

# 産婦人科の進歩

## ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.67 No.1 2015

### 研 究

#### ■原 著

腹式子宮全摘出術と腔式子宮全摘出術の組織侵襲に関する検討 ————— 海野ひかり他 1

#### ■症例報告

再発卵巣癌治療後7年目に膀胱内腫瘍を形成した明細胞腺癌の1例 ————— 坂本 能基他 7

閉経後に多量の腹腔内貯留液を伴って発見された巨大卵巣血腫の症例 ————— 角張 玲沙他 14

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)をきたした肺動脈血栓症合併卵巣癌の2例 ——— 松木 厚他 21

血中女性ホルモン高値を伴う充実性腫瘍のため成人型顆粒膜細胞腫を疑った  
腺線維型卵巣明細胞癌の2例 ————— 辻 芳之他 28

### 臨 床

#### ■臨床の広場

婦人科がん術後の生涯管理の重要性 ————— 田辺 晃子, 大道 正英 33

#### ■今日の問題

悪性卵巣腫瘍の原発病巣評価におけるPET/CTの有用性 ————— 谷崎 優子, 井篁 一彦 37

#### ■会員質問コーナー

②66 妊娠中の漢方療法について ————— 回答／樽本 祥子 39

②67 妊娠と薬外来とは ————— 回答／安尾 忠浩 40

### 学 会

#### ■会 告

次期近畿ブロック理事候補選出 1／第132回総会ならびに学術集会 2／関連学会・研究会 4／演題応募方法 5／  
著作権ポリシー 6／構成・原稿締切 7

■投稿規定他 ————— 41

## ■ORIGINAL

### Tissue trauma in abdominal and vaginal hysterectomy

Hikari UNNO et al. 1

## ■CASE REPORT

### Late relapse of clear cell adenocarcinoma in the bladder seven years after treatment of recurrent ovarian cancer—a case report

Yoshiki SAKAMOTO et al. 7

### A case of large postmenopausal ovarian tumor with massive peritoneal fluid

Reisa KAKUBARI et al. 14

### Two cases of heparin-induced thrombocytopenia in ovarian cancer complicated with pulmonary arterial thrombosis

Atsushi MATSUKI et al. 21

### Two cases of adenofibromatous ovarian clear cell carcinoma with high serum estrogen level

Yoshiyuki TSUJI et al. 28

## ～学会へのお問い合わせ先～

### 近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

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

<http://www.jsog.or.jp/>の日産婦ホームページ(学会について)へ

E-mail : [kinsanpu@chijin.co.jp](mailto:kinsanpu@chijin.co.jp)

# HITACHI

Inspire the Next

研 ぎ す ま し て 、 音 を 、 見 る 。



日立アロカメディカルが世界で初めて世に送り出した超音波診断装置。被ばくの心配なく体内を見ることができる、この「音を見る技術」にさらに磨きをかけ、これまで不可能だった小さな変化も捕えられれば、検査をする人にも、検査を受ける人にも、大きな「安心」を届けることができます。その夢のため、日立メディコとアロカ、それぞれにつちかった高度な技術と信頼の実績が、全く新しい超音波診断装置として結実しました。

「ARIETTA 70」の確かな技術に裏付けられた高画質・高機能をコンパクトなサイズに集約し、迅速で確かな診断を可能にします。

## ARIETTA 70

NEXT GENERATION ULTRASOUND SYSTEM

販売名：超音波診断装置 ARIETTA 70 医療機器認証番号：第 225ABBZX00156000 号

次期日本産科婦人科学会近畿ブロック理事候補選出について

次期（平成27年4月～平成29年3月）の日本産科婦人科学会（以降、日産婦と略記）近畿ブロック理事候補を選出するための選挙を、選出規定に基づき、下記の要領で実施いたします。

記

- 1) 日 時 平成27年2月15日（日）午後
- 2) 場 所 ホテル大阪ベイタワー
- 3) 定 員 日産婦学会の定める定数（現在のところ4名選出予定）
- 4) 被選挙人
  - 第1項 近畿ブロックに所属する日産婦会員であること
  - 第2項 (イ) 本人自らの立候補
    - (ロ) 会員の推薦（本人の承諾書付き）によるもの
    - (ハ) 日産婦委員会の推薦によるもの
- 5) 立候補の届出
  - (イ) 届出締切 平成27年2月2日（月）午後4時まで
  - (ロ) 近畿産科婦人科学会事務局内 選挙管理委員会  
 [〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル8]  
 に届出用紙を請求、必要事項を記入の上、期限内に届け出ること
- 6) 選挙人 近畿ブロック、各府県より選出された新（次期）代議員
- 7) その他 近畿産科婦人科学会の日本産科婦人科学会理事候補選出規定により選出する

以 上

平成27年2月1日

日本産科婦人科学会近畿ブロック選挙管理委員会

委員長 高木 哲

第132回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会ご案内  
(第2回予告)

第132回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。多数のご参加をお願い申し上げます。

平成27年度近畿産科婦人科学会 会長 大橋 正伸  
学術集会長 山田 秀人

記

会 期：平成27年6月27日(土)、28日(日)

会 場：神戸国際会議場

〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-9-1

TEL：078-302-5200 FAX：078-302-6485

演題申込締切日：平成27年2月14日(土)まで延長しました。

講演要旨をメール添付でお送りください。

演題募集期間：ホームページの「演題募集要項」は平成26年11月1日～2月14日まで公開。

<お願い>

一般演題の演題申込・抄録送付は、本学会のホームページから行ってください。詳しくは後掲の<演題応募方法について>をご参照ください。

申込・連絡先：〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

神戸大学大学院医学研究科外科系講座

産科婦人科学教室

担当：森田宏紀

TEL：078-382-6000

FAX：078-382-6019

E-mail：kinsanpu@med.kobe-u.ac.jp (抄録の送付アドレスです)



## ＜託児室のご案内＞

第132回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会では、期間中、学会参加者を対象に託児室を開設します。ふるってお申し込みください。

- 開設日時：6月27日（土）12：30～18：00  
6月28日（日）8：30～16：30  
何時間でも構いません。
- 料 金：無料（完全予約制）
- 場 所：学会会場（神戸国際会議場）内に設けます。
- 対象年齢：生後2カ月目（生後満1カ月が過ぎている）～就学前までの健康なお子様
- 託児担当NPO法人：NPO法人 子育て家族サポートふるーる（HP：<http://fleurs.grupo.jp/>）
- 申込方法：下記連絡先メールアドレスまで必要事項をご記入のうえお申し込みください。  
必要事項：1）学会参加者（保護者）氏名，ご所属，連絡先（含む携帯電話番号）  
2）お子様の人数  
3）お子様の全員のお名前，よみがな，性別，年齢  
4）託児希望の曜日，時間  
5）託児上の注意点（アレルギー等）があれば，お書きください。
- 申込締切：平成27年6月5日（金）（但し人数，施設の都合上申し込み締め切り日前でも定員となり次第締め切りとさせていただきます。ご了承ください）
- そ の 他：昼食は各自でご用意のうえ，基本的に保護者の方とお食事いただくようお願いされています。昼食時間はある程度ご希望に沿えます。
- 連 絡 先：E-mail：kinsanpu@med.kobe-u.ac.jp（担当：新谷，篠崎）  
TEL：078-382-6000

【関連学会・研究会のお知らせ1】

第15回近畿産婦人科内視鏡手術研究会  
— Kinki Society for Gynecologic Endoscopy —

日 時： 平成27年2月1日（日）

会 場： 株式会社 三笑堂 上田ホール（京都）

〒601-8533 京都市南区上鳥羽大物町68

TEL：075-681-5131

URL：http://www.sanshodoh.co.jp/company/office/honsha.php

参加費： 1,000円

年会費： 3,000円

入会金： 2,000円

日産婦学会専門医シール（10単位）が発行されます。

プログラム

9：00～9：45 理事会

10：00～11：00 一般演題Ⅰ

11：00～12：00 一般演題Ⅱ

12：15～13：00 ランチョンセミナー（協賛：オリンパスメディカルシステムズ）

司会：吹田徳洲会病院

梅本 雅彦先生

演者：大阪大学

小林 栄仁先生

「最新機器を活用した腹腔鏡手術の定型化～良性から悪性疾患まで～」

13：15～14：00 評議員会ならびに総会

14：00～15：00 特別講演

司会：大阪府立急性期総合医療センター

竹村 昌彦先生

演者：大阪府立母子保健総合医療センター

石井 桂介先生

「一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー凝固術の意義」

15：00～15：30 コーヒーブレイク

15：30～17：00 テーマ演題「婦人科悪性腫瘍に対する内視鏡的治療戦略」

理事長

いとう女性クリニック

伊藤将史

第15回研究会長 大阪府立急性期総合医療センター

竹村昌彦

事務局担当（お問合せ） 吹田徳洲会病院

梅本 雅彦

m.umemoto@tokushukai.jp

TEL：06-6878-1110

## ＜演題応募方法について＞

1. 本学会のホームページ,  
日本産科婦人科学会サイト内[http://www.jsog.or.jp/about\\_us/region/kinsanpu/index.html](http://www.jsog.or.jp/about_us/region/kinsanpu/index.html)  
もしくは、本学会専用サイト<http://www.chijin.co.jp/kinsanpu/>  
のトップページにある **演題募集要項** をクリックする。
2. 演題募集要項を熟読のうえ、**一般演題申込用紙** **腫瘍研究部会演題申込用紙** **周産期研究部会演題申込用紙** **生殖・内分泌女性ヘルスケア研究部会演題申込用紙** のいずれかをクリックする。
3. 「演題申込用紙」をダウンロードする。
4. ダウンロードした「演題申込用紙」に必要事項を入力する。  
(記入例を参考ください)
5. 学術集会案内ページにて送り先を確認し、メール添付で送信する。

## ＜演題応募にあたっての留意点＞

1. OSおよびソフトについて
  - ・「演題申込用紙」への入力にあたっては、Microsoft Word が必要です。  
Mac ユーザーでMac OS用Microsoft Wordをお持ちでない方は、フリーのオフィスソフトであるNeoOffice (<http://www.neooffice.org/neojava/ja/index.php>) をご使用ください。この際文書の保存は、「Word形式」にしてください。  
なお、Wordと完全に同じ表示が再現されるとは限りませんので、その場合は再度ご依頼することもあります。
  - ・Word 2007 (Win), Word2008 (Mac) をご使用の方も使用可能です。
2. 文字の大きさ、および書体について
  - ・「演題申込用紙」への入力にあたっては、文字の大きさは9ポイント、書体はMS明朝としてください。
3. 入力内容について
  - ・氏名は、演者を筆頭にしてください。
  - ・産婦人科所属の方は、所属欄に施設名のみ入力してください。
  - ・学術集会担当者より、演題受領確認のメールおよび後日に演題発表時間の通知メールをお送りしますので、それぞれの受信メールアドレスを当該箇所に入力してください。
4. 文字数と入力位置
  - ・文字数は、演題名・所属・氏名の合計で最大215字（43字×5行）です。  
講演要旨は、最大432字（48字×9行）です。432字以上は省略されてしまいますのでご注意ください。  
なお、演題名・所属・氏名欄に5行以上使用の場合は、増加行数分を講演要旨行数から少なくしてください。
  - ・入力位置は、演題名は2行目から始めて左右中央に、所属・氏名は左6文字目から始めてください。  

|   |
|---|
| 0 |
|---|

 スペースには入力しないでください。  
枠内の書式は一切変更しないようお願いいたします。
5. 個人情報について
  - ・個人を識別できる可能性がある情報については、「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせを参考ください。

## 【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

## 〈第67巻 2015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11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】

## 腹式子宮全摘出術と腔式子宮全摘出術の組織侵襲に関する検討

海野 ひかり<sup>1)</sup>, 橋本 洋之<sup>2)</sup>, 山崎 瑠璃子<sup>1)</sup>, 竹田 満寿美<sup>1)</sup>宮武 崇<sup>1)</sup>, 長松 正章<sup>1)</sup>, 横井 猛<sup>1)</sup>

1) 泉州広域母子医療センター市立貝塚病院産婦人科

2) 堺市立重症心身障害者(児)支援センターベルデさかい

(受付日 2014/7/7)

**概要** 当院では低侵襲な子宮全摘出術の術式として、腔式子宮全摘出術を積極的に実施している。今回、腔式および腹式子宮全摘の組織侵襲の程度を数値化できるかを検討するために、腔式子宮全摘出術と腹式子宮全摘出術の術前後の血中C反応性蛋白 (CRP), クレアチンキナーゼ (CK), 乳酸脱水素酵素 (LDH) の検査値を組織侵襲の指標として比較検討した。対象は、2008年1月から2012年12月までの5年間に当院で単純子宮全摘出術を施行した468症例のうち、子宮筋腫および子宮腺筋症に対して腹式単純子宮全摘出術を施行した226症例 (以下TAH群) と、腔式子宮全摘出術を施行した168症例 (以下TVH群) とした。まず、全症例の手術前後の検査値を比較したところ、CRPとCKについては術後に検査値の増加を認めたが、LDHは増加を認めなかった。CRPとCKは子宮全摘術における組織侵襲の有用なマーカーと考え、TAH群とTVH群の術後のCRPとCKを後方視的に比較検討した結果、術後CRPはTAH群の中央値が3.1mg/dl, TVH群が1.1mg/dl, CKはTAH群の中央値が145 IU/l, TVH群が78 IU/lといずれも有意にTAH群の方が高かった。これらの結果よりCRPとCKは腔式および腹式子宮全摘の組織侵襲の違いを数値化するための指標となるが、LDHはその指標とならないことがわかった。〔産婦の進歩67 (1) : 1-6, 2015 (平成27年2月)〕

**キーワード** : 腹式子宮全摘術, 腔式子宮全摘術, 組織侵襲

## [ORIGINAL]

## Tissue trauma in abdominal and vaginal hysterectomy

Hikari UNNO<sup>1)</sup>, Hiroyuki HASHIMOTO<sup>2)</sup>, Ruriko YAMAZAKI<sup>1)</sup>, Masumi TAKEDA<sup>1)</sup>Takashi MIYATAKE<sup>1)</sup>, Masaaki NAGAMATSU<sup>1)</sup> and Takeshi YOKOI<sup>1)</sup>

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

2) Sakai City Medical Support Center for Severely Handicapped Children and Persons

(Received 2014/7/7)

**Synopsis** To compare the degree of tissue trauma between total abdominal hysterectomy (TAH) and total vaginal hysterectomy (TVH), we retrospectively assessed levels of C-reactive protein (CRP), creatine phosphokinase (CK) and lactic dehydrogenase (LDH) in blood samples obtained on the first postoperative day. Between January 2008 and September 2012, 468 women underwent hysterectomy in our clinic. Of those, we identified two groups who underwent TVH (n=168) or TAH (n=226) for uterine fibroids or adenomyosis. All charts of these women were reviewed for data on age, body mass index (BMI), parity, uterine weight, operation time and operative blood loss. No differences were observed in BMI or operation time. Uterine weight was lower in TVH (220g) than in TAH (528g;  $p < 0.01$ ), but operative blood loss was higher in TVH (254 ml) than in TAH (208 ml,  $p < 0.001$ ). Mean plasma levels of postoperative CRP and CK were significantly higher in the TAH group than in the TVH group (CRP : TVH, 1.1 mg/dl vs. TAH, 3.1 mg/dl ; CK : TVH, 78 IU/l vs. TAH, 145 IU/l ;  $p < 0.01$  for each). The post-operative serum CRP and CK level could be a marker in the degree of tissue trauma between vaginal and abdominal hysterectomy. [Adv Obstet Gynecol, 67(1) : 1-6, 2015 (H27.2)]

**Key words** : hysterectomy, abdominal vaginal, tissue trauma



## 緒 言

近年、産婦人科領域ではより低侵襲な手術への要求が高まり、現在では婦人科手術において腹腔鏡を用いることが多い。子宮筋腫や子宮腺筋症に対する子宮全摘出術においても腹腔鏡下または腹腔鏡補助下に子宮全摘出術が実施される。一方、当院では低侵襲な子宮摘出術の術式として腔式子宮全摘出術を積極的に実施している。腔式子宮全摘出術の低侵襲性については、腹式子宮全摘出術と比較し、手術時間、出血量、入院期間や痛みの程度について腔式子宮全摘出術の方が侵襲が少ないとの報告がある<sup>1,2)</sup>。また臓器損傷、イレウス、血腫形成、術後感染、血栓塞栓症などの手術による有害事象についても腔式子宮全摘出術は腹式子宮全摘出術に比べて少ないとの報告がある<sup>2,3)</sup>。

一方で、腔式子宮全摘出術が腹式全摘出術に比して組織侵襲が少ないことを数値化する指標は明らかではない。これまで手術による組織侵襲を反映する血清マーカーとして、腫瘍摘出のための開頭術、脳動脈瘤のクリッピング術や胆嚢摘出術の手術では、血中C反応性蛋白 (CRP)、クレアチンキナーゼ (CK) や乳酸脱水素酵素 (LDH) が用いられてきた<sup>4,5)</sup>。そこで本研究は、まず腹式と腔式、両方の子宮全摘術におけるCRP、CK、LDHの術前後の値から子宮全摘術における適切な組織侵襲のマーカーを推測し、さらに腔式子宮全摘出術、腹式子宮全摘出術それぞれにおける検査値の推移から、腔式および腹式子宮全摘の組織侵襲の程度を数値化できるかを検討した。

## 研究方法

2008年1月から2012年12月までの5年間に、当院で単純子宮全摘出術を施行した症例のうち、子宮筋腫および子宮腺筋症に対して腹式単純子宮全摘出術を施行した症例 (以下TAH群) と腔式子宮全摘出術を施行した症例 (以下TVH群) に対しての組織侵襲の程度を比較検討した。付属器切除術や卵巣嚢腫摘出術、癒着剥離術などを同時に施行した症例は除外した。

当院でのTVH手術の適応基準としては、経

腔分娩による経産婦で、子宮の大きさが新生児頭大までの症例とした。TAH群は子宮の大きさや経産を問わず対象とした。術式の選択は上記の適応基準に則り、術者が臨床的に検討したうえで決定した。

麻酔は、気管挿管による全身麻酔下にて行い、症例により硬膜外麻酔を併用したが、硬膜外の適用の有無は麻酔科医の判断に準拠した。硬膜外麻酔は全員、手術当日から3日目までに中止した。また術中および術後8時間後に抗生剤セファゾリン1gを投与した。

年齢、手術時間、摘出標本の重量、出血量、術前・術後1日目のCRP、CK、LDHの数値についてそれぞれ後方視的な検討を行った。統計処理として、症例ごとの術前後の値の比較のためにはpaired t testを行い、その他の解析のためにはMann・WhitneyのU検定を行って $p < 0.05$ をもって有意とした。

## 結 果

### 対象患者の背景

当院で単純子宮全摘出術を施行した468症例のうち、TAH群は226症例、TVH群は168症例であった。対象患者のうち、組織侵襲以外の影響を除くために術中に腔式手術から開腹手術へ移行した症例 (TVH群: 2例)、術中臓器損傷を認めた症例 (TAH群: 2例)、再手術を要した症例 (TVH群: 2例)、または術後感染症を併発して抗生剤を追加使用した症例 (TAH群: 4例、TVH群: 1例)、術後イレウスを認めた症例 (TAH群: 1例) は検討から除外した。TAH群、TVH群の背景を表1に示す。年齢はTAH群の中央値が45歳 (34~55)、TVH群の中央値が46歳 (34~73) とTVH群の方が有意に高かった。また手術時間はTAH群で112分 (50~208) とTVH群で107分 (40~254) と有意差を認めなかった。出血量はTAH群で208ml (10~1550)、TVH群で254ml (27~1700) とTVH群は有意に出血量が多かった。子宮重量はTAH群の中央値は528g (100~4000)、TVH群は220g (50~810) とTAH群が有意に重かった。また硬膜外麻酔の有無は、時期や麻酔科医の違いで使用

表1 患者背景 (中央値; 範囲; 平均値±SD)

|          | TAH群 (n=226) |             |           | TVH群 (n=168) |             |           | p値    |
|----------|--------------|-------------|-----------|--------------|-------------|-----------|-------|
|          | 中央値          | 範囲          | 平均値±SD    | 中央値          | 範囲          | 平均値±SD    |       |
| 年齢 (歳)   | 45           | (34-55)     | 44.5±3.7  | 46           | (34-73)     | 45.6±4.8  | 0.02  |
| BMI      | 21.8         | (16.8-34.2) | 22.7±3.4  | 21.5         | (16.0-36.4) | 22.0±3.1  | 0.05  |
| 経産分娩回数   | 2            | (0-4)       | 1.52±1.01 | 2            | (1-5)       | 2.21±0.73 | <0.01 |
| 子宮重量 (g) | 528          | (100-4000)  | 722±573   | 220          | (50-810)    | 259±143   | <0.01 |
| 手術時間 (分) | 112          | (50-208)    | 115±33.5  | 107          | (40-254)    | 116±38.4  | 0.97  |
| 出血量 (ml) | 208          | (10-1550)   | 280±233   | 254          | (27-1700)   | 362±319   | 0.02  |

表2 術前後の組織侵襲マーカーの比較 (paired t test)

| 平均値 (範囲)    | 術前<br>平均値 (範囲)  | 術後<br>p値         | paired t test |
|-------------|-----------------|------------------|---------------|
| CRP (mg/dl) |                 |                  |               |
| 全対象         | 0 (0-2)         | 2.5 (0.1-9.6)    | <0.01         |
| TAH群        | 0 (0-2)         | 3.4 (0.6-9.6)    | <0.01         |
| TVH群        | 0 (0-0.6)       | 1.4 (0.1-8.2)    | <0.01         |
| CK (IU/l)   |                 |                  |               |
| 全対象         | 78.8 (22-398)   | 204.2 (21-10718) | <0.01         |
| TAH群        | 77.4 (22-373)   | 181.2 (36-1299)  | <0.01         |
| TVH群        | 80.7 (23-398)   | 235.4 (21-10718) | 0.017         |
| LDH (IU/l)  |                 |                  |               |
| 全対象         | 166.9 (97-332)  | 163.6 (100-326)  | 0.92          |
| TAH群        | 168.5 (100-332) | 164.2 (104-318)  | 0.94          |
| TVH群        | 164.6 (97-285)  | 162.9 (100-326)  | 0.76          |

の有無が異なり, 全身麻酔に硬膜外麻酔を併用した例はTAH: 223例 (76.2%), TVH: 128例 (98.7%) であった。

#### 術前後の比較

まず, 子宮全摘出術における組織侵襲の指標としてCRP, LDH, CK値が有効かを検討するため, 全対象, TAH群, TVH群で術前後の数値を比較した (表2)。その結果, CRPの平均値は全対象, TAH, TVH群において術前はすべて0 mg/dl, 術後はそれぞれ2.5, 3.4, 1.4 mg/dlであり, すべての群で有意な上昇を認めた。CKの平均値は術前はそれぞれ78.8, 77.4, 78 IU/l, 術後はそれぞれ204.2, 181.2, 235.4 IU/lであり, すべての群で有意な上昇を認めた。一方, LDHは術前はそれぞれ166.9, 168.5, 164.6 IU/l, 術後はそれぞれ163.6, 164.2, 162.9 IU/lと有意な上昇を認めなかった。

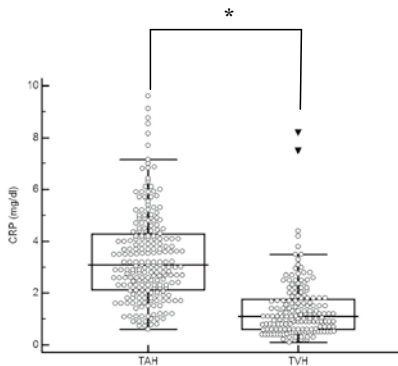
#### 腹式群と腔式群との比較

術前の各検査値においてTAH群, TVH群の間で有意な差異は認められなかった。術後の各検査値をTAH群, TVH群で比較したところ, CRP値とCK値はTAH群の方が有意に高かった。一方, LDH値は両群間で有意な差は認めなかった (図1)。

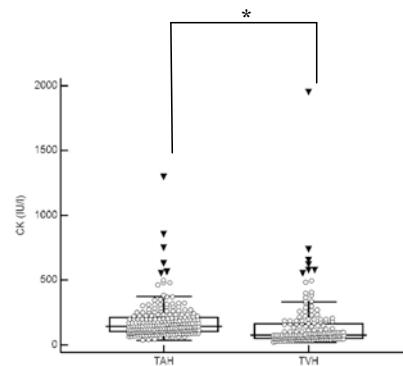
#### 子宮重量の調整

検査値に影響を与える因子として考えられる, 年齢, 経産分娩回数, 子宮重量, 手術時間, 出血量のうち, 年齢, 経産分娩回数, 手術時間, 出血量の中央値は, TAH群とTVH群で大きな違いはなかったが, 子宮重量についてはTAH群の中央値が528g, TVH群の中央値が220gと大きく異なるため, それぞれの検査値に対する子宮重量の影響について検討した。CRPと子宮重量との相関係数は0.37でp値は<0.01, CKと

A) CRP 値



B) CK 値



C) LDH 値

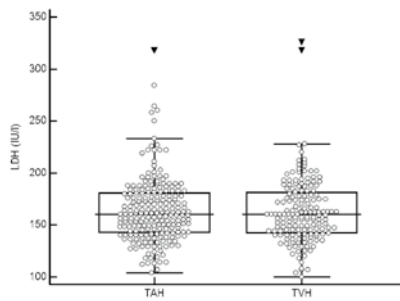


図1 手術翌日の血清マーカー値の比較 A) CRP, B) CK, C) LDH

箱ひげ図は、最小値、第1四分位点、中央値、第3四分位点、および最大値を示す。

三角印は、外れ値（第3四分位点 +  $3 \times \text{interquartile range}$  以上）を示す。

Y軸の単位はCRP値はmg/dl, CK値とLDH値はIU/l. \* $<0.05$  有意差あり. CK値のTVH群の4858 IU/lと最高値10718 IU/lは大きく外れ値となり図では削除した。

表3 摘出子宮重量が500g以下の場合の、術式と組織侵襲マーカー

|               | TAH (n=135)<br>中央値 (範囲) | TVH (n=99)<br>中央値 (範囲) | p値      |
|---------------|-------------------------|------------------------|---------|
| 術後CRP (mg/dl) | 3.2 (0.6-8.5)           | 1.0 (0.1-8.2)          | $<0.01$ |
| 術後CK (IU/l)   | 139 (41-629)            | 74.5 (21-10718)        | $<0.01$ |
| 術後LDH (IU/l)  | 156 (112-318)           | 160 (100-326)          | 0.57    |

群, TVH群で156, 160 IU/lと差を認めなかった (表3).

### 考 察

単純子宮全摘出術を施行した症例において、組織侵襲マーカーとしてCRP, CK, LDHが有用であるかを検討するため

摘出子宮重量との相関係数は0.0013でp値は0.98, LDHと摘出子宮重量との相関係数は0.069でp値は0.2と, CRPは子宮重量と相関を強く認めた. よって, 子宮重量の影響を考慮して, 子宮重量が500g以下の症例を対象としてTAH群135症例とTVH群99症例で再検討した. その結果, CRPはTAH群, TVH群でそれぞれ, 3.2, 1.0 mg/dl, またCKはTAH群, TVH群で139, 74.5 IU/lと有意にTAH群で高く, またLDHはTAH

に, まず全症例の手術前後の検査値を比較したところ, CRPとCKについては術後に検査値の増加を認めたが, LDHは増加を認めなかった. CRPとCKは子宮全摘術における組織侵襲の有用なマーカーと考え, 腔式子宮全摘出術は腹式子宮全摘術より低侵襲であることを示す組織侵襲のマーカーとなり得るか, 腹式子宮全摘術群と腔式子宮全摘出術群に分類し, 術後のCRPとCKを後方視的に比較検討した結果, それぞれ

腔式子宮全摘出術群の方が低値を示した。

CRPは急性期蛋白の代表的な成分で炎症時に最も著しい増加を示し、体内に炎症または組織壊死がある病態で認められ<sup>6,7)</sup>、これまで数多くの文献で侵襲を測るマーカーとして使用されてきた<sup>3,6-9,15)</sup>。本検討でも術後CRP値はTVH群がTAH群よりも低く、さらに子宮重量500g以下の群においても同様の結果であったため、CRP値は腔式子宮全摘出術が、腹式子宮全摘出術よりも低侵襲であることを示す適切な組織侵襲のマーカーであると考えられた。腔式子宮全摘出術は、腹式子宮全摘出術よりも皮膚、皮下組織、筋膜、腹膜、そして腸管漿膜等において損傷を与える程度が少ないので、CRPの上昇が少ないと考えられる。よって、CRPで表される組織侵襲は、術後の回復の早さとも相関するかもしれない。TVH+腔形成術とTAHを比較した研究でも、TVH+腔形成の方がTAHよりCRP値が低いという報告があり<sup>9)</sup>、本研究の結果は文献の報告と合致している。

CKは、筋肉に多量に存在する逸脱酵素で、筋肉細胞のエネルギー代謝に重要な役割を果たしている。血液内への逸脱の主体は骨格筋であり、筋肉に障害があると血液中のCKは高値になる。通常では体筋肉量と相関し、手術に関連しては骨格筋や心筋障害の程度と相関するとされている<sup>10, 11)</sup>。CKは組織侵襲のマーカーとして婦人科手術以外に整形外科や呼吸器外科の手術でも用いられる<sup>4, 12-14)</sup>。われわれの検討ではCKはTVH群に比してTAH群で有意に高値で、これは子宮重量が500g以下の症例でも同様であった。CK値がTVH群とTAH群で異なった理由として、腹直筋や腸腰筋への損傷の程度が経腔手術と開腹手術では異なる可能性が考えられる。CK値の上昇は術後の創部痛や腹筋の筋力回復の程度と相関する可能性があるが、今回は後方視的な研究のため、痛みに対する評価が困難であり、かつ硬膜外麻酔を併用する症例にばらつきを認めたため検討できず、今後の検討課題である。

LDHはHサブユニット、Mサブユニットの4

量体から構成され、その組み合わせで5つのアイソザイム (LDH 1~5) が存在する逸脱酵素である。これらは生体の組織に普遍的に存在し、とくに心、肝、骨格筋、腎、癌組織に多く分布され、LDHの上昇により手術によるこれらの細胞の障害を知ることができる<sup>4,5)</sup>。本検討では、術前後において有意差な検査値の上昇を認めず、子宮摘出術に関してはLDHは組織侵襲マーカーとしてはなり得なかった。文献では、胆嚢摘出術ではLDHへの変化を認めたが、子宮全摘術ではLDHへの変化を認めなかったとの報告がある<sup>15)</sup>。LDHの手術による上昇の有無は手術部位によって異なると考えられ、胆嚢摘出術であれば手術による肝臓への影響により、LDHは上昇するが、子宮全摘出術ではLDHが上昇するような組織への影響が少ないと考えられる。

他の組織侵襲のマーカーとしてはIL-6、CA125、HLA-DR、 $\alpha$ 1アンチトリプシン、カテコラミン3分画 (A, NA, DA) が使用されている<sup>8,15-17)</sup>。今回は後方視的な検討であり、これらのマーカーを測定しなかったが、前向きな検討を行う場合は組織侵襲マーカーの候補であると考えられる。

今回の研究の限界として、手術適応として子宮の大きさに制限がないため、子宮重量はTAH群の中央値は528g、TVH群は220gとTAH群の子宮が大きな点が挙げられる。子宮重量を500g以下の症例に限定し再検討したところ同様の結果を得られたため、子宮重量に関係なく、CRPやCKは術式による侵襲の程度を測るマーカーになり得ると考えられる。出血量については、表1に示すとおりTVH群はTAH群よりも多かった。術後の貧血の原因となるという観点からは組織侵襲はTVHが大きいと考えられるが、今回は手術侵襲の評価項目としたCRP、CK、LDHと出血量との相関は認められなかったため、出血量は今回の結果には影響を与えないと考えられる。

また血液検査データ以外の組織侵襲の評価として術後疼痛程度、鎮痛剤の使用、入院期間が挙げられる。疼痛程度の評価については、

TAHとTVHでは硬膜外麻酔の使用の有無が異なったため評価ができなかった。また入院期間についてもクリニカルパスの導入により入院期間が固定されたため、今回の検討項目から除外したが、今後、前向き研究ではこれらの項目についても検討が必要と考えられる。

### 総 括

当院で単純子宮全摘出術を施行した症例において、組織侵襲マーカーであるCRP、CK、LDHの術前後の検査値を比較したところ、LDHは術前後で変化を認めなかったが、CRPとCKは術後に検査値の上昇を認め、CRPとCKは子宮全摘術における組織侵襲の有用なマーカーと考えられた。腔式子宮全摘出術は腹式子宮全摘術より低侵襲であることを示す組織侵襲のマーカーとなり得るか、腹式子宮全摘出術群と、腔式子宮全摘出術群に分類し、術後のCRPとCKを後方視的に比較検討した結果、それぞれ腔式子宮全摘出術群の方が低値を示した。このことから、子宮全摘出術の侵襲の程度を評価するために、CRPとCKが有用である可能性が示唆された。今後、さらなる組織侵襲のマーカーの発見や、術後の疼痛や合併症などの臨床経過と組織侵襲マーカーとの関連性の究明が必要と考えられる。

### 参考文献

- Doğanay M, Yildiz Y, Tonguc E, et al. : Abdominal, vaginal and total laparoscopic hysterectomy: perioperative morbidity. *Arch Gynecol Obstet*, 284: 385-389, 2011.
- Kayastha S, Tuladhar H : Vaginal hysterectomy vs abdominal hysterectomy. *Nepal Med Coll J*, 8 : 259-262, 2006.
- Malik E, Buchweitz O, Muller-Steinhardt M : Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Surg Endosc*, 15 : 463-466, 2001.
- Tabatabai M, Segal R, Amidi M, et al. : Serum creatine phosphokinase, lactic dehydrogenase, and their isoenzymes in the perioperative period. *J Clin Anesth*, 1 : 277-283, 1989.
- Mrksic M, Cabafi Z, Feher I, et al. : Surgical trauma in laparoscopic and classical cholecystectomy. *Med Pregl*, 54 : 327-331, 2001.
- 中西雅樹, 稲葉 亨, 藤田直久 : CRP (C reactive protein; C反応性蛋白). 医療と検機器・試薬, 35 : 725-730, 2012.
- Harkki-Siren P, Sjöberg J, Toivonen J, et al. : Clinical outcome and tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy : A randomized controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79 : 866-871, 2000.
- Labib M, Palfrey S, Paniagua E, et al. : The postoperative inflammatory response to injury following laparoscopic assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy. *Ann Clin Biochem*, 34 : 543-545, 1997.
- Aka N, Kose G, Gonenc I, et al. : Tissue trauma after vaginal hysterectomy and colporrhaphy versus abdominal hysterectomy : A randomised controlled study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 44 : 328-331, 2004.
- Tsung JS, Tsung SS : Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem*, 32 : 1568-1570, 1986.
- Novak LP, Tillery GW : Relationship of serum creatine kinase to body composition. *Hum Biol*, 49 : 375-380, 1977.
- Lenke LG, Bridwell KH, Jaffe AS : Increase in creatine kinase MB isoenzyme levels after spinal surgery. *J Spinal Disord*, 7 : 70-76, 1994.
- Mattana J, Singhal PC : Determinants of elevated creatine kinase activity and creatine kinase MB-fraction following cardiopulmonary resuscitation. *Chest*, 101:1386-1392, 1992.
- 前 昌宏, 大貫恭正, 西内正樹, 他 : 自然気胸に対する胸腔鏡下手術後CK, CRPの変動について. 日呼外会誌, 7 : 789-792, 1993.
- Atabekoglu C, Sonmezer M, Gunngor M, et al. : Tissue trauma in abdominal and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 11 : 467-472, 2004.
- Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, et al. : Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care. *Annals of Surgery*, 255 : 216-221, 2012.
- Van der Zee AG, Duk JM, Aalders JG, et al. : The effect of abdominal surgery on the serum concentration of the tumour-associated antigen CA 125. *Br J Obstet Gynaecol*, 97:934-938, 1990.

## 【症例報告】

## 再発卵巢癌治療後7年目に膀胱内腫瘍を形成した明細胞腺癌の1例

坂本能基<sup>1)</sup>, 高木 力<sup>1)</sup>, 内田 学<sup>1)</sup>, 田原秀男<sup>2)</sup>  
木野茂生<sup>3)</sup>

1) 耳原総合病院産婦人科

2) 同・泌尿器科

3) 同・病理科

(受付日 2014/4/15)

**概要** 今回われわれは、再発卵巢明細胞腺癌の治療後7年目に、膀胱内に発現した明細胞腺癌を経験した。症例は4回経妊2回経産、初診時は60歳であった。初診時に原発性卵巢癌と診断し、術後診断は右卵巢明細胞腺癌pT2cN0M0であり、術後化学療法を行った。初診から3年目に骨盤腹膜に約3cm大の明細胞腺癌の再発を認め、これを外科的に切除し、術後化学療法を行った。再発の治療から7年目に膀胱内腫瘍を認め、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)を施行した。病理診断は明細胞腺癌であった。術後の追加治療は行わなかった。原発性膀胱明細胞腺癌と卵巢明細胞腺癌の膀胱への再発はともにきわめてまれなケースであるが、本症例では双方の可能性を考える必要がある。しかしながら、子宮内膜症、ミューラー管遺残、膀胱原発腺癌の異分化および尿路上皮癌の化生性変化などの発生母地を推測する他の組織の混在があれば原発性膀胱明細胞腺癌といえるが、本症例では認められなかった。また免疫組織化学的分析では臓器の違いにより明細胞腺癌を鑑別できない。そこでわれわれは正常な移行上皮下の結合組織内に明細胞腺癌が存在することを根拠に再発癌の可能性が高いと考えた。膀胱内再発癌のTUR-Btから3年目に再び膀胱内腫瘍を認め、再度TUR-Btを施行し、明細胞腺癌の再発の診断となった。術後の追加治療は行わなかった。現在も慎重に経過観察中であるが、再発を認めていない。〔産婦の進歩67 (1): 7-13, 2015 (平成27年2月)〕

**キーワード**: 明細胞腺癌, 卵巢癌, 膀胱癌, 晩期再発

## [CASE REPORT]

Late relapse of clear cell adenocarcinoma in the bladder seven years  
after treatment of recurrent ovarian cancer – a case report

Yoshiki SAKAMOTO<sup>1)</sup>, Tsutomu TAKAKI<sup>1)</sup>, Manabu UCHIDA<sup>1)</sup>, Hideo TAHARA<sup>2)</sup>  
and Shigeo KINO<sup>3)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Mimihara General Hospital

2) Department of Urology, Mimihara General Hospital

3) Department of Pathology, Mimihara General Hospital

(Received 2014/4/15)

**Synopsis** Bladder metastasis from ovarian carcinoma is a rare clinical event. We experienced clear cell adenocarcinoma in the bladder after seven years of treatment of recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma. A 60-year-old woman had surgery and chemotherapy for right ovarian clear cell adenocarcinoma pT2cN0M0. Three years later, pelvic peritoneum recurrence of clear cell adenocarcinoma of ovary was detected, and tumor resection and postoperative chemotherapy were performed. After seven years of treatment for tumor recurrence in the pelvis, transvaginal ultrasonography discovered an intravesical tumor. Transurethral bladder tumor resection (TUR-Bt) was performed, and pathological diagnosis was made as clear cell adenocarcinoma. As for bladder, both primary clear cell adenocarcinoma and relapse of ovarian clear cell adenocarcinoma are very rare, and it is important to clarify differential diagnosis in this case. This case could be diagnosed as primary clear cell adenocarcinoma in the bladder if there was a mix of tissues such as endometriosis, remnant of

mullerian duct, differentiation of bladder primary adenocarcinoma and metaplasia of urothelial carcinoma. However such findings were not observed in this case. In addition, the immunohistochemical analysis could not distinguish which organ clear cell adenocarcinoma was derived from. Therefore, we finally diagnosed ovarian cancer recurrence since clear cell adenocarcinoma was present in the connective tissue under the normal transitional epithelium. Three years later after TUR-Bt for the recurrence in the bladder, intravesical tumor redeveloped and TUR-Bt was performed. Tumor was again diagnosed as recurrence of clear cell adenocarcinoma of ovary. To date she is alive with no recurrence of tumor. [Adv Obstet Gynecol, 67 (1) : 7-13, 2015 (H27.2)]

**Key words :** clear cell adenocarcinoma, ovarian cancer, bladder cancer, late relapse

## 緒 言

卵巣明細胞腺癌は病理学的特徴として豊富な明るい細胞質をもち、腎の淡明細胞癌に類似し、時にhobnail型細胞をみる上皮性卵巣癌である。膀胱にも原発性明細胞癌が発生することがあり、病理学的に卵巣明細胞腺癌と類似する。膀胱内に明細胞癌が発生した場合、病理学的に卵巣明細胞腺癌の転移と原発性膀胱明細胞腺癌を区別することは困難を要する。

続発性膀胱癌の原発巣は胃癌が最も多く、卵巣癌はきわめてまれなものと考えられる<sup>1,2)</sup>。また原発性膀胱明細胞癌もまれである<sup>3,4)</sup>。

今回われわれは、再発卵巣明細胞腺癌の治療後7年目に、膀胱内に明細胞腺癌が発症し、卵巣癌の再発の可能性が高いと考えられるきわめてまれな症例を経験したので報告する。

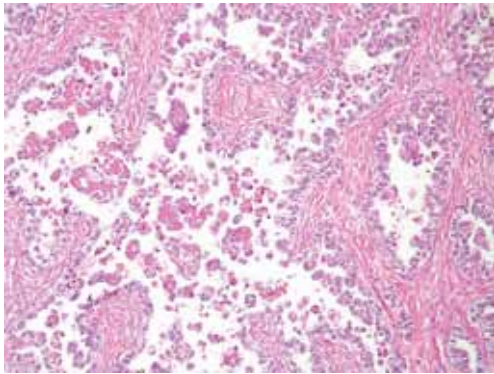
## 症 例

症例は、4回経妊2回経産、当科初診時は60歳。月経困難症の既往があったが、治療歴はなかった。腹部膨満感のため受診し、腹部CTで約15cm大の内腔に増殖病変を有する卵巣腫瘍を認めた。胸部CT、腹部CTで卵巣腫瘍以外の腫瘍を認めず、有意な腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。上部消化管内視鏡検査に異常所見なく、便潜血反応も陰性であった。初診時に原発性卵巣癌と診断し、単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清術、大網部分切除術を行った。右側卵巣は約15cm大に腫大し、子宮後壁とダグラス窩腹膜に癒着していた。術中破綻せずに摘出しえたが、卵巣癌の子宮後壁への浸潤を認めた。子宮の他の部位および左付属器には異常所見を認めなかった。リンパ節や

大網への転移は認めなかった。腹水はわずかであったため腹腔内洗浄細胞診を行い、腺癌細胞が陽性であった。術後診断は、右卵巣明細胞腺癌pT2cN0M0であった(図1)。摘出卵巣腫瘍には嚢胞壁の子宮内膜症組織から内腔に増殖する腫瘍を認め、明細胞腺癌は子宮内膜症の悪性化と考えられた。術後化学療法としてシスプラチン、塩酸イリノテカン併用療法を6コース施行した。その後、再発徴候を認めなかったが、初診から3年目の検診時に経腔超音波検査で骨盤内右側に約3cm大の無症候性充実性腫瘍を認めた。腹部CTで他に病変を認めなかったことから外科的切除術を行った。開腹時の所見では骨盤腹膜に約3cm大の腹膜播種病巣を認め、他に播種巣を認めなかったため同部のみを切除したところ、病理診断では明細胞腺癌の再発であった。また腹腔内洗浄細胞診は陰性であった。術後化学療法としてカルボプラチン、パクリタキセル併用療法を3コース行った。その後は再発徴候なく経過したが、初診から10年目、初回再発から7年目の検診時に経腔超音波検査で無症候性の膀胱内腫瘍を認めた(図2)。尿細胞診は腺癌であった。骨盤造影MRI検査では膀胱外には腫瘍はなく、原発性膀胱癌または卵巣癌の再発と考えられた(図3)。またPET-CT検査では、膀胱後壁から内腔へ突出する腫瘍性病変を認め、尿の高集積が重なるため診断は困難であるが、腫瘍中心部に異常集積像を認めた。その他の領域において転移を疑う異常集積像は認められなかった(図4)。膀胱鏡検査で膀胱右壁から後壁にかけて約4cmの乳頭状で広基性に増殖する腫瘍を認めた(図5)。当院泌尿器科にてTUR-Bt

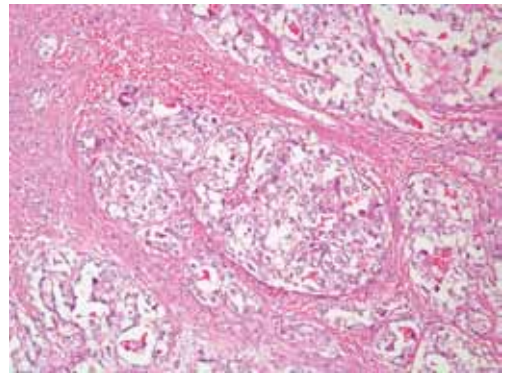


A



A：乳頭状増殖部（×10）

B



B：充実部（×10）

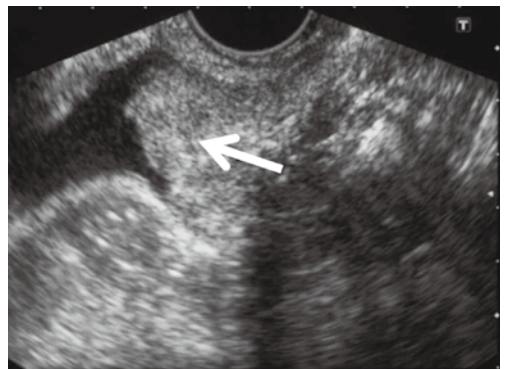
図1 右卵巢明細胞腺癌原発巣

A



A：再発膀胱腫瘍発見10カ月前，膀胱内の腫瘍は明らかではない。

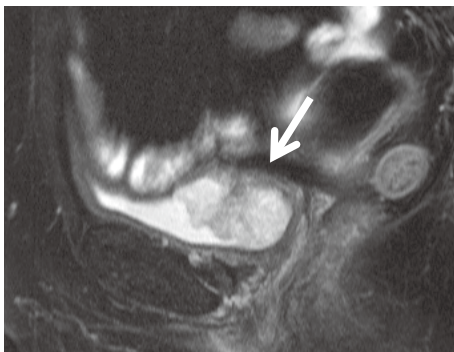
B



B：再発膀胱腫瘍発見時，膀胱内充実性腫瘍を認める。（矢印）

図2 経膣超音波検査

A



A：T2強調画像矢状断

B

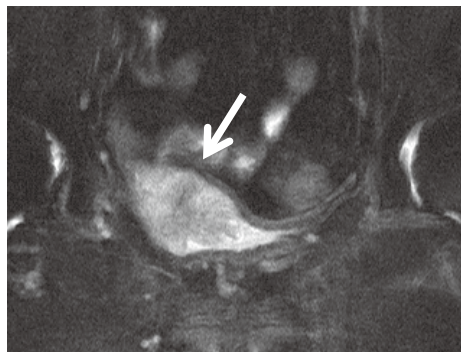
B：T2強調画像前額断  
膀胱内に充実性腫瘍を認める。

図3 骨盤造影MRI検査



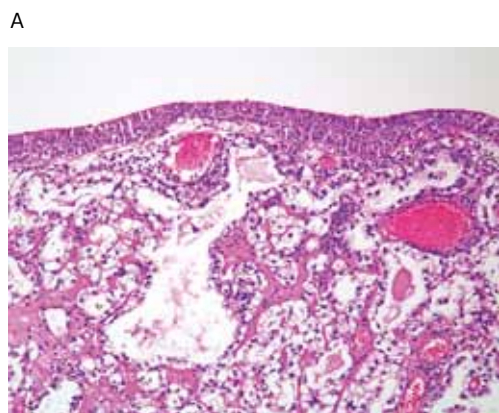


A：CT冠状断 膀胱内に腫瘍を認める。  
B：PET-CT融合像 膀胱内尿に高集積を認める。  
C：PET白黒像 膀胱内腫瘍の中心部に異常集積を認める。

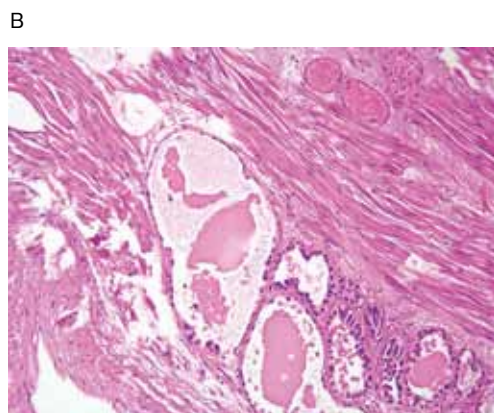
図4 PET-CT検査



図5 膀胱鏡検査  
乳頭状広基性腫瘍（矢印）を認める。



A：乳頭状増殖部（×10）



B：膀胱筋層浸潤部（×10）

図6 膀胱腫瘍の病理所見

を施行し、肉眼的にはすべて切除し得た。病理診断は、移行上皮は正常であり、上皮下に卵巣癌と同様の明細胞腺癌を認めた。膀胱壁深部切片で筋層浸潤を認めた(図6)。移行上皮は正常であり上皮下に明細胞腺癌を認めていることから、卵巣癌の再々発と診断した。追加治療として原発性膀胱癌の標準治療に準じて膀胱全摘術を勧めたが膀胱温存療法を希望された。TUR-Btに加えて化学療法を勧めたが、外来での定期検診のみを希望された。膀胱再発から3年目の検診時に膀胱三角部、左尿管口内側に腫瘍を認め、再度、TUR-Btを施行し、卵巣明細胞腺癌の3回目の再発と診断した。再度、膀胱全摘術または化学療法の追加を勧めたが、経過観察を希望された。現在も慎重に経過観察中である。

### 考 察

日本婦人科腫瘍学会の卵巣がん治療ガイドラインで、卵巣癌の初回治療後のフォローアップの間隔について、科学的根拠は明らかではないが、治療後2年までを1~3カ月ごと、5年までを3~6カ月ごと、5年以降を12カ月ごととしている<sup>5)</sup>。当科では5年以降は、本人の負担の度合いにもよるが、おおむね12カ月ごとの検診を勧めている。今回の症例でも、同様に年に1回の検診を繰り返し、無症候性の膀胱内腫瘍を確認できている。また同ガイドラインでは経膈超音波検査の有用性を挙げているが、今回の症例でも経膈超音波検査で、骨盤腹膜転移、膀胱内腫瘍を確認できており、その有用性を認識できた。

明細胞腺癌が膀胱内に発生した原因について、本症例においては卵巣癌の再発癌と判断したが、原発性膀胱癌の可能性についても鑑別診断として考慮しなければならない。

原発性上皮性膀胱癌の組織は、尿路上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、尿膜管癌、小細胞癌、未分化癌、悪性黒色腫に分類される<sup>6)</sup>。さらに腺癌の亜型として、腸亜型、粘液亜型、印環細胞亜型、明細胞亜型がある。原発性膀胱明細胞腺癌は、きわめてまれな癌であり、その発生頻度は膀胱癌全体の0.5%以下とされている<sup>3,4)</sup>。その組織発生に関しては、①子宮内膜症やミューラー管

遺残などのミューラー管由来、②膀胱原発腺癌の異分化、③尿路上皮癌の化生性変化などの発生母地が考えられている。Olivaらは、発生母地の違いをcytokeratin (CK) 7, CK20, CA125などの発現パターンを免疫組織化学的分析の手法を用いて診断することを検討し、移行上皮由来と比較してミューラー管由来では免疫組織化学的にCA125の発現が多いなどの多少の差異はあるが、子宮内膜症や尿路上皮癌などが混在しない限り判別することはできないと述べている<sup>7)</sup>。本症例においては発生母地を推測する他の組織の混在は認められなかったため、原発性膀胱癌と確定することはできなかった。またVangらは、卵巣、子宮、膣、膀胱、尿道に発生した原発性明細胞腺癌で、それぞれ免疫組織化学的分析で差異があるかを検討しているが、とくに差異を認めなかったと述べている<sup>8)</sup>。したがって、免疫組織化学的手法を用いたとしても明細胞腺癌の原発臓器の鑑別ができないため、原発癌と再発癌を判別することはできないと考えられる。なお、子宮内膜症の悪性化は子宮内膜症全体の1%以下とされ、その約80%は卵巣由来で、その他は腹膜6%、直腸膣中隔4%、大腸4%、膣2%と報告されているが、膀胱に関する記載はみられない<sup>9,10)</sup>。

以上から本症例は、原発性膀胱癌を強く示唆する所見を認めず、移行上皮は正常であり、上皮下に明細胞腺癌を認めることから卵巣癌の再発と診断するのが妥当であると考えた。

初発から5年目以降の再発癌を晩期再発とすることが多く、朝野らは卵巣癌I期、II期で約5%、III期で約4%の晩期再発があると述べている<sup>5,6)</sup>。晩期再発部位としては、膣断端、S状結腸、傍大動脈リンパ節、肺、肝臓、脊椎などの報告がみられる<sup>11~18)</sup>。これらの報告には膀胱への再発の記載はみられない。

続発性膀胱腫瘍は、近接臓器からの直接浸潤と遠隔転移に分けられる。Sheehanらは、剖検5200例中84例に膀胱腫瘍を認め、その中で続発性膀胱腫瘍の総数の明記はないが、21例に遠隔転移性膀胱腫瘍を認めたと報告している<sup>19)</sup>。村

山らは、剖検中361例中32例に続発性膀胱腫瘍を認め、近接臓器からの浸潤は81%、遠隔転移は19%であったと報告している<sup>20)</sup>。植村らは、遠隔転移の原発巣として胃癌が最も多く、その他に悪性黒色腫、腎癌、乳癌などを挙げているが、卵巣癌の記載はない<sup>1)</sup>。1967年にGoldsteinは、卵巣癌の膀胱への遠隔転移を2例報告している<sup>2)</sup>。卵巣癌の膀胱への遠隔転移はきわめてまれなものと考えられる。

植村ら<sup>1)</sup>は、膀胱への転移様式は、腹膜播種からの浸潤、血行性、リンパ行性が考えられるが、血行性、リンパ行性と診断する根拠は、腹膜播種の所見がないとすることが多いと述べている。今回の症例では、開腹により腹膜播種の有無を確認していないが、MRI検査やPET-CT検査の所見から膀胱外には腫瘍はないと判断した。また膀胱腫瘍切除後3年間の経過観察でも膀胱に近接した腫瘍の発生を認めていない。以上から、今回の症例は、膀胱外部からの浸潤性ではなく血行性またはリンパ行性の遠隔転移と考えられる。

原発性膀胱明細胞腺癌の治療は確立されたものではなく、予後についても渋谷らは長期な報告は不十分ではあるが、一般的には通常の腺癌(5年生存率20~40%)と比較して、予後が良いと述べている<sup>4)</sup>。卵巣癌の晩期再発例の治療について、腫瘍切除術、S状結腸切除術、骨盤内臓器全摘術、化学療法、放射線療法など症例ごとの事情に応じて治療を選択しているケースが多い<sup>11~17)</sup>。明細胞腺癌の膀胱への遠隔転移について、われわれが過去の文献を調べた限りでは報告はなく、予後については不明である。今回の症例では、組織学的診断のためTUR-Btによる可及的腫瘍切除に終わったが、幸い局所再発を繰り返すにとどまっている。

## 結 語

今回われわれは、再発卵巣明細胞腺癌の治療後7年目に、膀胱内に明細胞腺癌が発症し、卵巣癌の再発の可能性が高いと考えられるきわめてまれな症例を経験した。卵巣明細胞腺癌の膀胱への再発は、原発性膀胱明細胞腺癌との鑑別が問題となる。本症例は、移行上皮は正常であることや発生母地を推測する他の組織の混在がないことから卵巣癌の再発と診断した。

## 参考文献

- 1) 植村元秀, 井上 均, 西村健作, 他: 胃癌からリンパ行性に転移したと考えられる転移性膀胱腫瘍の1例. 泌尿紀要, 46: 723-725, 2000.
- 2) Goldstein G: Metastatic carcinoma to the bladder. *J Urol*, 98: 209-215, 1967.
- 3) 五反田丈徳, 落司孝一, 日高英雄: 膀胱原発明細胞癌の1例. 西日泌, 69: 597-599, 2007.
- 4) 渋谷里絵, 遠藤希之, 森谷卓也, 他: 膀胱原発明細胞癌の1例. 診断病理, 20: 273-275, 2003.
- 5) 日本婦人科腫瘍学会: 卵巣がん治療ガイドライン. p76-81, 2010.
- 6) 日本泌尿器学会・日本病理学会・日本医学放射線学会: 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約, 2011.
- 7) Oliva E, Amin MB, Jimenez R, et al.: Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol*, 26: 190-197, 2002.
- 8) Vang R, Whitaker BP, Farhood AI, et al.: Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol*, 20: 252-259, 2001.
- 9) Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS: Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol*, 75: 1023-1028, 1990.
- 10) 小林 浩: 卵巣癌 子宮内膜症の癌化. 日臨, 70: 493-497, 2012.
- 11) 朝野 晃, 早坂 篤, 島 崇, 他: 卵巣癌Ⅱ, Ⅲ期の晩期再発症例の臨床的検討. 産婦の実際, 59: 1119-1123, 2010.
- 12) Bamias A, Efsthathiou E, Vassilakopoulou M, et al.: Late relapse of epithelial ovarian cancer: a single institution experience. *Eur J Gynaecol Oncol*, 26: 439-442, 2005.
- 13) 朝野 晃, 太田 聡, 松浦 類, 他: 卵巣癌Ⅰ期再発症例の臨床的検討. 産婦の実際, 58: 629-633, 2009.
- 14) 林 香里, 高橋良樹, 濱田新七, 他: 晩期再発をきたした上皮性卵巣癌の2例. 産婦の進歩, 65: 454-457, 2013.

- 15) 中島亜矢子, 宇津木久仁子, 清水敬生, 他: 初回治療より21年後に胸椎に晩期再発を来した卵巣明細胞腺癌の1症例. 産婦の実際, 53: 1551-1555, 2004.
- 16) 佐藤香月, 山本和重, 平工由香, 他: 悪性卵巣腫瘍治療後10年以上経過し, 再発が確認され治療を行った2症例. 日産婦東海会誌, 49: 149-153, 2013.
- 17) 高橋一彰, 上田 和, 横須賀治子, 他: 初回治療から13年後に再発した卵巣明細胞腺癌の1例. 日産婦東京会誌, 59: 32-37, 2010.
- 18) 落合尚美, 中村泰昭, 松本由佳, 他: 初回治療9年後にS状結腸再発をきたした明細胞癌Ic期の1例. 日産婦千葉会誌, 2: 46-49, 2008.
- 19) Sheehan EE, Greenberg SD, Scott RJ: Metastatic neoplasms of the bladder. *J Urol*, 90: 281-284, 1963.
- 20) 村山哲朗, 近藤猪一郎, 松岡規男: 各種悪性腫瘍の泌尿器系臓器に対する侵襲. 泌尿紀要, 21: 209-213, 1975.

## 【症例報告】

## 閉経後に多量の腹腔内貯留液を伴って発見された巨大卵巣血腫の症例

角 張 玲 沙, 小 西 恒, 田 中 江 里 子, 連 美 穂  
宇 垣 弘 美, 竹 村 昌 彦

大阪府立急性期・総合医療センター産婦人科

(受付日 2014/6/16)

**概要** 症例は55歳, 閉経52歳, 2経妊0経産であった。1年間で30kgの体重増加, 発熱, 腹痛, 多量の腹水貯留により当科へ紹介された。高血圧, 2型糖尿病で加療中であり, 脳梗塞の既往歴があった。BMIは47であった。超音波検査にて長径20cmの嚢胞性骨盤内腫瘍と多量の腹腔内貯留液を認め, CA19-9は496U/ml, CA125は238U/mlであった。造影MRI検査では, 右卵巣壁が肥厚し腹膜の一部に造影効果を認めた。繰り返し実施した腹水細胞診では悪性所見は検出されなかった。患者の耐術能を考慮し, 確定診断を目的として腹腔鏡補助下右付属器切除術を行い, 褐色腹腔内貯留液を22400ml回収した。腫瘍内部には茶褐色泥状成分が多量に貯留していた。組織学的に腫瘍の上皮成分を見いだすことはできなかったが, 卵巣子宮内膜症性嚢胞の可能性を考えた。周術期合併症を併発することなく経過し, その後腹腔内の液体再貯留を認めていない。子宮内膜症性病変による大量腹水貯留という病態は非典型的で, 内膜症が活動性を有する年齢では複数の報告例があるが, 閉経後の報告はない。術前に卵巣悪性腫瘍の可能性も疑ったが, 全身状態を考慮して腹腔鏡下手術を実施した。閉経後であっても何らかの原因で卵巣子宮内膜症性嚢胞の活動性病変を引き起こす可能性や, 嚢胞破裂に伴う腹膜刺激によって腹水貯留をきたす可能性を考慮する必要がある。〔産婦の進歩67(1):14-20, 2015(平成27年2月)〕  
キーワード: 腹水, 肥満, 卵巣子宮内膜症, 腹腔鏡手術

## [CASE REPORT]

## A case of large postmenopausal ovarian tumor with massive peritoneal fluid

Reisa KAKUBARI, Hisashi KONISHI, Eriko TANAKA, Miho MURAJI  
Hiromi UGAKI and Masahiko TAKEMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka General Medical Center

(Received 2014/6/16)

**Synopsis** A 55-year-old nulliparous postmenopausal woman visited our clinic complaining of three weeks of continuous abdominal pain and mild fever. Her past medical history included type 2 diabetes mellitus, hypertension and left sided paralysis due to an old brain infarction. She was remarkably obese, her BMI was 47 and she had gained 30 kg in the past year. Ultrasonography detected a right ovarian cyst with a diameter of 20 cm, with massive ascites. Serum CA19-9 was 496 U/ml and CA125 was 238 U/ml. No malignant cells were detected during repeated aspiration cytology of ascites. Enhanced MRI of the pelvis showed the same findings as with ultrasonography. Cyst wall and visceral peritoneum were partially thickened and enhanced; thus, ovarian cancer with carcinomatous peritonitis was included in differential diagnosis. Considering her multiple complications, we performed laparoscopic right adnexectomy for an operative diagnosis. We removed 22400 ml of reddish ascites from the peritoneal cavity. The ovary weighed 1180g, after removing 4200 ml brownish fluid in the tumor. The post operative course was routine and she was discharged seven days after the surgery without additional treatment. Histological diagnosis was a suspected endometriotic cyst of the ovary. This is a case report of a large ovarian cyst after menopause with massive ascites, mimicking malignancy. We successfully treated the case with laparoscopy, in spite of her multiple complications, including prominent obesity. Although we could find some reports of endometriotic cysts with ascites, this is

possibly the first case of such tumor after menopause. [Adv Obstet Gynecol, 67 (1) : 14-20, 2015 (H27.2)]

**Key words** : massive ascites, obesity, endometriosis, laparoscopic surgery

## 緒 言

卵巢嚢腫は、一般に腫瘍性病変や膿腫や血腫など多様な病態として認められる。また腫大により付属器捻転や破裂など急性腹症を発症するリスクが高くなっていく。卵巣子宮内膜症性嚢胞は、卵巣に発生した子宮内膜症と考えられており、血性内溶液の貯留を伴った嚢胞性病変として認められる。月経困難症や不妊症の原因となるばかりでなく、腫瘍性病変として悪性化も考慮する必要がある。子宮内膜症に多量の腹水を伴うことはきわめてまれであり、症例報告も少数を認めるのみである。今回、われわれは閉経後に多量の腹腔内貯留液を伴って発見された卵巣血腫の症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例は55歳、閉経52歳、2回経妊の未経産であった。腹痛と発熱を主訴として、近医内科を受診した。CT検査により多量の腹水を認めたために当科に紹介された。最近1年間で30kgの体重増加があったが、肥満による体重増加との自己判断をしていた。44歳時に脳梗塞を発症し、その後遺症として左半身不全麻痺の後遺症があり、抗血小板薬（シロスタゾール100mg 2錠分2）を内服していた。さらに高血圧および2型糖

尿病・脂質異常症を合併しており、オルメサルタン20mg 1錠分1、アカルボース100mg 3錠分3、メトホルミン250mg 3錠分3、超速効型および超持続型インスリンの使用、プラバスタチン5mg 2錠分1での内服をしていた。家族歴として、母に糖尿病と脳梗塞の既往、父に狭心症の既往があった。

当科初診時には身長160cm、体重120kg (BMI 47) と高度肥満であった。内診時には、肥満と多量の腹水のために骨盤内臓器は触知できなかった。超音波断層撮影にて肝臓の上面に及ぶ多量の腹腔内貯留液を認めた。子宮には直径9cmの筋層内筋腫を認めたが、内膜肥厚等、他に明らかな異常はなかった。子宮右側には長径20cmの嚢胞性腫瘍を認め、嚢腫壁は厚く壁の内面は凹凸不整であった。造影MRI検査を行ったところ、嚢腫壁肥厚が著明で、隔壁はなかった。内腔に界面形成および造影効果のない結節状構造物を多数認めた。嚢腫壁の緊張は弱く壁破綻も考えられた。また腹膜の一部は肥厚し造

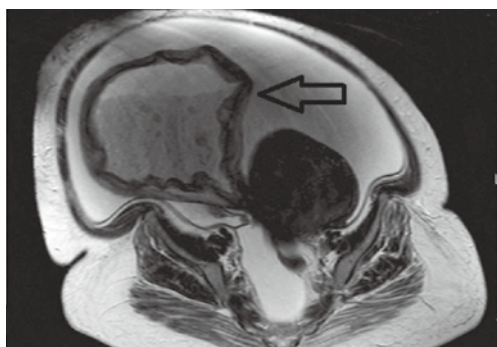


図1 造影MRI撮影 T2強調画像・冠状断  
腫大した子宮と右卵巣嚢胞性腫瘍（矢印）を認めるが、緊満感に欠けている。



図2 造影MRI検査 T2強調画像・矢状断  
嚢胞内の液面は不整で泥状成分の貯留が疑われた。



影効果を認めたことより癌性腹膜炎を伴った卵巣悪性腫瘍が疑われた(図1, 2). 炎症所見は、WBC9200(正常値3600~9200/ $\text{m}^3$ ), CRP0.56(0.00~0.30ng/dl)であった. 血清腫瘍マーカー検査は、CA125が238(0-35U/ml), CA19-9が496(0-37U/ml)と上昇を示していた. CEAは0.7(0-5ng/ml)と正常値であった. 胸部X線撮影で心胸郭比は47%と著明な心拡大はみられず両側肋骨横隔膜角は鋭であった.

心機能評価として心電図以外に、アデノシン負荷心筋血流シンチグラフィ検査を行ったが、明らかな虚血を疑う所見は認めず、心エコー検査は肥満体格であったことから描出不良であったものの可視範囲では全周性壁運動を確認でき心拍出率は73.5%と保たれていた. Dダイマー値は4.6(0-1 $\mu\text{g/ml}$ )と上昇を認めたが、体幹部CTと下肢静脈エコー検査では静脈血栓症は認めなかった.

血液検査では、AST21(7-37IU/L), ALT21(3-33IU/L), アルブミン3.6(3.3-4.9g/dl)と明らかな肝機能異常は認めず、HbA1c(NGSP)7.4(4.6-6.2%)であったが、BUN8(10-25mg/dl), クレアチニン0.57(0.41-1.11mg/dl)と腎機能低下もみられなかった.

超音波ガイド下に腹水穿刺を行ったところ、腹水は褐色であった. 腹水の生化学的性状についての検査は行われていないが、細胞診検査では悪性細胞は指摘されず、細胞成分のほとんどは好酸球が占めていた. セルブロック作成による組織診検査を含めて3度実施したが、いずれも同様の結果で悪性細胞は指摘されなかった.

画像診断上は悪性腫瘍を疑わせる所見であるにもかかわらず、腹水中からは悪性細胞を検出できなかった. 腹腔鏡による低侵襲手術で周術期合併症の危険性を最小限にとどめながら確定診断をつけたうえで、必要な場合には二次的な治療を実施する方が患者にとっての利益は大きいと判断した. シロスタゾール内服は手術の5日前より中止し、ヘパリンの持続静脈内投与を1日あたり10000単位で開始とし、手術6時間前まで続けた. 術前の血圧は130-140/80-90mmHg,

血糖値はインスリン投与下に80-140mg/dl程度を維持していた.

手術は、臍部切開より10mmスコープを挿入し、下腹部の左右および正中に5mmの操作孔を作成した. 気腹下に観察したところ、腹腔内は褐色の腹腔内貯留液に満たされており、20分かけて22400ml吸引排出した. 腹腔内貯留液除去時に収縮期血圧90台までの一過性血圧低下がみられたため、輸液負荷およびフェニレフリン投与で血圧維持を行った. 腹膜面には部分的に肥厚性の変化を認めたが、明らかな播種性病変は認めなかった. 腫瘍は右卵巣由来であり、子宮壁、広間膜と強固に癒着していたが、これを剥離して右付属器摘出術を行った(図3). 子宮は術前の診断どおりに筋腫による変形腫大があった. 腫瘍壁は緊満なく、たるんだ状態であったが、明らかな破綻・漏出部位は確認できなかった. 手術操作中に腫瘍壁は破綻し、内容液と腹腔内貯留液と同様の性状であった. 内容液4200mlを吸引除去した. 腫瘍壁は1cm以上の厚みがあったが、増殖性というよりは鉄錆状の物質が嚢腫内面に沈着している印象であった. しかし、これらは腫瘍壁に強固に接着しており、吸引による除去は不可能であった(図4). 播種などの積極的に悪性を疑う所見はなく、腹腔内の癒着や、嚢胞内で起きた出血の陳旧性変化と思われるような褐色内容液貯留液からは卵巣子宮内膜症性嚢胞がかつて存在したことを疑わせ

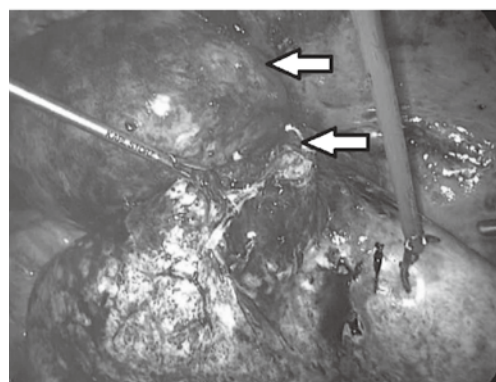


図3 術中腹腔内所見  
子宮(左側矢印)と右付属器間(右側矢印)には強固な癒着を認めた.

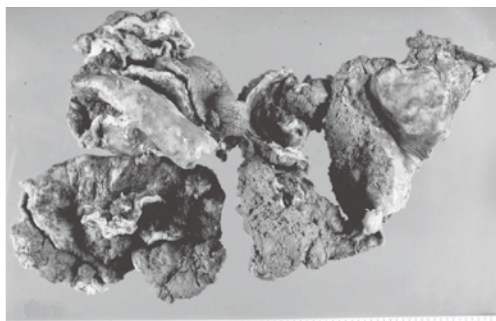


図4 摘出右卵巢腫瘍（固定後）

た。内容液の吸引後も腫瘍を腹腔内で回収袋に収納することは不可能であったため、下腹部正中の切開創を約4cmに拡張して、腫瘍壁を細切しながら体外に搬出した。摘出した腫瘍壁の重量は1180gであった。手術時間は4時間59分であった。術中輸液量は5450mlであり、術中尿量は920mlで出血量は40mlであった。大量の腹腔内貯留液を除去し術後血圧変動の可能性があるため、抜管のうえ術当日はICUへ入室し全身管理を行った。入室後約6時間経過して頻脈、血圧低下、15ml/時間程度への尿量低下がみられた。Hb10.2mg/dlと貧血の進行は認めなかった。血管内脱水の進行を疑い25ml/時間の速度で25%アルブミン製剤投与を4時間行ったところ、尿流出が良好となり頻脈も改善した。血圧は140/70mmHg前後で安定していた。4L/分の酸素投与下にてSpO2は95～97%を維持し、手術終了時には52%であった心胸郭比は術翌日に

は術前と同程度まで速やかに改善がみられ酸素投与も不要となった。また胸部X線上も明らかな無気肺は認められなかった。術後経過は良好で術後体重は99.8kgとなった。手術創の治癒を含め、合併症を起こすことなく術後8日目に退院した。

腫瘍壁の病理学的検討では、肥厚した囊腫壁には上皮成分や間質成分を確認できず、ヘモジデリンを貪食したマクロファージを豊富に認めた。間質細胞のCD10免疫染色では細胞成分に乏しいため染色されず、陳旧化した卵巣血腫と診断したが、卵巣子宮内膜症性囊胞の可能性を考えた（図5、6）。

術後4カ月後の診察では、腹腔内貯留液は認めず、CA125は10.7U/ml、CA19-9は9U/mlと腫瘍マーカー値は正常化していた。

### 考 察

本症例は産婦人科受診歴がなく、子宮内膜症を診断された病歴はないが、閉経前には過多月経や月経困難症の自覚があった。また卵巣子宮内膜症性囊胞の診断においては、約3分の1で特異的な病理所見を認めなかったという報告<sup>1, 2)</sup>や、陳旧化した卵巣子宮内膜症性囊胞では出血や炎症、線維化を繰り返すことによってマクロファージによる貪食像がみられるのみで間質細胞の判別が困難となるという報告もある<sup>3)</sup>。すなわち卵巣子宮内膜症性囊胞と病理学的に診断しえない場合であっても、その可能性は否定できない。卵巣子宮内膜症性囊胞の補助的な診断

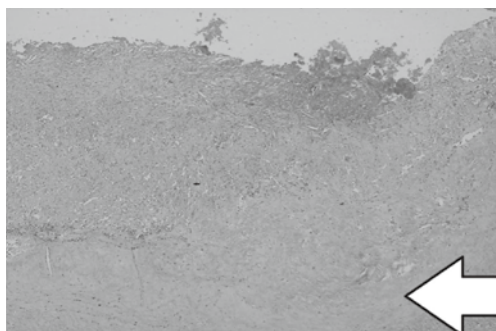


図5 腫瘍壁顕微鏡写真（H-E染色像20倍）  
壁は肥厚しており、一部に出血成分を認める。  
（矢印）



図6 摘出標本のCD10染色（100倍）



材料としてCD10免疫染色があるが、濾胞性リンパ腫やバーキットリンパ腫といった他疾患のマーカーでもあり、診断の特異度としては高くないとされている<sup>4)</sup>。さらに、病理学的に内膜症性嚢胞と診断がなされていてもCD10免疫染色が陰性である症例も存在する<sup>5)</sup>。

子宮内膜症が多量の腹水を伴う症例はまれであり、1954年にBrewsらにより最初の報告がなされているが<sup>6)</sup>、以後現在までそのような症例報告は40例に満たない<sup>7-17)</sup>。それらの少数の報告例も、われわれが検索しえたかぎりですべての症例は、内膜症が活動性をもっていると考えられる閉経前の症例に限られている。

多量の腹水を伴って発見された子宮内膜症症例の症状は、腹部膨満、痛み、食欲不振、嘔気などと報告されているが<sup>18)</sup>、本症例はもともと顕著な肥満があったために、腹部膨満の訴えは乏しかった。1年前から30kgの体重増加が最大の症状であったが、これは術中に回収した腹腔内貯留液が22400mlで腫瘍内容液が4200mlであったこととよく一致している。しかし、これも肥満があるために単なる体重増加としてしか自覚されていなかった。過去の症例報告は、すべてが10L未満、多くは5L未満の腹水貯留をもって多量腹水として報告されており、本症例のように20Lを超える腹水貯留をきたすような症例は非常にまれといえる。

子宮内膜症に多量の腹水が発生するメカニズムについては、十分な説明がなされているとはいえない。Bernsteinら<sup>19)</sup>は、骨盤内に広がった血液と内膜症細胞が腹膜を刺激することにより腹水の産生を引き起こすと提唱しているが、本症例にみられた閉経後の腹水産生の原因を内膜症細胞の直接の活動性に求めることは困難である。El-Newihiら<sup>20)</sup>は、内膜症性嚢胞が何らかの原因で破裂し、内容液の腹腔内流出により腹膜刺激へつながり、腹水貯留をきたすことを報告している。われわれの症例は、術中所見で嚢胞の破綻部位を特定することはできなかったが、嚢腫内容液と腹水は類似した性状であった。また術前の画像診断で嚢腫壁が弛緩しているこ

とが指摘されており、何らかの原因による嚢腫内容液の腹腔内への漏出が腹水貯留の原因になった可能性が考えられる。

血性腹水を認めた場合に、まず考えるべき診断は腹腔内に進展したさまざまな臓器由来の悪性腫瘍である。他に鑑別診断としては結核性腹膜炎や、胃十二指腸潰瘍の穿孔などを考える必要がある<sup>21)</sup>。子宮内膜症による腹水であっても、腹水中にみられる細胞は、本症例にも認められたヘモジデリンを貪食したマクロファージ程度であって、子宮内膜症による腹水を特異的に診断することは困難である。

腹水を伴う卵巣子宮内膜症性嚢胞は、卵巣悪性腫瘍と診断されることが珍しくない。また、このような患者では、時にCA125およびCA19-9が非常に高値を示すことがあり<sup>22)</sup>、そのような場合にはさらに悪性腫瘍との診断に結びつきやすい。このような腫瘍マーカーの高値は、卵巣子宮内膜症性嚢胞内容液に蓄えられた高濃度の腫瘍マーカーたんぱく質が、嚢胞の破裂や壁の炎症に伴って血液中に侵入することによって引き起こされるメカニズムが考えられている<sup>23)</sup>。われわれの症例では、腫瘍マーカーの上昇はみられたものの、その他の症状の割にはさほど高値を示さなかった。閉経後である場合、活動性の内膜症細胞が少ないことが関連する可能性がある。

本症例のような多量の腹腔内貯留液を伴った、卵巣腫瘍性病変の治療方針の決定には困難が伴う。過去の症例報告でも、開腹手術ではなく腹腔鏡下手術で対処しているのはわずかであった。われわれの症例は、妊孕性の温存が問題となるような年齢とは異なり、子宮・卵巣の温存について考慮する必要はなかったが、閉経後の子宮内膜症で多量の腹水を伴って発見された報告は過去にはなく、悪性腫瘍の合併が若年症例以上に危惧された。さらに、脳梗塞の後遺症による片麻痺の存在に加えて、高血圧、高脂血症、糖尿病があり、高度の肥満を伴っていることから創傷治癒障害や血栓症をはじめとするさまざまな手術に伴った合併症が危惧された。

多量の腹腔内貯留液が存在するにもかかわらず、繰り返し実施した腹水細胞診検査からは悪性腫瘍の存在を示唆するような所見が得られず、仮に悪性腫瘍であっても、腹腔鏡による低侵襲手術で周術期合併症の危険性を最小限にとどめながら確定診断をつけたうえで、必要な場合には二次的な治療を実施する方が患者にとっての利益は大きいと判断した。術中に大量の腹腔内貯留液除去を行うことで起こる血行動態変動は術前より予想されていたため、中心静脈圧の計測を行いながら除去スピードにあわせて輸液負荷や昇圧剤の投与を行った。摘出物が大きかったために、搬出のために小切開が必要であり、さらに主には搬出のために結果的に手術時間が長くなったことで患者の身体的負担がかかった可能性もある。しかし、このような体型の患者で開腹手術を行った場合に比べれば、腹腔内の観察と所見の把握はむしろ腹腔鏡のほうが良好な印象であり、また多くの悪条件にもかかわらず、創部感染や癒合不全をきたさずに良好な術後経過が得られたのは、腹腔鏡手術の恩恵のように思われた。

### 結 語

閉経後に発症し、20Lを超える多量の腹腔内貯留液を伴った内膜症病変由来が疑われる卵巣血腫の症例を経験した。卵巣悪性腫瘍との鑑別診断が必要なうえ、高度肥満に加えて、脳梗塞既往や糖尿病といった治療方針の決定に難渋する合併症をもっていたが、腹腔鏡下手術による根治的治療を行うことができた。閉経後に子宮内膜症が悪性化を伴わないで活動性の病変を引き起こすことはまれと考えられるが、腹水を伴った骨盤内腫瘍を認めた場合には鑑別診断として卵巣子宮内膜症性嚢胞を考慮することも必要と思われた。

### 参考文献

- 1) Thomas E : Endometriosis : modern approaches. *Practitioner*, 235 : 818-822, 1991.
- 2) Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, et al. : Endometriosis correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 184: 1407-1413, 2001.
- 3) Groisman GM, Meir A : CD10 is helpful in detecting occult or inconspicuous endometrial stromal cells in case of presumptive endometriosis. *Arch Pathol Lab Med*, 127 : 1003-1006, 2003.
- 4) Potlog-Nahari C, Feldman AL, Stratton P, et al. : CD10 immunohistochemical staining enhances the histological detection of endometriosis. *Fertil Steril*, 82 : 86-92, 2014.
- 5) Capobianco G, Wenger JM, Marras V, et al. : Immunohistochemical evaluation of epithelial antigen Ber-Ep4 and CD10: new markers for endometriosis? *Eur J Gynaecol Oncol*, 34 : 254-256, 2013.
- 6) Brews A : Endometriosis including endometriosis of the diaphragm and Meigs syndrome. *Pro R Soc Med*, 47 : 461, 1954.
- 7) Jenks JE, Artman LE, Hoskins WJ, et al. : Endometriosis with ascites. *Obstet Gynecol*, 63 : 75-77, 1984.
- 8) Iwasaka T, Okuma Y, Yoshimura T, et al. : Endometriosis associated with ascites. *Obstet Gynecol*, 66 : 72-75, 1985.
- 9) Chichareon SB, Wattanakitkrailert S : Endometriosis with ascites. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 67 : 187-188, 1988.
- 10) Williams RS, Wagaman R : Endometriosis associated with massive ascites and absence of pelvic peritoneum. *Am J Obstet Gynecol*, 164 : 45-46, 1991.
- 11) Yu J, Grimes D : Ascites and pleural effusion associated with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 78 : 533-534, 1991.
- 12) London S, Parmley T : Endometriosis and ascites. *South Med J*, 86 : 1173-1175, 1993.
- 13) Cheong EC, Lim DT : Massive ascites -an uncommon presentation of endometriosis. *Singapore Med J*, 44 : 98-100, 2003.
- 14) 佐近善子, 花岡由里子, 千賀彩加, 他 : 大量腹水を伴い、PET陽性で診断に苦慮した内膜症性嚢胞の1例. *日産婦関東連会誌*, 45 : 128, 2008.
- 15) Jose R, George SS, Seshadri L : massive ascites associated with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 44 : 287-288, 1994.
- 16) Jari J, Markku S, Antti K : Explosive rise of serum CA125 following the rupture of ovarian endometrioma. *Hum Reprod*, 13 : 3503-3504, 1998.
- 17) Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, et al. : Elevated serum concentration of CA125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril*, 45 : 630-634, 1986.
- 18) Muneyirci-Delale O, Neil G, Serur E, et al. : Endometriosis with massive ascites. *Gynecol Oncol*, 69 : 42-46, 1998.
- 19) Bernstein JS, Perlow V, Brenner JJ : Massive ascites due to endometriosis. *Am J Dig*, 6 : 1-7 1961.

- 20) El-Newihi HM, Antaki IP, Rajan S, et al. : Large bloody ascites in association with pelvic endometriosis. *Am J Gastroenterol*, 90 : 632-634, 1995.
- 21) Nwokolo C : Ascites in Africa. *Br Med J*, 1 : 33-37, 1967.
- 22) Park BJ, Kim TE, Kim YW : Massive peritoneal fluid and markedly elevated serum CA125 and CA19-9 levels associated with an ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res*, 35 : 935-939, 2009.
- 23) Kurata H, Sasaki M, Kase H, et al. : Elevated serum CA125 and CA19-9 due to the spontaneous rupture of ovarian endometrioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 105 : 75-76, 2002.

## 【症例報告】

## ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)をきたした肺動脈血栓症合併卵巣癌の2例

松木 厚<sup>1)</sup>, 梶谷 耕二<sup>1)</sup>, 吉山 智貴<sup>2)</sup>, 西沢 美奈子<sup>1)</sup>  
徳山 治<sup>1)</sup>, 深山 雅人<sup>1)</sup>, 川村 直樹<sup>1)</sup>

1) 大阪市立総合医療センター産婦人科

2) 同・循環器内科

(受付日 2014/7/7)

**概要** 卵巣癌の術前に肺動脈血栓症と診断され、周術期にヘパリンによる抗凝固療法を行い、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)と診断された2例を経験した。〔症例1〕49歳、女性。受診の1カ月前から腹部膨満感と数日前からの呼吸困難感を主訴に前医を受診した。そこで、卵巣腫瘍を指摘され当科紹介された。術前検査でDダイマー高値のため肺動脈・下肢静脈造影CT検査を施行し、肺動脈血栓症と診断され、術前よりヘパリンナトリウムによる治療を開始した。〔症例2〕65歳、女性。CA19-9高値のため近医から当院内科に紹介となり、腹部CTにて骨盤内腫瘍を指摘され当科紹介となった。診察待ち時間中に突然胸痛が出現し、経皮的動脈血酸素飽和度の低下を認めた。造影CT検査で肺動脈血栓症と診断され、ヘパリンによる治療を開始した。2症例とも手術療法を行ったが、血栓予防を目的とした術後のヘパリンによる抗凝固療法中に血小板減少をきたし、臨床的にHITと診断された。このためヘパリンの中止と、既存の血栓とHITによる新規血栓予防のための抗凝固療法として抗トロンビン薬への変更を行った。婦人科悪性腫瘍、とくに卵巣癌は術前に血栓症を合併する頻度が高く、ヘパリンを使用する頻度は高くなっていると思われる。免疫学的機序を介して発症するHITⅡ型は、早期診断、早期治療が行わなければ発症患者の38.0~55.5%に血栓症を合併し、死亡率は4.8~10.6%と報告されている。そのため、臨床的にHITが疑われる場合には、HITによる重篤な合併症の存在を認識し、発症早期より治療を開始することが重要である。〔産婦の進歩67 (1): 21-27, 2015 (平成27年2月)〕  
キーワード：ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)、血栓症、卵巣癌

## [CASE REPORT]

Two cases of heparin-induced thrombocytopenia in ovarian cancer complicated  
with pulmonary arterial thrombosis

Atsushi MATSUKI<sup>1)</sup>, Koji KAJITANI<sup>1)</sup>, Tomotaka YOSHIYAMA<sup>2)</sup>, Minako NISHIZAWA<sup>1)</sup>  
Osamu TOKUYAMA<sup>1)</sup>, Masato MIYAMA<sup>1)</sup> and Naoki KAWAMURA<sup>1)</sup>

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

2) Department of Cardiology, Osaka City General Hospital

(Received 2014/7/7)

**Synopsis** We encountered two patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT), both of whom were diagnosed with pulmonary thromboembolism before undergoing surgery for ovarian cancer and were treated with heparin as anticoagulant therapy. Postoperatively, both experienced thrombocytopenia and were diagnosed clinically with HIT. Serologically, patient one was diagnosed with type II HIT, because HIT antibody was positive, whereas patient two was diagnosed with type I HIT, because HIT antibody was negative. After diagnosis, heparin was stopped in both patients and argatroban was started. Thrombosis is a frequent complication of gynecologic disease, especially malignancy, providing many opportunities to use heparin. Nevertheless, there have been few reports of HIT in gynecology patients, so its recognition remains low. Type II HIT is a life-threatening immune-mediated complication of heparin exposure, with a mortality rate of 4.8-10.6%, emphasizing the need for its rapid diagnosis and treatment.

[Adv Obstet Gynecol, 67(1): 21-27, 2015 (H27.2)]

**Key words** : heparin-induced thrombocytopenia (HIT), thrombosis, ovarian cancer

## 緒 言

ヘパリンは、循環器領域でのカテーテル治療や手術、血液透析、血栓症の治療や血栓症の予防などさまざまな領域で使用され、使用頻度の高い抗凝固薬である。婦人科悪性腫瘍、とくに卵巣癌に血栓症を合併する頻度が18.1%と報告されている<sup>1)</sup>ことから婦人科領域でのヘパリンの使用頻度は術後血栓予防投与も含めると増加していると考えられる。

ヘパリン治療の合併症としての出血傾向については広く認知されている一方、重篤な血栓症を合併し、適切な診断、治療が行わなければ死に至るヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia : HIT）の認知度は、婦人科領域では症例報告が散見されてはいるがまだ低いと思われる。

HITは、免疫学的機序を介さないⅠ型と免疫学的機序を介するⅡ型に分類され、臨床的に問題になるのはⅡ型である。今回われわれは、HITⅠ型とⅡ型をそれぞれ発症した肺動脈血栓症合併卵巣癌の2例を経験したので報告する。

## 症 例

症例1は0経妊0経産の49歳女性である。家族歴・既往歴に特記すべきことはない。当科受診の1カ月前より腹部膨満感を自覚し、その後呼

吸困難も出現したため前医を受診した。前医で造影MRI検査が施行され、骨盤内に造影を受ける充実成分と嚢胞成分の混在した腫瘤を認めた（図1）。腫瘍マーカーは、CA125：209.7U/ml、CA19-9：186.5U/mlと高値であり、悪性卵巣腫瘍が疑われ、当科に紹介となった。初診時の胸部X線写真にて右胸水が確認され、酸素飽和度は91%、呼吸困難感の増悪のため入院となった。Dダイマー：4.5  $\mu$ g/mlと高値のため、肺動脈・下肢静脈造影CT検査を施行し、下肢静脈に血栓は認めなかったが、両側肺動脈に血栓と思われる低吸収域（図1）を確認し、肺動脈血栓症と診断された。そのため、術前7日よりヘパリンナトリウム15000単位/日より持続静注による抗凝固療法を開始した。APTTを指標にヘパリンナトリウムは30000単位/日まで増量した。呼吸苦症状の緩和のため胸水穿刺を行い、胸水細胞診陰性を確認した。手術9時間前にヘパリンナトリウムの持続静注を中止した。

手術中、麻酔医より1回換気量の低下が指摘され、胸水再貯留に伴う呼吸機能の悪化が生じていると考えられた。そのため、低侵襲である術式を選択し、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、大網部分切除術に終わった。手術終了直後に胸水を抜去し、抜管可能

MRI検査(T2強調)

造影CT検査

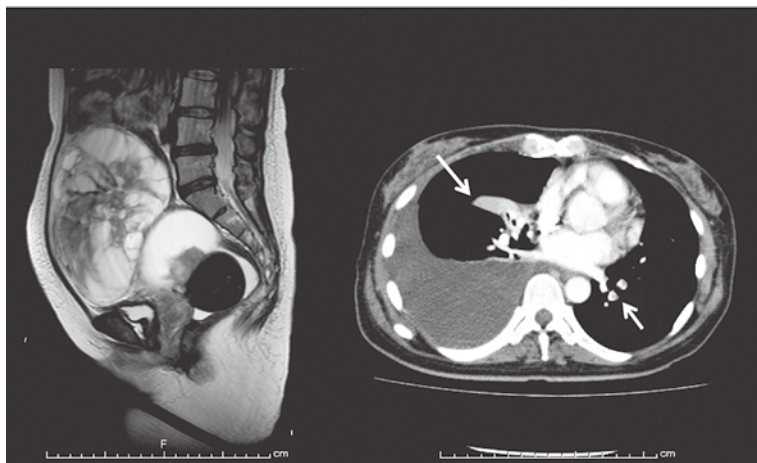


図1 症例1の骨盤MRI/造影CT画像検査  
T2強調像：両側卵巣に充実部分を伴う腫瘍を認める。  
造影CT：右肺上葉、両肺下葉の肺動脈に血栓像（矢印）を右肺に胸水を認める。

な程度にまで呼吸機能は改善した。出血量は980mlであった。病理組織診断はendometrioid adenocarcinoma, Grade2であり、卵巣癌Ⅲc期(pT3cNxM0)と診断した。術後6時間からヘパリンナトリウム30000単位/日から持続静注を再開した。術前日には $52.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ あった血小板は、術後1日目に $12.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、術後2日

目に $2.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ にまで低下(図2)した。この時点で循環器内科医に相談し、4T'sスコア(表1)<sup>2)</sup>は、血小板低下50%以上、発症は投与8日目、血栓症などの続発症なし、他の原因なしであり、2-2-0-2:6点のため、臨床的にHITと診断した。直ちにヘパリンの中止とアルガトロバン $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続静注による抗凝固療法を開始し、

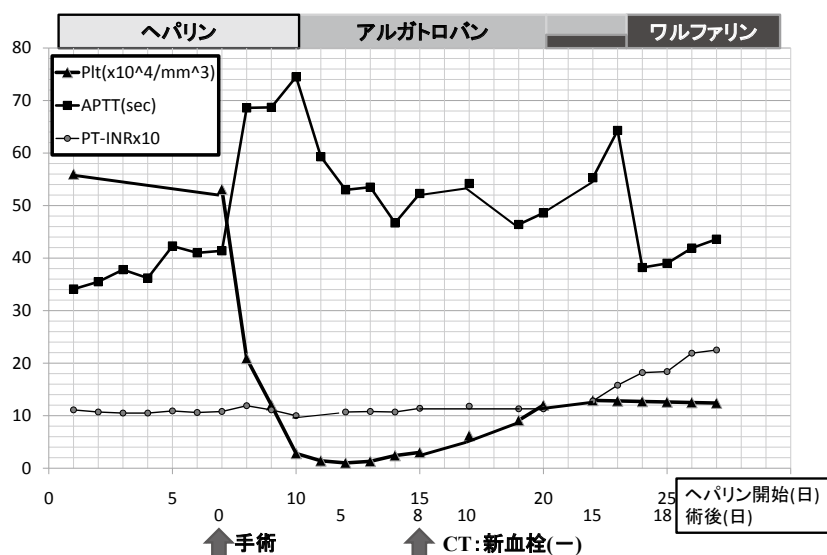


図2 症例1の経過

術後1日目より50%以上の急激な血小板減少を認める。術後2日目にアルガトロバンへ置換後、血小板数の改善を認めた。

表1 4T's スコア

|               | 2点                                           | 1点                                                              | 0点                                           |
|---------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 血小板減少症        | 50%以下かつ<br>最低値 $2\text{万}/\mu\text{l}$ 以上    | 30-50% もしくは<br>最低値 $1-2\text{万}/\mu\text{l}$                    | 30%未満 もしくは<br>最低値 $1\text{万}/\mu\text{l}$ 以上 |
| 血小板減少発症<br>時期 | 投与後5-10日の発症<br><br>30日以内のヘパリン<br>投与歴と1日以内の発症 | 投与後5-10日の発症で不確かなとき(測定されていないなど)<br><br>31-100日以内の投与歴と1日<br>以内の発症 | 投与後4日以内の発症                                   |
| 血栓症や続発症       | 新たな血栓症の発症<br>投与部位の皮膚壊死<br>急性全身反応             | 血栓症の進行や再発<br>投与部位の皮膚の発赤<br>血栓症の疑い(証明未)                          | なし                                           |
| 他の血小板減少<br>原因 | 他の原因が存在しない                                   | 他に疑わしい原因がある                                                     | 他に明確な原因がある                                   |

4T'sスコアで合計0-3点: HITの可能性 低, 4-5点: HITの可能性 中, 6-8点: HITの可能性 高と判定される。本2症例ともに6点, 可能性中であつた。

APTTが投与前の1.5～3.0倍になるようコントロールした。術後2日目に提出したHIT抗体は、28.2U/ml (1.0U/ml以上を陽性) と陽性であり、HIT II型と診断した。術後7日目に施行した造影CT検査では、既存血栓は両側肺動脈に存在するものの、新たな血栓を認めなかった。また経皮的動脈血酸素飽和度も改善した。その後はワルファリンの内服を2mg/dayより開始し、PT-INR:1.58と延長後にアルガトロバン持続静注を終了した。以降も抗凝固療法としてワルファリンの内服を継続し、術後22日目にはDダイマーは陰性化し、術後7カ月に施行した造影CTでは肺動脈の血栓は消失していた。HIT抗体に関しては、術後140日目に陰転化を確認した。術後初回化学療法は終了し、術後12カ月時点で卵巣癌再発を認めていない。

症例2は3経妊2経産の65歳女性である。高血圧症を合併しており、降圧剤内服中であった。家族歴に特記すべきことはない。近医内科でCA19-9高値のため当院消化器内科に紹介とされるも、腹部CT検査で骨盤内腫瘍を認めたため当科紹介となった。当科初診当日、待合室にて突然の胸痛・呼吸困難が出現し、経皮的動脈血酸素飽和度は81%であった。心臓超音波検査

では右室負荷徴候を認めた。肺動脈・下肢静脈造影CT検査で両側肺動脈に血栓 (図3) を確認し、肺動脈血栓症と診断され、循環器内科に緊急入院のうえ、ヘパリンナトリウム15000単位/日持続静注による抗凝固療法を開始した。

腫瘍マーカーは、CA125:159U/ml, CA19-9:208U/mlと高値で、骨盤MRIでは子宮前方に充実成分と囊胞成分の混在する腫瘍 (図3) を認め、悪性卵巣腫瘍が疑われた。ワルファリン3mgの内服で安定したため循環器内科での治療が終了した。血栓診断後22病日にはDダイマーは陰性化しており、27病日に婦人科へ再入院した。入院時よりワルファリン内服を中止し、術前7日間のヘパリンナトリウム15000単位/日の持続静注を行った。血栓診断後32病日の造影CTでは肺動脈の血栓は消失していた。手術9時間前にヘパリンナトリウムの持続静注を中止し、腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清、大網部分切除術を施行した。病理組織診断はendometrioid adenocarcinoma, Grade1であり、卵巣癌Ⅲc期 (pT2c(b)N1M0) と診断した。出血量は875mlであった。術後6時間からヘパリンナトリウム15000単位/日の持続静注を再開した。ヘパリン

MRI検査(T2強調)

造影CT検査

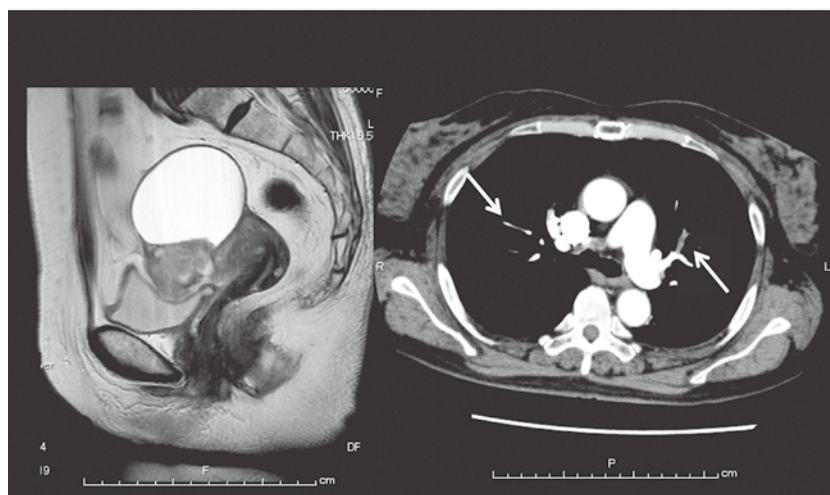


図3 症例2の造影CT/MRI画像

骨盤MRI T2強調像：子宮前方に充実部分を伴う左卵巣腫瘍を認める。  
造影CT：両側の肺動脈に血栓像を認める。(矢印)



開始前には $22.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ あった血小板は、術前には $16.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、術後1日目には $10.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ とヘパリン開始前と比べ50%以上低下し、症例1の経験よりHITを疑った。4T'sスコアは2-2-0-2:6点であり、この時点で臨床的にHITと診断した。直ちにヘパリンナトリウムの中止とアルガトロバン $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続静注による抗凝固療法を開始した。手術翌日に提出したHIT抗体は $0.9\text{U}/\text{ml}$ と陰性であり、HIT I型と診断した。その後はワルファリンの内服を $2.5\text{mg}/\text{day}$ より開始し、PT-INR:1.65と延長後にアルガトロバン持続静注は終了した。以降も抗凝固療法としてワルファリンの内服を継続し、術後4カ月に施行した造影CTでは肺動脈に血栓を認めなかった。術後初回化学療法は終了し、術後8カ月時点で卵巣癌再発を認めていない。

### 考 察

本邦でのHIT発症頻度についてのまとまった報告はない。透析導入時期に1~5%であったとする報告<sup>3)</sup>や、ヘパリン使用患者の0.2~5.0%にHITが発症したとの報告<sup>4)</sup>があり、本邦での発症率も同程度であろうと推定される。

HITは、I型とII型に分類され、HIT I型はヘパリン使用後1~3日以降から発症し、免疫学的機序を介さない一過性の血小板減少であり、ヘパリンの直接的な血小板凝集作用によると考えられている<sup>5)</sup>。血小板の減少は軽度で、血栓の合併もなく、ヘパリンを継続投与しても血小板数が回復するため臨床的には問題とならないことが多い。一方HIT II型は、ヘパリン投与後4日以降に免疫学的機序を介して発症する。血栓症罹患者や術後などの血小板機能が活性化されやすい環境の下ヘパリンが投与されると、血小板機能が活性化され、 $\alpha$ 顆粒に貯蔵されているサイトカインの一種である血小板第4因子(platelet factor 4; PF4)が放出される。それが血小板表面でヘパリンと複合体を形成し、さらにPF4の表面に抗原性が発現することで抗PF4/ヘパリン抗体が産生される<sup>6)</sup>。抗PF4/ヘパリン抗体の一部の強い血小板活性化能をもつHIT抗体により、血小板活性化、血管内細胞や

単球の活性化、組織因子を介した凝固因子の活性化、トロンビン過剰産生が生じ、血小板減少、血栓塞栓症を誘発するものと考えられている<sup>7)</sup>。

HITの臨床的診断は、一般的に血小板数がヘパリン投与中または投与後にヘパリン投与前値の50%以下ないし $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ に低下し、薬剤性、DIC、重症感染症などの他に血小板数の低下をきたす原因が存在しないことで診断される。さらに、thrombocytopenia (血小板減少症)、timing of platelet count fall (血小板減少の発症時期)、thrombosis or other sequelae (血栓症や続発症)、other cause for thrombocytopenia not evident (他の血小板減少の原因) からなる4T'sスコア<sup>2)</sup>が臨床診断に使われている。実際の臨床においては、血小板減少を確認し、血清学的診断の前に4T'sスコアで点数化してから治療に入ることになる。いくつかの論文で4T'sスコアとHIT抗体の陽性率の評価がなされており、低リスクとされたものでHIT抗体陽性であったものは0% (0/72)、中リスクでは22% (5/23)、高リスクでは40% (2/5)といった報告<sup>8)</sup>からも、おおむね低リスクではHIT II型は否定されと考えられる。中リスク以上では、血清学的診断として、HIT抗体の測定を組み合わせることになる。

今回の症例1では、手術翌日に50%以上の血小板減少があり、術後2日目に $2.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで急速低下した時点で循環器内科に相談し、HITと診断した。4T'sスコアは、6点で高リスクと判定された。HIT抗体は、 $28.2\text{U}/\text{ml}$ と陽性であったためII型と診断した。症例1では、HITが念頭にあれば4T'sスコアをもとに、より早期に治療が開始できたと考えられる。症例2では手術翌日に50%以上の血小板減少があり、症例1の経験も踏まえ、この時点でHITと診断した。4T'sスコアは6点と高リスクであったため早期の介入を行ったが、HIT抗体は $0.9\text{U}/\text{ml}$ と陰性であり、I型と診断された。いずれも4T'sスコアは同じ6点であったが、HIT抗体の有無によりそれぞれ異なるHITの病型で診断された。症例2に関しては、ヘパリン投与を継続してい

でも臨床的には問題にはならなかったかもしれない。しかし、ラテックス凝集法を用いたHIT抗体の測定には2～6日を要するため、現状では4T'sスコアにより治療を開始することとならざるを得ないと思われる。

HIT発症の免疫学的機序に関連するのは、IgG抗体といわれている。IgMやIgAも存在するが、IgGのみが血小板、単球の活性化能をもち、病因となると報告されている<sup>6)</sup>。最近では、この機序が二次免疫応答のようにヘパリン投与4日目以降にIgG抗体が出現することに注目されている。その免疫学的特徴を説明するものとして、陽性荷電されたPF4と陰性荷電されたグラム陰性桿菌の細胞表面にあるLPS（リポ多糖）の構成部分であるlipid Aが結合し、その複合体が抗PF4/ヘパリン抗体様に認識されると報告されている<sup>9)</sup>。そのためグラム陰性桿菌による細菌感染の既往があれば、ヘパリン投与から4日目という早い段階で2次免疫応答としてHIT抗体が産生される可能性が示唆されている。

当院では、IgG、IgM、IgAを含む抗PF4/ヘパリン抗体の測定を外注検査で行っているが、HIT診断の精度を高めるためにはIgG抗体のみの測定が望ましい<sup>10)</sup>。ともに平成24年9月より保険収載となったが、IgG抗体のみの測定はまだ広く普及はしていないのが現状である。

HITと診断された際の治療は、ヘパリンを中止することと、トロンビン活性の抑制のため抗トロンビン剤であるアルガトロバンによる抗凝固療法である。今回の2症例ともこれを行った。アルガトロバンは、HIT抗体と交差反応を示さないとされる。アルガトロバン使用中はAPTTを指標とし、基準値（投与前値）の1.5～3.0倍になるように投与量を調整し、血小板数の回復後にワルファリン併用を開始する。その後は一般的にPT-INR:2.3と治療域になればワルファリン単独に切り替えていく。一方で、もう1つのHIT治療薬であるダナパロイドナトリウムは10～20%にHIT抗体と交差反応を示す<sup>11)</sup>とされ、さらに後者は血清学的モニタリングが困難である。

血小板数減少に対し、血小板輸血はさらなる血栓化をきたすため、出血傾向がなければ推奨されない。症例1では、血小板数は $1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ まで低下したが、血尿や出血斑などの出血傾向は認めなかったため、症例2と同様に血小板輸血は行わなかった。

HIT抗体は50～85日で陰性化し、その後のヘパリン投与でHITを発症しなかったという報告がある<sup>12, 13)</sup>。一方で、HIT抗体陰性を確認した後にヘパリン再投与にてHIT再発の報告もある<sup>14)</sup>。HITの特異的な免疫学的機序を考慮すると、HITの既往にかかわらずヘパリン使用者には十分な注意を払う必要があると思われ、HITを発症した場合、その後のヘパリンの使用は原則禁忌とされている。

## 結 語

今回われわれは、ヘパリン投与中にHIT I型とII型をそれぞれ発症した肺動脈血栓症合併卵巣癌の2例を経験した。HIT II型は適切な診断、治療がなされなければ38.0～55.5%に血栓症を合併し、死亡率は4.8～10.6%<sup>15)</sup>と報告されている。重篤な結果には至らなかったものの、HITを認識していないと症例1のように診断が遅れることは十分に考えられる。また症例2の場合にはヘパリン継続投与を行っていても重篤な結果には至らなかったと考えられるが、血小板減少時にI型かII型かを判断するのは困難である。そのため、ヘパリン使用時はHIT II型を発症する可能性を常に念頭に置き、HITと臨床的に診断したときには、血清学的検査の結果を待たずに早期に治療を開始することが重要である。

## 参考文献

- 1) Suzuki N, Yoshioka N, Ohara T : Risk factor for perioperative study in Japanese women with gynecologic disease. *Thromb J*, 8 : 17, 2010.
- 2) Lo GK, Juhl D, Warkentin TE : Evaluation of pre-test clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*, 4 : 759-765, 2006.
- 3) Matsuo T : Heparin-induced thrombocytopenia and Hemodialysis. *J Blood Disord Transfus*, S2, 2011.
- 4) Cuker A : Heparin-induced thrombocytopenia :

- present and future. *J Thromb Thrombolysis*, 31 : 353-366, 2011.
- 5) 酒井麻里, 小島淳夫 : アルガトロバンを使用し下肢動脈バイパス術を施行したヘパリン起因性血小板減少症の1例. 日血外会誌, 22 : 683-687, 2013.
- 6) Warkentin TE, Sheppard JA, Keiton JG, et al. : Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 113 : 4963-4969, 2009.
- 7) 宮田茂樹, 前田琢磨 : ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) に対する抗血栓療法. 薬事, 54 : 1089-1094, 2012.
- 8) Vatanparast R, Lantz S, Ward K : Evaluation of a pretest scoring system (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in a university hospital setting. *Postgrad Med*, 124 : 36-42, 2012.
- 9) Krystin K, Weber C, Brandt S : Platelet factor 4 binding to lipid A of Gram-negative bacteria exposes PF4/heparin-like epitopes. *Blood*, 120 : 3345-3352, 2012.
- 10) 松尾武文 : 透析患者のヘパリン起因性血小板減少症に対する酵素免疫測定法による抗PF4/ヘパリン複合体抗体 (HIT抗体) 測定の現状と問題点. 透析, 45 : 1117-1124, 2012.
- 11) Cancio LC, Cohen DJ : Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *J Am Coll Surg*, 186 : 76-91, 1998.
- 12) Warkentin TE, Kelton JG : Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 344 : 1286-1292, 2001.
- 13) Wanaka K, Matsuo T, Matsu M : Re-exposed to heparin in uremic patients requiring hemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, 8 : 616-618, 2010.
- 14) 田中章仁, 伊藤祐一, 杉山弘高 : 抗体陰性化を確認後に関わらず, ヘパリン再投与によりヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT) を再発した1例. 透析, 45 : 483-486, 2012.
- 15) Linkins LA, Dans AL, Moores LK : Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141 (suppl) : e495s-530s, 2012.

## 【症例報告】

**血中女性ホルモン高値を伴う充実性腫瘍のため成人型顆粒膜細胞腫を疑った  
腺線維型卵巣明細胞癌の2例**

辻 芳之, 伊藤 宏一, 野坂 舞子, 久保田 陽子

加藤 浩志, 伊田 昌功

神戸アドベントリスト病院産婦人科

(受付日 2014/8/11)

**概要** 女性ホルモンを産生する卵巣明細胞癌は本邦では報告例が少ない。女性ホルモンを産生する腺線維型の卵巣明細胞癌2症例を経験した。症例1は70歳、非常に硬い最大径8cm大の充実性の卵巣腫瘍と子宮内膜肥厚、および血中estradiolが58pg/mlと高値がみられ、摘出病理検査で卵巣明細胞癌と子宮内膜癌合併が証明された。第2の症例は68歳、最大径14cmの硬い半充実性の卵巣腫瘍と子宮内膜増殖症を伴い、血中estradiolが90pg/mlと高値であった。手術標本では卵巣明細胞癌と子宮内膜増殖症が証明された。いずれも術後化学療法を行い、それぞれ3年以上、4年以上再発を認めていない。病理組織を検討し、いずれも強い間質増殖を伴う腺線維型の卵巣明細胞癌であったことから、硬い充実性の卵巣腫瘍で女性ホルモン産生を伴う場合、腺線維型明細胞癌である可能性もある。〔産婦の進歩67(1):28-32, 2015 (平成27年2月)〕

**キーワード** : 腺線維型明細胞癌, 子宮内膜癌, 女性ホルモン産生, 卵巣癌

## [CASE REPORT]

**Two cases of adenofibromatous ovarian clear cell carcinoma with high serum estrogen level**

Yoshiyuki TSUJI, Koichi ITO, Maiko NOSAKA, Yoko KUBOTA

Hiroshi KATO and Akinori IDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Adventist Hospital

(Received 2014/8/11)

**Synopsis** Estrogen producing clear cell carcinoma of the ovary has rarely been reported. We herein present two elderly menopausal women with adenofibromatous clear cell carcinoma. Both had hard ovarian tumors, high serum estradiol (E2), and endometrial hyperplasia or endometrial carcinoma. The first case was 70 years old, had an 8 cm -in-diameter hard tumor in her right ovary and complained of slight genital bleeding. Her serum E2 was 58 pg/ml but decreased to normal postmenopausal levels after surgery. Histological examination showed adenofibromatous clear cell carcinoma of the ovary and endometrial carcinoma within atypical endometrial hyperplasia, presumably due to prolonged estradiol exposure. The second case, a 68 years old menopausal woman had a 14 cm in diameter hard tumor in the left ovary. Serum E2 was 90 pg/ml before treatment, but decreased to normal postmenopausal levels after tumor removal. The Histological examination demonstrated adenofibromatous clear cell carcinoma and endometrial hyperplasia without atypism. Both cases were treated with postoperative chemotherapy and there has been no recurrence for over three years and four years, to date, respectively. Hard ovarian tumors associated with high serum estrogen might be adenofibromatous clear cell carcinoma, rich in stroma, functioning to produce estrogen in some cases. [Adv Obstet Gynecol, 67(1): 28 - 32, 2015 (H27.2)]

**Key words** : adenofibromatous clear cell carcinoma, endometrial carcinoma, estrogen production, ovarian carcinoma

## 緒 言

女性ホルモンを産生する卵巣明細胞癌の報告は少ない。今回、われわれは閉経後でありながら血中女性ホルモン高値とおのおの子宮内膜肥厚および子宮内膜癌の併発を伴う2例の卵巣明細胞癌の症例を経験した。いずれも腫瘍の大半が充実性部分で占められたadenofibromatous typeの卵巣明細胞癌であったので、この型の卵巣明細胞癌と女性ホルモン産生の関係についての考察も含め報告する。

## 症 例

### 症例 1

症例は70歳。64歳で子宮下垂と膀胱瘤にて子宮頸部切断と膀胱瘤に対する手術の既往がある。不正性器出血を主訴として当科を受診し、腔鏡診では閉経後でありながら、腔粘膜は光沢があり伸縮性に富んでいた。経腔超音波検査で子宮内膜の肥厚、右卵巣の充実性の手拳大の硬い腫瘍を確認、MRIでは右卵巣の腫瘍はほぼ大部分は充実性部分が占めており（図1）、また子宮内膜が15mmに肥厚していた。血液中のホルモン値を測定するとLH 4.2mIU/mlでFSH 9.4mIU/ml、estradiol 58pg/mlと性周期のある



図1 症例1の骨盤MRI（T<sub>2</sub> weight）像  
大部分が充実性の腫瘍。

女性でのゴナドトロピン値とestradiol値であった。子宮内膜組織診では子宮内膜ポリープの結果を得た。血中腫瘍マーカーCEAは測定限度以下、CA19-9は5U/ml、CA125は40U/mlであった。これらの結果より、成人型顆粒膜細胞腫を疑い両側付属器切除術および子宮全摘術を行った。**手術所見**：子宮は萎縮なく、ほぼ成人女性の大きさと血流があった。右卵巣は手拳大に腫大、表面は平滑であり腫瘍組織が卵巣表面に露出している形跡なく、肉眼上皮膜の破綻もなかった。腹水はなく腹腔内の洗浄細胞診も陰性であった。腫瘍の肉眼的形態は充実性の硬い腫瘍で内部は黄色の組織で充満しており、液体の貯留はなかった。迅速凍結切片での病理診断は顆粒膜細胞腫であった。触診上骨盤内リンパ節、傍大動脈リンパともに腫大なく、大網にも転移性の腫瘍はみられなかった。これらの所見から顆粒膜細胞腫 Ia期として手術を終了した。術後、血中estradiolは速やかに低下し、術後6日目で7pg/mlとなり閉経期の値となった。術後の永久切片による組織診断で、卵巣組織は顆粒膜細胞腫ではなく、明るい胞体をもった腺細胞で卵巣腫瘍内部は埋め尽くされ、典型的な卵巣明細胞癌と診断された。また子宮内膜には複雑型子宮内膜異型増殖症があり、そのごく一部に癌化している部分がみられた（図2）。子宮内膜癌の腫瘍の範囲は数ミリ平方の範囲でありながら浅い筋層内浸潤を示していた。これらの病理所見より右卵巣明細胞癌pT1aNxM0、子宮体癌旧分類（FIGO1988）pT1bNxM0と診断した。パクリタキセル+カルボプラチン（TC）による術後化学療法3コースを行い3年経過し、再発なく生存中である。

**病理組織の所見**：右卵巣腫瘍は表面平滑で直径8cm、断面は黄色ですべて充実部分であった。表面に腫瘍の浸潤はみられなかった。きわめて間質の多い腫瘍であり、嚢胞性腫瘍でありながら明細胞腺癌組織が間質の間に分散されているような形態を示していた。細胞異型度は2度レベルであり、一部皮膜表面近くまで癌組織が到達していたが皮膜が強度に肥厚しており、こ



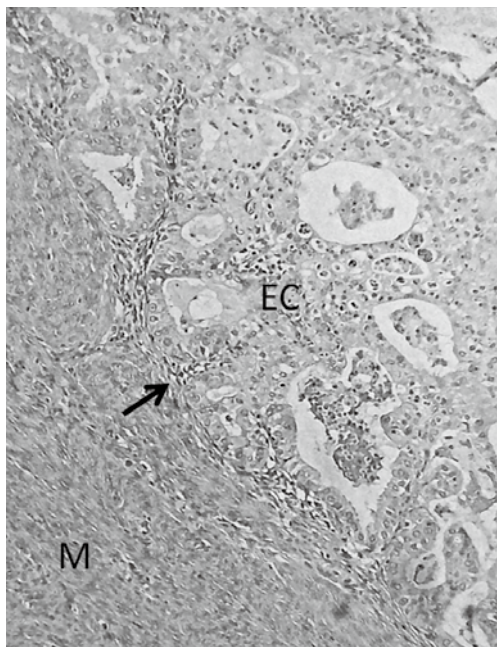


図2 症例1 微小な筋層内浸潤を伴う子宮内膜癌  
矢印：微小浸潤部分 EC：子宮内膜癌部分  
M：筋層部分

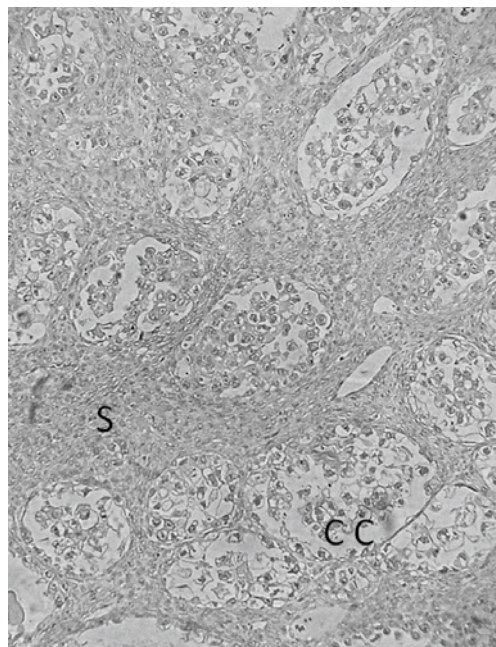


図3 症例1 卵巣腫瘍のヘマトキシニンエオジン染色組織像  
豊富な間質組織に囲まれ明るい胞体を伴う腺癌組織が島状に点在するadenofibromatous clear cell carcinomaの組織像。  
S：間質，CC：明細胞癌

れが皮膜破綻を防いでいたようにみえるが皮膜破綻はみられなかった。

子宮内膜組織は正常の増殖期内膜とみられる内膜組織部分と子宮内膜ポリープとみられる部分、さらに異型子宮内膜増殖症複雑型といえる部分、そしてその一部に局限して子宮内膜癌組織がみられ限定的な浅い筋層内浸潤がみられた。

片側の卵巣は萎縮しており白体を伴い閉経卵巣であった。

症例1の病理所見マクロでは黄色の非常に充実性部分で占められる腫瘍であった。皮膜は平滑で表面に腫瘍組織の増殖は認められなかった。マクロ的には顆粒膜細胞腫によく似ていたが顕微鏡で拡大してみるときわめて間質組織の多いいわゆるadenofibromatous clear cell carcinomaとわかった(図3)。子宮内膜癌の卵巣転移、あるいはその逆である可能性は、子宮内膜にみられた組織とは大きく異なることになり、おのおの独立した癌であると結論され、明細胞癌と持続的高女性ホルモンによる子宮内膜癌の続発的発生であると考えられる。

## 症例 2

68歳、腹部膨満感にて来院、右側腹部に巨大な腫瘍を認め、経腔超音波検査にて子宮内膜の肥厚がみられた。MRIにて半充実性の14cmの巨大な右卵巣腫瘍を認め、PET検査にて卵巣腫瘍の充実部分に強度に取り込まれるが、それ以外子宮骨盤リンパ節などに取り込みがみられなかった。

血中腫瘍マーカーは、CEAは測定限度以下、CA19-9は1U/mlであったが、CA125は79U/mlと軽度上昇していた。MRI(図4)で体積の半分以上が充実性の腫瘍部分で占められ、子宮内膜が12mmと肥厚していることから血液中のestradiolを測定した結果90pg/mlと閉経女性としては異常高値であった。子宮内膜組織検査では子宮内膜増殖症であったが異型はなかった。

これらの所見から顆粒膜細胞腫もしくは卵巣癌などの悪性腫瘍が非常に強く疑われたため、子宮全摘および両側付属器切除術、骨盤内リン



図4 症例2の骨盤MRI (T<sub>2</sub> weight) 像  
大部分が充実性の腫瘍。

パ節切除，大網部分切除を行った。摘出標本は14cmの巨大な表面は平滑な卵巣腫瘍で，剖面は大部分黄色を呈した充実性腫瘍で一部壊死を伴っていた。迅速組織切片検査は行われなかったが，永久パラフィン切片結果は卵巣明細胞癌の結果を得た。腹腔内洗浄細胞診は陰性で骨盤リンパ節，大網とも転移はなかった。子宮内膜は閉経後としては異常に強い子宮内膜腺の増殖がみられるが，異型はみられず子宮内膜増殖症のみであった。術前MRIおよびPET検査の結果と合わせ，卵巣明細胞癌pT1aN0M0と診断した。術後estradiolは閉経後女性の値2pg/mlと閉経女性のレベルになった。術後TCによる化学療法を4コース行い，4年経過にて再発を認めていない。

症例2の卵巣の病理所見(図5)は症例1の卵巣病理像と同様，豊富な間質性成分のなかに島状に胞体の明るい細胞からなる腺癌組織が分散しており，これも症例1と類似のadenofibromatous clear cell carcinoma 構造であった。

### 考 察

女性ホルモンを産生する充実性腫瘍は顆粒膜細胞腫が代表的である。それ以外に莢膜細胞腫などが知られている。しかし，卵巣癌で血中女

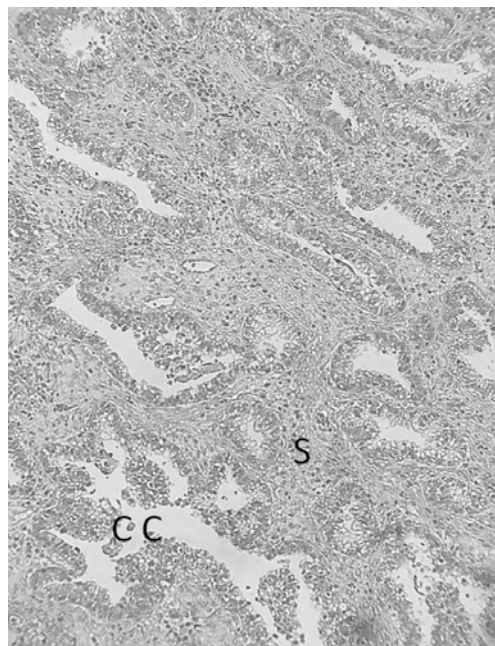


図5 症例2 卵巣腫瘍のヘマトキシニンエオジン染色組織像

症例1の組織と同様に豊富な間質組織に囲まれ明るい胞体を伴う腺癌組織が島状に点在するadenofibromatous clear cell carcinoma組織像。  
S：間質，CC：明細胞癌

性ホルモンが上昇する症例も報告されており，明細胞癌，類内膜癌などの報告がある。女性ホルモンが持続的に上昇する場合，子宮内膜癌を併発する可能性があるが，当症例1でも不正出血を訴えられ充実性の卵巣腫瘍と子宮内膜の肥厚に気づかれたことと，閉経後でありながら血中女性ホルモン高値がみられたことから顆粒膜細胞腫の疑いのもとに手術を行った。迅速切片では顆粒膜細胞腫との報告であったが，永久切片では卵巣明細胞癌，子宮には異型子宮内膜増殖症と微小な子宮内膜癌を伴っていた。

また症例2でも異型はないとはいえ，女性ホルモンが長期的に作用したと思われる強い増殖能を示す子宮内膜増殖症を伴っていた。いずれの症例も手術後に女性ホルモンは急激に低下しており，卵巣明細胞癌腫瘍より女性ホルモンが産生されていたことは明らかである。

女性ホルモン産生を伴う卵巣明細胞癌の報告



はきわめてまれであり、本邦でもデータベースでみる限りわずかに2報<sup>1, 2)</sup> 3症例を数えるのみである。

一方、Verasら<sup>3)</sup>によると卵巣明細胞癌cystic typeとadenofibromatous typeの2つに分類でき、いずれもendometriosisを発生母地とする可能性があるが、前者はendometrioid cystを発生母地とし、cysticでpapillaryな増殖が主たる構造である。後者はそれ以外のendometriosisを発生母地とし、solid部分が主でpapillaryな増殖部分は比較的少ないと分類している。症例1, 2とも以前endometrioid cystがあったという既往はなく、固く充実性腫瘍であり、組織的にもadenofibromatous typeに分類できる。

女性ホルモンを産生する上皮性卵巣癌はfunctional stromaの役割が論じられている<sup>4, 7)</sup>。しかし、estradiolはきわめて小さい分子であり、これを免疫染色で直接証明しうるような信頼性のある抗体はない。よって以前の女性ホルモン産生卵巣癌の症例報告<sup>1, 4, 5, 7)</sup>でsteroidogenic factor-1やaromataseなど女性ホルモン合成過程のいくつかのenzymeが癌組織に表現されていることは免疫染色で証明しているが、免疫染色で女性ホルモンそのものを腫瘍が産生していることを直接証明した報告はない。Tokunagaら<sup>7)</sup>の女性ホルモン産生するendometrioid carcinomaの報告では、steroidogenic factor-1, 3- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, P450c17 hydroxylaseなどestrogenの前駆体産生の酵素が強くstromaで染まるが、癌細胞には染まらない。一方、エストロゲン産生の最終合成酵素であるaromataseが癌細胞に強く染まることを報告している。このように上皮性卵巣癌でも癌細胞とstromaが、女性ホルモン産生過程を補い合って女性ホルモンを産生することが示唆されている。それゆえにわれわれは卵巣癌組織から直接女性ホルモンが産生されていることを免疫染色で証明していないが、本症例のように明細胞癌のなかでも間質成分を多く含むadenofibromatous typeの明細胞癌では、女性ホルモンが産生されている場合が多いと考えら

れる。女性ホルモンを産生する硬い卵巣充実性腫瘍に遭遇した場合、顆粒膜細胞腫や莢膜細胞腫を最初に疑うこともあるが、同じように充実性部分が多く硬いadenofibromatous typeの明細胞癌の可能性を除外してはならないと思われる。また症例1, 2ともMRI上で子宮内膜が肥厚していることに気づき女性ホルモン検査を行うことにより、女性ホルモンを産生する明細胞癌であることがわかったが、そうでなければ女性ホルモンの高値は見逃され単に明細胞癌であることだけの知見であったと思われる。このように本邦に多い明細胞癌に女性ホルモンを産生する例は報告されているより実際は頻度が高いのではないと思われる。また症例1のごとく子宮内膜癌や乳癌など女性ホルモンによる2次的発癌の発生を見落とすこともあり、注意が必要である。

#### 参考文献

- 1) Tanaka T, Kanda T, Munakata S, et al. : Two cases of ovarian clear cell adenocarcinoma producing estradiol. *Pathol Int*, 62 : 216-218, 2012.
- 2) Kobayashi M, Hamada H, Yamoto M, et al. : Ovarian clear cell carcinoma producing estradiol and human chorionic gonadotropin. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 69 : 183-185, 1990.
- 3) Veras E, Mao TL, Ayhan A, et al. : Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary : distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior : a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol*, 33 : 844-853, 2009.
- 4) Katoh T, Yasuda M, Hasegawa K, et al. : Estrogen-producing endometrioid adenocarcinoma resembling sex cord-stromal tumor of the ovary: a review of four postmenopausal cases. *Diagn Pathol*, 7 : 164, 2012.
- 5) Hayasaka T, Nakahara K, Kojimahara T, et al. : Endometrioid adenocarcinoma with a functioning stroma. *J Obstet Gynaecol Res*, 33 : 381-383, 2007.
- 6) Takai N, Kai K, Tsuno A, et al. : Synchronous ovarian endometrioid adenocarcinoma with a functioning stroma and endometrial endometrioid adenocarcinoma by different loss of heterozygosity findings. *Arch Gynecol Obstet*, 284 : 951-955, 2011.
- 7) Tokunaga H, Akahira J, Suzuki T, et al. : Ovarian epithelial carcinoma with estrogen-producing stroma. *Pathol Int*, 57 : 285-290, 2007.

## 臨床の広場

## 婦人科がん術後の生涯管理の重要性

田 辺 晃 子, 大 道 正 英

大阪医科大学産婦人科学教室

## はじめに

平均寿命が80歳を超え社会の高齢化がますます加速している今、予防医学の重要性が認識され始めている。一方、近年の早期発見、早期治療、そして癌治療の進歩により、より多くの患者が癌を克服し余命を全うできるようになってきた。よって、悪性腫瘍に対する治療のみを目的とするだけでなく、治療後の女性のトータルヘルスケアに対応することがわれわれに求められる時代となった。婦人科領域の成績ではないが、精巣がんの克服患者を追跡し心血管疾患やメタボリックシンドローム罹患リスクを述べた報告がいくつかある。例えば、589名の精巣がん克服患者（治療後平均11年経過）を調査した報告によると、放射線治療歴や抗癌剤治療歴がメタボリックシンドロームのリスク因子になり得ることが示唆された<sup>1)</sup>。精巣摘除による低性腺ホルモン状態の寄与以上に、放射線治療や抗癌剤治療がその患者の血圧や脂質代謝に及ぼす影響が大きいことを示していた。さらに、1134名を対象に平均10～11年追跡した報告によると、合計シスプラチン投与量が850mgを超えて治療された精巣がん克服患者において、40歳代を超えると有意に冠動脈疾患リスクが増加していることがわかった。つまり、白金製剤を主とする抗癌

剤治療は、動脈硬化性疾患のリスクを上昇させる因子として認識しなければならないようである<sup>2)</sup>。同様の抗癌剤治療を標準治療としている婦人科がん克服患者においても、動脈硬化性疾患への影響が懸念されるにもかかわらず、それらに留意した診療は行われていないのが実情だと思われる。

そこで本稿では、婦人科がん治療が及ぼす健康障害について、われわれの臨床研究成果を簡単に説明させていただき、がん克服女性のヘルスケアにどう向き合うべきか考察する。

## 婦人科がん治療が及ぼす

## 血管内皮障害・動脈硬化への影響

血管内皮障害は動脈硬化の初期病変の1つであるが、婦人科がん治療が及ぼす影響はどの程度なのであろうか。まず、有経女性に対する両側付属器摘除が血管内皮に与える影響を検討してみた。血管内皮機能は、内皮細胞からの血管拡張物質（主に一酸化窒素；NO）の分泌能を反映するFMD（flow-mediated dilatation）を測定し検討した。図1のように、有経女性が両側付属器摘除を受け外科的閉経を迎えると、術後1週間でFMDが有意に減少し、内皮障害が起きていることが判明した<sup>3)</sup>。次に、抗癌剤治療が及ぼす影響について検討するために、手術お

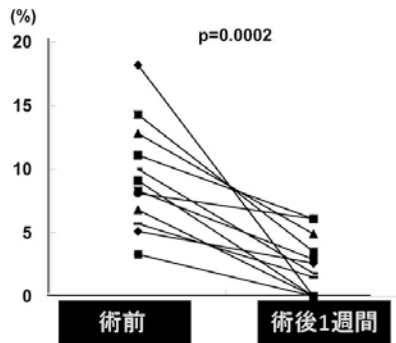
## ◆ Clinical view ◆

## Importance of lifelong health care for gynecological cancer survivors

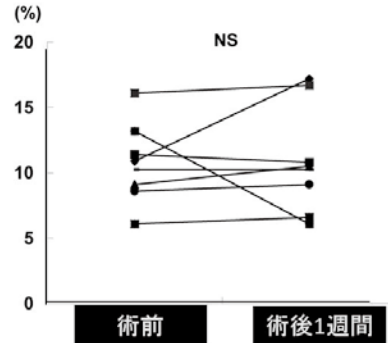
Akiko TANABE and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

### 卵巣摘出群



### 卵巣温存群



### 血流依存性血管拡張反応 (FMD)

図1 両側付属器摘除後1週間における血管内皮機能<sup>3)</sup>

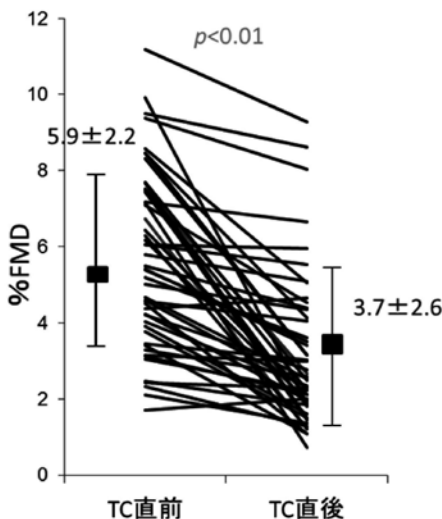


図2 TC療法の直前・直後における血管内皮機能の変化  
術後化学療法としてTC (paclitaxel + carboplatin) 療法を行う直前と点滴終了直後に、血流依存性血管拡張反応 (FMD : flow-mediated dilatation) を測定し、その変化率%FMDを比較した<sup>4)</sup>。

よび術後抗癌剤治療を行った患者、卵巣癌26例子宮内膜癌21例を対象とし、TC (paclitaxel + carboplatin) 療法の直前と直後にFMDを測定した (図2)。TC療法直前の%FMDは平均5.9%であるが直後は3.7%と有意に減少しており、

TC療法は血管内皮を障害することが示唆された。また治療前と治療後約1年経過時にform PWV/ABIを用いてbaPWV (brachial-ankle pulse wave velocity) を測定し、血管の硬化を検討したところ (図3)、卵巣癌患者においても子宮内膜癌患者においてもTC治療追加群で有意にbaPWVが上昇し、血管の硬化を認めた<sup>4)</sup>。以上より、術後追加療法としてのTC療法は、血管内皮機能障害を起し動脈硬化を惹起する可能性が示唆された。これらの知見を踏まえ、現在の予防法について当科で検討中である。

### 有経女性に対する婦人科がん治療の骨密度に及ぼす影響

婦人科がんのなかでも卵巣癌、子宮内膜癌の標準術式には両側付属器摘除が含まれ、有経女性であっても外科的閉経を迎えることになる。さらには所属リンパ節郭清を含む比較的侵襲の大きい手術とそれに引き続く抗癌剤治療や放射線療法が術後追加治療として選択されることが多い。子宮頸癌の場合は、進行期により卵巣温存手術を選択する場合もあるが、術後の抗癌剤併用放射線療法のために結果的に卵巣機能を失う場合もしばしばみられる。このように、ある程度の安静期間の発生や、白金製剤を中心とし

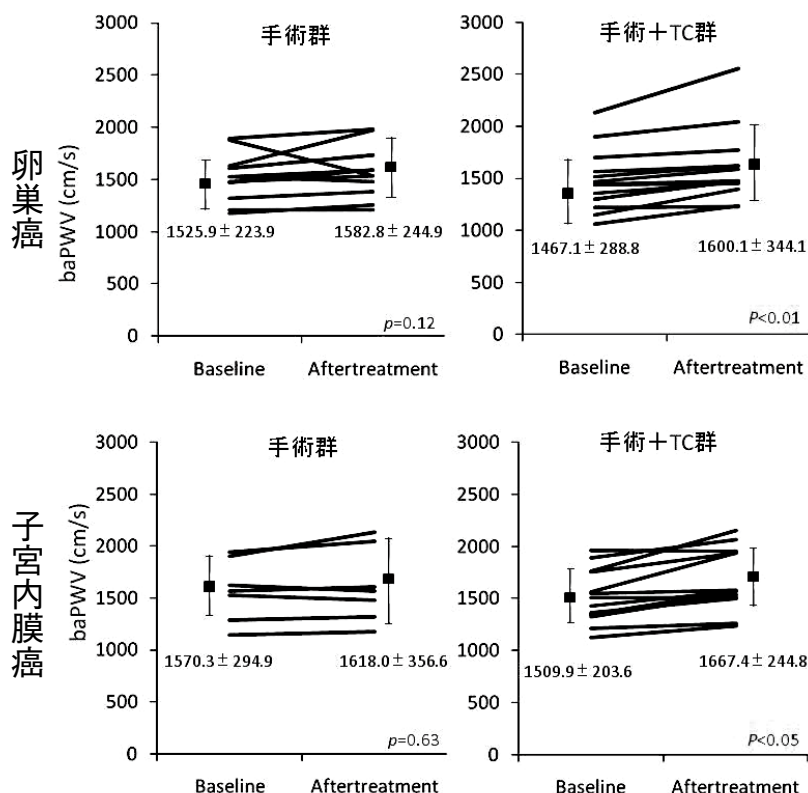


図3 婦人科がん治療がbaPWVに与える影響

有経の婦人科がん患者に対し、手術前である“baseline”および治療開始から約1年経過した“Aftertreatment”の2点におけるbaPWV (brachial-ankle pulse wave velocity) の変化をグラフ化した。手術群は両側付属器摘除を含む腫瘍根治術のみ、手術+TC群は手術ののちTC (paclitaxel+carboplatin) 療法を追加した群を示す<sup>4)</sup>。

た抗癌剤治療の影響、抗癌剤に併用される高用量ステロイドの影響、放射線による骨への直接作用といった骨密度減少リスクが多数ありながら、それらに留意した診療は行われていない。

また卵巣癌への抗癌剤治療は有意に骨密度を減少させることを示した報告では、抗癌剤治療後の腰椎骨密度は1年で10%以上も減少していた<sup>5)</sup>。

われわれの教室でも手術および術後抗癌治療を行った有経女性患者のうち、紙面にて同意が得られた卵巣癌15例、子宮内膜癌9例、子宮頸癌11例（いずれも両側卵巣摘除を含む手術と術

後抗癌剤治療もしくは同時化学放射線療法を受けている）を対象とし、手術前である“治療前”および手術後追加治療を終え治療開始から約1年経過した“治療後”の2点において腰椎（L1-4）のDXA法による骨密度定量を行い、治療が及ぼす影響を検討した<sup>6)</sup>。図4にあるように、とくに子宮頸癌患者において骨密度の低下は著しかった。放射線治療で照射野の骨密度が低下することは昔から知られているが、さらに直接照射野に含まれない上部腰椎の骨密度が低下することも報告されている<sup>7)</sup>、これは外科的閉経を1つの原因とし、腫瘍から産生されるプロスタ

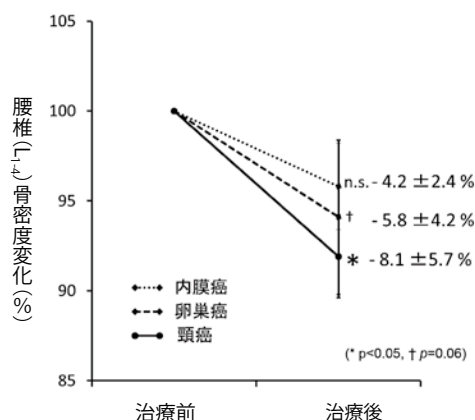


図4 有経女性に対する婦人科がん治療が及ぼす腰椎骨密度への影響

有経の婦人科がん患者に対し、手術前である“治療前”および手術後追加治療を終え、治療開始から約1年経過した“治療後”の2点において、腰椎骨密度（BMD; bone mineral density）をDXA（dual-energy X-ray absorptiometry）法で測定した。治療前の値を100%とし、変化を%で示している<sup>5)</sup>。

グランジンやTGF- $\beta$ 1、破骨細胞活性化因子などの影響も存在するからではないかと考えられている。

### 最後に

婦人科悪性腫瘍に対する集学的治療により、とくに治療前有経であった女性においては、血管内皮機能の著しい低下と骨密度の急激な減少が起こりうることが示唆された。閉経後女性においてもTC療法をはじめとする抗癌剤治療は、少なからず血管内皮機能障害をもたらす動脈の硬化をもたらすものと考えられた。

乳癌患者の癌治療起因性骨量減少症に対する臨床試験<sup>8, 9)</sup>が多数あるなか、婦人科悪性腫瘍における報告はほとんどない。临床上、癌治療

のみに視点が固定しやすいが、**がん克服後のヘルスケア**に対しても注目すべきであると締めくくりたい。

### 参考文献

- 1) Wethal T, Kjekshus J, Roislien J, et al. : Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Cancer Surviv*, 1 : 8-16, 2007.
- 2) Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. : Predicted cardiovascular mortality and reported cardiovascular morbidity in testicular cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 2 : 128-137, 2008.
- 3) Ohmichi M, Kanda Y, Hisamoto K, et al. : Rapid changes of flow-mediated dilatation after surgical menopause. *Maturitas*, 44 : 125-131, 2003.
- 4) Sekijima T, Tanabe A, Maruoka R, et al. : Impact of platinum-based chemotherapy on the progression of atherosclerosis. *Climacteric*, 14 : 31-40, 2011.
- 5) Douchi T, Kosha S, Kan R, et al. : Predictors of bone mineral loss in patients with ovarian cancer treated with anticancer agents. *Obstet Gynecol*, 90 : 12-15, 1997.
- 6) Nishio K, Tanabe A, Maruoka R, et al. : Bone mineral loss induced by anticancer treatment for gynecological malignancies in premenopausal women. *Endocr Connec*, 2 : 11-17, 2013.
- 7) Hwang JH, Song SH, Lee JK, et al. : Bone mineral density after concurrent chemoradiation in patients with uterine cervical cancer. *Menopause*, 17 : 416-420, 2010.
- 8) Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. : Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 365 : 60-62, 2005.
- 9) Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. : Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 97 : 1262-1271, 2005.

## 今日の問題

## 悪性卵巣腫瘍の原発病巣評価におけるPET/CTの有用性

和歌山県立医科大学産科婦人科学講座 谷崎 優子, 井 篁 一 彦

## はじめに

1998年米国でpositron emission tomography (PET) 装置とcomputed tomography (CT) 装置が一体になったPET/CT検査装置が開発され、2003年に本邦にも<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) -PET/CTが導入された。2006年から子宮癌、卵巣癌に対しても保険適応となり、治療前の評価や再発診断、治療効果判定に対して現在では主流な検査の1つとなっている。

子宮頸癌、子宮体癌とは異なり、卵巣癌は術前に良性悪性の確定診断をつけることはできないため、臨床所見、超音波検査、MRI、CT等の画像所見、腫瘍マーカーの値などを総合的に判断して治療方針や手術の術式を選択する。実際の臨床現場では、FDG-PET/CTも治療前の評価に有用な情報を与えてくれることが多い。**卵巣腫瘍におけるSUVmax値を用いた良性・悪性の鑑別**

**Standardized uptake value (SUV)** は放射性薬剤であるFDGの腫瘍や臓器への集積の強さを表す簡易的な指標であり、関心領域内の最大値をSUVmaxという。

卵巣癌を検出するFDG-PET/CTの感度は70～100%、特異度は80～100%とされており、腫瘍マーカーと組み合わせたMRIあるいは超音波と同等あるいは優れているとの報告もある<sup>1,2)</sup>。Kitajimaらは卵巣癌を検出するSUVmaxのカットオフ値は2.75<sup>3)</sup>、Castellucciらは3.0<sup>4)</sup> が適当であると報告している。当科においても卵巣腫

瘍160例についてSUVmax値を指標としたFDG-PET/CTの術前診断の有用性を検討してきた。ROC曲線に基づく解析では、卵巣癌を検出するSUVmaxのカットオフ値は2.90、卵巣癌あるいは境界悪性腫瘍を検出するカットオフ値は2.50が適当であった<sup>5)</sup>。このカットオフ値を用いて、卵巣癌を境界悪性腫瘍および良性腫瘍と鑑別する感度は80.6%、特異度94.6%、陽性適中率 (PPV) 91.5%、陰性適中率 (NPV) 87.1%であった。

一方、良性腫瘍と境界悪性腫瘍を鑑別するにはFDG-PET/CTは適していないとの報告が散見される。Kitajimaらは卵巣癌あるいは境界悪性腫瘍を良性腫瘍と鑑別するSUVmaxのカットオフ値は2.55が適当であるとするも、感度、特異度とも高くない結果を示した<sup>3)</sup>。Yamamotoらも良性腫瘍と境界悪性腫瘍のSUVmax値において有意な差はなかったと報告している<sup>6)</sup>。当科では組織型別に検討したところ、漿液性腺癌、漿液性境界悪性腫瘍、漿液性腺腫の比較では、FDG集積を認めたのは、それぞれ89.5%、33.3%、0%であった<sup>5)</sup>。また粘液性腺癌、粘液性境界悪性腫瘍、粘液性腺腫の比較ではFDG集積を認めたのはそれぞれ66.7%、0%、0%であり、**境界悪性腫瘍はFDG集積が弱く、良性腫瘍との鑑別は困難である**と考えられた<sup>5)</sup>。

## 組織型とFDG集積

FDG集積はグルコーストランスポーター (GLUT) の発現、細胞質へキソキナーゼ活性、

## ◆Current topic◆

## The diagnostic value of preoperative PET/CT in primary ovarian cancer

Yuko TANIZAKI and Kazuhiko INO Department of Obstetrics and Gynecology, Wakayama Medical University



細胞密度や血流、低酸素状態、細胞増殖、代謝活性を規定する酵素系の違いなど、さまざまな因子により影響を受けている<sup>7)</sup>。明細胞腺癌や粘液性腺癌ではGLUT1の発現が低いとの報告<sup>8)</sup>がされている。さらに、明細胞腺癌では細胞増殖能が低いことが化学療法耐性にもつながるとの報告もある。これらのさまざまな因子の影響により、組織型によってFDG集積が異なると予測できる。われわれの検討でも漿液性腺癌、類内膜腺癌は90%程度において術前検査でFDG集積陽性であったが、明細胞腺癌、粘液性腺癌、転移性卵巣癌についてのFDG集積陽性率は50～60%程度にとどまった<sup>5)</sup>。

#### 成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化とFDG集積

成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化を検出する手段としてFDG-PET/CTは有用である。当科の検討では成熟嚢胞性奇形腫ではすべてFDG集積陰性であったが、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫ではすべてがFDG集積陽性であり、SUVmaxの中央値は高値であった<sup>5)</sup>。他の画像診断で悪性転化の疑いがある症例においては、FDG-PET/CTは術式を決定するのに有用な情報の1つになり得ると考えられる。

#### PET/CT検査の欠点

FDG-PET/CTでは1cm未満、とくに5mm未満の病変を検出するには限界がある。局所のvolumeが小さいとき、つまり充実部分が少ない場合にはFDG集積が低くなってしまうため、微小病変や早期卵巣癌では偽陰性を示すことがあり、それらの検出には限界がある。一方、良性疾患や炎症性病巣などにFDG集積を伴う偽陽性を示す可能性があることにも留意が必要である。また排卵期の卵巣や排卵前後と月経期の子宮内膜にFDGの生理的集積を認めることがあることは知られている。検査の日程を調整することは困難であるが、月経を有する女性のFDG-PET/CTを予定する場合は、月経周期を念頭に置く必要がある。

#### 終わりに

FDG-PET/CTは病期診断、再発診断に優れているが、原発巣の術前診断における有用性についてはコストの問題も含めて賛否両論がある。現在ではMRI、超音波検査に加えて、治療前にFDG-PET/CTを施行する施設も多い。病変のサイズが小さい場合や境界悪性腫瘍などの診断には限界があるが、組織型の違いによるFDG集積のパターンも考慮してFDG-PET/CTの特性を知っておくと、手術前の原発巣の評価にも有用な追加情報を得ることが可能である。

#### 参考文献

- 1) Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. : The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer - a prospective study. *Gynecol Oncol*, 105 : 145-149, 2007.
- 2) Kitajima K, Murakami K, Sakamoto S, et al. : Present and future of FDG-PET/CT in ovarian cancer. *Ann Nucl Med*, 25 : 155-164, 2011.
- 3) Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. : FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nucl Med Commun*, 32 : 549-553, 2011.
- 4) Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. : Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun*, 28 : 589-595, 2007.
- 5) Tanizaki Y, Kobayashi A, Shiro M, et al. : Diagnostic value of preoperative SUVmax on FDG-PET/CT for the detection of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 24 : 454-460, 2014.
- 6) Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet*, 102 : 124-127, 2008.
- 7) Risum S, Loft A, Hogdall C, et al. : Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer. *Acta Oncol*, 50 : 415-419, 2011.
- 8) Tsukioka M, Matsumoto Y, Noriyuki M, et al. : Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncol Rep*, 18 : 361-367, 2007.

## ②66 妊娠中の漢方療法について

回答／樽本祥子

会員質問コーナー Q&A

**Q:** 妊娠中のさまざまな疾患に対する漢方療法について教えてください。漢方薬は副作用が少なく安心というイメージがあり、妊婦に処方しやすいですが、妊娠中に使用してはいけない漢方薬はありますか？虚実などの証は、妊娠するとどうなりますか？

（滋賀県，T.M.）

**A:** 妊娠中は陰虚証になっていると考えます。実証向きの漢方薬には、妊娠中は慎重投与とされる生薬が含まれていることが多いので、処方を考える際には、虚証向きのものから選択の方がよいでしょう。

漢方薬は副作用が少ないというイメージがあり、患者のコンプライアンスもよいですが、妊娠中には慎重に用いるべきものもあります。エキス剤には禁忌生薬が含まれているものはありませんが、慎重投与となるものは、子宮収縮作用のある紅花、牛膝、枳実、大黃、利尿作用のある附子、芒硝など、他には桃仁、牡丹皮です。これらの含まれる大黃牡丹皮湯や桃核承気湯、桂枝茯苓丸などは投与の際には副作用に注意し、病状が改善したときには漫然と投与を続けることが重要です。

妊娠中に漢方薬が頻用される

疾患は、妊娠悪阻、切迫流産、風邪症候群、貧血、便秘、胃痛、浮腫などであると思われます。これらについて概説します。

**妊娠悪阻**には、小半夏加茯苓湯を処方します。顆粒の口当たりや薬の匂いが苦手な場合には、お湯で溶かしてよく冷やしてから飲むと服用しやすくなります。症状が強い場合には、半夏厚朴湯を用います。

**切迫流産**には、いわゆる安胎薬である当帰芍薬散を処方します。性器出血を主訴とする場合には芍婦膠艾湯を用います。当帰芍薬散は、切迫早産の治療の際に塩酸リトドリンの副作用を軽減する効果もあります。

**風邪症候群**には、ごく初期（頭重、頭痛、悪寒、咽頭痛）であれば香蘇散を処方し、これを過ぎた時期の咳、多痰、鼻汁、鼻閉には参蘇飲を処方すれば症状を軽減し、罹病期間を短縮できます。**貧血** 鉄剤内服で悪心や便秘が出現し服用できない患者には、十全大補湯や当帰芍薬散、人参養榮湯を用います。

**便秘**には、小健中湯や桂枝加芍薬湯が第一選択となります。効果が不十分な場合には、麻子仁丸や潤腸湯を試してみてください。

**胃痛**には安中散を処方します。

また六君子湯もよいでしょう。

下腿や外陰部の**浮腫**には、五苓散を用います。他には柴苓湯や当帰芍薬散も用います。

漢方でいう『養生』の観点からは、妊娠を契機に食生活や生活習慣を見直すことが重要ですが、妊娠中には予想外のマイナートラブルが起こることがあります。西洋医学だけでは対応しきれないトラブルに漢方療法が有効な場合もありますので「妊娠中だから薬は使えない」と突き放さずに漢方療法を試みてください。

## 会員質問コーナー Q&amp;A

## ②67 妊娠と薬外来とは

回答／安尾 忠 浩

**Q:** 「妊娠初期に内服した薬についての影響を詳しく知りたい」と質問され、回答に困りました。どのように対応すればいいのでしょうか。

**A:** 妊娠中の医薬品の使用は、母体への有用性や胎児への影響を考慮する必要があります。実際にヒトでの催奇形性が確認されている医薬品は少ないにもかかわらず過剰にリスクを心配し、医師が必要な薬物治療を控えたり、患者本人が自己判断により服薬を中止したりすることで母体疾患が増悪し、かえって胎児に悪影響を及ぼすおそれがあります。また妊娠前からの服薬を理由に患者自身が妊娠をあきらめてしまうこともあります。

このようなことを防止するために厚生労働省の事業として、2005年10月より「妊娠と薬情報センター」を国立成育医療研究センター内に設置し、「妊婦・胎児に対する服薬の影響」に関する相談・情報収集を実施しています。全国的にセンターの拠点病院を開設しており、2014年度において28施設、近畿において4施設（京都府立医科大学附属病院、大阪府立母子保健総合医療センター、奈良県立医科大学附属病院、神戸大学医学部附

属病院）が妊娠と薬外来を設置しています。

相談に際して、カナダのトロント小児病院と連携し、蓄積されたデータや既存の文献を基礎情報として活用し、科学的に検証された医薬品情報を妊婦や妊娠希望者に提供することで、妊婦・胎児への影響を未然に防ぐことに務めています。

またセンターとしても独自に、妊婦の協力を得て、服薬が妊娠に及ぼす影響を調査・蓄積し、「薬剤情報データベース」を構築、検証・評価された情報として提供できる体制づくりを急いでいます。将来的には、全国に「拠点病院」を指定し、双方向の情報提供を実施するネットワークを運用する予定です。

業務内容は相談業務と出生児に関する調査業務があります。

相談業務は日常よく使われる薬剤に関しては電話相談が可能ですが、そうでない場合、拠点病院か主治医のもとでの相談となります。

妊娠と薬外来の申し込みは以下の手順となります。

①HP（<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/process/index.html>）から「問診票」と「相談依頼書」をダウンロードします。②「問診票」

は患者自身が主治医と相談し、記載します。「相談依頼書」は主治医が記載しますが、主治医の発行する紹介状でも可です。③「問診票」と「相談依頼書」を「妊娠と薬情報センター」に送付し、相談方法を決めます。④「妊娠と薬情報センター」から主治医へ回答書を送付し、主治医から説明を受けるか、国立成育医療研究センターまたは拠点病院外来にて、医師・薬剤師から直接説明を受けます。

出生時に関する結果調査として、相談者の出産予定日から1カ月経過時点で調査ハガキを送付し、返信いただくようお願いしています。

またHPに「授乳とお薬」のコーナーを設け、「授乳中に使用しても問題ないとされる薬の代表例」と「授乳中に使用できない薬の代表例」を掲載しています。

ご質問のような医薬品の影響について不安をもっている妊娠中または妊娠を希望する女性が当外来へ紹介していただけると幸いです。

## 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.chijin.co.jp/kinsanpu>)

### 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も、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、各著者の所属する大学・病院等での倫理委員会等の審査証明を請求される場合がある。

### 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、ブライバシ

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

## (注意事項)

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

## 「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

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

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

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

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

平成27年2月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 小林 浩



## 電子ジャーナルのご案内

### 「J-STAGE」(独立行政法人科学技術振興機構)

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 掲載内容 | 1 巻 1 号以降：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文，診療論文，研究部<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

## 負けない赤ちゃんへ、母乳から

赤ちゃんにとって最良の栄養である母乳は、赤ちゃんをアレルギーや病気から守る働きがあることが知られています。

母乳の成分には、ママの食事によって量が変わるものがあります。

大切な母乳のために、栄養バランスのよい食事と健康維持に役立つ食品を、毎日取り入れましょう。



母乳ママのために  
選んだ

3種の乳酸菌を  
3粒で合計100億個 配合

**BeanStalkmom** ビースタークママ

ビースタークの育児サポートサイト

ビースターク・スノー公式サイト  
<http://www.beanstalksnow.co.jp/>

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

Better Health, Brighter Future



患者さんへの想い、医療現場への想い。  
「想い」を込めるタケダの製剤技術。



GOOD DESIGN  
AWARD 2013



GOOD PACKAGING

2013年日本パッケージングコンテスト  
「医薬品・医療品包装部門賞」受賞



LH-RH 誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤 薬価基準収載

創薬、処方せん医薬品<sup>※</sup> 注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

**リュープリン<sup>®</sup>** 注射用キット 1.88・3.75  
**リュープリン<sup>®</sup>SR** 注射用キット 11.25

（注射用リュープロレリン酢酸塩）

効能・効果、用法・用量、禁忌、使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

2013年11月作成

〔資料請求先〕

武田薬品工業株式会社

医薬営業本部 東京都中央区日本橋二丁目12番10号 〒103-8668

# より軽やかに 子宮内膜症

子宮内膜症細胞に直接作用し、疼痛を改善します

(in vitro)



子宮内膜症治療剤

処方箋医薬品<sup>※</sup>

薬価基準収載

## ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg (ジエノゲスト・フィルムコーティング錠)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 診断のつかない異常性器出血のある患者  
【類似疾患(悪性腫瘍等)のおそれがある。】
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
【「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項(1)参照】
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】 子宮内膜症

【用法・用量】 通常、成人にはジエノゲストとして1日2mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期2～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 子宮筋腫又は子宮筋腫のある患者【出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。】(「重要な基本的注意」の項(4)参照)
- (2) うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者【更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。】
- (3) 肝障害のある患者【代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。】

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中に腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。
- (2) 卵巣チョコレート嚢胞は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、定期的に画像診断や腫瘍マーカー等の検査を行い、患者の状態に十分注意すること。
- (3) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。
- (4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。1) 患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。2) 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。3) 貧血の発現率は、子宮筋腫又は子宮筋腫のある患者では、ない患者と比較し、高い傾向が認められている。
- (5) 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。1) 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患(悪性腫瘍等)に起因す

る出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。2) 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に臨床検査(血液検査、骨塩量検査等)等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

(6) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。

#### 3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

併用注意(併用に注意すること) ●CYP3A4阻害剤: エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、フルコナゾール等) ●CYP3A4誘導剤: リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン等 ●卵巣ホルモン含有製剤: エストラジオール誘導体、エストロール誘導体、結合型エストロゲン製剤等 ●黄体ホルモン含有製剤: プログステロン製剤、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤、ノルエチステロン製剤、ジドロゲステロン製剤等

#### 4. 副作用

子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験(5試験)において、総症例528例中、409例(77.5%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(60.6%)、ほてり(16.3%)、頭痛(13.6%)、悪心(6.6%)等であった。(承認時) 製造販売後調査において、総症例2,870例中、1,242例(43.3%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(34.6%)、ほてり(2.6%)、頭痛(2.1%)、悪心(1.4%)等であった。(第7回安全性定期報告時)

(1) 重大な副作用 1) 不正出血(1%未満)、貧血(1%未満): 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。2) アナフィラキシー(頻度不明): アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、痒疹感等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。【副作用の頻度1%以上】 ●低エストロゲン症状: ほてり、頭痛、めまい、抑うつ ●子宮: 不正出血 ●消化器: 悪心、腹痛 ●血液・貧血 ●その他: 倦怠感、体重増加 【副作用の頻度1%未満】 ●低エストロゲン症状: 動悸、不安、不眠、発汗 ●乳房: 乳房発腫感、乳房痛、乳汁分泌 ●皮膚: 座瘡、外陰部がぶくれかゆみ<sup>※1)</sup>、皮膚乾燥、脱毛 ●精神神経系: 傾倒、いらいら感、しびれ感、片頭痛 ●過敏症<sup>※2)</sup>: 発疹、痒疹感等 ●肝臓: AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常 ●消化器: 嘔吐、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎 ●血液: 白血球減少 ●筋骨格系: 背部痛、肩こり、骨塩量低下、関節痛 ●その他: 発汗、浮腫、コレステロール上昇、発熱、血糖値上昇、耳鳴(頻度不明) ●子宮: 腰痛

注1) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※その他の使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元  
＜資料請求先＞



MOCHIDA

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(手術) 〒160-8515

2014年6月作成(N7)





切迫流・早産治療剤

劇薬・処方せん医薬品<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—医師等の処方せん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

処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

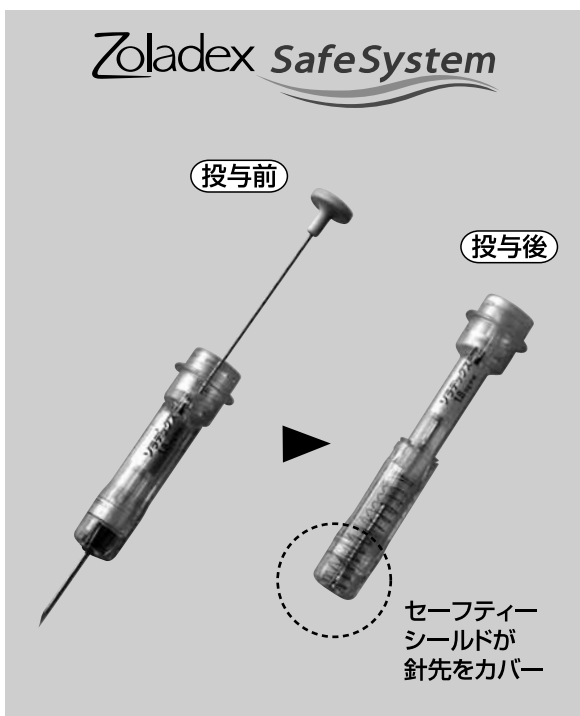
**ウテメリン<sup>®</sup> 錠5mg**

**UTEMERIN<sup>®</sup> Tab. 5mg** 薬価基準収載

(注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること。

製造販売元

**キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号



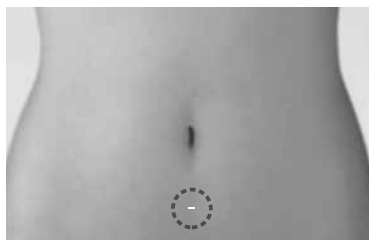
GnRHアゴニスト

劇薬・処方せん医薬品<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—医師等の処方せんにより使用すること。



販売元

**キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

※各製品の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「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：製品情報部 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号 Tel. 03-3279-2304 キッセイ薬品ホームページ：http://www.kissei.co.jp/

UZ012BN  
2009年6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・ULD**

**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口町14

製造販売元

**ノーベルファーマ株式会社**

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

2014年9月作成B5



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）注意一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)



癒着防止吸収性バリア

# セプラ/フィルム®

高度管理医療機器 保険適用

**sepra/film®**  
ADHESION BARRIER

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

- 一般的な使用方法及び禁忌・禁止、使用上の注意等の詳細については、添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入) **サノフィ株式会社**  
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 JP.SEP.14.01.02

〔資料請求先〕



**科研製薬株式会社**

〒113-8650 東京都文京区本駒込2-28-8  
医薬品情報サービス室 ☎0120-519-874  
(受付時間/9:00~17:00、土・日・祝日・弊社休日を除く)

SPF02BP  
(2014年1月作成)



## ウイルスワクチン類

薬価基準：適用外

劇薬

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

生物学的製剤基準

# ガーダシル<sup>®</sup> 水性懸濁筋注シリンジ

**GARDASIL<sup>®</sup>** | 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

「効能・効果」、「用法・用量」、「効能・効果に関連する接種上の注意」、「用法・用量に関連する接種上の注意」、「接種不適当者を含む接種上の注意」など詳細については、製品添付文書をご参照ください。



製造販売元〔資料請求先〕

**MSD株式会社**

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

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

2014年9月作成 GRD14AD038-0919

明日をもっとおいしく

meiji

# あたらしい命のために。 未来のために。

すこしずつ進化してきた「明治ほほえみ」を、さらに母乳に近づけるために。

わたしたちは母乳の成分量はもちろん質までも、徹底的に検証してきました。

その調査にもとづいて、母乳に含まれるアラキドン酸（ARA）を増量。

赤ちゃんの健康な成長に欠かせないアラキドン酸（ARA）とDHAを

母乳の範囲まで配合した、日本で唯一の粉ミルクとなりました。

また、たんぱく質を改良することで、成分の量と質をさらに母乳に近づけました。

## 明治ほほえみの“3つの約束”

### 「母乳サイエンス」で赤ちゃんの成長を支えます。

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



### 「安心クオリティ」で 大切ないのちを守ります。

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

安心をつくる  
明治の約束

### 「育児サポート」で お母さまの育児を応援します。

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



毎日かんたん  
ミルク作り



特許取得  
第4062357号

世界で唯一※キューブタイプの粉ミルク

※2013年9月時点



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



明治ほほえみ  
800g  
(顆粒タイプ)

明治が提供する妊娠・出産・育児に  
関する情報の総合サイト



パソコン・スマートフォンから  
明治 ほほえみクラブ 検索



子育てママと家族のための

明治 赤ちゃん情報室

パソコン・スマートフォンから  
明治 赤ちゃん情報室 検索



赤ちゃんとママの栄養相談は

赤ちゃん相談室

☎ 0570(025)192

相談時間：  
月～金10:00～15:00  
(第3火曜日・祝日を除く)

株式会社 明治