

産婦人科の進歩

ADVANCES IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Vol.67 No.3 2015

研 究

■原 著

産褥産道血腫の管理方法についての検討 —産褥外陰・腔壁・後腹膜血腫28症例の管理経験から—	北澤 純他	241
子宮腺筋症の癌化と考えられた類内膜腺癌8症例の検討	小西 博巳他	247
当科で骨盤除臓術を施行した22症例の後方視的検討および文献的考察	吉岡 弓子他	254
子宮内膜症合併不妊女性に対する腹腔鏡手術後の自然妊娠の可能性をEndometriosis Fertility Indexで予測できるか	堀江 昭史他	264

■症例報告

ART治療における卵巢過剰刺激症候群に対するCabergolineの予防効果の検討	三宅 達也他	270
子宮平滑筋肉腫の肺転移とするか、良性転移性平滑筋腫とするか、診断ならびに 取り扱いに苦慮した子宮類上皮平滑筋腫瘍の1例	松木 貴子他	276
ホルモン補充療法後に部分的に下垂体機能が回復した産褥早期発症のSheehan症候群の1例	松本 有紀他	285
脳腫瘍を合併したmyomatous erythrocytosis syndromeの1例	中川江里子他	291
膀胱子宮内膜症に対する腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術 —laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) の1例—	佐藤 幸保他	301
輸血後に行った単純子宮全摘出術術後に可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) を 発症した子宮筋腫の1例	野田穂寿美他	307

臨 床

■臨床の広場

リスク低減卵巢卵管摘出術に関する最近の話題	吉野 潔他	362
-----------------------	-------	-----

■今日の問題

子宮体癌関連遺伝性腫瘍—リンチ症候群とカウデン症候群について—	井上 佳代	368
---------------------------------	-------	-----

■会員質問コーナー

②70産婦人科で扱う皮膚悪性腫瘍の治療について	回答／橋口 裕紀	371
②71妊婦の細菌性腔症の取り扱いについて	回答／島岡 昌生	372

学 会

■研究部会記録

第131回近畿産科婦人科学会第100回腫瘍研究部会記録	314
第131回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録	350

■会 告

第133回学術集会 1／腫瘍研究部会 2／周産期研究部会 3／生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会 4／ 日本産婦人科医会委員会ワークショップ 5／関連学会・研究会 6／お知らせ 8／構成・応募締切 9	
■投稿規定他	374

＜第131回近畿産科婦人科学会第100回腫瘍研究部会（平成26年10月26日）記録/目次＞

テーマ「がん治療における妊孕能温存」

卵巢組織凍結・移植の安全性と有効性について—エジンバラ・セレクション・クライテリア—	鈴木 直	317
子宮頸部上皮内病変に対するLEEP後の周産期予後に関する検討	神田 蘭香他	321
妊孕性温存希望のある女性に対するLEEPを用いた円錐切除術の有用性の検討	郭 翔志他	323
当院における子宮体癌および子宮内膜異型増殖症に対する妊孕性温存療法の治療成績	山田 有紀他	326
高用量MPA療法後に体外受精により妊娠分娩に至った複雑型子宮内膜異型増殖症の1例	村田 紘未他	329
高用量MPA療法により分娩に至った若年子宮内膜癌の1例	片山 晃久他	333
子宮体部病変に対する極細複合型光ファイバ内視鏡システムの開発	重富 洋志他	337
若年初期卵巢癌患者に対する妊孕性温存を目的としたstaging laparotomy	古形 祐平他	340
未熟奇形腫治療後に妊娠・分娩に至った1例	菅原 拓也他	344
卵巢癌術後化学療法におけるGnRHアナログの卵巢機能保護についての検討	高矢 寿光他	347

＜第131回近畿産科婦人科学会周産期研究部会（平成26年10月26日）記録/目次＞

テーマ「周産期における感染症」

切迫流早産におけるマイコプラズマ感染症の関与	藤原葉一郎他	353
妊娠16週のカンジダ菌血症・臨床的絨毛膜羊膜炎に対し抗真菌剤が奏効した1例	伊藤 拓馬他	354
当科で管理した妊娠34週未満のpreterm-PROMの検討	沖 絵梨他	355
症候性先天性サイトメガロウイルス感染に対する免疫グロブリンを用いた胎児治療	上中 美月他	357
当科で経験した淋菌およびクラミジア頸管炎、VAIN1を併発した若年初産婦の1例	坂本 美友他	358
妊娠中にマイコプラズマ感染による血小板減少をきたした1例	西川 愛子他	361

■ORIGINAL

Retrospective study on the management of postpartum hematoma

Jun KITAZAWA et al. 241

Endometrioid adenocarcinoma arising from uterine adenomyosis :

a report of eight cases

Hiromi KONISHI et al. 247

Retrospective analysis of 22 cases who underwent pelvic exenteration for gynecological malignancies and review of literatures

Yumiko YOSHIOKA et al. 254

Prediction of possibility of non-IVF pregnancy after laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis using Endometriosis Fertility Index

Akihito HORIE et al. 264

■CASE REPORT

The effectiveness of cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in the ART cycle

Tatsuya MIYAKE et al. 270

Difficulty distinguishing benign metastasizing leiomyoma from pulmonary metastasis of leiomyosarcoma in a patient with uterine epithelioid smooth muscle tumor

Takako MATSUKI et al. 276

A case of Sheehan's syndrome in early postpartum period presenting partial recovery of pituitary function after immediate steroid replacement therapy

Yuki MATSUMOTO et al. 285

A case of myomatous erythrocytosis syndrome complicated with brain tumor

Eriko NAKAGAWA et al. 291

Laparoscopy-assisted cystoscopic partial cystectomy against bladder endometriosis : An example of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS)

Yukiyasu SATO et al. 301

A case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after blood transfusion and hysterectomy in a patient with uterine myoma

Hozumi NODA et al. 307

～学会へのお問合わせ先～

近畿産科婦人科学会事務局

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センタービル

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

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

E-mail : kinsanpu@chijin.co.jp

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かすか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

第133回近畿産科婦人科学会学術集会ご案内
(第2回予告)

第133回近畿産科婦人科学会学術集会について、下記のとおりご案内申し上げます。
多数のご参加をお願い申し上げます。

平成27年度近畿産科婦人科学会 会長 大橋 正伸
学術集会会長 柴原 浩章

記

会 期：平成27年10月25日（日）

会 場：ノボテル甲子園

〒663-8166 西宮市甲子園高潮町3-30

TEL：0798-48-1111

連絡先：〒663-8501 西宮市武庫川町1-1

兵庫医科大学産科婦人科学講座

担当：田中 宏幸

TEL：0798-45-6481

FAX：0798-46-4163

第133回近畿産科婦人科学会学術集会
101回腫瘍研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人 : 小林 浩
当番世話人

記

会 期：平成27年10月25日（日）

会 場：ノボテル甲子園

〒663-8166 西宮市甲子園高潮町3-30

TEL：0798-48-1111

テーマ：「卵巣癌におけるベバシズマブの使用経験」

抗悪性腫瘍剤「アバシチン[®]」は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」「手術不能または再発乳癌」「悪性神経膠腫」および「卵巣癌」を効能・効果として承認されています。「卵巣癌」としての効能・効果追加の承認取得後1年以上が経過しましたので、今回 ベバシズマブを使用した症例報告を発表いたします。

演題はすでに締め切りました。

腫瘍研究部会連絡先： 〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学産科婦人科学教室
担当：川口 龍二
TEL：0744-29-8877
FAX：0744-23-6557
E-mail：kawaryu@naramed-u.ac.jp

第133回近畿産科婦人科学会学術集会
周産期研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：木村 正

当番世話人：岡田 英孝

記

会 期：平成27年10月25日（日）

会 場：ノボテル甲子園

〒663-8166 西宮市甲子園高潮町3-30

TEL：0798-48-1111

テーマ：「高齢出産」

演題はすでに締め切りました。

周産期研究部会連絡先：〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

関西医科大学産科学婦人科学教室

担当：榎木 晋

TEL: 072-804-0101

FAX: 072-804-0122

E-mail : sawaragi@hirakata.kmu.ac.jp

第133回近畿産科婦人科学会学術集会
生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会ご案内
(第2回予告)

代表世話人：村上 節
当番世話人：小林 浩

会 期：平成27年10月25日（日）

会 場：ノボテル甲子園

〒663-8166 西宮市甲子園高潮町3-30

TEL：0798-48-1111

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

演題はすでに締め切りました。

生殖内分泌・女性ヘルスケア研究部会連絡先：

〒634-8522 奈良県橿原市四条町840

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

担当：吉田 昭三

TEL：0744-29-8877

FAX：0744-23-6557

E-mail：syoshida1208@gmail.com

第133回近畿産科婦人科学会学術集会
日本産婦人科医会委員会ワークショップご案内
(第2回予告)

代表世話人：藤田 宏行

会 期：平成27年10月25日（日）

会 場：ノボテル甲子園

〒663-8166 西宮市甲子園高潮町3-30

TEL：0798-48-1111

テーマ：「産婦人科診療ガイドライン2014；産科編および婦人科外来編の改訂点・留意点」

「保険診療の注意点解説」「女性医師支援の取り組み」

連絡先：〒602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町355-5

京都第二赤十字病院産婦人科

担当：藤田 宏行

TEL：075-231-5171（病院代表）

FAX：075-256-3451

E-mail：hfujita228@gmail.com

【関連学会・研究会のお知らせ1】

第9回近畿産婦人科乳腺医学会学術集会のご案内（第2回）

日 時： 平成27年8月23日（日）10：00-15：30
会 場： 大阪医科大学臨床講堂棟臨床講堂IおよびII
〒569-8686 高槻市大学町2-7
参加費： 3000円

〔プログラム〕

10：00— マンモグラフィー症例 各自 供覧・読影

11：00—11：55 教育講演1
「乳癌の画像診断」
和歌山県立医科大学放射線科准教授 園村哲郎先生

12：05—13：05 ランチョンセミナー
「乳癌ホルモン療法における基礎知識」
関西労災病院乳腺外科部長 柄川千代美先生

12：05—13：05 世話人会（総合研究棟12階第2会議室）

13：15—14：20 症例解説
「マンモグラフィの症例提示と解説」
中山レディースクリニック院長 中山 崇先生

14：30-15：25 教育講演2
「乳癌診断のpitfall」
和歌山県立医科大学第一外科准教授 尾浦正二先生

第9回近畿産婦人科乳腺医学会学術集会会長

和歌山県立医科大学産科学婦人科学講座教授 井篁 一彦

事務局担当：馬淵 泰士

TEL 073-441-0631

【関連学会・研究会のお知らせ 2】

関西婦人科腫瘍・病理懇話会（第七回）

代表世話人・当番世話人 小西郁生
（京都大学）

記

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

会期：平成27年11月7日（土）

会場：（第1部：鏡検） 午前11時～ 京都大学大学院医学研究科附属総合解剖センター2F

（第2部：症例討議）午後1時30分～ 同センター1F

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学部構内（下記URL参照）

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

（第3部：特別講演）午後5時～ 「（仮題）卵巣腫瘍の現況」

埼玉医科大学国際医療センター病理診断科 安田政実 教授

（懇親会）午後6時～ 芝蘭会館別館

〒606-8302 京都市左京区吉田牛の宮町11-1（京都大学医学部北隣）

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

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

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

（抄録締切：平成27年9月28日）

参加費：1000円

連絡先：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

京都大学医学部婦人科産科学教室内

関西婦人科腫瘍・病理懇話会事務局

E-mail：kyoto.obgyn@gmail.com

TEL：075-751-3269 FAX：075-761-3967

【近畿産科婦人科学会の著作権ポリシーについて】

会員各位

近畿産科婦人科学会の著作権ポリシーについて、編集委員会で審議し理事会の承認を経て下記の通り決定しましたのでご報告いたします。

近畿産科婦人科学会は、著作者本人が出典表示を明記することにより、査読後論文を機関リポジトリを通じてインターネット上で公開することを認める。

近畿産科婦人科学会
編集委員会
委員長 小林 浩

【近畿産科婦人科学会のホームページリニューアル】

近畿産科婦人科学会のホームページをリニューアル(4月1日)いたしました。

新しいURLです <http://www.kinsanpu.jp>

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

近畿産科婦人科学会
広報委員会
委員長 小林 浩

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

※投稿論文の締切日は目安です。

内容によっては審査に時間がかかり、掲載が遅れる可能性があることをご了承ください。

【原 著】

産褥産道血腫の管理方法についての検討 —産褥外陰・腔壁・後腹膜血腫28症例の管理経験から—

北澤 純¹⁾, 郭 翔志¹⁾, 竹林明枝¹⁾, 辻 俊一郎¹⁾
小野哲男¹⁾, 喜多伸幸¹⁾, 高橋健太郎²⁾, 村上 節¹⁾

1) 滋賀医科大学産科学婦人科学講座

2) 同地域周産期医療学講座

(受付日 2014/10/27)

概要 産褥産道血腫は、時に非常に重症化し集学的治療が必要になる産褥期合併症である。今回われわれは、当院へ産褥期に緊急搬送された産褥産道血腫の症例と自院で発症した症例において、輸血やそれ以上の集学的治療を必要とした重症症例を検討し、重症化に関与する因子の抽出を試みた。対象は平成16年1月から平成25年12月までに、当院で産褥産道血腫の加療を行った28症例である。調査項目は母体の年齢、初産・経産の有無、妊娠週数、児の出生体重、分娩に要した時間、吸引分娩の有無、会陰切開の有無および切開部と血腫との位置関係、分娩から血腫に対する処置開始までの時間の8項目である。重症化の指標を輸血の有無としたところ、輸血と分娩から処置開始までの時間において有意に関連を認めた ($p=0.03$)。また輸血と最も関連する因子を調査するため多重ロジスティック解析を行ったところ、最も関連のある因子は分娩から処置開始までの時間であった。産道血腫は時間の経過とともに増大し失血量が増えるため、処置に遅滞が生じるほど輸血を必要とすると考えられる。そのため患者が疼痛を訴えた場合には、早期に診察を行い血腫の早期発見に努めることが望ましい。また後腹膜血腫症例は全例で輸血やDIC治療を必要としており、バイタルサインの異常など重症化が疑われる場合には、高次医療機関への搬送が望ましい。〔産婦の進歩67 (3) : 241-246, 2015 (平成27年8月)〕
キーワード：産道血腫，後腹膜血腫，産褥期，輸血

[ORIGINAL]

Retrospective study on the management of postpartum hematoma

Jun KITAZAWA¹⁾, Shoji KAKU¹⁾, Akie TAKEBAYASHI¹⁾, Shunichiro TSUJI¹⁾
Tetsuo ONO¹⁾, Nobuyuki KITA¹⁾, Kentaro TAKAHASHI²⁾ and Takashi MURAKAMI¹⁾

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

2) Department of Community Perinatal Medicine, Shiga University of Medical Science

(Received 2014/10/27)

Synopsis Postpartum hematoma is one of the serious complications of delivery that requires a multidisciplinary approach. We analyzed 28 cases of postpartum hematoma managed by a multidisciplinary approach at Shiga University of Medical Science Hospital between January 2004 and December 2013. To identify factors associated with exacerbation of postpartum hematoma, we examined eight variables: maternal age, parity, gestational age at delivery, birth weight of the infant, total delivery time, vacuum extraction, episiotomy position, and time from delivery to initiation of treatment for the hematoma. The time from delivery to initiation of treatment for the hematoma was significantly related to performance of blood transfusion ($p=0.03$). Delayed treatment was associated with a worse outcome. Therefore, if a woman complains of pain after delivery, we should search for hematoma as soon as possible. All patients with retroperitoneal hematoma required blood transfusion or treatment of disseminated intravascular coagulation, which suggests that it is highly advisable to transfer the patient to a tertiary hospital if deterioration is predicted. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 241-246, 2015 (H27.8)]

Key words : postpartum hematoma, retroperitoneal hematoma, traumatic vulva hematoma, blood transfusion

緒 言

産褥期緊急搬送は母体搬送に比べ、その件数は少ないものの母体生命に関わる重篤な場合が多い¹⁾。そのなかでも産褥産道血腫は、時に非常に重症化し集学的治療が必要となる合併症であり²⁾、草開らの報告によると、経陰分娩となった2215症例のうち、産道血腫を形成したものが19例(0.8%)であり、そのうち6例(0.2%)が高次医療機関への搬送を要したとされている³⁾。産道血腫の治療としては、再縫合で終了するものから、輸血を必要とするもの、DIC治療まで必要とするもの、さらに動脈塞栓術(transarterial embolization; 以下TAE)や開腹手術を要するものまであり、集学的治療ができない一次医療機関では、自施設で処置を行うかの判断が容易ではないことも多い。

今回われわれは、当院への緊急搬送、あるいは自院で発症した産褥産道血腫症例において、輸血やそれ以上の集学的治療の必要性に関する因子の抽出を試みたので報告する。

方 法

対象は平成16年1月から平成25年12月までに、分娩後の外陰・腔壁・後腹膜血腫のために当院へ緊急搬送された23症例と院内で発生した5症例である。この28症例について分娩・産褥経過を後方視的に検討した。輸血に加えてDIC治療、TAE、開腹手術などを必要とした16例と輸血を必要としなかった12例に分け、2群間比較を施行し、以下の8項目と輸血施行との関連性を検討した。調査項目は、1.母体の年齢、2.初産・経産の区別、3.分娩週数、4.児の出生体重、5.分娩に要した時間、6.吸引分娩の有無、7.会陰切開の有無および切開部と血腫との位置関係、8.分娩から血腫に対する処置開始までの時間、とした。

DIC治療とは、アンチトロンビンIII(ATIII)製剤、凝固因子補充の他、ウリナスタチン、メシル酸ナファモスタットやメシル酸ガベキサート投与などを使用した症例とした。なお、当院における輸血およびDIC治療の開始基準としては、来院時に出血をほとんど認めない症

例ではHb6.0g/dl未満で赤血球濃厚液(red cell concentrates mannitol adenine phosphate, 以下RCC)を、フィブリノゲン100mg/dl未満で新鮮凍結血漿(fresh-frozen plasma, 以下FFP)の輸血を開始しているが、非凝固性の産科危機的出血が持続している場合には採血結果を待たずにRCC、FFPの投与を開始している。またDIC治療は産科DICスコア8点以上で開始している。

統計学的解析はSPSS statistics 22を使用し、Studentのt検定とFisher検定、多重ロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。本研究は滋賀医科大学の倫理委員会の承認(承認番号25-123)を得て施行した。

結 果

産褥産道血腫28例の内訳は表1、2に示すように、外陰血腫は7例、外陰と腔壁の両方に及ぶ血腫は3例、腔壁血腫は15例、後腹膜血腫は3例であった。典型的な腔壁血腫の造影CT写真を図1に示す(症例No.14)。血腫発生例を項目別にみると、初産婦が21例(75%)、吸引分娩例が12例(42.9%)と割合が高かった。

治療として、再縫合術が28例中27例(96.4%)に施行されていた。輸血を含む集学的治療の有無の検討では、輸血のみを要した症例が16例(57.1%)、輸血に加えてDIC治療まで要した症例が10例(35.7%)、さらにTAEまで要した症例が3例(10.7%)、最終的に開腹手術まで要した症例が2例(7.1%)であった(表2)。後腹膜血腫では全例に輸血、DIC治療が施行され、3例中2例でTAEおよび開腹手術まで必要としていた。

次に輸血以上の集学的治療施行群と非施行群の間で、調査項目1から8について、関連性をFisher検定およびStudentのt検定を用いて検討した解析結果を表3に示す。なお、分娩時間が不明な症例が5例あったため、Studentのt検定に関してはそれらを除いた総数23症例で検討した。分娩から処置開始までの時間で有意差を認めた。

また輸血以上の集学的治療の施行の有無について、輸血に最も関連する因子を調べるため

表1 産褥産道血腫28例

症例No	血腫の部位	年齢(歳)	初産・経産	分娩週数(週)	搬送元	出生体重(g)	分娩時間(h)	吸引分娩	会陰切開の有無	会陰切開と血腫の位置関係	分娩から処置開始までの時間(h)
1	外陰	29	初産	40	搬送	3274	9.2	なし	有	同側	24
2	外陰	32	経産	41	搬送	3040	不明	なし	なし		4
3	外陰	35	初産	41	搬送	2900	10	なし	有	同側	3.7
4	外陰	26	初産	38	搬送	3224	4	なし	なし		6.8
5	外陰	37	経産	38	搬送	3260	8.7	なし	なし		7.8
6	外陰	36	初産	39	搬送	3032	5.8	あり	なし		2
7	外陰	25	初産	39	当院	2550	1.3	あり	有	対側	8.5
8	陰壁	30	初産	41	搬送	2626	10.3	あり	なし		11
9	陰壁	32	初産	40	搬送	2770	18.7	あり	有	同側	24
10	陰壁	26	初産	39	搬送	2410	16.8	あり	なし		8
11	陰壁	33	経産	38	搬送	2628	不明	なし	なし		4
12	陰壁	36	経産	38	搬送	3860	5.2	なし	なし		10.3
13	陰壁	35	初産	39	搬送	2898	2.5	なし	有	対側	6
14	陰壁	30	初産	39	搬送	3060	不明	なし	有	対側	9.5
15	陰壁	30	初産	40	搬送	3110	20	なし	有	同側	4.5
16	陰壁	32	初産	39	搬送	2614	3.3	なし	有	対側	12.8
17	陰壁	18	初産	41	搬送	2585	不明	なし	なし		4.3
18	陰壁	38	初産	41	搬送	2792	8	なし	有	対側	6.3
19	陰壁	31	経産	40	当院	3252	1.2	なし	なし		3
20	陰壁	41	初産	37	当院	2560	7.3	あり	有	対側	8
21	陰壁	30	初産	39	搬送	不明	11	あり	有	同側	2.3
22	陰壁	33	初産	36	当院	2614	12	なし	なし		2.3
23	陰壁	34	経産	39	搬送	3200	不明	あり	なし		3.5
24	陰壁	29	初産	37	搬送	2628	8	なし	なし		4.5
25	陰壁	28	初産	33	当院	2028	2	あり	有	同側	4
26	後腹膜	32	経産	37	搬送	2722	4.3	あり	有	同側	6
27	後腹膜	23	初産	39	搬送	2696	9	あり	有	同側	4
28	後腹膜	24	初産	41	搬送	3364	5.5	あり	なし		7

表2 産褥産道血腫28例の治療内容

症例No	血腫の部位	再縫合の有無	輸血量(単位)	DIC治療	TAE施行	開腹手術施行
1	外陰	あり	RCC34+FFP8	あり	あり	なし
2	外陰	あり	RCC4+FFP2	あり	なし	なし
3	外陰	あり	なし	なし	なし	なし
4	外陰	あり	なし	なし	なし	なし
5	外陰	あり	なし	なし	なし	なし
6	外陰	あり	なし	なし	なし	なし
7	外陰	あり	なし	なし	なし	なし
8	陰壁	あり	RCC12+FFP8	あり	なし	なし
9	陰壁	なし	RCC4	あり	なし	なし
10	陰壁	あり	RCC10+FFP10	あり	なし	なし
11	陰壁	あり	RCC10+FFP6	あり	なし	なし
12	陰壁	あり	RCC14+FFP13+PC20	あり	なし	なし
13	陰壁	あり	RCC8	なし	なし	なし
14	陰壁	あり	RCC4	なし	なし	なし
15	陰壁	あり	RCC4	なし	なし	なし
16	陰壁	あり	RCC2	なし	なし	なし
17	陰壁	あり	RCC4	なし	なし	なし
18	陰壁	あり	RCC10+FFP6	なし	なし	なし
19	陰壁	あり	なし	なし	なし	なし
20	陰壁	あり	なし	なし	なし	なし
21	陰壁	あり	なし	なし	なし	なし
22	陰壁	あり	なし	なし	なし	なし
23	陰壁	あり	なし	なし	なし	なし
24	陰壁	あり	なし	なし	なし	なし
25	陰壁	あり	なし	なし	なし	なし
26	後腹膜	あり	RCC38+FFP24+PC50	あり	あり	あり:子宮温存
27	後腹膜	あり	RCC42+FFP14+PC20	あり	あり	あり:子宮摘出
28	後腹膜	あり	RCC8	あり	なし	なし

RCC: Red cell Concentrates mannitol adenine phosphate,

FFP: Fresh-frozen Plasma, PC: Platelet Concentrates,

TAE: Transarterial embolization

に、分娩時間が不明な5例を除いた23症例について、多重ロジスティック回帰分析を行った(表4)。従属変数は輸血の有無とし、独立変数は分娩週数、分娩から処置開始までの時間の2つとした。結果、最も輸血施行と関連のある因子は、分娩から処置開始までの時間であり、オッズ比1.50 (95%CI; 1.01-2.24) であった。処置開始が1時間遅れると輸血のリスクが1.5倍になると推定された。



図1 腔壁血腫の造影CT写真
青矢印：腔壁血腫
赤矢印：腔壁内部で動脈が断裂

後腹膜血腫症例のうち血腫の術中写真が存在し、非常に治療に難渋した症例(症例No.26)を紹介する。症例は32歳、1経妊1経産、前医で妊娠29週より切迫早産にて入院となった。妊娠37週0日でtocolysis終了し、同日陣痛発来した。分娩進行中に胎児心拍60～80bpmのprolonged decelerationを認めたため、吸引分娩にて2722gの児を分娩した。分娩1時間後に外陰部痛の増強あり、腔壁4時方向に血腫を認めたため血腫除去を施行したが止血困難となり、分娩2時間半後に当院へ搬送。当院到着時、血圧は65/48mmHg、脈拍は134回/分、shock indexは2.06であった。来院時の血液検査では、Hb3.7g/dl、フィブリノゲン30mg/dl、ATIIIが28%であった。産科DICスコア21点であり、輸血とDIC治療を開始した。RCC14単位、FFP14単位を輸血し、DIC治療としてATIII製剤やウリナスタチン、メシル酸ナファモスタットを使用し、循環動態安定後に造影CT検査を施行した。腔壁の動脈からの出血と後腹膜腔の血腫を確認したため、TAEを施行した。その結果、血腫原因の動脈損傷は、左閉鎖動脈や左下殿動脈など複数の動脈の関与が疑われたた

表3 輸血の有無についての解析

	輸血あり(n=16)	輸血なし(n=12)	P
外陰血腫(%)	12.50(2/16)	41.67(5/12)	0.1031
腔壁血腫(%)	68.75(11/16)	58.33(7/12)	0.6979
後腹膜血腫(%)	18.75(3/16)	0.00(0/12)	0.2381
初産の割合(%)	75.00(12/16)	75.0(9/12)	1.0000
吸引分娩(%)	37.50(6/16)	50.00(6/12)	0.7022
(以上はFisher検定)			

	輸血あり(n=12)	輸血なし(n=11)	P
年齢(歳)	30.58±9.19	31.91±4.74	0.5150
分娩週数(週)	39.50±1.19	37.91±2.07	0.4840
出生体重(g)	2928.00±388.40	2804.80±379.41	0.0930
分娩時間(h)	9.40±5.78	6.48±3.72	0.1870
処置開始までの時間(h)	10.33±6.61	4.81±2.38	0.0210
(平均値±SD、以上はStudentのT検定)			

表4 輸血施行の有無についての多重ロジスティック回帰分析

variable	p-value	odds ratio	95%CI
分娩から処置開始までの時間	0.047	1.501	1.005-2.242
従属変数:輸血の有無			
独立変数:分娩週数、分娩から処置開始までの時間			

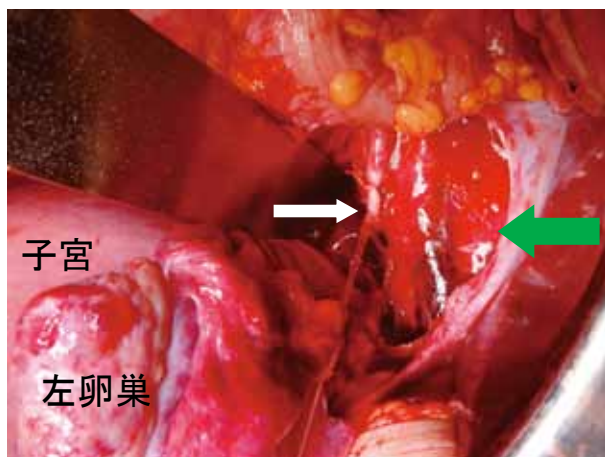


図2 術中所見

子宮を前屈させ腸ペラで後腹膜腔を展開すると、後腹膜血腫は緑矢印よりさらに頭側に達し、非常に広範囲に広がっていた。

緑矢印：左後腹膜腔に広がる血腫

白矢印：左内腸骨動脈を結紮

め、左内腸骨動脈本管の塞栓を行った。また右下殿動脈からも活動性の出血を認めたため、同血管を塞栓した。塞栓終了後の大動脈造影では、extravasationの所見は認めなかった。処置後、出血量はいったん軽減したが、分娩16時間後の診察にて腔壁4時方向・9時方向に血腫の増悪を認めた。この時点では血液凝固能は改善していた。放射線科医師とも協議し、これ以上の確実な止血を行うため外科的処置を行う方針となり、手術室で血腫除去を施行した。術中、経腔操作では止血困難であり、開腹術に移行した。後腹膜腔を展開したところ、右内腸骨静脈の分枝が断裂し出血していたため結紮止血した。さらに左側は明らかな出血点は同定できなかったが、多量の血腫が後腹膜腔に広がっていたため、左内腸骨動脈を結紮した(図2)。左右の傍腔組織周囲にドレーンを留置して、手術終了した。術後、出血量は著明に減少し、第5病日にDIC治療を終了し、第16病日に退院となった。

考 察

産道血腫発生の成因としては、吸引・鉗子分娩などの外力、腔壁の過度な進展、出血傾向、会陰切開・会陰裂傷縫合後などが指摘されている^{4, 5)}。今回われわれが管理を行った産道血腫

28例の後方視的検討では、初産婦、吸引分娩症例などで血腫発生の割合が高かった。全分娩における吸引分娩の割合は、一般的に約7%といわれている⁶⁾。こと、また当院での吸引分娩の割合が3.7%であることを考慮すると、産道血腫症例の43%が吸引分娩後であったという割合は、非常に高いと考えられた。

産道血腫は、外陰部に近い血腫ほど疼痛が強いといわれている⁴⁾。このことから、分娩後に患者が会陰部や肛門周囲の疼痛、圧迫感などを訴えた場合、外陰部や腔壁の血腫発生も鑑別に入れ、鎮痛剤処方のみで対応するのではなく速やかに診察することが必要である。

一方、後腹膜に発症した症例ほど症状が発現しにくく、さらに出血量の把握が難しいため発見が遅れ、血行動態が不安定になるまで気づかれにくいといわれている⁴⁾。今回のわれわれの検討でも、後腹膜血腫の3症例は全例で輸血やDIC治療を必要としており、3例中2例では40単位前後のRCC輸血を必要としていた。後腹膜血腫では正確な出血量の把握が難しいため、処置中にDICへ進展することもまれではない。血腫の後腹膜方向への進展により腰背部痛を伴うことがあるが⁴⁾、症状に乏しく超音波検査でも

評価は困難である。肉眼上血腫が明らかでない場合や腔壁血腫と考えていても、バイタルサインなどで患者の循環動態の異常を認めれば、後腹膜血腫も念頭に入れ、早期にCT撮影を行う必要がある。一次医療機関においては後腹膜血腫が否定できない症例では、CT撮影や大量輸血が可能な高次医療機関へ搬送することが望ましいと考えられた。

産道血腫の治療方法として、圧迫止血、血腫部位の再縫合、TAEなどが挙げられる。一般的に血腫が鶏卵大で増大傾向がないものは、ガーゼ圧迫、冷却などの保存的治療が有効だが、それ以上のものは止血処置が必要といわれている²⁾。血腫除去後に出血点が同定できる場合にはその部位を結紮するが、同定できない場合は動脈閉塞バルーンカテーテルやTAEを考慮する必要がある⁴⁾。TAEは、産後大量出血に対して、子宮摘出術を回避する有効な出血コントロール手段であることが報告されている²⁾。しかし、症例26のようにTAEを施行しても出血がコントロールできないほど重症化した場合は開腹による止血術が必要である。そのため、今回われわれは産道血腫の重症化に関与する因子を検討するため、重症化の指標として輸血の有無を用いた。今回の検討では、自院発症の症例やさまざまな施設からの搬送症例があったこと、後腹膜血腫の症例が少ないことなど解析上の欠点はあるが、結果は輸血と分娩から処置開始までの時間が、有意に関連があることが明らかに

なった。草開らの報告でも、血腫発見までに時間を要した症例では重症化しており、今回のわれわれの検討と合致していた³⁾。すなわち、産道血腫は時間の経過とともに増大し失血量が増えるため、血腫の発見および処置開始に遅滞が生じるほど、輸血が必要となる可能性が高いと考えられた。

結 語

産道血腫の症例では、時として大量の輸血やDIC治療などの集学的治療が必要になることがある。分娩から処置開始までに時間を要した症例ほど輸血率が高くなるため、産道血腫形成例では早期の発見・処置が望ましい。また後腹膜血腫症例など重症化が疑われる場合は、CT撮影や大量輸血、TAEなどが可能な高次医療機関への早期の搬送が望ましいと考えられた。

参考文献

- 1) 川俣和弥, 堂池 勉: 産褥期の大出血と緊急搬送のタイミング. 産婦治療, 99: 275-278, 2009.
- 2) 谷垣伸治, 真山麗子, 怒谷真理子, 他: 産道裂傷. 産と婦, 9: 1061-1066, 2009.
- 3) 草開恵里子, 山出一郎, 眞田佐知子, 他: 経陰分娩後に会陰・腔壁血腫を形成した症例についての臨床的検討. 産婦の進歩, 66: 1-5, 2014.
- 4) 春日義生: 腔壁・会陰裂傷, 腔壁・外陰血腫. 産と婦, 79: 595-600, 2012.
- 5) Propst AM, Thorp JM Jr.: Traumatic vulvar hematomas: conservative versus surgical management. *South Med J*, 91: 144-146, 1998.
- 6) Clark SL, Belfort MA, Hankins GD, et al.: Variation in the rates of operative delivery in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 196: 526, 2007.

【原 著】

子宮腺筋症の癌化と考えられた類内膜腺癌8症例の検討

小西博巳, 佐々木浩, 兪史夏, 田中良道
恒遠啓示, 金村昌徳, 寺井義人, 大道正英

大阪医科大学産婦人科学教室

(受付日 2014/12/17)

概要 子宮腺筋症は卵巣子宮内膜症からの癌化と同様、類内膜腺癌や漿液性腺癌、明細胞腺癌などの前駆体となる可能性があり、1987年にRollyがケースレポートを報告して以来、今まで44例報告されている。しかし、その病態やメカニズムについては未知である。今回、われわれは子宮腺筋症の癌化と考えられた8症例を後方視的に検討し、臨床的特徴および診断における問題点について検討した。2005年1月から2014年9月までに大阪医科大学附属病院で施行した子宮体癌症例497例を対象とした。子宮腺筋症の癌化と診断したのは8症例 (1.6%) であった。年齢の中央値は53歳であり、通常の子宮体癌症例 (中央値59歳) と差異はなかった ($p=0.42$)。主訴は8例中6例が不正出血であった。組織型は全例が類内膜腺癌であり、進行期はIA期: 6例, IB期: 1例, IIIC期: 1例であった。筋層浸潤は1/2未満が7例, 1/2以上が1例であり、全子宮体癌症例と同等 ($p=0.10$) であった。術前内膜組織診の正診率は75%であり、2例においては分化度のup gradeを認めた。術中迅速病理診断を行った7症例における組織像の正診率は100%であった。筋層浸潤に関しては術前MRIにおける正診率は88%で1例が過大評価であった。また術中迅速病理診断を行った7症例における筋層浸潤の正診率は100%であった。8症例全例が無病生存中である (観察期間: 14~92カ月)。子宮腺筋症由来の子宮体癌はまれであり、今回の検討では通常の内臓癌と比較して臨床的特徴はみられなかった。腺筋症の癌化では内臓癌を認めないこともあり術前診断が困難な場合がある。また今回の8症例は筋層浸潤の有無にかかわらず全例無病生存であり予後は良かったが、今後は子宮深部に腺筋症の癌化を認めた場合に、通常の内臓癌と同等に取り扱うべきかどうかは症例を集積したうえでの検討が望まれる。〔産婦の進歩67 (3): 247-253, 2015 (平成27年8月)〕

キーワード: 癌化, 子宮腺筋症, 子宮体癌, MRI検査, 術中迅速病理診断

[ORIGINAL]

Endometrioid adenocarcinoma arising from uterine adenomyosis : a report of eight cases

Hiromi KONISHI, Hiroshi SASAKI, Saha YOO, Yoshimichi TANAKA

Satoshi TSUNETOH, Masanori KANEMURA, Yoshito TERAJ and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

(Received 2014/12/17)

Synopsis Adenomyosis is defined by the presence of endometrial tissue within the myometrium, and the malignant transformation of adenomyosis in premenopausal women with normal endometrium is extremely rare. We report a case of eight endometrioid adenocarcinoma arising from an adenomyotic focus in the uterus. 497 patients with endometrial cancer were identified, of which eight had tumors arising from uterine adenomyosis. Among the 8 patients, 6 presented at stage IA (75%), 1 at stage IB (12.5%), and 1 at stage IIIC (12.5%). The histological subtype of the eight tumors was endometrioid, with 3 at grade 1 and 5 at grade 2. In all cases, a transition between the carcinomas and the adenomyotic glands was observed. Additionally, there was no difference of in median age ($p=0.42$) and myometrium invasion ($p=0.10$) in all cases when compared with normal cases without carcinoma arising from uterine adenomyosis. The accuracy of endometrium biopsy for preoperative diagnosis with hysteroscopy was 75%, and the accuracy of myometrial inva-

sion for preoperative diagnosis with magnetic resonance imaging was 88%. Moreover, the accuracy of intraoperative consultation was 100%. All patients are currently disease-free. Endometrial cancer arising from adenomyosis is rare and difficult to diagnose preoperatively. Although these eight cases resulted in a good prognosis, their number was few. Therefore, we should accumulate more cases of endometrial cancer arising in adenomyosis. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 247-253, 2015 (H27.8)]

Key words : malignant transformation, uterine adenomyosis, endometrial cancer, magnetic resonance imaging, accuracy of intraoperative consultation

緒 言

子宮腺筋症は卵巣子宮内膜症からの癌化と同様、類内膜腺癌や漿液性腺癌、明細胞腺癌などの発生母地となる可能性があり、1987年にRollyがケースレポートを報告して以来、今まで44例報告されている¹⁻⁴⁾。子宮腺筋症の癌化と診断する基準としてColmanらは、①子宮内膜およびその他骨盤内に癌を認めない、②癌は腺筋症内の腺上皮から生じ、他からの浸潤でない、③子宮内膜間質細胞に囲まれて、腺筋症の異常腺が存在している(表1)^{5,6)}としている。しかし、これらの診断基準では腺筋症由来の癌が他へ進

展していない早期例を対象としている。つまり進行例では癌の発生母地を特定することが難しく、子宮腺筋症の癌化と内膜由来の癌を鑑別することは困難であり、実際には報告されているよりも多くの子宮腺筋症の癌化症例があるものと思われる。また子宮筋層内に存在する子宮腺筋症からの癌組織への移行部を、筋層浸潤とするかどうか問題点として挙げられる。また患者のほとんどが閉経後であり、症状としては不正出血、外陰部掻痒感、微熱、体重減少などがあるが、子宮腺筋症の癌化に特異的な症状はない^{7,8)}。このように子宮腺筋症の癌化に関してはいまだ未解明な部分が多い。そこで今回、当院で経験した子宮腺筋症の癌化と考えられた8症例を後方視的に検討し、臨床的特徴および診断における問題点について検討した。

対象と方法

2005年1月から2014年9月までに大阪医科大学

表1 子宮腺筋症の癌化における診断基準(Colmanら)

- | | |
|---|--------------------------|
| 1 | 子宮内膜およびその他骨盤内に癌を認めない |
| 2 | 癌は腺筋症内の腺上皮から生じ、他からの浸潤でない |
| 3 | 子宮内膜間質細胞に囲まれて、腺筋症の異常腺が存在 |

表2 子宮腺筋症癌化8症例の詳細①

case	年齢	主訴	経妊経産	術前子宮頸部細胞診	術前子宮内膜細胞診	術前子宮内膜組織診
1	70	閉経後出血	2経妊2経産	NILM	negative	Atypical endometrial hyperplasia
2	63	閉経後出血	3経妊2経産	NILM	suspicious	endometrioid adenocarcinoma G2
3	55	閉経後出血	3経妊3経産	AGC	suspicious	endometrioid adenocarcinoma G1
4	35	不正出血	0経妊	AGC	suspicious	endometrioid adenocarcinoma G2
5	43	不正出血	0経妊	NILM	suspicious	endometrioid adenocarcinoma G1
6	55	不正出血	5経妊3経産	AGC	positive	adenocarcinoma
7	53	無症状	0経妊	NILM	suspicious	Atypical endometrial hyperplasia
8	45	貧血	3経妊2経産	未施行	positive	endometrioid adenocarcinoma G2

1) TNM分類(UICC 7th) FIGO分類(2008)に基づく

附属病院で施行した子宮体癌症例497例のうち、主病巣が腺筋症組織内にあり、子宮腺筋症の癌化と考えられた8症例を後方視的に検討した。これら8例の主訴、術前診断（子宮頸部・内膜細胞診および組織診、MRI検査）、術後診断および予後について検討した。検定はウェルチのt検定（Welch's t-test）を用いて行い、有意水準を0.05とした。

結 果

子宮腺筋症からの癌化と考えられた8症例を表2、3に示す。8症例のうちColmanの診断基準を全て満たすのはcase 1のみであり、その他の7症例では主病巣が腺筋症部に存在し、癌への移行部がみられ、さらに腺筋症の癌化部位と内膜に存在する癌とは連続性を認めなかったことから子宮腺筋症の癌化と考えた（図1）。主訴は8例中6例が不正出血であった。当院で実施した子宮体癌手術症例497例のうち、8例（1.6%）が子宮腺筋症の癌化と考えられた。その年齢の中央値は53歳であり、通常の子宮体癌症例（中央値59歳）と差異はなかった（ $p=0.42$ ）。組織型は全例が類内膜腺癌（G1：3例、G2：5例）であり、全子宮体癌症例と比較して有意差はなかった（ $p=0.49$ ）（表4）。進行期はIA期：6例、



図1 組織診断（case2、子宮筋層）（HE×40）
筋層内の腺筋症部分に類内膜腺癌がみられ、その周囲を子宮内膜間質細胞に囲まれる。
A：異型のない異所性子宮内膜。
B：筋層内の腺筋症部分に類内膜腺癌がみられる。

IB期：1例、IIIC期：1例であった。筋層浸潤は1/2未満が7例、1/2以上が1例であり、全子宮体癌症例と同等（ $p=0.10$ ）であった。術前内膜組織診の正診率は75%であり、2例においては分化度のup gradeを認めた。術中迅速病理診断を行った7症例における組織像の正診率は100%であった。筋層浸潤に関しては術前MRIにおける正診率は88%であり（8症例中7症例）、1例が過大評価であった（表5）。また術中迅速組織診

表3 子宮腺筋症癌化8症例の詳細②

case	術式	摘出標本組織所見 (子宮内膜病変)	摘出標本組織所見 (子宮腺筋症病変)	術後診断1)	予後
1	laparoscopic SemiRH+BSO+PLN	Atypical endometrial hyperplasia	Endometrioid adenocarcinoma G2	Endometrioid adenocarcinoma G2 IB期, pT1b pN0 pM0	48M NED2)
2	TAH+BSO+PLN	Endometrioid adenocarcinoma G2	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G2 IA期, pT1a pN0 pM0	50M NED
3	TAH+BSO+PLN	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G1 IA期, pT1a pN0 pM0	54M NED
4	TAH+BSO	Endometrioid adenocarcinoma G2	Endometrioid adenocarcinoma G2	Endometrioid adenocarcinoma G2 IA期, pT1a pNx pM0	75M NED
5	TAH+BSO+PLN	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G1 IA期, pT1a pN0 pM0	92M NED
6	TAH+LSO+PLN	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G2 IIIC期, pT1a pN1 pM0	29M NED
7	laparoscopic TAH+BSO	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G1	Endometrioid adenocarcinoma G1 IA期, pT1a pNx pM0	32M NED
8	TAH+BSO+PLN	Endometrioid adenocarcinoma G2	Endometrioid adenocarcinoma G2	Endometrioid adenocarcinoma G2 IA期, pT1a pN0 pM0	14M NED

1) TNM分類(UICC 7th)、FIGO分類(2008)に基づく、2) NED: no evidence of disease

表4 腺筋症癌化症例と子宮体癌症例の比較

	腺筋症癌化症例	子宮体癌症例	p値
Grade	1	3	247
	2~3 (特殊系含む)	5	250
筋層浸潤	1/2未満	7	351
	1/2以上	1	146
進行期分類	I	7	293
	II~IV	1	204

1) FIGO分類(2008)に基づく

表5 術前MRI検査, 術中迅速診断による筋層浸潤の正診率

case	術前MRI検査	術中迅速診断	術後診断
1	IB	T1b	pT1b
2	IA	T1a	pT1a
3	IA	T1a	pT1a
4	IA	T1a	pT1a
5	IA	T1a	pT1a
6	IA	T1a	pT1a
7	IA	施行せず	pT1a
8	IB	T1a	pT1a

1) TNM分類(UICC 7th), FIGO分類(2008)に基づく

断を行った7症例における筋層浸潤の正診率は100%であった。8症例全例が無病生存中である(観察期間:14~92カ月)。Colmanの診断基準を全て満たした症例(case 1)を提示する。

症例(case 1)

症例は70歳, 2経妊2経産で, 閉経後出血を主訴に来院した。既往歴に狭心症, 高血圧, 高

脂血症があった。当院で施行した頸部細胞診はNILMで, 内膜細胞診は陰性であった。MRIで子宮体部筋層内に腫瘍性病変を認めた(図2)ため, 子宮鏡検査を施行し, 同時に施行した内膜組織診で子宮内膜異型増殖症の結果を得た。異型内膜しか認めないものの画像上は強く悪性腫瘍を疑い, 術前診断を子宮体癌疑いとし腹腔鏡下準広汎子宮全摘出, 両側付属器摘出術を施行した。術中迅速病理診断で子宮内膜は萎縮しており異型は認めなかったが, 子宮体部腫瘍内に類内膜腺癌Grade 2を認め, 筋層浸潤は1/2未満であった。そのため骨盤内リンパ節郭清を追加した。子宮体部腫瘍の断面は白色充実性で弾性軟であった(図3)。病理診断は内膜に異型はみられず, 子宮底部筋層を中心に異型細胞が腺腔を形成して増殖していた。腫瘍は内膜との連続性がみられず, 子宮腺筋症の癌化と考えられた(図4, 5)。最終病理診断は子宮体癌IB期類内膜腺癌Grade 2, pT1b pN0 pM0であった。術後補助療法としてパクリタキセル, カルボプラチン療法(TC療法)を3コース追加し, 術後48カ月再発は認めていない。

考 察

腺筋症は良性病変であるが, 癌化することがまれにあるといわれており, 1966年から2013年までの文献を考察したところ, 子宮腺筋症, 子

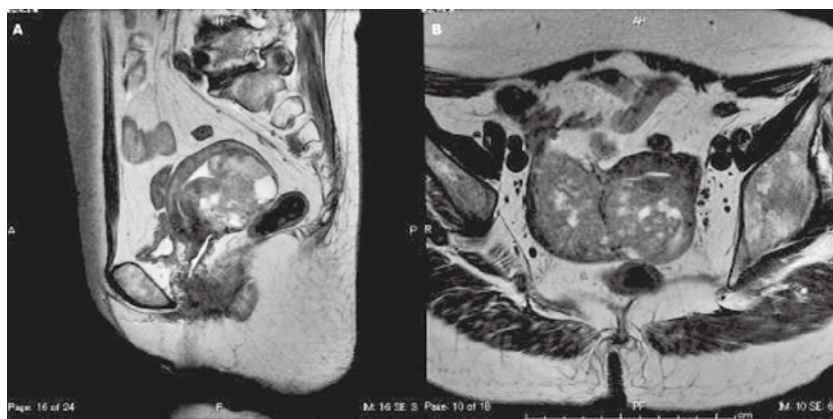


図2 骨盤MRI所見(case 1)

A: T2W1弓状断 腫瘍内は多彩な信号を呈し, 出血・壊死を疑う変性子宮筋腫や肉腫を疑う。

B: T2W1水平断 子宮体部右側後壁筋層内から内腔にかけて腫瘍性病変を認める。

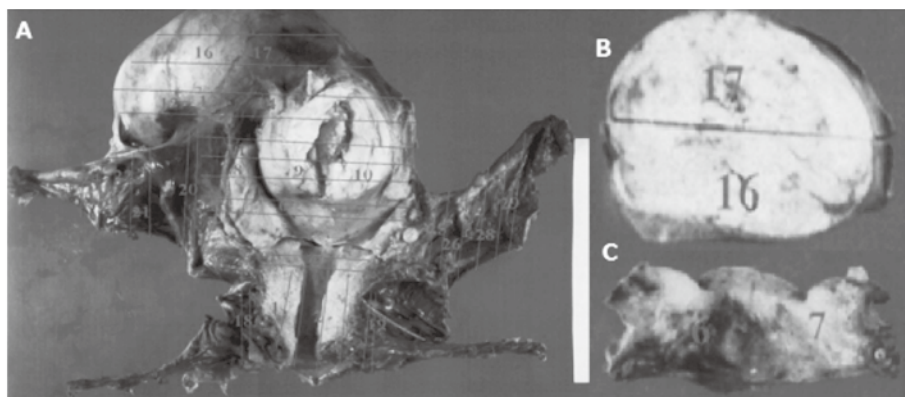


図3 ホルマリン固定後の摘出標本 (case1)
 A 子宮体部腫瘍の断面は白色充実性で弾性軟
 B 子宮体部腫瘍
 C 子宮内膜

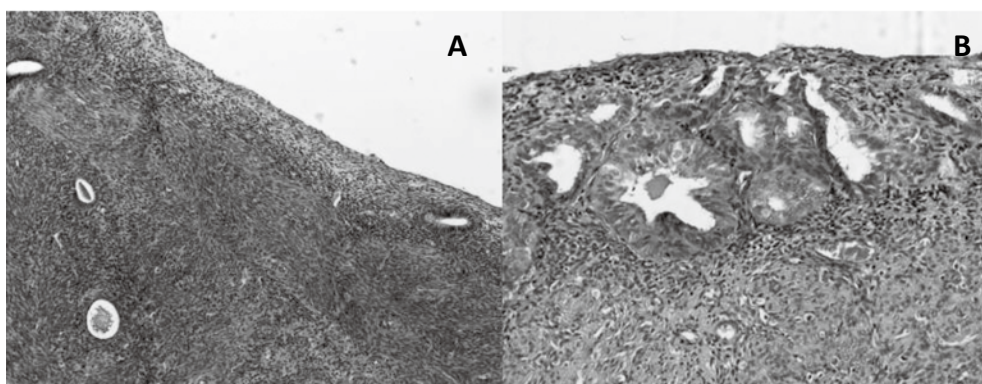


図4 組織診断 (子宮内膜) (HE A: $\times 40$ B: $\times 100$)
 わずかに異型内膜腺を認めたが体部腫瘍との連続性なし。

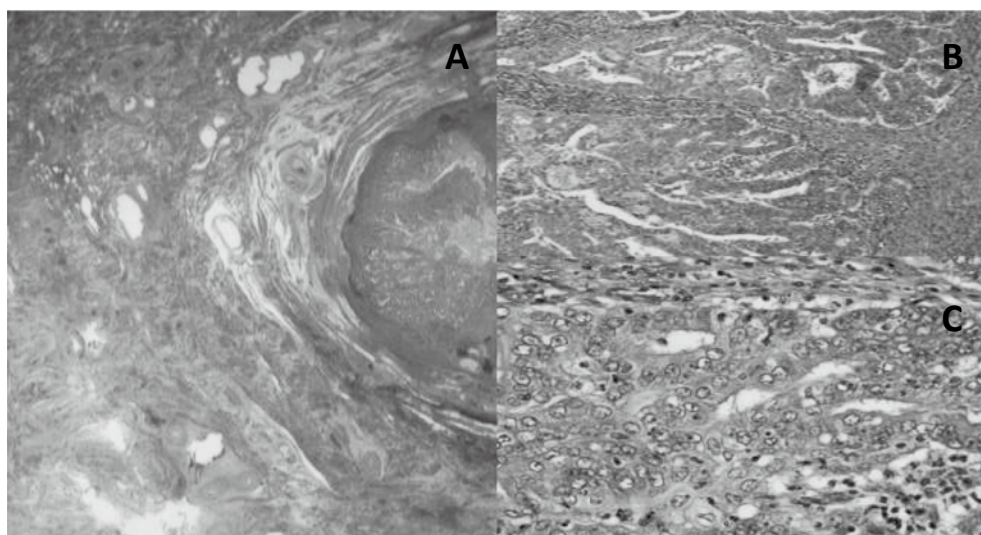


図5 組織診断 (子宮体部腫瘍) (HE A: $\times 10$ B: $\times 100$ C: $\times 400$)
 子宮体部腫瘍内では、異型細胞が腺腔を形成して増殖。充実性増殖は30%ほど、一部には扁平上皮化生もみられる。腫瘍は内膜と連続性なく、子宮底部筋層を中心に増殖。

宮筋腫、子宮内膜症が子宮体癌発症のリスク増加に関係していると報告がある⁹⁾。またエストロゲン過剰状態が腺筋症や他のエストロゲン依存性の良性疾患（子宮内膜ポリープ、無排卵、過形成、子宮筋腫など）と関連していることから、同様に子宮体癌発症の原因となっている可能性も指摘されている^{8,9)}。子宮腺筋症を伴う子宮体癌患者は、伴わない患者と比べグレードが高く、筋層浸潤・脈管侵襲・リンパ節転移の割合が低いと報告されている¹⁰⁾。また類内膜腺癌における再発予測因子の筋層浸潤に関して、筋層浸潤が1/2未満（FIGO IA期）の腺筋症を伴う類内膜腺癌症例を検討したところ、子宮腺筋症内への類内膜腺癌の筋層浸潤は予後に影響を与えないという報告もある¹¹⁾。当院で経験した8症例のうち、Grade 1は3症例（38%）、Grade 2は5症例（63%）であり、子宮腺筋症の癌化症例において通常の子宮体癌症例よりも高分化型の比率が高いとはいえ、筋層浸潤および進行期においても同等であった。

子宮腺筋症の癌化の発生頻度に関してはいくつかの報告があり、子宮体癌手術症例のうち0.7～2.7%と報告されている^{12,13)}。当院では、子宮体癌手術症例497例のうち、8例（1.6%）が子宮腺筋症の癌化であった。術前診断においてMRI検査で子宮腺筋症の癌化を予測することはできないが、子宮腺筋症の癌化に先行して子宮筋層の肥厚を認めたため、定期的にMRI検査・内膜細胞診を行うことが重要とする報告もある¹⁴⁾。またMRI検査における筋層浸潤の評価に関しても、子宮腺筋症による筋層内病変のため評価が困難である¹⁵⁾。当院におけるMRI検査での浸潤度の正診率は88%であったが、子宮腺筋症の癌化により筋層深部に病変が存在することもあり過小評価になりやすいことに留意しなければならない。術中迅速病理診断において子宮腺筋症の癌化7症例における組織学的正診率は100%で、筋層浸潤の正診率は100%であった。子宮腺筋症の癌化が疑われる症例においても術中迅速病理診断は組織学的に有用である可能性が示唆された。また閉経後の腺筋症癌化症例8

例の腔細胞診において、約40～50%で腺癌を含む異型内膜細胞を認め、早期発見に有用とする報告もある¹⁶⁾。当院の頸部細胞診では7症例中3症例（43%）がAGCであり（表2）、腺筋症患者に頸部細胞診異常を認めた場合は腺筋症の癌化を考慮に入れる必要がある。今回の検討で、内膜細胞診が8症例中7症例（88%）で異常を認め、子宮鏡下内膜組織診では6症例（75%）で類内膜腺癌、2症例（25%）で子宮内膜異型増殖症の結果であった。とくにcase 1においては子宮内膜組織診が子宮内膜異型増殖症であるにもかかわらず、筋層内に存在する腺筋症の癌化を認めていた。このような場合は特異的な症状が出現しにくく、無症状のまま病巣が進行すること考えられ、診断におけるピットフォールになるので注意しなければならない。また本研究では子宮内腔の癌病変と子宮腺筋症の癌病変に連続性がないもののみを“子宮腺筋症の癌化”としたが、子宮腺筋症が存在し子宮内膜から筋層深部まで浸潤している子宮体癌のなかには、腺筋症の癌化から内膜側へ浸潤している可能性もあり、実際には腺筋症の癌化は報告よりも多い可能性がある。このように日常診療で比較的高頻度で遭遇する子宮腺筋症患者において、たとえ内膜細胞診や組織診において悪性所見がみられない場合においても常に腺筋症の癌化を念頭に置き、診療を行う必要がある。

結 論

腺筋症由来の子宮体癌はまれであるが、早期であれば内膜に病変を認めないこともあり術前診断は困難な場合がある。また術前におけるMRIを用いた筋層浸潤の評価は腺筋症が筋層深部に存在している場合は過小評価になることもあり注意を要する。子宮腺筋症の癌化症例は予後が良好といわれているが、進行期の決定方法や補助療法の必要性を決定するためのリスク因子について、通常の内臓癌と同等に取り扱うべきかどうかは明確にされておらず、症例を集積したうえでの検討が望まれる。

参考文献

- 1) Bergeron C, Amant F, Ferenczy A : Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 20 : 511-521, 2006.
- 2) Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al. : Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer*, 17 : 37-43, 2007.
- 3) Scully RE, Richardson GS, Barlow JF : The development of malignancy in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*, 9 : 384-411, 1966.
- 4) Nishida M, Watanabe K, Sato N, et al. : Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*, 50 : 18-25, 2000.
- 5) Sampson JA : Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue of that organ. *Am J Obstet Gynecol*, 9 : 111-114, 1925.
- 6) Colman HI, Rosenthal AH : Carcinoma developing in areas of adenomyosis. *Obstet Gynecol*, 14 : 342-348, 1959.
- 7) Kazandi M, Zeybek B, Terek MC, et al. : Grade 2 endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis of the uterus: report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol*, 31 : 719-721, 2010.
- 8) Koike N, Tsunemi T, Uekuri C, et al. : Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (review). *Oncol Rep*, 29 : 861-867, 2013.
- 9) Verit FF, Yucel O : Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14 : 5589-5597, 2013.
- 10) Musa F, Frey MK, Im HB, et al. : Does the presence of adenomyosis and lymphovascular space invasion affect lymph node status in patients with endometrioid adenocarcinoma of the endometrium? *Am J Obstet Gynecol*, 207 : 417, 2012.
- 11) Hanley KZ, Dustin SM, Stoler MH, et al. : The significance of tumor involved adenomyosis in otherwise low-stage endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*, 29 : 445-451, 2010.
- 12) Koshiyama M, Suzuki A, Ozawa M, et al. : Adenocarcinomas arising from uterine adenomyosis: a report of four cases. *Int J Gynecol Pathol*, 21 : 239-245, 2002.
- 13) Kucera E, Hejda V, Dankovcik R, et al. : Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 32 : 182-184, 2011.
- 14) Motohara K, Tashiro H, Ohtake H, et al. : Endometrioid adenocarcinoma arising in adenomyosis: elucidation by periodic magnetic resonance imaging evaluations. *Int J Clin Oncol*, 13 : 266-270, 2008.
- 15) Tamai K, Koyama T, Umeoka S, et al. : Spectrum of MR features in adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 20 : 583-602, 2006.
- 16) Woodruff JD, Erozan YS, Genadry R : Adenocarcinoma arising in adenomyosis detected by atypical cytology. *Obstet Gynecol*, 67 : 145-148, 1986.

【原 著】

当科で骨盤除臓術を施行した22症例の後方視的検討および文献的考察

吉岡弓子, 松村謙臣, 植田彰彦, 山口 建
濱西潤三, 安彦 郁, 馬場 長, 小西郁生

京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学

(受付日 2015/1/20)

概要 本研究は、当科で骨盤除臓術を施行した22症例を後方視的に検討し、さらに文献的考察を加えて、骨盤除臓術の安全性と有効性について評価することを目的とした。疾患としては子宮頸癌18例、陰癌2例、外陰癌2例であり、初発11例、再発11例で、放射線照射歴は9例にあった。手術としては、全骨盤除臓術は10例、前方骨盤除臓術は12例であった。周術期死亡例はなく、手術時間は中央値12.7時間、出血量は中央値2615gであった。摘出標本の断端は3例で陽性であった。術後合併症として、全骨盤除臓術後に骨盤膿瘍が7例、腸閉塞が5例に認められたが、大網充填を行った3例では術後合併症が軽度であった。遠隔転移のない子宮頸癌あるいは陰癌の17例は、5年疾患特異的生存率、5年無再発生存率とも70%であった。そのなかで術前化学療法の効果はPRあるいはSDであった6例では再発を認めなかったが、PDであった3例は全例再発を認め、死亡した ($p=0.01$)。文献的に考察すると、骨盤除臓術の周術期死亡率は経時的に顕著に減少していた。結論として、現在は骨盤除臓術は比較的安全で有効な治療方法であるが、今後は合併症を軽減するために大網充填を併用するなどの工夫が必要と考えられた。〔産婦の進歩67 (3) : 254-263, 2015 (平成27年8月)〕

キーワード：婦人科癌、骨盤除臓術、術後合併症

[ORIGINAL]

Retrospective analysis of 22 cases who underwent pelvic exenteration for gynecological malignancies and review of literatures

Yumiko YOSHIOKA, Noriomi MATSUMURA, Akihiko UEDA, Ken YAMAGUCHI
Junzo HAMANISHI, Kaoru ABIKO, Tsukasa BABA and Ikuo KONISHI

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

(Received 2015/1/20)

Synopsis The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of pelvic exenteration for gynecological malignancies by retrospective analyses of 22 cases in our department, and by reviewing published articles. The 22 cases consisted of 18 cervical, 2 vaginal, and 2 vulvar cancers, of which 11 primary and 11 recurrent cases were included. Nine cases had been treated by radiotherapy in previous treatments. Total pelvic exenteration was performed for 10 cases and anterior pelvic exenteration for 12 cases. No perioperative death was recorded. Mean operation time was 12.7 hours, and mean blood loss was 2615g. The surgical margin was positive in three cases. Postoperative complications occurred exclusively in the total pelvic exenteration cases, including seven pelvic abscess and five ileus cases; complications were not severe in three cases who used omental transposition flap. Both the five year disease specific survival rate and the relapse-free survival rate of the 17 cervical or vaginal cancer cases without distant metastasis were 70%. Among them, six cases with response of PR (Partial Response) or SD (Stable Disease) to neoadjuvant chemotherapy did not have recurrences, whereas all three PD (Progressive Disease) cases had recurrences and died of the disease ($p=0.01$). Literature review indicated that perioperative mortality has been drastically decreasing with time. In conclusion, with the optimal choice of indicated cases, pelvic exenteration has now become a safe and effective treatment modality. However, in order to decrease the operative complications, further improvement of the technique,

such as use of omental transposition flap, may be necessary. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 254-263, 2015 (H27.8)]

Key words : gynecological malignancy, pelvic exenteration, post operative complication

緒 言

骨盤除臓術とは骨盤内に進展した腫瘍のen blocな摘出を目的とする膀胱・子宮・直腸を含めた多臓器合併切除術である。骨盤除臓術は全骨盤除臓術 (total pelvic exenteration) (摘出臓器：女性内性器，膀胱，直腸)，前方骨盤除臓術 (anterior pelvic exenteration) (摘出臓器：女性内性器，膀胱)，後方骨盤除臓術 (posterior pelvic exenteration) (摘出臓器：女性内性器，直腸) に大別される。骨盤除臓術は1948年にBrunschwigにより “The most radical surgical attack so far described for pelvic cancer” として報告された¹⁾。そして1951年にBrickerは尿路ストマと人工肛門を独立して造設する方法を報告し²⁾，現在に近い術式となった。本手術は周術期死亡率がきわめて高い一方で癌の治癒率は高くないとされていたが，1970年以降手術手技および周術期管理の向上に伴い周術期死亡率が低下し，5年生存率も改善し，本術式が再評価されるようになった。「子宮頸癌治療ガイドライン2011年版」では，「化学療法抵抗性，あるいは放射線照射後で追加照射が困難な難治性再発頸癌は治療に難渋する症例が多い。骨盤照射野内の局所再発頸癌に対して，骨盤除臓術 (pelvic exenteration) が治療法の1つとして考慮される」と記述されている (CQ27, p137)。その他，尿路，腸管に病変が及ぶ外陰癌，腔癌，子宮体癌も適応と考えられる。

骨盤除臓術の合併症として，骨盤膿瘍や，心血管系 (血栓・塞栓症)，尿路系 (尿漏出，水腎症，尿路感染症，ストマ狭窄)，消化器系 (腸管縫合不全，腸閉塞，ストマ狭窄) の合併症が挙げられる。現在，ガイドラインには「合併症が45～65%で，周術期死亡率も2～14%と高い」 (CQ27, p138) と記述されているが，Rutledgeらの非常に古い文献 (死亡率14%；治療年代：

1955～1976)³⁾ も引用されているため，このように手術のリスクが強調されるような記述になっていると考えられる。したがって，治療年代に着目して文献を整理したうえで手術リスクを再評価すべきである。

また近年，本邦の子宮頸癌の手術術式が諸外国に認知され評価されつつあるが^{4, 5)}，これまで本邦と諸外国では女性骨盤内臓器の解剖の理解の仕方や子宮頸癌に対する手術術式がかなり異なってきた。したがって，骨盤除臓術の治療成績についても本邦のデータを蓄積していく必要があるが，本邦からはまだほとんど報告がなく，10例以上の報告としてはTanakaらの12例の報告⁶⁾ があるのみである。

本研究では，過去14年間に当科で骨盤除臓術を施行した症例の治療成績を後方視的に検討し，合併症を減らすための周術期管理の方法や予後に関わる因子を検討することを目的とした。そして過去の文献を治療年代別に整理し，治療成績の変遷を検討した。

対象と方法

対象は，2000年4月から2014年4月までに京都大学医学部附属病院で婦人科悪性腫瘍に対して骨盤除臓術を施行した22症例である。倫理委員会の承認のもと文書により患者の同意を得て，それらの症例について臨床経過 (進行期，組織型，初回治療)，周術期 (術前後の治療，術式)，術後経過 (合併症，再発・生存期間) について調べた。統計解析はGraphPad Prism 6.0を用いて行った。

また骨盤除臓術の周術期合併症や5年生存率を調べた報告のうち，治療時期の幅が25年までのものについて検討した。文献は2006年のreview論文⁷⁾ に引用されている論文に加えて “pelvic exenteration” “gynecologic malignancy” をキーワードとしてPubMedで検索して収集し

た。さらに年代を4つに分類してメタアナリシスを行った。論文ごとに(症例数×周術期死亡率)(症例数×合併症率)(症例数×5年生存率)を調べ、それぞれの年代で合算し、年代別の周術期死亡率、合併症率、5年生存率を算出した。

結 果

当科で骨盤除臓術を施行した22症例の一覧を表1に示す。放射線照射後は組織が瘢痕化しており、内診で骨盤壁まで達しているか否かを正確に診断することは容易ではない。当科では、放射線照射歴のある症例のうち遠隔転移が認められず、MRI画像上明らかな腸腰筋や骨への浸潤が認められない場合は、原則根治手術を行っており、その多くで骨盤除臓術が必要となった。一方「子宮頸癌治療ガイドライン2011年版」では、子宮頸癌IIIA期～IVA期や放射線照射歴のない骨盤内再発腫瘍に対しては、同時化学放射線療法(CCRT)が推奨されている(CQ26, p135)。当院でもほとんどの症例ではその方針としているが、組織型から放射線感受性が低いと予想された場合、治療開始時点で膀胱腔瘻や直腸腔瘻が存在しており手術の方が将来的なQOLの改善に有用と考えられる場合などには放射線照射歴がなくても骨盤除臓術を選択していた。また病変が5cm以上の症例は5cm未満の症例と比較してCCRTの奏効率が有意に低いとの報告があることから^{8, 9)}、放射線治療既往がない5cm以上の病変の症例についてもCCRTではなく骨盤除臓術を選択した。症例11はIIB期の初発例であり腫瘍径4cmと比較的サイズは小さかったが、画像上膀胱筋層浸潤を認め、また放射線感受性の低い粘液性腺癌であったため骨盤除臓を選択した。症例12もIIB期の初発例であったが、画像上膀胱筋層浸潤を認めたことと、当初は術前化学療法後に広汎子宮全摘術を施行する予定であったが、化学療法による腫瘍の縮小がほとんどみられなかったため、骨盤除臓術を選択した。

手術時の年齢の中央値は55歳であり、乳房外Paget病(症例22)を除き全て70歳未満で、比較的若年の症例に骨盤除臓術を行っていた。疾患内容は子宮頸癌18例、腔癌2例、外陰癌2例で

あり、初発11例、再発11例であった。組織型は扁平上皮癌が15例と多かった。症例20はSkene腺に発生した腺様嚢胞癌のきわめて珍しい症例であり、すでにわれわれが症例報告したものである¹⁰⁾。サイズが3cm以下のものは7例のみであった。再発11例の初発時の状況を表2に示す。初回治療時に放射線照射を行っていた症例は8例であった。術前化学療法を行っていたのは10例であった(表3)。

手術内容としては、全骨盤除臓術が10例、前方骨盤除臓術が12例であった。周術期死亡例はなかった。手術時間は中央値12.7(8.3~18.9)時間であり、骨盤除臓術には回腸導管造設を伴うためかなり長時間となる症例が多かった。一方出血量は中央値2615(540~6500)gであり、輸血を要する症例が多いものの術中死のリスクが生じるような大量出血をきたした症例はなかった。出血に関しては、膀胱周囲のSantorini静脈叢を処理するとき最も出血が多くなることが多かった。摘出標本の切除断端は3例で陽性であった。症例11, 12は術前画像評価に一致して病理学的に膀胱筋層への腫瘍の浸潤を認めた。

術後補助療法としては、初発例では骨盤内リンパ節転移や脈管浸潤を伴う症例が多く、基本的に術後に全身化学療法を施行していた。症例18, 22は化学療法の有効性が確立していないか奏効率の低い組織型であるため、症例16は患者本人の強い希望にて、追加治療を施行しなかった。再発例については、症例1, 2, 3は化学療法や放射線治療後6カ月以内に再発しており、化学療法抵抗性と考えられたため追加治療を施行しなかった。症例7, 8, 9は術後合併症が遷延したうえに2~5カ月と術後早期に再発を認め、全身状態の増悪が急速であったため施行しなかった。症例4, 6は再発病変のサイズが小さく術後断端陰性だったため施行しなかった。症例10は術前に肝転移を認めていたため化学療法を施行した。他は骨転移に対するCCRTが1例(症例19)、神経に沿った特殊な浸潤様式を示す腺様嚢胞癌の断端陽性に対する放射線照射が1例

表1 骨盤除臓術を行った22症例

症例	年齢	診断	長径 (cm)	組織型	手術				合併症治療期間		術後治療	PE後の予後				
					術式	大網 充填	手術時 間(時間)	出血量 (g)	断端	骨盤膿 瘍(月)		腸閉塞 (月)	再発時 期(月)	再発部位	最終 (月)	状況
1	39	頭癌再発(骨盤内)	6.2	SCC	TPE	●	13.8	4950	—	0.5	—	—	—	16	無病生存	
2	33	頭癌再発(骨盤内)	4.0	SCC	TPE	●	12.6	4050	—	0.6	1	—	—	12	無病生存	
3	43	頭癌再発(骨盤内)	3.1	SCC	TPE	●	16.5	5100	—	—	—	—	—	45	無病生存	
4	59	頭癌再発(骨盤内)	1.0	SCC	TPE	—	9.6	540	—	—	—	—	—	112	無病生存	
5	55	頭癌再発(骨盤内)	2.0	頰内腺癌	TPE	—	15.7	6210	—	2	0.5	TCa x5	—	104	無病生存	
6	51	頭癌再発(骨盤内)	1.5	SCC	TPE	—	13.5	1360	—	110	6*	—	—	118	合併症死	
7	55	陰癌Ⅱ期	4.0	SCC	TPE/PEN/PAN	—	18.2	2100	+	2	—	—	3	肺	6	原病死
8	65	頭癌再発(骨盤内)	2.0	SCC	TPE	—	18.9	6500	+	0.5	2.5*	—	5	骨盤腔	16	原病死
9	38	頭癌再発(骨盤内)	5.0	SCC	TPE/PEN/PAN/股筋・梨状筋・仙骨切除	—	16.2	1770	—	6.5	—	—	2	腹膜播種	7	原病死
10	52	頭癌再発(骨盤内・肝臓)	1.0	SCC	TPE/PEN/PAN/肝部分切除	—	13.3	1620	—	—	0.5	NPel x6	26	肺	77	原病死
11	70	頭癌ⅢB期	4.0	粘液性腺癌	APE/PEN	●	11.5	2210	—	—	—	TCa x1	—	19	無病生存	
12	54	頭癌ⅢB期	4.2	SCC	APE/PEN/PAN	●	15.4	3570	—	—	—	NCp x4	—	27	無病生存	
13	67	頭癌ⅣA期	8.0	SCC	APE/PEN	●	10.0	3740	—	—	—	NCp x3	—	48	無病生存	
14	68	頭癌ⅢB期	6.0	SCC	APE/PEN	—	9.8	3930	—	—	—	NCp x4	—	50	無病生存	
15	48	頭癌ⅢA期	6.7	SCC	APE/PEN/PAN	—	11.3	2500	—	—	—	NPel x3, TCa x3	—	105	無病生存	
16	50	頭癌再発(骨盤内)	1.5	MDA	APE	—	12.8	1250	—	—	—	—	92	骨盤腔	110	他病死
17	62	頭癌ⅢA期	3.5	SCC	APE/PEN/PAN	—	10.9	2630	—	—	—	TCa x2	3	骨盤腔、肺	13	原病死
18	67	頭癌ⅣA期	3.5	粘液性腺癌	APE/PEN/PAN	—	12.2	3000	—	—	—	—	3	腹膜播種	11	原病死
19	32	頭癌ⅣB期(骨転移)	4.0	SCC	APE/PEN	—	10.3	2600	—	—	—	骨転移にCCRT	3	傍大動脈節	20	原病死
20	57	外陰癌ⅣA期	4.0	腺様囊胞癌	APE	●	9.4	1430	+	—	—	RT	—	49	無病生存	
21	77	外陰癌再発(外陰・陰)	5.0	乳房外Paget	APE/外陰切除/腹直筋皮弁形成	●	13.3	1500	—	—	—	—	—	9	無病生存	
22	58	陰癌Ⅱ期	2.0	悪性黒色腫	APE/外陰切除/最径LN郭清	—	8.3	2630	—	—	—	—	4	会陰・骨	18	原病死

PE：骨盤除臓術，SCC：扁平上皮癌，MDA：最小偏倚型粘液性腺癌，TPE：全骨盤除臓，PEN：骨盤内リンパ節郭清，PAN：傍大動脈リンパ節郭清，APE：前方骨盤除臓。

T：パクリタキセル，Ca：カルボプラチン，N：ネダブプラチン，Pe：ペブレオマイシン，I：イホスファミド，Cp：CPT-11，CCRT：同時化学放射線療法，RT：放射線療法。

*：腸閉塞に対する手術を行った症例

表2 再発11例における初発時の状況

症例	初発時診断	組織型	初回治療			治療後 再発まで(月)	PE後の予後	
			手術	化学療法	放射線		最終(月)	状況
1	頸癌 IIA2期	SCC	RH/PEN	●	—	6	16	無病生存
2	頸癌 IIB期	SCC	RH/PEN	●	●	6	12	無病生存
3	頸癌 IIB期	SCC	RH/PEN	●	●	5	45	無病生存
4	頸癌 IVA期	SCC	—	●	●	36	112	無病生存
5	頸癌 IB1期	類内膜腺癌	TH/BSO/PEN	—	●	34	104	無病生存
6	頸癌 IB1期	SCC	TH	—	●	32	118	合併症死
8	頸癌 IB2期	SCC	RH/PEN	—	●	31	16	原病死
9	頸癌 IIB期	SCC	—	●	●	6	7	原病死
10	頸癌 IIB期	SCC	—	—	●	7	77	原病死
16	頸癌 IIA1期	MDA	RH/PEN/PAN	—	—	33	110	他病死
21	外陰癌 IB期	乳房外Paget病	外陰切除/皮弁形成	—	—	140	9	無病生存

RH：広汎子宮全摘術，TH：単純子宮全摘術

表3 骨盤除臓術前に術前化学療法を行った10例

症例	診断	組織型	PE術前治療		PE後の予後	
			治療内容	効果	最終(月)	状況
5	頸癌再発(骨盤内)	類内膜腺癌	TCa x4	PR	104	無病生存
6	頸癌再発(骨盤内)	SCC	a-NPiM x1	PR	118	合併症死
7	腔癌 II期	SCC	NPel x2, a-CiPiMF x2 →CCRT	PD	6	原病死
9	頸癌再発(骨盤内)	SCC	a-NPiM x1, a-DCi x1	PD	7	原病死
12	頸癌 IIB期	SCC	NCp x2	SD	27	無病生存
13	頸癌 IVA	SCC	NCp x3	PR	48	無病生存
14	頸癌 IIIB	SCC	NCp x2	PR	50	無病生存
15	頸癌 IIIA	SCC	NPel x2	PR	105	無病生存
17	頸癌 IIIA	SCC	NPel x1, a-CiAM x1	PD	13	原病死
19	頸癌 IVB(骨転移)	SCC	NCp x2	PR	20	原病死

a-：動注化学療法，Pi：ピラルピシン，Ci：シスプラチン，M：マイトマイシンC，F：5-フルオロウラシル，

D：ドセタキセル，A：アドリアマイシン，PR：Partial Response，PD：Progressive Disease，SD：Stable Disease.

症例7は化学療法中にPDとなりCCRT施行するも腫瘍残存しTPE施行した症例。

(症例20)であった。

術後合併症として、骨盤除臓術で頻度が高いとされる心血管系合併症、ストマ狭窄、処置の必要な水腎症は認められなかった。全骨盤除臓術後に骨盤膿瘍が7例に認められ、うち3例は1カ月以上治癒しなかった。また全骨盤除臓術後に腸閉塞が5例に認められ、うち2例は1カ月以上治癒せず腸閉塞解除のための手術を要した。前方骨盤除臓術後にはそれらの合併症は発生しなかった。

症例6は全骨盤除臓術の10年後に合併症死した症例であり、以下に詳述する。本症例は初回治療として他院で単純子宮全摘術後、子宮頸癌Ib1期と診断された。その6年後、腔断端再発に対して放射線治療を施行された。さらにその3年後に再度腔断端に再発を認め当科に紹介された。動脈内注入化学療法施行後、全骨盤除臓術を施行したが、術直後より腸閉塞を発症し、6カ月後にイレウス解除術を施行した。その後骨盤膿瘍を生じ、カテーテル挿入による洗浄ドレナージを定期的に行っていたが、術後8年3カ月の時点で骨盤膿瘍の部分に小腸穿孔をきたして、最終的には術後9年8カ月で敗血症により死亡した。

症例6を契機として、当院では2011年以降、骨盤除臓術の際には大網充填および、5 l の生理食塩水で十分な腹腔内洗浄を行う方針としている。大網充填に際しては、横行結腸から大網

を外して血流を残した状態でフラップを作り、左傍結腸溝に沿って骨盤底へ導くようにしている。全骨盤除臓術を施行したなかで大網充填を行った3例では1カ月以上持続する骨盤膿瘍や手術の必要な腸閉塞は認められなかった。また症例21は乳房外Paget病の再発であるが、前方除臓術に加えて大きく外陰皮膚および皮下組織を切除したため、腹直筋皮弁による再建を行った。その結果、血流豊富な筋肉が骨盤底を補強する形となり、術後合併症の防止に役立ったと考えられた。

骨盤除臓術後の再発は9例に認められた。ただし、遠隔転移の認められた症例9および症例19は、根治性よりは症状緩和と生存期間の延長を期待して骨盤除臓術を施行した症例である。また症例20(腺様嚢胞癌)、症例21(乳房外Paget病)、症例22(腔悪性黒色腫)も特殊な病態と考えられる。それらを除いた17例でカプランマイヤー法を用いて予後を調べたところ、5年疾患特異的生存率、5年無再発生存率とも70%であった(図1)。

続いて予後因子について検討した。再発に対して骨盤除臓術を施行した症例において、初回治療後の再発までの期間は骨盤除臓術施行後の予後とは関連を認めなかった(表2)。骨盤除臓術において断端陽性であった3例のうち、腺様嚢胞癌(症例20)を除く2例は予後不良であった(表1)。術前化学療法(NAC)を行った

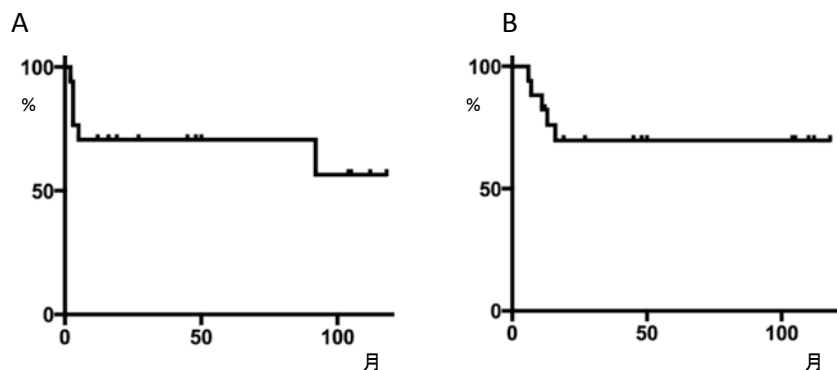


図1 子宮頸癌・腔癌17症例の骨盤除臓術施行後の予後

A 無増悪生存率

B 疾患特異的生存率

表4 治療年代別の骨盤除臓術の治療成績

治療年代	症例数	死亡率	合併症率	5年生存率	文献
1947-1976	1414 (87-430)	19% (8-37)	75% (63-92)	29% (16-42)	Brunschwig (18875031), Ingiulla (6065302), Ketcham (5458259), Symmonds (1115180), Karlen (6857460), Rutledge (930972)
1962-1987	721 (65-252)	12% (4-24)	49% (38-67)	43% (23-61)	Averette (6476039), Rodriguez (3288809), Lawhead (2722049), Soper (2792911), Morley (2586960), Shingleton (2726106)
1974-1999	397 (48-133)	5% (4-7)	45% (36-75)	41% (33-44)	Robertson (8018644), Shepherd (11578435), Margrina (8995561), Sharma (15882172), Roberts (3822305)
1987-2011	483 (12-160)	2% (0-3)	61% (34-83)	45% (25-70)	Tanaka (23404487), Jager (23407096), Westin (25014540), McLean (21256580), Höckel (16690243), Roos (16014116), Goldberg (16426668)

括弧内は論文ごとの症例数，死亡率，合併症率，5年生存率，文献は著者名とPMIDで示している。

症例において，IVB期であった症例19を除くと，PRの5例と10%程度の縮小を認めSDであった1例（症例12）の計6例では再発を認めなかったが，NACにてPDであった3例はいずれも再発を認めた（ $p=0.01$ ，Fisher's exact test）（表3）。

最後にこれまでの骨盤除臓術の報告について年代別に治療成績の変遷を検討した。24個の報告を，治療年代1947年から1976年^{1, 3, 11-14}，1962年から1987年¹⁵⁻²⁰，1974年から1999年²¹⁻²⁵，1987年から2011年^{6, 7, 26-30}の4群に分けて，それぞれの群の中でメタアナリシスを行った（表4）。周術期死亡率は順に19%，12%，5%，2%と年代とともに顕著に減少していた。合併症率については報告者によってどこまでのものを合併症に含めるかが異なっており比較が難しいが，減少傾向は認められず最近の年代でも61%であった。5年生存率は最も古い年代は29%であったが，その後は40%以上となっていた。このように，骨盤除臓術は一定の5年生存率が得られる有用な治療法であり，合併症率は減少していないものの，ここ数十年間で周術期死亡率が飛躍的に減少し，比較的安全な手術となっている。

考 察

今回，2000年以後の症例に絞って，当院での骨盤除臓術の治療成績を後方視的に検討した。その結果，周術期死亡例はなかった。遠隔転移のない子宮頸癌・陰癌の17例でみると，5年無

再発生存率・疾患特異的生存率はいずれも70%と高く（図1），骨盤除臓術がきわめて有効な治療法であることが明らかとなった。

「子宮頸癌治療ガイドライン2011年版」において，子宮頸癌放射線治療後の骨盤内局所再発，とくに腔断端の中央再発で，1）腫瘍径が小さい例（3cm以下），2）骨盤壁に達しない中央再発例，3）初回治療後の無病期間が1年以上，4）完全切除可能である，を満たす症例が骨盤除臓術の良い適応とされる（CQ27，p138）。しかし当院で骨盤除臓術を施行した22例のうち，これらの条件を満たす症例は4例のみであり，一方，腫瘍のサイズが大きい症例や初回治療後の無病期間が短い症例であっても，予後良好な症例も多かった（表1，2）。なお，最近の報告でも，腫瘍のサイズや初回治療後の無病期間は必ずしも骨盤除臓術後の予後とは相関していなかった^{24, 31}。骨盤壁に達するか否かは重要な因子と思われるが，とくに放射線照射後の瘢痕が強いような症例では内診および画像による術前の予測は容易ではなく，実際に手術に踏み切ってみると良い結果が得られたことも多かった。骨盤除臓術の適応基準に関する現在のガイドラインの記述は，死亡率の高いきわめて危険な手術であった50年以上前の症例のデータ³⁾も引用して書かれている。最近20年ほどの傾向をみると，骨盤除臓術の周術期死亡リスクは3%以下と考えるべきである（表4）。MRI画像にて腸腰

筋や骨へ明らかな浸潤を認める症例を避けて、手術の際はシーリングデバイス (LigaSureTM, ENSEAL[®]など) や止血剤 (タコシル[®]など) を用いながら内腸骨系の血管を落ち着いて処理することで、周術期死亡をきたすような大量出血は避けられると思われる。したがって、われわれは遠隔転移がない骨盤内腫瘍の症例に対しては骨盤除臓術を積極的に行っている。

当科では、子宮頸癌症例に対して、腫瘍サイズの縮小や微小転移のコントロールを目的としてしばしば術前化学療法を行っている。最近では子宮頸癌初回治療時における術前化学療法の有効性の報告が増えてきており、2012年にはThe Cochrane Collaborationによって、合計1078症例を対象とした6つのランダム化比較試験のメタアナリシスが報告された³²⁾。この報告では、術前化学療法施行群は手術単独群に比して、全生存率および無増悪生存率が有意に良好であり (ハザード比0.77および0.75)、リンパ節転移も子宮傍組織浸潤も有意に減少 (オッズ比0.54および0.58) していた。今回のわれわれの検討では、術前化学療法を10例に施行し、IVB期の1例を除いた解析で、その奏効率が骨盤除臓術後の予後因子となっていた (表3)。子宮頸癌初回治療時において、術前化学療法の奏効率は重要な予後因子となっており³³⁾、そのことと同様の結果と考えられる。Landoniらの報告でも同様の結果が示唆されているが³⁴⁾、症例数が限られており、今後のさらなる検討を要する。

骨盤除臓後の化学療法は、当科では22例中8例に施行していた (表1)。Andikyanらは骨盤除臓後の化学療法は副作用の点では施行可能であると報告しているが³⁵⁾、症例数が少ないこと、術後の回復に長期間を要する場合が多く、施行症例が限定されて選択バイアスがかかることから、術後化学療法が予後を改善するか否かは今後の多施設でのデータの蓄積が待たれる。骨盤除臓術後の化学療法に定まった適応はまだないが、初発の子宮頸癌、子宮体癌における術後再発リスク因子 (手術断端陽性、リンパ節転移陽性、脈管侵襲陽性) を有する症例を適応とするのは

現時点では妥当であると考えられる。ただし再発症例は放射線治療既往のある症例が多いため、後に述べる腸閉塞や骨盤膿瘍が遷延しやすく、化学療法によりさらに増悪する可能性を考慮したうえで、症例ごとに十分に検討する必要がある。

周術期死亡率と予後という点では、骨盤除臓術は根治治療として積極的に選択しうる治療であるといえるが、一方で手術合併症という点ではまだ課題が多く、最近の報告でも合併症の頻度は減少していない (表4)。当科の症例では、前方骨盤除臓術を施行した症例では合併症が生じず、全骨盤除臓術を施行した時のみに骨盤膿瘍や腸閉塞が生じた (表1)。これまでも、前方骨盤除臓術よりも全骨盤除臓術の方が合併症の頻度が高いことが報告されている^{15,18)}。この原因として、全骨盤除臓術では骨盤死腔がより大きくなることや、全骨盤除臓術を施行している症例では前治療として放射線照射を受けている頻度が高いことが挙げられる^{27,36)}。放射線照射を受けている症例で腸閉塞の手術を行う際は、腸管の血流障害のため縫合不全となるリスクが高く、小腸による人工肛門造設を余儀なくされるケースがしばしばあり、その位置によっては短腸症候群を引き起こして予後不良となりうる³⁷⁾。当科では幸いそのような症例は経験しなかったが、放射線照射既往のある症例の腸閉塞は生命の危険がある重篤な病態と考えるべきである。また放射線照射後は創傷治癒が妨げられる³⁸⁾ため、骨盤膿瘍が非常に長期化するケースがあるが、われわれの経験した症例6では骨盤膿瘍が完治することはなかった。この症例では慢性的な炎症が最終的に小腸穿孔を引き起こし、結局はそれが致死的となった。

骨盤除臓術後の骨盤膿瘍、腸閉塞、小腸穿孔などの合併症は、骨盤底の血流不全・癒着・浸出液貯留が原因とされるが、海外では、大網充填は骨盤底の血行改善・癒着軽減・浸出液の吸収をもたらす術後合併症の予防に有効であると報告されている^{39,41)}。われわれは症例6を契機として2011年より大網充填を行っており、全骨盤除臓術後の合併症が軽減している傾向がある

(表1). したがって骨盤除臓術に際しては大網充填を積極的に行うべきと思われる. また1例のみであるが症例21は77歳と高齢であるにもかかわらず, 腹直筋皮弁が骨盤底を補強することがおそらく作用して, 全く術後合併症を生じなかった. 骨盤除臓後の合併症を防止するために腹直筋皮弁の有用性も報告されており⁴²⁻⁴⁴⁾, 骨盤除臓術および外陰皮膚切除を同時に行う症例では腹直筋皮弁も考慮すべきであろう.

結 語

婦人科悪性腫瘍に対して, 骨盤除臓術は周術期死亡率が低く, 生存期間延長のためにきわめて有効である. しかし全骨盤除臓術は術後合併症が多く時に重篤となり得る. 大網充填術や腹直筋皮弁は術後合併症を軽減すると考えられ, 積極的な施行が勧められる.

参考文献

- 1) Brunschwig A : Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer*, 1 : 177-183, 1948.
- 2) Bricker EM, Butcher HR, McAfee A : Results of pelvic exenteration. *AMA Arch Surg*, 73 : 661-670, 1956.
- 3) Rutledge FN, Smith JP, Wharton JT, et al. : Pelvic exenteration: analysis of 296 patients. *Am J Obstet Gynecol*, 129 : 881-892, 1977.
- 4) Verleye L, Vergote I, Reed N, et al. : Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer : the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Ann Oncol*, 20 : 1631-1638, Review, 2009.
- 5) Fujii S : Original film of the Okabayashi's radical hysterectomy by Okabayashi himself in 1932, and two films of the precise anatomy necessary for nerve-sparing Okabayashi's radical hysterectomy clarified by Shingo Fujii. *Int J Gynecol Cancer*, 18 : 383-385, 2008.
- 6) Tanaka S, Nagase S, Yaegashi N, et al. : Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*, 19 : 133-138, 2014.
- 7) Höckel M : Ultra-radical compartmentalized surgery in gynaecological oncology. *Eur J Surg Oncol*, 32 : 859-865, 2006.
- 8) Shim SH, Lee SW, Nam JH, et al. : Risk assessment model for overall survival in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*, 128 : 54-59, 2013.
- 9) Flueckiger F, Ebner F, Ranner G, et al. : Cervical cancer: serial MR imaging before and after primary radiation therapy—a 2-year follow-up study. *Radiology*, 184 : 89-93, 1992.
- 10) Ueda Y, Mandai M, Konishi I, et al. : Adenoid cystic carcinoma of skene glands: a rare origin in the female genital tract and the characteristic clinical course. *Int J Gynecol Pathol*, 31 : 596-600, 2012.
- 11) Ingiulla W, Cosmi EV : Pelvic exenteration for advanced carcinoma of the cervix. Some reflections on 241 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 99 : 1083-1086, 1967.
- 12) Ketcham AS, Deckers PJ, Smith RR, et al. : Pelvic exenteration for carcinoma of the uterine cervix. A 15-year experience. *Cancer*, 26 : 513-521, 1970.
- 13) Symmonds RE, Pratt JH, Webb MJ : Exenterative operations : experience with 198 patients. *Am J Obstet Gynecol*, 121 : 907-918, 1975.
- 14) Karlen JR, Williams GB, Summers JL : The multidisciplinary team approach to exenteration of the pelvis. *Surg Gynecol Obstet*, 156 : 789-794, 1983.
- 15) Averette HE, Lichtinger M, Girtanner RE, et al. : Pelvic exenteration: a 15-year experience in a general metropolitan hospital. *Am J Obstet Gynecol*, 150 : 179-184, 1984.
- 16) Rodriguez CH, Torres A, Herrera L, et al. : Pelvic exenteration for carcinoma of the cervix: analysis of 252 cases. *J Surg Oncol*, 38 : 121-125. Review, 1988.
- 17) Lawhead RA Jr, Clark DG, Lewis JL Jr, et al. : Pelvic exenteration for recurrent or persistent gynecologic malignancies: a 10-year review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1972-1981). *Gynecol Oncol*, 33 : 279-282, 1989.
- 18) Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, et al. : Pelvic exenteration: factors associated with major surgical morbidity. *Gynecol Oncol*, 35 : 93-98, 1989.
- 19) Morley GW, Hopkins MP, Roberts JA, et al. : Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol*, 74 : 934-943, 1989.
- 20) Shingleton HM, Soong SJ, Austin JM Jr., et al. : Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. *Obstet Gynecol*, 73 : 1027-1034, 1989.
- 21) Robertson G, Lopes A, Monaghan JM, et al. : Pelvic exenteration: a review of the Gateshead experience 1974-1992. *Br J Obstet Gynaecol*, 101 : 529-531, 1994.

- 22) Shepherd JH, Ngan HY, Hendry WF, et al. : Multi-variate analysis of factors affecting survival in pelvic exenteration. *Int J Gynecol Cancer*, 4 : 361-370, 1994.
- 23) Magrina JF, Stanhope CR, Weaver AL : Pelvic exenterations : supralelevator, infralevator, and with vulvectomy. *Gynecol Oncol*, 64 : 130-135, 1997.
- 24) Sharma S, Odunsi K, Lele S, et al. : Pelvic exenterations for gynecological malignancies : twenty-year experience at Roswell Park Cancer Institute. *Int J Gynecol Cancer*, 15 : 475-482, 2005.
- 25) Roberts WS, Cavanagh D, Hewitt S, et al. : Major morbidity after pelvic exenteration : a seven-year experience. *Obstet Gynecol*, 69 : 617-621, 1987.
- 26) Jäger L, Nilsson PJ, Rådestad AF : Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: a study of 28 consecutive patients at a single institution. *Int J Gynecol Cancer*, 23 : 755-762, 2013.
- 27) Westin SN, Rallapalli V, Soliman PT : Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol*, 134 : 546-551, 2014.
- 28) McLean KA, Zhang W, Goff BA, et al. : Pelvic exenteration in the age of modern chemoradiation. *Gynecol Oncol*, 121 : 131-134, 2011.
- 29) Roos EJ, Van Eijkeren MA, Heintz AP, et al. : Pelvic exenteration as treatment of recurrent or advanced gynecologic and urologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 15 : 624-629, 2005.
- 30) Goldberg GL, Sukumvanich P, Fields AL, et al. : Total pelvic exenteration : the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol*, 101 : 261-268, 2006.
- 31) Baiocchi G, Guimaraes GC, Lopes A, et al. : Prognostic factors in pelvic exenteration for gynecological malignancies. *Eur J Surg Oncol*, 38 : 948-954, 2012.
- 32) Rydzewska L, Tierney J, Symonds PR, et al. : Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 12 : CD007406, 2012.
- 33) Buda A, Fossati R, Mangioni C, et al. : Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma : the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol*, 23 : 4137-4145, 2005.
- 34) Landoni F, Zanagnolo V, Maggioni A, et al. : Neoadjuvant chemotherapy prior to pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer : single institution experience. *Gynecol Oncol*, 130 : 69-74, 2013.
- 35) Andikyan V, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, et al. : Feasibility of adjuvant chemotherapy after pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*, 23 : 923-928, 2013.
- 36) Chiantera V, Rossi M, Vercellino GF, et al. : Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma : a retrospective multi-institutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer*, 24 : 880-884, 2014.
- 37) Boland E, Thompson J, Sudan D, et al. : A 25-year experience with postresection short-bowel syndrome secondary to radiation therapy. *Am J Surg*, 200 : 690-693, 2010.
- 38) Mathes SJ, Alexander J : Radiation injury. *Surg Oncol Clin N Am*, 5 : 809-824, Review, 1996.
- 39) Buchsbaum HJ, White AJ : Omental sling for management of the pelvic floor following exenteration. *Am J Obstet Gynecol*, 117 : 407-412, 1973.
- 40) Miller B, Morris M, Burke TW, et al. : Intestinal fistulae formation following pelvic exenteration : a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience, 1957-1990. *Gynecol Oncol*, 56 : 207-210, 1995.
- 41) Diver EJ, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG : Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. *Int J Surg Oncol*, 2012 : 693535, 2012.
- 42) Kaartinen IS, Vuento MH, Kuokkanen HO, et al. : Reconstruction of the pelvic floor and the vagina after total pelvic exenteration using the transverse musculocutaneous gracilis flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 68 : 93-97, 2015.
- 43) Jeon H, Yoon ES, Park SH, et al. : Comparison of the complications in vertical rectus abdominis musculocutaneous flap with non-reconstructed cases after pelvic exenteration. *Arch Plast Surg*, 41 : 722-727, 2014.
- 44) Berger JL, Westin SN, Soliman PT, et al. : Modified vertical rectus abdominis myocutaneous flap vaginal reconstruction: an analysis of surgical outcomes. *Gynecol Oncol*, 125 : 252-255, 2012.

【原 著】

子宮内膜症合併不妊女性に対する腹腔鏡手術後の自然妊娠の可能性を
Endometriosis Fertility Indexで予測できるか堀江 昭史¹⁾, 奥宮 明日香¹⁾, 馬場 長¹⁾, 安彦 郁¹⁾
山口 建¹⁾, 松村 謙臣¹⁾, 佐藤 幸保²⁾, 小西 郁生¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科器官外科学婦人科学産科学

2) 大津赤十字病院産婦人科

(受付日 2015/2/18)

概要 [目的] 不妊を伴う子宮内膜症患者の治療において腹腔鏡手術は選択肢の1つである。しかし、子宮内膜症の重症度を表す指標として汎用されているrAFSスコアでは、術後自然妊娠の可能性を予測できないことが問題視されている。近年子宮内膜症術後自然妊娠の可能性を予測する指標としてEndometriosis Fertility Index (EFI) が提唱され、その有用性を支持する報告が散見されるが、本邦女性での有用性については明らかになっていない。本研究では自験例を後方視的に解析し、その有用性を検討することを目的とした。[方法] 1999年1月～2012年5月までの13年間に当院で腹腔鏡手術を施行した子宮内膜症合併不妊女性のうち術後に体外受精 (IVF) 以外の不妊治療を行った57例を対象とした。57例を妊娠成立群と妊娠非成立群とに分け、両群のEFIおよびrAFSスコアを比較した。またEFI $\leq$ 6群とEFI $\geq$ 7群との累積妊娠率をKaplan-Meier法を用いて比較検討した。さらにEFIの各構成因子について多変量解析を行った。[結果] 妊娠成立群 (n=35) と非成立群 (n=22) のEFI平均値はそれぞれ6.86と5.68であり、妊娠成立群で有意に高かった (p=0.003)。一方、rAFS スコアは両群間に有意差を認めなかった。累積妊娠率の検討では、EFI $\leq$ 6群に比べてEFI $\geq$ 7群で有意に妊娠率が高かった。EFIの各構成因子についての多変量解析において最も強い相関を示したのは患者年齢であった。35歳以下では、EFI $\leq$ 6群に比べてEFI $\geq$ 7群で有意に累積妊娠率が高いことが確認された。[結論] EFIは本邦女性においても、子宮内膜症術後の自然妊娠の可能性を予測できる有用な指標であり、そのカットオフ値としてはEFI=7が適当と考えられた。EFIを用いることでIVFが必要な症例を早期に選別できる可能性が示唆された。[産婦の進歩67 (3) : 264-269, 2015 (平成27年8月)]

キーワード：子宮内膜症, EFI, rAFS

【ORIGINAL】

Prediction of possibility of non-IVF pregnancy after laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis using Endometriosis Fertility Index

Akihito HORIE¹⁾, Asuka OKUNOMIYA¹⁾, Tsukasa BABA¹⁾, Kaoru ABIKO¹⁾
Ken YAMAGUCHI¹⁾, Noriomi MATSUMURA¹⁾, Yukiyasu SATO²⁾ and Ikuo KONISHI¹⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Otsu Red Cross Hospital

(Received 2015/2/18)

Synopsis Objective) Laparoscopic surgery is one of the treatment options for infertile endometriotic women. Although the revised American Fertility Society score (rAFS score) has been widely used to indicate the severity of endometriosis, it is difficult to predict the possibility of postoperative pregnancy using it. Recently, the Endometriosis Fertility Index (EFI) was proposed as a scoring system useful for predicting the possibility of non-IVF pregnancy after the surgery. Nevertheless, it remains unclear whether EFI is similarly useful in Japanese women. Therefore, in this study, we evaluated the usefulness of EFI in Japanese patients. Method) We enrolled 57 infertile endometriotic patients who underwent laparoscopic surgery followed by non-IVF treatment at Kyoto University Hospital between January 1999 and May 2012. Firstly, the EFI and rAFS score were compared between the pregnancy (n=35) and non-pregnancy (n=22) groups. Next, cumulative

pregnancy rates in the $\text{EFI} \leq 6$ group and $\text{EFI} \geq 7$ group were compared using the Kaplan-Meier method. Finally, multivariate analysis was conducted to assess the correlation between pregnancy and each component of the EFI. Results) The EFIs in the non-pregnancy group was significantly lower than that in the pregnancy group (mean $\pm$ SD: 5.68 $\pm$ 1.42 vs. 6.86 $\pm$ 1.42, respectively). On the other hand, the difference did not reach significance for rAFS scores. The cumulative pregnancy rate in the $\text{EFI} \leq 6$ group was significantly lower than that in the $\text{EFI} \geq 7$ group. On multivariate analysis of the EFI, the strongest (but not significant) correlation was observed for the age of patents. Subgroup analysis of patients aged 35 years or younger showed that the EFI of the non-pregnancy group was significantly lower than that of the pregnancy group. In contrast, no difference was observed in the patients aged 36 years or older. Conclusion) The EFI but not rAFS score was correlated with the possibility of postoperative non-IVF pregnancy in endometriotic Japanese women. $\text{EFI} \leq 6$ could be considered as a low pregnancy potential. The EFI might be useful to select patients who require an early treatment step-up to IVF after surgery for endometriosis. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 264-269, 2015 (H27.8)]

Key words : endometriosis, EFI, rAFS

緒 言

不妊患者の約30%は子宮内膜症を合併していると考えられている¹⁾。不妊を伴う子宮内膜症患者において、人工授精までの不妊治療を行っても妊娠しない場合、「腹腔鏡手術を行う」もしくは「手術を行うことなくIVFにステップアップする」のいずれかを選択することが多い。子宮内膜症に対する腹腔鏡手術は、術後の累積妊娠率が50%に達するとする報告もあり、有力な治療法の1つと考えられている²⁾。一方で残りの50%は妊娠に至っておらず、IVF以外の不妊治療を不毛に継続し年齢を重ねていることが示唆される。IVFによる妊娠率は35歳以上で加齢に伴い急速に低下することがわかっており、腹腔鏡手術後早期に難治不妊症例を抽出し、IVFへの早期ステップアップを行うことがさらなる妊娠率の向上につながると考えられる(ART治療成績 日本産科婦人科学会; ARTデータブック2012より)。しかし、不妊を伴う子宮内膜症患者における腹腔鏡手術後の妊孕性(人工授精までで妊娠できるのか、それともIVFが必要なのか)を判定する指標はまだ確立していない。

1973年Acostaらは子宮内膜症を病巣、癒着や癒痕の部位や分布に応じて3つの病期に分類した³⁾。しかしながら、期別の割付けが恣意的であることから国際的支持は得られなかった⁴⁾。その後1979年には子宮内膜症の重症度を示す

指標としてAmerican Fertility Society score (AFSスコア)が提唱され⁵⁾、1985年に改訂された(revised AFS score (rAFSスコア))。このrAFSスコアは子宮内膜症の重症度の指標として今日も広く用いられている⁶⁾。しかし残念なことにrAFSスコアでは、各病期における術後累積妊娠率に有意差が確認されず、腹腔鏡手術後の妊孕性を表す指標とはならないことが明らかとなった¹⁾。人工授精を含む自然妊娠の成立には、腹腔鏡手術後に卵巣・卵管および卵管采のすべての機能が保たれていることが必要であるが、rAFSスコアではそれが反映されていないことが一因と考えられた。

2010年にAdamsonらはEndometriosis Fertility Index (EFI)を提唱した(表1a; 文献7より引用)⁷⁾。これは従来のrAFSスコアに加えて、患者の不妊における背景や術中の骨盤内環境、自然妊娠に重要である卵巣、卵管、卵管采の術後の状態を評価したスコアリングであり、不妊を伴う子宮内膜症患者における腹腔鏡手術後の妊孕性を判定する指標となる可能性が期待されている。実際、その後のTomassettiらやZengらによる検討でも、EFIが高値になるほど術後の累積妊娠率が上昇することが確認された^{8, 9)}。しかし、これらの報告ではEFIのカットオフ値は設定されておらず、EFIを指標とした具体的な術後管理方針は示されていない。

今回われわれは、当院で腹腔鏡手術を行った

表1 Adamson⁷⁾ の原著より引用

a

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:

+

=

Historical
Surgical
EFI Score

b

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal		
3	= Mild Dysfunction		
2	= Moderate Dysfunction		
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

+

=

Left
Right
LF Score

a : EFI (Endometriosis Fertility Score)

b : Least Function Score (LF score)

子宮内膜症合併不妊症例を対象にして，EFIの有用性を後方視的に検討した。

方 法

当院で1999年1月～2012年5月までに腹腔鏡下に子宮内膜症手術を施行した症例は202例であった。術後早期もしくは途中からIVFを施行した74例を除いた128例のうち、術前より挙児希望があり術後1年以上のIVF以外の不妊治療を行った57例を対象とした（観察期間1カ月～86カ月）。手術はすべて文書による患者の同意の下に腹腔鏡下に行った。当院の手術方法は、尿管を損傷しないよう十分注意しながら骨盤内癒着を剝離することにより可及的にダグラス窩を開放する。さらに腹膜表面の内膜症組織については、パイポラ鉗子にて焼灼を行っている。またチョコレート嚢胞摘出後の卵巣剝離面の焼灼は最小限にし、卵巣機能温存に努めている。

観察期間中の妊娠成立群と妊娠非成立群との間でEFIおよびrAFS scoreを対応のないt-検定にて比較した。妊娠成立の有無におけるEFIカットオフ値の検討をROC解析により行った。EFIカットオフ値により対象を2群に分け、それぞれにおける累積妊娠率をKaplan-Meier法(log-rank test)により比較した。またEFIの構成因子(年齢, 不妊期間, 既往妊娠歴, LFスコア, AFS内子宮膜症スコア, 子宮内膜症総スコア)(表1a, b)について多変量解析(多重ロジスティック回帰解析)を行った。

結果

対象患者の平均年齢は33.2歳（27～42歳），EFIの分布は図1に示すとおりであった．rAFSスコアによる病期別の症例数は57例中，各々Ⅰ期10例（17.5%），Ⅱ期9例（15.8%），Ⅲ期17例（29.8%），Ⅳ期21例（36.8%）であった．妊娠成

立群は35名、妊娠非成立群は22名であり、妊娠成立群のEFIは 6.86 ± 1.37 (平均 $\pm$ SD)、妊娠非成立群は 5.68 ± 1.42 で、妊娠成立群で有意に高

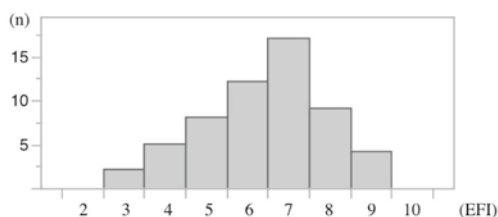


図1 対象患者のEFIの分布

かった ($p=0.003$) (図2a). またrAFSスコアにおいては、妊娠成立群は 37.8 ± 34.7 点、妊娠非成立群は 37.8 ± 33.8 点と両群間で差は認めなかった ($p=0.997$) (図2b). ROC解析では、AUCは0.715であり、カットオフ値をEFI7とすると最適であり、その場合の感度は95.5%, 特異度は34.3%で妊娠非成立が予測された (図3a). そこで、EFIカットオフ値を7としてEFI ≥ 7 群とEFI ≤ 6 群での累積妊娠率をKaplan-Meier法にて比較したところ、EFI ≥ 7 群で妊娠率が有意に高いという結果であった ($p=0.038$) (図3b).

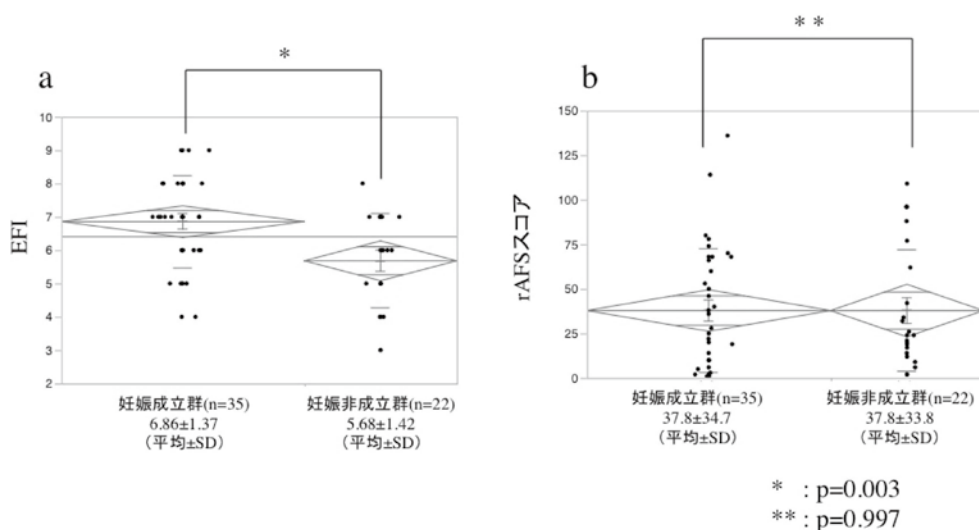


図2 術後妊娠成立群と非成立群におけるEFIおよびrAFS

a. EFIの比較 (* $p=0.003$)

b. rAFSの比較 ($p=0.997$)

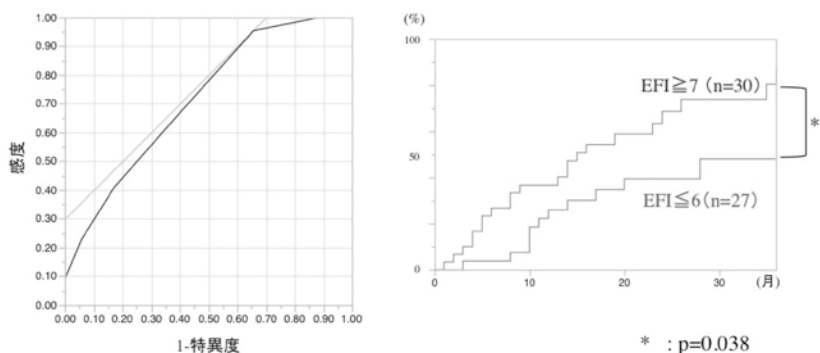


図3 EFIのカットオフ値設定のためのROC解析

a. 術後妊娠非成立の予測におけるEFIのROC曲線 (AUC=0.715)

カットオフ値をEFI 6以下とした場合、感度95.5%, 特異度34.3%で妊娠非成立が予測された。

b. EFI ≥ 7 とEFI ≤ 6 における累積妊娠率の比較 (* $p=0.038$)

EFI $\geq$ 7群の累積妊娠率は術後24カ月で68.6%であったのに対し、EFI $\leq$ 6群では39.4%にとどまった。

次にEFIの各構成要素（年齢、不妊期間、過去の妊娠歴、LFスコア、病巣rAFSスコア、総rAFSスコア）について多変量解析（累積ロジスティック回帰分析）を行った。いずれも有意差は認めなかったが、術後自然妊娠と最も強く相関するのは年齢であった（ $p=0.06$ ）（表2）。そこで、35歳以下の症例にしばってサブグループ解析を行ったところ、妊娠成立群のEFIは 7.23 ± 1.07 で、妊娠非成立群の 5.83 ± 1.34 に比べ有意に高かった（ $p=0.001$ ）（図4a）。またEFIカットオフ値を7としてEFI $\geq$ 7群とEFI $\leq$

6群での累積妊娠率をKaplan-Meier法にて比較したが、35歳以下の症例では、EFI $\geq$ 7群で累積妊娠率が有意に高かった（ $p=0.026$ ）（図4b）。一方、36歳以上の症例では、EFI $\geq$ 7群とEFI $\leq$ 6群とで累積妊娠率に有意差を認めなかった（ $p=0.245$ ）。

考 察

今回の検討で、本邦女性でも術後妊娠成立群でEFIが有意に高いことが明らかになった。一方、rAFSスコアは妊娠成立群と妊娠非成立群に差は認められなかった。EFIを指標とした術後管理方針を作成するため、われわれはさらにEFIカットオフ値の設定を試みた。過去の報告ではEFIが高値になるにつれて、累積妊娠率が高くなることを述べているが、具体的なEFIカットオフ値については言及していない⁷⁻⁹⁾。今回の検討ではAUCは0.715であり、カットオフ値はEFI 7が最適値であった。そこでEFIのカットオフ値を7とすると、術後2年間の累積妊娠率はEFI 7以上で68.6%であったのに対し、EFI 6以下では39.4%にとどまり、EFI 7以上の症例で有意に高かった。以上より、EFI 7以上では人工授精を含めた自然妊娠を十分期待できるが、EFI 6以下では早期にIVFへのステップアップを考慮してもよいと考えられた。

EFIの各構成因子についての多変量解析では、

表2 術後妊娠成立に対するEFI構成因子の寄与（多変量解析）

	Wald X ²	p値
年齢	3.50	0.06
不妊期間	1.24	0.26
過去の妊娠	0.22	0.64
LFスコア	1.35	0.40
rAFS内膜症スコア	1.13	0.29
rAFS総スコア	0.26	0.69

EFIの構成要素のうち、術後妊娠成立と最も強く相関するのは年齢であった。

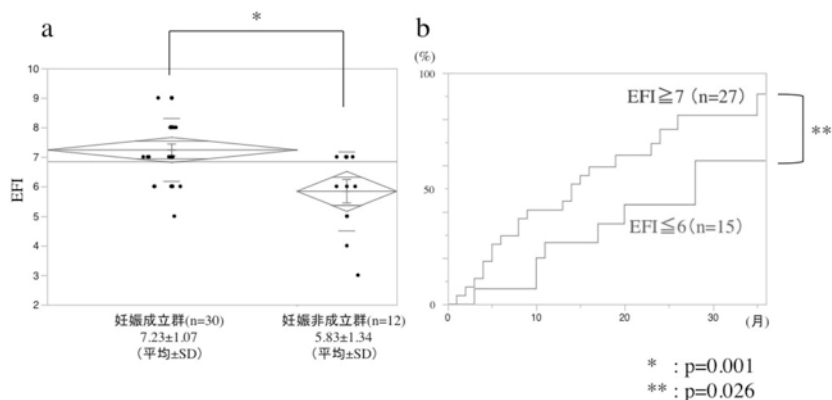


図4 35歳以下の症例に限ったサブグループ解析

- 術後妊娠成立群と非成立群におけるEFIの比較 (* $p=0.001$)
- EFI $\geq$ 7とEFI $\leq$ 6における累積妊娠率の比較 (* $p=0.026$)

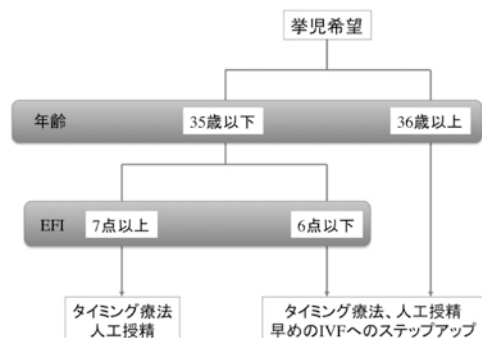


図5 子宮内膜症腹腔鏡手術後の不妊治療選択案

有意差は認めないものの、術後自然妊娠と最も強く相関したのは患者年齢であった。そこで35歳以下と36歳以上に分け、それぞれについてサブグループ解析を行った。35歳以下の群に限ると、術後2年間の累積妊娠率はEFI 6以下で43.0%、EFI 7以上で75.6%とEFI 7以上で有意に高かったが、36歳以上ではEFI 6以下とEFI 7以上とで累積妊娠率に有意差を認めなかった。本報告には示していないが、術後IVFを施行した群の妊娠率とEFIとの間には相関を認めておらず、36歳以上では、たとえEFIが7以上であってもIVFへの早期のステップアップを考慮すべきであると考えられた。

今回検討を行ってみて、施設により手術に対する考え方の違いがあることや、各々の症例における手術の完遂度の違いも累積妊娠率などに影響を与えるのではないかと考えられた。例えば、ダグラス窩の開放の程度(癒着剝離の程度)による手術の完遂度やDIE (deep infiltrating endometriosis) 病変の切除などを含めた手術手技の違いによる検討はEFIの評価基準には入っていない。今後、再現性のある治療効果を上げるためには多施設による個別の手術の項目により累積妊娠率に変化はあるのかなどの検討も考慮する必要があると示唆された。

子宮内膜症の術後は常にその再発を危惧する必要があるため、挙児希望のある患者に対してはこのようなデータを示し、術後早期の妊娠を

めざした治療計画を立案することが重要であろう。今回の検討結果を念頭に置き、新しい「子宮内膜症腹腔鏡手術後の不妊治療選択案」を考案した(図5)。今後はこの選択案に準拠した前方視的検討を行っていきたいと考えている。

結 語

本検討において、EFIは不妊を伴う子宮内膜症患者において腹腔鏡手術後のIVFによらない累積妊娠率と相関していたが、rAFS スコアでは相関が示されなかった。本邦女性においてもEFIは腹腔鏡手術後のIVFの必要性を早期に判断する指標として有用であり、そのカットオフ値としてEFI 7が適当と考えられた。

参考文献

- 1) Koga K, Takemura Y, Osuga Y, et al. : Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*, 21 : 2171-2174, 2006.
- 2) Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. : Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod*, 21 : 2679-2685, 2006.
- 3) Acosta AA, Buttram VC Jr, Besch PK, et al. : A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol*, 42 : 19-25, 1973.
- 4) Buttram VC Jr. : An expanded classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 30 : 240-242, 1978.
- 5) The American Fertility Society : Classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 32 : 633-634, 1979.
- 6) The American Fertility Society : Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*, 43 : 351-352, 1985.
- 7) Adamson GD, Pasta DJ : Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 94 : 1609-1615, 2010.
- 8) Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, et al. : External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod*, 28 : 1280-1288, 2013.
- 9) Zeng C, Xu JN, Zhou Y, et al. : Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. *Gynecol Obstet Invest*, 77 : 180-185, 2014.

【症例報告】

ART治療における卵巢過剰刺激症候群に対するCabergolineの予防効果の検討

三宅達也¹⁾, 筒井建紀²⁾, 正木秀武¹⁾, 藤森由香¹⁾
後安聡子¹⁾, 大八木知史²⁾, 熊澤恵一¹⁾, 木村 正¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学産科学婦人科学

2) 地域医療機能推進機構大阪病院

(受付日 2014/8/1)

概要 卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) は、リスク因子として、PCOS、若年、ゴナドトロピンに対する過剰反応の既往、OHSSの既往などが挙げられるが、いったん発症するとその治療に苦慮する場合が多い。OHSSの主な発症要因は、調節卵巢刺激時に排卵のトリガーとして投与されるhCGにより、過剰に分泌されたvascular endothelial growth factor (VEGF) が血管透過性を亢進するためとされる。われわれはこれまで、OHSSの高リスク群に対するART治療の際、GnRHアンタゴニストプロトコルの使用・排卵のトリガーとしてのGnRHアゴニストの使用・Coasting・全胚凍結保存などを組み合わせることによってOHSS発症予防を行ってきたが、時にその効果が不十分となることがあった。近年、Cochrane reviewをはじめとして、VEGF receptor-2のチロシンリン酸化の抑制作用を有するCabergoline投与によるOHSSの予防効果についての報告が散見される。そこで今回、CabergolineによるOHSSの予防効果について後方視的に検討した。2010年1月から2013年12月までに当院で施行したART治療のうち、調節卵巢刺激時にOHSSの発症が予想された8症例を対象とした。調節卵巢刺激方法はGnRHアンタゴニスト法が4症例、GnRHアゴニストロング法が2症例、GnRHアゴニストショート法が2症例であった。採卵後に全胚凍結保存を行い、採卵翌日よりCabergoline 0.5mg 7日間および黄体ホルモンを投与した。OHSS発症例は軽症5症例のみであり、中等症以上のOHSS発症の予防が可能であった。Cabergolineは中等症以上のOHSS発症予防に有用となる可能性が示唆された。〔産婦の進歩67(3): 270-275, 2015 (平成27年8月)〕

キーワード: 卵巢過剰刺激症候群, ドーパミンアゴニスト, カベルゴリン

[CASE REPORT]

The effectiveness of cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in the ART cycle

Tatsuya MIYAKE¹⁾, Tateki TSUTSUI²⁾, Hidetake MASAKI¹⁾, Yuka FUJIMORI¹⁾
Satoko GOA¹⁾, Chifumi OHYAGI²⁾, Keiichi KUMASAWA¹⁾ and Tadashi KIMURA¹⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Community Healthcare Organization (JCHO) Osaka Hospital

(Received 2014/8/1)

Synopsis Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is characterized by enlarged ovaries, fluid shift to the third space, and hemoconcentration. Recent research findings have identified that a major contributory factor in OHSS is excessive secretion of vascular endothelial growth factor induced by human chorionic gonadotropin. In assisted reproductive technology (ART) treatment for a group of individuals at high risk of OHSS, we prevented OHSS by using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist as a trigger of ovulation, coasting, or embryo cryopreservation for future use with avoidance of embryo transfer in the same cycle. However, the effect appeared insufficient in some cases. Recently several reports have described the effect of cabergoline in preventing OHSS. In this study, we retrospectively examined the effect of cabergoline in preventing OHSS. We evaluated eight patients who were expected to develop OHSS caused by controlled ovarian stimulation during ART treatment. All retrieved oocytes were fertilized, and embryos of good quality were cryopreserved. Patients started seven-day treatment with oral cabergoline and progesterone the next day

after oocyte retrieval. No patients developed moderate or severe OHSS, although five patients developed mild OHSS. Our findings suggest that administration of cabergoline is useful in preventing moderate or severe OHSS in ART treatment. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 270-275, 2015 (H27.8)]

Key words : ovarian hyperstimulation syndrome, dopamine agonist, cabergoline

緒 言

排卵誘発剤の使用は不妊治療において有用とされているが、その副作用として卵巢過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) や多胎妊娠の発症が懸念される。日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会が2002年に行ったOHSSに関する調査では、本邦における入院を要したOHSS症例の頻度は10万人あたり794~1502人 (0.8~1.5%)、危機的状況に陥った最重症型のOHSSの頻度は10万人あたり0.6~1.2人であったと報告されている¹⁾。OHSSは卵巢腫大に伴う血管透過性亢進による腹水および胸水の貯留と、その結果生じる循環血液量の減少および血液濃縮を主たる病態としており、重症例では腎不全・循環不全・呼吸不全・血栓症などを引き起こし、生命に危険を及ぼす状態に至ることもある医原性疾患である。詳細な病因は不明だが、レニン-アンジオテンシン系や血管内皮増殖因子 (VEGF) をはじめとした種々のサイトカインが関連していると考えられている。

近年、VEGF拮抗作用を有するドーパミンアゴニストの使用によるOHSSの発症および重症化の予防効果に関する報告が散見される^{2~8)}。当科生殖医療センター外来では2010年1月以降、ART治療の際、OHSS発症高リスクと判断され、インフォームドコンセントを行い同意が得られた症例に対し、OHSSを予防する目的で採卵翌日からドーパミンアゴニストであるCabergoline 0.5mgを7日間連続投与し、胚移植はせず全胚凍結を行っている。今回、当院でART治療目的にて調節卵巢刺激を実施し、OHSSの発症が予想され、Cabergolineを投与した8症例の臨床経過に関して検討を行い、若干の文献的考察を加えた。

症 例

2010年1月から2013年12月までの4年間に、当院においてART治療目的で調節卵巢刺激を実施したのは318周期、採卵周期は150周期、胚移植周期は241周期であった。そのうちOHSS発症の高リスク症例と判断しCabergolineを投与した8周期を今回の検討症例とし、その臨床経過に関して診療録記載をもとに検討した。

OHSSの診断は、腹部膨満感などの自覚症状があるか、卵巢腫大 (卵巢径6cm以上) を認める症例とした。OHSSの重症度は、日本産科婦人科学会の平成20年度生殖・内分泌委員会報告として「卵巢過剰刺激症候群の管理方針と防止のための留意事項」に示された重症度分類 (表1) を用いた。OHSS発症の危険因子を、若年 (35歳以下) ・多嚢胞性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome : PCOS) ・穿刺卵胞数15個以上・hCG切り替え時の血清エストラジオール (E2) 高値 (2500pg/ml以上) とし、これらを1つでも認めた症例をOHSS発症高リスク症例とした。当科では原則として、日産婦分類で重症以上の症例と、中等症以下であっても下腹部膨満感などの自覚症状が強い症例や重症化が予測される症例に関しては、入院のうえ加療することとした。またCabergoline内服に関しては、適応外使用であることやその効果についての過去の報告などを、患者およびその家族に十分に説明を行い、同意が得られた症例を対象としたが、説明を行った全ての症例でCabergoline内服の同意を得ることができた。

当科におけるARTプロトコルを以下に示す。GnRH agonist法は、前周期の黄体期中期 (GnRH agonist long法) あるいは卵胞期初期 (GnRH agonist short法) からGnRH agonist投与を開始、月経あるいは消退出血開始後にhMG/FSH 150-300 IU/日を連日投与とした。

表1 OHSS重症度分類 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会, 2009年

	軽症	中等症	重症
自覚症状	腹部膨満感	腹部膨満感、嘔気・嘔吐	腹部膨満感、嘔気・嘔吐、腹痛、呼吸困難
胸腹水	小骨盤腔内の腹水	上腹部に及ぶ腹水	腹部緊満を伴う腹部全体の腹水、あるいは胸水を伴う場合
卵巢腫大※	≥ 6cm	≥ 8cm	≥ 12cm
血液所見	血算・生化学検査がすべて正常	血算・生化学検査が増悪傾向	Ht ≥ 45% WBC ≥ 15,000/mm ³ TP < 6.0 g/dLまたは Alb < 3.5 g/dL

※ 左右いずれかの卵巢の最大径を示す。
1つでも該当する所見があれば、より重症な方に分類する。

GnRH antagonist法は、卵胞期初期からのhMG/FSHの投与により主席卵胞径が14mmを超えた時点で、セトロレリクス酢酸塩0.25mgを採卵まで連日投与した。当科では原則として採卵日が平日に限定されるため、採卵日を固定しやすいGnRH agonist long法が第一選択となる。ただしリスク因子やこれまでの治療経過を考慮し、個々の症例に応じてGnRH agonist short法やGnRH antagonist法などを選択している。発育卵胞のモニタリングは経膈超音波断層法による卵胞径の計測により行った。主席卵胞が18mmを超えた時点で、hCG 5000単位を投与

し、その35時間後に採卵を行った。OHSS発症の高リスクと判断される症例は、胚移植を行わず全胚凍結を行い、採卵翌日からドーパミンアゴニストであるCabergoline 0.5mgを7日間連続投与した。同時に経口黄体ホルモ剤も投与した。

Cabergolineの予防投与を行った8症例を表2にまとめた。患者背景は、年齢：33.3 ± 5.3(24～40)歳であり、経産婦は1例のみで、未産婦は7例あった。リスク因子としては、PCOS 1例、若年 5例、穿刺卵胞多数 8例であった。調節卵巣刺激法は、GnRH antagonist法 4例、GnRH agonist long法 2例、GnRH agonist short法

表2 当科にてOHSS発症予防目的にてCabergolineを予防内服した8症例

	年齢 (歳)	経妊 (回)	経産 (回)	不妊原因	卵巢刺激法	各周期 使用FSH (IU/周期)	穿刺 卵胞数 (個)	採卵数 (個)	血清E2 (pg/ml)	OHSS
1	34	0	0	不明	Short	1050	16	13	2620	-
2	33	0	0	男性因子	Long	2100	26	14	2330	軽症
3	40	2	1	男性因子	antagonist	600	26	14	ND	軽症
4	32	0	0	PCO	antagonist	750	20	13	ND	-
5	38	3	0	卵管因子	antagonist	900	15	11	ND	軽症
6	24	0	0	不明	Long	1050	32	22	ND	軽症
7	27	0	0	不明	antagonist	900	21	14	1180	軽症
8	38	0	0	不明	Short	1650	22	11	2350	-

ND：実施せず

2例であった。採卵穿刺数 22.3 ± 7.0 回(15~32回)、採卵数 14 ± 10.5 個(11~22個)であった。5例にOHSSが発症したが、いずれもその重症度は軽症であり、入院を要した症例は1例のみ(症例2)であった。他の3例にはOHSSを認めなかった。

入院を要した症例2の臨床経過を以下に提示する。33歳の未経妊の患者で、男性因子(逆行性射精)による原発性不妊症の診断のもと、前医にてAIH 6回施行するも妊娠成立せず、当院外来にてART治療を開始した。GnRH agonist long法による調節卵巣刺激を行った。前月経周期の黄体期中期よりブセレリン酢酸塩 900 μ g/日を経鼻投与開始し、月経周期2日目(CD2)からrecombinant FSH 300単位を7日間連日皮下注射した。CD8にhCG 5000単位を投与し、CD10に14個採卵(穿刺数26回)した。hCG切り替え時の血清E2値は2330 pg/mlであった。採卵周期は全胚凍結とし、採卵翌日よりCabergoline 0.5mg/日 7日間および、ルトラルの内服を指示した。採卵翌日より下腹部痛が出現し、採卵後2日目に当科受診となった。下腹部痛の増強および腹水貯留を認め、経膈超音波断層法にて卵巣径は7cm大であり、血液検査所見は、Hct 37.7%, WBC 9400/ μ l, BUN 9.0mg/dl, Cr 0.59mg/dl, TP 6.2g/dlであった。軽症OHSSと診断し、安静管理目的にて入院となった。入院後より安静および輸液を開始し、その後症状軽快したため、入院3日目に退院となった。

妊娠予後は、凍結融解胚移植にて妊娠成立に至ったのは現時点で2例(症例2, 4)であった。分娩に至った症例を含む8症例全てにおいて、Cabergoline内服によると考えられる悪心などの明らかな副作用は認めなかった。

考 察

近年IVF-ETなどの補助生殖医療技術の進歩により、排卵誘発剤の使用は増加しているが、その一方で合併症としての多胎やOHSSが懸念される。これまでOHSSに関するさまざまな検討がなされてきたが、できるだけ多数の卵採取

を目的としたARTの調節卵巣刺激においては、OHSS発症の予測・予防は困難な場合がある。

OHSS発症のリスク因子として、①若年、②ゴナドトロピンに対する過剰反応の既往、③OHSSの既往、④PCOS、⑤卵巣の多嚢胞状変化(ネックレスサイン)、⑥hCG切り替え時の血清E2値の上昇、⑦hCG切り替え時の多数の卵胞発育、⑧穿刺卵胞数や採卵数多数、などが挙げられる。またOHSSが発症する時期によってリスク因子が異なり、早発型OHSSの場合は多発発育卵胞と血清E2値上昇が、遅発型OHSSの場合は多胎妊娠がリスク因子となる。hCG切り替え時の血清E2値に関しては、Navotら⁹⁾は2500 pg/ml以上を高リスク症例と定義しており、Aschら¹⁰⁾はhCG切り替え時の血清E2値6000 pg/ml以上の症例の38%が重症OHSSを発症したと報告した。

OHSSでは、過排卵刺激によって腫大した卵巣から産生・分泌される血管作動因子により血管透過性が亢進し、血漿成分の血管外への漏出が引き起こされる。OHSS発症の原因となる主要な血管作動因子としてVEGFが知られており、ヒスタミンの作用の約1000倍に相当する強力な血管透過性亢進作用を有している¹¹⁾。VEGFが血管内皮細胞に発現するVEGFレセプターと結合することにより、VEGFレセプターの細胞内ドメインチロシン残基のリン酸化を介してシグナル伝達が誘導され、血管透過性が亢進する(図1)。これまでもOHSSの発症予防としてさまざまな方法が試みられてきた。現在Coasting法、全胚凍結、排卵のトリガーとしてのGnRH agonistの使用、プロゲステロンによる黄体期補充などが実地臨床で行われているが、その有効性に限界があることも指摘されている。

近年、ドーパミンアゴニストであるCabergoline投与によるOHSSの発症予防効果に関する検討が行われてきた。Cabergolineは選択性D2受容体アゴニストであり、半減期が43~72時間と長いため内服回数が少なく(Bromocriptineは3~6時間)、高プロラクチン血症やパーキンソン病などの治療薬として使用

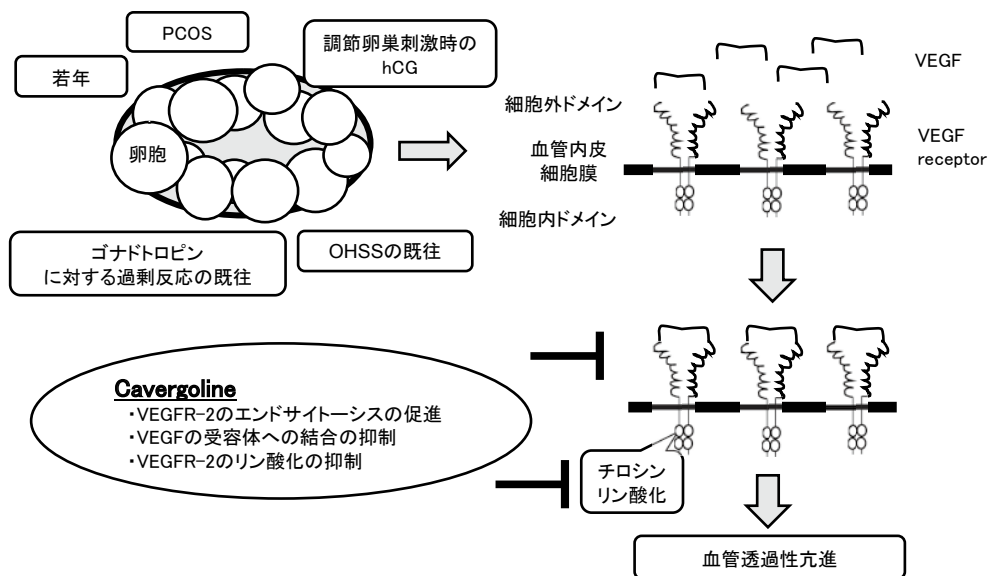


図1 OHSSの病態とCabergolineの作用機序

Cabergolineは、VEGFR-2のエンドサイトーシスを促進し、VEGFの結合およびVEGFR-2のチロシンリン酸化を抑制。

されている薬剤である。血管新生や血管透過性に関する作用も報告されており、VEGF レセプターの1つであるVEGFR-2のエンドサイトーシスを促進し、VEGFの受容体への結合およびVEGFR-2のリン酸化を抑制する¹²⁾。さらに最近その作用機序に関してFerreroらは、D2アゴニスト投与によりVEGF蛋白自体の分泌が抑制されたと報告した¹³⁾。2006年Gomezら¹²⁾の報告では、低用量のhCGを用いて刺激を行ったOHSSモデルラットにCabergolineを投与すると、血管透過性の亢進を予防し、一方で血管新生自体には影響を及ぼさなかった。2007年Alvarezら³⁾により初めてrandomized controlled trialが行われ、採卵時にOHSS発症リスクを有する(25個以上の発育卵胞・hCG投与時の血清E2値3000 pg/mL以上)症例に対してCabergolineを投与することにより、中等症・重症OHSSの発症予防に効果があったと報告した。2010年Youssefら⁴⁾は、Cabergoline投与による重症OHSS発症の予防効果に関する過去の4つのrandomized controlled studiesをまとめ、Cabergoline投与群・対照群・無治

療群の3群での後方視的な検討を行ったmeta-analysisを報告した。570症例について検討され、Cabergolineの内服量は3つのRCTでは0.5mg/日を、残りの1つのRCTでは0.25mg/日を内服しており、内服期間は4～21日間であった。Cabergoline投与群ではその他の群に比しOHSSの発症頻度を有意に減少させ、妊娠率や流産率には有意差を認めなかった。2012年Cochrane Review⁸⁾においても、OHSS発症リスクを有するART周期の患者へのCabergoline内服によりOHSSの発症が有意に減少し、とくに中等症OHSSの発症率が減少したと報告されている。

これまでの報告においてCabergolineの投与方法は報告によって異なる。採卵当日から0.5mgを3週間連日経口投与方法⁵⁾や、0.5mgを8日間連日経口投与方法³⁾、0.25mgを8日間連日経口投与方法⁶⁾などが報告されている。どの投与方法が最も効果的であるかなどに関しては、現時点にてまだ結論はでない。

ドーパミンアゴニスト内服に伴う副作用とし

て嘔気・食欲不振・胃部不快感などがあるが、今回のわれわれの症例では日常生活に影響のあるほどの副作用は認めなかった。

ドーパミンアゴニスト内服による母体や児への長期的な影響の評価に関する報告はまだ少ない。2009年Ataら⁷⁾はCabergoline投与し新鮮胚を移植した症例を報告した。採卵周期に採卵36時間前のhCG切り替え時からOHSS発症予防目的にてCabergoline 0.5mg連日投与を開始するも中等症のOHSSを発症し、採卵後2日目からCabergoline 1mg連日経口投与へ増量し、採卵後5日目に新鮮胚を移植した。妊娠満期で男児を娩出し、出生児に明らかな合併症などは認めなかった。Cabergolin使用症例での出生児の長期的な予後などに関しては、今後さらなる検討が必要である。

結 語

ART治療に伴う調節卵巣刺激時のCabergoline予防内服により、中等症以上のOHSSの発症を認めなかった。OHSS発症の高リスクと判断される症例に対するCabergoline予防内服は、OHSS発症に対する有用な予防法の1つとして期待できることが示唆された。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告：卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の診断基準ならびに予防法・治療指針の設定に関する小委員会。日産婦人誌，54：860-868，2002。
- 2) Soares SR, Gómez R, Simón C, et al. : Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update*, 14 : 321-333, 2008.
- 3) Álvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, et al. : Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 : 2931-2937, 2007.
- 4) Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, et al. : Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 16 : 459-466, 2010.
- 5) Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, et al. : Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*, 17 : 751-755, 2008.
- 6) Shaltout A, Shohyab A, Youssef MA : Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 165 : 254-258, 2012.
- 7) Ata B, Seyhan A, Orhaner S, et al. : High dose cabergoline in management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 92 : 1168 e1-4, 2009.
- 8) Tang H, Hunter T, Hu Y, et al. : Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. The Cochrane database of systematic reviews, 2: CD008605, 2012.
- 9) Navot D, Bergh PA, Laufer N : Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*, 58 : 249-261, 1992.
- 10) Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, et al. : Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod*, 6 : 1395-1399, 1991.
- 11) Elchalal U, Schenker JG : The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome--views and ideas. *Hum Reprod*, 12 : 1129-1137, 1997.
- 12) Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, et al. : Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF) -mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology*, 147 : 5400-5411, 2006.
- 13) Ferrero H, Garcia-Pascual CM, Gaytan M, et al. : Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in an ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) animal model: implications for treatment of OHSS with dopamine receptor 2 agonists. *Fertil Steril*, 102 : 1468-1476 e1, 2014.

【症例報告】

子宮平滑筋肉腫の肺転移とするか、良性転移性平滑筋腫とするか、
診断ならびに取り扱いに苦慮した子宮類上皮平滑筋腫瘍の1例

松木 貴子, 徳山 治, 深山 雅人, 川村 直樹

大阪市立総合医療センター婦人科

(受付日 2014/11/28)

概要 子宮平滑筋腫瘍 (SMT) の良性・悪性の病理組織学的鑑別は、細胞異型、凝固壊死、核分裂指数の3つの指標による総合判定で行うStanford criteriaが用いられている。しかし、これは通常型 (紡錘形細胞) のSMTのみに適用でき、組織学的変異型である類上皮や類粘液のSMTには適用できない。今回、①粘膜下筋腫に対する子宮鏡下筋腫核出術後、②3年6カ月目と③4年7カ月目の2回ダグラス窩に局所再発、④6年2カ月目に多発肺転移をきたし、それぞれ摘出術を受け、病理組織学的に類上皮平滑筋腫とされた30歳代未婚妊の症例を経験した。画像所見は、①3cm大で充実性、②5cm大、嚢胞性で一部充実性、③9cm大、嚢胞性で一部充実性、④最大1.8cm大で充実性、またFDG-PET SUVmax値は、②2.1、④1.5であった。病理組織所見は、①は紡錘形細胞で一部に類円形細胞の上皮様配列を伴い、②～④は類円形細胞が上皮様配列を呈していた。凝固壊死はいずれも伴わず、核分裂指数はそれぞれ、0、1、2、2であった。免疫染色では、①～④いずれも α SMA (+) ～ (3+)、ER (+)、PgR (+) で、MIB-1標識率はそれぞれ1.2%、3.4%、3.7%、2.0%と比較的低値であった。本例は、良性転移性平滑筋腫とするか、平滑筋肉腫の肺転移とするか、類上皮平滑筋腫瘍の良性・悪性の病理組織学的診断基準が不明確なため、取り扱いに苦慮した。〔産婦の進歩67 (3) : 276-284, 2015 (平成27年8月)〕

キーワード : 類上皮平滑筋腫, 類上皮平滑筋肉腫, 類上皮平滑筋腫瘍, 良性転移性平滑筋腫, 肺転移

[CASE REPORT]

Difficulty distinguishing benign metastasizing leiomyoma from pulmonary metastasis of
leiomyosarcoma in a patient with uterine epithelioid smooth muscle tumor

Takako MATSUKI, Osamu TOKUYAMA, Masato MIYAMA and Naoki KAWAMURA

Department of Gynecology, Osaka City General Hospital

(Received 2014/11/28)

Synopsis Histopathological differentiation between benign and malignant uterine smooth muscle tumors (SMTs) is usually based on the Stanford criteria, which involves the comprehensive evaluation of three indices: cytological atypia, coagulative necrosis, and the mitotic index. These criteria are applicable only to the spindle cell type of SMT, not to other variations such as epithelioid SMT and myxoid SMT. We herein report a case of epithelioid leiomyoma that underwent four histopathological evaluations. A woman in her 30s underwent transcervical resection of a submucosal uterine myoma and developed two local recurrences at the Douglas pouch at 42 and 55 months postoperatively. She subsequently developed multiple pulmonary metastases at 74 months postoperatively. Tumor removal was performed for each recurrence. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of the original submucosal uterine myoma, 42 and 55 month recurrences at the Douglas pouch, and 74month pulmonary metastases showed a 3.0 cm solid tumor, a 5.0 cm solid and cystic tumor, a 9.0 cm solid and cystic tumor, and solid tumors with a maximum size of 1.8 cm, respectively. Positron emission tomography of the 42 month recurrence and 74month pulmonary metastases revealed a maximum standardized uptake value of 2.1 and 1.5, respectively. Histopathological findings of the original epithelioid leiomyoma revealed spindle-shaped cells and focal round cells with an epithelial-like appearance. Both recurrences and the pulmonary metastases comprised only round cells with an epithelial-like appear-

ance. No specimens exhibited coagulative necrosis. The mitotic index was 0, 1, 2, and 2, respectively. Immunohistochemical analysis of all specimens revealed α SMA(+)to(3+), estrogen receptor(+), and progesterone receptor(+). The MIB-1 labeling index was 1.2%, 3.4%, 3.7%, and 2.0%, respectively. Great difficulty may be encountered in distinguishing benign metastasizing leiomyoma from pulmonary metastasis in patients with leiomyosarcoma because no histopathological criteria for distinguishing benign from malignant uterine epithelioid SMTs have been established. [Adv Obstet Gynecol, 67(3) : 276-284, 2015 (H27.8)]

Key words : epithelioid leiomyoma, epithelioid leiomyosarcoma, epithelioid smooth muscle tumor, benign metastasizing leiomyoma(BML), pulmonary metastasis

緒 言

子宮平滑筋腫瘍は、子宮筋層の平滑筋細胞に類似した紡錘形の腫瘍細胞を主要な構成要素とした腫瘍である。このような通常型に対して、発生頻度は低いが複数の組織学的変異型が取扱い規約上分類されている¹⁾。類上皮平滑筋腫瘍(以下、類上皮型)はその1つであり、腫瘍細胞は紡錘形ではなく上皮細胞に類似し類円形で豊富な細胞質が認められるが、免疫組織学的に平滑筋の特徴を有する²⁾。通常型と同様、類上皮型も良性と悪性(肉腫)に分類される。通常型の場合、両者の鑑別は病理組織学的に、核分裂指数、細胞異型の程度、凝固壊死の有無の3指標の総合評価によるStanfordクライテリア³⁾を用いて行われているが、類上皮型の場合はこのクライテリアを適用できず、より少ない核分裂指数の場合でも悪性の経過をとることが知られている⁴⁾。

今回、挙児希望のある女性に筋腫核出術が行われ、病理組織検査にて類上皮平滑筋腫と診断されるも、その後、局所再発と肺転移が認められ、病理組織診断による良性・悪性と臨床経過による良性・悪性が符号せず、実地臨床で良性か悪性が不明な腫瘍であったため、その取り扱いに苦慮した。今回その臨床経過を報告し、対応時の方法・注意点について検討した。

症 例

患者は38歳、既婚、未経妊の女性である。家族歴に特記すべき事項はないが、33歳時(未婚時)、当科で粘膜下筋腫に対し子宮鏡下筋腫核出術の既往がある。この腫瘍は直径4cm大の粘膜下筋腫で、病理組織検査の結果は平滑筋腫であった。

6～12カ月ごとの術後定期管理中、術後3年1カ月目に経腔超音波検査ならびにMRI検査で、左付属器に直径5cm大の一部充実部を伴う嚢胞性腫瘍を認めた。FDG-PET検査(SUVmax : 2.1)で積極的に悪性を疑う所見を認めなかったため、腫瘍摘出を腹腔鏡下手術で行うこととした(初回手術より3年6カ月目)。腹腔内所見は、両側卵巣は軽度腫大以外に異常所見はなく、腫瘍は子宮体部後壁下部と連続しており、腫瘍切除術のみ施行した。断面は嚢胞性で、肉眼的に子宮筋腫の嚢胞変性と考えられた(図1)。病理組織学的には、淡明または好酸性の細胞質を有する類円形細胞がシート状・胞巣状配列を示し、類上皮平滑筋腫瘍、明細胞子宮内膜間質腫瘍、血管周囲性類上皮細胞腫瘍(perivascular epithelioid cell tumor: PEComa)、扁平上皮癌、明細胞腺癌、などが鑑別に挙げられた。PEComaに特徴的とされる繊細な血管構造は認められず、免疫染色では α 平滑筋アクチンおよびデスミン陽性(扁平上皮癌・明細胞腺癌は除外)、CD10陰性(明細胞子宮内膜間質腫瘍は除外)、HMB 45、Melan A陰性(PEComaは除外)、サイトケラチンは一部陽性で、これらの所見から、類上皮型の平滑筋腫瘍と診断された⁴⁾。核分裂指数は1、腫瘍細胞凝固壊死(凝固壊死)は認められず、MIB-1標識率は一番目立つ部位で3.4%であり、良性(類上皮平滑筋腫)と診断された(図2、表1)。

術後6カ月目の経腔超音波検査では異常はみられなかったが、1年目の検診で、経腔超音波検査にて前回の腫瘍摘出部位に9×5cmの多房性嚢胞性腫瘍を新たに認め、MRIでも同様の所見が確認された(図3)。増大速度が早く悪性

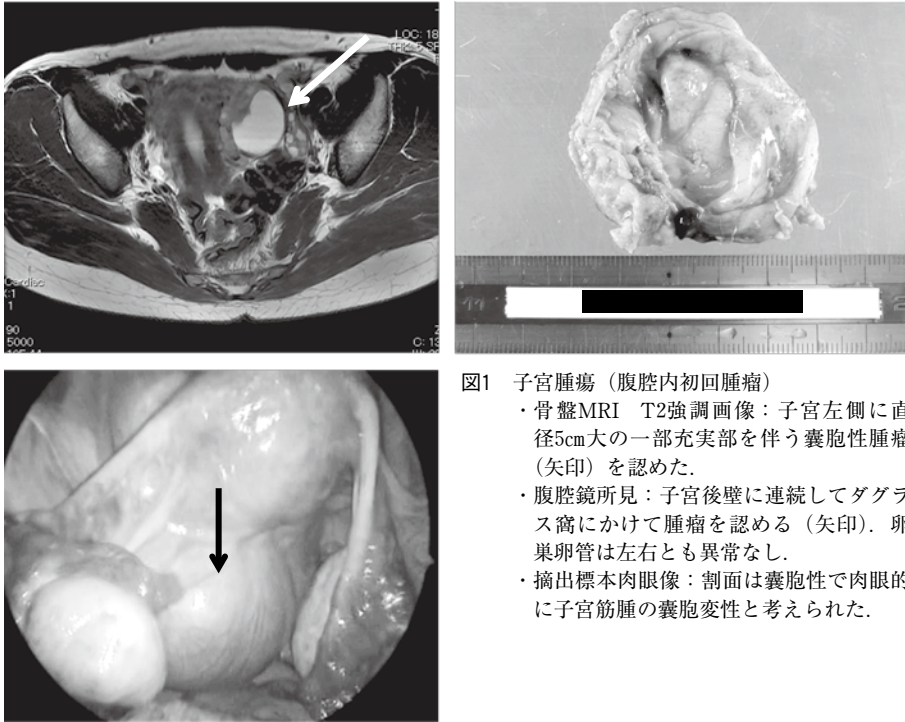


図1 子宮腫瘍（腹腔内初回腫瘍）

- ・骨盤MRI T2強調画像：子宮左側に直径5cm大の一部充実部を伴う囊胞性腫瘍（矢印）を認めた。
- ・腹腔鏡所見：子宮後壁に連続してダグラス窩にかけて腫瘍を認める（矢印）。卵巣卵管は左右とも異常なし。
- ・摘出標本肉眼像：剖面は囊胞性で肉眼的に子宮筋腫の囊胞変性と考えられた。

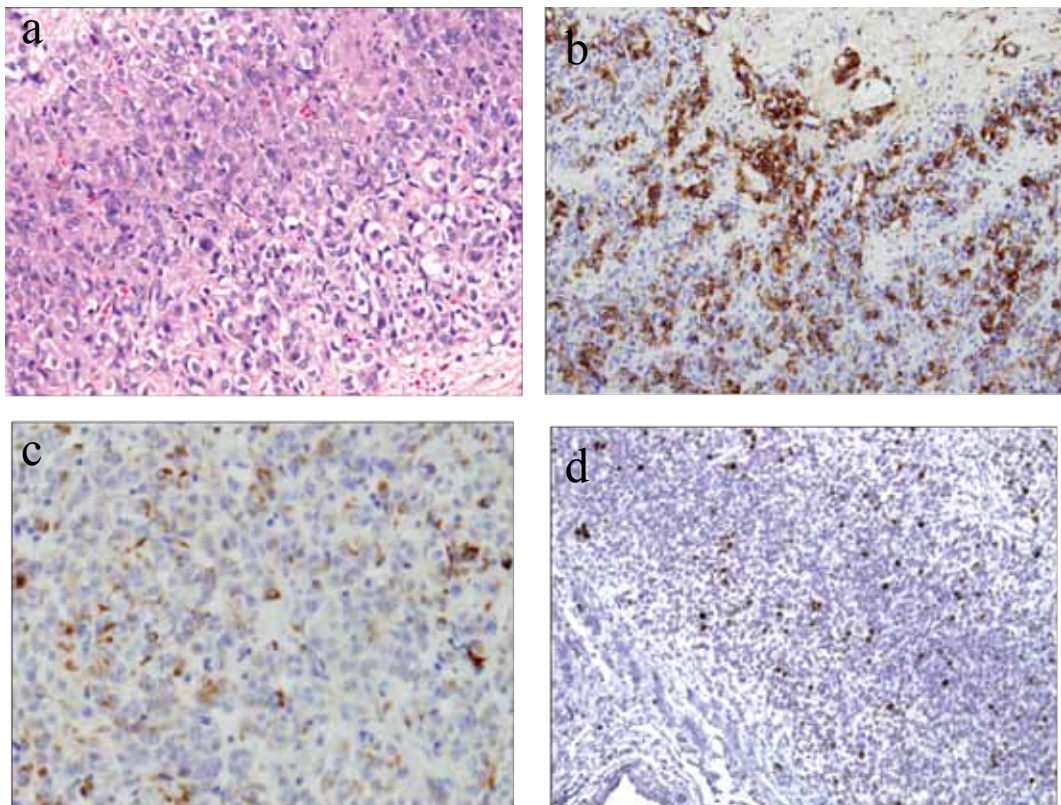


図2 子宮腫瘍（腹腔内初回腫瘍）の病理組織所見・免疫染色所見

- a : HE (×20), 淡明または好酸性の細胞質を有する類円形細胞がシート状・胞巣状に配列
b : αSMA (×10) 陽性 c : cytokeratine A/E (×20) 陽性 d : MIB-1 (×10) 標識率 3.4%

表1 各摘出標本の病理組織所見・免疫染色所見

	粘膜下腫瘍	腹腔内初回腫瘍	腹腔内再発腫瘍	肺腫瘍
核分裂指数	0	1	2	2
凝固壊死	(-)	(-)	(-)	(-)
MIB-1 標識率	1.2%	3.4%	3.7%	2.0%
αSMA	(+)	(+)	(+)	(+)
Desmin	(+)	(+)	(+)	(+)
Cytokeratine AE1/3	(+)	(±)	(+)	(+)
CD10	(-)	(-)	(-)	(-)
HMB45		(-)	(-)	(-)
Melan A			(-)	
ER	(+)	(+)	(+)	(+)
PgR	(+)	(+)	(+)	(+)

類似のプロファイルを示すことより、4つの標本はいずれも類上皮平滑筋腫で、同一腫瘍の再発・転移と考えられた。

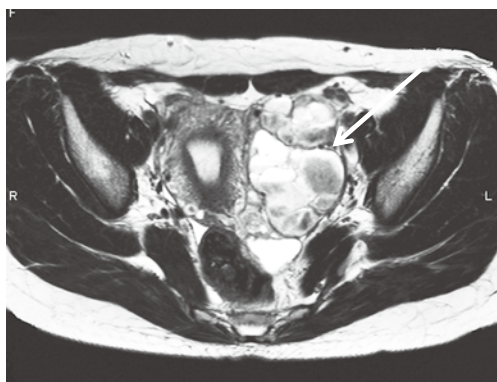


図3 子宮腫瘍（腹腔内再発腫瘍）
骨盤MRI T2強調画像：前回の腫瘍摘出部位に9 × 5 cmの多房性嚢胞性腫瘍（矢印）を新たに認めた。

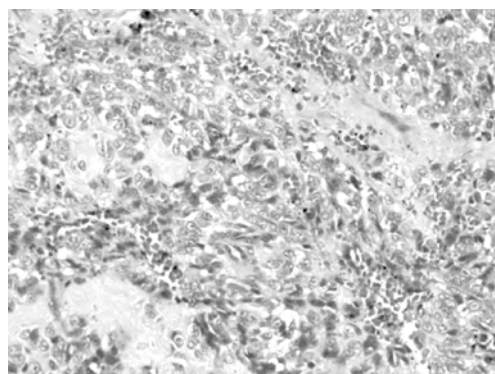


図4 子宮腫瘍（腹腔内再発腫瘍）の病理組織所見
HE (×20)
好酸性、一部淡明の細胞質を有する類円形細胞が胞巣状に配列。

の可能性も否定できないため、試験開腹術を行った。前回と同様、子宮から連続する多房性でもろい腫瘍を認めた。両側付属器には異常なく、術前の画像評価ではリンパ節腫大も認めていなかったことから、局所再発と診断し腫瘍摘出のみを行った。多数の切片を作成し検索したが、病理組織診断は前回同様に類上皮平滑筋腫で、免疫組織学的にも同様のプロファイルを示した。凝固壊死はみられず、核分裂指数は2、MIB-1標識率は3.7%であった（図4、表1）。積極的に悪性を示唆する所見はみられなかったが、

臨床経過からは低悪性度肉腫の可能性も否定できないため継続管理とした。この時の術前の胸部レントゲンでは両肺野に異常腫瘍を認めなかった。

さらに1年7カ月後に、定期検診として行った胸部レントゲンで左肺野に直径2 cm大の腫瘍陰影を認めた。全身PET/CT検査にて、両側肺野に4個の結節像が確認されたが、これらの部位のいずれもFDGの集積はみられなかった（図5）。また他の部位にもFDGの異常集積はみられなかった。胸腔鏡下肺部分切除（右S6）に

よる一部生検の結果，類上皮平滑筋腫との病理組織診断（図6，表1）を受け，既往の類上皮型平滑筋腫の多発肺転移と診断した．凝固壊死はみられず，核分裂指数2で肉腫の診断基準は満

たしていなかったが，比較的短期間（2年7カ月間）で局所再発ならびに多発肺転移をきたしたという臨床経過より悪性と判断した．

全ての腫瘍の外科的切除は困難で，術後化学

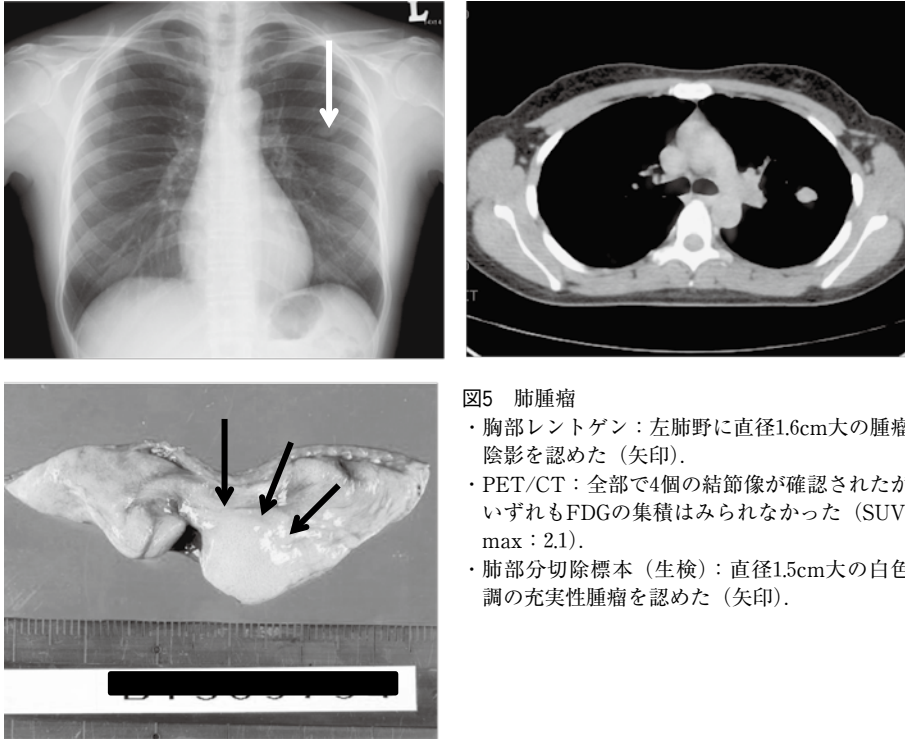


図5 肺腫瘍

- ・胸部レントゲン：左肺野に直径1.6cm大の腫瘍陰影を認めた（矢印）．
- ・PET/CT：全部で4個の結節像が確認されたが，いずれもFDGの集積はみられなかった（SUV-max：2.1）．
- ・肺部分切除標本（生検）：直径1.5cm大の白色調の充実性腫瘍を認めた（矢印）．

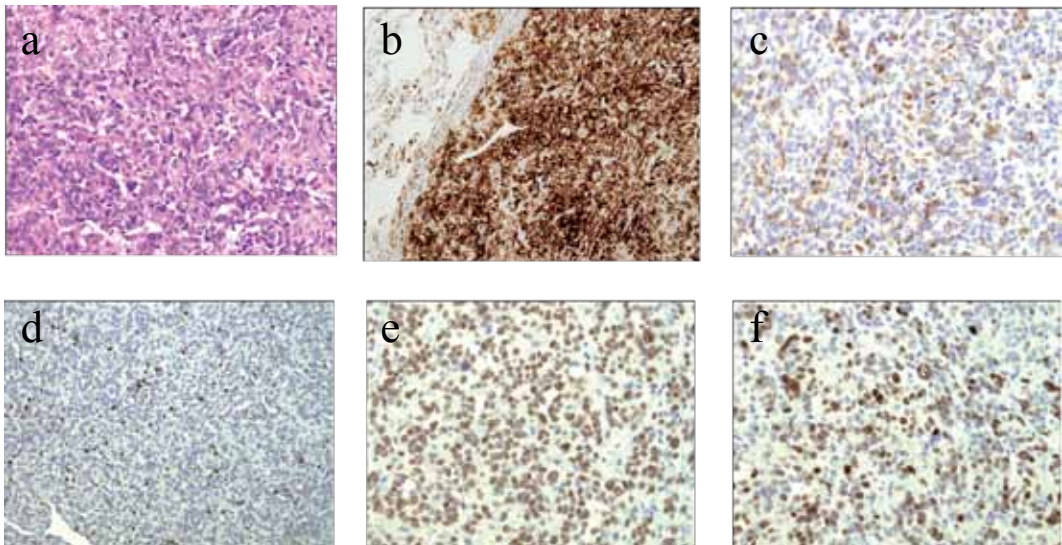


図6 肺腫瘍生検の病理組織所見・免疫染色所見

- a：HE（×20），淡明または好酸性の細胞質を有する類円形細胞が胞巣状に配列
b： α SMA（×10）強陽性 c：cytokeratine A/E（×20）陽性 d：MIB-1（×10）標識率2.0%
e：estrogen receptor（×20）陽性 f：progesterone receptor（×20）陽性

療法としてドセタキセル+ゲムシタビン併用療法（DG療法）を行うことを予定した。しかし、肺転移病巣のエストロゲンレセプター（ER）、プロゲステロンレセプター（PgR）がともに陽性であることから（図6 e,f, 表1）、縮小効果を期待してDG療法開始前にGnRHアゴニスト（リュープリン[®]1.88mg皮下投与）を試みた。投与開始2カ月後に肺転移病巣の縮小が認められたため（最大縮小率24%）、化学療法は延期し、GnRHアゴニスト投与を継続した。投与中は縮

小が維持されたままであったが、6回目の投与終了2カ月後に緩徐な増大が認められた。3カ月目に月経が再開するもGnRHアゴニスト投与開始時と同じ大きさであった（図7）。

本経過を踏まえ、既往の子宮鏡下筋腫核出術で得られた粘膜下筋腫の標本を詳細に見直してみると、通常型平滑筋腫像のなかに、ごく一部に類上皮平滑筋腫の所見を呈する領域が認められた（図8）。

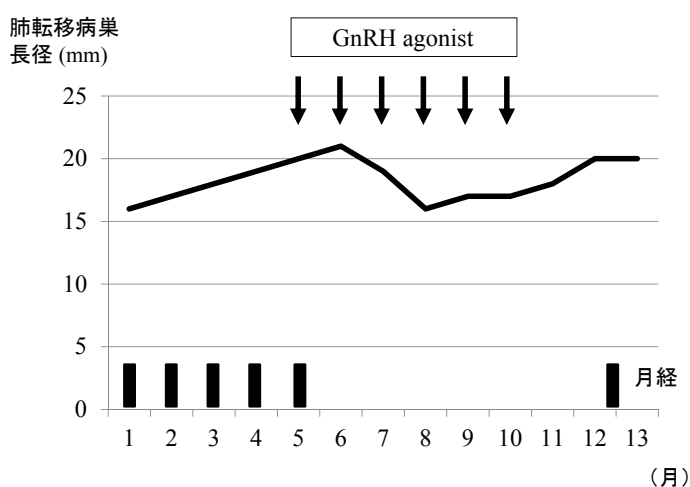


図7 GnRH agonist投与による最大肺転移病巣長径の経時的変化
GnRH agonist投与開始2カ月目以降より肺転移病巣の縮小がみられ、投与期間中縮小が維持された。6回目の投与終了後2カ月目には、投与開始前の大きさまで増大した。

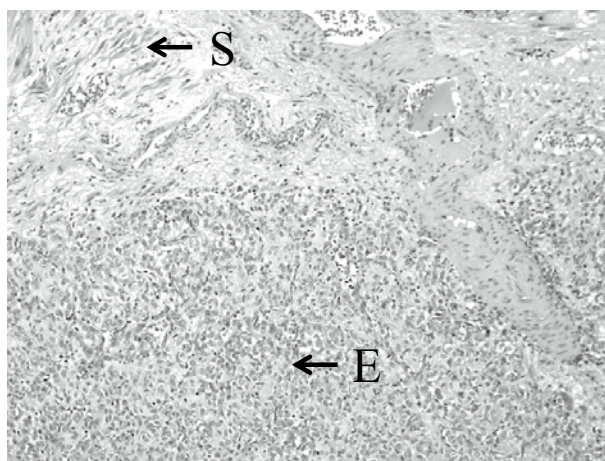


図8 子宮腫瘍(粘膜下腫瘍)の病理組織所見 HE(×20)
E: 類上皮型平滑筋腫 S: 通常型(紡錘形)平滑筋腫

考 察

本腫瘍は、当初病理組織学的に良性の類上皮平滑筋腫と診断されたが、その後、比較的短期間で局所再発や多発肺転移をきたした経過から、臨床的には悪性（肉腫）が疑われた。

しかし、本腫瘍は病理組織学的には転移病巣を含め悪性の確定が得られていないことから、良性転移性平滑筋腫（benign metastasizing leiomyoma；以下BML）という疾患に該当する可能性がある。BMLは、病理組織学的に良性の所見を呈する子宮筋腫を原発として肺やリンパ節などへの遠隔転移をきたすというまれな疾患で、1939年にSteiner⁵⁾により初めて報告された。転移病巣は長期にわたり緩徐に増大することを特徴としており、多くは無症候性に経過するため偶発的に発見される場合が多く、予後は良好⁶⁾である。

転移能は、悪性腫瘍特有の形質であるため「良性転移性」というのは奇異であり、悪性腫瘍における転移機序とBMLにおける転移機序には生物学的に差があるものと推察される。

悪性腫瘍における転移は、最も本質的な悪性形質である浸潤性増殖能の結果としてあらわれる。すなわち、悪性腫瘍における転移発生機序は、原発巣での浸潤性増殖→原発巣からの腫瘍細胞の離脱と脈管（血管やリンパ管）への浸潤→脈管内での移動→転移臓器の血管内皮への接着→転移臓器への浸潤、として成立し、さらに転移臓器内でも浸潤性に増殖し、臓器組織を破壊することで最終的に宿主を死に至らしめる。また一般的に悪性腫瘍の増殖は良性腫瘍よりも活発で、増殖速度は悪性腫瘍の悪性度を規定する因子である。これらの形質は、病理組織学的に「周辺組織への浸潤」「核分裂指数の増加」という所見として認識できる。逆に転移が認められれば、その腫瘍は悪性と判断され、病理組織学的にこの2所見に「細胞異型」を加えた合計3所見を併せもつのが通常である。

これに対してBMLにおける転移は、病理組織学的には悪性を示す3所見のいずれをも伴わないものとされている⁵⁾。言い換えれば、浸潤

性増殖を伴わない転移と考えられ、それであれば転移発生機序は前述の悪性腫瘍のものとは異なることになる。腫瘍の生物学的性格によらずに転移が成立する機序として、手術操作等で機械的に細断された腫瘍組織が偶然脈管に侵入し、肺やリンパ節に塞栓となり定着し、そこで緩徐に増殖するという説が示されている⁷⁾。この理論であれば、転移病巣の緩徐増大、比較的予後良好というBMLの腫瘍性格に符合する。腹腔内の寄生筋腫も類似の発生機序と思われるが、腹腔鏡下手術やモルセレーター使用の増加に並行して、ポート挿入部⁸⁾や腹腔内の寄生筋腫の報告^{9~11)}が増加している。

BMLと認識されているもののなかで、悪性の転帰をとった報告例もある^{12,13)}。前述の機械的機序により発生したものを狭義のBMLとすると、悪性の転帰をとることは考えにくい。ため、広義のBMLの中には発育が緩徐ではあるが、浸潤性増殖能を有する低悪性度の平滑筋肉腫の一部が含まれている可能性は除外できない¹⁴⁾。

本例の肺転移病巣について考えた場合、BML（広義）である可能性を示唆する所見として、①肺の転移病巣にPETでFDGの集積が認められないこと、②エストロゲンレセプター（ER）、プロゲステロンレセプター（PgR）が陽性で、GnRHアゴニスト投与により転移病巣の縮小が認められたこと、さらに、既往の子宮鏡下筋腫核出術の標本の見直しで一部に類似の病理組織像が確認され、一連の疾患と考えると、③肺転移判明までの期間は6年間で当初よりも経過が長いこと、が挙げられる。

しかし、これまでのBMLの報告は通常型平滑筋腫に関するもの^{15~21)}であり、類上皮型は、通常型に比較してより少ない核分裂指数でも悪性とされ、類上皮型全体における悪性の比率は10~40%程度とする報告もある⁴⁾ことから、通常型よりも悪性のポテンシャルが高い変異型と推定される。したがって、類上皮型に狭義のBMLの疾患概念を適用できるかどうかは疑問が残る。

治療法については、平滑筋肉腫の肺転移と捉

えた場合は、本邦の治療ガイドライン（組織変異型に関する特段の記載はない）では、可及的な外科的病巣切除後、抗腫瘍化学療法（アドリアマイシン、イホスファミド、ゲムシタビン、ドセタキセル、およびその併用療法）や、腫瘍の残存があれば分子標的治療薬であるパゾパニブが推奨されている²²⁾。また狭義のBMLと捉えた場合は、確立した治療法はないが、病理組織学的検索を兼ねた可及的病巣切除が基本²³⁾で、腫瘍の残存がありその増大が緩徐な場合は経過観察、比較的速い場合はGnRHアゴニストやアロマターゼ阻害剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーターなどの内分泌療法や両側卵巣摘出が考慮される^{6,13,24,25)}。

一方、本症例独自の問題点として、患者は経過中に結婚し、強く妊孕性温存を希望しているという背景がある。これまでのBMLの報告は、子宮筋腫として子宮全摘出術の既往のある症例を含め、児を産み終えた症例が多く¹⁵⁻²⁰⁾、この点は問題となっていない。しかし、本例のように妊孕性温存を希望している場合、悪性腫瘍として子宮や両側卵巣摘出など妊孕性喪失を確定させる治療は、病理組織学的に悪性の確定診断がついていない段階では同意を得られないことが多い。

治療については、肺転移病巣生検にて類上皮型平滑筋腫瘍と判明した場合、子宮平滑筋腫瘍の肺転移（臨床的に肉腫）と考えDG療法を開始する予定であった。結果、類上皮型平滑筋腫瘍であったものの病理組織学的に肉腫の診断基準を満たしておらず、またER、PgRがともに陽性であったことから、治療的診断目的でGnRHアゴニストを先行投与した。その結果、腫瘍縮小が認められ、6回の投与終了後現在経過観察中である。同薬剤の感受性が確認できたことから、今後比較的急速な再増大が認められれば、DG療法よりもGnRHアゴニストの再投与を優先して行う予定である。

結 語

多発肺転移をきたした病理組織学的に類上皮平滑腫と診断された子宮体部腫瘍を経験した。

子宮類上皮平滑筋腫瘍は、通常型の平滑筋腫瘍と違い病理組織学的に肉腫の診断基準を満たさない場合でも、悪性度に関してエビデンスが乏しいため予後が推定しづらい。とくに挙児希望のある年代に発生し筋腫核出術など妊孕性温存療法を選択した場合は、嚴重に術後管理を行うと同時に、悪性の経過をとる可能性があること、その場合も早期の確定診断は容易ではないことを患者だけでなく家族を含め十分時間をかけて説明を行い、経過観察のリスクに関する認識を共有しておくことが肝要である。さらに、専門医にセカンドオピニオンを求めることも望ましい。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本放射線学会編：“子宮体癌取り扱い規約 第3版”。p41-58, 金原出版, 東京, 2012.
- 2) Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM : Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract sixth edition. p465-466, Springer, New York, 2011.
- 3) Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR : Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*, 18 : 535-558, 1994.
- 4) 本山梯一：平滑筋腫瘍，“子宮腫瘍病理アトラス” 石倉 浩，本山梯一，森谷卓也編，p262-269，文光堂，東京，2007.
- 5) Steiner PE : Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus. *Am J Pathol*, 15 : 89-109, 1939.
- 6) Fu Y, Li H, Tian B, et al. : Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*, 10 : 268, 2012.
- 7) Canzonieri V, D'Amore ES, Bartoloni G, et al. : Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Arch*, 425 : 541-545, 1994.
- 8) Ostrzenski A : Uterine leiomyoma particle growing in an abdominal-wall incision after laparoscopic retrieval. *Obstet Gynecol*, 89 : 853-854, 1997.
- 9) Sinha R1, Sundaram M, Lakhota S, et al. : Parasitic myoma after morcellation. *J Gynecol Endosc Surg*, 1 : 113-115, 2009.
- 10) Brody S : Parasitic fibroid. *Am J Obstet Gynecol*, 65 : 1354-1356, 1953.
- 11) Cucinella G, Granese R, Calagna G, et al. : Parasitic myomas after laparoscopic surgery: An

- emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases. *Fertil Steril*, 96 : e90-96, 2011.
- 12) Wolff M, Kaye G, Silvia F : Pulmonary metastases (with admixed epithelial elements) from smooth muscle neoplasms. Report of nine cases, including three males. *Am J Surg Pathol*, 3 : 325-342, 1979.
 - 13) Rivera JA, Christopoulos S, Small D, et al. : Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 : 3183-3188, 2004.
 - 14) Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. : Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch*, 437 : 284-292, 2000.
 - 15) 秦さおり，川北かおり，小菊 愛，他：子宮筋腫術後に発生した肺転移を伴う良性転移性平滑筋腫の1例. 産婦の進歩，65 : 51-57, 2013.
 - 16) 西本武司：子宮筋腫手術8年後に発生した良性転移性平滑筋腫（Benign metastasizing leiomyoma）の1例. 呼吸，23 : 61-66, 2004.
 - 17) 福井麻里子，小池輝明，大和 靖，他：良性転移性平滑筋腫と子宮平滑筋肉腫の肺転移の鑑別が困難であった1症例. 肺癌，50 : 377-378, 2010.
 - 18) 泉山典子，三 裕，斎藤泰紀，他：14年間にわたり治療経過を観察している肺良性転移性平滑筋腫の1例. 日呼吸会誌，49 : 271-275, 2011.
 - 19) 松田佳也，八柳英治，佐藤啓介：子宮筋腫多発肺転移の1例. 日本胸部臨床，70 : 89-94, 2011.
 - 20) 原 丈介，西 耕一，常塚宣男，他：肺良性転移性平滑筋腫（Pulmonary Benign Metastasizing Leiomyoma）の1例. 日呼吸会誌，49 : 658-662, 2011.
 - 21) 大塚 崇，野守祐明，渡辺健一，他：いわゆる肺良性転移性平滑筋腫（benign metastasizing leiomyoma）の1例. 日呼吸会誌，43 : 99-101, 2005.
 - 22) 日本婦人科腫瘍学会編：“子宮体がん治療ガイドライン 2013年版”，p178-181，金原出版，東京，2013.
 - 23) 永島 明，川崎雅之，綿屋 洋，他：診断後長期経過を観察し得たbenign metastasizing leiomyomaの1例. 肺癌，43 : 729-733, 2003.
 - 24) Martin E : Leiomyomatous lung lesions: a proposed classification. *AJR Am J Roentgenol*, 141 : 269-272, 1983.
 - 25) Maheux R, Samson Y, Farid NR, et al. : Utilization of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in pulmonary leiomyomatosis. *Fertil Steril*, 48 : 315-317, 1987.

【症例報告】

ホルモン補充療法後に部分的に下垂体機能が回復した
産褥早期発症のSheehan症候群の1例松本有紀¹⁾, 小山瑠梨子¹⁾, 大竹紀子¹⁾, 宮本和尚¹⁾
青木卓哉¹⁾, 星野達二¹⁾, 吉岡信也¹⁾, 北正人²⁾

1) 神戸市立医療センター中央市民病院産婦人科

2) 関西医科大学産科学婦人科学講座

(受付日 2015/1/21)

概要 Sheehan症候群は、分娩時の大量出血によって下垂体が虚血に陥り、下垂体前葉機能不全もしくは低下をきたして発症する疾患である。本疾患は、これまで分娩後比較的長期間経過してから発症するとされてきたが、今回経陰分娩時の大量出血止血後の産褥早期に、乳汁分泌不全と全身倦怠感で発症したSheehan症候群の1例を経験した。症例は38歳の経産婦で、妊娠37週6日に他院で2420gの女児を経陰分娩したが、分娩後2時間で4300mlの出血を認め当院へ搬送となった。搬送前の採血ではHb 2.8g/dl, Plt $3.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。来院時JCSII 20-30, 血圧は収縮期血圧60mmHg, 脈拍120回/分, 産科DICスコアは20点で、弛緩出血によるDICと診断した。大量輸血, 抗DIC治療を行ったが搬送後30分間で出血量は3500mlに達し、緊急子宮動脈塞栓術を施行し止血を得た。推定総出血量は11480ml, 総輸血量はRCC20単位, FFP26単位, 濃厚血小板35単位であった。その後、産褥5日目となっても乳汁分泌がほぼなく、産褥8日目より倦怠感を訴えるようになり、軽度のNa低下も認めた。血液検査で下垂体前葉ホルモンおよびコルチゾール・fT3・fT4の低下を認めた。さらにホルモン負荷試験に対して下垂体ホルモンは反応不良で、頭部造影MRIで下垂体前葉の虚血を認めたため、Sheehan症候群の診断に至った。ステロイド内服を開始し、症状は改善し産褥13日目に退院となった。ステロイド内服は産褥5カ月で中止し、その後血中コルチゾール値は正常値となった。甲状腺ホルモンは補充療法を行わなかったが、産褥2カ月ではほぼ正常値となった。現在はカウフマン療法のみを継続中である。Sheehan症候群は、近年産褥早期に発症する症例が散見されるが、早期からホルモン補充療法を行うことで部分的であれ機能が回復する可能性が示唆された。〔産婦の進歩67 (3): 285-290, 2015 (平成27年8月)〕

キーワード：妊娠, Sheehan症候群, 弛緩出血, 子宮動脈塞栓術

[CASE REPORT]

A case of Sheehan's syndrome in early postpartum period presenting partial recovery of
pituitary function after immediate steroid replacement therapyYuki MATSUMOTO¹⁾, Ruriko OYAMA¹⁾, Noriko OHTAKE¹⁾, Osho MIYAMOTO¹⁾
Takuya AOKI¹⁾, Tatsuji HOSHINO¹⁾, Shinya YOSHIOKA¹⁾ and Masato KITA²⁾

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

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University

(Received 2015/1/21)

Synopsis Here, we report a case of a patient diagnosed with Sheehan's syndrome after being transferred to our hospital due to hemorrhagic shock after vaginal delivery, despite achieving hemostasis with uterine artery embolization (UAE). Moreover, the patient developed hypogalactia and general fatigue in the early postpartum period. A 38-year-old multiparous female delivered a female infant weighing 2420g transvaginally at 37 weeks and 6 days of pregnancy. The Apgar score of the infant was 6/7, and the umbilical arterial pH was 7.194. Over the two hours after the delivery, the patient lost 4300 ml of blood and thereafter, was transferred to our hospital. Upon arrival at our hospital, she was found to have JCS II, and her vitals were: blood pres-

sure below the measurable level (60 mmHg on palpation), pulse rate 120 bpm, hemoglobin (Hb) level 2.8 g/dl, and platelet count $3.6 \times 10^4/\text{ml}$. Under general anesthesia with intubation, we packed the vagina with gauze and performed bimanual compression. Further, we performed massive blood transfusion and administered thrombomodulin and antithrombin III. Despite these measures, the amount of blood loss reached 3500 ml thirty minutes after arrival at our hospital, and therefore, we performed an emergent UAE. As a result, uterine bleeding progressively diminished, and the patient's shock state resolved. The total amount of blood loss was estimated to be 11480 ml. The patient required transfusion with a total of 20 units of RBCs, 26 units of FFP, and 35 units of PC. Subsequently, she developed hypogalactia on postpartum day five and hyponatremia with complaint of fatigue approximately three days later. A close examination revealed low levels of the pituitary hormones (GRH, CRH, LHRH, and TRH) with poor responses to stimulation tests. Furthermore, brain MRI showed the absence of an anterior pituitary signal, leading to the diagnosis of Sheehan's syndrome. We initiated steroid replacement treatment, and an improvement was observed in her symptoms. The patient was discharged from our hospital on postpartum day 13. By five months postpartum, oral steroid treatment was discontinued due to the partial recovery of pituitary function. In postpartum patients who experience large-scale blood loss with subsequent complaints of hypogalactia and fatigue, close examination is necessary while considering the possibility of Sheehan's syndrome. Moreover, immediate steroid replacement treatment might contribute to partial recovery of pituitary function in Sheehan's syndrome diagnosed in early postpartum period. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 285-290, 2015 (H27.8)]

Key words : Sheehan's syndrome, hemorrhagic shock, uterine artery embolization; UAE, pituitary hormones, empty sella

緒 言

Sheehan症候群は、分娩時の大量出血により下垂体が虚血に陥った結果、汎下垂体前葉機能不全をきたす疾患である¹⁾。本疾患は、これまで分娩後数年～数十年と比較的長期間経過してから発症するとされてきた^{2, 3)}。しかしながら、近年分娩後1週間前後で発症・診断される症例の報告が散見されつつある⁴⁻⁹⁾。今回われわれは経膈分娩後の出血性ショックのため当院へ搬送になり、子宮動脈塞栓術(uterine artery embolization; UAE)を用いることで止血に成功したものの、産褥早期に乳汁分泌不全と全身倦怠感で発症したSheehan症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

患者は38歳の経産婦、妊娠・分娩歴は1経妊1経産(正常経膈分娩)で、既往歴および家族歴には特記すべきものはなかった。自然妊娠成立し、前医で妊娠初期より妊婦健診を受けていたが、妊娠経過とくに問題はなかった。妊娠37週6日に前期破水をきたした後、胎児機能不全のため吸引分娩によって2420gの女児をApgar score 1分値6点、5分値7点、10分値7点で娩出した。臍動脈血pHは7.194で、分娩所

要時間は2時間30分であった。胎盤娩出後から出血量が増加し、分娩後2時間で計4300mlの出血を認め当院へ救急搬送された。搬送前の血液検査結果はHb 2.8g/dl, Plt $3.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ であったため、当院到着までに、RCC 6単位、FFP 6単位、濃厚血小板(PC)10単位が輸血されていた。

当院到着時、意識レベルJCSII 20-30、心拍数120回/分、血圧は触診法にて収縮期血圧60mmHg、拡張期血圧測定不能、呼吸数30回以上/分、SpO₂ 100% (酸素マスク10 l/分投与下)であり、SI(Shock Index=心拍数/収縮期血圧)は2.0と高値であった。気管内挿管を行い、双手圧迫するとともに、直ちに大量輸液および輸血を開始した。血液検査では著明な貧血と血小板低下、およびDダイマー上昇、フィブリノーゲン低下と凝固機能の低下を認めた(表1)。産科DICスコアは20点で、腔鏡診、双合診、超音波検査の結果と併せて、弛緩出血によるDICと診断した。輸血に加えて抗DIC療法を行ったが、搬送後30分間で出血量は3500mlに達したため、緊急UAEを施行した。両側子宮動脈ともに造影され同定可能であったが、攣縮が強くカテーテルによる選択が困難であったため、両側の内腸骨動脈をバルーンで閉塞したうえでスポンゼ

ルを用いて塞栓することで可及的に止血を行った。UAE施行後はICUに入室したが、子宮出血は著しく減少した。分娩後からICU入室までの総出血量は11480ml、総輸血量はRCC 20単位、FFP 26単位、PC 36単位であった。ICU入室2時間後に抜管し、産褥1日目に一般病棟へ転棟となり、産褥2日目より離床開始となった。しかし産褥5日目になっても乳汁分泌を認めず、産褥8日目から全身倦怠感が増悪した。血液検

査にてグルコース68 mg/dl、Na値130mEq/lと低下を認め、内分泌異常を疑った。

産褥9日目に施行したホルモン検査結果(表2)は、下垂体前葉ホルモンのGH、LH、FSHが低値を示し、コルチゾール・fT3・fT4も低値で、汎下垂体機能低下症、副腎不全の状態が示唆された。分娩・産褥経過よりSheehan症候群を疑い、ホルモン負荷試験(GRH、CRH、TRH、GnRH負荷試験)を施行した結果(図1)、コル

表1 来院時血液検査所見

	基準値			基準値	
WBC($10^3/\mu\text{L}$)	3.9-9.8	14.2	Cre(mg/dL)	0.40-0.80	0.87
RBC($10^4/\mu\text{L}$)	350-510	184	尿素窒素(mg/dL)	8.0-20.0	12.8
Hb(g/dL)	11.1-15.1	5.7	AST(IU/L)	8-40	18
Ht(%)	33.5-45.1	16.2	ALT(IU/L)	8-40	8
Plt($10^4/\text{dL}$)	31.0-36.5	8.0	LDH(IU/L)	120-250	254
PT%(%)	80.0-125.0	33.3	CRP(mg/dL)	0.00-0.50	0.06
PT-INR	-	1.30	Na(mEq/L)	136-148	125
APTT%(%)	70.0-120.0	57.3	K(mEq/L)	3.5-5.3	4.4
APTT(秒)	24.0-39.0	41.4			
Dダイマー($\mu\text{g/mL}$)	<1.00	53.69			
フィブリノゲン(mg/dL)	180-320	127			

表2 産褥9日目から12カ月までの血中ホルモン値の推移

	基準値	産褥9日	産褥16日	2カ月	5カ月	6カ月	12カ月
GH (ng/mL)	<8.00	0.22	測定せず ^a	測定せず ^a	測定せず ^a	0.10	0.09
LH (mIU/mL)	0.6-16.8	<0.25	測定せず ^a	測定せず ^a	測定せず ^a	4.57	2.73
FSH (mIU/mL)	1.60-19.0	<0.25	測定せず ^a	測定せず ^a	測定せず ^a	7.83	7.37
PRL (ng/mL)	<30.0	9.5	測定せず ^a	測定せず ^a	測定せず ^a	7.4	6.5
ACTH (pg/mL)	7.2-63.3	14.9	13.8	<1.0	18.1	20.3	16.9
コルチゾール (ng/mL)	6.2-19.4	5.1	8.7	25.0	10.9	8.8	9.2
TSH ($\mu\text{U/mL}$)	0.50-5.0	1.78	2.39	1.27	3.14	3.28	2.35
fT3 (pg/mL)	2.30-4.00	1.3	1.45	2.21	測定せず ^a	測定せず ^a	測定せず ^a
fT4 (ng/dL)	0.90-1.70	0.78	0.83	1.13	1.06	0.93	1.03

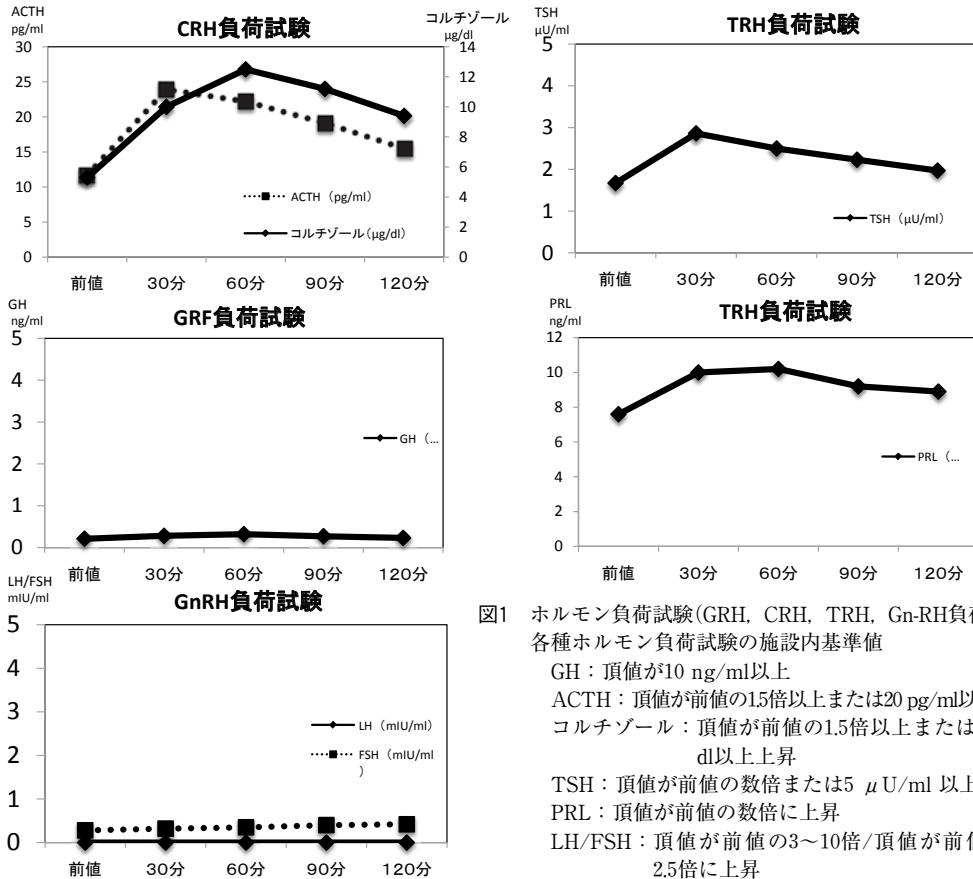


図1 ホルモン負荷試験(GRH, CRH, TRH, Gn-RH負荷試験) 各種ホルモン負荷試験の施設内基準値

GH: 頂値が10 ng/ml以上

ACTH: 頂値が前値の1.5倍以上または20 pg/ml以上上昇

コルチゾール: 頂値が前値の1.5倍以上または5 μg/dl以上上昇

TSH: 頂値が前値の数倍または5 μU/ml 以上上昇

PRL: 頂値が前値の数倍に上昇

LH/FSH: 頂値が前値の3~10倍/頂値が前値の1.5-2.5倍に上昇

チゾールは前値が低値で、負荷に対して反応は認められるも正常下限であった。ACTHは前値が正常で、負荷に対して反応は認められるも正常下限であった。TSH とPRLは、前値は正常であったが反応不良であった。またGH, LH・FSHは低値かつ反応不良であった。また産褥10日目に施行した頭部造影MRI (図2 A, B) では、下垂体前葉全てで造影効果が消失しており、同部位の虚血が強く示唆された。以上の結果より、Sheehan症候群と診断した。

産褥11日目にhydrocortisone 100mgの経静脈投与を行い、産褥12日目よりhydrocortisone 20mg/日の内服を開始したところ、依然乳汁分泌は認めないものの低血糖および低Na血症は改善され、倦怠感といった自覚症状も改善したため産褥13日目に退院となった。産褥16日目には血中コルチゾール値は正常範囲内に

達しており、その後hydrocortisoneの内服用量は徐々に減量が可能であった。産褥5カ月でhydrocortisone内服を終了したが、その後の血液検査でもコルチゾールは正常値で推移している (表2)。甲状腺ホルモンは、産褥16日目に改善傾向を認めたため、補充療法を行わなかったが、産褥2カ月ではほぼ正常値となった。しかしながら、12カ月経過しても乳汁分泌および月経の再開はなかった。また産褥12カ月の頭部MRI検査では、下垂体前葉が萎縮しいわゆるempty sellaを呈していた (図2 C, D)。その後も、無月経が継続していたため、育児希望はなくカウフマン療法を開始し、現在も経過観察中である。

考 察

産科的ショックと下垂体機能不全の関連は古くから指摘されており、Sheehanが1937年に報告して以来Sheehan症候群と呼ばれている¹⁾。

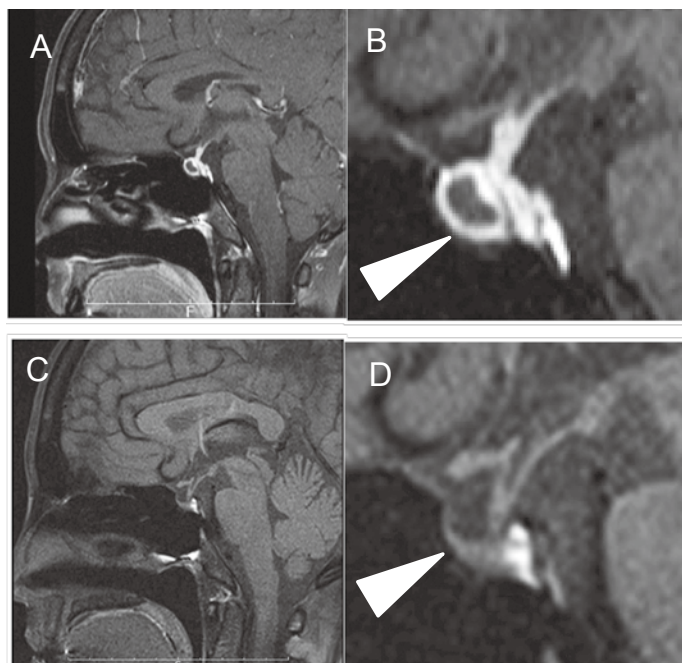


図2 頭部MRI

A, B: 頭部造影MRI (産褥10日目)

下垂体前葉全てで造影効果が消失しており、同部位の虚血が強く示唆された。

C, D: 頭部単純MRI検査 (産褥12カ月)

下垂体前葉が萎縮しempty sellaを呈していた。

その病態は、妊娠中の変化で過形成となり生理的虚血状態となっている下垂体に、分娩および産褥時の大量出血による重度の虚血や毛細血管の攣縮が起こること容易に壊死が生じ、下垂体前葉機能不全もしくは低下をきたすことで発症すると考えられている¹⁰⁾。Sheehan症候群は、最近まで分娩後数年から数十年を経て発症する疾患とされ^{2, 3)}、その理由として、多くの症例では分娩時の下垂体の虚血・壊死が比較的軽く、その後に長期間かけて徐々に進行した後に症状を呈すると考えられてきた¹⁰⁾。実際にSertらはSheehan症候群28例の発症・診断は平均して産後13.9年(6~30年)後であったと報告している²⁾。しかしながら、近年は本症例のように分娩後1週間前後で発症した症例の報告が散見されるようになってきた^{4, 9)}。産褥早期にSheehan症候群が認められるようになってきた背景には、近年のUAEなどの観血的止血法の発達や、産

褥時危機的出血に対する対応ガイドラインの浸透によって、以前なら死亡に至っていた重篤な産褥出血症例が救命可能となったことが考えられる。このような症例は、分娩時の下垂体の虚血・壊死も重度であるため、早期にSheehan症候群が発症したと予想される。また内分泌学的検査やMRI検査などの進歩により、早期に診断可能となったことも理由に挙げられる¹¹⁾。

Sheehan症候群の主な症状としては、Molitchらの報告¹²⁾によると、急性期では低血圧、頻脈、乳汁分泌低下、低血糖、倦怠感など、慢性期では倦怠感、無月経の持続、脱毛、皮膚乾燥、性欲減退、耐寒性の低下などが挙げられているが、最も多い症状としては乳汁分泌不全が挙げられる¹¹⁾。しかし、下垂体壊死の程度や範囲、ホルモン分泌低下により症状はさまざまであり、産褥期にしばしばみられる非特異的な症状も少なく

くない⁴⁾。本症例でも乳汁分泌不全と全身倦怠感が認められたため、本疾患を疑うことができたが、臨床経過と合わせてSheehan症候群発症の可能性が疑われる場合は、積極的にホルモン検査を行うことが奨励される。

診断は血中下垂体前葉およびその下位のホルモン検査が低値を示し、GRH, CRH, TRH, GnRHなどの負荷試験により各種下垂体ホルモンの反応性不良が認められることであるが、軽症例では反応が保たれていることもあり¹¹⁾、画像的にトルコ鞍の単純撮影、頭部CT検査、MRI検査、脳シンチグラムなどで他の下垂体疾患を否定し、典型的にはMRIにてトルコ鞍の空洞化(empty sella)を認めることが確定診断につながる⁷⁾。本症例でも、ホルモン負荷試験での各種の下垂体前葉ホルモンの低反応と、頭部MRIにおける下垂体前葉への血流低下を認めたことにより診断に至った。また長期的には

empty sella をきたしていたことが確認できた。

治療は、基本的に欠如したホルモンの補充である¹³⁾。これにより、ホルモン欠落症状を緩和し、速やかな全身状態の改善が期待できる。長期予後に関しては、適切なホルモン補充療法が行われれば良好とされる¹¹⁾。しかし、本疾患とは異なるものの医原性の汎下垂体機能低下症をきたした344症例の長期予後の検討では関連性は不明ではあるが、健常例よりも脳血管障害による死亡率が2倍であったことが報告されており¹⁴⁾、ホルモン補充による治療を早期に行うことが患者の長期的な生命予後に関連してくる可能性が示唆される。

Sheehan症候群は一般に非可逆性の疾患とされ¹¹⁾、早期治療によってどの程度下垂体の機能損傷を緩和できるかは検討されていない。しかしながら本症例では、当初低値であった甲状腺ホルモンは、補充療法を行わなかったが産褥2カ月ではほぼ正常値となった。また血中コルチゾール値も補充療法を産褥5カ月で中止したが、その後とくに補充を必要としない状態が続いており、下垂体機能は部分的にはあるが回復した。Munzらは、産褥6日目にSheehan症候群をきたしたものの、早期の補充療法にて下垂体機能が完全に回復した症例を報告している⁵⁾。今後のさらなる症例の蓄積と検討が必要であるが、これまで非可逆性と思われていた本疾患が産褥早期発症の症例においては、早期からホルモン補充療法を行うことで部分的であれ機能が回復する可能性が示唆された。

結 語

経膣分娩後の弛緩出血による出血性ショックに対して、UAEを施行し止血を得られるも、産褥早期に乳汁分泌不全、全身倦怠感、低Na血症を初発症状としてSheehan症候群を発症した症例を経験した。Sheehan症候群は分娩後長期間を経てから発症する非可逆性の下垂体機能低下と考えられてきたが、本症例では産褥早期

に発症し、速やかにホルモン補充療法を開始することによって、下垂体機能の部分的な回復に寄与した可能性が示唆された。今後の検討が必要であるが、産褥早期のSheehan症候群発症時には、早期の治療介入により下垂体機能回復、長期予後の改善の可能性がある。

参考文献

- 1) Sheehan HL : Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol*, 45 : 189-214, 1937.
- 2) Sert M, Tetiker T, Kirim S, et al. : Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J*, 50 : 297-301, 2003.
- 3) Dokmetas HS, Kilicli F, Korkmaz S, et al. : Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 22 : 279-283, 2006.
- 4) Bunch TJ, Dunn WF, Basu A, et al. : Hyponatremia and hypoglycemia in acute Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 16 : 419-423, 2002.
- 5) Munz W, Seufert R, Knapstein PG, et al. : Early postpartum hyponatremia in a patient with transient Sheehan's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 112 : 278-280, 2004.
- 6) 頼 英美, 坂手慎太郎, 原 香織, 他 : 分娩時出血性ショックから救命された後、5日目に発症したSheehan症候群の1例. 現代産婦人科, 60 : 91-95, 2011.
- 7) 富尾賢介, 土谷 聡, 山下隆博, 他 : 分娩後早期に診断されたSheehan症候群の1例. 日産婦東京会誌, 56 : 341-344, 2007.
- 8) 佐藤智子, 方波見卓行, 武藤絢子, 他 : 分娩後早期に診断し、下垂体の経時的変化を観察しえた尿崩症合併Sheehan症候群の1例. ACTH RELATED PEPTIDES, 16 : 315-322, 2012.
- 9) 西澤庸子, 東 大樹, 幅田周太郎, 他 : 分娩後大量出血の後に発症した中枢性尿崩症合併Sheehan症候群の1例. 北海道産婦会誌, 58 : 11-15, 2014.
- 10) Kelestimir F : Sheehan's Syndrome. *Pituitary*, 6 : 181-188, 2003.
- 11) 久保田敏郎 : Sheehan症候群, 産と婦, 54 : 945-949, 2007.
- 12) Molitch ME : Medical disorders during pregnancy 2nd ed. p89-127, Mosby, St Louis, 1995.
- 13) 光田信明 : IV特殊な産褥(合併症妊娠)の管理H. 内分泌疾患“新女性医学体系32 産褥”. 荻田幸雄編 : p268-276, 中山書店, 東京, 2001
- 14) Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, et al. : Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46 : 75-81, 1997.

【症例報告】

脳腫瘍を合併したmyomatous erythrocytosis syndromeの1例

中 川 江 里 子¹⁾, 西 崎 孝 道¹⁾, 野 田 穂 寿 美¹⁾, 根 来 英 典¹⁾
玉 井 正 光²⁾, 森 田 隆 子³⁾, 宮 尾 泰 慶⁴⁾, 辻 求⁵⁾

1) 市立吹田市民病院産婦人科

2) 同病理診断科

3) 同内科

4) 同脳神経外科

5) 大阪医科大学病理学教室

(受付日 2015/2/4)

概要 貧血精査の目的で内科から婦人科に紹介されることはよく経験することであるが、今回、内科にて赤血球増多症の精査中にCT検査で巨大下腹部腫瘍と脳腫瘍が同時に発見され、最終的にmyomatous erythrocytosis syndromeと診断された症例を経験したので報告する。症例は52歳、未婚未経産で50歳で閉経していた。赤血球増多症にて近医より当院血液内科に紹介されたが、初診時血液検査でHb20.4g/dl, Hct62.2%, エリスロポエチン32.1 mIU/mlと続発性赤血球増多症の所見がみられた。全身のCT検査で前頭蓋底に径4cm, 腹腔内に径18cmの腫瘍が発見された。MRI検査では腹部巨大腫瘍は子宮筋腫との診断であった。MRIの所見および腫瘍マーカーやLDHの上昇がないことから子宮平滑筋肉腫の可能性は低いと考えられたが、腫瘍が巨大であったことおよび閉経後の増大の訴えもあったため悪性の可能性を否定できなかった。脳腫瘍と腹部腫瘍のどちらを先に治療するかを脳神経外科と検討したが、脳腫瘍は悪性の可能性が低いとの意見で腹部腫瘍の治療を優先した。開腹手術で単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を施行した。術後赤血球増多症は改善し、エリスロポエチン値も3.3 mIU/mlと低下した。子宮腫瘍の病理組織診断は平滑筋腫であった。抗エリスロポエチン抗体による免疫染色を行ったところ、腫瘍性平滑筋細胞の細胞質がび漫性に染色されたものの、正常平滑筋細胞の一部で非特異的に染色が認められたため、明らかな陽性所見とは断定できなかったが、平滑筋腫がエリスロポエチンを産生していることが示唆された。また、その後脳外科にて前頭蓋底の腫瘍摘出術が行われ、摘出腫瘍の病理診断は髄膜皮性髄膜腫 (WHO grade I) であった。腫瘍に対する抗エリスロポエチン抗体による免疫染色の結果は陰性であった。まれではあるが赤血球増多症を伴う子宮筋腫があることを念頭において子宮筋腫の治療方針を考えていくことが必要であると思われる。〔産婦の進歩67 (3) : 291-300, 2015 (平成27年8月)〕

キーワード：子宮筋腫赤血球増多症候群，子宮筋腫，赤血球増多症，脳髄膜腫

[CASE REPORT]

A case of myomatous erythrocytosis syndrome complicated with brain tumor

Eriko NAKAGAWA¹⁾, Takamichi NISHIZAKI¹⁾, Hozumi NODA¹⁾, Hidenori NEGORO¹⁾
Masamitsu TAMAI²⁾, Takako MORITA³⁾, Yasuyoshi MIYAO⁴⁾ and Motomu TSUJI⁵⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Suita Municipal Hospital

2) Department of Pathology, Suita Municipal Hospital

3) Department of Internal Medicine, Suita Municipal Hospital

4) Department of Neurosurgery, Suita Municipal Hospital

5) Department of Pathology, Osaka Medical College

(Received 2015/2/4)

Synopsis We report a case of myomatous erythrocytosis syndrome, wherein during the investigation of erythrocytosis, a large abdominal tumor and a brain tumor were discovered by computed tomography. A 52-year-old woman, whose menopause occurred at the age of 50 years, was introduced to our hospital because of erythrocytosis. Her blood test revealed a hemoglobin level of 20.4 g/dl and erythropoietin level of 32.1 mIU/ml. Whole-body computed tomography demonstrated a brain tumor of 4 cm diameter at the anterior base of the skull and a large abdominal tumor of 18 cm diameter. Based on the magnetic resonance images and owing to the lack of the elevation of tumor markers, the abdominal tumor was diagnosed as uterine myoma and the possibility of leiomyosarcoma was low. After discussion with a neurosurgeon, we decided to treat the abdominal tumor first because it was large and seemed to enlarge after the menopause, i.e., malignancy could be possible. After total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, erythrocytosis disappeared and the erythropoietin level reduced to 3.3 mIU/ml. The tumor was diagnosed as leiomyoma by histological examination, and immunohistochemical study revealed that the cytoplasm of tumor cells was diffusely stained by anti-erythropoietin antibody and that of normal smooth muscle was partially and weakly stained. These results suggested the production of erythropoietin in the leiomyoma tissue. Subsequently, the tumor at the anterior base of the skull was removed. Its histological diagnosis was meningothelial meningioma (WHO grade1), and immunohistochemical study of anti-erythropoietin antibody was negative. It is necessary to suspect erythrocytosis at the diagnosis of leiomyoma. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 291-300, 2015 (H27.8)]

Key words : myomatous erythrocytosis syndrome, uterine leiomyoma, erythrocytosis, meningioma

緒 言

過多月経との関連から、子宮平滑筋腫が貧血の原因検索中に発見されることは多く経験される。一方で、非常にまれではあるが貧血ではなく赤血球増多症を伴う子宮平滑筋腫で、筋腫の摘出によって血液所見上の改善を認めるmyomatous erythrocytosis syndrome（子宮筋腫赤血球増多症候群、以下MESと略す）という病態が報告されている^{1,2)}。報告されている症例の多くは巨大な平滑筋腫で、赤血球増多症をきたす機序については諸説がある。腫瘍の大きさや発生部位との関連や、尿管との位置関係から腫瘍内の血流のシャントによる低酸素血症や腎臓でのエリスロポエチンの過剰産生等の説が提唱されていたが、最近では腫瘍そのものによるエリスロポエチン産生説が有力になっている。

今回、続発性赤血球増多症の精査中に脳腫瘍と骨盤内腫瘍とが同時に見つかり、どちらの腫瘍の治療を優先するか苦慮したが、治療経過と病理組織診断により脳腫瘍合併のMESと確定診断するに至った1例を経験したので報告する。

症 例

患者は52歳、未経妊未経産で50歳で閉経していた。喫煙歴はなく、既往歴としては40歳ごろ

から高血圧の治療を受けていた。家族歴としては両親ともに高血圧であった。初診時の身長152cm、体重80.6kgでBMI 34.9と肥満であった。睡眠時無呼吸症候群を疑わせるようないびき等の訴えはなかった。5年ぐらい前に過多月経で近医受診し手拳大の子宮筋腫を指摘されていたが、その後は受診していなかった。閉経してから腹部腫瘍の明らかな増大を自覚していたが放置していた。高血圧症に対して加療を行っていた近医内科で、血液検査上、赤血球増多症の所見があり、抗血小板療法が開始されていた。なお、閉経前においてもHb18g/dl台の軽度の赤血球増多症を認めていた。赤血球増多症が徐々に増悪してきたため、精査目的で当院血液内科へ紹介された。当院初診時血液検査でHb20.4g/dl、Hct62.2%、エリスロポエチン32.1mIU/ml（正常域4.2～23.7 mIU/ml）と続発性赤血球増多症の所見がみられた以外大きな血液検査上の異常は認めなかった（表1）。酸素飽和度の低下はなかった。エリスロポエチン産生腫瘍の存在を疑い、全身検索として頭部から下肢までのCT検査を施行したところ、前頭蓋底に径4cm大の腫瘍と腹腔内に径18cm大の巨大な腫瘍が見つかった。MRI検査では、前者は髄膜腫（図1）、後

表1 術前検査値一覧

	術前検査値	基準値
白血球	5860/ μ L	3500—9500/ μ L
赤血球数	737/ μ L	350—500万/ μ L
ヘモグロビン	20.4g/dL	11.5—15/dL
ヘマトクリット値	62.2%	33-45%
MCV	84.4%	85-99%
MCH	27.7pg	29-35pg
血小板数	18.4万/ μ L	15—35万/ μ L
血清鉄	82ug/dL	70-200 ug/dL
不飽和鉄結合能	329 ug/dL	80-300 ug/dL
フェリチン	26.0ng/dL	10-80 ng/dL
エリスロポエチン	32.1 mIU/mL	4.2-23.7mIU/mL
AST	25IU/L	8-38IU/L
ALT	31IU/L	4-44IU/L
BUN	11mg/dL	8-20mg/dL
Cre	0.59 mg/dL	0.4-1.3 mg/dL
LDH	215IU/L	100-220IU/L
D-Dimer	0.7ug/mL	0-1 ug/mL
エストラジオール	10pg/mL以下	21pg/mL以下(閉経後)
プロゲステロン	0.19ng/mL	0.44ng/mL以下(閉経後)
LH	23.47 mIU/mL	5.72-64.31mIU/mL
FSH	55.9 mIU/mL	157.79mIU/mL以下(閉経後)
プロラクチン	24.18ng/mL	3.12-15.39ng/mL(閉経後)
CA125	8.5U/mL	0-35 U/mL
CA19-9	12.7U/mL	0-37.0 U/mL

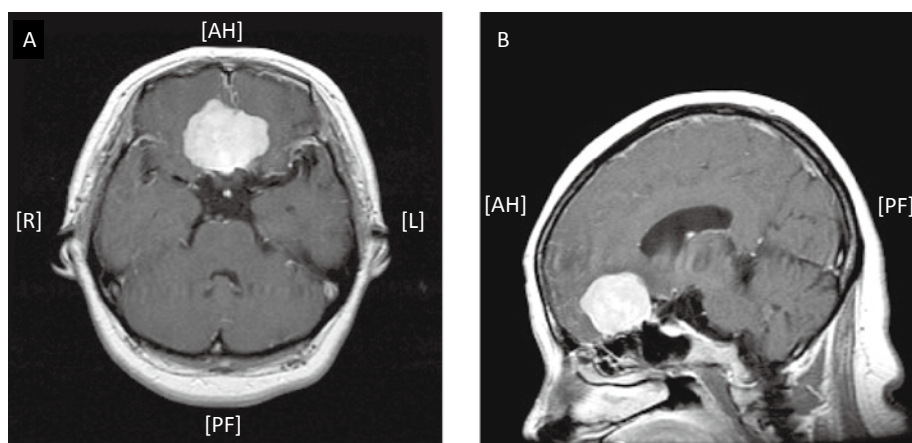


図1 頭部造影MRI画像

A T1強調画像 水平断

B T1強調画像 矢状断

前頭蓋底に42×32mmの腫瘍があり、頭蓋底の硬膜と連続しており、内部は強く造影される。髄膜腫が疑われた。

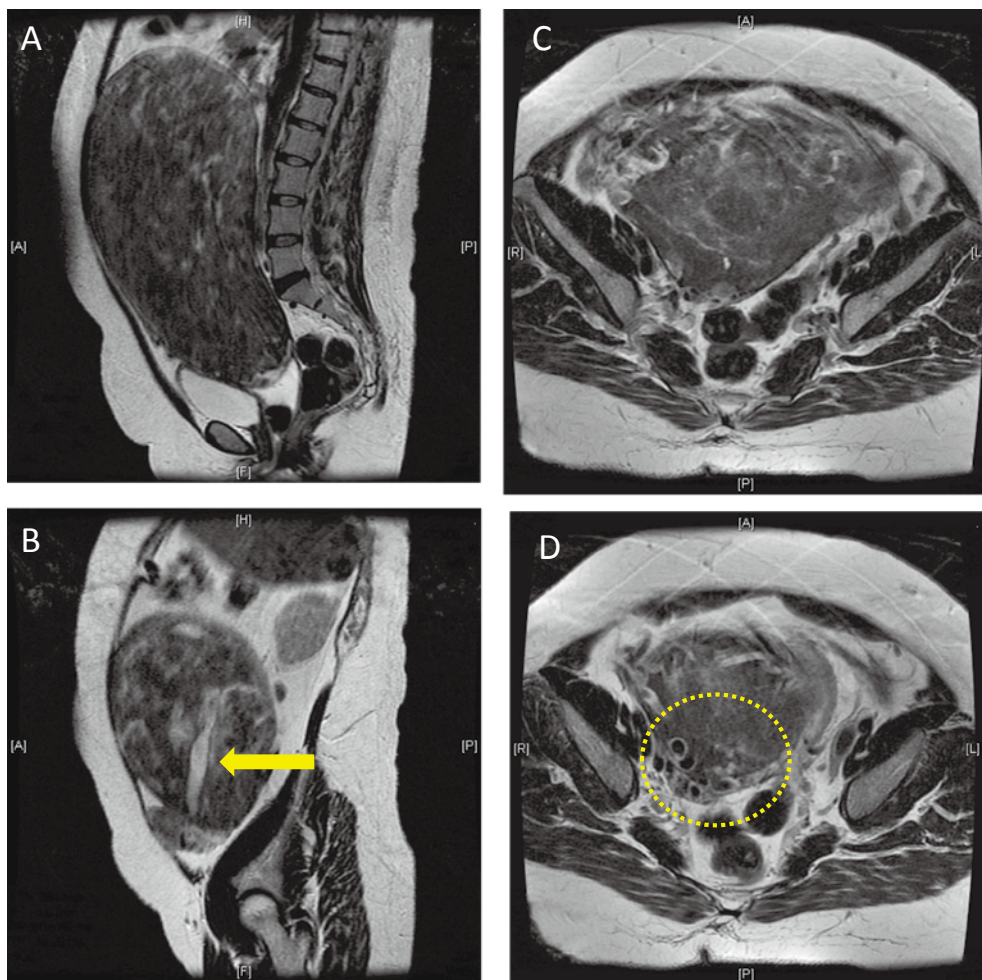


図2 腹部造影MRI画像

A, B T2強調画像 矢状断 C, D T2強調画像 水平断

臍高を超える巨大な腫瘍を認める。子宮体部、頸部、内膜等は同定できなかった。また腫瘍の表面近くに太い血管信号を認めた。(←, 丸印で囲まれた部位)



図3 手術時所見

臍高を超える弾性硬な腫瘍で、腫瘍の右前面に扁平な子宮体部を認め(←), 左円靱帯、左卵管と血管が腫瘍前面を這うように怒張し横切っていた。

者は子宮筋腫と考えられた。腹部腫瘤に関して精査目的にて産婦人科紹介となった。骨盤造影MRIでは臍高を超えるT2WIで低信号を呈する巨大な腫瘤が骨盤内を占拠しており、子宮体部・頸部や内膜の同定は困難で、腫瘍と正常子宮との境界も不明瞭であった。また腫瘍の表面を走行する太い血管信号を認めた。変性を示唆する所見や骨盤内へ浸潤する所見もなくリンパ節腫大も明らかでなかった(図2)。血液検査上も腫瘍マーカーやLDHの上昇はなく悪性を示唆する所見はなかった。内分泌学的異常もみられなかった。また下肢浮腫を認めず、造影CTでも血栓を認めず、D-ダイマー値も正常であったので深部静脈血栓症は否定的であった。脳腫瘍と腹部腫瘍のどちらかの腫瘍がエリスロポエチン産生腫瘍で赤血球増多症の原因となっていると推測されたが、画像検査上からはどちら

の可能性が高いかは判断できなかった。どちらの腫瘍の治療を先にするか、脳神経外科医師と検討したが、脳腫瘍は悪性の可能性が低いという見解であったことと、腹部腫瘍は巨大であり、患者が閉経後の増大を明瞭に訴えていたので画像上は否定的であったが子宮肉腫などの可能性を完全には否定できないと考えたことより、産婦人科での加療を優先することとした。開腹により単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を行うこととした。赤血球増多症による血栓塞栓症のリスクを減らすことと、術中出血への対応として、術前に計800mlの自己血貯血を行った。自己血の採取によってヘモグロビンは20.4g/dlから19.1g/dlまで低下した。また腫瘍が巨大であったので子宮全摘出術の側方組織の処理に際して尿管の同定を行いやすくするため、両側尿管内にステント留置を行った。

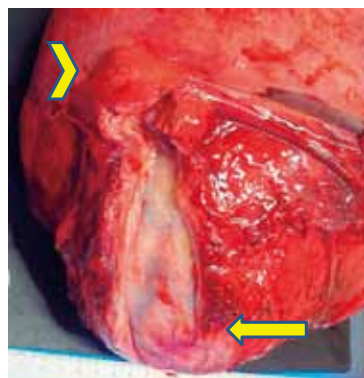
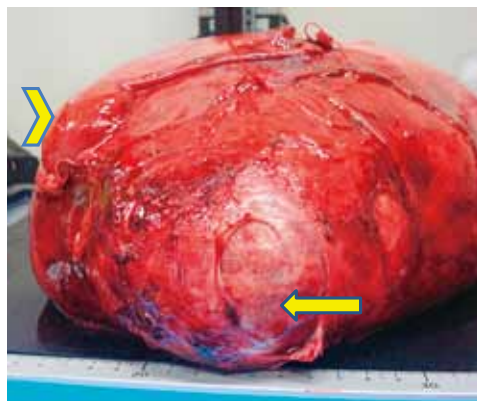


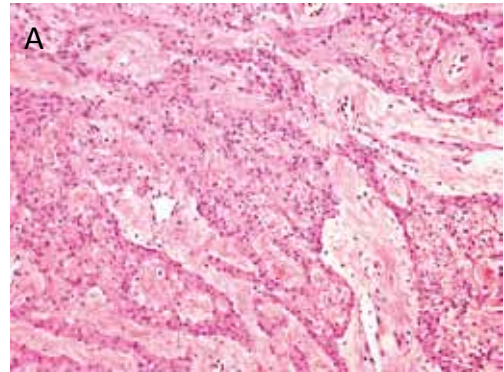
図4 摘出子宮および付属器

腫瘍の滑面は平滑で変性や壊死は認めなかった。子宮体部(→)や頸部(←)の位置から腫瘍が体部から頸部にかけての後壁から発育したものと思われた。

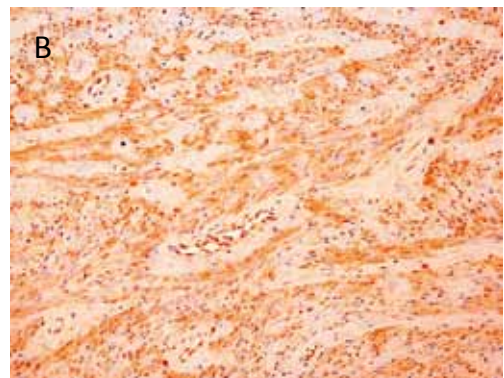
開腹に際しては臍上4横指まで縦切開を延長した。腹腔内に腹水貯留や癒着は認めなかった。腹部腫瘍は臍高を超える弾性硬な腫瘍であった。腫瘍の右前面に扁平な子宮体部を認め、左円靱帯、左卵管とそれらに並行する血管が腫瘍前面を這うように怒張し横切っていた。よって巨大腫瘍は子宮頸部後壁から発育した子宮筋腫と思われた(図3)。両側卵巣は委縮状で異常所見はなかった。左子宮動静脈が怒張し処理の際にやや出血が多くなったが、腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を行った。出血量は835gであった。摘出した子宮は $28 \times 24 \times 20$ cm、重量4300gで、腫瘍は子宮頸部から体部にかけての後壁より発育していた(図4)。体部後壁の筋腫発生部位では径の大きな血管が多数認められた。術前1週間よりアスピリン内服を中止していたが、肥満で脂肪組織が多いことも相俟って、術中、通常より止血が得られにくいとの印象をもった。このため周術期の血栓予防策として、術翌日からの早期離床と自動下肢加圧装置の装着は行ったが、ヘパリン投与等の薬物療法は行わなかった。

腫瘍の組織学的検索では紡錘形をした平滑筋細胞が束をつくって錯綜する古典的な平滑筋腫の像が一部に観察されたが、多くの部分では腫瘍間質の硝子化や浮腫がさまざまな程度で認められ、そこでは腫瘍細胞の長さは短くなり、核も円形に近くなって全体として一種の類上皮パターンをとるようになっていた。そのため腫瘍細胞が索状になり、これらが吻合してplexiformやreticular patternを示した。壊死や核分裂像は認められなかった。これらの所見からplexiform typeが優勢な平滑筋腫と診断した(図5A)。なお、一部では平滑筋細胞の核が柵状に配列する神経鞘腫に似た像も観察された。抗エリスロポエチン抗体による免疫染色を行ったところ、筋腫部分の平滑筋細胞の細胞質がび漫性に染色されるものの、正常子宮筋層の平滑筋細胞にも染色される部分を認めたため明確な陽性とは断定できなかった(図5B, C)。

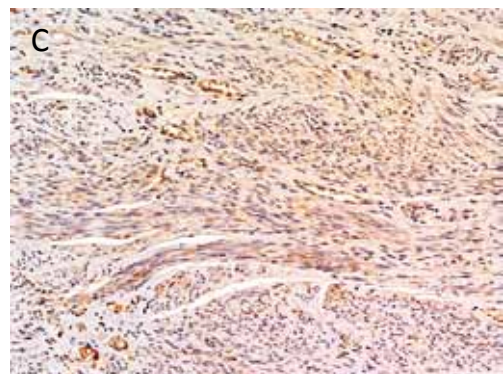
術中・術後に輸血治療、自己血返血は行わな



A: 腫瘍の多くの部分では図のように間質の浮腫や硝子化を伴い、腫瘍細胞は索状に吻合するplexiform typeの平滑筋腫の像に該当する。



B: 抗エリスロポエチン抗体による免疫染色では腫瘍性平滑筋細胞の細胞質がび漫性に陽性となっている。



C: 正常筋層部分では部分的に弱く染色されている。いずれの免疫染色においても血管内皮細胞は強く染色されている。

図5 子宮の組織像 (A 腫瘍部分のHE染色, B 腫瘍部分の抗エリスロポエチン免疫染色, C 正常筋層部分の抗エリスロポエチン免疫染色。いずれも200倍)

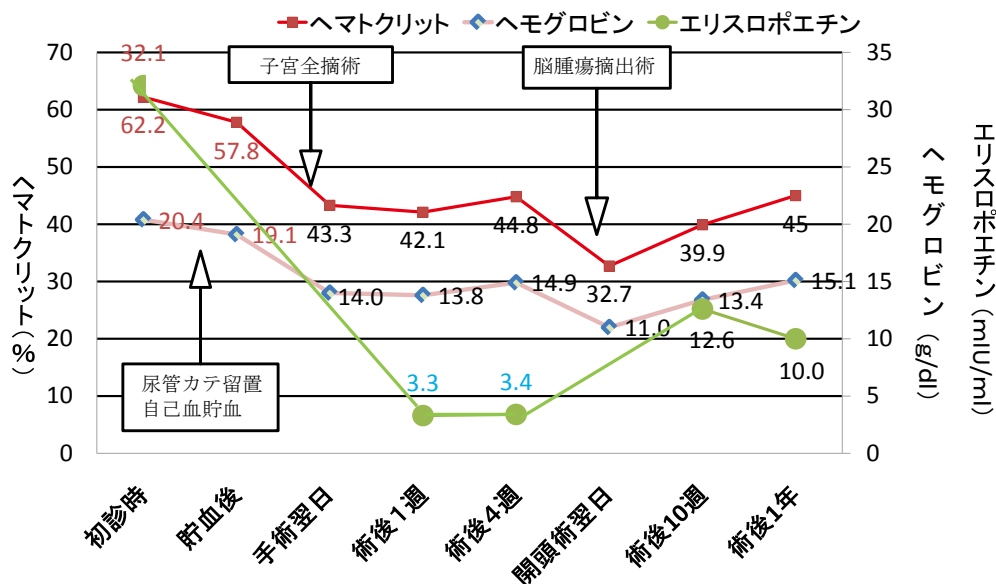
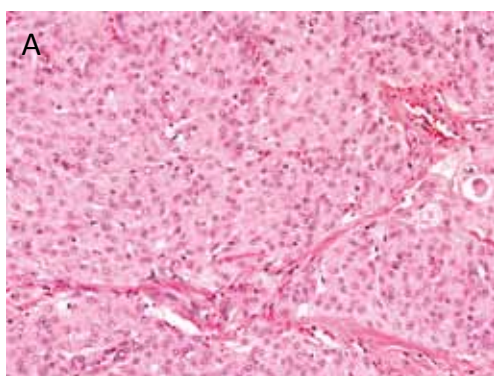
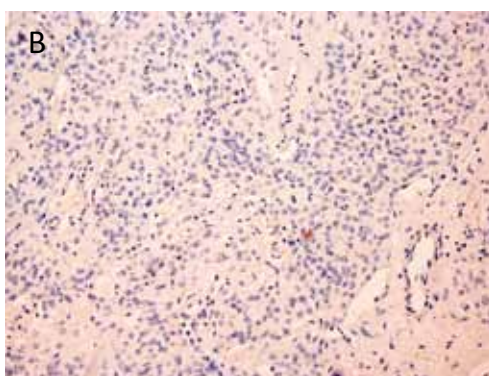


図6 臨床経過

治療中のヘモグロビン、ヘマトクリット、エリスロポエチンの推移を示した。



A：上皮様に腫大した細胞が充実性に増殖している。核異型はなく、細胞質は好酸性で細胞境界は不明瞭である。髄膜皮性髄膜腫の像である。



B：免疫染色でエリスロポエチンは組織全体で陰性である。

図7 脳腫瘍の組織像 (A HE染色, B 抗エリスロポエチン免疫染色, いずれも200倍)

かった。術後7日目の血液検査でHb13.8g/dl, エリスロポエチン値は3.3 mIU/mlと正常域以下まで低下していた。術後経過は良好で、術後10日目に退院した。その後も術後1カ月でHb14.9, エリスロポエチン3.4 mIU/mlと赤血球増多症の所見は再燃しなかった (図6)。以上の経過から患者はMESと診断された。1カ月半後に脳外

科にて開頭術を行い、前頭蓋底の腫瘍摘出術が行われた。病理診断は髄膜皮性髄膜腫でWHO grade Iであった。抗エリスロポエチン抗体による免疫染色の結果は陰性であった (図7)。術後経過良好にて術後10日目に退院となり、以後外来通院している。

考 察

子宮筋腫は婦人科の日常診療で最も多く遭遇する疾患の1つであるが、良性疾患であるので症状がなければ経過観察されることが多い。代表的な症状としては過多月経に伴う貧血があるが、内科から貧血の精査の一環として婦人科に紹介された際に子宮筋腫が発見されることはしばしば経験することである。一方、まれな例ではあるが子宮筋腫と貧血ではなく赤血球増多症が合併している例が知られている。1953年にThomsonら³⁾が赤血球増多症を合併する子宮筋腫の症例で子宮全摘出術によって赤血球増多症が改善した症例を報告して以来同様な症例の報告が最近まで散見されている^{2,4-17)}。それらはmyomatous erythrocytosis syndromeと呼ばれる概念で統一され、以下の3点が診断基準となっている。すなわち、1) 赤血球増多症がある、2) 子宮筋腫がある、3) 子宮全摘出術を行うことで赤血球増多症が改善する、の3点である¹⁾。今までに報告されている症例は40例あり、それらの症例をまとめると筋腫が巨大であること、閉経後の症例が比較的多いことが特徴として挙げられる。腫瘍重量が2kgを超えるものは、本症例を含めると41例中22例(55%)、その中でも5kg以上のものが14例(34%)も認められている。また本症例のように閉経後が20例(49%)でGnRH療法によって閉経状態にあったものも2例(5%)あった。

MESの病因に関しては現在までさまざまな説が提唱されており、必ずしも確定してはいないが最近の報告では腫瘍自身がエリスロポエチンを産生している説が有力となっている。以前はその病因として、腫瘍内のシャントによる低酸素状態や、腫瘍が尿管を圧迫することによる腎臓からのエリスロポエチン過剰分泌、赤血球の寿命の変化などの機序が推測されてきた^{1,8)}。近年では血中酸素飽和度が正常である場合や腫瘍の大きさや位置が尿管や腎臓へ直接影響していない症例でも、赤血球増多症を起こしている例があることから、筋腫そのものがエリスロポエチンを産生しているという機序の可能性が高

いと考えられるようになってきている。本症例でも初診時のSpO₂は98%と正常値であり、水腎症の所見はなく、術前の尿管カテーテル挿入に伴う赤血球増多症所見の変化がみられなかったことから、エリスロポエチンが腎臓で過剰産生されている可能性は低いと考えられた。

1975年にWeissらが、筋腫摘出を行った後で、術前に上昇していた血清エリスロポエチン活性が低下し、腫瘍組織からの抽出物のエリスロポエチン活性が高かったことを示したことで腫瘍でのエリスロポエチン産生の可能性が注目された⁷⁾。また子宮全摘出術の術中の子宮動脈と静脈からの採血でエリスロポエチン値に差があることも腫瘍でのエリスロポエチン産生を示唆した¹¹⁾。Yokoyamaらは、MESの患者の子宮筋腫細胞の免疫染色でエリスロポエチンが細胞質で陽性であったと報告した¹⁰⁾。また子宮平滑筋腫の組織中にエリスロポエチンに特徴的なmRNAの発現がRT-PCRにて確認され、さらにELISA法で腫瘍内にエリスロポエチンタンパクが増加していることも報告された^{15,16)}。これらの報告は子宮筋腫へのエリスロポエチンの局在を示し、そこでエリスロポエチン産生が行われていることを支持する。また、一方で赤血球増多症を発症していない子宮筋腫症例でも免疫染色で筋腫細胞の細胞質がエリスロポエチン陽性であったという報告^{10,17)}もあり、エリスロポエチン産生の量の多少が赤血球増多症を引き起こすか否かの要因になっている可能性も考えられる。本症例においては平滑筋腫組織と正常子宮平滑筋組織に対して抗エリスロポエチン抗体で染色を行った。また脳髄膜腫組織についても同様の染色を行った。脳髄膜腫細胞では陰性であった。平滑筋腫細胞の細胞質は染色されていたが、正常平滑筋においても部分的に染色されていたので平滑筋腫細胞に特異的に陽性とするにはやや不十分な結果であった。しかし正常筋層の染色強度は筋腫での染色強度に比べて弱く、また部分的であったこと、血管内皮が強く染色されていたことを併せて考えると、正常子宮平滑筋での非特異的染色は手術時に血中のエリス

ロポエチンの濃度が高かったので組織に吸収されたためにおこった可能性も考えられた。したがって本症例においても平滑筋腫細胞における陽性所見は非特異的と考えるより実際に陽性である可能性が高いと思われた。いずれにせよ、先行した子宮全摘出術の術後に血中のエリスロポエチン値が低下し、赤血球増多症が改善したと併せて考えると血中エリスロポエチン値の上昇および赤血球増多症の原因が、脳腫瘍ではなく子宮筋腫にあった可能性が高いと考えられた。

異所性エリスロポエチン産生腫瘍として報告されるものには、腎腫瘍、肝腫瘍、脳腫瘍、生殖器官腫瘍等がある¹⁸⁾。しかしながら本症例のように赤血球増多症を契機に同時に複数の臓器の腫瘍が指摘された報告はわれわれの知る限りではなく、そのような際にどちらの腫瘍が赤血球増多症の原因であるかを術前に判別するのは困難である。しかしMESの報告例数に比べてエリスロポエチン産生性の脳髄膜腫の報告例数が少ない¹⁹⁾ことを考慮すると、より強く赤血球増多症の原因が子宮腫瘍であると想定してよかったかもしれない。

MESでは赤血球増多症そのものと骨盤内の大きな腫瘍が、周術期の血栓形成リスクおよび塞栓症発症のリスクと考えられる⁹⁾。このため、術前の自己血貯血を行ったとする報告が多い(40例中19例)。本症例でも術前に800mlの自己血貯血を行った。

MESの機序にはいまだ不明な点も残る。最近、正常子宮内膜でのエリスロポエチン発現が発見されており、造血作用以外に、血管新生に関わるエリスロポエチンの働きが示唆されている²⁰⁾。またMES患者の子宮平滑筋腫内の血管内皮にエリスロポエチン受容体の発現も発見されている¹⁷⁾。これらのことからエリスロポエチンのautocrineまたはparacrineのシステムが働くことで、血管新生や細胞分裂促進が起き、MESでは巨大な子宮筋腫が発生するという病態が推測される。これらのメカニズムがより詳しく解明されれば、子宮筋腫の発育とエリスロポエチ

ン産生とを関連づけて、MESの病態をより詳しく説明できる可能性があると考えられる。

結 語

赤血球増多症の原因検索中に巨大子宮筋腫と脳腫瘍が同時に発見された症例を経験した。血中エリスロポエチン値が高値であり、どちらかの腫瘍がエリスロポエチンを産生していると考えられたが、臨床的にはどちらとも判断できなかった。悪性腫瘍の可能性の高さから子宮全摘出術を優先したが、結果的には術後にエリスロポエチン値の低下をみたために子宮筋腫がエリスロポエチンを産生している可能性が高かった。腫瘍組織の免疫染色でもエリスロポエチン産生腫瘍であることが示唆された。まれな病態ではあるが、巨大子宮筋腫に赤血球増多症が合併することがあることを日常診療でも念頭においておくことが必要と思われた。

参考文献

- 1) LevGur M, Levie MD : The myomatous erythrocytosis syndrome: A review. *Obstet Gynecol*, 86 : 1026-1030, 1995.
- 2) Fleming AR, Markley JC : Polycythemia associated with uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*, 74 : 677-679, 1957.
- 3) Thomson AP, Marson FGW : Polycythemia with fibroids. *Lancet*, 262 : 759-760, 1953.
- 4) Babuna C, Gardner GH, Greene RR : Erythrocytosis associated with a myomatous uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 77 : 424-429, 1959.
- 5) Cohen M, Rothenberg SP : Erythrocytosis associated with uterine fibromyomas. Report of a case. *Obstet Gynecol*, 19 : 96-100, 1962.
- 6) Rothman D, Rennard M : Myoma-erythrocytosis syndrome. Report of a case. *Obstet Gynecol*, 21 : 102-105, 1963.
- 7) Weiss DB, Aldor A, Aboulafia Y : Erythrocytosis due to erythropoietin producing uterine fibromyoma. *Am J Obstet Gynecol*, 122 : 358-360, 1975.
- 8) Clark CL, Wilson TO, Witzig TE : Giant uterine fibromyoma producing secondary polycythemia. *Obstet Gynecol*, 84 : 722-724, 1994.
- 9) Narita F, Ohara N, Fukunaga K : Myomatous erythrocytosis syndrome. *J Obstet Gynaecol*, 23 : 577, 2003.
- 10) Yokoyama Y, Shinohara A, Hirokawa M, et al. : Erythrocytosis due to an erythropoietin-producing large uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest*, 56 : 179-183, 2003.

- 11) Vlasveld LT, de Wit CWM, Verweij RA, et al. : Myomatous erythrocytosis syndrome: further proof for the pathogenic role of erythropoietin. *The Netherlands J of Med*, 66 : 283-285, 2008.
- 12) Padavala J, Abdelmagied A, Emery S : Rapidly developing myomatous erythrocytosis syndrome: a case report. *BMJ Case Rep.* 2010 : bcr11. 2009. 2443.
- 13) Abdul Ghaffar NA, Ismail MP, Nik Mahmood NM, et al. : Huge uterine fibroid in a postmenopausal woman associated with polycythaemia : a case report. *Maturitas*, 60 : 177-179, 2008.
- 14) Ono Y, Hidaka T, Fukuta K, et al. : A case of myomatous erythrocytosis syndrome associated with a large uterine leiomyoma. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2014 : 602139, 2014.
- 15) Kohama T, Shinohara K, Takahura M, et al. : Large uterine leiomyoma with erythropoietin messenger RNA and erythrocytosis. *Obstet Gynecol*, 96 : 826-828, 2000.
- 16) Suzuki M, Takamizawa S, Nomaguchi K, et al. : Erythropoietin synthesis by tumour tissues in a patient with uterine myoma and erythrocytosis. *Br J Haematol*, 113 : 49-51, 2001.
- 17) Pollio F, Staibano S, Mansueto G, et al. : Erythropoietin and erythropoietin receptor system in a large uterine myoma of patient with myomatous erythrocytosis syndrome: possible relationship with the pathogenesis of unusual tumor size. *Hum Pathol*, 36 : 120-127, 2005.
- 18) 鈴木光明, 高見澤聡, 榎本明美 : 異所性エリスロポエチン産生腫瘍. 日本臨床別冊内分泌症候群III, 283-286, 2006.
- 19) Bruneval P, Sassy C, Mayeux P, et al. : Erythropoietin synthesis by tumor cells in a case of meningioma associated with erythrocytosis. *Blood*, 81: 1593-1597, 1993.
- 20) Yokomizo R, Matsuzaki S, Uehara S, et al. : Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*, 8 : 441-446, 2002.

【症例報告】

膀胱子宮内膜症に対する腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術
—laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) の1例—佐藤 幸保¹⁾, 佐竹 由美子¹⁾, 江本 郁子¹⁾, 丸山 俊輔¹⁾
三瀬 裕子¹⁾, 金 共子¹⁾, 千菊 敦士²⁾, 小倉 啓司²⁾

1) 大津赤十字病院産婦人科

2) 同泌尿器科

(受付日 2015/2/4)

概要 膀胱子宮内膜症はまれな疾患であり、標準治療はまだ存在しない。近年、消化器外科領域では腹腔鏡と消化管内視鏡とを併用して病変を切除するlaparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) が導入され、広く適用されるようになった。今回、膀胱子宮内膜症に対して、LECSの1例と考えられる腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術を施行したので報告する。症例は32歳の未婚女性。月経時に増強する排尿時灼熱痛、頻尿、恥骨上部痛を主訴に近医より紹介された。超音波検査で膀胱頂部に腫瘤性病変、膀胱鏡検査で膀胱頂部から後壁にかけ表面粗造な隆起性病変を認めた。骨盤MRI検査で腫瘤内部にT2WIおよびT1WIでともに高信号の点状構造(出血を伴った内膜腺腔に相当)を認め、膀胱子宮内膜症と診断した。病変縮小を期待してGnRHアゴニストを5カ月間投与した後に、腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術を施行した。手術時、膀胱は子宮前壁に強固に癒着し、膀胱子宮窩は完全に閉鎖していた。まず、腹腔鏡下に癒着を剥離し膀胱頂部から後壁にかけて広く露出させた。次に、膀胱鏡下に膀胱子宮内膜症病巣の周囲を全周にわたってマーキングし、それに沿って膀胱壁の切開を進めた。病巣の上縁において膀胱壁全層を穿破させた後は、腹腔鏡下に病巣上縁を鉗子で把持牽引して腹腔内への尿漏出をおさえつつ、膀胱鏡下での切開をさらに進めた。膀胱内尿量の減少により膀胱鏡下での観察が困難となった後は、腹腔鏡下に切開を追加し、病巣の切除を完了した。膀胱壁の欠損部は腹腔鏡下に連続一層縫合で閉鎖した。上記の方法は、腹腔鏡の欠点(病巣の部位や範囲がわかりにくい)と膀胱鏡の欠点(膀胱壁全層を穿破できない)を補う術式であり、今後膀胱子宮内膜症に対する外科的療法の主流となることが期待される。〔産婦の進歩67 (3): 301-306, 2015 (平成27年8月)〕

キーワード：膀胱鏡, 腹腔鏡, 排尿痛, 頻尿, 尿路子宮内膜症

[CASE REPORT]

Laparoscopy-assisted cystoscopic partial cystectomy against bladder endometriosis :
An example of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS)Yukiyasu SATO¹⁾, Yumiko SATAKE¹⁾, Ikuko EMOTO¹⁾, Shunsuke MARUYAMA¹⁾
Hiroko MISE¹⁾, Tomoko KIM¹⁾, Atsushi SENGICU²⁾ and Keiji OGURA²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Otsu Red Cross Hospital

2) Department of Urology, Otsu Red Cross Hospital

(Received 2015/2/4)

Synopsis Bladder endometriosis is a rare disease, for which standard treatment has yet to be established. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS), where tumor resection is completed by simultaneous use of laparoscopy and endoscopy, was recently introduced to the field of gastroenterological surgery. We here report a case of bladder endometriosis, which was successfully resected by laparoscopy-assisted cystoscopic partial cystectomy, a good example of LECS. The patient was a 32-year-old unmarried woman, who was referred to our hospital due to burning pain on urination, pollakiuria, and suprapubic pain, all of which were exacerbated during menstruation. Ultrasonography detected a tumorous lesion in the bladder dome. Cystoscopy revealed irregular elevation of the mucosal surface from dome through posterior wall of the bladder. Pelvic MRI detected numerous spots in the tumorous lesion that showed high signal intensity both on

T1WI and T2WI and were considered to correspond to ectopic hemorrhagic endometrial glands, leading to the diagnosis of bladder endometriosis. After five cycles of GnRH agonist treatment to shrink the endometriotic lesion, laparoscopy-assisted cystoscopic partial cystectomy was performed. At time of operation, the vesicouterine pouch was completely obliterated due to firm adhesion between the bladder and the uterus. First, laparoscopic adhesiolysis was made to widely expose the bladder surface from the dome through the posterior wall. Next, under cystoscopy, the boundary of the endometriotic lesion was marked out and a deeper incision was made along the boundary line using bipolar diathermy. Full-thickness bladder wall incision was firstly achieved at the upper margin of the endometriotic lesion. Then, laparoscopically, the upper margin of the endometriotic lesion was grasped and pulled upwards by claw forceps to minimize urinary leak into the peritoneal cavity, allowing further cystoscopic incision along the boundary line. After depletion of intravesical urine impeded the cystoscopic view, the remaining circumferential incision along the boundary line was accomplished under laparoscopy. The incision in the bladder wall was then closed by single-layered continuous suture. Laparoscopy-assisted cystoscopic partial cystectomy overcomes the limitation of laparoscopy (i.e., difficulty in delineating the endometriotic lesion) and that of cystoscopy (i.e., inability to make full-thickness incision). In this respect, this method has the potential to become mainstream surgical management against bladder endometriosis. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 301-306, 2015 (H27.8)]

Key words : cystoscopy, laparoscopy, pain on urination, pollakiuria, urinary tract endometriosis

緒 言

尿路子宮内膜症はまれな病態であり、全子宮内膜症の1%程度を占めるに過ぎない¹⁾。尿路子宮内膜症の局在は膀胱が85%、尿管が9%、腎が4%、尿道が2%とされる²⁾。膀胱子宮内膜症の30%は無症状であり一般不妊検査などで偶然発見されるが、残りの70%は月経時に増強する膀胱炎症状や恥骨上部痛をきたす。しかしながら、病変が膀胱粘膜まで達し月経時に増悪する血尿を認めるのは、膀胱子宮内膜症の20%にすぎない。また膀胱子宮内膜症の50%以上は骨盤内に他の子宮内膜症病変を有し、月経困難症、性交痛、排便痛などの症状を伴う³⁾。

近年、消化器外科の領域では、腹腔鏡単独では病変の部位や範囲を正確に同定することが困難な胃粘膜下腫瘍などに対し、腹腔鏡と消化管内視鏡とを併用して病変を切除するlaparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) が導入され、広く適用されるようになった⁴⁾。

今回、われわれは膀胱子宮内膜症に対して、LECSの1例と考えられる腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術を施行したので報告する。

症 例

患者は32歳未婚、未経妊。初経は11歳、月経は30日周期で規則的であった。既往歴・家族歴

に特記すべきことはなかった。6カ月前より月経時に増強する排尿時灼熱痛、頻尿、恥骨上部痛を自覚するようになった。症状はしだいに増悪し社会生活に支障をきたすほどになったため、近医を受診した。経膈超音波検査で膀胱壁に腫瘍性病変を認めたため、当科を紹介された。

初診時の内診所見では、膀胱子宮窩に圧痛を伴う硬結を触知した。経膈超音波検査では、膀胱後壁に腫瘍性病変があり、子宮体部前壁との間に強固な癒着が疑われた。経腹超音波検査でも膀胱後壁に25mm×18mmの腫瘍性病変が検出された(図1)。骨盤MRI検査では、膀胱後壁の腫瘍性病変の内部にT2WIおよびT1WIとともに高信号の点状構造を認め、出血を伴った内膜腺腔と考えられた(図2A)。血液検査では、ヘモグロビン12.0g/dl、クレアチニン0.78mg/dl、BUN 9.8mg/dl、CA125 29.6U/mlと異常を認めなかった。子宮頸部細胞診はNILM、尿細胞診は陰性、尿鮮血は疑陽性であった。膀胱鏡検査では、膀胱後壁に表面粗造な隆起性病変を認めた。粘膜面の色調は周囲と同一であった。尿管口は両側ともに病変から2cm以上離れていた(図3A, B)。

以上より膀胱子宮内膜症と診断した。病変縮小を期待してGnRHアゴニスト(リュープリン®1.88 mg/月)の投与を行った後に、膀胱内

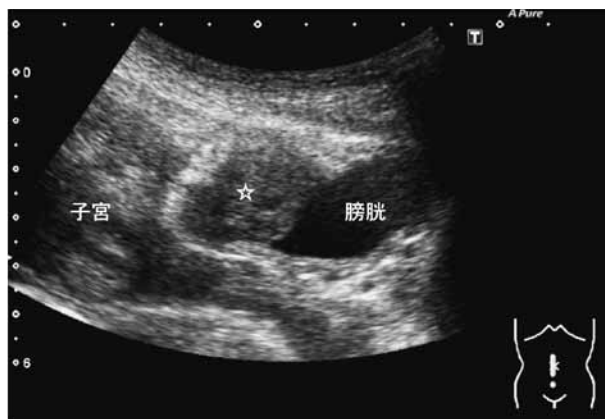


図1 経腹超音波写真
膀胱後壁に低エコーの腫瘍 (☆) を認める。

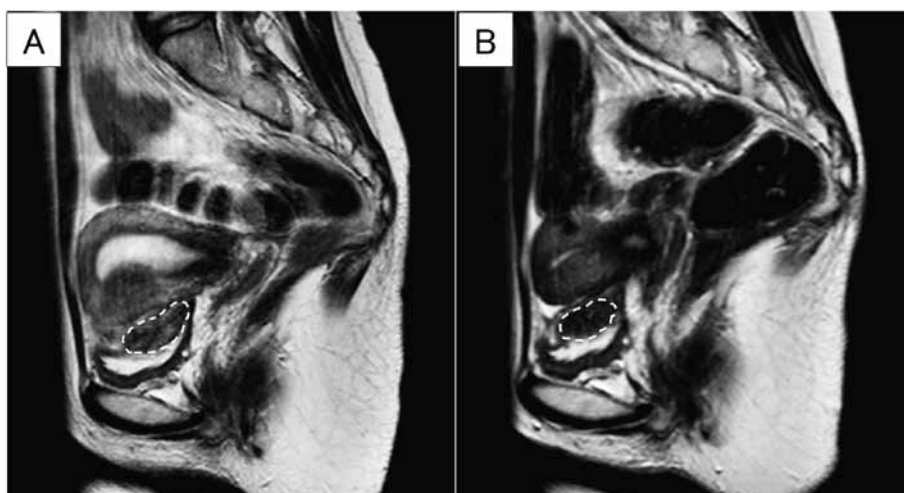


図2 GnRHアゴニスト投与前 (A) と投与後 (B) の骨盤MRI T2強調画像
A 膀胱後壁に腫瘍性病変 (破線) があり、その内部には高信号の点状構造を認める。
B Aと比べ腫瘍性病変 (破線) の大きさは軽度縮小し、内部の点状構造は著明に減少している。

膜症病巣の外科的切除を行う方針とした。リュープリン®を5回投与した後の骨盤MRI検査では、膀胱子宮内膜症病巣の大きさは軽度縮小し、病巣内部の点状構造は著明に減少していた (図2B)。5回目のリュープリン投与1カ月後に泌尿器科医の協力のもと、腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術を施行した。

手術時所見だが、膀胱は子宮前壁に強固に癒着し膀胱子宮窩は完全に閉鎖していた。腹腔内のその他の部位には明らかな内膜症性病変を認めなかった。まず、腹腔鏡下に膀胱を子宮前壁

から剝離し、病巣があると考えられる膀胱頂部から後壁にかけて広く露出させた (図4A)。次に、膀胱鏡下に膀胱子宮内膜症病巣の周囲を全周にわたってマーキングし (図4B)、それに沿って膀胱壁の切開を進めた。病巣の上縁において膀胱壁全層を穿破させた後は、腹腔鏡下に病巣上縁をクロー鉗子で把持牽引して腹腔内への尿漏出をおさえつつ、膀胱鏡下での切開をさらに進めた (図4C)。尿漏出の増加により膀胱内尿量が減少し膀胱鏡下での観察が困難となった後は、腹腔鏡下に切開を追加し、病巣切除を完

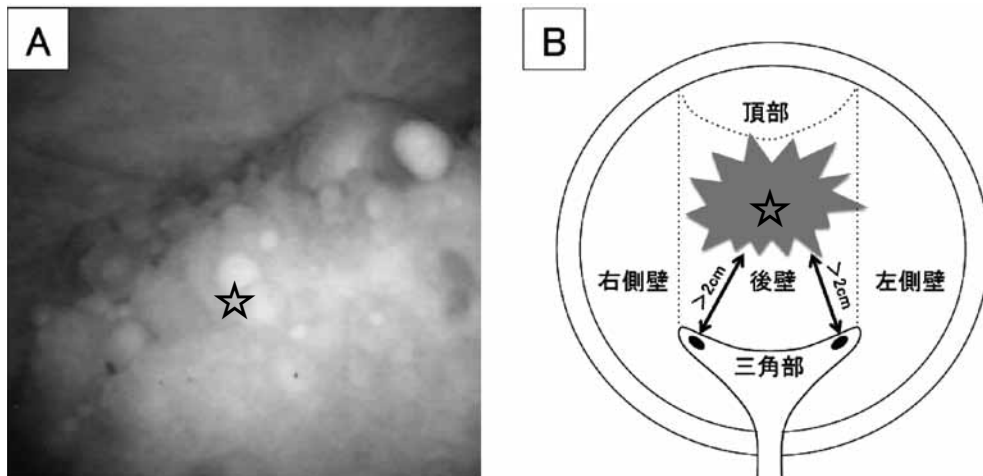


図3 膀胱鏡写真 (A) と膀胱内での内膜症病変の位置を示す模式図 (B)

A 膀胱後壁に周囲の正常膀胱粘膜と同一の色調を示す表面粗造な隆起性病変 (☆) を認める.

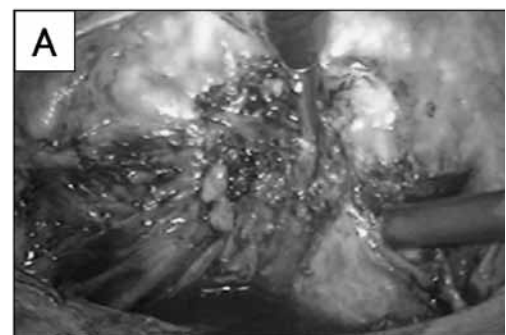
B 隆起性病変 (☆) と尿管口との距離は2cm以上保たれている.

了した (図4D). 膀胱壁の欠損部は腹腔鏡下に吸収糸を用いて連続一層縫合にて閉鎖した (図4E). 癒着剥離面にインターシード®を貼付し手術を終了した. 手術時間は2時間23分, 出血は少量であった.

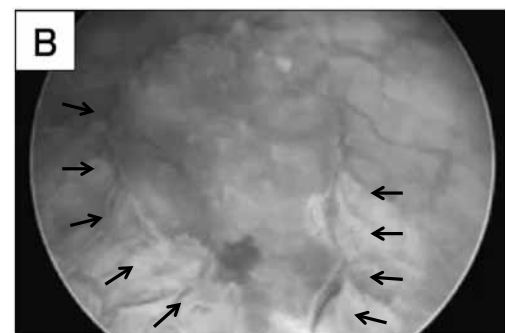
摘出標本の病理検査で, 膀胱壁全層に子宮内膜線および間質が分布しており, 膀胱子宮内膜症と確定診断された (図5). 術後7日間は尿道カテーテルを留置した. 術後8日目に膀胱造影で腹腔内への造影剤漏出がないことを確認した後, 尿道カテーテルを抜去した. 尿道カテーテル抜去直後は高度の頻尿 (排尿15分おき) を認めていたが, 翌日には排尿間隔は2時間程度となり, 術後10日目に退院した. その後も排尿間隔はしだいに延長し, 術後1カ月目にはほぼ正常化した. 患者は未婚で挙児希望もなかったため, 術後1週間目より再発予防を目的として, 低用量ピル (ルナベルULD®) の投与を開始した. 術後1年が経過したが, 現在のところ症状の再発を認めていない.

考 察

膀胱子宮内膜症はまれな疾患であり, エビデンスレベルの高い標準的治療法はまだ確立していない. そのため, 治療法は患者の年齢や背景によって個別化せざるを得ない. 通常の子宮内



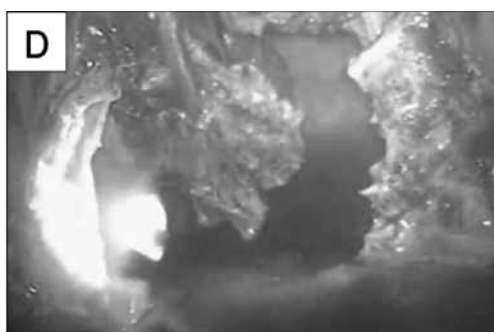
A (腹腔鏡写真) 癒着により完全閉塞していた膀胱子宮窩を腹腔鏡下に完全に開放し, 膀胱頂部から後壁にかけて広く露出させた.



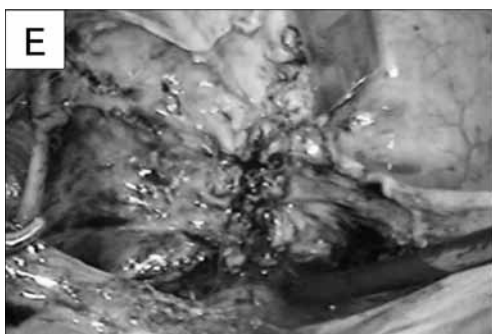
B (膀胱鏡写真) 膀胱鏡下に膀胱子宮内膜症病巣の周囲をマーキング (矢印) している. 全周にわたってマーキングした後, それに沿って膀胱鏡下に切開を進め, 病巣上縁において膀胱壁全層を穿破させた.



C (腹腔鏡写真) 腹腔鏡下に病巣上縁をクロー鉗子で把持し(矢頭), 上方へ牽引することで腹腔内への尿の漏出をおさえつつ, さらに膀胱鏡下での切開を進めている。



D (腹腔鏡写真) 最後に残った病巣下縁を腹腔鏡下に切開し, 病巣切除を完了した。



E (腹腔鏡写真) 腹腔鏡下に膀胱壁欠損部を吸収糸による連続一層縫合で閉鎖した。

図4 腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術の術中写真

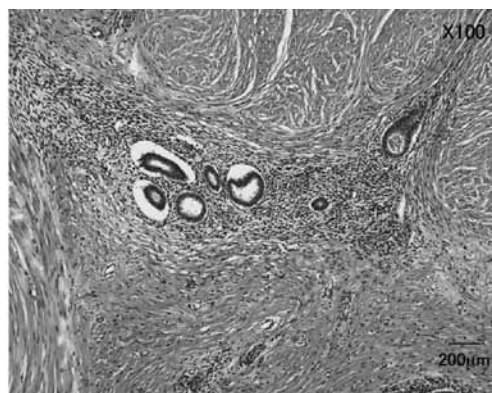


図5 切除標本の病理写真 (×100)
膀胱筋層内に子宮内膜線および間質を認める。

膜症と同様, 膀胱子宮内膜症の病巣はホルモン依存性であり, 閉経後には自然退縮が期待できる。したがって, 閉経前期の女性に対しては, GnRHアゴニスト (リュープリン[®]), 黄体ホルモン (ディナゲスト[®], ミレーナ[®]), 低用量ピル (ルナベルULD[®]) などを用いた内科的治療を行い, 閉経期への逃げ切りをはかることが多い。なかでも子宮内黄体ホルモン放出システムであるミレーナ[®]は, 膀胱子宮内膜症病巣を含む子宮周囲において高い黄体ホルモン濃度を維持させることができるため, 症状緩和に有用と考えられる³⁾。しかし, これらの内科的治療はいずれも避妊効果を伴うため, 挙児希望のある生殖年齢女性に対しては不向きであり, 外科的治療が優先される。また挙児希望のない生殖年齢女性であっても, 内科的治療のみで長期的な症状緩和を得るのは困難とされており, 最終的には外科的治療が必要となることが多い⁵⁾。

外科的治療のアプローチとして, 膀胱鏡, 腹腔鏡, 開腹の3つが考えられる。膀胱鏡下に膀胱腫瘍を切除するtransurethral resection (TUR) では, 病変の部位や範囲の把握が容易であるというメリットはあるが, 膀胱壁全層を穿破した場合に修復ができないというデメリットを伴う。また膀胱子宮内膜症の成因として「卵管を通じて骨盤内へ逆流した月経血に含まれる子宮内膜組織が膀胱子宮窩腹膜に生着して増殖し, 炎症を引き起こすことで病巣が形成され

る」という説が有力であるが⁶⁾、これによると、膀胱子宮内膜症の病巣は膀胱腹膜から膀胱粘膜へ向けて形成されており、膀胱粘膜側のみを切除するTURでは膀胱腹膜側にある病巣の主座が遺残し、再燃率が高くなることが危惧される。一方、腹腔鏡下アプローチでは膀胱壁全層にわたる切除が可能であり、理論上、膀胱内膜症病巣の完全切除が可能であるというメリットがあるが、腹腔側からの観察では病巣の部位・範囲を正確に同定するのが困難であるというデメリットを伴う。以上を考え合わせると、膀胱鏡下に病巣周囲を正確にマーキングし、それに沿って可能な限り膀胱鏡下に切開を進め、腹腔鏡下でも切除すべき範囲が明瞭に確認できるようになってから腹腔鏡下に切除を完遂し、欠損部は腹腔鏡下に修復するという腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術は腹腔鏡と膀胱鏡それぞれの欠点を補う理にかなった術式と考えられる。実際、膀胱子宮内膜症に対し同様の方法を適用し、良好な結果を得たという症例報告は多い⁷⁻¹¹⁾。この腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術は、近年消化器外科の領域で導入され、その適応範囲を広げつつあるLECSの1例と考えてよいであろう。

開腹術は膀胱鏡下あるいは腹腔鏡下手術に比べ手術侵襲が大きいことが問題となる。ただ、尿管口近くに膀胱子宮内膜症の病巣があり、切除が尿管口に及んだ場合には尿路再建術(尿管・膀胱新吻合術)が必要となる。このような場合には、最初から開腹術を選択するほうが無難と考える。実際には、膀胱子宮内膜症の病巣のほとんどは尿管口から離れた膀胱頂部～後壁に発生するため、病巣切除後に尿路再建を必要とする症例はそれほど多くない³⁾。しかし、術式の決定にあたっては術前に膀胱鏡検査を行い、病巣と尿管口との位置関係を確認しておくことが不可欠と考えられる。

結 論

今回、膀胱子宮内膜症に対し腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術を行った1例を経験した。

膀胱鏡下に病巣の範囲を正確にマーキングし、可能な限り膀胱鏡下に膀胱壁の切開を進め、腹腔鏡下でも切除範囲が明瞭に確認できるようになってから腹腔鏡下に切開を追加して病変切除を完遂、欠損部は腹腔鏡下に修復するという腹腔鏡補助下膀胱鏡下膀胱部分切除術は合理的な術式であり、今後膀胱子宮内膜症に対する外科的療法の主流となることが期待される。

参考文献

- 1) Schneider A, Touloupidis S, Papatsoris AG, et al. : Endometriosis of the urinary tract in women of reproductive age. *Int J Urol*, 13 : 902-904, 2006.
- 2) Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, et al. : Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv*, 64 : 830-842, 2009.
- 3) Maccagnano C, Pellucchi F, Rocchini L, et al. : Diagnosis and treatment of bladder endometriosis: state of the art. *Urol Int*, 89 : 249-258, 2012.
- 4) Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, et al. : Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc*, 22 : 1729-1735, 2008.
- 5) Granese R, Candiani M, Perino A, et al. : Bladder endometriosis: laparoscopic treatment and follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 140 : 114-117, 2008.
- 6) Vercellini P, Frontino G, Pisacreta A, et al. : The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 187 : 538-542, 2002.
- 7) Seracchioli R, Mannini D, Colombo FM, et al. : Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis. *J Endourol*, 16 : 663-666, 2002.
- 8) Pang ST, Chao A, Wang CJ, et al. : Transurethral partial cystectomy and laparoscopic reconstruction for the management of bladder endometriosis. *Fertil Steril*, 90 : 2014. e1-3, 2008.
- 9) Nerli RB, Reddy M, Koura AC, et al. : Cystoscopy-assisted laparoscopic partial cystectomy. *J Endourol*, 22 : 83-86, 2008.
- 10) Litta P, Saccardi C, D'Agostino G, et al. : Combined transurethral approach with Versapoint ((R)) and laparoscopic treatment in the management of bladder endometriosis: technique and 12 months follow-up. *Surg Endosc*, 26 : 2446-2450, 2012.
- 11) Cheng C, Healey M, Clarke A : A surgical case involving bladder endometriosis. *Int Urogynecol J*, 24 : 1083-1084, 2013.

【症例報告】

**輸血後に行った単純子宮全摘出術術後に
可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) を発症した子宮筋腫の1例**

野田 穂 寿美¹⁾, 西崎 孝 道¹⁾, 荒木 梢¹⁾, 中川 江 里 子¹⁾
根 来 英 典¹⁾, 大 西 洋 子¹⁾, 山 本 福 子²⁾

1) 市立吹田市民病院産婦人科

2) 同脳神経外科

(受付日 2015/2/25)

概要 可逆性後頭葉白質脳症は臨床的には痙攣、頭痛、意識障害、視覚障害等の症状を有し、画像上、脳後頭葉や頭頂葉に梗塞を伴わない可逆性の皮質下の浮腫が起こるのが特徴の疾患である。また高血圧性脳症、子癇、免疫抑制剤の投与、化学療法と関連して発症することが知られている。症例は53歳でHb3.8 g/dlの重症貧血を合併した子宮筋腫の患者で8単位の輸血を行い、Hb8.4 g/dlまで回復しいったん退院となった。輸血後50日目に子宮全摘出術および両側付属摘出術を施行した。手術当日の朝の血圧は116/70mmHgと正常であったが、術前には177/84mmHgと急速に上昇し、術中も180/96mmHgまで上昇した。術後、3時間目に全身の強直間代性痙攣と意識消失発作が発症した。その時点での頭部CTでは有意な所見は認めなかった。抗てんかん薬で経過観察したところ術後3日目の頭部MRI検査のT2FLAIR像で両側後頭葉の信号の増加が認められた。また意識も回復したためにPRESと診断した。術後9日目に皮質盲が出現した。術後37日目のMRIでは後頭葉の病変は縮小していたが、痙攣発作は続いていた。報告では輸血後や術後のPRESはほとんど女性のみで起こっている。今回の症例では周術期の大きな血圧変動によりPRESが引き起こされたと推定されたが、術前の輸血が影響していた可能性も考えられた。輸血によりPRESが発症することがあることを念頭におくことと、PRESの症状が出現したときには速やかな治療を行うことが重要であると考えた。〔産婦の進歩67(3)：307-313, 2015(平成27年8月)〕

キーワード：可逆性後頭葉白質脳症、輸血、高血圧、重症貧血、子宮摘出術

[CASE REPORT]

A case of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after blood transfusion and hysterectomy in a patient with uterine myoma

Hozumi NODA¹⁾, Takamichi NISHIZAKI¹⁾, Kozue ARAKI¹⁾, Eriko NAKAGAWA¹⁾,
Hidenori NEGORO¹⁾, Yoko OHNISHI¹⁾ and Fukuko YAMAMOTO²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Suita Municipal Hospital

2) Department of Neurosurgery, Suita Municipal Hospital

(Received 2015/2/25)

Synopsis BPosterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is clinically characterized by seizures, headaches, altered consciousness, and loss of vision. Reversible subcortical edema in the occipital and parietal lobes without infarction is the key feature identified on neurological imaging. In previous reports, PRES has been associated with hypertensive encephalopathy, eclampsia, and immunosuppressive and chemotherapeutic drugs. We report a case of a 53-year-old woman with severe anemia (Hb: 3.8 g/dl) and a uterine myoma. After transfusion of eight units of red blood cells, her hemoglobin level increased to 8.4 g/dl. Fifty days after blood transfusion, she underwent total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. In the morning of the day of the operation, she was normotensive (116/70 mmHg). Immediately prior to surgery, her blood pressure increased to 177/84 mmHg, and intraoperatively, it increased to 180/96 mmHg. Three hours after surgery, she had generalized tonic clonic seizures and stupor. Cranial CT scan revealed no abnormalities at that time. She was administered antiepileptic drugs. Cranial T2FLAIR MRI performed three days

later showed increased signal intensity in the occipital lobe region bilaterally. She recovered consciousness that day and was diagnosed with PRES. Nine days later, cortical blindness developed. Although the results of the MRI performed 37 days later revealed diminished lesions, she still suffered from epileptic seizures. Previous reports indicated that PRES after blood transfusion or a surgical operation occurs almost only in women. In the present case, we postulate that severe changes in blood pressure around the time of surgery caused PRES to occur and that blood transfusion might affect the occurrence of PRES. Blood transfusions can increase the risk of PRES. When symptoms of PRES appear after blood transfusion, immediate therapy should be considered. [Adv Obstet Gynecol, 67 (3) : 307-313, 2015 (H27.8)]

Key words : posterior reversible encephalopathy syndrome, blood transfusion, hypertension, severe anemia, hysterectomy

緒 言

1996年にHincheyらが、臨床的には痙攣発作・頭痛・意識障害・視野障害を特徴とし、画像所見では頭頂後頭葉領域を中心とした、梗塞を伴わない皮質下の浮腫を呈し、これらが可逆性である疾患をreversible posterior leucoencephalopathy syndrome (RPLS) と報告した¹⁾。2000年にCaseyらが白質のみでなく灰白質にも病変を認めることを報告し²⁾、可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome ; 以下PRESと略す) として広く認知されるようになった。その原因疾患、病態はさまざまだが、産婦人科領域では妊娠高血圧症候群に伴う子癇が発症したときにPRESを合併することが知られている³⁾。

今回われわれは、子宮筋腫によって生じた貧血に対して輸血治療を行った後に単純子宮全摘出術を行ったが、術後に痙攣発作を起こし、さらに意識障害・視野欠損を呈し、最終的にPRESと診断された症例を経験したので報告する。

症 例

症例は53歳、5経妊3経産、特記すべき既往歴はないが、数年前から職場の検診で子宮筋腫を指摘されていた。今回、通常月経終了後に続く不正性器出血、過多月経、ふらつきを主訴として当科を受診した。超音波検査上、子宮は120×64×77mmに腫大し、多発性子宮筋腫と診断した。血液検査で重症貧血 (Hb3.8g/dl) を認め、緊急入院し、濃厚赤血球液計8単位を2日間にわたって輸血した。Hb8.4g/dlに改

善したため、待機手術の方針とし、いったん退院した。輸血前後を含めて入院中の血圧は100-110/60mmHg台で安定していた。退院後は貧血の改善目的にて、外来で鉄剤内服投与を継続していた。貧血は術前までにHb12.7g/dlまで改善していた。術前の骨盤部MRIでは、多発子宮筋腫および両側卵巣の軽度腫大を認めた (図1)。輸血後50日目に手術を行うこととなったが、術前に神経学的異常は認めなかった。手術当日朝の血圧は116/70mmHgで正常であったが、手術室入室時に177/84mmHgと急激な上昇を認めた。全身麻酔下に単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を行った。麻酔導入後の血圧は140-150/80mmHg台で安定していたが、手術後半より血圧上昇傾向があり、手術終了直前の血圧が180/96mmHgとなったのでニカルジピンが投与された。手術終了時の血圧は143/91mmHgであった。手術時間は1時間39分、総出血量は490mlであった。麻酔が完全に覚醒した後に帰室した。術後の疼痛コントロールはフェンタニルを用いてIVPCA (Intravenous patient controlled analgesia) 法にて行った。創痛が強かったため、IVPCA 法に併用しジクロフェナクナトリウム坐剤 (50mg) を使用したが、効果を認めなかったため、フルビプロフェン50mgを側管より点滴投与した。帰室後、血圧の再上昇傾向があり、術後1時間半の時点での血圧は173/84mmHgまで上昇していた。術後3時間の時点で、強直間代性痙攣を認め、その後意識消失も認めた。なお発作直前の血圧は154/77mmHgであった (図2)。緊急で撮影

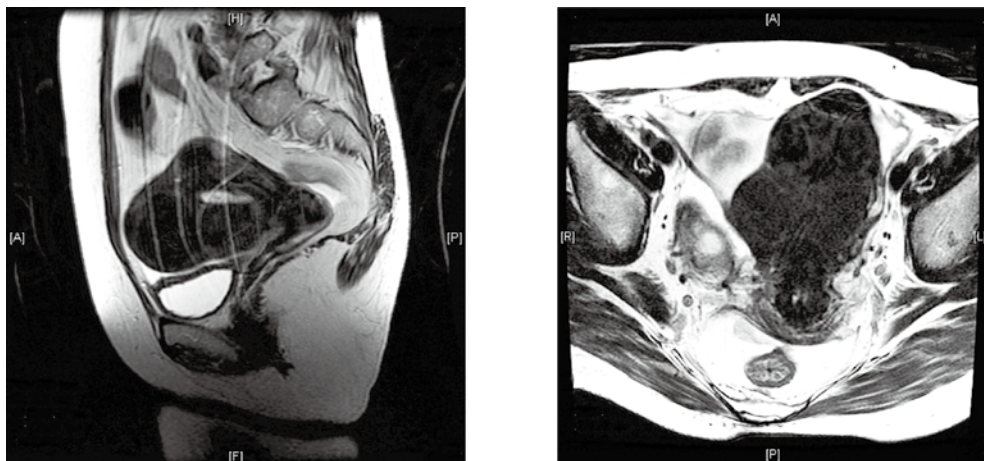


図1 骨盤部MRI像（T2強調画像）左 矢状断面 右 水平断面
子宮前壁から底部を中心として筋層内，漿膜下に多発性の子宮筋腫を認める。

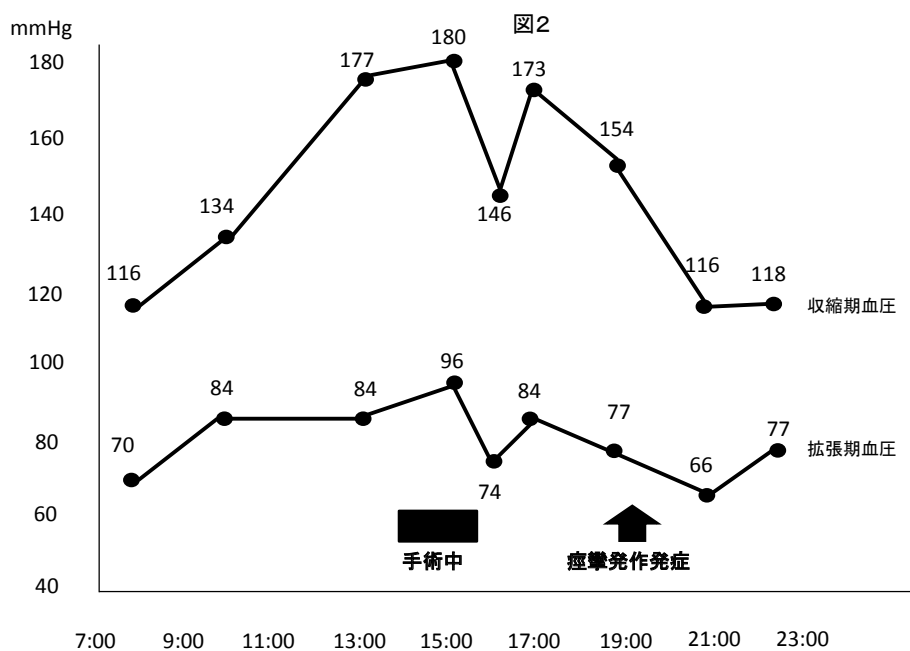


図2 手術当日の血圧変動

した頭部単純CTでは，頭蓋内出血や脳梗塞巣などの占拠性病変は認めなかった．間歇的に認められた痙攣発作に対して，ジアゼパム10mg投与した．第2病日も痙攣発作が持続し，発作時SpO₂の低下（60%台）を認めたため，気道挿管し人工呼吸器管理となった．再度頭部造影

CTを行ったところ，静脈洞血栓症も否定できないため，抗血栓療法，グリセオール投与を開始した．その後意識レベルは低下したままであったが経過観察となった．第3病日に意識はほぼ清明となった．頭部単純MRIにおいて両側後頭葉で白質中心にT2FLAIR像で高信号領域が

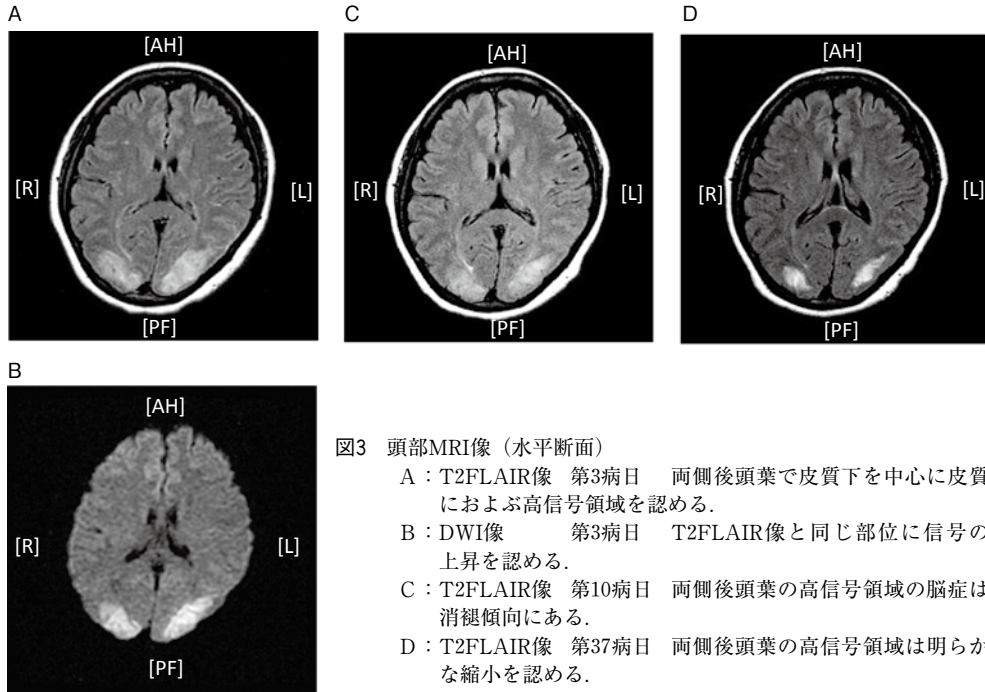


図3 頭部MRI像 (水平断面)

- A : T2FLAIR像 第3病日 両側後頭葉で皮質下を中心に皮質におよぶ高信号領域を認める。
 B : DWI像 第3病日 T2FLAIR像と同じ部位に信号の上昇を認める。
 C : T2FLAIR像 第10病日 両側後頭葉の高信号領域の脳症は消退傾向にある。
 D : T2FLAIR像 第37病日 両側後頭葉の高信号領域は明らかな縮小を認める。

認められた (図3A)。またDWIでも同様に高信号領域を認めた (図3B)。MRAで頭蓋内血管の狭小化は認めず、白質脳症と診断した。第7病日に皮質盲と考えられる視野異常 (中心下方の暗転・複視) を発症した。第10病日での頭部MRIで静脈血栓症の所見は認めず、後頭葉優位の変化は消退傾向となった (図3C)。第37病日のT2FLAIR像では両側後頭葉領域の高信号域の縮小が認められた (図3D)。視野異常の改善をみて術後25日目に退院となった。その後も脳神経外科に通院中で、間欠的に痙攣発作を認めるため、症候性てんかんとして、現在も抗てんかん薬の服用を継続している。

考 察

今回、重症貧血を輸血によって改善した後に、子宮全摘出術を行ったが、術後にPRESを発症した子宮筋腫の1例を経験した。

PRESの原因として、高血圧症性脳症、免疫抑制剤使用、化学療法や、産婦人科領域ではよく知られている子癇などが挙げられるが、高カルシウム血症や低マグネシウム血症などの電解質異常、またErythropoietinや輸血による急激

な貧血改善を原因とする報告もある⁴⁾。

PRESの発症機序は、急激な血圧の変動に対して脳血流量自動調節能が破綻して、脳血流量が増加し、血液脳関門が障害され、血漿成分が間質へ漏出し、vasogenic edemaを引き起こすという説と、急激な血圧上昇に起因する血管攣縮 (vasospasm) による脳血流低下によって脳低酸素状態となりcytotoxic edemaを引き起こすという説が提唱されている⁴⁾。間質への血漿成分の漏出は高血圧だけでなく、血管内皮細胞への障害も関与しており、著明な血圧上昇がなくても、血管内皮細胞の障害により、発症する場合があると考えられている。PRESの特徴は、頭頂後頭葉領域を中心とした梗塞を伴わない皮質および皮質下の浮腫であるが、その領域は椎骨脳底動脈の支配領域で、交感神経終末が疎であるため、急激な高血圧に対して血管の自動調節能が破綻し同部に浮腫が起りやすいと考えられている⁵⁾。また輸血による急激なヘモグロビンの増加や血液粘稠度の上昇により、血管内皮の損傷が引き起こされることもその発症の一因と考えられている^{6,7)}。

画像診断においては、MRIとくにFLAIR画像が有用である。特徴として、頭頂後頭葉の皮質下白質を中心に高信号を呈する。画像上の病変を示す頻度の高い部位は、頭頂後頭葉 (81.3-94%)、前頭葉 (43.8-77%)、側頭葉 (12.5-64%) であるが、小脳や基底核、脳幹に発症した報告もある^{8,9)}。本症例では、好発部位である両側頭頂葉から後頭葉にかけて皮質および皮質下にT2FLAIR像で高信号を呈しており典型的なPRESの像であった。また拡散強調画像で高信号、ADCmapでADC値が低下している領域は、cytotoxic edemaを反映しており、拡散強調画像で低～等信号、ADCmapでADC値が上昇している領域はvasogenic edemaを反映しているとされ、ADCmapにて予後を推定できる可能性があるという報告もある¹⁰⁾。

輸血後に発症したPRESに関しては、これまでいくつかの報告があるが、多くは血液疾患や腎機能障害等の合併症がある症例で、PRES発症のリスクファクターのない症例における輸血後のPRES発症の症例は8例の報告があるのみである^{7,11-16)}。それらの症例において、患者は1例を除いてすべて女性で年齢は32歳から77歳にわたっていた。4例は子宮筋腫を合併していた。他の症例は消化器がんや大動脈瘤を有していた。記載のある症例では輸血により少なくともヘモグロビンが5g/dl以上改善していた。また輸血開始からPRES発症までの期間は、軽度の頭痛の発症を含めると2日から8日間であった。また血圧変動は症例によって異なるが、発症時に160-180/80-110mmHg台の軽度から中等度の高血圧を有している症例が多かった。また3例^{13,14)}では何らかの手術を行っており、2例は術前に、1例は術中に輸血が行われていた。これらの手術症例でのPRES発症時期は術後4～8日目、後述する手術単独でのPRES発症例に比べて術後から発症までの時間が長いので手術の影響より輸血の影響の方がPRESを起こす要因として大きいと思われた。

一方、各種手術の術後にPRESが発症したという報告は多数あるが、そのほとんどが移植手

術の術後で免疫抑制剤が投与されていたり、腎機能障害等の合併症を伴う手術の術後で、術前からPRESのリスクファクターを有していたりする症例であった。本症例のように貧血以外にPRESのリスクファクターとなる合併症のない症例の手術においてPRESが発症したという報告は3例とわずかであった¹⁷⁻¹⁹⁾。それらの症例はすべて女性であった。年齢は44歳から78歳で、術式は子宮全摘出術、胆嚢摘出術と大動脈弁置換術で特定の術式との関連はなかった。PRESは手術当日か翌日に発症しており、いずれの症例でも手術前後での血圧の変動が収縮期血圧で40mmHg以上と大きかった。

本症例は、年齢53歳、貧血は輸血により3.8g/dlから8.7g/dlに改善しているという点で、輸血後にPRESが発症した報告例の特徴とほぼ一致している。しかし、輸血からPRES発症までの期間は本症例では50日間と長かった。また輸血直後より入院当日まで高血圧は認めず、手術当日の術前より急速な血圧上昇を認めており、術中いったんコントロールされていた血圧が手術後半より再び上昇し、術後も継続していたという経過をたどった。周術期の血圧上昇の要因としては、術前の過度の緊張と術後の疼痛が関与しているものと推測された。本症例は手術当日に発症していることから、今までに報告されている術後に発症したPRESと同様に周術期の急激な血圧変動の影響でPRESが発症したと推察された。しかしながら、PRESのリスクファクターとなる合併症がないこと、および本症例程度の周術期の血圧変動はそれほどまれではないことを考えると、輸血後の経過時間は長いものの、輸血がPRES発症に関与していた可能性が考えられた。

PRES治療において重要な点は、(1)原因となる薬剤の投与中止、(2)積極的な高血圧の治療、(3)痙攣とてんかん症状の治療、(4)難治性の症状を示す妊婦の場合は妊娠のターミネーションである⁹⁾。PRESの病名に示されるとおり、その臨床経過は可逆性を呈することが多いとされ、的確な治療を行えば、その経過は数日から数週

間内で軽快することが多いが、脳梗塞や出血にまで進展し、不可逆性の変化を示すものも認められている²⁰⁾。

子癇に伴ってPRESの発症すること、輸血後や術後でのPRES発症例はほとんどが女性であることからエストロゲンのPRES発症への関与が示唆される。元来エストロゲンは疫学的にも心・血管系の保護作用があると提唱されており、エストロゲンの血管内皮での一酸化窒素 (NO) 産生増加による血管拡張作用や血管平滑筋細胞の増殖の抑制作用など、抗動脈硬化作用が報告されている^{21,22)}。これらのエストロゲンの血管への直接作用とPRES発症のメカニズムとの関連について、今後の研究が望まれる。

結 語

本症例では画像所見と臨床経過から、周術期の急激な血圧の変化によってPRESを発症したと推定されるが、術前に行った輸血に関連している可能性が考えられた。中年女性の過多月経による重症貧血は、産婦人科医にとって頻回に経験する症例である。本症例のように輸血により急速な貧血改善を行った際は、その後に高血圧によりPRESを発症する可能性があることを念頭に置くことが望まれる。PRESに特徴的な症状を認めた場合は、迅速に画像診断を行い、治療開始が遅れることによる不可逆的なダメージを回避するため早期に適切な治療を開始することが重要と思われる。

参考文献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, 334 : 494-500, 1996.
- 2) Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome; utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol*, 21 : 1199-1206, 2000.
- 3) 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン2009. メジカルビュー社, p62-72, 2009.
- 4) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのり, 他 : Reversible posterior leukoencephalopathy syndromeの疾患概念. *神経内科*, 63 : 307-322, 2005.
- 5) Schwarz RB, Jones KM, Kalina P, et al. : Hypertensive encephalopathy : findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *Am J Roentgenol*, 159 : 379-383, 1992.
- 6) Sato Y, Hirose M, Inoue Y, et al. : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after blood transfusion in a patient with end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol*, 15 : 942-947, 2011.
- 7) Zhao ZY, He F, Gao PH, et al. : Blood transfusion-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci*, 342 : 124-126, 2014.
- 8) Fugate JE, Classen DO, Cloft HJ, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome : Associated Clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc*, 85 : 427-432, 2010.
- 9) Yoon SD, Cho BM, Oh SM, et al. : Clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 15 : 206-213, 2013.
- 10) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. : Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology*, 51 : 1369-1376, 1998.
- 11) Ito Y, Niwa H, Iida T, et al. : Post-transfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology*, 49 : 1174-1175, 1997.
- 12) Boughammoura A, Touze E, Oppenheim C, et al. : Reversible angiopathy and encephalopathy after blood transfusion. *J Neurol*, 250 : 116-118, 2003.
- 13) Triquenot-Bagan A, Gerardin E, Guegan-Massardier E, et al. : Postoperative reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Cerebrovasc Dis*, 16 : 430-432, 2003.
- 14) 河野浩之, 菅 智宏, 寺崎修司, 他 : 輸血をともなった癌手術後に発症したposterior encephalopathy syndromeの2例. *臨床神経*, 44 : 427-431, 2004.
- 15) Huang YC, Tsai PL, Yeh JH, et al. : Reversible posterior Leukoencephalopathy syndrome caused by blood transfusion: a case report. *Acta Neurol Taiwan*, 17 : 258-262, 2008.
- 16) Singh K, Gupta R, Kamal H, et al. : Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to blood transfusion. *J Clin Neurosci*, 22 : 592-594, 2015.
- 17) Mehall JR, Leach JL, Merrill WH : Posterior reversible encephalopathy syndrome after nontransplant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130 : 1473-1474, 2005.
- 18) Kim TK, Yoon JU, Park SC, et al. : Postoperative blindness associated with posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. *J Anesth*, 24 : 783-785, 2010.
- 19) Benti H, Assefa G : A 52-year-old lady with post

- operative reversible blindness and hemiparesis. *Ethiop Med J*, 51 : 85-89, 2013.
- 20) Koch S, Rabinstein A, Falcone S, et al. : Diffusion-weighted Imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *Am J Neuroradiol*, 22:1068-1070, 2001.
- 21) Rosselli M, Imthurn B, Macas E, et al. : Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development : indirect evidence for estradiol mediated NO release. *Biochem Biophys Res Commun*, 202 : 1543-1552, 1994.
- 22) Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. : Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*, 92 : 3431-3435, 1995.

第131回近畿産科婦人科学会第100回腫瘍研究部会記録

会期：平成26年10月26日（日） 会場：大阪国際交流センター

開会のあいさつ

代表世話人：小西 郁生

テーマ：「がん治療における妊孕能温存」
“Fertility-sparing treatments for malignant diseases”

セッションⅠ

座長：古川 直人

1. 「子宮頸部上皮内病変に対するLEEP後の周産期予後に関する検討」

神田 蘭香, 杉浦 敦, 佐々木 義和, 石橋 理子, 米田 聡美, 平野 仁嗣,
河 元洋, 豊田 進司, 井谷 嘉男, 喜多 恒和 (奈良県総合医療センター)

2. 「拳児希望のある女性に対するLEEPを用いた円錐切除術の有用性の検討」

郭 翔志, 天野 創, 脇ノ上 史朗, 中川 哲也, 田中 佑治, 竹林 明枝,
木村 文則, 喜多 伸幸, 高橋 健太郎, 村上 節 (滋賀医科大学)

3. 「当院でのHarmonic Scalpelを用いた子宮頸部円錐切除術後の妊娠における周産期予後の検討」

角田 紗保里, 永瀬 慶和, 清水 亜麻, 中江 彩, 山下 紗弥, 鈴木 陽介,
橘 陽介, 渡邊 慶子, 中辻 友希, 増原 完治, 信永 敏克 (兵庫県立西宮病院)

4. 「子宮頸部円錐切除術施行例の治療成績と妊娠予後」

白川 友香, 今福 仁美, 豊永 絢香, 野村 晃子, 施 裕徳, 田中 恵理加,
白川 得朗, 小嶋 伸恵, 鈴木 嘉穂, 生橋 義之, 宮原 義也, 新谷 潔,
蝦名 康彦, 森田 宏紀, 山田 秀人 (神戸大学)

5. 「当院における, Radical Trachelectomy (RT) 術後患者妊娠予後の検討」

小宮 慎之介¹⁾, 宮武 崇¹⁾, 甲村 奈緒子¹⁾, 串本 卓哉¹⁾, 竹田 満寿美¹⁾,
玉田 将¹⁾, 紺谷 佳代¹⁾, 三好 愛¹⁾, 吉田 晋²⁾, 三村 真由子¹⁾, 長松 正章¹⁾,
萩田 和秀²⁾, 横井 猛¹⁾

(泉州広域母子医療センター 市立貝塚病院¹⁾, りんくう総合医療センター²⁾)

6. 「子宮頸癌に対して妊孕性温存を目的に広汎子宮頸部摘出術を試みた41症例の検討」

角田 守, 吉野 潔, 木村 敏啓, 小林 栄仁, 馬淵 誠士, 上田 豊, 澤田 健二郎,
木村 正 (大阪大学)

セッションⅡ

座長：藤田 征巳

7. 「当科の広汎性子宮頸部摘出術による妊孕性温存」

永野 忠義, 門上 大祐, 瀬尾 晃司, 花田 哲郎, 芝本 拓巳, 出口 真理,
山本 瑠美子, 隅野 朋子, 佛原 悠介, 宮田 明未, 小藺 祐喜, 自見 倫敦,
辻 なつき, 岩見 州一郎, 寺川 耕市 (田附興風会 北野病院)

8. 「当院で経験した腹式広汎性子宮頸部切断術（ART）術後の2症例」

中村 嘉宏¹⁾, 藤野 祐司¹⁾, 脇本 栄子¹⁾, 出口 真理²⁾, 辻 なつき²⁾, 永野 忠義²⁾,
吉永 則良³⁾ (藤野婦人科クリニック^{1, 2)} 北野病院産婦人科²⁾, 北野病院血液内科³⁾)

9. 「当院における子宮体癌および子宮内膜異型増殖症に対する妊孕性温存療法の治療成績」

山田 有紀, 大西 俊介, 杉本 ひとみ, 森岡 佐知子, 伊東 史学, 重富 洋志,
棚瀬 康仁, 春田 祥治, 川口 龍二, 吉田 昭三, 古川 直人, 小林 浩

(奈良県立医科大学)

10. 「高用量MPA療法後に体外受精により妊娠分娩に至った複雑型子宮内膜異型増殖症の1例」

村田 紘未, 溝上 友美, 堀越 まゆみ, 山中 佳子, 笠松 敦, 榎木 晋,

岡田 英孝, 北 正人, 神崎 秀陽 (関西医科大学附属枚方病院)

11. 「高用量MPA療法により分娩に至った若年子宮内膜癌の1例」

片山 晃久, 黒星 晴夫, 澤田 守男, 辰巳 弘, 森 泰輔, 松島 洋, 秋山 誠,

山本 拓郎, 岩破 一博, 北脇 城 (京都府立医科大学)

12. 「子宮体癌・子宮内膜異型増殖症に対する妊孕性温存療法の後方視的検討」

大八木 知史^{1), 2)}, 澤田 健二郎¹⁾, 筒井 建紀^{1), 2)}, 藤田 征巳^{1), 3)}, 上田 豊¹⁾,

磯部 晶¹⁾, 小林 栄仁¹⁾, 木村 正¹⁾ (大阪大学¹⁾・JCHO大阪病院²⁾・日生病院³⁾)

セッションⅢ

座長：市村 友季

13. 「異時性重複癌（卵巢癌・子宮内膜癌）に対して妊孕能温存療法後、妊娠・分娩に至った1例」

北山 利江, 工藤 貴子, 田坂 玲子, 田中 和東, 徳山 治, 深山 雅人, 川村 直樹

(大阪市立総合医療センター)

14. 「温存治療を行った子宮ポリープ状異型腺筋腫（atypical polypoid adenomyoma, APA）3例の転帰」

上東 真理子¹⁾, 井上 佳代¹⁾, 杉山 由希子¹⁾, 竹山 龍¹⁾, 堀 理照²⁾,

小笠原 利忠³⁾, 竹村 正⁴⁾, 鰐本 浩志¹⁾, 伊藤 善啓¹⁾, 柴原 浩章¹⁾

(兵庫医科大学¹⁾, 明和病院²⁾, 大久保病院³⁾, 竹村婦人科クリニック⁴⁾)

15. 「若年性子宮体癌・ポリープ状異型腺筋腫に対する妊孕能温存療法と妊娠成績」

鈴木 悠, 山口 建, 近藤 英治, 濱西 潤三, 安彦 郁, 吉岡 弓子, 越山雅文,

馬場 長, 松村 謙臣, 小西 郁生 (京都大学)

16. 「子宮体部病変に対する極細複合型光ファイバ内視鏡システムの開発」

重富 洋志, 棚瀬 康仁, 春田 祥治, 川口 龍二, 吉田 昭三, 古川 直人, 小林 浩

(奈良県立医科大学)

17. 「若年初期卵巢癌患者に対する妊孕能温存を目的としたstaging laparotomy」

古形 祐平, 佐々木 浩, 橋田 宗佑, 中村 真由美, 芦原 敬允, 前田 和也,

劉 昌恵, 藤原 聡枝, 兪 史夏, 田中 智人, 田中 良道, 恒遠 啓示, 金村 昌徳,

寺井 義人, 大道 正英 (大阪医科大学)

18. 「術中迅速病理検査で成熟嚢胞性奇形腫・永久病理標本にて未熟奇形腫G1と診断された1例」

久野 育美, 市村 友季, 和田 琢磨, 高瀬 亜紀, 柳井 咲花, 山内 真,

笠井 真理, 福田 武史, 橋口 裕紀, 安井 智代, 角 俊幸 (大阪市立大学)

セッションⅣ

座長：吉岡 信也

19. 「未熟奇形種治療後に妊娠に至った1例」

菅原 拓也, 富田 純子, 秋山 鹿子, 小木曾 望, 松本 真理子, 八木 いづみ,
東 弥生, 大久保 智治 (京都第一赤十字病院)

20. 「当院における卵巣癌および卵巣境界悪性腫瘍に対する妊孕性温存治療」

寺田 亜希子, 矢口 愛弓, 田中 稔恵, 木田 尚子, 橋本 佳奈, 伊東 裕子,
伴 建二, 頼 裕佳子, 松本 久宣, 岡垣 篤彦, 巽 啓司
(国立病院機構大阪医療センター)

21. 「卵巣癌術後化学療法におけるGnRHアナログの卵巣機能保護についての検討」

高矢 寿光, 中井 英勝, 青木 稚人, 村上 幸祐, 浮田 真沙世, 小谷 泰史,
島岡 昌生, 飛梅 孝子, 辻 勲, 鈴木 彩子, 万代 昌紀 (近畿大学)

22. 「乳癌患者のART治療におけるAromatase inhibitorを用いた調節卵巣刺激」

筒井 建紀^{1), 2)}, 大八木 知史^{1), 2)}, 安井 悠里²⁾, 藤森 由香²⁾, 三宅 達也²⁾,
瀧内 剛²⁾, 熊澤 恵一²⁾, 木村 正²⁾ (地域医療機能推進機構大阪病院¹⁾, 大阪大学²⁾)

23. 「当科における乳癌患者の卵子または受精卵温存の現状」

森本 真晴, 森本 篤, 加藤 徹, カロンゴス・ジャンニーナ, 村上 優美, 和田 龍,
鏑本 浩志, 柴原 浩章 (兵庫医科大学)

24. 「当科における血液悪性疾患患者の卵子凍結の現状」

中村 嘉宏¹⁾, 駒 由佳¹⁾, 小池 浩嗣¹⁾, 脇本 栄子¹⁾, 直川 匡晴²⁾, 藤野 祐司¹⁾
(藤野婦人科クリニック¹⁾, 日本赤十字社和歌山医療センター血液内科²⁾)

特別講演

座長：小西 郁生

「医学的適応による未受精卵子・卵巣組織凍結保存の現状と今後の展望—がん・生殖医療の実践」

鈴木 直 (聖マリアンナ医科大学)

卵巣組織凍結・移植の安全性と有効性について —エジンバラ・セレクション・クライテリア

鈴木 直

聖マリアンナ医科大学産婦人科学

Safety and efficacy of the ovarian tissue cryopreservation and transplantation —Edinburgh Selection Criteria

Nao SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine

緒 言

日本産科婦人科学会は「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」を2014年4月17日に発表した。医学的適応を有する女性に対する卵巣組織凍結・移植の歴史はまだ浅く、2004年に最初の出産例がベルギーで報告された後、現時点では世界で40例強ほどの報告しかない (CY. Andersen博士私信)。しかしながら近年では、とくに欧州において「卵巣組織凍結は、早期閉経をきたしう卵巣毒性を有する治療を受ける、全ての若年女性がん患者に選択肢として提供すべき医療行為である」と認識されつつある。2015年3月現在、本邦では各施設のIRBの承認の下15施設で卵巣組織凍結が行われている。

エジンバラ・セレクション・クライテリアについて

1997年に初めてベルギーのJ. Donnez博士らが卵巣組織凍結を報告し¹⁾、2004年にホジキン病患者での本技術による生児獲得をLancet誌で報告して以来²⁾、とくに欧州では卵巣組織凍結・移植は若年がん患者に対する一般的な妊孕性温存療法の一つとして認識されている。一方、米国腫瘍学会と米国生殖医学会が共同で作成したASCOガイドラインにおいては、2013年の改訂版においても卵巣組織凍結・移植はいまだ研究段階にあるとの判断になっている^{3, 4)}。若年女性がん患者に対する妊孕性温存療法の一つである卵巣組織凍結は、より多くの数の原始卵胞を保存できるだけでなく、卵巣組織移植後はエ

ストロゲン分泌によるホルモン補充ができるという利点があり、妊孕性温存だけでなく卵巣欠落症状の改善やエストロゲン低下による心血管系障害の予防や骨密度低下を緩和する可能性も有している。さらに、卵巣摘出術は月経周期と関係なく行うことが可能であり、腹腔鏡を用いて比較的容易に施行できることから、がん治療開始まで時間的猶予がない場合、あるいは未受精卵子凍結が不可能である未婚女性やAYA世代 (小児・若年成人; adolescence and young adult) がん患者にも応用できる利点も有している。

1997年以降現在、欧米では4000例を超える卵巣組織凍結が施行されているが、本技術に関する安全性ならびに有効性に関する検証がなされていない現実があった。そのような中で英国のWHB.Wallace博士らは、2014年Lancet誌に卵巣組織凍結・移植のクライテリア評価に関する報告を初めて行った⁵⁾。本コホート研究の対象は、1996年から2012年までにエジンバラ小児腫瘍センターで治療を受けた診断時18歳未満の小児若年女性がん患者410名である。410名は、表に示すエジンバラ・セレクション・クライテリアに則って選択された。クライテリアに示される50%を超える可能性で早発卵巣不全となりうる治療は、高用量アルキル化剤を含む化学療法レジメンあるいは卵巣を含む腹部への放射線治療となる。なお、データ解析時に12歳未満の患者データは解析に含まれていない。エジンバ

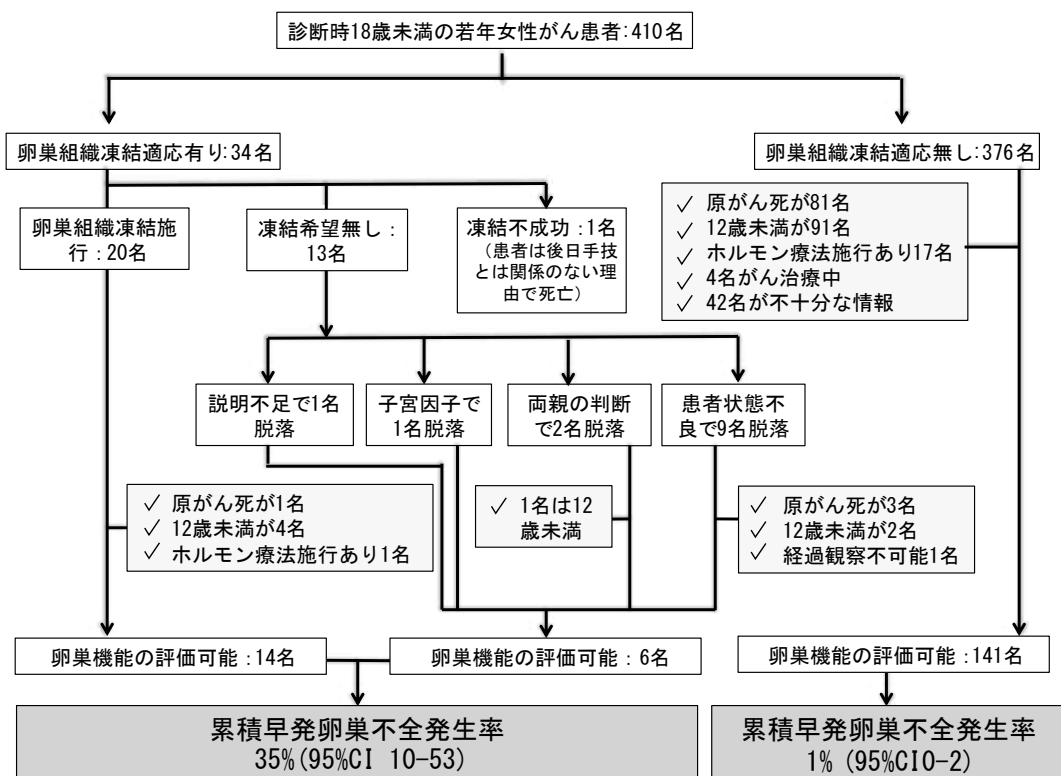
表 エジンバラ・セレクション・クライテリア

-
- ✓35歳未満の症例
 - ✓診断時15歳以上であれば、化学療法あるいは放射線治療歴無し。しかし診断時15歳未満で、軽度あるいは性腺毒性の無い化学療法の既往歴有りは可能。
 - ✓5年間生存の可能性が高い症例
 - ✓50%を超える確率で早発卵巣不全となる高リスク症例
インフォームドコンセント有り（両親と可能であれば患者から）の症例
 - ✓HIV、梅毒、B型肝炎が陰性の症例
 - ✓妊娠していない症例
 - ✓子供のいない症例
-

ラ・セレクション・クライテリアに則って卵巣組織凍結の適応有りとされた症例は34名であり、一方適応無しとされた症例は376名であり、わずか10%弱の症例のみ本クライテリアの適応を満たさなかったことになる（図）。実際に卵巣組織凍結が施行されたのは、希望なし等の14名を除いた20名であり、評価判定時に原がん死となった症例は1名であった。一方、卵巣組織凍結の適応無しとされた376名の中で評価判定時に原がん死となった症例は81名あった。原がん死となった症例の割合は、卵巣組織凍結の適応有り無しでそれぞれ11.8%と21.5%であり、残念ながら適応有り群においても4例の死亡例が認められたものの、エジンバラ・セレクション・クライテリアの安全性はある程度評価できると思われる。

そのような観点から、若年がん患者に対する卵巣組織凍結における原疾患の主治医との密な連携が最も重要であり、とくに生殖に携わる産婦人科医は微小残存がん病巣（minimal residual disease：MRD）の存在が高い可能性のある白血病や卵巣がん等は本技術の適応外となることを十分に理解すべきである。MM.Dolmans博士らは、Fertility Sterility誌にMRDに関する詳細なレビュー報告を行っており、そのなかで卵巣へのがん転移によるMRDのリスクを以下のごとく3段階に分類している⁶⁾。高リスク：白血病、神経芽細胞腫、パーキ

ットリンパ腫。中等度リスク：乳がん（Stage IV）、乳がん（浸潤性小葉がん）、結腸癌、子宮頸部腺癌、非ホジキンリンパ腫、ユーイング肉腫。低リスク：乳がん（Stage I-III）、乳がん（浸潤性乳管癌）、子宮頸部扁平上皮癌、ホジキンリンパ腫、横紋筋肉腫（生殖器発生を除く）、ウィルムス腫瘍。近年R.Dittrich博士らは、ドイツの単一施設の報告となるが、凍結卵巣組織移植20症例の報告の中で、3例（1例の非ホジキンリンパ腫と2例の卵巣がん）のMRDリスク患者に関する報告を行っており、MRDに関する十分なインフォームドコンセントを得たうえで卵巣組織凍結・移植を行ったという⁷⁾。IA期の卵巣がん（ディスジャーミノーマ）症例では、凍結融解した卵巣組織を移植するもホルモン周期の回復が認められなかったことから、移植11カ月後に移植卵巣の摘出術を行っている。なお、本症例の再発は認められていない。さらに、IIIC期卵巣癌（漿液性腺癌）は初回治療から5年間の無病再発を確認したうえで凍結融解した卵巣組織を移植し、自然妊娠後に生児獲得に成功している。そして、出産後6週間に移植卵巣の摘出術を行っている。なお、本症例も再発は認められていない。ドイツからのこれらの報告は、妊娠出産に関する強い希望があり、かつMRDのリスクを十分理解したうえでのMRDリスク群への本技術の応用であったかと思われるが、果たして卵巣癌のIIIC期がその適応となる



図

か否かに関して十分な議論が必要であり、生まれてきた子どもの福祉を考えるうえでも、卵巢組織凍結の適応を選択する際には深い倫理的思考が求められるべきである。本コホート研究の結果、15年目の時点での早発卵巢不全発生率は、卵巢組織凍結の適応有り群で無し群に比べて有意に高く（35% vs 1%）、10年目の段階でのハザード比は56.8（95%CI 6.2-521.6）となり、有効性の観点からもエジンバラ・セレクション・クライテリアは評価に値する指針となりうるものと考えられる。

卵巢組織凍結の適応年齢は、その上限は35～40歳前後までとされているが、当たり前のこととなるが、原始卵胞数が多ければ多いほど移植後の妊娠・出産の可能性が高くなる。そのような観点から、小児から30歳までの小児・若年がん患者が最も良い適応年齢となる。近年小児がん患者の卵巢組織凍結も積極的に行われてき

ており、本領域の最も先進的な国の1つであるデンマークにおけるM.Rosendahl博士らの検討結果では、対象患者の18%が14歳以下となっている⁸⁾。小児に対する卵巢組織凍結の有効性に関してC.Poirotらは、10歳の鎌状赤血球症患者の片側卵巢を摘出し、造血幹細胞移植後の13歳時に卵巢組織移植を行った結果、移植8カ月後に初潮を認めることができたと報告している⁹⁾。また、J. Michaeliらが作成した小児がん患者の卵巢組織凍結に関する指針では、その下限適応年齢をこれまでの3歳ではなく1歳以上とし、場合によってはそれ以下でも可能であるとして適応年齢を拡大している¹⁰⁾。しかしながら、小児がん患者の卵巢組織凍結では、その保管期間が長期にわたることによる責任の所在の問題、さらに対象患者が小児であることから卵巢組織凍結時のみならずその後のフォローアップ時、あるいは卵巢移植時のインフォームドコンセント

に関しても保存と同様に長期にわたる対応が必要であることなどから、その運用には十分な議論が必要となる。

総 括

若年がん患者の妊孕性温存に関する診療として古くから配偶子や受精卵の凍結保存、卵巣の位置移動術や放射線治療時の遮蔽などが施行されてきた。しかし、2004年のJ. Donnez博士らによる卵巣組織凍結・移植による初めての生児獲得以来、新しい妊孕性温存療法として卵巣組織凍結・移植が臨床応用されたことから、欧米ではoncofertility（がん・生殖医療）という新規領域が確立され、若年がん患者に対する妊孕性温存の診療の考え方が見直され始めている。卵巣組織凍結・移植による世界で初めての生児獲得の報告からすでに11年が経過した現在、欧米では本技術は全ての若年女性がん患者に選択肢として考慮すべき医療行為となっている。本邦においても、2014年に日本産科婦人科学会は「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」を以下の様に示している。「悪性腫瘍など（以下、原疾患）に罹患した女性に対し、その原疾患治療を目的として外科的療法、化学療法、放射線療法などを行うことにより、その女性が妊娠・出産を経験する前に卵巣機能が低下し、その結果、妊孕性が失われると予測される場合、妊孕性を温存する方法として、女性本人の意思に基づき、未受精卵子を採取・凍結・保存すること（以下、本法）が考えられる。—中略—なお、同じ目的で行われる卵巣組織の採取・凍結・保存については未受精卵子の場合と同じ医療行為に属するものであり、基本的に本法に含まれるものと考え、本見解を準用する」あくまでも本技術は医学的適応のある若年女性に対して施行されるべきであり、本邦においてもがん医療ならびに生殖医療の療法の観点から安全性と有効性に関するアウトカムを検証していかなばならない。そ

のためにも、エジンバラ・セレクション・クライテリアを参考に、卵巣組織凍結・移植の適応を厳密にすべきである。さらに適応の選択と同様に「がん寛解時の凍結卵巣組織融解・移植時にも原疾患主治医との密な連携」も忘れてはならない。新しい技術を用いるわれわれがMad Scientistとならぬよう、卵巣組織凍結・移植に関して、がん医療ならびに生殖医療双方から深い議論を続ける必要性がある。

文 献

- 1) Donnez J, Basil S : Indications for cryopreservation of ovarian tissue. *Human Reprod Updat*, 4 : 248-259, 1998.
- 2) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. : Live-birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 364 : 1405-1410, 2004.
- 3) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*, 24 : 2917-2931, 2006.
- 4) <http://www.asco.org/quality-guidelines/fertility-preservation-patients-cancer-american-society-clinical-oncology>
- 5) Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. : Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*, 15 : 1129-1136, 2014.
- 6) Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. : A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet*, 30 : 305-314, 2013.
- 7) Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al. : Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril*, 103 : 462-468, 2015.
- 8) Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, et al. : Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark : a view of the technique. *Reprod Biomed Online*, 22 : 162-171, 2011.
- 9) Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. : Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 379 : 588, 2012.
- 10) Michaeli J, Weintraub M, Gross E, et al. : Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int*, 2012 : 139193, 2012.

子宮頸部上皮内病変に対するLEEP後の周産期予後に関する検討

神田 蘭 香, 杉 浦 敦, 佐々木 義和, 石 橋 理 子

米 田 聡 美, 平 野 仁 嗣, 河 元 洋, 豊 田 進 司

井 谷 嘉 男, 喜 多 恒 和

奈良県総合医療センター産婦人科

Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure(LEEP)
for cervical intraepithelial neoplasia

Ranka KANDA, Atsushi SUGIURA, Yoshikazu SASAKI, Satoko ISHIBASHI

Satomi KOMEDA, Hitoshi HIRANO, Motohiro KAWA, Shinji TOYODA

Yoshio ITANI and Tsunekazu KITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Prefecture General Medical Center

緒 言

近年子宮頸がんの低年齢化は進行し、妊孕能温存や周産期予後が重要な問題となっている。子宮頸部上皮内病変(cervical intraepithelial neoplasm; CIN) に対しての主な治療法は円錐切除術であるが、その手法による周産期予後や病変残存率の違いに関してはさまざまな報告がある。当院では妊孕能温存希望があるCINに対して、積極的にloop electrosurgical excision procedure (LEEP) を施行している。今回当院でLEEP施行後に妊娠分娩を管理した13例を対象とし、周産期予後に関して後方視的に分析した。

方 法

2002年4月～2014年9月の間、当院でCINに対してLEEPを施行し、その後当院で妊娠が確認された13例に関し、流産率・早産率・分娩週数等を後方視的に検討することでLEEPが周産期予後へ及ぼす影響を分析した。当院ではアトム社製のリープシステム6000を使用し、CIN3、持続するCIN2、細胞診と組織診間の不一致をLEEPの適応としている。

結 果

LEEP施行時の年齢中央値、範囲は31歳 (27～36)、分娩既往の有無は未経産9例、経産婦4例、LEEP施行から妊娠判明時までの中央値、範囲

は259日 (36～292)、LEEP施行時の術前診断はCIN3が12例、CIN2が3例、AISが1例、術後診断はCIN3が9例、CIN2が2例、子宮頸がん(扁平上皮癌) IA1期が2例であり、全例妊娠判明時点で再発は認めていなかった。妊娠転帰は流産が3例 (23.1%)、早産が3例 (23.1%)、正期産が7例 (53.8%) であり、それぞれの詳細を表1～3に示した。流産3例のうち2例、早産3例のうち2例はLEEPの影響があると考えられたが、正期産の分娩様式に影響はなかった。入院加療が必要であった切迫早産は2例 (15.4%) あり、うち1例は最終診断子宮頸がんIA1期で、頸管縫縮術後の妊娠26週から入院となったが、最終的には正期産であった。LEEPが影響したと思われる流・早産例は4例 (30.8%) あり、その最

表1 流産3例の詳細

	年齢	最終診断	流産週数	妊娠経過
1	36	CIN3	5週0日	心拍確認されず
2	33	CIN2	21週1日	Preterm PROM
3	29	CIN3	21週1日	頸管無力症疑い

表2 早産3例の詳細

	年齢	最終診断	分娩週数	妊娠経過
1	30	CIN3	26週2日	胎児適応により帝王切開施行
2	23	CIN3	31週2日	31週0日preterm PROM後経産分娩
3	36	CIN3	36週1日	31週3日切迫早産で入院

表3 正期産7例の詳細

	年齢	最終診断	分娩週数	妊娠経過
1	31	CIN3	37週0日	既往帝切のため帝王切開
2	33	Cervical ca. IA1	38週2日	経膣分娩
3	36	Cervical ca. IA1	39週0日	頸管縫縮術後切迫早産のため入院経膣分娩
4	30	CIN3	40週2日	経膣分娩
5	27	CIN3	40週3日	経膣分娩
6	29	CIN3	41週3日	経膣分娩
7	37	CIN2	41週5日	経膣分娩

終診断はCIN2が1例、CIN3が3例であった。

考 察

われわれは、cold knifeによる円錐切除に比べLEEPでは早産の発生率が低いとの報告¹⁾、LEEP群とcold knife群のランダム化第III相比較試験でpreterm PROMおよび早産率がLEEP群でより低く(8%vs16%, 5%vs11%)、ともに有意差($p=0.03$, $p=0.04$)を認めたという報告²⁾や、LEEPが病変を必要十分に切除可能であるという報告³⁾を根拠とし、妊孕能温存希望のあるCINに対しLEEPを施行している。またFregaらはLEEP群と無治療群の2群間では、流産および早産率(14.5%vs14.1%:6.4%vs5.0%)は両群で同等の結果で、周産期予後に影響しないと報告⁴⁾している。またわが国の早産率は5.7%との報告もある⁵⁾。

当科での成績と他の報告を比較すると、稽留流産を除いた流産率は16.7% (2/12)、preterm PROM率は7.7% (1/13)と他の報告とほぼ同等であった。LEEPが関与したと思われる頸管長短縮やpreterm PROMによる流・早産例は4例(30.8%)であったが、児の予後に関わると考えられる妊娠22~36週未満の早産は7.7% (1/13)

であり、わが国の早産率5.7%⁵⁾と比較し、ほぼ同程度の結果であった。しかし妊娠21週でのpreterm PROMや頸管無力症によると思われる流産を2例認め、症例に応じて頸管縫縮術の適応等を検討する必要性が示唆された。

結 論

今後さらなる症例の蓄積が望まれるが、今回の検討では無治療群と比較しLEEP後の妊娠22~36週未満での早産率は明らかな増加を認めなかった。しかし流産例を含めると約1/3の症例で、LEEPが周産期予後に何らかの影響を及ぼした可能性があると考えられた。今後、妊孕能温存を希望するCINに対してLEEPは有意義な術式となり得るが、LEEP後の症例は流早産に関してハイリスクであるという認識は必要であると思われた。

文 献

- 1) Michelin MA, Merino LM, Franco CA, et al. : Pregnancy outcome after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by the loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 36 : 17-19, 2009.
- 2) Liu Y, Qiu HF, Trang Y et al. : Pregnancy outcome after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by the loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. *Gynecol Obstet Invest*, 77 : 240-244, 2014.
- 3) Bloss JD : The use of electrosurgical techniques in the management of premalignant disease of the vulva, vagina, and cervix: an excisional rather than an ablative approach. *Am J Obstet Gynecol*, 169 : 1081-1085, 1993.
- 4) Frega A, Sesti F, De Sanctis L, et al. : Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 145-149, 2013.
- 5) 斉藤 滋, 他 : 早産の予防 (2). 母子保健情報, 第61号, 2010.

妊孕性温存希望のある女性に対するLEEPを用いた 円錐切除術の有用性の検討

郭 翔 志, 天 野 創, 脇ノ上 史 朗, 中 川 哲 也
田 中 佑 治, 竹 林 明 枝, 木 村 文 則, 喜 多 伸 幸
高 橋 健 太 郎, 村 上 節

滋賀医科大学母女性診療科

The utility of the Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization for women with the fertility preservation

Shoji KAKU, Tsukuru AMANO, Shiro WAKINOUE, Tetsuya NAKAGAWA
Yuji TANAKA, Akie TAKEBAYASHI, Fuminori KIMURA, Nobuyuki KITA
Kentaro TAKAHASHI and Takashi MURAKAMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science

緒 言

子宮頸部円錐切除術の合併症として頸管長の短縮に起因する早産がある¹⁾。そのためわれわれは挙児希望のある女性には病巣の完全切除を目指しつつ早産予防にも配慮するため, loop electrosurgical excision procedure (LEEP)を用いて切除の深さを1cm未満とすることを目指して円錐切除を行ってきた。今回, 挙児希望のない女性で通常の円錐切除を行った女性と比較し, 手術の根治性および妊娠予後を検討したので報告する。

対象と方法

対象は2011年4月より2013年12月までに当院で円錐切除を施行した計79人。挙児希望のある患者30人には, 将来の妊娠時における早産リスク回避の必要性を説明し同意を得たうえでLEEPを(以下LEEP群), 挙児希望のない患者49人に対しては先端が針状の電気メスを使用した(以下従来法群)。LEEP群の病理診断の内訳はCIN2が4人, CIN3が23人, AISが2人, 1A1期が1人であった。一方, 従来法群の内訳は, CIN2が4人, CIN3が42人, AISが2人, 1A1期が1人であった。全例で手術前にコルポスコピーを行い, LEEP群では外子宮口より頸

管内へ1cm以上病変が進展していないことを確認し, 切除の深さを1cm未満を目指して円錐切除を施行した。さらに注意点として, LEEP群では間質まで大きく切除(図1A)せずに, 間質はできるだけ薄く切除(図1B)することを心掛けた。従来法群, LEEP群ともに切除後のSturmdorf 縫合は施行しなかった。そこで今回われわれは, 従来法群とLEEP群とで, 断端陽性率, 再発率の比較を行い, さらに術後のoncologic outcome およびobstetric outcomeを検討した。

結 果

患者の平均年齢は従来法群40.8歳, LEEP群30.9歳であった。Oncologic outcomeとしてまず切除断端の陽性率の比較では, 断端陽性の割合は従来法群で10.2%, LEEP群で36.7%とLEEP群で有意に断端陽性の割合が高かった($p<0.01$) (表1)。しかし, 術後の細胞診異常を含めた再発率の比較では, 従来法群で10.2%, LEEP群で10.0%と両群ではほぼ同じ割合であり有意差は認めなかった(表2)。円錐切除後のobstetric outcomeとしては, LEEP群30例のうち3例が妊娠・分娩に至ったが, そのうち2例は切迫早産で管理入院となったが頸管縫縮術を必

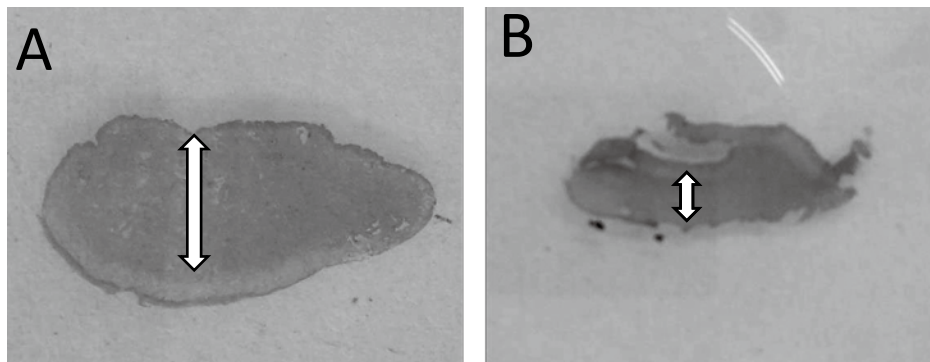


図1 円錐切除標本の肉眼像の比較

A : LEEPを用いて、子宮頸部間質を深く切除した標本.

B : LEEPを用いて、子宮頸部間質を浅く切除した標本.

表1 LEEP群におけるoncologic outcome① 切除断端陽性率

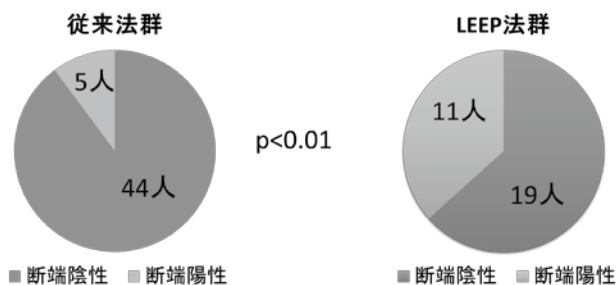
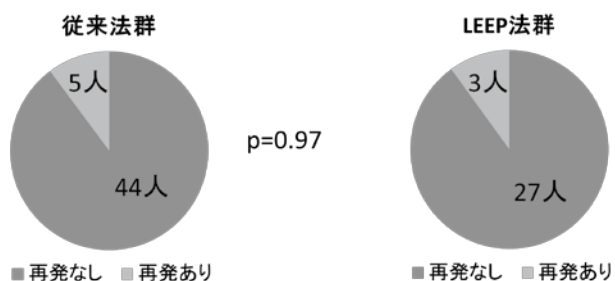


表2 LEEP群におけるoncologic outcome② 再発（細胞診異常）の有無



要とせず、3例とも37週以後で分娩となった。一方、挙児希望がなかった従来法でも1例が妊娠・分娩に至ったが、早産は回避できたものの頸管長短縮のため妊娠15週で頸管縫縮術を必要とした（表3）。

考 察

2006年にKyrgiouらにより報告された円錐切除術とobstetric outcomeの関係についての大規模なreviewによると、10mm以上の子宮頸部の切除は、10mm未満の浅い切除に比べ有意に早産の割合が高いと報告されている¹⁾。しかしKyrgiouらは、LEEPを用いた円錐切除でもcold knifeを用いた円錐切除と同様に早産の割合を有意に増加させることも報告している¹⁾。その原因としては、LEEPでも10mm以上の深さの子宮頸部の切除が可能であること、さらにLEEPでは器具の形状が円形のもので多く、円錐切除の際に子宮頸部の上皮だけでなく間質まで大きく切除されてしまうことが一因と考え、われわれは図1Bのように間質を可能な限り薄く切除

表3 円錐切除後のobstetric outcome

	年齢	妊娠歴	術式	妊娠経過	分娩週数
1	32	1G1P	LEEP	28週～36週まで、 切迫早産のため入院	39週、自然分娩
2	33	1G0P	LEEP	22週～帝王切開まで、 切迫早産のため入院	37週、帝王切開 (骨盤位)
3	32	1G1P	LEEP	切迫兆候なし	38週、帝王切開 (既往帝王切開)
4	30	1G1P	従来法	頸管長短縮のため、 妊娠15週で頸管縫縮術施行	38週、自然分娩

するように心掛けて手術を行った。Obstetric outcomeとしては分娩に至った症例は3例のみであるため断定的なことは言及できず、今後さらに症例を蓄積したい。

一方、LEEP法で浅く切除するにあたり最も懸念されることは腫瘍の切除の完遂度である。その指標として、われわれは断端陽性率を比較した。まず一般的な円錐切除の断端陽性率としては、植田らの2000例近い大規模な検討では12.3%と報告されている²⁾が、われわれの検討でも従来群では10.2%とほぼ同率であったが、LEEP群では36.7%と有意に高かった。術前にコルポスコピーにて病変の位置を確認し切除を行っているが予想以上の割合であり、さらにコルポスコピーの精度を高めて断端陽性率を減らすことが課題であることはもちろんであるが、やはり浅い切除は断端陽性の大きな危険因子であることが再認識された。しかし、その後の再発（細胞診異常）の頻度はほぼ同等であり、その原因としてLEEP群における断端陽性症例の多くはコルポスコピーでも同定できなかった微小病変のみであり、それらの病変も手術時の切除断端の焼灼止血などで消失している可能性が考えられた。植田らも、断端陽性であった230例のうち、192例（83.5%）はその後のフォローで細胞診異常やコルポスコピーによる異常所見は認めなかったと報告している²⁾。

さらに近年HPV検査が普及しているが、切除断端陽性でかつ円錐切除前や切除後における

high risk HPV陽性の症例やその抗体価が高い症例において、術後の再発の可能性が高いとの報告がある³⁻⁵⁾。若年者における円錐切除後の再発危険群の抽出のために、妊孕性温存希望のある患者において切除断端陽性の患者にはHPV検査を積極的に勧めていくべきと考えられた。

文 献

- 1) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. : Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions : systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 367 : 489-498, 2006.
- 2) Ueda M, Ueki K, Kanemura M, et al. : Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 101 : 143-146, 2006.
- 3) Park JY, Lee KH, Dong SM, et al. : The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecol Oncol*, 108 : 549-554, 2008.
- 4) Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M, et al. : Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol*, 128 : 271-276, 2013.
- 5) Kong TW, Son JH, Chang SJ, et al. : Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 135 : 468-473, 2014.

当院における子宮体癌および子宮内膜異型増殖症に対する 妊孕性温存療法の治療成績

山田 有紀, 大西 俊介, 杉本ひとみ, 森岡 佐知子
伊東 史学, 重富 洋志, 棚瀬 康仁, 春田 祥治
川口 龍二, 吉田 昭三, 古川 直人, 小林 浩

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

Outcome of fertility-sparing therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia

Yuki YAMADA, Syunsuke ONISHI, Hitomi SUGIMOTO, Sachiko MORIOKA
Fuminori ITO, Hiroshi SHIGETOMI, Yasuhito TANASE, Shoji HARUTA
Ryuji KAWAGUCHI, Shozo YOSHIDA, Naoto FURUKAWA and Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

はじめに

近年若年子宮体癌の増加に伴い、妊孕性温存療法を検討すべき症例が増加してきている。子宮体癌に対しては古くからホルモン療法も行われており一定の基準を満たせば安全に行い得る治療方法である。

子宮体がん治療ガイドライン2013年度版では子宮内膜異型増殖症もしくは内膜に局限している類内膜腺癌G1では、妊孕性温存を希望する場合、黄体ホルモン治療が考慮される（グレードC1）とされている¹⁾。そこで当科で経験した妊孕性温存療法施行症例について検討を行った。

対象と方法

2009年4月～2014年7月に類内膜腺癌G1または複雑型子宮内膜異型増殖症（atypical endometrial hyperplasia；以下AEH）に対して高用量medroxyprogesterone（以下MPA）療法を施行した7例について、奏効率、再発の有無、治療後の妊娠出産の有無などを診療録から後ろ向きに検討した。

結 果

年齢の中央値は34歳（21～38歳）、BMI平均37.3（19.4～40.2）、MPA投与量の中央値は600mg/日（400～600mg）であった。主訴の多

くは不正性器出血であり、初診時の組織診断はAEHが4例、類内膜腺癌が3例であった。

MPA療法の効果判定は、子宮内膜全面搔爬による病理組織診断で行った。MPA療法の奏効率は85.7%（7例中6例）、再発率は83.3%（6例中5例）。再発までの期間（中央値）は7カ月であり、そのうちMPAの再投与を行ったのが4例、最終的に手術を施行した症例が4例となった。出産に至ったのは1例のみであった（表1）。この出産に至った症例3について報告する。

【症例】 症例は32歳の女性。主訴は不正性器出血であった。月経歴は24日型・整。妊娠・出産歴はなし。既往歴に特記事項はなし。3カ月前より不正出血が持続するために前医を受診した。経腔超音波検査で内膜肥厚を認め、内膜細胞診を施行し、adenocarcinomaと診断されたため精査目的で当科に紹介となった。初診時の経腔超音波検査では子宮内膜は10mmと軽度の肥厚を認めた。当科での内膜組織診はAEH, complexであった（図1）。十分な説明のうえ、妊孕性温存を希望されたためMPA療法を行う方針とした。

MPA療法を6カ月間施行し、組織学的に異型

表1 症例の背景・治療内容

	年齢	主訴	妊娠 出産歴	婚姻 歴	BMI	初診時 組織診断	MPA 投与量 (mg)	投与期間 (月)	効果	再発まで (月)	妊娠	摘出標本
①	34	不正性器出血	0G0P	未婚	19.1	AEH,complex	600	10	CR	8	×	I A 期, G1
②	34	不正性器出血	0G0P	未婚	39.5	AEH,complex	400	6	CR	再発なし	×	—
③	32	不正性器出血	0G0P	既婚	20.5	AEH,complex	600	6	CR	59	○	EH
④	27	細胞診異常	0G0P	未婚	19.4	AEH,complex	400	6	NC	—	×	—
⑤	37	過多月経	0G0P	未婚	40.2	類内膜腺癌 G1	400	4	CR	7	×	—
⑥	24	不正性器出血	1G0P	既婚	22.3	類内膜腺癌 G1	600	11	CR	4	×	II 期, G1
⑦	38	不正性器出血	0G0P	既婚	29.97	類内膜腺癌 G1	600	6	CR	6	×	I A 期, G1

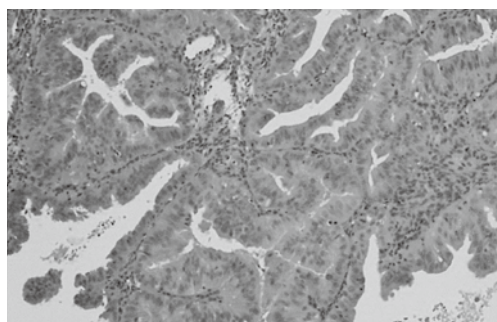


図1 内膜組織診断 (HE×40)
異形腺管の密な増殖を認める。



図2 MRI (T2WI 矢状断)
肥厚した子宮内膜を認める。

細胞は消失した。その後は超音波検査・組織診で経過観察を行った。初回治療より23ヵ月後に妊娠成立、妊娠経過に問題はなく正常経産分娩となった。

その後も定期的に組織検査を行いながら経過観察していたが、初回治療から59ヵ後に内膜増殖症の再発を認めた。MPA療法後の再発であり手術療法を提示したが、妊孕性温存を強く希望されたためMPA療法を再度施行した。2回目のMPA療法で組織学的に寛解となった。この後再度妊娠成立となったが胎状奇胎であり胎状奇胎除去術を施行した。2回目の治療から30ヵ月後、再度AEH, complexを認めた。3回目のMPA療法を施行し、この時も組織学的には寛解となった。その後、定期的に組織診・画像検

査を行い、経過観察していたがMRIで内膜肥厚の増悪を認めるようになった(図2)。再度、子宮摘出を提示し手術を施行した。摘出標本の結果はendometrial hyperplasiaであった。

考 察

2007年に本邦で行われた臨床第2相試験の結果では、MPAの奏効率は類内膜腺癌で55%、AEHで82%、再発率は50%と記載されている。このようにMPA療法は、奏効率は高いが再発率も高い治療である^{2,3)}。当科での検討でも、奏効率85.7%、再発率83.3%と同様の傾向を認めた。また提示した症例3では、再発に対して再度ホルモン投与を行い寛解しているが、再発例に対するMPAの療法の有効性はわかっていない。MPA療法後に子宮摘出を行った4例のうち1例

は病理組織検査で子宮体癌II期と診断されており、治療中に腫瘍が増大しそれに伴い局所進行または転移をきたす可能性があることがわかる。また若年の子宮体癌症例では、重複卵巣癌や腹膜癌が多いという報告があり、診断時・治療においては十分な注意が必要である^{4,5)}。

子宮内膜異型増殖症あるいは子宮体癌における標準治療は子宮全摘術であり、妊孕性温存療法は有効な治療ではあるが、安易に選択されるべき治療方法ではない。適応を順守し、患者に十分な説明を行ったうえで治療を選択することが望ましい。

まとめ

AEHおよび類内膜腺癌に対する高用量MPA療法は、奏効率が高い治療である。しかし再発率も高く治療中は慎重な管理が必要であり、挙児希望があれば可及的早期の妊娠を考慮することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) 日本産婦人科腫瘍学会（編）：子宮体がん治療ガイドライン2013年版。金原出版，2009.
- 2) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. : Multi-center phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 25 : 2798-2803, 2007.
- 3) Gundersen CC, Fader AN, Carson KA, et al. : Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol*, 125 : 477-482, 2012.
- 4) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al. : Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol*, 85 : 504-508, 1995.
- 5) Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, et al. : Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 91 : 349-354, 1998.

高用量MPA療法後に体外受精により妊娠分娩に至った 複雑型子宮内膜異型増殖症の1例

村田 紘 未, 溝 上 友 美, 笠 松 敦, 樫 木 晋
岡 田 英 孝, 北 正 人, 神 崎 秀 陽

関西医科大学産科学婦人科学講座

A case of delivery after medroxyprogesterone acetate therapy for complex atypical hyperplasia

Hiromi MURATA, Tomomi MIZOKAMI, Atsushi KASAMATSU, Susumu SAWARAGI,
Hidetaka OKADA, Masato KITA and Hideharu KANZAKI
Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University

緒 言

子宮体癌の病因の1つとして子宮内膜がエストロゲン単独刺激に曝露されることであり、不妊症や少ない出産数が子宮体癌のリスク要因となる¹⁾。わが国の子宮体癌の罹患数は増加傾向にあり、不妊治療を安全に行ううえで子宮体癌のリスクや治療に関して熟知していなければならない。今回われわれは頻回のクロミフェン投与後に複雑型子宮内膜異型増殖症を発症し、高用量MPA（酢酸メドロキシプロゲステロン）療法後に体外受精で生児を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者：29歳，妊娠歴：未妊妊，既往歴：粉瘤手術，家族歴：祖母 肺癌，現病歴：挙児希望にて来院，初診時肥満や多嚢胞性卵巣の所見は認めなかった。排卵障害に対しクロミフェンを投与しタイミング法を7周期行った。7周期のときに子宮内膜肥厚を認めたため子宮内膜生検を行い複雑型子宮内膜増殖症と診断された。クロミフェンはいったん中止し低用量ピルを3周期投与，再度子宮内膜生検を行い同様に複雑型子宮内膜増殖症と診断された（図1）。クロミフェン投与とタイミング法を再開したが，12周期後の子宮内膜生検で複雑型子宮内膜異型増殖症と診断され（図2），MPA400mg/日投与を開始，

26週間継続した。MPA投与開始から11週後に行った子宮内膜全面搔爬の病理組織では，異型のある内膜腺管が密在しモルラ形成が認められる部分，腺管が萎縮減少し，間質が広く炎症細胞が浸潤している部分が認められた（図3）。MPA投与開始から26週後に子宮内膜細胞診陰性，MRIやCTで子宮内外に腫瘍性病変がないことを確認し，MPA投与を中止した。

早期の妊娠成立をめざすために体外受精を行う方針となったが，患者夫婦の希望により高用量MPA療法終了から5カ月後に治療開始予定となったため，それまで低用量ピル内服を継続した。体外受精前に測定した患者の抗ミュラー管ホルモンは0.10ng/mlと非常に低値であった。クロミフェンで排卵誘発を行い2個の卵子を採卵，2個ともに受精が確認され，1個を胚移植し1個を凍結保存した。その後，子宮内妊娠の成立が確認された。母児ともに妊娠経過に異常を認めず，妊娠39週4日に体重3060gの男児を正常経陰分娩した。産後6カ月の子宮内膜生検では腫瘍性病変は認められず，経陰エコーで子宮内膜は菲薄していた。病理学的，画像による慎重な経過観察を行い，腫瘍の再発が認められなければ凍結保存胚の胚移植を考慮する予定である。

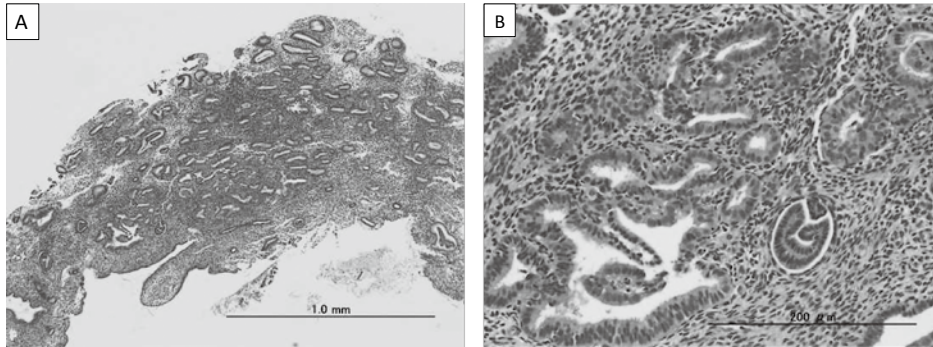


図1 クロミフェン7周期後の子宮内膜生検の組織所見

A. HE染色 ×40

B. HE染色 ×200

異型のない子宮内膜腺管の増生と間質の減少を認め、複雑型子宮内膜増殖症と診断された。

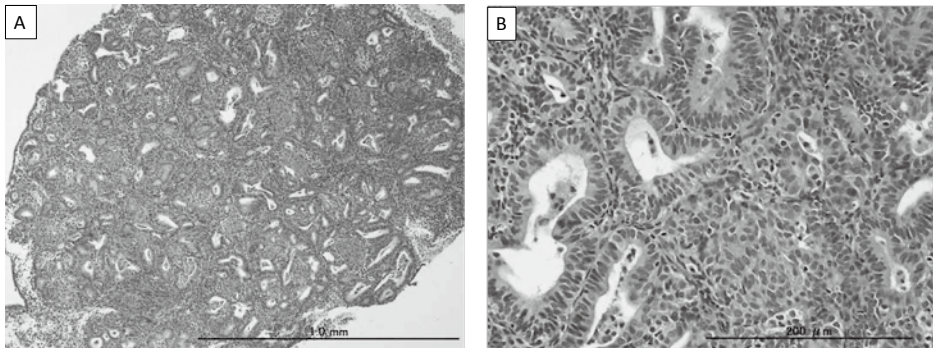


図2 クロミフェン7周期，低用量ピル3周期，クロミフェン12周期後の子宮内膜生検の組織所見

A. HE染色 ×100

B. HE染色 ×400

異型のある内膜腺管が密に増殖，微小ながら間質は確認でき，複雑型子宮内膜異型増殖症と診断された。

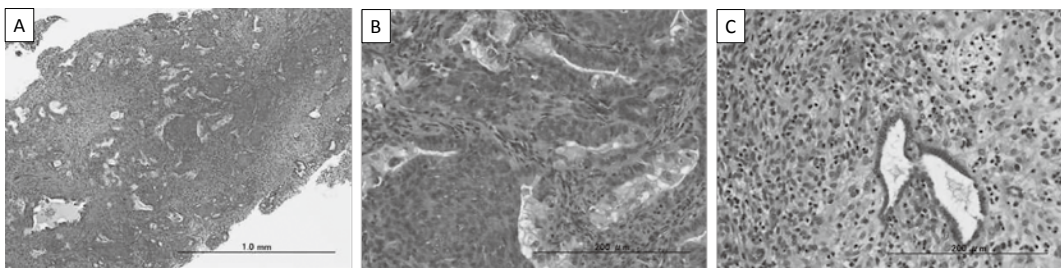


図3 MPA内服開始11週後の子宮内膜全面搔爬の組織所見

A. HE染色 ×40

B, C. HE染色 ×200

異型のある内膜腺管が密在しモルラ形成が認められる部分，腺管が萎縮減少し，間質が広く炎症細胞が浸潤している部分が認められた。

考 察

クロミフェンは排卵障害が原因となる不妊治療の第一選択薬として投与される。クロミフェン投与による累積妊娠率は投与6周期以降上昇し続け、12周期までにプラトーに達することが報告されている²⁾。当院ではタイミング療法は6周期までとし、それまでに妊娠成立に至らない場合は他の不妊治療を考慮する方針となっている。今回の症例においては患者が人工授精や体外受精に踏み切れなかったことや頻回な通院が難しかったことからクロミフェンを長期にわたって使用することとなった。クロミフェンはタモキシフェンと類似した構造をもつSERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）の1つであり³⁾、タモキシフェンに関しては48カ月以上継続して投与された閉経後の乳癌患者において子宮内膜の組織学的異常が増加したことが報告されている⁴⁾。クロミフェン投与による子宮体癌リスクの増加については、Althuisらが多数の不妊症例の後ろ向きコホート研究の結果、クロミフェン投与は有意でない子宮体癌リスクの増加と関連があり、さらに投与量、投与周期、初回投与からの期間が子宮体癌リスクの増加と関連があったことを報告した⁵⁾。しかし、その後さらにこの研究を含め追加して行われたコホート研究では、排卵誘発剤により子宮体癌リスクが増加する実質的な関連は認められず、クロミフェンの累積投与量や投与周期による子宮体癌リスクの増加は明らかではなかった。この研究においてはクロミフェン投与開始年齢が30歳以前であったことが唯一有意な子宮体癌リスクを上昇させる因子であった⁶⁾。今回の症例は頻回なクロミフェン投与後に複雑型子宮内膜異型増殖症を発症したが、治療前から排卵障害による不妊症といった内因性のエストロゲン単独刺激の曝露と関連するリスク要因もあり、子宮内膜異型増殖症を発症した明らかな原因を特定することはできない。

2004年から2011年の間に報告された45研究、391症例の複雑型子宮内膜異型増殖症またはG1の腺癌に対する黄体ホルモン療法のレビューで

は、黄体ホルモン製剤としてMPA（49%）以外に酢酸メゲストロール（25%）やレボノゲストレルIUD（19%）が使用されていた。複雑型子宮内膜異型増殖症に対する黄体ホルモン療法は85.6%が奏効し、奏効後の再発率は23.2%、G1の腺癌に対する黄体ホルモン療法は74.6%が奏効し、奏効後の再発率は35.4%であった。114症例が妊娠し117症例が出生した⁷⁾。国内の多施設共同前向き試験では、子宮内膜異型増殖症または子宮体癌（G1相当、IFIGO分類IA期推定）に対し高用量MPA療法が行われ、子宮内膜異型増殖症の82%（14症例）、子宮体癌の55%（12症例）が奏効した。奏効後すぐに妊娠を希望した20症例のうち11症例（子宮内膜異型増殖症7症例、子宮体癌4症例）に12回の妊娠が確認され、7症例が出産した。12回の妊娠のうち10症例に不妊治療が行われていた⁸⁾。複雑型子宮内膜異型増殖症の癌化率は29%と報告されているが⁹⁾、これまで報告されている黄体ホルモン療法の奏効率、奏効後の妊娠率より挙児希望のある女性患者に対しては十分な説明と慎重な経過観察のもと選択され得る治療法である。ただし再発率から考えると奏効後の可及的早期での積極的な生殖補助医療の介入を考慮すべきである。

今回の症例はMPA投与前の子宮内膜組織検査は生検によるもので内膜全面搔爬は行われていなかった。また治療終了時には子宮内膜細胞診のみが行われ、子宮内膜組織検査が行われていなかった。子宮内膜生検で子宮内膜異型増殖症と診断された子宮の摘出標本で子宮体癌が確認される確率は42.6%と報告されており¹⁰⁾、子宮内膜組織検査は内膜全面搔爬によって行われるべきであった。Chivaらは子宮体癌に対する黄体ホルモン療法について文献報告された133症例を検討し、ホルモン療法の平均期間が6カ月、奏効までの平均期間が12週であったことから、治療開始12週後に子宮内膜組織検査（場合により子宮鏡併用）を行い、異常があればさらに12週治療を継続するか考慮し、治療開始24週後に再検査を行い、異常があれば手術療法をす

すめ、異常がなければ妊娠を許可することを推奨している¹¹⁾。

現在不妊治療を受ける患者は増加しているが、排卵誘発剤が女性内性器に与える影響に関しては明らかではないことが多い。不妊治療後に女性の健康を管理していくことが重要である。今回の症例は複雑型子宮内膜異型増殖症診断後に高用量MPA療法を行い、体外受精にて生児を得ることができたが、今後も慎重な経過観察を継続する必要がある。

文 献

- 1) 森 満, 朝倉純代, 男澤聖子 : がんの予防. 日本臨牀, 70 (増刊号4) : 10-16, 2012.
- 2) Kousta E, White DM, Franks S : Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*, 3 : 359-365, 1997.
- 3) Sovino H, Sir-Petermann T, Devoto L : Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reprod Biomed Online*, 4 : 303-310, 2002.
- 4) Cohen I, Altaras MM, Shapira J, et al. : Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol*, 15 : 152-157, 1996.
- 5) Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. : Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol*, 161 : 607-615, 2005.
- 6) Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. : Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod*, 28 : 2813-2821, 2013.
- 7) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. : Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol*, 125 : 477-482, 2012.
- 8) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. : Multi-center phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 25 : 2798-2803, 2007.
- 9) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ : The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 56 : 403-412, 1985.
- 10) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. : Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 106 : 812-819, 2006.
- 11) Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L : Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 111 : S101-104, 2008.

高用量MPA療法により分娩に至った若年子宮内膜癌の1例

片山 晃久, 黒星 晴夫, 澤田 守男, 辰巳 弘
森 泰輔, 松島 洋, 岩破 一博, 北脇 城

京都府立医科大学大学院女性生涯医科学

A case of juvenile endometrial cancer which led to delivery by high dose MPA therapy

Akihisa KATAYAMA, Haruo KUROBOSHI, Morio SAWADA, Hiroshi TATSUMI
Taisuke MORI, Hiroshi MATSUSHIMA, Kazuhiro IWASAKU and Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

緒 言

子宮内膜癌の多くは閉経後に発症するが、わが国では5.8%が40歳未満に発症する。子宮内膜癌の妊孕性温存療法として、酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) による高用量黄体ホルモン療法が用いられてきた。今回、若年子宮内膜癌症例において本療法が奏効し、妊娠・分娩に至った1例を経験したので報告する。

症 例

32歳女性、未婚妊。家族歴・既往歴に特記事項なし。不正性器出血を主訴に前医を受診し、子宮内膜癌IA期、類内膜腺癌G2と診断され、根治術が必要と診断されたが、妊孕性温存の希望が強くX年1月、セカンドオピニオン目的に当科を受診した。来院時の身体所見は、身長159 cm、体重54 kg、BMI 21.3。経腔超音波で子宮は97×64 mmとやや腫大、子宮内膜は20.5 mmとやや肥厚を認めた。血液生化学検査ではCA125: 71.3 U/ml, CA19-9: 77.1 U/mlと高値を認めた以外の異常は認めなかった。MRIでは子宮腺筋症を合併しjunctional zoneが不明瞭化しており、筋層浸潤の評価は困難であったが、明らかな筋層浸潤は指摘できなかった(図1)。

PET-CTでは子宮内膜に沿ってFDG集積を認め、子宮頸部への進展や卵巣病変は否定的で、リンパ節転移や他臓器転移も認めなかった。以上より子宮内膜癌StageIAの可能性が高いと考えた。X年1月の初診時に内膜搔爬を施行した

が、前医での搔爬直後であり明らかな病変を指摘できず、X年3月に子宮鏡を併用し、再度内膜搔爬を施行した。子宮鏡で乳頭状の内膜増生を認め、同部位より採取した組織の病理検査では、核腫大、極性の乱れを伴う異型腺管の増生を部分的に認め、充実成分は5%以下であり、類内膜腺癌G1と診断した(図2)。挙児希望が強かったため、十分なインフォームドコンセンートのうえで高用量MPA療法を施行することとした。MPA療法のプロトコールとしては、子宮内膜異型増殖症もしくは類内膜腺癌G1に対して子宮内膜全面搔爬を施行し、MPAを400-600mg/日で12週間連続投与し、再度子宮内膜全面搔爬を施行。ここで寛解を得られたものは妊娠準備を開始し、寛解を得られなかったものに関しては再度MPA療法を同量で12週間施行し、治療効果判定を行うことを繰り返した。当科における高用量MPA療法の条件としては、①内膜異型増殖症もしくは類内膜腺癌G1、②病巣が子宮内膜に局限している、③将来の出産が可能な年齢である、④高度な肥満ではない、⑤血栓症の既往がない、⑥妊孕性温存治療を強く希望し患者の理解度がある、のすべて満たす場合に施行するものとしている。

当症例の治療経過としては、X年4月よりMPA 600 mg/日と血栓症予防にアスピリン81 mg/日で投与開始し、以後3カ月おきに子宮鏡で子宮内膜組織を確認した後に内膜全面搔爬を施行し

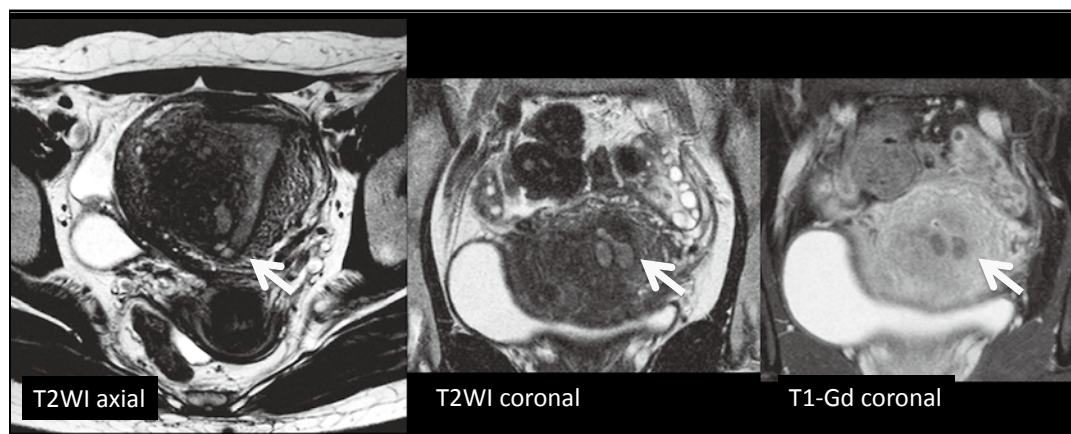


図1 MRI所見
T2強調画像で低信号を示す領域を認める。(矢印)

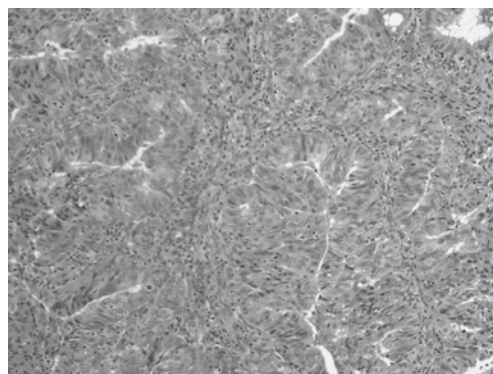
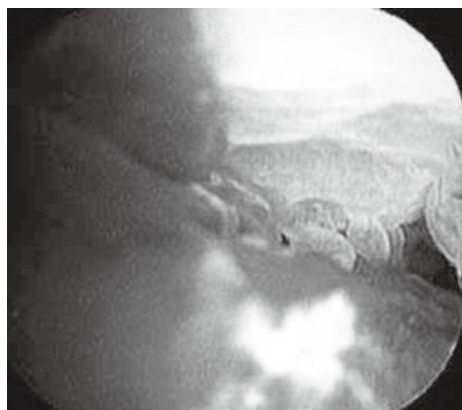


図2 子宮鏡・組織所見 (×400)
乳頭状増生を認める部位に類内膜腺癌を認めた。

た。

X年9月、3回目の搔爬後にMRI施行し画像上異常所見認めなかったが、組織診では異型腺管を少量認め、プロトコルを継続した。X+1年3月、5回目の搔爬で組織学的にも異常所見を認めなくなった。さらに3カ月のMPA内服後、再度MRIを施行し異常がないことを再確認後、X+1年5月にMPAとアスピリン内服を終了し妊娠へむけての管理を開始した。MPA内服は約13カ月間、プロトコル中計5回の子宮内膜搔爬を行った。MPA内服後よりCA19-9は著明に減少、搔爬ごとに組織的な異常所見も認めなく

なった(表1)。

MPA後の妊娠経過としては、MPA療法終了後タイミング法を行い、5カ月後に妊娠成立。経過中、切迫早産で一時入院管理となった以外は経過中とくに問題なく、妊娠40週1日、3044gの男児を経膣分娩で娩出した。MPA療法開始後2年3カ月で分娩に至った。

考 察

高分化型腺癌に対するホルモン治療は多数の施設で行われているが、その奏効例は比較的高いものの、再発も多く、また妊娠例に関しては50%弱と低いとの報告が多い。当科では高分化

表1 治療経過

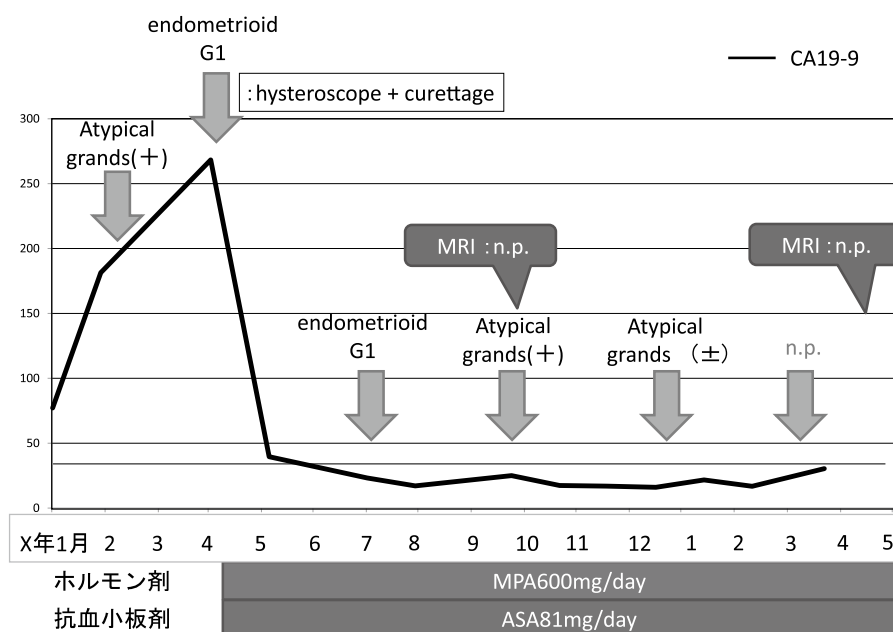


表2 高分化型腺癌に対するMPA療法の各施設での奏効率・再発率・妊娠率

発表者	発表年	症例数	奏効例 (率)	再発例 (率)	妊娠例 (率)
Kim YB	1997	7	4/7 (57%)	2/4 (50%)	0/7 (0%)
Randall TC	1997	12	9/12 (75%)	3/9 (33%)	5/12 (42%)
Kaku T	2001	12	9/12 (75%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)
Niwa K	2005	12	12/12 (100%)	8/12 (67%)	7/12 (58%)
Yahata T	2006	8	7/8 (88%)	7/7 (100%)	3/7 (43%)
Ushijima K	2007	28	4/22 (64%)	8/14 (57%)	4/8 (50%)
Minaguchi T	2007	19	15/19 (79%)	5/15 (33%)	3/15 (20%)
Our study*	2014	8	5/8 (63%)	4/5 (80%)	1/7 (14%)

型腺癌に対し8例のMPA療法症例を経験したが、奏効例は高いものの再発も多く、生児を得たのは本症例が初めてであった（表2）。子宮内膜癌における妊孕性温存療法の問題点としては、高い再発率、治療後の妊娠率の向上、治療長期化・奏効の見極めが挙げられる。再発率の高さに関してはEP剤の継続による消退出血で、より再発が抑えられるとする報告^{1, 2)}がある一方、妊娠はより早期に積極的不妊治療を行うことで妊

娠率が向上するとの報告^{1,3,4)}もあり、再発抑制と妊娠は一部相反する点がある。また治療が奏効しないままMPA療法を行い、その間に子宮内膜癌が進行する可能性もある。今後、奏効率向上にむけて治療の指標となるバイオマーカーや、経腔超音波での経時的な子宮内膜変化など、MPAの治療効果を反映する指標となるものがないか検討する必要があると考える。子宮体癌に対するホルモン療法のプロトコルはまだ決

まったものが存在しておらず、施設によって方針は異なる。本症例ではMPA療法3コースごとに子宮鏡を併用した内膜全面搔爬を施行し、厳重な管理のもとMPA投与を13カ月、計15コース施行し寛解を得た。またその5カ月後に妊娠が成立し、生児を得ることができた。妊孕性温存療法としてMPA療法を行う際、治療開始後6カ月までに病変が消失しない場合に治療の中止を選択することが多いが、病変の減少を認める場合は治療のさらなる継続で病変が消失する可能性があると考ええる。また本症例では全面搔爬を計5回繰り返し施行しており、この搔爬が診断的治療として効果的であった可能性も考えられる。本症例では第二子の妊娠を希望しているが、MPA療法は再発率が高く、妊娠分娩後の治療方針も今後検討が必要である。

参考文献

- 1) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. : Multi-center phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 25 : 2798-2803, 2007.
- 2) Orbo A, Rise CE, Mutter GL. : Regression of latent endometrial precancers by progestin infiltrated intrauterine device. *Cancer Res*, 66 : 5613-5617, 2006.
- 3) Elizur SE, Beiner ME, Korach J, et al. : Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril*, 88 : 1562-1567, 2007.
- 4) Jadoul P, Donnez J : Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril*, 80 : 1315-1324, 2003.

子宮体部病変に対する極細複合型光ファイバ内視鏡システムの開発

重 富 洋 志¹⁾, 棚 瀬 康 仁¹⁾, 春 田 祥 治¹⁾, 川 口 龍 二¹⁾
吉 田 昭 三¹⁾, 古 川 直 人¹⁾, 小 林 浩¹⁾, 岡 潔²⁾
関 健 史³⁾

1) 奈良県立医科大学産科婦人科学教室

2) (独)日本原子力研究開発機構関西光科学研究所 量子ビーム応用研究部門光量子融合研究グループ

3) 秋田大学大学院工学資源学研究所機械工学専攻

Development of the composite-type optical fiberscope for endometrial lesions

Hiroshi SHIGETOMI¹⁾, Yasuhiro TANASE¹⁾, Syoji HARUTA¹⁾, Ryuji KAWAGUCHI¹⁾
Syozo YOSHIDA¹⁾, Naoto FURUKAWA¹⁾, Hiroshi KOBAYASHI¹⁾, Kiyoshi OKA²⁾
and Takeshi SEKI³⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

2) Applied Laser Technology Development Group, Quantum Beam Science Directorate, Kansai Photon Science Institute, Japan Atomic Energy Agency

3) Department of Mechanical Engineering, Graduate School of Engineering and Resource Science, Akita University

緒 言

子宮体部病変は不正出血や過多月経をきたし女性のQOLを著しく低下させるため、確実な診断と治療が必要とされる。また生殖年齢の女性にとっては不妊の原因となることもあり、社会的影響も大きい。診断には主に超音波検査が用いられるが、子宮内膜の性状、隆起性病変についての情報は乏しく正診率は低い。またMRIは日常外来でルーチンに行えるものではない。近年、生殖年齢で子宮体癌に罹患する症例が増加している。しかし、超音波検査によるスクリーニングで子宮体癌の死亡率が低下するというエビデンスは存在しない¹⁾。子宮内膜を直接観察し診断、治療する機器の開発は喫緊の課題である²⁾。われわれは原子力開発機構とともに子宮体癌に対する新しい治療法として、複合型光ファイバスコープを適用した「子宮用低侵襲レーザー内視鏡システム」の開発を行っている³⁾。これまでの研究成果について報告する。

方 法

倫理委員会の承認を得て焼灼治療器の非臨床試験として、摘出された子宮に対する複合型

光ファイバスコープの挿入・観察・レーザー照射試験を行った。症例は2010年6月から2012年2月の期間に当院で単純子宮全摘術を施行された12症例を対象とした。疾患は子宮筋腫が5例、子宮脱が3例、初期子宮頸癌が2例、卵巣癌が2例であった。摘出した子宮を37度の生理食塩水で満たした恒温槽につけて固定し、子宮腔内を生理食塩水で還流しながら子宮体部細胞診に使用するエンドサイトの外套に極細複合型光ファイバ内視鏡を挿入し内腔を観察した。さらに子宮内膜から5 mmの距離で一定の条件でレーザーを照射した。焼灼した部分の組織切片を作成し、実際の組織変性効果を確認した。子宮内膜組織を安全に破壊、壊死できる方法と至適条件(効果的に粉碎が行える出力、作用時間、回数等)を調べた。

結 果

従来の子宮鏡では挿入に際して頸管を開大させる前処置が必要であるが、本ファイバはエンドサイトの外套を使用して挿入できるため、容易に子宮腔内へアプローチできた。また頸管開大の処置のように出血をきたし腔内の観察が

困難になることもなかった。取得画像では、子宮頸管内から子宮底部、卵管開口部を確認することができた。画像も鮮明で、腫瘍性病変がないことが確認できる。従来の子宮鏡検査と同様に本ファイバからでも、子宮腔内の広がり、子宮腔内病変(位置、形状、数、色調、推定診断)、奇形、異物の有無を観察できた。また子宮内ポリープの症例では子宮内腔より隆起する多発性の表面平滑なポリープを同定することができた。従来の子宮鏡と遜色のない画像であり臨床応用が可能であると考えられた(図1)。

さらに画像を確認しながらレーザー照射実験を行った。本極細複合型光ファイバ内視鏡ではレーザー照射の方向と観察方向が一致してい

る⁴⁾。そのため観察しながら目標の部位に照射することが容易である。実際の照射では目標からの誤差は少なかった。盲目的に行っていた治療に代わり、精度の高い子宮内膜病変の治療を行える。

焼灼した部分の組織変性効果を確認した。照射部位は熱変性した組織が変色しているのが確認できた。病理切片を作成し、焼却部位の範囲・深達度を調べた。レーザーによる焼却の範囲は焼却領域の直径は3mm、深達度は1.5mmであった。まだ出力が弱いという点があるものの子宮内膜が焼却されており、子宮内腔病変への治療が期待された(図2)。

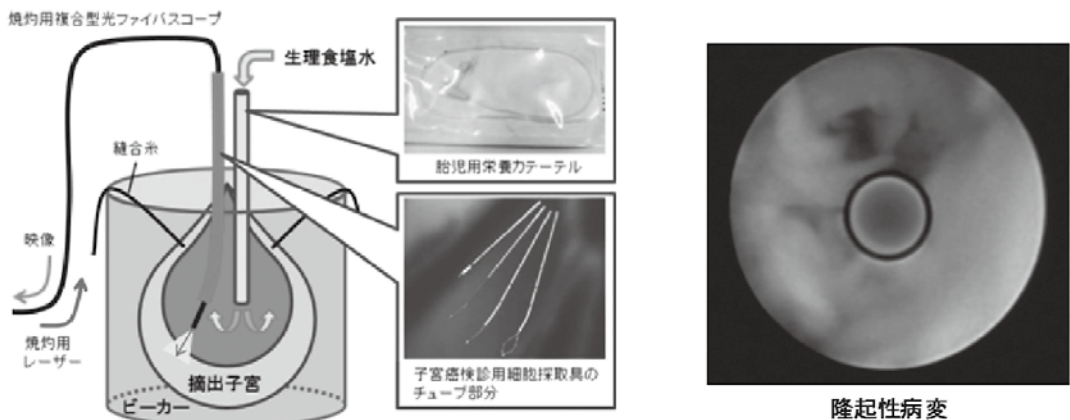


図1 摘出子宮の観察

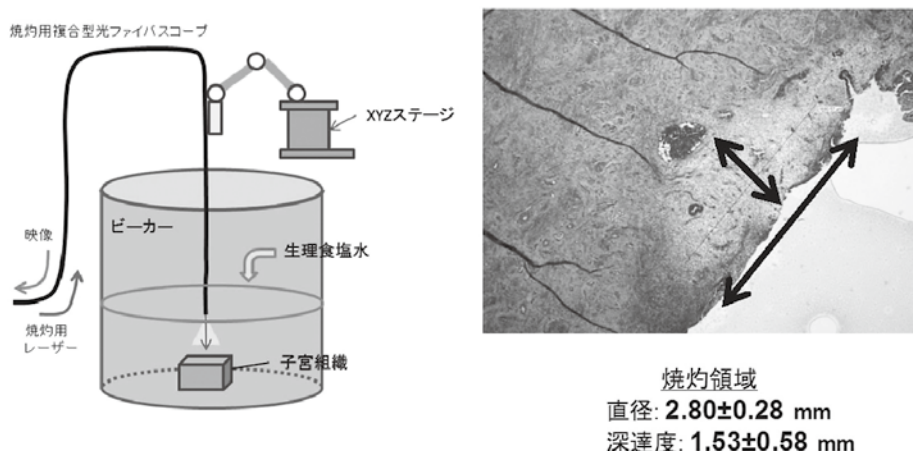


図2 レーザー照射実験

考 察

従来、子宮内腔病変の同定では超音波検査や子宮鏡が用いられてきた。しかし、超音波検査はsonohysterographyなどの工夫はなされてきたが得られる情報量は少なく、子宮鏡検査は頸管開大の処置が必要であり簡便ではなかった。また子宮頸癌の検診システムが確立された背景には病変を直接観察できるコルポスコピーなどの技術によるところが大きい。子宮内腔病変の診断効率の改善には内腔を直接観察できる子宮鏡に代わる新たなデバイスの開発が必要である。本研究で使用した複合型光ファイバスコープはエンドサイトの外套に挿入でき、子宮頸管を開大させず子宮内を観察できる。またその映像は子宮内膜の色調、異常血管の有無、両側卵管開口部などを明瞭に描出でき、既存の子宮鏡と遜色ない観察が可能であった。今後、症例の蓄積により、これまで未知であった子宮内膜癌、増殖症、ポリープの発生初期段階、不妊症の原因などの肉眼的所見を発見できる可能性がある。さらに、本ファイバは観察しながらレーザー照射も行うことができる。まだ焼灼できる範囲、深度ともにまだ不足しているが、今後出力の改善により子宮内病変を直接治療することを目標としている。

さらに本ファイバはレーザー波長を自由に変更することが可能である。これは将来的に線力学的診断法（photodynamic diagnosis；PDD）および光線光学的治療法（photodynamic therapy；PDT）へと応用できることを示している⁵⁾。

結 論

原子力開発機構により開発された複合型光ファイバスコープの臨床応用について手術検体を用いて検討した。スコープ映像については子宮内膜の色調、異常血管の有無、両側卵管開口部などを明瞭に描出でき、既存の子宮鏡と遜色ない観察が可能であった。組織変性効果ではまだ出力が弱いという点があるものの子宮内膜が焼却されており、将来の子宮内腔病変の治療が期待された。

本研究は経済産業省平成22年度「課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業」実証事業の助成を受け実施した。

参考文献

- 1) 荷見勝彦, 杉山裕子：子宮体癌検診の現況と早期発見の見地よりみた問題点. 産婦治療, 81：80-84, 2000.
- 2) Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW：Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study. *Gynecol Oncol*, 20：298-306, 1985.
- 3) 重富洋志, 岡 潔, 小林 浩：子宮体部病変に対するレーザー治療の開発について. 日本レーザー医学会誌, 33：131-135, 2012.
- 4) 岡 潔, 関 健史, 西村昭彦：複合型光ファイバスコープの医療応用, 応用物理学会誌, 80：1069-1072, 2011.
- 5) 室谷哲弥, 末広 寛, 馬屋原健司, 他：CINに対する子宮温存手術-光線力学治療 (Photodynamic Therapy) の治療成績 -. 産婦手術, 7：27-38, 1996.

若年初期卵巣癌患者に対する妊孕性温存を 目的としたstaging laparotomy

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

大阪医科大学産婦人科学教室

Fertility sparing staging laparotomy in early stage ovarian cancer

Yuhei KOGATA, Hiroshi SASAKI, Sosuke HASHIDA, Keisuke ASHIHARA
Kazuya MAEDA, Satoe FUJIWARA, Saha YOO, Tomohito TANAKA Yoshimichi TANAKA
Satoshi TUNETOH, Masanori KANEMURA, Yoshito TERAII and Masahide OHMICHII

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

緒 言

日本の2010年部位別がん罹患率において、卵巣癌は人口10万人あたり15.1人（罹患数9918人）と婦人科悪性腫瘍では子宮体癌、子宮頸癌に次ぐ罹患率であり、部位別がん死亡率では人口10万人あたり7.3人（死亡数4717人）と婦人科悪性腫瘍では最多であり悪性度が高い疾患である。また卵巣癌の罹患数は近年増加傾向にあり、若年者での罹患数も増加している¹⁾。若年初期卵巣癌患者に対してはしばしば妊孕性の温存が問題となり、診断的、治療的意義として傍大動脈・骨盤リンパ節郭清の必要性および手術による妊孕能の低下について議論される。今回、若年初期卵巣癌に対し妊孕性温存を目的としたstaging laparotomyを施行し、その後妊娠、分娩に至った症例を経験したので報告する。

症 例

34歳、未経妊。主訴：特記事項なし。現病歴：検診で充実部分を伴う6cmの左卵巣腫瘍を指摘され、悪性卵巣腫瘍の疑いにて当院紹介受診となった。既往歴：特記事項なし。家族歴：父 高血圧。月経歴：初経11歳、月経周期30日型、規則的。初診時所見：内診所見は、子宮は鶏卵大で可動性は良好、右付属器は触知せず、左付属器にやや硬い約5cm大の腫瘍を触知した。

直腸診所見は、直腸を圧排する可動性良好な腫瘍を触知した。腫瘍マーカーは、CA19-9が45.4 U/ml、CA125が142.4 U/mlと上昇を認めた。骨盤MRI画像（図1）では、内部に造影効果を伴う樹枝状の充実部分を含む、6cmの左卵巣腫瘍を認めた。右卵巣は正常大であった。胸腹部CT画像では、明らかな転移を疑う所見は認めなかった。

経 過

以上の結果から、左卵巣癌の術前診断で、左付属器摘出、大網全摘術を施行した。5cmに腫大した左卵巣腫瘍は、表面平滑で腫瘍の破綻はなく、周囲に癒着を認めなかった（図2）。子宮、右卵巣は肉眼的に異常所見を認めず、また腹腔内に播種病巣は認めなかった。摘出標本の病理組織診断では、左卵巣癌、類内膜腺癌Grade1で、大網には病変を認めなかった。

若年未経妊、妊孕性温存希望、明らかな播種病巣を認めず、類内膜腺癌Grade1ということ踏まえ、staging laparotomyの方針とした。妊孕性温存手術が想定される場合、術前の胸腹部CT画像を3D構築しており、それをを用い卵巣動脈の走行を確認した（図3）。術中は、傍大動脈リンパ節郭清時に術前3D-CTをもとに卵巣動脈の走行を同定し、温存した。また術中に超

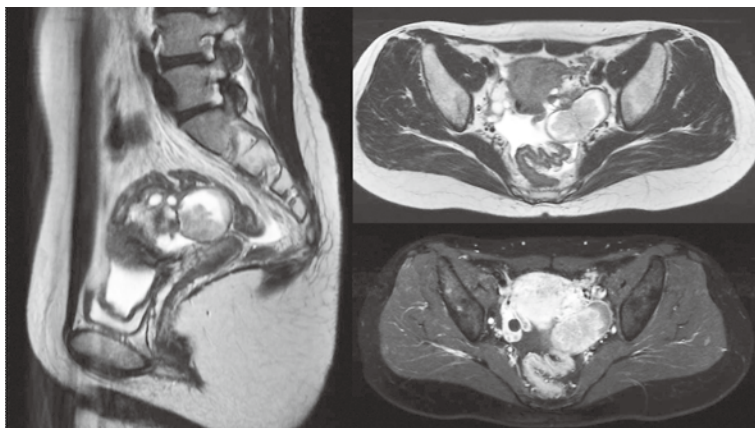


図1 術前骨盤MRI画像
 (左) T2強調矢状断, (右上) T2強調横断, (右下) T1強調造影脂肪抑制)

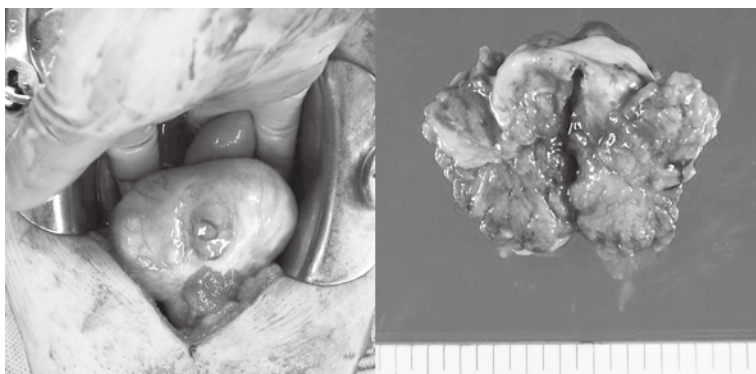


図2 (左) 術中腹腔内写真：左卵巢は5cmに腫大し、周囲との癒着は認めず。
 (右) 左付属器摘出標本：腫瘍内部に乳頭状に増殖する充実部分を認める。

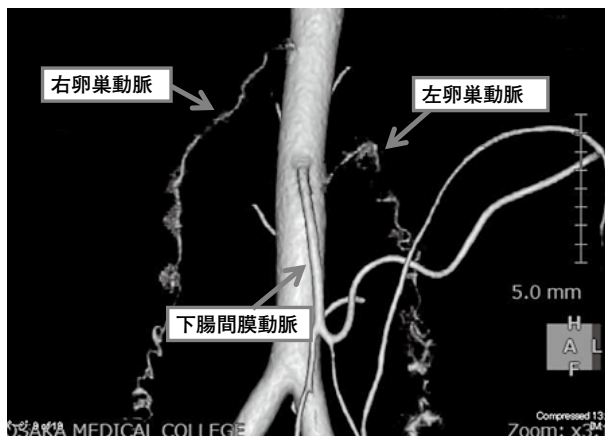


図3 卵巢動脈の走行 (胸腹部3D-CT)

音波を用い卵巢動脈の血流が保たれていることをパルスドプラーで確認した(図4, 5)。術中術後は合併症なく経過し、摘出リンパ節は91個であった。病理組織診断でリンパ節転移は認めず、最終診断は左卵巢癌、類内膜腺癌Grade1, FIGO分類でIA期, TNM分類でpT1a pN0 pM0であった。

術後2カ月で月経再開がみられ、術後1年でIVF-ETで妊娠成立した。妊娠中は異常なく経過し、子宮筋腫核出既往のため、帝王切開術での分娩となった。術中の腹腔内所見は、左付属器切除部は下行結腸が一部膜状の癒着を認める

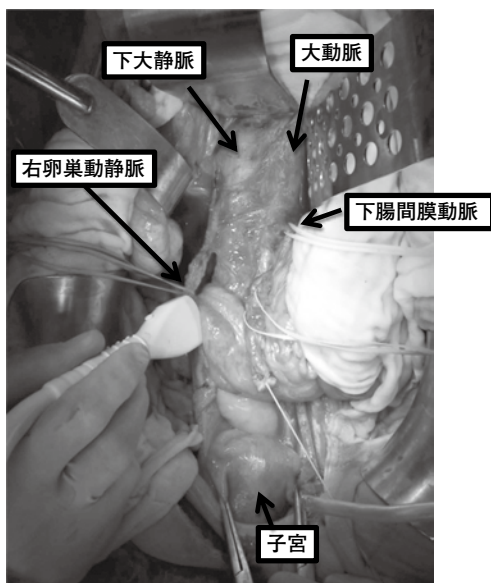


図4 温存した卵巢動脈の血流を、術中にエコーで直接確認する。

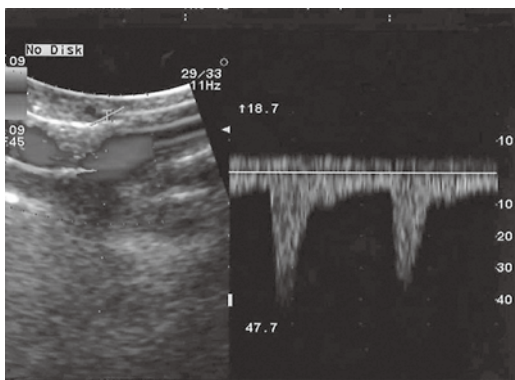


図5 卵巢動脈の血流 (パルスドプラー)

のみで、その他腹腔内に明らかな癒着はなく、右卵巢は3cmで肉眼的に異常所見を認めなかった。腹腔内の精査を行ったが明らかな新規病変や播種病巣は認めず、腹水細胞診、肝下面の擦過細胞診も陰性だった。児は在胎週数37週5日で、2726gの女児、Apgar score 8点(1分)/9点(5分)で出生となった。術後経過は問題なく、現在初回手術より2年6カ月再発なく経過している。

考 察

上皮性卵巢癌において正確な進行期を決定することは、患者にとって適切な治療を選択するため、また患者の予後を把握するために重要である^{2,3)}。とくに若年で妊孕性温存を希望する症例に対しては、正確な進行期を決定し、病巣を完全に摘出することが必要とされる。2010年度版の卵巢がん治療ガイドラインにおいても、妊孕性温存を希望する場合は臨床病理学的な必要条件として進行期がIA期でgrade1あるいは境界悪性腫瘍という条件下において、患側付属器摘出術+大網切除術+腹腔細胞診を基本術式とし、さらにstaging laparotomyが推奨されている⁴⁾。しかし、実際には施設間や症例により差があり、その術式の侵襲の高さなどからstaging laparotomyが省略される場合も少なくはない。

Kleppeらは、臨床進行期I期とII期の上皮性卵巢癌症例において、リンパ節転移が認められる確率の平均は14.2%(6.1~29.6%)であると報告しており、その7.1%が傍大動脈領域、2.9%が骨盤領域、そして4.3%が傍大動脈領域と骨盤領域にまたがると報告している⁵⁾。またpT1期でのリンパ節転移の頻度は、たとえIA期であっても約10%にリンパ節転移を認める、という過去の文献報告^{6,7)}からも初期卵巢癌におけるstaging laparotomyの必要性がうかがえる。さらに卵巢癌pT1期においてリンパ節郭清の有無での予後を比較したところ、リンパ節郭清施行群において有意に予後が良好であったという報告があり、初期の場合でもリンパ節郭清は必要であると考え(図6)⁸⁾。

次にリンパ節郭清時に問題になるのが健側卵

	リンパ節郭清 なし (n=3824)	リンパ節郭清 あり (n=2862)	p値
stage I A	93.2 ± 0.6	94.6 ± 0.7	0.03
stage I B	84.3 ± 2.9	97.0 ± 1.5	0.02
stage I C	72.8 ± 1.6	88.1 ± 1.4	<0.001
total	87.0 ± 0.6	92.6 ± 0.6	<0.001

図6 卵巣癌pT1期におけるリンパ節郭清の有無による5年生存率(%)の違い

文献8より引用

巣における血流障害である。卵巣を主に栄養する血管は、骨盤漏斗靱帯からの卵巣動脈と卵巣固有靱帯からの子宮動脈卵巣枝である。卵巣動脈からの血流が遮断された場合でも子宮動脈卵巣枝からの血流が保たれるが、実際に卵巣動脈を切断あるいは結紮し卵巣への血流が変化した場合の卵巣機能への影響については検討が難しい。そこで、子宮動脈卵巣枝からの血流変化が与える卵巣機能への影響について文献的に考察する。子宮筋腫を有する有経女性に、両側の子宮動脈塞栓術を施行した48症例の卵巣機能評価では、子宮動脈塞栓術後に血中FSH値が有意に上昇し卵巣機能が低下したと報告されている⁹⁾。また分娩後出血に対し出血コントロール目的で内腸骨動脈を結紮した6症例での卵巣機能評価では、内腸骨動脈の結紮を行うとAMH値が有意に低下し卵巣機能が低下すると報告されている¹⁰⁾。これは内腸骨動脈の結紮により子宮動脈卵巣枝で血液が逆流し、子宮動脈が拡張することで、卵巣への血流変化が生じ機能低下を及ぼすと結論づけている。これらの報告からも、卵巣への血流変化は卵巣機能に影響を及ぼす可能性があると考え、妊孕性を温存する場合は卵巣動脈を温存することが重要だと考える。

今回われわれは、3D-CTの情報をもとに卵巣動脈を損傷なく温存でき、さらに術後妊娠、分娩まで至った症例を経験した。術前に胸腹部CTを3D構築し、卵巣動脈やその他の血管の走行や位置関係を把握しておくことで、術中に卵巣動脈をより確実に同定し、妊孕性を温存できる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター
- 2) Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, et al. : Clinically apparent early stage invasive epithelial ovarian carcinoma : should all be treated similarly? *Gynecol Oncol*, 74 : 252-254, 1999.
- 3) Le T, Adolph A, Krepart GV, et al. : The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 85 : 351-355, 2002.
- 4) 卵巣がんガイドライン2010年度版
- 5) Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, et al. : Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer : a review. *Gynecol Oncol*, 123 : 610-614, 2011.
- 6) Baiocchi G, Raspagliesi F, Grosso G, et al. : Early ovarian cancer: Is there a role for systematic pelvic and para - aortic lymphadenectomy? *Int J Gynecol Cancer*, 8 : 103-108, 1998.
- 7) Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, et al. : Lymph node metastasis in ovarian cancer : Difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol*, 99 : 427-431, 2005.
- 8) Chan JK, Munro EG, Cheung MK, et al. : Association of lymphadenectomy and survival in stage 1 ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol*, 109 : 12-19, 2007.
- 9) Tulandi T, Sammour A, Valenti D, et al. : ovarian reserve after uterine artery embolization for leiomyomata. *Fertil Steril*, 78 : 197-198, 2002.
- 10) Raba G : Effect of internal iliac artery ligation on ovarian blood supply and ovarian reserve. *Climacteric*, 14 : 54-57, 2011.

未熟奇形腫治療後に妊娠・分娩に至った1例

菅原 拓也, 富田 純子, 秋山 鹿子, 小木 曾望
松本 真理子, 大久保 智治

京都第一赤十字病院産婦人科

A case of immature teratoma grade3, of the ovary, resulting in giving birth

Takuya SUGAHARA, Junko TOMITA, Kanoko AKIYAMA, Nozomi OGISO

Mariko MATSUMOTO and Tomoharu OKUBO

Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Kyoto Daiich Hospital

緒 言

未熟奇形腫は生殖年齢の女性に発症し得る胚細胞悪性腫瘍の1つである。一般に胚細胞腫瘍は進行が早いといわれているが適切な治療を行えば妊孕性が温存できることが知られている。今回われわれは未熟奇形腫grade3に対し手術、化学療法を行い、その後妊娠分娩に至った症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は31歳、未経妊である。既往歴に特記事項はなかった。

下腹部の膨満感、下腹部痛を自覚、近医産婦人科を受診し骨盤内腫瘍を指摘された。同日、下腹部痛が増強したため精査・加療目的に当院へ救急搬送となり、緊急入院となった。

来院時の血液検査所見(表1)で白血球、炎症反応の軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーではAFPの上昇を認めた。

腹部CTで骨盤内に左卵巢由来の巨大な腫瘍を認めた。腫瘍内に隔壁を伴い、石灰化病変、脂肪成分が散在していた。骨盤部MRI検査でも同様に腫瘍内に隔壁、脂肪成分を認めた。また腫瘍の一部破綻を指摘された(図1, 2)。

血液検査、画像所見から未熟奇形腫または悪性転化した奇形腫と診断した。腹痛の原因は腫瘍の一部破綻による化学性腹膜炎と診断した。悪性腫瘍の可能性があること、症状、所見から卵巣捻転などの緊急手術を要する状態でないこ

とから待機的手術の予定とした。

消化管由来の悪性腫瘍除外目的に上部、下部

表1 血液生化学検査所見

LDH	177	U/L	WBC	8.85	10 ³ /μL
AST	16	U/L	RBC	4.08	10 ⁶ /μL
ALT	13	U/L	HGB	13.1	g/dL
TP	7.3	g/dL	PLT	285	10 ³ /μL
AIB	4.1	g/dL	PT-INR	1.72	
BUN	7.0	mg/dL	APTT	34.3 sec	
Cre	0.60	mg/dL	D-dimer	2.49 μg/mL	
			Fib	458 mg/dl	
Na	135	mmol/L	AFP	307	ng/mL
K	3.8	mmol/L	CEA	3.5	ng/mL
Cl	103	mmol/L	CA19-9	558	U/mL
Ca	9.7	mmol/L	CA125	136	U/mL
CRP	4.5	mg/dL	SCC	2.5	U/mL



図1 腹部CT
腫瘍内に隔壁を伴い石灰化病変・脂肪成分が散在。

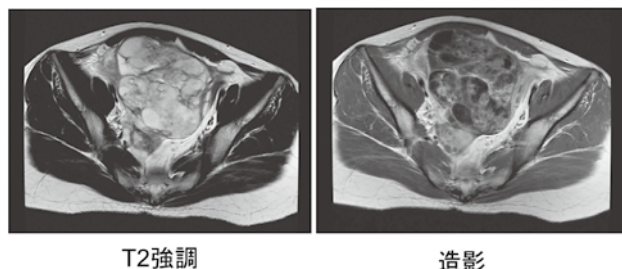


図2 骨盤MRI

それぞれの消化管内視鏡検査を行ったが消化管内に特記すべき所見を認めなかった。

未経産であったため妊孕性温存のため患側子宮付属器摘出術予定とし、術中迅速病理組織診断で切除範囲を追加する方針とした。

入院15日目に開腹手術を行った。腹腔内に臍高に及ぶ新生児頭大の左付属器由来の腫瘍を認め、一部に被膜破綻を認めた。子宮、右子宮付属器に異常所見を認めなかった。左子宮付属器のみを摘出し術中迅速病理組織診断に提出した。術中迅速病理組織診断を行ったがgrade確定が困難な未熟奇形腫と診断された。骨盤内リンパ節生検、大網部分切除を追加し手術を終了した。

摘出標本に多数の嚢胞と黄色調の充実成分を認めた。病理標本において弱拡大で4視野以上の範囲に未熟神経上皮成分を認め、immature teratoma, left ovary, Grade3と診断された(図3)。

臨床病期はpT1cN0cM0 (UICC)、卵巣癌stageIC2 (FIGO)であった。術後化学療法としてBEP療法を選択した。

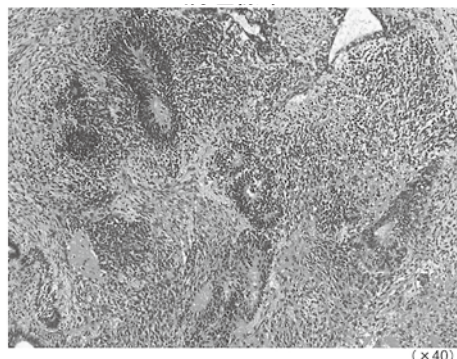


図3 病理標本

BEP療法の投与量としてプレオマイシン20mg/body/day (day2,9,22), エトポシド 100mg/m²/day (day1-5), シスプラチン20mg/m²/day (day1-5)の投与を5コース行う予定とした。

1コース目は予定どおりの投与を行ったが、投与終了後に発熱性好中球減少症を発症、2コース目よりエトポシド、シスプラチンを20%減量し投与した。しかし再度好中球減少Grade4を認めた。また消化器症状が強く、3コース目はプレオマイシンday22の投与を行わなかった。4コース目はプレオマイシンday2投与のみ、エトポシド、シスプラチンの投与量は33%減量を行った。骨髄抑制や消化器症状など副作用が強く、5コース予定していた化学療法は4コース目の途中で中止となった。

術後はAFPをフォローしたが再上昇なく経過、術後補助療法後は6カ月ごとのCTで全身検索を行ったが再発徴候なく経過した。

術後2年5カ月、他院での顕微授精にて妊娠成立し、術後3年2カ月、妊娠39週4日経陰分娩にて2885gの女児を出生した。産褥経過に異常は認めなかった。

産後も腫瘍マーカーの上昇、再発徴候を認めていない。

考 察

本症例では患側子宮付属器のみの摘出を行い、術後BEP療法を行った、今回選択した治療内容は妊孕性温存を目的として選択されたが、同治療は性周期、妊孕性に与える影響は小さい、もしくはないとされている¹⁾。

一方、副作用のためレジメンどおりの投与を完遂できなかったという一面もある。未熟奇形腫の再発予防には標準化学療法であるBEP療法をレジメンどおり行うことが大切とされている²⁾。本症例ではレジメンどおりの投与ができなかったため再発の有無が課題になる。Grade2-3の未熟奇形腫の再発率は高く、再発した場合そのほとんどが2年以内に再発したとの報告がある³⁾。本症例では化学療法後3年以上

術後経過観察を行っており、現在までに再発徴候はみられていない。しかし、今後も再発に対し十分な観察が必要である。

結 語

未熟奇形腫Grade3に対し、妊孕性温存療法を選択し生児を得た症例を経験した。再発率の高さから標準治療に沿った術後化学療法を行うことが好ましい。副作用のため標準治療を完遂できなかった場合、厳重な観察が必要である。

参考文献

- 1) WeinbergLE, Lurain JR, Singh DK, et al. : Survival and reproductive outcome in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol*, 121 : 285-289, 2011.
- 2) 東 正弘 : 化学療法後の妊孕性 (1) 排卵誘発, 症例から学ぶ生殖医学. 日産婦会誌, 57 : 313-316, 2005.
- 3) Vicusa D, Beinera ME, Clarke B, et al. : Ovarian immature teratoma: Treatment and outcome in a single institutional cohort. *Gynecol Oncol*, 123 : 50-53, 2011.

卵巣癌術後化学療法における GnRHアナログの卵巣機能保護についての検討

高 矢 寿 光, 中 井 英 勝, 青 木 稚 人, 村 上 幸 祐
浮 田 真 沙 世, 小 谷 泰 史, 島 岡 昌 生, 飛 梅 孝 子
辻 勲, 鈴 木 彩 子, 万 代 昌 紀

近畿大学医学部産科婦人科学教室

Effects of gonadotropin-releasing hormone analogue for the prevention of ovarian function during ovarian cancer adjuvant chemotherapy

Hisamitsu TAKAYA, Hidekatsu NAKAI, Masato AOKI, Kosuke MURAKAMI
Masayo UKITA, Yasushi KOTANI, Masao SHIMAOKA, Takako TOBIUME
Isao TSUJI, Ayako SUZUKI and Masaki MANDAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University Faculty of Medicine

緒 言

若年女性がん患者に対する化学療法は、卵巣組織への障害により化学療法誘発性無月経を引き起こし生殖機能が失われる危険性がある。近年の女性の晩婚化や出産年齢の高齢化に伴い、生殖期年齢女性の悪性腫瘍の治療において妊娠性温存療法が選択される機会が多くなった。婦人科領域において、とくに卵巣癌では術後補助化学療法を要する場合が多く、化学療法による卵巣機能障害が問題となる。

化学療法から卵巣機能を保護する目的に、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト (gonadotropin-releasing hormone agonist ; GnRHa) を使用した研究がいくつか報告されている。とくに乳癌患者に対する化学療法でのGnRHaの使用経験が多く、化学療法単独に比べて卵巣機能を保護し早発閉経を低下し、妊娠能を温存できるとされている^{1,2)}。

卵巣癌の化学療法で標準的に用いられるタキサン系製剤の卵巣機能に及ぼす影響はいまだ不明な点が多く、GnRHa併用による卵巣機能保護の有効性についての報告は少ない。今回、卵巣癌の術後化学療法において、GnRHa併用による卵巣機能保護効果について検討した。

対象と方法

2005年1月から2012年12月に当科で妊娠性温存手術を行い、術後化学療法 (タキサン製剤+白金錯体系抗癌剤) とGnRHa併用療法を施行した原発性上皮性卵巣癌8例を対象とした。妊娠性温存療法の適応は、原則として進行期IC期 (FIGO) までの漿液性腺癌grade3と明細胞腺癌を除く症例とし、術後に妊娠性温存療法の適応外となる症例は根治手術を行う方針としているが、適応外症例であっても患者および家族の妊娠性温存に対する強い希望があり、十分なインフォームドコンセントが得られる場合は妊娠性温存療法を行った。

進行期、手術内容、術後化学療法内容、治療後の月経復帰、ホルモン療法の有無、治療後妊娠の有無、治療後ホルモン値につき後方視的に検討を行った。

結 果

8例の詳細を表1に示す。年齢の中央値 (範囲) は32歳 (23-44歳) であり、既婚例は4例、経産例は1例であった。進行期はIC期が5例、IIC期、IIIB期、IIIC期がそれぞれ1例であった。組織型は粘液性腺癌が3例、漿液性腺癌、類内膜腺癌が2例、明細胞腺癌が1例であった。術後補

表1 症例詳細

症例	年齢	結婚	経産	進行期	組織型	術式	化学療法	月経回復(月)	ホルモン療法	妊娠	予後
1	23	未婚	0	IC	粘液性腺癌	LSO+Rw+PANs+POM	TC(6)	+ (6)	—	—	NED
2	26	未婚	0	IIIB	漿液性腺癌	RSO+Lw+POM	TC(6)	+ (2)	—	+	NED
3	28	既婚	0	IC	粘液性腺癌	LSO+Rw+POM	TC(6)	+ (3)	—	—	NED
4	31	既婚	0	IC	類内膜腺癌	LSO+Rw+POM	TC(6)	+ (4)	+	—	NED
5	33	既婚	1	IC	漿液性腺癌	RSO+Lw+PEN+POM	TC(6)	+ (2)	—	—	NED
6	34	既婚	0	IIIC	類内膜腺癌	RSO+Lw+POM	TC(6)	—	—	—	NED
7	35	未婚	0	IIC	粘液性腺癌	RSO+Lw+POM	DC(6)	+ (9)	+	—	NED
8	44	未婚	0	IC	明細胞腺癌	RSO+Lw+PEN+POM	TC(6)	+ (10)	+	—	NED

LSO: left salpingo-oophorectomy, RSO: right salpingo-oophorectomy, Lw: left ovary wedge resection, Rw: right ovary wedge resection, POM: partial omentectomy, PEN: pelvic lymphadenectomy, PANs: para-aortic lymph node sampling
TC(n): paclitaxel-carboplatin (number of cycles), DC(n): docetaxel-carboplatin (number of cycles), NED: no evidence of disease

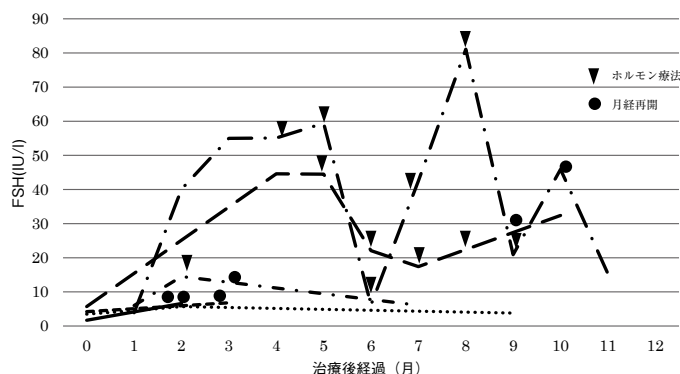


図1 症例毎のFSH値の推移

助化学療法のレジメンは、7例がパクリタキセル・カルボプラチン療法（TC療法）であり、1例がドセタキセル・カルボプラチン療法（DC療法）であった。化学療法後に月経が再開した症例は7例（87.5%）であり、うち4例（50%）は自然に月経が再開し、残る3例ではホルモン療法後に月経が再開した。治療後から月経再開までの平均期間は5.1月であった。月経が再開しなかった症例は、初回手術により進行期IIC期と診断され、妊孕性温存の強い希望があり術後補助化学療法後に排卵誘発を行い体外受精による妊娠を試みたが卵胞が発育せず、根治手術を希望したためその後根治手術を行った。全例が現在も無病生存している。

治療前と治療後の卵巣刺激ホルモン（follicle stimulating hormone : FSH）値を図1に示す。

化学療法後に自然に月経が回復した症例では、化学療法後のFSH値は治療前とほぼ同等の値だったが、化学療法後にホルモン療法を必要とした症例では化学療法後のFSH値が高値になっていた。

考 察

成人女性の癌患者に対する妊孕性温存治療について、アメリカ臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインでは標準的治療は胚凍結または卵子凍結であると述べられている³⁾。しかし、胚凍結は体外受精

を行うために現状では配偶者を有する必要がある、また卵子の採取に際して癌の治療時期に遅れを生じる可能性がある。一方で、卵子凍結は配偶者がいない場合でも受けることが可能だが、卵子凍結の妊娠率は胚凍結に比べて非常に低い。近年、卵巣組織凍結および自家移植の技術による生児獲得の報告がされている。卵巣組織凍結は、性成熟期女性以外でも施行可能であり卵巣刺激を必要としないというメリットはあるものの、癌細胞の再移入に関する安全性の問題などの点から、ASCOのガイドラインではまだ研究段階の技術とされている。GnRHαによる卵巣保護については、効果があるとする十分なエビデンスはないとされ、胚凍結や卵子凍結を施行する猶予がない場合に臨床試験として行うものとされている。しかし、GnRHαによ

る卵巣保護は時間的制約がなく、実施も簡便であるというメリットがあり、最近では化学療法とGnRHaを併用することで早発閉経を減少させ、妊孕性を温存できるとするランダム化比較試験やメタアナリシスが報告されている。Del Mastroらは9編のメタアナリシスで、GnRHaを使用することで化学療法誘発性無月経のリスクを減少させることができるとし⁴⁾、Mooreらは218例のホルモン陰性乳癌患者に対するランダム化比較試験で、化学療法にGnRHaを併用することで有意に早発閉経のリスクを減少させ、妊孕性を改善することができると報告している²⁾。

今回の検討では、全例でタキサン系製剤と白金錯体製剤を使用し、87.5%で月経が回復した。自然に月経が再開した4例はいずれも35歳未満の症例であり、治療後にホルモン療法を要した3例のうち、4回以上のホルモン療法を行った2例はそれぞれ35歳、44歳であり、いずれも治療終了後にFSH値の上昇が認められた。残りの1例は1度のホルモン療法で月経が再開しており、治療後FSH値の上昇も軽度であった。本症例ではホルモン療法を行わなくても自然に月経が再開した可能性があると考えられる。GnRHa併用化学療法後の月経再開は、治療開始前の卵巣機能に影響されていると考えられた。

卵巣癌の化学療法において標準的に使用されるタキサン系製剤の卵巣毒性については、ASCOの報告では不明とされている⁵⁾。諸家の報告では、タキサン系製剤を使用することで有意に化学療法後の無月経の発生率が上昇したとするものや⁶⁾、タキサン系製剤の卵巣毒性は強くなく無月経に影響しないとするものもある^{7,8)}。鈴木らは自施設で行ったラットを用いたタキサン系製剤の卵巣毒性に関する検討⁹⁾の結果を踏まえて、低～中リスク程度の卵巣毒性を有すると考えるのが妥当としている¹⁰⁾。

若年卵巣癌患者における妊孕性温存治療については、対象拡大を目的としたJCOG1203が症例集積中である。今後さらに妊孕性温存治療を希望する患者が増加すると推測され、妊娠率を

上昇させるためにはGnRHaによる卵巣保護のみならず、他の妊孕性温存治療を組み合わせた治療計画が必要と考えられる。

文 献

- 1) Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. : Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*, 306 : 269-276, 2011.
- 2) Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. : Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 372 : 923-932, 2015.
- 3) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31 : 2500-2510, 2013.
- 4) Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. : Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*, 40 : 675-683, 2014.
- 5) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*, 24 : 2917-2931, 2006.
- 6) 蒔田益次郎, 吉田賢隆, 多田敬一郎 : 乳癌の術前化学療法パクリタキセル単剤週1回投与法が閉経状況に及ぼす影響について。乳癌の臨床, 18 : 441-445, 2003.
- 7) Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. : Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*, 104 : 1575-1579, 2005.
- 8) Tham Y-L, Sexton K, Weiss H, et al. : The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol*, 30 : 126-132, 2007.
- 9) Tarumi W, Suzuki N, Takahashi N, et al. : Ovarian toxicity of paclitaxel and effect on fertility in the rat. *J Obstet Gynaecol Res*, 35 : 414-420, 2009.
- 10) 鈴木 直, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 他 : がん・生殖医療の実践に基づいた化学療法後の妊孕性温存の可能性について。癌と化療, 39 : 151-157, 2012.

第131回近畿産科婦人科学会周産期研究部会記録

会期：平成26年10月26日（日） 会場：大阪国際交流センター

テーマ：「周産期における感染症」
“Infection in the perinatal period”

座長：榎木 晋

1. 「切迫流早産におけるマイコプラズマ感染症の関与」

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

2. 「*Mycoplasma*, *Ureaplasma*腔内保有と早産および切迫早産の関連について」

垂水 洋輔, 伊藤 文武, 安尾 忠浩, 藁谷 深洋子, 岩佐 弘一, 岩破 一博,
北脇 城 (京都府立医科大学)

3. 「妊娠16週のカンジダ菌血症・臨床的絨毛膜羊膜炎に対し抗真菌剤が奏効した1例」

伊藤 拓馬, 最上 晴太, 杉並 興, 佐藤 麻衣, 馬場 長, 近藤 英治, 小西 郁生
(京都大学)

4. 「絨毛膜羊膜炎が原因と考えられる子宮内胎児死亡の4症例」

角張 玲沙, 林 周作, 笹原 淳, 岡本 陽子, 石井 桂介, 光田 信明
(大阪府立母子保健総合医療センター)

5. 「当科で管理した妊娠34週未満のpreterm-PROMの検討」

沖 絵梨, 林 雅美, 北田 紘平, 栗原 康, 山本 浩子, 羽室 明洋, 寺田 裕之,
尾崎 宏治, 橘 大介, 古山 将康 (大阪市立大学)

6. 「早産単胎妊娠における組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度と新生児予後に関する検討」

川村 裕士, 笹原 淳, 宮田 明美, 林 周作, 岡本 陽子, 石井 桂介, 光田 信明
(大阪府立母子保健総合医療センター)

座長：橘 大介

7. 「先天性トキソプラズマ感染症の出生前予測に有用なトキソプラズマ

IgG avidity index cut-off値」

谷村 憲司¹⁾, 西川 鑑²⁾, 平久 進也¹⁾, 篠崎 奈々絵¹⁾, 森實 真由美¹⁾,
出口 雅士¹⁾, 山田 秀人¹⁾ (神戸大学¹⁾, NTT東日本札幌病院²⁾)

8. 「胎児脳室拡大を契機に診断され、児死亡の転帰をたどった先天性トキソプラズマ感染症と

先天性サイトメガロウイルス感染症の2症例」

辻本 麻美, 梶谷 耕二, 北山 利江, 工藤 貴子, 三田 育子, 西本 幸代,
田中 和東, 中村 博昭, 中本 収 (大阪市立総合医療センター)

9. 「異なる転帰をとったサイトメガロウイルス感染合併妊娠の3例」

大門 篤史, 藤田 太輔, 箕浦 彩, 岡本 敦子, 田吹 邦雄, 田中 健太郎,
佐野 匠 渡辺 綾子, 鈴木 裕介, 神吉 一良, 寺井 義人, 大道 正英

(大阪医科大学)

10. 「当院における妊娠中CMV IgG avidity測定症例に関する検討」

島 佳奈子¹⁾, 城 道久¹⁾, 太田 菜美¹⁾, 八木 重孝¹⁾, 南 佐和子¹⁾, 井篁 一彦¹⁾,
山田 秀人²⁾, 峰松 俊夫³⁾ (和歌山県立医科大学¹⁾ 神戸大学²⁾ 愛泉会日南病院³⁾)

11. 「免疫グロブリン投与によるサイトメガロウイルス母子感染予防の試み」

出口 可奈¹⁾, 谷村 憲司¹⁾, 平久 進也¹⁾, 篠崎 奈々絵¹⁾, 森實 真由美¹⁾,
出口 雅士¹⁾, 蝦名 康彦¹⁾, 森岡 一朗²⁾, 山田 秀人¹⁾ (神戸大学¹⁾, 同・小児科²⁾)

12. 「症候性先天性サイトメガロウイルス感染に対する免疫グロブリンを用いた胎児治療」

上中 美月, 谷村 憲司, 鷺尾 佳一, 平久 進也, 篠崎 奈々絵, 森實 真由美,
出口 雅士, 蝦名 康彦, 森岡 一朗, 山田 秀人 (神戸大学)

座長：谷村 憲司

13. 「多剤耐性結核治療薬の妊娠中の安全性について」

中村 春樹, 安川 久吉, 安田 実加, 永井 景, 赤田 忍

(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)

14. 「羊水風疹核酸検査の現状」

岩永 直子¹⁾, 澤田 雅美¹⁾, 永易 洋子¹⁾, 田中 佳世¹⁾, 井出 哲弥¹⁾, 三好 剛一¹⁾,
神谷 千津子¹⁾, 田中 博明¹⁾, 釣谷 充弘¹⁾, 吉田 昌史¹⁾, 根木 玲子¹⁾, 太田 直孝²⁾,
藤原 明寛²⁾, 藤原 啓美²⁾, 佐野 道孝²⁾, 吉松 淳¹⁾

(国立循環器病研究センター¹⁾, 同・臨床検査部²⁾)

15. 「不顕性感染から発症したと考えられた先天性風疹症候群の2例」

吉村 康平, 八幡 環, 山本 円, 城 道久, 太田 菜美, 八木 重孝, 南 佐和子,
井篁 一彦 (和歌山県立医科大学)

16. 「ヒトパルボウイルスB19胎内感染による重症胎児水腫が自然に治癒した1例」

河原 直紀, 赤坂 珠理晃, 岩井 加奈, 重光 愛子, 辻 あゆみ, 飯田 実加,
常見 泰平, 成瀬 勝彦, 小林 浩 (奈良県立医科大学)

17. 「淋菌およびクラミジア性頸管炎, VAIN1を併発した若年初産婦の1症例」

坂本 美友, 小熊 朋子, 浮田 祐司, 細田 容子, 原田 佳世子, 武信 尚史,
田中 宏幸, 澤井 英明, 柴原 浩章 (兵庫医科大学)

18. 「妊娠中にマイコプラズマ感染による血小板減少を来した1例」

西川 愛子, 味村 和哉, 瀧内 剛, 柿ヶ野 藍子, 高田 友美, 松崎 慎哉,
熊澤 恵一, 金川 武司, 木村 正 (大阪大学)

座長：田中 宏幸

19. 「産褥期に診断した感染性心内膜炎の1例」

坪倉 弘晃, 笠松 敦, 堀越 まゆみ, 吉田 桃子, 榎木 晋, 神崎 秀陽

(関西医科大学附属枚方病院)

20. 「心疾患症例の分娩における感染性心内膜炎予防のための抗生剤投与」

澤田 雅美, 神谷 千津子, 永易 洋子, 田中 佳世, 三好 剛一, 釣谷 充弘,
吉田 昌史, 田中 博明, 岩永 直子, 根木 玲子, 吉松 淳

(国立循環器病研究センター)

21. 「帝王切開術後、劇症型赤痢アメーバ大腸炎により大腸亜全摘・小腸瘻増設を行った1例」

西村 真唯¹⁾, 後藤 摩耶子¹⁾, 高岡 幸²⁾, 中島 文香¹⁾, 橋村 茉莉子³⁾, 澤田 真明³⁾,
張 良実¹⁾, 吉田 晋¹⁾, 佐藤 敦¹⁾, 福井 温¹⁾, 鹿戸 佳代子¹⁾, 荻田 和秀¹⁾

(りんくう総合医療センター¹⁾, 大阪府立母子保健総合医療センター²⁾, 市立貝塚病院³⁾)

22. 「前期破水後に緊急帝王切開術を施行し術後縫合糸膿瘍を発症した1例」

土屋 佳子, 南川 麻里, 岡島 京子, 山本 彩, 加藤 聖子, 衛藤 美穂,
福岡 正晃, 藤田 宏行

(京都第二赤十字病院)

23. 「当院における帝王切開術後感染症に対するリスク因子の検討」

清水 亜麻, 永瀬 慶和, 角田 紗保里, 中江 彩, 山下 紗弥, 鈴木 陽介,
橘 陽介, 渡邊 慶子, 中辻 友希, 増原 完治, 信永 敏克

(兵庫県立西宮病院)

切迫流早産におけるマイコプラズマ感染症の関与

藤原 葉一郎, 坪内 万祐子, 舟木 紗綾佳, 森崎 秋乃
大井 仁美, 山本 浩之, 山田 義治

京都市立病院産婦人科

(Vol.66No.4掲載抄録)

The involvement of genital mycoplasmas in threatened abortion and premature labour

Yoichiro FUJIWARA, Mayuko TSUBOUCHI, Sayaka FUNAKI, Akino MORISAKI

Hitomi OHI, Hiroyuki YAMAMOTO and Yoshiharu YAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto City Hospital

〔目的〕 子宮頸管炎の起炎菌として報告されているマイコプラズマが周産期予後に関与しているのかを検討した. 〔方法〕 過去4年間に切迫流早産の診断で入院を必要とした121例について, 子宮頸管のGenital mycoplasmaをPCR法で測定した. 〔結果〕 121例中マイコプラズマが陽性であったものは68例であり, その内訳は*Mycoplasma genitalium*が0例, *Mycoplasma hominis*が10例, *Ureaplasma parvum*が57例, *Ureaplasma urealyticum*が5例であった. この

内5例で*M. hominis*と*U. parvum*とが陽性, 5例で*M. hominis*と*U. urealyticum*が陽性, 3例で*U. parvum*と*U. urealyticum*が陽性であった. 〔考察〕 今回の検討では切迫流早産症例においてマイコプラズマ陽性が有意に多い傾向は認められなかったが, 近年, これら陽性例に対して抗菌薬治療を施して妊娠継続が可能であった例や, 新生児感染症例の報告が散見され, 周産期予後に何らかの形で関与している可能性が示唆された.

妊娠16週のカンジダ菌血症・臨床的絨毛膜羊膜炎に対し 抗真菌剤が奏効した1例

伊藤 拓馬, 最上 晴太, 杉 並 興, 佐藤 麻衣
馬場 長, 近藤 英治, 小西 郁生

京都大学医学部婦人科学産科学

(Vol.66No.4掲載抄録)

Bacteremia and chorioamnionitis by *Candida glabrata* at 16 weeks of gestation

Takuma ITOH, Haruta MOGAMI, Ko SUGINAMI, Mai SATO

Tsukasa BABA, Eiji KONDOH and Ikuo KONISHI

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

症例は36歳, 1経妊1経産。合併症や服薬はなし。妊娠16週1日より下腹部痛と38度台の発熱を認め, 前医にてリトドリンおよびflomoxefの点滴が開始された。しかし発熱は改善せずCRPは7.47まで上昇し, 妊娠16週5日に当科に搬送となった。来院時は38.7度の発熱と子宮の圧痛を認め臨床的絨毛膜羊膜炎と診断した。腔分泌物および血液培養を採取の上cefepimeおよびazithromycinの投与を開始した。 β -Dグルカンが10.49 pg/mlと上昇し真菌感染が疑われたた

め, 抗真菌剤であるambisomeの投与を追加したところ速やかに解熱し, 下腹部痛も改善した。腔分泌物培養からはCandida glabrataが, 血液培養からはカンジダが検出され, カンジダによる絨毛膜羊膜炎・菌血症と考えられた。胎児はwell-beingで現在も妊娠継続中である。腔分泌物よりカンジダが検出されるような臨床的絨毛膜羊膜炎では, 真菌が起因菌である可能性も念頭に置き, 抗真菌剤の投与により絨毛膜羊膜炎が治療できる可能性が示唆された。

当科で管理した妊娠34週未満のpreterm-PROMの検討

沖 絵 梨, 林 雅 美, 北 田 紘 平, 栗 原 康
片 山 浩 子, 羽 室 明 洋, 寺 田 裕 之, 尾 崎 宏 治
橘 大 介, 古 山 将 康

大阪市立大学大学院医学研究科女性生涯医学

Study of preterm-PROM managed in our hospital

Eri OKI, Masami HAYASHI, Kouhei KITADA, Yasushi KURIHARA

Hiroko KATAYAMA, Akihiro HAMURO, Hiroyuki TERADA, Kouzi OZAKI

Daisuke TACHIBANA and Masayasu KOYAMA

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

目 的

前期破水は全妊娠の3～18%に起こり，そのうちpretermでの発生は25%とされている¹⁾．preterm PROM（premature rupture of the membranes，以下pPROM）の管理は，妊娠継続により胎児の発育や成熟が期待できる反面，子宮内感染等のリスクがあり，症例ごとの対応が必要になる．当院でのpreterm PROM症例において，妊娠が継続可能であった症例とpPROM後早期に分娩に至った症例のうち，破水時の検査所見や分娩後の胎盤病理組織検査所見・児の予後に相違がみられるか後方視的に検討した．

方 法

2007年1月～2013年1月の間に大阪市立大学医学部付属病院産婦人科で周産期管理を行い，妊娠34週未満に前期破水をきたした40症例につ

いて検討した．破水から分娩までの期間を基に，破水から2週間以上妊娠継続可能であった群をI群，破水から2週間未満で分娩に至った群をII群とした．両群について母体WBC・CRP値，入院時のtocolysis index，分娩後の胎盤病理組織検査での絨毛膜羊膜炎の有無，臍帯血・児血のCRP・IgM値，新生児の予後としてサーファクタント投与，人工呼吸管理，慢性肺疾患合併の有無について検討した．

結 果

患者背景を表1に示す．母体の破水時の血液検査所見および胎盤病理組織所見を表2に示す．tocolysis indexが有意にII群で高くなっていたが，入院時の母体WBC・CRP値に有意差を認めなかった．しかし，組織学的絨毛膜羊膜炎の発生率はII群で有意に高かった．新生児所見について表3に示す．臍帯血CRP値はII群で有意

表1

	I 群 (n=21)	II 群 (n=19)
年齢 (歳)	30	34
BMI (kg/m ²)	20.4	20.0
初産/経産	9/12	9/10
破水時期	28w4d	30w5d
妊娠延長期間 (日)	36	7
分娩週数	36w2d	32w2d
帝王切開率 (%)	28.5	57.9
出生体重 (g)	2584	1592

表2

	I 群 (n=21)	II 群 (n=19)	P value
Tocolysis Index	3.0	4.1	0.010
入院時 WBC	9600	8500	N.S
入院時 CRP	0.36	0.20	N.S
分娩時期	36w2d	32w2d	<0.010
Apgar score(1分/5分)	8/9	7.5/8	N.S
組織学的絨毛膜羊膜炎 (%)	35.7	85.6	<0.010
ステロイドの投与 (%)	47.6	52.6	N.S

表3

	I 群 (n=21)	II 群 (n=19)	P value
臍帯動脈 pH	7.300	7.324	0.010
臍帯動脈 CRP	0	0.02	<0.010
臍帯静脈 IgM 陽性率 (%)	14.3	26.3	N.S
児血 CRP	0.015	0.02	N.S
児血 IgM 陽性率 (%)	9.5	15.8	N.S
サーファクタント投与 (%)	19.0	36.8	N.S
挿管管理 (%)	33.3	52.6	N.S
慢性肺疾患の有無 (%)	14.3	21.1	N.S

に高値であったが、臍帯血・児血IgM陽性率は、両群間に有意差を認めなかった。サーファクタント投与率、挿管管理率、慢性肺疾患の発症率は有意差を認めなかったものの、II群で高い傾向にあった。

考 察

当院における管理として、破水時に児のwell-beingを確認でき、臨床的に子宮内感染を認めなければ、子宮収縮抑制剤投与により、妊娠の継続をはかることとしている。本検討では妊娠期間の延長の予測に関して、破水時のtocolysis indexが有用であり、母体血液でのWBC、CRP値は有用ではなかった。絨毛膜羊膜炎の存在がpreterm-PROMに影響を及ぼし、さらに破水から分娩までの期間が短縮する傾向にあると報告されている²⁾。そして絨毛膜羊膜炎の診断には、破水時の母体血 WBC・CRP値は有用で

はないとの報告があり³⁾、本検討の結果と同様であった。また子宮収縮抑制剤の投与は有意な妊娠期間の延長を認めず、周産期有病率、死亡率に影響を及ぼさないが⁴⁾、短期的な妊娠期間延長の効果は認められるため、副腎皮質ホルモンによる肺成熟の目的での使用に限られるとされている。しかし、preterm PROM症例に子宮収縮抑制剤により妊娠継続を図ることで児の成熟・発育が促され、出生後のトラブルは少なくなるとの報告もある⁵⁾。

本検討では、妊娠期間の延長の予測に関しては破水時のtocolysis indexが有用である可能性が示唆された。妊娠延長できたpreterm PROM症例では組織学的絨毛膜

羊膜炎を合併する頻度が少なかったことから、妊娠期間の延長が期待できる症例を事前に予測できれば、児の感染のリスクを抑えつつ、妊娠期間の延長を図ることで児の予後を改善できる可能性がある。今後さらなる検討を進めていきたいと考えている。

参考文献

- 1) Gunn GC : Premature rupture of the fetal membranes. A review. *Am J Obstet Gynecol*, 106 : 469-483, 1970.
- 2) 成瀬寛夫, 金山尚裕 : PROM と細菌感染. 産と婦, 67 : 1622-1629, 2000.
- 3) Smith EJ : C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis. *J Am Osteopath Assoc*, 112 : 660-664, 2012.
- 4) Gyetvai K : A systematic review. *Obstet Gynecol*, 94 : 869-877, 1999.
- 5) Caughey AB : Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Rev Obstet Gynecol*, 1 : 11-22, 2008.

症候性先天性サイトメガロウイルス感染に対する 免疫グロブリンを用いた胎児治療

上中美月, 谷村憲司, 鷺尾佳一, 平久進也
篠崎奈々絵, 森實真由美, 出口雅士, 蝦名康彦
森岡一朗, 山田秀人

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学

(Vol.66 No.4掲載抄録)

Fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection with immunoglobulin

Mizuki UENAKA, Kenji TANIMURA, Keiichi WASHIO, Shinya TAIRAKU
Nanae SHINOZAKI, Mayumi MORIZANE, Masashi DEGUCHI, Yasuhiko EBINA
Ichiro MORIOKA and Hideto YAMADA

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

〔目的〕 サイトメガロウイルス (CMV) の先天性感染では、児に重篤な障害をきたす可能性がある。われわれは症候性の先天性CMV感染に対して抗CMV抗体高力価免疫グロブリン (Ig) を用いた胎児治療を行っている。〔方法〕 倫理委員会承認と同意の下、羊水CMV-DNA陽性かつ症候性の症例を対象とし、母体静脈内 (Miv) ないし胎児腹腔内 (Fip) にIgを投与した。〔成績〕 過去5年間にMiv+Fip 5例とMivのみ2例の計7例に対して、妊娠20～34週に胎児治療を行った。胎児治療により、FGR改善3例、

腹水中CMV-DNA消失1例が観察された。7例は妊娠30～38週に児体重1378～2956gで出生した。現在まで正常発達3例、軽度発達障害1例、重度発達障害1例、早期新生児死亡2例である。新生児死亡に至った2例は、いずれも重度の胎児腹水による肺低形成があった。〔結論〕 症候性先天性CMV感染に対するIg胎児治療は、障害発生を抑制する可能性がある。しかし、重度の胎児腹水例では肺低形成をきたし、予後改善を期待できないかもしれない。

当科で経験した淋菌およびクラミジア頸管炎、 VAIN1を併発した若年初産婦の1例

坂本美友, 小熊朋子, 浮田祐司, 細田容子
原田佳世子, 武信尚史, 田中宏幸, 澤井英明
柴原浩章

兵庫医科大学産科婦人科学

Our experience of VAIN 1 complicated with cervicitis caused by gonorrhea and chlamydia in a young primipara

Miyu SAKAMOTO, Tomoko OGUMA, Yuji UKITA, Yoko HOSODA
Kayoko HARADA, Takashi TAKENOBU, Hiroyuki TANAKA, Hideaki SAWAI
and Hiroaki SHIBAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

緒 言

VAIN (vaginal intraepithelial neoplasia) は陰道における上皮内の「扁平上皮細胞の極性の乱れ, 多型性, クロマチンの濃染, 核膜の不整, 核分裂などで示される上皮細胞の成熟障害および核異型で特徴づけられる病変」と定義されている。近年HPV (主に16, 18型) がVAINの発生に関与することが明らかになってきている。また淋菌感染症はクラミジア感染症とともにとくに10~20歳代の男女に好発し, HPV感染症である尖圭コンジローマも女性では10歳代, 20歳代にピークである。どちらも無症状であることが多く, 感染が長期化して不妊や後遺症など今後の妊娠に大きな影響を及ぼすことがある。

今回われわれは妊娠経過中に淋菌およびクラミジア性頸管炎, VAIN1を併発した症例を経験したので報告する。

症 例

症例は18歳の初産婦で, 既往歴に小児喘息があり, 18歳にうつ病と診断された。家族歴に特記所見を認めなかった。妊娠診断を希望し, 前医を受診した。妊娠15週と診断されたが, 胎盤位置異常があり, 前医で対応困難のため当科に妊娠15週6日で初診となった。

子宮頸癌ワクチンの接種歴はなかった。当科で施行した妊娠初期検査で, 膣分泌物の一般細菌検査でneisseria gonorrhoeaeが検出され, またクラミジアトラコマティスPCR (+) であった。妊娠18週6日にセフトリアキソン1g単回点滴投与, アジスロマイシン1000mg1回経口投与を行った。妊娠22週6日アプティマTMCombo2にて再検し, 淋菌, クラミジアともに陰性を確認した。妊娠31週6日陰壁にコンジローマ様腫瘤と外陰部に尖圭コンジローマを認めたため, 妊娠33週6日切除ならびに焼灼術を施行した。切除標本上コイロサイトーシスと錯角化を伴う肥厚を認め, 基底部に限局した異型細胞の密な増殖・核分裂像を認めた。病理組織上VAIN1と診断した。High riskのHPV感染が疑われた。その後, 外陰の尖圭コンジローマ再発徴候は認めなかったが, 本人が児に発症する若年性再発性呼吸器乳頭腫症 (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis ; JoRRP) を心配したため37週6日選択的帝王切開術を施行した。体重2658gの女児をApgar score8/9点 (1分値/5分値) で娩出した。VAIN1, 2は無治療で経過観察できる場合が多いため, 約3カ月ごとに細胞診とコルポスコピーで経過をみるの

＜血算＞		＜感染症＞		＜尿所見＞	
WBC	14,080/ μ l	RPR 定性	0.1	色調	淡黄色
RBC	402万/ μ l	TP-Ab定性	(-)	混濁	(+)
Hb	12.4g/dl	HBs抗原	(-)	比重	1.020
Ht	35.9%	HCV抗体	0.2	pH	6.5
MCV	89.3fl	HMAg/Ab	(-)	蛋白	(-)
MCH	30.8pg	HCV抗体判定	(-)	潜血	(-)
MCHC	34.5%	HTLV-1	(-)	ケトン体	(-)
Plt	34.9万/ μ l	トキソ抗体	<160		
		風疹ウイルス抗体	32		

＜一般細菌検査＞

Neisseria gonorrhoeae(+)

＜頸管粘液検査＞

クラミジアトラコマティスPCR(+)

＜頸部細胞診＞

NILM

図1 初診時検査所見

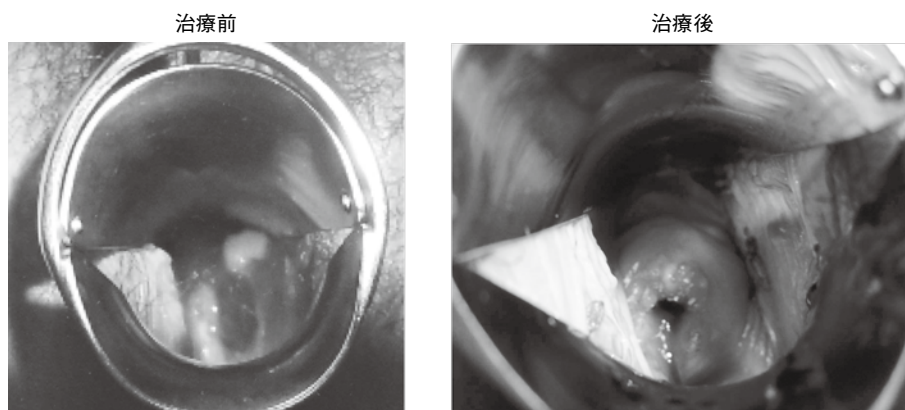


図2 経過

妊娠31週6日陰壁にコンジローマ様腫瘍と外陰部に尖圭コンジローマを認めたため、33週6日切除ならびに焼灼術を施行した。

が適当であると家族に説明した。

産褥1カ月検診にて陰壁および外陰部に尖形コンジローマを疑う所見あり、細胞診施行したところLSIL (ClassIIIa)であった。2カ月後頸部細胞診施行したところASC-US (ClassII-IIIa)であった。4カ月後再度細胞診施行し、異常所見を認めたら組織診を行う予定である。

考 察

VAIN1, 2は定期的な経過観察が必要となるが、VAIN3はpartial vaginectomy, LEEP

(loop electrosurgical excision procedure) 放射線治療、化学療法と治療法は確立されていない。再発までの期間は1年未満が多い。VAINの自然経過を追跡すると、78%が寛解し、9%がvaginal cancerに進展している¹⁾。VAIN治療後にvaginal cancerに進展する例は2～13%である。

Multifocalであること、HPV関連疾患の既往があることがVAINの存続あるいは再発の重要なrisk factorである。本邦においてVAINに遭遇する機会は低いが、世界的な傾向からみても今

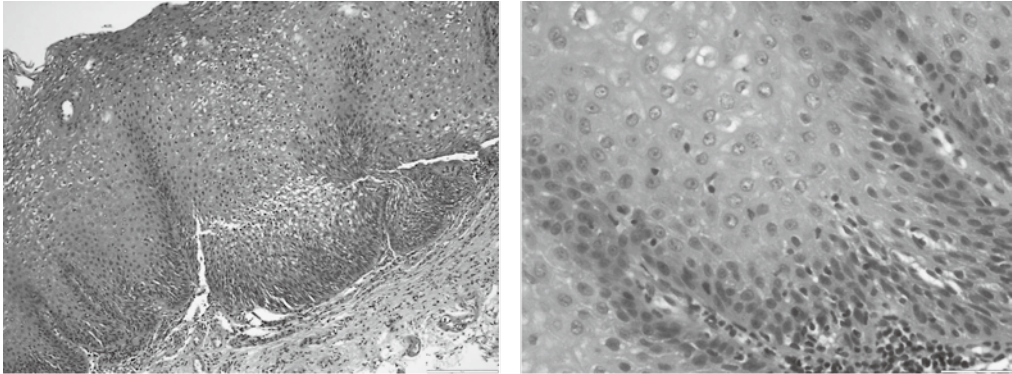


図3 病理診断

病理組織診断にてVAIN (vaginal intraepithelial neoplasia) 1 と診断した。

- コイロサイトーシス (+)
- 錯角化を伴う肥厚 (+)
- 上皮は比較的平坦で表層の角化は目立たず、基底部に限局した異型細胞の密な増殖が認められる。核分裂像も基底部で認められる。

後発生頻度が上昇すると考えられる²⁾。

とくに high risk HPV感染の症例では再発を繰り返す可能性が高いため、子宮頸部だけでなく膣、外陰を含めた病変の検索を長期的に行う必要がある³⁾。

結 語

クラミジアおよび淋菌感染にVAIN1をきたした若年初産婦の1例を経験した。若年女性では本症例のように混合感染をきたすことが多いため、膣壁を含めて慎重に膣鏡診を行うことが重要である。

参考文献

- 1) Aho M, Vesteirinen E, Meyer B, et al. : Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 68 : 195-197, 1991.
- 2) 田中真由美, 柏村正道, 松浦祐介, 他 : 膣上皮内腫瘍20例の臨床細胞病理学的検討. 日臨細胞会誌, 42 : 281-287, 2003.
- 3) 大森真紀子, 端 晶彦, 奈良政敏, 他 : 再発を繰り返した子宮頸部上皮内腫瘍の1例. 日臨細胞会誌, 44 : 92-95, 2005.

妊娠中にマイコプラズマ感染による血小板減少をきたした1例

西川 愛子¹⁾, 味村 和哉¹⁾, 瀧内 剛¹⁾, 柿ヶ野 藍子¹⁾
高田 友美¹⁾, 松崎 慎哉¹⁾, 熊澤 恵一¹⁾, 金川 武司¹⁾
草壁 信輔²⁾, 前田 哲生²⁾, 木村 正¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座産科婦人科学

2) 同血液・腫瘍内科

(Vol.66No.4掲載抄録)

Case report of thrombocytopenia associated with *Mycoplasma pneumoniae* during pregnancy

Aiko NISHIKAWA¹⁾, Kazuya MIMURA¹⁾, Tsuyoshi TAKIUCHI¹⁾, Aiko KAKIGANO¹⁾
Tomomi TAKATA¹⁾, Shinya MATSUZAKI¹⁾, Keiichi KUMASAWA¹⁾, Takeshi KANAGAWA¹⁾
Shinsuke KUSAKABE²⁾, Tetsuo MAEDA²⁾ and Tadashi KIMURA¹⁾

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

2) Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

35歳3経妊2経産、妊娠33週に発熱、咳嗽があり、前医で非定型肺炎を疑われAzithromycinを投与されたが、血小板4.7万と急激な減少を認め当院搬送された。骨髓穿刺にて血球貪食像は認めなかったが、血球貪食症候群の可能性も否定しきれなかったためPSL1mg/kgの投与を行った。

いったん血小板は改善し小康状態を保っていたが、入院10日目に症状の急激な増悪を認め、プレシヨック、DICとなった。抗生剤投与・抗DIC療法を行いながら妊娠35週4日に誘発分娩

にて2128gの女児をAp8/9で娩出した。産褥5日目には血小板は正常となり産褥10日目に退院となった。入院中の精査ではマイコプラズマ抗体が160倍と上昇していたことより、マイコプラズマ肺炎による血小板減少であった可能性が示唆された。マイコプラズマ肺炎による妊娠中の血小板減少は今まで報告例もなく、HELLP症候群など妊娠性の疾患の可能性も否定しきれなかった。本症例では診断や分娩時期決定に難渋した点も含めて報告する。

臨床の広場

リスク低減卵巣卵管摘出術に関する最近の話題

吉野 潔, 藤田 聡子, 木村 正

大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学

はじめに

2013年5月のNew York Times誌に米国の女優アンジェリーナ・ジョリーの乳癌予防のための両乳腺切除の記事が掲載され、それ以降急速に一般女性の遺伝性乳癌卵巣癌に対する知識が広まってきた。さらに彼女は今年3月に両側の卵巣卵管を予防的に摘出したことを公表し、今後リスク低減卵巣卵管摘出術 Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) に関する情報は広まっていくと考えられる。同時に遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) の原因遺伝子であるBRCA1遺伝子およびBRCA2遺伝子に関する知見も蓄積されてきており、発症のメカニズム、診断、治療および治療後の管理について、われわれ臨床医も患者からの問い合わせに耐えうるだけの情報をもっておく必要がある。本稿ではHBOCの発症予防のために有効な手段であるRRSOについて先進国である欧米のデータを基に最近の情報を紹介する。

HBOCとBRCA遺伝子異常

1990年代に遺伝性乳癌・卵巣癌 (hereditary breast-ovarian cancer; HBOC) 症候群 の原因遺伝子として、BRCA1遺伝子およびBRCA2遺伝子が同定された^{1, 2)}。

BRCA1遺伝子は、17番染色体長腕 (17q21.32

領域) に存在する癌抑制遺伝子の一種であり、24個のエクソンから成る。BRCA1タンパク質は、1863個のアミノ酸で構成される分子量約207kDaタンパク質である。一方、BRCA2遺伝子は、13番染色体の13q12-13に位置し、27個のエクソンから成る。BRCA2タンパク質は3418個のアミノ酸から成る分子量約384kDaのタンパク質である。

BRCA1/2蛋白の主な役割は遺伝子の修復機能である。DNA損傷に伴ってこれらの蛋白はリン酸化を受け活性化される。リン酸化されたBRCA1/2蛋白は他のDNA修復蛋白と協調してDNA損傷を修復する。

BRCA1/2遺伝子の変異のホットスポットは存在せず遺伝子上のあらゆる部位に変異が認められ、その変異により遺伝子修復機能が障害される。結果遺伝子の不安定性を生じ乳癌や卵巣癌が発症すると考えられている。すなわちBRCA1/2遺伝子変異が生殖細胞系に存在し、子孫に引き継がれるいわゆるGermline mutationの存在する家系がHBOCを発症するハイリスク群である。

BRCA1遺伝子変異保持者は70歳までに65%の乳癌発症リスク、39%の卵巣癌発症リスクがあり、BRCA2遺伝子変異保持者は70歳までに45%の乳癌発症リスク、11%の卵巣癌発症リス

◆ Clinical view ◆

Recent Topics of Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO)

Kiyoshi YOSHINO, Satoko FUJITA and Tadashi KIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate school of medicine

クがあると報告されている³⁾。一般女性の生涯における乳癌発症リスクが7%、卵巣癌発症リスクが1%であることからきわめてリスクの高い群であるといえる。

卵巣癌の組織型に着目した場合、BRCA1/2遺伝子変異保持者の卵巣癌は漿液性腺癌（high grade serous carcinoma；HGSC）が80%を占める。これは一般集団の卵巣癌では40～60%にHGSCがみられることと比較しても有意に高頻度である。またカナダにおける1342例の卵巣癌組織別にみたBRCA1/2遺伝子変異は、漿液性腺癌に最も高頻度（18%）に認められている⁴⁾（表1）。

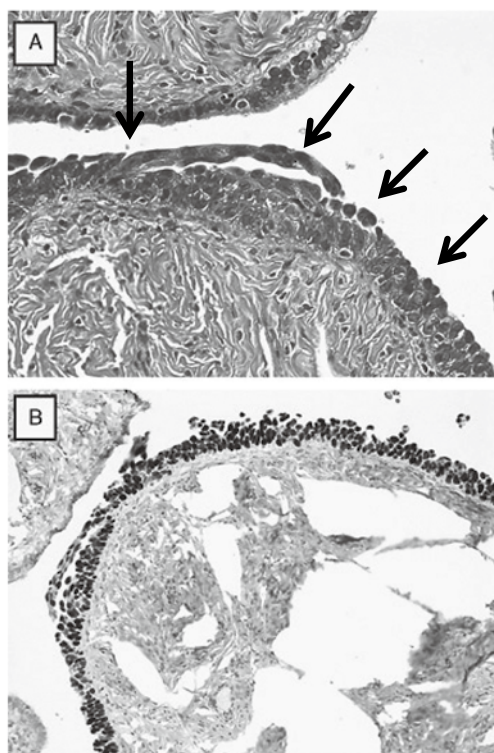


図1 BRCA遺伝子保持者におけるSTIC症例

(A) HE染色で矢印で示す部分に漿液性卵管上皮内癌がみられる。

(B) 核はp53免疫染色で強陽性に染まり、いわゆるp53サインを示す。（文献6）から）

すなわちBRCA1/2遺伝子変異保持者と漿液性腺癌発症には因果関係があると考えられる。BRCA1/2遺伝子変異保持者に対するRRSOで摘出された60例の卵管からオカルト癌、漿液性卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma；STIC）がそれぞれ1例ずつ見つかったと2001年Colgan らにより報告された⁵⁾。それ以降STICに関する研究がすすみ、現在ではHGSCは卵管上皮に由来するという説が有力となっている。STICの特徴は、①上皮の多層化、②極性の喪失、③大型で明瞭な核小体の存在、④核の円形化、⑤上皮間の境界線形成、⑥表層からの上皮細胞の剝離、などの形態的特徴に加え、p53サインと呼ばれる免疫染色の特徴がある。癌抑制遺伝子p53の変異は漿液性腺癌において約90%に認められるが、p53遺伝子変異の大部分は異常p53蛋白の蓄積を起し、免疫染色で腫瘍細胞の核が強く染色される。STICにおいても同様に核が強く染色され、p53サインと呼ばれる⁶⁾（図1）。

遺伝子検査によりBRCA1/2遺伝子変異保持者と診断された場合の健康管理、すなわち一次予防としてNCCNガイドラインにおいては以下のように記載されている。乳癌予防に関しては、①18歳から乳房に注意する（自己検診など）、②25歳から医療機関で検診（年1回乳房MRI）、③30歳から75歳まで、年1回乳房MRIとMMG、④リスク低減乳房切除について患者と話し合うことが推奨されている。一方、卵巣癌予防に関しては、①リスク低減卵巣卵管切除術を推奨（理想的には35～40歳、出産を終えた時点で行う）、②化学予防について話し合う（低用量ピルなど）、③カウンセリング時に、挙児希望、癌のリスク、早発閉経、更年期症状の管理方法、HRTの選択肢などについても話し合う、④手術をしない場合は、30歳から半年おきの経腔エコー、CA125測定を行う（しかし検出には限界がある）、以上が推奨されている。

このうち低用量ピルに関してBRCA1/2遺伝子変異保持者を対象にした17論文（1503症例）のメタアナリシスの結果では、卵巣癌のリスクが50%低減することが明らかとなったが、この研究において乳癌のリスクの増加は明らかではなかった⁷⁾。

RRSOの卵巣癌（卵管癌）発症予防効果

これまでの欧米でのRRSOによるHBOC発症予防効果の解析結果から、RRSOにより卵巣癌・卵管癌の発症リスクが減少することは確実であり、前述の卵巣癌発症に対する予防としては最も効果が高い。現在までの欧米からの報告ではRRSOにより卵巣癌発症リスクを85～90%低減させることが報告されている。重複のない2840名のBRCA1/2遺伝子変異保持者のメタアナリシスの結果では、RRSOにより卵巣・卵管癌発症リスクはハザード比0.21に減少した⁸⁾。

このメタアナリシスのうちKauffらの研究⁹⁾では、およそ3年の観察期間でRRSOを受けなかった283名（BRCA1遺伝子変異173名、BRCA2遺伝子変異110名）のうち12名（BRCA1変異10名、BRCA2変異2例）に婦人科癌の発症が確認されたのに対して、RRSOを受けた509名（BRCA1遺伝子変異325名、BRCA2遺伝子変異184名）ではわずか3名の腹膜癌が発症するにとどまった。この3例はいずれもBRCA1遺伝子に変異を認めた例であり、BRCA2遺伝子変異例ではRRSO施行群での発症はなかった。

2014年FinchらはBRCA1遺伝子またはBRCA2遺伝子変異保持者5783名の欧米女性を前向きに追跡調査し、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌の発生率を調べた結果を報告した¹⁰⁾。平均5.6年の追跡期間内に186例の婦人科癌（132例の卵巣癌、22例の卵管癌、32例の腹膜癌）が発生した。5783名のうちBRCA1遺伝子変異1592名、BRCA2遺伝子変異531名は追跡以前にRRSOを受けており、また追跡期間中にRRSOを受けたBRCA1遺伝子変異保持者は1057名、BRCA2遺伝子変

異保持者は333名であった。この研究のRRSOによるハザード比は0.2（95% CI, 0.13 to 0.30； <0.001 ）であることから従来の報告同様に卵巣癌・卵管癌・腹膜癌発症リスクを80%低減させた。またこの前向き研究のなかでBRCA1遺伝子変異保持者とBRCA2遺伝子変異保持者の間には発症年齢に差があることが明らかとなった。BRCA1遺伝子変異保持者では34歳から発症例が認められ、年齢ごとの発症リスクは50～59歳にピークがあるのに対して、BRCA2遺伝子変異保持者では50歳未満ではわずか1名（40歳代）が発症したのみで発症のピークは60～69歳であった。したがってBRCA1遺伝子変異保持者とBRCA2遺伝子変異保持者の健康管理に関して個別に考える必要があるといえる。

RRSOはBRCA遺伝子変異保持者に対して乳癌予防効果もあることが知られている。BRCA1/2遺伝子変異保持者1439名の乳癌患者と対照（BRCA遺伝子変異のない）1866名について両側卵巣卵管切除による乳癌発症予防効果の後方視的分析研究が行われた。その結果、RRSOによってBRCA1変異保持者の乳癌リスクはOR=0.44（95% CI, 0.29-0.66）であり、56%のリスク低減効果が認められた。BRCA2変異保持者の乳癌リスクはOR=0.57（95% CI, 0.28-1.15）であり、43%のリスク低減効果が認められた。とくに40歳未満でRRSOを行った場合に乳癌予防効果は大きいことも示された¹¹⁾。

RRSO術後の最も大きな問題は早発閉経に対する治療である。ほてり、陰の乾燥感、睡眠障害などいわゆる更年期症状に加えて、将来の心血管系疾病リスクの上昇、骨粗鬆症発症リスクの上昇を考慮する必要がある。対処法として後述するホルモン補充療法（HRT）のほか、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が有効であるが、最も効果的で安全な手段は確立されていないのが現状である。

RRSO術後の早発閉経に対処するためのHRT

は乳癌発症に影響を与える可能性が懸念される。この点について解析を行った論文を紹介する¹²⁾

BRCA1/2遺伝子変異保持女性462症例を対象にフォローアップを行い、その結果、従来の報告と同様に、卵巣卵管摘出手術による乳癌リスク低減効果が認められた(表2上)。HRTの有無による乳癌発症リスクに差はみられなかった(表2下)。つまり、この研究においてRRSOによる乳癌発症低減効果は、HRTを行っても打ち消されなかったとしている。ただし、この研

究におけるフォローアップ期間は平均3.6年と短期であること、またホルモン補充の投与量・期間について論文中に記載がないことには留意が必要である。

日本においては、日本産科婦人科学会と日本女性医学学会によって「ホルモン補充療法ガイドライン 2012年度版」が刊行されており、薬剤の種類、投与方法や投与量が掲載されている。同ガイドラインのCQ3「HRTの禁忌症例と慎重投与症例は?」において、禁忌症例の1つに「現

表1 卵巣癌1342例における組織型別にみたBRCA1/2変異検出率

組織型	全症例数	BRCA遺伝子変異症例				
		BRCA1 変異あり	BRCA2 変異あり	BRCA1/2 両方に変異あり	合計	割合(%)
Serous	751	81	52	2	135	18.0%
Endometrioid	287	18	8	0	26	9.1%
Mucinous	112	0	0	0	0	0.0%
Clear cell	91	1	1	0	2	2.2%
Carcinosarcoma	14	1	0	0	1	7.1%
Brenner	4	0	0	0	0	0.0%
Other	4	0	0	0	0	0.0%
Not Specified	79	6	6	0	12	15.2%
合計	1342	107	67	2	176	13.1%

文献4) から

表2 RRSOによる乳癌発症リスク低減効果と術後HRTの解析(BRCA1/2遺伝子変異462症例の解析)

RRSO	フォローアップ 症例数	乳癌発症 症例数	Hazard Ratio	95%CI
なし	307	65	—	—
あり	155	12	0.40	0.18–0.92

RRSO	HRT	フォローアップ 症例数	Hazard Ratio	95%CI
なし	なし	286	1.0	—
あり	なし	62	0.38	0.09–1.59
あり	あり	93	0.37	0.14–0.96

文献12) から

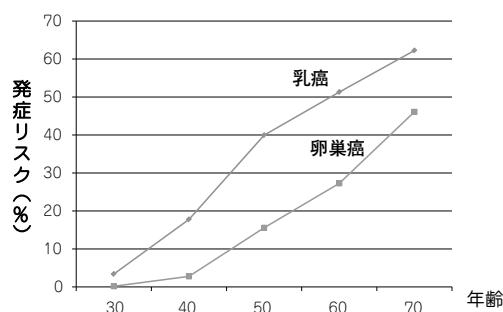


図2 BRCA1遺伝子変異保持者における乳癌・卵巣癌の発症リスク

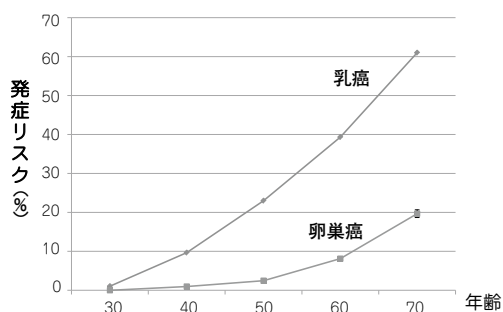


図3 BRCA2遺伝子変異保持者における乳癌・卵巣癌の発症リスク
文献13～16) から

在の乳癌とその既往」が挙げられている。コメントとして、乳癌の既往者がHRTを行った場合に、再発リスクを高めたり、低下させたり、関係がなかったり、と乳癌について一致した意見はなく「現状では、乳癌の既往を有する症例にはルーチンのHRTは勧められない」と記載されている。また卵巣癌の既往については「慎重投与ないしは条件付きで投与が可能」とされている。

RRSOに際し留意すべき事項

RRSOを行うタイミングに関しては、明確な結論はでていない。NCCNガイドラインでは35～40歳の出産終了時または家系で最も早い卵巣癌診断年齢に基づく年齢でのRRSOを推奨しているが、前述のごとくBRCA1遺伝子変異とBRCA2遺伝子変異とでは異なった対応が必要になるかもしれない。BRCA1遺伝子変異保持者の場合50歳までに卵巣癌を発症するリスクは11～21%であるが（図2）、一方、前述のごとくBRCA2遺伝子変異保持者では50歳までに卵巣癌を発症するリスクはわずか2%である（図3）。BRCA2遺伝子変異保持者では50歳前後でのRRSOを行うことは合理的であると考えられるが、そうした場合乳癌発症のリスク低減の利益を享受できないことも考慮しなければならない。

またRRSOは腹腔鏡下に行うことが一般的で

ある。その際注意すべき点として、卵管の遠位端（卵管采）を確実にすべて摘出するようにすべきであり、そのためには後腹膜腔を露出させ尿管を確認したのち骨盤漏斗靱帯を処理するべきである。詳細な術後病理検査によりオカルト癌（RRSOの時点でみつかるとは限らない卵巣・卵管癌）が2～17%にみられること、またRRSOを行っても腹膜癌を発症するリスクは20年間で4.3%存在することは術前に説明しておく必要がある。

診療科を越えた連携の重要性

乳癌患者の婦人科への紹介、婦人科癌患者の乳腺外科への紹介は以前から行われていたが、今後は遺伝性腫瘍を考慮した各科の連携が求められている。当院では2011年より遺伝子診療部において遺伝カウンセリングを行ってきており、BRCA1/2遺伝子検査は産婦人科および乳腺外科で家族歴、本人の病歴等を参考に提案し、実際の遺伝カウンセリングならびに検査結果の説明等を遺伝子診療部とそれぞれの科が連携して行っている。検査前、検査時、検査後の3回の遺伝カウンセリングを行い、患者の知識の整理、遺伝子検査特有の注意点（子どもや家族へ与える影響）なども含めた話し合いを行っている。またBRCA1/2遺伝子変異保持者に対しては、関連診療科へ紹介を行い、家族の相談にも対応している。

最後に

BRCA1/2遺伝子変異が同定された女性はさまざまな悩みを抱え、そしてわれわれ産婦人科医に質問を投げかけてくる。その多くはいまだ結論がでていないことが多いが、現在までわかっていることを理解し、わかっていないことは何なのか？を患者に説明できるよう常に情報をアップデートしておく必要がある。

参考文献

- 1) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266 : 66-71, 1994.
- 2) Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378 : 789-792, 1995.
- 3) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. : Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72 : 1117-1130, 2003.
- 4) Zhang S, Royer R, Li S, et al. : Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 121 : 353-357, 2011.
- 5) Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, et al. : Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol*, 25 : 1283-1289, 2001.
- 6) Visvanathan K, Vang R, Shaw P, et al. : Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma based on morphologic and immunohistochemical features: a reproducibility study. *Am J Surg Pathol*, 35 : 1766-1775, 2011.
- 7) Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. : Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers : a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 46 : 2275-2284, 2010.
- 8) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM : Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 101 : 80-87, 2009.
- 9) Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. : Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*, 26 : 1331-1337, 2008.
- 10) Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. : Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*, 32 : 1547-1553, 2014.
- 11) Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. : Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*, 23 : 7491-7496, 2005.
- 12) Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. : PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 23 : 7804-7810, 2005.
- 13) Easton DF, Ford D, Bishop DT : Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 56 : 265-271, 1995.
- 14) Ford D, Easton DF, Stratton M : Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 62 : 676-689, 1998.
- 15) Anglian Breast Cancer Study Group : Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*, 83 : 1301-1308, 2000.
- 16) Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. : Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol*, 24 : 863-871, 2006.

今日の問題

子宮体癌関連遺伝性腫瘍—リンチ症候群とカウデン症候群について—

兵庫医科大学産科婦人科 井上佳代

はじめに

遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer, HBOC) 症候群は、アンジェリーナ・ジョリー氏が、2013年5月に予防的両側乳腺切除を選択し、2015年3月に付属器摘出を行ったことで国内でも大きく報道され、社会的認知度の高まりと同時に一般の産婦人科医の認識も向上した。一方で、リンチ症候群に対する社会的認知度はまだ低いように思われ、発端者を拾い上げる意義は大きい。本稿では、子宮体癌に関連する遺伝性腫瘍であるリンチ症候群とカウデン症候群について概要と問題点をまとめ、当科の取り組みを記載した。

リンチ症候群は、MLH1, MSH2, MSH6, PMS2などの**ミスマッチ修復遺伝子**の生殖細胞変異を原因とする常染色体優性遺伝疾患で、家系内に大腸癌、胃癌、子宮体癌、卵巣癌、膵臓癌、小腸癌、尿管および腎盂の癌、胆道系の癌、脳腫瘍などが発生する。リンチ症候群女性患者の生涯発癌リスクは**子宮体癌**と**結腸直腸癌**が40～60%とほぼ同等であるが、**卵巣癌**も10～12%である¹⁾。他の遺伝性腫瘍と同様に若年発症、同時性・異時性癌、家系内発生が特徴である。リンチ症候群の約半数で子宮体癌がセンチネル癌となるので、産婦人科医がリンチ症候群患者を識別する役割は大きい。子宮体癌の2～5%がリンチ症候群関連癌とされ、とくに50歳以下で発症した子宮体癌患者では8%の患者でミスマッチ修復遺伝子の変異を認める。第1度近親者に

リンチ症候群関連癌の既往がある場合はさらに高い確率で遺伝子変異が見つかる。したがって、50歳未満の子宮体癌で糖尿病、肥満など一般の子宮体癌リスクがなければ、注意して家族歴を聴取する必要がある。「親戚のおばさんはどうですか?」など同居していない家族も含めて尋ねることが拾い上げのコツである。

1次スクリーニング基準として、アムステルダム基準II (AMSII, 1999) と改訂ベセスダ基準 (2004) を満たす子宮体癌患者を絞り込む。AMSIIではリンチ症候群の約50%が見落とされることに留意すべきである。当科では米国婦人科腫瘍医会 (SGO) が2007に発表した20～25%リスク基準 (SGO2007) などをもとに拾い上げ基準を作成した²⁾。関西臨床腫瘍研究会で243名の子宮体癌患者に1次拾い上げを目的とした問診票に調査を行ったところ、12名 (4.9%) に同時性・異時性大腸癌を認め、AMSIIには6名 (2.5%)、SGO2007には8名 (3.3%) が合致した³⁾。米国産科婦人科学会 (ACOG) とSGOが2014年に合同で発表した基準 (ACOG/SGO2014) はより簡便だが、50歳未満の子宮体癌はすべて 'Genetic risk assessment is recommended' となる。

2次スクリーニングとしてACOG/SGO2014では腫瘍組織を用いた、MLH1, MSH2, MSH6, PMS2の免疫染色やマイクロサテライト不安定性検査が提示されているが、本邦では子宮体癌の診療に一般的に用いられている検査ではない。

◆Current topic◆

Hereditary uterine cancer: Lynch syndrome and Cowden syndrome

Kayo INOUE Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine

また確定診断は血液検査によるミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞病的変異の同定が必要である。1次スクリーニングにACOG/SGO2014基準を用いる際には、2次スクリーニングや生殖細胞病的変異を検出する最終診断にアクセスしやすい米国と本邦との社会的環境の違いに留意する必要がある。

当科で経験したリンチ症候群の1例を紹介する。

【症例1】2経妊2経産。家系図を図1に示す（一部修正）。父親がAMSIIより臨床的リンチ症候群が疑われていたため症例は30歳ごろから大腸癌の検診を行い、30歳代でS状結腸癌が発見された。術後当科で婦人科の定期検査を施行したところ、大腸癌術後11年で内膜組織診検査により子宮内膜異型増殖症を認めた。術前超音波検査やMRI検査で卵巣腫瘍は認めなかったが、開腹時に右卵巣から外方性乳頭状発育する腫瘍を認めた。単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行したところ、子宮内膜は異型増殖症で、右卵巣はlow gradeとhigh gradeの混在であったが間質浸潤は認めなかった。2人の娘がいることから遺伝子検査を受けられ、MLH1 遺伝子の病的変異（Exon3：IVS3 +1 g>a）が診断された⁴⁾。適切に拾い上げられた遺伝性腫瘍患者は、家族も含めて慎重に経過観察が行われるため、本症例のように前癌病変や初期病変で診

断されることもまれではなく、生命予後の改善が期待できる。

カウデン症候群は癌抑制遺伝子PTENの生殖細胞変異が原因の常染色体優性遺伝性疾患である。皮膚粘膜の過誤腫や、乳癌、甲状腺癌、子宮体癌などの悪性腫瘍を特徴とする。International Cowden Syndrome Consortiumによる診断基準がNCCNガイドラインに記載されている。この診断基準を満たして実際にPTEN遺伝子変異が確認されるのは34%と報告されている。生涯リスクは、従来は子宮体癌が5～10%、乳癌が20～50%、甲状腺癌が3～10%、結腸直腸癌が13%とされてきたが、過小評価されている可能性が高く、PTEN遺伝子異常があれば乳癌が85%、甲状腺癌が35%、子宮体癌が28%、結腸直腸癌が9%、腎癌が33%との報告もある⁵⁾。子宮内膜異型増殖症や、類内膜腺癌と子宮ポリープ状異型腺筋腫の合併例の報告もある^{6,7)}。

カウデン症候群の子宮体癌や子宮内膜異型増殖症の若年発症では、遺伝的に癌化リスクが高いだけではなく、乳癌既往でタモキシフェンを投与されている例もあり、妊孕性温存治療の可否について苦慮する。

当科で経験したカウデン症候群の1例を紹介する。

【症例2】0経妊未婚。20歳代前半に左乳癌手術

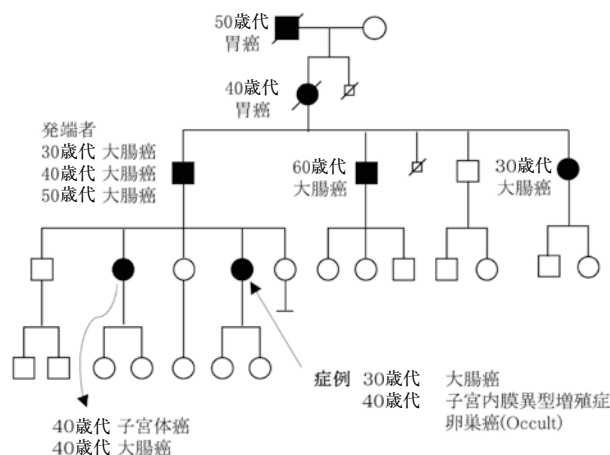


図1

を施行しタモキシフェンを4年間内服した。30歳代前半に右乳癌と甲状腺癌を発症し、カウデン症候群と診断され、術後タモキシフェン内服1年後に子宮体癌スクリーニングを目的として当科に紹介された。子宮内膜肥厚を認めたため子宮内膜全面搔爬を行ったが悪性所見は認めず、タモキシフェン内服を継続した。18カ月後に子宮内膜全面搔爬により一部に異型内膜腺を認め子宮内膜異型増殖症と診断された。一般にプロゲステロン製剤は乳癌発症リスクを上昇させる可能性がある。乳癌リスクの高いカウデン症候群患者において、残存乳房の乳癌再発リスクの上昇が懸念されるため、medroxyprogesterone acetateの内服加療は薦められず、子宮摘出を含めた治療選択を相談した。妊孕性温存希望があり、タモキシフェン内服を中止し、3カ月ごとの子宮内膜全面搔爬術による内膜組織診検査で経過観察をしている。

症例1, 2ともに当院の臨床遺伝部、下部消化管外科、消化管内科、乳腺内分泌外科と連携しながら本人と家族へ情報を提供し、適切なケアが行えるよう個別に対応した。当院では2001年から2009年にかけて家族性腫瘍センターが設立され、2012年に[遺伝性腫瘍の院内連携システム](#)を構築し診療科間における情報を電子カルテ上で共有化した(倫ヒ187号)。これにより、産婦人科における遺伝性腫瘍患者の拾い上げや患者・家族ケアが飛躍的に増加した⁴⁾。今後は、遺伝性腫瘍患者の地域での拾い上げやケアを目的として、近隣の病院と連携を深めていく予定である。

参考文献

- 1) 青木大輔監訳：遺伝性婦人科癌。医学書院。2011.
- 2) Morii-Kashima M, Tsubamoto H, Sato C, et al. : Development of an integrated support system for hereditary cancer and its impact on gynecologic services. *Int J Clin Oncol*, 19 : 1043-1051, 2014.
- 3) Nishikawa R, et al. : Usefulness of the patient self-administered cancer family history questionnaire in identification of gynecological cancer patients suspected of Lynch syndrome : KCOG-G1302 study. ASCO2015.
- 4) Inoue K, Tsubamoto H, Hao H, et al. : Ovarian carcinoma in situ of presumable fallopian tube origin in a patient with Lynch syndrome: a case report. *Gynecol Oncol Case Rep*, 15 : 61-63, 2013.
- 5) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*, 18 : 400-407, 2012.
- 6) Morse CB, Garcia RL, Calhoun KE, et al. : Premalignant alterations in breast and endometrium associated with a PTEN mutation in a woman with Cowden syndrome : implications for preventive care. *Gynecol Oncol Case Rep*, 12 : 13-16, 2015.
- 7) Edwards JM, Alsop S, Modesitt SC : Coexisting atypical polypoid adenomyoma and endometrioid endometrial carcinoma in a young woman with Cowden Syndrome: Case report and implications for screening and prevention. *Gynecol Oncol Case Rep*, 2 : 29-31, 2012.

②70 産婦人科で扱う皮膚悪性腫瘍の治療について

会員質問コーナー Q&A

回答／橋口裕紀

Q: 産婦人科で扱う皮膚悪性腫瘍の治療について教えてください。

（大阪府 T.S.）

A: 皮膚悪性腫瘍は一般に悪性黒色腫（melanoma：メラノーマ）とそれ以外の皮膚がんの2つに大きく分類されます。悪性黒色腫の大半は皮膚に発生しますが、メラニン細胞という色素細胞の存在するところにはどこにでも発生しうるので、産婦人科領域では、陰、外陰をはじめ子宮などにも発生します。本邦での発生率は人口10万人あたり1～2人とされ、早期に転移を起こす代表的な予後不良な腫瘍の1つです。

悪性黒色腫以外の皮膚がんとしては、有棘細胞癌、血管肉腫や乳房外Paget病が挙げられます。まれな疾患でありながらも、われわれが経験する疾患でもあります。

悪性黒色腫の治療

（1）手術療法

手術以外の方法では大きな効果が期待できない状況が続いているため、治療の中心は手術となります。たとえ遠隔転移であってもいまだに手術が第一選択であることが多くあります。ただし、手術方法は時代とともに

変化し、現在は個別化、低侵襲化へと方向転換しています。悪性黒色腫はセンチネルリンパ節理論が成立する代表的な腫瘍です。センチネルリンパ節転移の程度が軽い場合、リンパ節郭清を縮小することにより手術侵襲は最小限ですみ、郭清術後の最大の合併症であるリンパ浮腫の頻度は大幅に低減すると考えられます。一方、リンパ節郭清が必要である場合、その範囲、術式はまだ確立されていません。

（2）薬物療法

薬物治療は、約40年前に導入されたダカルバジンの効果を凌ぐものがない状況が続いていました。しかしながら最近ようやく、2種類の分子標的薬（イピリムマブ、ベムラフェニブ）が登場しました。欧米においてこの2剤が相次いで悪性黒色腫に対する治療薬として認可されました。日本でも、ベムラフェニブの認可に続き、イピリムマブも認可されました。また今後、さらにこれらの薬剤を含んだ多剤併用療法や、新規治療法の開発がされると思われます。

悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍の治療

（1）有棘細胞癌

有棘細胞癌は皮膚がんのなかでは2番目に発生頻度の高い腫

瘍であり、リンパ向性に転移をきたす疾患です。根治的リンパ節郭清が標準とされます。現在、悪性黒色腫と同様なセンチネルリンパ節生検の有用性について研究されています。

（2）血管肉腫

血管肉腫は非常にまれな疾患で、5年生存割合は15%前後と低く、全皮膚悪性腫瘍のなかで最も悪性度が高い腫瘍です。しかしながら、いまだに原発巣の初回治療として手術方法についてのコンセンサスも得られていないのが現状で、手術を含めた集学的治療の開発がテーマとされています。また最近、薬物療法としてweekly Paclitaxel療法の保険適用が拡大されましたが、臨床試験もほとんどされていないのが現状です。

（3）乳房外Paget病

乳房外Paget病は皮膚の腺がんであり、所属リンパ節転移を起こすと予後は非常に悪いとされます。しかしながら病期分類さえ存在せず、治療法の開発は非常に遅れています。研究自体ほとんどされていないのが現状です。

会員質問コーナー Q&A

②71 妊婦の細菌性陰症の取り扱いについて

回答／島岡昌生

Q: 妊娠中の細菌性陰症の取り扱いはどうしますか？ (大阪府 M.M.)

A: 正常妊婦の陰内には乳酸桿菌が増えて陰内の浄化作用を示し、一般の細菌類の存在は少なくなっていますが、一部の妊婦には、この乳酸桿菌のほかに絨毛膜羊膜炎を引き起こす微生物が陰内に存在しています。この状態は一般の細菌(微生物)が単に妊婦の陰内に存在しているというだけの状態で、それによる陰炎等の細菌感染による炎症状態は引き起こしていないので「細菌性陰症bacterial vaginosis」と呼ばれ、BVの略語で呼ばれています。

本邦の妊婦における細菌性陰症の保有率は1990年で10%、1995年で15%、2000年で20%¹⁾、2010年では32%と明らかな増加傾向にあります。

早産の主な原因として絨毛膜羊膜炎が挙げられますが、絨毛膜羊膜炎の背景として細菌性陰症が存在することは以前よりさまざまな文献で報告されています²⁾。細菌性陰症から細菌性陰炎、頸管炎となり卵膜全体に炎症が波及すると前期破水や陣痛を惹起します。そのため**早産予防には、まず細菌性陰症の管理が重要**となります。

細菌性陰症の初期段階である lactobacillus 属の減少は、抗菌薬の使用、経口避妊薬の使用、ピデや温水洗浄便座の使用、排尿排便時の清拭の方向(肛門側から陰側)、ストレス、ステロイドホルモン剤の使用、喫煙等が原因として挙げられます。精液の中に細菌性陰症の原因菌が多く含まれていることや、性行為そのものが陰内細菌を活性化する可能性も指摘されており、妊娠中の性行為とりわけ挿入行為は控えることが望ましいと思われます。

細菌性陰症の診断には、当初陰分泌物のpH、帯下の性状、アミン臭の有無、および陰分泌物検鏡による clue cell の証明による Amsel らの診断基準が用いられてきました³⁾。しかし、本診断基準には主観的な要素が多いといった問題点が指摘され、1991年に新たな診断基準として、陰分泌物検鏡から乳酸桿菌の消失・Gardnerella や Mobiluncus の増加をスコア化して評価する **Nugent score が発表され⁴⁾、現在は一般的に細菌性陰症の標準的診断法とされています。**0～3点を正常群、4～6点を中間群、7～10点をBV群と診断します。BV群のみならず、中間群も治療の方が早産予防効果が

高いといわれています。さらに2007年には、より診断精度を高めた修正Nugent scoreが Verstraelen らによって発表されています⁵⁾。Nugent score で得られた結果を Grade I (正常陰内細菌叢パターン)、Grade I-like (Lactobacillus 以外のグラム陽性桿菌)、Grade I-PMN (Lactobacillus 優勢であるが好中球優位)、BV-like (Nugent score 4 点以上 Gardnerella Bacteroides 以外の BV) に分けています。Nugent score に炎症の所見も加味した分類で、早産リスクの診断により有効と思われますが、まだ一般的とはいえません。Nugent score を測定できない施設では、lactobacillus 属の減少はグラム陽性桿菌の減少に反映されますので、治療の判断材料にできると考えられます。

2007年のCochrane review では妊娠20週までに細菌性陰症の抗生剤治療を行うと早産が予防できると報告されていましたが⁶⁾、20週以降の抗生剤投与で治療効果を認めている報告もあります。治療はメトロニダゾール(フラジール[®]) 陰錠を投与します。メトロニダゾールは陰内常在菌である lactobacillus 属には影響を与えずに peptostreptococcus、

bacteroides, prevotellaあるいはfusobacterium等の嫌気性菌に対して殺菌効果が高いため、細菌性陰症治療に理想的な薬剤です。また本剤はこれまで細菌性陰症に対して保険適応外薬剤でしたが、2012年に保険適応を取得しました。日本性感染症学会のガイドラインでは、メトロニダゾール（フラジール®）錠250mgを1日1回、6日間の治療が推奨されています。

参考文献

- 1) Shimano S, Nishikawa A, Sonoda T, et al. : Analysis of the prevalence of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection in 6083 pregnant women at a hospital in Otaru, Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, 30 : 230-236, 2004.
- 2) Hibbard JU, Hibbard MC, Ismail IM, et al : Pregnancy outcome after expectant management of premature rupture of the membranes in the second trimester. *J Report Med*, 38 : 945-951, 1993.
- 3) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. : Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*, 74 : 14-22, 1983.
- 4) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL : Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*, 29 : 297-301, 1991.
- 5) Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K, et al. : Modified classification of Gram-stained vaginal smears to predict spontaneous preterm birth : a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 196 : 528, et-6, 2007.
- 6) McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A : Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 24 : CD000262, 2007.

投稿規定

論文投稿の際の必要書類は近畿産科婦人科学会のホームページにも掲載
(<http://www.kinsanpu.jp>)

1. 投稿資格

原則として本会会員に限る。ただし会員以外のものでも、編集委員会が承認され、所定の掲載料を支払ったものは受けつける。

2. 投稿内容

本誌は産科学、婦人科学、これらと関連のある領域ならびに本会に関係のある原稿を広く受けつける。

- ・投稿原稿の種類：原著（臨床研究・基礎研究他）、症例報告、総説、短報、手紙、内外文献紹介、学会ならびに各府県医学会の事項、学術集会シンポジウム記録、研究部会二次抄録、一般演題抄録および記事、座談会、随筆、その他。

- ・査読対象原稿：原著（臨床研究・基礎研究他）、症例報告、総説、短報、手紙、を査読の対象原稿とする。

なお、これらは倫理的観点から十分考慮されたものでなければならない。倫理的に注意すべき点がある場合、各著者の所属する大学・病院等での倫理委員会等の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、プライバシ

ー保護の観点から必要最小限の情報のみを記載すること（来院日や手術日などの具体的な記述はしない等）。
b. 体裁：当用漢字、現代かなづかいで、横書きとする。原稿の長さは原則として、本誌20頁以内（1頁約1600字）とする。文字原稿作成にはMicrosoft Wordを用いて、A4用紙で出力する。

2) 英文論文の場合

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

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

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

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

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

5) 参考文献：本文中では、参考箇所の上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。臨産産、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ので, 専門医認定審査や専攻医指導施設基準認定のための対象論文にはなっておりません.
- * 2 研究部会二次抄録の内容を他誌に投稿する場合は, 2重投稿にご注意ください.
- * 3 「個人情報の保護に関する法律」を熟読の上投稿してください.

「個人情報の保護に関する法律」施行に関連するお知らせ

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

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

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

この新法施行を機に、会員皆様の施設においても個人情報保護に関する宣言（プライバシーポリシー、プライバシーステートメント等）や個人情報を適正に取り扱うための各種規定を策定・公開されていることと存じます。本誌へ投稿される論文、研究部会報告、学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8月1日

近畿産科婦人科学会編集委員会

委員長 小林 浩

電子ジャーナルのご案内

「J-STAGE」(独立行政法人科学技術振興機構)

掲載内容	1 巻 1 号以降：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文，診療論文，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題 66 巻 3 号以降：原著論文（臨床研究・基礎研究他），症例報告論文，総説，研究部 会論文，臨床の広場，今日の問題
掲載画面	目次一覧，抄録，引用文献，全文閲覧用 PDF
公開日	刊行月より約 2 カ月後予定
費用	無料
閲覧	入会等手続き なし 直接 https://www.jstage.jst.go.jp/browse/sanpunosinpo/-char/ja へアクセス 全文閲覧には，53 巻 1 号以降は，ID ナンバー（購読者番号）とパスワードが必要。 ★ ID ナンバー（購読者番号）：各人の日産婦学会員コード（数字のみで 8 桁）の 前に k（小文字）をつけたもの（例 k19000000 k20000000）。 ★パスワード：sanpunosinpo このパスワードは全会員共通で初回のみ使用し，その後は会員ご自身でパスワ ードを設定・管理してください。 新しいパスワードは，半角英数字 4 ～ 32 文字で設定し，「産婦人科の進歩」ト ップ画面にあるパスワード変更欄で登録すること。
リンク	Pub Med, Chem Port, Cross Ref, JOIS Link

「Medical Online」((株)メテオインターゲート)

掲載内容	15 巻 1 号以降（一部脱落あり）：原著論文，臨床研究論文，総説，症例報告論文， 診療論文，学術集会抄録（一般演題） 66 巻 3 号以降：原著論文（臨床研究・基礎研究他），症例報告論文，総説，学術集 会抄録（一般演題）
掲載画面	目次一覧，抄録，全文閲覧用 PDF
公開日	刊行月より約 2 カ月後予定
費用	1 論文ダウンロード 594 円（税込），その他はホームページ参照
閲覧	会員入会手続き必要（入会無料） アドレス http://www.medicalonline.jp/ 会員登録 上記ホームページより登録 総合問合せ info@medicalonline.jp/ 料金窓口 fee@medicalonline.jp/

近畿産科婦人科学会広報委員会
委員長 小林 浩

誓約書・著作権委譲書

Commitment to Single Submission and Copyright Transfer

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

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

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

論文名 (Title)

著者名 (楷書)	署 名 (Signature)	年月日

注：著者は必ず全員署名してください。

All authors must sign.

英文校閲確認書

平成 年 月 日

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

論 文 名

著 者 名

英 文 校 閲 日

平成 年 月 日

英 文 校 閲 者 名

英文校閲者署名 (もしくは署名のある用紙を添付)

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

<投稿規定6.a>

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

氏名 _____

「産婦人科の進歩」編集室

〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14 近畿地方発明センター

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

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



切迫流・早産治療剤

劇薬・処方せん医薬品^(注)

ウテメリン[®]注50mg

UTEMERIN[®] injection 50mg 薬価基準収載

リトドリン塩酸塩注射液 (注) 注意—医師等の処方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^(注)

ウテメリン[®]錠5mg

UTEMERIN[®] Tab. 5mg 薬価基準収載

(注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること。

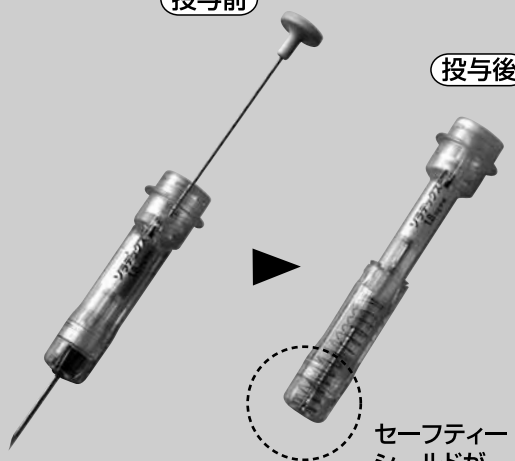
製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

Zoladex SafeSystem

投与前

投与後



セーフティー
シールドが
針先をカバー

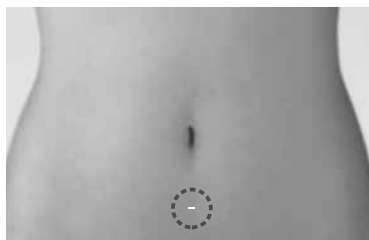
GnRHアゴニスト

劇薬・処方せん医薬品^(注)

ゾラデックス[®]1.8mgデポ

Zoladex[®] 1.8mg depot 薬価基準収載

ゴセレリン酢酸塩デポ (注) 注意—医師等の処方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

Better Health, Brighter Future



タケダから、世界中の人々へ。
より健やかで輝かしい明日を。

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

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

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



処方箋医薬品^{注)}

子宮内黄体ホルモン放出システム

薬価基準収載



ミレーナ[®] 52mg

レボノルゲストレル放出子宮内システム

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

Mirena[®]

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



資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

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

(2014年9月作成)

2014年6月作成(N7)



月経困難症治療剤

薬価基準収載



ルナベル[®]配合錠LD

LUNABELL[®] tablets LD·ULD

ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

●「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」については製品添付文書をご参照ください。

ルナベル/ノーベルファーマ株式会社
登録商標



販売（資料請求先）

日本新薬株式会社
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門町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

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 ビーンスタークママ

ビーンスタークの育児サポートサイト

ビーンスターク・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/>



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)

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