒 言

日本産科婦人科学会では高齢初産婦を35歳以上と定義している。高齢出産は妊娠・分娩時の合併症が多く、異常分娩の頻度も高いとされ、その周産期管理には注意を要する。そこで今回、当院の分娩症例を後方視的に検討し、高齢出産の分娩時のリスクを検証した。

### 対象と方法

2013年1月から2015年6月の間に当院で出産した産婦731例（多胎を除く）を対象とした。これらの産婦を35歳未満と35歳以上で分類し、さらに経産回数でも分類した。各群で出血量、分娩時間、緊急帝王切開率に関して差があるか比較検討した。

### 結 果

まず経陰分娩（517例）において検討をした。平均分娩時間は初産婦（293例）では35歳未満が593分、35歳以上では557分であり、経産婦（224例）では35歳未満が400分、35歳以上が372分と初産婦・経産婦とも年齢による有意差を認めなかった。平均出血量は初産婦では35歳未満が442 ml、35歳以上が538 mlと有意差を認めなかったが、経産婦においては35歳未満が397 mlであるのに対し35歳以上では515 mlと年齢によ

る有意差を認めた。この結果を踏まえ、輸血などを考慮する必要のある1000 ml以上の大出血をきたした症例についてさらに検討した。大出血の頻度は初産婦では35歳未満が5%（10/221例）であるのに対し、35歳以上が11%（8/72例）と年齢による有意差を認めた。経産婦においては35歳未満では4%（6/134例）、35歳以上が9%（8/90例）と年齢による有意差を認めなかった。大出血をきたした分娩方法について検討したところ、初産婦においては35歳未満・35歳以上とも誘発・促進分娩、吸引分娩などの操作的経陰分娩を行っている症例がほとんどで自然分娩の割合は低かった。出血原因に関しても35歳未満・35歳以上とも半数が弛緩出血であった。経産婦においては自然分娩の割合も増えるが、誘発・促進分娩を施行した症例も多く認めた。出血原因に関しては、35歳以上では弛緩出血が著明に多かった。（図1）

続いて緊急帝王切開に関して検討した。緊急帝王切開率は35歳未満では12%（55/472例）であるのに対し、35歳以上では19%（50/259例）と有意に高かった。これらをさらに経産回数で分類したところ初産婦では35歳未満では13%（37/284例）であるのに対し、35歳以上では25%

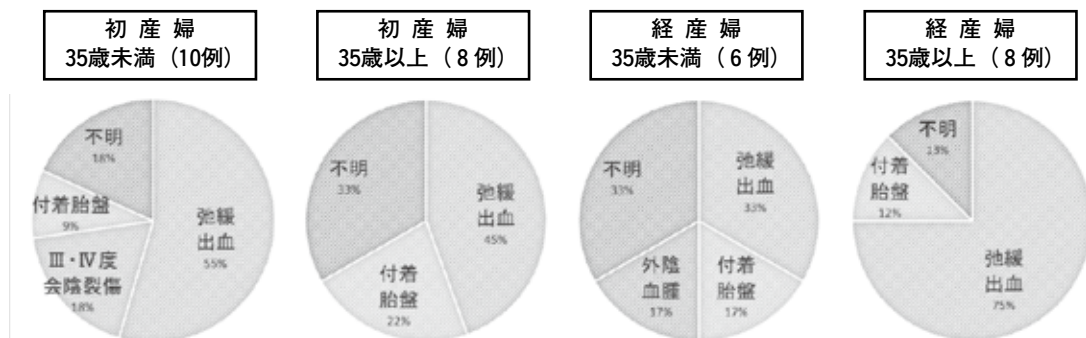


図1 1000 ml以上の大出血をきたした原因

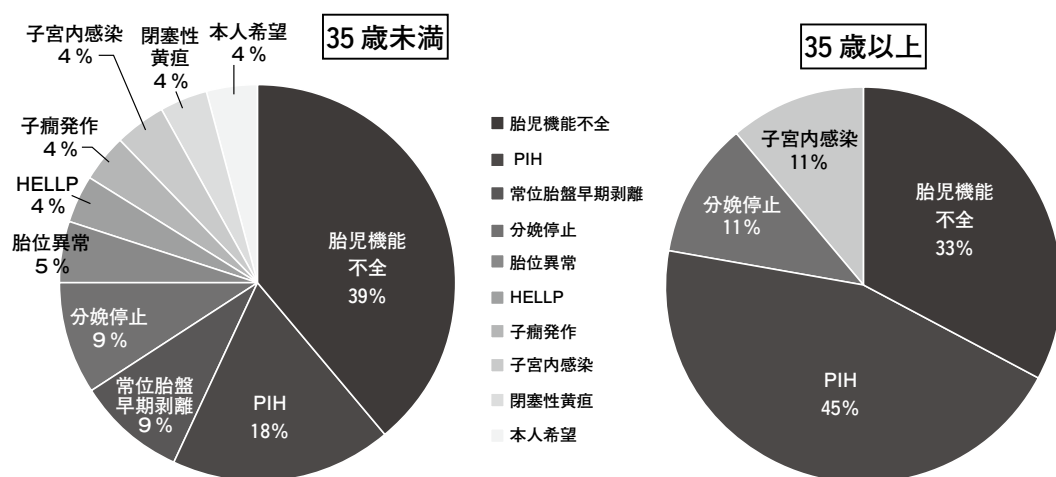


図2 初産婦の緊急帝王切開理由

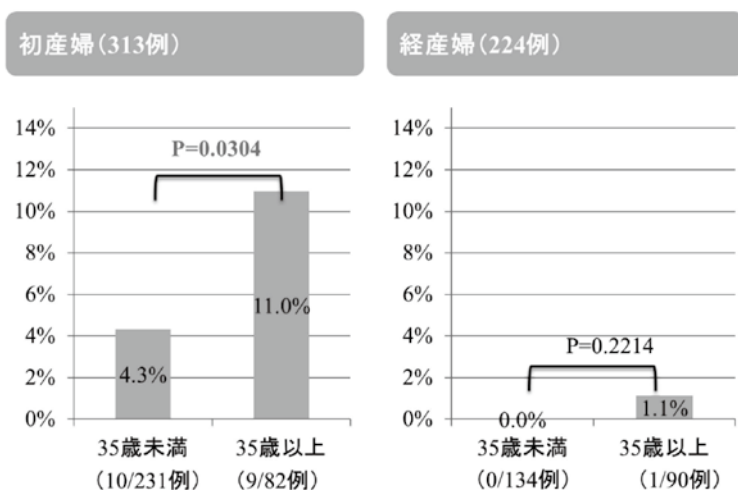


図3 経陰分娩中に緊急帝王切開へと移行した割合

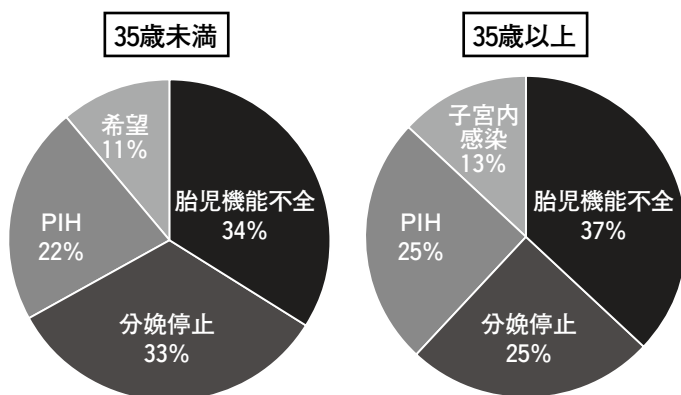


図4 経膈分娩中に緊急帝王切開へと移行した理由

(32/128例)と有意に高かった。経産婦では年齢による差を認めなかった。緊急帝王切開となった原因としては、初産婦では35歳未満では胎児機能不全が最も多かったが、35歳以上では妊娠高血圧症候群が最も多かった。(図2)さらに、緊急帝王切開のうち経膈分娩中に緊急帝王切開へと移行したものに絞り、再度検討した。移行率は初産婦では35歳未満では4.3% (10/231例)であるのに対し35歳以上では11% (9/82例)と有意に多かった。経産婦では移行例がそもそも少なく(1例のみ)、年齢による差も認めなかった。(図3)移行理由としては胎児機能不全、分娩停止、妊娠高血圧症候群が多かった。(図4)経産婦1例の移行理由は胎児機能不全であった。

### 考 察

Treacyらは加齢に伴い、遷延分娩・難産の率は上がり、その原因としては軟産道強靱、微弱陣痛が考えられると報告している<sup>1)</sup>。このことは、大出血の頻度が高齢初産婦で有意に多いことと関与すると考えられる。また微弱陣痛・子宮収縮不全により、経産婦でさえ平均出血量で年齢による有意差が出ている可能性がある。またWangらは高年初産婦では緊急帝王切開率が高いことを報告しており<sup>2)</sup>、JacobssonらはPIHの有病率が35歳以上の初産婦で有意に高いことを報告している<sup>3)</sup>。これらのことは今回の

検討とも一致している。また今回の検討では、経膈分娩中に緊急帝王切開へ移行した症例に関しても検討しているが、Mainらはlow riskの初産婦の陣痛発来後の緊急帝王切開率は年齢とともに有意に増加し、その適応としては分娩停止、胎児機能不全が多いと報告しており<sup>4)</sup>、今回の検討と一致していると考える。

### 結 語

35歳以上の初産婦は出血量、緊急帝王切開率ともリスクが高く、慎重な管理が必要である。35歳以上の経産婦に関しては、初産婦のようなリスクは認めず、経膈分娩中に緊急帝王切開に至る可能性も非常に低い、弛緩出血による大出血には注意が必要である。

### 参考文献

- 1) Treacy A, Robson M, O'Herlihy C : Dystocia increases with advancing maternal age. *Am J Obstet Gynecol*, 195 : 760-763, 2006.
- 2) Wang Y, Tanbo T, Abyholm T, et al. : The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet*, 284 : 31-37, 2011.
- 3) Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I : Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 104 : 727-733, 2004.
- 4) Main DM, Main EK, Moore DH 2nd : The relationship between maternal age and uterine dysfunction : a continuous effect throughout reproductive life. *Am J Obstet Gynecol*, 182 : 1312-1320, 2000.



## 高齢初産は難産か？

永瀬 慶和, 山本 実咲, 角田 紗保里, 清水 亜麻  
中江 彩, 山下 紗弥, 谷口 友基子, 磯部 晶  
増原 完治, 信永 敏克

兵庫県立西宮病院産婦人科

### The risks during labor in primipara aged 35 years or older

Yoshikazu NAGASE, Misa YAMAMOTO, Sahori KAKUDA, Aasa SHIMIZU

Aya NAKAE, Saya YAMASHITA, Yukiko TANIGUCHI, Aki ISOBE

Kanji MASUHARA and Toshikatsu NOBUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

【目的】難産の定義は不明瞭なものであるが、一般的に高齢初産は難産であると考えられている。われわれは分娩経過に着目し、高齢初産が本当に難産（円滑でない分娩）であるかを検討した。【方法】2013～14年に当院で単胎頭位分娩を試みた初産婦（622例）を対象とした。分娩時35歳以上の高齢初産婦群（205例）と分娩時35歳未満の非高齢初産婦群（417例）の2群において、子宮口開大4cmからの分娩活動期時間、分娩第2期時間、総分娩時間、緊急帝王切開率、オキシトシン介入率につき、診療録およびパル

トグラムを用いて後方視的に解析した。

【結果】高齢初産婦群、非高齢初産婦群において、分娩活動期時間は204.5分、215.5分 ( $p=0.18$ )、分娩第2期時間は78.4分、67.5分 ( $p=0.06$ )、総分娩時間は579.8分、602.7分 ( $p=0.62$ )、緊急帝王切開率は19.0%、13.9% ( $p=0.10$ )、オキシトシン介入率は59.5%、48.7% ( $p=0.01$ ) という結果であった。【結論】高齢初産では、オキシトシン介入を要することは多いが、必ずしも難産になるとは限らないことが示唆された。

## 高齢妊婦におけるnulliparous term singletone vertex cesarean delivery (NTSV CD) ratesの検討

船 越 徹

兵庫県立こども病院周産期医療センター

### Nulliparous term singletone vertex cesarean delivery (NTSV CD) rates in elderly pregnancy

Toru FUNAKOSHI

Perinatal Medical Center, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital

#### 緒 言

近年、本邦では女性の晩婚化や生殖補助医療の進歩により高齢妊娠が増加している。35歳以上の妊婦が1980年ごろから増加し始め、2013年には26.9%となり、また40歳以上の妊婦は4.6%であった<sup>1)</sup>。高齢妊娠は加齢に伴う諸要因（子宮筋腫、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病等の合併、難産道強靱症、多胎、不妊治療後妊娠等の増加）から帝王切開率が高くなることが知られている。

当院は兵庫県の総合周産期母子医療センターとしてハイリスク妊産婦のみを受け入れる紹介型医療施設である。その特性から平成6年の開設時より高齢妊婦を多数取り扱ってきており、毎年35歳以上の妊婦は30%前後、40歳以上は7%前後を占めてきた。

一方、近年、医療の質の向上と安全に対する関心が高まりさまざまな取り組みが行われている。各分野で医療の質を表す指標であるclinical quality indicatorが開発され、取り組み前後や経年変化を定量的に数値で収集し、医療の質と安全の向上につなげるために検証されている。産婦人科関連では「褥瘡発生率」「手術部位感染（SSI）発生数」「帝王切開後の深部静脈血栓発生率」「体外受精の妊娠率」などが知られている。

今回、高齢妊娠の分娩周辺期における情報をより定量的に調べるため、産科のclinical quality indicatorの1つである初産・単胎・頭位・満期の帝王切開率nulliparous term

singletone vertex cesarean delivery (NTSV CD) rates<sup>2)</sup>を当院で管理した高齢妊婦で検討した。

#### 対象と方法

当院で管理した2005～2014年の10年間における初産・単胎・頭位・満期分娩から、35歳以上のA群と20～34歳のB群を抽出し診療録を調査した（当院はその特性から胎児形態異常合併妊娠が40%を占めるため、これを含む）。

研究参加に関するインフォームド・コンセントは文書で得ている。統計処理はMann-Whitney's U testで行った。

#### 結 果

2005～2014年の妊娠22週以降の総分娩数は3689件で帝王切開は2393件（帝切率64.9%）であった。

表1は両群の帝王切開件数と帝王切開率（NTSV CD rate）と選択帝切と緊急帝切の分類を示す。35歳以上のA群のNTSV CD rateは56.2%で、20～34歳のB群43.7%に比して有意に高かった。両群の緊急帝王切開率は61.0%と60.4%で差はなかった。

表2は分娩進行中の緊急帝王切開（率）と吸引分娩（率）を示す。分娩進行中の緊急帝切率はA群19.0%、B群15.7%で両群間に有意差はなかった。吸引分娩率（13.1%vs 15.7%）も両群間に有意差はなかった。

表3は分娩進行中の緊急帝王切開の背景を示す。陣痛発来後にNRFS（胎児機能不全）や遷

延分娩・分娩停止のため緊急母体搬送入院となった件数, PIH (妊娠高血圧症候群), FGR (胎児発育不全), 分娩誘発・促進件数に, 両群間で有意差はなかった. 胎児形態異常はA群に有意に多かった (53.8% vs 36.1%). また両群間の分娩30分前の胎児心拍数波形のレベル分類, 臍帯動脈血pH, アプガースコア5分値に有意差はなかった.

表4は分娩進行中の緊急帝王切開の適応を示す. 適応のほとんどがNRFS (胎児機能不全),

遷延分娩・分娩停止であり, その頻度に両群間で有意差はなかった.

## 考 察

初産・単胎・頭位・満期の帝王切開率 (NTSV CD rate) は, 帝王切開率を病院間で比較するために, また, 同一病院での経時的推移を比較検討するために米国で開発された指標である<sup>2)</sup>. この指標は, 対象を初産・単胎・頭位・満期と限定することで, 地域や病院, 時代とともに取り扱いに差異がある前回帝王切開, 骨盤位, 多胎,

表1 帝王切開件数, 帝王切開率 (NTSV CD rate) と選択帝切と緊急帝切の分類

|            | n   | 帝王切開<br>件数 | 帝切率<br>NTSV CD rate<br>(%) | 選択帝切<br>件数 | 緊急帝切<br>(超緊急帝切)<br>件数 |
|------------|-----|------------|----------------------------|------------|-----------------------|
| A (≥35歳)   | 137 | 77         | 56.2 *                     | 30         | 47 (2)<br>(61.0%)     |
| B (20~34歳) | 549 | 240        | 43.7                       | 95         | 145 (9)<br>(60.4%)    |

初産・単胎・頭位・満期分娩をA群: 35歳以上とB群: 20~34歳に分類. \*: 有意差あり.

表2 分娩進行中の緊急帝王切開の件数と帝切率, 吸引分娩の件数と分娩率

|                     | 緊急<br>帝切<br>件数 | 分娩進行中の<br>緊急帝切件数 | 分娩進行中の<br>緊急帝切率<br>(%) | 吸引分娩<br>件数 | 吸引分娩率<br>(%) |
|---------------------|----------------|------------------|------------------------|------------|--------------|
| A (≥35歳)<br>n=137   | 47             | 26               | 19.0                   | 18         | 13.1         |
| B (20~34歳)<br>n=549 | 145            | 86               | 15.7                   | 65         | 11.8         |

表3 分娩進行中に緊急帝王切開を受けた症例の背景

|                    | 陣発後の<br>母体搬送<br>件数 | PIH           | FGR           | 胎児<br>形態<br>異常  |
|--------------------|--------------------|---------------|---------------|-----------------|
| A (≥35歳)<br>n=26   | 2<br>(7.7%)        | 2<br>(7.7%)   | 3<br>(11.5%)  | 14 *<br>(53.8%) |
| B (20~34歳)<br>n=86 | 9<br>(10.5%)       | 10<br>(11.6%) | 17<br>(19.8%) | 31<br>(36.1%)   |

PIH: 妊娠高血圧症候群, FGR: 胎児発育不全. \*: 有意差あり.

表4 分娩進行中に緊急帝王切開を受けた症例の手術適応

|                    | NRFS          | 遷延分娩<br>分娩停止  | その他         |
|--------------------|---------------|---------------|-------------|
| A (≥35歳)<br>n=26   | 11<br>(42.3%) | 14<br>(53.8%) | 1<br>(3.8%) |
| B (20-34歳)<br>n=86 | 44<br>(51.2%) | 39<br>(45.3%) | 3<br>(3.5%) |

NRFS：胎児機能不全

早産の分娩方法といった因子を除外することになり、簡易に帝王切開率を比較検討ができる。

当院はハイリスク妊産婦のみを受け入れる紹介型医療施設であるため、分娩の約60%が早産、約20%が多胎、約40%が胎児形態異常である。したがって、帝切率が開設当初より非常に高い（過去10年間では64.9%）。そのため、今回の検討結果を単純に他院と比較するにあたっては注意が必要である。

今回の検討では、初産、単胎、頭位、満期分娩において35歳以上の群ではNTSV CD rateが有意に高値であった。これについては同様な報告がある<sup>2)</sup>。

また初産、単胎、頭位、満期分娩において高齢妊婦は分娩進行中の緊急帝王切開率がやや高かった。これは緊急帝王切開の適応で両群間にNRFS、遷延分娩・分娩停止の比率に有意差

はなかったが、35歳以上の群で胎児形態異常が53.8%と有意に高かったことから、胎児形態異常が何らかの影響を与えているのかもしれない。詳細については症例を重ねて検討する必要がある。

今回の検討から、35歳以上的高齢妊婦では基本的に帝切率が高くなり、また分娩進行中も緊急帝切に移行する可能性がやや高いため、注意が必要であることが確認された。

#### 参考文献

- 1) 公益財団法人母子衛生研究会：母子保健の主なる統計 平成26年度刊行 2014. p51-53, 母子保健事業団, 東京, 2015.
- 2) Coonrod DV, Drachman D, Hobson P, et al. : Nulliparous term singleton vertex cesarean delivery rates: institutional and individual level predictors. *Am J Obstet Gynecol*, 198 : 694 e1-11, 2008.

## 当院における高齢妊娠に関する検討

内田 啓子, 栗原 康, 林 雅美, 柳井 咲花  
片山 浩子, 羽室 明洋, 三杵 卓也, 尾崎 宏治  
橘 大介, 古山 将康

大阪市立大学大学院医学研究科産科婦人科

## An investigation of the risk of elderly pregnancy

Keiko UCHIDA, Yasushi KURIHARA, Masami HAYASHI, Sakika YANAI  
Hiroko KATAYAMA, Akihiro HAMURO, Takuya MISUGI, Hiroshi OZAKI  
Daisuke TACHIBANA and Masayasu KOYAMA

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

### はじめに

近年晩婚化や女性の社会進出の増加によって、妊娠の高齢化が進んでいる。生殖補助医療の進歩は高齢妊娠（分娩時年齢が35歳以上）を増加させる要因の1つとされている。高齢化に伴い耐糖能異常や動脈壁の肥厚・弾性消失など硬化病変の出現がし、その結果周産期合併症のリスク増大が懸念される。そこで今回、当院における高齢妊娠に関する検討を後方視的に行った。

### 方法および対象

2006年から2013年の間に当院で分娩に至った全分娩3998例を対象とした。高齢妊娠の割合、不妊治療による妊娠の割合およびその内訳、分娩様式として分娩誘発・促進の頻度および帝王切開率、35歳以上および40歳以上における周産期合併症の割合について後方視的検討を行った。周産期合併症に関しては、早産、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、前置胎盤、常位胎盤早期剥離について検討を行った。分娩様式および周産期合併症に関する統計学的解析には $\chi^2$ 検定を行い35歳未満の分娩の結果をオッズ比1として95%信頼区間を算出した。

### 結 果

#### ①高齢妊娠の割合

当院における妊婦の年齢別分布と、分娩時の平均年齢の年次推移を図1に示す。高齢妊娠の

割合は年々増加傾向にあり、2006年では26%であったのに対し2013年には36%まで増加している。なかでも40歳以上の妊娠は2006年には4%であったのに対し2013年には8%と倍増していた。平均年齢も年々上昇傾向にあり、2006年には31.6歳であったのに対し2013年には32.8歳に上昇していた。

#### ②不妊治療による妊娠の割合とその内訳

当院における不妊治療による妊娠の割合および治療内容の内訳の年次推移を図2に示す。不妊治療による妊娠の割合は年々増加しており、2006年では8.3%であったのに対し2013年には14.3%に増加していた。当院における不妊治療の内訳の年次推移を図3に示す。体外受精胚移植 (IVF-ET) や顕微授精 (ICSI) といった生殖補助医療 (ART) の割合が年々に増加しており、2006年には40%であったのに対し2013年には60%であった。また2012年と2013年に卵子提供による妊娠が1例ずつ認められた。

#### ③分娩様式

当院における高齢妊娠の分娩様式を誘発・促進分娩および帝王切開の頻度で検討した (図4)。35歳未満をreferenceとして35歳以上と、40歳以上においてodds比を算出した。35歳以上の妊娠では、誘発・促進分娩はodds ratio 1.27 (95%CI: 1.04-1.56)、帝王切開術はodds ratio 1.35 (95%CI:

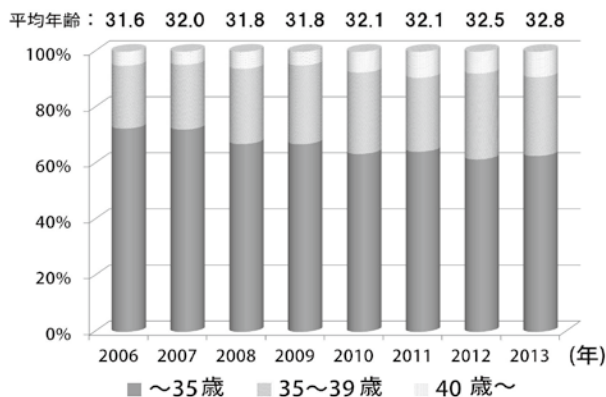


図1 当院における妊婦の年齢別割合および分娩時の平均年齢の年次推移

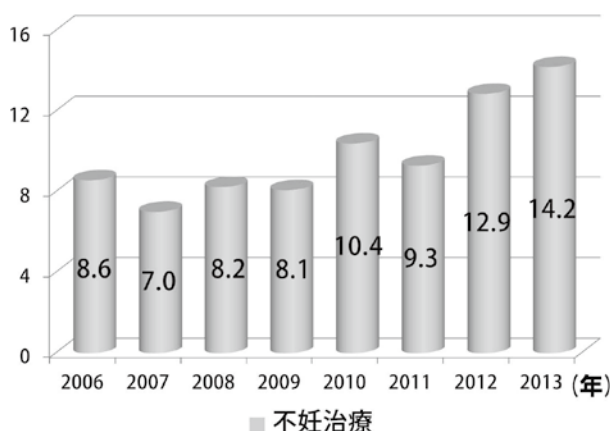


図2 当院における不妊治療の割合の年次推移

1.09-1.68)で、誘発・促進分娩と帝王切開術共に35歳未満と比較し有意に頻度が高かった。40歳以上の妊娠では、odd ratio 1.48 (95%CI: 1.03-2.11), 帝王切開術はodd ratio 1.75 (95%CI: 1.21-2.51)で、誘発・促進分娩と帝王切開術ともに35歳未満と比較し有意に頻度が高かった。

#### ④周産期合併症

当院における高齢妊娠の周産期合併症（早産、胎児発育不全 (FGR)、妊娠高血圧症候群 (PIH)、妊娠糖尿病 (GDM)、前置胎盤、常位胎盤早期剥離 (早剥)) に関して検討した (図5)。35歳未満をreferenceとして35歳以上と、40歳以上においてodd比を算出した。35歳以上では妊娠高血圧症候群はodd ratio 1.95 (95%CI: 1.49-

2.54), 妊娠糖尿病はodd ratio 1.62 (95%CI: 1.04-2.54), 前置胎盤はodd ratio 2.26 (95%CI: 1.31-3.92), 常位胎盤早期剥離はodd ratio 2.74 (95%CI: 1.30-5.57), 35歳未満と比較し、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、前置胎盤、常位胎盤早期剥離が有意に高率であった。40歳以上では妊娠高血圧症候群はodd ratio 2.91 (95%CI: 1.94-4.35), 妊娠糖尿病はodd ratio 2.87 (95%CI: 1.53-5.41), 前置胎盤はodd ratio 4.36 (95%CI: 2.11-8.99), 常位胎盤早期剥離はodd ratio 3.88 (95%CI: 1.36-11.1)であった。早産に関しては35歳以上で若干増加するものの、40歳以上では有意な増加を認めなかった。胎児発育不全に関しては、年齢による発生率の相違は認めなかった。

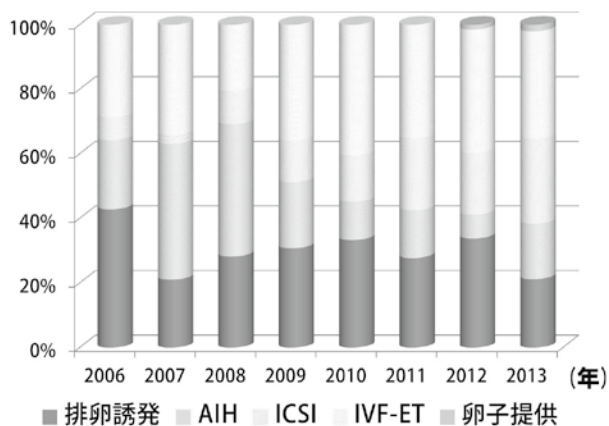


図3 当院における不妊治療の内訳の年次推移

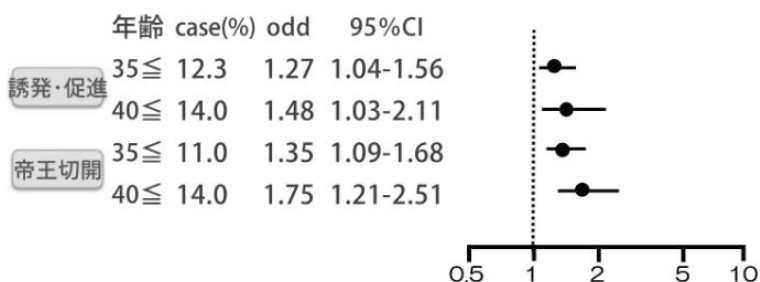


図4 当院における高齢妊娠の分娩様式に関する検討

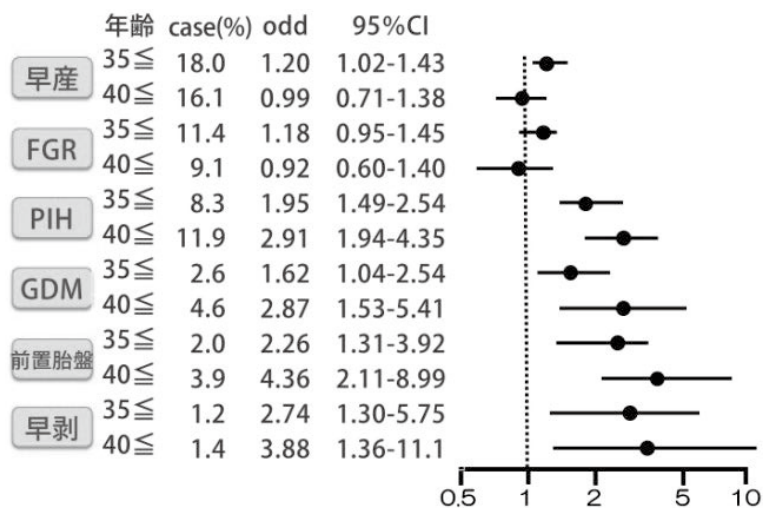


図5 当院における高齢妊娠の周産期合併症に関する検討



## 考 察

厚生労働省の統計によると、第一子分娩時平均年齢は年々上昇傾向にあり、2014年では30.4歳であった<sup>1)</sup>。当科でも年々分娩年齢が上昇傾向を示しており同様の推移となっている。今回の検討によると2006年と比較して2013年では35歳以上の高齢妊娠の割合は約1.5倍にまで増加しており、40歳以上に関しては約2倍に増加していた。これは高学歴志向や知的専門職への就職などによる晩婚化や非婚化などの結婚行動の変化、夫婦のもつ子どもの数や出産時期などの挙児に対するライフスタイルの変化によるものと考えられる<sup>2)</sup>。また妊娠方法に関しては不妊治療による妊娠が年々増加しており、なかでもICSI・IVFといったARTの割合の増加が顕著である。2012年と2013年には卵子提供による妊娠も認められ、倫理、法律の問題を含めて今後の動向に注意を要する。高齢妊娠では誘発・促進分娩と帝王切開術の頻度が有意に高く、加齢による難産道強靱や微弱陣痛による遷延分娩の増加が要因の1つとなっている可能性が考えられる<sup>3,4)</sup>。妊娠高血圧症などによる周産期偶発合併症の頻度の増加は帝王切開を増加させる要因ともなっている。周産期合併症では、妊娠高血圧症候群・妊娠糖尿病・前置胎盤・常位胎盤早期剥離において増加を認めていた。妊娠高血圧症候群に関しては、35歳以上の妊婦では35歳未満の妊婦と比較し約3倍増加するという報告もあり、今回の検討結果と一致していた<sup>5)</sup>。これは、加齢に伴い肥満率の上昇や平均血圧の上昇が一因となっているのかもしれない。また妊娠糖尿

病に関しても、加齢に伴う耐糖能低下が原因と思われる<sup>6)</sup>。

今回の解析では高齢妊娠での早産および胎児発育不全の頻度の上昇は観察されなかった。年齢との有意な相関を示唆する報告も認められるが、今回の検討と同様に早産および胎児発育不全に対する影響は認められなかったとする報告もあり、今後のさらなる検討が必要である<sup>5,7)</sup>。

## 結 語

当院における高齢妊娠における傾向を明らかにした。今後、さらなる高齢妊娠の増加により周産期合併症を有する妊婦が増加することが予想され、より厳重な管理を要すると考えられる。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省人口動態統計2014. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>
- 2) 斉藤英和, 中川浩次, 高橋祐司: 女性の加齢に伴う生殖の異常. 日医雑誌, 137: 35-37, 2008.
- 3) Adashek JA, Peaceman AM, Lopez-Zeno JA, et al. : Factors contributing to the increased cesarean birth rate in older parturient women. *Am J Obstet Gynecol*, 169: 936-940, 1993.
- 4) 藤森敬也, 園田みゆき, 佐藤 章: 高齢妊娠の産科リスク. 臨婦産, 61: 14-19, 2007.
- 5) Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, et al. : Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*, 268: 886-890, 1992.
- 6) Cooke A, Mills TA, Lavender T: Advanced maternal age: delayed childbearing is rarely a conscious choice a qualitative study of women's views and experiences. *Int J Nurs Stud*, 49: 30-39, 2011.
- 7) Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, et al. : Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med*, 322: 659-664, 1990.

## 地域中核病院における非侵襲的出生前遺伝的検査 (NIPT) の導入と 高齢妊婦の出生前診断需要

常見 泰平<sup>1)</sup>, 成瀬 勝彦<sup>1)</sup>, 重富 洋志<sup>1)</sup>, 赤坂 珠理 晃<sup>1)</sup>  
吉元 千陽<sup>1)</sup>, 佐道 俊幸<sup>1)</sup>, 西久保 敏也<sup>2)</sup>, 小林 浩<sup>1)</sup>

1) 奈良県立医科大学産科婦人科学教室

2) 同周産期センター新生児科

## Introduction of non-invasive prenatal genetic testing and demands of prenatal diagnosis from pregnant women with advanced age in local core hospitals

Taihei TSUNEMI<sup>1)</sup>, Katsuhiko NARUSE<sup>1)</sup>, Hiroshi SHIGETOMI<sup>1)</sup>, Juria AKASAKA<sup>1)</sup>  
Chiharu YOSHIMOTO<sup>1)</sup>, Toshiyuki SADO<sup>1)</sup>, Toshiya NISHIKUBO<sup>2)</sup> and Hiroshi KOBAYASHI<sup>1)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) Department of Neonatology, Nara Medical University

### 目 的

非侵襲的出生前遺伝的検査 (NIPT) が、日本でも2013年4月から臨床研究として日本医学会の認定を受けた施設限定で開始された<sup>1)</sup>。検査適応要件の1つとして、分娩時35歳以上の高齢妊婦がある。当科ではこれまで遺伝診療や出生前診断を強く推し進めてきたわけではなかったが、県下の周産期システムの要たる病院として先天異常児とその家族のサポートにあたってきたため、地域の需要を満たすためにNIPTを導入するいわゆる「第2グループ」の先陣を切って2013年12月にNIPTを開始した。今回、

2013年12月から2015年9月までに当科で出生前診断を希望された妊婦を対象とし、地域中核病院における高齢妊婦の出生前診断需要について検討した。

当院でNIPTを開始以来2年弱経過した。当院でNIPTを希望され遺伝カウンセリングを受けた妊婦は444名、実際に検査を受けた妊婦は399名 (89.9%) であった。月に約20名が当院でNIPTを受けたことになる (図1)。NIPTを受けた妊婦の96%が高齢妊娠のみの適応で受検した。カウンセリングを受けた妊婦のうち、羊水検査を希望された方が16名 (3.6%)、当院で出

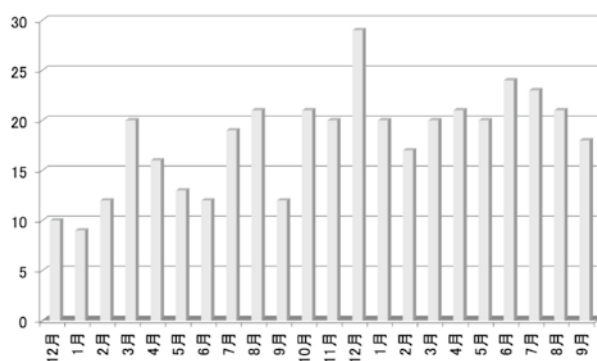


図1 NIPT月別検査数  
平成25年12月～平成27年9月

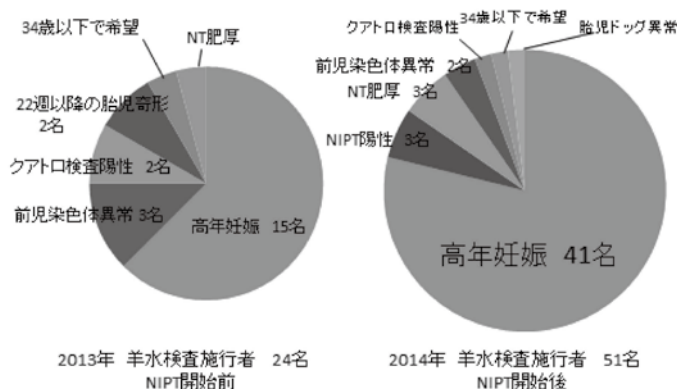


図2 当院の羊水検査の内訳

生前診断を受けなかった方が29名 (6.5%) であった。NIPTを希望され遺伝カウンセリングを受けた約1割の方はNIPTを受検しなかったことになる。このことは遺伝カウンセリングの重要性を示唆すると考える。NIPT受検者の居住地を検討すると、奈良75.2%, 大阪9.8%, 京都9.3%, 滋賀2.3%, 和歌山1.3%であった。多くが県内の方であった。当院で羊水検査をした方がNIPT導入前2013年は24名であったが、NIPT導入後2014年は51名と倍増となった。その内訳としてNIPT導入前2013年は高齢妊娠のみで希望された方が15名であったが、NIPT導入後2014年は44名と約3倍増加していた (図2)。

## 考 察

当院でNIPTを開始して以来希望者は月平均20名受検している。その多くが高齢妊娠を適応要件としている。また、当院で羊水検査を受ける高齢妊婦がNIPT開始後増加した。このことは大都市近郊であっても高齢妊婦による不安を抱える妊婦に対し、これまで十分な医療機会が提供されておらず、NIPT導入を契機にこれらへのアクセスが改善された可能性がうかがわれた。

## 参考文献

- 1) 関沢明彦, 左合治彦: 無侵襲的出生前遺伝学的検査の現状と今後. 日周産期・新生児会誌, 50: 1202-1207, 2015.

## 当院における高齢出産と不妊治療についての検討

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

兵庫県立尼崎総合医療センター産婦人科

## Outcome of delivery inadvanced maternal age and after assisted reproducticve technology at our hospital

Hiroko YANO, Saeko IMAI, Yusuke UEDA, Kanako KAWAHARAMURA

Nao TAGUCHI, Takako SUZUKI and Masaya HIROSE

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

近年, 女性のライフスタイル変化に伴い母体年齢の高年化が問題となる一方, 医療技術の進歩により高度生殖医療を含めた不妊治療が普及してきている. 今回, 2011年から2014年の4年間に当院で分娩となった症例のうち単胎初産婦について, 高齢出産の有無と不妊治療内容を比較検討した.

同期間に当院で単胎生産となった初産婦1174例を年齢別にみると, 年齢の上昇とともにC/S率の上昇と出血量の増加, 第II期分娩時間の延長を認めた. 分娩時年齢が35歳未満の非高齢出産グループでは, 自然妊娠や一般不妊治療によ

る妊娠群に比較し, 高度生殖補助医療 (ART) による妊娠群でC/S率や早産率の上昇, 出血量増加, 第II期分娩時間が延長する傾向を認めた. 一方, 分娩時年齢が35歳以上の高齢出産グループでは, 自然妊娠群に比較しART群で有意に出血量の増加を認めた.

年齢の上昇とともに出産はさまざまなリスクを増すが, 非高齢出産であってもARTによる妊娠は同様のリスク増加を認め, 分娩に際しての注意が必要であり, またARTによる妊娠成立後の高齢出産では, より大量出血へ備えた分娩対応が必要であると考えられた.

## 高年単胎妊娠の周産期予後にARTが及ぼす影響について

松岡俊英, 岩橋尚幸, 島佳奈子, 中田久美子  
野口智子, 小林智子, 八幡環, 小林彩  
谷崎優子, 城道久, 太田菜美, 馬淵泰士  
八木重孝, 南佐和子, 井篁一彦

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

### A retrospective study for advanced maternal age singletons conceived after assisted reproduction technology

Toshihide MATSUOKA, Naoyuki IWAHASHI, Kanako SHIMA, Kumiko NAKATA  
Tomoko NOGUCHI, Tomoko KOBAYASHI, Tamaki YAHATA, Aya KOBAYASHI  
Yuko TANIZAKI, Michihisa SHIRO, Nami OTA, Yasushi MABUCHI  
Shigetaka YAGI, Sawako MINAMI and Kazuhiko INO

Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

#### 緒言

近年の晩婚化を含むライフスタイルの変化は、不妊症患者の高齢化をもたらした。生殖補助医療（ART）の普及により多くの患者が治療機会を得て、これら高齢の不妊症患者も妊娠に至っている。しかし、ARTによる高齢妊娠の周産期予後については十分に評価されていない。今回われわれはARTによる高年単胎妊娠の周産期予後について検討した。

#### 対象と方法

2006年1月から2014年12月までの9年間の当院での総分娩数は5524例であった。そのうち、単胎妊娠は5024例、多胎は500例であった。今回われわれがARTとした不妊治療とはIVF（体外受精）やICSI（顕微授精）のことを意味し、そのARTによって単胎妊娠が成立した症例は248例であった。そのうち35歳以上の症例は166例、35歳未満の症例は82例、AIH（人工授精）や単なる排卵誘発などのART以外の不妊治療による単胎妊娠症例は245例であった。自然妊娠の単胎症例4531例のうち、35歳以上は1090例、35歳未満は3441例であった（図1）。ART後の単胎妊娠のうち35歳以上群と35歳未満群の二群間

と、35歳以上のART後妊娠群と自然妊娠群の間で妊娠偶発合併症と周産期合併症および新生児合併症について比較検討した。 $\chi^2$ 乗検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

#### 結果

当院で分娩したART後単胎妊娠数の推移を図2に示す。2011年以後ARTによる単胎妊娠数が増加しており、そのなかでも35歳以上のART後単胎妊娠数の割合が増えていることがわかる。

ART後単胎妊娠で35歳以上と35歳未満を比較した結果を表1に示す。妊娠回数、出産回数、出血量、分娩週数に有意差は認めなかった。妊娠偶発合併症として、子宮筋腫や子宮腺筋症や子宮頸部異形性などの子宮疾患、卵巣腫瘍などの付属器疾患、SLEなどの自己免疫疾患、バセドウ病や橋本病などの甲状腺疾患、IgA腎症などの腎疾患、GDM、本態性高血圧合併妊娠の有無に関して比較検討したところ、いずれにも有意差を認めなかった。周産期合併症では前置胎盤、常位胎盤早期剥離、PIH、37週未満の早産、分娩方法について比較検討したが、いずれも有意差を認めるものはなかった。新生児合併

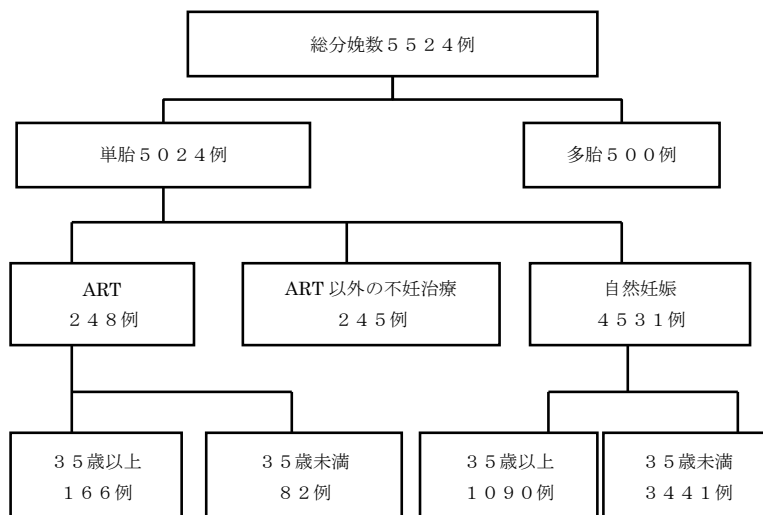


図1 当院における単胎分娩症例の内訳

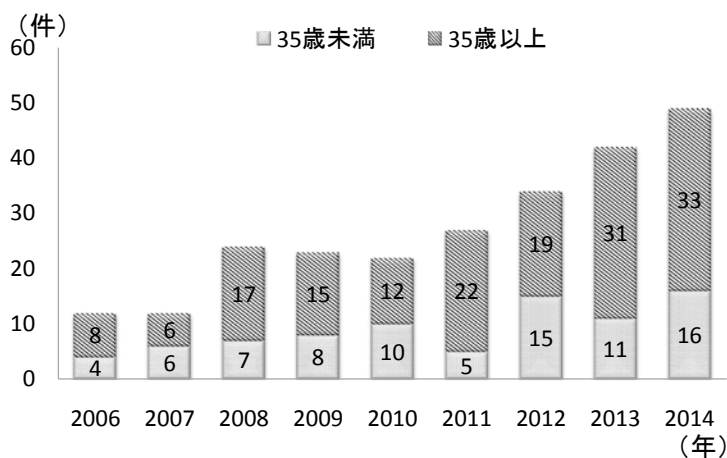


図2 年度別ART後単胎妊娠数

症については、出生児体重、Apgarスコア1分値、死産、SGA、形態異常について比較検討したが、有意差を認めるものはなかった。

35歳以上の単胎妊娠でART群と自然妊娠群を比較した結果を表2に示す。平均年齢はART群が有意に高く、妊娠回数と出産回数は自然妊娠群で有意に多かった。出血量はART群が有意に多く、分娩週数に有意差は認めなかった。妊娠偶発合併症については、子宮疾患と付属器疾患および甲状腺疾患がART群で有意に多かった。自己免疫疾患、腎疾患、GDM、本態性高血圧については有意差を認めなかった。周産

期合併症についてはPIHが自然妊娠群に有意に多く認められた。前置胎盤、常位胎盤早期剥離、37週未満早産、分娩方法については有意差を認めるものはなかった。新生児合併症については出生児体重、Apgarスコア1分値、死産、SGA、形態異常で有意差を認めるものはなかった。

### 考 察

これまでARTでは早産、SGA、前置胎盤・癒着胎盤が多く、帝王切開率、先天奇形発生率、周産期死亡率が高いといわれてきた。今回は、高年単胎妊娠の周産期予後にARTが及ぼす影響について検討を行った。

今回、ARTで成立した単胎妊娠を35歳以上の群と35歳未満の群で比較したところ、妊娠偶発合併症、周産期合併症および新生児予後のいずれにおいても両群間で有意差を認めなかった。これはARTの単胎妊娠症例では35歳という年齢で区切った場合には母体の高齢化は周産期予後に影響しなかったということである。

一方、35歳以上の単胎妊娠では、ART群と

表1 ART後単胎妊娠, 35歳以上と35歳未満.

|                       | 35 歳以上   |      | 35 歳未満   |      | P value |
|-----------------------|----------|------|----------|------|---------|
|                       | n        | %    | n        | %    |         |
| 症例数                   | 166      |      | 82       |      |         |
| 平均年齢                  | 38.5±2.7 |      | 31.2±2.2 |      | <0.05   |
| 妊娠回数                  | 0.9±1.1  |      | 0.9±1.2  |      | 0.20    |
| 出産回数                  | 0.7±0.9  |      | 0.3±0.4  |      | 0.10    |
| 出血量 (ml)              | 665±462  |      | 710±415  |      | 0.26    |
| 分娩週数                  | 37.2±3.5 |      | 37.5±3.3 |      | 0.39    |
| 妊娠偶発合併症               |          |      |          |      |         |
| 子宮疾患                  | 29       | 17.5 | 9        | 11.0 | 0.18    |
| 付属器疾患                 | 16       | 9.6  | 14       | 17.1 | 0.09    |
| 自己免疫疾患                | 2        | 1.2  | 0        | 0.0  | 0.32    |
| 甲状腺疾患                 | 15       | 9.0  | 6        | 7.3  | 0.65    |
| 腎疾患                   | 2        | 1.2  | 2        | 2.4  | 0.47    |
| GDM                   | 7        | 4.2  | 1        | 1.2  | 0.32    |
| 本態性高血圧                | 2        | 1.2  | 0        | 0.0  | 0.21    |
| 周産期合併症                |          |      |          |      |         |
| 前置胎盤                  | 5        | 3.0  | 3        | 3.7  | 0.79    |
| 常位胎盤早期剥離              | 2        | 1.2  | 0        | 0.0  | 0.32    |
| PIH                   | 6        | 3.6  | 6        | 7.3  | 0.20    |
| 37 週未満早産              | 33       | 19.9 | 12       | 14.6 | 0.31    |
| 経陰分娩                  | 98       | 59.0 | 57       | 69.5 | 0.11    |
| 選択帝王切開                | 40       | 24.1 | 12       | 14.6 | 0.09    |
| 緊急帝王切開                | 28       | 16.9 | 13       | 15.9 | 0.84    |
| 新生児合併症                |          |      |          |      |         |
| 出生児体重 (g)             | 2737±681 |      | 2773±640 |      | 0.91    |
| Apgar score<br>(1 分値) | 8.4±1.6  |      | 8.3±1.7  |      | 0.27    |
| 死産                    | 0        | 0.0  | 0        | 0.0  |         |
| SGA                   | 7        | 4.2  | 3        | 3.7  | 0.83    |
| 形態異常                  | 2        | 1.2  | 1        | 1.2  | 0.99    |

自然妊娠群を比較したところ, ART群では子宮疾患, 付属器疾患, 甲状腺疾患を多く合併していることがわかった. 妊娠のためにARTが必要であった理由の1つになるものと考えられる. またART群では自然妊娠群に比べて分娩時出血量が有意に多いものの, 周産期合併症や新生児合併症では両群間で有意差のある項目はなかった. つまり, 35歳以上の高年単胎妊娠では, ARTは周産期予後にあまり影響を与えていないと考えられる.

一方, 35歳以上の単胎妊娠では自然妊娠群でART群に比し, 有意にPIHを多く認めていた. これは当院が総合周産期センターであるため, 自然妊娠でもPIHとなった症例が多く集まっていたことが影響した可能性が考えられる.

45歳以上のART群は自然妊娠群に比べ帝王

切開率が高く, 胎盤遺残が多いと報告されている<sup>1)</sup>. また40歳以上のART群では, 自然妊娠群に比べ高率にPIHを発症するとの報告もある<sup>2)</sup>. このように母体の周産期合併症はART群で自然妊娠群に比べて高いと報告されているが, 今回の検討では有意差はみられなかった. 今回の検討では35歳以上を高齢としたことで40歳以上や45歳以上を対象年齢とした他の報告との違いが出た可能性と, 当院は周産期母子医療センターであり, 自然妊娠群でもハイリスクな症例が集まることが影響していた可能性が考えられる.

また新生児予後に関しては35歳以上の初産ではIVF群で自然妊娠群に比べ帝王切開率, 早産率が高かったが, SGAの発生率, 新生児死亡率に差はなかったとの報告がある<sup>3)</sup>. さらに母体の高齢化により児の形態異常は増加するが,



表2 35歳以上の単胎妊娠，ART群と自然妊娠群.

|                       | ART      |      | 自然妊娠     |      | P value |
|-----------------------|----------|------|----------|------|---------|
|                       | n        | %    | n        | %    |         |
| 症例数                   | 166      |      | 1090     |      |         |
| 平均年齢                  | 38.5±2.7 |      | 37.5±2.3 |      | <0.05   |
| 妊娠回数                  | 0.9±1.1  |      | 1.7±1.6  |      | <0.05   |
| 出産回数                  | 0.7±0.9  |      | 1.1±1.0  |      | <0.05   |
| 出血量(ml)               | 665±462  |      | 536±427  |      | <0.05   |
| 分娩週数                  | 37.2±3.5 |      | 37.4±2.9 |      | 0.97    |
| 妊娠偶発合併症               |          |      |          |      |         |
| 子宮疾患                  | 29       | 17.5 | 115      | 10.5 | <0.05   |
| 付属器疾患                 | 16       | 9.6  | 24       | 2.2  | <0.05   |
| 自己免疫疾患                | 2        | 1.2  | 19       | 1.7  | 0.61    |
| 甲状腺疾患                 | 15       | 9.0  | 41       | 3.8  | <0.05   |
| 腎疾患                   | 2        | 1.2  | 14       | 1.3  | 0.93    |
| GDM                   | 7        | 4.2  | 45       | 4.1  | 0.96    |
| 本態性高血圧                | 2        | 1.2  | 30       | 2.8  | 0.24    |
| 周産期合併症                |          |      |          |      |         |
| 前置胎盤                  | 5        | 3.0  | 20       | 1.8  | 0.31    |
| 常位胎盤早期剥離              | 2        | 1.2  | 18       | 1.7  | 0.67    |
| PIH                   | 6        | 3.6  | 97       | 8.9  | <0.05   |
| 37 週未満早産              | 33       | 19.9 | 176      | 16.1 | 0.16    |
| 経陰分娩                  | 98       | 59.0 | 698      | 64.0 | 0.51    |
| 選択帝王切開                | 40       | 24.1 | 242      | 22.3 | 0.59    |
| 緊急帝王切開                | 28       | 16.9 | 151      | 13.8 | 0.30    |
| 新生児合併症                |          |      |          |      |         |
| 出生児体重 (g)             | 2737±681 |      | 2782±624 |      | 0.74    |
| Apgar score<br>(1 分値) | 8.4±1.6  |      | 8.5±1.9  |      | 0.30    |
| 死産                    | 0        | 0.0  | 13       | 1.2  | 0.16    |
| SGA                   | 7        | 4.2  | 94       | 8.6  | 0.05    |
| 形態異常                  | 2        | 1.2  | 28       | 2.6  | 0.28    |

染色体異常がない場合は児の形態異常のリスクはART群でも増えなかったという報告がある<sup>4)</sup>。いずれの報告でも高年単胎妊娠の新生児予後はARTの有無により変わらないとされている。今回のわれわれの結果でもART群の高齢化は新生児予後に影響はなかった。

### 結 語

35歳以上のARTによる妊娠は増加している。今回のわれわれの検討では，ARTは35歳以上の高年妊娠の周産期予後には大きな影響を及ぼさないことが判明した。

### 参考文献

1) Jackson S, Hong C, Wang ET, et al. : Pregnancy

outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*, 103 : 76-80, 2015.

- 2) Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T, et al. : Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. *Fertil Steril*, 102 : 1065-1070, 2014.
- 3) Tomic V, Tomic J : Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet*, 284 : 1411-1416, 2011.
- 4) Ooki S : Maternal age and birth defects after the use of assisted reproductive technology in Japan, 2004-2010. *Int J Womens Health*, 5 : 65-77, 2013.

## 当院における羊水染色体検査の検討

安尾 忠 浩, 藁谷 深 洋 子, 岩 佐 弘 一, 岩 破 一 博  
北 脇 城

京都府立医科大学大学院女性生涯医科学

### Retrospective study on genetic amniocentesis for 5 years

Tadahiro YASUO, Miyoko WARATANI, Koichi IWASA, Kazuhiro IWASAKU  
and Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

【目的】妊娠の高齢化が進み、画像や診断的遺伝学技術が進歩するなかで、出生前検査はより重要視されている。羊水染色体検査は侵襲的だが確定的検査として幅広く行われている。今回当院で羊水染色体検査を施行した症例について臨床的検討を行った。【方法】2010年4月から2015年3月までの5年間に、当院で羊水染色体検査施行した138例を後方視的に検討した。【結果】年齢は平均35.3歳（20～45歳）であった。22週以降は52例で全体の1/3以上を占めた。適応は超音波所見異常が最多で、35歳以上の高齢妊

娠が続いた。超音波所見異常は羊水過多が多く、FGR、心奇形が続いた。全体の26.1%に染色体異常を認め、22週未満で14/85例、22週以降は22/52例であった。心奇形を認めた症例の90.9%に染色体異常を認めた。【結語】22週以降でも、複数の超音波異常所見を認める場合、羊水染色体検査を積極的に行っている。娩出前に確定診断を得ることで、小児科と綿密な連携をとり、両親との十分なICのうえに、適切な周産期管理を行うことが可能となる。

## 第133回近畿産科婦人科学会生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会記録

会期：平成27年10月25日（日） 会場：ノボテル甲子園

開会の挨拶

代表世話人 柴原 浩章

テーマ：「子宮内膜症・子宮腺筋症の病態，診断および治療（薬物・手術療法を含む）の進歩」

一般演題 「子宮内膜症」

座長：辻 勲

1. 「膀胱筋層，後陰門蓋部に達した深部子宮内膜症に対し，腹腔鏡下病巣除去術を行った1症例」  
小池 奈月，谷口 文章 (高の原中央病院)
2. 「根治性・機能温存・安全性を目指した深部子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術」  
伊藤 文武，楠木 泉，秋山 鹿子，片岡 恒，高岡 宰，田中 佑輝子，  
小芝 明美，森 泰輔，北脇 城 (京都府立医科大学)
3. 「凍結融解胚移植後妊娠における子宮内膜症合併妊娠の産科予後の検討」  
森宗 愛菜，竹林 明枝，桂 大輔，林 香里，平田 貴美子，高島 明子，  
辻 俊一郎，小野 哲男，石河 顕子，木村 文則，高橋 健太郎，村上 節  
(滋賀医科大学)
4. 「新規MRI技術を活用したチョコレート嚢胞の癌化の早期発見法」  
重富 洋志<sup>1)</sup>，高濱 潤子<sup>2)</sup>，岩渕 拓也<sup>3)</sup>，打越 雅人<sup>4)</sup>，岩井 加奈<sup>1)</sup>，山田 有紀<sup>1)</sup>，  
伊東 史学<sup>1)</sup>，吉元 千陽<sup>1)</sup>，棚瀬 康仁<sup>1)</sup>，春田 祥治<sup>1)</sup>，川口 龍二<sup>1)</sup>，佐道 俊幸<sup>1)</sup>，  
小林 浩<sup>1)</sup>  
(奈良県立医科大学<sup>1)</sup>，同放射線医学教室<sup>2)</sup>，メタロジェニクス株式会社<sup>3)</sup>，  
シーメンス・ジャパン株式会社<sup>4)</sup>)
5. 「卵巣チョコレート嚢胞の術後再発」  
劉 昌恵，林 篤史，中村 真由美，小野 賀大，林 正美，寺井 義人，大道 正英  
(大阪医科大学)

一般演題 「子宮腺筋症」

座長：吉村 智雄

6. 「帝王切開瘢痕部に発生した嚢胞性子宮腺筋症の1例」  
上松 和彦<sup>1)</sup>，前田 祐斗<sup>1)</sup>，柳川 真澄<sup>1)</sup>，山添 紗恵子<sup>1)</sup>，松林 彩<sup>1)</sup>，日野 麻世<sup>1)</sup>，  
林 信孝<sup>1)</sup>，宮本 泰斗<sup>1)</sup>，小山 瑠梨子<sup>1)</sup>，大竹 紀子<sup>1)</sup>，冨田 裕之<sup>1)</sup>，池田 裕美枝<sup>1)</sup>，  
宮本 和尚<sup>1)</sup>，青木 卓哉<sup>1)</sup>，今村 裕子<sup>1)</sup>，星野 達二<sup>1)</sup>，吉岡 信也<sup>1)</sup>，松岡 亮介<sup>2)</sup>，  
今井 幸弘<sup>2)</sup> (神戸市立医療センター中央市民病院<sup>1)</sup>，同臨床病理科<sup>2)</sup>)
7. 「マイクロ波アブレーションによる子宮腺筋症の治療」  
金岡 靖，井本 広済 (医誠会病院)

8. 「当院での子宮腺筋症病巣摘出術の現状」

増田 公美, 田中 雄介, 尾上 昌世, 矢野 悠子, 八田 幸治, 高山 敬範,  
吉見 佳奈, 大塚 博文, 橋本 奈美子, 佐伯 典厚, 船渡 孝郎, 藤田 征巳

(日本生命済生会附属日生病院)

9. 「当院での子宮腺筋症合併妊娠の検討」

太田 菜美, 城 道久, 馬淵 泰士, 八木 重孝, 南 佐和子, 井篁 一彦

(和歌山県立医科大学)

オープンディスカッション

司会：吉田 昭三

基調講演 「肺血栓塞栓症を見据えたOC/LEP製剤の安全・安心処方例と実地臨床」

演者：小林 浩

## 膀胱筋層，後腔円蓋部に達した深部子宮内膜症に対し 腹腔鏡下病巣除去術を行った1症例

小池 奈月，谷口 文章

高の原中央病院産婦人科

### Laparoscopic excision for deep endometriosis of bladder and rectovaginal septum including vaginal fornix, a case report

Natsuki KOIKE and Fumiaki TANIGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Takanohara Central Hospital

#### 緒 言

子宮内膜症は子宮内膜もしくは類似組織が子宮外で発育する疾患である。重症になると月経痛だけでなく、排便痛、慢性骨盤痛、性交痛などを認め、女性のQOLを著しく低下させる疾患であり、不妊症の原因にもなる。治療は薬物療法と手術療法があるが、重症子宮内膜症においては、薬物療法のみでは長期間使用してもなかなか効果を認めないことも多い。また不妊症の患者には薬物療法を長期間行うことは困難であり、しばしば手術療法が選択される。

当院では以前より深部子宮内膜症に対し、積極的に腹腔鏡下に病巣除去術を行ってきた。今回、膀胱筋層，ダグラス窩から後腔円蓋部に達した深部子宮内膜症に対し、腹腔鏡下病巣除去術を行った1症例を経験したので考察を加えて報告する。

#### 症 例

年齢：37歳。既往歴：特記事項なし。月経歴：12歳初経，周期28日整，持続期間5～7日間。妊娠分娩歴：未経妊，未経産。

現病歴：20代前半から強い月経痛を認め、徐々に増悪し、鎮痛剤でのコントロールが不良となった。また食後に増悪する慢性骨盤痛と月経時に増悪する排尿時痛も認めた。33歳で結婚し、不妊，月経痛を主訴に前医を受診し、卵巣チョコレート嚢胞，子宮内膜症と診断された。まず不妊治療を先行し，AIHを2回行ったが妊

娠に至らず，外科的治療を目的に当院紹介受診となった。

初診時診察所見：腔鏡診で子宮頸部は正常大であり，後腔円蓋部にブルーベリースポットと思われる腫瘍性病変を認めた。内診にて子宮は前屈，正常大で可動性は不良，子宮頸部移動痛が著明であった。また後腔円蓋に認めた腫瘍性病変は，その後方に圧痛を伴う小指頭大の硬結と連続していた（図1-C）。右付属器領域に嚢胞性腫瘍を触知し，同部位の圧痛も認めた。骨盤MRI検査では子宮はやや腫大し，体下部前壁に低信号を示す肥厚した部分を認めた。右付属器にT1，T2強調像でいずれも高信号を呈する多房性の嚢胞性腫瘍を認めた。後腔円蓋は挙上し，子宮後壁，右側卵巣，直腸，骨盤壁の癒着を疑った（図1-A，B）。以上より，右子宮内膜症性嚢胞と後腔円蓋部を含む広範囲の深部子宮内膜症，ダグラス窩の癒着，子宮体下部前壁の子宮腺筋症疑いと診断した。月経痛を含む疼痛の軽減，妊娠能の改善，卵巣チョコレート嚢胞の癌化の低減を目的に腹腔鏡下手術を行った。

手術所見：臍部に10 mm，左右下腹部に5 mmのトロッカーを挿入し，腹腔内を観察した（谷口医師執刀）。子宮と膀胱，腫大した右卵巣，S状結腸，直腸が癒着し，ダグラス窩は完全に閉鎖し，膀胱子宮窩も閉鎖していた（図1-D）。左卵巣はこの時点では確認できなかった。まず鈍的または半導体レーザーを使用し

て癒着剥離を行った。腫大した右卵巣は癒着剥離の途中で破綻し、チョコレート様の内容液の漏出を認めた。子宮体下部前壁と膀胱が強固に癒着し、その癒着部位には膀胱筋層に到達する硬い深部子宮内膜症を認め、これはMRIにて体下部前壁の子宮腺筋症と思われた部分であった。残存組織がないように膀胱筋層内の組織を摘出したが、膀胱粘膜は残して切除できた(図1-E)。2-0バイクリルにて膀胱筋層を2層に縫合して修復した(図1-F)。ダグラス窩は癒着により完全に閉鎖していたが、直腸の位置を、内診と直腸診、また直腸のサイザーを使用して確認し、直腸を損傷しないようにダグラス窩を開放した。子宮、卵巣周囲の癒着を剥離し、右嚢腫摘出を行った。さらに右尿管の走行を確認し、尿管周囲の後腹膜を含む広範囲の子宮内膜症を摘出した。その後ダグラス窩から後腔門蓋の硬結を腹腔鏡下と腔式に切除した。開放された後腔門蓋部は、腹腔鏡下に縫合閉鎖した(図1-G)。インジゴカルミンの静注後に膀胱鏡検査、そしてエアリークテストを行い臓器損傷がないことを確認し、ダグラス窩にドレーンを留置して手術を終了した。手術時間は4時間33分、出血量600 ml、r-ASRMスコアは94点であった。摘出標本(図1-H)の病理検査にて子宮内膜症を認めた。術後1週間で尿バルンを抜去したが、排尿状態に異常は認めなかった。現在、術後9カ月目であり、月経時痛、慢性骨盤痛、排尿時痛などの症状はほとんど消失し、前医にて不妊治療中である。

### 考 察

今回、膀胱筋層内とダグラス窩から後腔門蓋部に至る広範囲の深部子宮内膜症を、臓器損傷、膀胱機能の損傷なく腹腔鏡下と腔式に摘出することができた。そしてこの手術によって症状の大部分が軽減できたことは、今回の手術方法が有効であったことを示している。

膀胱子宮内膜症摘出後の妊娠率や術後の症状再発率などについてSorianoらが多数例で報告している<sup>1)</sup>。この報告では、膀胱子宮内膜症を摘出した症例の70%以上に他に認めた子宮内膜

症も摘出しているが、その手術後の妊娠率は83.3%と高い値を示している。また再発率については、術後36カ月以上の経過観察で、その80%が尿路系/子宮内膜症の疼痛の再発を認めていない。高い妊娠率と低い再発率を示している。われわれも同様の方法で手術を行って症状の改善を認めており、この手術方法が有効であることを示している。

ダグラス窩から後腔門蓋部に達する深部子宮内膜症を摘出した症例は少なく、その病巣を摘出した報告も少ない。Angioniらは直腸浸潤を伴わない後腔門蓋部まで達する深部子宮内膜症の31症例に手術を行い、合併症なく手術が行え、慢性の骨盤痛や月経痛、性交痛の有意な改善を認めたと報告している。またこのような症例は薬物療法が効きにくい、完全摘出を行えば長期間再発を認めなかったとも報告している<sup>2)</sup>。Setäläらは、このような後腔門蓋部に達する子宮内膜症の22症例において完全摘出を行い、術後12カ月の性機能、quality of life、骨盤痛の状態が有意に改善したと、この手術の有効性を示している。しかし、この手術は合併症とも関連が強く、十分に患者に説明を行うべきであると述べている<sup>3)</sup>。合併症に関しては、Donnezらが500例の deep rectovaginal endometriotic nodulesの摘出術を行った症例について報告している。後腔外部まで達した症例ではないが、1.4%に直腸穿孔を、尿管損傷を0.8%に、300g以上の出血を0.2%に認めている。この報告では妊娠希望症例の84%が妊娠に至り、再発率は8%であり、この手術の低い合併症と高い妊娠率、そして低い再発率を報告している<sup>4)</sup>。

これらの報告より、深部子宮内膜症の病巣を十分摘出すれば骨盤痛などの症状は改善し、高い妊娠率が得られると思われる。しかし、この手術の問題点は、手術手技が難しいことによる合併症と術後の再発である。合併症は腸管損傷や尿管損傷、膀胱損傷、多量の出血などが主なものであり、そのような合併症は、時に患者に大きな負担をかけてしまう。しかし、合併症を恐れて十分に子宮内膜症を摘出しなければ不完

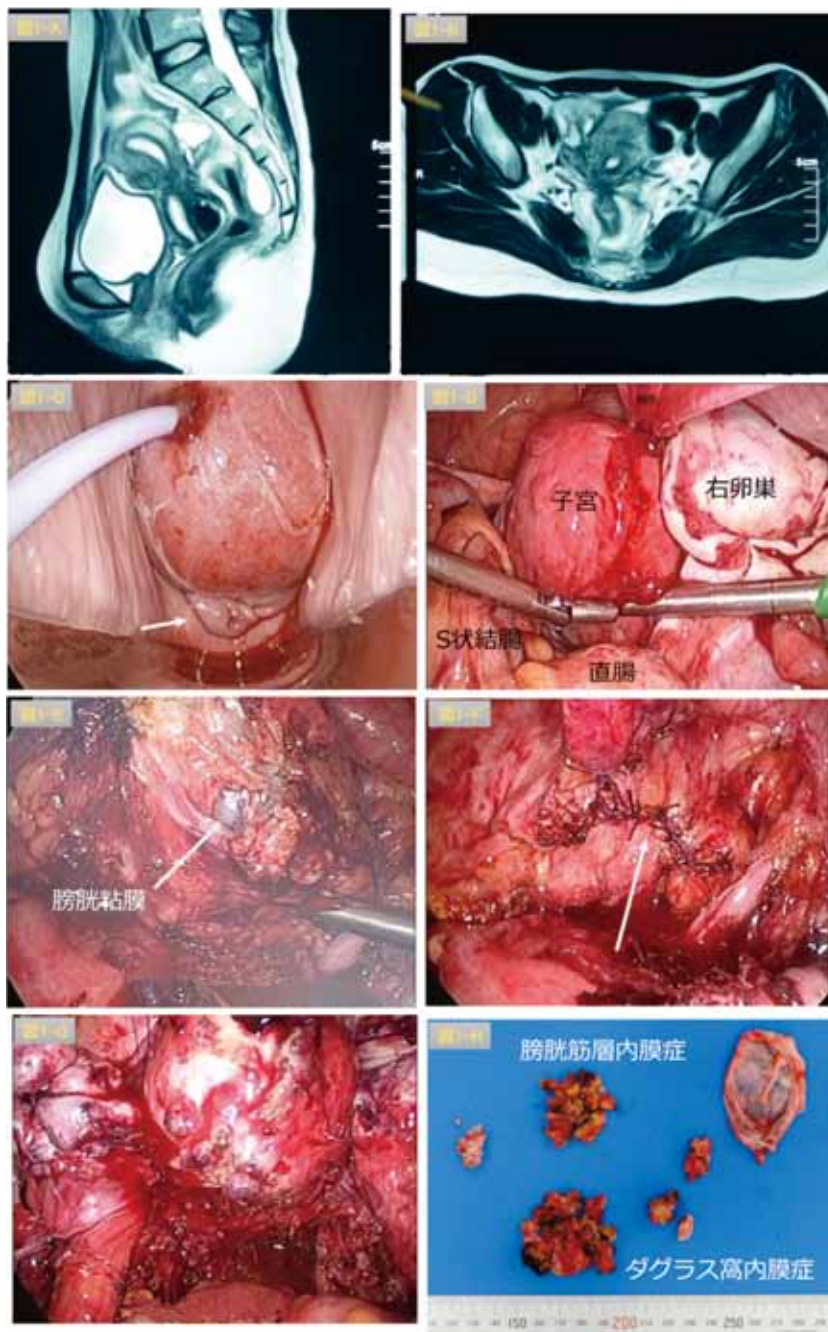


図1 A, B: 骨盤MRI検査.

いずれもT2強調画像. 右付属器に多房性の嚢胞性腫瘍を認める. 後陰門蓋が挙上し, 子宮後壁, 右付属器, 直腸, 骨盤壁が癒着しfrozen pelvisを疑う.

C: ダグラス窩から後陰門蓋に連続する硬結性病変.

D: 手術開始時の腹腔内所見. 癒着のためダグラス窩は完全に閉鎖していた.

E: 膀胱筋層内の内膜症を切除した.

F: 膀胱筋層を2層縫合し修復した.

G: 手術終了時の腹腔内所見.

H: 摘出手術標本.



全手術となる。Suginamiらは深部子宮内膜症に対して完全摘出が行えた症例と不完全摘出で終了した症例では、不完全摘出の症例のほうが有意に再発率は高く、累積妊娠率は有意に低いと報告している<sup>5)</sup>。子宮内膜症病巣を完全に切除しえたかどうか、再発率や妊娠率に影響を与える。したがって、今回のような深部子宮内膜症に対して合併症なく病巣の完全摘出ができるように手技を磨くことが重要である。もし術前に完全摘出が難しいと判断した場合は、完全に病巣を摘出できる施設への紹介も考慮する必要がある。とくに妊娠希望の患者をそのような施設に紹介することは、術後の妊娠率が高いことと、再発率が低いことによる長期の薬物療法をせずに不妊治療に専念できることから有効であると考えられる。

### 結 論

本症例では、深部子宮内膜症に対して腹腔鏡下に合併症を認めることなく完全に摘出でき、十分なる症状の改善が得られた。このような手術により、QOLを著しく改善し、再発の可能性も低くなり、妊娠率も高くなる。しかし重篤

な合併症発症のリスクを伴うため、手術手技の向上と術前に十分な説明、他科との連携が重要である。

### 文 献

- 1) Soriano D, Bouaziz J, Elizur S, et al. : Reproductive outcome is favorable after laparoscopic resection of bladder endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, pii: S1553-4650(16)00150-3.
- 2) Angioni S, Peiretti M, Zirone M, et al. : Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod*, 21 : 1629-1634, 2006.
- 3) Setälä M, Härkki P, Matomäki J, et al. : Sexual functioning, quality of life and pelvic pain 12 months after endometriosis surgery including vaginal resection. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91 : 692-698, 2012.
- 4) Donnez J, Squifflet J : Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod*, 25 : 1949-1958, 2010.
- 5) Suginami H, Tokushige M, Taniguchi F, et al. : Complete removal of endometriosis improves fecundity. *Gynecol Obstet Invest*, 53 Suppl 1 : 12-18, 2002.

## 新規MRI技術を活用したチョコレート嚢胞の癌化の早期発見法

重 富 洋 志<sup>1)</sup>, 高 濱 潤 子<sup>2)</sup>, 岩 渕 拓 也<sup>3)</sup>, 打 越 雅 人<sup>4)</sup>  
 岩 井 加 奈<sup>1)</sup>, 新 納 恵 美 子<sup>1)</sup>, 伊 東 史 学<sup>1)</sup>, 吉 元 千 陽<sup>1)</sup>  
 棚 瀬 康 仁<sup>1)</sup>, 春 田 祥 治<sup>1)</sup>, 川 口 龍 二<sup>1)</sup>, 佐 道 俊 幸<sup>1)</sup>  
 小 林 浩<sup>1)</sup>, 吉 川 公 彦<sup>2)</sup>

1) 奈良県立医科大学産科婦人科学教室

2) 同放射線科

3) メタロジェニクス株式会社

4) シーメンス・ジャパン株式会社

## Novel MRI technique to distinguish malignant transformation from benign endometriotic cysts

Hiroshi SHIGETOMI<sup>1)</sup>, Junko TAKAHAMA<sup>2)</sup>, Takuya IWABUCHI<sup>3)</sup>, Masato UCHIKOSHI<sup>4)</sup>  
 Kana IWAI<sup>1)</sup>, Emiko NIIRO<sup>1)</sup>, Fuminori ITO<sup>1)</sup>, Chiharu YOSHIMOTO<sup>1)</sup>  
 Yasuhito TANASE<sup>1)</sup>, Syoji HARUTA<sup>1)</sup>, Ryuji KAWAGUCHI<sup>1)</sup>, Toshiyuki SADO<sup>1)</sup>  
 Hiroshi KOBAYASHI<sup>1)</sup> and Kimihiko KICHIKAWA<sup>2)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) Department of Radiology, Nara Medical University

3) Metallogenics Co., Ltd.

4) Siemens Japan K.K.

### 緒 言

子宮内膜症は非常に多くの女性が罹患する疾患であり、有病率は生殖年齢女性の約7～10%とされ200万人以上の患者が存在する。臨床上是疼痛、不妊症のみならず、卵巣癌の合併が問題である。当科、小林らの報告では、チョコレート嚢胞患者の発癌頻度は非内膜症患者と比較し、0.72%と高いことが知られている。しかし、癌化のリスクとして知られているのはサイズ（10 cm以上）と年齢（40歳以上）のみであり、有用なマーカーがなどは存在せず、将来の癌化を考慮し多くの患者に外科的処置が施行されている。

子宮内膜症は月経のたびに異所内膜から出血し、ヘモグロビンに含まれる「鉄」が $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^\cdot$ で示される「フェントン反応」により強力な活性酸素種ROSを放出する。この活性酸素により持続的・慢性的な

炎症と酸化ストレスを受け続け、DNA、脂質、タンパクが障害を受け発癌に至っている可能性がある。MRI検査によるチョコレート嚢胞内の鉄成分検出から、癌化の予測や早期発見が可能なかを検討した。

### 方 法

シーメンス社製3T-MRIで、新しく開発されたT1値、T2値、T2\*値を生体内で測定できるシーケンスと、MR Spectroscopy (MRS)を用いた鉄成分を測定するシーケンスを用いれば、チョコレート嚢胞内の鉄濃度を測定できる。この手法は通常のMRIを撮影する際に同時に測定でき、鉄濃度を推定するための相対的信号強度はR2値として算出される。倫理委員会の承認を得て、当院で手術したチョコレート嚢胞53例と内膜症関連卵巣癌15例を対象とした。MRSを用いた鉄成分を測定するシーケンスとICP分析法を用いて、手術前の生体内の腫瘍内MRS

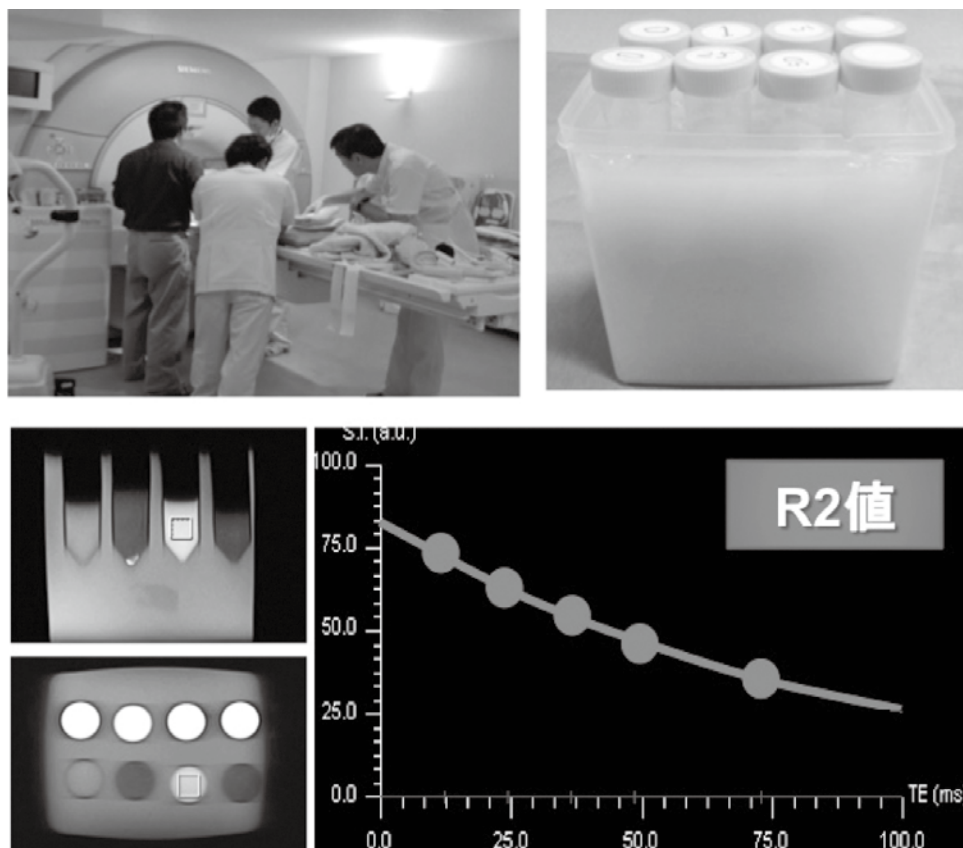


図1 R2値の測定

信号強度（以下R2値），摘出した腫瘍内容液のR2値と鉄濃度（以下[Fe]ICP）を測定し，これらの相関関係を検討した（図1）．また子宮内膜症性嚢胞の経過中に，画像診断にて壁在結節を認め癌化が疑われた症例において，MRSによる鉄濃度測定が良性・悪性の鑑別に有用であるかも検討した．

### 結 果

チョコレート嚢胞と内膜症性関連卵巣癌の内容液の鉄濃度をICP分析法にて測定した．その結果，癌化したチョコレート嚢胞の内容液中の鉄濃度が，良性のチョコレート嚢胞の内容液中の鉄濃度と比較して有意に低かった．カットオフ値を64.8に設定した場合，感度91%，特異度100%で卵巣癌の診断・鑑別が可能であった．

シーメンス社製3T-MRIの新しく開発されたMR Spectroscopy(磁気共鳴スペクトロスコピー)

を用いた鉄成分を測定するシーケンスを用いて，生体内の嚢胞内のR2値と摘出後のR2値，さらに実際の鉄濃度を測定し比較した．生体内R2値と摘出後のR2値は一致し，摘出後のR2値と[Fe]ICPは良好な相関を示した（図2）．したがって，生体内R2値は[Fe]ICPを反映することが示された．チョコレート嚢胞と内膜症関連卵巣癌の生体内R2値は， $25.3 \pm 10.1$  vs.  $8.7 \pm 4.5$ ,  $p < 0.001$ であり，内膜症関連卵巣癌は有意に低値を示した．

内膜症性嚢胞の経過中に，画像上嚢胞壁の辺縁に造影後濃染する壁在結節を認め，内膜症由来の悪性腫瘍の疑いがあった症例の術前のR2を測定した．R2値は42と高く，鉄濃度が高いことが予想され良性と考えられた．開腹による左付属器切除術後の病理組織診の結果は漿液性乳頭状嚢胞腺腫であった．R2値が悪性の鑑別

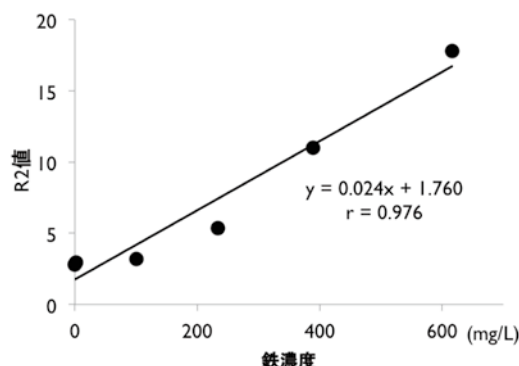


図2 R2値と鉄濃度の相関

に有用であった。

### 考 察

チョコレート嚢胞の癌化に関する話題は現在ホットトピックスであるが、そのメカニズムについてはいまだ不明な点が多い。われわれが行った基礎研究の結果、微小環境の変化、すなわち嚢胞内容液に含まれる「鉄」による持続的酸化ストレスが発癌に密接に関連していることを見いだした<sup>1)</sup>。内膜症からの癌化は1%とされるが、これまで癌化のリスクとしては年齢と腫瘍径しか明らかでなく、40歳以上や腫瘍径が6 cm 以上の場合には手術を考慮している<sup>2)</sup>。また超音波診断装置や核磁気共鳴映像法 (MRI) による腫瘍の形態的評価によって癌化の可能性を判断しているが、精度は十分ではなく、実際に癌化しているか否かは組織の病理学的検査によって初めて明らかにされる。したがって、より低侵襲、かつ精度の高い診断方法の実用化が囑望される。われわれは、癌化したチョコレート嚢胞の内容液中の鉄濃度が良性のチョコレート嚢

胞の内容液中の鉄濃度と比較して有意に低いことを見いだした<sup>3)</sup>。またチョコレート嚢胞の鉄濃度はMRI検査で推定可能であり、R2値の低下により発癌の予測や早期発見できる可能性が示唆された。R2値12.1をカットオフ値として卵巣癌の診断精度は感度86%、特異度97%、陽性的中率92%、陰性的中率95%であった。嚢胞内の鉄濃度を簡易に非侵襲的に測定できれば、チョコレート嚢胞の悪性化を早期に予測・診断することが可能となると考える。

### 結 論

MRIによる嚢胞内の鉄濃度測定技術が確立されれば、悪性化を早期に予測・診断でき、不要な手術を減少させ、女性のQOL向上に大きく貢献できる。また本研究に用いたMRSは、既存のMRIにプログラムを導入することにより測定可能であり、症例の集積と診断精度の向上により早期の臨床応用を目指したいと考えている。

本研究に関連して、開示すべき利益相反状態はない。

### 文 献

- 1) Iwabuchi T, Shigetomi H, Kobayashi H : Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev*, 2015. (Epub ahead of print)
- 2) Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al. : Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* , 17 : 37-43, 2007.
- 3) Yoshimoto C, Iwabuchi T, Shigetomi H, et al. : Cyst fluid iron-related compounds as useful markers to distinguish malignant transformation from benign endometriotic cysts. *Cancer Biomark*, 15 : 493-499, 2015.

## 卵巣チョコレート嚢胞の術後再発

劉 昌恵, 林 篤史, 中村 真由美, 芦原 敬允  
小野 賀大, 林 正美, 寺井 義人, 大道 正英

大阪医科大学産婦人科学教室

### Postoperative recurrence of chocolate cyst

Masae YOO, Atsushi HAYASHI, Mayumi NAKAMURA, Keisuke ASHIHARA  
Yoshihiro ONO, Masami HAYASHI, Yoshito TERAJ and Masahide OHMICH

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

#### 緒 言

妊孕能を有する年代の卵巣チョコレート嚢胞の罹患率は0.5～5%と報告されており, 妊孕温存希望のある手術適応症例では, 嚢胞摘出術や内壁焼灼術が選択される<sup>1)</sup>. また卵巣チョコレート嚢胞の術後再発率は約30%と高く, その再発予防策の重要性が講じられている. 今回, 当科で経験した妊孕温存希望のある卵巣チョコレート嚢胞の手術症例において, 術後薬物療法の再発予防効果について検討したので報告する.

#### 対象と方法

2008年1月から2014年7月までに当科で腹腔鏡下手術を施行した卵巣チョコレート嚢胞109例

を対象とし, 術後にジェノゲストを投与した群(以下ジェノゲスト群), 低用量エストロゲン・プロゲステルゲン配合剤を投与した群(以下LEP群), 何も投与しなかった群(以下無投薬群)の3群に分け, 各群における術後再発率と再発リスク因子について検討した. 術後治療の内容に関しては, それぞれの薬剤のリスクアンドベネフィットを説明し, 患者が選択した. 再発は2 cm大以上の内膜症性嚢胞を経膈超音波で複数回確認した時点で再発と定義した.

#### 結 果

109症例の背景を表1に示す. 術後再発を認めた6例(9.2%)は全例無投薬群であったのに対し,

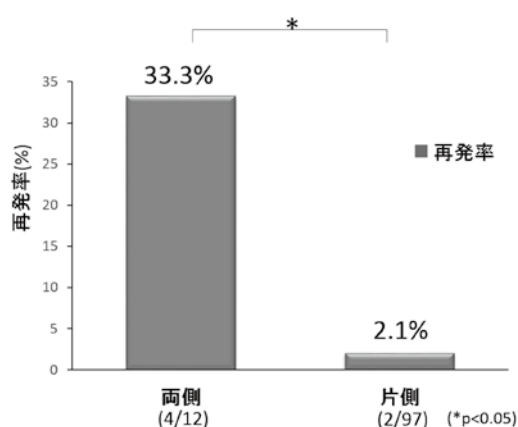
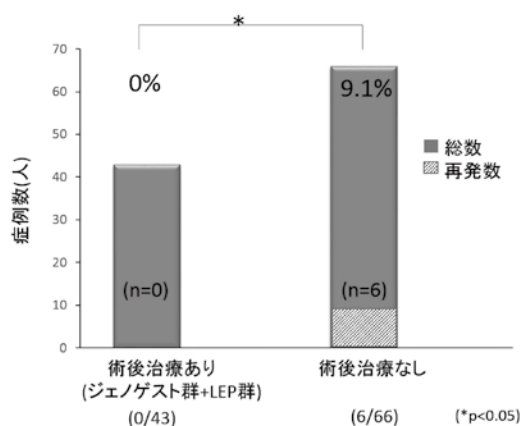
表1 109症例の背景

|                          | 無投薬群(n=66) | ジェノゲスト群(n=27) | LEP群(n=16) | P値 <sup>a</sup> |
|--------------------------|------------|---------------|------------|-----------------|
| 手術時年齢(歳) <sup>†</sup>    | 33.8±5.37  | 35.3±7.12     | 30.1±5.75  | <0.05           |
| 追跡期間(カ月) <sup>†</sup>    | 20.7±12.6  | 18.3±12.3     | 17.8±9.3   | NS              |
| 最大嚢胞径(cm) <sup>†</sup>   | 5.9±1.8    | 6.4±2.3       | 7.6±2.9    | NS              |
| 病巣局在                     |            |               |            | NS              |
| 両側病巣(%)                  | 8(12%)     | 3(11%)        | 1(6%)      |                 |
| 片側病巣(%)                  | 58(88%)    | 24(89%)       | 15(94%)    |                 |
| r-ASRMscore <sup>†</sup> | 50.8±27.6  | 54.3±28.7     | 45.5±31.0  | NS              |
| r-ASRM                   |            |               |            | NS              |
| stageⅢ                   | 38(58%)    | 14(52%)       | 11(69%)    |                 |
| stageⅣ                   | 28(42%)    | 13(48%)       | 5(31%)     |                 |
| 術式                       |            |               |            | NS              |
| 嚢胞摘出術                    | 46(70%)    | 23(85%)       | 14(2%)     |                 |
| 焼灼術                      | 20(30%)    | 4(15%)        | 2(12%)     |                 |
| 術前治療有無                   |            |               |            | NS              |
| あり(%)                    | 51(77%)    | 19(70%)       | 13(81%)    |                 |

(NS, Not significant. <sup>†</sup> Mean±SD, <sup>a</sup>χ<sup>2</sup> test)

表2 再発リスク因子

|              | 再発なし(n=103) | 再発あり(n=6) | P値              |
|--------------|-------------|-----------|-----------------|
| 手術時年齢(歳)†    | 33.7±6.1    | 33.8±6.31 | NS <sup>a</sup> |
| 再発までの期間(月)†  | -           | 14.8±7.3  | -               |
| r-ASRMscore† | 50.6±28.3   | 56.0±27.8 | NS <sup>a</sup> |
| 術式           |             |           | NS <sup>b</sup> |
| 嚢胞摘出術(%)     | 81(78.6%)   | 2(33.3%)  |                 |
| 焼灼術(%)       | 22(21.4%)   | 4(66.7%)  |                 |
| 術前治療有無(あり)   | 77(74.8%)   | 6(100%)   | NS <sup>b</sup> |

(† Mean±SD, <sup>a</sup>Wilcoxon test, <sup>b</sup>Fishers's test)図1 病巣の局在と再発率  
両側病巣の方が有意に再発率が高い。図2 術後治療の有無別の再発率  
術後無治療における再発率は術後治療に比し有意に高い。

|       | 術後治療あり<br>(ジェノゲスト+LEP)<br>(n=43) | 術後治療なし<br>(n=66)    |
|-------|----------------------------------|---------------------|
| 焼灼術   | 0% <sup>a</sup>                  | 20% <sup>a, b</sup> |
| 嚢胞摘出術 | 0%                               | 4.30% <sup>b</sup>  |

(a, b: \*, \*p&lt;0.05)

図3 術後治療の有無と術式に関する再発率  
術後無治療にのみ再発例を認めた。  
術後無治療における再発率は、嚢胞摘出術に比し焼灼術の方が有意に高い。

ジェノゲスト群とLEP群の2群では再発を認めなかった。再発するまでの平均期間は約14カ月、再発時の平均腫瘍径は約4 cmであった。また再発4例にジェノゲストを投与したところ、いずれの症例もその後の嚢胞増大を認めなかった。

次に再発リスク因子について検討した。手術時年齢、r-ASRMscore、術式、術前治療の有無に関する項目については有意差を認めなかった(表2)。一方、両側病巣の再発率33.3%は片側病巣の再発率2.1%に比し有意に高かった( $p<0.05$ ) (図1)。また術後無治療例の再発率9.1%は、術後ホルモン治療(ジェノゲストもしくはLEP)を行った症例の再発率0%に比し有意に高かった( $p<0.05$ ) (図2)。以上より再発リスク因子として関与しているのは、両側に病巣を認めるかどうかと術後治療の有無と考えられた。次に、焼灼術の再発率15.0%は嚢胞摘出術の再発率2.4%に比し高い傾向にはあるが、有意差を認めるには至らなかった。また術後無投薬群(66例)においては、焼灼術を選択した20%(4例)に再発を認め、嚢胞摘出術を選択した4.3%(2例)に再発を認めた。焼灼術の方

が有意に高い再発率を認めるが、術後治療群(43例)においてはいずれの術式を選択しても再発を認めていない(図3)。以上より、術後ホルモン治療を行うことにより、焼灼術での再発率を減少させていると考えられる。

### 考 察

妊孕能を有する年代の卵巣チョコレート嚢胞の手術適応症例では、術後の再発率の高さが問題視され、手術時期の検討、術式を選択を含め、再発予防策の重要性が講じられる。

当科における再発リスク因子の検討では、両側性の病変が再発リスク因子となり得るとの結果であったが、過去の報告では関係あるとする報告<sup>2)</sup>もあれば無関係であるとの報告<sup>3,5)</sup>もあり、一貫した見解を認めなかった。さらに、r-ASRM scoreに関しても当科では再発リスクとは無関係との結果であったが、こちらも過去の報告では関係しているとの報告<sup>4)</sup>もあれば関係を認めないとの報告<sup>3)</sup>もあり、見解はさまざまである。

次に手術時期については、再発リスクや再発までの期間を考慮したうえでの検討が必要となってくる。当科での検討では、症例数が乏しいことより再発リスクと再発までの期間と手術時年齢とに相関はなかったが、過去の報告では32歳未満の手術症例においては高い再発率が示されており、手術時年齢が再発リスク因子となりうるのではないかと示している。また再発までに要する期間も若年の方がより早いと示している<sup>3,4)</sup>。つまり、早期に外科的介入をし、その後再発のために再手術を余儀なくされた場合には、さらなる卵巣機能の低下が起こってしまうため、とくに若年者においては手術時期について慎重に検討する必要がある。若年者で再発リスクが高い理由については明らかにはされていないが、若年者の内膜症病巣の活動性の方がより活発なため再発しやすいのではないかと考察されている<sup>4)</sup>。また再発率と再発期間に関する過去の検討では、術後5年以内の無治療群における再発率は、術後1年ごとに再発率が10%ずつ上昇し、5年では50%に至ると報告されるものや<sup>6)</sup>、さら

に術後5年以降では新規再発病巣は出現しないとする報告もある<sup>3)</sup>。一方で、術後30カ月までは一定の割合で再発するが、30カ月間再発しなければその後の再発率は著明に低下し追跡期間が長いほど再発率が高いというわけでもないと報告している<sup>4)</sup>。以上より、少なくとも術後3年ほどは何かしらの再発予防が必要となることが考えられる。

さらに、術式の違いによる再発率と再手術率の検討では、腹腔鏡下嚢胞摘出術は焼灼術よりも再発率・再手術率がともに低いと報告されている<sup>7)</sup>。しかし、一方で嚢胞摘出術の方が術後卵巣機能の低下を示しており、妊孕能温存希望のある年代では術式を選択も難題となる。当科での成績も、術後無投薬群においては焼灼術の再発率は嚢胞摘出術の再発率より高い傾向にあるが、術後ホルモン療法を行うことでいずれの術式でも再発を認めておらず、焼灼術での再発率の減少を示唆している。

最後に再発予防として服用対象や服用期間に一定の見解は明確ではないが、術後ホルモン療法が選択される。過去の報告でも腹腔鏡下卵巣嚢胞摘出後における低用量ピルの再発予防に関するメタ分析では、内服方法を継続内服群、不定期内服群、無投薬群の3群に分類し術後再発率について比較検討したところ、低用量ピルを継続内服した方が低い再発率を示しており、術後ホルモン療法の再発予防の有効性を示唆している<sup>6)</sup>。また術後低用量ピルの内服期間に関する検討では、Vercelliniらは術後36カ月間においては12カ月間以上継続内服した方が再発率が低いと報告している<sup>8)</sup>。数少ないジェノゲストを含めた検討では、少なくとも術後追跡期間ではジェノゲストの継続服用により再発症例を認めておらず、LEPにおいても継続服用している症例では同様に再発を認めていない<sup>3)</sup>。これは追跡期間と症例数を増やし、さらなる検討が必要と結論づけているが、当科で経験した109症例においても同様の結果であり、ジェノゲストやLEPの違いにかかわらず術後ホルモン療法を行った症例においては再発を認めなかった。



以上より内膜症性嚢胞の根治性と再発予防、妊孕性を考慮した場合、焼灼術を選択し、その後の再発予防にはホルモン治療が適していると示唆されるが、症例数や追跡期間を増やし、卵巣予備能の評価も含めてさらなる検討が必要と考える。

### 結 語

妊孕能を有する卵巣チョコレート嚢胞の手術症例では、焼灼術を選択し、術後の再発予防として挙児希望が出るまではジェノゲストやLEPによる術後ホルモン治療が有効であることが示唆される。

### 文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：子宮内膜症取扱い規約 第2部, p.53-56, 2010.
- 2) Yun B, Jeon E, Chon S, et al. : The prognostic value of individual adhesion scores from the revised American fertility society classification system for recurrent endometriosis. *Yonsei Med J*, 56 : 1079-1087, 2015.
- 3) Ouchi N, Akira S, Mine K, et al. : Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 : 230-236, 2014.
- 4) Liu X, Yuan L, Shen F, et al. : Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol*, 109 : 1411-1420, 2007.
- 5) Koga K, Takemura Y, Suga Y, et al. : Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*, 21 : 2171-2174, 2006.
- 6) Vercellini P, Matteis S, Somigliana E, et al. : Long-term adjuvant therapy for the prevention of post-operative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92 : 8-16, 2013.
- 7) Hart R, Hickey M, Maouris P, et al. : Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 5, 2011.
- 8) Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. : Post-operative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol*, 198 : 504. e1-5, 2008.

## 当院での子宮腺筋症病巣摘出術の現状

増田 公美, 田中 雄介, 尾上 昌世, 矢野 悠子  
八田 幸治, 高山 敬範, 吉見 佳奈, 大塚 博文  
橋本 奈美子, 佐伯 典厚, 船渡 孝郎, 藤田 征巳

日本生命済生会附属日生病院産婦人科

### Conservative surgery for adenomyosis in our hospital

Kumi MASUDA, Yusuke TANAKA, Masayo ONOUE, Yuko YANO  
Kouji HATTA, Takanori TAKAYAMA, Kana YOSHIMI, Hirofumi OTSUKA  
Namiko HASHIMOTO, Noriatsu SAEKI, Takao FUNATO and Masami FUJITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nissay Hospital

#### 緒 言

子宮腺筋症に伴う月経困難症は長期にわたるホルモン療法を余儀なくされ、子宮摘出術に至ることも少なくない。近年、晩婚化に伴い、妊孕性・子宮温存手術を希望する子宮腺筋症の症例が増加し、治療に難渋することも多い。子宮筋腫と異なり、子宮腺筋症では正常組織と腺筋症病巣との境界が不明瞭であり、病巣を除去し子宮を再建する術式は子宮筋腫核出術と比較すると容易ではない。これまで子宮腺筋症に対し、さまざまな手術療法が試みられており、当院の手術成績を踏まえて、現状を報告する。

#### 子宮腺筋症病巣摘出術の現状

子宮腺筋症に対する手術療法として、さまざまな術式が報告されている<sup>1-9)</sup>。図1に示すとおり、

子宮腺筋症の病巣を摘出時の子宮切開の方法だけでなく、子宮壁の再建方法もさまざまな方法が提唱されている。どの術式においても、病巣をできるだけ多く摘出し、強度の保った子宮壁を修復することが重要となる。しかし、妊孕性温存を考慮すると、後述する周産期合併症のリスクが非常に高いことから、どの術式が良いかは議論がある。当院では2009年頃より、開腹で子宮腺筋症病巣摘出術を開始し、症例に応じて腹腔鏡下手術も行っている。この術式としては子宮腺筋症病巣の摘出だけでなく、子宮壁の再建を行う子宮筋フラップ法を行っている<sup>1-3)</sup>。子宮筋3重フラップ法は、長田らにより考案され、開腹手術を前提とした術式であり、腹腔鏡下で行う際には縫合操作に制限があるた

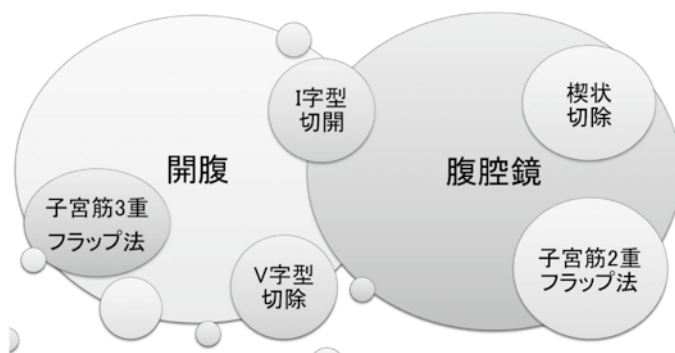
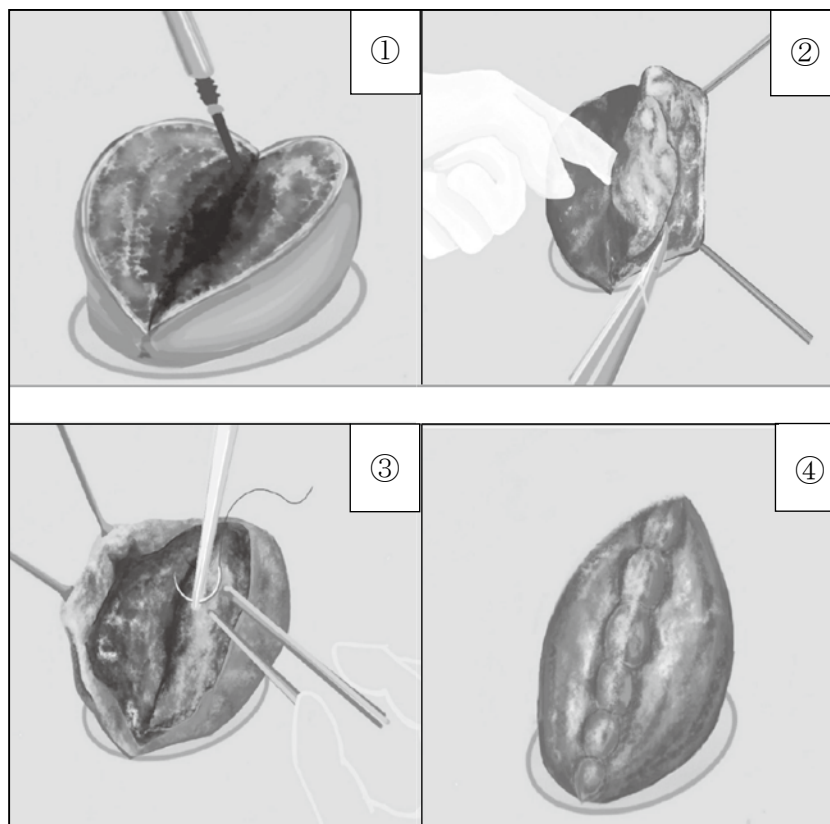


図1 子宮腺筋症病巣摘出術のさまざまな術式



(文献4より抜粋)

図2 子宮腺筋症病巣摘出術の方法

- ①子宮腺筋症を子宮内腔に達するまで2分割
- ②子宮腺筋症病巣を摘出
- ③子宮腔の形成
- ④子宮漿膜面をデブリードメント後に子宮壁を再建

め、2重フラップでの報告が多い<sup>4,5)</sup>。また子宮筋腫と異なり、子宮腺筋症は正常筋層との境界が不明瞭であるため、触診が困難な腹腔鏡下手術では正確な病巣摘出は難しい。

#### 子宮腺筋症病巣摘出術の方法

- ①子宮腺筋症を子宮内腔に達するまで2分割
- ②子宮腔を開放し、子宮腺筋症の全体像を把握
- ③子宮腺筋症病巣を摘出
- ④子宮腔の形成
- ⑤子宮壁の再建

以上の手順で手術を行っている(図2)。注意すべき点としては、子宮腺筋症の病巣を摘出する際に、パワーソースを使用すると病巣と正常な子宮筋層の境界が不明瞭となるため、可能な

限りコールドメスやクーパーで摘出している。子宮腺筋症の病巣を摘出すると柔らかい正常筋層を確認することができるため、子宮壁の再建を行うことが可能となる。子宮筋の再建方法は子宮腺筋症の病巣の位置によって異なり、2重もしくは3重のフラップで再建している。腹腔鏡下で行う場合、子宮筋腫核出術よりも筋層の縫合範囲は広く、さまざまな運針角度が必要となるため、高度な縫合技術が必要とされる。

#### 当院の手術成績

当院では2009年4月～2015年5月の間に18例に施行した(表1)。このうち開腹手術は11例、腹腔鏡下手術は7例であった。年齢の中央値は39.8歳であった。術前の症状として、全例に月

表1 患者背景

|         |                                |
|---------|--------------------------------|
| 期間      | 2009年4月～2015年5月                |
| 症例      | 18例(開腹:11例 腹腔鏡:7例)             |
| 年齢(中央値) | 39.8歳(33-47)                   |
| 症状      | 月経痛 18例(100%)<br>過多月経 14例(78%) |
| 挙児希望    | 13例(72%)                       |

経痛を認め、過多月経を有する例は14例(78%)であった。挙児希望を有する症例は13例(72%)であった。開腹と腹腔鏡を比較した結果を表2に示した。開腹と腹腔鏡のどちらを選択するかどうかは、子宮腺筋症の病巣の範囲だけでなく、挙児希望の程度、年齢、腹腔鏡下手術の希望の有無などにより各症例に応じて決定している。実際、2群を比較したところ、手術時間(中央値)については、腹腔鏡群(296分)は開腹群(191分)と比較し、有意な延長を認めた。出血量については有意差を認めなかった。病巣摘出重量については、有意差はないが、開腹群で多い結果となった。摘出重量については、術前の術式決定の時点で子宮腺筋症の病巣が広範囲である場合に開腹手術を選択していたと考えられる。術後の妊娠例は開腹群で挙児希望9例のう

ち、3例が妊娠成立した。腹腔鏡群の挙児希望例は4例であったが、いずれも妊娠例はなかった。術後の症状経過としては、月経痛の緩和は、16/18例(89%)に認めた。このうち2例は他院へ通院となったため、術後の症状緩和の程度を確認できていない。当院でフォローアップしていた16例は全例月経痛の緩和を認め、NSAIDsが不要となった症例は15/16例(93%)であった。挙児希望のある症例での妊娠許可は、術後6カ月ごとの造影MRIで子宮筋層の血流評価を行い、放射線科医と産婦人科医との間での十分な検討のうえで妊娠許可を決定している。妊娠例は開腹群での3例のみであったが、1例は流産となり、残り2例は全前置胎盤の管理が必要となった(図3)。出産例2例は周産期センターで管理し、1例は妊娠33週に警告出血を認め、妊娠36週に選択的帝王切開となった。もう1例は妊娠37週に選択的帝王切開となった。2例とも帝王切開時に輸血は行わず、子宮温存は可能であった。

## 考 察

子宮腺筋症病巣摘出術は1952年にHyamsにより報告されて以来、さまざまな術式が試みられている。どの術式も月経痛や過多月経の症状緩和には非常に有効である。長田らの子宮筋3重フラップ法では、術後3カ月～24カ月の観察期間において、月経痛・過多月経は著明に改善している(図4)<sup>3)</sup>。

表2 手術成績

| 術式        | 開腹             | 腹腔鏡            | p value |
|-----------|----------------|----------------|---------|
| 症例数       | 11例            | 7例             |         |
| 年齢(中央値)   | 38歳(33-47)     | 42歳(36-47)     | n.s.    |
| 手術時間(中央値) | 191分(145-235)  | 296分(204-461)  | <0.05   |
| 出血量(中央値)  | 502ml(230-910) | 302ml(150-620) | n.s.    |
| 摘出重量(中央値) | 69g(5.9-180)   | 36g(13-59)     | n.s.    |
| 癒着        | 11例(100%)      | 5例(71%)        |         |
| 妊娠例       | 3例(挙児希望:9例)    | 0例(挙児希望:4例)    |         |

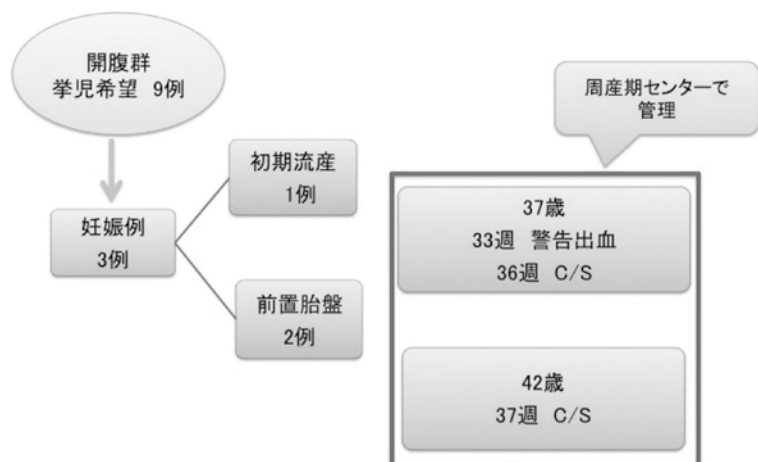


図3 周産期転帰

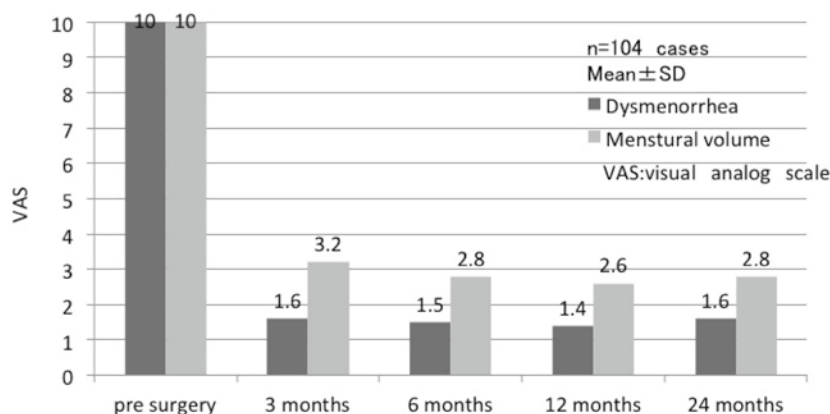


図4 臨床効果

また14～80%の術後妊娠率の報告はあるが、流早産・子宮破裂の頻度の上昇が指摘されている<sup>3,10)</sup>。術式の変遷と妊娠率を表3に示した。当院で主に施行している長田らの子宮筋3重フラップ法は、2003年の時点で妊娠率63% (29/46)であった。2011年に報告された腹腔鏡下での子宮筋2重フラップ法では妊娠率45% (9/20)であった。当院の妊娠率は開腹群で33% (3/9)であったが、諸家の報告における子宮筋3重フラップ法の成績と比較するとやや低い結果となった。しかし、術前の重症度、年齢を詳細検討している報告はないため、単純な比較により当

院の妊娠率の結果を低いと断定はできない。また妊娠例において問題となるのは子宮破裂である。子宮腺筋症病巣摘出後妊娠の子宮破裂の頻度は6～12.5%と非常に高く、妊娠28～32週での報告が多かった<sup>3,10)</sup>。子宮腺筋症病巣摘出術の術式はさまざまであり、術式ごとの子宮破裂の頻度を論じる必要があるが、症例数は少なく十分なデータがないのが現状である。分娩様式については、子宮腺筋症病巣摘出後妊娠において経陰分娩が可能であった報告は少数認めたが、本邦においては帝王切開を選択していることが多い。

表3 術式の変遷と妊娠率

| 著者名(年)      | 術式・手法               | 妊娠率(%)       |
|-------------|---------------------|--------------|
| 川村ら(1990)   | 開腹・刺身状切除            | 18.9(7/37)   |
| 渡辺ら(1997)   | 開腹・楔状切開法 コールドメス使用   | 80.9(17/21)  |
| 杉並ら(2001)   | 開腹・I字型切開法           | 45.9(17/37)  |
| 西田ら(2003)   | 開腹・高周波リング導子使用       | 22.2(72/323) |
| 長田ら(2003)   | 子宮筋3重フラップ法 コールドメス使用 | 63.0(29/46)  |
| 藤下ら(2004)   | 横H字切開法・高周波リング導子使用   | 39.2(11/28)  |
| 安藤ら(2009)   | 腹腔鏡・楔状切開            | 14.2(4/28)   |
| 本田ら(2009)   | 開腹・I字型切開法           | 43.1(22/51)  |
| 竹内、北出(2011) | 長田法の改良 腹腔鏡+2重フラップ法  | 45.0(9/20)   |

## 結 語

子宮腺筋症病巣摘出術は、症状緩和には非常に有効な手術である。しかし、妊娠例は母児ともに非常にハイリスクであることを、子宮腺筋症病巣摘出術を検討する際に十分に説明しておく必要がある。また当院での出産例はいずれも全前置胎盤となったため、他の報告と比較し、非常に高い頻度であり、症例の集積・検討が必要である。

## 文 献

- 1) 長田尚夫, 阿部誠司, 水谷美貴, 他: 子宮筋フラップ法による子宮腺筋症病巣摘出術. 日生殖外会誌. 17: 56-59, 2004.
- 2) 長田尚夫, 阿部誠司, 武谷千晶, 他: 難治性子宮腺筋症の外科的治療. 産婦手術. 14: 101-107, 2003.
- 3) 長田尚夫: 子宮腺筋症に対する手術療法. 医のあゆみ. 249: 1316-1324, 2014.
- 4) Kim JK, Shin CS, Ko YB, et al.: Laparoscopic as-

sisted adenomyomectomy using double flap method. *Obstet Gynecol Sci*, 57: 128-135, 2014.

- 5) Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, et al.: Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol*, 13: 150-154, 2006.
- 6) Grimbizis GF, Mikos T, Zepiridis L, et al.: Laparoscopic excision of uterine adenomyomas. *Fertil Steril*, 89: 953-961, 2008.
- 7) Huang X, Huang Q, Chen S, et al.: Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyosis. *BMC Womens Health*, 15: 24, 2015.
- 8) Nishida M, Takano K, Arai Y, et al.: Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertil Steril*, 94: 715-719, 2010.
- 9) Wang CJ, Yuen LT, Chang SD, et al.: Use of laparoscopic cytreductive surgery to treat infertile woman with localized adenomyosis. *Fertil Steril*, 86: 462. e5-e8, 2006.
- 10) 森松友佳子, 松原茂樹, 大口昭英, 他: 子宮腺筋症核出術後の妊娠. 産と婦. 9: 1047-1053, 2007.

## 当院での子宮腺筋症合併妊娠の検討

太田 菜美, 城 道久, 馬淵 泰士, 八木 重孝  
南 佐和子, 井 篁 一彦

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室

### Perinatal outcomes of pregnancy with adenomyosis

Nami OTA, Michihisa SHIRO, Yasushi MABUCHI, Shigetaka YAGI

Sawako MINAMI and Kazuhiko INO

Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University

#### 緒 言

子宮腺筋症は40歳代に好発する疾患である。昨今の晩婚化と生殖技術の進歩により子宮腺筋症合併妊娠は増加すると推測される。子宮腺筋症合併妊娠の予後についての報告は少ない。当院での症例について検討し、文献的考察を加え報告する。

#### 対象と方法

2010年1月から2015年6月までの当院での分娩3369例中、子宮腺筋症合併妊娠は8例（0.2%）であった。その8症例の周産期予後について後方視的に検討した。

#### 結 果

妊娠前に子宮腺筋症を超音波検査、MRIで診断されていたものが7例、妊娠初期に超音波検査で診断されたものが1例であった。8症例の背景を表1に示す。35歳以上は4例、治療歴があるものは3例であった。子宮腺筋症核出術後の妊娠症例はなかった。不妊治療での妊娠は3例であり、全てIVF-ETであった。

8症例の妊娠経過を表2に示す。入院のうえ子宮収縮抑制剤の点滴を要した切迫早産は4例で、そのうち早産に至ったものは2例であった。24週の症例4は切迫早産で抑制不能症例であり、子宮腺筋症との関係は否定できないと思われた。

子宮腺筋症上に胎盤を認める症例が6例と多く認めた（図1）。うち1例で癒着胎盤を認めたが、分娩時に大量出血をきたした症例はなかった。帝王切開は4例あり、症例7では、子宮腺筋症の腫瘍形成による胎位異常（横位）が適応となった。またこの症例では、子宮表面が腺筋症の腫瘍により膨隆していたため、この部位を避けて子宮底部縦切開を行った（図2）。児は早産症例も含めてAFDであり、胎児発育に問題はなかった。また産

表1 当院の8症例の背景

| 症例 | 年齢 | 月経随伴症状 | 前治療                  | 妊娠歴 | 妊娠成立             | 腺筋症サイズ (cm) |
|----|----|--------|----------------------|-----|------------------|-------------|
| 1  | 29 | あり     | なし                   | 経産  | 自然               | 4.1×2.6     |
| 2  | 30 | あり     | なし                   | 経産  | 自然               | 2.8×2.6     |
| 3  | 32 | あり     | LEP                  | 初産  | 自然               | 5.4×5.5     |
| 4  | 33 | あり     | なし(内膜症癒着剥離)          | 初産  | IVF-ET           | 10×5.5      |
| 5  | 36 | なし     | ダナゾール                | 経産  | 自然               | 5.0×3.2     |
| 6  | 39 | あり     | GnRHa<br>ジェノゲスト      | 初産  | 自然               | 8.5×8.2     |
| 7  | 41 | あり     | なし                   | 初産  | IVF-ET           | 9.7×3.3     |
| 8  | 49 | あり     | なし(子宮内膜症性嚢胞のアルコール固定) | 初産  | IVF-ET<br>(DD双胎) | 8.5×6.9     |



表2 症例の妊娠経過

| 症例 | 切迫<br>早産 | 疼痛 | 他合併症             | 腺筋<br>症上に<br>胎盤 | 分娩<br>週数 | 分娩<br>様式   | 出血量    | 出生<br>体重      | LFD | 産褥期<br>炎症反<br>応高値 |
|----|----------|----|------------------|-----------------|----------|------------|--------|---------------|-----|-------------------|
| 1  | —        | —  | —                | あり              | 40w4d    | 経腔         | 140ml  | 2949          | —   | —                 |
| 2  | —        | —  | —                | 一部              | 39w5d    | 経腔         | 212ml  | 2651          | —   | —                 |
| 3  | +        | —  | NRFS             | なし              | 39w2d    | 帝切<br>(緊急) | 1200ml | 2803          | —   | +                 |
| 4  | +        | —  | —                | 一部              | 24w6d    | 経腔         | 140ml  | 754           | —   | —                 |
| 5  | —        | —  | —                | なし              | 38w6d    | 経腔         | 54ml   | 3125          | —   | —                 |
| 6  | —        | —  | —                | あり              | 37w1d    | 帝切<br>(予定) | 450ml  | 2350          | —   | +                 |
| 7  | +        | +  | 辺縁前置<br>胎盤<br>横位 | あり              | 37w1d    | 帝切<br>(予定) | 707ml  | 2359          | —   | —                 |
| 8  | +        | +  | 高血圧症<br>癒着胎盤     | あり              | 35w5d    | 帝切<br>(緊急) | 820ml  | 1929/<br>2127 | —   | —                 |

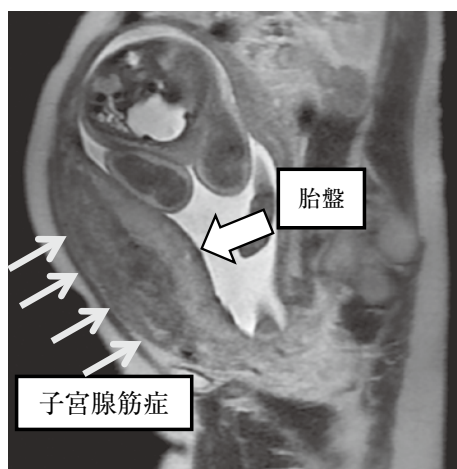


図1 MRI所見

子宮前壁に子宮腺筋症（矢印）があり，その直上に胎盤（太い矢印）を認めた。

褥期にCRP20 mg/dl以上の高炎症反応を認めた症例は2例あり，1例は腺筋症の変性が疑われた。

症例のまとめを表3に示す。

### 考 察

子宮腺筋症の発症頻度は報告によりさまざまであるが，8.8～31%とされている<sup>1)</sup>。帝王切開時に摘出した子宮の検討で17%に組織学的に子宮腺筋症を認めたという報告<sup>2)</sup>があり，子宮腺筋症合併妊娠の頻度は比較的多いと考えられる。

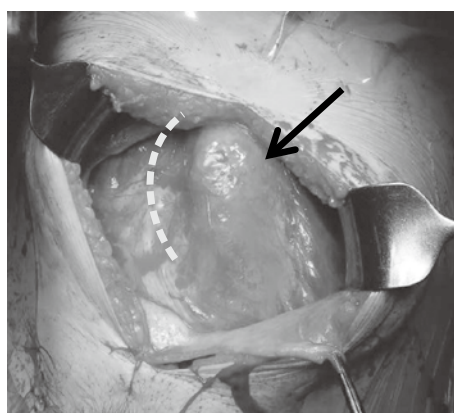


図2 手術所見

子宮表面は腺筋症により凸になり，全体に赤色病変（矢印）を認めた。

子宮底部右側を縦切開し，児を娩出した。切開線を破線で示す。

妊娠予後についての報告は少ないが，子宮腺筋症の頻度から考えると，妊娠経過に影響を及ぼすものは病変が高度の症例に限られるのかもしれない<sup>3,4)</sup>。

Azziz らの72症例のレビューで，子宮腺筋症合併妊娠では子宮破裂が11例（15.2%），弛緩出血が9例（12.5%），腹腔内出血が2例（2.7%）みられたと報告されている<sup>3)</sup>。また合併症のあった症例の86%で腺筋症部位が脱落膜化を示して

表3 症例のまとめ

|               | n=8              |
|---------------|------------------|
| 母体年齢 (歳)      | 34.5 (29-49)     |
| 35歳以上 (%)     | 4 (50)           |
| 前治療あり (%)     | 3 (37.5)         |
| 初産 (%)        | 5 (62.5)         |
| 不妊治療 (%)      | 3 (37.5)         |
| 子宮腺筋症の長径 (cm) | 6.9 (2.8-10)     |
| 切迫早産 (%)      | 4 (50)           |
| 早産 (%)        | 2 (25)           |
| 分娩週数 (週)      | 37.9 (24.8-40.5) |
| 帝王切開 (%)      | 4 (50)           |
| 出生体重 (g)      | 2354 (754-3125)  |
| LFD (%)       | 0 (0)            |
| 出血量(ml) 経膣分娩  | 140 (54-212)     |
| 帝王切開          | 763 (450-1200)   |

いた<sup>3)</sup>。胎盤から分泌されたプロゲステロンに反応し、子宮腺筋症部位の間質の脱落膜化が起こると考えられる<sup>2)</sup>。この脱落膜化が広範囲に起こると、子宮筋層が脆弱化し、子宮破裂を引き起こすことが報告されている<sup>5)</sup>。また病巣の血管の破綻により、腹腔内出血をきたすことも報告されている<sup>6)</sup>。

子宮腫大を伴う子宮腺筋症合併妊娠の36症例の検討では、早産、pPROM、SGA、胎位異常の頻度が有意に高い結果であった<sup>7)</sup>。Juangらの報告でも、早産、前期破水のリスクが上がる<sup>8)</sup>とされている。早産の機序には腺筋症局所での炎症の存在と炎症に由来するプロスタグランジン濃度の上昇や物理的な子宮内圧の上昇が挙げられている<sup>8)</sup>。また子宮腺筋症が不完全なら、せん動脈のリモデリングを引き起こすことが報告されており、早産との関連が示唆されている<sup>9)</sup>。また妊娠中のMRAにて、巨大な子宮腺筋症への血流が豊富となり、胎盤血流の減少を認めたことより、子宮腺筋症とFGRの関係を示唆する報告<sup>10)</sup>もみられる。今回の8症例では、子宮腺筋症との関連が疑われる早産が1例、胎位異常を1例、産褥期の高炎症反応を1例認めしたが、FGRや分娩時の大量出血等の重篤な合

併症は認めなかった。8例と症例数が少ないが、子宮腺筋症の頻度からすると診断されていない軽度のものであると思われ、必ずしも周産期予後を悪くするものではないと考えられた。

### おわりに

当院での8例の症例では、重篤な合併症を起こしたものはなかった。しかし今後、晩婚化、生殖技術の進歩により、より高度な子宮腺筋症合併妊娠や腺筋症核出術後の妊娠例が増加すると思われ、慎重な妊娠管理が必要となると考えられる。

### 文 献

- 1) Levгур M, Abadi MA, Tucker A : Adenomyosis : symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol*, 95 : 688-691, 2000.
- 2) Sandberg EC, Cohn F : Adenomyosis in the gravid uterus at term. *Am J Obstet Gynecol*, 84 : 1457, 1962.
- 3) Azziz R : Adenomyosis in pregnancy. A review. *J Reprod Med*, 31 : 224-227, 1986.
- 4) Cunningham F : Neoplastic Disorders. In "William Obstetrics" 24ed. Ed by Cunningham F, Kenneth J, Steven L, p.1226, McGraw-Hill Medical, New York, 2014.
- 5) Nikolau M, Kourea HP, Antonopoulos K, et al. : Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis : A case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*, 39 : 727-732, 2013.
- 6) Bronsens IA, Fusi L, Brosens JJ : Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. *Fertil Steril*, 92 : 1243-1245, 2009.
- 7) Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, et al. : Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res*, 41 : 529-533, 2015.
- 8) Juang CM, Chou P, Yen MS, et al. : Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG*, 114 : 165-169, 2006.
- 9) Brosens I, Derwig I, Brosens J, et al. : The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders?. *Hum Reprod*, 25 : 569-574, 2010.
- 10) Yorifuji T, Makino S, Yamamoto Y, et al. : Time spatial labeling inversion pulse magnetic resonance angiography in pregnancy with adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res*, 39 : 1480-1483, 2013.

## 臨床の広場

## 妊娠初期の出生前診断

笠松 敦, 岡田 英孝

関西医科大学附属病院総合周産期母子センター産婦人科

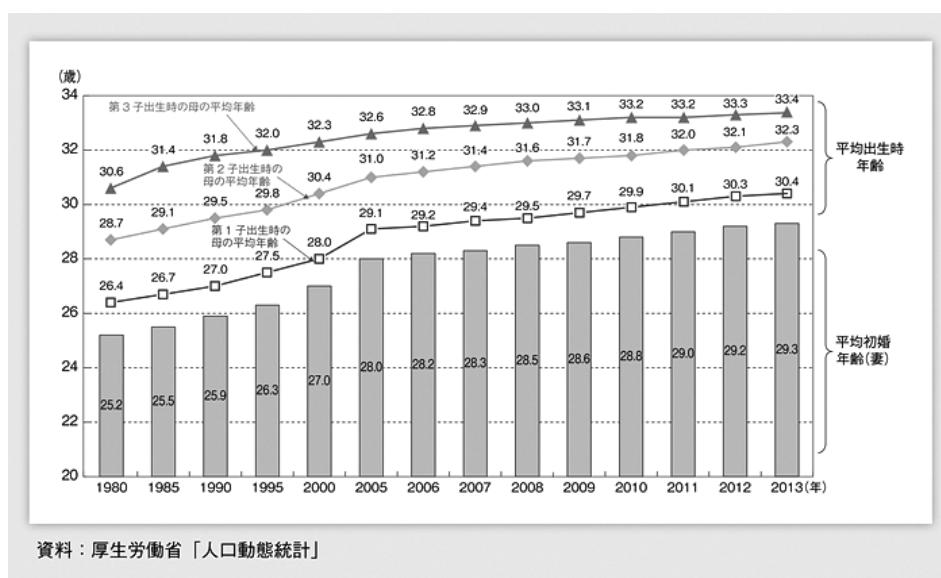
## はじめに

近年, 妊娠・出産する女性の平均年齢の上昇に伴い (表1)<sup>1)</sup>, 妊娠初期における出生前診断に対する関心が高まってきている。出生前検査とは, 胎児が生まれつき構造の問題や染色体の問題をもっていないかなどを調べる検査である。出生前診断の到達目標として, 出生前の胎児管理だけでなく母体に対する心のケアも含めて正確な情報を提供し, 安全で安心な分娩を提供す

ることが最も重要である。出生前に胎児の健康に関する情報を知っておくことにより, 児が生まれた後の治療戦略の計画や, 両親のこころの準備ができる場合がある一方で, 診断がつくことによって両親の悩みが増える場合もある。そのため, これらの検査についての意義や長所・短所について, 検査前に明確にカウンセリングを行ったうえで行う必要がある。

現在, この妊娠初期に行う出生前診断として,

表1 平均出生時年齢の動向



## ◆ Clinical view ◆

## Prenatal screening at the first trimester

Atsushi KASAMATSU, Hidetaka OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University

胎児の構造異常を検査する胎児超音波検査と、染色体異常の診断やリスクを判定する遺伝学的検査の2種類に大別される。

### 先天性疾患と検査

出生前に行う遺伝学的検査はヒト生殖細胞系列における遺伝子変異もしくは染色体異常、先天異常に関する検査、あるいはそれらに関する検査であり、染色体検査や遺伝生化学的検査、遺伝子診断検査が相当する。

出生児の3～5%が先天性疾患をもって生まれる。この先天性疾患の原因として、染色体疾患によるものは25%で、その他はさまざまな構造異常を含める多因子遺伝、先天性代謝異常や骨系統疾患などの単一遺伝疾患、母体ウイルス感染や母体糖尿病、薬剤による環境・催奇形性などの影響と考えられる（図1）。先に述べた遺伝学的検査では、このうちの染色体疾患や一部の単一遺伝子疾患の検出が可能である。しかし、全先天性疾患としての比率でみると、遺伝学的検査で検出が可能であるのは25%強ともいえる。つまり、残りの75%は遺伝学的検査だけでは検出が不可能であり、胎児超音波検査の重要性が認識される。

日本産科婦人科学会の「出生前に行われる遺

伝学的検査および診断に関する見解」でも示されるように、これらの出生前検査には適切かつ十分な遺伝カウンセリングを提供できる体制を整え、遺伝学的情報を提供することが必要である。これらの検査を行う前には、遺伝カウンセリングの下、検査を受けるかどうかは妊婦や夫が熟考のうえで判断選択する。

### 妊娠初期遺伝学的検査

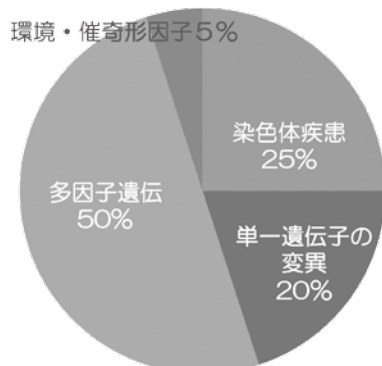
妊娠初期の遺伝学的検査として、母体血胎児染色体検査（NIPT）、妊娠初期コンバインド検査、母体血清マーカー検査（トリプルテスト、クアトロテスト）、絨毛染色体検査、羊水染色体検査が挙げられる。

羊水染色体検査や絨毛染色体検査などの確定的検査と、母体血胎児染色体検査（NIPT）や超音波検査や母体血清マーカー検査やそれらの組み合わせなどの非確定的検査がある。確定的検査は羊水染色体検査の場合、羊水採取に伴って約0.3%、絨毛染色体検査では絨毛採取に伴って約1%の流産の可能性を伴う侵襲的な検査である。一方、非侵襲的検査は超音波検査や母体採血といった流産の可能性を伴わない非侵襲的な検査であるが、結果は確率で開示される非確定検査である。以下にそれぞれの非確定検査の概略を記す。

#### ①母体血清マーカー検査（表2）

母体血のAFP、uE3、hCG、inhibinAを測定することで21trisomy、18trisomy、神経管開放症の確率を算出する検査である。この検査はカットオフラインより高い場合にはスクリーニング陽性、低い場合にはスクリーニング陰性との

図1 先天性疾患の内訳



Thompson & Thompson Genetics in Medicine  
7th editionより改変

表2 疾患別の母体血清マーカー

|          | 21trisomy | 18trisomy | 神経管開放症 |
|----------|-----------|-----------|--------|
| AFP      | ↓         | ↓         | ↑      |
| uE3      | ↓         | ↓↓        | —      |
| hCG      | ↑         | ↓↓        | —      |
| InhibinA | ↑         | —         | —      |
| PAPP-A   | ↓         | ↓↓        | —      |

結果となる。確率が高くても罹患しているということではないことを十分にカウンセリングする必要がある。一般にトリプルテストとしては、AFP, uE3, hCGの組み合わせで、5%の偽陽性率で21trisomyの69%を検出することができ、クアトロテストではinhibinAを加えた4種類の血清マーカーで行い、5%の偽陽性率で21trisomyの81%を検出することができる<sup>2,3)</sup>。

## ②妊娠初期超音波検査による染色体異常リスク評価

妊娠11週～14週未満で行われ、超音波マーカーとして観察される項目としては、胎児後頸部浮腫（Nuchal Translucency：以下NT）、鼻骨、三尖弁逆流、静脈管血流などがある（図2）。母体年齢とこれらを組み合わせることで約90%の検出率が得られるとされる<sup>4)</sup>。NT肥厚はとくに21trisomyの可能性が年齢等のバックグラウンドリスクと比較すると高いことが知られている。母体年齢とNT肥厚の組み合わせによる精度は21trisomyの検出率が70～80%である<sup>5,6)</sup>。計測法としては、詳細はFetal Medicine Foundation (FMF) のHP (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/>) に紹介されているが、計測方法を要約すると

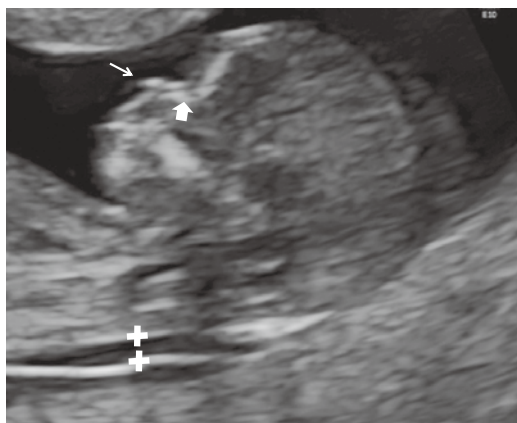


図2-1 胎児後頸部無エコー領域（NT）の計測画面：+間がNT，鼻骨（太い矢印部），鼻尖部（細い矢印部）

- 1) CRLが45～84 mmの妊娠11週0日から妊娠13週6日に、胎児頭部から胸郭のみが画面上に描出されるように拡大。
  - 2) 正中矢状断を描出。
  - 3) 胎児が過伸展、過屈曲位でない姿勢で計測する。
  - 4) 描出される最大部位で計測し、計測キャリアーはon-to-onに置く。
  - 5) 複数回計測し最大値を用いる。
  - 6) 臍帯巻絡がある場合は、同部位の前後で計測し平均値を用いる。
- などである<sup>7)</sup>。（図2-1）

これらで計測した値をSinijdersらが報告したグラフを基準として使用して21trisomyのリスク評価が可能である<sup>8)</sup>。

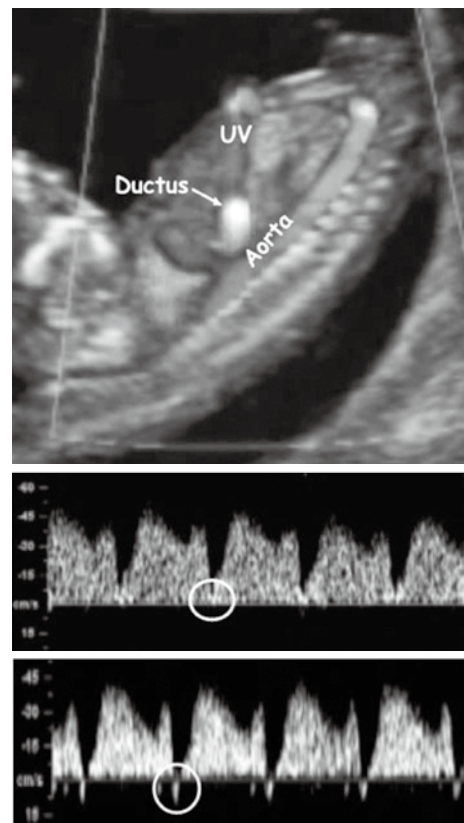


図2-2 静脈管の血流



先に述べたFMFのサイトでライセンスを習得すればNT、鼻骨、三尖弁逆流、静脈管血流などから胎児の21trisomy, 18trisomy, 13trisomyのリスク算出が可能になるソフトウェアを利用可能となる。日本人におけるNT肥厚の検討でも海外のデータと日本人とのデータで有意差はなかったとの報告もある<sup>9)</sup>。

### ③妊娠初期コンバインド検査

妊娠11週～13週の時期に妊娠初期超音波検査(NT)と母体血清マーカー(PAPP-A, hCG)を組み合わせることで、21trisomy, 18trisomyの確率を算出する検査である。欧米では2000年前半よりNT測定値と母体血清マーカーであるPAPP-A, hCGを組み合わせた検査が妊娠初期の胎児の染色体疾患のリスク判定に用いられてきた。近年、本邦でも正常妊婦を対象とした研究でPAPP-A, hCGが欧米人よりも高い値を示すことが明らかとなり、またNT肥厚は胎児染色体疾患をはじめとした多くの胎児疾患との関連が報告されている。これらを組み合わせることにより、日本人妊婦での胎児の21trisomy, 18trisomyの罹患の確率を算出する検査である。検査精度は偽陽性率が5%で検出率は83%である。NIPTでは対象年齢が35歳以上、既往歴等の対象制限があるが、妊娠初期コンバインド検査はその縛りがないことがメリットの1つである。

### ④母体血胎児染色体検査 (NIPT)

1997年に母体血の血漿成分中に胎盤に由来する浮遊DNAが含まれていることが報告され、それにより胎児の性別や遺伝子疾患を診断する研究が行われたことにより応用されるようになった。これにより母体血漿中の浮遊DNAの断片の遺伝配列を解読することにより、DNA断片が何番染色体に由来しているかを判別することが可能となった。その染色体の断片を集計して胎児の染色体の数の変化の検出を行うという原理である。現在は本邦では臨床試験として行われており、21trisomy, 18trisomy,

13trisomyが対象疾患である。検査精度は現状の非確定的検査としては最も高く、陰性的中率は99.9%である。陽性的中率は年齢によっても異なるが35歳以上であれば84%以上である。しかしながら、胎児に疾患があるにも関わらず陰性の結果となったり(偽陰性)、胎児に疾患がないのにも関わらず陽性の結果となる(偽陽性)場合もあるため、確定検査には侵襲的検査が必要である。この検査の対象は、出産予定日が35歳以上である(凍結胚移植による妊娠の場合、採卵時年齢が34歳2カ月以上である)、過去の妊娠で21trisomy, 18trisomy, 13trisomyであった既往がある、胎児が21trisomy, 18trisomy, 13trisomyに罹患している可能性が高い場合のいずれかを満たす場合に施行が可能である。

### 妊娠初期超音波学的検査

妊娠初期における遺伝学的検査としての超音波検査については上述のとおりである。妊娠初期超音波検査を行う意義としては、遺伝学的検査以外でも構造的な疾患の発見につながることも多い。

妊娠初期は胎芽や胎児が細胞分裂を盛んに行う時期であり、薬物をはじめとして外的要因の影響を受けやすい。しかし、妊娠初期に行われる胎児計測など診断目的で行われる胎児超音波検査での有害事象の報告はない。しかし、パルスドプラ検査やカラードプラ検査などが使用される機会も増え、日本超音波医学会の機器および安全に関する委員会が妊娠初期に超音波検査を行う際の安全性についてオピニオンを公表した<sup>10)</sup>。妊娠初期超音波検査を行う際には、超音波機器に表示されているthermal index (TI) 値が1.0以下で暴露時間ができるだけ望ましいなどの要項が含まれている。それゆえ、妊娠初期超音波検査を行う際には機器のどこにTIが表示されているか、TIを減ずる手段を知っておく必要がある。

妊娠初期に診断可能と思われる胎児構造異常

表3 妊娠初期に診断可能な胎児構造異常

|         |                                     |
|---------|-------------------------------------|
| 頭部や中枢神経 | 無頭蓋症, 脳瘤, 全前脳胞症, cystic hygroma     |
| 胸部      | 胸水                                  |
| 腹部      | 臍帯ヘルニア, 膀胱外反症, Prune belly syndrome |

として、表3に示す。なかでも、致死性の疾患として挙げられる無頭蓋症などは妊娠初期超音波診断で診断される意義は大きい。(図3-1)

横隔膜ヘルニア等の重症胎児疾患(図3-2)から口唇裂などの構造異常に関しても早期発見が可能となる場合がある<sup>11)</sup>(図3-3)。胎児疾患の早期発見は両親に早期から十分なカウンセリングを行うことが可能で、出生後の児の治療戦略も練ることも可能である。しかしながら、妊娠初期は胎児の構造も小さいため、正確な診断が必要であり、それに伴った正確なカウンセリングが重要となる。また妊娠初期は胎動も感じ

ないため、実際の胎児の動きやしぐさを妊婦と共有することで、児に対する愛着の形成もなされる。

妊娠初期の詳細な超音波検査は、妊娠初期遺伝学的検査とはまた異なった重要な意味をもつと考えられる。

### 最後に

近年の高齢出産の増加に伴い、遺伝学的疾患に対する関心が高まってきている。それに伴い、NIPTをはじめとする妊娠初期遺伝学的検査のニーズも高まってきている。現在、非確定的遺伝検査は疾患の存在が示唆されると確定的検査が必要であり、それは侵襲的な検査をもって確定される。破水や流産の可能性のある侵襲的検査の代案として非侵襲的検査の選択が可能であるが、非侵襲的検査はあくまで染色体疾患の約80%がtrisomy21, 18, または13であるという事実に基づくものである。胎児疾患の染色体疾患の占める割合は25%であるため、それ以外の胎児疾患の検出という意味においても、まずは妊娠初期に超音波検査で胎児の精査を行うのが最も良いと考える。出生前超音波検査は初期に



図3-1 無頭蓋症の超音波診断像と娩出後



図3-2 妊娠11～13週で胎児横隔膜ヘルニア所見  
点線部が横隔膜、→が横隔膜上に突出した胃泡。



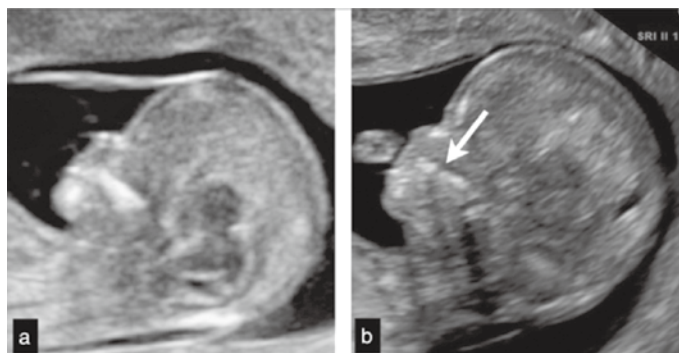


図3-3 妊娠11～13週で口蓋裂を示唆する所見 (Maxillary gap)

においても、妊娠初期遺伝学的検査のニーズが高まってきているからこそ再評価される必要がある。出生前診断の目指すところは、母体・胎児ともに身体的にも精神的にも出産を迎えることである。それゆえに、妊娠初期からの十分なカウンセリングを行い検査の目的や評価法を理解したうえで、まずは胎児の超音波検査を行い、遺伝学的検査も視野に入れることが薦められる。

#### 参考文献

- 1) 内閣府編：平成27年度版少子化社会対策白書，p11, 2015.
- 2) Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK : First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen*, 10 : 56-104, 2003.
- 3) Malone FD, Ball RH : First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*, 10 : 2001-2011, 2005.
- 4) Pooh RK : First trimester screening by NT, NB, TR and DV in Japanese population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34 (Suppl) : S222, 2009.
- 5) Nicolaides KH : Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 191 : 45-67, 2004.
- 6) Malone FD, D'Alton ME : Society for Maternal-Fetal Medicine. First-trimester sonographic screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol*, 102 (5 Pt 1) : 1066-1079, 2003.
- 7) Nicolaides KH, Heath V, Cicero S : Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn*, 22 : 308-315, 2002.
- 8) Sinijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, et al. : First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7 : 216-226, 1996.
- 9) Hasagawa J, Nakamura M, Hamada S, et al. : Distribution of nuchal translucency thickness in Japanese fetuses. *J Obstet Gynecol Res*, 39 : 766-769, 2013.
- 10) 日本超音波医学会：機器および安全に関する委員会。胎児超音波検査の安全性について。超音波医学，39 : 541-548, 2012.
- 11) Chaoui R, Nicolaides KH : Maxillary gap at 11-13 weeks gestation: marker of cleft lip and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46 : 665-669, 2015.

## 今日の問題

## 妊産婦救急対応システムの構築について

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学 森 實 真 由 美

## はじめに

この数十年で本邦の周産期医療は急速に発展し、妊産婦死亡率は著しく改善した。しかし今なお毎年約40人の妊産婦が命を落としている。妊産婦死亡を減らすためには今後どのような対策が必要であろうか。分娩の約半数が1次施設で行われているわが国では、高次医療施設だけでなく全ての周産期医療現場において急変対応能力の向上が必要である。現在行われている主な妊産婦救急対応のトレーニングコースの紹介、およびIn-Situ Simulationについて概説する。

## 妊産婦救急の特徴

妊産婦救急疾患はいつ、どこで発生するかわからない。2010～2014年の妊産婦死亡213例の解析では、初発症状発生場所は医療施設外が33%、診療所が24%、助産院が1%、病院が42%であった。また妊産婦死亡の原因として、産科危機的出血に次いで頻度の高い脳出血・脳梗塞(16%)、心肺虚脱型の羊水塞栓(12%)、心・大血管疾患(8%)では初発症状から30分以内に心停止に至るものが多い<sup>1)</sup>。妊婦はその生理的特性から急速に低酸素状態に陥りやすい<sup>2)</sup>。そのため急変時にはより迅速な対応が求められる。妊産婦死亡を防ぐためには、まず妊産婦急変の初期症状にいち早く気づくことが重要である。そして**第一発見者の迅速な初期対応から、救命救急や麻酔・集中治療などを含む専門職から構成されるチームによる集学的な対応へとつなげる必要がある**。しかし妊産婦死亡は約2万

例に1例程度の発生率で、まれにしか起こらない。そのため日常診療のなかでは、このような症例に対する経験を積み重ねることも、妊産婦救急に対応するチームを構築することも困難である。

## 妊産婦救急対応とシミュレーショントレーニング

産科医療現場の急変対応能力向上のためには、個人の知識や技術の向上、医療チームとしての連携の強化、そして物・体制・環境の充実が必要である。例えば、妊婦の心停止への対応では、第一発見者が心肺蘇生の必要性を判断し、救護を要請できること、集まった人間たちで協力し蘇生処置ができること、さらに妊婦の特殊性を理解していることが必要である。こういった個人の知識や技術について学習するには既存のトレーニングコースが有用である。産科領域のために開発された急変対応コースを紹介する。

2015年10月に設立された日本母体救命システム普及協議会(J-CIMELS)は現在、ベーシックコースとして一次医療施設から高次医療施設に搬送するまでの母体救命対応を半日で学ぶ講習会を開催している。このコースは母体急変時の第一発見者がまず対処すべきこと、適切な蘇生で脳機能障害をいかに防いで応援を待つかに焦点を当てている<sup>3)</sup>。受講生は急変の感知、急変時対応、妊産婦・産褥婦の病態の特殊性を考慮した心肺蘇生法について学んだ後に、シナリオを用いて、産後の出血性ショック、肺塞栓症、脳血管障害などに対する母体救命処置の実践ト

## ◆Current topic◆

## Building the team for obstetric crises

Mayumi MORIZANE

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

レーニングを行う。コースの詳細についてはホームページを参照いただきたい (<http://www.j-cimels.jp/theme9.html>)。

ピーシーキューブ (PC3 ; Perinatal Critical Care Course) は妊産婦に起こる突然の心肺停止や急変に対して確実な初期診療や蘇生を実施することにより、ひとりでも多くの命を救いたいという思いから開発されたコースである。受講生は妊産婦急変に必要なスキルトレーニングと、それらのスキルを基にシナリオを通して妊産婦の救命を目指した治療戦略を1日かけて学習する。PC3では系統だった診療を行うための「周産期初期診療アルゴリズム」を提唱し、誰もが周産期救急における標準的な初期対応と蘇生ができるコース構成となっている。外傷外科のプロトコルと共通性があり、産科高次施設におけるスキルや救急医が妊産褥婦を診るための基本手技を習得することもできる。産婦人科だけでなく救急救命科のスタッフも多く参加するコースなので、互いの思考回路やアプローチの仕方を共有できる場としても非常に有用である。詳しくはホームページを参照いただきたい (<https://pc-3.jp>)。

一方、各施設における医療チームとしての連携の強化や体制と環境の充実には**現場でのシミュレーショントレーニング (In-Situ Simulation)** が有用である<sup>4,5)</sup>。現場で実際の動きをシミュレートし、評価、抽出した問題点を改善するサイクルを繰り返すことで、より有効なシステムが構築されていく。神戸大学の総合周産期母子医療センターでは月に1度、妊婦急変のシミュレーショントレーニングを行ってい

る。トレーニング準備段階からシミュレーション後のデブリーフィングなどでしばしば顔をあわせることによって、緊急時のみならず、普段の診療においてもコメディカルや他部署との連携が取りやすくなったと実感している。こういった取り組みによって周産期アウトカムが実際に改善するかどうかの評価が今後必要である。

### まとめ

妊産婦急変対応システムの構築にはシミュレーショントレーニングが有効である。会場型のトレーニングコースでは個人の知識や技術、チーム連携の方法について学習することができる。In-Situ Simulationは各施設でのチーム連携の強化、妊産婦救急対応のための体制、環境や物の充実に役立つ。シミュレーション教育によって周産期アウトカムが改善するかどうか、今後評価が必要である。

### 参考文献

- 1) 日本産婦人科医会 妊産婦死亡症例検討評価委員会編：母体安全への提言2014 vol.5, p7-17, 2014.
- 2) Archer GW Jr, Marx GF : Arterial oxygen tension during apnoea in parturient women. *Br J Anaesth*, 46 : 358-360, 1974.
- 3) 京都産婦人科救急診療研究会編：産婦人科必修 母体急変時の初期対応。メディカ出版。大阪、2013.
- 4) Hamman WR, Beaudin-Seiler BM, Beaubien JM, et al. : Using in situ simulation to identify and resolve latent environmental threats to patient safety: case study involving operational changes in a labor and delivery ward. *Qual Manag Health Care*, 19 : 226-230, 2010.
- 5) Merién AE, van de Ven J, Mol BW, et al. : Multidisciplinary team training in a simulation setting for acute obstetric emergencies : a systematic review. *Obstet Gynecol*, 115 : 1021-1031, 2010.

## 会員質問コーナー Q&A

### ②78 わが国における着床前診断 PGD, PGSについて

回答／石河 顕子

**Q:** わが国の着床前診断におけるPGDやPGSについて教えてください。

(滋賀県 T.M.)

**A:** ヒトにおける着床前診断 (pre-implantation genetic diagnosis : PGD) の歴史は、1990年Handysideら<sup>1)</sup> が伴性劣性遺伝の神経筋疾患保因者夫婦に対して、体外受精によって得た胚のY染色体上の特異的反復配列であるDYZ1の有無を調べることによって、女兒となる可能性の高い胚のみを選別したことに始まります。その意義は、妊娠前の胚の遺伝子・染色体情報を得ることで疾患の伝播を防ぎ、人工妊娠中絶や流産を回避することでした<sup>2)</sup>。

本邦では、1998年に日本産科婦人科学会が「着床前診断に関する見解」を発表して以降、現在PGDの実施には症例ごとに日本産科婦人科学会の承認を得る必要があり、その適応は重篤な遺伝性疾患児を出生する可能性のある夫婦と、均衡型染色体構造異常に起因する習慣流産に限られています。2004年にDuchenne型筋ジストロフィーに対して初めて施行されて以来、2015年3月までのわが国でのPGD承認症例数は、遺伝子疾患が94例、習慣流産が276例となっています<sup>3)</sup>。

一方で、海外における現在のPGDの多くは、初期胚に多く発生している染色体の数的異常に対するスクリーニング検査として実施される「着床前遺伝子スクリーニング (pre-implantation genetic screening : PGS)」であり、遺伝子疾患の保因者にわが国で行われている狭義のPGDに対して区別されています。生殖医療の現場では、偶発的に生じる数的異常をもつ異常胚が形態良好胚の約50%以上に認められ、形態評価のみで胚質を判断する現行の胚選別法では、妊娠率および流産率の成績向上には限界があります。染色体異常のない形態良好胚を選択することができれば、流産率の減少や早期の妊娠が可能になるとの考えから行われているのがPGSです。診断方法は、体外受精後2～3日経過して4～8細胞期になった胚から、胚生検として1～2個の割球を採取します。その他に、極体を調べたり胚盤胞からより多くの胚細胞を生検することも行われています。この生検した細胞から遺伝子情報を取り出す技術には、PGSにおいてはFISH法が用いられました。しかし、2010年に欧州ヒト生殖学会議から、反復流産や着床不全、高齢女性に対するPGSの有用性を示す科学的根拠は乏しく、多

施設共同のランダム化比較試験が必要であるとの声明が出され<sup>4)</sup>、翌2011年にはメタアナリシスでも妊娠率や生児を得られる率の向上に寄与しないことが報告されました<sup>5)</sup>。近年は、遺伝子増幅法の開発により単一細胞から安定的に全ゲノム増幅が可能となり、aCHGによる全染色体の構造異常を含めた網羅的解析によるPGSが行われています。またSNPアレイ、次世代DNAシーケンサー (NGS) でのPGSも報告されています。

日本産科婦人科学会は2015年3月に、それまで認めていなかったわが国でのPGS実施を臨床研究として承認しました。PGSが生殖補助医療における胚の着床不全や習慣性流産の減少に役立つかを評価するために行われ、3年後その結果を踏まえて今後の導入を検討するとしています。わが国の生殖医療の特殊性から、高齢者に対する有効性を評価できるのは日本だけともいわれていますが、倫理的・社会的な課題に対する検討も十分に行われることが望まれています。

#### 参考文献

- 1) Handyside A, Kontogianni E, Winston R, et al. : Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*, 344 : 768-770, 1990.

- 2) 藤原葉一郎：出生前診断—無侵襲的出生前遺伝学的検査NIPTと着床前診断PGDについて—, 京府医大誌, 123 : 565-574, 2014.
- 3) 中岡義晴, 庵前美智子, 福田愛作, 他：生殖補助医療における着床前異数性スクリーニングと着床前診断. 日遺伝カウンセリング会誌, 36 : 35, 2015.
- 4) Harper J, Coonen E, De Rycke M, et al. : What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee. *Hum Reprod*, 25 : 821-823, 2010.
- 5) Mastenbroke S, Twisk M, van der Veen F, et al. : Preimplantation genetic screening : a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*, 17 : 454-466, 2011.



# 会員質問コーナー Q&A

## ②9 液状化検体細胞診について

回答／森 泰 輔

**Q:** 子宮頸部細胞診を液状化検体細胞診にするとういったメリットがあるのですか? (京都府 M.H.)

**A:** 不適正検体が減ります。保存された検体を用いてHPV検査や免疫細胞化学や分子生物学的検索が可能です。

2009年に従来使用されてきた日母分類が廃止され、ベセスダシステムへの移行とともに液状化検体細胞診 (LBC) の普及が進んでいます。現在わが国で普及しているLBC法にはThinPrep法、CellPrep法、SurePath法、TACAS法などがあります。LBC法の基本原理はこれらのうち大きく2つに分けられます。1つはフィルターを用いて細胞を吸引させる方法 (ThinPrep、CellPrep) で、もう1つは遠心分離後密度勾配法により診断に必要な細胞を回収する方法 (SurePath、TACAS) です。ThinPrep法は、細胞の重なりが少なく平面的に見えます。フィルターにより血球やリンパ球などの背景因子が取り除かれるため、個々の細胞所見の判定に優れます。CellPrep法はさらに迅速な標本作製が可能です。SurePath法は細胞の重なりがある程度保持されるため、腺系細胞の判定に有

用です。TACAS法は2009年に本邦で開発された方法で原理はSurePath法と同様ですが、SurePath法や他のLBC法よりも炎症細胞などの背景因子が維持されるのが特徴です。

いずれもLBC法はスライドに塗抹する前に固定処理を行うため、従来法でしばしば生じた乾燥や固定不良による不適正標本は減ります。これまでに不適正標本についてLBC法と従来法を比較評価したRandomized Controlled Trial (RCT) では、いずれもLBC法で不適正標本が有意に減少しています<sup>1-3)</sup>。

一方、従来法とLBC法の細胞診精度に関する検討はさまざまな報告があります。今のところ、2009年JAMAに発表されたRCTの結果他を受けて<sup>4)</sup>、日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会発刊の「産婦人科外来診療ガイドライン婦人科外来編2014」では、CIN2以上に対する感度および特異度はLBC法と従来法には差はないとしています。

2015年末にACOGが子宮頸癌スクリーニングと予防に関するガイドライン改訂版においてHPV検査が細胞診にとって代わるものになりうると声明を発表しました。欧州4カ国17万6464人に対し行われたHPV検

査の長期追跡RCTでは、浸潤子宮頸癌発見率はHPV検査が細胞診よりも優れていました<sup>5)</sup>。このようにHPV検査の重要性が以前より明らかになっています。LBC法は保存された残余サンプルを用いてHPV検査が可能です。さらに各種免疫細胞化学や分子細胞学的評価が行えます。とくにp16過剰発現はCINに対するバイオマーカーとして知られています。これらは細胞診の補助診断として有用です。

### 参考文献

- 1) Maccallini V, Angeloni C, Caraceni D, et al. : Comparison of the conventional cervical smear and liquid-based cytology: results a controlled, prospective study in the Abruzzo Region of Italy. *Acta Cytol*, 52 : 568-574, 2008.
- 2) Atrander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, et al. : Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. *Cancer*, 5 : 285-291, 2007.
- 3) Ronco G, Cuzick J, Pierotti, et al. : Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, 98 : 765-774, 2006.
- 4) Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, et al. : Comparison of liquid-based cytology with con-

ventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*, 302 : 1757-1764, 2009.

- 5) Ronco G, Dillner J, Elfstrom K, et al. : Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet*, 383 : 524-532, 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](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,  $\mu$ g, ng, pg, l, ml,  $^{\circ}$ C, pH, M, IU, cpmなど。

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

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

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

著者名：題名、雑誌名、巻：開始頁-終了頁、発表西暦年。

例：小西郁生、伊東和子、堀内晶子：内膜症を母地とする卵巣癌の特徴と予後。臨産婦、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でいう個人情報には該当しませんし、匿名化が困難な症例についても、発表の同意を個別に得ておられれば問題はありません。

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

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

平成28年8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<br>会論文，臨床の広場，今日の問題<br>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<br>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<br>直接 <a href="https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja">https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja</a> へアクセス<br>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。<br>★ 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<br>前に k（小文字）をつけたもの（例 k19000000 k20000000）。<br>★パスワード：sanpunosinpo<br>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<br>ードを設定・管理してください。<br>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<br>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，<br>診療論文，学術集会抄録（一般演題）<br>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<br>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）<br>アドレス <a href="http://www.medicalonline.jp/">http://www.medicalonline.jp/</a><br>会員登録 上記ホームページより登録<br>総合問合せ <a href="mailto:info@medicalonline.jp">info@medicalonline.jp/</a><br>料金窓口 <a href="mailto:fee@medicalonline.jp">fee@medicalonline.jp/</a> |

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



新発売

月経困難症治療剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

# 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<sup>注)</sup>  
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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>**

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

薬価基準収載



**ルナベル<sup>®</sup>配合錠LD**

**LUNABELL<sup>®</sup> 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町14

製造販売元

**ノーベルファーマ株式会社**

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

2014年9月作成B5

*Better Health, Brighter Future*



タケダから、世界中の人々へ。  
より健やかで輝かしい明日を。

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

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、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。



切迫流・早産治療剤

劇薬・処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**ウテメリン<sup>®</sup>注50mg**

**UTEMERIN<sup>®</sup> 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<sup>(注)</sup>

**ウテメリン<sup>®</sup>錠5mg**

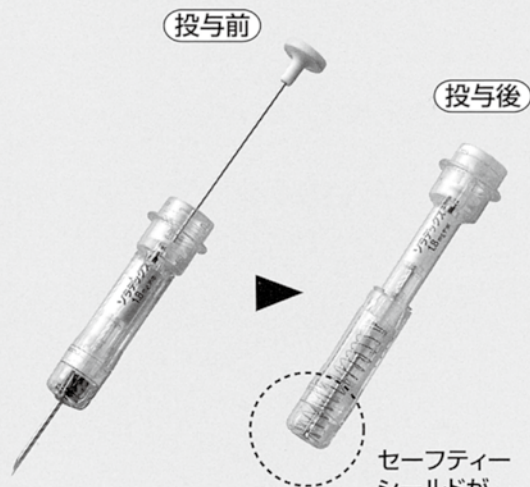
**UTEMERIN<sup>®</sup> Tab. 5mg** 薬価基準収載

(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

**Zoladex SafeSystem**



セーフティー  
シールドが  
針先をカバー

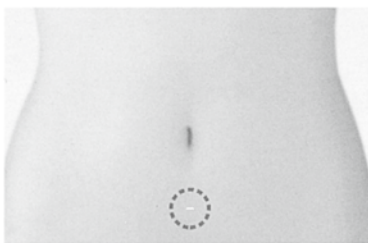
GnRHアゴニスト

劇薬・処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**ゾラデックス<sup>®</sup> 1.8mg デポ**

**Zoladex<sup>®</sup> 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

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、 $\beta$ -ラクトグロブリンの選択分解、 $\beta$ 位結合パルミチン酸や $\alpha$ -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